

気管支喘息における好酸球性副鼻腔炎 (ECRS) の合併 ～合併率, 肺機能, 微生物の特異 IgE 抗体について

呼吸器・アレルギー内科 安場 広高

【目的】 気管支喘息の重要な併存症である好酸球性副鼻腔炎 (ECRS) について, 気管支喘息患者における ECRS の合併率や肺機能との関係については詳しい報告がない。また, ECRS の病因論として種々の微生物 IgE 抗体の関与が示唆されている。

【方法】 定期通院中の喘息患者 395 例について, JESREC 基準を用いて ECRS の合併率と肺機能への影響を検討した。さらに, 種々の微生物に対する特異 IgE 抗体を測定し ECRS 群とそれ以外で比較した。

【結果】 中等症・重症の ECRS の合併率は, 治療 Step 1 と 2 の軽症喘息では 17% に過ぎなかったが, Step 3 と 4 の中等症・重症喘息では 45% であり有意に高率であった。肺機能は, % FEV_{1.0} には差がなかったが, 末梢気道閉塞の指標である % MMF は ECRS 合併例で有意に低値であった。総 IgE と, SE-A・SE-B・カンジダの特異 IgE が, ECRS 合併例で有意に高値であった。これらは, 軽症に比べ中等症・重症喘息でも有意に高値であった。対照とした, スギ, ダニ, アスペルギルス, トリコフィトン IgE には有意差はなかった。

【結語】 中等症・重症の喘息の約半数に ECRS が合併し, 末梢気道閉塞が高度となる。ECRS の合併には微生物 IgE の関与も示唆される。

keywords : ECRS 好酸球性副鼻腔炎, bronchial asthma 気管支喘息,
Staphylococcus aureus enterotoxin 黄色ブドウ球菌毒素

1. はじめに

近年, 気管支喘息における好酸球性副鼻腔炎 (Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis, ECRS) 合併の重要性が指摘されている¹⁾。ECRS は日本で定義された疾患で, 篩骨洞優位な病変と好酸球増多, 嗅覚低下, 呼気ガス NO 高値, アスピリン不耐などを伴うことが特徴である。JESREC の診断基準²⁾を用いて, 副鼻腔 CT と末梢血好酸球%とでスコア化して臨床診断することが可能である。ECRS のうち, 篩骨洞優位で好酸球が 5% 以上で喘息もしくはアスピリン不耐のある例は重症 ECRS と定義され, 95.9%

に喘息が合併し²⁾, 喘息の難治化因子としても重要と考えられる。しかしながら, 逆に, 気管支喘息患者における ECRS の合併率については詳しい報告がない。また, ECRS が喘息の難治化因子である一つの証拠として, ECRS の合併は喘息患者に末梢気道閉塞をもたらす可能性があるが^{1, 3)}, 多数例での検討の報告はない。さらに, ECRS の成因に種々の微生物 IgE 抗体が関わっている可能性も指摘されている。今回, 一定期間に受診した喘息患者に, 網羅的に副鼻腔 CT, 肺機能, 特異 IgE を調べて, これらの疑問に答えを見いだすことを目的とした。

略号 :

ECRS : eosinophilic chronic rhinosinusitis

SE-A : Staphylococcus aureus enterotoxin-A

SE-B : Staphylococcus aureus enterotoxin-B

JESREC : Japanese Epidemiological Survey of Refractory Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis

CRSwNP : chronic rhinosinusitis with nasal polyp

2. 方 法

2018年1月から4月にかけて受診した、定期通院中の喘息患者395例について、副鼻腔炎治療前の副鼻腔CTと好酸球%からJESREC基準²⁾を用いてECRSの合併率と非発作時の肺機能への影響を検討した。さらに、黄色ブドウ球菌毒素(SE-A, SE-B), カンジダ, トリコフィトン, アスペルギルス, ダニ2(D2), スギに対する特異IgE抗体を測定し、喘息の重症度別とECRS合併のあるなしで比較した。対象症例数は、表1に示す。喘息の治療Step 1(軽症間欠型)が73例, Step 2(軽症持続型)が150例, Step 3(中等症)が109例, Step 4(重症)が63例であった。

表1. 対象症例数一覧

治療ステップ	none	non-ECRS	Moderate ECRS	Severe ECRS	total
Step 1	48	21	2	2	73
Step 2	63	54	6	27	150
Step 3	22	31	4	52	109
Step 4	28	13	0	22	63

気管支喘息 Total 395例

3. 結 果

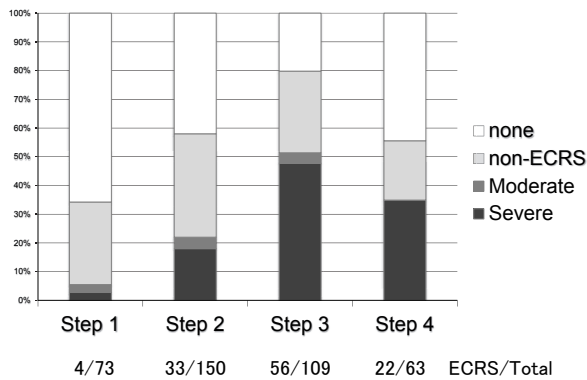


図1. 喘息の治療 Step 別 ECRS の合併率

表2. 喘息の治療 Step 別 ECRS の合併率

	治療Step 1&2	治療Step 3&4	
CRS total	50%	71%	$p < 0.0001$
Non-ECRS	32%	26%	<i>n.s.</i>
ECRS	17%	45%	$p < 0.0001$

(1)喘息重症度別のECRSの合併率(図1,表2)

中等症・重症のECRSの合併率は、治療Step 1と2の軽症喘息では17%であったのに対し、治療Step 3と4の中等症・重症喘息では45%と、有意に高率であった($p < 0.0001$, χ^2 検定)。一方、非好酸球性副鼻腔炎(non-ECRS)の合併率はそれぞれ32%と26%であり、喘息の重症度による有意な差はなかった。

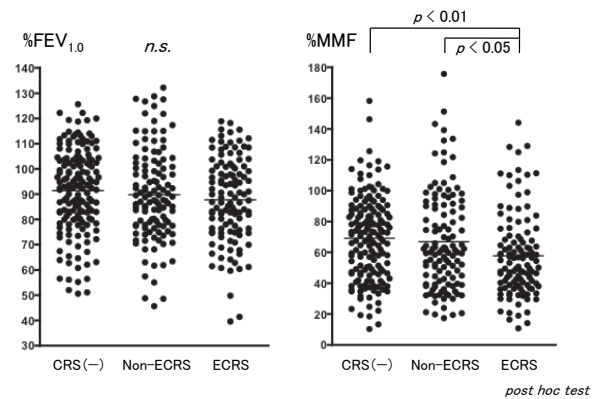


図2. 副鼻腔炎の有無と肺機能

(2) ECRS と喘息患者の肺機能との関係(図2)

非発作時の肺機能と副鼻腔炎合併の関係は、%FEV_{1.0}では、副鼻腔炎なし群で91.4 ± 1.3, non-ECRS群で89.8 ± 1.7, ECRS群で87.7 ± 1.6であり、各群で有意な差はなかった。しかし、%MMFは、副鼻腔炎なし群で69.2 ± 2.1, non-ECRS群で66.9 ± 2.9, ECRS群で57.7 ± 2.5であり、ECRS群では、non-ECRS群($p < 0.05$), ECRSなし群($p < 0.01$)に比べて有意に低値であった(post hoc test)。(すべて mean ± S.E.)

表3. 喘息重症度別 各種特異的 IgE

	Step 1,2	Step 3,4	p value
Total IgE	357 ± 63	651 ± 195	< 0.0001
SE-A	0.12 ± 0.02	0.32 ± 0.08	0.0027
SE-B	0.24 ± 0.06	0.46 ± 0.13	0.0037
Aspergillus	0.16 ± 0.04	0.39 ± 0.12	0.0337
Candida	0.53 ± 0.18	0.77 ± 0.19	< 0.0001
Trichophyton	0.25 ± 0.06	0.77 ± 0.21	0.014
Cedar pollen	9.32 ± 1.17	9.67 ± 1.70	0.3162
D2	6.39 ± 1.27	4.91 ± 0.99	0.0769

UA/ml Mean ± SE

(3) 喘息重症度別の各種特異的 IgE (表 3)

軽症喘息(Step 1, 2)に比べて, 中等症・重症喘息(Step 3, 4)において, 有意水準 $p = 0.01$ で有意に高値であったのは, 総 IgE, 黄色ブドウ球菌エンテロトキシン A (SE-A), 黄色ブドウ球菌エンテロトキシン B (SE-B), カンジダであった(Mann-Whitney U test). アスペルギルス, トリコフィトン, スギ花粉, ダニ(D2)の IgE 抗体には, 有意水準 $p = 0.01$ では, 有意な差は見られなかった. なお, 総 IgE 値と各種特異 IgE の間の相関を調べた結果, いずれの特異 IgE も総 IgE との間に有意な相関が見られた($p < 0.0001$, Spearman correlation).

表 4. ECRS の有無と各種特異的 IgE

	none or non-ECRS	ECRS	p value
Total IgE	410±117	671±143	< 0.0001
SE-A	0.16±0.04	0.32±0.10	0.0087
SE-B	0.31±0.08	0.41±0.10	0.0005
Aspergillus	0.24±0.08	0.32±0.10	0.0253
Candida	0.54±0.15	0.86±0.26	< 0.0001
Trichophyton	0.37±0.09	0.74±0.25	0.0679
Cedar pollen	9.42±1.14	9.60±1.98	0.4362
D2	5.53±0.96	6.17±1.53	0.3220

UA/ml Mean±SE

(4) ECRS 合併の有無と各種特異的 IgE (表 4)

ECRS なし群に比べて, ECRS 合併群において, 有意水準 $p = 0.01$ で有意に高値であったのは, 総 IgE, 黄色ブドウ球菌エンテロトキシン A (SE-A), 黄色ブドウ球菌エンテロトキシン B (SE-B), カンジダであった(Mann-Whitney U test). アスペルギルス, トリコフィトン, スギ花粉, ダニ(D2)の IgE 抗体には, 有意水準 $p = 0.01$ では, 有意な差は見られなかった.

4. 考 察

ECRS は, 海外で鼻茸副鼻腔炎(chronic rhinosinusitis with nasal polyp, CRSwNP)と呼ばれてきたものとはほぼ同等である. この CRSwNP も, 成人発症の重症喘息の 54% に合併するとされる⁴⁾. ECRS 患者における喘

息の合併率は, ECRS の重症度別に判明している²⁾が, 逆に, 喘息患者において喘息の重症度別の ECRS の合併率の報告はまだない. 軽症喘息では副鼻腔 CT を撮影しない場合が多いことが原因と考えられる. 軽症喘息においても, ECRS の合併が ICS/LABA の屯用使用を不可能とし⁵⁾, さらに, CRSwNP があると喘息が寛解しない⁶⁾とされているので, 当院では軽症喘息であっても副鼻腔 CT を撮影するよう心がけてきた. そのため, 軽症喘息での ECRS の合併率が把握できている. 今回の検討で, 治療 Step 4 では, ECRS の合併率が Step 3 と差がないような結果となっているが, これは, ECRS にも有効な生物学的製剤や内服ステロイド屯用を初診時から使用している患者が Step 4 に含まれているからであろう. Step 3 の段階から, 副鼻腔 CT を撮って, 将来の重症化に備えておく必要があるといえる.

喘息患者における肺機能と ECRS の関係については, 中枢気道閉塞の指標である % FEV_{1.0} には差はないが, 末梢気道閉塞の指標である % MMEF は, ECRS 合併例で有意に低値であった. これについては, 中等度以上の副鼻腔炎があると末梢気道閉塞が強くなることをすでに報告した¹⁾. ECRS 患者では, 喘息を合併していなくても末梢気道閉塞がすでに存在するとの報告もあり³⁾, ECRS の合併は, 上気道の末梢気道といわれる副鼻腔のみならず, 下気道の末梢気道にも強い好酸球性炎症が同時に存在することを示していると考えられ, ECRS の合併が喘息の難治化因子であることを表している.

喘息の重症化や ECRS の病因論として, 種々の微生物 IgE 抗体の関与が示唆されている. 黄色ブドウ球菌は鼻粘膜や皮膚に存在するが, 健常者からは僅かしか検出されない. アトピー性皮膚炎患者の悪化時の病変部からは高率に黄色ブドウ球菌が検出されることが知られており, 中でもエンテロトキシン A および B 産生株の検出率が高率であるとされる. これらの毒素はスーパー抗原としての作用のほか, アレルゲ

ンとして特異的 IgE を介した反応を引き起こす(アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2012)。ECRS の病因論においても、黄色ブドウ球菌エンテロトキシンが関与しているとする報告^{7, 8)}が増えてきており、また、これらはスーパー抗原として喘息の重症化とも関連している⁹⁾とされている。大事なことは、ダニや花粉といった外来吸入抗原ではなく、健常人には存在しない鼻腔粘膜付着の細菌毒素が、IgE を介して ECRS の成因となり喘息の重症化因子となっている点である。また、今回の検討では、カンジダ IgE も ECRS 合併例や中等症以上の喘息に有意に高値であったが、カンジダが ECRS の遷延化に関与する¹⁰⁾という報告もあり、カビ IgE 陽性例が重症喘息に多いと以前から言われていることと併せて、今後の検討が必要である。なお、総 IgE 値と各種特異 IgE は相関を示したので、特異 IgE が高値を示したからといって、総 IgE 高値にひきずられているだけという可能性も想定される。そこで今回は、スギ花粉とダニの IgE も同時に調べ有意差がなかったことを対照としている。

5. おわりに

今回の検討で、中等症・重症の喘息の約半数に ECRS が合併し、末梢気道閉塞が高度となることが見いだされ、ECRS の合併が喘息の重要な難治化因子であるといえる。これには、黄色ブドウ球菌エンテロトキシンやカンジダ抗原に対する IgE が、関与している可能性がある。

文 献

- 1) 安場広高：難治性喘息における、末梢気道閉塞と副鼻腔炎の関係と、HFA-BDP 経鼻呼出法による治療。臨床免疫・アレルギー科 55(2): 210-215, 2011.
- 2) Tokunaga T, Sakashita M, Haruna T, et al. : Novel scoring system and algorithm for classifying chronic rhinosinusitis: the JESREC Study. Allergy 70(8): 995-1003, 2015.
- 3) Uraguchi K, Kariya S, Makihara S, et al. : Pulmonary function in patients with eosinophilic chronic rhinosinusitis. Auris Nasus Larynx 45(3): 476-481, 2018.
- 4) Amelink M, de Groot JC, de Nijs SB, et al. : Severe adult-onset asthma: A distinct phenotype. J Allergy Clin Immunol 132(2): 336-341, 2013.
- 5) 安場広高：Step down 後の安定した喘息と咳喘息に対する ICS/LABA の屯用使用。三菱京都病院医学総合雑誌 25: 30-34, 2019.
- 6) Westerhof GA, Coumou H, de Nijs SB, et al. : Clinical predictors of remission and persistence of adult-onset asthma. J Allergy Clin Immunol 141(1): 104-109. e3, 2018.
- 7) Cui XY, Miao JL, Lu HQ, et al. : Serum levels of specific IgE to Staphylococcus aureus enterotoxins in patients with chronic rhinosinusitis. Exp Ther Med 9(4): 1523-1527, 2015.
- 8) Okano M, Fujiwara T, Kariya S, et al. : Cellular responses to Staphylococcus aureus alpha-toxin in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Allergol Int 63(4): 563-573, 2014.
- 9) Bachert C, van Steen K, Zhang N, et al. : Specific IgE against Staphylococcus aureus enterotoxins: an independent risk factor for asthma. J Allergy Clin Immunol 130(2): 376-81. e8, 2012.
- 10) Wakayama N, Matsune S, Okubo K: Delayed type of allergic skin reaction to Candida albicans in eosinophilic rhinosinusitis cases. Auris Nasus Larynx 45(1): 111-115, 2018.