

第32回小児保健セミナー 子どものアレルギー疾患の行方—現状と展望—

小児喘息 現状と展望

勝 沼 俊 雄 (東京慈恵会医科大学附属第三病院小児科)

I. 現状：小児喘息の基本病態と治療方針， 予後

喘息の基本病態は気道の慢性炎症といわれています¹⁾。小児においても気道炎症の重要性を示唆する研究結果は多く、軽症・早期の段階からの関与が示唆されています。従って、小児の喘息治療においても気道炎症を意識した長期管理の考え方が重要であり、抗炎症作用を有する吸入ステロイド (Inhaled Corticosteroids: ICS) やロイコトリエン受容体拮抗薬が、小児気管支喘息の主要な長期治療薬として位置付けられています。

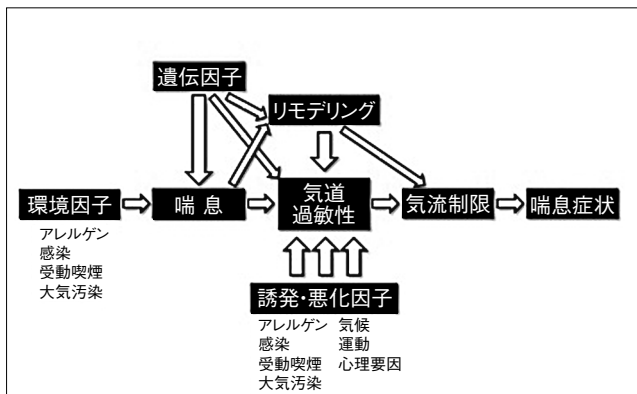


図1 喘息の病態イメージ図

表1 JPGL2012長期管理プラン (幼児2~5歳)

	ステップ1	ステップ2	ステップ3	ステップ4
基本治療	発作に応じた薬物療法	LTRA/DSCG 吸入ステロイド薬 (低用量) FP/BDP/CIC ~100 µg/d BIS ~250 µg/d BUD ~200 µg/d	吸入ステロイド薬 (中用量) FP/BDP/CIC ~200 µg BIS ~500 µg BUD ~400 µg	吸入ステロイド薬 (高用量) FP/BDP/CIC ~400 µg BIS ~1000 µg BUD ~800 µg (以下の併用) LTRA テオフィリン徐放錠剤 LABA
追加治療	LTRA DSCG		LTRA LABA テオフィリン徐放錠剤	ICS増量 高用量FSC 経口ステロイド

ます。図1に、「小児気管支喘息治療・管理ガイドライン (JPGL) 2012」より引用した喘息の病態イメージ図を示します。

基本治療方針

表1に、JPGL2012における長期管理プランを示します。JPGLでは小児期の喘息長期管理プランが、乳児 (2歳未満)、幼児 (2~5歳)、学童 (6~15歳) という3つの年齢区分毎に示されています。表1には幼児に対する長期管理プランが示されています。真の重症度が軽症間欠型の場合はステップ1の対応、すなわち長期管理薬を必要とせず、有症時に短期間の気管支拡張薬が投与されます。真の重症度が軽症持続型の場合はステップ2の対応、すなわちロイコトリエン受容体拮抗薬、あるいは低用量吸入ステロイドによる長期管理が開始されます。治療開始後は、一定期間 (通常「3か月」を目安とする) のコントロール良好状態を維持し、ステップダウンが図られます。

II. 展 望

1. 新たなバイオマーカー

喘息の適正診療のためには、病態・病勢を客観的に示す評価手段が必要です。小児気管支喘息における気道炎症レベルをモニターするには呼気中一酸化窒素 (Fractional exhaled NO; FeNO) 分析、そして気道過敏性測定等の手段が考えられます。私たちは微量な血液試料で測定可能なペリオスチン (periostin) に着目し検討を重ねています。ペリオスチンはヒトの細胞外基質蛋白質で、骨芽細胞で発現する遺伝子として同定されました。その後、気道の Th2 サイトカインがペリオスチン発現を誘導し、気道上皮下の基底膜肥厚

に關与することが明らかにされました²⁾。現在、成人喘息を中心にペリオスチンが喘息の有力なバイオマーカーになり得ることが示されています。Inoueらは、6～16歳の喘息児を対象として、血清ペリオスチンを測定し、喘息診断における有用性を検討しました³⁾。その結果、喘息児の血清ペリオスチン値は 139.9 ± 34.7 ng/mLであり、非喘息群 (115.7 ± 22.7) に比し有意な高値を示していました ($p = 0.012$)。ペリオスチンのROC曲線AUCは0.70であり、FeNO (0.72) に匹敵していました。小児喘息バイオマーカーとしてペリオスチンの有用性が示唆されたと考えており、今後のさらなる研究の成果が待たれます。

2. 免疫療法

抗原特異免疫療法 (Allergen-specific Immunotherapy; IT) はアレルギー性鼻炎や喘息の根本的治療法として期待されています。従来の皮下投与に加え、近年は舌下投与にも期待が集まっています。かつて減感作療法と呼ばれたITは、喘息に対する有効な抗炎症薬が開発され喘息のコントロールが向上した経緯において、即効性・有効性に欠ける (抗原の質が問題であった) 等の問題から、治療法としてはオプション的位置付けでした。しかし近年、抗原性の改善に伴い、唯一の根治療法として再びITに関心が集まっています。実際、喘息児を対象としたランダム化比較試験においても、明らかな長期管理効果が示されています⁴⁾。今後が期待されるところです。

3. 軽症化した喘息に対する間欠吸入の可能性

Zeigerらは、軽症持続型相当の乳幼児喘息を対象にブデソニド (BUD) の連日投与 ($500 \mu\text{g}/\text{日}$) と、間欠投与 (上気道炎症状が発現し喘息増悪が予見される時に $2,000 \mu\text{g}/\text{日}$ を1週間施行) の長期管理効果を比較検討しました (MIST trial)⁵⁾。その結果、増悪頻度は、連日投与群の0.97件/人/年に対し、間欠投与群は0.95件/人/年であり、有意差を認めませんでした (図2)。

またMartinezらは、ベクロメタゾン (BDP) 間欠吸入の効果を示唆するTREXA studyの研究成果を報告しています⁶⁾。TREXA studyは小児軽症持続型喘息児を対象に、BDP間欠吸入 (小発作時にBDP $80 \mu\text{g}$ 施行) の効果を44週にわたり検討した研究です。その結果、喘息増悪頻度の減少傾向を認めました (プ

ラセボ比, $p = 0.07$)。一方、安全面においてTREXA studyでは、44週のBDP連日吸入により1.1 cmの成長抑制 ($p < 0.0001$) が認められました。低用量のICSでさえ成長抑制・副腎皮質機能抑制など全身性副作用リスクを有していることを、われわれは改めて突きつけられたといえます。このように、ICS間欠吸入は連日吸入に匹敵する臨床的有効性を秘めると考えられます。喘息長期管理の固定概念を再考させられる、極めて画期的な可能性と理解しています。小児喘息長期管理における成果は、最少の負担によって獲得されるべきと考えるからです。筆者は現在、乳幼児喘息を対象にフルチカゾン間欠吸入の連日吸入に対する非劣性を検証する48週間の大規模介入研究 (DIFTO study HP: <http://www.difto.org/>) を展開しています。ご興味のある方には是非ご連絡を頂きたく存じます。

4. 喘息フェノタイプ

喘息という疾病の新しい考え方を示したいと思っています。

喘息は気道炎症に基づき、発作性の気道狭窄/喘鳴・呼吸困難を繰り返す疾患と理解されています。一方で喘息は単一疾患とは考えられず、従来、年齢から「小児喘息」と「成人喘息」、あるいはアトピー素因の有無から「アトピー型」と「非アトピー型」等の病型分類が提示されてきました。換言すれば、喘息とは上記特徴を有する気道疾患症候群ともいえます。すなわち、「関節炎」、「貧血」といってもサブタイプによって病態や診療方針が異なるように、「喘息」という語は類似した気道疾患の集合体と理解すべきであり、サブタイプに特異的な診療が期待されます。

具体的に述べさせていただきます。Wenzelの分類 (表2) によれば、従来の小児喘息は「早期発症アレルギー

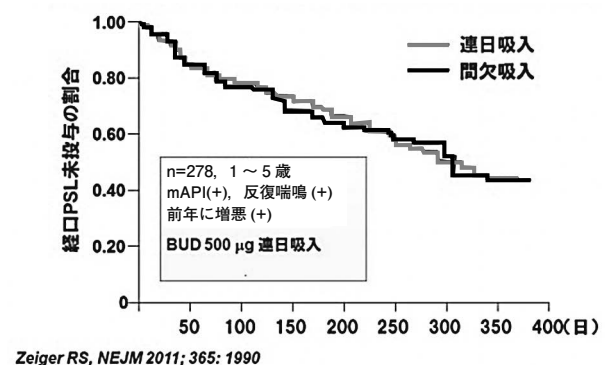


図2 間欠吸入 vs 連日吸入：非増悪率の比較

表2 Wenzel の分類

フェノタイプ	経過	特徴	病態	特異的治療
早期発症アレルギー性 Early-onset allergic	早期発症； 軽～重症	アレルギー 合併症	IgE ↑, Th2 SBM ↑	Omalizumab
後期発症好酸球性 Late-onset eosinophilic	成人発症； しばしば重症	副鼻腔炎 アレルギー↓	ステロイド不応 好酸球, IL-5, -13	Lebrikizumab Mepolizumab Dupilumab
運動誘発性 Exercise-induced		軽症	マスト細胞, Th2 Cys-LT	Cys-LTRA
肥満性 Obesity-related	成人発症	40歳～女性 重症, BHR?	Th2 ↓, 酸化ストレス	Diet Anti-oxidant
好中球性 Neutrophilic		FEV ₁₀ ↓	好中球 Th17, IL-8	Macrolides

性喘息：Early-onset allergic asthma」と規定されます⁷⁾。ロイコトリエン受容体拮抗薬，低用量ICSといった基本薬が著効しない場合，後述のOmalizumabが奏効することが予測されます。同様に後期発症好酸球性喘息にはLebrikizumab, Mepolizumab, Dupilumabなどの分子標的薬が，運動誘発喘息にはロイコトリエン受容体拮抗薬が，肥満性喘息にはダイエットが，そして好中球性喘息にはマクロライドが特異的治療法として奏効し得ると予測されます。筆者の私見ながら，将来的にはフェノタイプ分類に基づいた適正な治療が進められるようになると期待しています。

5. Omalizumab

95%ヒト化された抗IgEモノクローナル抗体です。IgEのFcεRI結合部位を認識するので，マスト細胞表面上のIgEを刺激することはありません。既に小児に対しても保険適応が認可されており，ゾレア®の商品名で市販されています。既存治療でコントロールが得られない難治性喘息患者が適応とされます。臨床的には，症状軽減，経口ステロイド減量効果，さらには重症例での医療費削減効果等が認められています。また都心部に居住する中等～重症の喘息児（平均年齢10歳）を対象としたランダム化二重盲検比較試験において，Omalizumabの喘息有症日数，増悪者数，および抗喘息薬に関する減少効果が認められています⁸⁾。

Ⅲ. 急性発作への対応

現在，喘息大発作に対しては，入院加療が基本となり，中発作の治療内容に加え，イソプロテレノール持続吸入を追加するよう推奨されています。著者らは平成19年よりイソプロテレノール持続吸入に関するエビ

デンス研究を行ってきましたが，先般興味深い結果を得ることができました。82人（1～17歳）を解析対象とした二重盲検ランダム化比較試験において，イソプロテレノール持続吸入はサルブタモール持続吸入に比し，より速やかな喘息発作スコアの改善が認められました（修正PIスコア上，イソプロテレノール持続吸入群は2.9ポイントの改善，サルブタモール持続吸入群は0.9ポイントの改善；p < 0.001）。血清K低下など有害事象も有意に少なく，イソプロテレノール持続吸入は小児の重症喘息発作に対し有効で安全な治療法であることが明らかとなりました⁹⁾。

文 献

- 1) 日本小児アレルギー学会. 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2012. 濱崎雄平, 河野陽一, 海老澤元宏, 近藤直実監修, 協和企画.
- 2) Takayama G, Arima K, Izuhara K, et al. Periostin : A novel component of subepithelial fibrosis of bronchial asthma downstream of IL-4 and IL-13 signals. J Allergy Clin Immunol 2006 ; 118 : 98-104.
- 3) Inoue T, Akashi K, Katsunuma T, et al. Periostin as a biomarker for the diagnosis of pediatric asthma. Pediatr Allergy Immunol 2016 ; 27 : 521-526.
- 4) Keles S, et al. A novel approach in allergen-specific immunotherapy : Combination of sublingual and subcutaneous routes. J Allergy Clin Immunol 2011 ; 128 : 808-815.
- 5) Zeiger RS, et al. Daily or intermittent budesonide in preschool children with recurrent wheezing. N Engl J Med 2011 ; 365 : 1990-2001.
- 6) Martinez FD, et al. Use of beclomethasone dipropionate as rescue treatment for children with mild

- persistent asthma (TREXA) : a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2011 ; 377 : 650-657.
- 7) Wenzel SE. *Nat Med* 2012 ; 18 : 716-725.
- 8) Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, Mitchell HE, Gern JE, Liu AH, Gruchalla RS, Kattan M, Teach SJ, Pongratic JA, Chmiel JF, Steinbach SF, Calatroni A, Togias A, Thompson KM, Szeffler SJ, Sorkness CA. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *N Engl J Med* 2011 ; 364 : 1005-1015.
- 9) Katsunuma T, et al. Efficacy and safety of l-isoproterenol continuous inhalation treatment for severe acute exacerbations of asthma in children : a randomized, double-blind controlled study. ERS international congress 2015, Amsterdam, 2015 : 26-30.