

氏名	村嶋智明
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	甲第1062号
学位授与の日付	平成26年3月13日
学位論文題名	慢性型喉頭アレルギー患者の喉頭および気管・気管支粘膜における肥満細胞、好酸球、TRPV1の組織学的研究
論文審査委員	主査 教授 内藤健晴 副査 教授 鈴木賢二 教授 堀口高彦

論文内容の要旨

【目的】

最近、肺に明確な病変のない慢性咳嗽患者が増加しており、診断に苦慮することが多くなってきた。それらの中で、アレルギーが関与し病態と治療法が異なる喉頭アレルギーと咳喘息が近年注目を集めているが、この2疾患の相違については十分な解明に至っていない。両疾患の鑑別において気道におけるアレルギー炎症の主座(上気道, 下気道)の違いが疑われているが、それを証明した報告は過去にはない。そこで著者は、これらの症例に対して喉頭粘膜、気管・気管支粘膜でのアレルギーに関与する肥満細胞、好酸球の分布および咳受容体と考えられているTRPV1(transient receptor potential vanilloid-1)発現について酵素抗体法、蛍光抗体法を用いた免疫染色によって比較検討することにより、それらの相違の解明につながるのではないかと考え、本研究を行った。なお、本研究は藤田保健衛生大学倫理委員会の承認を得ている(受付番号12-120)。

【対象および研究方法】

対象は2004年4月～2005年5月の間に喉頭アレルギーおよび咳喘息のそれぞれの診断基準に準拠して診断された喉頭アレルギー症例11例、咳喘息症例11例およびコントロールとしてアトピー素因、喫煙歴のない肺癌患者症例5例とした。

方法は、各群の喉頭披裂部、気管膜様部、気管分岐部および右2次分岐部より生検したホルマリン固定気道粘膜標本を用いた。肥満細胞についてはホルマリン感受性について、その細胞質内プロテアーゼの1つであるトリプターゼの抗原性賦活化を実施し、本研究の検討に支障がないことを確認してから研究を行った。肥満細胞は蛍光抗体法を用いたトリプターゼおよびキマーゼによる二重染色、好酸球は抗MBP(major basic protein)抗体を、TRPV1は抗TRPV1抗体をそれぞれ用いた酵素抗体法による免疫染色をそれぞれ実施した。

【結果】

肥満細胞はMC_T(トリプターゼ陽性、キマーゼ陰性)とMC_{TC}(トリプターゼ陽性、キマーゼ陽性)の分布を観察するために二重染色を実施したが、MC_Tはほとんどの標本で観察されず、MC_{TC}のみの分布の検討となった。その結果、MC_{TC}は喉頭アレルギー群で喉頭披裂

部において咳喘息群およびコントロール群との間で有意差をもってその数が多く、気管膜様部および気管分岐部では咳喘息群との有意差がなくなり、右2次分岐部ではすべての群で有意差がなくなった。すなわち、喉頭アレルギー群はMC_{TC}が特に喉頭粘膜に集積し、その発症に何らかの関わりがあることがわかった。

好酸球は、喉頭披裂部および気管膜様部において、喉頭アレルギー群および咳喘息群でコントロール群と比較して有意にその数が多かったが、両群間に有意差を認めなかった。より末梢気道である気管分岐部および右2次分岐部では咳喘息群だけが喉頭アレルギー群、コントロール群と比較して有意に好酸球数が多かった。すなわち、咳喘息は下気道の好酸球性炎症がその症状発現に大きく関わっていることが分かった。

【考察および結論】

喉頭アレルギーは喉頭粘膜における肥満細胞MC_{TC}の集積が特徴的であり、咳喘息では下気道での好酸球浸潤が著明であることが判明し、両疾患の病態の一部を解明することができた。すなわち、喉頭に集積した肥満細胞がアレルギー反応によって脱顆粒し放出されたヒスタミンに拮抗する抗ヒスタミン薬の投与によって喉頭アレルギーの咳嗽は抑制され、下気道の好酸球性炎症による気管・気管支の収縮によって生じる咳嗽は気管支拡張薬で抑制されるという気管支喘息に類似した病態であるという両者の相違について説明可能な成績を得た。しかし、残念ながら気道での咳受容体であるTRPV1の発現については3群間で差を認めず、咳感受性の面からの相違を明らかにすることはできなかった。いずれにしても、今回の検討で初めて喉頭アレルギー、咳喘息の間でアレルギーに関する浸潤細胞の種類と分布が異なることを明確にすることができ、今後、本研究が慢性咳嗽の病態に関わる研究発展に多大の貢献をすることが想定された。

論文審査結果の要旨

気道のアレルギーが関与する慢性乾性咳嗽疾患として近年、慢性型喉頭アレルギー(喉頭アレルギー)と咳喘息が著名であるが、この2疾患は病態と治療法が異なる。この相違を明確にすべく著者はこの2疾患(それぞれ11例)の気道上皮生検組織(喉頭披裂部、気管膜様部、気管分岐部、右2次分岐部)の肥満細胞、好酸球の集積および咳受容体と考えられているtransient receptor potential V1(TRPV1)の蛍光および免疫染色を行うことで、特に喉頭アレルギーの病態を明確にするため本研究を行った。対照はアトピー素因、下気道過敏性、喫煙歴のない肺癌患者5例とした。肥満細胞は結合織型(トリプターゼ陽性、キマーゼ陽性)での検討を行い、喉頭アレルギー症例は喉頭粘膜の集積が他の2群に比して有意に多く、下気道に移って行くほど減少し、他の2群と有意差がなくなった。喉頭アレルギーでは喉頭粘膜における肥満細胞が病態の中心となり抗ヒスタミン薬が有効であることの査証となる結果であった。好酸球は喉頭粘膜では喉頭アレルギー、咳喘息ともに対象に比して有意に増加していたが、下気道に行くほど喉頭アレルギーでは減少し、咳喘息は末梢気道でも好酸球が増多しており喘息に類似していた。以上より、咳喘息では喘息と同じ様に下気道過敏性が亢進し気管支拡張薬が有効であることを支持する結果であった。TRPV1の検討で、咳の機能的な観点からの検討を試みたが、どの部位でも3群間で有意差はなく、本研究ではその特徴を明確にすることはできなかった。本研究の結果は、国内外で初めて明確にされた検討成果であり、博士論文に相応しいものと判断した。