



◆特集・喘息と耳鼻咽喉科疾患

喘息と耳鼻咽喉科疾患・総論

清水猛史*

Abstract 「One airway, one disease」の概念は、アレルギー性鼻炎の国際的ガイドラインARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma)¹⁾²⁾を作成する際に、アレルギー性鼻炎を上気道・下気道にわたるアレルギー性炎症の一部ととらえたことから、世界的に普及した。ARIAでは、喘息の病態におけるアレルギー性鼻炎の関与とその治療の重要性が強調されている。上気道と下気道は共通点が多く、解剖学的、生理学的、免疫学的に相互に関連して影響を与えている。アレルギー性炎症以外にも、好酸球性副鼻腔炎と非アトピー喘息(アスピリン喘息)、副鼻腔気管支症候群、原発性線毛運動不全症など、現在ではより広い概念で上気道・下気道の連関を考える「unified airway」あるいは「united airway」の概念が提唱されている。

Key words 気管支喘息(bronchial asthma), アレルギー性鼻炎(allergic rhinitis), 好酸球性鼻副鼻腔炎(eosinophilic rhinosinusitis), 鼻気管支反射(naso-bronchial reflex), 粘液線毛輸送(mucociliary transport)

はじめに

気道は解剖学的に、鼻腔・副鼻腔・(中耳)・咽頭・喉頭から構成される上気道と、気管・気管支・細気管支などを経て肺胞にいたる下気道に大きく分けられる。このうち、咽頭・喉頭は消化管としての役割も有していて重層扁平上皮でおおわれるが、鼻腔から気管・気管支・細気管支は同様な多列線毛上皮で構成され、杯細胞や粘膜下腺細胞から分泌される粘液とともに、粘液線毛輸送機能を有している。空気を清浄化して肺に送り込む共通の目的で、上気道・下気道には吸気の加湿・加温などの物理的作用があるが、生体防御の第一線として、粘液線毛輸送によって、侵入した異物を捕捉し排除する重要な役割も担っている。

上気道と下気道はその構造や生理の面で共通点が多く、空気中の病原体や抗原、異物に対して、類似した免疫・炎症反応が生じる。一方で相違点もあり、鼻粘膜に存在する豊富な毛細血管叢や嗅

上皮、副鼻腔は下気道にはみられず、下気道に存在する平滑筋は上気道にはない。終末気管支に存在するクララ細胞と単層の線毛細胞、さらに末梢の呼吸細気管支の単層立方上皮、I型・II型肺胞上皮細胞なども下気道だけの特徴である。

気道病変は上気道・下気道の両方にまたがることが多いが、その病態は類似点と相違点が混在し、さらに相互に関連して影響を与えあっている。気道疾患を正しく理解するためには、上気道・下気道を解剖学的・生理学的あるいは免疫学的に一括としてとらえて、その関連性を重視しながらアプローチする視点が必要である。こうした背景のもとに、“one airway, one disease”の概念が提唱され、現在広く普及している。

One airway, one disease の概念

2001年、世界保健機関(World Health Organization; WHO)の協力のもとに、「アレルギー性鼻

* Shimizu Takeshi, 〒520-2192 滋賀県大津市瀬田月輪町 滋賀医科大学耳鼻咽喉科学教室, 教授

炎の喘息への影響を明確にし、アレルギー性鼻炎に関する最新の知識を提供する」目的で Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2001¹⁾ が発刊された。ARIA は「one airway, one disease」の概念を基本として、アレルギー性鼻炎と喘息の合併に配慮しながら、EBM に基づく診断と治療を示している。特に、喘息の診療にあたる医師が、喘息に合併するアレルギー性鼻炎を治療する際のガイドラインとして有用で、喘息の病態におけるアレルギー性鼻炎の関与と、その治療の重要性が強調されている。このように、ARIA における「one airway, one disease」の概念は、当初はあくまで喘息からみたアレルギー性鼻炎の関与として考えられた。

2008 年に改訂され、喘息と鼻炎の関係について大幅に追加記載された ARIA 2008²⁾ には、以下の記述がみられる。喘息患者の大部分に鼻炎が認められる。鼻炎患者の多く (10~40%) に喘息がある。非アレルギー性鼻炎は喘息と関連する。アレルギー性および非アレルギー性鼻炎は喘息の危険因子である。鼻炎は非特異的な気道過敏性と関連する可能性がある。鼻炎と喘息が同時にみられると、喘息のコントロールが損なわれる。喘息増悪の大部分は、鼻粘膜のウイルス感染と関連する。喘息患者のほとんどに CT で確認できる鼻副鼻腔炎がある。重症喘息患者の鼻副鼻腔炎は軽症患者に比べて重症である。喘息患者の鼻粘膜および気管支粘膜には好酸球性炎症がある。鼻炎患者における気管支内誘発試験は気管支反応を引き起こす。気管支吸入誘発試験は鼻粘膜炎症を引き起こす。鼻粘膜誘発試験は気管支炎症を引き起こす。

小児期にアレルギー疾患が次々と現れることについても「アトピーマーチ」として以下の記述がある。乳児期にはアトピー性皮膚炎が多く、上皮を介しての感作が関与していると考えられる。乳児期のアトピー性皮膚炎は、その後アレルギー性鼻炎や小児喘息を発症するリスクが高い。吸入アレルギーは喘息の早期発症に重要な役割を果たす可能性があるが、未就学児のアレルギー性鼻炎は

喘息と同時に、喘息の後に発症しやすい。食物アレルギーが最初の感作であることも多い。アレルギー性鼻炎が発症するには少なくとも 2 シーズンの花粉アレルギー曝露が必要である。

こうした記述は、いずれも喘息からみた鼻炎についてであり、上気道と下気道の連関を考えるのであれば、アレルギー性鼻炎とともに、慢性副鼻腔炎なども含めた耳鼻咽喉科疾患からみた喘息としての視点が必要である。近年、非アトピー喘息 (特にアスピリン喘息) を合併することが多い。好酸球性副鼻腔炎が急増している。好酸球性副鼻腔炎は、マクロライド療法の効果が得られず、ステロイド以外に有効な薬物療法がないこと、手術を行っても難治性で再発しやすいこと、病態が十分解明されていないことなどから、喘息病態と対比して一元的に気道炎症をとらえる視点が求められている。また、慢性副鼻腔炎に慢性気管支炎、気管支拡張症、びまん性汎細気管支炎などを合併する副鼻腔気管支症候群 (sinobronchial syndrome)、上気道・下気道に小児期から難治性の鼻副鼻腔炎、滲出性中耳炎、気管支拡張症などを生じる原発性線毛運動不全症 (primary ciliary dyskinesia; PCD)、さらに、喉頭アレルギーや咽喉頭逆流症と下気道疾患など、現在ではより広い概念で上気道・下気道の連関を考える「unified airway」あるいは「united airway」の概念が提唱されている。

上気道・下気道の相互連関

上気道と下気道の相互連関の機序については、表 1 に示すような諸説がある。① 鼻呼吸障害は、鼻呼吸による肺・下気道の保護機能を低下させる。そのほか、② 後鼻漏の軽微な誤嚥や、吸気・呼気中に含まれるメディエーターの作用や、③ 骨髄を介した炎症細胞浸潤やメディエーター産生、④ 局所で産生されたメディエーターや炎症細胞が相互に作用する可能性、④ 鼻気管支反射 (naso-bronchial reflex) あるいは気管支鼻反射 (broncho-nasal reflex) などの神経反射、⑤ 吸収された抗原が

表 1. 上気道・下気道の相互連関の機序

1. 鼻呼吸障害による肺・下気道保護機能の低下
2. 後鼻漏の誤嚥や、吸気・呼気中のメディエーターの相互作用
3. 骨髄を介した炎症細胞浸潤やメディエーター産生
4. 局所で産生されたメディエーターや炎症細胞の相互作用
5. 鼻気管支反射(naso-bronchial reflex)
6. 吸収された抗原が血行性に相互作用

表 2. 上気道による肺・下気道の保護機能

1. 吸気の加湿、加温
2. 空気中の粒子状物質やガス様物質の吸着
3. 粘液線毛輸送機能による病原体や異物の捕捉と排除
4. 吸入された病原体や抗原に対する免疫反応
5. 副鼻腔で産生される NO を介した作用

血行性に相互に作用する可能性、などが考えられる³⁾。

上気道は吸気の加湿、加温、空気中の粒子状物質やガス様物質の吸着、粘液線毛輸送によるクリアランスなどによって、肺・下気道を保護している(表 2)。鼻疾患や鼻閉などによってこうした機能が妨げられると、下気道に影響が生じる。たとえば、冷気吸入や過換気などによって十分な吸気の加湿、加温ができないと、気管支収縮が生じる。鼻呼吸は口呼吸よりも加湿、加温能力が優れているため、鼻呼吸では口呼吸に比べて運動誘発喘息が生じにくいことも知られている。

呼気中には高レベルの NO が検出されるが、その大部分は副鼻腔由来で、上気道で産生された NO が下気道の保護に関わっている可能性がある。副鼻腔で産生される NO の役割はまだ十分に解明されていないが、NO には強力な静菌作用や抗ウイルス作用があり、肺・下気道における酸素化の改善、気管支拡張、血流量増加などにも作用する。鼻閉による口呼吸では、吸気中 NO 濃度の変化によって、下気道に影響が生じる可能性がある。

後鼻漏の微量の誤嚥により、後鼻漏に含まれる炎症細胞や炎症メディエーターが下気道に影響を与える可能性も指摘されている。近年、呼気凝縮液を用いた研究によって、呼気中の水分の中にもサイトカインやケモカインなどの炎症メディエーターが存在することが確認され、誤嚥だけではなく、吸気・呼気そのものが炎症メディエーターを相互に媒介している可能性が考えられる。

アレルギー性鼻炎患者では気管支にも好酸球性炎症が認められ、気道過敏性が亢進している⁴⁾。通年性アレルギー性鼻炎では季節性よりも気道過敏性が高く、季節性アレルギー性鼻炎では花粉飛

散期とそのすぐ後で気道過敏性が亢進する。喘息のないアレルギー性鼻炎患者に、気管支アレルギー誘発試験を行うと気管支収縮が生じ、下気道にアレルギー性炎症が認められる⁵⁾⁶⁾。

また、アレルギー性鼻炎患者で鼻粘膜アレルギー誘発試験を行うと、喘息の合併に関わらず、下気道の炎症が惹起され気道過敏性が亢進する⁷⁾⁸⁾。一方、喘息を合併しないアレルギー性鼻炎患者に気管支アレルギー誘発試験を行うと、気管支症状とともに鼻症状が誘発され、鼻腔の好酸球浸潤、IL-5・エオタキシン産生が認められる⁹⁾。

このように、アレルギー性鼻炎患者における上気道・下気道のアレルギー誘発は、全身応答を活発化させ、骨髄を介した炎症細胞浸潤が生じて、リンパ球、好酸球、好塩基球、マスト細胞、マクロファージなどが上気道・下気道に動員される機序が考えられる。さらに、局所での炎症細胞の分化・成熟と局所由来の炎症メディエーターが、上気道・下気道相互へ作用する可能性も考えられる。アレルギー性鼻炎とは異なるが、好酸球性副鼻腔炎を合併している気管支喘息患者では、鼻茸がシステイニルロイコトリエン(CysLT)の主たる産生源と考えられている¹⁰⁾。

喘息患者で冷気を用いた鼻粘膜誘発試験を行うと気管支収縮が生じ、暖かい空気では気管支拡張が生じる¹¹⁾。こうした鼻粘膜の冷気刺激による気道抵抗の増大は、鼻粘膜の表面麻酔や抗コリン薬によって阻害される¹²⁾。このことから、上気道の知覚神経と下気道の副交感神経を介した神経反射、鼻気管支反射(naso-bronchial reflex)が存在し、上気道・下気道の連関にかかわっていることが考えられる¹³⁾。気管支鼻反射(broncho-nasal reflex)の存在も推測されるが、その証明はまだで

ある。

最後に、上気道から吸収された抗原が血行性に下気道に作用する可能性も考えられる。上気道と下気道のアレルギー炎症はIgE依存性で、好酸球やマスト細胞などの炎症細胞やCysLTなどの炎症メディエーターが即時相、遅発相で重要な働きをするなど、多くの共通点がみられ、相互に関連して影響を与え合っている。したがって、上気道で吸収された抗原が、下気道においても同様な炎症反応を惹起させる可能性がある。

おわりに

本稿では、上気道と下気道の相互関連について、アレルギー性鼻炎と喘息など、主としてアレルギー炎症の面から概説した。しかし実際にはアレルギー炎症以外にも、副鼻腔気管支症候群や原発性線毛運動不全症(PCD)、好酸球性副鼻腔炎と非アトピー喘息(アスピリン喘息)など、上気道・下気道で共通の病態を呈する疾患群が存在する。こうした病態では、上気道と下気道を一括としてとらえて、その関連性を重視しながら適切な治療戦略を組み立てる必要がある。

本特集では、喘息と関連した耳鼻咽喉科疾患について、アレルギー性鼻炎だけでなく、最近注目されている好酸球性副鼻腔炎と非アトピー喘息の関連についても、様々な観点から述べていただく。それぞれの疾患と喘息の関連については、他稿の各論に譲るが、アレルギー性鼻炎や好酸球性副鼻腔炎の薬物治療や手術療法が、合併する喘息症状を改善させることはよく知られている。上気道と下気道の関連を理解することは、日常臨床における治療方針の決定においても極めて重要で、さらにその病態の解明が進めば、新たな治療法の開発につながることも期待できる。

参考文献

- 1) Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N : Aria Workshop Group ; World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on

asthma. *J Allergy Clin Immunol*, **108** (5 Supple) : S147-334, 2001.

Summary アレルギー性鼻炎と喘息の合併に配慮しながら作成された、アレルギー性鼻炎の国際的な診療ガイドライン。

- 2) Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al : World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 update. *Allergy*, **63** (Supple 86) : 8-160, 2008.

Summary ARIAは2008年に改訂され、鼻炎と喘息の関係や鼻炎の発症機構がより詳細に記載された。

- 3) 湯田厚司 : One airway, one disease とアレルギー性鼻炎治療. *日気食会報*, **57** : 175-180, 2006.
- 4) Leynaert B, Bousquet J, Neukirch C, et al : Perennial rhinitis : An independent risk factor for asthma in nonatopic subjects : results from the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol*, **104** : 301-304, 1999.
- 5) Crimi E, Milanese M, Oddera S, et al : Inflammatory and mechanical factors of allergen-induced bronchoconstriction in mild asthma and rhinitis. *J Appl Physiol*, **91** : 1029-1034, 2001.
- 6) Shaver JR, O'Connor JJ, Pollice M, et al : Pulmonary inflammation after segmental ragweed challenge in allergic asthmatic and nonasthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med*, **152** : 1189-1197, 1995.
- 7) Corren J, Adinoff AD, Ievin CG : Changes in bronchial responsiveness following nasal provocation with allergen. *J Allergy Clin Immunol*, **89** : 611-618, 1992.
- 8) Bonay M, Neukirch C, Grandsaigne M, et al : Changes in airway inflammation following nasal allergic challenge in patients with seasonal rhinitis. *Allergy*, **61** : 111-118, 2006.

Summary 喘息のないアレルギー性鼻炎患者に鼻粘膜アレルギー誘発試験を行うと、下気道の炎症が惹起され気道過敏性が亢進した。

- 9) Braunstahl GJ, Kleinjan A, Overbeek SE, et al : Segmental bronchial provocation induces nasal inflammation in allergic rhinitis patients. *Am J Respir Crit Care Med*, **161** : 2051-2057, 2000.

Summary 喘息を合併しないアレルギー性鼻炎患者に気管支アレルギー誘発試験を行うと、

