

以上：40名、20点以下（認知症の疑いあり）を5例に認めた（図2）。MMSEは、24点以上：38例、23点以下（認知症の疑いあり）が7例に認められた（図3）。SDSは、40点未満：26名、40-49点（軽度の抑うつ）：14名、50点以上（中等度の抑うつ）：5名であった（図4）。やる気スコアは、0～15点：33名、16点以上（やる気低下）：12名であった（図5）。

図1

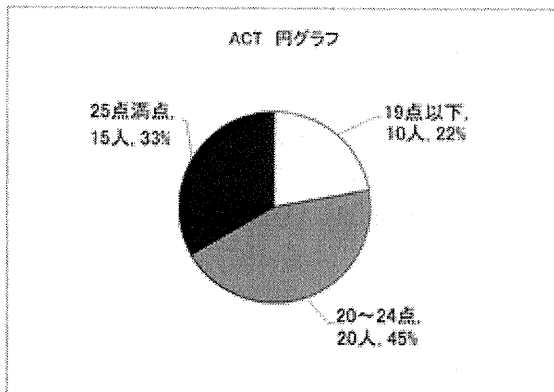


図2

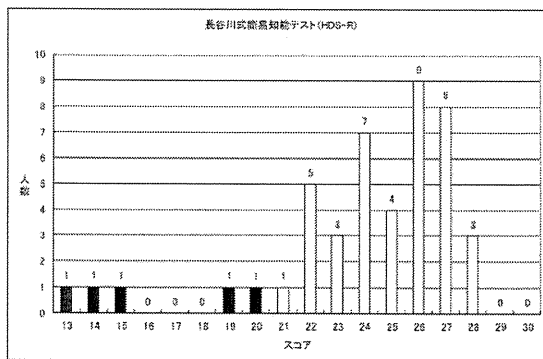


図3

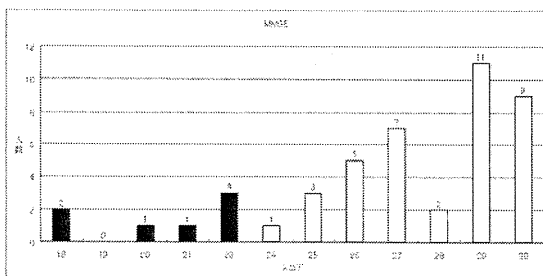


図4

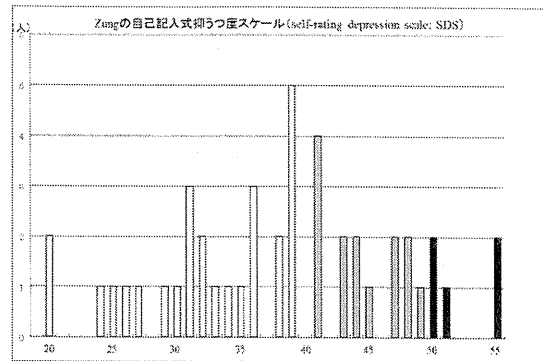
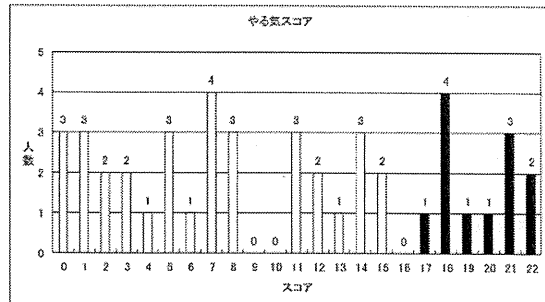


図5



ASK-20 とやる気スコア ($r=0.33, p=0.027$)、SDS ($r=0.38, p=0.034$) との間にある程度の相関を認めた（表2）。ASK-20 各ドメインの間では、ライフスタイルとやる気スコア ($r=0.30, p=0.044$)、服薬とやる気スコア ($r=0.31, p=0.041$)、長谷川式簡易知能評価 ($r=-0.30, p=0.046$) との間である程度の相関を認めた（表1、2）。生理機能検査では、気道可逆性やFeNOとASK-20の治療に対する行動ドメインとの間に、ある程度～中程度の相関が認められた ($r=0.46, p=0.03$)・ ($r=0.32, p=0.042$)。また、ACT と SDS ($r=-0.42, p=0.034$)・やる気スコア ($r=-0.31, p=0.043$) との間にある程度の相関を認めた（表3）。ASK-20 各ドメインとACT との間には相関関係は認められなかった。

表1

認知機能と服薬アドヒアランスとの相関関係

	ASK-20						
	Total	ライフスタイル	意識	他人からのサポート	医療関係者との話し合い	服薬	治療に対する行動
HDSR (r)	-0.071	-0.050	0.116	0.157	-0.014	-0.300	-0.043
MMSE (r)	-0.034	-0.062	0.134	0.280	0.108	-0.275	-0.146

表 2

抑うつ状態、やる気と
服薬アドヒアランスとの相関関係

	ASK-20						
	Total	ライフ スタイル	意識	他人か らのサ ポート	医療関 係者との 話し 合い	服薬	治療に 対する 行動
SDS (r)	0.379	0.276	0.299	-0.122	0.187	0.266	0.136
やる気 スコア (r)	0.329	0.302	-0.013	-0.004	0.114	0.307	0.245

表 3

認知機能、抑うつ状態、やる気と
ACTとの相関関係

	ACT
HDSR (r)	0.132
MMSE (r)	0.027
SDS (r)	-0.416
やる気 スコア (r)	-0.307

各評価項目の喘息コントロールや服薬アドヒアランスに対する影響を多変量解析したところ、ASK-20 に影響するのは SDS (β :0.339、 t -test: 2.160、 p -value: 0.038)、ACT に影響するのは SDS (β :-0.412、 t -test: -2.508、 p -value: 0.006) と R5 (広域周波数オシレーション法にて 5Hz での肺粘性抵抗。 β :-0.342、 t -test: -2.418、 p -value: 0.021) であった。

D. 考察

65 歳以上の高齢喘息患者 45 例を対象に、各種質問票を用いた認知機能、抑うつ、やる気、服薬アドヒアランスの調査と、呼吸機能検査、FeNO 測定、喘息コントロールテストを行い、それぞれの関連性について検討した。

やる気スコアや SDS、長谷川式簡易知能評価と ASK-20 の種々のドメインとの間にある程度の相関関係を認めたことにより、抑うつや認知機能の程度が服薬アドヒアランスに影響を及ぼすことが示唆された。認知機能や抑うつ、やる気スコアの低下は服薬アドヒアランス低下につながる可能性が考えられる (特に抑うつ)。このような喘息患者では、介護者による吸入療法の補助や吸入指導を繰り返して行う必要があると考える。

気道可逆性や FeNO と ASK-20 の治療に対

する行動ドメインとの間に、相関が認められた。服薬アドヒアランスの低下は気道可逆性残存や気道炎症のコントロールに関連することが示唆された。

SDS や、やる気スコアと ACT との間に相関関係を認め、抑うつ、やる気の低下は喘息コントロール低下に関連する可能性が示唆された。このことは、抑うつ、やる気の低下が服薬アドヒアランスの低下を招き、喘息コントロールが悪化するという流れが想定される。このような患者では、吸入療法が困難であれば、経口薬や貼付薬を選択しなければならないかも知れない。

高齢者喘息では、気道可逆性や気道炎症が残存したり、コントロールが不良な場合、抑うつややる気スコアの低下は服薬アドヒアランスをチェックし、有効な対策をとる必要があると考える。

E. 結論

高齢者喘息では、抑うつややる気スコアの低下は服薬アドヒアランスや喘息コントロールに影響を及ぼすことが示唆された。

G. 研究発表

1.論文発表
なし

2.学会発表

1)岩永賢司、佐野博幸、佐伯 翔、山崎 亮、深井有美、沖本奈美、綿谷奈々瀬、忌部周、山藤啓史、佐野安希子、西山 理、山縣俊之、東本有司、久米裕昭、東田有智. 高齢者喘息の服薬アドヒアランスとコントロールに影響する因子の検討. 第 26 回日本アレルギー学会春季臨床大会. 2014 年. 京都

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
(免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業免疫アレルギー研究分野)
分担研究報告書

アレルギー特異的 IgE 反応性から分類した喘息フェノタイプに関する研究

研究分担者 檜澤伸之 筑波大学大学院医学医療系呼吸器内科 教授

研究要旨

小児，成人ともに TSLP 遺伝子多型が喘息と関連することが報告されている。今回、アレルギー特異的 IgE 抗体の反応の多寡に基づいて喘息を Dust mite dominant, Multiple pollen, Cedar dominant および Low reactivity の 4 つのフェノタイプに分類し、TSLP 遺伝子及び喫煙との関連について検討した。非喘息健常者を対照として検討したところ、喫煙歴を有する Low reactivity タイプの喘息は、TSLP 遺伝子との有意な関連を認めた。TSLP は喫煙によってその産生が誘導されるが、喫煙によって生じる気道傷害や炎症を増強し、アトピーとは関連が弱い喘息のフェノタイプに重要な役割を果たしている可能性が考えられた

A. 研究目的

吸入抗原感作は喘息病態の重要な要素の一つである。我々はこれまでに外来刺激に対する自然免疫センサーであり、向アレルギー性の作用を有する thymic stromal lymphopoietin (TSLP) の遺伝子多型が喘息発症と関連すること、さらには喫煙の影響を受けながら、吸入アレルギーに対する感作パターンと関連することを報告した。本研究では、吸入アレルギーに対する感作パターンに基づいた喘息のフェノタイプ分類（アトピー分類）を行い、その臨床的特徴を明らかにすること、さらに各フェノタイプと TSLP 遺伝子との関連を喫煙の有無によって層別化し検討することを目的とした。

B. 研究方法

茨城県および上士幌町在住の成人喘息患者 (N=294)、非喘息健常者 (N=1571) を対象に問診、血清総 IgE、multiple antigen simultaneous test (MAST)・26® および呼吸機能測定を行い、茨城地区 (N=1651)、上士幌地区 (N=214) でそれぞれクラスター解析によるアトピー分類を行った。今回は特に喘息患者に着目し、Dust Mite dominant (A, n=82)、Multiple Pollen (B, n=14)、Cedar dominant (C, n=44)、Low reactivity (D, n=154) の 4 群の喘息フェノタイプの臨床的特徴を検討した。

既に喘息との関連が報告されている TSLP 遺伝子における機能的 single nucleotide polymorphism (SNP) である rs2289276 及び rs3860933 と、それぞれの喘息フェノタイプとの関連を、非喘息健常成人を対照とした多項ロジスティック解析により検討した。

(倫理面への配慮)

本研究はヒトの遺伝子解析を主要課題として実施された。資料の提供者、その家族と血縁者、その他関係者の人権及び利益保護のために、三省合同で作成された「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に基づき、説明書と同意書を作成した。筑波大学及び北海道大学の「医の倫理委員会」に審査を申請し、承認された。

C. 研究結果

喘息 A 群はダニに強く感作され (lumicount 中央値 99.9)、年齢中央値が 41 歳と若年で血清 log IgE 値が 2.62 ± 0.55 IU/ml と高く、陽性吸入抗原数は 5.05 ± 2.43 と比較的多く認められた。アレルギー性鼻炎の罹患率は 50.6% であった。喘息 B 群は、オオアワガエリに強く感作され (lumicount 中央値 80.2)、上士幌地区ではヨモギなどの屋外草木抗原にも幅広く感作され、陽性抗原数は 6.36 ± 2.92 と最も多く認められた。アレルギー性鼻炎の合併も 78.6% と多かった。喘息

C 群はスギ花粉のみに強く感作された群で (lumicount 中央値 63.6), アレルギー性鼻炎を高率 (81.8%) に合併しているが, 陽性吸入抗原数は 2.72 ± 2.76 と喘息 B 群より少ない. また男性の割合が 36.4%と少ない. 喘息 D 群は年齢中央値が 57 歳と最も高く, 陽性吸入抗原数は 0.96 ± 1.39 と少ない. また血清 log IgE 値が 1.90 ± 0.59 IU/ml と低値で, アレルギー性鼻炎の罹患率も 25.3%と低かった. 呼吸機能に関しては, %FEV1 値は, 喘息 A 群と C 群, 喘息 A 群と D 群との比較で, いずれも喘息 A 群が有意に低値であった (それぞれ, $P=0.0417$, $P=0.0007$). 遺伝的な検討では, 非喫煙者ではいずれの喘息フェノタイプも, rs2289276, rs3806933 との関連は認められなかった. 一方, 喫煙者では低 IgE 反応で特徴づけられる喘息 D 群において, rs2289276 では OR 2.11 [95%CI 1.36-3.30; $P=0.001$], rs3806933 では OR 2.11 [1.34-3.33; $P=0.001$]といずれの SNP においても TSLP 高発現と関連する対立遺伝子が有意に高頻度で認められた

D. 考察

喘息患者を対象とし, IgE 反応性の違い (MAST-26 の lumicount 値および血清総 IgE 値) によって喘息を対象としたアトピー分類を行い, 年齢, 性別, 喫煙状況, アレルギー性鼻炎の有無, 抗原感作数, 血清総 IgE 値, 呼吸機能についてのデータを比較し, アレルゲン感作パターンに基づいた特徴的な 4 つの喘息フェノタイプの存在を明らかにした. また, 喫煙者において TSLP 遺伝子と IgE 反応性が最も弱い喘息 D 群との間に統計学的に有意な関連が認められた. 本研究の結果は, 少なくとも IgE 反応性の弱い成人喘息においては, 喫煙による気道からの TSLP 産生誘導がその発症のリスクにつながっている可能性が示唆された.

E. 結論

アトピー分類によって臨床的に特徴的な 4 つの喘息フェノタイプが同定された. アレルゲン感作の関与が少ない成人喘息の発症には, 喫煙を介した TSLP の発現亢進が重要な役割

を果たしている可能性がある.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 飯島弘晃, 山田英恵, 谷田貝洋平, 金子美子, 内藤隆志, 坂本透, 増子裕典, 広田朝光, 玉利真由美, 今野哲, 西村正治, 檜澤伸之. アレルゲン特異的 IgE 反応性から分類した喘息フェノタイプ—Thymic stromal lymphopoietin (TSLP) 遺伝子と喫煙の役割—. アレルギー. 2014; 63(1): 33-44
- 2) Taniguchi N, Konno S, Hattori T, Isada A, Shimizu K, Shimizu K, Shijubo N, Huang SK, Hizawa N, Nishimura M. The CC16 A38G polymorphism is associated with asymptomatic airway hyper-responsiveness and development of late-onset asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013; 111(5): 376-381
- 3) Hizawa N. Pharmacogenetics of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacogenomics.* 2013; 14(10): 1215-1225
- 4) Iijima H, Kaneko Y, Yamada H, Yatagai Y, Masuko H, Sakamoto T, Naito T, Hirota T, Tamari M, Konno S, Nishimura M, Noguchi E, Hizawa N. A distinct sensitization pattern associated with asthma and the thymic stromal lymphopoietin (TSLP) genotype. *Allergol Int.* 2013; 62(1):123-130
- 5) Kaneko Y, Masuko H, Sakamoto T, Iijima H, Naito T, Yatagai Y, Yamada H, Konno S, Nishimura M, Noguchi E, Hizawa N. Asthma phenotypes in Japanese adults - their associations with the CCL5 and ADRB2 genotypes. *Allergol Int.* 2013; 62(1): 113-121

- 6)Ano S, Morishima Y, Ishii Y, Yoh K, Yageta Y, Ohtsuka S, Matsuyama M, Kawaguchi M, Takahashi S, Hizawa N. Transcription factors GATA-3 and ROR γ t are important for determining the phenotype of allergic airway inflammation in a murine model of asthma. *J Immunol.* 2013; 190(3):1056-1065
- 7)Tomita K, Sakashita M, Hirota T, Tanaka S, Masuyama K, Yamada T, Fujieda S, Miyatake A, Hizawa N, Kubo M, Nakamura Y, Tamari M. Variants in the 17q21 asthma susceptibility locus are associated with allergic rhinitis in the Japanese population. *Allergy.* 2013; 68(1):92-100
- 8)Morishima Y, Ano S, Ishii Y, Ohtsuka S, Matsuyama M, Kawaguchi M, Hizawa N. Th17-associated cytokines as a therapeutic target for steroid-insensitive asthma. *Clin Dev Immunol.* 2013; 2013:609395
- 9)Kaneko Y, Yatagai Y, Yamada H, Iijima H, Masuko H, Sakamoto T, Hizawa N. The search for common pathways underlying asthma and COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2013; 8: 65-78
- 10)Teramoto S, Hida N, Ishikawa H, Hizawa N. Inverse U shape of the trachea during an asthma attack. *Intern Med.* 2013; 52(19):2289-2290
- 11)Ano S, Morishima Y, Ishii Y, Kawaguchi M, Matsuno Y, Hizawa N. Defecation-related asthma. *Intern Med.* 2013; 52(6):685-687
- 12)Yatagai Y, Sakamoto T, Masuko H, Kaneko Y, Yamada H, Iijima H, Naito T, Noguchi E, Hirota T, Tamari M, Imoto Y, Tokunaga T, Fujieda S, Konno S, Nishimura M, Hizawa N. Genome-wide association study for levels of total serum IgE identifies HLA-C in a Japanese population. *PLoS One.* 2013; 8(12): e80941
- 13)Nagai K, Tahara-Hanaoka S, Morishima Y, Tokunaga T, Imoto Y, Noguchi E, Kanemaru K, Imai M, Shibayama S, Hizawa N, Fujieda S, Yamagata K, Shibuya A. Expression and function of Allergin-1 on human primary mast cells. *PLoS One.* 2013; 8(10): e76160
- 14)檜澤伸之. [気管支喘息:診断と治療の進歩] 病因と病態 喘息関連遺伝子. *日本内科学会雑誌.* 2013. 102(6): 1365-1369
- 2.学会発表
- 1)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 2012.4. 神戸
- 2)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 2012.4. 神戸
- 3)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 2012.5. 大阪
- 4)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 2012.10. 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
(免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業免疫アレルギー研究分野)
分担研究報告書

乳幼児喘息の病態解明と治療法の確立に関する研究

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

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

研究要旨

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

A. 研究目的

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

B. 研究方法

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

（倫理面への配慮）

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

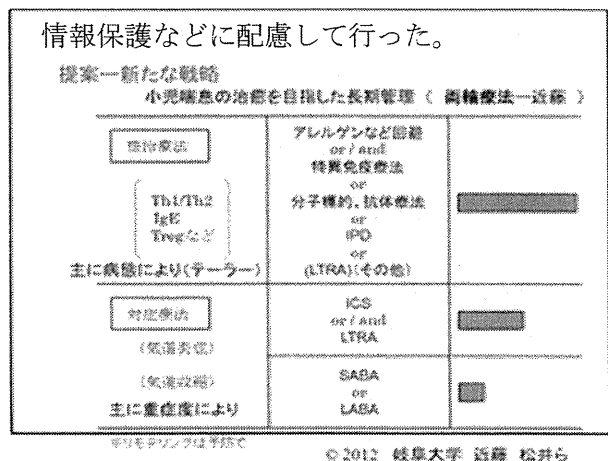


図 1 両輪療法－近藤

C. 研究結果

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

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

表 1 対象および方法

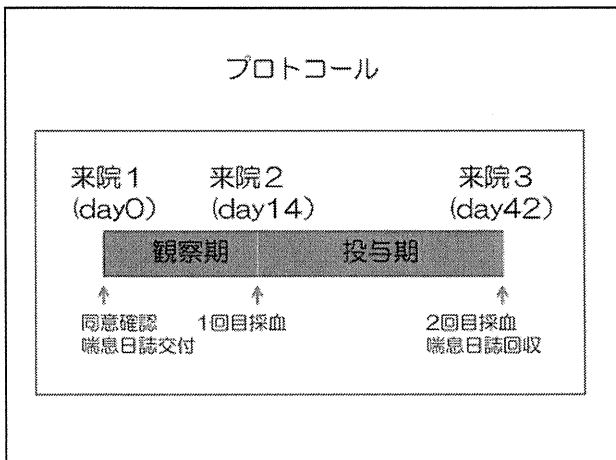


図 2 プロトコール

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

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

Th2 サイトカイン阻害薬投与前後の変化(倍)									
LTC4S(A-444C)	IgE	IgG4	Th1	Th2	Th1/Th2	Th17	Treg(CD4)	Treg(CD25)	Treg(CD4)
野生	AA	0.74	1.00	0.50	0.65	1.00	1.04	1.26	1.14
	AA	0.93	0.92	1.00	1.35	0.75	1.22	0.78	0.67
	AA	0.97	0.97	1.04	2.5	0.42	1.04	1.10	1.19
	AA	0.55	0.84	0.54	0.92	1.02	1.51	1.20	1.27
	AA	0.84	0.84	0.67	0.75	0.90	0.97	1.54	1.27
	AA	0.79	1.21	1.17	0.65	1.24	1.05	1.00	0.93
	平均	0.87	0.93	0.91	1.13	0.81	1.24	1.16	1.06
変異	GC	0.97	0.82	0.70	0.86	0.83	1.06	1.14	1.10
	AC	0.95	0.82	1.00	1.17	0.94	1.26	1.00	1.06
	AC	0.60	0.80	1.21	1.24	0.97	1.30	1.18	1.10
	GC	0.76	0.86	0.86	1	0.42	0.88	0.69	0.79
	AC	0.50	1.23	0.83	0.82	1.25	0.73	1.11	1.13
	平均	0.82	0.84	0.96	1.13	0.80	1.04	1.02	1.03

図 3 Th2 サイトカイン阻害薬投与前後の変化(倍)

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

Th2 サイトカイン阻害薬投与前後の変化(倍)									
IL-13(R110Q)	IgE	IgG4	Th1	Th2	Th1/Th2	Th17	Treg(CD4)	Treg(CD25)	Treg(CD4)
野生	GG	0.74	1.00	0.65	0.65	1.00	1.04	1.26	1.14
	GG	0.93	0.92	1.00	1.35	0.75	1.22	0.78	0.67
GC	GG	0.97	0.97	0.70	0.86	0.83	1.06	1.14	1.10
	GG	0.55	1.00	0.80	0.65	1.25	0.73	1.11	1.13
	GC	0.79	1.21	1.17	0.65	1.24	1.05	1.00	0.93
	平均	0.79	1.06	0.83	0.87	1.05	1.14	1.08	1.00
変異	GA	0.97	0.82	1.04	2.5	0.42	1.04	1.10	1.19
	GA	0.96	0.84	0.94	0.92	1.02	1.51	1.20	1.27
GA	GA	0.95	0.82	1.07	1.17	0.94	1.26	1.00	1.06
	GA	0.60	0.80	1.21	1.24	0.97	1.30	1.18	1.10
	AA	0.76	0.86	0.86	1	0.42	0.88	0.69	0.79
	AA	0.81	0.94	0.67	0.71	0.90	0.97	1.54	1.27
	平均	0.80	0.83	0.97	1.13	0.78	1.15	1.11	1.11

図 4 Th2 サイトカイン阻害薬投与前後の変化(倍)

D. 考察、E. 結論

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

G. 研究発表

1.論文発表

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

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

2.学会発表

- 1) 松井永子. アレルギー発症のテラーメイド予知予防. 第 25 回日本アレルギー学会春季臨床大会. 2013.5.11.~12. 横浜
- 2) 近藤直実. 小児喘息の治癒を目指した新たな戦略一根治療法と対症療法の両輪療法. 第 25 回日本アレルギー学会春季臨床大会. 2013.5.11.~12. 横浜
- 4) 近藤直実. 喘息・アレルギーのテラーメイド医療. 第 30 回日本小児難治喘息・アレルギー疾患学会. 2013.6.8~9. つくば市

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

- 1.特許取得
なし
- 2.実用新案登録
なし
- 3.その他
なし

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

日本における小児期発症気管支喘息/乳幼児喘鳴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 准教授
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
有馬孝恭、山出史也、山本健
千葉大学大学院医学研究院小児病態学
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、鈴木修一、中野泰至
国立病院機構下志津病院小児科

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。

小児期発症気管支喘息患者 184 名において、気管支喘息発症年齢、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 値を用いて Ward 法によるクラスター分析を行い、7 個のクラスターを得た。クラスター間で性別、特異的 IgE 値、呼吸機能、体格について比較を行った。スギ特異的 IgE 低値に加え、ヤケヒョウヒダニ特異的 IgE 低値かつ発症年齢が低いクラスターは、スギ特異的 IgE 値が低値である他のクラスターと比較して%1 秒量が低かった。今後は、成人喘息におけるフェノタイプとの関連を検討するために、当研究班で成人喘息を対象に行っているクラスター分析と同じ調査項目で検討を行い、成人喘息と小児喘息のクラスターの比較を行う予定である。

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ている。

昨年度の研究では、小児期発症気管支喘息患者 141 名において、発症年齢、血清総 IgE 値、コナヒョウヒダニ特異的 IgE 値、スギ特異的 IgE 値を用いた Ward 法によるクラスター分析を行ったところ、6 つのクラスターが得られ、クラスター間で気管支喘息の重症度および呼吸機能に有意な違いを認めた。

そこで本年度は、異なる小児期発症気管支喘息患者集団において、検討する変数をさらに増やしてクラスター分析を行ない、昨年度と同様の結果が確認できるか検討をおこなった。

B. 研究方法

千葉大学医学部附属病院小児科、千葉県こども病院、国立病院機構下志津病院の外来通院中の小児期発症気管支喘息患者 184 名（男性 133 名、女性 51 名、年齢 5 才-26 才）を対象とした。昨年度の解析よりもクラスター分析に用いる変数を増やし、気管支喘息発症年齢、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 値を用いて Ward 法によるクラスター分析を行い、クラスター間で呼吸機能などの比較を行った。

C. 研究結果

本年度は、クラスター分析を行うにあたって、アレルゲン特異的 IgE が著明高値のサンプルの影響を、受けないように変数の評価を変更し、7 クラスターに分類した（図 1、表 1）。クラスター 7 では有意に男性が多かった。クラスター間での体格の違いは認めなかった。クラスターは、スギ特異的 IgE の多寡によりクラスター 1～3（スギ特異的 IgE 低値：0-60 UA/ml）とクラスター 4～7（スギ特異的 IgE 高値：60 UA/ml 以上）にわけられ、ここからクラスター 1～3 のみを抽出し、層別解析したところ、

- ヤケヒョウヒダニ特異的 IgE が比較的
低値(0-80 UA/ml)
- 発症年齢が低い(2 才以下)

という特徴を持つクラスター 1 は、クラスター 2 およびクラスター 3 と比較して、有意に%1 秒量が低かった（図 2）。

D. 考察

昨年度は、ダニ特異的 IgE 値が著明高値であることを特徴とするクラスター(ダニ特異的 IgE 値：170～500 UA/ml)よりも、発症年齢が 5 才以上を特徴とするクラスターのほうが、%1 秒量が低いという結果であったが、本年度はアレルゲン特異的 IgE 値の評価を変更したため、同様の結果は得られなかった。

一方で、昨年度と異なり、アレルゲン特異的 IgE 値が著明高値ではないサンプル(特異的 IgE 値：0.7～100 UA/ml)の中に、クラ

スターを分類することができ、呼吸機能の低下を認めるクラスターは、アトピー素因がそれほど強くはなく、かつ発症年齢が低年齢であるクラスターであった。昨年度に抽出された呼吸機能の低下と関連するクラスターは、アレルギー専門施設にしか存在しないようなアトピー素因が非常に強い少人数のクラスターであったため、臨床的有用性が乏しかったが、本年度はクラスター分析に用いる変数を増やし、さらに層別解析を行うことで、より有用な呼吸機能と関連したクラスターを抽出することができた。

E. 結論

日本における小児期発症気管支喘息のフェノタイプの同定をおこなった。来年度は、成人喘息におけるフェノタイプとの関連を検討するために、当研究班で成人喘息を対象に行っているクラスター分析と同じ調査項目で検討を行い、成人喘息と小児喘息のクラスターの比較を行う予定である。

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.学会発表

- 1)井上祐三朗. 気管支喘息の発症と増悪におけるウイルス感染の役割と治療 乳幼児喘息とウイルス感染. 第 25 回日本アレルギー学会春季臨床大会. 2013. 横浜
- 2)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分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

表 1

クラスター	1	2	3	4	5	6	7
スギ特異的 IgE	低値	低値	低値	高値	高値	高値	高値
ヤケヒョウヒダニ特異的 IgE	低値	低値	高値	高値	低値	高値	高値
末梢血好酸球数	低値	低値	低値	低値	低値	低値	高値
発症年齢	低い	高い	高い	高い	低い	低い	低い

図 1

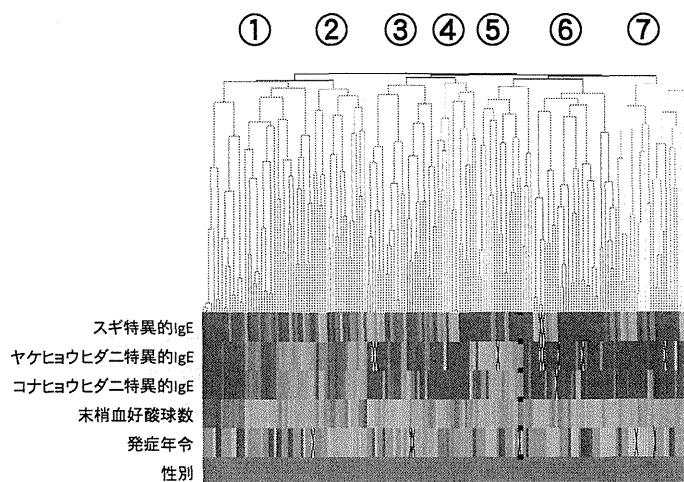
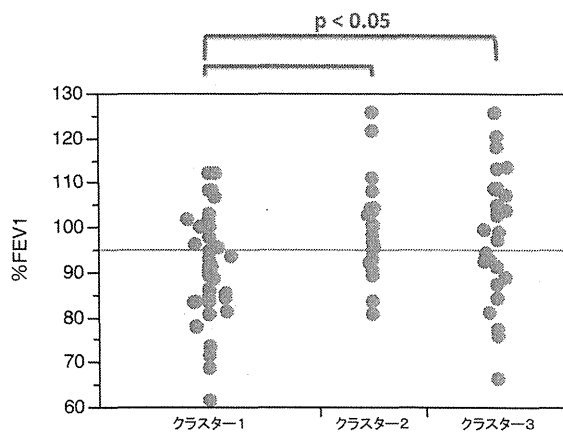


図 2



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

吸入手技・指導の実態調査に関する研究 -病院と薬局の双方向からの検討-

研究分担者 長瀬洋之 帝京大学医学部呼吸器・アレルギー内科准教授
研究協力者 杉本直也 帝京大学医学部呼吸器・アレルギー内科大学院生
山口正雄 帝京大学医学部呼吸器・アレルギー内科教授
大田 健 独立行政法人国立病院機構東京病院院長

研究要旨

喘息の併存症の中でも、アレルギー性鼻炎は 67.3%に合併していることがわが国の大規模調査で報告されている。鼻炎合併例では喘息コントロールが不良であり、喘息の予後改善のためには、鼻炎の診断、治療が有効な対策となりうる。鼻炎症状として、鼻汁、くしゃみ、鼻閉が 3 大症状として知られているが、鼻炎症状の種類や症状数と喘息症状との関連については不明な点が多い。喘息管理において、いかなる鼻炎症状を重視して問診するかは、日常診療においても重要である。今回鼻炎症状を個別に検討し、喘息症状との関連を検討した。また、鼻炎合併例のなかでも、喘息の重症化との関連には個人差が存在する可能性がある。そこで今回クラスター解析を用いて鼻炎合併喘息を臨床的に分類し、喘息コントロールが不良であるクラスターを同定することも目的とした。

結果は、1) 喘息 VAS と鼻炎 VAS は鼻炎治療の有無に関わらず有意な正相関を認め、喘息症状と鼻炎症状は正相関していた。また、2) 鼻炎症状数と喘息 VAS との関連については、3 症状群および 4, 5 症状群で、1 症状群と比して有意に喘息 VAS が長かった。さらに、3) 喘息 VAS に有意に寄与する鼻炎症状は、鼻閉 (オッズ比 4.18) であった。クラスター解析では、4) 若年かつ鼻閉を伴う鼻炎症状多数合併群 (Cluster 2) が存在し、喘息、鼻炎ともにコントロール不良であり、ICS 量も有意に高用量であった。

以上から、3 個以上の鼻炎症状、鼻閉の喘息症状への寄与が大きく、問診上重視すべきと考えられた。また、若年で鼻閉を含む複数の鼻炎症状を有するクラスターは、喘息コントロール不良であり、重点治療対象と考えられた。鼻炎治療によって喘息症状も一定の改善を認めることが報告されており、特に鼻閉を重視した問診を行うことの重要性を強調する必要があるものと考えられた。

A. 研究目的

本研究班の研究目的は、喘息死をゼロに近づけ、喘息の予後を改善するための有効な対策を確立することである。喘息の併存症の中でも、アレルギー性鼻炎はわが国の大規模調査で 67.3%に合併していることが報告されている。また、鼻炎合併例では喘息コントロールが不良であることも報告されており、喘息の予後改善のためには、鼻炎の診断、治療が有効な対策となりうる。

一方、鼻炎症状として、鼻汁、くしゃみ、鼻閉が 3 大症状として知られているが、鼻炎

症状の種類や症状数と喘息症状との関連については不明な点が多い。喘息管理において、いかなる鼻炎症状を重視して問診するかは、日常診療においても重要である。今回鼻炎症状を個別に検討し、喘息症状との関連を明らかにした。

また、鼻炎合併例のなかでも、喘息の重症化への影響には個人差が存在する可能性がある。そこで今回さらにクラスター解析を用いて鼻炎合併喘息を臨床的に分類し、喘息コントロールが不良であるクラスターを同定することも目的とした。

B. 研究方法

SACRA 問診票を連続 155 例の喘息患者に施行し、うち特異的 IgE 陽性 119 例を対象に検討した。鼻炎症状は SACRA 問診票から抽出し、鼻炎および喘息症状は VAS (visual analogue scale) で検討した。鼻炎症状数別の患者背景を表 1 に示す。また、2 つ以上の鼻炎症状を有した症例 (鼻炎+) 群と、それ未満の症状を有した症例 (鼻炎-) 群とにわけて表 2 に示す。

鼻炎合併喘息のクラスター解析は、特異的 IgE 抗体陽性で、鼻炎症状 (くしゃみ、鼻閉、鼻汁、鼻搔痒感、眼症状) のうち、1 つ以上の症状を有する喘息患者 75 例を対象とした。指標として、年齢、性別、総 IgE、くしゃみ、鼻汁、鼻閉、喘息 VAS、鼻炎 VAS を検討し、Ward 法を用いた階層型クラスター分析を行った。統計ソフトは JMP を用いた。

表 1. 患者背景

	Total	鼻炎症状数					P
		0	1	2	3	4 or 5	
n	119	44	21	20	18	14+2	
性別 (M/F)	37/82	18/26	3/18	8/12	7/11	1/15	NS
年齢	51.5±1.4	53.6±2.3	49.3±3.4	55.4±3.4	51.0±3.6	44.6±3.9	NS
喫煙歴 (Ct/Ex/Ne)	9/46/64	7/12/25	1/12/8	0/9/11	1/9/8	0/4/12	NS
喫煙指数	209±33	256±55	214±79	233±81	221±85	26±91	NS
Total IgE (U/ml)	785±99	885±165	903±239	515±245	739±258	747±276	NS

表 2. ARIA 基準を満たす鼻炎合併喘息患者の臨床背景

	Total	鼻炎 (+)	鼻炎 (-)	P value
Number	119	54	65	NS
ICS	115	52	63	NS
ICS量 (ug/day)	492±26	509±41	479±33	NS
経口ステロイド薬	4	2	2	NS
オマリズマブ	3	1	2	NS
β2刺激薬	90	38	52	NS
テオフィリン	47	26	21	NS
ロイコトリエン拮抗薬	58	33	25	0.037
抗ヒスタミン薬	48	28	20	0.033
点鼻ステロイド薬	15	11	4	0.034

χ²検定, 鼻炎+: 2 つ以上の鼻炎症状あり

(倫理面への配慮) 調査は同意取得後に行い、調査結果は匿名化して検討した。

C. 研究結果

まず、患者背景では、鼻炎症状数によって表 1 に示す背景因子に有意差を認めなかったが、鼻炎を有する群では、有意にロイコトリエン受容体拮抗薬、抗ヒスタミン薬、点鼻ステロイド薬が高頻度に用いられていた (表 2)。

SACRA 問診票における鼻炎を疑う基準である、1 つ以上の鼻炎症状を有する患者は 62% 存在した。また、ARIA 基準を満たす、2 つ以上の鼻炎症状を有する患者は 45% 存在した (図 1)。

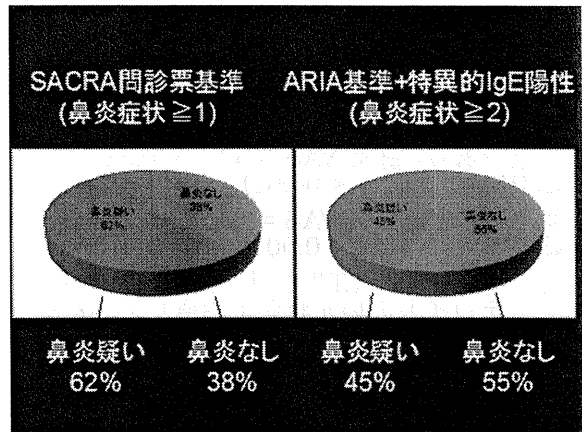


図 1: 鼻炎診断率 (n=119)

SACRA 問診票基準: 水様性鼻汁、くしゃみ、鼻閉、鼻搔痒感、結膜炎のうち 1 項目以上を有する場合に鼻炎疑いとする。

ARIA2008: 水様性鼻汁、くしゃみ、鼻閉、鼻搔痒感、結膜炎のうち 2 項目以上かつ診断的検査陽性で鼻炎疑いとする。

次に、喘息症状と鼻炎症状との相関を検討した。鼻炎治療がない場合は、喘息症状と鼻炎症状は有意に相関し、相関係数は高かったが、鼻炎治療中であっても有意な相関は残存していた (図 2)。

次に、ARIA 基準で鼻炎と診断された 54 例について、鼻炎の 5 症状 (鼻汁、鼻閉、くしゃみ、鼻搔痒、眼症状) の症状数と喘息 VAS との関連を検討した (図 3)。0 症状群と、1、2 症状群間での有意差は認めなかった。一方、3 症状群は、0、1、2 症状群と比して、有意に喘息 VAS が長く、4 症状以上群も 1 症状群と比して有意に喘息 VAS が長かった。

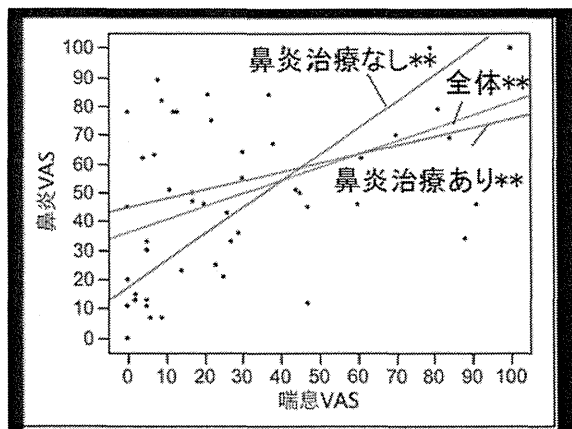


図 2. 喘息症状と鼻炎症状との相関

喘息と鼻炎症状の VAS (最大 10 cm) を示す。
 全体: 鼻炎 VAS = 40.0 + 0.45*喘息 VAS (R²=0.302, p < 0.001)

鼻炎治療あり: 鼻炎 VAS = 44.7 + 0.31*喘息 VAS (R²=0.125 p < 0.001)

鼻炎治療なし: 鼻炎 VAS = 35.9 + 0.92*喘息 VAS (R²=0.725 p < 0.001)

※鼻炎治療あり: LTRA、抗ヒスタミン薬、点鼻ステロイドのいずれかで治療している症例

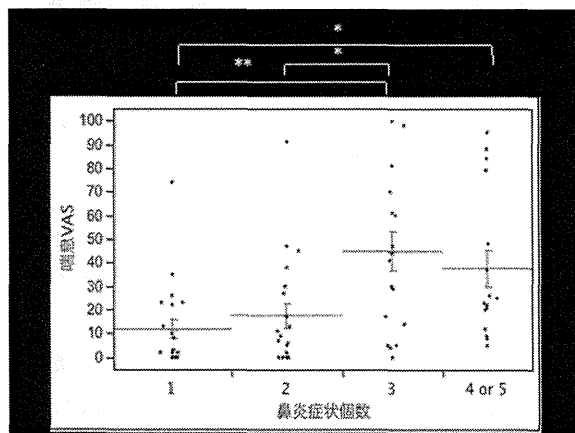


図 3: 鼻炎症状数と喘息 VAS との関係

*p < 0.05, **p < 0.01

さらに、ロジスティック回帰分析にて、喘息 VAS > 3 cm 以上に寄与する因子を鼻炎治療群において検討すると、鼻閉の寄与が最大で (オッズ比 4.18 (1.28-14.7))、次いで、くしゃみ、鼻汁、鼻搔痒、眼症状の順であった (表 3)。

表 3: 喘息 VAS > 30 mm に寄与する因子

症状	オッズ比	p
水様性鼻汁	1.32 (0.42-4.07)	0.63
くしゃみ	1.61 (0.50-5.19)	0.42
鼻閉	4.18 (1.28-14.72)	0.017*
鼻搔痒感	1.21 (0.28-4.94)	0.80
眼症状	1.01 (0.25-3.89)	0.98

n=72 (鼻炎治療群)

最後に、鼻炎合併喘息患者において、喘息と鼻炎の VAS、個別の鼻炎症状、臨床背景をパラメーターとしてクラスター解析を行った。図 4 に示すように、大きく 2 つのクラスターに分類された。各 Cluster における臨床背景としては、Cluster 2 は有意に若年で、ICS 量が多く、鼻閉を有する率が高く、鼻炎症状数も多かった (表 4, 図 4)。さらに、Cluster 2 は喘息症状、鼻炎症状ともに有意に VAS が長く、双方の症状が重なった (図 5)。

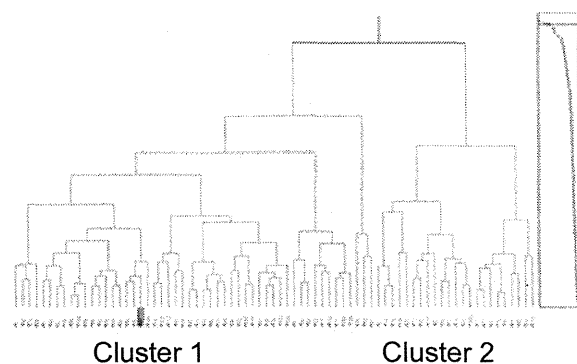


図 4: 鼻炎合併喘息のクラスター解析

Ward 法を用いた階層型クラスター分析における樹形図を示す。

表 4: クラスター別の臨床背景と鼻炎症状

項目	Cluster 1 (n=52)	Cluster 2 (n=23)	p値
年齢	55.8±1.7	37.9±2.6	<.0001
性別 (女性%)	73.1%	78.30%	0.63
総IgE	740±174	697±184	0.59
ICS量 (FP)	460±38	617±60	0.0269
鼻汁	48.1%	60.9%	0.31
くしゃみ	36.5%	56.5%	0.11
鼻閉	38.5%	82.6%	0.0004
鼻炎症状数	2.0±0.1	3.3±0.2	<.0001

図 4: クラスター別の臨床背景

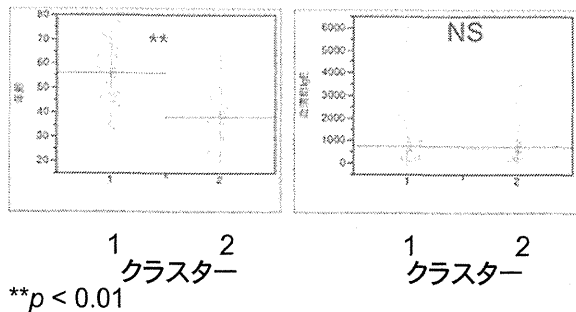
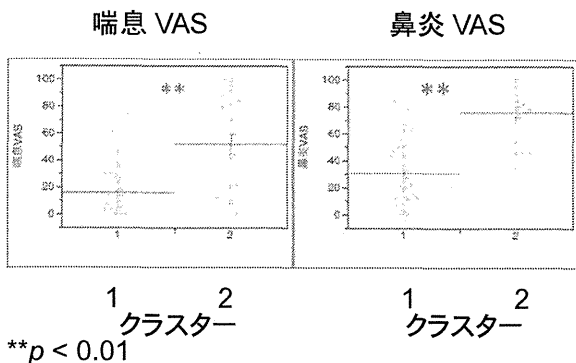


図 5: クラスター別の喘息と鼻炎 VAS



D. 考察

結果をまとめると、1) 鼻炎患者の喘息VASと鼻炎VASは鼻炎治療の有無に関わらず有意な正相関を認めた。また、2) 鼻炎症状数と喘息VASとの関連については、3症状群および4,5症状群で、1症状群と比して有意に喘息VASが長かった。さらに、3) 喘息VASに有意に寄与する鼻炎症状は、鼻閉（オッズ比4.18）であった。クラスター解析では、4) 若年かつ鼻閉を伴う多数の鼻炎症状多数合併群が存在し、喘息、鼻炎ともにコントロール不良であり、ICS量も有意に高用量であった。

個別の鼻炎症状と喘息症状の関連については、喘息に関する西欧での大規模アンケート調査の中で部分的に記載されている（OLIN, GA2LEN, Lötvall J. et al. *Respir Res* 2010;11:163）。同報告では、鼻炎症状は、鼻閉、鼻汁のみ調査項目に含まれ、Multi-symptom asthmaでは、Fewer-symptom asthmaに比較して、鼻閉、鼻汁合併が有意に多いとされたが、個別の症状の寄与は不明であった。今回の検討では、鼻閉症状が喘息症状への寄与が鼻汁より大きいことが示された。

上気道炎症が下気道炎症を増悪させるメカニズムとしては、1) 鼻閉による口呼吸のために、下気道へのアレルゲン吸入量の増加や、吸気温度・湿度低下の低下をきたす、2) 上気道が炎症性メディエーター産生源となり、血行性、後鼻漏により下気道、骨髄へ作用する、等の機序が想定されている（Togias A. et al. *JACI* 2003;111:1171）。今回の検討からは、上気道由来のメディエーターの中でも、特に鼻閉に関与するロイコトリエン等の因子が、鼻炎合併喘息における上下気道症状の関連に重要な可能性が示唆された。今後は、鼻閉と喘息双方の悪化に関連するメディエーターの同定が必要と考えられる。

E. 結論

3個以上の鼻炎症状、鼻閉の喘息症状への寄与が大きく、問診上重視すべきであると考えられた。また、若年で、鼻閉を含む鼻炎症状多数合併クラスターが存在し、喘息コントロール不良であることから、重点治療対象と考えられた。鼻炎治療を行うと、喘息症状も一定の改善を認めることから、鼻炎症状の中でも特に鼻閉を重視した問診を行うことの重要性を強調する必要があるものと考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 長瀬洋之. 慢性呼吸器疾患と流行性呼吸器感染症・増悪の予防、増悪時の管理・治療. 感染と抗菌薬. 2014; 17(1): 81-87
- 2) 長瀬洋之. アレルギーの発症と Toll-like 受容体 (TLR). 臨床免疫・アレルギー科. 2014; 61(1): 1-7
- 3) 長瀬洋之. 細気管支炎. アレルギー・免疫. 2014; 21(4): 46-53
- 4) Nakase Y, Yamaguchi M, Sugimoto N, Nagase H, Ohta K. Suppression of human basophil desensitization by acetylsalicylic acid. *Allergol Int.* 2014; 63(1): 127-128
- 5) 長瀬洋之、大田健. 抗体療法をめぐる現状

- と動向. *Vita*. 2013; 30(2): 32-37
- 6) Koketsu R, Yamaguchi M, Suzukawa M, Tanaka Y, Tashimo H, Arai H, Nagase H, Matsumoto K, Saito H, Ra C, Yamamoto K, Ohta K. Pretreatment with Low Levels of FcεRI-Crosslinking Stimulation Enhances Basophil Mediator Release. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013; 161(2): 23-31
- 7) 長瀬洋之、杉本直也. 喘息増悪因子とその対応 (総説). *吸入療法*. 2013; 5(2): 76-81
- 8) 橋本修、切士紗織、大森千春、長瀬洋之、大林浩幸. 気管支喘息: 診断と治療の進歩 (座談会). *日本内科学会雑誌*. 2013; 102(6): 1433-1446
- 9) 長瀬洋之. 喘息治療の新しい治療戦略-Th2 サイトカイン阻害. *感染・炎症・免疫*. 2013; 43(2): 84-87
- 10) 長瀬洋之、大田健. 分子標的治療をめぐって. *アレルギー・免疫*. 2013; 20(7): 76-82
- 11) 岡本美孝、長瀬洋之. 副鼻腔気管支症候群 (SBS) -鼻副鼻腔炎と下気道疾患の関連とその病態-. *Airway Navigator ONE*. 2013; 12: 2-5
- 12) 長瀬洋之、林悦子、小林章弘. 気管支喘息のアドヒアランス改善のための実態調査-患者および薬剤師へのインターネットを利用した調査からの検討-. *アレルギー・免疫*. 2013; 20(9): 82-97
- 13) 長瀬洋之. ウイルス感染と喘息 アレルギーの臨床. 2013; 33(11): 17-21
- 14) 長瀬洋之. 気管支喘息と COPD の合併症の治療. *呼吸*. 2013; 32(8): 756-759
- 15) Nagase H, Ohta K. Adherence to asthma treatment. *Cezmi A. Akdis, Ioana Agache. Global atlas of Asthma*. 2013. European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Switzerland
- 16) 長瀬洋之. アレルギーとウォーキング、呼吸器疾患とウォーキング. 矢野英雄、渡會公治、川内基裕. *Medical Walking*. 2013. 南江堂. 東京
- 17) 長瀬洋之. 医原性肺疾患 (薬剤性肺炎、放射性肺炎). 浦部晶夫、大田健、川合眞一、島田和幸、菅野健太郎. *今日の処方 改訂第5版*. 2013. 南江堂. 東京
- ## 2.学会発表
- 1) Sugimoto N, Nagase H, Takahashi M, Koizumi Y, Tanaka Y, Nakase Y, Kojima Y, Yoshihara H, Kuramochi M, Arai H, Yamaguchi M, Ohta K. The Relationship Between the Type and Numbers of Rhinitis Symptoms and Asthma Control. *ATS 2014 International Conference*. 2014.5. San Diego, USA
- 2) Nagase H, Sugimoto N, Kamiyama A, Takahashi M, Koizumi Y, Tanaka Y, Nakase Y, Kojima Y, Yoshihara H, Kuramochi M, Arai H, Yamaguchi M, Ohta K. Anti-IL-9 antibody suppressed the levels of local cytokines and hydroxyproline in silica-induced lung fibrosis model. *The Relationship Between the Type and Numbers of Rhinitis Symptoms and Asthma Control. ATS 2014 International Conference*. 2014.5. San Diego, USA
- ## 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
(免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業免疫アレルギー研究分野)
分担研究報告書

喘息重症度と IgE の経年的変化に関する前向き研究
(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 横江 琢也 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
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

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 (SE-IgE) は、重症の喘息患者において非重症患者よりも有意に高いことが海外から報告されている。本研究では、本邦の喘息患者において SE-IgE 陽性を示す喘息患者の患者背景を調査し重症度との関連性を検討した。対象患者 172 名の SE-IgE を測定したところ 22 名が陽性 (クラス 2 以上) であった。対象患者を SE-IgE 陽性群と陰性群の 2 群に分け比較検討した結果、SE-IgE 陽性群では男性、アレルギー性鼻炎・アトピー性皮膚炎の罹患、ペットの飼育が有意に多かった。また、ダニ、ヨモギ、アスペルギルス、カンジダ、アルテルナリア、ネコ、イヌ、ゴキブリ、ガに対する IgE も有意に上昇していた。一方、症状のみによる重症度、治療ステップ、ACT、呼吸機能に関しては 2 群間に統計学上有意差を認めなかった。対象患者を重症度によって 2 群に分けそれぞれの群の SE-IgE の陽性率についても検討したが、2 群間に有意差を認めなかった。以上の結果より、本邦の喘息患者において SE-IgE は重症度と相関しない可能性が示唆された。

A. 研究目的

IgE は 1968 年に Ishizaka らによって初めて報告された免疫グロブリンで、アレルギー反応において重要な役割を果たすことが知られている。しかし一方、成人喘息患者において大規模臨床試験にて IgE 値と喘息重症度に相関性がないことが証明されて以降(1,2)、喘息患者レベルの喘息病態において IgE がどの程度影響を及ぼしているかについて疑問が持たれるようになった。そのような中、2009 年より抗 IgE 抗体製剤のオマリズマブが実地臨床において使用可能となった。オマリズマブは従来の喘息治療ではコントロールが不良であった患者に対しても有効性を示すことが証明され、IgE が喘息病態特に重症喘息において重要な役割を果たすことが証明された。我々は平成 23~24 年度厚生労働科学研究費補助金研究 (大田班分担研究) にて、総 IgE 値が経年的に上昇する患者群では高い治療ステップを要し、(臨床症状のみによる) 重症度

が高く、経口ステロイド薬の頓用による使用頻度も高いことをレトロスペクティブ (後ろ向き) 試験とプロスペクティブ (前向き) 試験にて証明した。

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 (SE-IgE) は、重症のアトピー性皮膚炎患者において非重症患者よりも有意に高いことが報告されており(3)、好酸球性副鼻腔炎の鼻ポリープでもその存在が知られている(4)。近年では、重症の喘息患者群において非重症喘息患者群より SE-IgE が上昇していることが欧米から報告されている(5,6)。しかし、本邦の喘息患者における SE-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、SE-IgE 陽性患者の患者背景を調査し、加えて SE-IgE と喘息重症度との関連性について検討した。

B. 研究方法

昭和大学病院呼吸器・アレルギー内科に1年間以上定期通院加療中の20~80歳までの喘息患者から無作為に抽出された172名を対象とした。

患者登録時に背景因子(年齢、性、BMI、発症年齢、罹患歴、アレルギー性鼻炎の有無、花粉症の有無、アトピー性皮膚炎の有無、喫煙歴、ペットの飼育)、症状のみの重症度、治療ステップ、喘息コントロールテスト(ACT)、血液検査(末梢血好酸球比率、血清総IgE値、吸入抗原特異的IgE値)、呼吸機能検査(%FVC、%FEV1、FEV1%)を施行した。抗原特異的IgEはclass 2以上を陽性とした。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。

有意差検定はJMP10(SAS Institute Inc.)を用いて実施し、喘息増悪に関与する因子の検定は χ^2 乗検定で行い、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

全患者172名の背景因子は、年齢(平均 56.2 ± 15.4 歳)、性別(男性72名、女性100名)、BMI(22.9 ± 3.3)、発症年齢(32.2 ± 20.9)、喘息罹患年数(23.9 ± 17.0)、重症度(軽症間欠型91名、軽症持続型59名、中等症型13名、重症型9名)、喫煙歴(なし/過去に喫煙/現在喫煙:11名/46名/115名)、調査時の治療ステップ(ステップ1/2/3/4:45名/60名/53名/14名)を調査した。ACTスコアの平均は 21.3 ± 3.3 、FeNOの平均は 50.2 ± 42.1 、呼吸機能検査ではFVC 2.76 ± 0.94 L($91.7 \pm 19.1\%$)、FEV1 2.07 ± 0.82 L($79.7 \pm 22.1\%$)であった。

対象患者172名のうち22名(12.8%)の患

者でSE-IgEがクラス2以上を呈した。

SE-IgE陽性患者22名と陰性患者150名の患者背景を表1に示す。2群間ひかくでは、SE-IgEの陽性患者群にて男性、アレルギー性鼻炎・アトピー性皮膚炎、現在のペット飼育が有意に上昇していた。一方、年齢、BMI、発症年齢、罹患年数、花粉症の有無、喫煙歴に関しては2群間で有意差を認めなかった。

表1. 患者背景

(SE-IgE陽性患者群と陰性患者群の比較)

	SE陽性 {n=22}	SE陰性 {n=150}	P value
年齢(歳), 平均 \pm SD	51.86 \pm 14.8	56.01 \pm 15.65	n.s.
男性, n (%)	15 (68.18)	57 (38.0)	0.007
BMI, 平均 \pm SD	23.31 \pm 3.1	22.79 \pm 3.68	n.s.
発症年齢(y), 平均 \pm SD	25.05 \pm 23.01	32.17 \pm 20.79	n.s.
罹患年数(y), 平均 \pm SD	26.45 \pm 18.61	23.93 \pm 16.91	n.s.
アレルギー性鼻炎, n (%)	72.72	44.0	0.014
花粉症, n (%)	9 (40.9)	75 (50.0)	n.s.
アトピー性皮膚炎, n (%)	22.72	8.0	0.033
喫煙, curr / ex / never	2 / 7 / 13	10 / 39 / 101	n.s.
Pet飼育 (%)	45.45	22.66	0.01

2. 吸入抗原特異的IgE

表2に吸入抗原特異的IgEの陽性患者数と陽性率(クラス2以上を陽性とした)をSE-IgE陽性群と陰性群とに分けて示す。SE-IgE陽性群では陰性群と比較しダニ(ヤケヒョウヒダニ)、ヨモギ、アスペルギルス、カンジダ、アルテルナリア、ネコ、イヌ、ゴキブリ、ガの陽性率が高値であった。一方、スギ、カモガヤ、ブタクサの陽性率には2群間に有意差を認めなかった。

表2. 吸入抗原特異的IgEの陽性患者数と陽性率

	SE陽性 (n=22)	SE陰性 (n=150)	p value
ダニ	17 (77.27%)	76 (50.67%)	0.019
スギ	14 (63.63%)	97 (64.66%)	n.s.
カモガヤ	4 (18.18%)	19 (12.66%)	n.s.
ブタクサ	4 (18.18%)	8 (5.33%)	n.s.
ヨモギ	5 (22.72%)	9 (6.0%)	0.007
アスペルギルス	6 (27.27%)	15 (10.0%)	0.02
カンジダ	11 (50.0%)	21 (14.0%)	<0.001
アルテルナリア	4 (18.18%)	6 (4.0%)	0.007
ネコ	10 (45.45%)	36 (24.0%)	0.033
イヌ	11 (50.0%)	28 (18.66%)	0.001
ゴキブリ	6 (27.27%)	16 (10.66%)	0.029
ガ	10 (45.45%)	36 (24.0%)	0.033

3. SE-IgEと喘息重症度

次に、SE-IgE陽性患者群と陰性患者群とで喘息重症度について比較検討した。SE-IgE陽性患者群と陰性患者群における中等症相当の症状のある患者の割合は2群間で有意差を認めなかった(図1A)。また、治療ステップがステップ3以上で加療されている患者の割合も同様に2群間で有意差を認めなかった(図1B)。実地臨床においてACT(喘息コントロールテスト)は喘息状態を把握するために非常に簡便かつ有用なツールである。SE-IgE陽性患者群と陰性患者群とでACTを比較したところ、2群間に有意差を認めなかった(図2)。以上より、SE-IgE陽性患者群と陰性患者群とではその喘息重症度に差がないことが考えられた。

図1. (A) 中等症相当の症状のある患者の割合
(B) 治療ステップ3以上で加療されている患者の割合

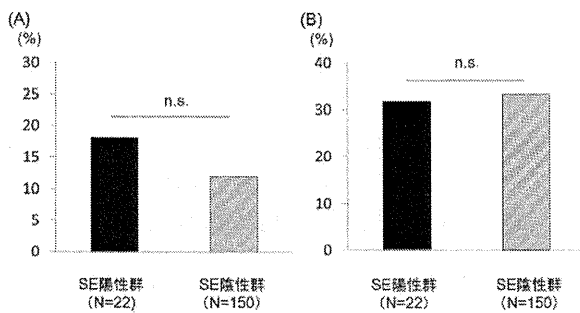
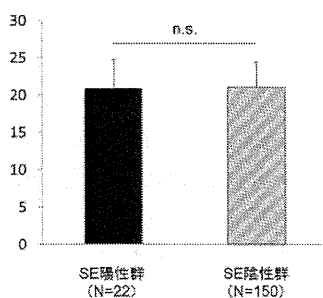


図2. ACTスコア(SE-IgE陽性患者群と陰性患者群の比較)



4. SE-IgEと呼吸機能

SE-IgE陽性患者群と陰性患者群における呼吸機能検査の結果を表3に示す。結果は、SE-IgE陽性患者群と陰性患者群において%FVC, %FEV₁, FEV_{1.0%}それぞれ有意差を認めなかった。

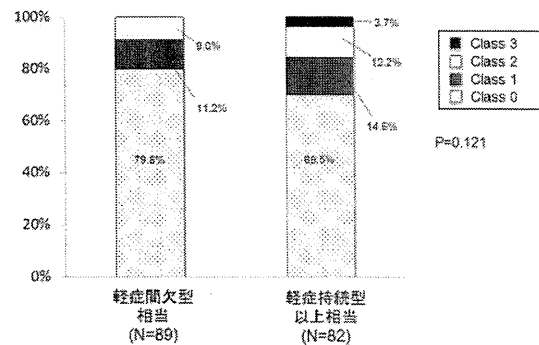
表3. 呼吸機能(SE-IgE陽性患者群と陰性患者群の比較)

呼吸機能	SE陽性群	SE陰性群	p value
%FVC : %	90.81±15.00	91.83±19.73	n.s.
%FEV ₁ : %	74.09±15.20	80.53±22.89	n.s.
FEV _{1.0%} : %	71.81±8.55	74.11±12.11	n.s.

5. 喘息重症度別SE-IgEの陽性率

ここまではSE-IgE陽性患者の特徴を捉えるために、SE-IgE陽性患者群と陰性患者群とを比較し検討してきたが、最後に、全対象患者を重症度によって2群に分け、SE-IgEの陽性率について比較検討を行った。結果を図3に示す。患者は重症度によって(症状のみで)軽症間欠型相当の症状を示す患者群(軽症群とする:89名)と軽症持続型以上相当の症状を示す患者群(非軽症群とする:82名)に分けられた。SE-IgEクラス0の割合は軽症群79.8%に対して非軽症群は69.5%であった。SE-IgE陽性を示唆するクラス2以上を示した患者は軽症群で9.0%に対して非軽症群では15.9%であった。2群間のSE-IgEの陽性率に関する検定はp=0.121で統計学上有意差を認めなかった。

図3. 喘息重症度別SE-IgEの陽性率(SE-IgEの陽性率をクラス別に示す)



D. 考察

本研究の結果、SE-IgE陽性を示す喘息患者には男性が多く、アレルギー性鼻炎およびアトピー性皮膚炎を罹患している患者が多く、ペットを飼育している患者が多かった。過去に行われた多施設共同研究のGA²LEN試験に

よると、SE-IgE陽性患者には男性、若年者、重喫煙者、通年性アレルギーの合併などが多いことが報告されている(7)。つまり我々とGA²LEN試験の結果では、SE-IgE陽性患者に男性が多いことが一致した。また、年齢も我々の研究では有意差は付かなかったが陽性群は陰性群よりも若年であった。このことより、症例数を増やすことによってIgE陽性患者群の平均年齢より低下し有意差が生じる可能性が示唆された。

本研究では、SE-IgE陽性患者群は陰性群よりも数多くの種類の吸入抗原特異的IgEにおいて高い陽性率を示した。しかし、ダニに就いて陽性頻度の高いスギに関しては2群間で有意差を認めなかった。この結果は、患者背景でもSE-IgE陽性患者では通年性のアレルギー性鼻炎が有意に多いのに対して、スギ花粉症は2群間に有意差がなく、むしろSE-IgE陰性患者の方がスギ花粉症の合併率は高かったことと合致している。同じように鼻炎を生じさせる抗原ではあるが、このように異なる結果となったことは非常に興味深い。この原因は、抗原自身同士つまりダニ抗原もしくはスギ抗原と黄色ブ菌によるエンテロトキシンの関連性によるものなのか、それとも直接的な因果関係のないものなのかは不明である。

中等症相当の症状のある患者の割合、治療ステップ3以上で加療されている患者の割合、ACTスコア、呼吸機能、いずれもSE-IgE陽性患者群と陰性患者群では有意差を認めなかったことより、SE-IgE陽性患者と陰性患者では重症度に差がないことが示唆された。また、軽症間欠型患者群と軽症中等症型以上の患者群の比較でも、SE-IgEの陽性率に関して2群間に有意差を認めなかった。このように過去の諸外国からの報告(5,6)と異なった結果となった原因は現在のところ不明である。クラス2以上を陽性とした結果、本研究ではSE-IgE陽性患者は22名(12.7%)と少数であった。今後、本結果の検証のためには症例数特にSE-IgE陽性患者数をさらに増やしより精度の高い検討が必要であると考えられる。

E. 結論

我が国の喘息患者において、男性、アレルギー性鼻炎の罹患、アトピー性皮膚炎の罹患、ペットの飼育などがSE-IgE陽性の危険因子であった。

本研究の結果からは、SE-IgEと喘息重症度には関連性がないことが示唆されたが、対象患者を増やしより精度の高い検証が必要である。

G. 研究発表

1.論文発表

- 1)山口宗大、田中明彦、横江琢也、橋本直方、山本真弓、渡部良雄、大田進、水間紘子、大脇理子、足立満. 喘息コントロールに影響を与える季候についての検討. アレルギー. 2013; 62(2): 171-178
- 2)田中明彦. 抗IgE抗体療法の現状と新たな展開. 臨床免疫・アレルギー科. 2013; 59(1): 64-70
- 3)田中明彦、横江琢也、橋本直方、山本真弓、渡部良雄、大田進、山口宗大、水間紘子、大脇理子、足立満. ガイドラインに基づく軽症喘息患者の治療目標の設定. 呼吸. 2013; 31(12): 1148-1154
- 4)田中明彦、足立満. 【気管支喘息:診断と治療の進歩】概念 治療の変遷. 日本内科学会雑誌. 2013; 102(6): 1327-1332

2.学会発表

- 1)田中明彦、神野恵美、平井邦朗、宮田祐人、水間紘子、山口宗大、大田進、山本真弓、渡部良雄、鈴木慎太郎、横江琢也、相良博典. 喘息患者の長期管理における増悪予知因子に関する検討. 第63回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2013. 11. 東京
- 2)宮田祐人、田中明彦、神野恵美、平井邦朗、水間紘子、山口宗大、大田進、山本真弓、渡部良雄、鈴木慎太郎、横江琢也、相良博典. 喘息患者の血清中サイトカイン濃度と重症度との関連. 第63回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2013. 11. 東京