

- Tanimoto Y, Takahashi K, Akasawa A, Akiyama K, Nishimura M: The prevalence of rhinitis and its association with smoking and obesity in a nationwide survey of Japanese adults. *Allergy* 2012; 67(5):653-60
- 30) Kaneko Y, Masuko H, Sakamoto T, Iijima H, Naito T, Hizawa N. The opposite effect of the CCL5 gene on asthma and baseline FEV(1) in nonasthmatic healthy adults. *Allergol Int.* 2012; 61(1): 177-8
- 31) Hirai Y, Iyoda M, Shibata T, Kuno Y, Kawaguchi M, Hizawa N, Matsumoto K, Wada Y, Kokubu F, Akizawa T. IL-17A stimulates granulocyte colony-stimulating factor production via ERK1/2 but not p38 or JNK in human renal proximal tubular epithelial cells. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2012; 302(2):F244-50
- 32) Hattori T, Konno S, Shigemura M, Matsuno K, Shimizu C, Shigehara K, Shijubo N, Hizawa N, Yamaguchi E, Nishimura M: Total serum IgE levels and atopic status in patients with sarcoidosis. *Allergy Asthma Proc* 2012; 33(1): 90-4
- 2.学会発表
- 1) 檜澤伸之. 喘息のエンドタイプにもとづく治療の可能性 シンポジウム 中高年発症喘息のフェノタイプ, エンドタイプ. 第26回日本アレルギー学会春季臨床大会 2014 : 京都
- 2) 檜澤伸之. エビデンスからの SMART 療法 イブニング シンポジウム 4 今後の喘息・COPD 治療～ICS/LABA の有用性～: 第26回日本アレルギー学会春季臨床大会, 2014: 京都
- 3) 檜澤伸之. 気道炎症をターゲットとした喘息の治療戦略: 教育セミナー14 : 第25回日本アレルギー学会春季臨床大会, 2013: 横浜
- 4) Y Yatagai, T Sakamoto, H Yamada, H Masuko, H Iijima, T Naito, E Noguchi, T Hirota, M Tamari, N Hizawa. Genome-Wide Association Study Identifies Hyaluronan Synthase 2 (HAS2) As A Susceptibility Gene For Adult Asthma In A Japanese Population. *ATS 2014 International Conference San Diego, USA*
- 5) H Yamada, Y Yatagai, H Masuko, T Sakamoto, H Iijima, T Naito, E Noguchi, T Hirota, M Tamari, N Hizawa. The Role Of Lung Function Genes In The Development Of Asthma. *ATS 2014 International Conference San Diego, USA*
- 6) 檜澤伸之. 成人喘息のフェノタイプ : クラスタ解析と遺伝因子: 第25回日本アレルギー学会春季臨床大会シンポジウム 8, 2013: 横浜
- 7) 檜澤伸之. Phenotype に基づく喘息診療: 第53回日本呼吸器学会総会イブニング シンポジウム 1 気管支喘息・COPD 治療へのアプローチ～ICS/LABA 配合剤の可能性, 2013: 東京
- 8) Hizawa N. Asthma phenotypes in Japanese adults and their associations with the CCL5 and ADRB2 genotypes: The 53rd Annual Meeting of the Japanese Respiratory Society 2013 International Symposium “Phenotype to genotype of asthma and COPD”
- 9) Y Yatagai, H Masuko, H Yamada, Y Kaneko, T Sakamoto, H Iijima, T Naito, E Noguchi, T Hirota, M Tamari, Y Imoto, T Tokunaga, S Konno, M Nishimura, N Hizawa. Genome-Wide Association Study Of Serum Total IgE Levels In The Japanese Population Identifies A Novel Responsible Locus In HLA Class I Region. *ATS 2013 International Conference, Denver, USA*
- 10) H Yamada, Y Yatagai, H Masuko, Y

Kaneko, T Sakamoto, H Iijima, T Naito, E Noguchi, T Hirota, M Tamari, N Hizawa. A Genomewide Association Study In Healthy Japanese Adults Replicated The Previously Reported Susceptibility Genes To Airflow Limitation. ATS 2013 International Conference, Denver, USA

- 11) 檜澤伸之. 喘息難治化における遺伝因子の役割, 第 23 回国際喘息学会日本・北アジア部会シンポジウム 4 喘息難治化因子とその対策, 2013: 東京
- 12) 檜澤伸之. 遺伝的要因から見た喘息と COPD の分子病態. 第 52 回日本呼吸器学会総会教育講演, 2012 年: 神戸
- 13) 檜澤伸之. 気管支喘息の多様性. 成人喘息病態の多様性. 第 52 回日本呼吸器学会総会イブニングシンポジウム 2012 年: 神

戸

- 14) 檜澤伸之, 阿野哲士, 森島祐子. ステロイドの作用機序と治療抵抗性のメカニズム. 第 24 回日本アレルギー学会春季臨床大会シンポジウム 2012 年: 大阪
- 15) 檜澤伸之. アレルギー疾患の遺伝子解析—その臨床的意義を考える—. 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会シンポジウム 2012: 大阪

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患等実用化研究事業（免疫アレルギー疾患等実用化研究事業 免疫アレルギー疾患実用化研究分野）））
総合分担研究報告書

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 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	岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科 教授
	寺本貴英	岐阜大学医学部 非常勤講師
	大西秀典	岐阜大学医学部附属病院小児科 講師
	川本典生	岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 併任講師
	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
	多賀俊明	市立長浜病院 院長
	木全かおり	かわしまファミリークリニック 小児科

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。(1) 乳幼児喘息早期診断のための質問票作成では、“かぜでゼーゼー”、“運動でゼーゼー” および“家族の喘息歴”が重要項目であった。(2) 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（day 30）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。次に、別の症例 11 例で、使用後 3～6 か月(day 90-180)でみたところ、Th1/Th2 比が増加する症例が多かった。特に LTC4S A-444C の変異型、IL-13 R110Q の野生型で上昇する症例が多かった。Th1/Th2 バランスの是正が示されると共に、アレルギー改善への方向が示唆された。

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

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。

B. 研究方法

(1) 乳幼児喘息の早期診断のための質問票を作成した。(2) 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

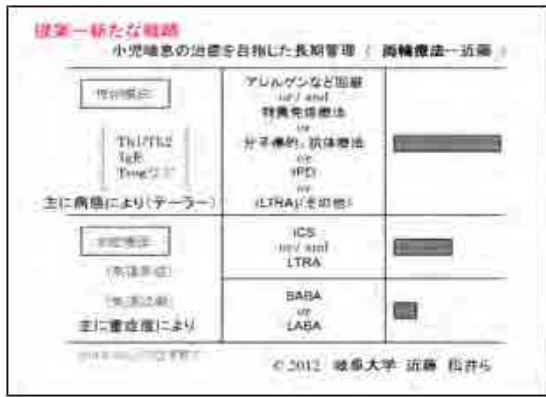


図1 両輪療法-近藤

C. 研究結果

- (1) 乳幼児喘息早期診断のための質問票作成では、“かぜでゼーゼー”、“運動でゼーゼー”および“家族の喘息歴”が重要項目であった。
- (2) 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)。

表1 対象および方法

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 (day -14)	
<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 (day 0)	
<ul style="list-style-type: none"> ◎採血 Th1/Th2 Treg: CD4, CD25, foxP陽性細胞 Th17 IgG4 IgE 遺伝子検査(LTC4S -444, IL-13 R110Q) 	
◎IPD(6mg/kg/day 分2)で処方, 定期来院	
来院 (day 30 or 90-180)	
<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 	

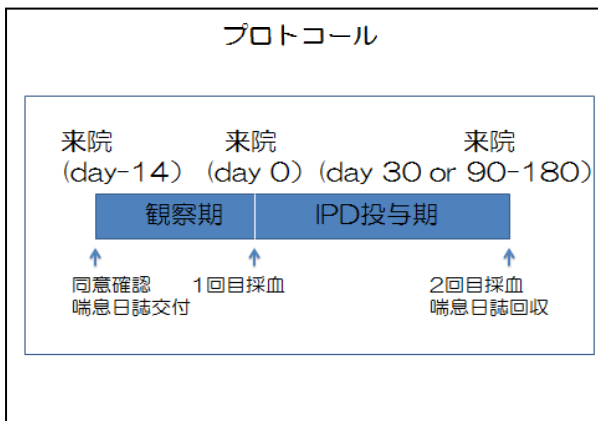


図2 プロトコル

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、まず、11 例で使用 1 か月 (day 30) で検討された。その結果 (表 2, 3)、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、使用后 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。

次に、別の症例 11 例で、使用后 3~6 か月 (day 90-180) でみたところ、Th1/Th2 比が増加する症例が多かった (表 4, 5)。特に LTC4S A-444C の変異型、IL-13 R110Q の野生型で上昇する症例が多かった。

表2 Th2 サイトカイン阻害薬投与前後の変化 (倍) 1 か月

Th2 サイトカイン阻害薬投与前後(1か月)の変化(倍)									
LTC4S (A-444C)	IgE	IgG4	Th1	Th2	Th1/Th2	Th17	Treg (FoxP3)	Treg (CD4)	
野生	AA	0.74	1.00	0.65	0.85	1.00	1.64	1.26	1.14
	AA	0.83	0.51	1.00	1.25	0.75	1.22	0.79	0.67
	AA	0.97	0.55	1.04	2.5	0.42	1.04	1.10	1.33
	AA	0.98	0.94	0.98	0.92	1.09	1.51	1.20	1.27
	AA	0.84	0.94	0.67	0.74	0.96	0.97	1.54	1.27
	AA	0.73	1.21	1.17	0.95	1.34	1.05	1.05	0.89
	平均	0.87	0.93	0.91	1.17	0.91	1.24	1.16	1.09
変異	CC	0.97	0.67	0.78	0.85	0.89	1.06	1.14	1.10
	AC	0.95	0.67	1.05	1.17	0.94	1.25	1.00	1.06
	AC	0.90	0.66	1.21	1.24	0.97	1.33	1.16	1.10
	CC	0.78	0.66	0.86	2	0.42	0.68	0.69	0.78
	AC	0.57	1.23	0.63	0.65	1.25	0.73	1.11	1.13
	平均	0.82	0.94	0.95	1.15	0.89	1.04	1.02	1.03

表3 Th2 サイトカイン阻害薬投与前後の変化(倍) 1か月

Th2サイトカイン阻害薬投与前後(1か月)の変化(倍)									
IL-13 (R110G)	IgE	IgG4	Th1	Th2	Th1/Th2	Treg (リンパ)	Treg (CD4)	Th17	Th17 (CD4)
野生	GG	0.74	1.00	0.65	0.65	1.00	1.84	1.26	1.14
	GG	0.68	0.92	1.00	1.35	0.73	1.22	0.79	0.67
	GG	0.91	0.92	0.91	0.90	0.69	1.00	1.34	1.10
	GG	0.88	1.33	0.84	0.85	1.25	0.71	1.11	1.13
	GG	0.79	1.21	1.17	0.65	1.34	1.05	1.00	0.84
	平均	0.75	1.06	0.88	0.87	1.05	1.14	1.08	1.02
変異	GA	0.97	0.65	1.04	2.5	0.17	1.04	1.10	1.19
	GA	0.69	0.94	0.94	0.87	1.02	1.51	1.20	1.27
	GA	0.95	0.82	1.09	1.17	0.64	1.36	1.00	1.06
	GA	0.80	0.85	1.21	1.24	0.97	1.33	1.16	1.10
	AA	0.78	0.85	0.85	2	0.42	0.69	0.83	0.73
	AA	0.84	0.94	0.67	0.74	0.33	0.97	1.54	1.27
	平均	0.86	0.82	0.97	1.43	0.78	1.15	1.11	1.11

表4 Th2 サイトカイン阻害薬投与前後の変化(倍) 3-6か月

Th2サイトカイン阻害薬投与前後(3-6か月)の変化(倍)										
LTC4S (A-444C)	IgE	IgG4	Th1/Th2	Th1	Th2	Treg (リンパ)	Treg (CD4)	Th17 (%Gated)	Th17 (%Total)	
野生	AA	1.31	1.20	0.90	1.18	1.31	0.73	0.78	1.04	0.60
	AA	0.68	1.00	0.34	1.00	3.00	0.89	0.96	1.40	2.00
	AA	0.29	1.06	1.33	1.21	0.91	0.95	0.87	0.43	0.38
	AA	0.84	0.97	1.12	0.88	0.80	1.02	1.14	1.00	1.50
	AA	1.04	1.75	1.15	0.95	0.79	1.41	1.09	0.51	1.00
	AA	1.50	1.00	0.94	1.24	1.31	0.87	0.83	1.33	1.00
	平均	0.94	1.16	0.96	1.08	1.35	0.98	0.945	0.95	1.08
変異	AC	0.53	2.34	0.86	1.11	1.27	0.87	0.87	1.20	1.00
	AC	0.60	0.83	1.59	0.94	0.58	0.97	0.95	0.88	1.50
	AC	1.62	0.92	1.03	0.91	0.88	0.69	0.63	1.74	1.33
	AC	1.53	0.91	1.18	1.47	1.25	0.74	0.73	0.32	0.20
	AC	1.40	0.86	1.81	0.98	0.55	1.26	1.39	5.83	4.50
	平均	1.14	1.17	1.29	1.08	0.91	0.91	0.914	1.99	1.71

表5 Th2 サイトカイン阻害薬投与前後の変化(倍) 3-6か月

Th2サイトカイン阻害薬投与前後(3-6か月)の変化(倍)										
IL-13 (R110G)	IgE	IgG4	Th1/Th2	Th1	Th2	Treg (リンパ)	Treg (CD4)	Th17 (%Gated)	Th17 (%Total)	
野生	GG	0.68	1.00	0.34	1.00	3.00	0.89	0.96	1.40	2.00
	GG	0.60	0.83	1.59	0.94	0.58	0.97	0.95	0.88	1.50
	GG	0.29	1.06	1.33	1.21	0.91	0.95	0.87	0.43	0.38
	GG	1.62	0.92	1.03	0.91	0.88	0.69	0.63	1.74	1.33
	GG	1.04	1.75	1.15	0.95	0.79	1.41	1.09	0.51	1.00
	GG	1.53	0.91	1.18	1.47	1.25	0.74	0.73	0.32	0.20
	平均	0.96	1.08	1.10	1.08	1.24	0.94	0.87	0.88	1.07
変異	GA	1.31	1.20	0.90	1.18	1.31	0.73	0.78	1.04	0.60
	GA	0.53	2.34	0.86	1.11	1.27	0.87	0.87	1.20	1.00
	GA	0.84	0.97	1.12	0.88	0.80	1.02	1.14	1.00	1.50
	GA	1.40	0.86	1.81	0.98	0.55	1.26	1.39	5.83	4.50
	GA	1.50	1.00	0.94	1.24	1.31	0.87	0.83	1.33	1.00
	平均	1.12	1.27	1.13	1.08	1.05	0.95	1.00	2.08	1.72

D. 考察、E. 結論

(1) 乳幼児喘息早期診断のための質問票作成では、“かぜでゼーゼー”、“運動でゼーゼー”および“家族の喘息歴”が重要項目であった。

(2) 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、および、Th1/Th2 比率が増加傾向を示したことは重要な意味を持つ。Th1/Th2 バランスの是正が示されると共に、アレルギー改善への方向が示唆された。

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) Kondo N, Kuwabara M, Matsui E, Kodama H, Kumada M, Kondo K, Nagata T, Toida S, Mishina H, Iwasaki J, Matsuno Y, Furuta Y, Shinoda A, Yoshizaki S, Tanaka C, Akita A, Taguchi K, Hirano K. Personalized Medicine for bronchial asthma and allergies. Personalized Medicine Universe 2014; 3: 11-14
- 2) 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
- 3) Kubota K, Ohnishi H, Teramoto T, Kawamoto N, Kasahara K, Ohara O, Kondo N. Clinical and Genetic Characterization of Japanese Sporadic Cases of Periodic Fever, Aphthous

- Stomatitis, Pharyngitis and Adenitis Syndrome from a Single Medical Center in Japan. *J Clin Immunol* 2014; 34: 584-593
- 4) Katayama I, Kohno Y, Akiyama K, Aihara M, Kondo N, Saeki H, Shoji S, Yamada H, Nakamura K. Japanese guideline for atopic dermatitis 2014. *Japanese Society of Allergology. Allergol Int* 2014; 63: 377-398
 - 5) Hamasaki Y, Kohno Y, Ebisawa M, Kondo N, Nishima S, Nishimuta T, Morikawa A. Japanese guideline for childhood asthma 2014. *Japanese Society of Allergology; Japanese Society of Pediatric Allergy and Clinical Immunology. Allergol Int* 2014; 63: 335-356
 - 6) Funato M, Uemura O, Ushijima K, Ohnishi H, Orii K, Kato Z, Yamakawa S, Nagai T, Ohara O, Kaneko H, Kondo N. A Complement Factor B Mutation in a Large Kindred with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *J Clin Immunol* 2014; 34: 691-695
 - 7) Kimura T, Tsutsumi N, Arita K, Ariyoshi M, Ohnishi H, Kondo N, Shirakawa M, Kato Z, Tochio H. Purification, crystallization and preliminary X-ray crystallographic analysis of human IL-18 and its extracellular complexes. *Acta Crystallogr F Struct Biol Commun* 2014; 70: 1351-1356
 - 8) Hamasaki Y, Kohno Y, Ebisawa M, Kondo N, Nishima S, Nishimuta T, Morikawa A, Aihara Y, Akasawa A, Adachi Y, Arakawa H, Ikebe T, Ichikawa K, Inoue T, Iwata T, Urisu A, Ohya Y, Okada K, Odajima H, Katsunuma T, Kameda M, Kurihara K, Sakamoto T, Shimojo N, Suehiro Y, Tokuyama K, Nambu M, Fujisawa T, Matsui T, Matsubara T, Mayumi M, Mochizuki H, Yamaguchi K, Yoshihara S. Japanese pediatric guideline for the treatment and management of bronchial asthma 2012. *Pediatr Int* 2014; 56: 441-450
 - 9) Tsutsumi N, Kimura T, Arita K, Ariyoshi M, Ohnishi H, Yamamoto T, Zuo X, Kondo N, Shirakawa M, Tochio H, Kato Z. The structural basis for receptor recognition of human interleukin-18. *Nat. Commun* 2014; 5:5340 doi: 10.1038/ncomms6340
 - 10) 近藤 直実. 【小児の治療指針】 免疫・アレルギー 免疫不全症を伴うよく定義された症候群. *小児科診療増刊* 2014; 77: 231-234
 - 11) 近藤直実, 桑原愛美, 小玉ひとみ, 熊田ますみ, 近藤邦代, 長田登美子, 樋田小百合, 三品弘司, 岩崎淳子, 松野ゆかり, 古田弥生, 篠田晃子, 吉崎純夫, 田中千絵, 秋田明子, 田口幸太郎, 平野喜美子. IgG サブクラス欠損症. *呼吸* 2014; 33: 486-494
 - 12) 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
 - 13) 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
 - 14) 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
 - 15) Ohnishi H, Tochio H, Kato Z, Kawamoto N, Kimura T, Kubota K, Yamamoto T, Funasaka T, Nakano H,

- Wong RW, Shirakawa M, Kondo N. TRAM is involved in IL-18 signaling and functions as a sorting adaptor for MyD88. *PLoS One* 2012; 7:e38423
- 16)Nada M, Ohnishi H, Tochio H, Kato Z, Kimura T, Kubota K, Yamamoto T, Kamatari YO, Tsutsumi N, Shirakawa M, Kondo N. Molecular analysis of the binding mode of Toll/interleukin-1 receptor (TIR) domain proteins during TLR2 signaling. *Mol Immunol* 2012; 52:108-116
- 17)Kawamoto N, Fukao T, Kaneko H, Hirayama K, Sakurai S, Arai T, Kondo M, Kawamoto M, Matsui E, Teramoto T, Kasahara K, Bai C, Zhang G, Omoya K, Matsukuma E, Morimoto M, Suzuki H, Aoki Y, Kimura T, Nada M, Morita H, Tokumi T, Takemura M, Seishima M, Shiraki M, Iwasa S, Kondo N: Risk factors for infantile atopic dermatitis and recurrent wheezing. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012; 22: 116-125
- 18)Ohnishi H, Teramoto T, Iwata H, Kato Z, Kimura T, Kubota K, Nishikomori R, Kaneko H, Seishima M, Kondo N: Characterization of NLRP3 variants in Japanese cryopyrin -associated periodic syndrome patients. *J Clin Immunol* 2012; 32:221-229
- 19)Morita H, Kaneko H, Ohnishi H, Kato Z, Kubota K, Yamamoto T, Matsui E, Teramoto T, Fukao T, Kasahara K, Kondo N: Structural property of soybean protein P34 and specific IgE response to recombinant P34 in patients with soybean allergy. *Int J Mol Med* 2012; 29:153-158
- 2.学会発表
- 1)松井永子, 川本典生, 鹿野博明, 篠田紳司, 浅野 勉, 後藤加寿美, 金子英雄, 福富 悌, 木全かおり, 深尾敏幸, 近藤直実: 小児気管支喘息を対象とした Th2 サイトカイン阻害薬の追加投与前後のパラメーターの比較に関する研究. 日本小児アレルギー学会 (第 51 回) (2014 年 11 月 8 日, 四日市)
- 2)木村 豪, 堤 尚孝, 有田恭平, 有吉眞理子, 大西秀典, 白川昌宏, 近藤直実, 朽尾豪人, 加藤善一郎: アレルギー、自己免疫、自己炎症疾患治療薬に向けた IL-18 受容体高次複合体の構造解析. 日本小児アレルギー学会 (第 51 回) (2014 年 11 月 9 日, 四日市)
- 3)桑原愛美, 堀信宏, 近藤直実: 気管支喘息のテーラーメイド的予知と予防 Personalized prediction and prevention for bronchial asthma. 国際個別化医療学会学術集会 (第 19 回) (2014 年 11 月 15 日, 東京)
- 4)松井永子: S1-4. アレルギー発症のテーラーメイド予知予防. 日本アレルギー学会春季臨床大会(第 25 回)(2013 年 5 月 11 日~12 日,横浜)
- 5)近藤直実: SS7-2. 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. 日本アレルギー学会春季臨床大会 (第 25 回)(2013 年 5 月 11 日~12 日,横浜)
- 6)松井永子: ES2-1. 発症予防の遺伝子ターゲット. 日本アレルギー学会春季臨床大会 (第 25 回)(2013 年 5 月 11 日~12 日,横浜)
- 7)近藤直実: 喘息・アレルギーのテーラーメイド医療. 日本小児難治喘息・アレルギー疾患学会(第 30 回)(2013 年 6 月 8 日~9 日,つくば市)
- 8)近藤直実: アレルギー診療の連携 臨床各分野間の相互理解と現状 小児喘息から成人喘息治療への移行. 日本アレルギー学会春季臨床大会 (第 24 回) (2012 年 5 月 12 日~13 日, 大阪)
- 9)松井永子, 木全かおり, 篠田紳司, 金子英雄, 加藤善一郎, 近藤直実: 気管支喘息のテーラーメイド的予知および予防指

導の試み. 日本アレルギー学会春季臨床大会 (第 24 回) (2012 年 5 月 12 日～13 日, 大阪)

10)川本典生, 深尾敏幸, 金子英雄, 川本美奈子, 松井永子, 平山耕一郎, 岩砂眞一, 近藤直実: 臍帯血を用いた出生コホート研究 3 歳のアレルギー性鼻炎の発症に関わる因子の検討. 日本アレルギー学会春季臨床大会 (第 24 回) (2012 年 5 月 12 日～13 日, 大阪)

11)近藤直実: 小児気管支喘息の寛解と治癒を獲得するために 新たな戦略. 日本小児アレルギー学会 (第 49 回) (2012 年 9 月 15 日～16 日, 大阪)

12)川本典生, 山本崇裕, 大西秀典、大塚博樹, 寺本貴英, 森本将敬, 伊藤裕子、後藤加寿美, 臼井新治, 久保田一生, 加藤善一郎, 近藤直実: 末梢血のサイトカインプロファイルから見た高 IgE 症例のスクリーニングについての検討. 日本小児アレルギー学会 (第 49 回) (2012 年 9 月 15 日～16 日, 大阪)

13)Norio Kawamoto, Hidenori Ohnishi, Naomi Kondo and Jack Strominger. The Role of Myeloid Cells in the Generation of Regulatory T cells Induced by Amino Acid Copolymers. Asia Pacific Association of Pediatric Allergy, Respiriology & Immunology (2012 年 10 月 19 日～21 日, 台湾)

14)Hidenori Ohnishi, Naotaka Tsutsumi, Takahiro Yamamoto, Hidehito Tochio, Zenichiro Kato, Kazuo Kubota, Masahiro Shirakawa and Naomi Kondo. The Functional Assessments of Mutational Effect of Human IRAK4 and MyD88 Gene Asia Pacific Association of Pediatric Allergy, Respiriology & Immunology 2012 (2012 年 10 月 19 日～21 日, 台湾)

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患等実用化研究事業（免疫アレルギー疾患等実用化研究事業 免疫アレルギー疾患実用化研究分野）））
総合分担研究報告書

日本における小児期発症気管支喘息のフェノタイプに関する研究

研究分担者	下条 直樹	千葉大学大学院医学研究院小児病態学教授
研究協力者	井上 祐三朗	千葉大学大学院医学研究院小児病態学 助教
	佐藤 泰憲	千葉大学医学部附属病院臨床試験部 講師
	木村 博一	国立感染症研究所・ウイルス学・生体防御学 室長
	山出 史也、山本 健	千葉大学医学部附属病院小児科
	星岡 明、富板 美奈子、山出 晶子、秋葉 靖、三角 祥子	千葉県こども病院アレルギー・膠原病科
	渡邊 博子、佐藤 一樹、鈴木 修一	国立病院機構下志津病院小児科
	有馬 孝恭、千葉 浩輝	君津中央病院小児科
	中野 泰至東	千葉メディカルセンター小児科

研究要旨

小児期発症気管支喘息をクラスター分析により分類し、新たなフェノタイプを明らかにすることを目的として検討を行った。

呼吸機能低下と関連するフェノタイプの検討では、発症年齢、末梢血好酸球数、ヤケヒョウヒダニ特異的 IgE、コナヒョウヒダニ特異的 IgE 値、スギ特異的 IgE 値を変数として、Ward 法によるクラスター解析を行った。年少発症で複数の吸入アレルギーに対する特異的 IgE が低値であるクラスターでは、%1 秒量が低かった。

好酸球性気道炎症に関連するフェノタイプの検討では、6 才以上の小児期発症気管支喘息患者 67 名において、年齢、性別、家族歴、肥満の有無、ペットの飼育歴、他のアレルギー疾患の合併、末梢血好酸球数、血清総 IgE、15 項目の吸入抗原特異的 IgE、呼吸機能、呼気 NO 濃度、治療ステップ、治療コントロール状態などおよそ 60 項目を同時期に調査し、Ward 法によるクラスター解析により 2 つのクラスターを同定した。クラスター間で治療コントロール状態と呼吸機能に違いを認めないにも関わらず、呼気 NO 濃度に違いを認めた。また、性別と血清総 IgE 値により 2 つのクラスターの判別が可能であることが示唆された。

3 つの小児気管支喘息特異的血清 microRNA(miR)を用いたクラスター解析では、小児気管支喘息患者は 4 個のクラスターに分類された。この中でも、血清 miR-144 と血清 miR-185 が高く、血清 miR-486 が低いクラスターは、末梢血好酸球数や血清総 IgE 値が低く、呼気 NO 濃度も低かった。miR 発現を含めたフェノタイプは、病態を反映した新たなエンドタイプである可能性があり、今後検討を進める必要があると考えられる。

A. 研究目的

近年、成人喘息においては、喘息の症状・重症度・悪化因子・薬剤に対する治療反応性・予後などに多様性があることが明らかとなっている。異なる表現型（フェノタイプ）の背景には、異なる病態がある可能性があり、そのような病態を反映したフェノタイプ（エン

ドタイプ）を明らかにしていくことで、より適切な治療介入が可能になると考えられている。一方、小児気管支喘息のフェノタイプやエンドタイプについての検討は少ない。

クラスター分析は、多変量解析の一つであり、多数の変数で評価したサンプルの関係を視覚化することが可能であり、従来の分類で

は分からない、より有意義な分類を発見できる可能性がある。そこでわれわれは、小児期発症気管支喘息患者を、臨床症状、所見、アレルギー検査、呼吸機能検査などの多数の因子によりクラスター解析し、新たなフェノタイプを明らかにすることを目的として検討を行った。

B. 研究方法

千葉大学医学部附属病院、千葉県こども病院、国立病院機構下志津病院の小児科外来に通院中の小児期発症気管支喘息患者を対象に以下の検討を行った。

1) 呼吸機能低下と関連するフェノタイプの同定

平成 24 年度は 141 名、平成 25 年度は 184 名の患者において、発症年齢、末梢血好酸球数、ヤケヒョウヒダニ特異的 IgE、コナヒョウヒダニ特異的 IgE 値、スギ特異的 IgE 値を変数として、Ward 法によるクラスター解析を行った。得られたクラスター間において、呼吸機能に差異を認めるか検討した。

2) 好酸球性気道炎症に関連するフェノタイプの同定

6 才以上の小児期発症気管支喘息患者 67 名(男性 46 名、女性 21 名、年齢 6 才-21 才)を対象とし、年齢、性別、家族歴、肥満の有無、ペットの飼育歴、他のアレルギー疾患の合併、末梢血好酸球数、血清総 IgE、15 項目の吸入抗原特異的 IgE、呼吸機能、呼気 NO 濃度、治療ステップ、治療コントロール状態などおよそ 60 項目を同時期に調査し、Ward 法によるクラスター解析を行った。

また、分担研究者らがこれまで同定した 3 つの小児気管支喘息特異的血清 microRNA(miR)の発現を用いて、クラスター解析を行った。

(倫理面への配慮)

それぞれの検討は、ヘルシンキ宣言を遵守し、千葉大学の倫理委員会の承認を得て行われた。

C. 研究結果

1)呼吸機能低下と関連するフェノタイプの同定

平成 24 年度の検討では 6 つのクラスターが同定され、複数の吸入アレルゲンに対する特異的 IgE が高値であるクラスターは、他のクラスターと比較して、気管支喘息の重症度は低かった。また、年長発症で特異的 IgE が

低いクラスターでは、%1 秒量が低かった。

平成 25 年度の検討では、7 つのクラスターが同定され、年少発症で複数の吸入アレルゲンに対する特異的 IgE が低値であるクラスターでは、%1 秒量が低かった。

2)好酸球性気道炎症に関連するフェノタイプの同定

平成 26 年度の検討では 2 つのクラスターが同定された。

クラスター 2 はクラスター 1 と比較して、有意に男児が多く、アトピー性皮膚炎の合併が多かった。家族歴では、父親の気管支喘息およびアトピー性皮膚炎が多かった。また、末梢血好酸球数が多く、血清総 IgE 値、吸入抗原特異的 IgE、呼気 NO 濃度が高かった。一方、クラスター間で年齢、発症年齢、肥満の有無、呼吸機能、治療ステップ、治療コントロール状態に差は認めなかった。クラスターは、性別と血清総 IgE 値により良好に判別可能であった。

3 つの小児気管支喘息特異的血清 miR を用いたクラスター解析では、小児気管支喘息患者は 4 個のクラスターに分類された。この中でも、血清 miR-144 と血清 miR-185 が高く、血清 miR-486 が低いクラスターは、末梢血好酸球数や血清総 IgE 値が低く、呼気 NO 濃度も低かった。

D. 考察

1)呼吸機能低下と関連するフェノタイプの同定

多くの小児期発症気管支喘息の患者は、吸入抗原に対する特異的 IgE が陽性であり、アトピー型と判定されるが、特異的 IgE の多寡には多様性がある。本研究では、特異的 IgE が陽性ではあるが低く、閉塞性呼吸障害を認めるフェノタイプがあることが示唆された。

2)好酸球性気道炎症に関連するフェノタイプの同定

治療コントロール状態と呼吸機能に違いを認めないにも関わらず、呼気 NO 濃度に違いを認めることから、好酸球性気道炎症の程度が異なるフェノタイプの存在が示唆された。

また、小児気管支喘息特異的血清 miR を用いたクラスター解析で明らかとなった、血清

miR-144 と血清 miR-185 が高く、血清 miR-486 が低いクラスターは、末梢血好酸球数や血清総IgE値が低く、呼気NO濃度も低いことから、軽症喘息のフェノタイプを呈すると考えられた。このようなmiR発現を含めたフェノタイプは、病態を反映した新たなエンドタイプである可能性があり、今後検討を進める必要があると考えられる。

E. 結論

小児期発症気管支喘息には、アレルゲン感作パターン、性別と血清総IgE、あるいは血清miR発現プロファイルにより判別され、呼吸機能低下や好酸球性気道炎症の多寡と関連するフェノタイプが存在する。これらのフェノタイプが、成人喘息への進展とどのように関連するか、今後の検討が必要である。

G. 研究発表

1.論文発表

- 1)Inoue Y, Shimojo N. Epidemiology of virus-induced wheezing/asthma in children. *Front Microbiol* 2013; 4:391
- 2)井上祐三朗. 小児科—乳幼児反復性喘鳴(乳児喘息)へのエンドタイプを用いた早期介入 [Pro/Pro]. *日本医事新報* 2015; 4737

2.学会発表

- 1)井上祐三朗、山本健、山出史也、有馬孝恭、鈴木洋一、下条直樹、河野陽一. 小児期発症気管支喘息のクラスター解析によるフェノタイプ調査. 第63回日本アレルギー

—学会秋季学術大会. 2013:東京

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患等実用化研究事業
（免疫アレルギー疾患等実用化研究事業 免疫アレルギー疾患実用化研究分野）））
総合分担研究報告書

気管支喘息における気道炎症指標を含めた重症度別クラスター解析
-多施設共同研究の結果から-

長瀬洋之^{1,2}、釣木澤尚実^{1,3}、岩永賢司^{1,4}、田中明彦^{1,5}、谷田貝洋平^{1,6}、斎藤純平^{1,7}、鈴川真穂^{1,8}、東元一晃^{1,9}、井上博雅^{1,9}、棟方 充^{1,7}、檜澤伸之^{1,6}、相良博典^{1,5}、東田有智^{1,4}、秋山一男^{1,3}、出原賢治¹⁰、中村裕之^{1,11}、大田 健^{1,8}

厚生労働科学研究 喘息死の予防や自己管理手法の普及に関する研究班¹、帝京大学医学部附属病院²、国立病院機構相模原病院³、近畿大学医学部附属病院⁴、昭和大学病院⁵、筑波大学医学部附属病院⁶、福島県立医科大学病院⁷、国立病院機構東京病院⁸、鹿児島大学医学部附属病院⁹、佐賀大学 分子生命科学¹⁰、金沢大学大学院医学研究科社会医学系¹¹

要 旨

【目 的】いまだに約 1,500 人/年の喘息死が発生しており、喘息死に到りうる重症化の背景因子を同定し、対策を講じる必要がある。本研究は、クラスター解析を用いて重症喘息の背景因子を検討し、今後の管理指針を考察した。

【方 法】吸入ステロイド薬 (ICS) を 1 年以上使用し、喘息専門施設受診中の 645 例を対象に、呼吸機能、治療内容、コントロール状態、呼気一酸化窒素濃度や血清ペリオスチンを含む気道炎症指標等の、40 指標を収集した。相互に相関の少ない 28 指標を選択し、Ward 法を用いてクラスター解析を行った。軽症群 (Low 群: n=134) と、中等症・重症群 (High 群: n=511) の 2 群にわけて解析した。

【結 果】Low 群は 3 クラスターに分類されたが、クラスター間で背景因子の差が乏しかった。High 群は 5 クラスターに分類された。ICS 量が多いが ACT スコアが低い、コントロール不良クラスターが 2 つ存在した。High 群の 41.4% を占めるクラスター 2 は、最も増悪が多く、中等度の 2 型炎症を有していた。クラスター 5 は、次いで増悪が多く、2 型炎症が最も強かったが、重症群の 2.9% を占める小クラスターであった。

【結 論】重症群の 4 割を占め、最も入院率が高いクラスター 2 への適切な対応が今後の喘息死や医療経済負担を低減する上で重要である。本クラスターは、2 型炎症を標的とした分子標的薬の恩恵をうける背景を有しているが、高価であるために患者が使用を躊躇する場面が多い。社会的支援を含めた今後の対策も必要である。

A. 研究目的・背景

喘息死は減少傾向にあるが、いまだに約1,500人/年の喘息死が発生している。さらに、種々の疫学調査からは、喘息コントロールが良好である患者は半数に満たないことも明らかになっている。

最近の喘息診療の進歩として、既に保険適応となっている呼気一酸化窒素濃度 (FeNO) を含めたバイオマーカーの確立があげられる。そして、バイオマーカー研究により、重症喘息患者の気道炎症には多様性があることも明らかとなっており、病態のタイプに応じた層別化医療が、さらなる管理の向上につながる可能性が示唆されている。

本研究の目的は、気管支喘息の難治化・重症化因子を同定することを通じて、喘息死減少に寄与することである。近年、臨床表現型 (フェノタイプ) をバイアス無く分類可能なクラスター解析が、喘息研究にも応用されており、欧米やわが国の数グループからの報告がある。本研究班では、クラスター解析を用いて喘息のフェノタイプ分類を行い、背景の重症化・難治化因子を同定し、コントロール改善のための対策を考察することを目的とした。

また、気道炎症指標は、吸入ステロイド薬 (ICS) の影響を大きく受けるが、既報のクラスター解析では、ICS 使用の有無が混在している解析が大多数であった。そこで、本研究では、実臨床への寄与を考慮し、対象を ICS 使用例に限定して検討した。

B. 研究方法

本研究計画 (UMIN000013697) は、国立病院機構東京病院倫理委員会にて承認され

(第130024号)、次いで各研究施設で承認された。

【対象】

当研究班を構成する成人喘息診療施設に通院中で、ICS を1年以上使用している外来患者 645 例を対象とした。診療施設は、帝京大学医学部附属病院 (n=243)、国立病院機構相模原病院 (n=154)、近畿大学医学部附属病院 (n=79)、昭和大学病院 (n=72)、筑波大学医学部附属病院 (n=65)、福島県立医科大学病院 (n=19)、国立病院機構東京病院 (n=15)、鹿児島大学医学部附属病院 (n=7)、の8施設であった。

【評価指標】

Index date を2010年3月から2014年4月の間に設定し、index date における患者背景、併存症、治療、呼吸機能、気道炎症指標について、40 指標の情報を収集した。Index date は、安定期に設定して臨床情報を収集した。予定外受診、救急受診、全身ステロイド屯用、入院については、index date 前1年間の情報を収集した。

収集した指標から、Pearson 相関係数をもとに、相関の強い指標が重複しないように 28 指標を選択してクラスター解析を行った。クラスター解析に用いた指標に下線をつけて下に示す。

- ・ 患者背景: 年齢, 性別, BMI, 喫煙歴, 発症経過, 発症年齢, 罹患年数, 家族歴, ペット飼育歴, 病型 (アトピー/非アトピー)
- ・ 併存症: GERD (F scale問診票 (FSSG)), アレルギー性鼻炎 (SACRA問診票), 副鼻腔炎, COPD, アスピリン過敏症, 精神疾患
- ・ 治療: 治療ステップ, ICS量, LABA・LTRA・テオフィリン・抗IgE抗体・経口ステロイド使用

・ 喘息コントロール: ACT (喘息コントロールテスト)スコア, 治療下重症度, 予定外, 救急受診, 全身ステロイド屯用, 入院

・ 呼吸機能: スパイロメトリー (FEV1/FVC, %FEV1), 強制オシレーション (R5, X5, Mostgraph or Masterscreen IOS)

・ 気道炎症: FeNO, 末梢血好酸球数・比率, 血清ペリオスチン, 血清TGF-β

・ アトピー素因: 血清総IgE, HD・ヤケヒョウヒダニ・スギ特異的IgE (クラス)

【測定】

ELISA 法にて、血清ペリオスチン (シノテスト) と血清 TGF-β (R&D) を測定した。FeNO は複数の測定機器と方法が用いられていたため (NIOX MINO (Chest), 280i NOA (Sievers, オンライン法とオフライン法)), 以下の換算式で NIOX MINO の測定値に換算した。

$FeNO (NIOX) = 0.848 \times FeNO (Sievers \text{ offline})$

$FeNO (NIOX) = (1.034 \times FeNO (Sievers \text{ online}) - 2.621) / 1.278$

強制オシレーション法は、2種の測定機器が用いられたため (Mostgraph-01 (Chest), Masterscreen IOS (Fukuda)), 3段階にスコア化して解析した。

【解析】

治療下の重症度が、軽症間欠型・持続型 (Low 群 (n=134: 軽症間欠型 (n=30) + 軽症持続型 (n=104)) と、中等症・重症持続型 (High 群 (n=511: 中等症持続型 (n=225) + 重症持続型 (n=286)) の2群にわけて解析した。クラスター解析は、金沢大学にて SPSS を用いて Ward 法で解析した。

C. 研究結果

【患者背景】

各指標の平均値を記載する。

1) 年齢 58.1 才、男性/ 女性: 62/38%、喫煙歴 (Never/ Ex/ Current): 59.7/ 34.7/ 5.6%、アトピー型/ 非アトピー型: 55.1/ 44.9%, BMI: 23.5。

2) 発症様態 (小児発症持越/ 小児発症再燃 / 成人発症): 11.3/ 11.7/ 77.0%、罹患年数: 18.2 年。

3) 併存症: アレルギー性鼻炎 448 例 (68.2%)、胃食道逆流症 228 例 (34.7%)、副鼻腔炎 213 例 (32.4%)、アスピリン過敏症 49 例 (7.5%)、COPD 41 例 (6.2%)、精神疾患 43 例 (6.5%)、睡眠時無呼吸 11 例 (1.7%)。

4) 治療: 治療ステップ (1/ 2/ 3/ 4): 5.3/ 22.0/ 44.0/ 28.7%、ICS 用量 (フルチカゾン相当): 552 μg/日。

5) コントロール状態: FEV₁/FVC: 72.3%、%FEV₁: 89.4%、ACT 22.0 点、ACT 20 点未満/ 20~24 点/ 25 点: 18.8/ 46.3/ 34.9%。治療下での重症度: 軽症間欠型/ 軽症持続型/ 中等症持続型/ 重症持続型: 5.4/ 16.4/ 36.0/ 42.3%。

6) 炎症指標: FeNO: 33.4 ppb、総 IgE 値: 491.2 IU/ml、血清ペリオスチン: 100.3 pg/ml、TGF-β: 39.0 ng/ml、末梢血好酸球比率: 4.56%、末梢血好酸球数: 290.1 /μl。

【クラスター解析】

Low 群は 3 クラスターに、High 群は 5 クラスターに分類されたが、クラスター 3 は n=3 であったため、表示していない (図 1、表 1)。

まず患者背景については (表 1)、Low 群では、年齢とアトピー型、副鼻腔炎合併、

血清総 IgE、テオフィリン使用を除き、クラスター間で患者背景についての差異が少なかった。一方、High 群では、性別、喫煙歴、罹患年数、アトピー型、鼻炎合併、アスピリン過敏症合併、アトピー素因、治療内容に有意差が認められた。クラスター2はICS量が最多で、経口ステロイド連用率、高IgE抗体使用率が最も高かった。

次に、喘息コントロール状態については(表2)、Low 群ではクラスター間で有意差を認めず、一定のコントロールは保たれていた。一方、High 群では、クラスター2 (ACT 20.8)とクラスター5 (ACT 19.7)のコントロールが不良であった。クラスター2では予定外・救急受診、入院、全身ステロイド屯用のいずれも最多であった。クラスター5もそれに次いで全身ステロイド屯用が多かった。

呼吸機能については(表2)、High 群でLow 群より%FEV₁が低い傾向にあったが、いずれの群でもクラスター間に有意差は認めなかった。

気道炎症指標については(図1、表2)、High 群、Low 群ともにクラスター間で有意な差を認めた。High 群では、クラスター5はFeNO、末梢血好酸球数、血清ペリオスチンが最も高く、2型炎症が最も優勢であった。一方、もうひとつのコントロール不良であるクラスター2では、2型炎症は中等度であった。Low 群ではクラスター3で、2型炎症が最も優勢であった。

High 群のクラスター2とクラスター5の特徴を表3に示す。クラスター2は212人からなる大きなクラスターで、中等度の2型炎症を有し、女性・成人発症優位のクラスターである。経口ステロイド連用率と屯

用率や入院率が最も高い。クラスター5は高度の2型炎症を有し、少数が属するクラスターで、若年発症、男性優位、鼻炎合併が多いが、経口ステロイド使用は少なく、入院は認めなかった。

最後に、血清総IgEと末梢血好酸球数の各クラスターにおける特徴をプロットし、図2に示す。多くのクラスターはIgEと好酸球数に正の相関が認められるが、Low 群のクラスター2やクラスター3では、これらの乖離がみられた。クラスター3は副鼻腔炎合併が多く、好酸球数のみが高値であり、クラスター2は鼻炎合併が少なく、IgEのみが高値であったが、いずれも喘息コントロールは保たれていた。

D. 考察

本研究の特徴として、専門施設の多施設共同研究であり、症例数が多く、質の高いデータが集積され、全例でFeNO、血清ペリオスチン等の気道炎症マーカーを測定したことがあげられる。また、重症持続型症例を42.3%含んでおり、難治化対策を目指す本研究班の目的に合致した検討が可能な母集団であった。

クラスター解析では、Low 群のコントロールは概ね良好であり、臨床背景のクラスター間での差異は少ない一方、炎症背景には個性が認められ、2型炎症指標がいずれも低～中等度のクラスター1、IgE優位のクラスター2、好酸球優位のクラスター3が同定された。炎症背景に個性は認められるものの、低用量のICSで、分子標的薬の使用なくコントロールが保たれていた。

一方High 群では、臨床背景と炎症背景の双方について、クラスター間で差異を認

めた。クラスター1とクラスター4は、一定の増悪を認めるものの、400 - 600 μ gのICSでACTは22点台に保たれ、2型炎症も中等度であり、クラスター1ではIgEが低値であった。これらのクラスターは、完全にはコントロールされていないが、従来治療で管理可能な範疇と推察された。一方、クラスター2は212人からなる大きなクラスターで、中等度の2型炎症を有し、経口ステロイド連用率と屯用率や入院率が高かった。末梢血好酸球数は355/ μ l、血清総IgEは342 IU/mlであり、IgEおよび好酸球を標的とした分子標的薬の適応範囲に入る症例も多いことが推察される。今後至適な分子標的薬の使用で、コントロールが改善しうる可能性が想定された。クラスター5は最も高度の2型炎症を有し、15人という少数が属するクラスターであるが、クラスター2と比較して、経口ステロイド使用は少なく、入院は認めなかった。オマリズマブが使用されていない理由として、血清IgE値が高値であるため、適応範囲外であった可能性が想定される。本検討時は好酸球性炎症を標的としたメポリズマブやベンラリズマブの保険収載前であり、クラスター5においても、新規分子標的薬によってコントロールが改善することが期待される。

E. 結論

重症群の41.4%を占め、入院率が最も高いクラスター2への適切な対応が今後の喘息死や医療経済負担を低減する上で重要であることが示唆された。中等度の2型炎症を有する本クラスターは、現在使用できるオマリズマブ、メポリズマブ、ベンラリズマブに加えて、将来臨床適応が近いと想定

されている、IL-4受容体 α 抗体であるデュピルマブ、TSLP抗体であるテゼペルマブにより、コントロールが改善する可能性が高い。今後の課題は、高価であるこれらの分子標的薬を、いかに適切に臨床現場で用いていくかにある。高価であるために患者が使用を躊躇する場面が多いため、真に喘息死のリスクが高く、生産年齢にも関わらず社会活動を営めない症例に対しては、社会的支援の充実も必要と考える。

図1. クラスター別のコントロール状態と炎症背景

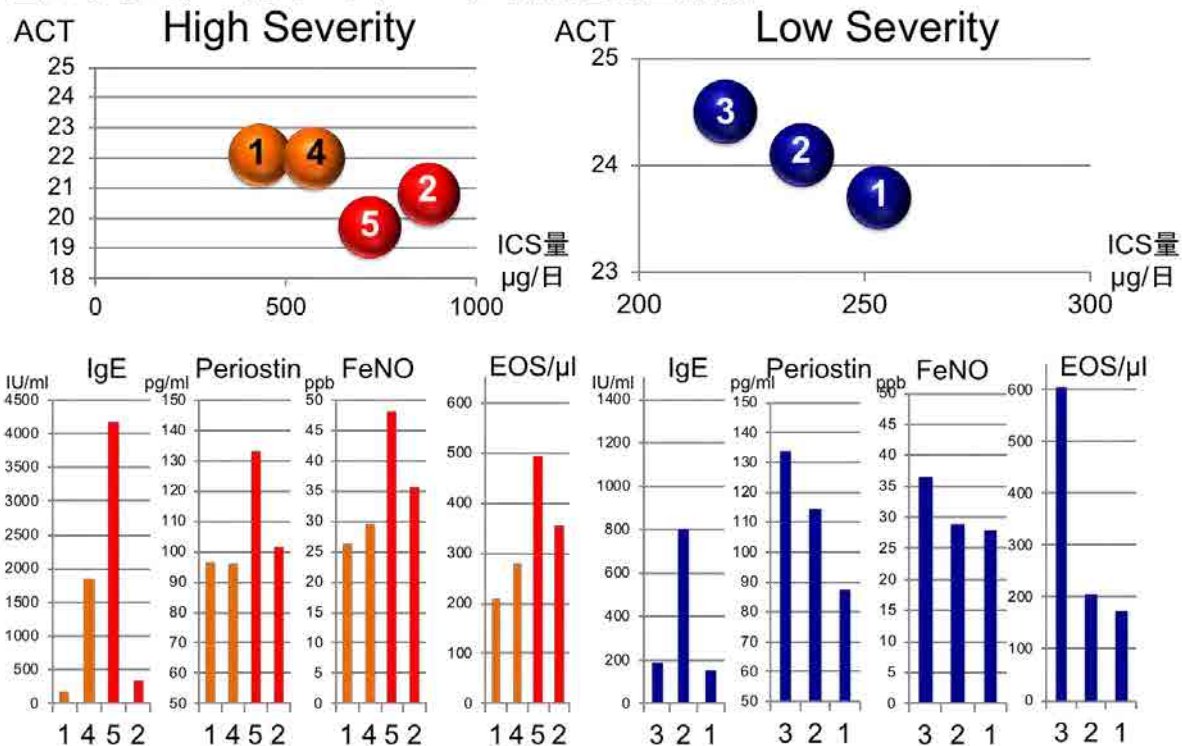
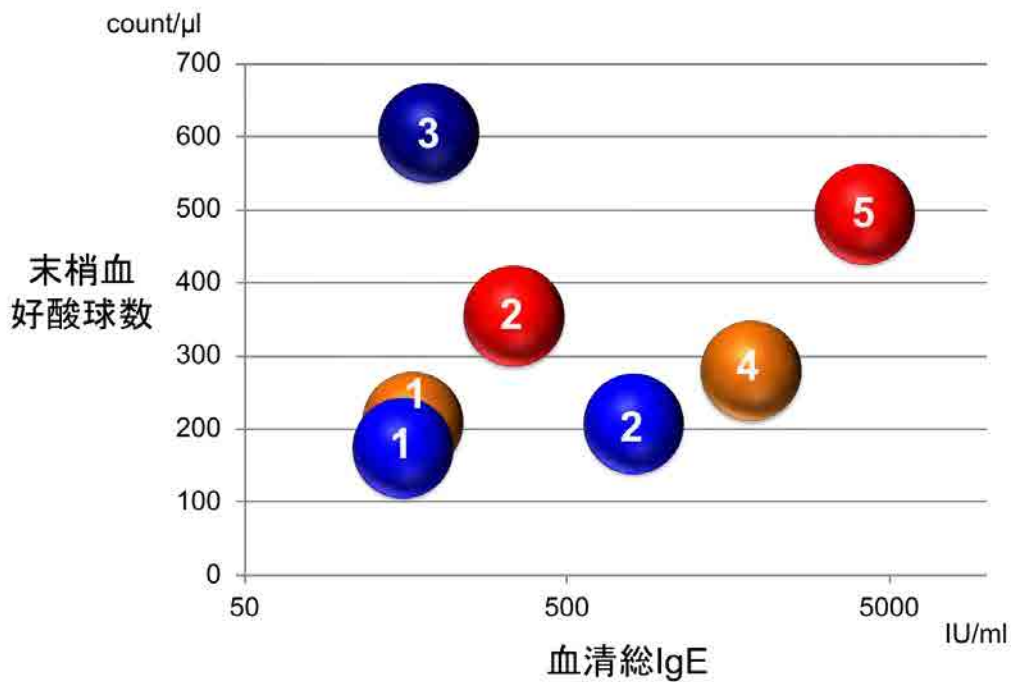


図2. クラスター別の炎症背景の特徴



	クラスター	High Severity					Low Severity			
		1	2	4	5	合計	1	2	3	合計
	症例数	251	212	33	15	511	88	14	32	134
患者背景	年齢	58.6	58.5	56.2	54.3	58.3	56.9	55.5	63.3	58.3
	性別 (女性)	61.4%	64.6%	57.6%	40.0%	61.5%	67.0%	50.0%	62.5%	64.2%
	BMI	23.4	23.9	23.3	22.2	23.6	23.5	23.7	22.7	23.3
	Never	59.4%	59.0%	36.4%	66.7%	57.8%	65.9%	64.3%	65.6%	65.7%
	Current	8.0%	2.8%	15.2%	13.3%	6.6%	2.3%	0.0%	0.0%	1.5%
	Ex Smoker	32.7%	38.2%	48.5%	20.0%	35.6%	31.8%	35.7%	34.4%	32.8%
	喫煙指数	189	196	289	151	198	136	86	178	141
	小児発症持続	9.2%	11.8%	12.1%	20.0%	10.9%	10.2%	21.4%	6.3%	10.4%
	小児発症再燃	11.2%	12.7%	9.1%	26.7%	12.1%	11.4%	7.1%	3.1%	9.0%
	成人発症	79.7%	75.5%	78.8%	53.3%	77.0%	78.4%	71.4%	90.6%	80.6%
	発症年齢	41.5	37.2	41.8	35.2	39.6	40.4	35.8	47.3	41.6
	罹患年数	16.8	21.1	14.3	19.1	18.4	16.6	19.8	16.1	16.8
	喘息家族歴 (両親)	19.1%	22.6%	9.1%	13.3%	19.8%	19.3%	21.4%	28.1%	21.6%
	イヌ飼育	17.9%	12.7%	18.2%	26.7%	16.0%	12.5%	21.4%	21.9%	15.7%
イヌ飼育	9.6%	10.8%	21.2%	13.3%	10.9%	9.1%	21.4%	15.6%	11.9%	
アトピー型	68.9%	73.6%	90.9%	100.0%	73.2%	81.8%	85.7%	62.5%	77.6%	
併存症	GERD	37.8%	36.3%	18.2%	33.3%	35.6%	31.8%	14.3%	34.4%	30.6%
	鼻炎	64.5%	69.8%	72.7%	93.3%	67.9%	71.6%	50.0%	68.8%	68.7%
	副鼻腔炎	31.1%	36.3%	18.2%	40.0%	32.5%	25.0%	28.6%	59.4%	33.6%
	COPD	7.6%	4.7%	12.1%	0.0%	6.6%	3.4%	14.3%	6.3%	5.2%
	アスピリン過敏症	4.8%	9.9%	9.1%	0.0%	7.2%	8.0%	14.3%	9.4%	9.0%
	精神疾患	6.4%	6.6%	9.1%	0.0%	6.4%	4.5%	14.3%	3.1%	5.2%
アトピー素因	血清総IgE (IU/ml)	166	342	1855	4174	519	155	804	186	230
	HD IgE (クラス)	1.04	1.27	2.7	4.6	1.36	1.41	1.93	1.09	1.39
	ヤケヒョウヒダニ IgE (クラス)	1.08	1.37	3	4.67	1.45	1.51	2	1.31	1.51
	スギ IgE (クラス)	1.7	1.78	2.73	3.33	1.85	2.09	2.36	1.5	1.98
治療	治療ステップ	2.93	3.75	3.24	3.4	3.3	1.76	1.64	1.72	1.74
	ICS (FP換算 μ g)	431	875	573	720	632	253	236	219	243
	LABA	81.7%	87.7%	81.8%	100.0%	84.8%	36.4%	28.6%	50.0%	38.8%
	LTRA	60.2%	75.5%	63.6%	66.7%	67.1%	17.0%	7.1%	12.5%	14.9%
	テオフィリン	27.9%	55.2%	24.2%	33.3%	39.3%	4.5%	7.1%	18.8%	8.2%
	抗IgE抗体	1.2%	8.5%	0.0%	0.0%	4.1%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
	経口ステロイド	4.0%	12.3%	6.1%	6.7%	7.6%	1.1%	0.0%	0.0%	0.7%

表1. クラスター別の患者背景

群間で有意差を認める指標はマーカーを記載し、最高値は橙色で、最低値は薄緑で記載した。

	クラスター	High Severity					Low Severity			
		1	2	4	5	合計	1	2	3	合計
	症例数	251	212	33	15	511	88	14	32	134
コントロール状態	ACT	22.1	20.8	22	19.7	21.5	23.7	24.1	24.5	24
	予定外受診 (>2回/年)	4.8%	16.5%	3.0%	0.0%	9.3%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
	救急外来受診	5.2%	10.8%	0.0%	0.0%	7.0%	1.1%	7.1%	3.1%	2.2%
	全身ステロイド屯用 (>2回/年)	11.6%	30.2%	9.1%	13.3%	19.1%	2.3%	7.1%	0.0%	2.2%
	入院 (>1回/年)	2.8%	9.0%	0.0%	0.0%	5.1%	1.1%	0.0%	0.0%	0.7%
呼吸機能	FEV1/FVC (%)	71.7	72.9	71.2	67.5	72	73.9	71.7	68.6	72.4
	%FEV1	89.3	88.5	87	80.7	88.5	92.7	87.2	92.7	92.1
	R5 (スコア)	2.07	1.94	1.79	1.8	1.99	2.08	2.5	2	2.1
	R5-R20 (スコア)	2.03	1.94	1.79	2.07	1.98	2.02	2.36	2.13	2.08
	X5 (スコア)	1.92	2.11	2.03	2.27	2.02	1.89	1.79	1.84	1.87
気道炎症	FeNO (ppb)	26.4	35.6	29.6	48	31.2	28	28.8	36.5	30.1
	末梢血好酸球比率 (%)	3.6	5.5	4.6	7	4.6	3.1	3.8	8.4	4.4
	末梢血好酸球数 (/μl)	210	355	280	494	283	174	207	605	280
	血清ペリオスチン (pg/ml)	96.4	101.5	98.2	133.4	99.8	87.6	114.4	133.9	101.5
	血清TGFB (pg/ml)	38.8	39.4	38.7	46.2	39.2	37.4	38.7	38.7	37.8

表2. クラスター別のコントロール状態と気道炎症群間で有意差を認める指標はマーカーを記載し、最高値は橙色で、最低値は薄緑で記載した。

	クラスター	2	5
	症例数	212	15
コントロール	ACT	20.8	19.7
	全身ステロイド屯用 (>2回/年)	30.2%	13.3%
	入院 (>1回/年)	9.0%	0.0%
患者背景	年齢	58.5	54.3
	性別 (女性)	64.6%	40.0%
	BMI	23.9	22.2
	Never Smoker	59.0%	66.7%
	成人発症	75.5%	53.3%
	罹患年数	21.1	19.1
	アトピー型喘息	73.6%	100.0%
併存症	鼻炎	69.8%	93.3%
	副鼻腔炎	36.3%	40.0%
治療	ICS (FP換算μg/日)	875	720
	抗IgE抗体	8.5%	0.0%
	経口ステロイド連用	12.3%	6.7%
呼吸機能	%FEV1	88.5	80.7
気道炎症	末梢血好酸球数 (/μl)	355	494
	FeNO (ppb)	35.6	48

表3. High群のクラスター2とクラスター5の比較群間で有意差を認める指標はマーカーを記載した。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患等実用化研究事業（免疫アレルギー疾患等実用化研究事業 免疫アレルギー疾患実用化研究分野）））
総合分担研究報告書

日本における小児期発症気管支喘息のフェノタイプに関する研究
（黄色ブドウ球菌エンテロトキシン特異的 IgE 抗体と喘息との関係）

研究分担者	田中 明彦	昭和大学医学部内科学講座呼吸器アレルギー内科部門	講師
研究協力者	相良 博典	昭和大学医学部内科学講座呼吸器アレルギー内科部門	教授
	大田 進	昭和大学医学部内科学講座呼吸器アレルギー内科部門	助教

研究要旨

過去に我々は、平成 21～23 年度厚生労働科学研究費補助金研究（大田班）にて、総 IgE 値が経年的に上昇する患者群では重症患者が多いことを後方視的試験によって証明した。本研究では、同結果を前方視的試験によって検証した（研究①）。その結果、総 IgE の変化値（ Δ IgE）は各喘息重症度間で差を認めなかった。同様に、観察期間中に急性増悪のあった群となかった群においても Δ IgE に差を認めなかった。以上より今回の前方視的試験では総 IgE 値の経時的変化と重症度には関連性が認められなかった。

諸外国から報告されている黄色ブドウ球菌エンテロトキシン特異的 IgE 抗体（SEA-IgE）に対する特異的 IgE と喘息コントロールとの関係について検討した（研究②）。その結果、SEA-IgE 陽性群の喘息コントロールは陰性群よりも喘息コントロールが悪いことが判明した。また、SEA-IgE 陽性群では呼気 NO が陰性群と比較し有意に高値を示していた。以上より、SEA-IgE は気道炎症を悪化させることにより喘息コントロールを悪化させる可能性が示唆された。

A. 研究目的

研究①：過去に我々は、平成 21～23 年度厚生労働科学研究費補助金研究（大田班）にて、総 IgE 値が過去 10 年間に於いて経年的に上昇する患者群では重症患者が多いことを後方視的試験によって証明した（Respir Res. 2014 Nov 20; 15(1): 144）。そこで今回、我々は同結果を検証するために前方視的試験を行った。

研究②：黄色ブドウ球菌から産生されるエンテロトキシン（Staphylococcus aureus enterotoxin）に対する IgE 抗体（SEA-IgE）は、重症の喘息患者群において非重症喘息患者群より上昇していることが欧米から報告されている（J Allergy Clin Immunol. 2003; 111: 1131-2.）。しかし、本邦の喘息患者における SEA-IgE と喘息病態に関する詳細な報告はない。そこで我々は、当院に通院加療中の喘息患者における、SEA-IgE 陽性患者の患者背景を調査し、加えてそのサブタイプ

（SEA-IgE と SEB-IgE）と喘息コントロールレベルとの関連性について検討した。

B. 研究方法

そこで今回、我々は同結果を検証するために前方視的試験を行った。

研究①：昭和大学病院に定期的に通院中の喘息患者 141 名を対象とした。平均年齢は 58.3 ± 14.0 歳で、男性が 61 名（43.02%）であった。対象患者を登録時に血液検査、呼吸機能検査などを実施し、3 年後に再度血液検査を行い経時的な IgE 値の変化（ Δ IgE）について検討を行った。

研究②：昭和大学病院に定期的に通院中の喘息患者 172 名から末梢血を採取し SEA-IgE と SEB-IgE を測定した。SEA-IgE および SEB-IgE とともにクラス 1 以上（> 0.35 kU/L）を陽性とし、それぞれ陽性群と陰性群を比較検討した。喘息コントロールは過去 1 か月間の GINA のコントロール評価表に準じて評価