

学内グラント 報告書

平成21-22年度 学内グラント終了時報告書

アレルギー疾患患者における上・下気道連関の研究

研究代表者 永田 真(医学部 呼吸器内科, アレルギーセンター)

研究分担者 加瀬 康弘^{1), 6)}, 善浪 弘善^{1), 6)}, 中込 一之^{2), 6)},
中村 晃一郎^{3), 6)}, 森 圭介^{4), 6)}, 松下 祥^{5), 6)}

緒言

アレルギー疾患では一人の患者に極めて高頻度に、アレルギー病態を基盤とした複数の疾患が同時に発症する特徴がある。その中でも特に、鼻アレルギーと気管支喘息が合併する割合は極めて高い。気管支喘息の側から見るとその50-80%にアレルギー性鼻炎が合併することが報告されている(Leynaert B, et al. J Allergy Clin Immunol 2000;106:S201-5)。アレルギー性鼻炎と気管支喘息は、共に気道を病変の主座とするアレルギー疾患であることもあり、その両者が発症あるいは臨床的活動性等において相互に影響を及ぼし合うことも臨床的な問題となる。例えば、アレルギー性鼻炎患者は、健常者と比較し、約3倍喘息に移行しやすいことが報告されている(Settipane RJ, et al. Allergy Proc 1994;15:21-5)。このことは、アレルギー性鼻炎が気管支喘息発症の独立した危険因子であることを示唆している。アレルギー性鼻炎患者では、臨床的な喘息発症の有無とは無関係に、喘息で見られる病態生理学的異常である気道過敏性亢進が見られることも指摘されている(Ramsdale EH, et al. J Allergy Clin Immunol 1985;75:573-7)。さらにアレルギー性鼻炎患者では、臨床的な喘息を発症していなくても、喘息における重要なエフェクター細胞である好酸球の気管支への集積が見られることも報告されている(Djukanović R, et al. Eur Respir J 1992;5:538-44)。さらに興味深いことには、鼻へのアレルギー曝露が、直接アレルギーが到達していないと思われる下気道に対しても効果を示し、気管支平滑筋

収縮、好酸球浸潤、気道過敏性亢進を誘導することも報告されている(Corren J, et al. J Allergy Clin Immunol 1992;89:611-8)。さらに、鼻炎の治療を行うことで、喘息症状や気道過敏性が改善されることが再現性をもって報告され(Welsh PW, et al. Mayo Clin Proc 1987;62:125-34. Henriksen JM, et al. Am Rev Respir Dis 1984;130:1014-8. Foresi A, et al. J Allergy Clin Immunol 1996;98:274-82. Corren J, et al. J Allergy Clin Immunol 1992;90:250-6)、その臨床的アウトカムとして、気管支喘息の急性増悪頻度を減少させることも報告されている(Crystal-Peters J, et al. J Allergy Clin Immunol 2002;109:57-62)。これらはいずれも上気道におけるアレルギー病態が下気道のアレルギー疾患に影響することを示す過去の研究成果である。我々は日本人の喘息患者を対象としたアンケート結果で和文雑誌ではあるが、まず埼玉県内の喘息患者の過半数でスギ花粉症の合併がみられ、これらの症例ではスギ飛散時期に呼吸機能悪化や臨床的増悪がみられること(福土雅彦, 他. アレルギーの臨床 2003;23:64-5)、かかる花粉飛散に伴う喘息増悪は西日本でもほぼ同頻度で関東と同様に認められること(徳安宏和, 他. 日本胸部臨床 2007;66:245-50)を報告してきた。

本研究の大きな目的は“*One airway one disease*”の臨床的実態、病態メカニズムのさらなる解明、効率的な早期発見(たとえば鼻炎症例における喘息発症の予知)、そして包括的治療の確立を推進する情報を集積することである。この2年間での学内グラントのサポートによって主として2件の臨床研究を企図して遂行したのでここにその成果を報告する。

材料と方法

1. 鼻炎症状と喘息症状の連関についてのアンケート調査

埼玉医科大学病院アレルギー・喘息センター、また

1) 医学部 耳鼻咽喉科
2) 医学部 呼吸器内科
3) 医学部 皮膚科
4) 医学部 眼科
5) 医学部 免疫学
6) アレルギーセンター

は耳鼻咽喉科外来に通院中の鼻炎症状と喘息症状を合併した患者126人を対象とした。鼻炎症状と喘息症状の連関についてアンケート調査を行った。性別は、男性49名、女性75名、記載なし2名であり、平均年齢は48.1歳であった。基礎疾患の内訳は、アレルギー性鼻炎82名、花粉症74名、慢性副鼻腔炎28名、気管支喘息113名、咳喘息16名であった。アンケート調査により、①鼻症状と喘息症状の連関の頻度②どのような患者で、鼻症状の変化によって、喘息症状が影響されるか、について検討した。統計学的解析として、異なる2群における検討には χ^2 乗検定を用いた。

2. スギ花粉症症例における下気道のアレルギー性炎症の検討

通年症状がなく、純粋に2～4月のスギ花粉飛散時期のみに鼻炎症状を呈する、スギ花粉症症例7例を対象とした。全例が非喘息症例であり、非喫煙者であった。慢性閉塞性肺疾患(COPD)、気管支拡張症、びまん性汎細気管支炎などの慢性の気道性呼吸器疾患、心不全、脳血管障害など重症の基礎疾患を有する症例、妊娠している症例、鼻副鼻腔手術既往症例、う歯、歯科治療中の症例は除外した。

スギ花粉飛散前と飛散時期に、症状を評価し、呼気NOならびに呼吸機能検査を施行した。鼻症状の重症度評価は、鼻アレルギー診療ガイドラインに準拠しておこなった。呼吸機能検査は、オートスパイロ307(MINATO社製)を使用して行った。呼気NO濃度は、携帯用NO測定機器NIOX MINO(Aerocrine社)で測定した。

結 果

1. 鼻炎症状と喘息症状の連関についてのアンケート調査

今回検討し得た鼻症状と喘息症状を合併した患者126名のうち、38名(30%)で、鼻症状の悪化に伴って喘息症状が悪化することを自覚していた。さらに28名(22%)で、鼻治療により喘息症状が改善することを自覚していた。

一方、28名(22%)で、喘息症状の悪化に伴って鼻症状が悪化すると自覚し、24名(19%)で、喘息治療により鼻症状が改善することを自覚していた。

どのような患者で、鼻症状の変化によって、喘息症状が影響されるか、についての解析を、アンケートの回答が得られた99名を対象としておこなった。鼻症状の変化が喘息症状に与える影響は、良好な喘息コントロールが得られていない患者で有意に強かった。すなわち、通年的に喘息症状がある群では、通年的には症状がない群と比較して、鼻炎症状の悪化により、喘息症状が悪化するとより自覚していることがわかった(通年喘息症状あり53%(31/58);喘息症状なし17%

(7/41); $p=0.0002$)。さらに、通年的に喘息症状のある群では、鼻症状の治療により喘息症状がより改善すると自覚していた(喘息症状あり36%(21/58);喘息症状なし17%(7/41); $p=0.03$)。

鼻炎症状の悪化に伴う喘息症状の悪化を自覚する頻度及び鼻炎治療に伴う喘息症状の改善を自覚する頻度は、喘息の重症度別で有意差はなかったが、最重症持続型(ステップ4でコントロール不良)に相当する5名の喘息患者においては、全員が鼻炎症状が悪化すると喘息症状が悪化すると回答していた。すなわち、重症度が高くなると両者の連関を認識しやすくなる可能性が示唆された。また、副鼻腔炎のある患者で両者の連関はより強い傾向にあった。

2. スギ花粉症症例における下気道のアレルギー性炎症の検討

スギ花粉症症例において、スギ花粉飛散前期にあらかじめ呼気NOが40ppb以上(喘息と診断しえるレベルの異常高値)であった症例が1症例存在した。これを除外した6症例について主にスギ花粉の季節性のアレルゲン曝露に伴う変化の追跡を行った。

これらの6症例において、各症状、鼻内所見は、鼻腔容積変化を除くすべてにおいて、スギ花粉飛散期に症状は悪化し、鼻内所見でも有意な変化を示した($p<0.05$)。

呼気NO濃度については、飛散期、非飛散期で有意差を認め、飛散期で上昇していた($p<0.05$)。各症状、鼻内所見とNOとの相関性では、花粉症症例、非花粉症症例ともに有意な相関性は認められなかった。

呼吸機能検査では、スギ花粉飛散時期の前後において、VC、%VC、FEV1%, 及びピークフロー(PEF)は有意な変動は認められなかった。なおこれらの6症例においては、スギ花粉飛散時期においても、明らかな気管支喘息症状を呈した症例はみられなかった。

考 察

アレルギー性鼻炎の増悪に伴って喘息症状が悪化する機序としては、①アレルゲンが直接下気道に到達し喘息症状を誘発する、②鼻閉塞によってアレルゲンが下気道に侵入しやすくなる、③鼻局所でロイコトリエンなどの化学伝達物質が産生・放出され、一部が下気道に下降する、④アレルゲン曝露に伴い鼻粘膜でのIL-5などのTh2サイトカインの産生が亢進し、骨髄に作用し好酸球を増加または活性化させ、気道への好酸球浸潤が増加する、などが想定されている。実際には、これらが複合的に病態形成に関与していると考えられるが、それぞれの関与の程度は不明である。今回、鼻疾患と喘息を合併する患者においては、約30%で両者の連関を自覚していた。鼻に対する治療は、通年的に喘息症状がある患者で特に、喘息コントロールに重

要と考えられた。自覚症状から見た場合、普段から喘息コントロールを良くすることが、鼻炎症状と喘息症状を合併している患者の管理において特に重要と考えられた。

アレルギー性鼻炎患者では、気管支喘息を発症していなくても、気道過敏性亢進や好酸球の気管支への集積などの喘息と同様の病態の存在がこれまでも観察されている。今回検討したスギ花粉症症例においては、喘息性気道炎症のバイオマーカーである呼気NOが、飛散期と非飛散期とで有意差が認められ、飛散時期における明らかな上昇が認められた。このことから、スギ花粉症症例では、喘息に代表される下気道のアレルギー症状を臨床的に明らかに呈していない症例においても、潜在的には下気道にアレルギー性炎症が発現することが示された。これらの症例では喘息症状自体の発現、あるいは呼吸機能検査での気流制限、閉塞性換気障害の発現などはみられておらず、純粋なスギ花粉症患者においてのみみると、かかる下気道での炎症病態は臨床的な喘息を発症する前段階的なものである可能性が推察された。症例数が少ないため、スギ花粉症による呼吸機能への影響の頻度、大きさまで

は言及できないが、呼気NOは、呼吸機能とは相間性を認めず、しかしながらスギ花粉飛散により有意な上昇が認められたことから、呼吸機能検査よりも早期に下気道の病態の変化を察知している可能性があるとも考えられた。

研究成果リスト

論文発表

- 1) 仲田 弘人, 中込 一之, 高久 洋太郎, 西原 冬実, 山口 剛史, 杉 知行, 萩原 弘一, 金澤 實, 加瀬 康弘, 永田 真. 鼻炎症状と喘息症状の連関についてのアンケート調査. アレルギー 2010;59:688-98.
- 2) Nagata M and Nakagome K. Allergen immunotherapy in asthma: current status and future perspectives. *Allergol Int* 2010;59:15-9.
- 3) Takaku Y, Nakagome K, Kobayashi T, Yamaguchi T, Nishihara F, Soma T, Hagiwara K, Kanazawa M, and Nagata M. Changes in airway inflammation and hyperresponsiveness after inhaled corticosteroid cessation in allergic asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2010;152 (s1):41-6.