

図1. 気管支喘息における気道への好酸球浸潤 (文献2より引用).
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.

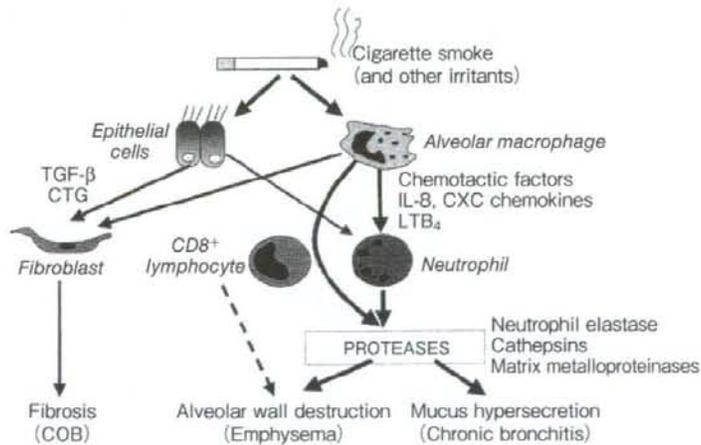


図2. COPDにおける炎症の機序 (文献4より引用).
タバコ煙による刺激で上皮, マクロファージから放出されたIL-8やLTB₄は気道・肺に好中球の浸潤をきたす.

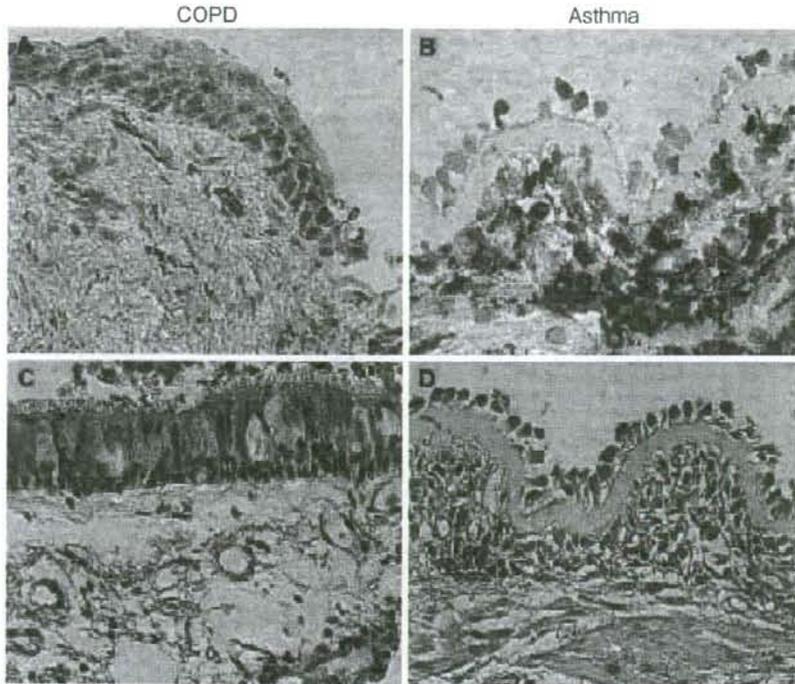


図3. COPDと喘息の気道生検像（文献5より引用）。

A, CはCOPD, B, Dは喘息。喘息気道ではBに見られるように eosinophilic cationic protein (ECP) 陽性好酸球の浸潤や, B, Dのような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。

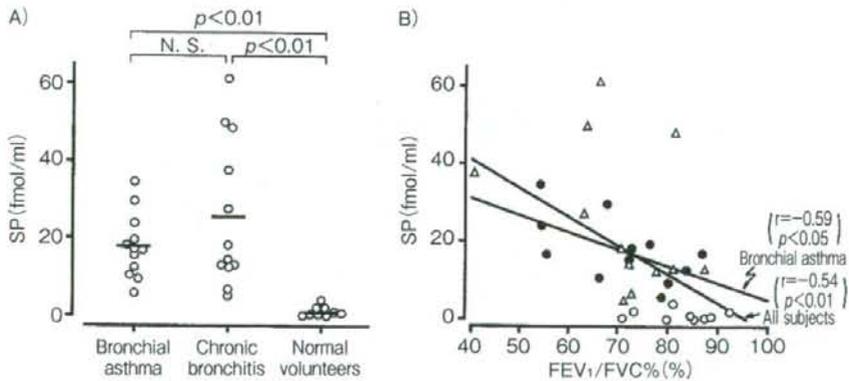


図4. 誘発喀痰中のサブスタンス P (SP) 含量（文献6より引用）。

A) で示すように COPD (chronic bronchitis), 気管支喘息 (bronchial asthma) では SP 含量が健常人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。

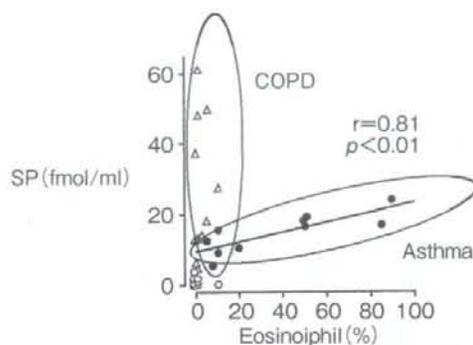


図5. 誘発略痰中の好酸球浸潤程度(%)とサブスタンスP(SP)含量(文献6より引用). 喘息(Asthma)では両者に相関があるがCOPDでは認めない.

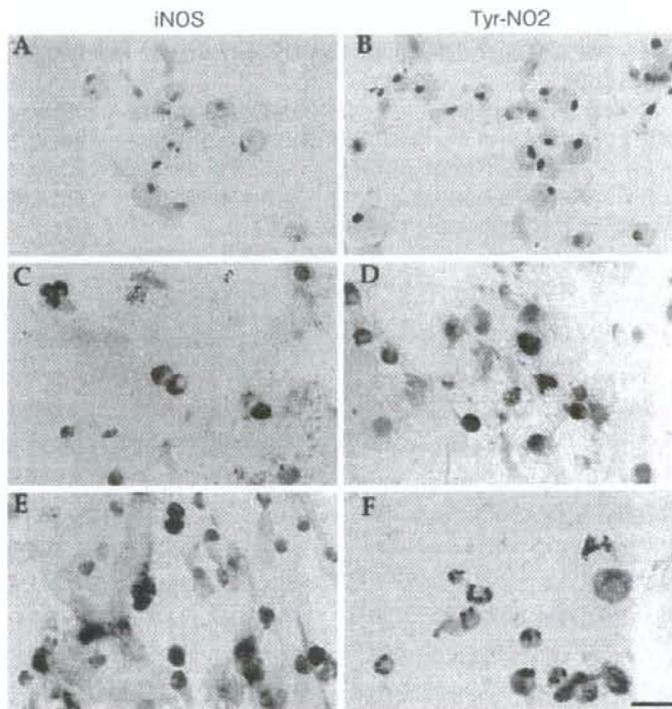


図6. 誘発痰における誘導型NO合成酵素(iNOS)とニトロチロシン(Tyr-NO₂)免疫染色所見(文献7から引用).

健常人(A, B), 気管支喘息(C, D), COPD(E, F). 健常人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かる.

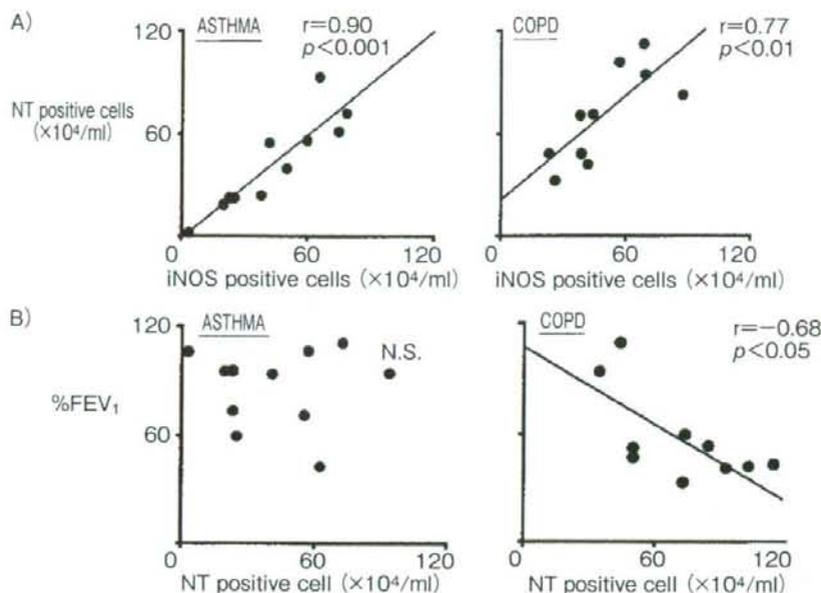


図7. 気管支喘息 (ASTHMA) と COPD における酸化・窒素化動態 (文献7から引用)。

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。

2. メディエーター (炎症関連物質) の産生・代謝様式

先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⁾。そうした放出 (産生) に加え、疾患の病態によって炎症関連物質の代謝様式も異なってくる。これには種々の可能性が考えられるが、我々のデータから2つ例に取り解説する。

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、喘息の両者で健常人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あ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も無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人よりも有意な増加が見られる (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 ではほとん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ド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、気管支喘息に比べ 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

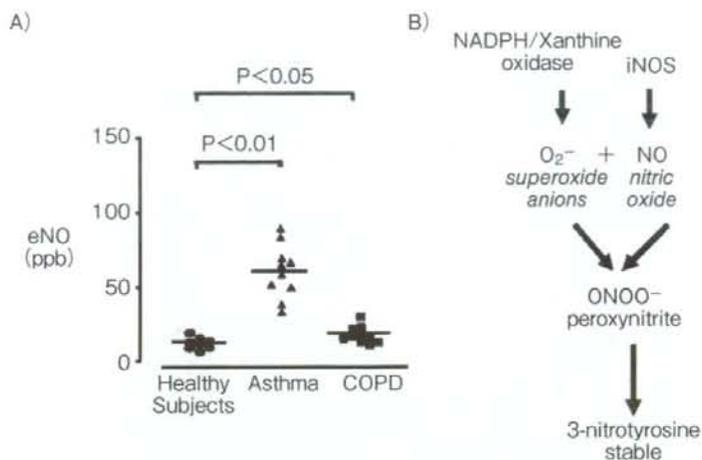


図8. 各疾患と呼気NO濃度 (exhaled nitric oxide, eNO) 及び酸化・窒素化カスケード (文献7から引用).

A) で示すように気管支喘息では健康人に比べ数倍の呼気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。

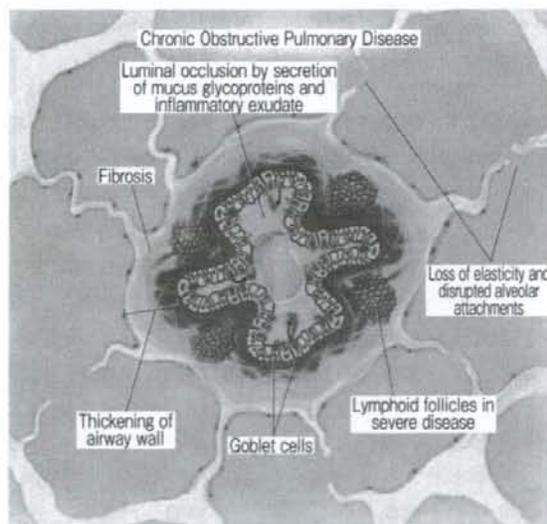


図9. COPDの末梢気道と肺胞 (文献9より引用).

COPD患者の末梢気道 (内径2mm以下) は3つの理由で気流制限を起こす。第一に気腫化 (肺胞破壊) による弾性収縮圧の低下, 第二に炎症細胞浸潤による気道壁の肥厚, 第三に分泌物 (粘液) の貯留である。

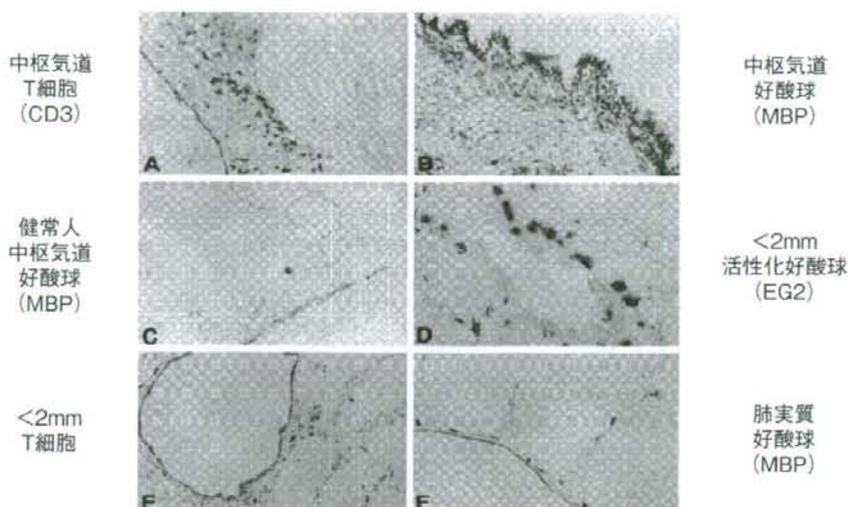


図 10. 喘息患者の気道所見 (文献 10 から引用)。
 中枢気道から末梢気道、さらに肺胞壁にまで好酸球やリンパ球の細胞浸潤は認められるが、肺胞壁の破壊はない。

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)。

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。

3. 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 刺激薬がもっと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⁸⁾。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。

4. 障害の部位

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 Index に示されるように、COPD の中枢気道での粘膜下線の過形成はあるものの、COPD の閉塞性障害に関与する主たる病変は末梢気道傷害から肺胞破壊である(図 9)⁹⁾。一方、最近の病理学的検討で、気管支喘息に関しても中枢気道のみならず、2mm 以下の細気管支領域にも好酸球あるいはリンパ球の浸潤があり、さらにはそれに加えて肺胞実質のほうにも炎症細胞の浸潤があるということが報告はされた(図 10)¹⁰⁾。しかし、気管支喘息では肺胞の破壊は COPD の合併でもない限り起こらない。つまり、肺胞破壊があるか否か、両疾患で明らかに違う。

5. 気道過敏性亢進の様式

気道過敏性亢進は喘息だけでなく COPD でも認められる。喘息と COPD での気道過敏性の差異については、次の 2 つが報告されている。まず、COPD 患者の気道過敏性は、気道内径最大の規定

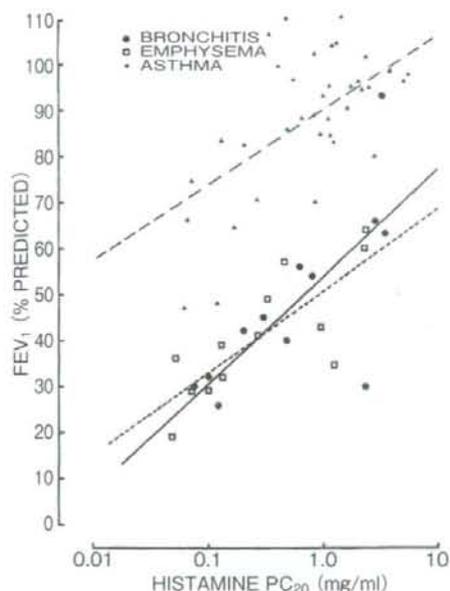


図 11. COPDと喘息の気道過敏性 (文献11より引用)。

喘息 (asthma) の気道過敏性は気道内径 (% FEV1) 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。

因子であり¹¹⁾。一方, 喘息に関しても, 気道内径の初期値と気道過敏性は相関を持つが, 気道内径の初期値が正常であっても気道過敏性亢進は存在する (図 11)¹¹⁾¹²⁾。

次に, 喘息の気道過敏性が図 12 に示した種々の刺激 (例えばブラジキニン吸入¹³⁾ や運動・過換気¹⁴⁾ に対して認められるのに比べ, 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点である。これは, 喘息での気道過敏性亢進に, 気道を取り巻く自律神経や炎症細胞等の反応性亢進が関与していることを強く示唆する。

B. 治療

前述した病態の違いから, 喘息と COPD では治

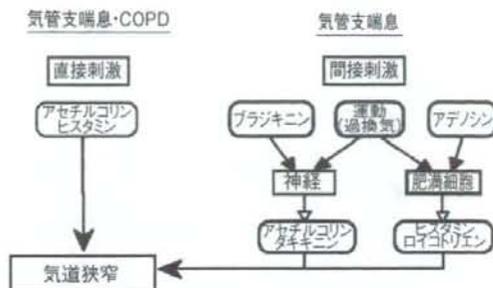


図 12. 直接 (気管支平滑筋を直接刺激する) 気道過敏性と間接 (炎症細胞や神経を介した) 気道過敏性。間接刺激に対する気道過敏性は喘息のみで認められる。

療法も異なる。喘息に関しては, 多彩な浸潤細胞や構築細胞に広く作用点を持つ吸入ステロイドが第一選択薬として推奨される (図 13)¹⁵⁾。吸入ステロイドのみでコントロール不十分な場合には, 長時間作用型 β_2 刺激薬, テオフィリン, 抗ロイコトリエン薬といった気管支拡張薬が Add-on 薬として用いられる (図 14)。

一方, COPD に関しては, 好中球主体の炎症であり, 吸入ステロイドは基準薬としては使えず, さらに疾患特異的な抗炎症やくも未だ無いことから, 気管支拡張薬が第一選択薬として用いられる (図 15)¹⁶⁾。COPD 患者における気管支拡張薬の反応性は, A.3 の項で述べたように, 抗コリン薬が β_2 刺激薬に優ることに注意を要する。最近の報告によれば長時間作用型気管支拡張薬投与は COPD 患者の症状の予防及びコントロールに有効である。増悪の頻度や程度も軽減し, 患者の健康状態や運動耐容能を増進し, 患者 QOL をも改善させる。

近年, 少数例ではあるが通常量の吸入ステロイドでコントロールできない難治性喘息が注目されている¹⁷⁾¹⁸⁾。その機序として, ステロイドに対する抵抗性が示唆され¹⁹⁾。COPD との類似性を示すのかもしれない。

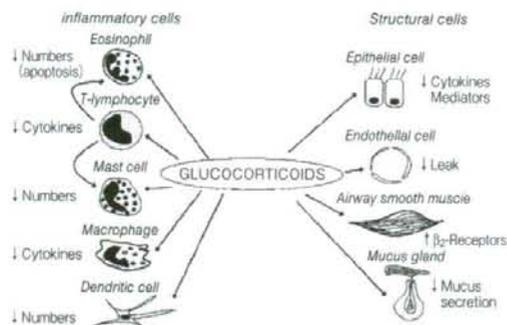


図 13. 喘息の慢性気道炎症に関与する炎症細胞群と構築細胞群. ステロイドはこれら細胞群に広く作用点を持つ (文献 15 より引用).

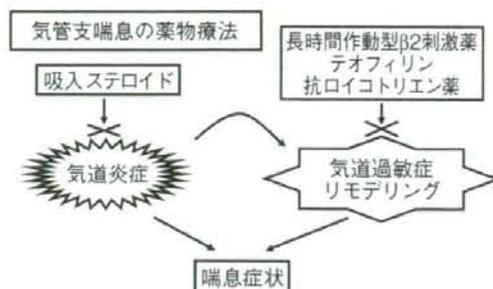


図 14. 安定期の気管支喘息管理の模式図. 吸入ステロイドによる炎症の抑制と Add-on 療法による補完を示す.

重症度	ステージ	管理法			
		I: 軽症	II: 中等症	III: 重症	IV: 最重症
	%FEV _{1.0}	80% ≤ %FEV _{1.0}	50% ≤ %FEV _{1.0} < 80%	30% ≤ %FEV _{1.0} < 50%	%FEV _{1.0} < 30% または呼吸不全あるいは 右室不全の存在
管理法		<ul style="list-style-type: none"> ● 必要時に応じ短時間作用型の気管支拡張薬を使用 ● 危険因子の回避 ● インフルエンザワクチンの接種 ● リハビリテーション ● 長期作用型気管支拡張薬の定期的使用 (単一多剤) ● 吸入ステロイド薬の考慮 (増悪を繰り返す場合) ● 長期薬療法 (呼吸不全時) ● 外科的治療を考慮 			

図 15. 重症度に応じた COPD の治療法 (文献 16 より引用).

表 1 COPD と喘息の相違点のまとめ

- 浸潤炎症細胞
COPD: 好中球, マクロファージ, CD8 陽性リンパ球が主体
喘息: 好酸球, 肥満細胞, CD4 陽性リンパ球が主体
- メディエーターの産生・代謝様式
COPD: NO の ONOO への変換による呼気含量の低下, SP の産生亢進.
喘息: 呼気 NO 含量の上昇. 上皮傷害による SP の分解能低下.
- 可逆性気道狭窄に関与するメディエーター
COPD: アセチルコリンが唯一の可逆性コンポーネント
喘息: ロイコトリエン, ヒスタミン等の多彩なメディエーターによる気道狭窄
- 障害の部位 (首座)
COPD: 気道壁の炎症・線維化と肺胞壁の破壊
喘息: 気道全般にわたる炎症はあるが肺胞壁の破壊は無い
- 気道過敏性亢進の様式
COPD: 閉塞性障害に二次的に発生した過敏性亢進
喘息: 閉塞性障害が消失しても過敏性は存在する. 間接刺激に対する過敏性もあり
- 薬物療法
COPD: 気管支拡張薬が第一選択薬 (特異的抗炎症薬は未だ無い)
喘息: 吸入ステロイドを第一選択薬とし, 気管支拡張薬を Add-on する

終りに

以上、気管支喘息 COPD の相違点のいくつかについて述べた。概略を表 1 に示す。両疾患は明らかに異なるが、どちらも罹患率が高いことから²⁰⁾、合併例も有ることは念頭に置くべきである²¹⁾。つまり、明らかな喘息患者が喫煙によって高齢になるに従い COPD を併発したり、逆に COPD 患者が何らかの原因で喘息を併発する場合である。治療に反応性の乏しい場合には本稿で述べた炎症や、障害部位の違いからもう一方の疾患の治療も一考すれば治療効果改善につながると思われる。

文 献

- 1) Tattersfield AE, Knox AJ, Britton JR, Hall IP. Asthma. *Lancet* 2002; 360: 1313-22.
- 2) Barnes PJ. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Immunol* 2008; 8: 183-92.
- 3) Matsunaga K, Yanagisawa S, Ichikawa T, Ueshima K, Akamatsu K, Hirano T, 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.
- 4) Barnes PJ. Mediators of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacol Rev* 2004; 56: 515-48.
- 5) Fabbri LM, Romagnoli M, Corbetta L, Casoni G, Busljetic K, Turato G, 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.
- 6) Tomaki M, Ichinose M, Miura M, Hirayama Y, Yamauchi H, Nakajima N, et al. Elevated substance P content in induced sputum from patients with asthma and patients with chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 613-7.
- 7) Ichinose M, Sugiura H, Yamagata S, Koarai A, Shirato K. Increase in reactive nitrogen species production in chronic obstructive pulmonary disease airways. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 701-6.
- 8) Donohue JF, van Noord JA, Bateman ED, Langley SJ, Lee A, Witek TJ, et al. A 6-month, placebo-controlled study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol. *Chest* 2002; 122: 47-55.
- 9) Barnes PJ. Small airways in COPD. *N Engl J Med* 2004; 350: 2635-7.
- 10) Hamid Q, Song Y, Kotsimbos TC, Bai TR, Hegele RG, Hogg JC. Inflammation of small airways in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 44-51.
- 11) Cockcroft DW. Airway responsiveness in Asthma. In: Barnes PJ, Grunstein MM, Leff AR, Woolcock AJ, eds. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997. p. 1253-66.
- 12) Ichinose M, Takahashi T, Sugiura H, Endoh N, Miura M, Mashito Y, et al. Baseline airway hyperresponsiveness and its reversible component: role of airway inflammation and caliber. *Eur Respir J* 2000; 15: 248-53.
- 13) Ichinose M, Miura M, Yamauchi H, Kageyama N, Tomaki M, Oyake T, et al. Protection against bradykinin-induced bronchoconstriction in asthmatic patients by neurokinin receptor antagonist. *Lancet* 1992; 340: 1248-51.
- 14) Ichinose M, Nakajima N, Takahashi T, Yamauchi H, Inoue H, Takishima T. A neurokinin 1-receptor antagonist improves exercise-induced airway narrowing in asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 936-41.
- 15) Barnes PJ, Pederson S, Busse WW. Efficacy and Safety of Inhaled Corticosteroids: New Developments. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: S1-S53.
- 16) 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). 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. メディカルレビュー, 2004.
- 17) The ENFUMOSA study group. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. *Eur Respir J* 2003; 22: 470-7.
- 18) Wenzel SE, Busse WW. Severe asthma: lessons from the severe asthma research program. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 14-21.
- 19) Sugiura H, Komaki Y, Koarai A, Ichinose M. Nitrate stress in refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 355-60.
- 20) Fukuchi Y, Nishimura M, Ichinose M, Adachi M, Nagai A, Kuriyama T, et al. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Japan: The Nippon COPD Epidemiology (NICE) Study. *Respirology* 2004; 9: 458-65.
- 21) 赤松啓一郎, 一ノ瀬正和. 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の気管支喘息合併症例を見逃さないように. *Medical Practice* 2006; 23: 1078-83.