

# 綜 説

## 気管支喘息と気道炎症

藤 本 圭 作

信州大学医学部第1内科学教室

### Airway Inflammation in Bronchial Asthma

Keisaku FUJIMOTO

*Department of Internal Medicine,  
Shinshu University School of Medicine*

**Key words:** bronchial asthma, airway inflammation, eosinophil, airway hyperresponsiveness, airway remodeling

気管支喘息, 気道炎症, 好酸球, 気道反応亢性, 気道リモデリング

#### I はじめに

気管支喘息は, その病態は十分には解明されていないが, 気道の可逆的な狭窄・閉塞, 気道の反応性亢進, 好酸球浸潤を伴う慢性気道炎症の3つを特徴とする疾患と考えられている。これらの中で気道炎症が, 気道反応性亢進や気道狭窄を引き起こす重要な要因であり, 気管支喘息の病態において中心的な役割を演じていると考えられている<sup>1)~3)</sup>。この気道炎症には抗原吸入暴露によって引き起こされる一過性のアレルギー性反応<sup>4)</sup>である気管支平滑筋の収縮, 気道粘膜の腫脹, 気道上皮の剥脱, 気管支粘液栓の形成, 気道への炎症細胞の浸潤・活性化および気道粘膜構成細胞の活性化といった急性のアレルギー性炎症と, この急性のアレルギー性炎症に引き続く慢性炎症とがある。後者は炎症細胞の慢性的な気道への浸潤・活性化および気道粘膜構成細胞の分化・増殖・活性化に伴い, 気道粘膜の浮腫, 粘液産生亢進, 気道反応性亢進の獲得といった慢性炎症の像を呈し, 冷気・運動といった非特異的刺激に対しても気管支収縮を来すようになる<sup>5)</sup>。そして慢性炎症の持続と急性増悪を繰り返すことによって, 喘息の重症化への道を歩むことになる。すなわち気道の障害,

修復といった過程の中で, 喘息患者の中には気道上皮下基底膜網状層の肥厚・コラーゲンの沈着・線維化, 気管支平滑筋の肥大・増生, 粘膜下腺の肥大, 粘膜下の血管増生といった気道の構造的変化すなわちリモデリングに至り, 不可逆的な気道狭窄を呈するようになる<sup>6)</sup>。本稿ではこの気管支喘息における気道炎症の重要性について解説する。

#### II 抗原誘発喘息反応と気道炎症

気管支喘息患者に抗原を吸入暴露すると, 暴露10~15分以内に気道狭窄が生じ30分で最大となる即時型の喘息反応“immediate asthmatic response (IAR)”と3~4時間後より再び気道狭窄が生じ, 6~12時間で最大となる遅発型の喘息反応“late asthmatic response (LAR)”の2相性の気道狭窄が引き起こされ, その後も数日間喘息症状が持続することが1950年初頭に報告されて以来, そのメカニズム解明に多くの研究がなされた<sup>7)</sup>。ただし, すべての喘息患者にLARがみられるわけではなく, 成人の喘息患者の50%, 小児の喘息では70~85%にみられ, LARの発現には血液中の特異的IgE抗体量, 抗原特異性, IARの程度と関連がある<sup>7)</sup>。抗原吸入暴露によって生じるIARは気管支拡張剤の投与にて抑制されるが

別刷請求先: 藤本 圭作 〒390-8621  
松本市旭3-1-1 信州大学医学部第1内科

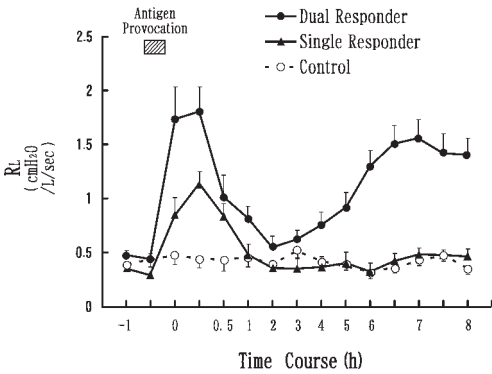


図1 アスカリス自然感作綿羊における Dual Responder および Single Responder の抗原吸入誘発気道反応

RL: 肺抵抗, Control: 抗原の代わりに生食を吸入させた群。値は各々n=8の平均±SEM値を示す。(文献9より)

LARは完全に抑制されないこと, また glucocorticoids の投与にて LAR は抑制されることから, IAR は気管支平滑筋の収縮によるが LAR は気管支平滑筋の収縮だけではなく, 気道への好酸球を中心とする炎症細胞浸潤による気道炎症に起因する気道粘膜の浮腫や粘液産生の亢進が強く関わっており, 気道反応性亢進との間に密接な関係がある<sup>8)</sup>。我々は蛔虫抗原に自然感作されている綿羊にブタ蛔虫抗原を吸入暴露させると, IAR と LAR の 2 相性の反応がみられる dual responder と, IAR しかみられない single responder が存在することを報告した<sup>9)</sup>。図1に dual responder と single responder における抗原吸入暴露後の肺抵抗の経時的变化を示すが, single responder では LAR が全くみられない。抗原吸入暴露8時間後にアセチルコリンの誘導体であるメサコリンに対する気道反応性を測定すると, 抗原暴露しないコントロールと比べ気道反応性の指標である PD<sub>100%</sub>, PD<sub>200%</sub> (肺抵抗を2倍および3倍上昇させるのに必要なメサコリンの吸入累積量) は dual responder および single responder で低値を示し, 気道反応性の亢進が認められるが, この反応性亢進の程度は dual responder でより強い (図2)。さらに抗原吸入暴露24時間後の気道反応性亢進は dual responder でのみに認められる<sup>10)</sup>。抗原吸入暴露8時間後に気管支肺胞洗浄 (BAL) を施行すると, dual responder では回収された BAL 液中の好中球および好酸球の増加が認められるが, sin-

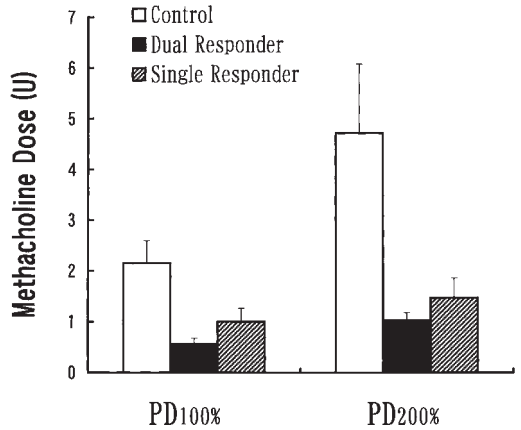


図2 アスカリス自然感作綿羊の Dual Responder および Single Responder における抗原吸入曝露8時間後のメサコリンに対する気道反応性

PD<sub>100%</sub>, PD<sub>200%</sub>: メサコリン吸入前の肺抵抗値に対して肺抵抗を2倍および3倍上昇させるのに必要なメサコリンの累積吸入量 (1 U: 1%メサコリンを1分間吸入した量), Control: 抗原の代わりに生食を吸入させた群。値は各々n=8の平均±SEM値を示す。いずれも気道反応性亢進を認めるが Dual Responder で顕著である。(文献9より)

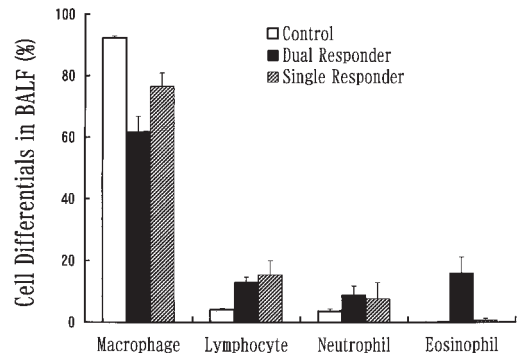


図3 アスカリス自然感作綿羊の Dual Responder および Single Responder における抗原吸入曝露8時間後の気管支肺胞洗浄液 (BALF) 中の細胞分画

Control: 抗原の代わりに生食を吸入させた群。値は各々n=8の平均±SEM値を示す。Dual Responder では有意な好中球および好酸球の増加が認められた。(文献9より)

gle responder では有意な好酸球の増加は認められない (図3)。さらに脂質酸化を阻害し好酸球の気道への集積を抑制する薬剤である U-74006F<sup>11)</sup>, 種々の chemotaxis に対して特異的に好酸球の遊走を阻止す

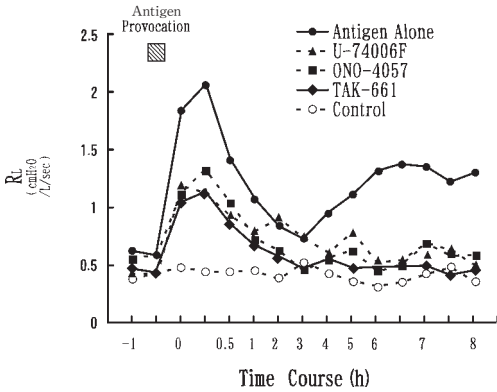


図4 アスカリス自然感作綿羊 Dual Responder における脂質酸化阻害剤 (U-74006F), Leukotriene B<sub>4</sub> 受容体拮抗剤 (ONO-4057) および好酸球遊走阻止薬剤 (TAK-661) の抗原吸入誘発喘息反応に対する効果

R<sub>L</sub>: 肺抵抗、Control: 抗原の代わりに生食を吸入させた群。値は各々n=7の平均値を示す。いずれの薬剤も有意にLARを抑制した。

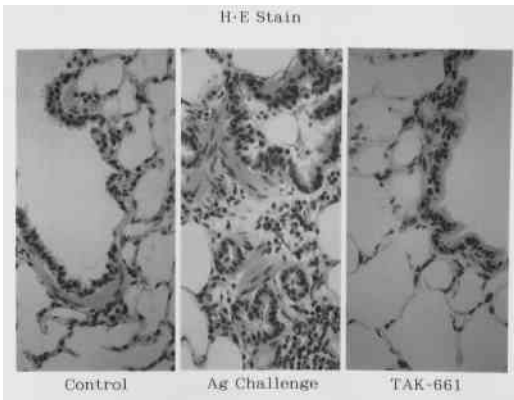


図5 抗原吸入曝露10時間後の気道への好酸球浸潤に対する TAK-661の効果

生食を吸入させたコントロールに比べ、抗原曝露を行った Dual Responder では気管支は収縮し、気管支腔および気管支粘膜に多数の好酸球浸潤が認められるが、TAK-661投与群では気管支の収縮はみられず好酸球の浸潤もほぼ完全に抑制されている。

る薬剤である TAK-661<sup>12)</sup>、および好中球・好酸球の chemotaxis として重要な LTB<sub>4</sub> に対する受容体拮抗剤である ONO-4057<sup>13)</sup> を dual responder に投与すると、いずれの薬剤も抗原吸入曝露後の好酸球の気道への集積を抑制するとともに、LAR の発現を有意に抑

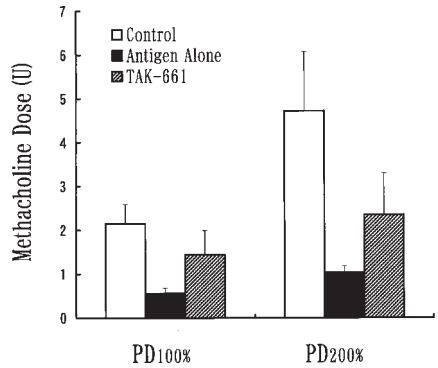


図6 抗原吸入曝露8時間後の気道反応性亢進に対する TAK-661の効果  
TAK-661の投与により、気道反応性亢進は軽減された。

制した (図4)。図5に抗原吸入曝露10時間後に摘出した肺の気管支組織像を示すが、TAK-661投与により気道への好酸球浸潤がほぼ完全に抑制されている。また抗原吸入曝露8時間後の気道反応性亢進に対しても抑制効果を示した (図6)。以上のことから、抗原吸入曝露後のLARの発現および気道反応性亢進は好酸球の気道への浸潤・活性化と密接な関係があると考えられる。また好中球についても、喘息の悪化時に喀痰中に好酸球のみならず好中球も増加を示すことから、喘息の病態への関与が示唆されている<sup>14)</sup>。我々は同羊喘息モデルにおいて好中球エラストラーゼ阻害剤が好中球の気道への集積を抑制するとともに、LARおよび抗原曝露8時間後の気道反応性亢進を軽減することを報告し<sup>15)</sup>、好中球も抗原誘発喘息反応に関与すると考えられた。

IARおよびLARを惹起する直接のmediatorに関しては、喘息患者での検討において、抗原吸入曝露後のBAL液中のcysteinyl leukotrienes (cysLTs)や尿中のLTE<sub>4</sub>およびヒスタミンの代謝産物が増加すること<sup>16)17)</sup>、cysLTsの受容体拮抗剤の前投与にてIARおよびLARが軽減され<sup>18)</sup>、抗ヒスタミン剤の併用にてさらに抑制される<sup>19)</sup>こと、さらにトロンボキサンの受容体拮抗剤にても一部抑制効果がみられることから<sup>20)</sup>、IARおよびLARにおける気道反応にヒスタミン、cysLTsおよびトロンボキサンが関与していると考えられている。

### III 喘息患者における気道炎症

抗原曝露によって引き起こされる急性のアレルギー

反応は一過性である。しかしながら、喘息発作のない時でも喘息患者の剖検肺や気管支生検の組織学的検討から、喘息患者の気道では気道上皮の剝脱、粘膜の浮腫、杯細胞の増生とともに好酸球、リンパ球（CD4陽性Tリンパ球が優位）、好塩基球、肥満細胞の増加といった慢性的気道炎症が発症初期や軽症の患者においても程度の差はあれ共通して認められる<sup>2)</sup>。好中球は喘息死した患者の気道で増加しており、喘息の悪化と関連して増加すると考えられている<sup>14)</sup>。この慢性気道炎症は中枢気道から末梢の細気管支にまで及んでおり、特に太い気管支よりも末梢の細い気管支における炎症が、気流制限や気道反応性亢進といった生理学的変化に影響を最も及ぼすところである<sup>21)22)</sup>。事実、気管支鏡を用いた検討において、喘息の重症化に伴い末梢気道の抵抗は上昇を示し、気道反応性亢進と密接な関係があることが報告されている<sup>23)24)</sup>。

気道に浸潤・増加している炎症細胞の中で、好酸球が最も重要な effector cell である<sup>1)3)</sup>。好酸球の浸潤はアトピー型および非アトピー型喘息を問わず、軽症の喘息患者においてもみられ<sup>25)</sup>、一般的に喘息の重症度に応じてその程度は強くなる。好酸球浸潤は気道上皮から気管支外膜まで幅広くみられ、特に径が2mm以下の末梢気道において好酸球の密度が高い<sup>22)</sup>。好酸球は活性酸素、proteasesの産生遊離、eosinophil cationic protein (ECP)、major basic protein (MBP)等の顆粒蛋白の放出（脱顆粒）によって気道粘膜および気道上皮を障害し、気道反応性亢進に寄与している<sup>1)26)</sup>。また好酸球はcysLTsの重要な産生細胞であり、気管支平滑筋の収縮、粘膜の浮腫、血管透

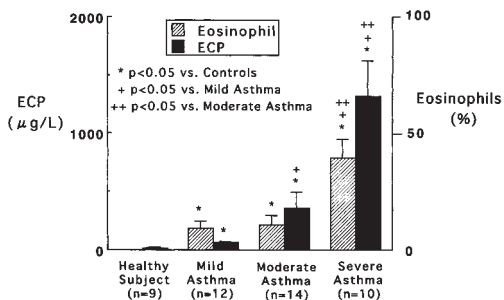


図7 気管支喘息患者の重症度と誘発喀痰中の好酸球比率および eosinophil cationic protein (ECP)濃度健康人に比し、喘息患者では好酸球比率および ECP濃度は有意に上昇し、喘息重症度に応じて増加を示した。(文献29から)

過性亢進にも重要な役割を果たす。この好酸球浸潤、活性化と気管支喘息の重症度との間に密接な関係が存在することが、気管支生検やBALおよび誘発喀痰の成績から得られている<sup>27)28)</sup>。我々も高張食塩水の吸入により喘息患者から喀痰を誘発・採取し、重症度と比較検討したが、喘息の重症度に応じて喀痰中の好酸球数は増加を示した<sup>29)</sup>。また好酸球の活性化の指標であるECPの喀痰中濃度は重症度に応じて有意に増加し（図7）、喘息症状との間に有意な正の相関が、気道狭窄の指標であるピークフローの起床時の値との間に有意な負の相関がみられた（図8）。この喀痰中の好酸球は吸入ステロイド治療によって症状および肺機能の改善とともに減少することが報告されている<sup>30)</sup>。以上のことから好酸球は喘息の病態において、effector cellとして重要な役割を演じており、気道炎症のモニタリングが治療を行う上で有用であることが示唆され

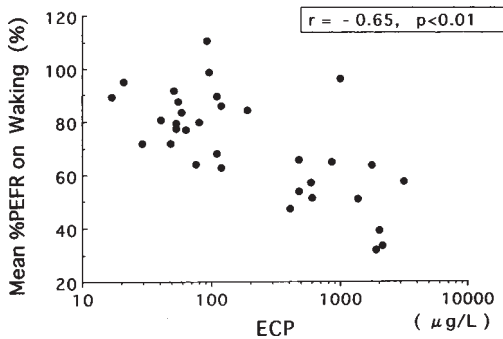
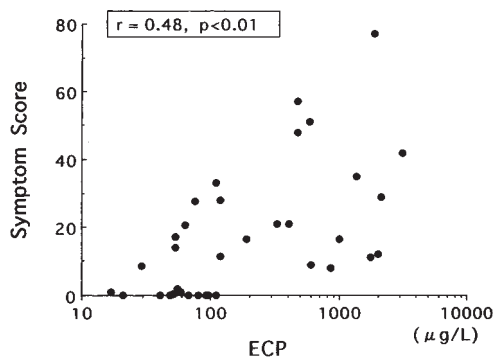


図8 誘発喀痰中 ECP濃度と喘息症状点数および起床時気道閉塞との相関 ECP濃度は喘息症状の程度と有意な正の相関が、気道閉塞の指標である予測値に対する%ピークフロー値(%PEFR)と有意な負の相関がみられた。(文献29から)

ている。

しかしながら、喘息における気道炎症には好酸球のみならず肥満細胞、リンパ球、好塩基球、気道上皮細胞、好中球、マクロファージといった多くの細胞が関与している<sup>31)</sup>。この慢性気道炎症の惹起にはIL-4、IL-5といったサイトカインをはじめCD4陽性Tリンパ球が中心的な役割を果たしている。抗原刺激を受けた樹状細胞や肥満細胞はTリンパ球の活性化・分化に関与するが、特にIL-4はIgEの産生のみならず、Tリンパ球のTh2-様細胞への分化・活性化に重要な役割を果たしている<sup>32)</sup>。活性化されたCD4陽性Tリンパ球からはIL-3、IL-5、GM-CSFが産生遊離され、骨髄における好酸球前駆細胞の増殖・分化をもたらし、さらにIL-5が中心となって好酸球の成熟・活性化をもたらすと同時に、血液中に動員する。またIL-4、IL-13、TNF- $\alpha$ はIL-5とともに血管内皮細胞を刺激して、leukocyte endothelial cell adhesion molecule (LECAM), vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1)を気管支の毛細血管に発現させ、動員された好酸球および好塩基球・Tリンパ球の膜に発現しているVLA-4と接着する<sup>33)</sup>。さらに血管内皮細胞に発現したケモカイン(RANTES, IL-8, MIP-1 $\alpha$ , MCP-1)も接着した白血球を活性化させる重要な働きをする<sup>34)</sup>。活性化された好酸球はmatrix metalloproteases (MMP)等の酵素を産生し、MMPは血管内から気道腔への遊走に関与し、さらに気道上皮細胞に発現した種々のケモカインによって気道上皮下に誘導され、気道粘膜の炎症に関わっている。ケモカインの中でeotaxinは好酸球に特異的に作用し、気道への好酸球集積に重要に関与していることが示唆されている<sup>35)</sup>。またIL-5を中心としたサイトカインによる好酸球の生存期間の延長や気道上皮に発現したICAM-1による気道腔内へのクリアランスの低下も好酸球性の気道炎症を助長している。以上のように炎症細胞、気道粘膜構成細胞は種々のサイトカイン・ケモカイン・接着分子を介して炎症を助長あるいは抑制し、複雑なネットワークを形成している。

#### IV 気管支喘息と気道リモデリング

慢性的気管支喘息患者において、不十分な治療によってコントロール不良の状態が長期間続くと、気道閉塞が不可逆性的変化を来し、気管支拡張剤やステロイド剤の投与にても気道閉塞が正常にまで改善しなくなることは以前から指摘されている。また喘息患者では

健常人と比較すると、加齢に伴う一秒量 (FEV1) の減少が大きいことも報告されている<sup>36)</sup>。本来、気管支喘息は可逆性的気道閉塞と定義されているが、長期の罹病期間に伴いこのような不可逆性的気道閉塞を来しうる。喘息死した患者の剖検肺や気管支生検組織標本から、上記で述べた慢性炎症の所見に加えて、気道上皮下基底膜網状層の肥厚・線維化、気管支平滑筋層の肥大・過形成、粘膜下腺の過形成などの気道壁の肥厚・肥大といった構造的変化が認められ、これが不可逆性的気道閉塞の原因と考えられる。このような気道の慢性炎症による構造的変化をリモデリングと呼んでいる<sup>37)38)</sup>。このリモデリングは中枢気道から末梢気道に至る全気道に生じうるが<sup>39)</sup>、特に末梢気道におけるこの構造的変化は、気管支拡張剤にて改善しない気流制限やair trapを引き起こすのみならず<sup>21)</sup>、気道反応性亢進にも寄与している<sup>37)</sup>。福田<sup>40)</sup>は基底膜層の肥厚と気道反応性亢進との間に有意な正の相関が認められることを報告している。この基底膜網状層の肥厚は主としてタイプI、III、Vコラーゲンおよびファイブロンネクチンの沈着による<sup>41)</sup>。これらリモデリングは慢性気道炎症による組織障害の修復過程における過反応という考え方もあるが、細胞外基質、サイトカイン、インテグリンレセプター、蛋白分解酵素、蛋白分解酵素阻害物質等、多くの因子や細胞が関与している (好酸球、肥満細胞、上皮細胞、筋線維芽細胞、単球/マクロファージ、リンパ球)。炎症細胞の中で特に好酸球は気道上皮を障害するのみならず、種々のサイトカイン

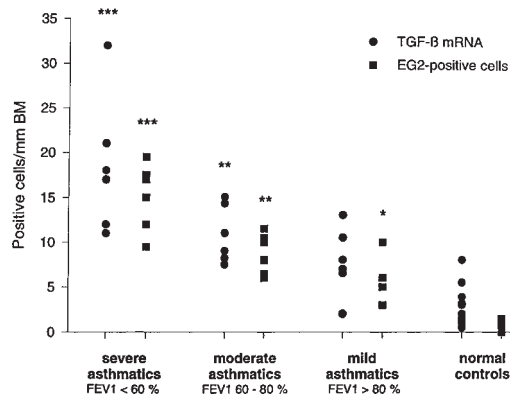


図9 軽症から重症の喘息患者と健常人におけるTGF- $\beta_1$  mRNAの発現とEG2陽性細胞  
喘息患者では健常人に比し、単位基底膜あたりのTGF- $\beta_1$  mRNAの発現およびEG2陽性細胞は有意に増加し、重症度に応じて増加を示す。(文献44から)

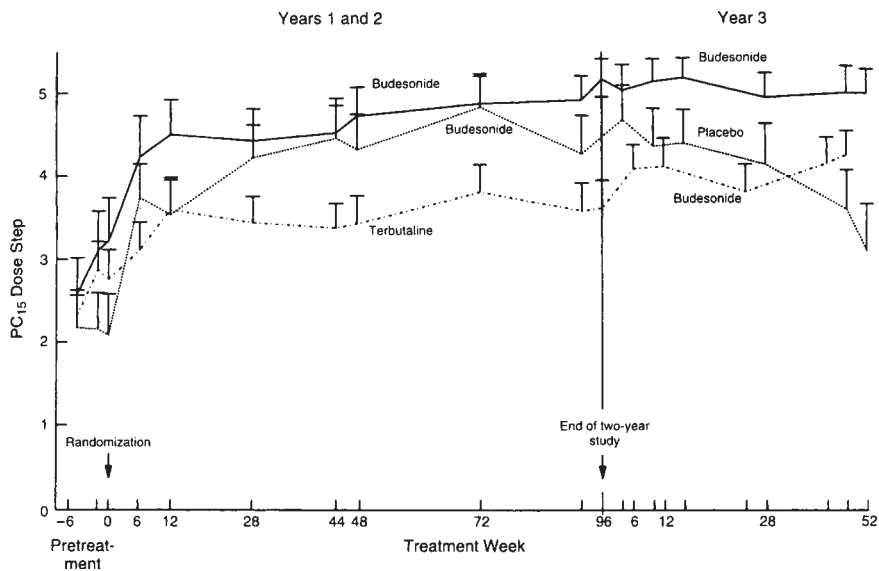


図10 吸入ステロイドによる治療開始時期の違いと気道反応性亢進の改善度—早期治療の重要性

PC<sub>15</sub> Dose Step; ヒスタミンを低濃度より吸入させ、1秒量が15%以下に低下した時のヒスタミンの濃度 (step 0=1 mg/ml, 1=2 mg/ml, 2=4 mg/ml, 3=8 mg/ml, 4=16 mg/ml, 5=32 mg/ml)。気管支喘息患者を3群に分け、経時的にヒスタミンに対する気道反応性を測定。3年間継続して吸入ステロイド (budesonide) を投与された群では気道反応性は最も改善を示したが、2年後に budesonide を placebo に変更した群では悪化を示した。吸入  $\beta_2$  刺激剤である terbutaline を2年間投与された後に budesonide に変更された群では、ある程度気道反応性は改善を示すものの budesonide 継続投与群には及ばない。(文献50より)

ンや増殖因子を産生しこの気道リモデリングに重要な役割を果たしていることが示唆されている。特に細胞外基質産生の誘導・沈着、線維化、平滑筋の肥大・増生に関わりうる transforming growth factor (TGF)- $\beta$ <sup>42)</sup>, platelet derived growth factor (PDGF)<sup>43)</sup> の好酸球における発現が報告されており、気管支生検組織の組織化学的検討において、TGF- $\beta$  の発現を健常人および喘息患者を軽症、中等症、重症に分けて検討すると、重症になるにつれ気道上皮下の線維化は顕著となり、より多くの活性化好酸球と TGF- $\beta$  陽性細胞が観察される<sup>44)</sup> (図9)。もう一つリモデリングに重要とされているのは MMP-9 である<sup>45)46)</sup>。喘息患者では好酸球に MMP-9 mRNA の高い発現がみられている。好酸球が血管から血管の基底膜、間質を通り、上皮基底膜を通り、気道に遊走するが、その時に種々のサイトカインに影響を受け、MMP-9 を産生放出し、コラーゲンを分解し、さらに MBP, ECP 等の組織障害性の顆粒蛋白を放出して気道上皮を傷害する。この繰り返される組織構造の破壊と修復の一過程として、過

剰な反応が上皮下のコラーゲン沈着の増加に結びつくと考えられている。肥満細胞の主要産生 mediators であるヒスタミン、ヘパリン、トリプターゼも線維芽細胞の増殖活性亢進、TGF- $\beta$  産生亢進作用がありリモデリングに関与していることが示唆されている<sup>42)</sup>。

#### V 気管支喘息に対する抗炎症治療の重要性

以上、気管支喘息において気道の慢性アレルギー性炎症が病態の本質であり、気道狭窄・収縮、気道反応性亢進、気道のリモデリングはその結果である。よって、その治療も気管支拡張剤だけではなく、発症早期からアレルギー性炎症に対して最も抗炎症作用の強い吸入ステロイドを中心とした治療を行うことが世界共通の治療ガイドラインである。また気道のリモデリングに対しても、吸入ステロイド薬の早期投与により気道の炎症を抑制することによって、肺機能の低下を抑制できることが示されている<sup>47)48)</sup>。Laitinen ら<sup>49)</sup> および Haahtela ら<sup>50)</sup> は96週間の吸入ステロイド剤であるブデソニド投与により、気流制限および気道反応性亢

進が改善するのに対して、 $\beta_2$ 作用薬であるテルブタリンの単独投与では気流閉塞の十分な改善は得られず、気道反応性亢進も不変であったと報告した。さらに96週後にブデソニド投与グループをプラセボ投与とブデソニド継続投与の二つのグループに分け、テルブタリン単独投与グループにはブデソニドの吸入を開始し、さらに48週間観察した結果、ブデソニド継続投与では肺機能の改善が維持されたが、中止群では悪化を来した。またテルブタリンからブデソニドに変更したグループでは気流閉塞・気道反応性亢進は改善したものの、その程度はブデソニド継続投与群のレベルには決して達しなかった(図10)。これはステロイド薬を早期に投与することが、リモデリングの進行を抑制することを間接的に示すデータである。また、気管支喘息が発症してから、吸入ステロイドの治療開始までの期間が長いほど気流閉塞の改善が悪いことも報告されており、気管支喘息の吸入ステロイド剤を中心とした抗炎症治療による early intervention が重要であることが示唆されている。なお吸入ステロイドは直接気道に投

与されるため少量で十分な効果が得られること、また消化管から吸収されても肝臓で代謝されることから、保険診療で許容されている量であれば長期間吸入しても経口剤や注射剤でみられるような全身性の副作用はほとんど無い。副作用としては口内炎、口腔カンジダ症、声嘎れ等の局所の副作用の報告があるのみである。

## VI おわりに

気管支喘息の病態における気道炎症の重要性について解説し、発症早期からの吸入ステロイドを中心とした抗炎症剤による early intervention の重要性に触れた。アレルギー性炎症に対する抗炎症作用を有する薬剤として、ステロイド、テオフィリン製剤、cysLT受容体拮抗剤、一部の抗アレルギー剤があるが、ステロイド剤が最も強力で、他剤はステロイド剤に勝るものではない。今後は気管支喘息における気道炎症のメカニズムのさらなる研究が進み、この気道炎症を惹起するもっと根本的なところを選択的に抑制する薬剤の開発が望まれる。

## 文 献

- 1) Bousquet J, Chanaz P, Vignola AM, Lacoste JY, Michel FB: Eosinophil inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 150: S33-S38, 1994
- 2) Jeffery PK: Comparative morphology of the airways in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Crit Care Med* 150: S6-S13, 1994
- 3) O'Byrne PM, Postma DS: The many faces of airway inflammation: asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 159: S41-S63, 1999
- 4) Bentley AM, Kay AB, Durham SR: Human late asthmatic reactions. *Clin Exp Allergy* 27: 71-86, 1997
- 5) Busse WW: Inflammation in asthma: the cornerstone of the disease and target of therapy. *J Allergy Clin Immunol* 102: S17-S22, 1998
- 6) Pare PD, Bai TR: The consequences of chronic allergic inflammation. *Thorax* 50: 328-332, 1995
- 7) O'Byrne P: Asthma pathogenesis and allergen-induced late responses. *J Allergy Clin Immunol* 102: S85-S89, 1998
- 8) Kraneveld AD, Folkerts G, van Oosterhout AJM, Nijkamp FP: Airway hyperresponsiveness: first eosinophils and then neuropeptides. *Int J Immunopharmacol* 19: 517-527, 1997
- 9) 藤本圭作, 久保恵嗣, 小林俊夫: 特集 アレルギー疾患の動物モデル1 [喘息モデル] 緬羊. アレルギーの領域 13: 21-26, 1996
- 10) Lanes S, Stevenson JS, Codias E, Hernandez A, Sielczak MW, Wanner A, Abraham WM: Indomethacin and FPL-57231 inhibit antigen-induced airway hyperresponsiveness in sheep. *J Appl Physiol* 61: 864-872, 1986
- 11) Fujimoto K, Kubo K, Okada K, Kobayashi T, Sekiguchi M, Sakai A: Effect of the 21-aminosteroid U-74006F on antigen-induced bronchoconstriction and bronchoalveolar eosinophilia in allergic sheep. *Eur Respir J* 9: 2044-2049, 1996
- 12) 藤本圭作, 小泉知展, 久保恵嗣, 関口守衛: 緬羊喘息モデルにおける選択的好酸球遊走阻止薬剤, TAK-

- 661の抗原吸入誘発喘息反応に対する効果. アレルギー 47 : 1096, 1998
- 13) Okada K, Fujimoto K, Shinozaki S, Yoshikawa S, Takabayashi Y, Kaneki T, Miyahara K, Kubo K, Sekiguchi M, Sugane K : Effects of ONO-4057 on antigen-induced asthmatic responses in allergic sheep. *Am Rev Respir Dis* 151 : A-70, 1995
  - 14) Turner MO, Hussack P, Sears MR, Dolovich J, Hargreave FE : Exacerbation of asthma without sputum eosinophilia. *Thorax* 50 : 1057-1061, 1995
  - 15) Fujimoto K, Kubo K, Shinozaki S, Okada K, Matsuzawa Y, Kobayashi T, Sugane K : Neutrophil elastase inhibitor reduces asthmatic responses in allergic sheep. *Respir Physiol* 100 : 91-100, 1995
  - 16) Wardlaw AJ, Hay H, Cromwell O, Collines JW, Kay AB : Leukotrienes LTC4 and LTB4 in bronchoalveolar lavage in bronchial asthma and other respiratory diseases. *J Allergy Clin Immunol* 84 : 19-26, 1989
  - 17) Manning PJ, Rokach J, Malo JL, Ethier D, Cartier A, Girard Y, Charleson S, O'Byrne PM : Urinary leukotriene E4 levels during early and late asthmatic responses. *J Allergy Clin Immunol* 86 : 211-220, 1990
  - 18) Taylor IK, O'Shaughnessy KM, Fuller RW, Dollery CT : Effect of a cysteinyl leukotriene receptor antagonist ICI 204-219 on antigen-induced bronchoconstriction and airway hyperreactivity in atopic subjects. *Lancet* 337 : 690-694, 1991
  - 19) Roquet A, Dahlen B, Kumlin M, Ihre E, Aanstren G, Binks S, Dahlen SE : Combined antagonism of leukotrienes and histamine produces predominant inhibition of allergen-induced early and late phase airway obstruction in asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 155 : 1856-1863, 1997
  - 20) Shinozaki S, Fujimoto K, Koyama S, Yoshikawa S, Koizumi T, Matsuzawa Y, Kubo K, Kobayashi T, Sekiguchi M : Effects of thromboxane/endoperoxide receptor antagonist on allergen-induced immediate and late asthmatic responses in allergic sheep. *Am Rev Respir Dis* 146 : A295, 1993
  - 21) Macklem PT : A theoretical analysis of the effect of airway smooth muscle load on airway narrowing. *Am J Respir Crit Care Med* 153 : 83-89, 1996
  - 22) Hamid Q, Song Y, Kotsimbos TC, Minshall E, Bai TR, Hegele RG, Hogg JC : Inflammation of small airways in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 100 : 44-51, 1997
  - 23) Yanai M, Sekizawa K, Ohru T, Sasaki H, Takishima T : Site of airway obstruction in pulmonary disease : direct measurement of intrabronchial pressure. *J Appl Physiol* 72 : 1016-1023, 1992
  - 24) Kaminsky DA, Irvin CG, Gurka DA, Feldsien DC, Wagner EM, Liu MC, Wenzel SE : Peripheral responsiveness to cool, dry air in normal and asthmatic individuals. *Am J Respir Crit Care Med* 152 : 1784-1790, 1995
  - 25) Bentley AM, Menz G, Storz CHR, Robinson DS, Bradley B, Jeffery PK, Durham SR, Kay AB : Identification of T lymphocytes, macrophages, and activated eosinophils in the bronchial mucosa in intrinsic asthma. *Am Rev Respir Dis* 146 : 500-506, 1992
  - 26) 牧野荘平, 本島新司, 九嶋 敦 : 喘息の病態と好酸球. 牧野荘平, 福田 健 (編) : 好酸球とアレルギー, pp 137-159, 医科学出版社, 東京, 1994
  - 27) Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY, Barneon G, Ghavanian N, Enander I, Venge P, Ahlstedt S, Simony-Lafontaine J, Godard P : Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med* 323 : 1033-1039, 1990
  - 28) Virchow JC, Holscher U, Virchow C : Sputum ECP levels correlate with parameters of airflow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 146 : 604-606, 1992
  - 29) Fujimoto K, Kubo K, Matsuzawa Y, Sekiguchi M : Eosinophil cationic protein levels in induced sputum correlate with the severity of bronchial asthma. *Chest* 112 : 1241-1247, 1997
  - 30) Pizzichini E, Pizzichini MMM, Clelland L, Efthimiadis A, Mahony J, Dolovich J, Hargreave FE : Sputum in severe exacerbations of asthma : kinetics of inflammatory indices after prednisolone treatment. *Am J*



- Respir Crit Care Med 155 : 1501-1508, 1997
- 31) McConnell W, Howarth P : The airway anti-inflammatory effects of fluticasone propionate. *Rev Contemp Pharmacother* 9 : 523-533, 1998
  - 32) Pauwels RA, Brusselle GG, Tournoy KG, Lambrecht BN, Kips JC : Cytokines and their receptors as therapeutic targets in asthma. *Clin Exp Allergy* 28 : 1-5, 1998
  - 33) Montefort S, Holgate ST, Howarth PH : Leucocyte-endothelial adhesion molecules and their role in bronchial asthma and allergic rhinitis. *Eur Respir J* 6 : 1044-1054, 1993
  - 34) Teran M, Davis DE : The chemokines : their potential role in allergic inflammation. *Clin Exp Allergy* 26 : 1005-1019, 1996
  - 35) Li D, Wang D, Griffiths-Johnson DA, Wells TN, Williams TJ, Jose PJ, Jeffery PK : Eotaxin protein gene expression in guinea-pigs : constitutive expression and upregulation after allergen challenge. *Eur Respir J* 10 : 1946-1954, 1997
  - 36) Peat JK, Woolcock AJ, Cullen K : Rate of decline of lung function in subjects with asthma. *Eur J Respir Dis* 70 : 171-179, 1987
  - 37) Jame AL : Relationship between airway wall thickness and airway hyperresponsiveness. In : Stewart AG (ed), *Airway wall remodeling in asthma*, pp 1-27, CRC Press, Boca Raton, 1997
  - 38) Roberts CR, Okazawa M, Wiggs B, Pare PD : Airway wall thickening. In : Barnes PJ, Grunstein MM, Leff AR, Woolcock AJ (eds), *Asthma*, pp 925-935, Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997
  - 39) Kuwano K, Bosken CH, Pare PD, Bai TR, Wiggs BR, Hogg JC : Small airway dimensions in asthma and in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 148 : 1220-1225, 1993
  - 40) 福田 健 : 喘息における気道炎症. *日内会誌* 1485 : 189-193, 1996
  - 41) Roche WR, Beasley R, Williams JH, Holgate ST : Subepithelial fibrosis in the bronchi of asthmatics. *Lancet* 1 : 520-524, 1989
  - 42) Li X, Wilson JW : Fibrogenic cytokines in airway fibrosis. In : Stewart AG (ed), *Airway wall remodeling in asthma*, pp 111-138, CRC Press, Boca Raton, 1997
  - 43) Ohno I, Nitta Y, Yamaguchi K, Hoshi H, Honma M, Wodley K, O'Byrne P, Polovich J, Jordana M, Tamura G : Eosinophils as a potential source of platelet-derived growth factor- $\beta$  chain (PDGF- $\beta$ ) in nasal polyposis and bronchial asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 13 : 639-647, 1995
  - 44) Minshall EM, Leung DYM, Martin RJ, Song YL, Cameron L, Ernst P, Hamid Q : Eosinophil-associated TGF- $\beta$ 1 mRNA expression and airways fibrosis in bronchial asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 17 : 326-333, 1997
  - 45) Ohno I, Ohtani H, Nitta Y, Suzuki J, Hoshi H, Honma M, Isoyama S, Tanno Y, Tamura G, Yamauchi K, Nagura H, Shirato K : Eosinophils as a source of matrix metalloproteinase-9 in asthmatic airway inflammation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 16 : 212-219, 1997
  - 46) Dahlen B, Shute J, Howarth P : Immuno-histochemical localisation of the matrix metalloproteinases MMP-3 and MMP-9 within the airway in asthma. *Thorax* 54 : 590-596, 1999
  - 47) Dompeling E, van Schayck CP, Akkermans R, Molema J, Folgering H, Weel C : Slowing the deterioration of asthma and chronic obstructive pulmonary disease observed during bronchodilator therapy by adding inhaled corticosteroids, a 4-year prospective study. *Ann Intern Med* 118 : 770-778, 1993
  - 48) Olivieri D, Chetta A, Del Donno M, Bertorelli G, Casalini A, Pesci A, Testi R, Foresi A : Effect of short-term treatment with low-dose inhaled fluticasone propionate on airway inflammation and remodeling in mild asthma : a placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 155 : 1864-1871, 1997
  - 49) Laitinen LA, Laitinen A, Haahtela T : A comparative study of the effects of an inhaled corticosteroid, budesonide, and a  $\beta$ 2-antagonist, terbutaline, on airway inflammation in newly diagnosed asthma, a

- randomized, double-blind, parallel-group controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 90 : 32-42, 1992
- 50) Haahtela T, Jarvinen M, Kava T, Kiviranta K, Koskinen S, Lehtonen K, Nikander K, Persson T, Selroos O, Sovijarvi A, Stenius-Aarniala B, Svahn T, Tammivaara R, Laitinen LA : Effects of reducing or discontinuing inhaled budesonide in patients with mild asthma. *N Engl J Med* 331 : 700-705, 1994

(H 11. 12. 21 受稿)

---