

誘発喀痰を用いて気管支喘息の 気道炎症を評価する

下 田 照 文

IRYO Vol. 60 No. 8 (489-494) 2006

要 旨

気管支喘息の病態の本態は気道炎症であり、それにともない気道のリモデリング、気道過敏性の亢進、気流制限がおり喘息症状をきたすと考えられている。したがって、気管支喘息の病態を探る上で気道炎症を評価することは重要であり、その手段として、気管支鏡検査が喘息患者にも施行されるようになり喘息の病態解明が飛躍的に進歩した。しかし、気管支鏡は侵襲的な検査であり喘息患者に繰り返し行うことは困難である。一方、高張食塩水吸入誘発喀痰検査は容易に安全に繰り返し施行でき、喀痰中の細胞分画と上清を測定することにより気道炎症の評価に優れている。

キーワード 気管支喘息、気道炎症、気道過敏性、高張食塩水吸入誘発喀痰、早期治療介入

はじめに

気管支喘息はアレルギー性好酸球性慢性炎症性疾患であり、患者の喀痰中には非発作時でも好酸球が認められ、増悪時には喀痰中好酸球が増加しステロイド治療により減少する。喘息患者の喀痰を調べることは診断および治療上重要であり、適切な喀痰採取方法が望まれている。近年、喀痰誘発方法として高張食塩水を吸入させて安全に喀痰を採取できるようになってきた。さらに、採取された喀痰の細胞成分と上清成分を解析することにより気道炎症を評価し気道過敏性との相関を検討することが可能になってきている。

国立病院機構福岡病院臨床研究部
別刷請求先：下田照文 国立病院機構福岡病院臨床研究部
〒811-1394 福岡市南区屋形原4-39-1
(平成17年12月27日受付，平成18年4月21日受理)

自然喀出痰、高張食塩水誘発喀痰、 気管支肺胞洗浄液の比較¹⁾²⁾

自然喀出痰は、侵襲がなく繰り返し検査が可能であるが検体量や質が不安定で細胞変性が多い。気管支肺胞洗浄液は、末梢気道からの成分が主体であり安定した検体が得られる。しかし、侵襲があり繰り返し検査が困難である。高張食塩水吸入誘発喀痰は、気道全体からの検体であり好酸球比率の測定に優れている。また、メディエータ濃度や好酸球比率が洗浄液に比して高い。一方、食塩水濃度によっては悪心、嘔吐などの副作用や喘息発作を誘発することもある。

高張食塩水吸入誘発喀痰の採取と処理方法

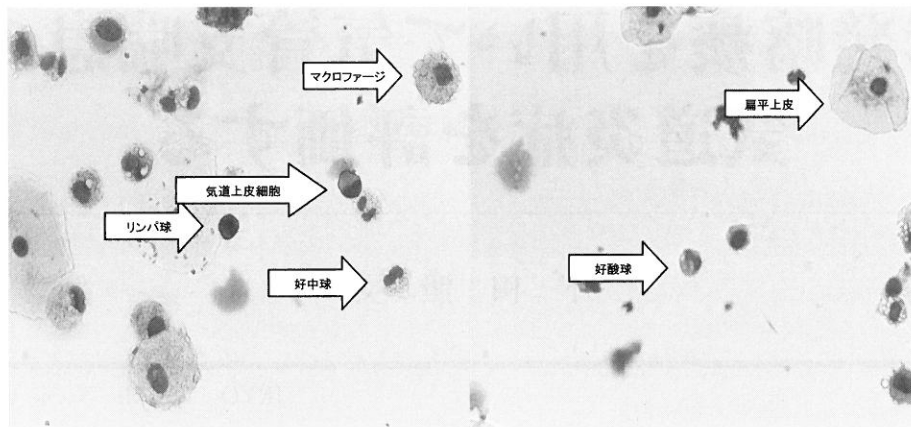
超音波ネブライザーで3%高張食塩水を吸入させ

The Evaluation of Airway Inflammation by Induced-Sputum in Bronchial Asthma

Terufumi Shimoda

Key Words : idiopathic normal pressure hydrocephalus, cognitive impairment, frontal lobe dysfunction, tap-test, shunt, early intervention

細胞分画（細胞400個観察）



ギムザ染色10×40倍

図1 高張食塩水吸入誘発喀痰細胞のギムザ染色

炎症細胞と上皮細胞が明瞭に判別できる。

て（最高30分）喀痰を採取する。その後、唾液成分を除き喀痰部分のみを集める。喀痰量を測定し、sup-tolysinを加え、2000回転で10分間遠心する。上清は -80°C で保存し、後日まとめてECP（eosinophil cationic protein）、サイトカイン、ケミカルメディエータを測定する。そして、沈殿ペレットにTripa Blue50 μl ・Kristal Violet50 μl を加えたものを用意し、viabilityとsquamous cellの割合を計算する。その後、プレパラートをサイトスピンにて作成し、ギムザ染色を行い、細胞分画を測定する。高張食塩水吸入誘発喀痰細胞のギムザ染色にて末梢血液と同じように細胞成分の分画が明瞭に判別可能である（図1）。

気道過敏性の測定方法

気管支喘息患者は、健常者ではほとんど反応をおこさない程度の弱い刺激（アレルゲンなどの特異的刺激や冷氣、喫煙などの非特異的刺激）が気道に加わることにより、気道の収縮をおこし喘鳴、呼吸困難などの発作をおこす。これは、気管支喘息患者では気道が刺激に対して反応しやすい状態、すなわち気道の反応性が亢進している状態（気道過敏性の亢進）を意味する。気道過敏性は気管支喘息の病態の本態であり、喘息患者と健常者を区別する最も大きな特徴のひとつである。気管支喘息は、慢性気道炎症、可逆性の気道閉塞、気道過敏性の亢進の3項目で定義されており、喘息と診断するためには、これらの存在を証明することが基本である。そこで、喘

息の定義のひとつである気道過敏性の亢進を確認することは喘息診断の必要条件である。喘息では、呼吸機能が正常でも明らかな気道過敏性の亢進が証明され、診断に有用である。

気道過敏性の測定はアセチルコリン、メサコリン、ヒスタミンなどの吸入試験で行われる。アセチルコリン吸入試験では、De Vilbiss Model 646 Nebulizerを用いて、圧搾空気5 L/minで、39~20,000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度で倍々希釈した塩化アセチルコリン溶液を、2分間ずつtidal breathingで吸入させ、吸入後のFEV1.0が基準値（試験前）より20%以上低下した時に、吸入した溶液濃度を閾値とし、PC20として表し、気道過敏性の指標とする。PC20が8,000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下を気道過敏性陽性と判断する。

気道炎症と気道過敏性の関係

喘息の重要な病態である気道過敏性の亢進は、リンパ球、肥満細胞、好酸球を中心とする気道炎症にともなう気道上皮傷害と深く関連していることが明らかになり、喘息の病態の中心は慢性気道炎症であり、それにともない気道過敏性の亢進が生ずると理解されるようになってきている。喘息では喀痰中に多くの好酸球が認められ、好酸球主体の気道炎症を反映していると考えられている。また、気管支喘息患者では、発作時だけではなく非発作時でも気道の炎症が存在し、この気道の炎症の程度と気道過敏性の程度がよく相関することがわかり、気道過敏性の

原因として気道の炎症が考えられるようになった。気管支喘息でみられる気道の炎症は、好酸球を主体とした炎症細胞の浸潤による気道上皮の傷害を特徴とするアレルギー性の慢性炎症である。誘発喀痰中の細胞成分（とくに、好酸球数）、喀痰上清中のサイトカインやECPの測定は喘息の気道炎症の評価に有用であり気道過敏性との相関も検討できる。一方、小児喘息の60-70%は成人期までに寛解する（outgrow）といわれているが、喘息症状が消失した後の気道過敏性の陽性率は7-63%と幅広く報告されており³⁾⁴⁾、いったん獲得された気道過敏性は容易には消失しないことが示唆されている。われわれは若年成人を対象にして、気管支喘息の既往歴とダニまたはスギに対する感作の有無により6群に分類し、高張食塩水吸入による誘発喀痰を採取し気道炎症と気道過敏性亢進とのかかわりを検討した⁵⁾。その結果、小児喘息の既往があるoutgrow症例のほとんどは軽症喘息患者と同程度の気道過敏性と気道炎症を有していた（図2）。また、ダニ感作を受けてい

るものでは、喘息症状がなくても気道炎症が存在し気道過敏性は陽性であった。そして、気道過敏性が陽性の症例では、気道過敏性亢進の程度は誘発喀痰中の好酸球分画、ECP、TNF- α と有意に逆相関した（図3）。したがって、気道過敏性の獲得ないし維持には気道炎症がきわめて重要な要素であると思われた。一方、末梢血中の好酸球数、ECP濃度、IgE-RIST値、ダニに対するIgE-RASTスコアはいずれも気道過敏性の程度とは相関しなかった。それゆえ、末梢血中のこれらの指標は全身のアレルギーの状態を表しており、喘息の病態の評価には不適当と思われ、気道局所の炎症の程度や気道過敏性の重症度の評価には喀痰中の指標を用いるべきである。

喘息治療の early intervention

Global Initiative for Asthma2002（GINA2002）のガイドライン⁶⁾では、成人慢性喘息の軽症間欠型（step1）の治療では調子が悪い時のみ β_2 -刺激

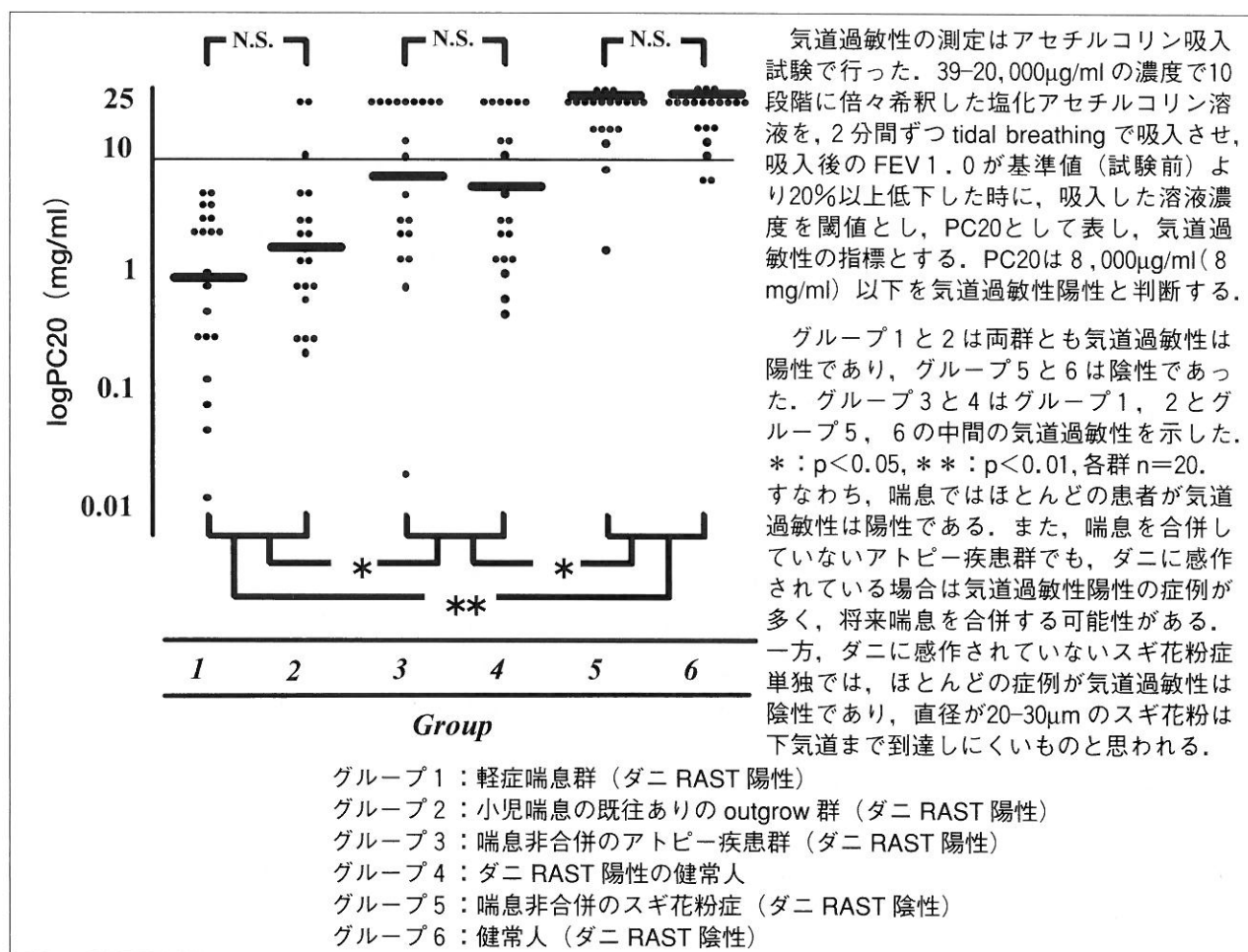


図2 若年成人の気道炎症と気道過敏性（文献5より引用）。

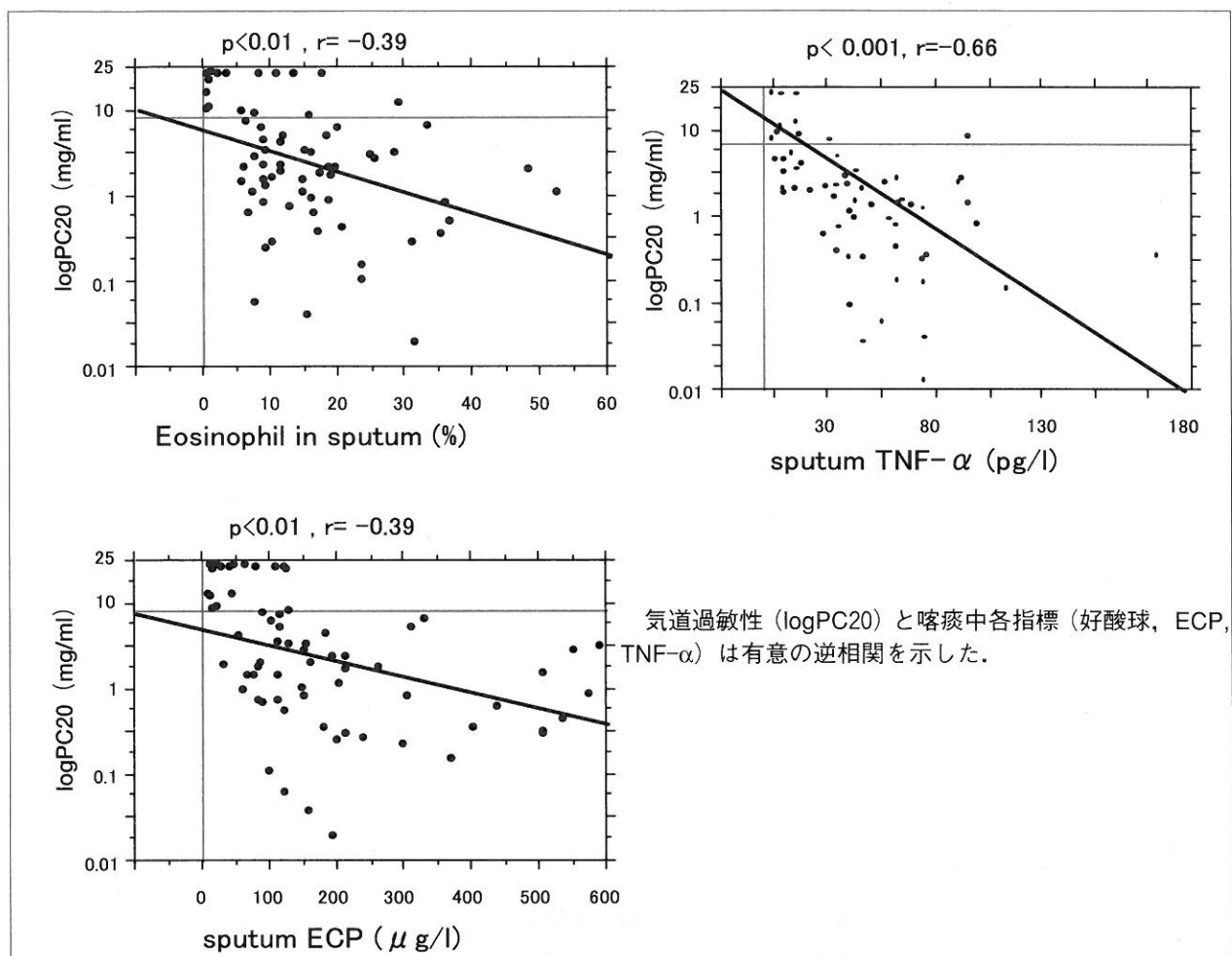


図3 気道過敏性 (logPC20) と喀痰中各指標 (好酸球, ECP, TNF- α) との相関 (文献5より引用)。

薬の吸入のみでよく、吸入ステロイド薬などの定期的な抗炎症療法は不要であると記載されている。しかし、非発作時の軽症間欠型といえども気道炎症は存在していることが報告されている⁷⁾。したがって、これらの軽症間欠型喘息に対し抗炎症療法を早期に開始しないならば将来気道炎症が増悪し、喘息症状が頻発し、気道のリモデリングが進行、喘息の重症および難治化をきたすことが予想される。われわれは、吸入ステロイド薬などの定期的な抗炎症療法を受けたことがなく、吸入 β 2-刺激薬を頓服で使用している非発作時の軽症間欠型の喘息症例を対象にして、呼気一酸化窒素濃度測定、気道過敏性試験、高張食塩水吸入誘発喀痰検査を行い気道炎症と気道過敏性を検討した。その結果、軽症間欠型喘息42例の治療前の呼気一酸化窒素濃度は 75 ± 95 ppb, logPC20は 2.48 ± 1.82 mg/ml, 喀痰中好酸球比率は $12.5 \pm 14.5\%$ であり、軽症間欠型喘息といえども気道炎症は十分に存在し気道過敏性は亢進していた (図4)。このように、軽症喘息の気道過敏性亢進の主たる要

因は好酸球性炎症であると思われる、これを放置することにより気道のリモデリングを招来し、喘息の難治化へと進行すると思われる。Selroosら⁸⁾とAger-toftら⁹⁾は喘息発症早期に吸入ステロイド薬療法を開始すると呼吸機能は有意に改善すると報告している。Haahtelaら¹⁰⁾は早期の吸入ステロイド薬療法導入は気道過敏性を改善させると報告している。これらの報告では喘息罹病期間が短い症例の呼吸機能と気道過敏性は吸入ステロイド薬によく反応して改善し、喘息罹病期間が長い症例ほどその改善はわずかである。すなわち、軽症喘息といえども無治療あるいは不十分な治療で喘息の罹病期間が長くなると気道炎症が持続し、気道の組織構築の変化すなわちリモデリングをきたし、気道過敏性の亢進の持続につながるものと思われる。したがって、喘息発症早期に吸入ステロイド薬を中心にした抗炎症療法を行い、気道炎症を治療することにより気道過敏性を正常化できる可能性が示唆される。喘息の治療において早期治療介入 early intervention はきわめて重要である。

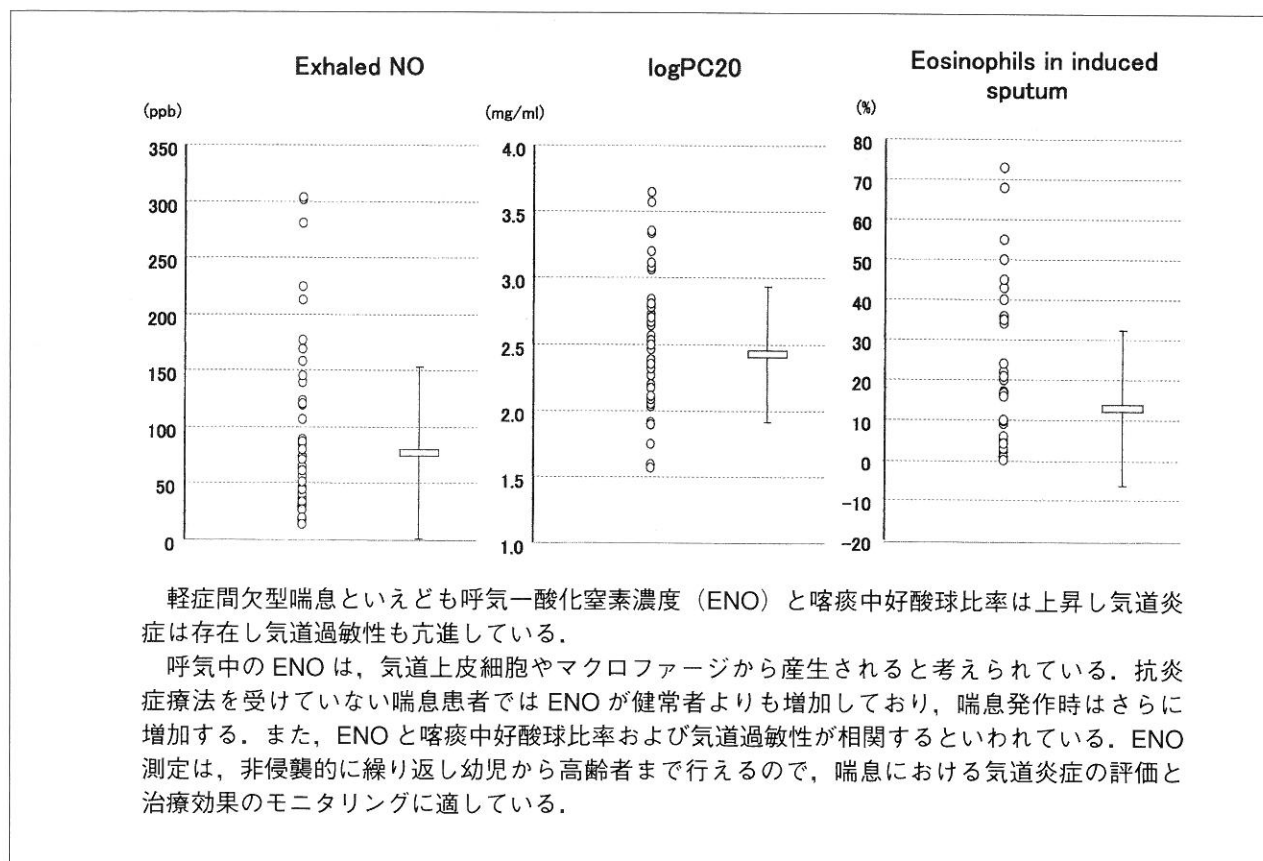


図 4 軽症間欠型喘息の呼気一酸化窒素濃度（ENO）、気道過敏性（logPC20）、喀痰中好酸球比率（治療前：n=42）

おわりに

高張食塩水吸入により誘発喀痰を採取し、喀痰の細胞成分と上清成分を解析することにより気道炎症が評価できる。具体的には、誘発喀痰中の好酸球比率、ECP、サイトカインを検討し、気道炎症の程度と気道過敏性亢進との相関を検討することが可能である。すなわち、高張食塩水吸入誘発喀痰による気道炎症の評価は喘息の病態の把握と治療に有用である。また、喘息発症早期の軽症喘息の段階から吸入ステロイド薬による抗炎症療法を行う、いわゆる早期治療介入（early intervention）は喘息の重症化の予防に有用である。さらに、発症早期の軽症喘息では吸入ステロイド薬単独で喘息発作の予防が可能であり、喘息死の予防、救急外来受診や発作入院の減少、学校や会社の欠勤予防にもなり、医療経済学的にも有用である。

〔文献〕

- 1) Pin I, Radford S, Kolendowicz R et al: Airway inflammation in symptomatic and asymptomatic children with methacholine hyperresponsiveness. *Eur Respir J* 6 : 1249-1256, 1993
- 2) Robinson DS, Hamid Q, Ying A et al: Predominant Th2 like broncho-alveolar T lymphocyte population in atopic asthma. *N Engl J Med* 326 : 298-304, 1992
- 3) Kelly WJ, Hudson I, Raven J et al: Childhood asthma and adult lung function. *Am Rev Respir Dis* 138 : 26-30, 1988
- 4) Johnstone DE: Some aspects of the natural history of asthma. *Ann Allergy* 49 : 257-264, 1982
- 5) Obase Y, Shimoda T, Mitsuta K et al: Correlation between airway hyperresponsiveness and airway inflammation in a young adult population: eosinophil, ECP, and cytokine levels in induced sputum. *Ann Allergy Asthma Immunol* 86 : 304-310, 2001
- 6) 牧野 莊平, 大田 健監修: Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. NHLBI/WHO Workshop Report. GINA2002<日本語版>. 協和企画, 東京, p112, 2003
- 7) Vignola AM, Chanez P, Campbell AM et al: Air-

- way inflammation in mild intermittent and in persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 157 : 403–409, 1998
- 8) Selroos O, Pietinalho A, Lofroos AB et al: Effect of early vs. late intervention with inhaled corticosteroids in asthma. *Chest* 108 : 1228–1234, 1995
- 9) Agertoft L, Pedersen S: Effects of long-term treatment with an inhaled corticosteroid on growth and pulmonary function in asthmatic children. *Respir Med* 88 : 373–381, 1994
- 10) Haahtela T, Jarvinen M, Kava T et al: Effects of reducing or discontinuing inhaled budesonide in patients with mild asthma. *N Engl J Med* 331 : 700–705, 1994