

表2 1年以上アンケート経過を追えた軽症持続型および中等症持続型患者(プラシルカスト投与群10例, 非投与群19例)

		投与群 (n=10)	非投与群 (n=19)	検定結果
性別	男	6(60.0%)	9(47.4%)	NS
	女	4(40.0%)	10(52.6%)	
年齢(歳)	15~19	0(0)	1(5.3%)	NS
	20~29	0(0)	1(5.3%)	
	30~39	0(0)	5(26.3%)	
	40~49	3(30.0%)	2(10.5%)	
	50~59	1(10.0%)	2(10.5%)	
	60~69	3(30.0%)	6(31.6%)	
	70~79	2(20.0%)	1(5.3%)	
	80~86	1(10.0%)	1(5.3%)	
mean±SD		60.5±14.4	50.0±18.8	NS
病型分類	アトピー型	0(0)	5(26.3%)	NS
	混合型	5(50.0%)	6(31.6%)	
	感染型	5(50.0%)	8(42.1%)	
重症度分類	軽症持続型	5(50.0%)	15(78.9%)	NS
	中等症持続型	5(50.0%)	4(21.1%)	
喘息症状スコア合計		mean±SD 9.0±4.6	2.3±3.0	p<0.001

χ^2 -test, Mann-Whitney, U-test

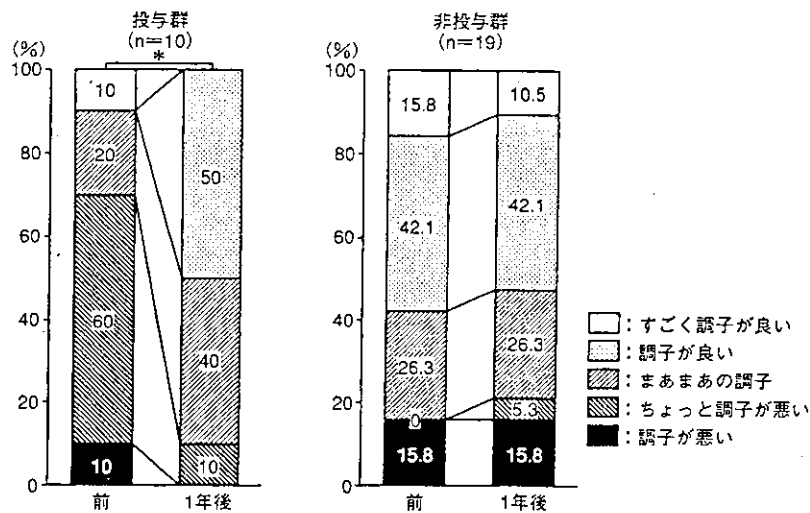


図4 1年後における受診前1週間の調子の推移

群内: Wilcoxon test, *: p<0.05, 数字は%

次に6項目の喘息症状が週に何日起こったかを記載してもらってスコア化する。大抵の患者は1~2分で記載できた。ただ、高齢者ではこれでも字を読みづらいことがあり、外来ナースに読んでもらって記載した例もあった。ただし、これ以上簡略化してはコントロール状況を把握しにくいと思われた。

このように簡便に回答を得られるように配慮しても、病

状が安定すると患者は継続してアンケートに答えてくれるとは限らない。8週間以上アンケートを記載してくれたのは278名であるが、レセプト上の気管支喘息患者数の概算からは4割程度であり、外来観察期間が延びるほど記載者は減少し、1年以上経過を追跡し得たのはさらにこのうちの1割強でしかない。長期アンケート調査を患者の自主性にまかせると殆どが脱落することになるようである。

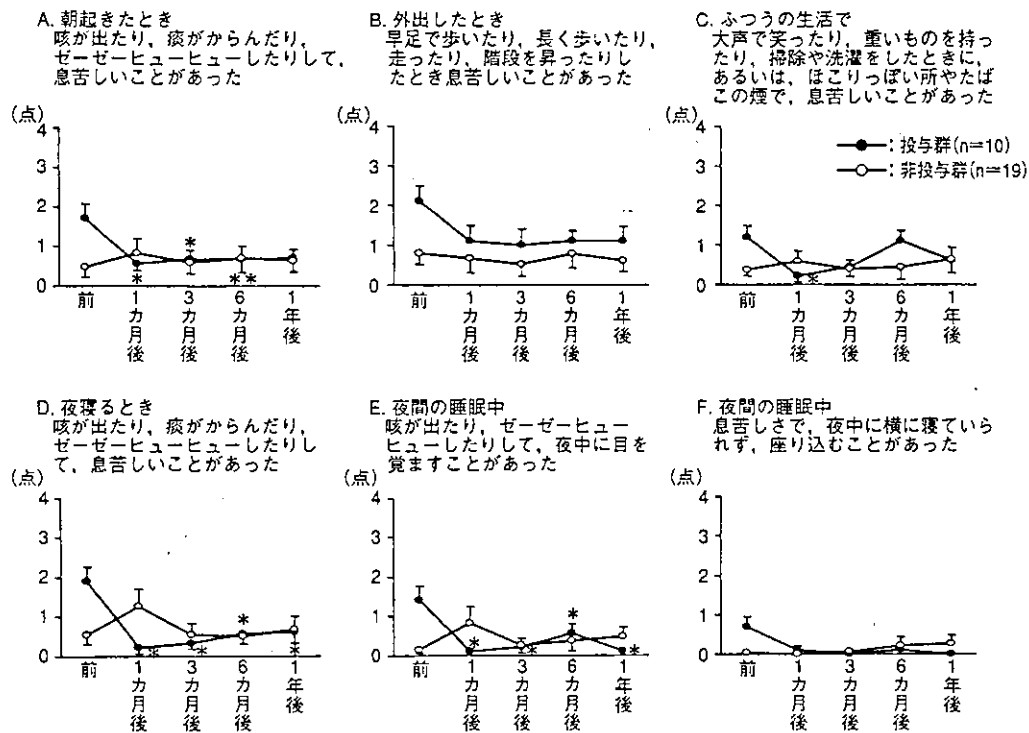


図5 1年後における受診前1週間の各喘息症状スコアの推移
群内(vs 前) : Wilcoxon test, * : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$, mean \pm SE

外来で簡便に記載できるアンケート用紙を利用することは多忙な外来診察の限られた時間内において気管支喘息患者の日常コントロール状態を把握するのに有用であったが、長期にわたって患者の協力を得るためには、医師は常に患者に記載を促す努力をおこたらないことが必要であると考えられた。

さて、1年以上アンケート経過を追跡し得た症例は軽症持続型および中等症持続型の29例であったが、これら全例に対してBDP換算で400~800 $\mu\text{g}/\text{day}$ の吸入ステロイドをベースとしたコントロールが行われていた。併用薬剤として個別に内服テオフィリン製剤、内服・吸入・貼布 β_2 刺激剤などが試みられていたが、その治療を4~8週間以上継続しても自覚症状スコアが6未満に改善しない患者に吸入ステロイドの増量は行わずにプラナルカストを上乗せした。投与群は非投与群に比べて重症度分類で中等症持続型の割合が多く、ピークフロー値も100 l/min前後の低値傾向があり、投与群はより気道狭窄が進んでいた群であったと考えられる。

1年後のアンケートでは、非投与群は自覚症状に1年間明らかな変化はない。これは、非投与群は元々自覚症状スコアが6未満の低値であるため外来コントロールがよいと考えて治療法を変えなかった患者で、当然の結果と思われる。ただ、非投与群では、自覚症状のスコアは低値であ

るにもかかわらず「調子が悪い」との訴えを持っている例が比較的多くみられ、アンケート項目に表現できないような不調を感じている患者がいることがうかがわれる。一方、投与群は自覚症状の有意な改善を認めている。もっとも、投与群は吸入ステロイドを含むそれまでの治療で自覚症状改善が不十分なためにプラナルカストを上乗せされているのであり、1年以上の長期にわたって投与していたということは最初に効果が得られたので継続できたというバイアスがかかっている可能性がある。しかし、この結果は短期的に体調の改善が得られたケースは長期的にもその効果は持続することを示唆している。

また、症状スコアの推移をみると投与群は1カ月後で有意な低下を認め、短期的効果が良好であったことを示している。3カ月後、6カ月後もスコアは6以上になることはなく1年後のスコアはほぼ非投与群と同等であった。症状スコアはアンケート各項目での検討においても、投与群はいずれもスコアの低下傾向があった。特に就寝前の症状、夜間の症状、morning dip等の項目で有意なスコア低下を認め、非投与群と同等になった。しかし、労作時における症状スコアは低下傾向を認めるものの非投与群のレベルまでは改善しなかった。この結果は、投与群が元々リモデリングの進んでいた群であったことを示唆している。非投与群が1年後にピークフロー値が改善しているのに、

投与群のピークフロー値が低値のまま変化しなかったこともこれを裏付けるものと考えられる。即ち、投与群とは慢性喘息でモデリングによる気道狭窄の高度なより進行した病態の気管支喘息患者群であったと思われる。

投与群でピークフロー値や労作時の症状が改善しにくいということは、プラナルカストを上乗せしても気道狭窄の改善は不十分であることを意味している。しかし、そのような進行した喘息であっても投与群においては有意な自覚症状の改善が得られた。この理由については明らかではないが、以下のような可能性が推測される。ロイコトリエンは強力な気道収縮作用、気道炎症作用、気道過敏性亢進作用などを有するが^{10)~12)}、プラナルカストの抗ロイコトリエン作用により、①中枢気道はモデリングで拡張しないものの、ピークフロー値には現れない末梢気道の開存効果が得られている、②気道炎症が抑制され炎症によって感じる不快感が減少する、③気道過敏性が抑制され症状が出現しにくくなる、などである。また、ピークフロー値については外来受診時の値は変化していないという結果であったが、起床時や就眠時の値は改善している可能性はある。

より進行した病態を持つと考えられる投与群の自覚症状が1年後も非投与群と同等にコントロールされているという事実は、QOLを考えた場合非常に重要なことであり、進行気管支喘息患者の日常生活に福音をもたらすものである。今後は、症状スコアは低値でも「調子が悪い」と感じているような患者などにも抗ロイコトリエン剤の適応を考慮する予定である。

結 語

気管支喘息の外来診療において自覚症状のアンケートを利用することは、喘息のコントロール状態を把握するのに有用であり、薬剤の上乗せを考慮する際にも参考になった。しかし、長期に継続して記載してもらうためには種々の工夫と医師の努力が必要と思われた。また、吸入ステロイド主体の治療を行っても自覚症状のコントロールが不十分な

症例にプラナルカストを上乗せすることは1年という長期的な経過でも適切な治療であることが確認された。

文 献

- 1) Nakamura Y, Hoshino M, Sim JJ, Ishii K, Hosaka K, Sakamoto T. Effect of the leukotriene receptor antagonist pranlukast on cellular infiltration in the bronchial mucosa of patients with asthma. *Thorax* 57: 835-841, 1998
- 2) Wada K, Minoguchi K, Kohno Y, Oda N, Matsuura T, Kawazu K, Kurokawa M, Tomita T, Ueno K, Kokubu F, Mita S, Adachi M. Effect of a leukotriene receptor antagonist, pranlukast hydrate, on airway inflammation and airway hyperresponsiveness in patients with moderate to severe asthma. *Allergology International* 49: 63-68, 2000
- 3) 堀口高彦 立川壮一 近藤りえ子 志賀守 杉山昌裕 佐々木靖 廣瀬正裕 坂野健吾 石橋明倫 福本浩二 伊藤友博. 成人気管支喘息患者に対する pranlukast 長期投与における臨床効果の検討. *現代医療* 34: 120-131, 2002
- 4) 下田照文. プラナルカストは長期管理上も有効かつ安全で追加投与によりステロイド減量も期待できる: Medical Tribune 特別企画, 成人喘息治療フォーラム, 喘息治療最前線: 2001
- 5) 田村弦. 東北地方における気管支喘息患者の管理状況とプラナルカストの効果. *気管支喘息対策協議会第5回記録集*: 1997
- 6) NHLBI/WHO Workshop Report. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. *NIH publication* 95: 3659, 1995
- 7) National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report II, Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. *NIH publication* 97: 4051, 1997
- 8) Bousquet J, Knani J, Dhivert H, Richard A, Chicoye A, Ware JE Jr, Michel FB. Quality of life in asthma. 1. International consistency and validity of the SF-36 questionnaire. *Am J Respir Crit Care Med* 149: 371-375, 1994
- 9) 相沢久道 岩永知秋 石橋正義 矢野敬文 城戸優光 久保千春 原信之 大泉耕太郎 広瀬隆士 吉田稔. 気管支喘息患者の QOL とプラナルカストの効果—福岡県下 2,668 例の患者調査—, *呼吸* 20(6): 629-635, 2001
- 10) Samuelsson B. Leukotrienes: Mediators of immediate hypersensitivity reactions and inflammation. *Science* 220: 568-575, 1983
- 11) Robinson C, Holgate ST. Mast cell-dependent inflammatory mediators and their putative role in bronchial asthma. *Clin Sci* 68: 103-112, 1985
- 12) O'byrne PM. Leukotriene, airway hyperresponsiveness, and asthma. *Ann N Y Acad Sci* 524: 282-288, 1988

Abstract

Study on the effects of pranlukast on the long-term subjective symptoms of outpatients with bronchial asthma, using a questionnaire-based approach

Takeshi Ikeda¹⁾, Mayu Kuroda¹⁾, Masaki Obayashi¹⁾, Yoshiaki Minakata²⁾ and Masakazu Ichinose²⁾

1) Department of Respiratory Medicine, Naga District Hospital, Wakayama 649-6414, Japan

2) Third Department of Internal Medicine, Wakayama Medical University School of Medicine, Wakayama 641-0012, Japan

To understand the symptoms of asthmatic patients, we asked them to fill in a questionnaire to rate their symptoms each time they visited our hospital. Over a two year period (from January 2001 to December 2002), 278 outpatients completed the questionnaire. Based on the results, we have evaluated our management of our patients with bronchial asthma. Of the outpatients, 29 with either mild persistent asthma or moderate persistent asthma were followed-up for one year or more. Of these patients, 10 were treated with an add-on of pranlukast, and 19 did not receive pranlukast, and the changes in subjective symptoms between these two groups were compared. Consequently, in the pranlukast add-on group, the asthmatic symptom score for the term of one week before their visit to our hospital was significantly improved, compared to the score before the add-on of pranlukast. Moreover, the score after one year was equal to that in the pranlukast add-on group, in which the patients were effectively controlled with inhaled steroids. Hence, it was concluded that long-term administration of pranlukast was appropriate for patients whose symptoms were improved by short-term additional administration of pranlukast.

■ 総 説 ■
 []

気道平滑筋とその機能*

南方 良章¹ 一ノ瀬正和

はじめに

気道平滑筋は、従来より炎症性メディエーターや神経伝達物質などに反応した収縮と、内因性あるいは外因性の気管支拡張物質に反応した弛緩がその中心的機能と考えられ研究が行われてきた^{1,2)}。その後、喘息の気道においてリモデリングと呼ばれる著明な構造変化、特に気道平滑筋層の肥厚が存在し、それが過敏性亢進と関係していることが示された^{3,4)}。さらに近年、気道平滑筋自体がサイトカイン、ケモカイン、炎症性メディエーターなどを産生し、気道炎症を増悪しうることが報告されている⁵⁾。

このように気道平滑筋には3機能、すなわち収縮能、増殖能、産生能が存在するわけであるが(図1)、ここでは特に近年注目されている増殖能と産生能について概説する。

増 殖 能

喘息患者の剖検肺の検討において、気道平滑筋層の肥厚が認められ、平滑筋細胞の数は非喘息患者の約2~3倍の数に増加している。喘息患者におけるこの平滑筋層の肥厚には2つの亜型が存在することが確認された⁶⁾。一つは、平滑筋細胞の著明な過形成(hyperplasia)を認めるが肥大(hypertrophy)はあまりみられない型で、特に中枢気道の平滑筋に限局されて認められるタイプである。もう一つは、過形成がわずかで大部分が肥大を示す型で、この変化は全気道平滑筋に認めら

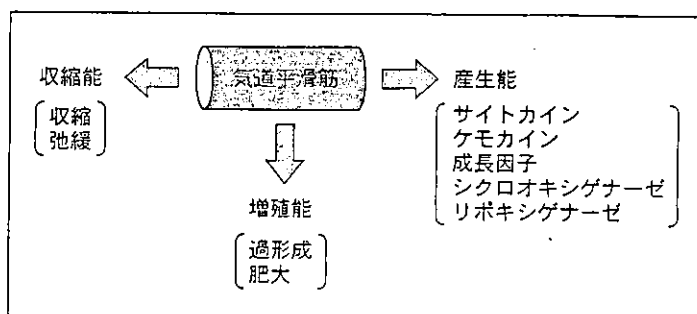


図1 気管支喘息における気道平滑筋の機能
 気道平滑筋には3つの機能、すなわち収縮能、増殖能、分泌能が知られている。

れる。これら2種の細胞変化の臨床的意味は現時点では未だ不明ではあるが、結果的に平滑筋層の厚みが増し、気道狭窄、気道過敏性亢進などを引き起こしていると考えられている³⁾。

1. 細胞分裂誘起因子(mitogenic factor)

ヒトの気道平滑筋の細胞分裂を誘起する因子として様々な物質が報告されている(表1)。直接細胞分裂を誘起しうるものとして、platelet-derived growth factor (PDGF)⁷⁾, fibroblast growth factor (FGF)^{8,9)}, epidermal growth factor (EGF)^{8,10)}, トロンピン^{8,11)}, ヒスタミン¹²⁾などがある。一方、直接作用はしないものの、他の細胞分裂誘起因子を刺激し作用を発揮しうるものとして、エンドセリン-1^{10,13)}, ロイコトリエンD4¹⁴⁾などがある。また、これらの物質の起源は、気管支喘息の病態では気道内で増加している炎症性細胞由来、微小血管の漏出増加に伴う血液

* Function of Airway Smooth Muscle

¹ 和歌山県立医科大学医学部内科学第三講座(〒641-0012 和歌山市紀三井寺811-1) Yoshiaki Minakata, Masakazu Ichinose: Third Department of Internal Medicine, Wakayama Medical University

表1 ヒト気道平滑筋細胞の細胞分裂を誘起する物質

成長因子/サイトカイン
PDGF
FGF
EGF
トロンビン
炎症性メディエーター
ヒスタミン
エンドセリン-1
ロイコトリエンD ₄
その他
リゾフォスファチジル酸

由来, パラクラインあるいはオートクラインの形式をとりうる平滑筋細胞自体の由来の3つが考えられている。しかし, これらの報告はいずれも *in vitro* での結果であり, *in vivo* であるヒトの気管支喘息において同様の機序が働いているかどうかは不明である。

2. 細胞内シグナル伝達系

平滑筋増殖におけるシグナル伝達系を解明することは, その系を抑制することで気管支喘息の新しい治療法につながる可能性を秘めており, 極めて重要である。

1) チロシンキナーゼ系

チロシンキナーゼ系はその一つであり, 増殖因子である PDGF, FGF, insulin like growth factor (IGF) が関与している。mitogen activated protein kinase (MAPK) 系の特に extracellular signal regulated kinases (ERKs) 系も重要な役割を担っている。ERKs はウシ気道平滑筋において PDGF, EGF, IGF-1, セロトニンにより活性化され, ラット気道平滑筋においてトロンビン, エンドセリン-1 により活性化される。また, ウシ気道平滑筋において, ERK の活性化により MEK-1 が抑制されると, PDGF によって誘導される DNA 合成が抑制される。

2) フォスファチジルイノシトール 3 (PI₃) キナーゼ系

PI₃ キナーゼはプロテインキナーゼ B (PKB) と P 70 リボゾーム S 6 キナーゼを活性化することで平滑筋増殖過程に関与している。PI₃ キナー

ゼはヒトの気道平滑筋において EGF により活性化され¹⁵⁾, ウシ気道平滑筋において PDGF やトロンビンにより活性化される。

3) プロテインキナーゼ C (PKC) 系

PKC 系も気道平滑筋の増殖に関与している可能性が考えられている。ウサギの気道平滑筋において, PKC 阻害剤が平滑筋の増殖を抑制する報告がみられ, またヒトの気道平滑筋において PKC- ζ が PDGF により平滑筋増殖作用に関与することも報告されている¹⁶⁾。

3. 増殖抑制系

増殖抑制系の解明と, その系の受容体刺激物質の研究は, 気管支喘息の治療のうえで極めて重要である。

1) cyclic AMP (cAMP)

アデニルシクラーゼに結合し cAMP を増加させる物質, 例えば β_2 刺激剤, vasoactive intestinal peptide (VIP), プロスタグランジン E₂ などは平滑筋増殖を抑制する。cAMP による効果の機序は複雑であるが, Raf-1 活性の抑制, PI₃ キナーゼ, PKC- ζ , サイクリン D などの蛋白発現抑制などが関与していると考えられている。

2) その他の物質

他の物質で部分的でも平滑筋増殖抑制作用が報告されているものとして, コルチコステロイド, ヘパリン, TGF β 1, インターロイキン (IL)-4, デヒドロエピアンドロステロンなどが知られている。

3) 気道平滑筋自体による増殖抑制作用

平滑筋自体が内因性の増殖抑制因子を産生している可能性が考えられている。フォスホリパーゼ A₂, 構成性の COX-1 あるいは誘導型の COX-2 などから産生される PGE₂ は平滑筋の増殖を抑制する。したがって, COX-2 を誘導する IL-1 β などのサイトカインは, シクロオキシゲナーゼ阻害剤の存在下においてのみ平滑筋の増殖をもたらすこととなる。

4) 細胞外マトリックス

フィブロネクチン, グリコサミノグリカン, ラミニン, タイプ IV コラーゲン, テネイシン, エンタクチン, インテグリン, マトリックスメタロプロテイナーゼ (MMPs) といった細胞外マト

リックスは、気道平滑筋との相互作用による平滑筋増殖作用を示し、重要である。ヒト気道平滑筋の増殖にはオートクラインによる MMP-2 の産生が必要との報告もみられる¹⁷⁾。

産 生 能

近年の最も興味深い研究の進歩の一つとして、気道平滑筋の生化学的活性物質の産生能がある。気道平滑筋は従来炎症反応に対し受動的に反応を示す標的細胞と考えられてきたが、むしろ平滑筋自体がサイトカイン、ケモカイン、炎症性メディエーターなどを産生し、気道炎症の進展の調節に関わっていることが知られてきている¹⁸⁾(表2)。

1. サイトカイン

慢性気道炎症において、種々のサイトカインがその多くの生物学的効果により複雑に関与している。気道平滑筋は多くのサイトカイン産生能を有しており、気道炎症の増悪やリモデリングに大きな影響を及ぼしている¹⁹⁾。

1) Th 1 サイトカイン：(IL-2, IL-12, IFN- γ)

気道平滑筋細胞は感作を受けると IL-2, IL-12, IFN- γ の発現を増加させ、これらは気道に対し防御的な作用をする。これらのサイトカインにより Th 2 細胞, 肥満細胞, 好酸球の増殖が促進され、また Th 0 細胞から Th 1 細胞への分化が誘導される。

2) Th 2 サイトカイン：(IL-5, IL-6, GM-CSF)

培養ヒト気道平滑筋細胞を IL-1 β や TNF- α で刺激すると、IL-6 や GM-CSF が分泌される²⁰⁻²²⁾。

IL-6 は様々な作用を有するサイトカインで、気管支喘息における気道炎症の進展や維持に関与し、粘液過分泌, B 細胞の最終段階の分化促進, IL-4 依存性 IgE の機能亢進, 細胞障害性 T 細胞の分化促進, 未熟肥満細胞の分化促進などの作用がある。逆に抗炎症作用も有し、マクロファージからの炎症性サイトカイン産生の抑制や、メサコリンに対する気道反応性の低下作用も認められる。

GM-CSF は好中球や好酸球などの炎症細胞の活性化や増殖を促進し、炎症を持続させる作用が

表 2 気道平滑筋細胞が産生しうる物質

サイトカイン	ケモカイン	成長因子
IL-1	IL-8	FGF-2
IL-2	Eotaxin	PDGF
IL-5	RANTES	IGF-2
IL-6	MCP	TGF- β_1
IL-11	MIP-1 α	VEGF
IL-12	(GM-CSF)	
GM-CSF		
IFN- γ		
LIF		

あり、喘息患者の BALF 中から高濃度で検出される²³⁾。

IL-5 は気管支喘息において、肥満細胞や好酸球の誘導と活性化に関与する。アトピー型喘息患者の BALF 中では IL-5 が増加しており、ヒト気道平滑筋細胞がアトピー型喘息患者の血清で刺激されると IL-5 の発現と分泌が亢進する。

3) その他のサイトカイン：(IL-11, LIF)

IL-11 と leukaemia inhibitory factor (LIF) は IL-6 タイプのサイトカインとして分類される。ヒト気道平滑筋細胞からは transforming growth factor- β_1 (TGF- β_1) や IL-1 α の刺激により IL-11, IL-6, LIF などの発現や産生の増加が確認されている。

IL-11 は様々な作用を有しており、tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP)-1 の刺激、マクロファージ/単球由来のサイトカイン産生抑制、一酸化窒素 (NO) 産生抑制作用などがある。NO 産生低下は、内因性 NO の減少により気道に悪影響を及ぼしうるが、反面、誘導型 NO の産生が低下することで気道の組織障害や炎症自体を軽減しうる。

LIF は、マクロファージの分化調節、神経性タキキニンの産生亢進、ムスカリン受容体の発現亢進など、様々な作用を有している。

2. ケモカイン

ケモタクティックサイトカインが語源のケモカインは 8-10 kDa の蛋白で、N 末端近傍のシステイン残基のモチーフにより大きく 2 つのサブファミリーに分類される。CXC 型では 2 つのシステインの間にアミノ酸が 1 個介在し、CC 型では連

続している。平滑筋細胞から産生されたケモカインは好酸球、好中球、単球、リンパ球などの炎症細胞を気道内に誘導する。

1) CXC ケモカイン(α サブファミリー)

IL-8 は好中球や好酸球の誘導や好中球の活性亢進作用がある。ヒト気道平滑筋細胞を TNF- α , IL-1 β , IL-1 α などで刺激すると IL-8 の発現や分泌が亢進する²⁴⁻²⁶。また、アトピー型喘息患者の血清で IL-8 の mRNA 発現は亢進し²⁴、ブラディキニンで IL-8 の産生は亢進する²⁷。デキサメタゾンや IL-10 は IL-8 の産生を抑制する²⁵。

2) CC ケモカイン(β サブファミリー)

regulated on activation, normal T cell expressed and secreted(RANTES)は、単球、Tリンパ球、好酸球を誘導する。TNF- α や IL-1 β で刺激されたヒト気道平滑筋細胞は活性化した RANTES を分泌し^{28,29}、しかもこれは IFN- γ 受容体の増加により引き起こされる³⁰。

monocyte chemotactic proteins(MCPs)である MCP-1, MCP-2, MCP-3, MCP-4, MCP-5 は、単球、リンパ球、好酸球、塩基球、樹状細胞、NK 細胞に作用する。ヒト気道平滑筋細胞を TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-1 α などで刺激すると、MCP-1, MCP-2, MCP-3 の発現と分泌が亢進される^{26,29}。これらはデキサメタゾンによって抑制されるが、IL-10 では抑制されない²⁹。MCP-4, MCP-5 に関しては、平滑筋細胞からの発現や分泌に関する報告はみられていない。

エオタキシンは好酸球、塩基球、Th2 様 Tリンパ球を誘導し、肥満細胞の発育を促進する。TNF- α や IL-1 の刺激で β ヒト気道平滑筋細胞からのエオタキシンの mRNA 発現が亢進するが、IL-10 はこの mRNA 発現を抑制せず、エオタキシン蛋白の放出は抑制する。すなわち IL-10 は翻訳あるいは翻訳後のレベルで抑制していると考えられる³¹。

3. 成長因子

成長因子は気道壁の肥厚に関与し、間接的に気道炎症に影響を及ぼす。FGF-2 は通常線維芽細胞や血管平滑筋より産生され、細胞分裂に関与す

る。通常細胞融解後放出され、周囲の気道平滑筋細胞に対し成長因子として働くと同時に、間質のコラゲナーゼの発現を増強する。これはさらに、細胞外マトリックス(extracellular matrix: ECM)の代謝回転を促進し、気道平滑筋の増殖と気道のリモデリングを促進しうる。気管支喘息患者の BALF 中では FGF-2 の濃度が上昇している。また、ヒト気道平滑筋細胞に *Chlamydia pneumoniae* を慢性感染させると、FGF-2 と IL-6 の産生が増加する。したがって、BALF 中の濃度上昇は *C. pneumoniae* の慢性感染が関与しているとの推論もなされている³²。

TGF- β 1 はコラーゲンやフィブロネクチンなどの ECF 成分の産生を亢進させ組織の線維化を促進し、気道平滑筋での NO 産生を抑制し気道径の維持能力を低下させる。培養気道平滑筋細胞の上清中には潜在的に TGF- β 1 が分泌されており³³、アンギオテンシン II の刺激で気道平滑筋細胞からの TGF- β 1 の発現と分泌が亢進すると報告されている³⁴。また TGF- β 1 はヒト気道平滑筋の EGF により誘導される DNA 合成を調節し³⁵、平滑筋細胞に対するオートクライン作用も有する。PDGF は一般にマクロファージ、好酸球、上皮細胞、線維芽細胞、平滑筋細胞などから産生され、気道平滑筋細胞や線維芽細胞の強力な細胞分裂促進作用を有し、線維芽細胞の遊走やコラゲナーゼの産生を促進する。培養気道平滑筋細胞を IL-1 β で刺激することにより PDGF の発現が増強する³⁶。しかし、気管支喘息患者の BALF 中では PDGF-AA, PDGF-BB, PDGF-AB はいずれも健常者と差はみられず、気管支喘息のリモデリングには重要ではない可能性も考えられる。

IGF は気道平滑筋の細胞分裂を促進し、IGF 結合蛋白-2 が IGF に結合することで IGF の作用を抑制、調節している。IGF-2 と IGF 結合蛋白-2 は培養気道平滑筋細胞の上清中で検出されるが³⁷、IGF の発現は気管支喘息の気道では増加していない。

vascular endothelial growth factor (VEGF) は血管由来のペプチドで、血管新生に関与する。気道平滑筋細胞において VEGF の発現と分泌亢

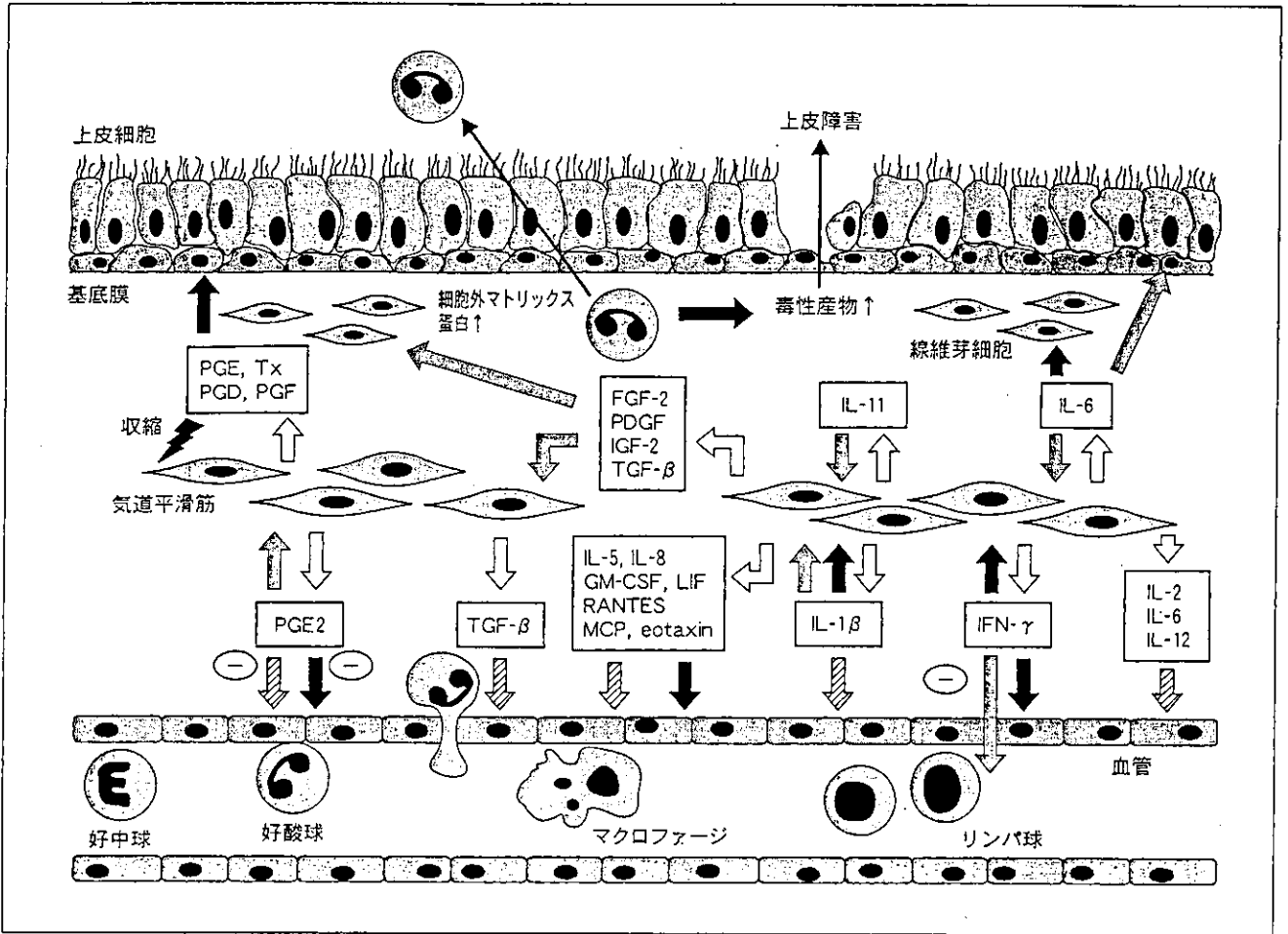


図2 気道炎症における平滑筋細胞由来メディエーターの役割(文献¹⁹⁾より一部改変)

⇨: 気道平滑筋細胞より分泌されるサイトカイン, ケモカイン, 成長因子
 ⇨: 炎症細胞の増殖 ⇨: 炎症細胞の補充 →: 活性化

進がみられ¹⁹⁾, 気道平滑筋細胞が気管支喘息における気道血管のリモデリングの調節に関与している可能性が考えられる³⁹⁾.

4. シクロオキシゲナーゼ(COX)

COXはアラキドン酸をプロスタグランジン(PGs), プロスタサイクリン(PGI₂), トロンボキサン(TX)A₂などに変換する酵素である. COX-1は構成成分として発現しているアイソフォームで, 生理的状況下でPGs産生に関与している. 一方, COX-2は誘導型アイソフォームで, 前炎症性刺激に反応して発現する. 気道平滑筋細胞はCOX-2を発現し, PGE₂と少量のPGI₂, さらには前炎症性メディエーターであるTXB₂, PGF₂α, PGD₂などを産生する^{39,40)}. 気道平滑筋より産生されたPGE₂は, 肥満細胞

からのメディエーターの放出, 好酸球の遊走や生存, リンパ球からのIL-2やIgEの産生などを抑制する⁴¹⁾. さらに気道平滑筋の細胞分裂を抑制し⁴²⁾, 平滑筋細胞からのGM-CSF放出も抑制する. すなわち, PGE₂は抗炎症性メディエーターとして重要で, 低濃度で気管支拡張作用を示すが, 高濃度ではTX受容体を介して気管支収縮作用を示す. TXB₂は前炎症性メディエーターで, 気管支収縮作用を有しているが, さらに平滑筋細胞の分裂を増強させ, システイニルロイコトリエン合成を誘導する.

5. リポキシゲナーゼ

5-リポキシゲナーゼ(5-LO)はアラキドン酸をロイコトリエン(LT)A₄に変換する酵素であり, LTA₄はさらに速やかにLTC₄, LTB₄, LTD

4, LEE 4 に変化する。気道平滑筋細胞をアトピー患者の血清や IL-1 β で刺激すると 5-LO 系酵素の mRNA 発現が増強する⁴³⁾。5-LO の産物は、組織の浮腫、好酸球遊走ならびに気道の分泌亢進を引き起こす。

おわりに

気道平滑筋は気管支喘息の病態において多くの役割を演じている。種々のメディエーターやサイトカインに反応して収縮・弛緩を起こすのみではなく、成長因子などにより誘導される平滑筋自体のリモデリングをも来す。さらには、生物学的に活性なサイトカイン、ケモカイン、炎症性メディエーターなどの豊富な供給源としても認識されてきた(図 2)。炎症により誘導された平滑筋からのサイトカインなどの産生亢進は、気道炎症をさらに増悪させる結果へと結びつくことになり、気道平滑筋の役割は今後さらに重要となってくるものと考えられる。

文献

- Thomson NC: Neurogenic and myogenic mechanisms of non-specific bronchial hyperresponsiveness. *Eur J Respir Dis* 64: 206-211, 1983
- Holgate ST, Beasley R, Twentyman OP: The pathogenesis and significance of bronchial hyperresponsiveness in airways disease. *Clin Sci* 73: 561-572, 1987
- Knox AJ: Airway remodelling in asthma: role of airway smooth muscle. *Clin Sci* 86: 647-652, 1994
- Hirst SJ, Twort CHC: The proliferative response of airway smooth muscle. *Clin Exp Allergy* 22: 907-915, 1992
- Johnson SR, Knox AJ: Synthetic functions of airway smooth muscle in asthma. *Trends Pharmacol Sci* 18: 288-292, 1997
- Ebina M, Takahashi T, Chiba T, et al: Cellular hypertrophy and hyperplasia of ASM underlying bronchial asthma. *Am Rev Respir Dis* 148: 720-726, 1993
- Scott PH, Barnes PJ, Twort CHC: Quantifying proliferation of human and rabbit airway smooth muscle cells in response to serum and PDGF. *Am J Respir Cell Mol Biol* 7: 574-581, 1992
- Stewart AG, Fernandes D, Tomlinson PR: The effect of glucocorticoids on proliferation of human cultured airway smooth muscle. *Br J Pharmacol* 116: 3219-3226, 1995
- Hawker KM, Johnson PRA, Hughes JM, et al: Interleukin-4 inhibits mitogen induced proliferation of human airway smooth muscle cells in culture. *Am J Physiol* 275: L469-477, 1998
- Tomlinson PR, Wilson JW, Stewart AG: Inhibition by salbutamol of the proliferation of human airway smooth muscle grown in culture. *Br J Pharmacol* 111: 641-647, 1994
- Panettieri RA Jr, Hall IP, Maki CS, et al: Alpha thrombin increases cytosolic calcium and induces human airway smooth muscle cell proliferation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 13: 205-216, 1995
- Maruno K, Absood A, Said SI: Vasoactive intestinal peptide inhibits basal and histamine stimulated proliferation of HASMC. *Am J Physiol* 262: L1047-1051, 1995
- Panettieri RA Jr, Goldie RG, Rigby PJ, et al: Endothelin-1 induced potentiation of human airway smooth muscle proliferation: an ETA receptor-mediated phenomenon. *Br J Pharmacol* 118: 191-197, 1996
- Panettieri RA, Tam EM, Ciocca V, et al: Effects of LTD4 on human airway smooth muscle cell proliferation, matrix expression and contraction. *In vitro: differential sensitivity to cysteinyl leukotriene receptor antagonists*. *Am J Respir Cell Mol Biol* 19: 453-461, 1998
- Karpova AY, Abe MK, Li J, et al: MEK1 is required for PDGF-induced ERK activation and DNA synthesis in tracheal myocytes. *Am J Physiol* 272: L558-565, 1997
- Carlin S, Yang KF, Donnelly R, et al: Protein kinase C isoforms in human airway smooth muscle cells: activation of PKC ζ during proliferation. *Am J Physiol* 276: L506-512, 1999
- Johnson S, Knox AJ: Autocrine production of matrix metalloproteinase-2 is required for human airway smooth muscle proliferation. *Am J Physiol* 277: 1109-1117, 1999
- Johnson SR, Knox AJ: Synthetic functions of airway smooth muscle in asthma. *Trends Pharmacol Sci* 18: 288-292, 1997
- McKay S, Sharma HS: Autocrine regulation of asthmatic airway inflammation: role of airway smooth muscle. *Respir Res* 3: 11, 2002
- McKay S, Hirst SJ, Hass MB, et al: Tumor necrosis factor-alpha enhances mRNA expression and secretion of interleukin-6 in cultured human airway smooth muscle cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 23: 103-111, 2000
- Saunders MA, Mitchell JA, Seldon PM, et al: Release of granulocyte macrophage colony stimulating factor by human cultured airway smooth muscle cells: suppression by dexamethasone. *Br J Pharmacol* 120: 545-546, 1997

- 22) Ammit AJ, Hoffman RK, Amrani Y, et al: Tumor necrosis factor - alpha - induced secretion of RANTES and interleukin-6 from human airway smooth-muscle cells. Modulation by cyclic adenosine monophosphate. *Am J Respir Cell Mol Biol* 23: 794-802, 2000
- 23) Broid DH, Lotz M, Cuomo AJ, et al: Cytokines in symptomatic asthma airways. *J Allergy Clin Immunol* 89: 958-967, 1992
- 24) Herrick DJ, Hakonarson H, Grunstein MM: Induced expression of the IL-6 and IL-8 cytokines in human bronchial smooth muscle cells exposed to asthmatic serum or cytokines [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med* 153: A164, 1996
- 25) John M, Au BT, Jose PJ, et al: Expression and release of interleukin-8 by human airway smooth muscle cells: inhibition by Th-2 cytokines and corticosteroid. *Am J Respir Cell Mol Biol* 18: 84-90, 1998
- 26) Watson ML, Grix SP, Jordan NJ, et al: Interleukin 8 and monocyte chemoattractant protein 1 production by cultured human airway smooth muscle cells. *Cytokine* 10: 346-352, 1998
- 27) Pang L, Knox AJ: Bradykinin stimulates IL-8 production in cultured human airway smooth muscle cells: role of cyclooxygenase products. *J Immunol* 161: 2509-2515, 1998
- 28) Ammit AJ, Hoffman RK, Amrani Y, et al: Tumor necrosis factor - alpha - induced secretion of RANTES and interleukin-6 from human airway smooth-muscle cells. Modulation by cyclic adenosine monophosphate. *Am J Respir Cell Mol Biol* 23: 794-802, 2000
- 29) Pype JL, Dupont LI, Menten P, et al: Expression of monocyte chemotactic protein (MCP)-1, MCP-2, and MCP-3 by human airway smooth-muscle cells. Modulation by corticosteroids and T-helper 2 cytokines. *Am J Respir Cell Mol Biol* 21: 528-536, 1999
- 30) John M, Hirst SJ, Jose PJ, et al: Human airway smooth muscle cells express and release RANTES in response to T helper 1 cytokines: regulation by T helper 2 cytokines and corticosteroids. *J Immunol* 158: 1841-1847, 1997
- 31) Chung KF, Patel HJ, Fadlon EJ, et al: Induction of eotaxin expression and release from human airway smooth muscle cells by IL-1 beta and TNFalpha: effects of IL-10 and corticosteroids. *Br J Pharmacol* 127: 1145-1150, 1999
- 32) Rodel J, Woytas M, Groh A, et al: Production of basic fibroblast growth factor and interleukin 6 by human smooth muscle cells following infection with *Chlamydia pneumoniae*. *Infect Immun* 68: 3635-3641, 2000
- 33) Black PN, Young PG, Skinner SJ: Response of airway smooth muscle cells to TGF-beta 1: effects on growth and synthesis of glycosaminoglycans. *Am J Physiol* 271: L910-L917, 1996
- 34) McKay S, de Jongste JC, Saxena PR, et al: Angiotensin II induces hypertrophy of human airway smooth muscle cells: expression of transcription factors and transforming growth factor-beta 1. *Am J Respir Cell Mol Biol* 18: 823-833, 1998
- 35) Cohen MD, Ciocca V, Panettieri RA: TGF-beta 1 modulates human airway smooth-muscle cell proliferation induced by mitogens. *Am J Respir Cell Mol Biol* 16: 85-90, 1997
- 36) De S, Zelazny ET, Souhrada JF, et al: IL-1 beta and IL-6 induce hyperplasia and hypertrophy of cultured guinea pig airway smooth muscle cells. *J Appl Physiol* 78: 1555-1563, 1995
- 37) Noveral JP, Bhala A, Hintz RL, et al: Insulin like growth factor axis in airway smooth muscle cells. *Am J Physiol* 267: L761-L765, 1994
- 38) Hoshino M, Takahashi M, Aoike N: Expression of vascular endothelial growth factor, basic fibroblast growth factor, and angiogenin immunoreactivity in asthmatic airways and its relationship to angiogenesis. *J Allergy Clin Immunol* 107: 295-301, 2001
- 39) Pang L, Knox AJ: Effect of interleukin-1 beta, tumour necrosis factor-alpha and interferon-gamma on the induction of cyclooxygenase-2 in cultured human airway smooth muscle cells. *Br J Pharmacol* 121: 579-587, 1997
- 40) Lazzeri N, Belvisi MG, Patel HJ, et al: Effects of prostaglandin E2 and cAMP elevating drugs on GM-CSF release by cultured human airway smooth muscle cells: relevance to asthma therapy. *Am J Respir Mol Cell Biol* 24: 44-48, 2001
- 41) Johnson SR, Knox AJ: Synthetic functions of airway smooth muscle in asthma. *Trends Pharmacol Sci* 18: 288-292, 1997
- 42) Johnson PRA, Armour CL, Carey D, et al: Heparin and PGE-2 inhibit DNA synthesis in human airway smooth muscle cells in culture. *Am J Pharmacol* 269: 514-519, 1995
- 43) Hakonarson H, Gandhi S, Strusberg L, et al: Altered 5-lipoxygenase, epoxide hydrolase, LTC4 synthase, gamma-glutamyl transpeptidase, and leukotriene B4 and cys-LT1 receptor expression in atopic asthmatic sensitised airway smooth muscle [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med* 159: A401, 1999

長時間作用型 β_2 刺激薬に関する臨床的エビデンス

山 縣 俊 之, 一ノ瀬 正 和*
和歌山県立医科大学 第三内科 (*教授)

はじめに

β_2 刺激薬は気管支平滑筋の β_2 受容体を介して強い気管支拡張作用を発揮する。しかし、これまで我が国で用いられてきた短時間作用型 β_2 刺激薬は、効果持続時間が4～6時間と短く、急性症状出現時の発作治療薬としては有効でも、維持薬としての有効性は低かった。

これに対し、海外においては、1回の吸入で12時間以上の気管支拡張効果が持続する長時間作用型吸入 β_2 刺激薬が広く使用されており、世界保健機関の気管支喘息ガイドライン Global Initiative for Asthma 2002 (GINA 2002) でも、気管支喘息(以下、喘息)治療における長期管理薬として、中等症以上の持続型喘息で吸入ステロイド薬に併用すべき薬剤の一つとして推奨されている¹⁾。我が国でも、初の長時間作用型吸入 β_2 刺激薬キシナホ酸サルメテロールのドライパウダー製剤(セレベント[®])が2002年6月に発売され、臨床使用が可能となった。

本稿では、長時間作用型吸入 β_2 刺激薬サルメテロールの特徴、臨床的有効性、さらに安全性について、最近のエビデンスを交えながら述べる。

サルメテロールの特徴

サルメテロールは基本構造として親水性骨格(サリゲニンエタノールアミン)を主鎖に持ち、側鎖に長い疎水性(脂溶性)の置換基を有している。その結果、サルメテロールは細胞膜に取り込まれ、膜貫通部に存在する β_2 受容体の非活性部位に強く結合し、作用部位に長時間とどまることができる²⁾(図1)。そして側鎖中の酸素原子が蝶番の役割を果たすことで、親水性部分が β_2 受容体の活性部位と遊離・再結合を繰り返す。この特徴により、サルメテロールは1回の吸入で12時間以上効果が持続し³⁾、1日2回の吸入で十分な効果がみられる。しかし、効果の発現には約15分かかるため喘息の発作時のレスキューユースには適さず、長期管理薬、すなわち持続的な気管支拡張薬として用いるのに適している。

またサルメテロールは3種類存在する β 受容体のうち、気管支拡張作用に関与する β_2 受容体に対する親和性が高く、 β_1 受容体に対する親和性の約330倍であり、硫酸サルブタモールと比較して約50倍優れている⁴⁾。またサルメテロールは β_2/β_1 受容体選択性も85,000倍と優

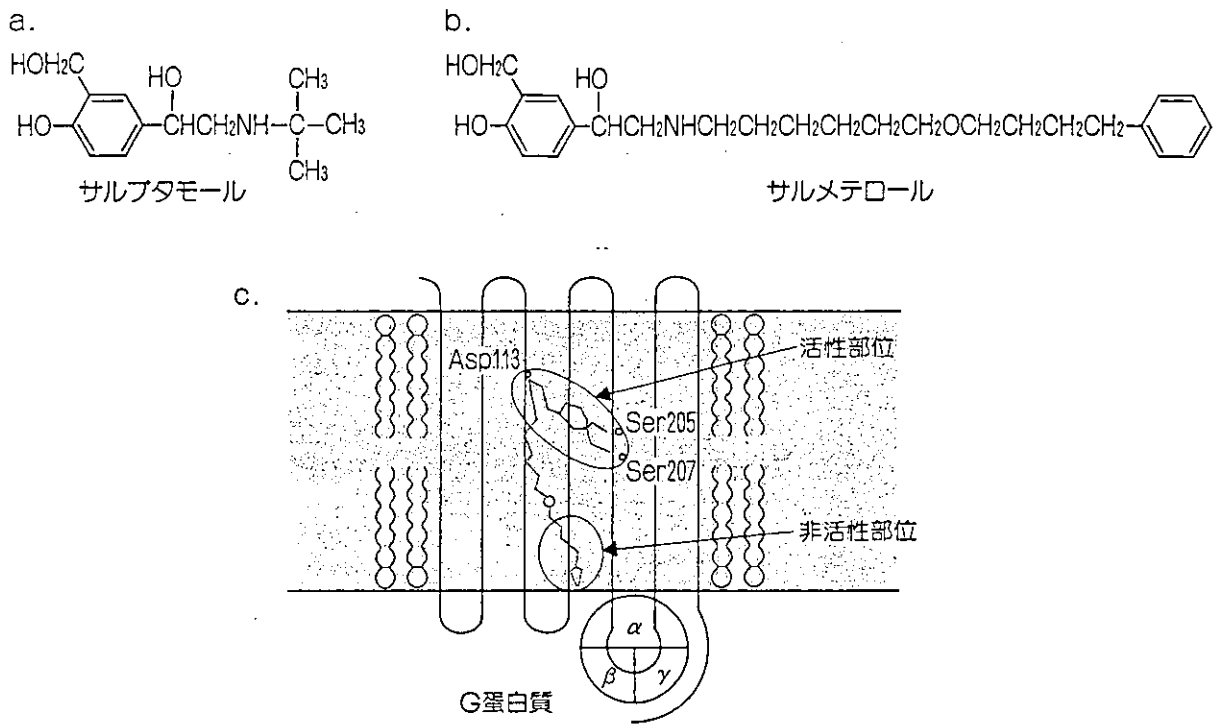


図1. サルメテロールの構造式と作用部位

a, b: 短時間作用型 β_2 刺激薬サルブタモール(a)とサルメテロール(b)の構造式
c: 親水性のサリゲニンヘッドが β_2 受容体の活性部位と結合, 疎水性の側鎖は膜貫通部の β_2 受容体非活性部位に結合する。

(文献2より改変引用)

れており, 現在我が国で市販されている β_2 刺激薬の中では最も β_2 受容体選択性が高い気管支拡張薬である⁵⁾。

喘息に対するサルメテロールの臨床効果

中等症から重症の持続型喘息を対象とした検討では, 短時間作用型吸入 β_2 刺激薬のサルブタモールの定期使用と比較して, サルメテロールは有意にピークフロー値や1秒量などの肺機能, 日中・夜間の喘息症状を改善し, 発作時の短時間作用型 β_2 刺激薬の頓用吸入回数を減少させる^{6,7)}。 β_2 刺激薬は長期使用や頻回の頓用使用において効果の減弱(タキフィラキシー)が問題となる。しかし, サルメテロールの効果に

は耐性が生じにくく, 投与1日目と12週目では気管支拡張効果の程度や持続時間は同程度であり⁸⁾, 1年に及ぶ長期使用においても効果の減弱は認められない^{6,7)}。さらにサルメテロールの定期使用中でも, 短時間作用型吸入 β_2 刺激薬による気管支拡張効果は保たれるため, 発作時の頓用として従来の短時間作用型吸入 β_2 刺激薬が使用可能である⁹⁾。

このようにサルメテロールは長時間に及ぶ気管支拡張効果から長期管理薬として適しているが, 短時間作用型 β_2 刺激薬と同様に抗炎症作用が弱いため, 気道の慢性炎症に対する改善効果には乏しい。したがってサルメテロール単独では気管支喘息の長期管理は不十分であり, 抗炎症効果を持つ吸入ステロイド薬との併用が推

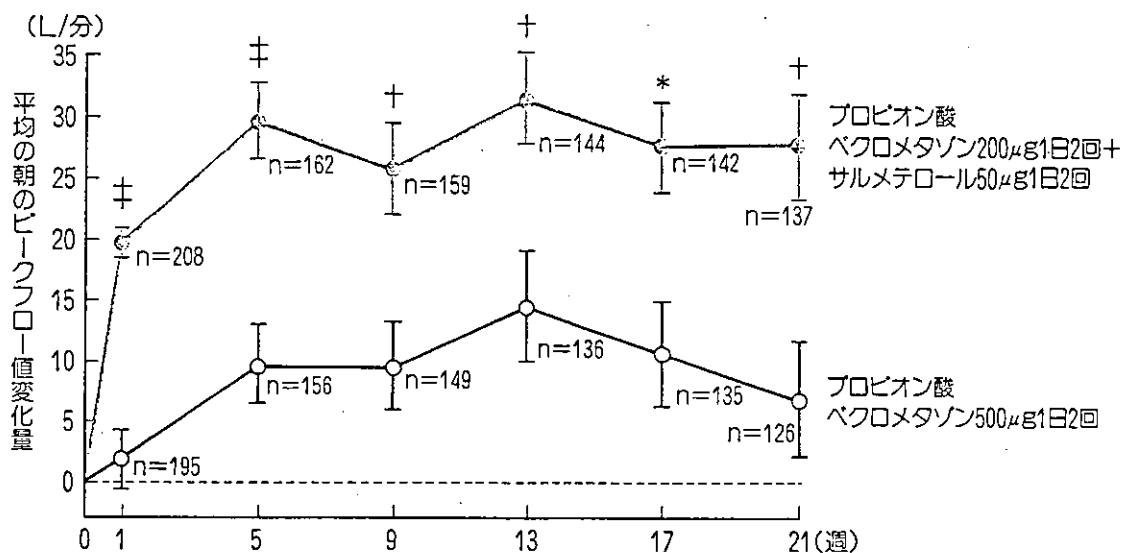


図2. 吸入ステロイド薬増量と吸入ステロイド薬+サルメテロールの効果の比較

少量のベクロメタゾンでコントロール不十分な喘息症例において、ベクロメタゾンを2倍以上に増量するよりも、サルメテロールを併用する方がベースラインからの朝のピークフロー値の改善効果に優れる。

* = $p < 0.05$, † = $p < 0.01$, ‡ = $p < 0.001$

(文献12より改変引用)

奨される。実際、両者を併用することにより、それぞれ単剤で使用した場合に比較して、さらに有意な肺機能、自覚症状の改善が認められる^{10,11)}。また低用量～中等量の吸入ステロイド薬で十分に症状のコントロールができない喘息例に対し、従来は吸入ステロイド薬の増量で対応することが多かったが、ステロイド薬を2倍以上に増量するよりも、ステロイド薬吸入量はそのままでサルメテロールを併用する方が明らかに肺機能や自覚症状の改善効果が高いとする多くの報告がみられ¹²⁻¹⁵⁾(図2)、最近のメタアナリシスの結果でもステロイド薬の増量よりもサルメテロールを併用する方が、喘息症状の急性増悪の予防(図3)も含め、さまざまな面で有効性の高いことが示されている¹⁶⁾。

現在、そのほかの併用薬として、抗ロイコトリエン薬や徐放性テオフィリン薬もしばしば用いられており、いずれも吸入ステロイド薬との併用により治療効果が増強される。しかし、モ

ンテルカストを併用した場合に比べ、サルメテロールの併用ではさらに優れた効果がみられ^{17,18)}(図4)、また徐放性テオフィリン薬併用との比較におけるメタアナリシスの結果でも同様の成績が示されている¹⁹⁾(図5)。以上のことから、現時点の喘息治療においては、GINA2002のガイドライン¹⁾でも推奨されているように、吸入ステロイド薬の単独治療で十分なコントロールが得られない場合、まずサルメテロールの併用を行うことが妥当であると考えられる。

サルメテロールの安全性

上述したように、サルメテロールは β_2 選択性が非常に高く、 β 刺激薬で一般にみられる心刺激作用由来の動悸、頻脈、不整脈などの副作用は少なく、長期間の使用においても心血管系の副作用発現リスクの増大はみられない²⁰⁾。さらにサルメテロールは気管支平滑筋に存在する β_2 受容体の一部にのみ作用する部分的作動薬

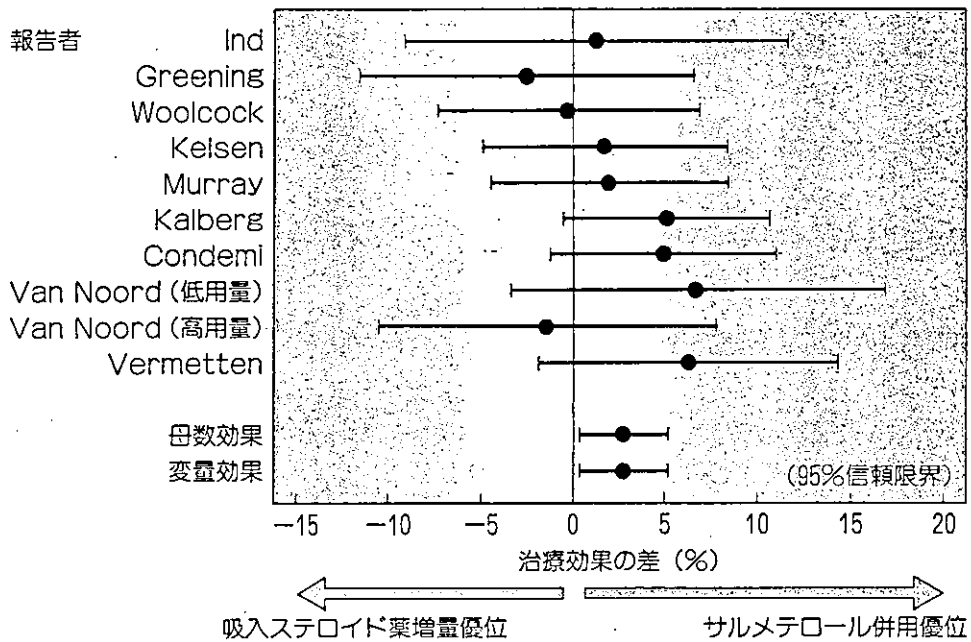


図3. サルメテロール併用による喘息増悪の予防効果

低用量～中等量の吸入ステロイド薬で症状が十分にコントロールできない喘息症例において、吸入ステロイド薬を増量するよりも、サルメテロールを併用する方が喘息症状の増悪に対する予防効果に優れる。

(文献16より改変引用)

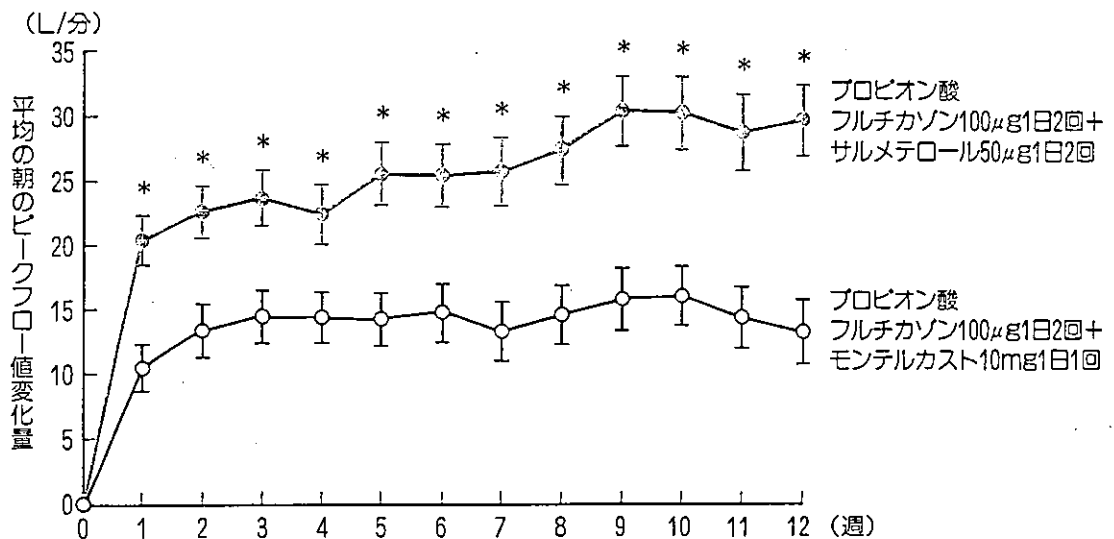


図4. 吸入ステロイド薬の併用薬としてのモンテルカストとサルメテロールの効果の比較

吸入ステロイド薬にモンテルカストを併用するよりも、サルメテロールを併用する方が、朝のピークフロー値は約2倍の改善がみられ、さらにこの効果は12週後まで継続して認められる。

* = $p < 0.01$

(文献17より改変引用)

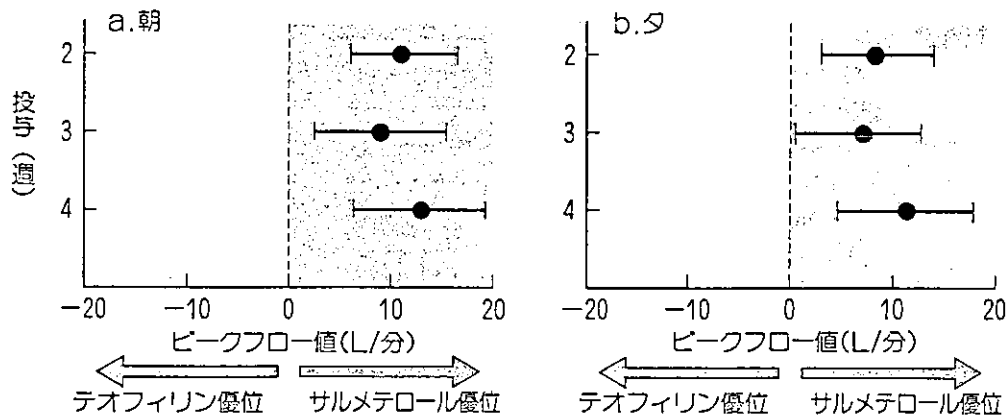


図5. メタアナリシスによる徐放性テオフィリン薬とサルメテロールの比較

投与2, 3, 4週後のいずれにおいても, 朝(a), 夕(b)のピークフロー値の改善効果は徐放性テオフィリン薬に比較して, サルメテロールでより優れている(95%信頼限界).

(文献19より改変引用)

であるため, 短時間作用型 β_2 刺激薬にしばしばみられる振戦, 低カリウム血症などの副作用も起こりにくい. 上述の種々の比較試験においても, サルメテロールの使用は副作用の発現増加をもたらさないことが示されている. また吸入ステロイド薬との併用を行っている限り, 喘息死の頻度が増加したとする報告はみられない.

おわりに

長時間作用型吸入 β_2 刺激薬のサルメテロールは吸入ステロイド薬と併用することにより優れた臨床効果が得られ, 吸入ステロイド薬単独ではコントロール不十分な中等症~重症の持続型喘息症例における有効な選択肢の一つであり, 併用療法の第一選択薬として推奨される. しかし, サルメテロール単独では抗炎症作用が不十分であり, 抗炎症作用を持つステロイド薬, とくに吸入ステロイド薬に追加して併用で使用されるべき薬剤であることに十分留意する必要がある.

文献

- 1) Global Initiative for Asthma Workshop Report 2002. Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI / WHO Workshop Report. National Institutes of Health, National Heart Lung and Blood Institute, 2002.
- 2) Johnson M : The beta-adrenoceptor. *Am J Respir Crit Care Med* **158** : S146, 1998.
- 3) Kemp JP *et al* : Dose-response study of inhaled salmeterol in asthmatic patients with 24-hour spirometry and Holter monitoring. *Ann Allergy* **70** : 316, 1993.
- 4) Kikkawa H *et al* : Differential contribution of two serine residues of wild type and constitutively active beta2-adrenoceptors to the interaction with beta2-selective agonists. *Br J Pharmacol* **121** : 1059, 1997.
- 5) Johnson M : Development of the long-acting beta2-agonist, salmeterol. *In Treatment of Asthma: The Long-Acting beta-2-Agonists*, ed by Kummer F, p43, Springer Medicine, Springer Wien New York, 1998.
- 6) Britton MG *et al* : A twelve month comparison of salmeterol with salbutamol in asthmatic patients. European Study Group. *Eur Respir J* **5** : 1062, 1992.
- 7) Lundback B *et al* : Twelve month comparison of salmeterol and salbutamol as dry

- powder formulations in asthmatic patients. European Study Group. *Thorax* **48** : 148, 1993.
- 8) Pearlman DS : Long-acting beta 2-agonist salmeterol compared with albuterol in maintenance asthma therapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* **75** : 180, 1995.
 - 9) Nelson HS *et al* : Lack of subsensitivity to albuterol after treatment with salmeterol in patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* **159** : 1556, 1999.
 - 10) Kavuru M *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* **105** : 1108, 2000.
 - 11) Shapiro G *et al* : Combined salmeterol 50 microg and fluticasone propionate 250 microg in the diskus device for the treatment of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* **161** : 527, 2000.
 - 12) Greening AP *et al* : Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. Allen & Hanburys Limited UK Study Group. *Lancet* **344** : 219, 1994.
 - 13) Condemi JJ *et al* : The addition of salmeterol to fluticasone propionate versus increasing the dose of fluticasone propionate in patients with persistent asthma. Salmeterol Study Group. *Ann Allergy Asthma Immunol* **82** : 383, 1999.
 - 14) van Noord JA *et al* : Addition of salmeterol versus doubling the dose of fluticasone propionate in patients with mild to moderate asthma. *Thorax* **54** : 207, 1999.
 - 15) Ind PW *et al* : Addition of salmeterol to fluticasone propionate treatment in moderate-to-severe asthma. *Respir Med* **97** : 555, 2003.
 - 16) Shrewsbury S *et al* : Meta-analysis of increased dose of inhaled steroid or addition of salmeterol in symptomatic asthma (MIASMA). *BMJ* **320** : 1368, 2000.
 - 17) Nelson HS *et al* : Fluticasone propionate/salmeterol combination provides more effective asthma control than low-dose inhaled corticosteroid plus montelukast. *J Allergy Clin Immunol* **106** : 1088, 2000.
 - 18) Ringdal N *et al* : The salmeterol/fluticasone combination is more effective than fluticasone plus oral montelukast in asthma. *Respir Med* **97** : 234, 2003.
 - 19) Davies B *et al* : The efficacy and safety of salmeterol compared to theophylline: meta-analysis of nine controlled studies. *Respir Med* **92** : 256, 1998.
 - 20) Chervinsky P *et al* : Long-term cardiovascular safety of salmeterol powder pharmacotherapy in adolescent and adult patients with chronic persistent asthma: a randomized clinical trial. *Chest* **115** : 642, 1999.

IgEと気道過敏性

Relationship between hyperresponsiveness and serum IgE

松永 和人・一ノ瀬正和*

Kazuto Matsunaga Masakazu Ichinose

和歌山県立医科大学 第3内科・教授*

Summary

疫学的に血清IgEレベルと気道過敏性は正の相関を示すことが報告されており、この相関は加齢とともに強くなる。IgEはそれ自体にコリン作動性神経末端からのアセチルコリン放出増加作用があり、気管支平滑筋トーンの亢進に伴う気流制限に寄与することが示唆されている。つまりIgEは興奮性(気道収縮性)神経の機能亢進を介する機序にて気道過敏性亢進に関与している可能性がある。今後、抗IgE抗体を用いた検討により気道過敏性の機序におけるIgEの役割について解明が進んでいくことが期待される。

Key words

気管支喘息、気道過敏性、IgE、アセチルコリン、コリン作動性神経

はじめに

気管支喘息は気道の慢性炎症性疾患であり、気道過敏性亢進、可逆性の気道収縮を特徴とする。喘息患者は、健常者では影響されない程度のアレルゲン、冷気、化学物質などの刺激によっても気道収縮を引き起こす。これは喘息患者において気道が刺激に対して反応を起こしやすい状態、つまり気道の反応性が亢進しているためである。これがいわゆる気道過敏性であり、喘息患者では健常者の30~100倍の気道過敏性が存在するといわれている。B細胞より産生されるIgEは肥満細胞、好酸球、マクロファージの活性化に関与し、即時型気道収縮反応や気道炎症に重要な役割を果たしている。気道過敏性のメカニズムにおいてIgEがどのように関わっているかは不明な点も多いが、本編では疫学的、基礎的な検討成績を紹介しながらこの両者の関連について概説を試みたい。

I IgEと気道過敏性に関する疫学的検討

IgEと気道過敏性の関連について、Searsらはニュージーランドの11歳児を対象に検討している¹⁾。

血清非特異的IgEレベルを、32IU/mL以下、32～99、100～315、316～999IU/mL、1000IU/mL以上の5段階に分けたときのそれぞれの気道過敏性陽性率は、0.9、3.4、12.2、17.9、52.8%であり、IgEレベルと気道過敏性との間に有意な正の相関が認められた。さらに興味深いことに、IgEレベルと気道過敏性との相関は気管支喘息や喘鳴などのアレルギー性疾患の既往歴がない症例にも認められたことを報告している(図1)。またKono²⁾らは1歳の幼児から16歳の小児までを対象とし、IgEと気道過敏性との相関に及ぼす加齢の影響について検討している。4歳以下の幼児についてはIgEレベルと気道過敏性との間に相関は認めず、5～10歳の小児においては弱い相関が(p=0.044)、10～16歳の小児において最も強い相関が認められ(p=0.014)、IgEと気道過敏性との相関が加齢とともに強くなっていくことを示した。また加齢に伴い陽性である特異的IgEが食物抗原からダニ抗原、ハウスダストに移行する傾向があることから、経年的な環境抗原の吸入が加齢に伴うIgEレベルの上昇と気道過敏性亢進に寄与している可能性を示唆している。他にも血清IgEレベルと気道過敏性の関連について検討した報告は多数あり³⁾⁻⁵⁾、疫学的には両者に相関が認められるとの報告が多い。

II IgEと肺の自律神経機能

1. 肺の自律神経支配

肺は豊富な自律神経系の支配を受けており、これら神経系は機能的な面から交感神経、コリン作動性神経、抑制性NANC(nonadrenergic noncholinergic)神経、興奮性NANC神経の大きく4つに分けられる⁶⁾。これらの神経系は、ノルエピネフリン、アセチルコリンなどのさまざまな神経伝達物質を放出し、気道や血管の平滑筋収縮や弛緩を介し気道内腔径や血流量の調節を行っている。さらにこれら神経伝達物質は炎症細胞に対して作用するだけでなく、気道の分泌、血管透過性にも関与し、気道炎症の面からも重要な調節因子と考えられる。コリン作動性神経はアセチルコリンを伝達物質とし、ヒト気道平滑筋収縮に関し最も強力な神

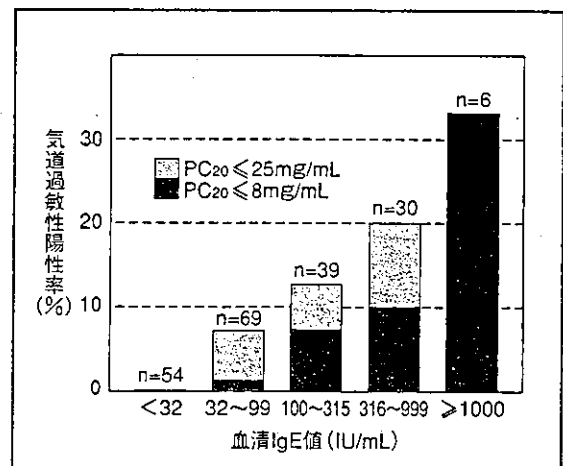


図1. アトピー歴のない小児における血清IgE値と気道過敏性の相関¹⁾

PC₂₀: FEV₁が20%低下する気道収縮薬の濃度

経である。解剖学的には脳幹部の疑核より始まり、気道壁で神経節を形成し節後線維が気道平滑筋、血管、分泌腺に分布する。気道に放出されたアセチルコリンはムスカリン(M)受容体を介して作用する。

2. コリン作動性神経と喘息

コリン作動性神経の遠心路は、知覚神経の刺激によって反射的に興奮すると考えられる。知覚神経の興奮は気道のirritant receptorやC線維が炎症性メディエーターや刺激ガスにより刺激され起こる(図2)。気道上皮の障害は知覚神経を露出させ神経の易刺激性をきたし、炎症性気道疾患ではコリン作動性神経の反射経路の緊張が高まっていると考えられる。さらに、神経末端のM₂受容体はアセチルコリンの放出を調節するオートリセプターとして作用するが、この機能はウイルス感染、好酸球由来の顆粒蛋白、活性酸素などで障害を受け、その結果、アセチルコリンの過放出が起こる⁷⁾。気管支喘息患者の気道においてはM₂受容体の機能低下があり、アセチルコリン放出の抑制機序が十分に働かないと考えられている⁸⁾。また気管支喘息患者や慢性閉塞性肺疾患患者は抗コリン薬の吸入により、健康人に比べ大きな気道拡張が認められることから、これらの患者では本神経系の機能亢進があると考えられる。

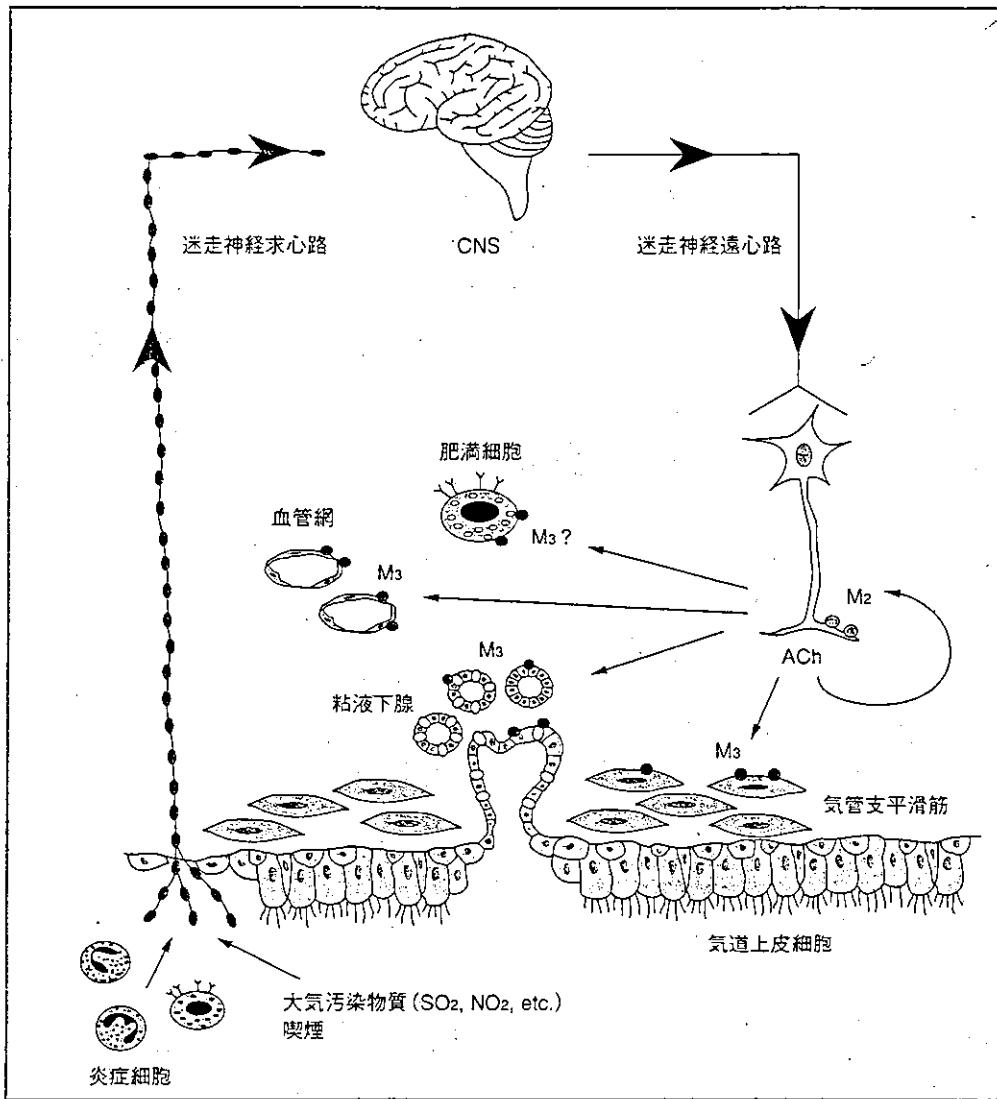


図2. 気道におけるコリン作動性神経路⁶⁾
 CNS: 中枢神経

3. コリン作動性神経とIgE

Larsenらは卵白アルブミンにて感作したマウスから気道平滑筋を摘出し電気刺激およびメサコリン添加を行った検討より, IgEがコリン作動性神経の反応性亢進に関与している可能性を示した⁹⁾。ヒト気道を喘息患者の高IgE血清で受動感作した場合, 気道平滑筋のヒスタミンなどに対する反応性亢進が起こるが, これは平滑筋細胞膜のvoltage dependent Ca^{2+} チャンネルの機能変化によるものとこれまで説明されていた¹⁰⁾。しかし患者血清の場合, IgEの

みならずIgE/antigen複合体やサイトカインを含み, 純粋にIgEによる作用とは断定できない。Ichinoseらは肺癌手術で得られたヒト気管支をIgEおよび60°Cで不活化処理したIgE(コントロール)にて2時間インキュベートし, 迷走神経電気刺激による気道平滑筋収縮反応を観察しヒト気道のコリン作動性神経機能へのIgEの作用について検討した¹¹⁾。IgEでインキュベートした気管支ではコントロールに比べ, 電気刺激による気道収縮反応が増強した。一方, 外因性に投与したアセチルコリンによる気道平滑筋