

氏名（本籍）	中 <sup>なか</sup> 里 <sup>さと</sup> 浩 <sup>ひろ</sup> 子 <sup>こ</sup>
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	医博第 1734 号
学位授与年月日	平成 13 年 3 月 26 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科専攻	東北大学大学院医学系研究科 （博士課程）内科学系専攻
学位論文題目	重症月経喘息の気道狭窄における Cysteinyl leukotriens の役割

（主 査）

論文審査委員	教授 佐々木 英 忠	教授 渡 邊 建 彦
	教授 谷 内 一 彦	

# 論文内容要旨

## 研究目的

月経喘息 (premenstrual asthma : PMA) は、月経前あるいは月経時に喘息が悪化する病態と定義される。これまで、有経期の女性喘息患者の 30 から 40% に認められると報告されている。しかし、そのメカニズムはいまだ明らかにされておらず、有効な治療法も確立されていない。

近年、健常女性で月経に伴い子宮内膜機能層の肥満細胞の活性化と脱顆粒が亢進することが報告された。さらに、マウスで血中女性ホルモンのレベルの変動に伴い、腹膜の肥満細胞が脱顆粒を起こすことが報告されている。

そこで我々は、活性化した肥満細胞と T リンパ球に由来するメディエーターが PMA の一因であるという仮説を立てた。そして、PMA 患者において、主に肥満細胞などの炎症細胞から放出され、気道の閉塞を惹起するメディエーターの役割について研究を行った。

## 研究方法

16 歳から 43 歳の喘息外来に通院する女性 45 人に対して、月経周期に伴う喘息の状態の変化についてアンケート調査を行った。また、1 日 2 回ピークフロー値 (PEFR) を記録してもらった。45 人の患者のうち 5 人で、月経に伴い PEFR がベースラインから 40% 以上減少していた。我々は、これら 5 人と、それらに年齢を一致させた PMA でない喘息患者 (コントロール) を今回の研究の対象とした。

患者は、連続する 3 回の月経周期を通して PEFR を記録した。また、その間、喘息の症状 (夜間の喘鳴、夜間の咳、朝方の胸部絞扼感、日中の喘鳴) を 0 から 3 の 4 段階にスコア化した喘息スコアを記録した。

血中ケミカルメディエーターの解析のための採血はそれぞれの患者で、月経直前あるいは月経中に 1 回、月経中期 (月経周期 10-16 日目) に 1 回、計 2 回行った。その血液を用いて、Interleukin (IL)-1 $\beta$ , IL-4, IL-5, IL-6, Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor (GM-CSF), ヒスタミン, ロイコトリエン (LT) C4, LTB4, Plateletactivating Factor (PAF), ヘマトクリットの測定を行った。

これら 2 回の測定が完了した後、さらに、PMA の患者に対し LT レセプター拮抗薬のプランルカストを 450mg 分 2/day 投与した。そして、投与前と同じプロトコールで朝の PEFR の記録、喘息スコアの記録、血中ケミカルメディエーターの測定を行った。

## 研究結果

5人のPMA患者では、血中LTC4値が月経中期に比べPMA中のほうが明らかに高値を示していた（PMA中  $69.0 \pm 16.0 \text{ pg/ml}$  vs 月経中期  $24.0 \pm 9.5 \text{ pg/ml}$ ,  $P < 0.05$ ）。一方、血中ヒスタミン（ $0.1 \pm 0.1 \text{ ng/ml}$  vs  $0.1 \pm 0.1 \text{ ng/ml}$ ,  $p > 0.50$ ）、IL-1 $\beta$ （ $0.3 \pm 0.1 \text{ pg/ml}$  vs  $0.4 \pm 0.1 \text{ pg/ml}$ ,  $p > 0.50$ ）、IL-6（ $0.8 \pm 0.4 \text{ pg/ml}$  vs  $0.4 \pm 0.2 \text{ pg/ml}$ ,  $p > 0.20$ ）、LTB4（ $151 \pm 44 \text{ pg/ml}$  vs  $263 \pm 166 \text{ pg/ml}$ ,  $p > 0.10$ ）、ヘマトクリット（ $43.9 \pm 0.1\%$  vs  $43.8 \pm 0.2\%$ ,  $p > 0.50$ ）は2点間で変化はなかった。IL-4、IL-5、GM-CSF、PAFは2回とも検出できなかった。

また、月経に伴うPEFRの低下は、プラソニドの投与により軽減され、ベースラインからの減少幅が有意に改善された（投与時  $110 \pm 21 \text{ L/min}$  vs 投与前  $233 \pm 20 \text{ L/min}$ ,  $p < 0.01$ ）。同様に喘息スコアも改善された（投与時  $6.5 \pm 1.1$  vs 投与前  $9.8 \pm 0.7$ ,  $p < 0.05$ ）。

一方、5人のPMAでない喘息患者ではPEFRも血中メディエーター値も2点間で変化はなかった。

## 結論

PMAの最中にLTC4レベルが上昇すること、PMAはプラソニドにより軽減することが明らかにされた。すなわち、LTsがPMAの病因の一部であろうことが示唆されたと考える。

## 研究の意義・独創的な点

PMAのメカニズムは、これまで明確にはされていなかった。しかし、今回の研究では、月経に伴い血中LTC4レベルが上昇することが明らかになった。すなわち、PMAの病因の1つとして、LTsがあることが示唆された。そこで、PMAの治療法として、LTレセプター拮抗薬のプラソニドが有効であろうと考えられた。

これまで、PMAは喘息の定型的な治療には抵抗性であること、また、プラソニドは、乾燥した冷気、過呼吸、運動、アレルギーやアスピリンによる気道閉塞を緩和できるという報告はある。

今回の研究では、PMA患者に対しプラソニドを投与し、その結果、症状を軽減させることができた。このことは、PMAの病因および治療に関して新たな可能性を示唆することができたと考えている。

## 審査結果の要旨

この論文は、月経喘息の治療について研究をした論文である。

月経喘息は、月経前あるいは月経時に喘息が悪化する病態と定義され、そのメカニズムはいまだ明らかにされておらず、有効な治療法も確立されていない。

活性化した肥満細胞とTリンパ球に由来するメディエーターが月経喘息の一因であるという仮説のもと、主に肥満細胞などの炎症細胞から放出され、気道の閉塞を惹起するメディエーターの役割について研究を行っている。

その結果、月経喘息の発作中には、血中LTC4値が上昇し、その拮抗薬で発作を軽減させ得るという結果を得ている。すなわち、月経喘息の病因およびその治療法に新たな可能性を示唆する論文であると評価される。

そのような観点から、この論文は、博士論文として合格としてよいと判断される。