

このように、誘発喀痰は細胞成分・液性成分両面から、気管支喘息の気道炎症評価ならびに治療効果の評価にとって有用な方法であると考えられる。

呼気ガス(exhaled gas)○

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。これらのガスを指標として用い、気道炎症を評価する報告がなされている。呼気ガス中で測定可能な物質としては、一酸化窒素(NO)、一酸化炭素(CO)、炭化水素類などがある。

1. 呼気 NO 濃度とその測定

内因性の NO は NO 合成酵素(NO synthase : NOS)の働きにより、L-arginine が L-citrulline に変換される過程で産生される。末梢気道における NO の起源は明らかではないが、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ものと考えられている。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 の混入などにより影響を受けるため、ヨーロッパ呼吸器学会⁵⁾や米国胸部疾患学会⁶⁾が提唱した標準法に基づいた測定が重要である。

1) 呼気 NO を用いた気道炎症の評価：気管支喘息患者の呼気 NO 濃度は健常人に比べ有意に高値である^{3,7)}。これは主に下気道に由来しており、気道上皮や炎症細胞における iNOS 活性化が関与していると考えられる⁸⁾。実際、喘息患者では誘発喀痰中の炎症細胞においても iNOS の発現が増強しており、呼気 NO 濃度との相関が認められる⁹⁾。

気管支喘息以外の原因の慢性咳嗽患者では呼気 NO 濃度は上昇せず、慢性咳嗽の鑑別にも有用である。また呼気 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、喘息の重症度などと有意な相関がみられることより(Fig. 3)、疾患の診断や病態把握に有用である^{9,10)}。治療による呼吸機能や気道過敏性の改善との相関

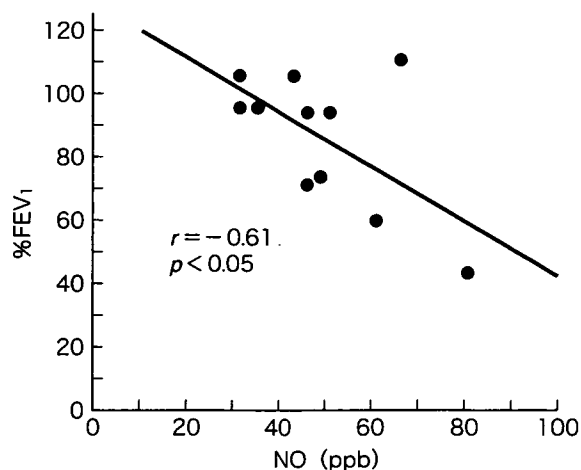


Fig. 3. 呼気 NO 濃度と気流制限重症度
呼気 NO 濃度は、気流制限の重症度の指標である %FEV₁(1 秒量実測値の予測値に対する割合)と有意な相関関係を示す。

[文献 9)より引用]

がみられることより(Fig. 4)、治療効果のモニタリングとして³⁾、また増悪時や喘息コントロール不良の指標としても有用である¹¹⁾。

吸入ステロイド薬の投与量設定とその増減は、ガイドラインでは症状・気管支拡張剤使用回数・肺機能検査などを指標にすることが推奨されている。これに対し、呼気 NO 濃度を指標として投与量を設定・増減を試みた場合、12ヵ月間での増悪率、増悪回数は従来の方法と比べ有意差はなく、むしろ低値で、しかも至適投与量決定時および12ヵ月後の時点での吸入ステロイド投与量は有意に少量であったと報告されている(Fig. 5)¹²⁾。すなわち、非侵襲的に測定できる呼気 NO 濃度が、喘息コントロールにおける吸入ステロイド量調節の指標となりうる可能性が考えられる。

2. その他の呼気ガス

CO と炭化水素類が報告されている。CO は大部分が、ヘモグロビン中のヘムが酵素反応(heme oxygenase : HO)により代謝されることで産生され、呼気中に排出される。

一方、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もつ薬剤の効果の評価として有用

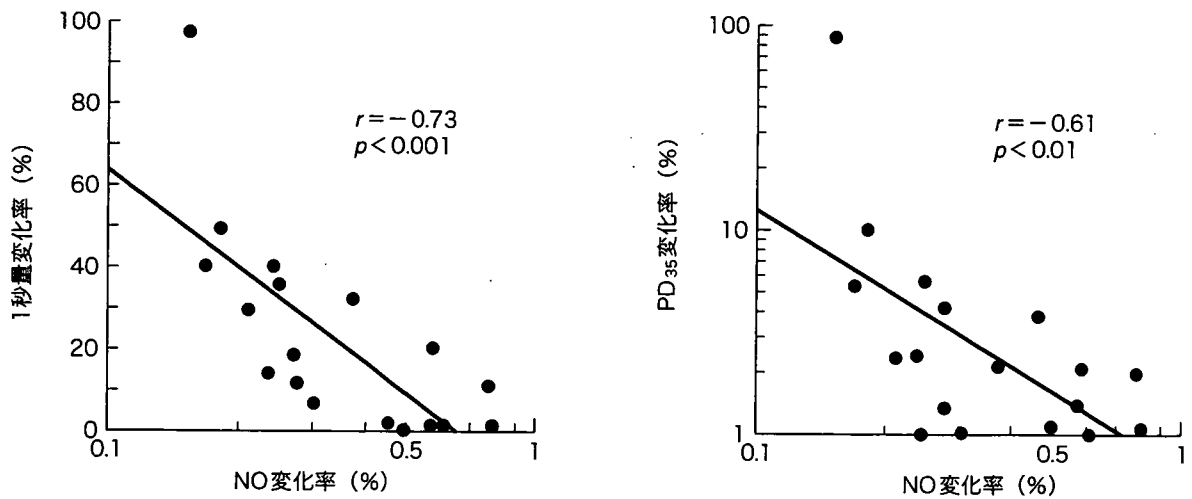


Fig. 4. ステロイド治療による呼気 NO 変化率と気流制限・気道過敏性の改善率
 呼気 NO 濃度は、吸入ステロイド治療にて低下し、その低下率は 1 秒量(気流制限), PD₃₅(気道過敏性)の改善率と有意な相関関係を示す。

[文献 3) より引用]

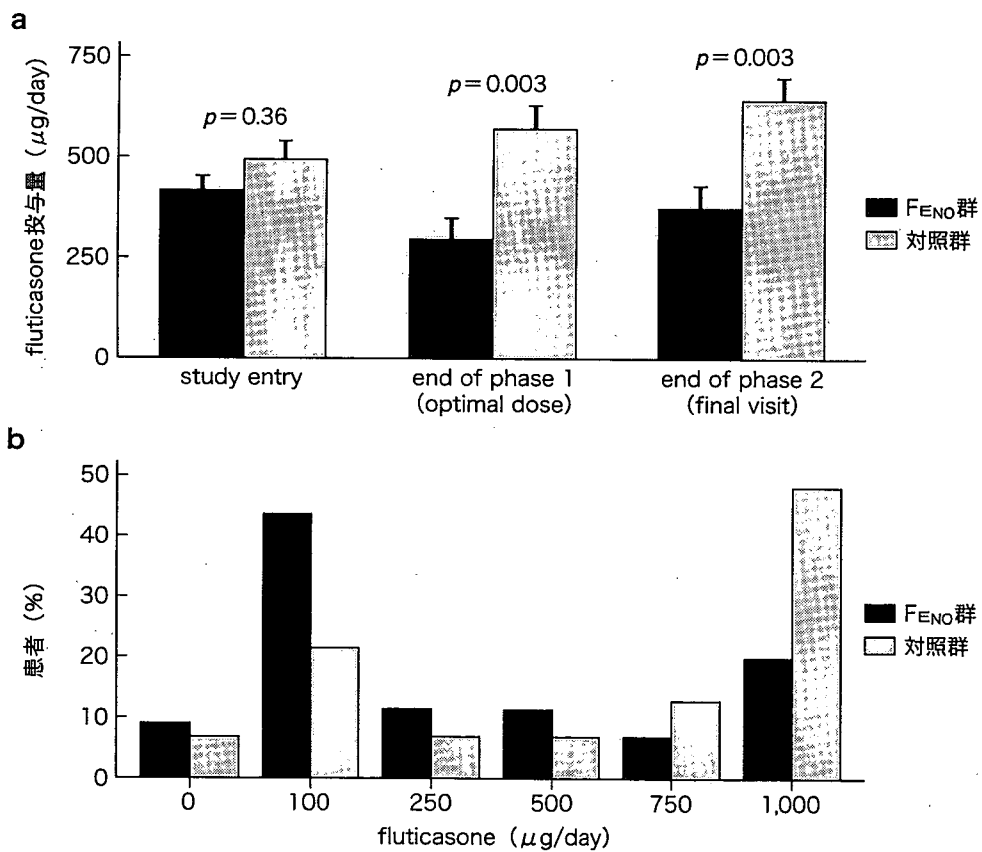


Fig. 5. 呼気 NO を指標とした場合の吸入ステロイド使用量
 a : 至適投与量決定時(end of phase 1)ならびに 12ヵ月後(end of phase 2)において、ガイドラインに準じた場合に比べ、呼気 NO 濃度(FENO)を指標として調節したほうが吸入ステロイド使用量は有意に少ない。
 b : 12ヵ月後の吸入ステロイド使用量の分布は呼気 NO にて調節群で有意に少量側に分布している(p=0.008)。

[文献 12) より引用]

Table 1. 呼気凝縮液中の炎症関連物質

| | 気管支喘息 | |
|--|-------|------|
| | 安定期 | 不安定期 |
| エイコサノイド | | |
| 8-イソプロスタン | ↑ | ↑↑↑ |
| ロイコトリエン C ₄ /D ₄ /E ₄ | ↑ | ↑↑ |
| ロイコトリエン B ₄ | ↑ | ↑↑ |
| プロスタグランジン | ? | ? |
| トロンボキサン | ? | ? |
| 窒素関連産物 | | |
| ニトロタイロシン | ↑ | ? |
| NO ₂ ⁻ /NO ₃ ⁻ | ↑ | ↑↑ |
| SNO | ↑ | ↓ |
| H ₂ O ₂ | ↑ | ↑↑ |
| lipid peroxidation 産物 | ↑ | ? |
| vasoactive amines | ↑ | ? |
| アンモニア | ↑ | ? |
| 水素イオン(pH) | ↔ | ↑↑ |
| サイトカイン | | ? |
| IL-1β, IL-2, IL-6 | ↑ | |
| 電解質 | | ? |
| Na, Cl | ? | |
| Mg | ↓ | |
| Ca | ↓ | |

な可能性がある。

1) 呼気 CO を用いた気道炎症の評価：ステロイド未治療の気管支喘息では健常人に比べ呼気 CO 濃度は高値で、吸入ステロイド治療に伴う低下や、喀痰中の好酸球数の変動と相関した低下が報告されている¹³⁾。しかし気管支喘息患者と健常人との差は呼気 NO 濃度でみられるほど顕著ではない。

また最近、十分量の吸入ステロイド治療によっても呼気 CO 濃度の低下がみられなかったとする報告もあり、喘息の病態把握における呼気 CO 濃度測定の意義はまだ確立していない。

2) 呼気炭化水素類を用いた気道炎症の評価：気管支喘息増悪時に呼気ガス中ペンタン濃度が高値で、発作の改善とともに低下する。また呼気ガス中エタンはステロイド未治療の軽症喘息で健常人に比べ高値で、ステロイド治療により健常人レベルまで低下する。

炭化水素類については、現在報告が少なく指標としての意義もまだ確立していない。

呼気凝縮液(exhaled breath condensate : EBC)○

安静換気下において、吸気に伴い気道に生じた乱流により気道表面の液体がエロゾル化され、呼気の気流により排出される。この呼気を急速冷却し、呼気中の水蒸気・霧状粒子を液化させることで回収された検体が、呼気凝縮液である。

1. EBC を用いた気道炎症の評価

気管支喘息患者の EBC 中では、いくつかの炎症関連物質の検出が報告されている (Table 1)¹⁴⁾。LTC₄/D₄/E₄は気管支喘息で有意な増加がみられ、重症度とも関連している。また、H₂O₂、8-イソプロスタン、NO₂⁻、NO₃⁻、S-ニトロソチオール、3-ニトロタイロシンなども気管支喘息患者の EBC 中で増加すると報告されている。

EBC は操作が簡便、非侵襲的、繰り返し採取が容易などの長所がある。またその反面、測定法が標準化されていないことより、現状ではいまだ臨床応用の段階ではない。今後の発展が期待される検査法である。

おわりに○

気管支喘息における気道炎症の評価法として、誘発喀痰・呼気ガス・EBC と各検査法で報告されている指標を概説した。現時点では、誘発喀痰により得られた指標と呼気 NO が炎症マーカーとしての有用性がほぼ確認されているが、他の呼気ガスや EBC も有用マーカーとなりうる可能性を秘めており、今後の検討が期待される。

文 献○

- 1) Busse WW, Lemanske RF Jr : Asthma. N Engl J Med 344 : 350, 2001
- 2) Pin I et al : Use of induced sputum cell counts to investigate airway inflammation in asthma. Thorax 47 : 25, 1992
- 3) Ichinose M et al : Baseline airway hyperresponsiveness and its reversible component : role of airway inflamma-

- tion and airway calibre. *Eur Respir J* **15** : 248, 2000
- 4) Louis R et al : The relationship between airways inflammation and asthma severity. *Am J Respir Crit Care Med* **161** : 9, 2000
 - 5) Kharitonov S et al : Exhaled and nasal nitric oxide measurements : recommendations. The European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J* **10** : 1683, 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 : This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am J Respir Crit Care Med* **160** : 2104, 1999
 - 7) Kharitonov SA et al : Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Lancet* **343** : 133, 1994
 - 8) Hamid Q et al : Induction of nitric oxide synthase in asthma. *Lancet* **342** : 1510, 1993
 - 9) Ichinose M et al : Increase in reactive nitrogen species production in chronic obstructive pulmonary disease airways. *Am J Respir Crit Care Med* **162** : 701, 2000
 - 10) Jatakanon A et al : Correlation between exhaled nitric oxide, sputum eosinophils, and methacholine responsiveness in patients with mild asthma. *Thorax* **53** : 91, 1998
 - 11) Jatakanon A et al : Changes in sputum eosinophils predict loss of asthma control. *Am J Respir Crit Care Med* **161** : 64, 2000
 - 12) Smith AD et al : Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *N Engl J Med* **352** : 2163, 2005
 - 13) Zayasu K et al : Increased carbon monoxide in exhaled air of asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med* **156** : 1140, 1997
 - 14) Kharitonov SA, Barnes PJ : Exhaled markers of pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* **163** : 1693, 2001

方, IOS 法の指標では, R5, R20 ともに NAC 群を除く 3 群で有意に低下した。各指標の変化度を CVA 群と NAC 群の 2 群で比較すると, R5 のみが CVA 群でより大きな変化 (13% vs 3%, $p=0.02$) を示した。

結論: 安静呼吸下に非侵襲的に施行できる IOS 法を用いた β 刺激薬吸入可逆性試験が, 咳喘息と他の慢性咳嗽の鑑別に有用である可能性が示された。

副鼻腔気管支症候群患者のカプサイシン咳感受性に対する prostaglandin I₂ 誘導体経口投与の影響

¹⁾市立富山市民呼吸器内科, ²⁾金沢大学大学院呼吸器内科

石浦 嘉久¹⁾ 藤村 政樹²⁾ 丹保 裕一²⁾
 新屋 智之¹⁾ 明 茂治²⁾ 野畑 浩一²⁾
 中村 裕行¹⁾

背景: 副鼻腔気管支症候群は後鼻漏と湿性咳嗽を主症状とする慢性気道炎症性疾患である。われわれは本疾患の咳嗽の発生機序に種々の炎症性メディエーターが関与することを明らかにしたが, Prostaglandin I₂ の咳感受性に対する作用は不明である。

目的: 本疾患患者のカプサイシン咳感受性に対する prostaglandin I₂ 投与の影響を検討する。

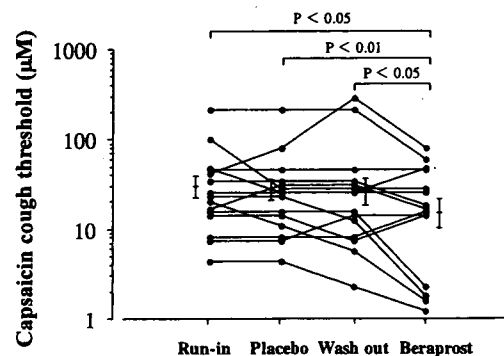
対象と方法: 安定期副鼻腔気管支症候群患者 15 名を対象とした。既報の方法によりカプサイシン咳閾値を測定した後に, prostaglandin I₂ analogue である beraprost 120 μ g/日または対照薬を 2 週間 cross-over 法で投与した。

結果: beraprost 投与により呼吸機能は変化しなかったが, カプサイシン咳閾値は有意に低下した。

考察: 副鼻腔気管支症候群患者の気道において, prostag-

landin I₂ は咳受容体感受性を亢進させる方向に作用することが示唆された。

Effect of beraprost on capsaicin cough threshold in patients with stable sinobronchial syndrome



気道過敏性の簡便な臨床指標の検討

和歌山県立医科大学内科学第三講座

松永 和人 柳澤 悟 市川 朋宏
 上嶋 千史 赤松啓一郎 平野 綱彦
 中西 正典 山縣 俊之 南方 良章
 一ノ瀬正和

目的: 気道過敏性亢進は喘息の病態生理学的な特徴の一つであり, 気道過敏性検査は喘息の診断や治療効果の判定に有用である。しかし気道収縮物質を吸入し気道収縮反応を評価する気道過敏性検査は, 侵襲的な負荷試験で簡便ではなく, 安全性や適応禁忌が存在するなどの問題点もある。そこで気道過敏性検査に代わる簡便な気道過敏性の生理学的指標の確立を目的として検討する。

対象と方法: 安定期喘息患者 78 例(男性/女性; 28/50, 喘

息未治療群/喘息治療群; 49/29, 平均年齢; 44.4 \pm 15.3 歳, FVC (forced vital capacity); 3.30 \pm 0.77 (L), FEV₁ (forced expiratory volume in one second); 2.56 \pm 0.70 (L), FEV₁%; 77.5 \pm 9.3 (%), %FEV₁; 93.7 \pm 12.4 (%)) を対象とした。本試験は Cross-sectional study で, 一回の外来受診時にスパイロメトリーおよび気道過敏性検査を実施した。また気道過敏性検査の前に 2 週間以上の PEF (peak expiratory flow) モニタリ

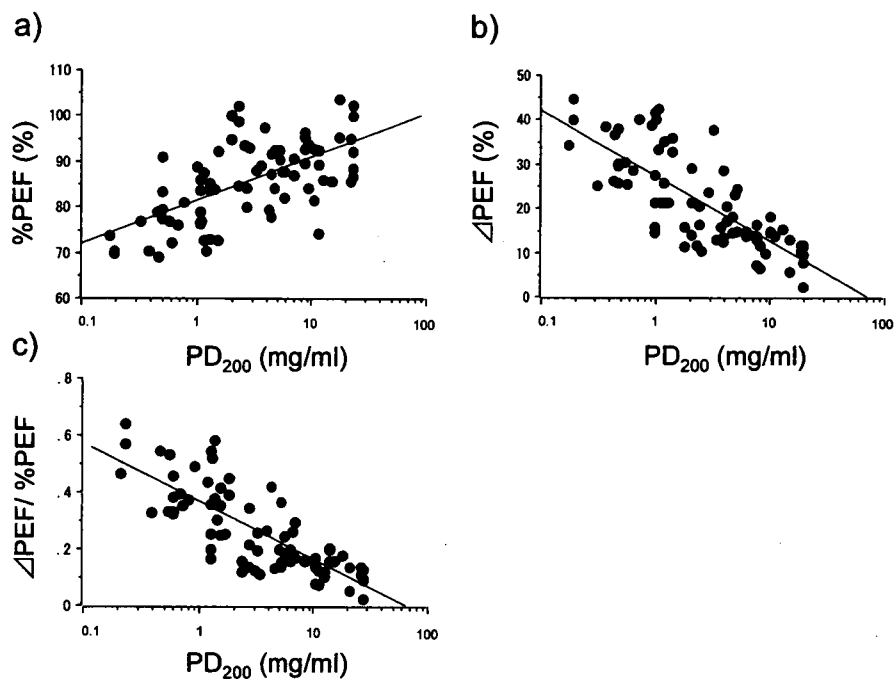


Figure Relationship between airway responsiveness to methacholine (cumulative provocative dose of methacholine causing a 100% increase in respiratory resistance (PD_{200})) and a) % of predicted peak expiratory flow; and b) weekly peak expiratory flow variability; and c) weekly peak expiratory flow variability 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 ($r = -0.464$, $p < 0.0001$), % FEV₁ ($r = 0.437$, $p < 0.0001$), %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。

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産生を起こしやすい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¹⁾。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 | β_2 AR | IgE, AHR |
| 6p21 | HLA | 特異的 IgE |
| 6p21 | TNF- α | 喘息? |
| 10q11.2 | 5-LO | 喘息 |
| 11q13 | CC16 | 喘息 |
| 11q12.1 | Fc ϵ R1 β | アトピー, IgE, AHR |
| 13q14 | PHF11 | IgE |
| 14q11.2 | TCR α | 特異的 IgE |
| 16p11.2-12.1 | IL-4R α | アトピー |
| 20p13 | ADAM33 | 喘息, AHR |

13に共通のレセプターであり、IL-4R α 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²⁾。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³⁾。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 β_2 アドレナリン受容体の遺伝子多型も存在している。 β_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、 β_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⁴⁾。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- α (TNF- α)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⁵⁾。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(LTC4 S) 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⁶⁾。LTC4 S 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 β_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., Bleecker, 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^{1, 2)}。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)³⁾。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、長時間作動型 β_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³⁾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 β_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*** |
| Step 1 Intermittent Asthma**** | <ul style="list-style-type: none"> • None necessary | |
| Step 2 Mild Persistent Asthma | <ul style="list-style-type: none"> • Inhaled glucocorticosteroid ($\leq 500 \mu\text{g}$ BDP or equivalent) | <ul style="list-style-type: none"> • Sustained-release theophylline, or • Cromone, or • Leukotriene modifier |
| Step 3 Moderate Persistent Asthma | <ul style="list-style-type: none"> • Inhaled glucocorticosteroid (200-1,000 μg BDP or equivalent) plus long acting inhaled β_2-agonist | <ul style="list-style-type: none"> • Inhaled glucocorticosteroid (500-1,000 μg BDP or equivalent) plus sustained-release theophylline, or • Inhaled glucocorticosteroid (500-1,000 μg BDP or equivalent) plus long acting oral β_2-agonist, or • Inhaled glucocorticosteroid at higher doses (1,000 μg BDP or equivalent), or • Inhaled glucocorticosteroid (500-1,000 μg BDP or equivalent) plus leukotriene modifier |
| Step 4 Severe Persistent Asthma | <ul style="list-style-type: none"> • Inhaled glucocorticosteroid ($>1,000 \mu\text{g}$ BDP or equivalent) plus long acting inhaled β_2-agonist, plus one or more of the following, if needed: • Sustained-release theophylline • Leukotriene modifier • Long-acting oral β_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 β_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⁴⁾。Add-on薬の中でもっとも作用が強力なのは長時間作動型 β_2 吸入薬(Long acting β_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。

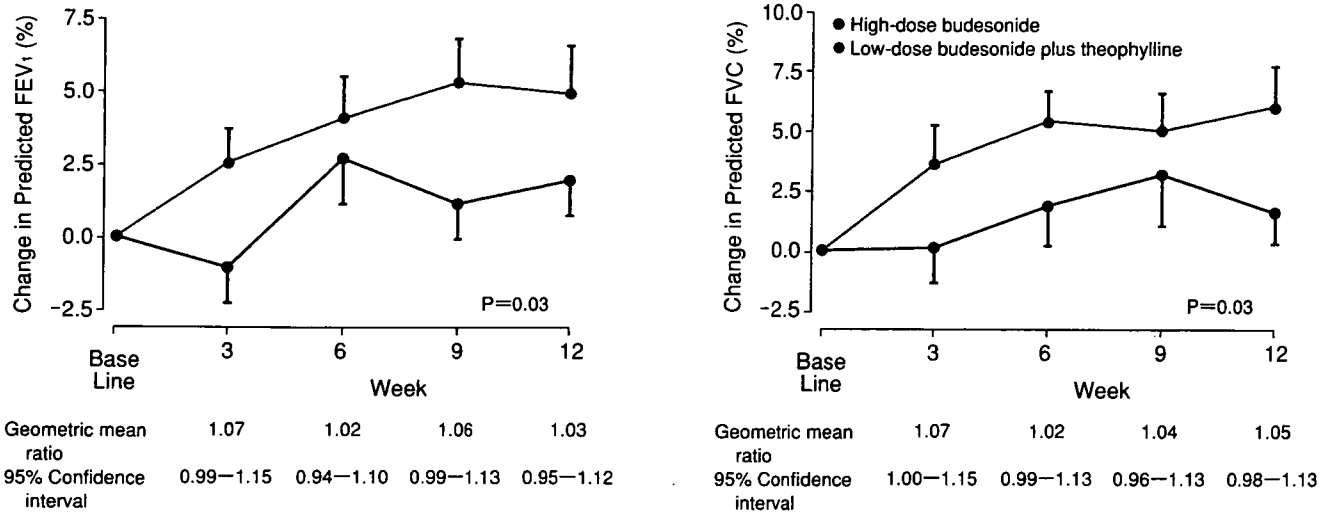


図1 低用量吸入ステロイドでコントロール不十分な患者に高用量吸入ステロイドを投与した場合 (○) と低用量吸入ステロイドにテオフィリンをAdd-onした場合 (●)。Add-on群の方が一秒量と努力肺活量の改善が大きい (文献⁴⁾ より引用)。

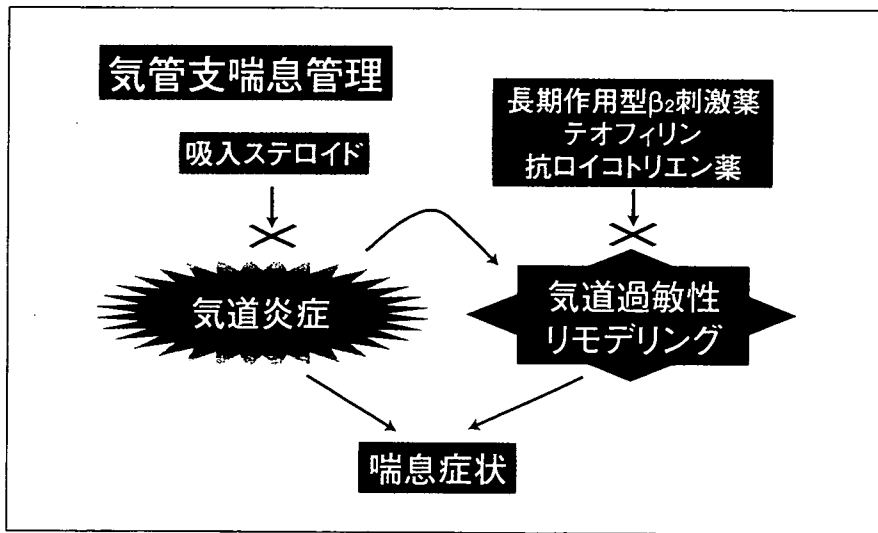


図2 安定期の気管支喘息管理の模式図。吸入ステロイドによる炎症の抑制とAdd-on療法による補完を示す。

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²⁾。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、増悪の頻度や程度の改善、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。一般的に言って、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β₂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10~20 μg/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こりやすく、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

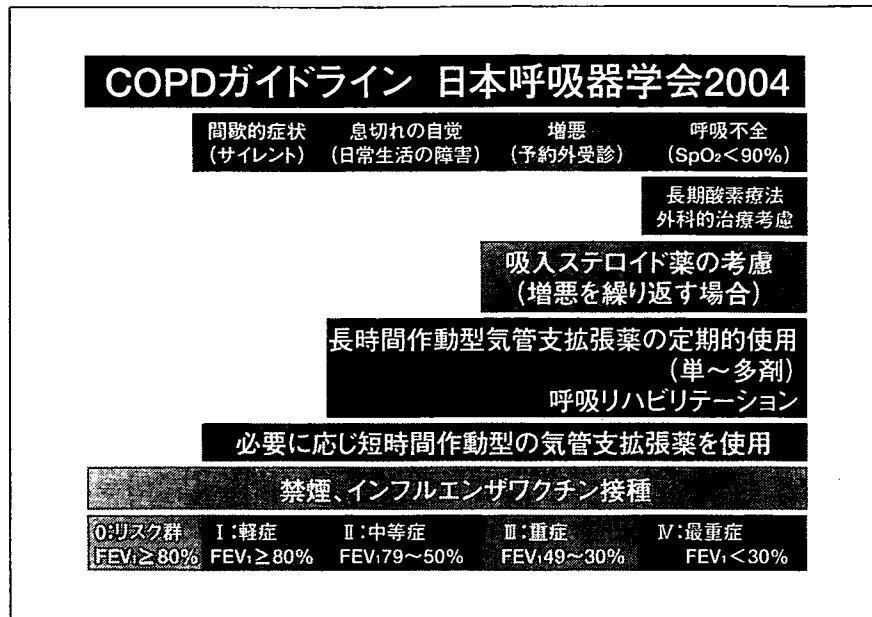


図3 日本呼吸器学会のCOPD治療に対するガイドライン。軽症から最重症まで重症度にあわせて治療を追加するが、徐放性テオフィリンなどの気管支拡張薬の定期投与は中等症以上に推奨される(文献²⁾を一部改変)

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のランダム化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⁵⁾。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⁶⁾。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⁷⁾。

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⁷⁾。

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⁸⁾。炎症性サイトカインは図の左側の経路で示すように、NF- κ 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⁹⁾。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

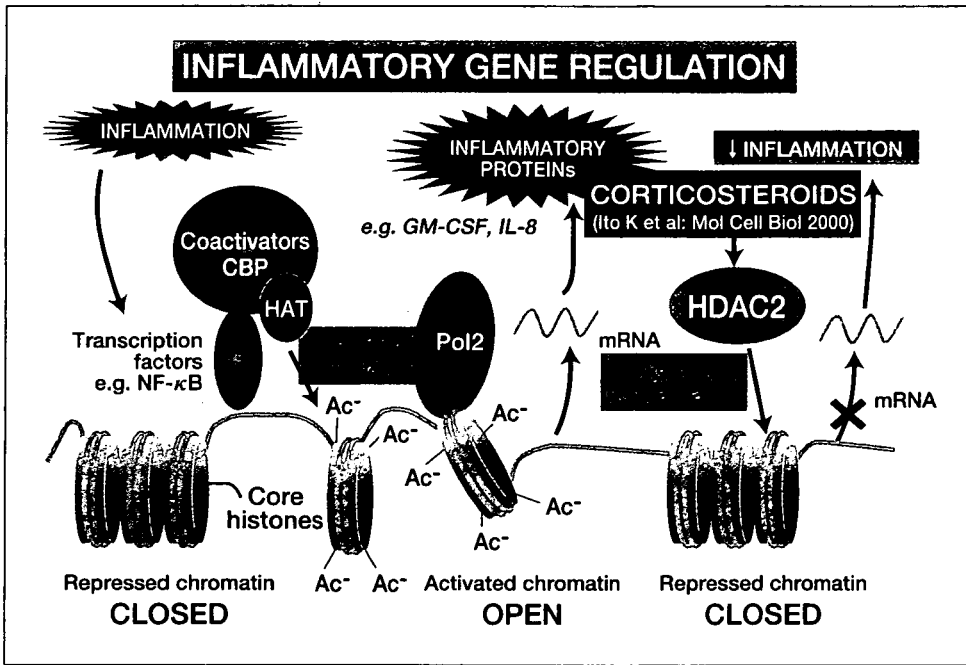


図4 炎症関連遺伝子発現とその調節機構。詳しくは本文参照 (Barnes教授の第16回日本アレルギー学会春季臨床大会の講演より引用)。

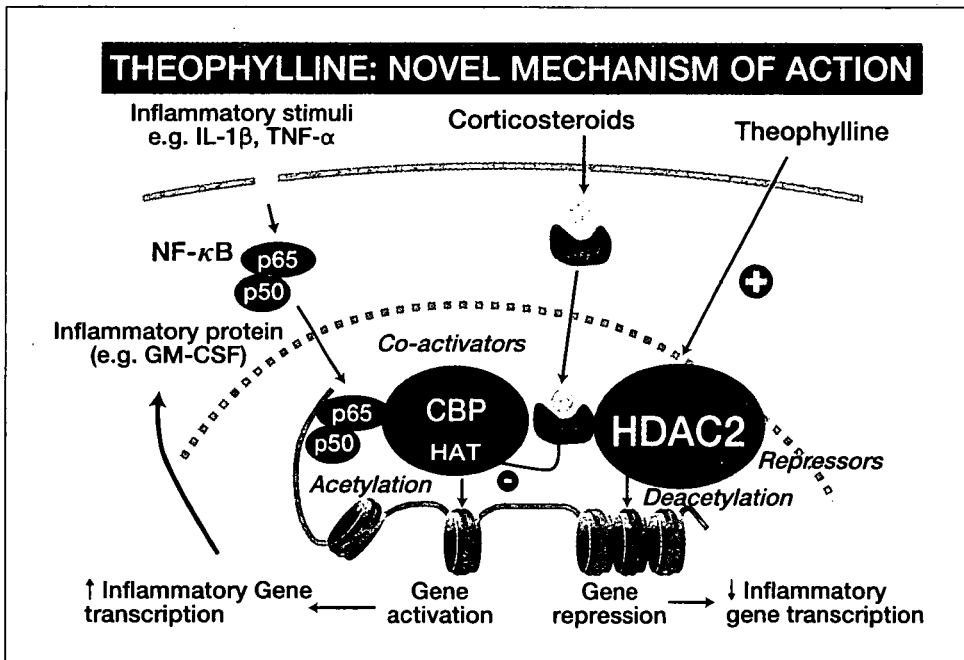
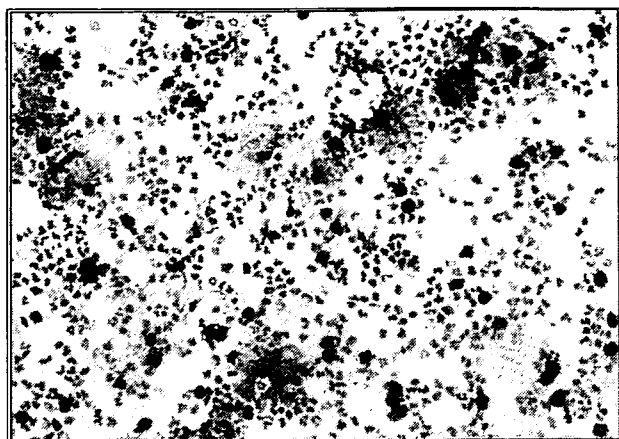


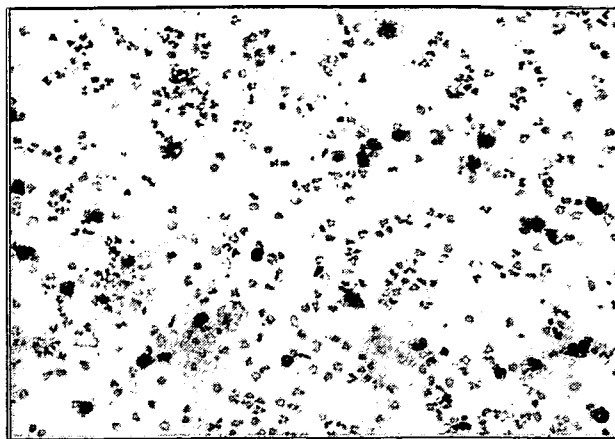
図5 ヒストン脱アセチル化酵素 (histone deacetylases, HDAC) の重要性とテオフィリンの関与。緑の+印はテオフィリンによるHDAC活性増強作用を示す。詳しくは本文参照 (Barnes教授の第16回日本アレルギー学会春季臨床大会の講演より引用)。

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⁹⁾。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)¹⁰⁾、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¹⁰⁾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 β_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 β_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¹⁾。

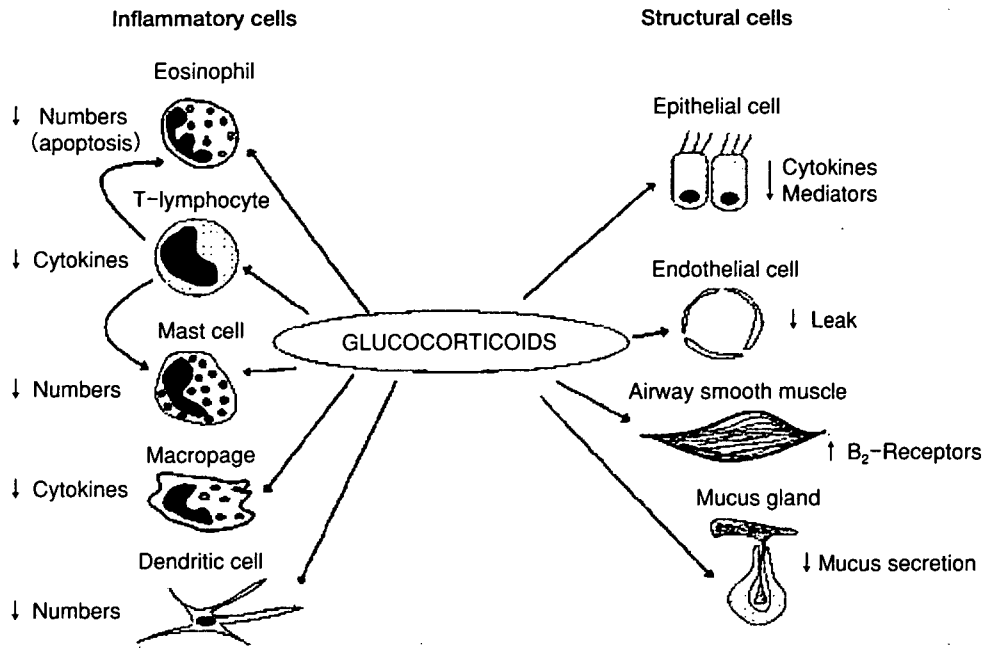
定義でいう「多彩な細胞群」には、好酸球、リンパ球、肥満細胞、気道上皮、神経などが当てはまる。たとえば好酸球は気道平滑筋収縮作用や血管透過性亢進作用を示すロイコトリエンのような化学伝達物質に加え、顆粒蛋白を放出し気道上皮を剥離させる。上皮の剥離は知覚神経末端の露出をきたし、神経系(迷走神経反射や知覚神経の軸索反射)を介し炎症はさらに増強する²⁾。

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

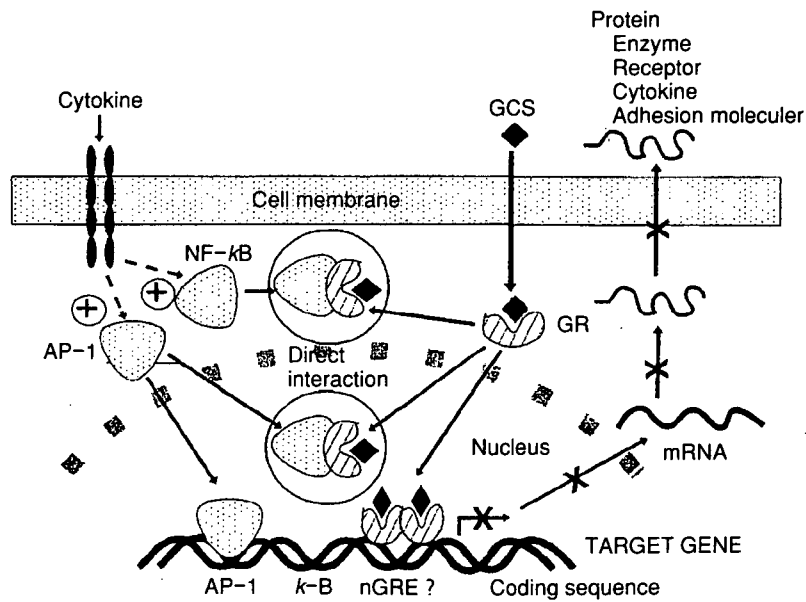
1. 吸入ステロイドが治療の基本

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)³⁾。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)³⁾。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)⁴⁾。

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

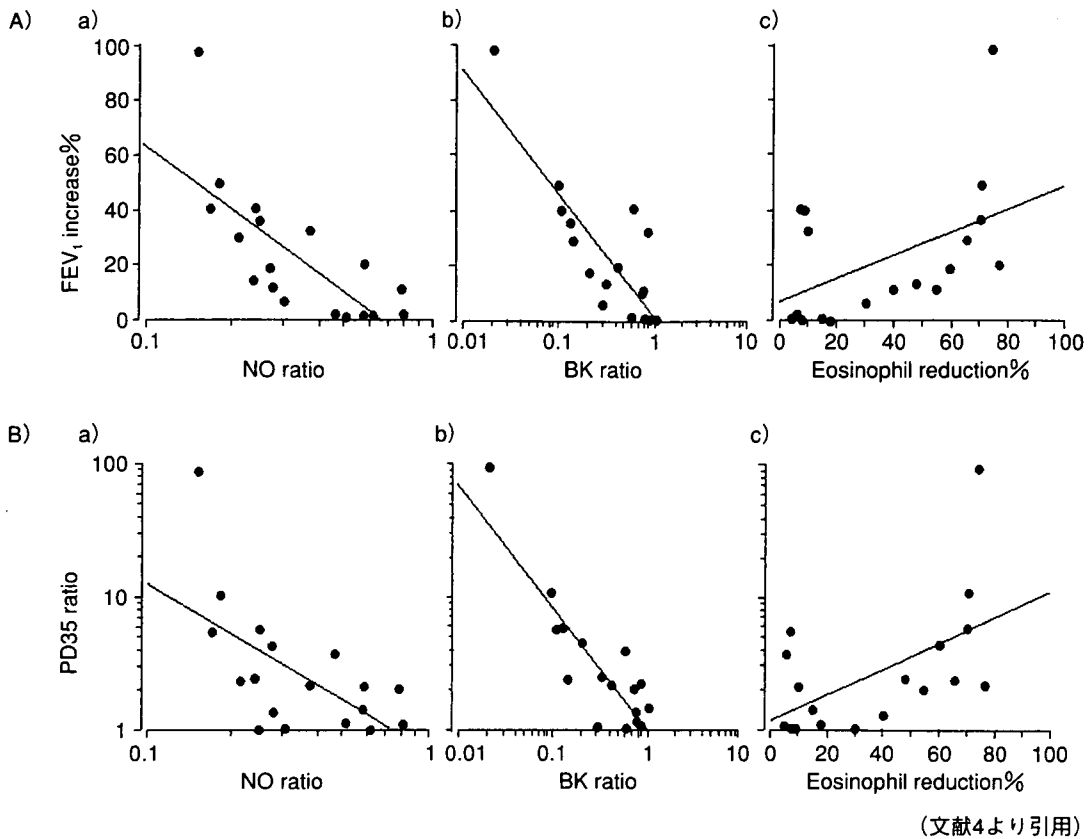


図3 吸入ステロイド8週間投与による気道の炎症パラメーター改善効果と1秒量改善 (A) および気道過敏性改善の相関 (B)

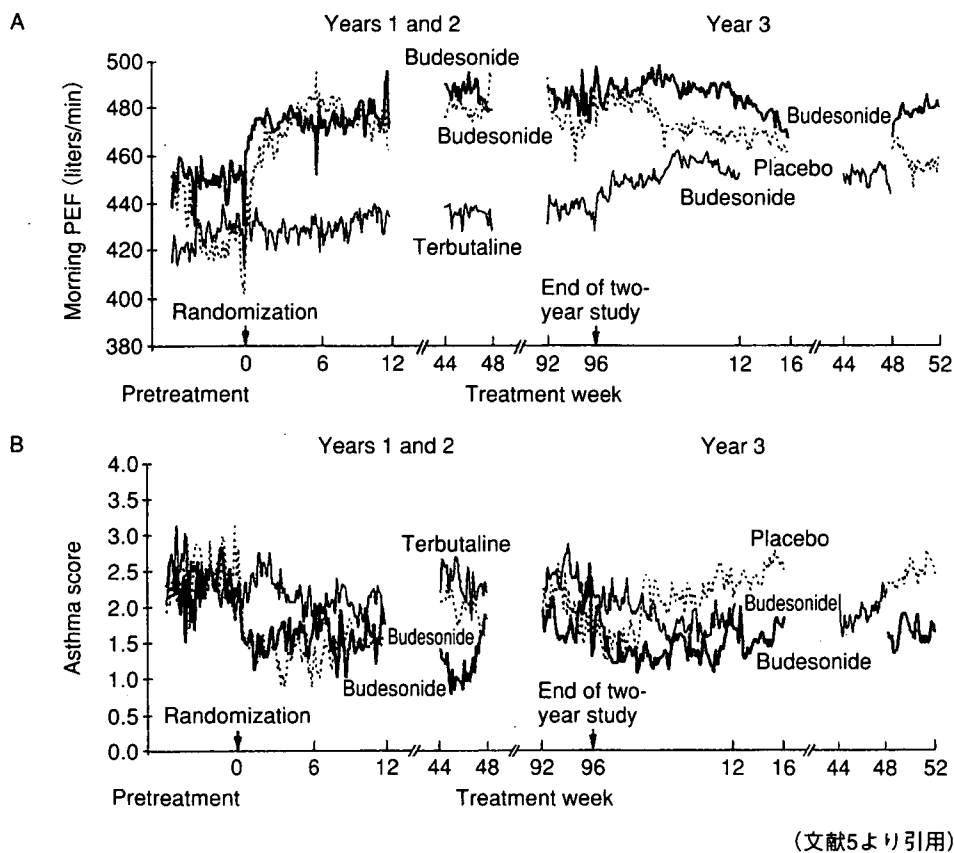


図4 吸入ステロイド導入時期と呼吸機能(朝のピークフロー値)と喘息症状スコアの変化
 太い実線で示した早期導入群に比べ細い実線で示した2年後の導入では呼吸機能や喘息症状の改善が劣る。

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 β_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*** |
| Step 1 Intermittent Asthma**** | • None necessary | |
| Step 2 Mild Persistent Asthma | • Inhaled glucocorticosteroid ($\leq 500 \mu\text{g}$ BDP or equivalent) | • Sustained-release theophylline, or • Cromone, or • Leukotriene modifier |
| Step 3 Moderate Persistent Asthma | • Inhaled glucocorticosteroid (200-1,000 μg BDP or equivalent) plus long-acting inhaled β_2 -agonist | • Inhaled glucocorticosteroid (500-1,000 μg BDP or equivalent) plus sustained-release theophylline, or • Inhaled glucocorticosteroid (500-1,000 μg BDP or equivalent) plus long-acting oral β_2 -agonist, or • Inhaled glucocorticosteroid at higher doses ($> 1,000 \mu\text{g}$ BDP or equivalent), or • Inhaled glucocorticosteroid (500-1,000 μg BDP or equivalent) plus leukotriene modifier |
| Step 4 Severe Persistent Asthma | • Inhaled glucocorticosteroid ($> 1,000 \mu\text{g}$ BDP or equivalent) plus long-acting inhaled β_2 -agonist, plus one or more of the following, if needed: • Sustained-release theophylline • Leukotriene modifier • Long-acting oral β_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 β_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)⁵⁾、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 β_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と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⁶⁾。Add-on薬のなかで最も作用が強力なのは長時間作動型 β_2 吸入薬(Long acting β_2 agonist, LABA)であるが(図7)⁷⁾、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

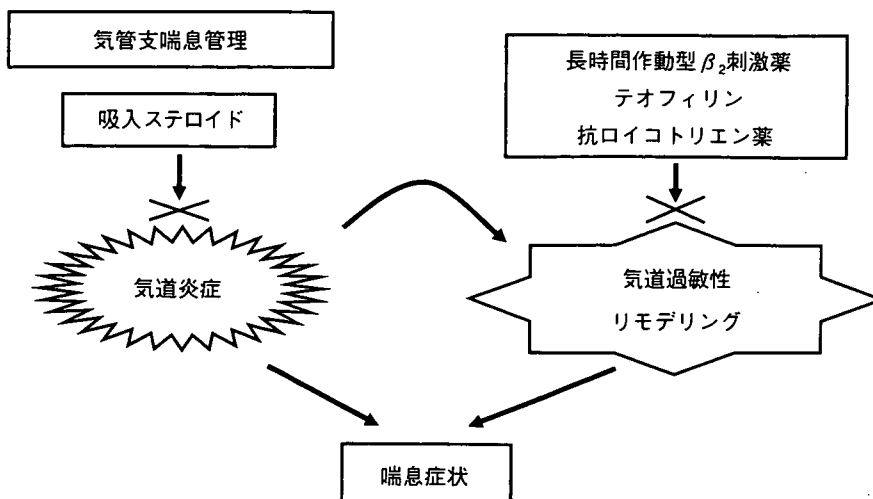
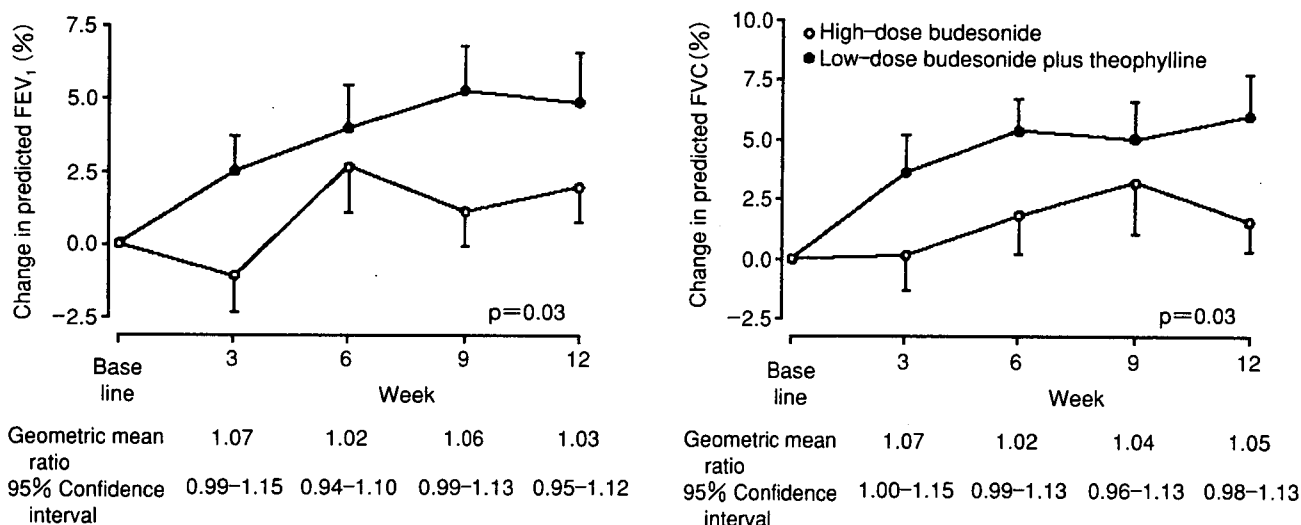


図5 安定期の気管支喘息管理の模式図
吸入ステロイドによる炎症の抑制と Add-on 療法による補完を示す。



(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)⁸⁾。表2に示すようにかな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