

厚生労働科学研究費補助金

免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業

気管支喘息の慢性化・難治化の予防を目指す、早期
介入療法のための早期診断法の確立に関する研究

総合研究報告書

平成15年度～平成17年度

主任研究者 福田 健
(獨協医科大学呼吸器・アレルギー内科)

平成18年(2006年)3月

目 次

I. 総合研究報告

- 気管支喘息の慢性化・難治化の予防を目指す、早期介入療法のための早期診断法の確立に関する研究 3-27
福田 健

II. 分担研究報告

1. 気管支喘息、咳喘息、アトピー咳嗽における咳のメカニズムの解明—抗原吸入試験による検討— 31-35
足立 満
2. 肺機能検査による気管支喘息の早期診断に関する研究 36-39
井上洋西
3. Churg-Strauss syndrome (CSS) の早期診断、発症予知に関する研究 40-45
秋山一男
4. 呼気 NO および呼気凝縮液の有用性に関する検討 46-51
棟方 充
5. 気道粘膜生検組織の免疫組織学的解析の有用性に関する検討 52-56
福田 健
6. 呼気 CT を用いた検討 57-62
三嶋理晃

7. 終夜睡眠ポリグラフィ(polysomnography, PSG) による検討 大田 健	63-66
8. アレルギー疾患発症制御における形質細胞様樹状細胞の役割 の解明 中島裕史	67-69
Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表	73-78

I. 総合研究報告

主任研究者：福田 健

気管支喘息の慢性化・難治化の予防を目指す、早期介入療法のための 早期診断法の確立に関する研究

主任研究者：福田 健 (獨協医科大学内科学 (呼吸器・アレルギー) 教授)
分担研究者：足立 満 (昭和大学医学部第1内科教授)
棟方 充 (福島県立医科大学医学部呼吸器科教授)
秋山一男 (国立相模原病院臨床研究センター・センター長)
井上洋西 (岩手医科大学医学部第3内科教授)
大田 健 (帝京大学医学部内科教授)
三嶋理晃 (京都大学医学部呼吸器内科教授)
中島裕史 (千葉大学大学院医学研究院・遺伝子制御学教授)

研究要旨

本研究の目的は、気管支喘息の慢性化、難治化の予防を目指す、早期介入療法のための喘息早期診断法を確立することであった。その目的達成のため、1) 早期診断に役立つ喘息特異的な臨床像が発病初期にみられないかを検討する後ろ向き研究、2) 前向き研究、3) 喘息へ移行しうる咳喘息についての詳細な臨床的検討、4) 喘息早期診断に向けた従来の検査法の見直し、及び新しい検査法の開発、の大きく分けて4つの研究を実施し、最終的に以下に示す喘息の早期診断基準を策定した。1、発作性の喘鳴ないし呼吸困難ないし咳の反復。2、以下の①、②のいずれかを満たす。①、気道過敏性試験陽性 ②、A. 喀痰好酸球増多(3%以上)、または、B. %V50<70%あるいは%V25<50%、または、C. 気管支拡張薬による症状の改善(咳単独の場合はCを満たす必要がある)。3、他疾患の鑑別。この基準案の診断率を後ろ向き研究症例388例を用いて検証したところ、98.4%であった。さらに、上記3)と4)の分担研究者が各自の施設で別個に行った研究からは、費用、侵襲性などの点から今回の基準には盛り込まなかったが、喘息の早期診断および発病予知に役立つ新しい知見が得られた。呼気一酸化窒素(NO)値は喘息、咳喘息とその他の慢性咳嗽を呈する疾患を区別することができ、集団の中から喘息患者を発見するのに極めて有用な指標であることが判明した。喘息、咳喘息、アトピー性咳嗽による咳の鑑別には従来の喀痰好酸球数、気道過敏性、カプサイシン咳感受性試験に加えて抗原吸入試験時の咳回数などが有用であることも明らかにされた。気管支粘膜生検組織の免疫組織学的解析の意義については、著明な好酸球浸潤、肥満細胞由来のリモデリング分子である amphiregulin 発現陽性は、その組織が喘息患者由来であることを示唆し、さらに上皮基底膜下線維層の厚さが正常または軽度増加、リン酸化 Smad2/Smad7 が増加していない場合は初期喘息である可能性が高いことが示唆された。また、Master Screen IOS を用いた末梢呼吸抵抗測定や呼気 CT による air trapping の有無、量の解析は、早期喘息に特徴的な末梢気道閉塞の確認に有用であることも明らかになった。重症喘息の代表である Churg-Strauss Syndrome (CSS) の発症予知、早期診断は難しいとされてきたが、末梢血中の制御性 T 細胞の動態解析により、ある程度可能であることも示された。また、終夜睡眠ポリグラフ (PSG) において喘息患者は健常者や睡眠時無呼吸症候群 (SAS) 患者とは異なった所見を示すため、SAS に紛れた喘息を発見できる可能性も示された。形質細胞様樹状細胞 (PDCs) の IL-4 依存的 IFN- γ 産生機序に関する基礎的研究では、末梢血中 PDCs の機能解析がアレルギー性喘息の発症予知や早期診断に貢献する可能性が示唆された。

A. 研究目的

本研究の目的は、気管支喘息の慢性化、難治化の予防を目指す、早期介入療法のための喘息早期診断法を確立することである。

喘息は好酸球性気道炎症、気道反応性亢進、気流制限を特徴とする慢性の呼吸器疾患であり、適切に診断、治療されない場合には、症状の増悪、寛解を繰り返しつつ、次第に、 $\beta 2$ 刺激薬に反応しにくい非可逆性の気道閉塞、高度かつ持続性の気道反応性亢進を呈するようになる。その結果、症状増悪が頻繁に起こり、慢性的な呼吸困難を呈するようになる。発作死、緊急入院はこうした慢性患者に多い。喘息の慢性化、難治化を防止する最も有効な方法は、現時点では、吸入ステロイド薬を中心とする気道炎症抑制薬を発症後早期から用いる早期介入療法である。その効果は発症後間もない程大きいので、発症早期で喘息と診断することが極めて重要である。現在の喘息診断は、発作性呼吸困難、喘鳴の反復、可逆性気道収縮（ $\beta 2$ 刺激薬吸入によって1秒量が少なくとも12%以上あるいは200ml増加する）、気道過敏性の存在、アトピー素因の存在、喀痰中および末梢血中好酸球数増加などを目安に行うが、典型的な喘息症例の発病時の状態を遡って調べてみると上記診断目安を全く満たさないか、満たしても1、2項目であることをしばしば経験する。すなわち、現在の喘息診断目安の欠点は、発病してしばらく経たないと喘息と診断できないことにある。早期介入療法の効果は発症後間もない程大きいと考えられるので、発症早期で喘息と診断できる方法を確立することが急務の課題である。そこで、本研究では、公的な研究グループを組織し、現在より早い段階で喘息と診断できる方法を模索し、最終的に「喘息早期診断基準」を提唱することを目指す。研究は、1) 早期診断に役立つ喘息特異的な臨床像が発病初期にみられるかを検討する後ろ向き研究と前向き研究、2) 喘息へ移行し

うる咳喘息についての臨床的検討、3) 喘息早期診断に向けた従来の検査法の見直しおよび新しい検査法の開発、の3つのパートからなる。1) は8人の分担者が共同して行い、2) は足立班を中心に実施し、気管支喘息、咳喘息、アトピー咳嗽における咳のメカニズムの解明—抗原吸入試験による検討—を行う。3) には以下の研究が含まれる。a. 肺機能検査による気管支喘息の早期診断に関する研究(井上班)、b. Churg-Strauss syndrome (CSS)の早期診断、発症予知に関する研究(秋山班)、c. 喘息早期診断における呼気NOおよび呼気凝縮液の有用性に関する検討(棟方班)、d. 喘息早期診断における気道粘膜生検組織の免疫組織学的解析の有用性に関する検討(福田班)、e. 喘息早期診断における呼気CTの有用性に関する検討(三嶋班)、f. 喘息診断における終夜睡眠ポリグラフィ(polysomnography, PSG)の有用性に関する検討(大田班)、g. アレルギー疾患発症制御における形質細胞様樹状細胞の役割の解明および形質細胞様樹状細胞機能解析によるアレルギー性喘息の早期診断の可能性に関する基礎的検討(平成16年度:岩本班、平成17年度:中島班)、の7つである。また、4)として、最終年度に策定する喘息早期診断基準の妥当性を検証する際のモニター症例を集める前向き研究を実施した。

5)として、上記1)～3)の3年間の研究成果を総合して、気管支喘息の早期診断基準(案)を策定した。

B. 研究方法

1) 後ろ向き研究と前向き研究:初年度は調査症例選択基準、調査項目、前向き研究における追跡調査の方法などを決めた。後ろ向き研究における調査対象症例は、各分担研究者の施設で現行の喘息診断目安に基づいて喘息と確定診断し実際に喘息治療を行っている(行った)者で、初診時より通院しているため、あるいは、詳細な

問診により以下に示す発症当時の状態を詳しく調べることができる患者とした。調査項目は、初発時の症状、症状の好発時間、症状を誘発しやすい事前の状況、発症時の咳嗽に関する詳しい記載、初診時検査所見（呼吸機能、胸部レ線、末梢血好酸球数、総 IgE 値、RAST、喀痰中好酸球、喀痰中クレオラ体、皮膚反応、気道閉塞の可逆性に関するデータ、気道過敏性に関するデータ、気管支肺胞洗浄所見、気管支粘膜生検所見など）、家族歴、喫煙歴、ペット歴、各施設で喘息と確定診断された年月日およびその根拠とした。50歳以上の患者については HRCT で肺気腫の有無を確認するとした。以上の調査が可能な症例を平成17年度前半までに各施設50例ずつ合計400例持ち寄り、全体会議で1例ずつ吟味して調査対象症例を最終的に確定し、初期喘息に特有な臨床像を検討するとした。前向き研究における組み入れ対象症例は、平成15年度～17年度前半に各施設を受診する（した）初診患者のうち、現行の喘息診断目安に照らし合わせて、「1年未満喘息症例」、「1年未満喘息疑い症例」、「1年未満咳嗽症例」と分類して、追跡調査を開始する。全対象者に喘息日誌をつけてもらい、ピークフローメーターを貸与、少なくとも6ヶ月毎にスパイログラフイー、フローボリューム曲線測定、喀痰好酸球検査、有症状時に気道閉塞の可逆性試験を行い、「1年未満喘息疑い症例」「1年未満咳嗽症例」が確実な喘息症例に移行するかなどを観察する。治療は各施設の判断に基づいて行うが、無症状化した場合はその治療を一時中断してその治療の有効性を確かめるとした。これらの前向き研究で集積した症例は、最終年度に策定する喘息早期診断基準の妥当性を検証する際のモニター症例とすることにした。

2) 24名の軽症気管支喘息、40名の咳喘息、24名のアトピー咳嗽患者を対象に、呼吸機能、アセチルコリンに対する気道過敏性（Ach-PC20）、カプサイシンに対する

咳受容体感受性について検討した。また、ダニ抗原に対する特異的抗体が陽性でステロイド薬を使用していない軽症喘息患者18名、アトピー型咳喘息患者9例、アトピー咳嗽患者6例に抗原および生理食塩水吸入試験を行い、その前後で咳回数、呼吸機能、カプサイシンに対する咳受容体感受性、ヒスタミンに対する気道過敏性、誘発喀痰中の好酸球比率について検討した。

3) 喘息早期診断に向けた従来の検査法の見直しおよび新しい検査法の開発

a. 喘息の早期診断における肺機能検査の意義について呼吸抵抗や息ごらえによる酸素飽和度の変動から検討した。対象は、喘息の既往がなく、反復する咳、喘鳴、呼吸困難の症状を呈した患者。方法①V50とV25はスパイロメトリーを用いて、気道過敏性はアストグラフ法によるメサコリン過敏を測定した。2) 末梢気道抵抗は、Master Screen IOSを用いた。②息ごらえによる ΔSpO_2 と低下面積（Aod）：安静換気後、安静呼気位にて息ごらえし、 ΔSpO_2 と低下面積（Aod）を求めた。

b. 初年度：同一患者に対してACh、Histを用いた標準法による気道過敏性検査を施行し、喘息診断、治療効果判定における有用性を検討した。2年目：CSS発症前の喘息期の気道過敏性、末梢血好酸球数について検討した。3年目：喘息経過中PIE発症群と喘息経過中CSS発症期、治療後安定期、一般喘息について制御性T細胞（CD25+CD4+T細胞、CD25-CD4+T細胞およびIL-5、IL-10産生T細胞）について検討した。

c. 喘息ならびにアレルギー性気道炎症を検知するための既存の指標として誘発喀痰好酸球、血清サイトカイン・ケモカインを、また、新たな指標として、呼気NO、呼気濃縮液中のサイトカイン・ケモカインを測定した。呼気NOについては、小学5年、6年の一般学童、成人としては健康診断受診者を対象とした検討を行った。さらに、早期喘息患者を高率に含むと考えられる持続性咳

嗽患者を対象とした。

d. 早期喘息を含む種々の罹病期間の喘息患者よりインフォームド・コンセントを得た上で気管支粘膜生検組織を採取、以下の染色を行って早期喘息の診断ないし補助診断に有用かを検討した。H&E、EG2 モノクローナル抗体、リン酸化 Smad2 抗体、Smad7 抗体、amphiregulin 抗体、PAS/AB、tryptase 抗体、Elastica masson。また、当教室の方法に従って、急性、慢性のマウス喘息モデルを作製し、気管、肺を摘出後、固定後、上記と同じ染色を施した。また、smad7 の発現を調節する因子について検討するため、培養気道上皮細胞を種々のサイトカインで刺激し、その Smad7 発現を RT-PCR および免疫染色でみる実験も行った。

e. 初年度は予備的検討として、安定期喘息患者 29 例において、吸気および呼気の肺野 HRCT で定量的・半定量的に評価した末梢気道病変の諸指標（low attenuation area% (LAA%)、平均肺野濃度 (MLD)、モザイクパターン) を計測した。続いて咳喘息の末梢気道病変を HRCT で評価し、喘息早期診断における HRCT の有用性を検討した。咳喘息患者 15 例、咳喘息以外の種々の原因による慢性咳嗽（非喘息性慢性咳嗽）患者 12 例、健常者 13 例を対象に、HRCT を両肺の 3 レベルで、最大吸気位・最大呼気位で撮影した（計 6 スライス）。末梢気道病変は同様に LAA%、MLD、モザイクパターンのスコアの呼気、吸気での値、さらに MLD、LAA%の呼気値と吸気値との比で評価した。ヘリカル CT 上の中枢気道の壁肥厚指標（壁面積/BSA）も解析に加えた。

f. 喘息あるいは喘息が疑われる患者を対象に PSG により睡眠（脳波、眼球運動、顔筋筋電図）、呼吸（気流、胸郭・腹壁運動）、いびき、酸素飽和度、心電図、体位を測定し生理学的な変動について検討した。また、これらの指標と肺機能（スパイログラム、気道過敏性）や喘息症状との関連も検討し、喘息の重症度との関連につい

ても検討した。さらに喘息の早期診断に対していかなる生理学的な指標が有用であるかを検討した。Control 群は 13 症例、SAS 群として 25 例、Asthma 群として 14 例（ただし SAS 合併例は除く）、Asthma+SAS 群 6 例の合計 58 例について種々のパラメータについて検討した。

g. ①PDCs における IL-4 依存的 IFN- γ 産生機構の解析
a) IL-4 依存的 IFN- γ 産生が PDCs に特異的か否か、b) PDCs における IL-4 によるサイトカイン産生誘導が IFN- γ に特異的か否か、c) PDCs における IFN- γ 産生誘導活性が IL-4 に特異的か否か、d) PDCs における IL-4 依存的 IFN- γ 産生が生体内でも認められるか否かを検討し、さらに、e) PDCs における IL-4 依存的 IFN- γ 産生誘導における Stat6/Stat4 の役割、f) Th1/Th2 細胞分化に対する PDCs の影響を解析した。

②アレルギー疾患患者及び健常者由来 PDCs における IL-4 依存的 IFN- γ 産生の解析
マウスの実験系で得られた成果を基に、ヒト PDCs においても IL-4 刺激により IFN- γ 産生が認められるのか否か、また健常者とアレルギー疾患患者で IL-4 による IFN- γ 産生に差が認められるか否かを検討した。

5) 平成 17 年 9 月末までに集まった後ろ向き研究計 388 症例の解析結果を持ち寄って、10 月 14 日に班会議を行い、早期診断基準案を作成した。また、その妥当性を前向き研究症例で検証する方法についても検討した。

C. 研究結果

1) 最終年度前半までに 8 施設から集まった解析可能な後ろ向き研究症例は 388 症例であった。まず、発症当時の症状については、咳が 79.1%、喘鳴が 69.1%、呼吸困難が 49.2%であり、典型的な喘鳴を自覚しなかった例も約 3 割認められた。診断確定時に、これら 3 つの症状の出現率は 78.9-85.3%と差がなく、咳→喘鳴→呼吸困難の順

で発症すると考えられた。早期診断に有意な検査として、喀痰中好酸球増多(3%以上)を認めた症例は 81.8%であった。呼吸機能検査では、一秒率の平均は 74%であり、一秒率 70%以上の正常例は 67%と、発症初期に一秒率が低下する例は 3分の1に過ぎなかった。しかし、%V50、%V25 は、平均がそれぞれ 51.4%、40.0%と低下していた。一方、気道過敏性評価では、99.1%に気道過敏性亢進を認めたが、 β 刺激薬による気道閉塞可逆性試験は、12%または 200ml 以上改善した症例は 53.7%であり、検査前の一秒率を 70%以下の患者に限定しても 71.4%に過ぎなかった。一方、%V50、%V25 を早期診断に用いるためには、健常人との比較が必要であり、最終年度前半に健常人 88 名に対して呼吸機能検査を行い比較した。%V50、%V25 の健常人の平均値は、90.0%、69.7%であった。健常人と早期喘息のカット・オフ値は、%V50 は 72%、%V25 は 52%であり、その感度・特異度は%V50 では 79.2%・79.5%、%V25 では 72.0%・73.9%であった。

2) 喘息患者に抗原を吸入負荷すると喀痰中好酸球比率増加、気道過敏性亢進がみられたが、咳受容体感受性亢進は認められなかった。アトピー型咳喘息患者では即時型気道収縮反応、即時型咳反応が出現した。遅発型気道収縮反応は認められなかったが、遅発型咳反応が 3分の2の患者で認められた。抗原吸入負荷後は喀痰中好酸球増加、気道過敏性亢進をみたが、咳受容体感受性には有意な変化は認められなかった。アトピー性咳嗽患者に抗原吸入負荷を施行しても、気道収縮反応は認められなかったが咳は誘発された。

3) 喘息早期診断に向けた従来の検査法の見直しおよび新しい検査法の開発

a. ①咳嗽、喘鳴、呼吸困難で受診した 145 名の %V50 は、喘息群 53.7 ± 2.93 、慢性咳群 68.2 ± 4.1 、気道感染群 84.3 ± 5.5 であった。%V25 はそれぞれ、喘息群 41.7 ± 2.3 、慢性咳群 50.36 ± 3.4 、気道感染群 55.1 ± 3.6 であ

った。喘息では %V50 および %V25 は 2 群に比し有意に低値であった。② Master Screen IOS で末梢呼吸抵抗として捉えた %R (5-20) 値は、喘息群で 2 群に比し有意に高値であった。③ 息ごらえによる ΔSpO_2 では、%V50 および Closing volume と相関傾向 ($r=-0.577, r=0.523$) を示し、Aod では Closing volume と相関傾向 ($r=0.716$) がみられた。

b. CSS を発症する喘息群の喘息期の臨床像は重症であるが、アセチルコリン気道過敏性は軽症喘息と同様に軽度であった。また喘息初診時の末梢血好酸球数は一般喘息と比較して高値であった。自然軽快した PIE 群は CD25+CD4+T 細胞が多く、CD25+CD4+T 細胞、CD25-CD4+T 細胞の双方から産生される IL-10 が一般喘息、CSS 不安定期と比較して多かった。

c. 血清サイトカイン・ケモカインでは、血清 TARC 値がアレルギー性気道炎症の指標として有用である可能性が明らかになった。呼気 NO は、学童・成人いずれにおいても、気道病変の指標となる %FEV1 と相関を認めた。呼気濃縮液は、サイトカイン・ケモカインは検出限界以下であり、臨床応用は難しいと判断された。早期喘息患者を高率に含む遷延性咳嗽患者を対象とした前向き研究では、呼気 NO は咳症状に気道過敏性と好酸球気道炎症を伴う早期喘息患者群で有意な上昇を認めた。しかし、咳症状に好酸球性気道炎症は伴うが、気道過敏性を伴わないアトピー性咳嗽患者や早期喘息以外の咳嗽患者では全く上昇を認めなかった。

d. 発症 1 年未満喘息患者の気管支粘膜における単位面積当たりの好酸球数、活性化好酸球数 (EG2 陽性細胞数) は非喘息対照患者より有意に多かったが、上皮下線維増生層の厚さは喘息患者群と非喘息対照患者との間で差がなかった。リン酸化 Smad2 および Smad7 の発現度合いを染色陽性細胞率でスコア化して表すとリン酸化 Smad2 は喘息群で有意に高く、Smad7 は喘息群で有意に

低かった。マウスの急性喘息モデルではリン酸化 Smad2 と Smad7 の双方がコントロール群に比し有意に強く発現していたが、慢性喘息モデルでは喘息患者における検討結果と同様、リン酸化 Smad2 は強く発現していたが、Smad7 発現は明らかに弱かった。発症1年未満の喘息患者において Smad 7 蛋白の発現が誘導され年数を重ねるに従って発現が減弱していることが示された。喘息患者においては中間値 30% 程度のマスト細胞が amphiregulin 陽性であり、約 80%以上の amphiregulin 陽性細胞がマスト細胞であった。Amphiregulin 発現は、慢性喘息では明らかに発現されていた。発症2年未満の早期喘息患者でも発現は認められたが、その程度は弱かった。しかし、疾患コントロールでは全く認められず喘息特異的マーカーの1つである可能性が考えられた。マウスモデルでも amphiregulin 発現は急性、亜急性、慢性モデルの順で発現が増強していった。また、amphiregulin 発現と気道壁の線維化の間には正の相関が認められた。

e. CT 指標の一部は健常者と有意差を示した。また特に LAA%, MLD の呼気値/吸気値の比は呼吸機能や重症度などと良い相関を示した。以上より、HRCT の末梢気道病変検出、評価における有用性を明らかにした。3群の比較では、呼吸機能の V_{25} 、LAA%の呼気値/吸気値の比、壁面積/BSA が有意差を示した。各群間の比較では、 V_{25} は咳喘息群において健常者群、非喘息性慢性咳嗽群に比べて有意に低値、LAA%の呼気値/吸気値の比は咳喘息で健常者に比べて有意に高値であった (air trapping の存在を示唆)。壁面積/BSA は咳喘息群、非喘息性慢性咳嗽群の両方で健常者群と比べて有意に高値であった。呼気/吸気 HRCT を用いた air trapping の評価が喘息の早期診断に有用な可能性が示唆された。

f. 睡眠パターンの検討では、Stage III-IV (%) は喘息では健常者に比し少なく深睡眠の障害が認められた。

喘息に SAS が合併すると、その障害が強くなることも明らかにされた。Arousal Index (睡眠時間中の脳波上の1時間あたりの覚醒パターンの回数) でみても、喘息群は健常者および SAS 単独症例に比べ高く、生理学的に睡眠が支障をきたしていることが明らかとなった。すなわち喘息に SAS を合併すると、その他の SAS 症例より、さらに REM 睡眠の減少を認めており、強い睡眠障害を呈する可能性が示唆された。呼吸生理学的指標との関連では、気流制限 (閉塞性換気障害) の少ない状態ほど、Arousal Index や non-REM の比率が悪化することが判明した。

g. IL-4 依存的 IFN- γ 産生が PDCs に特異的であること、PDCs における IL-4 によるサイトカイン産生誘導が IFN- γ に特異的であること、PDCs における IFN- γ 産生誘導活性は、IL-4 に特異的であること、PDCs における IL-4 依存的 IFN- γ 産生は、Stat6 依存的であること、IL-4 は、PDCs において、Stat6 依存的に Stat4 の発現を誘導し、Stat4 を発現した PDCs のみが IFN- γ 産生能を獲得すること、PDCs における IL-4 依存的 IFN- γ 産生には Stat4 が必須であること、IL-12 等、既知の Stat4 を活性化するサイトカインは IL-4 依存的 IFN- γ 産生に関与していないことが明らかになった。また、PDCs における IL-4 依存的 IFN- γ 産生は、生体内においても認められること、PDCs は抗原特異的な Th2 細胞分化を抑制することも明らかにした。

5) 上記 1) - 3) の研究成果を総合して、気管支喘息の早期診断基準案を作成した。

1、発作性の喘鳴ないし呼吸困難ないし咳の反復。2、以下の①、②のいずれかを満たす。 気道過敏性試験陽性

②、A. 喀痰好酸球増多 (3%以上) または、

B. % V_{50} <70% または % V_{25} <50% の低下または、 C. 気管支拡張薬による症状の改善 (※咳単独の場合は C)。3、他疾患の鑑別

と提言した。この基準を用いて、全 388 例を検証したところ、診断率は 98.4%であり、診断基準を満たさなかった 5 例は、1 項目のみ検査を行われ正常であった。

D. 考察

慢性化および難治化した喘息患者では症状増悪が頻繁に起こるため、患者の学習、勤労意欲は著しく損なわれ、発作に対する不安から患者 QOL も著しく低下する。未だに年間 3000 例前後に達する喘息死の多くは、これら慢性、難治化した患者で認められており、発作による救急外来受診、緊急入院もこうした患者に多い。現在、我が国では成人の 4～5%前後が喘息に罹患しており、その治療にかかるコストは国民総医療費の少なからぬ部分を占めている。

喘息の慢性化、難治化を防止する最も有効な方法は、現時点では、吸入ステロイド薬を発症後早期から用いる早期介入療法である。その理由は、1) 気道リモデリングが慢性化・難治化の一因と考えられるが、早期介入療法によりリモデリング反応を抑制できること、2) 喘息発症 1 年以内にステロイド吸入療法が開始された場合には、ピークフロー、1 秒量共に開始 1 ヶ月以内にほぼ正常域にまで増加し、気道反応性亢進も著明に改善するが、発症 2 年後以降の開始では改善度合いは明らかに劣り、数年以降の開始では呼吸機能も気道過敏性も僅かに改善するに過ぎないことが報告されている、などである。早期介入療法を実施するにあたっての最大の問題は、現在の喘息診断目安では発病してしばらく経たないと喘息と診断できないことである。早期介入療法の効果は発症後間もない程大きいと考えられるので、発症早期で喘息と診断できる方法を確立することが急務の課題であった。そこで、本研究は、初発症状が出てから明らかな喘息になるまでの過程を詳細に分析することにより、また、喘息へ移行しうる咳

喘息について詳細に検討することにより、さらに、従来の検査法の見直しおよび新しい検査法の開発により、現在より早い段階で確実に喘息と診断できる方法を模索し、最終的に「喘息早期診断基準」を提唱することを目指した。

後ろ向き研究については、最終目標 400 例に近い 388 例を集めることができ、喘息の初期症状で特徴的な傾向を伺い知ることができた。発症時の症状では、明らかに喘息と分かる喘鳴を伴った症例が存在する一方で、長期間継続する咳発作を主症状とする一群が認められた。この結果を反映させて、診断基準の最初の項目を「発作性の喘鳴ないし呼吸困難ないし咳の反復」とし、咳のみでも、反復して起こっていれば、この項を満たすことができる表現にした。聴診所見では、発症初期では約 3 割の症例で異常を認めなかった。一秒率も約 6 割が正常であった。この理由として、発症初期は軽症であることが多く、特に夜間に症状が増悪するため、日中の診察時には喘息症状や気道閉塞をとらえられない可能性が考えられた。しかし、一秒率は正常でもフローボリューム曲線の%V50 と%V25 は明らかに低下しており、発症初期の鑑別に有用と考えられた。この%V50 や%V25 が早期診断に有用である可能性は井上班の Master Screen IOS による末梢気道抵抗測定結果および三嶋班の呼気/吸気 HRCT を用いた air trapping の解析結果からも示唆された。気道過敏性試験は陽性率が極めて高かったため、単独項目として取り入れた。しかし、気道過敏性試験を実施できない施設のことも考慮し、喀痰好酸球陽性(3%以上)または%V50 の 70%以下、%V25 の 50%以下の項目も加えた。但し、足立班の研究からも示されたように、アトピー咳嗽の場合、上記の検査で陽性を示す例もあるため、「気管支拡張薬による症状の改善」の付帯項目を設け、診断基準の最初の項目が咳嗽のみで満たされている場合は、この項目を

満足することを必須とした。この診断基準の妥当性を「後ろ向き研究」の症例で検証した結果、98.4%と高い診断率であった。しかし、「後ろ向き研究」症例は、この診断基準を作成する際に使用された症例でもあるため、高い診断率になったことも考えられるため、「前向き研究」症例数が解析に十分なレベルに達した時点で、改めて検証する予定である。

以下、各分担者が行った研究について喘息早期診断の観点から考察してみる。足立班の研究から、気管支喘息と咳喘息では、咳受容体感受性は好酸球性気道炎症や気道過敏性には影響されない独立した因子であることが示唆された。アトピー咳嗽患者では、抗原吸入負荷後に肥満細胞から化学伝達物質の遊離が起こり、感受性の亢進している咳受容体を刺激することで咳が誘発されることが示唆された。これらの結果は喘息初発時の咳も咳受容体刺激試験までを行えば周辺疾患と鑑別が可能であることを示唆する。重症喘息の代表である CSS の発症予知、早期診断は難しいとされてきたが、秋山班の研究結果は、末梢血中の制御性 T 細胞の動態解析により、ある程度可能であることを示している。一方、棟方班の研究からは、呼気 NO 測定が集団の中から早期喘息を発見するのに極めて有用であることが明らかになった。すなわち、呼気 NO は、学童・成人の集団検診被検者より喘鳴を認め気道過敏性陽性の喘息患者、遷延性咳嗽患者より気道過敏性と好酸球気道炎症を伴う早期喘息を検出した。非侵襲的、かつ、鋭敏な指標であるため今回の早期喘息診断基準に取り入れることも検討したが、測定機器が高価で未だ十分に普及していないため将来の改訂時の課題とした。福田班の喘息早期診断における気管支粘膜生検組織の免疫組織学的解析の意義についての研究からは、著明な好酸球浸潤、肥満細胞由来のリモデリング分子である amphiregulin 発現陽性は、その組織が喘息患者由来で

あることを示唆し、さらに上皮基底膜下線維層の厚さが正常または軽度増加、リン酸化 Smad2/Smad7 が増加していない場合は初期喘息である可能性が高いことが明らかになった。気管支粘膜生検は侵襲的な検査であるので、一般的な診断基準に加えられないことは当然であるが、慢性咳嗽を主訴とする他の疾患との鑑別が困難である場合には補助的診断手段の役割を果たすと思われた。また、大田班は喘息、睡眠時無呼吸症候群 (SAS)、喘息合併 SAS 患者に PSG を実施し、喘息、あるいは喘息合併 SAS 患者では、REM 睡眠の割合 (Stage III-IV (%)) や Arousal Index の面で特徴あるパターンを示すことを明らかにした。この成果は、SAS や他の睡眠障害の診断目的で PSG を施行している場合に、隠れた喘息患者を発見できる可能性を示唆する。さらに、中島班の研究からは、PDCs における IL-4 依存的 IFN- γ 産生の分子機構が明らかとなった。今後はヒト PDCs における IL-4 依存性 IFN- γ 産生の重要性及びアレルギー疾患発症との関係を明らかにされ、最終的には、アレルギー性喘息の発症予知および早期診断法の確立に貢献していくものと思われる。

E・結論

現在より早い段階で喘息と診断できる方法を検討するために、主任研究者と 7 人の分担研究者からなる研究グループを組織し、早期診断に役立つ喘息特異的な臨床像が発病初期にみられるかを検討する後ろ向き研究と前向き研究、喘息へ移行しうる咳喘息についての臨床的検討、喘息早期診断に向けた従来の検査法の見直しおよび新しい検査法の開発、の 3 つのパートからなる研究を行い、最終的に喘息早期診断基準を提案した。また、早期診断を補助あるいは確認する方法などについても示した。喘息を発症後間もない段階で確実に診断し、早期介入療法を行うことが一般化すれば、中等症以上の喘息

患者数は激減し、有病率そのものも低下することが予想される。その結果、国民医療費に占める喘息の割合は著しく減少するものと予測される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

別項の一覧表参照

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

気管支喘息の慢性化・難治化の予防を目指す、
早期介入療法のための
早期診断法の確立に関する研究

後向き研究3年間の成果および
気管支喘息早期診断基準(案)

参加施設

岩手医科大学 第三内科
福島県立医科大学 呼吸器科
獨協医科大学 呼吸器・アレルギー内科
千葉大学 遺伝子制御学
帝京大学 内科
昭和大学 第一内科
国立病院機構 相模原病院 臨床研究センター
京都大学 呼吸器内科

研究の目的

気管支喘息の初期症状は様々であり、典型的な症状を呈しない場合も珍しくない。この様な症例では、複数の医療機関をショッピングすることも稀ではなく、診断までに長時間を要するため、診断時には重症化しているケースも多い。

気管支喘息は、早期診断、早期治療が重要であり、早期診断のための診断基準の作成が待望されている。我々は、発症初期の患者の症状・検査結果を解析することで、早期診断に有用な項目を、既存の患者の初発時の症状より導き出し、診断基準を作成することを目的とする。

方法

「後ろ向き研究」

- ・ 気管支喘息と確定診断されている患者
- ・ 初発当初の症状が詳細に判明している

↓

以上を、調査用紙に従い、初発当初の詳細な症状および検査結果を記入する、

↓

解析 → 早期診断基準

「前向き研究」

診断未確定の発作性咳嗽症例を中心に、
早期診断基準を当てはめ、有用性、問題点を検討

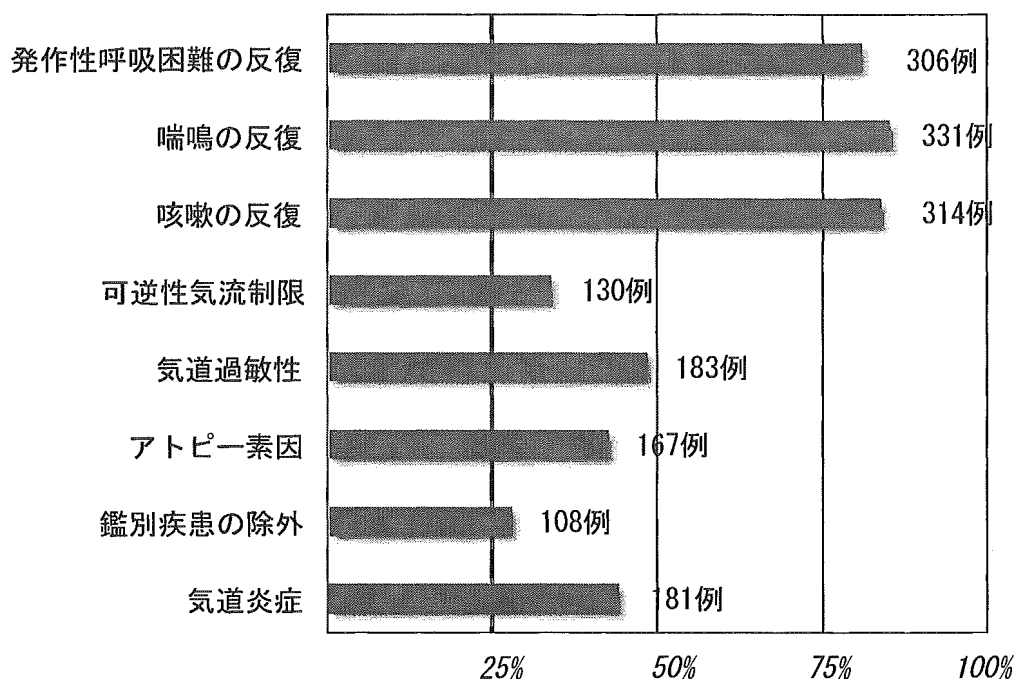
患者背景

調査予定症例	:	400 例 (8施設 x 50例)
回収症例	:	388 例
調査時年齢	:	46.5 ± 15.9 歳 (16 ~ 84 歳)
発症年齢	:	38.1 ± 18.2 歳
小児喘息あり	:	100 例 (25.8%)

Mean ± SD

喘息の診断根拠

複数回答可



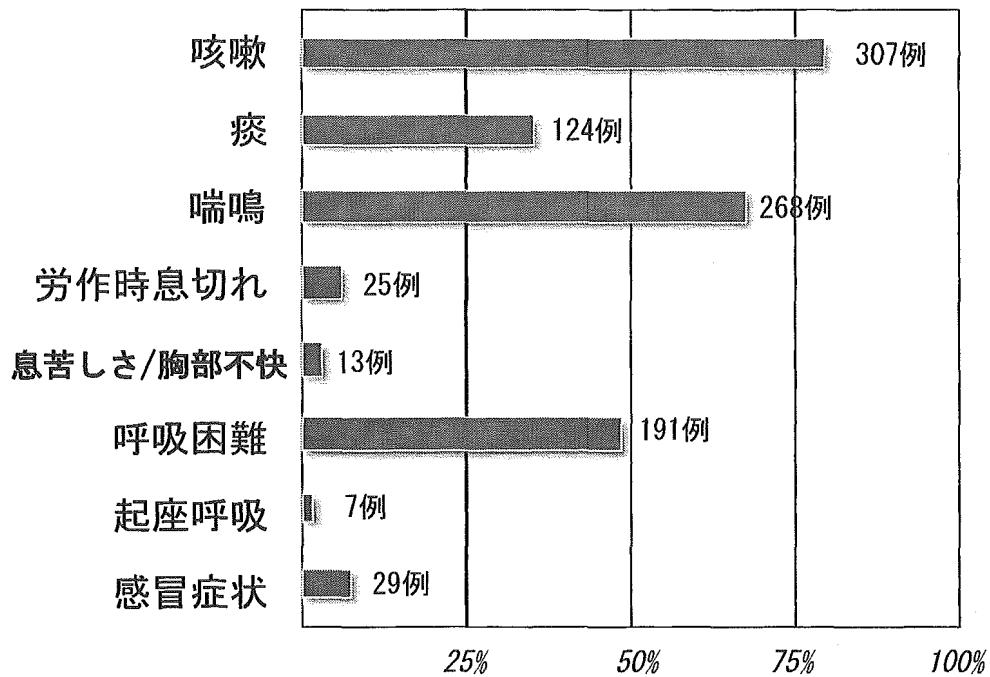
喘息の診断根拠の組み合わせ

多い組み合わせ

- ・呼吸困難、喘鳴、咳嗽(3) 60例
- ・呼吸困難、喘鳴、咳嗽、
気道過敏性、アトピー、気道炎症(6) 16例
- ・呼吸困難、喘鳴、咳嗽、気道過敏性(4) 14例
- ・呼吸困難、喘鳴、咳嗽、
気道過敏性、アトピー(5) 14例
- ・呼吸困難、喘鳴、咳嗽、
気道過敏性、気道炎症(5) 14例

初発時の自覚症状

複数回答可



初発時の自覚症状

多い組み合わせ (20例以上)

- ・ 咳嗽、喘鳴、呼吸困難 67例
- ・ 喘鳴、呼吸困難 41例
- ・ 咳嗽、痰、喘鳴 36例
- ・ 咳嗽、喘鳴 35例
- ・ 咳嗽、痰、喘鳴、呼吸困難 22例

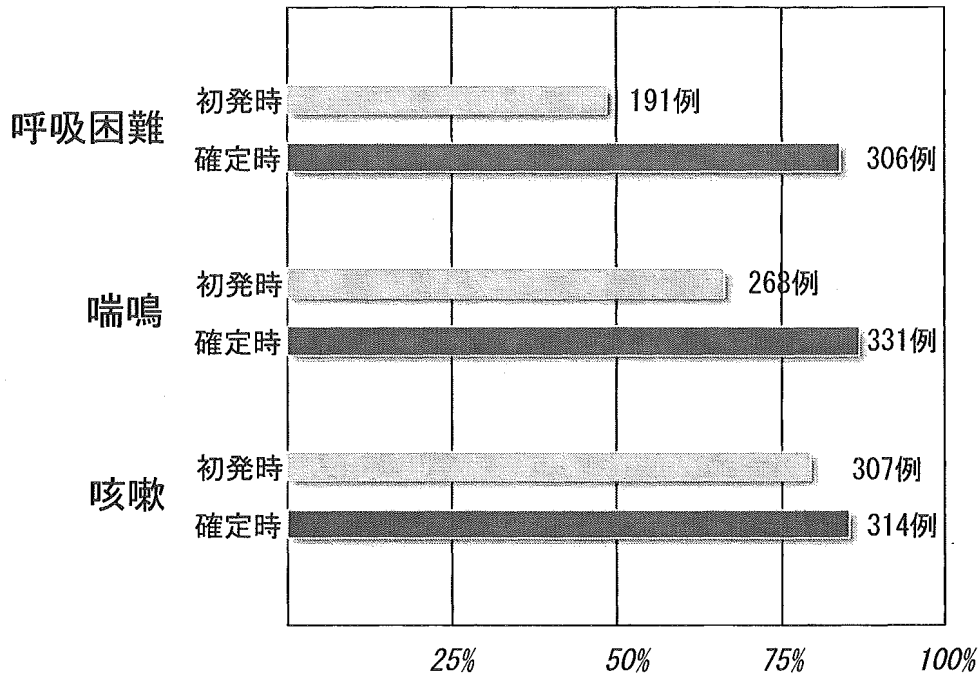
典型例 ・ 咳嗽 + 喘鳴 + α 209例

非典型例 ・ 咳嗽のみ 32例

・ 咳嗽、痰 18例

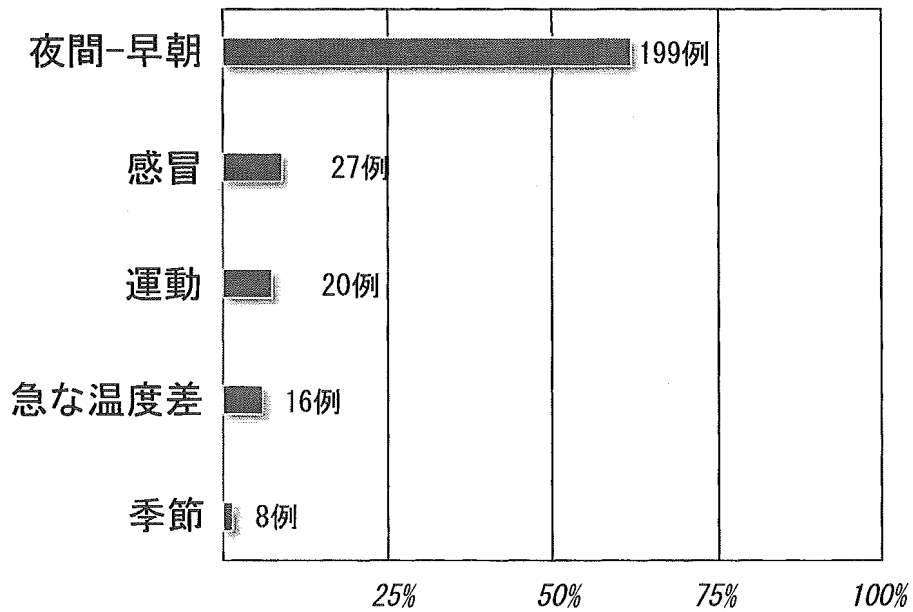
初発症状と診断確定時の比較

複数回答可



咳嗽の増悪について

複数回答可



咳嗽有り314例を100%として

末梢血好酸球

n : 366例
 Mean ± SD : 7.0 ± 5.7 %

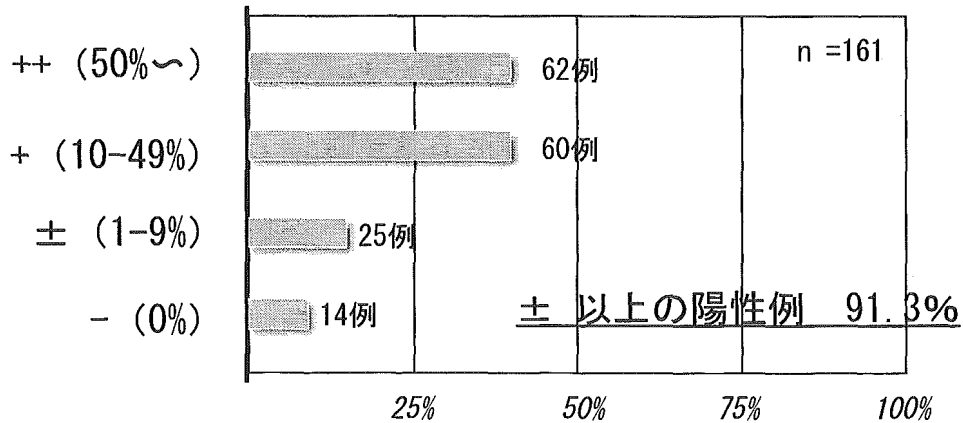
累積 (%)	Eo (%)
100%	40.0
75%	10.0
50%	6.0
39%	5.0
25%	3.0
0%	0.0

血清中 総Ig-E

n : 339例
 Mean : 244 IU/ml (54-1087)
 (対数により計算)

累積 (%)	IgE
100%	13788
98%	500
50%	279
18%	100
0%	2

喀痰中好酸球数



パーセント表記のある症例 : 66例

3%以上 54例 (81.8%)
3%未満 12例 (18.2%)

呼吸機能検査1

1. %VC

n : 256例

Mean ± SD : 103 ± 18 %

累積 (%)	%VC
100%	178.3
90%	125.5
50%	103.0
25%	91.8
10%	81.1
0%	42.1

2. %FVC

n : 272例

Mean ± SD : 96 ± 19 %

累積 (%)	%FVC
100%	153.1
90%	121.2
50%	98.4
19%	80.0
10%	70.2
0%	42.5

呼吸機能検査2

3. %FEV1

n : 259例

Mean ± SD : 85 ± 20 %

累積 (%)	%FEV1
100%	130.4
90%	110.4
50%	86.4
35%	80.0
20%	70.0
0%	30.8

4. FEV1%

n : 332例

Mean ± SD : 74 ± 13 %

67%が正常

累積 (%)	FEV1%
100%	100.0
90%	89.2
65%	80.0
50%	74.9
33%	70.0
0%	28.2