

総説：気管支喘息の病態解明とその治療応用**気道過敏性の病態とその治療への応用**

国立療養所南福岡病院臨床研究部

下田 照文 庄司 俊輔 西間 三馨

要旨 気管支喘息は可逆性の気道閉塞，気道炎症，気道過敏性で特徴付けられる．気道過敏性には遺伝的素因と環境因子が関与しているが，気道過敏性を規定する遺伝因子はまだ解明されていない．後天的因子として種々の刺激の結果生じる気道炎症が喘息の病態と気道過敏性の亢進に重要である．気道過敏性の測定と誘発喀痰による気道炎症の検査は喘息の病態の評価に有用である．喘息の気道で好酸球，Tリンパ球，好中球などの炎症細胞が重要な役割を果たしていることが知られているが，喘息の病態と気道過敏性の亢進にもっとも関与している炎症細胞は好酸球である．好酸球数と eosinophil cationic protein (ECP) 値は喘息患者の気道で上昇し気道過敏性の程度と相関し，気道炎症が気道過敏性亢進の主因と考えられている．

小児喘息の約70%は思春期に症状が消失しいわゆる out-grow すると言われている．しかし，小児喘息の既往のある out-grow した若年者での気道炎症と気道過敏性の関係についてはまだよくわかっていない．out-grow した若年者を対象にしたわれわれの検討では，10年以上無症状の out-grow 症例のほとんどは気道過敏性が陽性であった．そして，小児喘息の罹病期間，喀痰中の好酸球比率，喀痰中の TNF- α 値が気道過敏性と有意に相関していた．23例の out-grow 症例中わずか3例は気道過敏性は陰性であり気道炎症の所見は認められなかった．IgE-RIST，末梢血中の好酸球数と ECP 値は気道過敏性と相関しなかった．それ故，気道過敏性の評価には末梢血のいかなる指標も信頼できず，誘発喀痰を用いての気道炎症の評価が重要である．

誘発喀痰を用いての検討から，いったん獲得した気道過敏性は容易には消失せず，気道炎症の持続が気道過敏性に影響しているものと思われる．たとえ症状がなくても気道過敏性が残存している症例は治癒ではなく緩解状態であり，喘息再発の危険性を有している．

ステップ1, 2の軽症の時から吸入ステロイドを中心とした抗炎症薬による Early intervention が喘息の難治化と気道リモデリングの予防に重要であると思われる．

キーワード：気道炎症，気道過敏性，誘発喀痰，喘息の緩解，早期治療導入

airway inflammation, airway hyperresponsiveness, induced sputum, outgrow, early intervention

気管支喘息患者は，健常者ではほとんど反応を起こさない程度の弱い刺激（アレルゲンなどの特異的的刺激や冷気，喫煙などの非特異的的刺激）が気道に加わることで，気道の収縮を起こし喘鳴，呼吸困難などの発作を起こすことが認められる．これは，気管支喘息患者では気道が刺激に対して反応しやすい状態，すなわち気道の反応性が亢進している状態（気道過敏性の亢進）を意味している．気道過敏性は気管支喘息の病態の本態であり，喘息患者と健常者を区別する最も大きな特徴のひとつである．気道過敏性の亢進はほとんどすべての気管支喘息患者にみられる病態生理学的特徴であり気道過敏性の測定は気管支喘息の生理学的診断に必須なものである．さらに，気道過敏性の亢進と気管支喘息の重症度は相関するため病態の把握にも気道過敏性の測定は重要である．

1. 気道過敏性の病態と喘息との関係

気道過敏性の病態には遺伝的素因と環境因子の両方が関与している．気道過敏性と関連すると推測されている

蛋白の遺伝子多型に関する研究で多くの候補遺伝子が報告されているが，ヒトではまだ気道過敏性を規定する遺伝子は同定されていない¹⁾．

気管支喘息は可逆性の気道狭窄，気道過敏性の亢進，および気道炎症の3つの特徴により定義されているが気道炎症が気管支喘息における重要な要因と考えられている²⁾．気管支喘息でみられる気道の炎症は好酸球を主体とした炎症細胞の浸潤による気道上皮の傷害を特徴とするアレルギー性の慢性炎症である．慢性炎症の原因には，アレルギー，ウイルスなどの感染，様々な環境因子などが関与している．これら後天的因子の刺激により好酸球，Th2細胞，好中球などの炎症細胞が気道へ浸潤し活性化され，炎症性メディエーターやサイトカインを分泌し，それらの相互作用により気道炎症を惹起し，その結果気道上皮が傷害を受けさらに気道平滑筋の収縮も加わり気道過敏性の亢進を起こすものと思われる．

慢性疾患である気管支喘息患者では非発作時でも健常

人に比して気管支肺胞洗浄液中および喀痰中の好酸球数と eosinophil cationic protein (ECP) が上昇し気道の炎症が存在し、この気道の炎症の程度と気道過敏性の程度がよく相関し、気道過敏性の原因として気道の炎症が考えられている³⁾⁻⁷⁾。

気道過敏性には気道炎症が大きく関与し、通常の慢性喘息は好酸球性炎症が気道過敏性亢進の原因であるが、重症難治化の喘息の気道過敏性には好中球性炎症も関与している。さらに気道炎症に起因する気道のリモデリングなど構造的変化の因子も重要である⁸⁾⁻¹⁰⁾。気道過敏性亢進の成因として、好酸球性炎症なのか、好中球性炎症なのか、あるいは気道のリモデリングによって起こっているのかにより吸入ステロイドのような抗炎症療法に対する反応性が異なるものと思われる。

2. 気道炎症の評価と気道過敏性との関係

気管支喘息の病態において気道過敏性亢進の成因として気道炎症がもっとも重要であることはひろく認識されている。われわれは若年成人非喫煙者を対象にして、気管支喘息の既往歴とダニまたはスギに対する感作の有無により、Group 1：軽症喘息群(ダニ RAST 陽性)、Group 2：小児喘息既往ありの out-grow 群(ダニ RAST 陽性)、Group 3：喘息非合併のアトピー疾患群(ダニ RAST 陽性)、Group 4：ダニ RAST 陽性の健常人、Group 5：喘息非合併のスギ花粉症群(ダニ RAST 陰性)、Group 6：健常人(ダニ RAST 陰性)の6群に分類し、メサコリンに対する気道過敏性と高張食塩水吸入による誘発喀痰中好酸球数、ECP、サイトカインとの相関を検討し、気道炎症と気道過敏性亢進とのかわり方を検討した¹¹⁾。

その結果、小児喘息の既往がある out-grow 症例のほとんどは軽症喘息患者と同程度の気道過敏性を有していた。ダニ感作を受けているものでは喘息症状がなくても気道過敏性は陽性であった (Fig. 1)。また、気道過敏性が陽性であった症例は気道炎症を有しており、気道過敏性亢進の程度は誘発喀痰中の好酸球比率、ECP、TNF- α と有意に逆相関し、前炎症性サイトカインである TNF- α と最も高い相関を示した (Fig. 2)。したがって、気道過敏性の獲得ないし維持には気道炎症がきわめて重要な要素であり TNF- α が重要なサイトカインであると思われた。

小児や若年成人の喘息はアトピー型が多く主要な抗原は室内塵である¹²⁾⁻¹³⁾。ダニ抗原に感作された非喘息症例の気道過敏性陽性は気道のアレルギー反応により気道炎症が増大した結果と思われる。そして、気道過敏性がある閾値を越えると喘息を発症する危険性がある。気道での TNF- α のようなサイトカインの上昇とそれに続く好酸球の浸潤、ECP や MBP による気道上皮の損傷が気道過敏性獲得に関与しているのであろう。

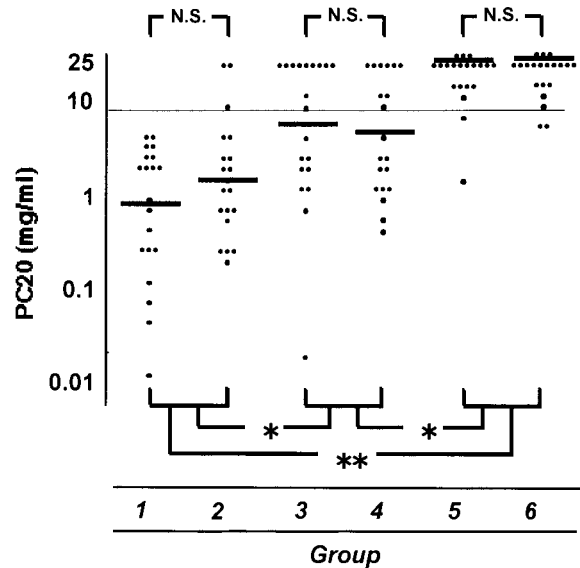


Fig. 1 PC20 of individual groups (Y axis was presented by logarithmic scale)

Group 1: subjects with intermittent or mild asthma. Group 2: subjects with asymptomatic childhood asthma who had not demonstrated any asthma-related symptoms for more than 10 years. Group 3: non-asthmatic subjects who had atopic dermatitis or allergic rhinitis, with a RAST score for Dermatophagoides farinae(Def) of ≥ 2 . Group 4: normal subjects who did not have either asthma or atopic disease but a Def RAST score ≤ 2 . Group 5: non-asthmatic patients with cedar pollinosis a RAST score for Def of ≤ 1 and for Japanese cedar pollen of ≥ 2 . Group 6: normal subjects without asthma or atopic disease, with a RAST score for Def of ≤ 1 . *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$ PC20 of each groups.

喀痰中の TNF- α の産生細胞として、リンパ球、マクロファージ、肥満細胞や他の炎症細胞が考えられる。われわれの誘発喀痰の結果からは、炎症細胞から産生された TNF- α が気道局所へ好酸球を浸潤させ気道炎症をひきおこし気道過敏性を亢進させていることが考えられた。また、浸潤した好酸球から TNF- α が産生され気道過敏性の獲得や維持に重要な役割を果たしていることも示唆された。

3. Out-grow した症例における気道過敏性に関する因子の解析

小児喘息の 60~70% は成人期までに緩解する (out-grow) と言われているが、喘息症状が消失した後の気道過敏性の陽性率は 7~63% と報告されており¹⁴⁾⁻¹⁵⁾、いったん獲得された気道過敏性は容易には消失しないことが示唆されている。outgrow した症例の気道過敏性と気道炎症特に気道のサイトカインの関与を検討した報告

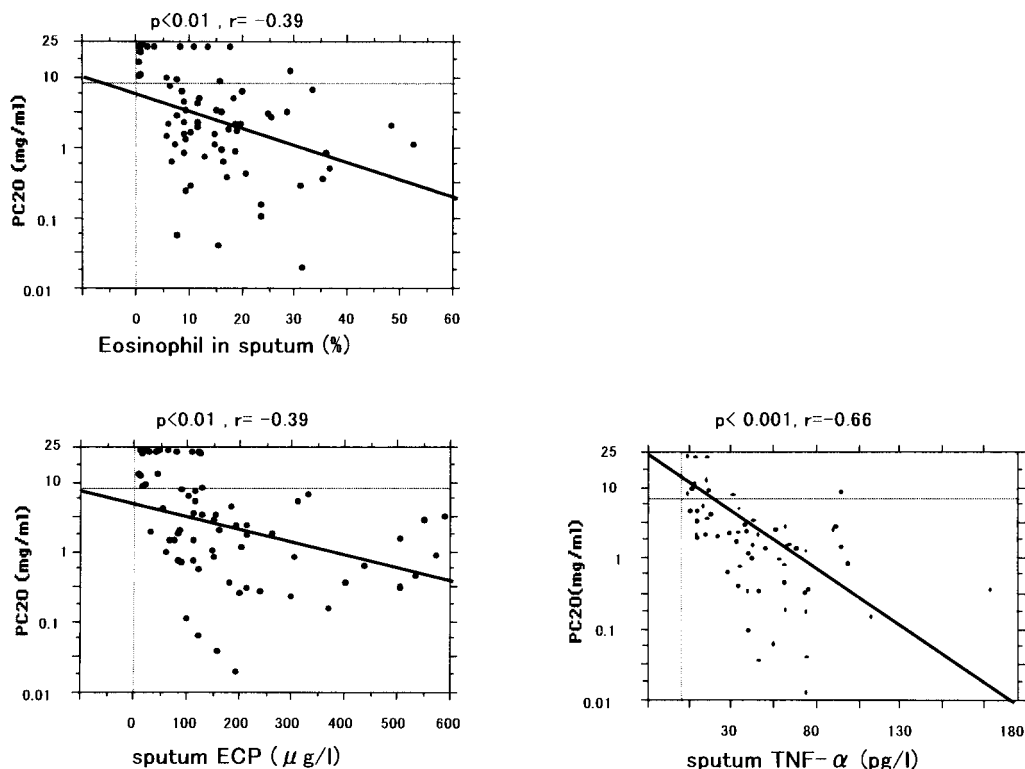


Fig. 2 Correlation between logPC 20 and indices of sputum (eosinophil ratio, ECP and TNF- α) Y axis was presented by logarithmic scale)

Examination of the correlation between logPC 20 and each values of eosinophil ratio, ECP and TNF- α of sputum showed significant ($r = -0.39$; $p < 0.01$, $r = -0.39$; $p < 0.01$ and $r = -0.66$; $p < 0.001$ respectively)

は少ない。

我々が検討した out-grow した 23 症例では健常人と比し気道過敏性は亢進しており誘発喀痰中の好酸球比率, ECP, TNF- α はいずれも有意の相関を示したので, これらの症例における気道過敏性に関する気道炎症以外の因子について解析を試みた. その結果, 気道炎症以外で気道過敏性と有意の相関を示したのは喘息罹病期間のみであり, 罹病期間が長いほど気道過敏性は亢進していた (Fig. 3). 性別, 喘息発症年齢, 血中総 IgE, ダニに対する IgE-RAST, そして血中好酸球数と ECP は気道過敏性と有意の相関を示さなかった¹⁶⁾. Sears 等は, 小児喘息で気道過敏性と末梢血 IgE-RIST は相関があったと報告している¹³⁾. しかし我々の検討では, 末梢血中の指標はいずれも気道過敏性の程度とは相関しなかった. それ故, 末梢血中のこれらの指標は全身のアレルギーの状態を現しており, 気道病変を主体とした喘息の病態の評価には不適當と思われる, 気道局所の炎症の程度や気道過敏性の重症度の評価には喀痰中の指標を用いるべきであると思われる.

高張食塩水吸入による誘発喀痰検査は容易に安全に繰り返し施行でき, 喀痰中の細胞分画と上清を測定するこ

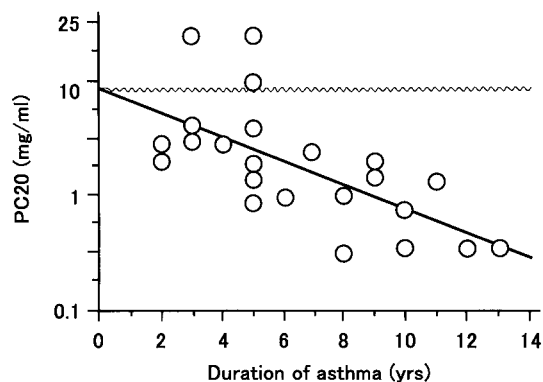


Fig. 3 Relation between logPC 20 and duration of childhood asthma in asymptomatic asthmatics group.

logPC 20 and the duration of childhood asthma, $r = -0.621$; $p < 0.02$. Note the logarithmic scale of PC 20. The horizontal lines show the normal range (8.0 mg/ml of methacholine)

とにより気道の炎症の評価に優れている。

4. 軽症喘息における気道過敏性, 呼気 NO, 誘発喀痰中の好酸球比率

我々は, step 1 および step 2 のいわゆる軽症喘息の気

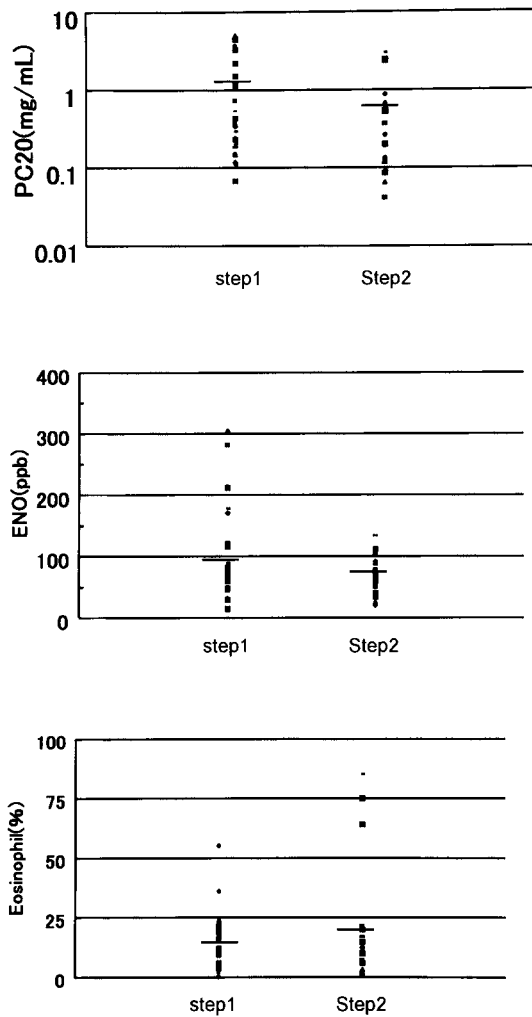


Fig. 4 PC 20, exhaled nitric oxide(ENO)and eosinophil ratio of induced sputum in mild asthma (step 1 and step 2)
 The value of these three markers was not significantly different between step 1 (n = 26) and step 2 (n = 21) Both step 1 and step 2 showed the similar airway hyperresponsiveness and inflammation.

道過敏性，呼気 NO，誘発喀痰中の好酸球比率を現在検討中であるが，これまでの結果では，軽症喘息といえども，無治療では，気道過敏性は亢進し，呼気 NO は上昇し，誘発喀痰中の好酸球比率も上昇していた (Fig. 4). 興味深いことに，間欠型喘息である step 1 は，持続型喘息である step 2 とほぼ同程度の気道過敏性と気道炎症を示している．GINA のガイドラインでは step 1 では抗炎症療法は不要となっており，日本のガイドラインでは極少量の吸入ステロイド使用が推奨されている．しかし，我々のこれまでの検討から，軽症喘息の気道過敏性亢進の主たる要因は好酸球性炎症であると思われる，これを放置することにより気道のリモデリングを招来し，喘息の難治化へと進行すると思われる．したがって，発症早期の step 1 の段階からある程度の量の吸入ステロイド使用による抗炎症療法が望まれる．

5. 喘息の治療と緩解

興味深いことに，我々の研究で，out-grow した 23 症例中 3 例は気道過敏性が陰性であった．これら 3 例は，気道過敏性が陽性である他の 20 例と比較して，喘息罹病期間が短く (5 年，5 年，3 年)，誘発喀痰中の好酸球比率，ECP, TNF- α は低値であり，気道炎症はほとんど認められなかった．喘息の罹病期間が長くなると気道炎症が持続し，気道の組織構築の変化すなわちリモデリングをきたし，気道過敏性の亢進の持続につながるものと思われる．したがって，喘息発症早期に抗炎症療法を行い気道炎症を治療することにより気道過敏性を正常化できる可能性が示唆される．

喘息の治療 (cure) と緩解 (remission) の定義は一定していないが，我々の結果では，out-grow した喘息患者はほとんどが気道炎症と気道過敏性が持続しており，たとえ 10 年以上無症状であっても喘息再発の危険性が存在している．

我々の誘発痰を用いた結果から喘息の病態を評価してみた (Table 1). 現在有症状の喘息患者では気道炎症，気道過敏性，呼吸機能，症状の 4 つとも正常化していない．緩解している症例では呼吸機能と症状は正常化しているが，気道炎症と気道過敏性は残存している．すなわ

Table 1 Assessment for pathophysiology of bronchial asthma

< Markers for assessment >

- Airway inflammation: eosinophil, ECP, cytokine (sputum)
- Airway hyperresponsiveness: PC20-methacholine
- Airway obstruction: %FEV1.0

	Airway inflammation	Airway hyperresponsiveness	Airway obstruction	Symptom
Cure	-	-	-	-
Remission	+	+	-	-
Active	+	+	+	+

ち、気道過敏性が正常化していない out-grow は治癒 (cure) ではなく緩解 (remission) 状態と思われる。4 つとも正常化している者は治癒と判定できるであろう。

しかし、気道過敏性の成因には遺伝的因子も関与しており、後天的因子の気道炎症を治療することによりある程度までは気道過敏性を改善できるであろうが、気道過敏性を完全に正常化することは困難であろう。

6. 喘息治療における Early intervention

一般に、喘息患者では、罹病期間が長くなるほど気道のリモデリングが進行し基底膜が肥厚していく。この基底膜の肥厚が進行している症例があきらかに気道過敏性は亢進している。つまり罹病期間が長いほど気道過敏性は亢進している。我々の検討でも、out-grow した喘息患者で、小児喘息の罹病期間は気道過敏性の持続と関連し、気道炎症とも関連していた。気道で確立した構造的変化を元に戻すことは困難である。しかし、抗炎症療法の早期導入により気道のリモデリングを防止できる可能性が高い。

Selroos 等と Agertoft 等は喘息発症早期に吸入ステロイド療法を開始すると呼吸機能は有意に改善すると報告している^{17,18)}。Haahtela 等は早期の吸入ステロイド療法導入は気道過敏性を改善させると報告している¹⁹⁾。喘息罹病期間が短い軽症な症例の気道過敏性は吸入ステロイド薬によく反応して改善し、喘息罹病期間が長い症例ほどその改善はわずかである。

今日、喘息治療において抗炎症療法が重要であることは異論のないところであるが、長期使用にても安全で有効な抗炎症薬は現在吸入ステロイド以外存在しない。これまでの報告ではいずれも早期の吸入ステロイド療法導入により気道のリモデリングの予防が可能であることを示唆している。喘息の難治化を予防するために、また喘息の治癒をめざして、喘息治療における Early intervention が必要である。

おわりに

気道過敏性亢進の主たる要因は気道炎症である。高張食塩水吸入により誘発喀痰を採取し喀痰の細胞成分と上清成分を解析することにより気道炎症が評価できる。そして、誘発喀痰中の好酸球数、ECP、サイトカインを検討し気道炎症の程度を調べることにより気道過敏性亢進との相関を検討することが可能である。

喘息発症早期にあるいは軽症喘息の時点で高張食塩水吸入により誘発喀痰検査を行い抗炎症療法を導入することにより、気道過敏性を改善させ、リモデリングと喘息の難治化の予防につながり、場合によっては喘息の治癒を達成することが可能であろう。

参考文献

- 1) De Sanctis GT, Daheshia M, Daser A: Genetics of airway hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 11-20.
- 2) NHLB/WHO Workshop Report: Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2002. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. NIH publication No. 02-3659, April 2002
- 3) Pin I, S Radford, R Kolendowicz, et al: Airway inflammation in symptomatic and asymptomatic children with methacholine hyperresponsiveness. *Eur Respir J* 1993; 6: 1249-1256.
- 4) Kirby JG, FE Hargreave, GJ Gleich, et al: Bronchoalveolar cell profiles of asthmatic and non-asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 379-383.
- 5) Walker C, MK Kaegi, P Braun, et al: Activated T cells and eosinophilia in bronchoalveolar lavages from subjects with asthma correlated disease severity. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88: 935-942.
- 6) Bentley AM, G Menz, CHR Storz, et al: Identification of T lymphocytes, macrophages, and activated eosinophils in the bronchial mucosa in intrinsic asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992; 142: 500-506.
- 7) Van den Toorn LM, Overbeek SE, de Jongste JC, et al: Airway inflammation is present during clinical remission of atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 2107-2113.
- 8) O'Byrne PM, Inman MD: Airway hyperresponsiveness. *Chest* 2003; 123: 411 S-416 S.
- 9) Vignola AM, Mirabella F, Costanzo G, et al: Airway remodelling in asthma. *Chest* 2003; 123: 417 S-422 S.
- 10) Boulet LP: Asymptomatic airway hyperresponsiveness; a curiosity or an opportunity to prevent asthma? *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 371-378.
- 11) Obase Y, Shimoda T, Mitsuta K, et al: Correlation between airway hyperresponsiveness and airway inflammation in a young adult population: eosinophil, ECP, and cytokine levels in induced sputum. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 86: 304-310, 2001
- 12) Peat JK, Woolcock AJ: Sensitivity to common allergens: relation to respiratory symptoms and bronchial hyperresponsiveness in children from three different climatic areas of Australia. *Clin Exp Allergy* 1991; 21: 573-581.
- 13) Sears MR, Herbison GP, Holdaway CJ, et al: The relative risks of sensitivity to grass pollen, house dust mite and cat dander in the development of childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 1989; 19: 419-424.
- 14) Kelly WJ, Hudson I, Raven J, et al: Childhood asthma and adult lung function. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 26-30.
- 15) Johnstone D: Some aspects of the natural history of asthma. *Ann Allergy* 1982; 49: 257-264.
- 16) Obase Y, Shimoda T, Kawano T, et al: Bronchial hyperresponsiveness and airway inflammation in adolescents with asymptomatic childhood asthma. *Allergy* 2003; 58: 213-220.
- 17) Selroos O, Pietinalho A, Lofroos AB, et al: Effect of early vs. late intervention with inhaled corticosteroids in asthma. *Chest* 1995; 108: 1228-1234.
- 18) Agertoft L, Pedersen S: effects of long-term treatment with an inhaled corticosteroid on growth and pulmonary function in asthmatic children. *Respir Med* 1994; 88: 373-381.
- 19) 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.