

表 3. 生後 12 ヶ月時点の体格に関連する要因

1) 体重

	非標準化係数		標準化係数		t	P	B の 95% 信頼区間	
	B	標準誤差	$\beta$				下限	上限
(定数)	-12493.55	24010.76			-0.520	0.603	-59649.87	34662.77
年度	9.34	11.98	0.03		0.780	0.436	-14.19	32.86
母年齢	38.13	13.79	0.10		2.764	0.006	11.03	65.22
在胎週数	-5.08	18.14	-0.01		-0.280	0.780	-40.71	30.55
出生体重	1.00	0.10	0.39		10.408	0.000	0.81	1.19
女兒	-511.02	71.11	-0.26		-7.186	0.000	-650.68	-371.35
PCDDs+PCDFs +CoPCB(12)	1.70	4.76	0.01		0.356	0.722	-7.65	11.05
(注)調整済みR2=0.228, p<0.001 (N=601)								

2) 身長

	非標準化係数		標準化係数		t	P	B の 95% 信頼区間	
	B	標準誤差	$\beta$				下限	上限
(定数)	-32.86	75.54			-0.435	0.664	-181.21	115.49
年度	0.04	0.04	0.05		1.187	0.236	-0.03	0.12
母年齢	0.01	0.04	0.01		0.131	0.896	-0.08	0.09
在胎週数	-0.06	0.06	-0.04		-1.092	0.275	-0.17	0.05
出生身長	0.45	0.06	0.32		8.125	0.000	0.34	0.56
女兒	-1.28	0.22	-0.22		-5.709	0.000	-1.72	-0.84
PCDDs+PCDFs +CoPCB(12)	0.01	0.01	0.03		0.665	0.506	-0.02	0.04
(注)調整済みR2=0.149, p<0.001 (N=599)								

3) 頭囲

	非標準化係数		標準化係数		t	P	B の 95% 信頼区間	
	B	標準誤差	$\beta$				下限	上限
(定数)	-17.83	47.18			-0.378	0.706	-110.50	74.83
年度	0.03	0.02	0.05		1.204	0.229	-0.02	0.07
母年齢	0.00	0.03	-0.01		-0.172	0.863	-0.06	0.05
在胎週数	-0.03	0.03	-0.03		-0.776	0.438	-0.09	0.04
出生頭囲	0.28	0.05	0.23		5.714	0.000	0.19	0.38
女兒	-0.97	0.14	-0.27		-6.993	0.000	-1.24	-0.69
PCDDs+PCDFs +CoPCB(12)	0.02	0.01	0.08		1.836	0.067	0.00	0.03
(注)調整済みR2=0.255, p<0.001 (N=587)								

母乳からのダイオキシン類摂取と児の精神・運動・行動の発達との関連に関する研究

研究分担者 河野由美 自治医科大学小児科准教授

研究代表者 岡 明 杏林大学小児科教授

研究要旨

母乳から摂取したダイオキシン量と児の発達の関係を明らかにすることを目的に、ダイオキシン類の母乳中濃度、脂肪濃度と母乳摂取量から求めたダイオキシン類摂取量（比）と乳児期の運動発達獲得月齢、1歳時の精神発達指標の獲得の有無、SDQのスコアによる3歳以降の行動発達との関連を調べた。乳児期の運動発達について、total高量群で「お座り」の時期が遅かったが、以後の運動発達指標に有意差を認めなかった。1歳時の精神発達指標（いけませんという手を引っ込める、バイバイやさよならに反応する、マンマというなど有義語を話す、ブラシ、鉛筆を使うまねができる）のいずれの発達指標でも母乳毒性等価係数の増加と指標ができないリスクの増加の関連性は認めなかった。SDQのTDS、サブスコアとダイオキシン類摂取比とも有意な相関は認めなかった。他の健康への影響と同様、本研究班で得られている1997年以降に測定された母乳中のダイオキシン類の濃度での児の精神運動発達や行動発達への有意な影響は認めなかった。

A. 研究目的

ダイオキシン類などの内分泌攪乱物質が生体に多様な影響を与えることが指摘され、中でも小児においては胎児期の暴露の影響とともに、母乳からの摂取の影響が懸念される。これまでの研究班の調査から、母乳中のダイオキシン類の濃度は低下傾向にあることが明らかになっているが、母乳からの摂取は一生の中で期間あたりの摂取量が最も多いこと、またそのメリットから代替え食品である人工乳に変更することは推奨されないことなどから、乳幼児への健康への影響を明らかにすることは必須である。児の精神運動発達や行動発達への影響は交絡する要因も多く結論が得られないことから、本研究では母乳からのダイオキシン類の摂取と児の発達との関連について研究を行った。

平成22年度には乳児期後半～1歳での運動発達

獲得月齢との関連を、平成23年度には1歳時の発達指標との関連を、平成24年度には行動発達との関連を調べた。

B. 研究方法

1) 乳児期の運動発達指標との関連

母乳からの生後1年間のPCDD、PCDF、CoPCB摂取量(TEQ)ngを各々の母乳中濃度、脂肪濃度と母乳摂取量から求め、totalの摂取量の各々25、75パーセントイル値から、25パーセントイル未満を低量群、75パーセントイル以上を高量群とした。対象の背景と発達の指標の群間の差を検討した。運動機能としては、首のすわり、お座り、つかまり立ち、伝い歩き、一人歩きの5項目の獲得月齢を指標とした。

2) 1歳時の精神発達指標との関連

哺乳方法が母乳のみであった134名（男66名、女

68名)を対象として、母乳中ダイオキシン類摂取量のtotalの推定摂取量と、1歳時の精神発達指標4項目(いけませんという手を引っ込める、バイバイやさよならに反応する、マンマというような有義語を話す、ブラシ、鉛筆を使うまねができる)の獲得との関係を検討した。児の発達との関連が推定される、母の喫煙歴の有無、母の年齢、児の性別、在胎期間(日)、出生年を交絡要因として、多重ロジスティック分析により、母乳毒性等価係数の指標未獲得に対するオッズ比(OR)、95%信頼区間(95%CI)を求めた。

### 3) 行動発達との関連

本研究班の調査で母乳からのダイオキシン類の摂取量の推定値であるダイオキシン摂取比が得られた1997年~2009年出生の児の保護者に対し、行動スクリーニング尺度である「子どもの強さと困難さアンケート」(SDQ)の質問用紙を郵送し回収した。SDQのすべての項目に回答した341名(男165名、女176名)を解析対象とした。SDQのtotal Difficulties score(TDS)および5つの分野のサブスコアとダイオキシン類摂取比の相関、スコアから判定した支援の必要度とダイオキシン類摂取比について男女別に検討した。

## C. 研究結果

### 1) 乳児期の運動発達指標との関連(表1)

運動発達の指標の達成月齢値では、PCDD+PCDFの高量群の「首がすわる」が有意に遅かったが、以後の運動発達指標では有意差を認めなかった。同様に、totalの高量群で「お座り」の時期が遅かったが、以後の運動発達指標に有意差を認めなかった。

### 2) 1歳時の精神発達指標との関連(表2)

母の喫煙歴の有無、母の年齢、児の性別、在胎期間(日)、出生年を調整した後の、PCDD+PCDF、CoPCB、totalの母乳毒性等価係数と各精神発達の指標ができないリスクの関連をOR(95%CI)で示した。CoPCBの母乳毒性等価係数増加と「いけません」

に反応できないことの有意な関連(リスクの減少)OR:0.96, 96%CI:0.93-1.00を認めた。いずれの発達指標に対しても母乳毒性等価係数の増加と指標ができないリスクの増加の関連性は認めなかった。

### 3) SDQによる行動評価との関連(図1、表3)

SDQのTDSとダイオキシン類摂取比の相関を図1に示した。Spearmanの相関係数は男:-0.072、女:-0.034で有意な相関は認めなかった。SDQの5分野のサブスコアとダイオキシン類摂取比にも有意な相関は認めなかった。

SDQの評価(someまたはhigh need)判定と関連するリスク要因を多変量解析により検討した結果、男児では、母の喫煙歴ありが、女児では幼児群がSDQのTDSによるsomeまたはhigh needの有意なリスク要因であり、ダイオキシン類摂取比は有意な要因ではなかった。しかし、女児において、ダイオキシン類摂取比のオッズ比は1.059(95%信頼区間1.000-1.121)で有意ではないがリスク増加の傾向を認めた。

## D. 考察

ダイオキシン類の人体への影響として、内分泌、神経などへの影響が指摘され、また、母乳中の脂質には母親の体内で蓄積されたダイオキシン類が高率に移行するため、子どもでは母乳で哺育すると成人の耐用1日量(TDI)の何倍か摂取となりことから母乳栄養に対する不安が一時的に高まったが、これまでの報告で子どもへの明らかな影響は指摘されていない。児への長期的な影響、特に発達への影響を研究し、その影響の有無を科学的に証明することが母乳哺育を推進していく上で重要な課題であった。

3年間の研究結果から、乳児期の運動発達、1歳時の精神発達、3歳以降の行動発達と母乳からのダイオキシン類の摂取と明らかな関連は認められず、他の健康への影響と同様、本研究班で得られている1997年以降に測定された母乳中のダイオキシン類の濃度での児の精神運動発達や行動発達

への有意な影響は認められないことが示唆された。今後、子どものより長期的な発達の観点から、母乳中のダイオキシン類の濃度のモニタリングの継続と児の追跡による調査研究が必要である。

#### E. 結論

乳児期の運動発達指標、1歳時の精神発達指標、SDQ を用いて評価した3歳以降の行動と母乳からのダイオキシン類の摂取と明らかな関連は認められなかった。

#### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) 河野由美：SGA 児の長期予後 神経学的障害と発達予後 周産期医学 40：235-239, 2010
- 2) 河野由美：低出生体重児の精神運動発達 周産期医学 41, 815-816, 2011

#### 2. 学会発表

- 1) 河野由美：ハイリスク児の発達評価法 日本周産期・新生児医学会雑誌 48 巻 2 号 Page306, 2012

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1 total:PCDD+PCDF+CoPCB(12 種)摂取量による 2 群(低量群、高量群)の比較

total		低量群	n=58	高量群	n=58	p
性別	男	26	44.8%	30	51.7%	0.58
母喫煙歴	なし以外	23	39.7%	10	17.2%	0.01
在胎期間(日)	median	279		279.5		0.94
出生時の体重	median	3037		2982		0.14
出生時の身長	median	50.0		49.0		0.29
出生時の頭囲	median	33.0		33.0		0.67
母乳率	median	0.99		1.00		0.14
1歳調査時月齢	median	12.0	n=35	12.0	n=13	0.28
首のすわり	median,	3.0		3.0		0.12
	mean(95%CI)	3.1(2.9-3.3)		3.3(3.1-3.5)		
お座り(月)	median,	6.0		7.0		0.05
	mean(95%CI)	6.3(6.0-6.6)		6.7(6.4-6.9)		
つかまり立ち(月)	median,	8.0		8.0		0.91
	mean(95%CI)	8.3(7.9-8.6)		8.2(7.9-8.5)		
伝い歩き(月)	median,	9.0		9.0		0.44
	mean(95%CI)	9.1(8.7-9.5)		9.0(8.6-9.3)		
一人歩き(月)	median,	11.0		11.0		0.60
	mean(95%CI)	10.7(10.3-11.1)	n=24	10.9(10.5-11.3)	n=29	

表 2 精神発達の指標に及ぼす母乳中ダイオキシン類量(1母乳毒性等価係数あたり)の影響

	PCDD+PCDF		CoPCB(12)		total	
	OR	95%CI	OR	95%CI	OR	95%CI
「いけません」に反応できない	0.983	(0.959-1.008)	0.963	(0.928-1.000)	0.986	(0.971-1.002)
「バイバイ」に反応できない	0.962	(0.892-1.038)	0.972	(0.890-1.081)	0.979	(0.938-1.023)
「マンマ」などの有義語がない	0.997	(0.974-1.022)	0.995	(0.963-1.029)	0.999	(0.984-1.013)
使うまねができない	1.020	(0.979-1.042)	0.985	(0.939-1.034)	1.001	(0.981-1.021)

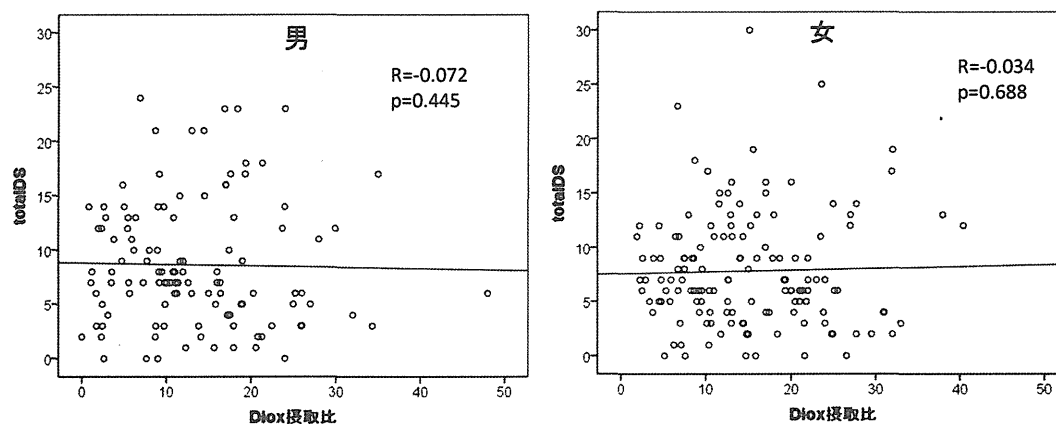
OR：オッズ比、95%CI：95%信頼区間

調整要因：母の喫煙歴の有無、母の年齢、児の性別、在胎期間(日)、出生年

表3 SDQ評価による支援の必要度：someまたはhigh need のリスク要因（多変量解析）

	男			女		
	Exp(B)	95%CI	p	Exp(B)	95%CI	p
Diox 摂取比	0.998	0.945 1.055	0.952	1.057	0.998 1.119	0.057
母の年齢	0.942	0.785 1.132	0.525	1.102	0.932 1.304	0.257
出生時体重	1.000	0.999 1.002	0.602	1.000	0.998 1.001	0.913
在胎週数週	1.064	0.705 1.605	0.769	1.360	0.878 2.107	0.169
喫煙歴あり	3.459	1.369 8.743	0.009	0.546	0.148 2.020	0.365
幼児群	1.855	0.469 7.334	0.379	9.344	2.237 39.030	0.002

図1 ダイオキシン摂取比とSDQスコアの相関



### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表  
(2012年4月1日～2013年3月31日迄)

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
多田裕	母乳はダイオキシンで汚染されていると聞きましたか？	周産期医学	42 (増刊号)	132-133	2012
近藤直実、松井永子他	小児喘息の治癒を獲得するために-新たな提言-両輪療法-	アレルギー	61	1736-1743	2012
Hoshino A, Saitoh M, Oka A, Okumura A, Kubota M, Saito Y, Takanashi JI, Hirose S, Yamagata T, Yamanouchi H, Mizuguchi M.	Epidemiology of acute encephalopathy in Japan, with emphasis on the association of viruses and syndromes	Brain Dev	34	337-343	2012
Fukumura S, Saito Y, Saito T, Komaki H, Nakagawa E, Sugai K, Sasaki M, Oka A, Takamisawa I.	Progressive conduction defects and cardiac death in late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis.	Dev Med Child Neurol.	54	663-666	2012

#### IV. 研究成果の刊行物・別冊





## 母乳はダイオキシンで汚染されていると聞きましたが？

多田 裕

Key Words : POPs, ダイオキシン, 母乳汚染, 母乳哺育

### 回答のポイント

- ・ 母乳にはダイオキシンが含まれている。
- ・ ダイオキシンは人体に有害な作用を及ぼすが、最近では汚染が軽減している。
- ・ 母乳中の濃度も減少し、現在程度の汚染では子どもの健康に影響は認められていない。
- ・ 母乳には多くの利点があるので、安心して母乳哺育を続けてほしい。

### ダイオキシンの発生

ダイオキシンは、ベトナム戦争で枯れ葉剤に混入して散布されたことで知られている塩素を含む化学物質である。農薬や殺虫剤などを生産する際に副次的に発生し、製品の使用の際に意図せずにダイオキシンの汚染が広がった。その後、DDTなどの多くの塩素を含む農薬や殺虫剤などの化学物質(残留性有機汚染物質：PDPsと総称)に健康被害があることが明らかになり、製造や使用が禁止され、ダイオキシンの発生も少なくなった。しかし、燃焼の際にも生ずるので、ゴミや廃棄物の焼却時にも発生し、残留性があるので現在でも汚染が続いている<sup>1)</sup>。

ダイオキシンは微量でも人体に影響し、塩素痤瘡(黒っぽい脂が出るにきび)、発癌、免疫機能、生殖機能、発育発達などに影響する。ダイオキシン作用をもつ物質には多くの異性体があるので、ダイオキシンの量は毒性量(TEQ)として表現される。成人が1日に摂取しても健康被害が出ないと考えられる許容量(耐容摂取量という)は、1日に体重1kg当たり4pgTEQと定められている。人間への汚染をなるべく少なくするために、ダイオキシンが発生しにくい高温でゴミを焼却するなどの法的なダイオキシン排出規制もなされるようになり、現在では発生量が著しく減少している<sup>2)</sup>。

### なぜ母乳はダイオキシンに汚染されるか

ダイオキシンは安定した脂溶性の物質であり、一度体内に入ると代謝や体外への排泄がほとんどなく脂肪内に蓄積し続ける。体内に入る主な経路は食品で、体内にダイオキシンを蓄積した魚、肉、卵、乳製品などを食べることにより汚染される。食物連鎖で次第に体内濃度が増すので、魚などでは大型の魚や鯨類などの濃度が高く、一方水に溶けないので米や小麦などの植物、特に種子類はあまり汚染されない。食物から摂取したダイオキシンは消化管から吸収され、体内の脂肪に蓄積する。ヒトの脂肪はダイエットなどで量が変化することはあっても、その中に蓄積しているダイオキシンは体から出ていくことはほとんどないので、ダイオキシンの濃度は年を経るほど増加する。しかし唯一の例外は母乳で、授乳することにより授乳婦の体内の脂肪が母乳中に分泌されるので、脂肪に溶けていたダイオキシンも母乳中に分泌され、母親の体内のダイオキシン濃度は下がる<sup>1)</sup>。

### 母乳を飲ませても子どもの健康には影響がないか

母乳は100g中に約3gの脂肪を含んでいる。この脂肪の中には母親が子どもの頃から出産までに蓄積してきたダイオキシンが含まれるので、母乳を哺乳している乳児は大量のダイオキシンも飲むことになる。乳児は1年間にわたり成人の耐容摂取量の20倍を上回るダイオキシンを母乳から摂取するので、健康への影響が懸念された。

そこで厚生労働省は研究班を組織し、母乳汚染

Hiroshi Tada 東邦大学名誉教授  
〒113-0024 東京都文京区西片 2-8-25  
E-mail : tadah@mta.biglobe.ne.jp

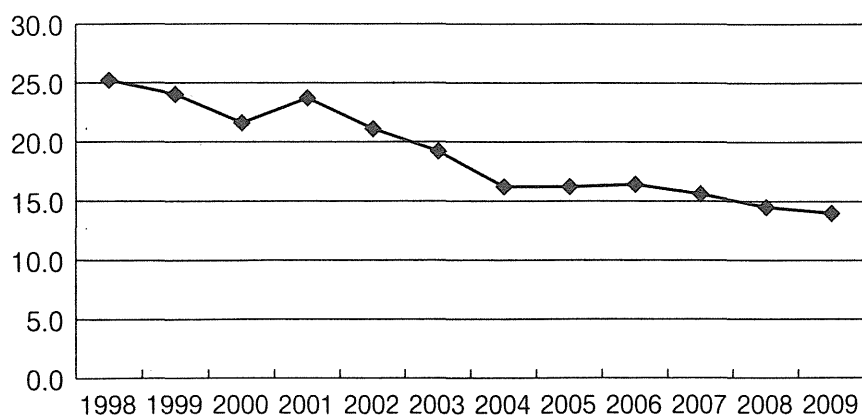


図 母乳中のダイオキシン濃度の変化  
(多田ら, 2010より作成)<sup>2)</sup>

の実態の解明と子どもの健康への影響について検討した。母乳中のダイオキシン濃度を測定することで母親の体内のダイオキシンの量を推定することが可能になり、日本全体の汚染の状況や排出規制の効果も明らかにできる。

研究で得られた母乳中の濃度の変化を図に示したが<sup>2)</sup>、測定を開始した1998年の頃に比べると現在では濃度が約60%に低下している。研究初期には地域により汚染濃度に差があったのだが、排出規制の効果もあって最近では大きな地域差も認められなくなっている<sup>2)</sup>。

また、子どもの健康に明らかな影響は認められていない。

1970年代の保存母乳を測定した結果では現在の6倍以上も濃度が高く<sup>2)</sup>、汚染が進んでいた。その頃の母乳の健康への影響は不明だが、最近の母乳

はダイオキシン濃度が低下しており、日本人が摂取する標準的な食事からのダイオキシン濃度を測定したトータルダイエツスタディでも同様の低下が報告されているので<sup>3)</sup>、今後の日本人の体内汚染は低下し、母乳中の濃度もさらに低下することが期待される。

母乳には多くの利点があり、母乳で哺育することを中止したり、心配する必要はないと思われる。

#### 文献

- 1) 多田 裕：母乳と環境汚染. 周産期医学 34 (9) : 1371-1375, 2004
- 2) 母乳のダイオキシン汚染の実態調査と乳幼児の発達への影響に関する研究(研究代表者 多田 裕), 平成21年度研究報告書, 2010.3
- 3) 昭和21年度食品からのダイオキシン類医日摂取量調査結果について, 平成22年10月8日, 厚生労働省ホームページ

\* \* \*

## 小児喘息の治癒を獲得するために

### —新たな提言—両輪療法—

岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学

近藤 直実 松井 永子 大西 秀典 寺本 貴英  
加藤善一郎 川本 典生 大鋸 愛美

**Key words:** allergen specific immunotherapy — anti symptomatic therapy — cure of asthma  
— radical cure therapy — therapy on two wheels

#### 小児喘息の治癒を目指して

喘息、アレルギー疾患については、近年の医学医療の進歩と薬の開発と治療管理ガイドラインの発刊普及により、治療効果があがり、喘息死の低下や救急受診者や重症例の激減など著しい効果を示してきた。

最新の小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2012 (JPGL2012)<sup>1)</sup>では、長期管理の日常の治療目標は症状のコントロール、呼吸機能の正常化そしてQOLの改善であるが、最終的には寛解、治癒を目指すとされている。

JPGL2012では、寛解とは無投薬で症状がない状態、臨床的治癒とは、便宜上5年以上続いて無治療・無症状の場合、機能的治癒とは、便宜上5年以上続いて無治療・無症状で、呼吸機能、気道過敏性が正常の場合、としているが、いずれにしても治癒とは治りきることである。多くの報告から、数字の中はあるが平均すれば小児の喘息の約50%は成人に至るまでに治癒するとされている。残りの約50%が成人に移行したり、一旦寛解して

も成人で再発するなどの経過をとるとされている。

日常の治療目標に対し長期管理に関する薬物療法プランが年齢区分ごとおよび治療ステップごとに示されている。しかし、薬物療法のみでなく、喘息発症・増悪の危険因子への対策と患者教育と一体で進めることが重要である。薬物療法の中心は、小児の場合、吸入ステロイド、ロイコトリエン受容体拮抗薬、そして、Th2サイトカイン阻害薬である。まずはこれらの治療により症状のコントロールをねらう。さらに、可能であれば、寛解と治癒をねらう。しかし、諸外国からの報告<sup>2)-5)</sup>で、乳幼児期において喘息薬の中心である吸入ステロイドを中止すると症状が再燃する。従って、症状のコントロールを維持している間に自然治癒力を最大限に期待することになる。

セリエのストレス説でストレスに対して非特異的に反応する生体分子はカテコールアミンと副腎皮質ホルモンであり、これらはアレルギー、喘息の主要な薬剤の基本分子である。疾患に対する治療管理には症状に対する対症療法も必要である

Received: September 6, 2012, Accepted: November 22, 2012

利益相反 (conflict of interest) に関する開示: 著者全員は本論文の研究内容について他者との利害関係を有しません。

TO GET A CURE FOR CHILDHOOD ASTHMA—A NEW STRATEGY—THERAPY ON TWO WHEELS—

Naomi Kondo, Eiko Matsui, Hidenori Ohnishi, Takahide Teramoto, Zenichiro Kato, Norio Kawamoto and Manami Ooga  
Gifu University Graduate School of Medicine

Abbreviations: TLR “Toll like receptor”, Mal “MyD88 adaptor like”, IFN- $\gamma$  “Interferon  $\gamma$ ”, IL-18 “Interleukin 18”, IL-12 “Interleukin 12”

近藤直実: 岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 (〒501-1194 岐阜県岐阜市柳戸 1-1)

E-mail: nkondo@gifu-u.ac.jp

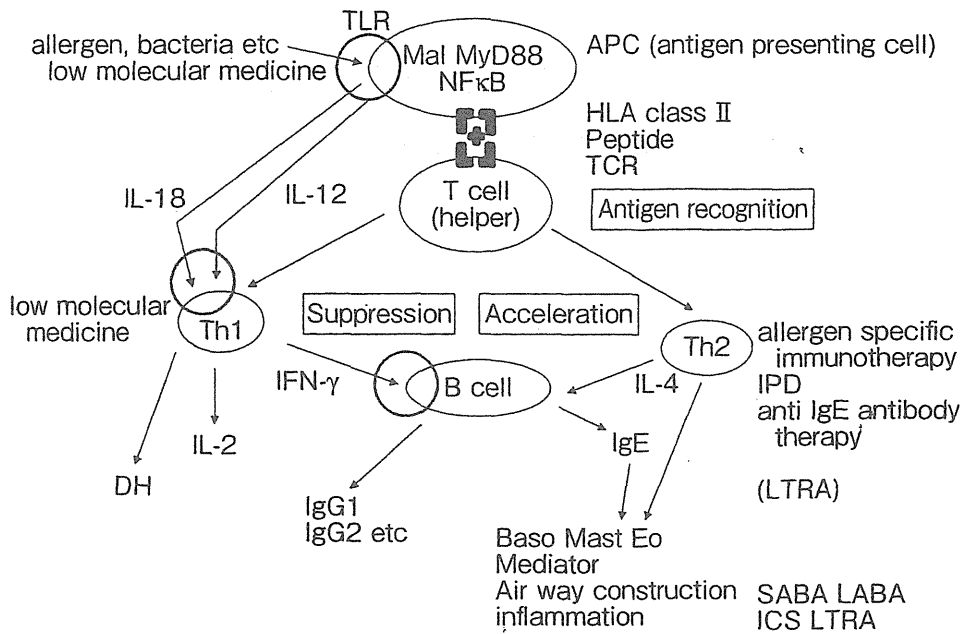


Fig. 1. Innate immune system and aquired immune system—allergy and drug (Kondo N).

This shows the pathway from antigen invasion to development of allergic symptoms through the innate immune system and the aquired immune system, with each medicine against each part.

- TLR (Toll like receptor)
- Mal (MyD88 adaptor like)
- IPD (Th2 cytokine inhibitor)
- LTRA (leukotriene receptor antagonist)
- ICS (inhaled glucocorticosteroid)
- SABA ( $\beta$ 2 agonist)
- LABA (long acting  $\beta$ 2 agonist)

が、この方法のみでは自然治癒を期待する以外に治癒は望めない。幸い、ヒトの体には自然の治癒力が備わっていることから、自然治癒も大いに期待されるものである。それを最大限に引き出すのは、安静、栄養、水分などの治療の基本原則である。しかし、自然治癒を期待できない場合、病因病態解明に基づいた確固たる根治療法が治癒を目指す方法となる。

そこで、長期管理の究極の目標である、寛解、治癒を得るための戦略について、分子標的治療と免疫療法にもとづくテーラーメイド治療の開発を中心に考察し、さらに新たな提言—両輪療法—について言及する。

分子標的治療と免疫療法にもとづく  
テーラーメイド治療の開発  
—特に自然免疫系から獲得免疫系に至る  
IgE 産生抑制系の分子標的を  
1つのモデルとして—

Fig. 1 に示すように、アレルゲン、微生物が生体に入ってくるとまず自然免疫系の入口である Toll 様受容体 (TLR)<sup>6)</sup>、例えばリポポリサッカライド (LPS) や RS ウイルスなどは TLR4<sup>7)</sup> を受容体として認識され、その後下流のシグナル伝達が進む。その下流には MyD88 が存在するが、TLR と MyD88 の間に Mal (MyD88 adaptor like) が介在する<sup>8)</sup>。その後、転写因子の NFκB の活性化へと

続く。その結果、種々のサイトカインが産生誘導されるが、そのうちインターロイキン 12 (IL-12) や IL-18 は T リンパ球上のそれぞれの受容体を介してインターフェロン  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) などを産生させ、Th1 系の免疫応答や Th1/Th2 バランスを維持する働きをする。IgE 産生抑制やアレルギーを抑制する作用をもつ IFN- $\gamma$  系の Th1 系が低下すると Th2 系が優位になり、IgE 産生亢進やアレルギー発症に向かう。これは IgE 産生亢進における種々の経路のうちの IgE 産生抑制系の重要な 1 つの経路である。そして種々の炎症性細胞、炎症性メディエーターが働き、肺など局所でアレルギー性炎症が進む。

近年、アレルギー性炎症に対して、吸入ステロイドやロイコトリエン受容体拮抗薬など、大変強力で有用な抗アレルギー性炎症薬が開発され普及されることにより、喘息治療の飛躍的な進歩がみられている。また、 $\beta_2$  刺激薬 (SABA)、長時間作用性  $\beta_2$  刺激薬 (LABA) により気道収縮の解除も相当な効果があげられてきた。それに加えて、近年の抗 IgE 抗体療法<sup>9)-12)</sup> は、中等症から重症の患者に対して吸入ステロイドなど抗アレルギー性炎症薬に add on する形で治験などが進められてきた。その中で、国内外の成人喘息、そして小児喘息において相当な治療効果をあげている。Free の IgE の著明な低下と治療効果、特にアトピー型喘息や小児における著明な治療効果の成績をみるにつけて、改めて喘息、特にアトピー型喘息や、そのほとんどがアトピー型喘息である小児の喘息の根幹は IgE 反応であることを再認識させてくれる。病態病理はその後の反応による気道のアレルギー性炎症であるにしても、である。この IgE に対して分子標的薬としての抗 IgE 抗体があり、さらに Th1/Th2 アンバランスの是正には、効果はマイルドであるが、Th2 サイトカイン阻害薬 (トシル酸スプラタスト)<sup>13)-15)</sup> があり、さらにアレルギー特異的免疫療法<sup>16)-19)</sup> の再評価と再導入により、調節性 T 細胞の誘導や IL-10, TGF $\beta$ -1 などのサイトカインやアレルギーなどを通して Th1/Th2 アンバランスの是正が、免疫療法として期待できる<sup>20)</sup>。

Th1/Th2 のアンバランス、特に Th1 系の低下や IFN- $\gamma$  の産生低下により IgE 産生亢進やアレルギー発症に向かうという獲得免疫系のアンバランスの上流には、アレルギー侵入から自然免疫系および自然免疫系と獲得免疫系との接点がある。先のようにアレルギーの根幹に改めて IgE が重要であるという再認識から、機序の一つとしてこの自然免疫系等のシグナル伝達の異常による Th1 系の抑制や機能不全の結果、Th2 系の亢進と IgE 産生亢進を介してアレルギー、喘息発症に向かうことを鑑みると、分子標的としての自然免疫系および自然免疫と獲得免疫系の接点における種々の分子とその会合部分の機能回復を狙った分子標的薬の開発が重要と考える。

自然免疫系の入口である TLR4 (LPS や RS ウイルスに重要) の下流の Mal とその下流の MyD88 は MyD88 の 196 番目のアルギニンなどを介して会合しシグナルが伝わる。Science<sup>21)</sup> に MyD88 のこの 196 番目のアルギニンがシステインに変化 (homo にて) した症例が易感染性を示したことが報告された。この場合の MyD88 のタンパクは十分にみられたにもかかわらず免疫不全症を惹起した理由について、私共<sup>9)</sup> が分析した結果、変異した場合には先の会合、連携が不十分となり、シグナルが伝達せずに NF $\kappa$ B の発現がわるい。さらに IL-12 や IL-18 の産生、さらには IFN- $\gamma$  産生が徹底的に不十分となるなど、Th1 系の免疫応答が障害されるため、易感染性が発現したものと推測する。このシグナル系ではその他にも IRAK4 欠損により免疫不全が惹起されるとの報告がみられる<sup>22)</sup>。一方、これらのシグナル伝達系のうち、すなわち TLR4 や CD14 など遺伝子多型や変異とアレルギーとの関連が数多く報告<sup>23)-25)</sup> されるようになり、私共<sup>26)</sup> も Mal の遺伝子多型がアレルギーに関連していることを報告している。これらの場合は homo でなく、hetero のことが多い。このような場合にはシグナル伝達系が免疫不全を起こすまで完全には破綻せずに IL-12, IL-18 の産生低下を介して IFN- $\gamma$  の産生低下により、Th1/Th2 のアンバランス、IgE 産生亢進を抑制できなかつたり、アレルギー発症を抑制できないなど、アレルギー

発症に向かうと推測できる。

さらに IL-12 や IL-18 とこれらの受容体との結合や受容体の異常, またその下流の IFN- $\gamma$  とその受容体の異常により, 結核菌やサルモネラ菌などへの易感染性, 免疫不全を示す症例が Science (1998 年)などに報告<sup>27)28)</sup>されているが, これらの異常は homo の変異である。一方, 私共<sup>29)</sup>はこれらのうち, 特に IL-12 受容体  $\beta 2$  鎖遺伝子の hetero の変異とアレルギーが関連しており, 確かにその下流へのシグナル伝達が不十分で IgE 産生亢進を抑制できなかつたり, アレルギー発症に向かうことを報告してきた。

以上のような IgE 産生亢進における, その上流の自然免疫系および自然免疫系と獲得免疫系の特に出るシグナル伝達に関わる分子や会合部分の異常や変化に対しての分子標的薬が期待されるが, 現存しなければ一つの重要なモデルとして, 例えばこれらの結合部位を調節するような低分子創薬が望まれる。私共はこれらにより, 分子標的治療薬にもとづくテーラーメイド治療が展開できると考え, これらの創薬をタンパク構造生物医学的 (Structure biological medicine-近藤) に進めている。それらは IL-18 とその受容体との会合を調節する低分子であり, また MyD88 と Mal との会合<sup>9)</sup>を調節する低分子などである。

### 分子標的治療とアレルギー特異的免疫療法の根治療法としての役割

アレルギーの刺激により IgE の過剰産生をきたし, このアレルギー-IgE 反応を起点として引き起こされる, いわゆる IgE を介するアレルギー反応により惹起される疾患 (症状) の場合, 過剰産生される (た) IgE を抑制することがより根本的な治療である。それには 2 通りあり, IgE 産生を制御するか, あるいは過剰に産生された IgE を減弱する方法が考えられる。

IgE の産生を制御する場合には, 過剰産生の理由となっている分子や反応の異常を是正する。例えば Th1 と Th2 のアンバランス, 特に IgE 産生抑制系である Th1 系の低下による場合や Th2 系の亢進による場合には Th1 と Th2 のバランスを

是正するか, Th2 系を抑制する薬剤の投与が根治ないし根治に近い治療法になる。さらに, Th1 系の低下の理由が IgE 産生抑制系のシグナル伝達系である IL-12 とそのレセプターである IL-12 レセプター, さらに IFN- $\gamma$  とそのレセプターである IFN- $\gamma$  レセプターの, それぞれリガンドに分子異常があり, 情報がレセプターに伝わらない場合にはそれぞれのレセプターを刺激できる低分子 (創薬) の開発により, シグナル系を回復できるし, それぞれのレセプターの分子に異常があり, 情報が伝えられない場合には, その異常なレセプターを刺激できる低分子 (創薬) の開発によりシグナル系を回復できる。これらの低分子を創薬し使用することにより, それぞれの病因病態に根治的な療法となる。

次に過剰に産生された IgE を減弱させる場合には, 先の抗 IgE 抗体による中和の療法が IgE を低下させる。実際に抗 IgE 抗体療法により free の IgE は著明に低下し, さらに症状の改善が得られたと報告されている<sup>9)12)</sup>。

一方, アレルギー特異的免疫療法の機序については種々の報告があるが, 調節性 T 細胞を中心として Th1 と Th2 のアンバランスの是正が考えられている<sup>20)</sup>。この療法の効果については, 肺機能の改善を得ることができる, 自然経過を変えることができる, 寛解や治癒を得ることができるであろうと報告されている<sup>16)17)19)30)</sup>。一方で, 効果については議論の余地があるとする報告もある<sup>31)</sup>。現時点で言えることは, 効果のある人と効果のない人が存在するということである。従って, どのような人が効果があるのかを分析して, それらの人あるいは病態に対してこの療法を個別化の治療として実施することがこの療法を根治への治療法として活用できる方法となる。

これらの薬剤や療法を長期に使用する必要がある場合や, やがて投与間隔をあげたり用量を減らしてもよい場合や, いずれ中止してもよい場合 (この間に生体の回復が期待される場合なども含めて) などが考えられる。

## テーラーメイド治療の展開のための病因病態の分析

テーラーメイド治療を実際に行っていくためには個々の患者の病因病態を明らかにする必要がある。このためには個々の喘息患者の診療の中で喘息であることと重症度の診断に加えてその病因病態を検索する。小児の喘息の多くはいわゆるアトピー型であり、IgE や特異 IgE が高値を示す患者が多い、が IgE が高値でない患者も存在する。IgE が高値である場合にその理由を可能な限り明らかにする。獲得免疫系における Th1 系と Th2 系とのバランスの視点からみると、IFN- $\gamma$  などの IgE 産生抑制系の低下か、IL-4 などの IgE 産生系の亢進かを分析し、例えば前者であればその理由がそのシグナル伝達系の上流にある IL-12 や IL-18 産生やシグナル伝達系はどうか、さらにその上流の自然免疫系の状況はどうかなどを検索する。




このうち、自然免疫系における抗原提示細胞などの受容体である TLR からのシグナルは Mal を介し MyD88, そしてやがて転写因子である NF $\kappa$ B を発現させ、標的サイトカインの 1 つとして IL-18 の産生へ向かう。IL-18 レセプターを介してこの IL-18 は種々の働きを有するが、その 1 つとして一定の条件下で IgE 産生抑制系の重要な分子である IFN- $\gamma$  の産生につながる。このような IgE 産生抑制系のシグナル伝達系において IL-18 リガンドや IL-18 レセプターの異常 (特に遺伝子異常) や、あるいは Mal や MyD88 遺伝子の異常によりそれぞれの結合が不十分なために、シグナル伝達が良好にいかない場合には、これらの調節薬を低分子で創薬し、使用することにより当該シグナルを回復させ、IgE 産生抑制系を回復させることができると考える。この場合の患者の選択は、IgE 産生過剰なアレルギー患者の遺伝子検査の 1 項目としてこれらの遺伝子の変異や多型を検査するが、その前段階のスクリーニングとしては末梢血単核球を用いた IL-18 刺激による IFN- $\gamma$  産生の評価 (著者らは ELISA 法を用いている)、あるいは TLR (例えば TLR4) のリガンドである LPS 刺激による NF $\kappa$ B 転写活性の評価 (著者らはルシフェラーゼ

法を用いている) があるが、これらは現在でも著者らの研究室などでルチーンワークとして行われている。これによるスクリーニングを経て、当該遺伝子検査を進めることになる。今後、このような病因、病態の網羅的な分析システムの開発と一般への普及が必要である。

## アレルギーの両輪療法 (©2012 近藤, 松井ら) 根治療法と対症療法

以上のような分子標的薬や、再検討し再評価されている免疫療法を、今後、小児の喘息、アレルギー治療の中で治療を獲得し、成人に移行しないためにどのように位置付けて使用するかについて、上記の種々の論文報告や私共の成績<sup>15)32)33)</sup>を踏まえて Fig. 2 のように新たに提言したい。すなわち、それを根治療法と対症療法の両輪療法 (近藤, 松井ら) として提言する。まず、一つの輪である根治療法では Th1/Th2 アンバランス、IgE 産生亢進、調節性 T 細胞不全などに対して各々の症例の病因病態に対応した分子標的治療を中心とするテーラーメイド治療 (個別化治療) が根本的な療法として新たに位置づけられて行われる。その方法としては、まずはアレルギー回避、そしてアレルギー特異的免疫療法、抗 IgE 抗体療法、Th1/Th2 アンバランスをマイルドに是正する Th2 サイトカイン阻害薬、分子標的としてのロイコトリエン受容体拮抗薬、さらに異常分子に対する分子標的治療薬が現存しない場合は開発することになる。一方、もう一つの輪である対症療法は、大きく二種類で、まず一つは気道炎症に対する抗炎症薬である吸入ステロイドとロイコトリエン受容体拮抗薬である。この 2 剤は近年の喘息医療を大きく変え、喘息死の著明な低下、重症患者の著しい減少に大きく貢献してきた。対症療法のもう一つは気道収縮に対する SABA, LABA である。これらの療法はガイドラインにあるように重症度によって使い分ける。

これらの両輪療法では、スタートは両輪で始め、目の前にある喘息症状、炎症を吸入ステロイド等で十分に抑え、できればモデリングも予防する。気道収縮に対して SABA, LABA を使う。症状が

<p>Radical cure therapy</p> <p>Th1/Th2 IgE Treg etc</p> <p>Based on pathogenesis (tailor-made)</p>	<p>Allergen avoiding or / and Specific immunotherapy or Molecular targeting, anti- body therapy or IPD or (LTRA) (others)</p>	<p>(time course)</p> 
<p>Anti symptomatic therapy</p> <p>(air way inflammation)</p> <p>(air way construction)</p> <p>Based on severity</p>	<p>ICS or / and LTRA</p>	
	<p>SABA or LABA</p>	

©2012 Gifu university N Kondo, E Matsui, et al

Fig. 2. Proposal—a new strategy.

Long term management for cure of childhood asthma (Therapy on two wheels—Kondo N).

安定したり改善されてきたら、まずはSABA, LABAをステップダウンし、中止する。さらに安定状況を見て吸入ステロイドやロイコトリエン受容体拮抗薬をステップダウンし、やがて中止する。この時点で2006年のNEJMなどに報告<sup>2)-5)</sup>されたように、中止して1年経過すると症状の再燃はプラセボと差がなく、喘息の予後は変わらなかった。すなわち治癒を誘導することはできなかった。吸入ステロイドのステップダウンの方法として、最近報告されている間歇投与<sup>34)35)</sup>も一つの有用な方法と考えられる。いずれにしても吸入ステロイドは大変強力で有用な喘息治療薬ではあるが、しかしこれだけでは治癒を目指すには不十分と言わざるをえない。これに対し両輪療法では、根治療法だけはさらに継続して、やがてステップダウンや中止するが、この方法で従来、世界中が成し得なかった予後を変える、すなわち病因病態に対する根本的な治療を加えることにより、症状の改善に加えて治癒を獲得することができると考える。これが両輪療法(近藤、松井ら)である。

まとめ

以上の新たな提言の両輪療法により、小児の喘息の治癒の獲得を期待したい。

文献

- 1) 濱崎雄平, 河野陽一, 海老澤元宏, 近藤直実 監修. 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2012 (JPGL2012). 2012. p.1-296.
- 2) Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Mauger DT, Boehmer SJ, Szeffler SJ, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med* 2006; 354: 1985-97.
- 3) Bisgaard H, Hermansen MN, Loland L, Halkjaer LB, Buchvald F. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. *N Engl J Med* 2006; 354: 1998-2005.
- 4) Murray CS, Woodcock A, Langley SJ, Morris J, Custovic A; IFWIN study team. Secondary prevention of asthma by the use of Inhaled



- Fluticasone propionate in Wheezy Infants (IFWIN): double-blind, randomised, controlled study. *Lancet* 2006; 368: 754-62.
- 5) Martinez FD. Inhaled corticosteroids and asthma prevention. *Lancet* 2006; 368: 708-10.
  - 6) Akira S, Takeda K, Kaisho T. Toll-like receptors: critical proteins linking innate and acquired immunity. *Nat Immunol* 2001; 2: 675-80.
  - 7) Kurt-Jones EA, Popova L, Kwinn L, Haynes LM, Jones LP, Tripp RA, et al. Pattern recognition receptors TLR4 and CD14 mediate response to respiratory syncytial virus. *Nat Immunol* 2000; 1: 398-401.
  - 8) Ohnishi H, Tochio H, Kato Z, Orii KE, Li A, Kimura T, et al. Structural basis for the multiple interactions of the MyD88 TIR domain in TLR4 signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 10260-5.
  - 9) Milgrom H, Berger W, Nayak A, Gupta N, Pollard S, McAlary M, et al. Treatment of Childhood Asthma with Anti-Immunoglobulin E Antibody (Omalizumab). *PEDIATRICS* 2001; 108: e36.
  - 10) Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hébert J, Bousquet J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005; 60: 309-16.
  - 11) Ohta K, Miyamoto T, Amagasaki T, Yamamoto M, 1304 Study Group. Efficacy and safety of omalizumab in an Asian population with moderate-to-severe persistent asthma. *Respirology* 2009; 14: 1156-65.
  - 12) Ohta K, Yamamoto M, Sato N, Ikeda K, Miyamoto T. One Year Treatment with Omalizumab Is Effective and Well Tolerated in Japanese Patients with Moderate-to-Severe Persistent Asthma. *Allergol Int* 2010; 59: 167-74.
  - 13) Sano T, Nakamura Y, Yanagawa H, Bando H, Nii A, Yoshida S, et al. Add-on Effects of Suplatast Tosilate in Bronchial Asthma Patients Treated with Inhaled Corticosteroids. *Lung* 2003; 181: 227-35.
  - 14) Wada M, Nagata S, Kudo T, Shimizu T, Yamashiro Y. Effect of Suplatast Tosilate on Antileukotriene Non-Responders with Mild-to-Moderate Persistent Asthma. *Allergol Int* 2009; 58: 389-93.
  - 15) Matsui E, Shinoda S, Fukutomi O, Kaneko H, Fukao T, Kondo N. Relationship between the benefits of suplatast tosilate, a Th2 cytokine inhibitor, and gene polymorphisms in children with bronchial asthma. *Exp Ther Med* 2010; 1: 977-82.
  - 16) Maestrelli P, Zanolla L, Pozzan M, Fabbri LM. Effect of specific immunotherapy added to pharmacologic treatment and allergen avoidance in asthmatic patients allergic to house dust mite. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 643-9.
  - 17) Wang H, Lin X, Hao C, Zhang C, Sun B, Zheng J, et al. A double-blind, placebo-controlled study of house dust mite immunotherapy in Chinese asthmatic patients. *Allergy* 2006; 61: 191-7.
  - 18) Blumberga G, Groes L, Haugaard L, Dahl R. Steroid-sparing effect of subcutaneous SQ-standardised specific immunotherapy in moderate and severe house dust mite allergic asthmatics. *Allergy* 2006; 61: 843-8.
  - 19) Blumberga G, Groes L, Dahl R. SQ-standardized house dust mite immunotherapy as an immunomodulatory treatment in patients with asthma. *Allergy* 2011; 66: 178-85.
  - 20) Akdis CA, Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 18-27.
  - 21) von Bernuth H, Picard C, Jin Z, Pankla R, Xiao H, Ku CL, et al. Pyogenic bacterial infections in humans with MyD88 deficiency. *Science* 2008; 321: 691-6.
  - 22) Picard C, Puel A, Bonnet M, Ku CL, Bustamante J, Yang K, et al. Pyogenic bacterial infections in humans with IRAK-4 deficiency. *Science* 2003; 299: 2076-9.
  - 23) Fagerås Böttcher M, Hmani-Aifa M, Lindström A, Jenmalm MC, Mai XM, Nilsson L, et al. A TLR4 polymorphism is associated with asthma and reduced lipopolysaccharide-induced interleukin-12 (p70) responses in Swedish children. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 561-7.
  - 24) Tewfik MA, Bossé Y, Lemire M, Hudson TJ,

- Vallée-Smejda S, Al-Shemari H, et al. Polymorphisms in interleukin-1 receptor-associated kinase 4 are associated with total serum IgE. *Allergy* 2009; 64: 746-53.
- 25) Baldini M, Lohman IC, Halonen M, Erickson RP, Holt PG, Martinez FD. A Polymorphism\* in the 5' flanking region of the CD14 gene is associated with circulating soluble CD14 levels and with total serum immunoglobulin E. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999; 20: 976-83.
- 26) An Y, Ohnishi H, Matsui E, Funato M, Kato Z, Teramoto T, et al. Genetic variations in MyD 88 adaptor-like are associated with atopic dermatitis. *Int J Mol Med* 2011; 27: 795-801.
- 27) Altare F, Durandy A, Lammas D, Emile JF, Lamhamedi S, Le Deist F, et al. Impairment of mycobacterial immunity in human interleukin-12 receptor deficiency. *Science* 1998; 280: 1432-5.
- 28) de Jong R, Altare F, Haagen IA, Elferink DG, Boer T, van Breda Vriesman PJ, et al. Severe mycobacterial and Salmonella infections in interleukin-12 receptor-deficient patients. *Science* 1998; 280: 1435-8.
- 29) Matsui E, Kaneko H, Fukao T, Teramoto T, Inoue R, Watanabe M, et al. Mutations of the IL-12 receptor  $\beta_2$  chain gene in atopic subjects. *BBRC* 1999; 266: 551-5.
- 30) Nagata M, Nakagome K. Allergen immunotherapy in asthma: current status and future perspectives. *Allergol Int* 2010; 59: 15-9.
- 31) Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Is allergen immunotherapy effective in asthma? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 969-74.
- 32) Kondo N, Matsui E, Nishimura A, Kaneko H. Pharmacogenetics of asthma in children. *Allergy Asthma Immunol Res* 2010; 2: 14-9.
- 33) 近藤直実, 松井永子, 他. アレルギー (特に気管支喘息) のテーラーメイド治療管理ガイドライン (試案). 厚生労働科学研究費補助金免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業「アレルギーのテーラーメイド治療管理ガイドラインの確立と実用化」研究班; 2010. p. 1-41.
- 34) Zeiger RS, Mauger D, Bacharier LB, Guilbert TW, Martinez FD, Lemanske RF Jr, et al. Daily or intermittent budesonide in preschool children with recurrent wheezing. *N Engl J Med* 2011; 365: 1990-2001.
- 35) Martinez FD, Chinchilli VM, Morgan WJ, Boehmer SJ, Lemanske RF Jr, Mauger DT, et al. Use of beclomethasone dipropionate as rescue treatment for children with mild persistent asthma (TREXA): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377: 650-7.



