

平成 30 年 6 月 13 日現在

機関番号：32409

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09698

研究課題名(和文) 思春期における気管支喘息の寛解あるいは発作持続に果たす神経原性炎症の役割の解明

研究課題名(英文) The role of neurogenic airway inflammation on the remission of asthma during the adolescent period

研究代表者

徳山 研一 (Tokuyama, Kenichi)

埼玉医科大学・医学部・教授

研究者番号：30237078

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：思春期寛解喘息児の気道閉塞状態、好酸球性気道炎症、神経原性炎症の状態を評価した。治療継続児を対照として気管支拡張薬吸入前後の肺機能を比較したところ、寛解児では吸入後の%予測1秒量が低値例の比率が高く気道リモデリング進行例が含まれることが示唆された。好酸球性気道炎症のマーカーである呼気NOは両群間で差はなかった。神経原性炎症の評価として血漿中CGRPの測定を開始したが、統計的処理をするには至らなかった。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to evaluate the reversible airflow limitation, eosinophilic airway inflammation and neurogenic inflammation in adolescent asthmatics in remission. The results were compared with those in asthmatics with current medication. When comparing lung functions after bronchodilators, the percentage of subjects, whose % predicted values of FEV1.0 was still low, was significantly higher in subjects in remission, suggesting the presence of airway remodeling in these subjects. FENO, a marker of eosinophilic airway inflammation, was comparable between subjects in remission and with current medication. The measurement of plasma CGRP, a potent neuropeptide, was just started while we could not perform any statistical analysis during the study period.

研究分野：小児アレルギー病学・小児呼吸器病学

キーワード：気管支喘息 寛解 思春期 気道炎症 神経原性炎症 呼気一酸化窒素 フローボリューム曲線 気道可逆性

1. 研究開始当初の背景

思春期は気管支喘息（以下、喘息）がアウトグロウ、すなわち“寛解”しやすくなる年代と考えられている。しかしながら実際には、長期間無発作状態が続き、喘息が“寛解”していると思われる児の肺機能や気道炎症残存状態は個人により異なる。研究代表者はこれらを幾つかの亜型に分類してきた。即ち、

- (1) 喘息発作が続いているにも関わらず、自覚症状がないため見かけ上寛解とみなされている
- (2) 喘息発作はないが、肺機能上気道閉塞所見が認められる
- (3) 喘息発作はなく肺機能は正常であるが、気道過敏性/気道炎症が存在する
- (4) 喘息発作はなく肺機能は正常であり、気道過敏性/気道炎症も改善ないしは消失している、の4型である。

個々の寛解児がこのような亜型のいずれであるかを明らかにすることは喘息の長期管理方針を立てる上で重要である。即ち、再発や喘息増悪を防ぐためには、臨床的に寛解状態にある症例に対して、フローボリューム曲線を中心とした肺機能検査、気道過敏性検査、呼気一酸化窒素濃度測定 (FeNO) などによる呼吸生理学的評価・気道炎症の経時的評価を積極的に行い、寛解の真の状態を明らかにすることが喘息管理の長期戦略の上で重要である。

小児の喘息の病態は成人と同様、気道の慢性炎症とされ、好酸球性炎症がその主体とされているが、詳細は不明な点が多い。気道炎症のうち、神経原性炎症は以前より喘息の病態として注目されてきた。神経原性炎症とは、自律神経である知覚神経無髄C線維が活性化され生じる炎症である。C線維上の受容体 (TRPV1) が活性化されるとサブスタンス P (SP) やニューロキニン A (NKA) などのタキキニン、あるいはカ

ルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP) といった神経ペプチドが気道局所に放出され、気道平滑筋収縮、粘液過分泌、浮腫などが惹起されることが動物実験で明らかにされている。

近年、小児の喘息の遷延化やコントロール状態、あるいは慢性咳嗽の病態に神経原性炎症が関与するとの報告が相次いでいる。即ち、(1) 喘息児の喀痰中 NKA は喘息発作時に著明に増加していた。また、非発作時でも非喘息児より高値であり、その値は喘息重症度が高いほど高値を示した (Mostafa GA, et al 2008)。(2) 代表的な TRPV1 刺激物質であるカプサイシンに対する咳感受性は喘息児で亢進していた (Jesenak M, et al 2009)。(3) TRPV1 の遺伝子多型解析では 1585V 領域の変異は思春期における喘息症状の軽快と関連していた (Cantero-Recasens G, et al 2010)。(4) 喀痰中 SP は難治性の喘息児で高値を示し、胃食道逆流症の合併例が多かった (Bediwy AS, et al 2011)、などである。これらの報告は、喘息の重症度や遷延化に神経原性炎症が関与し、寛解児では神経原性炎症の改善がみられる可能性を示唆している。以上のことは、神経原性炎症の活性化状態を評価することは真の意味での寛解状態を知るうえでの有益なマーカーとなる可能性を示唆している。

2. 研究の目的

定期通院中の思春期喘息児のうち長期管理薬なしにて発作寛解状態にある児を対象に以下の検討を行う。

- (1) 気管支拡張薬 (BD) 吸入前後の肺機能を比較する、気道可逆性試験を実施することにより、気道閉塞状態をより詳細に検討する。吸入前後の反応パターンから対象を亜型化する
- (2) 好酸球性気道炎症を FeNO を測定す

ることにより明らかにする。

(3) 気道閉塞状態や好酸球性気道炎症と神経原性炎症との関連を明らかにする。

対照として、長期管理薬使用中で発作コントロール状態良好な喘息児についても上記と同様の検討を行う。

3. 研究の方法

(1) 気道可逆性の評価

フローボリューム曲線の変化パターンを以下のように分類した。即ち、肺機能検査の各指標について、BD 吸入後に 20%以上の改善を示した群を高反応群 (High responder)、20%未満の改善群を低反応群 (Low responder) と位置付けた。BD 吸入前後のフローボリューム曲線の変化を \dot{V}_{50} と PEF を指標として図に示すように 4 つの亜型に分類した。

低反応型 (Low responder type)

\dot{V}_{50} 及び PEF とともに改善率が 20%未満末梢気道改善型 (High responder at peripheral airway type)

\dot{V}_{50} の改善率は 20%以上、PEF の改善率は 20%未満

中枢気道改善型 (High responder at central airway type)

PEF の改善率は 20%以上、 \dot{V}_{50} の改善率は 20%未満

全般改善型 (High responder at total airway type)

\dot{V}_{50} 及び PEF とともに改善率が 20%以上

(2) FENO の測定

NIOX-MINO® (Aerocrine, Solna, Sweden) を用いて American Thoracic Society が推奨するオンライン単回呼吸手技にて測定した。

(3) 神経原性炎症の評価

神経ペプチドのうち、CGRP の血漿中濃

度を、ELISA キットを用いて測定した。

4. 研究成果

思春期寛解喘息児の気道閉塞状態、好酸球性気道炎症、神経原性炎症の状態を評価した。治療継続児を対照として気管支拡張薬吸入前後の肺機能を比較したところ、寛解児では全般改善型の児が対照群に比べ有意に多かった。これらの児では低反応型の児に比べ、吸入後の%予測 1 秒量が低値のまままで気道リモデリング進行例が含まれることが示唆された。好酸球性気道炎症のマーカーである呼気 NO は寛解群でも高値で、両群間で差はなかった。また、フローボリューム曲線の変化パターンとの関連はなかった。以上より、無治療で症状の安定した児の中には、気道閉塞や気道炎症の持続例が存在し、その一部にはリモデリング進行例が存在することが示唆された。神経原性炎症の評価として血漿中 CGRP の測定を開始したが、研究期間中統計的処理をするには至らなかった。

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 1 件)

1. 徳山研一：小児気管支喘息の定義・病型分類および鑑別診断．日本臨床 74 (10):1735-1740、2016 (査読なし)

[学会発表](計 4 件)

1. Eiji Morita, Kenichi Tokuyama, Yutaka Ueda, Takeshi Koga, Shunichi Ogawa, Hideko Nishimura,. Characteristic features of airflow limitation and airway inflammation in stable school-aged asthmatics without requiring medication. The 2018 American academy of Allergy Asthma and Immunology. March 2018 Orlando Fla, USA
2. 盛田英司, 植田穰, 古賀健史, 小川俊一, 西村秀子, 徳山研一：無投薬にて無発作状態を維持する思春期喘息児の気流制限の検討~長期管理薬にてコントロール状態良好の児との比較~. 第 54 回日本小児アレルギー

- ー学会学術大会 2017年11月、栃木
3. Eiji Morita, Kenichi Tokuyama, Takeshi Koga, Atsushi Itano, Yutaka Ueda.
Airflow limitation and airway inflammation of asthmatic adolescents in remission. European Respiratory Society International Congress 2016. Sept 2016. London, UK
 4. 徳山研一 . 小児の喘息における難治性喘息 . 第 25 回国際喘息学会日本・北アジア部会 2015 年 9 月 4 日 . 横浜市

〔図書〕(計 1 件)

1. 徳山研一 . 寛解治癒の可能性、(編集:大田健、森川昭廣、足立満、東田有智) 喘息の予防と治療:最新のアプローチ、ライフサイエンス出版(東京) pp85-89, 2016
〔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:
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
徳山 研一 (TOKUYAMA Kenichi)
埼玉医科大学・医学部・教授
研究者番号: 30237078

(2)連携研究者
植田 穰 (UEDA Yutaka)
埼玉医科大学・医学部・講師
研究者番号: 70438828

(3)連携研究者
盛田 英司 (MORITA Eiji)
埼玉医科大学・医学部・助教
研究者番号: 50438834

(4) 連携研究者
古賀 健史 (KOGA Takeshi)
埼玉医科大学・医学部・助教
研究者番号: 80601731

(5)連携研究者
板野 篤志 (ITANO Atsushi)
埼玉医科大学・医学部・助教
研究者番号: 60751542