

Topics 3

治療の進歩 2
—気管支拡張薬—

玉置 淳

要旨：気管支拡張薬は、喘息発作を改善させるためのリリーバーとしてのみならず、すべての重症度の喘息患者の長期管理のためのコントローラーとして広く使用されている。また最近、喘息患者の気道では気道炎症とは無関係に気管支収縮のみで基底膜肥厚や杯細胞過形成といった気道リモデリングが誘導されることが報告され、喘息治療における気管支拡張薬の重要性がますます高まっている。現在、サルメテロール、ホルメテロール、インダカテロール、ビランテロールなどの長時間作用性 β_2 刺激薬や超長時間作用性 β_2 刺激薬がすでに市場に出ているが、喘息に対しては単剤治療ではなく吸入ステロイドとの配合剤としての使用が推奨されている。抗コリン薬は長時間作用性ムスカリン M_3 受容体拮抗薬であり、喘息治療におけるステップアップや、重症難治性喘息において標準的な配合剤に追加投与の有用性が報告されている。本稿では、これらの気管支拡張薬の薬理作用と喘息治療における意義、および新しいクラスの気管支拡張薬の今後の展望について解説する。

キーワード：長時間作用性 β_2 刺激薬、テオフィリン、抗コリン薬、
気道平滑筋、気道リモデリング
Long-acting β_2 -agonist, Theophylline,
Anticholinergic agent, Airway smooth muscle,
Airway remodeling

連絡先：玉置 淳
〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1
東京女子医科大学内科学第一講座
(E-mail: jtamaoki@chi.twmu.ac.jp)

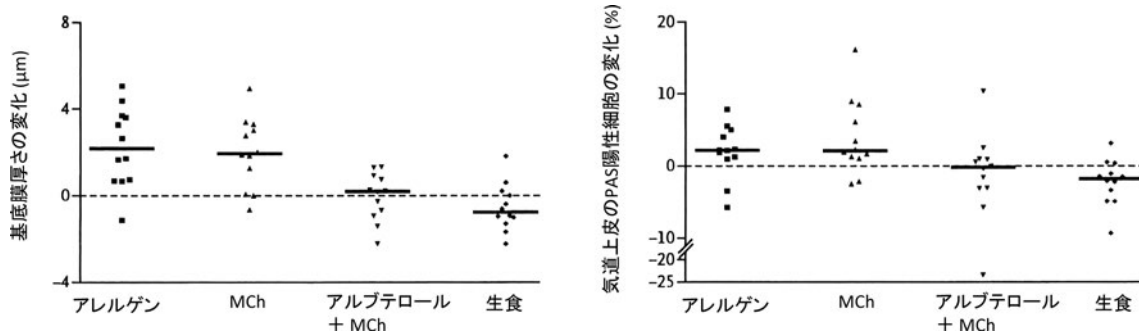


図1 喘息患者の気道リモデリングに対するアレルギー、メサコリン (MCh) 吸入の影響と気管支拡張薬アルブテロールの効果。(Grainge ら¹⁾より改変)

はじめに

喘息の薬物治療における2本の大きな柱は抗炎症薬と気管支拡張薬であり、前者は主に長期管理薬(コントローラー)として、また後者は発作治療薬(リリーバー)として使用されている。喘息の基本病態が慢性気道炎症であることより、本疾患を長期管理するうえで最も中心的な役割を果たす薬剤は吸入ステロイドを主体とする抗炎症薬である。しかし、喘息はその病態が変動することが特徴的な疾患であり、症状発現時には気管支拡張薬の服用が必須である。このような背景により、かつては気管支拡張薬は喘息発作時に短期的に使用して症状を緩和させる目的のみ使用されていたが、近年では長時間作用性の薬剤や抗炎症作用を併せ持つ薬剤が開発され、これらはいわゆるコントローラーとしても広く使われるようになってきている。さらに、最近、喘息患者にメサコリン(methacholine)を反復吸入させると、気道炎症は起こらないが基底膜肥厚は杯細胞過形成が誘導されること、またその効果が β_2 刺激薬により抑制されることが報告

された(図1)¹⁾。すなわち、喘息における気道リモデリングは、継続する気道炎症のみならず、繰り返す気道平滑筋収縮という物理的要因によっても進展するということがあり、喘息の重症化・難治化の予防という意味でも気管支拡張薬の重要性が認識されつつある。

抗喘息薬のうち、気管支拡張薬の範疇に入るものは β_2 刺激薬とテオフィリン製剤である。また、抗コリン薬はCOPDに対する代表的な気管支拡張薬であるが、喘息に対する適応追加も承認される見込みである(2014年1月現在)。一方、ロイコトリエン受容体拮抗薬も気道平滑筋に対する直接の拡張作用を有しているが、通常気管支拡張薬とは別に取り扱われることが多い。したがって、本稿では β_2 刺激薬、テオフィリン製剤、および抗コリン薬に関する近年の進歩と、喘息治療において今後期待されている気管支拡張薬の概要について解説する。

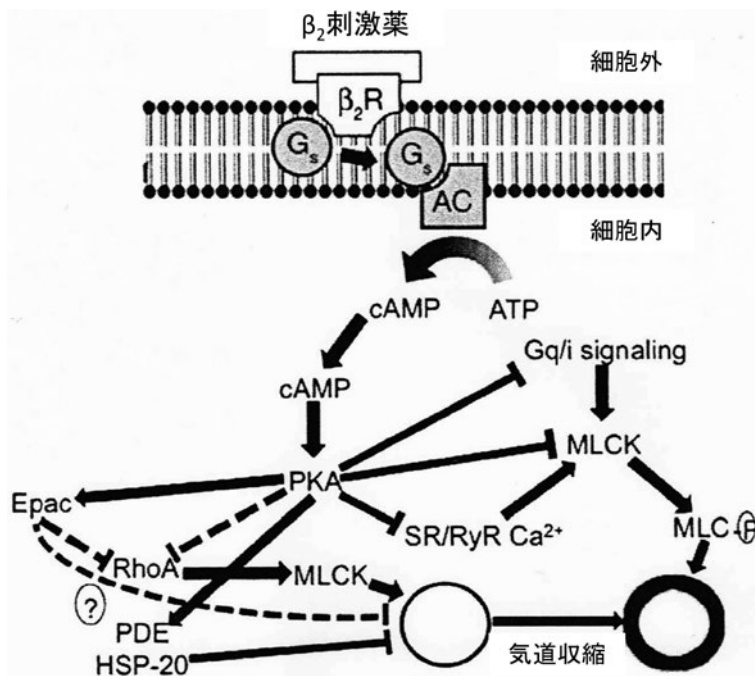


図2 β_2 刺激薬による気道平滑筋拡張反応の細胞内メカニズム。(Cazzolaら²⁾より改変)

β_2 刺激薬

1. 細胞内の作用メカニズム

β_2 刺激薬は最も強力な気管支拡張薬であり、気道平滑筋細胞に密に分布する β_2 受容体の活性部位に結合することによって、その薬理作用を発揮する。従来知られている β_2 刺激薬の細胞内シグナル伝達においては、アデニル酸シクラーゼ (AC) の活性化によって産生された cAMP が、その標的分子である cAMP 依存性蛋白キナーゼ A (PKA)、さらには Epac (Rap1 guanine nucleotide exchange factor, Ras ファミリーに属する低分子 GTP 結合蛋白) を活性化する (図2)。PKA は直接、あるいは Epac を介して RhoA 活性を阻害することにより、ミオシン軽鎖キナーゼ (MLCK) に関連する筋収縮反応を抑制し気道拡張をもたらす。また、PKA 活性の上昇は細胞内 Ca^{2+} 濃度の低下をきたすことによっても気道を拡張させる。しかし近年、AC の活性化に関連する情報伝達は、従来の想定よりもはるかに複雑かつエレガントなものと推測されており、今後のさらなる解明が

待たれるところである²⁾。

2. 長時間作用性 β_2 刺激薬 (LABA)

吸入用 β_2 刺激薬のうち、気管支拡張効果の持続が12時間を超えるものを長時間作用性 β_2 刺激薬 (LABA) と総称するが、作用時間が12時間程度の場合には狭義の長時間作用性 β_2 刺激薬とし、一方で、最近開発されつつある24時間程度持続するものを超長時間作用性 β_2 刺激薬 (ultra-LABA) として区別して扱うことも多い。

現在、我が国で喘息治療に用いられている狭義の長時間作用性 β_2 刺激薬は、サルメテロール (salmeterol) とホルモテロール (formoterol) である。しかし、喘息に対する長時間作用性 β_2 刺激薬単独の長期使用は病態を逆に増悪させることがあるため、これらはいずれも吸入ステロイド薬との配合剤として用いられている。実際には、サルメテロールはフルチカゾンプロピオン酸エステルと [商品名アドエア[®] (Adoair[®])], ホルモテロールはブデソニド (budesonide) と配合され [商品名シムビコート[®] (Symbicort[®])], 中等症以上の喘息に対する中心的なコントローラーとして位置づけられている。なお、ホルモテロールは気管支拡張効果の発現までの時間も2分

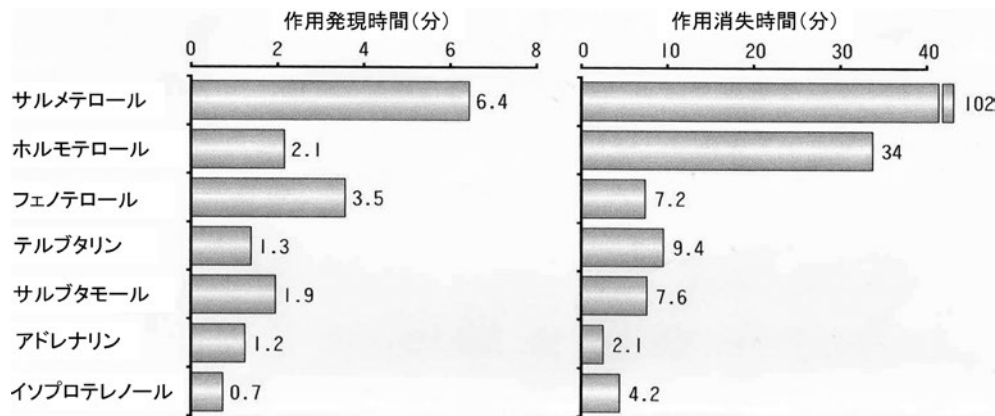


図3 ヒト気道平滑筋弛緩反応における各種β₂刺激薬の作用発現時間と作用消失時間。(玉置ら³⁾より改変)

程度と短く(図3)³⁾、シムビコートは症状発現時におけるリリーバーの作用も有していることから、いわゆるSMART(Symbicort Maintenance and Reliever Therapy)療法が注目されている。

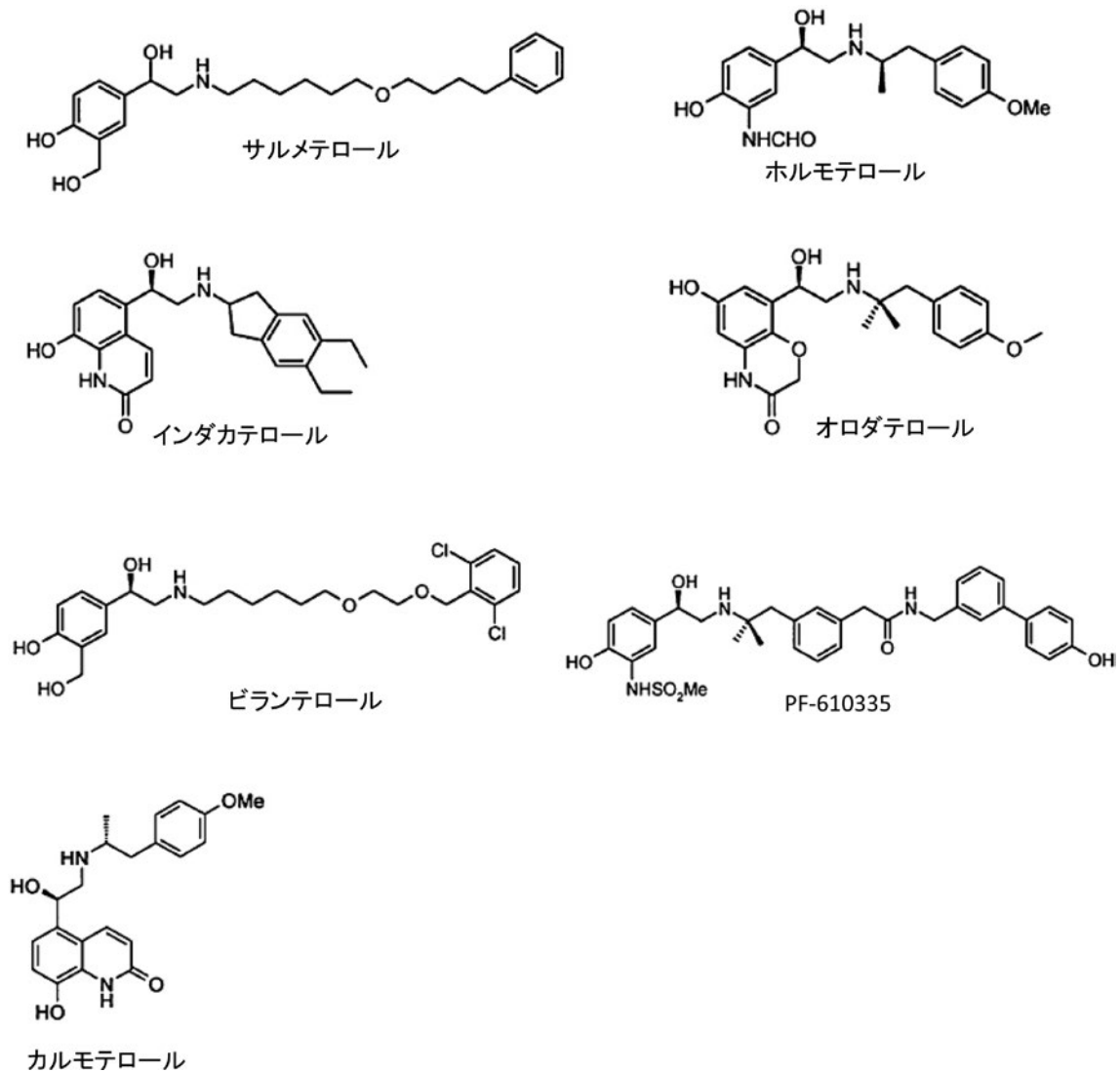
一方、経口β₂刺激薬ではプロカテロール(procaterol)、クレンブテロール(clenbuterol)、マブテロール(mabuterol)などが長時間作用性であり、また我が国で開発されたツロブテロール(tulobuterol)貼付剤も長時間作用性である。ツロブテロール貼付剤は吸入や内服が困難な症例に有用であり、吸入ステロイドとの併用でより優れた効果が認められる。長時間作用性β₂刺激薬はいずれの剤型でもおおむね安全性は高いといわれているが、動悸、振戦、頻脈などが経口薬>貼付薬>吸入薬の順で出現する。また、重大な有害事象として血清カリウム値の低下があるため、不整脈、虚血性心疾患、甲状腺機能亢進症、糖尿病などを有する症例では注意が必要である。

3. 超長時間作用性β₂刺激薬(ultra-LABA)

すでに述べたように、近年、気管支拡張作用の持続が24時間と長く1日1回の吸入で優れた臨床効果を発揮し、かつ服薬アドヒアランスの向上が期待されるものとして、

超長時間作用性β₂刺激薬が次々に開発されている。これらはインダカテロール(indacaterol)、ビランテロール(vilanterol)、オロダテロール(olodaterol)、カルモテロール(carmoterol)である。また、開発中の薬剤としてPF-610335、LAS100977、AZD3199などもあり、それらの構造とヒトβ₂受容体に対する薬理学的特性を図4および表1に示す⁴⁾。ただし、これらの薬剤のうち我が国で承認されているものはインダカテロールとビランテロールのみである。

インダカテロールは、これまでに最も多くの基礎的および臨床的エビデンスが報告されている超長時間作用性β₂刺激薬である。インダカテロールの気管支拡張作用開始はサルメテロールよりも早く、しかもその効果は24時間の持続性がある。本薬剤はフルアゴニストではなくパーシャルアゴニストで固有活性値が高く、フルアゴニストに近接したストロングパーシャルアゴニストに位置づけられる。現在臨床で使用されているパーシャルアゴニストのなかでは、短時間作用性、長時間作用性を問わず最も固有活性が高いβ₂刺激薬である。インダカテロールはサルメテロールとは対照的に、短時間作用性

図4 長時間作用性 β_2 刺激薬の構造.表1 ヒト気道平滑筋に対する長時間作用性 β_2 刺激薬の機能的特性

薬 剤	β_1		β_2		β_3		β_2/β_1 選択性
	pEC ₅₀	IA	pEC ₅₀	IA	pEC ₅₀	IA	
インダカテロール	6.60 ± 0.24	16 ± 2	8.06 ± 0.02	73 ± 1	6.72 ± 0.13	113 ± 7	1.46
オロダテロール	7.55 ± 0.08	52 ± 8	9.93 ± 0.07	88 ± 2	6.57 ± 0.08	81 ± 2	2.38
ビランテロール	6.4 ± 0.1		9.4 ± 0.0		6.1 ± 0.2		3.0
カルモテロール			10.19 ± 0.15	88.6 ± 4.1			

pEC₅₀: $-\log$ [細胞内 cAMP 産生の最大反応の 50% を惹起するのに必要な薬剤モル濃度], IA: イソプロテレノールによる最大拡張反応を 100% とした際の%. (Cazzola ら⁴⁾より改変)

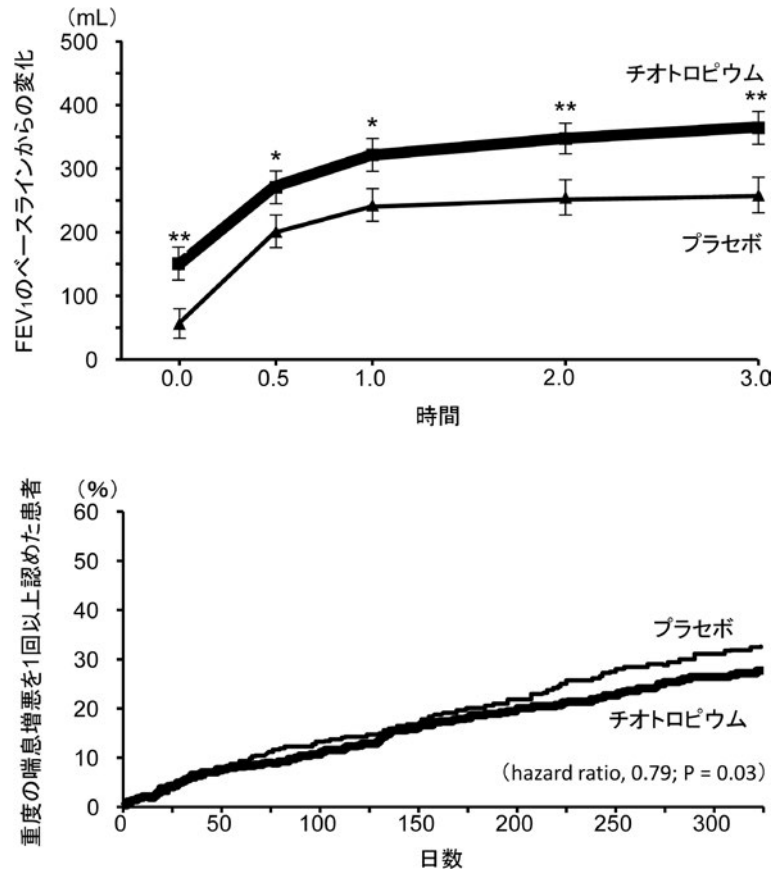


図5 重症難治性喘息患者にチオトロピウムを追加投与した際の呼吸機能および喘息増悪の変化. (Kerstjens ら⁷⁾より改変)

β_2 刺激薬の気管支弛緩作用を減弱させず、しかも β_2 刺激薬に対する耐性化の誘導は従来の長時間作用性 β_2 刺激薬に比較して弱いこともわかっている。しかし、喘息患者に長期間単独使用した場合の安全性は確立されておらず、現時点では COPD に対してのみの適応となっている。また、インダカテロールは抗コリン薬であるグリコピロニウム (glycopyrronium) との配合剤も発売されており、適応疾患は COPD に限定されている。

ビランテロールは、インダカテロールと同様、予備研究によればサルメテロールより作用発現は迅速で、かつサルメテロールやホルモテロールに比較して作用時間が長く β_2 受容体選択性が高い。すなわち、薬剤の吸入 5 分後には気管支拡張効果が認められ、その効果は 24 時間持続し忍容性も高い。しかし現時点では単剤での適応はなく、吸入ステロイドであるフルチカゾンフランカルボン酸エステルとの配合剤が使用されている。フルチカゾ

ンフランカルボン酸エステルは、吸入ステロイド薬のなかで最も高いグルココルチコイド受容体親和性を有し、従来のフルチカゾンプロピオン酸エステルよりも気道上皮細胞に長時間留まるため強い抗炎症作用をもたらす。我が国における適応疾患は喘息のみであり、海外では喘息と COPD への適応を取得している。現在、長時間作用性 β_2 刺激薬と吸入ステロイドの配合剤は喘息治療においてきわめて重要な役割を果たしているが、この配合剤は 1 日 1 回の吸入であることより、長期管理において服薬アドヒアランスの面からも大きな期待が寄せられている。

オロダテロールも、1 回の吸入で 24 時間にわたる気管支拡張効果を呈する薬剤である。本薬剤は、抗コリン薬であるチオトロピウム (tiotropium) との配合剤として開発されたもので、現時点では米国で COPD を適応疾患として申請中であるが、喘息への適応はない。

カルモテロールは、気管支拡張作用の開始が早く、しかもその効果持続は30時間と非常に長いことが特徴である。本薬剤も適応疾患はCOPDを想定しており、現在開発段階である。これまでのCOPD患者を対象とした短期の臨床試験によれば、その有効性と安全性はサルメテロールと同等ということである。

テオフィリン製剤

テオフィリンの徐放製剤は、長時間持続する気管支拡張効果に加え、好酸球やリンパ球の気道への浸潤抑制、T細胞の細胞増殖反応やサイトカイン産生能の抑制、好酸球アポトーシスの誘導といった抗炎症作用や、histone deacetylase 2 (HDAC2) 再活性化によるステロイド感受性の回復作用が報告されている。本薬剤による気管支拡張は、これまで phosphodiesterase (PDE) 3とPDE4阻害によるcAMP産生の増加と、PDE5阻害によるcGMP産生の増加によるものと考えられていた。しかし、臨床的には上記の作用発現に必要な薬剤血中濃度以下であっても1秒量が増加することより、現在ではPDE阻害説は否定されており、詳細なメカニズムはいまだ不明である。なお、テオフィリン製剤によるHDAC2の再活性化は、COPDや喫煙者の喘息において酸化ストレスに起因するphosphoinositide 3-kinase- δ (PI3K- δ) に対する選択的抑制作用に基づくものであることがわかっている。

喘息に対するテオフィリン製剤単剤での臨床効果は吸入ステロイドよりも劣るが、低～中用量の吸入ステロイドに本薬剤を追加投与した際には、吸入ステロイドの使用量を増加させるのとはほぼ同等の効果が得られる。ただし、吸入ステロイドの併用薬としての効果では、長時間作用性 β_2 刺激薬と比較してやや弱く、ロイコトリエン受容体拮抗薬と同等か、やや劣る程度である。また、テオフィリン製剤の有効安全域は狭く、薬物相互作用などで血中濃度が変動しやすいため血中濃度のモニタリングも要することより、喘息治療における本薬剤の使用は減少傾向にある。

一方、最近、ヨーロッパにおいて新しいテオフィリン製剤としてドキシソフィリン (doxofylline) が開発されている⁵⁾。これは従来のテオフィリンに比較してアデノシン (adenosine) A_1 および A_2 受容体への親和性が低いことより、安全性がより高い気管支拡張薬となっている。

すなわち、 Ca^{2+} の細胞内流入や Ca^{2+} チャネルブロッカーの薬理作用に影響を与えないため、心血管系に対する有害事象がきわめて少ない。しかし、喘息に対する有効性と安全性に関するエビデンスは不十分であり、我が国では未承認である。

抗コリン薬

吸入抗コリン薬は喘息の急性発作時に β_2 刺激薬との相加効果があり、追加吸入が考慮される気管支拡張薬である。我が国ではCOPD患者に対して、長時間作用性抗コリン薬であるチオトロピウムとグリコピロニウム (glycopyrronium) が使われている。また、未承認の薬剤としてアクリジニウム (aclidinium)、ウメクリジニウム (umeclidinium)、トロスピウム (trospium) などがある。

本稿の冒頭で述べたように、これまでは喘息に対する抗コリン薬の適応はなかった。しかし近年の臨床試験で、吸入ステロイド治療でコントロール不良の喘息患者に対してチオトロピウムを追加投与したところ、サルメテロールの投与と同等の症状および呼吸機能の改善効果が認められたことより、喘息治療のステップアップにおける抗コリン薬の有用性が示された⁶⁾。さらに、吸入ステロイドと長時間作用性 β_2 刺激薬の併用によってもコントロール不十分の喘息患者にチオトロピウムを投与する試験が実施され、プラセボ投与群に比較して呼吸機能の改善と喘息増悪頻度の減少が認められた (図5)⁷⁾。これらの成績より、中等症持続型～重症持続型の喘息患者が抗コリン薬の適応になると考えられる。今後は、より軽症患者を対象とした場合の有用性の検証も必要である。

その他の気管支拡張薬

現在、さまざまなメカニズムの気管支拡張薬が開発中であり、将来は喘息治療への貢献が期待される。たとえば、すでに述べたテオフィリンはPDEのすべてのサブタイプを非特異的に阻害するが、気道平滑筋細胞に存在するPDEの主体はPDE3であり、炎症細胞のPDEはPDE4であることを勘案すると、喘息に対しては気管支拡張効果と抗炎症効果を併せ持つPDE3/4阻害薬が有用と推測される。また、PDE5阻害薬の気管支拡張作用

も報告されている。さらに、将来の新しい気管支拡張薬として注目されているものにはK⁺チャンネル（とくにCa²⁺活性化K⁺チャンネル：Kca）オープナー，RhoA 阻害薬，リコンビナント brain natriuretic peptide (BNP)，一酸化窒素 (NO) ドナー，プロスタグランジン E₂ の受容体 E-prostanoid receptor 4 (EP₄) のアゴニスト，苦味受容体 (bitter taste receptor) のアゴニストなどがある⁸⁾。

著者のCOI(conflicts of interest)開示：玉置 淳(講演料：日本ベーリンガーインゲルハイム，アステラス，アストラゼネカ，大正富山；奨学（奨励）寄付などの総額：日本ベーリンガーインゲルハイム，アステラス，アストラゼネカ，大正富山，MSD，グラクソ・スミスクライン，ノバルティスファーマ）。

引用文献

- 1) Grainge CL, et al. Effect of bronchoconstriction on airway remodeling in asthma. *N Engl J Med* 2011; 364: 2006-15.
- 2) Cazzola M, et al. β_2 -Agonist therapy in lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 690-6.
- 3) 玉置 淳, 他. β 刺激薬の気管支拡張作用（短時間作用型と長時間作用型）. 喘息治療における β 刺激薬. 宮本昭正, 他編. 東京：メディカルレビュー社. 2002; 113-33.
- 4) Cazzola M, et al. β_2 -Adrenoceptor agonists: current and future direction. *Br J Pharmacol* 2011; 163: 4-17.
- 5) Page CP. Doxofylline: a "novofylline". *Pulm Pharmacol Ther* 2010; 23: 231-4.
- 6) Peters SP, et al. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2010; 363: 1715-26.
- 7) Kerstjens HAM, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med* 2012; 367: 1198-1207.
- 8) Cazzola M, et al. Pharmacology and therapeutics of bronchodilators. *Pharmacol Rev* 2012; 64: 450-504.

Abstract

Bronchodilators

Jun Tamaoki

First Department of Medicine, Tokyo Women's Medical University

Bronchodilators are widely used not only as relievers to reduce asthma attack, but also as controllers for the long-term management of asthma with all severities. It has recently been demonstrated that bronchoconstriction without additional inflammation induces airway remodeling, including basement thickening and goblet cell hyperplasia in patients with asthma. Therefore the role of bronchodilators in the treatment of asthma has become more important. Several long-acting β_2 -agonists and ultra-long-acting β_2 -agonists, such as salmeterol, formoterol, indacaterol, and vilanterol are already on the market, and current recommendations suggest the use of these drugs only in combination with inhaled corticosteroids. Anticholinergic agents are long-acting muscarinic M₃ receptor antagonists, and these drugs can be used as step-up therapy for moderate persistent asthma and as add-on therapy for severe persistent asthma poorly controlled with standard combination therapy. This review will describe the pharmacology and therapeutic role of these drugs and emerging classes of bronchodilators.