

機関番号：13101
 研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2008～2010
 課題番号：20500613
 研究課題名（和文） アスリートを対象とした運動誘発性喘息の診断とその治療効果
 研究課題名（英文） The diagnosis and therapeutic effects of exercise-induced asthma in athlete population
 研究代表者
 鈴木 栄一（SUZUKI EIICHI）
 新潟大学・医歯学総合病院・教授
 研究者番号：30187710

研究成果の概要（和文）：

新潟県内の中高校生を中心としたアスリートを対象として、運動誘発性喘息の診断を問診、呼吸機能検査、呼気一酸化窒素測定、各種負荷試験を組み合わせて行った。その結果、アスリート集団における喘息罹患率は、約10%と判明した。さらに吸入ステロイドを中心とした治療を導入し、多くの症例で、自覚症状・呼吸機能検査の改善が認められている。しかしながら吸入ステロイドに対して反応を示さない症例もいることが、判明してきており、今後はこういった症例に対する介入が課題である。

研究成果の概要（英文）：

Among the athletes who were mainly junior or high school students living in Niigata prefecture, the diagnosis of exercise-induced asthma was performed by using medical interviews, pulmonary function tests (PFT), the measurement of fraction of exhaled nitric oxide, and various types of provocation tests. As a result, the prevalence of asthma in athlete population was about 10%. Moreover, in most cases, inhaled corticosteroid (ICS) led to the improvements of symptoms associated with exercise, and PFT. However, some cases showed no or less responsiveness to ICS, and it is an important problem to treat such cases, less responsive to ICS.

交付決定額

（金額単位：円）

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|--------|-----------|-----------|-----------|
| 2008年度 | 2,400,000 | 720,000 | 3,120,000 |
| 2009年度 | 500,000 | 150,000 | 650,000 |
| 2010年度 | 600,000 | 180,000 | 780,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 3,500,000 | 1,050,000 | 4,550,000 |

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：健康・スポーツ科学、応用健康科学

キーワード：①気管支喘息 ②運動誘発 ③EVH ④呼気NO ⑤最大酸素摂取量

1. 研究開始当初の背景

近年アスリート集団において気管支喘息罹患率が一般集団のそれよりも高いことが、知られるようになったが、その診断率は決して高いものでない。その原因として、競技者お

よびその指導者の病気に対する意識の低さ、および診断にいたるプロトコルの未確立が考えられる。我々の以前の検討では、10代の新潟県内のアスリートを対象に、問診と呼吸機能検査を行い、調査時点での呼吸器症状

(運動後の喘鳴、咳、呼吸困難感など)が存在する競技者の1秒量やピークフロー値は、無症状者に比して、有意に低下していることを報告している(臨床スポーツ医学会総会2006新潟)。さらに有症状者の中で、気管支喘息と診断されているもしくは以前診断されていた症例は多くなかったことより、アスリートの中に、診断されていない潜在的な気管支喘息患者は数多く存在すると考えていた。さらにこれらの症例において治療介入により、呼吸機能や気道炎症の推移や運動能力の向上が得られるかの検討が必要と考察した。

またこれまでの国外の研究では、アスリートに対して積極的に負荷試験を行い、肺機能低下を証明することにより、診断している。負荷試験に関していくつかの方法があるが、危険性が低く、運動誘発性喘息(EIA)の診断における感受性・特異性が高いものは正炭酸自発過呼吸法(Eucapnic Voluntary Hyperventilation: EVH)であり、国際オリンピック委員会(IOC)でもEIAの診断において最も推薦できる負荷試験はEVHとしている。残念ながら本邦において、運動誘発性喘息をEVHにて診断している施設はない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、アスリートに対して運動誘発性喘息(Exercise Induced Asthma:EIA)を含む気管支喘息を積極的に診断し、治療介入することにより、喘息症状を改善させることはもとより、運動能力も向上させることである。診断の方法として、正炭酸自発過呼吸法(EVH)の確立、被験者の誘発喀痰および呼気酸化窒素(NO)の測定を組み合わせ、診断率向上に寄与するか検討する。また治療として、通常の喘息治療に頻用されている吸入ステロイドもしくはロイコトリエン受容体拮抗剤を導入し、その後の運動能力の変化を見ることも重要な目的となる。その際、留意すべき点として、(1)成長障害を起こさないこと、(2)ドーピング規約に則していること、(3)治療介入によって、十分なパフォーマンスを発揮できることがあげられる。

3. 研究の方法

まず運動誘発性喘息の診断として、海外で頻用され、さらに危険性が低く、EIAの診断における感受性・特異性が高い正炭酸自発過呼吸法(Eucapnic Voluntary Hyperventilation:

EVH)を導入する。EVHとは、高濃度の炭酸ガスを含んだ乾燥ガスを過換気することにより、運動負荷の類似した呼吸環境を作り出す負荷試験である。被験者は5%の炭酸ガス(21% O₂+5% CO₂+77% N₂)を含む吸気ガスにて過換気を行う。吸気回路と呼気回路の2つの独立回路を被験者につなぎ、吸気回路は吸気ガスを、呼気回路は換気量モニターに連結する。換気量は6分間で1秒量の約30倍を目安に行い、負荷試験前と試験後5、10、15分後に1秒量、ピークフロー値を測定し、試験前値よりも10%以上低下している場合を陽性と判定する。EVHによる負荷試験による陽性検出率は気道収縮物質による気道過敏性検査、運動負荷による負荷試験よりも高率であると報告されている。さらに通常の気管支喘息の診断・気道炎症の評価として使用される誘発喀痰(方法:4.5%食塩水を超音波ネブライザーにて吸入を行い、咳を誘発させ、痰を回収する。採取された喀痰は、0.1% dithiothreitolで溶解し、液性成分はサイトカインやケモカインの測定に、細胞成分は好酸球・リンパ球の算定に使用する)や呼気一酸化窒素(NO)(呼気NOの測定には専用の測定器が必要であるが、紀本電子社(大阪、日本)のNA-623Nを使用する)を測定し、EIAの程度と相関するか解析する。そして最後に吸入ステロイドを始めとした治療介入を行い、症状や各種パラメーターの改善を調査するとともに、運動能力として最大酸素摂取量の推移も解析する。

4. 研究成果

(1)運動誘発性喘息の診断確立

平成20年度から新潟県健康づくり・スポーツ医科学センターに受診したスポーツ選手の中で、気管支喘息を積極的に診断し、計150名程度(受診数の10%程度)の症例を蓄積した。診断方法として、詳細の問診のほか、呼吸機能検査と気管支拡張剤に対する反応を測定する気管支可逆性試験、さらに運動負荷試験、高張食塩水負荷試験、メサコリン負荷試験の負荷試験、喀痰検査、呼気一酸化窒素測定により診断している。正炭酸自発過呼吸法(Eucapnic Voluntary Hyperventilation: EVH)に関しても、少しずつではあるが、症例数を蓄積し、計25例程度施行した。しかし現状では、メ

サコリン試験と比較して診断率では、劣っており、海外の報告と異なることが判明している。この結果については、試験自体の問題なのか、日本人ではうまくいかないのか検証すべきと考えている。

運動誘発性喘息に対する治療反応性の検討

運動誘発性喘息と診断された症例に対して、積極的な治療介入による自覚症状・呼吸機能の改善、運動能力の向上を治療効果として検討している。平成20-21年度のデータの蓄積により、吸入ステロイド(inhaled corticosteroid:ICS)が症状軽減、呼吸機能の改善・抗炎症効果の面において、最も効果が期待されるため、診断後吸入ステロイドの中等量から開始している。こういった治療により多くの症例で自覚症状の改善、呼吸機能の上昇傾向を認め、症例によっては明らかに最大酸素摂取量値の上昇を認めている。また運動パフォーマンスが上がった症例も散見される。しかし一方で、吸入ステロイドに対して反応が少ない症例も散見され、臨床症状および検査結果の解析において、喀痰中の好酸球比率や呼気中の一酸化窒素値が低い症例は吸入ステロイドの反応が少ないことが明らかになってきている。すなわち、アレルギー性気道炎症といった従来のアトピー素因の強い喘息ではなく、好中球炎症が主体で、アトピー素因が軽度の病型もアスリートの喘息には混在していると考えている。これらが運動すなわち過酷な呼吸環境によって作り出されたものと結論できないが、その可能性はあり、今後も解析を続けていく予定である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計4件)

1. 小室俊之、長谷川隆志、田中純太、鈴木栄一、荒川正昭. アスリートを対象とした気管支喘息の解析. 臨床免疫・アレルギー科 vol. 53(1), 61-68; 2010 査読なし
2. Tanaka J, Hasegawa T, Koya T, Hashiba M, Omori G, Gejyo F, Suzuki E, Arakawa M. Pulmonary Function Analysis of Japanese Athletes: Possibly Even More Asthmatics in the Field. *Allergol*

Int. 2010;59:53-7. 査読有り

3. Koya T, Hasegawa T, Tanaka J, Kawakami H, Hayashi M, Kagamu H, Narita I, Arakawa M, Suzuki E. Effect of ciclesonide on bronchial asthma in athletes. *J Asthma*. 2009;46:1032-6. 査読有り
4. 田中純太、長谷川隆志、荒川正昭. アスリートにおける喘息管理. *International of Asthma Review*, 10(4);30-38:2008 査読なし

[学会発表] (計10件)

1. 小室俊之、河上英則、木村陽介、星野芳史、坂上拓郎、古川俊貴、長谷川隆志、鈴木栄一、荒川正昭、成田一衛. アスリート喘息. 2010年度秋季アレルギー学会総会イブニングシンポジウム(平成22年11月26日東京国際フォーラム)
2. 星野芳史、小室俊之、木村陽介、河上英則、古川俊貴、滝口朝子、田中純太、長谷川隆志、荒川正昭、成田一衛. 当科におけるアスリート喘息患者の治療効果の検討. 2010年度秋季アレルギー学会総会(平成22年11月26日東京国際フォーラム)
3. アスリートを対象とした呼気一酸化窒素の測定. 小室俊之、田中純太、斎藤麻理子、西野勝敏、三浦哲、長谷川隆志、成田一衛、荒川正昭. 2010年度(第21回)臨床スポーツ医学会総会(平成22年11月7日つくば国際会議場)
4. 星野芳史、小室俊之、木村陽介、河上英則、滝口朝子、田中純太、長谷川隆志、荒川正昭、成田一衛. 当科におけるアスリート喘息患者の検討. 2010年度アレルギー学会春季臨床大会(平成22年5月8日京都国際会議場)
5. 田中純太、小室俊之、長谷川隆志、斎藤麻理子、西野勝敏、三浦哲、成田一衛、鈴木栄一、荒川正昭. 運動誘発性気管支喘息と鑑別を要する運動負荷後の変動性気道閉塞について. 2009年度(第20回)臨床スポーツ医学会総会(平成21年11月15日神戸・神戸国際展示場)
6. 小室俊之、田中純太、長谷川隆志、鈴木栄一、荒川正昭、成田一衛. 運動誘発性気管支喘息診断における正炭酸ガス自発過呼吸法の試み. 2008年度秋季アレルギー学会総会(平成21年10月30日秋田・キャッスルホテル)
7. 小室俊之、河上英則、長谷川隆志、荒川正昭、鈴木栄一、下条文武. アスリートの喘息患者に対する治療効果の検討. 2009年度アレルギー学会春季臨床大会(平成21年6月5日岐阜・長良川国際会議場)

8. 小屋俊之、田中純太、長谷川隆志、荒川正昭、鈴木栄一、下条文武．アスリートを対象とした気管支喘息の解析．2008年度秋季アレルギー学会総会シンポジウム（平成20年11月29日東京・国際フォーラム）
9. 田中純太、小屋俊之、長谷川隆志、齋藤麻理子、西野勝敏、三浦哲、鈴木栄一、下条文武、荒川正昭．運動誘発気管支収縮診断における正炭酸ガス自発過呼吸法による負荷呼吸機能検査．2008年度（第19回）臨床スポーツ医学会総会（平成20年11月1日千葉・幕張メッセ）
10. 小屋俊之、田中純太、西野勝敏、三浦哲、齋藤麻理子、長谷川隆志、荒川正昭、下条文武．アスリートの喘息患者に対する治療効果の検討．2008年度（第19回）臨床スポーツ医学会総会（平成20年11月1日千葉・幕張メッセ）

6. 研究組織

(1) 研究代表者

鈴木 栄一 (SUZUKI EIICHI)
新潟大学・医歯学総合病院・教授
研究者番号：30187710

(2) 研究分担者

長谷川 隆志 (HASEGAWA TAKASHI)
新潟大学・医歯学総合病院・准教授
研究者番号：90361906
田中 純太 (TANAKA JUNTA)
新潟大学・医歯学総合病院・特任助教
研究者番号：40401749

(3) 連携研究者

なし