

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入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

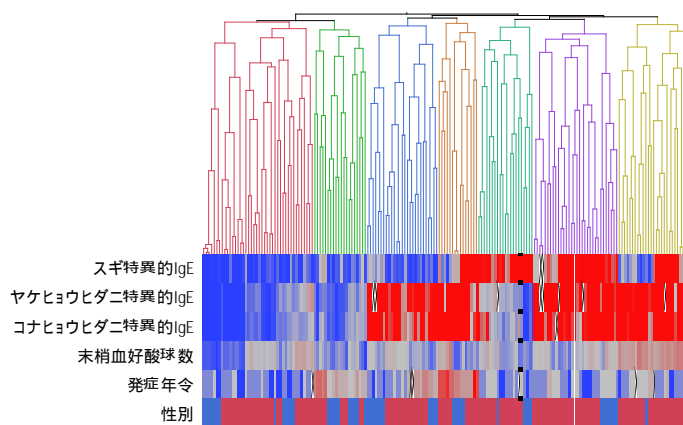


図 2

