

## 総説

## 成人気管支喘息 up to date

獨協医科大学医学部内科学 (呼吸器・アレルギー)

清水 泰生

## 要 旨

喘息の有病率は年々増加傾向だが喘息死は減少してきている。喘息死者数は70歳以上にピークがあり若年者は少数である。注目されている喘息の病態は、気道上皮傷害により上皮から産生される interleukin (IL)-33, IL-25, thymic stromal lymphopoietin (TSLP) が Th2 細胞, group 2 innate lymphoid cells (ILC2) や dendritic cells (DC) に作用し自然免疫と獲得免疫のクロストークの橋渡しをし病態を形成している機序である。近年の気道上皮の解析の進歩により tuft 細胞が IL-25 産生細胞であることが示唆されている。喘息の治療では、長期管理薬の吸入ステロイド (inhaled corticosteroids, ICS), 長時間作用性  $\beta_2$  刺激薬 (long-acting  $\beta$ -agonist, LABA) と長時間作用性抗コリン薬 (long-acting muscarinic antagonist, LAMA) が1つの吸入容器で1日1回吸入型の single inhaler triple therapy (SITT) 製剤が使用できるようになり、薬剤の相加相乗効果や患者のアドヒアランスの向上による良好な喘息コントロールが期待できる。吸入剤や経口コルチコステロイド治療にてもコントロールができない重症喘息患者はステロイド抵抗性があると考えられ生物学的製剤が使用される。血中好酸球数や呼気一酸化窒素 (FeNO) の値が高いタイプ2炎症を呈する患者が生物学的製剤の良好な適応である。喘息治療の進歩により臨床的寛解、すなわち症状なし、増悪なし、経口ステロイド治療無し、肺機能の安定化といったことが達成されうる患者が約2~3割いる。今後の課題として、臨床的な寛解が得られない患者は依然として多いため、さらに精度の高い治療選択を行うためのバイオマーカーと薬剤開発が求められている。

**Key words** : 喘息, 自然免疫, MAIT 細胞, 生物学的製剤, 臨床的寛解

## 1. はじめに

世界の喘息患者数は2019年の報告では推定2億6200万人で、喘息死者数は45万5千人とされる<sup>1)</sup>。本邦の喘息患者数は2020年は179万6千人で<sup>2)</sup>、2021年の喘息死数は1038人だった<sup>3)</sup>。本邦における喘息死者数は高齢者に多いが全年齢の合計では減少傾向である。

一方で、中等症から重症の患者で喘息治療を受けているにもかかわらず喘息コントロールが不良な患者が60%存在し本邦以外の国でも類似のコントロール不良患者の比率が報告されている<sup>4,5)</sup>。米国の機関と World Health Organization (WHO) によって毎年更新される喘息治療の指針である Global Initiative for Asthma 2024 では、喘息治療の目標を「長期間喘息コントロールを良好に保ち、喘息による増悪、肺機能低下や薬剤の副作用リスクを最小にすること」としている<sup>6)</sup>。

喘息コントロールが不良である原因として遺伝的素因、肥満、環境要因、感染症、喫煙を含む生活習慣、アレルギー性鼻炎、副鼻腔炎などの合併症の併存や治療アドヒアランスの不良が背景にあることから、包括的視点からの喘息診療が必要であるとともに気道の炎症性疾患である喘息は heterogeneity に富み、喘息治療とそれによって達成されうる喘息コントロールが不十分であるということが課題である。近年、この治療とコントロールの gap を埋めるための個別化診療の重要性が指摘されている<sup>7,8)</sup>。

本稿では気道上皮と炎症細胞を軸とした喘息病態についてはじめに提示し、その後現在のガイドラインに基づいた喘息診療とその範囲で行われている個別化診療、そして最後に近年議論されている喘息の臨床的寛解について述べる。

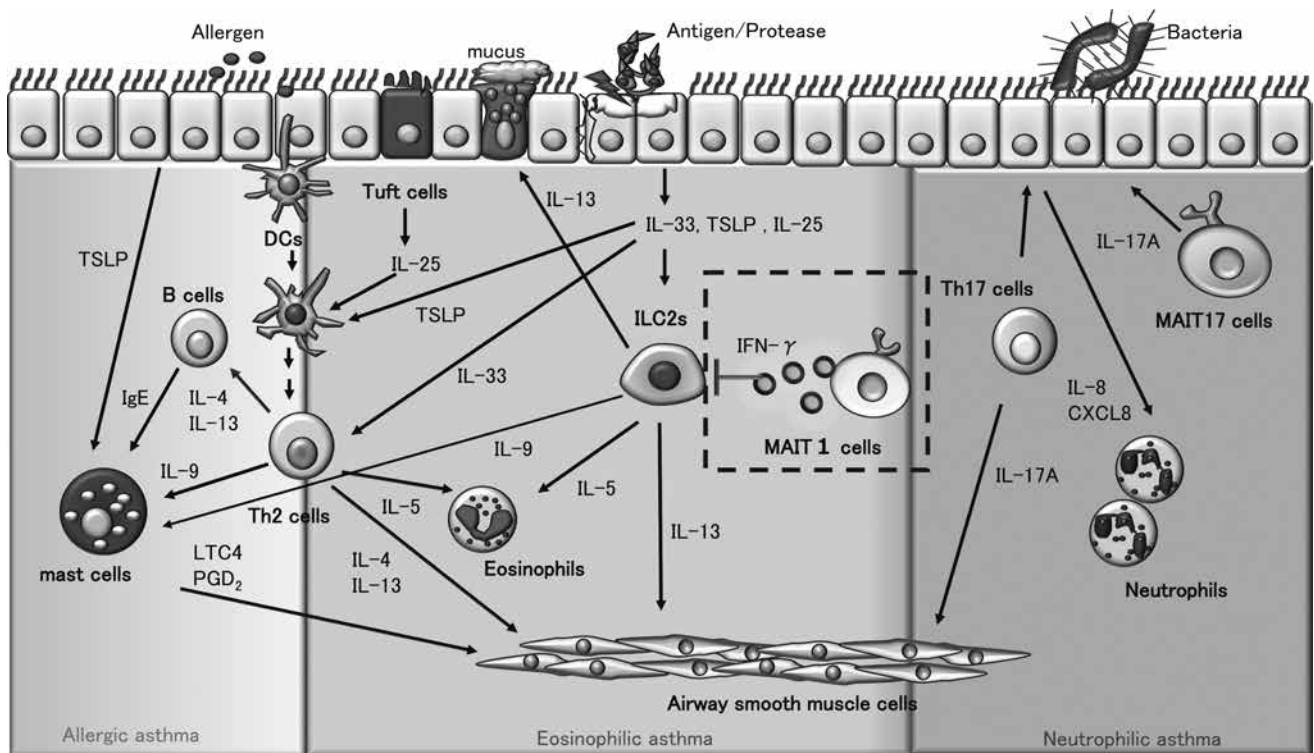


図1 喘息の炎症タイプと気道上皮傷害によって産生されるサイトカインが橋渡しをする自然免疫と獲得免疫

(文献12をもとに一部改変)

## 2. 喘息病態をタイプ2炎症と非タイプ2炎症に分けて捉え治療に反映する

### 2-1. 気道上皮傷害からみた喘息の病態

治療薬の適応を考慮して喘息の病態を分類すると、喘息における炎症のタイプをアレルギー性 (immunoglobulin E, (IgE) によって引き起こされる炎症), 好酸球性, 好中球性の3つのタイプに分けるとわかりやすい (図1). アレルギー性と好酸球性炎症をタイプ2炎症と呼び, アレルギーや好酸球性炎症に起因する臨床像を呈する患者をタイプ2 highの患者とし, 好中球性をタイプ2 low (非タイプ2炎症) の患者とする. 喘息患者の50-80%がタイプ2炎症を伴っていると考えられている<sup>9)</sup>. 一部の患者 (喘息患者の約10-20%) では好中球性気道炎症が優位で, エンドトキシンなどの刺激によりIL-8が産生される. Th17型細胞やgroup 3 innate lymphoid cells (ILC3) が産生するIL-17が関与し非タイプ2炎症を呈する<sup>10)</sup>. 重症喘息における生物学的製剤は抗IgE抗体, 抗interleukin (IL)-5 (IL-5) 抗体, 抗IL-5 receptor (IL-5R) 抗体, 抗interleukin-4 receptor (IL-4Rα) 抗体, 抗thymic stromal lymphopoietin (TSLP) 抗体が本邦では使用可能だがこれらの製剤はいずれもタイプ2炎症を伴う患者に効果が高い.

### 2-2. 自然免疫と獲得免疫

喘息の病態形成の機序のとりえ方の一つとして, 気道上皮障害に端を発した自然免疫と獲得免疫のクロストークがある (図1). 喘息における自然免疫応答では, プロテアーゼや気道上皮への刺激が気道上皮細胞の活性化と損傷によって引き起こされる. ウイルス, 細菌, 真菌, 花粉, ハウスダスト, ダニ, 大気汚染物質, 喫煙, 気温の変化などの外部刺激によって引き起こされる気道上皮損傷が, 気道上皮からのIL-33, TSLP, IL-25の産生を誘導する. これらのアラームと呼ばれるサイトカインはgroup 2 innate lymphoid cells (ILC2) の活性化と増殖, IL-5, IL-9, およびIL-13の産生を誘導し, 気道炎症を悪化させる. さらに, これらのサイトカインは, 獲得免疫に関与するナイーブCD4 T細胞のエフェクターTh2細胞への分化を促進することにより, タイプ2炎症を引き起こす. Th2細胞は, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13などの炎症性サイトカインを産生しタイプ2炎症を誘導する. IL-4は抗体クラスの切り替えとB細胞からのIgEの産生に関与しアレルギー性炎症を成立させる. IL-9は肥満細胞の動員と気道のリモデリングに関与し, IL-13は粘液産生の上昇に伴う杯細胞の過形成を誘発する<sup>11,12)</sup>. 気道上皮のtuft細胞はIL-25を産生し樹状細胞 (DC) を活性化しTh2炎症を増強させ

		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	上記で十分な場合に以下のいずれか1剤を併用	上記に下記のいずれか1剤、あるいは複数を併用	上記に下記の複数を併用
		LTRA テオフィリン徐放製剤 ※症状が稀なら必要なし	LABA LAMA  LTRA テオフィリン徐放製剤	LABA LAMA LTRA テオフィリン徐放製剤 抗IL-4R $\alpha$ 抗体	LABA LAMA LTRA テオフィリン徐放製剤 抗IgE抗体 抗IL-5抗体 抗IL-5R $\alpha$ 抗体 抗IL-4R $\alpha$ 抗体 経口ステロイド薬 気管支熱形成術
	追加治療	アレルギー免疫療法 (LTRA以外の抗アレルギー薬)			
増悪治療*4		SABA	SABA	SABA	SABA

図2 成人喘息の段階的治療

TRA：ロイコトリエン受容体拮抗薬，ICS：吸入ステロイド LABA：長時間作用性 $\beta_2$ 刺激薬，LAMA：長時間作用性抗コリン薬．（文献18，一般社団法人日本アレルギー学会．喘息予防・管理ガイドライン2021 協和企画，p109をもとに一部改変）

ると考えられている<sup>13)</sup>．

### 2-3. ステロイド抵抗性と生物学的製剤の意義

ILC2はIL-33とTSLP存在下でステロイド抵抗性を獲得する．そのためステロイド薬の治療によってもILC2から産生されるIL-5やIL-13が抑制されないために喘息は重症化する．このような状況となっている重症喘息においてサイトカインを直接抑制する生物学的製剤の導入が重要な治療戦略となる<sup>14,15)</sup>．

### 2-4. 自然免疫型T細胞であるMAIT細胞と喘息病態のかかわり

Mucosal-associated invariant T cells（粘膜関連不変性T細胞，MAIT細胞），invariant natural killer T cells（iNKT）細胞， $\gamma\delta$ T細胞は，自然免疫と獲得免疫を橋渡しする自然免疫型T細胞である．これらの細胞は，サイトカインを産生することで宿主の防御と組織の恒常性維持に寄与する．これまでMAIT細胞と喘息の関与は不明であったが，マウスMAIT肺細胞のinduced pluripotent stem cells（iPSC）化を経て作成されたMAIT細胞を豊富に持つマウスの解析から，MAIT細胞がinterferon- $\gamma$ （IFN- $\gamma$ ）を介してILC2の機能と増殖の両方を抑制し，最終的に好酸球性気道炎症を抑制することを我々は明らかにした<sup>16,17)</sup>．MAIT細胞はそのタイプによりTh1偏向型のMAIT1とTh17偏

向型のMAIT17があるがMAIT1はILC2を抑制する一方でMAIT-17は好中球性炎症や喘息悪化に関与している可能性も示唆されている<sup>12)</sup>．現在治療法に乏しい好中球性喘息は細菌感染や細菌の気道のコロナイゼーションと関連している．MAIT細胞は気道における細菌感染の防御に関連することから，好酸球性炎症の抑制作用のみならず好中球性炎症におけるMAIT細胞の喘息病態における役割の解明が待たれる（図1）．

## 3. 喘息の段階的治療ステップの踏襲とアレルギー免疫療法の追加治療

### 3-1. 喘息のガイドライン治療

喘息治療の長期管理薬の使用方法は従来のガイドラインで用いられてきた段階的治療を踏襲し日本喘息予防・管理ガイドライン2021（JGL2021）でも1～4のステップからなる<sup>18)</sup>（図2）．本治療は，ステップ1は軽い喘息症状がごく稀（月1回未満が目安）を対象患者とした治療で，ステップが上がるごとに喘息治療の強度が増す．長期管理薬の吸入ステロイド（inhaled corticosteroids，ICS）のステップごとの用量増加と長時間作用性 $\beta_2$ 刺激薬（long-acting  $\beta$ -agonist，LABA）や長時間作用性抗コリン薬（long-acting muscarinic antagonist，LAMA）のICSとの2剤又は3剤の併用を軸に治療を強化する．喘息の症状がないことを目標に喘息治療をステップアップしていく．



表1 本邦において使用可能な喘息治療の生物学的製剤 (2024年5月時点)

	抗 IgE 抗体	抗 IL-5 抗体	抗 IL-5R $\alpha$ 抗体	抗 IL-4R $\alpha$ 抗体	抗 TSLP 抗体
一般名	オマリズマブ	メボリズマブ	ベンラリズマブ	デュピルマブ	テゼベルマブ
	気管支喘息 (成人, 小児6歳以上)	気管支喘息 (成人, 小児6歳以上)	気管支喘息 (成人, 小児6歳以上)	気管支喘息 (成人, 12歳以上)	気管支喘息 (成人, 小児12歳以上)
喘息以外の 適応症	季節性アレルギー性 鼻炎 (成人及び小児12歳 以上)	EGPA (成人)		アトピー性皮膚炎 (生後6か月以上) 結節性痒疹 (成人) 特発性の慢性蕁麻疹 (12歳以上)	
	特発性慢性蕁麻疹 (成人及び小児12歳 以上)			鼻茸を伴う 慢性副鼻腔炎 (成人)	
	シリンジ	ペン, シリンジ	シリンジ	ペン	シリンジ
自己注射	有り	有り	本邦では未承認	有り	有り

### 3-2. 喘息の吸入剤の個別化治療とトリプルセラピー

近年 ICS, LABA, LAMA が1つの容器で吸入できる single inhaler triple therapy (SITT) 製剤が使用できるようになった (商品名 テリルジー 100 エリプタ<sup>®</sup>, テリルジー 200 エリプタ<sup>®</sup>, エナジア吸入用カプセル中用量<sup>®</sup>, エナジア吸入用カプセル高用量<sup>®</sup>). ICS と LABA の2剤治療中の患者の喘息コントロールが不良なときは, 末梢血好酸球数や呼気一酸化窒素 (FeNO) が高く喘息増悪が頻回なら ICS の用量を増やし, 肺機能の低下がある患者は LAMA の追加を行う方が効果が得られやすい. 両者を伴っている患者では SITT の high dose 製剤が良い適応である<sup>19)</sup>. SITT により患者のアドヒアランスの向上と経口ステロイド (OCS) 減量効果が得られ, 喘息症状から解放され OCS 治療も必要なくなるような臨床的寛解 (後述) がえられる患者がいることも報告されている<sup>20)</sup>. 重症喘息では吸入剤でコントロール不良な患者では生物学的製剤を使用する.

### 3-3. アレルゲン免疫療法の追加治療

JGL2021 で新たに加わった項目としてすべてのステップにおいてアレルゲン免疫療法が基本治療に加えて追加治療として明記された<sup>18)</sup>. アレルゲン免疫療法は, 病因アレルゲン成分を投与していくことにより, アレルゲンに暴露された際に引き起こされる症状を緩和する療法である. ダニによる舌下免疫療法 (sublingual immunotherapy, SLIT) は海外の臨床試験では ICS でコントロールが不十分な喘息患者の quality of life (QOL) の改善と ICS の減量効果が報告されたが日本では現在保険適応はアレルギー性鼻炎のみである<sup>21)</sup>. したがって,

ダニアレルギーで特にアレルギー性鼻炎合併例で, 安定期 %FEV<sub>1</sub>  $\geq 70$  の場合にはアレルゲン免疫療法を考慮する. ただし重症の喘息患者は SLIT 製剤により喘息増悪 (発作) を誘発する恐れがあるため禁忌となっている.

## 4. 生物学的製剤の種類

生物学的製剤は重症喘息に用いることができる. 重症喘息とはそのコントロールを維持するために, 高用量吸入ステロイド薬及び長時間作用性吸入  $\beta_2$  刺激剤に加えその他の LAMA などの長期管理薬の併用を要するかこれらの治療でもコントロール不良な喘息と定義されている<sup>18)</sup>. 本邦では5種類の生物学的製剤, すなわち抗 IgE 抗体, 抗 IL-5R 抗体, 抗 IL-5R $\alpha$  抗体, 抗 IL-4R $\alpha$  抗体, 抗 TSLP 抗体が成人重症喘息患者に使用できる (表1).

### 4-1. 抗 IgE 抗体

オマリズマブ (商品名 ゴレア<sup>®</sup>) は, ヒト化抗ヒト IgE モノクローナル抗体であり, IgE と高親和性受容体 (Fc $\epsilon$ RI) の結合を阻害することで, 好塩基球, 肥満細胞等の炎症細胞の活性化を抑制する. オマリズマブの臨床効果予測はバイオマーカーのみの選択では困難であることが以前から報告されておりアトピー, 若年発症, アレルギー性鼻炎などの合併症も考慮して投与を決定する. オマリズマブ投与後16週間後の効果予測において血液や喀痰好酸球, 呼気 NO, 血清 IgE は臨床効果を予測できず, 血漿中の脂質 sphingomyelin (d18: 1/22: 1, d18: 2/22: 0, d16: 1/24) の低値がオマリズマブのレスポンスの効果予測に有効なバイオマーカーであること

が報告された<sup>22)</sup>。

#### 4-2. 抗 IL-5/IL-5R 抗体

メボリズマブ (商品名 ヌーカラ<sup>®</sup>) はヒト IL-5 に対して特異的に結合し、好酸球の細胞表面に発現している IL-5 受容体  $\alpha$  鎖への IL-5 結合を阻害することにより、IL-5 の好酸球増殖作用を抑制する。ベンラリズマブ (商品名 ファセンラ<sup>®</sup>) は、human interleukin-5 受容体  $\alpha$  サブユニット (IL-5R $\alpha$ ) に特異的かつ高親和性で結合するフコース欠損型ヒト免疫グロブリン G サブクラス 1,  $\kappa$  型アイソタイプ (IgG1 $\kappa$ ) モノクローナル抗体である。両製剤とも血中好酸球高値が効果予測のバイオマーカーである。メボリズマブは好酸球が関与する疾患への適応拡大が見込まれており、ベンラリズマブは 2024 年に体重 35 kg 未満の 6 歳以上 12 歳未満の小児への適応拡大がなされた。成人と投与用量が異なることに注意が必要である。

#### 4-3. 抗 IL-4R $\alpha$ 抗体

デュピルマブ (商品名 デュピクセント<sup>®</sup>) は、ヒト IL-4 及び IL-13 受容体の複合体が共有している IL-4 受容体  $\alpha$  サブユニットに特異的に結合することにより、IL-4 及び IL-13 の両シグナル伝達を阻害する遺伝子組換えヒト IgG4 モノクローナル抗体である。FeNO が効果予測因子となっている。デュピルマブは IL-4 の作用を阻害することで Th2 細胞や ILC2 などの炎症細胞活性化を抑制するためこれらの細胞からの IL-5 産生が低下する。そのため血中好酸球数も効果予測バイオマーカーであり血中好酸球数が高いほど効果が高い。デュピルマブのアトピー性皮膚炎の適応は 6 か月以上の小児に拡大されたが、喘息としての適応は 12 歳以上が適応である。成人の喘息と好酸球性副鼻腔炎やアトピー性皮膚炎を合併した患者に良い適応である。一方でデュピルマブ治療により好酸球が上昇することがある。そのメカニズムに関する仮説は、IL-4 および IL-13 シグナルの遮断により IL-5 シグナルが増強され好酸球が増加する可能性、別の仮説として IL-4 シグナルがデュピルマブによって阻害される結果、血管の細胞接着分子-1 (VCAM-1) の阻害と血清エオタキシン-3 レベルが低下し、これらの接着分子とケモカインは好酸球の血管外流出に必要であるため、好酸球が末梢組織に移動することなく血中好酸球増加につながる可能性が想定されている<sup>23)</sup>。デュピルマブ治療中に好酸球増多を伴う好酸球性肉芽腫症 (EGPA) を発症する患者が報告されているが、もともと EGPA が存在していたためデュピルマブ治療中にそれが発見されるのか、あるいはデュピルマブ治療による

好酸球の上昇が発症に関与しているのかは不明である。我々の臨床研究結果からは、喘息と副鼻腔炎を合併した患者においてはデュピルマブ投与開始後 6 ヶ月以内、特に最初の 3 ヶ月時点で末梢血好酸球数が 1500 個/ $\mu$ L を超える患者において、好酸球の上昇をモニタリングすることにより、EGPA の発症を確認することが推奨される<sup>24)</sup>。

#### 4-4. 抗 TSLP 抗体

テゼベルマブ (商品名 テゼスパイア<sup>®</sup>) は TSLP に対するヒト IgG2 $\lambda$  のモノクローナル抗体で、ヒト TSLP に結合しヘテロ二量体の TSLP 受容体との相互作用を阻害する。血中好酸球数や FeNO が高値のほうが増悪抑制効果が高いが血中好酸球数 150 個/ $\mu$ L 未満や FeNO が 25 ppb 未満のタイプ 2 炎症が弱い喘息患者においても増悪抑制が認められる<sup>25)</sup>。

### 5. 生物学的製剤の使い分け

喘息における生物学的製剤の使用はタイプ 2 炎症のバイオマーカーを参考に判断する<sup>26)</sup> (図 3)。タイプ 2 炎症のバイオマーカーは FeNO 濃度、血中好酸球数、喀痰好酸球比率、血清 IgE 値が実臨床では測定できる。各バイオマーカーは未治療患者におけるカットオフ値が存在するが、重症喘息では ICS や OCS などの治療中の薬剤の影響を受けその値が低下していることを考慮し判断する。

FeNO は IL-4/IL-13 の作用により気道上皮からの産生が亢進する。従って FeNO 濃度の高値は抗 IL-4R $\alpha$  抗体の良い適応となる。未治療成人喘息患者の正常値カットオフは 35ppb であるが重症喘息では FeNO  $\geq$  25ppb がタイプ 2 炎症ありの目安である。

好酸球は主に IL-5 により成熟や活性化が促進されるため、好酸球高値は抗 IL-5 抗体や抗 IL-5R $\alpha$  抗体の良い適応となる。未治療成人喘息患者の末梢血好酸球数の正常値カットオフ値は  $\geq$ 220 個/ $\mu$ L または過去 1 年以内に  $\geq$ 300 個/ $\mu$ L であるが、重症喘息では  $\geq$ 150 個/ $\mu$ L がタイプ 2 炎症ありの目安である。喀痰中好酸球比率の明確なカットオフ値は確立したものはないが通常 2~3% とされる。喀痰中好酸球比率は気道の炎症状態をよく反映し有用性が高い。しかし喀痰の採取が一定しないこと、検査の煩雑性などで臨床運用での利便性は他の検査と比較し劣る。高齢者は喀痰中の好中球比率が上昇するので解釈に注意を要する。

血清 IgE 値は IL-4 に関連したアレルギー性炎症のバイオマーカーである。カットオフ値は 173 IU/mL (蛍光酵素免疫測定法, FEIA 法)、特異的 IgE 抗体価は 0.70

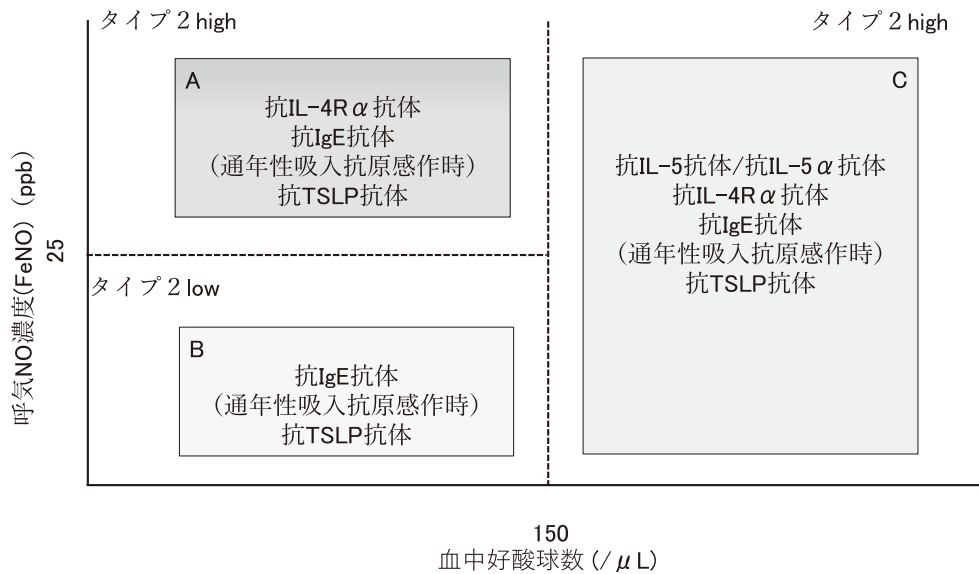


図3 血中好酸球数と FeNO で分類した生物学的製剤の適応

FeNO：呼気一酸化窒素。

(文献 26, タイプ 2 炎症バイオマーカーの手引き, 南江堂, p7. を参考に一部改変)

IU/mL, Class 2 である。抗 IgE 抗体の適応を検討する際に有用なバイオマーカーである。

## 6. 臨床的寛解について

喘息の治療目標は, JGL2021 では喘息症状がない状態であり, GINA では長期間喘息コントロールを良好に保つこと (no/few asthma symptoms) である<sup>6,18)</sup>。近年の生物学的製剤の登場によりこれまでの喘息治療でコントロールが不十分であった患者も症状コントロールが良好となり OCS 治療から解放される患者もいる。生物学的製剤などの喘息薬剤の臨床試験や比較においてこの漠然とした“喘息症状がない状態”をより明確に定義していく必要もでてきた。また, 臨床医も生物学的製剤の導入, 効果判定そして中止基準などの判断の為に新たな基準を必要としている。そのような背景から臨床的寛解という概念が提唱されるようになった。臨床的寛解は臨床試験の評価項目として使用されてきたが<sup>20)</sup>, その後実臨床でも使用しやすい基準も提唱されている<sup>27)</sup> (表 2)。現在の臨床的寛解の定義において必須とされるコンセンサスが得られている項目は, 喘息症状がないこと, 増悪や発作がないこと, OCS 治療を要さないことの 3 項目が 12 か月間維持されることであるが, 肺機能の安定化をいれた 4 項目とする考えもある。肺機能の正常化については, 小児期の低肺機能が成人になっても持ち越されてしまう患者が存在することなどもあり必須項目とすることが適切かは意見が分かれるところである<sup>28,29)</sup>。

喘息治療の考え方は良好な症状がえられれば治療薬を

表 2 喘息治療下における臨床的寛解

喘息治療下における臨床的寛解	
定義	臨床的寛解は, 複合的指標によって定義される。
指標	喘息症状がないこと
	喘息増悪や発作がないこと
	肺機能の安定化
	経口ステロイド (OCS) 治療を要さないこと
	喘息の為に生活の支障をきたさない
	臨床的に意義のある気道炎症の抑制
	寛解に関する患者と医療従事者双方の合意
期間	12 か月
症状スコア	ACT 20/25 から 25/25 の間 ACQ<1.5

ACT = Asthma Control Test, ACQ = Asthma Control Questionnaire.

減薬していく。臨床的寛解が治療下 (on treatment) で達成された場合と無治療下 (off treatment) で達成された場合, そしてその先にある治癒 (完全寛解 (complete remission off treatment)) についても定義が整理されていくものと考えられる<sup>30)</sup>。

喘息の臨床的寛解の達成率向上には患者自身の疾患理解と自己管理の向上が必要である。臨床的寛解の設定項目は国や地域により実効性のある項目が異なると思われる

今後繰り返し改訂と議論が必要である。詳細は割愛するが、JGL2021では臨床的寛解についてはとりあげていなかったが2024年改訂のガイドラインでは記載が予定されている。

## 7. おわりに

ステロイド治療に抵抗を示す重症喘息に対し生物学的製剤治療が使用できるようになり重症喘息の治療も大きく進歩した。しかし個別化を目指しFeNOや好酸球を指標にして導入した生物学的製剤治療でも、使用過程で効果が不十分となり増悪を抑制できない患者も存在する。臨床的寛解の達成率は各生物学的製剤において約2～3割ほどである。患者のさらなる層別化と個別化診療が求められており世界で研究が進行中である。

## 文 献

- Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019 : a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* **396** : 1204–1222, 2022.
- 令和2年(2020)患者調査の概況. [Internet]. 厚生労働省 2022. Available from : <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/20/index.html>.
- 人口統計資料集 2023年版 [Internet]. 国立社会保障・人口問題研究所. 2023. Available from : [https://www.ipss.go.jp/syoushika/tohkei/Popular/P\\_Detail2023.asp?fname=T05-21.htm](https://www.ipss.go.jp/syoushika/tohkei/Popular/P_Detail2023.asp?fname=T05-21.htm).
- Adachi M, Hozawa S, Nishikawa M, et al : Asthma control and quality of life in a real-life setting : a cross-sectional study of adult asthma patients in Japan (ACQUIRE-2). *J Asthma* **56** : 1016–1025, 2019.
- Czira A, Turner M, Martin A, et al : A systematic literature review of burden of illness in adults with uncontrolled moderate/severe asthma. *Respir Med* **191** : 106670, 2022.
- Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2024, 2024.
- 永田 真 : 気道疾患の包括的診療アプローチの重要性. 喘息・COPDと気道疾患包括診療マニュアル. 永田真(編), 中外医学社, 東京, pp2–6, 2023.
- Stempel DA, Szeffler SJ : Is the assessment of asthma treatment efficacy sufficiently comprehensive? *J Allergy Clin Immunol* **153** : 629–636, 2024.
- Azim A, Newell C, Barber C, et al : Clinical evaluation of type 2 disease status in a real-world population of difficult to manage asthma using historic electronic healthcare records of blood eosinophil counts. *Clin Exp Allergy* **51** : 811–820, 2021.
- Navarro-Compán V, Puig L, Vidal S, et al : The paradigm of IL-23-independent production of IL-17F and IL-17A and their role in chronic inflammatory diseases. *Front Immunol* **14** : 1191782, 2023.
- Iwata A, Toda Y, Furuya H, et al : Group 2 innate lymphoid cells in human asthma. *Allergol Int* **72** : 194–200, 2023.
- Shimizu Y, Sugimoto C, Wakao H : Potential of MAIT cells to modulate asthma. *Allergol Int* **73** : 40–47, 2024.
- Borowczyk J, Shutova M, Brembilla NC, et al : IL-25 (IL-17E) in epithelial immunology and pathophysiology. *J Allergy Clin Immunol* **148** : 40–52, 2021.
- Lameire S, Hammad H. Lung epithelial cells : Upstream targets in type 2-high asthma. *Eur J Immunol* **53** : e2250106, 2023.
- Albrecht M, Garn H, Buhl T : Epithelial-immune cell interactions in allergic diseases. *Eur J Immunol* **54** : e2249982, 2024.
- Shimizu Y, Horigane-Konakai Y, Ishii Y, et al : Mucosal-associated invariant T cells repress group 2 innate lymphoid cells in *Alternaria alternata*-induced model of allergic airway inflammation. *Front Immunol* **13** : 1005226, 2022.
- Sugimoto C, Fujita H, Wakao H : Mice Generated with Induced Pluripotent Stem Cells Derived from Mucosal-Associated Invariant T Cells. *Biomedicines* **12**, 2024.
- 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」作成委員 : 喘息予防・管理ガイドライン, 協和企画, 東京, 2021.
- 九嶋祥友, 清水泰生 : 実臨床下での喘息治療における3剤配合吸入剤の有用性. *アレルギーの臨床* **41** : 34–38, 2021.
- Menzies-Gow A, Bafadhel M, Busse WW, et al : An expert consensus framework for asthma remission as a treatment goal. *J Allergy Clin Immunol* **145** : 757–765, 2020.
- Virchow JC, Backer V, Kuna P, et al : Efficacy of a House Dust Mite Sublingual Allergen Immunotherapy Tablet in Adults With Allergic Asthma : A Randomized Clinical Trial. *Jama* **315** : 1715–1725, 2016.
- Djukanović R, Brinkman P, Kolmert J, et al : Bio-



- marker Predictors of Clinical Efficacy of the Anti-IgE Biologic, Omalizumab, in Severe Asthma in Adults : Results of the SoMOSA Study. *Am J Respir Crit Care Med*. Apr 18, Epub ahead of print, 2024.
- 23) Olaguibel JM, Sastre J, Rodríguez JM, et al : Eosinophilia Induced by Blocking the IL-4/IL-13 Pathway : Potential Mechanisms and Clinical Outcomes. *J Investig Allergol Clin Immunol* **32** : 165-180, 2022.
- 24) Kushima Y, Shimizu Y, Hoshi H, et al : Changes in Peripheral Blood Eosinophil Counts and Risk of Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis Onset after Initiation of Dupilumab Administration in Adult Patients with Asthma. *J Clin Med* **12**, 2023.
- 25) Corren J, Menzies-Gow A, Chupp G, et al : Efficacy of Tezepelumab in Severe, Uncontrolled Asthma : Pooled Analysis of the PATHWAY and NAVIGATOR Clinical Trials. *Am J Respir Crit Care Med* **208** : 13-24, 2023.
- 26) タイプ2炎症バイオマーカーの手引き作成委員会, 日本呼吸器学会肺生理専門委員会 : タイプ2炎症バイオマーカーの手引き. 南江堂, 東京, 2023.
- 27) Canonica GW, Blasi F, Carpagnano GE, et al : Severe Asthma Network Italy Definition of Clinical Remission in Severe Asthma : A Delphi Consensus. *J Allergy Clin Immunol Pract* **11** : 3629-3637, 2023.
- 28) 清水泰生 : 移行期医療 移行期の特徴. 小児気管支喘息診療マニュアル. 吉原重美 (編) 中外医学社, 東京, pp100-109, 2022.
- 29) McGeachie MJ, Yates KP, Zhou X, et al : Patterns of Growth and Decline in Lung Function in Persistent Childhood Asthma. *N Engl J Med* **374** : 1842-1852, 2016.
- 30) Busse WW, Chupp G, Corbridge T, et al : Targeting Asthma Remission as the Next Therapeutic Step Toward Improving Disease Control. *J Allergy Clin Immunol Pract* **12** : 894-903, 2024.



## Up to Date of Adult Bronchial Asthma

Yasuo Shimizu

*Department of Pulmonary Medicine and Clinical Immunology Dokkyo Medical University, Tochigi, Japan*

Prevalence of asthma is increasing each year, but asthma deaths are declining. A peak in the number of asthma deaths is observed in people over 70 years of age, with a small number of deaths among younger people. Highlighted pathogenesis of asthma is mediated by interleukin (IL)-33, IL-25, and thymic stromal lymphopoietin (TSLP), which are released from the epithelium after airway epithelial injury, acting on Th2 cells, group 2 innate lymphoid cells (ILC2) and dendritic cells (DCs), bridging the cross-talk between innate and acquired immunity and promoting inflammation. Recent advances in the analysis of airway epithelium have suggested that tuft cells are IL-25-producing cells. In the treatment of asthma, inhaled corticosteroids (ICS), long-acting beta-agonists (LABA), and long-acting muscarinic (long-acting muscarinic antagonist, LAMA) in a single inhaler triple therapy (SITT), which is a once-daily inhaler in a single inhaler container, is expect-

ed to provide better asthma control through synergistic effects of the drugs and improved patient adherence. Patients with severe asthma that is not controlled by inhaled or oral corticosteroid therapy are considered steroid-resistant and are treated with biologics. Patients with type 2 inflammation with high blood eosinophil counts and fraction of exhaled nitric oxide (FeNO) levels are good candidates for biologics. With advances in asthma treatment, clinical remission, i.e., no symptoms, no exacerbations, no oral corticosteroid therapy, and stabilization of lung function, can be achieved in about 20~30% of patients. The challenge for the future is to develop biomarkers and drugs for more precise treatment selection, since many patients still do not achieve clinical remission.

**Key words** : Asthma, innate immunity, MAIT cells, biologics, clinical remission