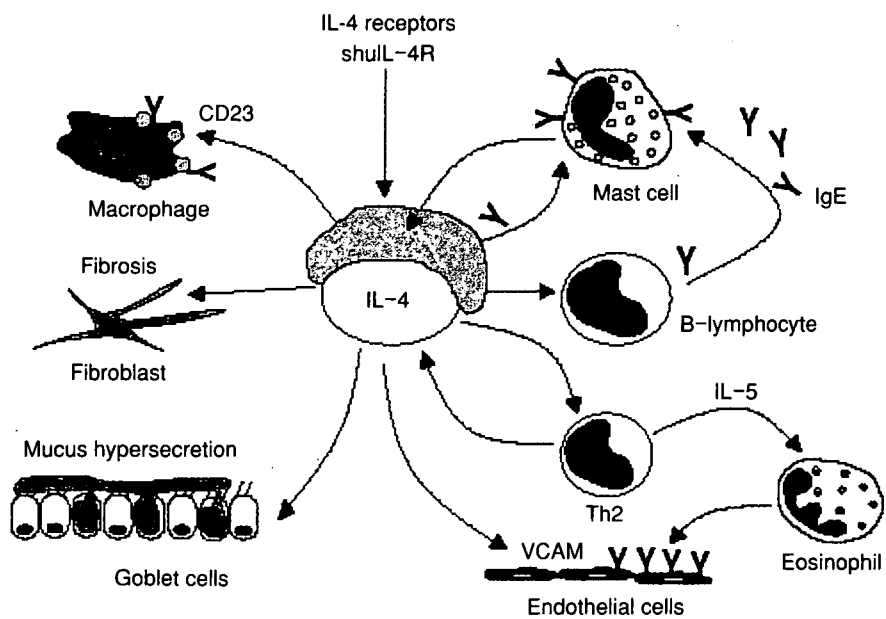


(文献7より引用)

図7 Add-on療法の比較

●は長時間作用型β₂吸入薬(LABA)のAdd-onで■は抗ロイコトリエン薬のAdd-on. 両療法とも有効だが、気管支拡張作用(ピークフローの改善)はLABAが大きい



(文献8より引用)

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

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

吸入ステロイドと長時間作用型β₂吸入薬の合剤は、こういった最終目標の到達までの期間が短縮されると報告されており⁹⁾、本邦での導入が待たれる。

表2 喘息治療に有望と考えられるサイトカイン、ケモカイン療法

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

(文献8より引用)

VI. 終わりに

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

Asthma treatment : current progress & new goal
Masakazu Ichinose

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

文 献

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

表3 GINAによる成人喘息の管理目標

GINA / NIH : Goals for asthma management

- 夜間症状を含めて慢性症状がほとんど(できれば全く)ない
- 喘息発作がほとんど(まれにしか)発生しない
- 救急外来を受診することがない
- β_2 刺激薬の頓用をほとんど(できれば全く)必要としない
- 運動を含めて活動に対する制限がない
- PEF値の日内変動が20%未満である
- PEF値が正常(ほぼ正常)である
- 薬剤の副作用がほとんど(または全く)ない

(文献1より引用)

2002, No.02 ~ 3659.

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

特集

呼吸器疾患のバイオマーカー

呼気ガス分析*

山縣 俊之¹ 一ノ瀬正和

はじめに

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

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

呼気ガス分析の原理

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

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

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

1. 一酸化窒素(nitric oxide: NO)

1) 呼気NO測定の原理と方法

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

* Exhaled Gas Analysis

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

表 1 炎症性肺疾患における呼気ガス中マーカー

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

(文献¹⁾より一部改変引用)

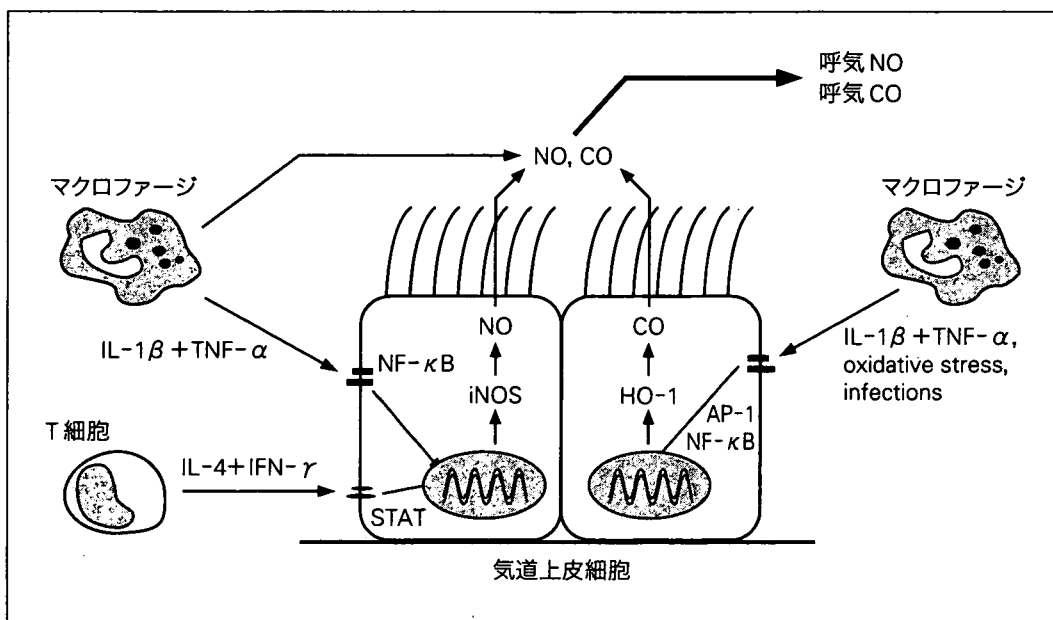


図 1 呼気 NO, CO の起源

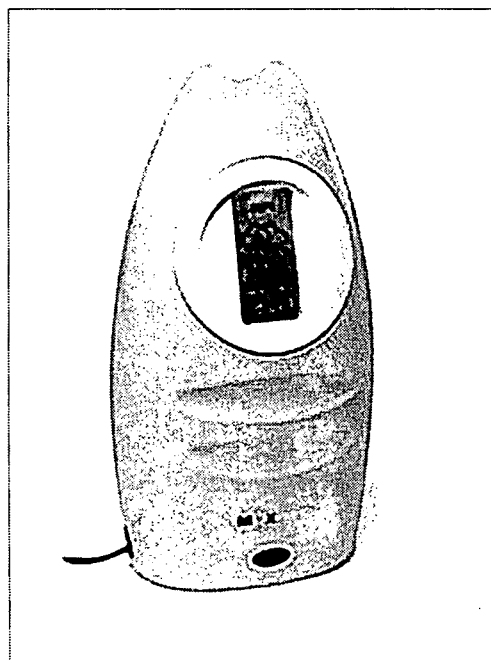


図 2 NIOX MINO®(Aerocrine 社)

呼気 NO 濃度の測定には、NO が O₃ と反応した際に生成される NO₂ の励起体が化学発光を起こすことを利用した chemiluminescence による分析器が主として用いられる。実際の測定法としては、全肺気量位から呼出した呼気を直接 NO 分析器で測定する 1 回呼吸法 (online 法) や、呼気を一旦バッグに収集し、あとで測定を行うサンプリングバッグ収集法がある (offline 法)⁴⁾。最近では、ルミノールイオンが過酸化水素と反応した際に生じる励起エネルギーによる化学発光を検出する luminol⁻/H₂O₂⁻ chemiluminescence や tunable diode laser absorption spectrometry, laser magnetic resonance spectroscopy などの新しい測定技術が開発されており、装置の小型・軽量化や autocalibration などの利点が期待される。Aerocrine 社が開発した NIOX MINO® (図 2) は非常に小型で、特別な保守・管理を必要とし

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

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

呼気流速については低いほど呼気 NO 濃度の変化が大きく、100 ml/s 以上の流速では呼気 NO 濃度は比較的安定する。したがって、測定時には呼気速度を一定に保つことが重要であり、50 ml/s の呼気流速が小児、成人ともに推奨されている⁷⁾。また、呼出時の肺気量位は気道表面積の増大や NO の拡散面積を変化させることにより、呼気 NO 濃度に影響する。機能的残気量位より全肺気量位からの呼出のほうが呼気 NO 濃度が高いとする報告もみられる⁸⁾。一般的には全肺気量位からの呼出が推奨されている。しかし、連続性に呼気 NO 濃度を測定する場合、死腔由来の NO や鼻腔由来の NO は初期のピーク波形として現れ、5~10 秒後にみられるプラトー相には影響しないため、呼出初期の死腔部分の容量を取り除き、ピーク相を除外すれば、呼出容量は呼気 NO 濃度に明らかな影響を与えない⁹⁾。

鼻腔では高濃度の NO が産生されており、測定時に鼻腔由来の NO が混入すると、測定値が大きく変動するため、鼻腔からの流入を制限する必要がある。そのため実際の測定時には呼出時に口腔内に陽圧を負荷することにより軟口蓋を閉鎖し、鼻腔からの影響をなくす方法がとられ、少なくとも 5 cmH₂O の陽圧付加が推奨される。しかし、20 cmH₂O を超える陽圧は不快感をもたらすため、過度な陽圧付加は避けるべきである⁷⁾。

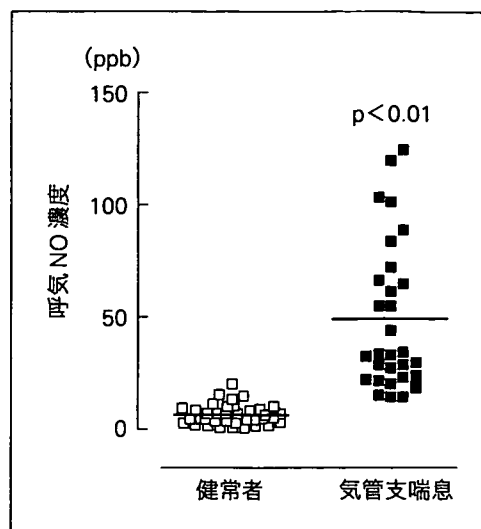


図3 気管支喘息患者の呼気 NO 濃度
健常者に比較して、気管支喘息患者では呼気ガス中 NO 濃度の有意な上昇が認められる。(文献¹²⁾より引用)

2) 炎症性肺疾患における呼気 NO 濃度

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

気管支喘息患者においては、呼気 NO 濃度は気流制限や気道過敏性の程度、誘発喀痰中の好酸球浸潤の程度、喘息の重症度と有意な相関を示し、疾患の診断や病態把握に有用であるとともに^{11,14)}、吸入ステロイド治療による症状や呼吸機能、気道過敏性の改善とも相関し(図4)、治療効果のモニタリングとしての有用性^{11,15,16)}、さらに増悪時や喘息コントロール不良の指標としての有用性も報告されている¹⁷⁾。最近の報告では、呼気 NO 濃度が 47 ppb を超える気管支喘息患者では、よりステロイド反応性が大きく、治療反応性の指標としての有用性も示唆されている(図5)¹⁸⁾。また、呼気 NO 濃度を指標として気管支喘息の治療を行った場合、国際ガイドライン Global Initiative for Asthma 2002¹⁹⁾ に基づいた治療と比べ、同程度のコントロール状態を得るために必要な吸入ステロイドの維持量を有意に減量すること

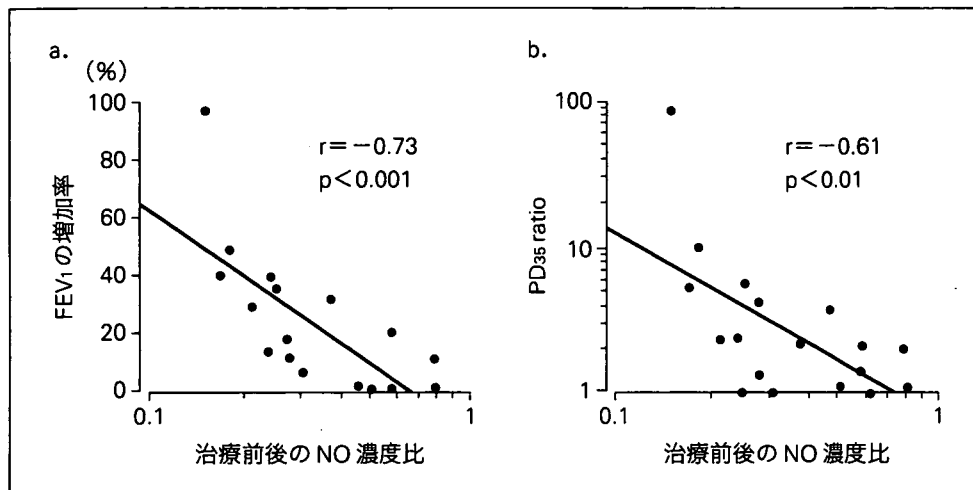


図4 呼気NO濃度と閉塞性障害、気道過敏性の関連

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)

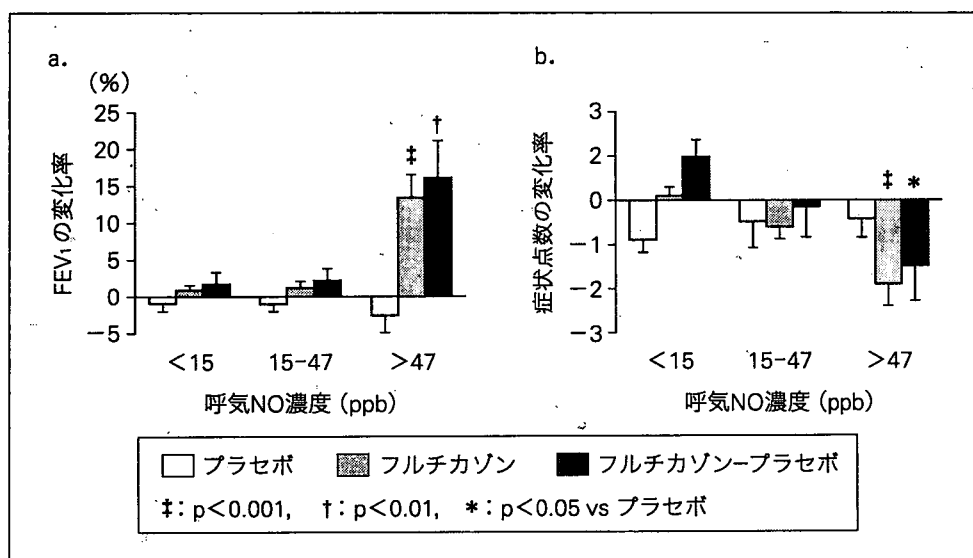
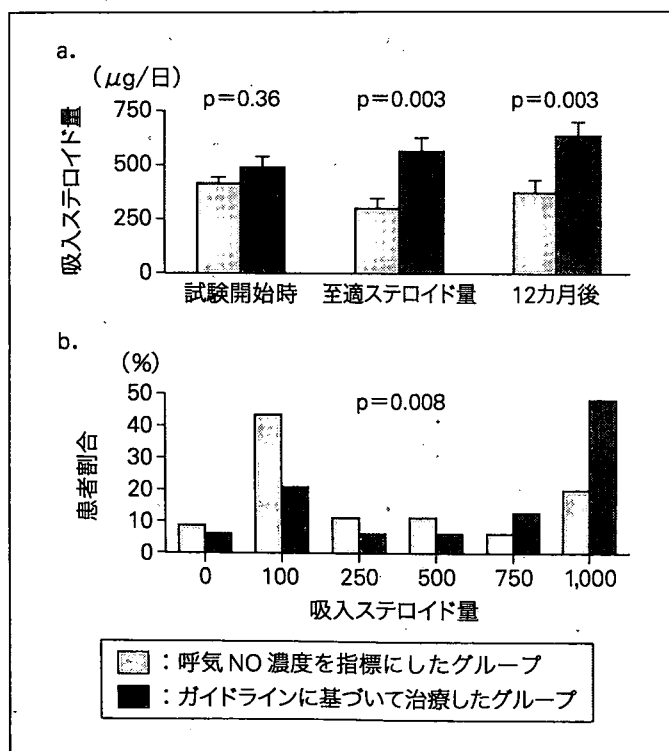


図5 呼気NO濃度によるステロイド反応性

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¹⁰⁾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。

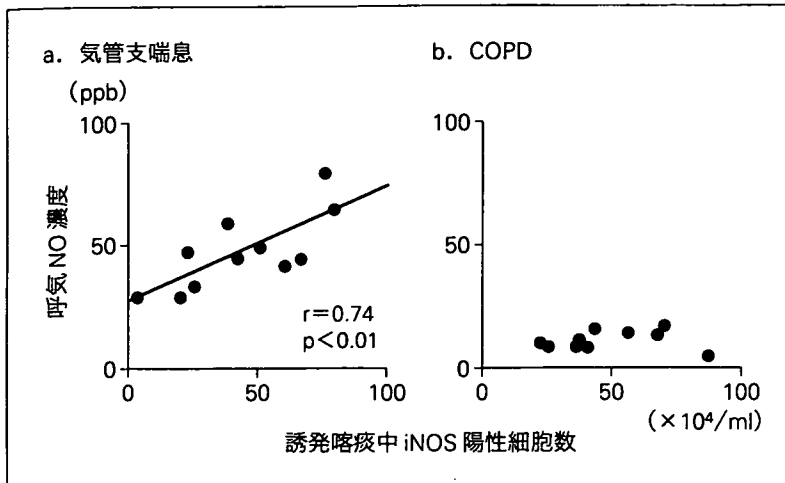


図7 呼気NO濃度と誘発喀痰中iNOS陽性細胞数の関連

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)

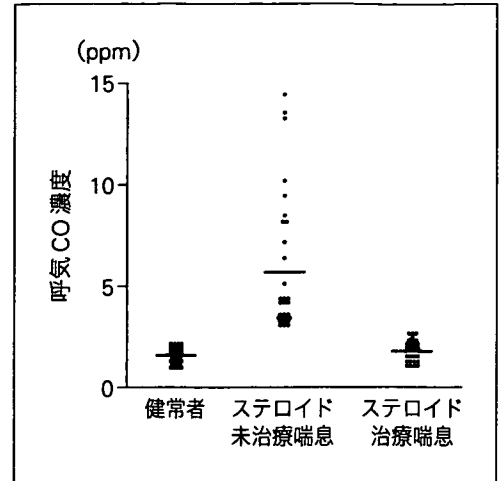


図8 気管支喘息患者の呼気CO濃度とステロイド治療の効果

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6ppm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

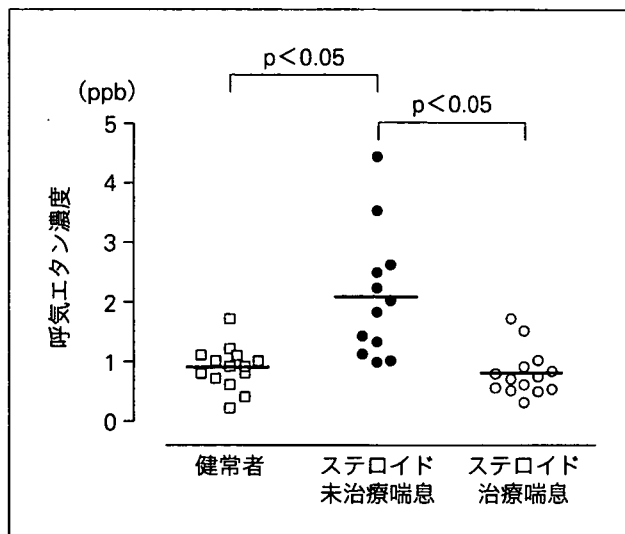


図9 気管支喘息患者の呼気エタン濃度とステロイド治療の効果

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濃度の減少が見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²¹⁾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）。

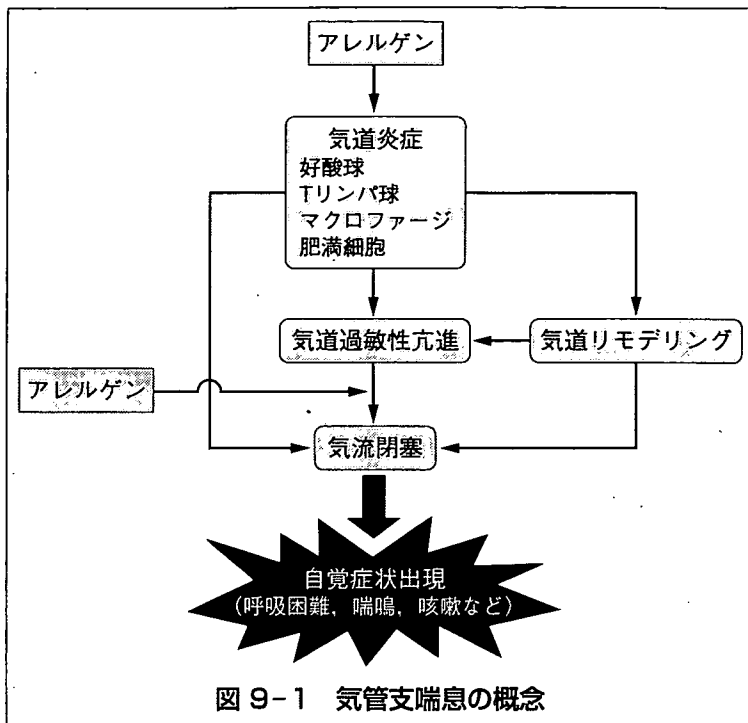


図9-1 気管支喘息の概念

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

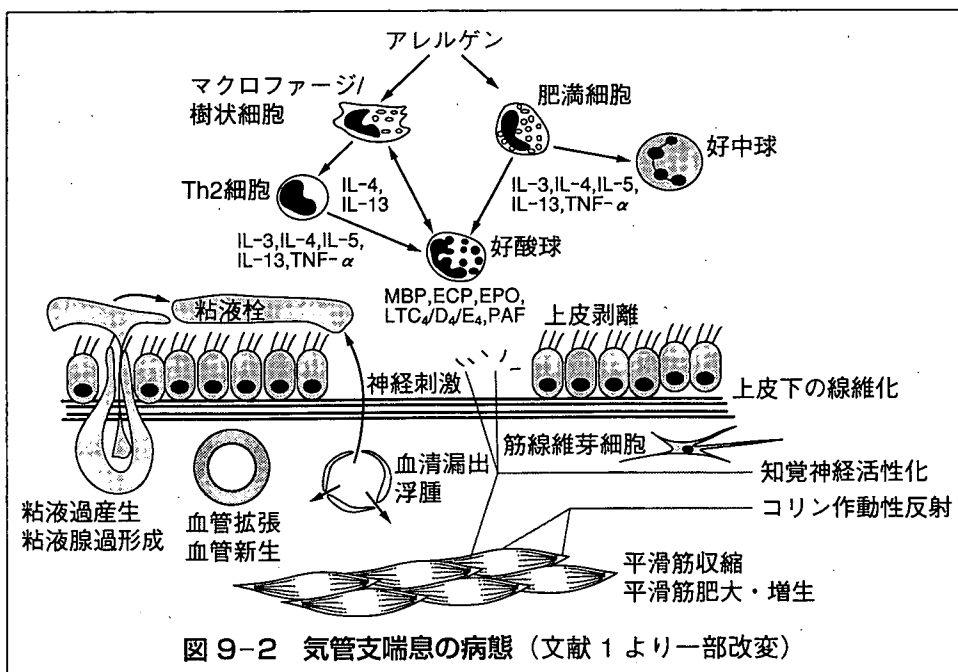


図9-2 気管支喘息の病態（文献1より一部改変）

- 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に関し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

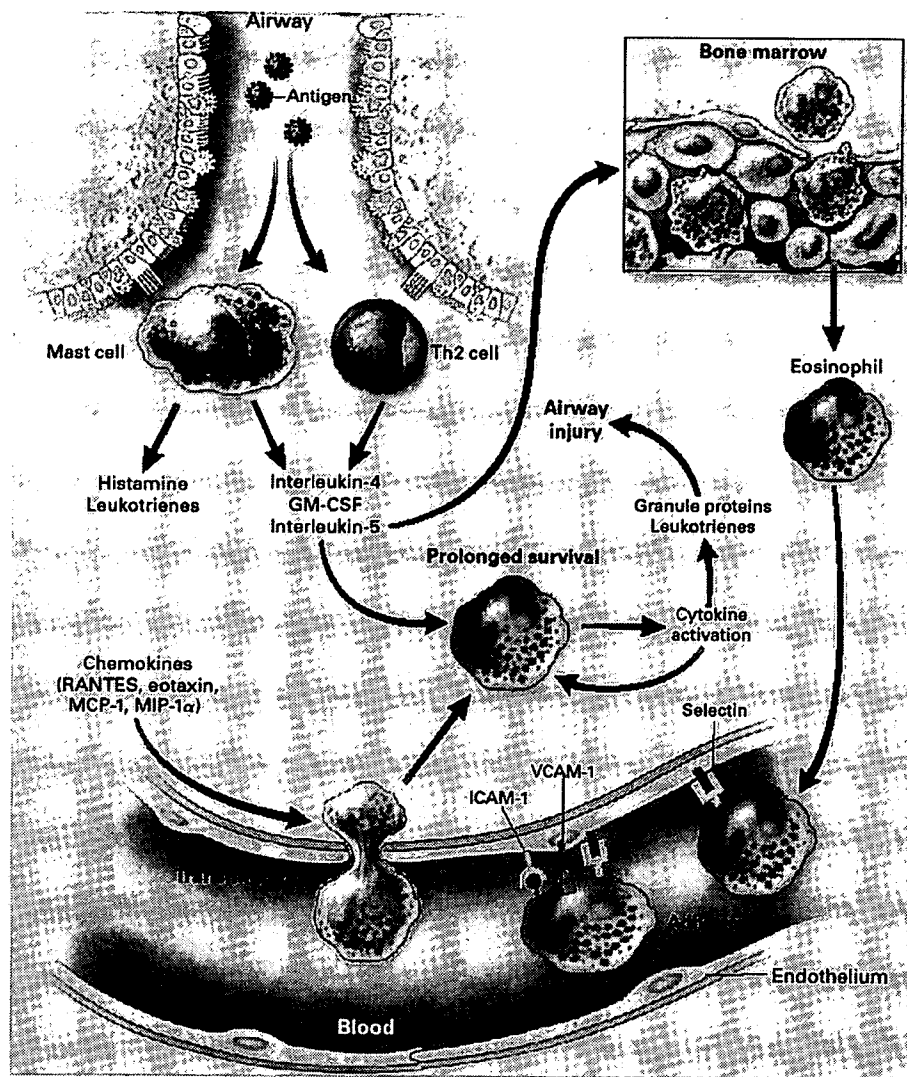


図1 気管支喘息における気道への好酸球浸潤

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

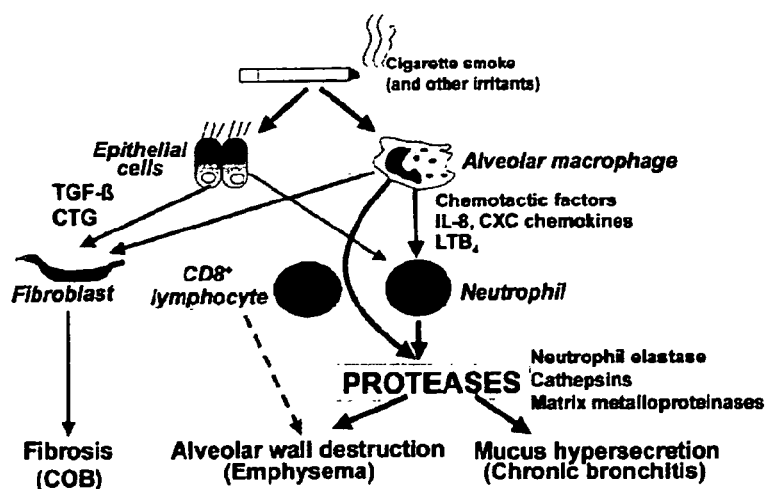


図2 COPDにおける炎症の機序

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)

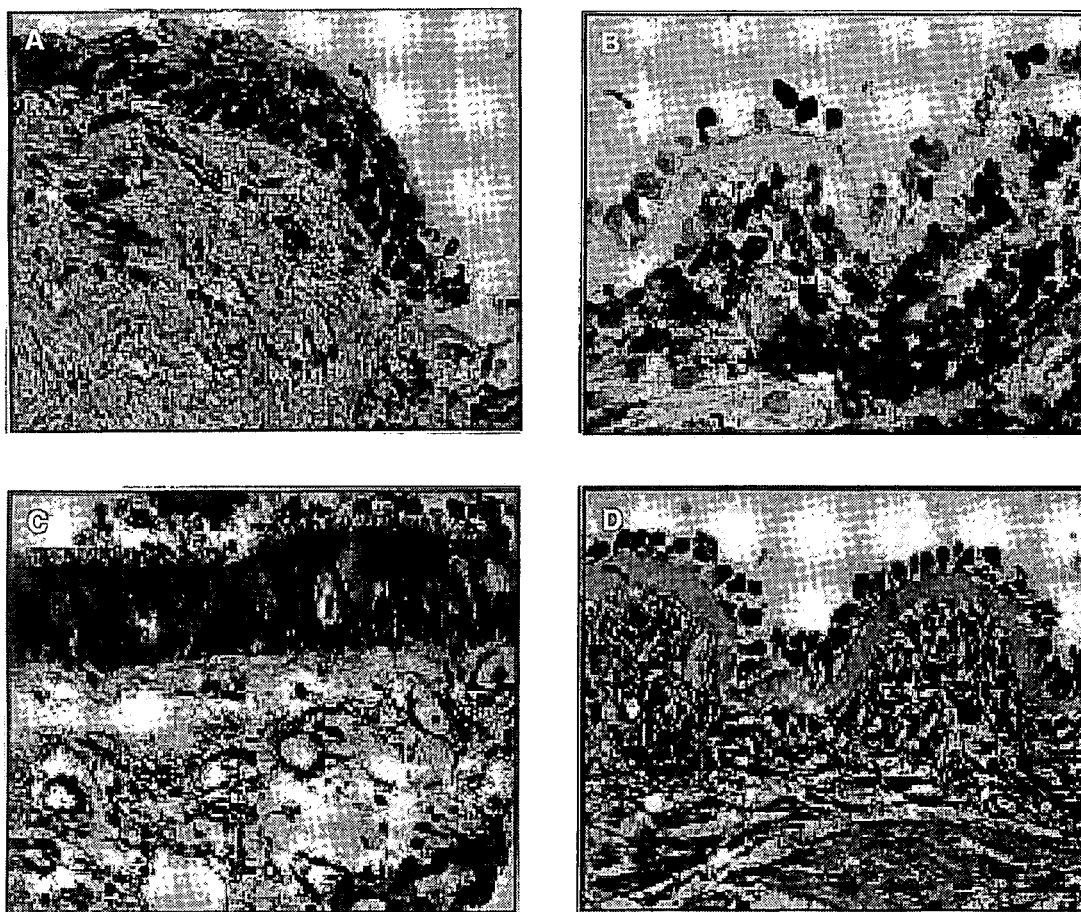


図3 COPDと喘息の気道生検像

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)

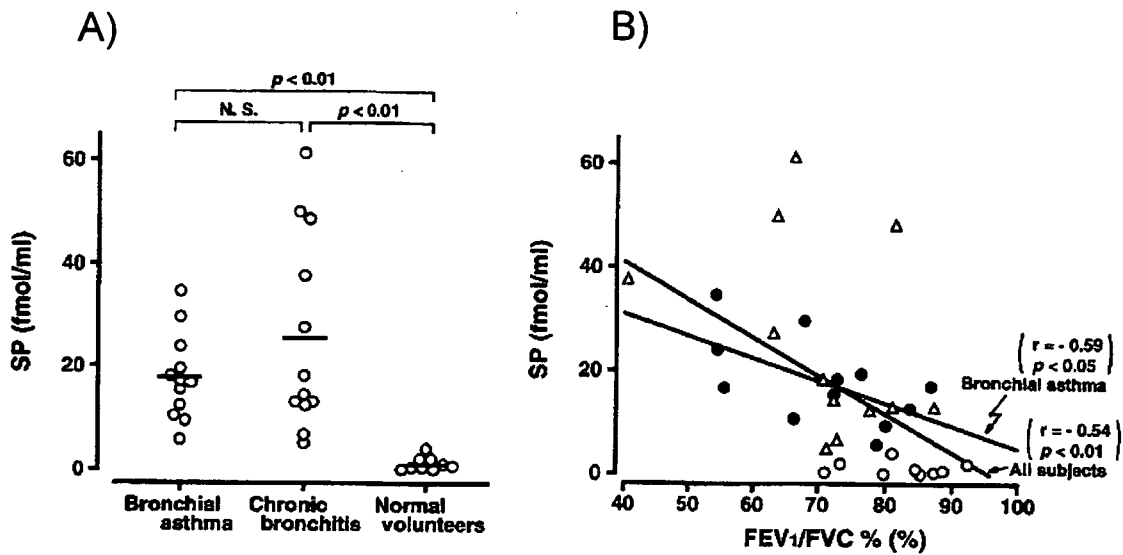


図4 誘発喀痰中のサブスタンス P(SP) 含量

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)

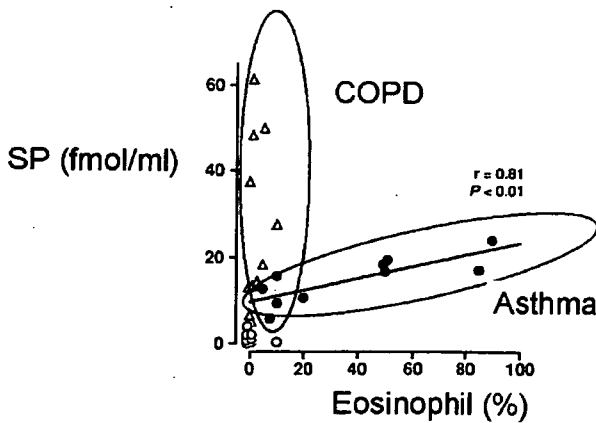


図5 誘発喀痰中の好酸球浸潤程度(%)とサブスタンス P(SP)含量
喘息(asthma)では両者に相関があるが COPD では認めない。
(Tomaki M, et al⁶⁾. *Am J Respir Crit Care Med* 151:1995より引用)

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, 実際に呼気のところで 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)。

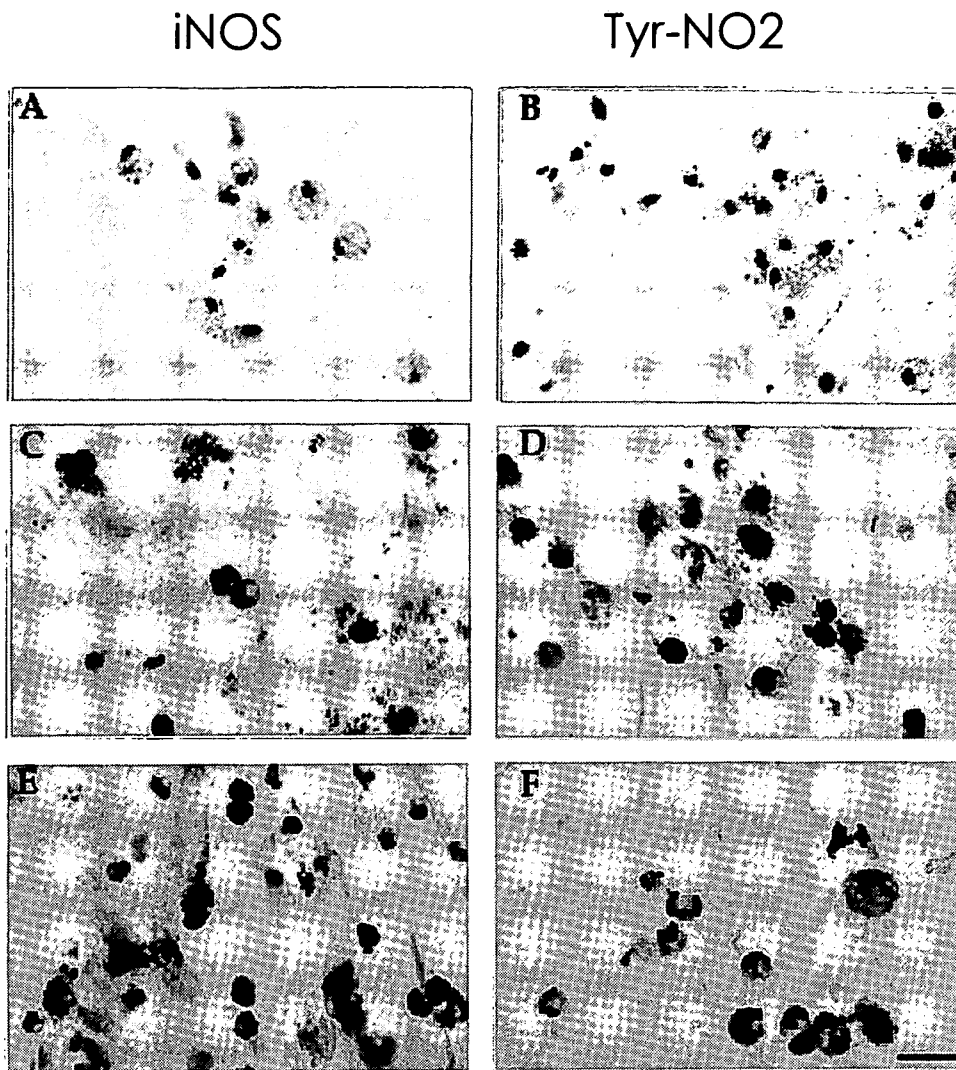


図6 誘発痰における誘導型 NO 合成酵素(iNOS)とニトロチロシン(Tyr-NO₂)免疫染色所見
健康者(A, B), 気管支喘息(C, D), COPD(E, F)。健康者と比べ気管支喘息とCOPDで
iNOS陽性細胞とニトロチロシン陽性細胞の増加があり, 両疾患の気道で酸化・窒素化スト
レスの増強があることが分る。

(Ichinose M, et al⁹⁾. *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

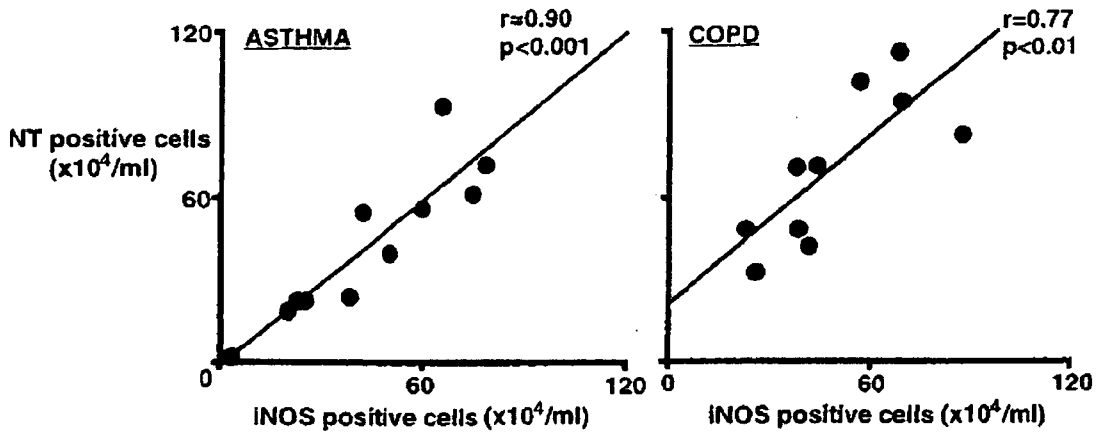
気管支が拡張薬によって反応(拡張)する可逆的なコンポーネントは, その疾患の気道を取り巻いている気管支収縮物質の種類によって規定される。気管支喘息の場合には, β_2 刺激薬が最も強力な気管支拡張作用を示すが, COPDの場合には, β_2 刺激薬よりも抗コリン薬が有意に大きな効果を示す⁹⁾。抗コリン薬はアセチルコリンによる気道収

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)

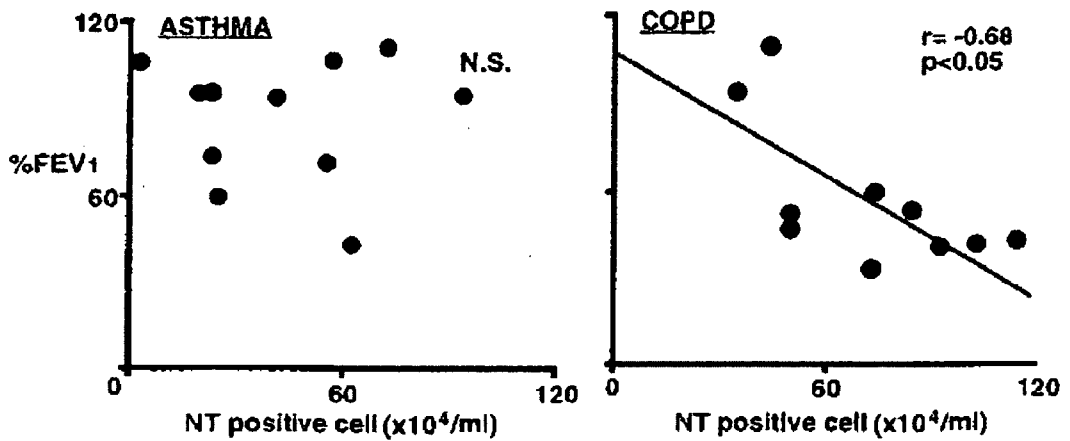


図7 気管支喘息(Asthma)とCOPDにおける酸化・窒素化動態

A)に示すように両疾患でニトロチロシン(NT)産生はiNOSと相関し、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)

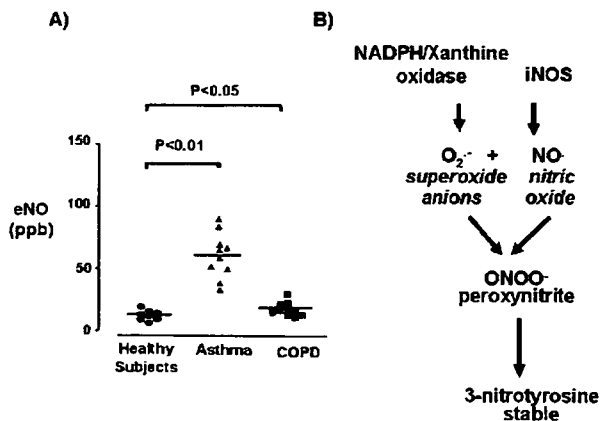


図8 各疾患と呼気NO濃度(exhaled nitric oxide, eNO)および酸化・窒素化カスケード

A)で示すように気管支喘息では健康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)