



榊原 博樹先生

一ノ瀬 診断に関しては、重症になっていれば検査をするまでもなく喘息という診断がつくわけですが、肺機能が正常であっても気道過敏性をすれば分るということで有用であるし、Churg-Strauss 症候群のように非常に重症な症例あるいは特殊な例かもしれませんけれども、血管炎が主体のようなものは、現在の気道過敏性検査では判断が難しいということですか。

秋山 いまの過敏性検査ではできないかもしれません。

一ノ瀬 それが将来的な検討課題になるかもしれませんね。

また、秋山先生のところでは長期間の治療と気道過敏性の変化の関連を学会でよく発表されていますが、それに關してはどうでしょうか。

気道過敏性は改善するか？

秋山 これは私たちのところでの 1 例なのですが、58 歳の患者さんで、36 歳で発症、発症 1 年以内に初診で来た方です。来て数カ月経ってすぐ減感作療法を開始しているのです。

一ノ瀬 大分前の話ですね。

秋山 そうです。私に来る前の話です。それでずっと減感作療法を続けてきて、昭和 56 年以降は無治療、無症状で、減感作だけ定期的に週に 1 回行っていたのです。そうすると、dose response curve の推移をみると、最初のときは傾きで示される reactivity も高いし、閾値で示す sensitivity も高かったのが、だんだん傾きが緩くなり、まさに過敏性がよくなっているということが非常によくみえたのです。それを閾値でみると、徐々に上がり、ある時点からは 20,000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で出なくなっているのです。

うちは 20,000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ までしかやっていませんが。

ヒスタミンというのはなかなか動きがないと、よくいわれますが、この患者さんはヒスタミンもやはりどんどんよくなって、10,000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で出なくなっています。この人は非常に安定していて、減感作をしていますから、全く無治療というわけでは決してありませんが、少なくとも対症療法は全くなして、ずっと症状はないわけです。

一ノ瀬 発作もないわけですね。

秋山 全くないのです。

一ノ瀬 そうすると、もともとあった気道過敏性がなくなることもあり得るということですね。

秋山 そうですね。そういう人もいれば、臨床的には無治療、無症状で同じ減感作だけなのですが、アセチルコリン気道過敏性、ヒスタミン気道過敏性とも殆ど変化しない患者さんもいます。

こういう人たちに対して、症状は全くないのですが、過敏性をとってやろうということで BDP を 400, 800 $\mu\text{g}/\text{日}$ やって、ただこれはきちんとやっているかどうかは必ずしも保証はないのですけれども、ずっとやってきても少しもよくなるたないのです。

それで私たちが最近思うのは、過敏性というのは放っておいてはいけない過敏性と、放っておいてもよい過敏性があるのではないかとことです。ですから、過敏性があるから具合が悪いということには必ずしもならないだろうと。これは治療の経過をみていく 1 つの指標ではあるが十分条件ではない。しかしながら、こういう過敏性を治療の経過、あるいは場合によっては予後のフォローアップのために使えるだろうということが 1 つあります。

それから、私たちのところでいまやっている最中なのですが、吸入ステロイドを使って閾値が 20,000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ でも出なくなった人がかなりいるのですけれども、その人たちが吸入ステロイドをやめてよいかどうかというときに、一応この気道過敏性を目安にしています。症状が全くなくて吸入ステロイドしか使っていない人でも、一応、気道過敏性がまだあるから吸入ステロイドを続けましょうということでやっているのです。しかし、なくなったときにどうするかというので、継続して同じ量を続けている人と半量に減らした人と、やめた群とあるのです。やめた群というのは、たいてい自分でやめてしまったような人が多いわけですが、そうするとやはりその順番に症状の再発が起きてくるのです。しかし、やめた群でも 1 年経って全く何ともないという人は、その後もずっと何ともないのです。

寛解のことでもそうですが、何をやってもよくなる人というか、何かそういう群がいるだろうと。ですから、吸入ステロイドをやめても何ともない人と、やはりやめてはだめ

な人がいるだろうと思うのです。それを最初の時点でどうやって分別できるか。そういう方法をどうやったらみつけることができるか、ということによってやっているような面があるのです。

一ノ瀬 ティピカルな例で、同じような経過だけれども、こちらは気道過敏性は全くなくなっていて、こちらは残っていると。こちらが、我々がよく考えている非特異的な気道過敏性というのはわりあい動かないということで、刻印のようなもので。

秋山 ただ、アセチルコリンのほうがやはりよく動くというのは、皆さんおっしゃると思うのです。ヒスタミンは本当に動きが悪いという感じがします。

榊原 寛解に入った人で、気道過敏性がとれた人と残る人で、どのくらいの比率でしょうか。

秋山 残っているほうが断然多いですね。ですから、このようにアセチルコリン、ヒスタミン過敏性の両方がきれいにとれる人はめったにいません。

一ノ瀬 アセチルコリンは平滑筋自体の刺激ですから、周りの炎症などで影響するし、ヒスタミンは神経を介しているので、より喘息で残りやすいということですね。

秋山 それだけ先天的な過敏性に近いということを考えてみます。

榊原 ですから、IL-5とか好酸球が関係している気道過敏性はとれるのですね。ところが、残る部分のメカニズムが…。

秋山 多分、違うのでしょうか。ですから、それは結局、アトピー素因のようなものと、無症候性の過敏性というのは、両方が近い遺伝的な何かがあるのではないかと思います。

一ノ瀬 榊原先生のところも気道過敏性検査は、診断以外に治療効果判定などでもお使いになっていますか。

榊原 はい、使っています。

一ノ瀬 いまの秋山先生の意見に補足するようなコメントは、先生のほうからありませんか。

榊原 秋山先生のところのように、これほどきっちりとしたデータはありません。

一ノ瀬 ここまできちんと経過を追っている施設はあまりないですね。2ポイントで行うというのは我々もわりによくやるのです。あるインターベンションでどうなったかとかですね。

秋山 ただ、retrospectiveなものが多いですが。

榊原 吸入ステロイドをこのまま続けていくべきか、あるいはやめてもよいのかという判断で、時々気道過敏性を使うことはありますが、結果をみても判断は難しいですね。

秋山 そうですね。ただ、過敏性をとるためだけに吸入

ステロイドを使うべきかどうかという、そこもあるわけですよ。

榊原 それから、いままでお話に少しずつは出ていたのですが、気道過敏性に使う薬剤にそれぞれ特徴がありますので、目的によって使う薬剤を変えたほうがよいのではないということも問題です。

一ノ瀬 いまちょうど臨床上の有用性のところですから、榊原先生にそのお話をいただきたいと思います。確かに代表的なものでアセチルコリン、メサコリン。この2つはムスカリン受容体ですから同じとして、あとヒスタミンと咳の過敏性とかありますね。クエン酸とかマニトールとかアデノシンとかがありますね。先生のところはどのように使い分けておられますか。

榊原 実際は私どものところはメサコリン吸入をルーチンにやっていて、特殊な場合にはアデノシン吸入をしています。

一時、アデノシンに非常に興味を持って、メサコリン吸入の結果と相違があるのではないかと思っていたのですが、実際のところ両者はよく相関するのです。相関係数が0.7ぐらいで相関するものですから、メサコリンもアデノシンもかなり同じ部分をみていると感じました。

最近では気道の炎症の変化をみるには、理論上はアデノシンが一番よいのではないかと考えられています。

一ノ瀬 そうですね。肥満細胞を刺激するからですかね。

榊原 そういう論文も幾つかあると思います。

一ノ瀬 ただ、実際にはマンパワーでなかなか2種類の気道過敏性検査はできないので、やはり余裕のある大学病院のようなところで曜日を変えてということになるのでしょうか。秋山先生のところでは2種類施行されていますが。

秋山 ヒスタミンをするようになった理由は、寛解の患者さんをみたときに、アセチルコリンで過敏性がない人は、本当に過敏性がないかどうかということで、より敏感だと私は理解していたヒスタミンを使ってみたら、確かにヒスタミンに対する過敏性が残っていると。ただし、その両方を一緒に1週間以上間をあけて1カ月以内にやって、いわゆる同じ時期にみるということをやってみたら、非常にheterogeneityがあったのです。ですから、単に非特異的な過敏性と十把一からげには決していえないだろうということで、最近両方を行うようになったのです。

そうすると、アセチルコリンで20,000 $\mu\text{g/ml}$ で全く出ない人が、ヒスタミンでは全く出ない人から閾値が313 $\mu\text{g/ml}$ というように、非常にバラツキがあります。それぞれみんなバラツキがありますので、その違いが何かということが非常に興味があるところです。



塚越 秀男先生

一ノ瀬 それは逆もあるのですか。アセチルコリンでなくなってもヒスタミンで残るといのはわりと…。

秋山 多いですね。アセチルコリンとヒスタミンの閾値が逆転しているものも、稀にあります。横軸にヒスタミンの閾値、縦軸をアセチルコリンの閾値とすると、45度線の下に出るのはほんの数例で殆どは上なのですが、ただ、このなかで非常にバラツキがある。

一ノ瀬 ヒスタミンのほうが特異性が高いということなのでしょう。

秋山 私は敏感だと思っています。

一ノ瀬 あるいはヒスタミンによる気道過敏性というは治らないし。

秋山 しかし、先程のように治る人もいますよね(笑)。

一ノ瀬 いますけれども、アセチルコリンのほうがもっと治るということですね。

秋山 そうです。それで動くのです。

一ノ瀬 しかし、最初の定義のところでもお話ししましたように、ガイドラインでは「気道の炎症に付随する」と書いてあります。ですから最も知りたいことは気道の炎症の程度です。アデノシンで肥満細胞の脱顆粒の状態を知る、あるいは好酸球の activation の程度をみるとか、そういう色々な炎症細胞あるいは神経に特異的な刺激のほうが検査としては好ましいと思います。

アスピリン喘息と気道過敏性

一ノ瀬 次に臨床上の問題で、特に難治性で問題なものにアスピリン喘息があるのですが、榊原先生のところはそれを非常に精力的にされているわけですが、アスピ

リン喘息を見分けるというか、気道過敏性との関係でコメントをいただけますか。

榊原 アスピリン喘息を確定診断するというのは、実は非常に難しいと思います。一般的には病歴、NSAIDsによって過敏反応を起こしたかどうかということで診断していることが多いと思います。もう少し踏み込む施設では、過敏反応の病歴を持っている人に対して何らかの負荷試験をして、確定しています。

ただ、病歴というのは非常にあてにならないということが昔から分かっていまして、アメリカの Spector という人のデータなのですが、NSAIDsで過敏反応を起こしたことがあるという 41 名についてアスピリン内服の負荷試験をしてみると、そのうち 14 名、34%は陰性だったということです。

一ノ瀬 34%もですか。

榊原 ええ。それから、NSAIDsの過敏性はないという 171 名について負荷試験をしていますが、15 名が陽性ということで、病歴のない人のなかにも 10%近い過敏反応を持っている人がいるということです。病歴だけで診断すると under diagnosis するし、一方では「過敏症あり」といわれていても、実際そうではないという形で、over diagnosis も出てくるということなのです。ですから、負荷試験をしないと確定診断は難しいということだと思います。

一ノ瀬 その負荷試験というのは、具体的にはどのようにされるのですか。吸入ですか。

榊原 私たちは昔から、吸入が簡便で安全でよいということでやっています。使う薬剤としては、水に溶けて用量を設定しやすいということ、吸入しても刺激がないということが大前提です。そういった条件に合う薬剤としてスルピリンとトルメチンをみつけ、それを使っています。

ただ、これも感度の面、特異性の面で必ずしも 100%ではないので、明らかにアスピリン喘息と思われても反応しない人もいますし、非アスピリン喘息に間違いないと思われる人でも、非特異的の刺激のために 1 秒量が 20%以上落ちるようなこともあります。ですから、臨床像も含めて、総合的に診断しなければ難しいということです。スクリーニングに用いるのは難しいと思います。

一ノ瀬 これはアスピリン負荷試験をやった後に、20%落ちてやめた後でもさらに縮んでいってしまうとか、そういう危険性はあまりありませんか。

榊原 スルピリンやトルメチンですと 60 分以内に回復しはじめます。最後の吸入濃度から 90 分までみています。

一ノ瀬 インターバルが長いんですね。

榊原 ええ。かなり長くみて、そして回復が不十分な場

合は気管支拡張薬を吸入させて、完全に回復させます。

一ノ瀬 incremental に dose を足していくのではなく、ある濃度を吸わせて 90 分みるということなのですか。

榊原 通常は 30~40 分。そして次の濃度にいきます。

一ノ瀬 ということは、やはりとてもスクリーニングなどというあれではないわけですね。

榊原 そうですね。大体 3 つか 4 つの濃度で行いますので、かなり時間はかかります。

秋山 吸入のときの収縮のメカニズムというのは、アセチルコリンとヒスタミンはレセプターを介してということですが、アスピリンの場合はどういうメカニズムで収縮するのでしょうか。

榊原 色々検討されていますが、最近では抗ロイコトリエン薬とか 5 リポオキシゲナーゼ阻害薬で前処置しておきますと、気道反応がかなり抑制されますので、やはり薬理的なメカニズムでアラモドン酸シクロオキシゲナーゼが阻害されることがトリガーになり、最終的にはロイコトリエンが産生されて、これが気道反応に関与するということだと思います。

秋山 アスピリンがロイコトリエンのレセプターとくっつくわけではなくて、ロイコトリエンを産生させてという、ワンステップおいた格好になるわけですね。

一ノ瀬 だから時間がかかるということなのですかね。

榊原 そうですね。メサコリンなどと比べて、反応に時間がかかります。

秋山 それは抗原と比べるとどうなのでしょう。抗原負荷試験だと、大体 10 分ぐらい待ってやりますが、メサコリンとなると、すぐにしますね。それと同じぐらいなのでしょう。

榊原 30~40 分はみえています。

秋山 それぐらいないと起こらないということですか。

榊原 ええ。

秋山 そうすると、やはりなかで何か起きています。

一ノ瀬 これは late reaction というのは、いままでありましたか。

榊原 late はないと思います。経験したことがありません。

抗原負荷試験の現状

一ノ瀬 いま抗原のお話が出ましたが、塚越先生、抗原負荷試験はいまされていますか。

塚越 実際はあまり行われていません。

一ノ瀬 秋山先生のところはどうですか。

秋山 うちがそれを行う理由は、何とか抗原負荷試験を

しないで原因抗原を決めることができないか、それを調べるために行うという感じでやっています。いま、我々は眼結膜反応を主にやっていますが、結局、最近は皮膚テストもあまりしないでしようけれども、RAST をやってスコア 2 になれば「これはあなたの原因です」という短絡的な傾向があるので、そうではないと。いくら IgE 抗体があっても、それが原因抗原ではない人は沢山いるわけで、どうすればそれが原因抗原といえるか、吸入試験という面倒な、あるいは負荷を患者さんにかけないで行うための方法はないか、それをみるためにやっています。診断という意味では、どちらかというと眼結膜反応をやっています。

一ノ瀬 榊原先生のところも同様ですか。

榊原 私どもは、臨床検査としては抗原負荷を行うことは、殆どありません。

気道過敏性検査の将来

一ノ瀬 では、最後に「将来の展望」ということで、これは一番若い塚越先生から最初にかがいたいと思います。有用ではあるけれども欠点というか、時間とか人手がかかるということで、皆さんこれに代わる何らかの新しい方法があればよいと思っているわけですが、先生は具体的にはどういうことをお考えになっていますか。

塚越 将来的な展望に関してですが、現在、分子生物学的な手法による喘息関連の遺伝子解析が進行中です。それと気道過敏性をどのようにリンクさせていくか。また気道過敏性の指標のうち sensitivity と reactivity、どちらが適しているのか。さらにどの気道過敏性検査法が最適なのかということ、検討していくべきではないかと思っています。

一ノ瀬 秋山先生、先程最初のほうで気道過敏性検査はやはりもう少し踏み込んだ形というか、簡便な方法で何かというお話でしたが、先生のほうで、こういうものがあればよいというものはありませんか。

秋山 例えば痰とか尿とかあるいは血液などを採って調べれば、それが気道過敏性と非常に相関があるという、それを何とかみつけないかと思っています。

一ノ瀬 いわゆるバイオマーカーですね。バイオマーカーで、例えば腎機能、肝機能のように、負荷をかけなくてもある程度分るということで、それが一番負荷も少ないですし、スクリーニングにも利用できますからね。

秋山 そういう方法をぜひみつきたいです。

一ノ瀬 基本的には、痰の好酸球はいま比較的されていますね。

秋山 ただ、痰の好酸球だとどうしても半定量しかでき

ませんから、それと気道過敏性とが本当にパラレルにいくかということは、まだなかなか難しいです。

一ノ瀬 そうですね。呼気の NO というのは比較的侵襲的で、気道の好酸球性炎症と相関するので有用です。ただしステロイドを少しでも使用すると、気道過敏性は残っても NO はあつという間にベースに戻ってしまうという欠点があります。また、器械が高価だという欠点もありますが、呼気ガスは簡単にできますから、そういったものと実際の痰とか、もちろん遺伝子の解析も必要でしょうけれども、そういったもので組み合わせていくことが、近い将来で有望かなと思います。

榊原先生、将来的な展望について何かありませんか。

榊原 気道過敏性の原因としては、気道炎症に依存しているということ。しかし、炎症が完全にとれても残る部分があります。その残る部分の原因は、気道過敏性研究会で 20 年近くやってきて、いまだにはっきりしないものなのです(笑)。やはりこの部分を解決しなければなりません。

ところが、最近では気道の炎症だけで気道過敏性は殆ど解決できるという考えの方もかなりおられるようです。私は決してそうではないと思います。

一ノ瀬 私もそうではないと思います。先程の秋山先生のデータでも、そういう方もいるかもしれないけれども、いない方のほうが多分、多いのです。

榊原 しかし、その部分の研究はいま足踏みしているのではないかと思います。

それから、臨床的には標準法にしてもアストグラフ法にしても、かなりの多段階濃度を使っていますね。これをもっと簡便化して、しかも安全に行う方法、例えば濃度を 3 つぐらいに設定して。

一ノ瀬 多分それが一番リアリティがあるというか、ただリスクがあるのですよね(笑)。

榊原 リスクがなくて、簡便な方法が確立できたら有用です。

秋山 例えば抗原吸入試験の場合は皮膚テストの閾値から最初の濃度を判断しますね。ですから、そういうものがあればいいですね。

一ノ瀬 それは非常によい考えだと思います。負荷する薬剤に対する閾値は、皮膚か呼気ガスか何かで検討して、

より少ない吸入時間で用量反応がとれれば、臨床上有用と思います。

榊原 それから、使う薬剤に特徴が少しずつあるので、こういう目的にはこの薬剤を使うとよいか、そういった指標があるとよいと思います。

一ノ瀬 最後にまとめます。榊原先生が先程もおっしゃったのですが、途中で討論が終わりになったのですが、一般臨床では確かにいま 1 つの気道過敏性検査しかできないでしょうから、大学病院とかある程度大きな病院でそういった刺激の意味付け、どういった病態にはこういう検査がよいという方向性を示すことが、今後の将来の方向性としては重要かもしれません。

また、塚越先生から示していただいたように、多くの施設でアストグラフをはじめとした気道過敏性検査が行われています。榊原先生がおっしゃったように標準法でできているところをもっと多いかもしれませんから、日本中で約 200 以上の施設で行われているということだと思います。これはこの検査自体がかなりの有用性を持っているということの説明だと思います。

秋山先生から示していただきましたように、治療によっては喘息患者の気道過敏性がなくなる場合となくなる場合があり、治療の効果判定と必ずしも 1 対 1 にはならないところもあります。しかし、やはり喘息の特殊性というか、病態の 1 つは気道の不安定性だと思いますし、それが喘息死あるいは重症発作につながるわけですから、榊原先生も指摘されたような、気道炎症が抑制された後も残る気道過敏性に関する検討は今後の重要課題と考えます。

臨床上の問題点としては、やはりもっと簡便な方法ということで、濃度の設定、手技上の手間を短くすることがいまは大切と思われます。秋山先生がいわれたように皮内反応などであらかじめ閾値を推定し、負荷する量の濃度の幅をもう少し狭めるようにするというのもよいアイディアと思われました。

本日お話に出たような点の改良がなされ、気道過敏性検査がもっと一般臨床で行われるようになることが、喘息の管理向上の点から重要と思われます。

今日は本当にお忙しいなかを、先生方どうもありがとうございました。

アレルギー疾患—日常診療に役立つ最近の話題—

●アレルギー疾患の診断 気道過敏性の意義とそれに代わる指標

いのせ まさかず
一ノ瀬 正和*

Key Words

気管支喘息
気道炎症
気道平滑筋
呼気ガス
呼気凝縮液

・和歌山県立医科大学医学部内科学第三講座

はじめに

気道過敏性とは、非特異的の刺激に対して気道が反応する度合いのことであり、喘息患者で亢進していることは古くから知られており、国際ガイドラインでも気流制限とならび本疾患の最も重要な徴候として位置付けられている¹⁾。臨床の場で気道過敏性を測定する場合には、アセチルコリン・ヒスタミン等の吸入を行い、スパイログラムや体プレチスモグラフで気道内径の狭窄程度をモニターし評価する。気道狭窄は気道平滑筋の収縮、気道血管の拡張及び血管透過性亢進による気道壁の浮腫、分泌物による気道内径の占拠等によって起こる。つまり、気道平滑筋、血管、分泌腺・上皮、さらにこれらの反応に影響する気道の神経系、炎症細胞などの種々の細胞の反応性すべてが気道過敏性の亢進に関与している²⁾。

刺激には気道平滑筋・血管を直接的に刺激して気道狭窄をおこすもの（アセチルコリン・ヒスタミン）と、肥満細胞のメディエーターや知覚神経神経刺激による神経伝達物質放出を介して二次的に狭窄をおこすもの（運

動による気道粘膜面の高浸透圧刺激や知覚神経刺激）とがある（図1）。直接刺激に対する気道過敏性の亢進は気管支喘息だけでなく慢性閉塞性肺疾患（COPD）でも認められるが、間接刺激に対する気道過敏性は喘息特異的であり、疾患の病態を考える上で重要な意味を持つ。

気道過敏性亢進には気道炎症をはじめいくつかの因子が関与しているが、最近では遺伝的関与も指摘されている。本稿では、気道過敏性亢進の機序について解説し、今後これに代わりうる指標があるかについても述べる。

気道過敏性は何故亢進するか

1. 気道炎症

気道炎症が気道過敏性を亢進させることは、①喘息患者で気道炎症と気道過敏性が相関すること、②動物モデルで抗原或いはオゾンやラジカルで気道炎症を起こすと一過性に過敏性が亢進すること等から容易に推定される³⁾⁴⁾。さらに後述するステロイド治療による気道過敏性改善効果も、気道炎症の改善によるところが大きいと考えられる⁵⁾。

気道炎症が気道過敏性を亢進させる機序

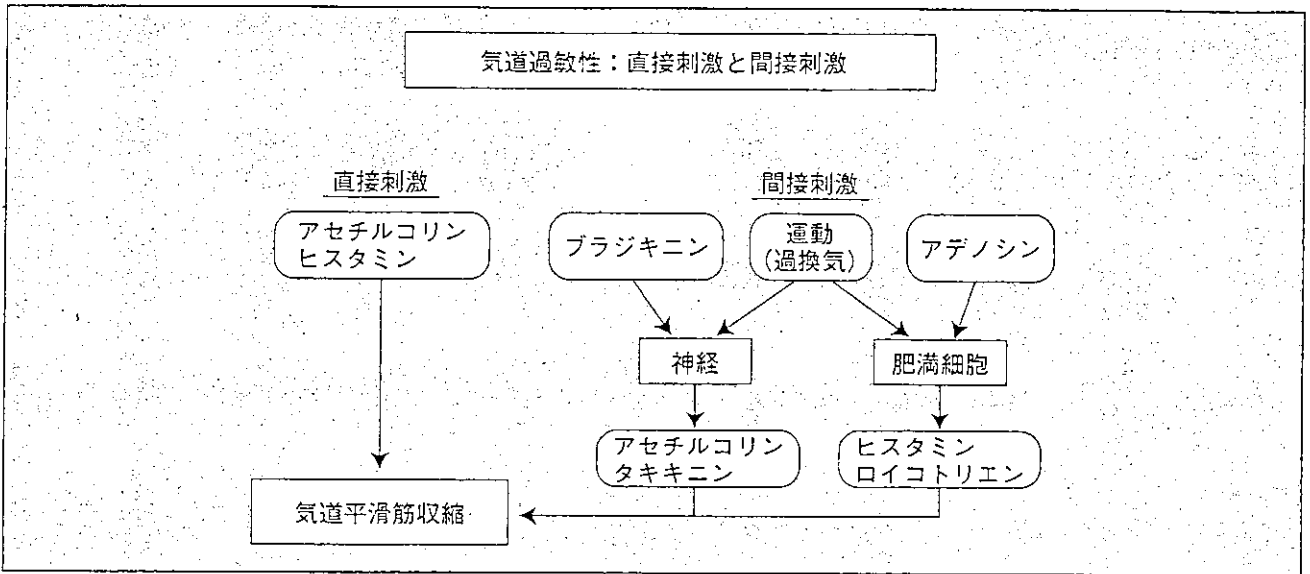


図1 直接・間接刺激による気道反応

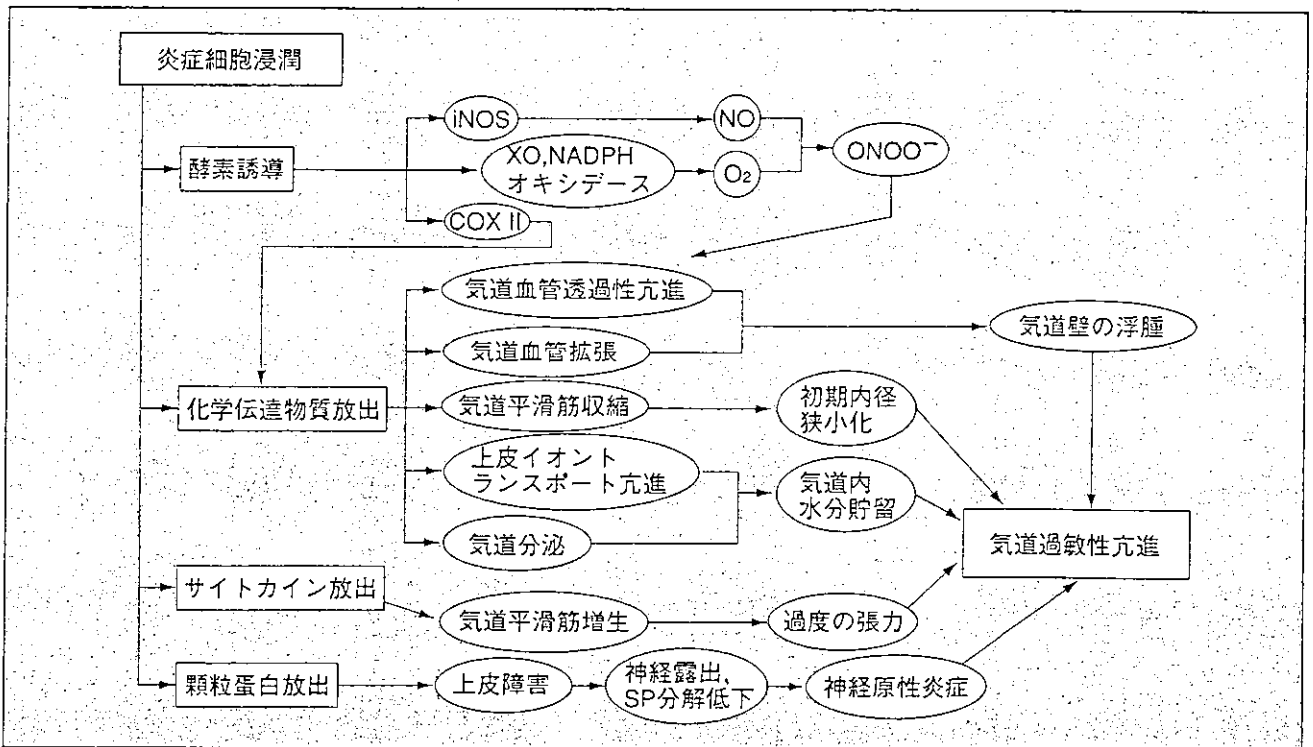


図2 気道炎症から気道過敏性亢進に至る機序

は、気道壁の浮腫、神経系の異常、上皮障害等の経路を介してのものが主と考えられる(図2)。

2. 初期気道内径

気道抵抗は気道内径の4乗に逆比例する。予め気道平滑筋の収縮、気道壁の肥厚等で気道内径が狭くなっていれば、その後の刺激による気道の狭小化がより顕著に認められる

(気道過敏性の亢進が認められる)⁶⁾⁷⁾。実際、慢性閉塞性肺疾患患者における気道過敏性は、1秒量で表した気道の初期内径と良く相関する⁸⁾⁹⁾。

3. 気道壁の浮腫及び内腔への液体成分漏出

気道壁の浮腫は炎症性メディエーターによる気管支動脈灌流領域の血管拡張(鬱血)、および血管透過性亢進によっておこる血漿成

分の気道組織への漏出によって起こる。血管透過性亢進の起こる場合は postcapillary venule であるが、ここの血管内皮が化学伝達物質やサブスタンス P により収縮し、内皮間隙が開大し血漿成分が血管内から組織へ漏出する。気道壁の肥厚は、先に述べた気道内径の狭小化、および肺弾性圧（気道が虚脱しないように気道壁を外側へ向かって広げようとする力）の気道への影響を低下させることにより、気道収縮物質による反応性を亢進させる。実際、我々のネコを用いた in situ の気管支動脈灌流モデルにブラジキニン投与すると、気道壁の浮腫の程度に相関した気道過敏性亢進が認められた¹⁰⁾。

気道内腔への液体成分貯留は血管透過性亢進、気道分泌、上皮のイオントランスポート亢進によっておこるが、液性成分の気道内腔占拠および、表面張力により気道過敏性亢進をきたす¹¹⁾。

ステロイドによる気道狭窄・過敏性の改善は、これら気道壁の浮腫・気道分泌の抑制が大きく寄与していると考えられる。

4. 神経系の異常

気道は、①交感神経（アドレナリン作動性）、②コリン作動性神経、③興奮性非コリン非アドレナリン作動性（excitatory nonadrenergic noncholinergic, e-NANC）神経、④抑制性 NANC（inhibitory NANC, i-NANC）神経の4つの神経系によって支配されている。これら神経はそれぞれの神経伝達物質を介して、気道平滑筋の収縮・拡張のみならず、分泌腺や血管にも作用する。これら神経のうち、②③の神経系の機能亢進或いは①④の神経系の機能低下は、気道過敏性亢進に至る重要な因子と考えられる¹²⁾。

神経系の機能異常には、後述する化学伝達物質やサイトカインによる知覚神経の sensitization、気道上皮障害による知覚神経の露出（易刺激性）や神経伝達物質（サブスタンス

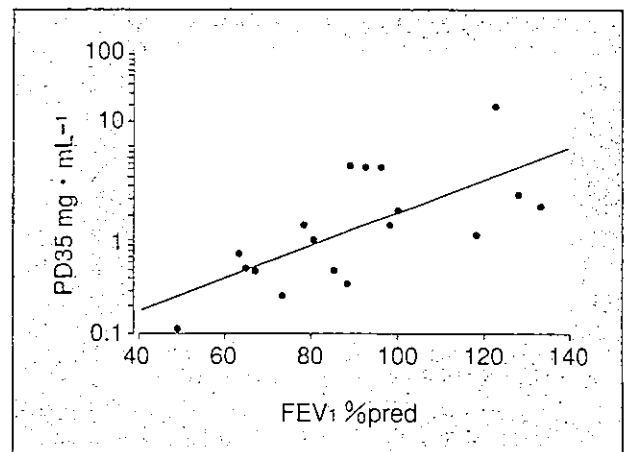


図3 気道過敏性の程度 (PD35) と初期気道内径 (1秒量, FEV₁) の相関 [文献7) より引用]

P) の分解障害が関与する。先に述べた iNANC 神経の伝達物質は VIP と NO であるが、我々の検討ではこの両者がアレルギー性気道炎症時に機能低下に陥る。その機序は VIP の場合は肥満細胞から放出されるトリプテースによる分解であり¹³⁾、NO の場合は炎症細胞由来の活性酸素類による NO の失活である¹⁴⁾。

5. 化学伝達物質

炎症性メディエーター（化学伝達物質）のなかで、血小板活性化因子 (PAF) がヒトで気道過敏性亢進をきたすことが報告されている¹⁵⁾。

6. 気道上皮障害

気道上皮は吸入物質に対してバリアーとなるだけでなく、気道平滑筋拡張物質を放出する。また、上皮にはヒスタミン分解酵素 (HMT) やサブスタンス P などのタキキニン分解酵素 (NEP) が密に存在している。さらに、上皮には知覚神経が豊富に分布している。つまり、喘息等で認められる上皮の障害・剥離は、①吸入した気道収縮物質の標的器官（気道平滑筋、血管）への到達の容易化、②内因性気道拡張物質の減弱化、③気道収縮物質（ヒスタミン、サブスタンス P）の分解機能不全等により、気道過敏性亢進をきたす。

7. 標的器官レベルでの異常

気道平滑筋・血管、分泌腺自体の反応性が亢進しても気道過敏性は亢進する。例えばこれらの器官でヒスタミン (H1), アセチルコリン (M3) 受容体の数の増加,あるいは受容体刺激後のセカンドメッセンジャーレベルでの反応性の亢進である。しかし今までのところ,疾患或いは疾患モデルで標的器官レベルでの反応性亢進が認められたという報告はない。

一方,標的器官の細胞増生は,個々の細胞レベルでの反応性が增強していなくても,器官全体の反応性亢進が起こると考えられる。実際,平滑筋細胞の増生(喘息,慢性気管支炎),分泌腺の過形成(慢性気管支炎),気道血管の増生(喘息)が報告されており,これらの疾患での気道過敏性亢進の一因かもしれ

ない。

疾患による気道過敏性亢進の機序の違い

気道過敏性亢進が喘息や慢性閉塞性肺疾患で認められることは前述したが,健常人でも数パーセントで認められる(Cockcroftによれば3.9%)。健常人に認められる気道過敏性亢進の意義の詳細は明らかでないが,最近の報告では喘息への移行の危険因子と考えられる¹⁶⁾。

喘息と慢性閉塞性肺疾患での気道過敏性の差異については,以下の2つが報告されている。まず,慢性閉塞性肺疾患患者の気道過敏性は,気道内径の初期値と非常によい相関を示す。つまり,先の気道過敏性の規定因子で述べたいくつかの他の因子の関与は極めて少

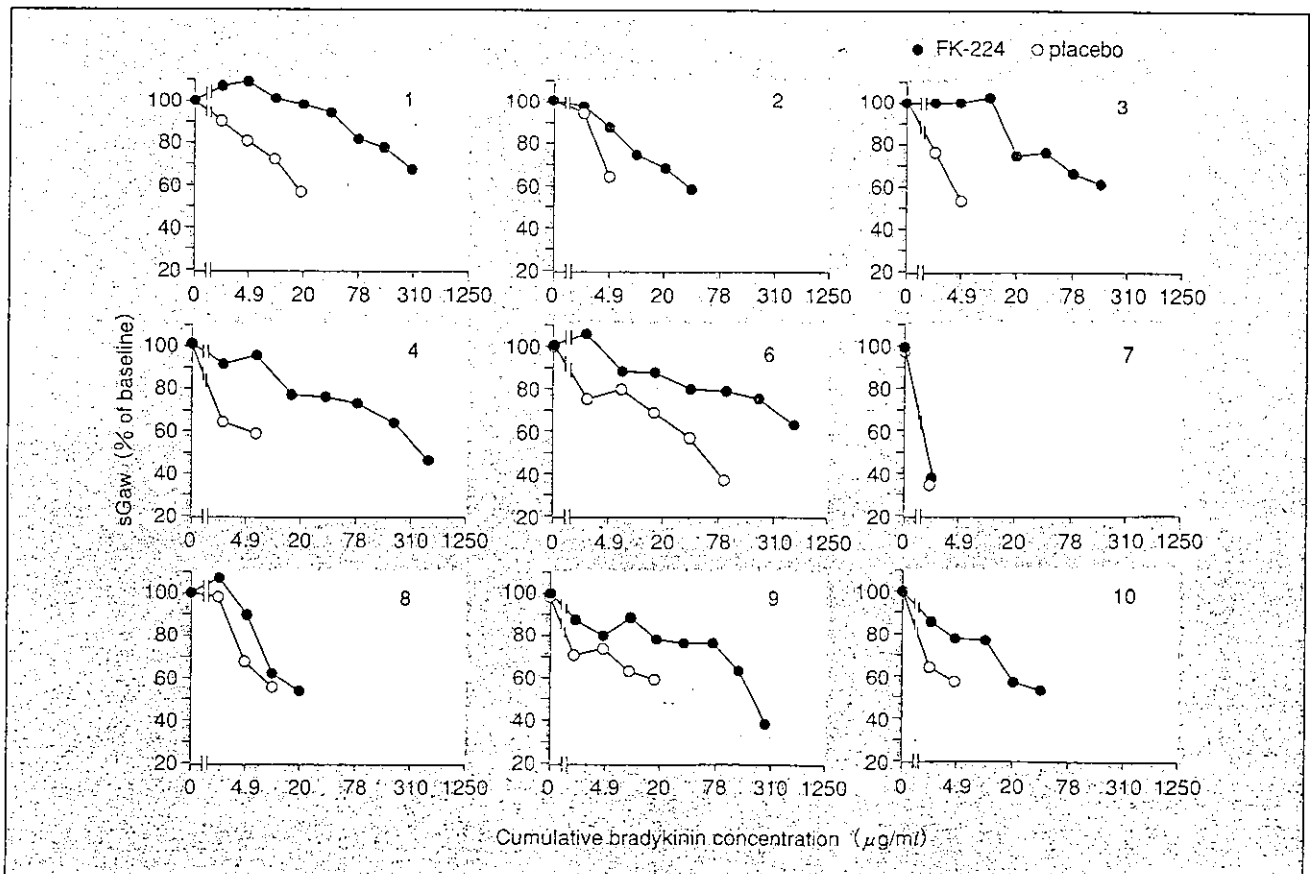


図4 気管支喘息に見られるブラジキニン吸入による気道狭窄反応(気道過敏性亢進) SGawは気道抵抗の逆数。タキキニン拮抗薬(FK 224)で反応の抑制があり,喘息気道でブラジキニン吸入による知覚神経刺激で内因性タキキニンの放出が起こったことが推定される[文献17)より引用]。

ないと言える。一方、喘息に関しては気道内径の初期値と相関があるという報告と⁹⁾、そうでないという報告があるが⁸⁾、どちらの報告でも気道内径の初期値が正常であっても気道過敏性亢進は存在するという点では一致している。これらのことは、喘息における気道過敏性亢進には、先の規定因子で述べたいくつか因子が複数関与していることを示している。

二つめは、喘息の気道過敏性が先にも述べたように間接的な刺激（例えばブラジキニン吸入（図4）¹⁷⁾や運動・過換気¹⁸⁾）に対して認められるのに比べ、慢性閉塞性肺疾患患者の気道過敏性亢進は、気道平滑筋に直接作用する薬剤（ヒスタミン、アセチルコリン）に対してのみ認められる点である。これは、喘息での気道過敏性亢進に、神経や炎症細胞等の反応性亢進が関与していることを強く示唆する。

治療による気道過敏性の変化

喘息患者の気道過敏性はウイルス感染、抗原曝露といった気道の炎症増強時に増悪する。一方、種々の治療薬の中で気道過敏性を最も強く抑制するものはステロイドである。これらのことは、喘息患者における気道過敏

性の規定因子の中で、気道炎症が最も重要であることを示している。喘息気道の炎症には好酸球、肥満細胞、Tリンパ球が関与しているが、これらの細胞に対するステロイドの抑制効果が、気道過敏性抑制をきたすと考えられる。

我々は喘息気道の炎症程度と過敏性の関連性について検討している。気道炎症は誘発痰による浸潤細胞の同定及びメディエーター（ブラジキニン）測定と、呼気ガス一酸化窒素（NO）測定で定量評価が可能である。喘息気道（上皮や好酸球・マクロファージ）では、サイトカインの刺激によって誘導されたNO合成酵素から過剰に産生されたNOが、血管透過性亢進等の炎症に関与していると考えられる¹⁹⁾。個々の炎症パラメーターと気道過敏性の程度は有意な相関を示さず、単一ではなく複数の炎症因子の関与を示唆する。一方、ステロイドによる各炎症パラメーターはそれぞれ改善したが、その程度と気道過敏性の改善程度は相関を示す（図5）⁷⁾。これは、ステロイドによる抗炎症作用が気道過敏性抑制に結びつく直接的な証拠と考えられる。

気道過敏性検査に代わる指標

気道過敏性は上述したように有用性の高い

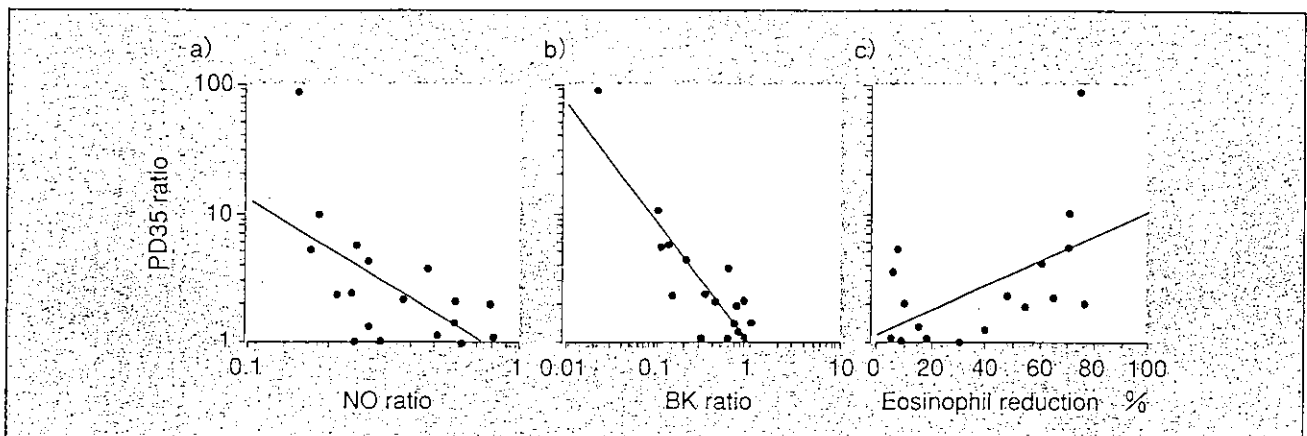


図5 ステロイドによる気道過敏性改善程度と気道炎症の改善
PD35, NO, BKの比 (ratio) はステロイド後の値を前値で割ったもの。好酸球に関しては、前値を後値で引いたもの〔文献7)より引用〕。

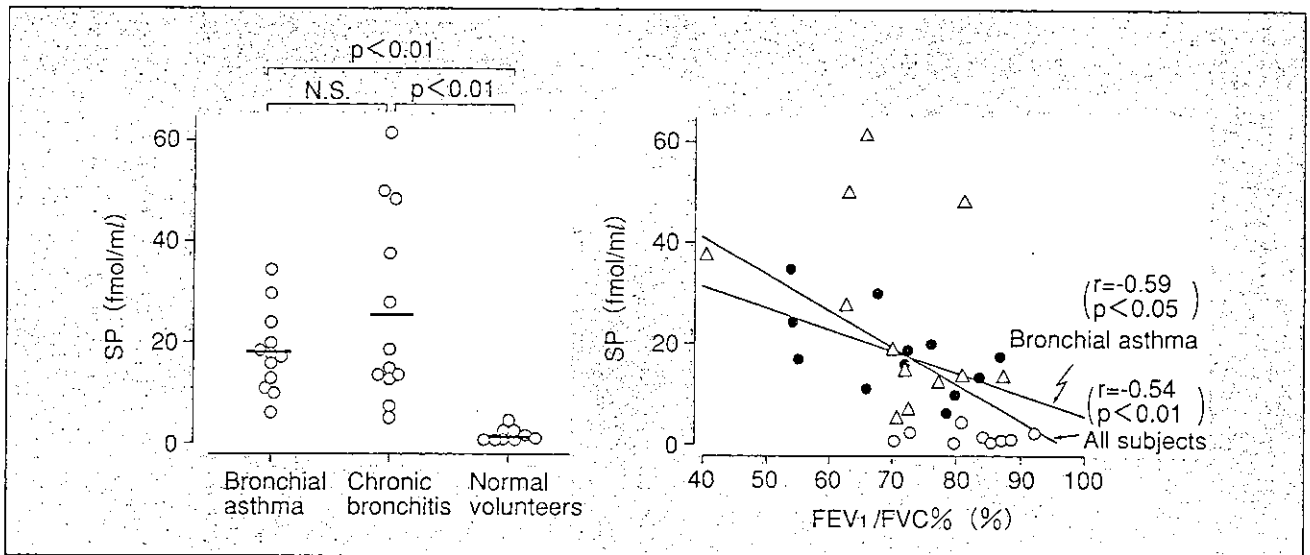


図6 誘発痰中サブスタンス P (SP) 含量の疾患別比較と閉塞性障害との関連性 [文献 20) から引用].

表1 気道の炎症関連物質と気道過敏性の関連性 [文献 7) より引用]

	PD35		FEV ₁	
	Pre	Post	Pre	Post
Exhaled NO concentration	- 0.17 NS	0.32 NS	- 0.53 < 0.05	- 0.04 NS
Bradykinin concentration in induced sputum	- 0.22 NS	0 NS	- 0.48 < 0.05	- 0.22 NS
Eosinophils (%) in induced sputum	- 0.30 NS	0.26 NS	- 0.30 NS	- 0.21 NS

PD35: cumulative provocative dose of methacholine causing a 35% increase in respiratory resistance, which was log transformed in the analysis; FEV₁: forced expiratory volume in one second (percentage of the predicted value) ; pre: before steroid therapy; post: after steroid therapy; NS: nonsignificant.

検査であるが、患者に対する負荷試験であることや、手技の煩雑性の点から臨床の場でルーチンに行うことは困難である。そこで何らかの簡便な生理的或いは生化学的指標で代用できないかというアイデアが生まれる。前述したように、気道の炎症は気道過敏性と深く関連するが、例えば喀痰中のサブスタンス P 含量は気管支喘息で上昇し、気道の閉塞性障害とも有意な相関を示すものの、COPD との弁別性は無い (図 6) ²⁰⁾。加えて、我々の検討において個々の炎症パラメーターのみでは気道過敏性の程度とは有意な相関を持たなかった (表 1) ⁷⁾。これは気道過敏性が前項で述べたように物理的因子や生化学的因子等多

彩な因子によって構成されているからと考えられる。最近、喀痰に加え、呼気ガス (一酸化窒素、一酸化炭素) や呼気凝縮液を分析することで気道の炎症を評価しようとする試みがなされている (表 2) ²¹⁾。こういった非侵襲的な方法による気道炎症のバイオマーカー測定の組み合わせで、近い将来気道過敏性検査に代わる気管支喘息の病態検査が登場することが望まれる。

おわりに

以上、気道過敏性の発現機序とそれに対する気道炎症の重要性について述べた。喘息患者に対するステロイド投与は気道過敏性を改

表2 気管支喘息における呼気凝縮液分析〔文献21〕を一部改変]

	Asthma	
	Stable	Unstable
Elcosanoids		
8-isoprostanes	↑	↑↑↑
LTE ₄ , C ₄ , D ₄	↑	↑↑
LEB ₄	↑	↑↑
PG	?	?
Tx	?	?
NO-related products		
Nitrotyrosine	↑	?
NO ₂ ⁻ /NO ₃ ⁻	↑	↑↑
SNO	↑	↓
H ₂ O ₂	↑	↑↑
Lipid peroxidation product	↑	?
Vasoactive amines	↑	?
Ammonia	↑	?
Hydrogen ions (pH)	↔	↑↑
Cytokines		?
IL-1 _β , IL-2, IL-6	↑	
TNF-α		
IL-8		
Electrolytes		?
Na, Cl	?	
Mg	↓	
Ca	↓	

善するが、決して正常レベルまではもどらない。これは一部、炎症の遷延化による気道の構造の再構築も関与していると思われるが、遺伝的にコントロールされている部分もあると考えられ、この分野での今後の検討が注目される。さらに、喘息患者のみに認められる炎症細胞や、神経を介した二次的な気道過敏性亢進に関しての、それぞれの細胞レベルでの検討も興味ある問題である²²⁾。

文 献

- 1) National Institutes of Health. Global initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI/WHO Workshop Report, 2002
- 2) 一ノ瀬正和：下気道，喘息患者はなぜ気道過敏性が亢進しているか。アレルギーの領域 3:31-37, 1996
- 3) Takahashi T et al.:Involvement of superoxide in

- 4) Katsumata U et al.:Oxygen radicals produce airway constriction and hyperresponsiveness in anesthetized cats. Am Rev Respir Dis 148:103-106, 1993
- 5) Barnes PJ: Molecular mechanisms of glucocorticoid action in asthma. Pulm Pharmacol Ther 10:3-19, 1997
- 6) James AL et al.:The mechanics of airway narrowing in asthmatic patients. Am Rev Respir Dis 139:242-246, 1989
- 7) Ichinose M et al.:Baseline airway hyperresponsiveness and its reversible component:role of airway inflammation and caliber. Eur Respir J 15:248-253, 2000
- 8) Yan K et al.:Prevalence and nature of bronchial hyperresponsiveness in subjects with chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis 132:25-29, 1985
- 9) Cockcroft DW :Airway responsiveness In Asthma, Barnes PJ, Grunstein MM, Leff AR, Woolcock AJ eds, p.1253-1266, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997
- 10) Kimura K et al.:Bradykinin causes airway hyperresponsiveness and enhances maximal airway narrowing:role of microvascular leakage. Am Rev Respir Dis 146:1301-1305, 1992
- 11) Yager D et al.:Airway luminal liquisources and role as an amplifier of bronchoconstriction. Am Rev Respir Dis 143:S52-S54, 1991
- 12) 一ノ瀬正和：肺の神経支配と疾患。呼吸 16:1250-1258, 1997
- 13) Miura M et al.:Dysfunction of nonadrenergic noncholinergic inhibitory system after antigen inhalation in actively sensitized cat airways. Am Rev Respir Dis 145:70-74, 1992
- 14) Miura M et al.:Impairment of neural nitric oxide-mediated relaxation after antigen exposure in guinea pig airways in vitro. Am J Respir Crit Care Med 156:217-222, 1997
- 15) Cuss FM et al.:Effects of inhaled platelet activating factor on pulmonary function and bronchial responsiveness in man. Lancet 2:189-192, 1986
- 16) Laprise C et al.:Asymptomatic airway hyperresponsiveness: a three-year follow-up. Am J Respir Crit Care Med 156:403-409, 1997
- 17) Ichinose M et al.:Protection against bradykinin-induced bronchoconstriction in asthmatic patients by neurokinin receptor antagonist. Lancet 340:1248-1251, 1992
- 18) Ichinose M et al.:A neurokinin 1-receptor antago-

nist improves exercise-induced airway narrowing in asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 153: 936-941, 1996

- 19) 一ノ瀬正和, 白土邦男: 気道炎症と NO, 最新内科学大系; プロGRESS 4 免疫アレルギー, 金沢一郎, 山本一彦編, 249-255, 中山書店, 東京, 1997
- 20) Tomaki M, Ichinose M et al.: Elevated substance P content in induced sputum from patients with asthma and patients with chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 151: 613-617, 1995
- 21) Kharitonov SA et al.: Exhaled markers of pulmonary

disease. *Am J Respir Crit Care Med* 163: 1693-1722, 2001

- 22) Ichinose M: Inflammatory mechanisms in bronchial asthma and COPD. *Tohoku J Exp Med* 200: 1-6, 2003 ..

著者連絡先

(〒641-8509)

和歌山市紀三井寺 811-1

和歌山県立医科大学医学部内科学第三講座

一ノ瀬正和

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¹⁾京都大学呼吸器内科, ²⁾天理よろづ相談所病院呼吸器内科, ³⁾京都大学医学研究科健康増進行動学分野

上田 哲也¹⁾ 新実 彰男¹⁾ 松本 久子¹⁾
 竹村 昌也¹⁾ 三嶋 理晃¹⁾ 水口 正義²⁾
 程 雷³⁾ 白川 太郎³⁾

目的: TGF- β_1 は線維化などに関わるサイトカインで, 喘息における気道リモデリングへの関与が示唆されている。一方我々は CT を用いて喘息患者の気道壁厚を定量的に測定し, 壁肥厚の病態的意義を検討してきた。今回喘息患者の TGF- β_1 多型と CT 上の気道壁肥厚の諸指標, 血清 TGF- β_1 濃度, 呼吸機能, 誘発喀痰中好酸球比率との関連を検討した。

方法: 対象は喘息患者 85 例。末梢血より DNA を抽出し, PCR-RFLP 法により TGF- β_1 のプロモーター領域の多型 C-509T を調べた。ヘリカル CT で右 B¹ の wall area (WA)/BSA, WA/outer area (WA%), thickness (T)/ \sqrt{BSA} を自動解析した。血清 TGF- β_1 濃度は ELISA で測定した。

結果: TGF- β_1 (-509) 多型頻度は, CC 群 22 例 (26%),

CT 群 46 例 (54%), TT 群 17 例 (20%) であった。これらの多型は血清 TGF- β_1 濃度と有意な関連を示し ($p < 0.04$ by ANOVA), CC 群で最も低値であった。FEV₁ (% 予測値) とも有意な関連を示し ($p < 0.03$ by ANOVA), FEV₁ は CC 群で最も高値であった。T allele を持つ群 (CT+TT 群) は, 持たない CC 群に比し有意に FEV₁ が低値であった ($p = 0.014$)。また喀痰中好酸球比率と関連する傾向を示し ($p < 0.06$ by ANOVA), 好酸球比率は CC 群で最も高値であった。しかし本多型は WA/BSA, WA%, T/ \sqrt{BSA} とは有意な関連を示さなかった。

結論: Pulleyn (Hum Genet, 2001) らの既報と同様に TGF- β_1 -509T 多型と重症化との関連が示唆されたが, 気道壁肥厚との関連は明らかにされなかった。

表. TGF- β_1 C-509T多型との関連

C-509T	CC (n=22)	CT (n=46)	TT (n=17)	p (ANOVA)
血清TGF β_1 濃度, ng/ml	30.4 (13.4)*	39.2 (12.0)	34.6 (13.8)	0.030
FEV ₁ , % pred	102.0 (16.6)†	87.5 (21.7)	89.6 (19.9)	0.023
喀痰好酸球比率, %	33.0 (37.2)	16.0 (22.5)	9.3 (16.4)	0.051
WA/BSA, mm ² /m ²	20.3 (4.6)	19.4 (6.1)	20.5 (5.3)	0.716
WA%, %	64.8 (5.8)	66.3 (6.9)	66.4 (7.8)	0.645
T/ \sqrt{BSA} , mm/m	1.3 (0.2)	1.3 (0.2)	1.3 (0.2)	0.719

Dataはmeans (SD), *: $p = 0.010$ versus CT, †: $p = 0.007$ versus CT

急性期喘息治療後の再発作に対するロイコトリエン受容体拮抗薬の有用性に関する検討

¹⁾和歌山県立医科大学第三内科²⁾公立那賀病院呼吸器科³⁾紀南総合病院呼吸器科⁴⁾岸和田徳州会病院呼吸器科

松永 和人¹⁾ 平野 綱彦¹⁾ 中西 正典¹⁾
 山縣 俊之¹⁾ 南方 良章¹⁾ 上嶋 千史²⁾
 黒田 真由²⁾ 池田 剛司²⁾ 中西 宏公³⁾
 西本 武司⁴⁾ 一ノ瀬正和¹⁾

目的: 救急外来から帰宅後の喘息再発作の予防に対しどのような薬物療法が有用であるかは, 急性期の喘息管理にお

ける検討課題の一つである。GINA ガイドラインでは救急外来からの帰宅に際して吸入 β 刺激薬の継続と全身性ス

テロイド剤投与が推奨されているが、急性喘息に対する全身性ステロイド剤の臨床効果の発現には投与後 4~6 時間を必要とする。喘息発作は救急医療において極めて疾病頻度の高い病態であるにもかかわらず、急性喘息に対する薬物療法は過去 20 年間ほとんど進歩していないことが指摘されている。ロイコトリエン (LT) 受容体拮抗薬は慢性喘息に対する長期管理薬として位置付けられているが、LT 受容体拮抗薬の気管支拡張作用の発現は比較的速やかであることが報告されている。そこで喘息発作にて救急外来を受診した喘息患者の帰宅後の再発予防に対する LT 受容体拮抗薬 (モンテルカスト) の有用性に関して検討した。方法: 夜間救急外来を中発作以下の喘息症状で受診し、 β 刺激薬ネブライザー吸入にて発作が寛解した 1 年以上の喘息罹患歴がある成人慢性喘息患者 22 名を対象とした。入院などのより高度な治療が必要と判断された症例、日常診療において LT 受容体拮抗薬を服用している症例、救急受診前に自宅で β 刺激薬ネブライザー吸入を実施していた症例は対象より除外した。無作為にコントロール群 (モンテルカスト非投与群: $n=11$) とモンテルカスト投与群 ($n=11$) に割り付け、モンテルカスト投与群には割り付け後にモンテルカスト 10 mg を投与した。両群に対し帰宅後の再発作時には定量噴霧式吸入 β 刺激薬の屯用を行うように指導した。帰宅後の喘息再発作の状況は、一次評価項目として吸入 β 刺激薬屯用回数、二次評価項目として喘息症状、睡眠状況、救急外来再診率、入院率を似て比較した。吸入 β 刺激薬屯用回数は救急外来受診から定時外来受診までの経過時間を計測し単位時間あたりの屯用回数にて比較した。喘息症状と睡眠状況の評価には日本アレルギー学会の点数化基準における発作点数と夜間睡眠点数の項目を用いた。なお統計解析には student's paired *t* test を用い、5% を有意水準とした。

結果: 患者背景については、平均年齢、性差、喘息罹病期間、喫煙歴、救急受診時発作強度、喘息治療状況に関して両群に明らかな差異を認めなかった。救急外来から帰宅後に吸入 β 刺激薬の屯用を必要とした患者はコントロール群は全例、モンテルカスト投与群では 6 例 (54.5%) であった。帰宅後の単位時間あたりの吸入 β 刺激薬屯用回数はコントロール群: 0.50 ± 0.15 、モンテルカスト投与群: 0.11 ± 0.15 で、有意にモンテルカスト投与群での屯用回数の減少が認められた ($p < 0.01$)。両群の単位時間あたり吸入 β 刺激薬屯用回数を図に示す。救急外来受診前と帰宅後における家庭での最も強い発作点数の推移については、コントロール群においては 3.05 ± 1.23 から 2.64 ± 1.55 と有意差が認められなかったが ($p = 0.51$)、モンテルカスト投与群では 3.14 ± 1.67 から 0.82 ± 0.78 と有意な改善が認められ

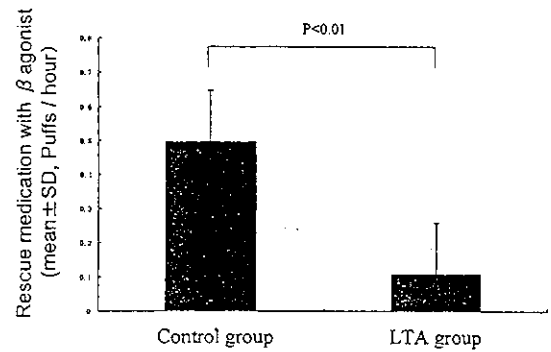


図 帰宅後の単位時間あたり吸入 β 刺激薬屯用回数。Control group; コントロール群, LTA group; モンテルカスト投与群。

た ($p < 0.01$)。帰宅後の夜間睡眠点数はコントロール群: 5.45 ± 1.23 、モンテルカスト投与群: 2.72 ± 2.10 で、モンテルカスト投与にて有意に改善した ($p < 0.01$)。救急外来から帰宅後の救急外来再受診ならびに入院に関しては、両群ともに認められなかった。

考察: 救急外来にて β 刺激薬ネブライザー吸入で喘息発作が寛解した患者にモンテルカストを投与することにより、帰宅後の吸入 β 刺激薬屯用回数の有意な減少と喘息症状、睡眠状況の有意な改善が認められた。救急外来でのモンテルカスト投与は帰宅後の喘息再発作の予防に有用であると考えられた。

アラキドン酸の 5-リポキシゲナーゼ代謝産物であるシステニルロイコトリエンは好酸球の遊走、活性化を導くだけでなく強力な気管支平滑筋収縮作用、血管透過性亢進作用を有しており、喘息急性期においては慢性期と比較し尿中や誘発喀痰中のシステニルロイコトリエン濃度が上昇していることが報告されている。LT 受容体拮抗薬による気管支拡張作用の発現は比較的速やかであることが報告されており、LT 受容体拮抗薬を運動負荷、冷気吸入負荷、アレルギー吸入負荷の数時間前に服用することにより気管支喘息患者の気道収縮反応は有意に抑制される。また近年、急性喘息に対する LT 受容体拮抗薬の経静脈投与を含む臨床成績が集積されつつある。救急外来における β 刺激薬吸入にて発作の改善が不十分な急性喘息患者を対象とした検討において、モンテルカスト投与 20 分以内に有意な FEV₁ の改善が得られたことが報告されているが、今回の検討では β 刺激薬吸入にて発作が寛解した急性喘息患者においても LT 受容体拮抗薬が再発作の予防に有用であることが示された。またモンテルカスト投与群の約半数は帰宅後に β 刺激薬の屯用を必要としたが、コントロール群と同程度の β 刺激薬屯用回数を必要とした患者は 1 例のみであった。喘息急性期においては慢性期と比較しシス

ティニロイコトリエンの産生経路が活性化していることから、LT 受容体拮抗薬の急性喘息に対する臨床効果は、慢性喘息に長期管理薬として投与する場合よりも有効率が高い可能性がある。

今後、喘息急性期の気道炎症、気道攣縮におけるシステニロイコトリエンの役割、重要度を明らかにし、急性期

にシステニロイコトリエンの作用を抑制することの意義についての基礎的検討を行っていくとともに、抗コリン薬や長時間作用型 β 刺激薬などとの比較も含めた急性期喘息に対する治療効果の大規模な臨床的検討を実施しその有用性を確認していく必要があると考えられた。

気管支喘息モデルマウスの気道における IL-17F 発現と Dexamethasone による抑制の検討

¹昭和大学第一内科学教室

²昭和大学第二病理学教室

鈴木慎太郎^{1,2} 國分二三男¹ 尾高 美保¹
 渡邊 伸¹ 家城 光志¹ 川口 未央¹
 松倉 聡¹ 黒川 真嗣¹ 足立 満¹
 太田 秀一²

我々は現在、GenBank に登録されているマウス IL-17F とは別の塩基配列を有する新しいマウス IL-17F gene を見つけたので報告する。

従来 Gene Bank にマウス IL-17F (GenBank accession number: AF458064) は既に登録されていたが、我々はコンピュータ (Genescan) による解析や 5'RACE などの結果、新しい 1st exon の存在を明らかにした。以前から登録されている IL-17F は 2 つの exon からなるが、今回我々が発見した新しいマウス IL-17F はこれらの 2 つの exon を含み、計 3 つの exon から構成されていた。Open Reading Frame では 486bp の長さを持つ gene で

あることが分かった。我々はこれをマウス Transcript variant と命名し、GenBank に登録した。(GenBank accession number: AB116259)。ヒト IL-17F とは高い類似性を有していた。

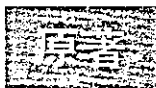
目的: は 2001 年に発見された新しいサイトカインである。ヒト IL-17F は活性化 CD4⁺ T 細胞、肥満細胞などから分泌され、IL-6, IL-8, GRO α , ENA-78 等の多彩なサイトカイン・ケモカインを誘導し、組織の炎症細胞浸潤を惹起することが知られている (Kawaguchi et al. J. immunol. 2001)。しかしながら、気管支喘息における *in vivo* での IL-17F の発現や機能に関しては知られていな

Figure 1 ヒト IL-17F およびマウス IL-17F transcript variant のアミノ酸配

Amino acid sequence alignment of IL-17F

Mouse	1	MNCTRETAAMVNSLLELLMLGCEIIEAEVAAKRNLRKAGVPA	38
Human	1	HTVNTLHGPAAMVRYLLELSIEGLNPFESAAARRNIPNVCHTF	40
Mouse	39	LQKACMCARLEEDNTVVRVETREIRFNQNGGIVPREFQNESSS	78
Human	41	FQRPESCPYVPGGSMKLELIGLIEINQRVSMSEKNISSRSTTS	80
Mouse	79	YWDSENIIRDVRRRFSEIAEKQCHHSGLNMQGQEDSSTMNS	118
Human	81	HWNSITVTEWEDNRYFSEVYVQYQYQNLGCTNKGKEDISWNS	120
Mouse	119	MAIQQEIILMLRREPOGGSNRFREKMELEKGGKQKCFIVH	158
Human	121	MAIQQETLWVRRKHQGSVSEFQLERVELVTECTQMTIVIH	160
Mouse	159	QAA	162
Human	161	HVQ	164

マウス IL-17F transcript variant はヒト IL-17F に対して高い類似性を有している。(同一アミノ酸は灰色で示す)



外来気管支喘息患者に対する自覚症状アンケート調査および プラニルカストによる長期自覚症状改善作用の検討

池田 剛司¹⁾ 黒田 真由¹⁾ 大林 正樹¹⁾
南方 良章²⁾ 一ノ瀬正和²⁾

要 旨 気管支喘息患者の病状を把握するため、症状をスコア化したアンケート用紙を外来で受診ごとに記載してもらった。2001年1月から2002年12月までの2年間の集計で278名の回答が得られ、当科における気管支喘息患者のコントロール状況について検討した。またそのなかで1年以上経過を追跡し得た軽症持続型および中等症持続型の29例につき、プラニルカスト投与群10例と非投与群19例について自覚症状の推移を比較検討した。その結果、受診前1週間の喘息症状のスコアは投与群で有意な改善を認め、1年後では吸入ステロイドでコントロールのよい非投与群と同等になった。プラニルカストの上乗せで短期効果の得られた症例に対して同薬剤を長期的に使用することの妥当性を示唆する結果と考えられた。

池田 剛司、黒田 真由、大林 正樹ほか：外来気管支喘息患者に対する自覚症状アンケート調査およびプラニルカストによる長期自覚症状改善作用の検討。呼吸 23(9)：726-733, 2004

キーワード：気管支喘息 外来管理 アンケート調査 プラニルカスト 長期自覚症状改善作用

緒 言

プラニルカストの吸入ステロイドに対する上乗せ効果は、短期的有用性については確認されている¹⁾²⁾。1年以上の長期的な上乗せ効果についても最近幾つかの報告がみられるが³⁾⁴⁾、自覚症状の改善に関する報告は少ない。当科で

Study on the effects of pranlukast on the long-term subjective symptoms of outpatients with bronchial asthma, using a questionnaire-based approach

1) 公立那賀病院呼吸器科

Takeshi Ikeda, Mayu Kuroda and Masaki Obayashi
Department of Respiratory Medicine, Naga District Hospital,
Wakayama 649-6414, Japan

2) 和歌山県立医科大学内科学第3講座

Yoshiaki Minakata and Masakazu Ichinose
Third Department of Internal Medicine, Wakayama Medical
University School of Medicine, Wakayama 641-0012, Japan

平成16年3月17日受付、平成16年7月15日採用

は、症状を簡便にスコア化して外来待ち時間の間に無理なく記載できるようなアンケート用紙を作成して外来待合室に置き、多くの気管支喘息患者に受診ごとに記入するように勧めている。このアンケートの2年間の集計から、当科における気管支喘息患者のコントロール状況について検討し、またそのうち1年以上経過を追跡し得た症例についてプラニルカスト投与群(以下、投与群)とプラニルカスト非投与群(以下、非投与群)の自覚症状の推移をretrospectiveに比較検討した。

対 象

対象は2001年1月から2002年12月までの2年間に当科の外来を受診し、自覚症状アンケートに8週間以上の期間回答が得られた気管支喘息患者278名。なお、夜

間・朝方の症状が全くなく、明らかに COPD のみと思われる患者は除外した。また、プラナルカストの自覚症状に対する長期上乘せ効果については、1年以上アンケート経過を追跡し得た軽症持続型および中等症持続型の 29 例につき、投与群 10 例と非投与群 19 例を対象とした。

方法

アンケート調査用紙は、東北大学第 1 内科が使用したアンケートの内容⁵⁾を参考にし、外来ごとの待ち時間の間に無理なく記載できるような簡便なものにした。アンケート内容は、受診前 1 週間の自覚する“体調”の善し悪しを 5 段階で記載する部分と、6 項目の喘息症状が週に何日起こったかを記載してスコア化する部分からなっている。この他、医師の記載する項目として病型分類・重症度分類・使用薬剤等がある(図 1)。ある程度の治療を施してスコアが 4~8 週変動しなくなった時点でのアンケート結果をもとに当科における気管支喘息のコントロール状況について検討した。

また、これらのうち 1 年以上アンケート経過を追跡し得た軽症持続型および中等症持続型症例につき、投与群と非投与群について自覚症状の推移を比較検討した。ただし、投与群とは吸入ステロイド療法主体のコントロールでは自覚症状改善不十分な症例(スコアが 6 以上の高値の患者)に吸入ステロイドの増量は行わずにプラナルカストを上乗せしている群である。この期間の当科の治療方針としては、アンケートが得られた症例については抗ロイコトリエン剤の使用は上記のように行っていた。患者背景の比較については χ^2 検定および Wilcoxon test を行った。喘息スコアの数値は mean±SD で示し、推移の比較検定は Wilcoxon test で行った。危険率 5% 未満で統計学的有意差ありと判断した。

結果

アンケート回答が得られたのは 278 名であり、男性 136 例(48.9%)、女性 142 例(51.1%)である。年齢分布は成人喘息のほぼ全年齢層にわたってまんべんなく回答が得られ、平均 49 歳であった。病型はアトピー型 18.3%、混合型 30.9%、感染型 39.6%であった。重症度に関しては軽症間欠型 24.1%、軽症持続型 31.7%、中等症持続型 24.5%、重症持続型 1.4%であった。使用薬剤については、吸入ステロイドが 153 例(55%)と最も多く使用されており、次いでテオフィリン製剤 63 例(22.7%)、 β_2 刺激剤 54 例(19.4%)、抗ロイコトリエン剤 24 例

ぜんそく患者さん用アンケート

この調査票は、あなたの症状を良く知るためのものです。ご協力をお願い致します。

お名前 _____ 記入日 平成 ____ 年 ____ 月 ____ 日

年齢 ____ 性別: 男・女 身長 ____ cm 体重 ____ kg

●ここ 1 週間の調子はどうですか? (あてはまる項目の□を√印して下さい。)

□すごく調子が良い □調子が良い □まあまあ調子が良い □ちょっと調子が悪い □調子が悪い

●ぜんそくの症状: ここ 1 週間で、どの程度下記の症状がありましたか? (各項目とも、右てはまる番号 1~5 に○をつけて下さい。)

<ここ 1 週間で>	毎日	5~6日	3~4日	1~2日	なし
咳がでたり、タンがからんだり、ゼーゼーヒューヒューしたりして、苦しむことがあった。	4	3	2	1	0
呼吸が浅かったり、長く多量に吐いたり、息切れを覚えたこと、あるいは、息苦しいことがあった。	4	3	2	1	0
C. 生活の生活で					
夜中に目覚めたり、寝いれを覚めたり、胸が締めつけられたり、あるいは、息苦しい時があること、あるいは、息苦しいことがあった。	4	3	2	1	0
D. 夜間の睡眠中に					
ゼンゼンたり、ゼーゼーヒューヒューしたりして、夜中に目を覚ますことがあった。	4	3	2	1	0
E. 吐き出し					
息苦しさで、夜中に目を覚まして、吐き出し、息苦しいことがあった。	4	3	2	1	0

(医師記入欄)

病型分類 (アトピー型・感染型・混合型) _____

重症度分類 (軽症間欠型・軽症持続型・中等症・重症) _____

使用中の薬剤 □ テオフィリン □ β_2 刺激剤 (吸入・経口) □ グラセコギン □ 抗ロイコトリエン剤 □ オノンカザル □ 吸入ステロイド (吸入) _____ mg/日 □ その他 () _____

医師名 _____

図 1 喘息患者用アンケート

(8.6%)であった(表 1)。

抗ロイコトリエン剤使用例につき詳細に述べると、24 例中 14 例(58.3%)で自覚症状の改善が得られ、このうち 1 年以上アンケート経過を追跡し得たのは 10 例で全例プラナルカスト投与の症例であった。6 例は 8 週までにスコア改善が得られないため中止し、2 例は副作用(口唇浮腫 1 例、消化器症状 1 例)で中止した。残り 2 例は投薬後の経過のアンケートを記載していないため不明例であった。

吸入ステロイドの使用量は 74.5%が BDP 換算で 800 $\mu\text{g}/\text{day}$ までの使用であり、平均 722.7 $\mu\text{g}/\text{day}$ であった。また、 β_2 刺激剤は 57.4%が発作時の頓用であり、連用が 31.5%であったが、連用の殆どは long acting の吸入剤あるいは貼布剤であった。

受診前 1 週間の調子についての質問では、「すごく調子が良い」18 例、「調子が良い」52 例、「まあまあ調子」62 例の 3 項目を合わせて 47.5%であり、「ちょっと調子が悪い」74 例、「調子が悪い」63 例の 2 項目を合わせて 49.3%であり、記載なし 9 例(3.2%)であった。ある程度の治療を施して 4~8 週経過をみても、半数の患者で自覚する体調の改善が不十分であり初期の治療が under-treatment であったことがうかがわれる。

受診前 1 週間における自覚症状の出現割合では、morning dip の出現する頻度が最も高く、次いで就眼前の症状

表 1 患者背景 (n=278)

		症例数 (%)
性別	男	136 (48.9)
	女	142 (51.1)
年齢 (歳)	10~19	12 (4.3)
	20~29	44 (15.8)
	30~39	52 (18.7)
	40~49	34 (12.2)
	50~59	30 (10.8)
	60~69	50 (18.0)
	70~79	42 (15.1)
	80~87	12 (4.3)
	記載なし	2 (0.7)
	mean±SD	49.0±19.6 (n=276)
病型分類	アトピー型	51 (18.3)
	混合型	86 (30.9)
	感染型	110 (39.6)
	記載なし	31 (11.2)
重症度分類	軽症間欠型	67 (24.1)
	軽症持続型	88 (31.7)
	中等症持続型	68 (24.5)
	重症持続型	4 (1.4)
	記載なし	51 (18.3)
使用薬剤 (重複あり)	吸入ステロイド	153 (55.0)
	テオフィリン製剤	63 (22.7)
	β ₂ 刺激剤	54 (19.4)
	抗ロイコトリエン剤	24 (8.6)
	経口ステロイド	18 (6.5)
	抗アレルギー剤	10 (3.6)
	抗ヒスタミン剤	1 (0.4)
	その他	26 (9.4)

を訴える例が多かった。起座呼吸ほどのひどい症状の出現頻度は少なかった (図 2)。図 3 は、自覚する“体調”と各喘息症状項目との関連をみたものであるが、「すごく調子が良い」あるいは「調子が良い」と答えているにもかかわらず、喘息症状は出現している例を認める。これは、慢性喘息の経過において、特にしんどかった状態と最近の調子を自分のなかで比較しての回答かと考えられた。「調子が悪い」と答えた患者においては、当然高頻度に症状が出現している。

1年以上アンケート経過を追跡し得た軽症持続型および中等症持続型の症例は 29 例あり、投与群 10 例、非投与群 19 例であった。患者背景の比較では、性別・年齢分布・病型・重症度で統計学的有意差は認めていないが、非投与群には明らかに軽症持続型が多い。投与群は吸入ステロイド主体の治療のみではスコアが 6 未満にならない患者群であるので、スコア合計値は投与群 9.0±4.6、非投

与群 2.3±3.0 と有意に投与群が高かった (表 2)。

治療前後における受診前 1 週間の自覚する調子の推移では、投与群で「すごく調子が良い」10%、「調子が良い」0%、「まあまあ調子」20%、「ちょっと調子が悪い」60%、「調子が悪い」10%から、1 年後にはそれぞれ 0%、50%、40%、10%、0%と有意差 ($p < 0.05$) をもって調子の改善がみられた。非投与群では殆ど変化を認めず、喘息症状のスコアは低値であるにもかかわらず「調子が悪い」との訴えを持っている例が 15.8%と比較的多くみられた (図 4)。

受診前 1 週間の喘息症状スコアの 1 年間の推移では、投与群で 9.0±4.6 から 1 カ月後 2.3±2.1 ($p < 0.05$)、3 カ月後 2.7±1.6 ($p < 0.05$)、6 カ月後 4.1±3.5 ($p < 0.05$)、1 年後 3.1±3.2 ($p < 0.01$) と 1 カ月後には有意なスコアの低下を認め、以後も有意に投与前より低値が持続した。非投与群では 2.3±3.0 から 1 カ月後 4.2±4.6、3 カ月後 2.1±3.4、6 カ月後 2.8±3.5、1 年後 3.2±5.5 と有意な変化はなかった。スコア合計値からみれば投与群の 1 年後の自覚症状は、元々コントロールのよかった非投与群と同等になったといえる。自覚症状各項目での検討でも、投与群はいずれもスコアの低下傾向があり、morning dip や夜間の発作は有意に減少して非投与群と同等になった。しかし、「B. 外出したとき」のような労作時の症状は非投与群のレベルまでは改善しない傾向があった (図 5)。

ピークフロー値の経過を追跡し得た患者は限られており、評価できたのは外来受診時での測定で投与群 6 例、非投与群 9 例であった。これらの比較では投与群は経過を通じて非投与群より 100 l/min 程度低く、気道狭窄が高度であった。また、非投与群では治療の継続によってピークフロー値が 423.3±59.6 から 1 年後 475.0±49.2 l/min と有意な上昇 (mean±SD, $p < 0.05$) を認めるのに対し、投与群では 321.7±64.9 から 1 年後 327.5±86.2 l/min と改善を認めなかった。

考 察

外来気管支喘息患者の病状の把握と管理には毎日のピークフロー値を測定させ、症状・使用薬剤を併記する喘息日記が非常に有用であることに疑う余地はない⁶⁾⁷⁾。しかし相当な努力を払って患者教育をしても、継続して喘息日記を記録してくれる患者は少数であることは臨床家ならば痛感しているところであろうと思われる。一方、喘息患者の管理においては、ピークフロー値や肺機能検査などの客観的な指標以外にも日常生活の様々な活動性や情動をも含め

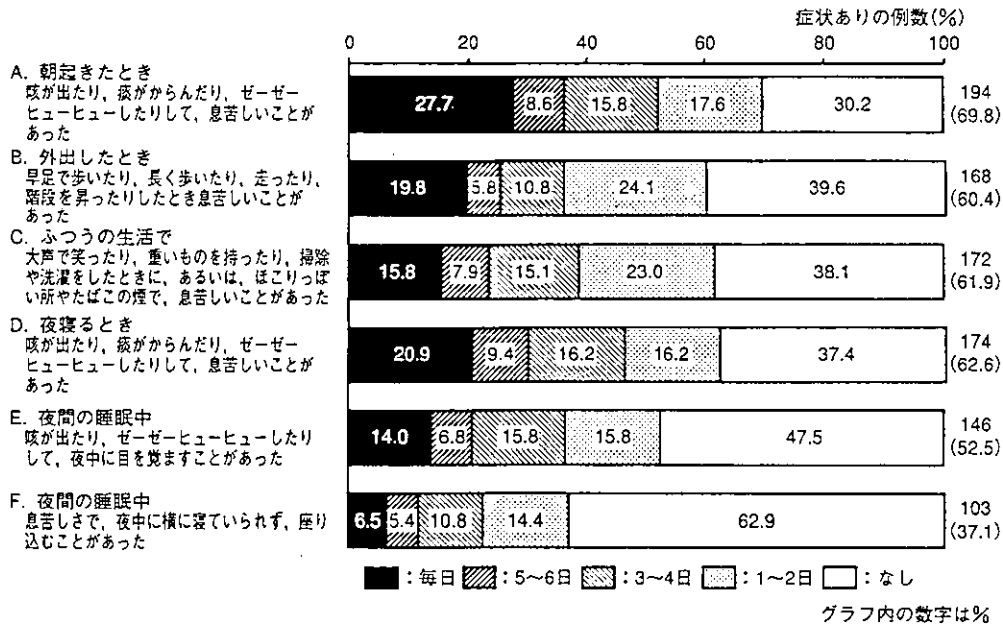


図2 受診前1週間の喘息の症状 (n=278)

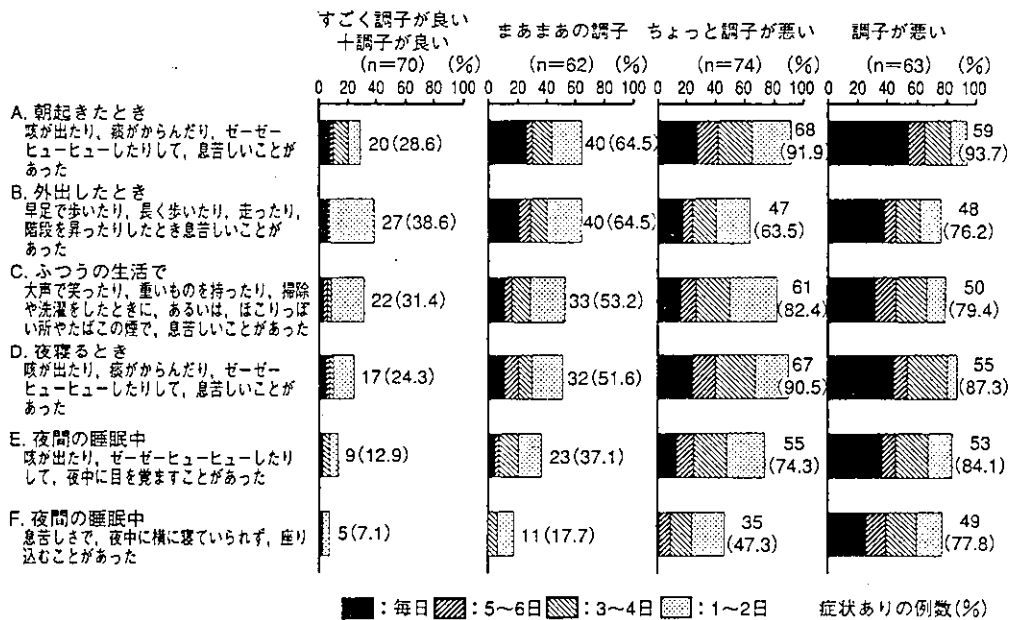


図3 受診前1週間の調子と喘息症状の相関

た QOL も重要な要素であり、種々のアンケートによる調査・検討が行われている⁸⁾⁹⁾。そこで我々は、日常の外来診療において喘息患者の病状を継続して把握するために、外来における待ち時間に記載するアンケートを利用することを考えた。

アンケートを外来で継続して患者に記載してもらうためには、質問事項の少なさ・質問内容の簡略化が重要である。質問数が多く、内容を具体的にしていけばより詳細な検討

が可能になるであろうが、長期間にわたって患者に協力してもらうには困難を伴うと思われる。我々は田村らが東北地方の気管支喘息患者の短期的な管理状況を調査した mass study で用いたアンケート内容⁵⁾をもとにして、外来待ち時間の間に無理なく簡便に記載できるようなアンケート用紙を作成した。まず、受診前1週間の体調を「すごく調子が良い」「調子が良い」「まあまあ調子」「ちょっと調子が悪い」「調子が悪い」の5段階で記載し、