One airway, one disease からみた喘息と鼻副鼻腔炎： 内科からのアプローチ

要 旨

喘息と鼻副鼻腔炎は密接な関係があり，“one airway, one disease”という概念が提唱されている。喘息患者の多くがアレルギー性鼻炎や花粉症、慢性副鼻腔炎を合併していることが報告されているが、その病態には、上気道の閉塞や、上気道と下気道の免疫応答の相同性が関係している。実臨床においては、長引く咳嗽の診断には、耳鼻咽喉科領域の知識も必要である。また、重症喘息の治療では、鼻副鼻腔炎の治療が喘息症状の改善にも寄与することが知られている。内科医には、耳鼻咽喉科と連携して、包括的アレルギー診療を実践することが求められている。

〔日内会誌 105：1928～1934, 2016〕

松倉 聡¹⁾

國分 二三男²⁾

Key words one airway, one disease, 喘息, アレルギー性鼻炎, 慢性咳嗽

はじめに

One airway, one diseaseの概念は、2001年にARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma)において提唱された概念である¹⁾。アレルギー性鼻炎は上気道の疾患だけではなく、下気道と連動しており、気管支喘息との関連性が高いことが報告されている。喘息診療を主とする内科医にとって、この概念に配慮した診療は、アレルギー疾患の診断や治療を向上させるものと考ええる。米国のアレルギー科では、喘息もアレルギー性鼻炎も、成人・小児にかかわらず、幅広く、アレルギー疾患を横断的に診療している。

日本においても、米国に似たアレルギー総合診療を行っている施設も存在するが、まだ一部の施設に限られている。我々内科医には、耳鼻咽喉科領域との関連性や重要性を理解し、連携して総合的に患者の診療にあたることが求められている。本稿では、内科からみた鼻副鼻腔炎へのアプローチについて述べたい。

1. 気管支喘息とアレルギー性鼻炎との関連性

気管支喘息とアレルギー性鼻炎は密接に関連している(表1)。アレルギー性鼻炎を有する患者の約30%が気管支喘息を合併していること

¹⁾昭和大学藤が丘病院呼吸器内科, ²⁾社会福祉法人中川徳生会市ヶ尾カリヨン病院呼吸器センター

Clinical practice for total care of allergic diseases. Topics : I. Asthma and rhinosinusitis observed by one airway, one disease : the approach from internal medicine.

Satoshi Matsukura¹⁾ and Fumio Kokubu²⁾ : ¹⁾Department of Respiratory Internal Medicine, Showa University Fujigaoka Hospital, Japan, ²⁾Respiratory Disease Center, Ichigao Carillon Hospital, Japan.

が指摘されている。また、鼻炎を有することは、その後の喘息発症の危険因子となることも報告されている。喘息の合併を指摘されていないアレルギー性鼻炎患者においても、気道過敏性の亢進が存在することも報告されている。一方、気管支喘息の側からみた場合においても、同様

のことが報告されている。喘息患者を調査すると、多くの患者がアレルギー性鼻炎を合併していることが指摘されている。その合併率は報告により異なるが、日本における質問票を用いた検討（SACRA study）では、喘息患者の70%近くが鼻炎症状を有していた²⁾。ダニやハウスダストなどは、喘息およびアレルギー性鼻炎に共通する増悪因子であるが、近年の研究では、スギなどの花粉症も喘息の増悪因子として重要であることが報告されている³⁾。喘息コントロールが不十分な患者において、鼻炎の治療を施すことで、鼻炎症状のみならず、喘息症状や呼吸機能も改善することが知られている。

表1 気管支喘息とアレルギー性鼻炎の関連性を支持する報告

- 1) アレルギー性鼻炎患者の約30%に気管支喘息を合併する。
- 2) 気管支喘息患者の多く（30～70%）がアレルギー性鼻炎を合併する。
- 3) 気管支喘息発症前に、すでにアレルギー性鼻炎を有することも多い。
- 4) 従来、通年性アレルギー性鼻炎と喘息の関連が重視されてきたが、スギ花粉症も喘息増悪因子として認識されるようになった。
- 5) 喘息症状のない花粉症患者の鼻粘膜に抗原暴露試験を行うと、気道過敏性が亢進し、誘発喀痰中の好酸球数が増加する。
- 6) 鼻炎症状を認めない気管支喘息患者において、鼻粘膜生検を行うと鼻粘膜に好酸球浸潤が認められる。
- 7) アレルギー性鼻炎を合併する喘息患者に、ステロイド点鼻を行うと鼻症状のみならず、喘息症状や気道過敏性亢進が改善される。

2. one airway, one diseaseの病態とメカニズム

鼻閉などによる上気道の気流制限が下気道の気流制限にも関係している（図1）。鼻閉・上気道の気道狭窄・閉塞は、口呼吸を招き、鼻粘膜において吸入空気が加湿・加温されずに、冷気が直接下気道に流入し、気管支粘膜・平滑筋を刺激する。また、上気道における有害粒子やア

図1 上気道が下気道の炎症や気道狭窄に及ぼす影響/機序

上気道と下気道は連動している。特に上気道で生じたアレルギー性鼻炎の影響は、様々な経路を経て下気道へ影響を及ぼしている。主な機序として、上気道の狭窄や鼻閉による生態防御機能の破綻、上気道で産生されたメディエーターやサイトカインの影響、神経反射などが推定されている。

図2 気管支喘息・アレルギー性鼻副鼻腔炎に共通する病態

従来より知られているIgEを介したI型アレルギーに加え、近年では自然免疫応答が、気管支喘息や鼻副鼻腔炎の発症および慢性化・難治に関与することが解明されている。気管支粘膜上皮細胞や鼻粘膜上皮細胞は、ウイルスを含む病原微生物やダニ抗原・プロテアーゼなどにより傷害を受けると、TSLP (thymic stromal lymphopoietin), IL (interleukin)-33, IL-25といった、近年新たに発見されたサイトカインを産生・放出する。これらの新規サイトカインは、近年新たに同定された2型自然リンパ球 (ILC2) を刺激し、Th2タイプの免疫応答を惹起する。また、樹状細胞や好塩基球にも作用する。Th2サイトカインと呼ばれるサイトカインIL-4, IL-5, IL-9, IL-13は好酸球性炎症を粘膜に引き起こし、上皮の炎症や傷害、修復過程における組織再構築・リモデリングを生じ、喘息や鼻副鼻腔炎の病態を形成する。

レルゲンの補足が障害されたり、ウイルスに対する感染防御機能が低下したりすることにより、これらの有害因子が下気道へ到達しやすくなり、気管支粘膜の炎症や傷害が生じやすくなることも指摘されている。上気道の傷害が、直接下気道に影響を与えるほかに、鼻咽腔と下気道との神経反射が気管支平滑筋を収縮させたり、神経原性の粘膜の炎症を引き起こしたりすることも報告されている。また、上気道で産生されたメディエーターやサイトカインは、下気道に吸入されて気管支粘膜の炎症や平滑筋収縮を直接的に生じさせるほか、血流を介して全身性に下気道へ影響を及ぼしていることも推定されている。

気管支喘息とアレルギー性鼻副鼻腔炎の病態において、共通するアレルギー反応とTh2タイプの免疫応答が生じていることも報告されている (図2)⁴⁾。従来より、IgE (immunoglobulin E) を関与するI型アレルギーが関与していることは周知の事実であるが、近年ではさらに新しい病態が解明されている。気管支上皮細胞や鼻粘膜の上皮細胞が、ウイルスやダニ抗原・プロテアーゼなどに暴露し、刺激を受けると、thymic stromal lymphopoietin (TSLP), IL (interleukin)-33, IL-25などのサイトカインを産生し、これらの新規サイトカインが自然免疫を司る2型自然リンパ球 (group 2 innate lymphoid cells: ILC2) を刺激して、IL-5, IL-9, IL-13などのTh2

サイトカインの産生を促す。また、新規サイトカインはTh2リンパ球の分化を誘導したり、好塩基球に働きかけたりすることにより、さらにIL-4やIL-13などのTh2サイトカインの産生を亢進させる。刺激を受けた樹状細胞は、炎症細胞を遊走させるサイトカイン（ケモカイン）であるCCL17（TARC：thymus and activation-regulated chemokine）やCCL22（MDC：monocyte-derived chemokine）を産生することにより、Th2リンパ球を局所へ遊走・集積させる。また、IL-4やIL-13は、気道上皮細胞や線維芽細胞などに作用し、CCL11（eotaxin）やCCL26（eotaxin-3）などのケモカインの産生を促し、好酸球を粘膜組織へ遊走させる。IL-5が好酸球に働きかけ、好酸球を活性化させ、好酸球の放出する顆粒タンパクは粘膜を傷害する。喘息では粘膜の炎症から、上皮の傷害、気道過敏性亢進、気道平滑筋の収縮、粘液分泌の亢進などが生じ、気道狭窄・閉塞による咳嗽や喘鳴・呼吸困難などの症状が出現する。これらの状態が持続すると、気道壁の線維化や平滑筋の増生・増多が生じ、不可逆的な気道壁の肥厚：気道リモデリングと呼ばれる病態が形成され、喘息が難治化する。一方、鼻粘膜には気管支と異なり、平滑筋は存在しないが、血流が豊富に存在することが知られている。鼻粘膜にアレルギー性炎症が存在することにより、粘膜傷害、炎症細胞が産生するヒスタミンによる搔痒のほか、ロイコトリエンが血管透過性を亢進させ、鼻粘膜の浮腫を生じさせる。これにより、鼻腔の狭窄・鼻閉が引き起こされると考えられている。また、炎症が持続することにより、粘膜上皮が傷害され、その修復過程において組織のリモデリングや線維化が生じ、鼻粘膜の肥厚や鼻ポリープが形成されると考えられている。一方で、好酸球の関与の少ない非好酸球性炎症が存在する場合もあり、難治性喘息および慢性副鼻腔炎に共通して、好中球性炎症や感染が関係しているフェノタイプが存在することも知られている。

気管支粘膜上皮、鼻粘膜上皮ともに多列線毛上皮で、杯細胞や粘膜下腺も共通している。我々は、ヒト気管支上皮細胞および鼻粘膜上皮細胞を培養し、その性質を調べてきた。

ウイルス感染や、その細胞内での増幅産物である二本鎖RNA（ribonucleic acid）が上皮細胞を刺激し、サイトカインやケモカインの産生を促すことを報告しているが、気管支上皮細胞も鼻粘膜上皮細胞も同様の機能を有していた。また、ウイルス感染による反応には、自然免疫を司るレセプターであるToll-like receptor（TLR）が重要であるが、どちらの上皮細胞もTLR3を細胞内に発現していることも報告している^{5,6)}。上皮由来の新規サイトカインTSLPの産生に、TLR3が関与していることも報告されている。以上より、気管支喘息およびアレルギー性鼻炎において、ともに上皮細胞が、外界からの刺激・侵襲に対して同様の自然免疫反応を示し、獲得免疫/アレルギー性炎症性疾患の形成へと導いていることが理解できる。

3. one airway, one diseaseに配慮した内科疾患の診療

咳嗽を主訴に内科を受診する患者は多い。急性上気道炎、風邪症候群が多くを占めるが、長引く咳嗽を訴える症例も多い。3週間以上持続する咳嗽を“遷延性咳嗽”，8週間以上持続する場合を“慢性咳嗽”と定義しているが、これらの遷延・慢性咳嗽には、重篤な疾患が潜み、医療介入が必要である場合も多い。細菌性肺炎や間質性肺炎、肺癌、気管支喘息発作、COPD（chronic obstructive pulmonary disease）の増悪・肺炎合併、肺結核、非結核性肺抗酸菌症、心不全などの疾患には注意が必要であるが、問診や診察、胸部X線またはCT（computed tomography）検査を行うことで診断は比較的容易である。一方、胸部聴診に所見がなく、胸部X線やCTにも異常を認めない場合には、診断に苦慮

図3 3週間以上持続する咳嗽（遷延性・慢性咳嗽）を訴え、当科を受診し、胸部X線や診察所見に異常を認めない患者の原疾患の割合

遷延性・慢性咳嗽を訴える患者の診療において、胸部診察所見とX線撮影により重篤な疾患を鑑別できる。一方で、所見に乏しい場合は、詳細な問診と検査が必要になることも多い。当院呼吸器内科を受診した初診患者で、過去に疾患を指摘されず、当院にて疾患が確定した疾患の割合は、咳喘息が51%、感染後咳嗽23%、アトピー咳嗽14%、副鼻腔気管支症候群（SBS）6%、慢性閉塞性肺疾患（COPD）4%、胃食道逆流症（gastroesophageal reflux disease：GERD）2%であった。これらの疾患の多くが、耳鼻咽喉科領域の疾患と重複・関連しており、長引く咳嗽の診断には耳鼻咽喉科との連携が不可欠である。

する場合も多い。昭和大学藤が丘病院呼吸器内科では、診察所見や画像所見に異常を認めない遷延性・慢性咳嗽の原疾患を調査した結果、図3に示す通り、半数を咳喘息が占め、次いで感染後咳嗽、アトピー咳嗽、副鼻腔気管支症候群（sinobronchial syndrome：SBS）が多かった。喘息治療の進歩とステロイドや気管支拡張薬の吸入療法の普及に伴い、喘息が要因で命を落とす患者は減少している⁷⁾。一方で、咳嗽＝喘息と判断し、喘息治療を安易に施している例も多く見受けられる。喘息と診断された場合、ほとんどの症例は長期管理を必要とする。また、吸入ステロイドには局所免疫反応を低下させ、易感染性を招くことも知られており、喘息や一部の

表2 喘息診断の目安

（喘息予防・管理ガイドライン 2015より改変）

- 1) 発作性の呼吸困難、喘鳴、咳（夜間、早朝に出現しやすい）の反復
- 2) 可逆性気流制限：自然にあるいは治療により寛解する。PEF値の日内変動20%以上、 β_2 刺激薬吸入により1秒量が12%以上増加かつ絶対量で200 ml以上増加
- 3) 気道過敏性の亢進：アセチルコリン、ヒスタミン、メサコリンに対する気道収縮反応の亢進
- 4) アトピー素因：環境アレルゲンに対するIgE抗体の存在（しかし、必須ではない）
- 5) 気道炎症の存在：喀痰、末梢血中の好酸球数の増加、ECP高値、クレオラ体の証明、呼気中一酸化窒素濃度（FeNO）上昇
- 6) 他疾患の除外

ガイドラインでは1, 2, 3, 6が重要と記されている。

PEF：peak expiratory flow

ECP：eosinophil cationic protein

COPD患者以外には有益性は低い。その治療導入においては、喘息と他の疾患を鑑別することが重要である。喘息の臨床的特徴として、咳嗽は夜間から早朝に強くなる、以前にも遷延する咳嗽を経験したことがある、気管支拡張薬にて咳嗽が軽快する、などが挙げられる。表2に、日本アレルギー学会が作成している「喘息予防・管理ガイドライン2015」に記載されている喘息診断の目安を示す⁸⁾。

アレルギー性鼻炎や花粉症患者が喘息を発症することも多く、鼻炎の有無を聴取することも診断の一助となる。咽喉頭の異常感、搔痒感を伴う場合、上気道のアレルギー疾患である咽喉頭アレルギーや、気管支喘息と異なる中枢気道のアレルギー疾患であるアトピー咳嗽である場合も多い。これらの疾患は、抗ヒスタミン薬が有効である。難治例では吸入ステロイドも有効であるが、気管支平滑筋の収縮は来たさないため、気管支拡張薬は無効である。鼻副鼻腔炎に伴う後鼻漏・SBSが、遷延性・慢性咳嗽の原因となることも多い。鼻症状に伴う痰がらみや咳払いなどが特徴である。睡眠中に貯留した後鼻漏のため、起床時に症状を強く自覚すること

多い。患者は耳鼻咽喉科を受診することが多いが、内科を受診することもあり、注意を要する。また、前述のように、喘息に鼻副鼻腔炎を合併することもあり、内科医は喘息診療にのみとられる場合も多いが、合併するアレルギー性鼻炎や花粉症、慢性副鼻腔炎にも配慮する必要がある。喘息コントロールが不良であったり、喘息が季節性に増悪したりする場合は、合併する鼻炎を治療することにより、喘息コントロールも改善される。喘息長期管理薬の主体は、抗炎症効果が高く、副作用が少ない吸入ステロイド薬であるが、その補助薬としてロイコトリエン受容体拮抗薬が挙げられる。気管支粘膜への作用のみならず、鼻粘膜への抗炎症効果や浮腫改善効果に優れている。また、抗ヒスタミン薬は、喘息治療薬としては効果に乏しいが、合併するアレルギー性鼻炎や花粉症の治療・予防には適している。

重症・難治性喘息には様々な表現型・フェノタイプが存在する。その中で、非ステロイド性抗炎症薬に対して過剰反応を引き起こすアスピリン喘息は、副鼻腔炎や鼻ポリープを高率に合併する。問診で「薬剤アレルギーはありません」と答える患者の中に、アスピリン喘息が潜んでいる場合もあり、注意を要する。抗炎症薬を服用したことがない場合や、薬剤に対する反応閾値が高い場合は気づかない場合もある。その場合、成人発症喘息の中高年の女性で、副鼻腔炎や鼻ポリープの合併がある症例では、アスピリン喘息の可能性があり、抗炎症薬の投与には細心の注意が必要である。また、アスピリン喘息の病態では、アラキドン酸の代謝経路に異常があり、ロイコトリエンが過剰に産生されていることから、ロイコトリエン受容体拮抗薬が有効である。難治性喘息では、全身性に好酸球性炎症が形成されている好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: EGPA)が問題となる。この疾患は従来より、Churg-Strauss症候群(Churg-Strauss syn-

drome: CSS)またはアレルギー性肉芽腫性血管炎(allergic granulomatous angiitis: AGA)と呼ばれていたが、人名よりも病態を的確に表記することが望ましいとされ、2012年に改名された。多発単神経炎に伴う末梢神経障害や好酸球性肺炎、心筋・心膜炎など重篤な疾患を招くが、これらに先行して気管支喘息や好酸球性副鼻腔炎が存在することが多い。急性期では、末梢血の好酸球数が異常増多($1,500/\mu\text{l}$ 以上)することが多いので、日常の血液検査では白血球分画を確認することが重要である。気管支喘息の治療では、高用量吸入ステロイドに補助薬の併用を複数必要とするうえ、全身性ステロイド(経口ステロイド)の内服を必要とする場合も多い。一方、喫煙は喘息の重症・難治化に関与していることが知られている。以前より、たばこ病といわれるCOPDが喘息と併存することが指摘されていたが、近年ではACOS (asthma-COPD overlap syndrome)という概念が提唱されている⁹⁾。COPDの側から、喘息の併発を疑う兆候として、アレルギー疾患の合併が挙げられるが、最も多いのがアレルギー性鼻炎であろう。COPDに鼻炎を合併する場合は、吸入ステロイドやロイコトリエン受容体拮抗薬を含めた喘息治療の追加も重要となる。

4. アレルギー疾患に共通する新しい治療

喘息とアレルギー性鼻炎や好酸球性副鼻腔炎に共通する機序にIgEを介したI型アレルギー、好酸球を活性化するサイトカインIL-5、Th2サイトカインIL-4やIL-13、2型自然リンパ球を刺激するサイトカインTSLP、Th2リンパ球の分化に関与する転写因子GATA3などが挙げられる。IgEを標的とした抗IgE療法は、IgEの関与が高い重症喘息の治療薬として使用されており、その有用性と安全性が確認されている。アレルギー性鼻炎では保険適用ではないが、その有効性が報告されており、喘息治療目的に投与された患者

の鼻炎症状も改善されることを経験することもある。2016年3月には、抗IL-5療法（mepolizumab）も好酸球性の重症喘息に対して認可されている。副鼻腔炎に対する抗IL-5療法の有用性はいまだ不確定であるが、慢性副鼻腔炎に合併した鼻ポリープには好酸球の関与が高いことが知られているが、mepolizumabには鼻ポリープの縮小効果があることが報告されている¹⁰⁾。EGPAに対しても有効であるとの報告もあり、今後、抗IL-5療法の実臨床における有用性を確認するうえで、喘息症状のみならず、鼻副鼻腔炎を合併している場合には、耳鼻咽喉科と連携して評価を行っていく必要がある。さらに今後、IL-13、IL-4を標的にした治療が開発されつつあり、また、TSLPやGATA3を標的にした治療も検討されている。新規治療薬を有効に活用していくためには、内科のみならず、耳鼻咽喉科の協力が不可欠となろう。

おわりに

以上、one airway, one diseaseの概念に基づき、内科医にとって重要なアレルギー性鼻炎、花粉症、慢性副鼻腔炎との関わりについて概略を記した。医療制度の違いから、日本において、米国同様のアレルギー科診療を行うのは難しいと思われるが、内科と耳鼻咽喉科が密に連携して患者の診療を総合的かつ包括的に行うことは十分に可能であると考えられる。また、内科医が常に耳鼻咽喉科領域の疾患にも注意を払いながら診療することは大切であり、問診を丁寧に行い、鼻鏡を用いて鼻腔の観察を行ったり、咽喉頭の所見をとったりすることは可能である。内科医が自ら積極的にこの分野に取り組む中で、耳鼻咽喉科医の指導を得ることで、欧米に比肩するアレルギー診療を行えるものと期待して、稿を終えたい。

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) Bousquet J, et al : Allergic rhinitis and its impact on asthma. J Allergy Clin Immunol 108 (5 Suppl) : S147-334, 2001.
- 2) Ohta K, et al : Prevalence and impact of rhinitis in asthma. SACRA, a cross-sectional nation-wide study in Japan. Allergy 66 : 1287-1295, 2011.
- 3) Hojo M, et al : The impact of co-existing seasonal allergic rhinitis caused by Japanese cedar pollinosis(SAR-JCP) upon asthma control status. Allergol Int 64 : 150-155, 2015.
- 4) Stevens WW, et al : Chronic rhinosinusitis pathogenesis. J Allergy Clin Immunol 136 : 1442-1453, 2015.
- 5) Matsukura S, et al : Expression of RANTES by normal airway epithelial cells after influenza virus A infection. Am J Respir Cell Mol Biol 18 : 255-264, 1998.
- 6) Wang J, et al : Involvement of Toll-like receptors in the immune response of nasal polyp epithelial cells. Clin Immunol 124 : 345-352, 2007.
- 7) 松倉 聡, 他 : 喘息死を防ぐために。呼吸器内科 23 : 233-238, 2013.
- 8) 日本アレルギー学会喘息ガイドライン専門部会 : 喘息予防・管理ガイドライン2015。協和企画, 2015.
- 9) 國分二三男, 他 : 【今ACOSを考える】ACOS概念とその意義。呼吸器内科 28 : 263-267, 2015.
- 10) Bachert C, et al : Current and future treatment options for adult chronic rhinosinusitis : focus on nasal polyposis. J Allergy Clin Immunol 136 : 1431-1440, 2015.