



喘息の薬

安藤菜甫子[†] 西村 富啓 鈴木 義彦

IRYO Vol. 67 No. 6 (257-264) 2013

【キーワード】ステロイド薬, β_2 刺激薬, ロイコトリエン受容体拮抗薬, テオフィリン, 抗アレルギー薬, 吸入薬

喘息

気管支喘息（以下、喘息）は、臨床的には繰り返しおこる咳、喘鳴、呼吸困難、生理学的には可逆性の気道狭窄と気道過敏性の亢進で特徴付けられる呼吸器疾患である¹⁾。

組織学的には気道炎症が特徴で、好酸球、好中球、リンパ球、マスト細胞などの炎症細胞、気道上皮細胞、線維芽細胞、気道平滑筋細胞などの気道構成細胞、および種々の液性因子が気道炎症に関与する。また、持続する気道炎症は、気道構造の変化（リモデリング）を惹起し、非可逆的な気流制限と持続的な気道過敏性の亢進をもたらす。

喘息の管理・治療の目標は、気道炎症と気流制限を惹起する因子の回避・除去、そして薬物療法による炎症抑制と気道拡張により、気道過敏性と気流制限を軽減・寛解することである。

薬物治療

喘息の治療薬には、気道の炎症を抑制する「抗炎症薬」と気道を拡張する「気管支拡張薬」が使用される。また、これらの薬剤は使用方法によって「長期管理薬（コントローラー）」と「発作治療薬（リリーバー）」の2種類に大別され、発作を予防するために長期管理薬を使用し、発作が生じた時に発作

治療薬で治療する（図1）。

長期管理薬では、吸入ステロイド薬が最も重要な薬剤となる。喘息の長期管理では、重症度に応じて吸入ステロイド薬を増量し、長時間作用性 β_2 刺激薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、テオフィリン、経口ステロイド薬などを併用する（表1、2）。発作がおきた場合には、短時間作用性 β_2 刺激薬の吸入、ステロイド薬の全身投与などが行われる。

薬理作用

主な治療薬の薬理作用およびその特徴について解説する。

1. 抗炎症薬

1) ステロイド薬

一般的にステロイド薬とよばれるものは、薬理的には副腎皮質ホルモンといわれる。副腎皮質ホルモンは、糖質コルチコイドと鉱質コルチコイドに分類され、臨床の場で用いられるステロイド薬は、糖質コルチコイドのことをさしている。

糖質コルチコイドは細胞膜を通過すると、細胞質内にある糖質コルチコイド受容体と結合する。糖質コルチコイドと結合した受容体は活性化されて、核内でDNAと結合し、遺伝子の転写を促進または抑制して、特定のタンパク質の合成を調整する。その

国立病院機構東京医療センター 薬剤科 [†]薬剤師
別刷請求先：安藤菜甫子 国立病院機構東京医療センター 薬剤科 〒152-8902 東京都目黒区東が丘2-5-1
(平成25年5月15日受付, 平成25年7月12日)

Asthma Medicine

Naoko Ando, Takahiro Nishimura and Yoshihiko Suzuki, NHO Tokyo Medical Center

Key Words: steroid, β_2 agonist, leukotriene receptor antagonist, theophylline, anti-allergic agent, inhaled medicine

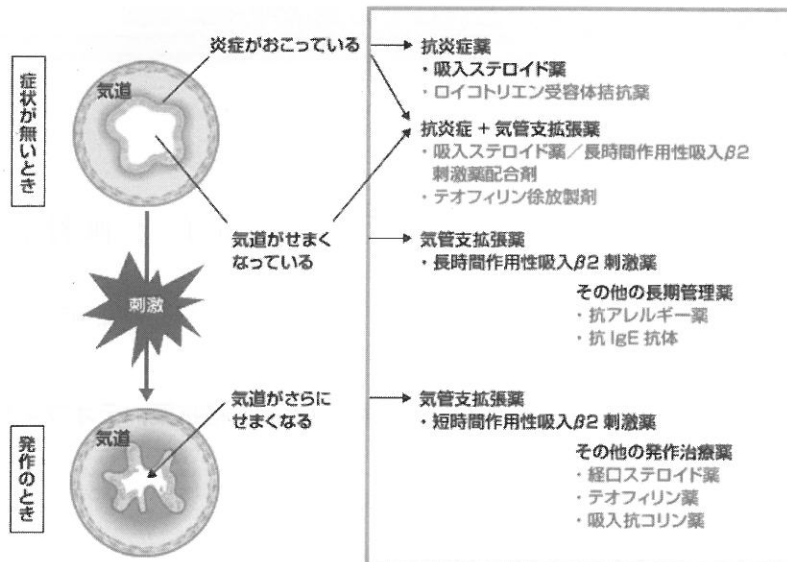


図1 喘息の薬物治療

出典：アステラス株式会社, アストラゼネカ株式会社「チェンジ喘息！」
 (チェンジ喘息! <http://naruhodo-zensoku.com/treat/medicine.html> より転載。
 アステラス株式会社, アストラゼネカ株式会社)

表1 未治療患者の症状と目安となる治療ステップ (成人)
 (文献1)より引用)

	治療ステップ1	治療ステップ2	治療ステップ3	治療ステップ4
	(軽症間欠型相当)	(軽症持続型相当)	(中等症持続型相当)	(重症持続型相当)
対象症状	・症状が1回未満	・症状が週1回以上、しかし毎日ではない	・症状が毎日ある	・治療下でもしばしば増悪
	・症状が軽度で短い	・月1回以上日常生活や睡眠が妨げられる	・短時間作用性吸入 β_2 刺激薬がほぼ毎日必要	・症状が毎日ある
	・夜間症状は月に2回未満	・夜間症状は月に2回以上	・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	・日常生活が制限される ・夜間症状がしばしば

結果、糖・タンパク質・脂質代謝に対する作用、抗炎症作用、免疫抑制作用、血球成分に対する作用など、種々の作用を発現する(図2)。

喘息治療において、ステロイド薬には抗炎症作用が期待されている。ステロイド薬は、ホスホリパーゼA₂(phospholipase A₂: PLA₂)を阻害して、アラキドン酸代謝物の生成を抑制したり(図3)、サイトカインの産生を抑制したり、マスト細胞での伝達物質遊離(脱顆粒)を抑制することにより、血管透過性の亢進、白血球の粘着・遊走、細胞浸潤などの炎症反応を抑制する。その結果、炎症によって生じる気流制限を抑制および改善する。

ステロイド薬には、注射薬、経口薬、吸入薬の3つの剤形があるが、喘息の長期管理薬として吸入ステロイド薬(inhaled corticosteroid: ICS)が基本的に用いられる。また、気管支拡張薬の効果が失われた増悪例、中等度以上の発作には、静注や経口によるステロイド薬の全身投与が行われる。

ICSの局所の副作用として、口腔・咽頭カンジダ症、嘔声、口腔・咽頭痛などが問題となる。そのため、吸入後はうがいを励行し、口腔・咽頭内に残る薬剤を洗い流すよう指導する。また、ICSを長期間使用する場合には、全身性の副作用に注意する必要がある。ステロイド薬の全身性の副作用としては、

表2 喘息治療のステップ (成人)
(文献1) より引用)

	治療ステップ1	治療ステップ2	治療ステップ3	治療ステップ4
長期管理薬	吸入ステロイド薬 (低用量)	吸入ステロイド薬 (低～中用量)	吸入ステロイド薬 (中～高用量)	吸入ステロイド薬 (高用量)
	上記が使用できない場合は以下のいずれかを併用する	上記で不十分な場合に以下いずれか1剤を併用 LABA (配合剤の使用可 ⁵⁾)	上記に下記のいずれか1剤, あるいは複数を併用 LABA (配合剤の使用可 ⁵⁾)	上記に下記の複数を併用 LABA (配合剤の使用可 ⁵⁾)
	LTRA	LTRA	LTRA	LTRA
	テオフィリン徐放製剤	テオフィリン徐放製剤	テオフィリン徐放製剤	テオフィリン徐放製剤
	*症状がまれであれば必要なし			上記のすべてでも管理不十分な場合は下記のいずれかあるいは両方を追加 抗IgE抗体 ²⁾ 経口ステロイド薬 ³⁾
追加治療	LTRA以外の抗アレルギー薬 ¹⁾	LTRA以外の抗アレルギー薬 ¹⁾	LTRA以外の抗アレルギー薬 ¹⁾	LTRA以外の抗アレルギー薬 ¹⁾
発作治療 ⁴⁾	吸入SABA	吸入SABA ⁵⁾	吸入SABA ⁵⁾	吸入SABA ⁵⁾

LTRA:ロイコトリエン受容体拮抗薬, LABA:長時間作用性 β_2 刺激薬, SABA:短時間作用性 β_2 刺激薬

- 1) 抗アレルギー薬は、メチルグルタミン酸遊離抑制薬、ヒスタミンH₁拮抗薬、トロンボキサンA₂阻害薬、Th2サイトカイン阻害薬を指す。
- 2) 通年性吸入抗原に対して陽性かつ血清IgE値が30-700IU/mlの場合に適応となる。
- 3) 経口ステロイド薬は短期間の間欠投与を原則とする。他の薬剤で治療を強化し、かつ短期間の間欠投与でもコントロールが得られない場合は、必要最小量を維持量とする。
- 4) 軽度の発作までの対応を示し、それ以上の発作についてはガイドラインの「急性増悪(発作)への対応(成人)」を参照。
- 5) プデソニド/ホルモテロール配合剤を長期管理薬と発作治療薬の両方に使用する方法で薬物療法を行っている場合には、プデソニド/ホルモテロール配合剤を発作治療薬に用いることもできる。長期管理と発作治療をあわせて1日8吸入までとするが、一時的に1日合計12吸入(プデソニドとして1929 μ g, ホルモテロールフマル酸水和物として54 μ g)まで増量可能である。1日8吸入を超える場合は速やかに医療機関を受診するよう患者に説明する。

易感染性、糖尿病、高血圧、骨粗鬆症、胃腸障害、白内障、緑内障などが挙げられる。

2) ロイコトリエン受容体拮抗薬

ロイコトリエンは炎症性メディエーターの1つであり、アラキドン酸からリポキシゲナーゼにより合成され、白血球遊走作用、気管支平滑筋収縮作用、血管透過性亢進作用などを有する。プラナルカスト水和物(オノン[®])やモンテルカストナトリウム(シングレア[®], キプレス[®])などのロイコトリエン受容体拮抗薬(leukotriene receptor antagonist: LTRA)は、ロイコトリエンが受容体に結合するのを抑え、気道炎症抑制作用および気管支拡張作用を示す。

LTRAは、長期管理薬として吸入ステロイド薬と併用される。また、軽症患者や吸入ステロイド薬が使用困難な症例に対しては単独で使用される場合もある。

3) 抗アレルギー薬

I型アレルギー反応では、抗原刺激によりT細胞が活性化してTh2細胞となり、IL-4, IL-5, IL-13などのサイトカインを産生する。IL-4およびIL-13はB細胞に作用してIgE抗体産生を促進し、産生・放出されたIgEは好塩基球およびマスト細胞表面の高親和性IgE受容体(Fc ϵ R I)に結合する。その後のアレルゲンの再曝露で、Fc ϵ R Iと結合したIgEがアレルゲンにより架橋されると、

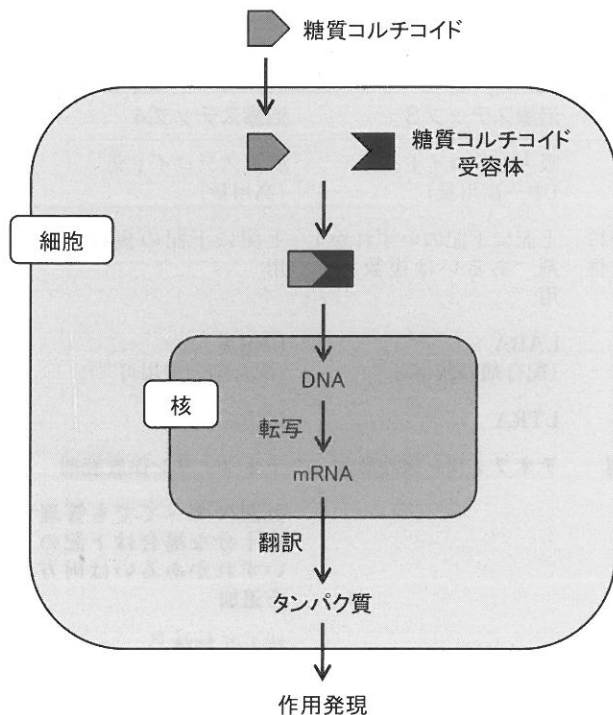


図2 糖質コルチコイドの作用機序

ヒスタミン、ロイコトリエン、プロスタグランジンなどの炎症性メディエーターが脱顆粒により遊離される。これらにより、気道炎症、気道狭窄、気道過敏性の亢進、気管支痙攣などを引き起こす(図4)。

抗アレルギー薬は、これらのI型アレルギー反応に関与する化学伝達物質の遊離および作用を抑制する。以下の薬剤は各治療ステップにおいて、追加治療薬として位置づけられている。

- ①メディエーター遊離抑制薬：主な作用として、膜安定化作用により、抗原抗体反応によるマスト細胞の脱顆粒を抑制する。
- ②抗ヒスタミン薬：主な作用として、ヒスタミンH₁受容体拮抗作用により、炎症反応を抑制する。抗ヒスタミン薬の中には、ケトチフェンフマル酸塩(ザジテン[®])やアゼラスチン塩酸塩(アゼプチン[®])などのように膜安定化作用を有し、マスト細胞の脱顆粒を抑制するものもある。
- ③トロンボキサンA₂合成阻害薬・受容体拮抗薬：トロンボキサンA₂合成阻害作用もしくはトロンボキサンA₂受容体拮抗作用により、炎症反応を抑制する。
- ④Th2サイトカイン阻害薬：スプラタストトシル酸塩(アイピーディ[®])は、Th2細胞に作用して、IL-4およびIL-5の産生を抑制し、B細胞を介したIgE抗体産生や好酸球浸潤を抑制する。

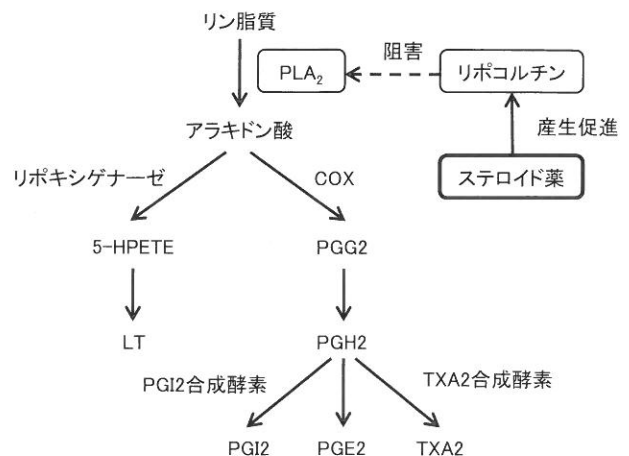


図3 ステロイド薬によるアラキドン酸カスケードの抑制

PLA₂：ホスホリパーゼA₂、COX：シクロオキシゲナーゼ、LT：ロイコトリエン、PG：プロスタグランジン、TX：トロンボキサン

2. 気管支拡張薬

1) β₂刺激薬

アドレナリン受容体には、α₁、α₂、β₁、β₂などが存在しており、喘息ではβ₂受容体が関与する。β₂刺激薬が気管支平滑筋のβ₂受容体に作用すると、β₂受容体と共役しているGsタンパク質がアデニル酸シクラーゼ(AC)を活性化させ、ATPからcAMPへの変換を促進する。cAMPはセカンドメッセンジャーとしてプロテインキナーゼA(protein kinase A：PKA)を活性化させ、PKAの作用により細胞内のカルシウム濃度が低下すると、気管支平滑筋が弛緩する(図5)。

β₂刺激薬は強力な気管支拡張薬であり、長時間作用性β₂刺激薬(long acting β₂ agonist：LABA)は長期管理薬として使用され、吸入薬、貼付薬、経口薬の3つの剤形がある。短時間作用性吸入β₂刺激薬(short acting β₂ agonist：SABA)は発作治療薬として使用される。

β₂刺激薬の副作用として、振戦、動悸、不整脈などがみられ、症状に応じて減量、中止が必要である。重大な副作用として血清カリウム値の低下が知られており、キサンチン誘導体、ステロイド薬および利尿薬の併用により増強することがあるので、重症喘息患者ではとくに注意が必要である。

2) テオフィリン(キサンチン誘導体)

テオフィリンの作用メカニズムは十分には解明されていないが、最近まで、テオフィリンの喘息に対

表3 喘息治療に使用可能な主な吸入薬（ステロイド薬、β₂刺激薬、抗コリン薬）

分類	商品名（一般名）	規格	投与量
ICS	キュパール (ベクロメタゾンプロピオン酸エステル)	エアゾール (pMDI)	成人：1回100μgを1日2回、1日最大800μgまで 小児：1回50μgを1日2回、1日最大200μgまで
	フルタイド (フルチカゾンプロピオン酸エステル)	エアゾール (pMDI) ディスクス、ロタディスク (PDI)	成人：1回100μgを1日2回、1日最大800μgまで 小児：1回50μgを1日2回、1日最大200μgまで
	バルミコート (ブテソニド)	タービュヘイラー (DPI) 吸入液	【タービュヘイラー】 成人：1回100-400μgを1日2回、1日最大1600μgまで 小児：1回100-200μgを1日2回、1日最大800μgまで 1回100μg1日1回まで減量可 【吸入液】 成人：0.5mgを1日2回または1mgを1日1回、1日最大2mg 小児：0.25mgを1日2回または0.5mgを1日1回、1日最大1mg
	オルベスコ (シクレソニド)	インヘラー (pMDI)	成人：1回100-400μgを1日1回、1日最大800μg 小児：1回100-200μgを1日1回 1回50μg1日1回まで減量可
	アズマネックス (モメタゾンフランカルボン酸エステル)	ツイストヘラー (DPI)	1回100μgを1日2回、1日最大800μg
	LABA	セレベント (サルメテロールキシナホ酸塩)	ディスクス、ロタディスク (PDI)
SABA	メプチン (プロカテロール塩酸塩水和物)	エア、キッドエア (pMDI) クリックヘラー (PDI) 吸入液、吸入液ユニット	【エア、キッドエア、クリックヘラー】 成人：1回20μg 小児：1回10μg 【吸入液、吸入液ユニット】 成人：1回30-50μg (0.3-0.5ml) 小児：1回10-30μg (0.1-0.3ml)
	サルタノール (サルブタモール硫酸塩)	インヘラー (pMDI)	成人：1回200μg (2吸入) 小児：1回100μg (1吸入)
	アイロミール (サルブタモール硫酸塩)	エアゾール (pMDI)	
	ベネトリン (サルブタモール硫酸塩)	吸入液	成人：1回1.5-2.5mg (0.3-0.5ml) 小児：1回0.5-1.5mg (0.1-0.3ml)
ICS・LABA 配合剤	アドエア (フルチカゾンプロピオン酸エステル・サルメテロールキシナホ酸塩)	100 ディスクス (1吸入100μg・50μg ¹⁾) (PDI)	【成人】 1回サルメテロール50μgおよびフルチカゾンプロピオン酸エステル100μgを1日2回 または、1回サルメテロール50μgおよびフルチカゾンプロピオン酸エステル250μgまたは500μgを1日2回 (参考) ディスクス：1回1吸入を1日2回 エアゾール：1回2吸入を1日2回 【小児】 1回サルメテロール25μgおよびフルチカゾンプロピオン酸エステル50μgを1日2回 または、1回サルメテロール50μgおよびフルチカゾンプロピオン酸エステル100μgを1日2回
		250 ディスクス (1吸入250μg・50μg ¹⁾) (PDI)	
		500 ディスクス (1吸入500μg・50μg ¹⁾) (PDI)	
		50 μg エアゾール (1吸入50μg・25μg ¹⁾) (pMDI)	
		125 μg エアゾール (1吸入120μg・25μg ¹⁾) (pMDI)	
	250 μg エアゾール (1吸入250μg・25μg ¹⁾) (pMDI)		
	シムビコート (ブテソニド・ホルモテロールフマル酸塩水和物)	タービュヘイラー (1吸入160μg・4.5μg ²⁾) (PDI)	【維持療法】 1回1吸入を1日2回、1日最大は1回4吸入を1日2回まで 【維持療法に加えて頓用吸入としても使用する場合】 維持療法で1回1吸入または2吸入を1日2回投与している患者で可能発作発現時に1吸入、数分経過しても発作が持続する場合は、さらに1吸入 1回の発作発現で最大6吸入まで 1日最大は通常合計8吸入まで、一時的に合計12吸入まで
抗コリン薬	テルシガン (オキシトロピウム臭化物)	エロゾル (pMDI)	1回0.1-0.2mg (1-2吸入)を1日3回
	アトロベント (イプラトロピウム臭化物水和物)	エロゾル (pMDI)	1回20-40μg (1-2吸入)を1日3-4回

pMDI：加圧噴霧式定量吸入器、DPI：ドライパウダー定量噴霧器、ICS：吸入ステロイド薬、LABA：長時間作用性β₂刺激薬、SABA：短時間作用性β₂刺激薬

- フルチカゾンプロピオン酸エステル、サルメテロールキシナホ酸塩の順で薬量を記載。
- ブテソニド、ホルモテロールフマル酸塩水和物の順で薬量を記載。

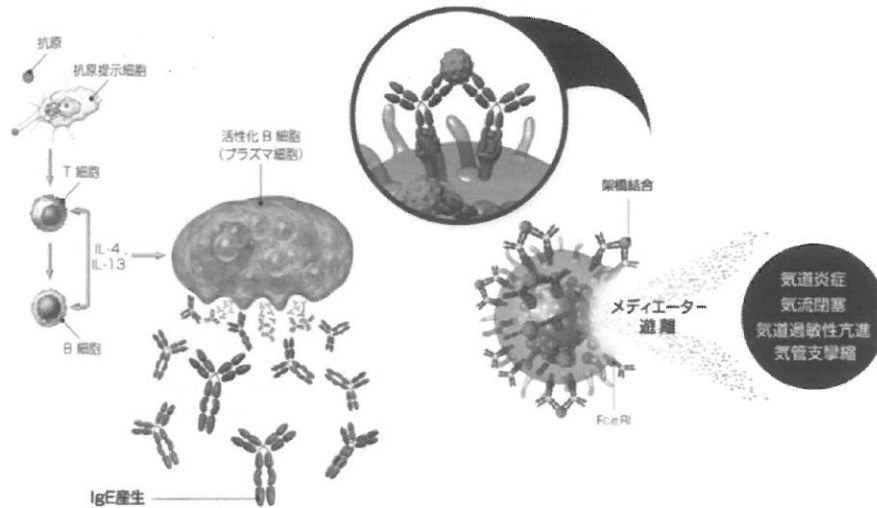


図4 I型アレルギー反応の作用機序
(文献3)より転載)

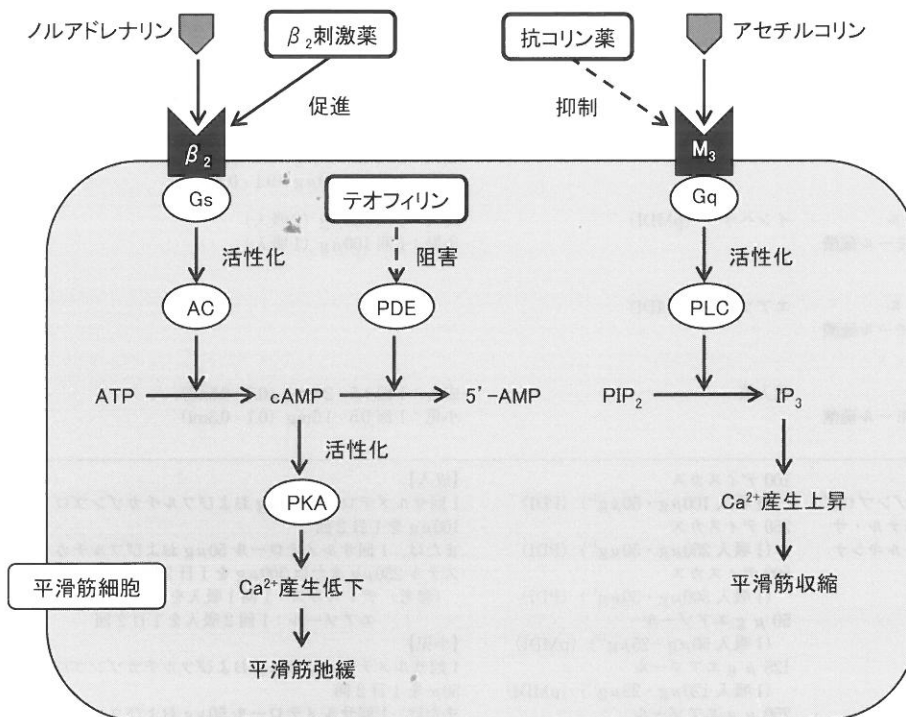


図5 β_2 刺激薬, 抗コリン薬, テオフィリンの作用機序

AC: アデニル酸シクラーゼ, PDE: ホスホジエステラーゼ, PKA: プロテインキナーゼ A,
PLC: ホスホリパーゼ C

する作用は、ホスホジエステラーゼ (phosphodiesterase: PDE) を阻害することにより、細胞内の cAMP 濃度が上昇し、その結果として気道平滑筋を弛緩させることによるものとされてきた (図5)。しかし、現在では、テオフィリンは気管支拡張作用に加えて、リンパ球や好酸球の気道への浸潤抑制、サイトカイン産生抑制、好酸球アポトーシス誘導な

どの抗炎症作用を有することが示されている。

テオフィリンの有効安全域は非常に狭く、種々の因子で血中濃度が変動するため、血中濃度のモニタリングが必要であり、5-15 $\mu\text{g/ml}$ を目標とすることが推奨されている。

テオフィリンの副作用の発現は、血中濃度の上昇に起因する場合が多く、血中濃度の上昇にともない、

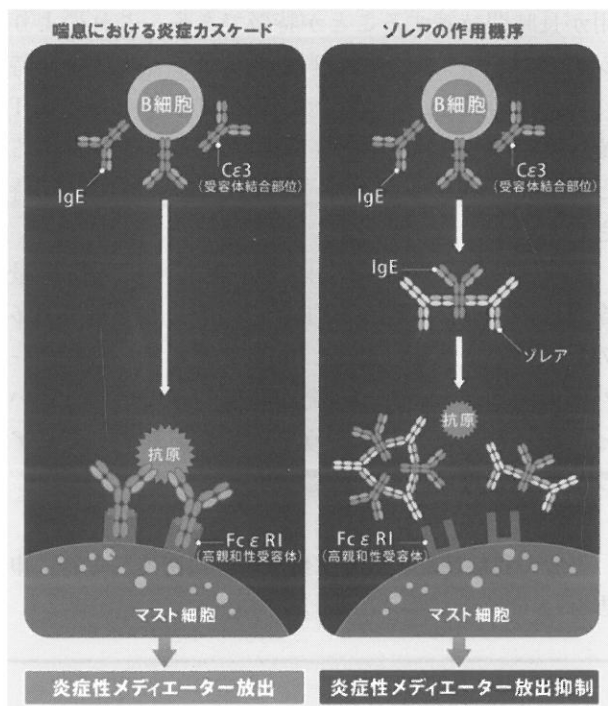


図6 オマリズマブの作用機序
 (ゾレア[®]製品情報サイト http://www.xolair.jp/m_sayou/index.html より転載. ノバルティスファーマ株式会社)

obstructive pulmonary disease : COPD) の薬物治療における第一選択薬であり、とくにCOPDを合併した高齢の喘息症例に有効である。

3. その他

抗IgE抗体

オマリズマブ (ゾレア[®]) は、ヒトIgEモノクローナル抗体であり、IgEと高親和性IgE受容体であるFcεRIとの結合を阻害し、好塩基球、マスト細胞などの炎症細胞の活性化を抑制する (図6)。

オマリズマブは高用量の吸入ステロイド薬と長時間作用性β₂刺激薬を併用してもコントロール不十分な患者において、追加投与の有効性が確認されている唯一の薬剤であり、最重症持続型に対する治療薬として使用を考慮すべきである。

主な副作用は、注射部位の紅斑、腫脹、疼痛である。重大な副作用として、アナフィラキシー様症状が報告されており、投与後2時間以内に発現することが多いが、2時間以上経過してからも発現することがある。また、複数回投与後に症状が出現することもあり、患者への十分な説明と指導が必要となる。

悪心・嘔吐などの消化器症状が発現し、重篤になると、頻脈、不整脈、痙攣などの致命的な副作用が生じる。

テオフィリンは長期管理薬として徐放製剤が経口投与され、急性発作時にはテオフィリンまたはテオフィリンとエチレンジアミンの混合物であるアミノフィリン水和物が静注されることがある。

3) 抗コリン薬

ムスカリン受容体にはM₁～M₅の5種類のサブタイプがあることが知られている。気管支平滑筋には主にM₃受容体が分布しており、アセチルコリンがM₃受容体に結合すると、M₃受容体と共役しているGqタンパク質がホスホリパーゼC (phospholipase C : PLC) を活性化し、PIP₂からIP₃への変換を促進する。IP₃は細胞内のカルシウムを上昇させ、気管支平滑筋を収縮させる。抗コリン薬は、アセチルコリンがM₃受容体に結合することを阻害して、気管支収縮抑制作用を発現する (図5)。

吸入抗コリン薬は急性発作時にβ₂刺激薬との相加効果があり、追加吸入が考慮される。また、長時間作用性抗コリン薬は慢性閉塞性肺疾患 (chronic

トピックス

1. 吸入器と吸入補助具

喘息治療の中心は、吸入療法である。吸入薬は薬剤が直接気道に届くため、経口薬よりも少ない投与量で効果を示し、全身への影響が少ない特徴がある。また、短時間作用性気管支拡張薬では効果が速く発現することも利点である。

現在、喘息治療に使用可能な主な吸入薬を表3に示す。

吸入療法には、ガスで噴霧して吸入する加圧噴霧式定量吸入器 (pressurized metered-dose inhaler : pMDI)、自分の吸気力によって吸入するドライパウダー定量噴霧器 (dry powder inhaler : DPI)、ネブライザーによる吸入がある。

pMDIによる吸入では、噴霧と吸入のタイミングを一致させること、薬剤を気道へ沈着させるために息を止めることが必要となる。pMDIは小児に対しても使用することが多くなってきたが、実際には直接吸い込んでもらうことが難しく、その場合には吸入補助具 (スパーサー) の使用も考慮する必要がある。現在、「小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2012」では、エアロチャンバー・プラス[®]、オープ

ティヘラー[®]、ボアテックス[®]の3種類が吸入補助具として推奨されている²⁾。

DPIによる吸入では、吸入のタイミングに関する問題はないが、自分の吸気で吸入するため一定の吸気力が必要であり、また、吸入器をセットする能力も必要とされる。

喘息治療では、吸入薬を正しく使用することが治療の成否に影響を及ぼすため、適切に指導することが重要である。また、吸入デバイスによって吸入方法が異なるため、デバイス別の指導が必要である。

2. SMART 療法 (Symbicort Maintenance And Reliever Therapy)

前述のとおり、喘息治療は長期管理と急性期の発作治療に大別され、使用する薬剤が異なる。長期管理にはICSまたはICS/LABA 配合剤が使用されることが多く、発作治療にはまずSABAが頓用で使用される。

しかし、2012年6月にシムビコート[®]によるSMART療法が追加承認された。シムビコート[®]はブデソニドとホルモテロールの配合剤であり、これまでは長期管理薬として使用されていたが、このSMART療法はこれまでの治療概念とは異なり、シムビコート[®]一剤で長期管理薬と発作治療薬の両方を兼ねて使用する方法である。

シムビコート[®]に含まれるホルモテロールは、気管支拡張作用において速効性があり、さらにその作

用が長時間持続することが特徴である。これにより、シムビコート[®]を長期管理だけでなく、喘息発作時にも使用することが可能となっており、SMART療法は、重篤な喘息発作を予防できる可能性があるとともに、喘息の長期管理が簡便になることが期待されている。

しかし、SMART療法には課題が多く、使用量を患者の自覚症状だけに任せているため、使用過多の危険性が生じる。また、コントローラーとリリーバーの区別がないため、発作時にのみ使用するという誤った使用方法を行う危険性もあり、アドヒアランスの確保が今後の課題となる。

著者の利益相反：本論文発表内容に関連して特に申告なし

[参考文献]

- 1) 一般社団法人日本アレルギー学会 喘息ガイドライン 専門部会監修。「喘息予防・管理ガイドライン2012」作成委員作成。喘息予防・管理ガイドライン 2012. 東京；協和企画，2p.
- 2) 濱崎雄平，河野陽一ほか監修。日本小児アレルギー学会作成。小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2012. 東京；協和企画，184p.
- 3) ゴレア[®]皮下注用 医薬品インタビューフォーム。ノバルティスファーマ株式会社。