

## 第102回 弘前医学会総会

〔日時：平成30年7月7日(土)  
会場：プラザマリユウ五所川原(五所川原市)〕

### 特別講演

## 「気管支喘息の病態・治療の変遷と未来への展望」

弘前大学保健管理センター 所長  
高 梨 信 吾

気管支喘息とは、「気道の慢性炎症を本態とし、臨床症状として変動性を持った気流閉塞（喘鳴、呼吸困難）や咳で特徴付けられる疾患」とされる。臨床的には典型的発作を生じて病院を受診すれば、診断に困ることはないが、症状があまりない場合には、特に COPD との鑑別が重要になる。診断上の問題は、診断に必須な肺機能検査が、あまり行われていないことである。その結果、一般内科医が喘息と診断した約1/3の症例は喘息ではなかったことが報告されている。

気管支喘息は、かつては発作時の気道狭窄が病態の中心で、発作がない時は問題がないとされていた。治療の対象は発作であり、気管支拡張薬が治療の中心とされた。しかし、強力な携帯用の吸入気管支拡張薬の登場により、喘息死は逆に増えた。

1980年代には、“chronic desquamative eosinophilic bronchitis” の言葉のように、喘息は好酸球性気道炎症が病態の中心であることが認識されるようになった。経口ステロイドは喘息治療に有用であったが、その副作用のため連用することは控えられていた。1972年、英国で局所に留まり、全身的副作用の少ない吸入ステロイドが開発された。その結果、1990年に作成された英国の喘息ガイドラインでは、吸入ステロイド（ICS）が治療の第一選択となった。

我が国における、喘息治療は、欧米とは別の道を歩んでいた。いわゆる抗アレルギー薬の開発が進み、1980年代には多くの抗アレルギー薬が市場されていた。しかし、有効性の高い薬剤はなく、欧米とは大きくかけ離れた治療となっていた。特筆すべきこととしては、これらの中で、抗ロイコトリエン（LT）薬が世界で初めて本邦で開発されたことである。これは非常に有用性が高く、他の抗アレルギー薬とは一線を画し、主要な抗喘息薬として世界中で使用されるに至った。

1991年 NIH、1995年 WHO の世界的な喘息治療ガイドラインが作成され、第一選択は抗炎症薬である ICS となった。これを契機に本邦でも喘息ガイドラインが作成され、喘息治療は大きな転機を迎えることになった。世界中で ICS が使用されることになり、その結果、世界中で喘息死は減少した。

万能薬と思われた ICS ではあったが、使用量を増やすことで副作用の懸念、さらには効果の頭打ちも判明してきた。長時間作用吸入  $\beta_2$  刺激薬（LABA）、抗LT薬などと ICS との併用の知見が増えた結果、ICS 高用量よりも、ICS 中用量と他剤の併用効果が優れることも明らかにされた。中でも LABA の新規開発により、併用薬としては ICS+LABA が最も優れていることから、様々な合剤が開発され、喘息治療の中心となった。現在、軽症～中等症の多くの患者では、この ICS+LABA の吸入薬のみでコントロール可能となっている。

残された課題は、重症喘息である。ICS+LABA の吸入薬を最大量使用してもコントロールが不十分な重症喘息患者が5～10%程度存在する。2008年に英国で発表されたクラスター解析は、喘息の症状や炎

症は様々なタイプが存在することを示した。好酸球の関与しない喘息や高用量ステロイドによってもコントロールが困難な好酸球性炎症が存在した。

2010年に新たに発見された自然リンパ球（ILC）は、ILC1,2,3のグループが存在し、そのうちILC2が、気道局所の喘息の好酸球性炎症に重要であることが判明した。これまで、好酸球性炎症のコントロールの中心は、Th2リンパ球と考えられてきたが、ILC2という別の系があり、しかもILC2の関与する好酸球性炎症はステロイドが効きにくいことも判明した。実際に重症の好酸球性喘息では、ILC2が局所で上昇していた。

ステロイドの反応が悪い好酸球性炎症に対し、様々な分子標的治療が開発されている。好酸球の分化、成熟、活性化に重要なサイトカインは、IL-3、GM-CSF、IL-5である。このうちIL-5に対する治療が有力視され、抗IL-5抗体（Mepilizumab）が開発された。皮下注射を月1回行うことにより、血液中、肺局所での好酸球を減少させる作用があり、重症喘息における急性増悪の抑制効果、肺機能の改善を示している。更には抗IL-5受容体抗体（Benralizumab）も開発され、有用性が期待されている。しかし、これらの新規分子標的薬は高額であり、臨床的に適応患者であっても、投与できない場合があることが大きな課題である。

分子標的薬は、これまで抗IgE、抗IL-5、抗IL-5Rの3つの抗体製剤が市場されているが、今後も抗IL-4、抗IL-13などが検討されている。分子標的治療は重症喘息に対し、更なる有用性が期待されている。