日本咳嗽研究会の歩み

第一回	1999.10.23	東京	経団連会館	藤村政樹 （金沢大学）
第二回	2000.10.7	大阪	ホテルグランヴィア大阪	新実彰男 （京都大学）
第三回	2001.10.6	名古屋	エーザイ東海サポートセンター	内藤健晴 （藤田保健衛生大学）
第四回	2002.10.5	東京	エーザイ別館	内田義之 （筑波大学）
第五回	2003.10.4	新潟	ホテル日航新潟	藤森勝也 （新潟県立加茂病院）
第六回	2004.10.9	札幌	アートホテルズ札幌	田中裕士 （札幌医科大学）
第七回	2005.10.8	秋田	さとみ温泉 コンベンションホール泰山	塩谷隆信 （秋田大学）
第八回	2006.10.14	神戸	新神戸オリエンタルホテル	石田春彦 (前 神戸大学大学院　耳鼻咽喉・頭頸部外科、谷口耳鼻咽喉科)
第九回	2007.11.10	大阪	大阪国際会議場	東田有智 （近畿大学）

プログラム

15:00～　当番世話人あいさつ

〈一般演題〉

第1群　15:00～15:30（発表5分、討論5分）

座長　近畿大学医学部呼吸器・アレルギー内科　冨田 桂公　先生

1「喘息病態モルモットの気管におけるバニロイド受容体について」

聖マリアンナ医科大学呼吸器・感染症内科　渡邉 直人　先生

2「Ovalbumin 感作マウスのカプサイシン誘発咳嗽反射亢進における cyclin-dependent kinase 5 の関与」

星薬科大学薬物治療学教室　林　隼輔　先生

3「モルモットを用いたメサコリン誘発咳嗽の検討」

金沢大学大学院細胞移植学・呼吸器内科　大倉 徳幸　先生

第2群　15:30～15:50（発表5分、討論5分）

座長　藤田保健衛生大学医学部耳鼻咽喉科　内藤 健晴　先生

4「咳嗽性チックの一例」

藤田保健衛生大学医学部耳鼻咽喉科　長島 圭士郎　先生

5「Vocal cord dysfunction 12症例の検討」

近畿大学医学部呼吸器・アレルギー内科　冨田 桂公　先生

第3群　15:50～16:20（発表5分、討論5分）

座長　京都大学医学部呼吸器内科　新実 彰男　先生

6「マイコプラズマ気管支炎の咳嗽に対する麦門冬湯と ヒベンズ酸チペピジンとの抑制効果の比較検討」

聖マリアンナ医科大学呼吸器・感染症内科　渡邉 直人　先生

7「環境真菌Basidiomycetesと慢性咳嗽 −Fungus associating cough syndrome（FACS）からAllergic fungal cough（AFC）まで」

石川県済生会金沢病院呼吸器内科　小川 晴彦　先生

8「新潟県の咳喘息―アンケート調査から−」

新潟県立柿崎病院　藤森 勝也　先生

＜休　憩＞16:20～16:30

第4群　16:30～17:00（発表5分、討論5分）

座長　大阪市立大学大学院医学研究科呼吸器病態制御内科学　平田 一人　先生

9「胃食道逆流症（GERD）による咳嗽症状患者と
咽喉頭異常感症状患者における病態の比較検討」
滋賀医科大学附属病院総合診療部　松原 英俊　先生

10「夜間唾液pH低下と気管支喘息患者の気道過敏性の関係」
近畿大学医学部呼吸器・アレルギー内科　佐野 博幸　先生

11「喘息を中心としたアレルギー患者における慢性咳嗽:
胃食道逆流（GERD）の可能性と薬物治療の調査結果」
半蔵門病院アレルギー呼吸器内科　小柳 久美子　先生

第5群　17:00～17:40（発表5分、討論5分）

座長　金沢大学大学院細胞移植学・呼吸器内科　藤村 政樹　先生

12「診断・治療に苦慮した慢性咳嗽の一例」
日本医科大学耳鼻咽喉科　小町 太郎　先生

13「喘息および慢性咳嗽患者における誘発喀痰上清中ムチン濃度の検討」
京都大学医学部呼吸器内科　陣内 牧子　先生

14「成人遷延性および慢性咳嗽患者,
喘息患者における百日咳抗体価（抗PT抗体）の検討」
京都大学医学部呼吸器内科　竹田 知史　先生

15「咳喘息の鑑別診断に呼気NOは有用か」
国立病院機構相模原病院臨床研究センター　小野 恵美子　先生

＜休　憩＞17:40～18:00

〈特別講演〉　18:00～19:00

座長　近畿大学医学部　呼吸器・アレルギー内科　教授　東田有智　先生

「喘息患者由来標本を用いた
オーダーメイド薬物療法推進への試み」

獨協医科大学　薬理学　教授　上川 雄一郎　先生

*会終了後、情報交換会を準備いたしております。

喘息病態モルモットの気管におけるバニロイド受容体について

渡邉直人[1)2)]、堀江俊治[2)]、Domenico　Spina[3)]、John V. Priestley[4)]、
Clive P. Page[3)]、宮澤輝臣[1)]
（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講座[2)]、
King´s College London[3)]、Queen Mary University of London[4)]）

【目的】我々は、すでにモルモット気道（気管、気管支、肺）におけるバニロイド受容体（TRPV1）染色に成功し、その分布状況を報告した。今回は喘息病態におけるTRPV1の変化と分布状況を確認し、その役割を検討する目的で、Ovalbumin(OVA)感作により喘息モルモットモデルを作製し、その気管におけるTRPV1染色を試みた。

【方法】OVA感作とSham(Alum)のモルモットを二重盲検法により5匹ずつ作製した。各々より気管を摘出し凍結切片を作製し、一次抗体としてウサギ血清抗TRPV1抗体を40時間以上、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、共焦点レーザー顕微鏡を用いて観察し比較検討した。

【結果】平滑筋および上皮細胞下にTRPV1神経線維が多く分布していたが、OVA感作群はSham群よりTRPV1神経線維が強調され、その数も増加していた。

【考察】気管のTRPV1はアレルギー性炎症により増加することが示唆された。

Ovalbumin 感作マウスのカプサイシン誘発咳嗽反射亢進における cyclin-dependent kinase 5 の関与

林　隼輔[1]、高橋　由樹[1]、宮田　茂雄[1]、大澤　匡弘[1]、亀井　淳三[1]
[1]星薬科大学・薬学部・薬物治療学教室

気道炎症モデルである ovalbumin (OVA) 感作マウスにおけるカプサイシン誘発咳嗽反射に対する cyclin-dependent kinase 5 (Cdk5) の関与について検討した。カプサイシンによる咳嗽およびカプサイシン吸入後の肺胞洗浄液 (BALF) 中の substance P (SP) 量は、OVA 感作により有意に増加した。一方、対照群および OVA 感作群におけるカプサイシンによる咳嗽およびカプサイシン吸入後の BALF 中の SP 量はCdk5 阻害薬である roscovitine (3mM) により減少し、OVA 感作群と対照群の間の変化も認められなくなった。以上の結果より、OVA 感作によるカプサイシン誘発咳嗽反射の亢進に SP 遊離の上昇が一部関与することが明らかになった。また、OVA 感作によるこれらの変化に、Cdk5 の活性化が一部関与している可能性が示唆された。

モルモットを用いたメサコリン誘発咳嗽の検討

金沢大学大学院医学系研究科細胞移植学・呼吸器内科
大倉徳幸、原丈介、古荘志保、阿保未来、片山伸幸、藤村政樹

【背景と目的】　乾性咳嗽の発生機序には、① 咳感受性亢進による咳嗽、② 気管支平滑筋収縮がトリガーとなって発生する咳嗽があると考えられる。慢性乾性咳嗽の治療戦略において気管支拡張薬を用いて上記の①と②を鑑別することは重要である。Mch吸入誘発の気管支平滑筋収縮と咳嗽についてモルモットを用いて検討する。

【方法】ナイーブモルモット(A群)、大量カプサイシン投与後モルモット（B群）、卵白アルブミン能動感作モルモット抗原暴露後24h（C群）に、2分間のMch吸入負荷(50, 100, 200, 400 μg / mL)を行った。各濃度の吸入中、吸入後10分間に誘発された咳嗽数、Penh値を1分間毎に測定した。各々のPenh値と誘発咳嗽数の一次回帰直線の傾きを算出してPenh値に対する誘発咳嗽数の割合を算出した。

【結果】全群で誘発咳嗽数とPenh値に正の相関関係を認めた（A ; $r= 0.71$, $p< 0.001$, B; $r = 0.803$, $p <0.001$, C; $r = 0.45$, $p <0.001$）。Penh値に対する誘発咳嗽数の割合はA群、B群と変化なかったが、C群はA群に比べ有意に少なかった（$p = 0.001$）。

【結論】Mch誘発咳嗽はC繊維を介さない求心経路による咳嗽が考えられる。抗原暴露で惹起された気道炎症により気道収縮負荷に対する咳嗽反応の割合が減弱することが示唆された。

咳嗽性チックの一例

藤田保健衛生大学耳鼻咽喉科　長島圭士郎　内藤健晴　伊藤周史　三村英也

【はじめに】慢性咳嗽を主症状とする疾患で、明確な原因が見つからない場合は精神疾患の可能性を考慮する必要がある。今回我々は慢性咳嗽をきたす思春期男児で、諸検査にて明確な原因疾患が特定されず、種々の鎮咳薬が無効であったが抗うつ薬が奏効した咳嗽性チックの1症例を経験したので報告する。

【症例】症例は14歳の男児で、平成17年10月より発作性咳嗽出現。咳嗽は異常に大きな音の喀痰を伴わない乾性咳嗽で、睡眠中は消失する。咳嗽が原因で学校は休みがちとなり、概日リズム障害も認めた。これまでに他施設を数ヶ所受診しており、各種検査では明らかな異常を認めず、内服加療中心の治療は一切無効であった。平成18年6月当科初診時、「あえー」と吠えるような大きな音の乾性咳嗽を発作性に認めた。喉頭ファイバースコピー上は、無理な咳嗽が原因と思われる慢性喉頭炎と声帯結節を認める以外に明らかな異常を認めなかった。

【診断】慢性咳嗽をきたす多くの原因疾患は除外され、咳嗽に有効な薬剤がいずれも無効であることから精神疾患が強く疑われた。

【経過】平成18年6月当院精神科に依頼し、診察の結果は咳嗽性チックに社会恐怖・睡眠相後退症候群の合併が疑われた。抗うつ薬であるフルボキサミンにて徐々に咳嗽は減少、通学も可能となり、概日リズムも改善した。また当科では慢性喉頭炎に対してトラネキサム酸、含嗽薬を処方し、その後の咳発作減少の効果も加わり慢性喉頭炎も改善していった。

Vocal cord dysfunction 12症例の検討

近畿大学医学部呼吸器・アレルギー内科
冨田桂公（とみたかつゆき）、星晋、山藤啓史、西川祐作、内藤映理、山片重良、市橋秀夫、
佐野安希子、池田容子、佐藤隆司、佐野博幸、宮良高維、岩永賢司、村木正人、東田有智

【背景】Vocal cord dysfunction(以下、VCD)とは、発作性に喉頭部（頸部）の喘鳴や呼吸困難を呈する声帯の機能異常である。

【目的】我々は、これまでVCD患者12症例を経験したので、その臨床的特徴について報告する。

【対象】平均年齢54歳（26−67歳）。男性5例、女性7例。

【結果】発作は昼寝も含めて寝入りばなに出現し、「窒息感」を伴う「吸気時頸部喘鳴」および咳嗽の症状にて発症していた。症状は平均3日間（1日−12日）継続した。12症例中9例（75%）は、喘息患者であった。8症例において、他院にてヒステリー、神経症、喘息発作と診断されていた。治療は、プロトンポンプ阻害剤+去痰剤+吸入ステロイド剤（喘息の場合）の使用により、発作は消失した。また、発作時のスピーチ治療（下唇に上歯をのせて“F”と発声）は有効であった。

【考察】寝入りばなに出現した「窒息感」を伴う「吸気時頸部喘鳴」および咳嗽に対して、VCDを念頭に入れる必要がある。

マイコプラズマ気管支炎の咳嗽に対する麦門冬湯とヒベンズ酸チペピジンとの抑制効果の比較検討

渡邉直人、宮澤輝臣
聖マリアンナ医科大学呼吸器・感染症内科

【目的】マイコプラズマ気管支炎患者を対象に麦門冬湯とヒベンズ酸チペピジンとの咳嗽に対する抑制効果を比較検討した。

【対象】咳嗽症状で大和市立病院内科を受診し、初診時胸部X線上スリガラス等の肺炎像を認めず、マイコプラズマPA抗体価が上昇していた患者14名（全て女性、平均年齢31.8歳、喫煙者2名）をマイコプラズマ気管支炎と診断し対象とした。

【方法】H.18年8月より調査を開始し、アジスロマイシン500mg/日の3日間投与に併用薬として、封筒法によりA群（6例、平均年齢35.3歳）：麦門冬湯9g/日とB群（8例、平均年齢29.1歳）：ヒベンズ酸チペピジン60mg/日を各々2週間投与し咳嗽に対する抑制効果を咳点数で評価し比較検討した。

【結果】A群は投与5日目で初めて有意に咳点数が減少し（P＜0.05）、B群は投与7日目で有意に咳点数が減少した（P＜0.05）。また咳点数の変化差で評価すると、A群は投与5日目で初めて有意に値が減少し（P＜0.05）、B群は投与11日目で初めて有意に値が減少した（P＜0.05）。一方、朝昼夕の区別では大きな差は認められなかった。

【考察】マイコプラズマ気管支炎の咳嗽にマクロライド系抗生物質と鎮咳薬の併用は有効であることが示唆された。特に末梢性鎮咳薬の麦門冬湯は中枢性鎮咳薬より速やかに効果を発揮し、マイコプラズマ感染症による咳嗽軽減に適していると考えられた。

環境真菌Basidiomycetesと慢性咳嗽
—Fungus associating cough syndrome(FACS) から Allergic fungal cough(AFC) まで—

石川県済生会金沢病院呼吸器内科　小川晴彦
金沢大学大学院細胞移植学呼吸器内科　藤村政樹

1995年来　我々は、Basidiomycetes（BM）の関与が疑われ、喀痰好酸球が増加する難治性アトピー咳嗽の経験から、BMに着目し　1）アレルギー性気道疾患におけるBMの即時型皮内反応陽性率が健常人より有意に高いこと　2）慢性咳嗽患者の咽頭真菌培養でBMの検出率が*Candida*に次いで高いこと　3）BMによる難治性ACで抗真菌薬が有効な症例を報告してきた。さらなる研究のために我々は、気道検体から環境真菌が培養される慢性咳嗽患者のうち、標準的治療により十分な効果が得られない患者群を＜真菌関連咳嗽症候群 Fungus associating cough syndrome (FACS) ＞として捉えることを提案した。FACSの検討から　4）BMは慢性咳嗽の難治化と関係が深いこと　5）BM陽性のFACSには少量の抗真菌薬が有用であること　6）*Bjerkandera adusta*（BJA）は、FACSに関わる重要な環境真菌であること　7）FACSの中に、BJAに対するIgE非依存性のリンパ球反応によるアレルギー性真菌性咳嗽 (Allergic fungal cough; AFC) なる、新しい疾患概念が存在することが明らかとなった。AFCは抗真菌薬が有効であるが、除菌後も再発をくりかえし難治性の経過をとる。AFCを包括するFACSの認識は、慢性咳嗽の診断および治療体系に新たな展開をもたらす可能性がある。

新潟県の咳喘息
―アンケート調査から―

新潟県立柿崎病院　藤森勝也
新潟大学大学院医歯学総合研究科内部環境医学　高田俊範、下条文武
新潟大学医歯学総合病院医科総合診療部　長谷川隆志、鈴木榮一
新潟喘息治療研究会　荒川正昭

【背景】咳嗽に関するガイドラインが出て、咳喘息に対する認識が広まってきている。

【目的】新潟県の気管支喘息に占める咳喘息の頻度と実態を、アンケート調査する。

【対象と方法】2006年9月、10月の2ヶ月間に、新潟県内の多施設で治療していた気管支喘息患者で、アンケート調査に協力した3064例を対象とした。対象症例で、年齢、性、罹病期間、喫煙歴、ピークフローメータ使用状況、過去1年間の喘息発作の程度、ここ2週間の喘息発作の頻度、喘息発作での入院歴、職場に行くと発作が起こりやすいか、ここ2週間の症状、日常生活への満足度をアンケート調査した。同時に担当医師が、重症度、病型（アトピー型か非アトピー型か）、総IgE値、「咳喘息である、咳喘息でない、不明」を記入した。咳喘息症例と咳喘息でない（典型的喘息）症例を比較検討した。

【結果】全症例3064例で、「咳喘息である」と主治医が答えたのは、191例(6.2%)であった。大学、病院症例122例、医院症例69例。咳喘息の診断がなされている施設は、全施設115施設中45施設、39%。大学、病院では50%の施設が、医院では32%の施設が診断していた。咳喘息は、典型的喘息と比べて、より若く、女性に多く、罹病期間が短く、喫煙歴がない、職場に行くと発作が起こりやすい、朝、寝る前に咳が出る、日常生活の満足度が低い、重症度はstep1,2が多い、血清IgE値が低い、ロイコトリエン受容体拮抗薬を除く抗アレルギー薬がより多く使われている、であった。

胃食道逆流症（GERD）による咳嗽症状患者と咽喉頭異常感症状患者における病態の比較検討

滋賀医科大学附属病院　総合診療部
松原英俊、井手克行、竹内由紀子、西山順滋、田中努、三ッ浪健一

GERDの食道外症状は咳嗽のほか咽喉頭異常感、胸痛、背部痛など多彩である。今回食道外症状の代表である咳嗽と咽喉頭異常感症について2つの症状間での共通点や相違点を見つけ病態の理解を試みた。

【対象】平成13年1月より平成18年4月末日の期間に当科を初診しGERD治療をうけ症状改善を認めた症例。アンケートの主訴の項目に「咳」の症状を記載した咳嗽群(n=32) と、「のど」の症状を記載した咽喉頭群（n=15)。

【方法】治療前に生活歴・各種症状の有無等、胸やけや呑酸などの食道症状の頻度、症状の日内変動についてアンケートを行い、また毎受診時に症状日誌を記載して頂き、これらを解析した。

【結果と考案】咳嗽群において有意に多い常習的飲酒を認め、逆に胸焼けの経験を有するものが少なかった。また咽喉頭群では呑酸やおくびなどの食道症状がより多く認められるのに対し、胸焼けを感じる頻度はむしろ少ない傾向を認めた。症状日誌の解析より症状の重症度は、咳嗽群では咽喉頭症状が主症状に比較して軽症であるのに対し、咽喉頭群では主症状と比較して咳嗽症状もかなりの強さで感じていることが多かった。また両群ともに咳嗽と咽喉頭異常感の2つの症状の共に有する症例を75%以上認めた。治療経過については両群とも80%を超える症例で咳嗽症状、咽喉頭異常感症状が共に改善をした。以上より2つの病態の共通点と相違点の一部を明らかにすることができた。

夜間唾液pH低下と気管支喘息患者の気道過敏性の関係

近畿大学医学部呼吸器・アレルギー内科
佐野博幸、渡部仁成、佐野安希子、星　晋、山藤啓史、西川祐作、市橋秀夫、山片重良、内藤映理、池田容子、宮良高維、岩永賢司、村木正人、冨田桂公、東田有智

【目的】唾液pHは胃酸逆流とその緩衝作用によって規定される。また,胃食道逆流症においては夜間にpHの低下があることが指摘されている。そこで今回,我々は気管支喘息患者の夜間の唾液pHおよび緩衝作用と気道過敏性の関係について検討した。

【対象と方法】軽症喘息患者9名（男7名,女性2名：平均年齢33.3歳）と健常者10名（男7名,女2名：平均年齢31.2歳）から日中（坐位）及び夜間（仰臥位）に唾液を採取し,pHはpH測定紙及び電子pHメーターで測定した。また,唾液の緩衝能は0.01 N HClを用いてED_{50}として評価した。気道過敏性はアストグラフ法で測定し,PD_{35}-Grsとして表記した。

【結果】唾液pHの測定はpH測定紙と電子pHメーターで有意な相関を認めた（R^2=0.94）。健常群および気管支喘息群ともに日中に比べて,夜間唾液pHの低下（ΔpH）が大きかった。また,気管支喘息群の夜間唾液ΔpHは健常者に比べて有意に大きかった。日中の唾液ED_{50}については健常群と喘息群で有意差は認めなかった。気管支喘息患者群のPD_{35}-Grsについては,夜間唾液ΔpH（R^2=0.46; $P<0.05$）および唾液緩衝能ED50(R^2=0.61; $P<0.05$)と有意な相関を認めた。

【結語】pH測定紙による簡便な唾液pHの測定で,気管支喘息患者の気道過敏性を推測出来るかも知れない。

喘息を中心としたアレルギー患者における慢性咳嗽：胃食道逆流（GERD）の可能性と薬物治療の調査結果

小柳久美子[1)]　灰田美知子[1)2)]　高松富佐子[1)2)]
（半蔵門病院アレルギー呼吸器内科[1)]　エパレク（環境汚染等から呼吸器患者を守る会）[2)]）

【目的】GERDが慢性咳嗽の原因として見逃され咳が遷延するケースをしばしば経験する。慢性咳嗽患者の中でGERDの合併が疑われた症例にプロトンポンプ阻害剤またはH2ブロッカーを投与し、咳とGERD症状の改善の有無を検討した。

【対象・方法】3週間以上続く咳を主訴とする初診患者のうち、GREDの問診票FSSGが8点以上であった31症例。無作為にラベプラゾールまたはファモチジンを投与し、4、8週間後のF値と咳VASスコアの推移を追跡した。

【結果】男性9例、女性22例、年齢42±13歳、ラベプラゾール24例、ファモチジン7例、初診時のF値の平均は　14.6±6.6点。F値の推移は、ラベプラゾール投与前14.7±7.0点、4週後8.1±6.1点、8週後6.2±6.0点。ファモチジン投与前14.2±5.7点、4週後5.0±3.0点、8週後5.6±2.8点。

【結論】ラベプラゾール、ファモチジンともにF値は有意に改善しており、咳VASスコアも全例で改善を認めていた。慢性咳嗽患者が受診した際にはGERDの合併も疑いルーチンにFSSGを施行し、高いF値の患者では診断的治療も含めて積極的にGERD治療を行うべきであると考える。

診断・治療に苦慮した慢性咳嗽の一例

小町太郎、三枝英人、山口智、中村毅、愛野威一郎、粉川隆行、桃井貴裕
日本医科大学耳鼻咽喉科学教室

慢性咳嗽の鑑別は必ずしも容易ではなく、ある程度までの検査所見に従って、診断的治療を行っているのが現状であるように思う。今回、我々は、極めて診断・治療に苦慮した慢性咳嗽の一例を経験したので報告する。症例は69歳男性。1歳時にジフテリアにより気管切開を受け、5歳時に閉鎖するも、その後も吸気性喘鳴が残存していた。65歳時、心臓バイパス手術時に挿管不能のため、再度気管切開を受けた。その後、吸気性喘鳴が増強、呼吸苦も出現した。1ヵ月から急激に増悪したため、当科を受診した。受診時、仰臥位になると息苦しく、常に痰が貼り付いたような感じがして咳嗽が続いていた。咽頭～気管内視鏡検査にて、声門下が二度の気管切開のために二段状に狭窄していた。このため、一期手術として咽頭気管截開後、咽頭気管皮膚瘻形成を行い、その際、遊離耳介軟骨を皮膚瘻脇に移植、Tチューブを留置した。二期手術で、hinged flapによる咽頭～気管前壁形成術を行った。また、声門下狭窄と胃食道逆流との因果関係が言及されているところから、治療中からプロトンポンプ阻害剤であるlansoprazole 30mgを服用させた。治療後、吸気性喘鳴、呼吸苦は消失したが、痰が貼り付いた感じと咳嗽は一年以上たっても消失しなかった。hinged flapにより閉鎖した皮膚から毛髪が伸び、気管壁に接触していたので、内視鏡下に抜去してみたが、不変であった。他に、原因は見出されなかったため、プロトンポンプ阻害剤を分解する肝酵素である「チトクロームP450 2C19」の遺伝子型を検索したところ、代謝の強いCYP2C19遺伝子型：wild-type allle／wild-type alleであった。このため、プロロンポンプ阻害剤をlansoprazoleからrabeprazole 20mgに変更した所、咳嗽、違和感は消失した。

喘息および慢性咳嗽患者における誘発喀痰上清中ムチン濃度の検討

陣内牧子　新実彰男　松本久子　伊藤功朗　山口将史　松岡弘典
大塚浩二郎　小熊毅　竹田知史　中治仁志　三嶋理晃
（京都大学　医学部　呼吸器内科）

【背景・目的】過分泌は気道疾患における重要な病態生理学的特徴の1つである。喘息患者の喀痰中ムチン濃度を定量測定した検討がFahyらにより報告されているが（Am J Respir Crit Care Med 2001）、他の気道疾患に関する報告は見られない。今回、喀痰中のムチン量を喘息および慢性咳嗽患者で測定し比較検討した。

【方法】誘発喀痰上清中ムチン濃度をFahyらの方法に準じてELISA法で定量した。

【結果】喘息38例、咳喘息25例、SBS8例、GER5例、健常人11例における喀痰中ムチン濃度は、それぞれ665.4±544.0μg/ml、326.9±313.4μg/ml、696.8±669.8μg/ml、425.4±656.5μg/ml、212.0±167.1μg/mlであり、喘息では健常人（p=0.006）、咳喘息（p=0.006）と比較し、またSBSでは健常人（p=0.03）と比較しそれぞれ有意に高値であった。喀痰症状と喀痰中ムチン濃度との間に関連を認めた。

【まとめ】喘息、SBSにおいて喀痰中ムチン濃度が増加していた。誘発喀痰上清中ムチンの定量は気道疾患の病態解析に有用な可能性がある。

成人遷延性および慢性咳嗽患者,喘息患者における百日咳抗体価（抗PT抗体）の検討

竹田知史　新実彰男　松本久子　伊藤功朗　山口将史　松岡弘典　陣内牧子　大塚浩二郎
小熊毅　中治仁志　三嶋理晃
（京都大学　医学部　呼吸器内科）

【背景】成人百日咳患者の増加が指摘されている。また欧米では百日咳は2-3週以上持続する成人咳嗽患者の原因の13-20%を占めると報告されている.

【目的】成人遷延性 (3-8週) および慢性 (8週) 咳嗽患者,喘息患者における百日咳菌感染の関与を検討する.

【対象と方法】2007年1月-6月に当科喘息・慢性咳嗽外来で抗pertussis toxin (PT), filamentous hemagglutinin (FHA) IgG抗体を測定した165名を対象とし、抗PT IgG抗体≧100EU/mlにて百日咳菌感染症と診断した (de Melker et al. J Clin Microbiol 2000; 38: 800-6).

【結果】遷延性咳嗽33例中1例,慢性咳嗽35例中2例,有症状喘息97例中6例で上記診断基準を満たした.遷延性咳嗽の1例と慢性咳嗽の1例は感染後咳嗽の病像を呈し,抗菌薬と中枢性鎮咳剤の処方で咳嗽は軽快した.慢性咳嗽の残る1例は咳喘息が百日咳菌感染により増悪したと考えられた.喘息の6例は全例が感冒症状に続発して喘息の悪化をきたしており、喘息の治療と一部では抗菌薬を併用して軽快した.

【考察】百日咳菌感染症が遷延性および慢性咳嗽の一部の症例で咳嗽の原因となることが示された。また喘息の増悪因子として考慮する必要性が示唆された.

咳喘息の鑑別診断に呼気NOは有用か

国立病院機構相模原病院　臨床研究センター
小野恵美子、粒来崇博、谷口正実、谷本英則、福冨友馬、押方智也子、関谷潔史、
釣木澤尚実、大友　守、前田裕二、森　晶夫、長谷川眞紀、秋山一男

【背景】慢性咳嗽の鑑別診断において咳喘息（CVA）の検出は重要であるが診断に苦慮することが少なくない。また、気道炎症の評価に有用な指標としてeNOが注目されている。

【目的】慢性咳嗽患者の臨床的特徴を明らかにする。CVAの検出に有用な指標、特に呼気NO（eNO）の意義を明らかにする。

【方法】2005年1月から2006年6月までに3週間以上持続する咳嗽を主訴に当院を受診した患者503例を前向きに検討した。肺機能、好酸球%（末梢血と喀痰）、気道過敏性、気道可逆性、呼気一酸化窒素(eNO)を評価し、原因疾患別の比較を行った。解析対象の最終診断は、CVA：125例、アトピー咳嗽（AC）：112例、感染後咳嗽（PIC）：119例、副鼻腔炎：46例、食道逆流症：32例、慢性気管支炎：20例、心因性：18例、薬剤性：8例、心不全：5例、その他：18例であった。特に鑑別が問題となるCVA、AC、PICの3群において、CVAと他の2群の間で統計学的有意差を認めた因子は、末梢血好酸球（%Eo）、%FEV1、FEV1%、%V50、%V25、ΔFEV1%（$p<0.01$）、eNO（$p<0.03$）であった。95%信頼区間は全項目でCVAと他の2群では重複せず、ROC曲線下面積はスパイロメトリーの各項目でより広かった（%V50＝0.8、%FEV1,FEV1%,%V25＝0.7、%Eo,eNO＝0.3）。

【結論】CVAはACやPICと明らかに異なる病態を示し、その鑑別にはeNOや好酸球増多よりも、スパイロメトリー、特に%V50が有用な指標と考えられた。

喘息患者由来標本を用いた
オーダーメイド薬物療法推進への試み

獨協医科大学薬理学　教授　**上川雄一郎**

気管支喘息は、IL-4やIL-13などのTh2サイトカイン産生過剰によるアレルギー性慢性気道炎症をベースに、可逆性の気道平滑筋収縮、気道粘液過剰分泌、非特異的刺激に対する気道過敏性などが特徴的な病態である。病型は、原因抗原に対するIgEが高値であるアトピー型と低値である非アトピー型に分類されているが、病因は多様であり、治療薬に対する反応性にも個人差がある。現在、遺伝疫学の手法を用いてβ_2受容体やロイコトリエン(LT)受容体などの喘息関連遺伝子多型の解析が世界中で行われているが、研究デザインの違いにより違った結果が得られることもある。オーダーメイド薬物療法を推進するには、ゲノム薬理学や患者個人の病態生理の解析も欠かせない。我々はこれまで、喘息患者由来末梢血好酸球に対して一部の抗アレルギー薬が特異的なアポトーシス誘導作用を発揮することを見出してきた。また、末梢血単核球におけるLTの受容体や合成酵素発現に対する炎症性サイトカイン類や患者から採取した気管支肺胞洗浄液(BALF)の影響と喘息治療薬による抑制作用を検討し、個々の患者におけるステロイド薬やβ_2刺激薬、LT拮抗薬、抗アレルギー薬、テオフィリン製剤などの選択基準や用量設定に利用できる可能性を見出してきた。このように患者由来標本を用いた個人の病因、病態、薬効を解析する研究は、気管支喘息における効率的な薬物療法推進と不快な副作用軽減に寄与すると考えられる。