

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 23 日現在

機関番号：32409

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591582

研究課題名(和文) 臨床的に寛解状態にあるも末梢気道閉塞が残存する思春期喘息児に対する治療・管理戦略

研究課題名(英文) The strategy for treating and controlling asthmatic adolescents in remission with their peripheral airways being obstructed

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) 3,900,000円、(間接経費) 1,170,000円

研究成果の概要(和文)：無治療にて臨床的寛解を維持するも、気道可逆性試験にて可逆的気道閉塞の残存を認める思春期喘息症例に対し、気道炎症の状態を評価するため呼気NO濃度(FeNO)を測定し気道閉塞のない寛解児および非寛解状態の喘息児と比較した。気道可逆性試験の変化パターンは無変化型、末梢気道閉塞改善型、中枢気道閉塞改善型、全般改善型の4群に分類した。寛解中の思春期喘息児のFeNO平均値は各型とも高値であり、気道閉塞パターンによる差は無く、加療中の喘息児のFeNO値とも統計学的有意差を認めなかった。以上より、思春期の臨床的寛解例の中には、気道閉塞の有無にかかわらず気道炎症残存例が多く存在することが示唆された。

研究成果の概要(英文)：Fractional exhaled nitric oxide (FeNO) levels of asthmatic children have been reported not to decrease even in remission. We wanted to know the FeNO levels in adolescent asthmatic subjects in remission by dividing them whether they had airway obstruction or not. The degree of their airway obstruction was divided into stable type, reversible peripheral airway obstruction type and reversible total airway obstruction type according to the results of airway reversibility test. As a result, mean values of FeNO levels in these subjects were high irrespective of their lung function patterns, and there was no significant difference among groups. The levels were not different from those in asthmatics without remission. These results suggested that airway inflammation, irrespective of the presence of airway obstruction or not, persisted in many adolescent asthmatic subjects in remission.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・小児科学

キーワード：呼気一酸化窒素 思春期喘息 気道炎症 気道閉塞 気道可逆性 FeNO 肺機能

1. 研究開始当初の背景

臨床的に寛解状態となった気管支喘息（以下、喘息）児であってもアレルギー性気道炎症の指標である呼気 NO 濃度（FeNO）が高値を示す例が存在することが報告されている。このことは臨床的に寛解にあっても気道炎症が存続していることを意味している。我々は無治療にて臨床的寛解を維持している思春期喘息症例に気道可逆性試験を行い、その中に可逆的な気道閉塞残存例が多く含まれることを既に報告した。以上のことは寛解例のうち気道炎症残存例が特に気道閉塞残存を示す可能性を示唆している。

2. 研究の目的

寛解例のうち可逆的な気道閉塞残存例における FeNO を測定し、非残存例との差異の有無を明らかにする。臨床的な寛解状態を示す症例にはいくつかの亜型が存在することが示唆されるが FeNO を指標として気道炎症の有無で亜型化できないかと考えた。

3. 研究の方法

無治療で寛解状態にある児あるいは治療にて無発作状態を維持する喘息患者 47 例（平均年齢 13.5 歳）に気道可逆性試験を行い（図 1） β_2 刺激薬吸入前後の肺機能変化パターンから無変化型（左上）、末梢気道閉塞改善型（左下）、中枢気道閉塞改善型（右上）、全般改善型（右下）の 4 群に分類した。FeNO は NIOX MINO^Bを用いて測定した。

4. 研究成果

対象の肺機能変化パターンは無変化型 19 例、末梢気道閉塞型 20 例、中枢気道閉塞改善型 1 例、全般改善型 7 例であった。このうち、寛解中の無変化型、末梢気道閉塞改善型、および全般改善型の FeNO 平均値

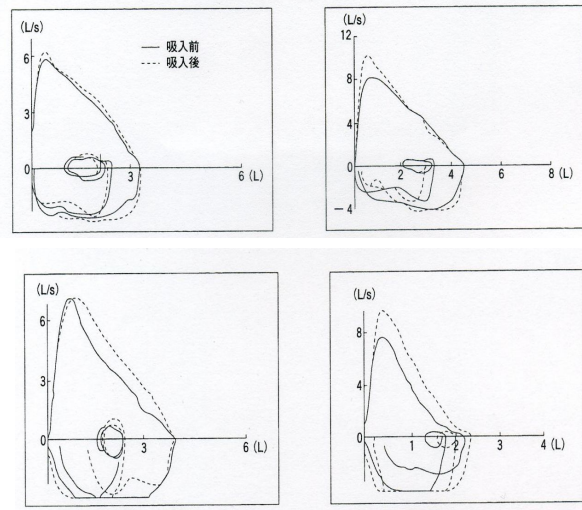


図 1. 気道可逆性試験のパターン分類

は順に約 99、58、64 であり、気道閉塞のパターンによる差は無かった。治療中喘息児の無変化型および末梢気道閉塞改善型における FeNO 値は順に約 62、73 であり、寛解群との間に統計学的有意差はなかった。吸入ステロイドの使用症例と寛解症例においても差は無かった。

以上より、臨床的寛解例の中には、気道閉塞残存の有無にかかわらず気道炎症残存例が多く存在することが示唆された。

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 26 件)

1. Mori T, Okamoto K, Tanaka Y, Teye K, Umata T, Ohneda K, Tokuyama K, Okabe M, Tsuneoka M. Ablation of Mina53 in mice reduces allergic response in the airways. Cell Struct Funct. 査読有 2013; 38(2):155-6
2. 上條篤、杣知行、内田義孝、荒木隆一郎、小林威仁、井上準、小宮謙一郎、徳山研一、加瀬康弘、永田真．気管支喘息患者における鼻炎の合併率 季節による変動 ．アレルギー 査読有 62 ; 1642-50,2013
3. 徳山研一：嚥下反射の調節因子としての TRP ファミリーの意義 ．アレルギーと神経ペプチド 9: 15, 2013

4. 徳山研一 : 気道疾患における TRP ファミリー : TRPV1, TRPA1, TRPM8 の役割 - 最近の知見 - . アレルギーと神経ペプチド 9: 30-33, 2013
 5. 徳山研一 : 小児気管支喘息の病態解明の進歩と治療の展開 佐賀県小児科医報第 28 号 36-40 2013
 6. 徳山研一 . 小児と胃食道逆流症 (GERD) . 日本医師会雑誌 142: 6; 1294, 2013
 7. 徳山研一 . 巻頭言 : 小児気管支喘息のアウトグロウを考える . アレルギー・免疫 20 巻 12 号 p7 (通巻頁 1759) , 2013
 8. 徳山研一 . 小児花粉症と他のアレルギー疾患との関連 . ENTONI 149:; 52-55, 2013
 9. 徳山研一 : 蜂毒カクテルは自然の驚異 . アレルギーと神経ペプチド 8:14 - 15, 2012.
 10. 盛田英司, 徳山研一 : 文献紹介 3 . 鼻粘膜への選択的アレルギー曝露はサブスタンス P を介した気道過敏性亢進を誘導する . アレルギーと神経ペプチド 8:53 - 55, 2012
 11. 徳山研一 . 神経ペプチドとアレルギー . 第 3 回 知覚神経 C 線維上の侵害受容体 - 新たな治療法の展開に向けて - . 喘息 25(1): 84-88, 2012
 12. 徳山研一 . 気管支喘息へのアプローチ その 3 . ガイドラインとその活用の仕方 - 実地小児科医のために - . Medical practice 29; (4):552-262, 2012.
 13. 徳山研一 : 小児の咳嗽診断のポイントと今後の課題 . 日本小児呼吸器学会雑誌 23(1): 46-51, 2012
 14. 徳山研一 . 定期外受診の多い児の管理のポイント Q. くり返し時間外受診をする症例管理のコツについて教えてください。小児科診療 75(10); 1678-1681, 2012
 15. 徳山研一 . 【研究紹介】小児気管支喘息特有の病態解明を目指して - 気道炎症の側面から - . 金沢大学十全医学会雑誌 121(3): 132-133, 2012
 16. Mori T, Saito K, Ohki Y, Arakawa H, Tominaga M, Tokuyama K. Lack of transient receptor potential vanilloid-1 (TRPV1) enhances Th2-biased immune response of the airways in mice receiving intranasal, but not intraperitoneal, sensitization. Int Arch Allergy Immunol. 査読有 2011 Jun 29;156(3):305-312
 17. 徳山研一, 荒川浩一, 乾宏行, 河野美幸, 小山晴美, 佐藤哲, 重田誠, 重田政樹, 高見暁, 戸所誠, 中嶋直樹, 西村秀子, 萩原里実, 前田昇三, 村松礼子, 水野隆久, 望月博之, 森川昭廣. 群馬県における気管支喘息児および保護者の QOL の実態 2001 年から 2008 年にかけての変遷 . 日本小児アレルギー学会誌 査読有 2011; 25: 682-691.
 18. 徳山研一 . 神経ペプチドとアレルギー . 第 2 回 気管支喘息における抑制性神経系 (i-NANC) の役割. 喘息 2011; 24: 210-213
 19. 徳山研一 : 新たな治療ターゲットとしての血管透過性亢進反応 . アレルギーと神経ペプチド 7:14 - 15, 2011
 20. 森 哲哉, 徳山研一 : アレルギー性気道炎症の進展に対する TRPV1 による制御 . アレルギーと神経ペプチド 7:37 - 41, 2011
 21. 徳山研一 . 乳幼児喘息の診断上の課題. アレルギーの臨床 2011; 31:951-954
 22. 徳山研一 : 慢性肺疾患と気管支喘息 . 周産期医学 41(5):645 - 648, 2011
 23. 徳山研一 : 小児アレルギー疾患 . 第 39 回日本アレルギー学会専門医教育セミナー (2011.5.15. 千葉) . テキスト 14 - 18, 2011
 24. 盛田英司, 徳山研一 . 若年者に多い咳. 診断と治療 99; (12):2017-2022, 2011
 25. 徳山研一 . 長引く咳の鑑別診断. Breathlet 2011; 2: 1-4
 26. 岡本美孝, 徳山研一, 吉原重美. 小児アレルギー疾患の最近の話題. 鼻アレルギーフロンティア 2011; 11: 79-87
- 〔学会発表〕(計 12 件)
1. Morita E, Koga T, Itano A, Ueda Y, Tokuyama K. Relationships between peripheral airway obstruction and fractional exhaled nitric oxide (FeNO) levels in asthmatic adolescents in remission . American Thoracic Society International Conference 2013 17/05/13-22/05/13 Philadelphia, USA
 2. Koga T, Itano A, Morita E, Ueda Y, Tokuyama K . Quantitative analysis of severe asthma exacerbation requiring continuous inhalation therapy by measurements of modified pulmonary index score European Respiratory Society 07/09/13 - 11/09/13, Barcelona, Spain

3. 徳山研一. 小児の喘鳴の鑑別診断と治療の考え方. 第 116 回日本小児科学会学術集会 モーニング教育セミナー 2013 年 4 月 20 日 広島市

4. 徳山研一. 慢性咳嗽の鑑別診断と気道アレルギー. 第 8 回日本小児耳鼻科学会学術大会シンポジウム: プライマリー医が悩む小児気道症状 2013 年 6 月 20 日 前橋市

5. 森哲哉, 徳山研一. TRP ファミリーによる気道の Th2 型免疫応答の制御. 第 63 回日本アレルギー学会秋季学術大会シンポジウム 2013 年 11 月 28-30 日 東京

6. 徳山研一. アドヒアランスと患者教育. 第 24 回日本アレルギー学会春季臨床大会シンポジウム: 小児気管支喘息治療・管理ガイドラインに基づいた治療 2012 年 5 月 12-13 日 大阪

7. 徳山研一: こどもの慢性咳嗽 - 診断のピットフォール -, 第 8 回日本小児科医会生涯研修セミナー, 2012.10.8. 岡山市

8. 徳山研一: 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2012 (JPGL 2012) の考え方, 第 123 回埼玉県小児科医会・第 150 回日本小児科学会埼玉地方会 2012.12.9. さいたま市

9. 徳山研一. 小児アレルギー疾患. 第 39 回日本アレルギー学会春季学術大会・専門医教育セミナー 2011 年 5 月 15 日 千葉

10. 徳山研一. 診断アプローチ. 第 44 回日本小児呼吸器疾患学会シンポジウム 2011 年 10 月 15-16 日 宇都宮

11. 徳山研一. 第 19 回ニューロペプチド研究会企画 “子どもの咳嗽”. はじめに. 第 48 回日本小児アレルギー学会シンポジウム 2011 年 10 月 28-30 日 福岡

12. 徳山研一. 小児気管支喘息における ICS 治療導入の意義とそのタイミング. 第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会イブニングシンポジウム 2011 年 11 月 10-12 日 東京都.

〔図書〕(計 10 件)

1. 徳山研一. 長引く咳の鑑別と診断. ラジオ NIKKEI 放送内容集「小児科診療 Up-to-DATE」Vol. 1. (五十嵐隆ほか監修) 協和企画 p23-27, 2013

2. 徳山研一. 咳喘息・アトピーによる咳、専門医に学ぶ成人と小児のための長引く咳の治療指針、(新見彰男ほか編集) 総合医学社 (東京) pp183-188, 2013

3. 徳山研一. 咳嗽に関するガイドライン第 2 版、(日本呼吸器学会咳嗽に関するガイドライン第 2 版作成委員会編集) メディカルレビュー社 (東京) 2012.

4. 徳山研一. アレルゲン回避指導の実際、(総編集: 山口 徹、北原光夫、福井次矢) 今日の治療指針 2012、医学書院(東京) 2012; pp 691-692

5. 徳山研一. 日本小児アレルギー学会作成: 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2012、(監修: 濱崎雄平/河野陽一/海老澤元宏/近藤直美) 協和企画 (東京) 2011.

6. 徳山研一. 序文. ニューロペプチド研究会編集 (責任編集: 徳山研一): こどもの咳嗽診療ガイドブック、診断と治療社(東京)、2011; pp

7. 徳山研一. 診断のポイント. ニューロペプチド研究会編集 (責任編集: 徳山研一): こどもの咳嗽診療ガイドブック、診断と治療社(東京)、2011; pp 16-18

8. 徳山研一. 遷延する咳嗽(慢性咳嗽). ニューロペプチド研究会編集 (責任編集: 徳山研一): こどもの咳嗽診療ガイドブック、診断と治療社(東京)、2011; pp 99-104

9. 徳山研一. 鼻汁過多により、百日咳様症状を呈した 1 乳児例. ニューロペプチド研究会編集 (責任編集: 徳山研一): こどもの咳嗽診療ガイドブック、診断と治療社(東京)、2011; pp 43

10. 徳山研一. 今後の課題. ニューロペプチド研究会編集 (責任編集: 徳山研一): こどもの咳嗽診療ガイドブック、診断と治療社(東京)、2011; pp 166-167

〔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 なし

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)研究分担者 なし

(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

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