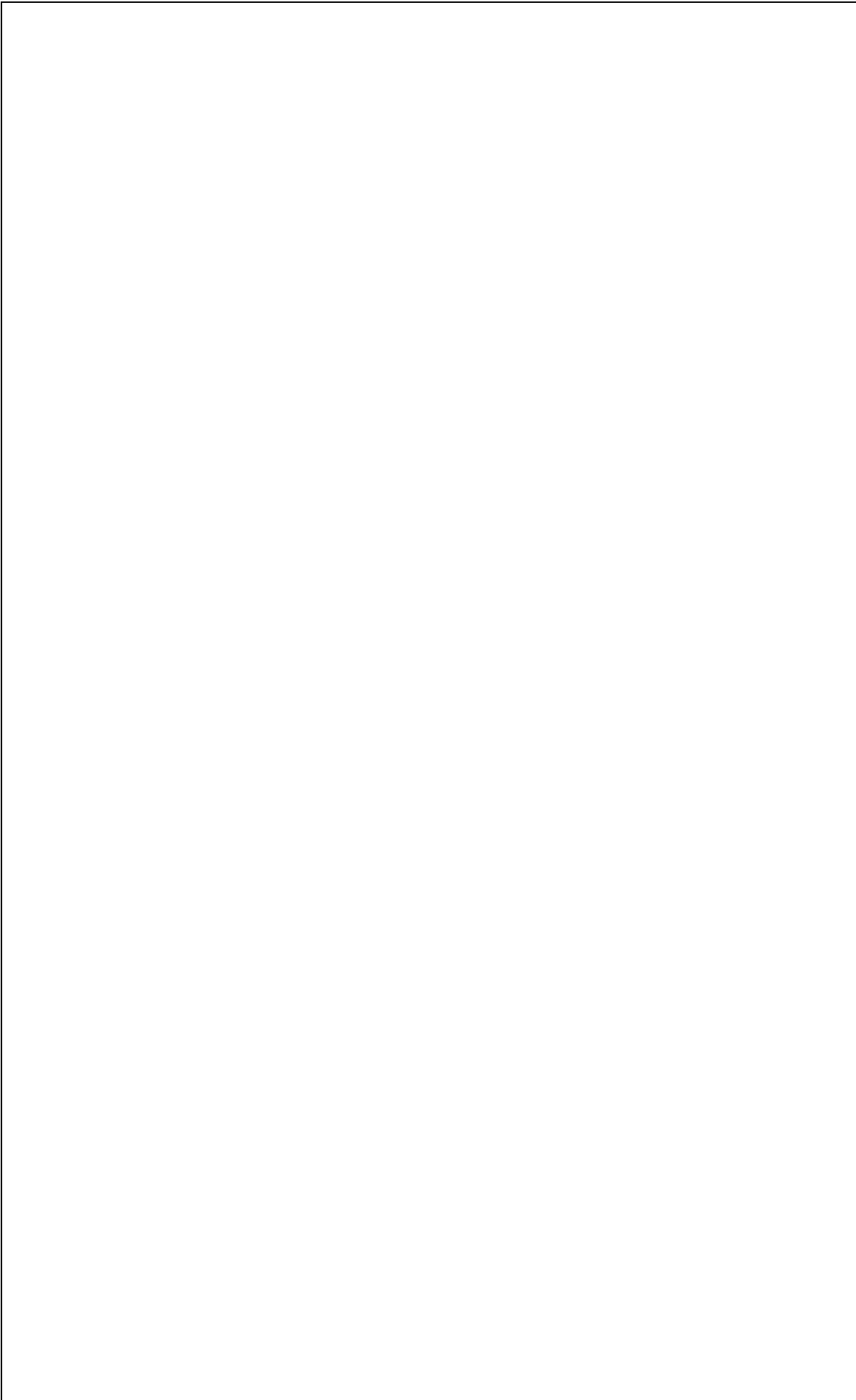


京都大学	博士（ 医学 ）	氏 名	中 治 仁 志
論文題目	Effects of 24-week add-on treatment with ciclesonide and montelukast on small airways inflammation in asthma (喘息における末梢気道炎症に対するシクレソニドとモンテルカストの24週間追加の効果)		
(論文内容の要旨)			
背景：気管支喘息の主病態は慢性好酸球性気道炎症であり、その標準治療は吸入ステロイド (inhaled corticosteroid, ICS) 療法である。ICS の導入により多くの喘息患者のコントロールは改善したが、一部の患者では治療下でも末梢気道に好酸球性炎症が残存し、重症化との関与が示唆されている。肺胞分画呼気一酸化窒素濃度 (alveolar nitric oxide concentration、CANO) は末梢気道炎症の非侵襲的指標として近年注目されており、その高値は喘息の重症度や増悪リスクと関連する。CANO は従来の ICS の増量では低下しないが、細粒子径 ICS を未治療の喘息患者に開始すると CANO が低下することが示されている。また内服薬であるロイコトリエン受容体拮抗薬 (Leukotriene receptor antagonists、LTRA) を治療中の喘息患者に短期追加すると CANO は低下する。この様に細粒子径 ICS、LTRA とともに末梢気道炎症の改善に有用な治療と考えられるが、ICS 治療下の喘息患者においてこれらの治療を長期追加した場合の有用性については不明である。そこで細粒子径 ICS であるシクレソニド (Ciclesonide、CIC) とモンテルカスト (Montelukast、MON) の長期追加が喘息コントロールと CANO に与える影響について検討した。 方法：3 か月以上増悪のない安定期吸入ステロイド下喘息患者で CANO が 5.0ppb 以上であった 60 例を 24 週間 CIC 吸入追加群 (CicG : n=19)、MON 内服追加群(MG : n=22)、対照群(CG : n=19)の 3 群に無作為に割り付けた。細粒子径 ICS や LTRA の既使用例は除外した。Asthma Control Test(ACT)スコア・鼻炎症状スコア・呼気 NO 値・肺機能検査・血液検査を介入前・4 週後・12 週後・24 週後に測定した。肺機能検査はスパイロメトリーと Impulse Oscillometry System(IOS)を行い、呼気 NO 値に関しては、比較的中枢気道炎症を反映するとされる FeNO50 と CANO を算出した。また介入前と 24 週後に全身性炎症マーカーとして末梢血好酸球数・高感度 CRP・eosinophil cationic protein (ECP) ・YKL-40 を測定した。24 週の治療を完遂した CicG18 例、MG19 例、CG15 例につき、各指標の推移を各群内・群間解析を行った。 結果：3 群の患者背景には特記すべき有意差を認めなかった。ACT スコアの経時変化は CicG の群内解析において 4, 12, 24 週と有意に改善した (p=0.024)。鼻炎症状は MG の群内解析でのみ有意に改善し (p=0.0001)、その変化は CG に比し有意であった (p=0.0008)。FeNO50 値は 3 群とも有意な変化を認めず CANO は CicG と MG の両群内で有意な経時変化があり (CiG : p=0.014, MG : p=0.012)、3 群比較では CicG と CG に有意差を認めた (p=0.027)。スパイロメトリーには有意な変化を認めなかった。IOS では、低周波数リアクタンスの積分値である AX が、MG で CG よりも経時的に有意な改善を認めた (p=0.05)。全身性炎症マーカーでは、末梢血好酸球が MG で有意に改善した (p=0.016)。血清 ECP、高感度 CRP、YKL-40 には変化を認めなかった。			

結論：既存喘息治療にシクレソニド吸入やモンテルカスト内服を追加することにより、各々部分的ではあるが末梢気道病変を改善し、喘息コントロールのさらなる改善につながる可能性が示された。 (論文審査の結果の要旨) 吸入ステロイド (ICS) 治療下で残存する末梢気道炎症は、喘息難治化との関連が示唆されている。細粒子径 ICS は末梢気道に到達しやすいと推察されており、本研究では比較的粒子径の大きいドライパウダーICS で治療下の喘息患者に細粒子径 ICS である Ciclesonide (CIC) または内服のロイコトリエン受容体拮抗薬である Montelukast (MON) を長期追加しその追加効果を検討した。主要評価項目は、末梢気道炎症の指標として注目されている肺胞分画呼気一酸化窒素濃度 (alveolar nitric oxide, CANO) とした。 ドライパウダーICS 治療下の安定期喘息患者で CANO が高値である 60 例を、24 週間 CIC 吸入追加群、MON 内服追加群、対照群の 3 群に無作為に割り付け、喘息・鼻炎症状、呼気 NO、肺機能、血液像を評価した。喘息症状は CIC 群で、鼻炎症状は MON 群で有意に改善した。主に中枢気道炎症を反映する FeNO50 は 3 群とも変化なく、CANO は CIC 群と MON 群で改善し、特に CIC 群で顕著であった。MON 群では末梢気流閉塞指標が対照群よりも改善し、血中好酸球数も低下した。これらの結果から細粒子径 ICS または MON 追加で喘息の末梢気道炎症が改善する可能性が示された。 以上の研究は気管支喘息における細粒子径 ICS や MON の追加効果の解明に貢献し、喘息病態の理解にも寄与するところが多い。 したがって、本論文は博士（ 医学 ）の学位論文として価値あるものと認める。 なお、本学位授与申請者は、平成 25 年 4 月 22 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。
--



要旨公開可能日： 年 月 日 以降