

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

日本人気管支喘息患者を対象としたクラスター解析 -100 例を対象とした予備検討-

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 中村裕之 金沢大学医薬保健研究域医学系環境生態医学・公衆衛生学教授
大田 健 独立行政法人国立病院機構東京病院院長
鈴川真穂 独立行政法人国立病院機構東京病院呼吸器内科医師

研究要旨

近日、臨床的特徴から、恣意性無く喘息患者をグループ化するクラスター解析が行われ、複数の母集団での結果が報告されている。これらの既報では、患者背景として BMI、発症年齢、症状、呼吸機能、アトピー素因が共通に検討されている。既報で同定されたクラスターを特徴づける項目には、発症年齢、アトピー素因、重症度が共通に含まれている。一方、気道炎症はその程度、質的特徴が喘息病態の多様性をもたらすとされているが、検討項目として気道炎症指標を含む検討は少ない。また、近日強制オシレーション法による吸気と呼気の呼吸相におけるリアクタンス指標の差は、肺構造の構築変化を示唆する指標として注目されている。

今回、当研究班では、喘息死減少のために重症喘息群の特徴付けを行うことを目的として、多施設共同研究としてクラスター解析を行う予定である。本解析では、気道炎症指標や、呼吸リアクタンス指標を含める点が特徴的である。今年度は、本解析にむけて、指標と症例数を限定した単施設症例におけるクラスター解析を行い、問題点を検討することとした。

対象は、帝京大学医学部附属病院に通院中で、ICS 使用中の気管支喘息患者 101 例で、11 指標について検討した。統計手法は、Ward 法を用い、距離の測定は平方ユークリッド距離を用いた。

クラスター1 は軽症群で、高年齢発症、低 IgE 値、低好酸球値で、症状は弱く、呼吸機能良好で、ICS 量も最も低かった。クラスター2 は中等症群で、若年発症、高 IgE 値、高好酸球値で、症状は中等度、呼吸機能良好で、ICS 量は中等度であった。クラスター3 は重症群で、若年発症、低 IgE 値、低好酸球値で、症状は残存しており、呼吸機能不良で、ICS 量は最も高用量であった。

今回、予備的なクラスター解析では、方法論的に特定の問題点は抽出されなかった。今後、約 600 症例を目標とし、気道炎症指標として呼気一酸化窒素濃度や、血清ペリオスチン値を含み、呼吸機能指標として強制オシレーション法を含む本解析を行う。より詳細に重症喘息群の特徴が明らかになり、喘息死を減少させることに寄与する情報が得られるものと想定される。

A . 研究目的

近日、恣意性無く、臨床的特徴から、喘息患者をグループ化するクラスター解析が行われ、複数の母集団での結果が報告されている。

最初の大規模なクラスター解析は、英国で Haldar らによって行われた (Am J Respir Crit Care Med. 2008)。その後、米国での重

症喘息研究群である SARP にエントリーされた症例を対象とした大規模解析 (Moore WC AJRCCM 2010)、欧州での population based 研究 (Sirous V. ERJ 2011)、韓国での検討 (Kim TB. 2012 ERJ 2012) が相次いで行われた。

これらの既報における検討項目を表 1 にま

とめた。患者背景としては、BMI と発症年齢が含まれ、その他症状、呼吸機能、アトピー素因は共通に検討されている。

同定されたクラスターを特徴づける項目には、発症年齢、アトピー素因、重症度が共通に含まれている。一部の検討では肥満の関与が示唆されている (表 2)。

一方、気道炎症はその程度、質的特徴が喘息病態の多様性をもたらすとされているが、検討項目として気道炎症指標を含む検討は少ない。また、近日強制オシレーション法による吸気と呼気の呼吸相におけるリアクタンス指標の差は、肺構造の構築変化を示唆する指標として注目されている。

今回、当研究班では、喘息死減少のために重症喘息群の特徴付けを行うことを目的として、わが国の多施設共同研究としてクラスター解析を行う予定である。本解析では、上記の気道炎症指標や、呼吸リアクタンス指標を含める予定であるが、今年度は、本解析にむけて、指標と症例数を限定した単施設症例におけるクラスター解析を行い、本解析にむけて問題点の有無を検討することとした。

表 1. 既報のクラスター解析の特徴

	Haldar P. AJRCCM 2008	Moore WC. AJRCCM 2010	Siroux V. ERJ 2011	Kim TB. ERJ 2012
指標数	約20	34	19	15
症例数	184 (軽症) 187 (重症)	726	641 +1895	724 +1843
選択基準	ATS 重症喘息	SARP	population based	AHR, 可逆確認例
喫煙歴	10 p-y 未満			含む
基本統計	性別、年齢 BMI、 発症年齢	性別、年齢、 人種、BMI 発症年齢 罹病期間	性別、年齢、 BMI、 発症年齢	性別、年齢、 BMI、 発症年齢 喫煙歴
使用薬剤	含む OCS使用	含む	含む	含む
症状管理	救急入院 PEF変動、 可逆性、post BD FEV1	複合指標	複合指標	救急入院
呼吸機能		Pre/post BD FEV1	FEV1	FEV1 AHR
アトピー	アトピー	皮膚テスト 陽性数	総IgE RAST ブリック	総IgE プリック 白血球分画
気道炎症	喀痰好酸球 FeNO			

表 2. 既報のクラスターの特徴

	Haldar P. AJRCCM 2008	Moore WC. AJRCCM 2010	Siroux V. ERJ 2011 (ECRHS)	Kim TB. ERJ 2012 (COREA)
1	若年発症 アトピー型	若年発症 アトピー型 受診少	小児発症 アトピー型 症状多	成人発症 喫煙者 FEV1良
2	肥満 非好酸球炎症	若年発症 アトピー型 受診多	成人発症 女性優位 症状多	成人発症 FEV1低
3	若年発症 非好酸球性 症状多	成人発症 肥満女性 症状多	アトピー型 症状少	若年発症 アトピー型
4	成人発症 好酸球性	重症 可逆的	非アトピー型 症状少	成人発症 軽症
5		重症 非可逆的		

B. 研究方法

対象は、帝京大学医学部附属病院に通院中で、ICS 使用中の気管支喘息患者 101 例で、症例数の 1/10 を目安として 11 指標について検討した。検討指標を表 3 に示す。

統計手法は、Ward 法を用いた。距離の測定は平方ユークリッド距離を用いた。

表 3. 対象者の特性の男女間の比較

	男性 (N=42)	女性 (N=59)
年齢	59.5±17.1	59.1±14.3
%FEV1	81.3±28.5***	98.3±19.0
末梢血好酸球%	5.21±3.97	4.73±3.89
末梢血好酸球数	320±263	331±301
血清総IgE	705±1376	475±806
ICS量 (FP換算)	579±260	541±283
経口PSL量 (mg)	1.29±3.11	1.03±3.57
罹患年数	16.8±16.8	15.6±12.8
発症年齢	37.9±27.1	40.2±21.0
ACT	21.4±4.07	21.9±3.47

平均値±標準偏差 ***p<0.001

C. 研究結果

男女別の患者背景を表 3 に示す。今回の検討では、%FEV1 が男性で有意に低値であった。

Ward 法による再調整された距離クラスター結合を 18 にした時に 3 群のクラスターが同定された (図 1)。

クラスター1 は、高年齢発症、低 IgE 値、低好酸球値で、ACT が高く症状は弱く、呼吸機能良好で、ICS 量も最も低く、軽症群と考えられる。

クラスター2 は、若年発症、高 IgE 値、高

好酸球値で、ACT は中等度、呼吸機能良好で、ICS 量は中等度であり、中等症群と考えられる。

クラスター3 は、若年発症、低 IgE 値、低好酸球値で、ACT は最も低く、呼吸機能不良、ICS 量は最も高用量で、重症群と考えられた。

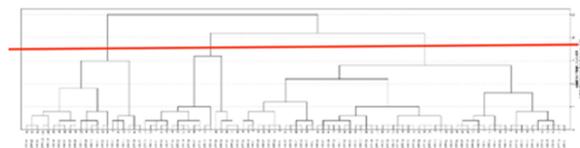


図 1. クラスター分析におけるデンドログラム

表 2. 3 クラスターの各特性の比較

項目	Cluster 1 (N=61)	Cluster 2 (N=18)	Cluster 3 (N=22)	p value
年齢	60.7±16.0	50.6±11.3	62.5±14.7	.026
性比(女%)	59	61.1	54.5	.908
%FEV1	93.3±24.3	96.3±19.5	81.5±28.2	.104
末梢血好酸球%	4.15±2.81	10.28±4.01	2.73±2.43	.000
末梢血好酸球数	271±196	699±352	176±157	.000
総IgE	325±409	1721±2093	310±384	.000
ICS量 (FP換算)	480±242	522±269	795±226	.000
経口PSL量 (mg)	0.25±1.09	0.28±1.18	4.32±6.01	.000
罹患年数	11.4±09.9	12.8±10.0	31.6±17.8	.000
発症年齢	45.8±22.4	27.2±22.8	30.7±21.8	.002
ACT	22.9±2.76	21.4±2.89	18.5±4.68	.000

ACT: 喘息コントロールテスト (25 点満点)
平均値±標準偏差

D. 考察

今回予備的検討として、限定的な症例数と検討項目の中でクラスター解析を行い、実際に 3 群に分類可能であった。

今回の検討では、クラスター3 が重症群として同定されている。このようなクラスターは、Halder らの検討におけるクラスター3 と類似しており (表 2)、比較的アトピー素因が弱く、非好酸球性炎症の傾向を有することが

特徴的であった。ステロイド抵抗性喘息である、好中球性 (neutrophilic)、あるいは乏顆粒球性喘息 (paucigranulocytic) に対応する可能性もある。

今後、約 600 症例を目標とし、気道炎症指標として呼気一酸化窒素濃度や、血清ペリオスチン値を含み、呼吸機能指標として強制オシレーション法を含む本解析を行う予定である。より詳細に重症喘息群の特徴が明らかになり、喘息死を減少させることに寄与する情報が得られるものと想定される。

また、症例数に応じて、喫煙/非喫煙、小児期/成人発症等に分けた母集団でのサブ解析も有用である可能性があり、複数のアプローチでクラスター解析を行う予定である。

E. 結論

クラスター解析を行うにあたり、予備的検討で特段の問題点は抽出されなかった。次年度には本解析の結果を報告する予定である。

G. 研究発表

なし

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