

特 集

アレルギー免疫治療の最新の進歩

気管支喘息治療の最新進歩

獨協医科大学 内科学 (呼吸器・アレルギー)

清水 泰生 石井 芳樹

はじめに

気管支喘息の治療標的は慢性炎症であるという基本的な病態理解のもと、2012年我が国の喘息の予防・管理ガイドライン (JGL2012) では吸入ステロイド (ICS) が基本治療薬として治療ステップ1から使用される。ICSと長時間作用性 β_2 刺激剤 (LABA) の合剤 (ICS/LABA配合剤) の種々の薬剤の豊富な組み合わせが登場し Single Inhaler Maintenance and Reliever Therapy (SMART) 療法に代表されるあたらしいICS/LABA配合剤の使い方が普及しつつある。喘息病態のメカニズムにおいては、気道上皮から産生される interleukin-25 (IL-25), IL-33, thymic stromal lymphoprotein (TSLP) の刺激による自然リンパ球 (innate lymphoid cells, ILCs) の Th2 細胞に依存しない Th2 サイトカイン産生と喘息病態の関わりが明らかにされた。抗体療法をもちいた抗サイトカイン治療の開発が盛んになり、複数の有望な抗体治療も臨床試験が進行中である。これらの抗体療法は Th2 性炎症を主体とした気道炎症に有効であるという知見が蓄積されてきている。

喘息病態に新たな知見が加わり、喘息患者の多様性の受け容れや難治性喘息の病態理解が少しずつできるようになってきた。それとともに難治性喘息病態における合併症の診断と治療の重要性も強調されるようになり、特に chronic obstructive pulmonary disease (COPD) を合併したオーバーラップ症候群は低肺機能や治療反応性の悪さから注意が必要である。

1. 新たな喘息病態

1) 自然リンパ球

T細胞やB細胞のように遺伝子再構成により生成される抗原受容体を持たず、特有のサイトカイン産生パターンを持つリンパ球様の細胞集団がある。これらの細胞集団は自然リンパ球 (innate lymphoid cells, ILCs) と総称される。ILCsはIL-2のcommon cytokine receptor γ 鎖

(γ -chain of IL-2 receptor) や転写因子のinhibitor of DNA binding 2 (Id2) 陽性リンパ球から分化誘導される。すなわちId2陽性のリンパ球前駆細胞から特有の転写因子の発現を経て分化する。最近ILCsは3つグループに分類されることが提唱された¹⁾。Group 1 ILC (ILC1) はnatural killer (NK) 細胞も含まれ、転写因子T-bet及びeomesodermin (EOMES) を介して分化しinterferon- γ (IFN- γ) を産生する。Group 2 ILC (ILC2) はROR- α 及びGATA-3を介して分化しIL-5とIL-13を産生する。Group 3 ILC (ILC3) はROR- γ を介してIL-17やIL-22を産生する(図1)。そしてこの中でILC2は獲得免疫を介さず、IL-25, IL-33やTSLPに直接反応してTh2サイトカインであるIL-5やIL-13を産生するため喘息との関連が注目されている。

これまで喘息病態は、アトピー型喘息では獲得型免疫におけるTh2細胞やIgEを介したTh2性気道炎症の重要性は理解が進んでいた。喘息病態におけるILCsの重要な点は、アトピーとの関係が明らかでないような喘息患者におけるTh2細胞やIgEを介さない非獲得免疫下でのTh2性気道炎症の病態を説明しうる可能性がある点である。マウスの喘息モデルにおいては、OVA、ハウスダスト、パパイノプロテアーゼやアルテルナリアによる気道炎症の誘発により、ILC2は気道上皮由来のIL-25, IL-33及びTSLP刺激によりIL-4, IL-5, IL-9, IL-13を産生する。喘息においてILC2はIL-4, IL-5, IL-9, IL-13を介して杯細胞の過形成、粘液産生及び平滑筋の収縮にかかわっていると考えられている²⁾。ILC2をターゲットにした喘息治療の可能性については、喘息患者の末梢血と肺泡洗浄液を用いた報告では、肥満細胞由来のprostaglandin D2 (PGD2) 刺激でILC2はIL-13を産生し、これは気道上皮由来のIL-25とIL-33により増強する。そして脂質メディエーターのlipoxinA4がILC2からのIL-13産生やILC2の細胞遊走を抑制する可能性が示唆されている³⁾。ヒトにおいてILC2の喘息病態での検証は少なく今後の進展が望まれる。

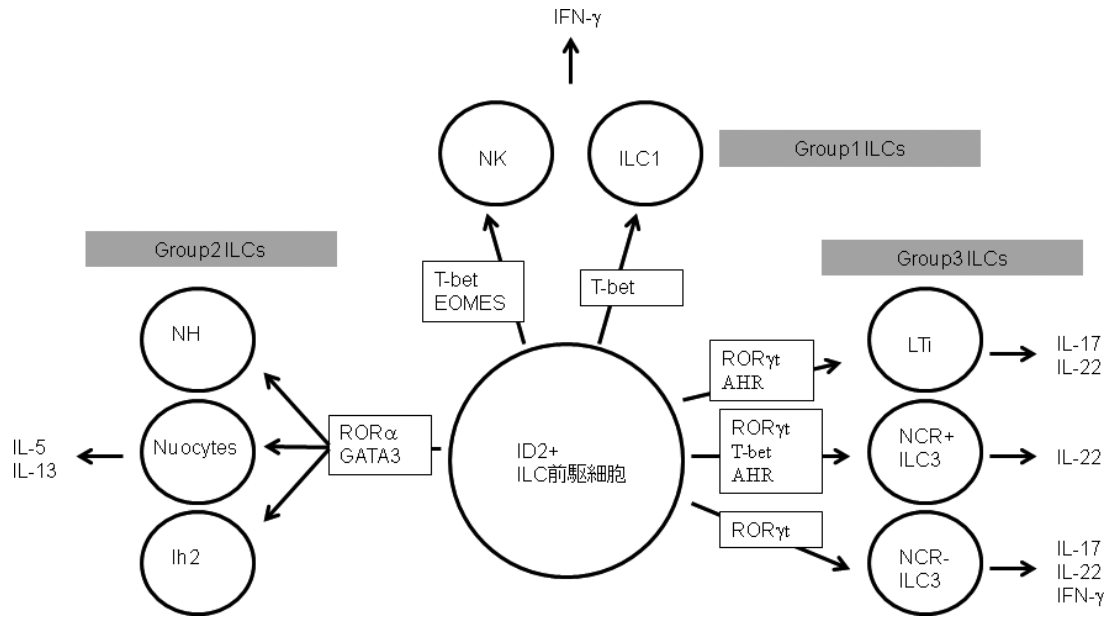


図1 自然リンパ球 (innate lymphoid cells, ILCs) の分類

ILCsはIL-2のcommon cytokine receptor γ 鎖 (γ -chain of IL-2 receptor) や転写因子のinhibitor of DNA binding 2 (Id2) 陽性リンパ球前駆細胞から分化する。ILCsはIFN- γ を産生するgroup1ILC (ILC1), Th2サイトカインであるIL-5やIL-13を産生するgroup 2 ILC (ILC2), そしてIL-17やIL-22を産生するgroup 3 ILC (ILC3) に分類される。それぞれ特有の転写因子であるT-bet, eomesodermin (EOMES), retinoic acid receptor-related orphan receptor- α (ROR α), transcription factors GATA-binding protein 3 (GATA3), ROR γ t, aryl hydrocarbon receptor (AHR) の発現を介して分化する(文献1-4を参考に筆者作成)。

2) 気道上皮由来サイトカイン

アレルギー性気道炎症にはTh2細胞が産生するIL-4, IL-5及びIL-13などのサイトカインが重要な働きをしている。獲得型アレルギーにおいて成熟DCは抗原提示を行いnaïve T cellはTh2やTh17といったT細胞サブセットへ分化しサイトカインを産生する。近年の研究から気道上皮由来サイトカインIL-25, IL-33, TSLPはILC2やnatural killer T (NKT) 細胞からTh2サイトカインを誘導するというTh2細胞によらないTh2性炎症を誘導することが明らかとなった⁴⁾(図2)。

① IL-25

IL-25は、IL-17ファミリーに属するサイトカインで、IL-17Eと呼ばれていたものである。IL-25産生細胞は、Th2細胞、肥満細胞、マクロファージそして気道上皮細胞である。喘息との病態を解析した報告では、卵白アルブミン (ovalbumin, OVA) で感作した喘息モデルマウスは、OVA投与により肺組織中のIL-25の増加を認める。そして肺胞上皮特異的にIL-25を発現するトランスジェニックマウスでは、気道への好酸球とリンパ球の浸潤及びIL-4, IL-5, IL-13の産生増強を認めた⁵⁾。喘息患者の気道上皮では、IL-25の発現が認められ、末梢血中のIL-25の増加も報告されている^{6,7)}。IL-25の標的細胞

としてNKT細胞やILCsが同定され、抗原を介さずに(非獲得免疫, 自然型アレルギー) IL-25の刺激によりILC2は、Th2サイトカインを産生することが明らかとなった¹⁾。

② IL-33

IL-33は、IL-1ファミリーに属するサイトカインで受容体はIL-1receptor-like 1 (IL1RL1/ST2) とIL-1R accessory protein (IL1RACP) からなるヘテロ2量体である⁸⁾。IL-33は気道上皮から産生され、その標的細胞は肥満細胞、Th2細胞、マクロファージ、好酸球、好塩基球、NKT細胞、樹状細胞やILCsが知られている。IL-33の経鼻投与は抗原刺激なしにアセチルコリンに対する気道過敏性と好酸球や好中球を伴った気管支喘息様の気道病態を誘導し⁹⁾、OVA喘息モデルマウスは、IL-33を阻害すると気道の好酸球性炎症やTh2サイトカインが減少することが報告されている¹⁰⁾。喘息患者の気道上皮ではIL-33の発現が認められ、肺胞洗浄液中のIL-33の増加も報告されている。IL-33の標的細胞として同定されたILCsは、非獲得免疫下においてIL-33刺激によりTh2サイトカインを産生することが明らかとなった¹²⁾。

③ TSLP

TSLPはIL-7様サイトカインでその受容体は、TSLP

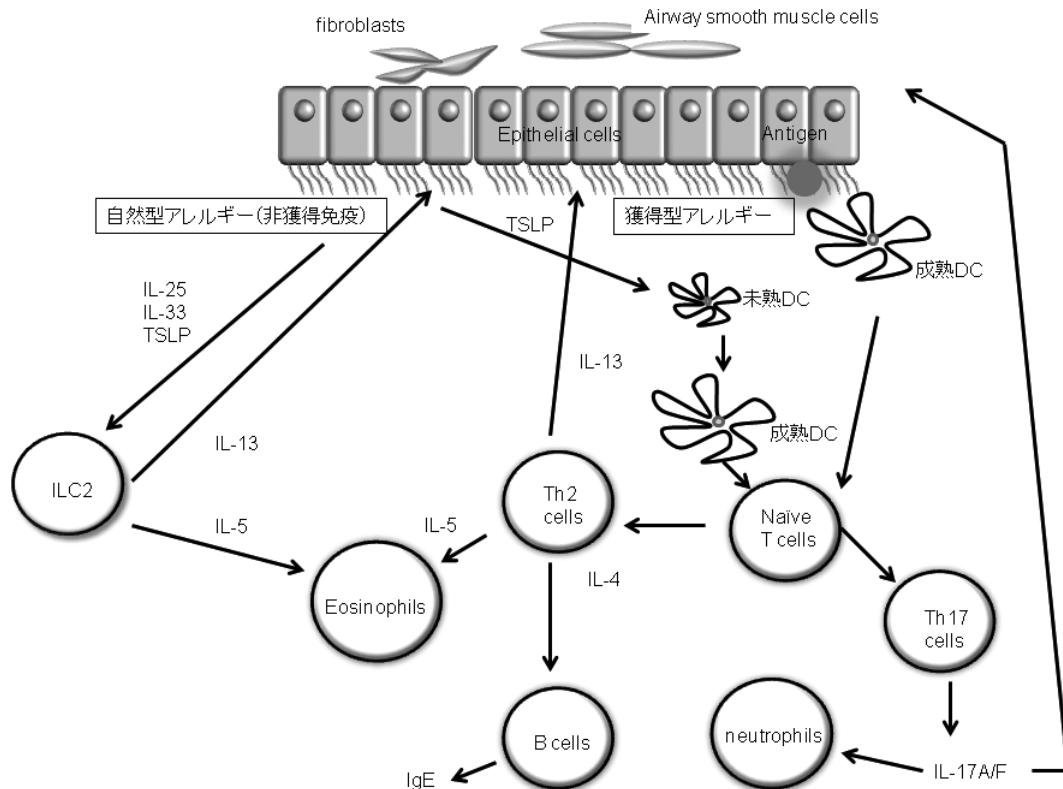


図2 Th2炎症における自然型アレルギーと獲得型アレルギー

自然型アレルギーにおいて、気道上皮から産生されたIL-25, IL-33, thymic stromal lymphoprotein (TSLP) はgroup 2 innate lymphoid cells (ILC2) に作用しTh2性サイトカインIL-5やIL-13を産生する。TSLPは未熟樹状細胞(未熟DC)を成熟DCへ分化させるがTSLPによって成熟したDCは他のDCと異なりTh1分化誘導を起こしにくくTh2分化を促進する抗原提示細胞として機能すると考えられている。獲得型アレルギーにおいて成熟DCは抗原提示を行いnaïve T cellはTh2やTh17といったT細胞サブセットへ分化しサイトカインを産生する。IL-13やIL-17A/Fは気道上皮(epithelial cells), 線維芽細胞(fibroblasts)や気道平滑筋細胞(airway smooth muscle cells)に作用する(文献5-16を参考に筆者作成)。

受容体とIL-7R α からなる二量体である。TSLP産生細胞は、多数種あるがアレルギー疾患との関係では気道上皮が重要である。標的細胞は、樹状細胞、好酸球やNKT細胞などである。肺特異的にTSLPを発現させたトランスジェニックマウスでは、Th2サイトカインの上昇とIgEを伴う気道炎症を惹起した¹³⁾。TSLPは、非獲得免疫下でILCsを活性化させTh2サイトカイン産生を促す¹⁴⁾。また未熟樹状細胞に作用し成熟化させ獲得免疫をTh2型免疫応答へ偏向させる^{15,16)}。

2. 喘息治療薬

1) 吸入薬

喘息の吸入治療薬には吸入ステロイド薬(ICS), 吸入ステロイド/長時間作用性吸入 β 2刺激薬配合剤(ICS/LABA)及び長時間作用性抗コリン剤(LAMA)などがある。

① ICS

成人喘息では、気道の慢性炎症、可逆性のある種々の程度の気道狭窄と気道過敏性の亢進が病態の主体である。2012年我が国の喘息の予防・管理ガイドライン(JGL2012)では慢性の気道炎症を治療の標的として重視している¹⁷⁾。すなわち基本薬として治療ステップ1から抗炎症効果のある吸入ステロイド薬(ICS)を用いる。基本薬となるICSは、直接肺へ到達するため、ステロイド内服による全身投与よりも全身副作用が少ないという利点がある。治療の目標は理想として、無症状を完全なコントロール状態として位置付け、段階的治療の指針を示し治療のステップアップを行いコントロールの達成と維持を強調している。現在のガイドラインでは喘息治療により症状が3~6ヶ月持続安定すればICSのステップダウンを試みるとされている。

これまでに喘息治療における薬物の治療反応性と遺伝



図3 本邦で使用可能なICS/LABA 配合剤

吸入剤の剤型は2種類ある。

DPI: dry powder inhaler (ドライパウダー定量噴霧器), pMDI: pressurized metered dose inhaler (加圧噴霧式定量吸入器) (文献17を参考に筆者作成)。

的背景を検討した報告は多数ある。ゲノムワイド関連解析 (genome-wide association study; GWAS) は効率よく全ゲノム、遺伝子をカバーするように数十万遺伝子多型をタイピングする方法で、仮説を必要としない疾患関連遺伝子の探索という長所がある。近年GWASを用いてICS治療反応性に関与する glucocorticoid-induced transcript 1 gene (*GLCCII*) のプロモーター領域の遺伝子多型である rs37972 が同定され、*GLCCII* 変異型 (TT) は野生型 (CC) に比し、ICSによる1秒量 (forced expiratory volume 1.0 sec, FEV_{1.0}) の改善は3分の1と有意に低く、変異型はodds比2.36でICSに対する治療反応性が野生型に比し悪いことが報告された。また rs37972 と連鎖不平衡している rs37973 の変異型は、リンパ球やマクロファージの細胞株を用いた実験では転写活性の低下が認められた¹⁸⁾。その後、白人を対象に行われた rs37973 のICSに対するFEV_{1.0}の改善を検討した報告では、変異型 (GG) は野生型 (AA) において統計学的に有意な差は見いだせなかった¹⁹⁾。また、r3127412 と rs6456042 の遺伝子多型と関連のある *T* 遺伝子においては、変異型は、ICSに対する治療反応性が野生型に比しFEV_{1.0}で2~3分の1悪いことが報告された²⁰⁾。

日本人を対象としたICS治療における遺伝子多型の関与の解析結果が待たれていたが、2014年にICS治療を長期間行っている日本人喘息患者を対象にした、*GLCCII*, stress-induced phosphoprotein 1 (*STIPI*) および *T* 遺伝子の影響を検討した結果が公表された。その中で *GLCCII* rs37973 の変異型 (GG) を有する患者は年間30 ml以上のFEV_{1.0}の低下と有意に関連があり、この患者群における血清ペリオスチン高値群は有意に末梢血中の好酸球数が高値であった²¹⁾。この報告の中では、上述の白人を対象に行われた rs37973 のICSに対する1秒量の改善を検討した報告において変異型 (GG) は野生型 (AA) と比較し統計学的に有意な差は見いだせなかったことをふまえ¹⁹⁾、*GLCCII* rs37973 の変異型のFEV_{1.0}への影響は小さいかもしれないが、*GLCCII* rs37973 の変異型における血清ペリオスチン高値と好酸球高値はICS治療を受けている喘息患者の喘息管理において重要な意味をもつ可能性があるのではないかと推察されている。

② ICS/LABA

ICS/LABA 配合剤の使用はJGL2012の喘息治療ステップ2からとなっている¹⁷⁾。本邦では従来からフルチカゾンプロピオン酸エステル/サルメテロールキシナホ酸

表1 各吸入ステロイド薬/長時間作用性 β 2刺激薬配合剤1日量

	低用量	中用量	高用量
FP/SM (DPI) アドエア [®] ディスカス [®]	100 μ g 製剤1 吸入 1日2回 200 μ g/100 μ g	250 μ g 製剤1 吸入 1日2回 500 μ g/100 μ g	500 μ g 製剤1 吸入 1日2回 1,000 μ g/100 μ g
BUD/FM* (DPI) シムビコート [®] タービュヘイラー [®]	1吸入1日2回 320 μ g/9 μ g	2吸入1日2回 640 μ g/18 μ g	4吸入1日2回 1,280 μ g/36 μ g
FP/SM (pMDI) アドエア [®] エアゾール	50 μ g 製剤2 吸入 1日2回 200 μ g/100 μ g	125 μ g 製剤2 吸入 1日2回 500 μ g/100 μ g	250 μ g 製剤2 吸入 1日2回 1,000 μ g/100 μ g
FP/FM (pMDI) フルティフォーム [®]	50 μ g 製剤2 吸入 1日2回 200 μ g/20 μ g	125 μ g 製剤2 吸入 1日2回 500 μ g/20 μ g	125 μ g 製剤4 吸入 1日2回 1,000 μ g/40 μ g
FF/VI (DPI) レルベア [®] エリプタ [®]	100 μ g 製剤1 吸入 1日1回 100 μ g/25 μ g	100 μ g 製剤1 吸入 1日1回 100 μ g/25 μ g または 200 μ g 製剤1 吸入 1日1回 200 μ g/25 μ g	200 μ g 製剤1 吸入 1日1回 200 μ g/25 μ g

FP：フルチカゾンプロピオン酸エステル，SM：サルメテロールキシナホ酸塩，BUD：ブデソニド，FM：フォルモテロールフマル酸塩水和物，FF：フルチカゾンフランカルボン酸エステル，VI：ピランテロールトリフェニル酢酸塩

*：delivered dose で表記

塩配合剤 (FP/SM) とブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩配合剤 (BUD/FM, シムビコート[®] タービュヘイラー[®]) が使用できる。FP/SMは2剤型あり、ドライパウダー定量噴霧器 (dry powder inhaler, DPI) であるアドエア[®] ディスカス[®] と加圧噴霧式定量吸入器 (pneumatically actuated metered dose inhaler, pMDI) であるアドエア[®] エアゾールが個々の患者に応じて使い分けが可能である。本邦ではさらに2013年11月には新たに2種類のICS/LABA配合剤が保険収載され使用できるようになった (図3)。フルチカゾンプロピオン酸エステル/ホルモテロールフマル酸塩配合剤 (FP/FM, フルティフォーム[®] エアゾール) はpMDI製剤で、フルチカゾンフランカルボン酸エステル/ピランテロールトリフェニル酢酸塩 (FF/VI, レルベア[®] エリプタ[®]) はDPI製剤で、FFは従来の喘息に対する吸入ステロイドにはない新しく強い抗炎症効果を有し、1日1吸入で治療を行うためアドヒアランスの向上が期待できる。FP/FMの国内長期臨床試験では、使用後の速やかな朝のピークフロー (morning PEF, mPEF) の改善と無症状日数が約3割増加するなど喘息症状の良好なコントロールが得られている。FP/FMの125 μ g製剤は中用量では1回あたりの吸入回数が2～

4吸入を1日2回まで症状に合わせて on-demand に増減可能である。この使用法の背景としてFMには気管支拡張作用に容量依存性があることや効果発現が速いことが挙げられる。FF/VIは従来の喘息に対する吸入ステロイドにはない新しく強い抗炎症効果を有するフルチカゾンフランカルボン酸エステルと新しい気管支拡張剤ピランテロールトリフェニル酢酸塩の合剤である。薬のデバイス (吸入器) もあたらしいエリプタ[®] となった。ステロイド (ICS) 部分が高力価で、1日1吸入で治療を行うためアドヒアランスの向上が期待できる (表1)。

これまでLABAを使用している喘息患者は重篤な喘息増悪や死亡のリスクが上昇することが懸念されてきた。この理由としてICSとLABAの併用がしっかりなされていない患者がいることが問題であると考えられている。FF/VIは強力なステロイドであるFFと強力なLABAであるVIの配合剤であるため、その安全性と喘息増悪に与える検証がなされた。2014年の報告ではこの新しい薬剤の使用において、ICS単独 (FF 100 μ g) 群とFF 100 μ g/VI (25 μ g) の合剤群で喘息増悪のリスクを比較した試験について公表され、FF/VIはプライマリエンドポイントの投与52週間の観察期間内で、最初の重

症喘息発作発症までの期間延長効果があり、セカンダリエンドポイントの1年間の患者一人あたりの喘息増悪回数においてもFF/VI群はFF単独群よりも25%抑制された。そしてこの試験期間内ではICS単独群と比較し重篤な副作用にも差がなかったとしており、FF/VIの認容性は高く喘息増悪抑制効果が期待できるとの結果となっている²²⁾。FF単剤のICSは現在国内第III相試験中である。

ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩配合剤 (BUD/FM) における Single Inhaler Maintenance and Reliever Therapy (SMART) 療法は理解が進んできたといえる²³⁾。この治療は急性増悪に対し早期に積極的に治療する方法で、ICSのブデソニドとLABAであるホルモテロールの配合剤を維持療法に加えて頓用でも使用する方法である。ブデソニド/ホルモテロール配合剤を長期管理薬と発作治療薬の両方に使用する方法で薬物療法を行っている場合には、ブデソニド/ホルモテロール配合剤を発作治療薬に用いることもできる。長期管理薬と発作治療薬を合わせて1日8吸入までとするが、一時的に1日合計12吸入 (ブデソニドとして1,920 μ g, ホルモテロールフマル酸水和物として54 μ g) まで増量可能である。ただし、1日8吸入を超える場合は速やかに医療機関を受診するように患者に説明する。SMART療法は保険適応を取得しJGL2012の喘息治療ステップ2~3での使用となっている。

③抗コリン剤

ICS単独ではコントロールが不十分な喘息患者へのLABA治療の追加は喘息症状の改善に寄与するが、ICS/LABA治療にもかかわらずコントロール不良の成人喘息に対する治療法も必要とされている。このような患者に長時間作用型抗コリン薬 (LAMA) を投与することが試みられている。2010年に発表された喘息患者を対象とした試験は、ICSに臭化チオトロピウム (LAMA) を追加する治療法を、ICSの用量を倍増する治療法、またはLABAのサルメテロール (SM) を追加する治療法と比較したものである。臭化チオトロピウムの製剤はパウダーを吸入する剤型 (inhaler) で行われた。その結果ICSにチオトロピウム (5 μ g/day) を追加したことにより、コントロールが不十分な喘息患者の症状と肺機能が改善し、その効果はICSであるSMを追加した場合と同程度であるとされた²⁴⁾。

2012年には高用量のICSとLABAを使用している喘息患者を対象に臭化チオトロピウム (5 μ g/day) の追加治療の効果を検討した結果が発表された。臭化チオトロピウムはソフトミスト (レスピマット[®]) が使用された。その結果臭化チオトロピウムの追加治療は肺機能を改善

表2 開発中の喘息治療における抗体医薬

ターゲット	薬剤名
free IgE	Omalizumab
IL-5	Mepolizumab
	Reslizumab
IL-5R	Benralizumab
IL-4R	AMG317
	Pitrakinra
	Dupilumab
IL-13	Tralokinumab
	Anrukinzumab
	Lebrikizumab
IL-9	MEDI-528
GM-CSF	MT-203
IL-17A	Secukinumab
IL-17RA	Brodalumab
TNF- α	Infliximab
CTLA4	Abatacept
TSLP	AMG157
IL12p40	Ustekinumab

し、治療後から初めての喘息症状悪化までの期間延長効果が認められた²⁵⁾。以前COPD患者におけるレスピマット[®]の使用において、死亡率が増加するとの報告がなされたが²⁶⁾、その後のCOPDを対象とした試験では統計学的に有意差を持って死亡率が増加したとの結果はでていない²⁷⁾。今回のこの喘息患者を対象とした試験では死亡例はなかった²⁴⁾。さらにICSを使用している中等症喘息患者を対象に臭化チオトロピウムの用量反応性を検討した試験ではレスピマット1.25 μ g/day, 2.5 μ g/day, 5 μ g/dayで用量依存的に肺機能の改善が認められた²⁸⁾。現在本邦では臭化チオトロピウムの喘息への適応はないが、2014年内に適用拡大が承認される予定である。

2) 抗体療法

喘息の治療における生物学的製剤としてはヒト化抗ヒトIgE抗体 (omalizumab) が初めて認可され現在に至っている。Omalizumabは最重症の喘息治療において効果を示しており、治療効果予測のためのバイオマーカーの探索などの報告がなされてきた。喘息の病態解明がすすむにつれて、IgE以外のターゲットとなるサイトカインシグナルへの抗体療法の臨床試験が進行中である (表2)。2013年から2014年にかけてあらたに報告された生物学的製剤の治療成績を中心に記載するが、現在のところ保険適応のあるのはomalizumabだけである。Omalizumabを含め抗IL-4, IL-13, IL-5をターゲットとした抗体療法は好酸球を主体としたTh2性炎症に治療効果

が高いという知見が蓄積してきている。

①抗 IgE 抗体

オマリズマブ (omalizumab) はヒト化抗ヒト IgE 抗体である。IgE は H 鎖の Cε3 でマスト細胞や好塩基球上に発現する IgE の受容体である高親和性 FCεRI と低親和性 FCεRII に結合する。Omalizumab は遺伝子組み換え技術によりヒト IgE 分子の Cε3 に特異的な結合部位を残して他の部位はヒト IgGk の分子構造に置換した抗体であり生体への投与に際し異種蛋白として認識されにくい構造となっている。Omalizumab が Cε3 と結合することで IgE がマスト細胞や好塩基球の細胞表面の FCεRI に結合することを阻害しアレルギー反応を抑制する働きがある。Omalizumab の臨床効果については、中等症から重症喘息患者において使用された報告が海外から多数ある。その臨床効果は、喘息増悪頻度の減少やコルチコステロイドの使用量の減少が認められ、morning peak expiratory flow (mPEF) や喘息症状スコアの改善が認められる^{29,30)}。

本邦における omalizumab 使用成績は、難治性喘息 315 人を対象とした 16 週間の double-blind, multicenter 試験があり placebo 群と比較し omalizumab 群では喘息発作に対するレスキュー薬使用や喘息増悪頻度の改善がみられ、mPEF は 13.19 L/min 改善した³¹⁾。Omalizumab の副作用は頻度の高いものでは皮下注射部位の反応がほとんどで重篤な副作用の頻度は低いがアナフィラキシーの報告もあり投与後の十分な観察が必要である。適応は JGL2012 における成人喘息の喘息治療ステップ 4 の高用量の吸入ステロイド薬及び複数の喘息治療薬を併用しても症状が安定しない患者で、喘息重症度の分類では喘息重症持続型での使用である¹⁷⁾。2014 年に数年ぶりに改訂された喘息治療の国際的な治療指針である Global Initiative for Asthma (GINA) 2014 においては、step 5 に位置づけられ、血清 IgE の高い患者に有用である可能性が示唆されている³²⁾。

従来 omalizumab の適応基準は通年性アレルギーに感作されていてかつ血清総 IgE が 30-700 IU/ml にある場合であったが、2013 年 8 月に血清総 IgE が 30-1500 IU/ml まで適応拡大し、さらに小児適応を取得した。治療費が高額となるため治療を断念する患者や治療を途中で中断してしまう患者がいたが、2014 年 4 月から薬価も改定され、おおよそ元の薬価の 65% 程度になった。定められた 1 回投与量の上限を超える患者は 2 週間毎の通院が必要であったが、1 回投与量の上限がこれまでの 2 倍になり、患者の通院負担軽減が計られた。Omalizumab の臨床効果として、喘息症状の改善や PEF の改善について多く報告されてきたが、高価な薬剤であり omalizumab の

治療効果の高い患者グループの特定や皮下注射の継続期間についての目安となるバイオマーカーが期待されてきた。これまで比較的少数の喘息患者を対象に omalizumab の治療効果の高い患者グループを特定するためのバイオマーカーの探索が行われ、Th2 サイトカインやケモカインについて報告されてきた^{33,34)}。2014 年には数百人の喘息患者を対象にした大規模試験における喘息増悪頻度の抑制にかかわるバイオマーカーの解析結果が明らかとなり、呼気中一酸化窒素濃度 (FeNO: the fraction of exhaled nitric oxide)、末梢血好酸球数、血清 periostin の濃度が治療前に高値である患者が omalizumab の治療効果の高い患者グループであることが示された³⁵⁾。これらのバイオマーカーは Th2 性炎症において高値をしめすことから、Th2 性炎症の強い喘息患者では omalizumab の治療効果が高いことが期待される。

② Interleukin-4 (IL-4) 阻害剤及び抗 IL-4Rα 抗体

Pitrakinra はアミノ酸部位を置換したりコンビナントヒト IL-4 変異体で、IL-4、IL-13 の IL-4Rα への作用を阻害する抗 IL-4R 抗体である。アレルゲンの特定されたアトピー喘息と診断された患者に、ネコや草、ハウスダストなどのアレルゲンを吸入させ FEV_{1.0} の低下を placebo 群と比較検討としたところ、Pitrakinra 投与群では有意に FEV_{1.0} の低下抑制が認められた³⁶⁾。Dupilumab は完全ヒト化抗 IL-4Rα 抗体で IL-4 と IL-13 の作用を阻害する。2014 年に発表となった報告では Dupilumab は末梢血好酸球増多、喀痰中の好酸球増多を伴う持続性の中～重症喘息患者のコントローラー(定期薬)の減量や喘息増悪回数の減少、FEV_{1.0} の改善を認めた。しかしながら好酸球の明らかな低下が認められなかったことから長期投与の効果については今後の検討が必要である。副作用は皮下注射部位の反応と咽頭炎、吐きけ、頭痛が placebo 群と比較し Dupilumab 投与群で多かったと報告された³⁷⁾。

③抗 IL-13 抗体

Lebrikizumab は IL-13 に結合する IgG4 ヒト化モノクローナル抗体で IL-13 特異的阻害作用を示す抗 IL-13 抗体である。喘息患者を対象とした試験で Lebrikizumab はベースラインからの FEV_{1.0} の変化率で有意な改善を認めた。また Lebrikizumab の治療効果の高い患者は血清 periostin の高い患者とされ、それらの患者では FeNO の減少効果も大きかったと報告された³⁸⁾。2013 年には ICS 治療を行っていない喘息患者を対象とした Lebrikizumab の Phase II study の結果が報告され、Lebrikizumab の効果は dose response の違いや血清 periostin 濃度の違いによるベースラインからの FEV_{1.0} の変化率に差を認めないという結果であった。この報告から IL-13

は肺機能改善のメインドライバーでない可能性もでてきた。現在、重症喘息患者を対象とした臨床試験が進行中である³⁹⁾。

④抗 IL-5R α 抗体

Benralizumab はヒト化アフコシル化抗 IL-5R α 抗体である。2013年の報告では、喘息患者の FEV_{1.0} の改善効果は認めないものの末梢血、骨髄、喀痰中や気道粘膜の好酸球減少効果は認められた⁴⁰⁾。この報告よりも以前の報告では、喘息増悪の重症化の軽減効果が認められたとされ⁴¹⁾、好酸球炎症を伴う喘息患者へのベネフィットの検討とともに喘息患者の中で治療ターゲットとなる集団の絞り込みの検討中である。

⑤抗 IL-17receptor A (IL-17RA) 抗体

Brodalumab は抗ヒト IL-17RA IgG2 モノクローナル抗体である。IL-17RA に結合することで IL-17A, IL-17F, IL-17A/F heterodimer, 及び IL-17E (IL-25) の IL-17RA への結合を阻害する。2013年に報告された中等症から重症の喘息患者に対する臨床試験ではプライマリエンドポイントである喘息症状の改善、セカンダリエンドポイントである FEV_{1.0}, mPEF 及び喘息症状の改善 (symptom-free days) いずれも治療効果が認められなかった。しかしながら、気道可逆性の高い集団は治療効果の期待できる集団であるとしている⁴²⁾。

⑥抗 TSLP 抗体

AMG157 は、ヒト thymic stromal lymphoprotein (TSLP) に結合し受容体との相互作用を受ける抗ヒト TSLP モノクローナル IgG2 λ 抗体である。直近の AMG157 を用いた軽症アレルギー性喘息患者 31 人を対象とした喘息治療効果の報告では、アレルゲン誘発性の即時型及び遅発型の喘息反応を抑制した。また遅発型喘息反応における FEV_{1.0} の低下をプラセボと比較して 30-40% 抑制した。しかし、軽症アレルギー性喘息患者を対象とした試験であるため、ベースラインの FEV_{1.0} の有意な改善に関しては評価不能となっている。したがって喘息患者への臨床的な評価はさらなる検討が必要とされている⁴³⁾。

3) 気管支温熱形成術

重症喘息に対する気管支温熱形成術 (bronchial thermoplasty, BT) は、気管支鏡下に気管支壁に熱を加えることにより、肥厚した気道平滑筋を消退させる手法である。すなわち気道の収縮を抑えることにより、喘息発作の回数と重症度を減じることを目的として開発された。2010年に発表された治療成績は喘息症状の改善と増悪回数の軽減効果が認められた⁴⁴⁾。その後5年間の追跡調査では、1年間あたりの喘息増悪の回数の減少は維持さ

れ、一日あたり ICS の使用量は 18% 減量できたとしている⁴⁵⁾。BT の副作用は感染、咳や喘息増悪などもあるため安全性へのさらなる検討が望まれる。

3. 合併症の治療

喘息の合併症は喘息の難治化要因でもある。JGL2012 ではアスピリン喘息やアレルギー性肉芽腫性血管炎、アレルギー性気管支肺真菌症、胃食道逆流症、鼻炎及び慢性閉塞性肺疾患 (COPD) が喘息の難治化要因として挙げられている¹⁷⁾。鼻炎には、副鼻腔炎と鼻アレルギーがあるが、鼻アレルギーにたいする舌下免疫療 (sublingual immunotherapy) が注目されている。また喘息に COPD を合併した (喘息と COPD の合併病態) を示す overlap syndrome of asthma and COPD (オーバーラップ症候群) について述べる。

1) 鼻アレルギーの治療；舌下免疫療 (sublingual immunotherapy)

喘息とアレルギー性鼻炎は高率に合併し成人喘息患者の実に 67.3% にのぼる⁴⁵⁾。JGL2012 では活動性のあるアレルギー性鼻炎は喘息の治療と併わせて治療をおこなうこととしており、鼻炎治療により喘息症状や気道過敏性改善が期待できる⁴⁷⁾。舌下免疫療 (sublingual immunotherapy, SLIT) はハウスダスト、ダニあるいは花粉などの抗原を舌下に投与する減感作療法である。63 の randomized controlled trial の 5131 人を対象にした SLIT の喘息とアレルギー性鼻炎、結膜炎への効果を評価したレビューでは、SLIT は中等度のアレルギー性鼻炎の改善とともに喘息症状の改善にも効果があり、重篤な副作用もなかったとされた。しかし、舌下免疫の最適な量などについては、今後詳細な検討が必要とされている⁴⁸⁾。本邦でもスギ花粉の SLIT が保険適応となり、スギ花粉の飛散する時期に悪化するような喘息患者には好い適応と考えられる。

2) オーバーラップ症候群 (overlap syndrome of asthma and COPD)

COPD 合併喘息については、すでに JGL2012 にも中～高齢者喘息患者では COPD の合併を念頭に置いて診断や治療を進めることが記されている¹⁷⁾。両者の合併は全年齢でみれば 15% ほどだが、高齢になるにつれて合併頻度は高い⁴⁹⁾。日常臨床においても喘息と COPD 合併患者に遭遇することは珍しくなく、すでに LAMA の喘息適応の保険収載を待たずして、喘息に COPD を合併したような患者には ICS/LABA 配合剤に加えて LAMA を処方した経験のある臨床諸家も多いと察する。現在の実臨床

でオーバーラップ症候群と考えられる患者の治療は、喘息と COPD で通常なされる評価をし、それぞれのガイドラインに沿った治療を行い ICS/LABA, LAMA を組み合わせることになる。さらにテオフィリン製剤や抗ロイコトリエン剤の使用も考慮する。しかし今後 LAMA と LABA や ICS との合剤など多様な吸入剤の組み合わせの登場が予測される。どのような投薬がオーバーラップ症候群の個々の患者に最適なのか費用対効果の面でも選択を迫られることとなる。

オーバーラップ症候群の臨床的特徴は、それぞれ単独の疾患罹患患者よりも低肺機能で増悪頻度が高く予後も悪い。従来のように、喘息と COPD の両者をよく鑑別し治療していくことは重要であるが、喘息の多様性が受け容れられるようになり、喘息と COPD の合併についても病態理解の上に治療法が選択されていく必要がある。オーバーラップ症候群の定義や診断基準はないがその成因に複数の仮説がある。喘息と COPD がそれぞれ別々の疾患として成立していく説、各々の病態成立が分離せず、不完全に残ってしまったという説や、長期喘息罹患により喘息が COPD の病態に移行したとする説がある。これら諸説を証明する一つの手法として遺伝子解析がある。喘息単独罹患群と COPD 単独罹患群に共通の疾患関連遺伝子があるかどうかを GWAS で検討した海外からの報告では、*ADAM33*, *GSTM1*, *GSTP1*, *IL13*, *TGF β* , 及び *TNF* が候補遺伝子と同定された。しかしこれらの遺伝子はそれぞれ単独の疾患罹患患者からのデータ解析であるためオーバーラップ症候群とされる集団を対象とした解析ではなかった⁵⁰⁾。その後喘息と COPD のオーバーラップした患者群と COPD 単独罹患群を比較した GWAS 解析が行われ、GWAS における有意水準 ($p < 5 \times 10^{-8}$) を満たす遺伝子はなかったが、遺伝子多型のうち 8 番染色体上の *CSMD1* 遺伝子の rs11779254 と 12 番染色体上の *SOX5* 遺伝子の rs5956975 が有力な共通の疾患関連遺伝子候補と報告された。*CSMD1* 遺伝子は気腫化と関係し、*SOX5* は肺の異常発生と関係があるという。さらにこの患者群のメタアナリシスで 14 番染色体上の *GPR65* 遺伝子近傍の rs6574987, rs8004567 及び rs14418089 の遺伝子多型が重要であることが見いだされた。*GPR65* は喘息における好酸球の活性化と関係する遺伝子であるという⁵¹⁾。このような遺伝子解析が今後さらになされていくと考えられるが、遺伝的背景に加え環境因子への反応性の違いなども考慮すると、遺伝子解析からみたオーバーラップ症候群の特徴（エンドタイプ）と臨床的に重要なオーバーラップ症候群の特徴（フェノタイプ）がどのようなものであるのかはさらなる解明が待たれる。オーバーラップ症候群の進展や重症化の

予防及び治療をどのように行っていくべきか今後さらなる知見の蓄積が必要である。

結 語

2013 年から 2014 年にかけて報告された最新の喘息治療成績を中心に述べた。本稿で記載した病態以外にもアレルギーにかかわる新たな T 細胞のサブセットなどが近年報告されている。喘息治療の中心となる吸入剤の種類は増えたが喘息病態は多様である。喘息の表現型のうち臨床的に有用な情報を提供するものをフェノタイプ、その背景にあるそれぞれの分子病態をエンドタイプというが、個々の患者に即した治療が出来るような診断と治療の進歩に期待したい。

文 献

- 1) Spits H, Artis D, Colonna M, et al : Innate lymphoid cells--a proposal for uniform nomenclature. *Nat Rev Immunol* **13** : 145-149, 2013.
- 2) Mjösberg J, Eidsmo L : Update on innate lymphoid cells in atopic and non-atopic inflammation in the airways and skin. *Clin Exp Allergy* **44** : 1033-1043, 2014.
- 3) Barnig C, Cernadas M, Dutile S, et al : Lipoxin A4 regulates natural killer cell and type 2 innate lymphoid cell activation in asthma. *Sci Transl Med* **27** : 5 : 174ra26, 2013.
- 4) Yu S, Kim HY, Chang YJ, et al : Innate lymphoid cells and asthma. *Immunity* **23** : 479-490, 2005.
- 5) Tamachi T, Maezawa Y, Ikeda K, et al : IL-25 enhances allergic airway inflammation by amplifying a TH2 cell-dependent pathway in mice. *J Allergy Clin Immunol* **118** : 606-614, 2006.
- 6) Corrigan CJ, Wang W, Meng Q, et al : Allergen-induced expression of IL-25 and IL-25 receptor in atopic asthmatic airways and late-phase cutaneous responses. *J Allergy Clin Immunol* **128** : 116-124, 2011.
- 7) Tang W, Smith SG, Beaudin S, et al : L-25 and IL-25 receptor expression on eosinophils from subjects with allergic asthma. *Int Arch Allergy Immunol* **163** : 5-10, 2014.
- 8) Schmitz J, Owyang A, Oldham E, et al : IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. *Immunity* **23** : 479-490, 2005.
- 9) Kondo Y, Yoshimoto T, Yasuda K, et al : Administration of IL-33 induces airway hyperresponsiveness and

- goblet cell hyperplasia in the lungs in the absence of adaptive immune system. *Int Immunol* **20** : 791-800, 2008.
- 10) Liu X, Li M, Wu Y, et al : Anti-IL-33 antibody treatment inhibits airway inflammation in a murine model of allergic asthma. *Biochem Biophys Res Commun* **386** : 181-185, 2009.
 - 11) Préfontaine D, Nadigel J, Chouiali F, et al : Increased IL-33 expression by epithelial cells in bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol* **125** : 752-754, 2010.
 - 12) Moro K, Yamada T, Tanabe M, et al : Innate production of T (H) 2 cytokines by adipose tissue-associated c-Kit(+)/Sca-1(+) lymphoid cells. *Nature* **463** : 540-544, 2010.
 - 13) Gauvreau GM, O'Byrne PM, Boulet LP, et al : Effects of an anti-TSLP antibody on allergen-induced asthmatic responses. *Nat Immunol* **10** : 1047-1053, 2005.
 - 14) Liu YJ : Thymic stromal lymphopoietin and OX40 ligand pathway in the initiation of dendritic cell-mediated allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* **120** : 238-244, 2007.
 - 15) Gregory LG, Jones CP, Walker SA, et al : IL-25 drives remodelling in allergic airways disease induced by house dust mite. *Thorax* **68** : 82-90, 2013.
 - 16) Kim BS, Siracusa MC, Saenz SA, et al : TSLP elicits IL-33-independent innate lymphoid cell responses to promote skin inflammation. *Sci Transl Med* **5** : 170ra16, 2013.
 - 17) 社団法人日本アレルギー学会喘息ガイドライン専門部会監修 : 喘息予防・管理ガイドライン 2012. 協和企画. 東京, 2012.
 - 18) Tantisira KG, Lasky-Su J, Harada M, et al : Genome-wide association between GLCC11 and response to glucocorticoid therapy in asthma. *N Engl J Med* **365** : 1173-1183, 2011.
 - 19) Hosking L, Bleecker E, Ghosh S, et al : GLCC11 rs37973 does not influence treatment response to inhaled corticosteroids in white subjects with asthma. *J Allergy Clin Immunol* **S0091-6749** : 01338-01339, 2013.
 - 20) Tantisira KG, Damask A, Szeffler SJ, et al : Genome-wide association identifies the T gene as a novel asthma pharmacogenetic locus. *Am J Respir Crit Care Med* **185** : 1286-1291, 2012.
 - 21) Izuohara Y, Matsumoto H, Kanemitsu Y, et al : GLCC11 variant accelerates pulmonary function decline in patients with asthma receiving inhaled corticosteroids. *Allergy* **69** : 668-673, 2014.
 - 22) Bateman ED, O'Byrne PM, Busse WW, et al : Once-daily fluticasone furoate (FF)/vilanterol reduces risk of severe exacerbations in asthma versus FF alone. *Thorax* **69** : 312-319, 2014.
 - 23) Rabe KF, Atienza T, Magyar P, et al : Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations : a randomised controlled, double-blind study. *Lancet* **368** : 744-753, 2006.
 - 24) Peters SP, Kunselman SJ, Icitovic N, et al : Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med* **363** : 1715-1726, 2010.
 - 25) Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, et al : Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med* **367** : 1198-1207, 2012.
 - 26) Singh S, Loke YK, Enright PL, et al : Mortality associated with tiotropium mist inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease : systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* **342** : d3215, 2011.
 - 27) Wise RA, Anzueto A, Cotton D, et al : Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. *N Engl J Med* **369** : 1491-1501, 2013.
 - 28) Beeh KM, Moroni-Zentgraf P, Ablinger O, et al : Tiotropium Respimat[®] in asthma : a double-blind, randomised, dose-ranging study in adult patients with moderate asthma. *Respir Res* **15** : 61, 2014.
 - 29) Busse W, Corren J, Lanier BQ, et al : Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* **108** : 184-190, 2001.
 - 30) Humbert M, Beasley R, Ayres J, et al : Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment) : INNOVATE. *Allergy* **60** : 309-316, 2005.
 - 31) Ohta K, Miyamoto T, Amagasaki T, et al : Efficacy and safety of omalizumab in an Asian population with moderate-to-severe persistent asthma. *Respirology* **14** : 1156-1165, 2009.
 - 32) Global Initiative for Asthma (GINA) 2014. Available from : <http://www.ginasthma.org/>.
 - 33) Holgate S, Smith N, Massanari M, et al : Effects of omalizumab on markers of inflammation in patients with allergic asthma. *Allergy* **64** : 1728-1736, 2009.

- 34) Shimizu Y, Dobashi K, Fueki N, et al : Changes of immunomodulatory cytokines associated with omalizumab therapy for severe persistent asthma. *J Biol Regul Homeost Agents* **25** : 177-186, 2011.
- 35) Hanania NA, Wenzel S, Rosén K, et al : Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma : an analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am J Respir Crit Care Med* **187** : 804-811, 2013.
- 36) Wenzel S, Wilbraham D, Fuller R, et al : Effect of an interleukin-4 variant on late phase asthmatic response to allergen challenge in asthmatic patients : results of two phase 2a studies. *Lancet* **370** : 1422-1431, 2007.
- 37) Wenzel S, Ford L, Pearlman D, et al : Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med* **368** : 2455-2466, 2013.
- 38) Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, et al : Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med* **365** : 1088-1098, 2011.
- 39) Noonan M, Korenblat P, Mosesova S, et al : Dose-ranging study of lebrikizumab in asthmatic patients not receiving inhaled steroids. *J Allergy Clin Immunol* **132** : 567-574, 2013.
- 40) Laviolette M, Gossage DL, Gauvreau G, et al : Effects of benralizumab on airway eosinophils in asthmatic patients with sputum eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* **132** : 1086-1096, 2013.
- 41) Molfino NA, Nowak R, Silverman R, et al : Reduction in the number and severity of exacerbations following acute severe asthma : results of a placebo-controlled, randomized clinical trial with benralizumab. *Am J Respir Crit Care Med* **185** : A2753, 2012.
- 42) Busse WW, Holgate S, Kerwin E, et al : Randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab, a human anti-IL-17 receptor monoclonal antibody, in moderate to severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* **188** : 1294-1302, 2013.
- 43) Gauvreau GM, O'Byrne PM, Boulet LP, et al : Effects of an anti-TSLP antibody on allergen-induced asthmatic responses. *N Engl J Med* **370** : 2102-2110, 2014.
- 44) Castro M, Rubin AS, Laviolette M, et al : Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma : a multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* **181** : 116-124, 2010.
- 45) Wechsler ME, Laviolette M, Rubin AS, et al : Bronchial thermoplasty : Long-term safety and effectiveness in patients with severe persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* **132** : 1295-1302, 2013.
- 46) 大田 健. アレルギー性鼻炎合併喘息全国実態調査 (SACRA サーベイ). *アレルギー* **59** : 1423, 2010.
- 47) Watson WT, Becker AB, Simons FE : Treatment of allergic rhinitis with intranasal corticosteroids in patients with mild asthma : effect on lower airway responsiveness. *J Allergy Clin Immunol* **91** : 97-101, 1993.
- 48) Lin SY, Erekosima N, Kim JM, et al : Sublingual immunotherapy for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and asthma : a systematic review. *JAMA* **309** : 1278-1288, 2013.
- 49) Soriano JB, Davis KJ, Coleman B, et al : The proportional Venn diagram of obstructive lung disease : two approximations from the United States and the United Kingdom. *Chest* **124** : 474-481, 2003.
- 50) Postma DS, Kerkhof M, Boezen HM, et al : Asthma and chronic obstructive pulmonary disease : common genes, common environments? *Am J Respir Crit Care Med* **183** : 1588-1594, 2011.
- 51) Hardin M, Cho M, McDonald ML, et al : The clinical and genetic features of COPD-asthma overlap syndrome. *Eur Respir J* **44** : 341-350, 2014.