

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 27 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2011～2015

課題番号：23591117

研究課題名(和文) 咳喘息と典型的喘息の病態生理学的特徴と予後決定因子に関する包括的研究

研究課題名(英文) Pathophysiology and prognostic factors of classic asthma and cough variant asthma:  
A comprehensive study

研究代表者

新實 彰男(Niimi, Akio)

名古屋市立大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：30252513

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：典型的喘息と咳喘息という表現型を規定する因子の追求を目的とした。両疾患が全国のアレルギー専門施設で慢性咳嗽患者の70%以上を占めること(J Asthma 2013)、典型的喘息で咳喘息に比しアレルギー性鼻炎の合併頻度が有意に高いが、気道炎症や重症度への鼻炎の寄与は同様であること(Respiration 2014)、咳喘息における抗ロイコトリエン薬の有用性(Respiration 2012)と咳を生じるトリガーの特徴(Allergol Int 2012)、喘息性咳嗽における好酸球性炎症の重要性(Lung 2014)と消化管運動不全の寄与(Allergol Int 2016)について成果を挙げた。

研究成果の概要(英文)：We aimed to pursue the phenotypic determinants of classic asthma and cough variant asthma. We have reported 1) that the two conditions comprises more than 70% of chronic cough patients in specialist allergy clinics of Japan (J Asthma 2013), 2) that nasal allergy is more prevalent in classic asthma than in cough variant asthma but contributes similarly to pathophysiology of both conditions (Respiration 2014), 3) the utility of cysteinyl leukotriene antagonist (Respiration 2012) and characteristic triggers of cough (Allergol Int 2012) in cough variant asthma patients, and 4) important contribution of eosinophilic inflammation (Lung 2014) and gastroesophageal dysmotility (Allergol Int 2016) in asthmatic cough.

研究分野：呼吸器内科

キーワード：咳喘息 慢性咳嗽 典型的喘息 好酸球性炎症 気道過敏性 咳受容体感受性

1. 研究開始当初の背景

咳は患者が医療機関を訪れる受診理由としても最も頻度が高い症状であり、特に近年持続する咳を訴えて来院する患者の増加が指摘されている。咳喘息は8週間以上持続慢性咳嗽の原因の半数前後を占める最多の疾患であり、日常の外來診療でも頻繁に遭遇する common disease である。また適切に治療しないと約 30%の患者で経過中に喘鳴が出現して典型的喘息に移行する一方で、移行しない例でも咳のみが症状とはいえ難治例も少なくなく、典型的喘息よりもむしろ治療に難渋する症例もしばしば経験される。このような現実を踏まえ、咳喘息の病因・病態の究明は呼吸器・アレルギー領域における重要な研究課題の1つである。

2. 研究の目的

本研究では、典型的喘息と咳喘息という、喘息の2つの表現型を規定する因子を後ろ向き研究と前向き研究を組み合わせることで包括的に追求することを目的とした。

3. 研究の方法

京都大学医学部呼吸器内科および名古屋市立大学大学呼吸器・アレルギー内科の外來を通過中の患者および新たに受診した患者を対象に、病歴、合併症を含む臨床像、各種生理学的検査、喀痰・血清の細胞・炎症マーカー、遺伝子多型、臨床経過などを検討した。

4. 研究成果

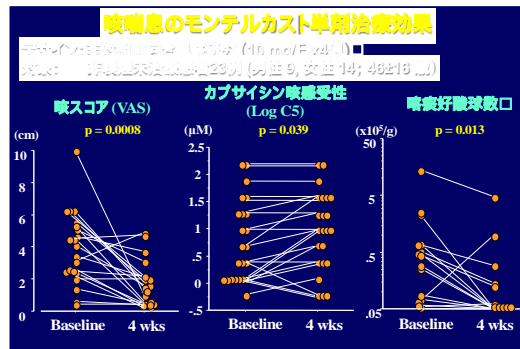
- 1) 全国のアレルギー専門7施設における多施設共同研究で、慢性咳嗽患者の70%以上を咳優位喘息および咳喘息が占めることを明らかにした。
- 2) 咳喘息におけるアレルギー性鼻炎の合併頻度が50%弱であることを初めて明らかにした。典型的喘息、咳喘息のいずれにおいてもアレルギー性鼻炎の合併が気道

炎症や重症度に寄与することも合わせて示した。

鼻炎の有無と咳喘息の病勢：

|                         | 鼻炎+<br>(n=23)     | 鼻炎-<br>(n=60)     | p値     |
|-------------------------|-------------------|-------------------|--------|
| FEV <sub>1</sub> (%予測値) | 101 ± 14          | 104 ± 15          | 0.41   |
| 重症度スコア                  | 3 (1-4)           | 2 (1-5)           | 0.031  |
| 呼気中NO濃度 (ppb)           | 40 ± 30<br>(n=23) | 28 ± 25<br>(n=55) | 0.0074 |
| 喀痰好酸球比率 (%)             | 7 ± 11<br>(n=15)  | 1 ± 4<br>(n=30)   | 0.01   |

- 3) ロイコトリエン受容体拮抗薬モンテルカストが咳喘息において好酸球性炎症の抑制を介して咳症状および咳受容体感受性を改善させることを示した。



- 4) 喘息性咳嗽の発症機序において、好酸球性炎症が重要な関与をしていることを再確認した。
- 5) 咳特異的QOL問診票 (LCQ日本語版) を用いた研究で、咳喘息患者の咳特異的QOLに消化管運動不全が寄与することを明らかにした。

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10件)

1. Impact of industrial structure and soil exposure on the regional variations in pulmonary nontuberculous mycobacterial disease prevalence. Hamada S, Ito Y, Hirai T, Murase K, Tsuji T, Fujita K, Mio T,

- Maekawa K, Fujii T, Ono S, Nishimura T, Hayashi A, Komori T, Fujita N, Niimi A, Ichiyama S, Chin K, Mishima M. *Int J Mycobacteriol*. 2016 Jun;5(2):170-6. doi: 10.1016/j.ijmyco.2016.02.006. PMID:27242228
2. CT-assessed large airway involvement and lung function decline in eosinophilic asthma: The association between induced sputum eosinophil differential counts and airway remodeling. Inoue H, Ito I, Niimi A, Matsumoto H, Matsuoka H, Jinnai M, Takeda T, Oguma T, Otsuka K, Nakaji H, Tajiri T, Iwata T, Nagasaki T, Kanemitsu Y, Mishima M. *J Asthma*. 2016 Apr 26:0. [Epub ahead of print] PMID:27115448
  3. Utility of serum periostin and free IgE levels in evaluating responsiveness to omalizumab in patients with severe asthma. Tajiri T, Matsumoto H, Gon Y, Ito R, Hashimoto S, Izuhara K, Suzukawa M, Ohta K, Ono J, Ohta S, Ito I, Oguma T, Inoue H, Iwata T, Kanemitsu Y, Nagasaki T, Niimi A, Mishima M. *Allergy*. 2016 Apr 26. doi: 10.1111/all.12922. [Epub ahead of print] PMID:27113353
  4. Gastroesophageal dysmotility is associated with the impairment of cough-specific quality of life in patients with cough variant asthma. Kanemitsu Y, Niimi A, Matsumoto H, Iwata T, Ito I, Oguma T, Inoue H, Tajiri T, Nagasaki T, Izuhara Y, Petrova G, Birring SS, Mishima M. *Allergol Int*. 2016 Apr 4. pii: S1323-8930(16)30008-9. doi: 10.1016/j.alit.2016.02.014. [Epub ahead of print] PMID:27055910
  5. Gastroesophageal dysmotility is associated with the impairment of cough-specific quality of life in patients with cough variant asthma. Kanemitsu Y, Niimi A, Matsumoto H, Iwata T, Ito I, Oguma T, Inoue H, Tajiri T, Nagasaki T, Izuhara Y, Petrova G, Birring SS, Mishima M. *Allergol Int*. 2016 Apr 4. pii: S1323-8930(16)30008-9. doi: 10.1016/j.alit.2016.02.014. [Epub ahead of print] PMID:27055910
  6. Mouth Breathing, another Risk Factor for Asthma: the Nagahama Study. Yumi I, Matsumoto H, Nagasaki T, Kanemitsu Y, Murase K, Ito I, Oguma T, Muro S, Asai K, Tabara Y, Takahashi K, Bessho K, Sekine A, Kosugi S, Yamada R, Nakayama T, Matsuda F, Niimi A, Chin K, Mishima M; Nagahama Study Group. *Allergy*. 2016 Mar 17. doi: 10.1111/all.12885. [Epub ahead of print] PMID:26991116
  7. Risk factors for nosocomial tuberculosis transmission among health care workers. Ito Y, Nagao M, Iinuma Y, Matsumura Y, Yamamoto M, Takakura S, Igawa J, Yamanaka H, Hashimoto A, Hirai T, Niimi A, Ichiyama S, Mishima M. *Am J Infect Control*. 2016 May 1;44(5):596-8. doi: 10.1016/j.ajic.2015.11.022. Epub 2016 Jan 14. PMID:26777287
  8. Mechanical Stimulation by Postnasal Drip Evokes Cough. Iwata T, Ito I, Niimi A, Ikegami K, Marumo S, Tanabe N, Nakaji H, Kanemitsu Y, Matsumoto H, Kamei J, Setou M, Mishima M. *PLoS One*. 2015 Nov 18;10(11):e0141823. doi: 10.1371/journal.pone.0141823. eCollection 2015. PMID:26581078
  9. Evidence for neuropathic processes in chronic cough. Niimi A, Chung KF. *Pulm Pharmacol Ther*. 2015 Dec;35:100-4. doi: 10.1016/j.pupt.2015.10.004. PMID:26474678
  10. The effect of bevacizumab for bone scintigraphy imaging: A case report. Asano T, Takakuwa O, Maeno K, Oguri T, Niimi A. *J Cancer Res Ther*. 2015 Jul-Sep;11(3):652. doi: 10.4103/0973-1482.138121. PMID:26458633
  11. Reversal of c-MET-mediated Resistance to Cytotoxic Anticancer Drugs by a Novel c-MET Inhibitor TAS-115. Kunii E, Ozasa H, Oguri T, Maeno K, Fukuda S, Uemura T, Takakuwa O, Ohkubo H,

- Takemura M, Niimi A. *Anticancer Res.* 2015 Oct;35(10):5241-7. PMID:26408683
12. Refractory Interstitial Lung Disease of Dermatomyositis: A Proposal for a Prospective Trial for Establishing Evidence. Ohkubo H, Fukumitsu K, Niimi A. *Intern Med.* 2015;54(17):2099-100. doi: 10.2169/internalmedicine.54.5035. PMID:26328631
  13. Long-term use of a once-a-day fentanyl citrate transdermal patch in lung cancer patients. Takakuwa O, Oguri T, Maeno K, Murase H, Asano T, Ichikawa H, Kawaguchi Y, Uemura T, Ohkubo H, Takemura M, Niimi A. *Oncol Lett.* 2015 May;9(5):2105-2108. PMID:26137021
  14. Corticosteroid Treatment for Acute Respiratory Distress Syndrome. Ohkubo H, Kawaguchi Y, Niimi A. *Intern Med.* 2015;54(12):1463-4. doi: 10.2169/internalmedicine.54.4521. Epub 2015 Jun 15. No abstract available. PMID:26073233
  15. Longitudinal shape irregularity of airway lumen assessed by CT in patients with bronchial asthma and COPD. Oguma T, Hirai T, Fukui M, Tanabe N, Marumo S, Nakamura H, Ito H, Sato S, Niimi A, Ito I, Matsumoto H, Muro S, Mishima M. *Thorax.* 2015 Aug;70(8):719-24. doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-206651. Epub 2015 May 29. PMID:26024690
  16. Chemokine (C-C motif) ligand 3 detection in the serum of persons exposed to asbestos: A patient-based study. Xu J, Alexander DB, Iigo M, Hamano H, Takahashi S, Yokoyama T, Kato M, Usami I, Tokuyama T, Tsutsumi M, Tamura M, Oguri T, Niimi A, Hayashi Y, Yokoyama Y, Tonegawa K, Fukamachi K, Futakuchi M, Sakai Y, Suzui M, Kamijima M, Hisanaga N, Omori T, Nakae D, Hirose A, Kanno J, Tsuda H. *Cancer Sci.* 2015 Jul;106(7):825-32. doi: 10.1111/cas.12687. Epub 2015 Jun 5. PMID:25940505
  17. Assessment of Small Airways with Computed Tomography: Mosaic Attenuation or Lung Density? Oguma T, Niimi A, Hirai T, Jinnai M, Matsumoto H, Ito I, Yamaguchi M, Matsuoka H, Otsuka K, Takeda T, Nakaji H, Chin K, Mishima M. *Respiration.* 2015;89(6):539-49. doi: 10.1159/000381553. Epub 2015 Apr 30. PMID:25924974
  18. Ohkubo H, Miyazaki M, Oguri T, Arakawa A, Kobashi Y, Niimi A. *Rheumatology (Oxford).* 2015 Jun;54(6):1124-5. doi: 10.1093/rheumatology/kev024. Epub 2015 Mar 25. PMID:25810424
  19. Organic cation transporter OCT6 mediates cisplatin uptake and resistance to cisplatin in lung cancer. Kunii E, Oguri T, Kasai D, Ozasa H, Uemura T, Takakuwa O, Ohkubo H, Takemura M, Maeno K, Niimi A. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2015 May;75(5):985-91. doi: 10.1007/s00280-015-2723-x. Epub 2015 Mar 14. PMID:25772757
  20. Increasing patients with pulmonary Mycobacterium avium complex disease and associated underlying diseases in Japan. Ito Y, Hirai T, Fujita K, Maekawa K, Niimi A, Ichiyama S, Mishima M. *J Infect Chemother.* 2015 May;21(5):352-6. doi: 10.1016/j.jiac.2015.01.004. PMID:25640532
- 〔学会発表〕(計10件)
1. 金光 禎寛, 松本 久子, 東田 有智, 堀口 高彦, 北 英夫, 桑原 和伸, 富井 啓介, 大塚 浩二郎, 藤村 政樹, 大倉 徳幸, 富田 桂公, 横山 彰仁, 大西 広志, 中野 恭幸, 小熊 哲也, 保澤 総一郎, 長崎 忠雄, 出原 裕美, 伊藤 功朗, 小熊 毅, 井上 英樹, 田尻 智子, 岩田 敏之, 新実 彰男, 三嶋 理晃. 成人喘息の病態 治療下喘息例における黄色ブドウ球菌スーパー抗原への感作と喘息病態との関係 第26回日本アレルギー学会春季臨床大会(京都、2014年5月9-11日)
  2. 出原 裕美, 松本 久子, 長崎 忠雄, 金光 禎寛, 田尻 智子, 小熊 毅, 伊藤 功

- 朗, 室 繁郎, 新実 彰男, 田原 康玄, 中山 健夫, 小杉 眞司, 関根 章博, 松田 文彦, 三嶋 理晃. 咳嗽の評価と管理 本邦における遷延性咳嗽についての疫学調査 ながはま 0 次予防コホート研究より 第 26 回日本アレルギー学会春季臨床大会(京都, 2014 年 5 月 9-11 日)
3. 田尻 智子, 松本 久子, 権 寧博, 伊藤 玲子, 出原 裕美, 金光 禎寛, 長崎 忠雄, 岩田 敏之, 井上 英樹, 小熊 毅, 伊藤 功朗, 新実 彰男, 三嶋 理晃. 成人喘息の治療 重症喘息における血清 free IgE 値と omalizumab 反応性との関連 第 26 回日本アレルギー学会春季臨床大会(京都, 2014 年 5 月 9-11 日)
  4. 岩田 敏之, 新実 彰男, 松本 久子, 伊藤 功朗, 小熊 毅, 竹村 昌也, 福井 基成, 大塚 浩二郎, 富井 啓介, 竹田 知史, 上田 哲也, 長谷川 吉則, 松岡 弘典, 鈴木 雄二郎, 井上 英樹, 田尻 智子, 長崎 忠雄, 金光 禎寛, 三嶋 理晃. 未治療咳喘息に対するブデソニド/ホルモテロール配合剤とブデソニド単剤治療の比較検討 第 26 回日本アレルギー学会春季臨床大会(京都, 2014 年 5 月 9-11 日)
  5. H. Hijikata, M. Takemura, T. Asano, H. Ichikawa, A. Niimi. High Prevalence And Impact Of GERD In Patients With Persistent. 2014 International Conference of American Thoracic Society (May 16-21, 2014, San Diego, USA)
  6. Akii Niimi. Evidence for neuropathic processes in chronic cough. 8<sup>th</sup> International Symposium on Cough, London (Jun 26-28, London, UK 招請演者)
  7. Akio Niimi. Recognizing Small Airway Dysfunction by Impulse Oscillometry and Exhaled Nitric Oxide in Asthmatics. WISC 2014 (December 6-9, 2014, Rio de Janeiro 招請演者)
  8. 新実彰男「喘息病態の多様性に着目した臨床的形態学的解析と治療戦略への展開」新実彰男 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会(2011 年 4 月 20-21 日, 東京都, 平成 22 年度熊谷賞受賞講演)
  9. 小熊 毅, 新実彰男. 「気道炎症・リモデリング評価の最前線」CT による気道リモデリング評価. 第 23 回日本アレルギー学会春季臨床大会(千葉市, 2011 年 5 月) シンポジウム
  10. 新実彰男 第 48 回日本小児アレルギー

学会/第 16 回アジア太平洋 小児アレルギー呼吸器免疫学会 合同学術大会 教育講演 3 (2011 年 10 月 28 日 福岡国際会議場)喘息における気道リモデリングの成因と病態生理学的意義

〔図書〕(計 3 件)

1. 新実彰男. 専門医に学ぶ成人と小児のための長びく咳の治療指針-日本呼吸器学会「咳嗽に関するガイドライン第 2 版」に準拠して- 総合医学社 2013.
2. 新実彰男. 処方 Q & A 100 呼吸器疾患. 南山堂, 2013
3. 日本呼吸器学会「咳嗽に関するガイドライン第 2 版」作成委員会(河野茂 (委員長), 岡田 賢司, 門田 淳一, 塩谷 隆信, 田中 裕士, 徳山 研一, 朝野 和典, 内藤 健晴, 新実 彰男, 西 耕一, 藤村 政樹, 松瀬 厚人. 咳嗽に関するガイドライン第 2 版. メディカルレビュー社, pp1-104, 2012

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)  
取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

教室 HP : <http://ncu-intern2.jp/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

新実 彰男 (NIIMI, Akio)

名古屋市立大学・大学院医学研究科・教授  
研究者番号 : 30252513

(2) 研究分担者

松本 久子 (MATSUMOTO, Hisako)

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号 : 60359809

伊藤 功朗 (ITO, Isao)

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号 : 40447975

小栗 鉄也 (OGURI, Testuya)

名古屋市立大学・大学院医学研究科・准教授

研究者番号 : 60363925