

特集 気管支喘息診療の進歩 2014

Topics 2

治療の進歩 1
—吸入ステロイド薬—

新実 彰男

要旨：気道の慢性炎症性疾患との理解が進み，喘息治療の中心は従来の気管支拡張薬から，強力な抗炎症作用を有する吸入ステロイド薬（ICS）へと移行した．ICSによる長期管理により発作による救急受診，入院，死亡は減少した．エアロゾル製剤とドライパウダー製剤の2剤型を中心に，単剤ICSに加えて最近ではICS/長時間作用性 β_2 刺激薬の配合剤が使用可能となり，治療はさらに進歩した．個々の製剤の特徴に基づく患者ごとの薬剤選択が重要である．今後は，炎症部位（中枢気道，末梢気道）も意識した治療戦略も考慮していく必要がある．

キーワード：喘息，吸入ステロイド薬，末梢気道，
ドライパウダー製剤，エアロゾル製剤
Asthma, Inhaled corticosteroids, Small airways,
Dry-powder inhalers, Aerosol inhalers

連絡先：新実 彰男

〒467-8601 愛知県名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄1
名古屋市立大学大学院医学研究科腫瘍・免疫内科学
(E-mail: a.niimi@med.nagoya-cu.ac.jp)

表1 我が国で使用できる吸入ステロイド薬（単剤）

剤型	エアロゾル (p-MDI)		ドライパウダー (DPI)				吸入懸濁液	
	ベクロメタゾン (BDP)	シクレソニド (CIC)	フルチカゾン (FP)			モメタゾン (MF)	ブデソニド (BUD)	
商品名	キュパール 	オルベスコ 	フルタイド エアー 	フルタイド ロタディスク 	フルタイド ディスカス 	アズマネックス 	パルミコート 	パルミコート (BIS) 
適応	成人・小児	成人・小児	成人・小児	成人・小児	成人・小児	成人	成人・小児	
最大量	800 µg	800 µg	800 µg	800 µg	800 µg	1,600 µg	1,600 µg	2.0 mg
発売年	2002	2007	2003	1998	2002	2009	2002	2006
吸入器具			+スパーサー	ディスクヘラー	ディスクス	ツイストヘラー	タービュヘイラー	ジェットネブライザー
添加剤	無水エタノール	無水エタノール	-	乳糖水和物	乳糖水和物	無水乳糖	-	-
におい・味	アルコール臭	アルコール臭	-	甘味	甘味	-	苦み	-
平均粒子径	1.1 µm	0.9 µm	2.8 µm	5.3 µm	5.3 µm	2.0 µm	2.6 µm	
フロンガス	HFA	HFA	HFA					

はじめに

喘息の基本病態は、長らく気管支平滑筋の攣縮による可逆性の気流閉塞として理解されてきたが、1980年代以降の臨床研究の進歩により、喘息が好酸球やTリンパ球などが関与する気道の慢性炎症性疾患であることが明らかにされた。このような疾患概念の変遷に伴い、長期管理治療の中心的薬剤は従来の気管支拡張薬から吸入ステロイド薬 (ICS) へと移行した。本稿では、ICS療法の近年の進歩と現状について述べる。

ICSの薬理作用と臨床効果

副腎皮質ステロイド薬は、気道の種々の炎症細胞、構成細胞に対して、細胞数の減少、サイトカインやメディエーターの産生低下、アポトーシスの促進などの広範な機序により強力な抗炎症作用を発揮する。喘息ではICS治療によって炎症の改善と並行して呼吸機能、臨床症状、気道過敏性の改善が得られることも数多くの研究で証明されている¹⁾。

ICSによる喘息の長期管理治療が、発作による救急受診、入院、喘息死の減少をもたらす。我が国においても、喘息有病率の増加にも関わらず入院や喘息死は減少しており、ICS普及との関連が示されている。

我が国で使用できるICS製剤

現在我が国で成人患者に使用できるICS製剤は、エアロゾル (p-MDI) 製剤とドライパウダー (DPI) 製剤の2剤型に加えて、ブデソニド (budesonide: BUD) 吸入液が乳幼児に追加して成人でも適応を得た (本剤はジェットネブライザーで吸入する)。

単剤のICS製剤の一覧を表1に示す。最近の十数年の間に続々と新たな製剤が発売され、喘息治療管理の進歩に貢献してきた。なおいずれの薬剤も適応症は喘息のみで、COPDは適応外である [ICS/長時間作用性β₂刺激薬 (LABA) 配合剤については後述]。



エアロチャンバー・プラス®
フローインジケーター付き

オプティチャンバーダイヤモンド®

ボアテックス®

図1 日本アレルギー学会ガイドラインが推奨しているスプレー³⁾

p-MDI 製剤と DPI 製剤の差異

DPI 製剤は薬の残量がわかりやすく [特にフルタイド ディスカスとモメタゾン (MF-DPI)], 吸入に p-MDI 製剤のような噴霧との同期やスプレーの使用を必要としない点が利点である。一方 p-MDI 製剤は局所の副作用 (嗚声, 口内炎, 口腔内カンジダ症など) が比較的少なく (特にプロドラッグであるシクレソニド), また吸気筋力の低下のために, 十分な吸気流量が得られにくい高齢者や神経筋疾患を有する患者でも, 使用しやすいことが長所である。認知症を有する患者などにおける, 介助者による吸入にも p-MDI 製が適している。また粒子径が比較的小さいので, 後述するように近年重要視されている末梢気道病変に対する有効性が高い。欠点は, 噴霧と吸気を同調させるのがしばしば難しく, スプレー (図1)²⁾ の使用を要する機会が多いこと, 残量がわかりにくいことである (注: 配合剤のアドエアエアゾール, フルティフォームには残量表示あり)。

ICS の局所副作用は, 咽頭違和感や, 何となく痰が引っかかっている感じといった訴えまで含めるとかなり出現頻度は高い。十分なうがいにも防止できずに薬剤の減量や中止まで余儀なくされることも少なくないので, ICS 製剤の選択においては特に留意が必要である。ICS 吸入により惹起される咳も特に咳喘息や咳優位型喘息の患者においては重要な問題である。BUD の 2 剤型の比較においては, p-MDI 製剤 (我が国未発売) に比較して DPI 製剤 (パルミコートタービュヘイラー) では吸入時に咳が惹起されにくいことが報告されている³⁾。

以上のような剤型や製剤の特徴をよく理解して使い分

ける必要があるが, いずれの剤型, 製剤でも吸入指導がきわめて重要であることはいうまでもない。

ICS/LABA 配合剤

ICS のみではコントロールが不十分な患者においては他の長期管理薬を併用するが, なかでも LABA の高い有用性は数多くの臨床試験で証明されている。そのように有用な LABA を, ICS と一つの吸入デバイスに充填すれば患者の利便性やアドヒアランスが向上し, 喘息管理のさらなる改善が可能になることが期待され, ICS/LABA の配合剤が開発された。1 剤で喘息の基本病態である気道炎症と気道狭窄の両方に優れた効果を発揮する薬剤であり, 我が国では, 現在 4 種類, 5 剤型が使用可能である (表2) [成人喘息以外の適応として, アドエア 100 ディスカス・50 エアゾールが小児喘息, アドエア 250 ディスカス・125 エアゾール, シムビコート (2 吸入 1 日 2 回のみ) が, COPD の適応を取得している]。

配合剤の有用性には, ICS と LABA の相乗効果も寄与している。すなわち, フルチカゾン (FP) とサルメテロールを個々の吸入器で投与した場合と同量の 2 剤を配合剤 (SFC) で投与した場合の治療効果を比較した 4 つの二重盲検無作為化試験のメタ解析の結果, 朝のピークフロー (PEF) 値の改善度が SFC 群で有意に優れていた (図2)⁴⁾。配合剤によって 2 つの薬剤が同時に吸入されることにより, 気道の同じ部位に同時に沈着して相乗効果を発揮しやすくなる可能性が想定される。

BUD/ホルモテロール配合剤 (FBC) においてはホルモテロールには短時間作用性 β_2 刺激薬 (SABA) と同程

表2 我が国で使用できるICS/LABA 配合剤

商品名	アドエア	シムビコート	フルティフォーム	レルベア
成分 (ICS/LABA)	フルチカゾンプロピオン酸エステル/サルメテロールキシナホ酸塩	ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物	フルチカゾンプロピオン酸エステル/ホルモテロールフマル酸塩水和物	フルチカゾンフランカルボン酸エステル (FF)/ピラントロールトリフェニル酢酸塩 (VI)
作用発現時間*	15分程度	1分程度	3分程度	8分程度
作用持続時間*	12時間	12時間	50エアゾール：15時間 125エアゾール：13時間	24時間
吸入器具	ディスクス、p-MDI	タービュヘイラー	p-MDI	エリプタ
平均粒子径	4.4μm	2.2~2.4μm	3.1~3.6μm	FF 4.0μm, VI 2.7μm
規格 (発売年月)	9規格 ディスクス (28吸入：2007.6) (60吸入：2008.7) 50/100μg 50/250μg 50/500μg エアゾール (HFA) 120吸入 25/50μg (2009.4) 25/125μg, 25/250μg(2010.4) 	2規格 タービュヘイラー 160/4.5μg 30吸入, 60吸入 (2010.1) 	2規格 エアゾール (HFA) 56吸入 50/5μg, 125/5μg(2013.11) 	2規格 エリプタ (14吸入用) 25/100μg, 25/200μg 
用量	1回1吸入 (ディスクス)/ 2吸入 (エアゾール), 1日2回	1~4吸入 1日2回	50エアゾール：2吸入 1日2回 125エアゾール：2~4吸入 1日2回	1回1吸入, 1日1回
用量調節	規格を変更	吸入回数変更, SMART療法あり	規格を変更, 吸入回数変更	規格を変更
添加物	乳糖水和物 (ディスクス)	乳糖水和物	クロモグリク酸ナトリウム, 無水エタノール	乳糖水和物, ステアリン酸マグネシウム

*気管支拡張作用。

度の即効性を有する特性を利用して、長期管理薬としての使用と同時に発作治療もFBCの頓用によって行うSymbicort Maintenance and Reliever Therapy (SMART療法)が我が国でも2012年に承認された。FBCの定期吸入+SABAの増悪時頓用吸入と比較して、同量のFBC定期吸入+FBCの増悪時頓用吸入 (SMART)のほうが有意に重症の喘息増悪や経口ステロイド薬の使用を減少できる (図3)⁵⁾ ことなど、本治療法の有用性が報告されている。

喘息予防・管理ガイドライン(JGL)におけるICS治療およびICS/LABA配合剤の位置づけ

2009年に改訂されたJGL2009においては、その前のJGL2006と比較して「喘息治療ステップ」におけるICSの位置づけに変化がみられた。すなわち従来SABAの頓用で可とされた治療ステップ1 (軽症間欠型相当)において、低用量ICSが長期管理の基本治療となった。抗炎症作用のないSABA頓用のみで治療していると、当初は軽症であった患者が重症の増悪をきたしたり、年余の経過で気道リモデリングが進行してしまう弊害を打開する注目すべき改訂であった。治療ステップ2・3 (軽

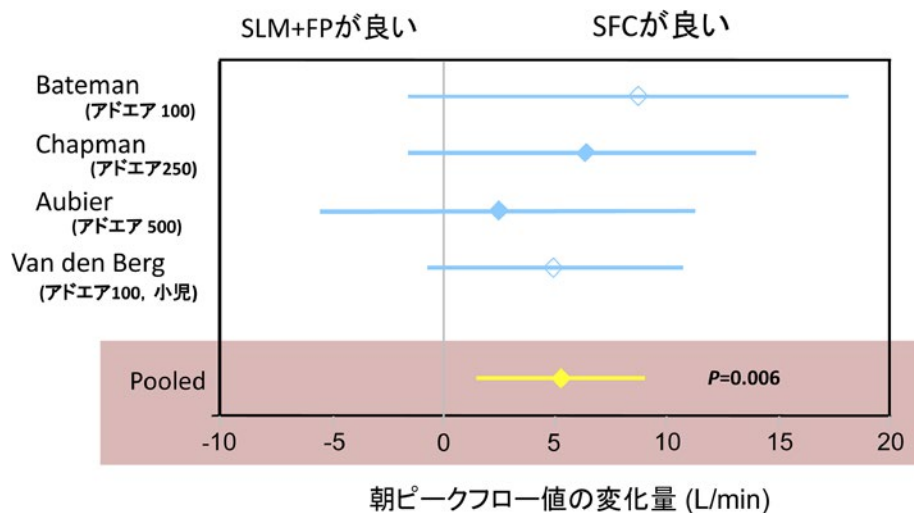


図2 SFC とサルメテロール (SLM) +FP 併用の PEF 改善効果 (メタ解析)⁴⁾

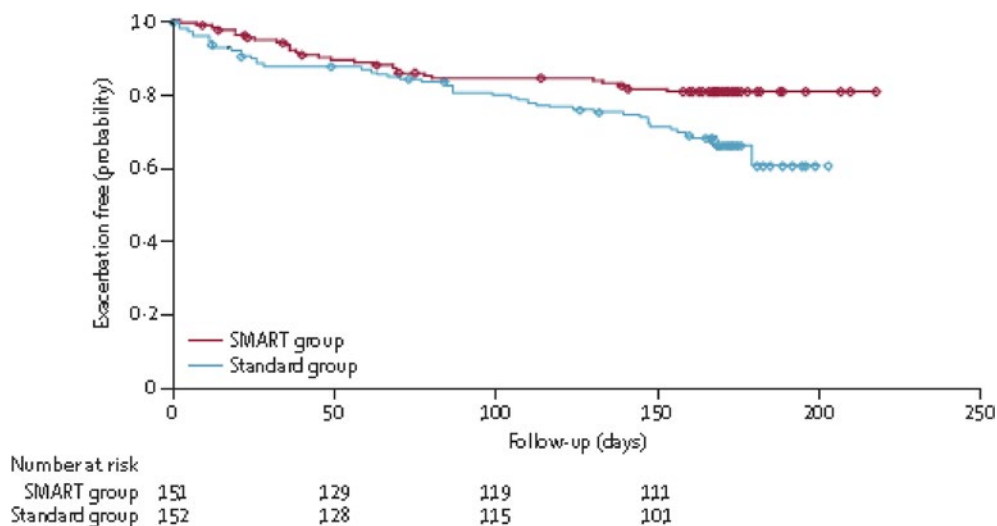


図3 SMART 療法の有用性の検討：初回の重症の喘息増悪までの時間の Kaplan-Meier 曲線⁵⁾。スタンダード治療群 (シムビコート 2 吸入 1 日 2 回 + SABA 頓用：青) に比較して SMART 群 (赤) では初回の重症の喘息増悪までの時間が有意に ($p < 0.008$) 長かった。

症・中等症持続型相当)においても、基本治療であるICSの投与量が低・中用量から、低～中・中～高用量と多めの投与量設定になった。さらに、ICS単剤で効果不十分な場合に併用する他の長期管理薬についても、従来はテオフィリン製剤が筆頭に記載されていたのが、有効性、優位性のエビデンスが吸入剤において豊富で欧米の喘息ガイドラインでもまず選択するべきとされるLABA (JGLでは吸入、貼付)が筆頭に記載され、以下ロイコ

トリエン受容体拮抗薬 (LTRA)、テオフィリン製剤の順となった。LABAには配合剤の使用可と付記された。最新のJGL2012ではJGL2009ほどの大幅な改訂はなかったが、各ICSの投与量の目安が中用量・高用量において従来幅があったものが今回1用量に設定された (JGL2009での高めの用量を採用) (表3)⁶⁾。また治療ステップ2・3においてSMART療法について付記された (表4)⁶⁾。

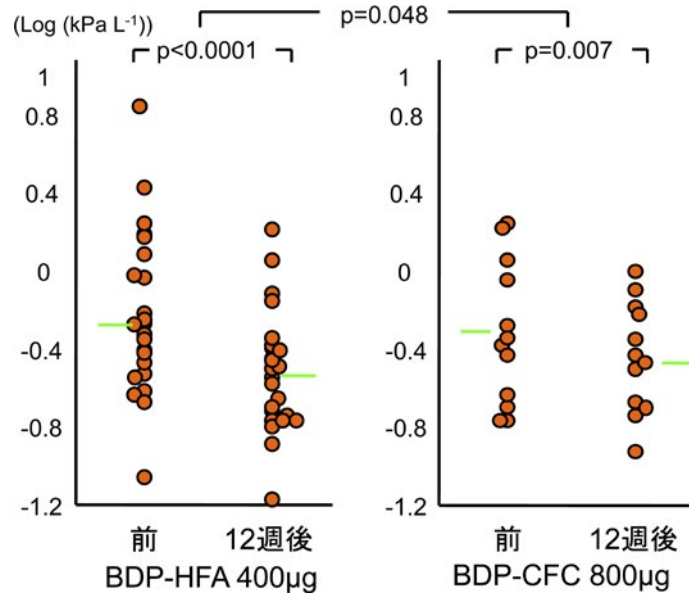


図4 BDP製剤のAXへの影響⁹⁾

表3 各吸入ステロイド薬の投与用量の目安⁶⁾

薬剤名	治療ステップ1~2	治療ステップ3	治療ステップ4
	低用量	中用量	高用量
BDP-HFA	100~200 µg	400 µg	800 µg
FP-HFA	100~200 µg	400 µg	800 µg
CIC-HFA	100~200 µg	400 µg	800 µg
FP-DPI	100~200 µg	400 µg	800 µg
BUD-DPI	200~400 µg	800 µg	1,600 µg
BIS	0.5 mg	1.0 mg/日	2.0 mg
MF-DPI	100~200 µg	400 µg	800 µg

気道炎症の部位によるICSの使い分け

喘息における末梢気道病変の病態生理学的な重要性が近年の臨床研究で明らかにされてきている。すなわち、切除肺での検討で好酸球性の炎症が中枢気道よりも末梢気道で強いこと、高分解能CTで評価した末梢気道病変（肺野濃度でみた air trapping）が喘息の重症度や気道過敏性と相関すること⁷⁾、呼気中NO濃度の肺胞～末梢気道成分（alveolar NO）や impulse oscillometry（IOS）の末梢気道病変を反映すると想定される指標（R5-R20, X5, AX, Fres）が喘息児のコントロール不良と相関す

る⁸⁾ことなどが報告されている。末梢気道病変が喘息の増悪やコントロール不良に寄与することのエビデンスはほかにも数多くみられ、末梢気道を意識した治療戦略が特に重症例では必要と考えられる。

ICSの気道～肺への到達度はその粒子径に大きく影響され、粒子径が大きいほど中枢気道に沈着しやすいのに対して、微細な粒子径成分を多く含む薬剤ほど末梢気道まで到達しやすい。DPI製剤に比べてp-MDI製剤では粒子径が小さく肺沈着率が高い傾向がある（表1¹⁾。DPI製剤のなかでは、2009年に上市されたMF-DPIは、最も小さい平均粒子径（2.0µm）を有している。実際に平均粒子径の微細なICSが末梢気道病変に奏効することが、IOS（図4⁹⁾）や呼気中NO濃度の肺胞～末梢気道成分（alveolar NO）などを指標とする研究で明らかにされており、また粒子径の大きなICS、ICS/LABAでコントロールできない一見難治例に、微細粒子径のICSを上乗せすることで劇的に改善する場合も少なくない¹⁰⁾。

一方で、IOSで評価した中枢気道、末梢気道の両者が喘息患者の健康関連QOLに独立して寄与することや¹¹⁾、喘息患者の呼吸困難症状が末梢気道狭窄、咳が中枢気道狭窄に由来する可能性も報告されており¹²⁾、中枢気道の炎症の制御も重要である。1991年のAerosol Consensus Statementでは、中枢気道への薬剤送達には平均粒子径が2.0~5.0µmの薬剤、末梢気道から肺実質への薬剤送

表4 喘息治療ステップ

		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)	吸入ステロイド薬 (低～中用量)	吸入ステロイド薬 (中～高用量)	吸入ステロイド薬 (高用量)
		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 (症状がまれば必要なし)	上記で不十分な場合に下記のいずれか1剤を併用 LABA (配合剤の使用可*) LTRA テオフィリン徐放製剤	上記に下記のいずれか1剤、あるいは複数併用 LABA (配合剤の使用可*) LTRA テオフィリン徐放製剤	上記に下記の複数併用 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

*ブデソニド/ホルモテロール配合剤を長期管理薬と発作治療薬の両方に使用する方法で薬物療法を行っている場合には、これを発作治療薬に用いることもできる。(文献6)より引用)

達には平均粒子径が0.8～3.0 μm の薬剤が適しているとされている¹³⁾。このことから、2.0～3.0 μm が中枢、末梢気道の両者をカバーする最適の平均粒子径であるとする考え方もあるが、実際には平均粒子径だけではなく、粒子径の分布も重要である。中枢気道、末梢気道の関与には多様性があるものと想定されているが¹⁴⁾、実際の知見はまだ少なく今後の研究の発展が期待される。

おわりに

ICSの普及や発展が、我が国の喘息患者にも大きな恩恵をもたらしたことは疑いのない事実であるが、軽症喘息診療の中心を担う一般開業医におけるICSの普及はまだ十分とはいえない。ICSを使用しないundertreatmentに対する戦略を考える前のステップとしてunderdiagnosisの回避が不可欠であり、専門的な検査によらない実地診療に即した喘息の診断手順、診断のコツといったものについても啓蒙が必要であろう。またアドヒアランスをいかに改善させるかについての戦略も大切である。一方、専門医が対応する中等症以上の喘息、なかでも重症難治例においては病態の多様性やフェノタイプを意識した治療が必要であり、個々の患者の病態に応じたICS、ICS/LABA配合剤やその他の薬剤の選択や使

い分けが重要といえる¹⁵⁾。

引用文献

- 1) Barnes PJ, et al. How do corticosteroids work in asthma? *Ann Intern Med* 2003; 139: 359-70.
- 2) Engel T, et al. Clinical comparison of inhaled budesonide delivered either via pressurized metered dose inhaler or Turbuhaler. *Allergy* 1989; 44: 220-5.
- 3) 日本アレルギー学会. アレルギー総合ガイドライン 2013. 2013: 162.
- 4) Nelson HS, et al. Enhanced synergy between fluticasone propionate and salmeterol inhaled from a single inhaler versus separate inhalers. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 29-36.
- 5) Patel M, et al; SMART Study Group. Efficacy and safety of maintenance and reliever combination budesonide-formoterol inhaler in patients with asthma at risk of severe exacerbations: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 32-42.
- 6) 日本アレルギー学会喘息ガイドライン専門部会(監修). 喘息予防・管理ガイドライン 2012. 2012: 110-39.
- 7) Ueda T, et al. Role of small airways in asthma: in-

- vestigation using high-resolution computed tomography. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 1019-25.
- 8) Shi Y, et al. Relating small airways to asthma control by using impulse oscillometry in children. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 671-8.
 - 9) Yamaguchi M, et al. Effect of inhaled corticosteroids on small airways in asthma: investigation using impulse oscillometry. *Pulm Pharmacol Ther* 2009; 22: 326-32.
 - 10) 新実彰男. MDI 製剤・DPI 製剤併用のメリット. *薬局* 2013; 64: 71.
 - 11) Takeda T, et al. Relationship between small airway function and health status, dyspnea and disease control in asthma. *Respiration* 2010; 80: 120-6.
 - 12) McFadden ER Jr. Exertional dyspnea and cough as preludes to acute attacks of bronchial asthma. *N Engl J Med* 1975; 292: 555-9.
 - 13) Aerosol consensus statement. Consensus Conference on Aerosol Delivery. *Chest* 1991; 100: 1106-9.
 - 14) Contoli M, et al. Do small airway abnormalities characterize asthma phenotypes? In search of proof. *Clin Exp Allergy* 2012; 42: 1150-60.
 - 15) 新実彰男. 吸入ステロイド薬 Up-Date : 成人患者での病態と重症度に応じた吸入ステロイド製剤の使い分け. *喘息* 2012; 25: 132-9.

Abstract

Recent advance in inhaled corticosteroid treatment in asthma

Akio Niimi

Department of Medical Oncology and Immunology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences

Asthma is a chronic inflammatory disease of the lower airways, and therefore anti-inflammatory treatment, especially inhaled corticosteroids (ICS), plays the central role in its chronic controller treatment. With the use of ICS, emergency visits, admission, and death resulting from acute asthma have been decreasing. Besides single-agent ICS, combination inhalers of ICS/long-acting β_2 -adrenergic agonists (LABA) are now available. Several aerosol inhalers and dry-powder inhalers are available for both ICS and ICS/LABA, and we must be familiar with the characteristics of each inhaler, including its merits and demerits, to gain therapeutic efficacy in each individual patient. The site of inflammation (central or peripheral airways) may be an important consideration in the future treatment of asthma.