

成人気管支喘息における減感作療法の治療効果におよぼす Prospective Factor の多変量解析による検討

国立療養所南岡山病院

宗田 良 高橋 清

岡山大学第二内科

宮下雄博	片木幸恵	山県浩一	後藤基子
木村五郎	岡本章一	岡野智治	河田典子
	古藤直紀	木村郁郎	

気管支喘息における減感作療法の治療効果を、治療開始前の臨床成績を用いて予測した。気管支喘息111例に減感作療法を施し、88例にやや有効以上の結果を得た。重症度、年齢、皮内反応閾値、1秒率、年齢、減感作療法開始年齢、発症年齢、罹患年数、血清IgE値を減感作療法の治療効果との関連で検討したところ、重症度が最も強く相関した。以上の臨床成績を説明変数とし治療成績を目的変数として多変量解析を行ったところ、重回帰分析で有意の解析結果を得ることができたが、重回帰係数は $r=0.412$ と満足できる成績ではなかった。そこで明らかな有効例、無効例75例について判別分析を行ったところ、約80%の判別率を得ることができた。判別において重要な因子は重症度であり、皮内反応閾値、1秒率が次に重要と考えられた。今回得られた判別式は、臨床における減感作療法の適応を決定する上で重要と考えられた。

Key words: bronchial asthma — house dust mite — immunotherapy — multi-variate analysis — prospective factor

緒 言

減感作療法は、気管支喘息に対する多くの二重盲検試験^{1)~5)}の治療効果の検討により、現在では唯一の特異的療法として確定された感がある。その作用機序としては、遮断抗体の出現^{6)~8)}、抗原特異的IgE抗体産生能の低下⁹⁾、抗原特異的リンパ球の反応性の変化^{10)~12)}、好塩基球表面のIgGによるIgE反応系の干渉¹³⁾などが考えられているが未だ確実ではない。さらに現実の臨床の場合においては減感作療法(immunotherapy: IT)の実施は減少傾向にあり、抗アレルギー剤で代用されることが多い。これはITの作用機序が明確でないこともあるが、臨床の場合で最も問題となる治療効果が不確実であることによると思われる。そこで今回家塵(HD)の減感作療法を実施した気管支喘息患者について本療法の有用性、並びにその治療開始前の臨床成

績のより1年後の治療効果で予測が可能かどうかを、多変量解析を用いて検討した。

対象と方法

1. 対象

岡山大学第二内科外来に通院中の気管支喘息患者のうち、HDにたいして皮内反応が陽性で、RAST score 2以上を示す134例を対象とし、原則として抗原の確定には吸入誘発試験を実施した。患者背景をTable 1に示す。またHDを抗原としながらITを実施しなかった23例をコントロール群とし、減感作療法施行例は111例であった。IT群、コントロール群の患者背景はTable 1に示すごとくであり、各項目とも大きな差はなく、平均年齢はともに39歳であり、重症度においても大きな差はみられなかった。

2. 方法

1) 減感作療法の手技と治療効果判定法

ITはStandard法にて実施した。すなわちITの開

Received: May 27, 1992

Accepted: December 25, 1992

Abbreviations: IT immunotherapy; HD house dust

Table 1 Patients profile

	Immunotherapy group		Control group	
Number	111		23	
Sex	Male	52	Male	11
	Female	59	Female	12
Age	39.3±17.2		39.6±16.2	
Severity	Mild	51	Mild	12
	Moderate	36	Moderate	8
	Severe	24	Severe	3

All patients had positive skin test and RAST to HD allergen.

始濃度は皮内反応閾値の10倍希釈液0.03mlとし、週1回皮下投与とし、150%の増量で、維持量の平均は $HD \times 10^{-2.78}$ であった。

治療効果の判定は喘息点数による評価判定法と、臨床記録より全投薬薬剤、発作状況を検討し、著効、有効、やや有効、不変、悪化の5段階に評価する判定法の、2方法の評価法の関連を検討した。その結果、 $r = 0.79$ ($p < 0.0001$) の強い相関を示したため (Fig. 1)、本研究では症例数の多い臨床記録による評価法を解析に用いた。

2) 臨床検査検討項目

ITの治療効果を予測するために検討した因子は、従来の諸家の報告¹⁴⁾を参考に、年齢、発症年齢、罹患年数、重症度、治療前血清IgE値、皮内反応閾値、1秒率、年代、治療開始年齢を検討項目とした。

3) 統計学的解析方法

数値化：個々の臨床検査成績、臨床所見を統計学的に検討するため、各々の成績を以下のごとく数値化した。

① 年齢：IT開始年齢を用いた。

② 発症年齢、罹患年数：病歴より発症年齢を聴取し、罹患年数は現年齢より発症年齢を減じて算出した。なお小児期などに一度寛解した喘息は現病歴とはせず、現在の気管支喘息と連続する最初の年齢を発症年齢とした。

③ 重症度：日本アレルギー学会の成人喘息重症度判定基準に従い重症度を判定し、軽症、中等症、重症をそれぞれ1, 2, 3と数値化した。

④ 治療前血清IgE値：減感作療法直前のIgE値を用いた。

⑤ 皮内反応閾値：閾値の希釈倍数の常用対数を用いた。

⑥ 1秒率：1秒率をそのまま数値とした。

⑦ 年代：年齢についてはさらに4つの群に分類し(20歳以下, 21~40, 41~60, 61歳以上)それぞれ1, 2, 3, 4と数値化した。

⑧ 臨床効果：臨床記録より得られた、著効、有効、やや有効、不変、悪化の5段階をそれぞれ1, 2, 3, 4, 5に数値化した。

以上の各因子の治療効果に及ぼす影響は、まず単因子による相関関係を検討し、さらに一部 student-t, または χ^2 -test を用いて検討し、さらに多変量解析として重回帰分析と判別分析を行い、危険率5%を有意水

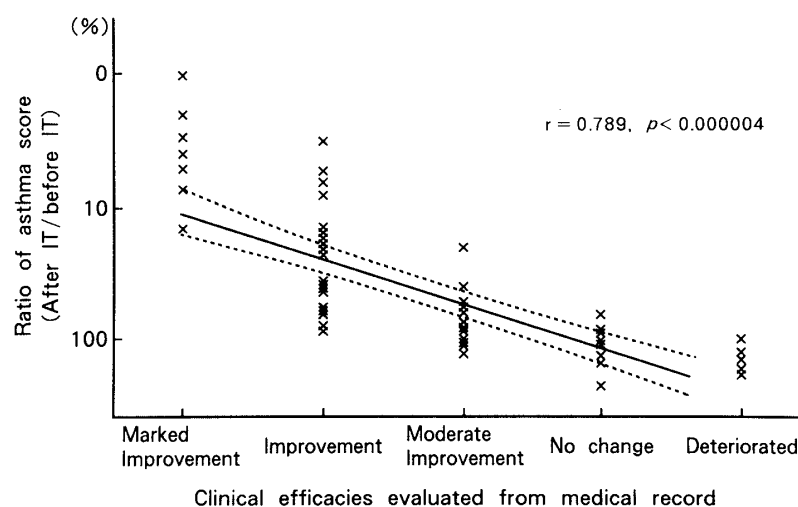


Fig. 1. A correlation of two evaluation methods for the clinical efficacy of immunotherapy. (X) represents a case.

準とした。なお解析には田中ら¹⁵⁾のパソコン統計解析による多変量解析プログラムを用いた。

結 果

1. 一般的臨床効果

1年間の減感作療法の臨床効果の判定は、著効11例、有効45例、やや有効33例、不変18例、悪化4例であり、ITが明らかに有効であった群は50.4%、やや有効まで含めると80.1%であった。これは同様の患者背景を有しながら減感作療法を実施しなかった対照群での、やや改善まで含めた改善群が39%であったのに比し、有意に高い有効率であった($p < 0.01$, χ^2 test, Table 2)。

Table 2 Clinical efficacy of immunotherapy (cases)

Group	Benefit (Group 1, 2, 3)	No benefit (Group 4, 5)	Total
Immunotherapy	89	22	111
Control	9	14	23
	98	36	134

($p < 0.01$, χ^2 test)

Group 1 : marked improvement
2 : improvement
3 : moderate improvement
4 : no change
5 : deteriorated

2. 単因子解析

個々の因子の検討では、重症度が最も強く治療効果と相関し($r = 0.412$, $p < 0.01$)重要な要因と考えられた。その他の要因としては、罹患年数、FEV_{1.0}%も有意に相関したがその係数は0.322, 0.17と低く、臨床にあまり重要とは考えられなかった(Table 3)。また年齢は、著効群、有効群では不変群に比し若い傾向にあったが、有意差は認められなかった。

3. 多変量解析

次に治療効果を目的変数として、各臨床検討項目を

Table 3 Evaluated factors and each correlations to clinical efficacy

Items	Mean $\pm$ SD	Correlation ratio
Severity (1, 2, 3)	1.76 $\pm$ 0.79	0.431($p < 0.001$)
Age (y.o.)	39.26 $\pm$ 17.31	0.036
Onset (y.o.)	19.86 $\pm$ 14.33	-0.083
Duration (y)	19.40 $\pm$ 11.7	0.171($p < 0.05$)
IgE (RIST:IU)	1085.21 $\pm$ 1139.67	0.109
FEV _{1.0} % (%)	72.23 $\pm$ 12.29	-0.322($p < 0.01$)
End point of skin test (log)	-4.33 $\pm$ 0.98	-0.132
Age started IT (y.o.)	32.0 $\pm$ 15	0.008

Clinical efficacies were numelized as 1, 2, 3, 4, 5 to marked improved, improved, moderately improved, no change and deteriorated group respectively.

Table 4 Correlation ratio list within each factor

	Grouping by age	Age started IT	FEV _{1.0} %	End point skin-T	RIST	Duration	Onset	Age
Severity	0.24	0.25	-0.28	-0.05	-0.04	0.270	0.03	0.19
Age	0.89*	0.92*	-0.30	0.13	-0.12	0.574*	0.73*	
Onset	0.71*	0.74*	-0.07	0.002	-0.16	-0.12		
Duration	0.45	0.44	-0.35	0.21	0.02			
RIST	-0.08	-0.13	0.07	0.09				
End point skin-T	0.15	0.05	-0.04					
FEV _{1.0} %	-0.26	-0.27						
Age started IT	0.89*							

説明変数に組み入れ、多変量解析法により治療効果に対する相関性を検討した。

1) 各因子の独立性の検定

多変量解析のためには、各説明変数がお互いに独立した因子であることが求められる。そこで各説明因子の相互の相関関係を求めクロス集計表にて検討したところ Table 4 に示すごとく、現年齢とは発症年齢、罹患年数、開始年齢、年代が高い相関関係を示した。同様に発症年齢とは開始年齢と年代が、また開始年齢とは年代が、重症度とは年齢が、罹患年数とは開始年齢と年代が相関関係を示した。したがって重回帰分析、判別分析には独立性の確保できる因子を説明変数として用いた。

2) 重回帰分析

治療効果を目的変数として、多重共線性を考慮して説明変数増減法により重回帰分析を行ったところ、重症度(偏相関係数=0.410, $F=21.23$)が最も強く、1秒率(偏相関係数=-0.2836, $F=9.190$)、IT 開始年齢(偏相関係数=-0.1639, $F=2.898$)が次に効果に影響を及ぼす因子であることが窺われた(Table 5a, b)。

なお予測治療効果は

Table 5-a Multiple-regression analysis for clinical efficacy of immunotherapy

Explanatory variables	Regression coefficient	Standard reg. coeff.	Partial correlation	F-value
Severity	0.50480	0.40163	0.41017	21.238*
FEV _{1.0} %	-0.02143	-0.26541	-0.28369	9.190*
Age started IT	-0.00921	-0.14894	-0.16389	2.898
End point skin-T	-0.13395	-0.13237	-0.15423	2.558
IgE(RIST)	0.00012	0.13968	0.16164	2.817

Constant=4.04532.

Table 5-b Variance analysis of multiple-regression analysis for clinical efficacy of immunotherapy

	Degree of freedom	Sum of square	Unbiased variance	F-value
Regression	5	31.97	6.39	8.8168*
Residual	105	76.14	0.73	

* : $p < 0.001$

Multiple correlation : 0.5437

Proportion : 0.2957

$$\text{予測効果} = 4.04532 + 0.5048 \times \text{重症度} - 0.0214 \times 1 \text{ 秒率} - 0.0092 \times \text{治療開始年齢} - 0.1339 \times \text{閾値} + 0.0001 \times \text{IgE 値}$$

として表わされ、重相関係数は0.56で、寄与率は0.33であり、統計学的にはF値は8.816で0.1%以下の危険率でこの重回帰分析は有意であることになる。しかし臨床的には重相関係数0.56では、この重回帰方程式を用いた予測が有用とは考えにくかった。

3) 判別分析

重回帰分析が、臨床的にはIT治療効果の予測には不十分と考えられたため、次に治療効果を5段階評価ではなく明らかにITの治療効果が認められると考えられる著効群・有効群を有効群、効果が認められなかったと考えられる不変群を無効群として判別分析を試みた。なお悪化群はITの影響で悪化した可能性よりあらたに悪化要因が加わった可能性があり、また症例数が4と少数であるため、さらにやや有効群はその有効性が明らかとは考えられないため対象から除外した。したがって判別分析の対象症例は74例であった。

まず、全ての説明変数を用いた線形判別分析では有効を不変とする誤判別率は22.9%であり、正診率77.1%と臨床的にも満足できる数字と考えられ、また同様に不変群での正診率は72.2%であった。この判別関数は有効を0以上、不変を0未満とした場合；

$$\text{予測有効性} = -4.62453 - 1.07745 \times \text{重症度} + 0.19974 \times \text{年齢} - 0.20441 \times \text{発症年齢} - 0.24215 \times \text{罹患年数} - 0.00023 \times \text{IgE 値} + 0.83865 \times \text{閾値} + 0.05379 \times 1 \text{ 秒率} + 0.11735 \times \text{開始年齢} - 1.42543 \times \text{年代}$$

で表される。それぞれの因子の係数の検討では、重症度($F=4.6266$, $p<0.05$)、閾値($F=4.2482$, $p<0.05$)、1秒率($F=3.1573$, $p<0.1$)、年代($F=1.7483$)、治療開始年齢($F=1.4473$)、罹患年数($F=1.0922$)の順に大きなF値を得た。

しかし治療開始年齢と年代には有意の相関があり、変数相互間での独立性に問題があることが考えられ、

Table 6 Discriminant function of clinical efficacies of immunotherapy

Group	No of cases	No of cases improvement	Classified no change	Correct discrimination
Improvement	56	44	12	78.6%
No change	18	6	12	66.7%
Total	74	50	24	

またあまり重要でない項目を検討に加えることにより正診率の低下が考えられたため、次に判別分析を重症度、閾値、1秒率、治療開始年齢、罹患年数で行った。この5因子での検討では正診率は78.6%とさらに臨床的に有用と考えられる判別率を得た (Table 6)。

この判別関数は；

$$\text{予測有効性} = -3.73857 - 1.11963 \times \text{重症度} + 0.51474 \times \text{閾値} + 0.04480 \times 1\text{秒率} + 0.03835 \times \text{開始年齢} - 0.04747 \times \text{罹患年数}$$

となり、それぞれの係数の検討でもやはり重症度 ($F=6.758$)、1秒率 ($F=2.601$)、閾値 ($F=2.228$) が大きな説明因子であることが判明した。しかし、判別に寄与する因子として有意水準を満たしたのは重症度だけであり、その他の因子は判別に有意の因子とは評価し得なかった。

Table 7 Discriminant functions of clinical efficacies of immunotherapy

Factors	$D^2(j)$	F_0	P-value
Severity	0.9302	6.7581	<0.025
End point	1.3287	2.2288	>0.05
FEV _{1.0} %	1.2941	2.6010	>0.05
Age start IT	1.3193	2.3298	>0.05
Duration	1.3682	1.8094	>0.05

Mahalanobis' generalized distance (D^2) = 1.5440

Freedom (1, 69)

Predicted clinical efficacy

$$\begin{aligned} &= -3.73857 - 1.11963 \times \text{Severity} \\ &\quad + 0.51474 \times \text{End point} \\ &\quad + 0.04480 \times \text{FEV}_{1.0}\% \\ &\quad + 0.03835 \times \text{Age start IT} \\ &\quad - 0.04747 \times \text{Duration} \end{aligned}$$

4) 判別分析を用いた治療効果予測値と治療実績の検討

次に前項で求めた判別分析を適応して得られた判別得点を個々に解析して、予測値と実際の治療効果との間に大きな偏りを認めた症例について (Fig. 2), その変動をもたらした要因について検討した。従来減感作療法における影響因子として、アスピリン過敏症、慢性副鼻腔炎などの存在が報告されているが、今回の検討では慢性副鼻腔炎1例、AIAなしであり、これ以外の要因についても Table 8のごとく検討したところ、有意の偏りを示す因子は認められなかった。しかし、鼻炎の合併、月経喘息、通年性の喘息症例がやや不変群に多い傾向にあり、今後の検討課題と考えられた。

Table 8 Clinical features of asthmatics with favorable prediction in relation to true clinical efficacies

Items	Improved group (n=44)	No change group (n=6)
Severity (m±SD)	1.33±0.75	1.14±0.35
Age (m±SD)	28.67±12.53	30.00±14.70
Rhinitis complicate	61%	100%
Dermatitis complicate	44%	17%
AIA	5%	0%
Premenstrual asthma	4%	33%
Skin test positive to candida	49%	33%
Duration to reach maintenance dose (≥1 year)	45%	33%
Perennial asthma	14%	33%

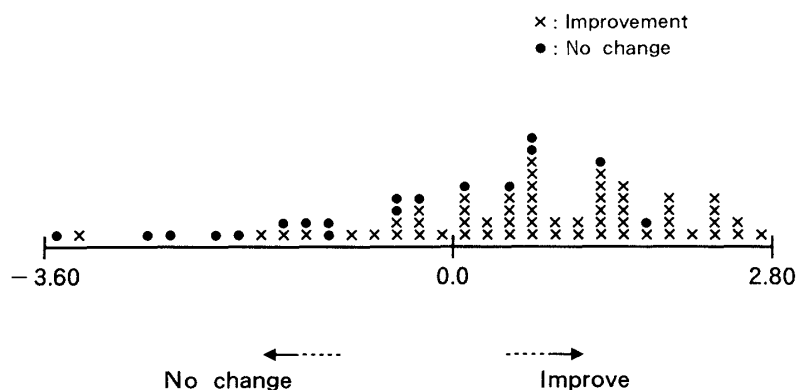


Fig. 2. Histogram of discriminant scores.

考 案

減感作療法の実施・継続についての判断は、従来から治療開始1年後に効果の有効性を判定し、有効であれば継続する方法がとられていた。すなわち減感作療法の実施の判断は個々の症例で *try and error* により決定されており、日常臨床の場合においては、減感作療法が適応と考えられる症例においても、現時点では治療効果の予測ができないため、通院可能であるかどうかとか、本人の希望という二次的要因により実施の判断を行っているのが現状であろう。この点に関しては減感作療法の効果を予測するという検討は未だ本邦では行われておらず、文献的にも包括的な研究は少ない。

そこで著者らは減感作療法の治療効果が治療開始の前に予測できないかと考え、判別分析を用いて一般的な臨床因子だけを説明因子とする解析で、ほぼ80%の確率で治療効果を予測できることを明らかにした。

減感作療法の効果に及ぼす要因として、Bousquet, J. ら¹⁴⁾は対照群をとり治療前後でのそれぞれの群での平均値の比較をすることにより、年齢、重症度、1秒率などが重要な要因であると報告している。今回の検討では年齢は単因子の解析では $r=0.036$ と有意の関連を持った因子とは断定できなかった。しかし最も重要な要因である重症度と年齢が $r=0.17$ ($p<0.05$) と相関係数は低いものの有意の相関を示すことから Bousquet ら¹⁴⁾¹⁶⁾が報告した年齢による因子はむしろ重症度が影響した可能性が考えられる。

多変量解析は近年アレルギー学の分野でも多く用いられ、多数の症例から一定の傾向を見いだしたり、临床上重要な事柄が他の臨床的因子とどう関係するのかといった検討が行われている。多変量解析の手法としては重回帰分析、主成分分析、判別分析などが知られ、今回の検討では減感作療法の治療効果を目的変数としてそれに影響を及ぼす因子を重回帰分析と判別分析で検討した。重回帰分析の結果は、統計学的には有意の成績が得られたが、重回帰係数が0.56と低く臨床的には有用とは考えにくかった。これは治療効果に任意に1から5の数値をあたえ単純に目的変数としたためかとも考えられた。そこで目的変数の設定を明らかに有効であったかどうかで2群にわけ、これに影響を与える因子の検討である判別分析を用いることにより正診率78%と臨床の場合でも予測に用いることのできる予測式を得た。

治療効果が予測式では良い値を示しても、実際治療

効果が良くなかった症例について個々に検討したが、今回の症例では共通の要因を見いだすことができなかった。治療効果に影響を及ぼす因子として今回検討できていない因子としては、多重アレルゲンの存在¹⁷⁾、アスピリン過敏症、慢性副鼻腔炎などが考えられている¹⁴⁾。かかる点に関しては、予備検討でHDアレルゲンのみの症例と、多重アレルゲンの症例で大きな違いが見られなかったことより、またアスピリン過敏症、慢性副鼻腔炎合併例は少数であったため検討項目とはしなかった。しかし鼻炎全体でみると予測有効一結果不変群に鼻炎症例が多く、また月経喘息なども今後の検討課題と考えられた。

喘息における治療成績は、今回検討した事項以外にも心理的要因や環境要因にも影響を受け、減感作療法を実施すること自体が患者に多様な働きかけをした可能性は否定できない。今後は治療開始前の検討項目を更に増やし、数字で捕らえられない因子については適当な数量化理論などの統計学的手法を用いて検討する予定である。

文 献

- 1) Bruun, E.: Control examination of the specificity of specific desensitization in asthma. *Acta Allergol.* 2, 122-138, 1949.
- 2) Aas, K.: Desensitization in house dust allergy asthma; a double blind controlled study with evaluation of the effect on bronchial sensitivity to house dust. *Acta Paediatr. Scand.* 60, 264-268, 1971.
- 3) Smith, A.P.: Hyposensitization with *Der-matophagoides pteronyssinus* antigen; trial in asthma induced by house dust. *Br. Med. J.* 4, 204-206, 1971.
- 4) Norman, P.S.: An overview of immunotherapy: Implication for the future. *J. Allergy Clin. Immunol.* 50, 31-34, 1972.
- 5) Patterson, R.: Clinical efficacy of allergen immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 64, 155-164, 1979.
- 6) Lichtenstein, L.M., Ishizaka, K. and Norman, P. S.: IgE antibody measurements in ragweed hay-fever; relationship to clinical severity and the results of immunotherapy. *J. Clin. Invest.* 52, 472-482, 1973.
- 7) Cooke, R.A., Branard, J.H. and Stull, H.: Serological evidence of immunity with co-

- existing sensitization in type of human allergy. *J. Exp. Med.* 62, 733-750, 1935.
- 8) Djurup, R.; The subclass nature and clinical significance of the IgG antibody response in patients undergoing allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 40, 469-486, 1985.
 - 9) 駒越春樹, 周藤真康, 谷崎勝朗, 貴谷 光, 合田吉徳, 他: ハウスダストによる減感作療法と好塩基球の反応性の変化. *アレルギー* 33, 131-134, 1984.
 - 10) Hsieh, K.: Altered IL-2 production and responsiveness after hyposensitization to house dust. *J. Allergy Clin. Immunol.* 76, 188-195, 1985.
 - 11) Hsieh, K.: Changes of lymphoproliferative responses of T cell subsets to allergen and mitogen after hyposensitization in asthmatic children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 74, 34-40, 1984.
 - 12) Rocklin, R., Shetler, A. and Greineder, D.: Generation of antigen specific suppressor cells during allergy desensitization. *N. Engl. J. Med.* 302, 1213-1219, 1980.
 - 13) 松岡 孝: 気管支喘息患者好塩基球の免疫グロブリンレセプターとIgG抗体の作用機序に関する検討. *岡山医誌* 98, 537-547, 1986.
 - 14) Bousquet, J., Hejjaoui, A., Clauzel, A.M., Guerin, B., Dhivert, H., et al.: Specific immunotherapy with a standerdized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. *J. Allergy Clin. Immunol.* 82, 971-977, 1988.
 - 15) 田中 豊, 垂山共之, 脇木和昌, 辻谷将明: パソコン統計解析ハンドブック II 多変量解析編 (田中豊, 垂山共之, 脇木和昌, 辻谷将明 編), 共立出版, 東京, 1984.
 - 16) Maunsell, K., Waith, D.G. and Hughes, A.M.: Hyposensitization in mite asthma. *Lancet* 1, 967-968, 1971.
 - 17) Warner, J.O.: Immunotherapy: Yesterday's treatment. In "Proceedings of the XII International Congress of Allergology and Clinical Immunology" (ed by C.E. Reed) C.V. Mosby, St. Louis, pp.323-326, 1986.

A STUDY TO PREDICT THE CLINICAL EFFICACY OF HOUSE DUST MITE IMMUNOTHERAPY IN BRONCHIAL ASTHMATICS

Ryo Soda and Kiyoshi Takahashi

Internal Medicine, National Sanatorium Minami Okayama, Hospital

Katsuhiro Miyashita, Sachie Katagi, Kouichi Yamagata, Motoko Gotou, Gorou Kimura,

Syouichi Okamoto, Tomoharu Okano, Noriko Kawada,

Naoki Kotou and Ikuro Kimura

Department of Medicine, School of Medicine, Okayama University

To predict the clinical efficacy of house dust mite immunotherapy (IT), clinical factors before IT were analyzed in relation to clinical efficacy in bronchial asthmatics treated by standard IT method. In 111 asthmatics treated by IT, 88 cases (80%) obtained favorable results over a one-year period, while only 39% of asthmatics without IT showed clinical improvement ($p < 0.05$, χ^2 test).

Factors including severity, skin test threshold, age, age at which IT was started, duration of asthma, onset of asthma, FEV_{1.0}% and serum IgE levels before IT were analyzed. Severity showed the most significant influence on clinical efficacy ($r = 0.412$, $p < 0.01$). A study to determine whether some specific criteria could be used to predict the clinical efficacy of IT was then carried out.

Using multivariate analysis with the factors above mentioned, the clinical efficacy ranging from deteriorated to good response could be expressed as a formula with a multi-regression coefficient of 0.56, $p < 0.05$. Moreover, the application of linear discriminating analysis gave an 80% true positive discriminating rate in 75 asthmatics. In both methods, severity seemed to be the most important factor, skin test threshold next and FEV_{1.0}% third. The other factors were not significant. Hopelly, the use of this formula in clinical practice will improve the efficacy of IT, thus providing further therapeutic benefits to bronchial asthmatics.