

**総説： 成人の重症喘息** The Lancet 西伊豆早朝カンファランス 仲田

Review: The mechanism, diagnosis, and management of severe asthma in adults

The Lancet, vol 368, Number 9537, August 26-September 1, 2006

たいていの喘息患者は吸入ステロイドと  $\beta_2$  agonist の併用でうまくコントロールできるが 10%は高用量の吸入ステロイドと long-acting  $\beta_2$  agonist をもってしてもコントロールできない。喘息の入院歴のある患者の死亡率は 10 倍にもなる。

### 1 . Subphenotype ( 亜表現型 )

重症喘息の多くは小児期にアトピーがあり持続性の wheezing で始まるが成人発症の喘息は普通アレルギー性でないので COPD などと間違われる。その病理は古典的アレルギーに似て Th 2 ( T-helper2 ) inflammation であり組織の remodelling がおこる。タバコは喘息重症化の重要な因子でステロイド抵抗性を助長し強い neutrophilic response を起こす。

### 2 . 環境での暴露

重症喘息でアトピーはそれほど多くないが、60%では関係し通年性アレルギー( house dust, ゴキブリ、Aspergillus と Alternaria などの真菌) が更にこれに加担する。

重症喘息ではアトピーの場合でも空中アレルギーは余り関与せず感染や大気汚染がより関与する。職場の感作源は重要であり、IgE dependent の acid anhydrides ( エポキシ樹脂製造業 ) , bakers asthma や IgE dependent でない di-isocyanates ( ポリウレタン、プラスチック製造塗装、接着剤使用 ) がある。成年発症の喘息は職場での感作を疑え。タバコは喘息を重症化させる。

### 3 . 薬の副作用

喘息での気道は常に  $\beta_2$  receptor 刺激が必要であり blocker を投与すると  $\beta_2$  agonist に反応しない重症喘息を起こす。従って喘息では blocker は禁忌である。ACE - I や adenosine も喘息を悪化させる。

アスピリン喘息の三徴は鼻炎、flushing と喘息であり cysteinyl leukotriene 形成が増加する。アスピリン喘息は小児では成人の 1/4 であり cysteinyl leukotriene 合成酵素形成と関係するかも。多くの NSAIDs ( non-selective cyclooxygenase inhibitor ) が喘息を起こすが、celecoxib や refecoxib などの cyclooxygenase 2 inhibitor は喘息を起こさない。アスピリン喘息は cysteinyl leukotriene receptor antagonist である montelukast(キプレス、シングレア)に良く反応する。

重症喘息に合併するその他の因子には睡眠時無呼吸や声帯機能不全があり疑ってかかれ。

#### 4 . 内分泌因子

小児期では喘息は男子に多いが十代初期には重症喘息は女子に多くなり成人では女子に2, 3倍多い。これは内分泌因子によると思われる。喘息は月経サイクルと関係がありまた妊娠(特に2期、3期)で改善する。Thyrotoxicosis, 肥満も喘息の悪化因子で減量で改善。

#### 5 . 合併症

慢性鼻炎、鼻ポリープ、副鼻腔炎も喘息重症化に関係がありこれらの上気道疾患の治療で喘息は改善し喘息治療では呼吸気道全体を治療することが大事である(“one airway concept”)。GERD(胃食道逆流)のPPIによる治療も喘息を改善させる。

#### 6 . 重症喘息の機序

過去20年の研究で喘息発生はアレルギー経路が基盤でありT細胞のsubset(Th2-likeと命名)が主役であり、軽症、中等症の喘息はステロイドが有効である。しかし重症になると好中球が主役となり組織破壊と気道のremodellingが進行し平滑筋の数とサイズが増加しステロイドが効かなくなる。ステロイドを増やしてもmast cell数は変わらずTNFが増える。重症喘息では気道閉塞が固定化されてくる。

生食吸入だけで高度の気道収縮を起こす不安定な気道を持つ者がありbrittle asthmaといわれ若い女性で重症のアトピーのことが多い。気道の肥厚は重症度に比例するが気道の過敏反応は逆に低下し気道肥厚は気道収縮に対する防衛とも考えられる。喘息が重症になるにつれ呼吸困難の自覚が減少し生命の危険がある。喀痰も増加し重症喘息ではやっかいである。ステロイドは喘息の70%にしか効かないが重症喘息ではさらに有効性は下がる。

#### 7 . 喘息再燃

喘息の再燃の多くはウイルスと関連することが遺伝子検査から分かってきており特に感冒のウイルスが重要である。ウイルスによる喘息再燃は決まった季節に起こり下気道のneutrophiliaが起こりステロイドが効きにくく死亡率を高める。正常人ではrhinovirusが気道表皮細胞に侵入すると免疫反応がcascadeで起こり最終的に細胞のアポトーシスによりvirusが排除されるが喘息ではinterferon産生が出来ぬためこの反応が起こらない。interferonの吸入などによりこれを修正できるのかもしれない。

Rhinovirusが喘息再燃後6ヶ月以上にわたり検出されたり、幼児期のrhinovirus罹患がwheezing持続の強い予測因子になることから呼吸器virusの存在が喘息発症、持続の原因になるのかもしれない。

Chlamydia pn. やMycoplasma pn. などの細菌も喘息再燃に関係する。急性重症喘息の

1 / 3で Chlamydia pneumoniae の抗体が上昇し、抗体陰性の患者に比し喀痰の好中球が多く好酸球の+イオン蛋白が多く炎症が激しい。

気道の CD8+T 細胞数（感染に対する重要な細胞）と肺機能の長期的な悪化は強い関係がある。空中の汚染物質（ozone, 粉塵、二酸化硫黄、酸化窒素）も喘息の悪化因子である。

また不十分な喘息コントロールも再燃の重要な原因である。喀痰の好酸球数はコントロールの良い指標でこれを正常化することにより再燃を防げる。喀痰に eosinophil が多いか neutrophil が多いかは良い指標になる。 好酸球の多い喘息患者（eosinophilic inflammation）では呼気中の酸化窒素（nitric oxide）も良い指標になるがステロイドを使用していると正常かもしれない。

## 7 . 慢性気道炎症

喘息では気道に eosinophilia があるが重症になると neutrophilia になりステロイドが反応しにくくなる。これは炎症反応が Th2 細胞から Th1 のパターンに移行し TNF と interferon の表出が増えることで説明される。重症喘息で TNF が 30 倍にも増える。

重症喘息患者の中で気道平滑筋が多いのに炎症に乏しいグループがあり pauci-inflammatory asthma と言い、未だ知られていない表現形なのかもしれない。

喘息で死亡した患者の末梢気道でも炎症、平滑筋増殖、リモデリングが見られる。

## 8 . 重症喘息の治療

まず高容量の吸入ステロイドと長時間作用型 agonist 吸入（両者の合剤もある）が標準治療である。Cysteinyl leukotriene receptor antagonist（キプレス、シングレア）と徐放型 theophylline も選択肢になる。ステロイド吸入は beclomethasone dipropionate 換算で 1日 800 から 1000 μg を越えると効かなくなり副作用（骨粗鬆症、皮膚の菲薄化、白内障）も増える。2000 μg を越えたら要注意である。 新しいステロイド、ciclesonide は有効であるが重症喘息での高用量使用はまだ認可されてない。必要なら長期経口ステロイドを使用するが最小量にとどめる。

Cochrane review では長時間作用型 agonist 使用により吸入ステロイド量を 57%まで減らせた。各国で過去 3 - 5 年間に喘息死亡率が低下したのは吸入ステロイドによると推測される。ステロイドを減らすために methotrexate、cyclosporineA, 経口 gold などの追加治療があるがその効果は限られ副作用もある。Chlamydia pn . が喘息再燃に関与していると思われる時は macrolides が効くことがある。 治療が余りに複雑だと患者が止めてしまう。極端な場合は両側肺移植することもある。

重症喘息で抗コリン剤はほとんど効果がない。

重症喘息では鼻炎、副鼻腔炎の治療も重要である。GERD に対しては PPI を投与し肥満者

では減量を勧める。

新しい治療として Omalizumab(IgE blocking antibody)の週1,2回皮下注があるが2/3位でしか効かない。TNF を阻止する etanercept (エンブレル) で驚くほど良好の結果が得られており大きなブレイクスルーになるかも知れない。現在、喘息に対し etanercept と抗 TNF monoclonal antibody のトライアルが進行中である。

## まとめ

1. たいていの喘息は吸入ステロイドと 2 agonist の併用でコントロールできる。
2. 成年発症の喘息は職場での感作（エポキシ樹脂、接着剤、小麦粉等）を疑え。
3. 喘息の入院歴のある患者の死亡率は 10 倍にもなる。
4. アスピリン喘息は montelukast(キプレス、シングレア)に良く反応する。
5. 重症喘息では睡眠時無呼吸や声帯機能不全も疑え。
6. 喘息は男子に多いが十代では重症喘息は女子に多く成人では女子に 2, 3 倍多い。
7. 喘息治療で呼吸気道全体（副鼻腔炎、鼻炎、鼻ポリープ）を治療することが大事である（“one airway concept”）。
8. 生食吸入だけで高度の気道収縮を起こす不安定な気道を持つ者があり brittle asthma といわれ若い女性で重症のアトピーであることが多い。
9. 喘息の再燃の多くはビールスと関連し特に感冒のビールスが重要である
10. Chlamydia pn. や Mycoplasma pn. など喘息再燃に関係する。
11. 喘息では気道に eosinophilia があるが重症になると neutrophilia になりステロイドが反応しにくくなる。
12. 喀痰に eosinophil が多いか neutrophil が多いかは治療の良い指標。呼気中の酸化窒素（nitric oxide）も良い指標。
13. 高容量吸入ステロイドと長時間作用型 agonist 吸入（両者の合剤もある）が重症喘息の標準治療である。
14. Montelukast(キプレス、シングレア)と徐放型 theophylline も選択肢になる。
15. ステロイド吸入は beclomethasone 換算で 1日 800 から 1000 μg を越えると効かなくなり副作用も増える。
16. Chlamydia pn. が喘息再燃に関与している時は macrolides が効くことがある。
17. 重症喘息で抗コリン剤はほとんど効果がない。
18. Omalizumab(IgE blocking antibody)は 2 / 3 位でしか効かない。
19. TNF を阻止する etanercept(エンブレル)は大きなブレイクスルーになるかも。

職業性アレルギーの原因

<http://www.allergy.go.jp/allergy/ebm/6-6.html>

