

喘息(セミナー) The Lancet, March11, 2023

(参考:重症喘息での生物学的製剤 Review Article, NEJM,Jan.2022)

「僻地で世界最先端」西伊豆健育会病院早朝カンファ 2023. 5 仲田和正

付けたり:三方ヶ原の戦い、長篠の戦い、雷雨による喘息大量発生、吉田松陰・飛耳長目。

Asthma(Seminar)

著者

•Celeste Porsbjerg,MD PhD

Department of Respiratory and Infectious Diseases, Bispebjerg Hospital,Kopenhagen.

•Erik Melén

Department of Clinical Science and Education Södersjukhuset,Karolinska Institutue, Sweden

•Lauri Lehtimäki

Faculty of Medicine and Health Technology Tampere University, Finland

•Dominick Shaw

National Institute for Health and Care Research,University of Nottingham, UK

The Lancet, March 11, 2023 に喘息(12歳以上)のセミナーがあり、だいぶ様変わりしているのに仰天しました。大雑把に言うと SABA(短時間作用性β2刺激薬)過剰使用+ICS(吸入ステロイド)不十分量は死亡率が高いため、LABA(長時間作用性β2刺激薬)+ICSの段階的ステップアップに代わってきました。

また生物学的製剤の出現により重症喘息に対応できるようになりました。特にIgEが絡む喘息ではゾレア、ファセンラ、デュピクセント、ヌーカラが有用ですしIgEが関与しない喘息に対しても tezepelumab(テゼスパイア:抗ヒトTSLPモノクローナル抗体)が国内でも2022年11月に薬価収載となり重症喘息も戦えるようになりました。

IgEが関与するかどうかは血中好酸球増加とFeNO(呼気一酸化窒素濃度)で判断しますからFeNO計測は必須です。

喘息が個々の患者の病態により治療を修正する精密医療(precision medicine)の時代に入ったのです。FeNOなんて小生恥ずかしながら全く知らなかったのも、慌てふためいて西伊豆健育会病院でも急遽購入することとしました。

長男に尋ねたところ、どこの病院でも普通に計測しているとのことでした。

知らないということは恐ろしいことだと思つづく思いました。

本日はThe Lancet,March11, 2023 総説「Asthma」を軸にしてNEJM, Jan13, 2022 総説「Biologic Therapies for Severe Asthma」のポイントを追加してまとめました。

The Lancet, March11, 2023 のセミナー「喘息」の最重要点は下記11点です。

- ① SABA 過剰使用+ICS 不十分量は喘息悪化、死亡率高い。極力LABA+ICSに移行。
- ② 思春期,成人喘息はICS+LABA 漸増。レスキューも同じ。LAMA、LTRA 追加も可。
- ③ 5歳未満はSABA, 頻回ならICS 定期を。5-11歳はSABAにICSかICS+LABA 追加。
- ④ 喘息は3カ月コントロールできればICS25-30%減量、追加薬中止。花粉+雷雨で雷雨喘息。
- ⑤ 5歳前の喘息診断は困難。5-7歳からreversibility test, PEF, FeNO等可能。

- ⑥ 小児喘息にアレルギー性鼻炎多い。肥満は悪化リスク。慢性咳嗽と咳喘息鑑別難しい→ICSを。
- ⑦ Type2-high 喘息は Th2 細胞と ILC2s が介在し IL-4、5、13 が関与、治療標的とする。
- ⑧ Type2-high は好酸球 >300/μL, FeNO>25ppb。気道上皮から TSLP→肥満細胞刺激。
- ⑨ 重症で好酸球↑時ゾレア,ヌーカラ,ファセンラ,デュピクセント。テゼスパイアは好酸球不問。インフルエンザ接種！
- ⑩ 経口ステロイド使用時 COVID で死亡率増加。バイオ製剤でステロイド減らせるが福腎不全注意。
- ⑪ 10歳前発症喘息は男性に多く60%寛解、成人発症は女性に多く5-15%寛解。

この総説は北欧のデンマーク、スウェーデン、フィンランドと英国の医師たちによるものです。以前アイスランド(氷島)に行きました。アイスランドはノルウェー人が1100年前、バイキングが移民してできた国で古代ノルウェー語が残っています。女性は英国あたりから攫(さら)ってきたのです。人口は30万人程度です。アイスランド人にスウェーデン語は通訳なしで解るか尋ねたところ無理のようでした。ただアイスランドでは9歳で英語、その後デンマーク語が必修で、デンマーク語が解ればスウェーデン語は勉強しなくても理解できるとのことでした。

## 1. SABA 過剰使用+ICS 不十分量は喘息悪化、死亡率高い。極力 LABA+ICS に移行。

最近救急で重症喘息を見ることは本当に少なくなりました。20-30年前には重症喘息は救急外来で大変多かったですが吸入ステロイド(ICS:inhaled corticosteroid)の常用が行われるようになってから大きく変わったと思います。喘息が初期に悪化し始めた時から吸入ステロイドを急速に増加させることで再発が減りアウトカムが改善するのです。

喘息の定義は間欠的な気管収縮(bronchospasm)であり喘鳴(wheezing)と呼吸困難、気道の炎症を起し気道過敏性と粘液過剰分泌があります。

喘息の特徴は運動や冷たい空気、ウイルス感染などのトリガーに反応して気管攣縮、気道炎症が起こり、呼吸困難、胸部圧迫感(tightness)、喘鳴(wheezing)、咳、痰(phlegm、フLEM)が起こります。要するに喘息診断は病歴と様々な程度の気道閉塞を証明することにあります。

従来の喘息治療はまず SABA(short-acting β2 agonists:メプチン、ベネリン、ブリカニール、ベロテック)単独で開始し、コントロール不十分なら吸入ステロイドを追加、次第にステロイド量を増やすか、second controllerとして LABA(long acting β2 agonists:ホクナリン、スピロペント、セレベント、オンプレス、オーキス)か LTRA(leukotriene receptor antagonists、シングレア、キプレス)を追加していました。

ところがデータからは SABA の過剰使用と ICS の不十分な使用は再発リスク、死亡率が高く、またそういう患者の吸入コンプライアンス(治療遵守)は症状があっても常に不良だったのです。スウェーデンでは成人喘息で1/3は SABA の high-users(年間に3本以上使用)であり28%は抗炎症剤(ステロイド)を使用していませんでした。

ただ SABA の過剰使用自体が悪いのか、それともステロイドの不十分な使用自体が問題なのかはわかりません。吸入ステロイド高用量+SABA 過剰随時使用でもリスクは高かったのです。

まとめますと SABA 過剰使用+ICS 不十分量は喘息悪化、死亡率が高く、SABA でなく LABA+ICS を使うようになりました。

2. 思春期,成人喘息は ICS+LABA 漸増。レスキューも同じ。LAMA、LTRA 追加も可。

SABA の過剰使用が危険なことから GINA (Global Initiative for Asthma) は現在、思春期・成人 (12 歳以上) に 2 つの治療コース、即ち Track 1 と 2 を提案しています。

Track1 は吸入ステロイド+formoterol(オーキス、LABA:即効性かつ持効性の気管支拡張剤)の合剤を単一吸入としたものを使います。これが第 1 選択です。

Track 2 は ICS-LABA が入手しにくい場合や、track1 が不可能な時の選択肢です。維持治療として ICS(吸入ステロイド)か ICS-LABA を使用し、必要に応じてリリーバー (reliever)として全過程で SABA を使用します。SABA を使う場合、常に ICS(吸入ステロイド)を併用します。ただし Track 2 より Track1 の方が悪化が少ないので好まれます。

まず track 1 ではステロイド吸入+LABA (formoterol、オーキス)の合剤を低量から漸増させます。

レスキューも同じものを使います。患者も一つの吸入器で済むので簡単です。

この場合、気管支拡張薬 LABA は長時間作用性でありながらも短時間作用型としても使えるものでなければなりません。この総説ではフォルモテロール (formeterol、オーキス)です。

ICS+LABA の合剤には下記があります。悪化時に SABA 単独に頼らないのです。

#### 【推奨の ICS+LABA 合剤】

- ・シムビコート(ブデソニド+フォルモテロール)
- ・フルティフォーム(フルチカゾン+フォルモテロール)
- ・アドエア(フルチカゾン+サルメテロール)
- ・レルベア(フルチカゾン+ビランテロール)
- ・アテキュラ(モメタゾン+インダカテロール)

成人喘息ではステロイドは beclometasone 500  $\mu$ g/日以下の吸入により 80-90%で長期安定が得られます。喘息のレベルに応じて 1-2 週間でステロイドを増量します。

#### 【beclometasone(キュバル)の成人使用量】

- ・低用量:200 から 500  $\mu$ g/日
- ・中用量:500 から 1000  $\mu$ g/日
- ・高用量:1000  $\mu$ g/日以上

低用量 ICS+LABA (step 2, 3) や中-高用量 ICS+LABA (step 4, 5) でコントロールできぬ場合、GINA (Global Initiative for Asthma) は 2022 年 5 月付けで LAMA(long-acting muscarinic antagonist: スピリーバ、シーブリ、エクリラ、エンクラッセ)吸入か LTRA(シングレア、キプレス)内服追加を推奨しました。

LAMAとは長時間作用性のムスカリン性アセチルコリン受容体を阻害する抗コリン薬で副交感神経を抑制、つまり気道収縮を抑制します。

以下に LAMA と LTRA の商品名、一般名を挙げます。

【LAMA : long acting muscarinic antagonists】

- ・スピリーバ (tiotropium)
- ・シーブリ (glycopyrronium)
- ・エクリラ (aclidinium)
- ・エンクラッセ (umeclidinium)

【LTRA: leukotriene receptor antagonist】

- ・オノン (pranlukast)
- ・シングレア、キプレス (montelukast)

吸入ステロイド+LABA+LAMA を triple therapy といひ口腔乾燥、嘔声を起こすことがあります。

吸入ステロイド+LABA に比べて LAMA 追加は中等-重症喘息で悪化を減じます。

一方英国では初期に低量吸入ステロイドの追加に LABA より LTRA(montelukast: シングレア、キプレス)内服を推奨しています。GINA では LTRA 内服は症状改善にいつでも追加可能としています。

以上で反応しない場合は生物学的製剤を考慮です。

まとめますと思春期、成人喘息ではまず LABA+ICS で漸増し、だめなら LAMA、LTRA、そして最終兵器の生物学的製剤です。

まるで三方ヶ原の戦いで徳川の「鶴翼の陣(横に広がる)」に対する武田側軍師、山本勘助の「魚鱗の陣」みたいな戦法です。三角型の密集隊形で進み次々と新手を繰り出していくのです。

徳川方は鶴翼の翼部分が攻撃で総崩れとなり武田の死者 200 人に対し徳川軍は死傷者 2000 人でした。

家康は浜松城に逃げ帰り城内の表門を開け放ち中ではかがり火を焚き静まりかえります。

諸葛孔明の「空城の計」です。武田方は策略があるものと警戒し突入しませんでした。

この時、家康は憔悴しきった自分の姿を絵に描かせており、小生我が家の居間に以前から飾っております。人生最大の危機を自らの教訓としたのです。

以前、家族旅行で長篠を訪れました。現地を見て赤備え(赤の鎧兜)の武田の騎馬隊が加速を開始したのは、馬防柵から 100m から 150m の距離だなど思いました。馬防柵の前は低湿地帯のようで信長の周到な準備が伺えました。火縄銃の前に武田の騎馬隊は全滅します。馬防柵が再現されておりそこに「土屋昌次戦死の地」の碑がありました。黒沢明の「影武者」では長篠の合戦が描かれています。

なお「赤備え」は武田から彦根の伊井氏に受け継がれます。

長篠城も訪れました。武田軍に包囲され 36 歳の鳥居強右衛門(すねえもん)は密かに城を抜け出し岡崎城へ援軍を要請し長篠に戻りますが、武田方に捕らえられます。武田勝頼は強右衛門に「援軍は来ない、城を明け渡せ」と叫べば武田の家臣として厚遇すると約束します。強右衛門は快諾しますが、城に向かって

「すぐに援軍が来る。それまで持ちこたえよ」と叫び殺されます。  
以後、鳥居氏では代々、強右衛門を名乗るようになります。

現地に行ってみると強右衛門が城に向かって叫んだ場所と、磔で処刑された場所が特定されていて深く感動しました。「最高の男らしさって自己犠牲」だよなあとつくづく思いました。  
最近では 2011 年 3 月 11 日東日本大震災直後から福島第 1 原子力発電所に全国の原子力発電所から志願参集した  
50 名の作業員達は欧米から福島フィフティと賞賛されました。  
また核燃料冷却のため死を賭して CH-47 ヘリコプター 2 機から 30 トンの水を直上から投下し続けた陸上自衛隊隊員達がありました。

武田勝頼終焉の地である山梨県勝沼の近くの天目山も次男と行きました。次々と部下に裏切られ、仕えた女性たちも崖から谷川へ身を投げます。その場所には碑があります。  
勝頼はさんざん逡巡したあげく美女の妻の首を刎ねて自らも切腹するのです。天目山には武田勝頼の家臣、土屋昌恒の「片手千人切り」と言って急な山道で片手にツタの蔓(つる)を持ち、片手で敵を切ったといわれる場所があります。西伊豆には土屋の姓が多いのですが駿河へ落ち延びた昌恒の子孫と言われます。天目山周辺には日帰り温泉もあり、皆さまも勝頼の最期を偲んでみては如何でしょうか。  
勝沼でワインも楽しめます

まとめますと思春期/成人喘息は吸入ステロイド+LABA 合剤(アドエア、シムビコート、フルティフォーム、レルベア、アテキュア)を漸増します。レスキューも同じものを使います。LAMA(スピリーバ、シープリ、エクシラ、エンクラッセ)、LTRA(シングレア、キプレス)追加も可です。最終兵器は生物学的製剤です。

3. 5 歳未満は SABA, 頻回なら ICS 定期を。5-11 歳は SABA に ICS か ICS+LABA 追加。

小生の長男は軽症の小児喘息でしたが発作時のメプチン(SABA)のみで吸入ステロイドは一度も使ったことがありませんでした。

この総説では小児喘息については触れていませんが、0-5 歳児では軽度喘鳴のみであれば必要に応じて SABA だけでよいとのこと。しかし頻回になれば必ず ICS(吸入ステロイド)を追加していきます。

Up to Date や Dynamed によると、6 歳から 12 歳は ICS または ICS+LABA を間欠または定期的に使用し SABA をリリーバー(reliever)とします。LTRA(montelukast, シングレア、キプレス)を追加するガイドラインもあります。ICS を段階的に増加することは世界のガイドラインの基本です。

小児の吸入ステロイド単独、または吸入ステロイド+LABA の用量は以下の通りです。

【小児での吸入ステロイド単独用量】

● フルチカゾン(フルタド),ベクロメタゾン(キュパール),シクレソニド(オルベスコ)

低用量 100 µg/日 中用量 200 µg/日 高用量 400 µg/日

● ブデソニド(パルミコート)

低用量 200 µg/日 中用量 400 µg/日 高用量 800 µg/日

## 【小児での吸入ステロイド+LABA 合剤の用量】

### ●アドエア(SFC:フルチカゾン $\mu\text{g}$ /サルメテロール $\mu\text{g}$ )

低用量 100/50 SFC50 エアゾール 1 回 1 吸入 1 日 2 回

中用量 200/100 SFC100DPI 1 回 1 吸入 1 日 2 回

高用量 400-500/100 中用量 SFC+中用量 ICS あるいは SFC250DPI 1 回 1 吸入 1 日 2 回

### ●フルティフォーム(FFC: フルチカゾン $\mu\text{g}$ /ホルモテロール $\mu\text{g}$ )

50 エアゾールはフルチカゾン/ホルモテロールが 50  $\mu\text{g}$ /5  $\mu\text{g}$ 、125 エアゾールは 125  $\mu\text{g}$ /5  $\mu\text{g}$

低用量 100/10, FFC50 エアゾール 1 回 1 吸入 1 日 2 回

中用量 200/20, FFC50 エアゾール 1 回 2 吸入 1 日 2 回

高用量:中用量 FFC+中用量 ICS あるいは FFC125 エアゾール 1 回 2 吸入 1 日 2 回

まとめますと、5 歳未満は SABA, 頻回なら必ず ICS 定期を開始します。5-11 歳は SABA に ICS か ICS+LABA 追加です。

## 4. 喘息は 3 カ月コントロールできれば ICS25-30%減量、追加薬中止。花粉+雷雨で雷雨喘息。

喘息患者が 3 カ月間コントロールできれば多くのガイドラインは吸入ステロイドを 25-30%減少させ、追加コントローラー(LAMA、LTRA)も中止しています。

GINA は最低 3 か月、喘息、肺機能がコントロールできれば治療をステップダウンさせています。

2 型炎症(eosinophil 増加)で吸入ステロイドの増減に FeNO 値を使うこともあります。

この総説によると 2016 年、オーストラリアのメルボルンで雷雨喘息(epidemic thunderstorm asthma)とか言うものがあり 24 時間でなんと 3365 例の喘息発生があったと言うのです。

そんなニュース、小生全く知らなかったので引用文献を読んでみました。下記論文です。

1 The Melbourne epidemic thunderstorm asthma event 2016: an investigation of environmental triggers, effect on health services, and patient risk factors

The Lancet, planetary health, vol 2, June 2018

2016 年 11 月 21 日(月曜日)オーストラリア南部、メルボルンの西側に南北方向に雷雨前線が発達し西から東へ通過しました。上記論文の中にこの時のカラーの気象レーダー写真があります。

夜 18 時頃突然 25m/秒の突風となり以後 5m/秒となったのですが、気温は 35 度から突然 25 度に低下、湿度は 20%から 70%に上昇しました。雨はメルボルンの西方で降りましたがメルボルン周辺では降っておらず風だけが吹いたのです。

メルボルンの北から西にかけては田園地帯で牧草のホソムギ(ryegrass: Lolium perenne)が 10 月に異常発育しました。ホソムギはネットで画像検索すると出てきます。日本国内にも普通にあるようです。原色牧野日本植物図鑑で調べてみましたが、ありませんでした。この図鑑は牧野富太郎の芸術的自筆画による圧巻の図鑑で後年彩色したものです。牧野富太郎は 1957 年に亡くなりましたから、それ以前にはホソムギは日本になかったのでしょうか。

2016年11月21日、メルボルンの位置するビクトリア州では気温40-44度、ホソムギの花粉濃度は102-171粒/立方メートルに達し、またカビも高濃度になりました。

18時頃、微小粒子状物質(PM2.5:直径2.5μm以下の小粒子)は590.3から942.5μg/m<sup>3</sup>に達しました。湿度上昇により花粉は膨張、破裂し大量の粒子が雷雨前線による突風で西から東に飛散しました。

そして18時頃より突然、喘息患者が増加しはじめメルボルン周辺地域で実に3365例の呼吸器関連患者が救急室に押し寄せ10名が死亡したのです。あまりに大量だったので医師のカルテ記載も不十分でした。18時以後30時間の救急患者は3365名、過去3年の1日平均が501名でしたから672%の増加です。この地域の公立病院の喘息入院患者は476名となりました。これらの患者の分析では海外で生まれた者が多く40%、インド・スリランカ・西南アジア出身者が多かったのです。その理由はよくわかりません。このような雷雨による喘息患者の発生は、1989年11月、2003年11月、2010年11月にもありました。また英国でも1994年6月に発生しました。

それ以前に喘息の診断を受けていたのは28%に過ぎず、抗原やウイルス曝露でほとんど症状のなかった者でも喘息を発症することがわかりました。

逆にコントロール不良患者が必ずしも発症するわけでもありませんでした。

花粉発生時にこのような雷雨により喘息が大量発生し得るということは大変な驚きです。

しかしそれなら日本国内でもありそうなものです。今まで気づかなかっただけなのでしょうか？

下記はYoutubeの雷雨喘息の簡単なまとめです(1分34秒)。

[Thunderstorm asthma deaths caused by lightning, not rain, new CSIRO study suggests \(9news.com.au\)](http://9news.com.au)

雷雨喘息 You tube 1分34秒

小生30年以上前、西伊豆に来る直前の3月に3週間ほどニュージーランドをレンタカーで家族旅行しました。バンジージャンプもやってきました。スギ花粉によるアレルギー性鼻炎がひどかったのですが、3月はニュージーランドでは秋です。到着後数日で鼻炎症状は嘘のように消えました。しかし成田空港到着後、数時間で再発しました。現在はステロイド点鼻のおかげで無症状です。

下記はThe Lancetのアレルギー性鼻炎の総説です。

[conference-24\\_01.pdf \(nishiizu.gr.jp\)](http://nishiizu.gr.jp)

(アレルギー性鼻炎 セミナー The Lancet, Dec17/24/31, 2011 西伊豆早朝カンファ)

上記、「アレルギー性鼻炎総説」最大のポイントは次の3点です。

- ・点鼻ステロイド(特に fluticasone: フルナーゼ, アラミスト)は全鼻症状に有効、副作用も小児でも少ない!
- ・第1世代抗ヒスタミン剤(レスタミン、ドラマミン、タベジール、ポララミン、ヒベルナ、アリメジン、アタラックスP、ペリアクチン)は作業効率低下、児の学業成績不振を起こすので使わない!
- ・薬の有用な順は点鼻ステロイド>免疫治療>点鼻抗ヒスタミン剤>montelukast

まとめますと喘息は3カ月コントロールできればICS25-30%減量、追加薬のLAMA, LTRAも中止します。  
雷雨喘息(epidemic thunderstorm asthma)と言って、花粉増加時の湿度上昇で花粉が破裂、突風で飛散して喘息患者が急増することがあります。

5. 5歳前の喘息診断は困難。5-7歳から reversibility test, PEF, FeNO 等可能。

小生の長男は1歳前からアトピー性皮膚炎が始まりその後、まもなく喘息発作を起こすようになりました。最初、なかなか喘息とわかりませんでした。

5歳以下で就学前の幼児では喘息診断は難しいそうです。似たような症状を呈する疾患は多岐に亘るし客観的診断法が困難だからです。多くの小児は喘息よりも、ウイルスによる喘鳴を表現型とすることが多く喘息は年を経て明らかになってきます。

再発性の喘鳴、咳、胸部圧迫感(tightness)の病歴は診断の基本ですが、その引き金、症状の持続期間、重症度、抗喘息薬の効果、家族歴、その他のアレルギー症状の聴取などが診断に使われます。

5-7歳から spirometry, bronchodilator reversibility test, FeNO などが使用可能となります。

思春期では多くは運動時、喘息様症状を呈しますが exercise testing も有用です。

喘息診断に reversibility test と PEF(peak expiratory flow、ピーク呼気流量)は最も一般的な検査ですがその感度は限られます。

Bronchodilator reversibility test は即効性気管支拡張剤を吸入して FEV1(1秒量:最大吸気位からできるだけ早く呼出し最初の1秒間に吐き出す息の量)が15分後12%増加かつ最低200ml増加することを確認します。ただし正常肺機能での患者のその感度は低く陰性だからと言って喘息を否定できません。

正常肺機能の喘息患者で PEF モニターは有用です。

Percentage amplitude highest PEF は下記の式で cutoff 値 20%は正確で日々の PEF 測定を要しません。

$[(\text{highest PEF} - \text{lower PEF}) / \text{highest PEF}] \times 100$

Bronchial challenge test は喘息の気道過敏性確認に感度が最も高い(60-80%)ですが、専門医でしか行われていません。出来なければステロイド吸入で改善するか見てもよいそうです。

直接メタコリンテストや間接マンニトール、高調生食テストなどがよく行われます。

直接チャレンジテスト(direct challenge test)は気道平滑筋に直接作用し最も感度が高いですが特異度は低く、慢性咳嗽や喫煙者では偽陽性に出ます。

間接試験(indirect test)は気道の浸透圧を増加させ、主に肥満細胞などの炎症細胞を介して気管支収縮物質が出ます。マンニトールや高調生食、運動を用います。

間接試験はより特異的で気道炎症による気道過剰反応性を反映しますがある程度の炎症が必要であり感度は低いそうです。

まとめますと5歳前の喘息診断は困難です。5-7歳から reversibility test, PEF, FeNO 等が可能と なってきます。

6. 小児喘息にアレルギー性鼻炎多い。肥満は悪化リスク。慢性咳嗽と咳喘息鑑別難しい→ICS を。

アレルギー性鼻炎は小児喘息に最もよく合併しコントロール困難な喘息の原因として多いそうです。喘息との合併症でいくつか注意点があります。

**【注意すべき合併症】**

- ・慢性副鼻腔炎±鼻腔ポリープはアスピリンアレルギーを伴うことがある。
- ・喘息に精神疾患合併 (anxiety, depression) は多い。
- ・肥満は喘息悪化リスクである。
- ・急性喉頭閉塞は喘息に似るが強い匂いや運動で突然誘発、重症となる。
- ・喘息と COPD 合併もある。小児期喘息で 1 秒率が低下し不可逆的となり喫煙により COPD へ移行する。
- ・過敏性による慢性咳嗽が喘息と合併することがある。慢性咳嗽と cough-variant asthma の鑑別は難しく吸入ステロイドが必要。

まとめますと小児喘息にアレルギー性鼻炎多く、また肥満は悪化リスクです。慢性咳嗽と咳喘息との鑑別は難しく ICS での改善を見ます。

7. Type2-high 喘息は Th2 細胞、ILC2s が介在し IL-4、5、13 が関与、治療標的とする。

重症喘息での生物学的製剤は好酸球の多い type 2-high asthma の時に有効ですので、病態生理の理解はどうしても必要です。

喘息では気道平滑筋は肥大し、肥満細胞や好酸球からの放散物質による過剰収縮性があり気管攣縮を起こします。気道の過剰反応性は喘息の病態生理を定義づける鍵です。

IL-5, IL-13, IL-8 などの炎症性サイトカインにより気道平滑筋は炎症とリモデリングを起こし、また知覚神経異常により刺激性咳嗽、気道の過剰反応が起こります。とくに好酸球性気道炎症の場合、知覚神経濃度は増加しています。

また気道のリモデリングにより気道上皮下の線維化、基底膜肥厚、粘膜浮腫、気道平滑筋肥厚が起こり気道閉塞を起こします。IL-13 は MUC5AC の upregulation を介して気道上皮を粘液産生に変え粘液増加、咳、気道上皮バリアの破壊、肺機能低下を起こします。

喘息の気道炎症は好酸球優位な場合と好中球優位な場合があります。

早期初発のアレルギー性喘息ではアレルギーにより Th2 細胞 (T helper cell type 2) が活性化して好酸球による炎症が気道で起こります。過去 5 年でアレルギー性喘息でも、非アレルギー性喘息でも ILC2s (innate lymphoid type 2 cells、2 型自然リンパ球) が好酸球性炎症 (アレルギー性、非アレルギー性含む) の共通ドライバーと考えられました。

これにより喘息の名称が従来の好酸球性喘息、非好酸球喘息でなく「Th2 (T-helper cell type 2) と ILC2 の両方を含む 2 型炎症 (type 2 inflammation)」という意味で type 2-high asthma の概念が登場しました。

type2 high allergic asthma、type 2- high non-allergic asthma、type 2-low asthma という3つの名称(denomination)があります。

Type 2-high asthma は好酸球性気道炎症が特徴であり、Type 2-low asthma は好中球性または乏顆粒球性の喘息を言います。好酸球と好中球の両方がある場合は mixed granulocytic asthma と言います。軽症から中等症喘息の 50%、そして重症喘息の多くは type 2-high asthma です。

Type 2-high asthma に関連するサイトカインは IL-5、IL-4、IL-13 です。だから重症喘息ではこの3つのどれかか或いは IgE を阻止すれば良いのです。

IL-5 は好酸球の増殖、分化、活性化に関わります。

血中や気管支肺胞洗浄液の好酸球は喘息の重症度と関連します。IL-4 は CD4+2 型ヘルパーT細胞の分化に関わります。

IL-13 は気道平滑筋収縮、気道上皮の NO(一酸化窒素)合成酵素を刺激します。

IgE とこれらの IL-5、IL-4、IL-13 が、好酸球性喘息での治療ターゲットとなりました。

まとめますと Type2-high 喘息は Th2 細胞、ILC2s が介在し IL-4、5、13 が関与します。

重症喘息では、これらサイトカインや IgE を治療標的とします。

8. Type2-high は好酸球  $> 300 / \mu L$ , FeNO  $> 25$ ppb。気道上皮から TSLP → 肥満細胞刺激。

小生恥ずかしながら FeNO なんて全く知りませんでした。

長男に尋ねたところ、どこの病院でも普通に計測しているとのこと、慌てて業者に見積もりをお願いしました。知らないということは恐ろしいことだと思いました。

常にアンテナを張っていないと、あっという間に時代に取り残されます。

ただし、FeNO はステロイド吸入で低下するので、これらの数値が低いからと言って type 2 炎症を否定できません。

吉田松陰の基本姿勢は「飛耳長目(ひじちょうもく)」でした。正しい判断を下すには「遠くのことをよく聞く耳と、遠くのことをよく見る目が必要」で常に情報の収集と分析をすることにより自分のすべきことが見えてくると説いたのです。

情報収集のため海外密航を企て下田に来ていた黒船のペリーを金子重之輔と密かに訪ねます。しかし幕府側とこじれることを恐れたペリーに断られ、この失敗で松陰は捕らえられます。

ペリーは「日本人は間違いなく探求心のある国民であり・あの不運な 2 人の 行動は 同国人の特質であると思うし国民の激しい好奇心をこれほどよく表しているものはない。

この日本人の性向を見れば、この興味深い国の前途は なんと可能性を秘めていることか。

そして付言すれば、なんと有望であることか」と記しています(ペリー提督日本遠征記、角川ソフィア文庫)。ペリーはこの 2 人が死罪にならぬよう助言したようです。

山口県萩の松陰神社に松下村塾が残っています。驚いたのはその質素さでした。小さな玄関がありここから彼らは出入りしたのだなあと感動でした。屋根裏がありここで松陰は寝たり、教材の印刷を行ないました。松陰がここで講義したのはわずか2年程ですが、この間に久坂玄瑞、高杉晋作、吉田稔麿、入江九一、伊藤博文、山形有朋、前原一眞、山田顕義、品川弥次郎らを輩出したのです。俊英を輩出するにはハードなんて関係ない、ソフトなんだなあとつくづく思いました。

安政6年10月27日吉田松陰は江戸伝馬町の牢屋敷で処刑されます。下記が辞世の句です。「十月二十七日呼び出しの声をききて。此の程に思い定めし出立は きょう聞くこそ嬉しかりける」小生、日本橋伝馬町の牢屋敷跡も家内と訪れました。石碑があります。

type 2 high asthma の臨床的バイオマーカーには IL-5 により誘発される血中または気道好酸球や、IL-13 で誘発される FeNO (fractional exhaled nitric oxide) があります。

Type 2 high asthma のバイオマーカーは好酸球 (>300 cells/ $\mu$ L)、呼気一酸化窒素 (FeNO>25ppb, parts per billion, 十億分の1) で type 2 high と type 2 low asthma の鑑別に用います。

American Thoracic Society Clinical Practice Guideline では FeNO 計測は有効であり通常治療での使用を推奨しています。ただし治療開始、ステロイド量増減を決める FeNO のカットオフ値を決めるには十分なデータがありません。しかしガイドラインでは成人で 25ppb(parts per billion, 10 億分の1)以下、小児で 20ppb 以下は吸入ステロイドは期待できないとしています。成人で 50ppb 以上、小児で 35ppb 以上は吸入ステロイドが期待できます。この中間値では予測不能としています。

GINA (Global Initiative for Asthma) は喘息悪化時、type2 biomarkers(血中好酸球数と FeNO) を繰り返し計測し吸入ステロイドのできる限りの最低量を決定することを推奨しています。

また患者のコントロールが不良で FeNO が高い時、吸入ステロイドが服薬順守されていない可能性を考えたり、次のコントローラー投与前にステロイド量を増加するなどを考えます。

一方、type-2-low asthma の理解は進んでいません。Th1 と Th17 細胞が関与すると思われましたがこれらをターゲットとする治療が無効だったのです。

肥満細胞 (mast cells) は重要な標的細胞 (effector cells) でありヒスタミン、ロイコトリエンなどの気管収縮物質を放出します。気道平滑筋が肥満細胞で浸潤されていることは type-2-low asthma と type 2 high asthma の特徴であり気管過敏性のドライバーです。

気道上皮は喘息病理の主要役 (key role) です。このバリアー機能の破綻やアレルゲンやウイルス、煙などの刺激で thymic stromal lymphopoietin (TSLP)、IL-33、IL-25 が放出され、これらのサイトカインを alarmins と総称します。これが Th2 や ILC2 細胞を活性化し好酸球性気道炎症、

粘液過剰分泌、気管収縮を起こします。alarmins は免疫過剰反応の主役であり喘息発作の土台 (underpin) となります。

2022 年 11 月に薬価収載となった tezepelumab(テゼスパイア)は抗ヒト TSLP モノクローナル抗体です。TSLP と IL-33 は Th2 細胞 (アレルギーに反応して helper T 細胞が Th2 になり IL-4 出して B 細胞から抗体作る) の関与なしに 肥満細胞を直接的に活性化します。Tezepelumab は 好酸球の多い喘息でも、少ない喘息でも有効なのです。

まとめますと Type2-high asthma は アレルギー性喘息でも、非アレルギー性喘息でも ILC2s (innate lymphoid type 2 cells) が好酸球性炎症の共通ドライバーであり、その指標は血中好酸球 > 300/μL, FeNO > 25ppb です。

また 気道上皮から TSLP が分泌され直接、肥満細胞を刺激します。

Tezepelumab(テゼスパイア)は TSLP に対する抗体です。

## 9. 重症で好酸球↑時ゾレア,ヌーカラ,ファセンラ,デュピクセント。テゼスパイアは好酸球不問。インフルエンザ接種!

今回この総説で特に驚いたのは重症喘息に対する生物学的製剤の登場でした。

重症喘息とは吸入ステロイド最大量+LABA をもってしてもコントロールができない時です。

GINA は吸入ステロイド量が beclometasone で 800 μg/日以上の時、American Thoracic Society と European Respiratory Society guidelines では 1600 μg/日以上の時としています。

なお喘息患者は小児も成人も インフルエンザワクチンは必ず接種します。

そのデータは少ないのですが、systematic review ではワクチンは喘息悪化を減らす可能性があります。

一般に生物学的製剤を使用するのは、悪化回数を減らすことと維持ステロイドの減量が目的です。しかし今まで生物学的製剤の使用は 2 型炎症(血中好酸球高値、FeNO 高値)に限られていました。しかし tezepelumab(テゼスパイア:抗ヒト TSLP モノクローナル抗体)が国内でも 2022 年 11 月に薬価収載となり 2 型炎症以外の重症喘息も戦えるようになりました。

薬価は何と 17 万 6253 円 (2023.5 現在) です!

tezepelumab は TSLP (thymic stromal lymphopoietin) を標的とし好酸球が増加する喘息に有用ですが 2 型炎症の低い場合も有効なのです。

その作用機序は不明ですが 肥満細胞に直接作用するか気道平滑筋への直接作用と思われます。両者とも TSLP で活性化されるのです。

この総説では生物学的製剤はそれほど詳細に書かれていません。

そう言えば昨年、そんな総説を見たなあ、と思い探したところ、NEJM, Jan13, 2022 総説「Biologic Therapies for Severe Asthma」がありましたので、これと併せてまとめます。

重症喘息に遭遇したらまずその詳細な評価が必要です。

まず全身評価として診断の確定、真に喘息なのか? 炎症の endotype (type2/non type2 か、つまり好酸球、FeNO が高いか否か)を確認します。

次に治療の遵守(adherence)の確認です。治療を遵守しているか、吸入方法は正しいか、喘息教育が必要か、などです。

下記は NEJM, Aug.8, 2013 の軽症喘息の総説にあった定量噴霧器の使用方法です。

<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMcp1214826>

(定量噴霧器使用法 38 秒)

これを何気なく見ていて驚いたのは、吸入前にカニスター(缶)を振ってから吸っているのです。

小生それまで「吸入前にカニスターを振れ」と指導したことは一度もありませんでした。

また吸入後、息ごらえを 10 秒も行っているのです。

小生の長男はせいぜい数秒しか息ごらえをしていませんでした。

すっかり自己流になってたんだなあと反省させられました。

次に喘息の誘因を確認します。煙、アレルゲン、職業的曝露や合併症がないかです。

長男が小さかったころ車で、田んぼでタイヤを燃やしている横を通過したところ、突然激しく咳き込み喘息発作が始まったことがありました。それ以来、煙は恐怖でした。

Type 2-high asthma に関連するサイトカインは IL-5、IL-4、IL-13 です。

IL-5 は好酸球の増殖、分化、活性化に関わります。血中や気管支肺胞洗浄液の好酸球は喘息の重症度と関連します。IL-4 は CD4+2 型ヘルパーT 細胞の分化に関わります。

IL-13 は気道平滑筋収縮、気道上皮の NO(一酸化窒素)合成酵素を刺激します。

IgE とこれらの IL-5、IL-4、IL-13 が、好酸球性喘息での治療ターゲットとなりました。

COVID-19 流行中、重症喘息で経口ステロイド投与により死亡率が増加しました。

抗サイトカインの使用によりステロイドを減じることができます。Mepolizumab(ヌーカラ)や Benralizumab(ファセンラ)、dupilumab(デュピクセント)によりステロイドを中央値で 50%減らせました。

以下、重症喘息に対する治療です。

現在のところ各生物学的製剤同士の head-to-head RCTs(ガチンコ対決)はまだなく、どれを最優先すべきかはわかりません。

**【重症喘息に対する治療、薬価は 2023 年 5 月現在】**

●抗 IgE(omalizumab:ゾレア、薬価 29104 円/150 mg注射製剤)

FDA(Food and Drug Administration)により喘息で承認された最初の生物学的製剤。

IgE の Fc fragment を標的とする抗体。0.1-0.2%でアナフィラキシー起こし最初の 3 投以内で多い。

アドレナリン準備。

国内:6 歳以上で 75-600mg 皮下注を 2-4 週毎。

適応症例:通年性アレルゲンの存在、悪化例、吸入ステロイド常用者

良好反応予測指標:血中好酸球>0.26、FeNO>20pbb、アレルゲン誘発喘息

他に有効な疾患:慢性蕁麻疹、鼻ポリープを伴う慢性鼻・副鼻腔炎

●抗 IL-5/5R (mepolizumab:ヌーカラ, 172,398 円、benralizumab:ファセンラ 319,342 円)

IL-5 は好酸球の強力活性化因子、benralizumab は抗 IL-5 以外に抗体依存性細胞傷害作用 (antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC) があり好酸球除去する。

国内:ヌーカラは 6 歳-12 歳は 1 回 40 mg 4 週毎、12 歳以上は 1 回 100 mg 4 週毎皮下注。

ファセンラは 1 回 30 mg を初回、4 週、8 週後に皮下注、以後 8 週間隔で皮下注。

適応症例:血中好酸球 >0.15 か 0.3、悪化例、吸入ステロイド常用者

好酸球が高い症例でしか有効でない。喀痰よりも血中好酸球数が指標になる。

良好反応予測指標:血中好酸球が多い、悪化が頻回例、鼻ポリープを伴う慢性副鼻腔炎

他に有効な疾患:鼻ポリープを伴う慢性鼻・副鼻腔炎、Eosinophilic granulomatosis and polyangiitis (EGPA), Hypereosinophilic syndrome (HES)

●Anti-IL-4/13 (dupilumab: デュピクセント, 58,593 円)

IL-4R $\alpha$  に結合して IL-4 と IL-13 を阻害。

副作用は注射部位の反応、好酸球血症 ( $\geq 1500/\mu\text{L}$ ):無症状だが多発血管炎起こすことも。

適応症例:血中好酸球  $150/\mu\text{L}$ , FeNO >25ppb, 悪化時、吸入ステロイド常用者

良好反応予測指標:血中好酸球多い、FeNO 高い、慢性鼻・副鼻腔炎 + 鼻ポリープ

他に有効な疾患:慢性鼻・副鼻腔炎 + 鼻ポリープ、アトピー性皮膚炎

●Anti-TSLP (thymic stromal lymphopoietin) (Tezepelumab:テゼスパイア 176,253 円)

Type 2 のサイトカインのより上流を阻害すればより広範な喘息に有効ではないかという仮説から生まれた。急速に好酸球を減らすが好中球、肥満細胞、T 細胞は変化なし。

国内:12 歳以上で 1 回 210 mg、4 週間隔で皮下注。

適応症例:とくに表現型に制限なし。悪化時、吸入ステロイド常用者

良好反応予測指標:血中好酸球多い、FeNO 高い。

他に有効な疾患:なし

●Azithromycin

適応症例:悪化時

良好反応予測指標:Haemophilus influenzae の定着 (colonisation)

他に有効な疾患:気管支拡張症

●Bronchial thermoplasty

適応症例:悪化時、維持ステロイド経口で 10 mg/日以上の時、成人のみ、FEV1 >60%

良好反応予測指標:なし

他に有効な疾患:なし

【重症喘息での生物学的製剤の選択】

TSLP(テゼスパイア)が好酸球の有無に関わらず使用されることに注目です。

経口ステロイド依存性になっている時、COVID-19 に罹患すると死亡率が上がりますが生物学的製剤によりステロイドを 50%以上削減できます。

●経口ステロイド摂取がなく血中好酸球 $<150/\mu\text{L}$ の時

a)  $\text{FeNO}<25\text{ppb}$

アレルギー性喘息で通年の時:抗 IgE (ゾレア) または抗 TSLP (テゼスパイア)

アレルギー性喘息・通年でない時:抗 TSLP (テゼスパイア)

b)  $\text{FeNO}\geq 25\text{ppb}$

アレルギー性喘息で通年の時:抗 IgE (ゾレア)、抗 IL4R $\alpha$  (デュピクセント)

抗 TSLP (テゼスパイア)

アレルギー性喘息・通年でない時:抗 IL4R $\alpha$  (デュピクセント)、抗 TSLP (テゼスパイア)

●血中好酸球  $150\text{--}1500/\mu\text{L}$  の時

抗 IgE (ゾレア)、抗 IL4R $\alpha$  (デュピクセント)、抗 IL-5 (ヌーカラ、ファセンラ)、抗 TSLP (テゼスパイア)

●血中好酸球  $>1500/\mu\text{L}$  の時

寄生虫疾患、血液疾患、その他の高好酸球疾患を否定すること

抗 IL-5 (ヌーカラ、ファセンラ)、抗 IL-5 (ヌーカラ、ファセンラ)

●経口ステロイド依存性の重症喘息の時

a) 現在または過去に血中好酸球増加がある。

抗 IL4R $\alpha$  (デュピクセント)、抗 IL-5 (ヌーカラ、ファセンラ) 使用してステロイド 50% 以上漸減するが福腎不全、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症に注意。

b) 現在または過去に血中好酸球増加がない。

抗 IL4R $\alpha$  (デュピクセント) 使用してステロイド 50% 以上漸減するが福腎不全、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症に注意。

10. 経口ステロイド使用時 COVID で死亡率増加。バイオ製剤でステロイド減らせるが福腎不全注意。

COVID-19 流行中、重症喘息で経口ステロイド投与により死亡率が増加しました。

抗サイトカインの使用によりステロイドを減じることができます。Mepolizumab (ヌーカラ) や Benralizumab (ファセンラ)、dupilumab (デュピクセント) によりステロイドを中央値で 50% 減らしました。

ただしその場合、副腎不全に注意です。またデュピクセント (抗 IL-4R $\alpha$ ) で高好酸球血症 ( $\geq 1500/\mu\text{L}$ ) や好酸球性多発血管炎性肉芽腫症を起こすことがあります。

まとめますと経口ステロイド使用時 COVID 罹患で死亡率が増加します。

バイオ製剤使用によりステロイドを減らせますが福腎不全、高好酸球血症、多発血管炎性肉芽腫症を起こすことがあります。

11. 10歳前発症喘息は男性に多く60%寛解、成人発症は女性に多く5-15%寛解。

世界人口は2022年11月15日に80億人ですが喘息は世界でなんと3億人もいるのだそうです。数十年にわたり増加しましたが最近はプラトーに達しています。しかし地域差があり中・後進国で増加しています。

喘息のリスク因子は遺伝、喫煙曝露、ウイルス感染、大気汚染、肥満、性(思春期前は女子より男子がリスク高い)、ストレス、アレルゲン曝露(イエダニ:dust mites など)、都市化、細菌曝露が稀なこと、社会経済的地位、職業性曝露など多様です。

双子研究では喘息の遺伝性は80%程度まで認められたそうです。

小児期発生の喘息では成人発症に比しより遺伝因子が強く、小児、成人でリスクとなる遺伝子座(IL18R1, HLA genes, TSLP)は多くで共通しています。単一で喘息を起こす遺伝子座はありませんが、17q12-21は特に重要です。喘息で17q12-21と小児早期のウイルス感染、喫煙、農業とは強い相関があり遺伝と環境に相乗効果があることを示します。

また過去5年で小児、成人の喘息では気道上皮細胞に epigenetic mechanism は中心的役割を果たすことが判りました。Epigenetics とは遺伝を超えてというような意味で単なるメチル基(CH3)付加のように塩基配列を乱すことなく遺伝子発現がされてしまいます。

小児期に喘鳴(wheezing)はよくありますが、喘息の多くは成人発症が多いのだそうです。

へーと思ったのは 10歳以前に発症するとその60%は寛解しますが、一方成人発症喘息の寛解は5-15%で少ないのです。

思春期前は、喘息は男子に多いのですが思春期とともに女性が増える sex shiftがあります。

成人重症喘息は女性に多いそうです。

小児期から成人への喘息の持ち越しはリスク因子(遺伝、肥満、polysensitisation)が関係します。また小児期の重症喘息は COPD のリスクになります。

それでは The Lancet, March11, 2023 セミナー「喘息」最重要点 11 の怒涛の反復です。

- ① SABA 過剰使用+ICS 不十分量は喘息悪化、死亡率高い。極力 LABA+ICS に移行。
- ② 思春期,成人喘息は ICS+LABA 漸増。レスキューも同じ。LAMA、LTRA 追加も可。
- ③ 5歳未満は SABA, 頻回なら ICS 定期を。5-11歳は SABA に ICS か ICS+LABA 追加。
- ④ 喘息は3カ月コントロールできれば ICS25-30%減量、追加薬中止。花粉+雷雨で雷雨喘息。
- ⑤ 5歳前の喘息診断は困難。5-7歳から reversibility test, PEF, FeNO 等可能。
- ⑥ 小児喘息にアレルギー性鼻炎多い。肥満は悪化リスク。慢性咳嗽と咳喘息鑑別難しい→ICSを。

⑦ Type2-high 喘息は Th2 細胞と ILC2s が介在し IL-4, 5, 13 が関与、治療標的とする。

⑧ Type2-high は好酸球  $>300/\mu\text{L}$ , FeNO  $>25\text{ppb}$ 。気道上皮から TSLP→肥満細胞刺激。

⑨ 重症で好酸球  $\uparrow$ 時ゾレア,ヌーカラ,ファセンラ,デュピクセント。テゼスパイアは好酸球不問。インフルエンザ接種!

⑩ 経口ステロイド使用時 COVID で死亡率増加。バイオ製剤でステロイド減らせるが福腎不全注意。

⑪ 10歳前発症喘息は男性に多く60%寛解、成人発症は女性に多く5-15%寛解。