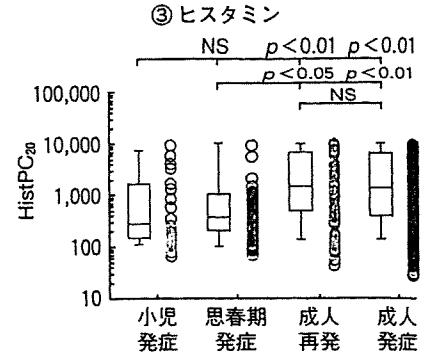
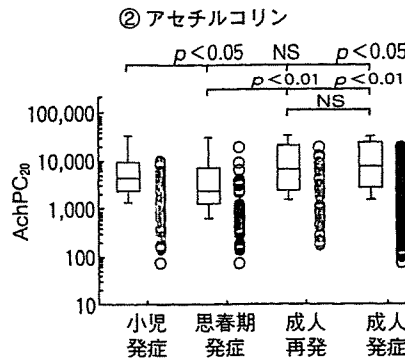


② 発症年齢別の気道過敏性

① 発症年齢と初診時年齢

	小児発症	思春期発症	成人再発	成人発症
発症年齢 (歳)	6.4±4.3	16.9±1.5	37.1±13.1	43.4±13.6
初診時年齢 (歳)	28.9±13.3	31.4±14.6	42.4±14.1	47.6±13.2



がなされていなかったためなのかは今後の前向き研究で検討する必要がある。

成人喘息におけるICSの反応性

筆者らは過去の臨床成績で成人喘息を対象とし、ICS を使用し治療前後でアセチルコリン、ヒスタミン気道過敏性を施行し前後の比 (post AchPC₂₀/pre AchPC₂₀) について検討した。

その結果、ICS を使用しない場合は小児発症、成人再発、成人発症ともにアセチルコリン気道過敏性の有意な改善を認めなかった。またICS (主にCFC-BDP) を使用した場合は成人発症および成人再発ではアセチルコリン気道過敏性が約7倍に改善したが、小児発症では約3倍の改善であり、臨床的に有意な改善*5を認めなかった。またヒスタミン気道過敏性については成人発症、成人再発および小児発症ともにICS治療後も有意な改善を認めなかった。

しかし最近では、FP-DPI、ブデソニド、HFA-BDP などICSの質や吸入効率が改善され、臨床症状の改善だけでなく、アセチルコリン気道過敏性が正常域 (AchPC₂₀ > 2万 μg/mL) まで改善する症例が増加した。

そこでICSを使用しアセチルコリン気道過敏性が正常域まで改善した94症例と治療後も気道過敏性が残存した110症例 (残存群: AchPC₂₀ < 5,000 μg/mL) について、発症別 (小児発症、成人発症) に分けて背景因子を解析した。

成人発症では治療後気道過敏性が正常域まで改善した群は過敏性残存群と比較して、初診時の肺機能 (FEV_{1%}) が高値であり、初診時のアセチルコリン気道過敏性が軽度であり、発症からICS導入までの期間が短く、ICSの1日使用量が多いことが明らかとなった。

小児発症では初診時FEV_{1%}、発症からICS導入までの期間、ICSの1日使

CFC-BDP : chlorofluorocarbon-beclomethasone dipropionate

*5 臨床的な改善とは4倍以上の改善を意味する。

FP-DPI : fluticasone propionate-dry powder inhaler

HFA-BDP : hydrofluoroalkane-beclomethasone dipropionate

用量は治療後気道過敏性正常域群と残存群では有意差を認めず、初診時のアセチルコリン気道過敏性が亢進しているほど気道過敏性が改善しにくいという結果であった。

この結果から成人発症では気流制限が軽度であり、気道過敏性が比較的軽度である症例ではICSの早期導入、十分量の使用によりアセチルコリン気道過敏性が正常域まで改善する症例も多いことを示すと同時に、小児発症では気道過敏性が正常域まで改善する、しないはICSの治療量・導入時期などに影響されないことを示唆している。

治療後、気道過敏性正常域群と残存群の発症年齢型別の検討では、正常域群では成人発症が93%であり、小児発症は7%にすぎなかった。しかし、過敏性残存群では小児発症は39%にも及んだ。これは成人喘息全体の小児発症の割合(19.2%)と比較してもかなり多いといえるであろう。

小児発症では治療後も気道過敏性が残存する症例が多く、アトピー素因の強さか、過敏性に対する遺伝性が背景に存在するのか、罹病期間の長さによるリモデリング*6によるのか、いまだに解明はなされていない。

*6

リモデリング



気道の慢性炎症とそれによってもたらされる気道再構築のこと。気道リモデリングの特徴は基底膜下の線維化、平滑筋の増生、肥厚、杯細胞の過形成、粘液腺の増加、血管新生などがあげられる。



- 成人喘息のなかの小児発症、成人再発は成人発症と比較してICSの治療反応性や罹病期間が異なることを考慮する必要がある。
- 発症年齢別にかかわらず、成人喘息ではICSが抗炎症薬としての第一選択薬である。

■ 文献

- 1) 秋山一男. 成人喘息の疫学調査から喘息の特徴を考える. 日胸疾会誌 1994; 32: 200-10.
- 2) 秋山一男ほか. 成人気管支喘息の新しい分類の提唱—小児発症喘息, 成人発症喘息, 成人再発喘息. アレルギー 1992; 41: 727-38.
- 3) Strachan DP, et al. Incidence and prognosis of asthma and wheezing illness from early childhood to age 33 in a national British cohort. BMJ 1996; 312: 1195-99.
- 4) Sears MR et al. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. N Engl J Med 2003; 349: 1414-22.
- 5) Toelle BG, et al. Childhood factors that predict asthma in young adulthood. Eur Respir J 2004; 23: 66-70.
- 6) Sekerel BE, et al. Are risk factors of childhood asthma predicting disease persistence in early adulthood different in the develop world. Allergy 2003; 61: 869-77.
- 7) Pauwels RA, et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomized, double-blind trial. Lancet 2003; 361: 1071-6.
- 8) Waalkens HJ, et al. Cessation of long-term treatment with inhaled corticosteroids (budesonide) in children with asthma results in deterioration. The Dutch CNSLD Study Group. Am Rev Respir Dis 1993; 148: 1252-7.

3. 喘息重症度と段階的薬物療法 (長期管理)ー成人

重症度に応じて、薬物治療を4ステップに分けて実施します。薬物治療の目的は、最小限の薬剤で最大の効果を得ることです。特に長期管理においては、喘息症状発現の原因となっている気道の炎症をとる治療が中心です。治療開始時に、現在の症状、過去の治療と症状を総合的に考慮して、どのステップを選ぶかを決定します。

■ 段階的薬物療法 (→ 35 頁)

症状とピークフロー(PEF)値を目安に、ステップ1(軽症間欠型)、ステップ2(軽症持続型)、ステップ3(中等症持続型)、ステップ4(重症持続型)として、各段階に応じた治療法を選択します。



＜喘息の長期管理における重症度に対応した段階的薬物療法＞

重症度		ステップ1 軽症間欠型	ステップ2 軽症持続型	ステップ3 中等症持続型	ステップ4 重症持続型
喘息症状の 特徴	頻度	週1回未満	週1回以上だが 毎日ではない	毎日	毎日
	強度	症状は軽度で短い	月1回以上日常生活や 睡眠が妨げられる	週1回以上日常生活や 睡眠が妨げられる	日常生活に制限
				短時間作用性吸入β ₂ 刺激薬頓用がほとんど 毎日必要	治療下でも しばしば増悪
	夜間症状	月に2回未満	月2回以上	週1回以上	しばしば
PEF FEV _{1.0}	%FEV _{1.0} , %PEF	80%以上	80%以上	60%以上 80%未満	60%未満
	変動	20%未満	20～30%	30%を超える	30%を超える
		ステップ1	ステップ2	ステップ3	ステップ4
長期管理薬	<p>○喘息症状がやや多いとき（たとえば月に1～2回）、血中・喀痰中に好酸球増加のあるときは下記のいずれか1剤の投与を考慮</p> <ul style="list-style-type: none"> 吸入ステロイド薬（低用量） テオフィリン徐放製剤 ロイコトリエン受容体拮抗薬 DSCG 抗アレルギー薬 <p>●：連用 ○：考慮</p>	<ul style="list-style-type: none"> ●吸入ステロイド薬（低用量）連用 ●上記で不十分な場合は、下記のいずれか1剤を併用 <ul style="list-style-type: none"> ・テオフィリン徐放製剤 ・ロイコトリエン受容体拮抗薬 ・長時間作用性β₂刺激薬（吸入/貼付/経口） ●合剤の使用可 ○DSCGや抗アレルギー薬の併用可 	<ul style="list-style-type: none"> ●吸入ステロイド薬（中用量）連用 ●合剤の使用可 ●下記のいずれか1剤、あるいは複数を併用 <ul style="list-style-type: none"> ・テオフィリン徐放製剤 ・ロイコトリエン受容体拮抗薬 ・長時間作用性β₂刺激薬（吸入/貼付/経口） ○Th2サイトカイン阻害薬の併用可 	<ul style="list-style-type: none"> ●吸入ステロイド薬（高用量）連用 ●合剤の使用可 ●下記の複数を併用 <ul style="list-style-type: none"> ・テオフィリン徐放製剤 ・ロイコトリエン受容体拮抗薬 ・長時間作用性β₂刺激薬（吸入/貼付/経口） ○Th2サイトカイン阻害薬の併用可 ●上記のすべてでも管理不良の場合 <ul style="list-style-type: none"> ・経口ステロイド薬の追加 	
発作時	短時間作用性吸入β ₂ 刺激薬	短時間作用性吸入β ₂ 刺激薬	短時間作用性吸入β ₂ 刺激薬	短時間作用性吸入β ₂ 刺激薬	

（アレルギー疾患 診断・治療ガイドライン 2007 より改変引用）

各吸入ステロイド薬の吸入器の種類と ステップ別の推奨量

ステップ2以上では、吸入ステロイド薬が長期管理薬の第一選択薬と位置づけられています。また、各吸入ステロイド薬の吸入器の種類には、加圧式定量噴霧吸入器（pMDI）、ドライパウダー吸入器（DPI）などがあります。

各吸入ステロイド薬の吸入器の種類

	pMDI (加圧式定量噴霧吸入器)	DPI (ドライパウダー吸入器)
BDP(ジプロピオン酸ベクロメタゾン)	BDP-HFA (キューバール™ エアゾール)	なし
FP (プロピオン酸フルチカゾン)	FP-HFA (フルタイド® エアー)	FP-DPI (フルタイド® ディスカス, フルタイド® ロタディスク/ディスクヘラー)
FP/SM(FP とキシナホ酸サルメテロールとの合剤)		FP/SM DPI (アドエア® ディスカス)
BUD (ブデソニド)	なし	BUD-DPI (パルミコート® タービュヘイラー)
CIC (シクレソニド)	CIC-HFA (オルベスコ® インヘラー)	なし

(アレルギー疾患 診断・治療ガイドライン 2007 より引用改変)

各吸入ステロイド薬のステップ別の推奨量

薬剤名	ステップ1 (最低用量)	ステップ2 (低用量)	ステップ3 (中用量)	ステップ4 (高用量)
BDP-HFA	100 µg/ 日	100 ~ 200 µg/ 日	200 ~ 400 µg/ 日	400 ~ 800 µg/ 日
FP-HFA	100 µg/ 日	100 ~ 200 µg/ 日	200 ~ 400 µg/ 日	400 ~ 800 µg/ 日
CIC-HFA	100 µg/ 日	100 ~ 200 µg/ 日	200 ~ 400 µg/ 日	400 ~ 800 µg/ 日
FP-DPI	100 µg/ 日	100 ~ 200 µg/ 日	200 ~ 400 µg/ 日	400 ~ 800 µg/ 日
BUD-DPI	200 µg/ 日	200 ~ 400 µg/ 日	400 ~ 800 µg/ 日	800 ~ 1,600 µg/ 日

(アレルギー疾患 診断・治療ガイドライン 2007 より引用)

現在の治療を考慮した喘息重症度の分類

現在の治療における患者の症状	現在の治療ステップ			
	ステップ1	ステップ2	ステップ3	ステップ4
ステップ1：軽症間欠型相当 ・症状が週1回未満 ・症状は軽度で短い ・夜間症状は月に1～2回	軽症間欠型	軽症持続型	中等症持続型	重症持続型
ステップ2：軽症持続型相当 ・症状は週1回以上、しかし毎日ではない ・月1回以上日常生活や睡眠が妨げられる ・夜間症状が月2回以上	軽症持続型	中等症持続型	重症持続型	重症持続型
ステップ3：中等症持続型相当 ・症状が毎日ある ・短時間作用性吸入 β_2 刺激薬がほとんど毎日必要 ・週1回以上日常生活や睡眠が妨げられる ・夜間症状が週1回以上	中等症持続型	重症持続型	重症持続型	重症持続型
ステップ4：重症持続型相当 ・治療下でもしばしば増悪 ・症状が毎日 ・日常生活に制限 ・しばしば夜間症状	重症持続型	重症持続型	重症持続型	最重症持続型

（アレルギー疾患 診断・治療ガイドライン 2007 より引用）

実際の診療では、現在行われている治療ステップ下で症状が認められる場合は、その症状に応じて重症度を判定することが必要です。

ステップアップ，ステップダウン

症状のみならず、PEF 値を参考にして主治医と相談の上、実施することが必要です。

＜ステップアップ，ステップダウンの指標＞

ステップアップ：現行の治療でコントロールできないときは次のステップに進む。
 ステップダウン：治療の目標が達成されたら、少なくとも3カ月以上の安定を確認してから治療内容を減らしてもよい。
 以後もコントロール維持に必要な治療は続ける。

（アレルギー疾患 診断・治療ガイドライン 2007 より引用）

長期管理薬

喘息症状の軽減・消失とその維持，および呼吸機能の正常化とその維持をはかる薬剤が，長期管理薬です。長期管理薬は，抗炎症薬と長時間作用性気管支拡張薬に分けられます。成人喘息における第一選択薬は，吸入ステロイド薬です。長時間作用性気管支拡張薬は，補助薬として必ず吸入ステロイド薬などの抗炎症薬に併用する薬です。また，現在では吸入ステロイド薬と長時間作用性気管支拡張薬の合剤も発売になっています。

喘息長期管理薬の種類と薬剤

1. ステロイド薬

- 1) 吸入ステロイド薬
 - i) プロピオン酸ベクロメタゾン
 - ii) プロピオン酸フルチカゾン*¹
 - iii) ブデソニド
 - iv) シクレソニド
- 2) 経口ステロイド薬

2. テオフィリン徐放製剤

3. 長時間作用性 β_2 刺激薬

- 1) 吸入薬
 - キシナホ酸サルメテロール*²
- 2) 貼付薬
 - ツロブテロール
- 3) 経口薬
 - 塩酸プロカテロール
 - 塩酸クレンブテロール
 - フマル酸ホルモテロール
 - 塩酸ツロブテロール
 - 塩酸マブテロール

4. 抗アレルギー薬

- 1) ロイコトリエン受容体拮抗薬
 - i) プランルカスト水和物
 - ii) ザフィルルカスト
 - iii) モンテルカストナトリウム
- 2) メディエーター遊離抑制薬
 - i) クロモグリク酸ナトリウム
 - ii) トラニラスト
 - iii) アンレキサノクス
 - iv) レピリナスト
 - v) イブジラスト
 - vi) タザノラスト
 - vii) ペミロラストカリウム
- 3) ヒスタミンH₁拮抗薬
 - i) フマル酸ケトチフェン
 - ii) 塩酸アゼラスチン
 - iii) オキサトミド*³
 - iv) メキタジン
 - v) 塩酸エピナスチン
- 4) トロンボキサン阻害薬
 - (1) トロンボキサンA₂合成阻害薬
 - i) 塩酸オザゲレル
 - (2) トロンボキサンA₂拮抗薬
 - i) セラトロダスト
- 5) Th₂サイトカイン阻害薬
 - i) トシル酸スプラタスト

*¹キシナホ酸サルメテロールとの合剤あり。

*²プロピオン酸フルチカゾンとの合剤あり。

*³小児喘息のみに適応あり。

(アレルギー疾患 診断・治療ガイドライン 2007 より引用)

ステロイド薬

気道炎症を軽減・消失させることで、気道過敏性の改善をはかる薬です。喘息治療配合剤、吸入ステロイド薬に分けられます。

1. 喘息治療配合剤

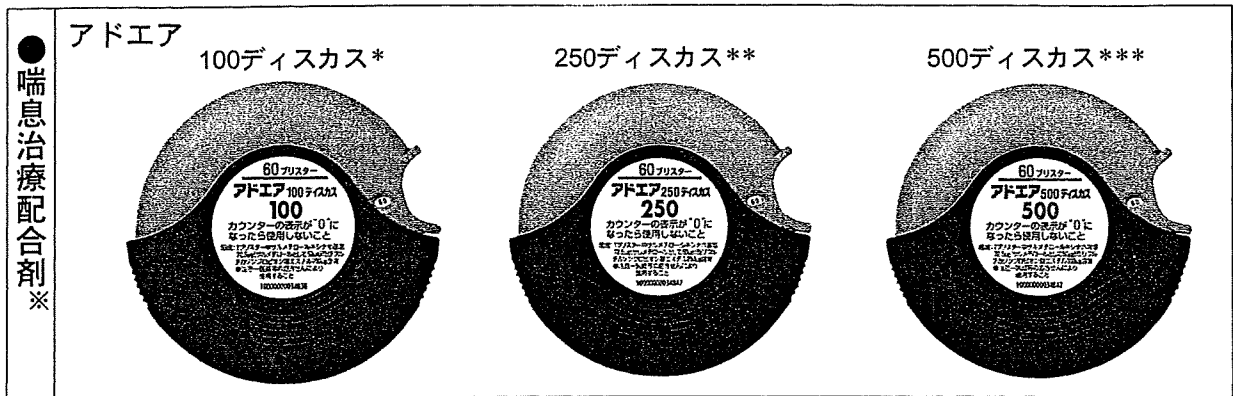
アドエア® は、フルチカゾン（吸入ステロイド薬）とサルメテロール（長時間作用性β₂刺激薬）の合剤です。

2. 吸入ステロイド薬

フルタイド®, パルミコート® はドライパウダー（DPI）製剤, フルタイド® エアー, キュバール™, オルベスコ® はエアロゾル（MDI）製剤です。

3. 経口ステロイド薬

プレドニゾロン錠, メドロール®（メチルプレドニゾロン）錠, デカドロン®（デキサメタゾン）錠, リンデロン®（ベタメタゾン）錠などがあります。

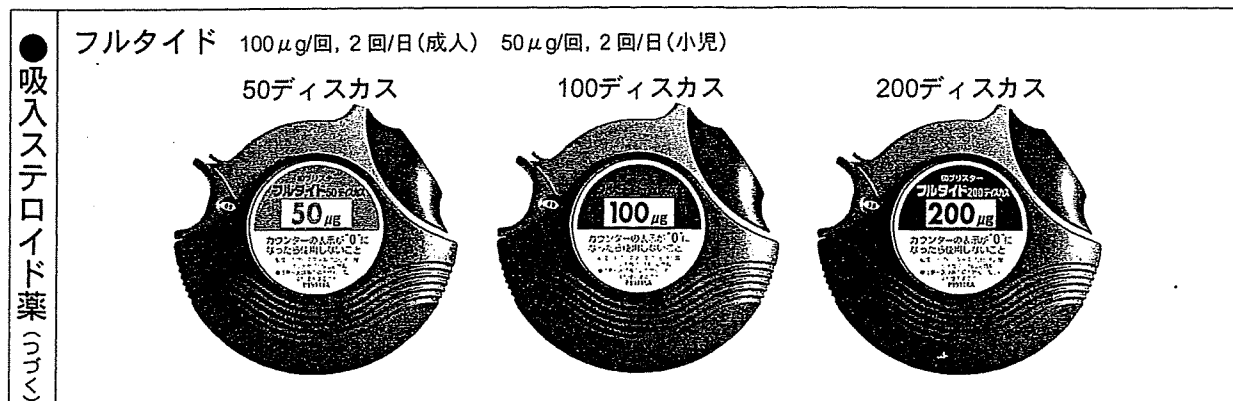


※喘息治療配合剤：ステロイド薬と長時間作用性β₂刺激薬の配合剤

* 100 ディスクス：1 吸入 サルメテロール 50 μg 及びフルチカゾンプロピオン酸エステル 100 μg 含有

** 250 ディスクス：1 吸入 サルメテロール 50 μg 及びフルチカゾンプロピオン酸エステル 250 μg 含有

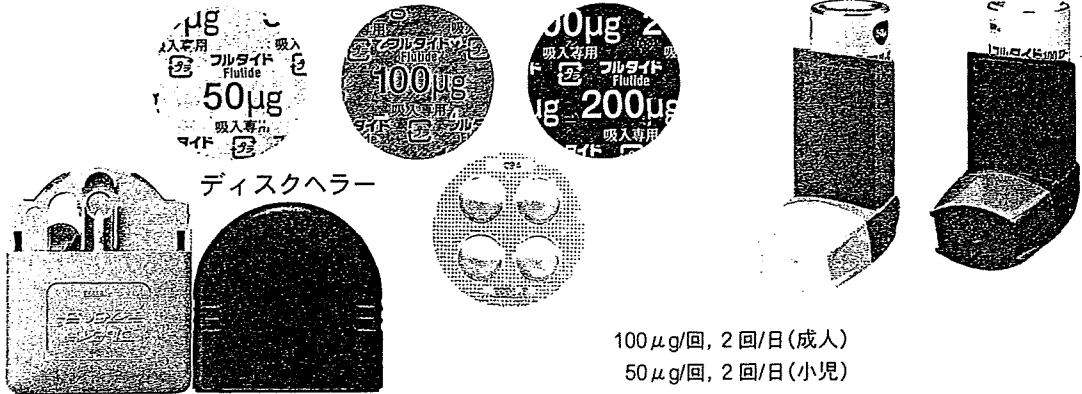
*** 500 ディスクス：1 吸入 サルメテロール 50 μg 及びフルチカゾンプロピオン酸エステル 500 μg 含有



II. 治療編

●吸入ステロイド薬 (つづき)

フルタイド 50 ロタディスク 100 ロタディスク 200 ロタディスク 50 エアー 100 エアー



100 µg/回, 2回/日 (成人)
50 µg/回, 2回/日 (小児)

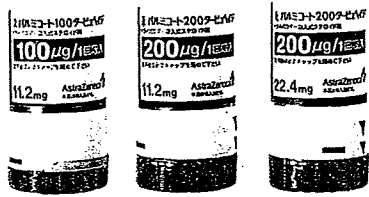
キュバール50 エアゾール キュバール100 エアゾール オルベスコ50 µg インヘラー112吸入用 オルベスコ100 µg インヘラー112吸入用 オルベスコ200 µg インヘラー56吸入用



2吸入/回, 2回/日 (成人) 1吸入/回, 2回/日 (成人)
1吸入/回, 2回/日 (小児)

100~400 µg/回, 1回/日 (成人)

パルミコート



100~400 µg/回, 2回/日 (成人)

パルミコート吸入液

吸入専用 吸入専用



0.25mg/回, 2回/日または
0.5mg/回, 1回/日
(6カ月以上5歳未満の乳幼児)

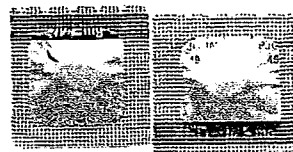
●経口ステロイド薬

プレドニゾン錠(1mg) プレドニゾン錠(5mg)



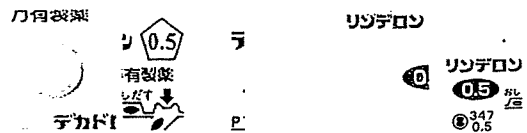
5~60錠/日, 1~4回/日 (成人) 1~12錠/日, 1~4回/日 (成人)

メドロール錠(2mg)



2~24錠/日, 1~4回/日 (成人)

デカドロン錠(0.5mg) リンデロン錠(0.5mg)



1~16錠/日, 1~4回/日 (成人) 1~16錠/日, 1~4回/日 (成人)

長時間作用性β₂刺激薬

長期管理薬としてのβ₂刺激薬の、長時間作用性の薬剤には吸入薬，貼付薬，経口薬があります。これらの薬剤を長期管理薬として用いるときは，必ず抗炎症薬（吸入ステロイド薬）と併用します。夜間・早朝の発作の出現を予防するために有用です。

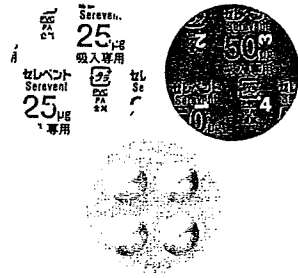
●気管支拡張薬（交感神経刺激薬）

セレVENT 50μg/回，2回/日（成人） 25μg/回，2回/日（小児）

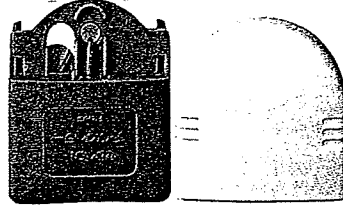
50 ディスカス



25 ロタディスク 50 ロタディスク



ディスクヘラー



ベネトリン吸入液0.5%



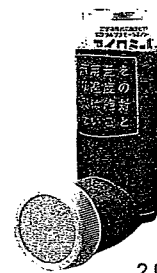
0.3～0.5mL/回（成人）
0.1～0.3mL/回（小児）

サルタノールインヘラー100μg



2吸入/回（成人）
1吸入/回（小児）

アイロミール



2吸入/回（成人）
1吸入/回（小児）

メプチンエア－
10μg



2吸入/回（成人）
1吸入/回（小児）

メプチンキッドエア－
5μg



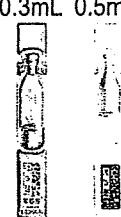
4吸入/回（成人）
2吸入/回（小児）

メプチンクリックヘラー
10μg



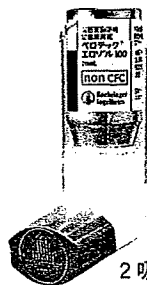
2吸入/回（成人）
1吸入/回（小児）

メプチン吸入液0.01% ユニット
0.3mL 0.5mL



0.3～0.5mL/回（成人）
0.1～0.3mL/回（小児）

ベロテックエアゾール100



2吸入/回（成人）

ストメリンDエアゾール



1吸入/回（成人）

アスプール液（1%）

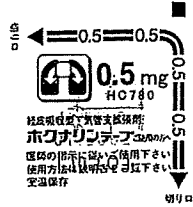


0.3mL/回（成人）

（つづく）

●気管支拡張薬（交感神経刺激薬）（つづき）

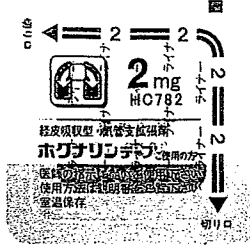
ホクナリンテープ



0.5mg



1mg



2mg

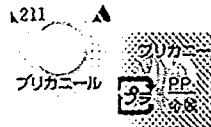
2mg/回, 1回/日(成人・9歳以上)
1mg/回, 1回/日(3~9歳未満)
0.5mg/回, 1回/日(0.5~3歳未満)
(胸部, 背部, 上腕部のいずれかに貼付)

ベネトリン錠2mg



2錠/回, 3回/日(成人)
0.3mg/kg/回, 3回/日(小児)

ブリカニール錠

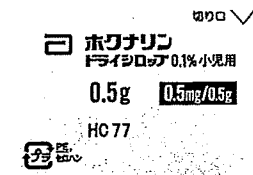


2錠/回, 3回/日(成人)
1錠/回, 3回/日(6歳以上)
1/2錠/回, 3回/日(5歳以下)

ホクナリン錠1mg ホクナリンドライシロップ



1錠/回, 2回/日(成人)



40mg/kg/回, 2回/日(小児)

ベラチン錠1mg



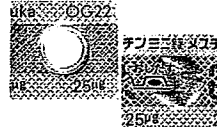
1錠/回, 2回/日(成人)

ベラチンドライシロップ 小児用0.1%

0.5g

40mg/kg/回, 2回/日(小児)

メプチンミニ錠25μg



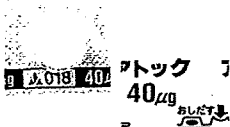
2錠/回, 1~2回/日(成人)
1錠/回, 1~2回/日(6歳以上の小児)

メプチン錠50μg



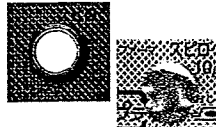
1錠/回, 1~2回/日(成人)

アトック錠40μg



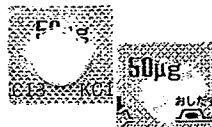
2錠/回, 2回/日(成人)
4μg/kg/回, 2~3回/日(小児)

スピロペント錠



2錠/回, 2回/日(成人)
0.3μg/kg/回, 2回/日(5歳以上の小児)

ブロンコリン錠50



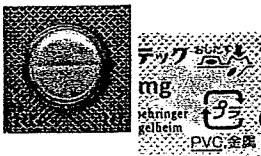
1錠/回, 2回/日(成人)
25~50μg/回, 2回/日(6歳以上の小児)

イソパール・Pカプセル



2カプセル/回, 3回/日(成人)
1カプセル/回, 3回/日(6歳以上の小児)

アロテック錠



1錠/回, 3回/日(成人)

徐放性テオフィリン薬

徐放製剤は発作治療薬ではなく、長期管理薬として使用します。気管支拡張効果に加え、抗炎症効果を有することも報告されています。テオフィリンは肝臓で代謝されますが、その速さは個人差が大きいいため、患者さんごとに一度は血中濃度を測定して、服用量を調節することが、適切な管理をするためには必要です。

● 気管支拡張薬

キサンチン誘導体

テオドール錠50mg



4錠/回、2回/日(成人)
または8錠/回、1回/日(成人)
2～4錠/回、2回/日(小児)

テオドール錠100mg



2錠/回、2回/日(成人)
または4錠/回、1回/日(成人)
1～2錠/回、2回/日(小児)

テオドール錠200mg



1錠/回、2回/日(成人)
または2錠/回、1回/日(成人)

テオロング錠200mg



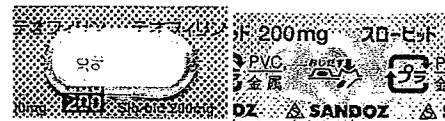
1錠/回、2回/日(成人)

スロービッド100



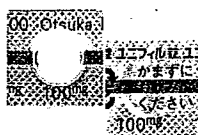
2カプセル/回、2回/日(成人)
1～2カプセル/回、2回/日(小児)

スロービッド200



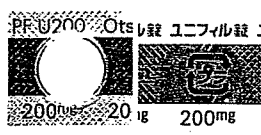
1カプセル/回、2回/日(成人)

ユニフィルLA錠100



4錠/回、1回/日(成人)

ユニフィルLA錠200



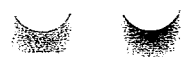
2錠/回、1回/日(成人)

ユニコン錠400



1錠/回、1回/日(成人)

ネオフィリン錠



3～4錠/回、3～4回/日(成人)
2～4mg/kg/回、3～4回/日(小児)

テオコリン錠100mg



1～2錠/回、3～4回/日(成人)

モノフィリン錠



1錠/回、2～3回/日(成人)

アストフィリン



1～2錠/回、2～3回/日(成人)

抗アレルギー薬

抗アレルギー薬は、抗炎症薬として薬効機序は明確ですが、喘息患者さんのほぼすべてに有効である他の長期管理薬とは異なり、有効例・無効例の予知が必ずしも容易ではありません。ロイコトリエン拮抗薬は、気管支拡張効果を有する抗炎症薬です。

● 抗アレルギー薬

①ロイコトリエン拮抗薬

オノンカプセル 112.5mg



2カプセル/回, 2回/日(成人)

アコレート錠20mg



1~2錠/回, 2回/日(成人)

アコレート錠40mg



1錠/回, 2回/日(成人)

シングレアチュアブル錠5mg



1錠/回, 1回/日(小児)

シングレア錠10mg



1錠/回, 1回/日(成人)

シングレア細粒4mg



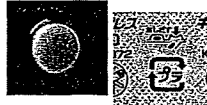
4mg/回,
1回/日
(1歳以上6歳
未満の小児)

キプレスチュアブル錠5mg



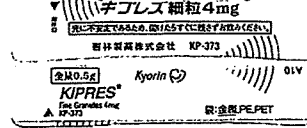
1錠/回, 1回/日(小児)

キプレス錠10mg



1錠/回, 1回/日(成人)

キプレス細粒4mg



4mg/回,
1回/日
(1歳以上6歳
未満の小児)

②メディエーター遊離抑制薬<1>

インタール
エアロゾル1mg

2吸入/回, 4回/日(成人・小児)

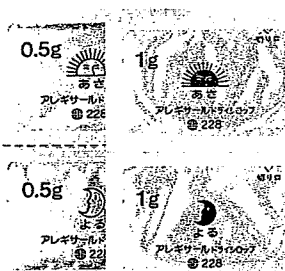


アレキサール錠10mg



1錠/回, 2回/日(成人・11歳以上)
5mg/回, 2回/日(5~11歳未満)

アレキサールドライシロップ



0.2mg/kg/回, 2回/日(小児)

リザベンカプセル100mg



1カプセル/回, 3回/日(成人)

ソルファ50mg錠



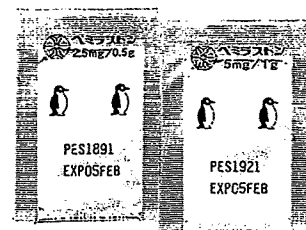
25~50mg/回, 3回/日(成人)

ペミラストーン錠10mg



1錠/回, 2回/日(成人・11歳以上)
5mg/回, 2回/日(5~11歳未満)

ペミラストーンドライシロップ



0.2mg/kg/回, 2回/日(小児)

（順）

●抗アレルギー薬（つづき）

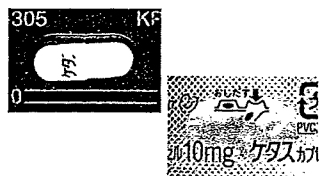
②メディエーター遊離抑制薬〈2〉

ロメット錠150mg



1錠/回, 2回/日(成人)

ケタスカプセル10mg



1カプセル/回, 2回/日(成人)

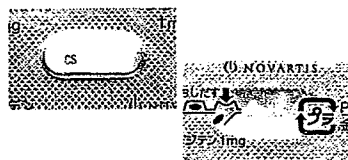
タザレストカプセル



1カプセル/回, 3回/日(成人)

③ヒスタミンH1拮抗薬

ザジテンカプセル1mg



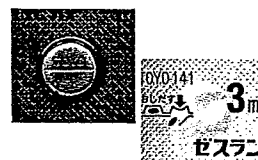
1カプセル/回, 2回/日(成人)

アゼプチン錠1mg



2錠/回, 2回/日(成人)

ゼスラン錠



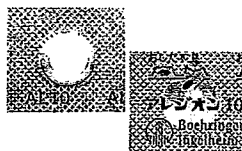
2錠/回, 2回/日(成人)

ニボラジン錠3mg



2錠/回, 2回/日(成人)

アレジオン錠10



2錠/回, 1回/日(成人)

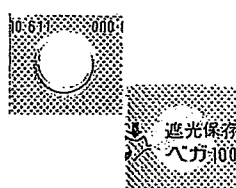
アレジオン錠20



1錠/回, 1回/日(成人)

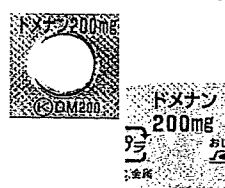
④トロンボキサンA2合成阻害薬

ベガ錠100mg



2錠/回, 2回/日(成人)

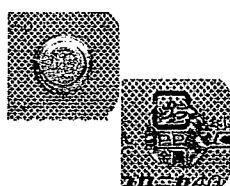
ドメナン錠200mg



1錠/回, 2回/日(成人)

⑤トロンボキサンA2拮抗薬

ブロニカ錠40



2錠/回, 1回/日(成人)

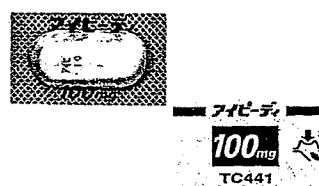
ブロニカ錠80



1錠/回, 1回/日(成人)

⑥Th2サイトカイン阻害薬

アイピーディカプセル100



1カプセル/回, 3回/日(成人)

(釣木澤 尚実, 秋山 一男)

II. 重症喘息の病態生理

Tsurikisawa Naomi

釣木澤尚実*1)

Akiyama Kazuo

秋山 一男*2)

*国立病院機構相模原病院 ¹⁾ 臨床研究センター ²⁾ 院長 / 臨床研究センター長

難治性喘息の病態には気道炎症、気道過敏性、気道リモデリング、グルココルチコイド受容体などの要素が複雑に関与している。難治化するにつれ、リモデリングにより気管支壁は不可逆的な構造変化を来し、気道の好酸球性炎症が肺機能や気道過敏性を反映しない傾向がある。難治化する機序には好酸球性炎症だけでなく好中球や他の環境因子の関与も指摘されている。またステロイド抵抗性喘息にはグルココルチコイド受容体の質的、量的異常も指摘されている。難治性喘息は喘息発症時にその因子が規定されているのか、環境、罹病期間、治療内容などにより難治性となりうるのか、十分には解明されていない。

難治性喘息 / ステロイド依存性 / 気道リモデリング / 気道過敏性

はじめに

気管支喘息の治療として吸入ステロイドが一般的に用いられるようになり、多くの喘息患者は少量のβ刺激薬と抗炎症薬を用いて軽症ないしは中等症の範囲で十分に管理されるようになった。しかし、依然として一部の喘息患者は症状を抑えるために大量の薬剤の使用を必要とする症例もあり、またそれらの治療を行っても持続的な症状を認めることがあり、そして時に致命的発作を起こすこともある。ATS (American Thoracic Society) ワークショップではこのような症例を難治性喘息と定義しており、その診断基準は治療薬の必要量、喘息症状、増悪の頻度、気流制限の程度な

どに基づいて行われている¹⁾(I. 高橋の稿参照)。難治性喘息の原因については長期間の重度の気道炎症や、その結果生じる気道リモデリングなどがある。ここでは難治性喘息のメカニズムに関する要因について気道炎症、気道過敏性、気道リモデリングの観点から述べる。

I. 気道炎症からみた難治化のメカニズム

難治性喘息の原因について Wenzel らの分類を示す²⁾(表1)。難治性喘息においてステロイドに反応しない炎症にはフェノタイプがあり、好酸球だけではなく、最近では好中球の関与が注目されている³⁾。重症喘息患者の1/2から2/3は高用量のステロイド治療を受けているにも関わらず、

ATS (American Thoracic Society)

表1 ステロイド抵抗性の原因

1. 好酸球性炎症
 - 1) リンパ球を介したプロセス
 - ① 転写因子の変化
 - ② ステロイド受容体βの増加
 - ③ 脱アセチル化ヒストン蛋白の減少
 - 2) 好酸球とは独立したプロセス
 - ① 好酸球増多症候群
 - ② アスピリン喘息
 2. 炎症の異なるタイプ
 - 1) 好中球優位の炎症
 - 2) 末梢気道の炎症
 3. 治療後の気道炎症の消失
 - 1) 気道の構造変化(気道リモデリング)
- (文献2より)

気道の好酸球浸潤が持続している。Wenzelらはステロイド依存性の重症喘息では好中球が増加していることを報告⁴⁾したが、さらに組織学的に好酸球の浸潤を伴うタイプと伴わないタイプの2型に分類されると報告している⁵⁾。Berryらは好酸球浸潤が乏しい喘息患者では基底膜肥厚が軽度であり、ステロイド薬の反応性が乏しいことを報告している⁶⁾。

好酸球性炎症が起こるメカニズムとしては、抗原によるTh2細胞の活性化により産生されたIL(interleukin)-5を介すると考えられてきたが、近年、環境中のさまざまな公害物質、ウイルス、エンドトキシン、バクテリアなどが自然免疫に関与しているマクロファージや上皮細胞を活性化してIL-8を産生し、好中球から産生される好中球エラスターゼの蛋白分解などの機能を介して炎症を起こすことが考えられている。実際の臨床ではこれらの機序は独立しておらず、好酸球性炎症に

好中球性炎症が加わることもあり、重症化するメカニズムはより複雑である。

高用量の吸入ステロイドに加えて経口ステロイドを継続せざるを得ない難治性喘息患者では、経口ステロイドを使用しない高用量吸入ステロイド使用喘息患者と比較してBALF(気管支肺胞洗浄液)中の活性化T細胞が増加しているという報告⁷⁾や、難治性喘息患者では約半数の症例で血清中にIL-5の産生が検出可能であるという報告⁸⁾、さらに難治性喘息で好酸球の浸潤を伴うタイプでは組織中のT細胞の活性化やtransforming growth factor(TGF)-βの増加が認められるという報告⁹⁾もあり、難治性喘息ではステロイド内服にも関わらずT細胞の活性化が持続していると考えられる。

さらに重症喘息患者では軽症喘息患者と比較して、呼気nitric oxide(NO)濃度、nitrotyrosineが増加しているという報告⁹⁾もある。この結果から重症喘息では高用量ステロイドによっても制御できない気道の好酸球性炎症の持続だけではなく、活性酸素や活性窒素などのメディエーターによる気道炎症や組織傷害の関与が示唆される。

近年の免疫学的研究により喘息においても制御性T細胞が関与することが報告されるようになった(図1)¹⁰⁾。ヒトにおいてはgrass pollenに対する気道アレルギーを示す患者の末梢血中のCD4⁺CD25⁺T細胞は抗原刺激によるIL-5産生を抑制することはできないが、健常人由来のCD4⁺CD25⁺T細胞では抑制されることが示されている¹¹⁾。難治性喘息を対象とした研究はまだ少ないが、著者らは一般喘息患者および重症喘息の一型を呈するChurg-Strauss syndrome(CSS)患者

IL(interleukin)

TGF(transforming growth factor)

CSS(Churg-Strauss syndrome)

BALF(気管支肺胞洗浄液)

NO(nitric oxide)

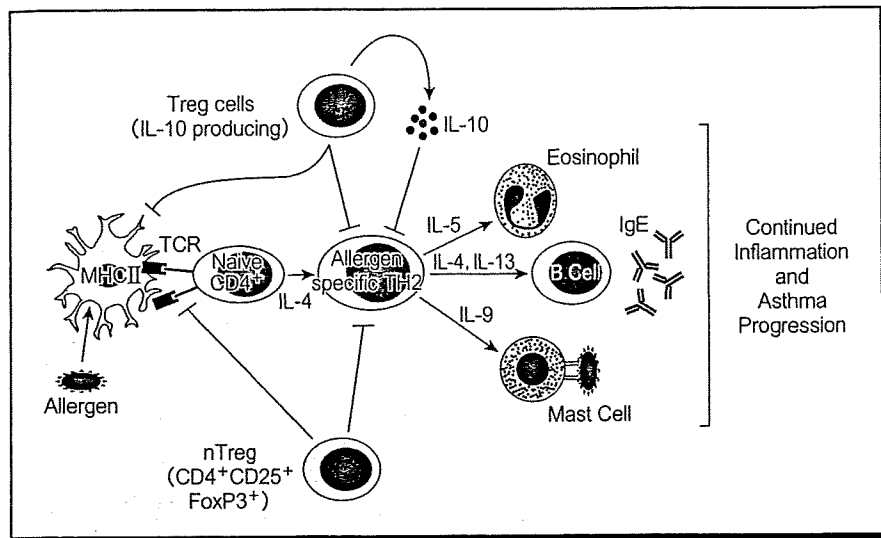


図1 アレルギー性炎症における免疫学的機序

好酸球，マスト細胞，IgE 抗体産生には制御性 T 細胞が関与している。（文献 10 より）

を対象として制御性 T 細胞の解析を行い，一般喘息患者では喘息重症度に順じて $CD4^+CD25^+$ T 細胞が低下するが，CSS 患者では発症時には Step 4 喘息と比較してもさらに低値である（図 2）ことを報告した¹²⁾。また，この $CD4^+CD25^+$ T 細胞は Tr1 (IL-10 産生 $CD4^+CD25^+$ T 細胞) であることも確認している。Step 4 喘息あるいは CSS では制御性 T 細胞の機能低下を認めており，難治性喘息のメカニズムの 1 つになりうると考えられる。さらに制御性 T 細胞に関する動物モデルの研究では，制御性 T 細胞は喘息の気道炎症のメカニズムに関与するだけでなく，移入実験によりリモデリングを抑制するという報告¹³⁾ もあり，炎症だけでなくリモデリングの関与も示唆される。

II. 難治性喘息とステロイド抵抗性

ステロイド抵抗性のメカニズムの 1 つとして全

身ステロイド投与後，ステロイド感受性の患者では好酸球・活性化 T 細胞比率，IL-5 mRNA 陽性細胞数が抑制されたが，難治性喘息患者では抑制されなかったという報告がある¹⁴⁾。この結果，IL-5 産生が促され，持続的な好酸球性炎症をもたらす。またステロイド受容体 (glucocorticoidreceptor ; GR) の異常も指摘されている。ステロイド抵抗性喘息患者の末梢血単核球では転写調節因子 activatorprotein 1 (AP-1) が増加しており，AP-1 が GR と DNA との結合を抑制することでステロイド効果を抑制すると報告されている¹⁵⁾。GR には $GR\alpha$ ， $GR\beta$ の 2 種類の isoform が知られているが， $GR\beta$ は ligand であるグルココルチコイドとの結合はせず，グルココルチコイド反応性の遺伝子を活性化することのない不活性型であり，かつ $GR\alpha$ による遺伝子活性を抑制する作用を持つ。ステロイド抵抗性喘息患者ではステロイド感受性患者と比較して有意に $GR\beta$ の比率が増

GR (glucocorticoidreceptor ; ステロイド受容体)

AP-1 (activatorprotein 1)

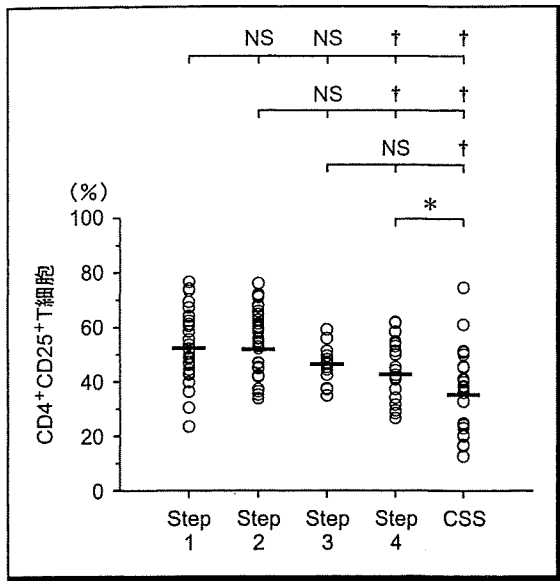


図2 CSS (発症時) と一般喘息の制御性 T 細胞
一般喘息では重症度に順じて CD4⁺CD25⁺T 細胞が低下するが CSS ではさらに低下する。

(文献 12 より)

加していること¹⁶⁾や glucocorticoid (GC)-GR の affinity が 3~4 倍低下していること¹⁷⁾が報告されており、ステロイド抵抗性喘息では GR が質的、量的に異常を来していることが示唆される。

III. 気道過敏性からみた 難治化のメカニズム

ステロイド未治療の喘息患者では、気道炎症のパラメーターである喀痰中の好酸球や呼気 NO 濃度と気道過敏性は相関すると報告されており¹⁸⁾、気道過敏性は気道炎症を反映すると考えられているが、罹病期間が長期となる症例や吸入ステロイド治療が継続された症例においては、気道過敏性亢進が気道炎症のパラメーターと必ずしも一定の相関関係を示さないことが多数報告されている。

例えば、罹病期間が 2 年以上の喘息患者においては気道過敏性と気道炎症のパラメーターと相関しないという報告¹⁹⁾や、罹病期間が 16 年以下の喘息患者では気道過敏性は気道炎症を反映するが、罹病期間が 16 年以上になると低肺機能を反映するという報告²⁰⁾がある。また吸入ステロイド使用症例では気道過敏性が気道炎症しないことも報告されており²¹⁾、解釈がより複雑になることもある。

難治性喘息と気道過敏性については、致命的発作の既往のある重症喘息患者では呼吸不全の既往のない喘息患者と比較して、気道過敏性、%FEV₁ に有意差はないという報告²²⁾や人工呼吸管理を必要とした喘息患者は挿管歴のない喘息患者と比較して、気道過敏性や%FEV₁ に有意差はないという報告²³⁾があり、気道過敏性は致命的喘息の危険因子ではないとされている。一方で経口ステロイド治療中の重症喘息では持続的気流制限を認め、気道過敏性の亢進、気道炎症マーカーの上昇を認めたという報告もある²⁴⁾。さらに経口ステロイド投与を必要とした難治性喘息患者は経口ステロイドを必要としなかった喘息患者と比較して気道過敏性が有意に亢進していたが、経口ステロイド投与患者の内、ステロイド反応性と低・無反応症例での気道過敏性に有意差は認めないという報告もある²⁵⁾。以上から難治性喘息では一般喘息と比較して気道炎症が気道過敏性を反映しない可能性を示し、特にステロイド抵抗性喘息には気道過敏性は直接関与している可能性は低いと考えられる。

IV. 気道リモデリングからみた 難治化のメカニズム

気道リモデリングの特徴的な所見としては、気

GC (glucocorticoid)

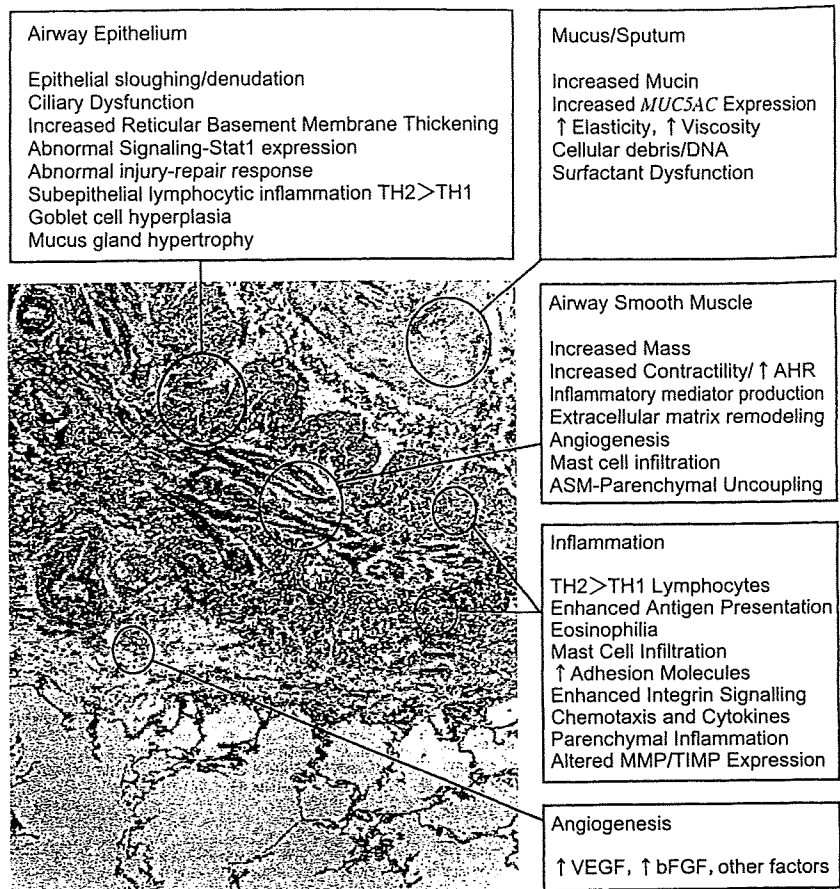


図3 気道リモデリングを構成する要素

気道リモデリングの特徴として上皮細胞脱落，杯細胞増生，粘膜下腺過形成，基底膜肥厚，平滑筋細胞の肥大，増生，血管新生などがある。(文献 26 より)

道上皮細胞の脱落，杯細胞の増生，気管支粘膜下腺過形成，基底膜肥厚，基底膜への間質コラーゲン沈着，気管支平滑筋細胞の肥大，増生，線維芽細胞増生，血管新生などがある。これらの各部位の組織学的機能的変化に影響を及ぼす因子は多数あり，一部は証明されている(図3)²⁶⁾。その中でも平滑筋細胞の肥大や増生は喘息のリモデリングの最も特徴的な所見の1つである。気道平滑筋細胞より産生されるメディエーターは基底膜肥厚，血管新生，炎症細胞の集積，気道平滑筋の増殖，

遊走など各部位のリモデリングに関与している(図4)²⁷⁾。Pepeらは severe asthmaと moderate asthma に対し粘膜生検を行い，severe asthma では気管支平滑筋の増生を認めたこと，また平滑筋細胞に発現している IL-8, eotaxin が増加していること(図5)，また，severe asthma では平滑筋細胞の増生の程度と%FEV₁は負の相関を示し(図6)，この結果は moderate asthma では見られなかったと報告している²⁸⁾。このことから難治性喘息では好酸球性炎症に加え好中球炎

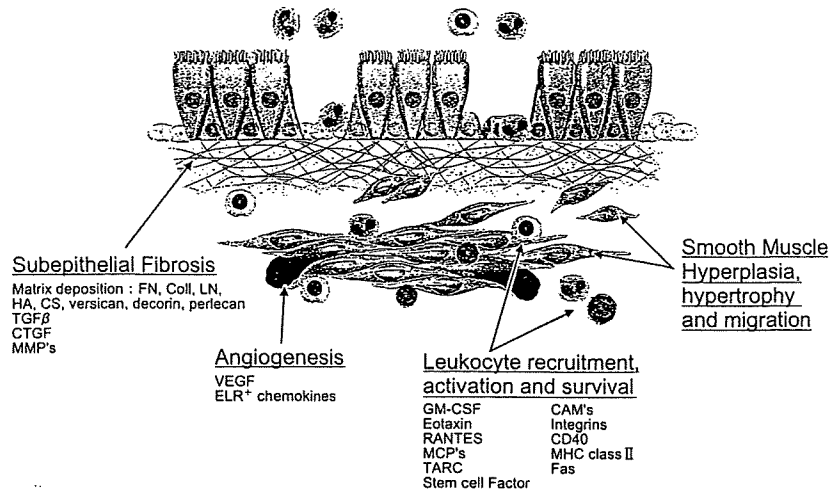


図4 気道リモデリングに関する各種メディエーター
線維芽細胞, 平滑筋細胞, 血管内皮細胞, 炎症細胞に関するメディエーターはさまざまである。(文献 27 より)

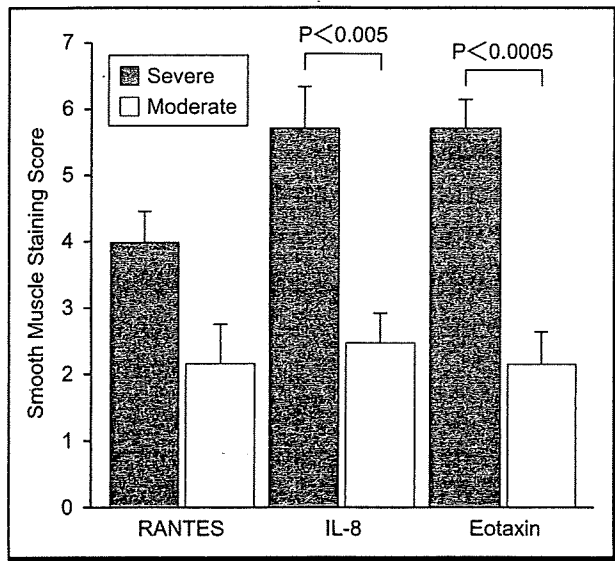


図5 平滑筋細胞に発現する RANTES, IL-8, Eotaxin
Severe asthma では moderate asthma と比較して平滑筋細胞に発現する IL-8, Eotaxin が増加している。(文献 28 より)

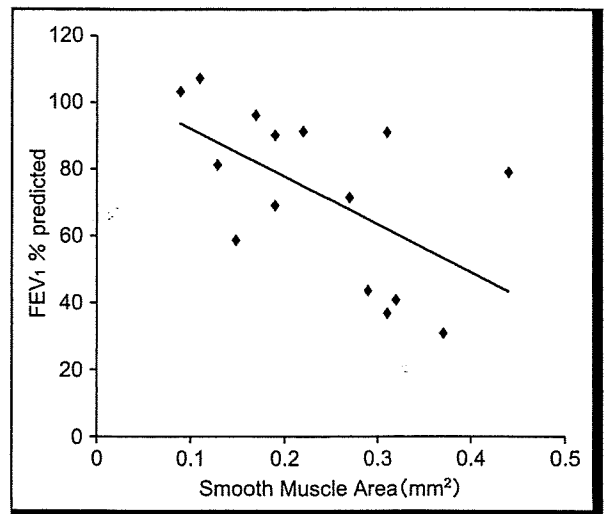


図6 平滑筋細胞増生と%FEV₁の関係
Severe asthma では平滑筋細胞の増生と%FEV₁は負の相関を示した。(文献 28 より)

症が関与していることを示唆する結果である。Siddiquiらは難治性喘息患者ではGINAガイドラインの Step 2-4 の患者と比較して, 基底膜肥厚,

平滑筋細胞増生, lamina propria に発現するコラーゲン3の増生を認め, さらに平滑筋細胞上の mast cell の増加を認め, それはメサコリン気道