

喘息予防・管理ガイドライン（成人喘息）2018

東京女子医科大学

玉置 淳

Key words: asthma — guideline — pathophysiology — prevention — treatment

はじめに

喘息患者は世界中で年々増加し続けており、かつては喘息発作を繰り返し死に至ることもある重篤な疾患と認識されていた。しかし、1990年以降に吸入ステロイド(ICS)やICS/長時間作用性 β_2 刺激薬(LABA)の配合剤の普及などにより、病態コントロールは飛躍的に改善した。それに伴い、年間喘息死も30年前は6000例余りであったのが、2016年には1454例にまで激減している。これに重要な役割を果たしてきたのが「喘息予防・管理ガイドライン」(以下JGL)であり、疾患の啓発や病態の理解とともに、ICSを中心とする抗炎症療法の普及に貢献してきた。JGLは1998年に初めて日本アレルギー学会より発刊され(JGL1998)、以後概ね3年毎に改訂が行われ、このたび2018年6月にJGL2018¹⁾が登場した。そこで本稿では、JGL2015²⁾からJGL2018へのアップデートを行うにあたり改訂された主なポイントについて解説する。

改訂の背景と基本方針

JGLはこれまで版を重ねる度にボリュームが増し、冊子自体はますます厚く重くなってきていた。医学研究は日進月歩であり、喘息の病態、治療、管理に関する情報も年々急速に増加しているための蓋然的な結果である。実際いくつかの項目においては、歴史的な背景からこれまでの数多くの研究論文まで詳細に紹介されているため、ガイドラインというよりも総説といっような充実した内容であった。その一方で、喘息の日常臨床において、冊子を診察室の机の上に置いて必要に応じて素早くチェックし診断・治療の一助とする、というガイドライン本来の機能からやや乖離

している点も指摘された。そこで、今回の改訂のコンセプトは、「より読みやすく使いやすい、コンパクトなガイドラインへ」とした。そのために、従来のテキストや図表、参考文献のすべてを見直して、テキスト量と参考文献を減らし、かわりに図表を増やした。とくにアルゴリズムやフローチャートを積極的に採用し、一目瞭然の視覚的情報を提供することに重点を置いた。実際の改訂作業では、過去3年間にアップデートされた内容も新しく盛り込まなければならないため、上記のミッションは二重の困難さを伴ったが、ガイドライン専門部会および作成委員のご尽力により、JGL2015では317頁のボリュームであったものがJGL2018では250頁まで減少した。

主要な改訂ポイント

JGL2015からの主な改訂ポイントは下記のとおりであり、そのうち特に重要な点については次章以降に述べる。

- 1) 総論：「喘息の間診・聴診・身体所見」,「喘息のバイオマーカー」,「喘息の予後」の項目を新規に追加した。
- 2) 疫学：喘息の疫学データ（喘息死：成人・小児）を最新のものに更新した。
- 3) 危険因子と予防：「発症高リスク者の同定と1次予防」,「発症の危険因子と2次予防」,「増悪の危険因子と3次予防」,「重症喘息・喘息死の危険因子と予防」を追加した。
- 4) 病態生理：気道炎症の分子病態に関する最新の知見を追加した。
- 5) 治療：「吸入指導」,「アレルギー特異的免疫療法」,「医療連携」を新規に追加した。また、従来の段階

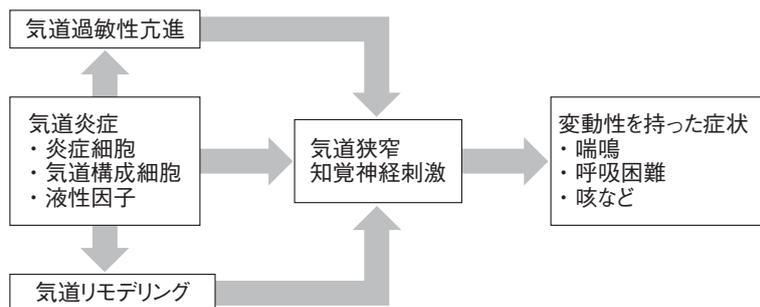


図1. 喘息病態発現の概要.

喘息の基本病態である気道炎症は、気道過敏性亢進、気道狭窄、知覚神経刺激、気道リモデリングを引き起こし、これらの相互作用によって喘息発作が誘発される。

(文献1より引用)

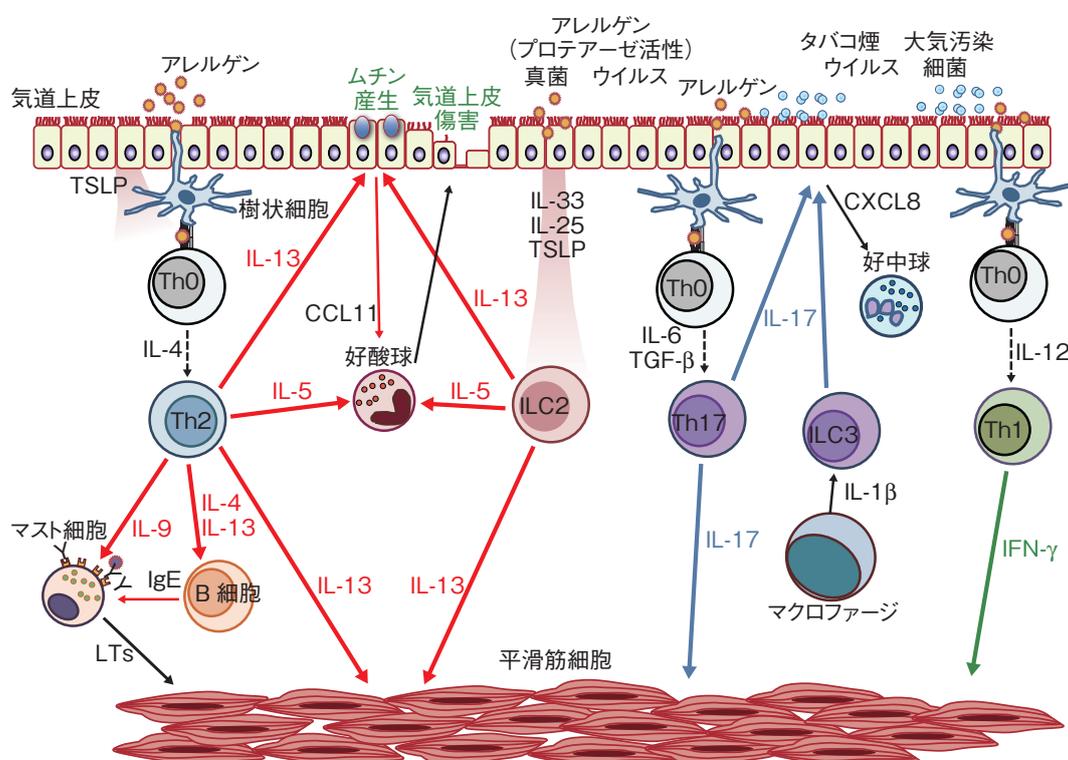


図2. 喘息の病態.

喘息における気道炎症には獲得免疫と自然免疫の両者が関与し、Th2細胞のみならず様々な炎症細胞から産生されるサイトカイン/ケモカインが病態発現に重要な役割を果たしている。

(文献1より引用)

的薬剤投与プランの喘息治療ステップにおける推奨薬剤や治療法をアップデートした。

6) 種々の側面：現在の喘息治療におけるアンメットニーズの1つである「ステロイド抵抗性喘息」をはじめ、「思秋期喘息・移行期医療」を新規に追加した。

喘息の定義

「喘息は気道の慢性炎症を本態として、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」という定義に変更はない。また、

表 1 喘息管理のために有用な検査

| 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 ・努力性肺活量 (FVC) ・1秒量 (FEV ₁) ・1秒率 (FEV ₁ % = FEV ₁ /FVC) ・予測値に対する1秒量 (%FEV ₁) | 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FEV ₁ 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で継続して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。 |
| 喀痰中好酸球比率 | 自発痰あるいは高調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。 | 高値の場合は、好酸球性気道炎症の存在を示唆し、特に300～400/μL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は、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。 |

(文献1より引用)

これを補足するキーワードとして「気道炎症」、「気道過敏性亢進」、「気道リモデリング」があるが、JGL2018ではこれらの因子の相互作用によって喘息症状が引き起こされることを、理解しやすい模式図で示した(図1)。

喘息の病態

喘息の特徴である気道炎症、気道過敏性亢進、気道リモデリングの発現に関わる因子はきわめて多様で、すべての喘息患者に共通ではない。例えば、好酸球で

表2 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 |
|--------|------|--|--|---|---|
| | | ICS（低用量） | ICS（低～中用量） | ICS（中～高用量） | ICS（高用量） |
| 長期管理薬 | 基本治療 | 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 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，SABA：短時間作用性吸入 β_2 刺激薬，抗IL-5R α 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30～1,500IU/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。短期間の間欠的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。

（文献1より引用）

はなく好中球が主体の気道炎症を呈する症例も存在し、喘息の病態には多くのフェノタイプ、エンドタイプがある。近年、このような病態形成にはTh2細胞のみならず、グループ2自然リンパ球(ILC2)、ILC3、またIL-17Aを産生するTh17細胞やIFN- γ を産生するTh1細胞などの関与も明らかにされ、気道炎症のメカニズムを示す図も大きく変更された(図2)。

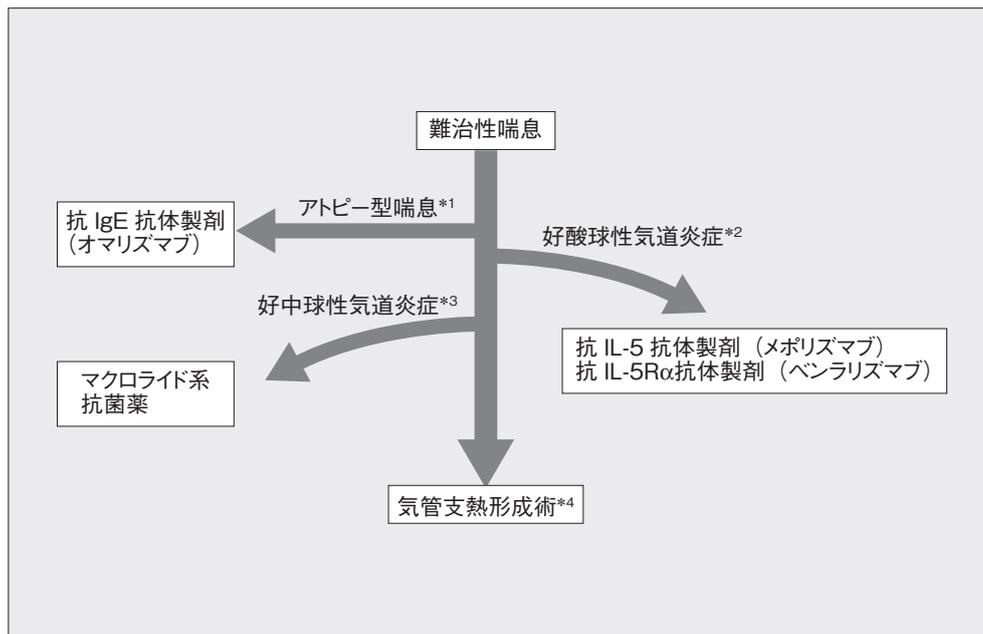
喘息の管理目標

喘息の管理目標は、JGL2018においてはI. 症状のコントロール(発作や喘息症状がない状態を保つ)とII. 将来のリスク回避、の2点に分け、I. は1) 気道炎症を制御することで発作や喘息症状がない生活を送ることができる；2) 正常な呼吸機能を保つ(PEFが予測値の80%以上かつ日内変動が10%未満)；の2項目を

包含し、気道炎症の評価法として呼気中一酸化窒素濃度(FeNO)や喀痰好酸球数の測定を推奨した。II. の内容は1) 呼吸機能の経年低下を抑制する；2) 喘息死を回避する；3) 治療薬の副作用発現を回避する；の3項目とした。重要な点は、気道炎症の原因となる危険因子を回避・除去して、薬物治療により気道炎症の抑制と十分な気道拡張を達成することである。また、その結果、呼吸機能低下の抑制や喘息死からの回避も可能になることが期待される。

喘息の問診、聴診と身体所見

これまでのガイドラインには、「問診、聴診、身体所見」の記載がなかった。これらは喘息の診察に最も基本的な事項であり、JGL2018ではその要点を記載した。喘息患者は咳、喘鳴、息切れ、胸部絞扼感などを訴え



- *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。

図 3. 難治性喘息への対応のためのフローチャート。

ステップ 4 の治療にもかかわらずコントロール不良の難治性喘息に対しては、抗 IgE 抗体や抗 IL-5 抗体、抗 IL-5R α 抗体による治療、あるいは気管支熱形成術の施行を検討する。
(文献 1 より引用)

て外来を受診することが多い。また、夜間や早朝に増悪する傾向があること、症状が感冒、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ことに留意する。「喘鳴を伴った息苦しさ」の訴えは本疾患に特徴的とされるが、実際には日常臨床で頻繁に遭遇する非特異的な症状である。初期診療に際しては、まず感染性疾患の除外が必要であり、呼吸器以外の疾患が原因である可能性も検討する。

聴診では呼気性喘鳴 (wheezes) が特徴的である。気道狭窄の程度によっては吸気時にも聴取され、呼気延長を伴うこともある。安静換気で喘鳴や呼気延長が明らかでなくとも、強制呼出により顕在化することがある。喘鳴が聴取される部位はびまん性のことも散在性のこともあるが、常に同じ部位で喘鳴が聴取されるようなら器質的狭窄の可能性も考慮する。

喘息管理に必要な検査

喘息患者の長期管理においては、病態のコントロール状況や薬剤効果などを継続的に評価することが重要である。JGL2018 では呼吸機能検査、QOL 質問票に加えて、喀痰および末梢血中の好酸球や FeNO などのバ

イオマーカーを推奨し、その解釈や意義について解説している (表 1)。

喘息の各治療ステップにおける推奨治療

治療ステップ 1～4 のいずれにおいても、基本となる長期管理薬は ICS であり、重症になるにしたがって投与量は増加してゆくが、それでもコントロール不十分であれば LABA をはじめ種々の薬剤を上乗せする。JGL2018 での主な変更点は、1) 長時間作用性抗コリン薬 (LAMA) はこれまでステップ 3 以上で使用される薬剤であったが、今回はステップ 2 まで適用拡大されたこと、2) ステップ 4 で用いる薬剤として抗 IL-5 抗体と抗 IL-5R α 抗体が新しく追加されたこと、3) ステップ 4 の治療として気管支熱形成術が追加されたこと、の 3 点である (表 2)。

主な長期管理薬の効果に関する特徴

JGL2015 では、ICS、LABA、ロイコトリエン受容体拮抗薬、テオフィリン徐放製剤、LAMA、抗 IgE 抗体の 6 種類の長期管理薬の抗喘息効果 (気管支拡張、抗炎症、リモデリング抑制、気道分泌抑制) が示されて

いたが、JGL2018ではエビデンスの見直しを行い若干の修正を行った。また、今回は新規に抗IL-5抗体と抗IL-5R α 抗体が追加されたが、これらは強力な抗炎症効果を発揮する以外は未だ不明な点が多いのが現状である。

難治性喘息に対する治療

近年、重症喘息/難治性喘息に対する生物学的製剤が次々と開発され、増悪頻度の低下やQOLの改善、経口ステロイドの減量効果などが報告されている。このような背景を踏まえ、JGL2018では難治性喘息への対応について薬剤選択の方向性を示すフローチャートを記載した（図3）。

吸入指導と医療連携

喘息の長期管理においてはきめ細かい吸入指導が必須である。JGL2018では吸入指導の項目を初めて設け、デバイスの選択から実際の吸入手技の指導法（チェックポイント、再指導による修正・確認を含む）まで、多くのイラストを使用しながらわかりやすく解説している。また、核家族化や高齢者の独居などが進む中で、医療職が連携して患者を地域全体で支える必要性が増している。吸入指導を適切に行うためにも、地域の多職種が相互に協調して連携し、患者情報の収集と蓄積、共有化を図る機能的なネットワークの構築が課題となる。JGL2018では2015年から施行されているアレル

ギー疾患対策基本法を受けて、これらの点に関しても現状の説明とともに今後の課題について述べている。

おわりに

今回のJGL2018は表紙の色から一新し、最新のエビデンスを盛り込みつつ数多くの改訂が行われた。ぜひ本ガイドラインを日常臨床で喘息患者の診療に積極的に活用していただけることを願っている。

謝辞

最後に、JGL2018の作成・出版にご協力いただいた作成委員と協力者の皆様、および協和企画に深謝いたします。

利益相反（conflict of interest）に関する開示：報酬額：GSK 講演料：ベーリンガー、アストラゼネカ、アステラス、杏林製薬、MSD

研究費・助成金などの総額：ベーリンガー、小野薬品、アストラゼネカ、アステラス、中外製薬、MSD

文献

- 1) 一般社団法人日本アレルギー学会喘息ガイドライン専門部会、喘息予防・管理ガイドライン2018. 東京：協和企画；2018.
- 2) 一般社団法人日本アレルギー学会喘息ガイドライン専門部会、喘息予防・管理ガイドライン2015. 東京：協和企画；2015.