

## 抗コリンとβ2刺激とステロイド吸入薬

今回は、ある薬局さんで実施予定の慢性閉塞性肺疾患（COPD）の症例検討の資料作りをしていた際に、絶対であるかもしれない質問かなと思った件に関する内容になります。

**質問 1：COPDの治療には気管支拡張の吸入薬が第一選択薬として利用されますが、その際、同じ持続性の気管支拡張作用なのに、抗コリン吸入薬の方がβ2刺激吸入薬よりCOPDの増悪抑制効果が有意に強いのはなぜでしょうか？**

**質問 2：COPDの咳発作で利用される短時間性気管支拡張薬では抗コリン吸入薬の気管支拡張作用が強くて、β2刺激吸入薬の作用発現時間が早いのは何故でしょうか？**

**質問 3：COPDでは持続性ステロイド吸入薬の臨床的な有用性が何故ないのでしょうか？**

いずれも『COPD診断と治療のためのガイドライン2018』に記載された内容になります。何か薬理的に説明ができれば薬剤師の皆さんを納得させることができるかもしれないと思い、重い薬理学の本を紐とぎながら考えてみました。

参考資料：カッツング薬理学第9版(2005年)、ラング・デール薬理学第8版(2018年)

### 1) 気管支の自律神経支配

質問 1 と質問 2 の回答に必要なのは気管支に関する薬理的知識になります。

気管支周辺の自律神経の概略を右に示しました。人の臓器は交感神経系と副交感神経系の二重支配を受けていますが、一部で例外もあります。気管支もその例外の一つと言ってよいでしょう。気管支は交感神経の実効支配を受けず、副交感神経の支配を優位に受けています。つまりアセチルコリンが気管支のM3受容体を刺激して気管支収縮方向に傾いていると言えます。

交感神経の実効支配を受けないにも関わらず

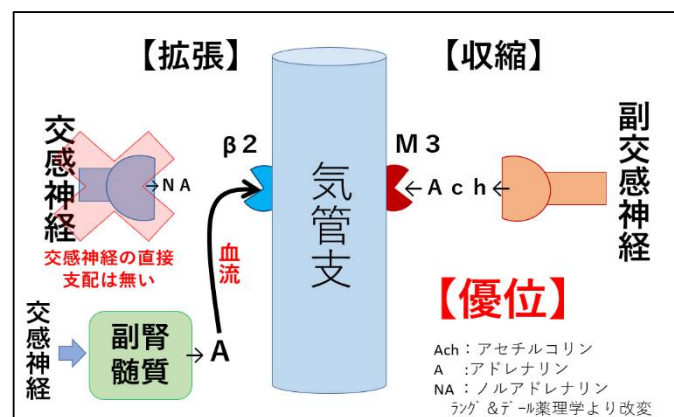
気管支には交感神経の受容体であるβ2受容体が存在しています。実は交感神経で刺激を受けて副腎髄質で合成されたアドレナリンが血流に乗って気管支β2受容体を刺激して気管支を拡張します。

副腎髄質ではアドレナリンとノルアドレナリンが8：2の割合で合成されます。仮にノルアドレナリンが気管支β2受容体を刺激したとしてもノルアドレナリンのβ2への作用は極めて弱いので拡張効果には至らないでしょう。

ここから見えてくるのは、普段気管支は副交感神経系優位となり収縮傾向にあり、交感神経が活発になると収縮傾向だった気管支をなんとかこじ開けようとする姿が浮かびあがります。

またCOPDでβ2刺激薬を投与した時はアセチルコリンの作用(気管支収縮)が効いた状態での投与なので双方のせめぎ合いが存在する分、β2刺激薬の効果が見かけ上弱くなるのではないのでしょうか。

そこで質問 1 に対する回答として『元々収縮方向に傾いている原因であるアセチルコリンの作用を阻



止する抗コリン薬の方が、無理にこじ開けようとするβ2刺激薬よりも、効率よく気管支を拡げる』のではないかという回答はいかがでしょうか。

質問2の前半の回答は、質問1と同じ回答でよろしいかと思ます。つまり短時間作用性抗コリン吸入薬も気管支収縮原因物質アセチルコリンの作用を直接阻害するため気管支拡張作用が強く出てくる。

質問2の後半の質問「短時間作用性β2刺激薬に速効性があるのは何故か」への回答は、『抗コリン薬の場合、拮抗する相手のアセチルコリンが存在しており、その作用を上回る濃度に達しないと十分な効果がでないため、効果発揮まで時間が必要となる。一方のβ2刺激薬は周辺にβ2受容体を阻害する物質が存在しないため、邪魔されることなく、すぐに効果がでる(アドレナリンはあっても相加的に作用して問題なし)』からではないでしょうか。しかし、(臨床効果的には十分なのでしょうが)気管支拡張は最大限にはならないということになります。

## 2) 糖質コルチコイドの抗炎症作用

質問3の回答に必要なのは糖質コルチコイドの抗炎症作用の知識になります。

一般にステロイド吸入薬と呼んでいるステロイドは糖質コルチコイドで本来糖代謝に関係していませんが、抗炎症作用を持っているため様々な炎症反応を抑える薬として利用されています。

COPDは喘息と同様に気道の炎症反応が見られます。しかし喘息ではステロイド吸入薬が第一選択的に利用されますが、COPDでは臨床効果がなく喘息を合併した2割程度のCOPD患者さんに気管支拡張薬とステロイド吸入薬の併用が推奨されています。気道の炎症は炎症遺伝子の活性化がおり各種の炎症性蛋白質が合成されて引き起こされます。その遺伝子活性化とステロイドの効果をCOPDと喘息で比べると下表のようになります。

	COPD	喘息
炎症遺伝子の活性化	有り	有り
ステロイド効果	弱い/無効	強い

- ・COPD、喘息ともに炎症遺伝子の活性化が認められ、炎症物質の合成が亢進している状態は共通しています。
- ・抗炎症効果のあるステロイド吸入薬の効果は喘息では強く見られるのに対してCOPDでは弱いもしくはほぼ無効とされています。

### 【炎症遺伝子の活性化と何か】

少し分子生物学的な話になりますが、炎症遺伝子のDNAはコアヒストンと呼ばれる塩基性タンパク質に巻き付き電気的な引力で結合して存在しています(参照:本ニュース108号)。そのヒストンがアセチル化されるとDNAとヒストンの結合が緩みmRNAの転写が開始されます。つまり炎症蛋白質の合成開始です。一方、近くにはヒストン脱アセチル化酵素も存在しており、これが活性化されると転写が起こらなくなり炎症蛋白質の合成も抑制され抗炎症という結果となります。

ステロイドホルモンはヒストン脱アセチル化酵素を活性化して、炎症遺伝子DNAへと呼び寄せる働きをします。つまり炎症遺伝子DNAでの転写を抑制し、抗炎症作用をもたらします。

### 【COPDと炎症遺伝子の関係】

COPDの主な原因である喫煙は酸化ストレス(活性酸素の存在)をもたらします。酸化ストレスはヒストン脱アセチル化酵素を阻害する作用があるとされています。つまりステロイド吸入薬によるヒストン脱アセチル化酵素の活性化と相反する作用をすることになり、COPDにはステロイド吸入が効かないという一つの根拠になるというわけですが、禁煙してもこの影響がどれほど続くものかは不明です。

(終わり)