

## 総 説

### 気管支喘息増加の要因と最近の治療のトピックス

楊 河 宏 章, 吾 妻 雅 彦, 北 室 真 人, 小 川 博 久, 松 森 夕 佳,  
杉 田 明 美, 原 千 恵, 米 田 和 夫, 三 木 真 理, 曾 根 三 郎

徳島大学医学部生体防御腫瘍医学講座分子制御内科学分野

(平成14年9月10日受付)

(平成14年9月17日受理)

#### はじめに

気管支喘息は代表的なアレルギー疾患であり、近年の著しい有病率の増加、喘息死などの理由から社会的に大きな問題となっている。その病態として従来は気管支収縮が強調されていたが、現在はアレルギー性の気道炎症、すなわち Th2 リンパ球や好酸球を中心とした気道炎症が深く関与することが明らかとなった<sup>1)</sup>。また、気管支喘息は可逆性の疾患としてとらえられていたが、近年の研究では慢性炎症はリモデリングをきたして疾患の不可逆性を誘発することが示され<sup>2)</sup>、リモデリングの進行抑制が大きな治療目標と考えられている。本稿では、臨床の立場より、気管支喘息の増加に関する臨床的側面と最近の治療のトピックスについて述べる。

#### 1. 気管支喘息の疫学

厚生省免疫・アレルギー研究班により作成された喘息予防、管理ガイドライン(1998改訂版)<sup>3)</sup>では、気管支喘息の有症率が1960年代に比べ小児は1%から6%へ成人は1%弱から3%へ増加したことが述べられている。また足立ら<sup>4)</sup>は日本全国で2000年に行われた無作為の電話によるインタビューの結果として、38,132世帯中1,326世帯で喘息患者が確認されたことを報告し、さらにその中で30%は仕事や学業が妨げられ、36%は予定外に外来を受診し、17%は入院したと述べている。気管支喘息の頻度の増加、およびそのコントロールが必ずしもよくないことは社会的に重要な問題と考えられる。

#### 2. 気管支喘息増加の要因

免疫反応を図1のように大別して考えるとき、気管支喘息の病巣局所で生じている反応は Th2 パターンの病的な慢性好酸球性炎症である。その成立に関与する因子には遺伝的素因と環境因子が考えられる。近年の増加の要因としては、アレルギーとしての吸入抗原の増加、感染症などを介したアレルギーに対する個体の感受性の変化、炎症反応を非特異的に増強する諸因子などの環境因子が主として関連していると考えられる(図2)。

##### 1) アレルギーと気管支喘息

ダニ、ネコ、イヌ、ハムスター、カビ類、花粉等の吸入アレルギーが気管支喘息の原因因子として最も重要と考えられているが、暴露増加として特に注目されているものはダニである。木造建築から鉄筋住宅への変化により多湿の環境となり、換気不足、掃除回数の減少などもあいまってダニの繁殖を促進した可能性がある。また、ペット人口の増加もアレルギー暴露の機会を高めている。ペットはかわいがられる対象というより、やすらぎを求める

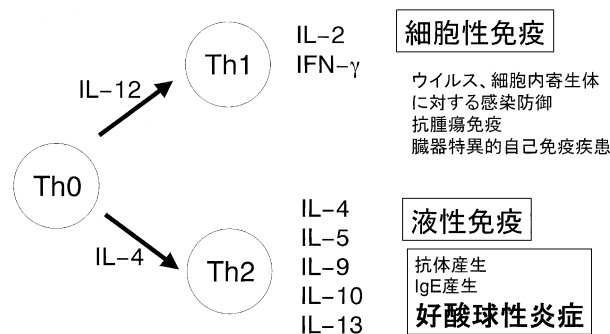


図1 Th1, Th2細胞の分化と免疫反応

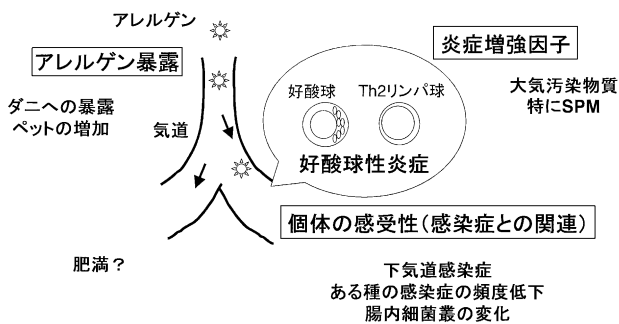


図2 気管支喘息の発症に寄与すると考えられる因子

精神的なパートナーとなっており、最近では特にハムスターの飼育人口の増加と、ハムスター喘息が問題になっている<sup>5)</sup>。

## 2) アレルゲンに対する個体の感受性と気管支喘息

感染症がアレルゲンに対する個体の感受性を規定する因子のひとつとして考えられている。兄弟の存在や生後6カ月以内の保育施設への参加でアトピー性疾患の頻度が低下すること、また疫学的に感染症罹患率低下に伴いアトピー性疾患の増加が見られることから、乳幼児期に感染症にかからないことがアトピー性疾患のリスクを高めるといふ衛生仮説 (hygiene hypothesis) が提唱された<sup>6)</sup>。その後前述の Th1 / Th2 反応の面から感染症罹患との関連を指摘する成績も発表され、現時点では結核、麻疹、A 型肝炎ウイルスへの感染は Th1 型反応を増強させる因子でありアトピーを減少させる可能性がある<sup>7)</sup>、またある種の下気道感染症は Th2 型反応を増強させアトピーを増加させる可能性があると考えられている<sup>4)</sup>。

具体的な報告をあげると、ドイツにおける1,314例の検討で、7歳の時点で気管支喘息と診断された患者のそれまでの感染症既往との関連として、1歳までのウイルス感染症 (鼻漏、ヘルペス感染症) の頻度が低いこと、麻疹に罹患していないこと、3歳までの下気道感染症の頻度が4回以上あることがリスクファクターとしてあげられている<sup>7)</sup>。

下気道感染症としては小児の細気管支炎の原因ウイルスであるRSウイルスが、Th2タイプの免疫反応を誘導し、喘息発症に関与する可能性が示唆されており、乳幼児期にRSウイルスによる細気管支炎に罹患した小児は、追跡調査にて、喘息様症状発現頻度や気道過敏性亢進頻度の増加が見られること<sup>8,9)</sup>や、細気管支炎後、RSウイルス抗体値が高値の小児は、環境アレルゲンによる

感作の割合が高く、またその後喘息を発症する率が高いこと<sup>10)</sup>が報告されている。ただし、RSウイルス感染症が増加し、気管支喘息発症につながっているというはっきりした成績はない。

一方腸内細菌叢が免疫系の成熟とTh1 / Th2バランスの成立に必要なものであるという考えから、乳幼児期の腸内細菌叢とアトピー性疾患との関連が注目されており、スウェーデン (アトピー性疾患の多い地域) とエストニア (アトピー性疾患の少ない地域) とを比較した疫学的調査の報告がある。健常1歳児の腸内細菌叢の比較では、エストニアでは lactobacilli が多く、スウェーデンでは clostridia が多いこと<sup>11)</sup>、2歳児の腸内細菌叢の比較ではエストニアでもスウェーデンでも皮内テスト陽性児では lactobacilli が少ないこと<sup>12)</sup>、生後3週間と3カ月の腸内細菌叢の状態を、生後1年で皮内テスト陽性児と陰性児で比較すると皮内テスト陽性児では bifidobacteria が少なく、clostridia が多かったこと<sup>13)</sup>が報告されている。経口抗生剤の頻回の使用は腸内細菌叢を変化させ、アトピー性疾患の発症と関連する可能性がある。いくつかの成績があるが、最近のイギリスにおける21,129例の検討でも生後1年間の抗生物質の使用回数と気管支喘息の発症との間の正の相関が報告されている<sup>14)</sup>。

## 3) 炎症反応の増強因子

アレルゲンにより誘発される炎症反応を増強する可能性がある因子として、大気汚染物質がある。大気汚染物質の中で浮遊粒子状物質 (SPM: suspended particulate matter)、二酸化硫黄 (SO<sub>2</sub>)、二酸化窒素 (NO<sub>2</sub>)、光化学オキシダント、一酸化炭素 (CO) については環境基準が定められており、環境省の「大気汚染物質広域監視システム (愛称: そらまめ君)」によりインターネットを用いた情報提供が行われている (<http://w.soramame.nies.go.jp/>)。特に浮遊粒子状物質 (SPM: suspended particulate matter) は大気中に浮遊する直径10 $\mu$ m以下の粒子状物質であるが、大気中の沈降速度が遅く、比較的長期間大気中に滞留し気道を介して気道、呼吸器に影響を及ぼすことが知られている。ディーゼルエンジンより排出される微粒子 (DEP: diesel exhaust particle) は代表的なSPMであり、実験系で表1に示すようにIgE抗体産生増強作用<sup>15,16)</sup>、炎症性メディエーター産生誘導作用<sup>17,18)</sup>、Th2細胞の遊走に関与するケモカイン (MDC: macrophage-derived chemokine) 産生誘導作用<sup>19)</sup>などが報告されている。先般、環境省がディーゼル

表1 ディーゼル排気粒子 (DEP: diesel exhaust particle) の作用 (実験系)

| 報告者                          | 実験系         | 作用                                       | 文献  |
|------------------------------|-------------|--|-----|
| Muranaka M, <i>et al.</i>    | マウス         | IgE 抗体産生増強                               | 15) |
| Diaz-Sanchez D <i>et al.</i> | マウス         | IgE 抗体産生増強                               | 16) |
| Ohtoshi T <i>et al.</i>      | ヒト気道上皮細胞    | 炎症メディエーター産生誘導<br>(IL 8, GM-CSF)          | 17) |
| Bayram H <i>et al.</i>       | ヒト気道上皮細胞    | 炎症メディエーター産生誘導<br>(IL 8, GM-CSF, sICAM 1) | 18) |
| Fahy O <i>et al.</i>         | ヒト肺胞マクロファージ | ケモカイン (MDC) 産生誘導                         | 19) |

車からの排ガス規制を強化することを発表しており、実施が好影響をもたらすことを期待したい。

4) そのほかの因子

肥満と気管支喘息がともに増加傾向にあることから、その関係が特に女性において注目されている。18歳以降で体重増加をみた (肥満) 女性は、4年間の経過観察の間に喘息を発症する頻度が高い<sup>20)</sup>、また6歳から11歳で体重増加をみた (肥満) 女性は、11歳から13歳の間に喘息を発症する率が7倍高い<sup>21)</sup>といった報告があるが、他のアレルギー性疾患では同様の報告はなく、意義については今後の検討を待ちたい。

3. 気管支喘息治療のトピックス

1) 気管支喘息の薬物治療

気管支喘息の薬物治療の目標は炎症反応を抑制し、リモデリングの進展を阻止することであり、そのためには長期管理薬 (コントローラー) を定期的を用いることが必要である (図3)。その時々々の症状には発作治療薬 (リリーバー) で対応するが、その使用回数が少ないことがひとつの治療目標にもなる。吸入ステロイド薬が現時点で長期管理薬の主体と考えられており、その臨床効果に関する知見が集積され、喘息死を減少させる効果も明らか

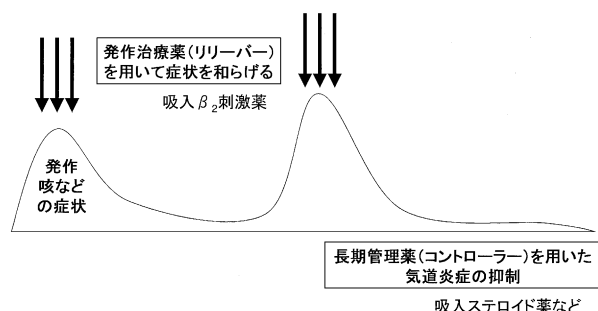


図3 喘息の薬物療法の考え方

かになっている<sup>22)</sup>。ただし、日本では普及率が低いことが問題点として残されている<sup>4)</sup>。ロイコトリエン拮抗薬や長時間作用型β刺激薬は吸入ステロイド薬との併用療法で優れた効果が確認されており、ロイコトリエン拮抗薬に関しては単独での有効性も示されている。

2) 気管支喘息の新規治療

気管支喘息の新規の治療法として、気道炎症に関与する諸分子をピンポイントで直接制御しようとする試みが行われている。可溶性インターロイキン (IL) 4 レセプターの吸入療法<sup>23 24)</sup>、IL 12の皮下投与<sup>25)</sup>、抗 IL 5 抗体の静脈内投与<sup>26)</sup>などの臨床試験の成績が報告されているが、最も注目されているのは抗 IgE 抗体などの IgE を介した反応の制御であり、これについて詳しく述べる。

IgE の高親和性レセプター (FcεRI) は肥満細胞、好塩基球等に存在する。レセプターに結合した IgE に抗原が結合し、レセプターが凝集すると脱顆粒が起こり、ヒスタミンなどの遊離により I 型アレルギーが誘導される。この経路を遮断することがアレルギー疾患の治療戦略として考えられ、ヒト化抗 IgE 抗体 (rhuMab-E25) が開発された。経口、吸入ステロイド剤の投与中で症状の残存するブリックテスト陽性の気管支喘息患者に2週間毎で20週まで静脈内投与を行ったところ、プラセボに比べ、症状点数、経口、吸入ステロイド剤の減量、中止といった評価項目において有意の優れた効果が報告された<sup>27)</sup>。さらに第 III 相試験として、吸入ステロイドの投与中で症状の残存する気管支喘息患者に、プラセボまたは抗 IgE 抗体を皮下投与した2つの臨床試験<sup>28 29)</sup>で、急性増悪の頻度、回数で有意な効果が観察された。特に症状コントロールのため長期的に経口ステロイド剤の服用を余儀なくされている重症、難治性症例に対する今後の応用に大きな期待を抱かせる成績である。

現象的には、抗 IgE 抗体の投与にて即時型喘息反応の抑制や血中 IgE の低下が観察されたのみでなく遅発

型喘息反応の抑制，喀痰中の好酸球数の減少，気道過敏性の低下，好塩基球の FcεRI 数の減少などの抗炎症作用も示唆され注目されている<sup>30)</sup>。

一方，IgE のもうひとつのレセプターとして，B，T，NK 細胞，樹状細胞，好酸球，単球などに存在する低親和性レセプター（FcεRII：CD23）の存在が知られており，CD23を介したシグナルは IgE 産生，細胞増殖，サイトカイン産生などの機能を調節することが報告されている<sup>31)</sup>。この経路の遮断を目的として抗 CD23 キメラ抗体（IDEC 152：PRIMATIZED<sup>®</sup>）が開発された。第 I 相試験の学会発表<sup>32)</sup>では，気管支喘息患者30症例を対象とした米国の2施設における静脈内単回投与において，有害事象は頭痛，嘔気，筋肉痛などでいずれも軽度であったこと，抗 CD23抗体投与症例で，容量依存性に血中 IgE レベルの低下が観察されたことが報告されており，今後の成績が注目される。

#### おわりに

臨床の立場より，気管支喘息の増加の要因と考えられている因子について述べた。またその治療に関しては吸入ステロイド薬の普及が重要であるが，炎症に関与する分子を制御する治療法が実用化されつつあることを特に抗 IgE 抗体を中心として述べた。今後，気管支喘息の病態がさらに解明され，標的的特異的な治療法が確立することを期待したい。

#### 文 献

- 1) Busse, W.W., Lemanske, R.F.: Asthma. *N. Engl. J. Med.*, 344 : 350 362 2001
- 2) Vignola, A.M., Kips, J., Bousquet, J.: Tissue remodeling as a feature of persistent asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 105 : 1041 1053 2000
- 3) 牧野荘平，古庄巻史，宮本昭正 監修：喘息予防・管理ガイドライン（1998 改訂版）。協和企画，東京 2000
- 4) 足立満，森川昭廣，石原享介：日本における喘息患者実態電話調査．*アレルギー* 51 : 411 420 2002
- 5) Phipatanakul, W.: Rodent allergens. *Curr. Allergy Asthma Rep.*, 2 : 412 416 2002
- 6) Strachan, D.P.: Hay fever, hygiene, and household size. *Brit. Med. J.*, 299 : 1259 1260 1989
- 7) Illi, S., von Mutius, E., Lau, S., Bergmann, R., *et al.*: Early childhood infectious diseases and the development of asthma up to school age : a birth cohort study. *Br. Med. J.*, 322 : 390 395 2001
- 8) Pullan, C.R., Hey, E.N.: Wheezing, asthma, and pulmonary dysfunction 10 years after infection with respiratory syncytial virus in infancy. *Br. Med. J.*, 284 : 1665 1669 1982
- 9) Long, C.E., McBride, J.T., Hall, C.B.: Sequelae of respiratory syncytial virus infections. A role for intervention studies. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.*, 151 : 1678 1680 1995
- 10) Strannegard, O., Cello, J., Bjarnason, R., Sigurbergsson, F., *et al.*: Association between pronounced IgA response in RSV bronchiolitis and development of allergic sensitization. *Pediatr. Allergy Immunol.*, 8 : 1 6 1997
- 11) Sepp, E., Julge, K., Vasar, M., Naaber, P., *et al.*: Intestinal microflora of Estonian and Swedish infants. *Acta Paediatr.*, 86 : 956 961 1997
- 12) Bjorksten, B., Naaber, P., Sepp, E., Mikelsaar, M., *et al.*: The intestinal microflora in allergic Estonian and Swedish 2 year-old children. *Clin. Exp. Allergy*, 29 : 342 346 1999
- 13) Kalliomaki, M., Kirjavainen, P., Eerola, E., Kero, P., *et al.*: Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 107 : 129 134 2001
- 14) McKeever, T.M., Lewis, S.A., Smith, C., Collins, J., *et al.*: Early exposure to infections and antibiotics and the incidence of allergic disease : a birth cohort study with the West Midlands General Practice Research Database. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 109 : 43 50 2002
- 15) Muranaka, M., Suzuki, S., Koizumi, K., Takafuji, S., *et al.*: Adjuvant activity of diesel-exhaust particulates for the production of IgE antibody in mice. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 77 : 616 623 1986
- 16) Diaz-Sanchez, D., Tsien, A., Fleming, J., Saxon, A.: Combined diesel exhaust particulate and ragweed allergen challenge markedly enhances human *in vivo* nasal ragweed-specific IgE and skews cytokine production to a T helper cell 2 type pattern. *J. Immunol.*

- 158 : 2406 2413 ,1997
- 17) Ohtoshi, T., Takizawa, H., Okazaki, H., Kawasaki, S., *et al.* : Diesel exhaust particles stimulate human airway epithelial cells to produce cytokines relevant to airway inflammation *in vitro*. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 101 : 778 785 ,1998
- 18) Bayram, H., Devalia, J.L., Sapsford, R.J., Ohtoshi, T., *et al.* : The effect of diesel exhaust particles on cell function and release of inflammatory mediators from human bronchial epithelial cells *in vitro*. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 18 : 441 448 ,1998
- 19) Fahy, O., Senechal, S., Pene, J., Scherpereel, A., *et al.* : Diesel exposure favors Th2 cell recruitment by mononuclear cells and alveolar macrophages from allergic patients by differentially regulating macrophage-derived chemokine and IFN- $\gamma$ -induced protein 10 production. *J. Immunol.*, 168 : 5912 5919 , 2002
- 20) Camargo, C.A. Jr, Weiss, S.T., Zhang, S., Willett, W. C., *et al.* : Prospective study of body mass index, weight change, and risk of adult-onset asthma in women. *Arch. Intern. Med.*, 159 : 2582 2588 ,1999
- 21) Castro-Rodriguez, J.A., Holberg, C.J., Morgan, W.J., Wright, A.L., *et al.* : Increased incidence of asthmalike symptoms in girls who become overweight or obese during the school years. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 163 : 1344 1349 ,2001
- 22) Suissa, S., Ernst, P. : Inhaled corticosteroids : Impact on asthma morbidity and mortality. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 107 : 937 944 ,2001
- 23) Borish, L.C., Nelson, H.S., Lanz, M.J., *et al.* : Interleukin 4 receptor in moderate atopic asthma. A phase I/II randomized, placebo-controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 160 : 1816 23 ,1999
- 24) Borish, L.C., Nelson, H.S., Corren, J., *et al.* : Efficacy of soluble interleukin 4 receptor for the treatment of adults with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 107 : 963 970 ,2001
- 25) Bryan, S.A., O'Connor, B.J., Matti, S., Leckie, M.J., *et al.* : Effects of recombinant human interleukin 12 on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet* ,356 : 2114 2116 , 2000
- 26) Leckie, M.J., ten Brinke, A., Khan, J., Diamant, Z., *et al.* : Effects of an interleukin 5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet* ,356 : 2144 2148 ,2000
- 27) Milgrom, H., Fick, R.B. Jr., Su, J.Q., Reimann, J.D., *et al.* : Treatment of allergic asthma with monoclonal anti-IgE antibody. rhuMAB-E25 Study Group. *N. Engl. J. Med.*, 341 : 1966 1973 ,1999
- 28) Busse, W.W., Corren, J., Lanier, B.Q., *et al.* : Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 108 : 184 190 ,2001
- 29) Soler, M., Matz, J., Townley, R., Buhl, R., *et al.* : The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur. Respir. J.*, 18 : 254 261 ,2001
- 30) Barnes, P.J. : Anti-IgE antibody therapy for asthma. *N. Engl. J. Med.*, 341 : 2006 2008 ,1999
- 31) Haczku, A., Takeda, K., Hamelmann, E., Loader, J., *et al.* : CD23 exhibits negative regulatory effects on allergic sensitization and airway hyperresponsiveness. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 161 : 952 960 ,2000
- 32) Busse, W.W., Rosenwasser, L.J., Lizambri, R.G., Olejnik, T. A., *et al.* : Results of a phase I, single-dose, dose-escalating trial of a Primatized<sup>®</sup> anti-CD23 monoclonal antibody ( IDEC 152 ) in patients with allergic asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 107 : S106 ,2001

*Bronchial asthma : Possible factors for increasing prevalence, and recent advance in treatment modality*

*Hiroaki Yanagawa, Masahiko Azuma, Chikato Kitamuro, Hirohisa Ogawa, Yuka Matsumori, Akemi Sugita, Chie hara, Kazuo Yoneda, Mari Miki and Saburo Sone*

*Department of Internal Medicine and Molecular Therapeutics, Course of Bioregulation and Medical Oncology, The University of Tokushima School of Medicine, Tokushima, Japan*

SUMMARY

Increasing asthma prevalence is a major problem in Western countries. Various factors, such as allergic sensitization to indoor allergens, change in incidence in infectious diseases, and increase of air pollutants, are considered to be possible factors for increasing prevalence.

Inhaled corticosteroids play an important role in asthma treatment, and its impact on asthma morbidity and mortality has already been established. In addition, recent attention has been focused on molecular targeted therapy in the treatment of bronchial asthma. Promising results of anti-IgE antibody are reported in several clinical trials and anti-CD23 antibody is now introduced in clinical trials.

Key words : increasing asthma prevalence, hygiene hypothesis, suspended particulate matter, anti-IgE antibody, anti-CD23 antibody