

要である(図4)。

①の場合は、服薬アドヒアランスの再確認とともに、短期のステロイド内服も選択肢のひとつとなる。ステロイド抵抗性②では他の疾患の合併も考えられるが、多くは喫煙によってステロイド抵抗性を獲得した可能性が考えられる。非喫煙喘息患者では吸入ステロイドによりFEV<sub>1</sub>および気道過敏性の改善が認められるのに対し、喫煙喘息患者ではステロイド反応性が消失することが報告されている(図5)。

気管支喘息とCOPDの合併例③は臨床上一たび高頻度に見られるが、合併にはいくつかのパターンがある。まず、a)気管支喘息患者が喫煙によってCOPDを併発する場合、次に、b)気管支喘息の気道過敏性が引き金となってCOPDを合併する場合、さらに、c)COPD患者が高齢発症型喘息を

合併する場合が考えられる。a)、b)の場合は比較的発見されやすいが、c)の場合は見逃されやすいため注意が必要である。われわれが経験した症例においても、重～最重症COPD患者で、喀痰中の好酸球増加やIgE値上昇、未明の息切れといった気管支喘息の症状を呈したため、喘息合併を疑ってステロイドを投与したところ、呼吸機能の改善を得た症例が見られた。気管支喘息とCOPDの鑑別診断をまとめると(図6)、まず問診による病歴の聴取、続いて喀痰検査などによる炎症細胞・メディエーターの検出、さらにステロイド反応性や呼気NOの測定により炎症反応のタイプを把握することが重要である。また、炎症反応に付随する形態学的変化や特性は、CT検査、肺拡散能、アストグラフ法、ピークフローモニタリングなどにより検出できる。個々

図4 難治性喘息の種類と治療

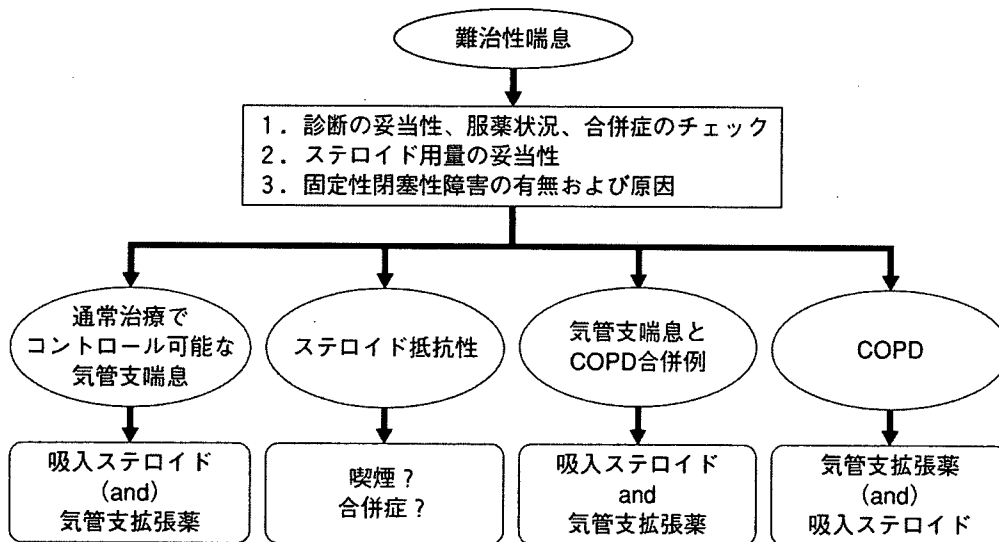


図5 喫煙の吸入ステロイドの効果への影響(文献3より改変して引用)

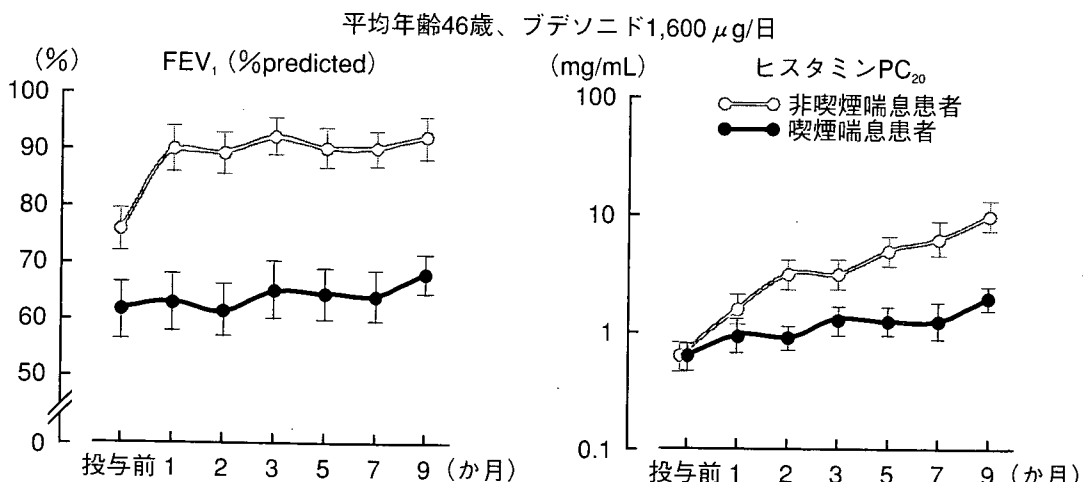
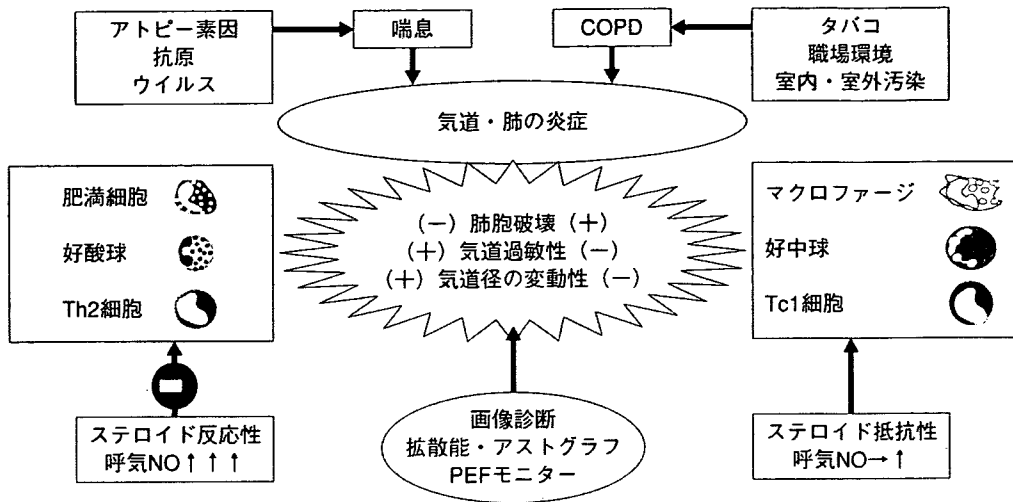


図6 気管支喘息とCOPDの鑑別診断



の施設で可能な範囲で種々の検査を利用し、気管支喘息とCOPDを正確に鑑別すること、加えて、両者の合併はあり得ることを常に念頭に置き、治療を進めることが肝要である。

文献

1) Lafcoe NM, *et al.* The addition of an aerosol anticholinergic to an oral beta agonist plus theophylline in asthma and

bronchitis. A double-blind single dose study. *Chest* 1982; 82(3): 300-305.

2) Akamatsu K, *et al.* Improvement of pulmonary function and dyspnea by tiotropium in COPD patients using a transdermal beta(2)-agonist. *Pulm Pharmacol Ther* 2006; (Epub ahead of print).

3) Pedersen B, *et al.* Eosinophil and neutrophil activity in asthma in a one-year trial with inhaled budesonide. The impact of smoking. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153(5): 1519-1529.

## 誘発喀痰

Induced sputum

特集

市川 朋宏 一ノ瀬正和\*

ICHIKAWA Tomohiro ICHINOSE Masakazu

## アレルギー疾患へのアプローチ

Key words 誘発喀痰 好酸球 好中球 窒素化ストレス 気管支喘息 COPD

喀痰検査は、肺癌、気管支喘息、COPD、肺炎などさまざまな呼吸器疾患の診断や病態の把握に必要な検査の一つであるが、常に十分な量の適切な喀痰が採取できるとは限らず、臨床の現場では採取に苦慮することも多い。高張食塩水の吸入刺激により喀痰の喀出を誘発する方法が1992年に報告され、十分量の喀痰の採取が比較的容易になった。高張食塩水の吸入刺激により、咽頭部の違和感や疼痛を訴えることもあり、完全に非侵襲的な検査法とは言えないが、気管支鏡検査や気管支肺胞洗浄などに比較すると低侵襲で、それらに代わりうる検査の一つとして現在広く行われている。臨床の場では腫瘍や感染症の診断に用いられるが、気管支喘息やCOPDなどの気道疾患の病態評価を目的として、研究分野においてもよく用いられている。本稿では誘発喀痰採取や処理法の実際について概説するとともに、誘発喀痰を用いた気道・肺の炎症の評価について述べる。



## 誘発喀痰の採取法

高張食塩水を、ネブライザーを用いて吸入することで、気道分泌を誘導し喀痰の喀出を促す。この方法で喀痰が誘発される正確な機序については不明であるが、1つには気道にすでに存在する少量の分泌物のクリアランスが促進されるためと考えられる。

具体的な採取には、十分なエロゾル発生のために超音波ネブライザーの使用が推奨される。滅菌された4%程度の高張食塩水を超音波ネブライ

和歌山県立医科大学内科学第三内科 \*教授

ザーを用いて繰り返し吸入し、誘発された喀痰を採取する。筆者らは生理食塩水20ml×2本に10%塩化ナトリウム20ml×1本を混和し、喀痰誘発に用いている。採取15分前に短時間作動型β2刺激薬を吸入し気道を拡張させたうえで、高張食塩水を吸入させる。吸入5分毎に1回の咳嗽で喀痰を排出し、総量が約1mlになるまで、15~30分間繰り返す。

ヨーロッパ呼吸器学会のタスクフォースでは種々の報告に基づき、推奨される誘発喀痰採取法を提示している<sup>1)</sup>。①1ml/min以上の出力流量の超音波ネブライザーを用いる。②採取前に200μgのサルブタモール吸入を行う。③吸入する食塩水

の濃度は3%ないし4.5%の固定濃度、あるいは3%の濃度から吸入をはじめ、4%、5%と濃度を増加させていく方法のいずれかを用いる。④1回の吸入は5分間とし、計20分以内とする。⑤吸入後に1秒量を測定し、20%以上の低下がみられたら中止する。などである。ただし、 $\beta$ 2刺激薬吸入後の予測1秒率が60%未満の高度な気流制限を有する場合、コントロールできない症状を有する場合、その他の安全性や手技上の不安がある場合などの高リスク群では、さらに低濃度の0.9%食塩水を用いたり、吸入時間をより短時間にする、などの変更を考慮することが推奨されている。

誘発喀痰の採取時には唾液の混入が問題となるため、喀痰は滅菌ガーゼに喀出し、視覚的な観察、あるいは倒立顕微鏡を用いた観察により唾液部分を除去した後、採取容器に集める。また喀出時に何度も咳嗽を行わせると、頬部粘膜の扁平上皮が脱落し、喀痰中に多量に混入してしまい、細胞数の計測が困難あるいは不可になるため、1回の咳嗽で喀出させることがコツである。扁平上皮の混入が5%未満の喀痰であれば、細胞数計測や上清虫の各種生化学的測定に与える影響は少ないと考えられ、逆に扁平上皮が20%を超えるような喀痰では再現性に乏しいことが報告されている<sup>2)</sup>。

喀痰の誘発に使用する高張食塩水により気道収縮が起こり喘息発作が誘発されたり、COPDなどで呼吸機能が低下している患者では呼吸困難が生じたりすることがあるため、採取に際しては、あらかじめスパイログラムによる呼吸機能の評価、とくに1秒量により閉塞性障害の程度を把握しておくことが重要で、加えて採取中の過剰な気道収縮の予防のために、採取前に短時間作動型の $\beta$ 2刺激薬を吸入しておくことが推奨されている。また誘発喀痰採取時の気道閉塞の増悪や呼吸状態の悪化、過剰な高張食塩水吸入による発作の誘発などに十分配慮し、必要であればピークフローやスパイロメーターを用いた呼吸機能のモニタリングを行う。ただし、1秒量が1L未満、ピークフローが予測値の50%未満の患者では、安全性が確立し

ていないため、誘発喀痰の採取は避けるべきである。

また誘発喀痰の採取においては、患者側の理解と協力、さらに施行者の技術により、採取できる喀痰の質や量が大きく異なるため、採取には熟練者が自身で、あるいは立ち会って行うべきであり、患者にも十分な説明と理解を促すことが重要である。

採取した誘発喀痰は粘液を溶解し、細胞成分と上清成分に分離するが、粘液のジスルフィド結合を解離し、細胞成分を分離するために通常dithiothreitol (DTT) が用いられる。細胞が十分に粘液から分離されないと、後の染色時に不鮮明となり、細胞の識別が困難になるため、この時点で十分に処理しておくことが重要である。通常DTT処理は4~37℃で10~30分間振盪する方法が用いられる。DTT処理後のサンプルは遠心分離により細胞成分と上清成分に分離し、種々の検討に用いられる。



## 誘発喀痰を用いた気道・肺の炎症の評価

誘発喀痰中の細胞成分はサイトスピンによりプレパレートを作成し、ギムザ染色などの染色を行うことで、総細胞数やマクロファージ、好中球、好酸球、リンパ球などの各炎症細胞数の測定に用いられる。さらに種々の抗体を用いた免疫染色を行うことにより、気道・肺の炎症の評価に用いられる。また上清成分は種々の炎症性メディエーター、サイトカイン、ケモカイン、蛋白分解酵素、酸化・窒素化ストレスなど、多くの炎症関連物質の評価に用いられる。本稿では気管支喘息やCOPDといった炎症性肺疾患やその他の呼吸器疾患における病態把握、診断としての臨床応用について述べる。

### 1. 気管支喘息

気管支喘息患者の誘発喀痰中では細胞成分とし

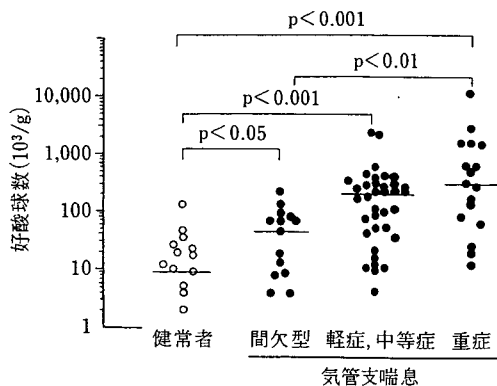


図1 気管支喘息患者における誘発喀痰中好酸球数  
健常者に比べ、気管支喘息患者では有意に誘発喀痰中の好酸球数の増加を認める。重症ではより顕著な好酸球数の増加が認められる。(文献3より引用)

て好酸球の増加が特徴的で、喀痰中好酸球数と気管支喘息の重症度と関連する(図1)<sup>3)</sup>。また気管支喘息の病態に関連する液性の炎症関連物質では、種々のメディエーター、サイトカイン、ケモカインなどの増加が報告されている。eosinophilic cationic protein (ECP) は好酸球由来の蛋白で、好酸球の活性化により放出されるが、気管支喘息患者の誘発喀痰上清中で増加がみられ、気管支喘息の重症度との関連が見られる<sup>3)</sup>。ECP は好酸球と同様に気流閉塞や気道過敏性との相関も認められる。微小血管の透過性亢進を示唆するアルブミン濃度も誘発喀痰上清中で増加がみられる。また呼気NO が誘発喀痰中の好酸球浸潤の程度と相関している。この呼気中のNO の起源は気道上皮や炎症細胞における誘導型NO合成酵素(iNOS)の活性化によると考えられ、実際、気管支喘息患者では誘発喀痰中の炎症細胞においてiNOSの発現が亢進しており(図2)、呼気NO濃度との相関がみられる<sup>4)</sup>。

サイトカイン、ケモカインではIL-5、RANTES、eotaxinなどの増加が報告されており、脂質メディエーターでは、とくに気管支喘息の病態において重要とされるcysteinyl leukotriene C4/D4/E4の増加がみられる。その他にも種々の炎症関連物質の測定についての報告が認められるが、十分にその意義が確立していないものもあり、気管支喘息

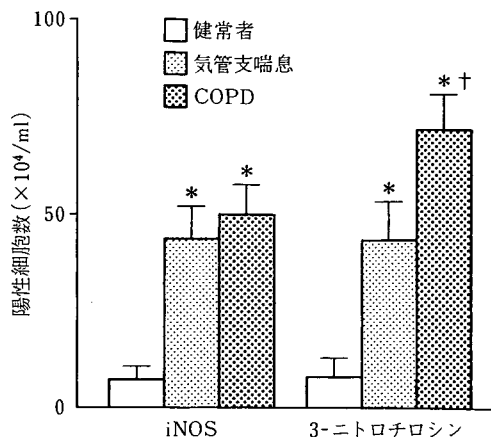


図2 誘発喀痰中炎症細胞における窒素化ストレス  
健常者に比べ、気管支喘息、COPDともに誘発喀痰中のiNOS陽性細胞数は有意な増加を認める。一方、3-ニトロチロシン陽性細胞数は気管支喘息においても、健常者に比べ有意に増加するが、COPDでは気管支喘息に比べさらに有意な増加を示す(\*: p < 0.01 vs 健常者, †: p < 0.05 vs 気管支喘息)。(文献4より引用)

の病態との関連について今後さらなる検討が必要である。

上述した各種、細胞、炎症関連物質において、臨床応用が確立されているのは誘発喀痰中の好酸球数のモニタリングである。健常非喫煙者では好酸球数は0.4~1.1%程度である。気管支喘息ではステロイド未治療患者の80%、ステロイド治療中患者の50%において、好酸球数が正常範囲を超えられている。喀痰中の好酸球数の範囲は0~50%であるが、気管支喘息の指標として1%をcut offとすると感度は80%以上、特異度は95%と言われている。一般的には3%以上を好酸球増多とすることが多い。喀痰中の好酸球数はステロイド治療により減少し、気流閉塞や気道過敏性の改善との相関も見られ<sup>5)</sup>、治療効果の指標として有用である。しかしおよそ25~55%の気管支喘息患者では好酸球が同定できず、こういった患者ではステロイドにも反応し難い。治療前のベースラインの喀痰中の好酸球数が気管支喘息患者のステロイド反応性の最も敏感な指標であるとする報告もある<sup>6)</sup>。逆に喀痰中に好酸球のみられる気管支喘息ではたとえ喫煙者であっても、ステロイドの反応性が良いことから、治療反応性の指標とし

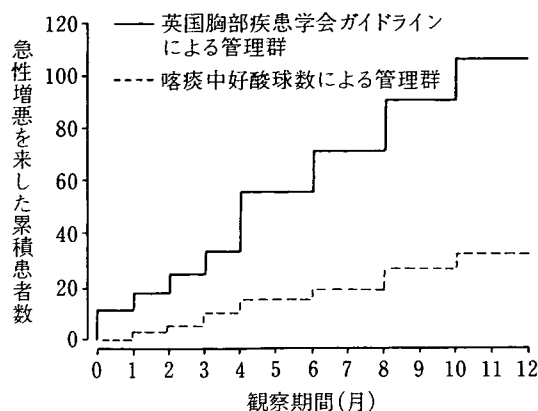


図3 英国胸部疾患学会ガイドラインによる管理と喀痰による管理による気管支喘息急性増悪をきたした累積患者数の比較

気管支喘息を喀痰中の好酸球を指標に管理した群は、英国胸部疾患学会ガイドラインに沿った管理に比べ、誘発喀痰中の好酸球を指標にした管理群では急性増悪の累積患者数が有意に少ない。(35人 vs 109人急性増悪の総数,  $p=0.01$ ). (文献8より引用)

でも有用である。急性発作時には好酸球だけでなく、好中球数も増加する。

気管支喘息の急性増悪の予見にも喀痰中の好酸球のモニタリングが有用であることが報告されている<sup>7)8)</sup>。急性発作が発症する前に喀痰中の好酸球が増加するため、これを指標として好酸球数を正常化するように前もって治療介入を行うことで、急性増悪の頻度や、入院回数を減少させることができ(図3)<sup>9)</sup>、気管支喘息治療全体のコスト削減にもつながる。

簡便な気道炎症のモニタリング法として先述した呼気NOによる管理も有用であるが、急性増悪の減少にはつながらず、今のところ誘発喀痰が中等度から重症の気管支喘息の管理において、非侵襲的な方法の中では最も有用であるといえる。

## 2. COPD

COPDの誘発喀痰では、気管支喘息との炎症病態の違いを反映して、細胞成分としては好中球数が通常増加している。この好中球数の増加は閉塞性障害の程度や、経年的な1秒量の減少の程度とも相関が見られる。したがって、COPDでは好中球性の炎症が肺機能において重要な役割を果たし

ているが、COPD患者の40%では喀痰中の好酸球が3%を超えている。こういった場合は気管支喘息の合併の可能性も考えられる。これらの患者群の間で、臨床所見や肺機能には違いが認められないが、喀痰中の好酸球がCOPDにおける吸入ステロイドの反応性を予測できるというエビデンスが数多く見られる。喀痰中の好酸球を指標にして2週間ステロイド薬を経口投与すると肺機能や健康状態、運動耐用能が改善するが、好中球数を指標にした場合には変化が見られないという報告もあり<sup>9)</sup>、このことはCOPDの中でも好酸球性の気道炎症が呼吸機能に対して重要な役割を果たしている患者群が存在することを示唆する。

COPDの病態形成には、喫煙に伴う酸化・窒素化ストレスが重要な役割を果たしているが、免疫染色による検討では、気管支喘息と同様、誘発喀痰中の炎症細胞におけるiNOS産生は増加している(図2)。しかし、気管支喘息と異なり呼気NO濃度との相関は認められない。一方、活性窒素種のマーカーである3-ニトロチロシンは、気管支喘息の誘発喀痰中においても陽性の炎症細胞が増加しているが、COPDではより顕著に増加しており、気管支喘息と異なり閉塞性障害の程度と有意な負の相関を認める<sup>4)</sup>。またテオフィリン治療により誘発喀痰中の3-ニトロチロシン陽性細胞数が減少することも示されている(図4)<sup>10)</sup>。

誘発喀痰上清中ではCOPDの発症や進展などの病態に関与する種々の炎症関連物質の増加が認められる。すなわち、TNF- $\alpha$ <sup>11)</sup>、IL-8、leukotriene B4<sup>12)</sup>、などのサイトカインやメディエーター、さらに好中球エラスターゼ、マトリックスメタロプロテアーゼ(MMP-8,9,12など)<sup>13)14)</sup>といった蛋白分解酵素の増加や、アンチプロテアーゼであるtissue inhibitor of metalloproteinaseの減少が認められる。酸化・窒素化ストレス関連物質ではO<sub>2</sub>-産生酵素であるキサンチンオキシダーゼや、3-ニトロチロシン量が誘発喀痰中で増加しており、とくに3-ニトロチロシンは気流閉塞の程度と有意な負の相関が認められる<sup>15)</sup>。

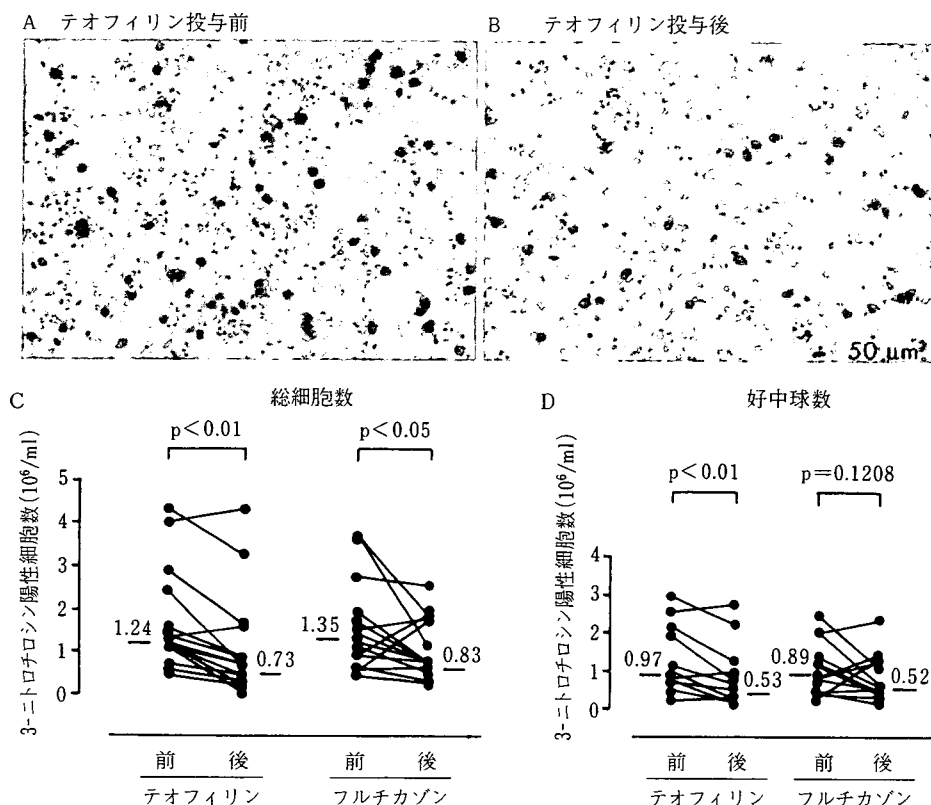


図4 テオフィリン内服およびフルチカゾン吸入後の誘発喀痰中の3-ニトロチロシン陽性細胞数の比較。テオフィリン内服前(A)に比べて、内服4週間後(B)では誘発喀痰中の免疫染色による3-ニトロチロシン陽性細胞数が著明に減少している。テオフィリン内服により有意に3-ニトロチロシン陽性総細胞数(C)と好中球数が減少している(D)。フルチカゾン吸入でも3-ニトロチロシン陽性総細胞数は減少したが、好中球数は有意な減少を認めなかった。(文献10より引用)

気管支喘息の場合も含め、好酸球数を指標に疾患の管理を行うことは、治療期間全体としてみれば、他の管理群と比べても投与ステロイド量は増加させずに管理可能である。今後喀痰中の好酸球を指標に管理するのが有効な COPD グループをピックアップできるようになれば、誘発喀痰の臨床での有用性が高まると考えられる。また今のところ COPD や気管支喘息において好中球性の気道炎症に対して、確立された有効な治療法はないが、誘発喀痰は気道炎症のモニタリングには優れたツールの1つであるので、これを用いることで好酸球だけでなく好中球性炎症もターゲットにした治療法の開発につながる可能性も秘めている。

### 3. 慢性咳嗽

慢性咳嗽を訴える患者の約3割で、喀痰中の好

酸球が3%を超えていると言われている。これらの患者は肺機能を調べてみても気管支喘息の所見を認めないが、非喘息性の好酸球性気管支炎をきたしている。この疾患を特定するには、気道炎症を調べるのが唯一の方法で、慢性咳嗽の鑑別のアルゴリズムにおいて、誘発喀痰は重要な付加的な役割を果たす。実際、American College of Chest Physicians においても、非喘息性の好酸球性気管支炎の診断に誘発喀痰が推奨されている<sup>16)</sup>。また慢性咳嗽の原因診断だけでなく、気管支喘息や COPD と同様、ステロイドの反応性の指標としても誘発喀痰は有用である。治療に反応して喀痰中の好酸球は減少するし、喀痰中の好酸球増多がない患者ではステロイドの反応性は乏しい。

## 文 献

- 1) Paggiaro PL, Chanez P, et al : Sputum induction. *Eur Respir J Suppl* 37 : 3s-8s, 2002.
- 2) Efthimiadis A, Jayaram L, et al : Induced sputum : time from expectoration to processing. *Eur Respir J* 19 : 706-708, 2002.
- 3) Louis R, Lau LC, et al : The relationship between airways inflammation and asthma severity. *Am J Respir Crit Care Med* 161 : 9-16, 2000.
- 4) Ichinose M, Sugiura H, et al : Increase in reactive nitrogen species production in chronic obstructive pulmonary disease airways. *Am J Respir Crit Care Med* 162 : 701-706, 2000.
- 5) Ichinose M, Takahashi T, et al : Baseline airway hyperresponsiveness and its reversible component : role of airway inflammation and airway calibre. *Eur Respir J* 15 : 248-253, 2000.
- 6) Bacci E, Cianchetti S, et al : Low sputum eosinophils predict the lack of response to beclomethasone in symptomatic asthmatic patients. *Chest* 129 : 565-572, 2006.
- 7) Green RH, Brightling CE, et al : Comparison of asthma treatment given in addition to inhaled corticosteroids on airway inflammation and responsiveness. *Eur Respir J* 27 : 1144-1151, 2006.
- 8) Green RH, Brightling CE, et al : Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts : a randomised controlled trial. *Lancet* 360 : 1715-1721, 2002.
- 9) Brightling CE, Monteiro W, et al : Sputum eosinophilia and short-term response to prednisolone in chronic obstructive pulmonary disease : a randomised controlled trial. *Lancet* 356 : 1480-1485, 2000.
- 10) Hirano T, Yamagata T, et al : Inhibition Of Reactive Nitrogen Species Production In COPD Airways : Comparison Between Inhaled Corticosteroid And Oral Theophylline. *Thorax* 2006.
- 11) Dentener MA, Louis R, et al : Differences in local versus systemic TNFalpha production in COPD : inhibitory effect of hyaluronan on LPS induced blood cell TNFalpha release. *Thorax* 61 : 478-484, 2006.
- 12) Beeh KM, Kornmann O, et al : Neutrophil chemotactic activity of sputum from patients with COPD : role of interleukin 8 and leukotriene B4. *Chest* 123 : 1240-1247, 2003.
- 13) Vernooy JH, Lindeman JH, et al : Increased activity of matrix metalloproteinase-8 and matrix metalloproteinase-9 in induced sputum from patients with COPD. *Chest* 126 : 1802-1810, 2004.
- 14) Demedts IK, Morel-Montero A, et al : Elevated MMP-12 protein levels in induced sputum from patients with COPD. *Thorax* 61 : 196-201, 2006.
- 15) Sugiura H, Ichinose M, et al : Quantitative assessment of protein-bound tyrosine nitration in airway secretions from patients with inflammatory airway disease. *Free Radic Res* 38 : 49-57, 2004.
- 16) Pratter MR, Brightling CE, et al : An empiric integrative approach to the management of cough : ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 129 : 222S-231S, 2006.



# 分子生物学時代のオランダ仮説

*Molecular rationale of Dutch hypothesis*

和歌山県立医科大学内科学第3講座教授 一ノ瀬正和 Masakazu Ichinose

## Key words

気管支喘息, COPD, 気道過敏性, 炎症

## Summary

気道支喘息と慢性閉塞性肺疾患(COPD)の病態に関しては、この10年の研究の進展により、かなり詳細が明らかになってきた。オランダ仮説とは、1961年にオランダのOrieらによって提唱されたもので、「喘息と慢性気管支炎や肺気腫(COPD)は同一の遺伝的素因に基づい

た1つの疾患であり、環境因子(感染, 喫煙, アレルゲン)によって臨床の表現形が変わるにすぎない」とするものである。これまで、このオランダ仮説の正当性に関しては幾たびも議論されてきた。本稿では、最新の病態研究の結果を提示し、オランダ仮説を検証する。

## はじめに

慢性閉塞性肺疾患(chronic obstructive pulmonary disease ; COPD)と気管支喘息(喘息)は、いずれも慢性的な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。加えて、その罹患率の高さから合併することがありうることも問題を複雑化する。

オランダ仮説は、COPDと喘息を共通の素因(遺伝的背景)から発症する

疾患とするものであり<sup>1)2)</sup>、その正当性に関しては現在に至るまで多くの論争がなされている<sup>3)-6)</sup>。前稿にてその歴史的背景に関しては詳細に述べられているので、本稿では最近の検討結果からオランダ仮説を検証する。

## Ⅰ オランダ仮説とは

オランダ仮説は、1961年にオランダ(Groningen)のOrieらによって提唱された。喘息と慢性気管支炎や肺気腫(COPD)は、同一の遺伝的素因に基づ

いた1つの疾患であり、環境因子(感染, 喫煙, アレルゲン)によって臨床の表現形が変わるにすぎないとするものである<sup>1)2)</sup>。ここでいう「遺伝的素因」は、アレルギーや気道過敏性とされる。この仮説はFletcherによりオランダ仮説と命名され、chronic non-specific lung disease (CNLD)という疾患概念となった。

Ⅲ

**COPDと気管支喘息の病理所見**

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る(図1)<sup>7)</sup>。特に、気道への多数の好酸球浸潤は重要な所見であり、図2に示すようにその機序としてインターロイキン(IL)-4、IL-5、顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)といったサイトカインや増殖因子が重要な役割を果たすことも明らかとなっている<sup>8)</sup>。

これに対し、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3)<sup>9)</sup>。

ただし増悪期になると、COPDで好酸球浸潤が、喘息で好中球浸潤が認められるが、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、もともとのそれぞれの疾患の中心をなす好中球や好酸球の数を凌駕することはない。

このようなCOPD、喘息の病態の違いを明確に表した報告として、イタリアのFabbricaの論文が挙げられる<sup>10)</sup>。彼らは、同程度の閉塞性障害のあるCOPDと喘息患者を対象とし、比較検

討している。その結果、肺拡散能の低下や肺気量位の増加が喘息に比べCOPDで有意に認められることに加え、組織学的検討で、図4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認められないとしている。上皮の剝離は好酸球から放出される顆粒タンパクにより起こり、基底膜の肥厚は増殖因子による膠原線維の沈着により起こる。このような形態の相違は、それぞれの疾患に関与する細胞群の違いによると考えられる。

以上述べたように、COPDと気管支喘息の病理所見は全く異なっている。

Ⅲ

**サイトカイン**

前項でCOPDと気管支喘息における病理所見の相違点に関し述べたが、サイトカインに関しても動物実験でさまざまな検討がなされている。インターフェロン(IFN)- $\gamma$ やIL-13の過剰発現マウスは気腫性病変をきたすが、後者はさらに好酸球性気道炎症といった喘息様の表現型も示す<sup>11)</sup>。つまり、IL-13はオランダ仮説の鍵となる分子かもしれない。しかし、実際のCOPD患者の肺組織ではIL-13の発現は減少している(図5)<sup>12)</sup>。

Ⅳ

**気道過敏性**

では、オランダ仮説で共通の素因として挙げている気道過敏性に関してはどうか?

気道過敏性の亢進は、喘息だけでなくCOPDでも認められるとされる。しかし、喘息とCOPDのそれぞれで認め

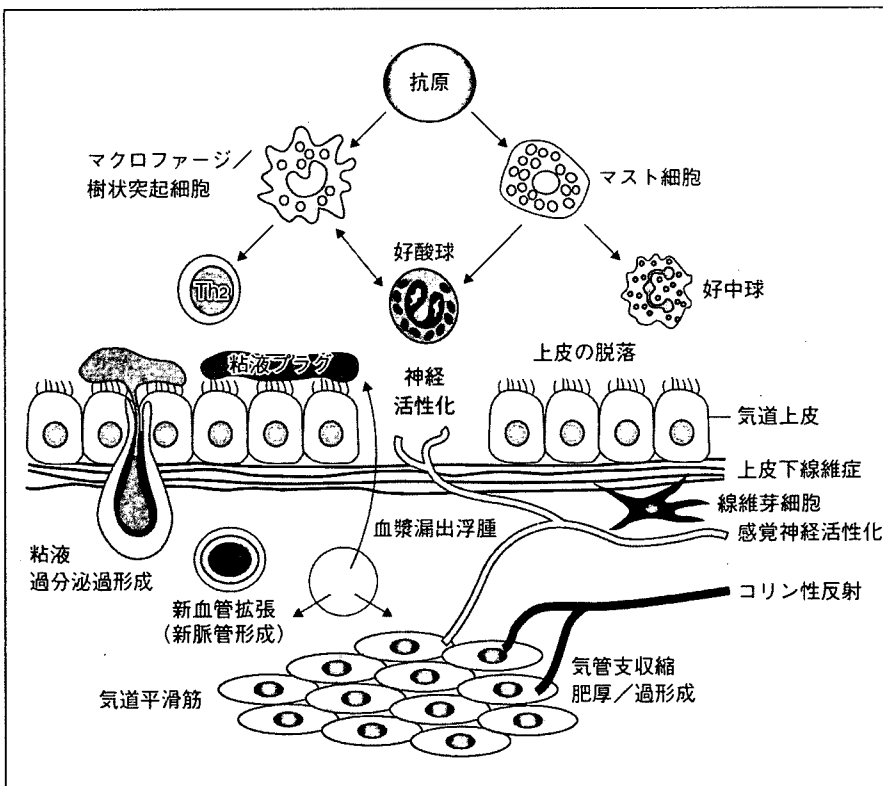


図1. 現在考えられている気管支喘息の炎症

多彩な炎症細胞(好酸球、肥満細胞、Th2リンパ球など)や構築細胞(気道上皮、気道平滑筋、神経、微小血管など)が喘息の病態に関与する。

(文献7より引用)

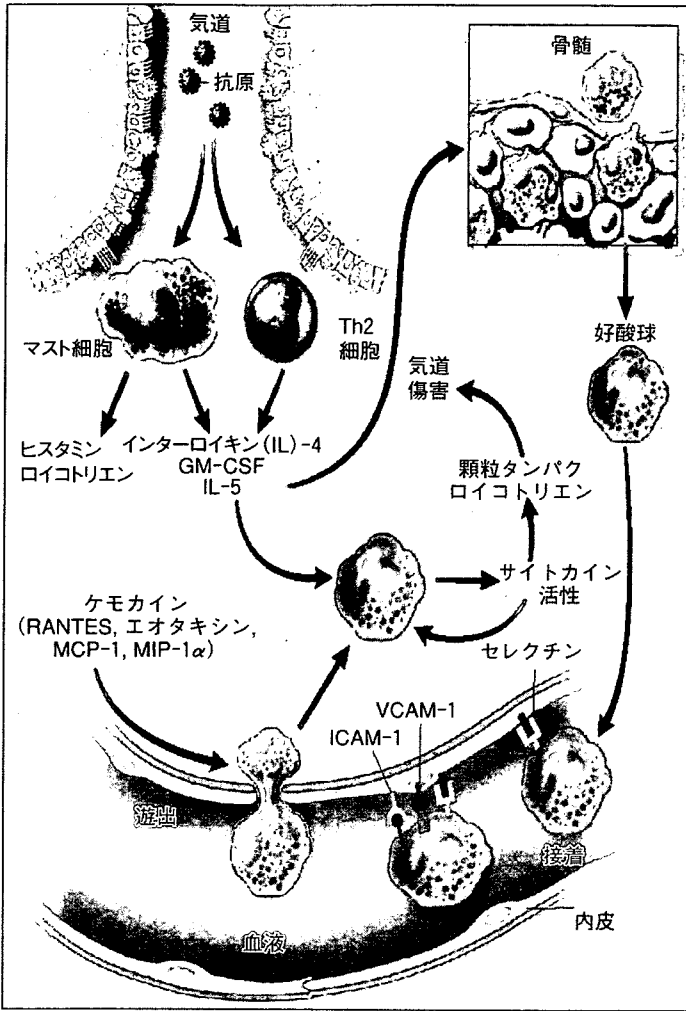


図2. 気管支喘息における気道への好酸球浸潤  
喘息気道ではさまざまなサイトカイン・ケモカイン・増殖因子の影響で好酸球の浸潤・増殖が起こる。  
GM-CSF：顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子  
RANTES：regulated upon activation, normal T cells expressed and secreted (発現標準T活性調整分泌タンパク質)  
MCP-1：monocyte chemoattractant protein-1 (単球走化性因子)  
MIP-1：macrophage inflammatory protein-1 (マクロファージ炎症性タンパク質)  
ICAM-1：intercellular adhesion molecule-1 (細胞間接着分子)  
VCAM-1：vascular cell adhesion molecule-1 (血管細胞接着分子)  
(文献8より引用)

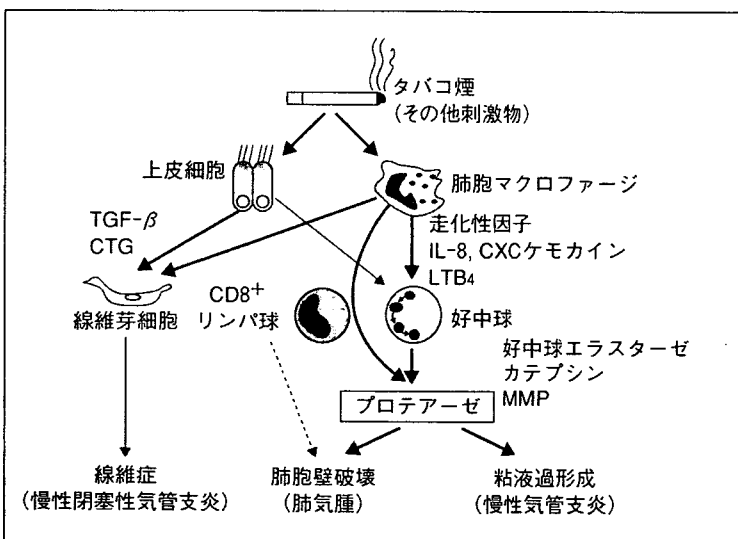


図3. COPDにおける炎症の機序  
タバコ煙による刺激で上皮、マクロファージから放出されたインターロイキン(IL)-8やロイコトリエン(LT)B4は気道・肺に好中球の浸潤をきたす。  
IGF-β：トランスフォーミング増殖因子-β  
CTG：結合組織成長因子  
LTB4：ロイコトリエンB4  
MMP：マトリックスメタロプロテイナーゼ  
(文献9より引用)

られる気道過敏性には相違点がある。まず、COPD患者の気道過敏性は、気道内径が最大の規定因子であり、閉塞性障害が正常と仮定すれば気道過敏性は存在しないことになる(図6)<sup>13)</sup>。一方、喘息では、閉塞性障害の程度は気道過敏性に影響するが、治療によって閉塞性障害が改善しても依然として気道過敏性亢進は存在している(図6)<sup>13)14)</sup>。

さらに、喘息患者では種々の刺激、たとえばブラジキニン吸入<sup>15)</sup>や運動・過換気<sup>16)</sup>に対して気道狭窄反応(気道過敏性)が認められるのに対し、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。これは、喘息での気道過敏性亢進には、気道を取り巻く自律神経や炎症細胞などの反応性亢進が関与しており、COPDとは異なっていることを強く示唆する。

つまり、喘息とCOPDでは気道過敏性の質(成因)が異なっており、共通の因子による疾患とすることには少し無理がある。

## V 遺伝的背景

以上、COPDと気管支喘息の病態(病理所見、サイトカイン発現)や、臨床像(気道過敏性)の明らかな相違点について述べた。しかし、こういった相違点が環境因子(喫煙やアレルゲン)によるもので、両疾患に共通の遺伝的素因があれば、オランダ仮説は正しいことになる。表1に、現在COPDに關与すると考えられている遺伝子群を示すが<sup>17)</sup>、気管支喘息のそれとは

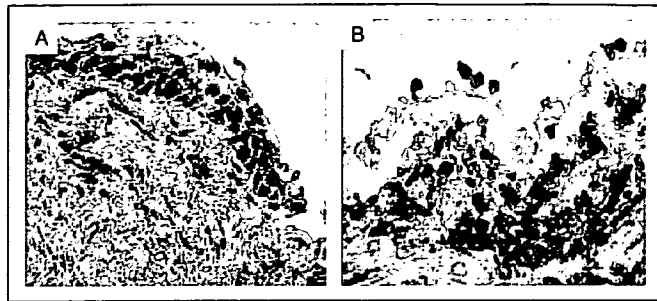


図4. COPDと喘息の気道生検像

AはCOPD, Bは喘息。喘息気道ではBにみられるように好酸球陽イオンタンパク(ECP)の浸潤や、Bのような上皮剥離と基底膜の肥厚が認められるが、COPD(A)ではそういった所見は認められない。

(文献10より引用)

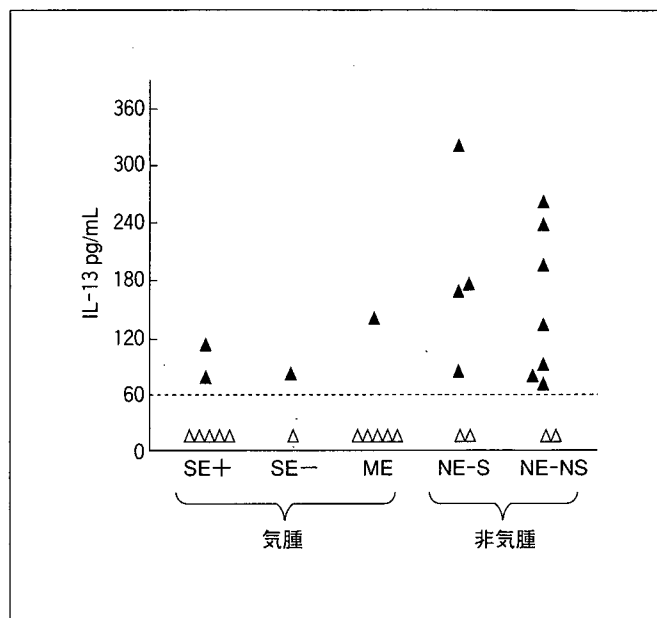


図5. IL-13タンパク発現量のCOPD肺組織での減少

SE+: 重度の気腫で $\alpha$ 1アンチトリプシン欠損あり, SE-: 重度の気腫で $\alpha$ 1アンチトリプシン欠損なし, ME: 軽度の気腫, NE-SとNE-NS: 非気腫の喫煙者と非喫煙者

(文献12より引用)

一致せず<sup>18)</sup>、この点からもオランダ仮説の証明は困難である。

## おわりに

気管支喘息とCOPDは同一の遺伝的素因に基づいた疾患で、表現型がそれ

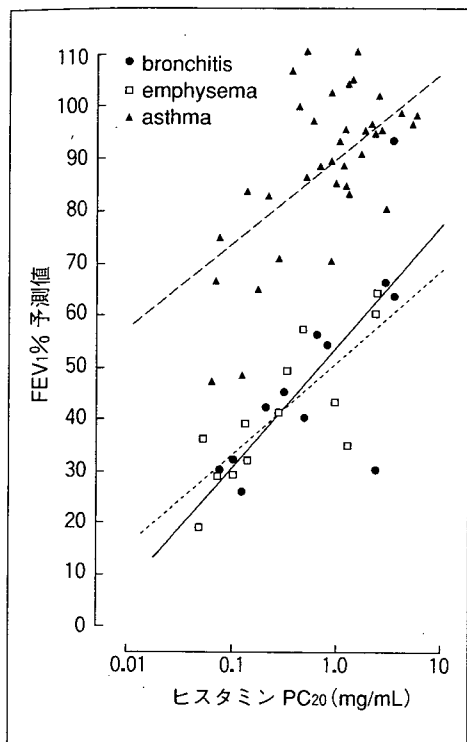


図6. COPDと喘息の気道過敏性  
喘息(asthma)の気道過敏性は気道内径(%FEV<sub>1</sub>)が正常でも存在するが、COPD(bronchitis, emphysema)の気道過敏性は気道内径が正常域では消失すると考えられる。  
(文献13より引用)

それぞれ異なるのは環境因子によるというオランダ仮説に関して、最近の知見をもとに解説した。ここで述べたように、現在までの検討結果からは両疾患は独立した別の疾患であるという；いわゆる英国仮説が正しいようである。すなわち、臨床で経験する両疾患の共存は「合併」ということになる。気管支喘息患者が長期間喫煙することによりCOPDを併発する、あるいは、COPD患者が感作され喘息を合併する、という考えである。これは正しいか？

話を戻すようであるが、約3,000人を対象としたコホート研究によれば、7.3%が喘息、11%がCOPD、4.3%が

表1. ケースコントロール研究より推定されるCOPD関連遺伝子

α1-アンチトリプシン
Tumour necrosis factor α (TNF-α)
Microsomal epoxide hydrolase (エポキシド加水分解酵素)
Glutathione S1-transferase (GST)
ヘムオキシゲナーゼ-1
Taq-1 polymorphism of α1-antitrypsin
α1-アンチキモトリプシン
Vitamin D binding protein (VDBP)
ABO Blood Group
ABH Secretor Status
Cystic fibrosis transmembrane regulator
HLA
Cytochrome P450 (CYP)

(文献17より引用)

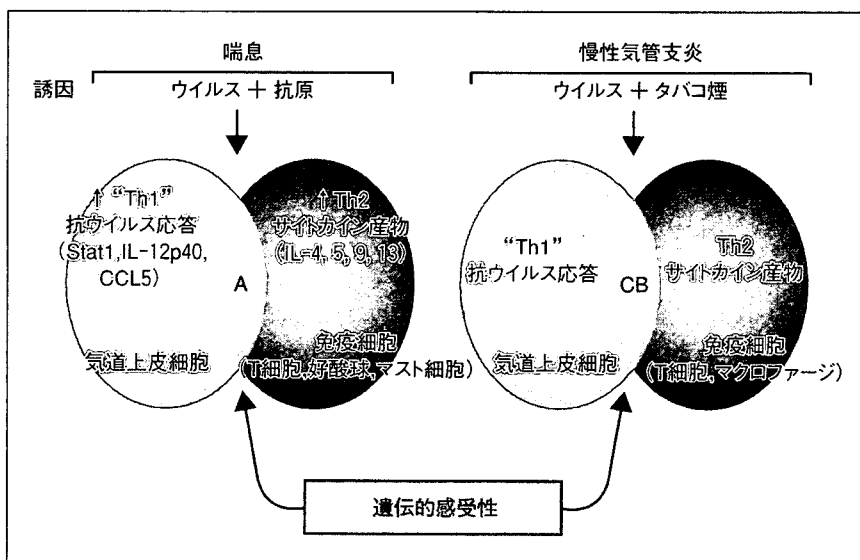


図7. 遺伝子と抗原、喫煙に加え、ウイルス感染が疾患発症に関与する  
A:喘息, CB:慢性気管支炎

(文献21より引用)

両者の合併と報告されている<sup>19)</sup>。7.3%の疾患と4.3%の疾患の合併であれば、計算上は0.8%である。実際はその5倍程度の合併があるわけで、これは両疾患における何らかの共通因子の存在を示唆する<sup>20)</sup>。オランダ仮説のいう共通遺伝子がいまだ発見されて

いないだけなのか、また別の因子なのか、今後の興味ある検討テーマである。最近、Holtzmanらが喘息やCOPDに至る気道の免疫反応および炎症細胞の潤浸に、抗原、タバコといったそれぞれの刺激に加え、ウイルスの排除に關与する上皮、マクロファージの反応動

態の相違が関与するのではという興味ある仮説を提唱した(図7)<sup>21)22)</sup>。今後の論理の展開が待たれる。

#### 文 献

- 1) Orié NGM, Sluiter HJ, De Vries K, et al : The host factor in bronchitis. *in* Bronchitis, ed by Orié NGM, Sluiter HJ. Assen, Royal Van Gorcum, 1961, 43-59.
- 2) Postma D, Quanjer P : In memoriam professor Dick Orié. *Eur Respir J* 2006 ; 28 : 891-2.
- 3) Vermeire PA, Pride NB : A "splitting" look at chronic nonspecific lung disease (CNSLD) ; common features but diverse pathogenesis. *Eur Respir J* 1991 ; 4 : 490-6.
- 4) Hargreave FE, Parameswaran K : Asthma, COPD and bronchitis are just components of airway disease. *Eur Respir J* 2006 ; 28 : 264-7.
- 5) Kraft M : Asthma and chronic obstructive pulmonary disease exhibit common origins in any country! *Am J Respir Crit Care Med* 2006 ; 174 : 238-40.
- 6) Barnes PJ : Against the Dutch hypothesis ; asthma and chronic obstructive pulmonary disease are distinct diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2006 ; 174 : 240-3.
- 7) Barnes PJ : New drugs for asthma. *Nat Rev Drug Discov* 2004 ; 3 : 831-44.
- 8) Busse WW, Lemanske RF Jr : Asthma. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 350-62.
- 9) Barnes PJ : Mediators of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacol Rev* 2004 ; 56 : 515-48.
- 10) Fabbri LM, Romagnoli M, Corbetta L, et al : Differences in airway inflammation in patients with fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 ; 167 : 418-24.
- 11) Elias JK : The relationship between asthma and COPD. *Chest* 2004 ; 126 : 111S-6S.
- 12) Boutten A, Bonay M, Laribe S, et al : Decreased expression of interleukin 13 in human lung emphysema. *Thorax* 2004 ; 59 : 850-4.
- 13) Cockcroft DW : Airway responsiveness. *in* Asthma, ed by Barnes PJ, Grunstein MM, Leff, AR, et al : Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1997, 1253-66.
- 14) Ichinose M, Takahashi T, Sugiura H, et al : Baseline airway hyperresponsiveness and its reversible component ; role of airway inflammation and caliber. *Eur Respir J* 2000 ; 15 : 248-53.
- 15) Ichinose M, Nakajima N, Takahashi T, et al : Protection against bradykinin-induced bronchoconstriction in asthmatic patients by neurokinin receptor antagonist. *Lancet* 1992 ; 340 : 1248-51.
- 16) Ichinose M, Miura M, Yamauchi H, et al : A neurokinin 1-receptor antagonist improves exercise-induced airway narrowing in asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 ; 153 : 936-41.
- 17) Lomas DA, Silverman EK : The genetics of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2001 ; 2 : 20-6.
- 18) Cookson W : The immunogenetics of asthma and eczema ; a new focus on the epithelium. *Nat Rev Immunol* 2004 ; 4 : 978-88.
- 19) Sherrill D, Guerra S, Bobadilla A, et al : The role of concomitant respiratory diseases on the rate of decline in FEV<sub>1</sub> among adult asthmatics. *Eur Respir J* 2003 ; 21 : 95-100.
- 20) Hahn DL : Beyond the Dutch hypothesis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006 ; 174 : 1056-7.
- 21) Holtzman MJ, Tyner JW, Kim EY, et al : Acute and chronic airway responses to viral infection ; implications for asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005 ; 2 : 132-40.
- 22) Holtzman MJ, Morton JD, Shornick LP, et al : Immunity, inflammation, and remodeling in the airway epithelial barrier ; epithelial-viral-allergic paradigm. *Physiol Rev* 2002 ; 82 : 19-46.

一ノ瀬正和

昭和55年 東北大学医学部卒業

現在, 和歌山県立医科大学第3内科学  
教授

専門分野: 呼吸器内科学

## COPD と喘息との比較 COPD と喘息はどう違うのか？

杉浦 久敏\* 一ノ瀬正和\*  
すぎうら ひさとし いちのせまさかず

- 喘息では、好酸球性炎症が、COPD では好中球性炎症が認められる。
- 両疾患の病態に関するメディエーターは大きく異なる。
- 両疾患では傷害の部位、病理像も異なる。
- 気道可逆性検査や過敏性検査、呼吸機能検査などの検査所見も異なる。
- 両疾患では治療の第一選択や薬剤に対する反応性にも違いが認められる。

**Key Words** 気管支喘息, 慢性閉塞性肺疾患, 気道炎症, 炎症性メディエーター, 窒素化ストレス

慢性閉塞性肺疾患（chronic obstructive pulmonary disease；COPD）と気管支喘息は、その罹患率の高さから、呼吸器専門医を問わず遭遇する機会の多い疾患である。両疾患においては、慢性的炎症性疾患であり、急性増悪をとまなうといった相同点もあるが、発症のメカニズム、関連する炎症細胞およびメディエーター、傷害の部位や病理像といった病態の点から見た相違点や検査

表1 喘息とCOPDの相違点

- 発症のメカニズムと炎症細胞
- 炎症性メディエーター
- 傷害の部位および病理像
- 検査所見
- 治療に対する反応性

所見、治療方法などの臨床的観点から見た相違点も数多く見られる。本稿では、COPD と喘息の

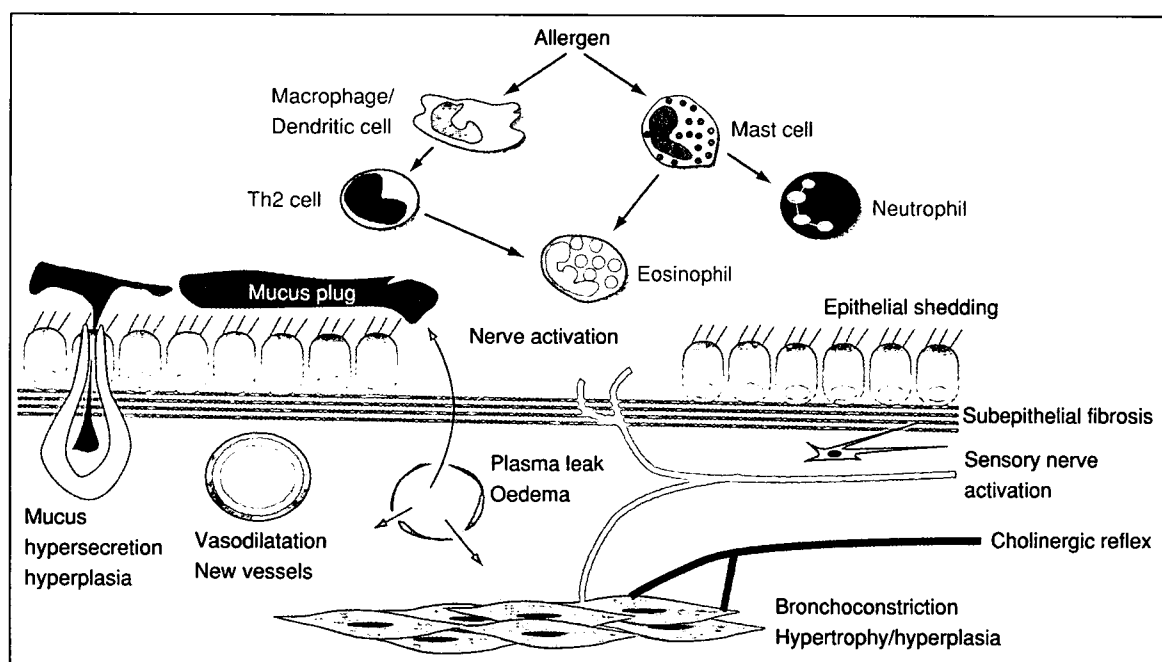


図1 喘息の気道炎症のメカニズム

\* 和歌山県立医科大学 内科学第三講座

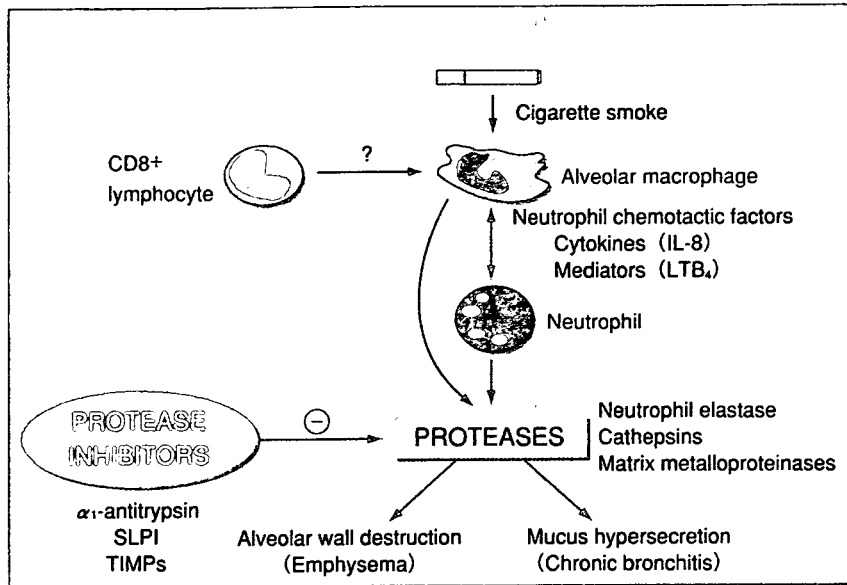


図2  
COPDの気道炎症のメカニズム  
IL: インターロイキン  
LT: ロイコトリエン  
SLPI: Secretory leukocyte protease inhibitor  
TIMP: tissue inhibitor of metalloproteinase  
(Barnes PJ: Thorax 53: 137-147, 1998<sup>4)</sup>より引用)

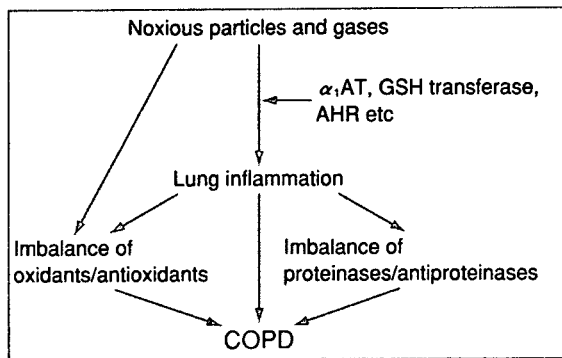


図3 COPD発症のメカニズム

AT: antitrypsin, GSH: glutathione, AHR: airway hyperresponsiveness.  
(GOLD 2003より引用, 一部改変)

では、図2に示すように、主として喫煙などが原因となり、肺胞マクロファージや気道上皮細胞やCD8陽性T細胞、好中球を主体とした炎症が主として末梢気道から肺胞領域に生じる<sup>3,4)</sup>。現在のところCOPDの発症のメカニズムは図3に示すように、有害なガスへの曝露に対して、proteinase/antiproteinaseの不均衡、oxidant/antioxidantの不均衡が生じることによって発症すると考えられている<sup>5)</sup>。興味深いことに、両疾患において急性増悪期には、気管支喘息では好中球浸潤が、COPDでは好酸球浸潤が認められることが多い。このメカニズムについてはウイルス感染や細菌感染により産生されるメディエーターの違いによって生じると考えられている。

相違点について表1に示す項目を中心に概説する。

#### □ 発症のメカニズムと炎症細胞の相違点

喘息は、図1に示すように、抗原が発症のトリガーとなり、CD4陽性T細胞、好酸球、肥満細胞などの多彩な細胞群が、中枢気道から末梢気道までの広い範囲の気道炎症を惹起することにより、発症すると考えられている<sup>1,2)</sup>。特にCD4陽性T細胞から放出される、IL-4、-5、-13といったサイトカインは、気道の好酸球性炎症を引き起こす点で重要と考えられる。これに対し、COPD

#### □ 炎症性メディエーターの相違点

喘息とCOPDでは浸潤する細胞種が異なることから、それぞれの炎症を引き起こすサイトカインやケモカインなどのメディエーターの産生様式は異なる。また喘息では、好酸球が放出するメディエーターが、COPDでは好中球が産生するメディエーターが、両疾患の炎症に関連すると考えられる。表2、3にそれぞれの疾患において、関連するメディエーターについてまとめた。冒頭に述べたように、喘息ではinterleukin(IL)-4、-5、RANTESやmajor basic protein(MBP)のよ



表2 喘息気道でのメディエーターの産生について

評価方法	メディエーター	
呼気ガス分析	NO, CO, ethane	増加
呼気凝縮液	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , NO <sub>2</sub> <sup>-</sup> /NO <sub>3</sub> <sup>-</sup> , S-nitrosothiol, LTC <sub>4</sub> /D <sub>4</sub> /E <sub>4</sub> , 8-isoprostane, IL-4	増加
	IFN- $\gamma$	減少
誘発喀痰	eosinophil, ECP, IL-4, IL-5, NO <sub>2</sub> <sup>-</sup> /NO <sub>3</sub> <sup>-</sup> , iNOS, 3-nitrotyrosine, xanthine oxidase, LTC <sub>4</sub> /D <sub>4</sub> /E <sub>4</sub> , bradykinin, substance P	増加

NO：一酸化窒素，CO：一酸化炭素，H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>：過酸化水素，NO<sub>2</sub><sup>-</sup>/NO<sub>3</sub><sup>-</sup>：ナイトライト/ナイトレート，LT：ロイコトリエン，IL：インターロイキン，IFN：インターフェロン，ECP：eosinophil cationic protein，iNOS：誘導型一酸化窒素合成酵素。

うな Th2 系のサイトカインや好酸球性炎症に関わるメディエーターの産生が増加するのに対し<sup>1,2)</sup>，COPD では Tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) や IL-8, Leukotriene (LT) B<sub>4</sub> や myeloperoxidase (MPO) のような好中球に関連するメディエーターの産生が増加していることがわかる<sup>6,7)</sup>。一方で，これらの報告は，主として健常人と患者群を比較検討した報告が多いのも事実で，直接，喘息と COPD において産生されるメディエーターを 1 施設で比較した報告は少ない。当教室では，喘息と COPD における活性窒素種 (reactive nitrogen species ; RNS) の産生の違いに着目し，呼気ガス分析や誘発喀痰を用いて検討を行った。呼気ガス一酸化窒素 (nitric oxide ; NO) 濃度は，喘息では，健常人に比して著明に増加するが，COPD ではその増加は，わずかである (図 4)。NO 産生に参与する誘導型 NO 合成酵素 (inducible type of NO synthase ; iNOS) の発現量は喘息と COPD では，ほぼ同程度であった。一方，NO が活性酸素種と反応して生じるパーオキシナイトライト (peroxynitrite : ONOO<sup>-</sup>) の産生の指標である 3-ニトロチロシン量は COPD では喘息に比して有意に増大していた (図 5)<sup>9)</sup>。このことから，COPD では，喘息に比して，パーオキシナイトライトによる窒素化ストレスがその気道炎症に参与する可能性が示唆される。

表3 慢性閉塞性肺疾患気道でのメディエーターの産生について

評価方法	メディエーター	
呼気ガス分析	CO, ethane	増加
呼気凝縮液	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , NO <sub>2</sub> <sup>-</sup> , S-nitrosothiol, LTB <sub>4</sub> , 8-isoprostane, IL-6	増加
誘発喀痰	neutrophil, MPO, TNF- $\alpha$ , IL-8, LTB <sub>4</sub> , iNOS, 3-nitrotyrosine, xanthine oxidase, MMP-9	増加
	TIMP	減少
気道被覆液	TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$ , xanthine oxidase	増加

CO：一酸化炭素，H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>：過酸化水素，NO<sub>2</sub><sup>-</sup>：ナイトライト，LT：ロイコトリエン，IL：インターロイキン，MPO：myeloperoxidase，TNF：tumor necrosis factor，iNOS：誘導型一酸化窒素合成酵素，MMP：matrix metalloproteinase，TIMP：tissue inhibitor of metalloproteinase，IFN：インターフェロン。

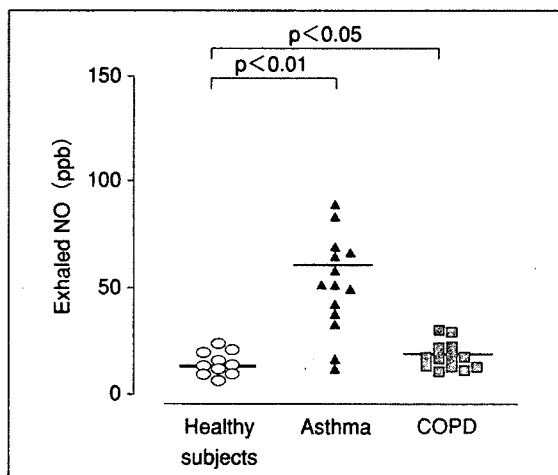


図4 各疾患における呼気ガス中一酸化窒素 (NO) 濃度

## □ 傷害の部位および病理像の相違点

### 1. 傷害の部位

以前から，喘息は中枢気道に傷害の主座があり，COPD では末梢気道から肺胞にいたる領域に傷害が起きるとされてきた。最近の報告では，喘息に関しては中枢気道のみならず，径 2mm 以下の末梢気道においても好酸球およびリンパ球浸潤が認められ，肺胞壁にも好酸球浸潤があるという報告がなされている<sup>9)</sup>。ただし，喘息では，肺胞壁の破壊は認められず，COPD とはこの点で大

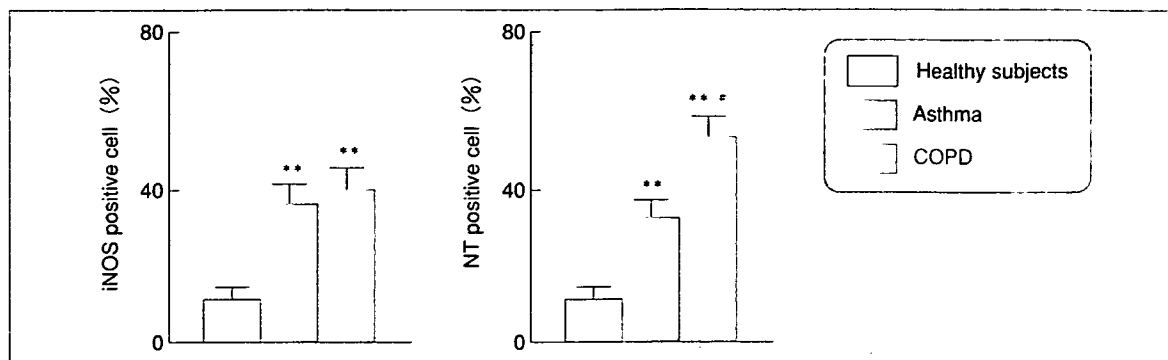


図5 各疾患における誘発喀痰細胞中の誘導型一酸化窒素合成酵素 (iNOS) と 3-nitrotyrosine (NT) 陽性細胞の比較

COPD では、iNOS 陽性細胞数は喘息とほぼ同率であるが、peroxynitrite のマーカーである NT 陽性細胞は有意に多い。このことは、COPD においてより強い窒素化ストレスを受けていることを示唆する。

\*\*p<0.01: 健康人群と比較して, \*p<0.05: 喘息群と比較して。

(Ichinose M, et al: Am J Respir Crit Care Med 162: 701-706, 2000<sup>9)</sup>より引用, 一部改変)

大きく異なると考えられる。一方、COPD では中  
枢気道における粘膜下腺の過形成はあるものの、  
障害の主座は末梢気道から肺胞にいたる領域であ  
る<sup>4)</sup>。

## 2. 病理像

喘息患者の気道を病理組織学的に検討すると、  
気道粘膜の浮腫および上皮の脆弱化、粘液腺の過  
形成、気管支平滑筋の肥厚や血管の増生が認めら  
れる<sup>10)</sup>。このような、病理学的変化をきたした気  
道が、種々の刺激により、気管支平滑筋が収縮す  
ることにより、喘息で見られる気道の狭窄が生じ  
ると考えられる。一方、COPD の病理学的変化  
として、扁平上皮化生、粘膜下腺の増生や杯細胞  
化生、末梢気道の線維化、肺胞壁の破壊および肺  
血管床の破壊が見られる。COPD では、末梢気  
道の線維化をとともう器質的狭窄、肺胞壁の破壊  
による気道の弾性収縮圧の低下、喀痰などの気道  
内粘液貯留が気流制限の原因と考えられる<sup>11)</sup>。

## □ 検査所見の相違点

### 1. 気道可逆性検査

$\beta_2$ 刺激薬に対する反応性が、通常 VC あるいは  
FEV<sub>1</sub>にて 12%の増加もしくは 200 ml 以上の改  
善を認める際、気道可逆性ありと判断する。喘息  
では、気道可逆性試験が陽性であるのに対し、  
COPD では、気道の可逆性を認めないことが多  
い。

### 2. 気道過敏性検査

気道過敏性亢進は喘息のみならず COPD でも  
見られる所見である。両者の気道過敏性の相違点  
としては、主として2つの点が異なるとされてい  
る。まず、COPD の気道過敏性の最大の規定因  
子が初期の気道内径であるのに対し、喘息では気  
道内径の初期値が正常であっても、気道過敏性が  
存在する点である<sup>12)</sup>。次に、COPD では気道平  
滑筋に直接作用する気道収縮物質 (ヒスタミンや  
アセチルコリン) に対してのみ気道過敏性を持つ  
が、喘息では、ブラジキニン<sup>13)</sup>、運動誘発<sup>14)</sup>など  
の間接刺激に対しても気道過敏性を有するという  
点が異なる。このことは喘息の気道においては、  
自律神経や肥満細胞といった種々の細胞が気道過  
敏性亢進に関与することを示唆する。

### 3. 呼吸機能検査

詳細は他稿に譲るが、呼吸機能検査上、COPD  
では肺拡散能の低下やコンプライアンスの上昇、  
肺気量分画の増大が認められるのに対し、喘息で  
は、上記変化が認められない。

## □ 治療に対する反応性の相違点

以上、喘息と COPD では病態に大きな差異が  
あると考えられるが、その主たる相違点は中心的  
な薬物療法についても異なる。

### 1. 気管支拡張薬

喘息の場合、 $\beta_2$ 刺激薬がもっとも強力な気管支

表4 喘息とCOPDの相違点のまとめ

炎症細胞	喘息：CD4陽性T細胞，好酸球，肥満細胞 COPD：CD8陽性T細胞，好中球，マクロファージ
炎症性メディエーター	喘息：IL-4, IL-5, IL-13, NO, eotaxin COPD：IL-8, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, peroxynitrite
傷害の部位・病理像	喘息：中枢気道から末梢気道，上皮の剥離，杯細胞化，気道壁の浮腫，気管支平滑筋の収縮。 COPD：末梢気道から肺胞，肺血管床，末梢気道の線維化と狭窄，肺胞破壊，粘膜下腺の過形成。
検査所見	喘息：気道可逆性陽性，直接刺激，間接刺激による気道過敏性の亢進。 COPD：気道可逆性に乏しい，直接刺激のみに気道過敏性の亢進を認める。
治療	喘息：ステロイド薬が治療の第一選択で気管支拡張薬はadd-onで使用。 COPD：気管支拡張薬が治療の第一選択，ステロイドは急性増悪の頻度および程度を軽減。

IL：インターロイキン，NO：一酸化窒素，TNF：tumor necrosis factor.

拡張作用を有するのに対し，COPDでは， $\beta_2$ 刺激薬よりも抗コリン薬により大きな反応性を示す<sup>15)</sup>。 $\beta_2$ 刺激薬はあらゆる気道収縮物質による気道収縮に拮抗することから，喘息においては，アセチルコリンのみならず，ロイコトリエンやトロンボキサンなどの種々の物質がその気道収縮に関与している可能性が示唆される。

## 2. 吸入ステロイド

喘息においては，吸入ステロイドが治療の第1選択薬で気管支拡張薬をadd-onするのに対し，COPDでは，吸入ステロイドの効果は限定され，気管支拡張薬が治療の第1選択薬である。これは，上述してきた病態の違いに基づくもので，喘息の気道炎症を構成する炎症関連細胞・メディエーターのステロイド感受性が高いのに対し，COPDではステロイドの効果は急性増悪の頻度および程度を減少するといった効果<sup>16)</sup>に限定され，COPD特異的抗炎症薬が開発されていないからである。

## おわりに

以上，喘息とCOPDの相違点について，いくつかの観点から概説してきた。表4に両疾患の相違点についてまとめる。本稿では両疾患の相違点を中心に論述してきたが，喘息とCOPDは罹患率も高いことから，実際の臨床では，両疾患の合併例も少なからず認められる。このような合併例では，もう一方の疾患の病態も念頭に置き，診療に当たることが肝要と考えられる。

## 文献

- 1) Busse WW, Lemanske RF : Asthma. N Engl J Med 344 : 350-362, 2001
- 2) Tattersfield AE, Knox AJ, Britton JR, et al : Asthma. Lancet 360 : 1313-1322, 2002
- 3) Fabbri LM, Romagnoli M, Corbetta L, et al : 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
- 4) Barnes PJ : New therapies for chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 53 : 137-147, 1998
- 5) Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al : Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD-2006 Update. Am J Respir Crit Care Med, 2007 (in press)
- 6) Barnes PJ : Mediators of chronic obstructive pulmonary disease. Pharmacol Rev 56 : 515-548, 2004
- 7) Barnes PJ : Chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 343 : 269-280, 2000
- 8) 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
- 9) Hamid Q, Song Y, Kotsimbos TC, et al : Inflammation of small airways in asthma. J Allergy Clin Immunol 100 : 44-51, 1997
- 10) Boushey Jr. H, Corry DB, Fahy JV : Asthma. Textbook of respiratory medicine. W. B. Saunders Company, 2000
- 11) Hogg JC : Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. Lancet 364 : 709-721, 2004
- 12) Cockcroft DW. Airway responsiveness. Asthma. Lippincott-Raven Publishers, 1997
- 13) Ichinose M, Nakajima N, Takahashi T, et al : Protection against bradykinin-induced bronchoconstriction in asthmatic patients by neurokinin receptor antagonist. Lancet 340 : 1248-1251, 1992

- 14) Ichinose M, Miura M, Yamauchi H, 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) 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
- 16) Calverley PM : The role of corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease. *Semin Respir Crit Care Med* 26 : 235-245, 2005