

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 27 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591142

研究課題名(和文) 難治性慢性咳嗽の克服：気管支平滑収縮に対する咳嗽反応の亢進メカニズムの解明と制御

研究課題名(英文) To overcome intractable chronic cough: disclosure of mechanism of cough response to bronchoconstriction to control of the cough

研究代表者

藤村 政樹 (Fujimura, Masaki)

金沢大学・医学系・協力研究員

研究者番号：90190066

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円、(間接経費) 1,170,000円

研究成果の概要(和文)：基礎的研究：気管支収縮による咳嗽反応は、C-fiberではなく、RARsにより介在されていることを明らかにした。さらに、この咳嗽反応にはプロスタグランジンE2が重要な役割を果たしていることを示した。臨床的研究：メサコリン誘発気管支収縮反応時の咳嗽反応が、咳喘息患者では亢進していることを明らかにした。この咳嗽反応は、治療によって咳嗽が軽快した時には正常化していた。したがって、気管支収縮に対する咳嗽反応の亢進が、咳喘息の生理学的基本病態であることが明らかとなった。この気管支収縮に対する咳嗽反応は、咳喘息の診断に対して感受性が81.0%、特異性が89.7%だった。

研究成果の概要(英文)：Basic study: Beta2-agonists abolished both the methacholine-induced bronchoconstriction and cough. Capsaicin desensitization had no effect on the bronchoconstriction or the number of coughs. Mogaisteine inhibited the number of coughs but not the bronchoconstriction. It is concluded that bronchoconstriction causes cough via RARs, but not C-fibers. Furthermore, prostaglandin E2 takes a role to enhance the methacholine-induced cough response as protection of bronchoconstriction. Clinical study: Cough response to bronchoconstriction induced by Meth was heightened in cough variant asthma patients. The increased cough response recovered to normal range after treatment. Thus, we identified heightened cough response to bronchoconstriction as a fundamental physiologic feature of cough variant asthma. Sensitivity and specificity of cough responsiveness to Mch for discrimination of cough variant asthma from chronic non-productive cough were 81.0% and 89.7%, respectively.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・呼吸器内科学

キーワード：慢性咳嗽 咳喘息 気管支平滑筋収縮

1. 研究開始当初の背景

咳喘息の咳嗽は気管支拡張薬によって軽減はするが、消失までには至らない患者が多く、さらに治療抵抗性の患者も少なく存在する。したがって、咳喘息における咳嗽発生のメカニズムを明らかにすることは、より有効で速効性のある新しい治療法の開発のためにも重要な課題である。

我々は、「咳喘息の咳嗽は気管支平滑筋収縮がトリガーとなって発生するが、この気管支平滑筋収縮によって刺激される求心性知覚神経終末(感覚器)の感受性の亢進が重要な病態であり、その制御が新しい治療法となる」と仮説を立てた。

2. 研究の目的

気管支平滑筋収縮に対する咳嗽反応の亢進の病態解明とその制御を目的として、本研究を計画した。

3. 研究の方法

基礎的検討：メサコリン吸入誘発気管支平滑筋収縮による咳嗽発生の機序

無麻酔正常モルモットにメサコリン溶液を低濃度より順次吸入負荷し、気道抵抗と誘発咳嗽数を測定し、両測定値の一次回帰直線の傾きを求めて平滑筋収縮に対する咳嗽反応性の指標とした。平滑筋収縮に対する咳嗽反応性の寄与因子として、プロスタノイドの関与を検討した。

臨床的検討：咳喘息患者、典型的喘息患者、アトピー咳嗽患者および正常者を対象として、1)咳喘息における気管支平滑筋収縮による咳嗽の過剰反応が治療後に正常化するかどうかを検討した。2)気管支平滑筋収縮による咳嗽の過剰反応に対する寄与因子を探索した。寄与因子の候補を下記に示す。

4. 研究成果

基礎的研究：気管支収縮による咳嗽反応は、C-fiberではなく、RARsにより介在されていることを明らかにした。さらに、この咳嗽反応にはプロスタグランジン E2 が重要な役割を果たしていることを示した。

臨床的研究：メサコリン誘発気管支収縮反応時の咳嗽反応が、咳喘息患者では亢進していることを明らかにした。この咳嗽反応は、治療によって咳嗽が軽快した時には正常化していた。したがって、気管支収縮に対する咳嗽反応の亢進が、咳喘息の生理学的基本病態であることが明らかとなった。この気管支収縮に対する咳嗽反応は、咳喘息の診断に対して感受性が81.0%、特異性が89.7%だった。

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23件)

Ogawa H, Fujimura M, It is time to call attention to the clinical significance of fungal colonization in chronic cough. *Allergology International* 2014 (in press), 査読有

Izuhara Y, Matsumoto H, Kanemitsu Y, Izuhara K, Tohda Y, Horiguchi T, Kita H, Kuwabara K, Tomii K, Otsuka K, Fujimura M, Ohkura N, Tomita K, Yokoyama A, Ohnishi H, Nakano Y, Oguma T, Hozawa S, Nagasaki T, Ito I, Oguma T, Inoue H, Tajiri T, Iwata T, Ono J, Ohta S, Tamari M, Hirota T, Yokoyama T, Niimi A, Mishima M. GLCC11 variant accelerates pulmonary function decline in patients with asthma receiving inhaled corticosteroids. *Allergy*. 2014 Mar 27. [Epub ahead of print], 査読有

Higashi T, Kambayashi Y, Ohkura N, Fujimura M, Nakanishi S, Yoshizaki T, Saijoh K, Hayakawa K, Kobayashi F, Michigami Y, Hitomi Y, Nakamura H. Exacerbation of daily cough and allergic symptoms in adult patients with chronic cough by Asian Dust: A hospital-based study in Kanazawa. *Atmospheric Environment* 2014 (in press), 査読有

Matsumoto H, Fujimura M, Integrating longitudinal information on pulmonary function and inflammation using asthma phenotypes. *J Allergy Clin Immunol* 2014 (in press), 査読有
Ogawa H, Fujimura M, Satoh K, Makimura K. Is bjerkandera allergy affected by the arrival of yellow sand dust? *Allergol Int*. 2013;62(4):517-8, 査読有

Okazaki A, Ohkura N, Fujimura M, Katayama N, Kasahara K. Effects of pirfenidone on increased cough reflex sensitivity in guinea pigs. *Pulm Pharmacol Ther*. 2013;26(5):603-8, 査読有

Ogawa H, Fujimura M, Takeuchi Y, Makimura K. Impact of Schizophyllum sensitization on decline of lung function in asthma. *J Asthma*. 2013;50(7):764-8, 査読有

石浦嘉久、山本宏樹、芝靖貴、寺崎靖、石田陽一、谷川二美子、早瀬秀子、丸山和美、小幡智恵美、石川見佳、廣上典和、笠原寿郎、藤村政樹。非小細胞肺癌外来化学療法患者のQOLに対する補中益気湯の効。癌と化学療法 40(7):913-916,2013, 査読有

Kanematsu Y, Matsumoto H, Izubara K,

Tohda Y, Kita H, Horiguchi T, Kuwabara K, Tomii K, Otsuka K, Fujimura M, Ohkura N, Tomita K, Yokoyama A, Ohnishi H, Nakano Y, Oguma T, Hozawa S, Nagasaki T, Ito I, Oguma T, Inoue H, Tajiri T, Iwata T, Izuhara Y, Ono J, Ohta S, Tamari M, Hirota T, Yokoyama T, Niimi A, Mishima M. Increased periostin associates with greater airflow limitation in patients receiving inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(2):305-12, 査読有

Nakade Y, Fujimura M, Ohkura N, Nakata M, Nanbu Y, Oe H, Horita H, Sakai Y, Wada T. Increase in PEF40 by SABA predicts efficacy of bronchodilator therapy for chronic cough. *Intern Med.* 2013;52(18):2017-23, 査読有

Araya T, Kasahara K, Sone T, Kimura H, Nishikawa S, Nagae H, Nagano I, Fujimura M, Nakao S. Anti-tumor effects of inductive hyperthermia using magnetic nanoparticles (ferucarbotran) on human lung cancer xenografts in nude mice. *OncoTargets and Therapy* 6: 237 - 242, 2013, 査読有

Ogawa H, Fujimura M, Makimura K Takeuchi. Clinical experience with low-dose itraconazole in chronic idiopathic cough. *Cough* 2013 (in press), 査読有

Sakuramachi A, Fujimura M, Katayama N, Okura N, Furusho S, Abo M. Modulating effects of carbocystein on the membrane expression of toll-like receptor 4 in human bronchial epithelial cells. *J. New. Rem. & Clin.* 62 (4): 26-37, 2013, 査読有

Watanabe S, Waseda Y, Takato H, Inuzuka K, Katayama N, Kasahara K, Fujimura M. Influenza vaccine-induced interstitial lung disease. *Eur Respir J* 41 (2): 474-7, 2013, 査読有

Takato H, Waseda Y, Watanabe S, Inuzuka K, Katayama N, Ichikawa Y, Yasui M, Fujimura M. Pulmonary manifestations of anti-ARS antibody positive interstitial pneumonia - With or without PM/DM. *Respir Med.* 107(1):128-33, 2013, 査読有

Ishiura Y, Fujimura M, Yamamoto H, Myou S, Ohkura N, Ishida Y. Asthma exacerbations after the East Japan Disaster. *The Journal of Medical Investigation* 60 (1,2), 61-65, 2013,

査読有

Nakade Y, Fujimura M, Ohkura N, Okuizumi Y, Nakata M, Nanbu Y, Oe H, Takamura T, Sakai Y, Wada T. Prediction Formulas for Interrupter Respiratory Resistance in Healthy Japanese. *Rinsho Byori* 60 (8): 725-33, 2012, 査読有

Sakai A, Kasahara K, Ohmori T, Kimura H, Sone T, Fujimura M, Nakao S. *J Thorac Oncol.* 7 (9): 1337-44, 2012, 査読有

Fujimura M. Frequency of Persistent Cough and Trends in Seeking Medical Care and Treatment -- Results of an Internet Survey in Japan. *Allergology International* 61 (4): 573-581, 2012, 査読有

Ohkura N, Fujimura M, Nakade Y, Katayama N. Heightened cough response to bronchoconstriction in cough variant asthma. *Respirology* 17 (6): 964-968, 2012, 査読有

21 Tomita K, Sano H, Iwanaga T, Ishihara K, Ichinose M, Kawase I, Kimura H, Hirata K, Fujimura M, Mishima M, Tohda Y. Association between episodes of upper respiratory infection and exacerbations in adult patients with asthma. *Journal of Asthma* 49 (3): 253-259, 2012, 査読有

22 Hosokawa K, Yamazaki H, Nishitsuji M, Kobayashi S, Takami A, Fujimura M, Nakao S. Pulmonary veno-occlusive disease following reduced-intensity allogeneic bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia. *Intern Med.* 51(2):195-198, 2012, 査読有

23 Ogawa H, Fujimura M, Takeuchi Y, Makimura K. Chronic cough in a tsunami-affected town. *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics* 25 (1): 11-11, 2012, 査読有

[学会発表](計12件)

大倉徳幸, 他: The Measurement Of Cough Sensitivity To Methacholine For Discrimination Of Cough Variant Asthma. 18 th congress of the Asian Pacific Society of Respirology 11-14. Nov 2013, Pacifico Yokohama

Ogawa H, Fujimura M.: It 's time to call attention to clinical significance of basidiomycetous fungi in chronic cough. The 18th

Congress of the Asian Pacific
Respirology.2013.11.11~14,Yokohama
Ogawa H:Atopic cough and fungal
allergy. The 1st International Cough
Conference. 2013.11.7~9,China

小川晴彦:アレルギー性呼吸器疾患に
おける担子菌の重要性について。石川
県耳鼻咽喉科医会学術集会
2013.10.19,金沢

小川晴彦,藤村政樹:Schizophyllum
allergy と気管支喘息. 臨床喘息研究
会 2013.10.9,鳥羽

小川晴彦,藤村政樹:FACS-JAPAN
project A II-2-c 気管支喘息患者に合
併した MIB の診断と治療を考える(一
例報告)第 36 回日本呼吸器内視鏡学会
学術集会,2013.6.20~21,大宮

小川晴彦:慢性咳嗽と Bjerkantera
allergy 第 34 回関東医真菌懇話会
2013.6.1,東京

大倉徳幸,他:咳喘息維持治療における
ロイコトリエン受容体拮抗薬と吸入ス
テロイド薬の比較試験,第 25 回日本ア
レルギー学会春季臨床大会,2013,5,11
~12,パシフィコ横浜

小川晴彦,藤村政樹:FACS-JAPAN
project I-1-b 黄砂の飛来はアレルギー
性真菌性咳嗽の増悪に影響するか?
第 25 回日本アレルギー学会春季臨床大
会,2013.5,11~12,パシフィコ横浜

大倉徳幸,他:Relation between
bronchoconstriction-triggered cough
and protective reaction against
bronchoconstriction,第 53 回日本呼吸
器学会学術講演会,2013.4.19~21,東
京国際フォーラム

Ogawa H,Fujimura M:English Mini-
Symposium; Impact of Schizophyllum
sensitization on decline of lung
function in asthma (FACS-JAPAN
project II-1-a-ii),The 53rd annual
meeting of J Resp Soc.2013.4.19~
21,Tokyo.

大倉徳幸,他:咳喘息の診断における
メサコリン誘発咳嗽測定の有用性に関
する検討,第 110 回内科学会学術講演会,
2013.4.12~14,東京国際フォーラム

〔図書〕(計 5 件)

藤村政樹. 遷延性咳嗽-今日の治療指
針 2013 年版、医学書院、東京、2013
年 1 月、 p291-292

藤村政樹. 咳喘息とアトピー咳嗽-今
日の治療指針 2012 年版、医学書院、東
京、2012 年 1 月、p696-697

藤村政樹. 咳嗽-症状からアプローチ
するプライマリケア 日本医師会編
医師薬出版株式会社、東京、2011 年 12
月、p 42-44

藤村政樹. 慢性咳嗽-診療ガイドダイ
ジェスト、前沢政次、坂東浩 編集、
南山堂、東京、2011 年 4 月、p28-29.
藤村政樹. 咳喘息の診断・治療の意義
を探る-気管支喘息治療の新たなスト
ラテジー 大田 健 編集、先端医学
社、東京、2011 年 2 月、p8-13

〔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

藤村 政樹(Fujimura Masaki)
金沢大学・医学系・協力研究員
研究者番号:90190066

(2) 研究分担者

小川 晴彦(Ogawa Haruhiko)
金沢大学・医学系・協力研究員
研究者番号:70401908

(3) 研究分担者

大倉 徳幸(Ohkura Noriyuki)
金沢大学・医学系・協力研究員
研究者番号:80397215