

アレルギー・好酸球研究会 2020



**The Workshop on
Eosinophils
in Allergy
and Related Diseases**

2020 年度研究会 会長 **権 寧博**

日本大学医学部 内科学系 呼吸器内科学分野

プログラム／抄録

2020年**11月3日**(土) 9時40分～17時00分

(幹事会は 8 時 50 分開始)

事務局 埼玉医科大学呼吸器内科

<http://ns1.sec-information.net/eosinophils>

アレルギー・好酸球研究会 顧問			
伊藤 幸治	高津 聖志	福田 健	
アレルギー・好酸球研究会 幹事			
○永田 真	浅野浩一郎	岩本 逸夫	植木 重治
海老澤元宏	大田 健	大野 勲	岡山 吉道
加藤 茂樹	加藤 政彦	神沼 修	神田 晃
黒川 真嗣	神前 英明	権 寧博	斎藤 博久
茆原 順一	東田 有智	土肥 眞	中島 裕史
長瀬 洋之	中村 豊	福永 興壱	藤澤 隆夫
松本 健治	松脇 由典	森 晶夫	山口 正雄
山田 佳之	長尾みづほ		

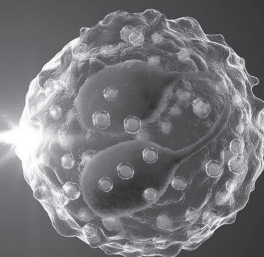
代表幹事 ○ 敬省略（50 音順）

事務局：埼玉医科大学呼吸器内科

埼玉医科大学アレルギーセンター

喘息増悪を抑える力

投与後早期に違いを感じる呼吸を目指して



ファセンラは、ADCC (抗体依存性細胞傷害) 活性により、ナチュラルキラー細胞が好酸球を直接的に除去する生物学的製剤です。

※【効能・効果】気管支喘息 (既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の患者に限る)

Molfino NA, et al.: Clin Exp Allergy. 42:712-737, 2012 社内資料: 組換えヒトIL-5Rαに対するベンラリズマブの結合親和性
Kolbeck R, et al.: J Allergy Clin Immunol. 125:1344-1353, 2010 社内資料: ヒト好酸球に対するベンラリズマブのADCCを介したアポトーシス誘導

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

本剤及び本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

効能・効果

気管支喘息 (既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の患者に限る)

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- 高用量の吸入ステロイド薬とその他の長期管理薬を併用しても、全身性ステロイド薬の投与等が必要な喘息増悪をきたす患者に本剤を追加して投与すること。
- 投与前の血中好酸球数が多いほど本剤の気管支喘息増悪発現に対する抑制効果が大きい傾向が認められている。また、データは限られているが、投与前の血中好酸球数が少ない患者では、十分な気管支喘息増悪抑制効果が得られない可能性がある。本剤の作用機序及び臨床試験で認められた投与前の血中好酸球数と有効性の関係を十分に理解し、患者の血中好酸球数を考慮した上で、適応患者の選択を行うこと。〔臨床成績〕の項参照

用法・用量

通常、成人にはベンラリズマブ (遺伝子組換え) として1回30mgを、初回、4週後、8週後に皮下に注射し、以降、8週間隔で皮下に注射する。

使用上の注意

1. 重要な基本的注意

- 本剤の投与は、気管支喘息の治療に精通している医師のもとで行うこと。
- 本剤の投与により過敏症反応 (蕁麻疹、発疹、喉頭浮腫等) が発現する可能性がある。また、過敏症反応の発現が遅れて認められる場合がある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。〔重大な副作用〕の項参照
- 本剤は既に起きている気管支喘息の発作や症状を速やかに軽減する薬剤ではないため、急性の発作に対しては使用しないこと。
- 本剤の投与開始後に喘息症状がコントロール不良であったり、悪化した場合には、医師の診療を受けるように患者に指導すること。
- 本剤の投与開始後にステロイド薬を急に中止しないこと。ステロイド薬の減量が必要な場合には、医師の管理下で徐々に行うこと。

(6) 本剤はヒトインターロイキン-5 (IL-5) 受容体αサブユニットと結合することにより、好酸球数を減少させる (〔薬効薬理〕の項参照)。好酸球は一部の寄生虫 (蠕虫) 感染に対する免疫応答に関与している可能性があるため、既に寄生虫に感染している患者は本剤の投与開始前に寄生虫感染を治療すること。患者が本剤投与中に感染し、抗寄生虫薬による治療が無効な場合には、本剤投与の一時中止を考慮すること。

2. 副作用

重症喘息患者を対象とした国内及び海外の安全性評価対象試験において、本剤を投与された1,831例 (日本人81例を含む) 中、246例 (13.4%) に副作用が認められた。主な副作用は、注射部位反応39例 (2.1%) 及び頭痛37例 (2.0%) であった。(承認時)

(1) 重大な副作用、(2) その他の副作用において、副作用発現頻度は重症喘息患者を対象とした国内及び海外の安全性評価対象試験の併合成績より算出し、これらの試験で認められなかった副作用については頻度不明とした。

(1) 重大な副作用

重篤な過敏症: アナフィラキシー (蕁麻疹 (0.1%)、血管浮腫 (頻度不明)、喉頭浮腫 (頻度不明)、アナフィラキシー反応 (頻度不明) 等) 等の重篤な過敏症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに使用を中止し、適切な処置を行うこと。

承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

ヒト化抗IL-5受容体αモノクローナル抗体製剤

薬価基準収載

ファセンラ® 皮下注30mg シリンジ

Fasenra® Subcutaneous Injection 30mg Syringe

ベンラリズマブ (遺伝子組換え) 製剤 生物由来製品 劇薬 処方箋医薬品
注意-医師等の処方箋により使用すること

POWER FROM THE START

●その他の使用上の注意等の詳細については添付文書をご参照ください。

製造販売元 [資料請求先]
アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大深町3番1号
TEL 0120-189-115
(問い合わせフリーダイヤル メディカルインフォメーションセンター)

© : アストラゼネカグループの登録商標です。

2018年12月作成

プレミナリープログラム

各演題 発表 6 分・討論 1 分

8:50-9:20

幹事会

9:35-9:40

Opening Remarks

権 寧博 2020 年度会長／日本大学医学部 内科学系 呼吸器内科学分野

Session 1

座長：岡山 吉道 日本大学 医学部 免疫・アレルギー学グループ

9:40-9:47

1-1 スギ花粉による好酸球の活性化

宮内 幸子 埼玉医科大学 呼吸器内科 / アレルギーセンター

9:47-9:54

1-2 慢性好酸球性肺炎患者の気管支肺泡洗浄液における好酸球 ETosis の検討

竹田 正秀 秋田大学大学院医学系研究科 呼吸器内科学講座

9:54-10:01

1-3 Cadherin-related family member 3 は、好酸球のエフェクター機能を活性化する

中込 一之 埼玉医科大学 呼吸器内科 / アレルギーセンター

10:01-10:08

1-4 polyI:C による気道上皮前駆細胞のバリア機能形成に及ぼす影響

岡本 真一 日本大学 医学部 呼吸器内科

Session 2

座長：山口 正雄 帝京大学ちば総合医療センター 第三内科（呼吸器）

10:10-10:17

2-1 ATP 誘導性気道上皮バリア増強に関与するプリン作動性受容体の同定

津谷 恒太 日本大学 医学部 内科学系呼吸器内科学分野

10:17-10:24

2-2 小児気管支喘息の急性増悪時における咽頭の肺炎球菌保菌は、喘鳴持続期間短縮と血清 TNF- α 低値に関連する

鎌 裕一 東海大学医学部専門診療学系小児科学

10:24-10:31

2-3 乳児期発症の好酸球性食道炎と先天性食道狭窄の鑑別

清水 真理子 群馬県立小児医療センター

Session 3

座長：松本 健治 国立成育医療研究センター研究所・免疫アレルギー研究部

10:33-10:40

3-1 IL-33誘導性好酸球性気道炎症モデルマウスにおけるIL-5の役割

田中 仁美 川崎医科大学 呼吸器内科学

10:40-10:47

3-2 ダニ誘発マウス慢性喘息モデルにおけるヒアルロン酸を用いた新規舌下免疫療法の開発

加藤 茂樹 川崎医科大学 呼吸器内科

10:47-10:54

3-3 L型アミノ酸トランスポーター1阻害薬のTh2細胞依存性気管支喘息モデルに対する効果

伊藤 大起 広島大学 原爆放射線医科学研究所

Session 4

座長：神前 英明 滋賀医科大学 医学部 耳鼻咽喉科

10:56-11:03

4-1 喘息患者に発症した好酸球性唾液腺炎の一例

佐野 友哉 防衛医科大学校 内科学講座（感染症・呼吸器）

11:03-11:10

4-2 Th9 細胞移入マウスにおけるアレルギー性鼻粘膜炎症とステロイド抵抗性の解析

古山 禎大 広島大学 原爆放射線医科学研究所

11:10-11:17

4-3 Increasing of CD69 expression on inducible eosinophils in the allergic asthma model and functional role through its signaling.

Dan Van Bui 関西医科大学 医学部 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

(11:17-11:25 休憩)

11:25-12:25

教育セミナー 1

座長：永田 眞 埼玉医科大学 呼吸器内科 / アレルギーセンター

COPD 薬物治療の解析事例 ～ DPC データを用いて～

城 大祐 東京大学大学院医学系研究科ヘルスサービスリサーチ講座 特任准教授

適切な COPD 治療のために ～吸入治療と禁煙～

福永 興彦 慶應義塾大学医学部呼吸器内科 教授

(12:25-12:30 事務連絡)

(12:30-13:10 食事休憩)

Session 5

座長：正木 克宜 慶應義塾大学医学部 呼吸器内科

- 13:10-13:17 5-1 Identification of novel biomarkers for asthma reflecting lung eosinophilia by the non-targeted proteomics of serum exosomes
吉村 華子 大阪大学大学院 医学系研究科 呼吸器・免疫内科学
- 13:17-13:24 5-2 重症喘息に対するメボリズムマブ投与後の ECP 放出能の時間経過と、併存する好酸球性副鼻腔炎病態との関連
小林 このみ 帝京大学 医学部 内科学講座 呼吸器・アレルギー学
- 13:24-13:31 5-3 気管支喘息増悪における Th2 型免疫応答の亢進に關与する μ オピオイド受容体一塩基多型
川上 佳織 東北医科薬科大学 薬学部 病態生理学教室

Session 6

座長：中村 豊 東北医科薬科大学病院 呼吸器内科

- 13:33-13:40 6-1 ダニ皮下免疫療法を実施している小児気管支喘息患者の呼吸機能 trajectory
野上 和剛 国立病院機構 三重病院
- 13:40-13:47 6-2 日本人気道アレルギー患者におけるダニ単独またはダニとスギの同時アレルギー急速免疫療法の治療効果に関する検討
内田 貴裕 埼玉医科大学 呼吸器内科 / アレルギーセンター
- 13:47-13:54 6-3 スギ花粉症 SLIT 後の IL-35 の動態とその作用について
神前 英明 滋賀医科大学 医学部 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

13:55-14:45 教育セミナー 2

座長：長瀬 洋之 帝京大学 医学部 内科学講座 呼吸器・アレルギー学

ILC2 による抗原非依存的好酸球性炎症誘導機構

茂呂 和世 大阪大学大学院医学系研究科 生体防御学教室 教授

(14:45-14:55 休憩)

Session 7

座長：原田 紀宏 順天堂大学 呼吸器内科

- 14:55-15:02 7-1 日本人コントロール不良重症喘息患者の特徴 (Keio Severe Asthma Research Program; KEIO-SARP)
田野崎 貴絵 慶應義塾大学医学部 呼吸器内科
- 15:02-15:09 7-2 アトピー性皮膚炎合併喘息患者におけるデュピルマブの好酸球性炎症に対する検討
渡邊 直人 横浜市立みなと赤十字病院アレルギーセンター
- 15:09-15:16 7-3 オマリズマブの投与が食物アレルギーに有効であった成人重症喘息の 1 例
西江 美幸 慶應義塾大学医学部 呼吸器内科

Session 8

座長：中込 一之 埼玉医科大学 呼吸器内科 / アレルギーセンター

- 15:18-15:25 8-1 重症気管支喘息患者に対するデュピルマブの臨床効果
三道 ユウキ 順天堂大学 呼吸器内科
- 15:25-15:32 8-2 ベンラリズマブを中止し経過をフォローアップした重症喘息の 2 症例
濱田 和希 山口大学大学院 医学系研究科
- 15:32-15:39 8-3 重症喘息に合併した Non-episodic angioedema with eosinophilia に対してベンラリズマブが有効であった 1 例
正木 克宜 慶應義塾大学医学部 呼吸器内科

15:40-16:40 特別講演

座長：権 寧博 日本大学医学部 内科学系 呼吸器内科学分野

生体イメージングによる免疫・炎症の動的解明と新規疾患誘導マクロファージの同定

石井 優 大阪大学大学院医学系研究科 免疫細胞生物学研究室 教授

16:40

Closing Remarks

神田 晃 2021 年度会長／関西医科大学 医学部 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

アレルギー・好酸球研究会 2020

The Workshop on Eosinophils in Allergy and Related Diseases

抄 録

1-1 スギ花粉による好酸球の活性化

○宮内 幸子^{1,2}、野口 哲^{2,3}、小林 威仁^{2,3}、植田 穰^{2,4}、中込 一之^{1,2}、柚 知行^{1,2}、永田 真^{1,2}

¹ 埼玉医科大学 呼吸器内科 ² 埼玉医科大学 アレルギーセンター ³ 埼玉医科大学 総合診療内科

⁴ 埼玉医科大学 小児科

【目的】 スギ花粉症は本邦の代表的な季節性アレルギー性鼻・結膜炎であり、気管支喘息の増悪ももたらす。スギ花粉およびその主要アレルゲン成分 Cry j 1 が、好酸球に対して直接的な作用を及ぼすか否かについて検討した。

【方法】 健常人の末梢血より分離した好酸球をスギ花粉（Crude）または Cry j 1 で刺激し、ICAM-1 への接着反応を EPO 発色法、活性酸素産生能をチトクローム C 還元法で各々検討した。

【結果】 スギ花粉および Cry j 1 は、健常人好酸球の ICAM-1 への接着反応を各々有意に誘導した。また、健常人好酸球の活性酸素産生をも誘導した。

【結論】 スギ花粉ならびに Cry j 1 は、感作状態と関わりなく、ヒト好酸球の接着やエフェクター機能を直接的に活性化することが確認された。スギ花粉への曝露は花粉症の臨床的発現に関わらず、気道での好酸球の活性化等を介して気管支喘息などアレルギー性気道疾患の増悪に寄与しえると推測される。

1-2 慢性好酸球性肺炎患者の気管支肺胞洗浄液における好酸球 ETosis の検討

○竹田 正秀¹、坂本 祥¹、植木 重治²、宮部 結²、福地 峰世²、奥田 佑道¹、浅野 真理子¹、
長谷川 幸保¹、熊谷 奈保¹、泉谷 有可¹、滝田 友里¹、佐野 正明¹、佐藤 一洋¹、中山 勝敏¹
¹ 秋田大学大学院医学系研究科 呼吸器内科学講座 ² 秋田大学大学院医学系研究科 総合診療・検査診断学講座

【背景】 ABPA などのアレルギー性炎症部位ではしばしば崩壊型脱顆粒をきたした好酸球が認められる。近年この本態は ETosis と呼ばれる細胞死であることが判明した。慢性好酸球性肺炎患者の気管支肺胞洗浄液において好酸球 ETosis の検討をし得た 1 例を報告する。

【症例】 43 歳女性。喘息で治療中。2 週間前から咳嗽・発熱を認め、近医で肺炎治療するも改善に乏しく、採血で好酸球増多を認め、当院に紹介となった。同日気管支肺胞洗浄を施行し好酸球 65% と上昇が認められた。採取した洗浄液について細胞成分を塗抹、固定したのち、ETosis の過程で重要とされるシトルリン化ヒストン H3 (CitH3) を免疫蛍光染色で検討した。結果、集塊をなす好酸球と CitH3 陽性の網状 DNA が観察され、好酸球 ETosis の存在が示された。

【考察】 本症例で認められた ETosis は以前我々が検討した ABPA 等と比べると明らかに少なく、疾患ごとに程度の差があることが示唆される。若干の考察を加え報告する。

1-3 Cadherin-related family member 3 は、好酸球のエフェクター機能を活性化する

○中込 一之^{1,2}、清水 寿顕^{1,2}、野口 哲^{1,2}、小林 威仁^{1,2}、杣 知行^{1,2}、永田 真^{1,2}

¹ 埼玉医科大学呼吸器内科 ² 埼玉医科大学アレルギーセンター

【目的】 Cadherin-related family member 3 (CDHR3) の遺伝子変異は、小児喘息における重度な増悪と関連する。さらに CDHR3 は、C 型ライノウィルスの受容体であることが判明し、喘息増悪に関与する可能性が示唆されている。今回、CDHR3 が直接的に好酸球の接着を誘導し、エフェクター機能を活性化させるかについて検討した。

【方法】 健常人の末梢血好酸球を使用した。CDHR3 に対する好酸球接着能は eosinophil peroxidase 発色法で測定した。また CDHR3 の好酸球からの活性酸素産生を cytochrome C 還元法で、好酸球からの eosinophil-derived neurotoxin (EDN) 放出を ELISA 法で測定した。

【結果】 CDHR3 は好酸球の接着を誘導し、IL-5 は好酸球の CDHR3 への接着を増強した。さらに CDHR3 は活性酸素産生及び EDN 放出を誘導した。

【結論】 CDHR3 は好酸球機能を直接活性化することが明らかとなった。CDHR3 による好酸球活性化が、喘息増悪に関連する可能性が示唆された。

1-4 polyI:C による気道上皮前駆細胞のバリア機能形成に及ぼす影響

○岡本 真一¹、丸岡 秀一郎¹、津谷 恒太¹、水村 賢治¹、神津 悠¹、曾田 香織¹、竹下 郁子¹、
権 寧博¹

¹ 日本大学 医学部 呼吸器内科

【目的】気道上皮バリア形成初期過程における環境因子の影響を詳細に検討した報告はない。初代ヒト気管支上皮細胞 NHBE、気道基底細胞 VA10 を用い、polyI:C がバリア形成に及ぼす影響について検討した。

【方法】NHBE、VA10 を Transwell 上に培養液中で培養後、ALI で培養、上皮バリア機能を評価。NHBE に基底細胞マーカーの蛍光免疫染色を施行。細胞を ALI 前のみの培養で polyI:C 刺激し、その後 polyI:C 非存在下の ALI でバリア形成を非刺激群と比較検討。TLR3、TRIF 特異的 siRNA を用い、VA10 の遺伝子ノックダウンを行い同様に刺激、培養後にバリア形成を評価した。

【結果】NHBE に基底細胞が存在することを確認。刺激群は非刺激群と比較して ALI 培養下の NHBE、VA10 の TER 減弱を認めた。TLR3、TRIF ノックダウン群では、刺激後のバリア機能減弱が抑制された。

【結論】基底細胞への polyI:C 刺激が、TLR3/TRIF 経路を介して上皮バリア機能形成の減弱化を誘導することを明らかにした。

2-1 ATP 誘導性気道上皮バリア増強に関するプリン作動性受容体の同定

○津谷 恒太¹、丸岡 秀一郎¹、黒澤 雄介¹、野本 正幸¹、福田 麻佐美¹、山田 志保¹、岡本 真一¹、
神津 悠¹、曾田 香織¹、竹下 郁子¹、權 寧博¹

¹ 日本大学 医学部 内科学系呼吸器内科学分野

【目的】 ATP が上皮バリア機能にどのような作用を示すのか検証し、どの P2 受容体 (P2R) を介するのか検討した。

【方法】 16HBE を用いて、ATP 刺激によるバリア機能形成への影響と機序について検討した。評価は経上皮電気抵抗 (TER) および傍細胞透過率を用いた。発現が確認された P2R のうちバリア機能に関与する受容体を特定するため、P2R 選択的アゴニストおよびアンタゴニストを用いて検討した。

【結果】 ATP は濃度依存的に TER を上昇させ、傍細胞透過率を低下させた。今回使用した細胞には P2X4、P2Y1、2、4、6、11、12、13、14R の発現が確認された。選択的アゴニストおよびアンタゴニストを用いて P2Y12、13R がバリア機能増強に関与している可能性を示した。

【結論】 ATP 刺激により上皮バリア機能は増強することが解明され、P2 受容体のなかでも P2Y12、13R が関与している可能性が示唆された。

2-2 小児気管支喘息の急性増悪時における咽頭の肺炎球菌保菌は，喘鳴持続期間短縮と血清 TNF- α 低値に関連する

○鎌 裕一^{1,2}、加藤 政彦^{1,2}、山田 佳之³、煙石 真弓¹、田端 秀之¹、平井 康太^{1,2}、望月 博之¹

¹ 東海大学医学部専門診療学系小児科学 ² 東海大学医学部付属八王子病院 ³ 群馬県立小児医療センター

【目的】気管支喘息（喘息）における細菌感染の関与について検討する。

【方式】喘息の急性増悪で来院した患者のうち、咽頭培養を施行し得た 111 名（平均 / 中央値：2.8/2.6 歳）を対象とし、喘鳴持続期間、吸入性抗原感作の有無、咽頭培養の検出菌、末梢血白血球数 / 好中球数 / 好酸球数、CRP 値、血清中 27 種類のサイトカイン / ケモカインについて比較検討した。

【結果】咽頭より肺炎球菌（30%）、モラクセラ・カタラーリス（12%）、インフルエンザ桿菌（11%）が多く検出された。喘鳴持続期間は、肺炎球菌陰性例に比べて、陽性例では有意に短く、また、末梢血白血球数、好中球数、CRP 値と有意な負の相関を示した。吸入性抗原感作の有無では、検出菌、喘鳴持続期間に有意差を認めなかった。また、肺炎球菌陽性例で有意に TNF- α が低く、吸入性抗原に感作されている症例で有意に IFN- γ が低かった。

【結論】喘息の急性増悪に対して、肺炎球菌が抑制性に働いた可能性が示唆された。

2-3 乳児期発症の好酸球性食道炎と先天性食道狭窄の鑑別

○清水 真理子¹、山田 佳之¹、鎌 裕一^{1,2,3}、野村 滋¹、清水 彰彦¹、西 明¹、加藤 政彦^{1,2,3}

¹ 群馬県立小児医療センター ² 東海大学医学部 総合診療学系 小児科学

³ 東海大学医学部附属八王子病院 小児科

【目的】本邦での小児の好酸球性食道炎（EoE）の報告は少なく、乳児発症例はさらに稀であり、先天性食道狭窄（CES）との鑑別も必要となる。

【方法】今回、我々は当院で2005年から2019年の間に食道狭窄といずれかの時点で食道上皮内好酸球増多（EE）を伴った症例について検討した。

【結果】4例が存在し、全て男児で、全例が離乳食の固形物嘔吐で乳児期後半に発症していた。2例がCESで狭窄部切除・端々吻合を行い、2例はEoEでプロトンポンプ阻害薬（PPI）が奏功した。CESの2例は気管原基迷入を認めたが、発症年齢、症状、内視鏡所見は全例、類似しており、CESにおいても1例は術前にEEを認め、1例は迷入組織に著明な好酸球浸潤があり術後にEEを認めた。

【結論】臨床症状ではCESとEoEの鑑別は困難な可能性があり注意が必要と考えられた。またいずれの症例においても狭窄への好酸球の関与が示唆された。

3-1 IL-33 誘導性好酸球性気道炎症モデルマウスにおける IL-5 の役割

○田中 仁美¹、加藤 茂樹¹、小賀 徹¹

¹ 川崎医科大学 呼吸器内科学

【目的】 IL-33 は ILC2 からの IL-5、IL-13 の産生を誘導する。IL-5 は好酸球に直接作用し、喘息の病態形成に深く関わっている。IL-5 により誘導された好酸球の喘息病態形成における役割を明らかにし、IL-5 を標的とした喘息治療の重要性に関してマウスモデルを用いて検証する。

【方式】 C57BL/6 野生型 (WT) および IL-5 受容体欠損 (IL5RKO) マウスに IL-33 を 3 日間経鼻投与し、最終投与の 24 時間後に気道過敏性、好酸球性気道炎症を比較検討する。

【結果】 IL-33 投与により気管支肺胞洗浄液中好酸球および IL-5、IL-13 の有意な増加と、気道過敏性の亢進を認めた。IL-5RKO マウスでは WT マウスと比較して好酸球増加及び気道過敏性亢進の程度は弱かったが、IL-5、IL-13 は有意に高値であった。

【結論】 IL-5 により誘導された好酸球が気道過敏性の亢進に重要であることが示唆された。今後好酸球のフェノタイプ及び ILC2 をフローサイトメトリーにて検討する予定である。

3-2 ダニ誘発マウス慢性喘息モデルにおけるヒアルロン酸を用いた新規舌下免疫療法の開発

○加藤 茂樹¹、松原 弘季²、田中 仁美¹、土井 雅津代²、小賀 徹¹

¹川崎医科大学 呼吸器内科 ²鳥居薬品研究所

【目的】近年、喘息のアレルゲン免疫療法として舌下免疫療法（SLIT）が注目されている。ダニ誘発マウス慢性喘息モデルを作成し、アジュバントとしてヒアルロン酸（HA）を加えた新規 SLIT を試み、その有効性を検討する。

【方式】マウスにダニアレルゲン経鼻感作を繰り返し（週 5 日、3 週間）、慢性喘息モデルを作成する。本疾患モデルにダニアレルゲンと HA の混合液を舌下投与（週 5 日、2 週間）する。治療効果の評価は、(1) 気道過敏性試験、(2) 気管支肺胞洗浄（BAL）液中の好酸球数と Th2 サイトカインの解析及び、(3) 血清中のダニ特異的 IgE 抗体価の測定を行う。

【結果】モデルでは(1)亢進(2)増加(3)上昇を認めた。SLIT により有意な(1)低下(2)減少(3)低下($p<0.05$)を認めた。

【結論】従来の特異アレルゲンのみを用いた SLIT に比べて、アジュバントとして HA を加えた新規 SLIT はダニ誘発慢性喘息の病態をより効果的に改善することが示唆された。

3-3 L 型アミノ酸トランスポーター 1 阻害薬の Th2 細胞依存性気管支喘息モデルに対する効果

○伊藤 大起¹、佐伯 真弓²、三浦 健人¹、山崎 憲政¹、尾形 佐和子¹、古山 禎大¹、廣井 隆親²、森 晶夫³、遠藤 仁⁴、林 啓太郎⁵、神沼 修^{1,2,3}

¹ 広島大学 原爆放射線医科学研究所 疾患モデル解析研究分野 ² 東京都医学総合研究所 花粉症研究室

³ 国立病院機構相模原病院 臨床研究センター ⁴ ジェイファーマ株式会社 ⁵ 獨協医科大学 医学部 薬理学講座

【目的】最近、アレルギー疾患発症に重要な活性化 T 細胞において、L 型アミノ酸トランスポーター 1 (LAT1) が機能的役割を果たすことが明らかにされてきた。これまでに、LAT1 阻害薬である JPH203 が、マウス抗原誘発皮膚炎および鼻炎モデルの病態を改善することを報告した。今回、Th2 細胞移入マウスに誘導される、気管支喘息様のアレルギー性気道炎症に対する JPH203 の効果を検討した。

【方法】In vitro で樹立した抗原特異的 Th2 細胞を正常マウスに移入し、JPH203 投与・非投与下で抗原を点鼻曝露して、気道過敏性亢進 (BHR) と鼻粘膜炎症細胞浸潤を解析した。

【結果】Th2 細胞移入マウスに抗原曝露することで誘導される、気道への好酸球および移入 T 細胞を含む炎症細胞浸潤は、JPH203 投与により影響を受けなかったが、BHR は有意に抑制された。

【結論】JPH203 は、好酸球や T 細胞の浸潤抑制を介さない未知の機序によって、気管支喘息に有効性を示す可能性がある。

4-1 喘息患者に発症した好酸球性唾液腺炎の一例

○佐野 友哉¹、宮田 純¹、竹内 哲郎¹、佐野 あずさ²、大野 洋介²、田中 祐司²、松熊 晋³、
川名 明彦¹

¹ 防衛医科大学 内科学講座（感染症・呼吸器） ² 防衛医科大学 総合臨床部 ³ 防衛医科大学 臨床検査部

【症 例】68 歳、女性

【現病歴】喘息にて入院歴があり、近医で治療中であった。X 年 5 月上旬より咽頭痛と嚥下時痛を伴う眼瞼浮腫と両顎下腺の腫脹を認めた。喘鳴は聴取されなかった。6 月 8 日に精査加療目的で当院に入院した。血液検査では血中好酸球増多（2673/ μ L）、総 IgE 値上昇（300U/mL）、IgG4 値上昇（148mg/dL）を認めた。自己抗体は陰性であった。骨髓生検を施行し、腫瘍性の好酸球増多は認められなかった。皮膚、口腔底及び小唾液腺の生検にて、組織への好酸球浸潤を認めた。小唾液腺組織では、導管周囲の好酸球・リンパ球浸潤を伴っていたが、IgG4 陽性細胞は確認されなかった。以上の所見より、好酸球性唾液腺炎と診断した。経口ステロイド薬による治療を開始し、顎下部の腫脹を含む諸症状が改善した。

【考 察】好酸球性唾液腺炎は稀であり、組織学的検索の施行例は少ないため、文献的考察を加え報告する。

4-2 Th9 細胞移入マウスにおけるアレルギー性鼻粘膜炎症とステロイド抵抗性の解析

○古山 禎大¹、三浦 健人¹、山崎 憲政¹、尾形 佐和子¹、伊藤 大起¹、森 晶夫²、廣井 隆親³、
佐伯 真弓³、神沼 修^{1,2,3}

¹ 広島大学 原爆放射線医科学研究所 疾患モデル解析研究分野 ² 国立病院機構相模原病院 臨床研究センター

³ 東京都医学総合研究所 花粉症研究室

【目的】 Th9 細胞は、Th2 細胞同様にアレルギー性好酸球性炎症の誘導に関わる。これまでに、Th9 細胞依存性のマウス抗原誘発気管支炎症モデルが、ステロイド抵抗性を示すことを報告してきた。今回、Th9 細胞によって誘導されるアレルギー性鼻炎様の鼻粘膜炎症と、それに対するステロイド剤の効果を検討した。

【方法】 In vitro で樹立した抗原特異的 Th9 細胞を野生型 BALB/c マウスに移入し、dexamethasone (Dex) 投与・非投与下で抗原を点鼻チャレンジして、鼻粘膜過敏性亢進 (NHR) と鼻粘膜炎症細胞浸潤を解析した。

【結果】 Th9 細胞移入マウスに抗原チャレンジすると、NHR および好酸球浸潤を伴う鼻粘膜炎症が発症した。それらの反応は、Dex 投与により強く抑制された。

【結論】 Th9 細胞は、鼻粘膜にも好酸球性炎症を誘導するが、この Th9 細胞依存性のアレルギー性炎症は、臓器特有の周辺環境によって異なるステロイド応答性を示す可能性が示唆された。

4-3 Increasing of CD69 expression on inducible eosinophils in the allergic asthma model and functional role through CD69 signaling in eosinophils.

○ Dan Van Bui¹、Akira Kanda^{1,2,3}、Yasutaka Yun¹、Linh Manh Nguyen¹、Yoshiki Kobayashi^{1,2}、Kensuke Suzuki¹、Shunsuke Sawada¹、Akitoshi Mitani¹、Mikiya Asako^{1,2}、and Hiroshi Iwai¹

¹Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Kansai Medical University.

²Allergy Center, Kansai Medical University Hospital. ³Clinical Laboratory, Kansai Medical University Hospital.

【Introduction】 CD69 is a very early activation antigen on lymphocytes. We recently reported that not only CD69 was expressed on tissue but not blood eosinophils in the eosinophilic chronic rhinosinusitis (ECRS) , but also increasing of CD69 expression on eosinophils significantly correlated with disease severity. However, the expression of CD69 on resident (rEos) and inducible eosinophils (iEos) and functional role through CD69 signaling in eosinophils have been not investigated.

【Methods】 Balb/c mice were sensitized and challenged with OVA to induce eosinophilic airway inflammation. Bronchoalveolar lavage fluid (BALF) , lung tissues, and peripheral blood were collected, and flow cytometry analysis were performed. Moreover, we performed EPX releasing assay in eosinophils purified from spleen IL-5 transgenic mice following cross-linking of CD69.

【Results】 CD69 expression on iEos from lung tissue were significantly increased in the asthma model, while both peripheral blood and rEos were not expressed it. Notably, over 50% eosinophils in BALF expressed CD69. For the functional assay, EPX releasing from eosinophils were increased by cross-linking of CD69 in a dose dependent manner.

【Conclusion】 Our results suggest CD69 is not only a potential biomarker of iEos, but also therapeutic target in the eosinophilic inflammation including allergic rhinitis, asthma, and ECRS.

5-1 Identification of novel biomarkers for asthma reflecting lung eosinophilia by the non-targeted proteomics of serum exosomes

○吉村 華子¹、武田 吉人¹、木庭 太郎¹、菅 泰彦¹、福島 清春¹、白山 敬之¹、小山 正平¹、
平田 陽彦¹、岩堀 幸太¹、長友 泉¹、熊ノ郷 淳¹

¹ 大阪大学大学院 医学系研究科 呼吸器・免疫内科学

【Background】 Asthma and COPD are heterogeneous diseases, whose key biomarkers (BMs) are still lacking.

【Methods】 Serum exosomes of asthma/emphysema mice model were isolated by size exclusion chromatography, and were confirmed by transmission electron microscopy, immunoblot, and the Nanoparticle Tracking Analysis.

【Results】 We obtained 652 proteins by gel-free quantitative proteomics. 18 proteins were significantly upregulated in the asthma model and strongly correlated with eosinophil infiltration in the lung. By Ingenuity Pathways Analysis, these up-regulated protein signature reflected their disease characteristics.

【Conclusion】 Our strategy to utilize exosome proteomics could provide novel BMs for personalized medicine in asthma and COPD.

5-2 重症喘息に対するメポリズマブ投与後の ECP 放出能の時間経過と、併存する好酸球性副鼻腔炎病態との関連

○小林 このみ¹、長瀬 洋之¹、杉本 直也¹、山田 志保²、田中 明彦³、福永 興壱⁴、熱田 了⁵、
多賀谷 悦子⁶、放生 雅章⁷、權 寧博²、iPOT5 investigators^{1,2,3,4,5,6,7}

¹ 帝京大学 医学部 内科学講座 呼吸器・アレルギー学 ² 日本大学 医学部 内科学系 呼吸器内科学分野

³ 昭和大学 医学部 内科学講座 呼吸器・アレルギー内科学部門 ⁴ 慶應義塾大学 医学部 呼吸器内科

⁵ 秋葉原あつたアレルギー呼吸器内科クリニック ⁶ 東京女子医科大学 呼吸器内科

⁷ 国立国際医療研究センター 呼吸器内科

【目的】抗 IL-5 抗体メポリズマブ投与後の、好酸球顆粒蛋白放出能の詳細な時間経過や、臨床背景や効果との関連は明らかでない。今回 ECP 放出量について検討した。

【方法】対象はメポリズマブを投与された重症喘息 19 名。前方視的に投与前、4、8、12、32 週後に、採血後室温に全血を 60 分静置し ECP 放出量を測定した。好酸球の ECP 放出能 (ECP/末梢血好酸球数) も算出し、ACT、呼吸機能、副鼻腔 CT スコアとの関連を検討した。

【結果】投与前好酸球数と ECP 値は相関し、双方 4 週後に有意に低下した。11 例で好酸球性副鼻腔炎を合併していたが、投与前 ECP 高値群では、副鼻腔 CT スコア、JESREC スコア、鼻ポリープ合併率が有意に高値であった。投与前 ECP 放出能高値群では、有意に副鼻腔 CT スコアの改善量が大きかった。

【結論】ECP 放出能は重症喘息に合併する好酸球性副鼻腔炎の病態と関連している可能性が示唆された。

5-3 気管支喘息増悪における Th2 型免疫応答の亢進に關与する μ オピオイド受容体一塩基多型

○川上 佳織¹、宮坂 智充¹、中村 豊²、宮田 敏³、佐藤 美希¹、目時 弘仁⁴、曾良 一郎⁵、山内 広平⁶、河野 資¹、下川 宏明^{3,7}、高柳 元明¹、高橋 知子¹、大野 勲²

¹ 東北医科薬科大学 薬学部 病態生理学教室 ² 東北医科薬科大学 医学部 医学教育推進センター

³ 東北大学大学院 医学系研究科 循環器 EBM 開発学寄附講座

⁴ 東北医科薬科大学 医学部 衛生学・公衆衛生学教室 ⁵ 神戸大学大学院 医学研究科 精神医学分野

⁶ 滝沢中央病院 ⁷ 東北大学大学院 医学系研究科 循環器内科学講座

【目的】精神的ストレスは μ オピオイド受容体 (MOPR) を介して気管支喘息を増悪させる。本研究では、MOPR 遺伝子 (*Oprm1*) の一塩基多型 A112G が喘息病態に及ぼす影響を解析した。

【方式】A112 および G112 の喘息モデルマウスを作成し、気管支肺胞洗浄液 (BALF) 中の好酸球数を解析した。さらに抗原吸入後の肺におけるエフェクター T 細胞をフローサイトメトリー法によって解析した。

【結果】G112 マウスの BALF 中の好酸球数は A112 マウスと比較して有意に増加していた。G112 マウスでは A112 マウスより肺における IL-4 陽性エフェクター T 細胞数が有意に増加していた。G112 マウスにおける BALF 中の好酸球数および、肺におけるエフェクター T 細胞数の増加は、抗原吸入前後に MOPR アンタゴニストを腹腔内に投与することで消失した。

【結論】末梢に発現する MOPR 遺伝子の一塩基多型 (*Oprm1* G112) は、Th2 型免疫応答を誘導して、喘息病態の増悪に關与している可能性が示唆された。

6-1 ダニ皮下免疫療法を実施している小児気管支喘息患者の呼吸機能 trajectory

○野上 和剛¹、高瀬 貴文¹、安田 泰明¹、松永 真由美¹、星 みゆき¹、浜田 佳奈¹、長尾 みづほ¹、
藤澤 隆夫¹

¹ 国立病院機構 三重病院

【目的】 アレルゲン特異的免疫療法はアレルギー性気道疾患の症状を緩和させ、疾患の自然歴も修飾しうる治療であり、特に皮下免疫療法（以下,SCIT）は舌下法に比して効果が高いとされる。今回、ダニアレルゲン SCIT の導入による小児気管支喘息患者の呼吸機能経過の検討を行った。

【方法】 当院でダニ SCIT を導入した小児気管支喘息患者のうち、継続的な治療と呼吸機能検査を実施した16名の検査を解析し、呼吸機能 trajectory を作成した。%MEF50の経時的な値から回帰直線を求め呼吸機能改善群・非改善群にわけ背景因子を検討した。

【結果】 SCITにより気管支喘息患者のICS減量や治療ステップ軽減を認めたが、呼吸機能を一律には改善させなかった。呼吸機能改善群は、血中好酸球数が低値である事、ダニに対する感作が強い事に有意な相関を認めた。

【結論】 好酸球性炎症がコントロールされている患者は、ダニ SCITにより呼吸機能改善を見込める可能性がある。

6-2 日本人気道アレルギー患者におけるダニ単独またはダニとスギの同時アレルギー急速免疫療法の治療効果に関する検討

○内田 貴裕¹、中込 一之¹、家村 秀俊¹、内藤 恵里佳¹、星野 佑貴¹、内田 義孝¹、小林 威仁¹、
柚 知行¹、永田 真¹

¹ 東埼玉医科大学 呼吸器内科 / アレルギーセンター

【目的】純化ダニ・アレルギーを用いた免疫療法に関して、日本人患者の臨床効果の知見は乏しい。急速免疫療法を施行し、治療効果を検討した。

【方式】2015年8月～2019年9月に、気管支喘息とアレルギー性鼻炎に対して急速法によるダニまたはダニとスギの同時アレルギー免疫療法を導入した37例を対象とした。年齢18-69（平均27）歳、男性14名女性23名。気管支喘息24名で治療ステップ（JGL）は、Step1/2/3/4 3名/8名/10名/3名であった。喘息治療ステップ、アレルギー性鼻炎コントロール（JRQLQ）などの治療効果を検討した。

【結果】アレルギー免疫療法により、喘息治療ステップ、JRQLQともに改善傾向となった。3年間施行した喘息患者のステップダウン率は15名中8名（55.3%）であった。

【結論】ダニおよびダニとスギの同時アレルギー急速免疫療法は、気管支喘息・アレルギー性鼻炎のコントロールを改善させ、薬物減量効果を発揮することが示唆された。

6-3 スギ花粉症 SLIT 後の IL-35 の動態とその作用について

○神前 英明¹、有方 雅彦²、湯田 厚司^{1,3}、清水 猛史¹

¹ 滋賀医科大学 医学部 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 ² ありかた耳鼻咽喉科 ³ ゆたクリニック

- 【目的】 IL-35 は、抑制性サイトカインの1つであるが、アレルギー疾患とのかかわりは十分に解明されていない。そこで、IL-35 の生物活性並びにスギ花粉症患者 SLIT 後の IL-35 の動態を調査した。
- 【方法】 スギ花粉症患者の末梢血単核球から CD4 + T 細胞、B 細胞を分離し、rIL-35 の作用を検討した。正常コントロール、スギ花粉症患者、SLIT 後患者からスギ花粉飛散期と非飛散期の血清 IL-35 を測定した。
- 【結果】 rIL-35 は rIL-33 による CD4 + ST2+ 細胞の誘導を抑制した。CD40L 刺激時の B 細胞からの IgE 産生も rIL-35 により抑制された。スギ花粉症患者ではスギ花粉飛散期に血清 IL-35 が減少し、SLIT 後患者の血清 IL-35 はスギ花粉飛散期に上昇していた。飛散期の臨床症状と血清 IL-35 濃度には負の相関が認められた。
- 【結論】 IL-35 は T 細胞を介した 2 型炎症や B 細胞からの IgE 産生を抑制した。SLIT によりスギ花粉飛散期に IL-35 産生が誘導され、症状抑制に関わっていると考えられた。

7-1 日本人コントロール不良重症喘息患者の特徴(Keio Severe Asthma Research Program; KEIO-SARP)

○田野崎 貴絵¹、加畑 宏樹¹、正木 克宜¹、松坂 雅子²、宮田 純³、奥隅 真一¹、桑江 美聡¹、
秋山 勇人¹、砂田 啓英也¹、西江 美幸¹、浅岡 雅人¹、笹原 広太郎¹、富保 紗希¹、浅野 浩一郎⁴、
福永 興壺¹

¹ 慶應義塾大学 医学部 呼吸器内科 ² 北里大学 薬学部 生体制御学講座

³ 防衛医科大学校 内科学（感染症・呼吸器） ⁴ 東海大学医学部 内科学系 呼吸器内科

【背景】重症喘息の中でも喘息のコントロールが良い患者と悪い患者が存在し、コントロール不良の重症喘息患者が医学的、社会的に問題となっている。

【目的】日本人重症喘息患者においてコントロール不良な患者の特徴を明らかにする。

【方法】慶應義塾大学病院及び関連施設において GINA step4 及び 5 の治療を受けている重症喘息を対象として解析を行った。

【結果】154 名の重症喘息患者のうち、87 名（56.5%）がコントロール不良であった。クラスター解析ではコントロール良好群（40.1%）と不良群（59.9%）に分けられた。コントロール不良群は好酸球性炎症群（21.2%）、非 2 型炎症群（21.9%）、高ペリオスチン群（5.8%）、高齢発症 2 型炎症群（10.9%）の 4 つのクラスターに分けられ、非 2 型炎症群が最もコントロール不良であった。

【結論】日本人重症喘息患者は多様性があり、非 2 型炎症群が最も喘息コントロールが悪く、さらなる治療法の検討が必要と考えられた。

7-2 アトピー性皮膚炎合併喘息患者におけるデュピルマブの好酸球性炎症に対する検討

○渡邊 直人^{1,2}、中村 陽一¹

¹ 横浜市立みなと赤十字病院アレルギーセンター ² 東京アレルギー・呼吸器疾患研究所

【目的】デュピルマブ投与による好酸球性炎症に対する効果を確認する。

【対象】アトピー性皮膚炎合併喘息患者 9 例で、平均年齢 39.3 歳（27-49 歳）、男性 6 人。オマリズマブからの変更 1 例、ベンラリズマブからの変更 3 例、両薬剤使用からの変更 1 例。

【方法】投与前後の ACT, POEM, TARC, FeNO, 末梢血好酸球数（Eo）等を後方視的に確認した。

【結果】投与前から 2W, 1M, 3M, 6M, 1Y 後には平均で、ACT は改善を認め、POEM と TARC は減少した。FeNO は、32.6（前）→ 22.2 → 21.3 → 20.0 → 22.7 → 16.5（1Y）ppb と正常内まで低下したが、Eo: は、518.4（前）→ 614.9 → 605.1 → 1010.9 → 820.0 → 853.9（1Y）とむしろ増加した。

【結論】デュピルマブは症状の改善と共に FeNO に対し有効であったが、Eo は 1 年後でも正常化しなかった。

7-3 オマリズマブの投与が食物アレルギーに有効であった成人重症喘息の1例

○西江 美幸^{1,2}、正木 克宜^{1,2}、奥隅 真一^{1,2}、持丸 貴生^{1,2}、加畑 宏樹^{1,2}、宮田 純^{1,2,3}、高橋 勇人^{2,4}、
福永 興彦^{1,2}

¹ 慶應義塾大学医学部 呼吸器内科 ² 慶應アレルギーセンター ³ 防衛医科大学校 内科学講座（感染症・呼吸器）

⁴ 慶應義塾大学医学部 皮膚科

【症例】52歳女性。看護師。甲殻類と小麦への食物アレルギー（FA）、ラテックス・フルーツ症候群によるキウイ等への口腔アレルギー症候群（OAS）および慢性蕁麻疹・Quincke浮腫がある。44歳時に経口ステロイド依存性重症喘息に対してオマリズマブが導入された際に、上記合併症の症状も改善した。51歳時に全身に小指爪甲大の播種状紅斑が出現し、薬疹が疑われ同薬を中止した。その後、喘息の症状と食物摂取直後の咽頭掻痒感（口腔アレルギー症状）も増悪したため同薬を再開したところ再度口腔アレルギー症状は消失した。

【考察】成人FAには確立された寛解導入方法はなく対症療法が中心となる。OASを含むFAは代表的なIgE依存性の疾患であり、オマリズマブの効果が期待される。本症例では同薬の投与により摂取可能な食材の選択肢が広がり患者のQOLが向上した。重症Type 2喘息には複数の抗体医薬が適応となるが、FA合併時には同薬を選択肢の一つとして考慮すべきである。

8-1 重症気管支喘息患者に対するデュピルマブの臨床効果

○三道ユウキ、原田紀宏、笹野仁史、田辺悠記、原田園子、渡邊敬康、佐藤良彦、西牧孝泰、
大山由香里、安部寿美子、上田翔子、竹重智仁、伊藤潤、熱田了、高橋和久

順天堂大学医学部呼吸器内科学講座

既存治療によっても喘息の症状管理が困難な症例におけるヒト型抗ヒトIL-4/13受容体モノクローナル抗体製剤デュピルマブの効果について検討した。当院でデュピルマブを使用した16例（男性5例、女性11例）を対象とした。年齢の中央値は51歳（30-77歳）であり、他の生物学的製剤からの切り替え症例は10例であった。投与開始後1か月での喘息コントロールテスト（ACT）スコアにおいては、13例（81.3%）で20点以上のwell controlであり、4か月時点では全例でwell controlとなった。そのほか投与4ヶ月時点における評価では、呼吸機能検査での有意な変化は認めなかったものの、FeNO及びモストグラフにおける気道抵抗の一部では改善を認め、血液検査においては好酸球数の上昇、血清総IgE値・TARCの低下を認めた。今後、末梢血リンパ球サブセットなどの解析を追加して報告する予定である。

8-2 ベンラリズマブを中止し経過をフォローアップした重症喘息の2症例

○濱田 和希¹、大石 景士²、水津 純輝¹、原田 美沙¹、村川 慶多¹、大輝 祐一¹、松田 和樹¹、
上原 翔¹、大畑 秀一郎¹、村田 順之²、山路 義和¹、浅見 麻紀¹、枝國 信貴¹、角川 智之³、
平野 綱彦¹、松永 和人¹

¹ 山口大学大学院 医学系研究科 呼吸器・感染症内科学講座 ² 山口大学大学院 医学系研究科 器官病態内科学講座

³ 山口大学大学院 医学系研究科 呼吸器・健康長寿学講座

- 【症例1】 64歳女性。ステロイド依存性の重症喘息に対しベンラリズマブを導入した。導入後、末梢血好酸球(B-Eos)消失とともに喘息は改善し呼気NOも減少した。導入2年後、ベンラリズマブを中止し、以降増悪はみられていない。
- 【症例2】 42歳男性。若年発症のステロイド依存性重症喘息に対しオマリズマブ導入後も喘息は改善せず、ベンラリズマブへ変更した。変更後、B-Eos消失とともにステロイド依存性は改善し呼気NOも減少した。変更1年半後、ベンラリズマブを中止し以降増悪はみられていない。
- 【考 察】 重症喘息における生物製剤中止に関する検討は少ないが、オマリズマブ中止後の経過を観察した検討では、呼気NOが生物製剤中止／再開の判断に有用である可能性が示唆された。B-Eos消失とともに呼気NOが減少する『寛解』症例でベンラリズマブを中止できる可能性があり、これら2型炎症マーカーがベンラリズマブ中止／再開の判断に有用であるか考察する。

8-3 重症喘息に合併した Non-episodic angioedema with eosinophilia に対してベンラリズマブが有効であった 1 例

○正木 克宜^{1,2}、長尾 元太¹、種瀬 啓士^{2,3}、神崎 晶^{2,4}、松本 絵里⁵、福永 興壱^{1,2}

¹ 慶應義塾大学 医学部 呼吸器内科 ² 慶應義塾大学病院 アレルギーセンター ³ 慶應義塾大学 医学部 皮膚科

⁴ 慶應義塾大学 医学部 耳鼻咽喉科 ⁵ 慶應義塾大学 医学部 血液内科

56 歳女性。2 年前に気管支喘息、好酸球性副鼻腔炎と診断された。1 年前から繰り返す頸部と口腔粘膜の浮腫を認めた。気管支喘息に対して高用量吸入ステロイドを含む複数のコントローラの投与を要し、浮腫の増悪には経口ステロイド薬が有効だったが中止すると再燃した。原因精査にて末梢血好酸球数は 1,950/ μ L (24%)、呼気中一酸化窒素は 226 ppb、血清 MPO-ANCA は陰性であり、特定抗原に対する IgE 依存性の即時型アレルギー反応や薬疹等の遅延型アレルギー反応を示唆する病歴や検査所見はなかった。経過中に背部に蕁麻疹様の紅斑が出現し、同部位の生検病理組織では血管炎は認めず、真皮の浮腫と好酸球を主体とした著明な炎症細胞の浸潤を認めた。以上の経過と所見より Non-episodic angioedema with eosinophilia と診断した。喘息コントロールのためベンラリズマブの投与を開始したところ頸部と口腔内の浮腫は消退し、経口ステロイドの投与は不要となった。

アレルギー・好酸球研究会 2020

The Workshop on Eosinophils in Allergy and Related Diseases

教育セミナー 1

教育セミナー 1

タイトル

COPD 薬物治療の解析事例 ～ DPC データを用いて～

東京大学大学院医学系研究科 ヘルスサービスリサーチ講座

東京大学医学部附属病院 呼吸器内科

城 大祐

たばこ煙が主な原因である慢性閉塞性肺疾患（COPD）は、重要な生活習慣病の一つである。特に長時間作用性の抗コリン薬の発売以来、COPD においてもエビデンスに基づいた薬物・非薬物治療の議論がより活発になされ、処方が行われるようになった。多くのエビデンスは、無作為化比較試験のような前向きの臨床試験の積み重ねによって構築されている。一方で、大規模データベースを用いた後ろ向き研究の意義が認識されつつあり、特に時間や費用の面で有利であり、またリアルワールドの診療を反映していると考えられる。従って昨今では前向き研究を補うような研究が盛んに行われるようになった。本セミナーでは、診療群分類包括評価を使用したいわゆる DPC データベース及びそれを用いた研究の方法について概説し、COPD の薬物治療の解析事例を紹介する。

【氏 名】 城 大祐

【所 属】 東京大学医学部附属病院 呼吸器内科

【略 歴】

1996 年 山形大学医学部卒業

2004 年 東京大学大学院医学系研究科内科学専攻博士課程修了

【職 歴】

1996 年 東京大学医学部附属病院内科研修

1997 年 東京通信病院内科研修

1998 年 JR 東京総合病院呼吸器内科

2004 年 東京大学医学部附属病院呼吸器内科 助手

2006 年 McGill 大学医学部 Post-Doctoral Fellow

2009 年 東京大学医学部附属病院呼吸器内科 助教

2013 年 東京大学保健健康推進本部 助教

2016 年 4 月より現職

MEMO

教育セミナー 1

タイトル

適切な COPD 治療のために ～吸入治療と禁煙～

慶應義塾大学医学部

福永 興壱

COPD 治療としては薬物療法と禁煙、リハビリや在宅酸素療法などの非薬物療がある。これまでの COPD 治療薬の変遷は 2004 年に長時間作用性抗コリン薬 Tiotropium を皮切りに、2009 年には吸入ステロイド(ICS)と長時間作用性 β 2 刺激薬 (LABA) 配合剤が適応となり、その後 2013 年には長時間作用性抗コリン薬 (LAMA) /LABA の配合剤、そして 2019 年には 3 剤が 1 つのデバイスに配合された ICS/LABA/LAMA が上市された。その薬物療法の指針として 2018 年の本邦のガイドラインでは、単剤で不十分な場合は LAMA、LABA 併用 (LAMA/LABA 配合薬の使用も可) とする。喘息病態の合併が考えられる場合は吸入ステロイド (ICS) を併用するが、LABA/ICS 配合薬の使用も可となっている。安定期の管理の薬物療法では、長時間性気管支拡張薬の位置付けを一部変更した。従来、長時間作用性 β 2 刺激薬 (LABA) と長時間作用性抗コリン薬 (LAMA) に優先順位は付けていなかったが、2018 年の改訂では近年のエビデンスを鑑み、LAMA を第 1 選択薬として、LABA については「あるいは LABA」との記載となっている。LAMA/LABA 配合剤については、LAMA、LABA 単剤からのステップアップ治療として重症度が上がるにつれ位置づけが高くなっている。また ICS の位置づけはこれまで喘息の合併または増悪を繰り返す症例についての使用が推奨されていたが、最新のガイドラインでは近年の研究結果から喘息合併例のみの推奨とした。本講演では多くの薬剤が使用できるようになった COPD に治療についてその適切な使用を概説しながら、病態改善の根本となる禁煙療法の新たな取り組みについても触れてみたい。

【氏 名】 福永 興壱 (ふくなが こういち)

昭和 44 年 12 月 14 日 50 歳

【所 属】 慶應義塾大学医学部

【学 歴】

1988 年 3 月 慶應義塾高等学校卒業

1988 年 4 月 慶應義塾大学医学部入学

1994 年 3 月 慶應義塾大学医学部卒業

1996 年 4 月 慶應義塾大学大学院博士課程入学 (臨床系呼吸循環器内科学)

2000 年 3 月 慶應義塾大学大学院博士課程終了

2002 年 10 月 医学博士取得 (慶應義塾大学 甲 第 2063 号)

【職 歴】

1994 年 4 月 慶應義塾大学医学部研修医 (内科学教室)

2000 年 1 月 東京大学大学院生化学分子細胞生物学講座研究員

2000 年 4 月 慶應義塾大学医学部専修医 (内科学教室)

2001 年 7 月 独立行政法人国立病院機構南横浜病院医員として出向

2002 年 8 月 米国ハーバード大学医学部 Brigham and Women's Hospital 留学

2005 年 11 月 慶應義塾大学医学部臨床助手 (内科学呼吸器内科)

2007 年 7 月 埼玉社会保険病院 (現埼玉メディカルセンター) 内科医長として出向

2010 年 4 月 慶應義塾大学医学部呼吸器内科睡眠医学研究寄附講座 特別研究助教

2012 年 4 月 慶應義塾大学医学部呼吸器内科 専任講師（学部内）
 2015 年 11 月 同 専任講師
 2016 年 1 月 慶應義塾大学病院呼吸器内科 診療科副部長（兼任）
 2018 年 3 月 慶應義塾大学医学部呼吸器内科 准教授
 2018 年 5 月 慶應義塾大学病院呼吸器内科 診療科部長（兼任）
 2018 年 8 月 同 アレルギーセンター センター長（兼任）
 2018 年 10 月 同 睡眠センター 副センター長（兼任）
 2019 年 6 月 慶應義塾大学医学部呼吸器内科 教授
 2019 年 10 月 慶應義塾大学病院病院長補佐（兼任）
 現在に至る。

【賞 罰】

平成 14 年 ファイザーフェローシップ（日本呼吸器学会）慶應義塾大学医学部呼吸循環器内科 小川 貴
 平成 17 年 ハーバード大学医学部ブリガム・ウイメンズ病院 Poster of Distinction Award
 平成 18 年 第 10 回東京呼吸器病態研究会奨励賞
 平成 19 年 第 4 回東京呼吸器リサーチフォーラム最優秀賞
 平成 21 年 インフルエンザ水際対策に対する感謝状（厚生労働省）
 平成 25 年 慶應義塾大学医学部 Best Teacher Award
 平成 27 年 慶應義塾大学医学部 Best Teacher Award

【主な所属学会および資格】

日本内科学会 専門医・指導医・評議員
 日本呼吸器学会 専門医・指導医・代議員・理事
 日本アレルギー学会 専門医・指導医・代議員
 日本感染症学会 ICD（Infection Control Doctor）
 抗加齢学会代議員
 日本肺癌学会
 日本睡眠学会
 アメリカ胸部疾患学会
 臨床研修指導医
 日本医師会認定産業医
 がん治療認定医
 難病指定医
 身体障害者手帳作成指定医（呼吸機能障害）

【そ の 他】

理化学研究所統合生命医科学研究センター 客員研究員
 国立国際医療研究センター脂質シグナリングプロジェクト
 客員研究員

アレルギー・好酸球研究会 2020

The Workshop on Eosinophils in Allergy and Related Diseases

教育セミナー 2

教育セミナー 2

タイトル

ILC2 による抗原非依存的好酸球性炎症誘導機構

大阪大学大学院医学研究科生体防御学教室

理化学研究所生命医科学研究センター自然免疫システム研究チーム

茂呂 和世

2 型自然リンパ球 (Group 2 innate lymphoid cells : ILC2) は、寄生虫感染時に上皮細胞から産生される IL-33 によって活性化し、ILC2 は IL-2、IL-5、IL-6、IL-9、IL-13、GM-CSF などの 2 型サイトカインを産生することで、寄生虫感染に対して好酸球浸潤や粘液産生など急速な防御反応を示す。一方で寄生虫感染がほとんど見られなくなった先進国では、アレルゲンの持つプロテアーゼ活性によって死んだ上皮細胞が放出する IL-33 が ILC2 を活性化し、寄生虫感染時同様 2 型サイトカインを産生する事でアレルギー症状を悪化させる。特に ILC2 による IL-5、IL-13 産生は他の免疫細胞に比べて顕著に高く、好酸球性炎症や粘液産生に寄与する。気管支喘息をはじめとする多様なアレルギー性疾患で ILC2 の関与が報告されており、特に好酸球浸潤が顕著な症例では ILC2 の関与が強く示唆される。最近では ILC2 がサイトカインだけでなく脂質や神経ペプチド、ホルモンによっても活性化することが明らかになった。このことから抗原依存的にアレルギー性炎症を誘導する T 細胞だけでは理解が困難とされてきたストレスや寒冷刺激、薬剤によるアレルギーにおける ILC2 の役割が注目されている。これまでアレルギーはアレルゲンを特異的に認識することで誘導されると考えられてきたが、ILC2 の発見によって、アレルギーには大別して 2 つの 2 型免疫誘導機構があり、Th2 細胞が関与する抗原特異的の反応と、IL-33/ILC2 経路の活性化による抗原非特異的の反応に分けられると考えられるようになってきた。本講演では、ILC2 の機能について最新知見を交えて概説する。

【氏 名】 茂呂 和世 (もろ かずよ)

【所 属】 大阪大学大学院医学系研究科・感染症免疫学講座

【役 職】

- ・大阪大学医学系研究科 生体防御学教室 教授 (本務)
- ・理化学研究所生命医科学研究センター 自然免疫システム チームリーダー (兼務)
- ・大阪大学免疫学フロンティア研究センター (iFReC) 免疫・アレルギー教室 教授 (兼務)
- ・大阪大学大学院生命機能研究科 生体防御学教室 教授 (兼務)

【学 歴】

平成 15 年 日本大学歯学部 歯学科卒業

平成 19 年 慶應義塾大学医学研究科 博士課程単位取得満期退学

平成 22 年 博士 (医学) 取得

【職 歴】

平成 19 年 慶應義塾大学医学部 微生物学免疫学教室 特別研究助教

平成 24 年 理研 IMS 上級研究員 (H24 ~ H27) / チームリーダー (H27 ~ 現任)

平成 25 年 横浜市立大学生命医科学研究科 客員准教授 (H25 ~ H28) / 客員教授 (H28 ~ H31)

平成 31 年 大阪大学医学系研究科 生体防御学教室 教授 (現任・本務)

平成 31 年 大阪大学免疫学フロンティア研究センター 免疫・アレルギー教室 教授 (現任)

平成 31 年 大阪大学大学院生命機能研究科 生体防御学教室 教授 (現任)

【賞 罰】

平成 28 年 第 11 回日本免疫学会研究奨励賞

平成 29 年 第 13 回日本学術振興会賞

平成 29 年 第 13 回日本学士院学術奨励賞

平成 30 年 永瀬賞

アレルギー・好酸球研究会 2020

The Workshop on Eosinophils in Allergy and Related Diseases

特別講演

特別講演

タイトル

生体イメージングによる免疫・炎症の動的解明と新規疾患誘導マクロファージの同定

大阪大学大学院医学系研究科 免疫細胞生物学

石井 優

生体では「動き」が重要である。多種多様な細胞の動態は時空間的に精緻にコントロールされている。このようなシステムの研究には、従来の組織学的解析法では不十分であった。固定・薄切した組織観察では、細胞の「形態」や「分子発現」などを解析することはできるが、細胞の「動き」を解析することはできない。細胞の動きを見るためには、「生きた細胞」を、「生きた組織」「生きた個体」の中で観察する必要がある。本演者は深部組織の観察に適した多光子励起顕微鏡を駆使して、生きた細胞の生きたままの動きのある世界を捉えてきたが、これによって、従来の組織をバラバラにして解析する方法では見つからなかったような新たな機能細胞を同定することができてきている。特に、単球・マクロファージ系細胞は、リンパ球系細胞と異なり可塑性が高く、様々な組織・病態に応じて形質を変化させる“カメレオンのような細胞”であり、このような細胞の解析には、臓器・組織を活かしたままでその中で実際に生きて機能する細胞を観察する生体イメージング技術が有用である。本演者はこれまでに種々の病態モデルにてその病態形成に重要な役割を果たす異常マクロファージを観察し、さらにこれをシングルセル解析などの網羅的手法を駆使することで、新規の疾患誘導マクロファージの同定に成功してきた。本講演では特に、関節炎で骨破壊を誘導する異常な破骨細胞を誘導するマクロファージと、肺線維症において繊維化を強力に誘導するマクロファージについて最新の知見を紹介する。

【氏 名】 石井 優（いしい まさる）

【所 属】 大阪大学大学院医学系研究科・感染症免疫学講座

【役 職】 生命機能研究科・個体機能学講座 免疫細胞生物学 教授

【学 歴】

平成 4 年 4 月 大阪大学医学部医学科 入学
平成 10 年 3 月 同 卒業

【職 歴】

平成 10 年 4 月ー平成 10 年 5 月 大阪大学医学部附属病院・臨床研修補助に従事
平成 10 年 6 月ー平成 11 年 5 月 大阪大学医学部附属病院・医員（研修医）
平成 11 年 6 月ー平成 12 年 3 月 国立大阪南病院・医員
平成 12 年 4 月ー平成 17 年 7 月 大阪大学大学院医学系研究科・助手
平成 17 年 4 月 医学博士（大阪大学）
平成 17 年 7 月ー平成 21 年 3 月 国立病院機構大阪南医療センター・リウマチ内科医師
平成 18 年 6 月ー平成 20 年 5 月 米国国立衛生学研究所・アレルギー感染症研究所・客員研究員
(ヒューマンフロンティアサイエンスプログラム・長期派遣研究員)
平成 21 年 4 月ー平成 23 年 3 月 大阪大学免疫学フロンティア研究センター・特任准教授 (PI)
平成 23 年 4 月ー平成 25 年 3 月 大阪大学免疫学フロンティア研究センター・特任教授



平成 25 年 4 月－現在 大阪大学大学院医学系研究科／生命機能研究科・教授
 平成 29 年 4 月－平成 31 年 3 月 大阪大学大学院医学系研究科 研究科長補佐
 平成 31 年 4 月－現在 大阪大学大学院医学系研究科 副研究科長

【受賞歴】

平成 10 年 3 月 山村賞（大阪大学）
 平成 18 年 5 月 2005 年度日本アレルギー学会・学術大会賞
 平成 19 年 4 月 平成 19 年度日本リウマチ学会・学会奨励賞
 平成 22 年 4 月 科学技術分野の文部科学大臣表彰・若手科学者賞
 平成 22 年 11 月 第 41 回アステラス病態代謝研究会・最優秀理事長賞
 平成 23 年 12 月 長寿科学振興財団若手研究者表彰事業・会長賞
 平成 25 年 5 月 平成 25 年度日本骨代謝学会・学術賞
 平成 25 年 11 月 平成 25 年度日本医師会・医学研究奨励賞
 平成 27 年 2 月 平成 26 年度（第 11 回）日本学術振興会賞
 平成 29 年 4 月 大阪大学 栄誉教授称号付与
 平成 29 年 11 月 第 1 回大阪大学賞
 平成 30 年 7 月 平成 30 年度日本骨代謝学会・尾形学術振興賞
 平成 30 年 12 月 第 12 回日本薬理学会・江橋節郎賞
 令和 2 年 7 月 日本リウマチ学会・学会賞

【所属学会】

日本リウマチ学会（理事）、日本骨代謝学会（理事・副理事長）、日本炎症・再生医学会（理事）、日本骨免疫学会（理事）、日本免疫学会（評議員）、日本薬理学会（評議員）、日本臨床免疫学会（評議員）、日本内科学会、日本分子生物学会、米国骨代謝学会など

【主要業績】

1) Hasegawa et al., *Nat Immunol.*, 2019. 2) Furuya et al., *Nat Commun*, 9: 300, 2018. 3) Maeda et al., *Nat Chem Biol*, 12 (8) :579-85, 2016. 4) Nishikawa et al., *Nat Med*, 21 (3) :281-7, 2015. 5) Kikuta et al., *Proc Natl Acad Sci U S A*, 110 (17) : 7009-13, 2013. 6) Kikuta et al., *J Clin Invest*, 123: 866-873, 2013. 7) Kotani et al., *J Immunol*, 190: 605-612, 2012, 8) Ishii et al., *J Exp Med*, 207: 2793-2798, 2010. 9) Ishii et al., *Nature*, 458: 524-528, 2009. 10) Klauschen, Ishii, et al., *Nat Protoc*, 4: 1305-1311, 2009. etc. (計 143 編：2020 年 8 月現在)



生きる喜びを、もっと

Do more, feel better, live longer.

GSKは、より多くの人々に
「生きる喜びを、もっと」を届けることを
存在意義とする科学に根差した
グローバルヘルスケアカンパニーです。

<http://jp.gsk.com>

グラクソ・スミスクライン株式会社



ヒト型抗ヒトIL-4/13受容体モノクローナル抗体 薬価基準収載

デュピクセント[®] 皮下注 **300mgシリンジ**

DUPIXENT[®] デュピルマブ(遺伝子組換え)製剤

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品(注意-医師等の処方箋により使用すること)

効能・効果、用法・用量、警告・禁忌を含む使用上の注意等については添付文書をご参照ください。

製造販売：**サノフィ株式会社**

〒163-1488
東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

SAJP.DUP.19.02.0379

SANOFI GENZYME



新発売

3成分配合喘息治療剤

エナジア[®] 吸入用カプセル
中用量・高用量
ENERZAIR[®] インダカテロール酢酸塩／グリコピロニウム臭化物／
モメタゾンフランカルボン酸エステル吸入用カプセル
inhalation capsules

処方箋医薬品 注意一医師等の処方箋により使用すること

薬価基準収載

新発売

喘息治療配合剤

アテキュラ[®] 吸入用カプセル
低用量・中用量・高用量
ATECTURA[®] インダカテロール酢酸塩／
モメタゾンフランカルボン酸エステル吸入用カプセル
inhalation capsules

処方箋医薬品 注意一医師等の処方箋により使用すること

薬価基準収載

効能又は効果、用法及び用量、禁忌を含む使用上の注意等につきましては添付文書をご参照ください。

製造販売

(文献請求先及び問い合わせ先)

ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門1-23-1 〒105-6333

ノバルティス ダイレクト

TEL: 0120-003-293

販売情報提供活動に関するご意見

TEL: 0120-907-026

受付時間：月～金 9:00～17:30 (祝祭日及び当社休日を除く)

ENZ000031H0002

2020年8月作成



喘息治療配合剤

処方箋医薬品[※]

フルチカゾンプロピオン酸エステル/ホルモテロールフマル酸塩水和物吸入剤

フルティフォーム[®]

50エアゾール 56吸入用・120吸入用 125エアゾール 56吸入用・120吸入用

Flutiform® Aerosol

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

薬価基準収載

効能又は効果、用法及び用量、禁忌を含む使用上の注意等については添付文書をご参照ください。



フルティフォームの情報は、医療従事者向けWebサイト、
キョーリンメディカルブリッジよりご覧いただけます。

<https://www.kyorin-medicalbridge.jp>

杏林製薬株式会社 東京都千代田区神田駿河台四丁目6番地
〈資料請求先:くすり情報センター〉

作成年月:2020.6

協賛会社一覧

アストラゼネカ株式会社

杏林製薬株式会社

グラクソ・スミスクライン株式会社

サノフィ株式会社

ノバルティス ファーマ株式会社

50 音順

