

学位授与番号	甲第 1728 号
学位授与年月日	平成 17 年 12 月 31 日
氏 名	織部 芳隆
学位論文題目	Attenuating effect of H^+K^+ ATPase inhibitors on airway cough hypersensitivity induced by allergic airway inflammation in guinea-pigs (モルモットのアレルギー性好酸球性気道炎症による咳感受性亢進に対する H^+K^+ ATPase 阻害薬の抑制効果)
論文審査委員	主 査 教 授 金子 周一 副 査 教 授 向田 直史 竹原 和彦

内容の要旨及び審査の結果の要旨

慢性咳嗽の原因疾患として、アトピー咳嗽 (AC)、咳喘息 (CVA)、好酸球性気管支炎 (EB)、胃食道逆流症 (GERD) などがよく知られている。

これらの疾患のなかで、GERD による咳嗽は、欧米では比較的頻度が高いと報告されているが、日本では稀である。GERD による咳嗽の発生機序として、胃内容物の microaspiration による気道の直接的障害と酸逆流による下部食道の知覚神経受容体刺激を介した迷走神経反射の二つの説があるが、現在では後者の迷走神経反射説が主流となっている。いずれの機序においても、プロトンポンプ阻害薬 (PPI) が胃酸の pH を上昇させることによって、咳嗽を減少させるとの考えが定説となっている。

GERD による慢性咳嗽の文献を検討すると、治療前に亢進していたカプサイシン咳感受性は、治療後には改善すると報告されている。この作用は、PPI による胃酸 pH の上昇により下部食道の刺激が軽減するためと考えられているが、PPI が直接的に気道の咳感受性を抑制する可能性もある。

本研究ではモルモットのアレルギー性好酸球性気道炎症モデルを用いて、カプサイシン咳感受性および気道炎症に及ぼす PPI の影響について検討した。得られた結果は以下のように要約される。

1. PPI は、オメプラゾール、ラベプラゾールともにモルモットの好酸球性気道炎症モデルのカプサイシン咳感受性亢進を抑制したが、BAL 液の総細胞数や細胞分画には影響を与えなかった。
2. H₂ ブロッカーであるシメチジンはカプサイシン咳感受性、BAL 液の総細胞数と細胞分画のいずれにも影響を与えなかった。
3. 少量気管支洗浄液の pH は気道炎症により低下したが、低下した pH は PPI であるラベプラゾール投与による影響を受けなかった。

以上より、PPI はモルモットのアレルギー性好酸球性気道炎症モデルのカプサイシン咳感受性亢進を抑制することが示されたが、その抑制機序に関しては不明であった。この成績は、PPI の効果のみによる GERD による咳嗽の診断に問題があることが示唆している。本研究は、PPI がアレルギー性気道疾患、特に気道アレルギーに関連した咳嗽に有用である可能性をはじめて示した論文であり、学位に値する重要な研究であると評価された。