

る。

F.健康危険情報：なし

G.研究発表

1. 論文発表

1) Konishi J, Yamazaki K, Kinoshita I, Isobe H, Ogura S, Sekine S, Ishida T, Takashima R, Nakadate M, Nishikawa S, Hattori T, Asahina H, Imura M, Kikuchi E, Kikuchi J, Shinagawa N, Yokouhi H, Munakata M, Dosaka-Akita H, Nishimura M. Analysis of the response and toxicity to gefitinib of non-small cell lung cancer, *Anticancer Res*, 25: 435-442, 2005.

2) Wang X, Ohtsuka Y, Kimura K*, Muroi M, Ishida T, Saito J, Munakata M. Antithetical Effect of TNF- α Gene Promoter Polymorphism on Nodular Pneumoconiosis and PMF in Coal Workers. *Am J Ind Med*, 48: 24-29, 2005.

3) Liu Y, Endo Y, Iwaki D, Nakata M, Matsushita M, Wada I, Inoue K, Munakata M, Fujita T. Human M-ficolin is a secretory protein that activates the lectin complement pathway. *J Immunol*, 175: 3150-6, 2005.

4) Munakata M, Harada Y, Nagabuchi A, Mataushita H, Koga N, Ohsaki M, Imagawa K, Shiratsuchi T. Molecular-based haplotype analysis of the b2-adrenergic receptor gene (ADRB2) in Japanese asthmatic and non-asthmatic subjects. *Allergol Int* (in press, 2006)

2. 学会発表

1) Yoshikawa M, Sugawara A, Ishida T, Moriya H, Yamazaki K, Asano F, Inoue K, Saito J, Munakata M. Bronchoscopy with real-time

virtual navigation under fluoroscopy is useful for diagnosis of small peripheral pulmonary lesions. The 11th World Conference on Lung Cancer. Spain, 2005

2) Sato S, Saito J, Hasnuma H, Ishimaru Y, Kanegae H, Kudo S, Munakata M. Exhaled nitric oxide(eNO) as a noninvasive assessment of recurrent wheezers in adults. European Respiratory Society Annual Congress, Copenhagen, 2005

3) Saioto J, Hasunuma H, Ishimaru Y, Kanegae H, Kudo S, Munakata M. Exhaled nitric oxide (eNO) for an epidemiological study in adults. European Respiratory Society Annual Congress, Copenhagen, 2005

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

-喘息気道における amphiregulin、ムチン遺伝子発現の基礎的検討-

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）講師）

研究要旨

早期診断は気管支喘息の慢性化・難治化の予防のために重要である。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。ヒト気道の内腔に存在する気道粘液は、外界からの刺激に対する物理的バリアーであると同時に、粘液線毛輸送や局所免疫の構成要素として生体防御的な役割を果たしている。しかし、閉塞性換気障害を有する患者では粘液量が持続的に増加すると、気道狭窄が助長され致命的病態の原因となることがある。実際、気道抵抗は気道腔半径の4乗に反比例するため ($R \propto 1/r^4$)、例えば粘液分泌が増えて気道径が半分に減少すると、気道抵抗は16倍にも増加する。しかも、粘液自体は高粘性という流体力学的特性を有しており、粘液線毛輸送が障害され局所に粘液が滞留すると、それが細菌感染の温床となり気道感染が反復するようになる。このように、気道分泌亢進と気道感染は密接に関連した病態であり、これら2つで慢性炎症性呼吸器疾患急性増悪の原因のおよそ8割を占めることが分っている。したがって、気道分泌機能とその病態を理解することは、気管支喘息を管理していくうえで不可欠である。今回我々はヒト気道上皮細胞におけるこれら気道分泌に重要なムチン遺伝子 MUC 蛋白の発現を検討し、さらにマウスにおける急性から慢性喘息モデルにおいて得られた組織の免疫組織化学的解析を行い気道過分泌に重要な杯細胞過形成またステロイドで抑制されない遺伝子の一つで、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 の発現についても検討を加えた。結果、気道上皮細胞において急性から慢性になるに従い杯細胞の過形成が惹起されそれと同時に肥満細胞の増加、また肥満細胞における amphiregulin の発現も増強した。amphiregulin の発現と杯細胞の過形成と有意な相関関係も認めた。さらに vitro において amphiregulin によってヒト肺 mucoepidermoid carcinoma cell line NCI-H292 細胞におけるムチン (MUC) 2, MUC5AmRNA の発現が増強する事を見出した。病初期にはほとんど杯細胞の過形成は認められず、また amphiregulin の発現も認められないことから杯細胞の過形成またこれらに関与するムチン遺伝子 MUC5AC, MUC2 の解析は早期診断、発症予知、治療薬減量の基準の確立に寄与する事が期待されると考えられる。

A. 研究目的

喘息の早期診断は気管支喘息の慢性化・難治化の予防のためには重要である。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の炎症反応と現在理解されている。気道における粘膜免疫系において病理的に 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。吸入によ

って気道粘膜に到達した抗原が抗原提示細胞を介してリンパ球を刺激し、リンパ球は増殖する。T 細胞は Th2 タイプのサイトカイン (IL-4, IL-5, IL-13 など) を産生する Th2 細胞に分化し、B 細胞は、抗体産生細胞に分化し、抗原特異的 IgE を産生する。この抗原特異的 IgE はマスト細胞表面の高親和性 IgE 受容体 (FcεRI) に結合し、再び侵入してきた特異的抗原とマスト細胞表面の抗原特異的 IgE 抗体の結合により FcεRI は架橋されマスト細胞が活性化されると、細胞内の顆粒に蓄えられたヒスタミン、プロテアーゼなどのメディエータ

一のみならず、アランキドン酸から新たに産生されるプロスタグランジン D₂ (PGD₂)、ロイコトリエン C₄ (LTC₄) などが放出される。これらのメディエーターは、血管透過性の亢進、気道粘膜の浮腫、気道平滑筋収縮などを引き起こし、アレルギー反応の初期の病態が誘導されると考えられる。従来マスト細胞は、主にこのような即時相に関与するエフェクター細胞と考えられてきた。さらに、近年、齧歯類のマスト細胞のみならず、ヒトのマスト細胞も種々のサイトカインを産生することが明らかとなった。マスト細胞から産生されるサイトカインが血管内皮細胞の接着因子の発現、顆粒球の遊走、活性化や生存延長を誘導することより、アレルギー反応の慢性化においても重要な役割を果たしていると考えられる。

我々は昨年度、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 がステロイドにより抑制されないことを報告した。この分子は重症難治化に寄与している可能性がある。

今年度はこの分子が病期発症早期から慢性期において気道過分泌にどのように関与しているか、またこの分子の発現がムチン遺伝子に与える影響など検討を加えた。

B. 研究方法

(1) マウスのモデル作成

アルミゲルを腹腔内投与し、感作成立後、抗原として卵白アルブミンを単回曝露、また複数回曝露 (7, 21 回) し、急性、亜急性、慢性モデルを作成した。

(2) 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。

(3) vitro においては、ヒト肺 mucoepidermoid carcinoma cell line NCI-H292 細胞におけるムチン (MUC) 2, MUC5AmRNA の発現を rt-PCR を用いて検討した。

C. 研究結果

(1) Mucus Score

mucus score について抗原感作成立後、溶媒の吸入曝露のコントロール群と抗原曝露群を比較したところ、気管においては 7 日間曝露群と 21 日間曝露群では有意に mucus score の上昇を認めた。肺においては、1 日、7 日間、21 日間全ての群で抗原曝露群で有意に mucus score の上昇を認めた。

(2) マスト細胞数

マスト細胞にも同様の検討を行った。気管および肺においては 1 日間、7 日間、21 日間全ての群で有意にマスト細胞の増加を認めた。また、末梢の肺胞レベルについても検討し 7 日間曝露群と 21 日間曝露群で有意にマスト細胞の上昇を認めた。

マスト細胞と mucus score との間には気管と肺とも有意な相関関係を認めた。

(3) Amphiregulin 発現

気管および肺においては 1 日間、7 日間、21 日間全ての群で有意に Amphiregulin 発現の増加を認めた。

肺胞においても全ての群で有意に Amphiregulin 発現の上昇を認めた。また抗原曝露群に Amphiregulin が特異的に発現されることが観察された。

(4) 組織学的変化

OVA 曝露群では経時的にマスト細胞の増加、杯細胞の過形成および Amphiregulin の発現の増強を認めた。

(5) Amphiregulin と AA1 陽性細胞は気管と肺とも有意な正の相関関係を認め Amphiregulin 発現は肥満細胞 dominant であることが示された。

Amphiregulin と mucus score との相関については、気管と肺とも有意な正の相関関係認められた。

(6) MUC 蛋白の発現

ヒト肺 mucoepidermoid carcinoma cell line NCI-H292 細胞において amphiregulin 刺激によりムチン(MUC)2, MUC5AmRNA の発現が増強した。

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。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考えられており、これらの事実より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。FcεRI 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 の発現をマウスモデルで経時的に検討した結果、抗原曝露により経時的に喀痰産生能に重要な杯細胞の増加を認め、また、マスト細胞も経時的に増加し、さらにマスト細胞から産生される amphiregulin の発現が相関することを見出した。またその amphiregulin は杯細胞の過形成と相関を認め、その発現は抗原曝露群に特異的に発現していることも分かった。今後、なぜ産生される多くのサイトカインのなか

で amphiregulin がステロイドで抑制できないのか検討の必要があるが、EGF は産生されたのち細胞表面に存在し、Metalloproteinase (ADAM17 など)によって ectodomain shedding、つまり切り離されて遊離され受容体に結合し、作用を発揮すると報告されている。マスト細胞からも Metalloproteinase の産生の報告がありこれらの関与も想定される。

E・結論

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。今回の結果は抗原曝露により経時的にマスト細胞が増加しそれから産生される amphiregulin も相関を認めたことから発症早期の治療の重要性を示しているものとする。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し、気道リモデリングの薬剤標的を明らかにする必要がある。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

論文発表

1. Sagara H, Okumura S, Fukuda T, Saito H, Okayama Y. FcεRI-mediated amphiregulin production by human mast cells increases mucin gene expression in epithelial cells. *J Allergy Clin Immunol* 2005.
2. Masuda H, Manaka T, Masao Toda, Sagara H. Antigen challenge-induced expression of

amphiregulin by mast cells increases goblet-cell
hyperplasia in a mouse model of asthma. Dokkyo J
Med.Sci. 2005, in press

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

-呼気CTを用いた検討-

分担研究者：三嶋理晃 京都大学呼吸器内科教授

研究協力者：新実彰男 京都大学呼吸器内科院内講師 松本久子 京都大学呼吸器内科助手
上田哲也 京都大学呼吸器内科大学院生 竹村昌也 京都大学呼吸器内科医員

研究要旨

喘息の末梢気道病変を、air trapping を反映する HRCT の肺野濃度やその不均一性で評価する試みがなされている。一部の例が典型的喘息に移行する咳喘息は喘息の早期像とも捉えることができるため、今回咳喘息の末梢気道病変を HRCT で評価し、喘息早期診断における HRCT の有用性を検討した。咳喘息患者 15 例、咳喘息以外の種々の原因による慢性咳嗽（非喘息性慢性咳嗽）患者 12 例、健常者 13 例を対象に、HRCT を両肺の 3 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%)、平均肺野濃度 (MLD)、モザイクパターンのスコアの呼気、吸気での値、さらに MLD、LAA%の呼気値と吸気値との比で評価した。ヘリカル CT 上の中枢気道の壁肥厚指標（壁面積/BSA）も解析に加えた。3 群の比較では、呼吸機能の V_{25} 、LAA%の呼気値/吸気値の比、壁面積/BSA が有意差を示した。各群間の比較では、 V_{25} は咳喘息群において健常者群、非喘息性慢性咳嗽群に比べて有意に低値、LAA%の呼気値/吸気値の比は咳喘息で健常者に比べて有意に高値であった（air trapping の存在を示唆）。壁面積/BSA は咳喘息群、非喘息性慢性咳嗽群の両方で健常者群と比べて有意に高値であった。呼気/吸気 HRCT を用いた air trapping の評価が喘息の早期診断に有用な可能性が示唆された。

A. 研究目的

喘息の早期診断における肺野 HRCT の有用性を検討する目的で、本研究を計画した。我々は従来より、中枢気道（区域支）の壁肥厚をヘリカル CT を用いて定量的に評価し、気道壁肥厚が喘息の重症度や気流閉塞の程度と関連することなどを報告してきた。また咳嗽のみを症状とする喘息の亜型である咳喘息（CVA）は、経過中にしばしば喘鳴が出現し典型的喘息に移行するため喘息の早期像ともみなすことができるが、咳喘息においても気道壁肥厚が存在することも確認した。一方喘息における末梢気道病変の病態生理学的重要性

が病理学的、生理学的検討で示されている。CVA でも気管支肺胞洗浄液中に好酸球が増加するため末梢気道病変の存在が示唆される。従って末梢気道病変の検出が喘息の早期診断につながる可能性がある。CT で末梢気道の内腔狭窄や壁肥厚などを直接評価することは困難であるが、air trapping を示唆する平均肺野濃度 (MLD) の低下、低吸収域 (LAA) の増加やモザイクパターンなどの呼気 HRCT 所見が末梢気道病変の間接的評価に有用な可能性が種々の呼吸器疾患で報告されている。今回 HRCT の喘息早期診断における有用性を検討するため、CVA 患者、健常者 (HC) と、疾患コ

ントロールとして CVA 以外の原因による慢性咳嗽 (NAC) 患者の計 3 群を対象に HRCT 所見を検討した。

B. 研究方法

対象は CVA15 例 (男 6、平均年齢 63 歳、罹病年中央値 0.6)、NAC12 例 (男 3、57 歳、1.1 年；副鼻腔気管支症候群 4、胃食道逆流 2、かぜ症候群後の咳嗽 1、不明または未確定 5)、HC13 例 (男 10、33 歳)。HRCT は、最大吸気位・最大呼気位の両方で、気管分岐部とその上下 4cm の 3 レベルで両肺を撮影し、MLD、LAA%、モザイクパターンを評価した。MLD、LAA%は自動解析プログラムを用いて計測し、モザイクパターンは、Hansell らの既報に準じ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/吸気比も算出した。さらに呼吸機能の諸指標と、ヘリカル CT 上の中枢気道 (右 B¹) の壁肥厚指標 (壁面積/BSA) も解析に加えた。

C. 研究結果

3 群の比較では、呼吸機能の V₂₅ (p=0.01)、LAA%の呼気値/吸気値の比 (p=0.03)、壁面積/BSA (p=0.0006) が有意差を示した。MLD、LAA%の吸気値、モザイクスコア (吸気・呼気とも)、FEV₁ には 3 群間で差がなかった。MLD、LAA%の呼気値と、MLD の呼気/吸気比には差のある傾向を認めたが有意差には至らなかった。各群間の比較では、V₂₅ は CVA で NAC (p=0.03)、HC (p=0.007) に比し低値であったが後 2 者の間で差はなかった。LAA%の呼気/吸気比は CVA で HC に比し高値であったが (p=0.01) CVA、NAC 間には差がなかった。気道壁面積/BSA は CVA (p=0.002)、NAC (p=0.0003) で HC に比し高値であったが、前 2 者間に差はなかった。

D. 考察

典型的喘息で報告されているのと同様に、咳喘息患者における LAA%の呼気/吸気比は健常者に比し有意に低値であった。Air trapping を反映する他の CT 指標 (MLD・LAA%の呼気値、MLD の呼気/吸気比) も、有意差には至らなかったが咳喘息で末梢気道病変が強い傾向を示した。喘息を診断するための最も一般的な指標である FEV₁ と比較して、CT (末梢気道病変、中枢気道病変) や V₂₅ がより鋭敏な喘息病態の検出手段である可能性がある。これらの指標の中でどの指標が特に有用であるのか、他の検査とどのように組み合わせると診断の感度が上昇するのかについては今後検討を重ねる必要がある。

E. 結論

呼気/吸気 HRCT による末梢気道病変の検出が咳喘息の診断、ひいては喘息の早期診断に有用な可能性がある。

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

__Matsumoto H, Niimi A, Takemura M, Ueda T, Minakuchi M, Tabuena RP, Chin K, Mio T, Ito Y, Muro S, Hirai T, Morita S, Fukuhara S, Mishima M.. Relationship of airway wall thickening to an imbalance between matrix metalloproteinase-9 and its inhibitor in asthma. *Thorax* 2005;60:277-281.

Takahashi K, Chin K, Sumi K, Nakamura T, Matsumoto H, Niimi A, Ikai I, Mishima M.. Resistant hepatic hydrothorax: a successful case with treatment by nCPAP. *Respir Med* 2005;99:262-4.

Niimi A, Torrego A, Nicholson AG, Cosio BG, Oates TB, Chung KF. Nature of airway inflammation and remodeling in chronic cough. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:565-70

Niimi A, Kihara Y, Sumita Y, Okano Y, Tambara K, Fujita M. Cough reflex by ventricular premature contractions. *Int Heart J* 2005;46:923-6.

Ito I, Nagai S, Handa T, Muro S, Hirai T, Tsukino M, Mishima M. Matrix metalloproteinase-9 promoter polymorphism associated with upper lung dominant emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1378-82

Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiro T, Mishima M. Exercise capacity deterioration in patients with COPD: longitudinal evaluation over 5 years. *Chest* 2005;128:62-9

Matsumoto H, Niimi A, Takemura M, Ueda T, Tabuena R, Yamaguchi M, Matsuoka H, Hirai T, Muro S, Ito Y, Mio T, Chin K, Nishiyama H, Mishima M. Prognosis of cough variant asthma: a retrospective analysis. *J Asthma* 2006 43:131-5.

Takemura M, Matsumoto H, Niimi A, Ueda T, Matsuoka H, Yamaguchi M, Jinnai M, Muro S, Hirai T, Ito Y, Nakamura T, Mio T, Chin K, Mishima M. High sensitivity C-reactive protein in asthma. *Eur Respir J*, in press

新実彰男. 慢性咳嗽の臨床：咳喘息を中心に. 埼玉県医学雑誌 2005;40:121-124

新実彰男、上田哲也、松本久子、平井豊博、三嶋理晃. 喘息における末梢気道病変の HRCT による評価. 気管支学 2005;27:626-9.

2. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

上田哲也, 新実彰男, 松本久子, 竹村昌也, 山口将史, 松岡弘典, 水口正義, 白川太郎, 三嶋理晃. 健常者におけるカプサイシン咳感受性と ACE 遺伝子多型. 第 45

回日本呼吸器学会総会 (2005 年 4 月、千葉市)

新実彰男, 松本久子, 竹村昌也, 上田哲也, 松岡弘典, 山口将史, 三嶋理晃. 本邦における慢性咳嗽の原因疾患. 第 45 回日本呼吸器学会総会 (2005 年 4 月、千葉市)
新実彰男. 喘息治療にテオフィリン製剤を使うべきか? (Con). 第 45 回日本呼吸器学会総会プロコンセッション (2005 年 4 月、千葉市)

新実彰男. 咳嗽のメカニズム：臨床的エビデンス. 第 17 回日本アレルギー学会春季臨床大会シンポジウム「慢性の咳嗽」 (2005年6月、岡山市)

上田哲也 新実彰男 松本久子 竹村昌也 山口将史 松岡弘典 三嶋理晃. 吸気・呼気HRCTによる末梢気道病変の評価—喘息患者と健常人の比較. 第17回日本アレルギー学会春季臨床大会 (2005年6月、岡山市)

新実彰男、上田哲也、松本久子、平井豊博、三嶋理晃. 喘息における末梢気道病変のHRCTによる評価. 第28回日本呼吸器内視鏡学会総会 ワークショップ「末梢気道の画像と生理」 (2005年6月、東京)

上田哲也 新実彰男 松本久子 竹村昌也 山口将史 松岡弘典 三嶋理晃. 咳喘息の診断における Impulse Oscillometry System の有用性の検討. 第 55 回日本アレルギー学会秋季大会 (2005 年 10 月、盛岡市)

新実彰男. 吸入ステロイド薬. 第55回日本アレルギー学会秋季大会イブニングシンポジウム「喘息治療における末梢気道病変」 (2005年10月、盛岡市)

新実彰男、上田哲也、山口将史、松本久子. 気管支喘息の早期診断における呼気CTの有用性に関する検討. 第55回日本アレルギー学会秋季大会シンポジウム「呼吸器アレルギー疾患の早期検出方法」 (2005年10月、盛岡市)

Niimi A. Airway inflammation as a mechanism of chronic cough: Emerging evidence. 16th Congress of Interasma Japan / North Asia (March 31, 2006,

Tokyo)

Niimi A, Takemura M, Matsumoto H, Ueda T, Matsuoka H, Yamaguchi M, Mishima M. Capsaicin cough receptor sensitivity in cough variant asthma. 2005 International Conference of American Thoracic Society (May 2005, San Diego, USA)

Takemura M, Niimi A, Matsumoto H, Ueda T, Matsuoka H, Yamaguchi M, Mishima M. Central airway dimensions in asthma during stable episodes: relation to frequency of exacerbations. 2005 International Conference of American Thoracic Society (May 2005, San Diego, USA)

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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

—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、山村浩一、大林王司、中島幹夫、足立哲也、長瀬洋之
(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、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。今後は生活習慣病とアレルギー疾患・呼吸機能との関連を検討したい。

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。現在まですでに 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 例につき種々のパラメータについて検討された。

今年度はさらに登録症例を増やす目的で簡易アンケートを用いた昼の傾眠傾向の調査や、他科(内分泌・代謝科、外科、耳鼻咽喉科)との連携を深める予定である。後述する中途覚醒の頻度が増加することにより誘導される血液学的指標(高感度 CRP、インスリン抵抗

性、血小板凝集能、各種炎症性サイトカイン)のなかで早期診断に有用なものを明らかにしたい。呼吸機能検査でも P-Point1 などの変数を用いた検討を加える予定である。

C. 研究結果

まず睡眠のパターンを検討すると、StageIII-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 を合併すると、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。喘息群で 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)の少ない状態ほど、Arousal Index や non-REM の比率が悪化することが判明した。ただし他の末梢気道障害の指標となる $\dot{V}_{50}/\dot{V}_{25}$ 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

今年度までに得られたデータから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る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に、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 Apnea Hypopnea Index(AHI) 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られた。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。また生活習慣病とくに 2 次性高血圧症の原因として、SAS が注目されている。今後は尿酸値、中性脂肪値、腹囲、高感度 CRP 値、TNF α 値、レプチン値、インスリン抵抗性を示す指標 HOMA 指数（空腹時インスリン値×空腹時血糖）など血清マーカーとの相関についても検討できればと考える。また、今後症例

数を増やし、喘息の重症度別に睡眠ステージや REM 睡眠の障害程度を検討することで、気管支喘息の早期診断に役立てたいと考えている。

F. 健康危険情報；なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 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.

2) 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.

3) 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.

4) 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.

5) Ohta K. Treatment for asthma with biological agents

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

6) 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. Inhibition of airway remodeling, cell infiltration, and airway hyperresponsiveness. Allergy Clin Immunol Int (in press)

7) Nakano J, Yamamura K, Ohbayashi O, Ohta K. Aminophylline suppresses the release of chemical mediators in treatment of acute asthma. Respir Med. 2006 MAR; 100(3):542-50

8) Ueki S, Matsuwaki Y, Kayaba H, Oyamada H, Kanda A, Usami A, Saito N, Chihara J. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma regulates eosinophil functions: a new therapeutic target for allergic airway inflammation. Int Arch Allergy Immunol. 2004 Jun; 134 Suppl 1:30-6.

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による検討

第45回 日本呼吸器学会

(幕張 2005.4.14-16)

喘息患者における夜間 PSG および呼吸機能検査による検討

第55回日本アレルギー学会総会

(盛岡 2005.10.14-16)

第50回閉塞性肺疾患研究会

(大手町 2006.1.21)

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 中島裕史

千葉大学大学院医学研究院・遺伝子制御学教授

研究協力者 須藤明、徳政直紀、加々美新一郎、前澤裕子

(千葉大学医学部アレルギー・膠原病内科)

岩本逸夫

(国保旭中央病院アレルギー・リウマチセンター)

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。Th2 サイトカインである IL-4 は Th2 細胞の更なる分化を誘導し、この positive-feedback 機構は Th2 細胞の確固たる分化に必須であることが明らかにされているが、一方、生体内には過度の Th2 細胞分化に対する監視機構も内在していることが明らかとなってきた。

近年我々は、マウス形質細胞様樹状細胞(plasmacytoid dendritic cells; PDCs)は、IL-4 刺激により IFN- γ を産生することを見出した。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 の機能異常を指標とした早期診断法の開発を目的に、PDCs における IL-4 依存的 IFN- γ 産生誘導機構の詳細を解析し、a) PDCs における IL-4 依存的 IFN- γ 産生は、Stat6 依存的であること、b) PDCs における IL-4 依存的 IFN- γ 産生は、in vivo においても認められること、c) IL-4 は、Stat6 依存的に約半数の PDCs に Stat4 の発現を誘導し、そして Stat4 を発現した PDCs のみが IFN- γ を産生すること、d) PDCs における IL-4 依存的 IFN- γ 産生は Stat4 欠損 PDCs では認められないこと、e) IL-12 等、既知の Stat4 を活性化するサイトカインは IL-4 依存的 IFN- γ 産生に関与していないこと、f) PDCs を IL-4 で刺激しても T-bet や GATA-3 の発現は変化しないことを明らかにした。さらに我々は、PDCs が抗原特異的な Th2 細胞分化を抑制することも明らかにしている。これらの結果は、PDCs 特異的な IL-4 依存的 IFN- γ 産生の分子機構として、Stat6 依存的な Stat4 の発現誘導と、同時に産生される未同定のサイトカインによる Stat4 の活性化が重要であること、そしてこの機構は Th2 細胞分化に対して抑制的に機能していることを示唆している。今後、マウス喘息モデルを用いて in vivo における本現象の重要性の検証を行うとともに、気管支喘息患者の病態に PDCs の機能障害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。Th1 細胞と Th2 細胞の分化バランスは、サイトカイン環境により制御され、Th1 細胞性サイトカインである IFN- γ は、IL-12 と協調的に作用し Th1 細胞の更な

る分化を誘導し、一方 Th2 細胞性サイトカインである IL-4 は Th2 細胞の更なる分化を誘導する。このような positive-feedback 機構は、Th1 細胞や Th2 細胞の確固たる分化に非常に重要であるが、一方で、生体内には過度の Th1 細胞/Th2 細胞分化に対する監視機構も内在していることが明らかとなってきた。その一つの候補として、我々は、代表的な Th2 細胞性サ

イトカインである IL-4 が、形質細胞様樹状細胞 (Plasmacytoid Dendritic Cells)(PDCs)に IFN- γ の産生を誘導することを見いだした。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示しており(Maezawa et al. J. Allergy Clin. Immunol, 108:1005, 2001)、アレルギー疾患患者では、PDCs における IL-4 依存的 IFN- γ 産生が障害され、過度の Th2 細胞分化が誘導されている可能性が示唆された。そこで本年度の研究では、PDCs における IL-4 依存的 IFN- γ 産生誘導の分子機構の解明、及び Th1 細胞/Th2 細胞分化における PDCs の役割を検討した。

B. 研究方法

1) PDCs における IL-4 依存的 IFN- γ 産生誘導の分子機構の解明

昨年度の研究において我々は、マウス脾細胞中に IL-4 依存的に IFN- γ を産生する細胞が存在することを見出し、その表面マーカー解析及び形態解析の結果、その細胞が、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近年注目されている PDCs であることを明らかとした。本年度は、PDCs における IL-4 依存的 IFN- γ 産生の分子機構に関して以下の解析を行うとともに PDCs による IL-4 依存的 IFN- γ 産生が生体内でも認められるのか否かを検討した。

- a) 野生型及び Stat6 欠損マウスから純化した PDCs を IL-4 で刺激し、IFN- γ の産生を ELISA 及び細胞内染色により検討した。
- b) 野生型及び Stat6 欠損 PDCs を IL-4 で刺激し、Stat4 の発現を real-time PCR 及び細胞内染色により検討した。
- c) 野生型 PDCs を IL-4 で刺激し、Stat4 発現と IFN- γ 産生の関連を 2重細胞内染色により検討した。
- d) 野生型及び Stat4 欠損 PDCs を IL-4 で刺激し、IFN- γ の産生を ELISA 及び細胞内染色により検討した。
- e) 抗 IL-12 抗体或いは抗 type I IFN 抗体の存在下で野生型 PDCs を IL-4 で刺激し、IFN- γ の産生を ELISA により検討した。
- f) 野生型 PDCs を IL-4 で刺激し、T-bet 及び

GATA-3 の発現を RT-PCR で検討した。

2) in vivo における IL-4 依存的 IFN- γ 産生

抗 Ly6G/C 抗体或はコントロール抗体を前投与した Rag-2 欠損マウスに IL-4 を投与し、経時的に血清中の IFN- γ 濃度を測定した。

3) Th1/Th2 細胞分化における PDCs の役割の解明

卵白アルブミン特異的な TCR を発現する DO11.10 マウスの脾臓 CD4 陽性 T 細胞を、抗原ペプチド (OVA323-339)パルスした野生型マウス CD11cDC で刺激し、Th1 細胞と Th2 細胞の分化を誘導する系に、野生型マウス或は Stat6 欠損マウスより純化した PDCs を加え Th1/Th2 細胞分化に対する影響を検討した。

C. 結果結果

1) PDCs における IL-4 依存的 IFN- γ 産生誘導の分子機構

- a) 野生型マウス由来 PDCs では IL-4 刺激により IFN- γ の産生が認められたが、Stat6 欠損マウス由来 PDCs では認められなかった。
- b) IL-4 は、Stat6 依存的に約半数の PDCs に Stat4 の発現を誘導し、そして Stat4 を発現した PDCs のみが IL-4 刺激により IFN- γ を産生した。
- c) Stat4 欠損マウス由来 PDCs は、IL-4 刺激により IFN- γ を産生しなかった。
- d) 抗 IL-12 抗体及び抗 type I IFN 抗体は、PDCs における IL-4 依存的 IFN- γ 産生を抑制しなかった。
- e) 野生型 PDCs を IL-4 で刺激しても T-bet や GATA-3 の発現に変化は認められなかった。これらの結果は、PDCs 特異的な IL-4 依存的 IFN- γ 産生の分子機構として、IL-4 が Stat6 依存的に Stat4 の発現を誘導し、そして同時に産生される IL-12/type I IFN 以外の何らかのサイトカインが Stat4 の活性化を介して IFN- γ 産生を誘導していることを示唆している。

2) in vivo における IL-4 依存的 IFN- γ 産生

Rag-2 欠損マウスに IL-4 を投与すると IFN- γ の産生が誘導された。IL-4 による IFN- γ 産生誘導は、抗 Ly6G/C 抗体をマウスに前投与し、PDCs を除去すると認められなくなった。

3) Th1/Th2 細胞分化における PDCs の役割

野生型マウスの PDCs は、Th2 細胞の分化を抑制したが Th1 細胞の分化は抑制しなかつ

た。一方、Stat6 欠損 PDCs は、Th2 細胞の分化も Th1 細胞の分化も抑制しなかった。

D. 考察

本研究で我々は、a) PDCs に特異的に認められる IL-4 依存的 IFN- γ 産生は、Stat6 の活性化による Stat4 の発現誘導を介していること、b) PDCs は、Stat6 依存的に Th2 細胞の分化を特異的に抑制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、喘息患者の病態形成に PDCs の機能不全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 依存的 IFN- γ 産生の分子機構、並びに PDCs の Th2 細胞分化抑制能が明らかとなった。今後は、ヒト PDCs においても同様の分子機構が存在するのか否か、またアレルギー疾患発症と PDCs の機能不全の関係についても明らかにし、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, Suzuki K, Tamachi T, Ikeda K, Inoue J-i, Saito Y, Iwamoto I. Involvement of TNF receptor-associated factor (TRAF) 6 in IL-25 receptor signaling. **J. Immunol.** 176:1013-1018, 2006.

2. Suto A, Nakajima H, Tokumasa N, Takatori H,

Kagami S-i, Suzuki K, Iwamoto I. Murine plasmacytoid dendritic cells produce IFN- γ upon IL-4 stimulation and inhibit Th2 cell differentiation. **J. Immunol.** 175:5681-5689, 2005.

3. 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.** 137:45-50, 2005.

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.** 174:4105-4112, 2005.

5. 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.** 174:3734-3740, 2005.

2. 学会発表

1. Tamachi T, Nakajima H, Maezawa Y, Ikeda K, Hatano M, Tokuhisa T, Yasushi Saito Y, Iwamoto I. Role of IL-25 in allergic airway inflammation in mice. World Allergy Organization Conference 2005

2. Takatori H, Nakajima H, Hirose K, Kagami S-i, Tamachi T, Suto A, Suzuki K, Iwamoto I. Stat5a plays an indispensable role in Stat6-independent Th2 cell differentiation and allergic airway inflammation. World Allergy Organization Conference 2005

3. Tamachi T, Kagami S-i, Maezawa Y, Hatano M, Tokuhisa T, Iwamoto I, Nakajima H. Enforced expression of IL-25 enhances allergic airway inflammation in mice. International Cytokine Society Conference 2005.

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, 中島裕史 : 後向き研究3年間の成果および気管支喘息早期診断基準 (案)
- 2) Samson K T R, Minoguchi K, Tanaka A, Oda N, Yokoe T, Yamamoto Y, Yamamoto M, Ohta S, Adachi M : Inhibitory effects of fluvastatin on cytokine and chemokine production by peripheral blood mononuclear cells in patients with allergic asthma. *Clin Exp Allergy* 2006, 36 : 1-8.
- 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) Masuda H, Manaka T, Toda M, Sugiyama K, Sagara H : Antigen challenge-induced expression of amphiregulin by mast cells increases goblet-cell hyperplasia in a mouse model of asthma. *Dokkyo J Med Sci*, 2006, 33 : 43-53.
- 5) 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.
- 6) Matsumoto H, Niimi A, Takemura M, ueda T, Minakuchi M, Tabuena R, Chin K, Mio T, Ito Y, Muro S, Hirai T, Morita S, Fukuhara S, Mishima M : Relationship of airway wall thickening to an imbalance between matrix metalloproteinase⁹ and its inhibitor in asthma. *Thorax* 2005, 60 : 277-281.
- 7) Suto A, Nakajima H, Tokumasa N, Takatori H, Kagami S, Suzuki K, Iwamoto I. Murine plasmacytoid dendritic cells produce IFN- γ upon IL-4 stimulation¹. *J Immunol* 2005, 175 : 5681-5689.
- 8) Takatori H, Nakajima H, Hirose K, Kagami S, Tamachi T, Suto A, Suzuki K, Saito Y, Iwamoto I : Indispensable Role of Stat5a in Stat6-independent Th2 cell differentiation and allergic airway inflammation¹. *J Immunol* 2005, 174 : 3734-3740.
- 9) 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.

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

後向き研究3年間の成果および
気管支喘息早期診断基準(案)

参加施設

岩手医科大学 第三内科
福島県立医科大学 呼吸器科
獨協医科大学 呼吸器・アレルギー内科
千葉大学 遺伝子制御学
帝京大学 内科
昭和大学 第一内科
国立病院機構 相模原病院 臨床研究センター
京都大学 呼吸器内科

研究の目的

気管支喘息の初期症状は様々であり、典型的な症状を呈しない場合も珍しくない。このような症例では、複数の医療機関をショッピングすることも稀ではなく、診断までに長時間を要するため、診断時には重症化しているケースも多い。

気管支喘息は、早期診断、早期治療が重要であり、早期診断のための診断基準の作成が待望されている。我々は、発症初期の患者の症状・検査結果を解析することで、早期診断に有用な項目を、既存の患者の初発時の症状より導き出し、診断基準を作成することを目的とする。

方法

「後ろ向き研究」

- ・ 気管支喘息と確定診断されている患者
- ・ 初発当初の症状が詳細に判明している

↓

以上を、調査用紙に従い、初発当初の詳細な症状および検査結果を記入する、

↓

解析 → 早期診断基準

「前向き研究」

診断未確定の発作性咳嗽症例を中心に、
早期診断基準を当てはめ、有用性、問題点を検討

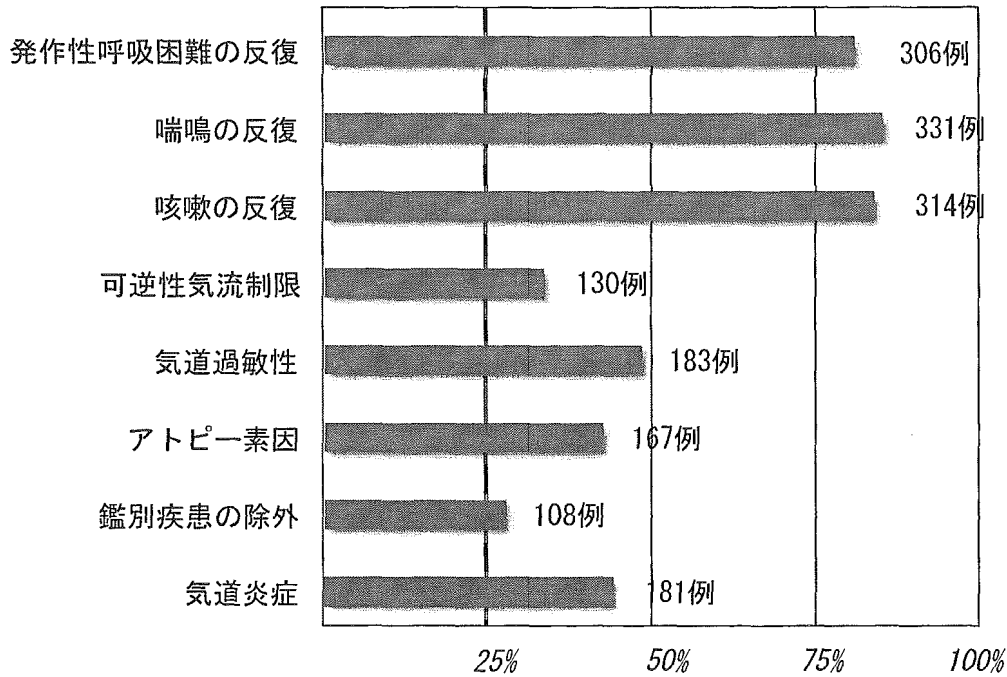
患者背景

調査予定症例	:	400 例 (8施設 × 50例)
回収症例	:	388 例
調査時年齢	:	46.5 ± 15.9 歳 (16 ~ 84 歳)
発症年齢	:	38.1 ± 18.2 歳
小児喘息あり	:	100 例 (25.8%)

Mean ± SD

喘息の診断根拠

複数回答可



喘息の診断根拠の組み合わせ

多い組み合わせ

- ・呼吸困難、喘鳴、咳嗽 (3) 60例
- ・呼吸困難、喘鳴、咳嗽、
気道過敏性、アトピー、気道炎症 (6) 16例
- ・呼吸困難、喘鳴、咳嗽、気道過敏性 (4) 14例
- ・呼吸困難、喘鳴、咳嗽、
気道過敏性、アトピー (5) 14例
- ・呼吸困難、喘鳴、咳嗽、
気道過敏性、気道炎症 (5) 14例