

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名	星野 芳史
学位	博士 (医学)
学位記番号	新大博 (医) 第 1800 号
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
博士論文名	Effect of inhaled corticosteroids on bronchial asthma in Japanese athletes (日本人アスリート喘息における吸入ステロイドの効果)
論文審査委員	主査 教授 遠藤 裕 副査 教授 菊地 利明 副査 准教授 本多 忠幸

博士論文の要旨

背景と目的

運動は喘息の増悪因子の一つとされ、喘息患者の約 70~80%が運動による症状悪化 (運動誘発性気管支攣縮) を経験する。オリンピック選手などのアスリートでは、一般人に比べ気管支喘息の有病率が高いことが以前から知られている。気道可逆性試験、もしくは気道過敏性試験によって気管支喘息と診断されたオリンピック選手の割合は、それぞれ 21.2% (2000 年) および 20.7% (2004 年) であり、一般人の有病率よりも有意に高かった。クロスカントリーやスケートなどの寒冷刺激を伴う冬季種目やマラソンやサイクリングなどの呼吸努力を長時間要する耐久種目において喘息の有病率が高値であると報告されている。アスリートにおける気管支喘息の適切な診断、治療管理は、競技選手の健康管理とアンチドーピングに重要である。しかし、実臨床においてアスリートに対しての喘息治療について解析した報告は少ない。本研究で、申請者らは、日本人アスリートの気管支喘息に対する吸入ステロイド薬の臨床効果に着目した。

方法

新潟県健康づくり・スポーツ医科学センターで体力測定を受け、臨床症状と気道可逆性試験、気道過敏性試験 (運動誘発、高張食塩水、メサコリン) に基づいて気管支喘息と診断されたアスリートを本研究の対象者とし、少なくとも 3 ヶ月間吸入ステロイド薬ブデゾニド (15 歳未満は 400 μ g/day、15 歳以上は 800 μ g/day) 単剤による治療を行った症例の臨床背景、競技種目、及び治療効果を後ろ向きに解析した。治療開始前に、全ての被験者が身体診察、呼吸機能検査、呼気中一酸化窒素濃度測定、末梢血好酸球数、喀痰好酸球比率、血清 IgE 値、RAST (ダニ、ブタクサ、スギ花粉) などの検査を施行した。本研究におけるアスリートとは、地区大会、もしくは全国大会レベルの競技者で週に約 20 時間以上のトレーニングを行っている者とした。競技種目は、持久種目/非持久種目、冬季/夏季、屋内競技/屋外競技に分類した。治療後の臨床症状、呼吸機能検査所見、呼気中一酸化窒素濃度をベースライン時と比較した。

結果

対象は 80 名のアスリート (うち男性 59 名、女性 21 名) 喘息患者で、年齢中央値は 16.0 歳、競技種目は冬季種目 (35%)、耐久種目 (22.5%)、屋内競技 (31.3%) であった。アスリートの気管支

喘息に対しては一般の患者と同様、吸入ステロイド薬が主な治療であるが、**GETE**(Global Evaluation of Treatment Effectiveness)スコアによる治療効果判定を行ったところ選手の 16.3%が治療抵抗性であった。治療反応群では、呼気中一酸化窒素濃度、予測 1 秒量、1 秒率、最大呼気流量が治療後に有意に改善しているのに対し、治療不応群ではこれらに有意な変化が見られなかった。また、治療不応群では、治療反応群に比べ、ベースライン時のメサコリンに対する気道過敏性が乏しく、1 秒率が低く、Th2 関連バイオマーカーが低値である、という特徴がみられた。多変量解析では、1 秒率および血清 IgE 値は、吸入ステロイド薬への反応性とそれぞれ独立して相関していた。

考察

本研究では、吸入ステロイド薬がほとんどのアスリート喘息において有効であることが示された。しかし、特定のアスリート喘息患者は、予想よりも吸入ステロイドに対する反応性が低かった。また治療反応性の評価に関しては GETE スコアを使用した。GETE スコアとは、治療によって患者の症状がコントロールできているかどうかを臨床医が総合的に判断する指標で、“優”、“良好”、“中等度”、“不良”、“悪化”の 5 段階で判定する。本研究では治療に全く反応しない群を特定し解析するため“優”、“良好”、もしくは“中等度”と評価された被験者を治療反応性とみなし、それ以外を不応群と判断した。しかし、正確な判定に関しては GETE スコアのみでは限界がある可能性もある。また、従来は気管支喘息において治療前の重度閉塞性障害が治療反応性の予測因子とされているが、本研究においては治療不応群で 1 秒率が治療反応群と比較して、低値であり、治療前後での変化も認められなかった。近年、アスリート喘息の病態生理学的メカニズムには、気道上皮の損傷と過換気による機械的なストレスが関与することが報告されている。これらの症例における喘息フェノタイプの病理発生機序は、慢性アレルギー性炎症を特徴とする従来の気管支喘息と異なる可能性があると考えられた。

審査結果の要旨

アスリート喘息の有病率は高く、その診断と治療は選手の運動能力の改善とアンチ・ドーピング活動に重要である。申請者らは、新潟県健康づくり・スポーツ医科学センターで、気管支喘息と診断された 80 名のアスリートを対象とし、3 ヶ月以上の吸入ステロイド薬(ICS)の治療反応性について、後方視的に解析した。GETE スコアによる治療効果の判定では、治療反応群は 65 名(83.8%)で、ICSにより、呼気 NO 濃度、予測 1 秒量、1 秒率、最大呼気流量が有意に改善した。一方、治療不応群は 15 名(16.2%)で、ICSによる上記項目の改善を認めず、更に、治療反応群に比べ、ベースラインのメサコリン気道過敏性試験(PC20)の有意な増加と血清 IgE 値、呼気 NO 濃度、好酸球数、1 秒率の有意な低下を認めた。ロジスティック回帰分析では、1 秒率と IgE 値が ICS の治療反応性と有意に関連していた。アスリート喘息の病態は均一ではなく、その多くは ICS に治療反応性を有するが、一方で ICS の治療反応性に乏しく、慢性アレルギー性炎症を背景とする気管支喘息と異なる病因による病態があることが示唆された。以上、本論文はアスリート喘息における ICS 治療反応性とその関連因子を明らかにした最初の報告であり、博士論文としての価値を認める。