トピックス

II. 病因と病態

4. 難治性喘息

横山 彰仁

要 旨

気管支喘息の管理は吸入ステロイドを中心とした治療により容易になったが、未だ治療に難渋する患者も存在する。そのような場合、まず喘息以外の因子、すなわち診断の誤りや併存症の影響、吸入手技の適切性を含めた治療コンプライアンスの問題を考える必要がある。それらが除外されれば、真に治療に抵抗する難治性喘息が考えられる。本稿では、難治性喘息の定義、病態、治療について、類似の言葉の問題も含めて簡単に概説した。

〔日内会誌 102：1378～1383, 2013〕

Key words 重症喘息、定義、フェノタイプ、ステロイド抵抗性

はじめに

気管支喘息は頻度が高い疾患であるが、1990年代に吸入ステロイド薬（ICS）が第一選択薬であることが周知、普及されるにしたがって、喘息患者の管理はより容易になってきた。喘息による死亡も大きく減少し、多くの慢性疾患の中で近年最も死亡率が減少した疾患となっている。しかし、未だに5～10%では治療反応が乏しく、コントロールが不良な状態に留まる喘息患者が存在する。

本稿では、治療に難渋した際の考え方を理解する目的で、難治性喘息の定義・病態および表現型（フェノタイプ）と治療について概説する。また合わせて、難治性喘息をめぐる種々の名称

の考え方についても解説する。

1. 難治性喘息とは

これらの患者群の治療を考える上で、重症化の原因病態を研究する必要がある。そのためには定義が重要となる。一般に難治性喘息は、「十分な治療を行っても喘息コントロールが不良の患者群」をいう。この中で、「十分な治療」および「コントロール不良」をどう考えるかが難治性喘息を定義する上では重要である。もちろんその前提として、診断の誤りをまず除外しておく必要がある。表1に喘息に類似した疾患を示すが、特に高齢者では、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、心不全、誤嚥による気道異物や気道の腫瘍などを鑑別する必要がある。喘息が別の疾患の部分

高知大学血液・呼吸器内科

Bronchial Asthma : Progress in Diagnosis and Treatments. Topics : II. Pathogenesis and Pathophysiology ; 4. Severe refractory asthma.

Akihito Yokoyama : Department of Hematology and Respiratory Medicine, Kochi Medical School, Kochi University, Japan.

表 1. 成人喘息と鑑別診断を要する疾患

慢性閉塞性肺疾患 (COPD)
うっ血性心不全
中枢気道の腫瘍
誤嚥された気道異物
気管支結核
Vocal cord dysfunction
気管支拡張症
過換気症候群
嚢胞性線維症
気管気管支軟化症
反復性誤嚥
睡眠時無呼吸症候群
過敏性肺炎
気管支アミロイドーシス など
喘息が部分症となるもの
アレルギー性気管支肺アスペルギルス症 (ABPA)
肺好酸球性肺炎 など

症として認められることもあり、好酸球性肺炎などとの鑑別も必要となる。また今日でも、稀ではあるが気管支結核を除外することは極めて重要である。

本邦のガイドライン¹⁾における難治性喘息の定義は、「治療ステップ4の治療を行っても、症状が毎日出現する最重症持続型に属する喘息」とされている。治療ステップ4の治療とは、高用量吸入ステロイド(ICS)+長時間作動性β刺激薬(LABA)+ロイコトリエン拮抗薬(LTRA)+徐放性テオフィリンによる治療であり、経口ステロイドや抗IgE抗体治療は除く。

多くの喘息患者では、図1のように治療の適切性やアドヒアランスとコントロール状態は相關する。治療してもコントロール不良という意味で、難治と考えられる患者(図1の点線の枠：広義の難治性喘息)のなかには、治療の適切性やアドヒアランスが不良の患者が存在し、こうした喘息以外の因子による場合は狭義の「難治性喘息」に含めないことが多い。

欧米を中心に「難治性喘息」に相当する病態を指すものとして「重症(severe)」喘息という言

葉がある。また類似した言葉として、「治療抵抗性(treatment-resistant)」、「治療困難(difficult-to-treat)」あるいは「ステロイド抵抗性」の喘息といったものがあり、これらの難治性喘息をめぐる言葉の意味をみておくために、まずWHO(世界保健機関)の「重症喘息」の定義について解説したい。

2. WHOによる重症喘息の定義²⁾

1) 定義と分類

難治性喘息(あるいは重症喘息)において重要なことは、救急受診や入院の頻度、また喘息死に結びつきかねないICU(intensive care unit)入院、挿管などが、軽症～中等症に比較してより多いということである。WHOの定義は、このような喘息の転帰を重視し、分りやすい分類がなされている。表1に示すように、重症喘息とは「コントロール不良の喘息であり、それが頻繁・重篤な増悪(あるいは死亡)、薬剤の副作用、あるいは慢性の病的状態(肺機能障害あるいは小児の肺の成長遅延を含む)に結びつくもの」と定義している。そして、この定義により抽出される重症喘息は、3グループに分類されている。

まず、地域によっては社会的に治療が困難であることがあり、治療前に重症である場合(①未治療の重症喘息)を挙げている点は、グローバルな視点を意識したWHO文書の特徴であろう。我が国では、治療薬に対する反応性こそが重要であり、治療反応のよい患者では治療前に重症の喘息であっても、治療により容易にコントロールできる。問題なのは、高度の治療処方下でもコントロールがつかない難治のものである(まとめて「problematic severe asthma」と呼ぶ場合がある)。このような重症喘息には、②治療困難(difficultあるいはdifficult-to-treat)な喘息と、③治療抵抗性(treatment-resistant)喘息がある。

トピックス

図1. 実臨床における喘息患者群と難治性喘息

大多数の喘息患者では治療の適切性あるいはアドヒアランスとコントロール状態は相関する。コントロール不良の患者（点線枠）では、治療の適切性やアドヒアランスに問題があるものを第一に考える。難治性喘息は、これらが適切であるにもかかわらずコントロール不良のもので、狭義には喘息以外の因子による（治療困難）患者を除外し、治療に抵抗性を示すものをいう。

表2. WHOによる重症喘息の定義

コントロール不良の喘息で、頻繁、重篤な増悪（あるいは死亡）、薬剤の副作用、あるいは慢性的病的状態（肺機能障害あるいは小児の肺の成長遅延を含む）に結びつくもの。

以下の3グループに分けられる。

- 1) 未治療の重症喘息
- 2) 治療困難（difficult-to-treat）な重症喘息
- 3) 治療抵抗性（treatment-resistant）の重症喘息
  - ①推奨されている最高の治療を行ってもコントロールを達成できない：難治性喘息（refractory asthma）、ステロイド抵抗性喘息
  - ②最高レベルの治療によってのみコントロールが維持できる

2) 治療困難な喘息 (difficult asthma, difficult-to-treat asthma)

「喘息以外の因子」により治療反応性が悪い患者群である。そのような因子には、薬物治療へのアクセスあるいはアドヒアランス不良、吸入手技の不良、受動喫煙あるいはアレルゲンへの環境暴露（呼吸機能障害を含む）、心理社会的な問題、および未治療あるいは治療不十分な併存

症（鼻副鼻腔炎、胃食道逆流症、睡眠時無呼吸症候群など）がある（表2）。ICSが入手できないために経口ステロイドのみを使用している患者も、治療困難（difficult-to-treat）な重症患者と考えられる。喫煙や肥満はICSへの感受性を低下させ、喘息コントロール、将来の肺機能低下と増悪に大きな影響を与える因子である。また、本邦においては、特に高齢者ではHCV（hepatitis C virus）感染も重要な因子である³⁾。

3) 治療抵抗性（treatment-resistant）喘息

②で述べた喘息以外の因子を除外したのち、高強度の治療がなされているにもかかわらず、コントロールが不良あるいは年に2回以上の増悪を認めるものをWHOでは治療抵抗性喘息と定義している。高強度の治療は、ICS：フルチカゾン（FP）換算 $\geq 1,000 \mu\text{g}/\text{日}$ あるいは全身性ステロイドに加えてLABA（あるいは他のコントローラ治療薬）を投与することとしている。この患者群は狭義の難治性喘息に相当する。また、全身性ステロイドを投与するなど最高レベルの

治療によってのみコントロールが維持可能な患者群(治療薬による重篤な副作用の危険がある)もこの中に入れている。「ステロイド依存性喘息」はここに分類できる。

本カテゴリーの患者はステロイドに対する感受性が比較的低い(ステロイド抵抗性喘息)が、絶対的なものではなく患者により異なる。現時点ではステロイド感受性を投与前に測定する方法はないが、先に述べたように肥満や喫煙は感受性の低下を来たすことが知られている。

3. 重症喘息の定義の変遷

ここでは、重症喘息の歴史を振り返り、ヨーロッパ呼吸器学会(ERS)や米国胸部学会(ATS)の定義の変化を概説しておく。

1) ERSの定義(1999年)⁴⁾

①診断が確定した喘息患者で、②経口ステロイドあるいは高用量ICS(ブデソニドあるいはベクロメサゾン $\geq 1,600$ あるいはフルチカゾン ≥ 800 $\mu\text{g}/\text{日}$) + LABAあるいはテオフィリンで加療中にもかかわらず、③1年間のフォロー期間に1回以上の増悪した患者で、前提として、④専門医による1年間の加療を受けたもの、としている。④は喘息の併存症や診断の誤りを除外し、吸入手技や管理プランの教育、アドヒアランス評価などが適切に行われていることを条件とするために設けられた。喘息増悪は、進行性の息切れ、咳、喘鳴、胸苦しさの増加で、呼気流速の低下(PEF (peak expiratory flow), FEV₁ (1秒量))を伴い、「現在の」喘息コントロールとは別個に考えるべきであり、日々のコントロール状態がよくても増悪は起こることがある。この基準は、その後の重症喘息の研究であるEuropean Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma(ENFUMOSA)⁵⁾や、Longitudinal Assessment of Clinical Course and BIOMarkers in Severe Chronic AIRway Dis-

ease (BIOAIR) で用いられた。

2) ATSの定義⁶⁾

ATSの定義(2000年)はENFUMOSAを参考にしつつ、大項目として、①経口ステロイド治療を年の50%以上の期間要するか、あるいは②高用量ICSが必要な患者で、以下の小項目の少なくとも2つを満たすものとしている。小項目としては、①他のコントローラー治療、②ほぼ毎日短時間作動性 β 刺激薬(SABA)が必要となる症状を有する、③持続的な気道閉塞(%FEV₁ < 80%, PEFの日内変動 > 20%), ④年に1回以上の救急受診、⑤年に3回以上の短期ステロイド治療を要する、⑥経口あるいは吸入ステロイドの-25%以内の減量により急速な悪化を来たす、⑦過去に致死発作の既往がある、を挙げている。Severe Asthma Research Program (SARP)⁷⁾はこの基準により形成されている。

3) U-BIOPRED (Unbiased BIOMarkers in PREdiction of Respiratory Disease Outcomes) Consortium⁸⁾

その後、これまで明らかになった重症喘息の病像から、ATSとERSのワークショップ(2011年U-BIOPRED Consortium)が形成され、重症喘息の再定義がなされた。診断が正しく、併存症が治療され、可能な範囲で誘発因子が除去され、コンプライアンスが確認された患者において、「高強度の治療がなされているにもかかわらず、コントロールが不良あるいは年に2回以上の増悪を認めるもの、あるいは全身性ステロイドを投与することでしかコントロールの維持が困難な、重篤な副作用の危険がある患者」である。高強度の治療とはFP $\geq 1,000$ $\mu\text{g}/\text{日}$ あるいは全身性ステロイドに加えてLABA(あるいは他のコントローラー治療薬)を投与することとしている。

現時点では、このように診断の誤り(表1)、服薬アドヒアランスの低下、喫煙、環境アレルゲン曝露、薬物(β ブロッカー、ACE(angiotensin

トピックス

表 3. 治療困難 (difficult-to-treat) 喘息の因子

1. 併存症：アレルギー性鼻炎，鼻ポリープ，副鼻腔炎，心血管疾患，C型肝炎など
2. 社会：経済的問題：教育（理解度）や金銭的な問題など
3. 喫煙
4. 肥満
5. アドヒアランス：治療薬への理解を含む
6. 吸入手技の拙劣，理解不足
7. 年齢：加齢による視力，聴力，理解力の低下，吸入流速低下など
8. 医師の能力：専門的なトレーニングの有無
9. 医療へのアクセス：距離的，地域性など
10. 環境：動物飼育，ダニの繁殖など

converting enzyme) 阻害薬，NSAIDs（非ステロイド性抗炎症薬）など），鼻副鼻腔炎，など喘息を悪化あるいは複雑化させる因子（表 3）を除外することで，真の難治性喘息を重症喘息として定義している．すなわち，WHO の定義（表 2）における，治療抵抗性喘息のみを重症（難治性）喘息としている．

4. 難治性喘息の個別化治療に向けて～フェノタイプの検討

重症（難治性）喘息はステロイド治療に対する反応は様々であるなど，異質な集団であり，フェノタイプ（表現型）は異なる．ある特定の表現型はある特定の治療には反応するということもあり，表現型の検討は重要である．こうした検討は，吸入ステロイドを中心とした治療下においてなされている点に留意しておく必要がある．

SARP (Severe Asthma Research Program) (Jarjour NN et al. : AJRCCM) では，軽症・中等症も含めた喘息患者において，34 の量的あるいは質的因子（年齢，発症時期，持続期間，アンケート結果など）によりクラスター解析を行ったところ，5 つのクラスターが見出され，そのうち以下に示す 3 つが重症喘息のクラスターであっ

図 2. 喘息の臨床的phenotypeと治療戦略

好酸球性気道炎症と症状の強さにより，治療下の喘息患者は大まかに 4 群に分類可能である。

た．

①高齢発症で非アトピー型，あるいは肥満に関連したもの．FEV₁はやや低下しある程度可逆性あり．3 つ以上のコントローラーを使用しても経口ステロイドの短期投与を頻回に要する．喀痰に好酸球が認められる．

②若年発症でアトピー型，可逆性の大きいもので，喀痰に好酸球が認められる．

③COPDに類似したもので，長期罹患年数，非アトピー，FEV₁の低下が強く可逆性に乏しい．喀痰中に好酸球に加え好中球が増加している．

英国のHalderらは軽症が多いプライマリーケアの患者と重症が多い 2 次医療機関の患者をクラスター解析し，5 つの患者群を見出している⁹⁾．これらのクラスターは好酸球炎症を横軸に，症状を縦軸にとることで判別が可能であった（図 2）．この中で 2 次医療機関では以下の 4 つの患者群が認められている．

A. 好酸球炎症は強いが症状に乏しい：増悪の危険性が高い

B. 好酸球炎症があり，症状も強い：アドヒアランスが低い可能性が高い

C. 非好酸球喘息：好酸球炎症は乏しいが症状がある．肥満はなく，若年発症でアトピー型

D. 肥満に伴う非好酸球喘息：好酸球炎症は乏しいが症状があり，非アトピー女性に多い

これらは，細かくは異なるもののSARPのクラスターの中でいえば，HalderのA，Dは①に，Bが②に相当し，C，Dは③に類似している．我々の喀痰好酸球とコントロール状態で分類したのも，Halderの分類と類似していた．

治療を考慮するとき，Aでは好酸球炎症を抑制することで増悪の防止が可能であり，Bではアドヒアランス向上を重視する必要があるだろう．我々の検討ではBに相当する，好酸球があり，かつコントロールが不良例では末梢気道の炎症が強いため，より粒子径の小さい吸入薬を使用するのが有用と考えられた⁽¹⁰⁾．CではCOPDに準じた治療が有効であり，Dはそれに加えて体重の減量が重要となる．我々の検討でも，最重症の非好酸球喘息においては抗コリン薬がより有効であった．

おわりに

喘息の適切な治療を行っても有効でないときには，病気そのものが重症である場合のほかに，喘息以外の因子が大きくかわる場合がある．したがって，このようなときにはまず喘息以外の因子，すなわち診断の誤りや併存症の影響，吸入手技の適切性を含めた治療コンプライアンスのレベルを考える必要がある．それらを検討した後に難治性喘息の存在を考える必要があり，必要な場合には専門医に紹介する．最後に，喘息以外の因子のなかでも吸入指導およびアドヒアランスの維持が極めて重要であり，吸入療法を行うすべての喘息患者において，適切な病診

連携，病薬連携による管理を行う必要性を強調しておきたい．

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：横山彰仁：講演料 (アステラス製薬，日本ベーリンガーインゲルハイム，ノバルティスファーマ)

文 献

- 1) 喘息予防・管理ガイドライン 2012. 協和企画, 2012.
- 2) Bousquet J, et al : Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations : document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 126 : 926-938, 2010.
- 3) Nakashima T, et al : Chronic hepatitis C virus infection is associated with more severe asthma. *Allergol Int* 60 : 299-304, 2011.
- 4) Chung KF, et al : Difficult/therapy resistant asthma : the need for an integrated approach to define clinical phenotypes, evaluate risk factors, understand pathophysiology and find novel therapies. ERS Task Force on Difficult/Therapy-Resistant Asthma. *European Respiratory Society. Eur Respir J* 13 : 1198-1208, 1999.
- 5) The ENFUMOS across-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. The ENFUMOSA Study Group. *Eur Respir J* 22 : 470-477, 2003.
- 6) Proceedings of the ATS Workshop on refractory asthma : current understanding, recommendations, and unanswered questions. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 162 : 2341-2351, 2000.
- 7) Moore WC, et al : Characterization of severe asthma phenotype by the National Heart, Lung and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol* 119 : 405-413, 2007.
- 8) Bel EH, et al : Unbiased Biomarkers for the Prediction of Respiratory Disease Outcome (U-BIOPRED) Consortium, Consensus Generation. Diagnosis and definition of severe refractory asthma : an international consensus statement from the Innovative Medicine Initiative (IMI). *Thorax* 66 : 910-917, 2011.
- 9) Haldar, et al : Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med* 178 : 218-224, 2008.
- 10) 横山彰仁：吸入ステロイドの選び方. *医学のあゆみ* 239 : 258-262, 2011.