

199900535A

厚生科学研究費補助金

感覚器障害及び免疫・アレルギー等研究事業

気管支喘息の改善・自然寛解機序の
解明による根治療法の開発に関する研究

平成11年度報告書

平成12年3月31日

代表：昭和大学医学部小児科

飯倉洋治

目次

1. はじめに	3
2. 分担研究者報告	
成人喘息における寛解の実態と病態機序の研究 —寛解患者の気道過敏性と推移と末梢血リンパ球サイトカイン産生能— 秋山一男（国立相模原病院臨床研究部長）	4
気管支喘息の気道壁変化に対する検討と吸入ステロイドの効果に関する研究 足立 満（昭和大学第一内科教授）	7
小児気管支喘息患者の予後と気道過敏性に関する研究 海老澤元宏（国立相模原病院臨床研究部小児科医長）	9
小児気管支喘息の予後に関する研究 勝沼俊雄（国立小児病院アレルギー科医員）	13
気管支喘息死例における気管支の形態学的検討 徳留省悟（獨協医科大学法医学教室教授）	14
施設入院療法における効果の差の検討 杉本日出雄（国立療養所東埼玉病院小児科医長）	21
モルモット慢性喘息モデルにおける気道壁肥厚の検討 —反復抗原暴露と非特異的反復刺激の比較— 福田 健（獨協医科大学呼吸器・アレルギー内科教授）	23
吸入ステロイド療法における気道リモデリングの予防 星野 誠（東邦大学医学部第二内科助手）	25
モルモット喘息モデルの気道過敏性に及ぼす β 2刺激剤と吸入ステロイド剤 の影響 藤多和信（昭和大学医学部小児科助教授）	26
気管支喘息死における薬剤使用状況に関する研究 飯倉洋治（昭和大学医学部小児科教授）	29
3. 総括報告	
気管支喘息の改善・自然寛解機序の解明による根治療法の開発に関する研究 飯倉洋治（昭和大学医学部小児科教授）	31
4. まとめ	35

はじめに

昨年までに喘息患者の寛解はどのような人にみられるのか、喘息死で東京都監察医務院に運ばれる患者の背景はどのようなものであったかの検討を行ってきた。そこで、幾つかの問題点が明確になり、今年度の研究に取り組む問題点をはっきりさせて研究を行う計画を検討した。

特に昨年は広範囲に手を広げたこと、また喘息死を検討する時、如何に喘息の寛解と結びつけるかの検討が少し足りなかったことから、今年度は十分深く研究することが重要なアプローチである。そこで、今年度は基礎、臨床両方の分野の研究も寛解のための研究になるよう進めてもらった。

この研究の問題点は気管支の過敏性がどうなるかの研究であるが、この問題は今まで十分検討されている分野でもあり、新しい知見を出しにくいところである。しかし、星野は粘膜か組織の変化から、気管支のリモデリングの研究を行い、新アプローチを検討した。徳留は喘息死の気管支と喘息以外の原因で死亡した人の気管支のコンピューター解析を多くの症例で行い、今まで不十分だった問題点の解明に取り組んだ。

内科の立場での寛解の条件は非常に難しいが、秋山は多数の喘息患者の解析から、寛解の率、背景を調査し、今後の研究に結びつける取り組みを行った。

海老沢は過去 11 年間もアセチルコリンの吸入誘発試験の検討を行い、その結果の解析から小児の寛解の年齢、性の解析から問題の解決を検討した。

勝沼は寛解の条件は気道の過敏性であり、その検討は運動誘発喘息がどうであるか、メサコリンの吸入誘発試験がどうであるかの検討から寛解の研究を行い、杉本は長期入院を行う患者の寛解の状態から、如何なる背景が問題なのかの研究を長期的に行なった。

福田は喘息モルモットを作成し、長期抗原暴露による気道の変化から寛解の問題点を検討する研究を進め、基礎の面から今まで報告がない対応を行った。

鍋田の研究は喘息死患者の生前の薬物使用に関して如何なる組み合わせが監察医務院に担ぎ込まれる死に方をするのかの検討から寛解の問題を検討していく研究を行った。

更に藤多はこの臨床問題の解決に役立つと考えられる喘息モルモットを作成し、 β 刺激剤の連用が気道の過敏性を亢進させるかの検討から、寛解に何が必要かの研究を行った。

また、新しい試みの対応として足立は胸部HRCTを用いて患者さんの気道壁の変化が評価できるかの検討を、気管支生検と比較して評価を行い、より簡便な方法での喘息患者の評価方法の検討を行っていく。

このように、この研究班は色々な分野からのかなりポイントを絞った研究を行って行くことで、本題の寛解の背景と今後の根本的治療の問題点を検討した。

更に今後の問題点は喘息死を無くする方向での取り組みにはどのような対応が必要かの検討も重要といえる。

成人喘息における寛解の実態と病態機序の研究
—寛解患者の気道過敏性の推移と末梢血リンパ球サイトカイン産生能—

分担研究者 秋山一男

国立相模原病院臨床研究部長

研究要旨

成人気管支喘息における寛解の実態調査から、当院における終診患者の約20%に、過去3年以上無治療無症状者が存在することが明らかになった。この無治療無症状群の免疫学的背景を解析することが重要であると考えられたので、今回、末梢血T細胞のサイトカイン産生能につき解析した。免疫学的寛解と考えられるIL-5産生低下症例が多く認められたが、必ずしも低下の見られない症例も存在し、成人喘息の寛解導入機序は、環境因子を含む複数の要因により構成されている可能性が示唆された。

A. 研究目的

好酸球性炎症が気管支喘息の病態の中心に位置付けられ、T細胞から産生されるIL-5の好酸球活性化に果たす役割が確立されている。われわれは、これまでの研究において成人喘息における寛解を疫学的に解析してきた。寛解導入機序を解明する目的で、今回、末梢T細胞のサイトカイン産生能につき検討した。

B. 研究方法

1. 対象症例、臨床検査

国立相模原病院アレルギー科外来に通院中の成人喘息症例より、インフォームドコンセントを得たうえで対象とした。アセチルコリン、ヒスタミンに対する気道過敏性の測定は、日本アレルギー学会の標準法によって行った。 β 刺激剤、テオフィリン剤、インターール、抗コリン剤、ベクロメサゾン吸入は、12時間以上、抗ヒスタミン剤ステロイド剤は24時間以上中止した。アトピー型は、当院にて通常施行している吸入アレルギー20種を含む皮膚テストにおいて、一つ以上の陽性を示すものと定義した。非アトピー型は皮膚テスト陰性のものとした。

2. 細胞培養およびアッセイ

ヘパリン採血の後、Ficoll-paque比重遠心法にて末梢血単核細胞(Peripheral blood mononuclear cells : PBMC)を得、 $2 \times 10^6/ml$ の濃度にて、AIM-V培地に懸濁した20 nMのPhorbol-12-myristate-13-acetate (PMA)と1 mMのIonomycin (IOM)で24時間刺激した後、上清中のIL-2、IL-4、IL-5、IFN-gを特異的ELISA法にて測定した。ダニアレルゲンによるT細胞からのサイトカイン産生を調べるためD. f. extractの最終

濃度0.1、1、10 mg/mlを加えて6日間培養し、上清中のIL-5を同様にELISAで調べた。増殖反応を、³H-thymidineパルスにより測定した。

C. 研究結果

臨床上の寛解群(薬物治療なしで3年以上無症状)のIL-5産生パターンを解析した結果、抗原非特異的および抗原特異的IL-5産生の低値を認めるグループ(I)、いずれかの低値を認めるグループ(II、III)、いずれのIL-5産生も高値のグループ(IV)の4群に分類できることが明らかになった(Table 1)。比較のため、コントロールとした未治療の軽症喘息群のデータをTable 2に示す。Table 2左側は、難治性喘息群のデータを含む。IL-5産生量の20 pg/mlを有意なIL-5産生としている。グループ(IV)のIL-5産生値は、おおむね未治療軽症喘息群のそれに匹敵するものと考えられる。臨床的寛解群は、免疫学的寛解群に加え、他の要因に基づく寛解群によって構成されるheterogeneousな集団であることが示唆される。FEV1.0やAchPC20の値は、グループ(IV)で有意にグループ(I-III)に比べて低いことから、グループ(IV)は、再発の危険性のある臨床的寛解群とも考えられる。

D. 考察

現在までの国内外の研究成果から、気管支喘息の好酸球性炎症にはT細胞とT細胞により産生されるサイトカインが重要であることが確立されている。殊に、活性化T細胞により産生されるIL-5は、好酸球に選択的に作用して、好酸球系前駆細胞の分化・成熟を促進すると同時に、成熟好酸球の生存延長・機能増強作用を有し、モデル動物のレベルにおいても、IL-5ノックアウトマウスでは好酸球増多が起きない

ことや、抗IL-5中和抗体の投与によって、実験喘息モデルの好酸球浸潤・気道過敏性亢進が抑制されることから、好酸球性炎症に必須の因子であることが示されている。英国のKayらは、気管支粘膜生検、気管支肺胞洗浄の所見から、1)気管支喘息患者の気道炎症局所には、活性化CD4+ T細胞（ヘルパーT細胞）の浸潤が顕著にみられ、2)喘息の重症度・気道過敏性の程度と活性化T細胞数との間に相関が認められ、3)粘膜に浸潤する好酸球数とT細胞数とが相関し、さらに4)喘息患者では末梢血中にも、活性化T細胞数が増加していることなどから、気管支喘息の好酸球性炎症はヘルパーT細胞と関連するとのコンセプトを提唱してきた。気管支粘膜の好酸球浸潤には、気道局所におけるT細胞の数、活性化指標（CD25など）や、IL-5 mRNA、蛋白の発現が関連するのみならず、末梢血中のT細胞の活性化指標が相関することが報告されている。好酸球に対して増殖促進、活性化作用を有するサイトカインは、IL-5の他に、GM-CSF、IL-3等が存在するが、喘息患者では、主としてIL-5が好酸球活性化を担っていることも明らかになっている。

われわれはこれまでに、1)アトピー型気管支喘息患者では、ダニアレルゲン刺激に反応した末梢CD4+ T細胞のIL-5産生が、健常人に比べ亢進していること、2)アトピー型と非アトピー型の両病型の気管支喘息患者末梢CD4+ T細胞は、抗原非特異的的刺激(ホルボールエステル+Ca²⁺イオノフォア)に反応したIL-5産生が、健常者に比べて有意に亢進しているが、IL-2、IL-3、IL-4、GM-CSF、IFN- γ の産生には差がないこと、3)有症状の喘息患者ではIL-5産生が特に亢進しているが、吸入ステロイド治療の治療効果に併行して、末梢T細胞のIL-5産生が著明に低下すること、さらに4)無処置マウスにCD4+ T細胞クローンを移入すると、T細胞のIL-5産生能に依存して、液性免疫の関与なしに、抗原吸入負荷に引き続いて気管支粘膜の好酸球性炎症および気道過敏性が生ずること等を明らかにしてきた。アトピー型・非アトピー型の喘息の2大病型は、ともに持続性の好酸球性炎症を特徴とし、IgE抗体以外の点では、臨床的・病理学的に区別しえないほど酷似した病像を呈するが、われわれの研究成果から、非アトピー型（内因性喘息）では、血中にIgE抗体の存在が認められなくても、T細胞（IL-5産生）のレベルにおいてはhypersensitive（過敏症）であることが示唆される。従来、IgE抗体の有無（B細胞レベル）で、アトピー型と非アトピー型の2型に分けて把握されてきた気管支喘息は、T細胞レベル（IL-5産生）に

おいて統一的に理解することが可能である。

T細胞のIL-5産生亢進が好酸球性炎症疾患の特徴であり、症状発現の鍵を握る役割を果たしているものと考えられることから、今回、気管支喘息の臨床的寛解症例につき、サイトカイン産生を解析した。臨床上の寛解群（薬物治療なしで3年以上無症状）のIL-5産生パターンを解析した結果、抗原非特異的および抗原特異的IL-5産生の低値を認めるグループ（I）、いずれかの低値を認めるグループ（II、III）、いずれのIL-5産生も高値のグループ（IV）の4群に分類できることが明らかになった。結果をTable 1に示す。臨床的寛解群は、T細胞のIL-5産生という免疫学的機序のうえに寛解機序が求められる免疫学的寛解群（I）に加え、T細胞のサイトカイン産生上、治療前と免疫学的には変化が認められないと考えられる寛解群（IV）など、複数のグループによって構成されるheterogeneousな集団であることが示唆される。グループIVの寛解機序については、現在、環境中のダニアレルゲン量の測定を行っている。環境学的寛解もその可能性の一つと考えられる。

今回の研究から、成人気管支喘息の臨床的寛解の機序の一つに、免疫学的寛解機序が存在することが、はじめて示された。今後、prospectiveなstudyによってこの知見を裏付けることが必要と考えられる。

研究協力者

国立相模原病院臨床研究部

森 晶夫、池田泰子、山本尚美、富田尚吾、谷口正実、前田裕二、長谷川真紀、村上恵理子

Table 1. 臨床的寛解群I-IVの検査データ

Group	I	II	III	IV
N	10	5	4	5
Age	59.3±3.7 (41-74)	38.8±8.9 (23-64)	53.8±6.7 (38-70)	61.0±3.8 (53-68)
M/F	3/7	2/3	3/1	1/4
Atopic/Nonatopic	9/1	4/0	4/0	5/0
FEV1.0 (%)	74.3±3.2	73.6±6.6	76.8±6.6	67.6±3.8
Eosinophil (/μl)	168.4±41.2	345±33.2	177±32.0	154.3±29.4
Total IgE (IU/ml)	158.8±75.7	1564±444	185±46	645±39.7
Ach PC20 (μg/ml)	9946±1043	3709±656	nd	690±189
IL-5 production (P+I, pg/ml)	12.1±1.3	5.7±2.1	64.3±21.4	42.1±6.0
IL-5 production (mite, pg/ml)	10.9±2.4	239.1±66.5	6.9±2.5	351.7±303.4

Table 2. 軽症喘息と難治性喘息の検査データ比較

	Severe asthma	Symptomatic mild asthma	
		before BDI	after BDI
N	11	10	
Age	58.4±6.4 (38-74)	45.9±6.0 (21-72)	
M/F	6/5	6/4	
Atopic/Nonatopic	2/9	7/3	
FEV1.0 (%)	52.7±8.4	74.7±4.4	84.7±4.4
Eosinophil (/μl)	189.7±39.4	548.0±162.3	492.7±135.7
Ach PC20 (μg/ml)	567±2644	9332±3205	
IL-5 production (P+I, pg/ml)	46.5±16.4	46.1±11.8	4.4±2.0
IL-2 production (P+I, pg/ml)	2029±489	4954±522	3132±824
IL-4 production (P+I, pg/ml)	196.9±41.9	403.8±117.7	227.4±53.4

分担研究報告書

気管支喘息の気道壁変化に対する検討と吸入ステロイドの効果に関する研究

分担研究者 足立 満 昭和大学第一内科教授

研究要旨

気管支喘息患者において、充分量の経口ステロイドと気管支拡張薬の使用のもとで胸部HRC Tを施行した。このHRC Tで計測した気道壁の肥厚は、気管支生検により求めた基底膜の肥厚や、気道の気流制限の程度と相関関係のあることが示され、HRC Tによる気道壁の評価は容易で有用な方法と考えられた。また、吸入ステロイドにより、喘息における気道壁の肥厚は改善する症例が認められ、今後とも症例を重ねて検討する必要があると考えられた。

A. 研究目的

気管支喘息において、気管支基底膜の肥厚、気管支平滑筋や気管支腺の肥大増生などによる気道壁の肥厚が、不可逆性の気流制限や、気道過敏性の亢進の原因になっていると考えられている。この気道壁の肥厚は、慢性的な気管支喘息の重症化、治療に対する抵抗性を引き起こす。特に、十分な治療によっても症状の改善が得られない気管支喘息患者において、気道壁の肥厚の有無を把握することは治療、予後の検討において重要と考えられる。現在、臨床的には気管支鏡による気管支生検や、胸部CTによる気道壁の評価が試みられている。しかし、気管支鏡は喘息患者では負担が非常に大きく、採取できる検体も少なく、気管支全体の変化を反映しているか疑問が残る。そこで、胸部HRC Tを用い、気道壁の厚さを測定し、この肥厚が临床上の呼吸機能の所見を反映し、気管支生検により得られた気管支基底膜の厚さと相関していることを示し、临床上で有用な気管支喘息の重症度を示す指標になりうる事を明らかにする。さらに、吸入ステロイドの使用により、これらの測定結果の変化についても検討する。

B. 研究方法

症状、呼吸機能が最近1ヶ月間以上安定

している46例の気管支喘息患者に対して、プレドニゾロン0.5 mg/kgを2週間経口投与し、さらに検査前にサルブタモールを2吸入し、気管支壁の収縮や浮腫などの影響を最小限にした状態で胸部HRC Tと呼吸機能測定を施行した。さらに、右肺底支垂区域枝分岐部で気管支生検を行いHE染色にて気管支基底膜の厚さを測定した。HRC Tは5つの部位で施行し、1スライスで5ヶ所以上の気管支壁の面積と厚さを測定した。計測は、HRC T画像をトレースレコンピュータに画像を取り込み、画像ソフト”NIHイメージ”にて行った。気道断面の気道壁面積を気道断面積で割った値を、 $WA\% = \text{percent wall area}$ で表し、また、気道壁の厚さを気道断面の直径で割った値を、 $WT\% = \text{percent wall thickness}$ で表し用いた。さらに、46例中、20例の患者に対して気管支生検を行いHE標本上で気管支基底膜の厚さを測定した。これらの測定結果を呼吸機能とともに比較検討した。加えて、一部の気管支喘息患者については、beclometasone dipropionate 1200 $\mu\text{g/day}$ を6ヶ月間吸入し、その前後で気管支生検と胸部HRC Tを施行し気管支基底膜と気道壁の肥厚をそれぞれ吸入前後で比較検討した。

C. 研究結果

気管支喘息患者において、胸部HRC T画像における気道壁の計測によって求めたWA%とWT%ともに、健常者に比較して有意に大きな値を示した。また、HRC Tのどの撮影部位においても同様の値を示し、いずれも健常者に比較して大きな値を示していた。また、WA%とWT%ともに気管支生検にて求めた基底膜の厚さと有意な正の相関を示していた。さらに、基底膜の厚さ、WA%、WT%のいずれも、%FEV₁、%V₂₅、%V₅₀のいずれとも有意な負の相関関係を認めた。6ヶ月間の吸入ステロイドの使用による影響については、気管支基底膜の検討（5例）では、肥厚が改善する症例が多く認められ、弱いながらも統計学的に有意差が認められた。HRC Tによる検討（7例）では、気道壁の肥厚の改善傾向は認められたものの統計学的に有意差は認められなかった。

D. 考察

以上の様に、十分な量の気管支拡張薬と抗炎症薬であるステロイドを投与した上でHRC Tを施行し気道壁の肥厚を測定すれば、器質的な気道壁の変化が計測できると考えられた。さらに、この結果は気管支基底膜の肥厚と良好な相関関係があり、気管支生検などの侵襲の多い検査をすることなく、容易に気管支喘息の気道の変化を客観的に評価することが出来ると考えられた。また、HRC Tによる気道壁の評価は、呼吸機能上の気流制限の程度とも相関関係が認められた。これは、今後の治療方針決定に有用な情報となりうると考える。さらに、高用量の吸入ステロイドの使用により気道壁の肥厚は改善する症例もあると思われ、今後も、さらに症例を加えて検討していく必要があると考えられた。

E. 結論

気管支喘息におけるHRC Tにより計測された気道壁の肥厚は、気管支生検による

基底膜の肥厚や、気道の気流制限と相関関係を示した。HRC Tは、気道壁の変化を評価する上で容易で有用な方法と考えられた。また、吸入ステロイドの使用により、気道壁の肥厚が改善する症例が認められ、ステロイドの気道壁の器質的な変化の改善効果については、さらなる検討が必要と思われた。

F. 研究発表

学会発表

笠原慶太、足立満. ヒト気道からの情報. アレルギー（第49回日本アレルギー学会総会号）1999；48：p878.

課題名 小児気管支喘息患者の予後と気道過敏性に関する研究

氏名 分担研究者 海老澤元宏

所属機関 国立相模原病院 臨床研究部小児科

研究要旨

国立相模原病院小児科において気管支喘息として継続治療されていた患者で、1988年1月より1999年8月までに標準法にてアセチルコリン吸入試験を施行した507名(男341名、女166名)の気道過敏性検査データを解析した。年齢別・男女別に分けてAchPC20を比較するとともに、Ach閾値の分布についても検討を加えた。全症例のAchPC20の平均値は $2768 \pm 129 \mu\text{g/ml}$ (mean \pm SEM)であり、年齢別の平均値の比較では、11歳未満と20才以上で低値となる傾向が見られた。男女別の検討では各々の平均値は、男 $3008 \pm 165 \mu\text{g/ml}$ に対し女 $2266 \pm 128 \mu\text{g/ml}$ で統計学的有意差を認めた。年齢に伴う推移では、男では11才以上から次第にAchPC20が上昇し18歳でピークとなったのに対し、女では10歳をピークとして以後次第に下降し18歳で最低となり、対照的な分布を示した。また、10歳、11歳、18歳の各年齢において男女間での有意差を認めた。今回の結果から小児気管支喘息患者の気道過敏性は寛解期に入るとともに改善していく傾向を認めたが、男女間に著しい差を認め平均値としても $800 \mu\text{g/ml}$ 近くの差を認めた。男児は年齢とともに気道過敏性が改善していく傾向であったのに対して、女児では逆に年齢とともに気道過敏性の亢進を認めた。この男女間の差が意味するものを解明することが寛解機序の手がかりになる可能性が示唆された。

A. 研究目的

昨年度の検討で小児気管支喘息の予後とアセチルコリンに対する気道過敏性及び末梢気道の閉塞(%V50)の存在が関連しているデータをパイロットスタディー(平成2年から4年が最終受診の患者対象)から得た。今年度はアセチルコリンに対する気道過敏性試験を過去12年間に当科にて受けた患者のデータをレトロスペクティブに検討し、小児気管支喘息における気道過敏性と予後の関係を明らかにすることを目的として以下の検討を行った。

B. 研究方法

対象は国立相模原病院小児科において気管支喘息として継続治療されていた患者で、1988年1月より1999年8月までに標準法にてアセチルコリン吸入試験を施行した者507名(男341名、女166名)。これらの患者の気道過敏性検査データを解析した。特に年齢別・男女別にAch閾値の分布・AchPC20を比較し、検討を加えた。

C. 研究結果

上記対象に対し施行された総検査件数は785件であり、うちAchPC20が得られた者は704件(男476件、女228件)、図1に示すように年齢分布は、5.8~25.9(平均年齢: 14.1 ± 3.2)歳で13才から14才での検査件数が最も多く100件に達していた。そこを頂点としてほぼ正規分布を示していた。各年齢での症例数では8才未満が12例と最も少なかった

たが全年齢層で20件以上のデータが有り、年齢別あるいは男女別の比較検討が可能と考えられた。図2に示すようにAch閾値の分布を見てみると、 $1250 \mu\text{g/ml}$ が最も多く181名で次いで $2500 \mu\text{g/ml}$ の161名であった。閾値が $625 \mu\text{g/ml}$ 以下の患者(黒で示した)も123名にのぼり、全体の17.4%を占めていた。

全症例のAchPC20の平均値は $2768 \pm 129 \mu\text{g/ml}$ (mean \pm SEM)であり、年齢別の平均値の比較では、図3に示すように11歳未満と20才以上で低値となる傾向が見られた。したがって寛解期に入ると気道過敏性がとれてくるというデータであった。男女別の検討では各々の平均値は、男 $3008 \pm 165 \mu\text{g/ml}$ に対し女 $2266 \pm 128 \mu\text{g/ml}$ で統計学的有意差を認めた。この差が何に由来しているのかを検討するために、男女間での年齢別の気道過敏性の推移に関して検討を加えた。図4に示すように男では11才以上から次第にAchPC20が上昇し18歳でピークとなったのに対し、女では10歳をピークとして以後次第に下降し18歳で最低となり、対照的な分布を示した。また、10歳、11歳、18歳の各年齢において男女間でAchPC20の有意差を認めた。

D. 考察

今回の調査で自然寛解に至る年齢層で気道過敏性の改善が認められていたことは、気管支喘息の自然寛解機序として重要な点であると考えられる。さ

らに男女別に解析してみても驚いたことには、男児が思春期に入ると気道過敏性が改善していく傾向が著明なのに対して、女児では思春期に入ると逆に気道過敏性が亢進してくるという興味あるデータとなった。昨年度のデータでも小児期の低年齢期発症の喘息は圧倒的に男児に多く、1才から4才ぐらいに発症した喘息児に関しては思春期にはいる前にほぼ寛解するのを男児の経年的変化は反映していると考えられた。女児の場合には思春期にはいることと喘息の悪化がリンクしていることを示している。これらのデータと第2次性徴期に関連した男性ホルモン・女性ホルモン・成長ホルモンなどの影響と関連があるのか興味深い点である。来年度は気道過敏性に著しい差を認めた男女間での患者背景・病型分類・罹病年数・発症から継続的治療までの年数などに関して検討を加える必要がある。さらにこれらの検査を受けた患児たちの転帰についても調査予定である。

E. 結論

今回の結果から小児気管支喘息患者の気道過敏性は寛解期に入るとともに改善していく傾向を認めたが、男女間に著しい差を認め平均値としても800 μ g/ml 近くの差を認めた。男児は年齢とともに気道過敏性が改善していく傾向であったのに対して、女児では逆に年齢とともに気道過敏性の亢進を認めた。この男女間の差が意味するものを明らかにすることが寛解機序のメカニズムの解明につながると考えられた。

研究協力者：

国立相模原病院臨床研究部
 村上恵里子
 国立相模原病院小児科
 中村弘典、田代実

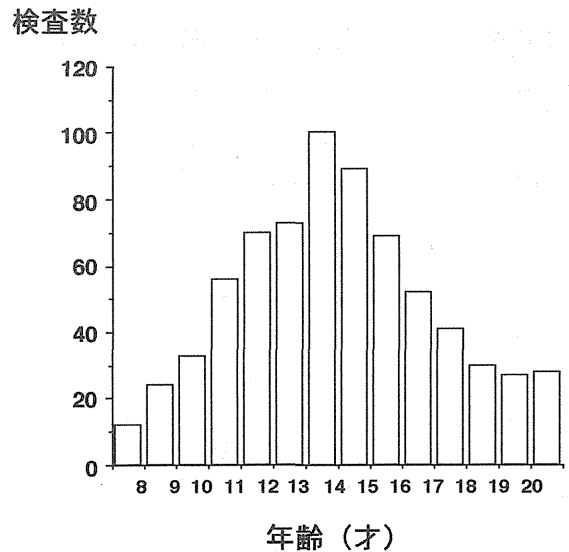


図1：年齢別Ach吸入負荷検査数

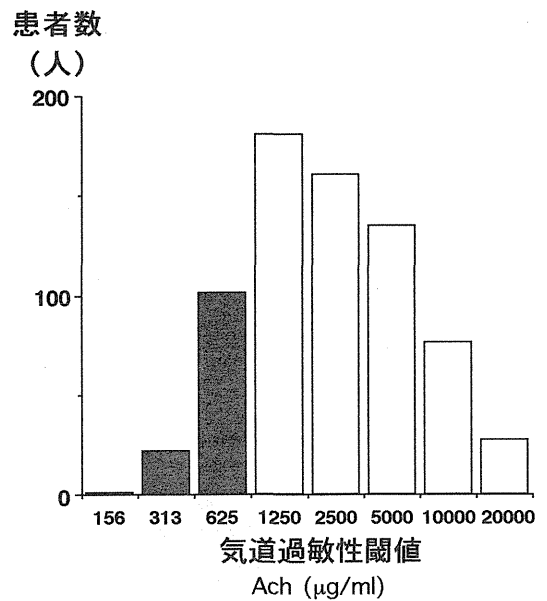


図2：小児気管支喘息児の気道過敏性閾値の分布

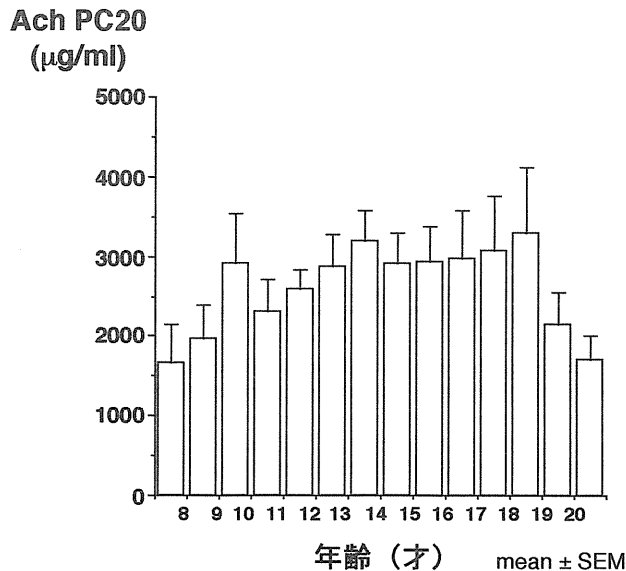


図3：小児気管支喘息児の経年的気道過敏性の推移

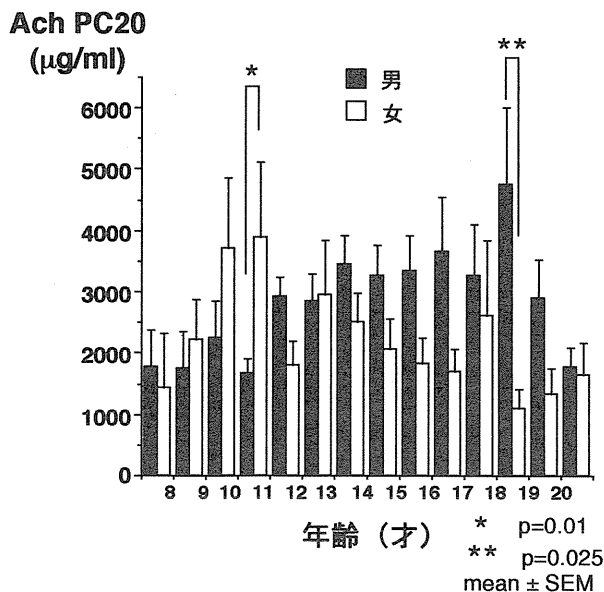


図4：小児気管支喘息児の男女別の経年的気道過敏性の推移

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kempuraj D, Saito H, Kaneko A, Fukagawa K, Nakayaka M, Toru H, Tomikawa M, Tachimoto H, Ebisawa M, Akasawa A, Miyagi T, Kimura H, Nakajima T, Tsuji K, Nakahata T. Characterization of mast cell-committed progenitors present in human umbilical cord blood. *Blood* 93 (10), 3338-3346, 1999.
- 2) Lehrer S, Reese G, Malo J-L, Lahoud C, Leong-Kee S, Goldberg B, Carle T, Ebisawa M. Cron allergens: IgE antibody reactivity and cross-reactivity with rice, soy, and peanut. *Int Arch Allergy Immunol*; 118:298-299, 1999.
- 3) 海老澤元宏：ケモカインと気道炎症。南江堂プラクティカル内科シリーズ No 5. 気管支喘息 189-192, 1999.
- 4) 海老澤元宏、栗田富美子、中園宏紀、鈴木誠、長谷川頼康、宿谷明紀、中村弘典：小児の気管支喘息；気管支喘息の検査および抗原検索。小児科臨床 52(7): 1565-1571, 1999.
- 5) 海老澤元宏、斎藤博久：マスト細胞と小児喘息。現代医療 31: 1305-1312, 1999.
- 6) 海老澤元宏、赤澤晃、久能昌朗、飯倉洋治：食物アレルギー診断法の確立、医療、54(2), 79-84, 2000.
- 7) 海老澤元宏：食物アレルギーの原因と対策、*Medicina* 37(2), 273-275, 2000

2. 学会発表

- 1) 海老澤元宏：シンポジウム：食物アレルギーの予防と治療(成人と小児の共通点と相違点、「食物アレルギーの予防と治療(小児)」、第11回日本アレルギー学会春期臨床大会、大阪市、5月14日、1999年。
- 2) 海老澤元宏、Schleimer, RP：シンポジウム：吸入ステロイド薬治療の今後の展開、「気管支喘息治療におけるステロイドの作用機序」、千葉市、10月14日、1999年。
- 3) 海老澤元宏、中村弘典、山田亨、三島健、村上恵里子、秋山一男、小児気管支喘息の予後と気道過敏性、第49回日本アレルギー学会総会、広島市、1999年10月19日。
- 4) 今井孝成、赤澤晃、岩崎栄作、海老澤元宏、奥平博一、上野川修一、久能昌朗、小池麟一郎、河野陽一、坂井堅太郎、阪口雅弘、塩見一雄、豊田正武、名倉宏、星山佳治、深山和江、柳川洋、飯倉洋治。厚生省食物アレルギー一対策検討委員会平成10年度報告：摂取後

60分以内に反応を起こした1057件の検討。
第49回日本アレルギー学会総会、広島市、
1999年10月19日。

- 5) Ebisawa M, Mishima T, Nakamura N, Murakami E, Iikura Y, Akiyama K. Prognosis of pediatric asthma and its relationship to bronchial hyperreactivity. 8th Biennial Meeting of the Transpacific Allergy & Immunology Society, Hawaii, 1/11-14, 2000.
- 6) Ebisawa M, Emoto Y, Watanabe M, Akiyama K, Saito H. Eosinophils adhered to the endothelial cells stimulated with human mast cell supernatants. 56th American Academy Asthma, Allergy, Immunology meeting, San Diego, USA, 3/3-8, 2000.

G. 知的所有権の取得状況
なし。

気管支喘息の改善・自然寛解機序の解明による根治療法の開発に関する研究

小児気管支喘息の予後に関する研究

勝沼俊雄、石井徹仁、伊藤真美

国立小児病院アレルギー科

A. 研究目的 従来「小児喘息」の80%前後は、寛解・治癒すると考えられてきたが、時代の変化に伴いここで再考したい。今回は主に呼吸機能の面から、小児気管支喘息の予後を左右する因子を検討した。

B. 対象・方法

対象：対象は、国立小児病院において呼吸機能検査や気道過敏性検査を受けた患者の内、当時の年齢が15歳以下であり、その後5年以上経過している者とした。検査は、薬剤を12時間以上中止後施行した。

方法：当科登録簿より該当患者を抽出し、電話による面接により現在の喘息状態を直接評価した。今回は、喘息に対し一切の投薬を行わず2年以上発作が認められない場合を寛解と考え、寛解群と非寛解群に分けて検討した。

C. 結果 条件を満たし電話での面接を施行し得た46人、検査時の平均年齢は10.1歳、調査時の平均年齢が22.5歳であった。寛解と考えられた者は16人であった。

① 寛解群と非寛解群においてFEV_{1.0}予測値、V₅₀予測値に差が見られたか？

中枢気道閉塞の指標であるFEV_{1.0}と、末梢気道閉塞の指標であるV₅₀に差が認められるか否か、予測値を用いて検討した。%FEV_{1.0}に関しては、70%を基準にすると対象患者の大部分が70%以上となるため、80%で区切った。結果は下表に示すとおり、寛解群では%V₅₀高値を示す者が有意に多かった。一方、%FEV_{1.0}には有意差が認められなかった。

	寛解	非寛解		寛解	非寛解		
%V ₅₀ ≥70	13	8	21	%FEV ₁ ≥80	12	22	34
%V ₅₀ <70	3	22	25	%FEV ₁ <80	4	8	12
	16	30	46		16	30	46

χ²検定: p<0.001

χ²検定: p>0.05

② 寛解群と非寛解群において運動負荷テスト・メサコリン気道反応性に差が見られたか？

運動負荷テストにおいては、maximum fall of FEV_{1.0}が20%以上の時陽性と考えた(EIA(+))。表に示すとおり、寛解群においてはEIA(-)の割合が有意に高かった。しかしながら、メサコリン吸入域値に関しては、両群間に特定の傾向は認められなかった。

	寛解	非寛解	
EIA (-)	8	5	13
EIA (+)	4	16	20
	12	21	33

χ²検定: p<0.02

D. 考察： 寛解群においては非寛解群に比し、%V₅₀高値を示す者が多かった。その一方で%FEV_{1.0}に関しては有意な差が認められなかった。%V₅₀は、より末梢の気道閉塞の指標とされていることから、早期に気道リモデリングの進行するケースでは予後が悪いという考えが推測される。気道過敏性検査の内、メサコリン反応性には差が認められず、EIAにのみ有意差が認められた理由は明らかにできない。両者の違いは、メサコリン吸入では単にムスカリン受容体が刺激されるのに対し、運動負荷テストでは自律神経のみならず、内分泌系など多因子が気道収縮に関与する。いずれにせよ、運動負荷後の気道収縮が軽度の患者は予後が良いと推測される。

E. 結語： 小児期に%V₅₀高値、EIA陰性の喘息患者では、将来の寛解が期待される。

課題名 気管支喘息死例における気管支の形態学的検討

氏名

分担研究者 徳留 省悟

所属機関 獨協医科大学 法医学教室

研究要旨

気管支喘息死例と非喘息死例の剖検肺を用いて、気管支喘息の組織学的所見とされている気管支内腔の狭窄、気管支壁肥厚、気管支腺肥大、気管支平滑筋肥大、気管支基底膜肥厚について面積比から検討した。その結果、気管支喘息死例は非喘息死例と比較して気管支内腔の狭小化、気管支壁肥厚、気管支平滑筋肥大、気管支基底膜肥厚については統計学的に有意差が認められた。しかし、気管支腺と気管支攣縮率については両者間に有意差は認められなかった。

A. 研究目的

気管支喘息の病態については炎症性細胞が関与する慢性気道炎症であり、気道の反応性が炎症により亢進し、気道の不可逆的変化が生じると考えられている。この原因には好酸球及びリンパ球主体の炎症細胞浸潤、気管支平滑筋肥大、気道壁の肥厚、粘液栓による気道腔の閉塞、基底膜の肥厚などの気道リモデリングが関与しているとされている。今回われわれは、気管支喘息患者の予後及び治療に寄与する目的で、気管支喘息死例と非喘息死例の剖検組織標本を用いて形態学的観点から比較し、結果について考察を加えた。

B. 研究方法

対象は、当教室で 1998 年(平成 10)～1999 年(平成 11)に剖検された非気管支喘息死例 37 例、及び 1988 年(昭和 63)～1998 年(平成 10)に東京都監察医務院で剖検された気管支喘息死 74 例

(男性 51、女性 23) 合計 111 例である。上記対象の HE 染色標本を検鏡し、気管支内腔・気管支壁・腺細胞・平滑筋・基底膜面積及び気管支攣縮率について計測し検討した。

計測方法は顕微鏡から得られた画像をデジタルカメラに取り込み、画像処理ソフト(WINROOF)を用いて画像処理及び計測を行い、得られた値について面積比を出し統計ソフト(Excel)を用い統計処理を行った。(統計解析には t 検定を用い、 $p < 0.001$ を有意とした)

C. 研究結果

対象例について非気管支喘息死と喘息死に分類した。さらに、気管支喘息については粘液栓の有無、攣縮の有無、基底膜肥厚の程度(無、中等度、高度)、杯細胞増加の程度(無、中等度、高度)で区別した。

1) 気管支内腔面積比(気管支全体面積に対する)

気管支内腔面積比では非気管支喘

息死例 (0.369 ± 0.148)が喘息死例 (0.235 ± 0.089) に対し有意に高値であった。(p<0.001)

また、非気管支喘息死例 (0.369 ± 0.148)は喘息死例の粘液栓を有するもの (0.223 ± 0.082) に対しても有意に高値であった。(p<0.001)

非気管支喘息死例 (0.369 ± 0.148)の気管支内腔面積比は、喘息死例において気管支攣縮の見られるもの (0.198 ± 0.090)、杯細胞増加が著明でないもの (0.243 ± 0.086)、基底膜肥厚高度のもの (0.211 ± 0.082) に対し有意に高値であった。(p<0.001)

2) 気管支壁面積比(気管支全体面積に対する)

気管支壁面積比では非気管支喘息死例 (0.631 ± 0.148)が喘息死例 (0.765 ± 0.089)、喘息死例において粘液栓を有するもの (0.777 ± 0.082) に対し有意に低値であった。(p<0.001)

さらに、非気管支喘息死例 (0.631 ± 0.148)が杯細胞増加の著明でないもの (0.757 ± 0.086)、基底膜肥厚高度のもの (0.789 ± 0.082)、気管支攣縮の見られるもの (0.802 ± 0.086) に対し有意に低値であった。(p<0.001)

3) 腺細胞面積比(気管支壁面積に対する)

喘息死例と非気管支喘息死例での腺細胞面積比に有意差は認められなかった。

4) 平滑筋面積比(気管支壁面積に対する)

平滑筋面積比は非気管支喘息死例 (0.037 ± 0.017)が喘息死例において気

管支攣縮の見られるもの (0.086 ± 0.036)、基底膜肥厚の認められないもの (0.077 ± 0.019)、基底膜肥厚が中等度のもの (0.082 ± 0.028)、基底膜肥厚が高度のもの (0.084 ± 0.030)、杯細胞増加が認められないもの (0.080 ± 0.023)、杯細胞増加著明なもの (0.090 ± 0.040) に対し有意に高値であった。(p<0.001)

5) 基底膜面積比(気管支壁面積に対する)

基底膜面積比では非気管支喘息死例 (0.008 ± 0.006)が喘息死例 (0.018 ± 0.009)、喘息死例のうち粘液栓を有するもの (0.018 ± 0.008) に対し有意に低値であった。(p<0.001)

喘息死例において基底膜肥厚が中等度のもの (0.014 ± 0.005)、基底膜肥厚が高度のもの (0.019 ± 0.009)、杯細胞増加が認められないもの (0.018 ± 0.008)、杯細胞増加著明なもの (0.021 ± 0.011)、気管支攣縮の見られるもの (0.020 ± 0.013) では非気管支喘息死例 (0.008 ± 0.006)の基底膜面積比は有意に低値であった。(p<0.001)

6) 気管支攣縮率

喘息死例と非気管支喘息死例において気管支攣縮率についての有意差は認められなかった。

D. 考 察

気管支喘息の病態は好酸球、好中球、リンパ球、単球、好塩基球、マスト細胞などの炎症細胞浸潤を認める慢性気道炎症と考えられている。組織学的所見としては 1)気管支痙縮像(気管支平滑筋の肥大・収縮、気管支粘膜の隆起、気管

支内腔の狭窄)2)粘液分泌亢進像(気管支腺肥大、気管支上皮の杯細胞増殖、気管支内の粘液充填)3)炎症細胞浸潤(好酸球・リンパ球浸潤、マスト細胞・好塩基球脱顆粒)4)気管支壁肥厚(気管支基底膜肥厚、気管支平滑筋肥大、気管支壁浮腫・鬱血・細胞浸潤)5)気管支上皮の杯細胞増加、剥離・脱落、扁平上皮化が主なものとして挙げられている。特に気道上皮基底膜の肥厚は気管支喘息での特徴的な組織所見とされ、気道反応性との関係や気道壁の肥厚、上皮下の繊維化との関係から重要視されている。今回我々は、気管支内腔の狭窄、気管支壁肥厚、気管支腺肥大、気管支平滑筋肥大、気管支基底膜肥厚について剖検組織標本を用いて組織学的に検討した。気管支喘息死例において気道のリモデリングの指標とされる気管支平滑筋の肥大、気道壁の肥厚、気道腔の閉塞、基底膜の肥厚が非喘息死例に比べ有意差が認められた。その一方で、気管支腺の肥大および気管支攣縮率については気管支喘息死例と非喘息死例では有意差が認められなかった。このことは気管支痙縮像として特徴的とされる気管支粘膜の隆起、粘液分泌亢進像として特徴的とされる気管支上皮の杯細胞増殖、気管支内の粘液充填などの組織所見が今回対象とした気管支喘息死例標本では著明でなかった事、あるいは計測方法に問題があった事に起因すると思われた。

今後は計測方法の改善の他、年齢、性別、罹病期間などの面からの比較をすると同時に、免疫染色を用いて気管

支喘息死例の気道リモデリングについてさらに検討する予定である。

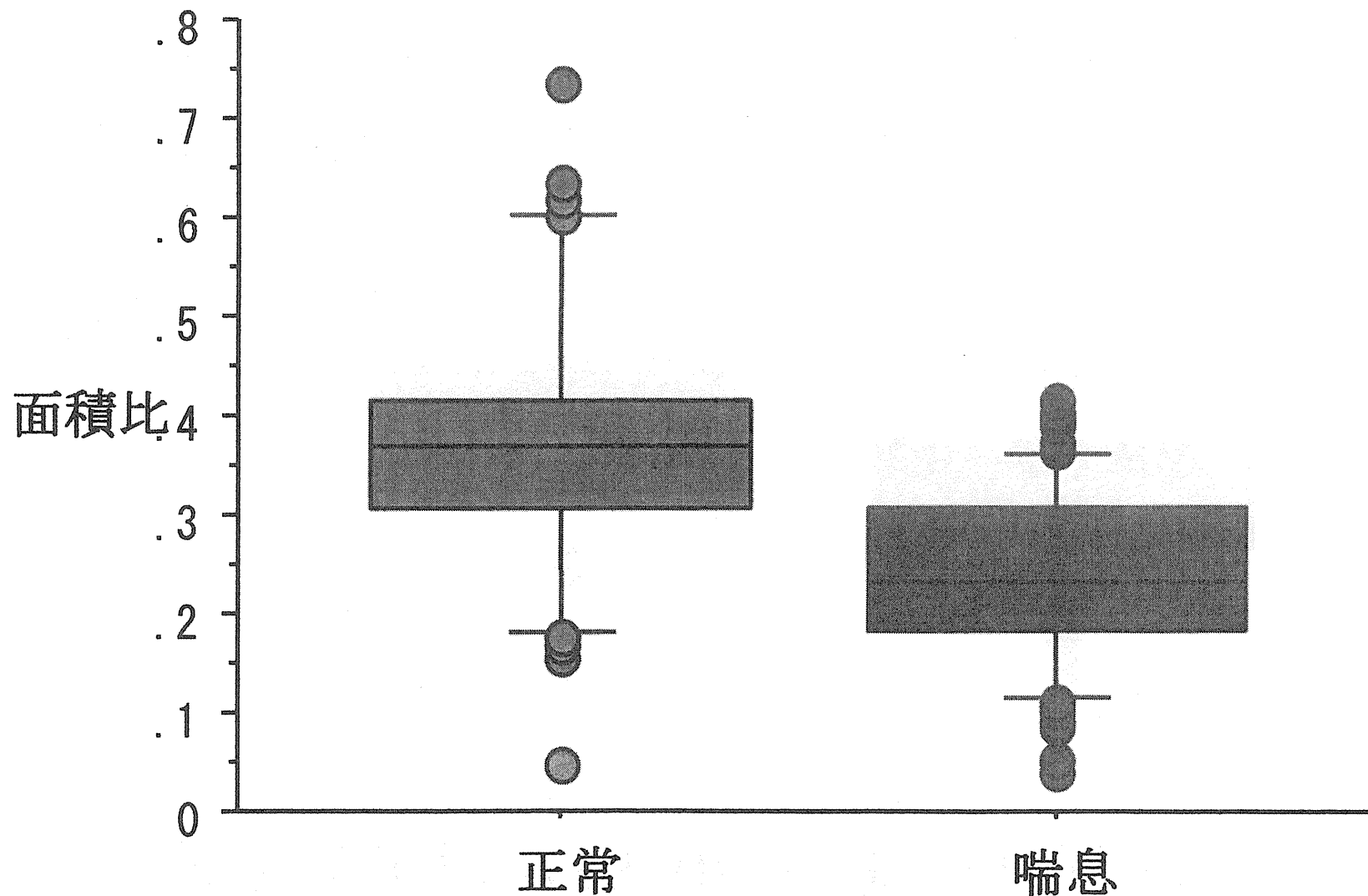
E. 結 論

気管支喘息死例と非喘息死例の剖検組織標本の比較から、気管支喘息患者の組織学的所見とされる、気管支内腔の縮小・気管支壁の肥厚・平滑筋肥大・基底膜肥厚は明らかであった。

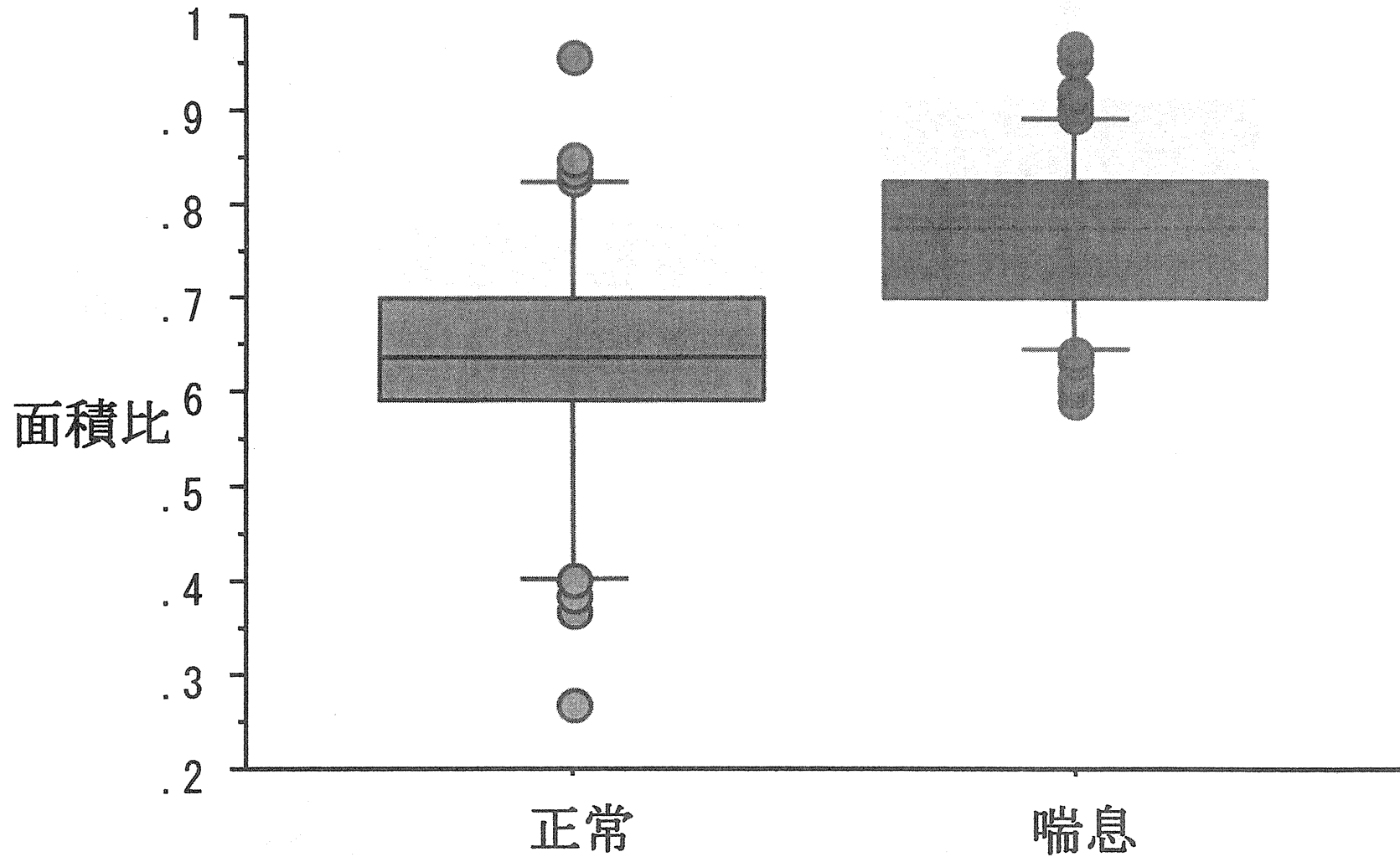
研究協力者

早乙女敦子 (獨協医科大学 法医学)
渡邊 周永 (獨協医科大学 3年)
今野 渉 (獨協医科大学 5年)
高橋 昌子 (獨協医科大学 法医学)
國安 慶子 (獨協医科大学 法医学)
上村 純子 (獨協医科大学 法医学)
長井 敏明 (獨協医科大学 法医学)
熊谷 哲雄 (東京都監察医務院)
山口 吉嗣 (東京都監察医務院)

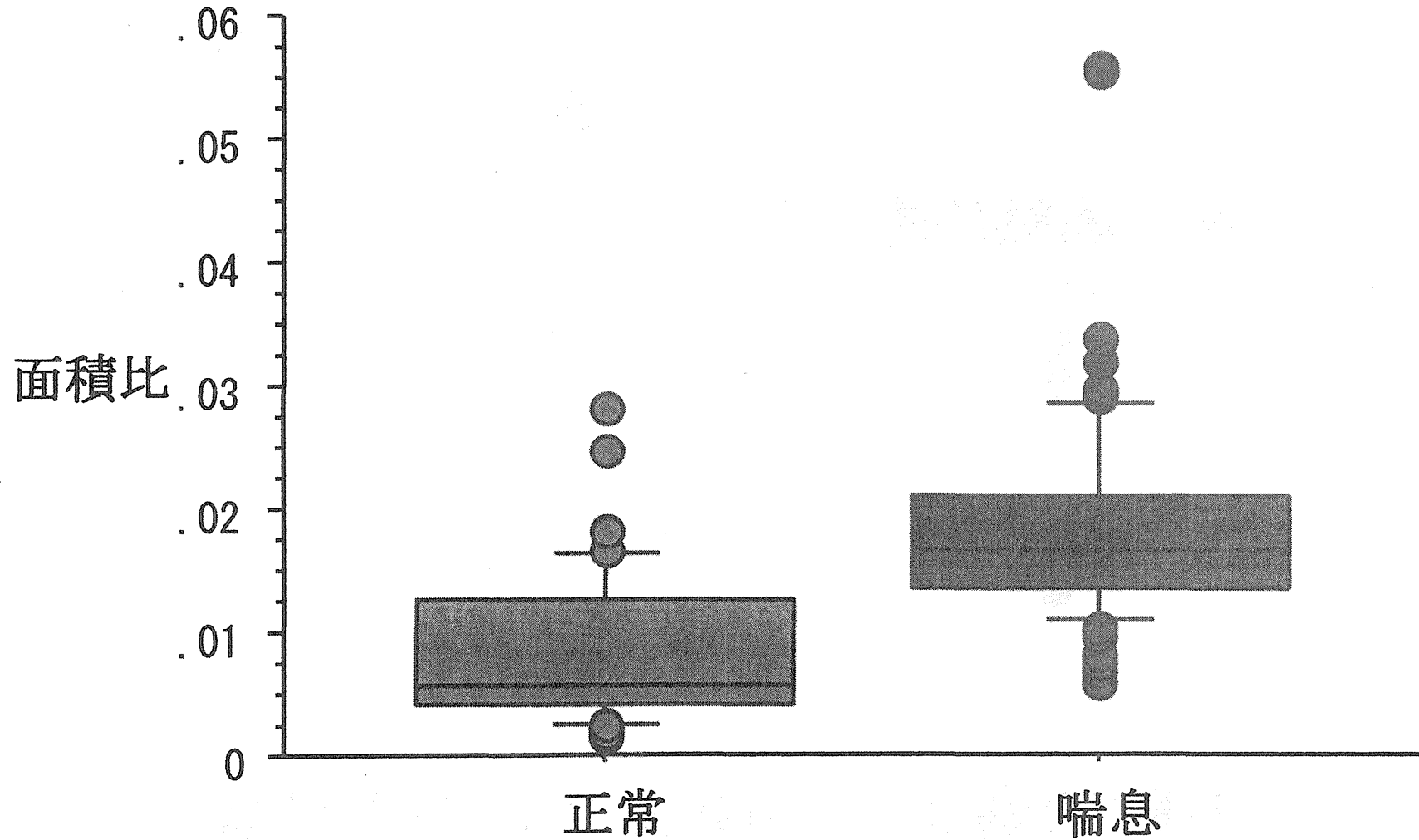
喘息および対照例の内腔面積比



喘息および対照例の気管支壁面積比



喘息および対照例の基底膜面積比



喘息および対照例の平滑筋面積比

