

呼吸機能検査3

5. %V50

n : 240例
 Mean ± SD : 51 ± 25 %

累積 (%)	%V50
100%	135.0
88%	80.0
76%	70.0
62%	60.0
50%	51.0
0%	5.8

6. %V25

n : 246例
 Mean ± SD : 40 ± 22 %

累積 (%)	%V25
100%	121.0
95%	80.0
92%	70.0
83%	60.0
69%	50.0
0%	5.2

呼吸機能検査4

7. %DLco/VA

n : 89例
 Mean ± SD : 107 ± 23 %

累積 (%)	%DLco/VA
100%	211.7
50%	106.0
37%	100.0
10%	79.8
4%	69.0
0%	39.1

8. %V25 (FEV_{1%}>70%)

n : 166例
 Mean ± SD : 49 ± 20 %

累積 (%)	%V25
100%	121.0
92%	82.0
87%	70.0
75%	60.0
58%	50.0
0%	9.2

気道検査

1. 気道可逆性検査

FEV₁ or PEFで、12%以上の改善
または、FEV₁で、200ml以上の改善

n : 145例
可逆性あり : 78例 (53.7%)



前値のFEV₁%が70%以下の症例のみ

n : 56例
可逆性あり : 40例 (71.4%)

累積 (%)	改善率
100%	117.0
75%	28.3
49%	20.0
29%	12.4
10%	5.2
0%	-1.3

2. 気道過敏性

アストグラフ (Dmin 30以下) または
標準法 (PC₂₀= Ach 20mg/ml、Hist 10mg/ml未満)

n : 218例
過敏性亢進 : 216例 (99.1%)

(陽性例のうち2例が、Ach陰性、Histで陽性)

3. 呼気中NO

施設内基準により判定

n : 28例
NO濃度上昇 : 18例 (64.3%)

結語

初発の喘息に高率に異常所見を認めた検査は

99%	気道過敏性亢進
92%	%V25低値(70%以下)
82%	喀痰中好酸球陽性(3%以上)
76%	%V50低値(70%以下)
71%	気道可逆性(前FEV1%<70%のみ)

健常人の呼吸機能

目的

気管支喘息の初発時において、V50およびV25が低下している結果が、前回の中間集計で得られた。しかし、V50およびV25は再現性に乏しいとの報告が以前にあり、その後新たな検証はされていない。近年、測定機器の進歩もあり、V50およびV25を含めた呼吸機能の変動について再検する必要があるが出てきた。

検者背景

調査予定症例 : 80 例 (8施設 x 10例)
回収症例 : 88 例
調査時年齢 : 34.8 ± 9.2 歳
(21 ~ 58 歳)

Mean ± SD

方法

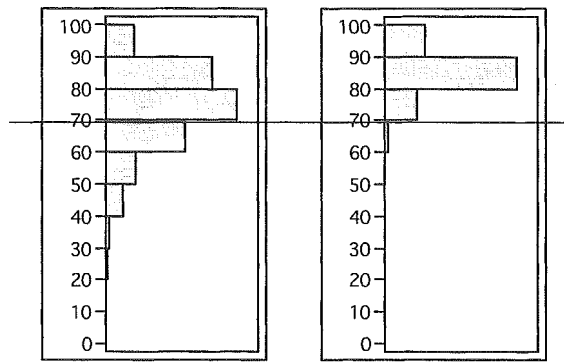
1日に3回測定し、計3日間（連続でなく良い）のデータを解析

	Mean \pm SD	Mean CV
FVC	4.22 \pm 0.97 L	0.023
%FVC	114.7 \pm 16.0 %	
0.024		
FEV1	3.59 \pm 0.85 L	0.021
FEV1%	84.9 \pm 5.9 %	
0.016		
PEF	8.86 \pm 2.38 L/sec	
0.056		
%PEF	105.9 \pm 20.4 %	
0.056		
V50	4.71 \pm 1.50 L/sec	

健常人と喘息患者の

呼吸機能の比較

FEV1%

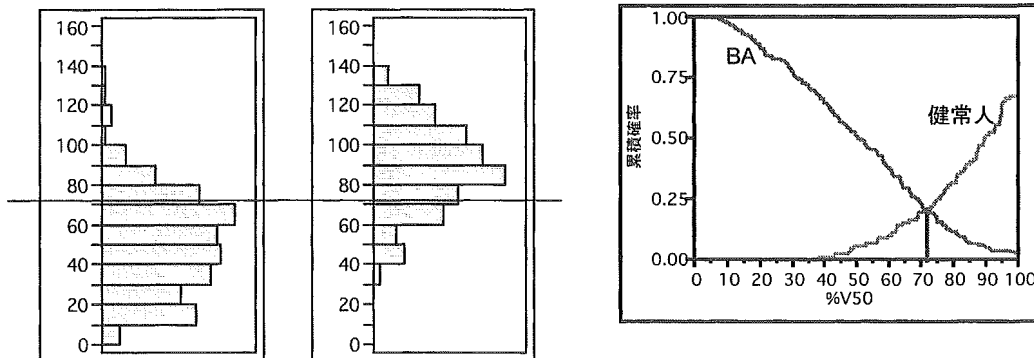


早期BA

健常者

水準	数	平均	標準偏差	下側95%	上側95%
BA	331	73.7251	12.9821	72.321	75.129
健常人	88	84.9489	5.9421	83.690	86.208

%V50



早期BA

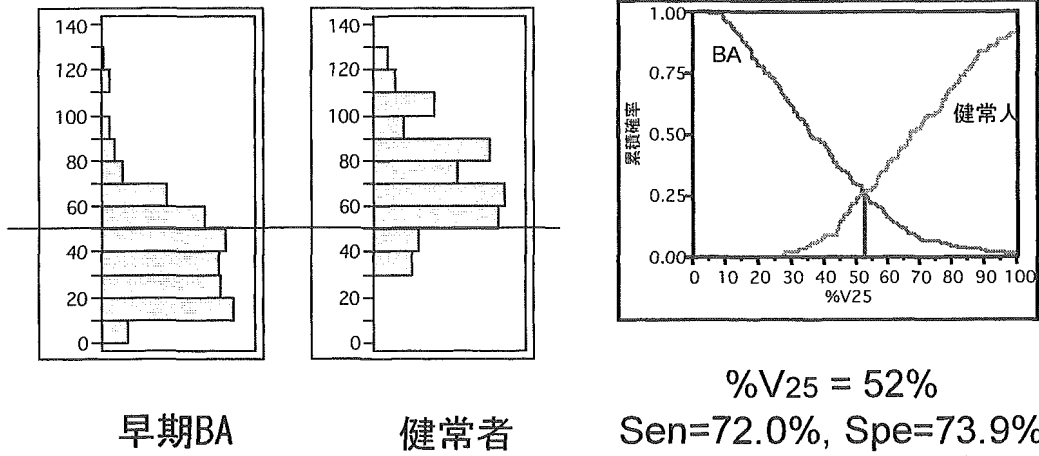
健常者

%V50 = 72%

Sen=79.2%, Spe=79.5%

水準	数	平均	標準偏差	下側95%	上側95%
BA	240	51.3842	24.8286	48.227	54.541
健常人	88	89.9523	22.7678	85.128	94.776

%V25



水準	数	平均	標準偏差	下側95%	上側95%
BA	341	39.7979	21.5800	37.499	42.097
健常人	88	69.6511	23.2801	64.719	74.584

BA間での比較

初診時に喘鳴を自覚していれば、容易に喘息が疑われるが、それ以外の症状の場合、この早期診断基準が有用か？

↓

喘鳴を自覚した以外の症例の呼吸機能を検討

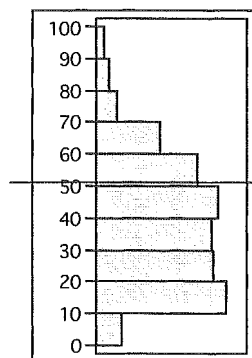
↓

総数(388) - 喘鳴を自覚した(268) = 120例

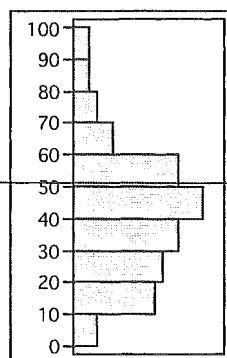
この120例と全体の388例を比較

%V25

n = 341



n = 82



BA全体

BA

・喘鳴を自覚しない患者

喘鳴の有無で、%V50、%V25に変化を認めず

早期診断基準に関する提言

- 1、発作性の喘鳴ないし呼吸困難ないし咳の反復
- 2、①、②のいずれかを満たす
 - ①、気道過敏性試験陽性
 - ②、A. 喀痰好酸球増多（3%以上） または、
B. %V50、%V25の低下 または、
（%V50 70%または%V25 50%以下）
C. 気管支拡張薬による症状の改善
（※咳単独の場合はC）
- 3、他疾患の鑑別

検証

%V₅₀、%V₂₅のカットオフ値の決定

%V₅₀= 75% Sen=83.8%, Spe=75.0%

72% Sen=79.2%, Spe=79.5%

70% Sen=77.5%, Spe=80.7%

%V₂₅= 55% Sen=78.0%, Spe=71.6%

52% Sen=72.0%, Spe=73.9%

50% Sen=69.5%, Spe=78.4%

検証

解析対象

総数 :	388例
過敏性、痰、呼吸機能未施行例=20例	368例
%V ₅₀ 、%V ₂₅ 未施行例=57例	311例
<hr/>	
早期診断基準合致例 (診断率)	306例 (98.4%)
<hr/>	
陰性例	
過敏性のみ施行=陰性	1例
呼吸機能のみ施行、%V ₅₀ 、25=正常	4例

II. 分担研究報告

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
気管支喘息、咳喘息、アトピー咳嗽における咳のメカニズムの解明
-抗原吸入試験による検討-

分担研究者 足立 満 (昭和大学医学部第一内科教授)

研究協力者 美濃口健治、小田成人、横江琢也、田中明彦、河野泰郎、美濃口秀子
(昭和大学医学部第一内科)

研究要旨

咳は気管支喘息、咳喘息、アトピー咳嗽における重要な症状の一つであるがヒトにおいて詳細なメカニズムの検討はなされていない。そこでダニ抗原に対する特異的 IgE 抗体が陽性であるアトピー型気管支喘息、咳喘息、アトピー咳嗽患者を対象に、抗原吸入負荷試験を施行した。気管支喘息患者に抗原を吸入負荷すると喀痰中の好酸球比率が増加し、気道過敏性も亢進したが咳受容体感受性には影響が認められなかった。アトピー型咳喘息患者に抗原吸入負荷試験を施行したところ、即時型気道収縮反応が誘導され、同時に即時型咳反応が出現した。一方、遅発型気道収縮反応は認められなかったが、遅発型咳反応が3分の2の患者で認められた。抗原吸入負荷後は誘発喀痰中の好酸球比率は増加し、ヒスタミンに対する気道過敏性は亢進したが、カプサイシンに対する咳受容体感受性には有意な変化は認められなかった。さらに、アトピー咳嗽患者に抗原吸入負荷試験を施行しても、気道収縮反応は認められなかったが咳は誘発された。以上より、気管支喘息と咳喘息では、咳受容体感受性は好酸球性気道炎症や気道過敏性には影響されない独立した因子であることが示唆された。さらにアトピー咳嗽患者では、抗原吸負荷後に肥満細胞から化学伝達物質の遊離が起こり、感受性の亢進している咳受容体を刺激することで咳が誘発されることが示唆された。

A. 研究目的

気管支喘息、咳喘息、アトピー咳嗽は、いずれも気道の好酸球性炎症が病態に関与しているが、これらの患者における呼吸生理学についての詳細な検討は少ない。また、咳はこれらの疾患の主要な症状であるが、好酸球性気道炎症と咳受容体感受性の関係については明らかではない。

そこで、気管支喘息、咳喘息、アトピー咳嗽患者の呼吸機能、気道過敏性、咳受容体感受性について初めに比較検討した。次に、これらの患者群に、抗原吸入負荷試験を施行し、気道収縮反応、好酸球性気道炎症、気道過敏性の増悪が、咳受容体感受性に影響を及ぼすか否かについて検討した。さらに、咳反応についても経

時的に測定した。

B. 研究方法

24名の軽症気管支喘息、40名の咳喘息、24名のアトピー咳嗽患者を対象に、呼吸機能、アセチルコリンに対する気道過敏性（Ach-PC20）、カプサイシンに対する咳受容体感受性について検討した。

また、ダニ抗原に対する特異的抗体が陽性でステロイド薬を使用していない軽症喘息患者18名を対象に、カプサイシンに対する咳受容体感受性、ヒスタミンに対する気道過敏性、および高張食塩水吸入による誘発喀痰中の好酸球比率について検討した。1週間後、患者を生理食塩水吸入群またはダニ抗原吸入群に無作為に分け、経気道的に生理食塩水またはダニ抗原を吸入投与した。投与後気道収縮反応を1秒量を指標にスパイロメトリーにて測定した。吸入24時間後に再度、カプサイシンに対する咳受容体感受性、ヒスタミンに対する気道過敏性、および誘発喀痰中の好酸球比率について検討した。また、ダニ抗原に対する特異的IgE抗体が陽性であるアトピー型咳喘息患者9例（男性3例、女性6例）を対象に、咳受容体感受性、気道過敏性、および誘発喀痰中の好酸球比率について検討した。その後、ハウスダストによる抗原吸入負荷試験を施行し、8時間後まで咳回数をカウントし、ハウスダスト吸入24時間後に上述した検査を再度施行した。さらに、ダニ抗原に対する特異的IgE抗体が陽性であるアトピー咳嗽患者6例に咳受容体感受性、気道過敏性および誘発喀痰中の好酸球比率を測定した。そ

の1週間後にハウスダストによる吸入負荷試験を施行し、咳回数を各吸入負荷後8時間まで測定した。

C. 研究結果

呼吸機能では、気管支喘息と咳喘息患者ではFEV₁値とV₂₅値がアトピー咳嗽患者よりも低値であったが、有意差は認められなかった。Ach-PC20はアトピー咳嗽患者では亢進していなかったが、気管支喘息患者は咳喘息患者よりも有意に亢進していた。カプサイシンに対する咳受容体感受性は、アトピー咳嗽患者では気管支喘息患者よりも有意に亢進していた。咳喘息患者では、V₂₅値とAch-PC20の間には弱いながらも有意な相関が認められた。

気管支喘息患者に生理食塩水吸入負荷しても、カプサイシンに対する咳受容体感受性、ヒスタミンに対する気道過敏性、および高張食塩水吸入による誘発喀痰中の好酸球比率に有意な変化は認められなかった。ダニ抗原吸入後は、9名全例に即時型喘息反応を認め、6名に遅発型喘息反応を認めた。抗原吸入24時間後のヒスタミンに対する気道過敏性は抗原吸入前に比較し有意に亢進し、誘発喀痰中の好酸球比率も有意に増加した。しかし、カプサイシンに対する咳受容体感受性には有意な変化は認められなかった。アトピー型咳喘息患者に抗原吸入負荷試験を施行したところ、即時型気道収縮反応が誘導され、同時に即時型咳反応が出現し

た。一方、遅発型気道収縮反応は認められなかったが、遅発型咳反応は9例中6例に認められた。抗原吸入負荷後は誘発喀痰中の好酸球比率は増加し、ヒスタミンに対する気道過敏性は亢進したが、カプサイシンに対する咳受容体感受性には有意な変化は認められなかった。また、即時型気道収縮の程度と即時型咳回数および、誘発喀痰中の好酸球比率の増加と遅発型咳回数の間には有意な正の相関が認められた。さらに、アトピー咳嗽患者にハウスダストによる抗原吸入負荷試験を施行したところ、呼吸機能は正常で気道収縮反応は認められなかったが、咳反応が出現した。

D. 考察

気管支喘息、咳喘息、アトピー咳嗽とも喀痰中の好酸球が増加し、臨床的には咳を主症状とする疾患である。これら3疾患の鑑別は、治療の上でもさらに予後の上でも重要である。しかし、呼吸機能のみでは鑑別診断が不可能なことも多い。そこで、初めにこれらの3疾患の呼吸機能、気道過敏性、咳受容体感受性を比較検討した。呼吸機能では、3疾患群の間で有意差は認められなかった。アトピー咳嗽患者は、気管支喘息や咳喘息患者と比較すると、カプサイシンに対する咳受容体感受性が有意に亢進していたが、データの重なりも多かった。しかし、気道過敏性は軽症気管支喘息の方が咳喘息患者よりも亢進していた。以上の生理学的検

討から、気道過敏性と咳受容体感受性の両者の検討が、これらの鑑別診断には必要であることが示唆された。さらに、咳喘息患者の気道過敏性は、弱いながらも末梢気道の指標であるV₂₅値と有意な相関を認めたことより、末梢気道における好酸球性気道炎症が、慢性の咳嗽や気道過敏性の発現に関与していることが示唆された。

以前より、喘息の急性増悪期には咳受容体感受性が亢進し、治療により改善することが報告されている。しかし、健常人と気管支喘息患者の咳受容体感受性を比較しても有意差がないことも報告されており、気道の慢性好酸球性炎症や気道過敏性と咳受容体感受性の相関については明らかではなかった。そこで、アトピー型気管支喘息患者に抗原吸入負荷試験を施行することで、好酸球性気道炎症と気道過敏性を増悪させた時点での、咳受容体感受性について始めに検討した。抗原吸入後は喀痰中の好酸球数が増加し、気道過敏性も亢進したが、咳受容体感受性には変化が認められなかった。この結果から、気管支喘息においては咳受容体感受性は好酸球性気道炎症や気道過敏性には影響されない独立した因子であることが直接的に証明された。また、アトピー型咳喘息患者に抗原を吸入負荷し、その前後において咳受容体感受性、気道過敏性、および高張食塩水吸入による誘発喀痰中の好酸球比率について検討した。結果は、気管支喘息と同様に咳喘息にお

いても咳受容体感受性は好酸球性気道炎症や気道過敏性には影響されない独立した因子であることが直接的に証明された。咳受容体感受性が亢進しているアトピー咳嗽患者における抗原誘発反応についても検討したところ、抗原吸負荷後は呼吸機能は正常で気道収縮は認められなかったが、肥満細胞から化学伝達物質の遊離が起これ、感受性の亢進している咳受容体を刺激することで咳が誘発することが示唆された。

よって以上の結果から、気管支喘息と咳喘息の咳の治療には、吸入ステロイド薬により好酸球性気道炎症を抑制することと気管支拡張薬により気道収縮を抑制することが必要であることが示唆された。さらに、アトピー咳嗽の治療は肥満細胞からの化学伝達物質の遊離の抑制と、咳受容体感受性の亢進を抑制することが有用であると考えられた。

E. 結論

気管支喘息と咳喘息の咳受容体感受性は好酸球性気道炎症や気道過敏性には影響されないことが示唆された。咳喘息患者での咳の発現機序には、気道の収縮（攣縮）と好酸球性気道炎症が重要であり、アトピー咳嗽患者では、肥満細胞からの化学伝達物質が感受性の亢進した咳受容体を刺激することが重要であると示唆された。

F. 健康危険情報
なし

G. 研究発表 論文発表

1. Minoguchi H, Minoguchi K, Tanaka A, et al. Cough receptor sensitivity to capsaicin dose not change after allergen bronchoprovocation in allergic asthma. *Thorax*. 58, 19-22, 2003
2. Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, et al. Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation* 107, 1129-1134, 2003
3. Samson KTR, Chen FH, Miura K, et al. IgE binding to raw and boiled shrimp proteins in atopic and nonatopic patients with adverse reactions to shrimp. *Int Arch Allergy Immunol* 133, 225-232, 2004
4. Tasaki T, Minoguchi K, Yokoe T, et al. Effect of allergen rush immuno-therapy on IL-12 production by peripheral blood mononuclear cells in atopic asthma. *Cell Immunol* 228, 20-26, 2004
5. Minoguchi K, Tazaki T, Yokoe T, et al. Elevated levels of TNF- α in patients with obstructive sleep apnea syndrome

- are decreased by nasal continuous positive airway pressure. Chest 126, 1473-1479, 2004
6. Tazaki T, Minoguchi K, Yokoe T, et al. Elevated levels and activity of matrix metalloproteinase-9 in patients with obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med 170, 1354-1359, 2004
7. Matsuo H, Minoguchi K, Tanaka A, et al. Inhibitory effect of lidocaine on T cells from patients with allergic asthma. Showa Med J 17, 15-23, 2005
8. Minoguchi K, Yokoe T, Tazaki T, et al. Increased carotid intima-media thickness and serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med 172, 625-630, 2005
9. Samson KTR, Minoguchi K, Tanaka A, et al. Effect of fluvastatin on apoptosis in human CD4+ T cells. Cell Immunol 235, 136-144, 2005
10. Samson KTR, Minoguchi K, Tanaka A, et al. Effect of fluvastatin on cytokine and chemokine production by peripheral blood mononuclear cells in patients with asthma. Clin Exp Allergy (in press)
11. 美濃口健治、咳喘息と典型喘息の相違点、アレルギーの臨床、24、1007-1010、2004
- 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

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

- 肺機能検査による気管支喘息の早期診断に関する研究 -

分担研究者：井上洋西（岩手医科大学第三内科 教授）

研究協力者：小林仁、山内広平（岩手医科大学第三内科）

研究要旨

早期気管支喘息の診断における肺機能検査の有用性検討を目的として、気道過敏性およびV50、V25を検討するとともに、その意義についてこれらの患者の呼吸抵抗や息ごらえによる酸素飽和度の変動から検討した。対象は、気管支喘息の既往がなく、反復する咳、喘鳴、呼吸困難の症状を呈した患者である。方法1) V50とV25はスパイロメトリーを用いて、気道過敏性はアストグラフ法によるメサコリン過敏を測定した。2) 末梢気道抵抗は、Master Screen IOSを用いた。2) 息ごらえによる ΔSpO_2 と低下面積(Aod)：安静換気後、安静呼気位にて息ごらえし、 ΔSpO_2 と低下面積(Aod)を求めた。結果：1) 咳嗽、喘鳴、呼吸困難で受診した145名の肺機能における%V50は、気管支喘息患者群 53.7 ± 2.93 、慢性咳患者群 68.2 ± 4.1 、気道感染患者群 84.3 ± 5.5 であった。%V25はそれぞれ、気管支喘息群 41.7 ± 2.3 、慢性咳患者群 50.36 ± 3.4 、気道感染患者群 55.1 ± 3.6 であった。気管支喘息では%V50および%V25は2群に比し有意に低値であった。2) 末梢呼吸抵抗：Master Screen IOSでは、末梢呼吸抵抗として捉えた%R(5-20)値は、喘息群で2群に比し有意に高値であった。さらにV50値やV25値と有意の相関を示した。3) 息ごらえによる ΔSpO_2 では、%V50およびClosing volumeと相関傾向($r=-0.577$, $r=0.523$)を示し、AodではClosing volumeと相関傾向($r=0.716$)がみられ、これらから、肺活量や一秒量の低下をきたさない喘息において末梢気道閉塞が疑われた。結論：これらから、フローボリュームでのV50およびV25は、気道過敏性と同様に早期喘息の鑑別に有用な検査であることが示唆された。またIOSによる末梢呼吸抵抗測定では、早期喘息患者で有意の増加を示し、V50、V25と相関した。さらに息ごらえによるSpO₂の測定は、早期喘息診断に有用である可能性が示唆された。これから、早期喘息患者では、末梢気道閉塞が存在し、診断には肺機能検査によるV50およびV25測定が有用であることが示唆された。

A. 研究目的

気管支喘息の治療では、慢性化や難治化や予防するうえで、早期診断による早期治療が重要とされている。他疾患との鑑別に肺機能検査は有用と考えられるが、気管支喘息と同じ閉塞性換気障害を示す肺疾患は種々みられ、肺機能検査によるこれらとの鑑別は困難と考えられている。しかし、早期喘息診断では、臨床症状を反復する咳嗽、喘鳴、呼吸困難を有する患者と限定することで、鑑別疾患が限られてくる可能性があり、早期喘息における肺機能検査が有用である可能性がある。肺機能検査において末梢気道の指標とされるV50、V25を今回の早期診断の肺機能検討項目に挙げた。これは多くの専門、非専門医が測定可能な肺機能検査項目であるからである。まず、始めに臨床症状から喘息が疑われる患者を選

択し、肺機能検査を施行し、気管支喘息の早期診断において有用であるか否かの検討を行い、さらに呼吸抵抗を測定し、V50、V25値と比較する。

B. 研究方法

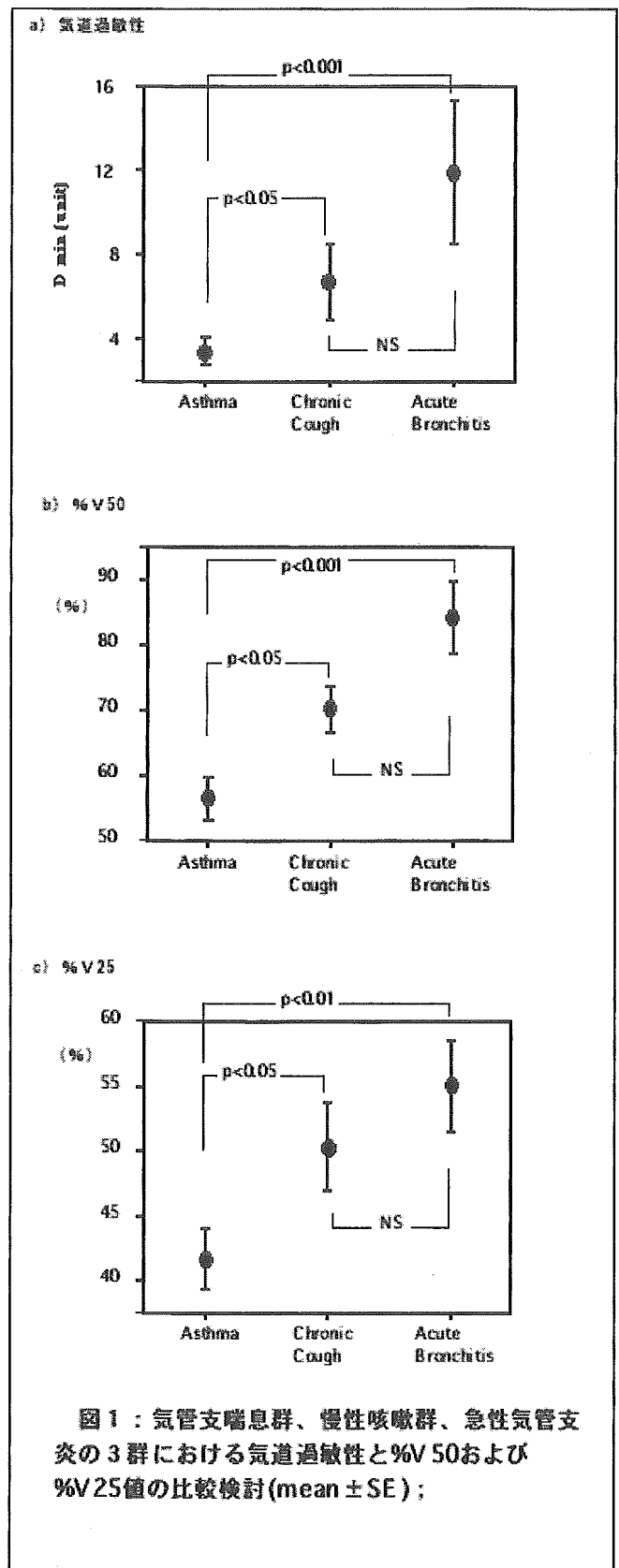
1) 対象患者はこれまで気管支喘息の既往がなく、発作性の喘鳴や呼吸困難、または持続性咳嗽や喀痰などの症状で岩手医科大学第三内科を受診した145名(男性70名、女性75名)、年齢が16から78歳(46.9 ± 1.57 , mean \pm SE)であった。気道過敏性はアストグラフ法を用いてメサコリンに対するDminを測定した。肺機能はチェスト社製スパイロメーターを用いて、V50とV25を測定し検討した。2) 末梢呼吸抵抗；これまで気管支喘息の既往がなく、発作性の喘鳴や呼吸困難、または持

続性咳嗽や喀痰などの症状で岩手医科大学第三内科を受診した26名(男性16名、女性10名)、年齢40.4歳であった。末梢気道抵抗は、Master Screen IOS (JAEGER 社製)を用いて、呼吸抵抗を測定し、全呼吸抵抗(R5)と中枢気道抵抗(R20)の差(R(5-20))を末梢気道呼吸抵抗とした。これは管支喘息、慢性咳群+急性気管支炎群の2群に分けて比較検討した。3)息ごらえによる末梢酸素飽和度(SpO2)低下;肺機能上、一秒量率および一秒率、肺活量等に異常のない患者11名(男性8名、女性3名)で、喫煙者7名、非喫煙者4名であった。安静換気後、安静呼吸位にて20秒間の息ごらえし、その後再び安静換気する。その間のSpO2の低下を測定し、当科で開発したプログラムを用いて Δ SpO2と低下面積(Aod)を求めた。

C. 研究結果

1. 気道過敏性のDmin (Unit)に関しては、気管支喘息患者群(n=81): 3.43 ± 0.66 (mean \pm SE)、慢性咳症候群患者群(n=32): 6.72 ± 1.76 、および急性気管支炎患者群(n=32): 11.9 ± 3.4 であった。気管支喘息群は他の2群に比し有意に低値であった。肺機能における%V50は、気管支喘息患者群(n=27): 53.7 ± 2.93 (mean \pm SE)、慢性咳患者群(n=11): 68.2 ± 4.1 、気道感染患者群(n=13): 84.3 ± 5.5 であった。%V25はそれぞれ、気管支喘息群: 41.7 ± 2.3 (mean \pm SE)、慢性咳患者群 50.36 ± 3.4 、気道感染患者群: 55.1 ± 3.6 であった。%V50および%V25双方とも気管支喘息群は他の2群に比し有意に低値であった。

2. 末梢呼吸抵抗: Master Screen IOSでは、全呼吸抵抗と中枢呼吸抵抗値はともに、喘息群では咳嗽+気管支炎患者に比し有意差はみられなかった(図1)。末梢呼吸抵抗として捉えた%R(5-20)値は、喘息群で有意に高値であった。さらに、%R(5-20)値はV50値



やV25 値と有意に相関した (図2)。これらから、早期喘息では発症早期から気道閉塞が認められ、末梢呼吸抵抗を測定することは早期喘息診断に有用であることが示唆された。

3. 息ごらえによるSpO2の検討；

ΔSpO_2 は、%V50およびClosing volume と相関傾向 ($r=-0.577, p=0.107$) がみられ、%CV/VC とは有意の相関が見られた (図3)。AodはClosing volume と相関傾向 ($r=0.716$) がみられた。これらから、肺活量や一秒量の低下をきたさない喘息において末梢気道閉塞が疑われ、さらに息ごらえによる SpO2 測定は早期喘息診断にも有用である可能性が示唆された。

D. 考察

今回の検討から、反復する咳嗽、喘鳴、呼吸困難を有する患者で早期喘息を疑われた患者大部分は、気管支喘息および慢性咳嗽、急性気道疾患患者であった。これらの患者での肺機能検査では、従来から指摘されているように気管支喘息患者で、他の2群に比し気道過敏性が亢進し、フローボリュームでのV50およびV25が、他の2群に比べ有意に低値であった。したがってV50およびV25の肺機能指標は、気管支喘息の早期診断に有用であると考えられる。

早期喘息患者におけるフローボリュームでのV50

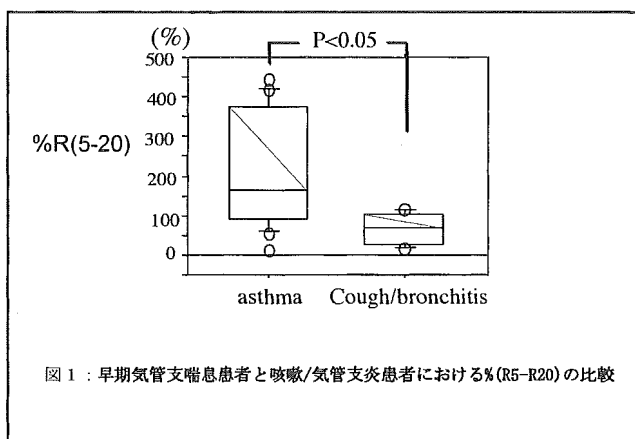


図1：早期気管支喘息患者と咳嗽/気管支炎患者における%(R5-R20)の比較

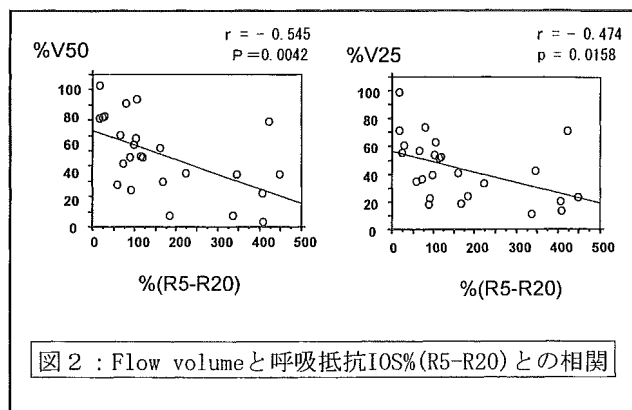


図2：Flow volumeと呼吸抵抗IOS%(R5-R20)との相関

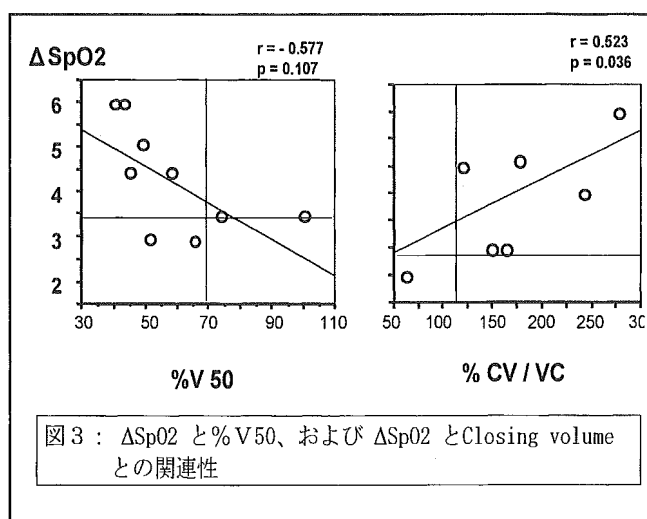


図3： ΔSpO_2 と%V50、および ΔSpO_2 とClosing volumeとの関連性

およびV25 値が、末梢気道の指標であるか否かについては不明である。また、フローボリュームでは努力呼吸を伴うため変動が大きく、信頼性についての問題が考えられた。そこで、努力呼吸に拠らない呼吸抵抗と息ごらえによる早期喘息患者の末梢気道について検討した。その結果、これらからも早期喘息患者では、他の疾患に比し有意の末梢気道閉塞が示唆された。このことから、肺機能検査上、早期喘息患者の鑑別に末梢気道閉塞を検討することは有用であり、フローボリュームにおけるV50およびV25 値は、末梢気道閉塞を捉えている可能性があり、鑑別に有用であると考えられた。

E. 結論

フローボリュームにおけるV50, V25値は多くの医療施設で測定可能であり、呼吸専門・非専門医に理解される検査項目である。また、V50, V25値は測定毎の変動幅が大きいと考えられ、さらに閉塞性肺疾患には鑑別疾患が多いことからこれまで喘息診断の鑑別には用いられてこなかった。しかし、今回、喘息の早期診断におけるV50, V25値の有用性が認められた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. Shirasawa, T., Izumizaki, M., Suzuki, Y., Ishihara, A., Shimizu, T., Tamaki, M., Huang, F., Koizumi, K., Iwase, M., Sakai, H., Tsuchida, E., Ueshima, K., Inoue, H., Koseki, H., Senda, T., Kuriyama, T., Homma, : Oxygen affinity of hemoglobin regulates O₂ consumption, metabolism, and physical activity. *J. Biol. Chem.* 278: 5035-5043 (2003)
2. Pan, L-H., Ito, H., Kurose, A., Yamauchi, K., Inoue, H., Sawai, T. : Pulmonary lymphangiomyomatosis: a case report with immunohistochemical details and DNA analysis. *Tohoku J. Exp. Med.* 199:119-126 (2003)
3. Wu D-N, Yamauchi K, Kobayashi H, Tanifuji Y, Kato C, Suzuki K and Inoue H, Effects of Esophageal Acid Perfusion on Cough Responsiveness in Patients with Bronchial Asthma. *Chest* 2002. 22:505-509..
4. Yamauchi K, Tanifuji Y, Pan L-H, Yoshida T, Sakurai S, Goto S, Kuroda S, Kobayashi H and Inoue H, Effects of pranlukast, a leukotriene receptor antagonist, on airway inflammation in mild asthmatics *J Asthma* 2001 38:51-57
5. Yamauchi K, Kobayashi H, Tanifuji Y, Yoshida T, Pian HD, Inoue H. ; Efficacy and safety of intravenous theophylline administration for treatment of mild acute exacerbation of bronchial asthma. ; *Respirology.* ;10:491-6. 2005
6. Takahashi T, Ichinose M, Inoue H, Shirato K, Hattori T, Takishima T ; Underdiagnosis and undertreatment of COPD in primary care settings ; *Respirology.* 8 ; 504-8, 2003
7. Shirasawa T, Izumizaki M, Suzuki Y, Ishihara A, Shimizu Inoue H, ; Oxygen affinity of hemoglobin regulates O₂ consumption, metabolism, and physical activity. *J Biol Chem.* ;278:5035-43. 2003
8. 朴紅梅、山内広平、井上洋西 ; マウス気管支喘息モデルの気道粘膜線維化における connective tissue growth factor の役割 ; 岩手医学雑誌 57Page1-10 (2005.)
9. 小林仁, 佐藤温子, 鹿内俊樹, 毛利孝, 宮本孝行, 吉田匠, 山内広平, 井上洋西, 谷藤幸夫 ; 気管支喘息患者における長時間作動型吸入β₂ 刺激薬の検討 ; *Progress in Medicine* 25 巻 2 号 Page545-546 (2005.)

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

Churg-Strauss syndrome (CSS)の早期診断、発症予知に関する研究

分担研究者：秋山一男（国立病院機構相模原病院臨床研究センター長）

研究協力者：釣木澤尚実、斉藤博士、富田君子、粒来崇博、谷口正実、前田裕二

（国立病院機構相模原病院臨床研究センター）

研究要旨

気道過敏性の存在は喘息の基本的病態のひとつであり喘息発症の必要条件である。気道過敏性検査は喘息の診断だけでなく、重症度を反映する。ACh、Histの気道過敏性についてはheterogeneityがあり、その生理学的な違いや意義については十分に解明されていない。当院において日常臨床で施行している気道過敏性検査からは発症年代別の差違や喘息重症度、ICS療法による治療反応性の差違について解明されつつある。2年目以降の研究では、これらの研究結果を基に成人発症喘息における重症喘息の代表例であるCSSの発症・予知因子について、CSS発症前（血管炎症状出現前）の喘息期の気道過敏性、末梢血好酸球数について検討した。結果、CSSを発症する喘息群の喘息期の臨床像は重症（Step4）であるが、アセチルコリン気道過敏性は軽症喘息と同様に軽度であった。また喘息初診時の末梢血好酸球数は一般喘息と比較して高値であった。またCSSは血管炎症状が出現する前に一過性に肺浸潤（PIE症候群）を来すことが知られている。その一方で好酸球性肺炎を併発しながらその後もCSSを発症しない喘息群も存在する。この臨床的特徴からPIE群とCSS発症期、治療後安定期、一般喘息について制御性T細胞（CD25+CD4+T細胞、CD25-CD4+ T細胞およびIL-5、IL-10産生T細胞）について検討した。結果、自然軽快したPIE群はCD25+CD4+T細胞が多く、CD25+CD4+T細胞、CD25-CD4+ T細胞の双方から産生されるIL-10が一般喘息、CSS不安定期と比較して多いことが明らかとなった。このことからPIE症候群を併発する喘息症例においてCSS発症を抑制するメカニズムの一つには制御性T細胞の増加であり、将来、CSS発症予知、早期診断、早期治療が可能となる可能性が示された。

A. 研究目的

気管支喘息は気道の慢性炎症性疾患である。気道過敏性の存在は喘息の基本的病態のひとつであり喘息発症の必要条件であることには異論のないところである。気道過敏性検査は喘息の診断だけでなく、重症度、治療経過、長期予後など喘息経過中にも臨床応用が可能である。また気道過敏性亢進は喘息発症の危険因子となることも示唆され、そのメカニズムの解明が喘息発症の予防、治療に貢献すると考えられている。気道過敏性検査には一般的にはアセチルコリン（ACh）、メサコリン（MCh）、ヒスタミン（Hist）などの非特異的気管支収縮物質を用いるが、これらの気道過敏性の生理学的差違については不明な点が多い。

また成人気管支喘息は発症年齢により、小児喘息が寛解せずに成人まで継続して続いている「小児発症喘息」、成人になって初めて発症した「成人発症喘息」、小児喘息が一度寛解し、成人になってから再発した「成人再発

喘息」、さらに思春期に発症した「思春期発症喘息」に分類される。1992年の国立病院治療共同研究班の秋山らの報告では年齢発症別の割合は小児発症成人喘息11.1%、成人再発型喘息3.7%、成人発症喘息77.7%であった。成人喘息においては成人発症が最も多いことが明らかである。これらの成人喘息の発症年齢別の気道過敏性の違いや喘息の病型別の気道過敏性の違い、成人吸入ステロイド（ICS）などの喘息治療薬に対する反応性の違いについても不明な点が多い。

以上の経過をふまえ、初年度の研究では気道過敏性のheterogeneityおよび成人喘息におけるICSに対する治療効果をテーマとして、標準法による気道過敏性検査および好酸球性炎症のマーカーである血清中ECP測定によりACh、Histの気道過敏性の違いについて検討した。また気道過敏性検査を複数回受検した患者を対象とし、ICS療法前後における気道過敏性の変化について疫学、背景因子から検討を加えた。