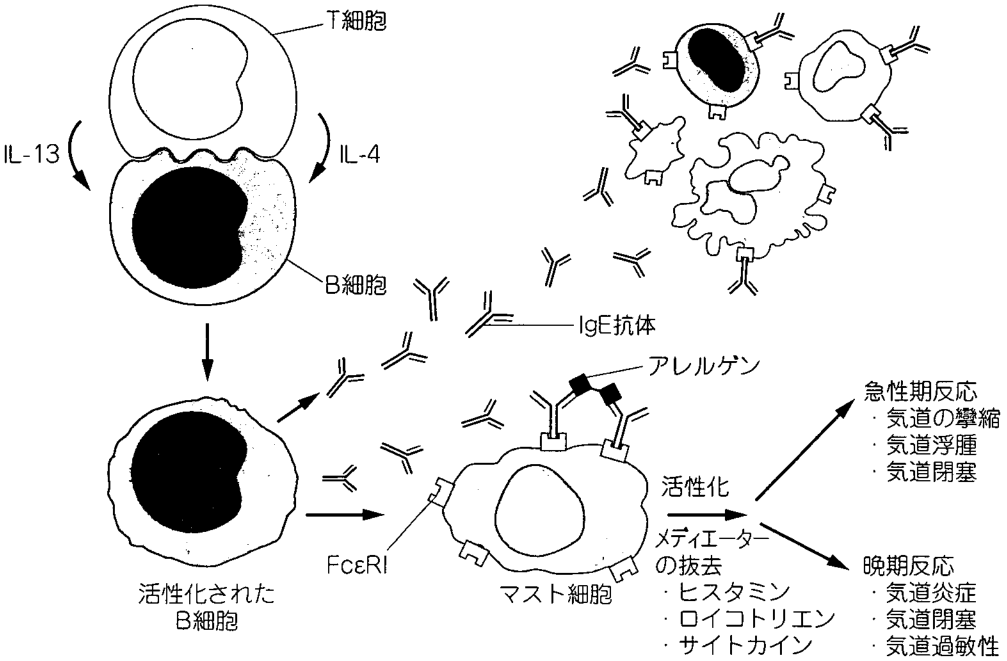

図 4 気管支喘息における CD4 陽性 T 細胞と B 細胞の相互作用

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で[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。

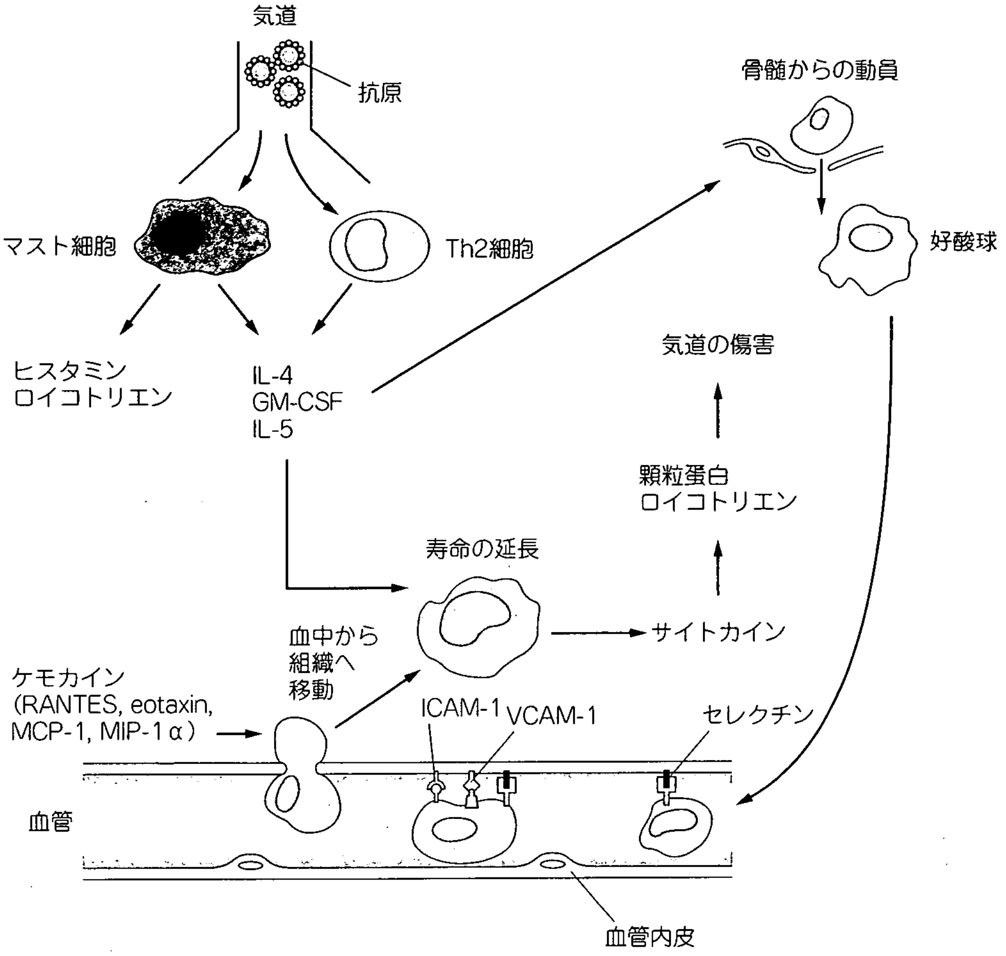

図 5　気管支喘息における好酸球の役割

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

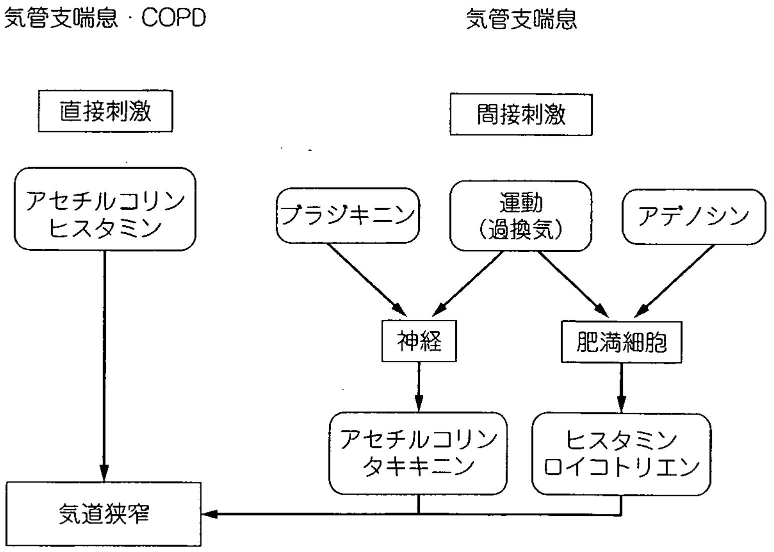

図 6　直接（気管支平滑筋を直接刺激する）気道過敏性と間接（炎症細胞や神経を介した）気道過敏性

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〕

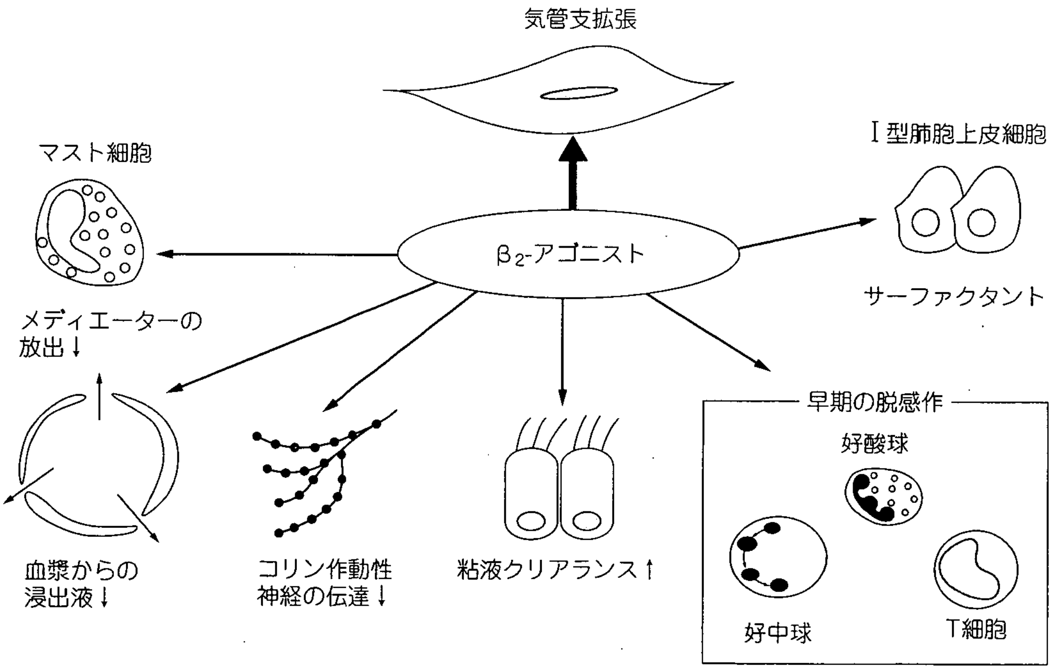

図 7　気道に対する吸入 β_2 刺激薬の効果

β_2 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 β_2 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 β_2 受容体は，速やかに脱感作されるため，β_2 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-alpha 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.