

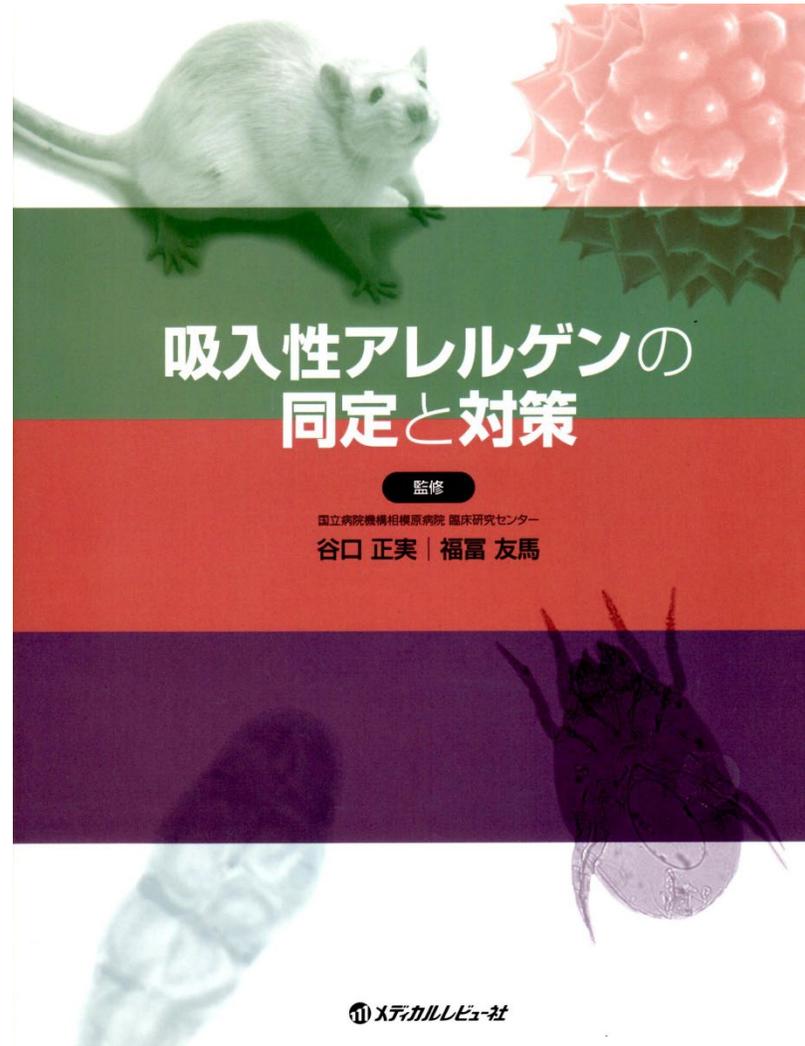
呼吸器内科からみるアレルギー疾患
—成人喘息の診断と最新治療—

公益財団法人筑波メディカルセンター病院 呼吸器内科
飯島 弘晃

本日の講演内容

- 喘息の定義, 症状, 疫学, 最近の考え方
- 喘息の診断
 - 問診・検査
 - 喘息管理のための検査
 - アレルゲン検査
- 喘息の合併症(COPD), 特殊な喘息
- 喘息の管理, 治療
 - 増悪因子について
 - 長期管理薬
 - 難治性喘息への対応(生物学的製剤, 気管支温熱療法)

今回の発表内容は、主に下記の書籍から引用しています。



喘息の定義と症状

定義: 気管支喘息(以下, 喘息)は

「気道の**慢性炎症**を本態とし, **変動性**を持った気道狭窄(喘鳴, 呼吸困難)や咳などの臨床症状で特徴付けられる疾患」である.

典型的な症状:

- 喘鳴, 息切れ, 咳, 胸部絞扼感の複数の組み合わせが変動をもって出現する.
- **夜間や早朝に増悪**する傾向がある.
- 症状が感冒, 運動, アレルゲン曝露, 天候の変化, 笑い, 大気汚染, 強い臭気などで誘発される.

喘息の概念・病型

- 多様な原因や増悪因子が存在し、病像は多様であり、喘息は「**症候群**」と捉えられる
- **発症年齢** (小児期・成人), 肥満の有無, **炎症細胞** (**好酸球性**・**非好酸球性**)などは 病型分類の重要な因子である
- 成人発症で好酸球や2型サイトカイン放出が優位な病型が人種を越えて存在し、重症喘息の重要な病型であることが認識されてきている
- 肥満喘息やタバコ煙誘発喘息の中にも複数のエンドタイプがあることが示されてきた
- 一般的な分類は、環境アレルゲン特異的IgE抗体が検出される**アトピー型** (IgE依存型・外因型)と検出されない**非アトピー型** (IgE非依存型・内因型)

表現型 (フェノタイプ)

特徴的な臨床像に基づいて分類
(アトピー型喘息, 高齢者喘息
アスピリン喘息など)

エンドタイプ

分子病態的あるいは遺伝学的な
特徴の組み合わせによる分類

例: 肺腺癌
(EGFR阻害剤)

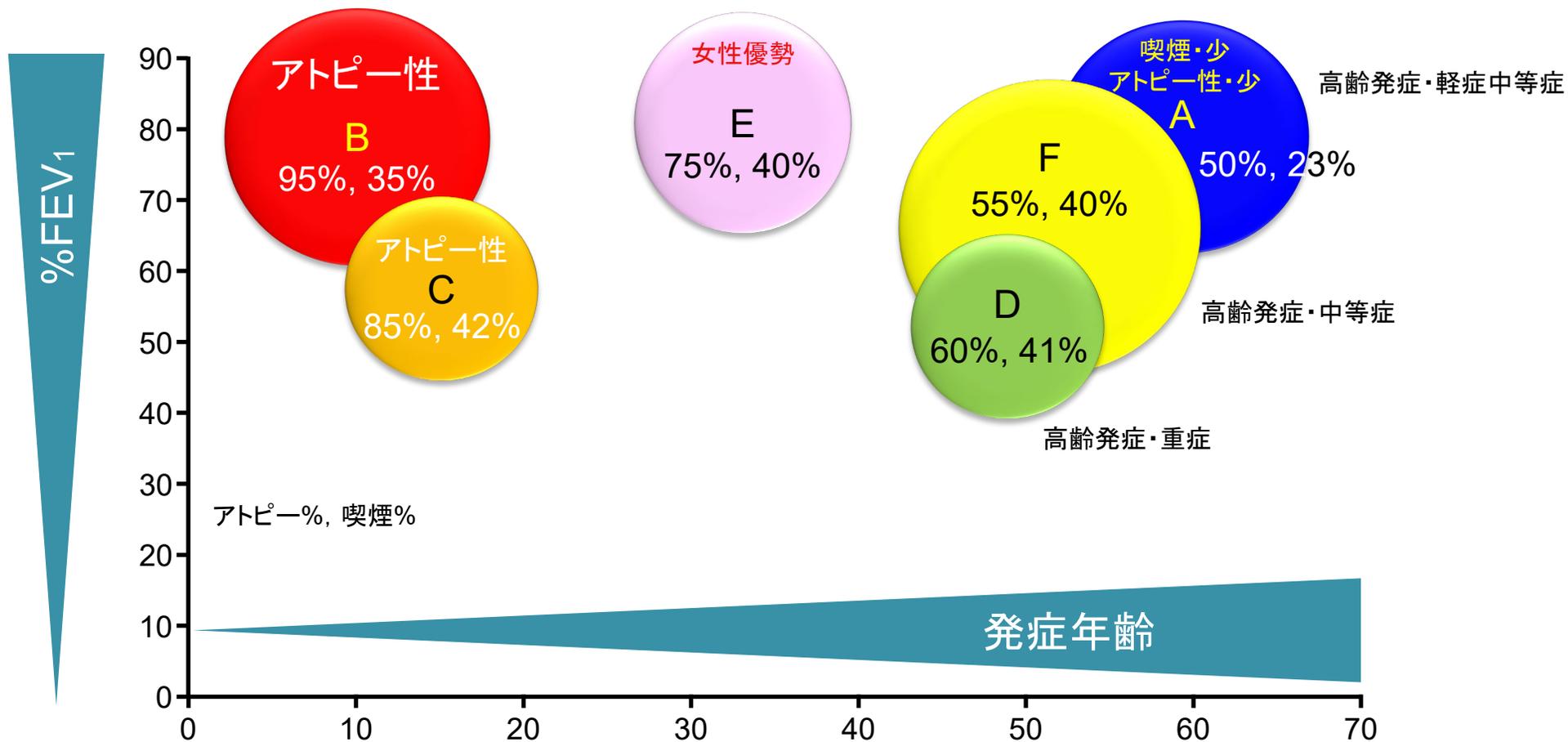
アジア人, 女性, 非喫煙者



EGFR遺伝子変異

アレルギー 総合ガイドライン2019

日本人集団における成人喘息の6クラスター



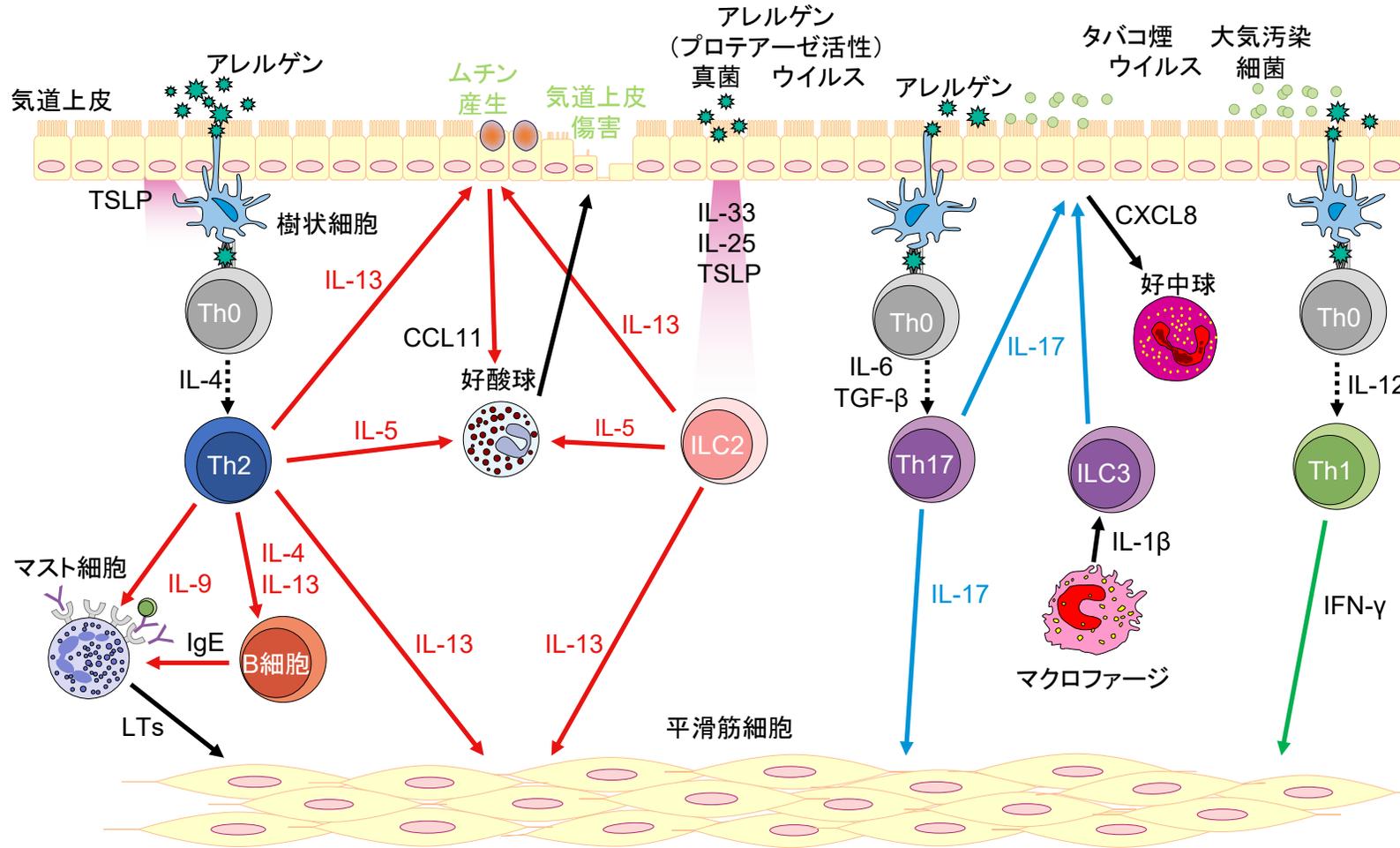
対象：日本人の成人喘息患者 880人(筑波大学・北海道大学関連施設等)

方法：年齢, 性別, 発症年齢, 喫煙, 血清総IgE, %FEV₁, FEV₁/FVC, アトピーの8因子を元に, クラスタ分析を行い, 6種のクラスターを同定した,

※クラスター解析：似た性質を持つものを自動的に分類する手法, 教師なしデータ分類とも言われる。

Allergol Int 2013;62, 113-21

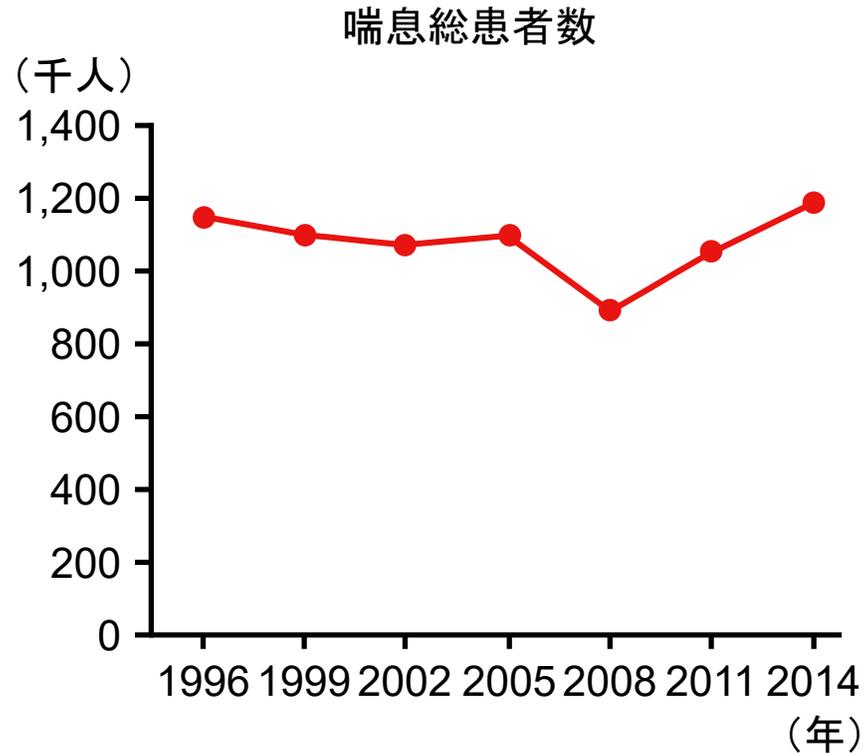
現在までに明らかにされている気道炎症のメカニズム



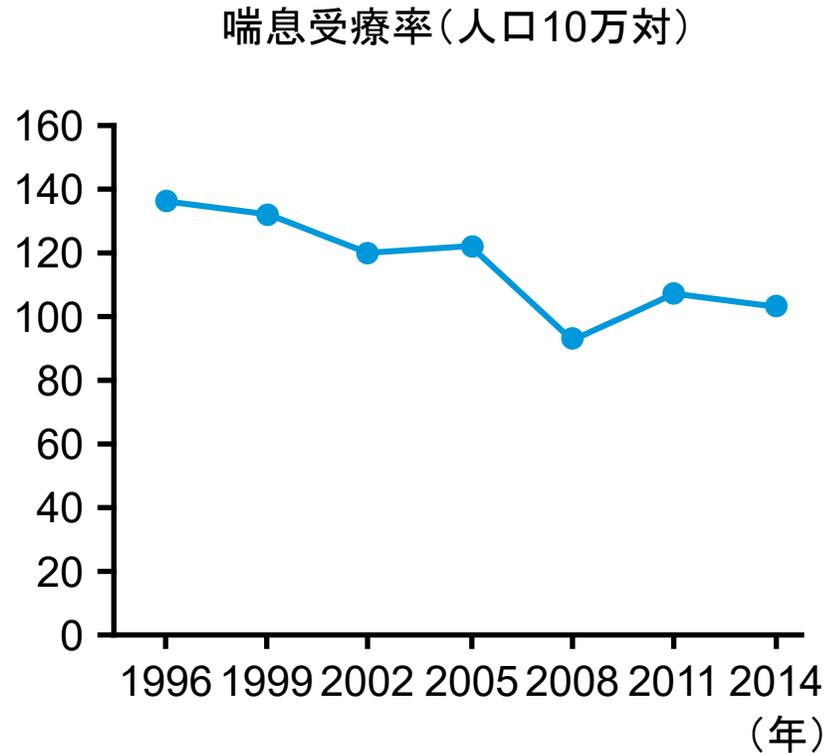
- ・好酸球
- ・マスト細胞
- ・IgE
- ・サイトカイン(IL-4, IL-5, IL-13)

CCL11: エオタキシン-1 CXCL8: IL-8 IFN: インターフェロン IL: インターロイキン ILC: 自然リンパ球グループ (innate lymphoid cells)
 LTs: ロイコトリエン TGF: トランスフォーミング増殖因子 Th: ヘルパーT細胞

喘息総患者数, 喘息受療率の推移



総数 117万7,000人
 男性 51万5,000人
 女性 66万2,000人
 2008年以降増加傾向

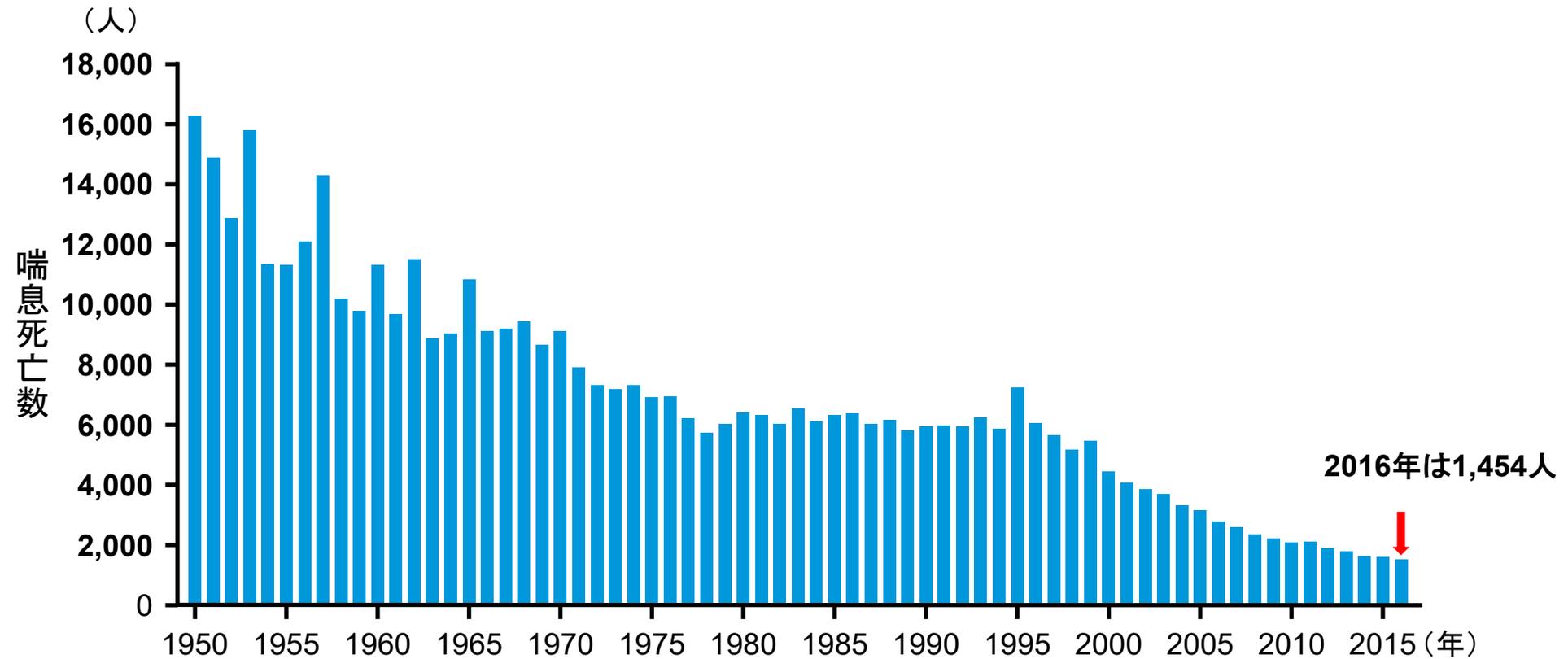


$$\text{受療率} = \frac{\text{1日の全国推計患者数}}{\text{10月1日現在総人口}} \times 100,000$$

受療率(人口10万人対) 103で減少傾向
 治療薬の進歩で受診頻度が減少?

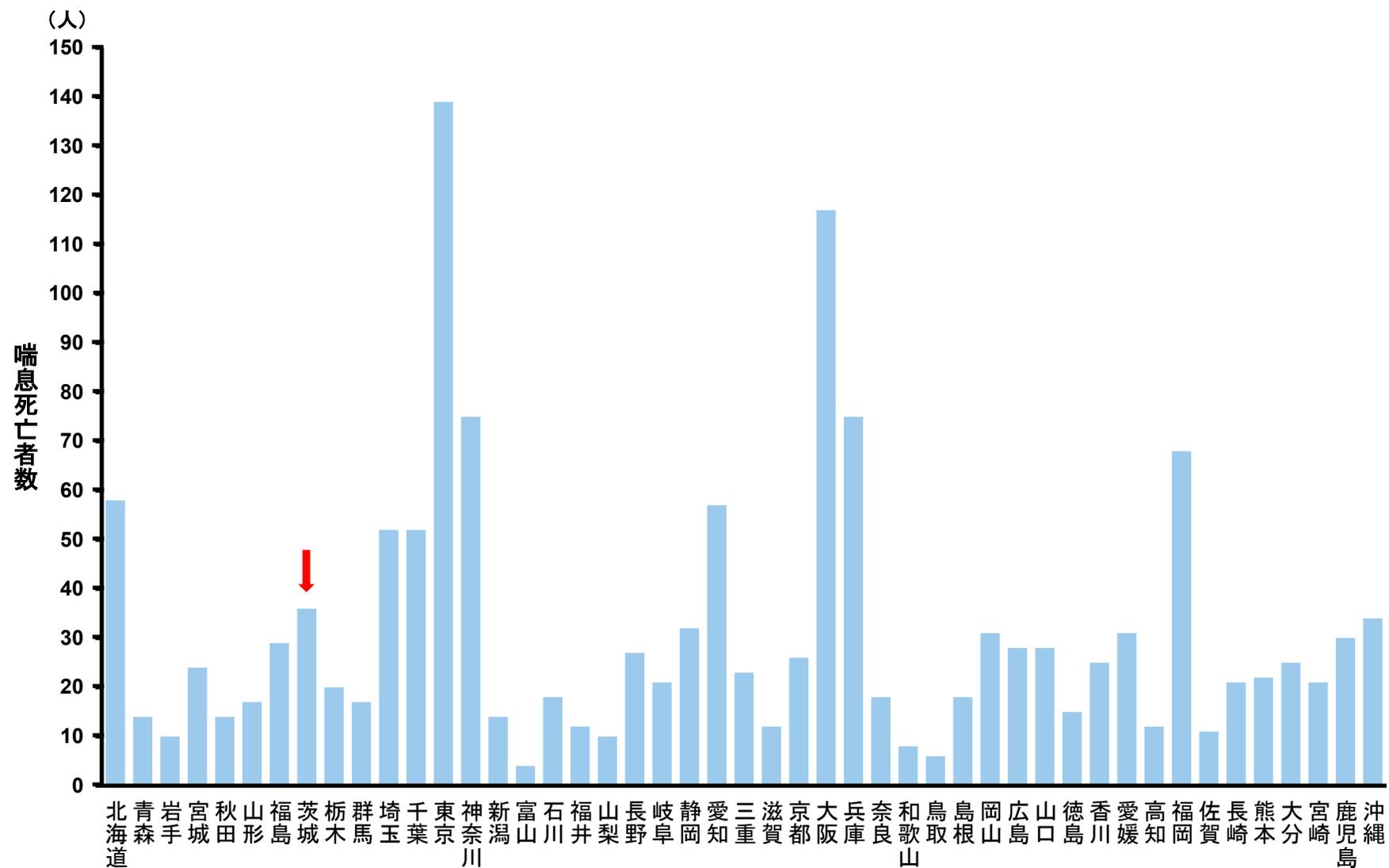
厚生労働省 2014年10月調査

喘息死亡総数の年次推移



厚生労働省 2016年 人口動態調査

都道府県別喘息死亡者数(2016年)



厚生労働省 2016年 人口動態調査

小 括

- 喘息は、気道の慢性炎症を本態とした、症候群と捉えられる。
- 最近の考え方として、表現型(フェノタイプ)に基づいた分類や、分子病態、遺伝学的特徴に基づいたエンドタイプによる分類も提唱されている。
- 喘息患者数は約117万人と増加傾向であるが、喘息死は年間1,454人と減少してきている。
- 入院が必要な喘息症例は高齢者に多くなってきている。

成人喘息を疑う場合の問診すべき内容

- 症状の初発時期, 過去の医療機関受診・投薬歴と治療に対する反応
- 既往歴: アレルギー性鼻炎, 薬剤や食物アレルギー
- 生活歴: 喫煙, 常用薬剤(健康食品も含む), 住環境, ペット飼育状況
- 職歴と職場環境: 勤務と症状との関連に注意する
- 家族歴: アトピー素因, 喘息

喘息管理のために有用な検査 (1)

検査	概要	解釈	付記
スパイロメトリー	最も基本的な呼吸機能検査 主要な評価項目 <ul style="list-style-type: none"> • 努力性肺活量(FVC) • 1秒量(FEV₁) • 1秒率(FEV₁%=FEV₁/FVC) • 予測値に対する1秒量(%FEV₁) 	正常範囲: FEV ₁ % 70%以上かつ %FEV ₁ 80%以上(または 自己最良値の80%以上). 治療により FEV₁が12%かつ200mL 以上改善すれば気道可逆性があると 判断する.	気流制限の程度や気道可逆性を 調べる際に推奨される方法であり 診断とモニタリングに有用である. モニタリングでは年に数回程度の 実施が望ましい.
ピークフロー (PEF)	簡便なPEFメーターで測定するため 患者自身が気流制限を評価するの に適している. 喘息悪化が数値で 判断でき, より早く治療を強化できる. 朝の服薬前と夜の測定の継続で PEFの日(週)内変動率を求めること ができる.	予測値に対するPEFが80%以上で 正常範囲内とする. 80%未満の場合 やPEF変動率が20%以上であれば, 気道過敏性が亢進している可能性が 高く, 長期管理薬の強化を検討する.	気流制限の程度や変動性を在宅で 調べる際に推奨される. 診断とモニ タリングに有用である. 症状の不安定な患者や発作時に 自覚症状の乏しい患者は定期測定 を継続する. 呼出時の努力に依存 するため過小評価に注意を払う.
質問票 • Asthma Control Test (ACT)	症状(3項目), 発作治療薬使用 (1項目), 総合的評価(1項目)から 構成される喘息質問票である.	合計が25点で十分なコントロール, 20~24点でコントロール良好, 19点 以下でコントロール不良と判断する.	小児用ACTもあり, 成人と4歳以上 の小児において有用である.
• Asthma Control Questionnaire (ACQ)	症状(5項目), 発作治療薬使用 (1項目), 1秒量(1項目)から構成 される喘息質問票である.	平均値が0.75以下でコントロール良 好, 1.5以上でコントロール不十分と 判定する.	成人と5歳以上の小児においても 有用である. 症状5項目のみの評価も有用性が 確認されている.
• Japan Asthma Control Survey (JACS)	15個の質問から構成され, トータル スコアのほか, 4つの下位尺度 (症状, 心, 治療, 活動)が算出でき る喘息質問票である.	コントロール良好>8点, コントロール 不十分が>4.8から≤8.0の間, コント ロール不良が≤4.8.	本ガイドライン(喘息予防・管理 ガイドライン2015)をもとにカットオフ 値を算出. VASを使用している.

喘息管理のために有用な検査 (2)

検査	概要	解釈	付記
喀痰中好酸球比率	自発痰あるいは高張食塩水を吸入して得た喀痰(誘発痰)を検体として用いる。	喀痰中の好酸球比率が2~3%以上であれば、好酸球性気道炎症が存在すると判定する。	診断とモニタリングに有用である。喀痰好酸球比率をガイドとして治療薬を調節して喘息増悪を抑制できたことが報告されている。
気道過敏性検査	気道収縮物質を吸入投与することにより生じる気道狭窄反応を計測して気道過敏性の有無および程度を評価する。負荷試験なので必ず医師が行う。	COPDなどあらかじめ気道狭窄のある疾患でも陽性となるため特異度は高くないが、感度が高いため陰性であれば喘息は、ほぼ否定できる。	診断に有用である。1秒量が1L(または予測値の50%)以下の症例は過度な気道狭窄が懸念されるため気管支拡張薬による気道可逆性検査が推奨される。
呼気中一酸化窒素濃度(FeNO)測定	簡便かつ非侵襲的に測定が可能で迅速性と再現性にも優れている。呼気流速や肺気量位の影響を受けるため測定条件を統一する(NIOX MINO®, NIOX VERO®, NObreath®が薬事承認)。	およその正常上限値は37ppbである。値の低下は気流制限や気道過敏性の改善と相関し、値の上昇は喘息の悪化やアドヒアランスの低下を示唆することから経時的な測定が有用である。	補助診断に有用である。治療薬の調節における有用性は確立していないが、症状を加味した場合ICS減量における有用性が報告されている。ICSの使用と喫煙時は低下するため解釈に注意する。
末梢血好酸球数	簡便・安価に測定できる。総白血球数に対する比率よりも絶対数での知見が蓄積している。	高値の場合、好酸球性気道炎症の存在を示唆し、特に300~400/ μ L以上では喘息症状出現、コントロール不良のリスク増加を示唆する。	診断とモニタリングに有用であるが、薬剤アレルギーなどでも上昇するため注意する。重症例で高値の場合、IgEやIL-5を標的とした生物学的製剤の有用性が期待できる

主なIgE抗体測定システム

製品名	ImmunoCAP※	MAST III	アラスタット 3gAllergy	オリトンIgEケミファ
製造元	Thermo Fisher Scientific (ファディア)	日立化成(株)	シーメンスヘルスケア(株)	日本ケミファ(株)
測定原理	FEIA	CLEIA	CLEIA	EIA
アレルゲン固層	多孔質セルローススポンジ	プラスチック製ウェル	ポリスチレンビーズ	多孔性ガラスフィルター
レファレンス	WHO IgE標準品	無し	WHO IgE標準品	WHO IgE標準品
アレルゲン数	193	36 48mix	177	52
抗体価単位	UA/ml 0.1-100 UA/ml	ルミカウント	kU/L, IUA/ml 0.1-500 IUA/ml	IU/ml

FEIA: 蛍光酵素免疫測定法, CLEIA: 化学発光酵素免疫測定法, EIA: 酵素免疫測定法

※多項目はView アレルギー39

宮本昭正 Pharma Medica 2010; 28(12): 95-9より一部改変

どのようなアレルゲンが重要か？

- ダニ 約60%の症例で陽性
- 真菌(カビ) 約20-30%で陽性, *Aspergillus*, *Alternaria*, *Candida*, *Cladosporium*など
- ペット 約25%で陽性, ネコ, イヌ
- 昆虫 ガなどに陽性になる例が以外と多い. その他ゴキブリ, ユスリカなど.

吸入性アレルゲンの同定と対策
アレルギー性気管支肺真菌症の診療の手引き
アレルギー 64:1242-1253, 2015

室内環境のダニ, 真菌

室内 押し入れ
壁, 天上など
畳

Cladosporium, Penicillium Aspergillus, ダニ
Penicillium, Aspergillus, Cladosporium, ダニ
Penicillium, Aspergillus, A. restrictus, 放線菌, *Trichoderma*, ダニ

下駄箱
トイレ

Cladosporium, Penicillium, Eurotium, Aspergillus
Cladosporium, Penicillium, Fusarium

風呂
台所
結露

Cladosporium, Alternaria, Aureobasidium
Cladosporium, Fusarium, Aureobasidium
Cladosporium, Alternaria, Fusarium Aureobasidium

乾いた環境



湿った環境

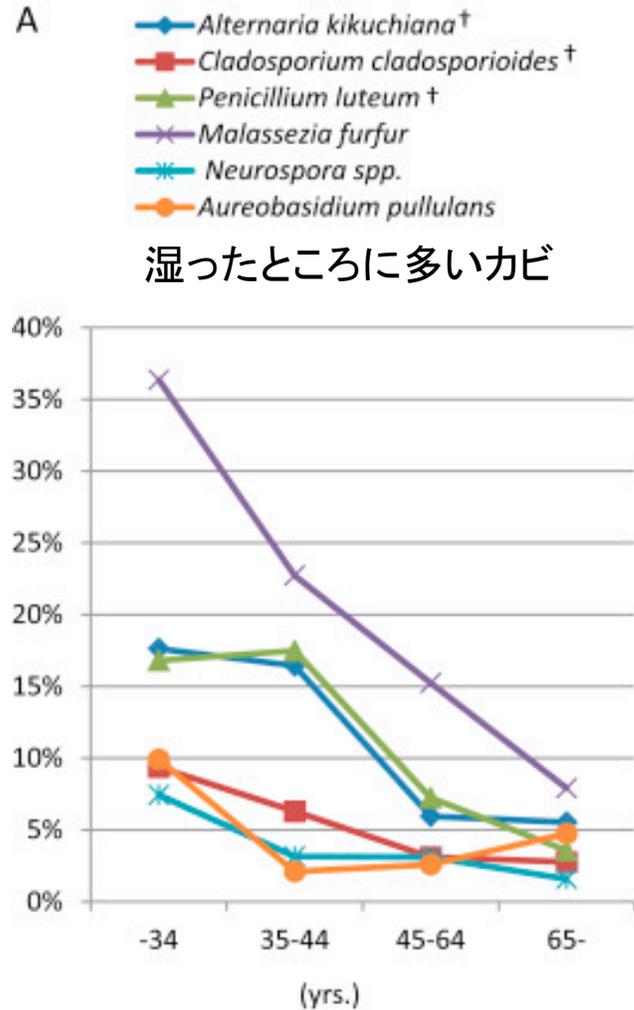
Cladosporium, クラドスポリウム(クロカビ); *Penicillium*, ペニシリウム (アオカビ); *Aspergillus*, アスペルギルス(コウジカビ); *A. restrictus*, (好乾性); *Trichoderma*, トリコデルマ(ツチアオカビ); *Penicillium*, ペニシリウム(アオカビ); *Alternaria*, アルテルナリア(ススカビ), *Fusarium*, フザリウム(アオカビ); *Aureobasidium*, オーレオバシジウム, *Eurotium*, (ユーロチウム).

成人では, 乾いた環境での真菌に注意!

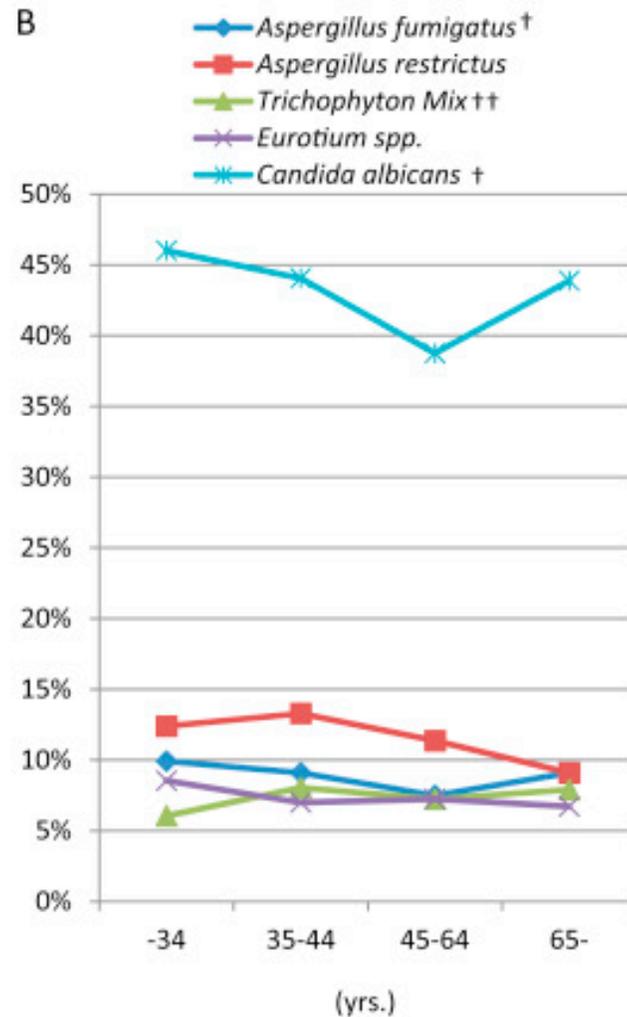
吸入性アレルゲンの同定と対策
公衛研; 1998 (47), p13-18

- ・アルテルナリア(ススカビ)
- ・クラドスポリウム(クロカビ)
- ・ペニシリウム(アオカビ)
- ・マラセチア(脂漏性皮膚炎)
- ・オーレオバシジウム(黒色酵母様菌, 風呂場の排水溝)

年齢と共に減少する抗原



年齢で変動しない抗原

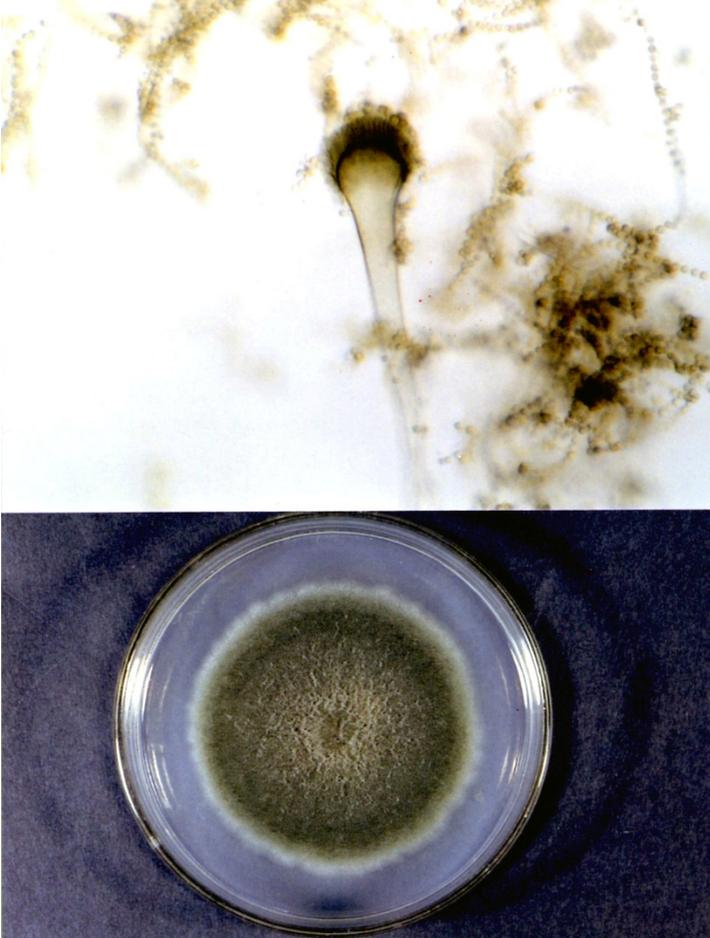


- ・カンジダ(意義は不明)
- ・アスペルギルス(呼吸器内科で重要)
- ・トリコフィトン(いわゆる水虫の菌)
- ・ユーロチウム(好乾性, 和洋菓子, 魚介類乾燥品, ジャム, 佃煮などに発生, カメラレンズやフィルムなどにも発生)

1,288名の成人喘息
国立病院機構 相模原病院

Allergol Int 2015;64, 321-31

Aspergillus fumigatus



- コウジカビの一種. ネギ坊主状の頂の先端から多量の胞子を産生.
- 発育温度は20-45°C, **耐乾性**.
- **ヒトの体温で発育しやすい.**
- **プロテアーゼ(アレルゲンとしても感染力もある)を有する.**
- **胞子は2.5-3.5 μ mであり, 下気道へ到達しやすい.**
- **重症喘息での抗体保有率が高い. IgE抗体陽性例で気管支拡張を生じやすい.**

Alternaria



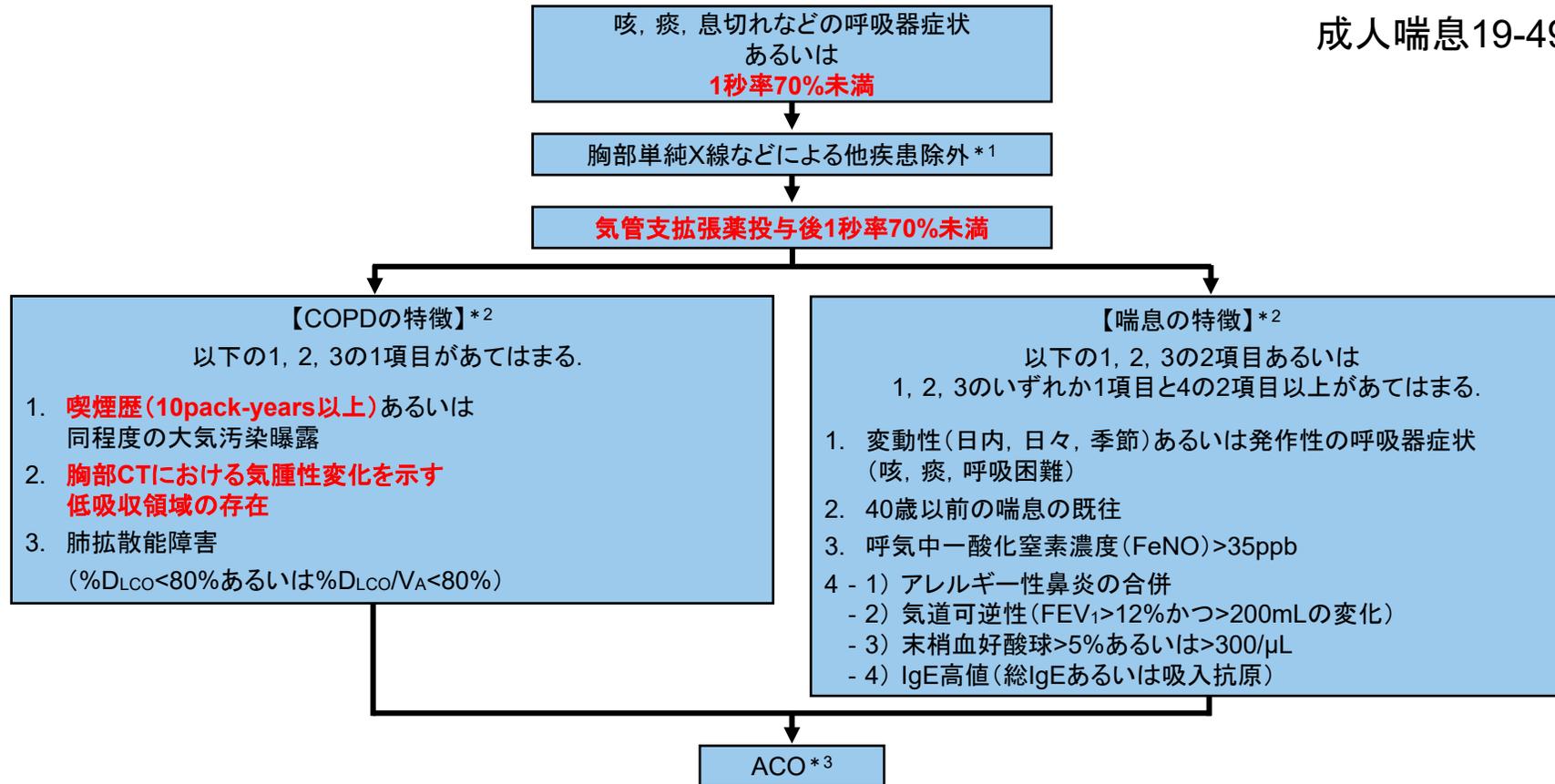
- ススカビ.
- 発育温度は10-35°C, **好湿性**.
- 胞子は15-50 μ m. 室内浮遊, 屋外飛散.
- 梅雨の雨や嵐で屋外の飛散量が増加し, 発作の原因になることあり.
- 屋内でも風呂場などの湿った環境で浮遊している.
- 若年喘息で比較的陽性が多く, 高齢になると減少.
- **若年喘息の重症化**に関わる報告がある.

小 括 2

- 成人喘息を疑う症例に対しては、症状の初発時期、過去の医療機関受診・投薬歴と治療に対する反応、既往歴、喫煙、生活、職業歴、ペット飼育歴、家族歴を聴取する。
- 主な検査としては、質問票、採血（好酸球数、総IgE、特異的IgE抗体）、喀痰中好酸球数、スパイロメトリー、呼気NO濃度(FeNO)などがある。
- 必要に応じて、画像検査、細菌学的検査、循環器疾患の検査も考慮する。
- 室内抗原として、ダニ、アスペルギルス、アルテルナリア、ペット、昆虫に留意する。

喘息・COPDオーバラップ (ACO) の診断手順

成人喘息19-49%がACOとの報告あり。



* 1: 呼吸器症状あるいは呼吸機能検査で1秒率70%未満を指摘され受診した場合には, 識別を要する疾患(びまん性汎細気管支炎, 先天性副鼻腔気管支症候群, 閉塞性汎細気管支炎, 気管支拡張症, 肺結核, 塵肺症, リンパ脈管筋腫症, うっ血性心不全, 間質性肺疾患, 肺癌)を否定したうえで気管支拡張薬投与後の1秒率を測定する(第1段階)。

* 2: COPDの特徴および喘息の特徴について問診および検査する(第2段階)。

* 3: ACOの診断: COPDの特徴の1項目+喘息の特徴の1, 2, 3の2項目あるいは1, 2, 3のいずれか1項目と4の2項目以上。
COPDの特徴のみがあてはまる場合はCOPD, 喘息の特徴のみがあてはまる場合は喘息(リモデリングのある)と診断する。

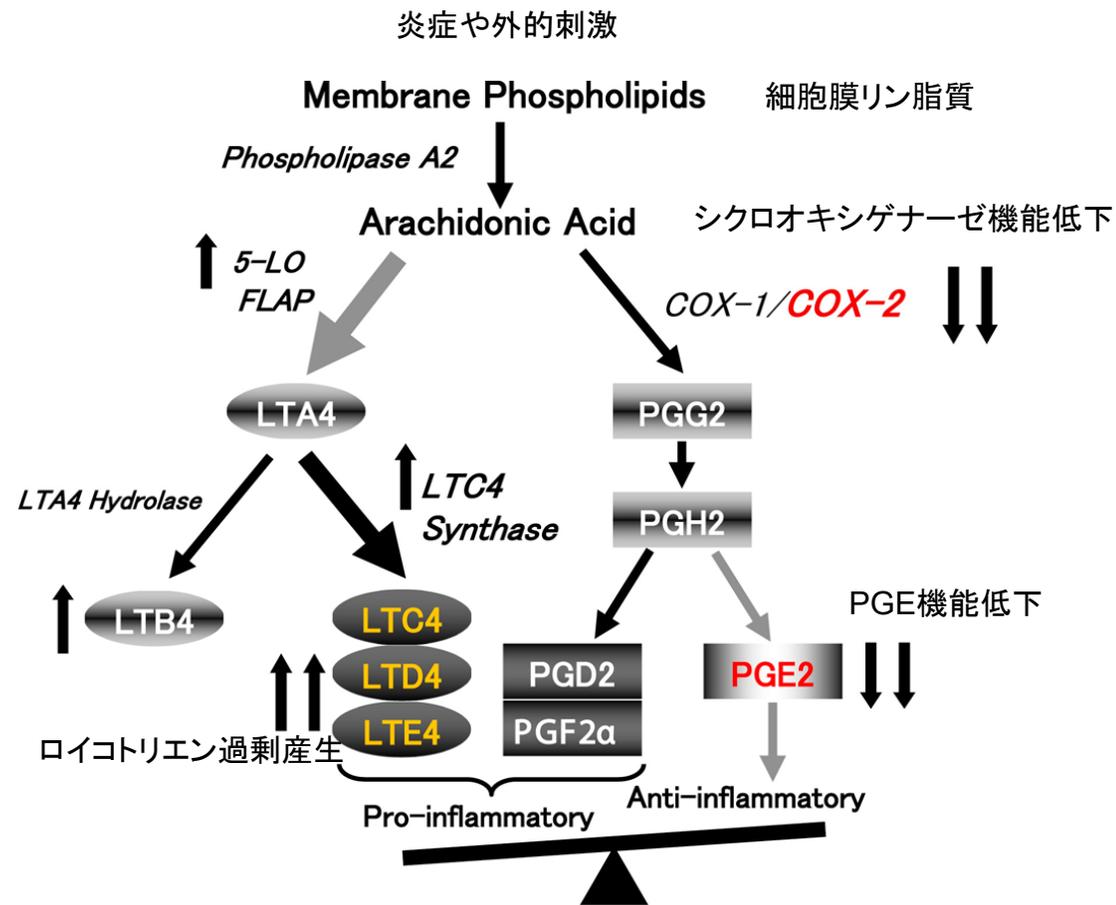
ACO: Asthma and COPD overlap

アレルギー 総合ガイドライン2019

喘息とCOPDのオーバラップ診断と治療の手引き2018

アスピリン喘息 (AIA, AERD, N-ERD)

- 定義 COX-1阻害作用を持つ, NSAIDsにより強い気道症状を呈する非アレルギー性の過敏症(不耐症)である. 国際的には Aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD).
- 疫学, 臨床像, 誘発症状 成人喘息の5-10%. 男女比1:2と女性に多い. 多くは**30歳台**で発症する. 特に**非アトピー型の女性**が強い難治化因子.
- NSAIDs服用1時間以内に, 強い鼻汁, 鼻閉, 喘息発作, 顔面紅潮, 腹痛, 嘔気, 下痢, 時に胸痛, 蕁麻疹などの症状.
- 鼻茸を伴う好酸球性副鼻腔炎を高率に合併.
- 問診ポイント ①**解熱鎮痛剤での副作用の確認**, ②**臭覚低下**がないかどうか(具体的なものの臭覚を尋ねる), ③鼻茸ポリープの手術歴や治療歴があるかどうか.
- 過敏症状ある場合, NSAIDsの注射, 坐薬, 内服, 貼付, 塗布, 点眼も禁忌.
- アセトアミノフェンは高用量負荷で呼吸機能低下の報告あるため, 日本人では1回300mg以下にすること.
- 選択的COX-2阻害剤*は安全であるが, 重症例や不安定例で増悪することがあり, 注意する.



Allergol Int 2019;68, 289-95

アレルギー 総合ガイドライン2019

*添付文書上は, アスピリン喘息に対して禁忌と記載されている.

アレルギー性気管支肺アスペルギルス症 (ABPA)

- 概念 吸入後に発芽, 腐生したアスペルギルス属真菌に対するI型・III型アレルギー反応により発症. 真菌感染症とは異なり, 菌体は気管支内粘液栓に局限し, 気道・肺組織に侵入しない. アスペルギルス以外の真菌が原因の時は, ABPMと呼ばれる.
- 成人喘息の約2%くらい. 発症年齢 中央値は57歳, やや女性に多い.
- 我が国における診断基準
- 治療 経口ステロイド薬, 抗真菌薬, 環境対策
- 非結核性抗酸菌症や緑膿菌による慢性下気道感染症を合併しやすいため, 定期的な管理が必要. →呼吸器内科へご紹介ください.

診断基準

- ① 喘息の既往あるいは喘息様症状あり
- ② 末梢血好酸球数(ピーク時) $\geq 500/\mu\text{L}$
- ③ 血清総IgE値(ピーク時) $\geq 417 \text{ IU/mL}$
- ④ 糸状菌に対する即時型皮膚反応あるいは特異的IgE陽性
- ⑤ 糸状菌に対する沈降抗体あるいは特異的IgG陽性
- ⑥ 喀痰・気管支洗浄液で糸状菌培養陽性
- ⑦ 粘液栓内の糸状菌染色陽性
- ⑧ CTで中枢性気管支拡張
- ⑨ 粘液栓喀出の既往あるいはCT・気管支鏡で中枢気管支内粘液栓あり
- ⑩ CTで粘液栓の濃度上昇(high attenuation mucus : HAM)

6項目以上を満たす場合に, ABPMと診断する.

- 項目④, ⑤, ⑥は同じ属の糸状菌について陽性の項目のみ合算できる[例: *A. fumigatus*(アスペルギルス・フミガーツス)に対するIgEと沈降抗体が陽性だが, 培養ではペニシリウム属が検出された場合は2項目陽性と判定する].
- 項目⑦の粘液栓検体が得られず5項目を満たしている場合には, 気管支鏡検査などで粘液栓を採取するように試みる. 困難な場合は「ABPM疑い」と判定する.

アレルギー性気管支肺真菌症の診療の手引き

小 括 3

- 成人喘息においては, COPDとのオーバーラップに注意する(ACO). 肺気腫が強いACOは増悪を起こしやすい.
- 解熱鎮痛剤使用で悪化した喘息はアスピリン喘息(AERD)に注意する. 特に, 臭覚低下, 鼻茸を伴う女性はAERDの可能性が高い(難治性喘息).
- ABPAは, 気管支粘液栓内の菌体に対するI型・III型アレルギー反応により発症する. 治療として経口ステロイド薬が使用される. 非結核性抗酸菌症や緑膿菌による慢性下気道感染症を合併しやすい.

治療薬略語の定義

	略語	正式名	作用
吸入ステロイド	ICS	inhaled corticosteroid	抗炎症作用
長時間作用性β刺激薬	LABA	long acting β ₂ -agonist	気管支拡張
長時間作用性抗コリン薬	LAMA	long-acting muscarinic antagonist	気管支拡張
短時間作用性β刺激薬	SABA	short acting β ₂ -agonist	気管支拡張
短時間作用性抗コリン薬	SAMA	short acting muscarinic antagonist	気管支拡張
ロイコトリエン受容体拮抗薬	LTRA	leukotriene receptor antagonist	抗炎症作用

喘息増悪の危険因子

(1) 過去の病歴	気管挿管歴, ICU治療歴 過去1年に1回以上の重篤な増悪
(2) 現在のコントロール状態	1秒量(特に%FEV ₁ が60%未満) 短時間作用性β ₂ 刺激薬(SABA)の過剰使用 コントロール不良 好酸球増多(血中・喀痰中) 呼気中一酸化窒素濃度(FeNO)の高値
(3) 治療薬の不適切な使用 アドヒアランス不良	吸入ステロイド薬(ICS)の不使用 吸入手技不良
(4) 併存症	肥満 鼻炎・副鼻腔炎 食物アレルギー 精神的問題・社会経済的問題 喫煙 胃食道逆流症(GERD)
(5) 環境因子	感作アレルゲンの曝露 大気汚染
(6) 食品・食品添加物	
(7) 妊娠	
(8) 遺伝因子	

喘息増悪の危険因子に対する予防とエビデンス

危険因子	対策	エビデンス	エビデンスレベル
アレルゲン	ダニ対策	床や家具の掃除、寝具の管理によるダニの減量が勧められる マットレスや枕のカバーはダニ対策の方法の違いにより効果が一定しない ダニと他の複数の危険因子を回避する包括的な対策が有用である	B B B
	ペット対策	ペットアレルゲン除去の臨床的効果には長期間を要する	B
呼吸器感染症	インフルエンザワクチン	中等症以上の喘息患者では流行時の接種が勧められる わが国において冬期に実施されるインフルエンザワクチンは喘息増悪の予防効果がある	D C
	肺炎球菌ワクチン	肺炎球菌ワクチンの喘息増悪に対する有用性は不明	B
喫煙	煙草燃焼煙の回避	能動喫煙および受動喫煙の回避が勧められる 喘息児の両親が喫煙者の場合は禁煙プログラムを指導する	C B
食品・食品添加物	貯蔵庫ダニアレルギー	貯蔵庫ダニによるアナフィラキシーにおいては食品に含まれるダニアレルゲンにより重症喘息発作が起こる	D
薬物	β遮断薬の禁止	β遮断薬は気管支収縮を誘発するので使用しない	A
	NSAIDs過敏への対策	NSAIDs過敏が不明の場合は、COX-2阻害薬あるいはアセトアミノフェンを処方し、初回投与時は少なくとも2時間は観察する 治療の中心は吸入ステロイド薬だがロイコトリエン受容体拮抗薬も有用	B B
刺激物質 (煙, 臭気, 水蒸気など)	屋内の刺激物質の除去	自宅や職場における増悪要因の探索と除去が有効	B
二酸化硫黄・黄砂	マスク着用	火山噴火や黄砂などに対してマスク着用などの対策が勧められる	D
月経・妊娠	月経前喘息発作の予防	ロイコトリエン受容体拮抗薬が有効である可能性がある	C
	閉経後ホルモン療法 妊娠中の喘息増悪予防	閉経女性に対するホルモン療法の抗喘息効果は不明 妊娠中は吸入ステロイド薬を中心とする薬物治療を継続する	B A
肥満	体重コントロール	体重コントロールは喘息症状や呼吸機能を改善させる	B
アルコール誘発喘息	アルコールの除去	飲酒およびアルコール含有飲食物を除去する	B
	薬物治療	治療の中心は吸入ステロイド薬だが抗ヒスタミン薬やDSCGも有用	B
鼻炎・副鼻腔炎	鼻炎や副鼻腔炎の治療	アレルギー性鼻炎や副鼻腔炎の治療は喘息の病態を改善させる	B

未治療患者の症状と目安となる治療ステップ

	治療ステップ1	治療ステップ2	治療ステップ3	治療ステップ4
対象 症状	<p>(軽症間欠型相当)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・症状が週1回未満 ・症状は軽度で短い ・夜間症状は月に2回未満 	<p>(軽症持続型相当)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・症状が週1回以上, しかし毎日ではない ・月1回以上日常生活や睡眠が妨げられる ・夜間症状は月2回以上 	<p>(中等症持続型相当)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・症状が毎日ある ・SABAがほぼ毎日必要 ・週1回以上日常生活や睡眠が妨げられる ・夜間症状が週1回以上 	<p>(重症持続型相当)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・治療下でもしばしば増悪 ・症状が毎日ある ・日常生活が制限される ・夜間症状がしばしば

喘息治療ステップ

		治療ステップ1	治療ステップ2	治療ステップ3	治療ステップ4
長期管理薬	基本治療	ICS(低用量)	ICS(低～中用量)	ICS(中～高用量)	ICS(高用量)
		上記が使用できない場合、以下のいずれかを用いる LTRA テオフィリン徐放製剤 ※症状が稀なら必要なし	上記で不十分な場合に以下のいずれか1剤を併用 LABA(配合剤使用可*5) LAMA*6 LTRA テオフィリン徐放製剤	上記に下記のいずれか1剤、あるいは複数を併用 LABA(配合剤使用可*5) LAMA*6 LTRA テオフィリン徐放製剤	上記に下記の複数を併用 LABA(配合剤使用可) LAMA*6 LTRA テオフィリン徐放製剤 抗IgE抗体*2,7 抗IL-5抗体*7,8 抗IL-5Rα抗体*7 経口ステロイド薬*3,7 気管支熱形成術*7,9
	追加治療	LTRA以外の抗アレルギー薬*1			
発作治療*4		SABA	SABA*5	SABA*5	SABA

ICS: 吸入ステロイド薬, LABA: 長時間作用性β₂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, SABA: 短時間作用性β₂刺激薬, 抗IL-5Rα抗体: 抗IL-5受容体α鎖抗体

- * 1: 抗アレルギー薬とは次を指す。
メチエーター遊離抑制薬, ヒスタミンH₁受容体拮抗薬, トロンボキサンA₂阻害薬, Th2サイトカイン阻害薬
- * 2: 通年性吸入アレルギーに対して陽性かつ血清総IgE値が30～1,500 IU/mLの場合に適用となる。
- * 3: 経口ステロイド薬は短期間の間欠的投与を原則とする。短期間の間欠投与でもコントロールが得られない場合は必要最小量を維持量とする。
- * 4: 軽度発作までの対応を示し、それ以上の発作については「急性増悪(発作)への対応(成人)」の項を参照。

- * 5: ブデソニド/ホルモテロール配合剤で長期管理を行っている場合は同剤を発作治療にも用いることができる。長期管理と発作治療を合わせて1日8吸入までとするが、一時的に1日合計12吸入まで増量可能である。ただし、1日8吸入を超える場合は速やかに医療機関を受診するよう患者に説明する。
- * 6: チオトロピウム臭化物水和物のソフトミスト製剤。
- * 7: LABA, LTRAなどをICSに加えてもコントロール不良の場合に用いる。
- * 8: 成人および12歳以上の小児に適応がある。
- * 9: 対象は18歳以上の重症喘息患者であり、適応患者の選定は日本呼吸器学会専門医あるいは日本アレルギー学会専門医が行い、手技は日本呼吸器内視鏡学会気管支鏡専門医の指導の下で入院治療において行う。

現在の治療を考慮した喘息重症度の分類(成人)

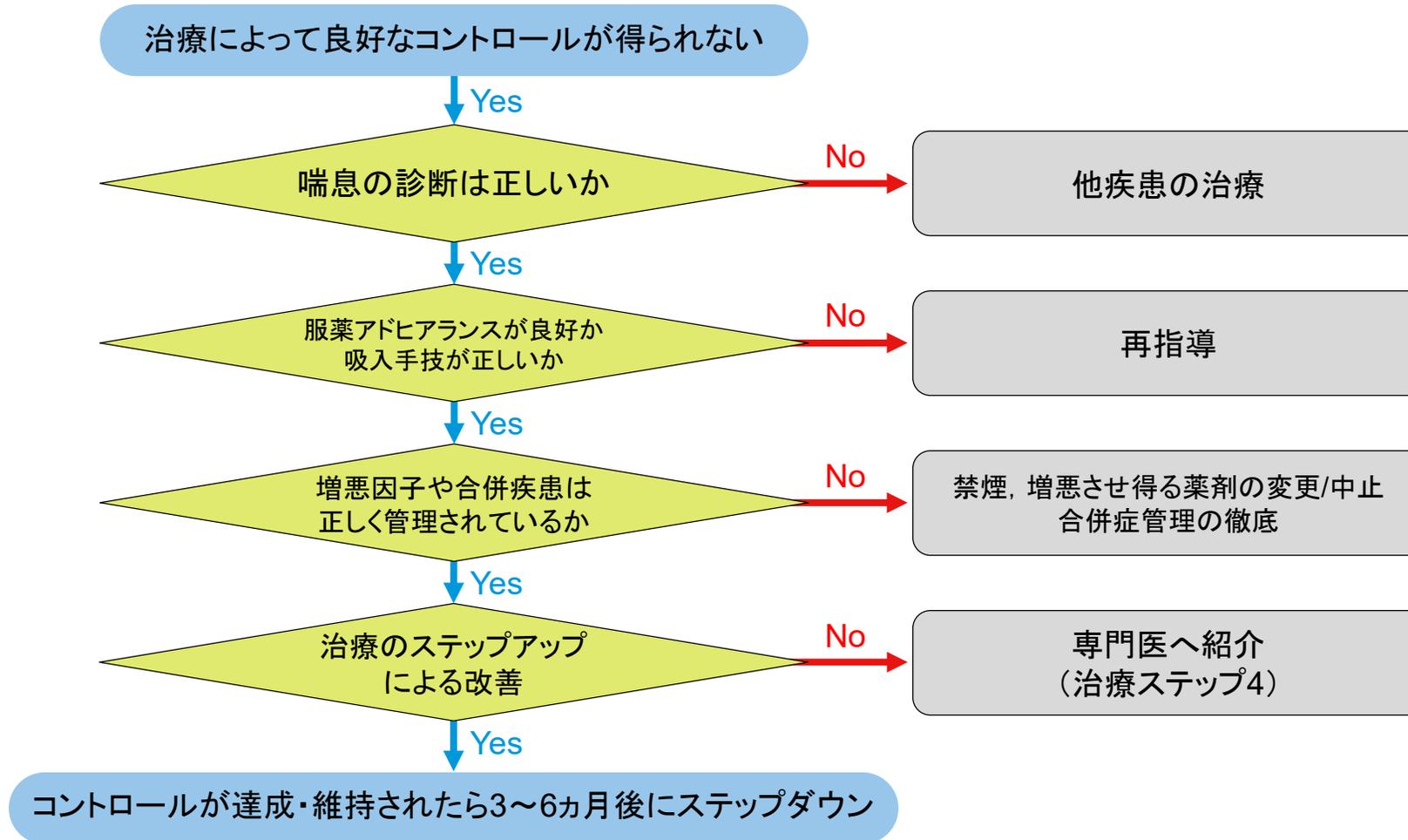
現在の治療における患者の症状	現在の治療ステップ			
	治療ステップ1	治療ステップ2	治療ステップ3	治療ステップ4
コントロールされた状態*1 ●症状を認めない ●夜間症状を認めない	軽症間欠型	軽症持続型	中等症持続型	重症持続型
軽症間欠型相当*2 ●症状が週1回未満である ●症状は軽度で短い ●夜間症状は月に2回未満である	軽症間欠型	軽症持続型	中等症持続型	重症持続型
軽症持続型相当*3 ●症状が週1回以上、しかし毎日ではない ●症状が月1回以上で日常生活や睡眠が妨げられる ●夜間症状が月2回以上ある	軽症持続型	中等症持続型	重症持続型	重症持続型
中等症持続型相当*3 ●症状が毎日ある ●短時間作用性吸入β ₂ 刺激薬がほとんど毎日必要である ●週1回以上、日常生活や睡眠が妨げられる ●夜間症状が週1回以上ある	中等症持続型	重症持続型	重症持続型	最重症持続型
重症持続型相当*3 ●治療下でもしばしば増悪する ●症状が毎日ある ●日常生活が制限される ●夜間症状がしばしばある	重症持続型	重症持続型	重症持続型	最重症持続型

* 1: コントロールされた状態が3～6ヵ月以上維持されていれば、治療のステップダウンを考慮する。

* 2: 各治療ステップにおける治療内容を強化する。

* 3: 治療のアドヒアランスを確認し、必要に応じ是正して治療をステップアップする。

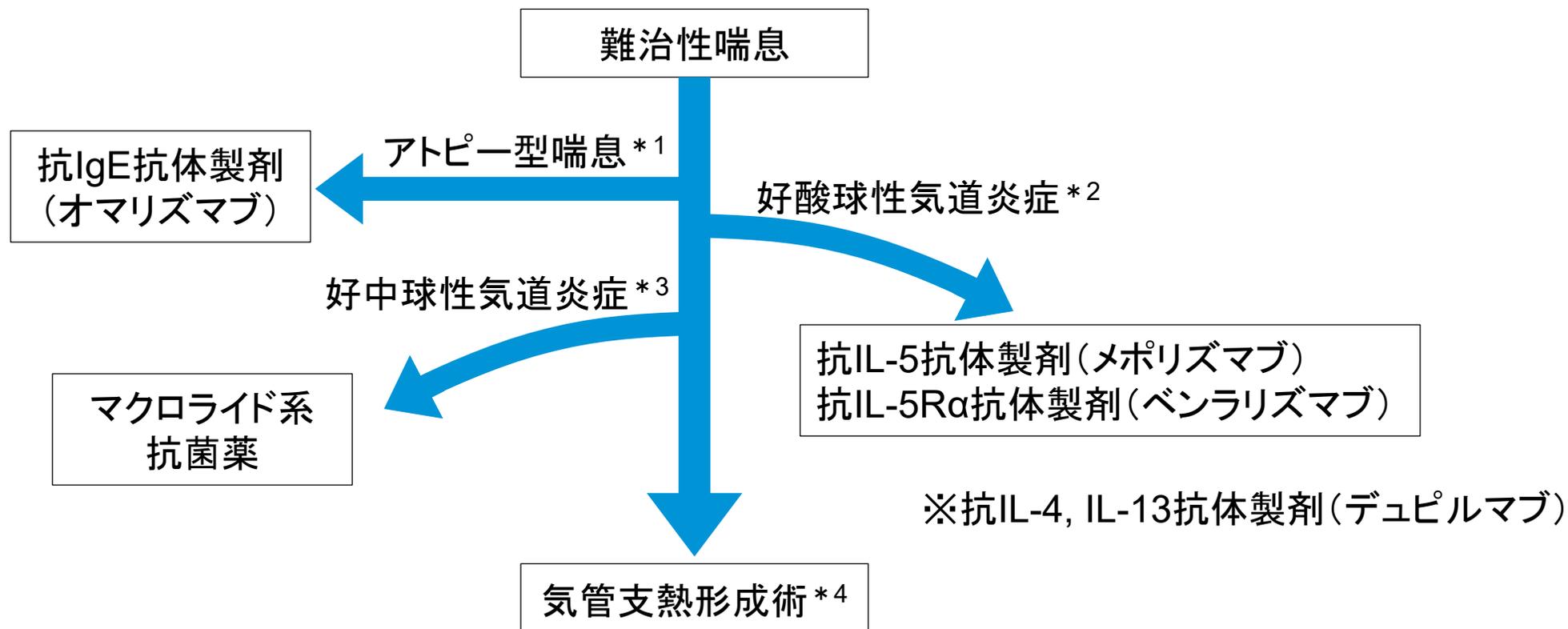
喘息長期管理の進め方



※ 治療ステップ3以上の治療にもかかわらずコントロール不良の場合は専門医への紹介が推奨される。

アレルギー 総合ガイドライン2019

難治性喘息への対応フローチャート



* 1: 特異的IgE抗体を認め、かつ血清総IgE値30~1,500IU/mLを示す症例。

* 2: アトピー素因の有無にかかわらず、血中好酸球数 $\geq 150\sim 300/\mu\text{L}$ あるいは喀痰中好酸球比率 $\geq 3\%$ を示す症例。

* 3: 喀痰好酸球 $< 3\%$ で好中球数が多い症例。

* 4: 適応は日本呼吸器学会専門医、日本アレルギー学会専門医が判断し、呼吸器内視鏡専門医の指導の下で入院で行う。

気管支温熱形成術

気管支温熱形成術(気管支サーモプラスティ：bronchial thermoplasty, BT)は、喘息における気道収縮の原動力となる気管支平滑筋を温熱負荷によって減少させるという原理に基づく。

基礎研究の結果、65°Cの温熱負荷によって平滑筋はアポトーシスあるいはネクローシスに陥り減少する。さらに、温熱による気道の迷走神経のdenervation(除神経)の関与も考えられる。

温熱により気道に分布する迷走神経が切断されれば、アセチルコリンを介する気道収縮や粘液の過分泌は抑制できる可能性がある。