

◎ 総 説

高齢者気管支喘息の病態におよぼす加齢 および喫煙の影響について(2)

谷崎勝朗, 光延文裕, 保崎泰弘, 芦田耕三, 柘野浩史,
岡本 誠, 西田典数, 永田拓也, 高田真吾, 横井 正¹⁾

岡山大学三朝医療センター 内科, ¹⁾リハビリテーション科

要旨: 高齢者気管支喘息について, IgEにmediateされるアレルギー反応の特徴, 臨床病態, 肺機能(換気機能, ガス交換), 気腫化傾向, 治療上の問題点などを検討した。1. 高齢者喘息におけるIgE抗体の関与は予想外に多く, しかもアレルギーの家族歴を有する症例で特に高度であった。また, 加齢とともに感作される抗原の種類が異なってくることが示唆された。2. 臨床病態では, 単純性気管支攣縮型に比べ, 気管支攣縮+過分泌型や細気管支閉塞型が増加する傾向が見られた。3. 肺機能では, airflow (%FVC, FEV1.0%)やlung volume (%RV)をあらわすパラメーターは, いずれも70才以上の症例で若青年者喘息に比べ有意に低下していることが示された。また, transfer factor (%DLco)も70才以上の症例では有意の低下傾向が見られた。4. HRCT上の-950 HU以下の肺の%LAAは, 加齢とともに増加する傾向を示し, %RVの増加と同様肺の気腫化傾向が見られること, しかし, この現象が肺気腫へと移行することはないことが示された。5. 治療上では, 薬物療法よりも気道の浄化を促す吸入や水中運動(温泉療法など)が重要であると考えられた。

索引用語: 高齢者喘息, IgE抗体, %RV, %DLco, 気腫化傾向

はじめに

高齢化社会を迎え, 高齢者の気管支喘息が増加しつつある^{1,2)}。今回は, 高齢者喘息の病態的特徴について, IgE系反応, 発症病態(気道炎症反応, 化学伝達物質, 気道過敏性など), 臨床分類, 肺機能(換気機能, ガス交換), 気腫化傾向と喫煙の影響, 治療上の問題点などの観点から若干の検討を加えた。すなわち, 高齢者では, 加齢にともなうIgE系反応の質的および量的な変化や, 気道そのものの機能的および器質的变化, さらに気腫化傾向等がしばしば観察される。また, 若青

年者喘息と比べ, 発症病態, 臨床病態, 気道過敏性などにおける特徴的な変化も存在している。

1. 発症年齢とIgE系反応

現年齢が60歳以上の喘息120例を対象に, その発症年齢分布を検討してみると, 39歳以下の発症例はわずか17例(14.2%)と少なく, 一方, 50才代では43例(35.8%), 60才代では36例(30.0%)であり, 高齢者喘息では, 50歳代, 60歳代で発症する症例が最も多いことが示された。

気管支喘息の発症病態に関与する反応系としては, IgE抗体にmediateされる即時型アレルギー反応が知られている。そして, この反応系はアレルギー

ギー素因と密接な関連を有している。そこで、アレルギー疾患の家族歴の頻度を発症年齢別に検討してみると、家族歴を有する症例の頻度は、39歳以下の症例群で最も多く見られたが、一方、50-59歳の発症年齢層にもかなりの頻度で見られることが示唆された(図 1)。

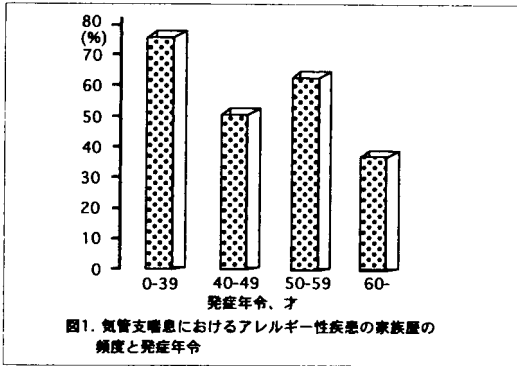


図1. 気管支喘息におけるアレルギー性疾患の家族歴の頻度と発症年齢

一方、IgE抗体にmediateされるアレルギー反応の臨床的表現は加齢とともにその出現頻度が低下すると考えられている。喘息症例における花粉症およびアレルギー性鼻炎の合併頻度を年齢別に検討してみると、いずれも年齢が高くなるにつれてその頻度は低下する傾向を示した(図 2)。

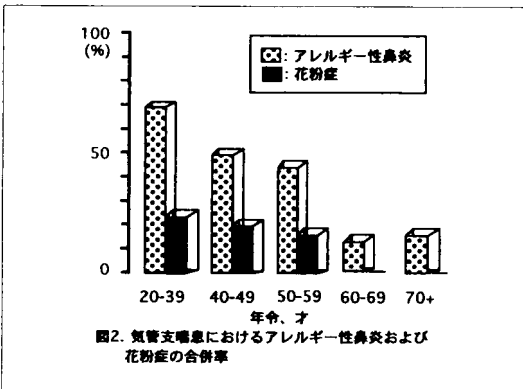


図2. 気管支喘息におけるアレルギー性鼻炎および花粉症の合併率

吸入抗原に対するIgE抗体の陽性頻度は、年齢が高くなるにつれて低下すると共に、質的な変化も観察されるようになる。ハウスダスト (HD) のみ、あるいはカンジダ (Can) のみに対するIgE抗体の陽性頻度を年齢別に比較すると、HDに対するIgE抗体の陽性頻度は、年齢が高くなるにつ

れて低くなる傾向を示した。これに対し、Canに対する陽性率は、年齢が高くなるにつれて高くなる傾向が見られた。このことは、60歳以上の症例では、関与するIgE系反応の質的な変化も起こり得ることを示唆している(図 3)。

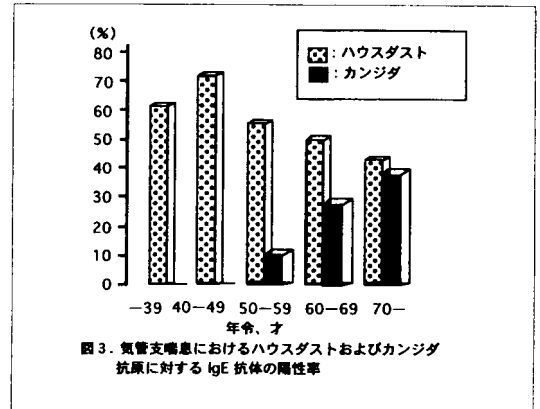


図3. 気管支喘息におけるハウスダストおよびカンジダ抗原に対するIgE抗体の陽性率

血清IgE値も年齢が高くなるにつれて、全般的には低下傾向を示すと考えられている。しかし、血清IgE値は、60歳以上の症例では家族歴の有無によってかなり異なり、家族歴のある症例は、無い症例に比べ有意に高いIgE値を示す。また、吸入抗原に対するIgE抗体の陽性頻度も、家族歴のある症例で有意に高いことが示されている。これらのことは、高齢者喘息には、すくなくとも臨床的には、IgE系反応により引き起こされる病態を有する症例とそうでない症例の2つのグループが存在することを示している。

2. 気道炎症反応

さて、気管支喘息の発症病態は、気道の炎症反応が中心であり^{3,4)}、アレルギー反応局所へと遊走してくる炎症反応とそれらの細胞から放出されるサイトカインや化学伝達物質が、気道過敏性や喘息の病態の特徴をつくり出すと考えられている。この際の炎症細胞としては、Tリンパ球と好酸球がその主役を演じており、その他、肥満細胞、好塩基球、好中球などの関与も示唆されている。そして、これらの細胞よりヒスタミン、ロイコトリエンB4 (LTB4)、C4 (LTC4)、トロンボキサンA2 (TxA2) などが遊離され、喘息発作が引き起こさ

れるものと理解されている。なお、Tリンパ球は、Th1とTh2とに分けられ、Th2リンパ球が主としてIgE系アレルギー反応をひき起こすこと、それに対してTh1リンパ球が抑制的に作用することが明らかにされている(図4)。

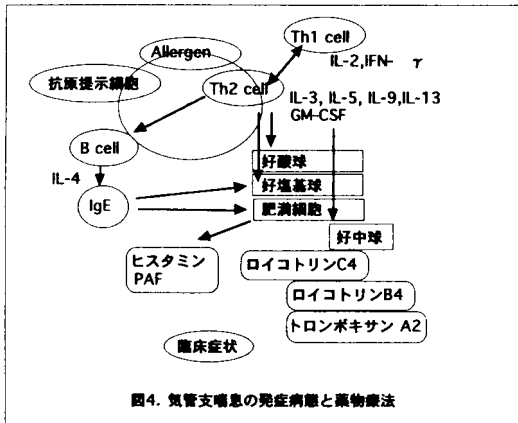


図4. 気管支喘息の発症病態と薬物療法

3. 気管支攣縮物質

気管支攣縮性の化学伝達物質としては、ヒスタミンおよびロイコトリエンC4 (LTC4) がよく知られている。気管支肺胞洗浄液中の両物質の濃度を測定してみると、ヒスタミンはアトピー型喘息の、しかも59歳以下の症例のみに観察された。一方、LTC4は、アトピー型、非アトピー型や、年齢を問わず、どのタイプの喘息にもかなり高い濃度で観察された⁶⁾。このことは、気管支攣縮作用がヒスタミンの1000倍以上と言われるLTC4の、喘息における重要性を示唆しており、近年LTC4受容体拮抗薬がその治療の主役を演じるようになった大きな理由でもある。

LTB4やLTC4は、気管支喘息症例において、健康人と比べ有意に高い値を示すが、喘息発作との関連では、LTB4には有意の差は見られないが、LTC4は発作時に有意に高い値を示し、喘息発作との密接な関連が示唆される。このような喘息発作を中心としたLTC4の変動は、アトピー型、非アトピー型を問わず、非発作時に比べ、発作時に明らかに高くなる傾向を示す(図5)。一方、LTB4の産生は、気道過敏性と関連しており、LTB4産生が亢進している症例ほど気道の過敏性は高い傾向

を示す(図6)⁷⁾。

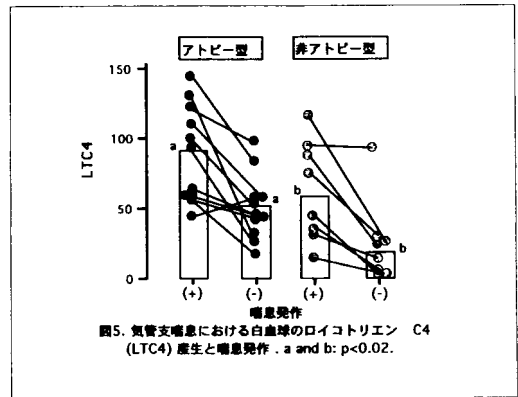


図5. 気管支喘息における白血球のロイコトリエン C4 (LTC4) 産生と喘息発作 . a and b: p<0.02.

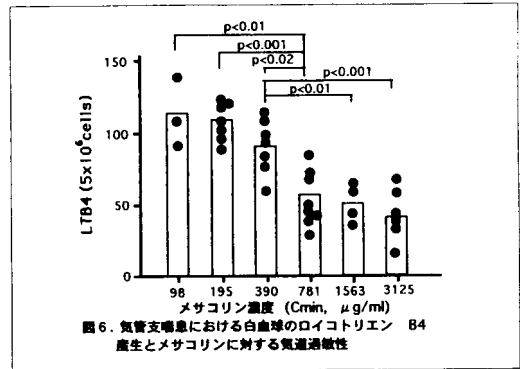


図6. 気管支喘息における白血球のロイコトリエン B4 産生とメサコリンに対する気道過敏性

4. 気道過敏性

メサコリンに対する気道過敏性は、年齢が高くなるにつれて低下傾向を示す。気道過敏性を発症年齢別に検討してみると、発症年齢が高くなるにつれて気道過敏性は低下する傾向が見られ、特に、アトピー型ではその傾向がより明らかで、60歳以上の発症症例では、若青年層の症例に比べ有意に低い値を示した。

5. 臨床分類と発症年齢

気管支喘息は、その臨床症状より、Ia 単純性気管支攣縮型、Ib気管支攣縮十過分泌型、II 細気管支閉塞型の3つの病型にわけることができ^{8,9)}。また、Ia 型はその1日喀痰量によりIa-1とIa-2に分けられ、そして、Ia-2型は程度の差はあるとしても、過分泌型に類似した症状を示す。単純性気管支攣縮型は、しばしば小児喘息で観察

される明らかな喘鳴をともなう呼吸困難発作の見られるもの、過分泌型は喀痰量の多いもの、そして、細気管支閉塞型は細気管支領域の閉塞がその中心をなすもので、ほとんど喘鳴はなく、むしろ体動時の息切れが臨床症状の特徴となるものである。

これらの臨床病型の発症年齢を見てみると、単純性気管支攣縮型はいずれの年齢層でも観察されるが、過分泌型は30歳代以後に、また細気管支攣縮型は40歳代以後に発症してくるのがその特徴であると判断される(図7)。

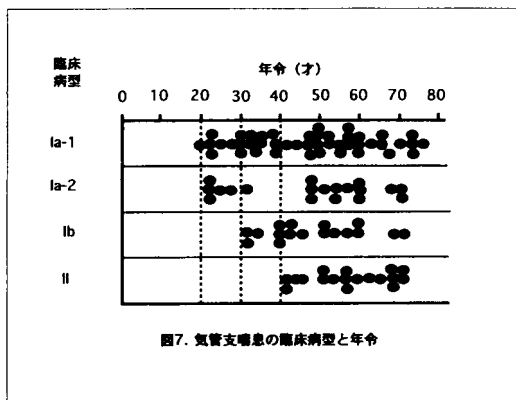


図7. 気管支喘息の臨床病型と年齢

気管支肺胞洗浄液中の好酸球の頻度を各病型で比較してみると、Ia-2型やIb型で好酸球の出現頻度が高い傾向が見られた。このことは、好酸球が過分泌型の病態と密接な関連を有していることを示唆しているものと考えられる(図8)¹⁰⁾。同様に、気管支肺洗浄液中の好中球の出現頻度を各病型間で比較してみると、II 細気管支閉塞型で好中球の著明な増加が観察された。これらの症例では、長期的にステロイド薬の投与が行われており、洗浄液中のリンパ球の頻度も少ないことから、局所免疫不全の状態とある程度関連している可能性が疑われる(図9)。

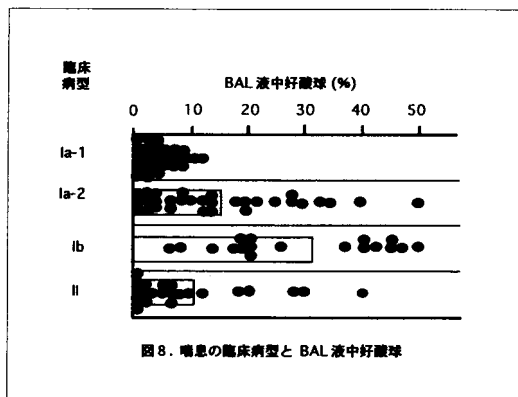


図8. 喘息の臨床病型とBAL液中好酸球

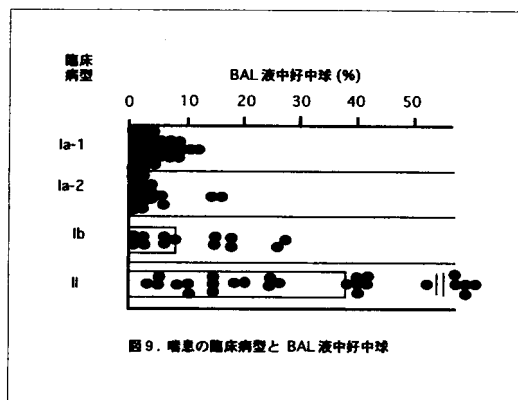


図9. 喘息の臨床病型とBAL液中好中球

6. 肺機能と年齢

1) Airflow

まず、換気機能では、70歳以上の高齢者では全般的に低下する傾向であり、表1のごとく、%FVCおよびFEV1%はいずれも49歳以下の症例に比べ有意に低い値を示した。%FEV1値には有意の差は見られなかった。

表1. 気管支喘息における換気機能の年齢別比較

年齢, 才	症例数	%FVC	%FEV1.0	FEV1.0%
70+	34	86.9±18.8 ^a	75.0±25.9	63.2±12.1 ^b
60-69	41	107.4±18.8	86.5±25.4	69.3±12.8
50-59	31	96.1±16.4	81.2±22.7	69.1±12.7
<49	28	106.5±19.0 ^a	83.2±15.4	75.1±13.5 ^b

a and b : p<0.001

2) lung volume

閉塞性換気障害を示す疾患では、残気量が増加することがその病態の特徴の1つである。年齢別に%残気量を比較して見ると、%残気量は年齢が高くなるにつれて増加する傾向を示し、70歳以上の喘息症例では、49歳以下の症例および50歳代の症例に比べ、その残気量は有意に高い値を示した。このことは、換気機能と同様に、加齢により%残気量が影響を受けることを示唆している。

3) Transfer factor

肺機能のうち、ガス交換能を拡散能(DLco)で検討して見ると、拡散能は年齢が高くなるにつれて低くなる傾向を示し、70歳以上の症例では、49歳以下の症例や50歳代の症例に比べ、有意に低い値を示した。このことは、加齢とともに換気機能、ガス交換能、いずれも低下することを示している。年齢が高くなるにつれて、肺の残気量が増加傾向を示すことは、年齢とともに肺の含気量が増大することを示唆している。この肺の含気量と気腫化との間に関連があるかどうかの検討が必要となる。

7. Low attenuation area (LAA) of the lungs on HRCT

肺気腫の診断および疾患の重症度の判定には、high resolution computed tomography (HRCT) 上の-950 HU以下のlow attenuation area (LAA)の検索が行われる。このHRCT上のLAAは、図10に示すごとく、点状陰影、結節状陰影、塊状陰影の3種類に分けられる^{11,12)}。そして、喘息症例に見られるLAAの性状はほとんど全て点状陰影であるが、しかし、このような陰影が全ての喘息症例に観察されるわけではない。一方、肺気腫では、結節状陰影ないし塊状陰影として観察される。したがって、LAAの性状から気管支喘息と肺気腫はある程度鑑別可能である。

気管支喘息におけるHRCT上の%LAAと残気量との関連を検討してみると、%LAAが増加するにつれて残気量も上昇するという有意の相関関係が認められた。すなわち、このことより、肺気腫における%LAAが肺胞の破壊を示しているのとは異なり、喘息における%LAAは肺胞の過膨脹を示し

ている可能性が高い。

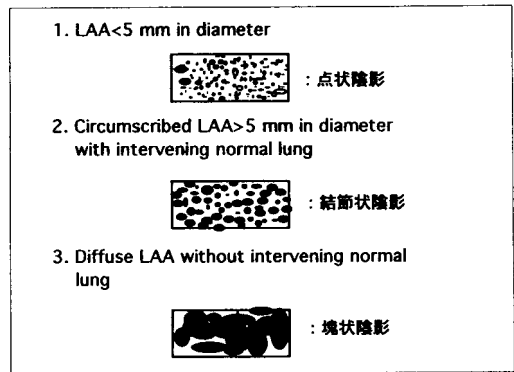


図10. HRCT 上の肺の Low attenuation area (LAA) <-950HU の性状

8. 拡散能 (%DLco) と喫煙

平均%LAAと拡散能との関連を検討して見ると、肺気腫および喘息の喫煙群では、%LAAと拡散能の間には有意の相関が見られたが、喘息の非喫煙群では、両者の相関は認められなかった。このことは、拡散能の低下は、喘息の病態そのものによるのではなく、主として喫煙によるものであることを示唆しているものと考えられる(図11)。喫煙は一般的には細気管支領域の換気機能に影響を与えたと考えられているが、少なくとも大きい気管支の流量を表すと考えられる%FEV1などの換気パラメーターについては、喫煙者と非喫煙者の間に有意の差は見られていない。

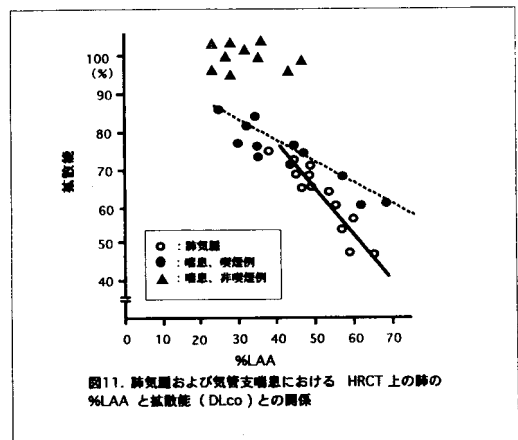


図11. 肺気腫および気管支喘息における HRCT 上の肺の %LAA と拡散能 (DLco) との関係

9. 高齢者喘息の治療

1) 薬物療法

高齢者の喘息では、気管支攣縮のみで発作が重症化することは少なく、むしろ過分泌の状態や細気管支の領域から肺泡領域へかけての変化がしばしば見られる。したがって、高齢者の喘息の治療で最も注意が払われなければならないのは、気道の浄化であり、分泌物の喀出障害などによる気道内貯留をどのようにして浄化し得るのが重要な問題となる。さらに、アミノフィリン系薬剤では、予想以上に血中濃度が上昇し、その中毒症状がしばしば出現してくることに注意を要する。

表2は、我が国の喘息ガイドライン¹³⁾のうち、“慢性喘息の管理”を示す。諸外国と比べ、我が国では、テオフィリン系薬剤、経口β刺激薬、経口抗アレルギー薬が早い時期から使用されている。高齢者喘息では、薬剤の種類よりもその投与量が問題となるので、できるだけ少量を効率よく投与する必要がある。

表2.慢性喘息の管理

step 1 (軽症)	吸入/経口β2刺激薬 抗アレルギー薬 吸入ステロイド薬：BDP200 μg/day 頓用： ネオフィリン、吸入β2刺激薬、DSCG
step 2 (中等症、発作型)	吸入ステロイド薬：BDP400 μg/day および/または 抗アレルギー薬 吸入/経口β2刺激薬 徐放性テオフィリン薬 頓用：吸入β2刺激薬追加頓用 (一日3-4回まで)
step 3 (中等症、慢性型)	吸入ステロイド薬：BDP400-800 -1600- μg/day および/または 抗アレルギー薬 吸入/経口β2刺激薬 徐放性テオフィリン薬 頓用：吸入β2刺激薬追加頓用 (一日3-4回まで)
step 4 (重症)	吸入ステロイド薬：BDP800-1000 -1600- μg/day 経口ステロイド薬 吸入/経口β2刺激薬 徐放性テオフィリン薬 頓用：吸入β2刺激薬追加頓用 (一日3-4回まで)

気管支喘息は、気道の炎症反応を基盤として、その上に喘息発作が引き起こされるものと理解されている。したがって、その治療に際しては、炎症反応に対する治療 (controller) と発作に対する治療 (reliever) に分けて考える必要がある。

controllerとしては、抗アレルギー薬や吸入ステロイド薬が、また、relieverとしては、β刺激薬やテオフィリン系薬剤などが有る。

抗アレルギー薬にはさまざまな種類があるが、近年ロイコトリエン (LT) 受容体拮抗薬が注目されている。LTの作用を抑制する薬剤としては、5リポキシゲナーゼ (LO) 阻害薬とLT受容体拮抗薬がある。

5LO阻害薬はLTB4, LTC4の産生抑制を阻害し、またLT受容体拮抗薬は、LTC4がLT1受容体と結合するところを阻害することによって、LTの作用を抑制すると考えられている (図12)。

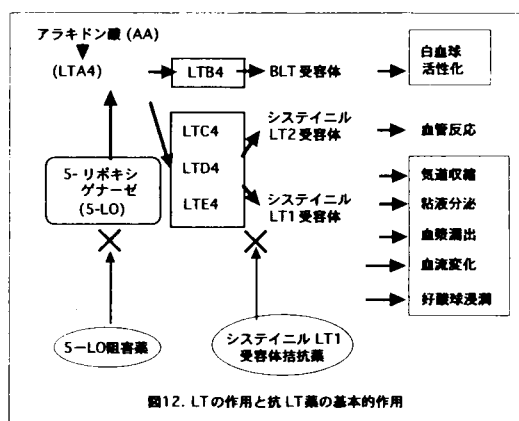


図12. LTの作用と抗LT薬の基本的作用

表3に、現在臨床応用されているこれらの薬剤を示す。5LO阻害薬は1薬剤が、またLT受容体拮抗薬は3薬剤が使用されている。なお、5LO阻害薬は現在のところ米国のみで臨床応用されている。

表3.現在臨床使用されている抗LT薬

一般名	コード名	製品名	作用機序による分類
zileuton	A-64077	ジフロ	5-LO阻害薬
pranlukast	ONO-1078	オノン	cys LT1 受容体拮抗薬
zafirlukast	ICI/ZD-204,219	アコレート	cys LT1 受容体拮抗薬
montelukast	MK-0478	シングレア	cys LT1 受容体拮抗薬

2) 食事療法

喘息に対する食事療法は、しそ油や魚油などにより、不活性型の5シリーズLTの産生を促進させ、競合的にアラキドン酸から活性型のLT(4シリーズ)が産生されるのを抑制しようとする試みである。実際、エゴマ油の2-4週間の投与によりLTC₄の産生は有意に抑制される(図13)^{14,15)}。このような喘息に対する食事療法も、高齢者の喘息では積極的にとりいれて良い治療法だと考えられる。

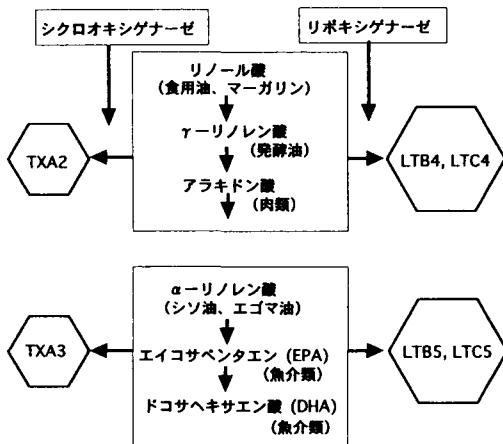


図13. n-3 および n-6 系多価不飽和脂肪酸とその産生物質

おわりに

高齢者気管支喘息の発作時病態、臨床病態、そして治療についてその概略を述べた。高齢者喘息と言えどもその病態の本質は、IgE抗体の関与する反応系であり、加齢にともなうさまざまな変化を考慮しながら、その発症機序に基づいた適切な治療が行われるべきである。

参考文献

1. 谷崎勝朗, 御船尚志, 光延文裕, 他: 高齢者の気管支喘息. *Modern Medicine* 1: 62-65, 1994.
2. 谷崎勝朗, 御船尚志, 光延文裕, 他: 老化と疾患. 1. 老年者の喘息. *医学と薬学* 45: 399-403, 2001.
3. Nadel JA: Inflammation and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 73: 651-653, 1984.
4. Holgate ST, Djukanovic R, Wilson J, et al: Inflammatory process and bronchial hyperresponsiveness. *Clin Exp Allergy* 21: 30-36, 1991.
5. Walker C, Kaegi MK, Braun P, et al: Activated T cells and eosinophils in bronchoalveolar lavage from subjects with asthma correlated with disease severity. *J Allergy Clin Immunol* 88: 934-942, 1991.
6. Mitsunobu F, Mifune T, Ashida K, et al: Low-attenuation areas of the lungs on high-resolution computed tomography in asthma. *J Asthma* 38: 413-422, 2001.
7. Mitsunobu F, Mifune T, Hosaki Y, et al: Enhanced peripheral leukocytes leukotriene production and bronchial hyperresponsiveness in asthmatics. *Eur Respir J* 16: 504-508, 2000.
8. Tanizaki Y, Kitani H, Okazaki M, et al: Cellular composition of fluid in the airways of patients with house dust sensitive asthma, classified by clinical symptoms. *Internal Medicine* 31: 333-341, 1992.
9. Tanizaki Y, Kitani H, Okazaki M, et al: A new modified classification of bronchial asthma based on clinical symptoms. *Internal Medicine* 32: 197-203, 1993.
10. Tanizaki Y, Kitani H, Okazaki M, et al: Mucus hypersecretion and eosinophils in bronchoalveolar lavage fluid in adult patients with bronchial asthma. *J Asthma* 30: 257-262, 1993.
11. Miniati M, Filippi E, Falaschi F, et al: Radiologic evaluation of emphysema in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Chest radiology versus high resolution computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 151: 1359-1367, 1995.

12. Mitsunobu F, Mifune T, Ashida K, et al :
Influence of age and disease severity on high resolution CT lung densitometry in asthma. *Thorax* 56 : 851-856, 2001.
13. 牧野莊平監修：アレルギー疾患治療ガイドライン 1頁，ライフサイエンス，メディカ，東京，1993.
14. Okamoto M, Mitsunobu F, Ashida K, et al :
Effects of dietary supplementation with n-3 fatty acids compared with n-6 fatty acids on bronchial asthma. *Int Med* 39 : 107-111, 2000.
15. Okamoto M, Mitsunobu F, Ashida K, et al :
Effects of perilla oil supplementation on leukotriene generation by leucocytes in patients with asthma associated with lipometabolism. *Int Arch Allergy Immunol* 122 : 137-142, 2000.

Influences of aging and cigarette smoking on pathophysiology in elderly patients with asthma (2)

Tanizaki Y, Mitsunobu F, Hosaki Y, Ashida K, Tsugeno H, Okamoto M, Nishida N, Takata S, and Yokoi T¹⁾

Division of Medicine, ¹⁾Division of Rehabilitation, Misasa Medical Center, Okayama University Medical School

Influences of aging and cigarette smoking on the pathophysiology in elderly patients with asthma was examined in relation to characteristics of IgE-mediated allergic reaction, clinical pathophysiology, pulmonary function (ventilatory function and gas exchange ability; DLco), emphysematous change of the lungs, and therapy for the disease. 1. Participation of IgE-antibodies in the onset mechanisms of elderly asthma was more predominant in patients with a family his-

tory of allergic disease than those without the family history. 2. Regarding asthma classified by clinical findings, the number of patients with hypersecretion or bronchiolar obstruction was larger than the number of those with simple bronchoconstriction type. 3. The values of parameters showing airflow (%FVC, FEV1.0%) and lung volume (%RV), as well as the value of DLco, were significantly lower in elderly asthmatics compared to younger patients. 4. The low attenuation area (LAA) of the lungs < -950 HU on HRCT, showing emphysematous changes, as well as %RV, showed a tendency to increase as patient age become higher, however, these changes never shifted to emphysema. 5. In the treatment of elderly asthma, clear-up of the airways by inhalation and /or swimming training in a hot spring pool, but not by medication, is very important.

Key words : elderly asthmatics, IgE antibodies, %RV, %DLco, Emphysematous changes