

A 目的

気管支喘息難治化は、慢性気道炎症の持続に伴い形成される気道リモデリングによる可能性が高い。難治化の予防には、気管支喘息の早期診断と、薬物による早期治療介入(Early Intervention)が重要である。我々のグループでは、平成15年、16年度にかけて、気管支喘息早期診断の指標として①～③の妥当性を検討することを計画し、本年度には①と②についての検討を行った。

- ① 誘発喀痰中の好酸球 気管支喘息は好酸球性気道炎症を特徴とする疾患である。このため、誘発喀痰中の好酸球を指標とすることで喘息を早期に診断ができる可能性がある。
- ② 呼気一酸化窒素(exhaled nitric oxide, eNO) 喘息患者気道上皮では一酸化窒素合成酵素(NOS)発現が増強している。また、喘息患者の eNO の上昇が報告されている。このため、eNO を指標とすることで喘息ならびにアレルギー性気道炎症を早期に診断できる可能性がある。
- ③ 呼気濃縮液中のサイトカインならびに各種気道特異的蛋白 最近、呼気中の水分を急速冷却することによりサンプルすることが可能となった。この濃縮液中には種々の蛋白が含まれていることが明らかとなっている。呼気濃縮液中に存在する喘息に特異的な蛋白を測定することにより、喘息ならびにアレルギー性気道炎症を早期に診断できる可能性がある。

B 方法

1 誘発喀痰中の好酸球

咳喘息は、気管支喘息で主要症状が咳嗽であり、喘鳴や呼吸困難などの症状をほとんど伴わない患者である。これらの患者には高率に発症極く早期の喘息患者が含まれると考えられている。今回は、気道過敏性を

伴い8週間以上持続する咳嗽(慢性咳嗽)を主訴とする患者を対象とし、誘発喀痰を採取し、炎症細胞分画を測定した。喀痰好酸球比率 10%以上の者を好酸球増多群、10%未満の者を好酸球非増多群とし、これらの2群間で気道過敏性の程度、血清総 IgE 値、抗原特異的 IgE、吸入ステロイド(ICS)による治療反応性などを比較した。

2 呼気一酸化窒素(exhaled nitric oxide, eNO) 10-12歳の学童 278名(男 138名、女 140名)を対象とし、ATS 質問表による喘息症状、呼吸機能、血清総 IgE、抗原特異的 IgE、eNO の測定をおこなった。喘息疑い例を反復する喘鳴症状を持つ者(2年以内に2回以上の喘鳴)と定義した。各指標の関連を検討するとともに、反復喘鳴群と非喘鳴群間の比較、ならびに多変量ロジスティック解析により反復喘鳴群を抽出するために有用な指標を検討した。

C 結果

1 誘発喀痰中の好酸球 37例の対象患者を得た。喀痰好酸球増多(>10%)を認めたのは 14例(37.8%)であった。好酸球増多群では総 IgE 値が有意に高く($p<0.01$)、抗原特異的 IgE 陽性者が有意に多かった($p<0.01$)が、気道過敏性の指標に差はなかった。ICS 治療を行った好酸球増多群 11例では全例(100%)で有効性が認められた。しかし、好酸球非増加例でも ICS 治療を行った 12例中 9例(75%)で有効性が認められ、両群間に有意差を認めなかった。

2 呼気一酸化窒素(exhaled nitric oxide, eNO) eNO は総 IgE、ダニ特異的 IgE と有意な正相関を認め($p<0.0001$)、%FEV1 と有意な負相関を認めた($p<0.035$)。総 IgE、ダニ特異的 IgE と呼吸機能には全く相関が見られなかった。反復喘鳴群では、eNO、総 IgE、ダニ IgE が有意に高値であった($p<0.0001$)。多変量解析では、反復喘鳴症状の指標としては eNO が最も優れていた。

($p < 0.02$)

D 考察

今回の検討結果からは以下に2点か明らかになった。誘発喀痰中の好酸球については、非常に早期の気管支喘息患者を多数含むと考えられる咳嗽患者において、喀痰好酸球増多を伴う例は1/3に過ぎず、好酸球比率はICSの効果の指標とならなかった。この結果は、喀痰中好酸球を喘息早期診断の指標とした場合、患者を過小評価し、多くの早期喘息患者を非喘息患者として捉えてしまう可能性が高いと考えられた。一方、呼気NO(eNO)は、各種I型アレルギーの指標と強い相関を示すのみならず、気道病変の指標となる%FEV1とも相関を認め、単にアレルギーの指標となるばかりでなく、気道病変存在の指標ともなっていると推測された。このことは、eNOがアレルギー性気道炎症の指標として有用であることを示唆している。さらに、気管支喘息の基準として疫学的に通常用いられる反復性喘鳴群と非喘鳴群において、その判別における総IgE、ダニ特異的IgE、eNOなどの指標の有用性を多変量ロジスティック解析により解析した結果、eNOが最も良い指標となることが判明した。

これらの結果から、気管支喘息早期診断の指標としてはeNOの有用性が高いと考えた。

E 結論

本年度の検討では、気管支喘息早期診断の指標には呼気NOを含めることが妥当であると考えられた。平成16年度は、更に呼気濃縮液中の各種パラメーターを測定し、喘息早期診断への有用性を検討する予定である。

F 研究発表

1 論文発表

1) Saito J, Inoue K, Sugawara A, Yoshikawa M, Watanabe K, Ishida T, Ohtsuka Y, Munakata M. Exhaled nitric oxide as a marker of airway inflammation for epidemiological study in school children (投稿中)

2) Harada Y, Munakata M, et al. Molecular-based haplotype analysis of the β_2 -adrenergic receptor gene (ADRB2) in Japanese asthmatics and non-asthmatic subjects (投稿中)

2 学会発表

1) Saito J, et al. ENO as a noninvasive assessment of recurrent wheezers in school children. *Eur Respir J*, 22: 569s, 2004

2) Yoshikawa M, et al. Immuno-histochemical study on uteroglobin-related protein 1 (UGRP1) expression in pulmonary carcinoma. *Lung Cancer*, 41: S255, 2003

3) 齊藤純平、他。学童期のアレルギー性気道炎症の疫学的評価における呼気中NO値の検討。アレルギー, 52: 918, 2003

4) 渡辺香奈、他。受動喫煙。母乳栄養は学童アレルギー発現のリスクファクターか？アレルギー, 52: 919, 2003

気管支喘息の早期診断における気管支粘膜生検組織の免疫組織化学的解析の 有用性に関する研究

—TGF- β の細胞内シグナル伝達分子リン酸化 Smad2 及び Smad7 発現の基礎的検討—
分担研究者 福田 健（獨協医科大学 呼吸器・アレルギー内科）

研究要旨

3ヶ年にわたる本研究の最終目標は気管支粘膜生検組織の免疫組織化学的解析が喘息の早期診断に有用であるか否かを明らかにすることである。本年度はその予備研究として、1) 発症1年未満喘息患者の気管支粘膜生検組織における好酸球性気道炎症およびリモデリング所見の検討、2) 発症直後の喘息を他の気道疾患と区別できる候補分子の1つと考えられるリン酸化 Smad2/Smad7 の気管支粘膜生検組織における発現の検討、3) マウス喘息モデルを用いた急性喘息と慢性喘息におけるリン酸化 Smad2/Smad7 発現パターンの比較を行った。発症1年未満喘息患者の気管支粘膜における単位面積当たりの好酸球数、活性化好酸球数（EG2 陽性細胞数）は非喘息対照患者より有意に多かった（ $p < 0.001$ ）が、上皮下線維増生層の厚さは喘息患者群と非喘息対照患者との間で差がなかった。リン酸化 Smad2 および Smad7 の発現度合いを染色陽性細胞率でスコア化して表すとリン酸化 Smad2 は喘息群で有意に高く、Smad7 は喘息群で有意に低かった。マウスの急性喘息モデルではリン酸化 Smad2 と Smad7 の双方がコントロール群に比し有意に強く発現していたが、慢性喘息モデルでは喘息患者における検討結果と同様、リン酸化 Smad2 は強く発現していたが、Smad7 発現は明らかに弱かった。以上の結果より、気管支粘膜生検組織における上皮下線維増生を伴わない好酸球浸潤、TGF- β の細胞内シグナル伝達分子であるリン酸化 Smad2 と Smad7 の発現増強は発症直後の喘息と他の気道疾患を区別できる可能性があることが示唆された。

A 研究目的

本研究は気管支粘膜生検組織の免疫組織化学的解析が喘息の早期診断に有用であるか否かを検討するものである。これまでの膨大な研究成果から、喘息気道で特徴的に起こっている病態は、「反復することにより気道粘膜に線維化をもたらす Th2 型気道炎症」と捉えることができる。一方、本邦における喘息患者の SNP 解析から自然免疫に関与する蛋白分子をコードする遺伝子が喘息関連遺伝子の候補に挙げられている。これらより私共は、発症直後の喘息と他の気道疾患を区別できる候補分子として、

Th2 細胞特異的遊走ケモカインの MDC および TARC、線維化サイトカイン TGF- β の細胞内シグナル伝達を正/負に調節する分子であるリン酸化 Smad2/Smad7、ウイルスを認識する TLR3、LPS を認識する TLR4 を考えている。本研究のゴールは、発症後間もない喘息患者気道における上記候補遺伝子発現パターンを鑑別を要する他の気道疾患患者気道におけるそれと明らかな違いがあるかを検討することであるが、本年度はその予備研究として、1) 発症1年未満喘息患者の気道粘膜生検所見の検討、2) 喘息および非喘息患者におけるリン酸

化 Smad2/Smad7 の発現に関する検討、
3) マウス喘息モデルを用いた発症初期喘息と慢性喘息におけるリン酸化 Smad2/Smad7 発現パターンの検討、を行った。

B 研究方法

1) 現行の喘息診断目安から喘息と診断された発症1年未満(3~12ヶ月)の喘息患者12名(男9/女3, 19~60歳)からインフォームド・コンセントを得たうえで気管支鏡下に気管支粘膜生検を施行、総好酸球数と上皮基底膜の厚さを測定するためにH&E染色を、活性化好酸球数を測定するために抗EG2モノクローナル抗体を用いた免疫染色を行った。

2) 喘息患者40名(軽症20名、中等症16名、重症4名)、非喘息対照患者6名よりインフォームド・コンセントを得たうえで気管支粘膜生検を行い、標本は凍結保存した。抗リン酸化 Smad2 抗体と抗 Smad7 抗体を用いてABC法にて免疫染色を行った標本でおおよその総細胞数と染色陽性細胞数を測定、陽性細胞率が0をスコア1、0~40%を2、40~70%を3、70%以上を4としてスコア化した。

3) 卵白アルブミン(OVA)で腹腔感作したBALB/cマウスにOVA吸入曝露を1回行いアレルギー性気道炎症を惹起したマウスを急性モデル、連日14日間OVA吸入曝露で気道リモデリングを誘発したものを慢性モデルとして用いた。両モデル共に、最終抗原曝露3日後に気道過敏性測定と気管支肺胞洗滌を行った後に肺組織を摘出、10%ホルマリンにて固定した。抗リン酸化 Smad2 抗体と抗 Smad7 抗体を用いて免疫染色を行った。

C 研究結果

1) 発症1年未満喘息患者および非喘息患者における気管支粘膜生検標本における好酸球数は各々 143 ± 34 、 $27 \pm 11/mm^2$ 、活性化好酸球数(EG2陽性細胞数)は各々 78 ± 11 、 $26 \pm 0.8/mm^2$ であり、いずれも喘息患者群で有意に多かった($p < 0.001$)。基底膜厚は $3.2 \sim 6.8$ mmで喘息患者群と非喘息患者との間で差がなかった。

2) 非喘息対照患者の気管支粘膜標本はリン酸化 Smad2 の免疫活性は軽微であったが、喘息患者のそれは、気管支上皮細胞、線維芽細胞様細胞、血管内皮細胞で明らかに陽性であった。リン酸化 Smad2 染色陽性細胞率の平均スコアは喘息群 1.98、非喘息対照群 0.53 で喘息群で有意に高かった。また、リン酸化 Smad2 の陽性細胞率スコアと上皮線維増生層の厚さとの間に有意な正相関が認められた。逆に、Smad7 は対照群において主として気管支上皮細胞で陽性を示し、血管内皮細胞や線維芽細胞様細胞においても上皮細胞より弱いか免疫活性が認められた。しかし、喘息患者における発現は明らかに弱く、陽性細胞スコアは喘息群 0.60、非喘息対照群 2.01 で喘息群で有意に低かった。Smad7 の発現強度は上皮線維増生層の厚さと負の相関を示した。

3) BALB/cマウスの急性喘息モデルではリン酸化 Smad2 と Smad7 の双方がコントロール群に比し有意に強く発現していた。しかし、慢性喘息モデルではリン酸化 Smad2 はコントロール群に比し強く発現していたが、Smad7 発現は急性モデルに比し明らかに弱かった。Real-time PCR法による解析においても、慢性モデルでの

Smad7 mRNA の発現は急性モデルに比し有意に弱かった (p<0.01)。

D 考察

発症後1年未満の喘息患者の気管支粘膜生検の解析からは、好酸球浸潤は認めるものの、上皮下線維増生は顕著でないのか、発症早期喘息の気管支粘膜の病理学的特徴と考えられた。また、喘息患者におけるSmad 蛋白分子の発現パターンはリン酸化Smad2 の亢進と Smad7 の減弱であったか、マウス喘息モデルでの検討から、これは慢性喘息の特徴であって、発症早期ではリン酸化 Smad2 と Smad7 両者の発現増強が特徴的な発現パターンである可能性が示唆された。次年度は、MDC、TARC、TLR3、TLR4 などの発現の解析を予定している

E 結論

気管支粘膜生検組織における上皮下線維増生を伴わない好酸球浸潤、TGF- β の細胞内シグナル伝達分子であるリン酸化Smad2 と Smad7 の発現増強は発症直後の喘息と他の気道疾患を区別できる可能性があることか示唆された。

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

1 論文発表

- 1) Sagara H, Yamaguchi B, Masuda H, Numao T, Fukushima Y, Ishii Y, Fukuda T Inflammation and remodeling status in bronchial biopsies in the early stage of asthma, manuscript in preparation
- 2) Sgara H, Okada T, Okumura K, Ogawa H, Ra C, Fukuda T, Nakao A Activation of TGF- β /Smad2 signaling is associated with airway

remodeling in asthma J Allergy Clin Immunol 110 249-254,2002

3) Expression of Smad7 in bronchial epithelial cells is inversely correlated to basement membrane thickness and airway hyperresponsiveness in patients with asthma J Allergy Clin Immunol 110 873-878,2002

4) Ota M, Nakao A, Sugiyama K, Cheng G, Akimoto K, Okada T, Sagara H Airway expression of Smad7, a TGF- β -inducible inhibitory molecule of TGF- β signaling, decreases after repeated airway antigen challenge Dokkyo J Med Sci, in press

2 学会発表

- 1) Ota M, Sagara H, Nakao A, Sugiyama K, Cheng G, Aoki Y, Okada T, Kawazu H, Akimoto K, Fukuda T Expression of Smad7 regulates airway remodeling in mouse model of chronic asthma American Thoracic Society 2003 International Conference, Seattle, May 2003

H 知的財産権の出願・登録状況

なし

気管支喘息の早期診断におけるCTの有用性に関する研究

-呼気CTを用いた検討-

分担研究者 三嶋理晃 (京都大学医学部呼吸器内科、教授)

研究協力者・新美彰男、松本久子、上田哲也、竹村昌也 (京都大学医学部呼吸器内科)

研究要旨

安定期喘息患者において、吸気および呼気の肺野 HRCT で定量的・半定量的に評価した末梢気道病変の程度と臨床所見の関連を検討した。安定期喘息患者において、呼気時の肺野低吸収域の比率や平均肺野濃度は末梢気道を含めた気流閉塞の諸指標と良好な相関を示し、呼気時と吸気時の平均肺野濃度の比は重症度、気道感受性、残気率とも相関した。また吸気のモザイクスコアは罹病期間、重症度、気流閉塞の程度と相関した。肺野CTは喘息の末梢気道病変の評価に有用と考えられる。今後は早期診断における意義をさらに検討していく予定である。

A 研究目的

気管支喘息の慢性化、難治化の予防には早期介入療法が望ましい。本研究の目的は、早期介入を目指した喘息の早期診断や、喘息の病態把握における呼気時の肺野CTの意義を検討することである。

我々はこれまで、区域気管支レベルの中樞気道の壁肥厚をヘリカルCTを用いて定量的に評価し、気道壁肥厚が気流閉塞や喘息の重症化に関与する可能性を示してきた。また咳のみを症状とし著明な気流閉塞を示さない咳喘息は経過中に一部が典型的喘息に移行し、喘息の早期像あるいは軽症喘息とも捉えられるか、我々は咳喘息においても気道生検組織でのリモデリング（基底膜肥厚）やCT上の中樞気道の壁肥厚が存在することを報告した。一方、喘息における末梢気道病変の関与が注目されており、末梢気道の病態把握は重要である。CTで末梢気道の壁肥厚を定量評価することは困難であり、また小葉中心性の粒状影や樹枝状影

など末梢気道病変を直接反映する所見が喘息で認められる頻度は低い。そのため、air trappingを反映すると考えられる肺野の低吸収域やモザイクパターンを定量/半定量的に評価する試みかなされつつある。しかしそれらの所見の診断的・病態生理学的意義は良く知られていない。咳喘息で気管支肺胞洗浄液中の好酸球増加が確認されていることから、喘息の早期例や軽症例でも末梢気道に病変が存在することか推察され、CTによる末梢気道病変の評価は喘息の早期診断に有用な可能性がある。本年度はまず安定期喘息患者において、吸気および呼気の肺野HRCTで定量的・半定量的に評価した末梢気道病変の程度と臨床所見の関連を検討した。

B 研究方法

対象は安定期喘息患者29例（男性6、女性23）。HRCTは、気管分岐部とその上下4cmの3つのレベルで、最大吸気位・最大呼気位で撮影した（計6スライス）。末梢気道病変はlow

attenuation area% (LAA% ; -960 HU未満のピクセル数の比率), 平均肺野濃度 (MLD) とその呼気位/吸気位の比, およびモザイクスコアで評価した。LAA%, MLDは自動解析プログラムで計測し, モザイクスコアはHansellらの既報に準し視覚的評価でスコア化した (0-12点)。これらの指標と罹病期間, 誘発喀痰中好酸球比率, 呼吸機能 (FEV₁, FEV₁/FVC, FEF_{25-75%}, MEF_{25%}, RV/TLC), アストグラフ法で測定した気道過敏性 (気道感受性 D_{min}で評価, 気道反応性 SR_{rs}で評価) との相関を検討した。

本研究実施については京都大学医学部医の倫理委員会の承認を得た。

C 研究結果

患者の年齢は 58±12 歳 (平均±SD)、罹病期間 17±16 年、FEV₁ 94±23%、使用吸入ステロイド用量 (BDP 換算) 783±332 (400-1600) μg/day。重症度 (GINA 分類)は、Step2 10 例、Step3 13 例、Step4 6 例で、喫煙歴は ex-smoker 4 例 (<5 pack year) であった。LAA%と MLD は吸気では FEV₁/FVC と弱い相関を示すのみであったか、呼気では特に LAA%が気流閉塞の諸指標と比較的高い相関を示した (r=0.74 vs FEV₁/FVC)。吸気でのモザイクスコアは罹病期間、重症度、FEV₁、FEF_{25-75%}と相関したが、呼気でのモザイクスコアはいずれの指標とも相関しなかった。MLD の呼気/吸気比は重症度や気流閉塞のほか気道感受性 (r=0.54) や RV/TLC (r=0.53) と良好な相関を示した。CT 所見と喀痰中の好酸球比率との間には有意な関連はなかった。

D 考察

安定期喘息患者において、呼気時のLAA%、

MLDは末梢気道を含めた気流閉塞の諸指標と良好な相関を示し、呼気時と吸気時のMLD比は重症度、気道感受性、RV/TLCとも相関した。一方モザイクスコアは吸気時のもののみか罹病期間、重症度、気流閉塞の程度と相関した。喘息以外の呼吸器疾患で末梢気道病変の指標として一般的に用いられる呼気時のモザイクスコアが臨床所見と関連を示さなかった理由は不明であり、今後はモザイクスコアの自動解析も導入して検討を重ねる予定である。

E 結論

CTは喘息の末梢気道病変の評価に有用と考えられる。今後咳喘息を含む発症早期患者での解析を増やし、早期診断における意義を検討していきたい。

F 健康危険情報

1回のCT検査における総被曝量は19 mSv程度と推定され、許容範囲内と判断される。誘発喀痰検査、気道過敏性検査の安全性は確立している。

G 研究発表

1 論文発表

Niimi A, Matsumoto H, Ueda T et al Impaired cough reflex in patients with recurrent pneumothorax Thorax 2003;58 152-153

Niimi A, Matsumoto H, Takemura M et al Relationship of airway wall thickness to airway sensitivity and airway reactivity in asthma Am J Respir Crit Care Med 2003;168 983-8

Minakuchi M, Numi A, Matsumoto H et al
Chronic eosinophilic pneumonia treatment with
inhaled corticosteroid Respiration 2003,70 362-
6

Numi A, Matsumoto H, Amitani R et al Effect of
short-term treatment with inhaled corticosteroid
on airway wall thickening in asthma Am J Med
2004, in press

Takemura M, Numi A, Minakuchi M et al
Bronchial dilatation in asthma. relation to clinical
and sputum indices Chest 2004, in press

Numi A, Matsumoto H, Takemura M et al
Clinical assessment of airway remodeling in
asthma. utility of computed tomography Clin
Rev Allergy Immunol 2004, in press

Mishima M, Numi A, Nakano Y Imaging of the
airways in clinical management Chest 2004, in
press

Numi A, Nguyen L-T, Usmani O et al Reduced
pH and chloride levels in exhaled breath
condensate of patients with chronic cough
Thorax 2004, in press

2 学会発表

Numi A, Cosio B, Oates T et al Airway
inflammation and remodelling in non-asthmatic
patients with chronic cough comparison with
asthmatics Am J Respir Crit Care Med
2003,167 A353

Takemura M, Numi A, Matsumoto H et al
Sputum levels of inflammatory mediators in
classic asthma with wheezing and cough variant
asthma Am J Respir Crit Care Med
2003,167 A633

Matsumoto H, Numi A, Takemura M et al
Prognostic factors of cough variant asthma a
retrospective analysis Am J Respir Crit Care
Med 2003,167 A637

竹村昌也 新実彰男 松本久子ほか 咳喘
息における RAST 陽性抗原と症状の季節性
との関連 第 15 回日本アレルギー学会総会
(2003 年 5 月開催)

上田哲也 新実彰男 松本久子 ほか
CT を用いた安定期喘息患者における末梢気
道病変の評価 第 15 回日本アレルギー学会
総会 (2003 年 5 月開催)

上田哲也、新実彰男、松本久子ほか 喘息に
おける Transforming growth factor- β 1 (TGF-
 β 1) 遺伝子多型の病態への関与 日呼吸会
誌 42 (増刊号),84,2004

松本久子、Tabuena R、新実彰男ほか 咳喘
息、非喘息性慢性咳嗽例における CT 所見
について 日呼吸会誌 42 (増刊号),128,2004

H 知的財産権の出願・登録状況
なし

気管支喘息の早期診断

終夜睡眠ポリグラフィ (polysomnography PSG) による検討。

分担研究者 大田 健 (帝京大学 医学部 教授)

研究協力者 中野 純一、足立 哲也、山下 直美

(帝京大学 内科 呼吸器・アレルギー)

研究要旨

気管支喘息ではしばしば夜間に気道炎症の悪化や、気道反応性の亢進により 睡眠障害が生じることが知られている。喘息あるいは喘息(疑)を対象に PSG により睡眠(脳波 眼球運動、頤筋筋電図) 呼吸(気流 胸郭・腹壁運動) いびき 酸素飽和度 心電図 体位を測定し生理学的な変動について検討した。まず睡眠の質を検討したところ、喘息患者では睡眠の深度があさく、かつ REM 期も減少していることが示され、脳波のうえでも睡眠障害の存在が示された。また今回の対象者全体では PSG の生理学的な指標と肺機能の種々の項目との有意な相関は認められなかった。しかし、喘息患者群で PSG の指標と肺機能とを解析すると、興味あることに気流制限があると AHI の改善傾向を示すことが示唆された。さらに、気流制限と desaturation や SpO₂ の最低値の悪化に対しても負の相関を示す可能性が示された。すなわち、喘息に伴う気流制限が存在すると睡眠の障害があり、一方でその気流制限無呼吸または低換気は減少する傾向が認められている。この結果は喘息においては気流制限にともなう低換気が夜間に生じており、そのために低酸素を惹起し、しかもその結果として脳波上の覚醒が起こっている可能性が示唆されたものと考えられる。その背景には喘息の患者では低酸素に対する換気応答の低下により、結果として覚醒をとまなうほどの低酸素血症まで換気が悪化している可能性もある。これは喘息の早期診断に睡眠の障害、あるいは夜間の換気(応答)の低下の検討が有用である可能性を示している。今後さらに症例数を増やして検討する。

A 研究目的

気管支喘息の早期診断

気管支喘息ではしばしば夜間に気道炎症の悪化や 気道反応性の亢進により 睡眠障害が生じることが知られている。しかしその睡眠時における生理学的な変動についてはまだ充分には検討されていない。そこで今回 我々は喘息あるいは喘息が疑われる患者を対象に PSG を検討し、喘息の早期診断に対していかなる生理学的な指標が有用であるかを検討する。

B 研究方法

喘息あるいは喘息が疑われる患者を対象に PSG により睡眠(脳波 眼球運動 頤筋筋電

図) 呼吸(気流 胸郭・腹壁運動) いびき

酸素飽和度 心電図 体位を測定し生理学的な変動について検討する。またこれらの指標と肺機能(スパイログラム 気道過敏性)や喘息症状との関連も検討し 喘息の重症度との関連についても研究する。さらに喘息の早期診断に対していかなる生理学的な指標が有用であるかを検討する。今回の解析では control 群はいびきで SAS が疑われたが全く正常睡眠であった 3 症例、肺炎で入院し改善後の 2 症例の 5 例。SAS 群として 5 例。Asthma 群として 5 例 (ただし SAS 合併例は除く) Asthma+SAS 群 2 例について種々のパラメータについて検討した。なお今回の研究では現在の臨床で使用されている定義である、1 時間あたりの無呼吸指数 (apnea index AI) 5

以上、さらに無呼吸・低換気指数（3%の周期的酸素分圧低下）（apnea hypopnea index AHI）10以上の状態をSASとして検討した。

また、今回の研究における生理学的な項目は以下で定義した。(1) Sleep efficacy 睡眠効率。記録時間中の睡眠時間の割合である。実質の記録時間は記録開始後（ほとんどの症例は20時半すぎ）から翌朝6時までがほとんどであった。睡眠時間はREMも含めて、睡眠ステージが発生している時間とする。

(2) SaO₂ awake average 睡眠時間以外のSpO₂の平均値を示す。(3) Average SaO₂ minimum 睡眠時間中のSpO₂の平均値を示す。(4) Average SaO₂ desaturation SpO₂低下の平均値を表す。(5) Hypopnea 今回のPSG解析上での基本設定は、気流の50%以上の低下に3%以下のSpO₂低下を伴うものとし、状況に応じて気流の低下が70%以下であっても覚醒反応が生じていれば、Hypopneaとカウントした。

C 研究結果

まず睡眠のパターンを検討すると、喘息では今回のcontrol群と比較するとややREM睡眠の減少傾向あり。さらに特徴としてstage3-4といった深い睡眠に関して障害されている可能性が強く示された。

また喘息にSAS合併すると、その他のSAS症例より、さらにREM睡眠の減少を認めており、強い睡眠障害を呈する可能性がみとめられた。

また睡眠時における脳波上の覚醒について検討した。Arousal index（睡眠時間中の脳波上の1時間あたりの覚醒パターンの回数）。

この場合ほとんど場合は被験者自身のはつきとした覚醒記憶はなく、睡眠障害の一つの指標と考えられる。やや喘息では覚醒パターンが多く、とくにSAS合併例ではその傾向が顕著であった。次に喘息群、喘息群+SAS、あと閉塞性換気障害としてCOPDについて、PSGの検査項目と呼吸機能検査の指標について検討した。しかし、閉塞性換気障害を呈する症例においてPSGの検査項目と呼吸機能検査の指標とに有意な関連はなかった。

次に、今回の研究目的は喘息の早期診断であることも含め、SASを呈する症例、およびCOPDを除き、再度PSGの検査項目と呼吸機能検査の指標について検討した。

まず%VCが低下するとAHIが上昇する傾向がみられた。しかし逆にFEV₁0%では正相関の傾向を示し、また%FEV₁0、%V_{max}などの気流制限の示す項目ではAHIと関連は認めていない。%MMFでもFEV₁0%と同様に数値としては正相関の傾向をしめている。またair trappingをみるとその指数が大きいとAHIが低下する傾向を示した。またAHIとV₅₀/V₂₅を指標とする末梢気道障害との関連ははっきりしなかった。以上より、AHIに関しては%VCの低下により悪化する傾向を示す反面、その他の呼気閉塞を示す指標とAHIとに逆の相関が存在する可能性がある。

次に睡眠中のSpO₂低下の度合い（desaturation index）について検討した。その結果desaturationは%VCと逆相関した。さらにdesaturationはAHIと同様の傾向を認め、FEV₁0やV_{max}の低下といった気流制限とdesaturationは逆相関する可能性が示された。また睡眠中の最低SpO₂値に付いても検

計した。この場合にも% FEV1 0 や%MMF (%最大中間呼気流量) といった指標と逆相関することが示された。

D 考察

今回の検討では、気流制限があると AHI の改善傾向を示す可能性があり、意外なものである。しかも、気流制限と desaturation や SpO₂ の最低値の悪化に対しても負の相関を示す可能性が示された。しかし、一方で、睡眠の障害・悪化の傾向もある。従って気流制限の悪化による換気障害、低酸素刺激により、頻回に覚醒パターンとなり、結果として AHI が軽減している可能性が考えられた。今後さらに症例数を増やして検討する。

E 結論

喘息においては気流制限にともなう低換気が夜間に生じており、そのために低酸素を惹起し、しかもその結果として脳波上の覚醒が起こっている可能性が示唆された。その背景には喘息の患者では低酸素に対する換気応答の低下により、結果として覚醒をとまなうほどの低酸素血症まで換気が悪化している可能性もある。これは喘息の早期診断に睡眠の障害、あるいは夜間の換気(応答)の低下の検討が有用である可能性を示している。

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

1) Inhibition of airway remodeling, cell infiltration, and airway hyperresponsiveness

Ohta K, Yamashita N, Arai H, Tashimo H

Kuramochi M Ohbayashi O, Ishida H Kawashima R Nakano J, Ishii A, Hirai K Horiuchi T Miyamoto T Allergy Clin Immunol Int (in press)

2) Expression and function of toll-like receptors in eosinophils activation by Toll-like receptor 7 ligand

Nagase H, Okugawa S Ota Y Yamaguchi M, Tomizawa H Matsushima K, Ohta K Yamamoto K Hirai K J Immunol 171(8) 3977-82 2003

3) Induction of basophil desensitization in physiological medium enhancement after IgE-dependent upregulation of surface IgE binding on basophils

Komiyama A, Hirai K, Iikura M Nagase H Yamada H Miyamasu M, Ohta K, Morita Y, Ra C Yamamoto K, Yamaguchi M Int Arch Allergy Immunol 2003 130(1) 40-50, 2003

4) Variations in the human Th2-specific chemokine TARC gene

A Sekiya T, Tsunemi Y Miyamasu M, Ohta K, Morita A Saeki H Matsushima K, Yoshie O Tsuchiya N, Yamaguchi M, Yamamoto K, Tamaki K, Hirai K Immunogenetics 54(10) 742-745, 2003

III 研究成果の刊行に関する一覧表

- 1) Minoguchi H, Minoguchi K, Tanaka A, Matsuo H, Kihara N, Adachi M Cough receptor sensitivity to capsaicin dose not change after allergen bronchoprovocation in allergic asthma Thorax 58 19-22, 2003
- 2) Wu D-N, Yamauchi K, Kobayashi H, Tanifuji Y, Kato C, Suzuki K, Inoue H Effects of esophageal acid perfusion on cough responsiveness in patients with bronchial asthma Chest 122 505-509, 2002
- 3) Ota M, Nakao A, Sugiyama K, Cheng G, Akimoto K, Okada T, Sagara H Airway expression of Smad7, a TGF- β -inducible inhibitory molecule of TGF- β signaling, decreases after repeated airway antigen challenge Dokkyo J Med Sci, in press
- 4) Numi A, Matsumoto H, Takemura, Ueda T, Chin K, Mishima M Relationship of airway wall thickness to airway sensitivity and airway reactivity in asthma Am J Respir Crit Care Med 168 983-988, 2003
- 5) Numi A, Matsumoto H, Amitani R, Nakao Y, Sakai H, Takemura M, Ueda T, Chin K, Itoh H, Ingenito EP, Mishima M Effect of short-term treatment with inhaled corticosteroid on airway wall thickening in asthma Am J Med 2004, in press
- 6) Takemura M, Numi A, Minakuchi M, Matsumoto H, Ueda T, Chin K, Mishima M Bronchial dilatation in asthma relation to clinical and sputum indices Chest 2004, in press
- 7) 大田 健 気管支喘息の早期診断 終夜睡眠ポリグラフィ (polysomnography・PSG) による検討 原稿準備中

20030651

以降は雑誌/図書等に掲載された論文となりますので、
「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。