

気管支喘息の慢性化・難治化の予防を目指す、早期介入療法のための早期診断法の確立に関する研究

分担研究者： 棟方 充 （福島県立医科大学呼吸器科 教授）

研究要旨：

気管支喘息の難治化を予防するためには、喘息を早期に診断し、薬物による早期治療介入(Early Intervention)を行うことにより、気道リモデリングを制御する必要がある。我々は平成 15 と 16 年度に、喘息早期診断のための新しい客観的指標として、①誘発喀痰中の好酸球、②呼気一酸化窒素(exhaled nitric oxide; eNO)、③呼気濃宿液中のサイトカインならびに各種気道特異的蛋白、④血清 TARC 値、などを検討することとした。平成 16 年度は②の成人での検討と④の学童での検討を行った。更に、①～④を用いた前向き臨床研究を開始した。

昨年度、学童で呼気 NO の有用性を明らかにしたが、本年度は成人での検討を行った。健康診断受診者 280 名を対象とし、喘息症状、呼吸機能、血清 IgE、eNO の測定などを行った。eNO は総 IgE、ダニ特異的 IgE と強い正の相関を認め($p<0.001$)、一秒率(FEV1%)と有意な負の相関を認めた($p<0.05$)。更に、反復喘鳴群では eNO が有意に高く($p<0.001$)、FEV1%が有意に低値($p<0.05$)であった。多変量解析では、反復喘鳴症状の指標として eNO が最も優れていた(OR=24.9, $p<0.05$)。以上の結果から、eNO は学童のみならず成人においても喘息早期診断指標として有用性と考えられた。

また、10-12 歳の学童 234 名を対象とし、血中 TARC 値を ELISA 法により測定し、喘息症状、呼吸機能、血清総 IgE、抗原特異的 IgE、eNO との関連を検討した。血清 TARC は、血清総 IgE と有意な正の相関($p<0.0001$)、末梢血好酸球数と有意な正の相関($p<0.002$)を認めると共に、呼気 NO とも有意な正の相関($p<0.0001$)を認めた。また、喘息群では血清 TARC は有意に高値($p<0.001$)であった。以上の結果から TARC は喘息早期診断の血清マーカーとして有用と考えられた。

前向き臨床研究に関しては、平成 16 年 11 月に学内倫理委員会により研究が承認され、同 12 月から症例組み入れを開始した。これまでに、健常対照者 14 名、気管支喘息疑い患者 20 名の組み入れが終了した。

本年度の検討では、気管支喘息早期診断の指標として呼気 NO が非常に有望であること、血清マーカーとしては TARC が有望であることなどが明らかになった。

A. 研究目的

気管支喘息の難治化は、アレルギー性気道炎症の持続により形成される「気道リモデリング」によってもたらされる可能性が高い。したがって、気管支喘息の難

治化を予防するためには、気管支喘息を早期に診断し、薬物による早期治療介入(Early Intervention)を行うことにより、気道リモデリングを制御する必要がある。我々のグループでは、平成 15～16 年度にかけ、気管支

喘息早期診断の指標として①～④の妥当性を検討することを計画した。

①誘発喀痰中の好酸球：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、誘発喀痰中好酸球が喘息早期診断の指標となる可能性がある。

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 が喘息早期診断の指標となる可能性がある。

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し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。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。

④血清 TARC 値：TARC (Thymus and Activation Regulated Chemokine)は Th2 細胞の集積と活性化に関連すると考えられている。これらの血中濃度が早期のアレルギー性気道炎症の指標となる可能性がある。

本年度は②の成人での検討と④についての学童での検討を行った。さらに、①～③を用いて、咳嗽・喘鳴・呼吸困難を主訴とする外来患者を対象とする前向き研究を開始した。

B.対象と方法

1. 呼気一酸化窒素(exhaled nitric oxide; eNO)：成人健康診断受診者 280 名(男 113 名、女 167 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。

2. 血中 TARC：小学 5, 6 年(10-12 歳)の学童 234 名を対象とし、血中 TARC 値を ELISA 法により測定し、喘息症状、呼吸機能、血清総 IgE、抗原特異的 IgE、eNO との関連を検討した。

3. 喀痰好酸球、呼気 NO、呼気濃縮液を用いた前向き研究：対象は、咳嗽・喘鳴・呼吸困難などを主訴として来院する外来患者および健常対照者とした。治療開始前に、呼気 NO 測定・呼気濃縮液採取・誘発喀痰採取・気道過敏性測定などを行い、その後吸入ステロイド(ICS)にて加療、3ヶ月後に効果判定を行う。呼気 NO、呼気濃縮液(UGRP1、ケモカインなど)と喀痰好酸球、気道過敏性との関連を検討するとともに、ICS 反応性との関連を検討する。

C.結果

1. 呼気一酸化窒素(exhaled nitric oxide; eNO)：eNO は総 IgE、ダニ特異的 IgE と強い正の相関を認め($p<0.001$)、一秒率(FEV1%)と有意な負の相関を認めた($p<0.05$)。総 IgE、ダニ特異的 IgE と呼吸機能には相関がなかった。反復喘鳴群では eNO が有意に高く($p<0.001$)、FEV1% が有意に低値($p<0.05$)。多変量解析では、反復喘鳴症状の指標として eNO が最も優れていた($OR=24.9, p<0.05$)。

2. 血清 TARC：血清 TARC は、血清総 IgE と有意な正の相関($p<0.0001$)、末梢血好酸球数と有意な正の相関($p<0.002$)を認めると共に、呼気 NO とも有意な正の相関($p<0.0001$)を認めた。また、喘息群では血清 TARC は有意に高値($p<0.001$)であった。さらに、アトピー性皮膚炎患者を除くと、血清 TARC は FEV1% と有意な負の相関を認めた。

3. 呼気 NO、呼気濃縮液を用いた前向き研究：平成 16 年 11 月に学内倫理委員会により研究が承認され、

平成16年12月から開始した。これまでに、健常対照者14名、気管支喘息疑い患者20名からインフォームドコンセントを戴き、研究への組み入れを行った。

D. 考察

昨年度の検討で呼気 NO(eNO)は学童において早期喘息診断の有用な指標となることが明らかになった。今回の検討では、学童同様、成人においても、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、アレルギー性気道炎症の指標として有用であると考えられた。同様の関係は喫煙者を含めた対象での検討でも証明され、eNO の有用性が確認された。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の判別における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 は最も良い指標となることが判明した。これらの結果から、eNO は学童のみならず成人においても気管支喘息早期診断の指標として有用性が高いと考えられた。

本年度は更に、昨年度の疫学調査で得られた学童血清を用いて血清 TARC の有用性を検討した。その結果、血清 TARC は IgE などのアレルギーの指標のみならず、eNO や呼吸機能との有意な相関も認められ、気管支喘息早期診断の血清マーカーとして有用である可能性が示唆された。

更に、本年度後半からは、eNO、呼気濃縮液などを指標とする前向き研究をスタートさせた。現在、正常対照を含め、症例繰り入れが順調に進行しており、今後の解析結果が期待される。

E. 結論

本年度の検討では、気管支喘息早期診断の指標として呼気 NO が非常に有望であること、血清マーカーと

しては TARC が有望であること、などが明らかになった。平成17年度は、呼気 NO と呼気濃縮液を用いた前向き研究を主体として研究を遂行予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Saito J, et al., Exhaled nitric oxide as a marker of airway inflammation for an epidemiologic study in school children. *J Allergy Clin Immunol* 114:512-6, 2004.
- 2) Inoue K, et al., A kendo player with haemoptysis. *Lancet* 364:814, 2004.
- 3) Takahashi K, et al., Diagnostic usefulness of bronchoalveolar lavage in Hermansky-Pudlak syndrome: A case with double lung cancers. *Int Med* 43:972-6, 2004.

2. 学会発表

- 1) Watanabe K, et al., Environmental tobacco smoke (ETS) exposure and male gender are risk factors for atopy in school children. Annual Meeting of European Respiratory Society Scotland, 2004.
- 2) Munakata M, et al., Development of new method for off-line measurement of exhaled NO (FENO) compatible to on-line method. Annual Meeting of European Respiratory Society, Scotland, 2004.
- 3) Saito J, et al., Dose serum mannose binding lectin (MBL) influence allergic disorders? Annual Meeting of European Respiratory Society, Scotland, 2004.
- 4) Saito J, et al., Exhaled nitric oxide (eNO) for an epidemiological study in school children. Asian Pacific Congress for Allergy and Clinical Immunology, 2004. 10, Tokyo, Japan.
- 5) Inoue K, et al., Clinical significance of sputum eosinophilia in patients with chronic cough and airway hyperresponsiveness. Asian Pacific Congress for Allergy

and Clinical Immunology, 2004. 10, Tokyo, Japan.

気管支喘息の慢性化・難治化の予防を目指す、早期介入療法のための早期診断法の確立に関する研究
-TGF- β の細胞内シグナル伝達分子 smad 蛋白および amphiregulin 発現の基礎的検討-

分担研究者：福田 健（獨協医科大学 内科学（呼吸器・アレルギー）教授）

研究協力者：相良博典（獨協医科大学 内科学（呼吸器・アレルギー）講師）

杉山公美弥（獨協医科大学 内科学（呼吸器・アレルギー）助手）

研究要旨

気管支喘息の慢性化・難治化の予防のためには、いかに喘息を早期に診断しうるかということが重要である。喘息患者から得られた気管支粘膜生検組織の免疫組織化学的解析が早期診断に有用であるか否かを明らかにするために本研究を計画した。これまでに、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、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 Smad 蛋白について検討し、smad 7 が発現しているものほど基底膜の厚さが正常に保たれていることを発見した。これらは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 発現パターンで、Smad7 発現は急性モデルに比し慢性モデルで明らかに弱く喘息患者におけるそれと類似していることが示された。従って Smad 7 蛋白の発現検出が喘息の早期診断につながる可能性がある。今年度は本研究の本来の目的である喘息の早期診断の有用性を検討するために喘息の発症1年未満、また1年以上10年未満、10年以上の患者と疾患コントロール群の4群を対象に気管支粘膜生検組織の免疫組織化学的解析を行った。さらに、ステロイドで抑制され無い遺伝子の一つで、IgE 受容体 (Fc ϵ RI)の架橋によってヒトマスト細胞から産生される amphiregulin が気道上皮細胞におけるムチン mRNA の発現にどのように影響を与えているかについても検討を加えた。結果、発症1年未満の喘息患者において Smad 7 蛋白の発現が誘導され年数を重ねるに従って発現が減弱していることが示された。気管支喘息患者においては中間値30%程度のマスト細胞が amphiregulin 陽性であり、約80%以上の amphiregulin 陽性細胞がマスト細胞であることを見いだした。杯細胞の過形成と有意な相関関係も認めた。発症直後の上皮線維増生は顕著でない喘息患者では Smad7 の発現増強が特徴的な発現パターンである可能性がある事が示唆された。喘息患者の気道粘膜マスト細胞に特異的に amphiregulin を発現することを発見し、杯細胞の過形成またこれらのさらなる解明が早期診断、発症予知、治療薬減量の基準の確立に寄与し、良好な臨床経過が期待されると考えられる。

A. 研究目的

気管支喘息の慢性化・難治化の予防のためには、いかに喘息を早期に診断しうるかということが重要である。本研究は喘息患者から得られた気管支粘膜生検組織の免疫組織化学的解析が早期診断に有用であるか否かを明らかにするために本研究を計画した。気管支喘息の病態とは、好酸球、リンパ球を中心とした細胞浸潤を特徴とする気管支粘膜における慢性的炎症反応と現在理解され、気道における粘膜免疫系において病的に Th2 タイプの免疫反応が誘導されていると考えられている。我々はこれまでに、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、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 Smad 蛋白について検討し、smad 7 が発現しているものほど基底膜の厚さが正常に保たれていることを報告してきた。またこれらは昨年より予備的研究として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 発現パターンを検討し、急性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、慢性モデルではリン酸化 Smad2 はコントロール

群に比し強く発現されていたが、Smad7 発現は急性モデルに比し明らかに弱く喘息患者におけるそれと類似していることが示された。従って Smad 7 蛋白の発現検出が喘息の早期診断につながる可能性がある。

今年度は本研究の本来の目的である喘息の早期診断の有用性を検討するために喘息の発症1年未満、また1年以上10年未満、10年以上の患者と疾患コントロール群の4群を対象に気管支粘膜生検組織の免疫組織化学的解析を行った。また培養気道上皮細胞において smad 7 蛋白の発現機構に Th2 サイトカインおよび Tr サイトカインがどのように関与しているのかについても解析を加えた。さらに、最近マスト細胞から脱顆粒によって放出される tryptase が気道平滑筋、線維芽細胞の増殖と細胞外マトリックスの産生を引き起こし、気道リモデリングに関与しているという報告があり、高親和性 IgE 受容体 (FcεRI) の架橋によってヒトマスト細胞から産生される amphiregulin が気道上皮細胞におけるムチン mRNA の発現にどのように影響を与えているのかについても検討を加えた。この遺伝子はステロイドにより抑制されないことも知られており、重症難治化に重要な遺伝子の可能性がある。

B. 研究方法

- (1) 対象：当院外来通院中の成人喘息患者を軽症から重症まで34例、6例を正常対照群とした。
- (2) 喘息の重症度分類：喘息重症度分類は日本のガイドラインを参考に、吸入ステロイド(ICS)使用量をBDP換算でStep 1 (BDP<200μg), Step 2 (BDP≥200μg), Step 3 (BDP≥400μg), Step 4 (BDP≥800μg)とし、Step1, を軽症群、Step 2, 3 を中等症群、Step 4 は重症群とした。
- (3) インフォームドコンセントを得られた患者から気道粘膜組織生検を施行した。局所麻酔下

に右上葉入口部および中葉入口部より生検を施行した。

- (4) 免疫染色：得られた組織を compound にて包埋し液体窒素にて凍結した。その後薄切切片を作成し、HE, Elastica masson, APAP 方などを用いて染色を行った。Amphiregulin に関しては薄切連続切片を作成し、上の切片を抗 amphiregulin 抗体で染色し、下の切片を抗 tryptase 切片で染色する方法で評価を行った。また気道上皮に関しては杯細胞の過形成を検索する上でPAS/ABの二重染色を施行した。

C. 研究結果

(1) 発症初期の喘息患者ほど smad7 蛋白は発現が増強し、年数が経過するにつれてその発現が減弱していた。健常人ではその発現は軽微であった。またマウスモデルと同様に重症慢性化ほど smad7 蛋白の発現は弱いものであることが確認された。

(2) 培養気道上皮細胞においては Th2 サイトカインの IL-5, GM-CSF で刺激を加えると smad7 蛋白の発現は一部増強するものの高濃度では減弱が認められた。一方 Tr サイトカイン IL-10 は smad7 の発現を有意に促進し、混合培養で Th2 サイトカインで減弱した smad7 蛋白を誘導した。

(3) 気管支喘息患者においては中間値 30%程度のマスト細胞が amphiregulin 陽性であり、約 80%以上の amphiregulin 陽性細胞がマスト細胞であることがわかった。他の amphiregulin 陽性細胞としては、気道上皮細胞が 10%、好酸球が数%であった。正常コントロールでは amphiregulin 陽性はほとんど存在しなかった。粘液産生の評価に関しては、杯細胞の数と大きさをスコア化し、評価したところ、マスト細胞の amphiregulin 陽性細胞数とそのスコアが統計学的有意な正の相関を示した。

D. 考察

気管支喘息の慢性化・難治化に特に気道リモデリングの関与が重要であるが、その分子レベルでの形成機序は未だ不明な部分が多い。現象的には気道炎症の反復が原因になっていることは間違いないので、発症早期から十分な抗炎症療法を行うこと、原因アレルゲンないし物質が同定できる場合は可能な限り回避することが重要であるがなかなか困難である。動物実験では気道リモデリングを効果的に抑制する薬剤が幾つか見つかっているが、実際の臨床での有効性は未だ確認されていない。これらの形成過程に線維化サイトカインの TGF- β が重要であるがそのシグナル伝達分子 smad の役割が徐々に解明されてきた。今回の我々の結果からも smad の巧妙な制御機構が徐々に分かってきた。発症初期の段階ではその制御機構が働くために smad7 が過剰発現している事である。その時点で何らかの処置を講じれば重症・難治化を防げる可能性も示唆される。

次に Fc ϵ RI の架橋によってヒトマスト細胞において遺伝子の発現が増強し、グルココルチコイド薬によりその発現が抑制されない分子で epidermal growth factor のひとつである amphiregulin はマスト細胞に特異的に発現している事が確認されマスト細胞の活性化が喀痰産生や気道リモデリングの引き金になっている可能性が示唆された。喘息において喀痰は安定期には見られなくとも、発作時には多量に認められることが多く、また、喘息発作を繰り返すことが気道リモデリングを助長させるとのではないかと考えられた。

E・結論

気管支喘息の慢性化・難治化に smad 蛋白の発現が関与し、また epidermal growth factor のひとつである amphiregulin も重要な分子として関与している事が示された。発症初期には smad7 蛋白の発現が誘導されており健常人との間にも明らかに差があることが示され、

診断の一助となり得る。またマスト細胞と気道リモデリングの関係は今まであまり研究が行われてこなかった領域である。臨床においては発作の回数を減らし、気道の炎症のコントロールが気道リモデリングの発症を予防するための唯一の手段と考えられており、そのためには発症早期からの吸入ステロイドの導入が推奨されているが、一端できあがった気道リモデリングに関しては何ら手だてがないのが現状である。今後マスト細胞と気道を構成している細胞との相関作用を検討する事が気道リモデリングに寄与すると考えられる。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1・論文発表

1. 太田真弓, 相良博典, 杉山公美弥, 成剛, 秋元一三, 青木裕見子, 岡田壮令, 中尾篤人, 福田健: TGF- β 細胞内シグナル伝達物質 Smad7 の気道内発現は抗原負荷の反復により低下する, 呼吸 23: S19-S21, 2004.
2. 太田真弓, 相良博典, 杉山公美弥, 青木裕見子, 岡田壮令, 福田健: 気管支喘息の病態形成における TGF- β シグナル伝達分子 Smad の役割. 呼吸 23: 406-407, 2004.
3. Sagara H, Okumura S, Fukuda T, Saito H, Okayama Y. Fc ϵ RI-mediated amphiregulin production by human mast cells increases mucin gene expression in epithelial cells. J Allergy Clin Immunol 2005.

2・学会発表

1. 笛木直人: 気管支喘息患者から得られた喀痰が培養平滑筋細胞・線維芽細胞における TGF- β シグナルに及ぼす影響. 第 31 回関東喀痰研究会, 東京, 2004, 1.
2. 太田真弓, 相良博典, 杉山公美弥, 成剛, 秋元一三,

岡田壮令, 中尾篤人, 福田健: 慢性喘息病態における Smad 分子の関与. 第 44 回日本呼吸器学会学術講演会, 東京, 2004, 3.

3. 岡田壮令, 相良博典, 太田真弓, 福田健: 好酸球における Smad 分子発現におよぼすサイトカインの影響.

第 44 回日本呼吸器学会学術講演会, 東京, 2004, 3.

4. 相良博典, 太田真弓, 秋元一三, 岡田壮令, 杉山公美弥, 中尾篤人, 福田健: 喘息気道における上皮基底膜下線維増生に対する TGF- β シグナル伝達分子 Smad7 の役割. 第 1 回北関東信越呼吸器フォーラム, 東京, 2004, 4.

5. 相良博典: TGF- β シグナルに及ぼすテオフィリンの効果. 第 16 回日本アレルギー学会春期臨床大会 (イブニングシンポジウム), 前橋, 2004, 5.

6. 岡田壮令, 相良博典, 太田真弓, 福田健: 好酸球における smad 分子発現におよぼすサイトカインの影響.

第 16 回日本アレルギー学会春期臨床大会, 前橋, 2004, 5.

7. 笛木直人, 相良博典, 太田真弓, 秋元一三, 笛木真, 中尾篤人, 岡田壮令, 杉山公美弥, 牧野荘平, 福田健: IL-10 刺激が培養ヒト気管支上皮細胞の TGF- β シグナルに及ぼす影響. 第 16 回日本アレルギー学会春期臨床大会, 前橋, 2004, 5.

8. 相良博典, 福田健: TGF- β シグナルと気道リモデリング. 第 54 回日本アレルギー学会総会 (シンポジウム), 横浜, 2004, 11.

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：新実彰男、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：末梢気道病変の間接的評価方法である肺野 HRCT の喘息早期診断における有用性を検討する目的で、喘息の早期像のモデル疾患である咳喘息の症例、健常者と、疾患コントロールとして咳喘息以外の種々の原因による慢性咳嗽患者の計 3 群を対象に肺野 HRCT 所見を評価した。Low attenuation area% (LAA%)と平均肺野濃度 (MLD) それぞれの呼気位吸気位での比を評価したところ、MLD, LAA%の呼気・吸気比が咳喘息で健常者に比し高値の傾向がみられたが、非喘息性慢性咳嗽と健常者の間には差を認めなかった。肺野 HRCT が喘息早期診断に有用な可能性があり、今後症例数を増やして検討を加える予定である。

A. 研究目的

本研究の目的は、慢性化、難治化防止のための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。

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。中枢気道の dimension (壁厚、内腔面積など) の CT による定量評価が報告されているが、末梢気道を同様の方法で評価することは困難である。このため air trapping を反映す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がなされつつある。しかしそれらの喘息診断における有用性や病態生理学的意義はよく知られていない。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するため喘息の早期像あるいは軽症喘息とも捉えられるが、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が推察

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。

昨年度は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呼吸機能や重症度などとの関連を明らかにし、HRCT の有用性を示唆した。本年度は喘息早期診断における有用性を検討するため、咳喘息患者、健常者と、疾患コントロールとして咳喘息以外の種々の原因による非喘息性慢性咳嗽患者の計 3 群を対象に肺野 HRCT 所見を評価した。

B. 研究方法

対象は咳喘息患者 8 例 (男性 4 例、65±7 歳、罹病期間 1.1±1.6 年)、非喘息性慢性咳嗽 6 例 (男性 2 例、58±17 歳、罹病期間 3.5±6 年)、健常者 13 例 (男性 10 例、33±5 歳)。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、モザイクパターンは、Hansell らの既報に準じて視覚的に半定量スコア化した (スライス毎に 0-2 点、両肺 6 スライスで計 0-12 点)。MLD、LAA%は呼気、吸気での値の比、モザイクスコアはその差を算出した。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

%FEV₁ は 3 群間で差がなかったが、%V25 は咳喘息で非喘息性慢性咳嗽に比し有意に低値であった (39±16% vs 79±30%, p=0.01)。HRCT の指標では、MLD、LAA%の呼気・吸気比が咳喘息で健常者に比し高値の傾向がみられたが、非喘息性慢性咳嗽と健常者、咳喘息の間には差を認めなかった (表)。モザイクスコアの呼気、吸気での値およびそれらの差は 3 群で同様であった。

	呼吸 MLD	呼吸 LAA%
咳喘息	0.87±0.08	0.19±0.26
非喘息性咳嗽	0.86±0.04	0.11±0.09
健常者	0.83±0.03	0.04±0.04
咳喘息 vs 健常者	p=0.098	p=0.039
咳喘息 vs 非喘息	p=0.82	p=0.34
非喘息 vs 健常者	p=0.20	p=0.37
(ANOVA)	p=0.11	p=0.19

D. 考察

MLD、LAA%の呼気・吸気比が咳喘息で健常者に比較して高値の傾向があったことから、呼気/吸気HRCTを用いたair trappingの評価は

咳喘息と健常例の弁別に有用な可能性がある。今後症例数を増やして、末梢気道を含めた呼吸機能の諸指標が正常の例や発症後数カ月以内の症例での感度も検討する必要がある。これにより、非喘息性咳嗽例との弁別も含めて“早期”例発見における有用性がさらに明らかにできると思われる。

E. 結論

呼気/吸気 HRCT が喘息の早期発見に有用な可能性がある。症例を追加し検討を加える予定である。

F. 健康危険情報

1 回のCT検査における総被曝量は1.9 mSv程度と推定され、許容範囲内と判断される。

G. 研究発表

1. 論文発表

Niimi 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;116:725-31.

Takemura M, Niimi A, Minakuchi M et al. Bronchial dilatation in asthma: relation to clinical and sputum indices. *Chest* 2004;125:1352-8.

Niimi A, Matsumoto H, Takemura M et al. Clinical assessment of airway remodeling in asthma: utility of computed tomography. *Clin Rev Allergy Immunol* 2004;27:45-57.

Niimi A, Nguyen L-T, Usmani O, et al.

Reduced pH and chloride levels in exhaled breath condensate of patients with chronic cough. *Thorax* 2004;59:608-12.

Niimi A, Chung KF. Airway inflammation and remodelling changes in patients with chronic

cough: do they tell us about the cause of cough?
Pulm Pharmacol Ther 2004;17:441-6.

Groneberg DA, Niimi A, Dinh QT, et al.
Increased expression of transient receptor
potential vanilloid-1 in airway nerves of chronic
cough. Am J Respir Crit Care Med
2004;15:170:1276-80.

Ueda T, Tabuena R, Matsumoto H, et al.
Successful weaning using noninvasive positive
pressure ventilation in a patient with status
asthmaticus. Intern Med 2004;43:1060-2.

Takahashi K, Chin K, Sumi K, et al. Resistant
hepatic hydrothorax: a successful case with
treatment by nCPAP. Respir Med 2005;99:262-4.

Matsumoto H, Niimi A, Takemura M, et al.
Relationship of airway wall thickening to an
imbalance between matrix metalloproteinase-9 and
its inhibitor in asthma. Thorax 2005, in press.

2. 学会発表

Ueda T, Niimi A, Matsumoto H, et al. Small
airways involvement in asthma assessed using
inspiratory and expiratory CT. Am J Respir Crit
Care Med 2004;169:A546.

Niimi A, Leung S-Y, Protter A et al.
Reversal of IL-1-induced impairment of β -
adrenoceptor mediated bronchodilation by a
TGF- β kinase inhibitor, SD-208. Am J Respir
Crit Care Med 2004;169:A575.

Niimi A, Nicholson AG, Cosio BG, et al
Increased vascularity in the airways of patients
with chronic cough. Am J Respir Crit Care Med
2004;169:A800.

Niimi A, Chung KF. Mucosal changes in
chronic cough. 3rd International Symposium on
Cough: Cough Acute & Chronic (June 2004,

London, UK)

Niimi A, Matsumoto H, Takemura M et al.
Causes of chronic cough in Japan: results from
university and private hospitals. Eur Respir J
2004;24(suppl 48):46s.

Takemura M, Niimi A, Matsumoto H, et al.
Sensitized allergens in cough variant asthma and
classic asthma with wheezing. Eur Respir J
2004;24(suppl 48):137s.

Matsumoto H, Niimi A, Takemura M et al.
Diurnal variation and serial changes of peak
expiratory flow in adults with cough variant
asthma. Eur Respir J 2004;24(suppl 48):588s.

Ueda T, Niimi A, Matsumoto H, et al.
Association of TGF- β 1 gene polymorphism
with pathophysiology of asthma. The 6th Asia
Pacific Congress of Allergology and Clinical
Immunology (October 2004, Tokyo)

Takemura M, Niimi A, Matsumoto H, et al.
Sputum levels of prostanoids in asthma: relation
to clinical indices. The 6th Asia Pacific Congress
of Allergology and Clinical Immunology
(October 2004, Tokyo)

松本久子, 新実彰男, 竹村昌也, ほか.
咳喘息から喘息への移行に対する早期導入.
イブニングシンポジウム “軽症喘息治療に
おける early intervention の意義” 第 16 回日
本アレルギー学会春季臨床大会 (2004 年 5
月, 前橋市)

新実彰男. 気道リモデリングの評価.
イブニングシンポジウム “気道リモデリン
グは修復できるか?” 第 54 回日本アレルギー
学会総会 (2004 年 11 月, 横浜市)

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 内科 呼吸器・アレルギー学 教授)

研究協力者：中野純一、中島幹夫、大林王司、足立哲也、長瀬洋之、山下直美

(帝京大学 医学部 内科 呼吸器・アレルギー学)

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。しかし、喘息・呼吸器症状と睡眠について、その関連を生理学的に詳細に検討した研究は未だに少ない。そこで、我々は喘息あるいは喘息(疑)を対象に PSG により睡眠(脳波、眼球運動、頰筋筋電図)、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測定し、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明らかにすることを目的に研究を進めた。今年度は前年に引き続き喘息の患者を対象に症例数をさらに追加し PSG を検討した。その結果、気管支喘息患者で気流制限があると睡眠深度、覚醒パターンなどで障害を生じていることが明らかとなった。その背景に覚醒パターンを伴う睡眠障害、あるいは換気応答の亢進の関与が想定された。

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、頰筋筋電図)、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。今回の解析では前年度の全体数 15 例に追加し、総体として control 群は 13 症例、SAS 群として 25 例、Asthma 群として 14 例(ただし SAS 合併例は除く)、Asthma+SAS 群 6 例の合計 58 例について種々のパラメータについて検討した。

C. 研究結果

まず睡眠のパターンを検討すると、Stage III-IV (%) は control 群 12.4, SAS 群 9.8%, Asthma+SAS 群 1.1%, Asthma 群 6.4%

であり、明らかに喘息により深睡眠の障害が認められ、しかも喘息に SAS が合併すると、その障害が強くなることが示唆された。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) は control 群 17.4, SAS 群 46.0, Asthma+SAS 群 53.6, Asthma 群 48.0 であり、喘息により生理学的に睡眠が支障をきたしていることが明らかとなった。

すなわち喘息に 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。

次に PSG における生理学的な指標と呼吸機能検査との関連を検討した。喘息群 FEV1.0% を指標として、上記の Arousal index を検討すると、 $r^2=0.49$ $p=0.0077$ で有意な正の相関を示した。睡眠における non-REM の比率 (%) を検討しても、 $R^2=0.447$ $p=0.0125$ と有意に正の相関を示した。一方で desaturaton (50%以上の換気の低下とともに 3%以上の酸素飽和度の低下を認める低換気状態) を検討すると、逆相関係数 $r^2=0.494$ $p=0.0074$ であった。また呼吸生理学的な指標を FEV1.0%に換えて、%PEF (ピークフロー) や %MMF (最大中間呼気速度) で、それぞれの PSG の項目で検討しても同様に気流制限 (閉塞性換気障害) の少ないほど、Arousal index や non-REM の比率が悪化することが判明した。ただし他の抹消気道障害の指標となる V50/V25 で

は non-REM の比率との検討では相関傾向 ($r^2=0.31$ $p=0.482$) を認めたが、しかし Arousal index とは相関がなく ($r^2=0.137$ $p=0.214$)、またさらに Air trapping index (強制呼気による努力性肺活量の通常の肺活量と比べた低下率) を指標としても Arousal index や non-REM の比率との間の有意な相関は認められなかった。

D. 考察

今回の検討により、前年に示唆された喘息による睡眠の生理学的指標の悪化は、症例を増やし、睡眠ステージや REM 睡眠の障害程度を検討することにより、統計的にも明らかなものであることが確認された。その結果を踏まえ、種々の指標の中でも喘息という病態より、気流制限の重要な指標である FEV1.0%, %PEF, %MMF をパラメータとした場合には、気流制限の程度が高度なほど、睡眠障害あるいは低換気の程度も強くなると予想した、しかし、意外なことに、これらの気流制限の程度と AHI とには負の相関が示唆された。すなわち気流制限の存在により、反って AHI の改善を示す可能性が示された。しかも、他の指標である desaturation の程度や SpO₂ の最低値の悪化をパラメータとして検討しても AHI と負の相関を示す可能性が示された。これらの結果は、気流制限と AHI との負の相関をさらに支持する所見と考えられる。しかし、一方で、気流制限と睡眠の障害を、AHI とは別に独立して検討すると、気流制限の程度が高度であると、睡眠ステージの悪化の傾向が

認め荒れた。この現象の一つの機序とし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。また、この機序の解明には、今回の通常の肺機能検査や夜間の生理学的な指標の検討に加え、喘息患者における換気応答能力といった呼吸中枢（神経）に関連する検討が有用であることも考えられる。

E. 結論

気管支喘息患者で気流制限があると睡眠深度、覚醒パターンなどで障害を生じていることが明らかとなった。その背景に覚醒パターンを伴う睡眠障害、あるいは換気応答の亢進の関与が想定された。さらに喘息単独、あるいは喘息に SAS を合併する群で、特異的な傾向が存在するかを検討し、喘息の早期診断に、睡眠中の生理学的なパラメーターとしてどの項目に注目すべきかの検討が必要と思われる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Ohta K, Fukuchi Y, Grouse L, Mizutani R, Rabe KF. A prospective clinical study of theophylline safety in 3810 elderly with asthma or COPD. *Respir Med.* 2004;98(10):1016-24.

Iikura M, Ebisawa M, Yamaguchi M, Tachimoto H, Ohta K, Yamamoto K, Hirai K.

Transendothelial migration of human basophils. *J Immunol.* 2004 15;173(8):5189-95.

Adachi T, Cui CH, Kanda A, Kayaba H, Ohta K, Chihara J.

Activation of epidermal growth factor receptor via CCR3 in bronchial epithelial cells.

Biochem Biophys Res Commun. 2004 23;320(2):292-6.

Tsunemi Y, Sekiya T, Saeki H, Hirai K, Ohta K, Nakamura K, Kakinuma T, Fujita H, Kagami S, Asano N, Tanida Y, Wakugawa M, Torii H, Tamaki K.

Lack of association of CCR4 single nucleotide polymorphism with atopic dermatitis in Japanese patients.

Acta Derm Venereol. 2004;84(3):187-90.

Ohta K.

Treatment for asthma with biological agents

Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi. 2004 27(1):34-9.

2. 学会発表

気管支喘息における夜間呼吸障害の終夜睡眠ポリグラフィーによる検討

第 45 回 日本呼吸器学会（幕張 2005.4.14 - 16 発表予定）

H. 知的財産権の出願・登録

1. 特許取得 特になし

2. 実用新案登録 特になし

アレルギー疾患発症制御における形質細胞様樹状細胞の役割の解明

分担研究者 岩本逸夫

千葉大学医学部アレルギー・膠原病内科助教授

研究協力者 中島裕史、須藤明、前澤裕子、加々美新一郎、徳政直紀

(千葉大学医学部アレルギー・膠原病内科)

研究要旨

気管支喘息の本態である慢性アレルギー性気道炎症の惹起には IL-4, IL-5, IL-13 を産生する CD4 陽性 T 細胞(Th2 細胞)の活性化が深く関与している。なかでも IL-4 は、Stat6 の活性化を介して Th2 細胞のさらなる分化増殖を誘導するため、アレルギー疾患の治療ターゲットとして重要である。最近我々は、形質細胞様樹状細胞(plasmacytoid dendritic cells; PDCs)は、IL-4 刺激により IFN- γ を産生し、過度の Th2 細胞分化を抑制していることを示した。一方我々は、アレルギー疾患患者の樹状細胞は、IL-4 シグナル伝達系に障害があることも明らかにしている。本研究では、アレルギー疾患発症制御における PDCs の役割の解明と PDCs を指標とした早期診断法を目的に、PDCs における IL-4 依存的 IFN- γ 産生誘導の分子機構を解析し、a) IL-4 依存的 IFN- γ 産生が PDCs に特異的であること、b) PDCs における IL-4 によるサイトカイン産生誘導が IFN- γ に特異的であること、c) PDCs における IFN- γ 産生誘導活性が IL-4 に特異的であること、d) IL-4 は、PDCs において、Stat6 依存的に Stat4 の発現を誘導し、Stat4 を発現した細胞のみが IFN- γ 産生能を獲得することを明らかにした。PDCs は、近年のマウス喘息モデルを用いた研究によりアレルギー性気道炎症に対して抑制的に機能していることが明らかにされており、その分子機構の一つとして、IL-4 依存的 IFN- γ 産生が関与している可能性が推測される。今後、マウス喘息モデルを用いてその検証を行うとともに、気管支喘息患者の病態に PDCs における IL-4 依存的 IFN- γ 産生が関与しているか否かを解明する必要がある。

A. 研究目的

気管支喘息をはじめとする慢性アレルギー性炎症の惹起には IL-4, IL-5, IL-13 を産生する CD4 陽性 T 細胞(Th2 細胞)の選択的活性化が深く関与している。なかでも IL-4 は、Stat6 の活性化を介して Th2 細胞のさらなる分化増殖を誘導するため、IL-4 産生→Stat6 活性化→IL-4 産生の悪循環の阻止がアレルギー疾患の治療法として有望視されている。最近我々は、形質細胞様樹状細胞(plasmacytoid dendritic cells; PDCs)は、IL-4 刺激により IFN- γ を産生し、過度の Th2 細胞分化を抑制していることを示した(Suto et al. 論文提出中)。一方、我々は、アレルギー疾患患者の樹状細胞は、IL-4 シグナル伝達系に障害があることを示している(Maezawa et al. J. Allergy Clin. Immunol, 108:1005, 2001)。これらの結果より、アレル

ギー疾患患者では、IL-4 による PDCs からの IFN- γ 産生誘導が障害され、過度の Th2 細胞分化が誘導されている可能性が示唆される。そこで本研究では、アレルギー疾患発症制御における PDCs の役割の解明と PDCs を指標とした早期診断法を目的に、1) PDCs における IL-4 依存的 IFN- γ 産生誘導の分子機構、2) アレルギー疾患患者及び健常者由来 PDCs における IL-4 依存的 IFN- γ 産生能の相違を検討した。

B. 研究方法

1) PDCs における IL-4 依存的 IFN- γ 産生機構の解析

PDCs は、ウイルス感染に際し、大量の type I IFN を産生する細胞として広く認識されているが、PDCs のヘルパーT 細胞分化におけ

る役割は不明であった。最近我々は、PDCs が Th2 細胞分化の負の制御機構に関与していることが明らかにしたが、その分子機構は依然不明である。本研究では、a) IL-4 依存的 IFN- γ 産生が PDCs に特異的か否か、b) PDCs における IL-4 によるサイトカイン産生誘導が IFN- γ に特異的か否か、c) PDCs における IFN- γ 産生誘導活性が IL-4 に特異的か否かを解析した。さらに、IL-4 による IFN- γ 産生誘導における STAT 分子の役割を解析した。

2) アレルギー疾患患者及び健常者由来 PDCs における IL-4 依存的 IFN- γ 産生の解析

マウスの実験系で得られた成果を基に、ヒト PDCs においても IL-4 刺激により IFN- γ 産生が認められるのか否か、また健常者とアレルギー疾患患者で IL-4 による IFN- γ 産生に差が認められるか否かを検討した。

C. 結果

1) PDCs における IL-4 依存的 IFN- γ 産生機構

- a) IL-4 による IFN- γ 産生は、PDCs では認められたが、CD11b⁺ DCs 及び CD8⁺ DCs では認められなかった。
- b) IL-4 は、PDCs からの IFN- γ 産生を誘導するが、PDCs が産生する代表的サイトカインである IFN- α や IL-12 の産生は誘導しなかった。
- c) IL-4 は、CpG ODN 刺激による PDCs からの IFN- γ 産生を著明に増強したが、CpG ODN 刺激による IFN- α や IL-12 産生は増強しなかった。
- d) IL-2, IL-7, IL-9, IL-13, 及び IL-15 は、PDCs に対し IFN- γ 産生を誘導しなかった。
- e) PDCs における IL-4 依存性 IFN- γ 産生は、Stat6 欠損マウス由来 PDCs では認められなかった。
- f) IL-4 は、Stat6 依存的に約半数の PDCs に Stat4 の発現を誘導し、Stat4 を発現した PDCs のみが IL-4 刺激により IFN- γ を産生した。
- g) Stat4 欠損マウス由来 PDCs は、IL-4 刺激にても IFN- γ を産生しなかった。
- h) 抗 IL-12 抗体や抗 IL-18 抗体の投与は、IL-4 による PDC からの IFN- γ 産生を抑制しなかった。

2) アレルギー疾患患者及び健常者由来 PDCs における IL-4 依存的 IFN- γ 産生

アレルギー疾患患者及び健常者の末梢血から PDCs を純化し、IL-4 で刺激したところ、極めて低レベルの IFN- γ しか産生されなかった。しかし、CpG ODN の共存下では、IL-4 による IFN- γ 産生増強作用が認められた。現在、健常者とアレルギー疾患患者で、その産生に差が認められるか否かを検討中である。

D. 考察

本研究で我々は、a) IL-4 依存的 IFN- γ 産生が PDCs に特異的であること、b) PDCs における IL-4 によるサイトカイン産生誘導が IFN- γ に特異的であること、c) PDCs における IFN- γ 産生誘導活性が IL-4 に特異的であることを明らかにし、PDCs 特異的なサイトカイン産生制御機構が存在することを明らかにした。さらに、IL-4 は、PDCs において、Stat6 依存的に Stat4 の発現を誘導し、Stat4 を発現した細胞のみが IFN- γ 産生能を獲得することを明らかにした。IL-4 自体は Stat4 を活性化しないことより、IL-4 は、Stat4 の発現誘導と同時に何らかの Stat4 を活性化するサイトカインの産生を誘導し、間接的に IFN- γ の産生を誘導している可能性が示唆された。

PDCs は、近年のマウス喘息モデルを用いた研究によりアレルギー性気道炎症に対して抑制的に機能していることが明らかにされており、その分子機構の一つとして、IL-4 依存的 IFN- γ 産生が関与している可能性が示唆される。今後、マウス喘息モデルを用いてその検証を行うとともに、気管支喘息患者の病態に PDCs における IL-4 依存的 IFN- γ 産生が関与しているか否かを明らかにする必要がある。

E. 結論

本研究により、PDCs における IL-4 依存性 IFN- γ 産生の分子機構が明らかとなった。本機構は、Th2 細胞の分化抑制に深く関わっており、今後はヒト PDCs における IL-4 依存性 IFN- γ 産生の重要性及びアレルギー疾患発症との関係を明らかにし、アレルギー疾患の早期診断法の確立に役立ていきたい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Maezawa Y, Nakajima H, Seto Y, Suto A, Kumano K, Kubo S, Karasuyama H, Saito Y, Iwamoto I. IgE-dependent enhancement of Th2 cell-mediated allergic inflammation in the airways. *Clin. Exp. Immunol.* 135: 12-18, 2004.

2. Mori Y, Hirose K, Suzuki K, Nakajima H, Seto Y, Ikeda K, Shimoda K, Nakayama K, Saito Y, Iwamoto I. Tyk2 is essential for IFN- α -induced gene expression in mast cells. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 134:25-29, 2004.

3. Takatori H, Nakajima H, Hirose K, Kagami S-i, Tamachi T, Suto A, Suzuki K, Saito Y, Iwamoto I. Indispensable role of Stat5a in Stat6-independent Th2 cell differentiation and allergic airway inflammation. *J. Immunol.* in press.

4. Takatori H, Nakajima H, Kagami S-i, Hirose K, Suto A, Suzuki K, Kubo M, Yoshimura A, Saito Y,

Iwamoto I. Stat5a inhibits IL-12-induced Th1 cell differentiation through the induction of SOCS3 expression. *J. Immunol.* in press.

5. Ikeda K, Nakajima H, Suzuki K, Watanabe N, Kagami S-i, Iwamoto I. Stat5a is essential for the proliferation and survival of murine mast cells. *Int. Arch. Allergy Immunol.* in press.

2. 学会発表

1. A. Suto, H. Nakajima, H. Takatori, N. Tokumasa, K. Suzuki, I. Iwamoto. (2004) Plasmacytoid dendritic cells preferentially produce IFN- γ upon IL-4 stimulation and downregulate Th2 cell differentiation. The 6th Asia-Pacific Congress of Allergology and Clinical Immunology, Abstract p189.

2. I. Iwamoto, A. Suto, Y. Maezawa, H. Nakajima. (2004) Role of plasmacytoid dendritic cells in the regulation of Th2 cell differentiation. The 6th Asia-Pacific Congress of Allergology and Clinical Immunology, Abstract p51.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

- 1) 福田健, 足立満, 井上洋西, 秋山一男, 棟方充, 三嶋理晃, 大田健, 岩本逸夫 : 気管支喘息の慢性化・難治化の予防を目指す、早期介入療法のための早期診断法の確立に関する研究班—後ろ向き研究・組み入れ症例の検討—中間成績.
- 2) Tsurikisawa N, Taniguchi M, Saito H, Himeno H, Ishibashi A, Suzuki S, Akiyama K : Treatment of churg-strauss syndrome with high-dose intravenous immunoglobulin. *Ann Allergy Asthma, Immunol* 2004, 92:80-87.
- 3) 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 an epidemiologic study in schoolchildren. *J Allergy Clin Immunol* 2004, 114:512-516.
- 4) Okumura S, Sagara H, Fukuda T, Saito H, Okayama Y : Fc ϵ RI-mediated amphiregulin production by human mast cells increases mucin gene expression in epithelial cells. *J Allergy Clin Immunol* 2005, 115:272-279.
- 5) Niimi A, Chung K : Airway inflammation and remodelling changes in patients with chronic cough : do they tell us about the cause of cough?. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 2004, 17:441-446.
- 6) Niimi A, Nguyen L, Usmani O, Mann B, Chung K : Reduced pH and chloride levels in exhaled breath condensate of patients with chronic cough. *Thorax* 2004, 59:608-612.
- 7) Niimi A, Matsumoto H, Amitani R, nakano Y, Sakai H, Takemura M, Ueda T, Chin K, Itoh H, Ingenito E, Mishima M : Effect of short-term treatment with inhaled corticosteroid on airway wall thickening in asthma. *Am J Med* 2004, 116:725-731.
- 8) Niimi A, Matsumoto H, Takemura M, Ueda T, Nakano Y, Mishima M : Clinical assessment of airway remodeling in asthma. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology* 2004, 27:45-57.
- 9) Maezawa Y, Nakajima H, Seto Y, Suto A, Kumano K, Kubo S, Karasuyama H, Saito Y, Iwamoto I : IgE-dependent enhancement of Th2 cell-mediated allergic inflammation in the airways. *Clin Exp Immunol* 2004, 135:12-18.
- 10) Takatori H, Nakajima H, Hirose K, Kagami S, Tamachi T, Suto A, Suzuki K, Satio Y, Iwamoto I : Indispensable role of Stat5a in Stat6-independent Th2 cell differentiation and allergic airway inflammation¹. *J Immunol* 2005, 174:3734-3740.
- 11) Takatori H, Nakajima H, Kagami S, Hirose K, Suto A, Suzuki K, Kubo M, Yoshimura A, Saito Y, Iwamoto I : Stat5a inhibits IL-12-induced Th1 cell differentiation through the induction of suppressor of cytokine signaling 3 expression¹. *J Immunol* 2005, 174:4105-4112.

厚生労働科学研究費補助金
免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業

気管支喘息の慢性化・難治化の予防を目指す、
早期介入療法のための
早期診断法の確立に関する研究班

後向き研究・組み入れ症例の検討

班長：
獨協医科大学 呼吸器・アレルギー内科
福田 健

目的

気管支喘息の重症化を予防するためには、早期診断による早期治療が最善とされている。しかし、現在のところ、早期診断方法が確立されておらず、症例によっては確定診断までに長期間を要してしまい、重症化してしまう例も多い。今回、初発症状から詳細な症状を把握されており、気管支喘息と確定診断されている症例を集め、共通する初発症状や、診断に有用な検査を解析することで、早期診断方法を確立し、治療の早期介入を目指す。

患者背景

調査予定症例	:	400 例 (8大学 x 50例)
現時点回収症例	:	220 例
調査時年齢	:	46.8 ± 15.8 歳
発症年齢	:	38.9 ± 17.5 歳
罹患年数	:	8.3 ± 10.0 年
小児喘息	:	あり 54 例 (24.5%) なし 164 例 (74.5%)

喘息の診断根拠

