



## Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士 (医学)
報告番号	甲第1640号
学位記番号	第1175号
氏名	福光 研介
授与年月日	平成30年3月26日
学位論文の題名	<p>Tiotropium attenuates refractory cough and capsaicin cough reflex sensitivity in patients with asthma (チオトロピウムは喘息患者における治療抵抗性の咳とカプサイシン咳感受性を緩和させる)</p> <p>J Allergy Clin Immunol Pract 2018 [Epub].</p>
論文審査担当者	<p>主査： 中西 良一 副査： 大矢 進, 新実 彰男</p>

## 論文内容の要旨

### <研究内容>

#### 背景：

一般に、喘息による咳嗽は気道収縮により惹起されると考えられている。従って、喘息性咳嗽には通常、吸入ステロイド薬(inhaled corticosteroids, ICS)や長時間作用型 $\beta$ 2刺激薬(long-acting  $\beta$ 2 agonist, LABA)が有効であるが、それらを十分量投与しているにも関わらず、咳嗽が遷延する患者が少なからず存在する。近年、喘息患者の咳の発症機序として、気道収縮とは別に咳感受性が関与していることが知られるようになった。咳感受性は肺機能や気道炎症、気道過敏性と独立しており、その咳嗽誘発機序には Transient Receptor Potential Vanilloid 1 (TRPV1) を介した神経原性炎症が関与していると考えられている。TRPV1 は気道の求心性知覚神経に高度に発現しているイオンチャネルであり、カプサイシンや高温刺激などにより活性化されることが知られている。神経原性炎症は喘息の古典的な治療薬である ICS や LABA に抵抗性を示す一因となる可能性も示唆されている。長時間作用型吸入抗コリン薬であるチオトロピウム(tiotropium, スピリーバ<sup>®</sup>2.5 $\mu$ g レスピマット<sup>®</sup>60 吸入) はコントロール不良の喘息患者に対して肺機能の改善や喘息増悪の抑制などの臨床的効果が報告されているが、近年、咳感受性に対する効果も注目されている。実際、急性上気道炎患者に対する無作為化比較試験において、プラセボ群に比してチオトロピウム群では咳感受性が有意に改善していた。また、モルモットを用いた動物実験モデルでは、チオトロピウムはカプサイシンによって誘発された咳を有意に改善させ、その咳嗽緩和の機序として TRPV-1 を介した経路を抑制している可能性が示唆された。しかしながら、チオトロピウムの慢性喘息性咳嗽に対する鎮咳効果は明らかにされていない。

#### 目的：

ICS と LABA の配合剤(ICS/LABA)を使用しているにも関わらず、治療抵抗性の咳嗽を呈する喘息患者において、チオトロピウムが咳嗽や咳感受性を改善させるか否かを後方視的に検討した。

#### 対象・方法：

ICS/LABA を服用中にも関わらず、咳嗽が遷延する 17 例の喘息患者[女性：13 例、平均年齢：

43.4 (19.0)歳、平均 ICS 投与量 : 651 (189)  $\mu\text{g}/\text{日}$  (フルチカゾン換算) ]にチオトロピウム 5  $\mu\text{g}/\text{日}$ を 4~8 週間追加投与し、チオトロピウム追加前後の肺機能やカプサイシン咳感受性を測定した。カプサイシン咳感受性試験では、咳がそれぞれ 2、5 回以上喀出されるカプサイシンの最小濃度(それぞれ C2、C5)を測定した。その他、咳強度、咳関連 QoL (quality of life)、喘息コントロールなどの主観的指標を、それぞれ咳 VAS (visual analog scale)、J-LCQ (Japanese version of the Leicester Cough Questionnaire)、ACT (asthma control test)などの客観的スケールや問診表を用いて評価した。尚、咳 VAS が 15mm 以上改善した患者群をチオトロピウムに対する反応良好群と定義した。

結果 :

チオトロピウムは咳 VAS [-27.5 (26.1)mm,  $p = 0.0005$ ]、J-LCQ [+3.5 (4.4),  $p = 0.005$ ]、ACT [+2.9 (4.7),  $p = 0.04$ ]をそれぞれ有意に改善させたが、チオトロピウム投与前後で 1 秒量は有意な変化を示さなかった。咳 VAS の変化量と C2 ( $r = -0.58$ ,  $p = 0.03$ )、C5 ( $r = -0.58$ ,  $p = 0.03$ )、ACT ( $r = -0.62$ ,  $p = 0.02$ )の変化量はそれぞれ有意な相関関係を示したが、1 秒量との相関関係は認めなかった。続いて、チオトロピウム反応良好群 11 例に限って解析を行うと、カプサイシン咳感受性は C2 ( $p = 0.01$ )、C5 ( $p = 0.02$ )とも有意に改善し、その改善度は反応不良群と比較しても有意に改善していた (C2:  $p = 0.004$ , C5:  $p = 0.02$ )。

考察 :

咳 VAS の変化量とカプサイシン咳感受性の変化量との間に有意な相関関係を認めたことより、チオトロピウムの鎮咳効果は咳感受性を介したものであると考えられた。また、咳 VAS の変化量と ACT の変化量との間に相関関係を認めたことは、咳嗽が緩和したことで二次的に喘息コントロールが改善したものと推察された。一方、チオトロピウム投与前後でも肺機能は有意な改善を示さず、肺機能の変化量と咳 VAS の変化量との間に有意な相関関係を認めなかったことから、咳嗽の改善に肺機能は寄与していないものと考えられた。

結語 :

今回我々は、チオトロピウムは ICS/LABA 抵抗性の喘息性咳嗽を、カプサイシン咳感受性を介して緩和させる可能性を示した。本研究結果から難治性喘息性咳嗽に対する ICS/LABA の追加薬

剤として、ロイコトリエン受容体拮抗薬やテオフィリン製剤よりチオトロピウムの方が適している可能性が示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

【発表の概略】喘息性咳嗽の古典的機序は気道炎症に基づく気道収縮による機械的刺激であり、吸入ステロイド薬(inhaled corticosteroids, ICS)や長時間作用型  $\beta_2$  刺激薬(long-acting  $\beta_2$  agonists, LABA)が有効である。しかし十分量の ICS/LABA 治療にても咳が遷延する患者は多い。最近、カプサイシン(capsaicin, Cap)咳感受性亢進が肺機能や気道炎症、気道過敏性と独立して喘息患者の咳症状に関与すると報告された。健康人や喘息患者において ICS や LABA は咳感受性に影響しないため、咳感受性亢進に基づく咳は喘息の標準治療に抵抗性を示すと考えられる。一方、長時間作用型吸入抗コリン薬 Tiotropium(Tio)は急性上気道炎患者の Cap 咳感受性改善効果やモルモットの Cap 誘発咳の抑制効果に加えて、後者の機序として Transient Receptor Potential Vanilloid 1(TRPV1)を介した迷走神経の脱分極抑制が報告された。今回我々は ICS/LABA 治療下に咳が遷延する喘息患者 17 例[女性 13 例, 平均年齢 43(19)歳, 平均 ICS 投与量 651 (189)  $\mu$ g/日(フルチカゾン換算)]に Tio を追加し, 治療前後にスパイロメトリー・Cap 咳感受性試験を行った。また, 咳 VAS(visual analog scale)・J-LCQ(Japanese version of Leicester cough questionnaire)・ACT(asthma control test)により, それぞれ咳強度・咳特異的 QoL (quality of life)・喘息コントロールを評価した。その結果, Tio 追加により咳 VAS・J-LCQ・ACT は有意に改善したが, 1 秒量は改善を示さなかった。咳 VAS スコアの改善度は C2 ( $r=-0.58$ ,  $p=0.03$ ), C5 ( $r=-0.58$ ,  $p=0.03$ )の改善度と有意な相関関係を示したが, 1 秒量の変化量とは相関関係を示さなかった。咳 VAS が 15mm 以上改善した responder 群(11 例)では, Tio は治療前後(C2:  $p=0.01$ , C5:  $p=0.02$ ), 及び non-responder 群との比較(C2:  $p=0.004$ , C5:  $p=0.02$ )においてもカプサイシン咳感受性を有意に改善させた。以上より Tio は気管支拡張作用ではなく咳感受性改善作用を介して ICS/LABA 抵抗性の難治性喘息性咳嗽を緩和させる可能性が示唆された。

【審議の内容】主査の中西教授より、①喘息と慢性閉塞性肺疾患の病態生理学的な違いについて、②一般的な咳嗽と治療抵抗性の喘息性咳嗽の機序について、③本研究の着眼点と意義について、④TRPV1 を介した神経原性炎症は一般の喘息患者においてどの程度関与しているのか、⑤ Tio による喘息抑制効果の機序について、⑥Tio の血中濃度はどの程度で安定するのか、等 12 項目の質問があった。副査の大矢教授より、①既報の気道粘膜生検の検討では神経細胞上の TRPV1 発現が増大していたのか、TRPV1 陽性神経が増加していたのか、②咳感受性亢進において「炎症は無関係」と説明しているが、今回の研究ではプラジキニンやサブスタンス P などの関与はないのか、③LABA 単剤治療により LABA 抵抗性カプサイシン誘発性咳嗽が出現するのか、④論文要旨での「Tio が TRPV1-mediated signal を阻害」と発表での「Tio は TRPV1 antagonist」との記載は異なるが、Tio は TRPV1 を直接阻害するのか、等 8 項目の質問があった。同じく副査の新実教授より、①即時型・遅発型喘息反応について、②本研究で用いた以外の咳の評価方法について、③直近の 10 年間で喘息の保険適用を得た薬剤について、等 3 項目の質問があった。いずれの質問に対しても概ね十分な回答が得られ、本研究領域について深く理解すると共に、専攻分野に関する知識を習得しているものと判断された。本研究は、ICS/LABA 治療抵抗性の慢性咳嗽を呈する喘息患者においてチオトロピウムの有効性を初めて臨床的に証明した報告であることから、本論文の著者には博士(医学)の学位を授与するに値すると判断した。

論文審査担当者 主査 中西 良一 副査 大矢 進, 新実 彰男