

図 1 4 ・環境整備点数と皮膚 Der 1 量の関係

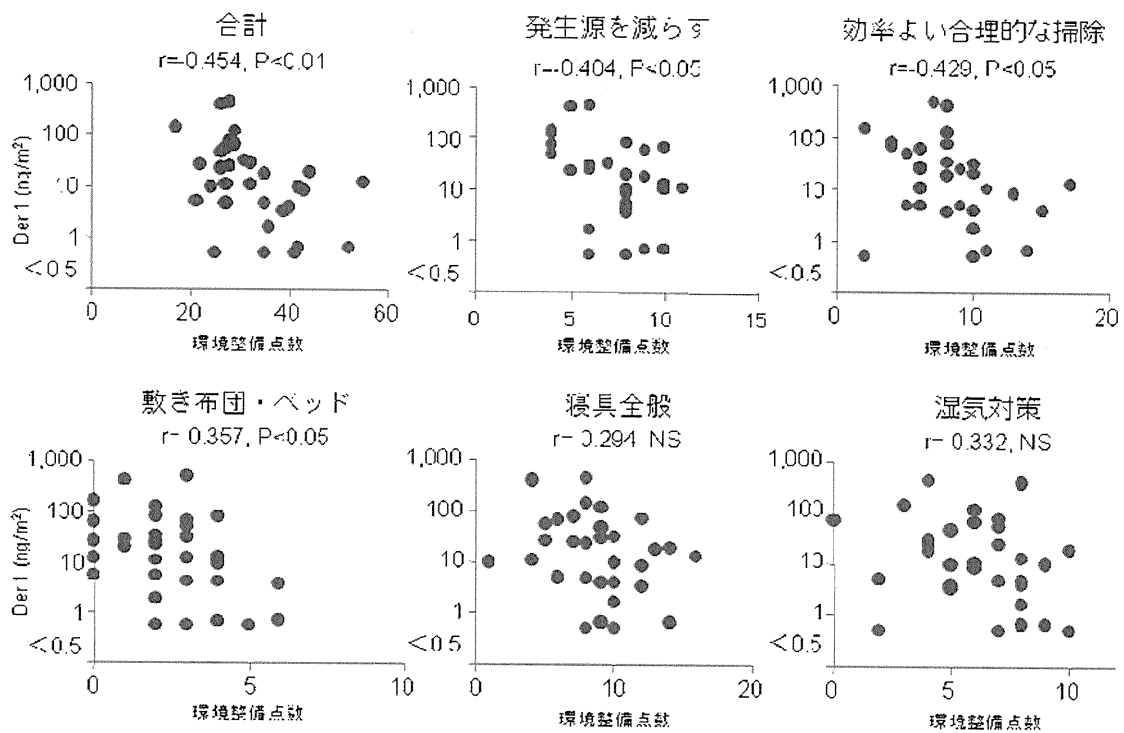


図 1 5 ・項目別環境整備点数と Der 1 量の関係

		皮膚	敷き布団	掛け布団	100cm	床
A	湿気対策	NS	NS	NS	NS	NS
B	すみかを減らす	$P < 0.05$	$P < 0.05$	$P < 0.01$	$P < 0.05$	$P < 0.01$
C	寝具全般	NS	NS	NS	NS	NS
D	敷布団	$P < 0.05$	NS	NS	NS	NS
E	合理的に掃除をする	$P < 0.05$	NS	NS	NS	NS

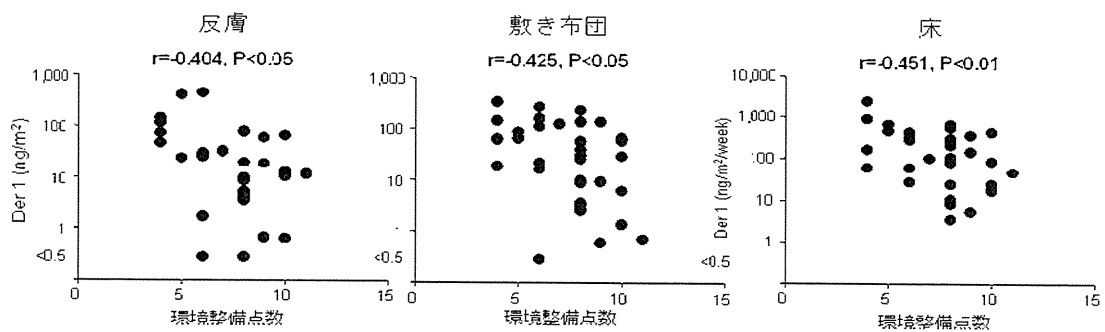


図16・複数の項目を組み合わせた環境整備点数と Der 1 量の関係

	皮膚	敷布団	掛布団	100cm	床
湿気+すみか	P<0.05	P<0.05	NS	NS	P<0.05
すみか+敷布団	P<0.01	P<0.01	P<0.05	P<0.05	P<0.01
すみか+掃除	P<0.001	P<0.05	P<0.05	P<0.05	P<0.05
湿気+すみか+寝具全般	P<0.01	P<0.05	P<0.05	NS	P<0.05
湿気+すみか+敷布団	P<0.01	P<0.05	NS	NS	P<0.05
湿気+すみか+寝具全般+敷布団	P<0.001	P<0.05	P<0.05	NS	P<0.05

* すみかを含まない環境整備項目では

1・湿気対策+寝具全般+掃除の環境整備、2・湿気対策+敷布団の環境整備を組み合わせると Der 1 量と環境整備点数に有意な関係がある。

* 皮膚 Der 1 量はすみかを含まない項目の組み合わせでも Der 1 量と環境整備点数に有意な関係がある。

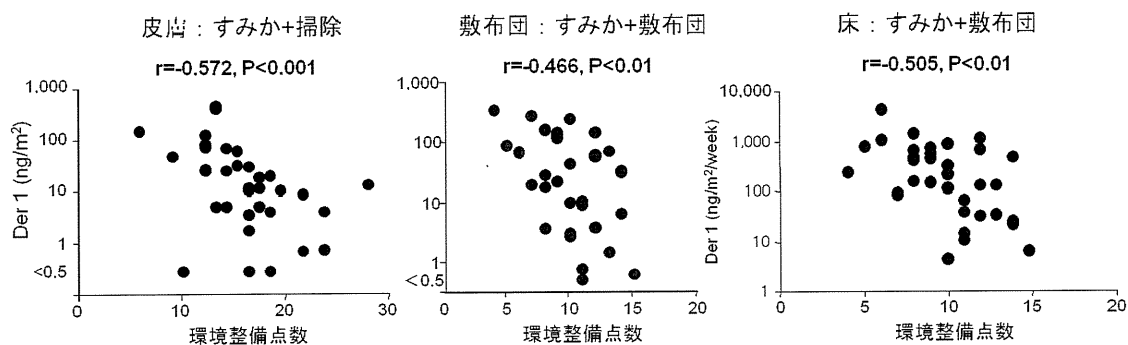
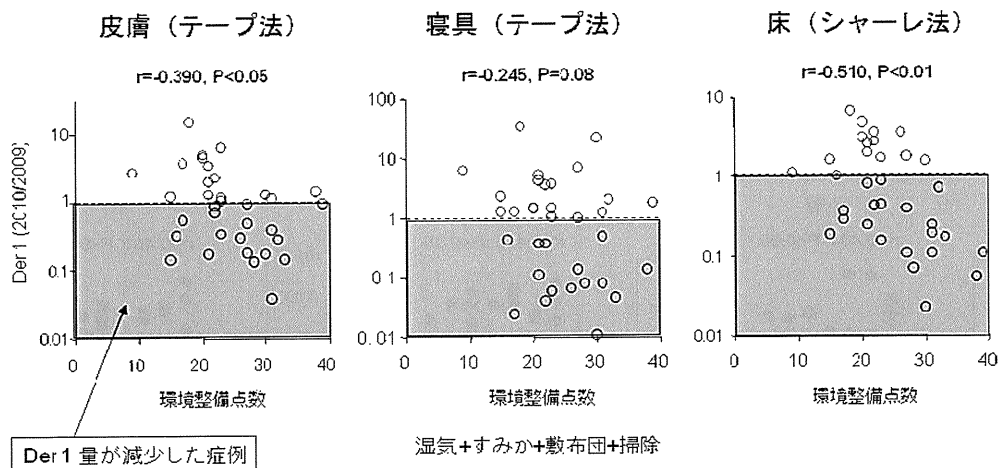


図17・環境整備点数と1年後のDer 1量の関係

縦軸=2010年Der 1量÷2009年Der 1量



環境整備点数と1年後のDer 1量減少は負の相関を示す

喘息難治化に関与するIgE抗体の経年的変化

研究分担者 足立 満 昭和大学呼吸器アレルギー内科 教授
研究協力者 田中 明彦 昭和大学呼吸器アレルギー内科 助教
廣瀬 敬 昭和大学呼吸器アレルギー内科 准教授
横江 琢也 昭和大学呼吸器アレルギー内科 助教

研究要旨

近年、その使用が可能となったヒト化抗ヒトIgEモノクローナル抗体オマリズマブは、アレルギー性気管支喘息の病態メカニズムにおいてIgEが重要な役割を果たしていることを再認識させた。一方、過去の報告では成人喘息患者において血清中のIgE値と重症度には相関がないことが示されている。本試験では、154名の喘息患者を対象に、10年前（±2年）と現在のIgE値よりその変化値（ Δ IgE）を求め、 Δ IgEを基準に分けられた4群について比較検討を行った。その結果、IgEの上昇群において現在の治療ステップ、重症度、OCSの使用頻度が高く、%FEV1は低かった。また、IgEの上昇群において真菌に対する特異的IgEの陽性率が高いことが判明した。これらより、IgEの経年的上昇は喘息の重症化及び難治化と関係していることが示唆された。

A. 研究目的

IgEはIshizakaらによって発見された免疫グロブリンで、アレルギー反応において中枢的な役割を果たす[1]。一般臨床では、血清総IgE値（総IgE）と抗原特異的IgEを測定することが可能であり、アレルギー性疾患の補助診断として重要である。複数の疫学的調査によって、喘息患者の総IgEは非喘息患者より高いことが証明されている[2-4]。また、小児喘息患者においては、重症の喘息患児の総IgEは中等症以下の喘息患児より有意に高いことが証明されている[5]。一方、重症喘息に関する世界的多施設共同研究のSARPとENFUMOSAでは、成人喘息患者における総

IgEおよび抗原特異的IgEのレベルと重症化とは相関しないことが報告されている[6, 7]。しかし、近年その使用が可能となったヒト化抗ヒトIgEモノクローナル抗体のオマリズマブの出現により、重症喘息におけるIgEの重要性が再確認されている。これは、IgEを介するメカニズムにおいてステロイド薬やロイコトリエン受容体拮抗薬では抑制できない機序が存在し、その機序は喘息病態形成および喘息増悪の主要な一要素であることを示唆している。

一般的に、IgEは思春期をピークに経年的に低下することが知られている[8, 9]。しかし、一般臨床においては、喘息患者

のIgEの経年的変化は一樣ではなく、患者個人による差が多い。今回、我々は成人喘息患者を対象に、10年間の総IgEの変化が現在の喘息状態特に難治化及び重症化に及ぼす影響について検討を行った。

総IgEの経年的変化は特異的IgEの変化に依存していることが報告されており[10]、本研究によって総IgEの経年的変化が喘息難治化に関与することが証明されるならば、特異的IgE抗体の抗原である吸入抗原の関与がクローズアップされる。それはすなわち、本研究班の主題である、喘息予後改善のための生活環境改善の意義を後押しするエビデンスの一つとなり得ると思われる。

B. 研究方法

対象

昭和大学病院呼吸器・アレルギー内科に定期通院中で、10年前（±2年）と現在の総IgEよりその変化値を求めることが可能な20歳以上の成人気管支喘息患者154名を対象とした。アレルギー専門医による確定診断によって喘息の診断とした。

方法

対象患者の外来受診時に患者背景因子、血液検査、呼気NO（FeNO）測定、呼吸機能検査を行った。

背景因子は、年齢（平均62.5±13.8歳）、性別（男性62名、女性92名）、BMI（23.1±3.6）、発症年齢（32.0±19.3）、喘息罹患年数（30.4±16.7）、重症度（軽症間欠型

78名、軽症持続型 34名、中等症型 31名、重症型 11名）、喫煙歴（なし/過去に喫煙/現在喫煙：8名/30名/124名）、経口ステロイド薬の使用頻度（なし/稀/頻回：99名/41名/14名）、調査時の治療ステップ（ステップ1 / 2 / 3 / 4：21名/58名/68名/7名）を調査した。FeNOの平均は51.3±42.9、呼吸機能検査ではFVC 2.5±0.9 L（88.3±19.4%）、FEV1 1.8±0.8 L（74.9±23.1%）であった。

FeNOはNioxMINO（Niox; Aerocrine AB, Stockholm, Sweden）を用いて測定した。呼吸機能検査は、ミナト医科学社（株）のAS-302を用いて実施した。

血液検査の項目は末梢血好酸球（%）、総IgE、抗原特異的IgE（ヤケヒョウヒダニ、スギ、ブタクサ、カンジダ、アスペルギルス、アルテルナリア、イヌ皮膚、ネコ皮膚、ガ、ゴキブリ）とした。抗原特異的IgEはCAP-FEIA法（fluorescence enzyme immunoassay）を用いて測定し、クラス2以上を陽性とした。総IgEの経年的変化は、10年前（±2年）と現在の総IgEより1年間平均の変化値（ Δ IgE）を算出し、 Δ IgEを指標に対象患者を以下の4群に分けた。

1. 低下群（ Δ IgE \leq -20 IU/L）
2. 軽度低下群（ $-20 < \Delta$ IgE $<$ 0 IU/L）
3. 軽度上昇群（ $0 < \Delta$ IgE $<$ 20 IU/L）
4. 上昇群（ Δ IgE \geq 20 IU/L）

統計解析はStat View 5.0 を用いて実施した。多群間の有意差検定はKruskal-Wallis解析もしくはBonferroni

解析にて、2群間の有意差検定はMann-Whitney解析にて行い、有意水準は5%以下として評価した。

(倫理面への配慮)

臨床情報に関しては、個人を識別できる情報(氏名、住所、生年月日、電話番号など)を削除し独自記号を付しており、個人の特定は不能とした。

C. 研究結果

1. 患者背景

4群のおもな患者背景を表1に示す。4群間には性別、BMI、末梢血好酸球比率、FeNOに関して有意差を認めなかった。また、喫煙歴に関しても χ^2 乗検定の結果、4群間に有意差は認められなかった。調査時の平均年齢は群間に有意差を認め(p=0.014)、低下群の平均年齢が56.0±14.9歳と他の3群と比較し低い結果であった。また、発症年齢も平均年齢と同様に低下群が最も低かったが有意差を得るまでには至らなかった。

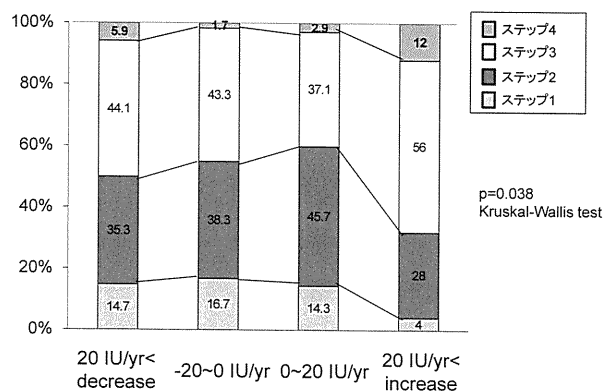
表1

	Decrease (>200/10y) (n=34)	Decrease (0~200/10y) (n=60)	Increase (0~200/10y) (n=35)	Increase (>200/10y) (n=25)	p value
Age : yrs	56.0±14.9	63.5±12.9	64.3±12.3	66.2±14.1	p=0.014
Sex : % male (n)	47.0% (16)	40.0% (24)	28.5% (10)	48.0% (12)	n.s.
BMI	23.7±3.1	23.4±3.5	22.7±3.6	22.3±4.3	n.s.
onset	25.6±18.3	31.5±19.3	36.3±18.0	36.0±21.7	n.s.
eosinophils	5.8±4.4	5.1±3.7	4.7±3.9	5.4±3.3	n.s.
FeNO (ppb)	55.5±48.1	49.7±42.1	47.9±47.2	50.2±32.8	n.s.

2. 治療ステップ

調査時の治療ステップに関しては、4群間にKruskal-Wallis解析にて有意差を認めた(p=0.038)(図1)。ステップ1もしくは2で管理されていた患者の割合は、低下群50.0%、軽度低下群55.0%、軽度上昇群60.0%に対して上昇群では32.0%と最も低下していた。一方、ステップ4の治療を施された患者の比率は上昇群で12.0%と最も高かった。

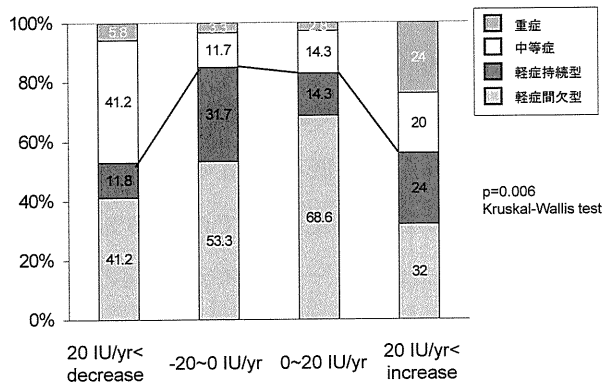
図1 治療ステップ



3. 重症度

調査時点での重症度を図2に示す。Kruskal-Wallis解析にて4群間において有意差を認めた(p=0.006)(図2)。上昇群では他の3群と比較し、軽症間欠型相当の患者比率が32.0%と最も低く、重症持続型が24.0%と最も多い傾向を示した。

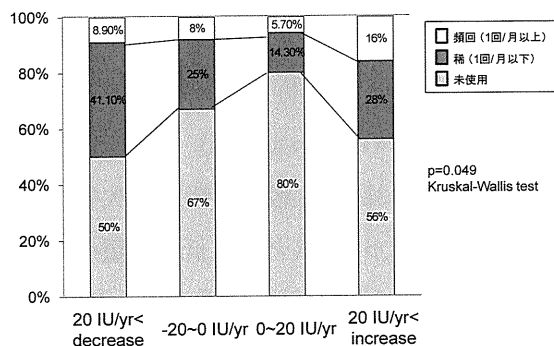
図2 重症度



4. 経口ステロイド薬の頓用使用頻度

経口ステロイド薬（OCS）の頓用使用頻度は、重症度と同様にKruskal-Wallis解析にて4群間において有意差を認められた（ $p=0.049$ ）（図3）。特に、上昇群においては1ヶ月に平均1回以上OCSを使用している患者が16.0%を占めており、他の3群より高い結果であった。

図3 経口ステロイド薬の頓用使用頻度

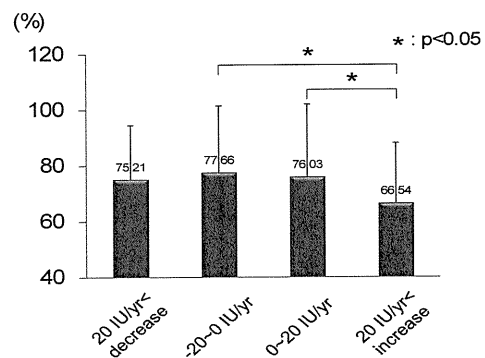


5. 呼吸機能

%FVCは4群間に有意な差を認めなかった。一方、%FEV1に関しては、上昇群は軽度低

下群および軽度上昇群と比較し有意に低下しており（上昇群 vs 軽度低下群 および 上昇群 vs 軽度上昇群 ともに $p<0.05$ ）、上昇群と低下群には有意な差を認めなかった（図4）。FEV1%に関しては、上昇群が65.9%と最も低い結果であったが、他の3群（低下群72.7%、軽度低下群72.8%、軽度上昇群69.7%）と比較し有意な差を認めなかった。

図4 %FEV₁



6. 吸入抗原特異的IgE

4群それぞれにおける吸入抗原特異的IgE抗体の陽性率を表2に示す。全般的に、上昇群と低下群の陽性率が他の2群と比較し高い結果であった。最も陽性率の高かったダニ抗原に対する陽性率は、上昇群と低下群とでは有意な差を認めなかった。表2の特徴的な点としては、カンジダ、アスペルギルス、アルテルナリナなどの真菌に対する陽性率が上昇群において他の群と比較し高率で、一方、イヌやネコなど動物の上皮およびガやゴキブリなど昆虫に対する陽性率が低下群において高率

であった。

表2 特異的IgE抗体陽性率

	ダニ	スギ	ブタクサ	カンジダ	* アスペルギ ルス	* アルテル ナリナ	イヌ	ヌコ	ガ	ゴキブリ
20以上 低下	88% (30/34)	74% (25/34)	15% (5/34)	47% (19/34)	22% (8/34)	15% (5/34)	63% (17/28)	56% (19/27)	64% (18/28)	35% (9/26)
0-20 低下	57% (34/60)	45% (27/60)	7% (4/60)	17% (10/60)	5% (3/60)	2% (1/60)	7% (3/42)	14% (6/42)	13% (6/45)	7% (3/41)
0-20 上昇	54% (19/35)	49% (17/35)	6% (2/35)	20% (7/35)	23% (8/35)	0% (0/35)	13% (3/26)	19% (9/26)	31% (8/26)	15% (3/19)
20以上 上昇	72% (18/25)	68% (17/25)	32% (8/25)	56% (14/25)	52% (13/25)	52% (13/25)	45% (9/20)	37% (9/20)	37% (7/19)	28% (5/18)

*: 20以上低下 vs 20以上上昇 p<0.01

D. 考察

過去には、SARPやENFUMOSAにて、成人喘息に関しては総IgEの絶対値と喘息の重症化に相関関係がないことが示されている[6, 7]。一方、小児喘息においては総IgEのレベルと喘息の重症度とは相関することが示されている[5]。今回の我々の調査では、総IgEが経年的に上昇する群において、現在の治療ステップ、(症状のみによる)重症度、およびOCSの使用頻度が高く、%FEV1が低下していた。これらの結果より、総IgEの経年的上昇が喘息の重症化および難治化に関与している可能性が示唆された。しかし、総IgEの経年的上昇が喘息の重症化および難治化の直接的な原因となっていることを証明することは困難であった。

成人喘息においては、男性、喫煙などがIgEの上昇と関係あることが知られている[11, 12]。本調査では、4群間において性別、喫煙歴に関して有意差を認めなかった。また、経口ステロイド薬の常用

に関しても、 Δ IgE低下群2名、 Δ IgE軽度低下群1名、 Δ IgE軽度上昇群1名、 Δ IgE上昇群3名と、 Δ IgEが低下する患者に特異的に多い傾向はなかった。総IgEの上昇は、抗原特異的IgE値の上昇に依存していることが知られている[10]。今回我々が調査した抗原特異的IgEの中で、最も陽性率が高かったのはダニ抗原で次いでスギ抗原であった。IgE上昇群と低下群の2群間においてこれらの陽性率に有意差を認めなかった。このことより、総IgEの上昇はダニ抗原およびスギ抗原の新たな出現には依存しないと考えられる。ダニ抗原およびスギ抗原以外の抗原特異的IgEの陽性率に関して上昇群と低下群を比較すると、カンジダ、アスペルギルス、アルテルナリナなどの真菌に対する陽性率が上昇群において高率であった。したがって、これらの真菌に対する特異的IgE依存的に総IgEが上昇している患者の存在が示唆される。本調査では、 Δ IgE上昇群患者において Δ IgE低下群患者と比較し平均年齢が高く、真菌特異的IgE抗体の陽性率も高かった。過去に我が国で示されたデータによると、特異的IgE抗体の保有率順位に関して、真菌は非高齢喘息患者よりも高齢者喘息患者において順位が高かった[13]。我々の結果はこのデータに矛盾しないものであったと考える。しかし、10年前の吸入抗原特異的IgE抗体に関するデータが十分でないため、真菌に対する特異的IgE抗体が出現した患者の総IgEが実際に上昇しているか否かについての

検証は不可能であった。

E. 結論

現在、喘息に関する諸問題の中で、高齢者喘息と重症喘息は特に重要なものといえる。本調査で得られた結果は、高齢者におけるアレルギー性重症喘息において、IgE、特に真菌に対する特異的IgEを介したアレルギー反応の関与を示唆しているものと考えられる。近年、喘息を重症度やアトピーのタイプではなく、喘息の臨床的もしくは機能的な特徴、すなわちフェノタイプによって分類する試みがなされている。今回の我々の調査は、IgE特に真菌に対する特異的IgEの関与した高齢者重症喘息のフェノタイプが存在する可能性が示されたと考える。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kurokawa M, Matsukura S, Kawaguchi M, Ieki K, Suzuki S, Odaka M, Watanabe S, Homma T, Sato M, Yamaguchi M, Takeuchi H, Adachi M. : Expression and effects of IL-33 and ST2 in allergic bronchial asthma: IL-33 induces eotaxin production in lung fibroblasts. *Int Arch Allergy Immunol* 2011; 155(S1): 12-20
 - 2) 足立満. 喘息患者における治療と疾患認識に関するインターネット調査. *アレルギー・免疫* 2011; 18(7): 1034-1045
 - 3) 楠本壮二郎, 田中明彦, 大田進, 杉山智英, 白井崇生, 山岡利光, 奥田健太郎, 廣瀬敬, 大西司, 足立満. アレルギー性気管支肺アスペルギルス症を合併した肺アスペルギローマの1例. *日本呼吸器学会雑誌* 2011; 49(5): 377-382
 - 8) 田中明彦, 黒川正嗣, 足立満. 気管支喘息のパラダイムシフト. *内科* 2011; 108(3): 377-383
- ### 2. 学会発表
- 1) 田中明彦, 足立満. 間歇的低酸素暴露の気管支喘息に対する影響(動物モデルによる検討). 第51回日本呼吸器学会 2011.5. 東京
 - 2) 田中明彦, 横江琢也, 山本真弓, 渡部良雄, 大田進, 山口宗大, 本間哲也, 松倉聡, 黒川真嗣, 足立満. IgEと気管支喘息(抗IgE抗体療法の現状と新たな展開). 第61回日本アレルギー学会秋季学術大会 2011.11. 東京
 - 3) 田中明彦, 横江琢也, 山本真弓, 渡部良雄, 大田進, 山本義孝, 田崎俊之, 足立満. 呼吸機能の低下した重症喘息患者に対するチオトロピウムの効果. 第61回日本アレルギー学会秋季学術大会 2011.11. 東京
 - 4) 田中明彦, 横江琢也, 山本真弓, 渡部良雄, 大田進, 山口宗大, 松井永子, 近藤直実, 足立満. アレルギー性重症喘息に対してトシル酸スプラタスト(IPD)の著効した一症例(遺伝子学的検討を加えて). 第61回日本アレルギー学会秋季学術大会 2011.11. 東京
 - 5) 田中明彦, 横江琢也, 山本真弓, 渡部良雄, 大田進, 山本義孝, 田崎俊之, 足立満. 喘息症状ゼロを目指す治療指針の意義について. 第61回日本アレルギー学会秋季学術大会 2011.11. 東京
 - 6) 山口宗大, 田中明彦, 横江琢也, 山本真弓, 渡部良雄, 大田進, 足立満. 日米のガイドラインにおける喘息コントロール状態の評価表の違いとその現状. 第61回日本アレルギー学会秋季学術大会 2011.11. 東京
 - 7) 山本真弓, 榎野吉弘, 知花和行, 山口宗大, 田中明彦, 横江琢也, 足立満, Wenzel Sally E. : 喘息患者におけるNO、arginase2、iNOSと重症度及び炎症に関

する検討. 第61回日本アレルギー学会
秋季学術大会2011. 11. 東京

- 8) 黒川真嗣, 松倉聡, 川口未央, 家城光志, 鈴木慎太郎, 渡邊伸, 尾高美保, 本間哲也, 竹内ひろ子, 足立満. 樹状細胞におけるIL-33のTARC、MDC発現効果. 第61回日本アレルギー学会秋季学術大会 2011. 11. 東京
- 9) 本間哲也, 松倉聡, 山口宗大, 佐藤将之, 尾高美保, 渡邊伸, 鈴木慎太郎, 家城光志, 黒川真嗣, 大西司, 廣瀬敬, 足立満: 気道上皮細胞における新規インターフェロン発現の検討. 第61回日本アレルギー学会秋季学術大会, 2011. 11月, 東京
- 10) 足立満. わが国のガイドライン (JGL2009). 第51回日本呼吸器学会学術講演会 2010. 4月. 東京
- 11) 黒川真嗣, 松倉聡, 川口未央, 家城光志, 鈴木慎太郎, 渡邊伸, 尾高美保, 本間哲也, 佐藤将之, 山口宗大, 竹内ひろ子, 足立満. 樹状細胞におけるIL-33のTARC発現効果. 第51回日本呼吸器学会学術講演会 2010. 4月. 東京
- 12) 本間哲也, 松倉聡, 山口宗大, 佐藤将之, 尾高美保, 渡邊伸, 鈴木慎太郎, 家城光志, 黒川真嗣, 大西司, 廣瀬敬, 足立満. 気道上皮細胞におけるインターフェロン発現の検討. 第51回日本呼吸器学会学術講演会 2010. 4. 東京
- 13) 大西司, 和田麻衣子, 柏崎純子, 須藤智子, 足立満. 呼吸器教室での運動負荷の試み. 第21回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会 2011. 11. 長野

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

参考文献

- 1) Ishizaka K, Ishizaka T. Physicochemical properties of reaginic antibody. I. Association of reaginic activity with an immunoglobulin other than gammaA- or gammaG-globulin. J Allergy 1966; 37: 169-185
- 2) Holford-Strevens V, Warren P, Wong C, Manfreda J. Serum total immunoglobulin E levels in Canadian adults. J Allergy Clin Immunol 1984; 73(4): 516-22
- 3) Criqui MH, Seibles JA, Hamburger RN, Coughlin SS, Gabriel S. Epidemiology of immunoglobulin E levels in a defined population. Ann Allergy. 1990; 64(3): 308-13
- 4) Burrows B, Martinez FD, Halonen M, Barbee RA, Cline MG. Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens. N Engl J Med. 1989; 320(5): 271-7
- 5) Borish L, Chipps B, Deniz Y, Gujrathi S, Zheng B, Dolan CM. TENOR Study Group. Total serum IgE levels in a large cohort of patients with severe or difficult-to-treat asthma. Ann Allergy Asthma Immunol. 2005; 95(3): 247-53.
- 6) Moore WC, Bleecker ER, Curran-Everett D, Erzurum SC, Ameredes BT, Bacharier L, Calhoun WJ, Castro M, Chung KF, Clark MP, Dweik RA, Fitzpatrick AM, Gaston B, Hew M, Hussain I, Jarjour NN, Israel E, Levy BD, Murphy JR, Peters SP, Teague WG, Meyers DA, Busse WW, Wenzel SE. National Heart, Lung, Blood Institute's Severe Asthma Research Program. Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. J Allergy Clin Immunol 2007; 119(2): 405-13
- 7) The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. European Network for Understanding

- Mechanisms of Severe Asthma. *Eur Respir J*. 2003; 22(3): 470-7
- 8) Wittig HJ, Belloit J, De Fillippi I, Royal G. Age-related serum immunoglobulin E levels in healthy subjects and in patients with allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 1980; 66(4): 305-13
- 9) Grundbacher FJ, Massie FS. Levels of immunoglobulin G, M, A, and e at various ages in allergic and nonallergic black and white individuals. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 75(6): 651-8
- 10) Matricardi PM, Bockelbrink A, Grüber C, Keil T, Hamelmann E, Wahn U, Lau S. Longitudinal trends of total and allergen-specific IgE throughout childhood. *Allergy* 2009; 64(7): 1093-8
- 11) Sunyer J, Antó JM, Sabrià J, Roca J, Morell F, Rodríguez-Roisin R, Rodrigo MJ. Relationship between serum IgE and airway responsiveness in adults with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95(3): 699-706.
- 12) Warren CP, Holford-Strevens V, Wong C, Manfreda J. The relationship between smoking and total immunoglobulin E levels. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 69(4): 370-5
- 13) 足立満, 井上洋西, 田村弦, 佐野靖之, 大田健, 中川武正, 伊藤幸治, 馬場研二, 平田一人, 東田有智, 中島重徳, 高橋清, 浅井貞宏, 宮本昭正. 成人喘息における感作アレルゲンの全国調査. *アレルギー・免疫* 2006; 13(4): 548-554

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）
分担研究年度終了報告書

呼気 NO の気管支喘息コントロールへの応用

研究分担者	棟方 充	福島県立医科大学呼吸器内科学講座	教授
研究協力者	佐藤 俊	福島県立医科大学呼吸器内科学講座	学内講師
	福原 敦朗	福島県立医科大学呼吸器内科学講座	助教
	斎藤 純平	福島県立医科大学呼吸器内科学講座	学内講師
	植松 学	福島県立医科大学呼吸器内科学講座	専攻医
	美佐 健一	福島県立医科大学呼吸器内科学講座	助手
	二階堂雄文	福島県立医科大学呼吸器内科学講座	助手
	福原奈緒子	福島県立医科大学呼吸器内科学講座	助手
	王 新涛	福島県立医科大学呼吸器内科学講座	特別研究員
	谷野 功典	福島県立医科大学呼吸器内科学講座	准教授

研究要旨

喘息コントロール指標としての呼気 NO の有用性を検討するため、当科で気管支喘息にて通院中の患者に対し、引き続き 2 点間の自覚症状 (ACT), 呼吸機能 (FEV₁), 呼気 NO (FeNO) の変化を検討した。気管支喘息の治療経過において FeNO 値は、重症度が上がるにつれて高い傾向があり、その変化量は FEV₁ の変化と有意な相関を認めた。しかし、非アトピー型の症例や慢性副鼻腔炎合併症例では FeNO の変化量は他指標の変化量との相関に乏しかった。また FeNO と ACT の変化は FEV₁ よりも相関に乏しく、喘息病態の異なる側面を見ている可能性が示唆され、今後、FeNO と ACT の組み合わせによる治療コントロール法を検討する必要性が示唆された。

A. 研究目的

平成 22 年度に引き続き、気管支喘息管理における呼気一酸化窒素 (FeNO) の有用性を検討する。外来通院中の気管支喘息患者に対して FeNO 測定を行い、呼吸機能検査、Asthma control test (ACT) スコアなどのその他の喘息管理指標と比較する。また、今後携帯用 NO 測定器の導入を視野に入れ、FeNO を指標とする自己管理戦略を確立する。

B. 研究方法

当院通院中の気管支喘息患者に対して、その治療経過中、以下の 3 検査を継続的にを行い、FeNO の臨床的有用を検討する。

FeNO

呼吸機能 (FEV₁)

Asthma Control Test (ACT)

今回の検討では平成 22 年度のデータに追加し、新たに今年度のデータも検討に加え、

喘息コントロール中の FeNO 値について、JGL2009 における「現在の治療を考慮した喘息重症度の分類（成人）」から対象を軽症間欠型・軽症持続型・中等症持続型・重症持続型（最重症持続型含む）の 4 つに分類し、喘息治療後の重症度別の FeNO 値について比較検討した。さらに、引き続き 2 ポイントでの測定結果から、それぞれのパラメーター変化量 (Δ) を以下のように定義し、

$$\Delta FEV_1 = FEV_{1\text{after}} - FEV_{1\text{before}}$$

$$\Delta ACT = ACT_{\text{after}} - ACT_{\text{before}}$$

$$\Delta NO = FeNO_{\text{before}} - FeNO_{\text{after}}$$

変化量について相関の有無を検討した。変化量の検討については、全体での検討に加えて、喘息のフェノタイプとして、アトピー型、固定性気流閉塞に着目しそれぞれの群で変化量の相関について検討した。さらに単独で FeNO 値に影響を及ぼす可能性が示唆されている慢性的の鼻副鼻腔炎を併存症として持つか否かについても検討した。

FeNO 測定は据置型測定機 NA623N®(紀本電子工業社製)を使用した。

各測定値、質問票の点数の 2 点間の比較は paired t test, 各喘息重症度別の FeNO 値の比較には ANOVA, 各測定値変化量の関連検討は Pearson 積率相関を用い、P 値が 0.05 未満を有意とした。

(倫理面への配慮)

本研究における FeNO 測定は本学倫理委員会の承認を得、被検者の同意を得て施行された。

C. 研究結果

当科へ通院中の気管支喘息患者 113 人 (258 例) で検討された。対象の内訳は、男性 41 人・女性 72 人、年齢 (平均) 57.9 [21-82] 歳, 身長 (平均±SD) 157.9±8.7cm, 体重 60.1±12.3kg, 喫煙歴: 非喫煙者 74 人・既喫煙者 31 人・現喫煙者 8 人, アトピー素因: あり 67 人・なし 43 人・不明 3 人 (アトピーは血液検査にて総 IgE 250 IU/ml 以上または雑草・イネ・ヒノキ・カモガヤ・ダニ・ハウスダスト・スギ・ネコ・イヌ・カンジダ・アスペルギルス・アルテルナリアの抗原特異的 IgE のうち 0.70 U_A/ml (クラス 2) 以上が 1 つ以上存在することをアトピー陽性と定義), 固定性気流閉塞: あり 28 人・なし 85 人 (固定性気流閉塞は気管支拡張薬吸入後の 1 秒率が 70%未満を陽性と定義), 慢性副鼻腔炎: あり 19 人・なし 94 人, 現在の治療を考慮した喘息重症度の分類: 軽症間欠型 18 人・軽症持続型 41 人・中等症持続型 33 人・重症～最重症持続型 21 人であった。

全例での 2 点間 (前・後) の測定値の変化を以下に示す。(表 1)

(表 1) 各パラメーターの 2 点間の変化

全例 (n=258)

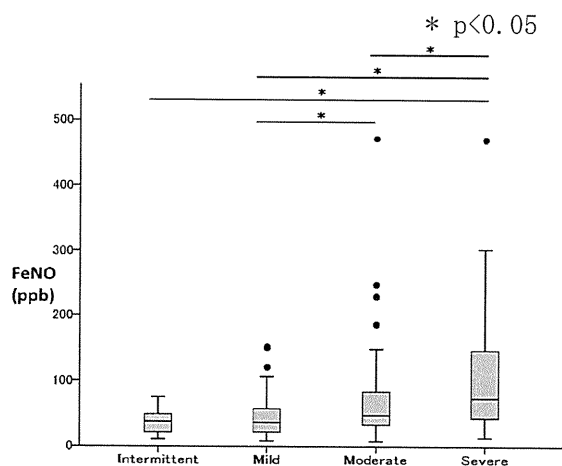
	前	後	p
FeNO (ppb)	65.0 (65.2)	62.3 (68.6)	0.311
FEV ₁ (L)	2.15 (0.74)	2.17 (0.77)	0.171
ACT (points)	21.2 (4.0)	22.1 (3.2)	<0.001*

Mean (SD), * p<0.05

全例での検討では、ACT スコアが有意な改善を認めていたが、FeNO、FEV₁には有意差を認めなかった。

また、喘息コントロール中の FeNO 値(本検討での前値)を「治療を考慮した重症度 (JGL 2009)」別で比較すると、軽症間欠型 (25 例, 37.7 ± 18.5 ppb), 軽症持続型 (105 例, 45.1 ± 30.5 ppb), 中等症持続型 (80 例, 72.1 ± 70.7 ppb), 重症もしくは最重症持続型 (48 例, 110.8 ± 95.4 ppb) であり、中等症持続型は軽症持続型 (p = 0.017) と比較して、重症持続型では他 3 群 (軽症間欠・軽症持続 p < 0.001, 中等症 p = 0.003) と比較して有意に FeNO 値が高値であった。(図 1)

(図 1) 重症度別の治療コントロール中の FeNO 比較

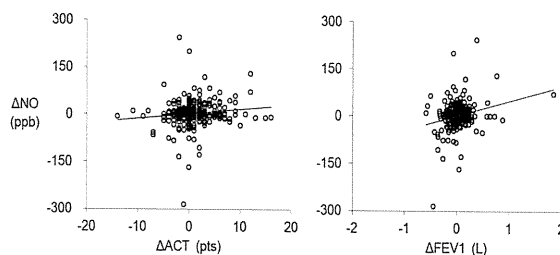


次に、2 点間の変化量をそれぞれ、 Δ NO (ppb), Δ FEV₁ (L), Δ ACT (points) とし、それぞれの相関の有無を検討した。

全例において、 Δ FEV₁ と Δ ACT は有意な正の相関を認めた (r = 0.409, p < 0.001)。一方 Δ NO は Δ ACT (r = 0.129, p = 0.038)

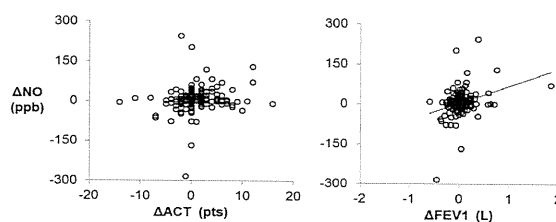
と Δ FEV₁ (r = 0.244, p < 0.001) それぞれと有意な相関を認めた。(図 2)

(図 2) 全例での Δ NO と Δ ACT, FEV₁ の関係

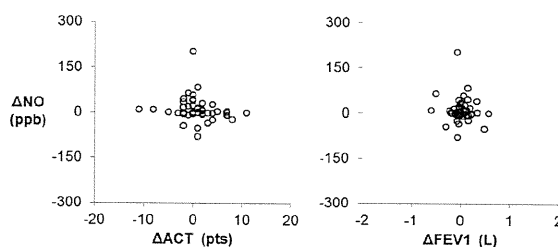


さらに、アトピー型 (151 例) では、 Δ FEV₁ と Δ ACT は有意な正の相関を認め (r = 0.490, p < 0.001), 一方 Δ NO は Δ ACT とは相関傾向を認めたが有意ではなく (r = 0.156, p = 0.056), Δ FEV₁ とは有意な相関を認めた (r = 0.325, p < 0.001)。(図 3)

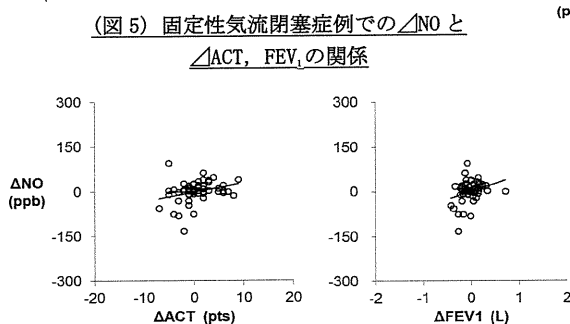
(図 3) アトピー型での Δ NO と Δ ACT, FEV₁ の関係



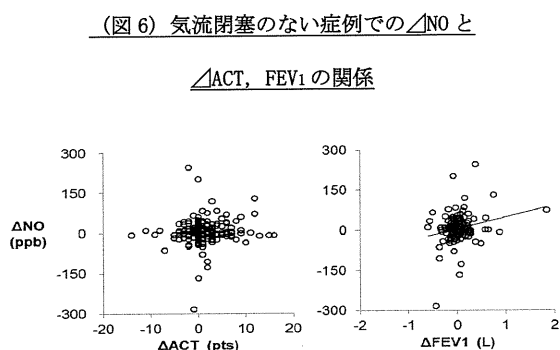
非アトピー型 (103 例) では、 Δ FEV₁ と Δ ACT は有意な正の相関を認めたが (r = 0.243, p = 0.013), Δ FeNO は Δ ACT (r = 0.074, p = 0.456)・ Δ FEV₁ (r = -0.008, p = 0.933) と相関を認めなかった (図 4)。



また、固定性気流閉塞の有無で対象を分類したところ、固定性気流閉塞陽性（59例）では、 ΔFEV_1 と ΔACT は有意な正の相関を認め（ $r = 0.285$, $p < 0.001$ ）、 ΔNO と ΔACT （ $r = 0.285$, $p = 0.029$ ）、 ΔFEV_1 （ $r = 0.301$, $p = 0.021$ ）とは有意な相関を認めた。（図 5）



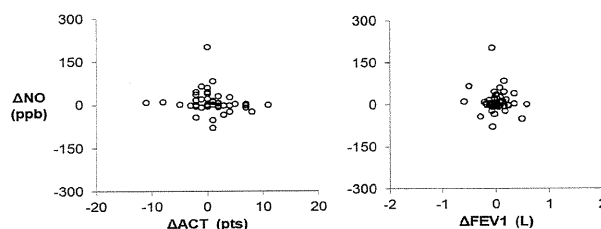
気流閉塞を認めない対象（199例）では、 ΔFEV_1 と ΔACT は有意な正の相関を認めた（ $r = 0.394$, $p < 0.001$ ）。一方で、 ΔNO と ΔACT （ $r = -0.097$, $p = 0.172$ ）は相関を認めず、 ΔFEV_1 （ $r = 0.231$, $p = 0.001$ ）とは有意な相関を認めた。（図 6）



さらに、慢性副鼻腔炎を併存症に持つ対象（19人・49例）では、 ΔFEV_1 と ΔACT は有意な正の相関を認め（ $r = 0.419$, $p =$

0.003 ）、 ΔNO は、 ΔACT （ $r = -0.144$, $p = 0.324$ ）、 ΔFEV_1 （ $r = -0.078$, $p = 0.593$ ）と相関を認めなかった。（図 7）

(図 7) 慢性副鼻腔炎合併例での ΔNO と ΔACT , FEV_1 の関係



D. 考察

気管支喘息のコントロールにおいて、繁用されている指標として、ピークフロー、呼吸機能検査（ FEV_1 ）、喘息日誌、Asthma Control Test などの質問票がある。これらは主に気流閉塞と自覚症状を評価する指標に分けられ、いずれも喘息コントロールに有用で、それぞれが良好な相関を認めると報告されている。

一方、 $FeNO$ はアレルギー性の気道炎症の指標として近年着目されており、気管支喘息の診断における有用性は多数報告されている。今回我々は昨年度に引き続き喘息コントロールの指標としての有用性を検討したが、 $FeNO$ は気管支喘息の重症度が上がるに高値の傾向があり、対象をアトピー素因、固定性気流閉塞に着目し分類して検討すると、非アトピー型の群では $FeNO$ 変化量は他 2 指標と相関を認めなかった。しかし、固定性気流閉塞については、昨年度よりも解析例数を増やして検討し

たところ、その有無にかかわらず FeNO は FEV₁ と相関を認めており、重症例などでも喘息コントロールにおいて FeNO は有用と考えられた。さらに、慢性副鼻腔炎合併例では、FeNO の変化は ACT・FEV₁ いずれとも相関を認めなかった。慢性副鼻腔炎合併群と非合併群の間には FeNO 値に有意差を認めておらず (合併群 56.3 ± 40.4 ppb, 非合併群 67.0 ± 69.7 ppb ; p=0.157), 合併群では慢性副鼻腔炎が FeNO の変化に何らかの影響を及ぼした可能性が示唆される。ただし、今回は無症候性の副鼻腔炎については検出できていない点や好酸球性副鼻腔炎か否かなどの検索ができておらずさらに検討が必要と考えられる。

全体的な傾向として、FeNO は FEV₁ の変化とはよく相関するが、ACT の変化との相関に乏しく、両者は喘息病態の異なる側面を反映している可能性があると考えられた。

E. 結論

喘息コントロール指標としての FeNO は、アトピー性喘息で有用性が高く、固定性気流閉塞を来しているような重症例においてもその変化は他の指標と良好な相関を示していた。一方で FeNO と ACT 変化量の相関は弱く、両者が喘息病態の異なる側面を見ている可能性が示唆された。今後、この2つの指標を併用して喘息を管理してゆく戦略の開発が重要と考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Fukuhara A, Saito J, Sato S, Sato Y, Nikaido T, Saito K, Fukuhara-Nakagawa N, Inokoshi Y, Ishii T, Tanino Y, Ishida T, Munakata M. Validation study of asthma screening criteria based on subjective symptoms and fractional exhaled nitric oxide. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011; 107(6): 480-486.
- 2) Hashimoto K, Katayose M, Sakuma H, Kawasaki Y, Sumikoshi M, Sakata H, Sato M, Ohara S, Abe Y, Watanabe M, Sato T, Ishibashi K, Suzutani T, Munakata M, Hosoya M. Uteroglobulin-related protein 1 and severity of respiratory syncytial virus infection in children admitted to hospital. *J Med Virol* 2011; 83:1086-1092
- 3) 佐藤俊, 福原敦朗, 齋藤純平, 棟方充. 重症喘息の診断・管理におけるバイオマーカー —呼気一酸化窒素・impulse oscillation system (IOS)を中心に—. *臨床免疫・アレルギー科*. 2011; 55(2) : 173-180.
- 4) 佐藤俊, 棟方充. 気管支喘息の診断, 病態評価のための検査 呼吸機能検査, 呼気一酸化窒素検査. *内科*. 2011 ; 108(3) : 400-404.

2. 学会発表

- 1) 佐藤俊, 王新涛, 福原敦朗, 二階堂雄文, 猪腰弥生, 齋藤香恵, 福原奈緒子, 石井妙子, 齋藤純平, 谷野功典, 石田卓, 棟方充. 気管支喘息における誘導型 NO 合成酵素遺伝子多型と呼気 NO の検討. 第 51 回日本呼吸器学会学術講演会. 2011. 4. 24 : 東京
- 2) 佐藤俊, 齋藤純平, 福原敦朗, 植松学, 美佐健一, 二階堂雄文, 猪腰弥生, 福原奈緒子, 谷野功典, 石田卓, 棟方充. 重症気管支喘息に対するオマリズマブ

投与効果の検討. 第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2011. 10. 11 : 東京

- 3) 福原敦朗, 佐藤俊, 植松学, 美佐健一, 二階堂雄文, 猪腰弥生, 福原奈緒子, 王新涛, 金沢賢也, 谷野功典, 石田卓, 棟方充. 東日本大震災における VAS スケールを用いた喘息状態の評価. 第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2011. 10. 10 : 東京
- 4) 佐藤俊, 谷野功典, 二階堂雄文, 猪腰弥生, 福原敦朗, 福原奈緒子, 王新涛, 斎藤純平, 石田卓, 棟方充. 当科における気腫合併特発性間質性肺炎の検討. 第 83 回閉塞性肺疾患研究会. 2011. 7. 23 : 東京
- 5) 植松学, 佐藤俊, 福原敦朗, 斎藤純平, 美佐健一, 二階堂雄文, 猪腰弥生, 福原奈緒子, 王新涛, 横内浩, 金沢賢也, 谷野功典, 石田卓, 棟方充. 喘息コントロールにおける呼気 NO の有用性の検討. 臨床喘息研究会 第 19 回学術講演会. 2011. 11. 19 : 大阪

- 6) 福原敦朗, 斎藤純平, 佐藤俊, 佐藤康子, 二階堂雄文, 猪腰弥生, 齋藤香恵, 福原奈緒子, 石井妙子, 王新涛, 谷野功典, 石田卓, 棟方充. 呼気一酸化窒素分画 (FeNO) を用いた喘息診断法の評価. 第 18 回福島県アレルギー研究会. 2011. 2. 19 : 福島

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

小児気管支喘息の重症度判定基準の作成と評価に関する研究
—尿中ロイコトリエン E4 について—

研究分担者 森川 昭廣 群馬大学 名誉教授
社会福祉法人希望の家附属北関東アレルギー研究所 所長
研究協力者 荒川 浩一 群馬大学大学院医学系研究科小児科学教授
滝沢 琢己 群馬大学大学院医学部研究科小児科学准教授
小山 晴美 群馬大学大学院医学系研究科小児科学
佐藤幸一郎 群馬大学大学院医学系研究科小児科学

研究要旨

小児気管支喘息の重症度決定のためのマーカーの候補として、尿中ロイコトリエン E4 の測定を行い、次の成果を得た。
i) 従来の測定方法を改良した結果、安定した標準曲線や測定値のばらつきの減少が見られた。
ii) 喘息患児 20 名、非喘息児（コントロール）6 名について、尿中ロイコトリエン E4 の測定を行った。
iii) 喘息重症度と尿中ロイコトリエン E4 測定値との間には有意な差は認められなかった。
iv) 血清総 IgE と尿中ロイコトリエン E4 の測定値との間には有意な相関は認められなかった。
v) RAST による陽性アレルゲン数と尿中ロイコトリエン E4 の測定値については、陽性数が多い場合（ ≥ 4 種類）に尿中ロイコトリエン E4 は有意に高値を示した。
なお、気管支喘息の適正な管理を医師、コメディカルの協力のもとで行うことを目的とするアレルギー医療研修会を開催した。

A. 研究目的

小児気管支喘息においては、その管理上、重症度を決定する事が重要である。現在、重症度は臨床的な症状により決定されているが、近年各種の biomarker、molecular marker を加えての重症度の決定が求められている。また、小児気管支喘息治療管理ガイドライン 2012 では治療の程度を加味して重症度の決定が行われている。ここでは表 1 に示した事項が重症度決定に用

いられているが、乳幼児では 1、3 を除くとその測定に困難を来たす場合が多い。そこで、

表 1

- 小児気管支喘息における重症度判定基準
1. 症状(重症度判定基準)
 2. 気道過敏性
 3. 血清学的指標(IgE,好酸球数等)
 4. 呼吸機能
 5. 呼気凝集液中のサイトカインや化学伝達物質
 6. 呼気NO(eNO)

乳幼児でも非侵襲的に行えるロイコトリエンの最終産物であるロイコトリエン E4 を尿中で測定し、重症度決定の客観的指標になりうるか否かの基礎的検討を行った。

B. 研究方法

1) 測定方法の基礎的検討

従来の方法 (1) に i) 除蛋白、ii) 尿へのフリーラジカルスカベンジャー使用、iii) メタノールによる親水化、iv) ELISA の使用、等を考慮し図 1 の方法を確立した。それにより安定した標準曲線が描けるようになり (図 2)、また 2 回の測定でも同様の値が得られるようになった (図 3)。

図 1

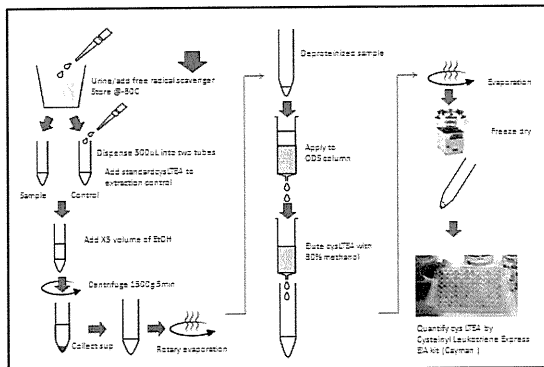


図 2

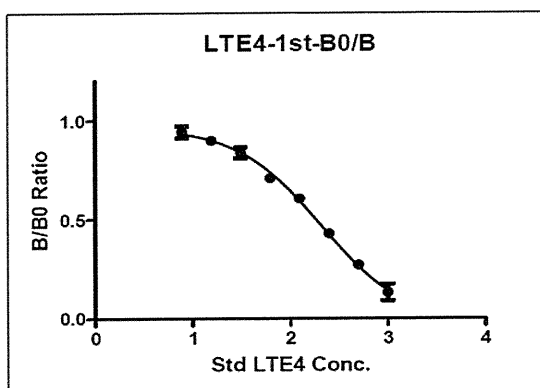
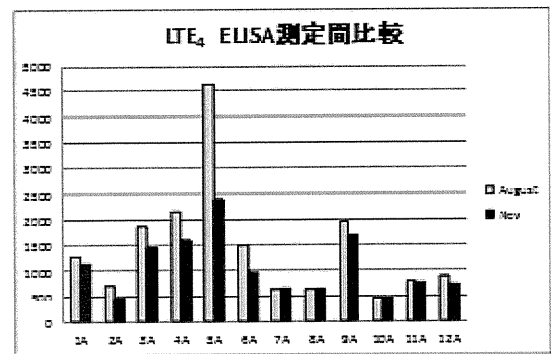


図 3



2) 喘息児における検討

i) 対象：20名の気管支喘息患者ならびに6名のアレルギー疾患を持たない他疾患の患者6名に、研究目的・方法・その意義を説明し、文書にて承諾書を受領した後、スカベンジャー入りの試験管にスポット尿を採取、ただちに -30°C で凍結し、測定まで保存した。患者の重症度は、間欠型4名、軽症持続型7名、中等症持続型8名、重症1名であり、これらの患者は重症度に沿って、ICS又は抗ロイコトリエン薬による抗炎症療法を受けていた。

(倫理面への配慮)

被験者ならびに保護者には事前にその内容、意義等について説明し、自由参加であることを述べ書面で承諾を得た。

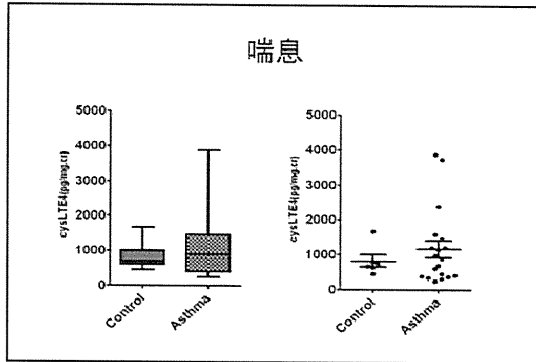
C. 研究結果

i) コントロールと喘息患者の尿中ロイコトリエン E4 について (図 4)

図 4 に示したように、尿中ロイコトリエン量は、コントロール群が $823.9 \pm$

430.0、喘息群は $1,172 \pm 1,077$ (pg/mg cr) であり、両群の間に有意差は認められなかった。

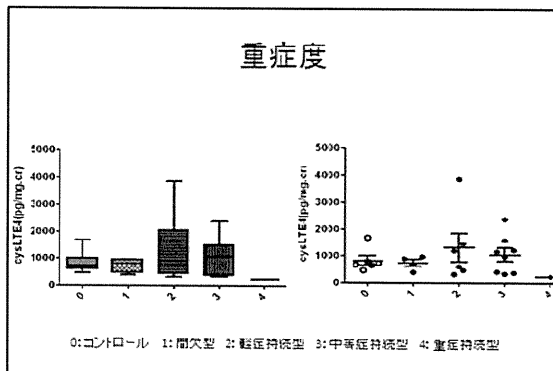
図 4



ii) 重症度と尿中ロイコトリエン E4 について (図 5)

図 5 に示したように、尿中ロイコトリエン量は、コントロール群では 423.9 ± 430.0 であり、間欠型 737.8 ± 261.5 、軽症持続型 $1,317 \pm 1,327$ 、中等症持続型 $1,051 \pm 707$ 、重症度持続型 244.2 であり、コントロールと各重症度の間に有意差は認められなかった。

図 5



iii) 総 IgE と尿中ロイコトリエン E4 との関連について (図 6)

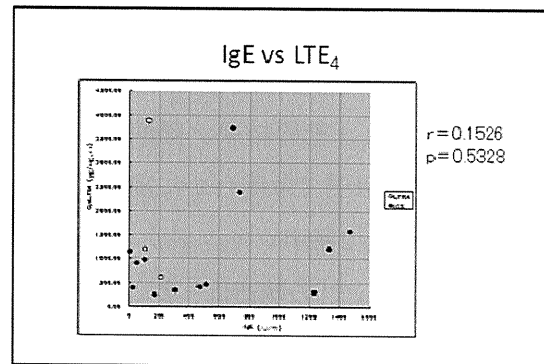
図 6 に両者の関係を示した。 $r=0.1526$ 、 $p=0.5328$ で両者の間には有意な相関は認

められなかった。なお、○はロイコトリエン受容体拮抗薬、●は吸入性ステロイド薬で治療中であることを示した。

iv) RAST による陽性アレルゲン数と尿中ロイコトリエン E4 の関連について (図 7)

図 7 に陽性アレルゲン数 (0-3 個が陽性の者の群と陽性数 4 個以上の群) と尿中ロイコトリエンの関連を示した。陽性数が 4 以上の場合 $1,901 \pm 1,325$ pg/mg.creat、陽性数が 0-3 のもの群 669.5 ± 351.9 pg/mg.creat に比し、尿中ロイコトリエンは有意な高値を示した ($p=0.0122$)。

図 6



D. 考察

ロイコトリエン C4、D4 はアレルギー性疾患において重要な chemical mediator であり、尿中にはその最終代謝産物であるロイコトリエン E4 として排泄される。その測定についてはすでに 1990 年代に行われ、尿中ロイコトリエン E4 が増加する疾患としては、アスピリン、喘息、好酸球性鼻ポリープ、血管炎、重症喘息 (または発作時) アナフィラキシー、好酸球性肺炎などが挙げられている。その後、

小児・成人についてその測定値は重症度、肺機能との相関が報告され、非侵襲的バイオマーカーとして報告されてきた。しかし、これらの値は治療により変化することが知られており、抗ロイコトリエン薬やICSの使用では減少することが知られている。今回、尿サンプリングでの結果、殆ど全例が上記薬剤が使用されており、殆どの例で低値を示すことが予想された。しかしながら、測定を行ったこれらの例では低値の例のみならず、高値の例もみられた。また、喘息で必ずしも高値を示さず、コントロール群との間に有意の差はみられなかった。さらに、重症度の間にも、有意な相関は見られなかった。そこで、乳幼児に行っている12種のアレルゲン検査の陽性数との関連を検討した。その結果、陽性数が0-3の場合と4以上では明らかに陽性数が4以上のケースで尿中ロイコトリエンE4が高値を示した。この関連は、多くのアレルゲンに感作されたため、ロイコトリエンが高値を示すのか、それともロイコトリエンが高値の例では、種々のアレルゲンは感作されやすいのかは今後の検討事項である。

E. 結論

尿中のロイコトリエンE4の測定を行った。多くの種類のアレルゲンで感作されている患者では、尿中ロイコトリエンE4は有意な高値であった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ohta K, Bousquet PJ, Aizawa H, Akiyama K, Adachi M, Ichinose M, Ebisawa M, Tamura G, Nagai A, Nishima S, Fukuda T, Morikawa A, Okamoto Y, Kohno Y, Saito H, Takenaka H, Grouse L, Bousquet J. Prevalence and impact of rhinitis in asthma. SACRA, a cross-sectional nation-wide study in Japan. *Allergy* 2011; 66(10):1287-95.
- 2) Urisu A, Ebisawa M, Mukoyama T, Morikawa A, Kondo N, Japanese Society of Allergology. :Japanese guideline for food allergy. *Allergol Int* 2011;60(2):221-36.
- 3) Nishimuta T, Kondo N, Hamasaki Y, Morikawa A, Nishima S. :Japanese guideline for childhood asthma. *Allergol Int* 2011; 60(2):147-69.
- 4) Ohta K, Yamaguchi M, Akiyama K, Adachi M, Ichinose M, Takahashi K, Nishimuta T, Morikawa A, Nishima S. :Japanese guideline for adult asthma. *Allergol Int* 2011; 60(2):115-45.
- 5) Morikawa A. The allergy specialist in Japan -the international comparison and the questionnaire survey from council members-. *Arerugi* 2011; 60(2): 184-92
- 6) 森川昭廣, 小林徹, 荒川浩一. 印象に残る喘息症例 —小児科編—. *喘息* 2011; 24(1):120-122
- 7) 森川昭廣, 寺田明彦, Jae-Won Oh. 小児喘息の長期管理とウイルス感染. *International Review of Asthma & COPD* 2011; 13(2):55-69
- 8) 森川昭廣. アレルギー専門医の現状と将来—国際比較と代議員アンケートから—. *アレルギー* 2011; 60(2):184-192
- 9) 勝沼俊雄, 大矢幸弘, 藤澤隆夫, 森川昭廣, 西間三馨. 乳幼児喘息長期管理におけるツロブテロール貼付薬の有用性.