トピックス

Ⅳ. 喘息の亜型・特殊型・併存症

1. 気管支喘息フェノタイプ

堀口 高彦

要 旨

気管支喘息の多様性をフェノタイプ（phenotypes：表現型）の概念から概説した。近年，病態の多様性を客観的に捉えたクラスター解析による分類が行われている。実臨床に有用な分類にアトピー素因，発症年齢による分類があるが，現時点では各フェノタイプごとに治療を選択するには至っていない。今後，実臨床を見据えた個々の症例に合わせた治療戦略の実現のためフェノタイプ分類の確立が望まれる。フェノタイプを考慮して個々の患者に最良の医療を提供する「オーダーメイド医療」の考え方について概説する。

〔日内会誌 102：1404～1411，2013〕

Key words 気管支喘息，フェノタイプ，オーダーメイド医療

はじめに

気管支喘息（以下，喘息）は，経過や治療への反応性が個々の患者により異なり，「単一の疾患ではなく，喘鳴と呼吸困難を主訴とする症候群」であることが以前より認識されている。また，いくつかの遺伝因子と環境因子に関与しており臨床像が多様であることから，症状，誘引，経過，発症時期などの臨床的指標や気道炎症，呼吸機能などの病態生理学的指標に基づいたフェノタイプ（表現型）分類が試みられてきた。現在，いくつかのフェノタイプが提唱されているが，これらの分類が実臨床においてどのようなメリットがあるかについては未だ不明である。

最近，多くの病因遺伝子が報告され，薬理遺

伝学的な研究が行われている。しかし，現段階では実際の医療現場へ導入するまでには至らず，遺伝子の解析によって治療成績が向上したという事例は，残念ながら見当たらない。

フェノタイプ分類の目的のひとつは，疾患の予防，コントロール，治療選択などに役立つことであると考えている。本稿では実臨床を見据えた視点から，喘息のフェノタイプについて概説する。

1. これまでに提唱された喘息のフェノタイプ

以前より，発症年齢，経過，重症度，誘引（アトピー型と非アトピー型，ウイルス感染など），治療への反応性（ステロイド反応性など），気道

藤田保健衛生大学呼吸器内科学II講座

Bronchial Asthma: Progress in Diagnosis and Treatments. Topics: IV. Subtype/Particular Type/Comorbidities; 1. Asthma phenotypes.

Takahiko Horiguchi: Department of Respiratory Medicine II, Fujita Health University School of Medicine, Japan.

Clinical phenotypes of asthma. A summary of phenotypes identified using cluster analysis in primary- and secondary-care asthma populations. The clusters are plotted according to their relative expression of symptoms and inflammation because these are the two clinically pertinent and modifiable dimensions of the disease. The plot highlights greater discordance to be a feature of secondary-care asthma. Although reasons for this dissociation are unclear, the use of measures of airway inflammation in these subgroups is clinically informative. BMI = body mass index.

図 1. 喘息のフェノタイプ：クラスター解析による（文献 1 より引用）

炎症（誘発喀痰，呼気一酸化窒素）などの指標に基づいた喘息のフェノタイプ分類が行われてきた。また，最近では，クラスター解析などの統計学的手法を用いた，より客観的な分類も行われている。以下に，いくつかの代表的な分類を紹介する。

1) 英国におけるクラスター解析

Haldarらは，比較的軽症喘息からなるprimary care喘息群 184 例と，主に重症喘息からなるsecondary care喘息群 187 例を対象として，クラスター解析により喘息を次の 5 つのフェノタイプに分類した¹⁾ (図 1)。

1 群：early onset, atopic asthma (若年発症，

アトピー型)：気道可逆性と気道炎症がともに強く，特に好酸球性炎症が強い。増悪をしばしば繰り返す。

2 群：obese, non-eosinophilic asthma (肥満，非好酸球型)：炎症が乏しく，肥満女性に多い。

3 群：benign asthma (予後良好型)：症状と炎症のコントロールが良好で，予後がよい。

4 群：early symptom predominant asthma (若年発症，症状優位型)：炎症と可逆性がともに乏しく，症状が強い。過治療になり易い。

5 群：inflammation predominant asthma (炎症優位型)：好酸球性炎症が顕著なのに比較して症状に乏しく，治療が不十分になり易い。男性

トピックス

図2. ツリー解析 米国のSevere Asthma Research Program (SARP) のクラスター解析による分類 (文献2より引用)

に多い。

Haldarらは、これらのフェノタイプを好酸球性炎症の強さと症状の強さを指標にグラフ化し、1, 2, 4, 5群を重症喘息として位置づけている(図1)。この図をみると4群と5群では症状と好酸球性炎症が乖離していることがわかる。

2) 米国SARP登録例のクラスター解析

Mooreらは、National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI) が支援するSevere Asthma Research Program (SARP) に登録された喘息患者(12歳以上、726例)を対象とし、呼吸機能(気管支拡張薬吸入前と吸入後のFEV₁(1秒量))と喘息の発症年齢を用いてクラスター解析を行い、以下の5つのクラスターに分類した²⁾(図2)。

クラスター1：小児発症型、アトピー型軽症喘息。

クラスター2：小児発症型、アトピー型喘息。最も大きな集団で、クラスター1と比べて長期

管理薬の使用量が多い。

クラスター3：成人発症型、非アトピー型が主体。比較的年齢が高く、女性が多い。BMIは平均33で、肥満者が多く、Haldarらのフェノタイプの2群(obese, non-eosinophilic asthma)に相当すると考えられる。

クラスター4：小児発症型、アトピー型、重症喘息。Haldarらフェノタイプの1群(early onset, atopic asthma)に相当すると考えられる。

クラスター5：成人発症型、アトピー型、重症喘息。気管支拡張薬を用いても呼吸機能が十分改善しない。持続性の気流制限を示す患者が多い。

Mooreらのクラスター解析は発症年齢とFEV₁のみを用いた簡便な方法であり、実用的である。しかもその結果はHaldarらの分類と類似している。

3) わが国におけるクラスター解析

檜澤は、463例の成人喘息患者を対象として、

図 3. 気管支喘息の発症と寛解の経過（文献 4 より引用）

年齢、性別、喫煙歴、発症年齢、アトピー素因の有無、IgE値、%1秒量（%FEV₁）、1秒率（FEV₁/FVC）を用いてクラスター分析(k-means法)を行い、以下の4つのsub-フェノタイプを同定している³⁾。

1群：中高年発症，呼吸機能正常

2群：若年発症，呼吸機能正常，IgE反応性の亢進

3群：若年発症，呼吸機能低下，長い罹病期間

4群：中高年発症，呼吸機能低下

この4群間で、年齢、発症年齢、罹病期間、総IgE値、アトピー素因、呼吸機能はいずれも有意に異なっていたと報告している($p < 0.0001$)。さらに、これら4つのsub-フェノタイプとケモカインの一種であるCCL5遺伝子プロモータ領域の-28C>G多型との関連を検討し、4群では-28Gの頻度が高いことを明らかにしている。

4) 自然経過に基づく分類

高橋は、喘息の発症から寛解、再発症という自然経過に着目して、成人喘息を発症時期に基づき以下の3つのタイプに分類している⁴⁾(図3)。

1群：小児発症成人持続型：小児期に発症し、思春期になっても症状が消失せず成人喘息に移行する。成人喘息の14～18%を占める。

2群：小児発症成人再発症型：小児期に発症し、いったん寛解するが、成人になり再度喘息が発症する。成人喘息の9～11%を占める。

3群：中高年発症型：40歳代をピークとして成人となつてはじめて喘息を発症する。非アトピー型が優位で、成人喘息の約70%を占める。

成人喘息の約2/3を占める成人発症型喘息では、非アトピー型の比率が高いこと⁴⁾、寛解率が低く、増悪・死亡例が多いことが以前から知られている⁵⁾が、さらに、高橋は非アトピー型の中高年発症型喘息例の中に関節リウマチを続発する例があることを指摘し、小児アレルギー疾患のIgE型アレルギーマーチに対して成人の非IgE型アレルギーマーチが存在する可能性を示している。

喘息、特に成人発症型の重症喘息はheterogeneityに富む疾患で、上記のような年齢、発症年齢、呼吸機能、アトピー素因などによる分類の

トピックス

ほかにも、炎症細胞（好酸球優位型と好中球優位型など）による分類、サイトカイン（インターロイキン（IL）-17, IL-5, IL-8 など）産生による分類、ステロイド受容体の質的、量的異常の有無による分類、呼吸器感染症との関連性による分類、アスピリン感受性による分類など、様々なアプローチが試みられている。

2. フェノタイプ分類による喘息治療への応用

喘息は多様なフェノタイプが存在することから、個々の患者の背景や臨床的特徴に合わせた治療選択が重要である。個々の患者のための最良の喘息治療を行う「オーダーメイド医療」の実践を著者はかねてから推奨しているが、本稿の後半では、フェノタイプをオーダーメイド医療に利用するという視点から、いくつかの例をあげて著者の考えを述べる。

1) 好酸球性喘息と非好酸球性喘息

前述したフェノタイプ分類あるいはクラスター解析から、発症年齢、自然経過、アトピー素因の有無は、特に重要なファクターであると考えられる。治療を選択する上で参考のできるフェノタイプとして、最近報告された誘発喀痰検査による好酸球性喘息と非好酸球性喘息が注目される⁶⁾。McGrathらは、Asthma Clinical Research Networkの臨床試験に登録された995例の軽症～中等症喘息で行った誘発喀痰検査の結果を解析し、吸入ステロイド薬の投与を受けていない患者でも約半数が非好酸球性喘息に該当することを示した。吸入ステロイド薬の投与歴のない77例にプレドニゾロン（0.5 mg/kg/日）、ブデソニド 800 µg 1日2回、zafirlukast 20 mg 1日2回の併用による炎症治療を10～14日間行ったところ、非好酸球性喘息では気流制限が改善しなかった。一方、 β_2 刺激薬による気管支拡張効果は非好酸球性喘息でも好酸球性喘息と同様に認

められた。この結果は、誘発喀痰検査による好酸球数が、喘息治療の選択において有用な情報を提供することを示唆している。

2) 難治性喘息

喘息予防・管理ガイドライン 2012 では、難治性喘息を、「治療ステップ4の治療[高用量吸入ステロイド薬に長時間作用性 β_2 刺激薬（LABA）、ロイコトリエン受容体拮抗薬（LTRA）およびテオフィリン徐放製剤の併用]を行っても症状が毎日出現する最重症持続型に属する喘息」と位置づけている。難治性喘息は、罹患年数が長く、成人発症型で非アトピー型が圧倒的に多いという特徴があり、その他の危険因子として、女性、肥満、喫煙、アスピリン感受性などがあげられる。成人喘息患者の10～15%を占め、その治療は非常に困難である。

難治性喘息のフェノタイプの中では、頻回の増悪、不可逆性の気流制限、ステロイド依存性あるいは抵抗性が重要とされているが、現在のところ予後や治療に対する反応性の予測に有用なフェノタイプとして確立されたものは少ない。近年、これらのフェノタイプを複合的に解析することで解析し病型进行分类する試みが行われている。

3) アトピー型難治性喘息への抗IgE抗体の適用

高用量吸入ステロイド薬とLABA、LTRA、テオフィリン徐放製剤のうち2剤以上を併用してもコントロール不良の場合、従来、選択肢は経口ステロイド薬しかなかったが、最近、わが国でも分子標的薬の抗IgEモノクローナル抗体（オマリズマブ）が使用可能となった。

オマリズマブは、遊離IgE抗体のCε3に結合して、マスト細胞など炎症細胞のIgEによる活性化を抑制する。通年性吸入抗原（ダニ、動物、真菌など）に陽性で、かつ血清総IgE値が30～700 IU/mlの重症例が適応となる。有効率は約60%とされており、難治性喘息に対する新しい治療

手段として期待される。今後、オマリズマブに対するレスポンスの選択法を研究して、より高い治療効果をあげていく必要がある。

4) アレルギー性鼻炎を合併する喘息

成人発症喘息とアレルギー性鼻炎の合併は高頻度に認められるが、谷本らは両者の発症時期を比較し、30歳以上の成人喘息例では平均9.7年鼻炎が先行すると報告している⁷⁾。また、1,413例（喘息710例、非喘息703例）を対象とした調査を行い、喘息群では蓄膿症、痰の多いかぜ症候群、家族規模4人以上、引っ越しあり、家族の喫煙ありなどの割合が非喘息群と比べて高く、納豆を毎週摂取する割合が非喘息群で高かったとしている。喘息を含めたアレルギー疾患の発症予防に関して、大豆に含まれるフラボノイド（特にイソフラボン）やある種の乳酸菌の喘息発症抑制効果も検討されている。

2009年には、大規模な全国実態調査「SACRA（サクラ）サーベイ」によって、成人の喘息患者のうちアレルギー性鼻炎を合併している人が67.3%にのぼることが推定されると報告された⁸⁾。喘息とアレルギー性鼻炎は高頻度に合併し、喘息コントロールを悪化させることからLTRAやTh2サイトカイン阻害薬の投与が喘息症状と鼻症状を改善することが報告されており有用と考えられる。

5) LTRA抵抗性喘息

喘息患者の約30%にLTC4合成酵素の遺伝子多型があり、LTRAの効果に差が認められる⁹⁾。実際の臨床現場でLTRA投与前にLTC4合成酵素遺伝子を測定することは困難であるため、フルチカゾン（FP）200～400μg/日を投与してもコントロールの得られない中等症、重症持続型のLTRA抵抗性成人喘息患者に対してTh2サイトカイン阻害薬を投与したところ効果が認められた¹⁰⁾。LTRA抵抗性成人喘息に対してTh2サイトカイン阻害薬を選択することはオーダーメイド医療の観点から、有用と考えられる。

6) 高齢者喘息

65歳以上の人口のうち喘息と診断される割合は4～13%であり成人よりも高くなっているが、高齢者喘息の診断は不十分で過小評価される可能性が指摘されている。また、高齢者喘息の罹患率と死亡率が高いのは、不十分な治療、アドヒアランスが悪い、多くの合併症の存在などが原因と考えられるが、免疫老化（immunosenescence）の可能性も指摘されている¹¹⁾。

高齢者喘息を発症時期で分類すると、小児喘息が持続、あるいは軽快後再燃する非高齢発症タイプ（long standing/childhood-onset asthma）と、高齢になってから発症する高齢発症タイプ（late-onset asthma）に分けられる¹¹⁾。Busseらによれば、発症時期にかかわらず高齢者喘息の背景には免疫老化があることが示されている。また、呼吸機能低下の危険因子としてあげられるのは、男女とも加齢、喫煙、喘息の3つである。

65歳以上の喘息について高齢発症と非高齢発症で比較すると、高齢発症に関しては1秒量の経年的な低下が大きく気道可逆性がみられたが、非高齢発症では呼吸機能の著しい低下がみられ気道は不可逆的な反応を示し、リモデリングの影響が示唆された¹²⁾。また、高齢発症では夜間症状は少なく季節性は冬に多く、COPD（chronic obstructive pulmonary disease）と共通する特徴がみられた。一方、非高齢発症では夜間症状が多く季節性は春に多い、アトピー素因の関与が大きく日内変動も大きいなどの特徴がみられた¹³⁾。

著者は、高齢者喘息の病態を明らかにするため、当施設に通院中で発症年齢が明らかな、65歳以上の喘息患者のうち喫煙歴が全くない症例を、発症年齢が65歳未満の非高齢発症群（15例）と65歳以上の高齢発症群（15例）に分け、重症度、アトピー素因、気道炎症、スパイロメトリー、IOS（impulse oscillation system）について比較検討した。その結果、重症度は非高齢

トピックス

発症群と比較して高齢発症群において軽症例が多い傾向にあった。高齢発症喘息にもペットによる喘息発症も含めアトピー素因の関与が存在した。気道炎症マーカーには、発症年齢による有意差は認められなかった。気道可逆性、気道過敏性には発症年齢による有意差は認められなかった。%1秒量、%MMF (maximum mid-expiratory flow)は、高齢発症群において罹患年数と負の相関を認めた。IOSにおけるR5~R20とAXは、高齢発症群において罹患年数と正の相関を認めた。これらの結果から65歳以上の高齢発症喘息は、呼吸機能と末梢気道障害の経年的な低下が比較的短期間に進行する可能性が示唆された。また、高齢発症喘息は症状が乏しいため過小診断には十分注意し、将来の喘息死を予防するうえでも、吸入ステロイド薬の早期導入などのearly interventionの必要性があると考えられた。

しかし、高齢者喘息は呼吸機能や内分泌・自律神経機能など生理機能の低下に加え、理解力・記憶力、治療意欲の減退などによるアドヒアランスの低下も治療と管理を難しくしている。特に、中高年発症型の患者では、若年発症型の患者と比較して治療経験が浅いために吸入デバイスの扱いに不慣れであることにも留意が必要である。治療薬剤の進歩とともに選択肢が広がる一方、吸入デバイスが多様化していることも、吸入手技の習得を混乱させるひとつの原因と考える。さらに高齢者では末梢気道病変の関与が大きく、吸入薬が抹消気道まで到達できていない可能性を前提として治療法や治療スケジュールを決定し、吸入指導などを定期的に行う必要がある。特に貼付薬のツロブテロール貼付薬(ホクナリン®テープ)は経皮drug delivery system (DDS)を用いており、血流を介して末梢気道にまで薬剤を到達することができ1日1回の投与であるためアドヒアランスの面においても高齢者喘息に有用であり、tachyphylaxisを起こしに

くく¹⁴⁾、吸入ステロイド薬の併用薬として十分な効果が発揮できると考える。

3. フェノタイプとオーダーメイド医療

主なフェノタイプを6項にわたり述べた。喘息はheterogeneityに富み、「単一の疾患ではなく、喘鳴と呼吸困難を主訴とする症候群」と認識されている。フェノタイプごと、つまり個々の患者に合わせた治療を行うオーダーメイド医療が必要とされる疾患である。常に患者の背景因子に目を向ける必要がある。治療に抵抗性を示す喘息、つまり適切な治療が行われているにもかかわらず治療効果が十分得られない場合は、難治性喘息を疑う前に再度、環境因子、合併症、薬剤の抵抗性、治療アドヒアランスの確認、吸入手技の誤操作などフェノタイプごとの要因を考えることが重要である。オーダーメイド医療を実現するには、これらフェノタイプの要素すべてを考えに入れた、きめ細かな対応が必要となる。

おわりに

フェノタイプと類似した概念にエンドタイプがある。フェノタイプが臨床症状、呼吸機能、発症年齢、血液・生化学的検査値など臨床的評価に基づくのに対して、エンドタイプは遺伝子ならびに分子生物学的機序に基づいた分類である。喘息には多様なフェノタイプが明らかにされているが、その背景に多様なエンドタイプが存在すると考えられる。将来、エンドタイプとフェノタイプの関連が解明されれば、個々の患者ごとに適したオーダーメイド治療が可能になるものと期待される。

現時点では、フェノタイプにより治療選択が可能な場合もあるが、すべてのフェノタイプごとに最適な治療を選択するまでには至っていない。

い。重症例や難治例が多く、喘息死の問題も抱える高齢者喘息に対しては、症候群としてのフェノタイプ分類に対応する治療選択とともに、デバイス選択やアドヒアランス向上のための工夫についても、きめ細かく対応することが重要な課題と考える。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) Haldar PH, et al: Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med* 178: 218-224, 2008.
- 2) Moore WC, et al: Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med* 181: 315-323, 2010.
- 3) 檜澤伸之：遺伝子解析からわかる喘息分子病態の多様性—中高年発症喘息とCOPDとの境界—日本アレルギー学会秋季学術大会. 2010年11月.
- 4) 高橋 清：成人喘息発症の予知と難治化対策. *アレルギー* 55: 10-16, 2006.
- 5) 中澤次夫：予後 成人喘息. *喘息* 16: 27-32, 2003.
- 6) McGrath KW, et al: A large subgroup of mild-to-moderate asthma is persistently noneosinophilic. *Am J Respir Crit Care Med* 185: 612-619, 2012.
- 7) 谷本 安, 岡田千春：成人発症喘息の危険因子と予防—内科の立場から—. *臨床免疫・アレルギー科* 47: 55-59, 2007.
- 8) Ohta K, et al: Prevalence and impact of rhinitis in asthma. SACRA, across-sectional nation-wide study in Japan. *Allergy* 66: 1287-1295, 2011.
- 9) Asano K, et al: Leukotriene C4 synthase gene A(-444)C polymorphism and clinical response to a CYC-LT (1) antagonist, pranlukast, in Japanese patients with moderate asthma. *Pharmacogenetics* 12: 565-570, 2002.
- 10) 堀口高彦, 他：ロイコトリエン受容体拮抗薬抵抗性成人喘息に対するTh2 サイトカイン阻害薬の臨床効果に関する検討. *Progress in Medicine* 28 (6): 2008.
- 11) Busse PJ, Mathur SK: Age-related changes in immune function: effect on airway inflammation. *Allergy Clin Immunol* 126: 690-699, 2010.
- 12) Lindner K, et al: Asthma in the elderly. *Pol Arch Med Wewn* 117: 350-354, 2007.
- 13) Yorgancıoğlu A, Şakar Coşkun A: Is the diagnosis of asthma different in elderly? *Tuberk Toraks* 60: 81-85, 2012.
- 14) Horiguchi T, et al: Clinical evaluation of a transdermal therapeutic system of the β_2 -agonist tulobuterol in patients with mild or moderate persistent bronchial asthma. *Arzneim Forsch Drug Res* 54(5): 280-285, 2004.