

総説：気管支喘息の病態解明とその治療応用

気管支喘息における化学伝達物質研究の動向とその治療への応用

獨協医科大学 呼吸器・アレルギー内科

福田 健

要旨 炎症細胞から遊離される化学伝達物質は喘息病態で重要な役割を演じるとの認識から喘息治療薬開発の標的となり、その産生、遊離、作用を阻害する薬剤が続々と登場してきた。しかし、これまでのところ、効果が迅速で高い有効率を示すのはロイコトリエン拮抗薬のみである。喘息治療ガイドラインでは吸入ステロイド薬の代用薬ないし併用薬としての位置を獲得しているが、抗リモデリング作用を有することが明らかになりつつあるので早期治療薬としても有望である可能性がある。PGD₂はTh2型気道炎症の発現において重要な役割を担うことも分かってきたので、新しい抗喘息薬となるかも知れない。化学伝達物質の病態における重要性、化学伝達物質標的薬剤の有効性は、今後益々、その物質の産生、分解に関わる酵素の遺伝子異常との関連で研究されていくであろう。

キーワード：気管支喘息，化学伝達物質，ロイコトリエン，ロイコトリエン拮抗薬，プロスタグランジン D₂
Bronchial asthma, Chemical mediators, Leukotrienes, Leukotriene modifiers, Prostaglandin D₂

はじめに

喘息患者の気道では特徴的な気道炎症が起こっており、それが原因で、気道反応性の亢進（気道過敏性）や気流制限が起こる。気道炎症による気流制限は、主として気管支収縮、粘膜浮腫、粘液栓形成によって起こる。気道炎症を繰り返してきた慢性喘息患者では気道リモデリングと呼ばれる構造上の変化がみられ、これは非可逆生の気流制限および持続的な気道反応性亢進を生み出すと考えられている。

これらの病理学的現象がどのような分子機序で起こるかについては未だ不明な点が多いが、浸潤してきた炎症細胞と気道の構成細胞が分泌する種々の炎症性サイトカイン、ケモカインと共に化学伝達物質（ケミカルメディエーター）が重要な役割を演じると考えられている。化学伝達物質という名称は最初、IgE依存性のメカニズムで活性化された肥満細胞や好塩基球から細胞外に放出されるヒスタミン、ロイコトリエン、プロスタグランジン、トロンボキサン、血小板活性化因子などの物質に対して付けられたものであるが、その後、これらの物質は好酸球、好中球、マクロファージなどの炎症細胞によっても産生、放出されることが明らかになった。広義の化学伝達物質には、サブスタンスPやニューロキニンAおよびBなどのニューロペプチド、エンドセリンなども含まれるようであるが、本稿では狭義の化学伝達物質に焦点を絞り、特に、病態生理学的にも喘息治療の上でも現在最も注目されている化学伝達物質であるシステニルロイコトリエン（CysLTs）とその作用を阻害するロイコトリエン受容体拮抗薬について概説する。

化学伝達物質の喘息と関連した作用

種々の化学伝達物質の生物学的活性の強さを比較する古典的指標としては、平滑筋収縮、血管透過性亢進、気道粘液分泌増加、白血球遊走・活性化、神経刺激作用などがある。化学伝達物質はこれらの作用を介して、気流制限に関与していると考えられている。Table 1は、ヒスタミン、ロイコトリエン C₄/D₄/E₄、ロイコトリエン B₄、プロスタグランジン D₂、トロンボキサン A₂、血小板活性化因子（PAF）がこれらの作用を有するか否か、また、その強さは概略どの程度かを示す¹⁾。

最近では、これらの化学伝達物質には別の作用もあることが数多く報告されている。例えば、ヒスタミンはH₂受容体を介してTh2細胞のIL-5、IL-10産生を増強させること、逆にヒト単球によるIL-12産生は抑制することが報告されており、免疫反応を調節する役割も担っている可能性がある²⁾。ロイコトリエン C₄/D₄/E₄は好酸球浸潤作用や気道リモデリング作用も有することが明らかになってきている。喘息患者にLTE₄を吸入させると気道局所で好酸球浸潤がみられ³⁾、喘息患者にCysLT₁受容体拮抗薬を4週間投与すると喀痰および末梢血中の好酸球数は減少する⁴⁾。CysLTsによる好酸球浸潤の機序としては、直接作用、Th2細胞のIL-5産生増強、線維芽細胞のエオタキシン産生増強などが考えられる⁵⁾。リモデリングの中でも特に重要な意味をもつ平滑筋肥厚は主として平滑筋細胞の増殖によって起こる。気道平滑筋細胞の増殖にはepidermal growth factor(EGF)、insulin-like growth factor(IGF)など種々の増殖因子が関与するが、CysLTsを共存させるとその増殖反応は著しく亢

Table 1 Pharmacologic activities of chemical mediators

	Histamine	Leukotriene C ₄ , D ₄ , E ₄	Leukotriene B ₄	Thromboxane A ₂	Prostaglandin D ₂	Platelet activating factor
Bronchoconstriction	+	+++	+	+++	++	++
Vascular permeability	++	++	+	++	++	++
Mucus hypersecretion	+	++	-	++	+	+
Leukocyte chemotactic activity	+	-	+++	-	+	+
Epithelial damage	+	+	-	-	-	++
Nerve stimulation	++	++	-	+	++	++

Thromboxane data were added to the table cited from reference 1.

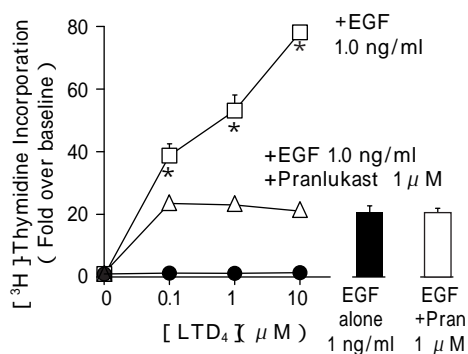


Fig. 1 Effects of pranlukast (1 μ M) against LTD₄-induced augmentation of HASM proliferation elicited by EGF (1.0 ng/ml): filled circle, LTD₄ alone; open square, LTD₄ + EGF; open triangle, LTD₄ + EGF + pranlukast. The histograms show the effects of EGF alone or in combination with pranlukast (1 μ M) on DNA synthesis. The data are expressed as [³H] thymidine incorporation and are the mean \pm SEM of six experiments; each condition requires six replicates. *Significant compared with EGF alone, $P < 0.05$. Cited from reference 7.

進する。その機序は IGF では解明されている⁶⁾。すなわち、気道平滑筋細胞を IGF で刺激しても、平滑筋細胞が産生、放出する IGF 結合蛋白の阻害作用によって IGF と平滑筋上の IGF 受容体の結合は抑制され、IGF の作用は完全には発揮されない。しかし、CysLTs が存在すると平滑筋細胞は matrix metalloproteinase 1 (MMP-1) を産生し、この MMP-1 が IGF 結合蛋白を分解するため、IGF と IGF 受容体の結合が増強され、増殖反応が促進される。EGF による平滑筋増殖反応を CysLTs が促進する機序は明らかでないが、CysLT₁ 受容体拮抗薬のプラニルカストはこれを完全に抑制すること⁷⁾から受容体を介した作用であることは間違いない (Fig. 1)。また、プラニルカスト、モンテルカスト、ザフィルルカストは動物喘息モデルにおける気道リモデリングを抑制することが報告されている⁸⁾。

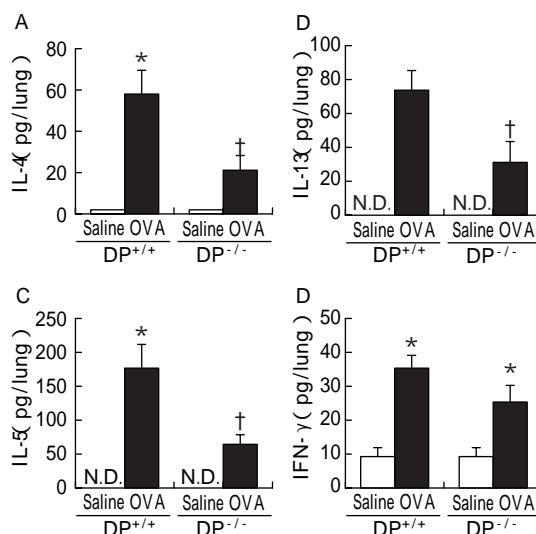


Fig. 2 Effects of OVA challenge on cytokine concentrations in BAL fluid of wild-type and DP^{-/-} mice. The amounts of IL-4 (A) IL-13 (B) IL-5 (C) and IFN- γ (D) are expressed as means \pm SEM of values from 10 mice per group. N.D., not detected. * $P < 0.05$ versus the respective saline control group; † $P < 0.05$ versus the OVA-challenged wild-type mice. Cited from reference 9.

プロスタグランジン D₂ (PGD₂) の平滑筋収縮作用は CysLTs に比して 100 倍以上弱い⁹⁾が、喘息の Th 2 型気道炎症において重要な役割を果たしている可能性が指摘され始めている。PGD₂ の受容体である DP 受容体を欠損させたマウスでは、抗原誘発を行っても、好酸球・リンパ球浸潤、IL-4、IL-5、IL-13 などの Th 2 型サイトカイン産生がみられないことが報告されている⁹⁾ (Fig. 2)。最近私共は、予め PGD₂ を吸入させてから、それ自体では Th 2 型気道炎症を惹起できない低濃度の抗原吸入誘発を行うと至適濃度で誘発した場合と同程度の Th 2 型気道炎症が誘導され、それは PGD₂ による気道上皮細胞からの MDC 産生を介していることを報告した¹⁰⁾。PGD₂ は活性化肥満細胞によって大量に放出

される化学伝達物質であり、その作用の抑制は Th 2 型気道炎症の抑制につながる可能性もある。

化学伝達物質を標的とした薬剤の臨床効果¹¹⁾

これらの化学伝達物質の産生、遊離を抑制する薬物、受容体に拮抗的に作用する薬物は抗喘息効果をもつことが理論的に考えられることから、多くの薬剤が開発され臨床応用されてきている。市販されているものとして、メディエーター遊離抑制薬、ヒスタミン H₁-拮抗薬、トロンボキサン A₂ 阻害・拮抗薬、ロイコトリエン拮抗薬が、未だ市販されていないものとして抗 PAF 薬がある。また、臨床試験に至っていないが開発中のものとして抗 PGD₂ 薬がある。

1) メディエーター遊離抑制薬：肥満細胞からの化学伝達物質の遊離を抑制する薬剤である。クロモリン、トラニラスト、アレキサノクス、レピリナスト、イブジラスト、タザノラスト、ペミロラストなどがある。これらの薬剤の多くは単回投与でアレルギー誘発の気道収縮反応を抑制する。しかし、二重盲検試験の成績は、中等度以上の改善率が 21～50% であった。

2) ヒスタミン H₁-拮抗薬：主な作用がヒスタミン H₁-拮抗作用である薬剤群で、ケトチフェン、アゼラスチン、オキサトミド、メキタジン、テルフェナジン、エピナスチン、アステミゾールなどが含まれる。これらの薬剤は抗ヒスタミン作用以外の作用も有するが、実際の臨床での中等度以上の改善率は 29～54% であった。

3) トロンボキサン A₂ 合成阻害阻害薬/受容体拮抗薬：前者として塩酸オザグレル、後者としてセラトロダストがある。塩酸オザグレルは TXA₂ の産生を抑制すると同時に PGI₂ 産生を促進する。セラトロダストは TXA₂ の作用を阻害すると同時に PGD₂ と PGF₂ α の作用をも阻害する。両薬とも気道過敏性を有意に低下させることが報告されている。気管支粘膜生検による検討で、偽薬群に比しセラトロダスト服用群では活性化好酸球数と気管支組織中のケモカイン発現が有意に減少していることが認められた¹²⁾。二重盲検試験における中等度以上の改善率は塩酸オザグレルで 36%、セラトロダストで 51% であった。

4) ロイコトリエン受容体拮抗薬：CysLT₁ 受容体を阻害する CysLT₁ 受容体拮抗薬と、ロイコトリエン産生酵素の 1 つである 5-リポキシゲナーゼの活性を抑制する 5-リポキシゲナーゼ阻害薬がある。前者には日本で開発されたプランルカストと欧米で開発されたザフィルルカスト、モンテルカストがある。後者としてはザイリウトンがあるがわが国では販売されていない。CysLT₁ 受容体拮抗薬はアレルギー、運動、アスピリン誘発の気道収縮を予防することができ、喘息患者に単剤で与えても迅速に喘息症状、呼吸機能を改善させることが示されて

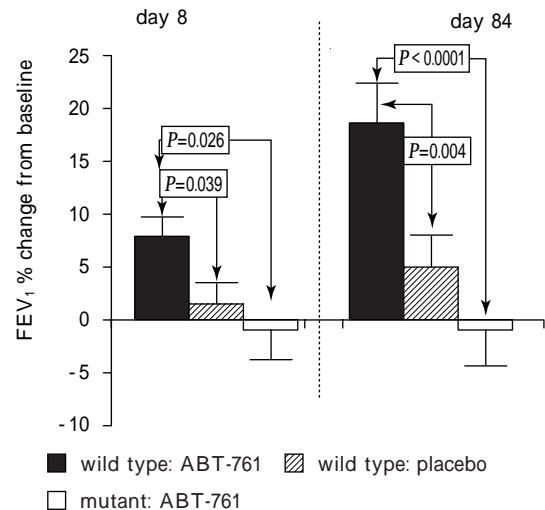


Fig. 3 Trial outcome stratified by genotype. Percentage change in FEV₁ from pretreatment baseline for patients with the wild-type genotype at the *ALOX 5* core promoter locus treated with either ABT-761 (filled bar) or placebo (hatched bar) and patients with on wild-type alleles at this locus (open bar). Data are shown after the first week and on the final day of active treatment. Standard errors of the mean are indicated by the bars. Because treatment groups were not stratified by genotype, there were only two patients in the placebo treatment group who did not have any wild-type allele at the *ALOX 5* core promoter locus. At the completion of the randomized treatment period, 1 of these patients increased the FEV₁ by 52% and the other decreased the FEV₁ by 24%. Because this small group does not represent a statistically valid sample, it is not included in the figure. Cited from reference 24.

いる¹³⁾¹⁴⁾。本邦における発売前の臨床試験では3剤とも60%以上の症例が中等度以上の改善を示し、これまでに臨床応用された化学伝達物質標的の薬剤の中では有効性が最も高い。吸入ステロイド薬との比較、併用効果についても多くのエビデンスが得られているが、これについては別項を設けて概説する。

5) 抗 PAF 薬、抗 PGD₂ 薬：PAF はその多彩な作用から、喘息病態において重要な役割を演じることが示唆されてきたが、本邦で行われた抗 PAF 薬の臨床試験で有用性が示されたのは1件に過ぎない。抗 PGD₂ 薬は Th 2 型気道炎症を抑制する可能性があることから、将来的には期待される薬剤の1つであり、PGD 合成阻害薬や DP 受容体拮抗薬が現在開発されつつある。

ロイコトリエン受容体拮抗薬の臨床効果に関するエビデンスと喘息治療ガイドラインにおける位置付け

1) 吸入ステロイド薬との比較試験

吸入ステロイド薬未使用の軽症持続型喘息患者を対象に行われたモンテルカスト、ベクロメサゾン、プラセボの12週間にわたる群間比較試験で、モンテルカストとベクロメサゾンは偽薬に比しFEV₁、PEF、喘息症状などを有意に改善させたが、その効果は後者の方が大きかった¹⁵⁾。しかし、改善効果の発現の速さではモンテルカストが優っていた。β₂刺激薬吸入のみの軽症持続型喘息患者を対象にしたモンテルカストとフルチカゾンの24週間比較試験でも、呼吸機能および喘息症状の改善度合はフルチカゾンが優っていた¹⁶⁾。これらの試験結果をもとに、2002年改訂GINAガイドラインや2003年改訂喘息予防・管理ガイドラインでは軽症持続型喘息患者に対しては低用量吸入ステロイド薬を第1選択にし、ロイコトリエン受容体拮抗薬はその他の選択薬剤あるいは併用薬と位置付けられている。

2) 吸入ステロイド薬との併用効果

吸入ステロイド薬使用にもかかわらず喘息症状を認める場合、吸入ステロイド薬の倍増とロイコトリエン拮抗薬併用のどちらが有効かの検討もなされている。ブデソニドを1日800μg吸入中にもかかわらず喘息症状がある患者を2群に分け、1群は同量のブデソニド吸入とモンテルカスト内服、2群は倍量(1,600μg)のブデソニド吸入として12週間の比較試験を行った成績では、呼吸機能、喘息症状の改善度でみた場合、両群間で差は認められなかった。しかし、最初の3日間におけるPEFの改善率はモンテルカスト併用群で有意に大きかった¹⁷⁾。高用量吸入ステロイド療法を行っている重症喘息患者においては、ロイコトリエン拮抗薬の併用は有効であるとの報告¹⁸⁾がある一方、無効であるとの報告もある¹⁹⁾。

3) 長時間作動性吸入β₂刺激薬との比較

吸入ステロイド薬に併用する場合、ロイコトリエン拮抗薬と長時間作動性吸入β₂刺激薬ではどちらが有用かの検討もなされている。低用量フルチカゾン吸入でコントロール不十分な持続型喘息患者の半分を、フルチカゾン(100μg)/サルメテロール(50μg)合剤の1日2回吸入療法に、残り半分をフルチカゾン吸入(200μg、分2/日)とモンテルカスト(10mg、分1/日)の併用療法にスイッチして、12週間後に効果を比較した研究で、朝夕のPEFの増加量、FEV₁の改善率の度合い、β₂刺激薬の吸入回数の減少率はサルメテロール群で優っていた²⁰⁾。中等量の吸入ステロイド使用中の有症状喘息患者を対象とした試験でも、サルメテロール追加群における呼吸機能と喘息症状の改善はモンテルカスト追加群に比し有意に大きかった²¹⁾。これらの試験結果から、2002年改訂GINAガイドラインは中等症持続型喘息患者に吸入ステロイド薬と併用すべき薬剤として長時間作動性

吸入β₂刺激薬を第1に推奨している。しかし、最近、抗原誘発のマウス喘息モデルで、サルメテロールとフルチカゾンの併用療法は、気道壁のフィブロネクチンとコラーゲン量を増加させ気道リモデリングを促進することが報告された²²⁾ので、この併用療法の意義については更なる検討が必要であろう。

化学伝達物質研究の将来的方向

これまでの化学伝達物質に関する研究は、個々の化学伝達物質の産生・遊離メカニズム、生物学的作用などの解明が中心であった。個々の化学伝達物質が担う役割は個人間で大きく異なるであろうし、同一個人内においても病期あるいは置かれた環境によって著しく異なる可能性がある。具体的には、ある化学伝達物質の産生・分解に関わる酵素に遺伝的異常があり、その物質が過剰に存在すれば、その個人の喘息病態においてはその化学伝達物質は重要な役割を演じるであろうし、また、その作用を断ち切る薬剤の有効性は高くなる。逆に、殆ど存在しない場合には、その化学伝達物質の重要性は少なく、当然ながらその物質を標的とした薬剤の有効性は低いであろう。最近の研究によってアスピリン喘息の発症には気道局所におけるロイコトリエン合成酵素の過剰発現²³⁾ならびにこの酵素の遺伝子多型が関与している²⁴⁾可能性があることが分かってきた。また、5-リボキシゲナーゼ阻害薬の臨床的有効性はこの酵素の遺伝子異常と密接に相関することも報告されている(Fig.3)²⁵⁾。PAF分解酵素であるPAFアセチルヒドロラーゼを遺伝的に欠損している症例では喘息が重症化しやすいことも報告されている²⁶⁾。今後は、他の化学伝達物質についても、このような方向で研究を進めていく必要がある。

文 献

- 1) 矢田純一：医系免疫学(改訂7版)，中外医学社，東京，2001。
- 2) Elenkov IJ, Webster E, Papanicolaou DA, et al: Histamine potently suppresses human IL-12 and stimulates IL-10 production via H2 receptors. *J Immunol* 1998; 161: 2586-2593.
- 3) Laitinen LA, Laitinen A, Haahtela T, et al: Leukotriene E4 and granulocytic infiltration into asthmatic airways. *Lancet* 1993; 341: 989-990.
- 4) Pizzichini E, Leff JA, Reiss TF, et al: Montelukast reduces airway eosinophilic inflammation in asthma: a randomized, controlled trial. *Eur Respir J* 1999; 14: 12-18.
- 5) Chibana K, Ishii Y, Fukuda T, et al: Up-regulation of cysteinyl leukotriene 1 receptor by IL-13 enables human lung fibroblasts to respond to leukotriene C₄ and produce eotaxin. *J Immunol* 2003; 170: 4290-4295.
- 6) Rajah R, Nunn SE, Herrick DJ, et al: Leukotriene D₄ induces MMP-1, which functions as an IGF1 protease in human airway smooth muscle cells. *Am J Physiol* 1996;

- 271 : L 1014 L 1022.
- 7) Panettieri PA Jr, Tan 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* 1998; 19: 453-461.
 - 8) Henderson WR, Tang L-O, Chu S-J, et al: A role for cysteinyl leukotrienes in airway remodeling in a mouse asthma model. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 108-116.
 - 9) Matsuoka T, Hirata M, Tanaka H, et al: Prostaglandin D₂ as a mediator of allergic asthma. *Science* 2000; 287: 2013-2017.
 - 10) Honda K, Arima M, Fukuda T, et al: Prostaglandin D₂ reinforces Th2 type inflammatory responses of airway to low dose antigen through bronchial expression of macrophage-derived chemokine. *J Exp Med* 2003, in press
 - 11) 伊藤幸治: 抗アレルギー薬. 厚生労働省医療技術評価総合研究喘息ガイドライン班(宮本昭正 監修). EBM に基づいた喘息治療ガイドライン. 協和企画, 東京, 2001; 78-88.
 - 12) Hoshino M, Sim J, Shimizu K, et al: Effect of AA-2414, a thromboxane A₂ receptor antagonist, on airway inflammation in subjects with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 1054-1061.
 - 13) Drazen JM, Israel E, O'Byrne PM: Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway. *N Engl J Med* 1999; 340: 197-206.
 - 14) Grossman J, Faiferman I, Dubb JW, et al: Results of the first U.S. double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical study in asthma with pranlukast, a novel leukotriene receptor antagonist. *J Asthma* 1997; 34: 321-328.
 - 15) Malmstrom K, Rodriguez-Gomez G, Guerra J, et al: Oral montelukast, inhaled beclomethasone, and placebo for chronic asthma; A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 130: 487-495.
 - 16) Busse W, Raphael GD, Galant S, et al: Low-dose fluticasone propionate compared with montelukast for first-line treatment of persistent asthma; a randomized clinical trial. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 461-468.
 - 17) Price DB, Hernandez D, Magyar P, et al: Randomized controlled trial of montelukast plus inhaled budesonide versus double dose inhaled budesonide in adult patients with asthma. *Thorax* 2003; 58: 211-216.
 - 18) Virchow JC, Prasse A, Naya I, et al: Zafirlukast improves asthma control in patients receiving high-dose inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 578-585.
 - 19) Robinson DS, Campbell D, Barnes PJ: Addition of leukotriene antagonists to therapy in chronic persistent asthma: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet* 2001; 357: 2007-2011.
 - 20) Nelson HS, Busse WW, Kerwin E, et al: Fluticasone propionate/salmeterol combination provides more effective asthma control than low-dose inhaled corticosteroid plus montelukast. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 1088-1095.
 - 21) Fish JE, Israel E, Murray JJ, et al: Salmeterol powder provides significantly better benefit than montelukast in asthmatic patients receiving concomitant inhaled corticosteroid therapy. *Chest* 2001; 120: 423-430.
 - 22) Vanacker NJ, Palmans E, Pauwels RA, et al: Effect of combining salmeterol and fluticasone on the progression of airway remodeling. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1128-1134.
 - 23) Cowburn AS, Sladek K, Soja J, et al: Overexpression of leukotriene C₄ synthase in bronchial biopsies from patients with aspirin-intolerant asthma. *J Clin Invest* 1998; 101: 834-846.
 - 24) Kawagishi Y, Mita H, Akiyama K, et al: Leukotriene C₄ synthase promoter polymorphism in Japanese patients with aspirin-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 936-942.
 - 25) Drazen JM, Yandava CN, Dube L, et al: Pharmacogenetic association between ALOX5 promoter genotype and the response to anti-asthma treatment. *Nat Genet* 1999; 22: 168-170.
 - 26) Stafforini DM, Numao T, Fukuda T, et al: Deficiency of platelet-activating factor acetylhydrolase is a severity factor for asthma. *J Clin Invest* 1999; 103: 989-997.
-