トピックス ▶▶▶▶▶ VI. 喘息難治化に関与する病態

喘息難治化に関与する病態

要 旨

標準的治療でコントロールできない喘息を重症（難治性）と判定する前に、本当に喘息か、正しい薬物療法を行っているか、併存症は適切に管理されているか、増悪因子は同定され排除されているかを確認する必要がある。一方、末梢血好酸球数や呼気NO（nitric oxide）濃度等の2型炎症バイオマーカーが上昇している場合には、アスピリン喘息（aspirin-exacerbated respiratory disease : AERD）や好酸球性副鼻腔炎（eosinophilic chronic rhinosinusitis : ECRS）、アレルギー性気管支肺真菌症（allergic bronchopulmonary mycosis : ABPM）、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（eosinophilic granulomatosis with polyangiitis : EGPA）等の鑑別が重要である。

浅野 浩一郎

〔日内会誌 108 : 1149～1155, 2019〕

Key words 重症喘息, アスピリン喘息, 好酸球性副鼻腔炎, アレルギー性気管支肺真菌症, 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症

はじめに～重症喘息・難治性喘息とは～

吸入ステロイド薬治療の普及と共に、喘息のコントロールは顕著に改善し、それに伴い、重症（難治性）喘息の定義も変わりつつある。重症喘息研究に広く用いられていたATS（American Thoracic Society）の定義においては、一定量以上の吸入ステロイド薬定期使用あるいは過去1年間の50%以上の期間で経口ステロイド薬を使ったうえで、症状、呼吸機能あるいは増悪の基準を満たしたものを重症喘息（severe asthma）としていた。2014年のERS（European Respiratory Society）/ATS国際ガイドライン¹⁾及び「喘息予防・管理ガイドライン2018」²⁾（日本アレルギー学会，2018年）も、概ねこれを踏襲

している。さらに、従来のいわゆる「重症喘息」患者の多くで不正確な診断や不適切な治療が背景にあったことを踏まえ、治療のステップアップをする前の、1) 喘息かどうかの正しい診断、2) 薬物療法の確認、3) 併存症の管理、4) 増悪因子の確認と排除、の重要性が強調されている。一方、「難治性喘息 診断と治療の手引き2019」³⁾（日本呼吸器学会，2018年）では、重症喘息のなかで、併存症を治療しても反応が不完全であるためコントロール不良となっている場合を除外したものを難治性喘息（refractory asthma）と定義している（図1）。

東海大学内科学系呼吸器内科学

Up-date of Asthma Management. Topics : VI. Pathophysiology related to refractory asthma.

Koichiro Asano : Division of Pulmonary Medicine, Department of Medicine, Tokai University School of Medicine, Japan.

図1 重症喘息・難治性喘息の定義

標準的治療（中用量の吸入ステロイド薬と長時間作用性吸入 β_2 刺激薬との併用等）ではコントロールが不十分である喘息のうち、併存症や増悪因子に関する評価と治療を行っても、十分なコントロールが得られない症例が重症喘息である。一般には、重症喘息＝難治性喘息とされるが、「難治性喘息診断と治療の手引き2019」では、重症喘息のうち、治療反応性が不完全な併存症症例を除いて難治性喘息と定義している。

1. 重症喘息と診断する前に チェックすべきポイント

前述のように、「喘息予防・管理ガイドライン2018」では、コントロール不良の成人喘息症例を診る際に、まず本当に喘息かどうか、併存症はないか、増悪因子はないかを検討することになっているが、喘息のコントロールが悪化する理由として最も頻度が多いのは、患者による不適切な薬物使用方法である。そのため、「難治性喘息診断と治療の手引き2019」にあるように、服薬アドヒアランスと吸入手技の確認から始めるのが良いであろう（図2）。

1) 服薬アドヒアランスと吸入手技のチェック

比較的若い患者では、臨床的な重症度と患者

の病識が乖離し、指示された長期管理薬治療を適切に実行していないことが多い。一方、高齢患者ではアドヒアランスは比較的良好であるが、呼吸機能低下に伴う不十分な吸気流量、筋力低下や関節障害、認知機能低下に伴う吸入デバイスの操作困難等から、しばしば吸入手技が不適切となっている。そのため、標準治療でコントロールが不十分な場合、患者教育と吸入指導は重要である。

吸入指導に際しては、吸入デバイスの使用法や吸気との同調、吸気流量を大きくすることが強調されることが多い。しかし、高齢者では、吸入が口先だけでなされ、深い吸入を行えていない患者が多いため、吸気の深さを強調することも重要である。また、吸入手技の細かい注意点を一度に説明しても覚えきれないため、実際

図2 重症・難治性喘息の診断アルゴリズム (文献3より引用)

標準的治療でもコントロールが不良である場合, まずはその原因である可能性が高い服薬アドヒアランスや吸入手技のチェックを行い, それでも改善しない場合に併存症や増悪因子, 鑑別疾患に関する検討も行う。

IgE: immunoglobulin E, FeNO: fractional exhaled nitric oxide, BMI: body mass index, ABPM: allergic bronchopulmonary mycosis, EGPA: eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, AERD: aspirin-exacerbated respiratory disease

に患者が吸入しているところを観察し, 大事なポイントを1~2点修正するといったステップを受診のたびに何度か繰り返すと有効である。

2) 喫煙習慣と環境要因のチェック

服薬アドヒアランス・吸入手技に問題がない, あるいはそれらを修正しても喘息のコントロールが改善しない場合, 次にチェックすべきは環境要因, そのなかでも, 特に重要なのは喫煙と感作抗原である。

日本における成人喘息患者の喫煙率は一般成人と同程度であり, さらに, 本特集のEditorialで取り上げられているように, 若年発症喘息は

肺の発育不全を来たし得るため, 喘息と慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease: COPD) を合併したasthma-COPD overlap (ACO) と呼ばれる病態を来たすことは少なくない。40歳以上の喘息患者で気管支拡張薬吸入後の1秒率が70%未満の場合, ①喫煙歴, ②肺気腫, ③肺拡散能障害のいずれか1つを満たせば, 日本呼吸器学会の診断基準でACOと診断される⁴⁾。ACOの基準を満たす喘息患者では, 呼吸機能が低だけでなく, コントロール不良であり, 増悪や入院が高頻度となる。さらに, 40歳未満であっても, 喫煙はステロイド感受性を低下させるため, 喘息の重症化因子となり得る。

【図3】重症・難治性喘息の併存症・鑑別疾患（文献3より引用）

重症喘息との鑑別が必要な疾患あるいは併存症には、頻度は高いが緊急性の低いものと、頻度は低いが緊急性が高いものがある。

EGPA : eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, ABPM : allergic bronchopulmonary mycosis, COPD : chronic obstructive pulmonary disease, VCD : vocal cord dysfunction

もう1つの重要な環境要因として、感作抗原への継続的な曝露がある。ネコやハムスター、ウサギ等のペットを飼育している場合には、治療後も症状が持続しやすい。また、真菌抗原感作はしばしば喘息の重症化と関連することから、真菌感作重症喘息（severe asthma with fungal sensitization：SAFS）と呼ばれる。感作抗原となる真菌には、空中浮遊真菌としてアスペルギルス、アルテルナリア、ペニシリウムならびにクラドスポリウム、粘膜・表皮常在真菌としてカンジダ、マラセチアならびにトリコフィトン等がある。職業性喘息もしくは治療抵抗性となる。

3) 鑑別疾患・併存疾患のチェック

喘息と鑑別を要する疾患や難治化させる併存疾患にはさまざまなものがある(図3). 特に高

齢者では、腫瘍性病変や心不全、感染症（抗酸菌症等）、気道内腫瘍・異物を合併している可能性が若年者と比較して高く、これらの重要な疾患を鑑別するためにも、必ず胸部X線写真を初診時及び増悪時に撮影し、可能であれば、スパイロメトリーを行ってみるべきであろう。

生殖可能年齢の女性では、喘息のコントロールと月経周期との関連を確認する必要がある。その他に、男性よりも女性で多くみられる重症喘息のタイプに肥満合併喘息とアスピリン喘息 (aspirin-exacerbated respiratory disease : AERD, 後述) がある。Body mass index (BMI) で35を超える高度肥満は、女性における喘息重症化の危険因子とされる。日本人では、高度肥満の頻度は少ないが、BMIが30を超えている場合には重症化しやすい。

多様な併存症のなかでも、2型炎症バイオマー

表 好酸球性副鼻腔炎の診断基準 (JESRECスコア) (文献5)

項目	スコア
病側：両側	3点
鼻茸あり	2点
篩骨洞陰影/上顎洞陰影 ≥ 1	2点
血中好酸球 (%)	
2 < $\leq 5\%$	4点
5 < $\leq 10\%$	8点
10% <	10点

スコアの合計：11点以上を好酸球性副鼻腔炎とする。

カーである末梢血好酸球数, 呼気NO(nitric oxide)濃度が治療にもかかわらず高値を呈する場合には, 以下のAERDや好酸球性副鼻腔炎(eosinophilic chronic rhinosinusitis: ECRS)の合併, アレルギー性気管支肺真菌症(allergic bronchopulmonary mycosis: ABPM)や好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: EGPA)等を考慮する必要がある。

2. 2型炎症バイオマーカー高値を呈する併存症

1) 好酸球性副鼻腔炎 (ECRS)

“One airway, one disease”という概念は, 元々, 小児発症のアトピー型喘息とアレルギー性鼻炎の合併を指していたが, 難治性喘息, 特に成人発症の好酸球優位型喘息との合併で注目されている鼻副鼻腔疾患がECRSである。両側の副鼻腔, 特に篩骨洞に鼻ポリープが多発する点で, 感染性の副鼻腔炎(片側性, 上顎洞に多い)と異なる。さらに, ニカワ状と言われる粘稠な粘液栓が腔内に充満して嗅裂を閉鎖するため, 嗅覚障害を来たすのが特徴である。我が国で実施されたJESREC (Japanese Epidemiological Survey of Refractory Eosinophilic Chronic Rhinosi-

nusitis) 研究⁵⁾によって, 耳鼻咽喉科医でなくとも比較的容易に診断できる診断基準が発表されている(表)。

抗菌薬は無効であり, 経口ステロイド薬により一時的に症状は改善するが, 中止によって再燃する。手術後も再発する難治例が多いことから, 重症例は医療費助成の対象となる指定難病である。

2) アスピリン喘息 (AERD)

シクロオキシゲナーゼ (cyclooxygenase: COX)-1 阻害作用を有する消炎鎮痛剤で強い気道症状を来たす病態である。従来は, アスピリン喘息 (aspirin-intolerant asthma) と言われていたが, 喘息症状だけでなく, 上気道症状も呈することが多いことから, 現在のAERD (aspirin-exacerbated respiratory disease) という名称となった。ECRSと同様に, 成人発症 (20~40歳代) で女性に多い⁶⁾。前述ECRSを高率 (90%) に合併し, その他に好酸球性中耳炎, 好酸球性胃腸炎もしばしば合併する。

診断には, 問診及び負荷試験が重要である。問診では, 喘息の発症以降に生じたNSAIDs (non-steroidal anti-inflammatory drugs) 服用2時間以内の強い上・下気道症状のエピソードの有無, 嗅覚障害の有無, 鼻茸や副鼻腔炎の既往を確認することが重要である。負荷試験では, 少量からのアスピリン内服チャレンジを行うが, 専門施設での実施が望ましい。

発熱・疼痛時でもCOX-1阻害作用の強いNSAIDsは使用できないが, 使用可能な薬剤として, 1) 麻薬系鎮痛薬, 2) 副腎皮質ステロイド, 3) アセトアミノフェン, 4) 選択的COX-2阻害薬, 5) 塩基性NSAIDs等がある。ただし, アセトアミノフェンも癌性疼痛に用いられるような高用量では, 喘息発作を誘発する可能性がある。また, 選択的COX-2阻害薬も添付文書上はAERDに禁忌となっている。

図4 アレルギー性気管支肺真菌症症例でみられる高輝度粘液栓

アレルギー性気管支肺真菌症症例の胸部単純CT像。無気肺のなかに傍脊椎筋よりもCT値の高い高輝度粘液栓 (high-attenuation mucus, 白矢印) がみられる。

3) アレルギー性気管支肺真菌症 (ABPM)

気道内に吸入され、発芽・腐生した真菌（糸状菌）に対するI型・III型アレルギー反応により、成人喘息患者に発症する。我が国では、50歳以上の高齢発症が2/3を占める⁷⁾。病理学的には、好酸球に富む気管支内粘液栓 (allergic mucin) が重要であり、そのなかに真菌菌糸が認められる。Allergic mucinは、胸部単純CT (computed tomography) では、高輝度粘液栓 (high-attenuation mucus) として認められることもある (図4)。粘稠な粘液栓が炎症で脆弱化した気道壁を外側に圧排し、中枢性気管支拡張を形成する。ECRSやABPA患者にみられる粘稠なallergic mucin形成には、好酸球のETosis (extracellular trap cell death) が関与する。未治療のまま進行すれば、末梢気管支狭窄を伴う嚢胞性変化と軽度の線維化、慢性下気道感染を誘発し、最終的には慢性呼吸不全に至り得る。*Aspergillus fumigatus*が原因真菌となることが多く、その場合は、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症 (allergic bronchopulmonary asper-

gillosis : ABPA) とも呼ばれる。スエヒロタケ等の糸状菌によるABPMも報告されているが、カンジダ等の酵母様真菌は検出されても、ほとんどの場合には原因真菌ではない。

急性悪化期 (浸潤影出現時) には、経口ステロイド薬を用いる。減量・中止後の再燃率は高く (全国調査で48%)、しばしば経口ステロイド薬の継続投与を必要とする。アゾール系抗真菌薬 (イトラコナゾール等) の併用あるいは単剤使用も効果がある。ただし、薬剤相互作用を生じる薬剤が多いこと、長期投与はアゾール耐性真菌出現のリスクがあることに注意する。

4) 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (EGPA)

喘息あるいはECRSと好酸球増多症が先行し、引き続き、全身性血管炎を生じる病態である。日本の診断基準では、臨床的な特徴から診断した場合をChurg-Strauss症候群 (Churg-Strauss syndrome : CSS)、臨床所見に加えて特徴的な病理像を確認できた場合をアレルギー性肉芽腫性血管炎 (allergic granulomatous angiitis : AGA) と分類していたが、2012年、疾患名がEGPAに統一された。ANCA (anti-neutrophil cytoplasmic antibody) 関連血管炎症候群の1つに分類されるが、顕微鏡的多発血管炎や多発血管炎性肉芽腫症と異なり、ANCA (多くはMPO-ANCA) が陽性となるのは50%前後である⁸⁾。中高年者に発症する好酸球性疾患として、ECRS、AERDならびにABPMと共通している部分も多い。

血管炎出現前から末梢血好酸球数増多を伴う喘息あるいはECRS (厚生労働省難治性血管炎に関する調査研究班診断基準ではアレルギー性鼻炎となっているが、ECRSのことである) を呈する。血管炎出現と同時に、あるいは先行して、著明な好酸球増多と好酸球性肺炎等を呈する。血管炎症状として多発性単神経炎はほぼ必発であるが、その他に発熱・体重減少、皮膚症状、消化器症状、心障害等を呈することがある。

治療は、全身ステロイド薬が基本であるが、

Five-Factor Score（高齢，心症状，消化管病変，腎機能低下，上気道病変を欠く）2点以上では予後不良であり，シクロホスファミドの併用が望ましい．治療抵抗性の末梢神経障害には，免疫グロブリン大量療法の適応がある．ステロイド依存性の病態に対しては，高用量の抗IL（interleukin）-5抗体（メポリズマブ）を使用することで寛解維持率が上昇する．

れも成人発症で，末梢血好酸球増多を伴う好酸球優位型重症喘息と関連することから，何らかの共通病態に基づいて発症していると考えられる．抗IgE抗体，抗IL-5/IL-5受容体抗体，抗IL-4受容体 α 鎖抗体等が臨床応用されることで，これらの病態の解明が進むことが期待される．

著者のCOI（conflicts of interest）開示：浅野浩一郎；講演料（アステラス製薬，アストラゼネカ，杏林製薬，ベーリンガーインゲルハイム），寄附金（アステラス製薬，サノフィ，大鵬薬品工業）

おわりに

ECRS，AERD，ABPMならびにEGPAは，いず

文献

- 1) Chung KF, et al : International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. Eur Respir J 43 : 343-373, 2014.
- 2) 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2018. 協和企画，東京，2018.
- 3) 「難治性喘息診断と治療の手引き2019」作成委員会，難治性喘息 診断と治療の手引き2019. 日本呼吸器学会，東京，2018.
- 4) 「喘息とCOPDのオーバーラップ（Asthma and COPD Overlap : ACO）診断と治療の手引き2018」作成委員会：喘息とCOPDのオーバーラップ 診断と治療の手引き2018. 日本呼吸器学会，東京，2017.
- 5) Tokunaga T, et al. Novel scoring system and algorithm for classifying chronic rhinosinusitis : the JESREC Study. Allergy 70 : 995-1003, 2015.
- 6) Hayashi H, et al : Smoking cessation as a possible risk factor for the development of aspirin-exacerbated respiratory disease in smokers. J Allergy Clin Immunol Pract 6 : 116-125. e3, 2018.
- 7) Oguma T, et al : Allergic bronchopulmonary aspergillosis in Japan : A nationwide survey. Allergol Int 67 : 79-84, 2018.
- 8) Sada KE, et al : A nationwide survey on the epidemiology and clinical features of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) in Japan. Mod Rheumatol 24 : 640-644, 2014.