

収縮反応はIgEにより影響されなかった。さらに、気道の電気刺激によるアセチルコリン放出量もIgEにより増加した(図3)。これらの結果より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ることが示唆されたと報告している。また*in vivo*においてはEndohらが健常者、血清IgE低レベルのアレルギー性鼻炎患者、血清IgE高レベルのアレルギー性鼻炎患者を対象に、抗コリン薬である臭化トロピウムと β_2 刺激薬である硫酸オルシブレンナリンを投与し、血清IgEレベルとFEV₁の変化量との相関について検討している¹²⁾。すべての対象症例のFEV₁は予測値の80%以上で

あったが、FEV₁と血清IgEレベルとの間には有意な負の相関を認めた。また臭化トロピウム投与により、血清IgE高レベルのアレルギー性鼻炎患者群では他の2群と比べ有意なFEV₁の改善が認められた(図4)。一方で硫酸オルシブレンナリン投与による気道拡張反応には3群間に有意差は認められなかった。これらの結果より閉塞性肺機能障害はなくてもIgEは気管支平滑筋トーンの亢進に伴う気流制限に関わり、この気流制限にはコリン作動性神経系が関与することが示唆された。これらの結果とIgEと気道過敏性に関する疫学的検討結果を併せて考えれば、IgEは興奮性(気道収縮性)神経

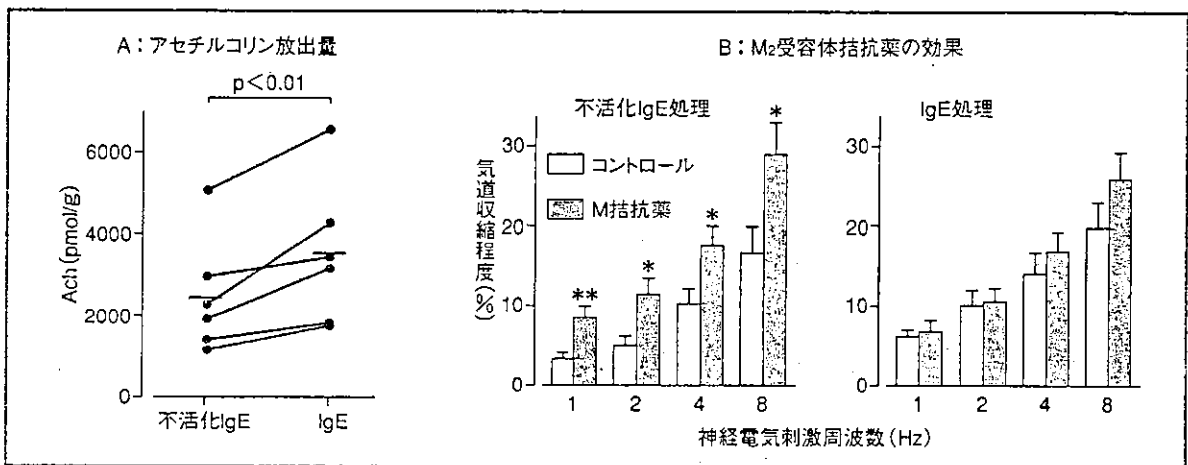


図3. IgEによるコリン作動性神経機能亢進¹¹⁾

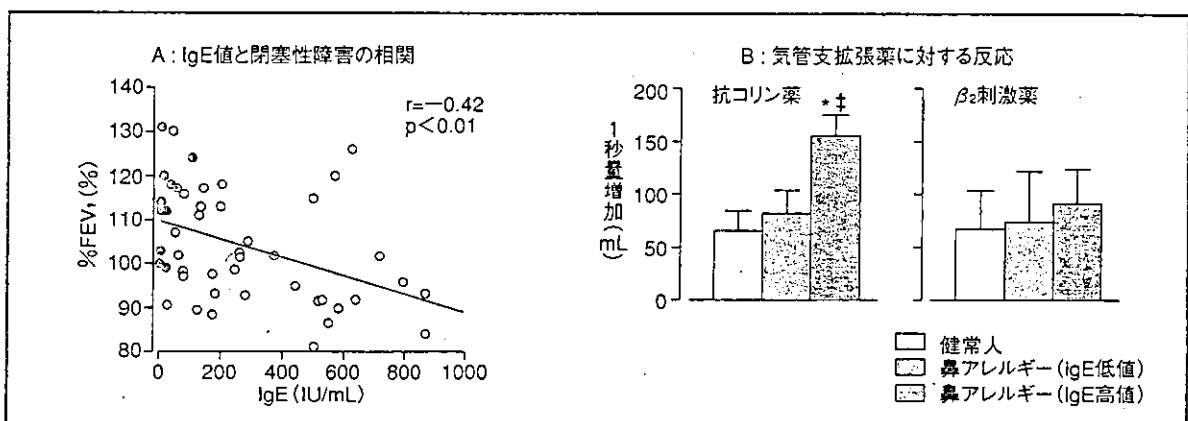


図4. 血清IgE値と閉塞性障害の相関, 気管支拡張薬に対する反応¹²⁾
健常人11名, 鼻アレルギー36名

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。

III 抗IgE抗体と気道過敏性

ヒト化モノクローナル抗IgE抗体 (rhuMAb-E25) が開発され、臨床治験が進められている。Bouletらは安定期の軽症喘息患者20例を対象とし、rhuMAb-E25とプラセボの気道過敏性に及ぼす影響について比較検討している¹³⁾。rhuMAb-E25投与7日目にはfree IgE濃度 (rhuMAb-E25と結合していないIgE) は有意に減少しはじめ、投与前と比べ投与77日目には288 ± 124 ng/mLから30 ± 11 ng/mLに減少していた。アレルゲン吸入負荷による間接刺激の即時型気道収縮反応は、rhuMAb-E25投与27日目に有意な改善が認められ、メサコリン吸入負荷による直接刺激の即時型気道収縮反応でも、rhuMAb-E25投与77日目に有意な改善が認められた。現在、慢性気管支喘息に対する薬物療法を中心である吸入ステロイド療法は気道過敏性を改善させるが¹⁴⁾、その改善が不十分なため難治化している症例も存在する。これらの症例の中でIgEが気道過敏性亢進に強く関与している症例においては、抗IgE抗体による気道過敏性の改善が、喘息コントロールの改善に繋がっていく可能性がある。

おわりに

IgEと気道過敏性との間に相関を認める疫学的な報告は多いものの、気道過敏性のメカニズムにおけるIgEの役割については不明な点が多く、さらなる検討が必要である。今後、抗IgE抗体を用いた臨床検討においてこの問題の解明が進んでいくことが期待される。

文 献

- 1) Sears MR, Burrows B, Flannery EM, et al : Relation between airway hyperresponsiveness and serum IgE in children with asthma and in apparently normal children. *N Engl J Med* 325 : 1067-1071, 1991
- 2) Kono M, Mochizuki H, Arakawa H, et al : Age-dependent relationship between bronchial hyperresponsiveness to methacholine and total

- serum IgE level in asthmatic children. *Ann Allergy* 87 : 33-38, 2001
- 3) Stein RT, Holberg CJ, Morgan WJ, et al : Peak flow variability, methacholine responsiveness and atopy as markers for detecting different wheezing phenotypes in childhood. *Thorax* 52 : 946-952, 1997
- 4) Cockcroft DW, Ruffin RE, Firth PA, et al : Determinants of allergen-induced asthma ; dose of allergen, circulating IgE antibody concentration, and bronchial responsiveness to inhaled histamine. *Am Rev Respir Dis* 120 : 1053-1058, 1979
- 5) O'Connor GT, Sparrow D, Segal MR, et al : Smoking, atopy, and methacholine airway responsiveness among middle-aged and elderly men ; the Normative Aging Study. *Am Rev Respir Dis* 140 : 1520-1526, 1989
- 6) 一ノ瀬正和 : 下気道一喘息患者はなぜ気道過敏性が亢進しているか。アレルギーの領域 3 : 31-37, 1996
- 7) Jacoby DB, Gleich GJ, Fryer AD, et al : Human eosinophil major basic protein is an endogenous allosteric antagonist at the inhibitory muscarinic M2 receptor. *J Clin Invest* 91 : 1314-1318, 1993
- 8) Barnes PJ : Muscarinic receptor subtypes ; implication for lung disease. *Thorax* 44 : 161-167, 1989
- 9) Larsen GL, Renz H, Loader JE, et al : Airway response to electrical field stimulation in sensitized inbred mice ; passive transfer of increased responsiveness with peribronchial lymph nodes. *J Clin Invest* 89 : 747-752, 1992
- 10) Raeburn D, Roberts JA, Rodger IW, et al : Concentration-related differences in the effects of the Ca²⁺ agonist BAY K8644 in human bronchus in vitro. *Gen Pharmacol* 19 : 399-402, 1988
- 11) Ichinose M, Miura M, Tomaki M, et al : Incubation with IgE increases cholinergic neurotransmission in human airways in vitro. *Am J Respir Crit Care Med* 154 : 1272-1276, 1996
- 12) Endoh N, Ichinose M, Takahashi T, et al : Relationship between cholinergic airway tone and serum immunoglobulin E in human subjects. *Eur Respir J* 12 : 71-74, 1998
- 13) Boulet LP, Chapman KR, Cote J, et al : Inhibitory effects of an Anti-IgE antibody E25 on allergen-induced early asthmatic response. *Am J Respir Crit Care Med* 155 : 1835-1840, 1997
- 14) The Childhood Asthma Management Program Research Group : Long term effects of budesonide or nedcromil in children with asthma. *N Engl J Med* 343 : 1054-1063, 2000

気道過敏性における最近の知見

—ノ瀬正和

要 旨

気道過敏性の亢進とは、わずかな刺激物質の吸入で、気道狭窄をきたすことで、気管支喘息の重要な病態の一つである。この亢進には気道平滑筋、自律神経系、気道上皮、微小血管、炎症細胞等多様な細胞群が関与しており、それぞれの制御が喘息治療に繋がる。慢性閉塞性肺疾患（COPD）でも気道過敏性亢進が認められるが、これは予め気道が狭窄しているという物理学的因子によるもので喘息とは機序が異なる。

〔日内会誌 93：794～799, 2004〕

Key words：気管支喘息，COPD，気道平滑筋，自律神経，気道炎症

はじめに

気道過敏性とは、非特異的の刺激に対して気道が反応する度合いのことであり、喘息患者で亢進していることは古くから知られており、国際ガイドラインでも気流制限とならび本疾患の最も重要な徴候として位置付けられている¹⁾。臨床の場で気道過敏性を測定する場合には、アセチルコリン、ヒスタミン等の吸入を行い、スパイログラムや体プレチスモグラフで気道内径の狭窄程度をモニターし評価する。気道狭窄は、気道平滑筋の収縮、気道血管の拡張及び血管透過性亢進による気道壁の浮腫、分泌物による気道内径の占拠等によって起こる。つまり、気道平滑筋、血管、分泌腺・上皮、さらにこれらの反応に影響する気道の神経系、炎症細胞などの種々の細胞の反応性すべてが気道過敏性の亢進に関与している²⁾。

刺激には、気道平滑筋・血管を直接的に刺激して気道狭窄をおこすもの（アセチルコリン・ヒスタミン）と、肥満細胞のメディエーターや

知覚神経神経刺激による神経伝達物質放出を介して二次的に狭窄をおこすもの（運動による気道粘膜面の高浸透圧刺激や知覚神経刺激）とがある（図1）。直接刺激に対する気道過敏性の亢進は気管支喘息だけでなく慢性閉塞性肺疾患（COPD）でも認められるが、間接刺激に対する気道過敏性は喘息特異的であり、疾患の病態を考える上で重要な意味を持つ。

気道過敏性亢進には気道炎症をはじめいくつかの因子が関与しているが、最近では遺伝的関与も指摘されている。本稿では、気道過敏性亢進の機序について我々の最近の報告を中心に解説する。

1. 気道過敏性の規定因子

1) 気道炎症

気道炎症が気道過敏性を亢進させることは、①喘息患者で気道炎症と気道過敏性が相関すること、②動物モデルで抗原或いはオゾンやラジカルで気道炎症を起こすと一過性に過敏性が亢進すること等から容易に推定される^{3,4)}。さらに後述するステロイド治療による気道過敏性改善効果も、気道炎症の改善によるところが大きい

いちのせ まさかず：和歌山県立医科大学内科学第三講座

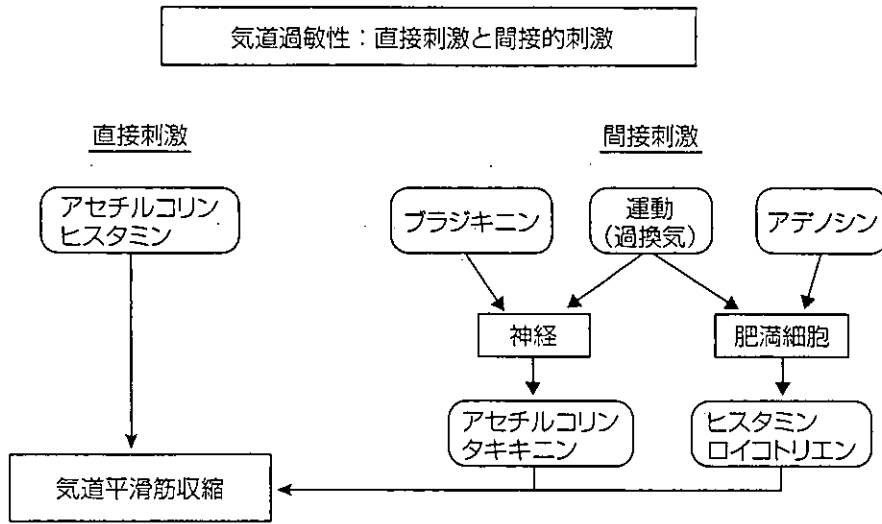


図 1. 直接・間接刺激による気道反応.

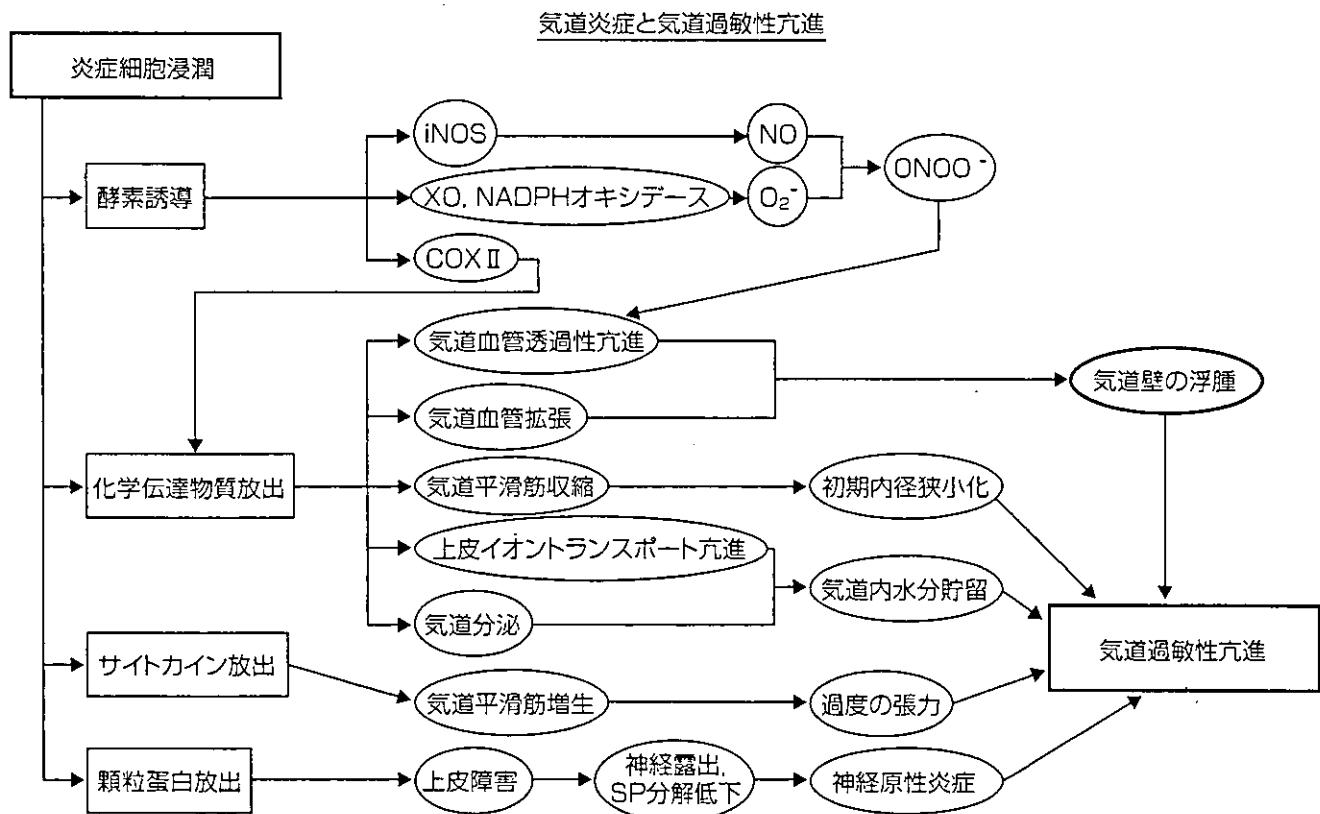


図 2. 気道炎症から気道過敏性亢進に至る機序.

と考えられる⁵⁾.

気道炎症が気道過敏性を亢進させる機序は、気道壁の浮腫、神経系の異常、上皮障害等の経路を介してのものが主と考えられる (図 2).

2) 初期気道内径

気道抵抗は気道内径の 4 乗に逆比例する。予め気道平滑筋の収縮、気道壁の肥厚等で気道内径が狭くなっていれば、その後の刺激による気道の狭小化がより顕著に認められる (気道過敏

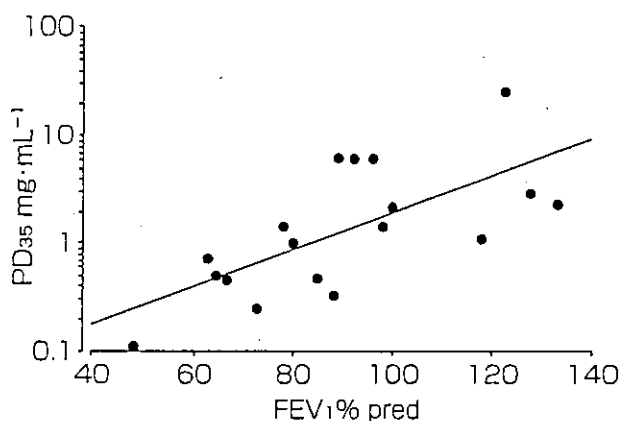


図3. 気道過敏性の程度 (PD35) と初期気道内径 (一秒量, FEV1) の相関 (文献7より引用).

性の亢進が認められる)^{6,7)}. 実際, 喘息及び慢性閉塞性肺疾患患者における気道過敏性は, 1秒量で表した気道の初期内径と良く相関する (図3)⁷⁻⁹⁾.

3) 気道壁の浮腫及び内腔への液体成分漏出

気道壁の浮腫は, 炎症性メディエーターによる気管支動脈灌流領域の血管拡張(鬱血), および血管透過性亢進によっておこる血漿成分の気道組織への漏出によって起こる. 血管透過性亢進の起こる場合は, postcapillary venuleであるが,

ここの血管内皮が化学伝達物質やサブスタンスPにより収縮し, 内皮間隙が開大し血漿成分が血管内から組織へ漏出する. 気道壁の肥厚は, 先に述べた気道内径の狭小化, および肺弾性圧(気道が虚脱しないように気道壁を外側へ向かって広げようとする力)の気道への影響を低下させることにより, 気道収縮物質による反応性を亢進させる. 実際, 我々のネコを用いた*in situ*の気管支動脈灌流モデルにブラジキニン投与すると, 気道壁の浮腫の程度に相関した気道過敏性亢進が認められた¹⁰⁾.

気道内腔への液体成分貯留は, 血管透過性亢進, 気道分泌, 上皮のイオントランスポート亢進によっておこるが, 液性成分の気道内腔占拠および, 表面張力により気道過敏性亢進をきたす¹¹⁾.

ステロイドによる気道狭窄・過敏性の改善は, これら気道壁の浮腫・気道分泌の抑制が大きく寄与していると考えられる.

4) 神経系の異常

気道は, ①交感神経(アドレナリン作動性), ②コリン作動性神経, ③興奮性非コリン非アドレナリン作動性 (excitatory nonadrenergic non-

表. ヒト気道の自律神経支配 (文献12より引用)

			Airway smooth muscle	Bronchial vessels	
				tone	leak
○ ADRENERGIC	NE	α-Adrenoceptors	C	C	-
		β-Adrenoceptors	D	D	-
	NPY	NPY-receptors	-	C	-
○ CHOLINERGIC	ACh	Muscarinic receptor	C	D	-
○ NANC	i-NANC	VIP	D	D	-
		NO	D	D	?
	e-NANC	Tachykinins	C	D	+
	e-NANC	CGRP	-	D	-

NANC=nonadrenergic noncholinergic, i=inhibitory, e=excitatory, NE=norepinephrine, NPY=neuropeptide Y, ACh=acetylcholine, VIP=vasoactive intestinal peptide, NO=nitric oxide, CGRP=calcitonin gene-related peptide, NK=neurokinin, C=constriction, D=dilation.

cholinergic, e-NANC) 神経, ④抑制性NANC (inhibitory NANC, i-NANC) 神経の4つの神経系によって支配されている。これら神経はそれぞれの神経伝達物質を介して, 気道平滑筋の収縮・拡張のみならず, 分泌腺や血管にも作用する。これら神経のうち, ②・③の神経系の機能亢進或いは①・④の神経系の機能低下は, 気道過敏性亢進に至る, 重要な因子と考えられる(表)¹²⁾。

神経系の機能異常には, 後述する化学伝達物質やサイトカインによる知覚神経のsensitization, 気道上皮障害による知覚神経の露出(易刺激性)や神経伝達物質(サブスタンスP)の分解障害が関与する。先に述べたiNANC神経の伝達物質は, VIPとNOであるが, 我々の検討では, この両者がアレルギー性気道炎症時に機能低下に陥る。その機序は, VIPの場合は肥満細胞から放出されるトリプテースによる分解であり¹³⁾, NOの場合は炎症細胞由来の活性酸素類によるNOの失活である¹⁴⁾。

5) 化学伝達物質

炎症性メディエーター(化学伝達物質)のなかで, 血小板活性化因子(PAF)がヒトで気道過敏性亢進をきたすことが報告されている¹⁵⁾。

6) 気道上皮障害

気道上皮は吸入物質に対してバリアーとなるだけでなく, 気道平滑筋拡張物質を放出する。また, 上皮にはヒスタミン分解酵素(HMT)やサブスタンスPなどのタキキニン分解酵素(NEP)が密に存在している。さらに, 上皮には知覚神経が豊富に分布している。つまり, 喘息等で認められる上皮の障害・剝離は, ①吸入した気道収縮物質の標的器官(気道平滑筋, 血管)への到達の容易化, ②内因性気道拡張物質の減弱化, ③気道収縮物質(ヒスタミン, サブスタンスP)の分解機能不全等により, 気道過敏性亢進をきたす。

7) 標的器官レベルでの異常

気道平滑筋・血管, 分泌腺自体の反応性が亢

進しても気道過敏性は亢進する。例えばこれらの器官でヒスタミン(H1), アセチルコリン(M3)受容体の数の増加, あるいは受容体刺激後のセカンドメッセンジャーレベルでの反応性の亢進である。しかし今までの所, 疾患或いは疾患モデルで標的器官レベルでの反応性亢進が認められたという報告はない。

一方, 標的器官の細胞増生は, 個々の細胞レベルでの反応性が増強していなくても, 器官全体の反応性亢進が起こると考えられる。実際, 平滑筋細胞の増生(喘息, 慢性気管支炎), 分泌腺の過形成(慢性気管支炎), 気道血管の増生(喘息)が報告されており, これらの疾患での気道過敏性亢進の一因かもしれない。

2. 各疾患での気道過敏性亢進の差異

気道過敏性亢進が喘息や慢性閉塞性肺疾患で認められることは前述したが, 健常人でも数パーセントで認められる(Cockcroftによれば3.9%)。健常人に認められる気道過敏性亢進の意義の詳細は明らかでないが, 最近の報告では喘息への移行の危険因子と考えられる¹⁶⁾。

喘息と慢性閉塞性肺疾患での気道過敏性の差異については, 以下の2つが報告されている。まず, 慢性閉塞性肺疾患患者の気道過敏性は, 気道内径の初期値と非常によい相関を示す。つまり, 先の気道過敏性の規定因子で述べたいくつかの他の因子の関与は極めて少ないと言える。一方, 喘息に関しては, 気道内径の初期値と相関があるという報告と⁹⁾, そうでないという報告があるが⁸⁾, どちらの報告でも気道内径の初期値が正常であっても気道過敏性亢進は存在するという点では一致している。これらのことは, 喘息における気道過敏性亢進には, 先の規定因子で述べたいくつかの因子が複数関与していることを示している。

二つめは, 喘息の気道過敏性が先にも述べたように間接的な刺激(例えばブラジキニン吸入

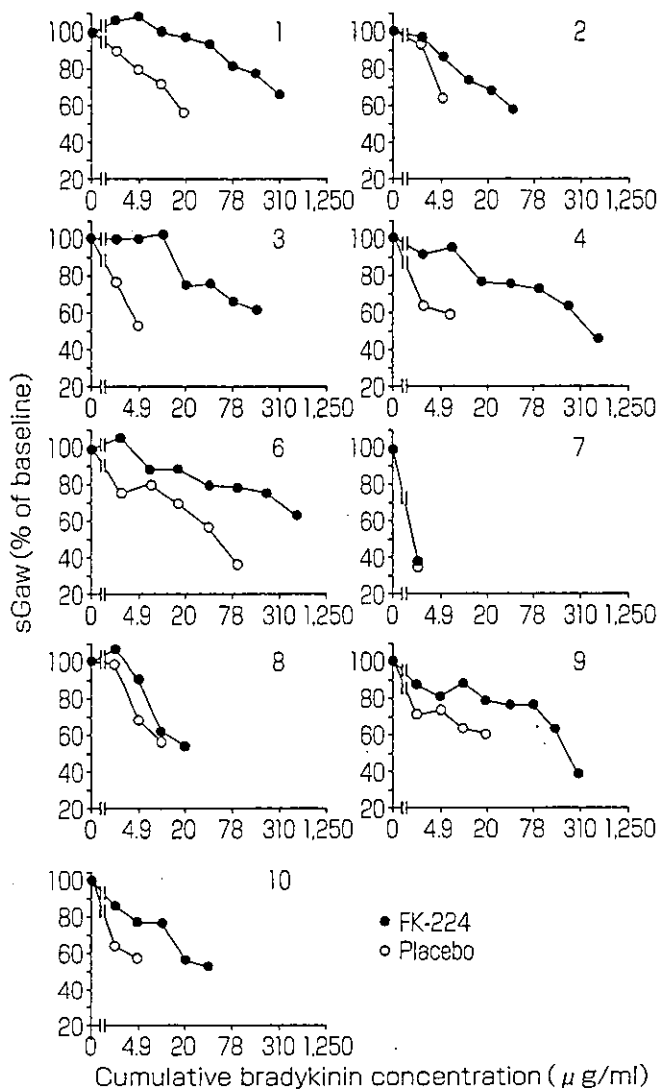


図4. 気管支喘息に見られるブラジキニン吸入による気道狭窄反応(気道過敏性亢進). SGawは気道抵抗の逆数. タキキニン拮抗薬(FK224)で反応の抑制があり, 喘息気道でブラジキニン吸入による知覚神経刺激で内因性タキキニンの放出が起こったことが推定される(文献17より引用).

(図4)¹⁷⁾や運動・過換気¹⁸⁾に対して認められるのに比べ, 慢性閉塞性肺疾患患者の気道過敏性亢進は, 気道平滑筋に直接作用する薬剤(ヒスタミン, アセチルコリン)に対してのみ認められる点である. これは, 喘息での気道過敏性亢進に, 神経や炎症細胞等の反応性亢進が関与していることを強く示唆する.

3. 治療による気道過敏性の変化

喘息患者の気道過敏性は, ウイルス感染, 抗原曝露といった気道の炎症増強時に増悪する. 一方, 種々の治療薬の中で気道過敏性を最も強く抑制するものはステロイドである. これらのことは, 喘息患者における気道過敏性の規定因子の中で, 気道炎症が最も重要であることを示している. 喘息気道の炎症には, 好酸球, 肥満細胞, Tリンパ球が関与しているが, これらの細胞に対するステロイドの抑制効果が, 気道過敏性抑制をきたすと考えられる.

我々は, 喘息気道の炎症程度と過敏性の関連性について検討している. 気道炎症は, 誘発痰による浸潤細胞の同定及びメディエーター(ブラジキニン)測定と, 呼気ガス一酸化窒素(NO)測定で定量評価が可能である. 喘息気道(上皮や好酸球・マクロファージ)では, サイトカインの刺激によって誘導されたNO合成酵素から過剰に産生されたNOが, 血管透過性亢進等の炎症に関与していると考えられる¹⁹⁾. 個々の炎症パラメーターと気道過敏性の程度は有意な相関を示さず, 単一ではなく複数の炎症因子の関与を示唆する. 一方, ステロイドによる各炎症パラメーターはそれぞれ改善したが, その程度と, 気道過敏性の改善程度は相関を示した(図5)⁷⁾. つまり, ステロイドによる抗炎症作用と気道過敏性抑制作用の直接的な証拠と考えられる.

おわりに

以上, 気道過敏性の発現機序とそれに対する気道炎症の重要性について述べた. 喘息患者に対するステロイド投与は, 気道過敏性を改善するが, けっして正常レベルまではもどらない. これは, 一部, 炎症の遷延化による気道の構造の再構築も関与していると思われるが, 遺伝的にコントロールされている部分もあると考えら

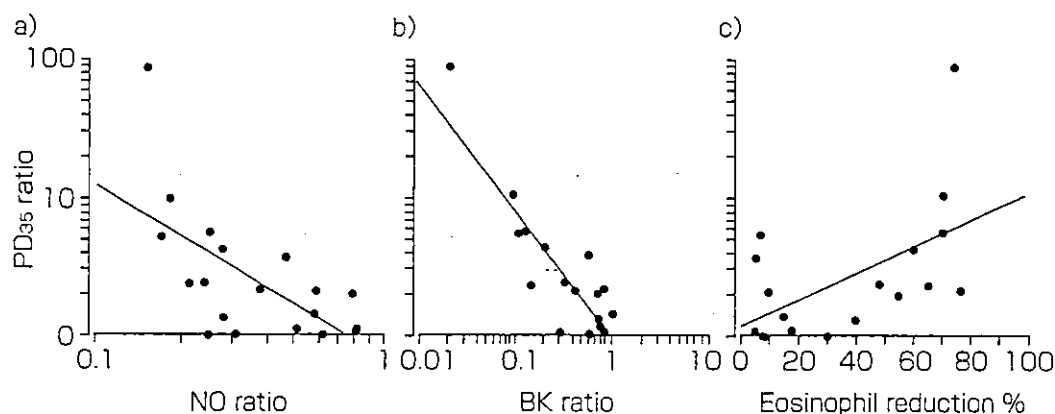


図5. ステロイドによる気道過敏性改善程度と気道炎症の改善。PD35, NO, BKの比(ratio)はステロイド後の値を前値で割ったもの。好酸球に関しては、前値を後値で引いたもの(文献7より引用)。

れ、この分野での今後の検討が注目される。さらに、喘息患者のみに認められる炎症細胞や、神経を介した二次的な気道過敏性亢進に関しての、それぞれの細胞レベルでの検討も興味ある問題である²⁰⁾。

文 献

- 1) National Institutes of Health. Global initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI/WHO Workshop Report, 2002.
- 2) 一ノ瀬正和：下気道：喘息患者はなぜ気道過敏性が亢進しているか。アレルギーの領域 3: 31-37, 1996.
- 3) Takahashi T, et al: Involvement of superoxide in ozone-induced airway hyperresponsiveness in anesthetized cats. *Am Rev Respir Dis* 148: 103-106, 1993.
- 4) Katsumata U, et al: Oxygen radicals produce airway constriction and hyperresponsiveness in anesthetized cats. *Am Rev Respir Dis* 141: 1158-1161, 1990.
- 5) Barnes PJ: Molecular mechanisms of glucocorticoid action in asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 10: 3-19, 1997.
- 6) James AL, et al: The mechanics of airway narrowing in asthmatic patients. *Am Rev Respir Dis* 139: 242-246, 1989.
- 7) M Ichinose et al. Baseline airway hyperresponsiveness and its reversible component: role of airway inflammation and caliber. *Eur Respir J* 2000; 15: 248-253
- 8) Yan K, et al: Prevalence and nature of bronchial hyperresponsiveness in subjects with chronic obstructive pulmonary disease. 132: 25-29, 1985.
- 9) Cockcroft DW: Airway responsiveness In Asthma. Barnes PJ, et al, eds. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997, 1253-1266.
- 10) Kimura K, et al: Bradykinin causes airway hyperresponsiveness and enhances maximal airway narrowing: role of microvascular leakage. *Am Rev Respir Dis* 146: 1301-1305, 1992.
- 11) Yager D, et al: Airway luminal liquorsources and role as an amplifier of bronchoconstriction. *Am Rev Respir Dis* 143: S52-S54, 1991.
- 12) 一ノ瀬正和：肺の神経支配と疾患. 呼吸 16: 1250-1258, 1997.
- 13) Miura M, et al: Dysfunction of nonadrenergic noncholinergic inhibitory system after antigen inhalation in actively sensitized cat airways. *Am Rev Respir Dis* 145: 70-74, 1992.
- 14) Miura M, et al: Impairment of neural nitric oxide-mediated relaxation after antigen exposure in guinea pig airways in vitro. *Am J Respir Crit Care Med* 156: 217-222, 1997.
- 15) Cuss FM, et al: Effects of inhaled platelet activating factor on pulmonary function and bronchial responsiveness in man. *Lancet* 2: 189-192, 1986.
- 16) Laprise C, et al: Asymptomatic airway hyperresponsiveness: a three-year follow-up. *Am J Respir Crit Care Med* 156: 403-409, 1997.
- 17) Ichinose M, et al: Protection against bradykinin-induced bronchoconstriction in asthmatic patients by neurokinin receptor antagonist. *Lancet* 340: 1248-1251, 1992.
- 18) Ichinose M, et al: A neurokinin 1-receptor antagonist improves exercise-induced airway narrowing in asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 153: 936-941, 1996.
- 19) 一ノ瀬正和, 白土邦男: 気道炎症とNO, 最新内科学大系: プロGRESS 4 免疫アレルギー. 金沢一郎, 山本一彦編. 中山書店, 東京, 1997, 249-255.
- 20) Ichinose M: Inflammatory mechanisms in bronchial asthma and COPD. *Tohoku J Exp Med* 200: 1-6, 2003.

気管支喘息関連遺伝子

Bronchial asthma susceptible genes



松永和人(写真) 一ノ瀬正和

Kazuto MATSUNAGA and Masakazu ICHINOSE

和歌山県立医科大学第三内科学教室

◎気管支喘息発症の危険因子のひとつに遺伝的要因があることは以前より知られている。喘息における気道炎症はおもにTh₂免疫反応の亢進により惹起され持続するが、近年の喘息関連遺伝子の解析で、interleukin(IL)-4、IL-13などのいわゆるTh₂サイトカインの遺伝子やIL-4受容体、高親和性IgE受容体などの遺伝子の多型が、気管支喘息の発症・重症化に関与していることが明らかにされつつある。これらの検討が、将来の喘息に対する遺伝子治療の臨床応用につながることを期待されている。



Key word : 気管支喘息, 危険因子, 遺伝子, IL-4 受容体, 高親和性 IgE 受容体

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。喘息の潜在的な危険因子としては、遺伝的素因、アトピー、人種差などの個体因子と、さまざまな環境因子の影響が含まれる。近年の喘息罹患率の増加が発展途上国よりも先進国にめだつことから喘息発症について環境の変化が関与することが推察されるが、遺伝的要因の関与があることも以前より強く示唆されている。このように喘息は複数の遺伝的素因と環境要因が複雑に絡みあって発症する多因子疾患である。

本稿では、喘息発症の危険因子のひとつである気管支喘息関連遺伝子の解析をめぐる現状を中心に概説する。

気管支喘息の危険因子

喘息の危険因子は、喘息を発症しやすくする、あるいは喘息を発症しにくくする個体因子と、喘息素因を有するヒトの発症に影響を与えたり症状を発現・持続させたりする環境因子に分類される。個体因子には遺伝的素因、アトピー、気道過敏性、性別、人種などが含まれ、環境因子には室内塵、花粉などの屋内外のアレルゲン、職場環境の感作物質、タバコの煙などが含まれる。喘息の

潜在的な危険因子について表1にまとめる。

気管支喘息の遺伝的素因に関する疫学的検討

アトピー因子や気道過敏性、アンケートによる家族調査による疫学調査は、すくなくとも気管支喘息の一部は遺伝的支配を受けていることを示唆している。喘息患者の子孫はそうでないものに比



ADAM33

ADAM33は気管支喘息患者において、positional cloningといわれる手法を用い始めて同定された20p13領域に存在する喘息関連遺伝子であり、喘息患者の気道過敏性亢進や気道リモデリングに関与する可能性がある因子として注目されている。肺の線維芽細胞や平滑筋細胞の細胞膜に存在し、サイトカイン産生に関与する蛋白分解酵素であるmatrix metalloproteinases (MMPs)ファミリーのひとつである。コーカサス人を対象とした検討ではじめて報告され、韓国人においても気道過敏性との相関が報告されたが、フェルトリコ人やメキシコ人における検討では喘息重症度、気道過敏性、血清IgE値との相関が認められなかったと報告されている。

表 1 気管支喘息の潜在的な危険因子

個体因子	<ul style="list-style-type: none"> ・ 遺伝的素因 ・ アトピー ・ 気道過敏性 ・ 性別 ・ 人種/民族
環境因子	<ul style="list-style-type: none"> ・ 室内アレルゲン(室内塵, ダニ, 動物アレルゲンなど) ・ 屋外アレルゲン(花粉, 真菌, 酵母など) ・ タバコの煙 ・ 大気汚染物質 ・ 呼吸器感染症 ・ 社会経済状態

有意に喘息の有病率が高く、喘息に関連した表現型が多いことが示されている^{1,2)}。双生児における検討では、喘息、湿疹、枯草熱の一致率は一卵性双生児のほうが二卵性双生児よりも有意に高いことが報告されている³⁾。また、対象集団や検討手法によって異なるが、双生児における検討で喘息発症における遺伝的因子の関与は35~70%程度と見積もられている^{4,5)}。

● 有力な喘息関連遺伝子

1. IL-4, IL-13

Interleukin (IL)-4 はアレルギー反応の中心をなすサイトカインであり、Th₂型反応の増幅や IgE 産生調節に関与する。IL-4, IL-5, IL-13 遺伝子を含む多くの有力候補遺伝子が存在するヒト染色体 5q31-33 は、これまでのゲノムワイド連鎖解析で喘息との関連が示されている。1994年に IL-4 遺伝子座と血清 IgE レベルとの関連が報告されて以来、プロモーター領域の-34C/T, -590C/T, +33C/T といった遺伝子多型とアレルギー疾患発症との関連が報告されている⁶⁾。

IL-13 は B 細胞に作用し IgE 産生を誘導する Th₂ サイトカインであるが、IL-13 遺伝子多型が喘息発症に重要であることが示唆されており、プロモーター領域の-1055C/T, 3'UTR 領域の 4738G/A といった多型部位とアレルギー疾患発症との関連が報告されている。とくにエクソン 4 の 110 番目の Gln110Arg (4464G/A) 多型について日本人、イギリス人ともに、喘息有病率はグルタミンのホモとヘテロを加えた群が対照群に比べて高い傾向にあり、血中 IL-13 値も高い(表 2)という傾向が

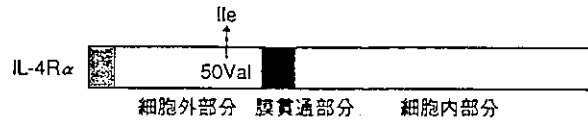
表 2 IL-13 遺伝子多型と血清 IL-13 の関連(文献⁷⁾より一部改変)

IL-13 遺伝子多型	血清 IL-13 値の平均値 (pg/ml)		
	全体	健常人	喘息患者
Arg110/Arg110	5.02	4.38	6.05
Gln110/Arg110	6.51	4.29	8.81
Gln110/Gln110	10.2	7.21	12.3*

**p* < 0.05 vs. Arg110/Arg110.

報告されている⁷⁾。110 番目のアミノ酸がアルギニンからグルタミンに置換されることで、IL-13 遺伝子の立体構造に変化が生じることが推察されている。

IL-4, IL-13 のシグナルは細胞表面上のそれぞれの受容体を介して伝達されるが、両受容体は IL-4R α 鎖を共有し STAT6 を活性化する。この IL-4/IL-13-IL-4R α -STAT6 経路がこれらのシグナル伝達、Th₂反応の発現に重要である。とくに IL-4R α については遺伝子変異とアレルギー疾患発症の関連が詳しく検討されており、IL-4R α の 50 番目のアミノ酸がイソロイシンのホモタイプ (Ile50/Ile50) の変異は喘息患者に有意に頻度が高く、血清 IgE 値、抗ダニ抗体陽性率も有意に高いことが報告された(図 1)⁸⁾。バリン型ホモタイプ (Val50/Val50) とイソロイシン型ホモタイプの末梢血単核球を IL-4 で刺激したときの STAT6 活性、IgE 産生レベルもイソロイシン型ホモタイプのほうが有意に増強しており(図 2)、機能的にも IL-4R α の 50 番目のアミノ酸置換が IL-4, IL-13 のシグナル伝達に影響を与えている可能性が示唆されている^{8,9)}。



病態	合計	Ile50/ Ile50	Ile50/ Val50	Val50/ Val50	OR	
健常人	120	20	57	43		
喘息患者	アトピー性成人	120	55	37	28	3.7
	アトピー性小児	120	67	33	20	6.3
	非アトピー性成人	120	20	55	45	
低血中IgE (<400IU/ml)	220	40	100	80		
高血中IgE (>400IU/ml)	260	122	82	56	4.0	
抗ダニ抗体陰性	240	51	109	80		
抗ダニ抗体陽性	240	111	73	56	3.2	

図 1 IL-4Rα の遺伝子多型と気管支喘息との関連(文献⁸⁾より一部
改変)

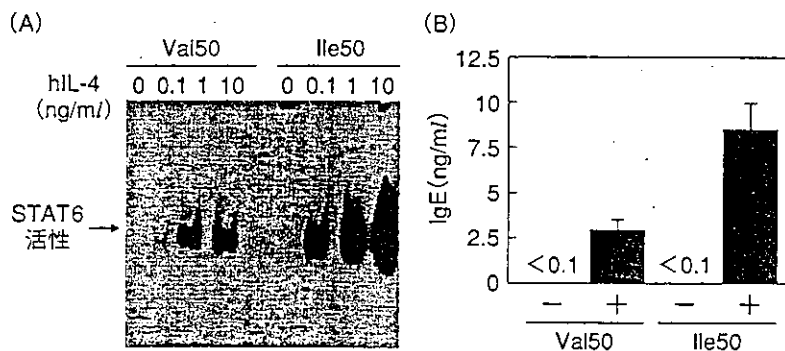


図 2 IL-4Rα の遺伝子多型の STAT6 活性, IgE 産生への影響(文
献^{8,9)}より一部改変)

A : STAT6 活性, B : IgE 産生.

2. 高親和性 IgE レセプター (FcεRI β 鎖)

FcεRI はマスト細胞や好塩基球の細胞膜表面に発現し, IgE と特異的に結合し脱顆粒やサイトカイン産生に深く関与している. FcεRI は 3 つのサブユニットによる四量体構造 (αβγ₂) をとるが, FcεRI β 鎖遺伝子が存在する 11q12-13 は 1989 年に Cookson らがアトピー遺伝子が存在するとはじめて報告した領域である¹⁰⁾. FcεRI β の遺伝子多型解析は数多く行われており, プロモーター領域の -109C/T 多型, エクソン 6 の Ile181Leu 多型, エクソン 7 の Glu237Gly 多型と血清 IgE 値, 喘息有病率, 気道過敏性との相関などが検討されている⁶⁾. しかし, 多型頻度の人種差などが大きく, 現時点で統一した見解は得られていない. -109C/T 多型については, 日本人の喘息患者 226 名を対象とした検討で, TT ホモタイプ群

は CC および C/T を合わせた群よりも血清 IgE 値が有意に高く, この傾向は発症年齢 40 歳未満という要因を加えて重回帰分析を行うと, より強い相関を示すことが報告されている (図 3)¹¹⁾.

3. その他の候補遺伝子

先述したようにヒト染色体 5q31-33 はこれまでの解析にていくつかの候補遺伝子が指摘されている領域であり, IL-12β 遺伝子, CD14 遺伝子などの多型がアレルギー疾患に関与する可能性も報告されている. IL-12 は, IL-12α, IL-12β でコードされる IL-12p35, p40 からなるヘテロダイマーで IL-12p70 となり機能発現する. マクロファージなどから産生される IL-12 は, Th₁ 細胞の分化促進や IFN-γ の産生亢進を介して, Th₂ サイトカインの産生を抑制することで喘息の炎症反応の調節に関与している. IL-12β プロモーター領域の遺伝子

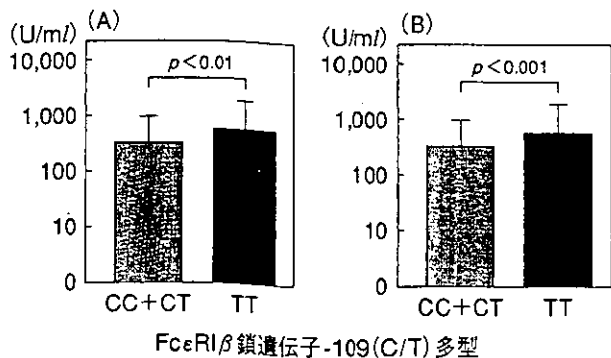


図3 FcεRIβ鎖遺伝子多型別にみた血清IgE値の重回帰分析(文献¹¹⁾より一部改変)
 A:説明変数;性,年齢,喫煙,-109(C/T)多型.
 B:説明変数;性,年齢,喫煙,発症時年齢,-109(C/T)多型.

多型がIL-12産生および喘息重症度と関連することが報告されている¹²⁾. CD14はマクロファージや単球の表面に発現するリポポリサッカライドなどの細菌壁成分に対する高親和性受容体である. CD14刺激はTh₁免疫応答を誘導し,それに伴いTh₂反応の抑制に寄与する.

近年のアレルギー疾患の増多に関して,環境や細菌,ウイルス感染により誘導されるTh₁免疫応答が感染の機会の減少に伴い十分誘導されず,その結果がTh₂免疫応答の誘導を修飾しIgE抗体産生につながるというhygiene hypothesisという仮説がある¹³⁾. CD14遺伝子多型とアレルギー疾患発症との因果についてはこの観点からも興味深い. CD14の遺伝子多型に関してはプロモーター領域やエクソン2のSNP(single nucleotide polymorphism;人口の1%以上の頻度で存在している一塩基多型)が報告されており,-159C/T多型と可溶性CD14値,血清IgE値との関連およびアレルギー形質との関連が示されている¹⁴⁾.

● おわりに

喘息関連遺伝子の解析の現状について概説した. 多因子疾患と考えられる喘息の発症要因の探求は困難であるが,今後環境要因と無関係にアレルギー疾患を発症する遺伝子や特定の環境下でア

レルギー疾患を発症する遺伝子の同定が検討されていくものと思われる. また,Th₁免疫応答への誘導によりTh₂反応を抑制するという考えに基づき,ウイルスベクターを用いた遺伝子導入やDNAワクチン療法という遺伝子治療の可能性についても検討が進められており,将来の臨床応用が期待されている.

文献

- Holgate, S. T.: Genetic and environmental interaction in allergy and asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **104**: 1139-1146, 1999.
- Sibbald, B. et al.: A family study of the genetic basis of asthma and wheezy bronchitis. *Arch. Dis. Child*, **55**: 354-357, 1980.
- Holgate, S. T.: The epidemic of allergy and asthma. *Nature*, **402**: B2-4, 1999.
- Hoolway, J. W. et al.: The genetic basis of atopic asthma. *Clin. Exp. Allergy*, **29**: 1023-1032, 1999.
- Wiesch, D. G. et al.: Genetics of asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **104**: 895-901, 1999.
- Toda, M. and Ono, S.: Genomics and proteomics of allergy disease. *Immunology*, **106**: 1-10, 2002.
- Heintzmann, A. et al.: Genetic variants of IL-13 signalling and human asthma and atopy. *Hum. Mol. Genet.*, **9**: 549-559, 2000.
- Mitsuyasu, H. et al.: Ile50 Val variant of IL4R alpha upregulates IgE synthesis and associates with atopic asthma. *Nat. Genet.*, **19**: 119-120, 1998.
- Mitsuyasu, H. et al.: Cutting edge: dominant effect of Ile50 Val variant of the human IL-4 receptor α-chain in IgE synthesis. *J. Immunol.*, **162**: 1227-1231, 1999.
- Cookson, W. O. et al.: Linkage between immunoglobulin E responses underlying asthma and rhinitis and chromosome 11q. *Lancet*, **1**: 1292-1295, 1989.
- Hizawa, N. et al.: A common FCER1B gene promoter polymorphism influences total serum IgE levels in a Japanese population. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **161**: 906-909, 2000.
- Morahan, G. et al.: Association of IL-12B promoter polymorphism with severity of atopic and non-atopic asthma in children. *Lancet*, **360**: 455-459, 2002.
- Liu, A. H. and Murphy, J. R.: Hygiene hypothesis: Fact of action? *J. Allergy Clin. Immunol.*, **111**: 471-478, 2003.
- Koppelman, G. H. et al.: Association of a promoter polymorphism of the CD14 gene and atopy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **163**: 965-969, 2001.

特集

気管支喘息の最新治療: 2003年治療ガイドラインをふまえて

吸入ステロイド薬の使い方

3) ベクロメタゾン

(とくにキュバール®)*

山 縣 俊 之**
一ノ瀬 正和**

Key Words : inhaled corticosteroid, beclomethasone dipropionate, chloro fluoro carbon, hydro fluoro alkane

はじめに

気管支喘息の病態は慢性の気道炎症であり、好酸球、リンパ球、肥満細胞、気道上皮など種々の細胞と、そこから産生されるさまざまなサイトカイン、ケモカイン、炎症性メディエーターが関与する¹⁾。さらにこの気道の慢性炎症は気管支喘息のもうひとつの病態である気道過敏性の亢進にも関与している²⁾³⁾。そのため気管支喘息の治療の根本はこれら広範な細胞群による炎症の制御であり、現時点での第一選択薬は吸入ステロイド薬である。吸入ステロイド薬は強力な抗炎症作用により気道炎症を制御するとともに、気道過敏性の亢進も改善する³⁾。2002年のGINA (Global Initiative for Asthma)ガイドラインでも、吸入ステロイド薬は気管支喘息治療の主体であり、長期管理における第一選択薬と位置づけている⁴⁾。

現在本邦では、エアロゾル製剤のプロピオン酸ベクロメタゾン(BDP)やドライパウダー製剤のプロピオン酸フルチカゾン(FP)、ブデソニド(BUD)が使用可能であるが、本章ではBDPの特徴、とくに新しい製剤であるハイドロフルオロアルカン-プロピオン酸ベクロメタゾン(HFA-

BDP, キュバール®)の特徴と臨床効果について解説する。

プロピオン酸ベクロメタゾンの特徴

プロピオン酸ベクロメタゾン(BDP)はもっとも古くから使用されている加圧式定量噴霧式吸入器を用いたエアロゾルタイプの吸入ステロイド薬である。本邦では約20年間フロン充填定量噴霧式エアロゾル製剤のクロロフルオロカーボン-プロピオン酸ベクロメタゾン(CFC-BDP)(アルデシン®, ベコタイド®)が唯一の吸入ステロイド薬として使用されてきた。その後ドライパウダー製剤のプロピオン酸フルチカゾン(フルタイド®)やブデソニド(パルミコート®)が登場し、現在臨床の場で広く使用されている。

一方、CFC-BDPは噴射剤として用いていた特定フロン(クロロフルオロカーボン)が、成層圏のオゾン層破壊をもたらすという理由のため、1996年1月に生産が全廃となった。これまでモントリオール議定書により、気管支喘息の治療薬については例外的に特定フロンの使用が認められてきたが、2005年末で全廃され、その結果従来の製剤であるアルデシン®, ベコタイド®は生産が中止される。これに代わり、代替フロンHFA134aを噴射剤として用いたBDPであるキュバール®が2002年8月から臨床使用可能となり、CFC-BDPの代替薬としてだけでなく、製剤自

* Inhaled corticosteroid: beclomethasone dipropionate.

** Toshiyuki YAMAGATA, M.D. & Masakazu ICHINOSE, M.D.: 和歌山県立医科大学第三内科(〒641-0012 和歌山市紀三井寺811-1); Third Department of Internal Medicine, Wakayama Medical University, Wakayama 641-0012, JAPAN

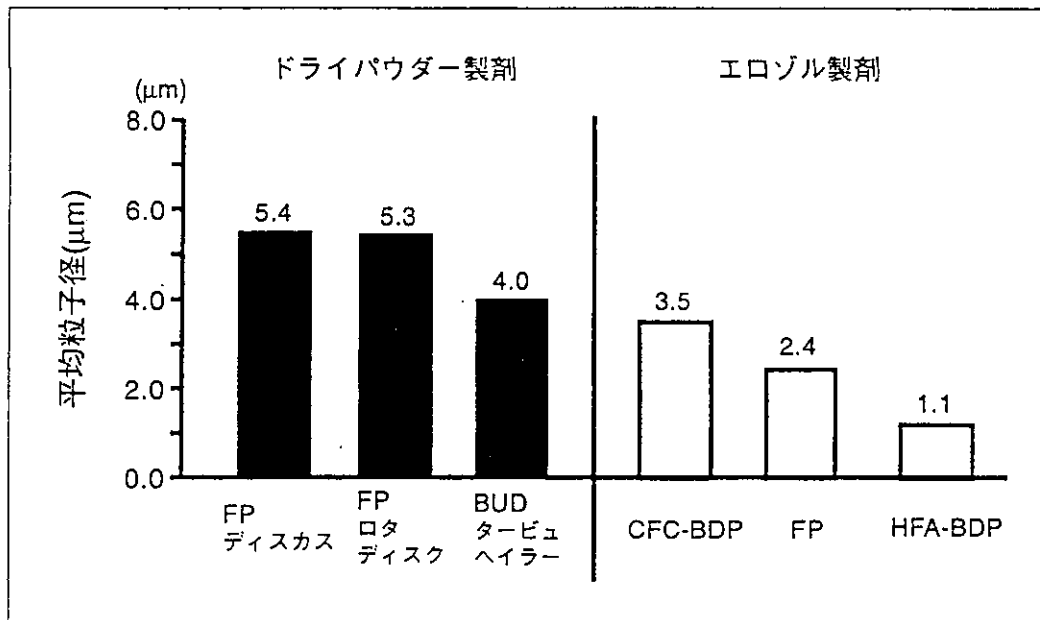


図1 吸入ステロイド薬の粒子分布

ドライパウダー製剤に比較してエアロゾル製剤は平均粒子径が小さいが、HFA-BDPは1.1μmと最小の平均粒子径をもつ。
(文献⁵⁾より引用改変)

身の特徴や吸入効率、より優れた臨床効果など、従来の製剤に比べてさまざまな特徴をもつ。

吸入ステロイド薬は粒子径により薬剤が到達する気管支部位が決定され、粒子径が大きいほど口腔内や上気道に沈着し、5μm以下のものが下気道や肺内にまで到達し、さらに0.7μm以下で細気管支、0.5μm以下で肺胞に到達するとされている。ドライパウダー製剤は製剤の性質上粒子径が大きく、空気動学的平均粒子径はFPで5.3~5.4μm、BUDで4.0μmであるのに比べ、CFC-BDPは3.5μmとより小さく、さらにHFA-BDPでは1.1μmと既存の吸入ステロイド薬と比べ、きわめて小さい粒子径となっている(図1)⁵⁾。この超微粒子設計により約55%の高い肺内沈着を生み出している(図2)⁶⁾。

また、この肺内送達率は吸入補助器(スパーサー)を用いないときのデータであり、CFC-BDPの噴射時間が0.15秒であるため吸入のタイミングが難しく、十分な効果を得るためにはスパーサーを用いた吸入指導が重要であったのに対し、HFA-BDPの噴射時間は0.25秒と長く、吸気のタイミングが多少ずれても良好な薬物の肺内沈着が得られるため⁷⁾、吸入手技の熟練度が低いような小児や高齢者に対しても十分な効果が期待できると考えられる。さらにHFA-BDPは吸気流速が低い

場合でも十分な肺内沈着が得られ⁸⁾、できるだけ速い吸気流速で吸入する必要があるドライパウダー製剤をうまく吸入できない患者に対しても高い有用性が期待できる。

プロピオン酸ベクロメタゾンの臨床効果

前述したようにHFA-BDPはCFC-BDPと比較して高い肺内沈着率をもつが、このことは臨床効果でも報告されている。すなわち同程度の予測1秒量率の改善効果を得るために、CFC-BDPはHFA-BDPに比べ2.6倍の用量が必要であるのに対し、末梢気道閉塞の指標とされる最大中間呼出流量(FEF_{25-75%})の同程度の改善にはHFA-BDPに比べ3.2倍の用量が必要であった⁹⁾。このことはHFA-BDPがCFC-BDPに比べ半量以下のより少ない用量で中枢気道の拡張効果が得られるだけでなく、末梢気道においてはHFA-BDPの小さい粒子径による高い肺内送達率と肺内沈着率から、より高い拡張効果が得られることを示している⁹⁾¹⁰⁾。

HFA-BDPとほかの吸入ステロイド薬との臨床効果の比較では、中等症から重症の気管支喘息患者におけるBUD1600μg/日とHFA-BDP800μg/日の8週間投与での比較試験で、午前中のピークフロー値の改善効果は同等であったが、喘鳴、息切れ、胸部絞扼感、日常の喘息症状などの項目ではHFA-BDP

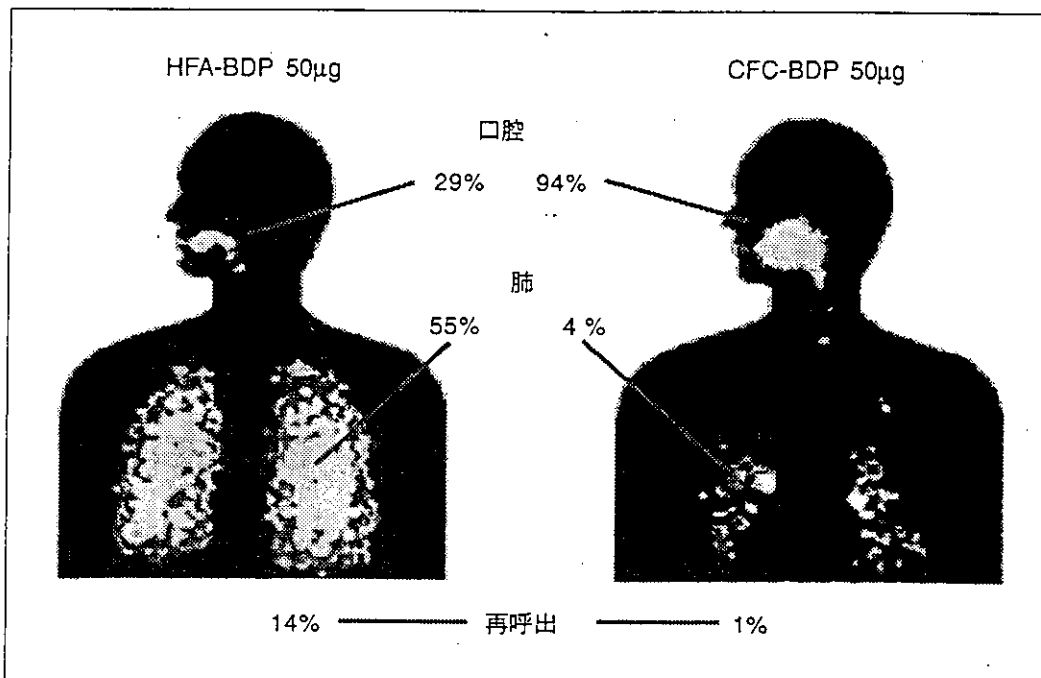


図2 健常人におけるBDPの肺内沈着率
 CFC-BDPでは吸入された薬剤の94%が口腔内に沈着するのに対し、HFA-BDPでは55%と高い肺内沈着率を示す。
 (文献⁶⁾より引用)

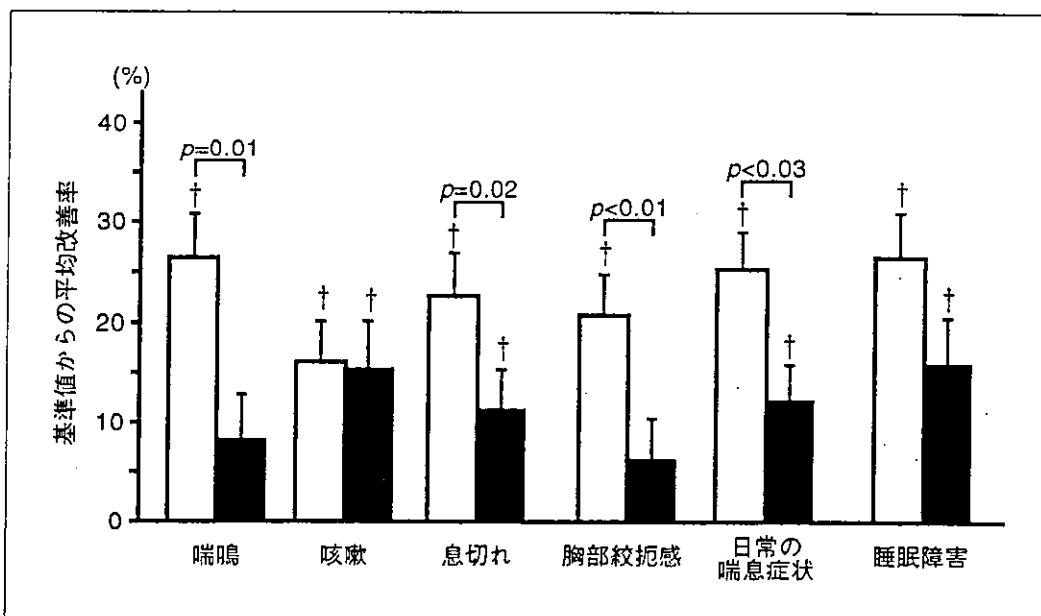


図3 各種喘息症状に対するHFA-BDPとBUDの効果の比較
 HFA-BDP800μg/日(□)の8週間投与は、喘鳴、息切れ、胸部絞扼感、日常の喘息症状をBUD1600μg/日(■)に比べて有意に改善する。(†: $p<0.01$, 基準値からの変化) (文献¹¹⁾より引用)

のほうが有意に改善効果に優れていた(図3)¹¹⁾。

FPとHFA-BDPの効果の比較では、それぞれ400μg/日の用量での比較試験で、臨床効果や安全性においてほぼ同等であることが示されている¹²⁾。さらにFPにより嘔声の副作用が発現した症例において、FP使用時に1秒率が70%未満の

患者群で、HFA-BDPに切り替えることにより最大中間呼出流量、 \dot{V}_{25} 、 \dot{V}_{50} の有意な改善が認められ、末梢気道閉塞が強い患者において、よりHFA-BDPの有用性が高いことが示唆される。

またQOLに対する効果では、CFC-BDPから半量のHFA-BDPへの切り替え試験により、ピーク

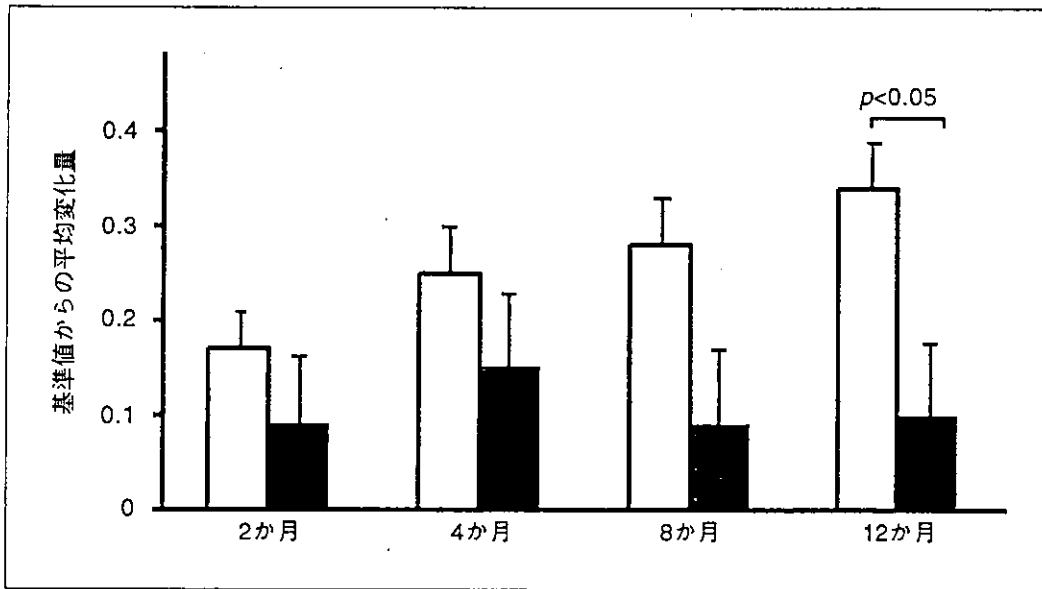


図4 QOL指標に対するHFA-BDPとCFC-BDPの効果の比較
 HFA-BDP(□)はCFC-BDP(■)の半分の用量で、12か月後に臨床的に有意な総合AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire) スコアの改善を認める。
 (文献¹³⁾より引用)

フロー値の改善効果には明らかな差は認められないものの、喘息特異的QOL指標であるAsthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) スコアは、HFA-BDPの使用により12か月後に有意な改善を認めるとする報告がみられる(図4)¹³⁾。

これらの結果はHFA-BDPが中枢気道の指標とされるピークフロー値や1秒量の改善効果においては対照薬と同等であるが、末梢気道閉塞に対する改善効果により、より末梢気道炎症の関与が高いとされる夜間症状の改善や呼吸機能だけでは評価しきれないQOLの改善として現れたものと考えられる。

プロピオン酸ベクロメタゾンの副作用

従来のCFC-BDPはすでに約20年間にわたって広く臨床使用されてきたため、その安全性については十分認識されていると考えられる。実際、咽・喉頭の刺激症状、薬剤付着による口内炎やカンジダ症の発症などの軽度な副作用が少数例に認められるが、全身性の副作用は高用量を長期間にわたって使用する場合を除いて、ほとんどの場合はとくに問題とはならない。

CFC-BDPではスプレーを使用しない場合、その強い噴射力と比較的低温の薬剤が噴霧されることにより、咽・喉頭に過度の刺激を与える

コールドフレオン現象(‘cold Freon’ effect)の問題がみられたが、HFA-BDPではよりソフトな噴射と比較的暖かい薬剤噴霧の実現により、この問題をほぼ消失させることに成功している¹⁴⁾。ただしHFA-BDPは添加物としてエタノールが含まれるため、吸入後の違和感が少数例で認められることがあるため注意が必要である。

一方、CFC-BDPに比べ平均粒子径の小さいHFA-BDPでは、その高い肺内送達率から肺内吸収による全身への副作用が懸念される。しかし24時間尿中コルチゾールを指標とした副腎抑制に及ぼす影響の検討では、CFC-BDP800μg/日と比較して、臨床効果の点では同等とされるHFA-BDPの400μg/日、さらには効果の上では2倍量に相当するHFA-BDP800μg/日の用量においても、CFC-BDPよりも軽度の影響しか及ぼさないことが示され(図5)¹⁵⁾、HFA-BDPがより安全かつ効果的な薬剤であることが示唆される。これはHFA-BDPがCFC-BDPに比べて吸収が早く、血中濃度のピークは高いものの、すみやかな低下がみられること、さらにBDP自身が親油性の高いFPなどに比べ、全身組織への移行がそれほど高くないことによるものと考えられる¹⁶⁾。

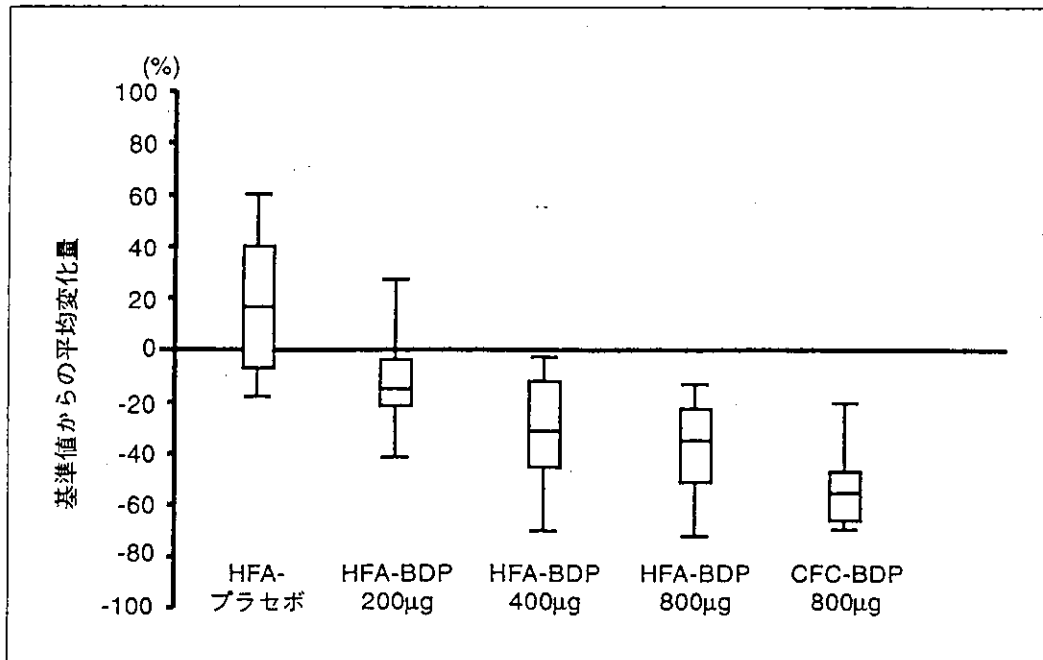


図5 副腎機能に対するHFA-BDPとCFC-BDPの影響の比較
ステロイド未使用患者に対するHFA-BDP投与による24時間尿中コルチゾール分泌に及ぼす影響は、CFC-BDP800µgと比較して、200~800µgのいずれの用量においてもより軽度である。
(文献¹⁵⁾より引用)

おわりに

CFC-BDPが特定フロン使用に伴う環境問題から近く使用が不可能となり、現在、気管支喘息に対する吸入ステロイド療法としてはFPやBUDなどのドライパウダー製剤が主流となっている。しかし最近登場したHFA-BDPは操作が簡便なことに加え、吸気流速や吸気のタイミングによる吸入効果への影響が小さく、小児や高齢者でも吸入が容易であること、さらに末梢気道閉塞の強い症例に対し、ほかの製剤に比べ高い治療効果が期待できることなどから、今後これらの症例に対して積極的に使用を試みていく価値の高い薬剤であると考えられる。

文 献

- 1) Ichinose M. Inflammatory mechanisms in bronchial asthma and COPD. *Tohoku J Exp Med* 2003 ; 200 : 1.
- 2) Haley KJ, Drazen JM. Inflammation and airway function in asthma : what you see is not necessarily what you get. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 ; 157 : 1.
- 3) Ichinose M, Takahashi T, Sugiura H, et al. Baseline airway hyperresponsiveness and its reversible component : role of airway inflammation and airway calibre. *Eur Respir J* 2000 ; 15 : 248.
- 4) National Heart, Lung, and Blood Institute, World Health Organization. Global Initiative for Asthma, Global Strategy for Asthma Management and Prevention (revised 2002). Bethesda : National Institute of Health ; 2002. NIH Publications No.02-3659.
- 5) Martin RJ. Therapeutic significance of distal airway inflammation in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002 ; 109 : S447.
- 6) Leach CL, Davidson PJ, Boudreau RJ. Improved airway targeting with the CFC-free HFA-beclomethasone metered- dose inhaler compared with CFC-beclomethasone. *Eur Respir J* 1998 ; 12 : 1346.
- 7) Leach C. Effect of formulation parameters on hydrofluoroalkane- beclomethasone dipropionate drug deposition in humans. *J Allergy Clin Immunol* 1999 ; 104 : S250.
- 8) Donnell D. Inhaled corticosteroid delivery systems : clinical role of a breath-actuated device. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2001 ; 5 : 7.
- 9) Busse WW, Brazinsky S, Jacobson K, et al. Efficacy response of inhaled beclomethasone dipropionate

- in asthma is proportional to dose and is improved by formulation with a new propellant. *J Allergy Clin Immunol* 1999 ; 104 : 1215.
- 10) Vanden Burgt JA, Busse WW, Martin RJ, et al. Efficacy and safety overview of a new inhaled corticosteroid, QVAR(hydrofluoroalkane-beclomethasone extrafine inhalation aerosol), in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000 ; 106 : 1209.
- 11) Worth H, Muir JF, Pieters WR. Comparison of hydrofluoroalkane-beclomethasone dipropionate Autohaler with budesonide Turbuhaler in asthma control. *Respiration* 2001 ; 68 : 517.
- 12) Fairfax A, Hall I, Spelman R. A randomized, double-blind comparison of beclomethasone dipropionate extrafine aerosol and fluticasone propionate. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001 ; 86 : 575.
- 13) Juniper EF, Price DB, Stampone PA, et al. Clinically important improvements in asthma-specific quality of life, but no difference in conventional clinical indexes in patients changed from conventional beclomethasone dipropionate to approximately half the dose of extrafine beclomethasone dipropionate. *Chest* 2002 ; 121 : 1824.
- 14) Gabrio BJ, Stein SW, Velasquez DJ. A new method to evaluate plume characteristics of hydrofluoroalkane and chlorofluorocarbon metered dose inhalers. *Int J Pharm* 1999 ; 186 : 3.
- 15) Harrison LI, Colice GL, Donnell D, et al. Adrenal effects and pharmacokinetics of CFC-free beclomethasone dipropionate : a 14-day dose-response study. *J Pharm Pharmacol* 1999 ; 51 : 263.
- 16) Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy : A systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999 ; 159 : 941.

* * *

吸入ステロイド薬

平野 綱彦・松永 和人・一ノ瀬正和



- ▶ 吸入ステロイド薬は炎症性のサイトカイン、酵素、接着分子などの転写、産生を抑制するとともに、種々の抗炎症性メディエーターの転写、産生を亢進し、多彩な喘息の炎症を抑制する。
- ▶ 吸入ステロイド薬は喘息の発症早期から導入し、定期的に必要最小限の用量を吸入する必要がある。
- ▶ 吸入ステロイド薬にも治療の限界があり、追加療法が必要となる場合がある。

喘息の気道炎症は多彩であり、現状ではこの炎症を最も効果的に抑制する薬剤としては吸入ステロイド薬が最適である。喘息治療薬はコントローラー(定期的に使用し、発作を予防する薬剤)とリリーバー(発作時に使用し、発作を寛解させる薬剤)とに分類されるが、2002年に発表された国際的な喘息ガイドライン『GINA(Global Initiative for Asthma) 2002』においても、吸入ステロイド薬がコントローラーの第一選択薬と位置付けられている。本稿では吸入ステロイド薬の作用機序および臨床での有効性について概説する。

吸入ステロイド薬の作用機序と薬理作用

吸入ステロイド薬は高脂溶性であるため、気道に到達すれば気道内の細胞に急速に取り込まれ、細胞膜上の glucocorticoid-receptor と結合し、複合体を形成する。その複合体は素早く核内へと移行し、① DNA 上の glucocorticoid 反応性遺伝子のプロモーター領域に結合し、転写因子として作用する系、② 炎症性遺伝子を制御している転写因子である activator protein-1(AP-1), nuclear factor- κ B (NF- κ B), nuclear factor of activated T cells (NF-AT) などと直接結合し、これらの転写因子を不活性化する系、を介して炎症性のサイトカイン、酵素、接着分子などの

転写、産生を抑制するとともに、種々の抗炎症性メディエーターの転写、産生を亢進し多彩な炎症を抑制することが示されている(図1)¹⁾。ステロイド薬の抗炎症作用の主たる機序は、後者の転写因子を不活性化する系と考えられている。さらにステロイド薬は好酸球に対するアポトーシス誘導などマクロファージ、Tリンパ球、好酸球、気道上皮細胞など喘息の気道炎症にかかわる種々の細胞への直接作用や、血管透過性亢進や粘液過分泌の抑制作用を有しており、これらの機序とも併せて抗炎症作用を発揮すると考えられている。実際、気管支喘息患者に対する1~3カ月間の吸入ステロイド薬投与は、喘息患者の気道上皮や粘膜下組織における炎症細胞を有意に減少させ、脱落した気管支上皮細胞や goblet 細胞の過形成を改善させる作用があることが報告されている²⁾。また気道過敏性亢進は気管支喘息の病態生理の特徴の一つであるが、気道過敏性亢進の原因の一つに慢性気道炎症の関与が報告されており、長期間の吸入ステロイド療法が気道炎症を抑制することにより、気道過敏性を改善させることが示されている。

このように慢性気道炎症を基本病態とする気管支喘息に対し吸入ステロイド薬は強力な抗炎症作用を発揮するため、現在では喘息管理の軸となる

ひらの つなひこ, まつなが かずと, いちのせ まさかず: 和歌山県立医科大学医学部第3内科 ㊚ 641-0012 和歌山市紀三井寺 811-1

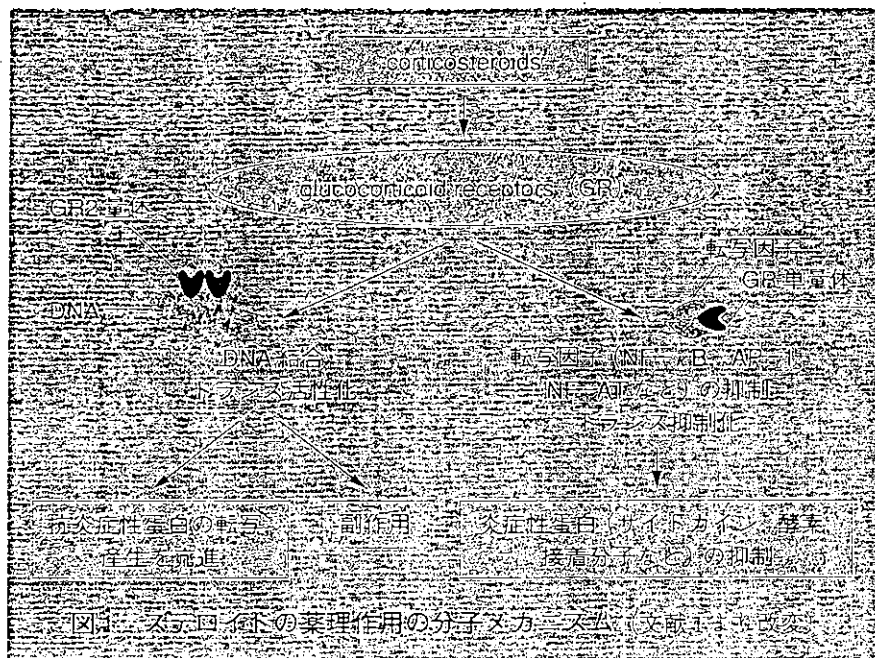


図1. ステロイドの薬理作用の分子メカニズム (文献1より改変)

薬剤である。しかも吸入ステロイド薬は気道局所に直接作用し、かつ吸収された薬剤も大部分は肝代謝により不活化されるため、通常用量においては全身的副作用はほとんど問題とならない。しかし口腔内カンジダ症、嗄声、味覚異常などの局所的副作用の発現には注意が必要であり、吸入後のうがいの重要性を十分に患者教育しておく必要がある。

吸入ステロイド薬の臨床的有用性

当初、吸入ステロイド薬は中等症から重症の慢性喘息患者を中心に導入され、救急受診率、入院率の低下や経口ステロイド薬の減量に繋がることが証明された。しかし軽症の喘息においても発症早期から気道炎症が存在することが認識されるようになり²⁾、各ガイドラインにおいても軽症持続性喘息患者からの導入が推奨されている。Haah-telaらは³⁾軽症持続性喘息患者をブデソニド (BUD)群(600 μg/日)とβ₂-agonist単独吸入(β₂吸入)群との2群に分けprospectiveに追跡検討を行い、2年後にはBUD群において症状、β₂-agonist吸入回数、呼吸機能における有意な改善が認められた。さらにその時点からβ₂吸入群にブデソニドを2年間吸入させても、呼吸機能の改

善は不十分でBUD群には及ばなかった。またBUD群のうちブデソニドを中止した群ではBUD継続群と比較し、喘息コントロールの有意な増悪が認められた。このような報告からも吸入ステロイド薬は喘息の発症早期から導入し、定期的に必要最小限の用量を吸入する必要があると考えられている。

また喘息の難治化因子の一つとして考えられているのが、非可逆的な気流制限を引き起こす気道リモデリングである。この病態生理の詳細は不明であるが、持続的な気道炎症により生じた気道の器質的な構造変化や、ステロイド薬の各種メディエーターに対する反応性の低下が原因と考えられている。強力な抗炎症作用を有する吸入ステロイド薬であるが、すでに完成している気道リモデリングを改善させる作用はないと考えられている。しかし吸入ステロイド薬を導入することにより、リモデリングのさらなる進行に伴う呼吸機能低下は抑制可能であることが報告されており²⁾、気管支喘息の難治化予防の点からも吸入ステロイド薬の早期導入の有用性が示されている。

現在本邦で使用可能な吸入ステロイド薬

現在本邦で使用されている吸入ステロイド薬に