

財団法人日中医学協会
2007年度共同研究等助成金－調査・共同研究－報告書

2008年 3月 14日

財団法人 日中医学協会 御中

貴財団より助成金を受領して行った研究テーマについて報告いたします。

添付資料：研究報告書

受給者氏名： 山内 広平



所属機関名：岩手医科大学医学部

所属部署：内科学第三講座 職名：准教授

〒020-8505
所在地：盛岡市内丸19-1

電話：019-651-5111 内線：2332

1. 助成金額：980.000 円

2. 研究テーマ

中国における重症喘息の気道病態の解明と治療法の検討

3. 成果の概要（100字程度）

中国重症気管支喘息患者はCOPDの合併率が高く、肺機能は閉塞性障害が高度であった。
また血中IL-4、IL-5が高値であり、アレルギー性炎症の持続が示され、吸入ステロイド剤
の必要性が示唆された。

※発表論文等

Yamauchi K, Inoue H. Airway remodeling in asthma and irreversible airflow
limitation-ECM deposition in airway and possible therapy for remodeling-. Allergol
Int. 2007;56:321-9.

4. 研究組織

日本側研究者氏名：山内 広平 職名：准教授

所属機関：岩手医科大学医学部 部署：内科学第三講座

中国側研究者氏名：安 昌善 職名：教授

所属機関：延边大学医学院付属病院 部署：呼吸器内科

中国における重症喘息の気道病態の解明と治療法の検討

研究者氏名	山内 広平
日本所属機関	岩手医科大学医学部第三内科
中国研究機関	延辺大学医学院付属病院呼吸器内科
共同研究者	教授 安 昌善
共同研究者	助教授 朴 紅梅

要 旨

今回中国の重症喘息の臨床病態の解析と治療方法の検討を行うために、中国東北地方にある延辺大学医学部付属病院を受診した気管支喘息患者 22 名を対象にアトピー素因、アレルゲン、肺機能、合併症、治療状況について調べ、岩手医科大学医学部を受診した喘息患者 76 名のデータと比較した。治療状況に関して、テオフィリン製剤は全員が服用していたが、吸入ステロイド剤の使用は半数に留まった。また COPD の合併が 50%に見られた。血清中 IgE は 70%が高値であり、ダニ RAST 陽性者は 50%を超え、日本と近似した数値を示した。血中サイトカイン測定結果は IL-4、IL-5 が中国重症喘息患者で有意に高く、十分にアレルギー性炎症が沈静化されていないと考えられる。肺機能では努力性肺活量は 2.15 ± 0.10 L ($64.8 \pm 4.66\%$)、1 秒量は 1.32 ± 0.10 L ($48.9 \pm 3.78\%$)と高度の混合性障害を示した。この 1 秒量の値は日本側の重症喘息患者の 76.0 ± 5.0 よりかなり低い。以上より、今回の中国重症喘息患者は、アレルギー性炎症が持続しており、加えて COPD の合併率も高く高度の肺機能障害を有していた。吸入ステロイド使用率が低く、頻回に発作を起こすことが肺機能障害を悪化させている原因の一つであることが推察された。今後、吸入ステロイド使用を推進することが重症喘息患者の治療の改善につながると考えられる。

Key Word: アレルゲン、肺機能、一秒量、Th2 サイトカイン、吸入ステロイド剤

緒 言

気管支喘息の重症化要因は「喘息の診断と治療のための世界的な指針：GINA2002」にも記載されているが、我々は本研究においてはアトピー素因、アレルゲン、肺機能、合併症、治療状況の解析を行う。典型的なアトピー性喘息における気道炎症は Th2 タイプのリンパ球が優位のアレルギー性気道炎症であり、気道粘膜下における IL-4、IL-5、IL-13 などの Th2 タイプサイトカインの過剰産生により、主に好酸球や肥満細胞を中心とした細胞浸潤と活性化が喘息病態の特徴であり、重症喘息では特に強く見られる。重症喘息においては、気道炎症の持続が気道組織の構造的変化、いわゆる気道リモデリングが生じ、気管支平滑筋の増殖肥大や気道壁肥厚により薬剤に抵抗性の非可逆的な気道閉塞が生じる。非可逆的な気道閉塞は恒常的な肺機能障害として労作時の息切れや日常生活の QOL の低下を招来する。

本研究において、中国及び日本の気管支喘息患者におけるアトピー素因、特異的 IgE、血中サイトカイン測定、肺機能測定を行う。また、COPD などの合併症の有無や吸入ステロイド剤を含む抗喘息薬の使用状況を調査して中国及び日本の気管支喘息患者間で比較を行い、治療法の検討を行う。

対 象

2006年4月1日から2007年2月29日までの期間で延辺医科大学呼吸器科を受診し、「喘息の診断と治療のための世界的な指針：GINA2002」にしたがって重症喘息と認定された喘息患者22名を対象とした。一方対照として、同期間に岩手医科大学第三内科アレルギー再来を受診し、「喘息の診断と治療のための世界的な指針：GINA2002」にしたがって気管支喘息と認定された喘息患者78名を解析対象とした。対象患者から同意を得て調査及び検査を施行した。

方 法

1. 血清中総 IgE 及び特異的 IgE

非発作時の喘息患者から外来もしくは入院時に採血し、血清中総 IgE 及び特異的 IgE を日中双方の医療機関にて測定する。

2. 血中サイトカイン測定

非発作時の喘息患者から外来もしくは入院時に採血し、血清中のサイトカイン測定を行う。サイトカイン測定は IL-4、IL-5、TNF- α 及びインターフェロン γ (INF-g) 濃度を ELISA キットを用いて測定する。

3. 肺機能検査

本研究に登録された喘息患者に対して、スパイロメトリーを施行して、肺活量、一秒量、一秒率を記録する。その後吸入 β 2刺激剤(サルブタモール)を200 μ g吸入し、20-30分後に再度同様のスパイロメトリーを施行して β 2刺激剤に対する可逆性を計算する。

結 果

1) 気管支喘息患者の治療状況と合併症

22名の喘息患者について調査をおこなった。内訳は男性11名、女性11名であり、平均年齢は 61.3 ± 2.59 (平均値 $\pm$ SEM)であった。平均罹病期間は10.2年であり、罹病期間10年以上の患者は14人(64%)であったが、一方1年未満も4人(18%)存在した。全員入院時に今回の調査を行った。入院中全員がテオフィリン製剤の点滴静注を5日間から43日間受けていた。22人中18人はステロイド剤(デキサメサゾン、メチルプレドニゾン)の点滴静注を受けており、10人は7日間以上の投与を受けていた。また治療薬剤は全員が経口テオフィリン製剤を服用しており、加えて11人が吸入ステロイドと即時型 β 2刺激剤の併用、4人が即時型 β 2刺激剤のみの併用を行っていた。また合併症としては、11人(50%)がCOPDの合併有し、内2人は慢性呼吸不全の状態であった。また4人がアレルギー性鼻炎を合併していた(表I)。

2) 気管支喘息患者のアトピー素因

測定できた21名の喘息患者中15人の総IgE値(IU/ml)が200以上の値を示した。また個々のRASTスコアではダニ陽性11名(52%)、ゴキブリ陽性2名(9.5%)、ヨモギなどの花粉抗原陽性0名、牛乳・卵陽性0名、イヌ、ネコなどのペット抗原陽性0名、真菌抗原陽性3名(14.2%)であった。岩手医科大学第三内科患者76名の総IgE値(IU/ml)は 220 ± 43 で約70%以上が基準値を上回った。RASTはハウスダスト、ダニが55%で陽性であり、花粉アレルギー25%、動物アレルギー(イヌ、ネコ)15%、卵白、小麦などの食物アレルギー8%であった(表I)。

3) 気管支喘息患者血中サイトカインの比較

気管支喘息患者の安定期に測定した血清中サイトカインは IL-4, IL-5 が中国喘息患者群で日本の患者に比べ有意に高かった。一方 IFN- γ は両者に有意の差はなかった (表 II)。

4) 気管支喘息患者の肺機能

肺機能検査は 22 名中 16 人に施行できた。他の 6 名は病状が重くて施行できなかった例が 2 名、施行を拒否したものが 4 名であった。努力性肺活量(FVC)は 2.15 ± 0.10 L ($64.8 \pm 4.66\%$)、1 秒量は 1.32 ± 0.10 L ($48.9 \pm 3.78\%$)、1 秒率 $62.1 \pm 2.63\%$ であった。16 名中 9 名において 1 秒量(%)が 50%を下回る高度障害例であった (表 I)。
気道可逆試験は施行できた 16 人中 13 人で確認されている。

表 I 中国及び日本の気管支喘息患者の臨床指標

	延辺大学医学部受診喘息患者 (n=22)	岩手医科大学受診喘息患者 (n=78)
平均年齢 (平均 $\pm$ SEM)	61 $\pm$ 3 才 (男/女 ; 11/11)	61 $\pm$ 1 才 (男/女 ; 35/43)
血清中 IgE 陽性者	71%	72%
RAST 陽性者 ダニ 花粉 イヌ・ネコ	52% 0% 0%	55% 25% 15%
肺機能 努力性肺活量 (%)	64.8 $\pm$ 4.66	100.3 $\pm$ 4.1 86.0 $\pm$ 4.0 (重症 18 名)
1 秒量 (%)	48.9 $\pm$ 3.78	94.2 $\pm$ 4.0 76.0 $\pm$ 5.0 (重症 18 名)
合併症 COPD アレルギー性鼻炎	50% 5.5%	13% 37%
治療状況	全例 経口テオフィリン製剤 50%が ICS+SABA	ガイドラインに従った薬剤投与 重症例は全例 ICS+LABA 90%以上でテオフィリン徐放剤と抗ロイコトリエン剤の併用

Note: 日本人重症喘息患者 18 名は女性 10 人、男性 8 人 ICS: 吸入ステロイド薬、SABA: 短時間作動型 β 2 刺激剤, LABA: 長時間作動型 β 2 刺激剤

表 II 中国及び日本の気管支喘息患者の血中サイトカイン

	IL-4 (pg/ml)	IL-5 (pg/ml)	IFN-g (pg/ml)	TNF-a (pg/ml)
日本喘息患者 (n=39)	1.27 $\pm$ 0.24*	2.71 $\pm$ 0.42*	3.99 $\pm$ 0.59	2.03 $\pm$ 0.29**
中国喘息患者 (n=22)	10.99 $\pm$ 0.84	18.77 $\pm$ 3.45	2.44 $\pm$ 0.95	6.35 $\pm$ 1.33

*p<0.0001, ** p<0.005

考察

今回中国東北地方にある延辺大学医学部付属病院を受診した気管支喘息患者を対象にアトピー素因、アレルゲン、肺機能、合併症、治療状況について調べた。今回調査できた中国の喘息患者が22名と少なかった。昨今の中国の医療状況の変化で直接大学病院を受診する気管支喘息患者が減少していることや臨床研究に協力する患者が少なかったことが原因と考えられる。また今回対象となった患者は全て入院患者であった。治療状況をみるとテオフィリン製剤が全員に使用されているのに対して、重症であっても吸入ステロイド使用群が50%と少ない。これは一つには薬価から見るとテオフィリン製剤は安く、吸入ステロイド剤が高く、保険加入率が20%程度の中国においては吸入ステロイド使用率が低い原因となっていることが考えられる。加えて患者が吸入ステロイドの臨床効果を理解できていないことも原因である。吸入ステロイドは発作を抑えるのではなく、予防するために重要且つ効果的な薬剤であることを患者に良く理解してもらうように啓蒙活動が必要であると考えられた。ただ北京などの都市部での吸入ステロイドの使用率は高く、中国東北地方において特に上記の啓蒙活動の必要性が強調されるべきであろう。

アトピー因子に関しては、当初の予想に反して血中IgE値やダニRAST陽性率は今回の日中喘息患者間で極めて近い数値を示した。日本ではアトピー、非アトピー喘息患者の比率は7:3位とされるが、今回の中国アトピー性喘息患者の比率は70%位と推察される。ただ今回の患者数が22人と少なく、軽症から重症まで含めた大規模調査が将来必要であろう。ダニRAST陽性率は日中間で近似した数値を示したが、日本では気管支喘息のアレルゲンとして重要な花粉抗原やイヌやネコなどの抗原に対する陽性患者が見つからなかったのは意外であった。たまたまやはり対象患者数が少ないため多くは推測になるが、花粉抗原は樹木、草木の種類の違いやイヌやネコなどのペットの飼育状況が日中で異なっていることは考えられる。

血中サイトカイン測定において、TH2サイトカインであるIL-4、IL-5が日本の患者に比べ中国患者で有意に高値であり、一方TH2サイトカインであるINF-gには差がなかったことより、中国重症患者では十分にTH2リンパ球による気道アレルギー性炎症が沈静化されていないことが推察され、吸入ステロイド剤使用率の低さの反映と考えられる。

今回は中国側の喘息患者については、喘息発作が重症化して入院した患者が対象であり、岩手医科大学の外来患者との比較については注意しなくてはならない。肺機能に関する結果は、1秒量(%pred.)の平均が48.9%とかなり低い。この数値は岩手医科大学の重症喘息患者の平均1秒量(%pred.)76%と比べてもかなり低い。合併症として半数以上COPDを合併しており、このことが高度の肺機能障害に至っている原因の一つと考えられる。中国喘息患者の22人中2人が慢性呼吸不全の状態にあり、気管支喘息の治療に加えて、COPDの治療も必要と思われた。

参考文献

Yamauchi K, Inoue H. Airway remodeling in asthma and irreversible airflow limitation-ECM deposition in airway and possible therapy for remodeling-. Allergol Int. 2007;56:321-9.