

II. 喘息の病態：最新のトピックス

11. 気管支喘息と COPD

—病態の類似点と相違点—

市 川 朋 宏* — ノ 瀬 正 和*

要 旨

気管支喘息と COPD はわが国で罹患率が高く、気流制限を特徴とする疾患である。近年の多くの研究から両者は炎症性気道疾患であるという認識が一般的になり、類似点もみられるが、基礎となる病態には様々な違いが見られる。本稿では病理、炎症メディエーター、気道過敏性、炎症関連産物の代謝様式、可逆性気道狭窄に関するメディエーターの観点から、気管支喘息と COPD の病態の類似点と相違点について解説する。

Key words : 気道炎症, 気道平滑筋, 気道過敏性, 気道狭窄, 気管支拡張薬/COPD, exhaled breath condensate, peroxynitrite, NO

1. はじめに

気管支喘息は慢性閉塞性肺疾患 (COPD) とともにわが国において、罹患率の高い呼吸器疾患である。どちらも気流制限を特徴とする疾患であり、慢性の炎症性疾患であるという共通点があるが、発症機序や病態には相違点があり、そのため治療法も異なる。したがって、両疾患の病態の特徴を理解しておくことは、日常診療において重要である。本稿では気管支喘息と COPD の病態の類似点と相違点について解説する (表 1)。

2. 気道炎症に関わる浸潤炎症細胞と、形態学的な差違

気管支喘息と COPD は、いずれも様々な種類の細胞やメディエーターが関与する複雑な炎症疾患であるが、気道組織所見や、炎症病態を形成する細胞やメディエーターの種類は両疾患で大きく異なる。

1) 気道組織所見

COPD では中枢気道では好中球優位の細胞浸潤を認め、肺実質や肺泡領域などの末梢気道ではマクロファージや CD8 陽性 T リンパ球が優位に浸潤している。病理学的には、中枢気道では粘液腺の肥大と杯細胞の過形成などがみられ、咳嗽や喀痰の症状と関連する。COPD において呼吸抵抗の増加の原因となるのは 2 mm 以下の末梢気道の病変であり、末梢気道では粘液腺の肥大とともに、気道壁の線維化、気道平滑筋の肥大、肺泡壁の破壊がみられ (図 1)¹⁾、こういった気道構造の変化や分泌物による末梢気道の閉塞が、重症度と関連することが示されている²⁾。

気管支喘息では、中枢気道を中心とした全気道で気道炎症がみられ、好酸球や CD4 陽性 T リンパ球、好中球、マスト細胞など多彩な細胞が炎症の形成に関与している。さらに肺実質にも炎症細胞の浸潤があることが報告されている³⁾。また COPD では気道壁への好中球の浸潤が目立つ

The Difference Between Asthma and COPD

Tomohiro ICHIKAWA*, Masakazu ICHINOSE*

* The Third Department of Internal Medicine, Wakayama Medical University, School of Medicine, Wakayama

* 和歌山県立医科大学第 3 内科 (〒641-8509 和歌山県和歌山市紀三井寺 811-1)

表 1 気管支喘息と COPD の病態の相違点

	気管支喘息	COPD
関与する炎症細胞	マスト細胞 好酸球 CD4 ⁺ T 細胞 マクロファージ	好中球 マクロファージ CD8 ⁺ T 細胞
気道組織	気道上皮の剥離 気道平滑筋の増加（中枢と末梢気道） 実質には変化を認めない	粘液腺の過形成 気管支壁の肥厚（末梢気道） 気道平滑筋の増加（末梢気道） 肺胞壁の破壊，肺実質の病変
炎症メディエーター	IL-4, 5, 13 Eotaxin, RANTES ヒスタミン，ロイコトリエン 酸化ストレス 窒素化ストレス	IL-8, TNF α , GRO- α LTB4 酸化ストレス 窒素化ストレス
炎症の及ぶ部位	全気道	末梢気道優位
気道過敏性	間接刺激に対して強くみられる	直接刺激に対してのみみられる
可逆コンポーネント	種々の刺激による気道収縮	アセチルコリンに対する気道収縮のみ

に対し，気管支喘息では好酸球優位の浸潤を認める。しかし全身ステロイドの連用を必要とするような重症の気管支喘息患者の気道では好中球優位の炎症細胞浸潤がみられるようになる⁴⁾。逆に COPD の急性増悪期では気道生検所見にて好酸球の浸潤を認めることも示されているが⁵⁾，誘発喀痰中では好酸球増多は認めず⁶⁾，全体としてそれぞれの疾患の中心となる元々の好中球や好酸球の和を凌駕することはない。組織学的には気管支喘息患者では，気道平滑筋は健常者に比較し，肥厚しており，さらに気道上皮の脱落や基底膜の肥厚を認めるが，COPD では気道上皮の脱落は認めない（図 2）⁷⁾。また，気管支喘息では，COPD と異なり，過分泌所見はほとんど認められず，肺実質における構築の変化は伴わない。

2) 炎症メディエーター

COPD はたばこなどの有毒ガスや粒子に長期に暴露されることが原因で発症する。こういった暴露因子により気道のマクロファージが活性化さ

れ，IL-8 や TNF α ，LTB4 などの炎症関連メディエーターが産生される（図 3）⁸⁾。IL-8 と LTB4 は好中球走化因子で選択的に気道内の病変部位に好中球を動員する。COPD 患者の誘発喀痰中の IL-8 濃度が重症度と相関することが示されている⁹⁾。LTB4 は気管支喘息よりも COPD において重要であり，COPD 患者の誘発喀痰や呼気凝縮液（Exhaled breath condensate：EBC）中で LTB4 がみられることも報告されている¹⁰⁾¹¹⁾。TNF α は NF- κ B を活性化させ，IL-8 遺伝子の転写を促進する。また G-CSF や GM-CSF は好中球の気道での寿命を延長させる働きがある。

気管支喘息は，アレルゲンの暴露やウイルス感染などが引き金となり，感受性のある個体に対して，炎症反応が惹起される。吸入されたアレルゲンは気道内の樹状細胞により認識されると，樹状細胞がリンパ節へ移動し，T 細胞と B 細胞に対して抗原提示する。抗原提示された T 細胞は IL-4，IL-13 を産生し，それがシグナルとなり B 細胞を

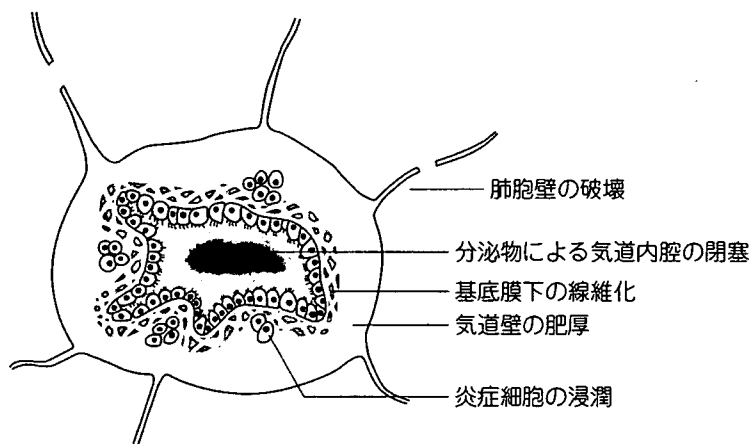


図 1 COPD における末梢気道の病理学的変化

COPD では 1. 肺胞壁の破壊による弾性力の低下 2. 炎症細胞浸潤による気道壁の肥厚 3. 分泌物による気道閉塞, の 3 つのメカニズムにより末梢気道で気流制限が生じる。

IgE 産生型へと分化させる。産生された IgE は即座に循環血液中へ放出され、マスト細胞や好塩基球上の受容体と結合し、ヒスタミンやロイコトリエンなどのメディエーターを分泌させ、炎症反応が進行していく (図 4)¹²⁾。

IL-5 は好酸球の成熟に必要なサイトカインで、気管支喘息における好酸球性炎症に重要な役割を果たしている。さらに Eotaxin や RANTES のような好酸球の走化性に関わるサイトカインも重要で、こういったメディエーターにより選択的に好酸球が循環血液中より気道へと動員される (図 5)。筆者らは、EBC を用いて、気管支喘息や COPD などの気道炎症のモニタリングを試みているが、Eotaxin や IL-4 などのサイトカインが、健常人に比べ、気管支喘息の EBC 中で優位に発現が亢進していることを報告している¹³⁾。Cysteinyl-leukotrienes (Cys-LTs) は気管支喘息では主要な気道収縮物質であり、マスト細胞や好酸球から産生される。またヒスタミン、プロスタグランジン、キニンも気道収縮に関与し、コリン作動性の反応はこれらの物質、とくにキニンにより惹起される¹⁴⁾。

3) 気道過敏性

気道過敏性は気管支喘息でみられる特徴の一つであるが、COPD でもコリン作動性物質やヒスタミンのような気道収縮物質による直接刺激に対し

て、気道過敏性が認められる。遺伝子レベルでは、気管支喘息における気道過敏性と関連する候補遺伝子の 1 つに ADAM33 遺伝子があるが、COPD 患者においても ADAM33 遺伝子の SNP による遺伝子多型が気道過敏性の重症度と関連することが報告されている¹⁵⁾。直接刺激による気道過敏性は気道内径で規定され、そのため COPD のように慢性的気流制限を認める呼吸器疾患では気道過敏性が亢進するものと考えられる¹⁶⁾。さらに、COPD では気管支喘息と異なりメサコリンに対する反応性の指標となる PC20 の低下と FEV₁ の減少が相関することが示されている¹⁷⁾。運動やブラジキニンなどによる間接刺激に対しては COPD では、気道収縮は起こらず (図 6)¹⁸⁾、逆に、気管支喘息では直接刺激よりも、間接刺激に対して、気道過敏性が重症度、特に好酸球性炎症と相関する^{19,20)}。このように両疾患とも気道過敏性は認めるものの、反応の様式には差がみられる。

4) 炎症関連物質の代謝様式の差異

気管支喘息や COPD では、気道炎症の結果、好中球、好酸球、マクロファージ、気道上皮からの活性酸素や、NO などの窒素関連化合物が過剰に産生される。ステロイド治療が行われていない喘息患者や増悪期の呼気中では呼気 NO 濃度が健常人に比べ亢進している²¹⁾。NO の産生能は特に

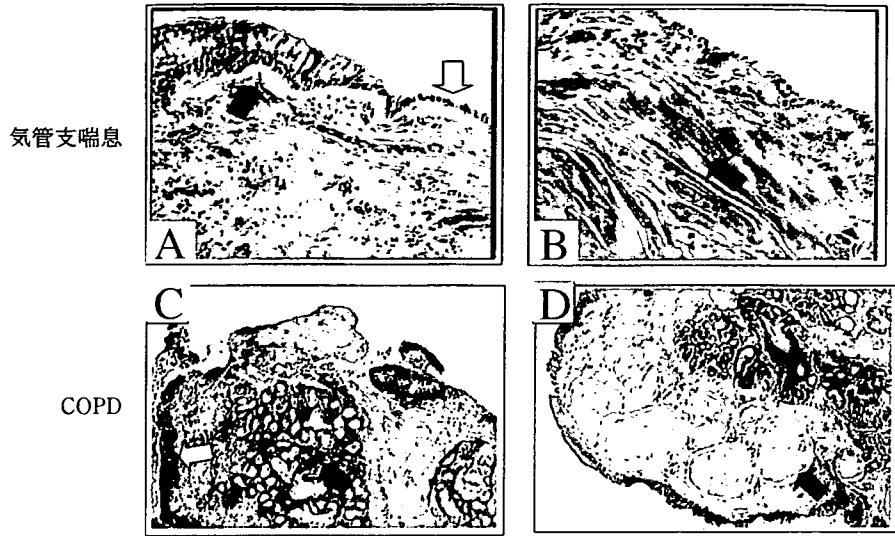


図 2 気管支喘息と COPD の気道構造の変化の違い
 気管支喘息 A：気道上皮の剝離（白矢印）と基底膜の肥厚（黒矢印）を認める。
 B：平滑筋の増加（黒矢印）を認める。
 COPD C：気道上皮の扁平上皮化生（白矢印）と粘液腺の過形成（黒矢印）を認める。
 D：平滑筋の肥大（黒矢印）を認める。

〔文献 7〕より引用，改変〕

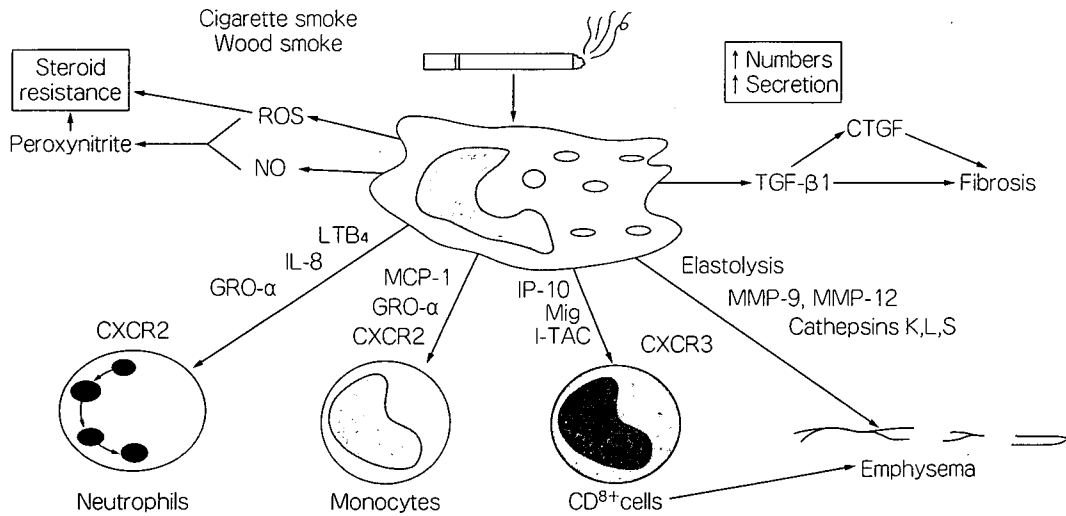


図 3 COPD におけるマクロファージの働き

マクロファージは喫煙による刺激により，様々なサイトカインを分泌し，各種炎症細胞を活性化させる。また活性酸素や NO も産生し，その結果 peroxynitrite の産生やステロイド抵抗性を生じるようになる。〔文献 8〕より引用〕

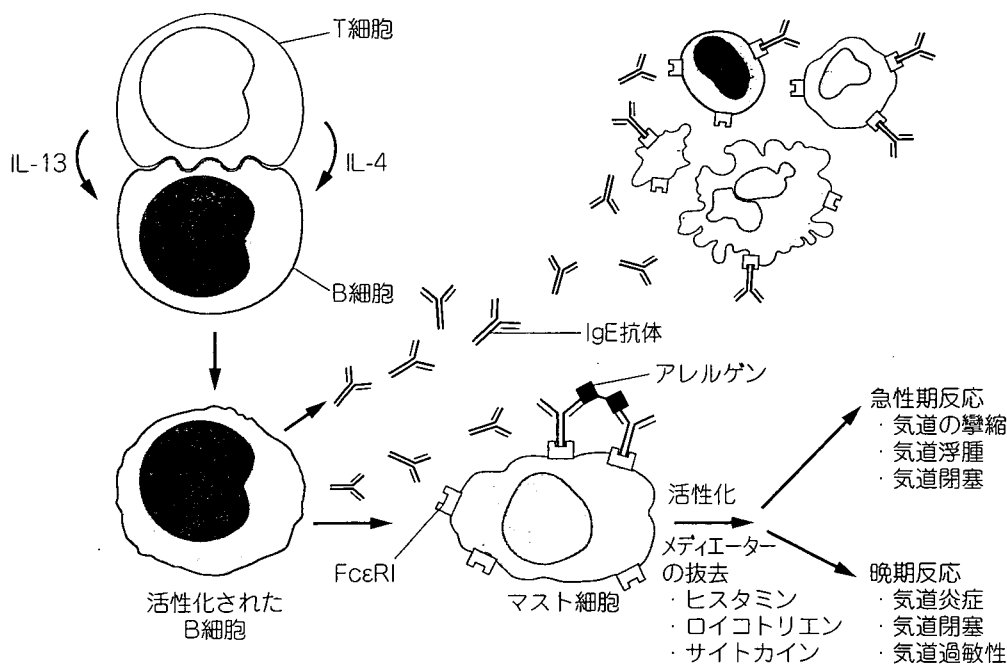


図 4 気管支喘息における CD4 陽性 T 細胞と B 細胞の相互作用

吸入されたアレルゲンは気道内の樹状細胞により認識されると、樹状細胞がリンパ節へ移動し、T 細胞と B 細胞に対して抗原提示する。抗原提示された T 細胞は IL-4、IL-13 を産生し、それがシグナルとなり B 細胞を IgE 産生型へと分化させる。産生された IgE 抗体はマスト細胞膜表面の IgE 受容体と結合し、ヒスタミンやロイコトリエンなどのメディエーターを分泌し、炎症反応が進行する。

好酸球が強く、呼気中の NO レベルは好酸球性の炎症を反映すると考えられている。この過剰な NO 産生は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、呼気 NO 濃度との相関がみられる²²⁾。COPD 患者の誘発喀痰中でも iNOS 陽性細胞数は増加しているが、呼気 NO はほとんど上昇しないという違いがみられる。一方、NO が活性酸素と反応して形成される、peroxynitrite 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²²⁾。これらのことより、COPD では活性酸素による NO の消費が気道で亢進しており、その結果気管支喘息に比べて呼気 NO 濃度が低下するものと考えられる。

5) 可逆性気道狭窄に関与するメディエーター β_2 刺激薬と抗コリン薬はいずれも COPD と気

管支喘息の治療に用いられる気管支拡張薬であるが、これらの薬剤に対する反応性が両疾患で異なる。COPD では β_2 刺激薬よりも抗コリン薬の方が気管支拡張効果が高い。これは COPD では迷走神経から放出されるアセチルコリンによる気道収縮のみが、唯一の可逆的なコンポーネントであるため²³⁾、これに特異的に拮抗する抗コリン薬で気管支拡張効果が得られる。しかしロイコトリエンなど他の気道収縮物質に比べると、アセチルコリンによる気道収縮作用は弱く、気管支喘息では抗コリン薬では十分な気管支拡張効果が得られない。 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し (図 7)²⁴⁾、気管支喘息において最も強力な気管支拡張作用を示す。つまり気管支喘息の場合は、気道収縮にマスト細胞や好酸球などから放出されるロイコトリエンやヒスタミンなどのメディエーターが関与していることがわかる。

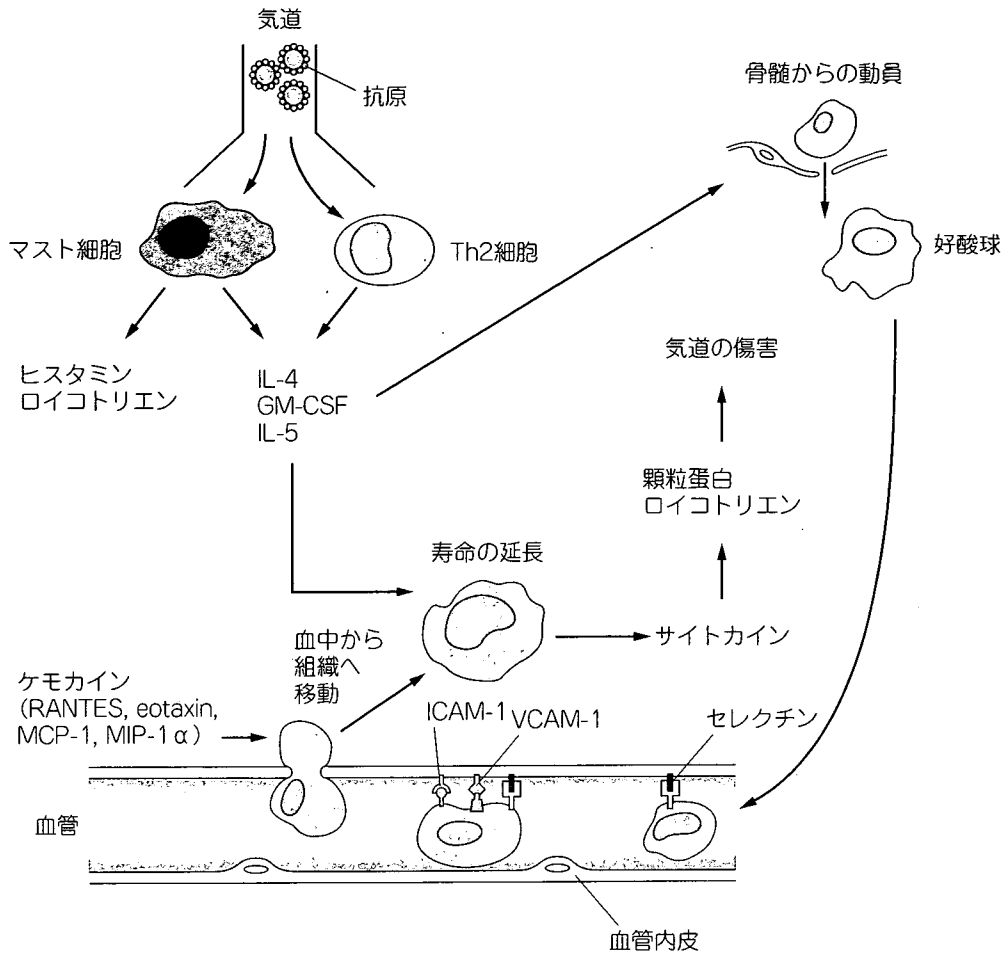


図 5 気管支喘息における好酸球の役割

吸入抗原により気道内のマスト細胞と Th2 細胞が活性化され、ヒスタミンやロイコトリエン、IL-4 や IL-5 を含むサイトカインなどのメディエーターが分泌される。IL-5 は骨髄を循環し、好酸球への分化を促進する。循環血液中へ放出された好酸球は気道内の炎症部位に移動し、VCAM-1 や ICAM-1 などの接着因子との相互作用により内膜に接着する。さらに IL-5 や GM-CSF により寿命が延長する。活性化した好酸球はロイコトリエンや顆粒蛋白などの炎症性メディエーターを分泌し、さらに GM-CSF を自己より分泌することにより寿命を延ばし、気道炎症を遷延させる。

3. おわりに

以上、気管支喘息と COPD の病態について、形態学的な差違や、炎症に関与する細胞、メディエーターの差違などを概説した。両疾患の合併例も少なからずみられ、病態の違いを考慮すれば、診断や治療に役立つものと思われる。

文 献

- 1) Barnes PJ. Small airways in COPD. N Engl J Med 2004 ; 350 : 2635-7.
- 2) Hogg JC, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2004 ; 350 : 2645-53.
- 3) Hamid Q, et al. Inflammation of small airways in

気管支喘息・COPD

気管支喘息

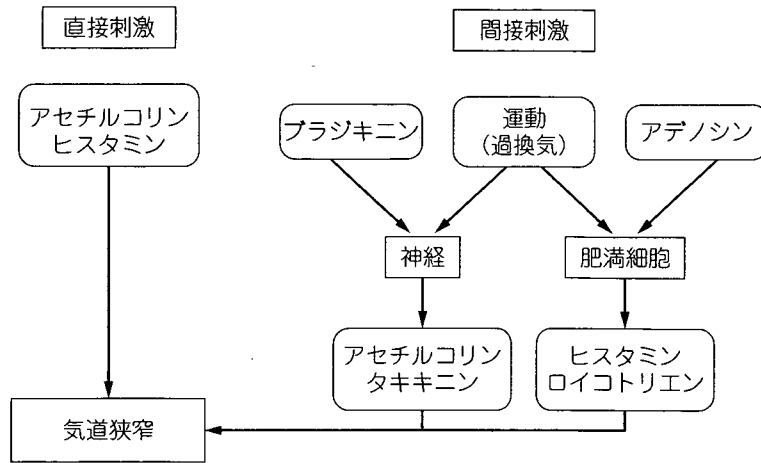


図 6 直接（気管支平滑筋を直接刺激する）気道過敏性と間接（炎症細胞や神経を介した）気道過敏性
 間接刺激に対する気道過敏性は気管支喘息でのみ認められる。
 [文献 18) より引用]

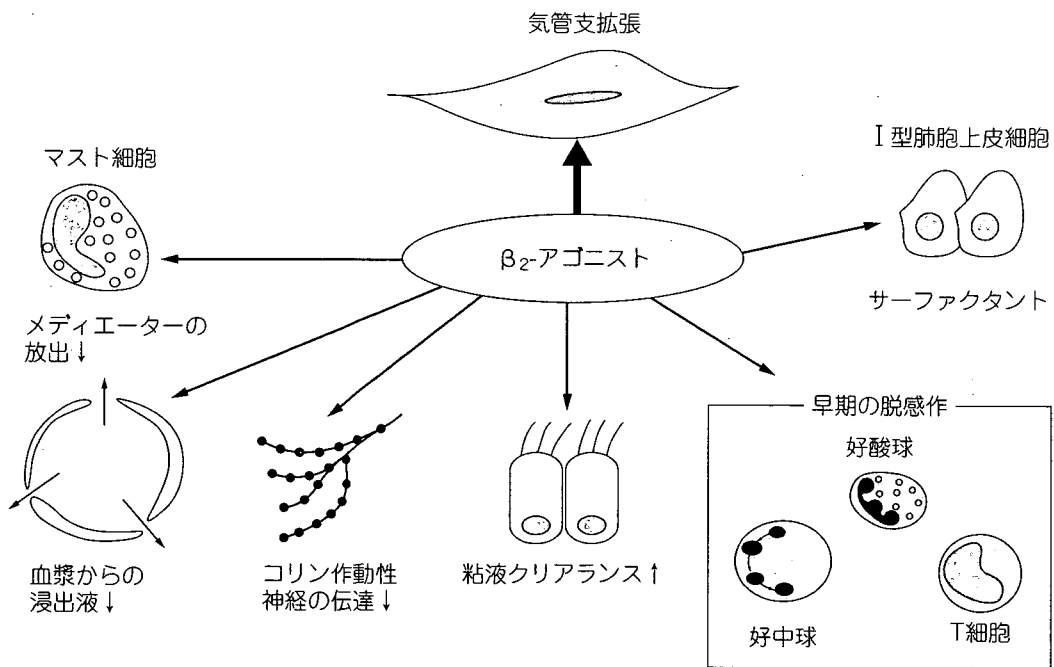


図 7 気道に対する吸入β₂ 刺激薬の効果

β₂ 刺激薬は中枢気道と末梢気道に対して、直接気道平滑筋を弛緩させる作用を持つが、気道上の他の細胞のβ₂ 受容体にも作用し、分泌物のクリアランスの促進や、抗炎症作用などを示す。しかし、炎症細胞上のβ₂ 受容体は、速やかに脱感作されるため、β₂ 刺激薬による抗炎症作用は持続しない。

- asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1997 ; 100 : 44-51.
- 4) Fahy JV, et al. Prominent neutrophilic inflammation in sputum from subjects with asthma exacerbation. *J Allergy Clin Immunol* 1995 ; 95 : 843-52.
 - 5) Saetta M, et al. Airway eosinophilia in chronic bronchitis during exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 1994 ; 150 : 1646-52.
 - 6) Bhowmik A, et al. Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and lung function changes in COPD exacerbations. *Thorax* 2000 ; 55 : 114-20.
 - 7) Bergeron C, Boulet LP. Structural changes in airway diseases : characteristics, mechanisms, consequences, and pharmacologic modulation. *Chest* 2006 ; 129 : 1068-87.
 - 8) Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic obstructive pulmonary disease : molecular and cellular mechanisms. *Eur Respir J* 2003 ; 22 : 672-88.
 - 9) Keatings VM, et al. Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor- α in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 ; 153 : 530-4.
 - 10) Montuschi P, et al. Exhaled leukotrienes and prostaglandins in COPD. *Thorax*, 2003 ; 58 : 585-8.
 - 11) Kostikas K, et al. Leukotriene B₄ in exhaled breath condensate and sputum supernatant in patients with COPD and asthma. *Chest* 2005 ; 127 : 1553-9.
 - 12) Busse WW, Lemanske RF, Asthma Jr. *Asthma*. *N Engl J Med*, 2001 ; 344 : 350-62.
 - 13) Matsunaga K, et al. Airway cytokine expression measured by means of protein array in exhaled breath condensate : correlation with physiologic properties in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2006 ; 118 : 84-90.
 - 14) Barnes PJ. Mechanisms in COPD : differences from asthma. *Chest* 2000 ; 117 : 10S-4S.
 - 15) Gosman MM, et al. A disintegrin and metalloprotease 33 and chronic obstructive pulmonary disease pathophysiology. *Thorax* 2007 ; 62 : 242-7.
 - 16) Cockcroft DW, Davis BE. Mechanisms of airway hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 2006 ; 118 : 551-9 ; quiz 560-1.
 - 17) Ramsdale EH, et al. Bronchial responsiveness to methacholine in chronic bronchitis : relationship to airflow obstruction and cold air responsiveness. *Thorax* 1984 ; 39 : 912-8.
 - 18) 一ノ瀬正和. COPD と気管支喘息. *呼吸* 2006 ; 25 : 827-837.
 - 19) Polosa R, et al. Sputum eosinophilia is more closely associated with airway responsiveness to bradykinin than methacholine in asthma. *Eur Respir J* 1998 ; 12 : 551-6.
 - 20) Van Den Berge M, et al. PC (20) adenosine 5'-monophosphate is more closely associated with airway inflammation in asthma than PC (20) methacholine. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ; 163 : 1546-50.
 - 21) Hanazawa T, Kharitonov SA, Barnes PJ. Increased nitrotyrosine in exhaled breath condensate of patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; 162 : 1273-6.
 - 22) Ichinose M, et al. Increase in reactive nitrogen species production in chronic obstructive pulmonary disease airways. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; 162 : 701-6.
 - 23) Gross NJ, Skorodin MS. Role of the parasympathetic system in airway obstruction due to emphysema. *N Engl J Med* 1984 ; 311 : 421-5.
 - 24) Barnes PJ. Distribution of receptor targets in the lung. *Proc Am Thorac Soc* 2004 ; 1 : 345-51.