

平成21年 5月18日現在

研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2007年度～2008年度
 課題番号：19591160
 研究課題名（和文） 新潟県内の疫学的研究に基づいた月経喘息の臨床および生化学・遺伝学的研究
 研究課題名（英文） Biochemical and Genetic Analysis of Perimenstrual Asthma Based on Epidermological Survey of Asthma in Niigata
 研究代表者
 長谷川 隆志（HASEGAWA TAKASHI）
 新潟大学・医歯学総合病院医科総合診療部・准教授
 研究者番号：90361906

研究成果の概要：本研究は、成人気管支喘息患者とその主治医に対する新潟県内のアンケート調査とそれを行う県内医師ネットワークを基盤として行われた。疫学的解析の結果では、有月経女性喘息585症例中、月経喘息症例は82症例、有月経女性喘息症例（コントロール症例）は503症例であり、月経喘息の24.4%がアスピリン喘息であった。また、有生理女性のアスピリン喘息症例58症例中20症例が月経喘息症例であり、月経喘息に対する重要な関与が示され、また、アスピリン喘息症例との類似性が確認された。新潟大学遺伝子倫理委員会の承認のもとに、対象症例の遺伝子収集が開始され、コントロール症例や非喘息症例を含め現在346症例の検体を得て、ロイコトリエン受容体の遺伝子解析が行われた。今回の検討では、ロイコトリエン受容体1、2の遺伝子多型について、月経喘息症例とコントロール症例間では、有意な違いは認められず、ロイコトリエン受容体変異が月経喘息発症機序に関与する可能性は低い事が示唆された。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	2,600,000	780,000	3,380,000
2008年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・膠原病アレルギー感染症

キーワード：月経喘息、アスピリン喘息、遺伝子多型、 β 受容体、ロイコトリエン受容体1、ロイコトリエン受容体2、遺伝子解析、アンケート調査

1. 研究開始当初の背景

気管支喘息は、临床上、最も一般的な疾患である。従って、その病因や進行機序の解明を行う必要性は高い。その死亡率は、10万人あたり2.4人と欧米など他の先進諸国に比べて

きわ立って高く、喘息死に対する対応は急務である。一方、喘息死は、致命的喘息発作歴と特に関与が深いことが知られている。我々の行った疫学的調査によれば、この致命的大発作歴には、アスピリン喘息（非ステロイド

系抗炎症薬惹起性喘息)が重要な役割を占めていることが判明している。この疫学的調査は、成人気管支喘息患者とその主治医に対する新潟県内のアンケート調査とそれを行う県内医師ネットワークを基盤としており、1998 から 2004 年まで実施している(現在 2006 年施行中)。一回平均約 3,000 症例、通算 7 回施行し、延べ 18,000 症例の集積を行い、実地医家レベルでの成人気管支喘息の実態を明らかにしてきた。高齢者喘息の特徴、治療と喘息コントロールの関係とその変遷、喫煙との関係について、その成果を報告している。さらに、新潟県内の薬剤師も参加し、喘息の薬剤治療の現状についても検討を行っている。

これらの検討の中で、生理を有している女性の性周期に応じて喘息症状が増悪する、いわゆる月経喘息に注目し解析を行った所、月経喘息の臨床的特徴がきわめてアスピリン喘息に類似していたのである。このことより、月経喘息が占める臨床上的位置が、アスピリン喘息と同様に、喘息死防止の観点から、きわめて重要であることが示された。しかしながら、日本における月経喘息の臨床的研究は不十分であり、実地医家における喘息に占める割合すら不明な点が多い。さらに、アスピリン喘息で検討され、その原因の一つとされているエイコサノイド、特にロイコトリエン代謝の異常を含めた研究は殆ど行われていない。我々は前述したように、一連の疫学的喘息研究を新潟県全県レベルでこれからも継続するネットワークを持っており、アスピリン喘息の原因候補遺伝子の同定も行っている。

2. 研究の目的

(1) 継続的に全県の喘息疫学調査を行っている県内医師ネットワークを用い、アスピリン喘息の関与も含めた、月経喘息症例の臨床的実態を正確に把握する。

(2) 特にロイコトリエンに注目し、対象月経喘息症例のエイコサノイドの代謝を検討する。さらに、喘息、特にアスピリン喘息に対して臨床的に効果が特に高いといわれているロイコトリエン拮抗薬に対する薬剤反応性を検討する。

(3) 得られた臨床データを基に、エイコサノイドの代謝を解析候補遺伝子とした、臨床表現型と遺伝子型の解析・検討を行う。

そして、日本人の月経喘息の発症・進展機序を明らかとし、喘息死を予防する効果的方法を提言する。

3. 研究の方法

(月経喘息症例の正確な臨床的実態把握)

新潟県内の気管支喘息患者とその主治医に対するアンケート調査に参加した実績を持つ医療施設に対して本研究計画を提示し、月経喘息患者の主治医に対して、本研究への

参加意志を確認、参加施設と参加医師を決定する。参加施設と意志決定後直ちに、研究代表者、研究分担者および本研究参加医師にて「新潟月経喘息研究会」を設立する。研究代表者は、本研究を新潟大学倫理委員会および新潟大学遺伝子倫理委員会に提出し、患者への本研究の目的等の説明と同意の取得を含めた倫理性についての承認を得ると同時に、本研究参加施設医師は、同様に、各々の参加医療施設の倫理委員会と遺伝子倫理委員会の承認を得る。その後、本研究参加施設医師は、各参加施設において、月経喘息患者とその比較対象患者に本研究の説明を行い、参加同意を文章で確認する。確認後、年齢・性別・型・重症度・治療内容といった症例背景の他、asthma control test (ATC)を用いた喘息症状、呼吸機能、ピークフロー値などの喘息コントロール指標といった対象症例の臨床データを収集し、研究代表者へ送る。研究代表者は、送付された臨床データを研究分担者、とともに解析を加える。

(月経喘息症例におけるエイコサノイド、特にロイコトリエン代謝の検討)

月経喘息症例における尿中ロイコトリエン E4 を含めた各種尿中エイコサノイド代謝産物を測定し、比較対象症例の代謝産物と比較する。さらに、同一症例から性周期に一致したサンプリングを行い、これら代謝産物の尿中排出量と性周期との関連を合わせて検討する。以上より、月経喘息に対するエイコサノイド代謝異常の関与が明らかとなると推定される。

(月経喘息症例の薬剤反応性の検討)

月経喘息症例は、喘息予防・管理ガイドラインに基づいて、他の喘息症例と同様に吸入ステロイドによる加療がまず最初に行われる。我々の行った疫学的解析では、多くの月経喘息症例が低容量吸入ステロイドではコントロール不十分と予測され、吸入ステロイドを高容量にドーズアップないしは他の薬剤の追加といった喘息治療のステップアップの必要性が生じる。この経過をプロスペクティブに観察し月経喘息症例における薬剤反応性の検討を行う。これは、本計画に同意を得た対象症例に対して、ATC を用いた喘息症状、呼吸機能、ピークフロー値などの喘息コントロール指標を使用し、各参加医師によって行われるものとする。

(エイコサノイドの代謝を解析候補遺伝子とした臨床表現型と遺伝子型の解析・検討)

これまでのステップ I、II、III で明らかとなった臨床データ、エイコサノイド代謝状態、治療反応性により、月経喘息症例の臨床表現型を決定する。患者の同意を得て収集された遺伝子サンプルを、主にエイコサノイドの代謝を解析候補遺伝子とした、臨床表現型と遺伝子型の解析・検討を行い、アスピリン

喘息研究で得られた成果と比較し、月経喘息における責任遺伝子の存在を明らかとする。日本人の月経喘息の発症・進展機序を明らかとし、喘息死を予防する効果的方法を提言する。

4. 研究成果

2006 年度に行われた疫学調査においては、月経喘息に注目し解析を行った所、有致死性喘息発作歴が 20%を超えるなど、臨床的特徴がきわめてアスピリン喘息に類似していたことより、月経喘息が占める臨床上的位置が、喘息死防止の観点からきわめて重要であることが示された。

今回の研究期間中に再度新潟県の 104 の医療施設（大規模病院：入院病床 200 床以上 28 施設、小規模病院：入院病床 200 床未満 14 施設、診療所 62 施設）の参加を得てアンケート調査を行った。アンケート配布枚数 5260、回収例数 3146、回収率 59.2%であった。平均年齢は 57.0+/-18.0 歳、男性/女性比 0.74、平均罹病期間は 14.1+/-13.9 と従来のアンケート調査に比較して、高齢化と女性の増加傾向が認められた。日本アレルギー学会重症度分類による重症症例の割合では平成 14 年までの 10%前後から平成 16 年から 6%前後に低下し今回も同様であった。入院経験率や救急車・救急外来利用経験率もそれぞれ 33.1%、29.1%とアンケート調査開始後最も低率となり、喘息管理の経年的改善が示唆される一方、自覚症状のコントロールは、平成 14 年をボトムとした症状出現率が今回も高値であり、症状コントロールは決して良好とは言えないと考えられた。喘息管理・治療の動向については、「ピークフローメーター使用率は平成 12 年をピークとして徐々に減少し、今回は 23.7%とアンケート調査開始後最も低率となり、呼吸機能を中心に考えるという喘息管理目標と乖離する方向性であり、問題点の一つと思われる。薬物治療については、吸入ステロイド薬使用率が 86.1%と最も高い使用率を示し、吸入ステロイド薬中心の喘息管理原則が更に浸透していると思われる。吸入長期作用型 β 刺激薬の使用率も 37.1%であり、平成 14 年から急速に普及している反面、徐放性キサンチン薬使用率が急速に低下し今回は 50%を割り込み 44.5%となり、吸入ステロイド薬に所謂 add on する薬剤の捉え方の急速な変化が認められた。

月経喘息（82 例）の臨床的解析では、コントロール例（有生理非月経喘息症例 503 例）と比べて、年齢が高年齢で罹病期間が長かった（38.9+/-8.4 vs 37.7+/-9.3 歳、16.4+/-15.2 vs 12.3+/-12.3 年）。日本アレルギー学会重症度分析では重症例、中等症例が多く（7.3 vs 2.8%、41.5 vs 31.8%）、ス

テップ 4 およびステップ 3 の症例も多かった（9.8 vs 1.6%、29.3 vs 22.5%）。過去 1 年間及び調査前 2 週間の無発作率は低く（32.9 vs 37.2%、64.6 vs 67.4%）、一方、入院経験率、救急車・救急外来利用経験率は高値で（46.3 vs 36.6%、46.3 vs 29.4%）、アスピリン喘息症例も 24.2%に認められた（vs 7.6%）。また、女性有生理アスピリン喘息症例（58 例）の解析でも同様に、コントロール例（有生理非アスピリン喘息症例 512 例）と比べて、年齢が高年齢で罹病期間が長かった（39.2+/-8.7 vs 37.7+/-9.4 歳、15.9+/-14.4 vs 12.5+/-12.6 年）。日本アレルギー学会重症度分析でも重症例が多く（10.3 vs 2.5%）、ステップ 4 およびステップ 3 の症例も多かった（12.1 vs 1.8%、24.1 vs 23.6%）。調査前 2 週間の無発作率も低く（65.5 vs 67.6%）、一方、入院経験率、救急車・救急外来利用経験率は高値で（63.8 vs 35.2%、43.1 vs 30.7%）、月経喘息症例も 34.5%に認められた（vs 11.6%）。以上から、月経喘息とアスピリン喘息の臨床的類似点の再現性を確認する事が出来た。

ロイコトリエン受容体 1 及び 2 に存在する遺伝子多型についての検討を行った。受容体 1 遺伝子については、-634C/T -475A/C -336A/G 927C/T の 4 つの部位の多型の変異について解析した。それぞれのアレル頻度は、月経喘息群では A=0.611 G=0.389, G=0.611 T=0.389, A=0.389 G=0.611, C=0.556 T=0.444 であり、非月経有生理群（対象群）のアレル頻度は、A=0.556 G=0.444, G=0.556 T=0.444, A=0.444 G=0.556, C=0.544 T=0.456 と、両群間の各遺伝子多型のアレル出現頻度に有意な差は認められなかった。受容体 2 遺伝子については、-819G/T 2078C/T 2534A/G 2545+297C/T の 4 つの部位の多型の変異について解析した。それぞれのアレル頻度は、月経喘息群では G=0.722 T=0.278, C=0.833 T=0.167, C=0.222 T=0.778, A=0.944 G=0.056 であり、非月経有生理群（対象群）のアレル頻度は、G=0.500 T=0.500, C=0.722 T=0.278, C=0.400 T=0.600, A=0.878 G=0.112 と、両群間の各遺伝子多型のアレル出現頻度に有意な差は認められなかった。今回の検討では、ロイコトリエン受容体 1、2 の遺伝子多型について、月経喘息症例とコントロール症例間では、有意な違いは認められず、ロイコトリエン受容体変異が月経喘息発症機序に関与する可能性は低い事が示唆された。

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 11 件）

1) Suzuki K, Hasegawa T, Sakagami T, Koya

T, Toyabe S, Akazawa K, Arakawa M, Gejyo F, Suzuki E, Analysis of perimenstrual asthma based on questionnaire surveys in Japan. *Allergology International* 2007 56: 249-255. (査読有)

2) Sakagami T, Jinnai N, Nakajima T, Sekigawa T, Hasegawa T, Suzuki E, Inoue I, Gejyo F. ADAM33 polymorphisms are associated with aspirin-intolerant asthma in the Japanese population. *J Hum Genet.* 2007 52: 66-72. (査読有)

3) Suzuki T, Hasegawa T, Kawada T, Suzuki E, Satoh H, Gejyo F, Sato H, Nishigaki R. Factors influencing adherence in outpatients using beclomethasone dipropionate inhaler for bronchial asthma. *Jpn J Pharm Health Care Sci.* 2007, 33: 221-228. (査読有)

4) Suzuki K, Hasegawa T, Iguchi S, Ota K, Sakagami T, Gejyo F, Suzuki E. The impact of the Chuetsu Earthquake on asthma control. *Allergology International* 2007 56: 179. (査読有)

5) Fujimori F, Shimizu T, Takada T, Narita J, Suzuki E, Gejyo F. Differences in lymphocyte profile between BAL fluid and human lung tissue from patients with interstitial lung disease. *Br J Biomed Sci.* 2008 65: 63-67. (査読有)

6) Ota K, Hasegawa T, Koya T, Sakagami T, Sekikawa T, Toyabe S, Akazawa K, Arakawa M, Gejyo F, Suzuki E. Analysis of inhaled cortico-steroid selection for each patient with bronchial asthma using questionnaire survey -Effects of age, gender, and disease severity-. *Allergology International* 2009 in press. (査読有)

7) Koyanagi K, Koya T, Sasagawa M, Hasegawa T, Suzuki E, Arakawa M, Gejyo F. An Analysis of Factors that Exacerbate Asthma, Based on a Japanese Questionnaire. *Allergology International* 2009 in press. (査読有)

8) 佐藤英夫, 岩島明, 宇野友康, 片野寛子, 旅河佐知子, 鈴木知信, 遠藤弘, 下條文武, 長谷川隆志, 鈴木栄一 Asthma Control Test (ACT)による喘息評価と吸入指導の有用性 *Pharma Medica* 2007 25: 161-165. (査読無)

9) 長谷川隆志【吸入ステロイドの展望】導入のコツ 吸入療法指導の手びき *Progress in Medicine* 2007 27: 1324-1328. (査読無)

10) 真島一郎, 山岸格史, 藤村健夫, 清水夏恵, 江部佑輔, 斎藤功, 村上修一, 片桐敦子, 吉嶺文俊, 長谷川隆志, 村松芳幸, 下條文武, 田中裕 高齢者気管支喘息にお

ける Quality of life の検討. *日本心療内科学会誌* 2008. 12: 218-223. (査読有)

11) アスリートにおける喘息管理. 田中純太, 長谷川隆志, 荒川正昭 *International Review of Asthma* 2008. 10: 30-38 (査読無)

[学会発表] (計 8件)

1) Sasagawa M, Hasegawa T, Fujimori K, Yoshimine F, Sato K, Hara K, Suzuki K, Sakagami T, Koya(3), Kazama JJ, Gejyo F, Suzuki E. Inhaled Corticosteroid Does Not Affect Bone Mineral Density in Japanese Asthmatic Patients: Half A Year Treatment Study. 2007 ATS International Conference. 2007.5.20 San Francisco

2) Oota K, Hasegawa T, Suzuki E, Sakagami T, Koya T, Arakawa M, Gejyo F. Effects of age, gender and disease severity on the use of inhaled corticosteroid in Japan. 2007 ATS International Conference. 2007.5.21 San Francisco

3) Sakagami T, Sekikawa T, Hasegawa T, Takada T, Suzuki E, Gejyo F, Inoue I. The Ile198Thy and Ala379Val Polymorphisms of Platelet-Activating Factor -Acetyl hyd -orase Polymorphisms Are Associated with Asthma, Asthma Severity and Rate of Lung Function Decline in Japanese Population. 2007 ATS International Conference. 2007.5.21 San Francisco

4) Tanaka J, Hasegawa T, Arakawa M, Hashiba M, Sakagami T, Koya T, Gejyo F, Suzuki E. Analysis of pulmonary function in athletes from the aspect of bronchial asthma. 2007 ATS International Conference. 2007.5.21 San Francisco

5) Kobayashi Y, Hasegawa T, Koya T, Sasagawa M, Arakawa M, Gejyo F, Suzuki E. Effects on Serum IgE Level Based on Questionnaire Surveys in Japan -Independent on Disease Severity-. 2008 ATS International Conference. 2008.5.18 Toronto

6) Koya T, Hasegawa T, Arakawa M, Gejyo F, Suzuki E. Worsening of Asthma Symptom Control in Japan Based on Analysis of Questionnaire Surveys of More Than 20,000 Cases from 1998 to 2006. 2008 ATS International Conference. 2008.5.20 Toronto

7) Yoshimine F, Hasegawa T, Koya T, Arakawa M, Gejyo M, Suzuki E. Importance of Aspirin Intolerant Asthma for Near Fatal Asthma and Alteration of Incidence Based on Questionnaire Surveys in Japan. 2008 ATS International Conference. 2008.5.20 Toronto

8) 鈴木和夫, 小屋俊之, 下條文武, 荒川正昭, 長谷川隆志, 鈴木榮一. 新潟県多施設アンケート調査からの月経喘息についての検討 2004年と2006年の比較. 平成19年度日本アレルギー学会秋季学術集会. 2007.11.3 東京国際フォーラム

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0件)

○取得状況 (計 0件)

〔その他〕

6. 研究組織

(1) 研究代表者

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

(2) 研究分担者 (2007年度)

鈴木 榮一 (SUZUKI EIITI):
新潟大学・医歯学総合病院・教授
研究者番号: 30187710

高田 俊範 (TAKADA TOSHINORI):
新潟大学・医歯学系・講師
研究者番号: 40361919

鳥谷部 真一 (TOYABE SHINNICHI)
新潟大学・危機管理室・教授
研究者番号: 20227648

(3) 連携研究者 (2008年度)

鈴木 榮一 (SUZUKI EIITI)
新潟大学・医歯学総合病院・教授
研究者番号: 30187710

高田 俊範 (TAKADA TOSHINORI)
新潟大学・医歯学系・講師
研究者番号: 40361919

鳥谷部 真一 (TOYABE SHINNICHI)
新潟大学・危機管理室・教授
研究者番号: 20227648