

## 特集

## 呼吸器疾患の病態を機能検査から考える

## 気管支喘息

一ノ瀬 正和

**要旨** 気管支喘息は「気道の慢性炎症」が疾患の本態である。炎症細胞や構築細胞から放出される多彩な化学・神経伝達物質、サイトカイン等により大きく可変的な気流制限を示し、それが1秒量やピークフローの日内・週内変動となって現れる。さらに、気道収縮物質に対して気管支が容易に狭窄する「気道過敏性亢進」といった特性が気流制限の可逆性(変動性)を一層増幅する。ただし、COPDのような肺破壊は呈さないため、肺の硬さや拡散能は正常である。

一ノ瀬 正和：気管支喘息，呼吸 27(10)：965-972，2008

キーワード：気流制限 閉塞性障害 気道閉塞 気道過敏性 可逆性

## はじめに

気管支喘息は国際ガイドライン(Global Initiative for Asthma:GINA)で表1のように定義される。つまり、「慢性的な気道炎症といった病理学的変化に起因した、可変性に富む気流制限を生理学的特性として示す疾患」ということである。本稿では、気管支喘息の病態を、呼吸機能検査の側面から解説する。

## I. 可変性に富む気流制限

気管支喘息患者の呼吸機能は完解期の正常から、発作時の高度の気流制限(閉塞性障害)まで幅広い変化を示す。閉塞性障害はスパイロメトリーで1秒量および1秒率の低下として現れる。β<sub>2</sub>刺激薬のような気管支拡張薬の吸入により、1秒量が大きく改善する場合も多く、診断に役立つ(図1)<sup>2)</sup>。ただし、最近の報告では、慢性閉塞性肺疾患

(COPD)患者の65%でベースラインの15%以上、55%で200 ml以上といった気管支拡張薬に対する反応性が報告されているので<sup>3)</sup>、気道の可逆性は喘息の絶対的な特性ではないことに留意が必要である。

臨床的にはピークフロー(PEF)モニターを行うことにより、患者の気流閉塞の変動をモニターする方法が簡便で有用である(図2)<sup>1)</sup>。PEFの日内変動が10%を超える場合は喘息を示唆する。

前項(今日における喘息の定義)に述べたように、気管支喘息患者の気道には、多彩な化学伝達物質が放出されている。これら化学伝達物質は、ロイコトリエンD<sub>4</sub>やヒスタミンのように気管支平滑筋の収縮作用や血管拡張および透過性亢進作用を示す。気管支平滑筋の収縮が気道狭窄につながることは容易に推定できるし、血管系の反応は気道壁の浮腫からやはり気道狭窄につながる。

β<sub>2</sub>刺激薬吸入に代表される気管支拡張薬の投与は気管支平滑筋の収縮に対する拮抗作用のみならず血管系の反応も抑制し、気道拡張反応(つまり可逆性)を示す。即ち喘息気道における「可逆性の大きさ」は、それだけ炎症関連物質(化学伝達物質)にさらされていることを示す。

喘息に比べCOPDは「気流制限の変動が小さい」が、これは①喘息ほど多彩な気道収縮物質が放出されていない、

Bronchial asthma  
和歌山県立医科大学医学部内科学第3講座  
Masakazu Ichinose

Third Department of Internal Medicine, Wakayama Medical University, School of Medicine, Wakayama 641-8509, Japan

表1 国際ガイドライン(GINA)による気管支喘息の定義

喘息は気道の慢性炎症性疾患であり、多くの細胞や細胞成分が役割を演じている。その慢性炎症によって気道過敏性が亢進し、繰り返す喘鳴、息切れ、胸部圧迫感および咳が、特に夜間や早朝に起こる。これらの発作は通常、肺内部の広範囲な、しかし様々な程度の気流閉塞を伴っており、しばしば自然に、もしくは治療により可逆性を示す。

(National Heart, Lung, and Blood Institute/World Health Organization<sup>1)</sup>, Global Initiative for Asthma, Global Strategy for Asthma Management and Prevention : 2006 より引用)

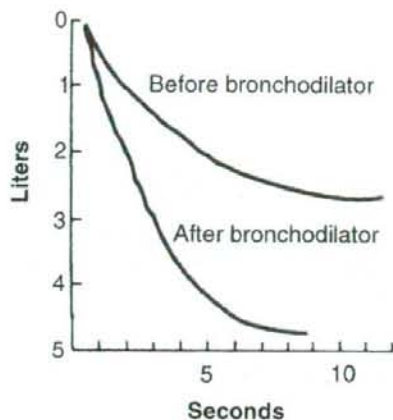


図1 気管支喘息患者の気管支拡張薬投与前後の努力呼出曲線

気管支拡張薬により気道が拡張し、呼出が容易になった(1秒量が著明に増加した)ことが分る。

(West JB<sup>2)</sup>, Pulmonary Pathophysiology, 7<sup>th</sup> edition : 2008 より引用)

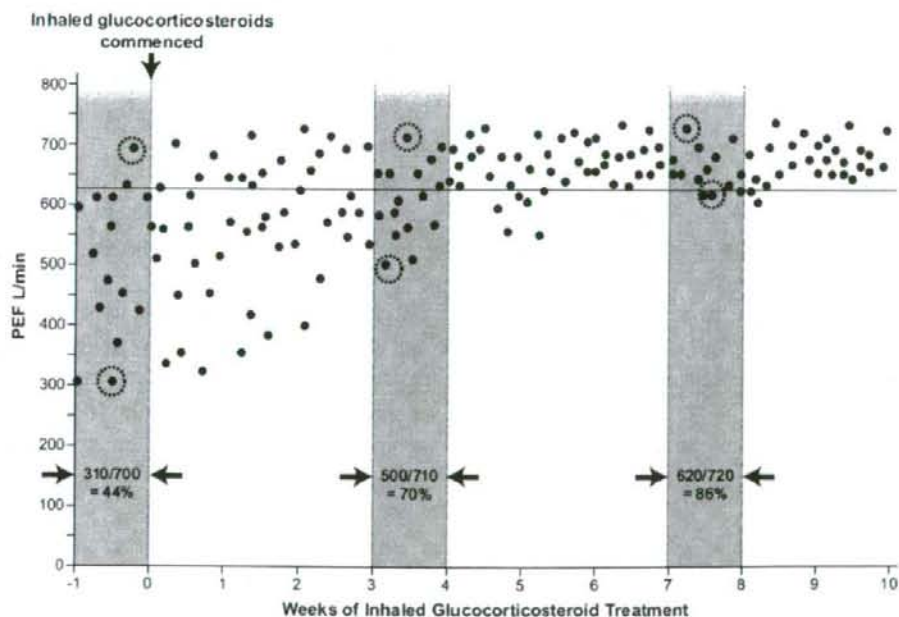


図2 吸入ステロイド投与前後のピークフロー(PEF)の変化

治療前は PEF の変動が大きいことから、気道径が狭窄と拡張を繰り返していると考えられる。吸入ステロイド投与後は PEF が高い値で変動も少なく、気道径が拡張した状態に保たれていると推定される。(National Heart, Lung, and Blood Institute/World Health Organization<sup>1)</sup>, Global Initiative for Asthma, Global Strategy for Asthma Management and Prevention : 2006 より引用)

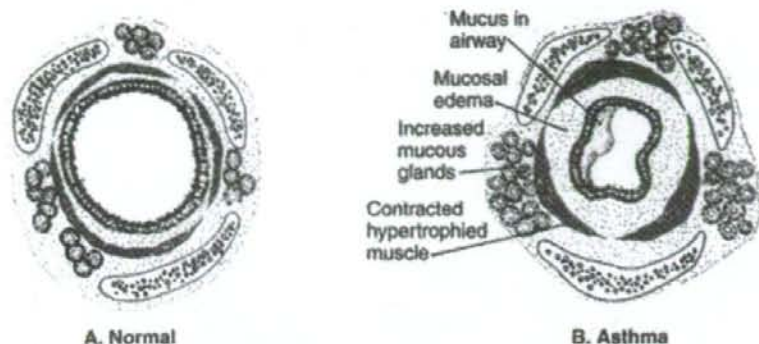


図3 健常者(A)と喘息患者の気道断面(B)  
喘息患者では、浮腫、粘液腺の増加、平滑筋の肥厚により気管支壁が厚くなっている。  
(West JB<sup>2</sup>. Pulmonary Pathophysiology, 7<sup>th</sup> edition : 2008 より引用)

といった「化学的」因子に加え、②COPDには気腫性変化による肺の弾性収縮圧の低下や気道壁の線維化があるといった「物理的」因子による。

喘息ではロイコトリエンD<sub>4</sub>をはじめとした多彩な気道収縮が気道に存在するため、抗コリン薬に比べβ<sub>2</sub>刺激薬のほうが大きな効果を示す。一方、COPDでは、気道を収縮させている物質は迷走神経由来のアセチルコリンであり、抗コリン薬のほうがβ<sub>2</sub>刺激薬より効果が大きい、といった相違も両疾患の病態を考えるうえで重要である。

さらに、喘息の「可変性に富む気流制限」は気道過敏性の亢進も大きな原因となっている。

## II. 気道過敏性亢進

気道過敏性とは、気道収縮物質に対して気道が収縮反応を示す度合いのことであり、気管支喘息患者で亢進が認められる<sup>1)</sup>。気道狭窄は、気道平滑筋の収縮に加え、気道血管の拡張および血管透過性亢進による気道壁の浮腫によって起こる(図3)<sup>2)</sup>。気道過敏性亢進には気道炎症をはじめ幾つかの因子が関与しているが、最近では遺伝的関与も指摘されている。気道過敏性亢進は喘息のみならずCOPD患者でも認められるが、これは閉塞性障害に付随したもので、閉塞性障害がなくても気道過敏性が亢進している喘息とは異なる(図4)<sup>4)</sup>。また、気道過敏性亢進は健常者でも数パーセントに認められる。健常者に認められる気道過敏性亢進の意義の詳細は明らかでないが、喘息への移行の危険因子とする考えもある。

気道過敏性検査には、気道平滑筋を直接的に刺激して気道狭窄を起こす薬剤(アセチルコリン・ヒスタミン)吸入負荷と、アデノシン吸入による肥満細胞のメディエーター放

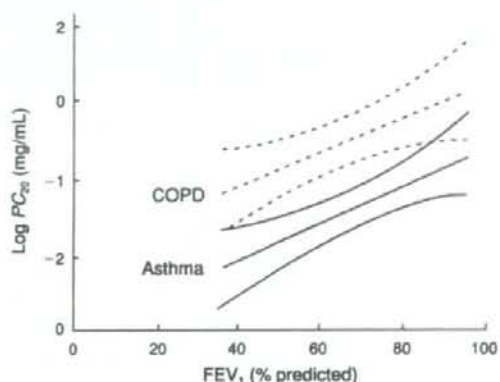


図4 気道過敏性の程度(Y軸：気管支収縮薬の閾値)と1秒量(X軸)の関係

喘息、COPDともに気道過敏性亢進を示すが、同程度の閉塞性障害の場合、喘息で明らかに気道過敏性が亢進している。

(Brand PLP, et al<sup>4)</sup>. Am Rev Respir Dis 143 : 1991 より引用)

出、運動(過換気)による気道粘膜面の高浸透圧刺激や知覚神経刺激による肥満細胞および知覚神経刺激による間接的な気道平滑筋収縮を来すものがある(図5)<sup>1)</sup>。直接刺激に対する気道過敏性の亢進は気管支喘息だけでなくCOPDでも認められるが、間接刺激に対する気道過敏性は喘息特異的である。このことは、気管支喘息において、気道壁の炎症細胞や神経が気道収縮物質を放出しやすい状態にあることを示唆する。

気道過敏性を測定する場合には、気道収縮薬を低濃度から被検者に一定時間ずつ吸入させ、倍々に濃度を上昇させ、スパイログラムや体プレシモグラフで気道内径の狭窄程

Mediator Release	Nerves	Micro-vasculature	Smooth Muscle
Allergen			
Exercise cold air fog			
Adenosine			
	NKA Substance P		
sulphur dioxide			
	PAF		
	Bradykinin		
	Prostaglandins		
	Leukotrienes		
	Histamine		
	Acetylcholine		

図5 気道過敏性検査に用いられる刺激と反応する器官

例えば抗原は炎症細胞を刺激しメディエーターを放出し気道を収縮させる。運動誘発喘息は炎症細胞と神経の両者を刺激する。

(National Heart, Lung, and Blood Institute/World Health Organization<sup>1)</sup>, Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention : 2006 より引用)

度をモニターし反応閾値を求める(図6)<sup>5)</sup>。

日本アレルギー学会の標準法ではエアロゾルを2分間ずつ吸入させ、吸入後の1秒量が20%低下した際の薬物濃度(provocative concentration : PC<sub>20</sub>)、あるいは薬物累積濃度(provocative dose : PD<sub>20</sub>)で気道過敏性を評価する。気道収縮薬は吸入で用いるが、薬剤の安定性、咳の誘発性の低さ、血圧に対する影響の少なからアセチルコリンやメサコリンが用いられる。

東北大学の瀧嶋・飛田らによって開発されたアストグラフはメサコリンの連続吸入による呼吸抵抗の変化を直記式に表示するもので簡便である(図7)<sup>6)</sup>。

### Ⅲ. 肺容量, 肺の硬さ(弾性収縮力), 肺拡散能

最近、気管支喘息の炎症は中枢から末梢側にまで広範に存在し、肺胞壁まで炎症細胞が浸潤していることが報告された(図8)<sup>7)</sup>。しかし、COPDと異なり気管支喘息では肺胞壁の破壊は起こらず、全肺気量(total lung capacity : TLC)は120%以内である。ただし、気流制限により、機能的残気量(functional residual capacity : FRC)や残気量(residual volume : RV)は正常値の120%を超えて増加する。

肺の硬さは、肺内外圧較差を横軸に、肺容量変化を縦軸にプロットした肺の「圧-量曲線」の傾き(コンプライア

ンス)で評価する。現在、バルーンを用いた食道内圧(=胸腔内圧)測定を行うことは臨床に稀になり、コンプライアンス測定はされていないが、疾患理解のための概念としては重要である。COPDのような肺胞破壊によるコンプライアンスの増大は、通常気管支喘息には認められない(図9)<sup>8)</sup>。

肺拡散能とは、肺における酸素の取り込み能力のことであり、通常一酸化炭素(CO)を指示ガスとして用いて評価する(DL<sub>CO</sub>)。COPDでは気腫化によって、有効拡散面積が減少しておりDL<sub>CO</sub>は低下するが、気管支喘息では通常低下しない。ただし、閉塞性障害が高度な喘息では、換気・血流の不均等からDL<sub>CO</sub>が軽度低下する。

### Ⅳ. 呼気一酸化窒素(NO)濃度

先に気管支喘息は「慢性炎症性疾患」とであると紹介した(表1参照)。この炎症には、好酸球、肥満細胞、リンパ球(Th2)といった炎症細胞や気道上皮、分泌腺といった構築細胞が関与している。NOは神経、血管内皮から放出され、生理的に重要な作用を示すが、炎症時に気道上皮や好酸球に過剰発現した誘導型NO合成酵素(iNOS)由来の大量のNOが産生され、気管支喘息の診断に対し有用性が高い(図10)<sup>9)</sup>。

吸入ステロイドは気管支喘息の炎症に関与する広範な細

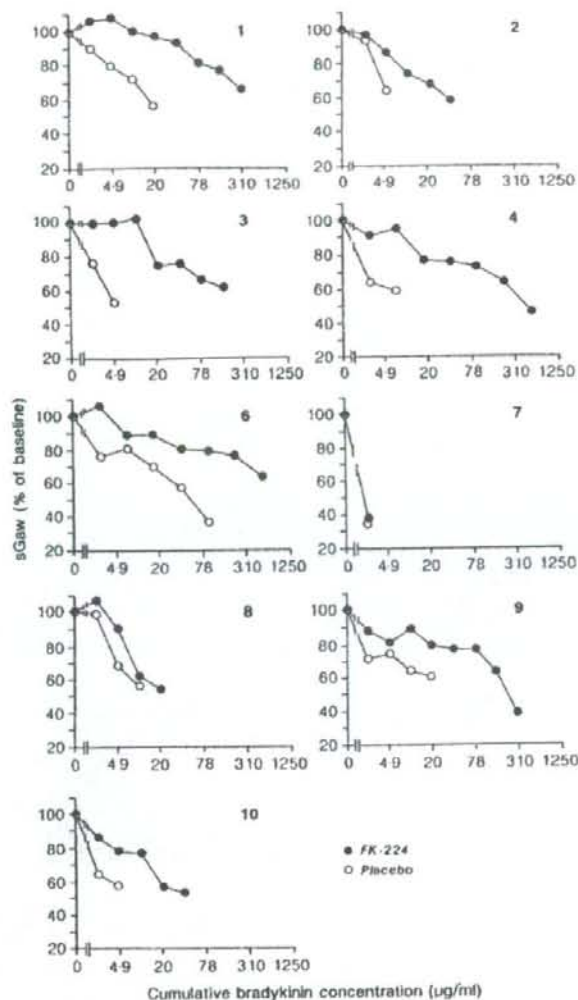


図6 気管支喘息にみられるブラジキニン吸入による気道狭窄反応(気道過敏性亢進)

SGawは気道抵抗の逆数。タキキニン拮抗薬(FK224)で反応の抑制があり、喘息気道でブラジキニン吸入における知覚神経刺激により内因性タキキニンの放出が起こったことが推定される。(Ichinose M, et al<sup>11</sup>. Lancet 340:1992より引用)

胞群を広く抑制し、治療効果が高い。吸入ステロイドによる喘息気道の炎症改善程度と過敏性改善程度はよい相関を示し(図11)<sup>10</sup>、気道過敏性は気道炎症と密接に関連していることを示唆する。

### V. 難治性喘息と呼吸機能

通常量の吸入ステロイドでコントロール不良な喘息を難

治性喘息と呼ぶ<sup>11</sup>。

難治性喘息の病態に関しては、ステロイド抵抗性の炎症、喫煙による吸入ステロイドの効果の減弱等が想定されている。難治性喘息では、先に述べた呼気NOが吸入ステロイドで十分に低下しないことから、iNOSのステロイド抵抗性もその一因かもしれない<sup>12</sup>。

難治性喘息と通常の喘息を呼吸機能で比べた場合、同程度の閉塞性障害でも難治群では努力肺活量(forced vital

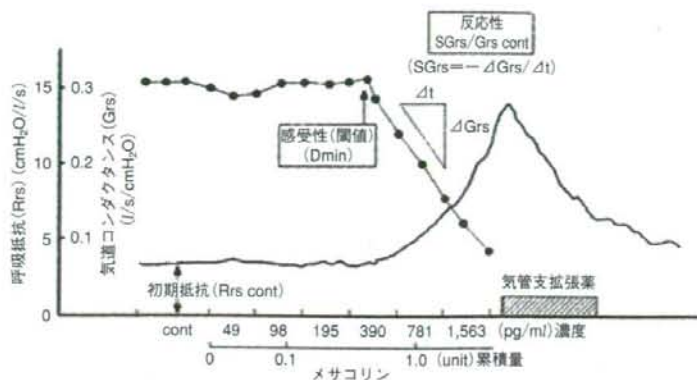


図7 アストグラフによる気道過敏性の解析方法  
(Takishima T, et al<sup>6)</sup>. *Chest* 80:1981より引用)

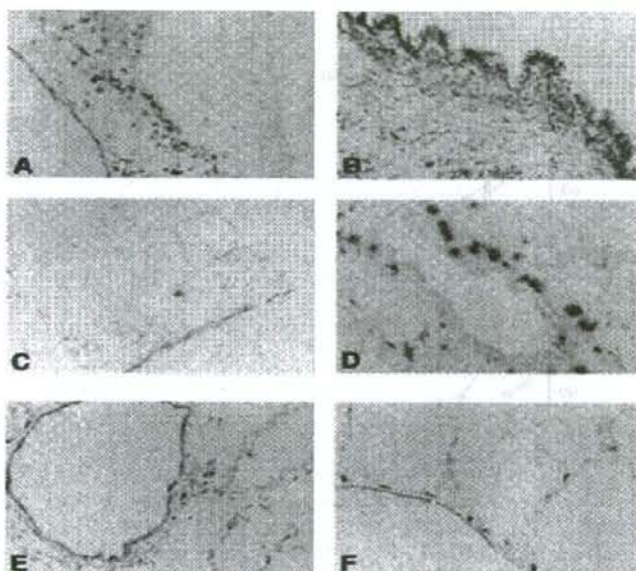


図8 喘息患者は健常者(C)に比べて中枢気道(A, B), 末梢気道(C~E), 肺胞領域(F)で細胞浸潤が多い。しかし, 肺胞破壊は認められない。  
(Hamid Q, et al<sup>7)</sup>. *J Allergy Clin Immunol* 100:1997より引用)

capacity:FVC)の低下が大きいことが最近報告された(図12)<sup>13)</sup>。FVCの低下は, 気道の閉塞によるエアートラッピングが生じていることを示す。難治性喘息の生理学的特性として, 末梢気道閉塞があることを示唆し, 治療法の開発に重要な所見と考えられる。

## おわりに

以上, 気管支喘息の病態に関し生理学的側面から解説し

た。疾患の病態理解と治療法開発には疾患を起こす物質の同定, 即ち生化学的評価が重要であるが, 同時に臓器で起こっている現象の物理的理解, 即ち生理学的解析が必須なことを強調して稿を終える。

## 文 献

- 1) National Heart, Lung, and Blood Institute/World Health Organization. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Updated 2006.

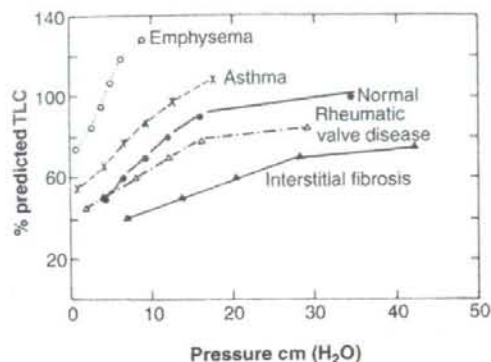


図9 肺の圧-量曲線

気管支喘息の肺のコンプライアンス(曲線の傾き)は健康者とはほぼ同じことが分る。一方、COPD(肺気腫)はコンプライアンスが増加している。(Bates DV, *et al*<sup>8)</sup>. An introduction to the integrated study of the lung: 1971 より引用)

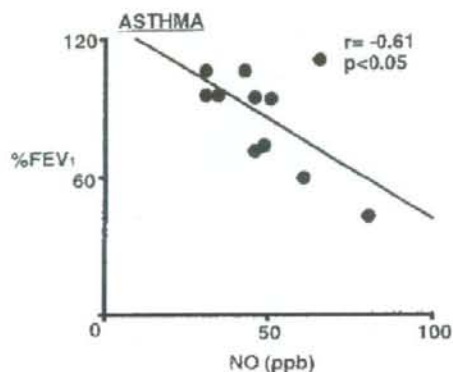


図10 気管支喘息における呼気NO値の増加と1秒量との負の相関 (Ichinose M, *et al*<sup>9)</sup>. *Am J Respir Crit Care Med* 162: 2000 より引用)

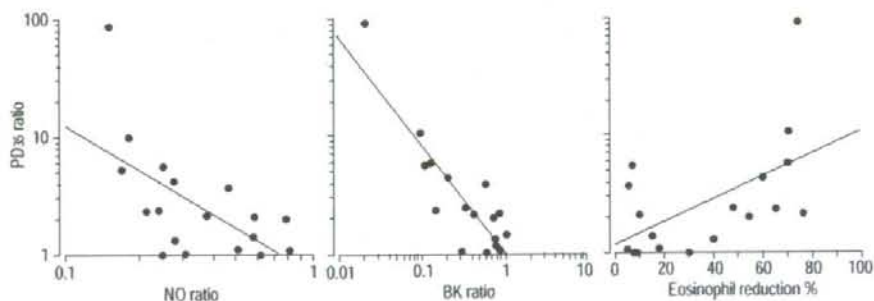


図11 吸入ステロイドによる気道過敏性と気道炎症の改善程度

PD<sub>35</sub>, NO, BKの比(ratio)はステロイド吸入後の値を前値で割ったもの。好酸球に関しては、前値を後値で引いたもの。

(Ichinose M, *et al*<sup>10)</sup>. *Eur Respir J* 15: 2000 より引用)

NIH Publication. Bethesda: 2006

- 2) West JB. Pulmonary Pathophysiology, 7<sup>th</sup> edition. Lippincott Williams & Wilkins: 2008
- 3) Tashkin DP, Celli B, Decramer M, *et al*. Bronchodilator responsiveness in patients with COPD. *Eur Respir J* 31: 742-750, 2008
- 4) Brand PLP, Postma DS, Kerstjens HAM, *et al*. Relationship

- of airway hyperresponsiveness to respiratory symptoms and diurnal peak flow variation in patients with obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis* 143: 916-921, 1991
- 5) Ichinose M, Nakajima N, Takahashi T, *et al*. Protection against bradykinin-induced bronchoconstriction in asthmatic patients by neurokinin receptor antagonist. *Lancet* 340: 1248-1251, 1992

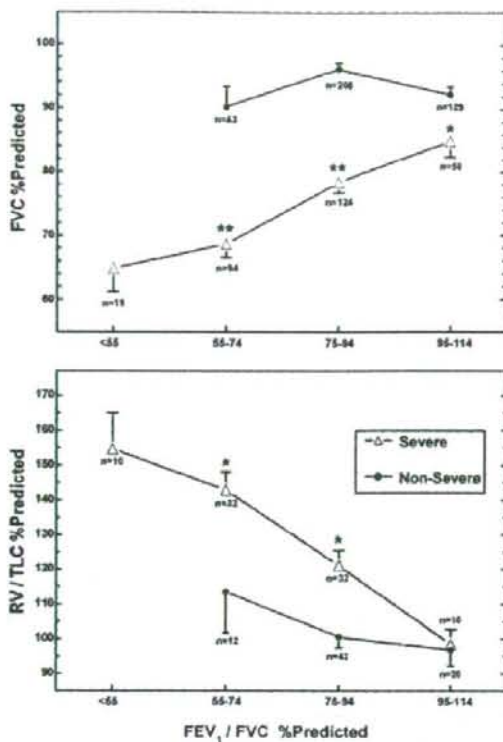


図 12 閉塞性障害( $FEV_1/FVC$  の予測値の比, X 軸)と肺容量変化(Y 軸)の関係

難治性喘息は通常喘息と比べて同程度の閉塞性障害で、気道閉塞による FVC の低下と RV の増加があることが分る。

(Sorkness RL, *et al*<sup>13)</sup>. *J Appl Physiol* 104:2008 より引用)

- 6) Takishima T, Hida W, Sasaki H, *et al*. Direct-writing recorder of the airway to methacholine: clinical application. *Chest* 80: 600-606, 1981
- 7) Hamid Q, Song Y, Kotsimbos TC, *et al*. Inflammation of small airways in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 100: 44-51, 1997
- 8) Bates DV, Macklem PT, Christie RV. Respiratory function in disease. In: *An introduction to the integrated study of the lung*, W.B. Saunders Company, Philadelphia: pp30, 1971
- 9) Ichinose M, Sugiura H, Yamagata S, *et al*. Increase in reactive nitrogen species production in chronic obstructive pulmonary disease airways. *Am J Respir Crit Care Med* 162: 701-706, 2000
- 10) Ichinose M, Takahashi T, Sugiura H, *et al*. Baseline airway hyperresponsiveness and its reversible component: role of airway inflammation and caliber. *Eur Respir J* 15: 248-253, 2000
- 11) Wenzel SE, Busse WW. Severe asthma: lessons from the severe asthma research program. *J Allergy Clin Immunol* 119: 14-21, 2007
- 12) Sugiura H, Komaki Y, Koarai A, *et al*. Nitrate stress in refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol* 121: 355-360, 2008
- 13) Sorkness RL, Bleecker ER, Busse WW, *et al*. Lung function in adults with stable but severe asthma: air trapping and incomplete reversal of obstruction with bronchodilation. *J Appl Physiol* 104: 394-403, 2008



# 気道病態の評価

## Monitoring of airway pathophysiology

一ノ瀬正和

Masakazu Ichinose

和歌山県立医科大学 内科学第三講座・教授

### Summary

気管支喘息の本態は気道の「慢性炎症」であり、「気道閉塞」や「気道過敏性亢進」といった生理学的異常を伴う。「慢性炎症」の評価に関しては、喀痰検査に加え、呼気一酸化窒素測定や呼気凝縮液測定などが最近開発されている。特に、呼気一酸化窒素測定は喘息の診断に高い特異性を示す。さらに、呼気一酸化窒素をモニタリングしながら治療を行えば、より吸入ステロイド薬の使用量が少なくて済む。「気道閉塞」に関しては、最近、難治性喘息における努力肺活量の減少から末梢気道の閉塞が重要視されている。気道過敏性に関しては、ピークフローの週内変動が高い相関性を示す。

### Key words

気道炎症、呼気NO、呼気凝縮液、  
スパイロメトリー、気道過敏性

### はじめに

気道病態の評価は、喘息の診断、治療効果判定、患者アドヒアランスのチェックに有効な手段となるだけでなく、難治性喘息の病態解明の観点からも重要である。

本稿では、気管支喘息の気道病態において重要な「気道炎症」、「気道閉塞」、「気道過敏性」の評価法に関して述べる。

### I 気道炎症評価

#### 1. 喀痰検査

気管支喘息の本態は「慢性の気道炎症」であり、多くの炎症細胞が関与するが、臨床上喀痰中の好酸球の検鏡は診断に有用である。喘息患者のなかには喀痰症状のない患者もいるが、その場合は誘発喀痰検査を行う<sup>1)~3)</sup>。

誘発喀痰採取は、検査の約15分前に短時間作用型 $\beta_2$ 刺激薬を患者に吸入投与したあと、超音波ネブライザーを用いて3~5%の高張食塩水を5分間ずつ計20~30分間吸入させ、喀痰を1~2 mL採取する。短時間作用型 $\beta_2$ 刺激薬の吸入投与を検

査前に行うのは、高張食塩水による気道収縮反応の予防のためである。

誘発喀痰検査では、臨床においては細胞成分(好酸球の増加)の検討を主に行うが、上清中サイトカイン、化学・神経伝達物質の検討も可能である<sup>2)3)</sup>。吸入ステロイド薬治療を行うと、喀痰中の好酸球数は著明に減少し、上清中の炎症性メディエーター(たとえばブラジキニン)も減少するため、抗炎症効果の程度を知ることができる。このような抗炎症効果の程度と、気道閉塞(1秒量(FEV<sub>1</sub>))や気道過敏性の改善の程度とは有意な相関がみられることから(図1)、治療効果の指標としても有用である<sup>3)</sup>。

最近、誘発喀痰検査を治療の指標として用いる検討が行われ、吸入ステロイド薬を中止した2週間後の誘発喀痰中の好酸球数が低値であれば、そのまま吸入ステロイド薬を中止しても少なくとも14週間後の増悪率は増加しないことが報告されている<sup>4)</sup>。このことは、誘発喀痰検査を用いた直接的な気道炎症の評価を行うことが、より喘息の管理を向上させる可能性があることを示唆している。

喀痰検査の短所としては、すべての喘息患者で自発痰が得られるわけではないこと、誘発喀痰検

査の場合は高張食塩水吸入で咽頭痛がみられることが挙げられる。

## 2. 呼気一酸化窒素測定

一酸化窒素(nitric oxide; NO)は、一酸化窒素合成酵素(nitric oxide synthase; NOS)によって産生されるが、NOSは気道にも存在し、喘息の炎症関連物質の1つと考えられる。実際、気管支喘息患者の呼気ガス中のNO濃度は上昇している(図2)<sup>3)5)6)</sup>。

気道でのNOの作用は、気道平滑筋拡張作用や血流の保持といった生理的作用と、誘導型NO合成酵素(inducible nitric oxide synthase; iNOS)由来の大量のNOによる炎症惹起物質としての働きがある。NOS阻害薬による遅発型アレルギー反応の抑制<sup>7)</sup>や選択的iNOS阻害薬前投与<sup>8)</sup>、iNOS欠損マウスによる抗原抗体反応後の好酸球浸潤と気道過敏性亢進の抑制は、喘息によるNOの炎症作用の優位性を支持する<sup>9)</sup>。

NOによる炎症反応あるいは組織障害性に関しては、NOとスーパーオキシドの速やかな反応によって生成されるパーオキシナイトライトが重要である。モルモットの遅発型アレルギー反応時の気道微小

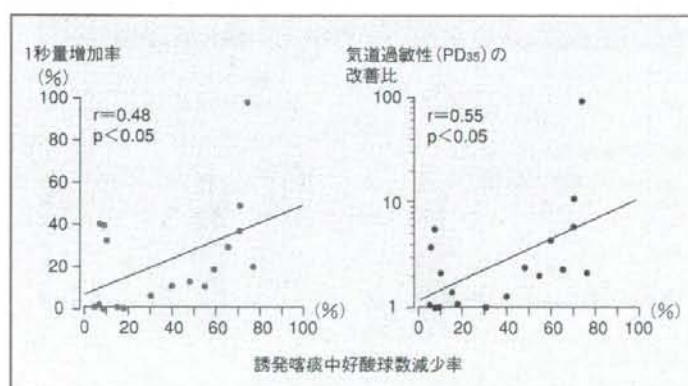


図1. 吸入ステロイド薬による誘発喀痰中好酸球数の変化と呼吸機能変化の関係<sup>3)</sup> 気管支喘息患者への吸入ステロイド薬投与は喀痰中好酸球数の減少をきたし、その程度は閉塞性障害や気道過敏性の改善程度と相関する。

血管透過性亢進を指標として検討した場合、NOS阻害薬、ザンチンオキシデース阻害薬、パーオキシナイトライド消去薬はそれぞれ血管透過性亢進の抑制効果を示した。さらに、パーオキシナイトライドによるチロシンのニトロ化を利用してその局在を検討したところ、気道に浸潤した好酸球および血管内皮が重要と考えられる<sup>7)</sup>。

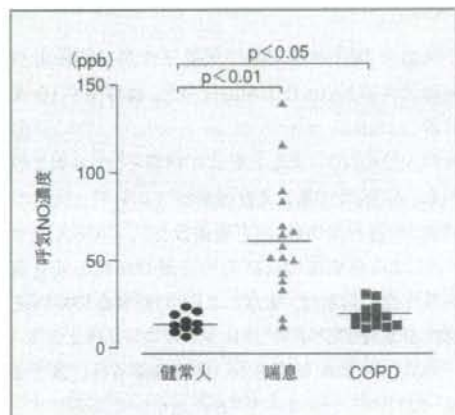


図2. 呼気NO濃度と呼吸器疾患<sup>8)</sup>  
健康人や慢性閉塞性肺疾患(COPD)に比べ、喘息では呼気NO濃度の上昇が認められる。

このようなNOの炎症反応が喘息の病態に深く関わっていることは、臨床的には喘息患者の呼気中におけるNO濃度の吸入ステロイド薬による減少程度が、FEV<sub>1</sub>で示した気道閉塞や気道過敏性(メサコリンに対する反応閾値PD<sub>35</sub>)といった呼吸機能の改善程度とよく相関する事実からも支持される(図3)<sup>9)</sup>。最近、呼気NO濃度をモニタリングしながら吸入ステロイド薬の量を調節すると、喘息の管理効率の上昇とステロイド薬の使用量の抑制につながるという報告もされている(図4)<sup>10)</sup>。

さらに、最近われわれは、難治性喘息では通常の喘息に比べ、吸入ステロイド薬で喀痰中のiNOS産生や呼気NO濃度の抑制が不十分を示した(図5)<sup>11)</sup>。このことは、呼気NO測定が難治性喘息群の検出に有用なこと、さらには酸化ストレス制御が新しい治療法として有望なことを示唆する。

呼気NO測定の一般臨床応用は、測定機器の簡素化も進んでおり間に迫っている。

### 3. 呼気凝縮液検査

呼気凝縮液(exhaled breath condensate; EBC)検査は、呼気を冷却(-20℃)して得られた液体成分を検討する新しい検査である。EBC中には

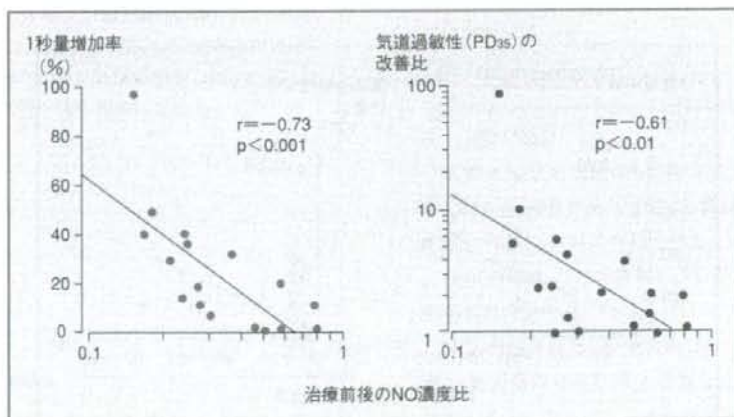


図3. 治療による呼気NO濃度変化と呼吸機能の改善<sup>9)</sup>  
吸入ステロイド薬治療で呼気NO濃度は低下するが、その程度は閉塞性障害や気道過敏性の改善程度とよく相関する。

揮発性物質だけではなく、気道被覆液に含まれる種々の液性分子が含まれ、気道の炎症病態を直接評価することが可能であると考えられる。また、EBCは15~20分間の安静換気で採取可能なため、小児から高齢者、喘息の安定期から発作期まで、くり返しての施行が可能であるという長所をもつ。採取装置としては、据え置き型のEcoScreen (Jaeger

社)やポータブル型のRTube (Respiratory Research社)などがある。

われわれはCytokine Array kitを用い、EBC中のインターロイキン(interleukin ; IL)-4, IL-8, IL-17, 腫瘍壊死因子(tumor necrosis factor ; TNF)- $\alpha$ , RANTES, IP-10, 形成転換増殖因子(transforming growth factor ; TGF)- $\beta$ 1, マクロファージ由来炎

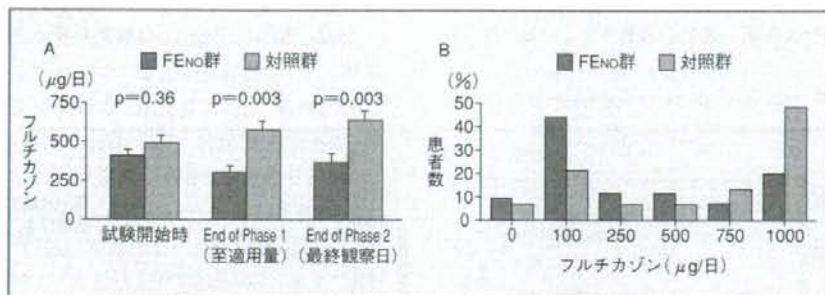


図4. 呼気NO濃度を目安として喘息管理を行った場合とそうでない場合との比較<sup>10)</sup>  
Aに示したように、呼気NO濃度(FENO)を目安として治療した群のほうが、最終観察日での吸入ステロイド薬の量が少なくて済む。Bは、呼気NO濃度モニタリング群と対照群との治療最終日の吸入ステロイド薬の量の分布を示す。

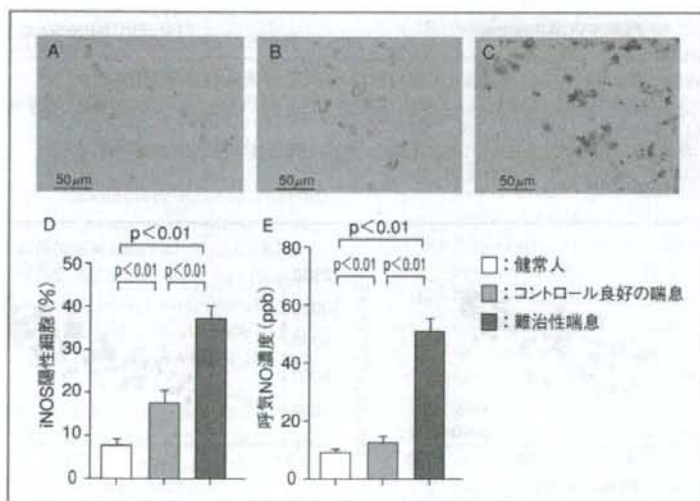


図5. 吸入ステロイド薬による喀痰中iNOS産生、呼気NO濃度の抑制効果<sup>11)</sup>  
健康人(A)、コントロール良好の喘息(B)、難治性喘息(C)患者の誘発喀痰中のiNOSの免疫染色。難治性喘息でiNOSが強く染色されている。DはiNOSの定量評価、Eは呼気NO濃度を示す。難治性喘息で呼気NO濃度が上昇していることがわかる。

症性蛋白(macrophage inflammatory protein; MIP)-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ の発現が気管支喘息患者で増加していることを示した<sup>12)</sup>。このうち, RANTESは閉塞性障害と, TNF- $\alpha$  およびTGF- $\beta$ 1は気道過敏性との相関が認められた。また, EBC中のシステインロイコトリエン(cysteinyl leukotrien; Cys-LTs)が気管支喘息患者で増加しており, 重症度との関連があるとの報告もある。

EBC検査は, 侵襲性の低さは大きな利点であるが, 呼気中の水蒸気で成分が希釈されているため,

分子の定量化にあたっては今後の検討課題である。

## II 気道閉塞

喘息治療の国際ガイドライン(Global Initiative for Asthma; GINA)でも喘息の重症度分類や管理目標にFEV<sub>1</sub>を用いていることから, スパイロメトリーの重要性は明らかである。予測値に対する1秒率(%FEV<sub>1</sub>)が80%以上であることがコントロールの理想とされる<sup>13)</sup>。

最近, 米国を中心とした難治性喘息研究チーム

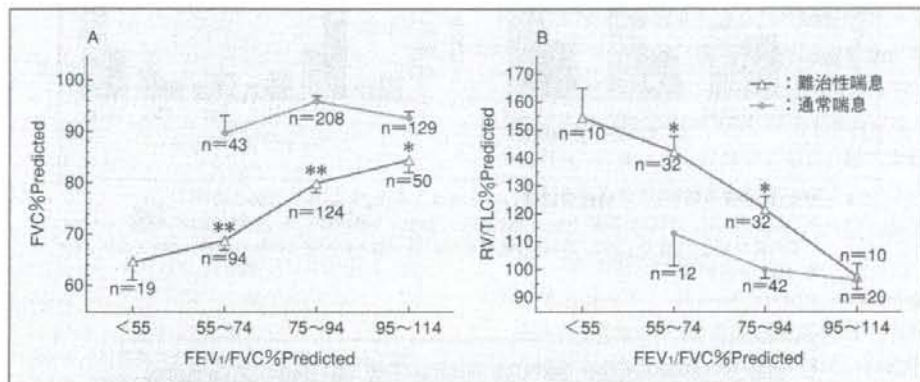


図6. 難治性喘息と通常喘息における閉塞性障害の程度とFVC, 残気率の値との関係<sup>14)</sup>  
 A: 難治性喘息と通常喘息の閉塞性障害の程度(X軸)とFVCの値(Y軸)。B: 難治性喘息と通常喘息の閉塞性障害の程度(X軸)と残気率(RV/TLC)の値(Y軸)。  
 同程度の閉塞性障害でも難治性喘息では気道閉塞によりFVCは低値で, 残気率は高い。  
 \*:  $p < 0.01$ , \*\*:  $p < 0.0001$ 。通常喘息に比べ有意。

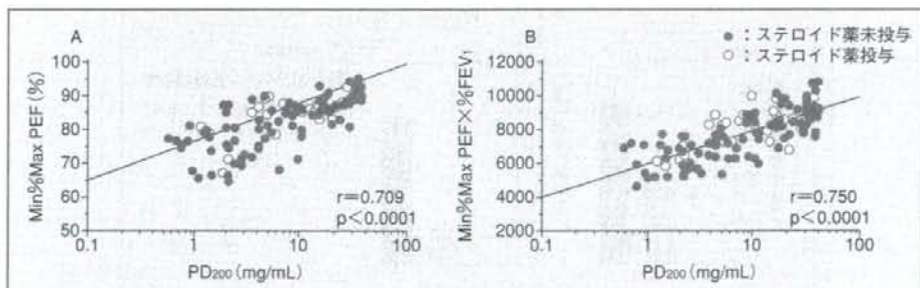


図7. PEFの週内変動, および週内変動/FEV<sub>1</sub>と気道過敏性との関係<sup>15)</sup>  
 A: メサコリンに対する気道過敏性(PD<sub>200</sub>)とPEFの週内変動(Min%Max PEF)の関係。B: メサコリンに対する気道過敏性(PD<sub>200</sub>)とPEFの週内変動をFEV<sub>1</sub>で補正したもの(Min%Max PEF × %FEV<sub>1</sub>)との関係。  
 強い正の相関を示すことがわかる。

(Severe Asthma Research Program ; SARP)が、スパイロメトリーで難治性喘息に関して検討した結果、通常喘息に比べて同程度の閉塞性障害であっても努力性肺活量 (forced vital capacity analysis ; FVC)が低値であると報告した(図6)<sup>14)</sup>。原因として、気道の閉塞によるair trappingを挙げられており、今後の難治性喘息の機序の解明に役立つと思われる。

### III 気道過敏性

気道過敏性測定は、喘息の診断だけでなく薬剤の効果判定の面からも重要であるが、負荷試験であることや手技の煩雑さから一般臨床ではあまり行われていないのが現状である。最近われわれは、ピークフロー(peak expiratory flow ; PEF)の週内変動、および週内変動/FEV<sub>1</sub>が気道過敏性と良い相関を示すことを報告した(図7)<sup>15)</sup>。論文には、PEF変動の値から気道過敏性の程度を概算するノモグラムも提示してある。

### おわりに

以上、気道炎症、気道閉塞、気道過敏性といった喘息の重要な気道病態評価の現状に関し、気道炎症評価を中心に述べた。

### 文 献

- 1) Pin I, Gibson PG, Kolendowicz R, et al : Use of induced sputum cell counts to investigate airway inflammation in asthma. *Thorax* 47 : 25-29, 1992
- 2) Tomaki M, Ichinose M, Miura M, et al : Elevated substance P content in induced sputum from patients with asthma and patients with chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 151 : 613-617, 1995
- 3) Ichinose M, Takahashi T, Sugiura H, et al : Baseline airway hyperresponsiveness and its reversible component ; role of airway inflammation and airway calibre. *Eur Respir J* 15 : 248-253, 2000
- 4) Deykin A, Lazarus SC, Fahy JV, et al : Sputum eosinophil counts predict asthma control after discontinuation of inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 115 : 720-727, 2005
- 5) Kharitonov SA, Yates D, Robbins RA, et al : Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Lancet* 343 : 133-135, 1994
- 6) Ichinose M, Sugiura H, Yamagata S, et al : Increase in reactive nitrogen species production in chronic obstructive pulmonary disease airways. *Am J Respir Crit Care Med* 162 : 701-706, 2000
- 7) Sugiura H, Ichinose M, Oyake T, et al : Role of peroxynitrite in airway microvascular hyperpermeability during late allergic phase in guinea pigs. *Am J Respir Crit Care Med* 160 : 663-671, 1999
- 8) Koarai A, Ichinose M, Sugiura H, et al : Allergic airway hyperresponsiveness and eosinophil infiltration is reduced by a selective iNOS inhibitor, 1400W, in mice. *Pulm Pharmacol Ther* 13 : 267-275, 2000
- 9) Koarai A, Ichinose M, Sugiura H, et al : iNOS depletion completely diminishes reactive nitrogen species formation after allergic response. *Eur Respir J* 20 : 609-616, 2002
- 10) Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, et al : Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *N Engl J Med* 352 : 2163-2173, 2005
- 11) Sugiura H, Komaki Y, Koarai A, et al : Nitritative stress in refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol* 121 : 355-360, 2008
- 12) Matsunaga K, Yanagisawa S, Ichikawa T, et al : Airway cytokine expression measured by means of protein array in exhaled breath condensate ; correlation with physiologic properties in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 118 : 84-90, 2006
- 13) National Heart, Lung, and Blood Institute/World Health Organization. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2006. Bethesda, NIH Publication, 2006
- 14) Sorkness RL, Bleecker ER, Busse WW, et al : Lung function in adults with stable but severe asthma ; air trapping and incomplete reversal of obstruction with bronchodilation. *J Appl Physiol* 104 : 394-403, 2008
- 15) Matsunaga K, Kanda M, Hayata A, et al : Peak expiratory flow variability adjusted by forced expiratory volume in one second is a good index for airway responsiveness in asthmatics. *Intern Med* 47 : 1107-1112, 2008

## II 生理検査など

## 8. 呼気 NO・呼気凝縮液分析

Key words : 気道炎症, バイオマーカー, 呼気 NO, 呼気凝縮液/airway inflammation, biomarker, exhaled NO, exhaled breath condensate

—ノ瀬正和\*

## 要 旨

気道・肺で起こっている炎症反応を呼気一酸化窒素 (NO) 測定や呼気凝縮液分析検査を行うことで評価することができる。両検査をうまく組み合わせることで、各種呼吸器疾患の鑑別診断は容易となる。診断のみならず治療の効果判定にも有用である。加えて、非侵襲的であるため、疾患の安定期だけでなく増悪期にも施行可能である。こういった検査法の臨床応用は、診断・治療の質的向上に寄与すると期待される。

## はじめに

気管支喘息, 慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease : COPD), あるいは間質性肺炎といった多くの呼吸器疾患の本態は気道・肺の炎症およびその修復機転の異常である。もちろん, 疾患ごとに炎症のタイプは異なるわけであるが, その的確な把握は疾患の診断や治療効果判定に必須である。近年, 非侵襲的に気道の炎症を評価できる方法として, 呼気一酸化窒素 (NO) 測定や, 呼気凝縮液検査が注目されている。本稿では, これら二つの新しい検査法の概要について説明する。

## 呼気一酸化窒素 (NO) 濃度測定

一酸化窒素 (NO) は一酸化窒素合成酵素 (NOS)

によって産生されるが, NOS は気道にも存在し, 喘息の炎症関連物質の一つと考えられる (表 1)。

気道での NO の作用は, 気道平滑筋拡張作用や血流の保持といった生理的作用と, 誘導型 NO 合成酵素 (iNOS) 由来の大量の NO による炎症惹起物質としての働きがある。NOS の阻害薬による遅発型アレルギー反応の抑制<sup>1)</sup>や選択的 iNOS 阻害薬前投与<sup>2)</sup>, iNOS 欠損マウスによる抗原抗体反応後の好酸球浸潤と気道過敏性亢進の抑制は, 喘息による NO の炎症作用の優位性を支持する<sup>3)</sup>。

実際, 喘息患者では, 呼気 NO 濃度は健康人に比べ有意に増加しており (図 1, 2)<sup>4)</sup>, 気流制限や気道過敏性の程度, 喀痰中の好酸球浸潤の程度, 喘息の重症度と有意な相関を示す<sup>5)</sup>。また, 吸入ステロイド治療による症状や呼吸機能, 気道過敏性の改善とも相関し (図 3), 治療効果のモニタリングとしても有用であり<sup>5)</sup>, さらに増悪時や喘息コントロール不良時の指標として有用性を示す。

ただし, 呼気 NO 測定においては二つの注意点がある。一つは, 呼気流速である。NO の産生部位は気道上皮およびそこに存在する炎症細胞であり, 呼気流速が速ければ呼気 NO 濃度は低く, 流速がゆっくりであれば NO 濃度は高いという特性を示す (図 4)<sup>6)</sup>。よって一定の流速で測定しなければ測定値に誤差を生じる。二つめは, 鼻腔上皮も NO を産生するので, 下気道 NO 測定に影響しないように口腔内圧を上昇させ, 上気道から下気道への NO ガス混入を避けることが必要である (図 5)。

最近の報告では呼気 NO 濃度が 47ppb を超える気管支喘息患者では, よりステロイド反応性が大きく, 治療反応性の指標としての有用性も示されている<sup>7)</sup>。また呼気 NO 濃度を指標として気管支喘息の治療を行った場合, 国際ガイドライン, Global Initiative for Asthma 2002 に基づいた治療と比べ, 同程度のコントロール状態を得るために必要な吸入ステロイドの維持量を有意に減量することができ (図 6)<sup>8)</sup>, ステロイド治療を行う際の有用な指標になると考えられる。

Exhaled NO and Breath Condensate Analysis

Masakazu ICHINOSE\*

\* Third Department of Internal Medicine, Wakayama Medical University, Wakayama

\* 和歌山県立医科大学内科学第 3 講座 (〒641-8509 和歌山県和歌山市紀三井寺 811-1)

表 1 NOS の種類と局在

喘息の気道炎症に関連すると思われる大量の NO 産生に関与する誘導型 NOS (iNOS) は気道上皮, 好酸球, 好中球, マクロファージに発現している。この発現には IL-1 (interleukin-1) などの炎症性サイトカインが転写レベルで関わっている。

アイソフォーム	type I (nNOS)	type II (iNOS)	type III (eNOS)
染色体の位置	12q24.2	17q11.2~q12	7q35~q36
分子量	160 kDa	130 kDa	133 kDa
カルモジュリン依存性	+	+	+
カルシウム依存性	+	-	+
主な発現部位	神経	マクロファージ	血管内皮
気道での存在部位	神経線維 気道上皮 好中球	マクロファージ 気道上皮 線維芽細胞 血管平滑筋細胞 好中球 (炎症部位) 血管内皮細胞 肥満細胞 好酸球	血管内皮細胞 気道上皮 血小板



図 1 呼気 NO 測定の実際

詳しい呼気 NO 測定法の実際に関しては米国胸部疾患学会 (American Thoracic Society: ATS) およびヨーロッパ呼吸器学会 (European Respiratory Society: ERS) から測定に関するガイドラインが出されているので参照されたい<sup>9)</sup>。

### 呼気凝縮液検査法

呼気時に気道の分岐部などで生じる乱流により, 気道被覆液がエロゾル化されるが, 呼気凝縮液は呼気に混じって体外に排出されてくるこのエ

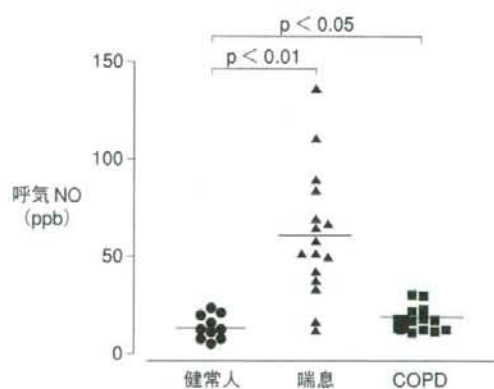


図 2 呼気 NO 濃度と呼吸器疾患

健康人や COPD (慢性閉塞性肺疾患) に比べ喘息では呼気 NO の上昇が認められる。

(4) Ichinose M, Sugiura H, Yamagata S, et al. Increase in reactive nitrogen species production in chronic obstructive pulmonary disease airways. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 701-6. より引用]

ロゾルを, 急速に冷却することで液化し回収する方法である。したがって, 呼気凝縮液中には揮発性物質ではなく, 気道被覆液に含まれる種々の液性分子が含まれ, 気道の炎症病態を直接評価することが可能であると考えられる。また, 呼気凝縮



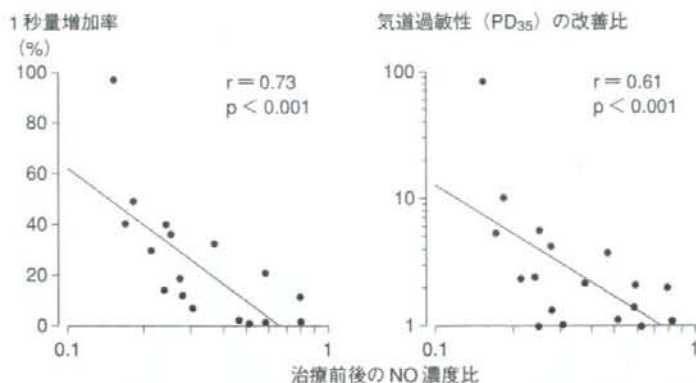


図 3 治療による呼気 NO 濃度変化と呼吸機能の改善

吸入ステロイド治療で呼気 NO 濃度は低下するが、その程度は閉塞性障害や気道過敏性改善程度とよく相関する。

[5] Ichinose M, Takahashi T, Sugiura H, et al. Baseline airway hyperresponsiveness and its reversible component: role of airway inflammation and airway calibre. Eur Respir J 2000; 15: 248-53. より引用]

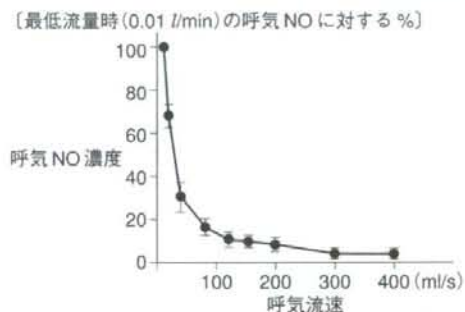


図 4 呼気流速と呼気 NO 濃度の関係

[6] 山縣俊介, 一ノ瀬正和. 呼気ガス分析法. 吉村哲彦, 編. 生体内一酸化窒素 (NO) 実験プロトコル. 東京: 共立出版, 2000: 252-7. より引用]

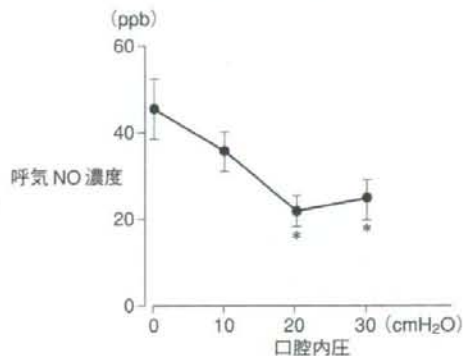


図 5 口腔内圧と呼気 NO 濃度の関係

[6] 山縣俊介, 一ノ瀬正和. 呼気ガス分析法. 吉村哲彦, 編. 生体内一酸化窒素 (NO) 実験プロトコル. 東京: 共立出版, 2000: 252-7. より引用]

液は 15~20 分間の安静換気で採取可能なため、侵襲はほとんどなく、小児から高齢者、喘息の安定期から発作期まで、繰り返しての施行が可能であるという長所をもつ。採取装置としては、据え置き型の EcoScreen (Jaeger 社) やポータブル型の RTube (Respiratory Research 社) などがある。

気管支喘息の安定期および発作期に呼気凝縮液中には種々の物質が検出される。脂質メディエータではプロスタグランジン類やロイコトリエン (LT) 類の測定が可能であるが、喘息患者では LTC<sub>4</sub>/D<sub>4</sub>/E<sub>4</sub> や LTB<sub>4</sub> の増加がみられ、重症例ではより顕著な増加が認められる。プロスタグランジン類似物質の 8-イソプロスタンは、フリーラジカ

ルによりアラキドン酸から産生される酸化ストレスのマーカーであるが、喘息患者で増加がみられ、重症度との関連が報告されている<sup>10)</sup>。さらに最近われわれは喘息患者呼気凝縮液中の、IL-4 (interleukin-4), TNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ ), TGF- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ ), RANTES (regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted) など 9 種類のサイトカイン産生が増加していることを報告した<sup>11)</sup>。特に、TNF- $\alpha$  や TGF- $\beta$  の発現程度は喘息の重要な病態である気道過敏性の亢進程度と相関していた (図 8)。

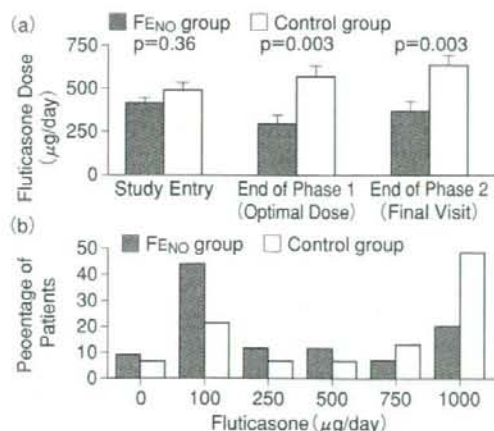


図 6 呼気 NO を目安として喘息管理を行った場合とそうでない場合との比較

(a) に示したように呼気 NO (FE<sub>NO</sub>) を目安として治療した群の方が最終観察日での吸入ステロイド量が少なくて済む。(b) は呼気 NO モニタリング群と対照群との治療最終日の吸入ステロイドの量の分布を示す。

[8] Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, et al. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 2163-73. より引用]

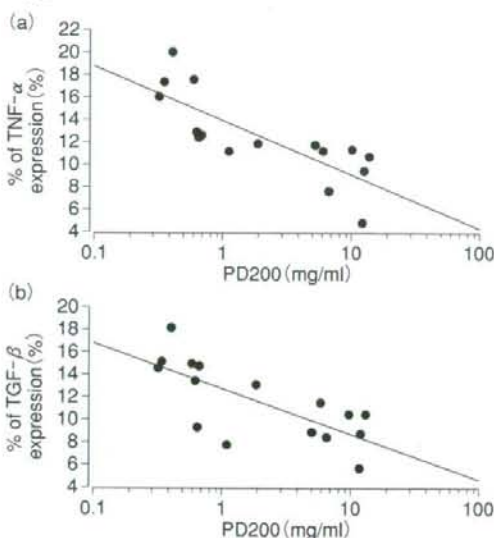


図 8 気管支喘息患者の呼気凝縮液中の TNF-α, TGF-β 発現と気道過敏性の関係

TNF-α や TGF-β の発現が多いほど、メサコリンに対する気道過敏性 (PD200) は亢進している。

[11] Matsunaga K, Yanagisawa S, Ichikawa T, et al. Airway cytokine expression measured by means of protein array in exhaled breath condensate : correlation with physiologic properties in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2006 ; 118 : 84-90. より引用]



図 7 据え置き型呼気凝縮液採取装置

一方弁のついたチャンバーに呼気を排出する。チャンバーは -20°C に冷却されるため、15~20 分の安静換気で約 2 ml の検体が採取される。

呼気凝縮液の長所は、非侵襲的で増悪期にも採取可能であること、繰り返しての採取が容易であること、誘発喀痰検査よりも再現性に優れること、換気パターンの影響が少ないなどが挙げられる。一方、短所としては、得られる検体中の各測定物質の含有量が非常に微量であること、気道のどの部分の情報を反映しているかが不明確であることなどが挙げられる。

凝縮液検査に関しても呼気 NO 測定同様 ATS と ERS の共同の測定に関する勧告が *European Respiratory Journal* に掲載されている<sup>12)</sup>。

## おわりに

以上、呼気 NO 測定法と呼気凝縮液検査法の実際について概説した。こういった非侵襲性の高い検査法の発展は、喘息や COPD の鑑別診断、治療効果判定に役立つ。さらに、難治性喘息の病態解明にも一部応用されており<sup>13)</sup>、今後のさらなる展開が期待される。

## 文 献

- 1) Sugiura H, Ichinose M, Oyake T, et al. Role of peroxynitrite in airway microvascular hyperpermeability during late allergic phase in guinea pigs. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 ; 160 : 663-71.
- 2) Koarai A, Ichinose M, Sugiura H, et al. Allergic airway hyperresponsiveness and eosinophil infiltration is reduced by a selective iNOS inhibitor,

- 1400W, in mice. *Pulm Pharm Ther* 2000 ; 13 : 267-75.
- 3) Koarai A, Ichinose H, Sugiura M, et al. iNOS depletion completely diminishes reactive nitrogen species formation after allergic response. *Eur Respir J* 2002 ; 20 : 609-16.
  - 4) Ichinose M, Sugiura H, Yamagata S, et al. Increase in reactive nitrogen species production in chronic obstructive pulmonary disease airways. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; 162 : 701-6.
  - 5) Ichinose M, Takahashi T, Sugiura H, et al. Baseline airway hyperresponsiveness and its reversible component : role of airway inflammation and airway calibre. *Eur Respir J* 2000 ; 15 : 248-53.
  - 6) 山縣俊介, 一ノ瀬正和, 呼気ガス分析法. 吉村哲彦, 編. 生体内一酸化窒素 (NO) 実験プロトコール. 東京 : 共立出版, 2000 : 252-7.
  - 7) Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, et al. Exhaled nitric oxide : a predictor of steroid response. *Am J Respir Crit Care Med* 2005 ; 172 : 453-9.
  - 8) Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, et al. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 2163-73.
  - 9) American Thoracic Society, European Respiratory Society. ATS/ERS Recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med* 2005 ; 171 : 912-30.
  - 10) Montuschi P, Corradi M, Ciabattoni G, et al. Increased 8-isoprostane, a marker of oxidative stress, in exhaled condensate of asthma patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 ; 160 : 216-20.
  - 11) Matsunaga K, Yanagisawa S, Ichikawa T, et al. Airway cytokine expression measured by means of protein array in exhaled breath condensate : correlation with physiologic properties in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2006 ; 118 : 84-90.
  - 12) Horvath I, Hunt J, Barnes PJ. Exhaled breath condensate : methodological recommendations and unresolved questions. *Eur Respir J* 2005 ; 26 : 523-48.
  - 13) Sugiura H, Komaki Y, Koarai A, et al. Nitrate stress in refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008 ; 121 : 355-60.

## 気管支喘息と COPD の異同：病態・治療の面から

和歌山県立医科大学内科学第三講座

一ノ瀬正和

Key words: bronchodilator — inflammation — inhaled steroids

### はじめに

気管支喘息と慢性閉塞性肺疾患(COPD)は、呼吸器の慢性疾患の中でその罹患率が圧倒的に高い。疾患の発症機序は周知のように異なっており、治療法も異なる。しかし、両疾患はその罹患率の高さから合併することも有りうる。加えて、両疾患はいずれも慢性の炎症性疾患であるという点と、急性増悪(発作)を示すといった共通点を持つことから、病態理解に混乱があることも事実である。そこで、本稿では喘息と COPD の病態(疾患の成り立ち)及び治療の類似点と相違点について概説する。

### A. 病 態

#### 1. 浸潤炎症細胞

気管支喘息は、好酸球、肥満細胞、CD4 陽性リンパ球などの多彩な細胞群が関与した中枢から末梢までの気道炎症によって特徴づけられ<sup>1)</sup>、特に多数の好酸球浸潤は COPD との鑑別に臨床上有用である<sup>2)</sup>(図 1)。さらに、これら細胞群から、IL-4, IL-5, GM-CSF といったサイトカインや増殖因子が気道に放出されるが、最近我々は呼気凝縮液(Exhaled breath condensate, EBC)によって、これらサイトカインや増殖因子のモニタリングが可

能であることを報告した<sup>3)</sup>。

一方、安定期の COPD は好中球、マクロファージ、CD8 陽性リンパ球が炎症の中心を占める(図 2)<sup>4)</sup>。しかし、増悪期になると、COPD で好酸球浸潤が、喘息で好中球浸潤が認められるがこれは主にウイルス感染による各種サイトカイン産生による浸潤細胞の選択性が低下の影響と考えられるが、元々のそれぞれの疾患の中心をなす好中球や好酸球の和を凌駕することは無い。

こういった COPD、喘息における関与する細胞の違いを明確にあらわした論文として、イタリアの Fabbri らの論文が上げられる<sup>5)</sup>。彼等は、同程度の閉塞性障害のあるような COPD と喘息患者を対象とし、比較検討している。肺拡散能の低下や肺気量位の増加が喘息に比べ COPD 有意に認められることに加え、組織学的検討で、図 3 に示すように、喘息では上皮の剥離と基底膜の肥厚が認められるが、COPD ではこうした所見は無いとしている。上皮の剥離は好酸球から放出される顆粒蛋白により起こり、基底膜の肥厚は増殖因子による膠原線維の沈着による。こういった形態的相違はそれぞれの疾患に関与する細胞群の違いによると思われる。

利益相反 (conflict of interest) に関する開示：著者は本論文の研究内容について他者との利害関係を有しません。

SIMILARITIES AND DIFFERENCES BETWEEN ASTHMA AND COPD: PATHOPHYSIOLOGICAL AND THERAPEUTIC ASPECTS

Masakazu Ichinose

Third Dept. of Internal Medicine, Wakayama Medical University

一ノ瀬正和：和歌山県立医科大学内科学第三講座 [〒641-8509 和歌山市紀三井寺 811-1]

E-mail: masakazu@wakayama-med.ac.jp