

第55回 難治性気管支喘息 治療の進歩

1990年代から気管支喘息に対して吸入ステロイド薬（ICS）による治療が普及し、気管支喘息の予後は著明に改善しました。しかし、現在もなお高用量のICS+LABA（長時間作用性 β 2刺激薬）に加えて他剤併用が必要だったり、経口ステロイド薬を毎日内服しなければならない難治性の患者さんが5～10%いらっしゃいます。このような中、気管支喘息のメカニズムが解明され、種々の生物学的製剤が使用可能になりました。生物学的製剤の主要な目的は、喘息増悪の抑制だけでなく、経口ステロイドの減量・中止による糖尿病や骨粗鬆症の重篤な副作用の予防です。現在4種類の生物学的製剤が気管支喘息に対して使用可能です。今回はそれらの概要、使い分けなどについてご紹介したいと思います。

1. ゾレア（抗IgE抗体）

血液中のIgE^(注)に結合して、そのIgEがマスト細胞や好塩基球の表面にあるIgE受容体に結合するのを阻害します。その結果、アレルゲン（アレルギーの原因物質）暴露によるマスト細胞や好塩基球からのヒスタミンやロイコトリエン放出を抑制して喘息症状を改善します。

適応となる患者さんは、通年性吸入アレルゲン（ダニやカビなど）に対する特異的IgE抗体が陽性で（アレルギー体質がある）、体重と血液の総IgE量が基準範囲を満たす場合（30～1500IU/ml）に使用できます。使用法は、患者さんの症状に応じて2週ないし4週毎に1回、皮下注射します。なお、ゾレアはスギ花粉症や慢性蕁麻疹にも用いられており、スギ花粉症患者さんに関して当院でも使用しています。

（注）IgE：免疫グロブリンの一つで、肥満細胞や好塩基球、好酸球上のIgE受容体に結合します。アレルゲンが細胞上のIgEに結合することにより、肥満細胞からヒスタミンやセロトニンなどの化学伝達物質が放出され、アレルギー反応が起きます。

2. ヌーカラ（抗IL-5抗体）

IL-5というサイトカインは、Th2細胞やマスト細胞、ILC2細胞（自然リンパ球2型）などから産生され好酸球^(注)の増殖、分化、活性化、生存に重要な役割を果たします。ヌーカラは血液中のIL-5と結合して、IL-5が好酸球の表面にあるその受容体と結合できなくします。その結果、気管支喘息患者さんの気管支や血液中の好酸球数を減少させ、好酸球による喘息症状を改善します。

適応となる患者さんは、血液中の好酸球数が $150/\mu\text{l}$ 以上、または過去1年以内に $300/\mu\text{l}$ 以上を認める場合です。血液中の好酸球数が多い程、有効性が高まります。

使用法は、4週間に1回、皮下注射します。

（注）好酸球：白血球の一つ。好酸球は免疫、アレルギー、炎症を促進し組織傷害を起こします。気管支喘息では好酸球の顆粒蛋白質が気道上皮を傷害し、好酸球の産生するロイコトリエンや血小板活性化因子が気管支の収縮、血管透過性の亢進、炎症細胞の遊走を起こします。

3. ファセンラ（抗 IL-5 受容体 α 抗体）

ファセンラは、好酸球の表面にある IL-5 受容体 α 鎖に結合し、IL-5 が結合するのを阻害します。更に、ナチュラルキラー細胞がファセンラを介して好酸球を破壊し除去してしまいます。血液検査では好酸球数がゼロになります。

適応となる患者さんは、ヌーカラ同様、血液中の好酸球数が $150/\mu\text{l}$ 以上、または過去 1 年以内に $300/\mu\text{l}$ 以上を認める場合です。

使用法は、初回、4 週後、8 週後、その後は 8 週間に 1 回、皮下注射します。

4. デュピクセント（抗 IL-4 受容体 α 抗体）

デュピクセントは IL-4 受容体 α 鎖に結合します。IL-4 というサイトカインは、ナイーブ T 細胞から喘息で中心的な役割を果たす Th2 細胞への分化・増殖を促進し、また B 細胞からの IgE 産生に重要な役割を果たしています。つまり、IgE（ゾレアが作用）や IL-5（ヌーカラやファセンラが作用）より上流にあるサイトカインです。また、IL-4 受容体と IL-13 受容体は IL-4 受容体 α 鎖を共有しているため、デュピクセントは IL-13 も阻害します。IL-13 は気管支上皮からのムチン産生分泌（喀痰の素）を促進するため、デュピクセントにより喀痰が減少します。

適応となる患者さんは、好酸球数が $150/\mu\text{l}$ 以上、あるいは血清 IgE 高値、あるいは呼気一酸化窒素 (FeNO) が 25ppb 以上のいずれかを満たす場合です。（呼気一酸化窒素の検査は、外来で簡単に実施可能です。）デュピクセントは、上記の 3 薬剤より適応範囲が広いと言えます。この薬剤はアトピー性皮膚炎にも有効で、実際に治療に使用されており、アトピー性皮膚炎合併喘息にも良い適応があります。

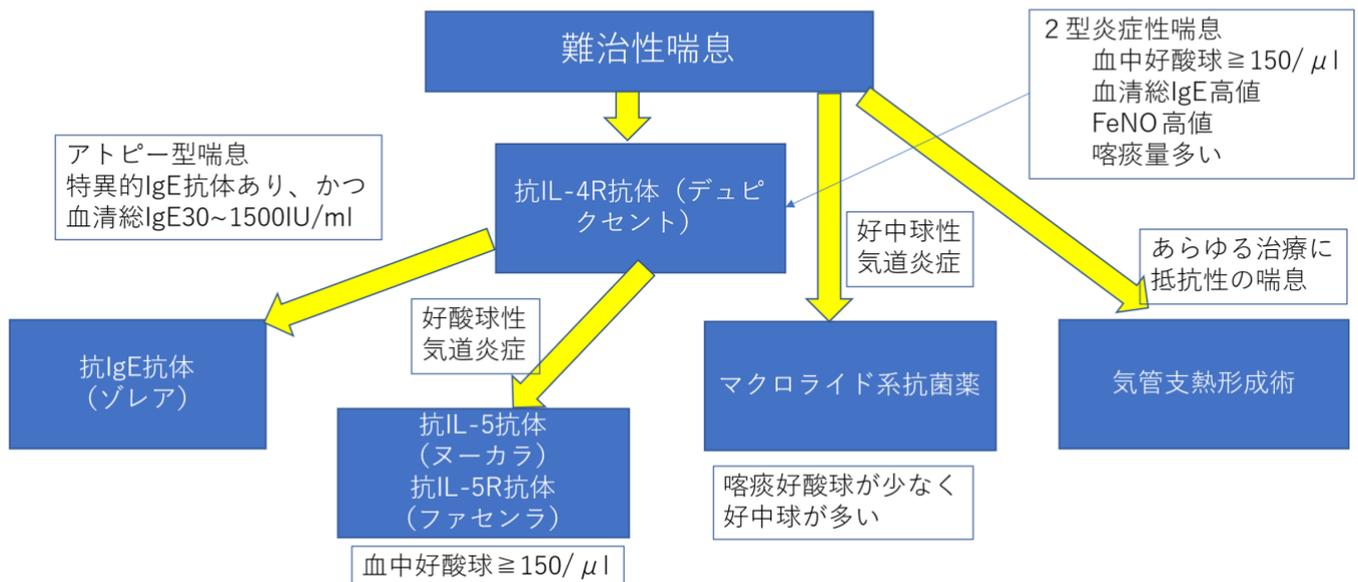
使用法は、初回に 2 本を皮下注射し、その後は 1 本を 2 週間隔で皮下注射します。

5. 4薬剤の効果のまとめ

下の表にお示しするように、それぞれの薬剤は非常に良好な効果を発揮しています。

ゾレア	28週間当たりの喘息増悪率（第Ⅲ相 INNOVATE 試験） ゾレア群はプラセボ群より <u>25.3%減少した</u> （有意差あり）	
ヌーカラ	32週での喘息増悪率（第Ⅲ相 MENSA 試験） ヌーカラ群はプラセボ群より <u>52%減少した</u> （有意差あり）	20～24週での内服ステロイド薬減量率（第Ⅲ相 SIRIUS 試験） ヌーカラ群は中央値で <u>50%減量できた</u> （有意差あり）
ファセンラ	年間喘息増悪率（第Ⅲ相 CALIMA 試験） ファセンラ群は、プラセボ群より <u>28%減少した</u> （有意差あり）	28週での内服ステロイド薬減量率（第Ⅲ相 ZONDA 試験） ファセンラ群は中央値で <u>75%減量できた</u> （有意差あり）
デュピクセント	年間喘息増悪率（第Ⅲ相 QUEST 試験） デュピクセント群はプラセボ群より <u>46%減少した</u> （有意差あり）	24週での内服ステロイド薬減量率（第Ⅲ相 VENTURE 試験） デュピクセント群は中央値で <u>100%減量できた</u> （有意差あり）

難治性喘息への対応



4種類の薬剤の使い分けですが、ダニ（ハウスダスト）などの通年性吸入抗原に対するアレルギー性喘息である場合にはゾレアが候補になると思われます。体重と血液のIgEを測定して、適切な量を使用します。

デュピクセントは、好酸球あるいは血液のIgEが増加している場合や、もしこれらが正常でも呼気一酸化窒素（FeNO）が上昇している場合と、幅広い気管支喘息患者さんで使用可能です。アトピー性皮膚炎を合併している患者さんには、気管支喘息と同時に有効です。

ヌーカラやファセンラは、血液の好酸球が増加している患者さんほど有効です。逆に好酸球が増加していない場合には効果が不十分のため、事前に好酸球数を測定しておく必要があります。

気管支熱形成術とは、気管支鏡下で専用のカテーテルを挿入し、目的とする気管支でバスケットを開き、65℃で10秒間通電し、喘息で肥厚した気道平滑筋を減少、気道平滑筋による気道の収縮能力を抑える治療です。適応となる患者さんは、高用量のICS/LABA治療に加え、ロイコトリエン受容体拮抗薬、長時間作用性抗コリン薬、テオフィリン製剤などの薬物療法を併用しても、コントロール不良であったり、増悪を繰り返したりする方です。また生物学的製剤が効果不十分な場合なども対象となります。