

日本咳嗽研究会の歩み

藤村政樹

(金沢大学)

新実彰男

(京都大学)

第一回 1999.10.23 東京 経団連会館

内藤健晴

第二回 2000.10.7 大阪 ホテルグランヴィア大阪

(藤田保健衛生大学)

内田義之

第三回 2001.10.6 名古屋 エーザイ東海サポートセンター

(筑波大学)

藤森勝也

第四回 2002.10.5 東京 エーザイ別館

(新潟県立加茂病院)

田中裕士

第五回 2003.10.4 新潟 ホテル日航新潟

(札幌医科大学)

塩谷隆信

第六回 2004.10.9 札幌 アートホテルズ札幌

(秋田大学)

第七回 2005.10.8 秋田 さとみ コンベンションホール泰山

プログラム

15:00-

当番世話人あいさつ

〈一般演題〉

第1群 15:00～15:20 (発表5分、討論5分)

座長 藤田保健衛生大学耳鼻咽喉科 内藤健晴 先生

1. 「慢性咳嗽における肥満細胞の分布」

藤田保健衛生大学病院呼吸器内科・アレルギー科 清水秀康 先生

2. 「慢性咳嗽患者の季節性とIgE-MASTについての検討」

埼玉県立循環器呼吸器病センター呼吸器内科 土方直也 先生

第2群 15:20～15:40 (発表5分、討論5分)

座長 秋田大学医学部 耳鼻咽喉科 本田耕平 先生

3. 「花粉症症例の咳嗽に関するアンケート調査」

神戸大学耳鼻咽喉・頭頸部外科 石田春彦 先生

4. 「血清百日咳抗体価高値を示した慢性咳嗽症例」

藤田保健衛生大学耳鼻咽喉科 内藤健晴 先生

第3群 15:40～16:10 (発表5分、討論5分)

座長 聖マリアンナ医科大学呼吸器・感染症内科 渡邊直人 先生

5. 「咳喘息における治療前咳点数と呼吸機能の重症度、治療への反応性との関係」

石川県立中央病院呼吸器内科 野畑浩一 先生

6. 「安定期気管支喘息患者のカプサイシン咳感受性に対するCOX-2阻害薬経口投与の影響」

市立富山市民病院呼吸器内科1 石浦嘉久 先生

7. 「咳喘息—種々の側面からの検討—」

新潟県立加茂病院内科 藤森勝也 先生

〈休憩〉 16:10～16:20

第4群 16:20～16:50 (発表5分、討論5分)

座長 秋田大学医学部第2内科 佐々木昌博 先生

8. 「アトピー咳嗽、咳喘息、気管支喘息、副鼻腔気管支症候群における呼気NO」

金沢大学大学院呼吸器内科 原 丈介 先生

9. 「気管におけるバニロイド受容体の役割と神経ペプチドとの関係について」

聖マリアンナ医科大学呼吸器・感染症内科 渡邊直人 先生

10. 「カプサイシン前処置による気管におけるバニロイド受容体とCGRP及び

Substance P神経の分布変化」

聖マリアンナ医科大学呼吸器・感染症内科 渡邊直人 先生

第5群 16:50～17:20 (発表5分、討論5分)

座長 新潟県立加茂病院内科 藤森勝也 先生

11. 「咳喘息におけるロイコトリエン受容体拮抗薬モンテルカストの有効性の検討」

京都大学呼吸器内科 竹村昌也 先生

12. 「咳喘息・アトピー咳嗽に対するモンテルカストの有効性に関する研究」

国立病院機構金沢医療センター呼吸器科 北 俊之 先生

13. 「咳嗽に対するニザチジン治療の有用性」

滋賀医科大学総合診療部 松原英俊 先生

〈休憩〉 17:20～17:30

〈教育講演〉 17:30～18:00

座長: 金沢大学 藤村政樹 先生

『Transient receptor potential (TRP) channels as potential drug targets in respiratory disease』

秋田大学医学部内科学講座

助手 渡邊博之 先生

〈特別講演〉 18:00～19:00

座長: 秋田大学 塩谷隆信 先生

『末梢性鎮咳薬の作用機序としての新たな可能性』

星薬科大学 薬物治療学教室

教授 亀井淳三 先生

◆ 会終了後情報交換会を準備いたしております。

慢性咳嗽における肥満細胞の分布

藤田保健衛生大学病院 呼吸器内科・アレルギー科

清水秀康、斉藤雄二、橋元恭士、岡澤光芝、加藤敦、竹内保雄、佐々木文彦、榊原博樹

【背景・目的】慢性咳嗽患者は近年増加傾向にあり、なかでも咳喘息とアトピー咳嗽は主要疾患である。またアトピー咳嗽は喉頭アレルギーと類似疾患（もしくは同一疾患）といわれており専門医においても鑑別がきわめて困難な疾患である。またアトピー咳嗽も喉頭アレルギーも、ともに抗ヒスタミン剤に反応を示す疾患であり両疾患には肥満細胞が関連しているのではないかと考えた。

【患者背景・方法】当院耳鼻咽喉科で喉頭アレルギーと診断された症例5例、当科で咳喘息と診断された患者5例の喉頭生検を行った。生検組織標本はホルマリンにて固定後トリブターゼ染色を行った。各組織標本を顕微鏡下にデジタル画像として取り込み喉頭披裂粘膜部に浸潤しているmast cellの総細胞数を計測した。更にSion Image Softwareを用いて喉頭披裂粘膜部の面積を測定し、単位面積あたりのmast cell数を算出し検討を行った。

【結果】有意差こそ出なかったが咳喘息群に比し喉頭アレルギー群において肥満細胞が多い傾向であった。

慢性咳嗽患者の季節性とIgE-MASTについての検討

埼玉県立循環器呼吸器病センター呼吸器内科

土方直也、倉島一喜、土屋 裕、高久洋太郎、皆川俊介、山路朋久、原 健一郎、斉藤大雄、
徳永大道、生方幹夫、柳沢 勉、高柳 昇、杉田 裕

【背景、目的】今年には花粉飛散量が多く、花粉症のピークに一致して咳嗽を主訴とする新規患者がしばしばみられた。そこで慢性咳嗽をきたす患者の季節性とIgE抗体のパターンについて検討した。

【方法】慢性咳嗽にて当院を受診したatopic cough 19名、cough variant asthma 25名、について発症月とIgE-MASTの調査を行った。

【結果】アトピー咳では2-5月の発症は58%で、花粉症の時期に一致して多く、咳喘息では2-5月の発症は28%で、春先と秋から初冬に発症が多かった。アトピー咳でIgE-MAST陰性の人は52%、スギ、花粉のみ36%、ダニ優位5%、花粉=ダニ5%であった。咳喘息でIgE-MAST陰性の人は44%、スギ、花粉のみ35%、ダニ優位12%、花粉=ダニ4%であった。

【考察】アトピー咳、咳喘息ともIgE-MAST陰性の群が存在するが、検出感度の問題が残る。また両群とも喘息と比較してスギ花粉に対するIgE抗体が多くダニ抗体の頻度は低かった。特にアトピー咳ではH1拮抗薬が有効で、発症時期とも合わせ花粉症と共通した特徴をもつ一群があると思われた。

花粉症症例の咳嗽に関するアンケート調査

神戸大学耳鼻咽喉・頭頸部外科

石田春彦

我々は耳鼻咽喉科の立場から慢性咳嗽に関する共同研究を行っているが、喉頭アレルギーの一分野として抗原が明確になっている花粉症症例の咳嗽について検討したので報告する。

スギ花粉症246例(平成15-17年)、シラカンバ花粉症13例(平成15、16年)のうち花粉飛散期に咳嗽や咽喉頭異常感を認めたのは111例(45.5%)であった。これらの症例で咳嗽があるのは64%であった。また乾性咳嗽が75%を占め、咳嗽発作の頻度は60%の症例が10回/日以下であった。症状としては咳嗽単独の症例は8%であったが、咳嗽+咽喉頭異常感の症例は57%であった。スギ花粉飛散量は平成16年は非常に少なく、平成17年は大量飛散年であったので、花粉飛散量による違いを検討したところ飛散量の多い年度ほど咳嗽を訴える症例の割合は多くなるものの、乾性咳嗽の割合は飛散量による差は認めなかった。また性別による咳嗽の有無の割合、乾性咳嗽の割合、咳嗽発作の頻度を検討したがいずれも有意な差は認めなかった。

以上より花粉症症例の咳嗽の特徴は1) 約64%の症例が咳嗽を訴えるが、花粉飛散量が多いほどその割合は高くなる、2) 75%が乾性咳嗽、3) 発作頻度は比較的軽度、4) 咳嗽単独ではなく咽喉頭異常感を伴うことが多い、5) 性別による差は認めない。

血清百日咳抗体価高値を示した慢性咳嗽症例

内藤健晴¹⁾、齋藤正治¹⁾、伊藤周史¹⁾、堀部智子¹⁾、三村英也¹⁾、馬場 錬²⁾

1. 藤田保健衛生大学 医学部 耳鼻咽喉科

2. 豊橋医療センター 耳鼻咽喉科

最近、肺に明確な異常を認めず慢性咳嗽を来す疾患が注目を集めるようになってきた。アレルギー素因を認めるものの代表的なものとして咳喘息、アトピー咳嗽、喉頭アレルギーなどが、アレルギー素因を認めない代表的なものは後鼻漏症候群、胃食道逆流症、慢性気管支炎、薬剤誘発性咳嗽などがあげられる。その一方で、確定診断に至らない咳嗽症例もいくらか存在する。今回、いずれの疾患にも該当せず、唯一、血清百日咳抗体価が高値を示しマクロライド系抗菌薬が奏効した慢性咳嗽症例を3例経験したので報告する。

咳喘息における治療前咳点数と呼吸機能の重症度、治療への反応性との関係

石川県立中央病院呼吸器内科 野畑浩一、水口雅之、西 耕一

金沢大学大学院細胞移植学呼吸器内科 藤村政樹、石浦嘉久、安井正英、笠原寿郎、中尾眞二

【目的】咳喘息患者の治療前咳点数により治療前の呼吸機能の重症度や治療への反応性が評価できるか否かを検討した。

【方法】2週間の気管支拡張療法の有効性によって診断した咳喘息患者83名を対象とした。気管支拡張療法の「有効」の定義は、治療によって咳点数が半分以下に減少した場合とした。気管支拡張療法として、塩酸クレンブテロール(40 μ g/日)の定期内服と咳嗽発作時の塩酸プロカテロール(20 μ g/回)頓用吸入を用いた。咳点数は1日を朝、昼、夕、夜の時間帯に分け、各々の頻度と強さをそれぞれ0から4までの5段階にスコア化し、両者の積によって算出した各々の時間帯の点数を合計して1日の咳点数とした。治療開始前に呼吸機能検査、気道可逆性検査、気道過敏性検査を行った。

【結果】治療前咳点数と治療前FEV₁、%FEV₁、FEV₁%、気道可逆性、気道過敏性、咳の持続時間、治療により咳点数が治療前の半分以下になるまでの日数と間には相関を認めなかった。また、これらは、気道過敏性が10000 γ 未満の群で検討しても同様に相関は認めなかった。

【結論】治療前の咳点数は、治療前の呼吸機能の重症度や治療への反応性とは無関係である。

咳嗽に対するニザチジン治療の有用性 安定期気管支喘息患者のカプサイシン咳感受性に対するCOX-2阻害 薬経口投与の影響

石浦嘉久1、藤村政樹2、丹保裕一2、新屋智之1、明 茂治2、野畑浩一2、中村裕行1、
(市立富山市民呼吸器内科1、金沢大学大学院呼吸器内科2)

【目的】気管支喘息はアレルギー性気道炎症を基本病態の一つとする疾患であるが、咳嗽と慢性気道炎症との関係の詳細については明らかではない。気管支喘息患者の気道においてCOX-2発現が増強しているとの報告があるが、咳感受性に対する作用の詳細に関しては不明である。このため、カプサイシン咳感受性に対するCOX-2阻害薬投与の影響について検討した。

【対象と方法】安定期気管支喘息患者17名(39-83歳;平均73.6歳)を対象とした。既報の方法によりカプサイシン咳閾値を測定した後に、COX-2阻害薬である etodolac 400mg/日または対照薬を2週間cross-over法で投与した。

【結果】COX-2阻害薬投与により気管支喘息患者の呼吸機能は変化しなかったが、カプサイシン咳閾値は有意に増加した。

【考察】

気管支喘息患者の気道において、COX-2は咳受容体感受性を亢進させる方向に作用することが示唆された。

咳喘息—種々の側面からの検討—

新潟県立加茂病院

藤森勝也、江部佑輔

新潟大学大学院医歯学総合研究科内部環境医学

塚田弘樹、下条文武

新潟大学医歯学総合病院医科総合診療部

鈴木栄一

【背景】新潟県の2592例の気管支喘息症例中、アレルギー性鼻炎合併は855例、約33%にみられた。一方、気管支喘息と胃食道逆流の関係は以前より指摘されている。

【目的】咳喘息において、鼻汁中好酸球の有無、胃食道逆流症の合併頻度を検討する。

【対象と方法】胸部X線写真正常の3週間以上続く乾性咳嗽で、咳喘息と診断した症例を対象にした。鼻汁中好酸球の有無、鼻汁と鼻閉症状、QUEST問診票を検討した。鼻汁中好酸球は、Hansel stainを用いて、各視野に数個以上見られる場合を陽性とした。

【結果】咳喘息11例で検討した。男3例、女8例、年齢 60 ± 16 歳。鼻汁中好酸球陽性は4例、36%。詳しく問診すると、2例が軽度の鼻閉を伴い、1例が軽度の鼻汁を伴っていたが、いずれも主訴は持続する咳嗽であった。一方QUEST問診票で4点以上は、4例、36%にみられた。いずれの症例も内視鏡で逆流性食道炎を認めた。ラベプラゾール(商品名;バリエット)を併用し咳嗽は改善した。この4例中3例のカプサイシン咳感受性は $4.88 \mu\text{M}$ と亢進しており、1例は $39.1 \mu\text{M}$ であった。

【まとめ】咳喘息では、上気道である鼻粘膜に好酸球が見られる症例がある。しかし、鼻症状は咳嗽に比べごく軽度であった。また胃食道逆流症を伴う症例がみられる。咳喘息で咳感受性が亢進している症例がみられるが、その理由の1つに胃食道逆流症の合併があるのかもしれない。

アトピー咳嗽、咳喘息、気管支喘息、副鼻腔気管支症候群における呼気NO

金沢大学大学院呼吸器内科

原文介、藤村政樹、明茂治、阿保未来、古荘志保、大倉徳幸、

【目的】アトピー咳嗽、咳喘息、気管支喘息、副鼻腔気管支症候群患者における呼気NO濃度を比較検討する。

【対象】2004年10月から2005年5月までに当科を初診し、アトピー咳嗽(AC)、咳喘息(CVA)、気管支喘息(BA)、副鼻腔気管支症候群(SBS)と診断され、初診時に呼気NOを測定し得た患者を対象とした。AC、CVA、SBSは、日本咳嗽研究会の『慢性咳嗽の診断と治療に関する指針』のあまいもしくは厳しい診断基準により、BAは『喘息予防・管理ガイドライン2003』により診断した。Current smoker、吸入及び内服ステロイド使用中の患者は除外した。また、上記4疾患のうち、2つ以上の疾患を合併している患者は除外した。

【方法】呼気NOはNO Analyzer (Model 280 NOA、Sievers、USA)を用いて、ATS、ERSのガイドラインに準じて測定した。呼気流速の設定は50 mL/secとした。

【結果】AC群5名、CVA群21名、BA群14名、SBS群9名の呼気NOは、それぞれ8.5-17.0ppb (median:14.3ppb)、5.6-384.0ppb (median:30.0ppb)、10.5-96.2ppb (median:33.2ppb)、8.7-37.6ppb (median:16.6ppb)であった。BA群はAC群 ($P=0.0124$) およびSBS群 ($P=0.0153$) と比較し、CVA群はAC群 ($P=0.0046$) およびSBS群 ($P=0.0155$) と比較し有意に呼気NOが増加していた。AC群とSBS群、およびBA群とCVA群の間に差を認めなかった。

【結論】ACでは、好酸球性気道炎症が中枢気道に限局し、かつ軽度であるため、呼気NOは増加しないと考えられた。慢性咳嗽を呈しうる疾患の診断および鑑別に呼気NOは有用である可能性が示唆された。

気管におけるバニロイド受容体の役割と神経ペプチドとの関係について

渡邊直人¹⁾³⁾、堀江俊治²⁾⁴⁾、Domenico Spin³⁾、John V. Priestley⁴⁾、Clive P. Page³⁾
(聖マリアンナ医科大学呼吸器・感染症内科¹⁾、城西国際大学薬理学科²⁾4)、
King's College London³⁾、Queen Mary University of London⁴⁾)

【目的】我々は気管におけるバニロイド受容体 (VR1) の染色を試み、その分布状況を検討した。またVR1と神経ペプチドとの関係をCGRPやSubstance Pを用いた二重染色法にて検討した。

【方法】モルモットより気管を摘出後固定し、凍結切片を作製した。一次抗体としてウサギ血清抗VR1抗体を用い、40時間以上インキュベートさせた。次に二次抗体としてビオチン結合抗ウサギ抗体を用い、90分間インキュベートさせ、ABC法とFITC-tyramideにて蛍光染色した。この後ウサギ血清抗CGRP抗体、抗SP抗体を各々使い、40時間以上インキュベートさせた後、TRITCを用いて蛍光染色を行った。

標本は共焦点レーザー顕微鏡を用いて観察した。

【結果】気管の平滑筋及び上皮細胞下にVR1神経線維が多く分布していたが細胞体は認められなかった。これらVR1はCGRPやSPと共存していた。

【考察】VR1は気管に多く存在しており、刺激によりCGRPやSPを放出し、気管支平滑筋張力調整などに重要な役割を果たしていることが示唆される。

カプサイシン前処置による気管におけるバニロイド受容体とCGRP 及びSubstance P神経の分布変化

渡邊直人1)3)、堀江俊治2)4)、Domenico Spin3)、John V. Priestley4)、Clive P. Page3)
(聖マリアンナ医科大学呼吸器・感染症内科1)、城西国際大学薬理学科2)4)、
King's College London3)、Queen Mary University of London4))

【目的】 前述の報告に基づき、我々は神経毒性用量のカプサイシンを前処置することにより、気管におけるVR1の発現がどのように変化するかをCGRP及びSP神経への影響も含め検討した。

【方法】 カプサイシン処置したモルモットより気管を摘出後固定し、凍結切片を作製した。前述の方法でVR1染色後同様に抗CGRP抗体、抗SP抗体を用い二重染色を行い、共焦点レーザー顕微鏡にて観察した。

カプサイシン処置は、3日間にわたりカプサイシンを全量80mg/kgまで皮下投与し、最終投与5日後に組織を摘出した。

【結果】 気管に認められていたVR1神経線維はほぼ完全に消失した。
しかしCGRPとSPの神経線維は減少していたが完全には消失しなかった。

【考察】 神経毒性用量のカプサイシン処置は気管におけるVR1を消失させる。
一方、VR1を含まないCGRPあるいはSP神経の存在が示唆された。

咳喘息におけるロイコトリエン受容体拮抗薬モンテルカストの有効性の検討

京都大学呼吸器内科

竹村昌也、新実彰男、松本久子、上田哲也、松岡弘典、山口将史、陣内牧子、常亮、三嶋理晃

【背景】咳喘息は軽度の気道過敏性、気道攣縮と好酸球性気道炎症で特徴付けられる。ロイコトリエン拮抗薬は、気管支拡張作用と抗炎症作用を合わせ持つ抗喘息薬であり、咳喘息においても咳症状、咳感受性の改善効果が報告されているが、抗炎症効果を含めた作用機序は明らかにされていない。

【目的】咳喘息におけるモンテルカスト単剤投与の効果を検討する。

【対象・方法】喫煙歴のない未治療の咳喘息患者14例にモンテルカスト10mg1日1回を4週間投与し、投与前後でVisual analog scale (VAS) でみた咳症状、機能所見、誘発喀痰の細胞分画、メサコリン気道過敏性、カプサイシン咳感受性を評価した。

【結果】モンテルカスト投与前と比較して、投与にはVASによる咳点数、喀痰好酸球比率、カプサイシン咳感受性が有意に低下した。FEV₁ (%予測値) および気道過敏性には投与前後で有意な変化はみられなかった。

【結論】モンテルカストの短期投与により咳喘息患者の咳症状、カプサイシン咳感受性は改善するが、その機序は好酸球性炎症の改善による可能性がある。ロイコトリエンを含めた炎症性メディエーターの咳喘息での関与についても考察する。

咳喘息・アトピー咳嗽に対するモンテルカストの有効性に関する研究

(独) 国立病院機構金沢医療センター呼吸器科

北 俊之、良元章浩、犬塚賀奈子

金沢大学大学院細胞移植学呼吸器内科

戸来依子、大倉徳幸、原 丈介、古荘志保、阿保未来、明 茂治、藤村政樹

Kanazawa Asthma Research Group

石浦嘉久、小川晴彦、西 耕一

【目的】咳喘息(CVA)やアトピー咳嗽(AC)などの慢性咳嗽に対するモンテルカストの有効性について検討した。

【方法】CVA・ACの診断基準を満たす59名(平均年齢44.2歳)を対象とした。 β_2 刺激薬を1週間投与した後、 β_2 刺激薬が有効のCVA群(36名)と、 β_2 刺激薬が無効のAC群(23名)に分けた。さらに、CVA群はモンテルカスト投与群、 β_2 刺激薬投与群、 β_2 刺激薬+モンテルカスト投与群の3群に、AC群はモンテルカスト投与群、モンテルカスト非投与群の2群にわけ、各々の治療を2週間行い、咳点数、呼吸機能検査、カプサイシン咳閾値を比較検討した。

【結果】モンテルカスト投与によりCVA群で咳点数は改善したが、AC群では変化しなかった。CVA群・AC群ともに、モンテルカスト投与前後でカプサイシン咳閾値は変化しなかった。

【結論】モンテルカストは、CVA群において有用であることが示唆された。現在、CVA、AC各々の群で、モンテルカスト投与の有用性について比較検討試験を実施中である。

咳嗽に対するニザチジン治療の有用性

滋賀医科大学総合診療部

松原英俊、西山順滋、田中努、三ツ浪健一

【目的】本邦では慢性咳嗽の原因としてGERDは希とされている。我々はPPI治療に反応する慢性咳嗽が相当数認められることを報告した。GERDは有効性が乏しいもののH2RAによる治療も可能である。慢性咳嗽に対するPPIの効果が胃酸抑制にあるのならH2RAによっても治療可能であると考えられ、慢性咳嗽に対しH2RAであるニザチジンの有効性につき検討した。

【方法】総合診療外来を受診し2週間以上の慢性咳嗽を有し、H2RA治療することにインフォームドコンセントをとれた13症例。受診時点で他の原因疾患が想定される症例、再受診が困難な症例は除外した。再診時に症状改善乏しい症例に関しては、患者の希望に応じ治療を変更した。症状経過を客観的に評価するため、既存の咳嗽日記に変更を加え新たな咳嗽日記を作成し、各受診毎に自己記載していただいた。治療はニザチジン300mg/日と生活指導を行った。

【成績】H2RA単独で改善ないし治癒した症例は8例。PPIに変更後改善を認めた症例は2例。改善なく脱落した症例が3例あった。治療無反応例は中等症の症例に限られた。

【結論】PPI治療に比べやや治療結果は劣るもののH2RA単独でも有効であり反応する患者が相当数いることがわかった。また咳嗽日記は症状経過を客観的に評価、解析する上で有用であった。

【教育講演】

『Transient receptor potential (TRP) channels as potential drug targets in respiratory disease』

秋田大学医学部内科学講座

助手 渡邊博之 先生

収縮、神経伝達、増殖、細胞死など種々の細胞反応において、細胞外から細胞内へのCa流入は、それら一連の反応のトリガーとなる重要な現象である。これまでそのCa流入チャネルの分子実体の多くは不明であったが、近年その分子候補としてTRP (transient receptor potential) チャネルスーパーファミリーが注目されるようになった。現在ヒトでも20種類以上のTRPホモログが発見されており、その機能解析からTRPV1はカプサイシン受容体、TRPM8はメンソール受容体であることなど幾つかの驚くべき事実が明らかとなってきた。私達は、TRPスーパーファミリーの一つであるTRPV4の機能解析をパッチクランプ法や細胞内Ca濃度測定を用いて行い、TRPV4が低浸透圧刺激、アナンダマイド、アラキドン酸、EETなどの炎症性物質、温度刺激により活性化を受け、細胞内Ca濃度上昇をもたらす血管内皮機能を制御していることを明らかにした。近年、呼吸器領域においてもC線維上のTRPV1活性化が神経伝達を介して咳反射を引き起こすこと、気管支平滑筋上のTRPV4が気道リモデリング後の喘息発現に関わること、リンパ球、肥満細胞、好中球細胞膜上のTRPCsがサイトカイン産生などのCa依存性反応に寄与することなど、呼吸器疾患病態との関わりが次第に明らかになってきている。本講演においては、TRPV4とTRPV1を主にそれらTRPチャネルと呼吸器疾患との関連について、現在までの知見を紹介したい。

【特別講演】

末梢性鎮咳薬の作用機序としての新たな可能性

星薬科大学薬物治療学教室

教授 亀井淳三 先生

咳嗽反射は、咳嗽誘発刺激が気道の咳受容体を刺激することによって始まる。したがって、咳受容体の被刺激性は、咳嗽反射が生ずるかどうかを決定する咳嗽反射の第一段階である。咳受容体には、A σ 線維の終末受容体(rapidly adapting receptor:RARs)と無随神経線維(C線維)の神経終末の二つが想定されている。後者の咳受容体としての確証は得られていないものの、C線維はサブスタンスPなどの神経ペプチドを放出することによってA σ 線維受容体の咳感受性を調節している可能性が考えられている。

コデインなどの中枢性鎮咳薬は、咳嗽反射調節機構の中でも延髄の咳(呼吸)中枢内での興奮伝達経路を遮断することにより効果を示す。しかし、本来止めてはいけぬ咳嗽反射の抑制や、鎮咳作用以外の中枢作用を有するなど問題点もある。したがって、病態に応じて、より選択的に咳嗽反射を抑制するには、末梢性鎮咳薬が有用である可能性が指摘されているが、現在のところ有効な末梢性鎮咳薬はほとんどない。有効な末梢性鎮咳薬を見出すには、末梢における咳嗽反射機構、特に咳感受性亢進機序を解明することが重要である。最近、我々は、1)ATP感受性K⁺チャネルの活性化による咳嗽抑制作用、2)COX2阻害薬による咳嗽反射調節作用、3)気道炎症時におけるNO、アナンダミドトランスポーターおよびtransient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1)受容体を介したC線維の興奮性亢進、さらに4)ATP受容体、特にP2X₄受容体を介したA σ 線維の興奮性亢進などの咳感受性の亢進機序が存在することを明らかにして来た。本シンポジウムでは、これらの末梢における咳嗽反射調節機構との関連から、特に、麦門冬湯の鎮咳作用機序としてのNO/アナンダミド/TRPV1経路の調節や抗ヒスタミン薬の鎮咳作用機序としてのP2X₄受容体を介したA σ 線維の興奮性亢進の抑制などの新たな末梢性鎮咳作用機序の可能性について報告したい。