

3. Clinical remissionを目指す実践的喘息診療

東京女子医科大学内科学講座呼吸器内科学分野

多賀谷悦子

Key words : 喘息, 2型炎症, treatable traits, biologics, clinical remission

はじめに

1990年代初めに、喘息の基本病態が気道の慢性炎症であることが国際コンセンサスレポートに記載され、1993年には、我が国のガイドラインにおいて抗炎症薬の吸入ステロイド (inhaled corticosteroids : ICS) が治療の第一選択薬となった。2000年代にはICS/長時間作用性 β_2 刺激薬 (long-acting β_2 agonist : LABA) による治療が主体となり、また、喘息の気道では迷走神経過緊張状態であることから、アセチルコリン (Ach) による気道収縮や粘液分泌亢進を抑える作用のある長時間作用性抗コリン薬 (long-acting muscarinic antagonist : LAMA) が吸入薬として加わり、ICS/LABA/LAMAのトリプルセラピーも行われるようになり、喘息コントロールが良好となるとともに、喘息死も減少してきた。

しかし、高用量ICSに複数の長期管理薬を併用してもコントロール不良な患者が存在し、そのような患者では、喘息の診断が正しいか、服薬アドヒアランスの確認や吸入手技が適切かを検討する。さらに、合併症や併存症の治療および増悪因子を排除しても症状が残存する場合、重症喘息と判断する。重症喘息は、全喘息患者の5~10%程度存在し、重症でコントロール不良群

では全身性ステロイドの投与が行われている患者の割合が高く、ステロイド関連の有害事象やそのために費やされている医療費が高いことが問題となっている。

一方、喘息は多様な病像を示す疾患であることより、近年、フェノタイプや分子レベルやエンドタイプによる分類が行われるようになった。そして、最適な治療を行うための患者の臨床的特性、いわゆるTreatable traitsに基づいた治療を行うことの重要性が指摘されている。このTreatable traitsは、呼吸器の閉塞性肺疾患に対して初めて適応された概念である。また、重症喘息の気道病態において、獲得免疫のみならず自然免疫の関与が注目され、ヘルパーT2細胞 (T helper cell type 2 : Th2) と2型自然リンパ球 (group 2 innate lymphoid cell : ILC2) が関与する2型炎症 (type 2 inflammation) の重要性が指摘され、診断においては2型炎症のバイオマーカー (末梢血好酸球数、血清IgE抗体、呼気中一酸化窒素 (fractional exhaled nitric oxide : FeNO)) の測定を行い、治療においては2型炎症を標的とする生物学的製剤が使用されるようになった。

このように、多様性のある喘息において、分子レベルや遺伝子レベルの病態解明が進み、個別化医療が導入されてきたことで、近年、臨床的寛解を目指すという方向性が示されてきたことを鑑み、実践的喘息診療について概説する。

略歴は136頁に記載

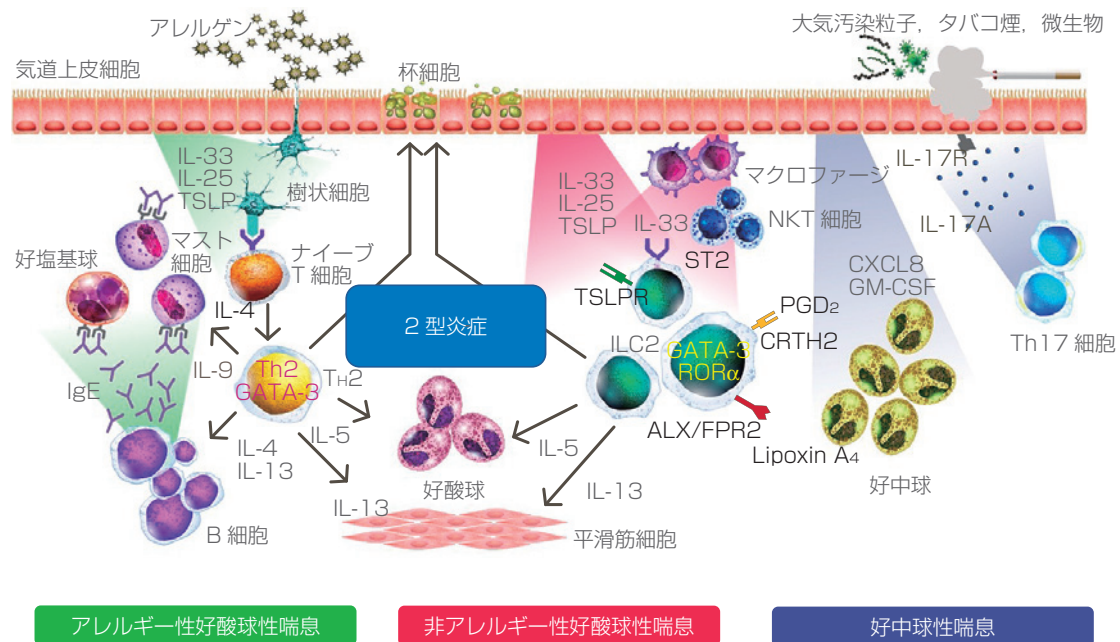


図 1. 喘息における気道炎症フェノタイプの分子病態 (文献1より引用 一部改変)

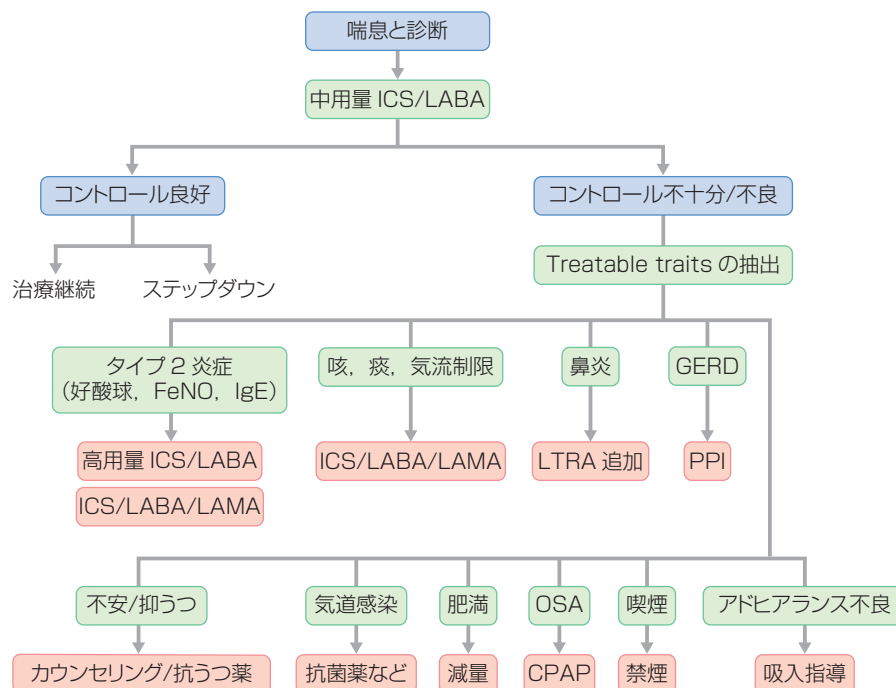
1. 喘息の気道炎症の分子病態 (2 型炎症と非 2 型炎症) (図 1)¹⁾

従来、喘息の病態において、アレルゲンに特異的な反応を起こす獲得免疫が重要と考えられていた。アレルゲンが生体内に侵入すると、マクロファージ、樹状細胞などの抗原提示細胞は、貪食し抗原特異的CD4⁺T細胞が活性化され、IL-4の作用によりTh2細胞に分化する。Th2細胞から産生されるIL-4, IL-5, IL-13などの2型サイトカインは、喘息の病態形成や増悪に中心的な役割を担っている¹⁾。IL-4とIL-13はB細胞のクラススイッチを誘導し、IgE抗体の産生を促進する。IgE抗体は肥満細胞や好塩基球の表面に結合し、アレルゲンの曝露により活性化された肥満細胞や好塩基球は脱顆粒により、ヒスタミン、ロイコトリエン、プロスタグランジンなどの炎症性メディエーターを放出し、即時型アレルギー反応が起こる。IL-5は好酸球の活性化や生存を延長し、IL-13は気道上皮の杯細胞過形成、粘液産

生亢進や平滑筋収縮およびリモデリングを促進する。

そして、2010年に茂呂、子安らによりnatural helper (NH) cellが発見され²⁾、NH cellは抗原受容体を発現しておらず、抗原特異性を持たない細胞で、アレルゲンの曝露によらない、環境要因(冷氣、感染、喫煙、大気汚染など)による自然免疫に関与しており、後にILC2と呼ばれるようになった。また、様々な環境要因により気道上皮障害が起こると、アラミンと呼ばれる上皮由来のサイトカインであるIL-33, thymic stromal lymphoprotein (TSLP), IL-25が産生され、ILC2を活性化しIL-5およびIL-13の産生を誘導し気道炎症を惹起する。これにより、喘息が悪化し重症化することが解明されている。喘息患者では、Th2やILC2が関与する2型炎症を呈する患者が半数以上を占めている。

一方、好中球性気道炎症が優位な非2型(non-type 2 inflammation)喘息患者が10~20%存在する。好中球増加にはIL-17の関与が言われてお



※コントロールの評価は「ACT」で行う（コントロール不良：20点未満，コントロール不十分：20～24点）
 ICS：吸入ステロイド薬，LABA：長時間作用性 β_2 刺激薬，LAMA：長時間作用性抗コリン薬，
 LTRA：ロイコトリエン受容体拮抗薬，OSA：睡眠時無呼吸，CPAP：持続陽圧気道圧，GERD：胃食道逆流症，
 PPI：プロトンポンプ阻害薬
 タイプ2炎症（末梢血好酸球数 $\geq 300/\mu\text{L}$ ， $\text{FeNO} \geq 50$ ppb，家塵（ハウスダスト），ペットなどの特異的IgE陽性など）

図2. 喘息治療のフローチャート（成人）（文献4より引用，一部改変）

り，気道上皮にIL-17が作用することや，エンドトキシンなどの刺激でIL-8が産生されることで好中球が誘導される．IL-17産生には，Th17細胞や自然リンパ球のgroup 3 innate lymphoid (ILC3)が関与している．好中球性と好酸球性の混在した病態も報告されており，まだ，解明されていない部分も多い．

2. Treatable traitsによる治療方針

喘息治療の長期管理薬による治療方針として，従来のガイドラインでは段階的治療が用いられている．ステップ1～4と重症になるに従いICS用量増加と気管支拡張薬のLABAやLAMAの追加やロイコトリエン受容体拮抗薬を追加し治療を強化する³⁾．未治療の場合には，初期治療として中用量のICS/LABAの投与が推奨されている^{3,4)}．

最近では，喘息の多様性を考慮した個別化治療として最適な治療を行うために，患者の個々の病態や臨床的特性，いわゆるTreatable traitsに基づいたアプローチが推奨されている⁴⁾（図2）．Treatable traitsは，①肺の特徴（好酸球性炎症，気流制限，粘液分泌亢進など）②全身の特徴（肥満，睡眠時無呼吸症候群，不安・うつなど）③行動や環境に関連する特徴（喫煙，アレルゲン・大気汚染曝露など）に分類される⁵⁾．ガイドラインに基づく標準治療を補完しTreatable traitsアプローチを行うことで，患者ごとの特性に応じた治療により治療効果の向上が得られ，不要な治療を避けることで副作用のリスクが軽減され，医療資源の効率化にもつながることが期待されている．

表 1. 喘息の慢性管理 生物学的製剤 (文献 4 より引用, 一部改変)

	抗 IgE 抗体	抗 IL-5 抗体	抗 IL-5Rα 抗体	抗 IL-4Rα 抗体	抗 TSLP 抗体
一般名	オマリズマブ	メボリズマブ	ベンラリズマブ	デュピルマブ	テゼベルマブ
適応年齢	6 歳以上	6 歳以上	15 歳以上	12 歳以上	12 歳以上
商品名	ゾレア	ヌーカラ	ファセンラ	デュピクセント	テゼスパイア
基本的な対象	アトピー型重症喘息 (通年性吸入抗原感作例) で血清総 IgE 値 30 ~ 1,500IU/mL	重症喘息で血中好酸球数 150/μL 以上または過去 12 か月間に 300/μL 以上	重症喘息で血中好酸球数 150/μL 以上または過去 12 か月間に 300/μL 以上	重症喘息で血中好酸球数 150/μL 以上または FeNO 25ppb 以上, 血清総 IgE 値 167IU/mL 以上	バイオマーカーに関わらず重症喘息
増悪抑制効果	◎	◎	◎	◎	◎
ステロイド減量	○	◎	◎	◎	△
呼吸機能改善	○	◎	◎	◎	◎
依存症への保険適用	特発性慢性蕁麻疹・季節性アレルギー性鼻炎	好酸球性多発血管炎性肉芽腫 (300mg) 好酸球性副鼻腔炎	好酸球性多発血管炎性肉芽腫	アトピー性皮膚炎・鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎, 特発性慢性蕁麻疹, 結節性痒疹	
重症喘息への投与法	体重と血清総 IgE 値から投与量と間隔を決定 (4-1-10 表 4-9, 表 4-10)	100mg, 4 週毎 小児 (6 歳以上 12 歳未満): 40mg, 4 週毎	30mg を当初 3 回 4 週毎, その後は 8 週毎	初回 600mg, その後は 1 回 300mg を 2 週毎	210mg, 4 週毎
自己注射	○	○		○	○

3. 重症喘息

2014 年に ERS (欧州呼吸器学会) と ATS (米国胸部学会) の国際ガイドラインにおいて, 重症喘息の定義は, 「コントロール不良にならないために, Global Initiative for Asthma (GINA) の Step 4~5 の治療 (高用量の ICS と LABA, LTRA, テオフィリン除放製剤), または全身性ステロイドを前年の 50% 以上の期間必要とする, あるいは, 以上の治療を行ってもコントロール不良の患者」と報告された⁶⁾. その後, 服薬のアドヒアランスや吸入手技に問題がなく, 併存症の管理も十分になされている状況で, 高用量 ICS に加えて他の抗喘息長期管理薬による治療を要する, あるいはそれらを用いてもコントロール不能な喘息を真の重症喘息というようになった. 本邦において, レセプトデータベースより調査された成人の重症喘息の頻度は 7.8% であり, 世界の報告と同様に 2 型炎症が 80% を占めている. ま

た, 重症喘息のリスクファクターとしては, アレルギー性鼻炎, 副鼻腔炎, 肥満や真菌など抗原感作が多いことなどが挙げられている⁷⁾. そして, 重症喘息の問題点として, 重症になるほど経口ステロイド (oral corticosteroid: OCS) の投与率が高く, OCS 関連有害事象の発現率も増え, それに伴い年間医療費が増加することも指摘されている.

近年, OCS の継続投与だけでなく年に 4 回以上の頓用の OCS 使用歴がある場合でも, OCS 関連有害事象の発現率が有意に増加することも報告された⁸⁾. また, ステロイド抵抗性である重症喘息に対して, 2 型炎症を標的とした重症喘息に対する様々な生物学的製剤が開発されてきた.

4. 生物学的製剤 (表 1)⁴⁾

重症喘息に対する治療として, 本邦では現在, 抗 IgE 抗体 (オマリズマブ), 抗 IL-5 抗体 (メボリズマブ), IL-5 受容体 α 抗体 (ベンラリズマブ),

表 2. 喘息における臨床的寛解

喘息患者の治療目標（臨床的寛解）

「臨床的寛解」の基準

項目	基準
1 ACT	23 点以上（1 年間）
2 増悪*	なし（1 年間）
3 定期薬としての経口ステロイド薬	なし（1 年間）

*：増悪とは喘息症状によって次のいずれかに該当した場合とする。

- ① 全身性ステロイド薬を投与した場合
- ② 救急受診した場合
- ③ 入院した場合

（文献 4 より引用）

JGL における臨床的寛解の基準

治療下だが、1 年間以上にわたって経口ステロイド薬の使用がない状態で、増悪がなく、症状がコントロールされ、呼吸機能が最適化された状態を「臨床的寛解」とする。

1) 経口ステロイド薬の使用なし* ¹
2) 症状がコントロールされている* ²
3) 増悪なし* ³
4) 呼吸機能の最適化* ⁴ ・正常化*⁵：小児・思春期喘息、非重症喘息 ・安定化*⁶：呼吸機能の正常化が困難な喘息*⁷

上記の 4 項目が 1 年間維持された場合を臨床的寛解と定義する

*1：他疾患に対して投与中である場合、また副腎不全に対する補充療法の場合も原則的に使用中として扱う

*2：コントロール状態は複数回評価する

成人：ACTスコア ≥ 23 点^{1, 2}，ACQスコア ≤ 0.75 点³など
小児：C-ACTスコア ≥ 23 点⁴，ACQスコア ≤ 0.75 点³など

*3：全身性ステロイド薬を必要とする増悪

*4：本項目はスパイロメトリーが可能な学童児以上を対象とする
1 年間に 2 回以上のスパイロメトリーによる評価を原則とする

*5：気管支拡張薬使用後 %FEV₁ $\geq 80\%$

*6：気管支拡張薬使用後 %FEV₁の変動 $< 10\%$ ⁵，FEV₁の経年低下 $< 30\text{mL/年}$ ⁵
PEF日内変動 $< 10\%$ （成人）， $< 13\%$ （小児）⁵など

*7：気道リモデリングあるいはCOPDなど他疾患の合併により正常化が困難な喘息
（文献 3 より引用）

IL-4 受容体 α 抗体（デュピルマブ）と抗TSLP抗体（テゼベルマブ）の 5 種類の生物学的製剤が上市されている。

オマリズマブは、2009 年に呼吸器領域で初めての生物学製剤として上市された。通年性アレルギーの感作があり、血清総IgE値が 30～1,500 IU/mlの患者に適応で、アトピー性、若年発症の喘息患者に有効であり、特発性慢性蕁麻疹、季節性アレルギー性鼻炎にも適応がある。メポリ

ズマブは、IL-5 抗体に特異的に結合する中和抗体で、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（EGPA）、好酸球性副鼻腔炎にも適応がある。ベンラリズマブはIL-5 α 受容体に結合し、抗体依存性細胞傷害（antibody dependent cellular cytotoxicity：ADCC）活性を有し、EGPAにも適応がある。両者はIL-5 を抑制し、好酸球数を減らし好酸球の活性化を抑制し、末梢好酸球数が 150/ μl 以上で、年間の増悪回数が 2 回以上の患者において有効

である。デュピルマブは、IL-4 受容体 α に結合し IL-4 と IL-13 両方のシグナル伝達を阻害する。若年発症のアトピー型にも成人発症型で FeNO 濃度が高い症例でも有効性が認められ、アトピー性皮膚炎、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎、慢性蕁麻疹にも適応がある。テゼベルマブは 2 型炎症だけでなく、末梢血好酸球 150/ μ l 未満や FeNO が 25 ppb 未満の非 2 型炎症の症例においても増悪抑制効果が認められている。

これらの生物学的製剤の投与により、喘息の増悪回数が減少、呼吸機能改善や経口ステロイドの減量効果が認められている。また、重症喘息患者では軽症～中等症の患者に比べ、マルチスライスの胸部 CT (MDCT) で粘液栓の存在が多く、気流閉塞をきたしており、喀痰中に好酸球が増加していることが指摘され⁹⁾、生物学的製剤の投与により改善が認められることが注目されている。生物学的製剤の使い分けに関しては、2 型炎症のバイオマーカー(末梢血好酸球数、FeNO 濃度、総 IgE 値)、発症年齢、併存症などを勘案し検討する。

5. 臨床的寛解 (表 2)

慢性炎症性疾患である関節リウマチや炎症性腸疾患において、治療下で症状や疾患の活動性が消失した状況を臨床的寛解(Clinical remission)と称し、治療管理目標としている。気道の慢性炎症性疾患で、OCS の投与が問題になっている喘息に関しても、2020 年に臨床的寛解に対するコンセンサスレポートが報告され¹⁰⁾、日本喘息学会のガイドライン 2023 (PGAM2023)、日本アレルギー学会 JGL2024 でも定義が示された。12 カ月以上、喘息の症状がない、増悪がない、全身性ステロイドの使用が無いこと、そして呼吸機能の最適化および安定化が基準として提示されている。各国のガイドラインの中で、日本のガイドラインでは症状の改善として ACT スコア

が 23 点以上と、より高い目標が示されている。

おわりに

喘息は多様性に富む病態であり、Treatable traits によるアプローチによる個別化治療への道が拓けてきた。成人発症の好酸球性喘息では、発症時にすでに重症で併存症が存在する症例も認められていることや、気道の炎症が持続することによって生じる非可逆的構造改変であるリモデリングがもたらされること、そして、リモデリングの進展予防や生物学的製剤による治療効果など課題に関して、今後さらなる検討が必要である。

文 献

- 1) Busselle G, Bracke K: Targeting immune pathways for therapy in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc* 11: S322-S328, 2014.
- 2) Moro K, et al: Innate production of Th3 cytokines by adipose tissue-associated c-kit (+) Sca-1 lymphoid cells. *Nature* 463: 540-544, 2010.
- 3) 一般社団法人日本アレルギー学会喘息専門部会監修: 喘息予防・管理ガイドライン 2024. 協和企画, 東京, 2024.
- 4) 一般社団法人日本喘息学会: 喘息診療実践ガイドライン 2024. 協和企画, 東京, 2024.
- 5) Agusti A, et al: Treatable traits: toward precision medicine of chronic airway disease. *Eur Respir J* 47: 410-419, 2016.
- 6) Chung KF, et al: International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 43: 343-373, 2014.
- 7) Nagase H: Severe asthma in Japan. *Allergol Int* 68: 167-171, 2019.
- 8) Canonica GW, et al: Shadow cost of oral corticosteroids-related adverse events: A pharmacoeconomic evaluation applied to real-life data from the Severe Asthma Network in Italy (SANI) registry. *World Allergy Organ J* 12: 100007, 2019.
- 9) Dunican EM, et al: Mucus plugs in patients with asthma linked to eosinophilia and airflow obstruction. *J Clin Invest* 128: 997-1009, 2018.
- 10) Menzies-Gow A, et al: An expert consensus framework for asthma remission as a treatment goal. *J Allergy Clin Immunol* 145: 757-765, 2020.