トピックス

I. 概念

1. 治療の変遷

田中 明彦¹⁾ 足立 満²⁾

要 旨

喘息に対する薬物療法の歴史は、吸入ステロイド（ICS：inhaled corticosteroids）出現前と出現後に大きく2つに分けられる。ICS出現前は、 β_2 受容体刺激薬や抗コリン薬やテオフィリン薬などの気管支拡張薬が薬物療法の中心であった。その後、1978年に初めてICSが上市され、徐々にその有効性と安全性が認められ、ヨーロッパに続いて北米においては1980年代、我が国においては1990年代に薬物療法の中心として位置づけられ現在に至っている。本稿では喘息の病態概念と、これらの薬剤を中心に薬物療法の歴史の変遷について述べる。

〔日内会誌 102：1327～1332, 2013〕

Key words 喘息治療, 吸入ステロイド, 変遷, 歴史

1. 気管支喘息の病態概念と治療の変遷

気管支喘息（以下、喘息）に関する記述は、古くはエジプト、メソポタミア、中国など紀元前の古代文明から存在する。紀元前18世紀に成文化され、「目には目で、歯には歯で」で有名なハンムラビ法典（Code of Hammurabi）にも喘息に関する記述が存在する。古代ギリシア語で“あえぐ”という呼吸困難を意味する“喘息”という言葉が初めて使用されたのは、紀元前8世紀末の古代ギリシアに存在した盲目の吟遊詩人ホメロスが述した『イリアス（Ilias）』とされる。その後、紀元前400年ごろに“医学の祖”ヒポク

ラテスが詳細な観察をもとに喘息の特徴をまとめあげた。また、ローマのアルス・コーネリウス・セルサス（Aulus Cornelius Celsus：BC25～AD50）は医書『De medicina』を著し、呼吸困難を示すもののひとつとして“喘息”を記している。我が国における最初の喘息に関する記述は、平安時代末期から鎌倉時代初期に藤原定家によって書かれた『明月記』にあると言われる。

1600年代中期まで喘息は独立した疾患としてではなく、呼吸困難を示す一つの症状として捉えられていた。1662年にベルギーの医師Jean van Helmontは喘息は肺が収縮することによって呼吸困難が出現する疾患であると記載した。その後、英国の医師John Floyerは喘息の特徴とし

¹⁾ 昭和大学内科学講座呼吸器アレルギー内科、²⁾ 国際福祉大学医療福祉大学臨床医学研究センター山王病院内科
Bronchial Asthma: Progress in Diagnosis and Treatments. Topics: I. Basic Knowledge; 1. Paradigm shift in the treatment of asthma.

Akihiko Tanaka¹⁾ and Mitsuru Adachi²⁾: ¹⁾Department of Internal Medicine, Allergy and Respiratory Medicine, Showa University, Japan and ²⁾Department of Allergy, International University of Health and Welfare, Sanno Hospital, Japan.

トピックス

図 1. 喘息病態概念の変遷

で感染、運動、特殊な気候、睡眠中、精神的ストレスなどによって発作が誘発されやすいことを記述し、喘息を一つの疾患として確立した。

喘息に対する治療は古代エジプトの時代から行われていたと伝えられている。紀元前 1500 年頃に記述されたとされる古代エジプトの医学書エーベルス・パピルス (Ebers Papyrus) に、喘息患者に対してハーブの煙を吸入させ治療していたことが記されている。また、紀元前の中国においても交感神経刺激アミンであるエフェドリンを含有した種子をもとに喘息治療が行われていた。これらはいずれも気管支拡張作用に基づいた治療であった。その後も、長期にわたって喘息治療の中心は気管支拡張薬であった。それは即ち長期間にわたって喘息病態の中心は気道収縮反応であると考えられてきたことを反映している。しかし、1962 年に米国胸部疾患学会 (American Thoracic Society : ATS) は、喘息には“可逆性のある気道狭窄”と共に“気道過敏性の亢進”が存在することを明確にした。その後、気道の慢性炎症が喘息病態の根幹にあり、その炎症によって気道の過敏性および収縮反応が誘導されることが証明され、同時に現在の喘

息治療の第一選択薬剤である吸入ステロイドが普及し現在に至っている (図 1)。

2. 気管支拡張薬主体の治療

喘息治療の中心は、前述のように古くから気管支拡張薬であった。1900 年代前半には、喘息治療の中心はアトロピンやベラドンナなどの抗コリン薬の静脈注射や吸入であった。しかしその後、キサンチン製剤 (メチルキサンチン) や β_2 アドレナリン受容体刺激薬の出現により、抗コリン薬は喘息治療の第一選択薬剤としての役割を終えることとなった。1980 年代に出現した ipratropium は、おもに軽症持続型喘息患者の発作改善薬として使用された。近年、抗コリン薬は抗喘息薬として再認識されるようになっていく。特に tiotropium bromide は M_3 受容体への選択性が高く有効性と安全性に非常に優れた薬剤であり、二重盲検比較試験において、inhaled corticosteroids (ICS) への上乗せ効果に関して長時間作用型吸入 β_2 アドレナリン受容体刺激薬 (LABA) との非劣性が証明されている¹⁾。また 2012 年には、tiotropium の ICS + LABA への上乗

図2. ICSに対するLABAの上乗せ効果 (FACET Study) (文献3より引用)

BUD : budesonide

F : formoterol

せ効果が、二重盲検比較試験において証明された²⁾。ただし、tiotropiumには喘息に対する保険適応はなく、今後の適応追加が期待される。

メチルキサンチンは1940年代に初めて抗喘息薬として登場した。1950年代にアミノフィリンが使用可能となって以降、現在までテオフィリンもしくはアミノフィリンとして喘息患者に対して広く使用されてきた。1994年には1日1回投与のテオフィリン(ユニフィル®)が発売された。しかし近年では、メチルキサンチンの有効血中濃度が狭いため他の抗喘息薬と比較し副作用が多いことや、ICSと比較し有効性が劣ることから、メチルキサンチンの喘息治療における役割は減少している。

1910年ごろ、アドレナリンの静脈投与が症状を有する喘息患者に対して劇的な効果を発揮することが明らかとなった。その後、1947年にエピネフリンの吸入が喘息の発作治療に有効であることが示された。1967年にアドレナリン受容体が β_1 と β_2 の2つのサブタイプに分類され、肺内では β_2 受容体が有意であることが判明した。その後、選択性の高い β_2 アドレナリン受容体刺激薬であるsalbutamol(albuterol), terbutalineなどが開発され、定量噴霧式吸入(pMDI: pressurized metered dose inhaler)での使用が可能となった。

これらは、現在でも最も重要な発作治療薬の一つとして使用されている。また、近年ではLABA(long acting β_2 agonist)がICSに加える第一選択薬剤として認識されている。FACET Studyに代表される多くの大規模臨床試験によって、吸入ステロイドを単純に増量するよりも吸入ステロイドにLABAを加える方がより効果的であることが証明されている³⁾(図2)。

3. 吸入ステロイドの出現

気道における炎症が喘息病態に関与する報告は古くから散見された。たとえば、Salterらは1868年に喘息では“気道粘膜の炎症が気道に存在する神経や気道平滑筋を刺激することが重要であること”を記している。また、1922年には喘息で死亡した患者の病理解剖より、気道粘膜上には炎症細胞の集積が確認された。しかし、気道炎症が喘息の基本病態として認識されたのは吸入ステロイドの普及に依存するところが大い。1950年代から全身性ステロイドが喘息に対して使用されるようになり、1970年代には喘息治療薬として確固たる地位を確立した。吸入ステロイドの有用性は1970年代初頭より散見されるようになった。その後、大規模臨床試験が次々と実施され、吸入ステロイドの有用性や安全性が証明され^{4,5)}、1978年に世界初の吸入ステロイドのプロピオン酸ベクロメタゾン(BDP:ベコタイド®とアルデシン®)が上市された。これらは定量噴霧吸入タイプ(pMDI)であり、1回の噴射量も50 μ gと少なくCFC(chlorofluorocarbon)-フロンを用いていたためインパクトフォース、コールドフレオン現象などによる気道刺激性が強く中～高用量を用いるためにはスプレー(吸入補助具)が必要であった。ヨーロッパに続いて北米においては1980年代、我が国においては1990年代にICSは薬物療法の中心として位置づけられるようになった。ICSを専門医だけでなく非

トピックス

図3. 吸入ステロイド薬の使用量と喘息死のリスク（文献6より引用）

専門医が用いるきっかけになったのは1998年にドライパウダータイプ（DPI）の吸入ステロイドであるプロピオン酸フルチカゾン（FP：フルタイド®）の登場である。ICSの普及は喘息治療の歴史を変え、喘息患者の症状を著しく改善させた。とりわけ喘息死は激減し、1年間のICSの平均使用本数が喘息死と反比例することが報告されている⁶⁾（図3）。その後も吸入ステロイドは改良され、2013年1月現在、我が国では、フルチカゾンプロピオン酸エステル（pMDIとDPI）、ブデソニド（DPI）、ベクロメタゾンプロピオン酸エステル（pMDI）、シクレソニド（pMDI）、モメタゾンフランカルボン酸エステル（DPI）の5種類のステロイドの使用が可能となっている（表）。pMDIは全てが代替フロンであるHFA（hydrofluoroalkane）となっている。また最近では、ブデソニドの懸濁液をネブライザーで投与することも可能となっている。

4. 抗アレルギー薬の変遷

喘息に対する抗アレルギー薬としては古くはクロモグリフ酸ナトリウム（DSCG）や抗ヒスタミン薬が使用されていた。しかし近年、これらの喘息における役割は限られたものとなっており、比較的新しい抗ヒスタミン薬においては治

療適応疾患に喘息は含まれていない。

アラキドン酸の代謝産物であるロイコトリエン（LT） C_4 、 LTD_4 、 LTE_4 はシステニルロイコトリエン（CysLTs）と呼ばれ、強い気管支収縮作用を持つ。CysLTsには複数の受容体が存在することが証明されており、そのうちCysLT₁受容体の選択的阻害薬が現在、ロイコトリエン受容体拮抗薬（LTRA）として臨床応用されている。その中でもプラナルカスト（オノン®）は、1995年に我が国から世界で初めて一般臨床に上市された薬剤である。その他ではモンテルカスト（シングレア®）とザフィルルカスト（アコレート®）の使用が可能である。ICSに併用する薬剤としてLTRAはLABAに次いで有効性の高い薬剤であり、我が国の喘息ガイドラインではICSに追加する第一選択薬剤の一つとして位置付けられている。特に、アレルギー性鼻炎を合併した喘息患者に対してはICSに追加する薬剤としてLABAよりも有効性が高い可能性がある⁷⁾。

5. 特異的免疫療法（減感作療法）

特異的免疫療法（SIT：specific immunotherapy）は、特異的抗原に対し不応答性を獲得させる治療法であり、1915年にCookeに紹介されて以来、現在まで行われている唯一のアレルギー疾患に対する抗原特異的治療法である。本邦においては戦後、川上が室内塵抽出液を用いて免疫療法を行ったのがはじめである。SITの有用性について、1980年から1997年までに報告された二重盲検での検討結果では、成人においては16報告中11の報告においてSITは有効であった⁸⁾。過去の研究によると、アレルギー性鼻炎を有する小児患者に対するSITは、新たな気管支喘息の発症を予防することが証明され⁹⁾、SITの新たな側面にも注目されている。近年では、スギ花粉とダニ抗原によるアレルギー性鼻炎および気管支喘息に対して舌下免疫療法の治験が進行して

表. 2013年4月現在使用可能な吸入ステロイド

	一般名	商品名	剤型	規格	販売開始	成人 最大量 (μg)	小児 最大量 (μg)
1	フルチカゾン プロピオン酸 エステル	フルタイド®	DPI (ディスクス とロタディスクの 2タイプあり)	50, 100, 200 μg	ディスクス 2002.1 ロタディスク 1998.11	800	200
			pMDI	50, 100 μg	50 μg 2003.3 100 μg 2003.12	800	200
2	ブデソニド	バルミコートター ビュヘイラー®	DPI	100, 200 μg	2002.1	1,600	800
		バルミコート吸入液®	吸入液	0.25, 0.5 mg	2006.9	2 mg	1 mg
3	ベクロメタゾン プロピオン酸 エステル	キュパール®	pMDI	50, 100 μg	2002.8	800	200
4	シクレソニド	オルベスコ®	pMDI	50, 100, 200 μg	2007.6	800	200
5	モメタゾンフ ランカルボン 酸エステル	アズマネックス ツイストヘラー®	DPI	100, 200 μg	2009.9	800	—

おり、新たな免疫療法として注目されている。

6. 分子標的薬剤の時代へ

現在、一般臨床において使用可能な分子標的薬剤は抗IgE (immunoglobulin E) 抗体 (オマリズマブ) である。オマリズマブの標的分子であるIgEはIshizakaらによって1966年に発見された¹⁰⁾。その後、1968年にWHO (世界保健機関) のImmunoglobulin Reference Laboratoryで5番目の、そして最後に発見された免疫グロブリンとして認定され既に50年以上が経過した。

オマリズマブは1990年代後半から盛んに臨床試験が行われ、その効果および安全性に関する調査研究が行われた。2002年にオーストラリアで初めて承認を取得し、その後、欧米諸国など世界90カ国を超える国で上市されている。本邦においても、2009年3月より、従来の喘息治療では十分なコントロールが得られない重症難治性喘息患者を対象にその使用が可能となり、その有効性と安全性が確認されている。その他では、現在、IL(interleukin)-4, IL-5, IL-9, IL-13

などのサイトカインに対する分子標的薬剤の臨床試験が実施されており、先行する海外の臨床試験では良好な結果が得られているものもあり、将来の難治性喘息の治療オプションとして期待される。

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) Peters SP, et al: National Heart, Lung, and Blood Institute Asthma Clinical Research Network: Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. N Engl J Med 363 (18): 1715-1726, 2010.
- 2) Kerstjens HA, et al: Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. N Engl J Med 367 (13): 1198-1207, 2012.
- 3) Pauwels RA, et al: Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. N Engl J Med 337(20): 1405-1411, 1997.
- 4) Davies G, et al: Steroid-dependent asthma treated with inhaled beclomethasone dipropionate. Ann Intern Med 86: 549-553, 1977.
- 5) Wyatt R, et al: Effects of inhaled beclomethasone dipropionate and alternate-day prednisone on pituitary-

トピックス

- adrenal function in children with chronic asthma. N Engl J Med 299 : 1387–1392, 1978.
- 6) Suissa S, et al : Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. N Engl J Med 343(5) : 332–336, 2000.
 - 7) Zhang Q, et al : Treatment and outcomes in patients with asthma and allergic rhinitis in the United Kingdom. Int Arch Allergy Immunol 142 (4) : 318–328, 2007.
 - 8) Malling HJ : Immunotherapy as an effective tool in allergy treatment. Allergy 53 : 461–472, 1998.
 - 9) Moller C, et al : Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis(the PAT-Study). J Allergy Clin Immunol 109 : 251–256, 2002.
 - 10) Ishizaka K, Ishizaka T : Physicochemical properties of reaginic antibody. 1. Association of reaginic activity with an immunoglobulin other than gammaA- or gammaG-globulin. J Allergy 37 : 169–185, 1966.
-