

気管支喘息の病態生理学的異常とその治療

相沢, 久道
九州大学医学部附属胸部疾患研究施設 : 助教授

<https://doi.org/10.15017/7239411>

出版情報 : 福岡医学雑誌. 87 (8), pp.169-172, 1996-08-25. Fukuoka Medical Association
バージョン :
権利関係 :



解 説

気管支喘息の病態生理学的異常とその治療

九州大学医学部附属胸部疾患研究施設助教授

相 沢 久 道

は じ め に

気管支喘息（以下喘息と略）は、現在では気道炎症、気道過敏性、可逆的な気道狭窄によって定義される疾患であると考えられている。以前の考え方と大きく異なるのは、喘息の最も基本的な異常は気道の炎症であると捉えることである。この考え方に立つと喘息治療において最も重要なことは気道の炎症の治療であると考えられ、それが臨床的に非常に有効であることもこの10年ほどの間にわかってきた。ここでは、喘息の発症機序について、気道炎症と気道過敏性を中心に解説し、それに対して具体的にどう治療していけばよいかを述べたい。

1. 気管支喘息と気道過敏性

喘息の生理学的特徴が気道過敏性であることは以前より知られていたが、最近の研究により気道過敏性の原因は気道の炎症であることがわかってきた。そこで、まず気道過敏性について述べる。

喘息患者は、アレルゲンなどの特異的刺激の他、冷気吸入や刺激物吸入などの非特異的刺激により気道収縮反応を起こす。これは、健常者に比し喘息患者では気道が刺激に対して収縮しやすい状態、すなわち気道の反応が亢進していることを表している。これが気道過敏性であり、喘息患者では健常者の30倍から100倍の気道過敏性が存在し、喘息の最も大きな病態生理学的特徴となっている。

気道過敏性の程度は、一定の気道収縮を誘発するのに必要な刺激物質の量で表される。刺激には化学的および物理的刺激が用いられるが、化学的刺激としてはアセチルコリン、メサコリン、ヒスタミン、ブラディキニン、 β 遮断剤、プロスタグランディンF₂ α 、ロイコトリエンなどの吸入、物理的刺激としては運動負荷、冷気吸入、過換気、高張または低張エロゾル吸入などが用いられる。現在ではこれらの刺激物質は特殊な場合を除いて吸入で投与される。これは、吸入投与は局所的であるため投与量が少なくすみ全身反応が少ないこと、反応が早いいため反応が起こればすぐに試験を中止でき、危険が少ないことによる。

具体的にはいくつかの方法があるが、これらの薬物を低濃度から順次高濃度のものを吸入させ、その時の肺機能の変化を記録し、一定の基準以上の肺機能低下が起こる薬物濃度を閾値として評価する。すなわち、閾値が低いということは低濃度の薬物で気道が収縮することを表し、気道過敏性が高いことを意味する。臨床だけでなく、動物実験においてもほぼ同様な測定が用いられる。

この様な方法で測定した気道過敏性と気道の炎症の程度がよく相関し、さらに動物実験において炎症の発症機序が徐々に明らかにされるようになり、気道の炎症の重要性が認識されるようになった。そこで、次に気道炎症について述べる。

2. 気管支喘息と気道炎症

喘息患者の喀痰中には好酸球を初めとする炎症細胞や脱落した気道上皮細胞が数多く含まれていることが、以前より知られていた。また、発作で死亡した喘息患者の剖検肺では、気道の広範な収縮とともに

気道壁には浮腫および好酸球をはじめとする炎症細胞の集簇がみられる。気道粘膜表面では線毛の傷害・気道上皮細胞の剝離がみられ、さらに狭窄した内腔には炎症細胞や脱落した上皮細胞を含んだ粘調な分泌物が多量認められる。喘息患者に対して気管支鏡を用いた気道壁の生検が、臨床研究として積極的に行われるようになると、発作のない緩解期の患者においても気道上皮細胞傷害と好酸球浸潤で特徴づけられる気道炎症が存在し、しかも炎症の程度と症状・気道過敏性の程度が良く相関することが相次いで報告されるようになった。さらに、気管支肺胞洗浄 (bronchoalveolar lavage, BAL) を用いた検討でも、気管支喘息患者では BAL 液中の好酸球・気道上皮細胞の増加が報告されている。

これらの検討の結果は、気管支喘息では好酸球浸潤と気道上皮細胞傷害によって特徴づけられる気道の炎症が基本的な異常である可能性を示唆している。

さらに、動物実験においてはオゾンやアレルギーを使ったモデルで気道炎症に伴って気道過敏性が起こる機序や、気道炎症の制御による気道過敏性の抑制が検討されている。

3. 気道過敏性と気道炎症

気道過敏性の成立機序の解明は気管支喘息の病因の解明につながると考えられる。現在では、気道過敏性は気道の炎症に伴って生じると考えられているが、その根拠をこれまでの報告をもとに述べたい。

1) 気道過敏性に及ぼす気道炎症の役割

イヌにオゾンを暴露すると、気道過敏性モデルを作ることが出来る。この時、気管支鏡を用いて気管の生検や BAL を行うと、気道上皮細胞の脱落と好中球の気道への浸潤で特徴づけられる気道の炎症が認められ、気道の炎症と過敏性が密接に関連していることがわかる。そこで、この気道炎症が過敏性の原因となっているのか、それとも過敏性の結果生じているのかを検討するために、cyclophosphamide により予め好中球を減少させ、気道に炎症が生じないようにした。cyclophosphamide を投与したイヌでは、オゾンを暴露しても気道への好中球の浸潤が起らず、気道過敏性も惹起されないことより、オゾンによる気道過敏性は好中球による気道の炎症によって生じていると考えられる。次に、気道に炎症が生じた後どのようなメディエーターによって過敏性が生じているのかを考える。オゾンによる過敏性はアラキドン酸代謝の cyclooxygenase, lipoxigenase 両方の阻害剤である BW 755 C や cyclooxygenase の阻害剤であるインドメサシンによって抑制されることより prostanoids によって引き起こされることが考えられる。さらに、トロンボキサン (TX) 生合成阻害剤を前投与したイヌでは、オゾンによる気道過敏性は抑制されたが、気道上皮の傷害と好中球の浸潤は抑制されなかった。この結果より、オゾンによる気道過敏性成立の機序は、気道上皮傷害に引き続き、気道内へ浸潤した炎症細胞から遊離される TX の作用によると考えられる¹⁾。

実際にヒトの喘息患者の気道過敏性の発症に TX が関与しているかどうかを検討してみた。TX 受容体拮抗剤である BAY u 3405 を喘息患者に double blind crossover で投与すると、BAY u 3405 投与期には気道過敏性は有意に低下しており、placebo と比較すると約 4~8 倍の差があった³⁾。これは、ヒトの喘息にも TX が重要な役割を演じていることを示すが、喘息患者は健常者に比べると 30~100 倍の気道過敏性があり、TX のみでそのすべては説明できない。

2) 気道上皮細胞の役割

気道炎症は様々な気道の構成細胞や炎症細胞、メディエーター、サイトカインなどが関与しており、その詳細な発症メカニズムはいまだ不明であるが、その中で気道上皮細胞がとくに注目されている。

気道上皮が傷害を受けると、まず障壁としての機能が低下することにより、迷走神経の C-fiber などの求心性の神経線維が刺激されやすくなるため迷走神経反射や軸索反射などを介する反射性の気道収縮が起こりやすくなる。また、気道壁の透過性が亢進し神経や気道平滑筋に刺激が到達しやすくなることも、気道の反応性を亢進させる。

気道上皮細胞は、このような物理的障壁としての作用のみならず、気道の炎症の成立過程や、気道平滑筋の調節に重要な役割を果たすことが考えられる。すなわち、イヌ気管上皮細胞を分離しアラキドン酸とインキュベーションすると用量依存性にロイコトリエン B₄ を産生することがわかった。

さらに、上皮細胞の傷害はプロスタグランジン E_2 や上皮由来弛緩物質 (EpDRF) の遊離を減少させる結果、平滑筋の収縮性を増強させる²⁾。また、上皮に存在するタキキニン・ヒスタミン・アセチルコリンなどの分解酵素の活性低下も平滑筋収縮に作用していると考えられる。

喘息患者の気道上皮傷害の発症機序は解明されていない。しかしながら、好酸球や好酸球から放出される蛋白である major basic protein (MBP) を気道上皮と培養すると、気道上皮の傷害がみられることが報告されており、また臨床的にも気道への好酸球の浸潤の程度と気道上皮の傷害とが相関することが報告されており、好酸球が気道上皮の傷害に中心的な役割を演じている可能性が強い。好酸球を中心とする炎症細胞が気道に集簇し炎症が生ずると、その炎症性メディエーターによって気道上皮が傷害を受け、その結果として気道過敏性が出現する可能性が考えられる。

この様に、気道上皮細胞は炎症の標的細胞となるだけでなく、炎症を引き起こす方の作用をも合わせ持つ。今後も、気道上皮細胞より産生される IL-8・GM-CSF・RANTES などのサイトカインの作用をより明らかにする必要があると思われる。

3) タキキニンの気道炎症に及ぼす役割

タキキニンによって引き起こされる神経因性炎症が気道過敏性に重要な役割を演じている可能性が近年指摘されている。タキキニンは気道においても軸索反射によって遊離される。また、モルモットにオゾンを暴露すると気道炎症と気道過敏性が惹起されるが、これらの変化は、capsaicin によりタキキニンを枯渇させると抑制されることより、タキキニンにより生ずる神経因性炎症であることがわかる。この様に、動物実験においては神経因性炎症が気道過敏性の原因になっていることが明らかにされているが、ヒトの喘息においてどの程度重要であるかについては、現在タキキニンの拮抗剤を用いた臨床研究や治療が行われている。

4) 自律神経の役割

気道炎症の存在下では自律神経や平滑筋の反応が変化することが予想される。すなわち、炎症性の化学伝達物質の存在下での自律神経の機能の変化が検討されている。タキキニンは迷走神経末端からのアセチルコリン (ACh) の遊離を促進し、平滑筋の収縮を増強させ、 PGE_2 や気道上皮細胞から遊離される因子は迷走神経末端からの ACh 遊離を抑制し、迷走神経性の収縮を抑制する。この様に、炎症の際遊離される化学伝達物質は迷走神経の機能を調節し気道過敏性に関与している可能性がある。

以上、喘息における気道炎症と気道過敏性の成立機序について述べた。現在個々の現象については、分子レベルの詳細な点まで解明されつつあるが、全体の流れはいまだ明らかにされていない。さらに、今後検討される必要がある。

4. 気管支喘息の治療

喘息は、可逆性の気道狭窄によって発作性の呼吸困難や喘鳴が生ずる疾患であるが、その原因は気道の炎症とそれに伴ってくる気道過敏性の亢進である。したがって、喘息の治療は、狭窄した気道を開いてやるとともに気道の炎症を治療し、気道過敏性を低下させてやらなければならない。

気管支拡張剤には、 β_2 刺激剤・キサンチン製剤・抗コリン剤があるが、効果の強さ・副作用・使いやすさなどを考えると β_2 刺激剤が第一選択薬である。気道炎症治療薬としては、吸入ステロイドと抗アレルギー剤があるが、臨床的に効果が確実なのは吸入ステロイドである。

β_2 刺激剤もステロイドも定量噴霧式吸入 (Metered dosed inhaler, 以下 MDI と略) で投与するのを原則とする。同じ薬剤を吸入で投与すると、内服で投与した時の 1/50~1/100 の量ですむため、全身的に吸収される量が少なく、副作用が少ないという利点がある。ただし、MDI は患者の技術によって効果が大きく異なるので、最初は必ず医師自身が指導し、その後も時々吸入状況を確認する必要がある。また、吸入の効率をよくし口腔内沈着を減少させるための吸入補助器具としてスパーサーがある。吸入が上手に出来ない患者やステロイドの吸入には原則としてスパーサーを用いた方がよい。

喘息治療に対するテオフィリン製剤の評価は必ずしも一定していないが、近年はテオフィリンの抗炎症作用が注目され、見直される傾向にある。しかしながら、テオフィリンの抗炎症作用を期待した低用量持

続療法の効果については、いまだ一致した見解はない。現在のところ、気管支拡張作用を発揮する血中濃度 10~20 $\mu\text{g/ml}$ を維持するように、モニターしながら使うのがよい。

次に、諸外国と比べわが国において特殊な地位を占める喘息治療薬として抗アレルギー薬がある。抗アレルギー薬は、作用機序が明らかでない、臨床的な有効率が低い、肺機能などの客観的な指標の改善がみられないなど様々な問題点がこれまでも指摘されてきた。しかし、近年開発された薬剤では、作用機序も明らかで臨床試験の有効率も高いものが開発されている。

以上、喘息の発症における気道炎症の役割とその治療の重要性について述べたが、呼吸器領域では現在最も盛んに研究が行われている分野であり、数年後にはさらに新しい治療法の開発も期待される。

References

- 1) Aizawa H, Chung KF, Leikauf GD, Ueki IF, Bethel RA, O'Byrne PM, Hirose T and Nadel JA: Significance of thromboxane generation in ozone-induced airway hyperresponsiveness in dogs. *J. Appl. Physiol.* 59: 1918-23, 1985.
- 2) Aizawa H, Miyazaki N, Shugemaysu N and Tomooka M: A possible role of airway epithelium in modulating hyperresponsiveness. *Br. J. Pharmacol.* 93: 139-45, 1998.
- 3) Aizawa H, Shigyo M, Nogami H, Hirose T and Hara N: BAY u3405, a thromboxane A2 antagonist, reduces bronchial hyperresponsiveness in asthmatics. *Chest* 109: 338-342, 1996.