

図4 呼気NO濃度と閉塞性障害、気道過敏性の関連

気管支喘息では、ステロイド治療による呼気NO濃度の減少の程度は閉塞性障害(a)や気道過敏性(b)の改善の程度と有意な相関を認める。(文献¹¹)より一部改変引用)

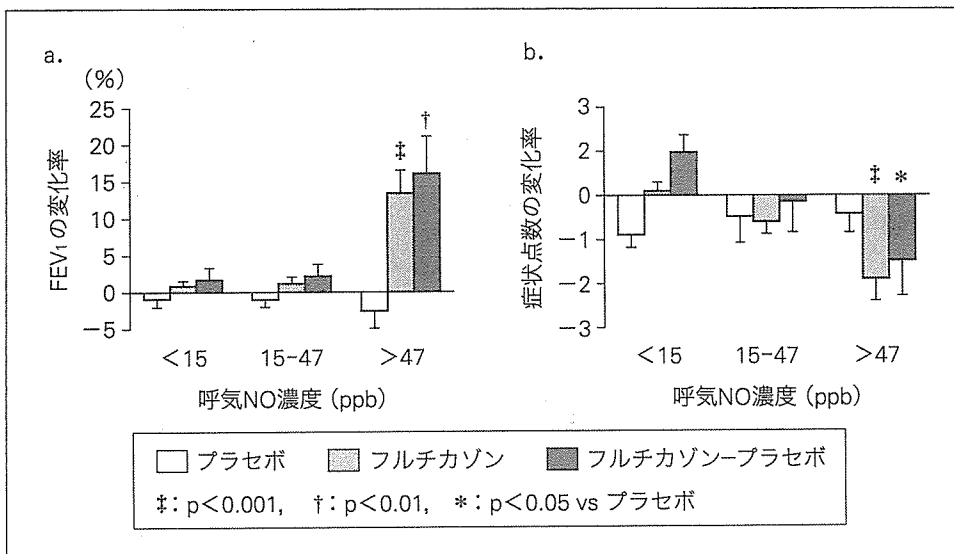
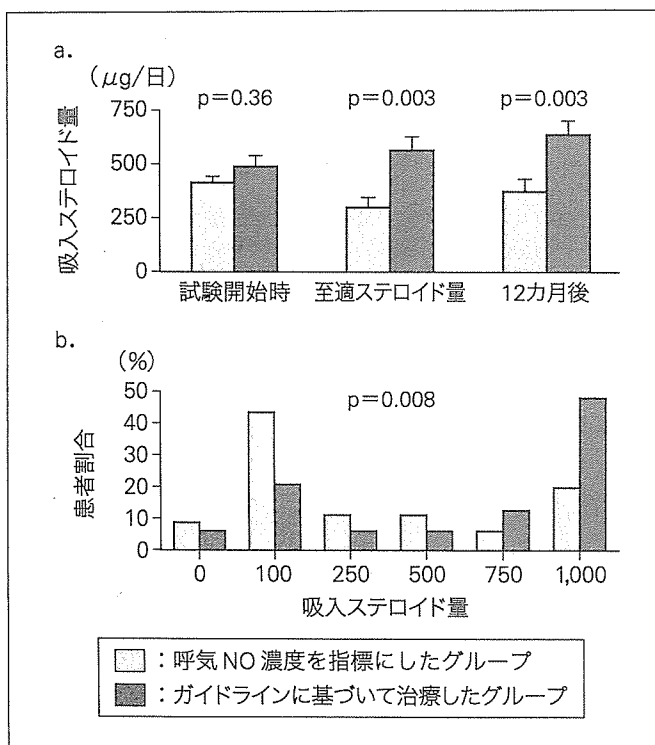


図5 呼気NO濃度によるステロイド反応性

呼気NO濃度が47 ppbを超える気管支喘息患者では、47 ppb以下の患者に比べフルチカゾン投与によるFEV₁(a)や自覚症状(b)の改善の程度が有意に優れている。(‡: p < 0.001, †: p < 0.01, *: p < 0.05 vs プラセボ)(文献¹⁸)より引用)



ができ(図6)²⁰),ステロイド治療を行う際の有用な指標になると考えられる。

安定期 COPD 患者における呼気NO濃度は喫煙の有無にかかわらず喘息患者に比べ低値である²¹。COPD 患者の誘発喀痰では喘息と同程度に iNOS 陽性細胞が増加しており、COPD の末梢気道においても NO は産生されていると考えられるが、喘息では誘発喀痰中の iNOS 陽性細胞数と呼気NO濃度が相関するのに対し、COPD ではまったく相関せず(図7)、閉塞性障害

← 図6 呼気NO濃度を指標とした治療時の吸入ステロイド量(文献²⁰)より引用)

- a. 呼気NO濃度を指標としたグループではガイドラインに基づいて治療したグループに比べ有意に吸入ステロイド量が少ない。
- b. 12カ月後の吸入ステロイド量の分布は呼気NO濃度を指標としたグループで有意に少ない。

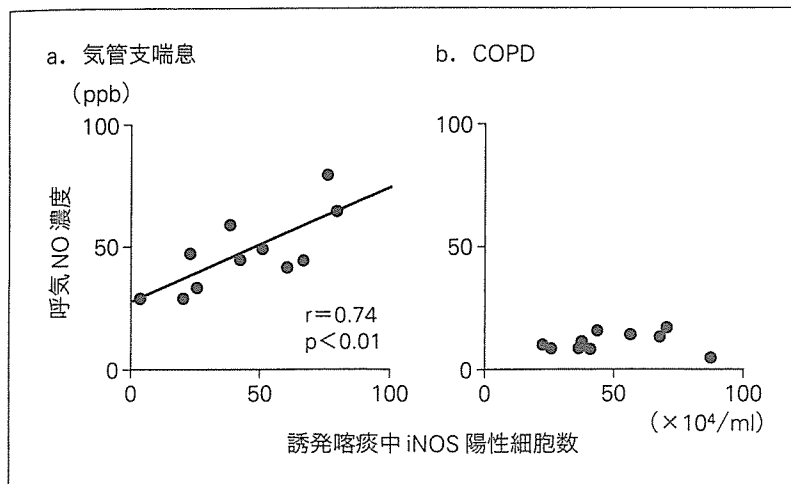


図7 呼気 NO 濃度と誘発喀痰中 iNOS 陽性細胞数の関連

気管支喘息(a)では、呼気 NO 濃度は誘発喀痰中の iNOS 陽性細胞数と有意な相関を示すが、COPD(b)ではまったく相関を認めない。(文献²²⁾より引用)

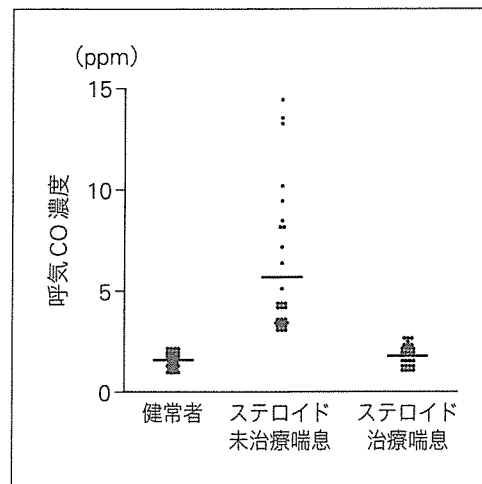


図8 気管支喘息患者の呼気 CO 濃度とステロイド治療の効果

ステロイド未治療気管支喘息患者では健常者に比べ有意に呼気 CO 濃度は高く ($p<0.001$), ステロイド治療により健常者レベルにまで減少が認められる。(文献²⁷⁾より引用)

の程度とも関連しない²²⁾。これは COPD では喫煙による酸化ストレスにより産生されるスーパーオキシド (O_2^-) が NO と反応し、強力な活性窒素種であるパーオキシナイトライト ($ONOO^-$) を形成するため、産生された NO がすぐに消費され、結果として呼気 NO 濃度が低くなるものと考えられる²²⁾。しかし、増悪期の COPD では呼気 NO 濃度の増加がみられる。

気管支喘息や COPD と異なり、嚢胞性線維症では呼気 NO 濃度は健常者と比べ低値を示す(表 1)。その理由として、嚢胞性線維症患者では、iNOS 活性の誘導の欠損²³⁾ や neuronal NO (nNOS) の遺伝子多型との関連²⁴⁾ が示唆されている。その他、気管支拡張症や肺線維症、サルコイドーシスなどの間質性肺疾患では呼気 NO 濃度の増加が認められる¹⁾。

2. 一酸化炭素(carbon monoxide : CO)

CO の起源には大きく 3 種類あり、ヘモグロビン中のヘムが酵素反応(heme oxygenase : HO)により代謝されて産生されるもの、ヘム代謝と関連なく産生されるもの、そして外因性の CO である。このうちの大部分、約 85% はヘモグロビン由来の CO であり、その約 80% は呼気中に排出される。HO には 3 種類のアイソザイムが存在するが、ヒト気道上皮では特に HO-1, HO-2 が強く発現している²⁵⁾。HO-2 は構成型で多くの組織

にもともと発現しているが、HO-1 は炎症性サイトカイン、細菌毒素、酸化・窒素化ストレスなど、種々の刺激で誘導され、CO 産生の増加をもたらす(図 1)¹⁾。

呼気ガス中の CO の測定にはいくつかの方法があるが、多くは電気化学的 CO センサーを用いた測定が行われている。このセンサーは安価で再現性が良いが、サンプル内に大量に存在する分子、例えば水素などに影響を受けるため、最近では H_2 非感受性 CO センサーも実用化されている。その他の測定法として laser spectrophotometer や近赤外線を利用した CO analyzer を用いる方法がある。

呼気 CO 濃度に影響する大きな因子として喫煙(受動喫煙を含む)があり、カットオフ値 6 ppm 以上で喫煙者と非喫煙者を識別できるとする報告もみられる²⁶⁾。その他の影響因子として職業や環境における大気汚染、自動車の排気ガス、室内の調理・暖房器具などがあり、測定時や結果の評価の際にはこれらの因子を十分に考慮する必要がある。

ステロイド未治療の気管支喘息では健常者に比べ呼気 CO 濃度の上昇がみられ、吸入ステロイド治療による減少や、喀痰中の好酸球数の変動と相

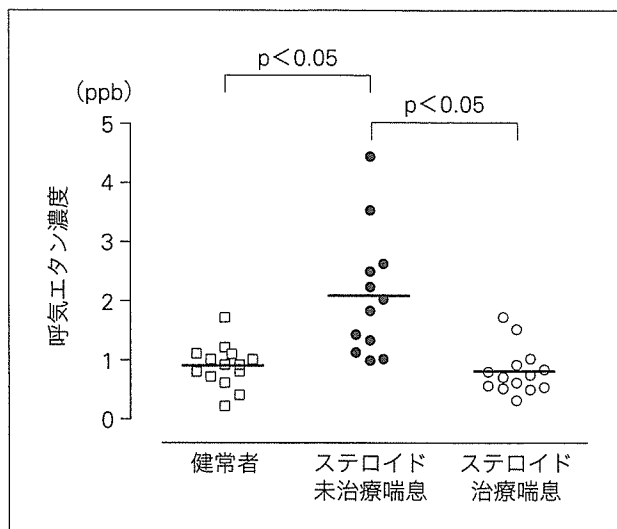


図9 気管支喘息患者の呼気エタン濃度とステロイド治療の効果

ステロイド未治療気管支喘息患者では健常者に比べ有意に呼気エタン濃度は高いが、ステロイド治療により健常者レベルにまで減少が認められる。(文献³⁵⁾より引用)

関して減少することが報告されているが(図8)^{27,28)}、気管支喘息患者と健常者との差は呼気NO濃度で見られるほど顕著ではない。また、十分量の吸入ステロイド治療によっても呼気CO濃度の減少がみられないとする報告もあり²⁵⁾、喘息の病態における呼気CO濃度測定の意義は未だ確立していない。

前述のように、COPD患者における呼気CO濃度測定において最も大きな影響因子は喫煙である。被験者が現喫煙者であれば、COPDに伴う呼気CO濃度の上昇は完全にマスクされるため、事前に喫煙歴を詳細に確認することが重要である。しかし、既喫煙者ではCOPD患者において健常非喫煙者に比べ呼気CO濃度の上昇が認められる²⁹⁾。また、COPDの増悪期にはさらに呼気CO濃度が上昇する³⁰⁾。

その他の疾患として、嚢胞性線維症では前述の呼気NOと異なり、呼気CO濃度は著明に増加³¹⁾し、増悪期にはさらに上昇するが、この上昇は抗菌治療により減少する³²⁾。また、気管支拡張症でも呼気CO濃度は増加する(表1)。

3. 炭化水素類(hydrocarbons)

呼気ガス中の炭化水素類は非特異的な脂質過酸

化の指標であり、生体内での脂質過酸化の程度の評価や抗酸化作用を持つ薬剤の効果の評価として有用な可能性がある。多くの炭化水素類のなかで、エタンやペンタン、イソプレンなどが実際に測定されており、炎症性肺疾患との関連についての検討が行われている。これらの物質の起源については蛋白質の酸化や腸内細菌からの産生などもあるが、多飽和脂肪酸の過酸化が最も主要な産生源と考えられている³³⁾。

気管支喘息では増悪時に呼気ペンタン濃度の上昇がみられ、発作の改善とともに減少がみられる³⁴⁾。また、呼気エタン濃度はステロイド未治療の軽症喘息で健常者に比べ上昇がみられ、ステロイド治療により健常者レベルまで減少する(図9)³⁵⁾。

喫煙者では呼気ペンタン、イソプレン濃度の上昇が報告されている。また、COPDでは呼気エタン濃度の上昇が認められ、閉塞性障害の程度³⁶⁾や、1日喫煙量(packs per day)、生涯喫煙量(pack-years)などの喫煙の程度³⁷⁾が相関することも報告されている。

嚢胞性線維症においても呼気エタン濃度の上昇がみられ、前述の呼気CO濃度や気道の閉塞性障害の程度との相関が報告されている³⁸⁾。その他、急性肺障害や呼吸器感染症において呼気ガス中の炭化水素類濃度の検討が行われているが、気管支喘息における呼気NOに比べエビデンスは少なく、炎症性肺疾患の病態把握における有用性については未だ不明な点が多い。

おわりに

以上、呼気ガス検査の原理や測定法、呼気ガス中の各種バイオマーカーと炎症性肺疾患の病態との関連について概説した。従来の侵襲的な評価法と異なり、呼気ガスはほとんど侵襲なく繰り返し測定可能である点が最大のメリットである。特に呼気NO濃度は測定の標準法が示され、気管支喘息の診断、病態把握、治療効果や増悪の指標としての有用性や、COPDとの鑑別における有用性が報告されている。また、最近非常に小型で、煩雑な保守・管理が不要な新しい装置が開発され、日常の一般臨床への応用も可能となりつつあ

る。しかし、一方で測定が可能な物質は揮発性のものに限られ、さらにNO以外の分子についての標準測定法や意義は十分には確立していない。種々の炎症性肺疾患における呼気ガス測定の有用性の確立には、さらなる詳細な検討が必要である。

文 献

- 1) Kharitonov SA, Barnes PJ: Exhaled markers of pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 163: 1693-1722, 2001
- 2) Hamid Q, Springall DR, Riveros-Moreno V, et al: Induction of nitric oxide synthase in asthma. *Lancet* 342: 1510-1513, 1993
- 3) Saleh D, Ernst P, Lim S, et al: Increased formation of the potent oxidant peroxynitrite in the airways of asthmatic patients is associated with induction of nitric oxide synthase: effect of inhaled glucocorticoid. *Faseb J* 12: 929-937, 1998
- 4) 山縣俊介, 一ノ瀬正和: 呼気ガス分析法. 吉村哲彦編, 生体内一酸化窒素(NO)実験プロトコール, 共立出版, 東京, pp252-257, 2000
- 5) Kharitonov S, Alving K, Barnes PJ: Exhaled and nasal nitric oxide measurements: recommendations. The European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J* 10: 1683-1693, 1997
- 6) Recommendations for Standardized Procedures for the On-line and Off-line Measurement of Exhaled Lower Respiratory Nitric Oxide and Nasal Nitric Oxide in Adults and Children-1999. *Am J Respir Crit Care Med* 160: 2104-2117, 1999
- 7) ATS/ERS Recommendations for Standardized Procedures for the Online and Offline Measurement of Exhaled Lower Respiratory Nitric Oxide and Nasal Nitric Oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med* 171: 912-930, 2005
- 8) Silkoff PE, McClean PA, Slutsky AS, et al: Marked flow-dependence of exhaled nitric oxide using a new technique to exclude nasal nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med* 155: 260-267, 1997
- 9) Kharitonov SA, Yates D, Robbins RA, et al: Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Lancet* 343: 133-135, 1994
- 10) Persson MG, Zetterstrom O, Agrenius V, et al: Single-breath nitric oxide measurements in asthmatic patients and smokers. *Lancet* 343: 146-147, 1994
- 11) Ichinose M, Takahashi T, Sugiura H, et al: Baseline airway hyperresponsiveness and its reversible component: role of airway inflammation and airway calibre. *Eur Respir J* 15: 248-253, 2000
- 12) Kharitonov SA, Chung KF, Evans D, et al: Increased exhaled nitric oxide in asthma is mainly derived from the lower respiratory tract. *Am J Respir Crit Care Med* 153: 1773-1780, 1996
- 13) Chatkin JM, Ansarin K, Silkoff PE, et al: Exhaled nitric oxide as a noninvasive assessment of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 159: 1810-1813, 1999
- 14) Jatakanon A, Lim S, Kharitonov SA, et al: Correlation between exhaled nitric oxide, sputum eosinophils, and methacholine responsiveness in patients with mild asthma. *Thorax* 53: 91-95, 1998
- 15) Kharitonov SA, Yates DH, Barnes PJ: Inhaled glucocorticoids decrease nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 153: 454-457, 1996
- 16) Kharitonov SA, Yates DH, Chung KF, et al: Changes in the dose of inhaled steroid affect exhaled nitric oxide levels in asthmatic patients. *Eur Respir J* 9: 196-201, 1996
- 17) Jatakanon A, Lim S, Barnes PJ: Changes in sputum eosinophils predict loss of asthma control. *Am J Respir Crit Care Med* 161: 64-72, 2000
- 18) Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, et al: Exhaled nitric oxide: a predictor of steroid response. *Am J Respir Crit Care Med* 172: 453-459, 2005
- 19) Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention NHLBI/WHO workshop report updated 2002. US Department of Health and Human Services, Public Health Services, National Institute of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. 2002
- 20) Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, et al: Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *N Engl J Med* 352: 2163-2173, 2005
- 21) Kharitonov SA, Robbins RA, Yates D, et al: Acute and chronic effects of cigarette smoking on exhaled nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med* 152: 609-612, 1995
- 22) Ichinose M, Sugiura H, Yamagata S, et al: Increase in reactive nitrogen species production in chronic obstructive pulmonary disease airways. *Am J Respir Crit Care Med* 162: 701-706, 2000
- 23) Downey D, Elborn JS: Nitric oxide, iNOS, and inflammation in cystic fibrosis. *J Pathol* 190: 115-116, 2000
- 24) Grasemann H, Knauer N, Buscher R, et al: Airway nitric oxide levels in cystic fibrosis patients are related to a polymorphism in the neuronal nitric oxide synthase gene. *Am J Respir Crit Care Med* 162: 2172-2176, 2000
- 25) Lim S, Groneberg D, Fischer A, et al: Expression of heme oxygenase isoenzymes 1 and 2 in normal and asthmatic airways: effect of inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 162: 1912-1918, 2000

- 26) Middleton ET, Morice AH: Breath carbon monoxide as an indication of smoking habit. *Chest* 117: 758-763, 2000
- 27) Zayasu K, Sekizawa K, Okinaga S, et al: Increased carbon monoxide in exhaled air of asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 156: 1140-1143, 1997
- 28) Horvath I, Donnelly LE, Kiss A, et al: Raised levels of exhaled carbon monoxide are associated with an increased expression of heme oxygenase-1 in airway macrophages in asthma: a new marker of oxidative stress. *Thorax* 53: 668-672, 1998
- 29) Montuschi P, Kharitonov SA, Barnes PJ: Exhaled carbon monoxide and nitric oxide in COPD. *Chest* 120: 496-501, 2001
- 30) Biernacki WA, Kharitonov SA, Barnes PJ: Exhaled carbon monoxide in patients with lower respiratory tract infection. *Respir Med* 95: 1003-1005, 2001
- 31) Paredi P, Shah PL, Montuschi P, et al: Increased carbon monoxide in exhaled air of patients with cystic fibrosis. *Thorax* 54: 917-920, 1999
- 32) Antuni JD, Kharitonov SA, Hughes D, et al: Increase in exhaled carbon monoxide during exacerbations of cystic fibrosis. *Thorax* 55: 138-142, 2000
- 33) Kneepkens CM, Lepage G, Roy CC: The potential of the hydrocarbon breath test as a measure of lipid peroxidation. *Free Radic Biol Med* 17: 127-160, 1994
- 34) Olopade CO, Zakkar M, Swedler WI, et al: Exhaled pentane levels in acute asthma. *Chest* 111: 862-865, 1997
- 35) Paredi P, Kharitonov SA, Barnes PJ: Elevation of exhaled ethane concentration in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 162: 1450-1454, 2000
- 36) Paredi P, Kharitonov SA, Leak D, et al: Exhaled ethane, a marker of lipid peroxidation, is elevated in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 162: 369-373, 2000
- 37) Do BK, Garewal HS, Clements NC Jr, et al: Exhaled ethane and antioxidant vitamin supplements in active smokers. *Chest* 110: 159-164, 1996
- 38) Paredi P, Kharitonov SA, Leak D, et al: Exhaled ethane is elevated in cystic fibrosis and correlates with carbon monoxide levels and airway obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 161: 1247-1251, 2000

1 気管支喘息

1. 概念

気管支喘息は気道の慢性炎症に基づく気道過敏性の亢進と種々の程度の気道閉塞を特徴とし、喘鳴、呼吸困難、咳嗽などを呈する疾患である（図9-1）。この気道閉塞は通常自然に、あるいは治療により改善を示す（可逆性）。

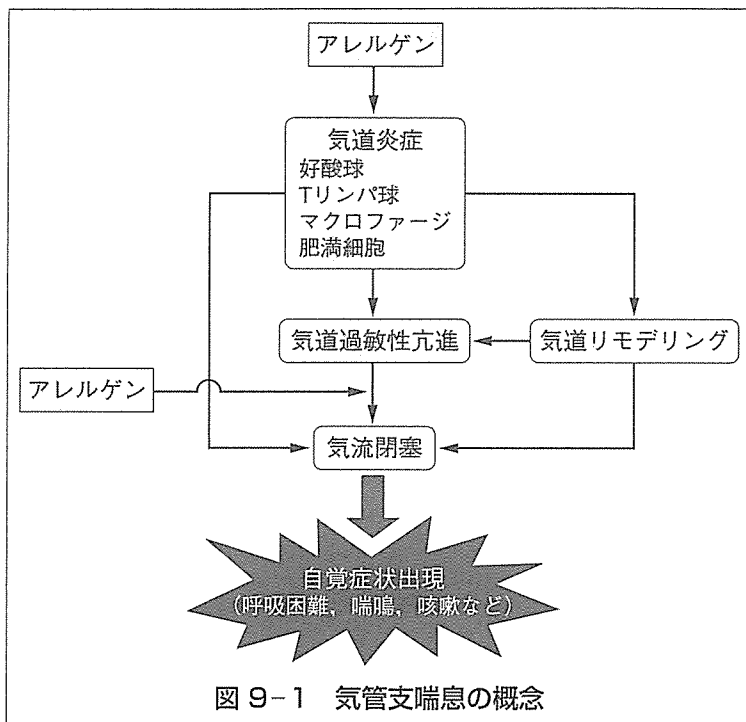


図9-1 気管支喘息の概念

2. 病態

喘息の気道では（図9-2）

- 好酸球，Tリンパ球，肥満細胞，マクロファージなどの炎症性細胞の浸潤

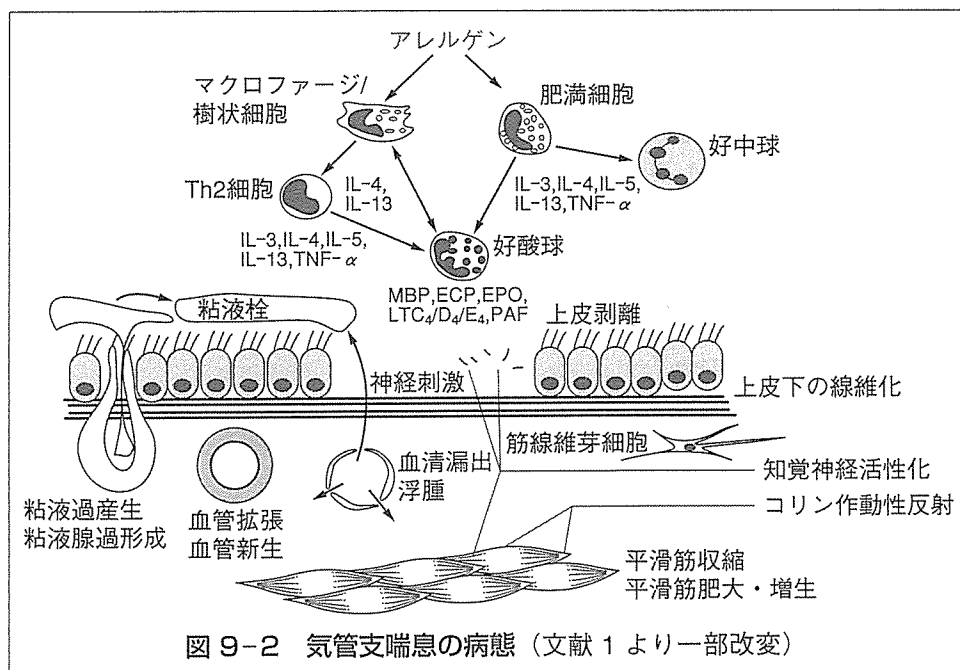


図9-2 気管支喘息の病態（文献1より一部改変）

- 種々のサイトカイン，ケモカインの産生による慢性の気道炎症がみられ，これに伴い，
 - ・ 気道上皮剥離
 - ・ 気道壁肥厚，粘膜浮腫，粘液腺過形成
 - ・ 平滑筋収縮・肥大・増生などの変化が生じる。

3. 臨床症状と検査所見

- 主訴：夜間・早朝の発作性呼吸困難，喘鳴，咳嗽，胸部苦悶感など
- 身体所見：呼気延長，聴診上連続性ラ音
- 検査所見：
 - ・ 可逆性気流制限：ピークフローや1秒量の20%以上の変動
 - ・ 気道過敏性亢進：アストグラフ法など
 - ・ アトピー素因：特異的IgE抗体の存在
 - ・ 気道炎症：喀痰中の好酸球の増加など

4. 鑑別が必要な疾患

呼吸困難や喘鳴，咳嗽を呈する疾患との鑑別が必要である（表9-1）。特に頻度の高い疾患として慢性閉塞性肺疾患（COPD）との鑑別は重要である（表9-2）。ただし，40歳以上で喫煙歴のある喘息患者ではCOPDとの鑑別が困難な場合がある。

表9-1 気管支喘息と鑑別すべき主な疾患

- 上気道疾患
 - 急性喉頭蓋炎
 - 喉頭腫瘍
 - 喉頭浮腫
 - vocal cord dysfunction
- 下気道・肺疾患
 - 慢性閉塞性肺疾患
 - びまん性汎細気管支炎
 - アレルギー性気管支肺アスペルギルス症
 - アレルギー性肉芽腫性血管炎
 - 慢性好酸球性肺炎
 - 自然気胸
 - 気道内異物
- その他
 - 肺水腫
 - うっ血性心不全
 - 肺血栓塞栓症
 - 迷走神経刺激症状
 - 過換気症候群
 - アンジオテンシン変換酵素阻害薬による咳嗽
 - 心因性咳嗽

表 9-2 気管支喘息と慢性閉塞性肺疾患の鑑別

	気管支喘息	慢性閉塞性肺疾患
年齢	すべての年齢	40 歳以上
原因	各種アレルゲン	喫煙
主症状	発作性呼吸困難, 喘鳴, 咳嗽	労作時呼吸困難, 咳嗽, 喀痰
炎症細胞	好酸球, CD 4 ⁺ Tリンパ球	好中球, マクロファージ, CD 8 ⁺ Tリンパ球
気流閉塞	可逆性あり	可逆性なし, または乏しい
気道過敏性	主病態	気道狭窄に伴う
胸部画像	通常正常	過膨張所見, CT で低吸収域

5. 基本的治療法

喘息の治療は、急性期の発作治療と安定期の長期管理薬に大別される（表 9-3）。最も効果的な薬剤は抗炎症薬としての副腎皮質ステロイドで、特に吸入ステロイド薬が喘息治療の中心となる。経口薬や注射薬は発作治療薬として使用される。喘息治療の目標は表 9-4 に示す。

表 9-3 気管支喘息の治療薬

	発作治療薬 (レリーバー)	長期管理薬 (コントローラー)
抗炎症薬	ステロイド薬 (経口 or 点滴)	吸入ステロイド薬 ロイコトリエン受容体拮抗薬 クロモグリク酸
気管支拡張薬	短時間作用型吸入 β_2 刺激薬 キサンチン誘導体 短時間作用型吸入抗コリン薬	長時間作用型 β_2 刺激薬 (吸入, 経口, 貼付) キサンチン誘導体

表 9-4 気管支喘息治療の目標

- 正常な日常生活を送れること。
- 正常な発育が保たれること。
- 正常に近い呼吸機能を維持できること。
- 夜間・早朝の咳嗽や呼吸困難がなく、十分な睡眠がとれること。
- 喘息発作がみられないこと。
- 喘息死を予防できること。
- 喘息治療薬による副作用がない、あるいは最小限にとどめること。

6. 個別の病態に応じた治療方針

■重症度別の治療

喘息の重症度は症状や呼吸機能の程度により 4 段階に分類され、それぞれの重症度に応じた治療が行われる（表 9-5）。

■重責発作時の治療

チアノーゼ、呼吸音消失、意識障害、心・呼吸停止、高炭酸ガス血症の進行などでは ICU 管理

表 9-5 気管支喘息の重症度別治療方針

	ステップ1 軽症間欠型	ステップ2 軽症持続型	ステップ3 中等症持続型	ステップ4 重症持続型
吸入ステロイド薬		吸入ステロイド薬 (低用量)	吸入ステロイド薬 (中用量)	吸入ステロイド薬 (高用量)
その他の治療薬	症状が多いとき下記のいずれかを投与 吸入ステロイド薬 (最低用量) テオフィリン製剤 LT拮抗薬 抗アレルギー薬	あるいは下記のいずれかを連用, または併用 テオフィリン製剤 LT拮抗薬 DSCG 夜間症状, 持続する気道閉塞には, LABA併用 アトピー型を対象に抗アレルギー薬	下記のいずれか, あるいは複数併用 テオフィリン製剤 LABA LT拮抗薬 Th2サイトカイン阻害薬併用考慮	下記の複数を併用 テオフィリン製剤 LABA LT拮抗薬 Th2サイトカイン阻害薬併用考慮 上記でコントロール不良の場合 経口ステロイド薬

(LT: ロイコトリエン, DSCG: クロモグリク酸, LABA: 長時間作用型吸入 β_2 刺激薬)

を含めた緊急治療が必要となる。緊急時の治療を表 9-5 に示す。

■入院治療の適応基準

重責発作時、治療前の1秒量やピークフロー値が予測値/自己最良値の25%以下、治療に反応しない発作、過去に重症発作で救急受診や入院歴あり、服薬コンプライアンスが不良などでは入院治療の対象となる。

■アスピリン喘息

非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) の使用により強い喘息発作を呈する病態で、成人喘息の約10%にみられる。NSAIDs以外にも種々の薬剤や食品添加物などにも反応することがあるため注意を要する。

■日常の管理

非発作期の日常の喘息管理には患者自身の自己管理が重要で、喘息日誌を用いた症状の把握とピークフローモニタリングを行う。定期的な受診時には吸入薬の適切使用の確認とともに、患者自身の評価をもとに薬剤の調節を行う。

●文献

- 1) Barnes PJ. Pathophysiology of asthma. In: Chung F, Fabbri LM. Asthma. Eur Respir J Monograph. 2003; 23: 84-113.

〈山縣俊之 一ノ瀬正和〉

総 説

COPD と気管支喘息

一ノ瀬 正和

要 旨 慢性閉塞性肺疾患(COPD)と気管支喘息は呼吸器疾患のなかで罹患率が高い代表格である。両疾患は発症原因や基本病態に相違点があり、管理法も異なっている。気管支喘息に関しては、この約20年の研究の進展によりその本態が気道の慢性炎症であることが明らかになり、吸入ステロイドが安定期の管理薬(コントローラー)の第1選択薬として推奨され、高い治療効果を挙げている。さらに、気管支拡張薬を add-on 薬として用いることで必要最小量の吸入ステロイドで管理できるというエビデンスも集積してきた。COPD についても炎症の重要性が強調されているが、特異的な抗炎症薬は現在なく、気管支拡張薬がファーストラインの薬剤として推奨される。近年登場した長時間作用型気管支拡張薬は COPD 患者の症状・QOL を大きく改善し、COPD への積極管理への推進力となっている。本稿では、COPD と気管支喘息の相違点を中心に概説する。

一ノ瀬 正和：COPD と気管支喘息，呼吸 25(9)：827—837，2006

キーワード：気道炎症 気道狭窄 肺泡破壊 薬物療法 呼気 NO

はじめに

慢性閉塞性肺疾患(COPD)と気管支喘息は、呼吸器の慢性疾患のなかで罹患率が圧倒的に高い。疾患の発症機序には相違点があり、治療法も異なる。しかし、両疾患はその罹患率の高さから合併することもあり得る。加えて、いずれも慢性の炎症性疾患であるという点と、急性増悪(発作)を示すといった共通点をもつことから、病態理解に混乱があることも事実である。そこで、本稿では COPD と喘息の病態(疾患の成り立ち)の違いについて表 1 に示した内容を中心に概説する。

COPD and bronchial asthma

和歌山県立医科大学医学部内科学第3講座

Masakazu Ichinose

Third Department of Internal Medicine, Wakayama Medical University, School of Medicine, Wakayama 641-0012, Japan

表 1 COPD と気管支喘息の相違点

- | |
|--------------------------|
| I. 浸潤炎症細胞 |
| II. メディエーターの産生・代謝様式 |
| III. 可逆性気道狭窄に関与するメディエーター |
| IV. 傷害の部位 |
| V. 気道過敏性亢進の様式 |
| VI. 薬物療法 |

I. 浸潤炎症細胞

気管支喘息は、好酸球、肥満細胞、CD4陽性リンパ球などの多彩な細胞群が関与した中枢から末梢までの気道炎症によって特徴づけられ¹⁾、特に多数の好酸球浸潤は COPD との鑑別に臨床上有用である²⁾(図 1)。さらに、これらの細胞群から、IL-4、IL-5、GM-CSF といったサ

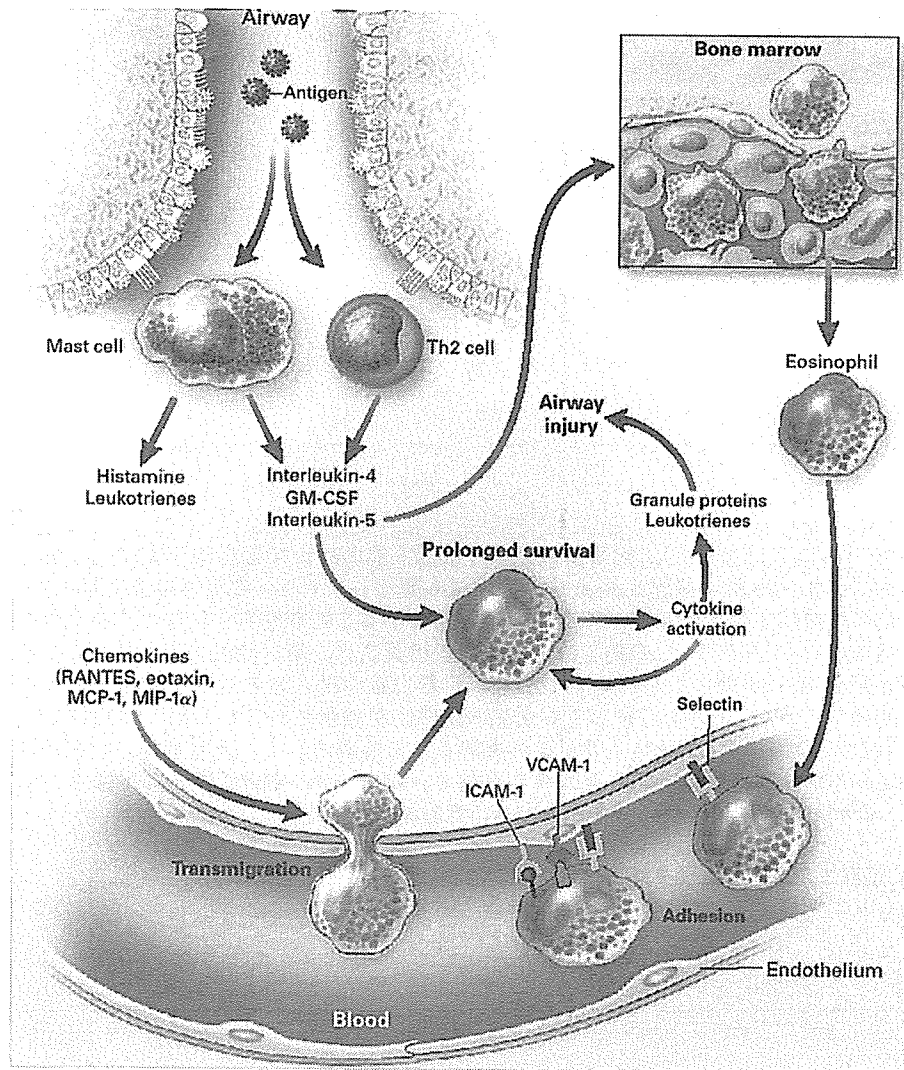


図1 気管支喘息における気道への好酸球浸潤

喘息気道では様々なサイトカイン・ケモカイン・増殖因子の影響で好酸球の浸潤・増殖が起こる。

(Busse WW, et al²⁾. *N Engl J Med* 344:2001より引用)

イトカインや増殖因子が気道に放出されるが、最近筆者らは呼気凝縮液(exhaled breath condensate: EBC)によって、サイトカインや増殖因子のモニタリングが可能であることを報告した³⁾。

一方、安定期の COPD では好中球、マクロファージ、CD8陽性リンパ球が炎症の中心を占める(図2)⁴⁾。しかし、増悪期になると、COPDで好酸球浸潤が、喘息で好中球浸潤が認められるようになる。これは主にウイルス感染による各種サイトカイン産生による浸潤細胞の選択性が低下の影響と考えられるが、元々のそれぞれの疾患の中心をなす好中球や好酸球の和を凌駕することはない。

こういった COPD、喘息における関与する細胞の違いを明確に表した論文として、イタリアの Fabbri らの論文が挙げられる⁵⁾。彼らは、同程度の閉塞性障害のあるような COPD と喘息患者を対象とし、比較検討している。肺拡散能の低下や肺気量位の増加が喘息と比べ COPD に有意に認められることに加え、組織学的検討によると、図3に示すように、喘息では上皮の剝離と基底膜の肥厚が認められるが、COPD ではこうした所見はないとしている。上皮の剝離は好酸球から放出される顆粒蛋白により起こり、基底膜の肥厚は増殖因子による膠原線維の沈着による。こういった形態的相違は、それぞれの疾患に関与する細胞群

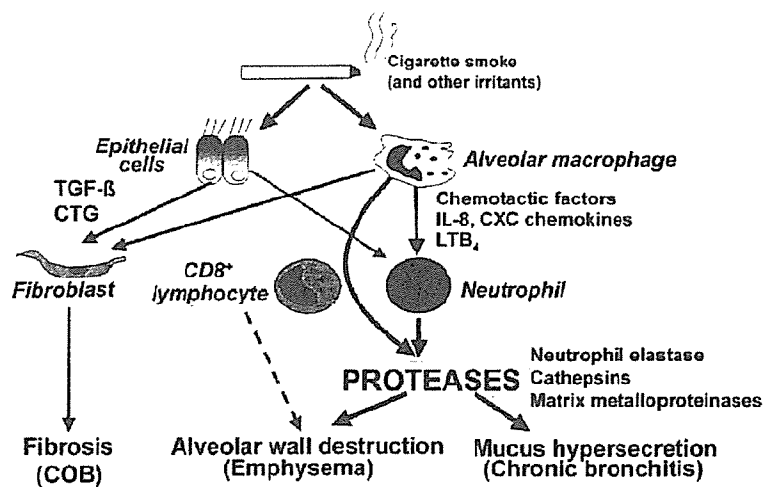


図2 COPDにおける炎症の機序

タバコ煙による刺激で上皮、マクロファージから放出されたIL-8やLTB4は気道・肺に好中球の浸潤を来す。

(Barnes PJ⁴⁾. *Pharmacol Rev* 56:2004より引用)

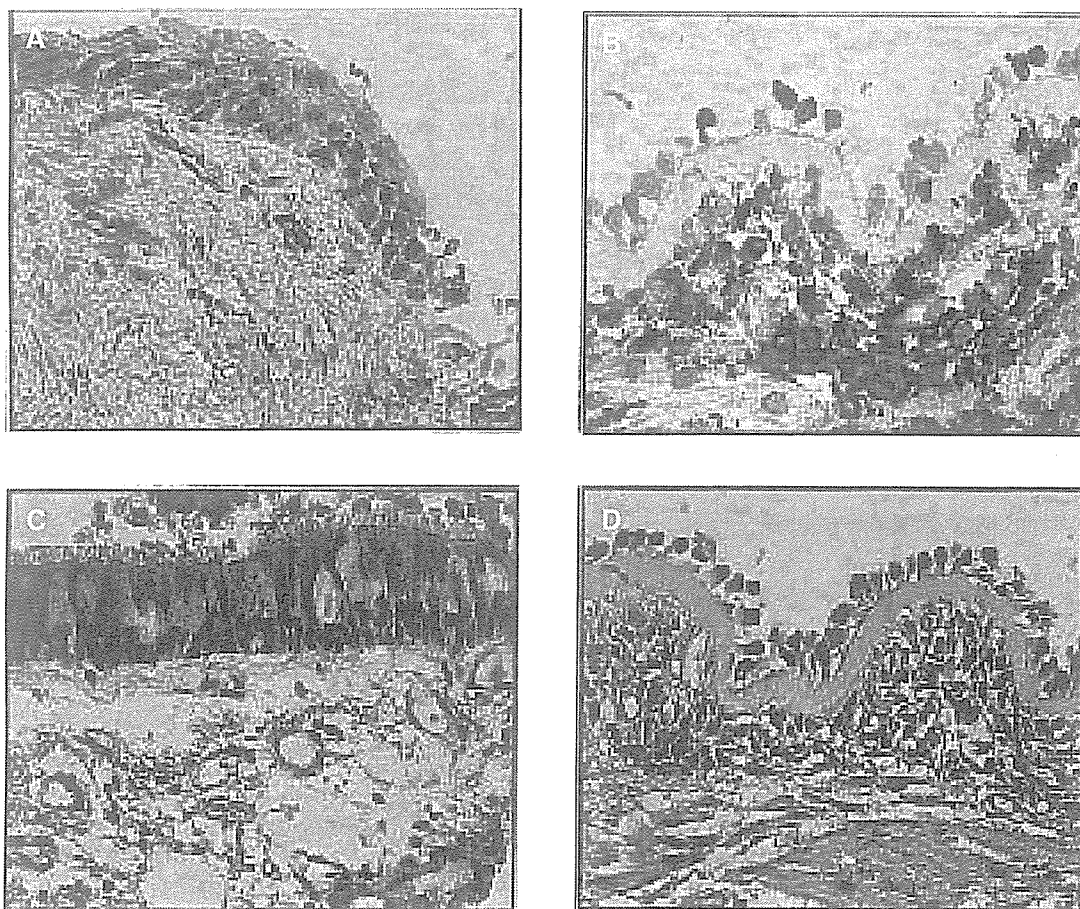


図3 COPDと喘息の気道生検像

A, CはCOPD, B, Dは喘息。喘息気道ではB, Dのように eosinophilic cationic protein(ECP)陽性好酸球の浸潤, 上皮剥離と基底膜の肥厚が認められるが, COPD(A, C)ではそういった所見は認められない。

(Fabbri LM, et al⁵⁾. *Am J Respir Crit Care Med* 167:2003より引用)

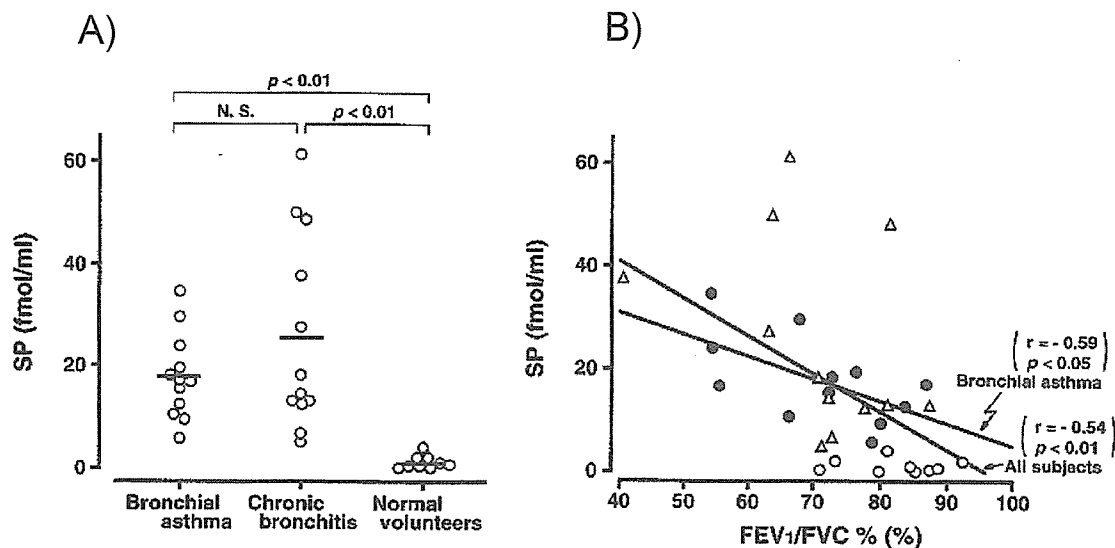


図4 誘発喀痰中のサブスタンス P(SP) 含量

A)で示すように COPD(chronic bronchitis), 気管支喘息(bronchial asthma)では SP 含量が健常者より有意に上昇しており, B)のごとく SP 含量の増加は閉塞性障害の重症度と有意に相関する。(Tomaki M, et al⁶⁾. *Am J Respir Crit Care Med* 151:1995より引用)

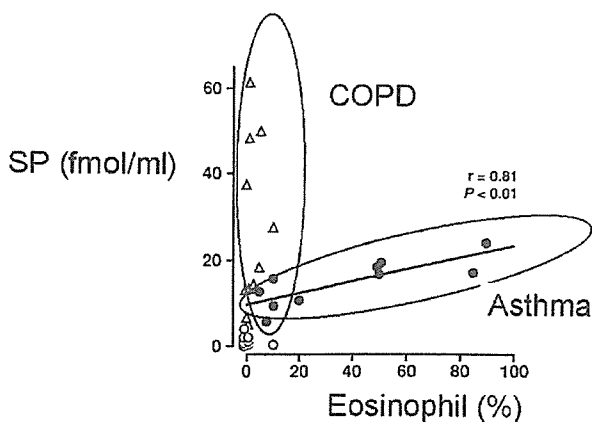


図5 誘発喀痰中の好酸球浸潤程度(%)とサブスタンス P(SP) 含量
喘息(asthma)では両者に相関があるが COPD では認めない。
(Tomaki M, et al⁶⁾. *Am J Respir Crit Care Med* 151:1995より引用)

の違いによると考えられる。

II. メディエーター(炎症関連物質)の産生・代謝様式

I. の項で述べたように, 浸潤する細胞が違えば放出されるメディエーターも当然異なってくる¹⁴⁾。II. の項で取り上げる産生・代謝様式の相違とは, そういったことではなく, 疾患の病態によって炎症関連物質の産生・代謝様

式が異なるという点である。これには種々の可能性が考えられるが, 筆者らのデータから2つを例にとり解説する。

まず, 誘発痰を用いた気道内サブスタンス P(SP)含量であるが, これは COPD, 喘息の両者とも健常者に比べ上昇している(図4)⁶⁾。SPは気道上皮に存在する neutral endopeptidase(NEP)で分解される。COPD, 喘息の気道内 SP 含量と喀痰中好酸球数の関係を見ると, 喘息では正の相関を示すが COPD では示さない(図5)。これは喘息患者気道での SP 上昇機序として, 浸潤好酸球による上皮傷害から SP 分解異常が起こった可能性が挙げられることを示唆する。一方, COPD では気道への好酸球浸潤がなく上皮傷害もないため, SP の産生機序亢進が推定される⁶⁾。

次にガス状のメディエーターである一酸化窒素(NO)に関してであるが, NO産生に関与する誘導型 NO合成酵素(iNOS)を COPD, あるいは喘息患者の喀痰で免疫染色すると健常者よりも有意な増加がみられる(図6)⁷⁾。しかし, 実際に呼吸のところで NO の量を測定すると, 喘息では上昇するが, COPD では殆ど上昇しないという大きな違いが出てくる⁷⁾。一方, NO が活性酸素と反応して形成される, パーオキシナイトライトのフットプリントであるニトロチロシンを喀痰で免疫染色すると, 喘息に比べ COPD で大きく増加している(図7)⁷⁾。つまり, COPD では活性酸素による NO の消費が気道で起こっており, それが呼気での NO の濃度低下(喘息に比べて)につながっていると考えられる(図8)。

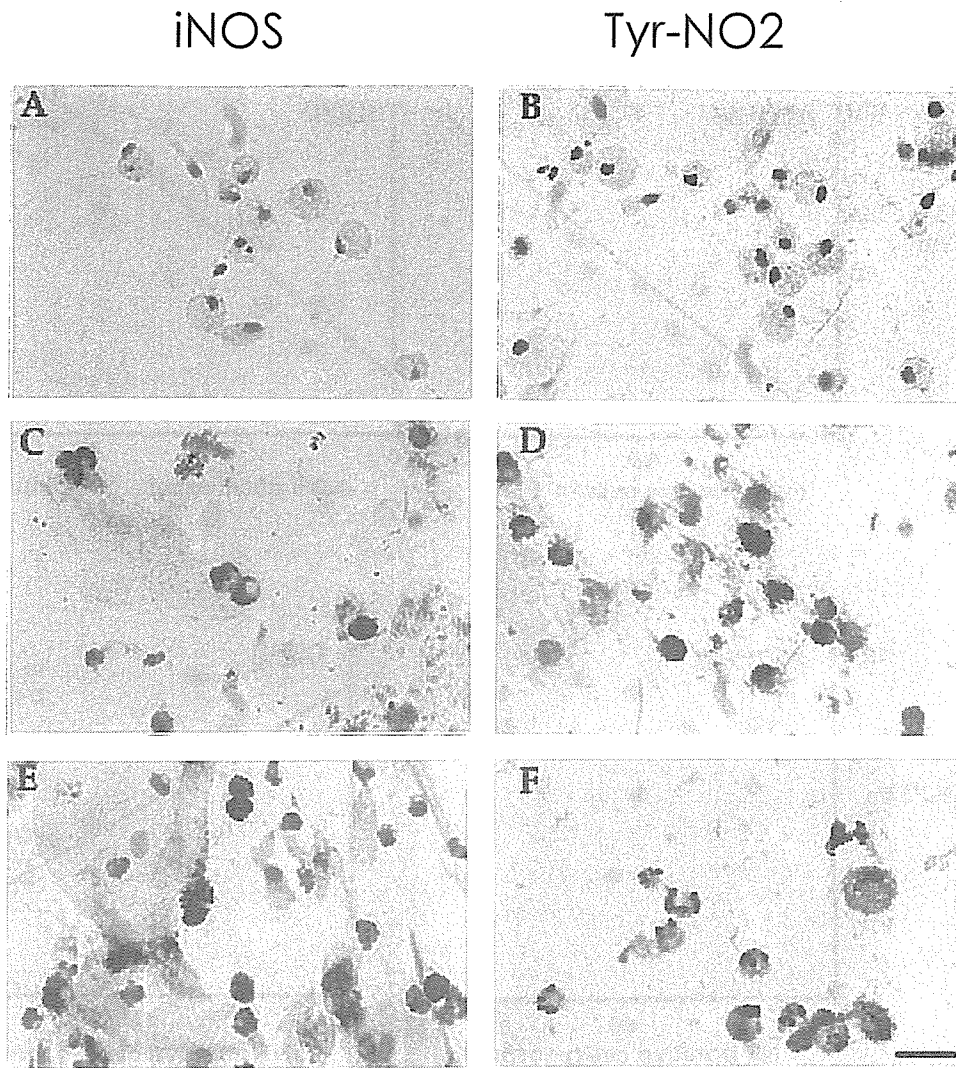


図6 誘発痰における誘導型 NO 合成酵素(iNOS)とニトロチロシン(Tyr-NO2)免疫染色所見
 健常者(A, B), 気管支喘息(C, D), COPD(E, F)。健常者と比べ気管支喘息とCOPDで
 iNOS 陽性細胞とニトロチロシン陽性細胞の増加があり, 両疾患の気道で酸化・窒素化ストレ
 スの増強があることが分る。

(Ichinose M, et al⁷⁾. *Am J Respir Crit Care Med* 162:2000 より引用)

以上のような COPD, 喘息の気道・肺局所で起こっている炎症の相違を突き詰めていくことで, 新しい治療法につながると思われる。

III. 可逆性気道狭窄に関与するメディエーター

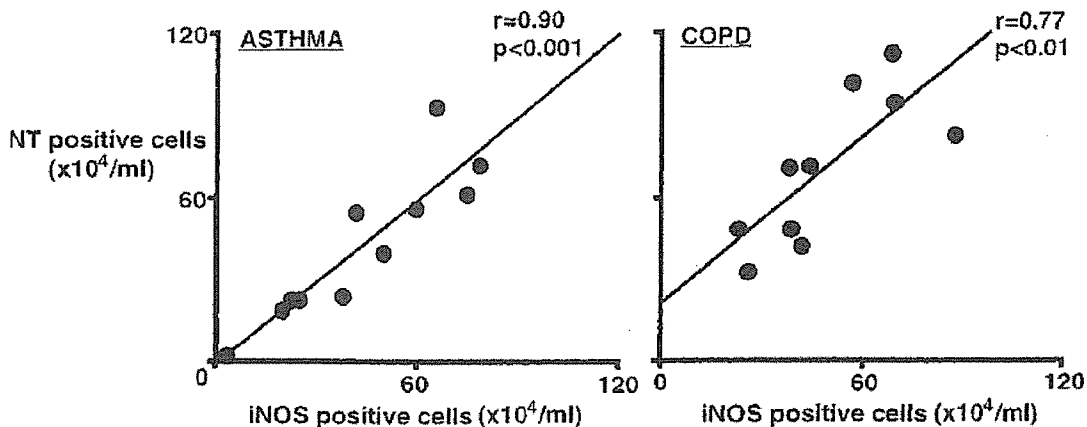
気管支が拡張薬によって反応(拡張)する可逆的なコンポーネントは, その疾患の気道を取り巻いている気管支収縮物質の種類によって規定される。気管支喘息の場合には, β_2 刺激薬が最も強力な気管支拡張作用を示すが, COPD の場合には, β_2 刺激薬よりも抗コリン薬が有意に大きな効果を示す⁸⁾。抗コリン薬はアセチルコリンによる気道収

縮に特異的に拮抗し, β_2 刺激薬はあらゆる気道収縮物質に対して機能的に拮抗する。つまり, COPDにおける可逆的な部分というものは迷走神経から出るアセチルコリンによるもののみであり, 喘息の場合にはこれに加えて好酸球あるいは肥満細胞から出るロイコトリエンやトロンボキサン, ヒスタミンといった多彩なメディエーターが関与しているということになる。

IV. 傷害の部位

以前から, COPD は末梢気道から肺胞の疾患で, 喘息は中枢気道の疾患と捉えられてきた。もちろん, Reid

A)



B)

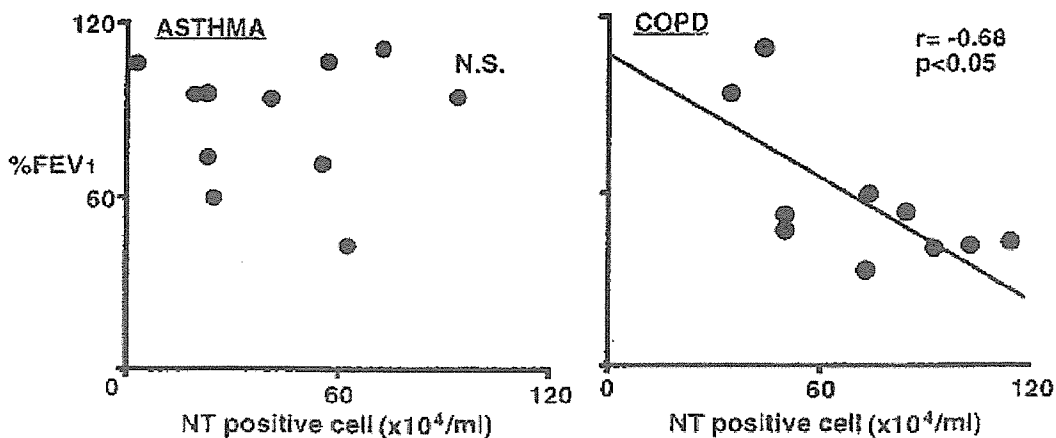


図 7 気管支喘息(ASTHMA)と COPD における酸化・窒素化動態

A) に示すように両疾患でニトロチロシン(NT)産生は iNOS と関連し、NO 依存性であることを示すが、喘息に比べ COPD では Y 切片が + であることから、よりニトロチロシンの産生が亢進していると推定される。さらに B) で示すようにニトロチロシン産生量は COPD で閉塞性障害の程度と有意な相関を示し、喘息と比べ病態へのより強い関与が考えられる。

(Ichinose M, et al⁷⁾. *Am J Respir Crit Care Med* 162 : 2000 より引用)

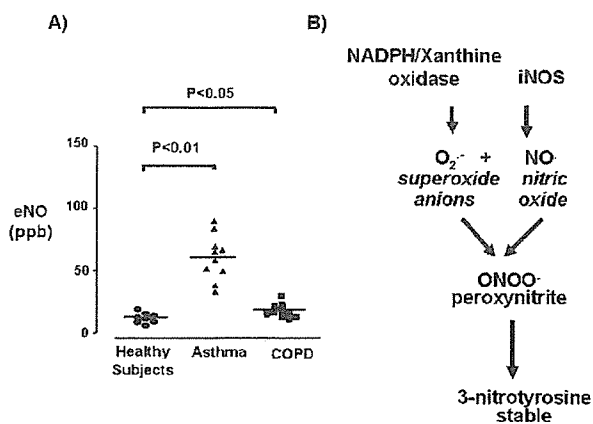


図 8 各疾患と呼気 NO 濃度(exhaled nitric oxide, eNO) および酸化・窒素化カスケード

A) で示すように気管支喘息では健常者に比べ数倍の呼気 NO 濃度の上昇があるが、COPD ではわずかである。B) のカスケードから考えると、COPD においては活性酸素(superoxide anion)と NO の反応が喘息より亢進しているためと考えられる。

(Ichinose M, et al⁷⁾. *Am J Respir Crit Care Med* 162 : 2000 より引用)

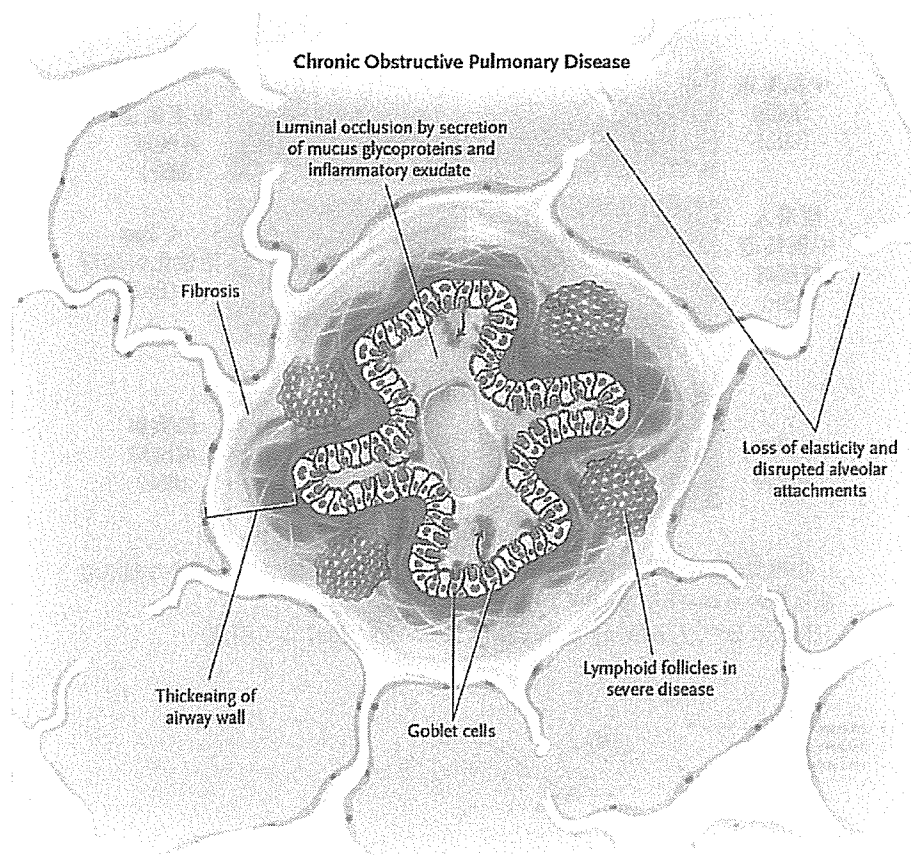


図9 COPDの末梢気道と肺胞

COPD患者の末梢気道(内径2mm以下)は3つの理由で気流制限を起こす。第1に気腫化(肺胞破壊)による弾性収縮圧の低下, 第2に炎症細胞浸潤による気道壁の肥厚, 第3に分泌物(粘液)の貯留である。

(Barnes PJ⁹⁾. *N Engl J Med* 350:2004より引用)

Indexに示されるように, COPDの中枢気道での粘膜下線の過形成はあるものの, COPDの主たる病理学的変化は末梢気道傷害および肺胞壁の破壊である(図9)⁹⁾。一方, 最近の病理学的検討により, 喘息に関しても中枢気道のみならず, 2mm以下の細気管支領域にも好酸球あるいはリンパ球の浸潤があり, さらにはそれに加えて肺胞実質のほうにも炎症細胞の浸潤があるということが報告された(図10)¹⁰⁾。しかし, 気管支喘息では肺胞の破壊はCOPDの合併でもない限り起こらない。つまり, 肺胞破壊があるか否かが両疾患で明らかに違う。

V. 気道過敏性亢進の様式

気道過敏性亢進は喘息だけでなくCOPDでも認められる。喘息とCOPDでの気道過敏性の差異については, 次の2つが報告されている。まず, COPD患者の気道過敏性は, 気道内径最大の規定因子である¹¹⁾。一方, 喘息に関

しても, 気道内径の初期値と気道過敏性は相関をもつが, 気道内径の初期値が正常であっても気道過敏性亢進は存在する(図11)¹¹⁾¹²⁾。

次に, 喘息の気道過敏性が図12に示した種々の刺激(例えばブラジキニン吸入¹³⁾)や運動・過換気¹⁴⁾に対して認められるのに比べ, COPD患者の気道過敏性亢進は, 気道平滑筋に直接作用する薬剤(ヒスタミン, アセチルコリン)に対してのみ認められる点である。これは, 喘息での気道過敏性亢進に, 気道を取り巻く自律神経や炎症細胞等の反応性亢進が関与していることを強く示唆する。

VI. 薬物療法

以上述べてきた病態の違いから, 喘息とCOPDでは治療法も異なる。喘息に関しては, 多彩な浸潤細胞や構築細胞に広く作用点をもつ吸入ステロイドが第1選択薬として推奨される(図13)¹⁵⁾。吸入ステロイドのみでコント

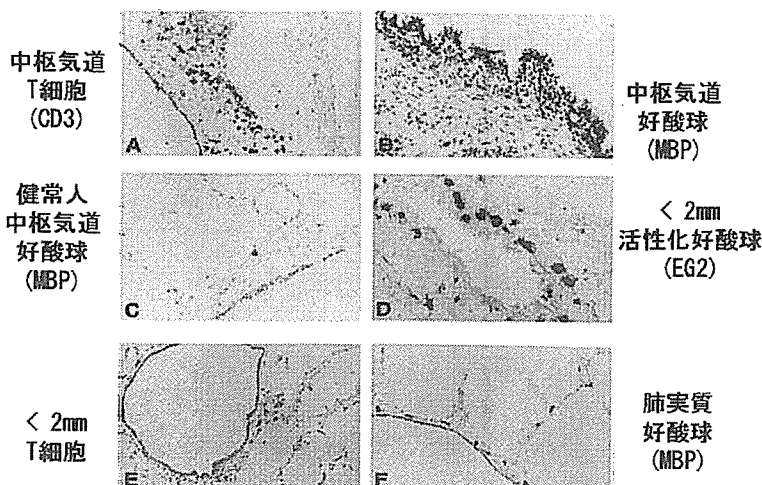


図 10 喘息患者の気道所見

中枢気道から末梢気道, さらに肺胞壁にまで好酸球やリンパ球の細胞浸潤は認められるが, 肺胞壁の破壊はない。

(Hamid Q¹⁰. *J Allergy Clin Immunol* 100 : 1997 より引用)

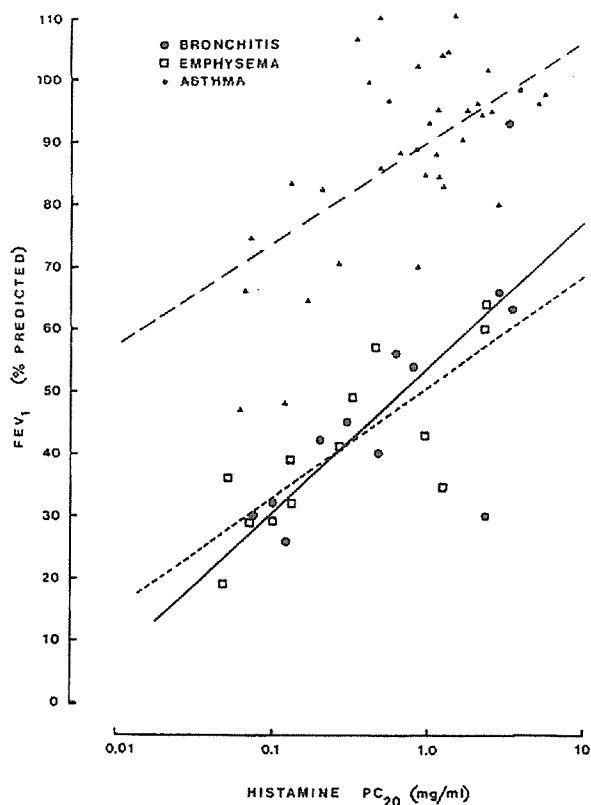


図 11 COPD と喘息の気道過敏性

喘息 (ASTHMA) の気道過敏性は気道内径 (% FEV₁) が正常でも存在するが, COPD (BRONCHITIS, EMPHYSEMA) の気道過敏性は気道内径が正常域の場合は消失すると考えられる。

(Cockcroft DW¹¹). *Airway responsiveness In Asthma* : 1997 より引用)

ロールが不十分な場合には, 長時間作用型 β_2 刺激薬, テオフィリン, 抗ロイコトリエン薬といった気管支拡張薬が add-on 薬として用いられる (図 14)。

一方, COPD に関しては, 先に述べたように好中球主体の炎症であり, 吸入ステロイドは基準薬としては使えず,

さらに疾患特異的な抗炎症薬もいまだないことから, 気管支拡張薬が第 1 選択薬として用いられる (図 15)¹⁶。最近の報告によれば長時間作用型気管支拡張薬投与は COPD 患者の症状の予防およびコントロールに有効である。増悪の頻度や程度も軽減し, 患者の健康状態や運動耐容能を増

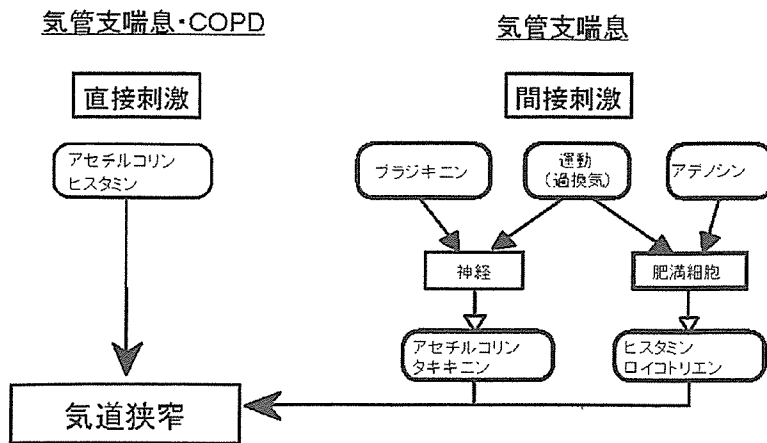


図 12 直接(気管支平滑筋を直接刺激する)気道過敏性と間接(炎症細胞や神経を介した)気道過敏性
間接刺激に対する気道過敏性は喘息のみで認められる。

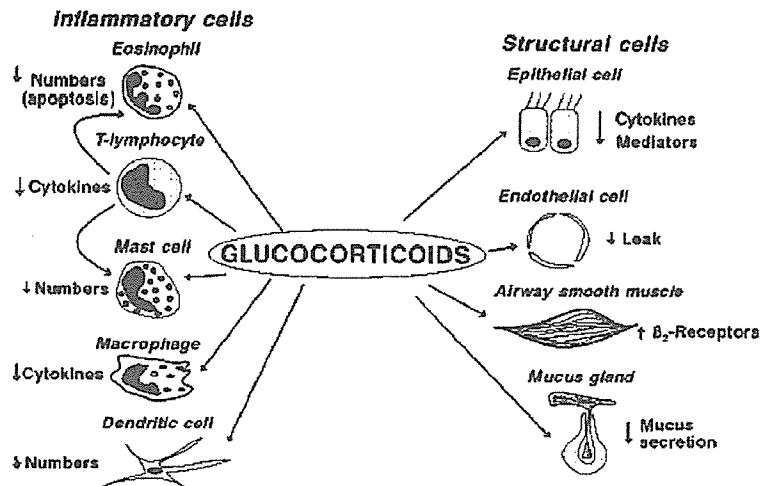


図 13 喘息の慢性気道炎症に関与する炎症細胞群と構築細胞群
ステロイドはこれら細胞群に広く作用点をもつ。
(Barnes PJ, et al¹⁵). *Am J Respir Crit Care Med* 157 : 1998 より引用)

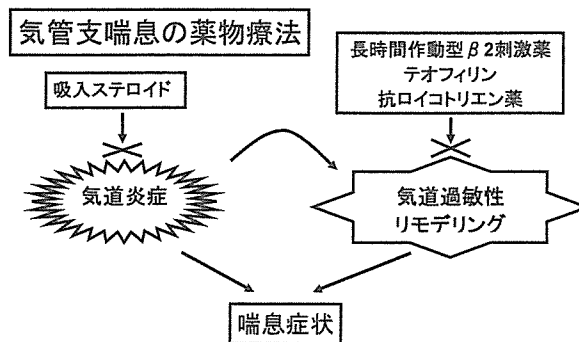


図 14 安定期の気管支喘息管理の模式図
吸入ステロイドによる炎症の抑制と add-on 療法による補完を示す。

管理法	●長期酸素療法 (呼吸不全時) ●外科的治療を考慮				
	●吸入ステロイド薬の考慮 (増悪を繰り返す場合)				
	●リハビリテーション ●長時間作動型気管支拡張薬の定期的使用 (単一多剤)				
	●必要時に応じ短時間作動型の気管支拡張薬を使用				
	●危険因子の回避 ●インフルエンザワクチンの接種				
重症度	ステージ	I:軽症	II:中等症	III:重症	IV:最重症
	%FEV _{1.0}	80% ≤ %FEV _{1.0}	50% ≤ %FEV _{1.0} < 80%	30% ≤ %FEV _{1.0} < 50%	%FEV _{1.0} < 30% または呼吸不全あるいは 右室不全の存在

図 15 重症度に応じた COPD の治療法

(日本呼吸器学会 COPD ガイドライン第 2 版作成委員会¹⁶⁾, 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: 2004 より引用)

表 2 COPD と喘息の相違点のまとめ

<p>I. 浸潤炎症細胞 COPD: 好中球, マクロファージ, CD 8 陽性リンパ球が主体。 喘息: 好酸球, 肥満細胞, CD 4 陽性リンパ球が主体。</p> <p>II. メディエーターの産生・代謝様式 COPD: NO の ONOO への変換による呼気含量の低下。SP の産生亢進。 喘息: 呼気 NO 含量の上昇。上皮傷害による SP の分解能低下。</p> <p>III. 可逆性気道狭窄に関与するメディエーター COPD: アセチルコリンが唯一の可逆性コンポーネント。 喘息: ロイコトリエン, ヒスタミン等の多彩なメディエーターによる気道狭窄。</p> <p>IV. 傷害の部位(首座) COPD: 気道壁の炎症・線維化と肺胞壁の破壊。 喘息: 気道全般にわたる炎症はあるが肺胞壁の破壊はない。</p> <p>V. 気道過敏性亢進の様式 COPD: 閉塞性障害に二次的に発生した過敏性亢進。 喘息: 閉塞性障害が消失しても過敏性は存在する。間接刺激に対する過敏性もあり。</p> <p>VI. 薬物療法 COPD: 気管支拡張薬が第 1 選択薬(特異的抗炎症薬はいまだない)。 喘息: 吸入ステロイドを第 1 選択薬とし, 気管支拡張薬を add-on する。</p>
--

進し, 患者 QOL をも改善させる。

おわりに

以上, COPD と気管支喘息の幾つかの相違点について述べた。概略を表 2 に示す。以上のように両疾患は明らかに異なるが, どちらも罹患率が高いことから¹⁷⁾, 合併例もあることは念頭に置くべきである。つまり, 明らかな喘息患者が喫煙によって高齢になるに従い COPD を併発したり, 逆に COPD 患者が何らかの原因で喘息を併発する

場合である。治療に反応性の乏しい場合には本稿で述べた炎症や, 障害部位の違いから, もう一方の疾患の治療も一考すれば治療効果改善につながると思われる。

文 献

- 1) Tattersfield AE, Knox AJ, Britton JR, Hall IP. Asthma. *Lancet* 360: 1313-1322, 2002
- 2) Busse WW, Lemanske RF. Asthma. *N Engl J Med* 344: 350-362, 2001
- 3) Matsunaga K, Yanagisawa S, Ichikawa T, Ueshima K, Akamatsu K, Hirano T, Nakanishi M, Yamagata T,

- Minakata Y, Ichinose M. Airway cytokine expression measured by means of protein array in exhaled breath condensate: Correlation with physiologic properties in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 118: 84–90, 2006
- 4) Barnes PJ. Mediators of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacol Rev* 56: 515–548, 2004
 - 5) Fabbri LM, Romagnoli M, Corbetta L, Casoni G, Busljetic K, Turato G, Ligabue G, Ciaccia A, Saetta M, Papi A. Differences in Airway Inflammation in Patients with Fixed Airflow Obstruction Due to Asthma or Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 167: 418–424, 2003
 - 6) Tomaki M, Ichinose M, Miura M, Hirayama Y, Yamauchi H, Nakajima N, Shirato K. Elevated substance P content in induced sputum from patients with asthma and patients with chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 151: 613–617, 1995
 - 7) Ichinose M, Sugiura H, Yamagata S, Koarai A, Shirato K. Increase in reactive nitrogen species production in chronic obstructive pulmonary disease airways. *Am J Respir Crit Care Med* 162: 701–706, 2000
 - 8) Donohue JF, van Noord JA, Bateman ED, Langley SJ, Lee A, Witek TJ, *et al.* A 6-month, placebo-controlled study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol. *Chest* 122: 47–55, 2002
 - 9) Barnes PJ. Small airways in COPD. *N Engl J Med* 350: 2635–2637, 2004
 - 10) Hamid Q, Song Y, Kotsimbos TC, Bai TR, Hegele RG, Hogg JC. Inflammation of small airways in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 100: 44–51, 1997
 - 11) Cockcroft DW. In: Barnes PJ, Grunstein MM, Leff AR, Woolcock AJ, eds. Airway responsiveness In Asthma, Lippincott-Raven Publishers. Philadelphia: pp 1253–1266, 1997
 - 12) 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
 - 13) Ichinose M, *et al.* Protection against bradykinin-induced bronchoconstriction in asthmatic patients by neurokinin receptor antagonist. *Lancet* 340: 1248–1251, 1992
 - 14) Ichinose M, *et al.* A neurokinin 1-receptor antagonist improves exercise-induced airway narrowing in asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 153: 936–941, 1996
 - 15) Barnes PJ, Pederson S, Busse WW. Efficacy and Safety of Inhaled Corticosteroids: New Developments. *Am J Respir Crit Care Med* 157: S 1–S 53, 1998
 - 16) 日本呼吸器学会 COPDガイドライン第2版作成委員会. 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. メディカルレビュー. 東京: 2004
 - 17) Fukuchi Y, Nishimura M, Ichinose M, Adachi M, Nagai A, Kuriyama T, Takahashi K, Nishimura K, Ishioka S, Aizawa H, Iqbal A. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Japan: The Nippon COPD Epidemiology (NICE) Study. *Respirology* 9: 458–465, 2004