

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)¹⁾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²⁾⁵⁾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- γ “Interferon γ ”, 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

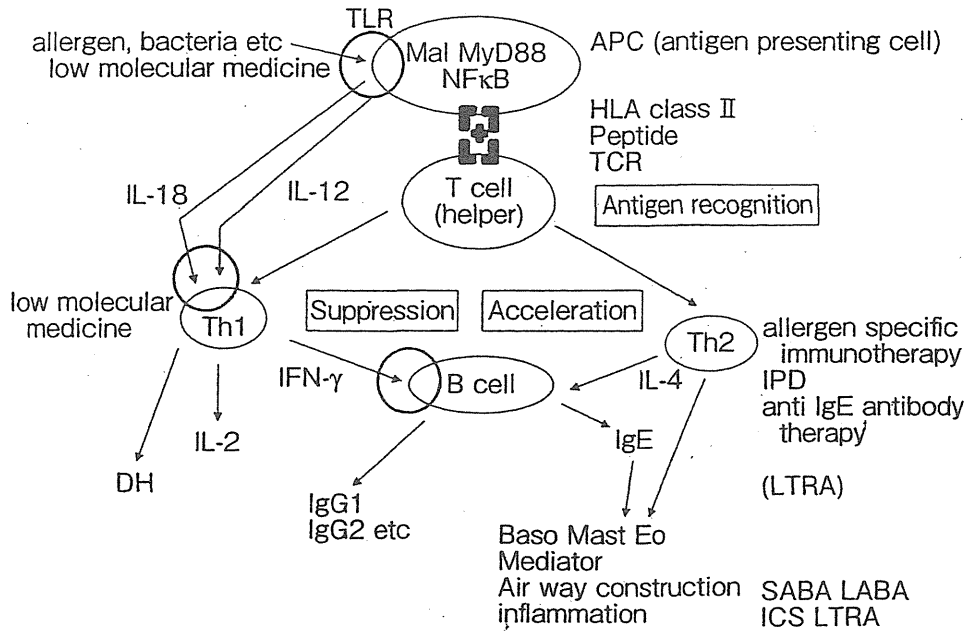


Fig. 1. Innate immune system and acquired immune system—allergy and drug (Kondo N).

This shows the pathway from antigen invasion to development of allergic symptoms through the innate immune system and the acquired 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 (β2 agonist)
- LABA (long acting β2 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)⁶⁾、例えばリポポリサッカライド (LPS) や RS ウイルスなどは TLR4⁷⁾ 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⁸⁾。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 γ (IFN- γ)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- γ 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、 β_2 刺激薬 (SABA)、長時間作用性 β_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⁹⁾⁻¹²⁾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)¹³⁾⁻¹⁵⁾があり、さらにアレルギー特異的免疫療法¹⁶⁾⁻¹⁹⁾の再評価と再導入により、調節性 T 細胞の誘導や IL-10, TGF β -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²⁰⁾。

Th1/Th2 のアンバランス、特に Th1 系の低下や IFN- γ 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、アレルゲン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。Science²¹⁾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⁸⁾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 κ B の発現がわるい。さらに IL-12 や IL-18 の産生、さらには IFN- γ 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²²⁾。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²³⁾⁻²⁵⁾されるようになり、私共²⁶⁾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- γ 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- γ 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²⁷⁾²⁸⁾されているが, これらの異常は homo の変異である。一方, 私共²⁹⁾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⁹⁾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- γ とそのレセプターである IFN- γ 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⁹⁾⁻¹²⁾。

一方, アレルゲン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²⁰⁾。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¹⁶⁾¹⁷⁾¹⁹⁾³⁰⁾。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³¹⁾。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け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。

テラーメイド治療の展開のための病因病態の分析

テ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- γ 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。

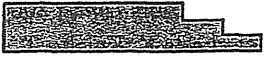


このうち、自然免疫系における抗原提示細胞などの受容体である TLR からのシグナルは Mal を介し MyD88, そしてやがて転写因子である NF κ B を発現させ、標的サイトカインの 1 つとして IL-18 の産生へ向かう。IL-18 レセプターを介してこの IL-18 は種々の働きを有するが、その 1 つとして一定の条件下で IgE 産生抑制系の重要な分子である IFN- γ の産生につながる。このような IgE 産生抑制系のシグナル伝達系において IL-18 リガンドや IL-18 レセプターの異常 (特に遺伝子異常) や、あるいは Mal や MyD88 遺伝子の異常によりそれぞ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- γ 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 κ 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癒を獲得し、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¹⁵⁾³²⁾³³⁾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、できればリ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²⁾⁻⁵⁾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³⁴⁾³⁵⁾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, Mauer DT, Boehmer SJ, Szefer 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 β_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 (TRÉXA): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377: 650-7.

