学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称　　博士（医　学）　　氏 名　木村　孔一

学 位 論 文 題 名

気管支喘息における副鼻腔病変の評価、並びに関連する因子、バイオマーカーに関する研究
(Studies on the evaluation of sinus involvement and its related factors and biomarkers in asthmatics)

第一章：喘息患者における副鼻腔陰影の重症度と関連する因子の検討

【背景と目的】近年、喘息は単一の疾患ではなく多様性のある複雑な病態と考えられており、病型分類ならびに個別化治療の重要性が指摘されている。副鼻腔病変との関連は以前から注目されており、喘息重症化の関連因子の一つと考えられているが、その詳細なメカニズムは明らかではない。さらに、血液等のバイオマーカーを測定・検討した報告はいくらか散見されるのみで、上下気道に共通する病態に関しても明らかではない。本研究では、副鼻腔病変の存在や重症度が、喘息の各種指標とどのように関連するかを明らかにすることを目的として、種々の因子との関連を検討した。
【対象と方法】医師が喘息と診断し 1 年以上治療を継続している 16 歳以上の症例を対象とした。アメリカ胸部疾患学会の 2000 年の基準に準じて、難治性喘息患者(SA 群)を定義した。また、中用量以下の吸入ステロイドにて一定期間増悪なく安定している喘息患者を、軽症～中等症患者(MMA 群)として定義した。全員が当科に 1 泊 2 日で入院し、諸検査ならびに詳細な問診、服薬状況・吸入手技の確認等を行った。副鼻腔病変は CT を撮像し、Lund-Mackay score(LMS)を用いて耳鼻咽喉科医師により評価し、0～5 点、6～11 点、12～24 点の 3 群に分類した。また、喫煙が喘息に与える影響が大きいことから、対象を非喫煙者と喫煙者に分類して解析した。
【結果】SA 群 127 名、MMA 群 79 名の合計 206 名を解析対象とした。SA 群では、MMA 群と比較して、年齢が若く BMI が高値で、呼吸機能が低値であったが、喫煙状況に関しては重症度別での差はみられなかった。また、末梢血好酸球数や血清総 IgE 値は喘息重症度別での差はみられなかった。喘息患者 206 名の解析では、LMS の中央値は 3 点(IQR 0-9)であり、121 名(58.7%)が 0～5 点、47 名(22.8%)が 6～11 点、38 名(18.4%)が 12～24 点であった。また SA 群と MMA 群との間で、LMS の分布に差はみられなかった。
喫煙別の検討では、末梢血好酸球数、喀痰好酸球、血清総 IgE ならびに呼気中一酸化窒素濃度は、喫煙状況に関わらず LMS と正の関連を認めた。一方で呼吸機能においては、非喫煙者のみで LMS と負の関連を認めた。バイオマーカーに関しては、LMS は非喫煙者・喫煙者の両者で血清ペリオスチンと正の関連を認め、非喫煙者のみで血清 CCL18、血漿オステオポンチンと有意な正の関連を認めた。喀痰中のバイオマーカーは、非喫煙者における IL-5 のみが有意な関連を認めた。
【考察】本研究の結果から、喘息と副鼻腔病変は喫煙の有無に関わらず強い Th2 反応に関連した共通の過程で起きていることが示唆された。また、非喫煙者においてはこの Th2 反応の存在が、喘息患者における気道リモデリングを進展させる可能性があり、一方で喫煙者においては、気流閉塞に至るメカニズムは非喫煙者におけるそれに比べてより複雑であ

ると考えられた。また、喫煙がバイオマーカーに影響を与える可能性があり、血清ペリオスチン値においては、喫煙の有無に関わらずLMSとの有意な関連がみられており、喫煙者を含む集団における上下気道のTh2反応のモニタリングにおいて、より有用なマーカーであると考えられた。本研究の結果は重症喘息において副鼻腔病変が重症であるとする過去のいくつかの報告とは対照的であったが、ステロイド使用による影響は否定できず、副鼻腔病変の重症度が喘息重症度と本当に関連しないのかどうかの判断は困難である。
【結論】副鼻腔病変と喘息は、Th2 型反応を背景とした共通の気道炎症による表現型の一つであると考えられたが、気流閉塞に関連するのは非喫煙者のみであった。喫煙者における気流閉塞を呈するメカニズムは非喫煙者に比べてより複雑であると考えられる。

第二章：血清ペリオスチン値に影響する因子についての検討

【背景と目的】第一章で述べた通り、喫煙者を含んだ喘息患者において、上下気道に共通するTh2型関連反応のモニタリングに、血清ペリオスチンが有用である可能性が示唆された。ペリオスチンは、細胞外マトリックスタンパク質の一つであり、Th2 サイトカインであるIL-4/13により発現が誘導される。近年喘息におけるバイオマーカーとして注目されているが、ペリオスチン値に影響を与える種々の因子は明らかにされていない。臨床においてより血清ペリオスチン値を正確に評価するためには、関連する因子を明らかにする必要がある。本研究では、健常人を対象として血清ペリオスチン値の測定を行い、特にcommon diseaseの病態、検査データに着目し、それらとの関連を検討した。
【対象と方法】第一章で述べた206名の喘息患者と、JR札幌病院における健康診断を受診した健常者を対象に、血清ペリオスチン値を測定し、各種指標との関連を検討した。健常者は、喘息を含めた呼吸器疾患の罹患がなく、呼吸機能検査にて正常な呼吸機能を呈し、胸部レントゲン写真で異常を認めないものを対象とし、悪性腫瘍の既往のあるものは除外した。健常者における喘息や鼻炎症状の有無は、医師による問診・診察の他、ECRHS 調査用紙日本語版の質問事項を用いた。
【結果】解析対象は、第一章で対象とした喘息患者206名ならびに、呼吸器疾患のない健常者185名である。喘息患者では健常者と比べて末梢血好酸球ならびに血清総IgEが高値であり、血清ペリオスチン値においても、喘息患者で健常者よりも高値であった(85.1 ng/mL vs 65.0 ng/mL, P<0.0001)。喘息患者においては、血清ペリオスチン値と BMI、ウエスト径、FEV1/FVC、末梢血好酸球数、血清総IgEにおいて有意な相関関係を認めた。健常者においては、ALT、γ-GTP、尿酸値と有意な関連を認め、BMIとは負の相関傾向を認めた。血清ペリオスチン値は、健常者では女性で男性より高値であったが(69.1 ng/mL vs 62.2 ng/mL, P=0.027)、喘息患者では性別による差を認めなかった。また健常者のみで鼻炎症状がある人ではない人に比べて高値であった(71.7 ng/mL vs 62.3 ng/mL, P=0.0053)。鼻炎、喘息の有無で4群に分類して解析したところ、血清ペリオスチン値に有意な増加傾向を認めた。喘息患者、健常者の両者で、非喫煙者では喫煙者に比して、血清ペリオスチン値が高い傾向にあった。
【考察】健常者における解析を通して、鼻炎と喘息がそれぞれ血清ペリオスチン値に影響を与える可能性や、肥満喘息患者において好酸球性炎症を過小評価する可能性が考えられた。また種々の交絡因子による影響も否定できないが、喘息患者と健常者において、血清ペリオスチン値に関連する因子が異なっていた。バイオマーカーを評価する際には、選択した集団によって結果が異なることを念頭に置く必要があると考えられた。
【結論】健常者を対象とした解析により、血清ペリオスチン値に関連する因子を同定した。日常臨床で病態をより正確に評価するために有用であると考えられ、今後様々な集団においてさらなる検討が必要である。