

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業
 (免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業免疫アレルギー研究分野)
 分担研究報告書

乳幼児喘息の病態解明と治療法の確立に関する研究

研究分担者 近藤直実 岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 名誉教授
 平成医療短期大学 学長

研究協力者 松井永子 岐阜大学医学部附属病院小児科 臨床准教授
 加藤善一郎 岐阜大学医学部附属病院小児科 准教授
 寺本貴英 岐阜大学医学部附属病院小児科 非常勤講師
 大西秀典 岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 併任講師
 川本典生 岐阜大学医学部附属病院小児科 助教
 金子英雄 国立病院機構長良医療センター臨床研究部 部長
 後藤加寿美 揖斐厚生病院 小児科
 篠田紳司 郡上市民病院 副院長
 鹿野博明 大垣市民病院 小児科
 福富 悌 福富医院 院長

研究要旨

乳幼児喘息の病因病態の解明、乳幼児喘息早期診断のための質問票の作成、および乳幼児喘息の治療法の確立を目的とする。平成 25 年度は上記目的のうち、主として、乳幼児喘息そのものの軽快、治癒を目指した治療法の確立につき試案（両輪療法 - 近藤）を作成し、その治療法を実践して評価した。その結果、制御性 T 細胞の一つの重要な指標である Treg の比率は、Th2 サイトカイン阻害薬の使用前に比べて、使用後 1 か月で、増加する傾向がみられた。すなわち 11 例中 7 例で増加した。一方、IgG4 値は 11 例中 2 でしか増加しなかった。IgE 値は全例で減少し、増加する症例はなかった。さらに、遺伝子型でみると LTC4S (A-444C) 遺伝子が野生型の方が、変異型に比べて Treg 比率の増加が大きい傾向が示された。また、IL-13 (R110Q) 遺伝子が野生型の方が、変異型に比べて IgG4 の増加傾向がみられた。現在、使用後 3 か月、6 か月の状況を検討するプロトコールを作成して、すすめている。

A．研究目的

乳幼児喘息の病因病態の解明、乳幼児喘息早期診断のための質問票の作成、および乳幼児喘息の治療法の確立を目的とする。

B．研究方法

平成 25 年度は上記目的のうち、主として、乳幼児喘息そのものの軽快、治癒を目指した治療法の確立につき試案（両輪療法 - 近藤、図 1）を作成し、その治療法を実践して評価した。

（倫理面への配慮）

本研究は倫理審査委員会において承認を得て、患者あるいは保護者の同意を得、十分に個人

情報保護などに配慮して行った。

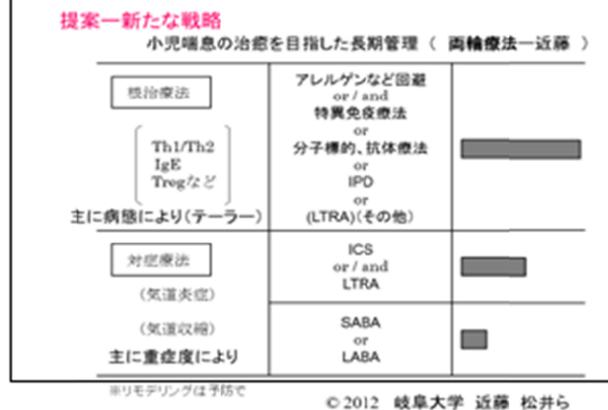


図 1 両輪療法 - 近藤

C. 研究結果

乳幼児喘息の軽快、治癒を目指して、抗炎症薬(吸入ステロイド等)に加えて Th1 / Th2 バランスを是正するとされる Th2 サイトカイン阻害薬を使用するプロトコルを作成して、検討した(表 1、図 2)。

対象および方法	
対象: 気管支喘息として1か月以上何らかの長期管理薬で治療されている児	
方法:	
来院1 (day0)	
<ul style="list-style-type: none"> ◎説明文書による説明と同意書取得 ◎喘息日誌の交付 	
来院2 (day14)	
<ul style="list-style-type: none"> ◎採血 Th1/Th2 Treg: CD4, CD25, foxP陽性細胞 Th17 IgG4 IgE 遺伝子検索(LTC4S -444, IL-13 R110Q) ◎IPD (6mg/kg/day 分2)で28日分処方 	
来院3 (day42)	
<ul style="list-style-type: none"> ◎採血 Th1/Th2 Treg: CD4, CD25, foxP陽性細胞 Th17 IgG4 IgE ◎喘息日誌の回収 	

表 1 対象および方法

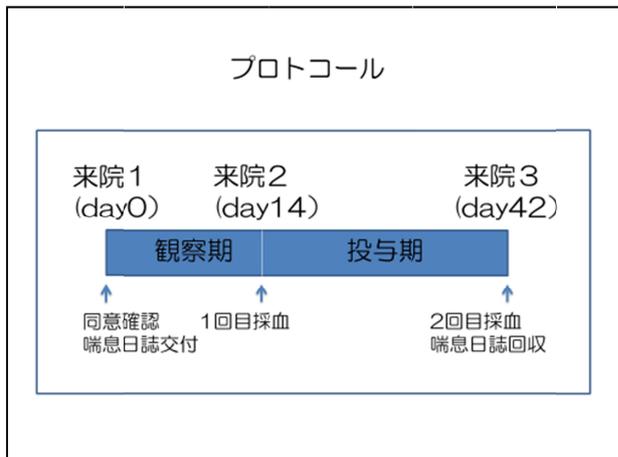


図 2 プロトコル

そのプロトコルは、気管支喘息として 1 か月以上何らかの長期管理薬を使用している小児を対象とし、Th2 サイトカイン阻害薬を追加処方し、臨床症状の経過および前後のパラメーターの比較を行った。パラメーターとしては、Th1/Th2, Treg(CD4, CD25, FoxP 陽性細胞), Th17, IgG4, IgE とした。また、薬剤反応性確認のため、喘息日誌の記載、有効性と遺伝子多型(ロイコトリエンC4 合成酵素、インターロイキン 13)との関連性についても検討した。倫理委員会の承認を得て、現在までに 11 例で検討された。その結果(図

3、図 4) 制御性 T 細胞の一つの重要な指標である Treg の比率は、Th2 サイトカイン阻害薬の使用前に比べて、使用後 1 か月で、増加する傾向がみられた。

		Th2 サイトカイン阻害薬投与前後の変化(倍)							
LTC4S(A-444C)		IgE	IgG4	Th1	Th2	Th1/Th2	Th17	Treg(CD4)	Treg(CD4)
野生	AA	0.24	1.00	0.85	0.85	1.00	1.54	1.36	1.14
	AA	0.93	0.92	1.00	1.35	0.75	1.22	0.78	0.67
	AA	0.97	0.95	1.04	2.5	0.42	1.04	1.10	1.19
	AA	0.95	0.94	0.94	0.92	1.02	1.51	1.20	1.27
	AA	0.84	0.94	0.67	0.74	0.90	0.97	1.54	1.27
	AA	0.79	1.21	1.17	0.85	1.34	1.05	1.00	0.99
平均		0.87	0.93	0.91	1.17	0.91	1.24	1.15	1.09
変異	CC	0.97	0.82	0.78	0.86	0.89	1.08	1.14	1.10
	AC	0.95	0.82	1.09	1.17	0.94	1.36	1.00	1.06
	AC	0.90	0.86	1.21	1.24	0.97	1.33	1.16	1.10
	CC	0.76	0.86	0.86	2	0.42	0.68	0.69	0.78
	AC	0.53	1.33	0.83	0.65	1.25	0.73	1.11	1.13
	平均	0.82	0.84	0.96	1.19	0.89	1.04	1.02	1.03

図 3 Th2 サイトカイン阻害薬投与前後の変化(倍)

すなわち 11 例中 7 例で増加した。一方、IgG4 値は 11 例中 2 でしか増加しなかった。IgE 値は全例で減少し、増加する症例はなかった。さらに、遺伝子型でみると LTC4S (A-444C) 遺伝子が野生型の方が、変異型に比べて Treg 比率の増加が大きい傾向が示された。また、IL-13 (R110Q) 遺伝子が野生型の方が、変異型に比べて IgG4 の増加傾向がみられた。

		Th2 サイトカイン阻害薬投与前後の変化(倍)							
IL-13(R110Q)		IgE	IgG4	Th1	Th2	Th1/Th2	Th17	Treg(CD4)	Treg(CD4)
野生	GG	0.74	1.00	0.65	0.65	1.00	1.64	1.36	1.14
	GG	0.93	0.92	1.00	1.35	0.75	1.22	0.78	0.67
	GG	0.97	0.82	0.78	0.86	0.89	1.08	1.14	1.10
	GG	0.53	1.33	0.83	0.65	1.25	0.73	1.11	1.13
	GG	0.79	1.21	1.17	0.85	1.34	1.05	1.00	0.99
	平均	0.79	1.06	0.89	0.87	1.05	1.14	1.08	1.00
変異	GA	0.97	0.55	1.04	2.5	0.42	1.04	1.10	1.19
	GA	0.96	0.94	0.94	0.92	1.02	1.51	1.20	1.27
	GA	0.95	0.82	1.09	1.17	0.94	1.36	1.00	1.06
	GA	0.90	0.86	1.21	1.24	0.97	1.33	1.16	1.10
	AA	0.76	0.86	0.86	2	0.42	0.68	0.69	0.78
	AA	0.84	0.94	0.67	0.74	0.90	0.97	1.54	1.27
平均		0.90	0.83	0.97	1.43	0.78	1.15	1.11	1.11

図 4 Th2 サイトカイン阻害薬投与前後の変化(倍)

D . 考察、 E . 結論

平成 25 年度では、乳幼児喘息の軽快、治癒を目指して、抗炎症薬に加えて Th1 / Th2 バランスを是正するとされる Th2 サイトカイン阻害薬を使用するプロトコールを作成して、検討を開始した。制御性 T 細胞は、アレルゲン免疫療法による生体の免疫系の改善の一つの重要な指標とされていることから、Th1 / Th2 バランスを是正するとされる Th2 サイトカイン阻害薬によって、制御性 T 細胞の一つの重要な指標である Treg の比率が増加傾向をしたことは重要な意味を持つ。今後、乳幼児喘息そのものの軽快、治癒への方向をさらに検討するために、今回の結果を受けて、この傾向がさらに確実に認められるかどうかを検討するために、現在、使用後 3 か月、6 か月の状況を検討するプロトコールを作成して、すすめている。なお、ロイコトリエン受容体拮抗薬の軽快、治癒への効果についても検討をすすめている。

G . 研究発表

1.論文発表

- 1)Yamamoto T, Tsutsumi N, Tochio H, Ohnishi H, Kubota K, Kato Z, Shirakawa M, Kondo N. Functional assessment of the mutational effects of human IRAK4 and MyD88 genes. *Mol Immunol.* 2014; 58: 66-76
- 2)Kubota K, Ohnishi H, Teramoto T, Matsui E, Murase K, Kanoh H, Kato Z, Kaneko H, Seishima M, Kondo N. In vitro analysis of the functional effects of an NLRP3 G809S variant with the co-existence of MEFV haplotype variants in atypical autoinflammatory syndrome. *J Clin Immunol.* 2013; 33: 325-334
- 3)近藤直実. IgE 抗体産生のメカニズム : 遺伝素因と環境の影響 (特集 アレルギー疾患における特異抗体の意義) -- (免疫学的側面). *アレルギー・免疫.* 2013; 20: 14-23

- 4)近藤直実. アレルギー疾患に対する免疫療法の基礎的背景 (特集 アレルギー疾患に対する免疫療法の効果と展望). *臨床免疫・アレルギー科.* 2013; 60: 161-168

2.学会発表

- 1) 松井永子. アレルギー発症のテラーメイド予知予防. 第 25 回日本アレルギー学会春季臨床大会. 2013.5.11.~12. 横浜
- 2)近藤直実. 小児喘息の治癒を目指した新たな戦略 根治療法と対症療法の両輪療法 . 第 25 回日本アレルギー学会春季臨床大会. 2013.5.11.~12. 横浜
- 4)近藤直実. 喘息・アレルギーのテラーメイド医療 . 第 30 回日本小児難治喘息・アレルギー疾患学会. 2013.6.8~9. つくば市

H . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし