

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16年度～平成18年度 総合研究報告書

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 1-12
岩本逸夫

II. 分担研究報告

1. 呼気分析（呼気NOおよび呼気凝縮液）およびインパルスオキシレーション法
による気管支喘息の早期診断に関する研究 13-16
福田 健
2. 成人喘息、とくにアスピリン喘息における上気道病変が、ロイコトリエン過剰
産生、気道過敏性、アスピリン感受性に及ぼす影響についての研究 17-23
谷口正実
3. 臓器過敏性に関連したアレルギー性鼻炎の鼻粘膜特異的免疫基盤の解明
岡本美孝 24-29
4. 3次元CTを用いたヒト気道解析の研究 30-34
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 35-40
岩本逸夫

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 41-42

IV. 研究成果の刊行物・別冊 43-214

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・呼吸器内科助教授）
- 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、中島裕史、高取宏昌、藤原道雄、玉地智宏、渡邊紀彦、廣瀬晃一、加々美新一郎、鈴木浩太郎、須藤明（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、櫻井大樹、花澤豊行、山本陸三朗（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、3年間の研究により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と Th2 型気道炎症の間に密接な関連が認められ、咳喘息を含む気管支喘息の気道過敏性の早期診断には、呼気 NO 濃度と呼気凝縮液中 LTC4/D4/E4 値の測定が極めて有用であることが示唆された。
- 2) 気管支喘息の気道過敏性の早期診断法の開発のために、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。
- 3) 気管支喘息の気道過敏性への上気道アレルギーの影響について、鼻茸好酸球性副鼻腔炎による Cys-LTs 過剰産生が下気道過敏性の獲得に強く影響していることが示された。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、鼻茸副鼻腔炎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、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、鼻茸副鼻腔炎から産生される 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。
- 4) アレルギー性鼻炎の鼻過敏性の発症機構の解析では、アレルギー性鼻炎患者鼻粘膜では非アレルギー性鼻炎患者に比し Th2 細胞が増加していたが、Th1 細胞には差は認められず、さらに CD152 陽性 CD25 陽性 CD4 陽性 T 細胞も増加しており、鼻過敏性における鼻粘膜の Th2 型気道炎症の関与が示唆される。
- 5) 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。
- 6) 気道リモデリングによる気道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。

7) アレルギー性気道炎症の新たな制御機構について、Stat5a は Stat6 非依存的に Th2 細胞分化を誘導し、アレルギー性気道炎症を増強することが明らかにされた。そのメカニズムとして Stat5a は、SOCS3 の発現を誘導し、IL-12-Stat4 シグナルを抑制することにより Th1 細胞分化を抑制する。これらの結果は、Stat5a シグナルの制御によるアレルギー性気道疾患治療の可能性を示唆する。

8) Th1 細胞分化の master regulator である T-bet は、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。

9) IL-25 はアレルギー性気道炎症の局所で産生され、その発現は Th2 細胞依存的にアレルギー性気道炎症を増強していることが明らかにされた。これらの結果は、IL-25 シグナルの制御によるアレルギー性気道疾患治療の可能性を示唆する。

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)

1. 呼気分析 (呼気 NO および呼気凝縮液) による気管支喘息の早期診断に関する研究

気管支喘息の気道過敏性の発症機構と早期診断を目的として、気管支喘息の早期病態と考えられる咳喘息 (cough variant asthma; CVA) を対象として、気道炎症のマーカーとして呼気 NO 濃度を測定し、気道過敏性との関連を検討した。また、呼気凝縮液 (EBC) を採取し LTC4/D4/E4 を測定した。

CVA13 例、アトピー咳嗽 (atopic cough; AC) 14 例、健常成人 8 例、気管支喘息 (BA) 6 例を検討した。呼気 NO 濃度は、CVA では、 90.8 ± 59.3 ppb と健常者 20.8 ± 5.9 ppb に比較し有意に高値を示し、BA とほぼ同等であった。また、AC では、 37.5 ± 19.2 ppb と軽度上昇を認めしたが、CVA と比較すると有意に低値であった。ROC analysis にてカットオフ値 55 ppb と設定するとそれ以上が CVA と診断できた。呼気 NO 濃度とメサコリン PC20 値は負の相関を示した。CVA 症例は、ロイコトリエン受容体拮抗薬 montelukast が全例で著効したが、AC での有効性は 60%であった。EBC 中 LTC4/D4/E4 値は、CVA では、BA と同等に高値であったが、AC では健常者と同等であった。

以上より呼気 NO 濃度や EBC 中 LTC4/D4/E4 値の測定は、BA 及び CVA のアレルギー性気道炎症による気道過敏性の早期診断と治療法選択にきわめて有用であると考えられた。

2. 気管支喘息の気道過敏性の気道収縮部位の解明

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、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。IOS で 5Hz, 20Hz の呼吸抵抗 (R5, R20) を測定し、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がある。ほとんどの AIA が鼻茸副鼻腔炎を合併し約 70% で尿中 LTE4 高値を呈するが、AIA の気道過敏性との関連は不明である。そこで、鼻茸副鼻腔炎が AIA の気道過敏性、喘息症状、アスピリン感受性にいかなる影響を与えるかを検討した。

AIA の鼻茸手術後に、尿中 LTE4 値は、全例で 1/2 以下となり、多くの例で正常化した。さらに驚くべきことに、手術後のアスピリン閾値負荷試験では、肺機能は低下せず、尿中 LTE4 の上昇も著しく抑制された。また気道過敏性 (AchPC20) や、術後 6 ヶ月間の喘息症状も有意に改善した。さらにアスピリン全身負荷試験において AIA と確定診断された 51 症例に、数年後再度、負荷試験を行い、アスピリン感受性の変化を検討した。平均 4 年後に 2 度目のアスピリ

ン全身負荷試験を行ったところ、9% の症例でアスピリン最大負荷でも肺機能が低下しなかった。しかし、同時に測定した尿中 LTE4 は増加していた。それらアスピリン感受性消失例においては、日常の喘息症状はきわめて安定しており、LTD4 気管支吸入試験での Cys-LTs 感受性低下が確認された。

さらに、1) 各種鼻茸副鼻腔炎治療が尿中 LTE4 に与える影響、2) 内視鏡下鼻茸副鼻腔炎手術が、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。対象は鼻茸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 → 125 pg/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 γ から 4891 γ へ有意に改善した。3) AIA8 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副鼻腔炎治療により、尿中 LTE4 は著明に減少し、鼻茸副鼻腔炎は 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、鼻茸副鼻腔炎から産生された Cys-LTs が、AIA の下気道過敏性だけでなく、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) アレルギー性鼻炎の鼻過敏性の発症機構の解明 (岡本)

アレルギー性鼻炎患者の鼻粘膜でみられる鼻粘膜過敏性の背景にある免疫基盤の解明を目的として、T細胞の subpopulation, CD23 陽性 B細胞の検討を試みた。通年性アレルギー性鼻炎患者鼻粘膜と非アレルギー性鼻炎患者鼻粘膜中の CD4 陽性 T細胞のうち、CCR4 陽性 T細胞はアレルギー性鼻炎で多かったが、CXCR3 陽性 T細胞はアレルギー性鼻炎と非アレルギー性鼻炎で全く差はみられなかった。末梢血中の CD4 陽性細胞は、アレルギー性鼻炎と非アレルギー性鼻炎で CXCR3 陽性細胞, CCR4 陽性細胞の割合に差は見られなかった。一方、CD152 陽性 CD25 陽性 CD4 陽性 T細胞はアレルギー性鼻炎の鼻粘膜においてのみ明らかで、末梢血や非アレルギー性鼻炎鼻粘膜では明らかではなかった。鼻粘膜中の CD23 陽性細胞の大半は B細胞でありアレルギー性鼻炎鼻粘膜で多いが、CCR4 陽性 T細胞との相関はみられなかった。以上から、アレルギー性鼻炎鼻粘膜には Th2 細胞が非アレルギー性鼻炎よりも高い割合で認められたが、Th1 細胞には差は認められず、末梢血では Th1 細胞, Th2 細胞いずれもアレルギー性鼻炎, 非アレルギー性鼻炎で差は認めなかった。一方、鼻粘膜には CD152 陽性 CD25 陽性 CD4 陽性 T細胞が存在しており、特にアレルギー性鼻炎で多いことから何らかのアレルギー反応の抑制に作用している可能性が示唆された。

4) 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、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- γ 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。

5) 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)

気管支喘息の気道炎症は中枢気道のみならず末梢気道、そして肺胞にまで及んでいることが示唆されており、気道過敏性の病理形態学的検索のためには、中枢気道のみならず末梢気道の解析が重要である。

そこで本研究では、3次元CT撮影による気道の3次元構造のボクセルデータから気道のトポロジーを認識し、その情報を元のボクセルデータに還元し、注目した世代の気道の形態情報を容易に取り出す方法を提案する。本研究で、3次元CT撮影によって得られた連続スライス画像から、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。その結果、連続的な気道のトポロジーの抽出は、気道壁を判定する画素の閾値の設定等に左右されるが、おおむね第8世代の気道までを自動的に抽出することができた。上葉の第3~6世代の連続した気道において、気管支拡張剤の投薬前後における気道の直径の変化を計測した結果、いずれの世代においても気道の直径が増加していることが確認できた。

次に、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。

本研究により、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。

6) アレルギー性気道炎症の新たな制御機構の解明 (岩本)

1. Stat5a によるアレルギー性気道炎症の制御機構

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。これまで我々は、IL-2 をはじめ多くのサイトカインにより活性化される Stat5a がアレルギー性気道炎症の惹起に必須であることを明らかにした (Blood 2001)。本研究では、a) Stat6 非依存性 Th2 細胞分化における Stat5a の役割、及び b) Stat5a による SOCS3 発現誘導を介した Th1 細胞分化抑制機構を明らかにした。

a) Stat5a による Stat6 非依存性 Th2 細胞分化機構の解析：Stat5a/Stat6 ダブル欠損マウスを複製し、脾臓 T 細胞の T 細胞分化、サイトカイン産生を ELISA 法及び細胞内サイトカイン染色法を用いて解析した。Stat5a/Stat6 ダブル欠損 T 細胞では、Stat6 欠損 T 細胞よりも強い Th2 細胞分化障害が認められた。T 細胞増殖能については、各マウス間で有意な差が認められなかった。持

続活性型 Stat5a を Stat6 欠損 T 細胞に過剰発現させても Th2 細胞分化は回復しなかった。Stat5a/Stat6 ダブル欠損マウスにおける抗原誘発気道好酸球及びリンパ球浸潤は、Stat6 欠損マウスよりも著名に減弱していた。

b) Stat5a による Th1 細胞分化抑制機構の解析：野生型及び Stat5a^{-/-} CD4 陽性 T 細胞における IL-12 依存性 Th1 細胞分化、IL-12 刺激による Stat4 のリン酸化、及び IL-12/Stat4 シグナルの抑制分子である SOCS3 の発現を比較検討した。Stat5a^{-/-} CD4 陽性 T 細胞の Th1/Th2 分化に対する SOCS3 発現の効果を検討した。その結果、Stat5a^{-/-} CD4 陽性 T 細胞では、野生型 CD4 陽性 T 細胞に比して IL-12 刺激による Stat4 リン酸化及び Th1 細胞分化が亢進していた。さらに、Stat5a^{-/-} CD4 陽性 T 細胞では、SOCS3 の発現が低下していた。そして、持続活性型 Stat5a は SOCS3 promoter を活性化した。Stat5a^{-/-} CD4 陽性 T 細胞に SOCS3 を発現させると Th1 細胞分化が抑制され Th2 細胞分化は増強された。

2. T-bet によるアレルギー性気道炎症の制御機構

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-g 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^{-/-})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^{-/-} Stat6^{-/-} マウスでは、T-bet^{-/-} 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^{-/-} CD4 陽性 T 細胞を細胞移入した T-bet^{-/-} Rag-2^{-/-} マウスでは、CD4 陽性 T 細胞を細胞移入した T-bet^{-/-} Rag-2^{-/-} 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^{-/-} 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⁺ 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⁺ 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関与していることを示唆している。

3. IL-25 によるアレルギー性気道炎症の制御機構

アレルギー性気道炎症は、Th2 細胞により産生される種々のサイトカインの作用により惹起されるが、その詳細は依然不明である。近年、新たな Th2 細胞性サイトカインとして IL-25 が単離された。IL-25 は、未だ同定されていない非 T 非 B 細胞に作用し、IL-4, IL-5, IL-13 など Th2 サイトカインの産生を誘導する非常にユニークなサイトカインである。本研究では、アレルギー性気道炎症における IL-25 の役割を解析した。

a) マウス喘息モデルにおける IL-25 の役割の解明：感作した野生型マウスでは抗原吸入 8 時間後をピークとする気道での IL-25 mRNA の発現が認められた。可溶性 IL-25 受容体の前投与は、抗原吸入による好酸球と CD4 陽性 T 細胞の気道浸潤を有意に抑制した。

b) 肺特異的 IL-25 発現マウスの作製とアレルギー性気道炎症の解析：rat CC10 promoter の制御下で肺特異的に IL-25 を発現するトランスジェニックマウス (CC10 IL-25 マウス)を作製した。CC10 IL-25 マウスでは、肺特異的な IL-25 の発現が認められたが、抗原非吸入の CC10 IL-25 マウスでは、気道炎症は認められなかった。感作した CC10 IL-25 マウスに抗原を吸入投与すると好酸球と CD4 陽性 T 細胞の気道浸潤、及び気道での Th2 サイトカインの産生が野生型マウスに比して増強された。抗 CD4 抗体の投与は、CC10 IL-25 マウスにおいても抗原吸入による気道好

酸球浸潤を強く抑制した。CC10 IL-25 Stat6 欠損マウスでは、Stat6 欠損マウスと同様にアレルギー性気道炎症がほとんど認められなかった。

本研究により、IL-25 はアレルギー性気道炎症の局所で産生され、その発現は Th2 細胞依存的にアレルギー性気道炎症を増強していることが明らかにされた。

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、アレルギー鼻炎患者、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、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

本研究班の 3 年間の研究により、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と Th2 型気道炎症の間に密接な関連が認められ、咳喘息を含む気管支喘息の気道過敏性の早期診断には、呼気 NO 濃度と呼気凝縮液中 LTC₄/D₄/E₄ 値の測定が極めて有用であることが示唆された。

2) 気管支喘息の気道過敏性の早期診断法の開発のために、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。

3) 気管支喘息の気道過敏性への上気道アレルギーの影響について、鼻茸好酸球性副鼻腔炎による Cys-LTs 過剰産生が下気道過敏性の獲得に強く影響していることが示された。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、鼻茸副鼻腔炎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、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、鼻茸副鼻腔炎から産生される 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。

4) アレルギー性鼻炎の鼻過敏性の発症機構の解析では、アレルギー性鼻炎患者鼻粘膜では非アレルギー性鼻炎患者に比し Th2 細胞が増加していたが、Th1 細胞には差は認められず、さらに CD152 陽性 CD25 陽性 CD4 陽性 T 細胞も増加しており、鼻過敏性における鼻粘膜の Th2 型気道炎症の関与が示唆される。

5) 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。

6) 気道リモデリングによる気道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。

7) アレルギー性気道炎症の新たな制御機構について、Stat5a は Stat6 非依存的に Th2 細胞分化を誘導し、アレルギー性気道炎症を増強することが明らかにされた。そのメカニズムとして Stat5a は、SOCS3 の発現を誘導し、IL-12-Stat4 シグナルを抑制することにより Th1 細胞分化を抑制する。これらの結果は、Stat5a シグナルの制御によるアレルギー性気道疾患治療の可能性を示唆する。

8) Th1 細胞分化の master regulator である T-bet は、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。

9) IL-25 はアレルギー性気道炎症の局所で産生

され、その発現は Th2 細胞依存的にアレルギー性気道炎症を増強していることが明らかにされた。これらの結果は、IL-25 シグナルの制御によるアレルギー性気道疾患治療の可能性を示唆する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Asakura T, Ishii Y, Chibana K, Fukuda T. Leukotriene D4 stimulates collagen production from myofibroblasts transformed by TGF-beta. **J Allergy Clin Immunol.** 114: 310-5, 2004.

2. Higashii N, Taniguchi M, Mita H, et al.: Clinical features of asthmatic patients with increased urinary leukotriene E4 excretion. **J Allergy Clin Immunol.** 113: 277-283, 2004.

3. Higashi N, Mita H, Taniguchi M, et al.: Urinary eicosanoid and tyrosine derivative concentrations in patients with vasculitides. **J Allergy Clin Immunol.** 114:1353-8, 2004.

4. Mita H, Higashi N, Taniguchi M, Higashi A, Akiyama K: Increase in urinary leukotriene B4 glucuronide concentration in patients with aspirin-intolerant asthma after intravenous aspirin challenge. **Clin Exp Allergy.** 34:1262-9, 2004.

5. Mita H, Higashi N, Taniguchi M, Higashi A, Kawagishi Y, Akiyama K: Urinary 3-bromotyrosine and 3-chlorotyrosine concentrations in asthmatic patients: lack of increase in 3-bromotyrosine concentration in urine and plasma proteins in aspirin-induced asthma after intravenous aspirin challenge. **Clin Exp Allergy.** 34:931-8, 2004.

6. 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.

7. 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-a-induced gene

- expression in mast cells. **Int. Arch. Allergy Immunol.** 134:25-29, 2004.
8. Higashi A, Higashi N, Tsuburai T, Takeuchi Y, Taniguchi M, et al. : Involvement of eicosanoids and surfactant protein D in extrinsic allergic alveolitis. **Eur Respir J.** 26: 1069-1073, 2005.
9. Akahoshi M, Obara K, Hirota T, Matsuda A, Taniguchi M, et al. : Functional promoter polymorphism in the TBX21 gene associated with aspirin-induced asthma **Hum Genet.** 117: 16-26, 2005.
10. Horiguchi S, Okamoto Y, Chazono Z, Sakurai D, Kobayashi K. Expression of membrane-bound CD23 in nasal mucosal B cells from patients with perennial allergic rhinitis. **Ann Allergy Asthma Immunol.** 95:286-291, 2005.
11. Okamoto Y, Matsuzaki Z, Matsuoka T, Endo S, Yamamoto H, Chazono H, Horiguchi S, Hanazawa T. Influence of viral infection on the development of nasal hypersensitivity. **Clin Exp Allergy.** 35:679-684, 2005.
12. Tamura G, Suda Y. Airway dilatation after inhalation of short-acting β -agonist. **N Engl J Med.** 352: e14, 2005.
13. Suto A, Nakajima H, Tokumasa N, Takatori H, Kagami S-i, Suzuki K, Iwamoto I. Murine plasmacytoid dendritic cells produce IFN-g upon IL-4 stimulation and inhibit Th2 cell differentiation. **J. Immunol.** 175:5681-5689, 2005.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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 ϵ cell apoptosis mediated by natural killer T cells suppresses IgE responses. **J Exp Med.** 203: 2929-2937, 2006.
18. 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.
19. 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.
20. Tamachi T, Maezawa Y, Ikeda K, Iwamoto I, Nakajima H. Interleukin 25 in allergic airway inflammation. **Int. Arch. Allergy Immunol.** 140: 59-62, 2006.
21. 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.
22. Mita H, Turikisawa N, Yamada T, Taniguchi M. Quantification of leukotriene B4 glucuronide in human urine. **Prostaglandins Other Lipid Mediat.** 83:42-49, 2007.
23. 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.
24. 留守卓也、堀口茂俊. 上気道感染からみた下気道のアレルギーについて. **Topics in Atopy** 4: 9-13, 2005.
25. 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.

26. 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.

27. 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.

28. 谷口正実, 竹内保雄, 東憲孝, 三田晴久, 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) : p.107-117, 2006.

29. 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.

30. 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.

31. 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.

32. 谷口正実, 山本一博, 石井豊太, 秋山一男 : アスピリン喘息. Medico 37 : 407-412, 2006.

33. 國井直樹, 留守卓也. 上気道感染とアレルギー性鼻炎. 医学のあゆみ 216: 401-405, 2006.

34. 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.

35. 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, Fukuda T. Assessment of airway inflammation using nitric oxide. The 6th Asia Pacific Congress of Allergology and Clinical Immunology (Main Symposium), Tokyo, 2004, 10.

2. Ishii Y, Okazaki K, Fukuda T. Exhaled nitric oxide is a useful marker of airway hyperreactivity in patients with chronic cough. European Respiratory

Society Annual Congress. Copenhagen, 2005, 9.

3. Taniguchi M, Higashi N, Mita H, Akiyama K. Advance in our understanding and treatment of aspirin-induced asthma Characteristics in patients with aspirin-intolerant asthma. The 6th Asia Pacific Congress of Allergology and Clinical Immunology 2004.10. Tokyo, Japan.

4. Taniguchi M. Inhibition of aspirin-induced bronchoconstriction by inhaled heparin. 4th World Asthma Meeting. 2004.2. Bangkok, Thailand.

5. Taniguchi M. Systemic manifestations of Japanese patients with aspirin-intolerant asthma. 4th World Asthma Meeting. 2004.2. Bangkok, Thailand.

6. Nakajima H, Kagami S, Takatori H, Iwamoto I. Cytokine signaling in airway inflammation. The 6th Asia-Pacific Congress of Allergology and Clinical Immunology, 2004.

7. Ishii Y, Okazaki K, Fukuda T. Exhaled nitric oxide is a useful marker of airway hyperreactivity in patients with chronic cough. European Respiratory Society Annual Congress. Copenhagen, 2005. 9.

8. Taniguchi M, Higashi N, Higashi A, Mita H, Akiyama K. The patients with adult asthma with cyteinyl-leukotriene overproduction (hyperleukotrienuria) European asthma network meeting 2005.7.2 Cracow, Poland.

9. Taniguchi M, Higashi N, Takeuchi Y, Tsuburai T, Tsurikisawa N, Ohtomo M, Maeda Y, Mita H, Toyota I, Akiyama K. Change in clinical features of patients with aspirin-intolerant asthma induced by inhaled corticosteroid American Thoracic Society International Meeting 2005.5.24 San Diego, USA.

10. Taniguchi M, Higashi N, Takeuchi Y, Tsuburai T, Tsurikisawa N, Ohtomo M, Maeda Y, Hasegawa M, Mita H, Toyota I, Akiyama K. Are all asthma patients with a history of attack symptoms that aggravated after administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs aspirin-intolerant? International Academy of Allergology and Clinical Immunology 2005.6.28 Munich, Germany.

11. Taniguchi M, Higashi N, Takeuchi Y, Tsuburai

- T, Tsurikisawa N, Ohtomo M, Maeda Y, Hasegawa M, Mita H, Toyota I, Akiyama K. Suppression of aggravation of seasonal rhinitis in chronic asthma patients on Pranlukast. *International Academy of Allergology and Clinical Immunology* 2005.6.28 Munich, Germany.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Taniguchi M, Sakakibara H, Higashi N, Akiyama K: Intravenous challenge test for diagnosis of aspirin-intolerance. *HANNA meeting* 2006.10, Krakow, Poland
18. Higashi N, Taniguchi M, Mita H, Akiyama K: Involvement of eicosanoids in aspirin-induced asthma. *HANNA meeting* 2006.10, Krakow, Poland
19. 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
20. 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. *5th World Congress of Biomechanics (Munich, Germany)*, 2006.7.
21. 石井芳樹, 福田健: 呼気分析 (呼気 NO および呼気凝縮液) による呼吸器疾患の早期診断. 第 41 回日本臨床生理学会総会. 宇都宮, 2004, 11.
22. 谷口正実, 東憲孝, 三田晴久, 石井豊太, 秋山一男: NSAIDs で増悪するアレルギー疾患. 第 16 回日本アレルギー学会春季臨床大会 2004.5.13 群馬
23. 谷口正実, 石井豊太, 山本一博, 都川知之, 東憲孝, 河岸由紀男, 三田晴久, 秋山一男: アスピリン喘息の病態と治療. 第 43 回日本鼻科学会 2004.9.24 東京
24. 谷口正実, 東憲孝, 河岸由紀男, 石井豊太, 三田晴久, 秋山一男: アスピリン喘息の特徴的病態と治療. 第 54 回日本アレルギー学会総会 2004.11.5 横浜
25. 谷口正実, 榊原博樹, 末次勸, 柏木秀雄, 東憲孝, 東愛, 竹内保雄, 粒来崇博, 釣木澤尚美, 森田園子, 他: アスピリン喘息患者における NSAID 誤使用の実態とその対策. 第 44 回日本呼吸器学会学術講演会 2004.4.1 東京
26. 谷口正実, 妹川史朗, 竹内保雄, 東憲孝, 東愛, 粒来崇博, 西山晃好, 森田園子, 釣木澤尚美, 大友守, 他: インタール吸入液による気道刺激 - 低浸透圧液と等張液の比較. 第 44 回日本呼吸器学会学術講演会 2004.4.1 東京
27. 谷口正実, 東憲孝, 東愛, 榊原博樹, 竹内保雄, 釣木澤尚美, 前田裕二, 斉藤博士, 森晶夫, 三田晴久, 秋山一男: アスピリン喘息患者における NSAID 過敏体質は永続的か? 第 44 回日本呼吸器学会学術講演会 2004.4.2 東京
28. 谷口正実, 白井敏博, 豊嶋幹生, 榊原博樹, 石井豊太, 安達献, 東憲孝, 東愛, 竹内保雄, 豊田信明, 他: アスピリン喘息患者の臨床像

の変化 - フルチカゾン吸入による影響. 第 16 回日本アレルギー学会春季臨床大会 2004.5.12 群馬

29. 谷口正実, 東憲孝, 三田晴久, 東愛, 竹内保雄, 石井豊太, 粒来崇博, 西山晃好, 豊田信明, 釣木澤尚実, 他 : アスピリン喘息におけるロイコトリエン過剰産生. 第 53 回臨床アレルギー研究会 2004.6.12 東京

30. 谷口正実, 東憲孝, 三田晴久, 河岸由紀男, 石井豊太, 秋山一男 : アスピリン不耐症はロイコトリエン過剰産生体質である. 第 25 回日本炎症再生学会 2004.7.13 東京

31. 谷口正実, 東憲孝, 東愛, 竹内保雄, 粒来崇博, 西山晃好, 豊田信明, 釣木澤尚美, 森田園子, 大友守, 他 : アスピリン喘息診断の問題点 - 問診と気管支負荷試験の限界. 第 54 回日本アレルギー学会総会 2004.11.4 横浜

32. 岡本美孝 : 鼻アレルギー研究の最近の進歩. 第 52 回日本アレルギー学会 (平成 16 年 11 月).

33. 堀口茂俊 : Th1/Th2 バランスからみた鼻アレルギー. 第 16 回日本アレルギー学会春季臨床大会 (平成 16 年 6 月).

34. 堀口茂俊 : 鼻アレルギー病態形成因子と治療戦略. 第 43 回日本鼻科学会総会基礎問題シンポジウム.

35. 石井芳樹, 岡崎和美, 長島かお里, 朝倉琢磨, 福田健. 慢性咳嗽の鑑別診断における呼気 NO 測定の有用性とモンテルカストの治療効果. Airway Club in Sendai. 仙台, 2005. 9.

36. 石井芳樹, 岡崎和美, 朝倉琢磨, 福田健. 慢性咳嗽の鑑別診断における呼気 NO 測定の有用性とモンテルカストの治療効果. 第 2 回呼吸器バイオマーカー研究会. 東京, 2006.3.

37. 谷口正実 : アスピリン不耐症の病態. 第 46 回日本アスピリン喘息研究会 2005.2.26 名古屋.

38. 谷口正実: NSAID s 不耐症の病態. 臨床アレルギー研究会 2005.4.9 大阪.

39. 谷口正実: 非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) 過敏症 - 難治性副鼻腔炎と喘息 - 1.メカニズムと診断基準. 第 32 回耳鼻咽喉科アレルギー懇話会 2005.6.2 岡山.

40. 谷口正実, 山本一博, 石井豊太, 竹内保雄,

三田晴久, 秋山一男:副鼻腔炎と気管支喘息. 第 17 回日本アレルギー学会春季臨床大会 2005.6.4 岡山.

41. 谷口正実:重症喘息の内視鏡所見. 第 28 回日本呼吸器内視鏡学会総会 2005.6.10 東京.

42. 谷口正実: シンポジウム 3 NSAIDs とアトピー喘息と NSAIDs - アスピリン喘息の病態解明はどこまで進んだか. 第 35 回日本皮膚アレルギー学会総会 2005.7.16 神奈川.

43. 谷口正実: 喘息の病態と治療からみた世代的 (年齢的) 特徴 IV 成人 / 成人喘息 3. アスピリン喘息など. 第 25 回六甲カンファレンス 2005.8.6 京都.

44. 谷口正実, 竹内保雄, 森晶夫, 押方智也子, 小野恵美子, 粒来崇博, 釣木澤尚実, 大友守, 前田裕二, 長谷川真紀, 秋山一男:高齢者喘息の特徴と対策 1.高齢者喘息の特徴. 第 55 回日本アレルギー学会総会 2005.10.20 盛岡.

45. 谷口正実, 竹内保雄, 齋藤明美, 安枝浩, 秋山一男 :呼吸器アレルギー疾患の早期検出方法 4.アレルギー性気管支肺アスペルギルス症をいかに早期診断するか. 第 55 回日本アレルギー学会総会 2005.10.21 盛岡.

46. 谷口正実: One airway、one disease としての気管支喘息と鼻アレルギー One airway、one disease の視点から見たアスピリン過敏症. The 13th Symposium of Asthma in Tokyo 2005.12.10 東京.

47. 谷口正実, 三田晴久, 東憲孝, 東愛, 石井豊太, 山本一博, 伊藤伊津子, 竹内保雄, 粒来崇博, 豊田信明, 他: アスピリン喘息において活性化される炎症細胞 - 自験成績と文献報告からの考察. 第 17 回日本アレルギー学会春季臨床大会 2005.6.2 岡山.

48. 谷口正実, 三田晴久, 東憲孝, 秋山一男: アスピリン喘息における活性化細胞. 第 26 回日本炎症・再生医学会 2005.7.13 東京.

49. 渡辺淳子, 谷口正実, 中村陽一, 岡田千春, 下田照文, 阿蘇真理, 伊木宏, 秋山一男: 健康保険組合の外来レセプトを用いた喘息医療の実態調査平成 11 年度と 15 年度の比較. 第 55 回日本アレルギー学会総会 2005.10.21 盛岡.

50. 谷口正実, 東憲孝, 山本一博, 石井豊太,

押方智也子, 小野恵美子, 粒来崇博, 大友守, 前田祐二, 伊藤伊津子, 三田晴久, 秋山一男: アスピリン喘息患者の副鼻腔炎, 中耳炎増悪時の尿中ロイコトリエン E4. 第 55 回日本アレルギー学会総会 2005.10.22 盛岡.

51. 留守卓也, 堀口茂俊, 工藤典代, 岡本美孝. 扁桃摘出が気道アレルギーに及ぼす影響について. 第 18 回日本口腔・咽頭学会. 2005 年 9 月, 旭川.

52. 須田祐司, 田村弦. 3次元CTを用いた連続横断面法による気道解析法. 第 14 回 Airway Club in Sendai 研究会 (仙台) 2005 年 9 月.

53. 石井芳樹: 成人喘息および COPD におけるインパルスオキ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.

54. 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

55. 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

56. 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

57. 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

58. 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

59. 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

60. 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

61. 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

62. 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

63. 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

64. 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

65. 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

66. 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.

67. 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.

68. 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

呼気分析（呼気 NO および呼気凝縮液）およびインパルスオキシレーション法による 気管支喘息の早期診断に関する研究

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：喘息の早期診断は、early interventionが重症化・難治化を防止しうることから極めて重要である。しかし、早期には、喘鳴を伴う発作や気流閉塞を呈さず、咳が症状の主体であることもあり、診断が困難な場合がある。そこで、呼気分析（呼気中一酸化窒素（NO）濃度の測定および呼気凝縮液）およびインパルスオキシレーション法（IOS）など新しい機器の気管支喘息の早期診断における有用性を検討した。呼気 NO 測定は、非侵襲的かつ簡便な方法であり、喘息の早期病態と考えられる咳喘息と喘息には移行しない他の慢性咳嗽との鑑別診断に有用であった。さらに、吸入ステロイドの治療効果の判断や管理においても有用性を認めた。一方、喘息の確定診断においては気道収縮の可逆性や気道過敏性の存在の証明が重要となるが、従来のスパイロメトリーを用いた強制呼出による診断には欠点も存在した。これに対して、IOS は、安静換気で気道収縮や気道過敏性を診断できる方法である。喘息軽症例では、IOS の各パラメータに異常を認めなかったが、アセチルコリン吸入試験を行うと全呼吸抵抗が増加するが、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。このような結果は、喘息軽症例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、対応する治療が必要であると考えられた。呼気 NO 測定や IOS などより侵襲性が少なく簡便な新しい検査法が喘息の早期診断や病態を考慮した治療において有用である可能性が示された。

A. 研究目的

1) 呼気 NO 測定による喘息早期診断の可能性の検討

アレルギー性気管支炎には、喘息のほか慢性咳嗽を主徴とし気道過敏性の亢進を認める咳（cough variant asthma:CVA）と気道過敏性亢進を伴わない irritable cough; IC（または atopic cough）がある。後者は、喘息へ移行することはないが、CVA は吸入ステロイド治療を行わないと約 3 割が喘息へ移行するという。従って、慢性咳嗽の原因を正しく把握して、鑑別することは喘息の早期診断、早期治療という観点から極めて重要である。さらに、この 2 つの疾患における気道炎症の差異を明らかにすることにより下気道の気道過敏性獲得の要因を知ることができる可能性がある。そこで、CVA 症例および IC 症例を対象として、呼気 NO を測定し、鑑別の指標となりうるか否か検討した。また、呼気凝縮液を採取し Cysteinyl leukotrienes (LTC4/D4/E4) や IL-4 などアレルギー性気道炎症において重要な役割を演じる生体活性物質の測定を行った。さらに咳の治療としてロイコトリエン受容体拮抗薬である montelukast の効果を検討した。

2) cough variant asthma 治療管理マーカーとしての呼気 NO 測定の有用性

気管支喘息においては、発作の出現が間歇的で明らかな症状がない時期でも気道の好酸球炎症が存在し、潜在的に気道リモデリングなどの病態が進行し、難治化、重症化につながる危険性がある。このように症状の改善だけを目的にするのではなく、subclinical な気道炎症をモニターして、それに応じた治療を行うことが重要であると考えられる。Subclinical な気道炎症のマーカーとして呼気 NO 測定が有用であるか、さらに呼気 NO 値に基づいた治療の選択が臨床的に有用であるか否かを検討した。

3) 喘息症例における気道過敏性反応の気道部位別差異

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。インパルスオキ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

ることで、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。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

1) 呼気 NO 測定による喘息早期診断の可能性の検討

3週間以上持続する乾性咳嗽を訴える症例で喘鳴や呼吸困難を認めず、呼吸機能検査で閉塞性障害を示さないものを対象とした。気道過敏性試験はアセチルコリン吸入による標準法によって PC20 < 10mg/ml を陽性と判定した。呼気 NO は、Severs 社の analyzer を用いて ATS の recommendation に従って測定した。呼気凝縮液は Eco screen を用いて採取した。呼気凝縮液中の LTC4/D4/E4 および IL-4 は ELISA kit を用いて測定した。

慢性咳嗽を呈する症例のうちアトピー素因が陽性（喘息以外のアトピー疾患の既往あり、喀痰中の好酸球比率 > 2.5%, 血中好酸球数 > 400/μl, 血清 IgE 値 > 256 IU/ml のいずれかを認めるもの）であり、他の慢性咳嗽の原因が除外されるもののうち気道過敏性試験が陽性のものを CVA, 陰性のものを IC と分類した。

研究の実施にあつては、臨床検体の採取やその利用について患者に十分な説明をしたのち文書による承諾を得た。

2) cough variant asthma 治療管理マーカーとしての呼気 NO 測定の有用性

前述の試験で CVAS と診断された 13 例を対象とし、経時的な呼気 NO の変化を検討した。

3) 喘息症例における気道過敏性反応の気道部位別差異

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

1) 呼気 NO 測定による喘息早期診断の可能性の検討

慢性咳嗽 39 症例のうち CVA が 13 例、IC が 14 例、先行する気道感染に伴って出現した気道感染後持続咳嗽 (PIPC) 8 例、後鼻漏、胃食道逆流症などのその他が 4 例であった。対照として健常成人 8 例、気管支喘息 (BA) 6 例も検討した。呼気 NO 濃度は、CVA では、 90.8 ± 59.3 ppb と健常者 20.8 ± 5.9 ppb に比較し有意に高値を示し、BA (98.3 ± 28.4 ppb) とほぼ同等であった。また、IC では、 37.5 ± 19.2 ppb と軽度の上昇を認めたが、CVA と比較すると有意に低値であった。ROC analysis にてカットオフ値 55 と設定するとそれ以上が CVA と診断できた。PIPC では 18.3 ± 4.2 ppb と低値であった。呼気 NO 濃度とメサコリン PC20 値は負の相関を示した。咳に対する治療効果を visual analog scale を用い治療前最大値を 100 としたとき 20% 以下への減少を有効と判定したところ、CVA 症例は、ロイコトリエン受容体拮抗薬 montelukast が全例で有効であり、咳嗽は治療前の 20% 以下に減少した。しかし、IC での有効性は 60% であった。CVA では、咳の発現にロイコトリエンの関与が推定されるため、EBC 中 LTC4/D4/E4 値を測定したところ、CVA では、BA と同等に高値であったが、IC では健常者と同等であった。EBC 中 IL-4 値は、いずれの症例においても低濃度であった。

2) cough variant asthma 治療管理マーカーとしての呼気 NO 測定の有用性

CVA が 13 例は、montelukast が全例で有効であり、咳嗽は治療前の 20% 以下に減少した。しかし、呼気 NO 値は治療前後で有意な低下は認めなかった (98.3 ± 46.9 ppb vs 104.5 ± 67.9 ppb)。これらの症例を 2 群に分け、LTRA 群は LTRA をそのまま継続し、ICS 群は LTRA に替えて fluticasone 400 μg/日吸入を行った。その後の経時的呼気 NO 測定において LTRA 群では、呼気 NO 値の低下が見られなかったが、ICS 群では有意な減少 (127.0 ± 100.0 ppb vs 63.2 ± 55.3 ppb, $p < 0.01$) が認められた。症状の再燃

や喘息への移行の有無については現在経過観察中である。

3) 喘息症例における気道過敏性反応の気道部位別差異とリモデリングによる修飾

喘息群と非喘息群でアセ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。非喘息患者14名と最終吸入アセチルコリン濃度1万mg/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。

D. 考察

1) 呼気NO測定による喘息早期診断の可能性の検討

これまで慢性咳嗽の鑑別診断においては、喀痰中の好酸球比率が増加している場合、喘息、CVA、ICなどのアレルギー性気管支炎の存在を疑い、さらに、気道過敏性の有無によってCVAとICを鑑別していた。これらの検査ができない場合は、気管支拡張薬投与による治療的診断をおこなない、気管支拡張薬で咳が改善する場合はCVAとし改善しない場合は、atopic coughと診断されてきた。これらの咳は、乾性咳嗽が多く、喀痰が採取できないことも多く、高張食塩水吸入による誘発喀痰をおこなっても喀痰を採取できない場合が多かった。また、アセチルコリン吸入などによる気道過敏性試験も簡便におこなうことができず、慢性咳嗽の鑑別に有用な迅速、簡便なマーカーが求められていた。今回、検討した呼気NO測定は、機械は高価であるものの、数分の測定でリアルタイムに結果が得られ、外来での慢性咳嗽の鑑別診断にきわめて簡便で再現性も高い検査法であることがわかった。

CVAでは、ICと比較し呼気NO濃度が有意に高値を示し、慢性咳嗽を鑑別するうえで呼気NO測定は簡便迅速できわめて有効であった。呼気NO濃度は、喘息やCVAといった気道過敏性が亢進している病態で高値を示しており、PC20と相関を示したことより、気道過敏性亢進を反

映するマーカーである可能性が示唆された。CVAでは、喘息へ進展することが多く、喘息の早期診断といった観点からも呼気NO濃度測定は有用であると考えられた。

また、CVAの病態には喘息と同様にロイコトリエンが大きく関与していると考えられ、montelukastが著効を示し、EBCのLTC₄/D₄/E₄濃度が高値であった。

なお、慢性咳嗽の原因となる好酸球性気管支炎を呈する病態のうち、気管支拡張薬に反応せず、咳受容体の感受性亢進が原因にあると考えられるものはatopic coughと呼ばれているが、病名が適切でないとの意見も多いことや、今回、気管支拡張薬に対する反応性を検討していないことからatopic coughの代わりに咳受容体の刺激性亢進を反映するirritable coughという呼称を提唱し、分類した。

2) cough variant asthma 治療管理マーカーとしての呼気NO測定の有用性

montelukastは咳嗽の症状改善には有効であったものの呼気NO濃度低下作用は認めず、呼気NO濃度低下についてはICSが必要であった。呼気NOの生理的あるいは病態における役割は十分に解明されていないが、気道炎症のマーカーという観点から見るとmontelukastでは気道炎症の十分な抑制は得られないのかもしれない。症状の悪化や喘息への移行についてはさらに時間をおいた経過観察が必要である。最近、呼気NOをマーカーとした喘息管理の有用性が報告されつつある。CVAにおいても気道リモデリングが認められるという報告やCVAに対してICSを使用しないと30%が喘息へ移行するという報告を考慮すると、症状が消失しても呼気NO値を低値に維持するようなICSを用いた継続治療が必要であるかもしれない。

3) 喘息症例における気道過敏性反応の気道部位別差異

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。

E. 結論

呼気NO測定やIOSといった新しい検査法は、

より侵襲性が少なく簡便であり、より鋭敏な気管支喘息早期診断に有用な方法である可能性が示された。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Asakura T, Ishii Y, Chibana K, Fukuda T. Leukotriene D4 stimulates collagen production from myofibroblasts transformed by TGF-beta. J Allergy Clin Immunol. 114: 310-5, 2004.

2. 学会発表

1) Ishii Y, Fukuda T: Assessment of airway inflammation using nitric oxide. The 6th Asia Pacific Congress of Allergology and Clinical Immunology (Main Symposium), Tokyo, 2004, 10.

2) 石井芳樹, 福田健: 呼気分析 (呼気NO および呼気凝縮液) による呼吸器疾患の早期診断. 第41回日本臨床生理学会総会 (シンポジウム), 宇都宮, 2004, 11.

3) Ishii Y, Okazaki K, Fukuda T: Exhaled nitric oxide is a useful marker of airway hyperreactivity in patients with chronic cough. European Respiratory Society Annual Congress. Copenhagen, 2005, 9.

4) 石井芳樹, 岡崎和美, 長島かお里, 朝倉琢磨, 福田 健: 慢性咳嗽の鑑別診断における呼

気NO測定の有用性とモンテルカストの治療効果. Airway Club in Sendai. 仙台市, 2005. 9.

5) Ishii Y, Okazaki K, Fukuda T: Exhaled nitric oxide is a useful marker of airway hyperreactivity in patients with chronic cough. European Respiratory Society Annual Congress. Copenhagen, 2005, 9.

6) 石井芳樹, 岡崎和美, 朝倉琢磨, 福田 健: 慢性咳嗽の鑑別診断における呼気NO測定の有用性とモンテルカストの治療効果. 第2回呼吸器バイオマーカー研究会. 東京, 2006. 3.

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イブニングシンポジウム. 東京, 2006, 11

8) 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.

9) 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

成人喘息、とくにアスピリン喘息における上気道病変が、ロイコトリエン過剰産生、気道過敏性、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)をはじめとする成人喘息の重症化因子として鼻茸を伴う好酸球性副鼻腔炎(以下鼻茸)が欧州、北米など国内外で注目されている。特に AIA では、ほぼ全例で鼻茸を合併し、その程度は、喘息重症度と相関することが良く知られているが、その意義は明らかでない。本研究では、成人喘息、特に AIA における上気道病変が、下気道に及ぼす影響を明らかにした。

①初年度:成人喘息患者での Cys-LTs 過剰産生は、AIA の70%、非 AIA の20%に認めた。高 LT 尿症の背景因子として、重症喘息や AIA だけでなく、鼻茸の存在が重要であることを初めて証明した(JACI 2004)。さらに、血管炎合併喘息(Churg Strauss 症候群)や喘息のない非好酸球性全身血管炎でも、尿中ロイコトリエン E4(U-LTE4)が著増することを初めて見出し、その値が病勢を反映する可能性を示した(JACI 2005)。

②次年度:アスピリン感受性は、一生つづくとされていたが、今回の研究で、約20%の症例で、アスピリン全身負荷に対する気管支反応が経過中に消失し、10%の症例では、アスピリンに対する気管支と鼻症状(すべて)が消失することが判明した。この機序として、気道局所の Cys-LTs 感受性の低下が推察された(投稿準備中)。

③最終年度:(1)鼻茸治療が U-LTE4 に与える影響、(2)副鼻腔手術が、気道過敏性や発作受診回数に与える影響、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(投稿準備中)。以上より、成人喘息における上気道病変(鼻茸)や血管炎合併が、Cys-LTs 過剰産生に強く関与する因子であることを初めて証明した。さらに、鼻茸が、Cys-LTs 過剰産生を介して、喘息症状に影響している可能性を示した。さらにアスピリン喘息においては、鼻茸の存在そのものが、アスピリン感受性に強く影響していることを証明した。

A 研究目的

①Cys-LTs は、ヒト喘息の病態に深く関わり、最も重要な最終メディエーターと現在認識されている。しかしながら、実際の喘息や気道アレルギーの病態にいかに関与しているかは、十分明らかにされてない。すでに我々は、急性発作時や重症喘息患者、さらに AIA でその産生が増加することを明らかにしてきた。しかし安定期においても Cys-LTs の産生が亢進している喘息患者は少なくなく、またその機序は不明であった。今回は喘息の難治化や重症化に関与する可能性のある Cys-LTs 過剰産生の病態を、上気道と下気道アレルギーの関連も含めて明らかにすることを目的とした。

②アスピリン感受性は一生続くとされている(GINA, ガイドライン 2003)が、その真偽は不明なため、その永続性についても検討した(研究2)。

③AIA 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。すでにわれわれは、鼻茸の手術により、生体内 Cys-LTs 産生の指標である 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

①十分な説明と同意を経た後に、発作安定期の成人喘息患者の午前中尿を採取し、測定時まで -20°C で保存した。既報の測定法、すなわち HPLC で分離の後、EIA(カイマン社)で Cys-LTs 産生の指標として LTE4(U-LTE4)を測定した。高 LT 尿症を呈した成人喘息の解析と好酸球性副鼻腔炎合併の関与が大きいことが判明したため、その手術後の U-LTE4 と喘息症状の変化を検討した。さらに血管炎合併喘息(Churg Strauss 症候群、CSS)で、高値を示すことが判明したため、血管炎の病態と Cys-LTs の関連を検討した。

②アスピリン感受性は一生続くとされている(GINA, ガイドライン 2003)が、その真偽は不明なため、その永続性についても検討した。

③上気道病変が、U-LTE4、喘息状態、アスピリン喘息感受性に及ぼす影響の前向き検討

1) 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 U-LTE4 を比較した。なお内科的治療内容は変えなかった。

2) 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。

3) 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。

(倫理面への配慮):全ての尿検体は、患者に研究内容の十分な説明をし、その同意を経た後に採尿し、保存した。また、各検体はコード番号化し、患者を特定化することができないように、個人情報保護に十分配慮した。

C 結果

①初年度:高LT尿症患者を解析すると、その病態として4つの特徴があることが判明した。すなわち、(1)アスピリン喘息過敏(図1)、(2)重症喘息(図2)の2点だけでなく、(3)好酸球性鼻茸副鼻腔炎合併(図3)、(4)Churg Strauss 症候群(CSS)合併(図4)が、今回の検討で重要な因子であることが判明した。4つの因子の中でも、(1)の重症度の関与は少なく、②③④の関与が大きいことも明らかとなった。図3(JACI,2004)は、AIAとATA(非AIA)における好酸球性鼻茸副鼻腔炎の有無別にU-LTE4を示しているが、ATAにおいても有意に高値であった。慢性喘息から発症するCSSにおいても、U-LTE4が著増し、病勢の安定とともに、低下することが判明した(図4、JACI,2005)。非好酸球性血管炎、すなわちCSS以外の全身血管炎(ベーチェットなど)でも高値を呈することも、初めて見出した。

②次年度:アスピリン喘息と確定診断した数年後(平均4年)に2度目のアスピリン全身負荷試験をおこなったところ、20%の症例でアスピリン最大負荷でも肺機能が低下しなかった(図5)。またその半数の症例で、鼻症状は残るものの気管支症状は消失していた。しかしながら、同時に測定したU-LTE4は消失例全例で増加していた(図6)。それらアスピリン感受性消失例においては、日常の喘息症状はきわめて安定しており、LTD4気管支吸入試験でのCys-LTs感受性低下が確認された(図7)。

③最終年度:(1)鼻茸治療によるU-LTE4の変化: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8)。(2)AIA9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($p<0.05$)、Ach-PC20は、1158 γ から4891 γ へ有意に($p<0.05$)改善した(図9)。AIA8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%) (図10)。さらにU-LTE4の上昇も著しく抑制された(図11) ($p<0.01$)。

D 考察

①従来から、成人喘息に鼻茸副鼻腔炎を合併すると難治であることが知られていた。またCSSの多くは重症喘息例から発症する。今回の検討で、その両者ともにCys-LTs過剰産生を伴うことが明らかとなり、Cys-LTs過剰産生が喘息難治化に関連している可能性が示唆された。すでに、CSSは好酸球増多が著明で、副鼻腔炎もともなうことから、それらの病態がCys-LTs過剰産生に影響している可能性も考えうるが、副鼻腔炎を合併しない非好酸球性血管炎(ベーチェット、悪性関節リウマチなど)でもU-LTE4高値を認めたことから、好酸球性炎症に起因せず、血管炎症もしくは血管内皮細胞障害でCys-LTs産生が生じている可能性が考えられた。

②従来アスピリン不耐症は一生続くと考えられていたが(GINAガイドライン2003)、今回気道症状のみ

10%、完全消失10%を認め、一部の症例では、NSAIDs感受性は経過中に消失することが初めて判明した。その機序として、Cys-LTs過剰産生体質は残存し、非特異的気道過敏性も低下例が多いことから、気道過敏性改善と、下気道のLT感受性低下がその消失機序として推定された。

③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

成人喘息患者でのCys-LTs過剰産生の病態因子として、重症喘息やアスピリン喘息だけでなく、好酸球性鼻茸副鼻腔炎やCSSの合併が明らかとなった。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) 谷口正実:血管炎と呼吸器疾患 *Annual Review 呼吸器(編集 工藤翔二, ほか.)*:pp101-105, 2004 中外医学社 東京
- 2) 谷口正実:アスピリン喘息(解熱鎮痛薬過敏喘息) 各種病態に基づく喘息治療の実践(編集 美濃口健治):pp38-39, 2004 株式会社メディカルレビュー社 東京
- 3) 谷口正実, 東憲孝, 東愛, 伊藤伊津子, 河岸由紀男, 石井豊太, 三田晴久, 秋山一男:アスピリン(NSAIDs)喘息の病態とロイコトリエン:副鼻腔炎の関与 *Allergy From the Nose to the Lung Vol.2 No.3 2004:3-8, 2004*
- 4) 中川武正 1), 谷口正実, Tak H. Lee 2)(1)聖マリアンナ医科大学内科教授, 2)Head, Department of Allergy and Respiratory Medicine, Guy's Hospital, London):アスピリン喘息 *喘息 Vol.17 No.1 2004-1:72-78, 2004*
- 5) 谷口正実, 東憲孝, 東愛, 三田晴久, 秋山一男:解熱鎮痛薬(アスピリン)喘息 -ロイコトリエンの重要性- *喘息 Vol.17 No.2 2004-4:54-58, 2004*
- 6) 谷口正実, 竹内保雄, 東憲孝, 東愛, 秋山一男:成人喘息における短時間,長時間作動型 β_2 刺激薬の使用,および吸入ステロイドとの併用効果 *アレルギー科, 17(4):342-350, 2004*
- 7) 谷口正実:気管支喘息とNSAID 「クリニカ」 *Vol.31 No.1:74-78, 2004*
- 8) 谷口正実, 三田晴久, 東憲孝, 秋山一男:アスピリン喘息・NSAID過敏症の病態と診断,治療 *診断と治療 Vol.92-No.8 2004(111):1391-1395, 2004*
- 9) 谷口正実:アスピリン喘息における喘息発作の特異性と対策 *アレルギーの臨床 24(9), 2004:(703)49-(705)51, 2004*
- 10) 谷口正実, 東憲孝, 竹内保雄, 釣木澤尚実, 秋山一男:Churg-Strauss Syndromeと抗ロイコトリエン薬 *アレルギー・免疫*