

成人喘息における長時間作用性抗コリン薬(LAMA)療法

一ノ瀬 正和 Masakazu Ichinose

東北大学大学院医学系研究科呼吸器内科学分野教授

はじめに

喘息治療薬には、継続的に使用しコントロールを目指す長期管理薬と喘息発作治療のために短期的に使用する発作治療薬の2種類に分けられる¹⁾²⁾。長期管理薬は吸入ステロイド(inhaled corticosteroids: ICS)が基本となるが、長時間作用性 β_2 刺激薬(long-acting beta2 agonists: LABA)、抗ロイコトリエン薬、テオフィリンを適宜追加(add-on)して患者にとって最適なコントロール状態を目指すとされてきた。最近、長期管理薬に、長時間作用性抗コリン薬(long-acting muscarinic antagonists: LAMA)のチオトロピウム・レスピマット®(ソフトミストインヘラー)製剤が認可された。本稿では、成人喘息に対するLAMAの臨床効果について解説する。

I. 気道の迷走神経支配とLAMA(チオトロピウム)の作用点

喘息気道では図1に示すように好酸球やマスト細胞由来のヒスタミンやロイコトリエンにより気道上皮の知覚神経末端(C線維)の興奮から反射弓を介して遠心路(迷走神経)の興奮が起こる。迷走神経は、気道平滑筋はもちろん粘膜下腺にも分布し、気道収縮のみならず気道の過分泌も起こす。よって、LAMAによるムスカリン受容体の遮断は、気

道拡張に加え気道の分泌抑制作用も示す。

II. LAMAの特性

ムスカリン受容体にはM₁、M₂、M₃の3つのサブタイプがあり、M₁受容体は気道壁の神経節に、M₂受容体は神経節後線維末端に、M₃受容体は気道平滑筋に局在する。M₂受容体はオートレセプターとしてアセチルコリン(ACh)の放出を抑制するので、理想的な抗コリン薬はM₂受容体に比べM₁、M₃受容体に強い結合力を示す薬剤である。

従来の短時間作用性抗コリン薬(short-acting muscarinic antagonists: SAMA)はムスカリン受容体に対する選択性が低く、すべての受容体を同程度に阻害するため、M₂受容体も同時に阻害されてしまう問題があった。一方、チオトロピウムは、すべてのムスカリン受容体のサブタイプに対し、同程度の親和性で結合はするものの、M₁およびM₃受容体からの解離は非常に遅く、長時間にわたってその作用を阻害するのに対し、M₂受容体からは短時間で解離することから、結果としてM₁、M₃受容体に高い選択性を示すというユニークな特徴もっている(表1)³⁾⁵⁾。