

2. 重症喘息：病態解明と最新治療

東海大学内科学系呼吸器内科学

浅野浩一郎

Key words : フェノタイプ, アレルゲン, IgE, 好酸球

はじめに

気管支喘息は従来、Th2細胞を主体とする獲得免疫とそれにより誘導される好酸球性気道炎症が病態の中心であると考えられてきた。これらの病態は、基本的には副腎皮質ステロイド感受性であり、全身性副作用の少ない吸入ステロイド薬の普及に伴って喘息による救急外来受診、入院は著しく減少している。しかし、高用量吸入ステロイド薬を用いてもコントロール困難な「重症喘息」患者が喘息患者の5～10%に存在する。日本でも少なく見積もっても10万人超の重症喘息患者がいると推定され、この病態の解明と新たな治療法の開発は重要な課題である。

1. 重症喘息の診断

2014年の欧州呼吸器学会・米国胸部学会国際ガイドライン¹⁾及び2018年の日本アレルギー学会「喘息予防・管理ガイドライン」では、中あるいは高用量吸入ステロイド薬を含む標準治療で症状、増悪ならびに呼吸機能の3つの指標をコントロールできない喘息を重症喘息と定義している。ただし、従来のいわゆる「重症喘息」患者の多くで不正確な診断や不適切な治療がコントロール悪化の背景にあったことを踏まえて、1) 喘息診断の再検討、2) 薬物療法の確認、3)

併存症の管理、4) 増悪因子の確認と除去、の重要性が強調されている。特に薬物療法におけるアドヒアランスと吸入手技のチェックは、それだけでコントロールが改善する症例も多いことから重要である²⁾。このようなステップを経て真の重症喘息と診断された場合、次にどのような病型であるかを判定することが治療法選択のうえで必要となる。

2. 重症喘息の病型分類と個別化治療

中等症以下の喘息において標準治療として用いられる吸入ステロイド薬、長時間作用性 β_2 刺激薬等の効果は喘息の病型に影響されない。そのため、治療法を選択において病型分類は必ずしも必要ではなく、どの医療機関でも標準化された治療が受けられるようにすること（治療の均てん化）が重要である。しかし、重症喘息の場合には、病型によって治療薬の選択、治療への反応性が大きく異なるため、病型分類とそれに応じた「治療の個別化」が求められる。

重症喘息の病型分類研究においてまず汎用されたのが、年齢等の基本情報、呼吸機能、気道炎症指標、増悪歴ならびに治療反応性等さまざまな臨床データを収集し、クラスター解析によって表現型（フェノタイプ）を明らかにしようとするアプローチである。現在は、さらに遺伝子発現（トランスクリプトーム）解析や蛋白発現（プロテオミクス）解析、代謝産物（メタボロー

略歴は118頁に記載

ム、リビドーム)解析,微生物叢(マイクロバイオーム)解析等のオミックス解析により,表現型の背景にある病態解明が進められている。現在までに報告された重症喘息研究から確実に存在すると考えられる重症喘息の表現型には,3つのタイプがある¹⁾。

1) 若年発症アレルギー型

小児期に発症し,ダニ等の吸入アレルゲンに対するI型アレルギーが関与する重症喘息である。小児喘息患者の一部では,吸入ステロイド薬治療導入の遅れや長期罹患による気道リモデリング,思春期から青年期における治療アドヒアランス低下が重症化に影響している。しかし,乳児期から多種のアレルゲンに感作され,アトピー性皮膚炎や食物アレルギー等I型アレルギーを基盤とする他のアレルギー疾患が喘息発症に先行しているタイプ(multiple allergies and severe asthma phenotype)は小児期から重症化しやすい³⁾。そのため,乳児期におけるアレルゲン感作抑制がこのタイプの発症・重症化を予防するための重要なアプローチとなる。

アレルゲン感作は,環境要因(アレルゲン量)と宿主要因(アトピー素因)に規定される。喘息を含むI型アレルギー関連疾患の遺伝素因として, type 2 免疫応答の誘導に関与するインターロイキン 33(interleukin-33: IL-33)やthymic stromal lymphopoietin (TSLP) 及びその受容体遺伝子の関与が示唆されているが,もう1つの重要な因子はアレルゲンの侵入経路である上皮や表皮バリア関連分子である。特に乳幼児期には,皮膚からのアレルゲン感作(経皮感作)が重要であり,フィラグリンモノマーに分解されて皮膚角質バリア機能に関わるプロフィラグリンの遺伝子多型がアトピー性皮膚炎とそれに続発する喘息発症に強く関与する。逆に,ハイリスク乳児の皮膚バリア機能を保湿剤で維持するだけでアトピー性皮膚炎の発症を抑制できることが証明されており⁴⁾,さらに,その後の喘息発症を抑制できるかどうかについても現在,大規

模臨床研究が進行中である。

既にアレルゲン感作が生じている場合,アレルゲン免疫療法は喘息を含むさまざまなアレルギー疾患においてある程度の効果が実証されているものの,多数のアレルゲンに感作されている重症喘息患者で十分な効果を発揮することは難しい。このような患者では抗IgE (immunoglobulin E)抗体が有効であり,先に紹介したmultiple allergies and severe asthma phenotypeの重症喘息で特に有効性が高い。さらに,抗IgE抗体を妊娠中の母胎に投与することによって,出生後の乳児期のアレルゲン感作を抑制できる可能性が動物実験で示されており⁵⁾,アレルギー疾患の発症予防効果について今後の臨床的検討が期待される。

小児喘息発症・増悪におけるもう1つの重要な因子は気道ウイルス感染症,特にライノウイルス感染症である。細胞接着や上皮極性に関わるcadherin-related family member 3(CHDR3)の遺伝子が小児発症喘息の遺伝素因として同定されたが,この分子がC型ライノウイルスの感染,増殖と関連する受容体でもあることから,ライノウイルス感染症と小児発症喘息との関連性がさらに裏付けられることとなった。

また,アレルギー疾患児では,高IgE血症に伴う抗ウイルス免疫能低下がさらに喘息病態を悪化させている可能性がある。ウイルス感染時の主要なインターフェロン α 産生細胞である形質細胞様樹状細胞にIgEが結合しているとインターフェロン α 産生能が低下し,二次的にNK (natural killer)細胞からのインターフェロン γ の産生低下も来す。インターフェロン α 及び γ はIL-5やIL-13を産生するグループ2自然リンパ球(group 2 innate lymphoid cells: ILC2)の過剰活性化を抑制するサイトカインであり⁶⁾,その産生低下は気道炎症のさらなる悪化につながる。抗IgE抗体はこのような悪性サイクルを断ち切ることであり,ウイルス感染自体を減らすのではなく,ウイルス感染に伴う喘息の増悪を抑制する効果が

ある。

2) 肥満合併型

body mass index (BMI) が 35 以上の高度肥満は女性における喘息重症化の危険因子とされる。同程度のBMIであっても男性では喘息は重症化しづらい。肥満人口が少ない日本では、欧米と比較してこのフェノタイプの重症喘息は多くないが、女性でBMIが 30 以上であれば重症化しやすい傾向はある。従来は成人発症、非アトピー型喘息に多いフェノタイプとされたが、最近の欧米からの報告では若年発症、アトピー型喘息に多いとされている。腹部脂肪による肺気量低下・肺内気道の狭小化が原因の 1 つであるが、血清中CRP (C-reactive protein)・フィブリノーゲン濃度上昇を伴う全身性炎症や、肥満に伴う腸内細菌叢の変化、免疫調節作用があるビタミンDの欠乏等も喘息の重症化に関連しているとされている⁷⁾。

ステロイド薬の全身投与を繰り返すとさらに体重増加を来し、コントロールはかえって悪化する。減量、特に外科的治療 (bariatric surgery) が最も有効な治療法である。

3) 成人発症好酸球優位型

成人発症で末梢血好酸球数、喀痰好酸球比率の増加を伴うタイプである。他のフェノタイプでは 80~90% がアトピー型であるのに対して、非アトピー型が 40~50% を占める。発症年齢は遅いが、発症後に比較的急速に呼吸機能低下が進行する。アスピリン喘息 (aspirin-exacerbated respiratory disease: AERD)、好酸球性副鼻腔炎等特徴的な合併症を呈することも多く、adult-onset eosinophilic airway diseasesの 1 つと位置付けられる⁸⁾。

末梢血好酸球数がバイオマーカーとみなされることが多いが、実際には末梢血好酸球数の増加を伴う重症喘息 (重症喘息の 60~70% を占める) の約半数のみが成人発症好酸球優位型である。その他のバイオマーカーとして、呼気一酸化窒素 (nitric oxide: NO) 濃度と血清ペリオス

チン濃度がある。呼気NOは気道上皮細胞で産生されるガス状メディエーター、ペリオスチンは気道上皮細胞や間葉系細胞で産生されるマトリセラー蛋白であり、いずれも喘息患者ではIL-13の作用によって産生が亢進する。

他のadult-onset eosinophilic airway diseases (好酸球性副鼻腔炎、アレルギー性気管支肺真菌症等)と同様に、気道内にニカワ状あるいはピーナッツバター状と言われる粘稠な好酸球性粘液栓 (allergic mucin) を形成し、これが急速な呼吸機能低下につながっていると考えられる⁹⁾。好酸球性粘液栓の特性 (粘稠性) には 3 つのコンポーネントが関わっている。第 1 のコンポーネントは気道内に分泌されたムチン蛋白の重合である。これはIL-13の作用で気道上皮細胞に発現したアニオントランスポーターPendrinを介して気腔内にチオシアン酸イオンが分泌されると共に、好酸球から好酸球ペルオキシダーゼが放出されることで次亜チオシアン酸が生じ、それがムチン蛋白をジスルフィド結合によって重合させることによって起きる。第 2 のコンポーネントは活性化好酸球が細胞表面に組織因子 (tissue factor) を表出し、外因系凝固カスケードを活性化することで形成されるフィブリンである。第 3 のコンポーネントは好酸球核内から放出されるDNA (deoxyribonucleic acid) とヒストンからなるクロマチン (extracellular trap) である。好中球でもextracellular trapの放出が起きるが、好酸球から放出されるextracellular trapはより凝集した分子構造をとるのが特徴的である。

末梢血好酸球増多を伴う重症喘息においては、抗IL-5抗体あるいは抗IL-5受容体 α 鎖抗体がよく奏効し、増悪の抑制、経口ステロイド薬の減量効果がある。特に成人発症、鼻ポリープ (好酸球性副鼻腔炎) 合併等の成人発症好酸球優位型フェノタイプに合致する症例で著効する。また、IL-4 とIL-13の作用を阻害する抗IL-4受容体 α 鎖抗体も末梢血好酸球数あるいは呼気NOのいずれかのバイオマーカーが高い場合に奏効する。

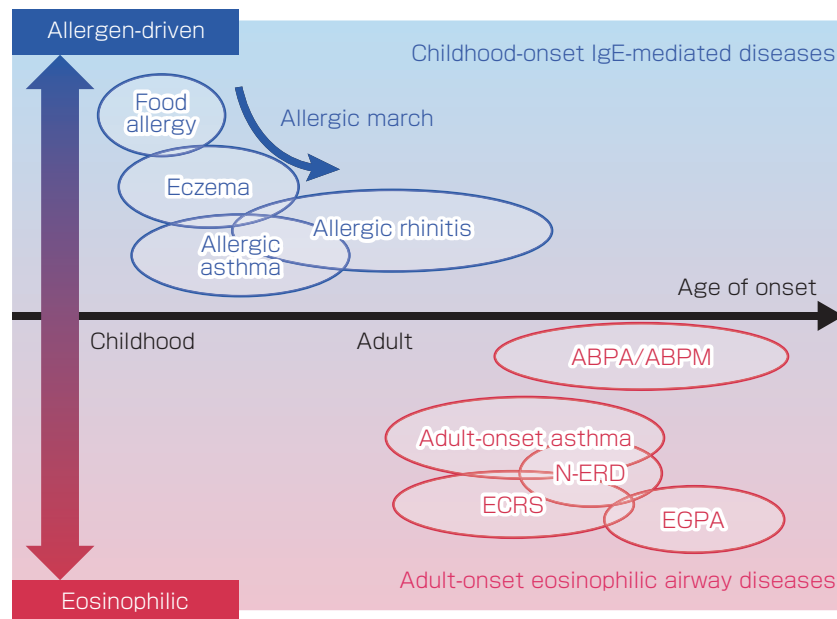


図. 小児発症喘息と成人発症喘息の位置付け (文献8より引用)

小児発症の若年発症アレルギー型重症喘息 (allergic asthma) は、アレルギーとそれに対するIgE応答を介するchildhood-onset IgE-mediated diseasesに位置付けられ、他のI型アレルギーを来たす疾患を同時あるいは連続的に発症することが多い (allergic march)。一方で、成人発症好酸球優位型重症喘息 (adult-onset asthma) は、好酸球性気道炎症を特徴とするadult-onset eosinophilic airway diseasesに属する。

ABPA: allergic bronchopulmonary aspergillosis (アレルギー性気管支肺アスペルギルス症), ABPM: allergic bronchopulmonary mycosis (アレルギー性気管支肺真菌症), ECRS: eosinophilic chronic rhinosinusitis (好酸球性副鼻腔炎), EGPA: eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (好酸球性多発血管炎性肉芽腫症), N-ERD: アスピリン喘息 (non-steroidal anti-inflammatory drug-exacerbated respiratory disease)

抗IL-4 受容体α鎖抗体は抗IL-5 抗体、抗IL-5 受容体α鎖抗体と異なり、投与開始後速やかに呼吸機能の改善がみられることから、末梢気道での粘液栓形成抑制効果が関与していると考えられている¹⁰⁾。

おわりに

喘息は1つの疾患ではなく症候群である、というコンセプトは以前から想定されていたが、重症喘息研究によって、アレルギーとそれに対するIgE応答を介するchildhood-onset IgE-mediated diseasesに属する小児発症喘息と、好

酸球性気道炎症を主体とするadult-onset eosinophilic airway diseasesに属する成人発症喘息に明確に区別されることが明らかになり(図)、さらに、それぞれの喘息の背景病態と至適治療法が解明されつつある。現在、IL-33 やTSLPを標的とする治療薬の開発も進んでおり、今後、さらなる重症喘息患者のコントロール改善が期待される。

文 献

- 1) Chung KF, et al: International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma.

- Eur Respir J 43 : 343–373, 2014.
- 2) 浅野浩一郎：重症喘息と診断する前に～新しい定義と病型分類～. 日内会誌 108 : 504–508, 2019.
 - 3) Zoratti EM, et al : Asthma phenotypes in inner-city children. J Allergy Clin Immunol 138 : 1016–1029, 2016.
 - 4) Horimukai K, et al : Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 134 : 824–830, 2014.
 - 5) Morita H, et al : IgE-class-specific immunosuppression in offspring by administration of anti-IgE to pregnant mice. J Allergy Clin Immunol 143 : 1261–1264, 2019.
 - 6) Moro K, et al : Interferon and IL-27 antagonize the function of group 2 innate lymphoid cells and type 2 innate immune responses. Nat Immunol 17 : 76–86, 2016.
 - 7) Tashiro H, Shore SA : Obesity and severe asthma. Allergol Int 68 : 135–142, 2019.
 - 8) Asano K, et al : Adult-onset eosinophilic airway diseases. Allergy 75 : 3087–3099, 2020.
 - 9) Ueki S, et al : Allergic bronchopulmonary aspergillosis — a luminal hypereosinophilic disease with extracellular trap cell death. Front Immunol 9 : 2346, 2018.
 - 10) 浅野浩一郎：新規治療からみえてきた重症喘息の病態. 日内会誌 109 : 1736–1740, 2020.
-