

## Editorial

## 喘息治療の進歩

東田 有智

## 19世紀まで続いたヒポクラテスの4体液説に基づく喘息治療

B.C. 1550年に記述されたとされる古代パピルスには、すでに種々の食物を用いた喘息様症状の治療法に関する記載があるという<sup>1)</sup>。シャーマン、そしてその後は神官がつかさどった古代医学は、バビロニア、ペルシャ、エジプト、インドなどの文化を集約し科学の基礎を築いたギリシャ人により、近代化への扉が開かれた。その代表的な人物であるヒポクラテスは、神の権威あるいは儀式とは無縁の、生物学に基づく疾患概念を医学に導入した。ヒポクラテスが提唱した「精神疾患も含む病的な状態は基本となる4つの体液（血液、粘液、黄胆汁、黒胆汁）の不均衡から生じる」という4体液説は弟子たちに受け継がれ、その一人であるガレノスは膨大な臨床経験を背景に白内障や脳の手術にまでこれを昇華させた。ヒポクラテス集典における喘息への言及は少ないとされるものの<sup>2)</sup>、やはり、当時の治療は4体液説に基づき、吐剤、下剤、浣腸、鼻への刺激剤、唾液分泌促進、去痰剤、蒸気浴や温浴による発汗促進、利尿剤、瀉血などであったという<sup>3)</sup>。

4~5世紀にローマで医業を営んでいたアフリカ人医

師 Aurelianus の行った治療もヒポクラテスの4体液説に基づく古代のものと基本的な相違はないものであったが、発作のない時期には発声練習や転地、日光浴、胸部マッサージ、爽快な気分の保持、節度ある食生活を勧めた<sup>4)5)</sup>という点では、今日の喘息治療に近づいた感がある。

酒井<sup>6)</sup>は、16世紀の欧州におけるエピソードとして、喘息患者であったエジンバラ聖アンドリュース教会大司教 John Hamilton に対して行ったパドゥア大学教授であった医師 Cardan の治療法を紹介している。Cardan は冷たい湿った脳を熱く乾いた脳に変える必要があるとし、大司教に大飲大食を止めさせ、働きすぎないこと、女性を欲しいままにしないこと、決まった量の運動をすること、規則的な生活をするを求めたという。加えて、鼻孔からミルクと水とエラテリウムの混合物を注入し、頭部環状縫合体に沿って発泡剤を塗布した。これには悪い蒸気が気管に入り込むことを阻止し、頭と胃からこれを排出するという目的があった。この治療が奏効するとは考えにくい、瀉血や下剤等の不要な投薬を行わなかった点は評価できる。また、頭髪をブラッシングし、羽布団を禁じ、枕をリンネル製に替えさせ、毎朝乾布摩擦を励行させたことは納得のいくものである。こういった治療を行った結果、大司教の症状は経時的な改善をみたとされている。

連絡先：東田 有智

〒589-0014 大阪府大阪狭山市大野東 377-2

近畿大学医学部呼吸器・アレルギー内科

(E-mail: tohda@med.kindai.ac.jp)

表 1 喘息治療の変遷：古代～19 世紀

研究者・時代	治療法
Hippocrates (B.C. 460～375 年)/Galen (130～200 年) 3 世紀中国 Aurelianus (4～5 世紀)	4 体液 (血液, 粘液, 黄胆汁, 黒胆汁) 説 鍼灸「黄帝内経」, 薬物療法「傷寒雑病論」 浣腸, 湿布, 緩下剤, 胸部吸血, 蒸気, 腕の摩擦, 瀉血, 非発作時の歩行, 発声練習, 転地, 日光浴, 胸部マッサージ, 医薬入浴, 冷水浴, 節度ある食事・食物摂取など
984 年 丹波康頼「醫心方」 Maimonides (1135～1204 年)	麻黄など 処方された薬剤の服用法遵守, 呼吸する空気の清浄, 飲食の規定, 心の情動の調節, 身体の運動とその後の休息の調節, 睡眠と覚醒の調節, 排泄の調節, 状況に応じた入浴とマッサージを推奨
1552 年 Cardan (パドヴァ大学教授)	大飲大食・過働・女淫の抑止, 決まった量の運動, 規則的な生活 絶食し鼻孔からミルクと水とエラテリウム 2 グレインの混合物を注入 頭部環状縫合部への発泡剤塗布, 乾布摩擦, 羽布団の禁止, 瀉血と下剤の中止
Willis (1621～1675 年) 18 世紀 Bree Trousseau (1801～1867 年)	椅子に座しての就寝, アヘンの使用, 硫黄や強い臭いのゴムやエーテルを嗅ぐ 酸素と炭酸ガスの混合気体の吸入, 大量の鉄剤投与 胸部への発泡膏塗布, 吐根 (アルカロイドが主成分) やアトロピンの投与, マンダラ葉 (アルカロイド含有) の喫煙, 砒素入りタバコや硝石を燃やした煙の吸入
Salter (1823～1871 年)	非発作時は放置, 増悪時は何らかの変化を与え, アヘンは絶対禁忌と警告

その後もアヘンの使用やさまざまな気体の吸入, アルカロイドやアトロピン含有物の投与などが行われているが, 一部を除き 19 世紀までの喘息治療は, ほぼギリシャ時代と同様のレベルのまままで推移したと総括できそうである (表 1)。

## 19 世紀末になって緒に就く, 喘息の合理的な治療

喘息治療の本格的な進歩は, 解剖学あるいは生理学といった他の分野の科学的な進展が実現する 19 世紀末を待たざるをえなかった。これらの分野における進展は, 喘息に関する疾患概念の確立に貢献し, 病態に適合した治療法の実現へと結びつくことになった (表 2)。

19 世紀前半に, 気管支の収縮が血管平滑筋への迷走神経刺激によって生じることが解明され, 喘息と自律神経系の関連が注目される。1909 年には Eppinger らが Vagotonia 説を提唱し<sup>7)</sup>, 同年, Jagic<sup>8)</sup>は喘息に対するアドレナリン皮下注射の速効的有効性を報告した。その後, アドレナリンはβ受容体系を介して気管支拡張作用を発揮することが明らかにされ, 1929 年には Camps<sup>9)</sup>がアドレナリン吸入療法の有効性を報告した。そして, 1957 年には米国でアドレナリン誘導体イソプロテレンールの定量噴霧器 (MDI) が臨床応用された。しかしながら,

イソプロテレンールの吸入と喘息死の関係が取りざたされ, β受容体におけるサブタイプが存在が解明されるとともに, β<sub>2</sub>受容体選択性が高く, さらに長時間作用型のβ<sub>2</sub>刺激薬 (LABA) の開発が進められることになった。

そもそも喘息治療におけるアドレナリンの有効性を見いだしたのは Solis-Cohen である<sup>10)</sup>。Solis-Cohen は, その概念をもたなかったものの, 同時に副腎皮質ホルモンの効果を示した最初の研究者でもある<sup>11)</sup>。1934 年に Kendall<sup>12)13)</sup>が副腎皮質からコーチゾンを, 1943 年には Li<sup>14)</sup>が脳下垂体前葉から副腎皮質刺激ホルモン (ATCH) を単離している。1949 年には Carryer ら<sup>15)</sup>が枯葉熱合併喘息患者にコーチゾンを筋注し, 喘息および鼻炎症状が軽快したと報告している。一方で, 副腎皮質ホルモンが重篤な副作用を有することが認識され, 局所投与が試みられるようになる。1951 年に Gelfand<sup>16)</sup>が喘息治療に初めてコーチゾンエアロゾルを使用, 1964 年にプロピオン酸ベクロメタゾン (BDP) が開発され, 1972 年には Clark<sup>17)</sup>, Brown<sup>18)</sup>がその有用性を報告した。1990 年代に入り, 喘息は気道の慢性炎症性疾患との概念が確立するとともに, 1993 年, 日本における喘息治療・管理ガイドライン初版が発行された。ここでは, 最も強力な抗炎症作用を有しかつ高い安全性をもつということから, 吸入ステロイド薬 (ICS) が喘息の長期管理治療の第一選択に位置づけられている。

他方, 20 世紀になりアレルギーの概念が確立されると,

表2 喘息治療の変遷：19世紀末以降

年	研究者	治療法
1894年	Schafer と Oliver	副腎髄質から血管平滑筋を収縮させ血圧を上昇させる物質を抽出
1896年	Solis-Cohen	副腎製剤を喘息患者に投与したところ、症状が15分で消失
1900年	Solis-Cohen	22歳女性喘息患者を対象にアドレナリンと副腎皮質ホルモンの有効性を報告
1903年	Bullock と Kaplan	5人の喘息患者を対象にアドレナリンの皮下注射の有効性を報告
1909年	Jagic	アドレナリン皮下注射の速効性と有効性を報告
1914年	天津と久保田	エフェドリンの気管支平滑筋に対する作用を動物実験で検証
1921年	Macht と Ting	ブタ隔離気管支筋を用いてテオフィリンの気管支拡張作用を報告
1922年	Hirsch	4人の喘息患者を対象にテオフィリンとテオプロミンの合剤（坐薬）の有効性を報告
1924年	Chen と Schmidt	エフェドリンの薬理作用、気管支平滑筋弛緩作用がアドレナリンよりも長く経口投与可能で安全性も勝ると報告
1927年	Rischawy	10人の喘息患者を対象に Euphyllin の静注の有効性を報告
1929年	Camps	アドレナリン吸入療法の有効性を報告
1934年	Kendall	副腎皮質からコーチゾンを単離
1937年	Herrmann ら	喘息重積発作およびアドレナリン耐性重積発作に対するアミノフィリン静注の有効性を報告
1940年	Konzett	イヌを用いた実験で、アドレナリン誘導体イソプロテレノールの気管支拡張効果がアドレナリンの10倍強力と報告
	Rackemann	喘息発作に対するアミノフィリン静注の有効性を薬物療法の総説でとりあげた
1943年	Li ら	脳下垂体前葉から副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）を単離
1948年	Herxheimer	イソプロテレノールのネブライザーによる吸入が最も速効性がありかつ最も効果ありと報告
1949年	Carrier ら	3人の枯葉熱合併喘息を対象にコーチゾン筋注の有効性を報告
	Bordley ら	5人の喘息患者を対象に ACTH 筋注の有効性を報告
1950年	Randolph ら	喘息に対するコーチゾンの有効性を報告
1951年	Gelfand	喘息治療にコーチゾンのエアロゾル吸入を施行
1955年	Burrage ら	喘息患者にハイドロコーチゾンを静注
	Barach ら	プレドニゾン、プレドニゾロンはミネラルコルチコイド効果が少なく喘息治療に有用と報告
1957年		イソプロテレノール定量噴霧器（MDI）を米国で臨床応用開始
1961年		orciprenaline 合成
1967年	Altounyan	クロモグリク酸ジナトリウム（DSCG）の気道閉塞に対する改善効果を報告
1968年		サルブタモール合成
1972年	Clark と Brown	プロピオン酸ベクロメタゾン（BDP）は問題となる副作用もなく喘息のコントロールに有用と報告
1973年		米国で DSCG の臨床応用開始、プロカテロール合成
1978年		日本で初の吸入ステロイド薬（ICS）ベクロメタゾンが発売
1980年		プロカテロール臨床応用開始
1980年代末		各種国際ガイドラインにて気管支拡張薬の第一選択に $\beta_2$ 刺激薬が位置づけられテオフィリンは第二選択となる（日本では一貫して第一選択）
1990年		ロイコトリエン受容体拮抗薬（LTRA）zafirlukast 開発
1991年		LTRA モンテルカスト開発
1995年		世界に先駆け、LTRA プランルカストの臨床応用開始
1998年		プロピオン酸フルチカゾン日本で発売
2000年		モンテルカスト日本で発売
2002年		ブテソニド日本で発売
2007年		ICS と長時間作用型 $\beta_2$ 刺激薬（LABA）の合剤が日本でも発売
2009年		ヒト化抗ヒト IgE モノクローナル抗体オマリズマブ（遺伝子組換え）皮下注射剤発売（難治性喘息を対象）
2013年		ICS/LABA 配合剤として、ホルモテロールフマル酸塩水和物/フルチカゾンプロピオン酸エステル、ビランテロールトリフェニル酢酸塩/フルチカゾンフランカルボン酸エステルが日本で発売

気道炎症の構図が描かれ始め、喘息の病態に関する炎症説が芽吹く。20世紀初頭には、枯葉熱とともに喘息は

異種蛋白に対し共通の過敏反応により生じると推察されるようになる。その後、さまざまなアレルゲンが見いだ

されるとともに、アレルギー反応を惹起する物質としてヒスタミンが注目され、Weiss ら<sup>19)</sup>が喘息患者への静注により喘息症状が惹起されることを報告した。さらに、Samuelson<sup>20)</sup>はアナフィラキシー反応における平滑筋収縮を促進するヒスタミン以外の物質の本体がロイコトリエンであることを明らかにし、この発見はロイコトリエン受容体拮抗薬 (LTRA) の開発への端緒となった。

## 実臨床下における最新の喘息治療

今日では喘息にとどまらず、高血圧や緑内障など多くの慢性疾患において治療アドヒアランスを重視し、複数の薬効成分を包含した製剤が使用されている。喘息においては2007年にICSとLABAの合剤が日本でも発売され、その後もそれぞれの成分を替え、また、デバイスを改良した製剤が臨床応用されている。また、2012年にはヒト化抗ヒトIgEモノクローナル抗体オマリズマブ (omalizumab, 遺伝子組換え) 皮下注製剤が承認され、難治性喘息に対する臨床応用が可能となった。その結果、日本における喘息死は減少し2012年には1,874人と、2,000人を切るに至っている。

以上、喘息治療の進歩についてその歴史的変遷をたどったが、表面上は古代ギリシャ時代から大きな変革のみられない19世紀までの間にも、きわめて多くの試行錯誤があったものと推察する。当時に比べ、分子生物学的あるいは遺伝学的解明が格段に進んだ今日、喘息死ゼロにとどまらず、発症自体の抑止を実現する新たな治療法の開発を期待したいものであり、またその可能性は十分にあると考えている。

### 引用文献

- 1) Ellul-Micallef R. History of asthma. In: Barnes PJ, et al. ed. Asthma. Vol. 1, Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997: 9-25.
- 2) Marketos SG, et al. Historical perspectives: bronchial asthma in the medical literature of Greek antiquity. J Asthma 1982; 19: 263-9.
- 3) ヒポクラテス全集 第1~3巻, 大槻真一郎編・訳, 東京: エンタプライズ, 1985-1988.
- 4) Stolkind E. The history of bronchial asthma and allergy. Pro Royal Soc Med 1933; 26: 1120-6.
- 5) Unger L, et al. Stepping stones in allergy. Ann Al-

- ergy 1974; 32: 214-30.
- 6) 酒井シヅ. 450年前の喘息の治療法. 喘息 1993; 6(2): 115-7.
- 7) Eppinger H, et al. Zur Pathologie des vegetativen Nervensystems. Z Klin Med 1909; 68: 205-30.
- 8) Jagic NV. Zur Behandlung des Asthma bronchiale (nervosum). Marz: Berliner Klinische Wochenschrift 1909; 583-5.
- 9) Camps PWL. A note on the inhalation treatment of asthma. Guy's Hosp Report 1929; 79: 496-8.
- 10) Solis-Cohen S. A preliminary note on the treatment of hayfever with suprarenal substance: with a report of personal experience. Philadelphia Med J 1898; 2: 341-3.
- 11) Solis-Cohen S. The use of adrenal substance in the treatment of asthma. JAMA 1900; 34: 1164-6.
- 12) Kendall EC, et al. Isolation in crystalline form of the hormone essential to life from the suprarenal cortex; its chemical nature and physiologic properties. Proc Mayo Clin 1934; 9: 245-50.
- 13) Kendall EC. A physiologic and chemical investigation of the suprarenal cortex. J Biol Chem 1936; 114: 57-8.
- 14) Li CH, et al. Adrenocorticotrophic hormone. J Biol Chem 1943; 149: 413-24.
- 15) Carryer HM, et al. Effects of cortisone on bronchial asthma and hay fever occurring in subjects sensitive to ragweed pollen. J Allergy 1950; 21: 288-93.
- 16) Gelfand ML. Administration of cortisone by the aerosol method in the treatment of bronchial asthma. N Engl J Med 1951; 245: 293-4.
- 17) Clark TJH. Effect of beclomethasone dipropionate delivered by aerosol in patients with asthma. Lancet 1972; 1: 1361-4.
- 18) Brown HM, et al. Beclomethasone dipropionate: A new steroid aerosol for treatment of allergic asthma. Br Med J 1972; 1: 585-90.
- 19) Weiss S, et al. The systemic effects of histamine in man. Arch Intern Med 1932; 49: 360-96.
- 20) Samuelson B. Leukotrienes: mediators of immediate hypersensitivity reaction and inflammations. Science 1983; 220: 568-75.