

**Figure** Relationship between airway responsiveness to methacholine (cumulative provocative dose of methacholine causing a 100% increase in respiratory resistance ( $PD_{200}$ )) and a) % of predicted peak expiratory flow; and b) weekly peak expiratory flow variability; and c) weekly peak expiratory flow variability normalized with % of predicted peak expiratory flow. The lines correspond to the fitted regression equation.

ングを行った。気道過敏性検査はアストグラフ (Chest Co.) を用いてメサコリンの吸入刺激に対する気道反応性で測定し、呼吸抵抗 (Rrs) が初期抵抗の 2 倍になった時の累積濃度  $PD_{200}$  を指標とした。スパイロメトリーは ATS の標準法に従い気道過敏性検査の直前に実施した。また PEF 値は Assess 社の PEF メーターを用いて測定し、PEF 標準予測値は ATS scale を参照した。気道過敏性検査前の 1 週間において最大の PEF 日内変動；(最高 PEF 値-最低 PEF 値)/両者の平均値 $\times$ 100%，を示した 2 点を抽出しその平均値を、PEF 週内変動率と規定した。スパイロメトリーおよび PEF モニタリングで得られた生理学的指標と気道過敏性の程度との関連性について検討した。

**結果：**メサコリン吸入刺激による気道過敏性の程度は、気流制限の指標である Rrs ( $r=-0.464$ ,  $p<0.0001$ )、% FEV<sub>1</sub> ( $r=0.437$ ,  $p<0.0001$ )、%PEF ( $r=0.475$ ,  $p<0.0001$ ) とも相関を示したが、PEF 週内変動率 ( $r=-0.782$ ,  $p<0.0001$ ) と最も良好な相関が認められた (図 1a, b)。さらに気流制限の指標で PEF 週内変動率を補正した場合、PEF 週内変動率を %PEF で除した指標は、PEF 週内変動率単独よりも気道過敏性の程度と良好な相関が認められた ( $r=-0.806$ ,  $p<0.0001$ ) (図 1c)。

**結論：**PEF 週内変動率を %PEF で補正した指標が、簡便な気道過敏性の生理学的指標として臨床で使用できる可能性が示唆された。

## COPD 病態モデルにおける KP-496 の抗炎症効果

科研製薬株式会社総合研究所

黒川 重雄 奥田 敏明 天川 昌洋  
須田 昌宏 村田 隆彦

**序論：**喫煙で刺激を受けた炎症性細胞は、炎症メディエータやプロテアーゼを放出し、活性酸素を過剰産生し、肺炎状態を進展させる。一方、喘息治療剤である LTD<sub>4</sub> や TXA<sub>2</sub> 受容体拮抗剤が、COPD 患者の呼吸機能を改善する

という報告がある。喘息治療剤として開発中である KP-496 は、LTD<sub>4</sub> 及び TXA<sub>2</sub> 受容体拮抗剤である。今回我々は、KP-496 に抗炎症作用があるのか、あるとすれば他の LTD<sub>4</sub> 及び TXA<sub>2</sub> 受容体拮抗剤とどのように違うのかを、

喘息の発症機序に関わる因子—候補遺伝子も含めて—

市川朋宏・一ノ瀬正和

和歌山県立医科大学第三内科/いちかわ・ともひろ いちのせ・まさかず

はじめに●

気管支喘息は可逆的な気流制限と気道過敏性を特徴とする疾患である。発症には個体因子と環境因子が複数関与している。個体因子には、素因(アトピー素因, アレルギー感受性, 気道過敏性), 性別, 人種などが含まれ, 環境因子には, 増悪因子も含め, ダニや花粉などのアレルゲン, 職業上の感作物質, たばこの煙, 大気汚染, 呼吸器感染症, 食事, 薬物などがあげられる(表1)。他のアレルギー疾患と同様に, 近年喘息罹患率が全世界的に増加しており, 特に発展途上国よりも先進国に目立つことから喘息発症について環境の変化が関与していると考えられている。しかし以前より遺伝的要因が強く関与していることは, 家族集積性や双生児研究より疫学的には明らかであった。近年, SNP (single nucleotide polymorphism: 人口の1%以上の頻度で存在している一塩基多型)を代表とするさまざまな遺伝子多型をマーカーとして用い, 候補遺伝子アプローチ(疾患の表現型をもとに異常をきたす遺伝子を推定する方法)や連鎖解析(ポジショナルクローニング: ゲノム上のマーカーと疾患の関連を解析して疾患感受性遺伝子座を特定しその近傍領域から感受性遺伝子を同定する方法)などの手法により, 喘息発症に関わる遺伝子そのものの同定が盛んに行われている(表2)。そこで本稿では喘息発症に関与する因子に関して, 現在同定されている代表的な原因遺伝子も含めて概説する。

アトピー素因●

アトピー素因とは, 環境アレルゲンに曝露することにより, 異常な量のIgE産生を起しやすいう家族のあるいは個人的体質のことを意味する。これは血清中の非特異的または特異的IgE高値や標準アレルゲンを用いた皮膚プリックテストに

表1 喘息の潜在的な危険因子

個体因子
遺伝的素因 アトピー 気道過敏性 性別 人種/民族
環境因子
室内アレルゲン(室内塵ダニ, 動物アレルゲン, カビ類) 屋外アレルゲン(花粉, カビ類, 昆虫類) 職業性感作物質 たばこの煙 大気汚染 呼吸器感染症 寄生虫感染 社会経済状態 食事と薬物(アスピリン(NSAIDs))

対する陽性反応として認められ, 喘息発症の危険因子の中で最も強力な因子の一つであると考えられている。このアトピー素因と関連した遺伝子(アトピー遺伝子)が第11染色体長腕(11q13)に存在することが, 1989年に英国のグループにより報告され, 彼らはその本態が高親和性IgE受容体のβ鎖のSNPであるとしている<sup>1)</sup>。この受容体はマスト細胞や好塩基球の細胞膜表面に発現し, IgEと特異的に結合し, 脱顆粒やサイトカイン産生に深く関与している。以後もその領域から喘息関連遺伝子が次々と同定されている。染色体5q, 12qなどにも総IgE量やアトピーに関連した遺伝子が存在することが証明されている。

喘息患者ではTh1細胞とTh2細胞のバランスがくずれ, IL-4によりTh2細胞への分化が誘導されている。さらにTh2細胞よりIL-4, IL-13が分泌され, B細胞をIgE産生型細胞へとクラススイッチさせる。IL-4RαはこれらIL-4, IL-

- 喘息の発症には遺伝的要因(個体因子)と環境因子が関与している。
- IgE 産生に関わる候補遺伝子には 11q13, 5q23, 13q14 などがあげられる。

表2 解析されている候補遺伝子

局在	候補遺伝子	表現型
2q12.3-14.2	DPP10	喘息
5q23	IL-4	IgE
5q31	IL-9	IgE
5q32	$\beta_2$ AR	IgE, AHR
6p21	HLA	特異的 IgE
6p21	TNF- $\alpha$	喘息?
10q11.2	5-LO	喘息
11q13	CC16	喘息
11q12.1	Fc $\epsilon$ R1 $\beta$	アトピー, IgE, AHR
13q14	PHF11	IgE
14q11.2	TCR $\alpha$	特異的 IgE
16p11.2-12.1	IL-4R $\alpha$	アトピー
20p13	ADAM33	喘息, AHR

13に共通のレセプターであり、IL-4R $\alpha$ やそのリガンド(IL-4, IL-13)の遺伝子多型が喘息の発症に関与している。このようにIL-4, IL-13はIgE産生の調節にかかわる重要なサイトカインであるが、それらの候補遺伝子が染色体5q23に存在することが報告されている。また以前より13q14にIgE高値と関連する遺伝子が存在することが報告されていたが、2003年にその遺伝子がPHF11(PHD finger protein 11)であることが同定された<sup>2)</sup>。PHF11に関してはまだその機能については明らかにされていないが、PHF11の遺伝子産物はジンクフィンガーと呼ばれる蛋白でBリンパ球に発現し、DNAを介して他の遺伝子産物の発現に影響を与えると考えられている。

#### 気道過敏性●

気道過敏性とは誘発刺激に対して気道狭窄が過度に認められる性質のことである。健常人では気管支収縮を起こさない程度の刺激に対しても、喘息患者では収縮を起こす。すべての気管支喘息患

者でみられるわけではないが、逆に気道過敏性は無症候性気管支喘息の患者で最もよくみられる表現型で、気管支喘息の基本病態の一つとなっており、重症度とも関連しているため、多くの研究が行われている。気道過敏性の遺伝子研究では、5q31-q33が候補遺伝子としてあげられている<sup>3)</sup>。この遺伝子領域には気道過敏性だけでなくアトピーの候補遺伝子も含まれている。IL-3, IL-4などのサイトカイン遺伝子やさまざまな $\beta_2$ アドレナリン受容体の遺伝子多型も存在している。 $\beta_2$ アドレナリン受容体遺伝子多型は気道過敏性以外にも、 $\beta_2$ 受容体刺激薬の反応性にも反映される可能性が指摘されている。

ほかにもさまざまな候補遺伝子が次々と報告されているが、2002年にVan Eerdeweghらが、それまで指摘されていなかった染色体20p13に存在するADAM(a disintegrin and metalloprotease)33が、気管支喘息や気道過敏性と関連する遺伝子であることを報告した<sup>4)</sup>。この遺伝子は肺やリンパ節も含め多くの臓器に発現しているが、特に肺線維芽細胞や気道平滑筋に高い発現がみられており、気道過敏性や気道リモデリングに関与していると考えられている。さらにADAM familyに属するADAM10, 17遺伝子はtumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )のような炎症性サイトカインの活性化に関与しており、ADAM33はサイトカインの調節にも重要な役割を果たしていると考えられる。同様に喘息の発症やサイトカインの調節に関与する遺伝子が2p14に存在することが2003年に報告され、DPP10(dipeptidyl peptidase-10)であることが同定されている<sup>5)</sup>。DPP10は好酸球の走化性の誘導にかかわるエオタキシンやregulated on activation, normal T cell expressed secreted (RANTES)などのサイトカインを不活化する働きがあることがわかって

- 気道過敏性は誘発刺激に対し気道狭窄が過度に認められる性質のことである。
- ADAM33 は気道過敏性や気道リモデリングに関与していると考えられている。
- アスピリン喘息は LTC4 合成酵素遺伝子多型と関連している。

おり、この遺伝子多型が気管支喘息の発症に関与している。

#### アスピリン喘息●

アスピリンおよびその他の非ステロイド抗炎症薬 nonsteroidal antiinflammatory agent drugs (NSAIDs) 投与により成人では 20% 近くが喘息（いわゆるアスピリン喘息）を発症するといわれている。小児患者ではアスピリン喘息はきわめてまれである。LTC4 合成酵素 (LTC4S) 遺伝子のプロモーター領域の多型がアスピリン喘息と関連する可能性が報告されている<sup>6)</sup>。LTC4S は LTA4 から LTC4 の合成に必要な酵素であり、その遺伝子は 5 q35 に位置している。これは先述した IL-3, IL-4, IL-5 遺伝子 (5 q31) や  $\beta_2$  受容体遺伝子 (5 q32) の近くに存在しており、気管支喘息の発症に重要な役割を果たしている可能性がある。

#### おわりに●

気管支喘息の発症にかかわる因子について候補遺伝子を中心に概説した。この分野の研究の発展はめざましく、本稿で述べた以外にも多数の候補遺伝子が報告されており、現在もさまざまな遺伝子解析が行われており、気管支喘息の病態解明に

大きな役割を果たすと考えられる。またこれらの研究が進むことにより、疾患のリスク判定、早期発見、さらには各個人に合わせたオーダーメイド治療が実現する可能性も期待される。

#### 文 献

- 1) Cookson, W. O. et al. : Linkage between immunoglobulin E responses underlying asthma and rhinitis and chromosome 11 q. *Lancet* 1 : 1292-1295, 1989
- 2) Zhang, Y. et al. : Positional cloning of a quantitative trait locus on chromosome 13 q14 that influences immunoglobulin E levels and asthma. *Nat Genet* 34 : 181-186, 2003
- 3) Postma, D. S., Bleeker, E. R., Amelung, P. J. et al. : Genetic susceptibility to asthma-bronchial hyperresponsiveness coinherited with a major gene for atopy. *N Engl J Med* 333 : 894-900, 1995
- 4) Van Eerdewegh, P. et al. : Association of the ADAM33 gene with asthma and bronchial hyperresponsiveness. *Nature* 418 : 426-430, 2002
- 5) Allen, M., Heinzmann, A., Noguchi, E. et al. : Positional cloning of a novel gene influencing asthma from chromosome 2 q14. *Nat Genet* 35 (3) : 258-263, 2003
- 6) Sanak, M. et al. : Leukotriene C sub 4 synthase promoter polymorphism and risk of aspirin-induced asthma. *Lancet* 350 : 1599, 1997

## CURRENT TOPICS

成人気管支喘息・COPD治療における  
テオフィリン薬の位置づけ

一ノ瀬正和\*

Masakazu Ichinose

## 1. はじめに

本邦において、テオフィリン薬は気管支喘息や慢性閉塞性肺疾患（Chronic Obstructive Pulmonary Disease: COPD）に対し、広く使用されている。気管支喘息治療におけるテオフィリン薬の位置づけは、抗炎症薬（コントローラー）としての吸入ステロイド薬治療で管理不十分な患者に対するAdd-on薬としてである。一方COPDにおいては、気管支拡張薬による治療が基準となるが、テオフィリン薬はその中のひとつの薬剤として位置付けられ、国際的なCOPDのガイドラインであるGlobal Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) や我国のガイドラインにもその適応や使用について記載されている<sup>1,2)</sup>。最近になりテオフィリン薬が気管支拡張作用等の効果以外に、種々の抗炎症効果をもつことが報告されるようになりあらためて注目を集めるようになってきた。本稿では、気管支喘息やCOPD管理におけるテオフィリン薬の位置付けについて、特に最近のCOPDに対する抗炎症効果の知見を交え解説する。

## 2. 気管支喘息治療におけるテオフィリンの位置づけ

## 1) 吸入ステロイドが治療の基本

気管支喘息の病態が気道の慢性炎症であるとの知見に基づき、これら多彩な細胞群に広く作用点

を持つ吸入ステロイドが第一選択薬とされる(表1)<sup>3)</sup>。慢性炎症状態にある喘息気道では、炎症性サイトカインにより転写因子の活性化を介し炎症に関与する酵素、受容体、サイトカイン、接着因子の発現が高まっているが、ステロイドはこういった炎症の増悪サイクルの抑制に有効である。

ステロイドというと副作用が常に問題となるが、常用量の吸入ステロイドであれば、発育や骨密度にも悪影響が無いことが報告されているほか、吸入ステロイドは喘息死を減らすことも報告されている。国際ガイドライン（Global Initiative for Asthma, GINA）における成人喘息の治療の推奨では吸入ステロイドをコントローラーとして軽症持続型（ステップ2）から最重症まで用いるとしている（表1）。

## 2) Add-on療法

一方、吸入ステロイドで気道炎症が抑制されていても、ウイルス感染等により喘息発作は起こりうる。これは、喘息患者が先天的に持つ気道過敏性や、炎症に続発して起こった気道壁の再構築（リモデリング）によると考えられる。こういった発作に対するブレーキングシステムとして、長時間作用型 $\beta_2$ 刺激薬、テオフィリン、抗ロイコトリエン薬が用いられ、Add-on療法と称される(図1)。その根拠として、低用量吸入ステロイド

Masakazu Ichinose: Theophylline for asthma and COPD treatment.

\*和歌山県立医科大学 内科学第三講座

表1 GINAによる成人喘息の治療推奨 (文献<sup>3)</sup>より引用)

Figure 7-5. Recommended Medications by Level of Severity: Adults		
All Steps: In addition to regular daily controller therapy, rapid-acting inhaled $\beta_2$ -agonist* should be taken as needed to relieve symptoms, but should not be taken more than 3 to 4 times a day.		
Level of Severity**	Daily Controller Medications	Other Treatment Options***
<b>Step 1</b> Intermittent Asthma****	<ul style="list-style-type: none"> <li>None necessary</li> </ul>	
<b>Step 2</b> Mild Persistent Asthma	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inhaled glucocorticosteroid (<math>\leq 500 \mu\text{g}</math> BDP or equivalent)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sustained-release theophylline, <i>or</i></li> <li>Cromone, <i>or</i></li> <li>Leukotriene modifier</li> </ul>
<b>Step 3</b> Moderate Persistent Asthma	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inhaled glucocorticosteroid (200-1,000 <math>\mu\text{g}</math> BDP or equivalent) <i>plus</i> long acting inhaled <math>\beta_2</math>-agonist</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inhaled glucocorticosteroid (500-1,000 <math>\mu\text{g}</math> BDP or equivalent) <i>plus</i> sustained-release theophylline, <i>or</i></li> <li>Inhaled glucocorticosteroid (500-1,000 <math>\mu\text{g}</math> BDP or equivalent) <i>plus</i> long acting oral <math>\beta_2</math>-agonist, <i>or</i></li> <li>Inhaled glucocorticosteroid at higher doses (1,000 <math>\mu\text{g}</math> BDP or equivalent), <i>or</i></li> <li>Inhaled glucocorticosteroid (500-1,000 <math>\mu\text{g}</math> BDP or equivalent) <i>plus</i> leukotriene modifier</li> </ul>
<b>Step 4</b> Severe Persistent Asthma	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inhaled glucocorticosteroid (<math>&gt;1,000 \mu\text{g}</math> BDP or equivalent) <i>plus</i> long acting inhaled <math>\beta_2</math>-agonist, <i>plus</i> one or more of the following, if needed:</li> <li>Sustained-release theophylline</li> <li>Leukotriene modifier</li> <li>Long-acting oral <math>\beta_2</math>-agonist</li> <li>Oral glucocorticosteroid</li> </ul>	
All Steps: Once control of asthma is achieved and maintained for at least 3 months, a gradual reduction of the maintenance therapy should be tried in order to identify the minimum therapy required to maintain control.		

\*Other options for reliever medication are (in increasing order of cost) inhaled anticholinergic, short-acting oral  $\beta_2$ -agonist, and short-acting theophylline.

\*\*See Figure 5-6 and Figure 5-7 for classification of severity.

\*\*\*Other treatment options listed in order of increasing cost. Relative medication costs may vary from country to country.

\*\*\*\*Those with intermittent asthma but severe exacerbations should be treated as having moderate persistent asthma (Evidence D).

でコントロール不良の患者群に対して、高用量吸入ステロイドと低用量吸入ステロイドに前述した3つのAdd-on薬のいずれかの投与で比較した場合の呼吸機能や症状の改善がAdd-on療法群で優れているという多くのエビデンスが挙げられる。図2にテオフィリンをAdd-on薬として行われたト

ライアルの結果を示す<sup>4)</sup>。Add-on薬の中でもっとも作用が強力なのは長時間作動型 $\beta_2$ 吸入薬(Long acting  $\beta_2$  agonist, LABA)であるが、テオフィリンや抗ロイコトリエン薬は内服で服薬コンプライアンスが良好という利点がある。患者の状態(病状や理解度)に応じた対応が望まれる。

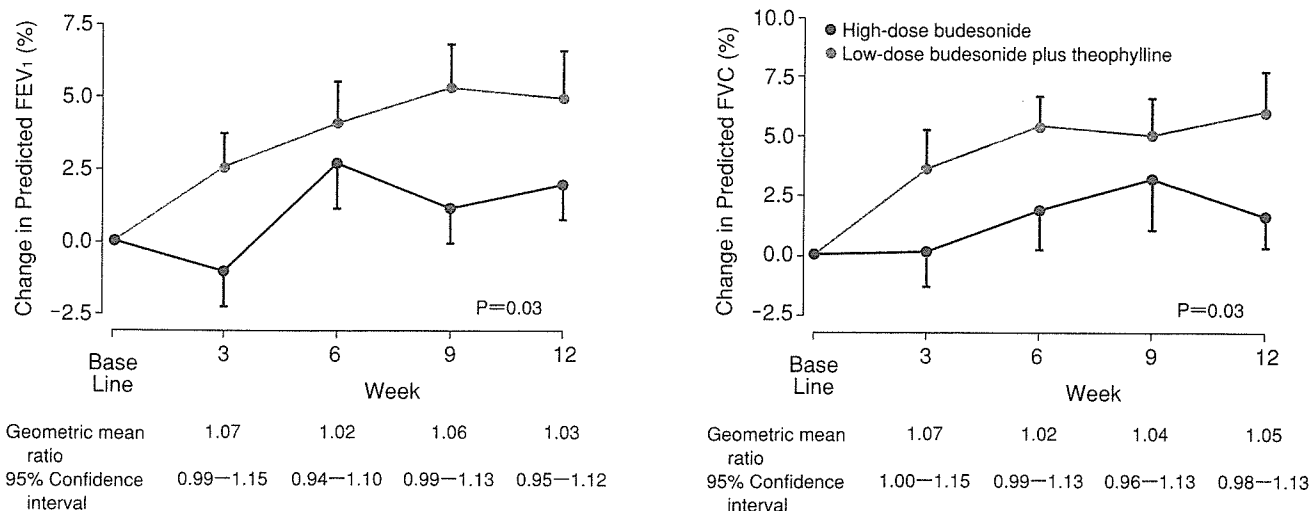


図1 低用量吸入ステロイドでコントロール不十分な患者に高用量吸入ステロイドを投与した場合 (○) と低用量吸入ステロイドにテオフィリンをAdd-onした場合 (●)。Add-on群の方が一秒量と努力肺活量の改善が大きい (文献<sup>4)</sup> より引用)。

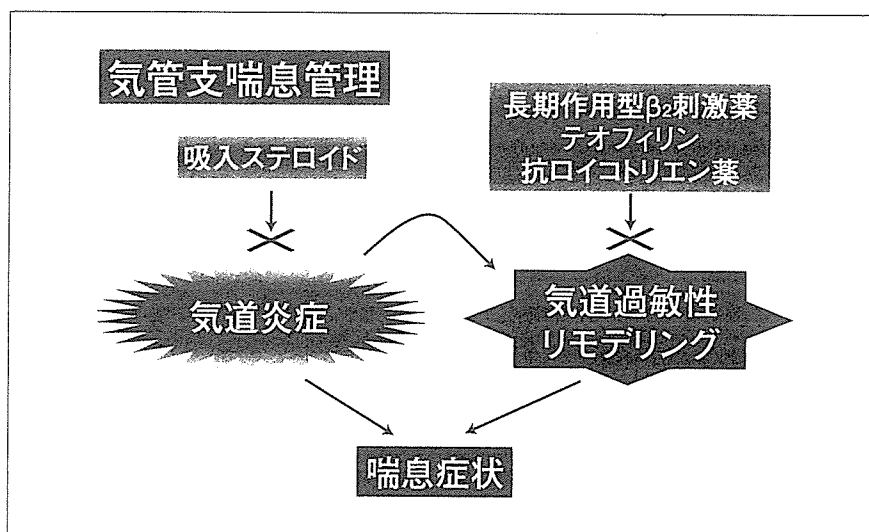


図2 安定期の気管支喘息管理の模式図。吸入ステロイドによる炎症の抑制とAdd-on療法による補完を示す。

### 3. COPD治療におけるテオフィリン薬の位置付け

COPDに対する治療は図3に示すように重症度に応じた薬剤あるいはリハビリテーションの加算である<sup>2)</sup>。積極的な薬物療法やリハビリテーションはCOPDの症状の予防やコントロール、増悪の頻度や程度 of 改善,さらには運動耐用能を改善し,患者のQuality of Life (QOL) の向上をもたらす。

徐放性テオフィリン薬は,中等症以上の障害患者,即ち持続的な症状(主に労作時息切れ)のあ

るもの以上で使用が推奨されている。一般的にいて,気管支拡張効果が強い長時間作用型気管支拡張薬(吸入抗コリン薬や吸入β<sub>2</sub>刺激薬)の定期使用をまず行い,効果が不十分な場合,あるいは吸入療法がうまく行えない場合などに,徐放性テオフィリン薬の使用を考慮する。テオフィリン薬の有効血中濃度は10~20μg/mLであり,それ以上では悪心,胃腸障害,不整脈,けいれんなどの種々の副作用が起りやすく,また患者自身の状態や併用薬物によりテオフィリン薬のクリア

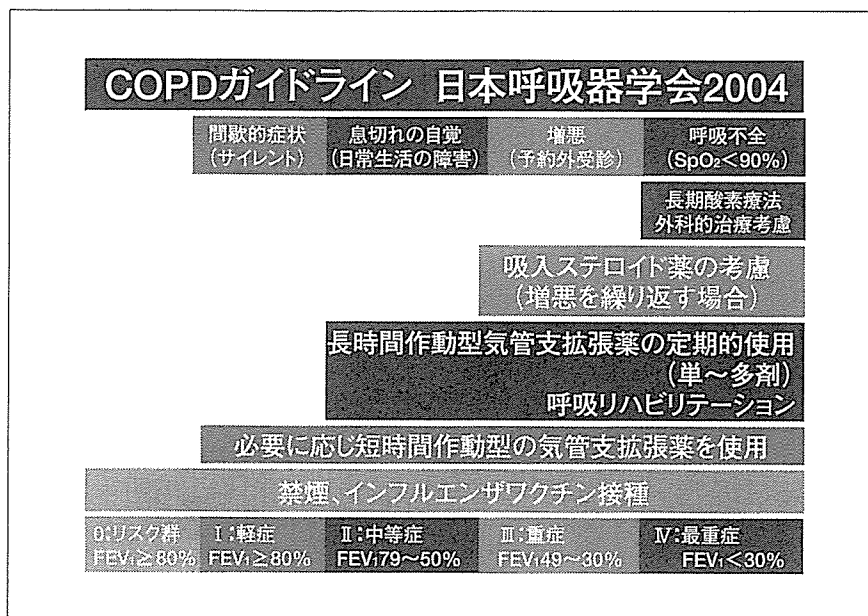


図3 日本呼吸器学会のCOPD治療に対するガイドライン。軽症から最重症まで重症度にあわせて治療を追加するが、徐放性テオフィリンなどの気管支拡張薬の定期投与は中等症以上に推奨される(文献<sup>2)</sup>を一部改変)

ランスが影響を受けるため、血中濃度をモニターしながら投与量の決定や調整を行うことが望ましい。

COPDに対するテオフィリン薬の効果については、これまで多くの報告がなされているが、その大部分は肺機能の明らかな改善効果を有すると結論づけている。最近、安定期COPDに対する経口テオフィリン薬の効果について、計86の臨床試験報告から、一定の基準を満たした20のランダムマイズされた比較試験の解析を行った、メタアナリシスの成績が報告されている<sup>5)</sup>。メタアナリシスの対象はすべてクロスオーバー試験で、ベースラインの平均一秒量は0.96~1.15Lであったが、この結果によると、テオフィリン薬の単剤もしくは他の気管支拡張薬との併用投与により、一秒量は平均100mLの増加、努力肺活量は平均210mLの増加、最大酸素摂取量は平均195mL/分の増加、動脈血酸素分圧および炭酸ガス分圧は平均3.18torrの増加および平均2.36torrの減少が認められた。

実際、東北地方で行った約300名の安定期COPD患者に対する徐放性テオフィリンの効果の調査結果でも、患者症状、活動性、情緒のすべての項目で有意な改善を見た<sup>6)</sup>。これはテオフィリンによる肺容量の減少効果によると推察される<sup>7)</sup>。

以上述べたように、テオフィリン薬は単剤でも安定期COPDの管理において有効な薬剤であると考えられるが、他の気管支拡張薬による効果が不十分なときに併用を考慮することも推奨されている。単剤を増量することよりも、作用機序や作用持続時間の異なる気管支拡張薬を併用することの利点は、より少ない副作用で、より大きな効果が得られる点である<sup>7)</sup>。

#### 4. テオフィリンの抗炎症効果

喘息気道における炎症の一般的な模式図を図4に示す<sup>8)</sup>。炎症性サイトカインは図の左側の経路で示すように、NF- $\kappa$ B等の転写因子の活性化を介した核内のヒストンのアセチル化により炎症関連蛋白(GM-CSFやIL-8)の過産生に働く。ステロイドはヒストンの脱アセチル化により抗炎症作用をきたす。このステロイドの脱アセチル化にはCo-repressorとしてヒストン脱アセチル化酵素(histone deacetylases, HDAC)が必要である(図5)。最近肺胞マクロファージを用いた検討で、COPD患者ではこのHDAC活性に低下があり、それは気道の酸化・窒素化ストレスに起因するらしいという報告がされた<sup>9)</sup>。つまり、COPDではHDAC機能不全により炎症の持続が起こっている



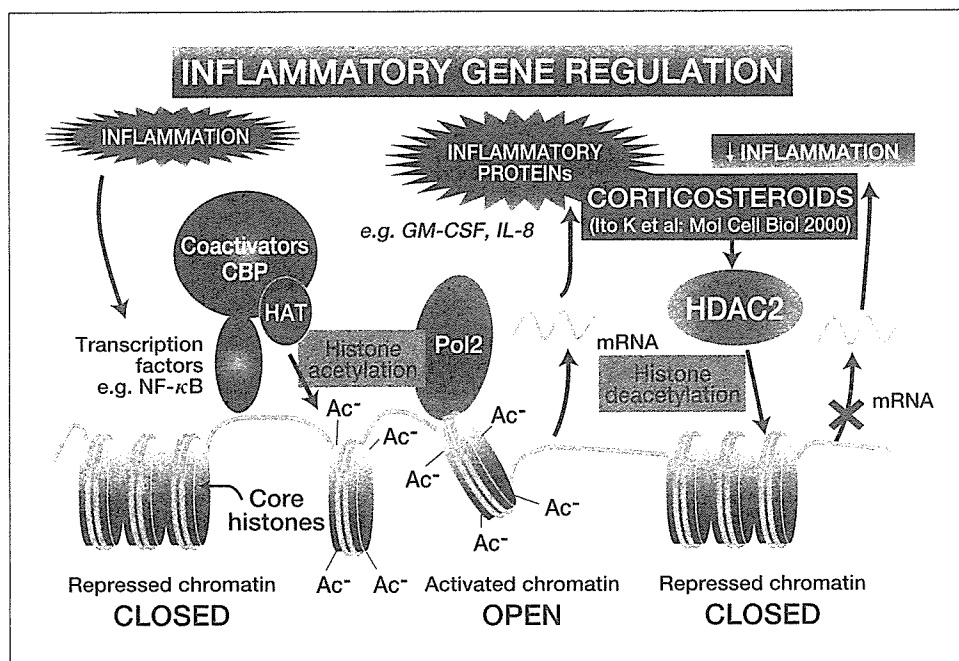


図4 炎症関連遺伝子発現とその調節機構。詳しくは本文参照 (Barnes教授の第16回日本アレルギー学会春季臨床大会の講演より引用)。

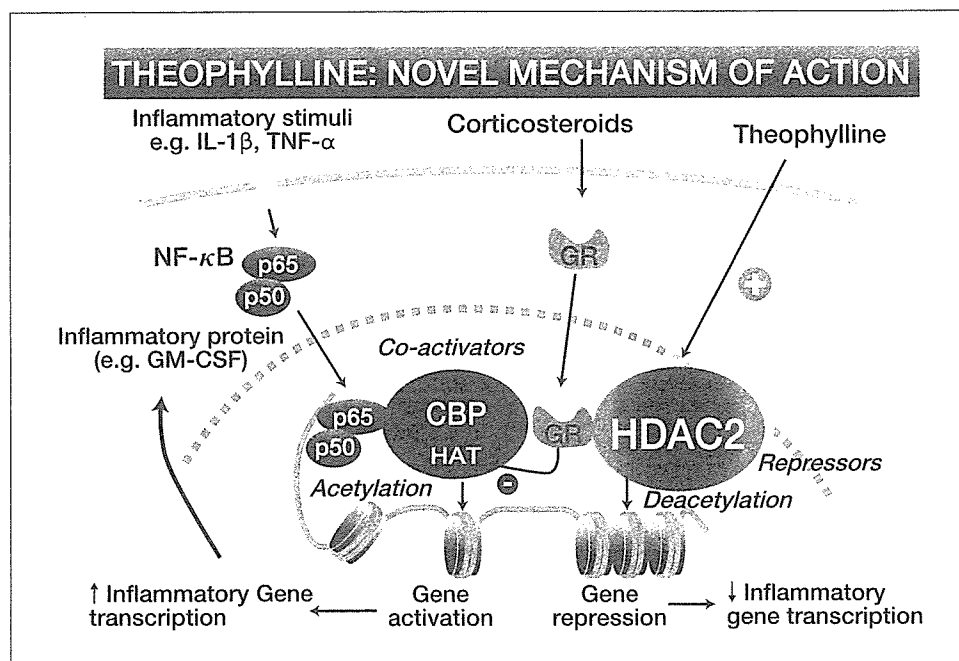
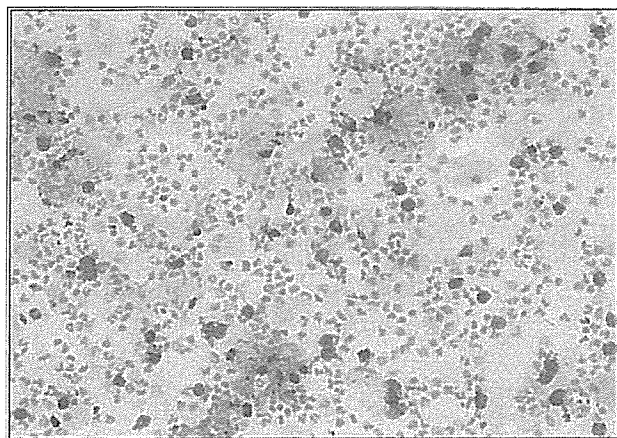


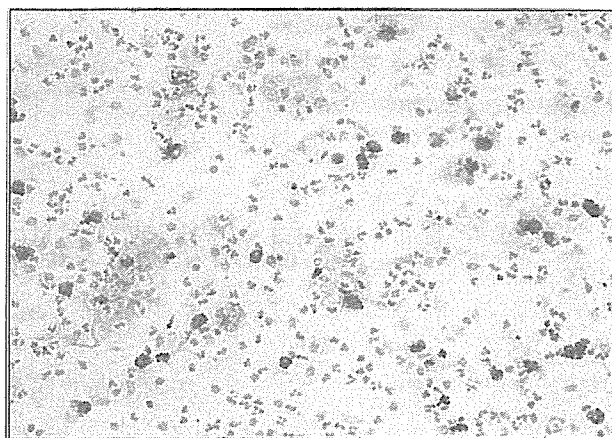
図5 ヒストン脱アセチル化酵素 (histone deacetylases, HDAC) の重要性とテオフィリンの関与。緑の+印はテオフィリンによるHDAC活性増強作用を示す。詳しくは本文参照 (Barnes教授の 第16回日本アレルギー学会春季臨床大会の講演より引用)。

るという可能性の提起である。さらに、テオフィリンはこのHDAC活性を改善することも報告された<sup>9)</sup>。これが最近注目されているテオフィリンの抗炎症効果である (図5)。我々が最近示した、

テオフィリンによるCOPD気道の窒素化ストレス改善効果とあわせて考えれば (図6)<sup>10)</sup>、テオフィリンの抗炎症効果は窒素化ストレス減少によるHDAC活性上昇にあると考えられる。



投与前



投与後

図6 テオフィリン投与前後のCOPD患者喀痰の3-ニトロチロシン(3-NT)の免疫染色。3-NTの発現量は窒素化ストレスの多寡に比例するが、テオフィリンでその減少が認められる(文献<sup>10</sup>より引用)。

## 5. おわりに

以上、喘息やCOPD管理におけるテオフィリン薬の位置付けと臨床効果について概説した。テオフィリン薬は本邦において古くから広く使用されている薬剤であるが、その作用機序が十分に解明されていないことや副作用の問題などのため、欧米ではあまり使用されていない。しかし近年、抗

炎症効果という新たな作用機序や、新しい気管支拡張薬との併用における優れた臨床効果などが示されるようになり、特にCOPD管理における役割が再認識されつつある。今後テオフィリン薬の有効性を示すさらなるエビデンスの確立が望まれる。

## 文 献

- 1) Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease updated 2003, National Institutes of Health, National Heart Lung and Blood Institute, 2003.
- 2) COPD(慢性閉塞性肺疾患)診断と治療のためのガイドライン第2版, 日本呼吸器学会COPDガイドライン第2版作成委員会(福地義之助他), メディカルレビュー, 2004.
- 3) NHLBI/WHO Workshop report. Global strategy for asthma management and prevention. National Institute of Health. National Heart, Lung and Blood Institute. NIH Publication. No02-3659, 2002
- 4) Evans, D.J., Taylor, D.A., Zetterstrom, O. et al.: A Comparison of low-dose inhaled budesonide plus theophylline and high-dose inhaled budesonide for moderate asthma. *N Engl J Med* **337**: 1412 - 1418, 1997.
- 5) Ram, F.S., Jones, P.W., Castro, A.A. et al.: Oral theophylline for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*: CD003902, 2002.
- 6) 一ノ瀬正和, 岡部慎一, 滝嶋 任ほか: 東北地方におけるCOPDの現状とQOLに関するアンケート調査. *医薬ジャーナル* **37**: 143 - 150, 2001.
- 7) 一ノ瀬正和: COPDにおけるキサンチン誘導体の役割. *Medical Practice* **19**: 631, 2002.
- 8) Barnes, P.J.: Difficult asthma. 第16回日本アレルギー学会春季臨床大会発表 2004年5月13日
- 9) Ito, K. et al.: Decreased histone deacetylases activity in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* **352**: 1967 - 1876, 2005.
- 10) Hirano, T. et al.: Theophylline Reduces Nitrosative Stress in COPD Airways. *Thorax* submitted 2006.

## ランチョンセミナーⅢ

## 喘息治療の進歩と新しい管理目標

和歌山県立医科大学内科学第三講座

一ノ瀬正和

**【要旨】** 気管支喘息の本態が気道の慢性炎症であり、その炎症には多彩な細胞が関与することが明らかとなってきた。そういった浸潤炎症細胞や構築細胞に広く作用点をもつ吸入ステロイドは喘息治療の第一選択薬である。吸入ステロイドでコントロールが不十分な患者には、長時間作用型  $\beta_2$  刺激薬をはじめとした Add-on 薬の併用が有効である。治療の目標は患者の日常生活が健常人と変わらないようにすることであり、こういった管理目標を第一評価項目とした薬剤トライアルも行われている。

**Key words :** 吸入ステロイド—長時間作用型  $\beta_2$  吸入薬— Add-on 治療—患者 QOL—合剤

## I. はじめに

気管支喘息は罹患率が高く日常臨床でよく遭遇する。慢性的な気道の炎症が病態上重要であり、機能上の異常としては閉塞性障害を示す。この炎症には好酸球、肥満細胞、マクロファージ、リンパ球に加え気道上皮、微小血管、分泌腺等多彩な細胞群が関与している。こういった多くの細胞に作用点を持つグルココルチコイドの吸入療法が治療の第一選択とされ、ガイドラインの普及ともあいまって、喘息の治療効果はこの10年で大きく進展した。本稿では、こういった喘息治療の進歩を解説し新しい管理目標について述べる。

## II. 気管支喘息の病態

気管支喘息は国際ガイドライン (Global Initiative for Asthma, GINA) によれば「気道の慢性炎症性疾患であり、多くの細胞や細胞成分が役割を演じている。その慢性炎症によって気道過敏性が亢進し、繰り返す喘鳴、息切れ、胸部圧迫感及び咳が、特に夜間や早朝に起こる。これらのエピソードは通常、広範囲な、し

かしさまざまな程度の気道閉塞を伴っており、しばしば自然に、もしくは治療により寛解する」と定義されている<sup>1)</sup>。

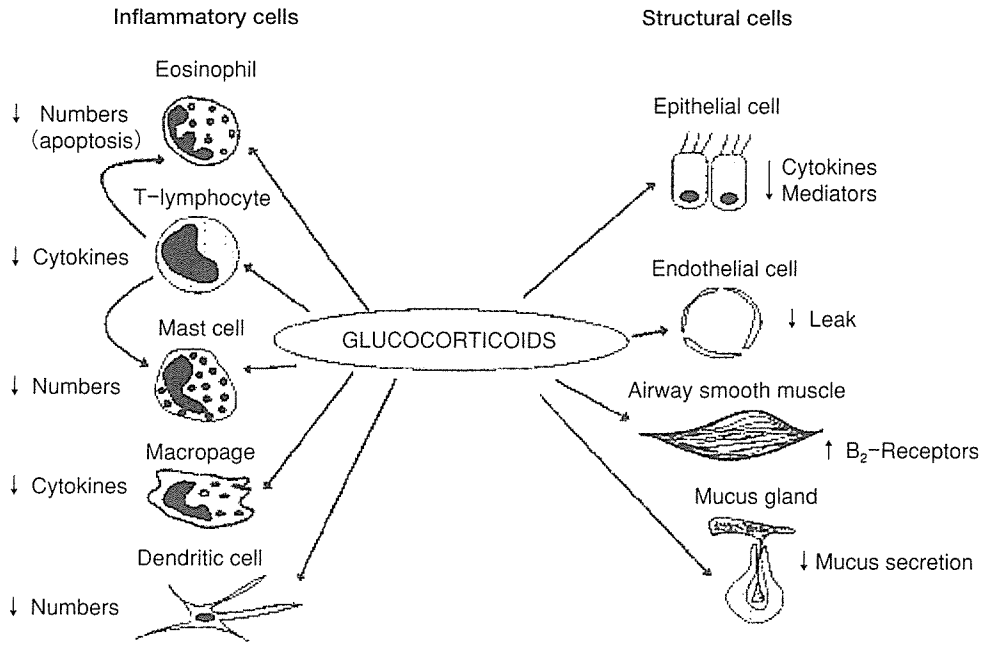
定義でいう「多彩な細胞群」には、好酸球、リンパ球、肥満細胞、気道上皮、神経などが当てはまる。たとえば好酸球は気道平滑筋収縮作用や血管透過性亢進作用を示すロイコトリエンのような化学伝達物質に加え、顆粒蛋白を放出し気道上皮を剥離させる。上皮の剥離は知覚神経末端の露出をきたし、神経系(迷走神経反射や知覚神経の軸策反射)を介し炎症はさらに増強する<sup>2)</sup>。

したがって気管支喘息の治療の基本は慢性炎症の制御であり、治療対象となる細胞群は多岐にわたる。

## III. 気管支喘息治療の実際

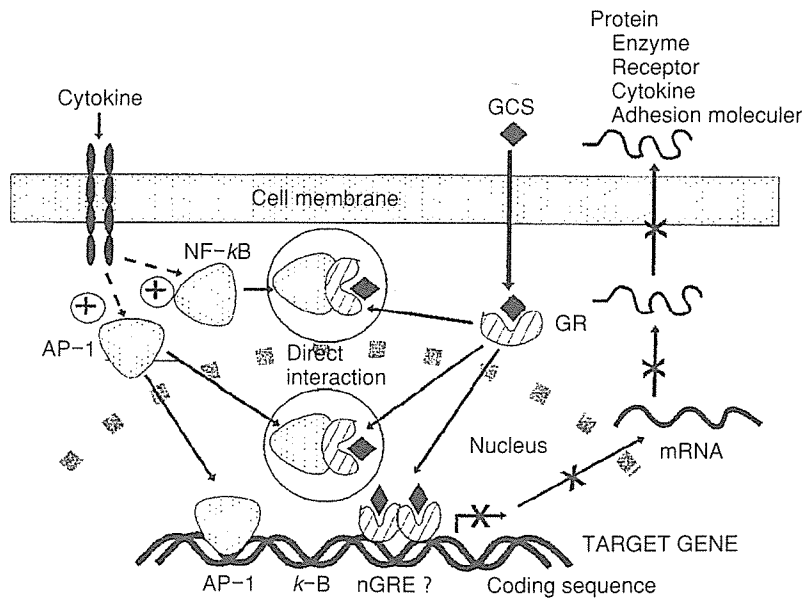
## 1. 吸入ステロイドが治療の基本

気管支喘息の病態が気道の慢性炎症であるとの知見に基づき、これら多彩な細胞群に広く作用点をもつ吸入ステロイドが第一選択薬とされる(図1)<sup>3)</sup>。慢性炎症状態にある喘息気道では、炎症性サイトカインにより転写因子の活性化を介し炎症に関与する酵素、受容体、サイトカイン、接着因子の発現が高まっている



(文献3より引用)

図1 喘息の慢性気道炎症に関与する炎症細胞群と構築細胞群。ステロイドはこれら細胞群に広く作用点をもつ



(文献3より引用)

図2 炎症性サイトカインによる転写活性を介した炎症の増強と、それに対するステロイドの抑制効果

が、ステロイドはこういった炎症の増悪サイクルの抑制に有効である(図2)<sup>3)</sup>。実際、呼気一酸化窒素(NO)濃度、喀痰中の好酸球やメディエーター(ブラジキニン)濃度で気道の炎症をモニタリングすると、吸入ステロイドは各炎症パラメーターを大きく改善し、その抑制程度は気道の閉塞性障害や過敏性の改善

程度とよく相関する(図3)<sup>4)</sup>。

ステロイドという副作用が常に問題となるが、常用量の吸入ステロイドであれば、発育や骨密度にも悪影響がないことが報告されている。Haahtelaらの吸入ステロイドの導入時期を2年の間隔の早い遅いで検討した報告によれば、遅れて吸入ステロイドを導入し

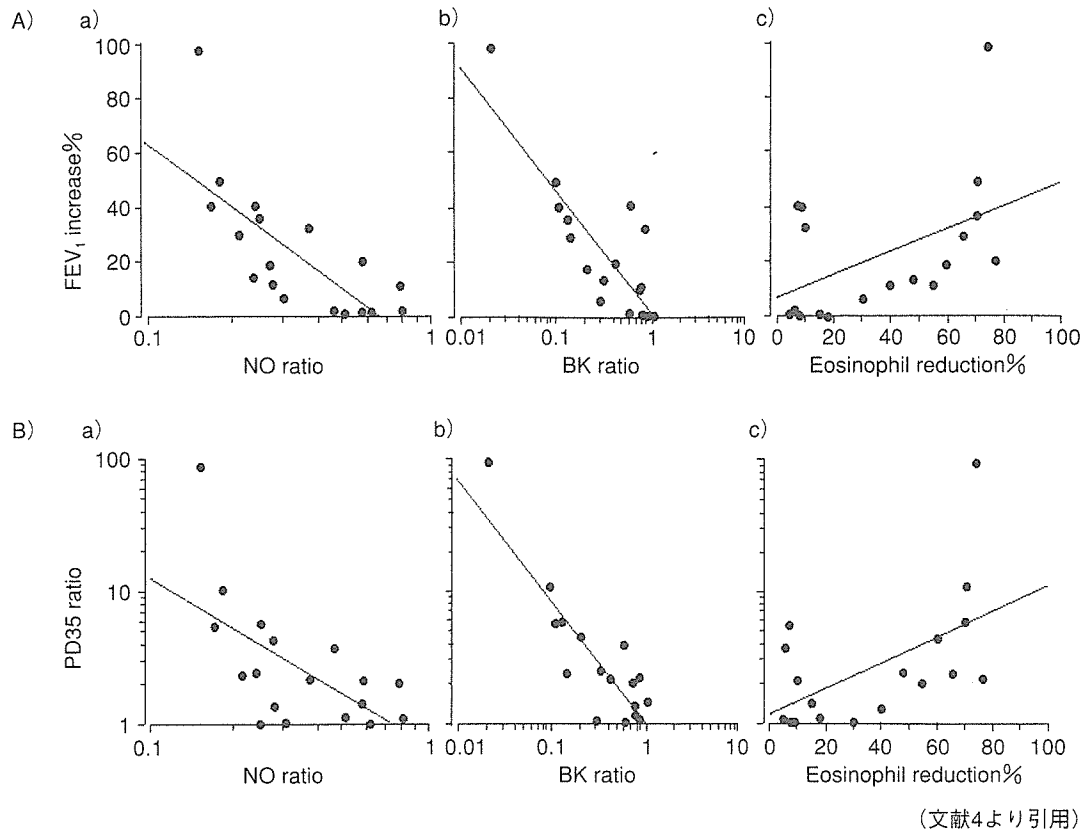


図3 吸入ステロイド8週間投与による気道の炎症パラメーター改善効果と1秒量改善(A)および気道過敏性改善の相関(B)

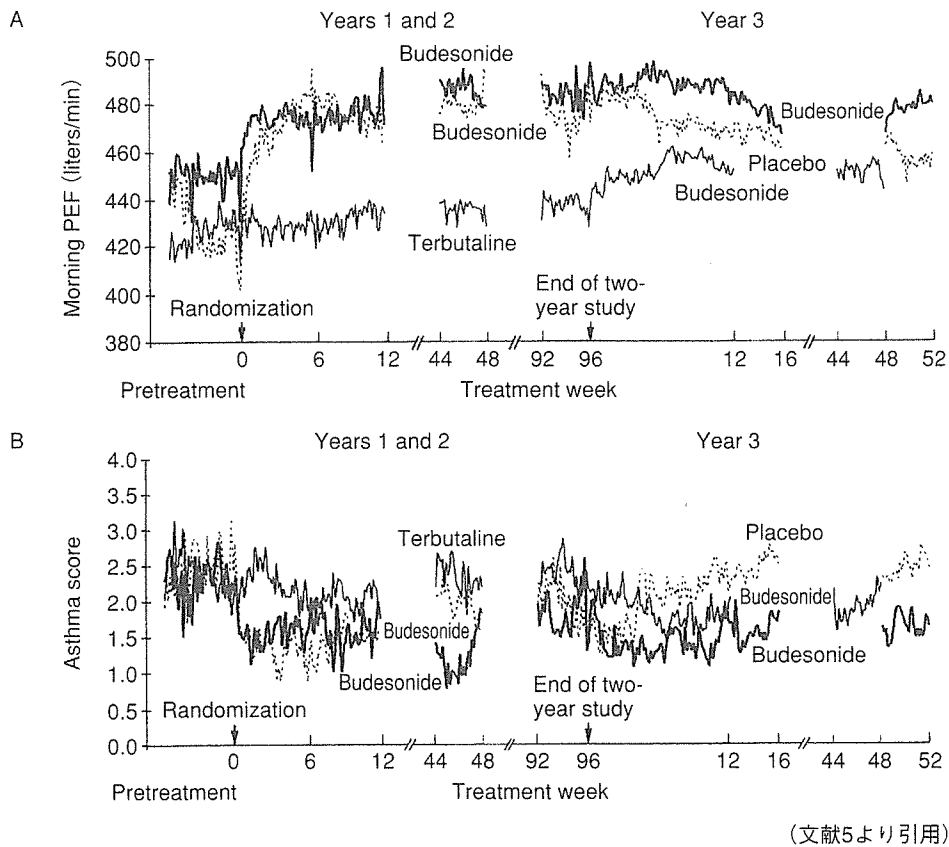


図4 吸入ステロイド導入時期と呼吸機能(朝のピークフロー値)と喘息症状スコアの変化  
太い実線で示した早期導入群に比べ細い実線で示した2年後の導入では呼吸機能や喘息症状の改善が劣る。

表1 GINAによる成人喘息の治療推奨

**Figure 7-5. Recommended Medications by Level of Severity: Adults**

**All Steps: In addition to regular daily controller therapy, rapid-acting inhaled  $\beta_2$ -agonist\* should be taken as needed to relieve symptoms, but should not be taken more than 3 to 4 times a day.**

Level of Severity**	Daily Controller Medications	Other Treatment Options***
<b>Step 1</b> Intermittent Asthma****	• None necessary	
<b>Step 2</b> Mild Persistent Asthma	• Inhaled glucocorticosteroid ( $\leq 500 \mu\text{g}$ BDP or equivalent)	• Sustained-release theophylline, or • Cromone, or • Leukotriene modifier
<b>Step 3</b> Moderate Persistent Asthma	• Inhaled glucocorticosteroid (200-1,000 $\mu\text{g}$ BDP or equivalent) plus long-acting inhaled $\beta_2$ -agonist	• Inhaled glucocorticosteroid (500-1,000 $\mu\text{g}$ BDP or equivalent) plus sustained-release theophylline, or • Inhaled glucocorticosteroid (500-1,000 $\mu\text{g}$ BDP or equivalent) plus long-acting oral $\beta_2$ -agonist, or • Inhaled glucocorticosteroid at higher doses ( $> 1,000 \mu\text{g}$ BDP or equivalent), or • Inhaled glucocorticosteroid (500-1,000 $\mu\text{g}$ BDP or equivalent) plus leukotriene modifier
<b>Step 4</b> Severe Persistent Asthma	• Inhaled glucocorticosteroid ( $> 1,000 \mu\text{g}$ BDP or equivalent) plus long-acting inhaled $\beta_2$ -agonist, plus one or more of the following, if needed: • Sustained-release theophylline • Leukotriene modifier • Long-acting oral $\beta_2$ -agonist • Oral glucocorticosteroid	

**All Steps: Once control of asthma is achieved and maintained for at least 3 months, a gradual reduction of the maintenance therapy should be tried in order to identify the minimum therapy required to maintain control.**

\* Other options for reliever medication are (in increasing order of cost) inhaled anticholinergic, short-acting oral  $\beta_2$ -agonist, and short-acting theophylline.

\*\* See Figure 5-6 and Figure 5-7 for classification of severity.

\*\*\* Other treatment options listed in order of increasing cost. Relative medication costs may vary from country to country.

\*\*\*\* Those with intermittent asthma but severe exacerbations should be treated as having moderate persistent asthma (Evidence D).

(文献1より引用)

た場合は、呼吸機能の改善が早期導入に比べ劣るとされており(図4)<sup>5)</sup>、早期導入が望まれる。吸入ステロイドは喘息死を減らすことも報告されている。先に述べたGINAの喘息治療の推奨では吸入ステロイドをコントローラーとして軽症持続型(ステップ2)から最重症まで用いるとしている(表1)。

## 2. Add-on療法

一方、吸入ステロイドで気道炎症が抑制されていても、ウイルス感染などにより喘息発作は起こりうる。これは、喘息患者が先天的にもつ気道過敏性や、炎症に続発して起こった気道壁の再構築(リモデリング)によると考えられる。こういった発作に対するブレーキングシステムとして、長時間作動型 $\beta_2$ 刺激薬、テオフィリン、抗ロイコトリエン薬が用いられ、Add-on療法と称される(図5)。その根拠として、低用量

吸入ステロイドでコントロール不良の患者群に対して、高用量吸入ステロイドと低用量吸入ステロイドに、前述した3つのAdd-on薬のいずれかの投与で比較した場合の呼吸機能や症状の改善が、Add-on療法群で優れているという多くのエビデンスがあげられる。図6にテオフィリンをAdd-on薬として行われたトライアルの結果を示す<sup>6)</sup>。Add-on薬のなかで最も作用が強力なのは長時間作動型 $\beta_2$ 吸入薬(Long acting  $\beta_2$  agonist, LABA)であるが(図7)<sup>7)</sup>、テオフィリンや抗ロイコトリエン薬は内服で服薬コンプライアンスが良好という利点がある。患者の状態(病状や理解度)に応じた対応が望まれる。

## IV. 新規薬剤の可能性と今後の方向性

アトピー性、非アトピー性を問わず、喘息患者気道

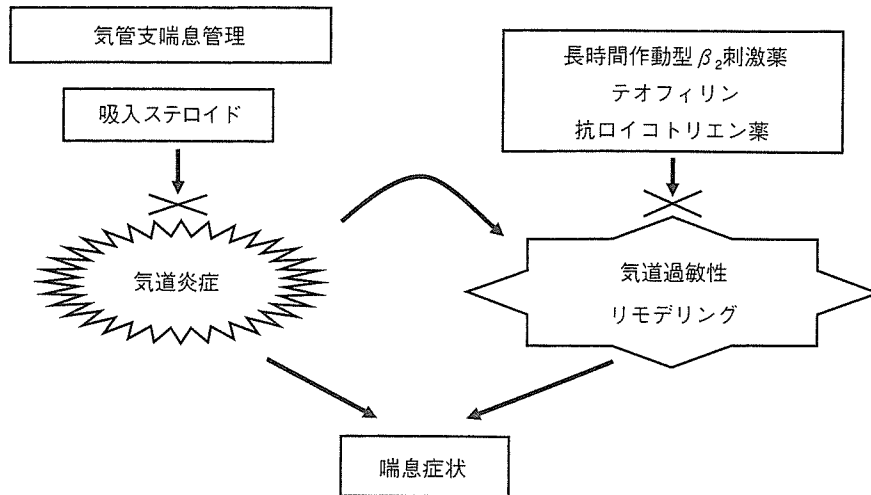
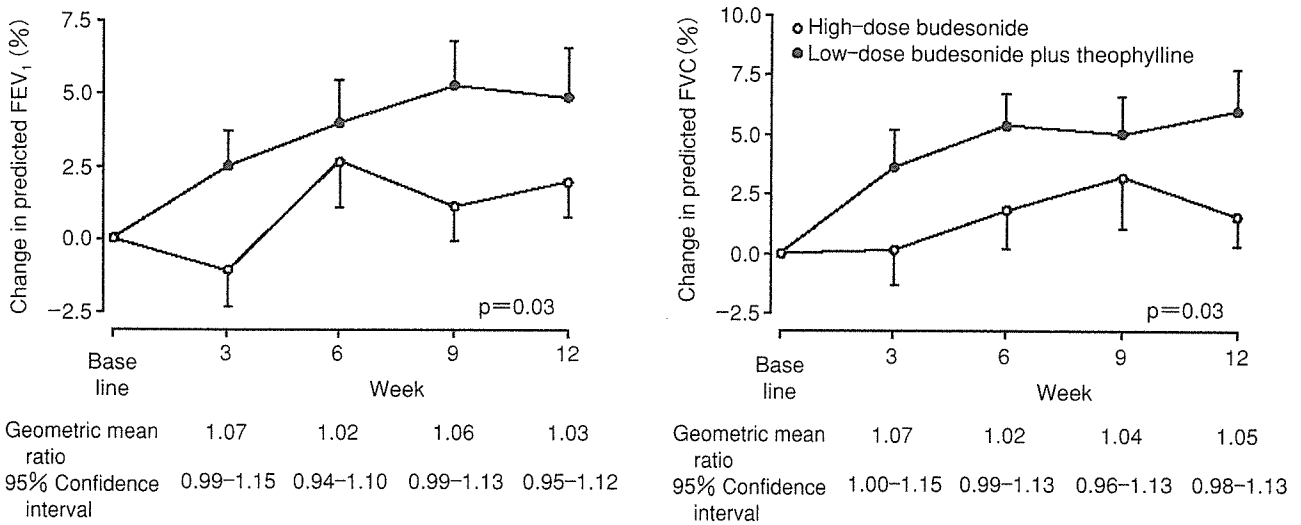


図5 安定期の気管支喘息管理の模式図  
吸入ステロイドによる炎症の抑制と Add-on 療法による補完を示す。



(文献6より引用)

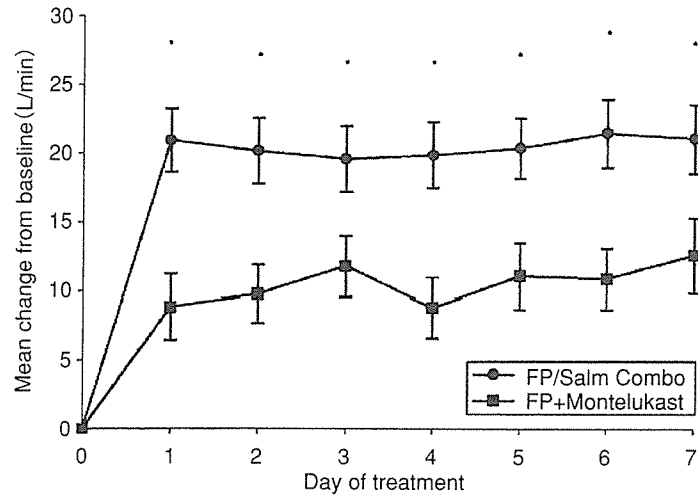
図6 低用量吸入ステロイドでコントロール不十分な患者に高用量吸入ステロイドを投与した場合(○)と低用量吸入ステロイドにテオフィリンを Add-on した場合(●)。Add-on 群のほうが1秒量と努力肺活量の改善が大きい

では好酸球浸潤が認められ、それには IL4 や IL5 をはじめとした Th2 サイトカインが重要な役割を果たしているという報告が多くなされている。一つの方向性として、こういったサイトカインに特異的に拮抗する薬剤は新しい喘息治療薬となりうる(図8)<sup>8)</sup>。表2に示すようにながりの数のサイトカイン、ケモカインに対する特異的拮抗薬が喘息に関与すると考えられ、それぞれに対するアプローチが考えられるが、現在のところ好酸球数の減少効果は認められても、呼吸機能

や喘息症状に対する有効性は低い。今後のこの分野での進展が望まれる。

### V. 喘息の新しい管理目標

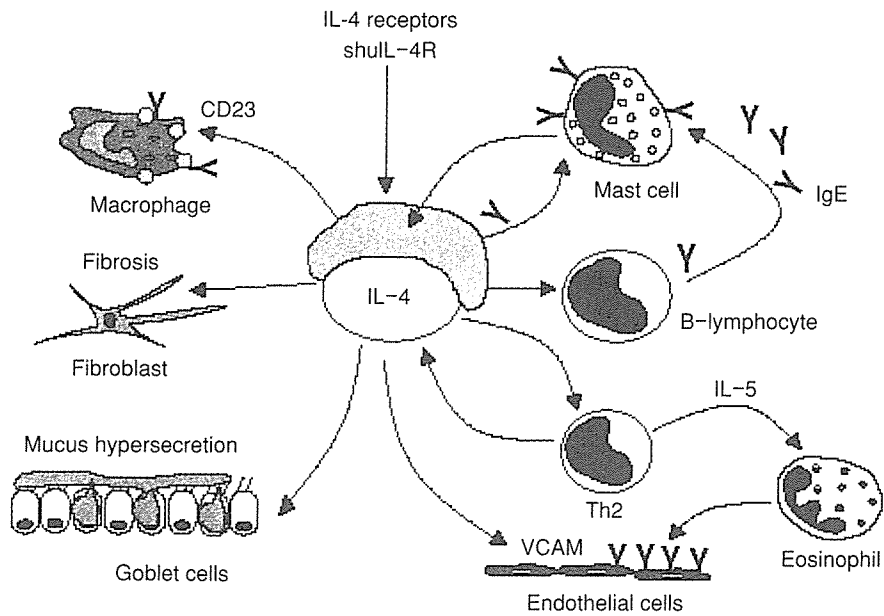
以上述べてきたように、気管支喘息の病態理解が進み吸入ステロイドを第一選択とする治療法が確立し、抗サイトカイン療法のような将来展望もなされるようになった。しかし、治療(疾患管理)の最終目標は患者が健常人と全く変わらない生活を送れるようにするこ



(文献7より引用)

図7 Add-on療法の比較

●は長時間作用型β<sub>2</sub>吸入薬(LABA)のAdd-onで■は抗ロイコトリエン薬のAdd-on. 両療法とも有効だが、気管支拡張作用(ピークフローの改善)はLABAが大きい



(文献8より引用)

図8 IL4の多彩な生物活性と可溶性IL4受容体による喘息気道炎症抑制の可能性

とである。冒頭述べたGINA(国際喘息ガイドライン)でもこの点は強調しており、表3に提示したような項目を喘息管理の最終目標としている。近年開発された

吸入ステロイドと長時間作用型β<sub>2</sub>吸入薬の合剤は、こういった最終目標の到達までの期間が短縮されると報告されており<sup>9)</sup>、本邦での導入が待たれる。



表2 喘息治療に有望と考えられるサイトカイン、ケモカイン療法

Anti-cytokines	Inhibitory cytokines
Anti-IL-5	IL-1 receptor antagonist
Anti-IL-4	IL-10
Anti-IL-13	IL-12
Anti-IL-9	Interferons (IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ )
Anti-IL-25	IL-18
Anti-IL-1	IL-23
Anti-TNF- $\alpha$	
Chemokine inhibitors	Cytokine synthesis inhibitors
CCR3 antagonists	Corticosteroids
CCR2 antagonists	Immunomodulators
CCR4 antagonists	Phosphodiesterase-4 inhibitors
CCR8 antagonists	NF- $\kappa$ B inhibitors (IKK2 inhibitors) p38 MAP kinase inhibitors

(文献8より引用)

## VI. 終わりに

以上、喘息治療の進歩と新しい管理目標に関して概説した。吸入ステロイドの有効性を特に強調したが、疫学調査の結果によれば残念ながらまだ導入が十分とはいえない。吸入ステロイド療法の今後のさらなる普及が望まれる。

Asthma treatment : current progress & new goal  
Masakazu Ichinose  
Third Department of Internal Medicine, Wakayama Medical  
University School of Medicine

## 文 献

- 1) NHLBI/WHO Workshop report. Global strategy for asthma management and prevention. National Institute of Health. National Heart, Lung and Blood Institute. NIH Publication,

表3 GINAによる成人喘息の管理目標

GINA / NIH : Goals for asthma management
■夜間症状を含めて慢性症状がほとんど(できれば全く)ない
■喘息発作がほとんど(まれにしか)発生しない
■救急外来を受診することがない
■ $\beta_2$ 刺激薬の頓用をほとんど(できれば全く)必要としない
■運動を含めて活動に対する制限がない
■PEF値の日内変動が20%未満である
■PEF値が正常(ほぼ正常)である
■薬剤の副作用がほとんど(または全く)ない

(文献1より引用)

2002, No.02 ~ 3659.

- 2) Ichinose, M. : Inflammatory mechanisms in bronchial asthma and COPD, *Tohoku J Exp Med*, 200 : 1 ~ 6, 2003.
- 3) Barnes, P.J., Pederson, S., Busse, W.W. : Efficacy and safety of inhaled corticosteroids : new developments, *Am J Respir Crit Care Med*, 157 : S1 ~ 53, 1998.
- 4) Ichinose, M., Takahashi, T., Sugiura, H., et al. : Baseline airway hyperresponsiveness and its reversible component : role of airway inflammation and caliber, *Eur Respir J*, 15 : 248 ~ 253, 2000.
- 5) Haahtela, T., Jarvinen, M., Kava, T., et al. : Effects of reducing or discontinuing inhaled budesonide in patients with mild asthma, *N Engl J Med*, 331 : 700 ~ 705, 1994.
- 6) Evans, D.J., Taylor, D.A., Zetterstrom, O., et al. : A Comparison of low-dose inhaled budesonide plus theophylline and high-dose inhaled budesonide for moderate asthma, *N Engl J Med*, 337 : 1412 ~ 1418, 1997.
- 7) Nelson, H., Busse, W.W., Kerwin, E., et al. : Fluticasone propionate/salmeterol combination provides more effective asthma control than low-dose inhaled corticosteroid plus montelukast, *J Allergy Clin Immunol*, 106 : 1088 ~ 1095, 2000.
- 8) Ichinose, M., Barnes, P.J. : Cytokine-directed therapy in asthma, *Current Drug Targets - Inflammation & Allergy*, 3 : 263 ~ 269, 2004.
- 9) Bateman, E.D., Boushey, H.A., Bousquet, J., et al. : Can guideline-defined asthma control be Achieved?, *Am J Respir Crit Care Med*, 170 : 836 ~ 844, 2004.

## 特集 呼吸器疾患のバイオマーカー

### 呼気ガス分析\*

山縣 俊之<sup>1</sup> 一ノ瀬正和

#### はじめに

気管支喘息，慢性閉塞性肺疾患(chronic obstructive pulmonary disease: COPD)，間質性肺炎などの炎症性肺疾患の病態解明には，従来，切除肺組織，気管支鏡下生検，気管支肺胞洗浄液などの手法が用いられてきた。しかし，これらの方法では得られる情報は多いものの，侵襲性が高く，繰り返しての評価が難しいため，一般臨床における診断やモニタリングへの応用は困難である。最近では比較的侵襲性の低い誘発喀痰による評価法も広く行われているが，高張食塩水の吸入による刺激がある点，重症患者では施行が難しい点，採取後の処理や解析が煩雑な点，などの問題から，やはり日常臨床への応用は難しい。

一方，近年，ほとんど侵襲を伴わずに気道・肺の炎症を評価する方法として，呼気ガス中の揮発性ガス分子を測定する方法が行われるようになり，その有用性についての報告が多く認められる。本稿では呼気ガスを用いた炎症性肺疾患の評価について，その原理や測定法，病態との関連などを概説する。

#### 呼気ガス分析の原理

呼気中には生体由来の種々の揮発性ガス分子が含まれており，気道・肺の炎症病態が存在する状況では，その産生量や組成などが変化する。した

がって，呼気ガス中に存在するこれらの分子を測定することで，気道・肺局所の炎症病態を把握することが可能である。

呼気ガス中で測定可能な主なガス分子は一酸化窒素，一酸化炭素，さらにエタン，ペンタンなどの炭化水素類などであり，いずれも分子量が小さく，揮発性であることが特徴である。表1に示すように，気管支喘息やCOPD，嚢胞性線維症，間質性肺炎など，種々の炎症性肺疾患の呼気中において健常人に比べ増加することが報告されているが，NOが最も広く研究されており，特に気管支喘息の病態把握や治療効果の指標，増悪の指標としての有用性が報告されている。以下，それぞれの分子と炎症性肺疾患における意義について解説する。

#### 1. 一酸化窒素(nitric oxide: NO)

##### 1) 呼気NO測定の原理と方法

内因性のNOはNO合成酵素(NO synthase: NOS)の働きにより，L-arginineから産生される。末梢気道におけるNOは主として気道上皮やマクロファージなどの細胞に由来すると考えられ，特に炎症性疾患ではサイトカインなどの作用により誘導型NOS(inducible NOS: iNOS)の活性が増加し，NOの産生が亢進する(図1)。実際，気管支喘息では気道上皮やマクロファージなどの炎症細胞においてiNOSの発現が増加していることが報告されている<sup>2,3)</sup>。

\* Exhaled Gas Analysis

<sup>1</sup> 和歌山県立医科大学内科学第三講座(〒641-8509 和歌山市紀三井寺811-1) Toshiyuki Yamagata, Masakazu Ichinose: Third Department of Internal Medicine, Wakayama Medical University, School of Medicine

表 1 炎症性肺疾患における呼気ガス中マーカー

	気管支喘息		COPD		嚢胞性線維症		気管支拡張症	間質性肺疾患
	安定期	増悪期	安定期	増悪期	安定期	増悪期		
一酸化窒素	↑↑↑	↑↑↑↑	↔	↑	↓	↓	↑	↑
一酸化炭素	↑	↑↑	↑	↑↑	↑↑	↑↑↑	↑↑	?
エタン	↑↑	?	↑↑	?	↑↑	↑↑↑	?	?

(文献<sup>1)</sup>より一部改変引用)

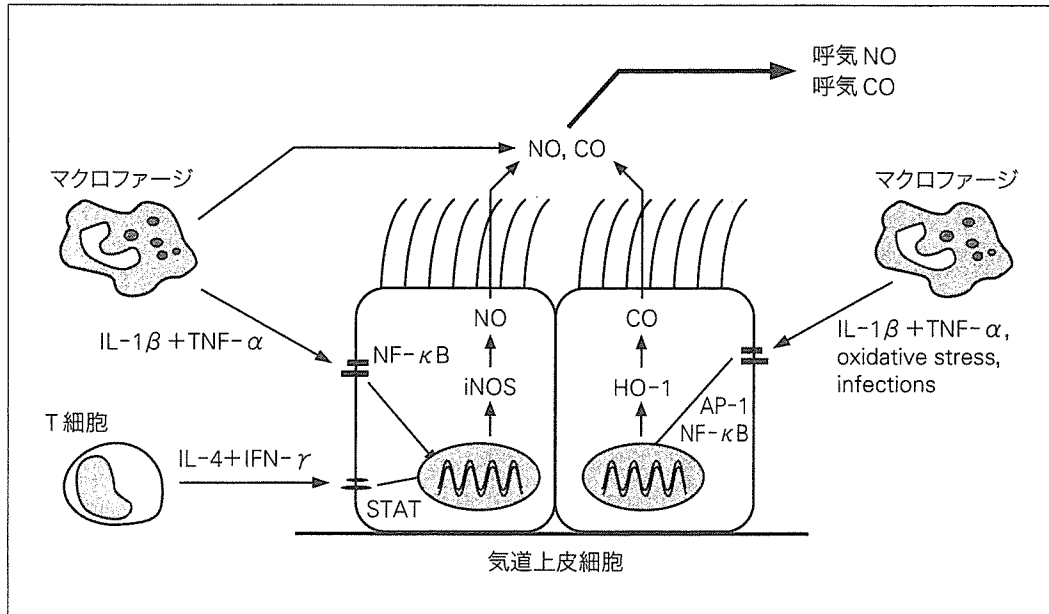


図1 呼気 NO, CO の起源

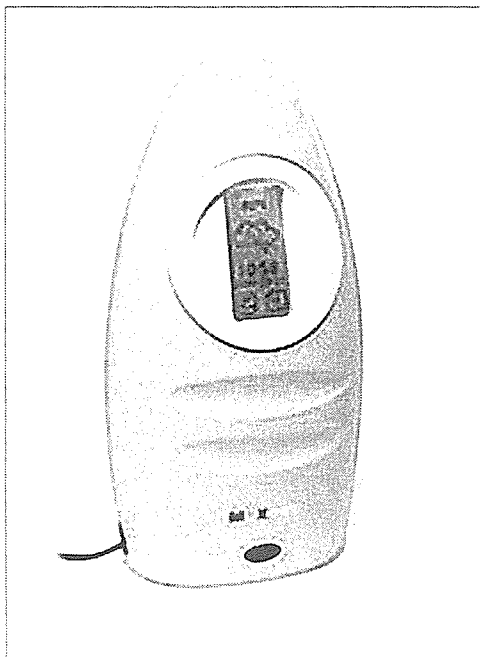


図2 NIOX MINO®(Aerocrine 社)

呼気 NO 濃度の測定には、NO が O<sub>3</sub> と反応した際に生成される NO<sub>2</sub> の励起体が化学発光を起こすことを利用した chemiluminescence による分析器が主として用いられる。実際の測定法としては、全肺気量位から呼出した呼気を直接 NO 分析器で測定する 1 回呼吸法 (online 法) や、呼気を一旦バッグに収集し、あとで測定を行うサンプリングバッグ収集法がある (offline 法)<sup>4)</sup>。最近では、ルミノールイオンが過酸化水素と反応した際に生じる励起エネルギーによる化学発光を検出する luminol<sup>-</sup>/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>-</sup> chemiluminescence や tunable diode laser absorption spectrometry, laser magnetic resonance spectroscopy などの新しい測定技術が開発されており、装置の小型・軽量化や autocalibration などの利点が期待される。Aerocrine 社が開発した NIOX MINO® (図 2) は非常に小型で、特別な保守・管理を必要とし

ないため、一般臨床でも十分応用可能な呼気 NO 測定機器である。従来の chemiluminescence 法による測定との相関も良いため、近い将来の臨床応用が期待されるが、残念ながら現在本邦では販売されていない。

呼気 NO 濃度は呼気流速、呼出時の肺気量位、鼻腔内で産生される NO の混入など、様々な要因によって影響を受ける。したがって、1 回呼吸法による直接測定では、測定条件を統一する必要がある。ヨーロッパ呼吸器学会やアメリカ胸部疾患学会において、それぞれ呼気 NO 濃度測定の標準法について提唱している<sup>5,6)</sup>。さらに最近の測定技術の進歩などを踏まえて、2005 年に両学会による呼気 NO 濃度測定の joint statement が示されている<sup>7)</sup>。

呼気流速については低いほど呼気 NO 濃度の変化が大きく、100 ml/s 以上の流速では呼気 NO 濃度は比較的安定する。したがって、測定時には呼気速度を一定に保つことが重要であり、50 ml/s の呼気流速が小児、成人ともに推奨されている<sup>7)</sup>。また、呼出時の肺気量位は気道表面積の増大や NO の拡散面積を変化させることにより、呼気 NO 濃度に影響する。機能的残気量位より全肺気量位からの呼出のほうが呼気 NO 濃度が高いとする報告もみられる<sup>8)</sup>。一般的には全肺気量位からの呼出が推奨されている。しかし、連続性に呼気 NO 濃度を測定する場合、死腔由来の NO や鼻腔由来の NO は初期のピーク波形として現れ、5~10 秒後にみられるプラトー相には影響しないため、呼出初期の死腔部分の容量を取り除き、ピーク相を除外すれば、呼出容量は呼気 NO 濃度に明らかな影響を与えない<sup>5)</sup>。

鼻腔では高濃度の NO が産生されており、測定時に鼻腔由来の NO が混入すると、測定値が大きく変動するため、鼻腔からの流入を制限する必要がある。そのため実際の測定時には呼出時に口腔内に陽圧を負荷することにより軟口蓋を閉鎖し、鼻腔からの影響をなくす方法がとられ、少なくとも 5 cmH<sub>2</sub>O の陽圧付加が推奨される。しかし、20 cmH<sub>2</sub>O を超える陽圧は不快感をもたらすため、過度な陽圧付加は避けるべきである<sup>7)</sup>。

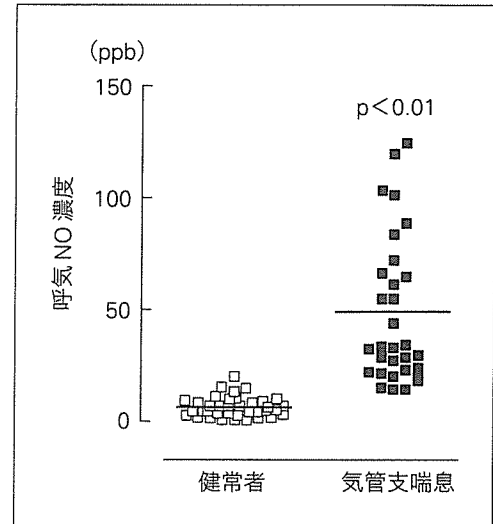


図3 気管支喘息患者の呼気 NO 濃度  
健常者に比較して、気管支喘息患者では呼気ガス中 NO 濃度の有意な上昇が認められる。(文献<sup>12)</sup>より引用)

## 2) 炎症性肺疾患における呼気 NO 濃度

気管支喘息患者の呼気中 NO 濃度は健康人に比べ有意に増加しているが(図3)<sup>9~12)</sup>、これは主に下気道に由来しており、前述のように気道上皮や炎症細胞における iNOS の活性化が関与していると考えられる<sup>2,3)</sup>。一方、喘息以外の原因による慢性咳嗽においては呼気 NO 濃度の上昇はみられず、慢性咳嗽の鑑別に有用である<sup>13)</sup>。

気管支喘息患者においては、呼気 NO 濃度は気流制限や気道過敏性の程度、誘発喀痰中の好酸球浸潤の程度、喘息の重症度と有意な相関を示し、疾患の診断や病態把握に有用であるとともに<sup>11,14)</sup>、吸入ステロイド治療による症状や呼吸機能、気道過敏性の改善とも相関し(図4)、治療効果のモニタリングとしての有用性<sup>11,15,16)</sup>、さらに増悪時や喘息コントロール不良の指標としての有用性も報告されている<sup>17)</sup>。最近の報告では、呼気 NO 濃度が 47 ppb を超える気管支喘息患者では、よりステロイド反応性が大きく、治療反応性の指標としての有用性も示唆されている(図5)<sup>18)</sup>。また、呼気 NO 濃度を指標として気管支喘息の治療を行った場合、国際ガイドライン Global Initiative for Asthma 2002<sup>19)</sup> に基づいた治療と比べ、同程度のコントロール状態を得るために必要な吸入ステロイドの維持量を有意に減量すること