

原著

高齢者の気管支喘息，慢性閉塞性肺疾患における 血清 IgE 値の臨床的意義に関する研究

茂木 孝 木田 厚瑞

要旨：高齢者（65歳以上）で臨床的に気管支喘息，慢性閉塞性肺疾患（COPD）と診断した計325名を対象とし，横断調査として血清IgE値，末梢血好酸球数と臨床症状，肺機能，喫煙習慣の関係につき検討した．1）男性の方が女性よりIgE値が高い傾向を示した．既，現喫煙者は非喫煙者よりIgE値は高値であった．2）既喫煙者のCOPD群と気管支喘息群では閉塞性換気障害の程度の差によりIgE値に差異が認められた．気管支喘息群では%FEV_{1.0} predictの低下群の方が，IgE値は高値であったが，COPD群では逆に%FEV_{1.0} predictの低下群ではIgE値も低値であった．3）末梢血好酸球数は男性，女性とも気管支喘息群の方がCOPD群より多く，気管支喘息群のみでIgE値と好酸球数の間に弱い相関関係が認められた．高齢者では気管支喘息とCOPDの病態が類似していると考えられてきたが，血清IgE値，肺機能検査，喫煙との関係において両者は異なる病態であることが示唆された．

キーワード：高齢者，慢性閉塞性肺疾患，気管支喘息，血清IgE値，肺機能

Elderly patients ,Chronic obstructive pulmonary disease ,Bronchial asthma ,Serum IgE concentration , Pulmonary function

はじめに

高齢者の気管支喘息では環境因子に反応するアレルギー性の特徴は少なくなるといわれており血清IgE高値を伴う気管支喘息は20%以下にすぎないと報告されている¹⁾．Bramanら²⁾は高齢者の気管支喘息では発症年齢に関係なく若年者で検出されるような抗原による皮内反応が陽性となった例はなかったと報告している．他方，高齢者では皮内反応の径は縮小し血清IgE値の低下があるが，多くの高齢者でなお，皮内反応が陽性を呈するとする報告がある³⁾．さらに気管支喘息の発症年齢の違いが，老年期での病態の差異と関係とする研究がある．すなわち，40歳以前の発症では皮内反応陽性例が56%であったのに対し，40歳以降では21%にすぎなかった¹⁾．これらの報告に認められる様に，高齢者の気管支喘息に関する報告はまだ断片的なものにすぎないが，アレルギー反応および血清IgE値は高齢化とともに次第に減弱傾向を示す，という点では諸家の報告は一致している¹⁾³⁾⁶⁾．しかし，肺機能，末梢血好酸球数，IgE値などが，高齢の気管支喘息患者とCOPD患者とで，どのような差異を示すかは明らかではない．

そこで本研究では高齢者で臨床的にCOPD，気管支

喘息と診断された患者を対象とし主として血清IgE値に焦点をあてて以下の点を検討した．

- 1) 血清IgE値と肺機能低下に関連性があるか．
- 2) 血清IgE値と喫煙歴に関して気管支喘息とCOPDに差異があるか．
- 3) 血清IgE値と末梢血好酸球数は関連するか．

対象と方法

1997年6月～10月に東京都老人医療センター呼吸器科を受診した65歳以上の高齢者の連続症例で臨床的にCOPD，気管支喘息あるいはCOPDで喘息症状を呈した患者を対象とした（n=325）．

COPD及び気管支喘息の臨床診断はAmerican Thoracic Societyの定義⁴⁾や従来の考え方⁵⁾⁶⁾を参考とし本研究では以下のように便宜的に定義した．長年の喫煙歴があり咳，痰や労作時の呼吸困難を認め継続した気管支拡張薬による治療を必要とし，呼吸機能で一秒率70%未満を呈する場合をCOPDと診断した（COPD群）．この場合，胸部CT像でlow attenuation areaやブラの存在，気管支拡張薬吸入によるFEV_{1.0}の改善度（20%，200ml以下）を参考所見とした．喘息発作を長期にわたり頻回に認め，自然もしくは治療により改善する場合を気管支喘息と分類した（BA群）．但し，発作緩解期においても高度の閉塞性換気障害を認める場合，それまでの臨床的経過より気管支喘息と診断した．喀痰中の好酸球や気

Table 1 Profiles and lung function data for 3 patient groups

	BA	COPD	COPD/BA
No. of patients	112	135	78
M/F	22/90 **	118/17 **	56/22
Age, yr	74.3 ± 0.9	76.0 ± 0.6	76.6 ± 0.7
FEV ₁ , L	1.26 ± 0.46	1.15 ± 0.47	1.17 ± 0.06
FEV ₁ % predicted	76.5 ± 2.7 **	54.1 ± 2.1 **	60.1 ± 2.7

** p < 0.01

Abbreviations: BA = bronchial asthma
 COPD = chronic obstructive pulmonary disease
 COPD/BA = COPD with bronchial asthma
 M/F = male/female

道過敏性検査は必ずしも全例実施しなかったため臨床診断の根拠にはしなかった。鑑別疾患として誤嚥など高齢者で喘鳴をきたす疾患は総て除外した⁷⁾。しかし前述の COPD の定義に合致するが喘息症状をしばしば認める COPD がある。この場合には喘息症状を伴う COPD (COPD with asthma) と分類した (COPD/BA 群)。

血清 IgE 値と末梢血好酸球数の測定, 肺機能検査, 質問表による問診調査を実施した。

これらを性別, 年齢, 喫煙歴, 臨床診断, 肺機能, 末梢血好酸球数について検討した。なおここでは喫煙中止

から 6 カ月以上経過した者は既喫煙者と定義した。

肺機能のうち FEV_{1.0} は東京都老人医療センター呼吸機能検査室の健常の同性, 同年齢者の %FEV_{1.0} predict と比較した (山田ら, 1998, 未発表)。

三群間以上の比較は ANOVA により検定し, 以下の結果は mean ± SE で示した。

結 果

対象患者の内訳を (Table 1) に示した。対象例のうち肺結核後遺症, 間質性肺炎, 肺線維症, 気管支拡張症, 肺癌が主診断とされた症例は総て除外した。BA 群は女性に多く (1:4), COPD 群は男性に有意に多かった (7:1)。

全対象例を性別および年齢別に比較すると 65 歳以上の全年齢で男性が女性より IgE 高値の傾向を示した (男性: 女性 = 2.09 ± 0.05 : 1.94 ± 0.06, log (IgE))。喫煙歴でみると 75 ~ 84 歳では, 非喫煙者より既・現喫煙者の IgE 値が高値であった (非: 既: 現 = 2.01 ± 0.13 : 2.10 ± 0.09 : 2.12 ± 0.78, log (IgE))。65 ~ 74 歳では既 < 非 < 現喫煙の順に IgE 値が高かった (非: 現 = 2.03 ± 0.11 : 2.40 ± 0.32, log (IgE))。他方, 非喫煙者の IgE 値は 65 歳以降ほぼ一定であった。

次に喫煙による IgE 値の影響を検討した。疾患別にみると, 既喫煙者では BA 群および COPD/BA 群は

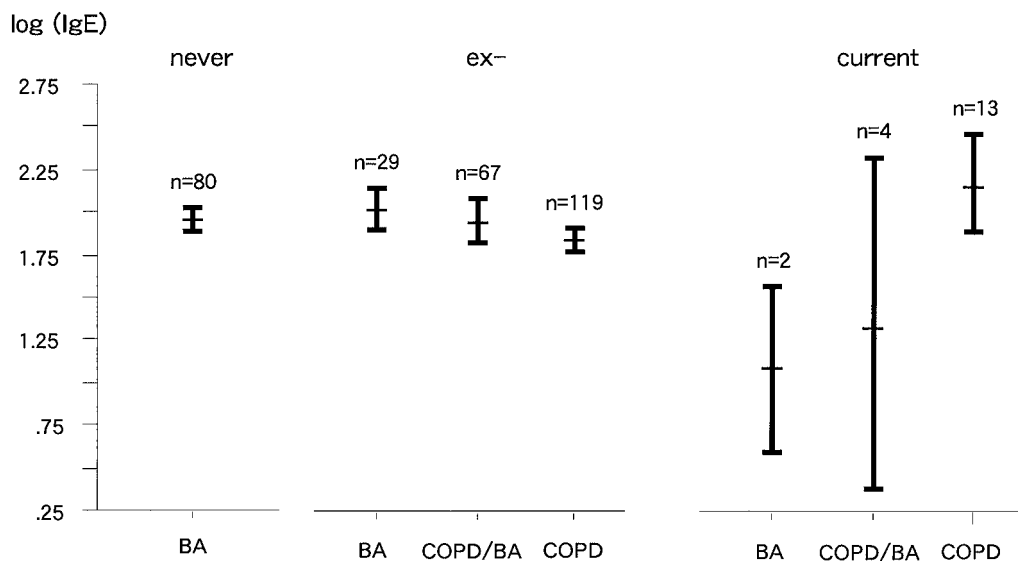


Fig. 1 Comparison of serum IgE concentrations among patients with different smoking histories and disease conditions.

Abbreviations: BA = bronchial asthma, COPD = chronic obstructive pulmonary disease, COPD/BA = COPD with bronchial asthma, never = patients who have never smoked, ex- = ex-smokers, current = current smokers

Serum IgE concentrations in ex-smokers were similar for all 3 groups (BA, COPD/BA and COPD) However, serum IgE concentrations in current smokers were elevated in the COPD group compared to the BA group (p < 0.05).

COPD 群より IgE 値が高い傾向はあるが、有意ではなかった。これに対し、現喫煙者では逆に COPD 群の IgE 値が BA 群よりも高値であった ($p < 0.05$ (Fig. 1))。

次に閉塞性換気障害の指標として %FEV_{1.0} predict (%FEV_{1.0} pred) と IgE 値との関連性を検討した。便宜的に %FEV_{1.0} pred を高度低下群 (35% 未満), 中等度低下群 (35~49%), 軽度低下群 (50~69%), 正常群 (

70%; BA 群のみ) に分類した。全対象例でみると、非喫煙者における中等度低下群は正常群, 軽度低下群より低い IgE 値を示した。高度低下群では逆に IgE 値の増加傾向が認められた。既喫煙者の IgE 値は %FEV_{1.0} pred が低下した三群のいずれにおいても非喫煙者よりも高値であった。しかし、三群間において IgE 値に差異は認められなかった。現喫煙者では IgE 値が分散する傾向

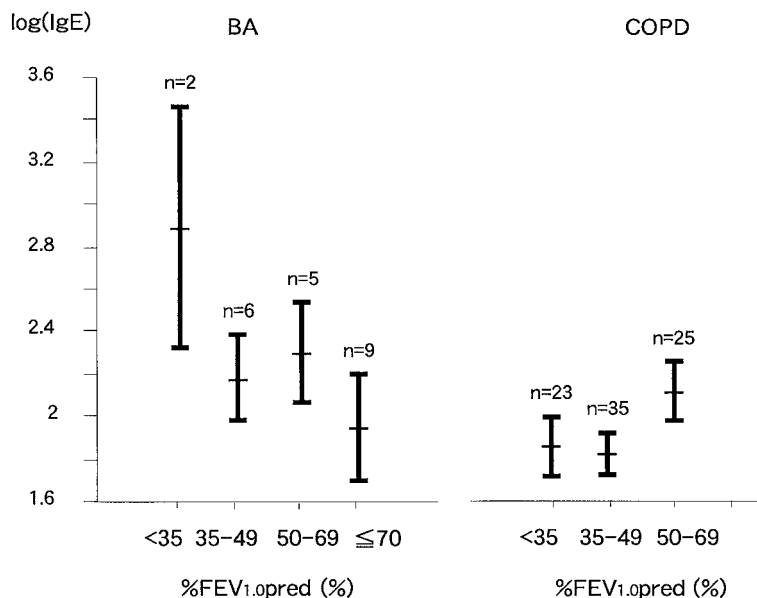


Fig. 2 Comparisons of serum IgE concentrations among ex-smokers in the BA and COPD groups with differing degrees of airflow obstruction.

In the BA group, serum IgE concentrations appeared higher in subjects with severe airflow obstruction (%FEV_{1.0} pred < 70%) than in those without airflow obstruction (%FEV_{1.0} pred ≥ 70%). However, the reverse was observed in the COPD group; patients with mild obstruction (%FEV_{1.0} pred : 50 ~ 69%) exhibited higher serum IgE concentrations than those with moderate obstruction (%FEV_{1.0} pred < 50%)

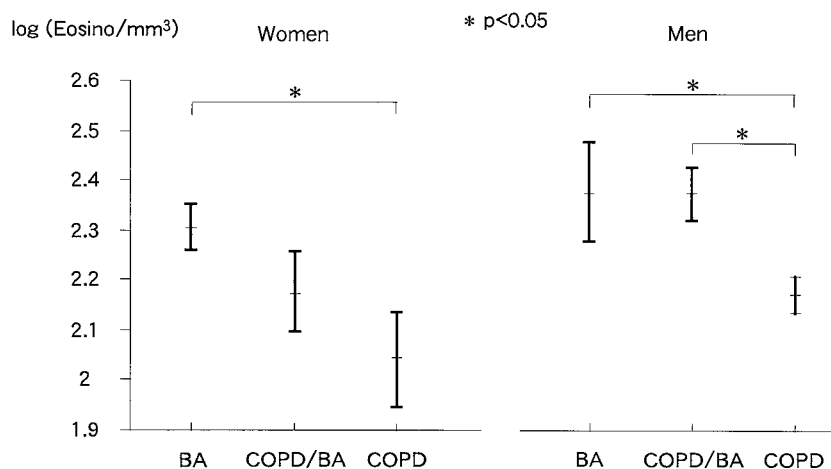


Fig. 3 Comparison of peripheral blood eosinophil counts for men and women in the BA, COPD and COPD/BA groups.

Eosinophil counts were higher for both male and female patients with bronchial asthma. By comparison, patients with COPD showed a significantly lower eosinophil count.

にあった。

そこで疾患による差異をみるため、既喫煙者の COPD 群, BA 群の間でこれを比較検討した (Fig. 2)。BA 群では正常群より低下群 (軽度, 中等度, 高度) の方が血清 IgE 値は高値となる傾向が認められた。他方, COPD 群の軽度低下群と中等度以下の低下群を比較すると後者の IgE 値はより低値を示した (有意差なし)。

次に末梢血好酸球数を男女別および疾患別に比較した。男, 女とも BA 群では有意に COPD 群より好酸球の増多が認められた (Fig. 3) ($p < 0.05$)。

末梢好酸球数と IgE 値との関係を知る目的で $500/\text{mm}^3$ 以上に増加している群と $500/\text{mm}^3$ 未満の二群間で比較すると BA 群では有意に好酸球増加群の IgE 値が高値であった (正常: 増加群 = $1.97 \pm 0.08 : 2.51 \pm 0.14$, $p < 0.05$)。また BA 群では IgE 値と好酸球数の間に弱い相関が認められた ($r = 0.266$, $p < 0.05$)。しかし COPD 群では両者間にこのような関係は認められなかった。

考 察

本研究は、高齢者の COPD および気管支喘息を対象として血清 IgE 値を中心として性差, 喫煙歴, 肺機能, 好酸球数の関係を検討したものである。成績を考察する前に研究方法の問題点について述べたい。

高齢者の COPD, 気管支喘息の臨床診断の問題点はこれまでも指摘されている⁵⁾⁻⁷⁾。Barbee はこれまで報告された高齢者の気管支喘息に関する研究を総説としてまとめ高齢者の気管支喘息に定型例といえる例はない, とまで極言している⁵⁾。そこで本研究では便宜的に American Thoracic Society の定義⁴⁾および従来の報告⁵⁾⁻⁶⁾を参考とし方法の項に記載したように臨床的に診断した。気管支喘息で既喫煙者をどのように分類するかが問題であるが, 臨床診断は主治医の見解を尊重しつつ厳密に分類した。このような診断方法は実用的であり, しかも従来の研究方法⁵⁾⁻⁷⁾と矛盾しない。しかし, 研究デザインの課題として COPD をさらに肺気腫, 慢性気管支炎に分類し再検討していく必要がある。特に欧米では気管支喘息と慢性気管支炎の重複病態の取り扱いが問題となっている⁵⁾。また気管支喘息の罹病期間, 治療内容について層別化した研究, 気道狭窄の可逆性, 気道過敏の程度でどのように変化するかなどについても今後の検討が必要である。本研究で対象とした症例は横断調査ではあるが, 呼吸器症状が安定している比較的限られた期間に実施した検査により全症例を比較したものである。このようにして季節的な差異による影響を最小にするようにした。

以上のような研究方法についての限界性はあるが本研究により以下の点が明らかとなった。

第一に, 男性の方が女性より IgE 値が高い傾向を認め, 全ての年齢層ではないが既・現喫煙者は非喫煙者より IgE 値が高い傾向を認めた。加齢と IgE 値の関係については, 若壮年層 (15~54 歳) と 55 歳以上の年齢層を比較すると後者の IgE 値は減少するという Burrows らの報告がある⁸⁾。しかし本研究で検討した 65 歳以上の非喫煙者群では加齢とともに次第に低下する訳ではなく, ほぼ一定して低値であった。従って, 非喫煙者の高齢者では IgE 値は比較的 low であり, また加齢変化が少ないことが示唆された。また彼らの報告によると IgE 値は喫煙期間にも影響されており, 喫煙中止により IgE 値は減少していくという⁸⁾。しかし彼らのデータでは喫煙中止で若年者は有意に IgE 値が低下するが, 高齢者では減少しても有意差は認められていない。前述の加齢による変化と同様, 高齢者では喫煙中止によっても IgE 値の変化が少ない可能性が示唆される。

次に, 既喫煙者のみではあるが, 気管支喘息群では閉塞性換気障害が重症な例ほど, その IgE 値は高値の傾向が認められたが, COPD 群では逆の関係がみられた。従来, 肺機能との関連では, 高齢者の非喫煙者の IgE 値と肺機能は有意に逆相関するが, 喫煙者では必ずしも一定せず, むしろ慢性咳嗽, 喀痰, 喘鳴などの呼吸器症状の存在が重要であり, これらの症状を伴う場合には肺機能が低下すると報告されている⁹⁾。非喫煙者では, 喘息, 非喘息例のいずれにおいても IgE 値と肺機能は逆相関するが差異は認められていない¹⁰⁾。喫煙者では喫煙習慣と IgE 高値とが相関し¹¹⁾⁻¹²⁾, さらに肺機能低下とも相関すると報告されている¹¹⁾。経年的に追跡した調査では, 非喫煙者, 喫煙者にかかわらず IgE 高値の方が肺機能 ($\text{FEV}_{1.0}$) が低値であると報告されている¹³⁾。本研究の結果もほぼこれらに一致するものであり, 既喫煙者の気管支喘息で $\% \text{FEV}_{1.0}$ pred の低下と IgE 値の増加が認められた点が特徴的である。しかし本研究の結果は, 非喫煙者においても IgE 高値と $\text{FEV}_{1.0}$ の低下が相関するとの従来の報告⁹⁾とは一部異なっている。すなわち $\% \text{FEV}_{1.0}$ pred の高度低下群では正常群より高い IgE 値であったが, 中等度低下群では逆に正常群より低い IgE 値を示した点である。この理由は不明であるが高齢者の場合は $\text{FEV}_{1.0}$ が既に低下し可逆性が失われている可能性, ステロイド薬の吸入など治療内容による影響が考えられる。Kerstjens らは吸入ステロイド薬による喘息患者の気道過敏の改善と IgE 値の減少が相関し, COPD については IgE 値との関係は一定していないと報告している¹⁴⁾。今後は経年的な $\text{FEV}_{1.0}$ の変化と IgE 値の関係, 治療効果による IgE 値の変化も調べる必要がある。

末梢血好酸球数については男女とも気管支喘息が COPD よりも多く, 気管支喘息のみで IgE 値と好酸球

数の間に弱い相関関係が認められた。気管支喘息で末梢血好酸球数は増加していたが、好酸球数と $FEV_{1.0}$ には相関を認めなかった。従来の報告では好酸球数の増加と $FEV_{1.0}$ の低下は相関するとある¹⁵⁾が、これとは異なる結果であった。この原因としてはやはり、ステロイド薬の影響が大きいと考えられた。末梢血で好酸球の増多が COPD でも肺機能低下の危険因子となるのか、また単に末梢血好酸球だけではなく気道壁に浸潤する好酸球、あるいは Eosinophilic cationic protein など mediator と IgE 値の関連性についても今後、検討すべき点と考えられた。

以上、高齢者の気管支喘息、COPD においても血清 IgE 値は、従来の報告とほぼ同様の性、喫煙歴、 $FEV_{1.0}$ との関連性をもつと考えられる。しかしリモデリングが進行した高齢者で気道閉塞の可逆性が高度に低下した場合や、治療による影響についてはなお、今後の研究が必要である。

本研究は厚生省科学研究費長寿科学総合研究事業「高齢者閉塞性肺疾患における総合的ケアのあり方に関する研究」により実施した。

文 献

- 1) Reed CE: The role of allergy and airway inflammations. In: Barbee RA, Bloom JW, eds, Asthma in the elderly. Marcel Dekker, New York, 1997: 33-51.
- 2) Braman SS, Kaemmerlen JT, Davis SM: Asthma in the elderly: A comparison between patients with recently acquired and long-standing disease. Am Rev Respir Dis 1991; 143: 336-340.
- 3) Burrows B, Lebowitz MD, Barbee RA, Cline MG: Findings before diagnoses of asthma among the elderly in a longitudinal study of a general population sample. J Allergy Clin Immunol 1991; 88: 870-877.
- 4) American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: 77S-120S.
- 5) Barbee RA: Epidemiology and natural history. In: Barbee RA, Bloom JW, eds, Asthma in the elderly. Marcel Dekker, New York, 1997: 1-31.
- 6) Connolly MJ: Asthma in old age-Epidemiology and pathogenesis. In: Respiratory Disease in the Elderly Patient. MJ Connolly, ed, Chapman & Hall Medical, London, 1996: 31-51.
- 7) Ahmed T, Krieger BP, Wanner A: Differential diagnosis of asthma in the elderly. RA barbee, Bloom JW, eds, Marcel dekker, Inc. New York, 1997: 93-120.
- 8) Burrows B, Halonen M, Barbee RA, et al: The relationship of serum immunoglobulin E to cigarette smoking. Am Rev Respir Dis 1981; 124: 523-525.
- 9) Vollmer WM, A.S. Buist LR, Johnson LR, et al: Relationship between serum IgE and cross-sectional and longitudinal FEV_1 in two cohort studies. Chest 1986; 90: 416-423.
- 10) Burrows B, Knudson RJ, Cline MG, et al: A reexamination of risk factors for ventilatory impairment. Am Rev Respir Dis 1988; 138: 829-836.
- 11) Barbee RA, Halonen M, Kaltborn W, et al: A longitudinal study of serum IgE in a community cohort: correlations with age, sex, smoking, and atopic status. J Allergy Clin Immunol 1987; 79: 919-927.
- 12) Sherrill DL, Halonen M, Burrows B: Relationship between total serum IgE, atopy, and smoking: a twenty-year follow-up analysis. J Allergy Clin Immunol 1994; 94: 954-962.
- 13) Annesi I, Orszczyn M, Frette C, et al: Total circulating IgE and FEV_1 in adult men: an epidemiologic longitudinal study. Chest 1992; 101: 642-648.
- 14) Kerstjens HAM, Schouten JP, Brand PLP, et al: Importance of total serum IgE for improvement in airways hyperresponsiveness with inhaled corticosteroids in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151: 360-368.
- 15) Mensinga TT, Schouten JP, Rijcken B, et al: Host factors and environmental determinants associated with skin test reactivity and eosinophilia in a community-based population study. Ann Epidemiol 1994; 4: 382-392.

Abstract

A Clinical Study of Serum IgE Concentrations in Elderly Patients with
Bronchial Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Takashi Motegi and Kozui Kida

Pulmonary Division, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital, 35 2 Sakae-cho, Itabashi-ku, Tokyo, 173 0015, Japan

We tested the hypothesis that serum IgE concentrations may be influenced by the severity of respiratory symptoms, impairment of pulmonary functions, and smoking history in elderly patients with bronchial asthma and/or chronic obstructive pulmonary disease (COPD). A total of 325 elderly outpatients aged over 65 years were enrolled in the study: 112 (22 men, 90 women) with bronchial asthma (BA), 135 (118 men, 17 women) with COPD, and 78 (56 men, 22 women) with both COPD and asthma (COPD/BA). The mean ages for the 3 groups were 74.3, 76.0 and 76.6 years, respectively; the age differential was not significant. As a group, the male subjects displayed higher serum IgE concentrations than the female subjects. Also, ex-smokers and current smokers showed higher serum IgE concentrations than patients who had never smoked, and patients in the BA group had higher serum IgE concentrations than those in the COPD or COPD/BA groups. Although serum IgE concentrations were increased in BA patients with decreased FEV_{1.0} levels, the reverse was observed in the COPD patients. Peripheral blood eosinophil counts for men and women were higher in the BA group than in the COPD group. A positive correlation between serum IgE concentration and eosinophil count was observed in the BA group. Although bronchial asthma and COPD in the elderly have been considered to be pathologically similar, the findings of our study suggested they are probably different in terms of serum IgE concentration, pulmonary function, and smoking history.