

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

上気道及び下気道アレルギーの臓器過敏性  
における臓器特異的免疫基盤の解明と  
早期診断法の開発

平成18年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 岩本 逸夫

(国保旭中央病院アレルギー・リウマチセンター)

平成19年(2007)年 3月

## 目 次

### I. 総括研究報告

- 上気道及び下気道アレルギーの臓器過敏性における臓器特異的免疫基盤  
の解明と早期診断法の開発 1-6  
岩本逸夫

### II. 分担研究報告

1. 喘息における気道過敏性の気道部位別差異とリモデリングによる修飾 7-8  
福田 健
2. NSAIDs 過敏喘息における鼻茸治療が、尿中ロイコトリエン濃度、喘息状態、ア  
スピリン感受性に及ぼす影響についての研究 9-11  
谷口正実
3. 慢性副鼻腔炎組織浸潤 T 細胞の検討：喘息合併の有無から 12-14  
岡本美孝
4. マルチスライスCTを用いたヒト気道解析の研究 15-20  
田村 弦
5. アレルギー性気道炎症の成立機序及び制御機構の解明 21-24  
岩本逸夫

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表 25

### IV. 研究成果の刊行物・別冊 26-110

# 上気道及び下気道アレルギーの臓器過敏性における臓器特異的免疫基盤の解明と早期診断法の開発

主任研究者 岩本逸夫（国保旭中央病院アレルギー・リウマチセンター センター長）

## 分担研究者

- 福田 健（獨協医科大学呼吸器・アレルギー内科教授）  
田村 弦（東北大学医学部附属病院感染症・呼吸器内科講師）  
岡本美孝（千葉大学大学院医学研究院 耳鼻咽喉・頭頸部腫瘍学教授）  
谷口正実（国立相模原病院臨床研究センター部長）

## 研究協力者

中島裕史、広瀬晃一、加々美新一郎、藤原道雄、玉地智宏（千葉大学医学部アレルギー・膠原病内科）、石井芳樹（獨協医科大学呼吸器・アレルギー内科）、須田祐司（仙台オープン病院呼吸器科）、山口隆美、今井陽介（東北大学大学院工学研究科）、和田成生、中村匡徳（大阪大学大学院基礎工学研究科）、堀口茂俊、留守卓也、花澤豊行（千葉大学大学院医学研究院耳鼻咽喉・頭頸部腫瘍学）、秋山一男、石井豊太、山本一博、谷本英則、福富友馬、関谷潔史、押方智也子、小野恵美子、粒来崇博、釣木澤尚実、大友守、森晶夫、前田裕二、長谷川眞紀、三田晴久（国立相模原病院臨床研究センター）

## 研究要旨

本研究班は、気管支喘息とアレルギー性鼻炎の気道過敏性の臓器特異的発症機構の解明と早期診断法の開発を目的とし、本年度は以下の重要な研究成果を得た。

- 1) 気管支喘息の気道過敏性の発症機構を明らかにするために、軽症喘息におけるアセチルコリン吸入による気道収縮部位をインパルスオシレーションシステム(IOS)を用い評価した。軽症喘息では、安定時の気道抵抗は非喘息群と比較し変化を認めなかったが、アセチルコリン吸入による気道収縮は、末梢気道抵抗が優位に上昇することが明らかとなった。したがって、喘息の早期診断には、末梢気道の過敏性を評価することが重要である。
- 2) アスピリン喘息 (AIA) の気道過敏性、アスピリン感受性について、AIA に合併する鼻茸の手術もしくはステロイド内服による治療により、尿中 LTE4 が著明に減少した。さらに鼻茸手術により、喘息症状と下気道過敏性は有意に改善し、アスピリン感受性も顕著に抑制された。これらから、鼻茸から産生される Cys-LTs が、AIA の下気道過敏性だけでなく、アスピリン感受性にも関与していることが示された。
- 3) 気管支喘息に合併する副鼻腔炎では、好酸球浸潤を認め、Th2 サイトカインの発現、Th2 細胞浸潤が優位で、喘息と共通の病態、病因の存在が示唆される。
- 4) 気道リモデリングによる過敏性発症機構を明らかにするため、マルチスライス CT 画像から気道を連続的かつ自動的に評価する方法を確立した。これにより数値流体力学解析を用いることで、肺気道形状と呼吸機能、更に気道過敏性との関係について解析することが可能となった。
- 5) アレルギー性気道炎症の新たな制御機構について、Th1 細胞分化の master regulator である T-bet の役割を解析した。その結果、T-bet が Th2 細胞分化およびアレルギー性好酸球性気道炎症の抑制のみでなく、Th17 細胞分化および好中球性気道炎症の抑制にも深く関与していることが明らかとなり、重症喘息の病態に T-bet の機能障害が関与している可能性が示唆される。

## A. 研究目的

気管支喘息及びアレルギー性鼻炎の有病率は各々5%及び10-20%と最も頻度の高い重要なアレルギー性呼吸器疾患である。しかし、それらの病態の根幹をなす気道過敏性の発症機構、早期

診断法とそれを是正する治療法が未だ十分ではなく、それらの開発が急務である。

したがって、本研究班は、気管支喘息とアレルギー性鼻炎の気道過敏性の臓器特異的発症機構の解明と早期診断法の開発を目的とする。そ

れにより効果的な早期治療介入を目指す。すなわち、

- 1) 気管支喘息の気道過敏性と Th2 型気道炎症の発症機構の解明と早期診断法の開発、
- 2) 気管支喘息の気道過敏性への上気道アレルギーの影響、
- 3) アレルギー性鼻炎の鼻過敏性の発症機構の解明と下気道過敏性発症への影響、
- 4) 気道リモデリングによる気道過敏性発症機構の解明と評価法の確立、
- 5) アレルギー性気道炎症の成立機序及びその制御機構の解明、
- 6) 臓器特異的アスピリン過敏症の病態の解明、を主な研究目的とする。

## B. 方法及びC. 結果

### 1) 気管支喘息の気道過敏性の発症機構と早期診断に関する研究 (福田)

気管支喘息の気道過敏性の発症機構の解明と早期診断法の開発のためには、さまざまな喘息病態における気道収縮部位を正確に評価することが重要である。インパルスオシレーションシステム (IOS) は安静換気状態で気道抵抗を中枢、末梢の部位に分けて知ることができ、発症早期例も含め気道狭窄部位の推定が可能である。今回は、軽症喘息症例を対象に安定期の IOS パラメータの変化とアセチルコリン吸入試験時の変化を非喘息症例と比較して検討した。IOS の測定項目は、5Hz、20Hz での呼吸抵抗 (R5, R20) およびその差 (R5-R20) であり、R5 を全気道抵抗、R20 を中枢気道抵抗、R5-R20 を末梢気道抵抗とみなした。

喘息群と非喘息群でスパイロメトリーおよび IOS の各パラメータに有意差は認められなかった。ROC 曲線にて IOS パラメータのカットオフ値および感度、特異度を算出した。カットオフ値は  $\Delta R5$  で 42%、感度 76%、特異度 90%であった。IOS では FEV1 と比較し、若干の感度の低下が認められたがほぼ良好であった。非喘息患者 14 名と最終吸入アセチルコリン濃度 10mg/ml の 8 名の喘息患者で、アセチルコリン吸入試験を施行したところ、非喘息患者では R20、R5-R20 ともにアセチルコリン濃度上昇に伴い緩徐に上昇したのに対して、喘息患者では、全呼吸抵抗が閾値を境に急激に上昇し、なかでも R5-R20 が急激に上昇した。

以上より軽症喘息では、安定時の気道抵抗は非喘息群と比較し有意な変化を認めなかったが、アセチルコリン吸入により末梢気道抵抗が優位に上昇することが明らかとなった。

### 2) アスピリン喘息の気道過敏性、アスピリン感受性に及ぼす好酸球性副鼻腔炎の影響 (谷口)

アスピリン喘息 (AIA) の最も特徴的病態として、鼻茸を伴う好酸球性副鼻腔炎 (以下鼻茸) がある。しかし、両者の関連は不明な点が多い。今回は、1) 各種鼻茸治療が尿中 LTE4 に与える影響、2) 内視鏡下副鼻腔手術が、喘息状態 (発作受診や気道過敏性) に与える影響、及びアスピリン感受性に与える影響を全て前向きに検討した。対象は副鼻腔炎の治療をした AIA31 例で、内視鏡下副鼻腔手術 11 例、全身ステロイド (7 日間) + 局所ステロイド (21 日間) 9 例、局所ステロイドのみ (28 日間) 11 例の 3 群で治療前と治療 1 ヶ月後の尿中 LTE4 を比較した。なお内科的治療内容は変えなかった。

その結果、1) 3 群の臨床背景は差がなかった。3 群とも治療前後で肺機能は変化しなかった。尿中 LTE4 は、手術群で中間値: 341→125pg/mg・Cr に、全身+局所ステロイド群で 365→171 にと両者とも有意に減少したが、局所ステロイド群では 298→171 と変動しなかった。2) AIA 9 例の鼻茸手術後に、平均発作受診回数は、3.8 から 1.5 回に、Ach-PC20 は、1158 $\gamma$  から 4891 $\gamma$  へ有意に改善した。3) AIA 8 例の鼻茸手術後において、アスピリン負荷時の肺機能低下が全例で著明に抑制されることを確認した (平均 1 秒量最大低下が 25%→6%)。さらに尿中 LTE4 の上昇も著しく抑制された。

以上から AIA において、鼻茸手術もしくはステロイド内服による鼻茸治療により、尿中 LTE4 は著明に減少し、鼻茸は Cys-LTs の重要な産生源であることが証明された。また鼻茸の手術により、喘息症状や下気道過敏性は有意に改善した。さらにアスピリン感受性も顕著に抑制された。この成績から、鼻茸から産生された Cys-LTs が、AIA の喘息状態だけでなく、アスピリン感受性をも調整している可能性が示唆された。

### 3) 喘息を合併する副鼻腔炎組織浸潤 T 細胞の検討 (岡本)

成人喘息ではアレルギー性鼻炎以外に慢性副鼻

腔炎の合併が多くみられ、かつ難治性である。特に、非アトピー性喘息と合併することが多く、その病態は明らかになっていない。上気道と下気道過敏性との関連について、今年度は慢性副鼻腔炎の病態に関する検討を行った。対象は慢性副鼻腔炎にて内視鏡手術を行った15症例(32~71歳)で、6例に喘息の合併がみられた。副鼻腔の組織検査から好酸球浸潤優位型(好中球比2以上)6例と好酸球浸潤が少なくむしろ好中球浸潤優位型9例(好酸球比2以上)に分類した。喘息は好酸球浸潤優位型6例中5例に、好中球浸潤型9例中1例に認められた。好酸球浸潤優位型副鼻腔炎の組織中には好中球浸潤優位型に比較して著しく高いIL-5 mRNAの発現を認めたが、好酸球を除いた単核球にも高い発現がみられ、その産生細胞として好酸球以外にT細胞の存在が示された。IL-4, IL-13 mRNAの発現も好中球浸潤優位型では低値であり、好酸球浸潤優位型で有意に高値を呈した。IFN- $\gamma$ の発現については、差は認められなかった。一方、CD4陽性T細胞に占めるTh1細胞、Th2細胞の割合については好酸球浸潤優位型ではTh2細胞の割合が好中球浸潤優位型に比べて有意に高値であったが、Th1細胞についてはその割合には差が認められなかった。好中球浸潤優位型でも喘息合併例ではTh2細胞の割合が比較的高く、またIL-4, IL-13といったTh2サイトカインの発現も高値を呈していた。

#### 4) 気道リモデリングによる過敏性発症機構の解明のための3次元CTを用いたヒト気道の解析(田村)

気道過敏性の病理形態学的解析のためには、中枢気道のみならず末梢気道の検索が重要である。前年度の研究により、新たに開発した3次元CT撮影と解析方法は、同一気道を連続的に評価することが可能で、得られたCT画像から、自動的に気道を追跡し、その形態を計測するプログラムを作成した。

そこで本研究では、CT画像から形態を定量的に計測するためのアルゴリズムを確立するとともに、最新の医療用64チャンネルマルチスライスCT装置を用いて、気管から細部の気道までを撮影し、得られたCT画像から肺気道形態の計測を試みた。その結果、本アルゴリズムにより気管から平均直径1.7mmの第14世代の気道まで合

計366本抽出できた。形態計測により得られた気道直径とWeibelらによって解剖学的に測定された値と比較したところ、第7世代まではほぼ一致した結果となった。本研究で使用したCTの空間解像度が0.5mmであるため、第8世代以降の気道に関しては全ての気道を抽出することはできなかったが、本アルゴリズムによって、CT画像の限界値までは気道追跡が可能であることが示された。

#### 5) アレルギー性気道炎症の新たな制御機構の解明(岩本)

気管支喘息はアレルギー性気道炎症を病態とし、その結果気道過敏性の亢進が惹起される。アレルギー性気道炎症の惹起には、Th2細胞の産生するサイトカインが深く関与している。一方Th1細胞の産生するIFN- $\gamma$ は、アレルギー性気道炎症に対し抑制性に機能している。そこで本研究では、Th1細胞分化のmaster regulatorであるT-betのアレルギー性気道炎症発症における役割を解析した。

a) T-bet欠損(T-bet<sup>-/-</sup>)マウスでは、野生型マウスに比して、抗原吸入による気道への好酸球と好中球の浸潤、Th2サイトカインの産生、ムチン産生、および気道過敏性が亢進していた。一方、T-bet<sup>-/-</sup> Stat6<sup>-/-</sup>マウスでは、T-bet<sup>-/-</sup>マウスで認められた気道好酸球浸潤および気道過敏性の亢進は認められず、T-betは、抗原特異的Stat6依存的なアレルギー性気道炎症に対して抑制性に機能していることを示唆している。b) T-bet<sup>-/-</sup> CD4陽性T細胞を細胞移入したT-bet<sup>-/-</sup> Rag-2<sup>-/-</sup>マウスでは、CD4陽性T細胞を細胞移入したT-bet<sup>-/-</sup> Rag-2<sup>-/-</sup>マウスに比して、抗原吸入による気道への好酸球と好中球の浸潤、Th2サイトカインとIL-17の産生が亢進していた。T-bet<sup>-/-</sup> CD4陽性T細胞を細胞移入した際に認められる好中球浸潤の亢進は、抗IL-17抗体を前投与することにより抑制された。これらの結果は、CD4陽性T細胞に発現するT-betは、Th2細胞依存的な好酸球浸潤のみでなく、IL-17依存的な好中球浸潤の抑制にも関与していることを示唆している。c) T-bet<sup>-/-</sup> CD4陽性T細胞では、CD4陽性T細胞に比して、Th1細胞分化が著減し、Th2細胞分化が増加していた。T-bet<sup>-/-</sup> CD4陽性T細胞では、IL-17産生細胞(Th17細胞)も増加していた。これらの結果は、T-betはTh2細胞分化の抑制のみでなく、Th17

細胞分化の抑制にも関与していることを示唆している。

#### 倫理面への配慮

本研究を遂行するにあたり、対象とする喘息患者及び副鼻腔炎患者から提供される検体の取得に際しては、担当医師から研究の方法、必要性、危険性及び有用性、個人情報保護の保護、さらに拒否しても不利益にならないことを十分に説明した後、同意が得られた場合のみ行った。また実験動物を用いた研究は、動物愛護に配慮し、実験は実験動物委員会の規定に従い遂行した。

#### D. 考察及びE. 結論

本年度の研究により、気管支喘息の気道過敏性の臓器特異的発症機構の解明と早期診断法の開発に重要な多くの研究成果が得られた。

1) 気管支喘息の気道過敏性の発症機構と早期診断のために、軽症喘息における気道収縮部位をIOSを用い評価した。軽症喘息では、安定時の気道抵抗は非喘息群と比較し変化を認めなかったが、アセチルコリン吸入による気道収縮は、末梢気道抵抗が優位に上昇することが明らかとなった。したがって、喘息の早期診断には、末梢気道の過敏性を評価することが重要である。

2) アスピリン喘息 (AIA) の気道過敏性、アスピリン感受性について、AIAに合併する鼻茸の手術もしくはステロイド内服による治療により、尿中LTE<sub>4</sub>が著明に減少することから、鼻茸はCys-LTsの重要な産生源であることが証明された。さらに鼻茸手術により、喘息症状や下気道過敏性は有意に改善し、アスピリン感受性も顕著に抑制された。これらから、鼻茸から産生されるCys-LTsが、AIAの下気道過敏性だけでなく、アスピリン感受性にも関与していることが示された。

3) 気管支喘息に合併する副鼻腔炎では、好酸球浸潤を認め、Th2サイトカインの発現、Th2細胞浸潤が優位で、喘息と共通の病態、病因の存在が示唆される。

4) 気道リモデリングによる過敏性発症機構を明らかにするため、マルチスライスCT画像から気道を連続的かつ自動的に評価する方法を確立した。これにより数値流体力学解析を用いることで、肺気道形状と呼吸機能、更に気道過敏性との関係について解析することが可能となった。

5) アレルギー性気道炎症の新たな制御機構について、Th1細胞分化のmaster regulatorであるT-betの役割を解析した。その結果、T-betがTh2細胞分化およびアレルギー性好酸球性気道炎症の抑制のみでなく、Th17細胞分化および好中球性気道炎症の抑制にも深く関与していることが明らかとなり、重症喘息の病態にT-betの機能障害が関与している可能性が示唆される。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Mita H, Turikisawa N, Yamada T, Taniguchi M. Quantification of leukotriene B<sub>4</sub> glucuronide in human urine. **Prostaglandins Other Lipid Mediat.** 83:42-49, 2007.
2. Harada M, Magahara-Koyanagi K, Watarai H, Nagata Y, Ishi Y, Kojo S, Horiguchi S, Okamoto Y, Nakayama T, Suzuki N, Yeh W, Kitamura H, Ohara O, Seino K, Taniguchi M. IL-21-induced B $\epsilon$  cell apoptosis mediated by natural killer T cells suppresses IgE responses. **J Exp Med.** 203: 2929-2937, 2006
3. Maezawa Y, Nakajima H, Suzuki K, Tamachi T, Ikeda K, Inoue J-I, Saito Y, Iwamoto I. Involvement of TNF receptor-associated factor 6 in IL-25 receptor signaling. **J. Immunol.** 176: 1013-1018, 2006.
4. Tamachi T, Maezawa Y, Ikeda K, Kagami S, Hatano M, Seto Y, Suto A, Suzuki K, Watanabe N, Saito Y, Tokuhisa T, Iwamoto I, Nakajima H. IL-25 enhances allergic airway inflammation by amplifying a Th2 cell-dependent pathway in mice. **J. Allergy Clin. Immunol.** 118: 606-614, 2006.
5. Tamachi T, Maezawa Y, Ikeda K, Iwamoto I, Nakajima H. Interleukin 25 in allergic airway inflammation. **Int. Arch. Allergy Immunol.** 140: 59-62, 2006.
6. Fujiwara M, Hirose K, Kagami S-I, Takatori H, Wakashin H, Tamachi T, Watanabe N, Saito Y, Iwamoto I, Nakajima H. T-bet inhibits both Th2 cell-mediated eosinophil recruitment and Th17 cell-mediated neutrophil recruitment into the airways. **J. Allergy Clin. Immunol.** 119: 662-670, 2007.
7. Tamachi T, Watanabe N, Oya Y, Kagami S-I,

- Hirose K, Saito Y, Iwamoto I, Nakajima H. BTLA inhibits antigen-induced eosinophil recruitment into the airways. **Int. Arch. Allergy Immunol.** in press.
8. 谷口正実:アスピリン(NSAID)不耐症の病態と治療. 日本内科学会雑誌 95:148-157, 2006.
9. 谷口正実, 東憲孝, 三田晴久, 秋山一男:アスピリン不耐症ニロイコトリエン過剰産生体質. 治療学 40:244, 2006.
10. 谷口正実, 東憲孝, 山本一博, 石井豊太, 栗原里佳, 他:4. 喘息と鼻ポリープ. アレルギーの臨床 26:34-38, 2006.
11. 谷口正実, 竹内保雄, 東憲孝, 三田康久, 安枝浩, 秋山一男:3.アスピリン喘息と真菌喘息の年代的特徴. THE 25th ROKKO CONFERENCE 喘息の病態と治療からみた世代的(年齢的)特徴(編集 小林節雄ほか):pp107-117, 2006.
12. 谷口正実, 東憲孝, 東愛, 谷本英則, 福富友馬, 他:アスピリン喘息のプライマリケアー特にそのリスクマネジメントについて. 呼吸 25:791-797, 2006.
13. 谷口正実, 東憲孝, 東愛, 押方智也子, 小野恵美子, 他: Churg-Strauss Syndrome(アレルギー性肉芽腫性血管炎). クリニカ 33:73-78, 2006.
14. 谷口正実, 山本一博, 石井豊太, 秋山一男:アスピリン喘息に合併する副鼻腔炎はどう治療すべきか? - 保存的立場から. JHONS 22:1473-1476, 2006.
15. 谷口正実, 山本一博, 石井豊太, 秋山一男:アスピリン喘息. Medico37:407-412, 2006.
16. 谷口正実, 東憲孝, 三田晴久, 秋山一男:I. アスピリン不耐症 オーバービュー. アレルギー・免疫 14: 9-13, 2007.
17. 谷口正実:NSAIDs 過敏症 - 最近の進歩から. アレルギーの臨床 27: 16-17, 2007.
2. 学会発表
1. Ishii Y, Okazaki K, Fukuda T: Clinical utility of impulse oscillation system (IOS) for the assessment of clinical status and therapeutic efficacy in patients with COPD. European Respiratory Society Annual Congress. Munich, 2006. 9.
2. Fujimoto S, Ishii Y, Fukuda T: Comparison with forced oscillatory technique and spirometry in acetylcholine challenge test. American Thoracic Society International Conference, San Diego, 2006. 5.
3. Taniguchi M, Sakakibara H, Higashi N, Akiyama K: Intravenous challenge test for diagnosis of aspirin-intolerance. HANNA meeting (GA2LEN WP 2.7.3) 2006.10, Krakow, Poland
4. Higashi N, Taniguchi M, Mita H, Akiyama K: Involvement of eicosanoids in aspirin-induced asthma. HANNA meeting (GA2LEN WP 2.7.3)2006.10, Krakow, Poland
5. Taniguchi M, Mita H, Higashi N, Ishii T, Yamamoto K, Akiyama K: Aspirin-induced bronchoconstriction and leukotriene overproduction are significantly inhibited after endoscopic sinus surgery in patients with aspirin-intolerant asthma. XXV Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology 2006.6, Vienna, Austria
6. Miki T, Wada S, Nakamura M, Tsubota K, Yamaguchi T, Suda Y, Tamura G. Computer-aided Segmentation and Quantification of the Human Airway Tree on the Basis of Multi CT. 5<sup>th</sup> World Congress of Biomechanics (Munich, Germany), 2006.7.
7. 石井芳樹:成人喘息およびCOPDにおけるインパルスオシレーションシステム(IOS)の有用性. 第56回日本アレルギー学会秋季学術大会. 東京, 2006. 11.
8. 谷口正実:アスピリン喘息におけるロイコトリエン過剰産生. 第 3 回東日本メディエータ研究会 2006.3. 東京
9. 谷口正実:気管支喘息における併用療法の展望 喘息患者における合併病態による併用薬の選択. 第 46 回日本呼吸器学会学術講演会 2006.6. 東京
10. 谷口正実, 東憲孝, 河岸由紀男, 石井豊太, 三田晴久, 秋山一男:日本をリードする国立医療の研究 NSAIDs 不耐症(アスピリン過敏症)の病態はどこまで解明されたか. 第 60 回国立病院総合医学会 2006.9. 京都
11. 谷口正実:アレルギー疾患における免疫療法の展望 - アスピリン喘息減感作も含めて - アスピリン不耐症におけるアスピリン減感作の意義. 第 56 回日本アレルギー学会秋季学術大会 2006.11. 東京
12. 谷口正実:気管支喘息と副鼻腔炎. 第 9 回好酸球と鼻茸の成因に関する研究会 2006.11. 東京
13. 谷口正実, 東憲孝, 山本一博, 石井豊太, 伊

藤伊津子, 他: アスピリン喘息患者に副鼻腔手術を行うと, ロイコトリエン産生が減少し, 気道過敏性や喘息状態が改善する. 第 18 回日本アレルギー学会春季臨床大会 2006.5. 東京

14. 谷口正実, 東憲孝, 三田晴久, 伊藤伊津子, 押方智也子, 他: アスピリン喘息患者における自然発作時の尿中ロイコトリエン E4 濃度. 第 18 回日本アレルギー学会春季臨床大会 2006.5. 東京

15. 谷口正実, 三田晴久, 東憲孝, 小野恵美子, 押方智也子, 他: 喘息患者の鼻茸副鼻腔炎の治療後に尿中ロイコトリエン E4 濃度は低下する. 第 27 回日本炎症・再生医学会 2006.7. 東京

16. 谷口正実, 東憲孝, 小野恵美子, 東愛, 谷本英則, 他: アスピリン不耐皮疹には少なくとも 2 つの病型がある—ロイコトリエン過剰産生型と非過剰産生型の提唱. 第 56 回日本アレルギー学会秋季学術大会 2006.11.4 東京

17. 山本陸三朗, 堀口茂俊, 岡本美孝. 好酸球性副鼻腔炎との病態—one airway, one disease の新しい切り口として. 日本鼻科学会総会臨床問題懇話会, 2006 年 9 月, 四日市

18. 三木貴仁, 和田成生, 中村 匡徳, 坪田健一, 山口隆美, 須田祐司, 田村弦. マルチスライス CT 画像に基づく 3 次元気道追跡と形態計測. 第 34 回可視化情報シンポジウム(東京), 平成 18 年 7 月

19. 三木貴仁, 中村匡徳, 須田祐司, 田村弦, 今井陽介, 石川拓司, 山口隆美, 和田成生. 64 チャンネルマルチスライス CT を用いた肺気道形態の計測. Airway Club in Sendai (仙台), 平成 18 年 9 月

20. 岩本逸夫. アレルギー性気道炎症におけるサイトカインの役割. 第 46 回日本呼吸器学会, 2006 年 6 月.

21. 藤原道雄, 玉地智宏, 廣瀬晃一, 渡邊紀彦, 齋藤康, 加々美新一郎, 中島裕史, 岩本逸夫. 抗原特異的アレルギー性炎症における T-bet の役割. 第 56 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2006 年 11 月.

22. 藤原道雄, 高取宏昌, 廣瀬晃一, 渡邊紀彦, 齋藤康, 加々美新一郎, 中島裕史, 岩本逸夫. 抗原誘発性アレルギー性気道炎症における T-bet の役割の解明. 第 36 回日本免疫学会総会. 2006 年 12 月.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし



## 喘息における気道過敏性の気道部位別差異とリモデリングによる修飾

分担研究者 福田 健

獨協医科大学呼吸器・アレルギー内科教授

研究協力者 石井芳樹

獨協医科大学呼吸器・アレルギー内科教授

**研究要旨：**インパルスオシレーションシステム(IOS)を用いることによって安静換気状態で気道抵抗を中枢、末梢の部位に分けて知ること、さまざまな喘息病態、すなわち発症早期例からリモデリングを伴う重症例までの、気道狭窄部位の推定が可能である。今回は、軽症喘息症例を対象に安定期の IOS パラメータの変化とアセチルコリン吸入試験時の変化を非喘息症例と比較して検討した。対象はアセチルコリン吸入試験を施行した 58 名のうち喘息と診断された 17 名と非喘息症例 41 名。アセチルコリン吸入試験を 1 秒量測定による標準法と同時に IOS 測定を行い評価した。喘息群と非喘息群でアセチルコリン吸入試験前の呼吸機能において、スパイロメトリーおよび IOS の各パラメータに有意差は認められなかった。ROC 曲線にて IOS パラメータのカットオフ値および感度、特異度を算出した。カットオフ値は  $\Delta R5$  で 42%、感度 76%、特異度 90%であった。IOS では FEV1 と比較し、若干の感度の低下が認められたがほぼ良好であった。アセチルコリン濃度に対する呼吸抵抗の変化率を R20、R5-R20 に分けて検討したところ、非喘息患者では R20、R5-R20 とともにアセチルコリン濃度上昇に伴い緩徐に上昇したのに対して、喘息患者では、全呼吸抵抗が閾値を境に急激に上昇し、なかでも R5-R20 が急激に上昇した。軽症喘息では、安定時の気道抵抗は非喘息群と比較し有意な変化を認めなかったが、アセチルコリンによって気道収縮を誘発した場合、中枢気道抵抗、末梢気道抵抗の両者が増加するが、特に末梢気道抵抗が優位に上昇することが明らかとなった。この結果は、軽症喘息においても末梢気道病変の関与の重要性を示すものであり、これに応じた治療法の必要性が考えられた。本研究によって、病態や進行度別の気流閉塞部位を特定し、それに合わせた適切な治療法の選択が可能になることが期待される。

### A. 研究目的

気管支喘息における気道収縮は、中枢気管支のみならず末梢気管支レベルでの収縮が重要と考えられる。さらに、喘息の進行とともにリモデリングが形成されると固定性の気道狭窄も出現してくると考えられる。これらの病変が気道のどの部位で発生しているかは十分明らかとなっていない。インパルスオシレーションシステム(IOS)を用いることによって安静換気状態で気道抵抗を中枢、末梢の部位に分けて知ること、さまざまな喘息病態、すなわち発症早期例からリモデリングを伴う重症例までの、気道狭窄部位の推定が可能である。この方法を用いて喘息病期による気道収縮部位の変化とリモデリング形成による修飾を検討できる。また、気道部位別の気管支拡張薬の反応性や抗炎症薬の投与経路別効果を検討できる。今回は、軽症喘息症例を対象に安定期の IOS パラメータの変化とアセチルコリン吸入試験時の変化を非喘息症例と比較して検討した。

### B. 方法

対象はアセチルコリン吸入試験を施行した 58 名のうち喘息と診断された 17 名と非喘息症例 41 名であり、非喘息患者の内訳は、感染後咳嗽が 10 名、慢性咳嗽が 8 名、アレルギー性鼻炎が 6 名、慢性気管支炎が 5 名、後鼻漏が 3 名、逆流性食道炎が 3 名、他 6 名であった。アセチルコリン吸入試験を 1 秒量測定による標準法と同時に IOS 測定を行い評価した。スパイロメトリーとして Spiro Sift SP-470 (FUKUDA DENSHI, Japan)を使用し、IOS 測定は、Jaeger impulse oscillation system (Master screen IOS, Erich Jaeger, Germany)を使用した。IOS の測定項目は、5Hz、20Hz での呼吸抵抗 (R5, R20) およびそれぞれの差(R5-R20)であり、R5 を全気道抵抗、R20 を中枢気道抵抗、R5-R20 を末梢気道抵抗とみなした。

### C. 結果

喘息群と非喘息群でアセチルコリン吸入試験前の呼吸機能において、スパイロメトリーおよび IOS の各パラメータに有意差は認められなかった。ROC 曲線にて IOS パラメータのカットオフ値および感度、特異度を算出した。カットオフ値は  $\Delta R5$  で 42%、

感度 76%、特異度 90%であった。IOS では FEV1 と比較し、若干の感度の低下が認められたがほぼ良好であった (表 1)。非喘息患者 14 名と最終吸入アセチルコリン濃度 1 万  $\mu\text{g/ml}$  の 8 名の喘息患者を、アセチルコリン濃度に対する呼吸抵抗の変化率を R20、R5-R20 に分けて検討したところ、非喘息患者では R20、R5-R20 とともにアセチルコリン濃度上昇に伴い緩徐に上昇したのに対して、喘息患者では、全呼吸抵抗が閾値を境に急激に上昇し、なかでも R5-R20 が急激に上昇した (Table 1)。

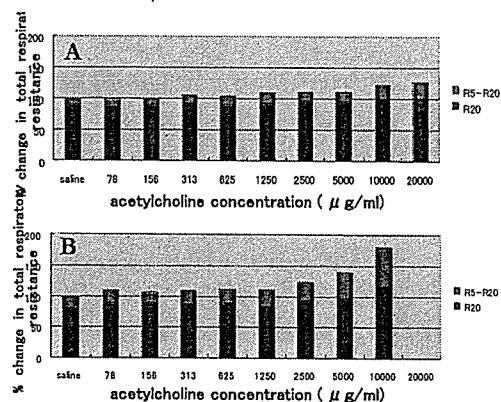
Table.1. The sensitivity and the specificity of  $\Delta$  FEV1 and the percentage of change in IOS parameters during ACT according to the cut-off values at the maximal rate of distinction.

	$\Delta$ FEV <sub>1</sub>	$\Delta$ G5	$\Delta$ R5	$\Delta$ R20	$\Delta$ R5-R20
Cut-off values (%)	-19	-30	42	13	175
Sensitivity (%)	100	76	76	94	71
Specificity (%)	98	90	90	51	79
True positive (n)	19	13	13	16	12
True negative (n)	40	37	37	23	30*
False positive (n)	1	4	4	18	8*
False negative (n)	0	4	4	1	5

#### D. 考察/結論

軽症喘息では、安定時の気道抵抗は非喘息群と比較し有意な変化を認めなかったが、アセチルコリンによって気道収縮を誘発した場合、中枢気道抵抗、末梢気道抵抗の両者が増加するが、特に末梢気道抵抗が優位に上昇することが明らかとなった。今後、さらに重症度の異なる症例を対象にリモデリングとの関連を検討したい。本研究によって、病態や進行度別の気流閉塞部位を特定し、それに合わせた適切な治療法の選択が可能になることが期待される。

Figure 1. The percentage change of the respiratory resistance at each concentration of acetylcholine. A: non-Asthmatics, B: Asthmatics



#### E. 研究発表

##### 2. 学会発表

1. 石井芳樹：成人喘息およびCOPDにおけるインパルスオシレーションシステム (IOS) の有用性. 第56回日本アレルギー学会秋季学術大会イブニングシンポジウム. 東京、2006. 11.
2. Ishii Y, Okazaki K, Fukuda T: Clinical utility of impulse oscillation system (IOS) for the assessment of clinical status and therapeutic efficacy in patients with COPD European Respiratory Society Annual Congress. Munich, 2006. 9.
3. Fujimoto S, Ishii Y, Fukuda T: Comparison with forced oscillatory technique and spirometry in acetylcholine challenge test. American Thoracic Society International Conference, San Diego, 2006. 5.

# NSAIDs 過敏喘息における鼻茸治療が、尿中ロイコトリエン濃度、喘息状態、アスピリン感受性に及ぼす影響についての研究

分担研究者 谷口正実  
国立病院機構相模原病院 臨床研究センター 喘息研究室長

研究協力者 秋山一男、東 憲孝、石井豊太、山本一博、谷本英則、福富友馬、関谷潔史、押方智也子、小野恵美子、粒来崇博、釣木澤尚実、森 晶夫、大友 守、前田裕二、長谷川真紀、三田晴久

## 研究要旨

アスピリン喘息(AIA)は、ほぼ全例で鼻茸を伴う好酸球性副鼻腔炎(以下鼻茸)を合併する。しかし、鼻茸の意義はいまだ不明である。すでに我々は、鼻茸の手術により、システニルロイコトリエン(Cys-LTs)産生の指標である尿中LTE4(U-LTE4)が有意に減少することを見出した(JACI, 2004)。今回は、(1)鼻茸治療がU-LTE4に与える影響、(2)副鼻腔手術が、喘息状態に与える影響、さらに(3)副鼻腔手術が、アスピリン感受性に影響を与えるか否か、以上の3つの研究内容を全て前向きに検討した。その結果、安定期のAIAにおいて、鼻茸手術もしくはステロイド内服による鼻茸治療により、U-LTE4は著明に減少し、鼻茸はCys-LTsの重要な産生源であることが証明された。また鼻茸の手術により、喘息症状や下気道過敏性は有意に改善した。さらにアスピリン感受性をも顕著に抑制された。以上より、AIAにおける上気道病変(鼻茸)が、Cys-LTs過剰産生に関与するだけでなく、喘息症状悪化やアスピリン感受性亢進に強く影響していることが示唆された。

## A 研究目的

アスピリン喘息(AIA)の最も特徴的の病態として、鼻茸を伴う好酸球性副鼻腔炎(以下鼻茸)がある。しかし、両者の関連は不明な点が多い。すでにわれわれは、鼻茸の手術により、生体内のシステニルロイコトリエン(Cys-LTs)産生の指標である尿中LTE4(U-LTE4)が有意に減少することを見出した(JACI, 2004)。その結果をふまえ、今回は、(1)各種鼻茸治療がU-LTE4に与える影響、(2)内視鏡下副鼻腔手術が、喘息状態(発作受診や気道過敏性)に与える影響、さらに(3)内視鏡下副鼻腔手術が、アスピリン感受性に影響を与えるか否か、以上の3つの研究内容を全て前向きに検討した。

## B 方法

- 2003年から、副鼻腔炎の治療をした(喘息症状が安定している)AIA31例を対象に前向きに検討した。内視鏡下副鼻腔手術11例、全身ステロイド(7日間)+局所ステロイド(21日間)9例、局所ステロイドのみ(28日間)11例の3群で治療前と治療1ヵ月後のU-LTE4を比較した。なお内科的治療内容は変えなかった。
- 2003年から、内視鏡下副鼻腔手術をしたAIA9例のその前後半年の予定外発作受診回数とAch気道過敏性を検討した。
- 2003年後半から、内視鏡下副鼻腔手術をした安定期のAIA8例において、手術直前と3週間後にアスピリン感受性と発作時のU-LTE4産生亢進を調査し、その変化を内科的治療内容を変えずに前向きに検討した。なお2)とは異なる対象である。

## C 結果

1) 3群の臨床背景は差がなかった。3群とも治療前後で肺機能は変化しなかった。U-LTE4は、手術群で中間値:341→125pg/mg・creatinineに、全身+局所ステロイド群で365→171にと両者とも有意に( $p<0.01$ )減少したが、局所ステロイド群では298→171と変動しなかった(図1)。

2) AIA9例の鼻茸後に、平均発作受診回数は、3.8から1.5回に( $p<0.05$ )、Ach-PC20は、1158 $\gamma$ から4891 $\gamma$ へ有意に( $p<0.05$ )改善した(図2)。

3) AIA8例の鼻茸手術後において、アスピリン発作時の肺機能低下が全例で著明に抑制されることを確認した(平均1秒量最大低下が25%→6%)(図3)。さらにU-LTE4の上昇も著しく抑制された(図4)( $p<0.01$ )。

## D 考察

安定期のAIAにおいて、鼻茸手術もしくはステロイド内服による鼻茸治療により、U-LTE4は著明に減少し、鼻茸はCys-LTsの重要な産生源であることが証明された。また鼻茸の手術により、喘息症状や下気道過敏性は有意に改善した。近年、鼻茸は活性化した好酸球浸潤が著明で、その程度と組織中のCys-LTs濃度が相関することが示された(2004、Steinkiら)。またさらに、ベルギーグループから、昨年の欧州アレルギー学会GA2LEN会議アスピリン喘息部門において、AIAの鼻茸中のCys-LTsが有意に高値であることが報告された。これらの成績は、今回のわれわれの結果を支持するものと思われる。さらに今回の検討では、鼻茸手術により、アスピリン感受性も顕著に抑制された。この成績から、鼻茸から産生されたCys-LTsが、AIAの喘息状態だけでなく、アスピリン感受性をも調整している可能性が初めて示唆された。

## E 結論

AIAにおける上気道病変(鼻茸)は、Cys-LTs過剰産生に大きく関与するだけでなく、喘息症状悪化やアスピリン感受性亢進に強く影響していることが判明した。したがって、AIAにおいて、鼻茸治療をすることは、システニルロイコトリエン産生を減少させ、喘息状態を改善すると結論できる。

## G 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Mita H, Turikisawa N, Yamada T, Taniguchi M Quantification of leukotriene B4 glucuronide in human urine. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2007 Feb;83(1-2):42-9.
- 2) Kazuhiro Yamamoto, Toyota Ishii, Daimon Hashimoto, Masami Taniguchi, Haruhisa Mita: Paranasal sinus computed tomography (CT) images in patients with chronic sinusitis and bronchial asthma correlate with urinary leukotriene E4 level 耳鼻免疫アレルギー (JIIAO) 24(4): 31-34, 2006
- 3) 谷口正実: アスピリン (NSAID) 不耐症の病態と治療 日本内科学会雑誌 第95巻 第1号 2006.1.10:148-157, 2006
- 4) 谷口正実, 東憲孝, 三田晴久, 秋山一男: アスピリン不耐症≡ロイコトリエン過剰産生体質 治療学 vol.40 no.3 2006:244.
- 5) 谷口正実, 東憲孝, 山本一博, 石井豊太, 栗原里佳, 他: 4喘息と鼻ポリープ アレルギー臨床 26(4):34-38, 2006
- 6) 谷口正実: 副作用 喘息患者に対する NSAIDs 使用法の実際と落とし穴 NSAIDs の使いかコツと落とし穴 (編集 水島裕 編集協力 川合眞一): pp152-153, 2006 中山書店 東京
- 7) 谷口正実: 副作用 NSAIDs 増悪するアレルギー疾患 NSAIDs の使いかコツと落とし穴 (編集 水島裕 編集協力 川合眞一): pp154-155, 2006 中山書店 東京
- 8) 谷口正実, 竹内保雄, 東憲孝, 三田康久, 安枝浩, 秋山一男: 3. アスピリン喘息と真菌喘息の年代的特徴 THE 25th ROKKO CONFERENCE 喘息の病態と治療からみた世代的(年齢的)特徴 (編集 小林節雄ほか): pp107-117, 2006 東京
- 9) 谷口正実, 東憲孝, 東愛, 谷本英則, 福富友馬, 他: アスピリン喘息のプライマリケアー特にそのリスクマネージメントについて - 呼吸 25巻8号:791-797, 2006
- 10) 谷口正実, 東憲孝, 東愛, 押方智也子, 小野恵美子, 他: Churg-Strauss Syndrome (アレルギー性肉芽腫性血管炎) クリニカ Vol.33 No.4:73-78, 2006
- 11) 谷口正実, 山本一博, 石井豊太, 秋山一男: アスピリン喘息に合併する副鼻腔炎はどうか治療すべきか? - 保存的立場から - JHONS Vol.22 No.10:1473-1476, 2006
- 12) 小野恵美子, 谷口正実, 前田裕二, 三田晴久, 秋山一男: プロスタグランジン E2, I2 と気管支喘息 喘息 Vol.19 No.3 2006-7:27-34, 2006
- 13) 谷口正実: シリーズ アレルギー疾患及び関連疾患-⑥ アスピリン (NSAID) 不耐症 医療の広場 第10号 第46巻:9-16, 2006
- 14) 谷口正実, 山本一博, 石井豊太, 秋山一男: アスピリン喘息 Medico 2006 November Vol.37 No.11:407-412, 2006
- 15) 谷口正実, 東憲孝, 小野恵美子, 押方智也子, 三田晴久, 秋山一男: アスピリン喘息と炎症メディエーター アレルギーの臨床 2006年7月号, 2006
- 16) 押方智也子, 谷口正実, 秋山一男: 喘息は日頃から水分を多くとったほうが良いですか? Q&A でわかるアレルギー疾患 2006年 通巻8号, 2006
- 17) 谷口正実, 東憲孝, 秋山一男: アスピリン喘息になると一生治らないのですか? Q&A でわかるアレルギー疾患 2006年 通巻10号, 2006
- 18) 谷口正実, 谷本英則, 福富友馬, 押方智也子, 小野恵美子, 関谷潔史, 秋山一男: 成人・高齢者の気管支喘息-大発作への対応と薬剤の選択 レジデントノート Vol.8 No.10 (1月号) 2007: 1371-1380
- 19) 押方智也子, 谷口正実, 粒来崇博, 竹内保雄, 秋山一男: 高齢発症喘息の特徴 臨床免疫・アレルギー科, 46(4):366-370, 2006
- 21) 谷口正実, 東憲孝, 三田晴久, 秋山一男: I. アスピリン不耐症 オーバービュー アレルギー・免疫 Vol.14, No.1, 2007: 9-13
- 22) 谷口正実, 榊原博樹: II. アスピリン (NSAIDs) 不耐症の診断とその問題点 アレルギー・免疫 Vol.14, No.1, 2007: 14-22
- 23) 東憲孝, 東愛, Sven-Erik Dahlen, 三田晴久, 谷口正実: V. NSAIDs 不耐症と炎症性細胞 アレルギー・免疫 Vol.14, No.1, 2007: 38-44
- 24) 妹川史朗, 豊嶋幹夫, 谷口正実, 早川啓史, 千田金吾: X.

アスピリンにより改善する喘息 アレルギー・免疫 Vol.14, No.1, 2007: 76-78

25) 谷口正実: NSAIDs 過敏症-最近の進歩から- アレルギーの臨床 27(3), 2007: 16-17

26) 東憲孝, 東愛, 三田晴久, 谷口正実: NSAIDs 過敏喘息の病態の解明の現状 アレルギーの臨床 27(3), 2007: 28-32

### 2. 学会発表

- 1) Taniguchi M, Sakakibara H, Higashi N, Akiyama K: Intravenous challenge test for diagnosis of aspirin-intolerance. HANNA meeting (GA2LEN WP 2.7.3) 2006.10.20-21, Krakow, Poland
- 2) Higashi N, Taniguchi M, Mita H, Akiyama K: Involvement of eicosanoids in aspirin-induced asthma HANNA meeting (GA2LEN WP 2.7.3) 2006.10.20-21, Krakow, Poland
- 3) Taniguchi M, Mita H, Higashi N, Ishii T, Yamamoto K, Akiyama K: Aspirin-induced bronchoconstriction and leukotriene overproduction are significantly inhibited after endoscopic sinus surgery in patients with aspirin-intolerant asthma XXV Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology 2006.6.10-14, Vienna, Austria
- 4) 谷口正実: シンポジウム アスピリン喘息におけるロイコトリエン過剰産生 第3回東日本メディエーター研究会 2006.3.25 東京
- 5) 谷口正実: イブニングシンポジウム 11 気管支喘息における併用療法の展望 喘息患者における合併病態による併用薬の選択 第46回日本呼吸器学会学術講演会 2006.6.2 東京
- 6) 谷口正実, 東憲孝, 河岸由紀男, 石井豊太, 三田晴久, 秋山一男: シンポジウム 2-9 日本をリードする国立医療の研究 NSAIDs 不耐症 (アスピリン過敏症) の病態はどこまで解明されたか 第60回国立病院総合医学会 2006.9.23 京都
- 7) 谷口正実: シンポジウム 5 アレルギー疾患における免疫療法の展望-アスピリン喘息減感作も含めて- アスピリン不耐症におけるアスピリン減感作の意義 第56回日本アレルギー学会秋季学術大会 2006.11.3 東京
- 8) 谷口正実: 教育講演 気管支喘息と副鼻腔炎 第9回好酸球と鼻茸の成因に関する研究会 2006.11.4 東京
- 9) 谷口正実: 特発性肺線維症への新規治療法 間質性肺炎新規治療法研究会 2006.12.19 東京
- 10) 谷口正実, 東憲孝, 山本一博, 石井豊太, 伊藤伊津子, 他: アスピリン喘息患者に副鼻腔手術を行うと, ロイコトリエン産生が減少し, 気道過敏性や喘息状態が改善する 第18回日本アレルギー学会春季臨床大会 2006.5.31 東京
- 11) 谷口正実, 東憲孝, 三田晴久, 伊藤伊津子, 押方智也子, 他: アスピリン喘息患者における自然発作時の尿中ロイコトリエン E4 濃度 第18回日本アレルギー学会春季臨床大会 2006.5.31 東京
- 12) 谷口正実, 小野恵美子, 東憲孝, 押方智也子, 山本一博, 他: 喘息患者において鼻ポリープを治療すると尿中ロイコトリエン E4 濃度は低下する 第57回臨床アレルギー研究会 2006.6.17 東京
- 13) 谷口正実, 三田晴久, 東憲孝, 小野恵美子, 押方智也子, 他: 喘息患者の鼻茸副鼻腔炎の治療後に尿中ロイコトリエン E4 濃度は低下する 第27回日本炎症・再生医学会 2006.7.11 東京
- 14) 谷口正実, 東憲孝, 小野恵美子, 東愛, 谷本英則, 他: アスピリン不耐皮膚疹には少なくとも2つの病型がある-ロイコトリエン過剰産生型と非過剰産生型の提唱 第56回日本アレルギー学会秋季学術大会 2006.11.4 東京
- 15) 谷口正実, 渡辺淳子, 秋山一男, 下田照文, 岡田千春, 他: 健康保険組合の診療報酬明細書 (レセプト) からみた喘息医療の実態調査 第14回臨床喘息研究会 2006.12.2 金沢市

図1: 鼻茸治療前後の尿中ロイコトリエンE4  
2003年からの前向き研究

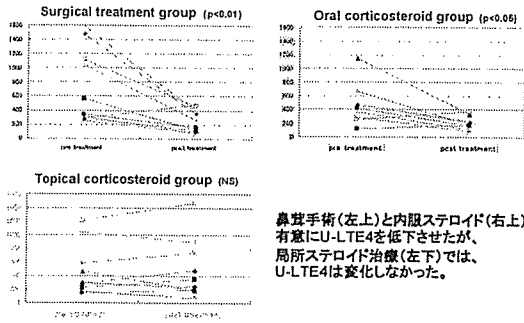
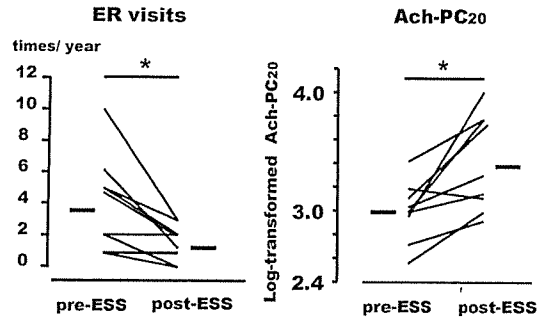


図2: 鼻茸手術前後の救急(発作)受診回数と気道過敏性の変化



\*  $p < 0.05$  BHR: Bronchial Hyperresponsiveness  
Ach-PC20: The provocative conc of acetylcholine causing a 20% fall in FEV<sub>1</sub>

図3: アスピリン喘息の鼻茸手術後に  
アスピリンによる気管支収縮は、有意に減弱する

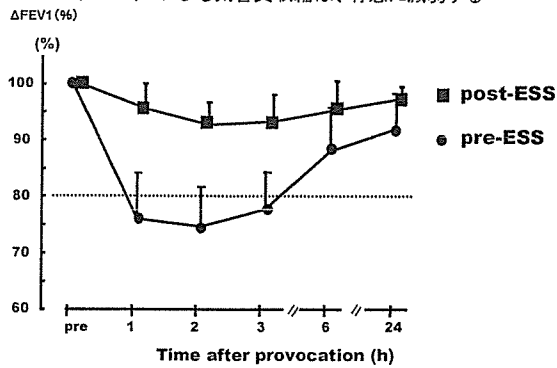
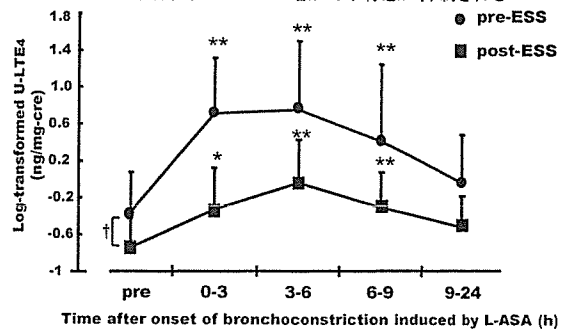


図4: アスピリン喘息の鼻茸手術後に  
アスピリン負荷時のU-LTE4増加は、有意に抑制される



†  $p < 0.05$ , ‡  $p < 0.01$  compared with post-ESS, \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$  compared with baseline

## 慢性副鼻腔炎組織浸潤 T 細胞の検討:喘息合併の有無から

分担研究者: 岡本 美孝 千葉大学大学院医学研究院耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学 教授

研究協力者: 堀口 茂俊 千葉大学大学院医学研究院耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学 講師

山本 陸三郎 千葉大学大学院医学研究院耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学 大学院生

花澤 豊行 千葉大学大学院医学研究院耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学 助教授

### 研究要旨

慢性副鼻腔炎のうち喘息を合併するものでは、高率に鼻ポリープを合併し、かつ再発が多く難治性であることが知られている。今回、当科で行った慢性副鼻腔炎手術症例のポリープ、副鼻腔組織中の T 細胞について解析を行った。喘息を合併する慢性副鼻腔炎では多数の好酸球浸潤を伴うことが多く、IL-5, IL-13 といった Th サイトカインの発現亢進、Th2 細胞浸潤が高い割合で認められた。また、好中球浸潤が優位を占める慢性副鼻腔炎でも喘息合併例では、非合併例ではみられな Th2 サイトカイン、Th2 細胞浸潤が認められ、喘息を合併する慢性副鼻腔炎では喘息と共通の病因、病態の存在が考えられた。

### A. 研究目的

アレルギー性鼻炎と喘息との高い合併者については従来よりよく知られており、さらにアレルギー性鼻炎が喘息発症の独立した危険因子であること、アレルギー性鼻炎の治療が喘息発症の予防となる可能性や、合併していない場合には喘息症状の改善に働くことが多いことなどの報告から、one airway, one disease といった概念も提唱される。一方、成人の喘息ではアレルギー性鼻炎以外に慢性副鼻腔炎の合併が比較的高い割合でみられ、この慢性副鼻腔炎は難治性であることから臨床的にも注目されている。特に、非アトピー性喘息と合併することが多く、その病態は全く明らかになっていない。上気道と下気道との関連に関して、慢性副鼻腔炎の病態の面から検討を行った。

### B. 方法

対象は本年当科で慢性副鼻腔炎にて内視鏡手術を行った奨励のうち、肝炎などの検体の解析に支障のある感染症の合併のない 15 症例で年齢は 32～71 歳である。このうち 6 例に喘息の合併がみられた。副鼻腔の組織検査から好酸球浸潤優位型(100 個以上/400 倍視野)6 例と好酸球浸潤が少なくむしろ好中球浸潤優位型 9 例に分類した。喘息は好酸球浸潤優位型 6 例中 5 例に、好中球浸潤型 9 例中 1 例

に認めた。アレルギー性鼻炎の合併は好酸球浸潤優位型 1 例に、好中球浸潤優位型 2 例に認めた。手術により摘出した副鼻腔組織は直ちに一部から浸潤細胞を分離し、比重遠心法により単核球を得て、FACS ならびに real time PCR 法により CCR4 陽性 T 細胞(Th2 細胞)、CXCR3 陽性 T 細胞(Th1 細胞)、各種サイトカイン mRNA (IFN- $\gamma$ , IL-4, IL-5, IL-13)の発現について検討した。

(倫理面への配慮)

手術標本の解析に当たっては患者本人から文書による同意を得て行われた。

### C. 結果

好酸球浸潤優位型副鼻腔炎の組織中には好中球浸潤優位型に比較して著しく高い IL-5mRNA の発現を認めたが、好酸球を除いた単核球にも高い発現がみられ、その産生細胞として好酸球以外に T 細胞の存在が示された。IL-4, IL-31mRNA の発現も好中球浸潤優位型では低値であり、好酸球浸潤優位型で優位に高値を呈した。IFN- $\gamma$  の発現については、差は認められなかった。一方、CD4 陽性 T 細胞に占める Th1 細胞、Th2 細胞の割合については好酸球浸潤優位型では Th2 細胞の割合が好中球浸潤優位型に比べて有意に高値であったが、Th1 細胞については

その割合には差が認められなかった。喘息の合併の有無から比較すると好中球浸潤優位型の喘息合併例では Th2 細胞の割合が比較的高く、また IL-4, IL-13 といった Th2 サイトカインの発現も高値を呈していた。

#### D. 考察

喘息を合併する慢性副鼻腔炎では多数の好酸球浸潤を伴うことが多く、Th2 サイトカイン発現亢進、T 細胞として Th2 細胞浸潤が高い割合で認められる。しかし、好中球浸潤を多数認める慢性副鼻腔炎でも Th2 サイトカイン、Th2 細胞の一定の発現はみられ、やはり喘息で報告される特徴と一致していた。喘息を合併する慢性副鼻腔炎では、共通の病因、病態の存在が考えられる。

#### E. 結論

喘息に合併する副鼻腔炎では、好酸球の浸潤をみとめ、Th2 サイトカイン、Th2 細胞の発現、浸潤が優位で喘息と共通の病態、病因の存在が示唆される。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1.論文発表

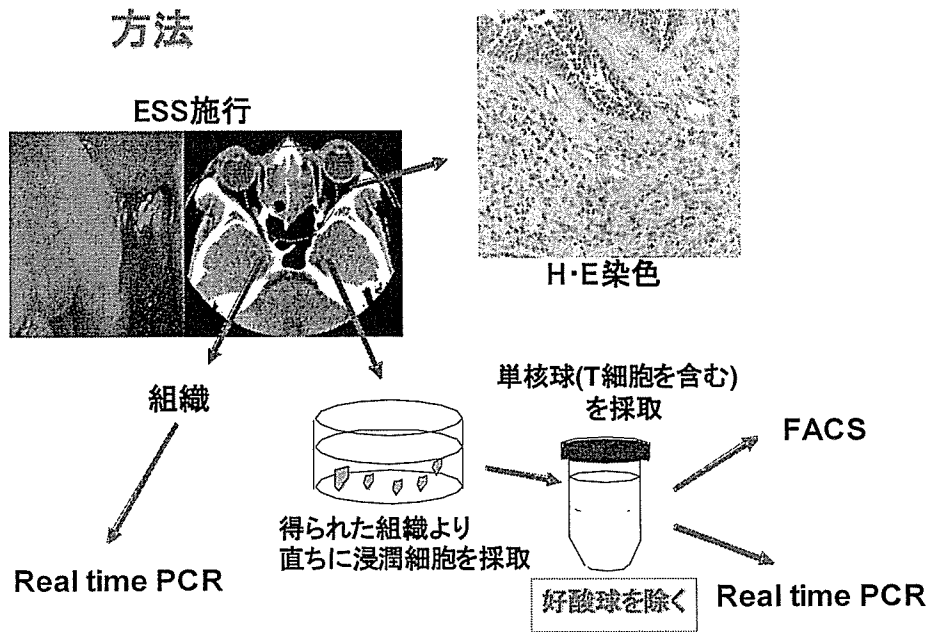
投稿中

##### 2.学会発表

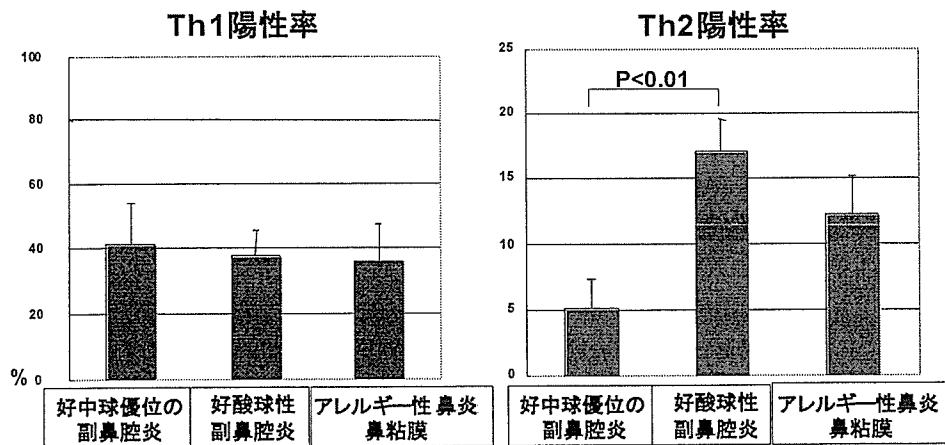
山本陸三朗, 堀口茂俊, 岡本美孝. 好酸球性副鼻腔炎との病態—one airway, one disease の新しい切り口として—, 日本鼻科学会総会臨床問題懇話会, 2006年9月, 四日市

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし



### 組織内浸潤CD4+T細胞のTh1、Th2 <フローサイトメトリー>



- 
- ・Th2細胞が好酸球性副鼻腔炎組織に有意に多い
  - ・Th1細胞に差はない



# マルチスライスCTを用いたヒト気道解析の研究

分担研究者 田村 弦 東北大学病院感染症・呼吸器内科講師

## 研究要旨

近年開発されたマルチスライスCTにより、肺気道全体を瞬時に撮像することが可能となった。しかしながら、複雑な分岐構造を有する気道の形状をCT画像のみから把握することは困難である。そこで、本研究では、CT画像から気道の分岐構造形態を解析し、各気道の体積や直径などの形態情報を自動的に計測するアルゴリズムを開発した。その結果、58歳の健常人について、本アルゴリズムを適用したところ、気管から平均直径1.7mmの第14世代の気道まで連続する合計366本の気道を抽出することができた。形態計測により得られた気道直径と解剖学的に測定された値と比較したところ、第7世代まではほぼ一致した結果となった。本研究で使用したCTの空間解像度が0.5mmであるため、第8世代以降の気道に関しては全ての気道を抽出することはできなかったが、本アルゴリズムによって、CT画像の限界値までは気道追跡が可能であることが示された。以上により、マルチスライスCT画像から気道を連続的かつ自動的に評価する方法を確立できた。

## A. 研究目的

近年、Computed Tomography(CT)の分解能が向上すると共にX線検出器のチャンネルを多数併用することで、肺気道全体を瞬時に撮像することが可能となってきた。しかしながら、臨床において注目している気道が第何世代の気道なのかについては、気道の3次元画像から目視によって判断されているのが現状である。特に、投薬前後や呼気時と吸気時等において、同一患者で対応する世代の気道の直径や長さの変化などを比較する必要があるが、その手技は自動化されておらず、また、分岐構造を有する気道形態の複雑さゆえ、その作業は極めて煩雑かつ重労働である。マルチスライスCTにより得られる多量のデータを臨床診断に生かすためには、この肺気道形態の計測を自動化し、注目する気道が何世代目で、直径がいくつであるのかを提示する方法が必要となる。そこで、本研究では最新の64チャンネルマルチスライスCTを用いて気管から細部の気道までを撮影したデータを用い、気道形態を自動的に定量評価するためのアルゴリズムを確立した。

## B. 方法

本研究で開発した方法では、CT撮影から気道の形態計測に至るまで5段階の工程を経る。以下、各工程について詳細に説明する。

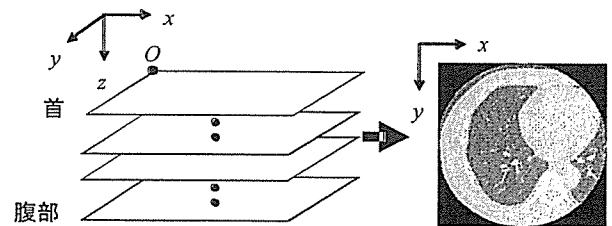


Fig. 1 CT画像と座標定義

## B.1 CT撮影

CT撮影には東芝メディカルシステムズ製Aquilion64を用いた。この装置はX線検出器を64列(チャンネル)搭載し、高速に肺全体を撮影できる。撮影時には、心臓の動きによるノイズを軽減するため心電図に計測を同期させた。得られたCT画像のサイズは256mm×256mm(ピクセルサイズ0.5mm)、スライス間隔は0.5mmであった。よってCT画像を積層することにより3次元構築した場合、1ボクセルは一辺0.5mmの立方体となる。

今回の計測では肺全体を含むように首付近から腹部上部付近まで横断面を513枚撮影した。ここでFig. 1に示すように、首付近のCT画像を最上層、腹部付近のCT画像を最下層となるようにCT画像を体軸に沿って積層し、最上層のCT画像の左上を原点とし、最上層のCT画像(首付近)を

$z=0$ , 最下層の CT 画像 (腹部付近) を  $z=512$  とする体軸下向きの  $z$  軸を有する右手座標系  $(x, y, z)$  を定義する.

### B.2 気道追跡

CT 画像は組織の X 線吸収量に相当する HounsfieldUnit(Hu)値に比例したグレイスケール輝度値を有する画素で構成される. 気道内腔は周囲が Hu 値の高い画素 (気道壁) に囲まれた Hu 値の低い (空気) 領域で表される. このことを利用して気道の追跡を行う際には, ある領域内で限界画素値 (閾値  $T$ ) 未満の領域を選択し, この閾値  $T$  を変化させながら領域を決定する Region Growing 法を用いた.

Fig. 2 に気道追跡のフローチャートを示す. はじめに,  $z=0$  のスライス画像において気管と考えられる領域を目視で判断する. 次のスライス画像の気道領域を抽出するために, この画像における気道の数 ( $I_{max}$ ) を数えておき, これから抽出を行うスライス画像における気道と考えられる領域数を決定する ( $z=0$  の場合  $I_{max}=1$  である). 前回抽出を行った画像での個々の気道領域を区別するため識別番号  $I$  を導入する. 各  $I$  の気道領域をこれから抽出を行う画像に投影写像し, それぞれの領域内での画素値の平均値  $T_{AVE,I}$  を求め,  $T_{AVE,I}$  未満の画素値を有する領域を  $R_{O,I}$  とする. 分岐があった場合,  $R_{O,I}$  を決定する定義に従うと  $R_{O,I}$  は分岐数に相当するだけ存在する. 各  $I$  に対して初期閾値  $T$  を  $T_{AVE,I} - \tau$  とし, そこから  $T$  を増加させながら  $R_{O,I}$  に連結する画素の輝度値を判断して領域を増加させる. そして, ある閾値  $T$  で気道領域の面積  $A_{T,I}$  が  $A_{T-1,I} > \alpha A_{T-1,I}$  または  $A_{z,I} > \beta A_{z-1,I}$  となったとき, すなわち今回の閾値での面積が前の閾値での面積よりも  $\alpha$  倍大きくなったとき, または現在抽出を行っている画像での気道の面積が前の画像での同一気道の面積よりも  $\beta$  倍大きくなったとき領域爆発と判断し, そのときの閾値から  $g$  引いた値  $T-g$  をその気道に対する最終的な閾値として領域  $R_{T,g,I}$  を決定する.  $z=1$  以降は, 上記の手順を繰り返し行っていくことにより, 1つ前の画像における気道データを用いて次の画像の気道抽出を行っていく. 最下層 (腹部) の CT 画像に到達したならば, 逆向きに  $z+1$  の気道データを基点にして, 引き続き  $z$  の減少する方向への気道抽出を最上層

(首) の CT 画像まで行う. これを数回,  $z$  の上下方向に反復することによって末梢の気道まで抽出した. 最後に各段面で決定した気道領域を積層

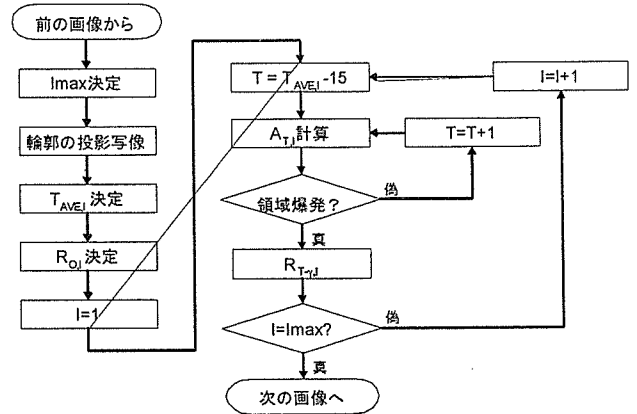


Fig. 2 気道追跡フローチャート

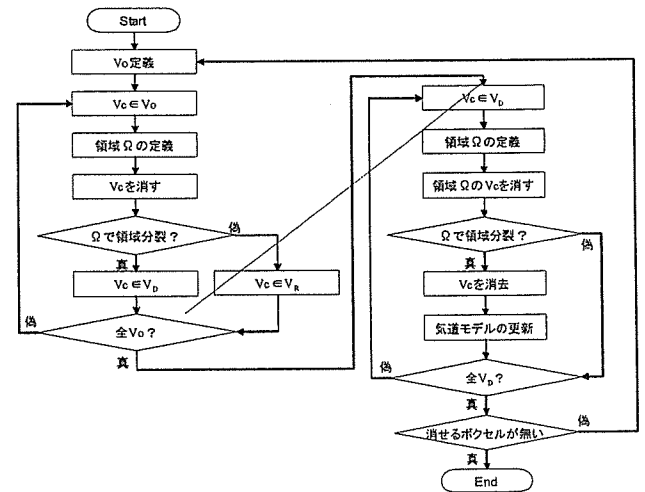


Fig. 3 細線化フローチャート

することによって, ボクセルより構成される3次元気道モデルを作成した.

### B.3 細線化

細線化は気道モデルのボクセルの面同士接触による連結が保たれるように, 気道モデルの外周のボクセルから削除していく方法によって行った. 細線化アルゴリズムのフローチャートを Fig. 3 に示す.

はじめに気道追跡より得られた3次元気道モデルの最表面のボクセル集合  $V_0$  を特定する. そして  $V_c \in V_0$  に関して  $V_c$  を中心とする  $n \times n \times n$  ボクセルの領域  $\Omega$  を考える. この領域  $\Omega$  においてボクセル  $V_c$  を消した時,  $\Omega$  内で気道を構成しているボクセル群が複数の領域に分断される場合,

$V_c$  は気道モデルの連結に必要なボクセルとして細線ボクセル集合  $V_R$  に決定する。逆に分断されなければ  $V_c$  をボクセル集合  $V_D$  にする。この工程を集合  $V_0$  内の全てのボクセルに対して行う。

次に集合  $V_D$  について、先ほどと同様に  $V_c \in V_D$  に関して  $V_c$  を中心とする  $n \times n \times n$  ボクセルの領域  $\Omega$  を定義する。領域  $\Omega$  においてボクセル  $V_c$  を消したとしても、領域が分断されなければボクセル  $V_c$  を気道モデルから削除し気道モデルの更新を行う。この工程を集合  $V_D$  内全てのボクセルに対して行う。

上記2つの工程の違いは、はじめの  $V_0$  から  $V_D$  を決定する工程では細線ボクセルを特定するのみで不要なボクセルを消さないのに対し、次の工程では不要なボクセルを消去し気道モデルの更新を行うところにある。

この手順を最表面ボクセルが新たに定義できなくなり、かつ削除できるボクセルがなくなるまで繰り返していくことにより細線化を行った。また、上記の3次元細線化アルゴリズムは表面形状の凹凸の影響を非常に受けやすく、Fig. 4 に示されるように本来気道が分岐していない箇所でも枝の分岐（偽枝）が発生してしまうので、それらを視認により判断し手作業により除去した。

面に層を形成していくように層番号  $N_L$  を与えていき、3次元気道モデルを構成するすべてのボクセルに対して層番号  $N_L$  を定義する。次に、 $z=0$  の

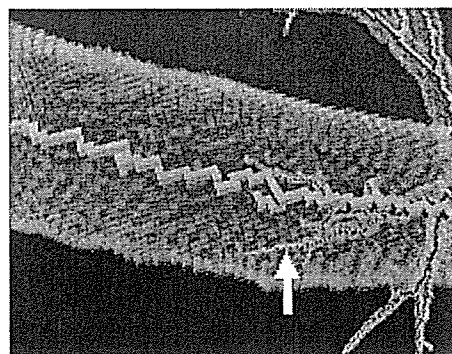


Fig. 4 偽枝の発生 (矢印)

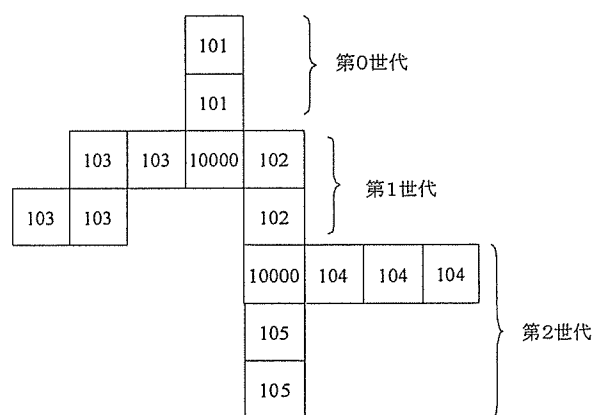


Fig. 5 枝番号と世代番号

#### B.4 気道モデルへの世代番号の付加

細線化モデルに個々の枝を特定するための枝番号を付加する。Fig. 5 に示すように基準を気管の枝番号 101 として、分岐があるごとに各枝に番号を昇順に付加していく。また分岐ボクセルは枝番号 10000 とする。上流の親枝と下流の娘枝を定義した場合、親枝の番号は分岐ボクセルを挟んで娘枝の番号より必ず小さくなる。この情報を元に気管の世代番号を第 0 世代として各枝に世代番号を付加していく。

次に Fig. 6 に示すフローチャートに従って3次元気道モデルにも枝番号を付加していく。まず B.2 で得られた3次元気道モデルと B.3 で得られた細線化モデルを  $(x, y, z)$  座標系に基づいて重ね合わせる。この時、細線化モデルのボクセルが存在する箇所に対しては、層番号  $N_L=0$  を定義する。この層番号 0 が定義されたボクセルを起点として、面同士が隣り合うボクセルに  $N_L=1$  を与え、以下 Fig. 7 に2次的に示すように細線ボクセルの表

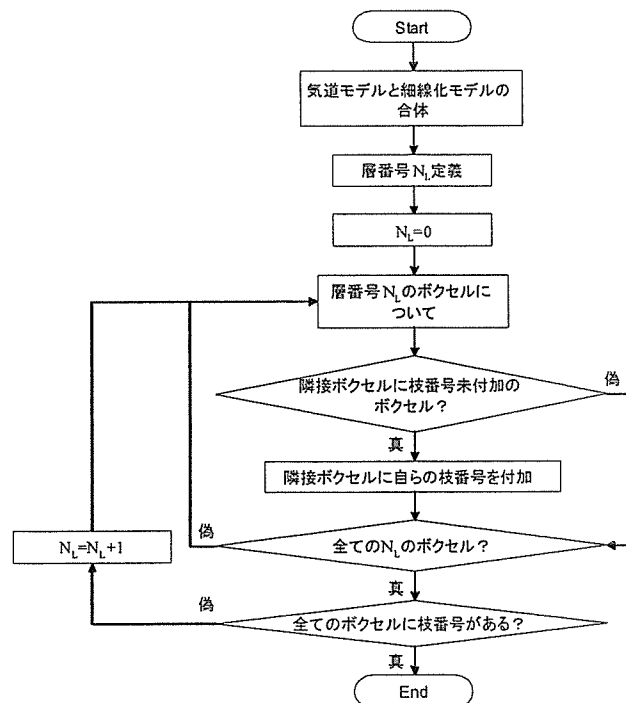


Fig. 6 気道モデルの枝番号付加フローチャート

断面において層番号  $N_L=0$  のボクセルに着目し、それに隣接する層番号  $N_L=1$  のボクセルに対して、 $N_L=0$  のボクセルの枝番号をコピーする。これを  $z$  軸が増加する体軸下向き方向の全ての断面について行う。その後、再び  $z=0$  の断面に戻り層番号  $N_L$

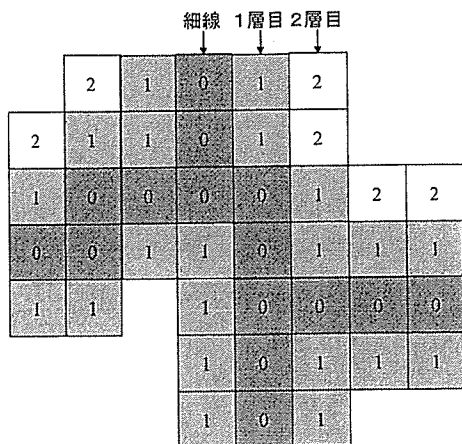


Fig. 7 層番号付き気道モデル

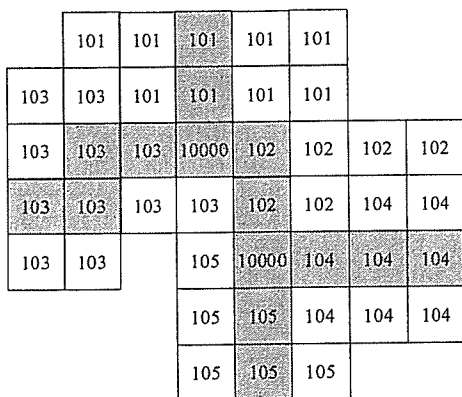


Fig. 8 枝番号付き気道モデル

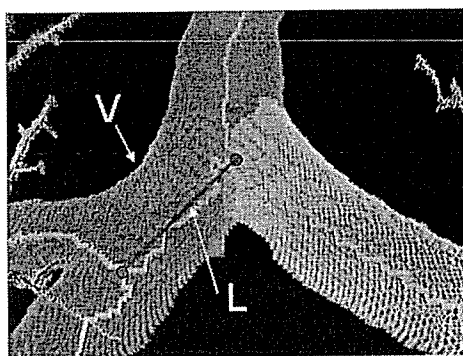


Fig. 9 肺気道計測における距離  $L$  の例

$=2$  のボクセルに対して隣接する  $N_L=1$  のボクセルから枝番号をコピーする。以下同様に常に  $z$  が増加する方向に向かって層番号  $N_L$  のボクセルに対

して隣接する層番号  $N_L-1$  のボクセルから枝番号を逐次コピーしていくことにより 3次元気道モデルを構成する全てのボクセルに枝番号を与える。全ての気道モデルを構成するボクセルに枝番号が付加されるまで以上の工程を繰り返していくと、Fig. 8 のようになる。全ての気道モデルを構成す

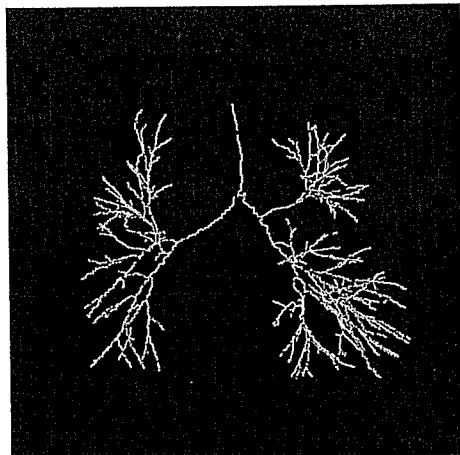


Fig. 10 細線化気道モデル

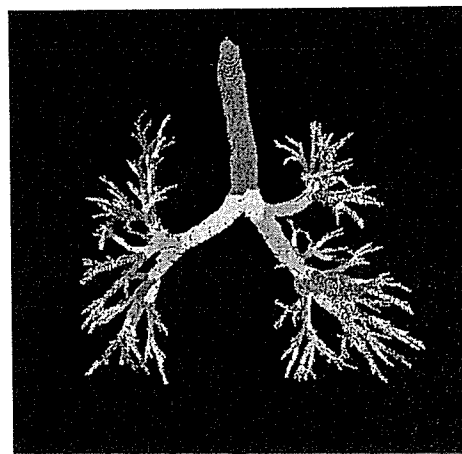


Fig. 11 世代番号付気道モデル

るボクセルへ枝番号の付加が終了した後、細線化モデルに世代番号を付加した際の枝番号と世代番号の対比を元に、気道モデルにも世代番号を付加する。

### B.5 形態計測

気道直径は世代分けを行った気道モデルから気道を円柱近似して求めた。各枝の体積  $V$  は枝を構成するボクセル数から、距離  $L$  は枝の両端の直線距離から求め、直径  $D$  を円柱の体積の式より算出した。