

気管支喘息増悪要因としてのスギ花粉症の調査研究

昭和大学医学部第一内科

上野香奈 美濃口健治 河野泰郎 小田成人
和田記代子 宮本正秀 横江琢也 橋本直方
美濃口秀子 田中明彦 國分二三男 足立 満

アレルギー性鼻炎は、気管支喘息の増悪要因であることが示唆されている。そこで今回、スギ花粉症が成人気管支喘息におよぼす影響について検討した。当科外来通院中の成人気管支喘息患者 333 名中 116 名 (34.8%) にスギ花粉症が合併していた。スギ花粉飛散期に喘鳴、呼吸困難、咳嗽、喀痰などの喘息症状が悪化するかを問診したところ、スギ花粉症を合併している 116 名の成人気管支喘息患者のうち 41 名 (35.3%) の患者が、何らかの喘息症状が増悪すると回答した。喘息症状が悪化すると回答した 41 名中 13 名 (スギ花粉症合併気管支喘息患者の 11.2%) の患者は実際にスギ花粉症出現後、朝のピークフロー値がスギ花粉飛散前と比較して平均 10% 以上 (平均 56.2L/min) 低下した。スギ抗原特異的 IgE 値やヒスタミンに対する気道過敏性は、スギ花粉飛散期に喘息症状が増悪する群としない群との間に有意差は認められなかった。以上より、一部の成人気管支喘息患者では、スギ花粉飛散期に気流制限が認められることから、スギ花粉症は気管支喘息の増悪要因の一つであることが示唆された。

Key words : asthma — exacerbation — Japanese cedar — peak expiratory flow

はじめに

気管支喘息は、重症度にかかわらず慢性的好酸球性気道炎症が病因であり、この気道炎症が気道過敏性を亢進させる重要な要因であることが示唆されている¹⁾。気道炎症には Th2 細胞、肥満細胞、好酸球などが関与し、サイトカインや化学伝達物質を介して複雑に相互作用している^{2)~7)}。そして気道過敏性が亢進している状態に、感冒、運動、冷氣吸入、ストレス、抗原吸入などの増悪因子が加わると気流制限が起こり、喘鳴、呼吸困難、咳嗽、喀痰などの喘息症状が出現すると考えられている¹⁾。

以前より、アレルギー性鼻炎と気管支喘息がしばしば合併することが報告されている^{8)~11)}。近年、スギ花粉症は我が国の国民病の一つと言われており、患者数

の増加とそれに伴う医療費の増加が深刻な問題とされている。スギ花粉粒子径は約 30 μ m であり、ほとんどが鼻腔に沈着し下気道へは到達しないため、スギ花粉による気管支喘息の発症はないと考えられていたが、前田らはスギ花粉の表面に付着している約 1 μ m のオービクルが直接気道へ到達し、喘息を誘発する 7 例のスギ花粉喘息の存在を報告した¹²⁾。しかし、実際にはより多くの喘息患者で、スギ花粉飛散期に喘息症状の悪化が認められている。

今回我々は、成人気管支喘息患者におけるスギ花粉症合併頻度を調査し、実際のスギ花粉飛散期に喘息が増悪するか否かについて、スギ花粉飛散期の喘息症状と客観的指標であるピークフロー値の変化から検討した。さらに、スギ花粉飛散前のスギ抗原特異的 IgE 値やヒスタミンに対する気道過敏性についても、スギ花粉飛散期に喘息が増悪する症例と増悪しない症例について比較検討した。

対象と方法

Received : April 4, 2002

Accepted : May 28, 2002

Abbreviations : BDP beclomethasone dipropionate ; PC₂₀ provocative concentration causing a 20% fall in FEV₁ ; PEF peak expiratory flow ;

美濃口健治 : 昭和大学医学部第一内科 [東京都品川区旗の台 1-5-8]

E-mail : minochan@fn.cntv.ne.jp

平成 10 年から 12 年に昭和大学病院第一内科外来に

Table 1 Patient characteristics

	Total	Cedar pollinosis(－)	Cedar pollinosis(+)
Number of patients	333	217	116
Age, yr	48.3±1.0	48.7±1.3	47.5±1.6
Sex			
Male	137(41.1%)	91(41.9%)	46(39.7%)
Female	196(58.9%)	126(58.1%)	70(60.3%)
Type			
Atopic	211(63.4%)	129(59.5%)	82(70.7%)
Nonatopic	122(36.6%)	88(40.5%)	34(29.3%)
Duration of asthma, yr	15.3±0.8	15.0±1.0	15.8±1.3
IgE RIST(U/mL)	565.8±51.6	580.6±72.9	538.9±60.3
Cedar RAST(UA/mL)	10.9±1.4	4.2±1.2	23.4±2.8
Histamine-PC20(μg/mL)	1424±194 (n=125)	1550±262 (n=81)	1193±267 (n=44)
Severity of asthma			
Mild	81(24.3%)	54(24.9%)	27(23.3%)
Moderate	177(53.2%)	116(53.5%)	61(52.6%)
Severe	75(22.5%)	47(21.6%)	28(24.1%)
Therapy			
BDP	275(82.6%)	182(83.9%)	93(80.2%)
Slow-release theophylline	259(77.8%)	165(76.0%)	94(81.0%)
Oral β ₂ -agonists	126(37.8%)	77(35.5%)	49(42.2%)
Anti-allergic agents	57(17.1%)	37(17.1%)	20(17.2%)
Oral steroids	20(6.0%)	13(6.0%)	7(6.0%)

通院した、無症状でありピークフロー値の変動が10%以内の安定している気管支喘息患者333名(15歳～83歳)を対象に、喘息の病型、スギ花粉症合併頻度、年齢分布について検討した。喘息の病型は血清中のIgE値や抗原特異的IgE抗体の存在で、アトピー型と非アトピー型に分類した。各種抗原に対する皮膚反応を施行している症例はその結果も参考にした。スギ抗原特異的IgE抗体のみが陽性で他の吸入抗原に対する特異的IgE抗体が陰性の症例は、喘息の病型では非アトピー型に分類した。スギ花粉症は、血清中のスギ花粉に対する特異的IgE抗体が陽性であり、実際にスギ花粉飛散期に発作性反復性くしゃみ発作、水様性鼻漏、鼻閉を主体とするアレルギー性鼻炎の症状や、流涙、眼掻痒感などのアレルギー性結膜炎の症状があり、抗ヒスタミン薬、点鼻や点眼のステロイド薬が症状の改善に有効であることより診断した。気管支喘息の重症度は、調査時点での臨床症状と呼吸機能、さらに治療内容を考慮し、本邦の喘息予防・管理ガイドラインに基づき判定した。気管支喘息の治療はスギ花粉飛散時期3カ月前からは変更せず、抗ヒスタミン作用を有する薬剤の予防的治療を施行していない患者を対象とした。

全症例を対象に、スギ花粉飛散期に喘鳴、呼吸困難、

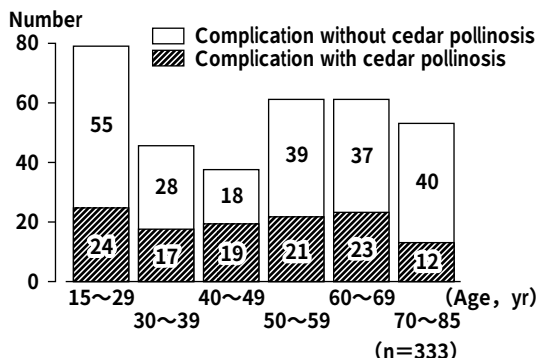


Fig. 1. Distribution of the age of patients with asthma with or without complication with Japanese cedar pollinosis. Number of the patients was demonstrated.

咳嗽、喀痰などの喘息症状が増悪するかについて問診した。スギ花粉飛散期に喘息症状のどれか一つでも増悪し、飛散期が過ぎると症状が安定すると回答した症例を、スギ花粉飛散時期に喘息が増悪する症例とした。また患者の自覚症状のみではなく、ミニライトピークフローメーターを用いてピークフロー値を測定し、呼吸機能の変化についてもスギ花粉飛散前後で観察し

た。

ヒスタミンに対する気道過敏性は、スギ花粉飛散前年の9月から12月に測定できた症例についてのみ検討した。方法は牧野らの吸入誘発試験標準化案に従って施行し、FEV₁を20%低下させるのに必要なヒスタミン濃度である provocative concentration (PC₂₀) を計算した¹³⁾。血中のIgE値をRIST法で、スギ抗原特異的IgE値はRAST法にて測定した。スギ花粉飛散期に喘息が増悪する症例と増悪しない症例に分け、スギ抗原特異的IgE値とヒスタミンに対する気道過敏性には有意差があるか否かについても比較検討した。

結果はすべてmean±SEMで表現し、有意差検定はWilcoxonの符号付順位検定を使用し、 $p < 0.05$ を有意とした。

結 果

15歳から83歳までの気管支喘息患者333名(男性137名、女性196名)を対象にした。気管支喘息の病型は、211名(63.4%)がアトピー型で122名(36.6%)が非アトピー型であった。喘息の重症度では81名(24.3%)が軽症、177名(53.2%)が中等症、75名(22.5%)が重症患者であった。今回対象にした気管支喘息患者のうち、スギ花粉症を合併していた喘息患者は全体で116名(34.8%)であった。スギ花粉症合併喘息患者の重症度は27名(23.3%)が軽症、61名(52.6%)が中等症、28名(24.1%)が重症患者であった。スギ花粉症を合併していた喘息患者のうち、ダニ抗原など喘息を引き起こす吸入抗原に対するIgE抗体が陽性であるアトピー型は82名(70.7%)で、スギ花粉に対する特異的IgE抗体は陽性であるが喘息を引き起こす吸入抗原に対する特異的IgE抗体が陰性である喘息からみた非アトピー型患者は34名(29.3%)であった。気管支喘息の治療内容は、スギ花粉症合併または非合併喘息患者においても約80%の患者には吸入ステロイド薬と徐放性テオフィリン薬が使用されており、両群間で有意差は認められなかった。以上の患者背景をTable 1に示した。

スギ花粉症を合併した気管支喘息患者の年齢分布は、20歳代から30歳代の若年層にやや多く70歳以上の高齢者に少なかったが、全ての年齢層で認められた(Fig. 1)。スギ花粉飛散期に喘鳴、呼吸困難、咳嗽、喀痰などの喘息症状が増悪すると回答した患者数は、ス

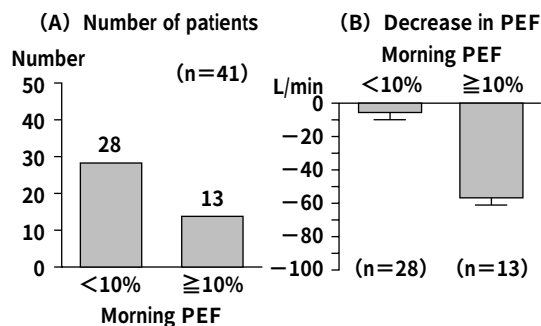


Fig. 2. Changes in mornign PEF in patients with asthma whose asthma symptoms exacerbated during cedar pollen season. (A) Number of patients whose morning PEF decreased more or less than 10% compared with the baseline values was demonstrated. (B) Decrease in morning PEF more or less than 10% compared with the baseline values was demonstrated.

ギ花粉症合併喘息患者116名中41名(35.3%)であった。次に、スギ花粉飛散時期に喘息症状が増悪すると回答した41名の患者において、実際に気流制限が認められるかについてピークフロー値の変動から検討した。スギ花粉症状出現後2週間の朝のピークフロー値が、スギ花粉症状出現前の平均値の10%以上低下した患者は41名中13名(スギ花粉症合併気管支喘息患者の11.2%)で、朝のピークフロー値は491.0±21.1L/minから434.6±19.5L/min(平均56.2±4.6L/min)へ低下した(Fig. 2)。夜のピークフロー値は495.3±18.1L/minから459.5±17.2L/min(平均38.8±3.9L/min)へ低下した。

血中スギ抗原特異的IgE値を測定し、スギ花粉飛散期に喘息症状が増悪する患者群と増悪しない患者群に分け比較検討したが有意差は認められなかった(Table 2)。さらに116名中44名において、スギ花粉飛散期前にヒスタミンに対する気道過敏性検査を施行し、スギ花粉飛散期に喘息症状が増悪する患者群と増悪しない患者群に分け比較検討した。喘息症状が増悪する患者群では、ヒスタミンに対する気道過敏性が高度に亢進している症例も存在したが、両群間においては有意な差は認められなかった(Table 2)。

また、ロイコトリエン受容体拮抗薬を含め抗アレルギー薬を使用している全ての患者を除外した276名(男性119名、女性157名)についても同様の検討を施行した。スギ花粉症を合併していた喘息患者は全体の96名(34.8%)であった。スギ花粉飛散期に喘息症状が

Table 2 Patient characteristics

	Exacerbation(+)	Exacerbation(-)
Number of patients	41	75
Age	49.5±2.9	46.5±1.9
Sex		
Male	16(39.0%)	30(40.0%)
Female	25(61.0%)	45(60.0%)
Type		
Atopic	31(75.6%)	51(68.0%)
Nonatopic	10(24.4%)	24(32.0%)
Duration of asthma, yr	16.8±2.2	15.2±1.6
IgE RIST(U/mL)	532.2±101.1	542.7±75.7
Cedar RAST(UA/mL)	25.1±5.5	22.4±3.1
Histamine-PC ₂₀ (μ g/mL)	841±288 (n=15)	1375±386 (n=29)
Severity of asthma		
Mild	6(14.6%)	21(28.0%)
Moderate	22(53.7%)	39(52.0%)
Severe	13(31.7%)	15(20.0%)
Therapy		
BDP	34(82.9%)	59(78.7%)
Slow-release theophylline	37(90.2%)	57(76.0%)
Oral β_2 -agonists	21(51.2%)	28(37.3%)
Anti-allergic agents	5(12.2%)	14(18.7%)
Oral steroids	2(4.9%)	4(5.3%)

増悪する患者数は、96名中36名(37.5%)であった。ピークフロー値が10%以上の低下を示した患者は36名中11名(スギ花粉症合併気管支喘息患者96名中の11.5%)であった。

考 察

本邦ではスギ花粉症の患者数が年々増加していることより、スギ花粉症合併喘息患者数も増加していることが推測される。そこで、気管支喘息患者においてスギ花粉症の合併頻度と、スギ花粉症が気管支喘息に及ぼす影響について検討した。当科外来通院中の成人喘息患者333名中、116名(34.8%)にスギ花粉症が合併していた。スギ花粉症合併喘息患者の重症度は、合併していない喘息患者の重症度と差は認められなかった。スギ花粉症はアトピー型のアレルギー反応であり、若年層にその合併頻度が高く高齢者に低いと予想されたが、実際は、全ての年齢層の喘息患者においてスギ花粉症の合併が認められた。

スギ花粉症が気管支喘息にどのような影響を与えるかについては、抗ヒスタミン作用を有する抗アレルギー薬がスギ花粉飛散前から予防投与されたり、症状

が出現すると抗ヒスタミン薬やステロイドの点鼻薬が使用されてしまうため、詳細な検討が困難である。また気管支喘息に対しても、吸入ステロイド薬を主体とした抗炎症治療がなされているため、スギ花粉症が喘息に与える影響が抑制されている可能性も存在する。そこで、スギ花粉飛散期前から抗ヒスタミン作用を有する抗アレルギー薬の予防的治療をせず、また喘息治療自体の変更も行われていない患者を対象にした。発熱や咽頭痛などの臨床症状や喀痰の性状から、上気道感染により喘息が急性増悪したと考えられる患者は本検討から除外したが、上気道感染またはスギ花粉症と上気道感染により喘息が急性増悪した症例が含まれた可能性については完全に否定できない。今回の検討より、吸入ステロイド薬を主体とした抗炎症薬が十分に投与され喘息が良好に管理されていても、スギ花粉飛散期に喘息が急性増悪し、スギ花粉症状出現前の平均値の10%以上朝のピークフロー値が低下する症例が、スギ花粉症合併喘息患者116名中13名(11.2%)に存在した。よって、抗炎症治療がなされていないスギ花粉症合併喘息患者では、スギ花粉飛散期に喘息の急性増悪する確率が上昇することが強く示唆される。

鼻炎が下気道に与える影響の機序には、以下のことが示唆されている¹⁴⁾。鼻閉により鼻呼吸から口呼吸に

変わるため、吸気の温暖化や湿度の調節が障害される¹⁵⁾。下気道へ鼻分泌物が流入するため咳や喘息が出現する。神経性の反射機構も想定されている¹⁶⁾。さらに、鼻局所でのアレルギー性炎症の結果、ロイコトリエンなどの化学伝達物質が血流を介して気管支平滑筋を収縮させる可能性も考えられる。また、IL-5などのサイトカインが血流を介して骨髓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ことで気道炎症と気道過敏性が増悪することが想定されていた。最近、アレルギー性鼻炎患者の鼻に抗原を滴下した後に気管支肺生検を施行すると、気道においても好酸球数が増加することが報告された¹⁷⁾。この結果は、上気道である鼻にアレルギー性炎症を誘導すると、下気道である肺にもアレルギー性炎症が増悪することを直接証明したものである。本検討で、スギ花粉症合併喘息患者の11.2%に気流制限が認められたが、上述の様々な機序に起因することが示唆される。

現在までに、アレルギー性鼻炎が下気道の過敏性を亢進させる報告がある¹⁸⁾¹⁹⁾。また、鼻局所にステロイド薬を投与すると、下気道の過敏性も改善することが報告されている²⁰⁾²¹⁾。そこで、スギ花粉飛散期に喘息症状が増悪する患者群と増悪しない患者群において、ヒスタミンに対する気道過敏性の面から比較検討した。スギ花粉飛散期前に、気道過敏性試験を施行できた症例数は少ないが、両群間で有意な差は認められなかった。今回の検討では、スギ花粉飛散後の気道過敏性については測定していないため、スギ花粉飛散後に喘息が増悪した症例ほど気道過敏性亢進の程度も高まったかについては不明である。スギ花粉飛散時の気道過敏性の検討も必要と考えられる。

本検討より、スギ花粉症は34.8%の成人気管喘息患者に合併しており、スギ花粉飛散期に何らかの喘息症状の悪化と客観的指標であるピークフロー値が10%以上低下を認める症例が、吸入ステロイド薬を主体とした抗炎症療法により良好にコントロールされているスギ花粉症合併喘息患者の11.2%に存在した。以上より、スギ花粉症は気管支喘息の増悪要因の一つであることが示唆された。今後は、スギ花粉飛散期に喘息が急性増悪する患者は、スギ花粉症自体の治療で喘息増悪が抑制されるのか、それともスギ花粉症の治療と喘息治療の強化が必要なのかについての検討が必要である。

稿を終えるにあたり、本研究にご協力いただきました昭和大学耳鼻咽喉科、洲崎春海教授に深謝いたします。なお、本研究は科学技術庁、スギ花粉症とアトピー性疾患等内的環境の関連に関する研究の援助を受けたものであり、ここに感謝の意を表します。

文 献

- 1) National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 2 : Guidelines for the diagnosis and management of asthma. National Institutes of Health Pub. No. 97-4051. Bethesda, MD 1997.
- 2) Metzger, W.J., Zavala, D., Richerson, H.B., Moseley, P., Iwamoto, P., et al. : Local allergen challenge and bronchoalveolar lavage of allergic asthmatic lungs. *Am. Rev. Respir. Dis.* **135**, 433-440, 1987.
- 3) Tomioka, M., Ida, S., Shindoh, Y., Ishihara, T. and Takishima, T. : Mast cells in bronchoalveolar lumen of patients with bronchial asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* **129**, 1000-1005, 1984.
- 4) Kirby, J.G., Hargreave, F.E., Gleich, G.J. and O'Byrne, P.M. : Bronchoalveolar cell profiles of asthmatic and nonasthmatic subjects. *Am. Rev. Respir. Dis.* **136**, 379-383, 1987.
- 5) Romagnani, S. : Lymphokine production by human T cells in disease states. *Ann. Rev. Immunol.* **12**, 227-257, 1994.
- 6) Robinson, D.S., Hamid, Q., Ying, S., Tsicopoulos, A., Barkans, J., et al. : Predominant TH2-like bronchoalveolar T-lymphocyte population in atopic asthma. *N. Engl. J. Med.* **326**, 298-304, 1992.
- 7) Walker, C., Bode, E., Boer, L., Hansel, T.T., Blaser, K., et al. : Allergic and nonallergic asthmatics have distinct patterns of T-cell activation and cytokine production in peripheral blood and bronchoalveolar lavage. *Am. Rev. Respir. Dis.* **146**, 109-115, 1992.
- 8) Sibblad, B. and Rink, E. : Epidemiology of seasonal and perennial rhinitis ; clinical presentation and medical history. *Thorax* **46**, 895-901, 1991.
- 9) Pedersen, P.A. and Weeke, E.R. : Asthma and allergic rhinitis in the same patients. *Allergy* **38**, 25-29, 1983.
- 10) Linna, O., Kokkonen, J. and Lukin, M. : A 10-year prognosis for childhood allergic rhinitis. *Acta Paediatr.* **81**, 100-102, 1992.
- 11) Settipane, R.J., Hagy, G.W. and Settipane, G.A. : Long-term risk factors for developing asthma and allergic rhinitis ; a 23-year follow-up study of col-

- lege students. *Allergy Proc.* **15**, 21-25, 1994.
- 12) 前田裕二：スギと呼吸器症状。アレルギー免疫 **6**, 30, 1999.
 - 13) 牧野荘平, 小林節雄, 宮本昭正, 信太隆夫, 高橋昭三, 他：気管支喘息および過敏性肺臓炎における吸入試験の標準法。アレルギー **31**, 1074-1076, 1982.
 - 14) Togias, A. : Mechanisms of nose-lung interaction. *Allergy* **54** (Suppl 57), 94, 1999.
 - 15) Griffin, M., McFadden, E. and Ingram, R. : Airway cooling in asthmatic and nonasthmatic subjects during nasal and oral breathing. *J. Allergy Clin. Immunol.* **69**, 354-359, 1982.
 - 16) Nolte, D. and Berger, D. : On vagal bronchoconstriction in asthmatic patients by nasal irritation. *Eur. J. Respir. Dis. Suppl.* **128**, 110-115, 1983.
 - 17) Braunstahl, G.J., Overbeek, S.E., Kleinjan, A., Prins, J.B., Hoogsteden, H.C., et al. : Nasal allergen provocation induces adhesion molecule expression and tissue eosinophilia in upper and lower airways. *J. Allergy Clin. Immunol.* **107**, 469-476, 2001.
 - 18) Corren, J., Adinoff, A.D. and Irvin, C.G. : Changes in bronchial responsiveness following nasal provocation with allergen. *J. Allergy Clin. Immunol.* **89**, 611-618, 1992.
 - 19) Schumacher, M.J., Cota, K.A. and Taussig, L.M. : Pulmonary response to nasal-challenge testing of atopic subjects with stable asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* **78**, 30-35, 1986.
 - 20) Corren, J., Adinoff, A., Buchmeier, A. and Irvin, C. : Nasal beclomethasone prevents the seasonal increase in bronchial responsiveness in patients with allergic rhinitis and asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* **90**, 250-256, 1992.
 - 21) Wood, R. and Eggleston, P. : The effect of intranasal steroids on nasal and pulmonary responses to cat exposure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **151**, 315-320, 1995.

JAPANESE CEDAR POLLINOSIS IS A RISK FACTOR FOR BRONCHIAL ASTHMA IN JAPANESE ADULT ASTHMATICS

Kana Ueno, Kenji Minoguchi, Yasuro Kohn, Naruhito Oda, Kiyoko Wada, Masahide Miyamoto, Takuya Yokoe, Tadanori Hashimoto, Hideko Minoguchi, Masahide Miyamoto, Takuya Yokoe, Tadanori Hashimoto, Hideko Minoguchi, Akihiko Tanaka, Fumio Kokubu and Mitsuru Adachi

First Department of Internal Medicine, Showa University

It is well known that allergic rhinitis and asthma often coexist in the same patients. Here, we investigated the influence of Japanese cedar pollinosis on the exacerbation of asthma investigated by questionnaire, daily asthma diary, and peak expiratory flow (PEF) monitoring. Furthermore, airway responsiveness to histamine before pollen season was also investigated in some patients. 333 adult patients with asthma were enrolled into the study and 116 patients (34.8%) were suffering from Japanese cedar pollinosis diagnosed by the presence of nasal allergic symptoms during pollen season and high titer of Japanese cedar-specific IgE antibody. Exacerbation of asthma symptoms, including wheezing, dyspnea, cough, and sputum, was detected in 41 of 116 patients (35.3%) during pollen season. Decrease in morning PEF more than 10% compared with the baseline values before pollen season was observed in 13 of 41 patients (11.2% of total asthmatic patients who complicated with Japanese cedar pollinosis). No significant differences in airway responsiveness to histamine and the titer of Japanese cedar-specific IgE antibodies before pollen season were observed between the patients whose asthma exacerbated and the patients whose asthma was not exacerbated. These results suggest that Japanese cedar pollinosis is one of risk factors for asthma in Japanese adult patients with asthma.