

図4. コントロール不十分な喘息患者に対する吸入ステロイド増量(4倍)と吸入ステロイド+ LABA (フォルモテロール) の比較. 吸入ステロイド増量より LABA 追加の方が効果大きいことが分かる (文献7より引用).

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抑制システムとして、長時間作用型 β_2 刺激薬(long acting β_2 agonist, LABA)、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3)。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。add-on薬の中でもっとも作用が強力なのはLABAであり、図4にその結果を示す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。

3) 新規薬剤への期待

最近、抗IgE (immunoglobulin E) 抗体が喘息患者の即時型及び遅発型気道反応を抑制することが報告された⁸⁾。さらに抗IgE抗体は血清IgEの低下、中等症及び重症の喘息患者において、吸入ステロイド減量効果や発作頻度減少といっ

た有用性も確認されている。本邦での臨床応用も近く予定されており期待される。

アトピー性、非アトピー性を問わず、喘息患者気道では好酸球浸潤が認められ、それにはIL4 (interleukin 4)やIL5を初めとした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⁹⁾。しかし、こういったサイトカイン調節薬は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。

おわりに

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し、効果が不十分な症例にはadd-on療法を行う治療法が確立してきた。さらに抗IgE抗体や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。

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おくれるようにすることである。国際喘息ガイドライン(GINA)でもこの点を強調しており、表3に提示したような項

表 3. 喘息管理の国際ガイドライン (GINA) における喘息治療の到達目標 (文献1より引用)

1. 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
2. 喘息発作がほとんど (稀にしか) 発生しない
3. 救急外来を受診することがない
4. 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
5. 運動を含めて活動に対する制限がない
6. PEF 値の日内変動が 20% 未満である
7. PEF 値が正常 (ほぼ正常) である
8. 薬剤の副作用がほとんど (または全く) ない

PEF : peak expiratory flow

目を喘息管理の最終目標としている。本稿で述べた治療法を行えば、ほとんどの喘息患者でその達成は可能であることを強調して、稿を終える。

文 献

- 1) Global strategy for asthma management and prevention (revised 2006). Available on www.ginasthma.org
- 2) 喘息予防・管理ガイドライン 2006. 日本アレルギー学会作成. 協和企画.
- 3) 一ノ瀬正和 : 気道過敏性における最近の知見. 内科 93 : 794-799, 2004.
- 4) Barnes PJ, et al: Efficacy and safety of inhaled corticosteroids: new developments. *Am J Respir Crit Care Med* 157: S1-S53, 1998.
- 5) Ichinose M, et al : Baseline airway hyperresponsiveness and its reversible component : role of airway inflammation and caliber. *Eur Respir J* 15 : 248-253, 2000.
- 6) Haahtela T, et al : Effects of reducing or discontinuing inhaled budesonide in patients with mild asthma. *N Engl J Med* 331 : 700-705, 1994.
- 7) Pauwels RA, et al : Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. *N Engl J Med* 337: 1405-1411, 1997.
- 8) Fahy JY, et al : The effect of an anti-IgE monoclonal antibody on the early- and late- phase responses to allergen inhalation in asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 155 : 1828-1834, 1997.
- 9) Ichinose M, Barnes PJ : Cytokine-directed therapy in asthma. *Current Drug Targets-Inflammation & Allergy* 3 : 263-269, 2004.



話題

難治性喘息と気道炎症マーカー*

一ノ瀬正和**

Key Words : exhaled NO, exhaled breath condensate, sputum

はじめに

「難治性喘息」は，“コントロール困難な喘息”，“重症喘息”，“ステロイド抵抗性喘息”などと、さまざまな表現をされる。現在もっとも一般的な定義は、「ガイドラインで推奨されている範囲で最高用量の吸入ステロイドを用いても6～12か月以上、コントロール不全の状態が続く喘息」というものである。こういった疾患群の中には、吸入ステロイドに反応しない炎症を有する喘息、気道のリモデリングが進行して閉塞性障害がある程度固定化してしまった喘息が含まれる。さらには、処方された薬剤を服用しない患者や喘息以外の疾患[たとえば慢性閉塞性肺疾患(chronic obstructive pulmonary disease: COPD)を合併する喘息、他疾患(声帯機能不全)]が喘息と誤診されている場合もある。

よって、標準的な療法が無効な難治性喘息患者の場合、喘息診断の正当性、患者のアドヒアランス、環境危険因子の有無などを検討し、その上でコントロール困難な喘息としての表現型を解析することが重要となる。本稿で述べる「気道炎症マーカー」は、喘息の診断、治療効果判定、患者アドヒアランスのチェックに有効な手段となるだけでなく、真の難治性喘息の病態解明の観点からも重要である。

喀痰検査

気管支喘息の本態は「慢性の気道炎症」であり、

多くの炎症細胞が関与するが、臨床上喀痰の好酸球の検鏡は診断に有用である。喘息患者の中には喀痰のない患者もいるが、その場合は誘発喀痰検査を行う^{1)~3)}。

誘発喀痰採取は検査の約15分前に短時間作用型β2刺激薬を患者に吸入投与したあと、超音波ネブライザーを用いて3～5%の高張食塩水を、5分間ずつ計20～30分間吸入させ喀痰を1～2 ml採取する。短時間作用型β2刺激薬吸入を検査前に行うのは、高張食塩水による気道収縮反応の予防のためである。

誘発喀痰検査では、臨床では細胞成分(好酸球の増加)の検討を主に行うが、上清中サイトカイン、化学・神経伝達物質の検討も可能である²⁾³⁾(図1)。吸入ステロイド治療を行うと喀痰中の好酸球数は著明に減少し、上清中の炎症性メディエータ(たとえばブラジキニン)も減少し、抗炎症効果の程度を知ることができる。こういった抗炎症効果の程度と、気流閉塞(1秒量)や気道過敏性の改善の程度とは有意な相関がみられることから(図2)、治療効果の指標としても有用である³⁾。

最近、誘発喀痰検査を治療の指標として用いる検討が行われ、吸入ステロイドを中止2週間後の誘発喀痰中の好酸球数が低値であれば、そのまま吸入ステロイドを中止しても、少なくとも14週後の増悪率は増加しないことが報告されている⁴⁾。このことは、誘発喀痰検査を用いた直接的な気道炎症の評価を行うことが、より喘息

* Difficult asthma and marker of airway inflammation.

** Masakazu ICHINOSE, M.D.: 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); Third Department of Internal Medicine, Wakayama Medical University, Wakayama 641-8509, JAPAN

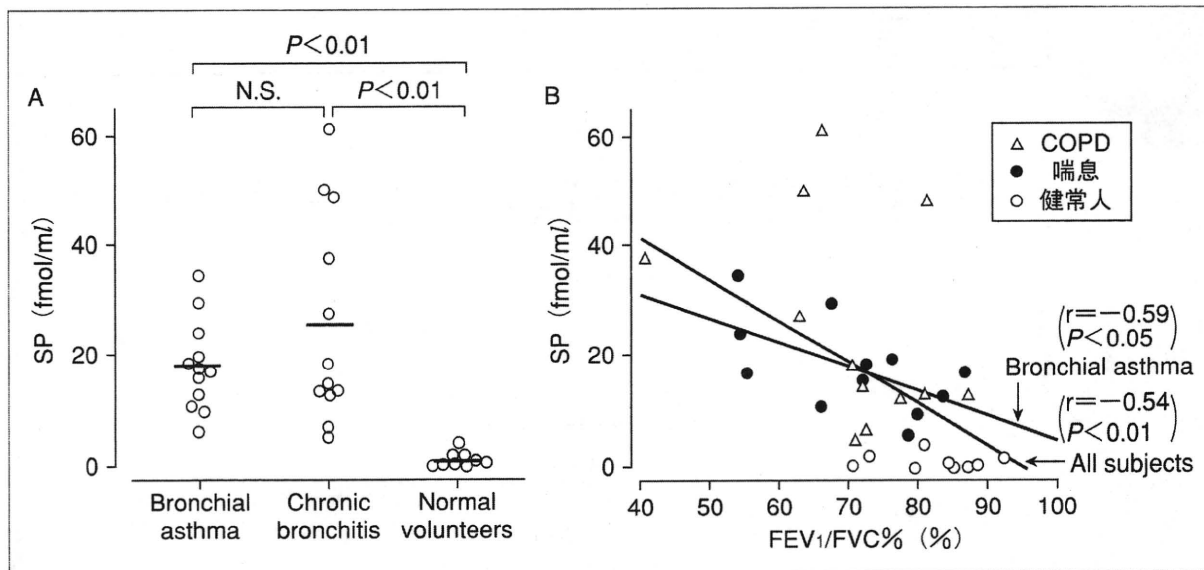


図1 喀痰中のサブスタンスP(SP)含量

Aで示すようにCOPD(chronic bronchitis), 気管支喘息(bronchial asthma)ではSP含量が健常人より有意に上昇しており, BのようにSP含量の増加は閉塞性障害の重症度と有意に相関する。(文献²⁾より改変引用)

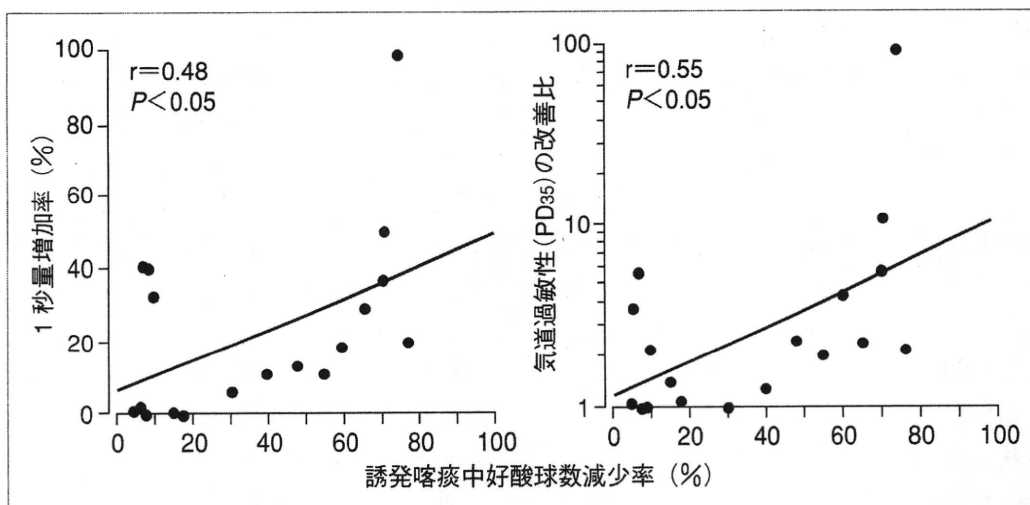


図2 吸入ステロイドによる誘発痰中好酸球の変化と呼吸機能変化の関係

気管支喘息患者への吸入ステロイド投与は喀痰中好酸球の現象をきたし, その程度は閉塞性障害や気道過敏性の改善程度と相関する。(文献³⁾より引用)

の管理を向上させる可能性があることを示唆している。

喀痰検査の短所としては, すべての喘息患者で自発痰が得られるわけではないこと, 誘発喀痰検査の場合は高張食塩水吸入で咽頭痛がみられることがあげられる。

呼気一酸化窒素測定

一酸化窒素(NO)は一酸化窒素合成酵素(NOS)によって産生される(図3)が, NOSは気道にも存在し(表1), 喘息の炎症関連物質の一つと考

えられる。実際, 気管支喘息患者の呼気ガス中のNO濃度は上昇している³⁾⁵⁾⁶⁾(図4)。

気道でのNOの作用は, 気道平滑筋拡張作用や血流の保持といった生理的作用と, 誘導型NO合成酵素(iNOS)由来の大量のNOによる炎症惹起物質としての働きがある。NOSの阻害薬による遅発型アレルギー反応の抑制⁷⁾や選択的iNOS阻害薬前投与⁸⁾やiNOS欠損マウスによる, 抗原抗体反応後の好酸球浸潤と気道過敏性亢進の抑制は喘息によるNOの炎症作用の優位性を支持する⁹⁾。

NOによる炎症反応あるいは組織障害性に関し

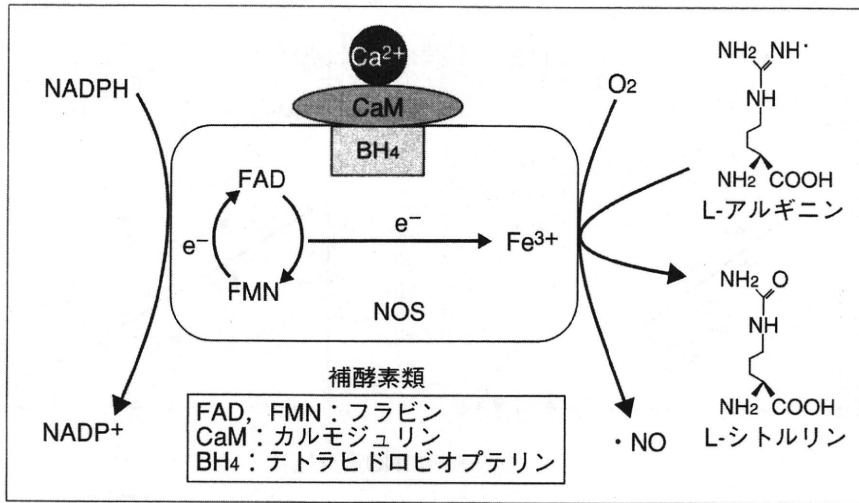


図3 NOの産生経路

NOはNO合成酵素(NOS)の作用によりL-アルギニンからL-シトルリンへの変換過程で産生される。

表1 NOSの種類と局在

アイソフォーム	type I(nNOS)	type II(iNOS)	type III(eNOS)
染色体の位置	12q24.2	17q11.2-q12	7q35-q35
分子量	160kDa	130kDa	133kDa
カルモジュリン依存性	+	+	+
カルシウム依存性	+	-	+
主な発現部位	神経	マクロファージ	血管内皮
気道での存在部位	神経線維, 気道上皮, 好中球	マクロファージ, 気道上皮, 線維芽細胞, 血管平滑筋細胞, 好中球(炎症部位), 血管内皮細胞, 肥満細胞, 好酸球	血管内皮細胞, 気道上皮, 血小板

喘息の気道炎症に関連すると思われる大量のNO産生に関与する誘導型NOS(iNOS)は気道上皮, 好酸球, 好中球, マクロファージに発現している。この発現にはIL-1などの炎症性サイトカインが転写レベルでかかわっている。

では、NOとスーパーオキシドのすみやかな反応によって生成されるパーオキシナイトライトが重要である。モルモットの遅発型アレルギー反応時の気道微小血管透過性亢進を指標として検討した場合、NOS阻害薬、ザンチンオキシダーゼ阻害薬、パーオキシナイトライト消去薬はそれぞれ抑制効果を示した。さらに、パーオキシナイトライトによるチロシンのニトロ化を利用し、その局在を検討したところ、気道に浸潤した好酸球および血管内皮が重要と考えられる⁷⁾。

こういったNOの炎症反応が喘息の病態に深くかかわっていることは、臨床的には喘息呼気中のNO濃度の吸入ステロイドによる減少程度が、1秒量(FEV1)で示した気道閉塞や、気道過敏性(メサコリンに対する反応閾値、PD35)といった呼吸機能の改善程度とよく相関する事実からも支持される(図5)³⁾。最近、呼気NOをモニタリ

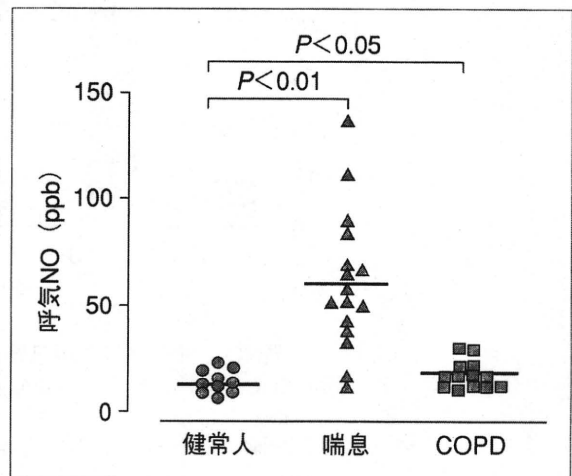


図4 呼気NO濃度と呼吸器疾患
健康人やCOPD(慢性閉塞性肺疾患)に比べ喘息では呼気NOの上昇が認められる。(文献⁶⁾より引用)

ングしながら吸入ステロイドの量を調節すれば喘息の管理効率の上昇と使用ステロイド量の抑

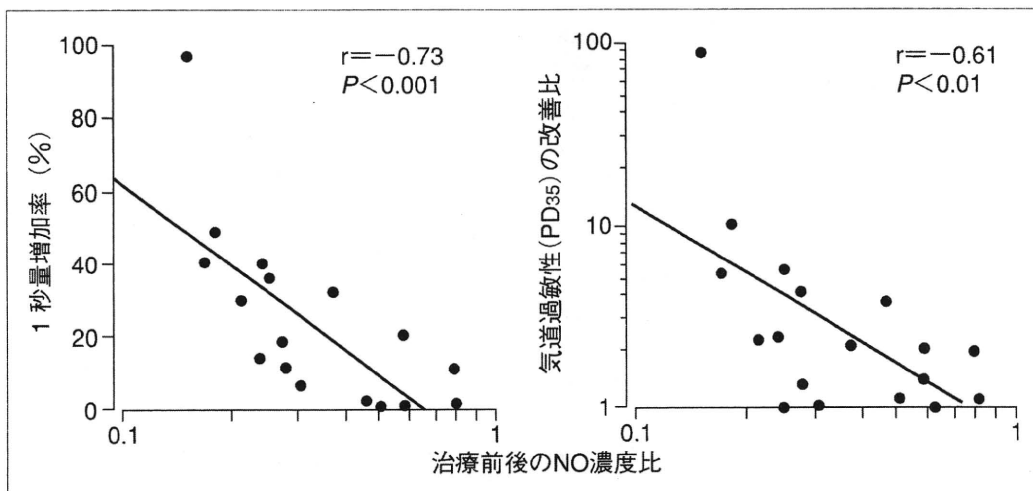


図5 治療による呼気NO濃度変化と呼吸機能の改善

吸入ステロイド治療で呼気NO濃度は低下するが、その程度は閉塞性障害や気道過敏性改善程度とよく相関する。(文献³⁾より引用)

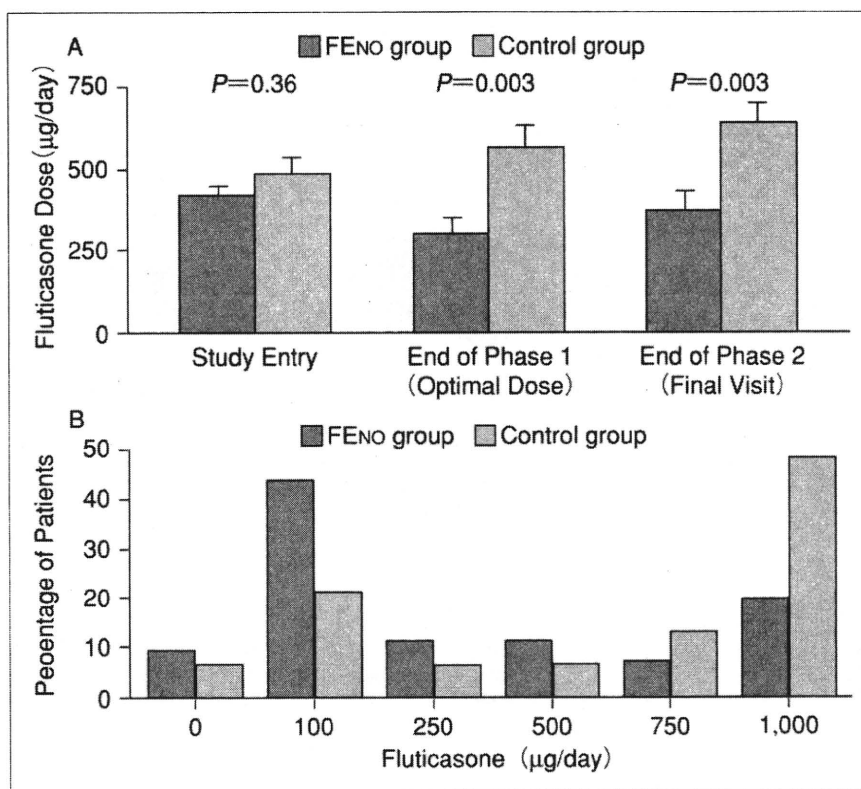


図6 呼気NOを目安として喘息管理を行った場合とそうでない場合との比較
Aに示したように呼気NO(FENO)を目安として治療した群の方が最終観察日での吸入ステロイド量が少なくてすむ。Bは呼気NOモニタリング群と対照群との治療最終日の吸入ステロイドの量の分布を示す。(文献¹⁰⁾より引用)

制につながるとい報告もされている(図6)¹⁰⁾。

呼気NO濃度測定的一般臨床応用は、測定機器の簡素化も進んでおり、間近に迫っている。一方、抗NO薬の喘息治療への臨床応用に関してはもう少し時間がかかりそうである。

呼気凝縮液検査

呼気凝縮液(exhaled breath condensate)検査は、呼気を冷却(-20℃)し得られた液体成分を検討する新しい検査である。呼気凝縮液中には

揮発性物質だけではなく、気道被覆液に含まれる種々の液性分子が含まれ、気道の炎症病態を直接評価することが可能であると考えられる。

また、呼気凝縮液は15~20分間の安静換気で採取可能なため、小児から高齢者、喘息の安定期から発作期まで、繰り返しての施行が可能であるという長所をもつ。採取装置としては、据え置き型のECoScreen™(Jaeger社)やポータブル型のRTube™(Respiratory Research社)などがある。

われわれはCytokine Array kitを用い、呼気凝縮液中のIL-4, IL-8, IL-17, TNF- α , RANTES, IP-10, TGF- β 1, MIP-1 α , MIP-1 β の発現が気管支喘息患者で増加していることを示した¹¹⁾。このうちRANTESは閉塞性障害と、TNF- α およびTGF- β 1は気道過敏性との相関が認められた。呼気凝縮液中のCys-LTsが気管支喘息患者で増加しており、重症度との関連があるとの報告もある。

以上述べたように、呼気凝縮液検査は侵襲性の低さは大きな利点であるが、呼気中の水蒸気で成分が希釈されているため、分子の定量化にあたっては今後の検討課題である。

終わりに

以上、喘息の診断、治療の効果判定に有用なだけでなく、難治性喘息の病態解明にも役立つと考えられる気道の炎症マーカーに関して解説した。気道炎症マーカーの検討から難治性喘息の機序として、たとえば過剰な酸化ストレスの関与など新知見が明らかとなっているが¹²⁾、今後この分野でのさらなる発展が期待される。

文 献

- 1) Pin I, Gibson PG, Kolendowicz R, et al. Use of induced sputum cell counts to investigate airway inflammation in asthma. *Thorax* 1992 ; 47 : 25.
- 2) Tomaki M, Ichinose M, Miura M, 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.
- 3) 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* 2000 ; 15 : 248.
- 4) Deykin A, Lazarus SC, Fahy JV, et al. Sputum eosinophil counts predict asthma control after discontinuation of inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 2005 ; 115 : 720.
- 5) Kharitonov SA, Yates D, Robbins RA, et al. Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Lancet* 1994 ; 343 : 133.
- 6) 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* 2000 ; 162 : 701.
- 7) Sugiura H, Ichinose M, Oyake T, et al. Role of peroxynitrite in airway microvascular hyperpermeability during late allergic phase in guinea pigs. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 ; 160 : 663.
- 8) Koarai A, Ichinose M, Sugiura H, et al. Allergic airway hyperresponsiveness and eosinophil infiltration is reduced by a selective iNOS inhibitor, 1400W, in mice. *Pulm Pharm Ther* 2000 ; 13 : 267.
- 9) Koarai A, Ichinose M, Sugiura H, et al. iNOS depletion completely diminishes reactive nitrogen species formation after allergic response. *Eur Respir J* 2002 ; 20 : 609.
- 10) Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, et al. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 2163.
- 11) Matsunaga K, Yanagisawa S, Ichikawa 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.
- 12) Sugiura H, Komaki Y, Koarai A, et al. Nitritative stress in refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008 ; 121 : 355.

* * *

E 呼吸機能検査

4. 呼気 NO 濃度測定的基础と臨床

まつなが かずと いちのせ まさかず
 松永 和人*・一ノ瀬 正和*

はじめに

呼気中に検出される一酸化窒素(nitric oxide, NO)は気道内の上皮細胞やマクロファージにより産生されたNOに由来すると考えられており、健常人においても定常的にNOが呼気中に検出される^{1,2)}。NOは一酸化窒素合成酵素(nitric oxide synthase, NOS)によって産生されるが、気管支喘息などの炎症性肺疾患では炎症性サイトカインなどによりNOSが誘導され、多量のNOが産生されるため、呼気中のNOが健常者に比較し高濃度で検出される。このため呼気NOは喘息の診断や治療効果の判定において有用な指標となる³⁾。呼気NO濃度測定は鋭敏に気道炎症をモニターできるだけでなく、簡便かつ非侵襲的であるため小児や高齢者においても繰り返し施行が可能である。そのため今後、呼気NO測定の重要性はますます高くなっていくと考えられる。ここでは呼気NO濃度測定について、原理と具体的な測定方法や臨床上の意義について述べる。

肺におけるNOの産生

NOはアミノ酸の一種であるL-アルギニンを基質として、L-シトルリンに転換されるときに同時に産生される。この反応を触媒するのがNOSであり、L-アルギニン、還元型ニコチンアシドアデニンジヌクレオチドリン酸(reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)が利用され、またその補酵素としてカルモジュリン(calmodulin, CaM)、フ

ラビン(flavin adenine dinucleotide, FAD/flavin mononucleotide, FMN)、テトラヒドロbiopterin(tetrahydrobiopterin, BH₄)を必要とする(図1)。

NOSには、3種類のアイソフォームが知られており、その活性化機構、発現様式、および細胞内局在が明らかにされている(表)。神経細胞、骨格筋細胞などに存在する神経型NOS(neuronal NOS, nNOS)および血管内皮細胞などに存在する内皮型NOS(endothelial NOS, eNOS)は、いずれも構成型NOS(constitutive NOS, cNOS)であり、酵素活性発現にはアゴニスト(アセチルコリン、ヒスタミンなど)の刺激による細胞質中のCa²⁺の濃度上昇が必要であり、Ca²⁺依存性に短時間で作用する。

一方、炎症性サイトカインやエンドトキシンによる刺激を受けて初めてmRNAが発現される誘導型NOS(inducible NOS, iNOS)がある。iNOSはいったん酵素が合成されると、Ca²⁺濃度に依存せず、cNOSに比べて長期間、大量にNOを産生する。ヒト肺組織におけるNOSの局在について、cNOSは神経線維および太い血管の内皮などに存在し、iNOSは気道上皮、炎症部位でのマクロファージや血管内皮などに存在すると報告されている。

検査の原理

呼気中のNOは化学発光法で測定する。NOはオゾンと反応してNO₂(二酸化窒素)の励起体

* 和歌山県立医科大学医学部内科学第三講座 ☎641-0012 和歌山県和歌山市紀三井寺 811-1

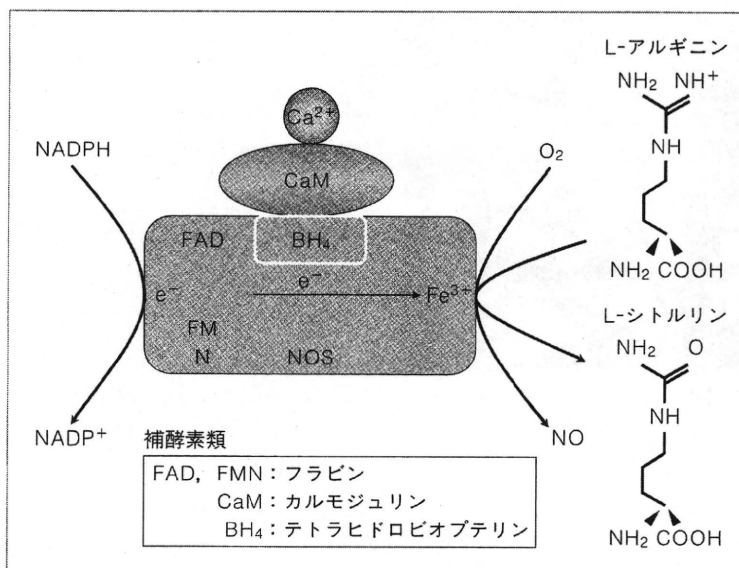


図1 NOの産生経路 (文献3から転載)
NOはNO合成酵素(NOS)の作用によりL-アルギニンからL-シトルリンへの変換過程で産生される。

表 NOSの種類と局在

アイソフォーム	type I (nNOS)	type II (iNOS)	type III (eNOS)
染色体の位置	12q24.2	17q11.2~q12	7q35~q36
分子量	160 kDa	130 kDa	133 kDa
カルモジュリン依存性	+	+	+
カルシウム依存性	+	-	+
主な発現部位	神経	マクロファージ	血管内皮
気道での存在部位	神経線維 気道上皮 好中球	マクロファージ 気道上皮 線維芽細胞 血管平滑筋細胞 好中球(炎症部位) 血管内皮細胞 肥満細胞 好酸球	血管内皮細胞 気道上皮 血小板

喘息の気道炎症に関連すると思われる大量のNO産生に關与する誘導型NOS(iNOS)は気道上皮, 好酸球好中球, マクロファージ発現している。この発現にはインターロイキン1などの炎症性サイトカインが転写レベルでかかわっている。

を生成し, この高エネルギーの活性種が化学発光を示す。この反応は気相中だけで起こり, その検出感度は非常に高いため, 直接呼気中のNOを測定するのに適している。

測定方法

1. 測定装置

代表的な呼気NO測定装置であるSEIVERS社のNITRIC OXIDE ANALYZER NOA™280

(図2)と測定装置の模式図(図3)を示す。最近, Aerocrine社が開発したNIOX MINO®は非常に小型で特別な保守, 管理を必要としないため, 近い将来のわが国での臨床応用が期待されている。

2. 1回呼吸法(オンライン法)

全肺気量位から呼出された呼気を直接NO分析器で測定する方法である。具体的には, ①被検者は座位でマウスピースをくわえる, ②最大呼気

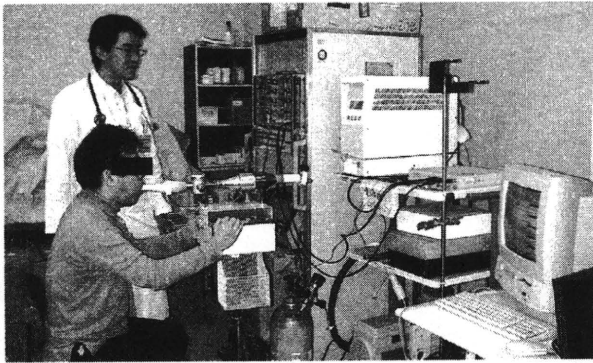


図2 実際の呼気 NO 測定装置
SEIVERS 社の NITRIC OXIDE ANALYZER NOA™
280.

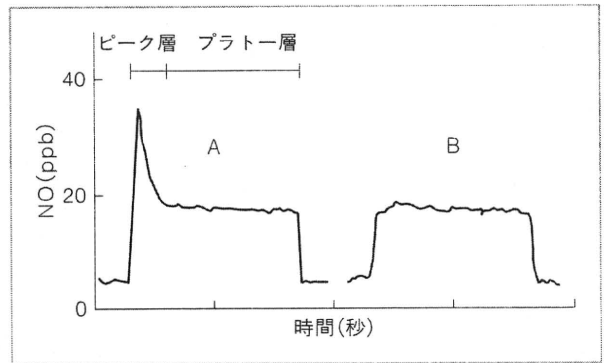


図4 呼気 NO 濃度の測定モニター画面 (文献 2 から転載)
A. 息こらえ後, または鼻からの吸気後の呼気 NO.
B. 口からの吸気後の呼気 NO.

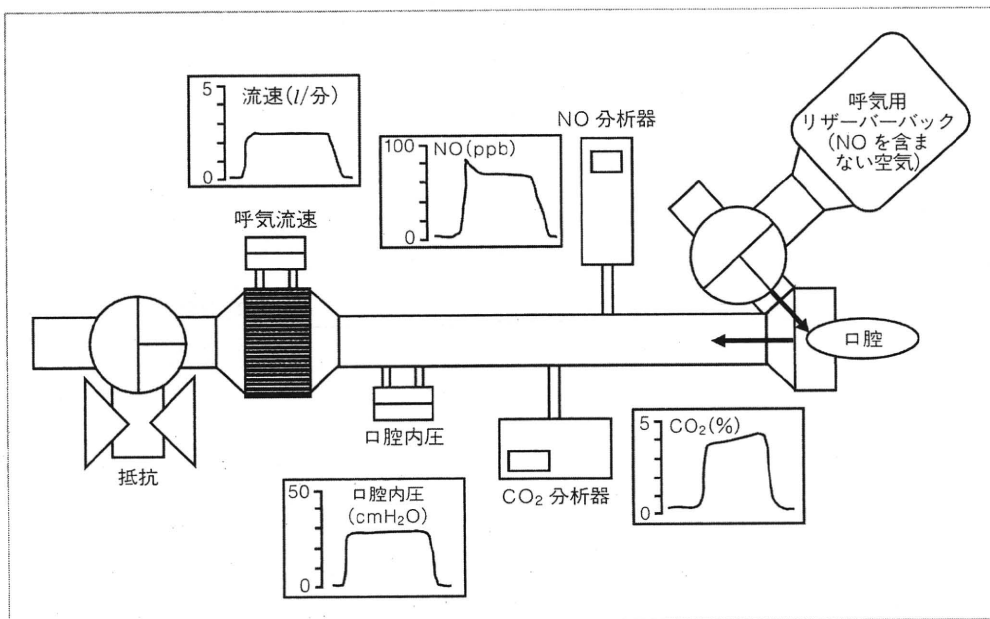


図3 呼気 NO 測定装置の模式図

(文献 2 から改変して転載)

位から呼出を始める。その際に呼気の一部をサンプリングポートから分析器に導き、化学発光法により NO 濃度を測定する、③被検者はモニターに表示される呼気流速と口腔内圧を見ながら、一定の流速と圧を維持したまま 20 秒間程度の呼出を行う、④呼気中の NO 濃度は連続的にモニターされる(図 4)。

3. サンプルバッグ法(オフライン法)

全肺気量位からの呼気をいったんバッグに収集し、後で NO 濃度を測定する方法である。その場に分析器がなくてもよいので簡便に効率よく NO を測定できるが、1 回呼吸法で見られたピーク相の部分までバッグに収集してしまう点が問題であり、この影響を避けるため NO フリーエアを吸気し、ノーズクリップをつけるなど、外

気や鼻腔の NO の混入を防ぐ必要がある。

4. 測定における注意事項

呼気 NO 濃度は呼気流速や呼出時の肺気量位などのさまざまな要因による影響を受ける。そのため測定条件を統一する必要がある。2005 年にはアメリカ胸部疾患学会とヨーロッパ呼吸器学会による標準測定法の共同声明が示されている⁴⁾。

①気道内で産生された NO は呼出流速が高くなれば多量の呼気で希釈されるため検出濃度が低くなり、その濃度は呼出流速に依存して変化する(図 5)。測定時には小児、成人ともに 50 ml/秒の呼気流速を保つことが推奨されている。②呼出時の肺気量位としては全肺気量位からの呼出が推奨されている。③鼻腔では高濃度の NO が産生されており、測定の際には鼻腔由来の NO を下気

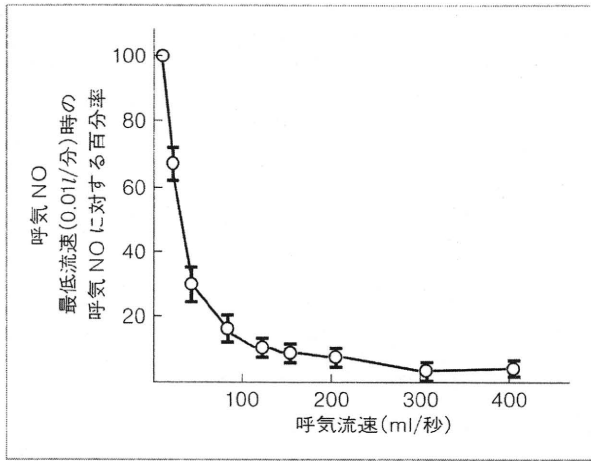


図5 呼気 NO と呼気流速の関係 (文献2から転載)

道由来の NO から分離する必要がある。そのために呼出の際に口腔内圧を高め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 cm H₂O の陽圧付加が推奨される。実際の測定ではマウスピースに抵抗管を接続し口腔内の圧力を上げる。④呼気 NO は呼出初期に鼻腔あるいは気道死腔由来の NO によるピーク相を形成し、その後一定のプラトー相を形成する(図4)。このプラトー相の NO 値は呼出の際に適当な抵抗がかけられ、呼出速度が一定であれば安定した値を示す。この値は下気道由来の NO 値であり、これを呼気 NO 値として表す。

● 気管支喘息と NO

気管支喘息は慢性持続性の気道炎症を特徴とする疾患であり、その気道炎症の程度は喘息重症度や気道過敏性の程度とも相関することから、気管支喘息患者において気道炎症をモニタリングすることは極めて重要と考えられる。

これまで気道炎症は気管支鏡を用いて採取する気管支生検組織および気管支肺胞洗浄液や高張食塩水の吸入後に採取する誘発喀痰などの検体を用いて評価されてきた。これらの方法は細胞由来の情報が得られるものの、侵襲性があり反復して行うことや重症例に実施することは困難であった。そのため、最近では非侵襲的な気道炎症のバイオマーカーとして、呼気 NO 濃度測定や呼気凝縮液分析が注目されている。なかでも呼気 NO 濃度測定は、簡便かつ非侵襲的で、再現性にも優れていることから最も臨床応用に近い気道炎症評価

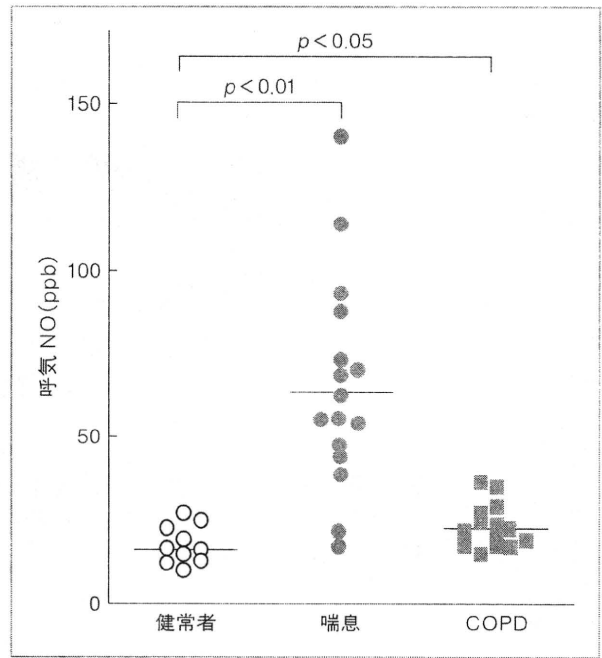


図6 呼気 NO 濃度と呼吸器疾患 (文献5から転載)
健常人や COPD(慢性閉塞性肺疾患)に比べ喘息では呼気 NO 濃度の上昇が認められる。

法である。

NO は NOS によって産生されるが、前述したように NOS は気道にも存在し、喘息の炎症関連物質の一つと考えられる。実際、喘息患者では健常人や慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 患者に比べて呼気 NO 濃度が上昇しており(図6)、この仮説を支持する⁹⁾。気道での NO の作用は気道平滑筋拡張作用や血流の保持といった生理的作用と、iNOS 由来の大量の NO による炎症惹起物質としての作用がある。動物実験では NOS 阻害薬による遅発型アレルギー反応の抑制¹⁰⁾や気道の好酸球浸潤抑制、気道過敏性亢進の抑制¹¹⁾が認められており、喘息における NO の炎症作用の優位性が示唆される。また、喘息気道において過剰に産生された NO がスーパーオキシドと速やかに反応することで形成されるパーオキシナイトライトは組織障害性が強く、喘息の気道炎症や難治化メカニズムにおける関連が示唆されている⁸⁾。

8 週間以上咳嗽が持続する慢性咳嗽は臨床での頻度が高い症状である。肺癌や肺結核など胸部画像検査で異常を呈することが多い疾患は比較的診断が容易であるが、胸部画像検査で異常を呈することのない喘息、逆流性食道炎、後鼻漏などは鑑

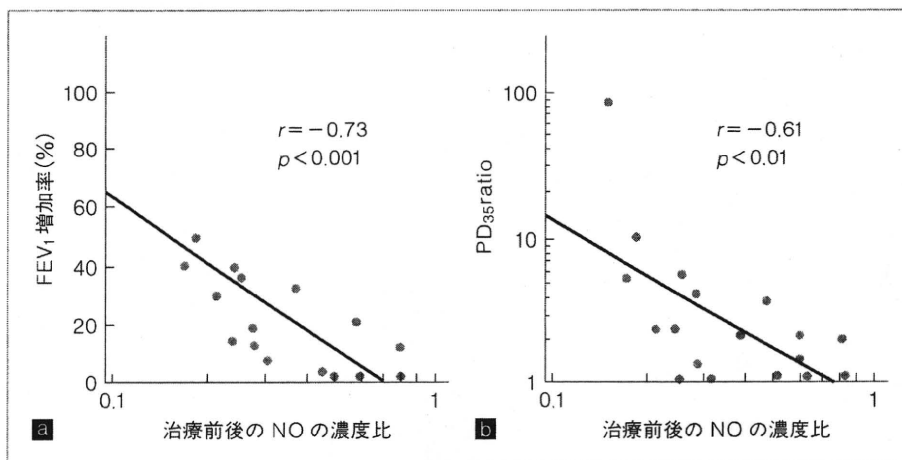


図7 呼気NO濃度と閉塞性障害、気道過敏性の関連 (文献11から転載)
気管支喘息ではステロイド治療による呼気NO濃度の減少が、閉塞性障害(a)や気道過敏性(b)の改善程度と相関する。

別診断に苦慮することがある。前述したように、喘息患者の呼気NO濃度は上昇しているが、他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ことが報告されている⁹⁾。

気管支喘息患者において、呼気NO濃度は一秒量やピークフローを用いて評価される閉塞性障害や気道過敏性(気道収縮物質であるメサコリン刺激に対する反応閾値)の程度と有意な相関を示すことが報告されており¹⁰⁾、重症度や病態の把握にも有用である。

喘息管理における呼気NO濃度測定

呼気NO濃度は誘発喀痰中の好酸球数とも有意に相関するが、NOの炎症反応が喘息の病態にかかわっていることは、呼気NO濃度の吸入ステロイドによる減少の程度が、閉塞性障害や気道過敏性の改善程度とよく相関することからも支持される(図7)¹¹⁾。この結果は、呼気NO測定が喘息の治療効果のモニタリングに有用であることを示している。最近の報告では、呼気NO濃度が47 ppbを超える喘息患者ではステロイド治療に対する反応性がより良好であることが示されており、治療反応性の予測指標としての有用性も報告されている¹²⁾。

また、喘息患者の呼気NO濃度を35 ppb以下に低下させることを目標に喘息治療を行った場合、従来の喘息ガイドラインに基づいた治療と比べて、同程度の喘息コントロールを得るために必

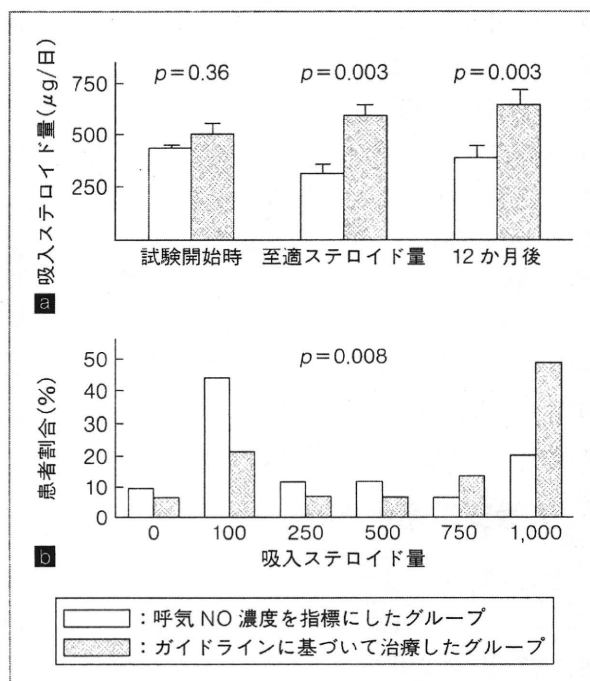


図8 呼気NO濃度を指標にした喘息管理 (文献13から改変して転載)
呼気NO濃度を指標としたグループではガイドラインに基づいて治療をしたグループに比べて有意に吸入ステロイド量が少なく(a)、患者分布でもより少ないステロイド量でコントロールできていることがわかる(b)。

要な吸入ステロイドの維持量を有意に抑制することができることが報告されている(図8)¹³⁾。このことは、呼気NO濃度のモニタリングが喘息管理効率の向上に結び付くことを示している。

これまでの喘息管理において、モニタリングは喘息症状と肺機能(一秒量、ピークフロー)を指標に行われてきたが、簡便かつ非侵襲的に気道炎症

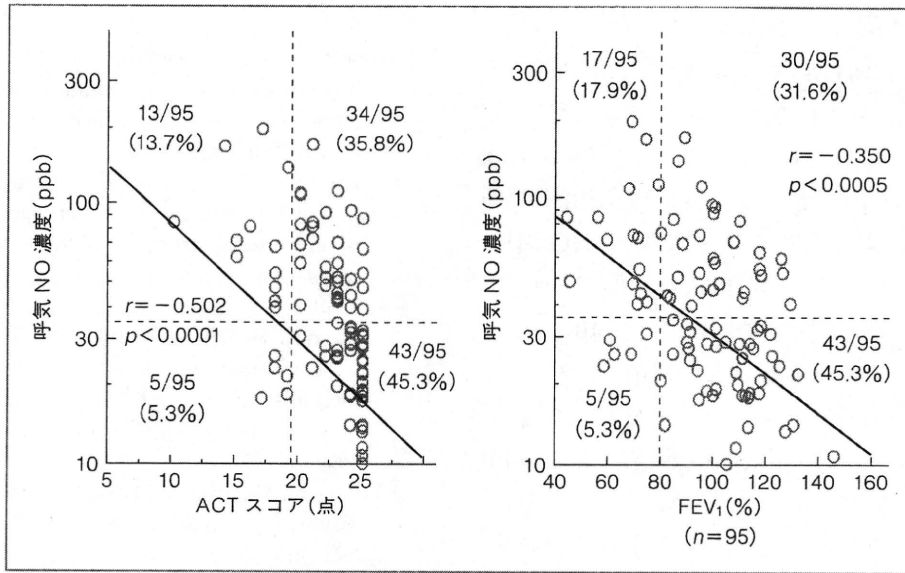


図9 呼気 NO 濃度と症状、閉塞性障害との関連

従来の喘息モニタリングの指標で自覚症状(ACT スコアで 20 点以上)や閉塞性障害(一秒量で 80%以上)が良好にコントロールされていると判定される症例でも呼気 NO 濃度が高値(35 ppb 以上)である症例が少なからず存在する。

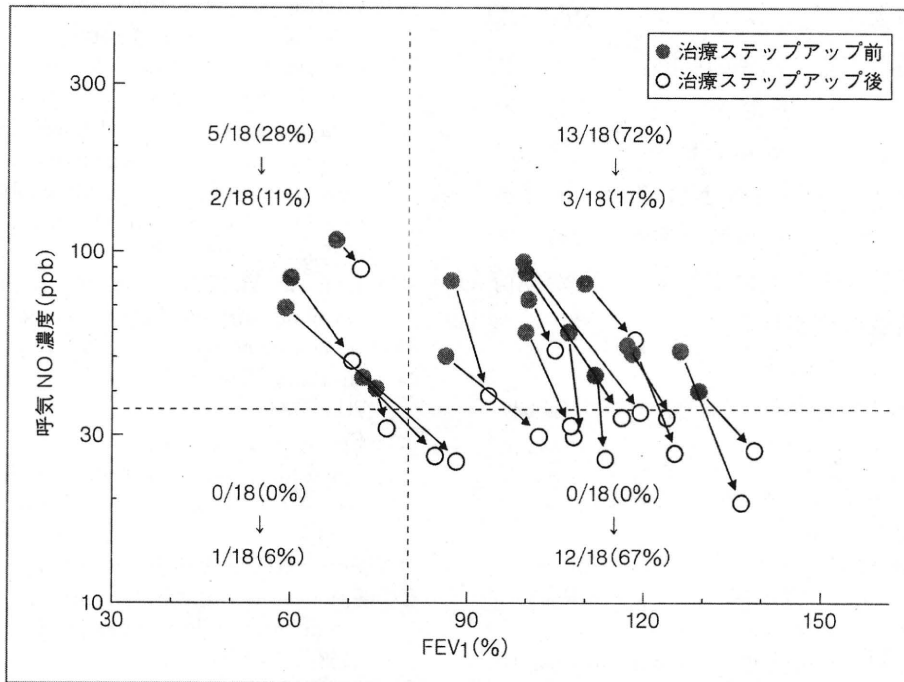


図10 治療ステップアップによる呼気 NO 濃度と閉塞性障害の改善

呼気 NO 濃度が高値である症例に喘息治療を強化すれば、呼気 NO 濃度の改善に伴い、一秒量が正常化する症例が少なからず存在する。

の評価が可能な呼気 NO 測定が臨床応用されれば、喘息病態の本態で最も重要な治療標的である気道炎症もモニタリングすることが可能となる。われわれは、吸入ステロイドで治療中の喘息患者を対象に肺機能、症状(ACT(asthma control test)スコア：患者自身による喘息コントロール

の評価法で 20 点以上であれば良好なコントロール状態であると判定される)と呼気 NO 濃度との関連について検討した。

喘息患者の呼気 NO 濃度は ACT スコアや閉塞性障害の程度と有意な相関を示したが、患者自身は喘息コントロールが良好と判定している症例の

44% (77 例中 34 例), 一秒量が正常域 (80% 以上) である症例の 41% (73 例中 30 例) において呼気 NO 濃度が 35 ppb 以上のレベルで残存していることが明らかとなった (図 9)。さらに, 呼気 NO 濃度が 35 ppb 以上の症例において喘息治療の強化を行うことにより 72% の症例で呼気 NO 濃度が 35 ppb 以下に制御され, 40% の症例で一秒量が正常化することが明らかになった (図 10)。

この結果から, 従来の症状と肺機能を指標とした喘息状態の評価ではコントロール良好と判定される症例においても, 呼気 NO 測定による気道炎症評価に基づいた治療介入を行うことにより, 肺機能をより改善できる症例が少なからず存在することが示唆された。

おわりに

肺における NO 産生機序, 呼気 NO 濃度測定の原理と方法, 呼気 NO 濃度測定の喘息管理における臨床的意義について述べてきた。NO は炎症性肺疾患, 特に気管支喘息の病態において重要な位置を占めていると考えられる。呼気 NO 濃度の測定機器の簡便化も進んでおり, 一般臨床応用は間近に迫っている。呼気 NO 濃度測定は具体的な喘息の管理目標を医療者と患者が共有できる点からも喘息管理の向上に寄与することが期待され, 早急な普及が望まれる。

文 献

- 1) 一ノ瀬正和: NO と気管支喘息. 内科 76: 626-629, 1995
- 2) 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) 実験プロトコル. 共立出版, pp 252-257, 2000
- 3) 一ノ瀬正和: NO の病態での位置づけ. 工藤翔二 (監), 大田健, 一ノ瀬正和 (編): 気管支喘息のすべて. 文光堂, pp 152-153, 2006
- 4) American Thoracic Society, European Respiratory Society: ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the on-line and off-line measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. Am J Respir Crit Care Med 171: 912-930, 2005
- 5) 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
- 6) Sugiura H, Ichinose M, Oyake T, et al: Role of peroxynitrite in airway microvascular hyperpermeability during late allergic phase in guinea pigs. Am J Respir Crit Care Med 160: 663-671, 1999
- 7) Koarai A, Ichinose M, Sugiura H, et al: Allergic airway hyperresponsiveness and eosinophil infiltration is reduced by a selective iNOS inhibitor, 1400W, in mice. Pulm Pharmacol Ther 13: 267-275, 2000
- 8) Sugiura H, Komaki Y, Koarai A, et al: Nitritative stress in refractory asthma. J Allergy Clin Immunol 121: 355-360, 2008
- 9) 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
- 10) 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
- 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) 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
- 13) 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

特 集

呼吸器疾患の病態を機能検査から考える

気管支喘息

一ノ瀬 正和

要 旨 気管支喘息は「気道の慢性炎症」が疾患の本態である。炎症細胞や構築細胞から放出される多彩な化学・神経伝達物質、サイトカイン等により大きく可変的な気流制限を示し、それが1秒量やピークフローの日内・週内変動となって現れる。さらに、気道収縮物質に対して気管支が容易に狭窄する「気道過敏性亢進」といった特性が気流制限の可逆性(変動性)を一層増幅する。ただし、COPDのような肺泡破壊は呈さないで、肺の硬さや拡散能は正常である。

一ノ瀬 正和：気管支喘息，呼吸 27(10)：965—972，2008

キーワード：気流制限 閉塞性障害 気道閉塞 気道過敏性 可逆性

はじめに

気管支喘息は国際ガイドライン(Global Initiative for Asthma:GINA)で表1のように定義される。つまり、「慢性的な気道炎症といった病理学的変化に起因した、可変性に富む気流制限を生理学的特性として示す疾患」ということである。本稿では、気管支喘息の病態を、呼吸機能検査の側面から解説する。

I. 可変性に富む気流制限

気管支喘息患者の呼吸機能は完解期の正常から、発作時の高度の気流制限(閉塞性障害)まで幅広い変化を示す。閉塞性障害はスパイロメトリーで1秒量および1秒率の低下として現れる。 β_2 刺激薬のような気管支拡張薬の吸入により、1秒量が大きく改善する場合も多く、診断に役立つ(図1)²⁾。ただし、最近の報告では、慢性閉塞性肺疾患

(COPD)患者の65%でベースラインの15%以上、55%で200 ml/以上といった気管支拡張薬に対する反応性が報告されているので³⁾、気道の可逆性は喘息の絶対的な特性ではないことに留意が必要である。

臨床的にはピークフロー(PEF)モニターを行うことにより、患者の気流閉塞の変動をモニターする方法が簡便で有用である(図2)¹⁾。PEFの日内変動が10%を超える場合は喘息を示唆する。

前項(今日における喘息の定義)に述べたように、気管支喘息患者の気道には、多彩な化学伝達物質が放出されている。これら化学伝達物質は、ロイコトリエンD₄やヒスタミンのように気管支平滑筋の収縮作用や血管拡張および透過性亢進作用を示す。気管支平滑筋の収縮が気道狭窄につながることは容易に推定できるし、血管系の反応は気道壁の浮腫からやはり気道狭窄につながる。

β_2 刺激薬吸入に代表される気管支拡張薬の投与は気道平滑筋の収縮に対する拮抗作用のみならず血管系の反応も抑制し、気道拡張反応(つまり可逆性)を示す。即ち喘息気道における「可逆性の大きさ」は、それだけ炎症関連物質(化学伝達物質)にさらされていることを示す。

喘息に比べCOPDは「気流制限の変動が小さい」が、これは①喘息ほど多彩な気道収縮物質が放出されていない、

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 641-8509, Japan

表1 国際ガイドライン(GINA)による気管支喘息の定義

喘息は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、胸部圧迫感および咳が、特に夜間や早朝に起こる。これらの発作は通常、肺内部の広範囲な、しかし様々な程度の気流閉塞を伴っており、しばしば自然に、もしくは治療により可逆性を示す。

(National Heart, Lung, and Blood Institute/World Health Organization¹⁾. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention : 2006 より引用)

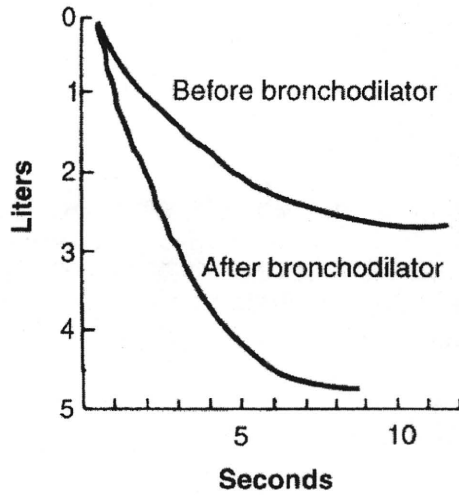


図1 気管支喘息患者の気管支拡張薬投与前後の努力呼出曲線

気管支拡張薬により気道が拡張し、呼出が容易になった(1秒量が著明に増加した)ことが分る。

(West JB²⁾. Pulmonary Pathophysiology, 7th edition : 2008 より引用)

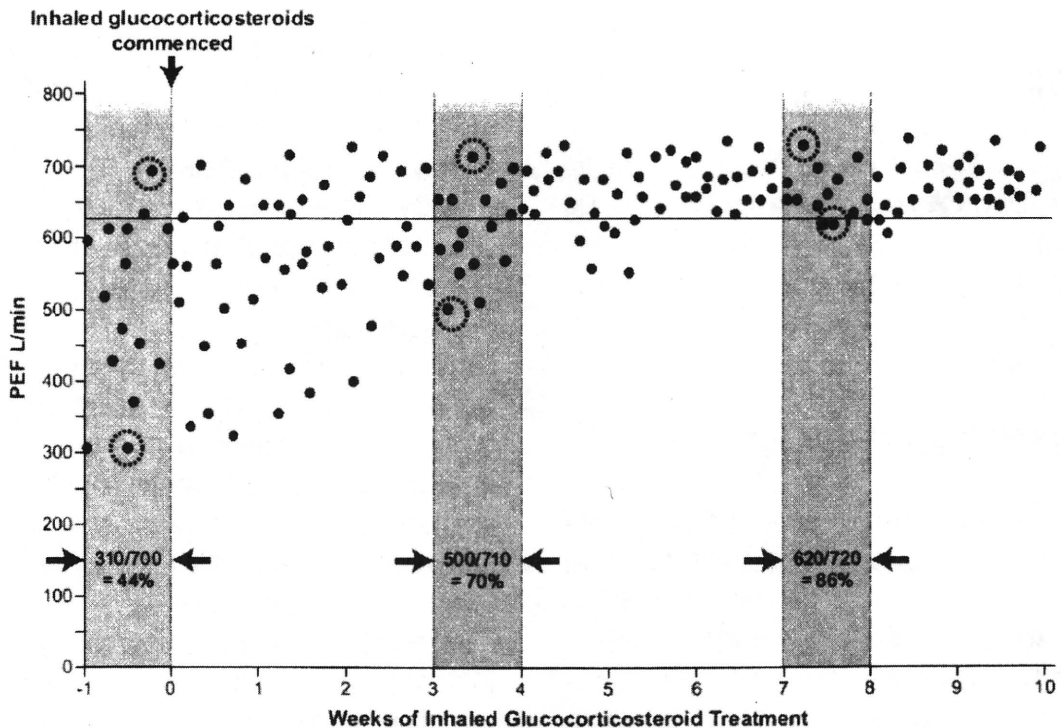


図2 吸入ステロイド投与前後のピークフロー(PEF)の変化

治療前は PEF の変動が大きいことから、気道径が狭窄と拡張を繰り返していると考えられる。吸入ステロイド投与後は PEF が高い値で変動も少なく、気道径が拡張した状態に保たれていると推定される。

(National Heart, Lung, and Blood Institute/World Health Organization¹⁾. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention : 2006 より引用)

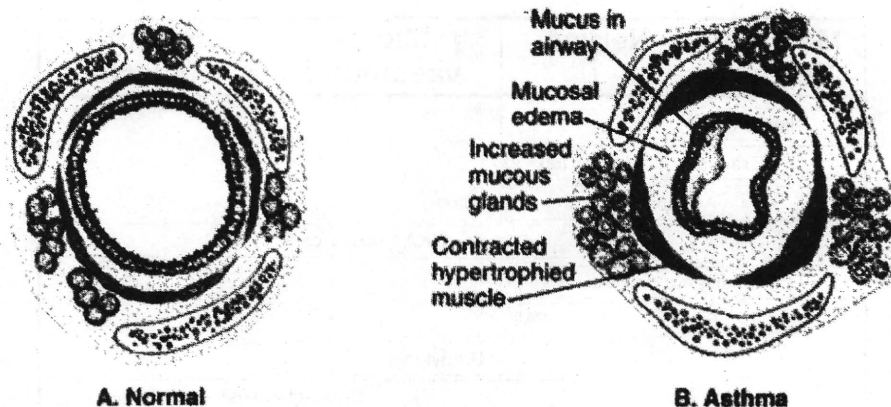


図3 健常者(A)と喘息患者の気道断面(B)
 喘息患者では、浮腫、粘液腺の増加、平滑筋の肥厚により気管支壁が厚くなっている。
 (West JB²⁾. Pulmonary Pathophysiology, 7th edition : 2008 より引用)

といった「化学的」因子に加え、②COPDには気腫性変化による肺の弾性収縮圧の低下や気道壁の線維化があるといった「物理的」因子による。

喘息ではロイコトリエンD₄をはじめとした多彩な気道収縮が気道に存在するため、抗コリン薬に比べβ₂刺激薬のほうが大きな効果を示す。一方、COPDでは、気道を収縮させている物質は迷走神経由来のアセチルコリンであり、抗コリン薬のほうがβ₂刺激薬より効果が大きい、といった相違も両疾患の病態を考えるうえで重要である。

さらに、喘息の「可変性に富む気流制限」は気道過敏性の亢進も大きな原因となっている。

II. 気道過敏性亢進

気道過敏性とは、気道収縮物質に対して気道が狭窄反応を示す度合いのことであり、気管支喘息患者で亢進が認められる¹⁾。気道狭窄は、気道平滑筋の収縮に加え、気道血管の拡張および血管透過性亢進による気道壁の浮腫によって起こる(図3)²⁾。気道過敏性亢進には気道炎症をはじめ幾つかの因子が関与しているが、最近では遺伝的関与も指摘されている。気道過敏性亢進は喘息のみならずCOPD患者でも認められるが、これは閉塞性障害に付随したもので、閉塞性障害がなくても気道過敏性が亢進している喘息とは異なる(図4)⁴⁾。また、気道過敏性亢進は健常者でも数パーセントに認められる。健常者に認められる気道過敏性亢進の意義の詳細は明らかでないが、喘息への移行の危険因子とする考えもある。

気道過敏性検査には、気道平滑筋を直接的に刺激して気道狭窄を起こす薬剤(アセチルコリン・ヒスタミン)吸入負荷と、アデノシン吸入による肥満細胞のメディエーター放

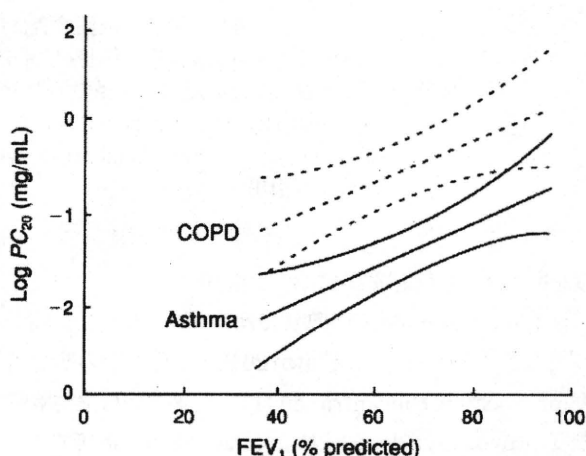


図4 気道過敏性の程度(Y軸：気管支収縮薬の閾値)と1秒量(X軸)の関係

喘息、COPDともに気道過敏性亢進を示すが、同程度の閉塞性障害の場合、喘息で明らかに気道過敏性が亢進している。

(Brand PLP, et al⁴⁾. Am Rev Respir Dis 143 : 1991 より引用)

出、運動(過換気)による気道粘膜面の高浸透圧刺激や知覚神経刺激による肥満細胞および知覚神経刺激による間接的な気道平滑筋収縮を来すものがある(図5)¹⁾。直接刺激に対する気道過敏性の亢進は気管支喘息だけでなくCOPDでも認められるが、間接刺激に対する気道過敏性は喘息特異的である。このことは、気管支喘息において、気道壁の炎症細胞や神経が気道収縮物質を放出しやすい状態にあることを示唆する。

気道過敏性を測定する場合には、気道収縮薬を低濃度から被検者に一定時間ずつ吸入させ、倍々に濃度を上昇させ、スパイログラムや体プレチスモグラフで気道内径の狭窄程

Mediator Release	Nerves	Micro-vascuture	Smooth Muscle
Allergen			
Exercise cold air fog			
Adenosine			
	NKA Substance P		
	sulphur dioxide		
		PAF	
		Bradykinin	
		Prostaglandins	
		Leukotrienes	
		Histamine	
		Acetylcholine	

図5 気道過敏性検査に用いられる刺激と反応する器官

例えば抗原は炎症細胞を刺激しメディエーターを放出し気道を取縮させる。運動誘発喘息は炎症細胞と神経の両者を刺激する。
 (National Heart, Lung, and Blood Institute/World Health Organization¹⁾. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention : 2006 より引用)

度をモニターし反応閾値を求める(図6)⁵⁾。

日本アレルギー学会の標準法ではエアロゾルを2分間ずつ吸入させ、吸入後の1秒量が20%低下した際の薬物濃度(provocative concentration : PC₂₀),あるいは薬物累積濃度(provocative dose : PD₂₀)で気道過敏性を評価する。気道収縮薬は吸入で用いるが、薬剤の安定性、咳の誘発性の低さ、血圧に対する影響の少なさからアセチルコリンやメサコリンが用いられる。

東北大学の瀧嶋・飛田らによって開発されたアストグラフはメサコリンの連続吸入による呼吸抵抗の変化を直記式に表示するもので簡便である(図7)⁶⁾。

Ⅲ. 肺容量, 肺の硬さ(弾性収縮力), 肺拡散能

最近、気管支喘息の炎症は中枢から末梢側にまで広範に存在し、肺胞壁まで炎症細胞が浸潤していることが報告された(図8)⁷⁾。しかし、COPDと異なり気管支喘息では肺胞壁の破壊は起こらず、全肺気量(total lung capacity : TLC)は120%以内である。ただし、気流制限により、機能的残気量(functional residual capacity : FRC)や残気量(residual volume : RV)は正常値の120%を超えて増加する。

肺の硬さは、肺内外圧較差を横軸に、肺容量変化を縦軸にプロットした肺の「圧-量曲線」の傾き(コンプライア

ンス)で評価する。現在、バルーンを用いた食道内圧(=胸腔内圧)測定を行うことは臨床上稀になり、コンプライアンス測定はされていないが、疾患理解のための概念としては重要である。COPDのような肺胞破壊によるコンプライアンスの増大は、通常気管支喘息には認められない(図9)⁸⁾。

肺拡散能とは、肺における酸素の取り込み能力のことであり、通常一酸化炭素(CO)を指示ガスとして用いて評価する(DLco)。COPDでは気腫化によって、有効拡散面積が減少しておりDLcoは低下するが、気管支喘息では通常低下しない。ただし、閉塞性障害が高度な喘息では、換気・血流の不均等からDLcoが軽度低下する。

Ⅳ. 呼気一酸化窒素(NO)濃度

先に気管支喘息は「慢性炎症性疾患」とであると紹介した(表1参照)。この炎症には、好酸球、肥満細胞、リンパ球(Th2)といった炎症細胞や気道上皮、分泌腺といった構築細胞が関与している。NOは神経、血管内皮から放出され、生理的に重要な作用を示すが、炎症時に気道上皮や好酸球に過剰発現した誘導型NO合成酵素(iNOS)由来の大量のNOが産生され、気管支喘息の診断に対し有用性が高い(図10)⁹⁾。

吸入ステロイドは気管支喘息の炎症に関与する広範な細

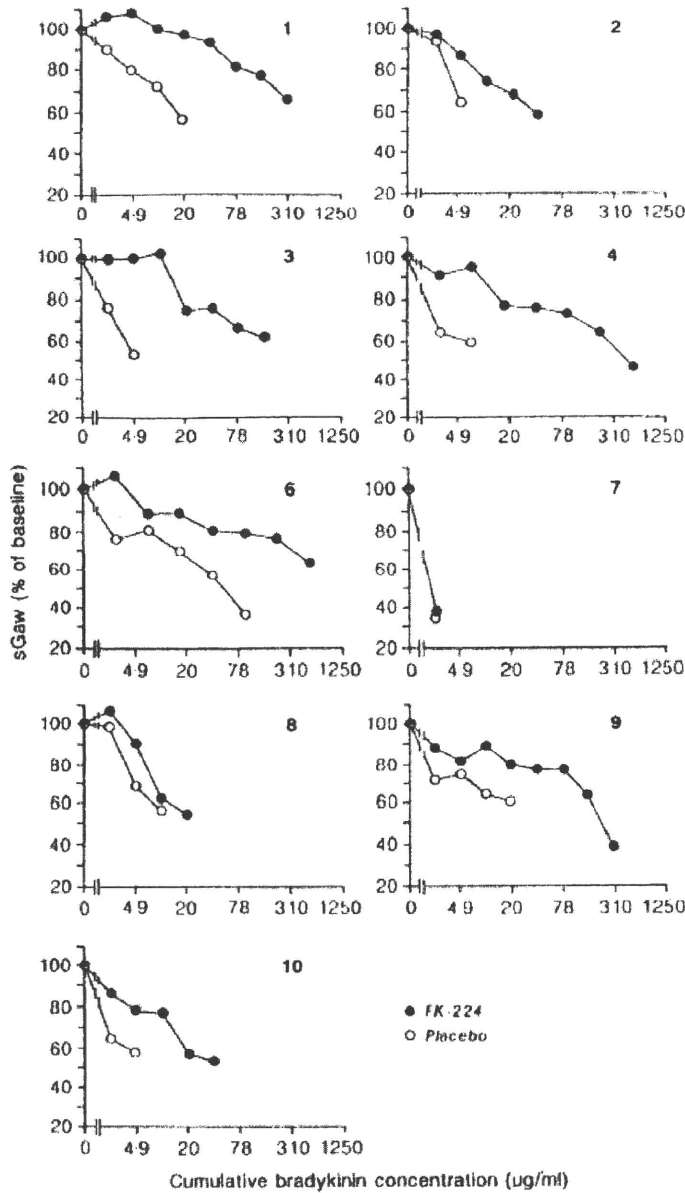


図6 気管支喘息にみられるブラジキニン吸入による気道狭窄反応 (気道過敏性亢進)

SGaw は気道抵抗の逆数。タキキニン拮抗薬(FK224)で反応の抑制があり、喘息気道でブラジキニン吸入における知覚神経刺激により内因性タキキニンの放出が起こったことが推定される。(Ichinose M, et al⁵⁾. Lancet 340:1992より引用)

胞群を広く抑制し、治療効果が高い。吸入ステロイドによる喘息気道の炎症改善程度と過敏性改善程度はよい相関を示し(図11)¹⁰⁾、気道過敏性は気道炎症と密接に関連していることを示唆する。

V. 難治性喘息と呼吸機能

通常量の吸入ステロイドでコントロール不良な喘息を難

治性喘息と呼ぶ¹¹⁾。

難治性喘息の病態に関しては、ステロイド抵抗性の炎症、喫煙による吸入ステロイドの効果の減弱等が想定されている。難治性喘息では、先に述べた呼気NOが吸入ステロイドで十分に低下しないことから、iNOSのステロイド抵抗性もその一因かもしれない¹²⁾。

難治性喘息と通常の喘息を呼吸機能で比べた場合、同程度の閉塞性障害でも難治群では努力肺活量(forced vital

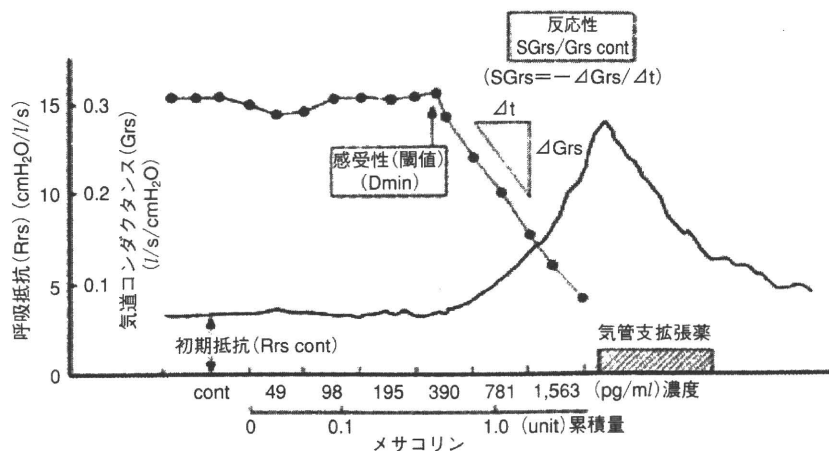


図7 アストグラフによる気道過敏性の解析方法
(Takishima T, *et al*⁶⁾. *Chest* 80:1981より引用)

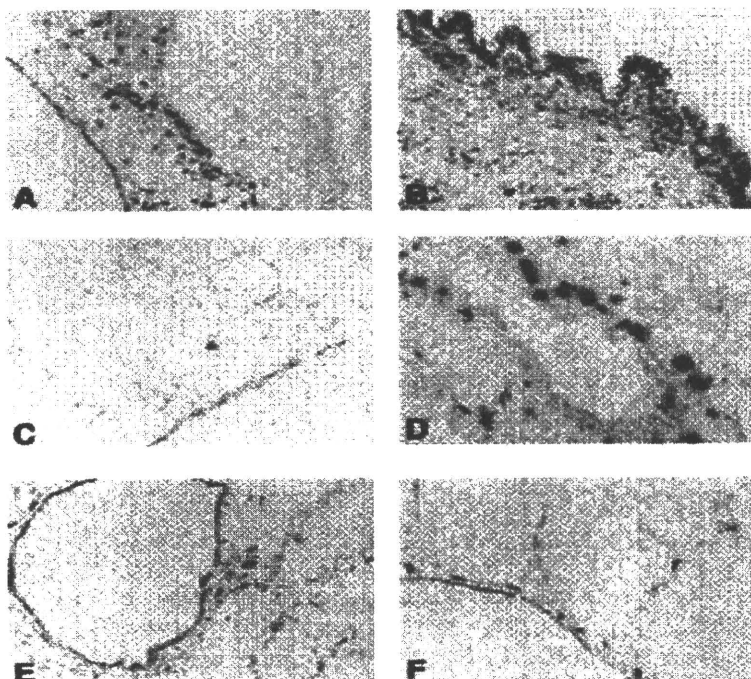


図8 喘息患者は健常者(C)に比べて中枢気道(A, B), 末梢気道(C~E), 肺泡領域(F)で細胞浸潤が多い。しかし, 肺泡破壊は認められない。
(Hamid Q, *et al*⁷⁾. *J Allergy Clin Immunol* 100:1997より引用)

capacity:FVC)の低下が大きいことが最近報告された(図12)¹³⁾。FVCの低下は, 気道の閉塞によるエアートラッピングが生じていることを示す。難治性喘息の生理的特性として, 末梢気道閉塞があることを示唆し, 治療法の開発に重要な所見と考えられる。

おわりに

以上, 気管支喘息の病態に関し生理学的側面から解説し

た。疾患の病態理解と治療法開発には疾患を起こす物質の同定, 即ち生化学的評価が重要であるが, 同時に臓器で起こっている現象の物理的理解, 即ち生理学的解析が必須なことを強調して稿を終える。

文 献

- 1) National Heart, Lung, and Blood Institute/World Health Organization. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Updated 2006.