

小児気管支喘息患者の病型診断用バイオマーカーの
開発

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2013-01-15 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 大嶋, 勇成, 安富, 素子, 白崎, 仁幸子 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10098/7085

福井大学トランスレーショナルリサーチ推進センター平成23年度公募採択型研究費
「学内共同研究等」

小児気管支喘息患者の病型診断用バイオマーカーの開発

研究代表者： 大嶋 勇成（医学部・教授）

共同研究者： 安富 素子（医学部・助教）、白崎 仁幸子（医学部附属病院・医員）

河北 亜希子（医学部附属病院・医員）

概 要	気管支喘息は単一の疾患ではなく様々な病型からなる症候群と考えられることから、病型診断に有用なバイオマーカーを同定するために、呼気中 NO(FeNO)の小児喘息患者への応用の可能性と、末梢血線維細胞数の計測方法について基礎的検討を行った。NIOX MINO による FeNO の測定値は、呼吸機能の各種パラメーターとの相関性は低かった。FeNO は、喘息の真の重症度が重症であるほど、また、喘息のコントロールが不良であるほど高値を示した。アレルギー性鼻炎を合併する場合には、鼻炎症状が増悪した患者で高値を示した。一方、喘息が重症であっても FeNO が高値を示さない患者も存在しており、好酸球性炎症以外が重症化に関与する病型が存在することが示唆された。フィブロネクチンをコートしたプレートに単核細胞を培養し線維細胞数を計測する方法を確立した。
関連キーワード	気管支喘息、呼気中 NO、線維細胞、呼吸機能

研究の背景および目的

小児気管支喘息はアトピー型が大半を占めると考えられている。しかし、実際には気道感染症時にのみ発作を起こす患者や、発作頻度は少ないが大発作となり易い者、治療薬への反応性などその病型は多彩である。しかし、小児喘息の病型の違いに基づいた病態解析は十分には行われていない。

本邦の小児気管支喘息ガイドライン(JPGL2012)においては、発作頻度に基づき重症度を判定し、吸入ステロイドを主体とした長期管理薬の使用を推奨している。しかし、病型によっては必ずしも吸入ステロイドによる治療が最善とはいえない症例の存在する。また、吸入ステロイド治療にも関わらず、気道リモデリングが進行してしまう可能性もある。

JPGL2012 では、好酸球性の気道炎症を反映する客観的指標として呼気中 NO(FeNO)、喀痰細胞診、気流制限を反映するものとして、血液ガス、フローボリューム曲線、ピークフローなどが上げられている。この内 FeNO は、成人の喘息管理に

おいてその有用性が報告され、保健収載への働きかけがあるものの、小児喘息の管理における有用性についてはまだ十分に検討されていない。

一方、喘息の治療では気道過敏性や気流制限につながる気道リモデリングの制御が重要と考えられている。気道リモデリングの評価は通常、気管支内視鏡による気道粘膜生検組織の解析により行われるが、小児に対し気管支内視鏡を実施することは侵襲性が高く困難である。そこで、成人の喘息患者において気流制限の進行と相関するとの報告がある線維細胞に着目し、末梢血線維細胞数を解析する手法を確立することで、気道リモデリングの新たな指標として用いることが期待される。

本研究では FeNO や線維細胞数といったバイオマーカーと、従来の臨床パラメーターと組み合わせ、クラスター分析などの統計解析手法を用いることで、小児喘息の病型分類を行う手法を確立するための基礎的データの収集を目的とする。

研究の内容および成果

1) 小児気管支喘息患者の呼気中 NO(FeNO)測定

FeNO の測定は Aerocine 社の NIOX MINO を用いて測定した。7 歳未満の全例、7 歳以上 10 歳未満では一部の患者で FeNO を測定することは出来なかった(図 1)。測定不可能の原因としては、一定流速で一定時間呼出をすることが低年齢では困難であることが問題となった。

成人での検討では、FeNO が 25 ppb 以上の場合、好酸球性の気道炎症が生じていると報告されている (Szeffler SJ et al. J Allergy Clin Immunol2012)。実際、シックハウス症候群や心

因性咳嗽の患者ではそれぞれ、10 ppb, 7 ppb と低値を示してし、吸入ステロイドが無効であると予

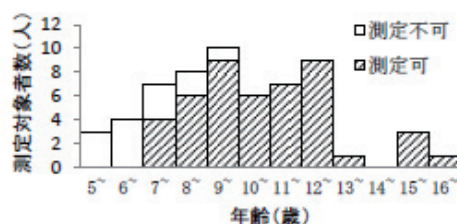


図 1 測定対象者の年齢分布

測する上では有用と考えられた。

呼吸機能の各種パラメーターと FeNO との相関はいずれも低く、中枢気道狭窄を反映するピークフロー値よりも末梢気道狭窄を反映する V50 や V25 の方が FeNO と弱いながらも負の相関を示す傾向を認めた。小児では中枢気道狭窄は重症でないことが明らかにならないため、FeNO が反映する気道炎症による気道狭窄への影響は末梢気道に出やすいことが示唆された。

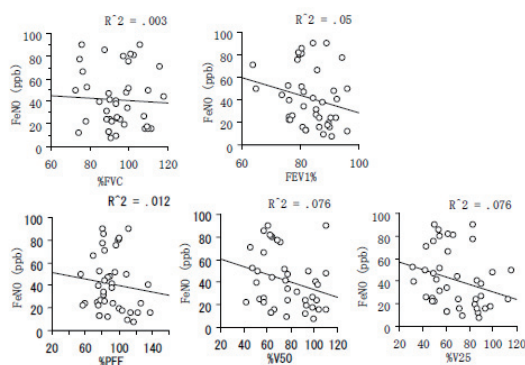


図2 呼吸機能パラメーターと FeNO との相関

治療を加味した真の重症度との関係では喘息が重症であるほど FeNO は高値を示す傾向が認められ、コントロール状態が不良であるほど FeNO は高値を示した。しかし、重症例であっても FeNO が低値を示す症例もあり、このような患者ではコントロール状態が不良でも高値とならず、好酸球

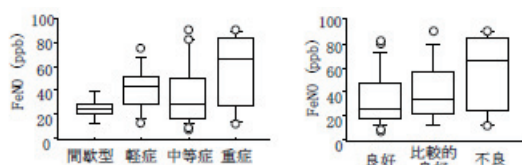


図3 重症度別、コントロール状態別 FeNO 値

性の気道炎症以外の病態が重症化に関与している例が存在する可能性が考えられた。

また、アレルギー性鼻炎を合併した小児では、鼻炎症状が落ち着いている場合には、鼻炎の合併が無い児と FeNO の値には有意な差を認めなかったが、鼻炎症状が増悪すると FeNO 値は有意に高い値を示した。従来、FeNO 高値の患者では吸入ステロイドがロイコトリエン拮抗薬より有効性が高く、鼻炎合併例ではロイコトリエン拮抗薬の方が有効性が高いことが報告されているが、FeNO 値が、鼻炎増悪により影響を受けることから、FeNO 値に基づき治療薬を決定することは困難であり、鼻炎症状を加味した上で FeNO 値を評価することが重要と考えられた。

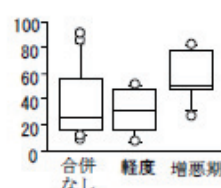


図4 アレルギー性鼻炎症状の有無と FeNO 値

2)末梢血線維細胞数の測定法の基礎的検討

線維細胞数を測定する方法として報告された、コラーゲン I 発現 CD45 陽性細胞をフローサイトメーターで測定する方法は、採血量が限られる小児検体には応用が困難と考えられた。一方、 α -平滑筋アクチン発現量を ELISA で測定する方法では、感度と再現性が低かった。そのため、フィブロネクチンをコートしたプレートに末梢血単核細胞を培養し、特徴的形態を呈する細胞数を測定する方法が簡便に再現性が高い方法とであることを確認した。この方法により、患者によって、紡錘形の典型的な線維細胞が増加している患者と、非紡錘形の大型の細胞が増加する患者が存在することが明らかとなった。

トランスレーショナルリサーチ
推進センター公募採択型研究費

本助成による主な発表論文等、特記事項および競争的資金・研究助成への申請・獲得状況

「主な発表論文等」

論文発表

- 1) 抗原感作とアレルギー疾患発症予防アレルギー・免疫 19:9-10 (2012)
- 2) アレルギー疾患の病態: 免疫細胞の関与小児内科 43:1825-29 (2011)
- 3) 免疫反応の発達周産期医学 41:605-607(2011)
- 4) アレルギー疾患発症に関わる免疫システムアレルギーの臨床 31:381-385(2011)

学会発表

- 1) 小児気管支喘息の病態と治療栃木県小児アレルギー研究会 特別講演 2011.11.16 宇都宮
- 2) IL-33 の線維細胞に及ぼす影響 第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会 2011.11.25-27 東京
- 3) 小児アレルギー疾患の耐性獲得機序と免疫療法

第 19 回大分アレルギー研究会 特別講演
2011.10.14 由布

- 4) 小児喘息の多様性と長期管理第 6 回奈良小児喘息治療セミナー特別講演 2011.10.10 奈良
- 5) JPGL の乳児喘息診断・治療基準の妥当性と問題点の検証 (第 4 報) 第 23 回日本アレルギー学会春季臨床大会 2011.05.14-15 幕張

「特記事項」

線維細胞に関するデータの一部は原著論文 IL-17A/F modulates fibrocyte functions in cooperation with CD40-mediated.として投稿中

「競争的資金・研究助成への申請・獲得状況」

平成 24 年度基盤研究(C)・小児気管支喘息エンドタイプの診断と治療・代表・申請中