

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名	月岡 啓輔
学位	博士 (医学)
学位記番号	新大院博 (医) 第 857 号
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
博士論文名	Phenotypic analysis of asthma in Japanese athletes (日本人アスリートにおける喘息表現型の解析)
論文審査委員	主査 教授 遠藤 裕 副査 准教授 今井 千速 副査 教授 菊地 利明

博士論文の要旨

【背景と目的】

運動は喘息に対して良い効果をもたらすと認識されている。しかし、多くの喘息患者は運動によって喘息症状の増悪(運動誘発性気管支収縮)も経験している。また、一般集団よりアスリート集団に喘息患者は多いとの報告もある。アスリートの喘息は一般の喘息とは異なる様々な病因、病態も存在すると考えられている。臨床診療において、アスリートの喘息の特徴について参考となる報告はあまりなされていない。今回、我々は日本人のアスリートにおける呼吸機能およびバイオマーカーの結果から喘息のフェノタイプ分類を行うことに焦点をあて、検討した。

【方法】

2010年1月～2013年12月の間に喘息と診断されたアスリートを対象とした。今回のアスリートとは、国体に参加する程度のレベルかつ、一週に20時間以上のトレーニングを行っている選手とした。喘息の診断は、呈する呼吸器症状や肺機能検査、メサコリン負荷による気道過敏性試験の陽性(PC₂₀<8mg/ml)をもって診断した。喘息と診断されたアスリート(n=104、男性80名、平均年齢16.0歳)に対して、治療は吸入コルチコステロイド(inhaled corticosteroids:ICS)または吸入コルチコステロイド/長時間作用型β₂刺激薬(inhaled corticosteroids /long-acting β₂-adrenergic receptor agonist : ICS/LABA)を中心に行った。治療開始前、治療開始後6ヵ月以上経過したところでの肺機能検査や各種検査結果をもとにクラスター分析を行った。クラスター分析に使用した変数は、呼気一酸化窒素濃度(fraction of exhaled nitric oxide : FeNO)、肺機能検査での%一秒量(一秒量実測値/一秒量予測値×100 : %FEV_{1.0})、気道過敏性試験のPC₂₀値、血液検査での非特異的IgE値の4つを選択した。

【結果】

クラスター分析から3つのクラスターが確認された。クラスター1(32%、n=33、男性/女性=26/7)は3群の中で中等度のFeNO上昇(中央値33.2ppb)、血清IgE上昇(中央値223.0IU/L)が認められ、肺機能検査では肺機能低下は認めなかった。クラスター2(44%、n=46、男性/女性=32/14)は3群の中で女性の割合が多く、FeNO(中央値28.6ppb)、血清IgE(中央値89.0IU/L)の上昇認めず、アトピーの表現型は乏しかった。しかし、肺機能検査での%FEV_{1.0}の低下(85.0%)が認められた。クラスター3(24%、n=25、男性/女性=22/3)は3群の中で血中好酸球数増加(400.1/μL)やFeNO上昇(中央値

125.2ppb)、血清 IgE 上昇(中央値 632.0)といったアトピーの表現型が強く認められた。肺機能検査では肺機能低下は認めなかった。喘息治療は ICS を中心として行い、ICS/LABA やロイコトリエン受容体拮抗薬(leukotriene receptor antagonist : LTRA)の使用率に 3 群間での差は認めなかった。治療介入 6~12 ヶ月後の評価で%FEV_{1.0} 値はクラスター2 のアスリート群で改善が認められた(P<0.0001)。また、クラスター3 のアスリート群では FeNO の低下が認められた(P=0.0016)。

【考察と結論】

日本人アスリートにおける喘息には 3 つのクラスターが存在することが示唆された。クラスター間で自覚症状やアトピー素因、肺機能検査(%FEV_{1.0} 値)などに関して特徴が異なる結果が得られた。FeNO、IgE、%FEV_{1.0}、PC₂₀ の 4 項目は好酸球性気道炎症やアトピー素因を示唆する代表的な指標である。年齢、性別、喘息発症年齢、喫煙歴は喘息の病態を解析するうえで重要な項目とされているが、今回の検討集団が 15-18 歳に集中していること、喫煙者がいないこと等からこれらの項目はクラスター分析の変数として除外した。アスリート喘息において練習中、競技中の過換気が原因で生じる機械的ストレスが気道上皮にダメージを与えることが要因となるという報告がある。また、冬季種目や持久・耐久種目において喘息罹患の割合が増加するという報告もなされている。今回の分析結果から競技種目よっての差異を見つけることはできなかった。このことは、例えば屋内種目でも屋外練習をすることはあり、持久・耐久種目以外の競技種目でも負荷のかかる練習を行うことがあることから、競技種目よって練習環境が極端に限定されるわけではないことが要因と推察した。アレルギー素因があり FeNO 上昇などを認める場合をアトピー喘息、アレルギー素因がなく運動によって呼吸器症状が誘発される場合をスポーツ喘息とする報告は過去にもある(Couto M, et al. J Asthma 2015;52:897-904)。今回の分析ではクラスター3 がアトピー喘息、クラスター1,2 がスポーツ喘息に相当し、スポーツ喘息のなかでも、さらに 2 つに分類することができた。クラスター2 については他群と比較して%FEV_{1.0} 低下を認め、治療介入により%FEV_{1.0} の改善が認められた。また、クラスター2 は他群と比較して治療開始前の自覚症状に乏しく、治療開始してから競技中に症状があったことを自覚した選手も多く認められた。喘息治療ガイドラインでは軽症であれば ICS 単剤からの治療開始が推奨されているが、クラスター2 のような好酸球性気道炎症に乏しいスポーツ喘息については症状コントロールのため初期治療から LABA 併用も必要と考えられた。今回の検討は後ろ向き研究であり、対象者数も限定的なものである。しかしながら、日本人のアスリート喘息に対して行ったクラスター分析として初の試みであり、実臨床にも反映できる大変有意義な研究と考えられる。

審査結果の要旨

本論文は 2010 年 1 月から 2013 年 12 月の間に喘息と診断された日本人のアスリート 104 名を対象とし、呼吸機能およびバイオマーカーの結果から喘息のフェノタイプ分類を目的とした後ろ向き研究である。喘息と診断されたアスリート(n=104)に対して、各種検査結果をもとにクラスター分析を行い、その結果、3 つのクラスターに分類された。以前の報告から、クラスター3 がアトピー喘息、クラスター1 及び 2 がスポーツ喘息に相当し、更にスポーツ喘息を 2 つに分類することが出来た。治療介入によりクラスター3 では FeNO の低下が認められ、クラスター2 では吸入コルチコステロイドと長時間作用型 β₂ 刺激薬を併用した群で%FEV_{1.0} の改善が認められた。クラスター2 のようなスポーツ喘息については初期治療から長時間作用型 β₂ 刺激薬の併用も必要と考えられた。

本論文は後ろ向き研究で、対象者数も限定的である。一方で、クラスター分析を用いて日本人のアスリート喘息を初めて分類した点、更にクラスター別の有効治療の可能性を示した点に、博士論文としての価値を認める。