

気管支喘息の病態におけるヒスタミンの役割と抗ヒスタミン薬の臨床的有用性の再検証

山内広平,^{*,a} 鹿内俊樹,^a 中村 豊,^a 小林 仁,^a 小笠原正人,^b 前山一隆^b**Roles of Histamine in the Pathogenesis of Bronchial Asthma and Reevaluation of the Clinical Usefulness of Antihistamines**Kohei YAMAUCHI,^{*,a} Toshiki SHIKANAI,^a Yutaka NAKAMURA,^aHitoshi KOBAYASHI,^a Masahito OGASAWARA,^b and Kazutaka MAEYAMA^b^a*Division of Pulmonary Medicine, Allergy and Rheumatology, Department of Internal Medicine, Iwate Medical University School of Medicine, 19-1 Uchimaru, Morioka 020-8505, Japan,* and ^b*Department of Pharmacology, Ehime University Graduate School of Medicine, 454 Shitsukawa Toon, Ehime 791-0295, Japan*

(Received August 31, 2010)

Histamine has been reported to play an important role in pathogenesis of bronchial asthma. However, H1-blockers are not recommended as the first drug for asthma therapy in the guidelines. Histamine may play various roles in allergic airway inflammation through the H1 receptor (H1R), H2R, and H4R in immune cells including T lymphocytes and dendritic cells. We therefore evaluated its role in allergic airway inflammation with the use of histamine-deficient mice. The results suggested that histamine plays a role in the prevention of goblet cell hyperplasia. Organic cation transporter-3 (OCT-3) is thought to be a transporter of histamine. Polymorphism of OCT-3 {R120R (T/C)} was associated with the severity of asthma. Recently, it has been proposed that both asthma and allergic rhinitis should be treated as a single airway disease. Comorbidity of asthma and allergic rhinitis is very high (70–80%) and they share similar allergic inflammation. H1-blockers are recommended as first-line drugs to treat allergic rhinitis in the guidelines. Therefore H1-blockers are strongly recommended for patients with both asthma and allergic rhinitis.

Key words—histamine; H1 blocker; asthma; allergic rhinitis; organic cation transporter-3

ヒスタミンは古くから知られた即時型アレルギー反応の化学伝達物質であり、気管支喘息の病態においても重要な役割を果たしていると考えられてきた。事実、気管支喘息患者の肺胞洗浄液中のヒスタミン濃度は健常人と比べ有意に高いことが報告されている。即時型アレルギー反応により生じると考えられているアレルギー性鼻炎や蕁麻疹に対してH1受容体拮抗薬（H1RA）は臨床的に有効な薬剤としてその使用が推奨されている。一方、H1RAは気管支喘息の治療ガイドラインでは補助的な使用が推奨されているのみで、治療薬剤としての地位は高くない。気管支喘息の治療薬の第一選択は吸入ステロ

イド剤であり、加えて長時間作動型 β_2 刺激薬、テオフィリン、短時間作動型 β_2 刺激薬などの気管支拡張薬、そしてロイコトリエン受容体阻害薬がガイドラインで推奨されている（Table 1）。H1RAは気管支喘息の治療薬として効果がないのだろうか。

Figure 1にみられるように、アトピー性気管支喘息患者の気管支肺胞洗浄液中のヒスタミン濃度は健常者に比べ優位に高いことが報告されている。¹⁾さらにヒスタミンで惹起した気道閉塞（FEV1の低下）はH1RAであるテルフェナジンで完全に回復する。一方抗原吸入による気道閉塞は部分的な抑制に留まる（Fig. 2）。²⁾さらに抗原吸入による即時型及び遅発型喘息反応に対してロイコトリエン受容体阻害薬（LTRA）とH1RAの効果을比べた報告があり、LTRAの気道閉塞に対する阻害効果がH1RAを上回っている（Fig. 3）。³⁾このような経緯でLTRAは喘息治療ガイドラインの主要な治療薬剤であり、H1RAは補助的な役割に留まっている。

^a岩手医科大学医学部呼吸器・アレルギー・膠原病内科（〒020-8505 盛岡市内丸19-1）、^b愛媛大学大学院医学系研究科統合生体情報学講座薬理学（〒791-0295 愛媛県東温市志津川454）

*e-mail: kyamauch@iwate-med.ac.jp

本総説は、日本薬学会第130年会シンポジウムS48で発表したものを中心に記述したものである。

Table 1. Guideline for Prevention and Management of Asthma (喘息予防・管理ガイドライン 2009)

Asthma therapy step		治療ステップ 1	治療ステップ 2	治療ステップ 3	治療ステップ 4
長期管理薬	基本治療	吸入ステロイド薬 (低用量) 上記が使用できない場合以下のいずれかを用いる LTRA テオフィリン徐放製剤 (症状が稀であれば必要なし)	吸入ステロイド薬 (低～中用量) 上記で不十分な場合に以下いずれか一剤を併用 LABA (配合剤の使用可) LTRA テオフィリン徐放製剤	吸入ステロイド薬 (中～高用量) 上記に下記のいずれか1剤、あるいは複数を用いる LABA (配合剤の使用可) LTRA テオフィリン徐放製剤	吸入ステロイド薬 (高用量) 上記に下記の複数を用いる LABA (配合剤の使用可) LTRA テオフィリン徐放製剤 上記のすべてでも管理不良の場合は下記のいずれかあるいは両方を追加 抗IgE抗体 経口ステロイド薬
	追加治療	LTRA 以外の 抗アレルギー薬	LTRA 以外の 抗アレルギー薬	LTRA 以外の 抗アレルギー薬	LTRA 以外の 抗アレルギー薬
発作治療		吸入 SABA	吸入 SABA	吸入 SABA	吸入 SABA

LTRA: leukotriene receptor antagonist, LABA: long-acting beta2 agonist, SABA: short-acting beta2 agonist. Anti-allergic drugs include inhibitors of chemical mediator release, (H1 blocker), anti-thromboxane A2 drugs and anti-Th2cytokine drugs.

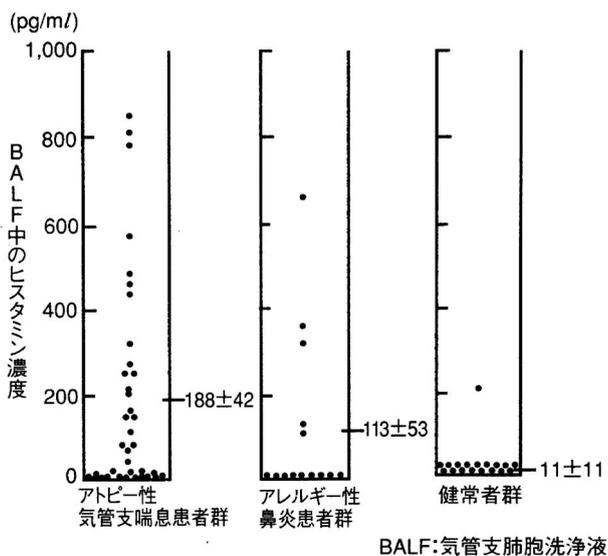


Fig. 1. Histamine Concentration in Bronchoalveolar Lavage Fluid (BALF) from the Patients with Bronchial Asthma

The histamine concentration in BALF from the patients with atopic bronchial asthma is significantly higher compared to those of the patients with allergic rhinitis and healthy controls. ($p < 0.05$; Tukey-Kramer Test).

確かに気道拡張効果という点でみると LTRA は H1RA を上回っているが、最近オマリズマブという抗 IgE 抗体がアトピー型の重症喘息に推奨されて、優れた臨床効果を示している。このことはマ

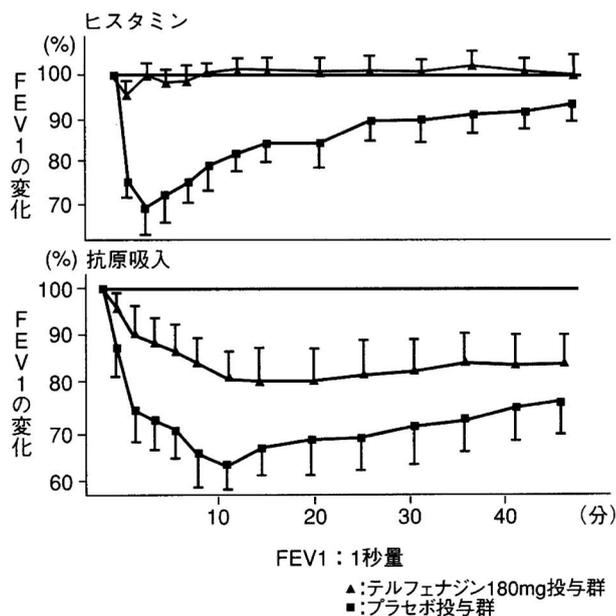


Fig. 2. Effects of Terfenadine on Airway Obstruction Induced by Histamine and Allergen

Terfenadine (180 mg) inhibited bronchial contraction by histamine completely and reduced airway obstruction by antigen inhalation significantly.

ト細胞が気管支喘息の病態に重要な役割を果たしていることを再確認させてくれた。H1RA の気道拡張効果も各気管支喘息患者によって大きく異なり、

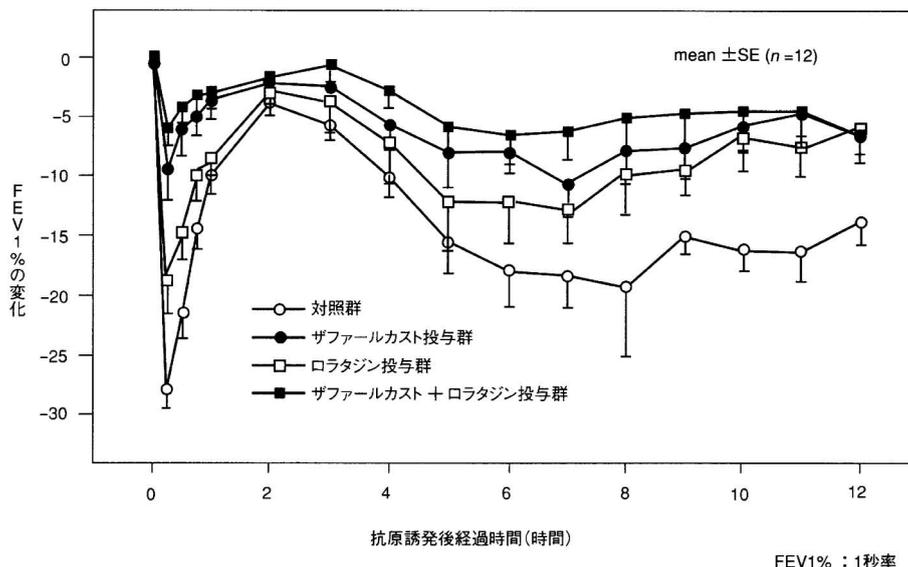


Fig. 3. Effects of H1 Blocker: Loratadine, Leukotriene Receptor Antagonist: Zafirlukast and Their Combination on Immediate and Late Asthmatic Responses

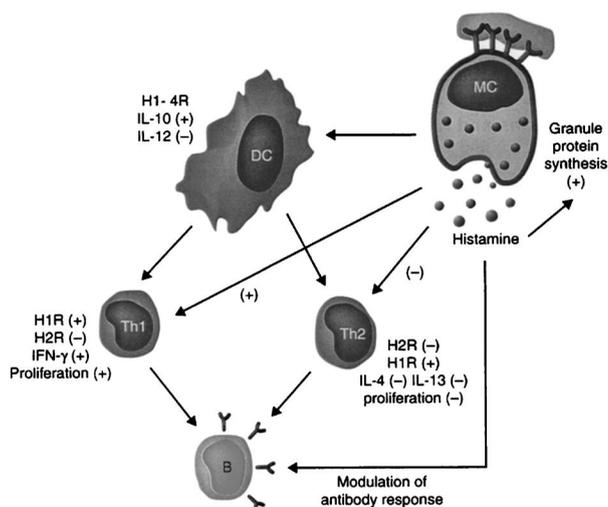


Fig. 4. Roles of Histamine in Immune Responses

そのサブタイプの特定期間により、H1RAの臨床効果が優位になることも考えられる。

一方ヒスタミンの平滑筋収縮や浮腫といった作用に加えて免疫への係わりが注目されてきている。ヒスタミンはH1及びH2受容体を介して、樹状細胞、Th1及びTh2リンパ球やBリンパ球に作用し、特にTリンパ球に対して、H1受容体を介してTh1反応を増強し、H2受容体を介してTh1及びTh2反応を抑制することが明らかになってきた (Fig. 4).⁴⁾

これらのことを踏まえ、ヒスタミンが気管支喘息の病態でどのような役割を果たしているかについて、

L-ヒスタミン脱炭酸酵素 (HDC) 遺伝子の欠損マウスを用いて、ヒスタミンが欠損した状態での気管支喘息でみられるアレルギー性気道炎症を観察し、野生型マウス (C57BL/6) と比較した。⁵⁾ 結果はOVA感作後、HDC-KOマウスにおいて、OVA曝露後の気管支肺胞洗浄液 (BALF) 中TNF- α 濃度が野生型に比べ有意に高かった (Fig. 5)。また気管支上皮細胞の杯細胞へ変換が有意に多かった (Figs. 6 and 7)。このことはOVA曝露によるアレルギー性炎症で肥満細胞やマスト細胞から産生されたヒスタミンが気道上皮細胞の杯細胞化を抑制していることが推測される。その機序として、H2レセプターを介したTNF- α 産生細胞 (単球やマクロファージ等) からのTNF- α 産生抑制によるものではないかと考えている。

気道のヒスタミンの代謝にはヒスタミンN-メチルトランスフェラーゼ (HMT) が中心的な役割を果たしている。しかしHMTは細胞内酵素であり、ヒスタミン分解のためにはヒスタミンを細胞内へ移送する分子が必要である。Organic Cation Transporter-3 (OCT-3) は12回膜貫通型有機カチオンのトランスポーターで気道に特に発現が多く、ヒスタミンのトランスポーターと考えられている (Table 2)。ヒトOCT-3の遺伝子にはいくつかの多型性がみられるが (Fig. 8)、エクソン1にある120番目のアルギニンの部分の塩基でTとCの変異が

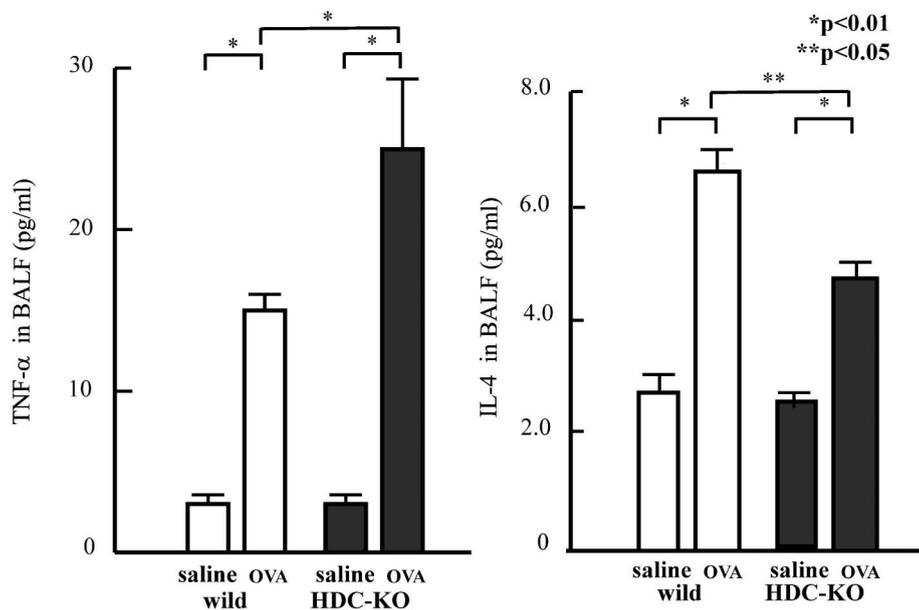


Fig. 5. Concentration of TNF- α and IL-4 in BALF

open column; wild type, closed column; HDC-KO (histamine deficient mice), saline; saline inhalation (control), OVA; ovalbumin inhalation (antigen challenge).

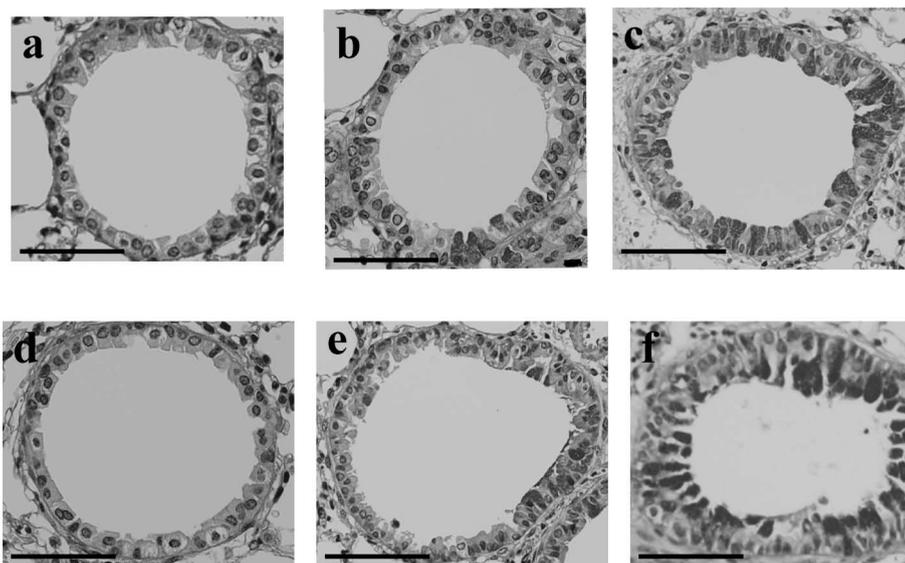


Fig. 6. Goblet Cells in the Small Airways (PAS Staining)

a, b, c: wild, d, e, f: HDC-KO (histamine deficient mice), a, d: control, b, e: saline, c, f: OVA, stained with PAS.

認められる。この変異はアミノ酸の変化は伴わないものの、軽症の喘息群と中等症/重症の喘息群では有意の差があり、OCT-3 遺伝子の R120R (T/C) の変異は喘息の重症化に関与している可能性がある (Table 3)。R120R の TT のホモと CC のホモの患者血液より単核球を調製して、培養液中で 0.1% H_2O_2 で酸化ストレスを与えると TT のホモの患者においてのみ強い OCT-3 mRNA の上昇が観察され、

R120R の TT のホモと CC のホモではアミノ酸の変異を伴っていないとしても、転写調節の違いが認められた (Fig. 9)。アミノ酸の変化を伴わない塩基の変異がどのように mRNA レベルに影響を与えるかについては、これまでいくつかの報告があるが、1つは塩基の変化により mRNA の安定性に違いが出てくる場合や、同じアミノ酸をコードしていても用いられる tRNA が異なるためタンパク質の 3 次構造

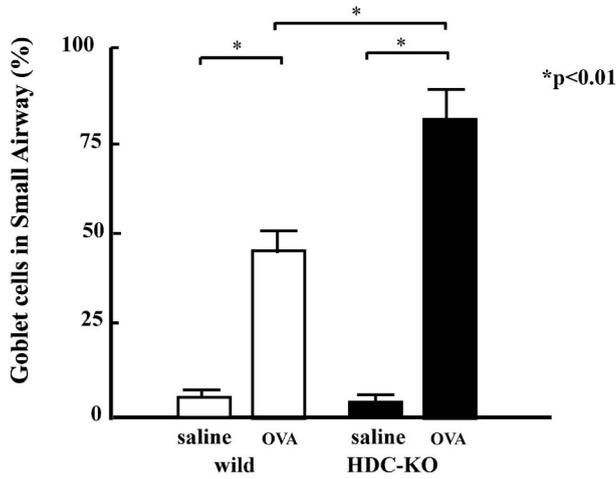


Fig. 7. Ratios of Goblet Cells in the Small Airway (open column; wild type, closed column; HDC-KO (histamine deficient mice), saline; saline inhalation (control), OVA; ovalbumin inhalation (antigen challenge)).

に違いが出てくること等が考えられている (Fig. 10).⁶⁾

先に示したように、気管支喘息の治療ガイドラインでは H1 ブロッカーは補助的な位置におかれてい

Table 2. Characteristics of OCT3 Gene

● 12th cell membrane penetrating organic cation transporter
● Low affinity and selectivity
● Controlling cation balance between of inner and outer cell environment
● Histamine is the most important substrate
● OCT3 has genomic imprinting
● Paternal imprinting (mice & human)
Paternal gene is innactivated
→ Only maternal gene is expressed

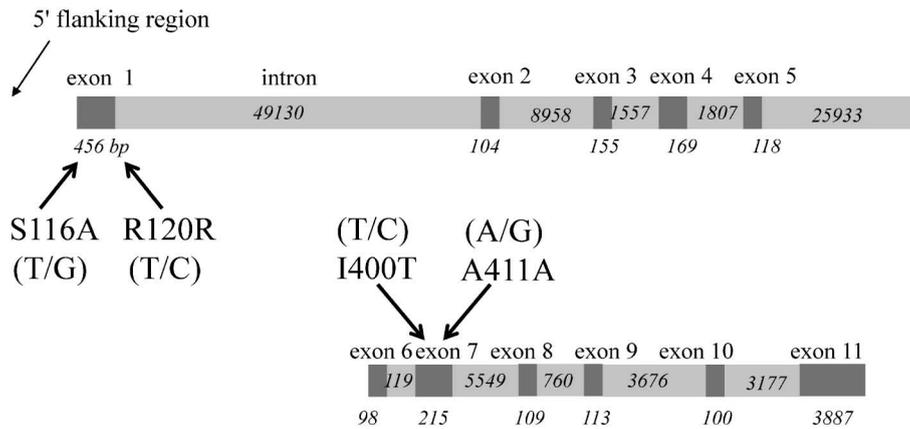


Fig. 8. Localization of SNPs in Human OCT3 (SLC22A3) Gene (OCT3 (SLC22A3) is coded in 6th chromosome).

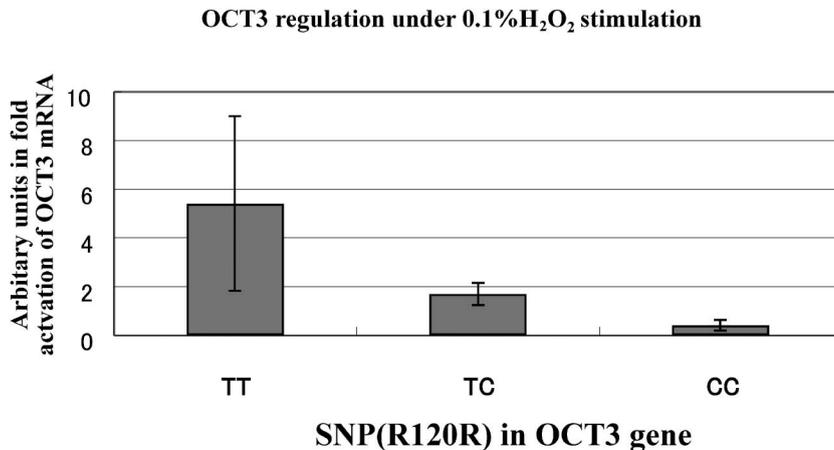


Fig. 9. Relationship between Oxidative Stress and Polymorphism of OCT3 Gene (Comparison between Gene Polymorphism and mRNA Level)

Table 3. Analysis of Relationship between Asthma Severity and OCT3 Gene Polymorphism

アリル	アレル	喘息群	
		軽症群 (Step 1, 2)	中等症, 重症群 (Step 3, 4)
R120R	C	0.801	0.698
	T	0.190	0.302
	<i>p</i> value	0.019	
A411A	A	0.460	0.469
	G	0.540	0.531
	<i>p</i> value	0.690	

るが、アレルギー性鼻炎の治療ガイドラインでは中心的な治療薬剤である。近年、アレルギー性鼻炎と気管支喘息の合併について大規模な調査がわが国でも行われた。⁷⁾ それによると気管支喘息患者のアレルギー性鼻炎合併率は70–80%と極めて高く (Table 4)、両疾患の増悪時期は一致している (Fig. 11)。したがって、気管支喘息のコントロールのためには、アレルギー性鼻炎のコントロールが必要であるとの認識が広まっている。事実アレルギー性鼻炎と気管支喘息は部位が違うものの粘膜炎症は極め

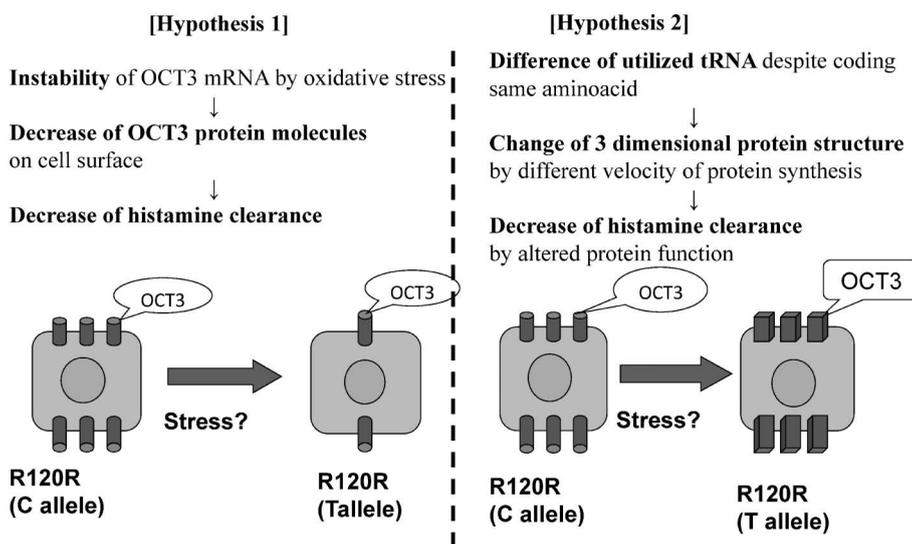


Fig. 10. Hypothesis: Relationship between SNP without Amino Acid Change and OCT3 Function

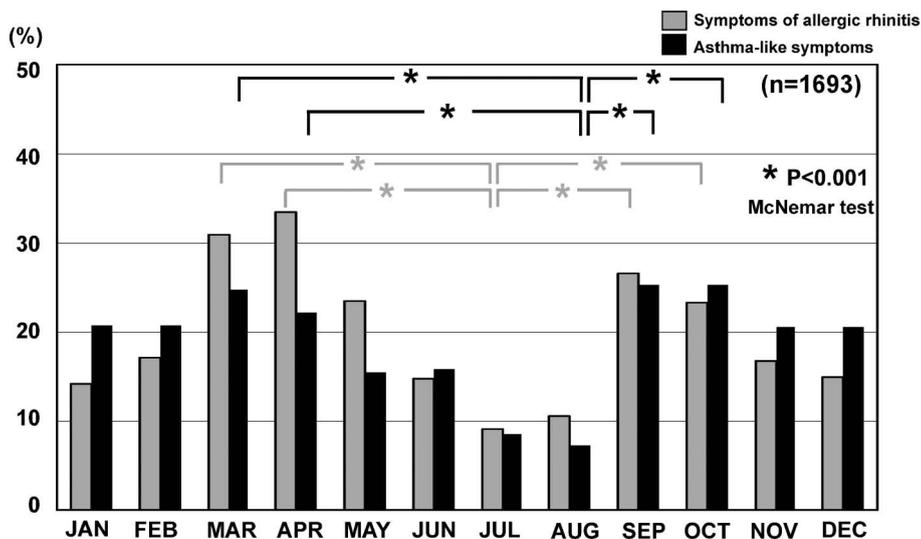


Fig. 11. Seasons of Frequent Occurrence of Asthmatic and Nasal Symptoms in Adult Asthmatics⁷⁾

Questions to patients with allergic rhinitis who have repeatedly developed asthma-like symptoms without having a cold.

Q. Do you have aggravated symptoms of allergic rhinitis in specific months?

Q. In which months do you develop asthma-like symptoms?

Table 4. Comorbidity of Bronchial Asthma and Allergic Rhinitis⁷⁾

	症例数	ある	ない	無回答
成人喘息	2781	1693 (60.8%) *	1044 (37.5%)	44 (1.6%)
小児喘息	3283	2238 (68.2%) **	1035 (31.5%)	10 (0.3%)
アレルギー性鼻炎	3945	1935 (49.0%)	2010 (51.0%)	—

Q. Question to asthma patients: Have you had an experience in which symptoms such as sneezing, runny nose and stuffy nose developed repeatedly when you did not have a cold?

Q. Question to patients with allergic rhinitis: Have you had an experience in which asthma-like symptoms such as a wheezing sound, cough, sputum, and exercise-induced breathing difficulty developed repeatedly when you did not have a cold?

* adult asthma vs. allergic rhinitis $p < 0.001$, ** child asthma vs. allergic rhinitis $p < 0.001$ (χ^2 analysis).

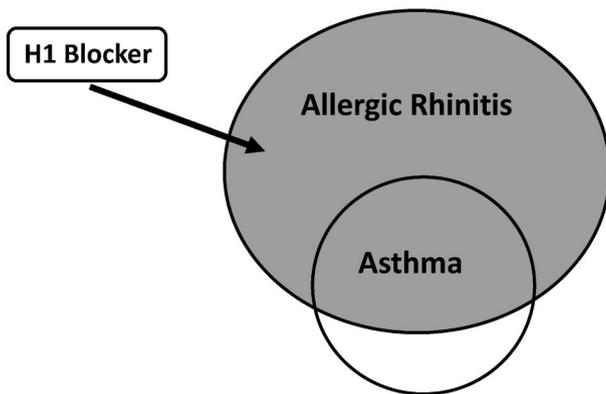


Fig. 12. Effective Uses of H1 Blockers against Complication of Bronchial Asthma and Allergic Rhinitis

て近似しており、同一疾患としての治療すべきとの考え方が主流である。したがって、アレルギー性鼻炎を合併した気管支喘息にとって H1RA は臨床的に重要な治療薬剤であると考えられる (Fig. 12)。

REFERENCES

- 1) Casale T. B., Wood D., Richerson H. B., Trapp S., Metzger W. J., Zavala D., Hunnighake G. W., *J. Clin. Invest.*, **79**, 1197–1203 (1987).
- 2) Rafferty P., Beasley R., Holgate S. T., *Am. Rev. Respir. Dis.*, **136**, 369–373 (1987).
- 3) Roquet A., Dahlén B., Kumlin M., Ihre E., Anstrén G., Binks S., Dahlén S.E., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **155**, 1856–1863 (1997).
- 4) Jutel M., Watanabe T., Akdis M., Blaser K., Akdis C. A., *Curr. Opin. Immunol.*, **14**, 735–740 (2002).
- 5) Yamauchi K., Piao H. M., Nakadate T., Shikanai T., Nakamura Y., Ito H., Mouri T., Kobayashi H., Maesawa C., Sawai T., Ohtsu H., Inoue H., *Allergol. Int.*, **58**, 125–134 (2009).
- 6) Kimchi-Sarfaty C., Oh J. M., Kim I. W., Sauna Z. E., Calcagno A. M., Ambudkar S. V., Gottesman M. M., *Science*, **315**, 525–528 (2007).
- 7) Yamauchi K., Tamura G., Akasaka T., Chiba T., Honda K., Kishi M., Kobayashi H., Kuronuma T., Matsubara A., Morikawa T., Ogawa H., Ohta N., Okada M., Sasaki M., Saito J., Sano K., Satoh M., Shibata Y., Takahashi Y., Takanashi S., Inoue H., *Allergol. Int.*, **58**, 55–61 (2009).