

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、喘息増悪に関する因子の検定は二乗検定で行い、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±SD	51.86±14.8	56.01±15.65	n.s.
男性, n (%)	15 (68.18)	57 (38.0)	0.007
BMI, 平均±SD	23.31±3.1	22.79±3.68	n.s.
発症年齢(y), 平均±SD	25.05±23.01	32.17±20.79	n.s.
罹患年数(y), 平均±SD	26.45±18.61	23.93±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

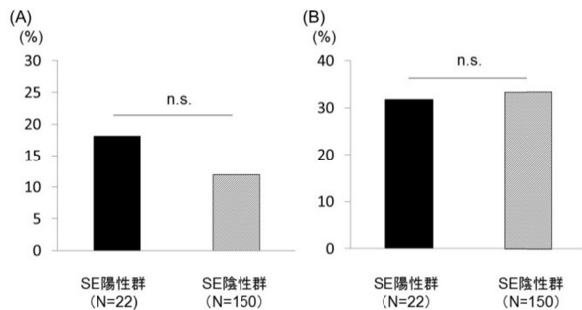
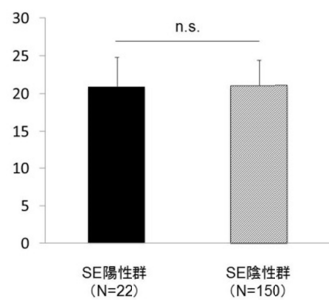


図2. ACTスコア(SE-IgE陽性患者群と陰性患者群の比較)



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。

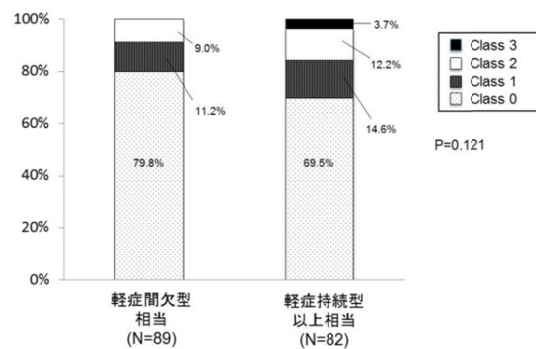
表3. 呼吸機能(SE-IgE陽性患者群と陰性患者群の比較)

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、ダニに続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ドウ球菌によるエンテロトキシンと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

- 3) 鈴木慎太郎、田中明彦、平井邦朗、神野恵美、宮田祐人、山口宗大、水間紘子、大木康成、村田泰則、本間哲也、大田進、山本真弓、渡部良雄、石田博雄、安藤浩一、白井崇生、横江琢也、黒川真嗣、大西司、相良博典. 喘息患者における寄生虫抗原の関与についての検討. 第 63 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2013. 11. 東京
- 4) 神野恵美、田中明彦、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. 喘息重症度と IgE の経年的変化に関する前向き研究. 第 63 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2013. 11. 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

参考文献

- 1)No authors listed. 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: 470-7
- 2)Moore WC, Bleecker ER, Curran-Everett D. et al. National Heart, Lung, and 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: 405-13
- 3)Breuer K, Wittmann M, Bosche B et al. Severe atopic dermatitis is associated with sensitization to staphylococcal enterotoxin B (SEB). Allergy. 2000; 55: 551-5
- 4)Bachert C, Gevaert P, Holtappels G. et al; Total and specific IgE in nasal polyps is related to local eosinophilic inflammation. J Allergy Clin Immunol. 2001; 107: 607-14
- 5)Kowalski ML, Cieślak M, Pérez-Novo CA et al. Clinical and immunological determinants of severe/refractory asthma (SRA): association with Staphylococcal superantigen-specific IgE antibodies. Allergy. 2011; 66: 32-8
- 6) Bachert C, Gevaert P, Howarth P. et al; IgE to Staphylococcus aureus enterotoxins in serum is related to severity of asthma. J Allergy Clin Immunol. 2003; 111: 1131-2
- 7) Tomassen P1, Jarvis D, Newson R. et al; Staphylococcus aureus enterotoxin-specific IgE is associated with asthma in the general population: a GA(2)LEN study. Allergy. 2013; 68: 1289-97