

## 気道の病理学的変化と咳および咳受容体感受性亢進

新実彰男

京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学

慢性咳嗽は、好酸球性炎症を伴う咳喘息などの疾患群と、非喘息性慢性咳嗽（NAC）に大別される。前者では気道好酸球数と重症度の相関などから好酸球の病態への関与が示唆され、後者でも好中球、肥満細胞などの増加が知られる。

喘息における気道リモデリング（AR：基底膜肥厚、杯細胞増生、気道平滑筋（ASM）増生、気道壁肥厚など）は炎症の持続に伴って生じ重症難治化に関わると理解されてきた。我々は咳喘息のみならずNACでも種々のAR所見を認めること、咳感受性亢進（後者の病態的特徴）と一部のAR所見との相関から、ARの咳への関与を示唆してきた。

喘息では強度の気道収縮が気道上皮に機械的ストレスをもたらす。In vitroで上皮細胞への圧ストレスによりTGF- $\beta$ などAR惹起性の液性因子の産生が亢進すること、軽症喘息例でメサコリンによる反復気道収縮後の粘膜生検でTGF- $\beta$ の発現増強、基底膜肥厚などが生じることから（NEJM 2011）、機械的刺激によるAR惹起が示唆される。

我々は、モルモットのクエン酸曝露による咳反復惹起による咳感受性亢進と末梢気道のASM増加を明らかにし、咳の機械的刺激がARを惹起、逆にARにより咳感受性が亢進、の可能性を示した。ASM増加と咳の関連付けは容易でないが、NAC患者の粘膜生検ASMで奇しくも1) 量の増加、2) TGF- $\beta$ 発現増強、3) TRPV1発現増強、のエビデンスがあり、何らかの関与が示唆される。咳→AR惹起→咳感受性亢進→咳→AR・・・との悪循環も想定され、特に難治例の病態に関わる可能性がある。