

付けたり：SOB？喘息のベッカム、2002 年ワールドカップ・イングランド対ブラジル戦、Rule Britannia、ノーベル賞・制御性 T 細胞、トラファルガー海戦、米欧回覧実記、目黒寄生虫館、ムクノ叫び、漢委奴国王、日本住血吸虫、竜馬エピソードの手紙、和霊神社、ユカテ、ソ連軍樺太侵攻、樺太医専、アイス神謡集、北大植物園、神道は縄文文化？、星叢峠、HTLV-1、天孫降臨伝説、神武東征、TSLP は北辰（親分）、土井ヶ浜遺跡、西伊豆縄文遺跡、神道は縄文文化？、吉胡貝塚、火起こし、factor in、盲詩人ワルパ、稗田阿礼、アイスランド法律丸暗記

Anti-cytokine biologics (ACB) for asthma in adults (Series)

著者

• Elliot Israel

Harvard Medical School, Brigham and Women's Hospital, Division of Pulmonary and Critical Care, Boston, MA, USA

• Michael E Wechsler

The Cohen Family Asthma Institute, Denver, CO, USA

• David J Jackson

Guy's Severe Asthma Centre, School of Immunology & Microbial Sciences, Guy's Hospital, King's College London, UK

• Wendy C Moore

Pulmonary, Critical Care, Allergy and Immunologic Diseases, Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem NC, USA

The Lancet, Nov. 8, 2025 に「重症喘息に対する抗サイトカイン生物製剤 (ACBs: anticytokine biologics)」の総説 (Series) が出ました。

主著者はハーバードの Brigham and Women's Hospital の医師です。

この数年で喘息治療は驚くほど変わりました。軽症・中等症喘息の治療が大きく変わり、SABA (メプチン等) は死亡率を上げることから既に過去の治療となりました。

また重症喘息も生物製剤出現により関節リウマチ並みにコントロールできるようになりました。

The Lancet, Nov. 8 2025 「成人喘息に対する抗サイトカイン生物製剤 (ACBs)」最重要点は下記 10 点です。

- ① 軽症は発作時【ステロイド+LABA】(シムビコート, ブデコド, フルティフォーム) 吸入→定期的に。SMART !
- ② 2 型炎症は寄生虫, アレルゲンに Th2 細胞, ILC2 が反応, IL4・IL13 が IgE ↑, IL5 が好酸球 ↑。
- ③ ヌーカラ, ファセンラは IL5 阻害→好酸球 ↓, デュピクセントは IL4/13 阻害→IgE ↓, テベスピアは TSLP 阻害。
- ④ T2 炎症は血中好酸球数 $\geq 150-300/\mu\text{L}$ 、呼気一酸化窒素 (FeNO) >20 、IgE でわかる。
- ⑤ 抗 IL-5/IL-5 受容体 (ヌーカラ, ファセンラ) は好酸球 $\geq 150-300$ で反応良好。両者ステロイド減量可能。
- ⑥ デュピクセントは IL4, IL13 ブロック、好酸球 ≥ 300 で有効、ステロイド減量可能。好酸球 ↑ あり。
- ⑦ テベスピアは 2 型炎症中心の TSLP 抑制。血中好酸球 <150 でも有効で ACBs では唯一。

⑧ 好酸球 ≥ 150 は全ACBs可。<150でFeNO ≥ 20 はテズパイ、FeNO<20は無理。

【ACBsの使用アルゴリズム一覧】

⑨ ステロイド減量可能はヌーカラ、ファセンラ、デュピクセントだがデュピクセントは好酸球 \uparrow なので不可。

⑩ ACBsは ≥ 6 歳で。テズパイ ≥ 12 歳。ACBs1-2年で中止 \rightarrow 再発。6M毎投与薬開発中。

ハーバートのBrigham and Women's Hospitalって女性専門の病院なのかなと思って調べたところPeter Bent Brigham HospitalとBoston Hospital for Womenが合併してできた病院なのでこんな名前になっただけで男性も普通に診ているようです。

20-30年前は当、西伊豆健育会病院でも重症喘息はよく見ましたが最近は本当に減りました。やはりステロイド吸入が行われるようになった頃から減ったように思います。そしてこの数年で重症喘息にも対処できるようになり今や隔世の感があります。

1. 軽症は発作時【ステロイド+LABA】(シムビコート, ブデホル, フルティフォーム)吸入 \rightarrow 定期的に。SMART!

SOB(short of breath、息切れ)と言えば以前、テレビで米国ドラマ ERを見ていたところ、息切れのお婆さんがERにやってきました。看護師がお婆さんを車椅子に乗せて医師のところに行き「SOB、一人」と言ったところお婆さんが看護師を振り返って「それって、あたしのことを言っているの?」と言う場面があり大笑いでした。一般人でSOBと言えば普通、son of a bitch (この野郎、畜生、くそったれ)です。皆様注意しましょう。

この重症喘息総説の前に、「軽症から中等症の喘息の進歩」を簡単にまとめておきます。詳細は下記のNEJMとthe Lancet総説をお読みください。

●成人の喘息 (Clinical Practice) NEJM, Sep. 14, 2023 西伊豆早朝カンファレンス [conference_2023_16.pdf](#)

●喘息 (セミナー) The Lancet, March 11, 2023 西伊豆早朝カンファレンス [conference_2023_11.pdf](#)

軽症から中等症喘息のポイントを簡単にまとめると「最大のポイントはSABA (short-acting $\beta 2$ agonists: マブチン、ベネリン、サルタロール、ブリカニール、ベロテック、フェノテロール) 使用の終焉」です。SABA使用は死亡率が上がるのです。

軽症喘息では「ステロイド+LABA(long-acting $\beta 2$ agonists)」を発作時吸入するだけで維持(controller)は不要と言うのです。中等症になったらこれを定期にしていきます。ただし「LABAはフォルモテロール1択です。フォルモテロール(formoterol)はLABAでありながらSABAの作用もあるから」です。なお「ステロイド+フォルモテロール製剤はシムビコートかブデホル、フルティフォームの3つ」しかありません。当、西伊豆健育会病院では安いのでシムビコートのゾロのブデホルを使っております。ただしLABA単独は禁忌で必ずステロイドと併用です。

GINA (Global Initiative for Asthma) の推奨治療 (GINA track 1) は、喘息の step 1, 2: つまり軽症からやや中等症での治療は、発作時(as-needed)にステロイド + LABA (formoterol) の合剤吸入(シムビコート、ブデコド、フルティフォーム)を行うことです。この段階で controller (症状の有無に関わらず毎日、あるいは定期的に薬を使うこと)はもはや使いません。とりわけ LABA の「formoterol は即効性 (1 分で発現)」でもあり発作時のリリーバー (reliever、救済薬) としても使用できます。そして中等症から重症になったらステロイド + LABA を随時でなく 定期使用 (維持) にしていくのです。

この方法つまり、ステロイド + LABA をリリーバー (随時) にもコントローラー (維持) にも使うことを「single maintenance and reliever therapy (SMART)」と言います。まことに SMART でこれによりコストが減り単純な治療になります。ひとつの吸入器で 発作時も維持にも使えるからです。

他のステロイド + LABA 製剤、つまりアドエア (fluticasone+salmeterol) レルベア (fluticasone+vilanterol)、アテキュア (mometasone+indacaterol) はリリーバーとしては使えず選択肢になりません。重要なポイントです。

GINA (Global initiative for asthma) はさらにシムビコート (ステロイド + LABA の formoterol) を運動前の喘息予防にも推奨しています。これは運動前の SABA よりも有用です。長男が小さかった頃は SABA のマフチンしか使ったことがありませんでした。サッカーの友人たちがマフチンの MDI (metered dose inhaler) を面白がってプッシュ押すので親としては気が気ではありませんでした。SABA に代わりステロイド + formoterol 吸入を普及させるため、これを OTC (over-the counter、ドラッグストアでカウンター越しに買う) とすべきだという専門家もいます。

まとめますと軽症喘息は発作時、reliever をステロイド + LABA 合剤 (シムビコート、ブデコド) 吸入とし、定期薬 (維持: controller) 不要です! 中等症、重症になったらこれを controller とします。これを SMART (single maintenance and reliever therapy) と言います。

2. 2 型炎症は寄生虫, アレルゲンに Th2 細胞, ILC2 が反応, IL4・IL13 が IgE ↑, IL5 が好酸球 ↑。

デービッド・ベッカムは小児の時から喘息がありました。

2009 年の LA Galaxy match でベッカムがサイドラインで吸入器を使っているのが初めて目撃されファンを驚かせました。しかしこれにより、喘息であってもトップ・アスリートになれると喘息患者を大いに勇気づけたのです。

[david beckham has asthma](#)

ベッカムが吸入器を使用している写真 (ユーチューブ)

喘息は世界で 2021 年、2 億 7 千万人にあり年間 45 万人が死亡します。

「喘息治療の鍵は長時間作用性 β 競合薬 (long-acting β agonist) と吸入ステロイド」ですが 3-10% はこれだけではコントロールできません。

これらの「重症患者の全て、或いは一部は type 2 (T2)inflammation」によります。

体内に異物が侵入するとまず自然免疫 (innate immunity：生まれつき体に備わった免疫の仕組み)で、進撃の巨人のように即応部隊の好中球が大量に患部へ移動、短時間で大量の異物を捕食、殺菌します。自然免疫は侵入したウイルス、細菌を即座に攻撃、反応が早いですが、ただしどんな敵にも同じように対応し、一度戦った敵を記憶することはありません。好中球は数日で死滅し膿の主成分となります。

「好中球の役割は迅速な短期間の異物排除を行う単純な突撃兵」であって抗原提示などの「次の免疫段階」への橋渡しはしません。頭脳プレイはできないのです。

2002 年、日本でワールドカップが開かれた時、イングランド対ブラジル戦のチケットが 1 枚だけ当たり小学生の長男が袋井のエキパでベッカムやロナウドを見に行きました。どこかの老夫婦が心配して下さり長男の面倒を見てくれたとのことでした。イングランドのマイケル・オーウェンが先制点、ブラジルのリバウドが同点弾、そしてロナウドの 40m のロングシュートでブラジルが 2 対 1 で勝ちました。

好中球の自然免疫に対し、獲得免疫 (adaptive immunity) は病原体に出会うと T 細胞、B 細胞がその特徴を「記憶」して次に来た時迅速に攻撃する頭のいい「学習型」の免疫です。マクロファージも自然免疫であり細菌やウイルスを取り込み分解しますが、好中球と違うのは、それだけでなく炎症性サイトカインを放出し血管拡張、透過性を高め好中球などを呼び寄せ、また異物の断片の抗原をお盆の MHC クラス II 分子に載せて CD4 T 細胞 (ヘルパー T 細胞) に提示を行い後の獲得免疫 (T 細胞、B 細胞) を活性化する橋渡し役となります。炎症の始まりから終息まで関与します。つまりマクロファージは自然免疫だけでなく獲得免疫を機能させます。

ワールドカップでイングランド対ブラジル戦では、テレビでイングランドのサポーター達が通奏低音のように Rule Britannia (統べよブリタニア) の最後のサビの部分「統(す)べよブリタニア、海を支配せよ。英国人は決して奴隷にはならない」を繰り返し繰り返して歌っていて感動しました。これはイギリス国歌に次ぐ愛国歌で 1740 年に作詞されたものです。トラファルガー海戦では戦艦ビクトリー号甲板上で開戦直前に英国国歌とともに演奏されました。

<https://www.youtube.com/watch?v=v2c5QHtgFxy&list=RDQ1DCGSpXhc8&index=2>
British Patriotic Song: Rule Britannia!

Rule Britannia (統べよブリタニア)

When Britain first, at Heaven's command, arose from out the azure main,
天の命令により、まずブリテンが青い海から生まれた

This was the charter of the land, and guardian angels sang this strain:
それがこの国の憲章 (運命) であり守護天使たちがこの歌を歌った

Rule, Britannia! Britannia, rule the waves; Britons never shall be slaves.
統(す)べよブリタニア、海を支配せよ。ブリトン人は決して奴隷にはならない

ここで type1 型炎症と type 2 型炎症を簡単に説明します。

type1 型炎症 (Th1 型炎症) は細菌やウイルスなどの病原体に対し Th1 細胞 (1 型ヘルパー T 細胞) が働き IFN- γ などを分泌しマクロファージ (自然免疫) を活性化して病原体を殺し、同時に獲得免疫 (T 細胞、B 細胞) を活性化します。

坂口志文氏が発見しノーベル賞を取った「制御性 T 細胞(regulatory T cell)」は免疫のブレーキ役です。以前、家内が大学同級生達と還暦記念で北欧を旅行しストックホルムのノーベル賞会場でノーベル賞の金色のチョコレートを生産に買ってきました。平民 (commoner) にとってはこんなものでもなんだか嬉しい。大事にしているうちに賞味期限が切れてしまいました。

一方 type 2 型炎症 (Th2 型炎症) は寄生虫の排除や体をアレルギーから守る反応で Th2 細胞 (2 型ヘルパー細胞) や ILC2 (group 2 innate lymphoid cells、自然リンパ球 2 型、これは自然免疫) が中心になり「IL-4, IL-13 が B 細胞 (bone marrow 由来なので B 細胞という) から IgE 抗体を作らせてマスト細胞 (肥満細胞) に結合しヒスタミンを放出」します。また「IL-5 は、好酸球を増やし組織浸潤し炎症を悪化させ喘息、副鼻腔炎を起こします」。

ILC2 (Group 2 innate lymphoid cells) は自然免疫 (innate immunity) に属するリンパ球で T 細胞のように抗原を認識する必要がなく刺激で即応型のアレルギー担当の即応部隊です。ILC2 も IL-5 (好酸球 \uparrow)、IL-13 (粘液分泌、気道過敏性) などを大量に分泌します。アレルギー反応の初期段階に関与します。

以前、家内と英国ロンドンから南西 119 km の軍港ポーツマスに行きました。ここに 1805 年トラファルガー海戦の旗艦 HMS ビクトリー号が展示されています。HMS とは His (Her) Majesty's Ship (陛下の船) です。1872 年に日本の官僚たちもこの船を見学しており米欧回覧実記に書かれています。ナポレオンのフランス・スペイン連合艦隊は単縦陣で航行するのに対し英国海軍は π 型に 2 列で横から突入し敵艦隊を 3 つに分断したのです。普通は平行戦を行うのですが敵の意表を突いたのです。

初ッ提督はこの船上で戦死しました。甲板の上に金属板があり「Here Nelson Fell 21st October 1805」とありました。

[Here Nelson Fell Historical Marker](#)

ここでは多くの小中学生達が見学していました。英国人なら一度は見学するようです。ロンドンのトラファルガー広場では初ッの像が円柱の上に立っています。ナポレオンは「海を支配できない限りイギリスは倒せない」と考え、この海戦で負けたことで英国侵攻をあきらめたのです。

2 型炎症は好酸球 (eosinophils)、肥満細胞 (mast cells、太っている細胞でなく顆粒をたくさん持っていて細胞質が膨らんでいる)、IgE 産生 B 細胞などが集積して IL-4, IL-5, IL-13 を産生します。

就中 (なかんづく)、TSLP (thymic stromal lymphopoietin) は T 2 炎症の総元スイッチ (master switch) であり多くのカスケードの開始点となります。

トラファルガー海戦で開戦直前、イギリス国歌と Rule Britannia が甲板で演奏され、そして信号旗、「England expects everyman will do his duty. 英国は各員が自らの義務を果たすことを期待する」が掲げられます。

当初初陣は expect でなく confide (信頼する) としたのですが士官から「expect なら信号旗の語彙があるが confide だと 1 字ずつ掲げなければならず時間がかかる」とのことでした。

東郷平八郎は英国留学中 (明治 4 年 1871 - 明治 11 年 1878)、ポーツマスの Royal Naval Academy で学びました。この船を見学しており日本海海戦 (1904) で開戦直前の「皇国の興廃この一戦にあり各員一層奮励努力せよ」はこれを模したものだっことがわかります。

喘息での気道閉塞はサイトカイン、IL4、IL5、IL13 で平滑筋収縮と平滑筋肥大、粘膜産生、また主として好酸球による二次性細胞浸潤による粘膜肥厚と浮腫によります。これらは気道炎症の結果です。症例によっては表皮下のコラーゲン増殖が起こることもあります。

T2 型炎症は典型的にはアレルギーの抗原によって起こりますが、重症喘息ではそれ以外の抗原による type 1 inflammation (type 1 炎症) で好中球による炎症も存在します。
しかし type 1 経路をターゲットとする薬剤は喘息に有効でないのです。

米欧回覧実記 (久米邦武) の明治 4 年 (1872) 8 月 28 日には下記のように記載されています。

「午後より戦艦ヴィクトリア号の船に至る。この船は歴史に名高き西班牙 (スペイン) のトラファルガー (トラファルガール) の戦いに英国の名将ネルソン氏の戦死せし船なるを以て、その故物遺書を蔵しありて好古愛国のものは男女士庶を問わず来たりてこれを一見し、其の奮勇死戦の跡を弔うもの多し。今船中に存する書簡はその右腕を失ひし後の手書に潦草 (ろうそう、走り書き) ならず英爽の気、千載如生といふべし」

ロンドンに旅行する 2 週間前、家内が英国 Lonely Planet の記者達の伊豆案内をしました。来週、ポーツマスに行くと言ったところ「ポーツマス? ポーツマス?」と怪訝な顔で二回聞き返されたとのことでした。ポーツマスは 1 回しか行っていないそうで、たぶん小学校の遠足で訪れたのでしょう。

まとめますと 2 型炎症は寄生虫、アレルギーに Th2 細胞, ILC2 が反応して、IL4・IL13 が IgE 産生、IL5 が好酸球を増加させます。

3. ヌーカラ、ファセンラは IL5 阻害→好酸球↓, デュピクセントは IL4/13 阻害→IgE↓, テズスパイは TSLP 阻害。

2 型炎症と言えば以前、目黒寄生虫館を訪ねました。6 階建ての寄生虫専門の研究博物館で 1 階、2 階が展示室で、ありとあらゆる寄生虫が展示してあり誠に壮観でした。

結構外人観光客もいて盛況でした。

ミュージアムショップ に本物のアニサキス、ミヤリガイ（日本住血吸虫の中間宿主）が入ったキーホルダーを売っていて買ってきました。ちょっと嬉しい。小生の白衣のポケットのメジャーに付けてあります。ネット販売でも買えるようです。以前漁師さんにかたを頂いたのですが捌いたら中にアニサキスがたくさんいました。その時初めてみました。

T2 炎症をターゲットとするモノクローナル抗体は喘息の重要なオプションであり 過去 10 年で 5 種類の生物学的製剤が登場しました。

【抗 IgE : omalizumab ゴレア】

抗 IgE 治療の omalizumab (ゴレア) は厳密には抗 ACBs (抗サイトカイン生物製剤) ではありませんが重症喘息に使用されます。ゴレアは静注で IgE と結合し IgE が炎症細胞上 (肥満細胞、好塩基球) の IgE 受容体との接着を防ぎ不活化します。喘息発作を抑えますが FEV1 に対しては効果は少ない (marginal effect, 限界効果) ようです。

Omalizumab は 6 歳以上で IgE ≥ 30 IU/ml (血中 IgE 正常値は 4-6 歳 < 110, 7 歳以上 < 170) で皮膚テストで周年性のアレルギーに対し陽性の時に使用されます。

ゴレア投与量は治療開始「前」の IgE と体重で決まります。治療開始後の IgE 値治療効果の指標にならず使いません。 EU 諸国では成人の血清 IgE 上限は 1500 IU/ml、米国では喘息で 700 IU/ml とされます。ゴレアは生物製剤の中では一番安価で 2 万 2218 円/150 mg/瓶 (2025.4 現在) です。

ACBs は非常に高価 (第 4 章参照) ですから皆様はゴレアから使われるのでしょうか？

omalizumab は ACBs と同様に biomarker が低いと効果が減少します。

血中好酸球数 < 270 cells/ μ L、FeNO < 19.5/billion で効果が低くなります。

血中好酸球数 ≤ 300 では omalizumab、抗 IL-5 ACBs の効果は低いのです。

目黒寄生虫館は 1953 年に亀谷了 (かめがいさとる) 博士によって創設されました。博士は戦前、南満州鉄道株式会社の衛生研究所で寄生虫研究に従事、終戦後 1948 年に目黒で診療所を開設し私財を投じて博物館を開館しました。1992 年に現在の地上 6 階、地下 1 階のビルが完成しました。6 万点の標本、1 万 6 千冊の書籍を所蔵し世界的な寄生虫資料の拠点です。展示スペースは 1 階、2 階です。

【抗 IL-5, IL-5 受容体 : ヌーカラ、ファセンラ、reslizumab】

ACBs (anticytokine biologics、抗サイトカイン生物製剤) 5 種類のうち、3 種類、すなわち mepolizumab (ヌーカラ)、benralizumab (ファセンラ)、reslizumab (国内未承認) は IL-5 (好酸球を増やす) または IL-5 受容体経路を阻害して好酸球を抑制します。

【抗 IL-4・IL-13：デュピクセント】

一方 dupilumab(デュピクセント)は IL-4 (IgE 抗体を増やす) と IL-13 (粘液分泌、気道過敏性高める) を IL-4 受容体 α で阻害します。「デュピクセントは IL-4 と IL-13receptor の両者を同時にブロックすることがこの薬の鍵」らしく、IL-4 と IL-13 を別々にブロックしてもほとんど効果がないのだそうです。

Dupilumab は IL-4R α に結合する抗体で IL-4、IL-13 が受容体に結合できなくなります。

家内が北欧を旅行したときは団体旅行だったのですがオロ国立美術館の見学では一直線に「ムクの叫び」の展示室に直行してこの絵だけ見て、そのまま出てきたと言うのにはたまげました。そう言えば昔九州を家族旅行した時、福岡市博物館に到着したのが夕方 5 時ぎりぎりだったので国宝「漢委奴国王 (かんのわのなのこくおう) 金印」に直行してこれだけ見て帰ってきました。

しかしこれだけでも家族一同充分満足、感動しました。売店できれいな模造品を売っていて今でも疋書きの文鎮に使っております。

【抗 TSLP、テゼスパイは炎症の中心を抑制】

tezepelumab(テゼスパイ)は thymic stromal lymphopoietin (TSLP、胸腺間質性リンパ球新生因子) cytokine production cascade を阻害します。

TSLP はマウスの胸腺間質細胞から発見されました。テゼスパイによりステロイドの減量あるいは中止が可能です。

TSLP は 2 型炎症を取り仕切る親分みたいな存在でマレにはたらきます。

「TSLP (thymic stromal lymphopoietin) は T 2 炎症の総元スイッチ (master switch) であり多くのカスケードの開始点となります」。後述します。

テゼスパイはこの TSLP を抑えるために好酸球が増加している喘息だけでなく、好酸球が増加していない喘息でも有効なのです。

まとめますとヌカラ、ファセンラは IL5 阻害して好酸球低下させ、デュピクセントは IL4, IL13 阻害、テゼスパイは T2 炎症の総元スイッチ、TSLP(thymic stromal lymphopoietin)阻害です。

4. ACBs は血中好酸球 $\geq 150-300/\mu\text{L}$ 、呼気 NO > 20 で有用。前年発作数多いほど有用。

以前、当直時、東京在住 40-50 代の女性観光客が腹痛で受診しました。

腹部エコーを当てたところ肝臓内に石灰化を伴った中隔 (septa) があったので、

「あの一、もしかして山梨県の御出身ですか？」と聞いたところ「えっ、何で判るんですか？」とひどく驚かれました。「もしかして日本住血吸虫に罹ったことがあります？」

と聞いたところ、確かに 13 歳の時に罹患して黄疸となり入院したとのことでした。

第 2 章超音波セミナー

日本住血吸虫症の肝内の網目状線状高エコー (石灰化した虫卵や石灰化)

横にいたナースに「先生、凄い！」と感心されました。「えっへん。」シャーロック・ホームズになった気分でした。山梨の笛吹川流域はマダガスカルガイの寄生地でした。
マダガスカルガイはひどく小さく、調べると体長は雄が 9–18mm、メスが 15–25mm です。

T2 炎症は血中好酸球 (eosinophil) 数と、呼気一酸化窒素 (nitric oxide)、IgE でわかります。呼気一酸化窒素とは T2 炎症で産生されるサイトカイン (IL-4 や IL-13) が気道上皮に作用して NO 合成酵素を誘導し、大量の NO を作り出します。

現在 T2 炎症の計測法は下記の 3 つです。

- i) 血中好酸球数 $\geq 150-300/\mu\text{L}$
- ii) 呼気一酸化窒素 (FeNO : fractional exhaled nitric oxide) $> 20\text{ppb}$ (parts per billion)
- iii) IgE (omalizumab, ヴェリアは IgE $\geq 30\text{IU/ml}$ で使用)

血中好酸球数と FeNO で抗サイトカイン生物製剤 (anticytokine biologics, ACBs) に対する反応を予測できます。FeNO の ppb (parts per billion) とは十億分の 1 の意味です。
「ベースラインで血中好酸球数や FeNO が多いほど ACBs で喘息再燃を大きく減らせる」のです。
とくに tezepelumab (テゼパム) と dupilumab (デュピクセント) はそうです。
また慢性副鼻腔炎でポリプを合併している場合は ACBs の反応がよいとのことです。
また「前年の喘息発作回数が多いほど mepolizumab (メカウ) の反応は良い」のです。
また喘息持続期間が短いほど ACBs の反応が良いようです。

「えっへん」と言えば坂本龍馬が家族に宛てた手紙があります。土佐を脱藩して勝海舟の門人となりの神戸海軍操練所での訓練の様子が描かれ末尾に「エヘン、エヘン」と勝海舟の弟子になったことを自慢しています。

[【皇室の美】龍馬の活躍伝える「エヘンの手紙」 | 紡ぐプロジェクト](#)

龍馬は 1862 年 3 月 24 日に土佐藩を脱藩する時、坂本家の氏神、和霊神社に参拝しました。小生高知に行った時、ミナトでこの和霊神社に行きましたが、ひどくわかりにくく、地元の方に聞いても判らず、やっと見つけて参拝してきました。とても小さな神社でした。

各 ACBs の効果、価格を以下に示します。ACBs の高額さに驚きます。
なお ACBs 同士の head-to-head 試験 (1 対 1 のガチンコ対決) はありません。

【2 回以上の喘息発作がありベースの血中好酸球数 $\geq 300\text{cells}/\mu\text{L}$ の患者での ACBs 反応】

平均発作数減少率、平均 FEV1 変化 価格 (2025. 4 現在)

Meprolizumab (メカウ)	61% (45–72)	128ml (25–232)	15 万 9891 円/100 mg/1ml
Reslizumab (国内未)	65% (51–74)	223ml (117–329)	
Benralizumab (ファセンラ)	43% (31–53)	146ml (82–206)	33 万 5309 円/30ml/1ml

Dupilumab(デピュピケント)67% (55-77) 230ml (150-310) 8 万 4882 円/300 mg/2ml
Tezepelumab(テゼペルムアブ)70% (60-78) 230ml (150-310) 16 万 9058 円/210 mg/1.91ml
Omalizumab(オマリズマブ) 2 万 2218 円/150 mg/瓶

まとめますと ACBs は血中好酸球数 $\geq 150-300/\mu\text{L}$ 、呼気一酸化窒素(FeNO) > 20 で有用です。

5. 抗 IL-5/IL-5 受容体(ヌカウ, ファセンウ)は好酸球 $\geq 150-300$ で反応良好。両者ステロイド減量可能。

ヌカウと言うと小生、アイヌ民族叙事詩ユカウ (kamuiyukar) を思い出します。

国語辞典を編纂した金田一京助は東京帝国大学文科大学卒業の明治 39 年 (1906) 25 歳の時にユカウと出会い研究を始めました。

南樺太のナホヰカ (落帆村) でアイヌ語の採集を始めるのですが、全く言葉がわかりません。自分が描いた絵に子供たちが興味を示すので口や眉毛を描くと、口々に指さしてしゃべるので、グルグル線を引いたところ「ハタ」と口々に言いだしたので「何？」が「ハタ？」だと判るのです。これによりその日だけで 74 個の単語が分かり、アイヌ語採集の突破口が開いたのです。

40 日間滞在してアイヌ語文法の大要と 4000 の語彙、叙事詩 3000 行を採録できました。叙事詩はローマ字で書き取ったのですが一段落が終わったところで直してもらおうと大声で復唱したところ、文字を持たぬ民族ですから詠ったカハ老人が仰天して「やい、お前たちは何度教えても一人も覚えな。この旦那はただ一度で覚えたじゃないか！」と叫び、皆でノートを覗き込んだのですがミズのような線があるだけで、皆で文字の神秘さに驚いたとのことでした。

(ユカウの人びと 金田一京助 平凡社)

【抗 IL-5、抗 IL-5 受容体：ヌカウ (発作減少 $> 60\%$)、ファセンウ (43%)、reslizumab】

抗 IL-5、抗 IL-5 受容体のカテゴリーには mepolizumab(ヌカウ), benralizumab (ファセンウ), reslizumab (国内未) があります。mepolizumab(ヌカウ)と reslizumab では発作回数減少は 60%以上であり benralizumab (ファセンウ)は 43%です。しかし 32-56 週で治療が終わりに近づき血中好酸球数 $< 300\text{cells}/\mu\text{L}$ になるとこれらの ACBs (抗サイトカイン生物製剤)の効果は著明に減少します。鼻腔ポリープを伴う副鼻腔炎がある場合は ACBs の反応は良好です。ヌカウの効果は、前年の発作回数が多いと血中好酸球数の閾値は低くても良好です。

FEV1 の改善は ACBs 開始 4 週以内に起こりますが、血中好酸球数 $< 300\text{cells}/\mu\text{L}$ の場合、ヌカウ、ファセンウの効果は低くなります (minimal)。

患者さんに南樺太の柵丹村 (現ボシヤコーヴァ) にいたという女性がいます。炭鉱の村です。父親が服の仕立て職人でした。終戦時 8 歳でしたがソビエト軍が樺太に侵攻し一家は村の郊外に逃げました。しかし食べるものがなく仕方なく村に戻ります。家族全員両手を挙げて投降しました。その時父親に「絶対に後ろを向いて逃げるな、撃たれるぞ。」と言われたとのこと。家に戻ったところソビエト兵がいました。

一番驚いたことは陶器の便器を皿代わりにして食事していたことでした。
父親が仕立て屋さんだったので戦後も重宝され昭和 23 年頃やっと日本に戻りました。
その間、小学校には通えませんでした。

【ヌーカ、ファセンラで発作減少、ステロイド減量・中止できる】

経口ステロイドを 6 カ月中止してのトライアル, SIRIUS (mepolizumab, ヌーカ), ZONDA (benralizumab, ファセンラ) では、ヌーカ、ファセンラともにステロイドを減量あるいは中止できました。

SIRIUS (ヌーカ) では血中好酸球数 ≥ 150 cells/ μ L、または過去 1 年間の血中好酸球数 (1-year historic blood eosinophil count) ≥ 300 の患者でヌーカ投与が行われ 54% (37-69) の患者で経口ステロイドを 50%削減できました (odds ratio 2.39, プラセボに比し 2.39 倍削減できた)。

ヌーカは鼻ポリープのある慢性鼻副鼻腔炎患者、ベースの好酸球の高い COPD で投与量 100 mg です (ヌーカ: 国内 100 mg/1ml、1 回 100 mg を 4 週毎)。

上記の樺太生まれの患者さんから望郷樺太 (1979 年国書刊行会) という分厚い写真集を貸して頂き非常に興味深く読みました。北海道の図書館だったらたぶんあると思います。樺太はとても美しいところで夢一場まであったのには驚きました。何と樺太医学専門学校が 1943 年に豊原市 (現ウツリナリノク) に開校しており 1945 年に 1 期生が卒業、ソ連軍の侵攻により事実上消滅しました。しかし学生は北海道帝国大学附属医学専門部へ編入されたとのことです。旭川医大よりもっと北に医専があったというのが驚きでした。以前、ベルリンに家内と行ったときはまだウクライナ紛争前で、ロシア経由で行くことができました。樺太西岸を飛行機が通過し柵丹村のあたりを確認できました。

ZONDA (ファセンラ) trial では benralizumab (ファセンラ) を血中好酸球数 ≥ 150 の患者に用いてプラセボ群に比して喘息発作は 70%減少し経口ステロイド量を 75%減少でき odds ratio 4.12 (プラセボに比して 4.12 倍) でした。

ファセンラは好酸球性多発血管炎性肉芽症に 30 mg、4 週毎投与しますが国内ではファセンラ (10 mg/0.5ml、30 mg/1ml) の適応は 気管支喘息のみで 12 歳以上で 1 回 30 mg を初回、4 週後、8 週後に皮下注、以後 8 週間毎皮下注です。3 つの重要な RCT の pooled analysis でもプラセボに比して 11-12%以上寛解しました。ヌーカもファセンラも、トライアルやオープンラベルの延長トライアルでも重大な副作用はありませんでした。

大正 11 年に石狩のアイヌ、知里幸恵氏は旭川の女学校を出てすぐ 20 歳で亡くなりましたが金田一氏の勧めで「アイヌ神謡集」1 冊だけを遺し、ローマ字でカムイユカ (kamuiyukar) を忠実に再現し、またその日本語訳を残し各国語 (英、独、仏、露) に翻訳されました。この序文には深く感動します。次のようです。

「その昔この広い北海道は、私達の先祖の自由の天地でありました。
天真爛漫な稚児の様に美しい大自然に抱擁されてのんびりと楽しく生活していた
彼らは真に自然の寵児、なんという幸福な人たちであつたでしょう。

冬の陸には林野をおおう深雪を蹴って天地を凍らす寒気を物ともせず山また山を
踏み越えて熊を狩り、夏の海には涼風泳ぐ緑の波、白い鷗の歌を友に木の葉の
ような小舟を浮かべてひねもす魚を漁り、花咲く春は軟らかな陽の光を浴びて
永久に囀る小鳥とともに歌い暮らして蒨（ふき）とり蓬（よもぎ）摘み、
紅葉の秋は野分に穂そろすすきを分けて宵まで鮭採る篝（かがり）も消え
谷間に友呼ぶ鹿の音を外に円かな月に夢を結ぶ。ああなんという楽しい生活でしょう。」
（アイヌ神謡集 知里幸恵 岩波文庫）

縄文時代人もこのような神謡を持ち自然崇拝をしていたのでしょうか？

まとめますと抗 IL-5/IL-5 受容体はヌーカ、ファセンラで好酸球 $\geq 150-300$ で反応良好。
両者ともステロイド減量可能です。

6. デュピクセントは IL4, IL13 ブロック、好酸球 ≥ 300 で有効、ステロイド減量可能。好酸球 \uparrow あり。

梅原猛は神道の深層には縄文文化があると主張しています。
長野県諏訪神社の御柱（みはしら）祭の巨木信仰を見ると確かにそう思います。
諏訪神社は本殿がなく巨木や山が御神体の自然信仰です。
諏訪地方は縄文遺跡の密集地なのです。
縄文人の骨格は現代日本人とは異なり突出した眉間部、鼻骨、広く低い顔、歯の
咬合が edge to edge、長い末梢四肢、平らな脛骨幹などの特徴があり、これら
特徴の多くは北海道のアイヌと共通します。そう言えば縄文土器の渦巻き、曲線模様
はアイヌ民族の衣装の模様に似ています。

【デュピクセントは IL-4、IL-13 受容体両者ブロック】

デュピクセント (dupilumab) は IL-4 と IL-13receptor の両者をブロックすることが鍵の
ようです。IL-4 (IgE 抗体を増やす) と IL-13 (粘液分泌、気道過敏性を高める)
を別々にブロックしてもほとんど効果がありません。

【デュピクセントは好酸球数 ≥ 300 、FeNO 上昇群で有効、経口ステロイド減量可能】

QUEST trial (デュピクセント) では 12 歳以上、18 歳未満の 1902 人の 5.6%、107 人で、
前年に 1 回以上の喘息発作を起こした患者に dupilumab (デュピクセント) を 200 mg、
300 mg、プラセボで 2 週毎 52 週継続しました。200 mg、300 mg どちらの量でも
喘息は 47%減少しました (2018 年)。

前年に2-3回以上発作がありベースの好酸球数 ≥ 300 以上の場合は67%減少しました。
しかし好酸球数 < 150 の場合は効果がありません。

デュピクセントは抗IL-5、抗IL-5 receptor ACBsに比べFeNO上昇群でも反応しました。
しかし好酸球数 < 150 の場合はFeNO上昇していても効果はありませんでした。
肺機能はdupilumab投与、はやくも2週間で改善しFEV1はプラセボ群に比し140ml増加しました。
前年に2-3回以上発作があり好酸球数 ≥ 300 の場合はdupilumab 200, 300mg投与でFEV1改善は230ml増加しました。

以前、長野県の霧ヶ峰近くの星糞峠に家内と行きました。ここは縄文時代の黒曜石の採掘、加工を行っていたところです。行くと黒曜石を加工した小さな黒曜石の屑が林の中にびっしりと散乱しています。星糞峠の名の由来です。またリンゴの芯のような味が食べた松ぼっくりも大量にありました。この黒曜石は何と北海道でも見つかり全国に出荷していたようです。ここから新潟の海岸に出ればそこからは丸木舟で運搬は比較的容易だったのでしょう。黒曜石で髭を切ることはできますが剃る事はできぬようです。ですから縄文人は皆長い髭だったようです。

Dupilumabにより経口ステロイドを減ずることができます。
VENTURE trialでは好酸球数の閾値を設けませんでしたがステロイド減量の中央値は70%であり半数(54/103人)でステロイドを中止できました。

Phase 3 QUEST trialとTRAVERSE extension studyではデュピクセントで寛解に達したものは15%多く、プラセボ群で寛解したのは22%(121/554人)、dupilumab群では37%(387/1040人)で多くの患者で寛解は2年以上継続しました。
デュピクセントの副作用には上気道炎18%、注射局所反応17%、好酸球増加13.6%、乾癬1.1%。
でした。

また喘息寛解のエビデンスもありphase 3 QUEST trialとTRAVERSE extension studyではデュピクセントを継続した1040人の内387人(37%)が寛解しましたが、プラセボで寛解したのは554人の内121人(22%)で多くの患者が2年以上寛解継続しました。

HTLV-1による成人T細胞白血病(ATL: Adult T cell Leukemia)は国内では九州、沖縄、北海道が多いのですが伊豆半島にもいます。当、西伊豆健育会病院でも何例もありました。末梢血の花細胞(flower cell)で気付きました。ATLはもともと縄文時代人が持っていて、弥生時代になって大陸から弥生時代人が日本に流入し、縄文時代人が辺境の九州、北海道、伊豆、離島に押しやられたのではないかとされます。

【デュピクセントで好酸球が一過性増加、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症起こすことも】

なおデュピクセントによる好酸球の一過性増加があり dupilumab 投与4週で多く12カ月でベースラインに達します。

それによる臨床症状は稀ですが治療した4666例中7例あり、その6例は好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (eosinophilic granulomatosis with polyangiitis) でした。
この好酸球増加は dupilumab による血中から組織への遊走阻止と思われる。

デュピクセントはT2疾患に使われ食物アレルギーで研究されています。

アトピー性皮膚炎では dupilumab で結膜炎が多いですが喘息の場合はありません。

なおデュピクセントによるウイルス感染増加リスクはCOVID-19を含めてありません。

古事記でニギハコト（瓊瓊杵尊）は高天原から高千穂に降臨しますが 鹿児島県坊津のすぐ北に黒瀬という海岸があり、ここにニギハコトが上陸したという土地伝承があります。神が降臨するくらいですから美しいところかと思ったのですが、行ってみたらさもない海岸で却って信憑性のある伝説だと思いました。

黒瀬のすぐ南に秋目浦があり753年（天平勝宝5年）に鑑真が到着したところで記念館があります。またなんとここは映画「007は二度死ぬ（1967）」のロケをやったところで、その食堂の主人の話だとショコリーが海に飛び込んだところ、かつらが取れたとのことでした（ショコリーってかつらだったんかい！）。ショコリーは指宿（いぶすき）のホテルからなんとヘリで撮影に通ったそうです。ここに石碑もあり「Our James Bond film, You Only Live Twice was filmed on location here at Akime」とありました。

梅原猛によると、ニギハコト（弥生時代人）は大陸からやってきてこの辺に上陸し、そして高千穂で勢力を拡大し、南へ下りて隼人族（クマリ）を征服し、さらに神武東征で宮崎から大和へ都を移したのではと推測しています。

高千穂に行ったとき非常に狭い範囲に古事記で伝わる豊富な神話、神楽が残っているのに大変驚きました。古事記の物語はこの村の実際の出来事だったのではと思いました。素戔鳴尊（スサノハコト）の暴力に耐えかねて天照大神が岩戸の中に隠れてしまうのは今風に言えば家庭内暴力（DV）で姉が緊急避難するようなものです。

また神武東征は宮崎の美々津（みみつ）というところから出港したと言われます。ここには戦前に建てられた「日本海軍発祥の地」の大きな石碑があります。海岸から数十メートル離れたところに二つの岩があり、神武東征の時、この二つの間を通りました。この村にはこの間を通ると二度と帰れないという伝承があり今でも漁師さんはこの間を通りません。

まとめますとデュピクセント(dupilumab)はIL4 (IgE↑), IL13 (粘液分泌、気道過敏性) をブロックし、好酸球 ≥ 300 で有効です。ステロイド減量が可能です。

7. テゼパ・イは2型炎症中心の TSLP 抑制。血中好酸球<150 でも有効で ACBs では唯一。

土肥金山を見学したら昔の古文書に金山の役職に親分、子分と書いてありました。
病院でも使えそうです。

江戸時代の川柳で「北辰(北極星)や番台に座る湯の守り」ってのがあります。
番台が北辰のように周囲を睥睨(へいげい、威圧的ににらみつける)しているのです。
この川柳が笑えるのはこの北辰が間違いなく論語の引用だからです。
論語に「子曰く、政(まつりごと)を為すに徳を以てす。譬(たと)えば北辰(北極星)のその所に居て、衆星のこれに共(むか)うが如し」とあります。
番台を論語の北辰に例えるなんて、つくづく江戸時代人のセンスの良さに感心します。

tezepelumab(テゼパ・イ)は thymic stromal lymphopoietin (TSLP) cytokine production cascade を阻害します。これらによりステロイドの減量あるいは中止が可能です。
「TSLP (胸腺間質性リンパ球新生因子) は2型炎症を取り仕切る親分」みたいな存在で
マルチにはたります。

「TSLP (thymic stromal lymphopoietin) はT2炎症の総元スイッチ (master switch) で
あり多くのカスケードの開始点」となります。「TSLP は銭湯の番台 (北辰、北極星) でT2炎症
の中心」なのです。テゼパ・イはこの TSLP を抑えるために好酸球が増加している喘息だけで
なく、好酸球が増加していない喘息でも有効なのです。

以前、病院の駐車場で「親分、こんなところに透析がありますぜ」「おう、こりゃ助かるなあ」という会話を聞いてしまい小生思わず身震いしました。
以前、患者さんで「今日は知り合いの出所祝い」という人がいました。

【テゼパ・イは好酸球 ≥ 300 でも<150 でも有効、安全性問題なし】

テゼパ・イの phase 3 NAVIGATOR trial では重症喘息患者の12歳から18歳未満の82人で、
好酸球数と関係なくテゼパ・イとプラセボを投与しました(2021年)。テゼパ・イはプラセボ群
と比較して喘息発作を56%減少(p<0.001)させました。
その減少の程度はとくにベースラインの血中好酸球数 ≥ 300 、かつ前年の発作が2回以上の
患者では70%の減少でした。
前年の発作回数が多い人ほどテゼパ・イの反応が良いというのです。

更に「ベースラインの血中好酸球数<150でも発作は39%減少し、このサブグループに対する
発作減少は生物学的製剤ではテゼパ・イが最初」でした。
またベースラインの FeNO<25parts per billion でも発作は32%減少しましたが、
FeNO ≥ 50 では73%減少しています。治療効果は2週間程度で現れます。

数年前、山口県の日本海沿いを家内とドライブしたとき、土井ヶ浜遺跡・人類学ミュージアムに寄りました。砂丘から 300 体もの弥生人骨が見つかったのです。皆、西の海を見つめるようにして頭を起こして埋葬されており海のかなたの故郷を偲んでいるのかなあと感動しました。

なお経口ステロイド投与中で血中好酸球数 $<150\text{cells}/\mu\text{L}$ 、 $\text{FeNO}<25$ の場合、統計学的に有意な発作減少はありませんでした (rate ratio 0.65, 95%CI 0.4-1.06)。これは phase 2 PATHWAY と phase 3 NAVIGATOR 研究の統合解析 (pooled analysis : 個々の症例データを合算して一つの大きなデータセットとして解析) で行われました。

テズスパイブ投与した患者の 74%は経口ステロイドを最低 50%減らせ、54%は完全に中止できましたがプラセボとの比較では有意ではありませんでした。

事後解析 (post-hoc analysis : 当初予定しなかった解析を研究終了後に行うこと) ではベースの血中好酸球 ≥ 150 の場合、経口ステロイド減量は有意でした。

テズスパイブの安全性は、phase 3 NAVIGATOR 研究の 1 年延長研究と SOURCE 研究では 52 週の間に問題はありませんでした。

寛解に達した患者はプラセボと比較して 7%多く、特に血中好酸球高値、 FeNO 高値例が多かったのです。

なお Tezepelumab はアトピー性皮膚炎には有効でなく Nasal polyposis には有効です。

まとめますとテズスパイブは 2 型炎症中心の TSLP (北辰) を抑制するため血中好酸球 <150 でも有効でこれは ACBs では唯一です。安全性はとくに問題ありません。

8. 好酸球 ≥ 150 は全 ACBs 可。 <150 で $\text{FeNO}\geq 20$ はテズスパイブ、 $\text{FeNO}<20$ は無理。

【ACBs の使用アルゴリズム一覧】

当、西伊豆健育会病院から 200mほど離れた河川敷で 30 年ほど前、4600-4700 年ほど前の縄文遺跡が発掘され大量の縄文土器が出土し、また静岡県最古の女性の全身遺骨も発見されました。伊豆半島にはない黒曜石の矢尻や、変成岩の石器も出土し遠隔地との交流がわかります。その頃は都会も田舎も生活水準はたいして変わらなかったでしょう。伊豆大室山の噴火が 4000 年前ですので、彼らは実際に目撃していたのかもしれませんが。青森の三内丸山遺跡でも驚くことに新潟県糸魚川の翡翠 (ひすい)、北海道・東北・新潟の黒曜石、岩手県久慈の琥珀 (こはく)、秋田のアスファルトが見つかりその交流の広域さに驚きます。

重症喘息では大雑把には血中好酸球数 ≥ 150 であれば全ての ACBs が使用可能です。好酸球数 <150 でも $\text{FeNO}\geq 20$ ならテズスパイブが使えますが $\text{FeNO}<20$ の場合は ACBs はおそらく使用できません。以下のように使い分けを行います。

【喘息での抗サイトカイン生物学的製剤 (ACBs: anti-cytokine biologics) 使用のアルゴリズム】

- i) ●重症喘息で高用量ステロイド/LABA 吸入、過去1年で2回以上の発作があるか？
●その他 (GERD, 副鼻腔炎、肥満、睡眠時無呼吸、アスピリン喘息) の有無は？
●喘息以外の疾患を否定する。
アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、誘発性喉頭閉塞、気管気管支軟化症、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症など
- ii) 血中好酸球数、呼気一酸化窒素量 (FeNO)、経口ステロイドのパターン確認
- iii) ベースの血中好酸球数 (BEC) <150cells/ μ L の時
FeNO \geq 20parts/billion なら tezepelumab (テゼパム) 有効、
FeNO<20 ならおそらく ACBs は無効
- iv) ベースの血中好酸球数 150 - 1000cells または \leq 500 で定期経口ステロイド使用中で
疾患別 ACBs の使い分け。
●合併症なし→デュピクセント、テゼパム、ヌカ、ファセンラ、reslizumab、ゾレア
●慢性特発性蕁麻疹 (>6 週持続)→dupilumab (デュピクセント), omalizumab (ゾレア)
●アトピー性皮膚炎、好酸球性食道炎、結節性痒疹→デュピクセント
●鼻ポリープのある慢性副鼻腔炎→デュピクセント、ヌカ、ゾレア、テゼパム
- v) ●ベースの血中好酸球数 >1000、または定期経口ステロイド使用かつ好酸球数 >500 の時
(高好酸球数の原因を除外すること) : ヌカ、ファセンラ、reslizumab (国内未)
●現在、「ステロイドを減量できるエビデンスがあるのはヌカ、ファセンラ、デュピクセントのみ」。
しかしデュピクセントは好酸球数↑とする可能性があるのでヌカとファセンラを使う。
テゼパムは比してステロイド減量希望の場合勧めない。
- vi) 4-6 カ月後に再評価:
再発、症状、肺機能、ステロイド減量可能か?、毒性、患者の受容
ACBs の効果は 4-6 カ月で発作、FEV1 から判断する。
Biomarkers は臨床症状とあまり相関しない。

まとめますと好酸球 \geq 150 は全 ACBs 使用可能です。好酸球<150 で FeNO \geq 20 ではテゼパムが使用可能ですが、FeNO<20 では無理です。ステロイド減量可能はヌカ、ファセンラ、デュピクセントのみですがデュピクセントは好酸球↑とする可能性があります。
ACBs の使用アルゴリズム一覧を掲げます。

9. ステロイド減量可能はヌカ、ファセンラ、デュピクセントだがデュピクセントは好酸球↑なので不可。

愛知県渥美半島に吉胡 (よしご) 貝塚という 3000 年前の縄文遺跡があります。
貝だけでなくイカ、クジラ、フグも食べられていたのには驚きました。
フグの調理法なんてドライ・アンド・エアーでとつくの昔に確立されていたんだなあと思いました。

火起こしの実験もできて麻紐を手でほどきワッとした糸にします。板の端に穴を穿ち穴の一部は板（サギ、ヒノキ、杉、ヤギ等と推定）の端に開放します。火起こしの木は軟らかく乾燥しやすく摩擦で細かい粉が出る等の条件があります。切ったアジサイの枝を太い多角柱に付け紐でこの柱を激しく回転すると煙が出てきます。火が出たらこれを麻糸に点火させます。

さんざん頑張り煙は出たのですが火を起こすには至りませんでした。

また赤ん坊の墓がありそのすぐ横に子犬の遺体が埋められていたというのには感動しました。犬は現在の柴犬の先祖であり石器時代まで遡るようです。

上記の ACBs（抗サイトカイン生物製剤）選択のアルゴリズムですが注意すべきは、重症喘息でステロイドを減量できるエビデンスのあるのはメカ、ファセンラ、デュピクセントの3つです。

ステロイドは血中好酸球を減少させますがデュピクセント(dupilumab)で注意すべきは逆に好酸球が増加する可能性があり稀ですが4666例中6例で「好酸球性多発血管炎性肉芽腫症」を起こしたことです。デュピクセントで血中好酸球が上昇する可能性のあることは計算にいれなければなりません (factor)。

小生、factor という動詞があるのはこの総説を読むまで知りませんでした。

「factor in」で考慮に入れるという意味なのだそうです。

例えば「We didn't factor Tom in buying tickets」で「切符を買う時トムを勘定に入れなかった」という意味だそうです。

まとめますとステロイド減量を考えた時はデュピクセントでなくメカとファセンラの二つを考慮します。

デュピクセントでもステロイドを減量できたのですが有意差がはっきりしませんでした。

デュピクセントで好酸球が増加することがあります。

10. ACBs は ≥ 6 歳で。デュピクセント ≥ 12 歳。ACBs1-2 年で中止→再発。6M 毎投与薬開発中。

金田一京助は北海道日高沙流郡の盲詩人ワカバから叙事詩を筆録しました。

驚くのは盲になったがために記憶力が一層強記を加え一度聴いたらもう忘れなかったというのです。アノの名門数十家の家系を12-13代にわたりそらんじていました。最初、でたらめではないかと密かに筆記して数日後にまた尋ねたのですが、少しも変更、間違いがなくむしろ詳しくなったので、でたらめでないと判りました。

婚家の交錯した関係を残らず書こうとすると女子はすべて2度ずつ出ますから書きようもないほど複雑になります。ワカバから14編の詞曲、10冊1000ページのアイヌキトを記録できました。昔古事記で天皇が古辞を稗田阿礼に暗唱させ太安万侶に筆録させたことを実感できたというのです。

太安万侶の墓は1979年奈良市此瀬町の茶畑で偶然発見されました。

銅板の墓誌が見つかり太安万侶の実在が証明されたのです。

【小児で承認されている ACBs : おおかた 6 歳以上、テゼスパイは 12 歳以上】

- ・ヌーカラ(mepolizumab) : 6 歳以上の重症喘息で eosinophilia の時、成人より効果弱い。
- ・ファセンラ(benralizumab) : 同上
- ・デュピクセント(dupilumab) : 6 歳以上で中等重症喘息で eosinophilia, FeNO \uparrow , ステロイド使用者
- ・テゼスパイ(tezepelumab) : 12 歳以上の重症喘息
- ・オマリザム(omalizumab) : 6 歳以上

ACBs の妊娠での使用ははっきりしませんが、はっきりした副作用を認めないようです。

以前、アイスランドに行ったのですが首都レイキヤビクの近く、シクベトリル公園のアルマンナギャオに行きました。北米プレートとユーラシアプレートが両側に裂けつつある場所で年間 2 cm 移動しています。正断層により両側に 30m の崖がありその間が 10m です。アイスランドでは 930AD からこの場所で議会が開かれました。絶壁を背景にすることで声が反響するのです。当初文字がなかったため 1 人をノルウェーに留学させ法律を丸暗記させて帰国したとのことです。

ACBs を 1-2 年で中止すると一般的に再発リスクが高くなります。

用量を漸減するか間隔をあけるとよいかもしれませんが、この prospective study (前向き研究)はありません。

一般に喘息発作持続期間が短い患者ほど ACBs の反応は良いようです。

現在、持効性の ACBs が開発中で depemokimab は 6 カ月毎投与の抗 IL-5 で Phase 3 です。

それでは The Lancet, Nov. 8 2025 「成人喘息に対する抗サイトカイン生物製剤 (ACBs)」
最重要点 10 の怒涛の反復です。

- ① 軽症は発作時【ステロイド+LABA】(シムビコート, ブデコル, フルティフォーム)吸入→定期的に。SMART!
- ② 2 型炎症は寄生虫, アレルゲンに Th2 細胞, ILC2 が反応, IL4・IL13 が IgE \uparrow , IL5 が好酸球 \uparrow 。
- ③ ヌーカラ, ファセンラは IL5 阻害→好酸球 \downarrow , デュピクセントは IL4/13 阻害→IgE \downarrow , テゼスパイは TSLP 阻害。
- ④ T2 炎症は血中好酸球数 $\geq 150-300/\mu\text{L}$, 呼気一酸化窒素 (FeNO) > 20 , IgE でわかる。
- ⑤ 抗 IL-5/IL-5 受容体(ヌーカラ, ファセンラ)は好酸球 $\geq 150-300$ で反応良好。両者ステロイド減量可能。
- ⑥ デュピクセントは IL4, IL13 ブロック、好酸球 ≥ 300 で有効、ステロイド減量可能。好酸球 \uparrow あり。
- ⑦ テゼスパイは 2 型炎症中心の TSLP 抑制。血中好酸球 < 150 でも有効で ACBs では唯一。
- ⑧ 好酸球 ≥ 150 は全 ACBs 可。 < 150 で FeNO ≥ 20 はテゼスパイ、FeNO < 20 は無理。

【ACBs の使用アルゴリズム一覧】

- ⑨ ステロイド減量可能はヌーカラ, ファセンラ, デュピクセントだがデュピクセントは好酸球 \uparrow なので不可。
- ⑩ ACBs は ≥ 6 歳で。テゼスパイ ≥ 12 歳。ACBs 1-2 年で中止→再発。6 M 毎投与薬開発中。