



特定非営利活動法人
エイチ・エー・ビー研究機構

〒113-0032 東京都文京区弥生2-4-16
学会センタービル
TEL/FAX: 03-3815-1909
理事長 雨宮 浩

HAB研究機構 叢書 Vol.7

第8回市民公開シンポジウム

ぜんそく治療の最前線

Proceedings

座長: 小林 智(永井記念薬学国際交流財団)・安原 一(昭和大学医学部)

「喘息の病態と疫学」

秋山 一男(独立行政法人国立病院機構 相模原病院)

「気管支喘息治療 最近の話題」

足立 満(昭和大学医学部 第一内科)

「吸入ステロイド薬の開発」

安達 弘子(グラクソ・スミスクライン株式会社)

第13回HAB研究機構学術年会

変化する時代の創薬:開拓すべきヒト組織活用への道

市民公開パネルディスカッション

日時: 2006年5月18日(木)・19日(金)

会場: 昭和大学上條講堂

学術年会長: 岡 希太郎(東京薬科大学薬学部)

Non Profit Organization
Human & Animal Bridging Research Organization



特定非営利活動法人
エイチ・エー・ビー研究機構

〒113-0032 東京都文京区弥生2-4-16
学会センタービル
TEL/FAX: 03-3815-1909
理事長 雨宮 浩

HAB研究機構 叢書 Vol.7

第8回市民公開シンポジウム ぜんそく治療の最前線

Proceedings

座長: 小林 智 (永井記念薬学国際交流財団)・安原 一 (昭和大学医学部)

「喘息の病態と疫学」

秋山 一男 (独立行政法人国立病院機構 相模原病院)

「気管支喘息治療 最近の話題」

足立 満 (昭和大学医学部 第一内科)

「吸入ステロイド薬の開発」

安達 弘子 (グラクソ・スミスクライン株式会社)

第13回HAB研究機構学術年会

変化する時代の創薬: 開拓すべきヒト組織活用への道
市民公開パネルディスカッション

日時: 2006年5月18日(木)・19日(金)

会場: 昭和大学上條講堂

学術年会長: 岡 希太郎 (東京薬科大学薬学部)

Non Profit Organization
Human & Animal Bridging Research Organization

第8回HAB研究機構市民公開シンポジウム 「ぜんそく治療の最前線」
目次

第13回HAB研究機構学術年会
変化する時代の創薬：開拓すべきヒト組織活用への道
市民公開パネルディスカッション

学術年会長：岡 希太郎（東京薬科大学薬学部）

会期：2006年5月18日（木）・19日（金）

会場：昭和大学上條講堂

目次

第8回市民公開シンポジウム ぜんそく治療の最前線

- プロシーディングス発刊にあたって 1
HAB 研究機構事務局
- 喘息の病態と疫学 3
秋山 一男（独立行政法人国立病院機構 相模原病院）
- 気管支喘息治療 最近の話題 39
足立 満（昭和大学医学部 第一内科）
- 吸入ステロイド薬の開発 67
安達 弘子（グラクソ・スミスクライン株式会社）
- 83
安原 一（昭和大学医学部）

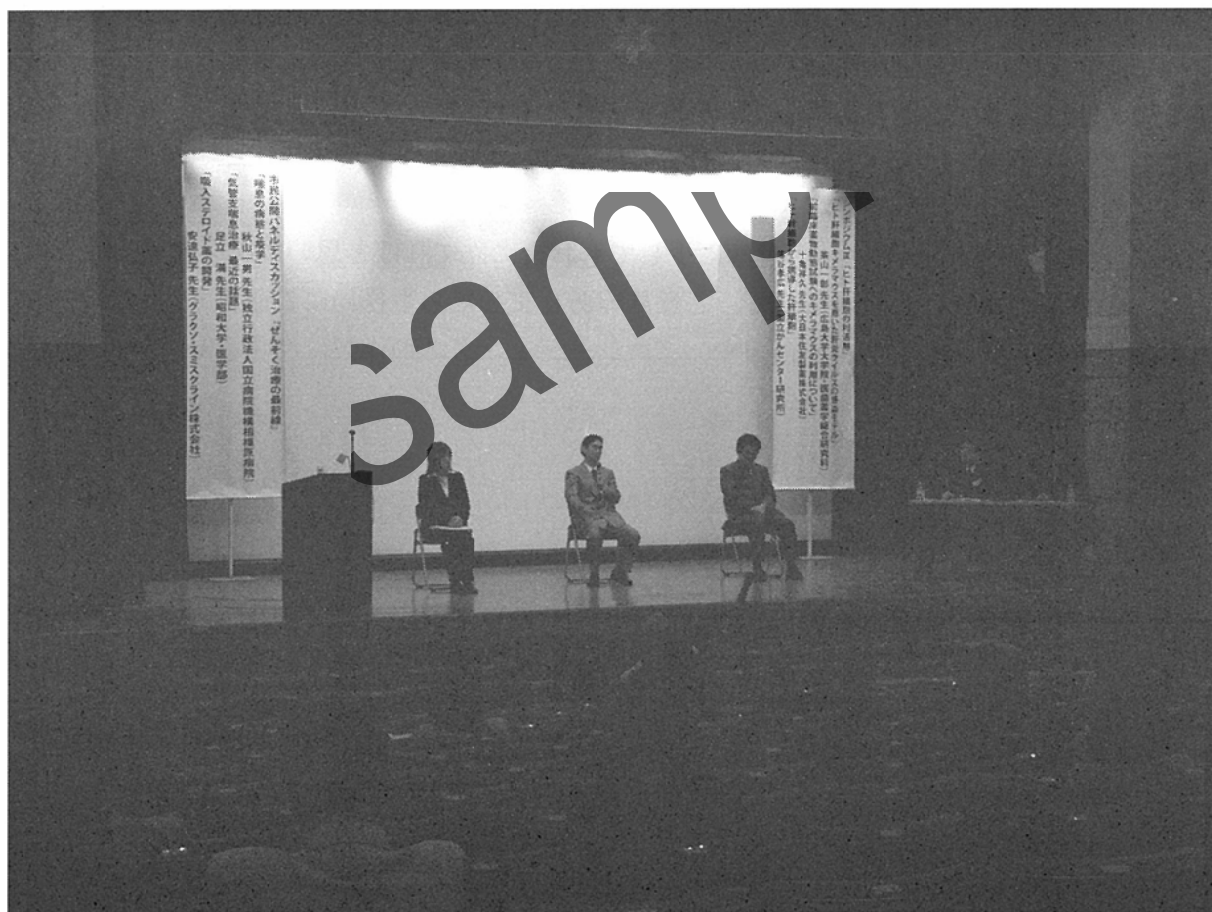
第8回HAB研究機構市民公開シンポジウム 「ぜんそく治療の最前線」
プロシーディングス発刊にあたって

第8回HAB研究機構市民公開シンポジウム ぜんそく治療の最前線

プロシーディングス発刊にあたって

HAB 研究機構市民公開シンポジウムも第8回目を開催することが出来ました。これもひとえに毎回熱心にご参加くださります市民の皆様のお陰と深く感謝いたしております。

さて、今回は「喘息」を主題にとりあげました。全国にはおよそ 200 万人の喘息患者さんがいるそうですが、ハウスダストや大気汚染物質、食物、薬などさまざまなものがきっかけとなって、喘息患者さんの数も増加しているといわれています。



第8回市民公開シンポジウム 総合討論より

第8回HAB研究機構市民公開シンポジウム 「ぜんそく治療の最前線」
プロシーディングス発刊にあたって

第8回市民公開シンポジウムの講師の先生方からは

- ・ 日本の喘息患者さんの調査結果をもとにしたさまざまなデータ
- ・ 喘息の原因に関してはまだ不明な点も多いが、治療法がすすみ発作がコントロールできるようになったこと
- ・ 喘息の長期管理と発作時の管理
- ・ 喘息治療薬の種類
- ・ より安全で効果のある喘息治療薬の開発

など、喘息に関するたくさんの方のことを分かりやすくご解説いただきました。喘息にかかると、喘息特有のゼーゼー、ヒューヒューという咳の発作に襲われ、日常生活に大きく支障をきたします。そして、喘息発作時には喘鳴、息切れ、咳などが激しく発現し、呼吸困難や過呼吸、酸欠、体力の激しい消耗などを伴い、時には死に至るといことです。ご講演では、核家族化、マンションのような気密性の高い部屋といった生活環境が昭和の時代と大きく変わったことが、喘息患者の増加と大きくかかわっているといことですから、喘息患者を持つ家族もそうでない家族の方も生活環境の日頃の細かい注意でから喘息を予防できるということを理解して、生活環境の改善を実践していく事が必要であるかと思ひます。そして、喘息を発症してしまった場合には発作を押さえ込む正しい治療を受けるといことす。くれぐれも手遅れにならないようにしてください。

喘息の予防や、正しい治療方法の理解に少しでもお役に立てればと思ひ本書を作製しました。また、本書をご高覧いただきまして、ご意見等ありましたら事務局にご連絡下さい。皆様のご意見を今後のシンポジウムの企画や、プロシーディングスの作製に反映させていただきたく願っております。

叢書の目的

HAB 研究機構では市民公開シンポジウムを開催して、一般の方に身近な病気を取り上げて、実際に治療や予防に当たっている医師や薬剤師、そして製薬企業で治療薬の開発を行っている研究者からご講演をいただいております。市民公開シンポジウムと本叢書を通じて、医療や医薬品開発研究の現状をご理解いただければ幸いです。

そして、今日までにさまざまな薬が創り出されてきましたが、癌や糖尿病、認知症など、特効薬の創製が待たれる難病も数多くあります。従来の医薬品の開発方法では特効薬が作れなかった病気が、難病として残ったとも言えます。新しい医薬品の創製に、ヒトの組織や細胞がいかに貴重であり不可欠であるかをご理解していただきまして、市民レベルで協力していくことの必要性を考えていただければ幸いです。



喘息の病態と疫学

秋山 一男
(国立病院機構相模原病院 臨床研究センター)

市民公開パネルディスカッション
—ぜんそく治療の最前線—
喘息の病態と疫学

国立病院機構相模原病院臨床研究センター
秋山 一男

第13回HAB研究機構学術年会2006年5月19日

安原先生、ご紹介ありがとうございました。

本日このパネルディスカッションで私に与えられましたテーマは喘息の病態と疫学¹⁾ということでありますけれども、主に疫学を中心にお話申し上げて、病態に関しましてはこの後の先生方のお話に纏られているつもりでおりますので、よろしく願い致します。

気管支喘息の疫学

- 1)有病(症)率
- 2)現年齢、発症年齢、性比、病型、重症度
- 3)気管支喘息の経過
- 4)喘息死

まず喘息の疫学でありますけれども、ここにありますようにまずは有病率、有症率、それから患者さんの年齢等を含めた実態、そしてその経過、それからあまり聞きなれない言葉かとは思いますが、喘息死の実態についてお話申し上げます。

第8回HAB研究機構市民公開シンポジウム 「ぜんそく治療の最前線」
喘息の病態と疫学

厚生省アレルギー総合研究事業疫学班(三河春樹班長)
による我が国のアレルギー疾患疫学調査(H4~6年度)

対象 保健所検診受診児、保育園・幼稚園園児、
小中学生、及びその家族
小児(15歳以下) 8,288名
成人(16歳以上) 10,937名

方法 全国28カ所の定点でのアンケート方式による
フィールド調査
本人の訴えによる症状の組み合わせで診断

まずは有症率・有病率ですけれども、現在日本ではアレルギー疾患にかかっている方が人口の3分の1、30%を超えていることが前から言われております。これはその根拠となったデータですけれども、平成4年から6年の間に現在の厚生労働省ですが、厚生省アレルギー総合研究事業疫学班による調査によって、我が国におけるアレルギー疾患の疫学調査が行われました。それはここにありますように、元は保健所の乳幼児健診がありまして、そこにかかったお子さんのご家族の方、す

なわちご兄弟、両親、祖父母というような形での調査であり、15歳以下の小児で8,288名、16歳以上の成人で10,937名の方たちについての全国調査です。

アレルギー疾患有病率

総人口の内、何らかのアレルギー疾患(喘鳴、気管支喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎)を有する者は、

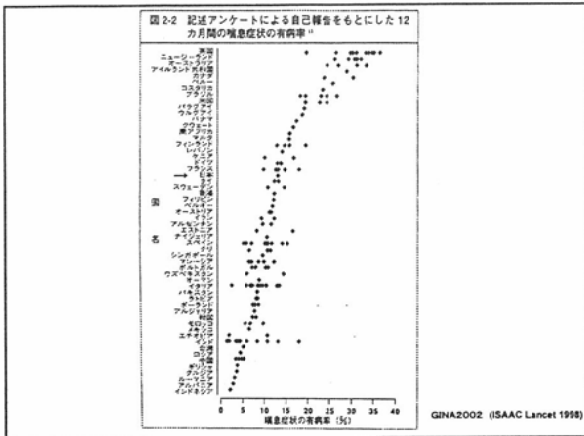
乳児(1歳未満) 28.9%、幼児(2~5歳) 39.1%
小児(6~15歳) 35.2%、成人(16歳以上) 29.1%

	気管支喘息	アトピー性皮膚炎	アレルギー性鼻炎	アレルギー性結膜炎
乳児	0.7%	14.8%	0.0%	2.2%
幼児	4.5%	18.9%	2.5%	6.7%
小児	4.0%	10.3%	8.7%	16.7%
成人	1.6%	11.7%	8.6%	19.0%

ここで見ますと総人口のうち何らかのアレルギー疾患、例えばゼーゼー、ヒューヒューという喘鳴、喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎等を持っている方というのは、乳児、幼児、小児、成人等、大体を平均しますと約30%になります。これが現在、我が国におけるアレルギー疾患の患者さんは、大体人口の30%であるという根拠になった数字であります。その中で喘息について見ますと、乳児といいますとまだ喘息の見分けもつかないような時期では

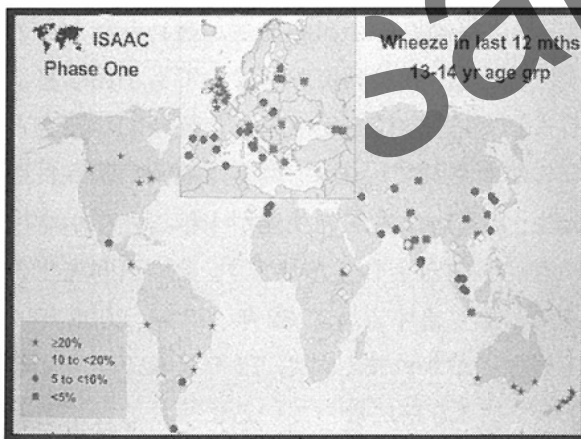
あるとは思いますが、ここにありますように幼児、小児では4%から5%、成人においては2%を切って1.6%ということになっています。ただこの調査の場合、元々が乳児検診を発端としていますので、いわゆる一番年長の祖父母といっても50代あるいは60代前半の方が多いということになります。この後での喘息の患者さんの調査でも申し上げますけれども、現在喘息の患者さんは60代の方が一番多いと考えられております。そういうことがありますのでこの調査では一番多い部分の年齢層が抜けているということもあって、1.6%と言いますと普段我々が成人喘息の有病率としてお話しております3%よりも少ない値が出ております。ただ、どちらにいたしましても、これが我が国の全国調査としてのアレルギー疾患の有病率です。

第8回HAB研究機構市民公開シンポジウム 「ぜんそく治療の最前線」
喘息の病態と疫学



ところが我が国での有病率というのは、今申し上げた平成4年から6年の調査があるのですが、なかなか全国調査というのはできにくいという面があります。こちらはISSACと言いまして、世界中で同じ質問用紙を用いて、喘息の有病率、有症率を調べたものです。なお、ISSACというのは International Study of Asthma and Allergies in Childhood ということ、小児のアレルギー疾患の有症率調査をしたものです。これは1998年になされたものでありますけれども、

これで見ますと多いのはイギリスやニュージーランド等で30%を超える有症率、そして少ないところではインドネシアの1.6%というのがあるわけです。日本では福岡市で行なわれた調査ですけれども約15%くらいとなっております。この調査というのは、あくまで患者さんの自己申告を基にした過去12ヶ月でのゼーゼー、ヒューヒューという喘鳴があったかどうかという、そういう調査でありますので、正確に言えば喘息というわけではないかもしれませんが、少なくとも過去12ヶ月で喘鳴を示した13歳から14歳の方がどのくらいいらっしゃるのかということ調査したものです。



これが世界的な分布を見たものであります。赤で示しておりますのが、過去12ヶ月間に喘鳴を訴えた13歳から14歳の患者さんの率が20%以上のところであり、これで見ますように、イギリス、アメリカ、カナダ、オーストラリア、ニュージーランドのようないわゆる英語圏で非常に多いということ、それからこの調査の中でも言われておりますけれども、スペイン語圏では、本国よりもいわゆる植民地である南アメリカの方が多いと言われておりますし、ヨーロッパの中では

西の方が東の方より多いという分布が読取れます。アジアは、ヨーロッパあるいは英語圏等と比べますとこの調査では少なかったということになります。

第8回HAB研究機構市民公開シンポジウム 「ぜんそく治療の最前線」
喘息の病態と疫学

厚生労働科学研究費補助金免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業
気管支喘息の有病率・罹患率及びQOLに関する
全年齢階級別全国調査H16-18年度(赤澤晃班長)

全国小・中学生気管支喘息有病率調査
(ISSAC調査用紙)

対 象: 全国の小学1-2年生 55,032名
中学2-3年生 51,597名

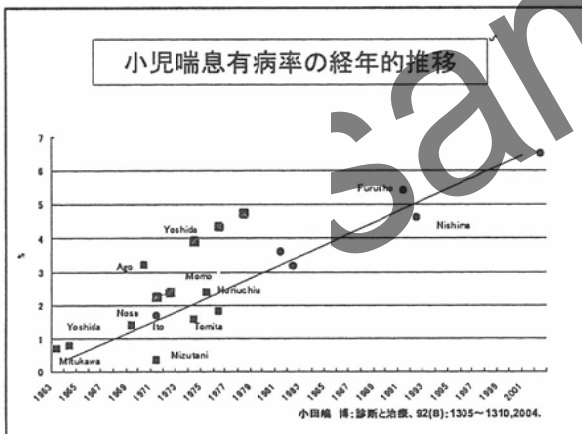
判定基準: 最近12ヶ月のあいだに、胸がゼイゼイ
またはヒューヒューしたことがありますか?

小学1-2年生 13.9%

中学2-3年生 8.8%

我が国では先程のISSACに加わっていたのは福岡市だけだった訳ではありますが、それを全国調査にしようということで現在もまだ解析中ではありますが、厚生労働科学研究の中の有症率の調査班という成育医療センターの赤澤先生が班長になっております調査班があります。これは全国の小学校、中学校に対しまして先程のISSACの調査用紙を用いた全国調査であります。ISSACも7歳から8歳と13歳から14歳ということがありますので、それに合わせた形で全国の5万名ほ

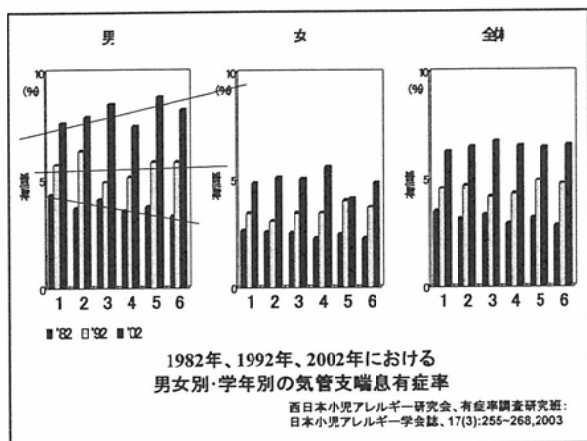
どの小学生と中学生の調査をしたわけでありまして、その時に先程のISSACと同様に最近12ヶ月の間に胸がゼイゼイまたはヒューヒューしたことがありますかという問に対しての回答です。これでは7~8歳では13.9%、13~14歳では8.8%ということでありまして、先程の福岡での15%に比べますと少なめに出ています。しかし国際比較という意味ではほぼ世界的には真ん中くらいの数字となるということでありまして、



そして小児喘息あるいは成人喘息とも、現在患者さんが増えているということが言われております。これは福岡県の小田嶋先生が纏められたものですけれども、我が国におきましても小児喘息に関しましては、学校を定点とした経時的な調査というのがなされています。例えば福岡病院院長西間先生、あるいは古庄先生達が十年ごとに小学校での有症率調査をしております。その西間先生の調査にもありますように82年、92年、2002年、古庄先生におかれましても72年、82年、92年

と明らかに右肩上がりに患者さんが増えており、10年で約1.5倍になっているようなことが言われて、明らかに小児喘息の患者さんの有病率が増えています。これは先程のISSACとは違いますがATS-DLD²⁾という別の調査票を用いた調査でありますけれども、どちらにしても増えているという事実は明らかであると思えます。

第8回HAB研究機構市民公開シンポジウム 「ぜんそく治療の最前線」
喘息の病態と疫学



そして最近の傾向として問題なのは、これまで小児喘息というのは90%くらいの方が学童期までに発症して、小学校の高学年から中学校、すなわち思春期になるに従ってアウトグロ³⁾する、いわゆる自然寛解あるいは治癒すると言われておりました。例えば1982年の調査ですと、特にこれは男子でありますけども、男子は小学校の高学年になる程、患者数、有症率が減っていったわけであります。それが1992年、2002年と10年ごとに段々減り方が少なくなっていまして、

2002年の調査では学年が上がる方がかえって増えてきているということです。そのため最近小児科の方では喘息のアウトグロの率が減ってきたということがよく言われております。この理由が何かということは明確にはなっておりませんが、そういう傾向があるということは事実であります。

報告者	年	調査対象	有症率(%)
川上ら	1957	都内某企業従業員	1.2
石崎ら	1961	東京都民と静岡県の農村住民	1.2
光井	1974	岩手県の大学生、公社職員	1.7
中川ら	1986	藤枝市住民	3.14
中野ら	1999	藤枝市住民	4.15

一方成人の喘息でありますけれども、成人の場合には小児の小学校というような固定した定点というのは難しいわけでありまして、それでこれまでも、昭和大学の前の理事長でもありました川上保雄先生達が1957年に行なわれたある企業の従業員の方、あるいは石崎先生達が1961年に行なったある地域の方たちの調査というようなもので、人口の1.2%の有症率ということが言われております。それから約30年経ちまして1986年に東大の中川先生達が藤枝の市民の方に行なった調査で3.14%でした。丁度その頃に我々がこの覚え方としましては、過去30年で3倍に増えて、人口の約3%が成人喘息の有病率であるというような言い方をしてきたわけでありまして、更にそこから十数年たって同じ東大の中野先生達がやはり藤枝の住民の方に行なった調査で4.15%と約10年で1%くらい増えているということがありまして、成人でもやはり明らかに増えているだろうということは言われているわけでありまして、

調査で3.14%でした。丁度その頃に我々がこの覚え方としましては、過去30年で3倍に増えて、人口の約3%が成人喘息の有病率であるというような言い方をしてきたわけでありまして、更にそこから十数年たって同じ東大の中野先生達がやはり藤枝の住民の方に行なった調査で4.15%と約10年で1%くらい増えているということがありまして、成人でもやはり明らかに増えているだろうということは言われているわけでありまして、



気管支喘息治療 最近の話題

足立 満 (昭和大学医学部 第一内科学教室)

喘息治療 最近の話題 2006.5.19
HAB研究機構市民公開シンポジウム



昭和大学第一内科 足立 満

昭和大学の足立でございます。本日、発表の機会を与えて頂きました岡年会長並びに司会を務めていらっしゃる安原先生、小林先生にお礼を申し上げます。

今日のHAB研究機構の市民公開シンポジウムは、沢山の喘息患者さんがおいで頂いていると聞いております。かなり長い会ですので、もし少しでも症状が出てきたりしましたら遠慮なくお申し出てください。すぐ側に私どもの病院がございまして専門医が待機しております。もし具合の悪い

方がいらっしゃいましたらお申し出頂きたいと思っております。

子供のぜんそく

“ぜんそく”の症状

- せき
- ゼーゼー、ヒューヒュー
- たん
- 息切れ
- 呼吸が苦しい

苦しくて横になれない...

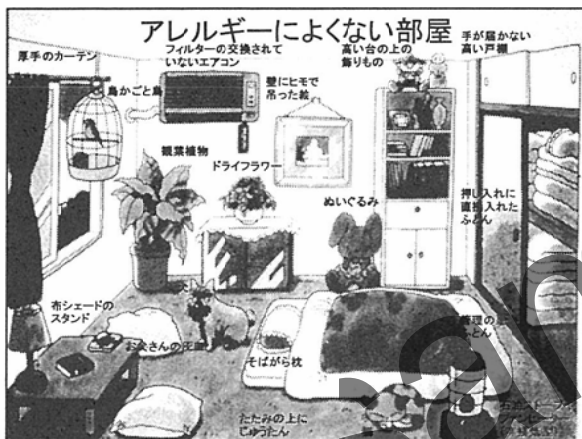
さて、秋山先生から非常に詳しい喘息の疫学、それから判り易い病態のお話がありました。喘息はお子さんでも大人でも同じでありますけれども、症状が出るのは夜間が多いわけです。夜間から明け方にかけてせき、あるいはゼーゼー、ヒューヒューとなり、そして痰が出て息切れがして、苦しい。酷くなると苦しくて横になれないということになるわけですが、これが繰り返し起こると言うことで、特殊なタイプのものを除けば喘息の診断と言うものは決して難しいものではないわけ

あります。しかし日中は症状がなく夜だけあると言った場合には風邪だと診断されて長く治療される場合もあるようです。

喘息の診断

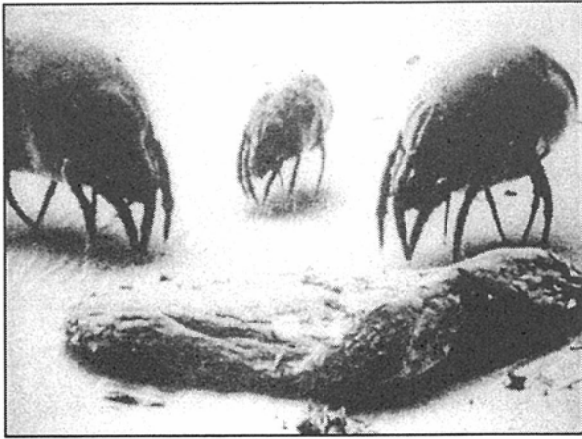
1. 発作性の呼吸困難、喘鳴、咳(夜間、早朝に出現しやすい)の反復
2. 可逆性の気道閉塞:FEV1.0やPEFは日内で増悪期と寛解期で、また気管支拡張薬(β 2刺激薬の吸入)の投与で20%以上の変動を示す。
3. 気道過敏性
4. アトピー素因の存在
5. 喘息症状が器質的心肺疾患によらないこと
6. 気道炎症の存在の確認:喀痰中の好酸球の増加、剥離した気道上皮であるクレオラ体の証明など

先ほども出てまいりましたが、喘息の診断は発作性の呼吸困難、喘鳴、咳、夜間または早朝に出現しやすい、これが反復するということがあります。



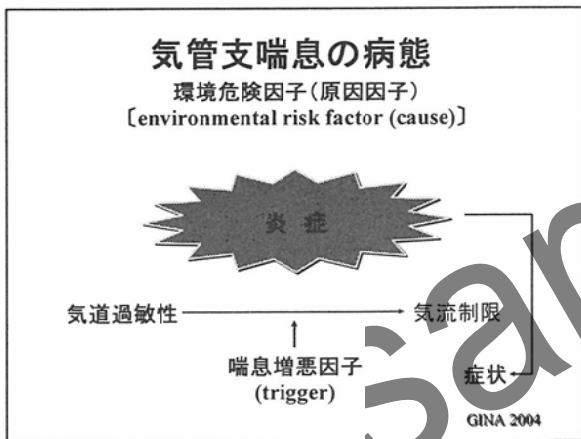
先ほどの秋山先生のお話でもありましたが、色々な喘息の発症要因、あるいは増悪要因というものがあります。こちらは厚生労働省で作りましたアレルギーに良くない部屋です。先ほどの話と繰り返しになりますけれども、マンションの一室を想像して頂ければと思います。コンクリートの上に板を敷いて畳を敷いてその上に絨毯を敷いています。最近では減少傾向にあるようですが、しかし現在でもこういったパターンは決して少なくはないと思います。大体、核家族化しております。

ですから、昔のおじいちゃんおばあちゃんと一緒に住んでいて、おばあちゃんが掃除をしてくれると言ったような家族環境もなくなりましたし、共稼ぎで専業主婦も非常に減ってまいりました。そのためお掃除の回数というのも週に1度あればいいという様な状況になってきています。窓を開けて十分に掃除をすとか、布団を干すというようなことも減ってきました。そして羊毛の布団に羽毛の布団と言ったことでダニも生活しやすいという状況になりますし、犬や猫を飼えばそのペットのフケで飼い主は感作されます。また同時にこのペットやヒトのフケを食べる表皮ダニと言ったようなダニが成長し、飼い主は二重に感作を受けるということになります。また煙草も非常に悪いということが判っております。両親のいずれかが煙草を吸っているとお子さんが喘息になりやすいということや、それから喫煙が喘息を悪くする、あるいは吸入ステロイドまたはテオフィリンといったお薬を喘息患者さんが使われていても、煙草を吸っていると十分に有効ではないと言ったことも知られております。



これはヒョウヒダニの写真です。大きいモンスターみたいですが、勿論実物大ではございません。大体体長が300ミクロン、0.3ミリです。ここ（手前）にあるのが人のフケでありますけれども、フケを食べに集まっている「ダニのランチ」と言われている、昔から有名なスライドです。少々鼻息が荒くてもこのダニをそのまま吸い込むと言うことは余りないと思われま

す。このダニの死骸で数ミクロンになったものや、あるいはフンといったものが吸入されたり皮膚につくこと



さて喘息の病態ですが、環境危険因子、原因因子とも書いてありますが、例えばダニのアレルギーということが存在して気道の炎症を起こします。そして炎症を起こすことによって気道が敏感になります。これは喘息の患者さんであればどなたでも経験することですけれども、冷たい空気を吸い込んだり、煙草の煙を吸い込んだり、強い匂いの香水や魚を焼く臭いですとか、そういったことに非常に敏感になっております。そして咳き込んで、喘息の発作が容易に誘発されてしまうという

ことです。最も多いのが増悪因子の中の風邪です。ウイルス感染によって起きるわけですが、この風邪によって喘息が悪くなると言うことがしばしば経験するわけでありま

- 気管支喘息における喘息治療での最初のアプローチは原因アレルゲンの除去・回避です

さて、こういった中で治療と言うことに関しましては、先ほど秋山先生がお示しになりましたように、喘息治療での最も大切なアプローチは原因アレルゲンの除去・回避であります。先程布団カバーの話がありましたが、こういったものも非常に有用だろうと思います。

完全な原因アレルゲンの除去・
回避は可能でしょうか？



薬物療法が喘息治療の中心

しかし、例えばカーペットやソファや諸々のダニのすみかがまだまだ存在します。完璧な原因アレルゲンの除去・回避と言うことが可能かどうかという問題があります。職業性のアレルゲンの場合、例えばお蕎麦屋さんのそば粉ですとかパン屋さんの小麦粉ですとかと言った場合には、職業を変えれば、またはマスクをしたりという諸々の対策によって可能な場合もございますけれども、なかなか完全なアレルゲンの除去・回避というのが可能ではないと言う場合が多いということが

知られています。また小児の場合には確かに90%以上がダニアレルギーとはっきりとした原因が判っておりますけれども、成人の場合には必ずしも全ての喘息のアレルゲンが判っているわけではありません。全体の約7割くらいが、何らかのアレルゲンが関係しているというように考えられているわけですが、残りの3割は原因アレルゲンがはっきりしていません。そして、ダニならダニのアレルゲン除去を行ってみても気道過敏性がしっかり成立していたりと言うまでになっていますと、喘息と言うものの症状が完全には消失しないということになります。ですから、原因アレルゲンがはっきりしている場合には除去や回避を行いながらも、現状では喘息治療は薬物治療が喘息治療の中心になると思われます。

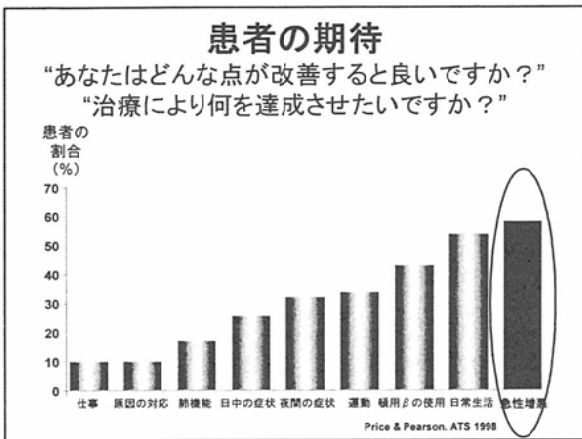
おとなの喘息の特徴

- ・ 喘息患者全体の約7割はおとなの喘息
- ・ おとなになってから喘息になる人たちがおとなの喘息の約8割
- ・ おとなの喘息の約半数はアレルゲンが不明
- ・ おとなの喘息が自然によくなる率は約1割
- ・ おとなの喘息治療の基本は適切な薬物治療

こちら先ほど秋山先生がお話になったことの繰り返しになりますが、大人の喘息の特徴です。私は子供の喘息も時として診させて頂いておりますが、主として大体16歳から上の大人の喘息の方が専門です。大人の喘息の特徴ですが、大人になってから喘息になる方たちが大人の喘息の約8割です。つまり子供の頃からの持ち上がりは意外に少ないということです。そして大人の喘息の約3割強はアレルゲンが不明である。そして大人の喘息の患者さんが、自然に良くなる率は約1

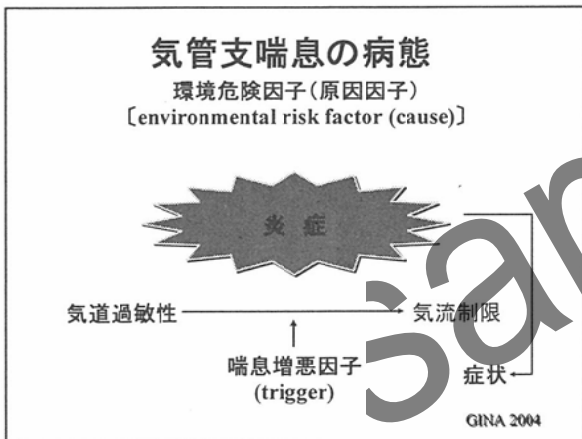
割ぐらいにしか過ぎないということです。ですからこれもその重症度、重さによりますけれども大人の喘息の治療の基本は適切な薬物治療、特に炎症を抑える治療であり、且つ秋山先生が最後にお話になったように、喘息は時々しか起きない方もかなりいらっしゃいますけれども、しかし徐々に季節的なものから通年性になり、段々重くなってまいります。ですから喘息と言うように診断されて症状がある程度コンスタントにある場合には、糖尿病や高血圧と同じように考えて定期的通院をしながらきちんと治療をしていくということが喘息治療にとっては大切だということになります。

第8回HAB研究機構市民公開シンポジウム 「ぜんそく治療の最前線」
 気管支喘息治療 最新の話

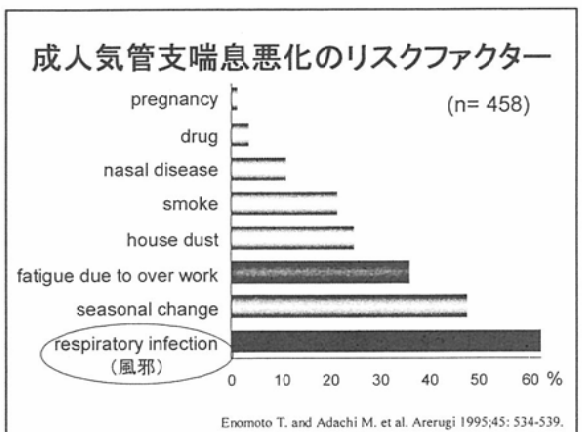


これはアメリカの呼吸器学会 (ATS) で発表されたデータです。私も実は明日から ATS に出席するためサンディエゴというところに参りますけれども、ある年の ATS で Price 教授という方が発表されたデータです。治療にどんなことを患者さんは一番期待するかということで、まずは急性増悪をなくしたいということ、急に悪くなるということ、急に悪くなるということ、急に悪くなるということでした。患者さんによってはかなり重くて、治療をしていても急に悪くなってしまふ、悪くなれば救急室に行かなく

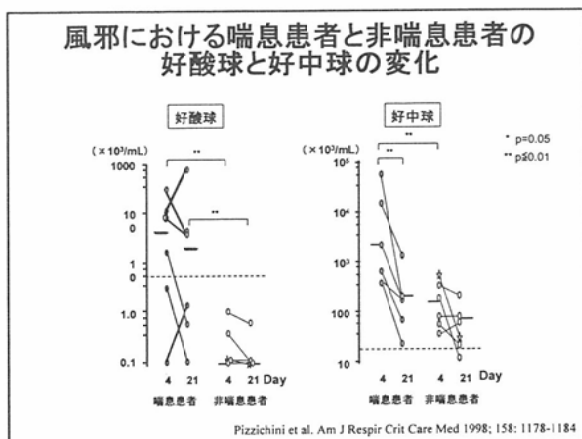
てはいけない、酷い場合には欠勤欠席をして、更に悪い場合には入院をしなくてはならないと言ふことにもなるわけでありませう。当然の要望だと思われませう。



この喘息の病態、先ほども申し上げましたけれども、喘息の増悪因子として風邪というようなものも重要であります。

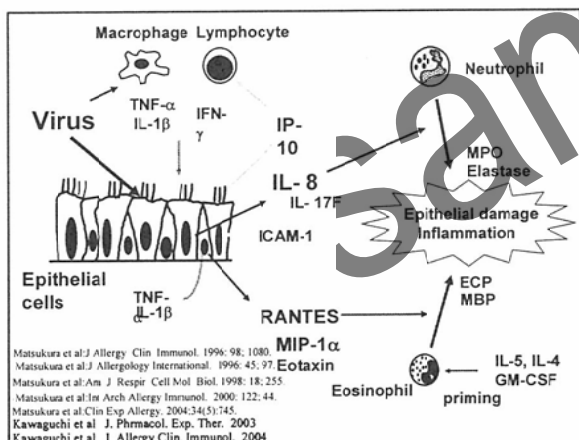


成人喘息悪化のリスクファクターとして最も多いのが風邪です。何が大人の喘息のリスクファクターとして最も多いかということを示したグラフです。季節性のもや季節の変化、ハウスダスト、過労と言ったこと以上に悪化原因として風邪が6割以上を占めています。



風邪を引いたとき、喘息の患者さんとそうではない健康な人とを誘発痰（喀痰）のデータと比較しました。風邪を引けば健康な人でも咳と痰が出てきますから、その中の炎症細胞で喘息に特徴的な好酸球あるいは COPD（慢性閉塞性肺疾患）などで特徴的な好中球というものを調べてみました。しょっぱい水、高張食塩水を吸って頂いて、痰を出して頂くのですが、好酸球は喘息でない人の場合には殆ど増減がありません。喘息の患者さんでは、元々増えていますが風邪を引いてから4

日目で非常に増えていきます。そして21日間、3週間過ぎても更に増えているという状況が存在します。好中球の方は、健康な人達でも若干増えますがあまり大きな増減はありません。喘息患者さんでは4日目で増えていて、3週間目ではもう減って来てしまいます。これは好酸球は喘息が悪くなるときの亜急性炎症期に関与していると思われませんが、好中球は亜急性の炎症より急性の炎症に関与しているということを示唆とされています。



風邪のウイルスは核のある細胞を求めて気道に侵入してまいります。これはまず鼻から入ってきて、鼻から気管支にということでもありますけれども、まず気道の上皮に取り付いて増殖をするわけでありまして。ここで IL-8 という少し名前がややこしいのですが、好中球を増やすような、呼び寄せるようなケモカイン¹⁾ という物質を気道上皮から産生させます。また同時に RANTES と言った好酸球を遊走させるようなケモカインを出します。また同時に気道上皮の損傷も起こる

訳です。先ほどお話した好酸球性炎症、好中球性炎症というもの非常に強くなり、そして喘息と言う病態を悪くする急性増悪を起こしているメカニズムの重要な要因であると考えられています。



吸入ステロイド薬の開発

安達 弘子（グラクソ・スミスクライン株式会社）

吸入ステロイド薬の開発

グラクソ・スミスクライン株式会社
安達 弘子

このたびは講演の機会をお与え下さいました学術年会長の岡先生、また座長の小林先生、安原先生に御礼申し上げます。私、グラクソ・スミスクラインという製薬会社の安達と申します。本日は、「吸入ステロイド薬の開発」ということに関してお話させていただきます。

喘息の薬物療法

- 喘息の治療は、「発作を止める」のではなく、「発作を出さない」方向へ
- 喘息治療の基本は吸入ステロイド薬
 - 軽症持続型以上の喘息に対しては、優れた抗炎症効果をもつ吸入ステロイド薬(ICS)が国内外のガイドラインで第一選択の長期管理薬(コントローラー)として推奨されている
 - 中等症持続型以上の喘息に対しては、ICSと吸入長時間作用性 β_2 刺激薬等の併用が推奨されている

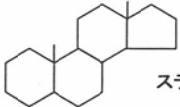
私どもの会社、グラクソ・スミスクラインと申しますけれども、ずっとこの吸入ステロイド薬の開発・普及に努めてきております。そして私どもの会社ではこのように、喘息の治療は「発作を止める」、出ってしまった発作を治療するというのではなくて、「発作を出さない」という方向へ、より喘息の症状ですとか発作で患者様が苦しむことがないような薬を開発して、また普及していきたいと考えております。今、足立先生のご講演でもありましたように、喘息治療の基本というのは吸

入ステロイド薬であるということは、既に専門の先生方、また一般の先生方の間でも広く認知されているところがございます。また、先ほどもお話がありましたように中等症以上の喘息に対しましては、この吸入ステロイド薬に更に吸入の長時間作用性の β_2 刺激薬、こういったようなお薬

またはその他のお薬を併用ということが世界的にも推奨されております。ただこの吸入ステロイド薬というふうにお聞きになった場合に、一般の方にはまだまだ御馴染みのない薬かもしれません。吸入薬って一体なんだろう？ あるいはステロイドと聞いたときにですね、何か怖いお薬、こういったようなイメージを持たれる方が多いのではないかと思います。

ステロイドとは

- ・ 化学構造に、「ステロイド骨格」を持つ生理活性物質



ステロイド骨格

- ・ 体内で作られる種々のステロイドホルモンの総称
 - 副腎皮質で作られるステロイドホルモン：糖質コルチコイド「コルチゾール」、鉱質コルチコイド「アルドステロン」
 - 睾丸で作られるステロイドホルモン(男性ホルモン)：「テストステロン」
 - 卵巣で作られるステロイドホルモン(女性ホルモン)：卵胞ホルモン「エストラジオール」、黄体ホルモン「エストロン」

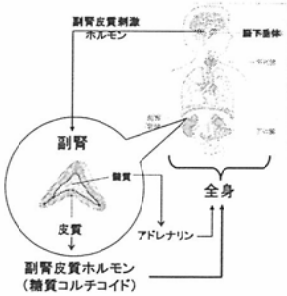
3

ではステロイドとは何かということですが、先ほどもちょっとお話にありましたけれども、ステロイド骨格といった構造を、その化学構造式に持っている生理活性物質でございます。このステロイド骨格、角のところに炭素があるのですけれども、亀の甲がこのような繋がった、こんなステロイド骨格を持った物質、こんな物質をステロイドと申します。このステロイド、一体どんな物質かといいますと、元々は私達の身体の中にあります、ホルモン、ステロイドホルモンの総称でございます。

例といたしましては、副腎で作られます糖質コルチコイド、鉱質コルチコイド、あるいは男性ホルモン・女性ホルモンとして知られておりますテストステロンや黄体ホルモン、卵胞ホルモン、こういったものもすべてステロイドでございます。

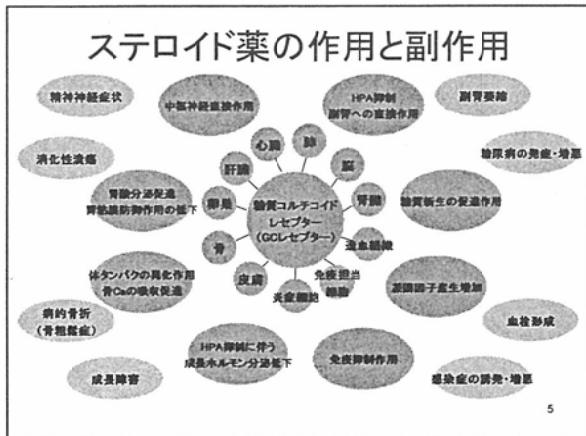
ステロイド薬とは

- ・ 一般に「ステロイド薬」という場合は、「副腎皮質ホルモン」、中でも糖質コルチコイドを指す
- ・ 副腎皮質ホルモンは、肝臓や腎臓、血管に働きかけ、新陳代謝や内分泌などの生体反応に様々な作用をもたらす
- ・ 強い「抗炎症作用」と「免疫抑制作用・抗アレルギー作用」を持つため、様々な病気の治療薬として使われる



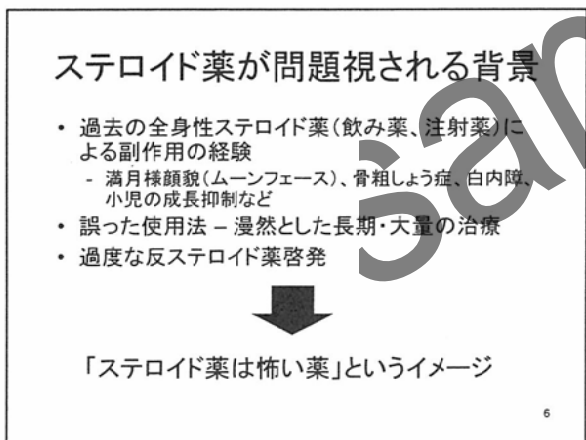
4

ただ、ステロイド薬、お薬として言った場合には一般に副腎皮質ホルモン、糖質コルチコイドといったものをさすことが多いようです。これは副腎というもの、腎臓の上にあります小さな臓器でございますけれども、ここの皮質の部分から分泌されますホルモンです。これは身体の中、全身で色々な作用を現しますけれども、特にお薬といたしましては抗炎症作用、抗アレルギー作用といった作用が非常に強いことが知られておりまして、色々な病気の薬として使われています。



ステロイド薬がどうやって作用を現すかといいますと、我々の身体の中、身体は細胞でできているわけなのですが、細胞の中にこのステロイドとくっつく受容体というものがございます。ここでは糖質コルチコイドレセプター、略してGCレセプターと言わせて頂きますけれども、このレセプターと言うのは、全身の、全ての臓器の全ての細胞の中にございます。従ってここに結合して作用いたしますので、全身の色々な作用が出てまいりますし、これがお薬の量が多すぎて行き

過ぎてしまいますとそのうち副作用として出てくることにもなります。ステロイドの副作用として重いものとして良く知られておりますのは、骨粗しょう症、骨折してしまったり、骨が変形してしまったり、あるいはお子様ですと成長障害を起こしたり、また副腎皮質ホルモンを外から大量に取り続けると、今度は副腎の機能そのものが萎縮してしましまして、お薬をやめたときに急にショック症状を引き起こしたりと、そういったことが重篤な副作用として知られております。



特にステロイドが抗炎症作用が強いということが判りまして、喘息にもよく使われるようになりました頃には、最初は勿論、副作用というような知識はございませんので長期に大量に漫然と使われることが多かったようでございます。そうしましたときに副作用といたしまして、先ほど申し上げました骨粗しょう症、白内障、小児の成長抑制などが出てきまして、問題になりました。また、ムーンフェイスと書いてありますが、顔がお月様のように丸くなってしまおうといったような副作用も出てきまして、ステロイドは強いけれども怖い薬という印象が強くなってしまいました。今はそういったステロイドの性質といったものを先生方もよく判っておられまして、ちゃんと処方して頂けますのでまず安全に使用頂けるのですけれども、それでももし間違えて、長期に大量にお使いになった場合には、副作用が出てくるといった可能性はあります。また昨今、ステロイドは怖い薬といったような、特にアトピーなどのような病気で見られるようですけれども、ステロイドを悪者にしたような広告などを新聞紙上で見かけることも未だにございます。そういったことからステロイド薬というのは怖い薬というようなイメージが定着してしまったかのように思われます。

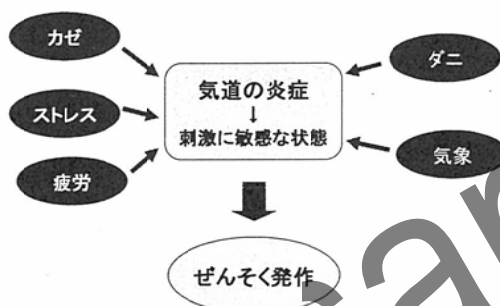
特にステロイドが抗炎症作用が強いということが判りまして、喘息にもよく使われるようになりました頃には、最初は勿論、副作用というような知識はございませんので長期に大量に漫然と使われることが多かったようでございます。そうしましたときに副作用といたしまして、先ほど申し上げました骨粗しょう症、白内障、小児の成長抑制などが出てきまして、問題になりました。また、ムーンフェイスと書いてありますが、顔がお月様のように丸くなってしまおうといったような副作用も出てきまして、ステロイドは強いけれども怖い薬という印象が強くなってしまいました。今はそういったステロイドの性質といったものを先生方もよく判っておられまして、ちゃんと処方して頂けますのでまず安全に使用頂けるのですけれども、それでももし間違えて、長期に大量にお使いになった場合には、副作用が出てくるといった可能性はあります。また昨今、ステロイドは怖い薬といったような、特にアトピーなどのような病気で見られるようですけれども、ステロイドを悪者にしたような広告などを新聞紙上で見かけることも未だにございます。そういったことからステロイド薬というのは怖い薬というようなイメージが定着してしまったかのように思われます。

喘息治療と吸入ステロイド薬

今、足立先生、秋山先生からのご講演でもありましたように、喘息の治療の基本は、吸入ステロイド薬です。ではこの吸入ステロイド、どのようにこの喘息に適しているのかということをご説明したいと思います。

7

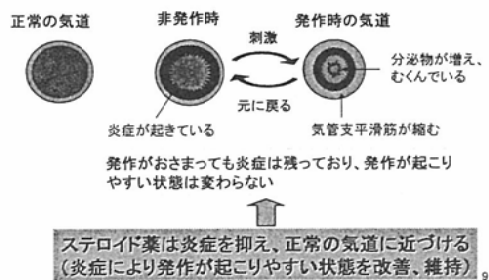
喘息の病態



先生方のお話にもありました通り、喘息の病態、基本は気道の炎症です。空気の通り道であります気道に炎症が起こっておりますことで、様々な刺激によりまして喘息発作というものを誘発しやすい状態になっております。

気道の炎症とステロイド薬

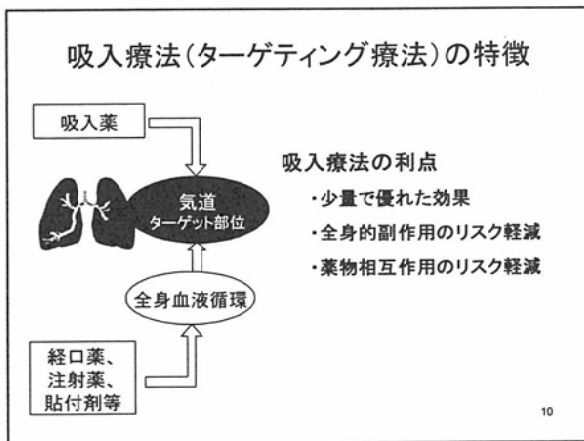
喘息の気道(断面図)



気道の断面を模式図化したものでございますけれども、喘息の患者さんでは、発作が起こっていないときでも常に炎症が起きている、先ほどお写真もありましたけれども、気道がむくんでいる、腫れている、そういったような状態になっております。ですから何か刺激を受けますと、簡単に平滑筋が縮んだり、あるいは痰などの分泌物が出てきて、更に気道を狭めて呼吸困難、ゼーゼーヒューヒューといったような症状が出てくるわけです。この発作が収まってもまだ気道自体に炎症が

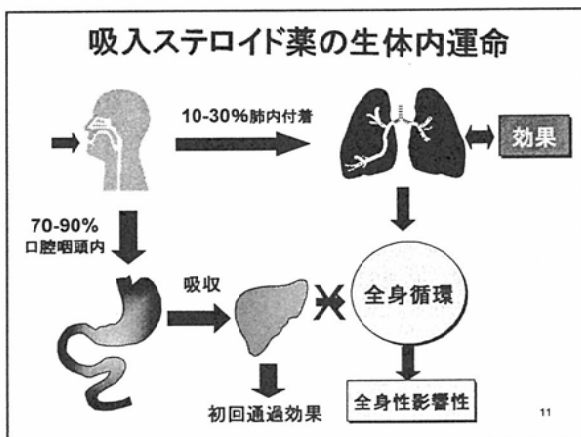
残っておりますので、また簡単にちょっとした刺激で発作を起こしてしまう、症状が出てしまうというような状態であるわけです。従って、この炎症をお薬で抑えてあげる、そのことによって

正常の気道に近付けて発作を起こしにくくする、症状を出さなくする、そうした治療がこのステロイドにより可能になるわけです。ステロイドは抗炎症作用が一番強い薬ですので、ステロイドによって気道の炎症を抑えれば、喘息のない生活といったものに近付けるわけです。先ほどまでのお話にもありましたように、今もお話しましたとおり、喘息というのは気道の病気ですので、ここだけにお薬を到達することができれば他の全身性の邪魔な作用、副作用というものを起こさずに済みます。



そこで考えられたのが吸入療法でございます。このターゲット部位、病気を起こしている部位でございます気道、ここをターゲットとして、口から吸入しましてここだけに薬を届けるという、これがターゲティング療法でございます。これに對しまして全身性のお薬、経口薬、飲み薬ですとか注射薬ですね、こういったものは全身性のお薬といわれるんですけども、血液を通して全身に循環いたします。そしてその中で気道に到達して作用を現すというところで、どうしても多量のステロ

イドが必要になります。その点、吸入療法ですと、元々がこのターゲットの部位に届けるものでございますので、少量で優れた効果が出ますし、副作用のリスクも軽減され、全身の血液に循環される量も非常に少なくなっておりますので、他のお薬との相互作用、こういったリスクも軽減できます。



これは吸入ステロイド薬が身体の中でどのように分布・代謝されていくかを模式図で示したものでございますけれども、口から吸入して肺の中に入っていきます。実際に肺の中に到達するものは、吸入したお薬の10~30%といわれております。このお薬が気道の中で実際に効果を示すわけです。こちら、肺の中に行かなかった残りのステロイド、70~90%のステロイドというものは口腔内から消化管に落ちていきます。そして消化管から吸収されて、肝臓で代謝されます。この肝臓で

代謝を受けることにより、殆どのステロイドというものは不活されてしまいまして、全身の循環に入ることは殆どございません。これは肝臓での初回通過効果といっておりますけれども、これ

によって全身に移行するものも殆どなくなりますので、全身性の副作用の心配が殆どなくなるという事です。ここ（肝臓）でも代謝されなかった場合には、この70～90%のステロイドがそのまま全身循環してしまいますので、結局、全身的な副作用が起こってしまいます。そういうことが起こらないようにステロイドの化合物自体に工夫を凝らしている薬剤です。

全身性ステロイド薬と吸入薬の用量の違い

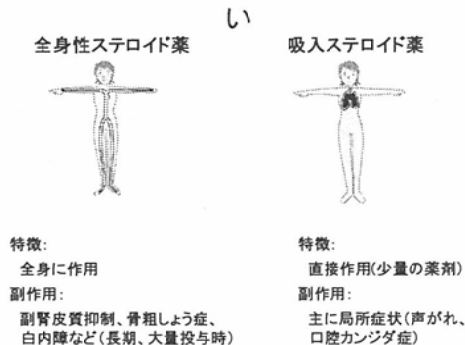
- 全身性ステロイド薬
 - 点滴による静脈内投与
 - 錠剤による内服(飲み薬)
 いずれも血液を介して全身に運ばれ、気道で作用する
- 全身性ステロイド薬の1回量はミリグラム(mg)単位
- 吸入ステロイド薬の1回量はマイクログラム(μg)単位 (1 μg は1/1000mg)

12

こちらに、全身性ステロイド薬と吸入薬の用量の違いというものを書いてみました。先ほど足立先生も仰っておられましたが、全身性のステロイド薬、静注の注射のお薬、あるいは飲むお薬、こうしたものは、いずれも血液を介して運ばれますので、量が多くなってまいります。その投与量と申しますと30mgというような単位だったり、あるいは注射薬で300mgという単位のものが必要になってまいりますけれども、吸入ステロイド薬の場合はその単位、オーダーは μg (マイクログラム)

でございます。これは、1マイクログラムというのが1000分の1ミリグラムでございますので、ここから見ても吸入ステロイド薬というのが非常に少ない量であるということがお分かり頂けるかと思えます。また、血液中に入るのは更に少ないですので、1000分の1から10000分の1といった用量でございます。

全身性ステロイド薬と吸入ステロイド薬の違い



13

このように全身性のステロイド薬というのは全身性に作用しますが、吸入ステロイド薬の場合は患部の肺だけに少量の薬剤だけで直接作用いたします。従いまして副作用にいたしましても、全身性のお薬の場合は先ほど申し上げましたような副作用が出てまいります。吸入ステロイド薬の場合は吸入による局所でございます。口の中の違和感だとか、声枯れ、口腔カンジダ症といったものが主なものでございます。こういった口腔内の症状でございますけれども、吸入ステロイドを

服用した、吸入された後にうがいをして頂くことによりまして、かなり軽減されることができます。

理想的な吸入ステロイド薬

- 効果面
 - 抗炎症作用が強い
 - 気道内の滞留時間が長い
- 安全性
 - 消化管から活性体が吸収されない
 - 気道内からの全身への移行が遅い
 - 代謝され易い
 - 代謝物が不活性体である
 - 他のホルモン作用がない

14

こういった吸入ステロイドでございますけれども、勿論効果が強くて、安全性が高いといったものが理想的なものとなります。効果が高いということは、結局、抗炎症作用が強いということ、そして組織での滞留時間が長いということです。これは吸入回数というものにも繋がってまいります。昔のお薬ですと、気道の滞留時間が短かったために一日4回吸入することが必要でございましたけれども、今は持続時間の長いお薬が開発されておりますので、殆ど一日2回の吸入になって

いるかと思えます。また安全性ですが、先ほどからも申し上げておりますように全身性の副作用がないように消化管から吸収されない、気道から全身に移行されない、代謝されやすい、あるいは代謝されたものが不活性体である、また他のホルモン作用、男性ホルモンや女性ホルモンというようなホルモン作用がない、こういったものが理想的な吸入ステロイド薬であります。

新しいステロイド化合物の開発目標

- 抗炎症作用を高める
- 脂溶性を増し、水難性とする
(局所滞留:局所部位での効果、無駄な全身移行削減)
- 初回通過効果を高める

15

そして、開発に当たりますはこういったところがターゲットになります。そのうち、抗炎症作用を高める、脂溶性を増す。これは局所の滞留を増すということで持続性を増すために脂溶性を高く設定するという事です。そして先ほどご説明いたしました肝臓での初回通過効果を高める。こういったものが我々、吸入ステロイド薬を開発するときの目標となっております。

創薬 - 薬を開発するには

- 基礎研究: 薬のモトとなる新規物質の発見と創生 (2-3年) ↓
- 非臨床試験: 動物や培養細胞を用いて、有効性と安全性を研究 (3-5年) ↓
- 臨床試験: 薬の候補物質が安全で実際にヒトに役立つかを調べる最終的な確認
 - 第1相: 少数の健康なヒトを対象に安全性について確認
 - 第2相: 少数の患者さんを対象に有効で安全な投薬量や投薬方法を確認
 - 第3相: 多数の患者さんを対象に、有効性と安全性を確認(3-7年) ↓
- 承認申請と審査: 厚生労働省への承認申請と専門家による審査 (1年~)

16

ここでちょっとお薬の開発について、ご紹介させていただきます。まずお薬を開発するには元になる化合物、これを見つけなければなりません。土の中から色々探し出す場合もありますし、リード化合物と言いまして元になるものが1個がありましたらそれと同じような骨格を持つものを色々合成いたしましてどこかにいいものがないかと探していくわけです。こうした薬の元になるものを探していく基礎研究が、大体2~

第8回HAB研究機構市民公開シンポジウム 「ぜんそく治療の最前線」
吸入ステロイド薬の開発

3年かかると言われております。そして候補物質が見つかりましたら、今度は動物やヒトの培養細胞などを用いてその有効性と安全性を研究していきます。本日のHAB研究機構、まさにここ（非臨床試験）のところの橋渡しといったようなところがメインに研究されているかと思えますけれども、こういったところをどれだけ短縮して、またこの段階で安全性が高く効果が高いものをいかに効率的に見つけるかということが薬の開発に非常に重要となってまいります。そして次に、ここ（非臨床試験）で安全性、有効性が十分に確かめられましたものが、最終的にヒトでの試験に移行いたします。最初は少数の患者さんを対象に安全性について確認しまして、次には少数の患者さんを対象に安全性、あるいはその投与方法、投与量などを確認します。最後に多くの患者さんで有効性、安全性を確認しまして、そのデータをそろえて当局に承認申請し、専門家による審査を経て、めでたく承認ということになるのですけれども、ここで一番長くかかりますのはやはりヒトでの臨床試験なのですけれども、トータルして大体10年から20年、薬の開発には非常に長い年月をかけます。なるべく早く良いものを患者様にお届けしたいのですが、十分な安全性、効果を確認する必要があります。ですからこの期間を短縮するべく私ども企業の研究者も毎日研究に専念しております。

吸入ステロイド薬の種類

- ・ プロピオン酸ベクロメタゾン 国際誕生1972年
（日本1978年）
- ・ ブデソニド 国際誕生1981年
（日本2001年）
- ・ プロピオン酸フルチカゾン
（FP） 国際誕生1990年
（日本1998年）
- ・ フルニソリド(海外)
- ・ トリアムシノロン(海外)

こうして開発されていきますお薬ですけれども、今日本でお使い頂ける吸入ステロイド薬には3種類ございます。プロピオン酸ベクロメタゾン、ブテソニド、プロピオン酸フルチカゾンと言った三つのお薬です。これはそれぞれ国際的には1972年、81年、90年に誕生しております。日本はどうしても少し導入が遅れてしまうというところが難点でございます。何とか対応を早くしていきたいと思っております。海外ではこのほかにフルニソリド、トリアムシノロンというような

ものも使われておりますけれども、この二つは既に古いお薬ですので、日本ではこの三つ、さらにはもっと新しいお薬の開発も当然行われております。ここで、この三つの中では国際的には誕生が一番新しい最近のお薬でありますプロピオン酸フルチカゾン、略してFPと呼ばせて頂きますけれども、これについてちょっとご紹介させて頂きたいと思えます。