

●総説

肥満を有する成人喘息患者の病態と治療への展望

党 雅子^a 黨 康夫^b

要旨：肥満は、気管支喘息の発症と重症化に寄与していることが明らかになってきた。しかし、その機序は十分には解明されていない。少なくとも、その機序は単一ではなく、個々の患者ごとに多様である可能性がある。最近、肥満を有する気管支喘息患者のなかにもいくつかのフェノタイプがあることが報告された。また日本人では、西洋人と比較してより低いBMIでも喘息が肥満関連因子によって修飾されることが判明した。肥満を有する喘息患者の治療にあたっては、その病態の多様性と人種差を考慮し個別の治療を検討していくことが重要であろう。

キーワード：肥満、気管支喘息、重症喘息、フェノタイプ、人種差

Obesity, Bronchial asthma, Severe asthma, Phenotype, Ethnic difference

緒言

近年、気管支喘息の治療は目覚ましい進歩を遂げた。しかしながら、現在も約5~10%の患者は治療抵抗性の重症喘息である¹⁾。気管支喘息重症化の原因は多様であるが、その一つとして肥満が挙げられる。肥満を有する気管支喘息患者では、肥満由来の因子が喘息の発症と重症化に関連していることが明らかになってきた。ただ、この知見は主として西洋人を被験者とした研究に基づいている。肥満自体の病態は、西洋人と東洋人で異なっていることが知られている。よって、肥満と気管支喘息の関連については、人種差を考慮する必要がある。

本総説では、肥満を有する気管支喘息患者の病態に注目して現在までの知見をレビューし、治療の可能性について論じていく。加えて、日本人における肥満と気管支喘息の関連の特色について、西洋人と比較して考察する。

肥満を有する成人喘息に関する疫学調査

以前より、肥満と気管支喘息の関連はある程度考慮されていたようである。しかしながら、吸入ステロイドの開発以前の時代においては、経口ステロイドの連用が交絡因子になっている可能性が除外できないと考えられて

いた。1999年に発表された肥満と喘息に関する前向き研究で、肥満は気管支喘息新規発症の危険因子²⁾であることが示された。26~46歳の女性85,911人を4年間追跡した結果、気管支喘息の発症はbody mass index (BMI) と強い関連があった²⁾。その後、この結果をサポートする研究が複数報告された^{3)~9)}。これらの知見に加えて、肥満は、気管支喘息の難治化因子およびコントロール悪化因子であることも報告されている^{10)~20)}。たとえば、肥満を有する喘息患者では喘息増悪による救急外来受診の割合が高く、救急受診時には症状が重く¹⁸⁾、人工呼吸管理を必要とする可能性が高かった¹⁹⁾。この関連性には性差があり、女性でより強いとの報告もある¹⁴⁾。さらに、肥満を有する喘息患者は、ステロイド薬への反応性が低下していることが示された^{21)~23)}。特記すべきは、肥満患者では、ロイコトリエン受容体拮抗薬への反応性は変わらないが、吸入ステロイド薬への治療反応性低下が認められることである²¹⁾。

肥満が気管支喘息の病態に影響を与える機序

概説

肥満は単に解剖学的な脂肪組織の肥大にとどまらず、さまざまな臓器に生理的変化を引き起こす。肥満者の脂肪組織では、酸化ストレスの亢進、アディポサイトカインの増加等がみられる。これにより全身性の酸化ストレス亢進とサイトカイン濃度の増加をきたし、その結果インスリン抵抗性、動脈硬化、非アルコール性脂肪性肝炎などが誘導される。このような変化は、気道および免疫系細胞にも影響を与える。肥満が気管支喘息の病態に影響を与える機序の概略を、図1に示す。脂肪組織および

連絡先：党 雅子

〒343-8555 埼玉県越谷市南越谷2-1-50

^a 獨協医科大学埼玉医療センター臨床検査部

^b 同愛記念病院アレルギー呼吸器科

(E-mail: m-to@dokkyomed.ac.jp)

(Received 16 May 2019/Accepted 16 Jul 2019)

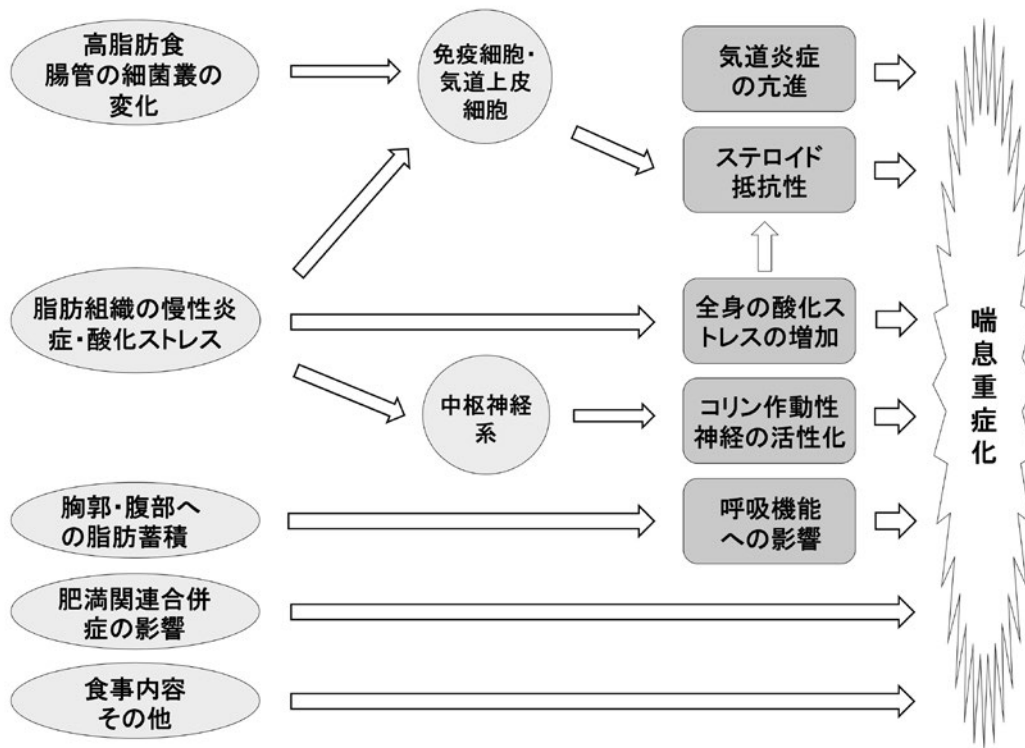


図1 肥満が気管支喘息の病態に影響を与える機序。

全身の慢性炎症と酸化ストレス亢進，高脂肪食および低線維食とそれによる腸管細菌叢の変化，胸郭・腹部への脂肪蓄積，運動量の低下，その他の機序が複雑に絡みあって，気道炎症の亢進，ステロイド抵抗性，コリン作動性神経の活性化，呼吸機能の低下等に関与している。それぞれの病態の成立機序の詳細について述べる。

気道炎症の促進機序

肥満を有する喘息患者の喀痰では，非肥満患者と比較して好中球が増加している^{24)~26)}。また，喀痰中のサイトカインの解析では，IL-17AやIL-25が上昇している²⁶⁾。一方，肥満を有する喘息患者の喀痰中ではIL-5が上昇し，気道組織中には好酸球が増加しているとの報告もある²⁷⁾。このように肥満を有する喘息患者では，好中球性炎症と好酸球性炎症の両者が増強されている可能性がある。

脂肪組織由来のアディポサイトカイン（IL-6, PAI-1, TNF- α , レプチン等）が気道上皮細胞や各種炎症細胞の活性化を修飾し，気道炎症増悪に寄与している可能性が示唆されている^{28) 29)}。一方，肥満者でみられるアディポネクチンの低下は，気道炎症の増悪をきたす可能性がある³⁰⁾。肥満の喘息モデルマウスでは，NLRP3 inflammasome, IL-1 β , IL-17産生性3型自然リンパ球（ILC3）が活性化されており，同マウスでの気道過敏性の亢進はNLRP3 inflammasomeとIL-17A依存性であることが示さ

れた³¹⁾。喀痰細胞中のNLRP3の遺伝子および喀痰中のIL-1 β は，肥満を有する喘息患者で増加していることも証明されている³²⁾。これらが好中球性炎症を惹起し，喘息悪化に関与している可能性が推定されている。一方で，レプチンはマウスモデルで好酸球の生存を延長する³³⁾ことが報告された。加えて，レプチンが好酸球の活性化と関連しているとの研究結果もある³⁴⁾。

肥満者におけるマクロファージの特徴が，炎症増強に関与している可能性も示唆されている。肥満者の脂肪組織中では，M2マクロファージからM1マクロファージへの転換が起こっている^{35) 36)}。M1マクロファージは，TNF- α やIL-1 β を分泌して慢性炎症を促進すると考えられる。さらには，肥満を有する喘息患者のマクロファージでは抗炎症過程に重要であるエフェロサイトーシスが低下していることが知られており³⁷⁾，この変化も気道炎症を促進している可能性がある。

肥満の病態由来の因子のみならず，肥満につながりうる食生活の影響も報告されている。高脂肪食による脂肪酸の増加は肺マクロファージを活性化させ，ハウスダストダニ抗原（HDM）による好中球性炎症を増強することが報告されている³⁸⁾。パルミチン酸などの飽和脂肪酸はNLRP3を活性化するので，この機序を介して高脂肪食が気道炎症を促進する可能性もある^{31) 32)}。肥満者で認められる腸管細菌叢の変化は，気道炎症の亢進に関連して

いる。低線維食を与えられたマウスではHDMによる気道炎症亢進と気道抵抗増加が報告されているが、これは腸管細菌叢の変化に伴う短鎖脂肪酸の量の変化に起因することが示されている³⁹⁾。

全身の酸化ストレスの増加

喫煙等による酸化ストレスは気道炎症を増悪させ⁴⁰⁾、気管支喘息のコントロール悪化に関与している^{41)~43)}。肥満者では、喫煙等の外因性の因子がなくとも脂肪組織および全身で酸化ストレスが増加している^{44)~47)}。この酸化ストレスは、肥満患者において気道炎症を修飾したり⁴⁴⁾、ステロイドの感受性の低下をきたすなどの機序で喘息重症化に寄与している。最近の研究では、肥満を有する喘息患者においては、非肥満患者よりも全身性の酸化ストレスレベルが高いことが確認されている⁴⁸⁾。さらにこの酸化ストレスレベルは、肥満の喘息患者においてのみ喘息急性増悪の回数と相関していた⁴⁸⁾。つまり、非肥満喘息患者では全身性の酸化ストレスと喘息コントロール悪化の関連は明確ではなかったのに対し、肥満患者では全身性の酸化ストレスと喘息コントロール悪化の関連が有意であったことが示された。

コリン作動性神経の活性化

脂肪組織の慢性炎症は、中枢神経にも影響を与えることが知られている。脂肪組織の慢性炎症に由来するインスリン抵抗性の獲得は、高インスリン血症をきたす。中枢の高インスリンはコリン作動性神経の活性化を引き起こす。これにより気道狭窄が惹起されることが報告されている⁴⁹⁾。

ステロイド抵抗性

肥満を有する喘息患者では臨床的にステロイド治療への反応性が低下しているが、その機序についてはさまざまな可能性が挙げられている。末梢血単核球および気管支肺胞洗浄液中の細胞をデキサメタゾン (dexamethasone) とともに培養すると、デキサメタゾンにより mitogen-activated protein kinase-1 [MKP-1 (ステロイド感受性分子)] が誘導されるのであるが、肥満を有する喘息患者由来の細胞ではこの誘導レベルが低下している⁵⁰⁾。つまり肥満患者では、細胞レベルでのステロイドの感受性低下が認められる。また、肥満を伴う喘息では上述のように ILC3 が活性化され、気道炎症亢進に関与するとの報告がある³¹⁾。ILC3 による炎症性サイトカインの産生はステロイド抵抗性であり、これがステロイド治療への反応性低下に寄与している可能性がある。さらには、肥満者と非肥満者では末梢血単核球のステロイド受容体 (glucocorticoid receptor : GR) のサブユニット構成が異なり、

肥満者では GRβ の比率が高いことが示されている^{51) 52)}。GRβ はステロイドには結合せず、ステロイドと結合した GRα に結合してステロイドの作用発現を阻害することが知られている⁵¹⁾。よって、GRβ の増加によりステロイド抵抗性をきたしている可能性がある。加えて、肥満患者に認められる全身性の酸化ストレスの亢進^{45) 47) 53)} も、ステロイド抵抗性の原因の一つである。酸化ストレスはマクロファージのエフェロサイトーシスを障害する。このために monocyte programming が修飾され、ステロイド抵抗性をきたしているとの報告がある³⁷⁾。その他にも酸化ストレスはさまざまな機序でステロイドの感受性を低下させることが知られており⁵⁴⁾、肥満患者ではこれらの病態が生じている可能性が高い。

上述の点に加えて、肥満者においてはステロイドの吸収低下および代謝異常も報告されている。プレドニゾン (prednisolone) を内服した際、肥満の患者では消化管からの吸収の低下と血中からのプレドニゾンのクリアランスの上昇があるとされ、ステロイドの治療効果が減弱する可能性がある⁵⁵⁾。

肥満による呼吸機能への影響

高度肥満 (胸郭・腹部への高度の脂肪蓄積) は呼吸運動を抑制し肺機能の低下を起こす。また、腹圧の上昇により横隔膜がより頭側に上昇すると、FRC が特にその影響を受ける。肺気量分画においては、BMI ≥ 30 kg/m² の患者では、BMI < 25 kg/m² の患者と比べて、FRC は 75%、ERV は 47% にまで低下を示した⁵⁶⁾。TLC、VC、RV も、BMI ≥ 30 kg/m² の患者で低下が報告されている⁵⁶⁾。しかしこれらのパラメーターは、25 ≤ BMI < 30 kg/m² の患者と BMI < 25 kg/m² の患者との間では有意差が認められていない⁵⁶⁾。スパイロメトリーでも、FVC および FEV₁ が BMI の増加とともに低下することが報告されている⁵⁷⁾。ただ、その程度は軽く、BMI < 25 kg/m² の患者と比べて BMI ≥ 30 kg/m² の患者で、%FVC は 97.5%、%FEV₁ は 97.3% とわずかな低下にとどまっている。さらには、FEV₁/FVC、%PEF、%FEF₂₅₋₇₅ は BMI による変化は認められていない⁵⁷⁾。ただし、非常に高度の肥満 [体重 (kg)/身長 (cm) > 0.9] では、ERV、FVC、FEV₁、FRC、FEF₂₅₋₇₅ ともに低下することが報告されている⁵⁸⁾。気道過敏性についても、BMI の上昇と有意な関連があることが報告されている⁵⁹⁾。

肥満がもたらす合併症による影響

肥満者には、さまざまな合併症が認められている。そのなかで閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (obstructive sleep apnea syndrome : OSAS) と胃食道逆流症 (gastroesophageal reflux disease : GERD) が、喘息コントロール悪化

との関連で特に注目されている。重症喘息患者では、OSASの合併率が高いことが報告されている⁶⁰。また、OSAS合併喘息患者では、非合併患者と比べて1年間の重症喘息発作の回数が多いことが示された⁶¹。OSAS患者では、低酸素と再酸素化の反復により全身の酸化ストレスが上昇している^{62,63}。さらにはこの酸化ストレスの上昇は、持続性陽圧呼吸（continuous positive airway pressure: CPAP）療法により改善することが報告されている⁶³。

GERDを合併した喘息患者では、非合併の喘息患者よりも喘息増悪の頻度が高いことが報告されている⁶⁴。そして肥満を有する重症喘息ではGERD合併頻度が高いことが知られている¹²。これらの知見より、GERDの合併も肥満を有する喘息患者のコントロール悪化に関与している可能性がある。

その他にも肥満患者では、ウイルス感染への免疫反応の低下がある、うつが多い⁶⁵など、気管支喘息を悪化させる合併症がある。

その他の喘息悪化と関連しうる病態

女性では、内臓脂肪と気管支喘息の関連があるとの報告がある⁶⁶。女性では臓器周囲の脂肪組織は男性に比べて少ないが脂肪組織としての活性が高く、それが気管支喘息に影響しているとの見解もある⁶⁷。食事のパターンと気管支喘息のリスクに関する研究もあり、魚、野菜、果物を中心とした食事は気管支喘息悪化の抑制と関連があり、肉を中心とする食事は悪化の危険因子であったと報告されている⁶⁸。

肥満を有する気管支喘息患者のフェノタイプ

これまで述べてきたように、肥満が気管支喘息の病態を修飾する機序はさまざまである。どの要素の関与が強いかは、個々の患者で異なる。また肥満関連因子は、好酸球性炎症増強と非好酸球性炎症増強のどちらも関連する。

現在のところ、肥満を有する喘息患者には少なくとも2つのフェノタイプが存在する^{16,30}。一つは、late-onsetで非2型炎症・酸化ストレスが強く、女性が多いフェノタイプである。このフェノタイプでは、脂肪組織由来のサイトカインや酸化ストレスが気道炎症増悪に寄与するとともに、肥満による副交感神経の緊張が気道狭窄に関与している³⁰。脂肪沈着による呼吸機能への影響も、喘息悪化に強く関与していると考えられている⁶⁹。このフェノタイプでは、減量により喘息コントロールの改善が期待できる⁷⁰。このフェノタイプの特徴として、肥満の病態自体が、「気管支喘息」という病態をもたらしていると推定され、「asthma consequent to obesity」と言わ

れている。

もう一つは、early-onsetで、IgE値高値、2型炎症が強いフェノタイプである³⁰。このフェノタイプは減量による気管支喘息コントロール改善があまり期待できない。このフェノタイプは、通常のアレルギー性喘息に肥満が合併し病態を修飾している状態と解釈され、「asthma complicated by obesity」と言われている。肥満と好酸球性炎症増強の関連はすでに報告されているものの、このタイプにおける詳しい喘息悪化の機序については未だ十分には解明されていない⁶⁹。

肥満を有する成人喘息患者においては、上記の2つのフェノタイプのうち、前者（late-onset type）がほとんどを占めていると考えられがちである。しかし、実際の診療現場では、小児期に気管支喘息と診断された（early-onset type）患者が、寛解せずに成人となることもある。このようなことから、肥満を有する成人喘息患者のなかにもearly-onset型で2型炎症の強いタイプが存在する。肥満を有する成人喘息患者には両者のフェノタイプが存在することに留意する必要がある。

欧米人と日本人の肥満の違い

肥満研究の領域では、東洋人と西洋人の肥満の特徴の違いがよく知られている。東洋人では、同一の年齢・性別・BMIの西洋人と比較して、体脂肪率が高い⁷¹。また、東洋人の肥満者では、中心性肥満が多いことも判明している⁷²。日本人では軽度の肥満でも、内臓脂肪あるいは脂肪肝などの異所性脂肪蓄積が相対的に多いことも知られている⁷³。内臓脂肪の増加は肥満関連疾患リスクとの関連がある⁷⁴ことから、比較的軽度の肥満でも、日本人は肥満関連疾患を発症するリスクが高いと言われている。事実、糖尿病などの肥満関連疾患の増加閾値は、西洋人ではBMI \geq 30kg/m²であるが日本人ではBMI \geq 25kg/m²であることが大規模疫学調査で判明した⁷¹。この事実は、米国在住の日系2世・3世の日本人にもあてはまることが報告されている⁷²。

最近になって、肥満と関連する遺伝子多型が報告されている。基礎代謝の低下のためより太りやすい体質となる遺伝子多型（thrifty gene）が存在する。この遺伝子は、日本人において西洋人の2~3倍発現している^{75,76}。このように、肥満の特徴は西洋人と日本人との間で明らかな相違が認められている。

日本人における肥満と気管支喘息発症の関連

日本人の成人では、女性ではBMI 23kg/m²から、男性ではBMI 27.5kg/m²から気管支喘息の有病率が増加したと報告されている⁷⁷。わが国で行われた大規模疫学調査の結果でも、肥満者（BMI \geq 25kg/m²で定義）では、気

管支喘息の有病率が高いことが判明した⁷⁸⁾。国内のみならず、米国内在住の日本人を対象とした研究においても、WHOの定義の過剰体重群 ($25 \leq \text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$) と肥満群 ($\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$) がともに、正常体重群と比較して気管支喘息の有病率が高いことが示されている⁷⁹⁾。最近、日本人の診療報酬明細書を用いた大規模な縦断的研究が発表されたが、この結果でも $25 \leq \text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$ 、 $\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$ 、ウエスト周囲90cm以上、ウエスト周囲/身長が0.5以上のいずれもが、中年女性において気管支喘息発症の危険因子であることが判明した⁸⁰⁾。これらのデータより、日本人は西洋人と比較して相対的に軽度の肥満（相対的に低いBMI）であっても気管支喘息の発症率に影響があることが明らかになった。

日本人における肥満と気管支喘息重症化の関連

日本人の成人重症喘息患者を対象とした研究で、1年間の重症喘息発作の回数が、女性の肥満患者では、非肥満患者と比較して有意に高いことが示された⁸¹⁾。この研究では、経口ステロイドを連用している患者の割合およびその量は肥満群と非肥満群で有意差はなく、経口ステロイド連用が交絡因子となる可能性が否定されている。さらには、重症喘息発作回数と肥満の関連は、小児喘息の既往のある成人喘息患者では認められず、成人発症の喘息患者のみに認められた⁸¹⁾。上記の結果は、日本人の肥満を有する気管支喘息患者の特徴の一つが、海外から報告されている肥満を有する気管支喘息のフェノタイプ分類³⁰⁾と一致していることを示している。

このように、日本人においても肥満が気管支喘息の重症化に関与していることが明らかになった。ただ、現在までの報告を詳細に検討すると、細かい点については日本人と西洋人の実態は異なっている。西洋人の重症喘息患者⁸²⁾を対象とした研究では、 $\text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$ 群と $25 \leq \text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$ 群間では重症喘息発作回数には差がなく、 $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ の群で増加していた¹²⁾。これと同様に%FVCも、 $\text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$ 群と $25 \leq \text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$ 群の間では差がなく、 $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ 群で低下していた¹²⁾。一方、日本人の重症喘息患者（上記研究と同じ定義⁸²⁾を対象とした研究では、 $\text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$ 群と比較し、 $25 \leq \text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$ 群の重症喘息発作回数は有意に高かった⁸¹⁾。%FVCは、日本人では肥満群 ($\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$) と非肥満群 ($\text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$) で有意差がなかった⁸¹⁾。このように西洋人では呼吸機能への影響が生じるBMIのレベルと喘息発作回数が増加するBMIレベルが一致しているが、日本人では、呼吸機能が影響を受けないBMIのレベルで喘息発作回数が増加していた。この点から、日本人における肥満が喘息重症化に関与する機序として、代謝性の因子や炎症を誘導する液性因子がより強く関与

している可能性が高い。

日本人のデータについて、BMIと重症喘息発作回数の関係をさらに詳細に検討すると、興味深い点がある。上述したように日本人では、 $\text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$ 群と $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ の群はともに、正常体重群と比較して重症喘息発作回数が多かったが、 $25 \leq \text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$ 群と $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ 群間では重症発作回数に有意差はなかった⁸¹⁾。加えて、BMIと重症喘息発作の回数に有意な相関関係はなかった⁸¹⁾ことが報告されている。これらのことから、BMIと重症発作回数との関連には「閾値」が存在することが考えられる。

治療の展望

肥満を伴う気管支喘息の治療では、減量（＝体重をおとす）に一定の効果があることが知られている。手術、生活介入プログラムまたは運動処方等による減量で、呼吸機能、症状スコア、救急受診回数、炎症細胞浸潤などが改善したとの報告がある^{83)~93)}。ただ非肥満の喘息患者においても、運動処方による喘息コントロール改善効果が示されている^{94)~96)}ため、上記研究においては、食事制限、運動処方、減量のどの因子が喘息治療効果に直接寄与したのかの判断は困難である。これらの研究にはそれぞれ限界がありかつアウトカムも多様であるので、治療ガイドラインとして位置づけるには研究の蓄積が不十分である⁹⁷⁾。さらには、これらの研究の対象患者は、 $\text{BMI} > 35 \text{ kg/m}^2$ が大勢を占めている。比較的低いBMIの肥満患者 ($25 \leq \text{BMI} < 35 \text{ kg/m}^2$) での効果についてはエビデンスがない状況である。

肥満関連疾患の多くは、脂肪細胞由来のアディポサイトカインや酸化ストレスにより生ずることが知られている。これらを抑制することで、肥満関連疾患の治療が期待されている。たとえば、脂肪組織の酸化ストレスをブロックすることでアディポサイトカインの分泌が減少し、その結果異所性の脂肪蓄積が抑制され、非アルコール性脂肪性肝炎が改善したとの報告がある⁹⁸⁾。肥満を有する気管支喘息患者においても、このような脂肪組織へのアプローチで治療ができる可能性がある。この他の抗炎症療法として、前述のNLRP3 inflammasomeが治療ターゲットである可能性が示唆されている³²⁾。

肥満者の肝臓および脂肪組織ではAMP-activated protein kinase (AMPK)の低下がみられ、それがインスリン抵抗性をはじめとする肥満関連の病態形成に寄与している⁹⁹⁾。AMPKの活性化薬であるメトホルミン (metformin)の喘息に対する治療効果が検討されているが、一定の見解は得られていない¹⁰⁰⁾¹⁰¹⁾。さらには、上述のように脂肪組織の炎症および高インスリン血症は、コリン作動性の神経の刺激をきたすとの報告がある⁴⁹⁾。このこと

から、肥満を有する気管支喘息患者の治療には、長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬 (long-acting muscarinic antagonist: LAMA) の併用効果が期待できるのかもしれない。

肥満を有する気管支喘息患者はステロイドの感受性が低下している。よって、ステロイドの感受性増強薬の併用でコントロールが改善するかもしれない。現在市販されている薬剤のなかにも、ステロイドの感受性増強作用が報告されているものがある¹⁰²⁾¹⁰³⁾ ため、これらと吸入ステロイド薬の併用で効果が期待できる可能性がある。ただし、これらの薬剤が肥満由来のステロイド抵抗性機序に有効であるとは限らない。この分子機序が解明され、それに即したステロイド感受性増強薬が開発されれば、肥満由来のステロイド抵抗性にも有効な可能性がある。

既存の薬剤のなかでは、メポリズマブ (mepolizumab, 抗IL-5抗体) が肥満を有する喘息患者の一部に効果を示す可能性がある。メポリズマブの効果を検討した研究で、あるクラスター (好酸球数が高くかつ肥満、平均罹患年数18年) ではメポリズマブの導入で急性増悪が67%減少したと報告されている¹⁰⁴⁾。このクラスターは、肥満を有する喘息患者のフェノタイプの一つ (early-onsetで、IgE値高値、2型炎症が強い) と類似している。つまり、肥満患者のなかでもこのフェノタイプにはメポリズマブの効果が期待できるものと考えられる¹⁰⁵⁾。

肥満を有する気管支喘息患者の治療に関しては、今後の治療の進歩に期待しつつも現時点ではフェノタイプ分類に注目して治療を選択していく必要がある。同患者のなかには「2型炎症」と「非2型炎症」があることを念頭において慎重に治療法を選択すべきである。

今後の課題

日本人の肥満を有する喘息患者の臨床的特徴は、西洋人の同患者の臨床的特徴とほぼ類似している。しかし、その詳細な病態や肥満が喘息重症化に寄与する機序には、東洋人と西洋人と相違する点もある。この相違の詳細については、さらなる検討が必要である。加えて人種差のみならず、肥満が気管支喘息に与える影響は、個々の患者により多様であると考えられている。したがって、将来の新規知見に基づいたさらに詳細なフェノタイプ、エンドタイプ分類が必要となる。

肥満を有する気管支喘息に対する治療も今後の大きな課題である。減量およびそれに付随する食事制限や運動は、一部の肥満を有する気管支喘息のコントロール改善に寄与する。しかし、肥満を有する気管支喘息のフェノタイプの一つでは減量効果があまり認められない。また、日常臨床では減量自体が困難である患者も存在する。このような点から、今後は、肥満独特の分子病態に沿った

新規薬剤の開発が望まれる。最終的には個々の患者に沿った治療の選択が容易にできるようなバイオマーカーと治療戦略の開発が理想である。

結 語

肥満を有する喘息患者では、肥満に由来するさまざまな病態および環境因子が気管支喘息の病態に影響を与えている。どの病態が強く影響しているかは、患者個人によって多様である。さらには人種によって、肥満が喘息の病態を修飾する機序の詳細が異なっている。このような点から、肥満を有する喘息患者をひとくくりでとらえるのではなく、病態の多様性を考慮して診療にあたることが重要である。加えて、肥満独特の分子病態に沿った新規薬剤の開発とその適応を見極めるためのバイオマーカーの確立が望まれる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示: 黨 康夫; 講演料 (アストラゼネカ)。他は本論文発表内容に関して申告なし。

引用文献

- 1) Israel E, et al. Severe and difficult-to-treat asthma in adults. *N Engl J Med* 2017; 377: 965-76.
- 2) Camargo CA Jr, et al. Prospective study of body mass index, weight change, and risk of adult-onset asthma in women. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2582-8.
- 3) Chen Y, et al. Obesity may increase the incidence of asthma in women but not in men: longitudinal observations from the Canadian National Population Health Surveys. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 191-7.
- 4) Kim S, et al. Sex-race differences in the relationship between obesity and asthma: the behavioral risk factor surveillance system, 2000. *Ann Epidemiol* 2003; 13: 666-73.
- 5) Ford ES, et al. Body mass index and asthma incidence among USA adults. *Eur Respir J* 2004; 24: 740-4.
- 6) Gunnbjörnsdóttir MI, et al. Obesity and nocturnal gastro-oesophageal reflux are related to onset of asthma and respiratory symptoms. *Eur Respir J* 2004; 24: 116-21.
- 7) Huovinen E, et al. Factors associated to lifestyle and risk of adult onset asthma. *Respir Med* 2003; 97: 273-80.
- 8) Nystad W, et al. Body mass index in relation to adult asthma among 135,000 Norwegian men and women. *Am J Epidemiol* 2004; 160: 969-76.

- 9) Hjellvik V, et al. Body mass index as predictor for asthma: a cohort study of 118,723 males and females. *Eur Respir J* 2010; 35: 1235-42.
- 10) Taylor B, et al. Body mass index and asthma severity in the National Asthma Survey. *Thorax* 2008; 63: 14-20.
- 11) Mosen DM, et al. The relationship between obesity and asthma severity and control in adults. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 507-11.e6.
- 12) Gibeon D, et al. Obesity-associated severe asthma represents a distinct clinical phenotype: analysis of the British Thoracic Society Difficult Asthma Registry Patient cohort according to BMI. *Chest* 2013; 143: 406-14.
- 13) Akerman MJ, et al. Relationship between asthma severity and obesity. *J Asthma* 2004; 41: 521-6.
- 14) Varraso R, et al. Asthma severity is associated with body mass index and early menarche in women. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 334-9.
- 15) Saint-Pierre P, et al. Are overweight asthmatics more difficult to control? *Allergy* 2006; 61: 79-84.
- 16) Holguin F, et al. Obesity and asthma: an association modified by age of asthma onset. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 1486-93.e2.
- 17) Schatz M, et al. Overweight/obesity and risk of seasonal asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013; 1: 618-22.
- 18) Hasegawa K, et al. Body mass index and risk of hospitalization among adults presenting with asthma exacerbation to the emergency department. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11: 1439-44.
- 19) Luthe SK, et al. Association between obesity and acute severity among patients hospitalized for asthma exacerbation. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6: 1936-41.e4.
- 20) Rodrigo GJ, et al. Body mass index and response to emergency department treatment in adults with severe asthma exacerbations: a prospective cohort study. *Chest* 2007; 132: 1513-9.
- 21) Peters-Golden M, et al. Influence of body mass index on the response to asthma controller agents. *Eur Respir J* 2006; 27: 495-503.
- 22) Anderson WJ, et al. Does body mass index influence responsiveness to inhaled corticosteroids in persistent asthma? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012; 108: 237-42.
- 23) Boulet LP, et al. Influence of obesity on response to fluticasone with or without salmeterol in moderate asthma. *Respir Med* 2007; 101: 2240-7.
- 24) Telenga ED, et al. Obesity in asthma: more neutrophilic inflammation as a possible explanation for a reduced treatment response. *Allergy* 2012; 67: 1060-8.
- 25) Scott HA, et al. Airway inflammation is augmented by obesity and fatty acids in asthma. *Eur Respir J* 2011; 38: 594-602.
- 26) Marijsse GS, et al. Obese individuals with asthma preferentially have a high IL-5/IL-17A/IL-25 sputum inflammatory pattern. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189: 1284-5.
- 27) Desai D, et al. Elevated sputum interleukin-5 and submucosal eosinophilia in obese individuals with severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 657-63.
- 28) Suzukawa M, et al. Leptin enhances ICAM-1 expression, induces migration and cytokine synthesis, and prolongs survival of human airway epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2015; 309: L801-11.
- 29) Peters MC, et al. Plasma interleukin-6 concentrations, metabolic dysfunction, and asthma severity: a cross-sectional analysis of two cohorts. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 574-84.
- 30) Dixon AE, et al. Mechanisms of asthma in obesity. Pleiotropic aspects of obesity produce distinct asthma phenotypes. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2016; 54: 601-8.
- 31) Kim HY, et al. Interleukin-17-producing innate lymphoid cells and the NLRP3 inflammasome facilitate obesity-associated airway hyperreactivity. *Nat Med* 2014; 20: 54-61.
- 32) Wood LG, et al. Saturated fatty acids, obesity, and the nucleotide oligomerization domain-like receptor protein 3 (NLRP3) inflammasome in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 143: 305-15.
- 33) Zheng H, et al. Leptin enhances TH2 and ILC2 responses in allergic airway disease. *J Biol Chem* 2016; 291: 22043-52.
- 34) Grotta MB, et al. Obesity increases eosinophil activity in asthmatic children and adolescents. *BMC Pulm Med* 2013; 13: 39.
- 35) Kanneganti TD, et al. Immunological complications of obesity. *Nat Immunol* 2012; 13: 707-12.
- 36) Lumeng CN, et al. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest* 2007; 117: 175-84.
- 37) Fernandez-Boyanapalli R, et al. Obesity impairs apoptotic cell clearance in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 1041-7, 1047.e1-3.
- 38) Tashiro H, et al. Saturated fatty acid increases

- lung macrophages and augments house dust mite-induced airway inflammation in mice fed with high-fat diet. *Inflammation* 2017; 40: 1072–86.
- 39) Trompette A, et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. *Nat Med* 2014; 20: 159–66.
- 40) Ito K, et al. Oxidative stress reduces histone deacetylase 2 activity and enhances IL-8 gene expression: role of tyrosine nitration. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 315: 240–5.
- 41) Emma R, et al. Enhanced oxidative stress in smoking and ex-smoking severe asthma in the U-BIOPRED cohort. *PLoS One* 2018; 13: e0203874.
- 42) Sugiura H, et al. Nitrate stress in refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 355–60.
- 43) Ito K, et al. Update on glucocorticoid action and resistance. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 522–43.
- 44) Holguin F, et al. Obesity, asthma, and oxidative stress. *J Appl Physiol* (1985) 2010; 108: 754–9.
- 45) Furukawa S, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2004; 114: 1752–61.
- 46) Okauchi Y, et al. Cross-sectional and longitudinal study of association between circulating thiobarbituric acid-reacting substance levels and clinicobiochemical parameters in 1,178 middle-aged Japanese men — the Amagasaki Visceral Fat Study. *Nutr Metab (Lond)* 2011; 8: 82.
- 47) Fujita K, et al. Systemic oxidative stress is associated with visceral fat accumulation and the metabolic syndrome. *Circ J* 2006; 70: 1437–42.
- 48) To M, et al. Obesity-related systemic oxidative stress: an important factor of poor asthma control. *Allergol Int* 2018; 67: 147–9.
- 49) Leiria LOS, et al. Increased airway reactivity and hyperinsulinemia in obese mice are linked by ERK signaling in brain stem cholinergic neurons. *Cell Rep* 2015; 11: 934–43.
- 50) Sutherland ER, et al. Body mass and glucocorticoid response in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 682–7.
- 51) Boullu-Ciocca S, et al. Expression of the mRNAs coding for the glucocorticoid receptor isoforms in obesity. *Obes Res* 2003; 11: 925–9.
- 52) Sutherland ER, et al. Cluster analysis of obesity and asthma phenotypes. *PLoS One* 2012; 7: e36631.
- 53) Keaney JF Jr, et al. Obesity and systemic oxidative stress: clinical correlates of oxidative stress in the Framingham Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 434–9.
- 54) Barnes PJ. Corticosteroid resistance in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 636–45.
- 55) Goleva E, et al. Corticosteroid pharmacokinetic abnormalities in overweight and obese corticosteroid resistant asthmatics. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016; 4: 357–60.e2.
- 56) Jones RL, et al. The effects of body mass index on lung volumes. *Chest* 2006; 130: 827–33.
- 57) Sin DD, et al. Obesity is a risk factor for dyspnea but not for airflow obstruction. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1477–81.
- 58) Biring MS, et al. Pulmonary physiologic changes of morbid obesity. *Am J Med Sci* 1999; 318: 293–7.
- 59) Peters U, et al. Obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141: 1169–79.
- 60) Julien JY, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea-hypopnea in severe versus moderate asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 371–6.
- 61) Wang Y, et al. Impact of obstructive sleep apnea on severe asthma exacerbations. *Sleep Med* 2016; 26: 1–5.
- 62) Lavie L, et al. Evidence for lipid peroxidation in obstructive sleep apnea. *Sleep* 2004; 27: 123–8.
- 63) Barceló A, et al. Abnormal lipid peroxidation in patients with sleep apnoea. *Eur Respir J* 2000; 16: 644–7.
- 64) Denlinger LC, et al. Inflammatory and comorbid features of patients with severe asthma and frequent exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 302–13.
- 65) Mannan M, et al. Prospective associations between depression and obesity for adolescent males and females — a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *PLoS One* 2016; 11: e0157240.
- 66) Sood A, et al. Lean mass predicts asthma better than fat mass among females. *Eur Respir J* 2011; 37: 65–71.
- 67) Sood A. Sex differences: implications for the obesity-asthma association. *Exerc Sport Sci Rev* 2011; 39: 48–56.
- 68) Barros R, et al. Dietary patterns and asthma prevalence, incidence and control. *Clin Exp Allergy* 2015; 45: 1673–80.
- 69) Bates JHT, et al. Pathophysiology to phenotype in the asthma of obesity. *Ann Am Thorac Soc* 2017; 14 (Suppl 5): S395–8.
- 70) Dixon AE, et al. Effects of obesity and bariatric surgery on airway hyperresponsiveness, asthma control, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol*

- 2011; 128: 508–15.e1–2.
- 71) WHO Expert Consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet* 2004; 363: 157–63.
 - 72) McNeely MJ, et al. Standard definitions of overweight and central adiposity for determining diabetes risk in Japanese Americans. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 101–7.
 - 73) 小川佳宏. 肥満症とメタボリックシンドローム—病態から治療・管理まで—メタボリックシンドロームの分子機構. *日内会誌* 2016; 105: 1632–6.
 - 74) 下村伊一郎. 肥満症とメタボリックシンドローム—病態から治療・管理まで—肥満症の診断, 病態と治療. *日内会誌* 2016; 105: 1637–42.
 - 75) Sakane N, et al. β_3 -adrenergic-receptor polymorphism: a genetic marker for visceral fat obesity and the insulin resistance syndrome. *Diabetologia* 1997; 40: 200–4.
 - 76) 吉田俊秀. 特集 肥満症に関する最新知識と今後の展望 肥満の遺伝子と環境因子. *診断と治療* 2012; 100: 1789–94.
 - 77) Fukutomi Y, et al. Association between body mass index and asthma among Japanese adults: risk within the normal weight range. *Int Arch Allergy Immunol* 2012; 157: 281–7.
 - 78) Konno S, et al. The prevalence of rhinitis and its association with smoking and obesity in a nationwide survey of Japanese adults. *Allergy* 2012; 67: 653–60.
 - 79) Becerra BJ, et al. Association between asthma and obesity among immigrant Asian Americans, California Health Interview Survey, 2001–2011. *Prev Chronic Dis* 2014; 11: E209.
 - 80) Tomita Y, et al. Obesity, but not metabolic syndrome, as a risk factor for late-onset asthma in Japanese women. *Allergol Int* 2019; 68: 240–6.
 - 81) To M, et al. Obesity-associated severe asthma in an adult Japanese population. *Respir Investig* 2018; 56: 440–7.
 - 82) Chung KF, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014; 43: 343–73.
 - 83) van Huisstede A, et al. Effect of bariatric surgery on asthma control, lung function and bronchial and systemic inflammation in morbidly obese subjects with asthma. *Thorax* 2015; 70: 659–67.
 - 84) Sideleva O, et al. Obesity and asthma: an inflammatory disease of adipose tissue not the airway. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 598–605.
 - 85) Maniscalco M, et al. Long-term effect of weight loss induced by bariatric surgery on asthma control and health related quality of life in asthmatic patients with severe obesity: a pilot study. *Respir Med* 2017; 130: 69–74.
 - 86) Ma J, et al. Behavioral weight loss and physical activity intervention in obese adults with asthma. A randomized trial. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12: 1–11.
 - 87) Hakala K, et al. Effects of weight loss on peak flow variability, airways obstruction, and lung volumes in obese patients with asthma. *Chest* 2000; 118: 1315–21.
 - 88) Aaron SD, et al. Effect of weight reduction on respiratory function and airway reactivity in obese women. *Chest* 2004; 125: 2046–52.
 - 89) Freitas PD, et al. The role of exercise in a weight-loss program on clinical control in obese adults with asthma. A randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 32–42.
 - 90) Pakhale S, et al. Effects of weight loss on airway responsiveness in obese adults with asthma: does weight loss lead to reversibility of asthma? *Chest* 2015; 147: 1582–90.
 - 91) Hasegawa K, et al. Risk of an asthma exacerbation after bariatric surgery in adults. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136: 288–94.e8.
 - 92) Dias-Júnior SA, et al. Effects of weight loss on asthma control in obese patients with severe asthma. *Eur Respir J* 2014; 43: 1368–77.
 - 93) Freitas PD, et al. Exercise improves physical activity and comorbidities in obese adults with asthma. *Med Sci Sports Exerc* 2018; 50: 1367–76.
 - 94) França-Pinto A, et al. Aerobic training decreases bronchial hyperresponsiveness and systemic inflammation in patients with moderate or severe asthma: a randomised controlled trial. *Thorax* 2015; 70: 732–9.
 - 95) Mendes FA, et al. Effects of aerobic training on airway inflammation in asthmatic patients. *Med Sci Sports Exerc* 2011; 43: 197–203.
 - 96) Mendes FA, et al. Effects of aerobic training on psychosocial morbidity and symptoms in patients with asthma: a randomized clinical trial. *Chest* 2010; 138: 331–7.
 - 97) Nyenhuis SM, et al. Impact of lifestyle interventions targeting healthy diet, physical activity, and weight loss on asthma in adults: what is the evidence? *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6: 751–63.
 - 98) Okuno Y, et al. Oxidative stress inhibits healthy

- adipose expansion through suppression of SREBF1-mediated lipogenic pathway. *Diabetes* 2018; 67: 1113-27.
- 99) 米田真康, 他. 肥満症 (第2版) —基礎・臨床研究の進歩 肥満基礎研究の進歩— エネルギー代謝とその調節機序 エネルギー代謝にかかわる因子 LKB1-AMPK. *日臨* 2010 ; 68 (増刊号2) : 176-9.
- 100) Shore SA, et al. No effect of metformin on the innate airway hyperresponsiveness and increased responses to ozone observed in obese mice. *J Appl Physiol* (1985) 2008; 105: 1127-33.
- 101) Calixto MC, et al. Metformin attenuates the exacerbation of the allergic eosinophilic inflammation in high fat-diet-induced obesity in mice. *PLoS One* 2013; 8: e76786.
- 102) To Y, et al. Targeting phosphoinositide-3-kinase-delta with theophylline reverses corticosteroid insensitivity in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 897-904.
- 103) Rossios C, et al. Corticosteroid insensitivity is reversed by formoterol via phosphoinositide-3-kinase inhibition. *Br J Pharmacol* 2012; 167: 775-86.
- 104) Ortega H, et al. Cluster analysis and characterization of response to mepolizumab. A step closer to personalized medicine for patients with severe asthma. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11: 1011-7.
- 105) Umetsu DT. Mechanisms by which obesity impacts upon asthma. *Thorax* 2017; 72: 174-7.

Abstract

Asthmatic patients with obesity: pathophysiology and therapeutic strategies

Masako To^a and Yasuo To^b

^aDepartment of Laboratory Medicine, Dokkyo Medical University, Saitama Medical Center

^bDepartment of Allergy and Respiratory Medicine, The Fraternity Memorial Hospital

Obesity has emerged as a risk factor for the development of asthma and for increased asthma severity. However, the precise mechanisms by which obesity affects the development of asthma and increases its severity remain unclear. It is speculated that a wide range of obesity-related factors are involved in the mechanisms.

Recently, two phenotypes have been identified in obesity and asthma, a late-onset and non-type 2 predominant type and an early-onset and type 2 predominant type. The former is considered 'asthma consequent to obesity' and the latter is considered 'asthma complicated by obesity'. In addition, in oriental populations including the Japanese, asthma severity and control are reported to be modified by obesity-related factors even when the patient's body mass index is between 25 kg/m² and 30 kg/m² while in Western populations they are modified by obesity-related factors when the patient's body mass index is equal to or more than 30 kg/m². This variation in pathophysiology in obesity-linked asthma needs to be considered in clinical practice and when conducting clinical investigations.