| 京都大学 | 博士（ 医 学 ） | 氏 名 | 松 岡 弘 典 |
|---|---|---|---|
| 論文題目 | Inflammatory subtypes in cough variant asthma: Association with maintenance doses of inhaled corticosteroids<br>（咳喘息における炎症サブタイプと吸入ステロイド薬維持量の関係） | | |

（論文内容の要旨）

**背景**　喘息は、気道の慢性炎症、過敏性亢進、可逆性狭窄をその本態とする。好酸球浸潤が炎症の主体と従来より理解されてきたが、好酸球浸潤が乏しかったり好中球浸潤を認める症例も存在し、近年喀痰中好酸球・好中球の多寡で分類したフェノタイプ（炎症サブタイプ）と病態、臨床像との関連が注目されている。咳喘息は咳を唯一の症状とする喘息の亜型で、喘鳴を伴う典型的喘息と同様に好酸球性炎症を特徴とし吸入ステロイド薬（ICS)が第一選択の治療となるが、気管支粘膜組織で好酸球と同時に好中球の有意な浸潤も報告されている。咳喘息における炎症サブタイプの意義は不明である。

**方法**　喘鳴や胸部 X 線の異常を伴わない 8 週以上持続する慢性咳嗽を訴えて当科を受診した患者で、日本呼吸器学会の「咳嗽に関するガイドライン」の基準に依って咳喘息と診断され、かつ治療開始前に評価可能な誘発喀痰検体が得られていた 98 例の ICS 開始後の治療経過を後ろ向きに解析した。気道感染先行例、喫煙者、咳嗽の他の原因疾患の合併例は除外した。既報に従い 98 例を喀痰細胞分画から eosinophilic (E)（好酸球≧1%，好中球＜61%; n=28)、neutrophilic (N)（＜1%，≧61%; 31)、mixed granulocytic (M)（≧1%，≧61%; 12)、paucigranulocytic (P)（＜1%，＜61%; 27）の 4 群に分類し、臨床所見、ICS 投与量（開始時および 6・12・18・24 ヶ月後)、喀痰中 eosinophil cationic protein (ECP)、interleukin-8 (IL-8)、好中球エラスターゼ（NE）濃度を比較した。ICS 量は病状に応じて増減した。

**結果**　典型的喘息での既報に合致して、女性の比率が N 群において P 群 、M 群に比し有意に高かった。年齢、FEV1，気道過敏性、総 IgE 値、アトピーの有無は 4 群で同等であった。喀痰 ECP 濃度は、E 群（180±46 ng/ml)と M 群（243±81ng/ml)で N 群（63±16 ng/ml; 各 p=0.01，0.003)と P 群（57±11 ng/ml; p=0.01, 0.003)と比し有意に高かった。喀痰 IL-8 濃度と NE 濃度は M 群（9±5 ng/ml，1128±571 ng/ml）において E 群（1±0 ng/ml，p=0.001; 158±25 ng/ml, p=0.003)、N 群（3±10 ng/ml, p=0057; 472±185 ng/ml, p=0.04)、P 群(2±1 ng/ml, p=0.003; 227±56ng/ml, p=0.005)に比し有意に高く、後者の 3 群間では同等であった。ICS 初回投与量はベクロメサゾン換算で 4 群とも 800 μg/日前後と同等であったが、6 ヶ月以降の経過中は常に M 群の投与量が最大で、N 群や P 群に比し有意に高かった。E 群は M 群と N 群・P 群の中間であった。24 ヶ月後まで経過を追えた例では、E 群（n=21)、N 群（27)、P 群（19）では repeated measures ANOVA で有意な（p<0.0001) ICS の減量がなされたが、M 群（11）では ICS 量は不変であった（p=0.5)。喀痰 IL-8 濃度と NE 濃度は ECP 濃度と有意な正の相関を示した。

**結論**　咳喘息の病態には、好酸球のみならず好中球も関与する可能性がある。好中球単独では病勢に影響しないが好酸球と同時に増加・活性化することで ICS 必要量からみた咳喘息の重症度に寄与すること、好酸球の存在下に好中球が活性化することが窺われ、新たな治療戦略の必要性が示唆される。

（論文審査の結果の要旨）

好酸球は喘息の病態に深く関わるが、近年好中球の関与も注目され、喀痰の両細胞の多寡でみた炎症サブタイプが検討されている。咳喘息での詳細は不明であり、今回 98 例を治療開始前の誘発喀痰所見から既報に準じ eosinophilic (E; 好酸球≥1%，好中球<61%; n=28)、neutrophilic (N; <1%，≥61%; 31)、mixed granulocytic (M; ≥1%, ≥61%; 12)、paucigranulocytic (P; <1%, <61%; 27) に分類し、後ろ向きに喀痰 eosinophil cationic protein (ECP)、interleukin (IL)-8、好中球エラスターゼ（NE）濃度、経時的な吸入ステロイド薬（ICS）必要量を比較した。

結果、開始時は 4 群で同等だった ICS 量は、6 ヶ月以降常に M 群で最大で、N、P 群に比し有意に高かった。E 群は M 群と N、P 群の中間であった。24 ヶ月までの観察例では、ICS は E、N、P 群で有意に減量されたが、M 群では不変であった。喀痰 ECP 濃度は E、M 群で N、P 群と比し有意に高かった。IL-8 と NE 濃度は M 群で他群に比し有意に高く、後者 3 群間では同等であった。好酸球の関与に加え、好酸球の存在下に好中球が遊走活性化し病態に関わることが示唆された。

以上の研究は咳喘息における好中球の関与の解明に貢献し、咳喘息の病態理解に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 22 年 11 月 18 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