

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 19 日現在

機関番号：24701

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591174

研究課題名(和文) 好酸球性肺炎における窒素化ストレス及び新たな炎症性メディエーターの解明

研究課題名(英文) Investigation of nitrosative stress and new inflammatory mediator in patients with eosinophilic pneumonia

研究代表者

赤松 啓一郎 (Akamatsu, Keiichiro)

和歌山県立医科大学・医学部・講師

研究者番号：60405412

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：急性間質性肺疾患には、好酸球性肺炎、特発性器質化肺炎、サルコイドーシス、過敏性肺臓炎など様々な病態の肺疾患を含んでいる。基礎となる肺疾患を同定することは临床上重要である。今回、我々は、異なる急性間質性肺疾患で呼気一酸化窒素(eNO)に違いがあるかについて検討を行った。eNOは血中好酸球レベルにかかわらず、急性間質性肺疾患から好酸球性肺炎を鑑別するために有効なマーカーとなる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Acute-onset interstitial lung diseases (ILD) comprise a group of heterogeneous disorders. It is important to identify the underlying lung disease, as it may influence clinical outcomes. We aimed to determine whether there are differences in exhaled nitric oxide (eNO) between different subtypes of acute-onset ILD. eNO could be a marker for differentiating EP from other types of acute-onset ILD regardless of blood eosinophil levels.

研究分野：呼吸器内科

キーワード：好酸球性肺炎 窒素化ストレス サイトカイン ケモカイン 成長因子

1. 研究開始当初の背景

- (1) 間質性肺炎は肺の肺胞と間質に好中球、好酸球、リンパ球といった炎症細胞の浸潤を特徴とする肺疾患であるが、その診断には気管支鏡による気管支肺胞洗浄や経気管支肺生検といった侵襲的な検査が必要である。
- (2) 呼気一酸化窒素濃度 (FeNO) の測定は気管支喘息のような炎症性肺疾患における気道炎症の非侵襲的なマーカーであると同時に診断にも有用であることが確立されている。
- (3) 近年、肺胞 NO 濃度 (Calv) の測定は肺胞領域の NO の産生を反映していることが報告されている。
- (4) 今回の研究の目的は肺への好酸球性炎症を特徴とする急性好酸球性肺炎において FeNO、Calv を測定することが非侵襲的なマーカーとして診断および治療効果の効果判定に有用であるかについて明らかにすることである。さらに、急性好酸球性肺炎の炎症のメカニズムとして窒素化ストレスとの関係についても明らかにしていく。

2. 研究の目的

急性好酸球性肺炎において FeNO、Calv を測定することが非侵襲的なマーカーとして診断に有用であるかについて明らかにすること

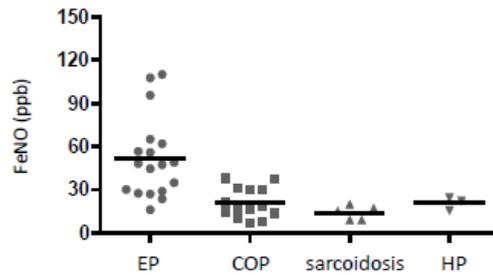
3. 研究の方法

- (1) 4週間未満の経過で、X線写真で浸潤影を認めた40例を対象とした。
- (2) 間質性肺疾患の病因に基づいて急性好酸球性肺炎 (EP)、特発性器質化肺炎 (COP)、サルコイドーシス、過敏性肺炎 (HP) の4つのグループに分けた。
- (3) 各グループの50mL/秒の流量でのNO濃度 (FeNO)、肺胞の一酸化窒素濃度 (Calv) 及び、全身性炎症マーカーを比較した。

4. 研究成果

- (1) 急性好酸球性肺炎患者の平均 FeNO 値は (52±28 ppb) であり、他のグループに比べて有意に高かった (COP: 21±11 ppb、HP: 14±5 ppb、サルコイドーシス: 21±5 ppb) (すべて p<0.0005) (図1)。

図1 EP、COP、サルコイドーシス、HPのFeNO値の比較



- (2) FeNO レベル>23 ppb は、急性好酸球性肺炎患者を同定するために 94%の感度および 73%の特異性を示し、Calv レベル>10 ppb は、急性好酸球性肺炎患者を同定するために 71%の感度および96%の特異性を示した。FeNO>23 ppb と Calv>10 ppb の組み合わせは、EP患者を予測するために100パーセントの陽性的中率と79%の陰性的中率を示した (表2)。

表2 急性好酸球性肺炎を診断するための、FeNO>23.4ppb、Calv>10.2ppb、FeNO>23.4ppb と Calv>10.2ppb の組み合わせの感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率

呼吸マーカー	感度	特異度	陽性的中率	陰性的中率
	(%)	(%)	(%)	(%)
FeNO >23.4 ppb	94.1	72.7	73.9	94.1
Calv >10.2 ppb	70.6	95.5	92.3	77.8
FeNO >23.4 ppb and Calv >10.2 ppb	66.7	100.0	100.0	78.6

- (3) 血中好酸球数で補正後も FeNO と Calv 両方が急性好酸球性肺炎を予測するための有効なマーカーであることを示した。
- (4) FeNO は血中好酸球レベルにかかわらず、急性間質性肺疾患から急性好酸球性肺炎を鑑別するために有効なマーカーとなる可能性が示唆された。この成果は、論文投稿に向け、準備中である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計7件)

- (1) Oka A, Matsunaga K, Kamei T, Sakamoto Y, Hirano T, Hayata A, Akamatsu K, Kikuchi T, Hiramatsu M, Ichikawa T, Nakanishi M, Minakata Y, Yamamoto N,

- Ongoing allergic rhinitis impairs asthma control by enhancing the lower airway inflammation, *J Allergy Clin Immunol Pract*, 査読有, 2, 2014, 172-8
doi: 10.1016/j.jaip.2013.09.018
- (2) Hayata A, Matsunaga K, Hirano T, Akamatsu K, Ichikawa T, Minakata Y, Ichinose M, Stratifying a risk for an increased variation of airway caliber among the clinically stable asthma, *Allergol Int*, 査読有, 62, 2013, 343-9.
doi: 10.2332/allergolint.13-0A-0543
- (3) Matsunaga K, Akamatsu K, Miyatake A, Ichinose M, Natural history and risk factors of obstructive changes over a 10-year period in severe asthma, *Respir Med*, 査読有, 107, 2013, 355-60
DOI: 10.1016/j.rmed.2012.11.014
- (4) Hirano T, Matsunaga K, Sugiura H, Minakata Y, Koarai A, Akamatsu K, Ichikawa T, Furukawa K, Ichinose M, Relationship between alveolar nitric oxide concentration in exhaled air and small airway function in COPD, *J Breath Res*, 査読有, 7, 2013, 046002
DOI: 10.1088/1752-7155/7/4/046002
- (5) Matsunaga K, Hirano T, Akamatsu K, Minakata Y, Predictors for identifying the efficacy of systemic steroids on sustained exhaled nitric oxide elevation in severe asthma, *Allergol Int*, 査読有, 62, 2013, 359-65
DOI: 10.2332/allergolint.12-0A-0530
- (6) Hirano T, Matsunaga K, Sugiura H, Minakata Y, Koarai A, Akamatsu K, Ichikawa T, Furukawa K, Ichinose M, Persistent elevation of exhaled nitric oxide and modification of corticosteroid therapy in asthma, *Respir Investig*, 査読有, 51, 2013, 84-91
DOI: 10.1016/j.resinv.2013.01.002
- (7) Matsunaga K, Yanagisawa S, Hirano T, Ichikawa T, Koarai A, Akamatsu K, Sugiura H, Minakata Y, Matsunaga K, Kawayama T, Ichinose M, Associated demographics of persistent exhaled nitric oxide elevation in treated asthmatics, *Clin Exp Allergy*, 査読有, 42, 2012, 775-81
DOI: 10.1111/j.1365-2222.2011.03945.x

〔学会発表〕(計5件)

- (1) 松永 和人、mMRC 質問票を用いた COPD 増悪リスク層別化：多施設共同 CAP study、第 11 回呼吸器バイオマーカー研究会、2014 年 11 月 29 日、東京
- (2) 松永 和人、長期管理中の喘息患者における気道閉塞の伸展：重症増悪の影響、第 26 回日本アレルギー学会春期臨床大会（ミニシンポジウム）、2014 年 5 月 9 日、京都
- (3) 赤松 啓一郎、重症喘息における閉塞性障害の長期的な進行経過、第 53 回日本呼吸器学会学術講演会、2013 年 4 月 21 日、東京
- (4) 赤松 啓一郎、重症喘息における閉塞性障害の長期的な進行経過、第 86 回閉塞性肺疾患研究会、2013 年 1 月 26 日、東京
- (5) 赤松 啓一郎、COPD と喘息の合併症例について、第 37 回呼吸器疾患研究会、2012 年 11 月 10 日、和歌山

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況 (計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

赤松 啓一郎 (AKAMATSU, Keiichiro)
和歌山県立医科大学・医学部・講師
研究者番号：60405412

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者 ()

研究者番号 :