

-4 思春期・成人の気管支ぜん息、慢性気管支炎、肺気腫の発症・変動因子に関する研究

代表者 大田 健

【研究内容1】

-4-(1) 気管支ぜん息の発症・変動因子に関する研究

1. 研究従事者

大田 健(帝京大学医学部内科) 秋山一男(国立相模原病院臨床研究センター) 田村 弦(東北大学第一内科) 足立 満(昭和大学第一内科) 佐野靖之(同愛記念病院呼吸器アレルギー内科) 向山徳子(同愛記念病院小児科)

2. 平成12年度の研究目的

気管支喘息の発症にはいろいろな因子の関与が想定され、基礎的な研究を通じてその検証が広く行われている。しかし、未だ決定的な因子は明らかではない。特に喘息は時間経過とともにその症状が変動することが知られている。例えば、小児喘息の約70%は思春期から成人に向かって寛解(outgrow)し、残りの約30%は思春期以降に持ち越すことが知られているが、寛解か非寛解かという変動因子については十分な検討がなされていない。これらの因子を明らかにすることによって、近年増加傾向にある喘息の発症予防を可能とし、寛解を妨げる因子や難治化に向かわせる因子などの変動因子を解明することは患者のQOLや予後の改善に必要な生活環境の整備や治療における標的を確定し、より良い生活指針と治療法の確立を約束するものである。そこで、本研究では喘息の発症・変動因子を明らかにすることを目的とした。

3. 平成12年度の研究対象および方法

気管支喘息の発症・因子として、アレルゲン、感染、社会経済精神的要因、気道過敏性、遺伝要因、大気汚染、喫煙の7項目について分割し検索した。Medlineを用いて過去5~10年の文献を選択し、下記の指標に従い、エビデンスの質を評価した。

評価基準

〔エビデンスの質〕

I:ランダム化比較試験 -1:非ランダム化比較試験 -2:コホート研究または症例対照研究
-3:時系列研究、非対照実験研究 -4:横断的研究 :権威者の意見、記述疫学

〔関連の強さ〕

A:強い関連 B:中等度の関連 C:中間 D:弱い関連 E:関連なし

平成13年度から始める患者調査の準備として、質問表作成を試みた。

4. 平成12年度の研究成果

文献検索により気管支喘息の発症・変動因子についてどの程度エビデンスに基づいて明らかになっているかを検討した。アレルゲン、感染、社会経済精神的要因、気道過敏性、遺伝要因、大気汚染、喫煙についてそれぞれ数百の文献から主要文献を数十件選択し評価を加えた。

アレルゲンについては、重要な原因因子であるとともに増悪因子であるエビデンスが積み重ねられてきている。アレルゲン量と喘息症状の相関が認められる多数の報告がなされている。さらに、アレルゲンと喘息の因果関係を証明するエビデンスとしてクリーンルームへの入院により喘息症状および気道過敏性が改善することが報告されている。しかし、実際に現時点で生活の場で行えるアレルゲン減少策の効果についてはまだ、確定的なものはない。特に検討する場合にはダニ、ネコ毛、ゴキブリ、9真菌、2雑草、16、27樹木について検討すれば、90%の患者を網羅できる文献的エビデンスが整っている。

感染については特に増悪因子としてウイルス感染（ライノウイルス、コロナウイルス、インフルエンザウイルス）について喘息の増悪因子となることについては多数の信頼にたる文献が存在しエビデンスの質は高い。しかし、その寄与のメカニズムについては Th1/Th2 バランスでは説明できず不明な点が多い。発症因子としては、Th1/Th2 バランスよりウイルスおよび結核感染はアレルギー性疾患や気管支喘息の発症に抑制的に働くことを示唆することが報告されている。しかし、この点については異論もあり、まだ確立された事実には至っていない。

大気汚染については大気汚染物質（オゾン、浮遊粒子状物質、窒素酸化物、硫黄酸化物など）について多数の検討がなされている。肯定および否定の両者の論文が存在するが、現在のデータからだけでは、大気汚染が原因となり健康者が喘息を発病するというには、十分な根拠に乏しかった。しかし、感受性のある一部の症例では、他の要因と比較して大気汚染が喘息を発症させ悪化させる要因の一つとなり得る可能性が高いと考えられた。

喫煙については、発症因子としては、COPD とは異なり喘息では否定的な見解が多い。一方、増悪因子としては、賛否両論存在し、まだ結論は出せない。

遺伝については、発症に関与することについては多数の裏付けする論文が存在する。具体的遺伝子としては、IL-4 受容体および IL-4 遺伝子について関与を支持するエビデンスの質の高い論文が出ているが、まだ結論付けられるレベルではなく、また多数の遺伝子の関与によるという考え方が示されてきている。

気道過敏性については、発症因子として関与していることを示す多数症例での検討が存在する。一方では、気道過敏性亢進が存在して喘息を発症しない症例が存在することも疑いのない事実である。そして近年の喘息発症の増加および地域差を解明する寄与因子としては否定的な論文が多い。

質問表作成について、特に気管支喘息の発症・因子を把握する目的で、発症の遺伝的要因として家族背景、環境因子、感染の合併などについて詳細に明らかにでき、かつ大量のデータをコンピューター入力できる形に整えた。

5. 考察

喘息の発症因子として、遺伝、アレルゲン、気道過敏性を支持する根拠ある論文があることが客観的に証明された。しかし、その寄与率については、まだ明らかではない。変動因子特に増悪因子については多数の候補が挙がっているが、メカニズムまで、明らかにされ確立されたものは少ない。アレルゲンの暴露については、クリーンルームでの検討で直接的に証明されている数少ない事例である。今回の検討で、今後さらにこの変動因子について、基礎的レベルから検討を加える必要があることが浮き彫りにできた。

6. 今後の課題

実際の患者について発症および変動を規定する因子を把握するため、詳細な質問表を配布し、住居のゴミとともに回収する。ゴミ中のダニ、ゴキブリ、ネコアレルゲンの解析を行い、アレルゲンの日本の住宅事情でのアレルゲンの発症および変動因子としての役割を明らかにする。

さらに各個研究として、本年度の文献検索より、特に発症および変動因子として関与が示唆されるもののさらに検討が必要である 1) ウイルス 2) 大気汚染物質 3) 気道過敏性の変動（年齢的な因子関与、治療の介入による変動 4) アレルゲンの作用について基礎的レベルから関与のメカニズムを明らかにし、エビデンスの質を高める検討を開始する。

7. 社会的貢献

今年度の文献検索に基づくエビデンスの質を明らかにしたことは、患者さんを指導する上で、役立つものである。今後、外来患者さんの調査を開始し、最終的には生活指針を作成することにより、喘息患者さんの QOL の改善に直接貢献できるものである。

【研究内容2】

-4-(2) 慢性気管支炎、肺気腫の発症・変動因子に関する研究

1. 研究従事者

永井厚志(東京女子医科大学呼吸器センター) 西村正治(北海道大学第一内科) 杉山幸比古(自治医科大学呼吸器内科) 吉澤靖之(東京医科歯科大学呼吸器内科) 大田 健(帝京大学医学部内科)

2. 平成 12 年度の研究目的

慢性閉塞性肺疾患(COPD)の発症には喫煙が関与していることが知られているが、近年の調査研究から肺の成長、気道反応性の亢進、小児期の感染など喫煙以外の因子についても危険因子として指摘されている。COPD の発症機構あるいは発症に関与する因子を明らかにすることは、疾患発生の予防策の確立を可能とし、寛解を妨げる因子や難治化に向かわせる因子などの変動因子を解明することは患者のQOL や予後の改善に必要な生活環境の整備や治療における標的を確定し、より良い生活指針と治療法の確立を約束するものである。本研究では、以上の観点から COPD の発症、変動因子について明らかにすることを目的とした。

3. 平成 12 年度の研究対象および方法

慢性閉塞性肺疾患(chronic obstructive pulmonary disease: COPD)の発症、進展に係わる危険因子について文献的検索を行った。抽出された文献に関して科学的根拠の質を一定の評価基準に従い分類することにより、これまでに指摘されている COPD 関連の危険因子における妥当性について検討した。

評価基準

〔エビデンスの質〕

I:ランダム化比較試験 -1:非ランダム化比較試験 -2:コホート研究または症例対照研究
-3:時系列研究、非対照実験研究 -4:横断的研究 :権威者の意見、記述疫学

〔関連の強さ〕

A:強い関連 B:中等度の関連 C:中間 D:弱い関連 E:関連なし

4. 平成 12 年度の研究成果

I. 宿主要因

(1)遺伝的素因: Alpha-antitrypsin 欠損症は、明らかに COPD の原因とされる唯一の遺伝的背景である。しかし、実際にこの遺伝的素因をもつ患者は COPD の一部にしかすぎない。他の遺伝子多型が COPD のリスクを変化させる内因として注目されているが、これまでのところ、明らかな遺伝的素因として同定されているものはない。おそらく、多種類の遺伝的素因が互いに、かつそれぞれが多くの環境の外的要因と関わりながら病態の発症に関与しているものと考えられる。

(2)気道反応性亢進: 気道反応性の亢進が COPD の進展にいかなる程度関与しているかは不明である。喫煙による気道傷害の結果が気道反応性の亢進をもたらしている可能性がある。

(3)肺の成長: 低出生体重は COPD 発症の危険因子であることが示唆されている。

性: COPD の罹患率、死亡率は男性が多いが、近年、女性の比率が増加傾向にあり、女性の喫煙率の増加がその一因であることが指摘されている。喫煙感受性に関しては、かつては男性は女性に比較し喫煙感受性が高いとされてきたが、近年の研究では、喫煙歴を同等にした場合、女性の感受性の方が高いとする見方が支配的である。

. 傷害要因

(1)喫煙：in vivo:動物実験からは、喫煙の長期暴露で気腫性病変が形成されることから、喫煙は肺気腫の原因因子であることは明らかである。また、あらかじめ蛋白分解酵素を投与した動物において、喫煙暴露は気腫病変の進展がみられたことから、かかる病変の増悪因子としても働くことが指摘されている。喫煙による気腫病変の発生機序についてはエラストラーゼの関与が最も疑われているが、その他の因子も指摘されており結論づけるまでには至っていない。

in vitro:タバコ煙抽出物により、好中球からのエラストラーゼ放出やオキシダント産生の亢進、肺胞マクロファージからのオキシダント産生能の亢進、線維芽細胞の遊走、増殖、fibronectin 産生などの抑制がみられたとの報告がある。また、喫煙は T cell anergy を引き起こすとの指摘も見られる。

疫学：3件の介入研究によって、喫煙は COPD 悪化の危険因子である。禁煙により COPD の悪化が抑制されるといった点が明確となっている。また、コホート研究からは、COPD の発病に喫煙が関与していることが示されている。

(2)職場環境：社会経済的あるいは倫理的な理由から介入研究は行われていない。従って、それより若干弱い研究手法のなかで得られた結果は、炭坑、金鉱、亜鉛/鉛鉱山、ロックウール/グラスウール取り扱い業、紡績工場、吸入歴のあるブルーカラーが COPD に関与しているとの報告がみられる。その他にも、カドミウム工場、石英/石綿取り扱い、アルミ精錬、溶接、タイヤ工場、吹き付け塗装、道路清掃（排気ガスと粉塵）、製粉工場等々が挙げられるが、記載のあった論文のほとんどで、職業の寄与度は喫煙の寄与度よりも小さいものであった。

(3)大気汚染:

室外大気汚染：大気汚染物質が COPD 患者の自覚症状、呼吸器症状、呼吸機能、急性増悪、入院リスク、死亡率に及ぼす影響に関しては、大規模な横断的ないしコホート研究が行われている。いずれの研究においても、オゾン、硫黄酸化物、窒素酸化物、浮遊粒子状物質などの増加には、喫煙者における COPD の発症、自覚症状の悪化、呼吸機能の経年的減少、悪化による入院、死亡率との間に何らかの関連性があるとしている。しかし、大気中には複数の汚染物質が存在することから、いかなる物質が COPD の悪化に最も重要であるかは不明である。

室内大気汚染：発展途上国においては、家庭内燃料として使用される木材からの煙が COPD の発症や悪化の要因であることが報告されている。

感染：小児期に気道感染の既往があるものは一秒率が低下し、COPD の発症率が高いことが報告されている。一方、幼少時期の下気道感染が肺の成長障害をもたらす可能性も指摘されている。感染がその後に見られる呼吸機能障害に直接的に関与しているのかは不明である。感染と成長障害の相互関係についても議論が分かれている。

・社会経済要因

教育、収入、社会的地位によって測られる社会経済的な状況は様々な疾患の死亡率や罹患率と関係していることが指摘されている。呼吸器疾患に関するこれらの側面からの研究は極めて限られている。COPD と関連する社会経済要因としては、環境中のタバコ煙、小児期の呼吸器疾患罹患、家庭内の環境、大気汚染、栄養、教育などが考えられている。

5 . 考察

検索された文献の信頼性を評価した本研究から、COPD の発症、進展に係わる危険因子を以下にまとめることができる。 宿主要因、傷害要因、社会経済的要因の関与、 喫煙は COPD の発生、進展の最も強い危険因子、 禁煙は COPD の悪化を抑制、 職場環境は関与している可能性はあるがいずれも喫煙より低い寄与度、 大気汚染は複合的なため、単一因子に関しては未確定、 遺伝、気道反応性亢進、肺の成長などの宿主要因は検討段階、 社会経済的状況は他の要因とも関係する中で COPD に関与して

いる可能性があるも詳細は不明であることがわかった。この文献検索の結果により、発症および変動因子として、信頼性の高いレベルで検証することが、喫煙、大気汚染についても存在することが明白となった。

6．今後の課題

COPDの発症あるいは悪化に係わる要因の中から、文献検索で抽出された事項をまとめ質問表を作成する。この質問表を用いてCOPD症例につき調査を行い、各症例の居住地域における大気監視モニターの結果と突き合わせながら、発症・変動因子の解析を行う。さらに動物実験レベルで発症および変動因子として、信頼性の高いレベルで検証する計画を樹立する。

7．社会的貢献

従来日本では欧米に比べ少ないといわれていた、COPDが最近の調査で潜在的に欧米なみに存在することが明らかとなり注目を浴びている。その発症および変動因子として、喫煙が最も検証されているが、他の因子については、検証されていない部分が多い。その検証の度合いを明確にすることで、患者さんへのエビデンスに基づいた生活の指針を作成することが可能となる。

[まとめ]

気管支喘息およびCOPD両者について、発症・変動因子を現在まで知られている知見の文献的に検索し、エビデンスの質を検討した。喘息については、喘息の発症因子として、遺伝、アレルゲン、気道過敏性を支持する根拠ある論文があることが客観的に証明された。しかし、その寄与率については、まだ明らかではない。変動因子特に増悪因子については多数の候補が挙がっているが、メカニズムまで、明らかにされ確立されたものは少ない。アレルゲンの暴露については、クリーンルームでの検討で直接的に証明されている数少ない事例である。COPDについては1)喫煙はCOPDの発生、進展の最も強い危険因子、2)禁煙はCOPDの悪化を抑制、3)職場環境は関与している可能性はあるがいずれも喫煙より低い寄与度、4)大気汚染は複合的なため、単一因子に関しては未確定、5)遺伝、気道反応性亢進、肺の成長などの宿主要因は検討段階、6)社会経済的状況は他の要因とも関係する中でCOPDに関与している可能性があるも詳細は不明という結果が得られた。今回の検討で、今後さらにこの発症・変動因子について、基礎的レベルから検討を加える必要があることが浮き彫りにできた。

この成果を生かし、臨床的にも、次年度より喘息およびCOPDについて質問表を用いての調査を開始する。