
総説

成人気管支喘息の診断と治療 最近の動向 —重症喘息に対する治療を含めて—

今泉和良*

抄録

気管支喘息はその病態の中心である気道炎症の理解が進み、特に重症喘息を中心に病態の多様性が注目されている。治療面では吸入ステロイド (ICS) の重要性がますます強調されると共に、短時間作動型 β 2作動型気管支拡張剤 (LABA) の単独使用は軽症の病態においても推奨されない。ICS-LABAに加えて長時間作動型抗コリン薬 (LAMA) の喘息治療への応用も進んでいる。重症例の治療としてIgEやサイトカインに対する抗体(生物学的製剤)が臨床導入され大きな臨床効果を示すと共に、その適応や使い分けについて未解明の事項が浮き彫りになっている。さらに気管支サーモプラスティは欧米のガイドラインでは研究途上のものとして扱われているが、すでに日常臨床に導入され改善例も経験される中、有効例に対する機序の解明や正しい患者選択に今後の臨床課題を残している。

Abstract

Recent advances in understanding the pathophysiology of severe bronchial asthma have brought a new type of therapy, so-called “biologics,” including anti-IgE, anti-IL-5, anti-IL-5R, anti-IL4R α , and anti-TSLP. Although Inhaled corticosteroid (with long-acting beta-agonist) is an unchanged essential treatment for asthma, inhaled long-acting muscarinic receptor antagonists and biologics should be considered for further treatment steps. Bronchial thermoplasty is another promising therapeutic strategy for severe asthma with non-Th2 phenotype or biologics refractory symptoms.

* 藤田医科大学 呼吸器内科学

(いまいずみ かずよし)

キーワード：気管支喘息、重症喘息、難治性喘息、生物学的製剤、気管支サーモプラスティ

1. はじめに 気管支喘息の病態理解と治療の変遷

この30-40年で気管支喘息の病態研究や治療は長足の進歩を遂げた。筆者が研修を始めた1980年代には呼吸器病棟の入院の多くを喘息重積発作症例が占めており、重積発作の治療管理は呼吸器内科医の腕の見せ所であった。当時は喘息重積発作で救急外来に搬送され、気管挿管されるも窒息死されてしまう症例も時に遭遇した。ちょうど、その頃から気管支喘息病態の本態が好酸球の気道炎症であることが報告されるようになり、吸入ステロイド薬 (inhaled corticosteroid; ICS) が市場には登場していたが、吸入を効率よく気道に到達させる方法が未熟であったこともあり、現在のようない治療の主役には、まだなっていなかった。ステロイドの局所使用ということの理解が進んでいなかったこともあると思うが、全身ステロイドは今よりも頻繁に使用されており、筆者の感覚では吸入ステロイドの有効な使用法がわからなかったという実感である。その後、現在も時に使用する“スプレー”という吸入補助具が臨床現場に登場し、喘息治療は一変した。吸入ステロイドを効率よく吸入することで、それまで入院していた喘息患者は外来でコントロールできるようになり、気づいた時には病棟患者の多くは肺癌症例が占めるようになっていた。その後、ICSの製剤も定量噴霧式 (pMDI) に加えてドライパウダー吸入が登場し、レギュラー使用を前提として長時間作用型 β_2 作動薬吸入薬 (long acting beta-agonist; LABA), ICSとLABAの合剤吸入 (ICS-LABA) が登場し喘息の根幹は吸入療法になっていった。しかし、このように高い治療効果を示すICS-LABAの定期吸入が普及してきた現在でも、我が国の喘息死はゼロになっておらず、様々な治療を行っても日常生活の遂行が困難な状態に置かれている難治性 (重症) 喘息症例が存在している。喘息治療は現在、そのような残された重症患者群に対する病態と治療を見直すことによって、喘息あるいは気道アレルギーに対する病態の理解が深まると共に、新規の薬剤や治療法が導入されている過程にある。

2. 喘息の診断と治療効果の評価

最近では、気管支喘息の病態は単一ではなく、様々なバリエーションがあり、いわば一つの症候群であるという考え方が一般的である。個々の症例に対する治療もワンパターンの治療で全てfitするものではなく、常にアセスメントと見直しを繰り返しながら治療目標を達成することが重要とされる。気管支喘息には確立した診断基準というものがない。病態の根本は気道炎症であり、多くの場合、気道過敏性があるが、これを証明するのは簡単ではないし、炎症と気道過敏性が証明されないからと言って喘息を否定することもできない。結局、現在でも喘息の診断は、特徴的な症状 (夜間から明け方に起きやすい呼吸困難と喘鳴発作、無症状期をはさんで反復する症状) 及び可逆性のある気道閉塞 (β_2 刺激薬で有意に改善する一秒量、大きく変動するピークフロー値、ICS治療を続けることで改善する一秒量) の2点を重要視して、気道狭窄を来す他疾患を除外しながら総合的に診断するしかない。喘息の診断は特に初診時が重要であり、さまざまな治療が入った後では診断は難しくなる。初診時聴診での wheezes の聴取は喘息を想起させる重要な所見だが、発作間欠期には聴取できないこともある。昨夜、喘鳴発作があったと患者が訴える時にさえ、異常呼吸音が聴取されないこともあるが、このような時には背部聴診で強制呼気を行わせると咳嗽を誘発し wheezes あるいは rhonchi が聴取できることがあり、診断のヒントとなる。また2013年に保険適用となった呼気一酸化窒素濃度測定 (fractional exhaled nitric oxide (F_{ENO}); 呼気NO) は好酸球気道炎症やアトピー性炎症で高値 (22ppb以上) になり、喘息の有力な診断ツールである。しかしCOPD合併などで上昇しない喘息症例もあり、他のアトピー疾患でも上昇するので必要十分の検査ではないことには注意が必要である。

喘息の治療の目標は、症状が消失し支障なく日常生活ができること、慢性の気流障害を残さないこと、及び急性増悪を防ぐことであり、その達成のため治療遂行の上で2つの重要な視点が提唱さ

れている。一つは症状のコントロールの程度を正確に評価すべき点である。「まあまあです」、とか「いいですよ」などの患者の適当な返答にはコントロール不良な症状残存があると考えべきで、喘息コントロールテスト (Asthma control test ACT)¹⁾、Asthma Control Questionnaire (ACQ)²⁾などの問診リストが有用である。これらの問診表の特長は喘息による仕事や日常生活に及ぼす支障度や症状出現の頻度を具体的に尋ねている点にある。もう一つの重要な視点は喘息の増悪(いわゆる発作)を起こしやすいリスク因子を評価することである。喘息コントロールの悪い症例が増悪を起こしやすいことは当然だが、症状が安定している症例でも重症増悪を引き起こすこともある。特に過去1年間に増悪があった症例、短時間作動型 β_2 刺激薬 (short acting beta-agonist ; SABA) を頻回に使用する症例、ICSのコンプライアンスが悪い症例、末梢血好酸球数増多や呼気NO高値が見られる症例、一秒量が低い症例、経済的あるいは精神的に問題を抱えている症例、肥満・胃食道逆流・慢性副鼻腔炎・食物アレルギーを合併する症例で増悪リスクが高い。これらの症例ではICSを基本とする治療薬を適切に継続使用し、症状、増悪リスクに応じて下記に述べる治療強度(治療step)を上げることも考慮する。

3. GINAガイドライン(2022)における基本的な喘息治療戦略

喘息の国際的ガイドラインであるGlobal Initiative for Asthma (GINA) 2022³⁾では、従来からのガイドラインと同様に毎日の症状、夜間の発作を参考に治療ステップを決定してICSを低容量から中等量～高容量に増量しつつ、ICS-LABAを基本薬として、ロイコトリエン受容体拮抗薬、長時間作動型抗コリン薬 (long acting muscarinic receptor antagonist ; LAMA) の追加を考慮してゆくことが基本方針となっている。最近のGINAで強調されているのは、軽症喘息で気管支拡張剤吸入の頓用使用で症状コントロールできる症例 (Step 1) においても、必ずICSを併用するよ

う強く推奨することである。これは短時間作動型 β_2 作動薬 (SABA) の単独使用は、いかなる状況でも推奨しないということでもある。この方針に沿ってICSとformoterolの合剤 (ICS-formoterol) 吸入を初期から頓用 (As-needed) 使用することが第一の推奨となっている。formoterolはLABAであるが、作動発現時間が早く、 β 受容体に対するfull agonistであり一部の受容体を占拠するだけで100%効果を発揮するため繰り返し投与しても脱感作されない。このためICS-formoterol 1剤型で、発作寛解のための頓用 (reliever) としても、定期維持療法としてのcontrollerとしても使用する Maintenance and reliever therapy (MART) が可能となる (図1)。ただし、我が国でMART (Single-inhaler maintenance and reliever therapy ; SMARTとも呼ばれる) が認められているのは Budesonide-formoterolの剤型のみである。GINAでは代替法として頓用ではSABAを使用し、他のICS-LABA製剤の定期吸入を中心に治療する方法も第2推奨としているがその場合もSABA使用時には必ずICSを併用することを必須条件としている (図1)。また、我が国の喘息ガイドライン (喘息予防・管理ガイドラインJGL2021) では比較的早い段階からのLAMAの導入が推奨されている (我が国のガイドラインは全体のステップが4段階でそのステップ2から) ことが特徴的である⁴⁾。特に近年ICS-LABA-LAMAの3剤配合剤が市場導入され、比較的早いステップから使用しやすい状況になったと思われるが、3剤配合剤の最適な導入のタイミングについては今後の課題である。そして、これらの治療を行っても難治性の重症喘息については (GINAのSTEP5、JGL2021のステップ4)、次項で述べる重症喘息としての評価と生物学的製剤などの新規治療戦略を考慮する。

4. 重症喘息(難治性喘息)

重症喘息と決めつける前に

重症喘息の診療で、最初に再評価すべき事は本当に喘息で診断は正しいのかという事と、治療の

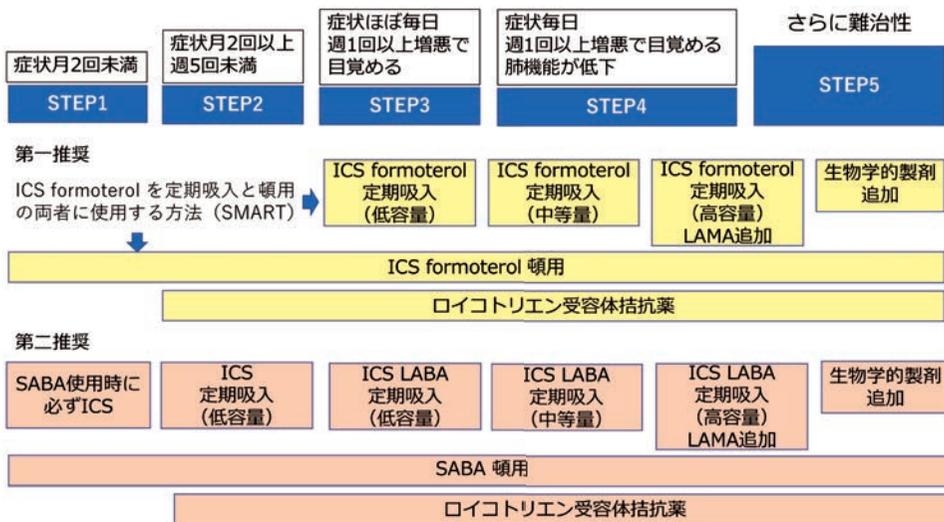


図1 Global Initiative for Asthma (GINA) 2022の推奨する喘息治療戦略

軽症喘息であっても吸入ステロイド (ICS) の重要性が強調され発作寛解頓用に SABA を使用するときも ICS の併用を必須としている。ICS-formoterol を頓用にも定期吸入にも使用する Maintenance and reliever therapy with ICS-formoterol (MART) が推奨第一になっている。

ICS : inhaled corticosteroid, SABA : short-acting beta-agonist, LABA ; long-acting beta-agonist, LAMA ; long-acting muscarinic receptor antagonist, SMART ; Single-inhaler maintenance and reliever therapy. (文献3より著者改変)

根幹である吸入療法が正しく行われているかの2点である。診断の見直しにおいては、喘息症状を呈する特殊病態であるアスピリン不耐症 (アスピリン喘息, aspirin (NSAIDs ; nonsteroidal anti-inflammatory drugs) exacerbated respiratory disease : A(N)ERD)、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症 (allergic bronchopulmonary aspergillosis : ABPA)、好酸球性肉芽腫性血管炎 (eosinophilic granulomatous polyangiitis ; EGPA) の鑑別診断は重要である。これらの病態の詳細は本稿では紙面の制限上触れないが、A(N)ERDはNSAIDs使用で誘発される喘息発作を特徴とし、中年女性に多く副鼻腔炎の合併が多い。ABPAはアスペルギルスに対するIgE、IgG抗体の陽性と好酸球増多があり胸部CTで高い陰影濃度を呈する高粘稠度の好酸球性粘液栓を認める。EGPAでは好酸球増多を伴う血管炎症状 (神経症状) の存在が診断のきっかけになり得る。いずれも喘息難治化の背景として注意すべき疾患である。その他にも好酸球性副鼻腔炎、喫煙COPD

の合併、睡眠時無呼吸症候群、胃食道逆流症なども難治化に関連する合併症として注意が必要である。さらに、忘れてならないのは、気道を閉塞する腫瘍性疾患である。気管に発生する低悪性度腫瘍 (腺様嚢胞がん、カルチノイドなど) は比較的若年者に発生することもあって、長期間難治性の喘息と誤診されていることもある。難治性喘息症例では少なくとも一度は、胸部CTで腫瘍を含む物理的な気道閉塞をきたす疾患を除外しておく必要がある。

もう一つの重要な点は、喘息治療の根幹である吸入療法が正しく行われているかを再度確認することである。吸入療法は内服と違って一般的に難しい治療法であり、特に高齢者にとっては理解が難しい。一度、理解したと思い込んでいても、長期間、第三者のチェックを受けずに吸入を続行している間に、すっかり自己流となり、驚愕するような誤った吸入方法に陥ってしまっていることもある。さらに製剤によって吸入デバイスが異なっており、医療者でさえ、その操作を覚えるのが大

吸入指導の重要性

吸気時の口の形

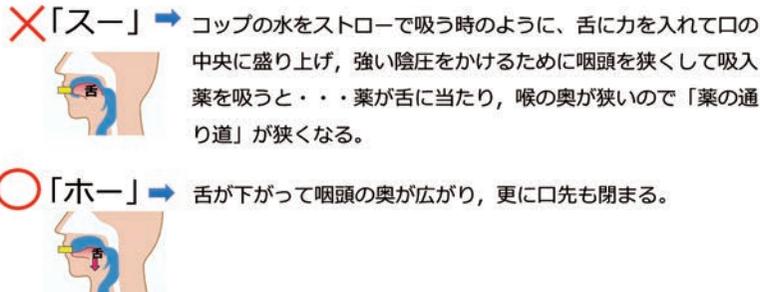


図2 吸入指導の重要性(ホー吸入)

吸入を行う際の舌の形の指導が重要で“ホー”と発声するような形(舌を下げた形)で吸入を行うことが重要である。(藤田医科大学名誉教授 堀口高彦先生から供与)

変である。このような多様な吸入療法を指導する上で、重要なことの一つと考えられるのが吸入時の舌の形である(図2)。舌を下げて丸い形を作り“ホー”と発声するような形を作ったまま吸い込むいわゆる“ホー吸入”は簡単で指導しやすい吸入法の一つである⁵⁾。

重症喘息の病態と治療(生物学的製剤)

喘息患者の内、5-10%が重症喘息であるとされており⁶⁾、我が国の喘息患者数は約1000万人と推計されているので重症喘息患者は50万人以上いることとなり、少なく見積もっても10万人以上の重症喘息が臨床現場で問題になっていると考えられる。重症喘息は難治性喘息と同義であり、高容量吸入ステロイドを含む複数の長期管理薬を用いてもコントロール困難な喘息と定義される。具体的にはGINAのガイドラインの治療Step5、JGLガイドラインの治療Step4に合致する症例(症状・増悪コントロールのため全身ステロイド治療を必要とし、生物学的製剤の適応を考慮する症例)と考えることができる。重症喘息では、重症化の背景にある病態を考慮したフェノタイプが提唱されているが(若年発症アレルギー型重症喘息、肥満合併型重症喘息、成人発症好酸球優位型重症喘息など)、臨床像と背景にある炎症像の関連は複雑である。実臨床では重症喘息に

対して全身ステロイドを使用することは、その副作用の大きさから極力避けたいというニーズがあり、喘息病態に関与するIgEやサイトカインに対する抗体(生物学的製剤)の開発・市場導入が進んでいる。それと共に喘息病態を気道炎症のタイプ別に理解し、最適な治療を模索しようとする方向にあり、多くの知見が報告されている。喘息病態の中心は従来からTh2細胞が産生することが知られているIL4、IL5などのサイトカインの働きを代表とするType2炎症であるが、これには、Th2リンパ球、好酸球、マスト細胞、自然リンパ球ILC2などが相互に作用し合い、IgEの関与する炎症と好酸球による炎症が様々なバランスで関与している。特に好酸球性炎症においては、多量のIL-5を産生しステロイドによる制御を受けにくいILC2の存在が近年注目されている。また、非Type2炎症としてTh17細胞の関与する好中球性炎症や、炎症の遷延と関連した構造変化も関与して、重症喘息の病態をさらに複雑にしている(図3)。これらのいずれの炎症にも気道上皮から、アレルゲン、感染、刺激物質などのトリガーで産生されるthymic stromal lymphopoietin (TSLP)、IL-25、IL-33が重症喘息の炎症病態形成に重要であることも知られている⁸⁾。こうした重症喘息の病態に関与する因子を直接阻害して炎症を改善させるのが生物学的製剤であり、現在まで抗IgE抗

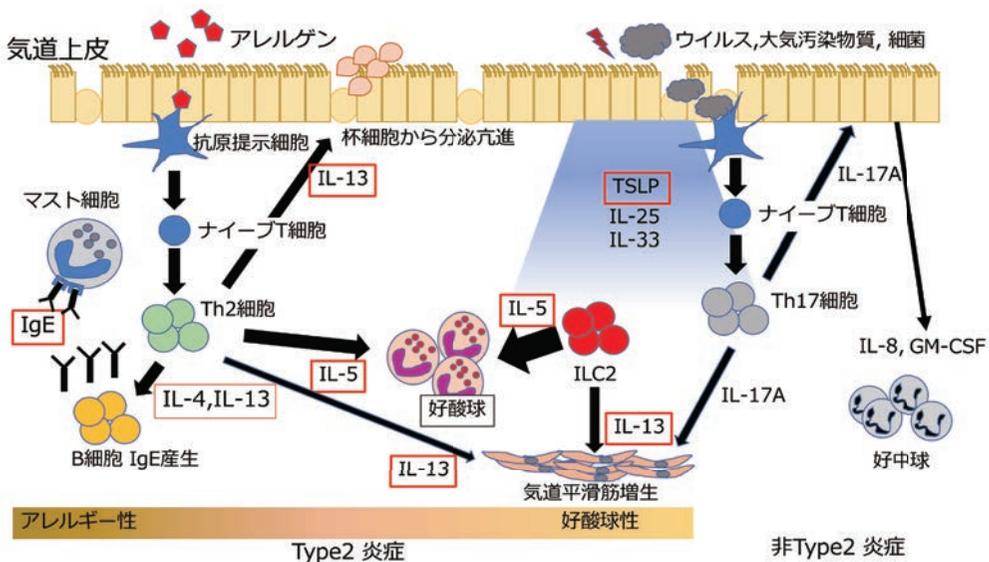


図3 重症喘息における気道炎症の病態

重症喘息の炎症病態には、Th2リンパ球、好酸球、マスト細胞、自然リンパ球ILC2などが相互に作用し合い、IgEの関連する炎症と好酸球炎症が様々なバランスで関与しているType2炎症とTh17細胞の関与する好中球性炎症で代表される非Type2炎症、平滑筋増生による構造変化も関与して、複雑な病態を形成する。気道上皮から、アレルゲン、感染、刺激物質などのトリガーで産生される thymic stromal lymphopoietin (TSLP), IL-25, IL-33も病態形成に重要である。現在あるいは近日中に使用可能な生物学的製剤が阻害する抗体・サイトカインを赤枠で囲んで示した。(Brusselle G, et al. Ann Am Thorac Soc. 2014 ; 11 Suppl 5 : S322. から著者改変)

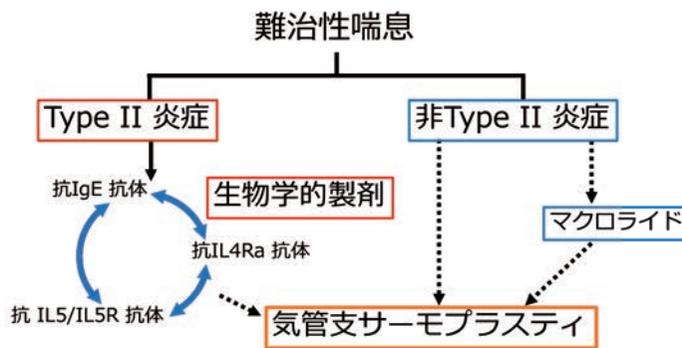


図4 JGL 2021における重症(難治性)喘息の治療戦略

JGL2021ではType2炎症に起因する例と非Type2炎症に起因する例に分け、対応する薬剤が示されている。Type2炎症主体の重症喘息に対する各種生物学的製剤は効果が認められない場合は適応に応じて他の生物学的製剤に切り替えることも考慮される。また非Type2炎症に起因する重症喘息の治療あるいはType2炎症症例でも生物学的製剤の無効例などに気管支サーモプラスティの適応の可能性も示唆されている。(喘息予防・管理ガイドライン2021, P116から著者改変)

体(オマリズマブ)、抗IL-5抗体(メポリズマブ)、抗IL5受容体 α 抗体(ベンラリズマブ)、抗IL4受容体 α 抗体(デュピルマブ)が我が国でも臨床導入され、さらに最近になり、抗TSLP抗体も市場導入された。臨床的に気道炎症がType2炎症であることを示すバイオマーカーには、血清IgE濃度、血中好酸球数、呼気NO(F_{ENO})、喀痰中好酸球などが挙げられるが、残念ながら、これらのバイオマーカーのみで炎症病態の主役(Type2の炎症のみが強いのか、あるいはType2炎症の中でIgEの関与が中心なのか好酸球性炎症が中心なのか)を単純に決定することは難しいことが知られており、重症喘息の半数でバイオマーカーに基づいたフェノタイプが経過中に変化することも報告されている⁷⁾。個々の症例の気道炎症像は、バイオマーカーに加えて上述の臨床フェノタイプや治療反応性などを統合して判断する必要がある。JGL2021では重症喘息の治療戦略を考慮するにあたって、病態をよりシンプルにType2炎症と非Type2炎症に分け、Type2炎症主体と考えられる重症喘息では生物学的製剤の使用を考慮し、効果に応じて各製剤の変更も考慮する戦略を示しており、臨床に即したガイドラインになっている(図4)。一方で非2型炎症が重症化の主因と考えられる症例についてはマクロライド抗菌薬の少量長期使用や後述する気管支サーモプラスティの適応を

考慮するとされている。

重症喘息の治療としての気管支サーモプラスティ

気管支サーモプラスティ(Bronchial thermoplasty: BT)は気管支鏡下に気管支壁に高周波カテーテルを押し当てて加熱し、肥厚・肥大した気管支平滑筋を減少させ、喘息増悪による気管支収縮を抑制する内視鏡的治療手技である。上述のGINAのガイドラインでは非2型炎症の難治例に対して、考慮しても良いが長期の予後や安全性についてエビデンスが未だ十分でないので、あくまでもregistryの中で考慮すべきとされている。しかし、2007年に最初の無作為化比較試験が報告されてから、国内外で多くの報告がなされ、我が国でも2015年から保険適用となり施行症例が増加している。JGL2021では上述のように、非2型炎症の重症喘息への適応だけでなくType2炎症でも生物学的製剤の効果が見られない症例に対しての適応の可能性も示されている。具体的には気管支鏡で視認できる気管支(およそ3-10mm径の気管支)に対してバスケット型のカテーテルを気管支壁の3点に接触させて、位置を少しずつずらしながら、10秒間の通電を繰り返す比較的簡単な手技である(図5)。右下葉気管支、左下葉気管支、両側上葉気管支の3回のセッションに分



図5 気管支サーモプラスティの実際

当院では深鎮静で気管挿管下に施行している。バスケット型の3脚鉗子を開き気管支壁に軽く押し当て10秒間通電することで65度のablationが行われる。

けて行い、右の中葉気管支には手技を行わない。2010年に発表されたAIR2試験ではコントロールとして同じカテーテルを用いながら通電をしない“sham control”を用いた二重盲検下にBTの効果を検証しており、BT後52週までの観察で、救急外来受診頻度を82%、喘息悪化による日常生活の支障を62%、全身ステロイド投与を32%減少することが示されている⁹⁾。さらにAIR2試験はその後のフォローアップデータも報告されており、これらの効果が5年後も維持されていることが示されている¹⁰⁾。BTが臨床効果を表す機序については、いくつかの説があり十分に解明されているとは言い難いが、BTを施行した気管支の平滑筋量の減少、神経終末の数の減少(いわゆるdenervation効果)などの機序が考えられている。BTは上述のように症状改善や増悪抑制については多くのエビデンスがあるが、一秒量などの肺機能や気道過敏性、呼気NOなどの指標は改善しないことが多くの報告で一致した知見である。こうした客観的指標の改善データが乏しいところから、現在でもBTの効果についてplacebo効果が否定できないとする議論もある。安全性については、BTを施行した気管支の一過性の炎症、喘鳴の悪化、無気肺などが発現するが、呼吸器内視鏡専門医であれば、概ね安全に施行できる手技である。今後も、生物学的製剤の非適応症例あるいは無効症例を中心に施行されてゆくとと思われる。

結語

気管支喘息はその病態の中心である気道炎症の理解が進み、特に重症喘息を中心に病態の多様性が注目されている。治療面では吸入ステロイドの重要性がますます強調されると共に、短時間作動型 β 2作動型気管支拡張剤の単独使用は軽症の病態においても、もはや推奨されなくなった。重症例の治療としてIgEやサイトカインに対する抗体(生物学的製剤)が臨床導入され大きな臨床効果を示すと共に、その適応や使い分けについて未解明の事項が浮き彫りになっている。さらに気管支サーモプラスティは欧米のガイドラインでは研究

途上のものとして扱われているが、すでに日常臨床に導入され改善例も経験される中、有効例に対する機序の解明や正しい患者選択に今後の臨床課題を残している。

本稿に利益相反(COI)はありません。

<参考文献>

- 1) Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, et al. : Development of the asthma control test : a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol.* 2004 ; 113 : 59-65.
- 2) Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, et al. : Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J.* 1999 ; 14 : 902-907.
- 3) Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2022. Available from www.ginasthma.org
- 4) 一般社団法人日本アレルギー学会喘息ガイドライン専門部会監修：喘息予防・管理ガイドライン2021. 2021, 協和企画, 東京.
- 5) Horiguchi T, Kondo R. : Determination of the preferred tongue position for optimal inhaler use. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018, 6 : 1039-1041. e3.
- 6) Chung KF, Wenzel S ; European Respiratory Society/ American Thoracic Society Severe Asthma International Guidelines Task Force. From the authors : International European Respiratory Society/American Thoracic Society guidelines on severe asthma. *Eur Respir J.* 2014 ; 44 : 1378-1379.
- 7) M Kupczyk, B Dahlén, P J Sterk, et al. : Stability of phenotypes defined by physiological variables and biomarkers in adults with asthma. *Allergy.* 2014 69 : 1198-1204.
- 8) Brusselle G, Bracke K. : Targeting immune pathways for therapy in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc.* 2014 ; 11 Suppl 5 : S322-328.
- 9) Castro M, Rubin AS, Laviolette M, et al. : Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma : a multicenter, randomized, double blind, sham-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 ; 181 : 116-124.
- 10) Wechsler ME, Laviolette M, Rubin AS, et al. : Bronchial thermoplasty : long-term safety and effectiveness in patients with severe persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2013 ; 132 : 1295-1302. e3.