

機関番号：13301
 研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2008～2010
 課題番号：20590916
 研究課題名（和文）難治性慢性咳嗽の克服に向けて：咳嗽発生メカニズムの機序解明と治療法の開発
 研究課題名（英文）To overcome the intractable chronic cough: mechanism of cough and development of therapy
 研究代表者
 藤村 政樹（FUJIMURA MASAKI）
 金沢大学・医学系・准教授
 研究者番号：90190066

研究成果の概要（和文）：咳嗽反応の末梢機序には少なくとも以下の2つ経路が存在することが明らかとなった。(1) 気道表層の気管支上皮間や上皮下に存在する知覚神経終末（咳受容体）の感受性亢進（アトピー咳嗽）あるいは過剰刺激による咳嗽反応（副鼻腔気管支症候群）、(2) 気管支壁深層の平滑筋層の中または周囲に存在する知覚神経終末（A δ 線維）の平滑筋収縮に対する過剰反応（咳喘息）、あるいは過剰な平滑筋収縮による過剰刺激（気管支喘息）。

研究成果の概要（英文）：It has been disclosed that there are at least two pathway of cough reflex: (1) increased cough receptor sensitivity (atopic cough) or hyper-stimulation to cough receptors (sinobronchial syndrome) which are present in inter- and sub-epithelium of airway, (2) increased response of sensory nerve endings (Adelta-fibers) in intra- and peri-smooth muscle layer to the smooth muscle contraction (cough variant asthma) or hyper-stimulation (strong smooth muscle contraction) to the nerve endings.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2009年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：呼吸器内科学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・呼吸器内科学

キーワード：慢性咳嗽、難治性、咳嗽発生機序、知覚神経、平滑筋収縮、

1. 研究開始当初の背景

近年、社会問題となっているアレルギー疾患の増加と平行して、QOLを損なう長引く頑固な乾性咳嗽（慢性乾性咳嗽）を訴えて受診する患者も増加している。これらの患者の中には既存の疾患概念に当てはまらない病態が存在したため、地道に前向き臨床研究を実施

してきた。その結果、新規疾患概念として「アトピー咳嗽、Atopic Cough」を発見し、その基本病態（Fujimura M, et al. Clin Exp Allergy 2000）と長期予後を明らかにしたこと（Fujimura M, et al. Thorax 2003）によって、新しい疾患概念として国際的にも高く評価・認知され、米国胸部医学会の咳嗽ガイ

ドライン 2006 にも取り上げられている。我々は、このアトピー咳嗽の発見と確立に関する研究を柱として、慢性咳嗽診療の体系化に取り組み、我が国に適合した「日本呼吸器学会・咳嗽に関するガイドライン」(2005 年 9 月)の発刊に漕ぎ着けた。この間、我々はアトピー咳嗽における咳嗽発生のメカニズムの一部を明らかにしてきたが、咳喘息における咳嗽発生のメカニズムに関する研究が皆無であることに気付いた。咳喘息の咳嗽は気管支拡張薬によって軽減はするが、消失までには至らない患者が多く、さらに治療抵抗性の患者も少なからず存在する。したがって、咳喘息における咳嗽発生のメカニズムを明らかにすることは、より有効で速効性のある新しい治療法の開発のためにも重要な課題である。咳喘息とアトピー咳嗽を対比しつつ展開してきた従来からの臨床研究に基づき、我々は、「咳喘息の咳嗽は気管支平滑筋収縮がトリガーとなって発生するが、この気管支平滑筋収縮によって刺激される求心性知覚神経終末(感覚器)の感受性の亢進が重要な病態であり、その制御が新しい治療法となる」と仮説を立て、これを検証するために本研究を計画した。

2. 研究の目的

A 臨床的検討

咳喘息患者、典型的喘息患者、アトピー咳嗽患者および正常者を対象として

- 1) 咳喘息における気管支平滑筋収縮による咳嗽の過剰反応の存在を明らかにする。
- 2) 気管支平滑筋収縮による咳嗽の過剰反応に対する寄与因子を探索する。寄与因子の候補を下記に示す。

- (1) アレルギー学的背景
- (2) 気管支平滑筋の易収縮性(気道過敏性)
- (3) 気管支平滑筋の収縮強度

- (4) 気管支平滑筋の対収縮刺激防御能
- (5) 好酸球性気道炎症の有無および強度
- (6) 気管支平滑筋の局所環境における生体内活性物質

B 基礎的検討

詳細な病態解明の一部は臨床研究には限界があるため、動物実験によって検討する。

- 1) モルモットを用いて、アレルギー性気管支平滑筋収縮による咳嗽のモデルを作成し、生体内活性物質の関与を明らかにする。
- 2) 非アレルギー性気管支平滑筋収縮による咳嗽のモデルを作成し、その平滑筋収縮誘発咳嗽の反応性に対するアレルギー反応、求心性知覚神経、生体内活性物質の影響を明らかにし、新しい治療法を開発する。

3. 研究の方法

1. 臨床的検討

- 1) 咳喘息患者における気管支平滑筋収縮による咳嗽の過剰反応

研究対象患者選択のために作成した「日本呼吸器学会咳嗽に関するガイドライン」の厳しい診断基準に基づいて、咳喘息、アトピー咳嗽を厳密に診断し、咳喘息患者、アトピー咳嗽患者、典型的喘息患者および正常者を対象として、メサコリン吸入誘発時の気管支平滑筋収縮と誘発咳嗽の関連を検討することによって、仮説「咳喘息の咳嗽は気管支平滑筋収縮がトリガーとなって発生し、さらに、この気管支平滑筋収縮によって刺激される求心性知覚神経終末(感覚器)の感受性の亢進が重要な病態である」を検証する。

同時に、気管支平滑筋トーンスに対する深吸気の影響を検出できる partial and maximum flow-volume curve を呼吸機能検査として用い (Fujimura et al. Respiration 59: 102-106, 1992)、気管支平滑筋収縮に対する防御機能に関して咳喘息の特徴を明ら

かにする。

2) 気管支平滑筋収縮による咳嗽の過剰反応に対する寄与因子

咳喘息患者、アトピー咳嗽患者、典型的喘息患者および正常者を対象として、気管支平滑筋収縮による咳嗽の過剰反応に対する寄与因子を探索する。寄与因子の候補（それぞれの指標）を下記に示す。

(1) アレルギー学的背景（末梢血好酸球数、血清総 IgE 値、特異的 IgE 抗体）

(2) 気管支平滑筋の易収縮性（気道過敏性）（PC35-PEF40, PC35-MEF40, PC20-FEV1）

(3) 気管支平滑筋の収縮刺激に対する防御能（(PEF40-MEF40)/PEF40 比；deep inspiration index, DI index）

(4) 好酸球性気道炎症の有無および強度（呼気中一酸化窒素濃度、誘発喀痰中好酸球比率）

(5) 咳感受性（カプサイシン咳閾値）

2. 基礎的検討：メサコリン吸入誘発気管支平滑筋収縮による咳嗽発生の機序

無麻酔正常モルモットに2倍希釈系列のメサコリン溶液を低濃度より順次吸入負荷し、気道抵抗と誘発咳嗽数を測定し、両測定値の一次回帰直線の傾きを求めて平滑筋収縮に対する咳嗽反応性の指標（cough responsiveness to bronchoconstriction: CRB）とする。

(1) 関与する知覚神経の決定

有髄知覚神経（A δ -線維）か無髄知覚神経（C-線維）のいずれが関与しているかについて、それぞれの神経の活動を選択的に阻害するmoguisteine投与およびカプサイシン大量処理によるCRBへの影響を検討する。

(2) 平滑筋収縮に対する咳嗽反応性の寄与因子

候補因子（プロスタグランジンI₂、プロスタグランジンE₂、システニル・ロイコトリ

エン、ヒスタミン、ブラディキニン）を投与することによって、本反応性の増強因子を同定する。

4. 研究成果

A 臨床的検討

1) 咳喘息における気管支平滑筋収縮に対する過剰な咳嗽反応の存在

咳喘息患者、典型的喘息患者、アトピー咳嗽患者および正常者を対象として、メサコリンを吸入負荷して気管支平滑筋収縮を惹起し、このときに発生する咳嗽数を測定した。その結果、咳喘息患者では咳嗽反応の亢進が確認され、本研究の仮説が立証された。一方、喘息患者では咳嗽反応の低下が観察された。アトピー咳嗽では正常者と同じ反応がみられた。

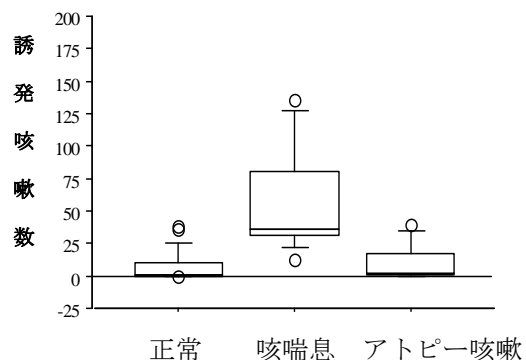


図 メサコリン吸入によってFEV1が約10%減少した時に32分間に誘発された咳嗽数

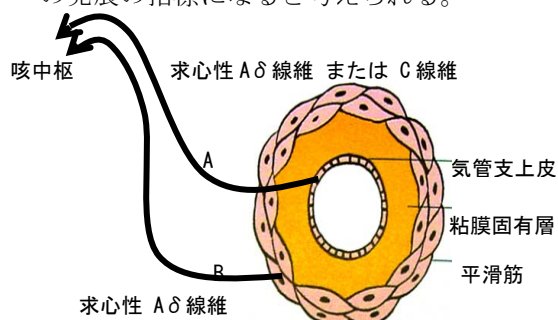
2) 気管支平滑筋収縮による咳嗽の過剰反応に対する寄与因子の探索

健常成人を対象として検討した結果、アレルギー学的背景、気管支平滑筋の易収縮性（気道過敏性）、気管支平滑筋の収縮強度、気管支平滑筋の収縮刺激に対する防御能、好酸球性気道炎症の有無および強度などの寄与因子の候補の中で、気管支平滑筋の収縮刺激に対する防御能が寄与因子であることが判明した。

B 基礎的検討

- 1) モルモットを用いて、アレルギー性気管支平滑筋収縮による咳嗽のモデルの作成に成功し、生体内活性物質や知覚神経の関与について研究を進め、カプサイシン処理が無影響であることより無髄神経 (C-線維) の関与はなく、moguistein が抑制したことより有髄神経 (A δ 線維) が関与していることを解明した。この反応に関与する生体内活性物質に関しては、今後の重要な検討課題である。
- 2) すでに作成していたモルモットのアトピー咳嗽モデルを用いて、免疫調整作用をもつ薬剤の効果を検討した。本モデルの咳感受性亢進に対して、14 ないし 15 員環マクロライドは抑制作用を示したが、16 員環マクロライド、イトラコナゾール、麦門冬湯は効果を示さなかった。
- 3) カプサイシンに対する咳嗽反応は複雑であり、吸入開始 3 分までに誘発される咳嗽は $\beta 2$ 刺激薬によって抑制されないが、3 分以降に誘発される咳嗽は $\beta 2$ 刺激薬によって抑制されることが判明し、実験系の標準化が必要であることが明らかとなった。

以上の成績より、咳嗽の発生機序が下記の図のように整理され、咳嗽に関する研究分野の発展の指標になると考えられる。



A: 過剰刺激;

- 湿性咳嗽 (気道の過分泌)、気道内異物
- 反応性亢進 (咳受容体感受性亢進);
- アトピー咳嗽、胃食道逆流による咳嗽、
- アンジオテンシン変換酵素阻害薬による咳嗽

B: 過剰刺激; 気管支喘息

反応性亢進; 咳喘息

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 16 件)

1. Fujimura M: Gender differences in chronic cough. Current Respiratory Medicine Reviews 7, 2011 (in press) (査読有り)
2. Hori A, Fujimura M, et al (他 2 名、2 番目): Involvement of nitric oxide (NO) in cough reflex sensitivity between non-sensitized and OVA-sensitized guinea pigs. Cough 2010 (in press) (査読有り)
3. Tanaka R, Sanada S, Fujimura M (他 6 名、3 番目): Ventilatory impairment detection based on distribution of respiratory-induced changes in pixel values in dynamic chest radiography: a feasibility study. Int J Comput Assist Radiol Surg. 2010 (査読有り)
4. 藤村政樹 編集、改訂版 慢性咳嗽を診る: 症例から学ぶ、医薬ジャーナル社、大阪市、2010 年 (査読なし)
5. Ishiura Y, Fujimura M, et al (他 3 名、2 番目): Role of COX-2 in cough reflex sensitivity to inhaled capsaicin in patients with chronic bronchitis. Cough 2010, 6:7 (査読あり)
6. Tokuda A, Ohkura N, Fujimura M, et al (他 3 名、3 番目): Effects of Macrolides on Antigen-Induced Increases in Cough Reflex Sensitivity in Guinea Pigs. Pulm Pharmacol Ther 23: 55-61, 2010 (査読あり)
7. Kita T, Fujimura M, et al (他 6 名、2 番目): Antitussive effects of the leukotriene receptor antagonist montelukast in patients with cough variant asthma and atopic cough. Allergol Int. 59: 185-92, 2010 (査読あり)
8. Ohkura N, Fujimura M, et al (他 5 名、2 番目): Bronchoconstriction-triggered cough is impaired in typical asthmatics. J Asthma 47:51-54, 2010 (査読あり)
9. Ohkura N, Fujimura M, et al (他 4 名、2 番目): Evaluation of airway hyperresponsiveness and exhaled nitric oxide as risk factors for airway remodeling in patients with stable asthma. Allergy and Asthma Proc 30: 419-423, 2009 (査読あり)
10. Ohkura N, Fujimura M, et al (他 6 名、

- 2 番目): Bronchodilator effect of deep inspiration and bronchoconstriction-triggered cough. *Cough* 2009, 5: 9 (査読あり)
11. Ogawa H, Fujimura M, et al (他 2 名、2 番目): The importance of basidiomycetous fungi cultured from the sputum of chronic idiopathic cough. *Respir Med* 103: 1492-7, 2009 (査読あり)
 12. Ogawa H, Fujimura M, et al (他 2 名、2 番目): Is *Bjerkandera adusta* important to fungus-associated chronic cough (FACC) as an allergen? Eight cases' report. *J Asthma* 46: 849-55, 2009 (査読あり)
 13. Ishiura Y, Fujimura M, et al (他 3 名、2 番目): COX-2 inhibition attenuates cough reflex sensitivity to inhaled capsaicin in patients with asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol* 19: 370-374, 2009 (査読あり)
 14. Ohkura N, Fujimura M, et al (他 8 名、2 番目): Additional effects of pranlukast on exhaled nitric oxide levels in patients with persistent asthma. *Ther Res* 30: 1361-1366, 2009 (査読あり)
 15. Ogawa H, Fujimura M, et al (他 2 名、2 番目): Efficacy of itraconazole in the treatment of patients with chronic cough whose sputa yield basidiomycetous fungus-associated chronic cough (FACC). *J Asthma* 46:407-412, 2009 (査読あり)
 16. Ohkura N, Fujimura M, (他 4 名、2 番目) Bronchoconstriction-triggered cough in conscious guinea pigs. *Exp Lung Res* 35:296-306, 2009 (査読あり)
- [学会発表] (計 11 件)
1. Fujimura M, Tokuda A, Ohkura N. Cough sensitivity, airway responsiveness and exhaled nitric acid (eNO) for predicting the response to bronchodilator therapy (BDT) in patients with chronic non-productive cough. 20th ERS Annual Congress 9.18-22, 2010, International Convention Center, Barcelona, Spain
 2. Tokuda A, Ohkura N, Furusho S, Nishitsuji M, Abo M, Katayama N, Fujimura M. Usefulness of the self-powered audio device (Lung Flute) for sputum production in patients with nonproductive cough. 20th ERS Annual Congress 9.18-22, 2010, International Convention Center, Barcelona, Spain
 3. Fujimura M (招請講演): Pathophysiology of atopic cough in comparison with cough variant asthma. Sino-Japan Specialist Seminar on Cough 2010, May 29, 2010, International Congress Center, Shanghai, China
 4. Ohkura N, Fujimura M, Tokuda A, Nakade, Nishitsuji M, Abo M, Katayama N. Bronchoconstriction-triggered cough is impaired in typical asthmatics. 19th ERS Annual Congress 9.13-16, 2009, Messe Wien, Vienna
 5. Tokuda A, Katayama N, Ohkura N, Furusho S, Abo M, Fujimura M. Modulating effect of carbocysteine on the membrane expression of Toll-like receptor 4 on human bronchial epithelial cells. 19th ERS Annual Congress 9.13-16, 2009, Messe Wien, Vienna
 6. Fujimura M. Symposium "Cough in the Asia Pacific region". Eosinophilic bronchitis: Prevalence and long-term outcomes. 13th Congress for the Asian Pacific Society of Respiratory, 2008.11.19, Queen Sirikit National Convention Center, Bangkok, Thailand
 7. Fujimura M, Ohkura N, Abo M, Furusho S, Waseda Y. Predictors of efficacy of bronchodilator therapy for chronic non-productive cough: cough reflex sensitivity, exhaled nitric oxide, bronchial responsiveness? 18th ERS Annual Congress 10.4-8, 2008, International Congress Center, Berlin
 8. Waseda Y, Yasui M, Inuzuka K, Takato H, Ichikawa Y, Nishizawa Y, Fujimura M. Causes of chronic cough in patients with interstitial pneumonia. 18th ERS Annual Congress 10.4-8, 2008, International Congress Center, Berlin
 9. Abo M, Fujimura M, Ohkura N, Waseda Y. Bronchial responsiveness and chronic non-productive cough responding to bronchodilator therapy. 18th ERS Annual Congress 10.4-8, 2008, International Congress Center, Berlin
 10. Ohkura N, Fujimura M, Tokuda A, Katayama N, Abo M, Nakao S. Airway hyperresponsiveness, but not exhaled nitric oxide, as a risk factor for decline in post-bronchodilator FEV1 in patients with stable asthma. 18th ERS Annual Congress 10.4-8, 2008, International Congress Center, Berlin
 11. Fujimura M (招請講演): Symposium

“Cough in the Asia Pacific region”
Eosinophilic bronchitis: Prevalence
and long-term outcomes 13th Congress
for the Asian Pacific Society of
Respirology 2008.11.19-22, Queen
Sirikit National Convention Center,
Bangkok, Thailand

〔図書〕（計 14 件）

1. 藤村政樹. 慢性咳嗽. 診療ガイドダイジェスト、前沢政次、坂東浩 編集、南山堂、東京、2011 年 4 月、p28-29
2. 藤村政樹. 咳喘息の診断・治療の意義を探る. 気管支喘息治療の新たなストラテジー 大田 健 編集、先端医学社、東京、2011 年 2 月、p8-13
3. 藤村政樹. 咳喘息. 総合アレルギー学 (2 版)、南山堂、東京、2010 年 12 月、p410-412
4. 藤村政樹. 気道過敏症. 総合アレルギー学 (2 版)、南山堂、東京、2010 年 12 月、p387-393
5. 藤村政樹. 内科領域：乾性咳嗽：咳喘息・アトピー咳嗽. 咳と痰の臨床－内科／耳鼻科／小児科領域から－、三嶋 理晃 編集、医薬ジャーナル社、大阪市、2010 年 9 月、p36-45
6. 藤村政樹. 遷延性咳嗽と慢性咳嗽について－総論. ガイドライン／ガイダンス 咳嗽 こう診る・こう考える、石田直 編集、日本医事新報社、東京、2010 年 7 月、p33-39
7. 藤村政樹. 咳嗽. 診療ガイドライン UP-TO-DATE 2010-2011、門脇孝、小室一成、宮地良樹 監修、メディカルレビュー社、大阪、2010 年 6 月、p223-233
8. 藤村政樹. 総論：診断に役立つ検査－呼吸機能検査. 改訂版 慢性咳嗽を診る：症例から学ぶ、藤村政樹 編集、医薬ジャーナル社、大阪市、2010 年 6 月、p50-68
9. 藤村政樹. 総論：慢性咳嗽の定義と基礎

病態. 改訂版 慢性咳嗽を診る：症例から学ぶ、藤村政樹 編集、医薬ジャーナル社、大阪市、2010 年 6 月、p16-34

10. 藤村政樹. 遷延性咳. Annual Review 2010 呼吸器、永井厚志、巽浩一郎、桑野和善、高橋和久 編集、中外医学社、東京 2010 年 1 月、p74-78
 11. 藤村政樹. 呼吸器系症状と検査異常 A 症状・所見：咳嗽、喘鳴. チャート内科診断学 富野康日己 編集、中外医学社 東京 2009 年 7 月、47-49
 12. 藤村政樹. 慢性咳嗽. 別冊 日本臨床：呼吸器症候群 (第 2 版) II. 日本臨床社、大阪、2009 年、P128-134
 13. 藤村政樹. アトピー咳嗽 (非喘息性好酸球性気管支炎). 別冊 日本臨床：呼吸器症候群 (第 2 版) II. 日本臨床社、大阪、2009 年、P25-29
 14. 藤村政樹. 呼吸器：慢性咳嗽. 2 ページで解説：診療ガイドダイジェスト、前沢政次、坂東浩 編、南山堂、東京、2008 年 4 月、p30-31
6. 研究組織
- (1) 研究代表者
藤村 政樹 (FUJIMURA MASAKI)
金沢大学・医学系・准教授
研究者番号：90190066
 - (2) 研究分担者
片山 伸幸 (KATAYAMA NOBUYUKI)
金沢大学・附属病院・助教
研究者番号：30334767

小川 晴彦 (OGAWA HARUHIKO)
金沢大学・医学系・協力研究員
研究者番号：70401908
 - (3) 連携研究者
該当なし