

氏名	犬塚雄貴
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	甲第1183号
学位授与の日付	平成31年3月10日
学位論文題名	「喉頭アレルギー患者の喉頭・気管・気管支粘膜における線維化病変に関する研究」
指導教授	内藤健晴
論文審査委員	主査 教授 堀口高彦 副査 教授 今泉和良 教授 中田誠一

論文内容の要旨

【目的】

慢性型喉頭アレルギー(以下、喉頭アレルギー)と咳喘息は慢性咳嗽を主症状としたアレルギー素因が係わる慢性気道炎症疾患であるが、喉頭アレルギーは、病変が喉頭を標的としているのに対し、咳喘息では中枢気道から末梢気道が標的とされ、喉頭アレルギーの治療の第一選択は抗ヒスタミン薬であるが、咳喘息では吸入ステロイドや気管支拡張薬とそれぞれ病態と治療が異なっている。そこで、喉頭アレルギーと咳喘息の喉頭粘膜および気管・気管支粘膜標本を用いてそれぞれの気道粘膜の「アレルギー性炎症」を評価するため基底膜の線維化を中心とした変化を2疾患で比較検討を行い、これら2疾患の相違点を明らかにすることで喉頭アレルギーの病態解明に繋げることを目的として本研究を行った。

【対象・方法】

それぞれの診断基準に基づいて喉頭アレルギー、咳喘息と厳格に診断された喉頭アレルギー症例9例、咳喘息症例10例と、非喫煙者でアトピー素因のない肺癌患者をコントロール群と設定した3例を本研究の対象とした。喉頭披裂部、気管膜様部、気管分岐部および右2次分岐部より組織生検を実施し、近年2型免疫反応のみならず、生体反応内でのリモデリングあるいは線維化の程度を反映するバイオマーカーとして注目されているペリオスチンとアレルギー疾患において細胞増殖、線維芽細胞の増殖、遊走促進、T細胞の増殖抑制や機能抑制に関与するサイトカインであるTGF- β 1での免疫染色を行った。さらに線維化の評価としてエラスチカ・ワンギーソン染色(EVG染色)を行い、各部気道粘膜における基底膜を中心とした線維化を評価、スコア化し、3群間で比較検討を行った。加えて、組織浸潤好酸球数と今回のそれぞれの染色評価との相関関係を比較検討した。

【結果】

ペリオスチン染色では、コントロール群と比較し、喉頭アレルギーと咳喘息では各部位において概して強く染色された。特に気管分岐部においてはコントロール群と比較し喉頭

アレルギー群で有意差($P>0.05$)を認めた。TGF- β 1については3群間でいずれの部位でも有意差は認めなかった。EVG染色においては喉頭披裂部において喉頭アレルギー群にやや強く染色されたが、気道各部において有意な相違を認めなかった。また、喉頭披裂部、気管膜様部、気管分岐部、右2次分岐部それぞれの部位にて喉頭アレルギー群と咳喘息群の間でTGF- β 1、ペリオスチン、EVG染色スコアと局所浸潤好酸球数との間で有意な相関は認められなかった。

【考察】

本研究において喉頭アレルギー、咳喘息ともにリモデリングに関わる広範な気道における慢性炎症状況にあることが分かったが、両者の病変部位の特徴、好酸球数との関係において特徴的な相違を明確にすることができなかった。喉頭アレルギー群で気管分岐部粘膜のペリオスチン染色性が有意に高いことから、喉頭アレルギーと厳格に診断した症例でも気道慢性炎症病変が喉頭だけに限局しているとは限らないということが推察され、両疾患とも気道に広範なリモデリングに係わる慢性炎症が起きている可能性が考えられた。アレルギー性鼻炎と喘息の合併が多いことから「One airway, one disease」の概念が提唱されている昨今、喉頭アレルギーと咳喘息においても同様の気道病変が存在しているが症状の発現においては両者で相違があることは、形態学的変化だけでは立証できない機能的な差異があることが推察された。今回、喉頭アレルギーと咳喘息におけるヒト気道粘膜でのリモデリングに関する検討で初めての試みの結果から気道アレルギーにおける新たな展開が誘導されたが、この2疾患の明確な病態解明には至らず、今後さらなる研究が必要と考える。

論文審査結果の要旨

近年、肺に明確な異常がない慢性咳嗽疾患の研究が進み、その中でもアレルギー性の慢性気道炎症に関わる重要疾患として咳喘息と喉頭アレルギーが注目を集めている。この慢性乾性咳嗽を主訴とする類似2疾患の病態解明をすることは臨床的に大きな意義があり、そこで今回、両疾患患者における気道粘膜(喉頭、気管、主気管支、第2分岐部)のリモデリングに関与する慢性炎症変化を組織学的に検討した。その結果、コントロール群に比して咳喘息群、喉頭アレルギー群ともに気道リモデリングに深く関与するペリオスチンの染色性は強く、特に喉頭アレルギー群の主気管支でコントロール群に比して有意差を認めた。次に、ペリオスチン誘導に関わるサイトカインのTGF- β 1と線維化の指標であるEVGで染色したが、3群間で特別な関係は見いだせなかった。また各部位局所好酸球浸潤とそれらの染色性の関係でも咳喘息と喉頭アレルギーの間で特徴的な関係はみられなかった。このような結果となった要因として、近年提唱されている「One airway, one disease」の概念のようにアレルギー性気道病変は一個体において気道全体に広く波及していることが示唆された。この2疾患のヒトの気道粘膜におけるリモデリングにかかわる研究は過去に行われたことがなく、本検討の結果が、今後この領域の研究の発展に大きく貢献するものと考えられ、本研究が博士論文に値するものと評価した。