

呼吸器疾患
診断治療アプローチ

1

気管支喘息

総編集 三嶋理晃
専門編集 井上博雅

Advanced Approach to
Respiratory Practice

中山書店

シリーズ刊行にあたって

このたび中山書店から「呼吸器診療のスタンダードとアドバンスをきわめる」というねらいを合言葉に、シリーズ《呼吸器疾患 診断治療アプローチ》が刊行されることになった。

本シリーズは、「気管支喘息」、「呼吸器感染症」、「肺癌」、「間質性肺炎・肺線維症」「COPD」といった臨床ニーズの高い重要疾患を中心に構成され、各巻については日本の呼吸器分野を代表する顕学の先生方に編集をお願いした。写真・イラスト・フローチャート・図表を多用し、視覚的にも理解しやすいように工夫され、さらに、コラムやサイドノートなどの補足情報も充実させ、呼吸器病学の「面白さ」を伝えようという情熱にあふれている。

このシリーズの読者対象は、呼吸器専門医および、専門医を目指す若手医師を中心としている。したがって、呼吸器診療における主要疾患の臨床をサポートする実践書であるとともに、専門医のニーズに応える学術性を備えた基本文献としての役割を目指している。診療ガイドラインをふまえたスタンダードな内容を核としながらも、臨床現場からの新たな提言や最新のエビデンスの紹介など、先進性を併せもつ幅広い情報を提供することを旨としている。

呼吸器疾患は多様性に富み、診断の手段や治療法も多岐にわたっており、非常に魅力のある領域である。一方、循環器系や消化器系と同程度の患者数を有するにもかかわらず、専門医が少ないのが現状である。しかしこのことは逆に、将来にわたって呼吸器専門医の需要が継続することを示している。まだ進路を決めていない医学部卒業前後の若い方々にも、このシリーズを読まれることをお勧めする。そして呼吸器診療の魅力を満喫されたら、多くの方々に呼吸器専門医の道に進んでいただきたい。その道の先には素晴らしい未来が拓けていると確信する。

2017年6月

総編集 三嶋理晃
大阪府済生会野江病院 病院長
京都大学 名誉教授

序

近年、気管支喘息の治療は大きく進展した。抗炎症薬の中心である吸入ステロイド薬の開発とともに吸入デバイスの改良が進み、長時間作用性 β_2 刺激薬やロイコトリエン受容体拮抗薬などの長期管理薬も使用可能となった。さらに、生物学的製剤である抗IgE抗体薬も臨床応用された。このような治療薬の進歩やガイドラインの普及により、多くの喘息患者が良好なコントロールを得られるようになり、1990年代初めには約6,000人であった国内の喘息死も、2015年には約1,500人となるまでに著明に減少した。最近では、COPD治療薬として開発された長時間作用性抗コリン薬の喘息管理への有用性も明らかとなり、新たな生物学的製剤として抗IL-5抗体薬も登場している。

しかし、通常の治療では十分なコントロールが得られない喘息患者や治療に難渋する喘息患者も少なくない。重症喘息の多様性やその病態が注目されており、今後は新規治療薬の開発とともに、有用なバイオマーカーの探索や個別化/層別化医療に進んで行くものと考えられる。また、喘息の有症率は経年的に増加しており、治療薬開発のみでなく発症予防をめざすためにも、喘息のメカニズムのさらなる解明が期待されている。

今日、喘息診療に携わっているのは、呼吸器やアレルギーの専門医、一般内科医、小児科医、耳鼻咽喉科医である。本書は、呼吸器専門医やこれらの関連する領域の専門医、および専門医をめざす若手医師を対象とし、「呼吸器診療のスタンダードとアドバンスをきわめる」をスローガンに企画を進めたシリーズ《呼吸器疾患 診断治療アプローチ》の一冊である。

喘息のメカニズムから、検査、診断、治療、予防までの全体を網羅する構成とし、最新のエビデンスの紹介や新たな提言も盛りこんだ幅広い内容となった。コラムやミニレクチャーなども充実させることで、喘息の診療や研究の面白さを伝えるようにも工夫した。執筆者は、臨床や基礎の研究者、臨床医など各領域の第一線で活躍されている方々である。ご多忙の中、できるだけ多くの図表を盛りこみ、わかりやすくまとめたいただいた。

刊行に際し、ご執筆ご協力いただいた数多くの方々に心からお礼を申し上げるとともに、本書が喘息に関する基本的な知識の整理と最新知見の理解の手助けとなり、今後の診療や研究を進めて行くうえで大いに活用されることを期待したい。

2017年6月

井上博雅

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 呼吸器内科学 教授

CONTENTS

1章 気管支喘息の現況

| | | |
|---------------------------|-------|----|
| 疾患概念, 定義, 診断 | 一ノ瀬正和 | 2 |
| Column 診療ガイドラインの動向 | 大田 健 | 6 |
| 疫学 | 土橋邦生 | 8 |
| フェノタイプ, エンドタイプ | 長瀬洋之 | 15 |

2章 気管支喘息の危険因子と病態生理

| | | |
|---------------------------|------------------|-----|
| 気管支喘息発症と遺伝因子, 環境因子 | 川口未央, 檜澤伸之 | 22 |
| 気管支喘息のゲノム解析 | 玉利真由美, 広田朝光 | 28 |
| 気管支喘息の気道炎症のメカニズム | | |
| アレルギー性気道炎症の誘導機構とヘルパーT細胞分化 | 中島裕史 | 33 |
| マスト細胞, 好塩基球 | 柴田 翔, 烏山 一 | 41 |
| 好酸球, 好中球 | 家村秀俊, 永田 真 | 46 |
| 自然リンパ球 | 浅野浩一郎 | 52 |
| 自然免疫応答 | 丸岡秀一郎, 橋本 修 | 58 |
| 記憶型病原性Th2細胞の役割 | 平原 潔, 中山俊憲 | 65 |
| サイトカイン, ケモカイン | 川山智隆, 木下 隆, 松岡昌信 | 71 |
| 脂質メディエーター | 福永興老 | 81 |
| IgE産生制御 | 松下一史, 善本知広 | 85 |
| 気道上皮細胞, 線維芽細胞 | 中村 豊 | 92 |
| 平滑筋 | 伊藤 理 | 98 |
| 粘液過分泌 | 金子 猛 | 104 |
| 動物モデル | 新江 賢, 中江 進 | 111 |
| リモデリング | 松本久子 | 119 |
| 気道過敏性 | 松元幸一郎 | 125 |

CONTENTS

3章 気管支喘息の検査・診断・評価

| | | |
|------------------------------------|------------|-----|
| 肺機能検査 | 田畑雅央, 黒澤 一 | 132 |
| Mini Lecture 気管支喘息患者の肺拡散能力 | 清水薫子, 西村正治 | 139 |
| 呼気ガス分析, 誘発喀痰 | 粒来崇博 | 142 |
| Mini Lecture 喘息の臨床研究と気管支鏡検査 | 山内広平 | 147 |
| 血液バイオマーカー | 長崎忠雄, 松本久子 | 150 |
| 喘鳴の見分け方 | 花輪智秀, 玉置 淳 | 155 |
| 咳嗽の見分け方 | 松瀬厚人 | 161 |
| Mini Lecture 呼吸機能イメージングと喘息 | 三嶋理晃 | 167 |
| 呼吸困難へのアプローチ | 喜舎場朝雄 | 170 |
| ACT, ACQ, QOL 評価スケール | 大石景士, 松永和人 | 175 |
| 気管支喘息の重症度評価 | 小川浩正 | 180 |
| 気管支喘息急性増悪(発作)の評価 | 加藤元一 | 186 |

4章 気管支喘息の発症予防

| | | |
|-------------------------------------|--------------|-----|
| ハイリスク者への予防(主に一次予防) | 大嶋勇成 | 192 |
| Column アレルギー・マーチのエビデンス | 斎藤博久 | 197 |
| 環境因子に対する予防(主に二次予防)——アレルゲンの除去 | | |
| | 押方智也子, 釣木澤尚実 | 200 |
| Column PM _{2.5} と喘息 | 伊藤功朗 | 207 |

5章 気管支喘息の管理・治療

| | | |
|------------------------------|-------------|-----|
| 治療目標と段階的薬物療法 | 横山彰仁 | 212 |
| 抗喘息薬 | 相良博典 | 217 |
| 吸入デバイス | 小熊哲也, 久米裕昭 | 224 |
| Mini Lecture 吸入指導 | 東元一晃 | 230 |
| 重症喘息の管理・治療 | 木村孔一, 今野 哲 | 234 |
| Column 喘息治療とコストベネフィット | 山口正雄 | 240 |
| 分子標的薬 | 町田健太郎, 井上博雅 | 244 |

| | | |
|---------------------------------|-------------|-----|
| Mini Lecture 喘息治療と医師主導治験 | 森 晶夫 | 256 |
| Column 生物学的製剤の臨床応用 | 東田有智, 東本有司 | 260 |
| アレルギー免疫療法 | 永田 真 | 262 |
| 気管支喘息急性増悪(発作)の治療 | 高田昇平 | 267 |
| 気管支喘息急性増悪(発作)の呼吸管理 | 大塚浩二郎, 富井啓介 | 272 |
| 気管支サーモプラスティ | 放生雅章 | 277 |

6章 気管支喘息患者の教育・指導

| | | |
|-----------------------|------------|-----|
| 治療目標設定とアドヒアランス | 金廣有彦 | 284 |
| Column 自然災害と喘息 | 佐藤 俊, 棟方 充 | 289 |
| 喘息増悪のアクションプラン | 古藤 洋 | 291 |

7章 特殊な喘息

| | | |
|-------------------------------|------------------|-----|
| ACO(喘息-COPD オーバーラップ) | | |
| ACO, 高齢者喘息の診断と評価 | 杉浦久敏 | 298 |
| ACOの治療 | 藤本圭作 | 304 |
| Mini Lecture 喫煙の喘息への影響 | 吉田 誠 | 309 |
| 咳喘息 | 新実彰男 | 315 |
| アスピリン喘息 | 谷口正実 | 320 |
| 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 | 釣木澤尚実, 押方智也子 | 327 |
| アレルギー性気管支肺真菌症 | 福富友馬 | 333 |
| 手術・麻酔と喘息 | 石井芳樹 | 338 |
| 妊娠と喘息 | 石塚 全 | 344 |
| 運動誘発喘息 | 吉川貴仁, 浅井一久, 平田一人 | 350 |
| 好酸球性副鼻腔炎 | 藤枝重治 | 355 |
| 付録 気管支喘息関連Webサイト | | 361 |
| 索引 | | 364 |

執筆を一覧 (執筆順)

| | | | |
|-------|---|-------|---|
| 一ノ瀬正和 | 東北大学大学院医学系研究科 内科病態学講座呼吸器内科学分野 | 善本知広 | 兵庫医科大学免疫学講座/先端医学研究所 アレルギー疾患研究部門 |
| 大田 健 | 国立病院機構東京病院 | 中村 豊 | 前 岩手医科大学医学部内科学講座 呼吸器・アレルギー・膠原病内科分野 |
| 土橋邦生 | 群馬大学大学院保健学研究所 | 伊藤 理 | 愛知医科大学内科学講座 呼吸器・アレルギー内科 |
| 長瀬洋之 | 帝京大学医学部内科学講座 呼吸器・アレルギー学 | 金子 猛 | 横浜市立大学大学院医学研究科 呼吸器病学教室 |
| 川口未央 | 筑波大学医学医療系呼吸器内科 | 新江 賢 | 杏林大学保健学部免疫学研究室 |
| 檜澤伸之 | 筑波大学医学医療系呼吸器内科 | 中江 進 | 東京大学医学研究所・システム疾患モデル研究 センター・システムズバイオロジー研究分野 |
| 玉利真由美 | 東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター 基盤研究施設(分子遺伝学) | 松本久子 | 京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学講座 |
| 広田朝光 | 理化学研究所統合生命医科学研究センター 呼吸器・アレルギー疾患研究チーム | 松元幸一郎 | 九州大学大学院医学研究院内科学講座 呼吸器内科学分野 |
| 中島裕史 | 千葉大学大学院医学研究院 アレルギー・臨床免疫学 | 田畑雅央 | 東北大学環境・安全推進センター/東北大学 大学院医学系研究科産業医学分野 |
| 柴田 翔 | 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 統合呼吸器病学分野 | 黒澤 一 | 東北大学環境・安全推進センター/東北大学 大学院医学系研究科産業医学分野 |
| 烏山 一 | 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 免疫アレルギー学分野 | 清水薫子 | 北海道大学大学院医学研究院・医学院 呼吸器内科学講座 |
| 家村秀俊 | 埼玉医科大学呼吸器内科 | 西村正治 | 北海道大学大学院医学研究院・医学院 呼吸器内科学講座 |
| 永田 真 | 埼玉医科大学呼吸器内科/アレルギーセンター | 粒来崇博 | 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院 呼吸器内科 |
| 浅野浩一郎 | 東海大学医学部内科学系呼吸器内科学 | 山内広平 | 岩手医科大学医学部内科学講座 呼吸器・アレルギー・膠原病内科分野 |
| 丸岡秀一郎 | 日本大学医学部内科学系呼吸器内科学分野 | 長崎忠雄 | 京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学講座 |
| 橋本 修 | 日本大学医学部内科学系呼吸器内科学分野 | 花輪智秀 | 東京女子医科大学内科第一講座(呼吸器内科) |
| 平原 潔 | 千葉大学大学院医学研究院免疫発生学 | 玉置 淳 | 東京女子医科大学内科第一講座(呼吸器内科) |
| 中山俊憲 | 千葉大学大学院医学研究院免疫発生学 | 松瀬厚人 | 東邦大学医療センター大橋病院呼吸器内科 |
| 川山智隆 | 久留米大学医学部内科学講座 呼吸器・神経・膠原病内科部門(第一内科) | 三嶋理晃 | 大阪府済生会野江病院 |
| 木下 隆 | 久留米大学医学部内科学講座 呼吸器・神経・膠原病内科部門(第一内科) | 喜舎場朝雄 | 沖縄県立中部病院呼吸器内科 |
| 松岡昌信 | 久留米大学医学部内科学講座 呼吸器・神経・膠原病内科部門(第一内科) | 大石景士 | 山口大学大学院医学系研究科 呼吸器・感染症内科学講座 |
| 福永興壺 | 慶應義塾大学医学部呼吸器内科 | 松永和人 | 山口大学大学院医学系研究科 呼吸器・感染症内科学講座 |
| 松下一史 | 兵庫医科大学免疫学講座/先端医学研究所 アレルギー疾患研究部門 | 小川浩正 | 東北大学環境・安全推進センター/東北大学 大学院医学系研究科産業医学分野 |

| | | | |
|-------|---|-------|---|
| 加藤元一 | 市立岸和田市民病院呼吸器センター | 大塚浩二郎 | 神戸市立医療センター中央市民病院呼吸器内科 |
| 大嶋勇成 | 福井大学学術研究院医学系部門 病態制御医学講座小児科学 | 富井啓介 | 神戸市立医療センター中央市民病院呼吸器内科 |
| 斎藤博久 | 国立成育医療研究センター研究所 | 放生雅章 | NTT東日本関東病院呼吸器センター |
| 押方智也子 | 国立病院機構埼玉病院内科 | 金廣有彦 | 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 血液・腫瘍・呼吸器・アレルギー内科 |
| 釣木澤尚実 | 国立病院機構埼玉病院内科 | 佐藤俊 | 福島県立医科大学医学部医学科 呼吸器内科学講座 |
| 伊藤功朗 | 京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学講座 | 棟方充 | 福島県立医科大学会津医療センター |
| 横山彰仁 | 高知大学医学部血液・呼吸器内科学 | 古藤洋 | 九州中央病院呼吸器内科 |
| 相良博典 | 昭和大学医学部内科学講座 呼吸器・アレルギー内科部門 | 杉浦久敏 | 東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座 呼吸器内科学分野 |
| 小熊哲也 | おぐまファミリークリニック | 藤本圭作 | 信州大学医学部保健学科検査技術科学専攻 生体情報検査学領域 |
| 久米裕昭 | 近畿大学医学部内科学講座呼吸器・ アレルギー内科部門/地域医療連携学総合講座 | 吉田誠 | 国立病院機構福岡病院呼吸器内科 |
| 東元一晃 | 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 呼吸器内科学 | 新実彰男 | 名古屋市立大学大学院医学研究科 呼吸器・免疫アレルギー内科学 |
| 木村孔一 | 北海道大学大学院医学研究院・医学院 呼吸器内科学講座 | 谷口正実 | 国立病院機構相模原病院臨床研究センター |
| 今野哲 | 北海道大学大学院医学研究院・医学院 呼吸器内科学講座 | 福富友馬 | 国立病院機構相模原病院臨床研究センター 先端技術開発研究部診断・治療薬開発研究室 |
| 山口正雄 | 帝京大学医学部内科学講座 呼吸器・アレルギー学 | 石井芳樹 | 獨協医科大学呼吸器・アレルギー内科 |
| 町田健太郎 | 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 呼吸器内科学 | 石塚全 | 福井大学学術研究院医学系部門 病態制御医学講座内科学(3) |
| 井上博雅 | 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 呼吸器内科学 | 吉川貴仁 | 大阪市立大学大学院医学研究科運動生体医学 |
| 森晶夫 | 国立病院機構相模原病院臨床研究センター 先端技術開発研究部 | 浅井一久 | 大阪市立大学大学院医学研究科呼吸器内科学 |
| 東田有智 | 近畿大学医学部内科学講座 呼吸器・アレルギー内科部門 | 平田一人 | 大阪市立大学大学院医学研究科呼吸器内科学 |
| 東本有司 | 近畿大学医学部内科学講座 呼吸器・アレルギー内科部門 | 藤枝重治 | 福井大学学術研究院医学系部門 感覚運動医学講座耳鼻咽喉科・頭頸部外科学 |
| 高田昇平 | 国立病院機構福岡東医療センター呼吸器内科 | | |

気管支喘息の危険因子と病態生理

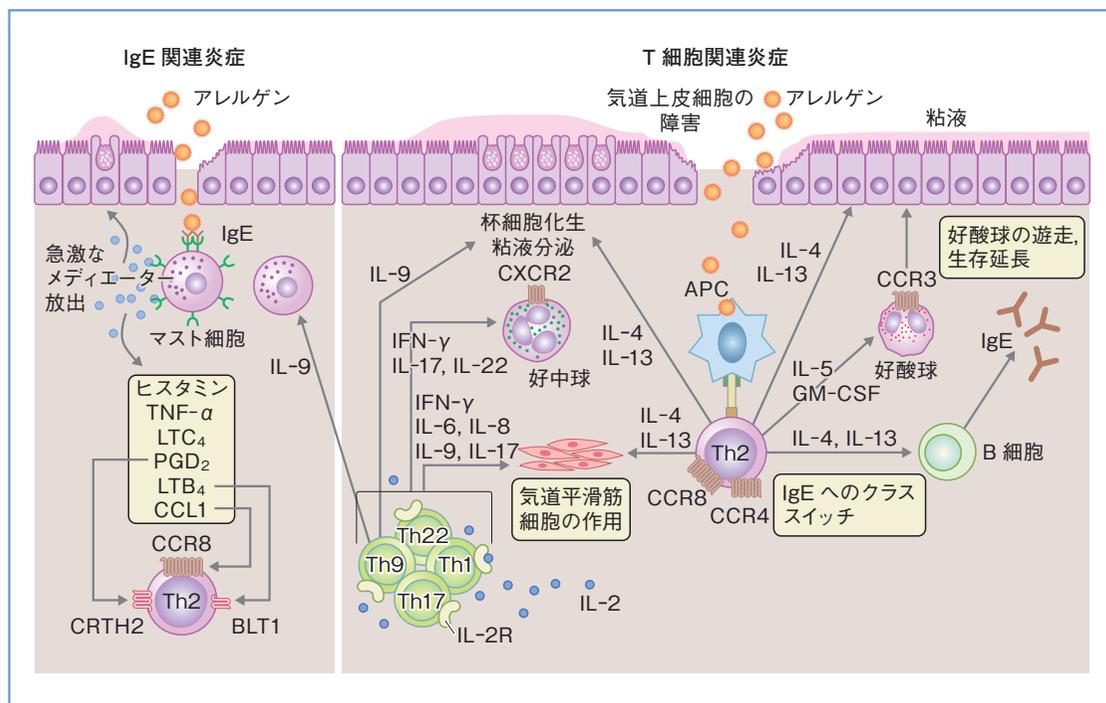
気管支喘息の気道炎症のメカニズム

気道上皮細胞，線維芽細胞

- 気管支喘息患者の気道は，環境因子やウイルスに対する反応が亢進し繰り返される曝露により，アレルギー性炎症の遷延化と間葉系細胞の増殖，粘液産生細胞の増加などがみられる (1)¹⁾。
- 気管と気管支の上皮細胞は，線毛上皮細胞，杯細胞，基底細胞，クララ細胞，神経内分泌細胞により構成され，気道内腔へ分泌された粘液は，主に線毛の運動により一定方向へ流れ，異物や病原体の体外排泄において重要な役割を果たしている。線毛はまた身体の左右決定に関し重要な機能をもつことも報告されており²⁾，線毛上皮細胞の役割はいまだ不明な点が多い。杯細胞の過形成は気管支喘息に特徴的な粘稠度の高い粘液栓を形成し，喘息の重積化と喘息死の原因となる。
- 線維芽細胞については，肺の線維芽細胞はプレオマイシン肺臓炎モデルからその起源が肺常在線維芽細胞，上皮間葉転換，骨髄由来fibrocyte，血管内皮間葉転換，胸膜中皮間葉転換にあることが明らかとなったが，気管支喘息

ポイント!

杯細胞の過形成による粘液栓は，喘息の重積化と喘息死の原因となる

1 気管支喘息—気道上皮細胞の障害

上皮線毛細胞の杯細胞への移行分化と細胞障害には，多くの炎症細胞とサイトカインが関与している。

(Nakamura Y. Inflamm Allergy Drug Targets 2013 ; 12 : 54-60¹⁾ より)

COLUMN

気道平滑筋は不要か？

気道平滑筋は収縮することで気道狭窄を引き起こし、増生すると気道リモデリングを生じる。気管支喘息の病態における元凶といえなくもない気道平滑筋は果たして単なる附属品“the appendix of the lung”であろうか⁷⁾？

この説を支持するかのように、気道平滑筋を一部消失させることで喘息を治療しようとする試みとして気管支サーモプラスティが注目され、臨床応用されている。その一方で、気道平滑筋の持つ弾性などの機械特性は生理的に重要といえる。肺と気道は呼吸により、繰り返しの受動的伸展刺激を受け、胸腔内外の圧較差により気流が生じる。これらの機械的刺激に耐えて気道内腔を保持、調節するために、気道平滑筋は重要な役割を果たしている。加えて、気道平滑筋は胎生期における肺の分化と成長、発達に寄与している。気道平滑筋は胎生期においては律動性収縮（蠕動運動）をしていることが知られており、この律動性収縮が生み出す機械的刺激が肺の分化成長につながるということがわかってきた¹⁾。すなわち、胎児肺において気道平滑筋は“architect of the lung (肺の建築家)”としての役割を果たしている¹⁾。これらの知見をふまえれば、気道平滑筋を無用とは断ずることはできない。

チャンネルOrailを活性化し、 Ca^{2+} 流入が起こる。この機構がストア作動型 Ca^{2+} 流入と呼ばれる。

- ミオシン脱リン酸化酵素を制御する代表的な酵素にRho-kinaseがあげられる。Rho-kinaseはRhoAの標的蛋白であり、ミオシン脱リン酸化酵素のmyosin binding subunitのリン酸化を介して脱リン酸化酵素活性を抑制し、結果的に収縮を増強する。すなわちMLCKとRho-kinaseの活性化がミオシンリン酸化と収縮反応につながる2つの主要経路である⁴⁾。

■ 気道平滑筋を収縮させる物質

- 副交感神経から分泌されるアセチルコリンは主要な気道収縮因子である。アセチルコリンのムスカリン受容体の中で、 M_2 、 M_3 受容体が収縮に関与するが、ヒト気道平滑筋では特に M_3 受容体が主体となっている²⁾。長時間作用性 M_3 受容体拮抗薬は気管支拡張効果を有しており、チオトロピウム（スピリーバ[®]）は喘息治療薬としても認可されている。
- アセチルコリンに加え、炎症細胞、気道上皮細胞、気道平滑筋細胞自身などから放出される多種の化学メディエーターが気道平滑筋収縮物質として作用する。ロイコトリエン D_4 をはじめとするエイコサノイド、ヒスタミン、アセチルコリン、エンドセリン、ATPなど喘息の病態に関与する気道収縮物質に結合する受容体の多くは G_q 、 $G_{12/13}$ などG蛋白結合型受容体である。G蛋白結合型受容体刺激は筋小胞体からの Ca^{2+} 放出と細胞外からの Ca^{2+} 流入を介して細胞内 Ca^{2+} 濃度上昇を引き起こすとともに、RhoA/Rho-kinaseを活性化する作用をも有している（**1**）⁴⁾。

■ 気道平滑筋弛緩機序と β_2 刺激薬の薬理作用

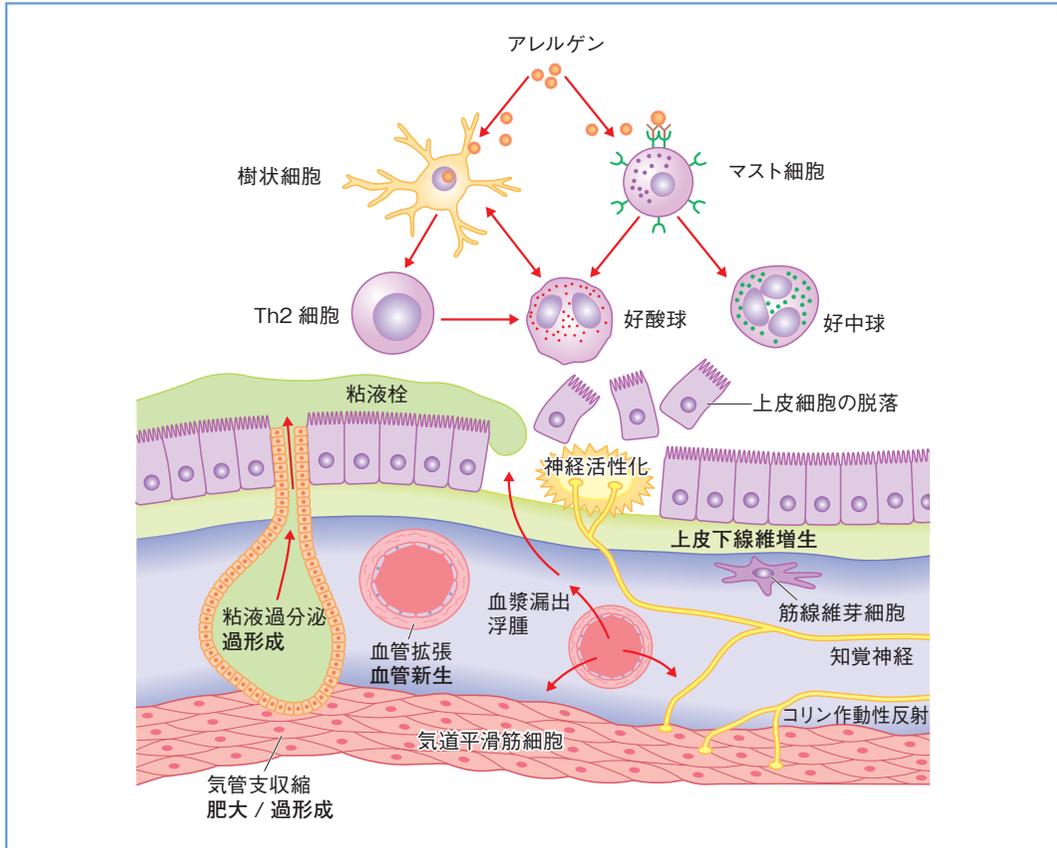
- 気道平滑筋収縮を抑制する薬剤は気管支拡張薬として喘息治療に幅広く用いられている。 β_2 アドレナリン受容体刺激薬（ β_2 刺激薬）をはじめ、抗ムスカリン M_3 受容体拮抗薬、テオフィリンなど気道平滑筋を弛緩させる作用を有

ポイント

Rho-kinaseの活性化がミオシン脱リン酸化酵素活性を抑制し、結果的に収縮を増強する

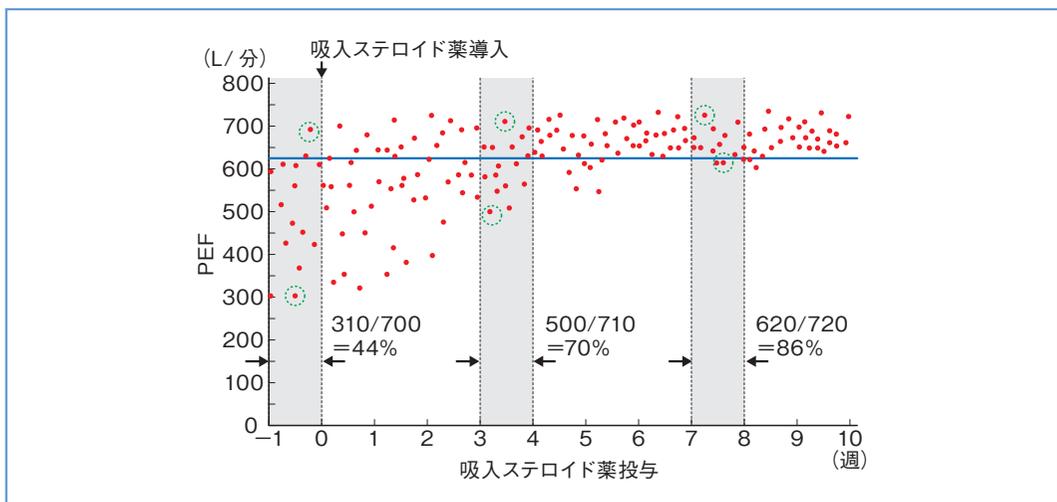
▶ ATP :
adenosine triphosphate

2 喘息の炎症像



(Barnes PJ. Harrison's Principles of Internal Medicine, 19th ed. McGraw-Hill Education ; 2015. p.1669-81¹⁾ より)

3 喘息患者における気流閉塞の変動性



気道径のパラメーターであるピークフロー (PEF) が大きな週内変動を示しているが, 吸入ステロイド薬による気道炎症の改善に伴い変動幅が小さくなっているのがわかる. 週内変動は図中の分数 (%表示) で表したように, 最小値を最大値で割って表現している.

(大田健監修. GINA2006 日本語版. 協和企画 ; 2007²⁾ より)

気管支喘息の危険因子と病態生理

気管支喘息の気道炎症のメカニズム

自然免疫応答

喘息病態と環境因子

- 喘息は、遺伝因子と環境因子が相互に作用し、生体免疫機構の形成、応答に影響を与え、2型ヘルパーT細胞(Th2)優位のアレルギー性気道炎症、気道過敏性亢進、粘液過剰産生などによる気道閉塞を来す疾患である(1)。
- 喘息病態形成に影響する多くの環境因子(ハウスダストダニアレルゲン〈House Dust Mite : HDM〉)、細菌、ウイルス、真菌、大気汚染物質、タバコ煙、花粉、生体内細胞成分など)は、生体防御のための免疫監視システム、「自然免疫」により認識される(2)¹⁾。
- 喘息病態における自然免疫応答を調整する細胞には気道上皮細胞、マクロファージ(M2マクロファージ = alternatively activated macrophage)、グループ2自然リンパ球(ILC2)、iNKT細胞、樹状細胞、顆粒球(好酸球、マスト細胞、好塩基球)などがある²⁾。各々、環境因子を認識するシステムを有している。

自然免疫における環境因子認識システム(3)³⁾

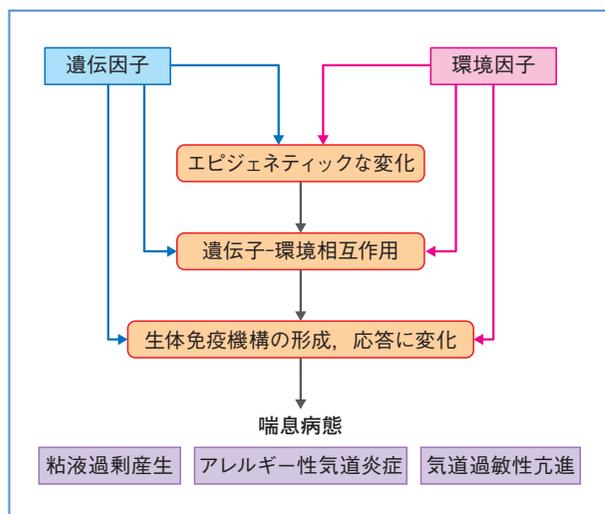
- 外来病原体には、共通する病原体関連分子パターン(pathogen associated molecular patterns : PAMPs)があり、これらを認識する受容体をパターン認識受容体(pattern recognition receptors : PRRs)と呼ぶ。また、組織傷害

▶ 本章「気管支喘息発症と遺伝因子、環境因子」(p.22)、「気管支喘息のゲノム解析」(p.28)を参照

▶ ILC2 :
group 2 innate lymphoid cell

▶ iNKT細胞 :
invariant natural killer T cell

1 喘息病態と遺伝子-環境相互作用

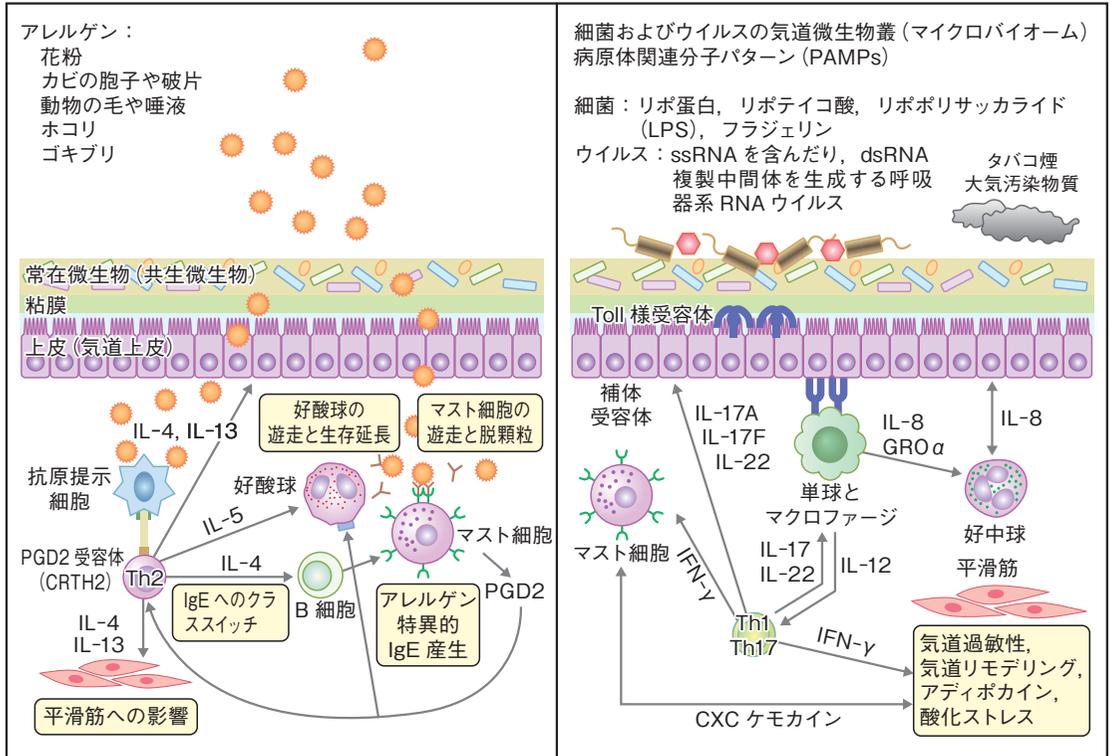


喘息病態の形成には、遺伝因子と環境因子の相互作用が重要である。

★1 CLR
細胞膜に存在し、真菌の細胞壁を構成する糖鎖(β-グルカン)を認識する。β-グルカンはHDM、花粉、動物のフケなどにも存在している。マウスにおいてHDMによるアレルギー性気道炎症がCLR(Dectin-1, Dectin-2)を介して誘導される⁴⁾。

★2 RLR
細胞質内に存在し、ウイルスRNAを認識する。

6 喘息反応における気道の好酸球性および好中球性炎症に関与するサイトカインとケモカインネットワーク



左: 好酸球性気道炎症, 右: 好中球性気道炎症.

CRTH2: chemoattractant receptor homologous molecule expressed on helper T type 2 cells (PGD2 receptor), IFN: interferon, IL: interleukin, PGD2: prostaglandin D2, Th: helper T cells

(Earl CS, et al. Trends Microbiol 2015; 23: 408-18⁸⁾を参考に作成)

7 開発中の喘息に対する分子標的治療薬

| 標的 | 名称 | 特徴および作用 |
|---------------------|------------------|-------------------------------------|
| IL-4Rα | pitakinra | IL-4受容体αの拮抗阻害作用, 部分的にIL-13受容体にも拮抗作用 |
| IL-4Rα | dupilumab | 抗ヒトIL-4受容体αモノクローナル抗体 |
| IL-4 | pascolizumab | 抗ヒトIL-4モノクローナル抗体 |
| IL-5Rα | benralizumab | 抗ヒトIL-5受容体αモノクローナル抗体 |
| IL-5 | reslizumab | 抗ヒトIL-5モノクローナル抗体 |
| IL-13 | lebrikinumab | 抗ヒトIL-13モノクローナル抗体 |
| IL-13Rα1およびIL-13Rα2 | tralokinumab | 抗ヒトIL-13受容体α1およびIL-13受容体α2モノクローナル抗体 |
| IL-17RA | brodalumab | 抗ヒトIL-17受容体Aモノクローナル抗体 |
| CCR3 | GW766944, DPC168 | CCR3の選択的拮抗阻害作用 |

(Wells TN, et al. Trends Pharmacol Sci 2006; 27: 41-7⁵⁾/Gauthier M, et al. Am J Respir Crit Care Med 2015; 192: 660-8⁹⁾およびJPMA/IFPMA (2016年9月現在)より)

MEMO

日本や世界における治験実施状況は, それぞれ日本製薬工業協会 (Japan Pharmaceutical Manufacturers Association: JPMA, <http://www.okusuri.org/>, 2016年9月21日アクセス) や国際製薬団体連合会 (International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations: IFPMA, <http://www.ifpma.org/>, 2016年9月21日アクセス) のホームページから閲覧可能である。

Mini Lecture

喫煙の喘息への影響

喘息発症のリスク

一般住民を対象とした複数の疫学研究で、現喫煙が喘息発症の有意な危険因子であることが報告されている。現喫煙者の中でも特に、若年者(25歳未満)、女性、および重喫煙者(1日あたり20本以上)において発症リスク増加が顕著であることも報告されている(1)¹⁾。

既喫煙者では、リスクが増加するという研究報告もあるが、非喫煙者と差がなかったという報告もあり、現時点ではその影響は明らかではない。また受動喫煙も、喘息発症の危険因子となる。76研究を対象としたメタアナリシスによると、両親からの喫煙曝露が子どもの喘息発症を増加させ、特に出生前の母親の喫煙が最も強い危険因子であった²⁾。思春期や成人でも受動喫煙が喘息発症のリスクとなり、さらに小児期の受動喫煙で成人になってからの喘息発症が約2倍に増加するとの報告もある³⁾。

ポイント

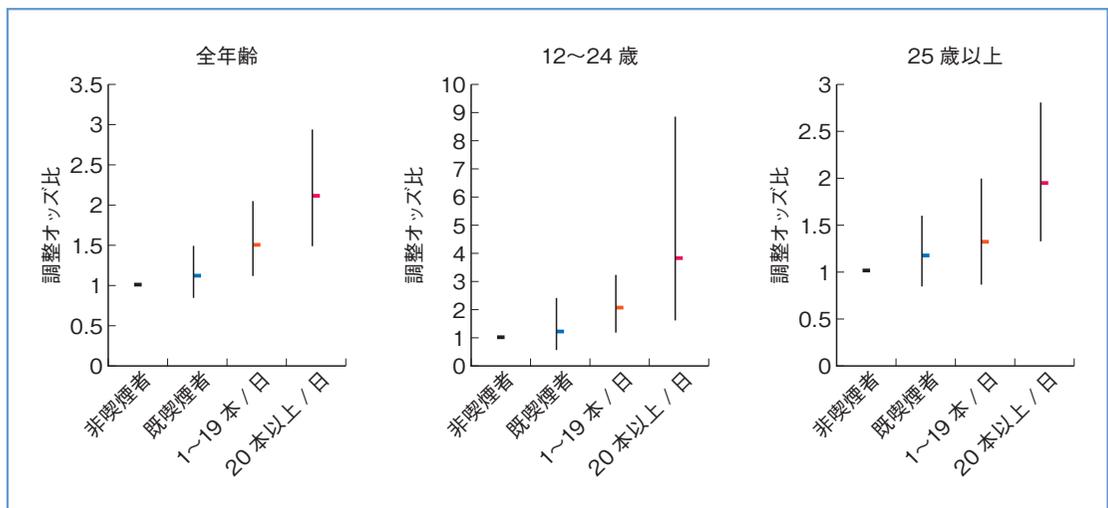
喘息発症のリスクが高くなる要因は①若年者、②女性、③重喫煙である。

喘息コントロール

喫煙喘息患者は非喫煙者と比較して喘息症状が有意に強く、喘息関連QOLが低い。また、喫煙本数が多いほど症状スコアの上昇が顕著になるとの報告もある(2)⁴⁾。

喫煙は喘息コントロールも悪化させる。喫煙者では非喫煙者と比較して、喘息増悪の頻度が高く、予定外受診および救急外来受診の回数が多い。さらに、増悪による入院や致命的喘息発作の頻度も有意に高くなる。喫煙はまた喘息発症の危険因子でもある。特に喫煙歴20 pack-year以上の重喫煙者では非喫煙者と比較した喘息発症のリスクがきわめて高くなる(オッズ比5.9)⁵⁾。

1 女性喫煙者における一日喫煙本数と喘息有病率の関係



(Chen Y, et al. Am J Epidemiol 1999; 150: 255-62¹⁾ より)

付 録

気管支喘息関連 Web サイト

各サイトの URL は予告なく変更されることがあります。ご了承ください

(web サイトアクセス 最終確認日 2017.5.31 / 中山書店編集部)

■ 吸入薬・デバイスの扱い方

● 吸入療法サポートチャンネル「吸チャン」

<http://9-chan.net/medical>

企画・運営：日本アレルギー協会，制作：メディカルレビュー社

喘息・COPD・インフルエンザ治療に使用される吸入薬の扱い方の動画をまとめたサイト。薬剤・疾患・メーカー・効果・使用目的・デバイス・薬効分類にチェックを入れると薬剤を絞り込むことができる

● 吸入レッスン

<http://www.kyunyu.com/Public/menu>

■ 公的機関・施設、学会等

● 厚生労働省 [リウマチ・アレルギー対策]

http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/ryumachi/

● 環境再生保全機構 [ぜん息などの情報館]

<http://www.erca.go.jp/yobou/zensoku/index.html>

● GINA (Global Initiative for Asthma)

<http://ginasthma.org/2017-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>

喘息治療の国際的ガイドライン。毎年更新される

● AAAAI (American Academy of Allergy Asthma & Immunology)

<http://www.aaaai.org>

アレルギー 喘息&免疫学アメリカンアカデミーのサイト

● AAIR (Asthma and Allergy Information and Research)

<https://www.e-aair.org>

AAIR 誌のサイト

● ACAAI (American College of Allergy, Asthma & Immunology)

<http://acaai.org>

米国アレルギー・喘息・免疫学会のサイト

● Asthma Society of Canada

<http://www.asthma.ca>

カナダ喘息学会のサイト

● WAO (World Allergy Organization)

<http://www.worldallergy.org/>

世界アレルギー機構のサイト

● **日本呼吸器学会**

<http://www.jrs.or.jp>

● **日本アレルギー学会**

<http://www.jsaweb.jp>

● **日本小児アレルギー学会**

<http://www.jspaci.jp>

● **日本アレルギー協会**

<http://www.jaanet.org>

■ **製薬会社・医療機器会社関連**

一般向け総合情報サイト

● **チェンジ 喘息!**

<http://naruhodo-zensoku.com>

アステラス製薬・アストラゼネカの提供する一般向けの喘息の総合サイト

● **Zensoku.jp**

<http://zensoku.jp>

グラクソ・スミスクラインによる喘息の総合情報サイト

● **ぜんそくナビ**

<http://www.zensoku-navi.com>

MSDによる喘息の総合情報サイト

● **e-ぜんそく.com**

<http://www.e-zensoku.com>

ノバルティスファーマによる喘息の総合情報サイト

● **BT 治療情報サイト**

<http://www.btinfo.jp>

ポストン・サイエンティフィック ジャパンによる気管支サーモプラスティの情報サイト

医療関係者向け情報サイトの [製品情報] など

● **アステラス製薬**

<https://amn.astellas.jp/jp/di/index.html>

● **アストラゼネカ**

<http://med.astrazeneca.co.jp/product.html>

● **エーザイ**

<http://medical.eisai.jp>

● **MSD**

<https://www.msconnect.jp/#>

● **大塚製薬**

<https://www.otsuka-elibrary.jp/library/>

● **小野薬品**

https://www.ononavi1717.jp/drug_info/

- 杏林製薬 (キョーリンメディカルブリッジ フルティフォーム .jp)
<https://www.kyorin-medicalbridge.jp/flutiform/>
- グラクソ・スミスクライン
<https://www.healthgsk.jp/products-info.html>
- 大日本住友製薬
<https://ds-pharma.jp/product/>
- 田辺三菱製薬
<https://medical.mt-pharma.co.jp>
- 帝人ファーマ
<http://medical.teijin-pharma.co.jp/iyaku/product/index.html>
- 日本ベーリンガーインゲルハイム
<http://www.bij-kusuri.jp/>
- ノバルティスファーマ
<https://drs-net.novartis.co.jp/dr/>