

## 総説：気管支喘息の病態解明とその治療応用

### 気道リモデリングの病態の理解とその治療への応用

久留米大学医学部第一内科

相沢 久道

**要旨** 気管支喘息は、気道炎症、気道過敏性、可逆的な気道狭窄で定義される疾患である。気道過敏性は最も重要な因子であり、臨床的な重症度や治療内容と相関しているが、この過敏性は気道炎症によって生ずることが明らかにされている。喘息患者では非特異的な刺激が気道過敏性のある気道に作用し、可逆的な気道狭窄を引き起こす。しかしながら、一部の喘息患者では、非可逆的な気道狭窄が進行し、喘息の難治化を引き起こす。これには種々の機序が関与しているが、中でも重要なものが気道のリモデリングである。喘息患者の気道には、上皮の杯細胞化生、基底膜下の網状層の肥厚、平滑筋の肥大などの気道のリモデリングの所見がみられる。これらの組織学的変化は気道壁の肥厚を来し、その結果非可逆性の気道狭窄の進行と気道過敏性の亢進が起こる。ここでは、気道リモデリングの発症機序、病態生理的役割、予防、治療について概説する。

**キーワード**：気道炎症、気道過敏性、平滑筋、杯細胞、基底膜

Airway inflammation, Airway hyperresponsiveness, Smooth muscle, Goblet cell, Basement membrane

#### はじめに

気管支喘息は可逆性の気道狭窄を特徴とする疾患である。しかしながら、一部の症例では非可逆性の気道狭窄が進行することが知られている。このような変化の原因として最も考えられているのが気道壁のリモデリングである。すなわち、気道炎症の継続により正常気道組織の破壊とその変性が起こり、その結果気道壁が肥厚し可逆性の低下や気道過敏性の亢進が起こる。この非可逆性の気道狭窄の進行とそれに伴う気道過敏性の亢進は気管支喘息の難治化の大きな要因となっていると考えられている。そこで、ここでは気管支喘息のリモデリングについて、特にその機序とそれが喘息の病態に及ぼす影響を述べたい。

#### 1. 気道炎症と気道過敏性

気管支喘息患者の最も大きな生理学的特徴は気道過敏性であり、健康者に比べると30～100倍の過敏性がある。気道過敏性が発症する機序としては気道炎症が重要である。気管支喘息患者の気道では、気道上皮細胞の剥離脱落、好酸球・Tリンパ球・好中球などの炎症細胞浸潤、血管透過性亢進による浮腫、粘液過分泌などの炎症による所見が見られる。この炎症の程度と気道過敏性の程度はよく相関するだけでなく、両者は自然経過あるいは治療により同じように変動する。また、動物実験においては人工的に気道炎症を誘導すると気道過敏性が発症し、この過程では気道上皮細胞の傷害と好酸球の浸潤、および炎症気道において遊離されるいくつかのメディエーターが気道過敏性の亢進に重要な役割を演じていることが明らかにされている。これらの報告は、喘息では好酸

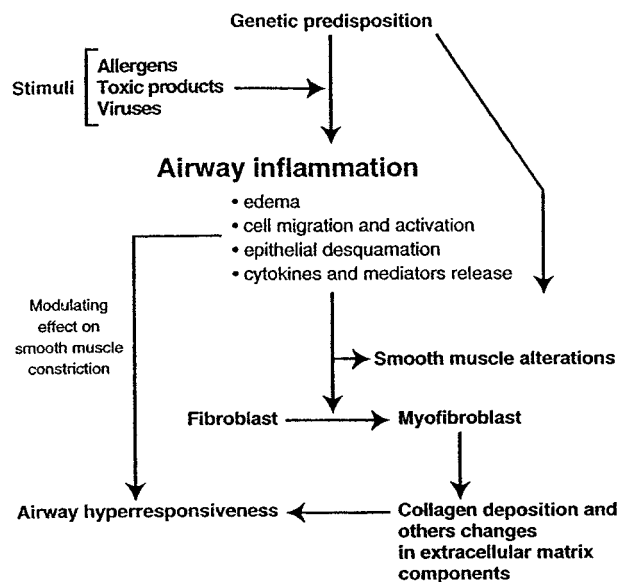


Fig. 1 Mechanism of airway hyperresponsiveness in asthma. ( Boulet LP, et al. Can Respir J 1998 )

球をはじめとする炎症細胞浸潤と気道上皮細胞傷害によって特徴づけられる気道の炎症が基本的な病態異常であり、その結果気道過敏性が生じていることを示している<sup>1)</sup>。Fig. 1は現在考えられている気道過敏性の発症機序を示したものである。素因のある個体に、アレルゲン・毒性物質・ウイルスなどの刺激が加わると気道炎症が発症する。気道炎症は、炎症細胞浸潤・気道上皮傷害・浮腫・サイトカインやメディエーターの遊離を起こす。こ

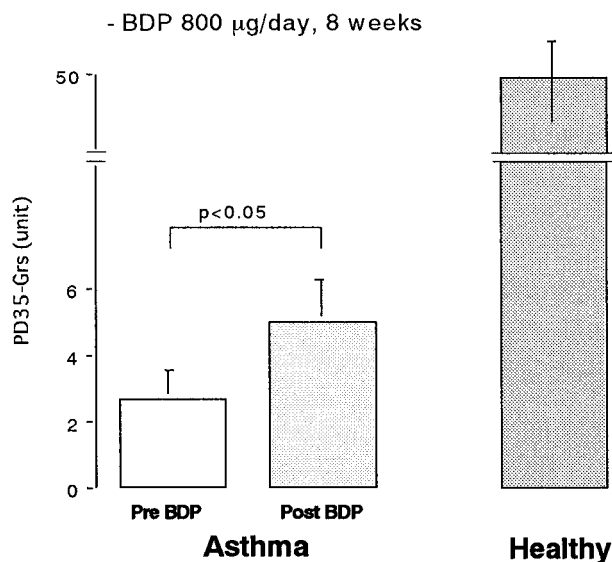


Fig. 2 Airway responsiveness before and after inhaled steroid treatment.

れらは図に示したような様々な機序で平滑筋の反応性を亢進させ、気道過敏性を引き起こす<sup>2)</sup>。

しかしながら、ここで重要なことは気道過敏性は気道炎症によってのみ規定されているのではないということである。Fig. 2は、ベクロメサゾン 800  $\mu$ g/日、8週間投与により、誘発喀痰中の好酸球、呼気中 NO が健常者レベルまで低下した患者の気道過敏性を見たものであるが、吸入ステロイドにより気道過敏性の改善は見られるものの、健常者と比較するとまだ遙かに高い。また、吸入ステロイドによる治療を受けていない患者では気道炎症と気道過敏性との間に相関が認められるが、吸入ステロイドにより気道炎症の治療を行うとこの相関は見られなくなる (Fig. 3 A)。ここで、好酸球が多く気道過敏性が高い患者は気道炎症の治療がまだ不十分であると考えられるが、好酸球が少なく気道過敏性が高い患者は気道炎症とは別の要素によって気道過敏性が規定されている可能性を示している。さらに Fig. 3 B に示したように、吸入ステロイド投与中の患者では気道過敏性と %FEV<sub>1</sub> の間に高い相関が見られ、これらの症例では気道過敏性が気道内径により規定されていることが示唆される<sup>3)</sup>。したがって、炎症以外に気道過敏性に関わる機序として気道のリモデリングが注目される。

## 2. 気管支喘息の気道リモデリング

喘息患者の気道では前述した炎症所見と同時に、基底膜下の線維化、上皮の杯細胞化生や粘膜下腺の過形成、平滑筋の肥厚などの所見が認められる。気道の炎症反応は、基底膜の破壊とともに線維芽細胞や平滑筋細胞に作用し、コラーゲンの沈着・細胞外基質の変化・平滑筋の

増生などを起こすことが報告されているが、これらについて次に具体的に述べる。

### 基底膜下の線維化

気道上皮の基底膜は basal lamina と lamina reticularis から成るが、喘息患者より得られた生検標本では病初期より基底膜の肥厚がみられ、電顕所見では lamina reticularis に厚い線維性の肥厚が観察される<sup>4)</sup>。これはフィブロネクチン、テネシン、I, III, V 型コラーゲンの沈着であり、これらの基質は活性化された筋線維芽細胞より産生されたものである<sup>5)</sup>。この基底膜下の線維化の程度と喘息の重症度<sup>6)</sup>、FEV<sub>1</sub> の低下速度<sup>6,7)</sup>、気道過敏性などの間<sup>8,9)</sup>に相関が見られることが報告されて (Fig. 4)、基底膜下の線維化が喘息の重症化や非可逆性の気道狭窄の進行に関与している可能性が示唆されている。しかしながら、この基底膜下の線維化の所見は軽症喘息の患者にもみられることや<sup>10,11)</sup>、別の研究では基底膜下の線維化は喘息症状とは相関しないと報告されおり<sup>12)</sup>、今後も臨床所見と対比した更なる検討が必要である。

また、喘息患者ではコラーゲンやその他の筋線維芽細胞より産生される基質の沈着だけでなく、弾性線維の断裂や消失がみられ、異常な弾性線維破壊が起こっていることを示している<sup>13)-15)</sup>。これらの粘膜下の構造変化は気道壁の肥厚を来すだけでなく、機能的にも気道壁の伸展性を変化させている<sup>15)</sup>。

### 筋線維芽細胞過増生

上皮下における筋線維芽細胞の増生が喘息患者や喘息モデル動物で報告されている<sup>5,16,17)</sup>。これらの筋線維芽細胞はコラーゲンおよび非コラーゲン性の基質の主な産生細胞であるだけでなく<sup>5)</sup>、実験的にはアレルゲン暴露直後に分化することが報告されている<sup>17)</sup>。また、喘息患者の生検では粘膜下の筋線維芽細胞の数と上皮下のコラーゲン沈着は相関がみられることが示されており<sup>5,18)</sup>、筋線維芽細胞は気道のリモデリングに重要な役割を演じていると考えられている。

### 血管増生

喘息患者の生検では血管新生による血管数の増加、血管拡張、微小血管からの血漿成分の漏出などの所見がみられ、これらも気道壁の肥厚の一要素として関与している<sup>19,20)</sup>。これらの所見は、喘息死症例でより顕著にみられる<sup>21)</sup>。血管の変化には VEGF が関与していると考えられるが、VEGF の発現は様々な炎症性のメディエーターやサイトカインで亢進し、逆にステロイドにより抑制されることが知られている<sup>22)</sup>。

### 粘液分泌細胞の増生

喘息死の剖検肺では殆ど粘液栓がみられる<sup>4,23,24)</sup>。粘液はムチン蛋白と血漿蛋白の混合物であり、過剰な粘液産生には杯細胞、粘液腺、血管内皮細胞の異常が関与して

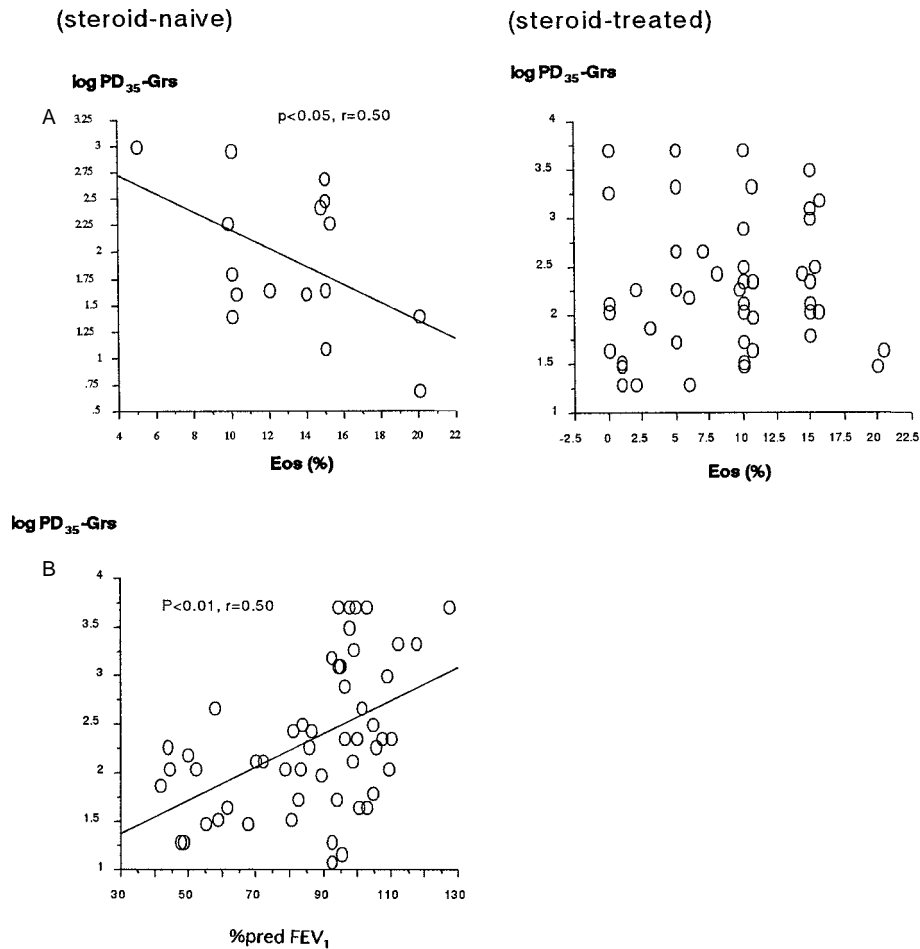


Fig. 3 A : Correlation between airway responsiveness and inflammation in steroid-naive and steroid-treated asthmatics. B : Correlation between airway responsiveness and airway caliber in steroid-treated asthmatics.

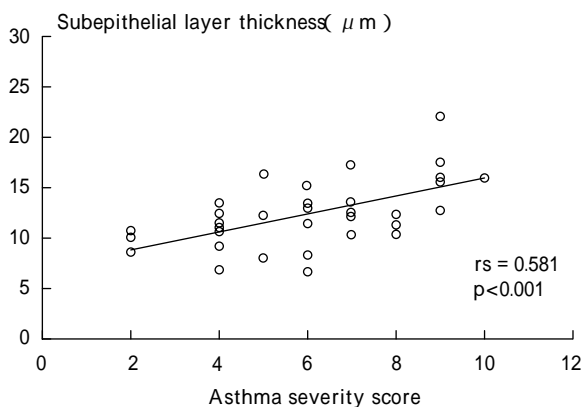


Fig. 4 Correlation between subepithelial layer thickness and asthma severity in asthmatic patients. (Chetta A, et al. Chest. 1997)

いる。喘息患者の気道組織では、健常者と比べると粘膜下の腺組織の面積が増加しており<sup>4) 23) 24)</sup>、さらに上皮の杯

細胞数の増加も認められる<sup>25) 26)</sup>。

#### 気道平滑筋の増生

喘息患者では気道平滑筋層の肥厚が認められる<sup>4) 19) 23) 24) 27)</sup>。この平滑筋の肥厚は、多くの症例では中枢気道に認められるが<sup>4) 23)</sup>、一部の症例では末梢気道を含む全気道にわたってみられる<sup>19) 24)</sup>。平滑筋層の肥厚には平滑筋細胞の肥大と増殖が関与しているが、Ebinaらは喘息患者の気道平滑筋の組織学的検討の結果2つのタイプに分類している。I型は平滑筋細胞の増殖によるものでこれは主として中枢気道に見られ、II型は細胞増殖が中枢気道に軽度みられるが全気道特に末梢気道に細胞肥大がみられるタイプである<sup>28)</sup>。

#### 3. リモデリングの機序

気道のリモデリングが開始する最初の過程は気道上皮の傷害であり、上皮細胞が傷害され基底膜より剥離すると、そこから炎症性サイトカイン、成長因子、メディエーター、蛋白分解酵素を遊離し、上皮下の筋線維芽細胞の

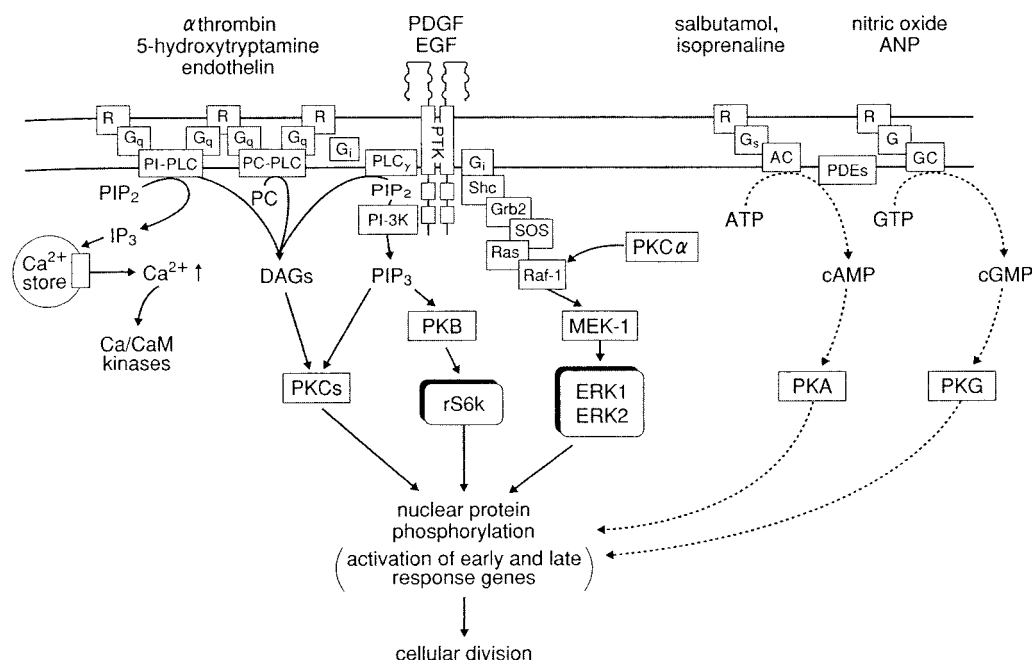


Fig. 5 Molecular mechanisms of airway smooth muscle proliferation in asthma ( Hirst SJ. Clin Exp Allergy. 2000 )

分化増殖をうながし、その後の過程が進行する。このなかで、基底膜下の線維化には、TGF- $\beta$ が重要な役割を担うと考えられている。TGF- $\beta$ は喘息患者の気管支肺胞洗浄液(BALF)中に大量に存在することや、TGF- $\beta$ の発現と基底膜下の厚さ、線維芽細胞の数、喘息の重症度が相関することなどからである<sup>7,29,30</sup>。GM-CSFとEGFも喘息患者で増加していることが報告されているが<sup>30</sup>、喘息患者でのGM-CSFやEGFと基底膜下の線維化との間の相関については明らかではない。この他に線維芽細胞を増殖させ細胞外基質を産生させるものとしては、PDGF、IL-1、TNF、IL-5、IGF-1、エンドセリン-1、トリプターゼ、ロイコトリエンなどがある<sup>31</sup>。

また、蛋白分解酵素とその阻害物質もリモデリングの進行に深く関与するものとして考えられている。MMPs(Matrix metaroproteinases)は選択的に細胞外基質を分解する酵素であり、MMPとその阻害物質であるTIMPのバランスは組織の傷害と修復およびそれに伴うリモデリングの調節を行うと考えられている。MMP-9は喘息患者の喀痰や組織で多量に認められ<sup>9,32</sup>、タイプIVやVのコラーゲンを分解し、コラーゲンやエラスチンなどを変性させる。TIMP-1は喘息患者の喀痰、組織での増加がみられ、その量と線維化の間に相関がある<sup>9,33</sup>。急性発作時の喘息患者ではTIMP-1/MMP-9の低下がみられ、これは基底膜の破壊に作用している可能性が考えられる。これに対し、安定期の喘息患者ではTIMP-1/MMP-9の増加がみられ、これは細胞外基質の

沈着に作用している可能性が考えられる<sup>34</sup>。

一方、平滑筋細胞の増生には、種々の増殖因子、サイトカイン、炎症性メディエーター、プロテアーゼ、細胞外マトリックスなどの他に、機械的ストレスや活性酸素種が関与することが知られている。このうち主なものはPDGFやEGFなどの成長因子であり、これらは受容体のプロテインチロシンキナーゼ(PTK)を活性化し、それに続いてアダプター分子、Ras/Raf複合体、ERKの順にMAPキナーゼ系が活性化され核蛋白のリン酸化が起こり細胞が増殖する。また、トロンピン、セロトニン、エンドセリンなどのメディエーターは膜結合型のG蛋白を活性化し、それに続くフォスフォイノシチド3キナーゼ(PI-3K)、PKBを介したリボゾーマルS6キナーゼの活性化も増殖に重要である。その他、PKCを介した系、ATPやGTPからPKAやPKGを介した系も相互に関連している<sup>35,36</sup>(Fig.5)。

#### 4. リモデリングが喘息の病態に及ぼす作用

気管支喘息は可逆性の気道狭窄を特徴とする疾患である。しかしながら、喘息患者では肺機能の経年的な低下が健常者よりも大きいことが報告されている(Fig.6<sup>37</sup>)。また、患者によっては $\beta_2$ 刺激薬に抵抗性の非可逆的な気道狭窄や、吸入ステロイドによっても改善しない持続的な気道過敏性の亢進も知られ、これらの変化は気道壁のリモデリングが原因と考えられている。気道にリモデリングが生ずると、壁の肥厚による内腔の狭窄だけではなく、伸展性の減弱のため、持続的非可逆的な気

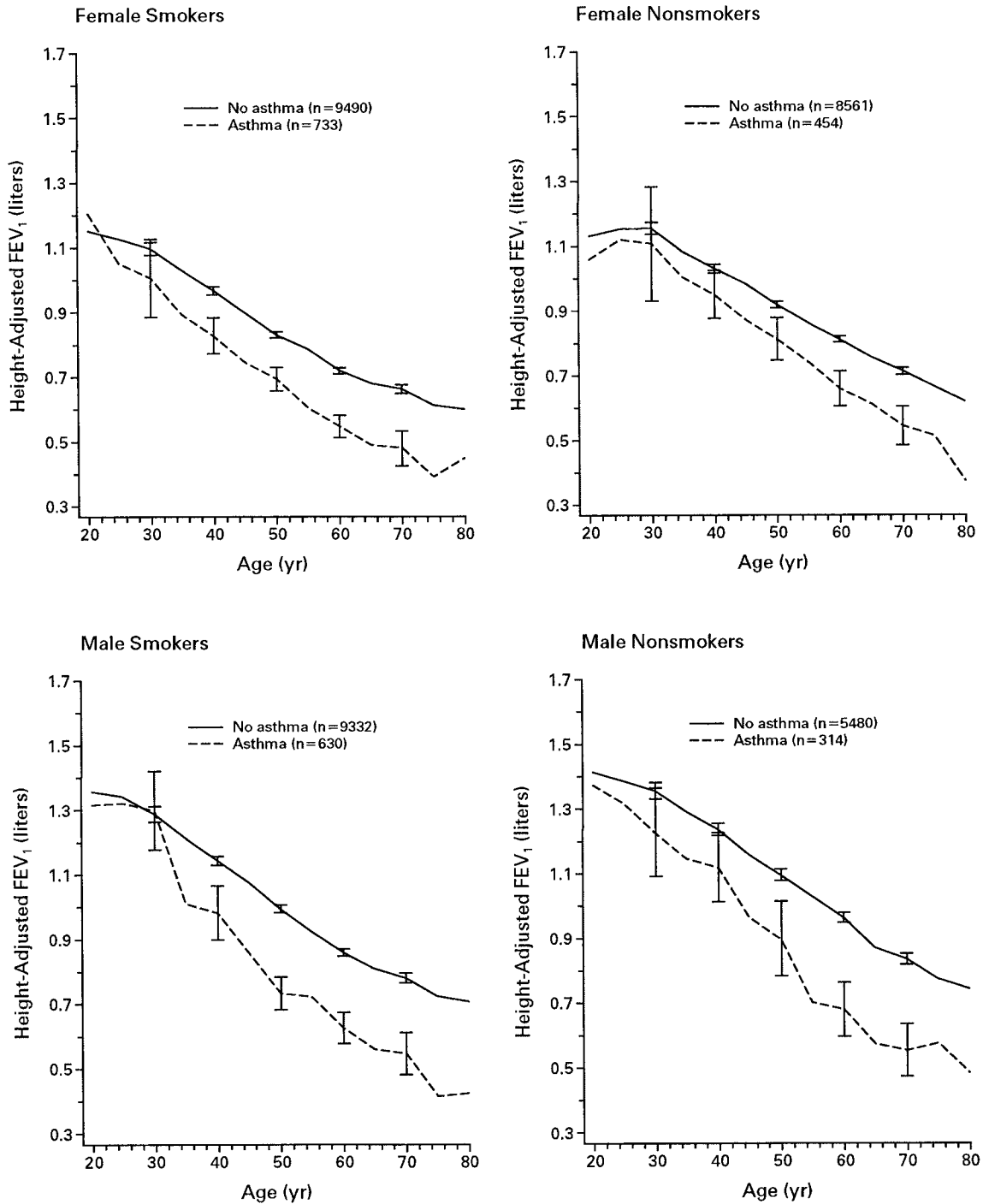


Fig. 6 Changes with age in the height-adjusted forced expiratory volume in one second ( FEV<sub>1</sub> ) According to sex, smoking status, and the presence or absence of asthma.( Lange P, et al. N Engl J Med. 1998 )

道狭窄へと進行する。さらに、気道抵抗に対する影響は普通の状態よりも平滑筋収縮時に非常に大きくなり、これが気道過敏性につながる。

Morenoらは気道壁の厚さと気道抵抗との関係を解析し、この関係は以下の式で表せると報告している<sup>38)</sup>。

$$\Delta R_{aw} = \left( \frac{\sqrt{(1 - PMC \times PMS)^2 - PW}}{\sqrt{1 - PW_n}} \right)^{-4}$$

ここで、PMSは平滑筋の収縮、PMCは平滑筋の外周、PWは気道壁の肥厚を表している。Jamesらはこの式を

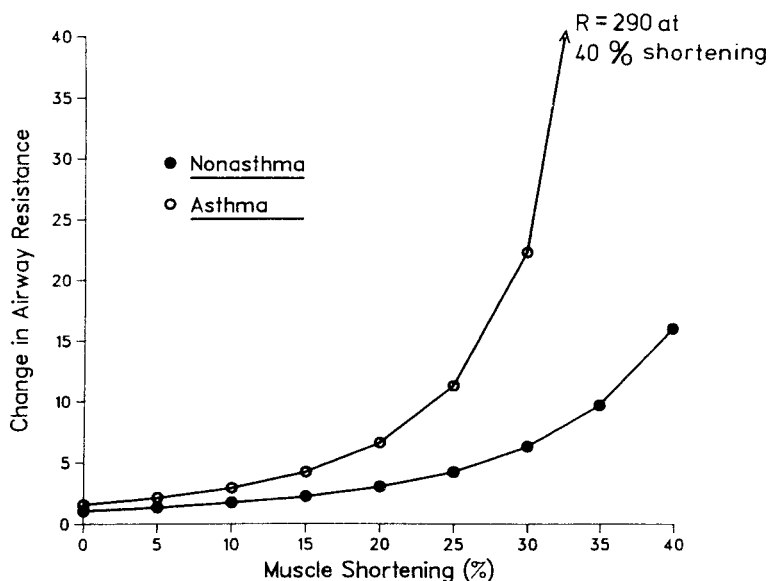


Fig. 7 The changes in relative resistance of cartilaginous airways ( $P_i < 10$  mm) calculated using the mean dimensions measured in nonasthmatic and asthmatic subjects. The baseline resistance of the nonasthmatic airway is arbitrarily set as 1.0. ( James AL, et al. Am Rev Respir Dis. 1989 )

用いて、実際に剖検で得られた喘息および非喘息症例の気道壁を計測し、平滑筋収縮時の気道抵抗の変化を計算している。その結果、Fig. 7 に示したように気道壁の肥厚が存在すると、同じ平滑筋の収縮でも気道抵抗の変化は遙かに大きくなり、平滑筋が40%収縮した時に非喘息症例では抵抗は15倍にしかならないのに、喘息症例では290倍にもなる<sup>39)</sup>。

### 5. 治療への応用

気道リモデリングは形態学的な変化であり、喘息に特有な機能的な気道収縮に比べると改善に乏しい。しかしながら、これまで述べた組織変化の中で、粘液産生細胞や血管の増生は吸入ステロイドなどにより比較的短時間で改善がみられる変化である。一方、可逆性に乏しいものとしては基底膜下の線維化と平滑筋の肥厚があげられ、これらの治療の可能性について述べる。

基底膜下の線維化は、原因になっている炎症を取り除くことにより、改善する可能性が示唆されている。すなわち、トルエンジイソシアネートによる職業性喘息患者では、環境から遠ざけることにより基底膜下の肥厚が改善することが報告されている ( Fig. 8 )<sup>40)</sup>。これより、積極的な気道炎症治療により線維化が改善する可能性が考えられる。Olivieriらはフルチカゾン 500  $\mu$ g, 8週間投与により基底膜下の肥厚が改善すると報告している ( Fig. 9 )<sup>41) 42)</sup>。これに対して、吸入ステロイドは、長期間使用しても喘息患者の基底膜下の線維化を改善しないという報告もある<sup>10) 43) 44)</sup>。最近の動物実験の成績によると、

### SUBEPITHELIAL FIBROSIS

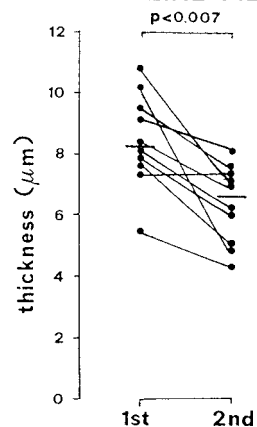


Fig. 8 Individual measurements of the thickness of subepithelial fibrosis in bronchial biopsies of subjects with TDI asthma at diagnosis ( 1st test ) and after cessation of exposure to TDI ( 2nd test ) ( Saetta M, et al. Am J Respir Crit Care Med. 1995 )

吸入ステロイドはリモデリングの進行を予防するが、一旦成立したりリモデリングに対する改善効果はないと報告されており ( Fig. 10 )<sup>45)</sup>、喘息患者に見られる成立したりリモデリングに対する治療効果についてはなお今後の慎重な検討が必要と思われる。

現在のところ、リモデリングは予防が大切であり、これには吸入ステロイドが最も有効である。吸入ステロイ

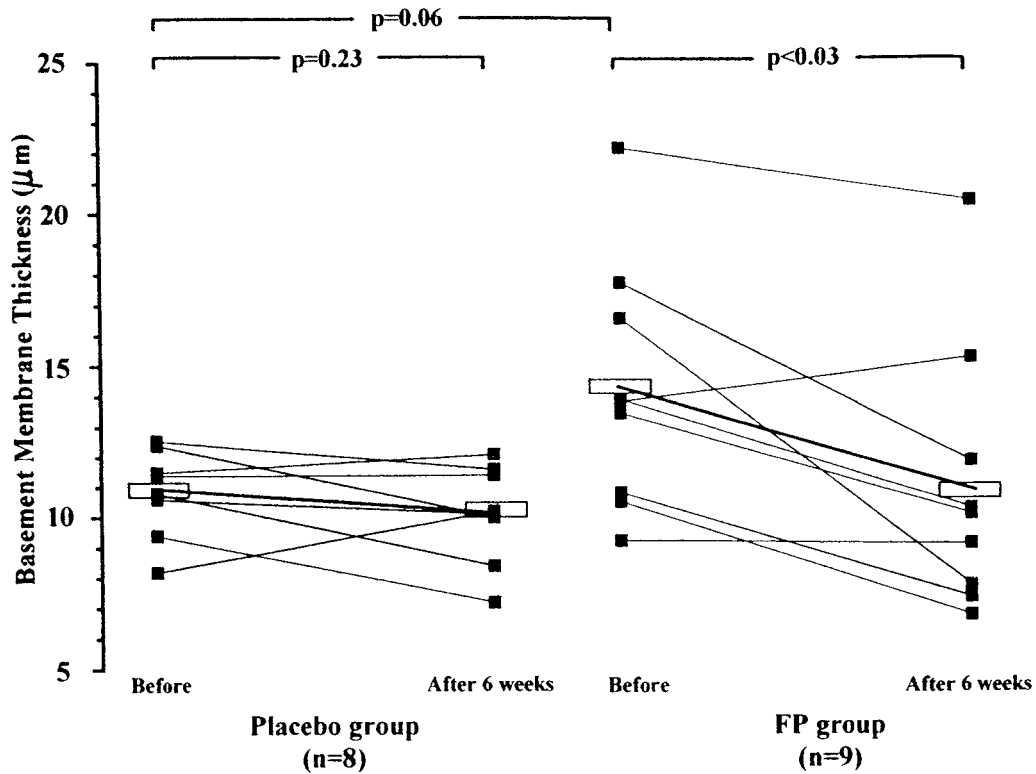


Fig. 9 Individual values of basement membrane thickness ( $\mu\text{m}$ ) and means measured before and after 6 wk treatment with placebo and inhaled FP 250  $\mu\text{g}$  twice day. (Olivieri D, et al. Am J Respir Crit Care Med. 1997)

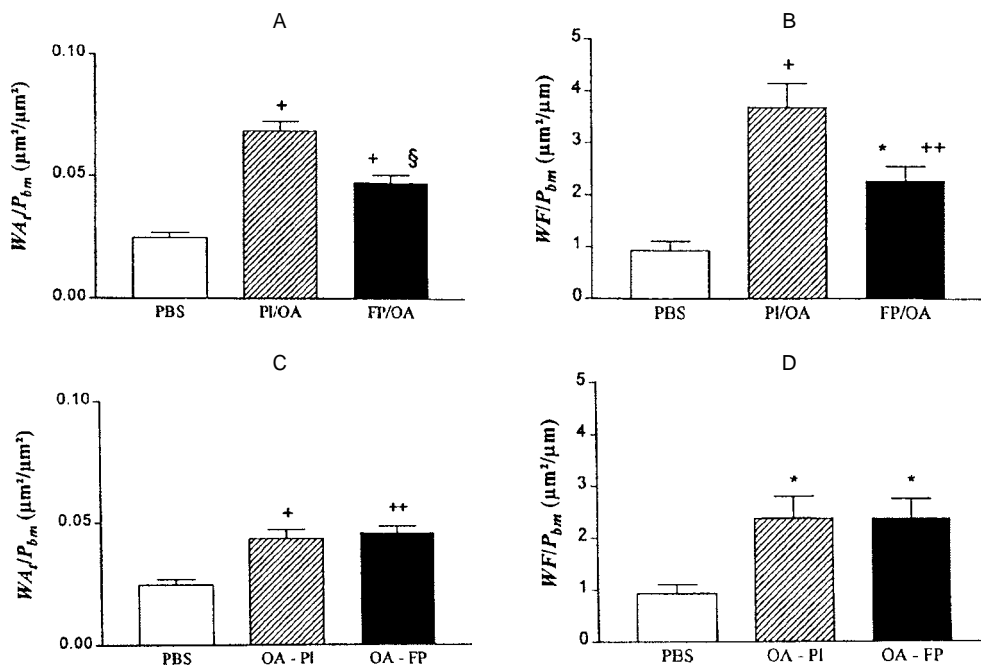


Fig. 10 A, B: Effect of concomitant treatment with placebo (PI) and FP on wall area (A) and amount of fibronectin (B) in large airways during 2 wk of OA exposure versus PBS exposure. (\* $p < 0.01$  versus PBS, + $p < 0.0001$  versus PBS, ++ $p < 0.01$  versus PI/OA, § $p < 0.0001$  versus PI/OA); C, D: Effect of posttreatment with placebo (PI) and FP on wall area (C) and amount of fibronectin (D) in large airways during 2 wk of OA exposure versus PBS exposure. (\* $p < 0.01$  versus PBS, + $p < 0.001$  versus PBS, ++ $p < 0.0001$  versus PBS) Vanacker NJ, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2001)

ドによる治療は喘息患者の経年的な肺機能の低下と気道過敏性の亢進を抑制することが知られている<sup>46) 47) 48)</sup>。しかしながら、その早期介入の是非については未だ見解が分かれている。その他の薬物については、動物モデルではシクロスポリン A が慢性のアレルゲン曝露による気道過敏性とリモデリングを抑制すると報告されている<sup>49)</sup>。また最近、ロイコトリエン拮抗薬が、リモデリングに抑制的に作用している可能性が報告されている。Henderson らは、アレルゲン反復曝露モデルにおいて観察される基底膜下の線維化や平滑筋の肥厚がロイコトリエン受容体拮抗薬であるモンテルカストにより抑制されるとしている<sup>50)</sup>。

以上の成績をふまえて、現時点でのリモデリングの治療についてまとめると、第一には「リモデリング」のなかには比較的速やかに改善するものとそうでないものがあること、第二に、成立したリモデリングを改善する可能性のある薬物としては吸入ステロイドがあげられるが、未だ確立した見解ではないこと、第三に、リモデリングを予防する薬物としては、吸入ステロイドはほぼ確実であり、その他にもロイコトリエン拮抗薬やシクロスポリン A は可能性があることなどである。難治性喘息のより根本的な治療にはさらなる基礎的、臨床的研究が必要である。

## 文 献

- 1) 相沢久道：第 2 章・喘息の病態・気道過敏性。In：新しい診断と治療の ABC 2, edited by 泉孝英, 2001, p. 71-77.
- 2) Boulet LP, Chakir J, Dube J, et al: Airway inflammation and structural changes in airway hyperresponsiveness and asthma: an overview. *Can Respir J* 1998; 5: 16-21.
- 3) H. Inoue, A. Kibe, H. Koto, et al: Correlation between sputum eosinophils, exhaled nitric oxide, and methacholine responsiveness in steroid-naive asthmatics and in asthmatics treated with inhaled steroid. *Am J Respir Crit Care Med* 2001, 163: A 519
- 4) Dunnill MS, Massarella GR, Anderson JA: A comparison of the quantitative anatomy of the bronchi in normal subjects, in status asthmaticus, in chronic bronchitis, and in emphysema. *Thorax*. 1969; 24: 176-179.
- 5) Brewster CE, Howarth PH, Djukanovic R, et al: Myofibroblasts and subepithelial fibrosis in bronchial asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1990; 3: 507-511.
- 6) Chetta A, Foresi A, Del Donno M, et al: Airways remodeling is a distinctive feature of asthma and is related to severity of disease. *Chest* 1997; 111: 852-857.
- 7) Minshall EM, Leung DY, Martin RJ, et al: Eosinophil-associated TGF-beta 1 mRNA expression and airways fibrosis in bronchial asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997; 17: 326-333.
- 8) Boulet LP, Laviolette M, Turcotte H, et al: Bronchial subepithelial fibrosis correlates with airway responsiveness to methacholine. *Chest* 1997; 112: 45-52.
- 9) Hoshino M, Nakamura Y, Sim J, et al: Bronchial subepithelial fibrosis and expression of matrix metalloproteinase-9 in asthmatic airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 1998; 102: 783-788.
- 10) Jeffery PK, Godfrey RW, Adelroth E, et al: Effects of treatment on airway inflammation and thickening of basement membrane reticular collagen in asthma. A quantitative light and electron microscopic study. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 890-899.
- 11) Roche WR, Beasley R, Williams JH, et al: Subepithelial fibrosis in the bronchi of asthmatics. *Lancet* 1989; 1(8637): 520-524.
- 12) Chu HW, Halliday JL, Martin RJ, et al: Collagen deposition in large airways may not differentiate severe asthma from milder forms of the disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1936-1944.
- 13) Bousquet J, Lacoste JY, Chanez P, et al: Bronchial elastic fibers in normal subjects and asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1648-1654.
- 14) Mauad T, Xavier AC, Saldiva PH, et al: Elastosis and fragmentation of fibers of the elastic system in fatal asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 968-975.
- 15) Carroll NG, Perry S, Karkhanis A, et al: The airway longitudinal elastic fiber network and mucosal folding in patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 244-248.
- 16) Tang W, Geba GP, Zheng T, et al: Targeted expression of IL-11 in the murine airway causes lymphocytic inflammation, bronchial remodeling, and airways obstruction. *J Clin Invest* 1996; 98: 2845-2853.
- 17) Gizycki MJ, Adelroth E, Rogers AV, et al: Myofibroblast involvement in the allergen-induced late response in mild atopic asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997; 16: 664-673.
- 18) Holgate ST, Davies DE, Lackie PM, et al: Epithelial-mesenchymal interactions in the pathogenesis of asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2000; 105: 193-204.
- 19) Saetta M, Di Stefano A, Rosina C, et al: Quantitative structural analysis of peripheral airways and arteries in sudden fatal asthma. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 138-143.
- 20) Kuwano K, Bosken CH, Pare PD, et al: Small airways dimensions in asthma and in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1220-1225.
- 21) Carroll N, Cooke C, James A: The distribution of eosinophils and lymphocytes in the large and small airways of asthmatics. *Eur Respir J*. 1997; 10: 292-300.
- 22) Nauck M, Roth M, Tamm M, et al: Induction of vascular endothelial growth factor by platelet-activating factor and platelet-derived growth factor is downregulated by corticosteroids. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1997; 16: 398-406.
- 23) Kim KC, McCracken K, Lee BC, et al: Airway goblet cell mucin: its structure and regulation of secretion. *Eur Respir J*. 1997; 10: 2644-2649.
- 24) Carroll N, Elliot J, Morton A, et al: The structure of large and small airways in nonfatal and fatal asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 405-410.



- 25) Aikawa T, Shimura S, Sasaki H, et al : Marked goblet cell hyperplasia with mucus accumulation in the airways of patients who died of severe acute asthma attack. *Chest* 1992 ; 101 : 916 921.
- 26) Shimura S, Andoh Y, Haraguchi M, et al : Continuity of airway goblet cells and intraluminal mucus in the airways of patients with bronchial asthma. *Eur Respir J* 1996 ; 9 : 1395 1401.
- 27) Hossain S, Heard BE : Hyperplasia of bronchial muscle in chronic bronchitis. *J Pathol* 1970 ; 101 : 171 184.
- 28) Ebina M, Takahashi T, Chiba T, et al : Cellular hypertrophy and hyperplasia of airway smooth muscles underlying bronchial asthma. A 3-D morphometric study. *Am Rev Respir Dis* 1993 ; 148 : 720 726.
- 29) Ohno I, Nitta Y, Yamauchi K, et al : Transforming growth factor beta 1 ( TGF beta 1 ) gene expression by eosinophils in asthmatic airway inflammation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1996 ; 15 : 404 409.
- 30) Vignola AM, Chanez P, Chiappara G, et al : Transforming growth factor-beta expression in mucosal biopsies in asthma and chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 ; 156 : 591 599.
- 31) Elias JA, Zhu Z, Chupp G, Homer RJ. Airway remodeling in asthma. *J Clin Invest* 1999 ; 104 : 1001 1006.
- 32) Vignola AM, Riccobono L, Mirabella A, et al : Sputum metalloproteinase-9/tissue inhibitor of metalloproteinase-1 ratio correlates with airflow obstruction in asthma and chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 ; 158 : 1945 1950.
- 33) Mautino G, Henriquet C, Gougat C, et al : Increased expression of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and loss of correlation with matrix metalloproteinase-9 by macrophages in asthma. *Lab Invest* 1999 ; 79 : 39 47.
- 34) Tanaka H, Miyazaki N, Oashi K, et al : Sputum matrix metalloproteinase-9 : tissue inhibitor of metalloproteinase-1 ratio in acute asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000 ; 105 : 900 905.
- 35) Hirst SJ : Airway smooth muscle as a target in asthma. *Clin Exp Allergy* 2000 ; 30 Suppl 1 : 54 59.
- 36) Hirst SJ, Walker TR, et al : Phenotypic diversity and molecular mechanisms of airway smooth muscle proliferation in asthma. *Eur Respir J* 2000 ; 16 : 159 177.
- 37) Lange P, Parner J, Vestbo J, et al : A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med* 1998 ; 339 : 1194 200.
- 38) Moreno RH, Hogg JC, Pare PD : Mechanics of airway narrowing. *Am Rev Respir Dis* 1986 ; 133 : 1171 1180.
- 39) James AL, Pare PD, Hogg JC : The mechanics of airway narrowing in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1989 ; 139 : 242 246.
- 40) Saetta M, Maestrelli P, Turato G, et al : Airway wall remodeling after cessation of exposure to isocyanates in sensitized asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1995 ; 151 : 489 494.
- 41) Olivieri D, Chetta A, Del Donno M, et al : Effect of short-term treatment with low-dose inhaled fluticasone propionate on airway inflammation and remodeling in mild asthma : a placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 ; 155 : 1864 1871.
- 42) Trigg CJ, Manolitsas ND, Wang J, et al : Placebo-controlled immunopathologic study of four months of inhaled corticosteroids in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994 ; 150 : 17 22.
- 43) Laitinen LA, Laitinen A : Remodeling of asthmatic airways by glucocorticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 1996 ; 97 : 153 158.
- 44) Lundgren R, Soderberg M, Horstedt P, et al : Morphological studies of bronchial mucosal biopsies from asthmatics before and after ten years of treatment with inhaled steroids. *Eur Respir J* 1988 ; 1 : 883 889.
- 45) Vanacker NJ, Palmans E, Kips JC, et al : Fluticasone inhibits but does not reverse allergen-induced structural airway changes. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ; 163 : 674 679.
- 46) Dompeling E, van Schayck CP, van Grunsven PM, et al : Slowing the deterioration of asthma and chronic obstructive pulmonary disease observed during bronchodilator therapy by adding inhaled corticosteroids. A 4-year prospective study. *Ann Intern Med* 1993 ; 118 : 770 778.
- 47) Haahtela T, Jarvinen M, Kava T, et al : Effects of reducing or discontinuing inhaled budesonide in patients with mild asthma. *N Engl J Med* 1994 ; 331 : 700 705.
- 48) Selroos O, Pietinalho A, Lofroos AB, et al : Effect of early vs late intervention with inhaled corticosteroids in asthma. *Chest* 1995 ; 108 : 1228 1234.
- 49) Padrid PA, Cozzi P, Leff AR : Cyclosporine A inhibits airway reactivity and remodeling after chronic antigen challenge in cats. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 ; 154 : 1812 1818.
- 50) Henderson WR Jr, Tang LO, Chu SJ, et al : A role for cysteinyl leukotrienes in airway remodeling in a mouse asthma model. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ; 165 : 108 116.