

総説：気管支喘息の病態解明とその治療応用

気管支喘息治療（現況と今後の展望）

昭和大学医学部第一内科

足立 満 今井 俊道

要旨 現在では、気管支喘息の病態は単なる急性気道収縮ではなく、慢性の気道炎症であると理解されている。気道炎症には様々な炎症細胞など、多くの要因が関与しており、炎症により気道過敏性や気流制限が惹起される。したがって、喘息長期管理の目的は気道炎症の制御・鎮静化にある。吸入ステロイド薬は現時点では喘息長期管理において最も有効かつ中心的薬剤であり、適切な重症度の把握による用量設定が大切である。良好なコントロールを得るためには、ステップダウン方式や早期導入、そして長時間作動型 β_2 刺激薬や徐放性テオフィリン薬、抗LT薬との併用により吸入ステロイド薬を上手く使うことが重要である。

キーワード：気道炎症，吸入ステロイド薬，早期導入，併用療法

airway inflammation, inhaled corticosteroid, early intervention, combination therapy

気管支喘息の基本的病態が気道の慢性炎症であることが明らかとなり、喘息の定義も気道の可逆性収縮を重視する立場から、気道過敏性、そして基本的病態としての気道炎症へと重点が移っている。気道炎症の遷延化により気道反応性が亢進し、容易に気流制限が惹起される気道過敏状態になる。

治療に関しても急性発作時の対応のみならず、現在では急性増悪の予防のための非発作時の抗炎症療法を中心とした喘息長期管理の重要性が強く認識されている。強力な抗炎症作用と高い安全性を示す吸入ステロイド薬が長期管理薬の主役であり、今後もしばらくの間その位置づけは変わらないと思われる。

本稿では、成人喘息長期管理の現況と今後の展望について述べる。

1. 気道炎症のメカニズム (Fig. 1)

喘息気道における気道炎症には肥満細胞、T細胞(Th2)、好酸球、好塩基球、好中球などの炎症性細胞や気道上皮細胞、線維芽細胞などの気道構成細胞が関与しており、種々のケミカルメディエーターや、主にTh2系サイトカインが産生遊離され炎症が増悪し遷延化する。気道炎症が繰り返される結果、様々な増殖因子も関与し、基底膜下網状層の肥厚、上皮化生、粘膜下腺の増殖、平滑筋肥厚などの気道リモデリングが起き、喘息は重症化・難治化する。気道炎症は中枢気道のみならず末梢気道にも及んでおり、炎症により気道反応性は亢進し、気管支平滑筋収縮、血管透過性亢進による粘膜浮腫、気道の過分泌が容易に起き、気流制限が惹起される。気道リモデリングの進展により気流制限は不可逆的となり、持続的な低肺機能の原因となる。粘膜下の線維化による気道壁の肥厚は気道抵抗の変化率を上昇させ、気道反応

性亢進に関与している。気道壁の肥厚を調べる低侵襲の検査にHRCT (high resolution CT)があるが、喘息患者の気道反応性PC₂₀-histamineは、HRCTによる気道壁の断面積および気管支粘膜生検における基底膜の肥厚と逆相関する¹⁾。気道リモデリングの改善は通常困難と考えられるが、気道炎症の改善による予防が大切であり、喘息長期管理の目標は、気道炎症の制御・鎮静化にある。

II. わが国における喘息治療の現況

Asthma Insights & Reality in Japan (AIRJ²⁾は、日本における喘息患者の実態を調査し、喘息管理ガイドラインの目標達成に影響を与える要因を検討するために企画された大規模無作為化喘息患者電話調査であるが、対象は16歳以上の喘息患者および15歳以下の喘息患者の保護者であり、最近1年間に喘息関連症状を経験したか、喘息薬の服用者を喘息患者と定義した調査である。スクリーニング総人数は126,758人であり、喘息患者は1,786人(1.41%)、アンケート協力患者は成人401人、小児402人であった。成人患者の平均年齢は43.8歳、平均喘息罹患年数16.1年、男性比率33.4%であり、軽症間欠型51.1%、軽症持続型9.5%、中等症持続型20.7%、重症持続型18.7%であった。小児患者の平均年齢は7.4歳、平均喘息罹患年数4.1年、男性比率61.7%であり、軽症間欠型57.7%、軽症持続型15.7%、中等症持続型16.7%、重症持続型10.0%であった。英国、スウェーデン、フランスなどヨーロッパ7カ国で行われた同様のアンケート調査AIRE³⁾では、成人で軽症間欠型37.0%、軽症持続型19.3%、中等症持続型23.2%、重症持続型20.5%、小児では軽症間欠型54.1%、軽症持続型17.9%、中等症持続型12.9%、重症持続型15.1%であった。AIRJとAIREとの間で患者背景や重症度分布に大きな違いはな

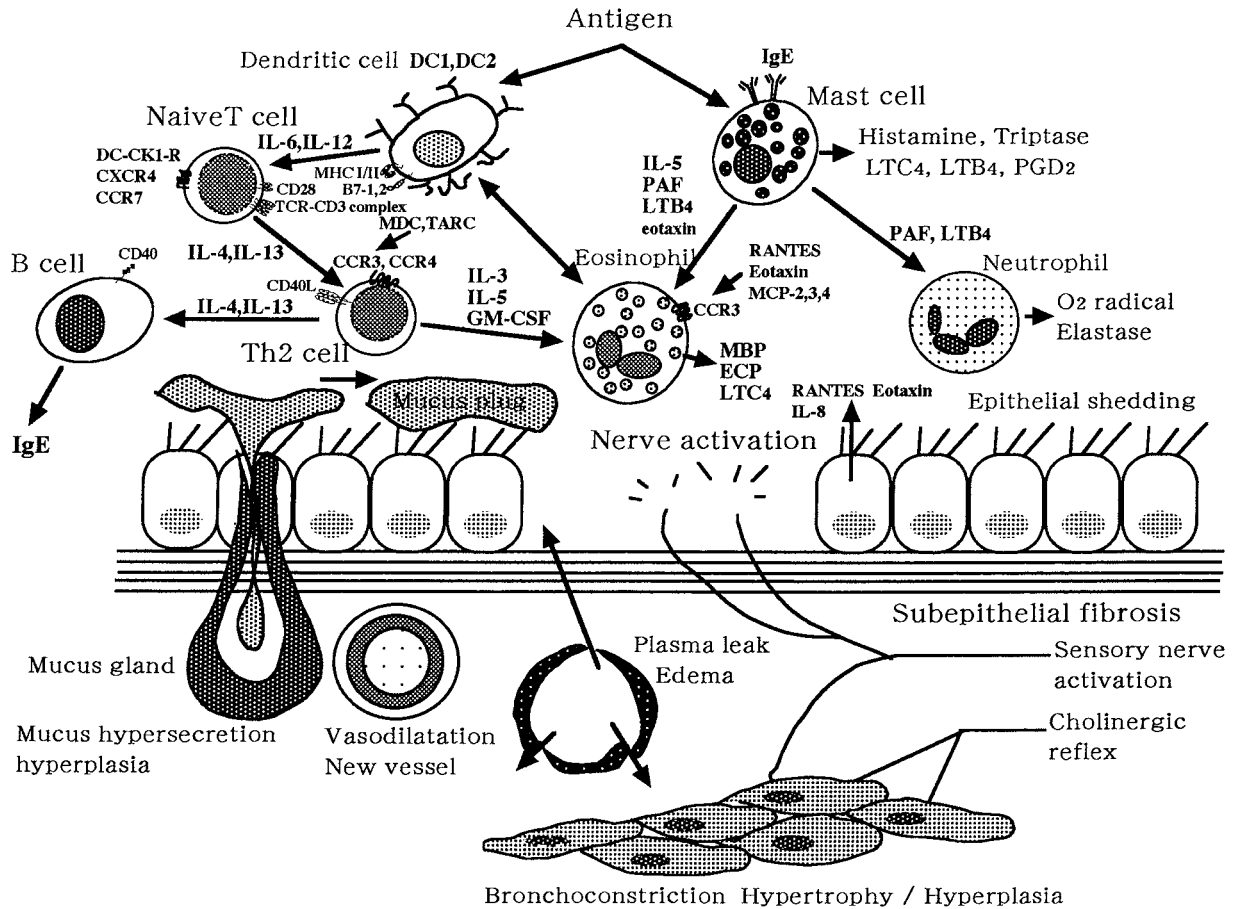


Fig. 1 Modern view of asthmatic airway inflammation

いが、予定外の通院歴ではAIRJで成人36%、小児58%、AIREでは成人23%、小児30%であり明らかな差があった。喘息による欠勤・欠席はAIRJで成人30%、小児53%、AIREでは成人17%、小児43%でありAIREが有意に少ない。治療薬では、吸入ステロイド薬の使用率がAIRJでは成人12%、小児5%、AIREでは成人22%、小児23%とAIRJでは明らかに少なく、AIREに比べて不良な喘息コントロールに反映されている可能性が考えられる。さらにAIRJで問題なのは、完全または良好に喘息がコントロールされていると自己判断している患者が中等症持続型では36%、重症持続型でも32%あり、誤った自己判断が適切な治療の妨げとなっている可能性がある。

III. ガイドラインによる喘息長期管理

現在の喘息長期管理では、吸入ステロイド薬を中心とした抗炎症療法が主体となっている⁴⁾。これは気管支喘息の病態が気道炎症であり、炎症の制御・鎮静化が喘息のコントロールに不可欠であるからであり、吸入ステロイド薬が喘息症状の改善、急性発作の頻度低下、気道過敏性の改善、肺機能の改善および日内変動の抑制、喘息

による入院や喘息死の減少に極めて有効であることは多くのevidenceが証明している⁵⁾。

軽症持続型(ステップ2)以上の重症度では吸入ステロイド薬が中心かつ必須の薬剤であり、重症度に適応した用量を設定する必要がある。わが国のガイドライン(表1)³⁾では、軽症間欠型(ステップ1)においても低用量の吸入ステロイド薬投与を考慮し、より軽症例への抗炎症療法を重視している。NHLBI/WHOによるGlobal Initiative for Asthma(GINA)2002では、ステップ1では抗炎症療法は考慮されておらず、ステップ2では比較的低用量の吸入ステロイド薬、中等症持続型(ステップ3)では低~中用量の吸入ステロイド薬+長時間作動型吸入 β_2 刺激薬、重症持続型(ステップ4)では高用量吸入ステロイド薬+長時間作動型吸入 β_2 刺激薬がfirst line治療薬となっており、他の抗喘息薬はオプションとなっている(Table 2)。これは、長時間作動型吸入 β_2 刺激薬が吸入ステロイド薬との併用薬として最も有用であると評価したものと考えられる。いづれのガイドラインも重症度に適応した吸入ステロイド薬の用量設定と、他の抗喘息薬との併用を柱に成り立っている。

表1 成人喘息長期管理重症度対応段階の薬物療法⁴⁾

Step 1 軽症間欠型	<ul style="list-style-type: none"> 1. 吸入 / 経口 β_2 刺激薬, テオフィリン薬頓用 2. 抗 LT 薬 and/or 抗アレルギー薬連用考慮 3. 吸入ステロイド薬考慮 (BDP 200 μg/ 日 or FP 100 μg/ 日)
Step 2 軽症持続型	<ul style="list-style-type: none"> 1. 吸入ステロイド薬連用 (BDP 200 ~ 400 μg/ 日 or FP 100 ~ 200 μg/ 日) 2. 除放性テオフィリン薬連用 吸入 β_2 刺激薬頓用 3. 抗 LT 薬 and/or 抗アレルギー薬連用 4. β_2 刺激薬連用 (貼付, 経口, 吸入)
Step 3 中等症持続型	<ul style="list-style-type: none"> 1. 吸入ステロイド薬連用 (BDP 400 ~ 800 μg/ 日 or FP 200 ~ 400 μg/ 日) 2. 除放性テオフィリン薬連用 3. β_2 刺激薬連用 (貼付, 経口, 吸入) 吸入 β_2 刺激薬頓用 4. 抗 LT 薬連用, 抗アレルギー薬考慮 5. 吸入抗コリン薬併用考慮
Step 4 重症持続型	<ul style="list-style-type: none"> 1. 吸入ステロイド薬連用 (BDP 800 ~ 1,600 μg/ 日 or FP 400 ~ 800 μg/ 日) 2. 経口ステロイド薬 (短期・中~大量投与, 維持量はできるだけ少量, 隔日または1日1回) 3. 除放性テオフィリン薬連用 吸入 β_2 刺激薬頓用 4. β_2 刺激薬連用 (貼付, 経口, 吸入) 5. 抗 LT 薬考慮

Table 2 Treatment in the stepwise approach to long-term management of asthma-adult

Level of severity	Daily controller medications	Other treatment options
STEP 1 Intermittent	None necessary	
STEP 2 Mild Persistent	Inhaled glucocorticosteroid (500 μ g BDP or equivalent)	Sustained-release theophylline or Cromone or Leukotriene modifire
STEP 3 Moderate Persistent	Inhaled glucocorticosteroid (200 ~ 1,000 μ g BDP or equivalent) plus long-acting inhaled β_2 -agonist	Inhaled glucocorticosteroid (500 ~ 1,000 μ g BDP or equivalent) plus Sustained-release theophylline, or Inhaled glucocorticosteroid (500 ~ 1,000 μ g BDP or equivalent) plus long-acting oral β_2 -agonist, or Inhaled glucocorticosteroid at higher dose (> 1,000 μ g BDP or equivalent) or Inhaled glucocorticosteroid (500 ~ 1,000 μ g BDP or equivalent) plus leukotriene modifire
STEP 4 Severe Persistent	Inhaled glucocorticosteroid (> 1,000 μ g BDP or equivalent) plus long-acting inhaled β_2 -agonist, plus one or more of the following if needed : Sustained-release theophylline Leukotriene modifire Long-acting oral β_2 -agonist Oral glucocorticoid	

All steps: Once control of asthma is achieved and maintained for at least 3 months, a gradual reduction of the maintenance therapy should be tried to identify the minimum therapy required to maintain control.

IV. 吸入ステロイド薬の抗喘息作用

1. ステロイド薬の薬理作用

グルココルチコイド (GC) は細胞内にあるグルココルチコイドレセプター (GR) と結合すると hsp 90 が解離し、活性化 GC-GR 複合体は核内へ移行する。GC-GR 複合体は GC 応答部位 (GRE) で DNA と結合し、標的遺伝子の転写を調節する。GC-GR 複合体は転写因子活性化タンパク AP-1 (activator protein-1) や NF- κ B (nuclear factor- κ B) と相互に作用し、サイトカイン、ケモカイン、接着分子などのタンパク誘導を抑制する^{6,7)}。コアクチベーター CREB binding protein を GR が利用することにより、histone acetyltransferase (HAT) 活性を抑制し nucleosome に DNA を packing して、NF- κ B や RNA polymerase の作用を阻害する。NF- κ B は活性抑制タンパク I- κ B と複合体を形成しており、活性化刺激により I- κ B はリン酸化およびユビキチン化されて分解されるが、GC-GR 複合体は I- κ B の産生を誘導し NF- κ B 活性化と核内へ移行を抑制する⁸⁾。GC の non-genomic mechanism としてはミトコンドリアの caspase 3, 6, 7 を活性化し T リンパ球の apoptosis を起こしたり、細胞膜に直接 GC が挿入され、膜安定化による細胞保護作用などが知られている。

以上のような機序により、GC はマクロファージやリンパ球からの様々なサイトカインやケモカインの産生を抑制し、気道上皮細胞に対しては、TNF α で亢進する IL-8 の転写を抑制し⁹⁾、喘息患者で増加している GM-CSF の発現を阻害する¹⁰⁾。さらに GC は遺伝子の転写促進により中性エンドペプチダーゼの発現を亢進させ¹¹⁾、ブラジキニン、タキキニン、エンドセリン-1 などの気管支収縮性ペプチドの分解を促進する。気道上皮細胞におけるエンドセリン-1 の合成に対しては GC は抑制作用を示す。また、プロスタグランジンやロイコトリエン (LT) などのリピッドメディエーターの産生抑制作用¹²⁾や、SCF (stem cell factor) 産生抑制、iNOS、誘導型 cyclooxygenase、誘導型 phospholipase、ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1)、VCAM-1 (vascular adhesion molecule-1) の発現抑制、エンドヌクレアーゼの活性化、ヒスタミン遊離抑制、 β 受容体増加¹³⁾ など喘息に有利な作用が知られている。

2. 吸入ステロイド薬の喘息性気道炎症に対する影響

喘息気道には T 細胞、好酸球、肥満細胞などの炎症性細胞が多数浸潤し、上皮が損傷し、種々の気道リモデリングが認められる。T 細胞は CD 4⁺ T 細胞が多く、CD 25⁺ 活性化 T 細胞も多数存在する。喘息患者の気管支肺胞洗浄液 (BALF) 中には、IL-4 や IL-5 が増加しており¹⁴⁾、BALF 中の T 細胞には IL-4 や IL-5 などの Th 2 サイトカイン mRNA が発現されている¹⁵⁾。吸入ステロ

イド薬により気道粘膜中の好酸球、肥満細胞、T 細胞が減少し^{16,17)}、抗原提示細胞である樹状細胞数も減少する¹⁸⁾。吸入ステロイド薬ブデソニド (budesonide: BUD) 吸入により、喘息気道での好酸球、肥満細胞、リンパ球およびマクロファージが減少し、上皮剥離や杯細胞の過形成も有意に改善される¹⁹⁾。吸入ステロイド薬は気道上皮細胞で増強している GM-CSF の発現を抑制し、その抑制率と呼吸機能および気道過敏性との間に有意な関係がある¹⁰⁾。さらに、吸入ステロイド薬により気道における好酸球、肥満細胞、リンパ球数の減少とともに、Th 2 サイトカイン IL-4、IL-5 の mRNA が減少し、Th 1 サイトカイン INF- γ の mRNA が増加している²⁰⁾。

以上のように、吸入ステロイド薬は T 細胞、肥満細胞、気道上皮細胞などからの炎症性サイトカインやケモカインの産生を抑制することにより、抗炎症作用を発揮していると考えられる。

3. 吸入ステロイド薬の気道リモデリングに対する影響

気道リモデリングは不可逆的気流制限の原因であり、喘息の重症化・難治化をきたし、気道反応性の亢進にも関与している。線維芽細胞などからの細胞外マトリックスの産生促進や、気管支平滑筋の肥大・増殖には TGF- α (transforming growth factor- α)、TGF- β 、IGF-1 (insulin like growth factor-1)、PDGF (platelet derived growth factor) などの増殖因子や GM-CSF、TNF などのサイトカイン、ヒスタミン、LT などの関与が知られている。吸入ステロイド薬はこれらの産生遊離を抑制することにより気道リモデリングを抑制・改善する可能性がある。BDP (beclomethasone dipropionate) 1000 μ g/日、4 カ月投与により粘膜下組織の肥満細胞数および活性化好酸球数が減少し、同時に基底膜下の collagen type III の沈着が減少することや²¹⁾、BUD 800 μ g/日、4~6 週間投与により基底膜下に沈着した tenascin が減少し²²⁾、FP (fluticasone propionate) 500 μ g/日、6 週間投与により ICAM-1、Mac-1 (macrophage-1) などの接着分子の発現抑制とともに基底膜の肥厚が改善することなどが報告されている²³⁾。さらに、BDP 800 μ g/日、6 カ月間の投与により基底膜下網状層の肥厚が有意に減少し、IGF-1 の発現抑制を介した機序も想定されている²⁴⁾。

V. 吸入ステロイド薬の使い方

1. 重症度に応じた用量設定

治療の開始時に症状、呼吸機能、過去の治療と症状を総合して重症度ステップを選択する。症状や呼吸機能が改善しなければ、次のステップへ移行するステップアップ方式が原則である。治療の目的が達成されたら、少なくとも 3 カ月以上の安定を確認後にステップダウンする。ステップ 1 では BDP 200 μ g/日または FP 100 μ g/

日を考慮する。ステップ2からは吸入ステロイド薬は必須の薬剤であり、BDP 200~400 µg/日またはFP 100~200 µg/日が維持量。ステップ3ではBDP 400~1,200 µg/日またはFP 200~400 µg/日、ステップ4ではBDP 800~1600 µg/日またはFP 400~800 µg/日以上が維持目標量である。症状増悪時にはプレドニゾロン(PSL)0.5 mg/kg程度を1~2週間用いる。

現在わが国では、吸入ステロイド薬としてBUDドライパウダー製剤およびHFA-BDP製剤の使用が可能となっている。従来のBDP吸入製剤は、噴出用ガスにフロン(CFC; クロロフルオロカーボン)を用いた加圧式定量噴霧型吸入器(pMDI)により投与されている。CFCは骨格に塩素原子を含むオゾン層特定破壊物質であり、世界的に規制の方向にある。HFA-BDP吸入製剤は噴射剤に代替フロンであるHFA-134a(1,1,1,2-テトラフルオロエタン)を使用しており、太陽光線による分解でオゾンを破壊する塩素原子を生じない。CFC-BDPはBDPの懸濁液吸入であるが、HFA-BDPでは無水エタノールを用い完全溶解としたため、肺内に効率よく送達される粒子径0.7~4.7 µmの割合がCFC-BDPの1.5~3.8倍多い。CFC-BDP pMDIの粒子径は肺に到達する4.7 µm以下は噴霧量の30%程度であるが、実際に肺へ到達するのは10%にすぎず、およそ90%は口腔咽頭に付着する。HFA-BDP pMDIの粒子径は噴霧量のおよそ60%が4.7 µm以下であり、平均は1.1 µmである。^{99mTc}標識BDP 50 µgの単回吸入試験では、HFA-BDPおよびCFC-BDPの肺への沈着率はそれぞれ55±12%, 4±3%であり、口腔咽頭への沈着率はそれぞれ29±13%, 94±4%である。HFA-BDPは吸入補助スプレーを用いることなく肺への到達率が高く、CFC-BDP+大容量スプレーでは10数%であったのに比べると驚異的に高効率である。

各重症度におけるBUDおよびHFA-BDPの至適用量は、現時点ではわが国の喘息治療ガイドラインに記載されていないが、薬剤の肺への吸入・到達効率の高さから、FPと同等と考えて良く、治験段階の検討においても、BDPとその半量の用量で同等の抗喘息作用を示すことが証明されている。

2. ステップダウン方式

喘息は呼吸困難を伴う発作性疾患であり、速やかに症状を軽減することが必要である。現在では短期間で十分な抗喘息効果を得るために、1つ上の重症度の用量より吸入ステロイド薬を開始し、臨床症状や呼吸機能の改善に伴い減量することが多い。すなわちBDPの初期用量はstep 2では600~800 µg/日、step 3では1,200~1,600 µg/日、FPではそれぞれ半量に設定し、その後ステップダウンし維持量とする。発作が持続していれば、吸入

ステロイド薬の開始と平行して4~7日間経口PSL 0.5 mg/kg程度の投与により、症状の速やかな消失とともに吸入ステロイド薬のスムーズな導入が可能となる。

3. 吸入ステロイド薬の早期導入 (early intervention)

吸入ステロイド薬は気道過敏性や呼吸機能を有意に改善するが、改善の程度は吸入ステロイド薬の導入時期に明らかに影響される。Overbeekらの報告²⁶⁾では、喘息発症当初からBDP 800 µg/日を投与された早期導入群の6カ月後のヒスタミンPC₂₀の上昇度は、30カ月遅れてBDPを導入した遅延導入群より有意に大きい。Haahtelaらによる検討^{26,27)}では、喘息患者をBUD 1,200 µg/日投与群とテルブタリン 750 µg/日投与群との2群に分け、2年間の観察後BUD投与群はBUD 400 µg/日投与群とプラセボ投与群の2群に分け、テルブタリン投与群はすべてBUD 1,200 µg/日の投与を開始し、1年間経過を観察した。最初の2年間、BUD投与群ではPEFや気道過敏性が有意に改善し、その後BUD 400 µg/日に減量した群では気道過敏性の改善効果は1年後も保たれたが、プラセボ群では徐々に悪化している。テルブタリン投与群ではBUD 1,200 µg/日投与開始後気道過敏性は徐々に改善したが、1年後でもBUD早期導入群の改善度には及ばない。遅延導入群の52週の時点でのPEFの改善度は早期導入群の1週間後の時点と同等以下である。Selroosらの検討²⁸⁾では、喘息患者を吸入ステロイド薬使用開始までの喘息罹患期間で6群に分け、2年間BUD 800 µg/日を投与したが、PEF、FEV₁の改善度はBUD導入までの期間と強い逆相関が認められている (Fig. 2)。

これらの報告は、吸入ステロイド薬の導入時期によりPEF、FEV₁などの呼吸機能や気道過敏性の改善度に明らかな差が生じることを示している。これは、吸入ステロイド薬の導入の遅れにより気道のリモデリングが進行し、吸入ステロイド薬の効果が減弱するためと思われる。吸入ステロイド薬の早期導入は気道のリモデリングを予防し、抗喘息作用を十分に発揮させ得ると考えられる。吸入ステロイド薬はステップ2以上の重症度では必須の薬剤であるが、軽症例であっても比較的コンスタントに症状がある場合や、喀痰中の好酸球増多など気道炎症が明らかな例、喘息の前段階とも考えられる咳喘息(CVA)には、吸入ステロイド薬を早期に導入することで、通常気管支喘息への移行を予防できると考えられる。

4. 吸入ステロイド薬との併用薬

ステップ2あるいは3の患者が、低用量~中等量の吸入ステロイド薬の投与によってもコントロールが不十分であれば、吸入ステロイド薬を増量し高用量吸入を行うか、長時間作動型吸入β₂刺激薬や徐放性テオフィリン薬、抗LT薬を併用する方法がある。吸入ステロイド薬の抗喘息作用における用量依存性は広い範囲にわたって

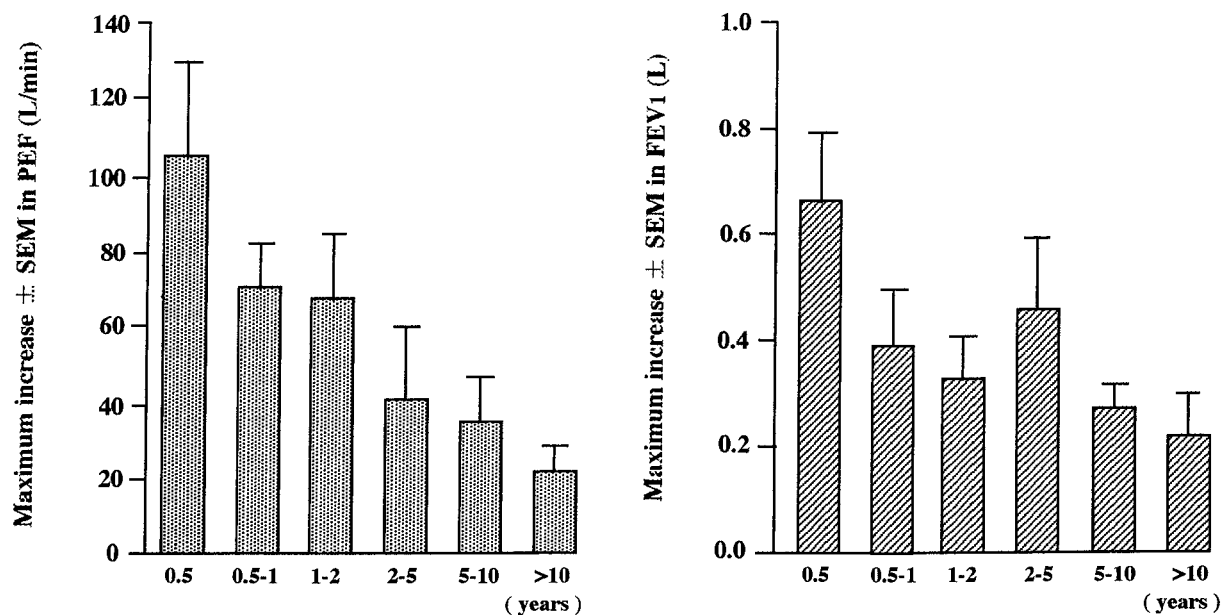


Fig. 2 Maximum increase in PEF and in FEV₁ during 2 years of treatment with inhaled budesonide in relation to duration of pretreatment asthma symptoms²⁸⁾

認められるわけではなく、BDPでは800~1,600 µg/日で頭打ちになる場合が多い。長時間作動型吸入β₂刺激薬や徐放性テオフィリン薬との併用は、吸入ステロイド薬の増量以上に有効であることは既に報告されている²⁹⁾³⁰⁾。最近、わが国でも長時間作動型吸入β₂刺激薬であるキシナホ酸サルメテロール(SLM)が使用可能となったが、呼吸機能と喘息症状の改善において低用量の吸入ステロイド薬とSLMとの併用が高用量の吸入ステロイド薬を有意に上回っている(Fig. 3)³¹⁾。meta-analysis³²⁾の結果では、吸入ステロイド薬とSLMの併用は吸入ステロイド薬の用量を2倍以上にするよりも、喘息症状の増悪を経験した患者の割合は有意に少なく、6カ月後のFEV₁の増加や無症状の日の割合も有意に大きい。SLMのような長時間作動型β₂刺激薬はin vitroにおいて、ステロイド受容体を活性化する。一方、ステロイドはin vivoおよびin vitroにおいてβ₂受容体数を増加させ、in vivoにおいてβ₂受容体のdown regulationを防止し、さらにβ₂受容体の転写を促進する。この様に、ステロイド薬と長時間作動型β₂刺激薬とは喘息治療において有利な相補的な関係が認められる。抗LT薬モンテルカストは、抗喘息効果はBDP 400 µg/日に僅かに劣るが、BDP 400 µg/日ではコントロールが不十分な患者に併用すると明らかな上乗せ効果が認められている(Fig. 4)³³⁾。この様に併用薬をうまく使うことにより、吸入ステロイド薬の用量を比較的強く抑えることも可能である。

VI. 吸入ステロイド薬以外の長期管理薬

徐放性テオフィリン薬は気管支拡張薬としてわが国では常用されてきたが、最近では、肥満細胞からのヒスタミン遊離抑制作用、炎症細胞の気道への浸潤抑制作用、好酸球およびリンパ球のアポトーシス誘導作用などの抗炎症作用を示すことが知られている。また、徐放性テオフィリン薬投与を中止すると、PEFの悪化とともに喀痰中の好酸球が増加する³⁴⁾。

CysLTs (LTC₄/LTD₄/LTE₄)は気道過敏性、気管支平滑筋収縮、血管透過性亢進、気道の過分泌に関与しており、さらに気道への好酸球集積および寿命の延長作用、接着分子の発現増強作用、IL-4、IL-5、IL-13、GM-CSF、TNF-α、NO、eotaxinなどの産生亢進作用を示す。平滑筋細胞や線維芽細胞の増殖やコラーゲンの産生を亢進させ、気道リモデリングに関与していることも知られている。抗LT薬の有効性は50~60%と比較的高く、作用発現も2~4週間と速い。中~高用量の吸入ステロイド薬を使用している患者においても、プランルカストの併用により臨床症状、呼吸機能、気道過敏性の改善とともに、喀痰中の好酸球が有意に減少する上乗せ効果が認められている³⁵⁾。ステップ1~2の比較的軽症例では抗LT薬単独(monotherapy)での抗炎症療法も可能な症例も多いと思われるが、ステップ3以上では、抗LT薬は吸入ステロイド薬との重要な併用薬である。

Th2サイトカイン阻害薬トシル酸スプラタストは、喘息患者の末梢血単核球からのINF-γ産生には影響を与えず、IL-5産生を有意に抑制する³⁶⁾。また、軽症喘息患者の気道反応性を低下させ、同時に喀痰中の好酸球比率

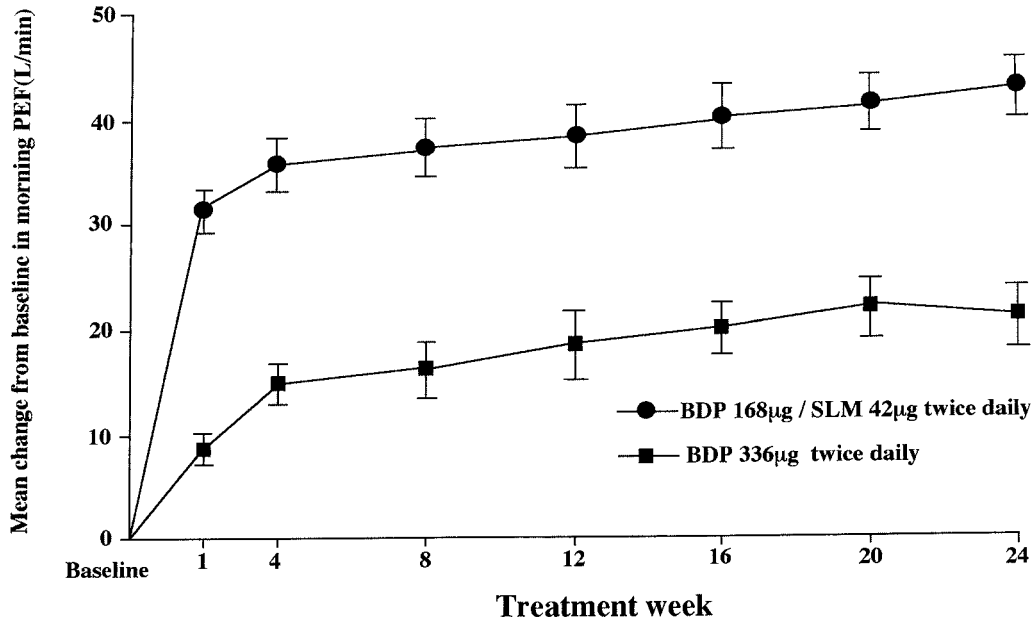


Fig. 3 Effect of addition of salmeterol (SLM) to inhaled corticosteroid vs doubling the dose of inhaled corticosteroid in morning PEF³¹⁾

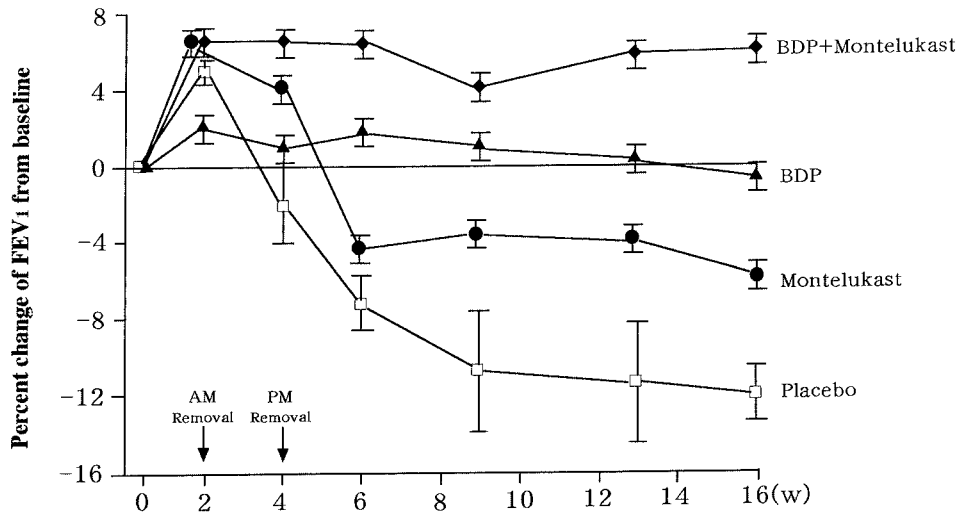


Fig. 4 Effect of the addition of montelukast to inhaled corticosteroid (BDP 400 µg/day) in FEV₁³³⁾

や気管支粘膜生検によるEG₂陽性好酸球数が有意に減少する³⁷⁾。さらに、スプラタストはBDP 1500 µg/日以上を使用している喘息患者の症状および呼吸機能を改善し、BDPの減量を可能としていることから³⁸⁾、抗炎症薬として有用であると思われる。

VII. 喘息治療の今後の展望 近未来の喘息治療薬

抗喘息薬として現在臨床治験が進行中、または予定されている薬剤は吸入ステロイド薬や吸入ステロイド薬と長時間作動型吸入β₂刺激薬との合剤が主であり、吸入

ステロイド薬以外では抗IgE抗体が注目されている。

1. ステロイド薬および長時間作動型β₂刺激薬 (LABA) 配合吸入薬

吸入ステロイド薬とLABA吸入薬との併用は最も有効性の高い治療法と考えられるが、FP+SLM, BUD+フォルモテロールの合剤が開発中である。Advair® (セライド®) はFP+SLM配合吸入薬であり、1吸入中のSLMは50 µgと一定であるが、FPは100, 250, 500 µgの3用量ある。SLM 100 µg/日群, FP 200 µg/日群,

Advair[®] (SLM 50 µg/FP 100 µg) 1日2回群それぞれの影響を12週間観察した検討では³⁹⁾, 症状悪化による脱落例は Advair[®]群 3%, FP 単独群 11%, SLM 単独群 35%, プラセボ群 49% であり, Advair[®]群ではコントロールが安定している. 12週間後の FEV₁ も Advair[®]群が最も大きく改善し, その他 PEF や喘息点数, 夜間覚醒回数, 短時間作動型 β₂ 刺激薬の使用回数も Advair[®]群が最も良い成績となっている. 中用量の吸入ステロイド薬使用中の喘息患者を対象とした Advair[®] (SLM 50 µg/FP 250 µg) 1日2回 12週投与の検討⁴⁰⁾では, 症状悪化による脱落例は Advair[®]群 4%, FP 単独群 (FP 500 µg/日) 22%, SLM 単独群 38%, プラセボ群 62% であり, Advair[®]群はコントロールが良好である. FEV₁ の改善も最良であり, 朝の PEF は 53.5 L/min 増加し, FP 単独群の 15.2 L/min を大きく上回っている. 吸入ステロイド薬と LABA 吸入薬との配合剤の有効性はかなり高いと考えられる.

2. シクレソニド (BTR-15)

シクレソニドは現在わが国で第 III 相試験が行われている吸入ステロイド薬である. 気道局所への親和性と滞留性が高い ester prodrug であり, 気道局所で esterase により活性化される. 非活性体は GC 受容体への親和性は殆どないが, 活性体は非活性体の 100 倍, dexamethasone の約 10 倍の親和性がある. 咽喉頭の局所的副作用は殆どなく, 吸収後は速やかに代謝・不活化され全身的副作用の発現も少ない. BDP 3,200 µg 吸入では血清コーチゾル値が低下するが, シクレソニド 3,200 µg 吸入では血清コーチゾル値は変化せず, プラセボと同等である⁴¹⁾. シクレソニドは CFC free の pMDI によって投与されるが, 薬剤の肺内沈着率は 52 ± 11% であり, 他の吸入ステロイド薬よりかなり高率である. 軽症~中等症患者での検討⁴²⁾では, シクレソニド 200 µg 1日1回投与, 8週間では朝の PEF が 30 L/min 増加し, FEV₁ は 0.31 L 増加しており, 無症状の患者も 24% から 55% へと改善している.

3. 抗 IgE 抗体

ヒト化モノクローナル抗 IgE 抗体 (rhuMAb-E 25: omalizumab) が開発され, 現在わが国で臨床試験が行われている. rhuMAb-E 25 投与により血清中の IgE 抗体価が著明に低下するため, 肥満細胞や好塩基球における IgE 抗体を介するアレルギー反応が抑制されると考えられている. 米国⁴³⁾やヨーロッパ⁴⁴⁾で行われた第 III 相試験では, rhuMAb-E 25 投与により喘息症状, 呼吸機能が改善し, 吸入 β₂ 刺激薬の頓要使用や喘息の増悪回数が有意に低下している. 吸入ステロイド薬の減量に際しても rhuMAb-E 25 投与群はプラセボ群に比較して喘息コントロールが有意に良好であったことから, 比較

的重症のアトピー型喘息患者には有用な治療法であると考えられる. さらに, 季節性のアレルギー性鼻炎に対して抗 IgE 抗体と特異的減感作療法を組み合わせると有効性が増強することも報告されている⁴⁵⁾.

4. その他の薬剤

吸入ステロイド薬ではモメタゾンや NS-126 c がわが国で臨床試験が行われている. 海外では可溶性 IL-4 受容体の α 鎖の細胞外ドメインを用いた IL-4 R の吸入投与が行われ, 吸入ステロイド薬の減量・中止による喘息症状や呼吸機能の悪化を有意に抑制している. IL-5 は好酸球と関連し注目されているが, 軽症喘息患者における IL-5 の吸入および静注はともに気道過敏性に影響を与えず⁴⁶⁾, 抗 IL-5 抗体 SB-240563 の静注投与は末梢血好酸球および喀痰中好酸球を著明に減少させたにもかかわらず抗原吸入誘発後の遅発型喘息反応を抑制せず, 気道過敏性も改善しなかったことから⁴⁷⁾, 気管支喘息の病態に対する好酸球の関与に疑問がもたれた. その後の検討⁴⁸⁾でも, 抗 IL-5 抗体 (mepolizumab) 静注投与は末梢血好酸球を 100% 減少させるが, 気道過敏性や FEV₁, PEF には影響していない. しかし, 気道組織中の好酸球減少は 55% にとどまり, 好酸球の脱顆粒にも影響を与えていないため, 喘息における好酸球の役割を完全には否定できないと考えられる. その他, 様々なサイトカイン, ケモカイン, 接着分子, MAP kinase, 転写因子などを target とした薬剤の開発も行われているが, 多くは動物実験レベルであったり, 有効性の低さや副作用により開発が順調には進んでいない. 今後 5~10 年は吸入ステロイド薬を超える薬剤は登場せず, 吸入ステロイド薬を中心とし他の薬剤を上手く使うことが大切であると思われる.

文 献

- 1) Kasahara K, Shiba K, Adachi M, et al: Correlation between the bronchial subepithelial layer and whole airway wall thickness in patient with asthma. *Thorax* 2002; 57: 242-246.
- 2) 足立 満, 森川昭廣, 石原享介: 日本における喘息患者実態電話調査. *アレルギー* 2002; 51: 411-420.
- 3) Rabe KF, Vermeire PA, Soriano JB, et al: Clinical management of asthma in 1999: the asthma insights and reality in Europe (AIRE) study. *Eur Respir J* 2000; 16: 802-807.
- 4) 厚生省免疫・アレルギー研究班: 喘息予防・管理ガイドライン 1998 改訂版. 牧野荘平, 他編, 協和企画通信, 東京, 2000.
- 5) 今井俊道, 足立 満: 気管支喘息における吸入ステロイド薬の有効性と問題点. *EBM ジャーナル* 2002; 3: 62-68.
- 6) Jonat C, Rahmsdorf HJ, Park, K-K, et al: Antitumor promotion and antiinflammation: downmodulation of AP-1

- (Fos/Jun)activity by glucocorticoid hormone. *Cell* 1990 ; 62 : 1189 - 1204.
- 7) Ray A & Prefontaine KE : Physical association and functional antagonism between the p 65 subunit of transcription factor NF- κ B and the glucocorticoid receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994 ; 91 : 752 - 756.
 - 8) Auphan N, DiDonato JA, Rosette C, et al : Immunosuppression by glucocorticoids : inhibition of NF- κ B activity through induction of I- κ B synthesis. *Science* 1995 ; 270 : 286 - 290.
 - 9) Kwon OJ, Collins PD, Au B, et al : Glucocorticoid inhibition of TNF α - induced IL-8 gene expression in human primary cultured epithelial cells (Abstr.) *Am Rev Respir Dis* 1993 ; 147 : A 752.
 - 10) Sousa AR, Poston RN, Lane SJ, et al : Detection of GM-CSF in asthmatic bronchial epithelium and decrease by inhaled corticosteroids. *Am Rev Respir Dis* 1993 ; 147 : 1557 - 1561.
 - 11) Borson DB, Gruenert DC : Glucocorticoids induce neutral endopeptidase in transformed human tracheal epithelial cells. *Am J Physiol* 1991 ; 260 : L 83 - L 89.
 - 12) Fuller RW, Kelsey CR, Cole PJ, et al : Dexamethasone inhibits the production of thromboxane B 2 and leukotriene B 4 by human alveolar and peritoneal macrophages in culture. *Clin Sci* 1984 ; 67 : 653 - 656.
 - 13) Collins S, Caron MG & Lefkowitz RJ : β -Adrenergic receptors in hamster smooth muscle cells are transcriptionally regulated by glucocorticoids. *J Biol Chem* 1988 ; 263 : 9067 - 9070.
 - 14) Walker C, Bode E, Boer L, et al : Allergic and nonallergic asthmatics have distinct patterns of T-cell activation and cytokine production in peripheral blood and bronchoalveolar lavage. *Am Rev. Respir Dis* 1992 ; 146 : 109 - 115.
 - 15) Robinson DS, Hamid Q, Ying S, et al : Predominant T_{H2}-like broncho-alveolar T-lymphocyte population in atopic asthma. *N Engl J Med* 1992 ; 326 : 298 - 304.
 - 16) Djukanovic R, Wilson JW, Britten VM, et al : Effect of an inhaled corticosteroid on airway inflammation and symptoms of asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992 ; 145 : 669 - 674.
 - 17) Hoshino M & Nakamura Y : Antiinflammatory effects of inhaled beclomethasone dipropionate in nonatopic asthmatics. *Eur Respir J* 1996 ; 9 : 696 - 702.
 - 18) Moller GM, Overbeek SE, Van Helden-Meeuwse CG, et al : Increased numbers of dendritic cells in the bronchial mucosa of atopic asthmatic patients : down regulation by inhaled corticosteroids. *Clin Exp Allergy* 1996 ; 26 : 517 - 524.
 - 19) Laitinen LA, Laitinen A & Haathtela T : A comparative study of the effects of an inhaled corticosteroid, budesonide, and a β_2 -agonist, terbutaline, on airway inflammation in newly diagnosed asthma : a randomized, double-blind, parallel-group controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 1992 ; 90 : 32 - 42.
 - 20) Bentley AM, Hamid Q, Robinson DS, et al : Prednisolone treatment in asthma : reduction in the numbers of eosinophils, T cells, tryptase-positive mast cells, and modulation of IL-4, IL-5 and interferon-gamma cytokine gene expression within the bronchial mucosa. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 ; 153 : 551 - 556.
 - 21) Trigg CJ, Manolitsas ND, Wang J, et al : Placebo-controlled immunopathologic study of four months of inhaled corticosteroids in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994 ; 150 : 17 - 22.
 - 22) Laitinen A, Altraja A, Kampe M, et al : Tenascin is increased in airway basement membrane of asthmatics and decreased by an inhaled steroid. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 ; 156 : 951 - 958.
 - 23) Olivieri D, Chetta A, Del Donnon M, et al : Effect of short-term treatment with low-dose inhaled fluticasone propionate on airway inflammation and remodeling in mild asthma : a placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 ; 155 : 1864 - 1871.
 - 24) Hoshino M, Nakamura Y, Sim JJ, et al : Inhaled corticosteroid reduced lamina reticularis of the basement membrane by modulation of insulin-like growth factor (IGF)-1 expression in bronchial asthma. *Clin Exp Allergy* 1998 ; 28 : 568 - 577.
 - 25) Overbeek SE, Kerstjens HAM, Bogaard JM et al : Is delayed introduction of inhaled corticosteroids harmful in patients with obstructive airway disease (Asthma and COPD)? *Chest* 1996 ; 110 : 35 - 41.
 - 26) Haathtela T, Järvinen M, Kava T, et al : Comparison of a beta 2-agonist, terbutaline, with an inhaled corticosteroid, budesonide, in newly detected asthma. *N Engl J Med* 1991 ; 325 : 388 - 392.
 - 27) Haathtela T, Järvinen M, Kava T, et al : Effects of reducing or discontinuing inhaled budesonide in patients with mild asthma. *N Engl J Med* 1994 ; 331 : 700 - 705.
 - 28) Selroos O, Pietinalho A, Löfroos AB, et al : Effect of early VS late intervention with inhaled corticosteroids in asthma. *Chest* 1995 ; 108 : 1228 - 1234.
 - 29) Evans DJ, Taylor DA, Zetterstrom O, et al : A comparison of low-dose inhaled budesonide plus theophylline and high-dose inhaled budesonide for moderate asthma. *N Engl J Med* 1997 ; 337 : 1412 - 1418.
 - 30) Pauwels R, Löfdahl CG, Postma DS, et al : Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. *N Engl J Med* 1997 ; 337 : 1405 - 1411.
 - 31) Murray JJ, Church NL, Anderson WH, et al : Concurrent use of salmeterol with inhaled corticosteroids is more effective than inhaled corticosteroid dose increases. *Allergy and Asthma Proc* 1999 ; 20 : 173 - 180.
 - 32) Shrewsbury S, Pyke S, Britton M : A meta-analysis of increasing inhaled steroid or adding salmeterol in symptomatic asthma (MIASMA) *BMJ* 2000 ; 320 : 1368 - 1373.
 - 33) Laviolette M, Malmstrom K, Lu S, et al : Montelukast added to inhaled beclomethasone in treatment of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 ; 160 : 1862 - 1868.
 - 34) Minoguchi K, Kohno Y, Adachi M, et al : Effect of theophylline withdrawal on airway inflammation in asthma. *Clin Exp Allergy* 1998 ; 28 Suppl 3 : 57 - 63.
 - 35) Wada K, Minoguchi K, Adachi M, et al : Effect of leukotriene receptor antagonist, pranlukast hydrate, on airway inflammation and airway responsiveness in patients with moderate to severe asthma. *Allergology International* 2000 ; 49 : 63 - 68.
 - 36) 山沢英明, 押川克久, 杉山幸比古 : 気管支喘息患者末梢血単核球からのサイトカイン産生に及ぼすトリル酸スブ

- ラタストの効果 アレルギー 2001;50:513-519.
- 37) Sano Y, Miyamoto T, Makino S: Antiinflammatory effect of suplatast tosilate on mild asthma. *Chest* 1997;112:862-863.
- 38) Tamaoki J, Kondo M, Sakai N, et al: Effect of suplatast tosilate, a Th2 cytokine inhibitor, on steroid-dependent asthma: a double-blind randomised study. *Lancet* 2000;356:273-278.
- 39) Kavuru M, Melamed J, Gross G, et al: Salmeterol and fluticasone propionate combined in a new powder inhalation device for the treatment of asthma: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:1108-1116.
- 40) Shapiro G, Lumry W, Wolfe W, et al: Combined salmeterol 50 µg and fluticasone propionate 250 µg in the Diskus device for the treatment of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:S27-S34.
- 41) Dietzel K, Engelstätter R, Keller A: Ciclesonide: An on-site-activated steroid. *Pro Respir Res*, Basel, Karger, 2001;31:91-93.
- 42) Postma DS, Sevette C, Martina Y, et al: Treatment of asthma by the inhaled corticosteroid ciclesonide given either in the morning or evening. *Eur Respir J* 2001;17:1083-1088.
- 43) Busse W, Corren J, Lanier BQ, et al: Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:184-190.
- 44) Soler M, Matz J, Townley R, et al: The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J* 2001;18:254-261.
- 45) Kuehr J, Brauburger J, Zielen S, et al: Efficacy of combination treatment with anti-IgE plus specific immunotherapy in polysensitized children and adolescents with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:274-280.
- 46) van Rensen EL, Stirling RG, Scheerens J, et al: Evidence for systemic rather than pulmonary effects of interleukin-5 administration in asthma. *Thorax* 2001;56:935-940.
- 47) Leckie MJ, ten Brinke A, Khan J, et al: Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet* 2000;356:2144-2148.
- 48) Flood-Page PT, Menzies-Gow AN, Kay AB, et al: Eosinophil's role remains uncertain as anti-interleukin-5 only partially depletes numbers in asthmatic airway. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:199-204.
-