

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、トマス・ハーリー、トマス・ハーリー海戦、米欧回覧実記、目黒寄生虫館、ムンクの叫び、漢委奴国王、日本住血吸虫、竜馬エヘンの手紙、和靈神社、ユーカラ、ソ連軍権太侵攻、権太医專、アヌ神譜集、北大植物園、神道は縄文文化？、星糞峠、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、盲詩人ウカルバ、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(メプロチン等)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, ブテボル, フルティフォーム)吸入→定期に。SMART！
- ② 2型炎症は寄生虫, アレルギーに Th2 細胞, ILC2 が反応, IL4・IL13 が IgE↑, IL5 が好酸球↑。
- ③ ユーカラ, ファセンラは IL5 阻害→好酸球↓, テュビックセントは IL4/13 阻害→IgE↓, テゼスパ・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(ユーカラ, 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 テュビックセントは IL4, IL13 ブロック、好酸球 $\geq 300$ で有効、ステロイド減量可能。好酸球↑あり。
- ⑦ テゼスパ・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 $\geq$ 150 は全 ACBs 可。<150 で FeNO $\geq$ 20 はテ<sup>セ</sup>ス<sup>パ</sup>イア、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なスーカラ、ファセンラ、デュピ<sup>ク</sup>セントだがデュピ<sup>ク</sup>セントは好酸球↑なので不可。
- ⑩ ACBs は $\geq$ 6 歳で。テ<sup>セ</sup>ス<sup>パ</sup>イア $\geq$ 12 歳。ACBs 1-2 年で中止→再発。6M 毎投与薬開発中。

ハーバードの 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<sup>コ</sup>ート, ブ<sup>テ</sup>ホル, フルティフォーム) 吸入→定期に。SMART !

SOB(short of breath、息切れ)と言えば以前、テレビで米国ドラマ ER を見ていましたところ、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  
[conference\\_2023\\_16.pdf](#)
- 喘息 (セミナー) [The Lancet, March 11, 2023](#) 西伊豆早朝カンファ  
[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 : メチル、ベネタリン、サルタノール、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  $\beta$ 2agonists)」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 はフルモテロール 1 択です。フルモテロール (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+フルモテロール製剤はシムビ<sup>コ</sup>ートかブ<sup>テ</sup>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<sup>コ</sup>ートのゾロのブ<sup>テ</sup>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、ブデホル、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)はもはや用いません。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つたらステロイド + LABA を隨時でなく 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 (随时) 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) ルベア (fluticasone+vilanterol)、アテキュラ (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 のメチルセレン酸吸入器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メチルセレン酸吸入器 (metered dose inhaler) を面白がって プッシュ・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。

まとめる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、ブデホル) 吸入とし、定期薬 (維持 : controller) 不要です！中等症、重症になつたらこれを 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↑。

デービット・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 でベッカムがサドー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コパでベッカムやカバーニョを見に行きました。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、そしてカバーニョの40mのロングショットでブラジルが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。英国人は決して奴隸にはならない」を繰り返し繰り返し歌っていて感動しました。これはギリス国歌に次ぐ愛国歌で1740年に作詞されたものです。トラファルガル海戦では戦艦ビクトリー号甲板上で開戦直前に英國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。ブリテン人は決して奴隸にはならない

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- $\gamma$ 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)」は免疫のバレキ役です。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土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ゲンから守る反応で 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↑) 、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 の軍港ボーフォートマスに行きました。

ここに 1805 年トラファルガル海戦の旗艦 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。

ボーフォートのフランス・スペイン連合艦隊は単縦陣で航行するのに対し英國海軍は π 型に 2 列で横から突入り敵艦隊を 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。

ネルソン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 21<sup>st</sup> 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。英國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ル広場ではネルソンの像が円柱の上に立っています。

ボーフォートは「海を支配できない限りギリスは倒せない」と考え、この海戦で負けたことで英國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 を產生します。

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。

トラファルガル海戦で開戦直前、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。

当初レツンは 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「皇國の興廢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たことがわかります。

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、粘膜產生、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おこりますが、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）のタラフレカル（トラファルガル）の戦いに英國の名将レツン氏の戦死せし船なるを以て、その故物遺書を藏しありて好古愛國のものは男女士庶を問はず來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）ならず英爽の氣、千載如生といふべし」

ソトソンに旅行する 2 週前、家内が英國 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 回しか行ったことがないそうで、たぶん小学校の遠足で訪れたのでしょう。

まとめると 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 產生、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↓, テュビ<sup>®</sup> ケントは IL4/13 阻害→IgE ↓, テゼス<sup>®</sup> アは 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壯觀でした。  
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、ミヤイカリ（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。以前漁師さんにカツオ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 ゾレア】

抗 IgE 治療の omalizumab(ゾレア)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。ゾレアは静注で 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  $\geq 30$  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。

ゾレア投与量は治療開始「前」の IgE と体重でまります。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 1500IU/ml、米国では喘息で 700IU/ml とされます。ゾ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) ですから皆様はゾ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/ $\mu$ L、FeNO < 19.5/billion で効果が低くなります。

血中好酸球数  $\leq 300$  では omalizumab、抗 IL-5 ACBs の効果は低いです。

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、南滿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 : デュピーケント】**

一方 dupilumab(デュピーケント)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 $\alpha$ で阻害します。「デュピーケントは IL-4 と IL-13 receptor 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 $\alpha$  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「ムンクの叫び」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戸書きの文鎮に使っております。

### **【抗 TSLP、テゼスパーアは炎症の中心を抑制】**

tezepelumab(テゼスパーア)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。テゼスパーア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ルチにはたらきます。

「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」。後述します。

テゼスパーアはこの 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。

まとめるとヌーカラ、ファセラは IL5 阻害して好酸球低下させ、デュピーケントは IL4, IL13 阻害、テゼスパーアは 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、

「あのー、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。」シャーロク・ホームズになつた気分でした。山梨の笛吹川流域はミツバチの寄生地でした。キーカラリーのミツバチはひどく小さく、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炎症で產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/ $\mu$ L
- ii) 呼気一酸化窒素 (FeNO : fractional exhaled nitric oxide)  $>$ 20ppb (parts per billion)
- iii) IgE (omalizumab, ゾレアはIgE $\geq$ 30IU/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(テゼペラム)とdupilumab(デュピュケント)はそうです。

また慢性副鼻腔炎でポリー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(ヌーカラ)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、和靈神社に参拝しました。小生高知に行った時、レターやこの和靈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のがんこ対決）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 $\geq$ 300cells/ $\mu$ 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(ヌーカラ) 61% (45–72) 128ml (25–232) 15万9891円/100mg/1ml

Reslizumab(国内未) 65% (51–74) 223ml (117–329)

Benralizumab(ファゼンラ) 43% (31–53) 146ml (82–206) 33万5309円/30ml/1ml

Dupilumab(デュピュ・クセント)67% (55–77) 230ml (150–310) 8万 4882円/300mg/2ml  
Tezepelumab(テゼ・スパ・イア)70% (60–78) 230ml (150–310) 16万 9058円/210mg/1.91ml  
Omalizumab(オマリズマブ) 2万 2218円/150mg/瓶

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

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

ヌカラと言うと小生、アイヌ民族叙事詩ユカラ (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歳の時にユカラと出会い研究を始めました。

南権太の舟ヨボッカ(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、人々に指さしてしゃべるので、グルグル線を引いたところ「ヘタ」と人々に言いだしたので「何?」が「ヘタ?」だと判るので。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ムラ。老人が仰天して「やい、お前たちは何度も教えて一人も覚えない。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。

(ユカラの人びと 金田一京助 平凡社)

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

抗 IL-5、抗 IL-5 受容体のカテゴリーには mepolizumab(ヌカラ)、benralizumab(ファセンラ)、reslizumab(国内未)があります。meprolizumab(ヌカラ)と reslizumab では発作回数減少は60%以上であり benralizumab(ファセンラ)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。ヌカラの効果は、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、ヌカラ、ファセンラの効果は低くなります(minimal)。

患者さんに南権太の柵丹村(現ボシニヤコウヴァ)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権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です。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。

### 【ヌーカラ、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、ヌーカラ)、ZONDA(benralizumab、ファセンラ)では、ヌーカラ、ファセンラとともにステロイドを減量あるいは中止できました。

SIRIUS(ヌーカラ)では血中好酸球数 $\geq 150 \text{ cells}/\mu\text{L}$ 、または過去1年間の血中好酸球数(1-year historic blood eosinophil count)  $\geq 300$ の患者でヌーカラ投与が行われ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)。

ヌーカラ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100mgです(ヌーカラ:国内100mg/1ml、1回100mgを4週毎)。

上記の権太生まれの患者さんから望郷権太(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。権太はとても美しいところでキー場まであったのには驚きました。何と権太医学専門学校が1943年に豊原市(現ユジノサハリンスク)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付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ました。

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。権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 $\geq 150$ 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30mg、4週毎投与しますが国内ではファセンラ(10mg/0.5ml、30mg/1ml)の適応は気管支喘息のみで12歳以上で1回30mg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。ヌーカラもファセンラも、トライアルやオーブ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「アヌ神謡集」1冊だけを遺し、ローマ字でカムイユカラ(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ったでしょう。

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露（ふき）とり蓬（よもぎ）摘み、紅葉の秋は野分に穂そろう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拜をしていたのでしょうか？

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

6. デュピ<sup>®</sup>ケントは IL4, IL13 ブロック、好酸球 $\geq 300$ で有効、ステロイド減量可能。好酸球↑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<sup>®</sup>ケントは IL-4、IL-13 受容体両者ブロック】

デュピ<sup>®</sup>ケント（dupilumab）は IL-4 と IL-13 receptor 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<sup>®</sup>ケントは好酸球数 $\geq 300$ 、FeNO 上昇群で有効、経口ステロイド減量可能】

QUEST trial（デュピ<sup>®</sup>ケント）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<sup>®</sup>ケント）を 200 mg、  
300 mg、プロテセボで 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 $\geq$ 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<sup>®</sup> ケントは抗 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 はプロセボ群に比し 140ml 増加しました。

前年に 2-3 回以上発作があり好酸球数 $\geq$ 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ナリス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ってお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<sup>®</sup> ケントで寛解に達したものは 15% 多く、プロ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<sup>®</sup> ケ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 du デュピ<sup>®</sup> ケントを継続した 1040 人の内 387 人 (37%) が寛解しましたが、プロ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、北海道で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かありました。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言われます。

【デュピケセ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】  
なおデュピケセ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ます。

デュピケセトは T2 病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。  
なおデュピケセ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。

古事記でニギハミコ（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、ここにニギハミコ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ーン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（ショーンコリーってかつらだったんかい！）。  
ショーンコリーは指宿（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、ニギハミコ（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（サノオハミコ）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過す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ケセト(dupilumab)は IL4 (IgE↑), IL13 (粘液分泌、気道過敏性) をブロックし、好酸球 $\geq 300$  で有効です。ステロイド減量が可能です。

7. テゼスパ<sup>®</sup>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。

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(テゼスパ<sup>®</sup>ア)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  
マルチにはたらきます。

「TSLP(thymic stromal lymphopoietin)はT2炎症の総元スイッチ(master switch)で  
あり多くのカセットの開始点」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。テゼスパ<sup>®</sup>アはこの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、こりや助かるなあ」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。

### 【テゼスパ<sup>®</sup>アは好酸球≥300でも<150でも有効、安全性問題なし】

テゼスパ<sup>®</sup>アの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スパ<sup>®</sup>アとプロテセボを投与しました(2021年)。テゼスパ<sup>®</sup>アはプロテセボ群  
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ほどテゼスパ<sup>®</sup>アの反応が良いと言うのです。

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スパ<sup>®</sup>アが最初」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<150cells/ $\mu$ L、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。

テゼスパ<sup>®</sup>ア投与した患者の 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ロテ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 $\geq$ 150 の場合、経口ステロイド減量は有意でした。

テゼスパ<sup>®</sup>アの安全性は、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ロテボと比較して 7%多く、特に血中好酸球高値、FeNO 高値例で多かったです。

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。

まとめるとテゼスパ<sup>®</sup>アは 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 $\geq$ 150 は全 ACBs 可。<150 で FeNO $\geq$ 20 はテゼスパ<sup>®</sup>ア、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、变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。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 $\geq$ 150 であれば全ての ACBs が使用可能です。  
好酸球数<150 でも FeNO $\geq$ 20 ならテゼスパ<sup>®</sup>アが使えますが 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/ $\mu$ L の時

FeNO $\geq$ 20parts/billion なら tezepelumab(テゼスパ)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→デュピタセント、テゼスパ、ヌーカラ、ファセンラ、reslizumab、ゾレア

●慢性特発性蕁麻疹(>6週持続)→dupilumab(デュピタセント), omalizumab(ゾレア)

●アトピー性皮膚炎、好酸球性食道炎、結節性痒疹→デュピタセント

●鼻ポリープのある慢性副鼻腔炎→デュピタセント、ヌーカラ、ゾレア、テゼスパ

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) : ヌーカラ、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ーカラ、ファセンラ、デュピタセントのみ」。

しかしデュピタセントは好酸球数↑とする可能性があるのでヌーカラとファセンラを使う。

テゼスパ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。

まとめると好酸球 $\geq$ 150 は全 ACBs 使用可能です。好酸球<150 で FeNO $\geq$ 20 ではテゼスパが使用可能ですが、FeNO<20 では無理です。ステロイド減量可能はヌーカラ、ファセンラ、デュピタセントのみですがデュピタセントは好酸球↑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ーカラ、ファセンラ、デュピタセントだがデュピタセントは好酸球↑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トライ・アンド・エラーでとっ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フツとした糸にします。板の端に穴を穿ち穴の一部は板（スギ、ヒキ、カリ、ヤガミ等と推定）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。切ったアザ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ヌーカラ、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。

まとめるとステロイド減量を考えた時はデュピクセントでなくヌーカラとファセンラの二つを考慮します。

テゼスパア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 $\geq 6$ 歳で。テゼスパア $\geq 12$ 歳。ACBs 1-2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ウカル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つた  
というのです。アヌ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きなつたので、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。ウカルバから14編の詞曲、10冊1000ページの  
アイヌテキス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畠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® アは 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
- ・デュビ® クセント (dupilumab) : 6 歳以上で中等重症喘息で eosinophilia, FeNO ↑, ステロイド使用者
- ・テゼスパ® ア (tezepelumab) : 12 歳以上の重症喘息
- ・オマリズマブ (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、アイスランドへ行ったのですが首都レキヤビックの近く、シクベトリル公園のアルマンギヤオに行きました。北米アーレートとユーラシアアー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、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 の怒濤の反復です。

- ① 軽症は発作時 【ステロイド +LABA】 (シムビコート, ブテホル, フルティフォーム) 吸入 → 定期に。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 ↓, デュビ® クセントは IL4/13 阻害 → IgE ↓, テゼスパ® 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 デュビ® クセントは IL4, IL13 ブロック、好酸球  $\geq 300$  で有効、ステロイド減量可能。好酸球 ↑ あり。
  - ⑦ テゼスパ® 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  $\geq 150$  は全 ACBs 可。  $< 150$  で FeNO  $\geq 20$  はテゼスパ® ア、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, デュビ® クセントだがデュビ® クセントは好酸球 ↑ なので不可。
  - ⑩ ACBs は  $\geq 6$  歳で。テゼスパ® ア  $\geq 12$  歳。ACBs 1-2 年で中止 → 再発。6M 毎投与薬開発中。