

Nagao M, Noma-Hiraguchi Y, Hosoki K, Tokuda R, Usui T, Masuda S, Yamaguchi M, Fujisawa T	Allergen-induced basophil CD203c expression as a biomarker for rush immunotherapy in patients with Japanese cedar pollinosis	Int Arch Allergy Immunol	146(suppl)	47-53	2008
Kawakami A, Koketsu R, Suzukawa M, Nagao M, Hiraguchi Y, Tokuda R, Fujisawa T, Nagase H, Ohta K, Yamamoto K, Yamaguchi M	Blocking antibody is generated in allergic rhinitis patients during specific immunotherapy using standardized Japanese cedar pollen extract	Int Arch Allergy Immunol	146(suppl)	54-60	2008
Suzukawa M, Koketsu R, Iikura M, Nakae S, Matsumoto K, Nagase H, Shinaito H, Matsushima K, Ohta K, Yamamoto K, Yamaguchi M	Interleukin-33 enhances adhesion, CD11b expression and survival in human eosinophils	Lab Invest	88(11)	1245-1253	2008
Suzukawa M, Iikura M, Koketsu R, Nagase H, Tamura C, Komiya A, Nakae S, Matsushima K, Ohta K, Yamamoto K, Yamaguchi M	An IL-1 cytokine member, IL-33, induces human basophil activation via its ST2 receptor	J Immunol	181(9)	5981-5989	2008
Yamaguchi M, Koketsu R, Suzukawa M, Kawakami A, Iikura M	Human basophils and cytokines/chemokines	Allergol Int	58(1)	1-10	2009
Fujisawa T, Nagao M, Hiraguchi Y, Hosoki K, Tokuda R, Usui T, Masuda S, Shinoda M, Hashiguchi A, Yamaguchi M	Biomarkers for allergen immunotherapy in cedar pollinosis	Allergol Int	58(2)	印刷中	2009

III. 研究成果の刊行物・主たる別冊

III. 研究成果の刊行物・主たる別冊-1

アレルギー疾患の早期診断、
早期治療のための診療指針

平成18～20年厚生労働科学研究費補助金

免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業

「アレルギー疾患の自己管理と個別化医療を目指した早期診断基準

と早期治療法の確立及びその有効性と有害事象の評価に

関する研究」研究班作成

アレルギー疾患の早期診断、 早期治療のための診療指針

平成18～20年 厚生労働科学研究費補助金

免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業

「アレルギー疾患の自己管理と個別化医療を目指した早期診断基準
と早期治療法の確立及びその有効性と有害事象の評価に
関する研究」研究班

研究代表者 大田 健	帝京大学医学部内科学講座呼吸器・アレルギー学 教授
研究分担者 秋山一男	独) 国立病院機構相模原病院 副院長
足立 満	昭和大学医学部呼吸器アレルギー内科 教授
棟方 充	福島県立医科大学医学部呼吸器内科 教授
森川昭廣	社会福祉法人 希望の家附属 北関東アレルギー研究所 所長
近藤直実	岐阜大学医学部小児病態学 教授
眞弓光文	福井大学医学部病態制御医学講座小児科 教授
岡本美孝	千葉大学大学院医学研究院耳鼻咽喉科学 教授
池澤善郎	横浜市立大学医学研究科環境免疫病態皮膚科学 教授
海老澤元宏	独) 国立病院機構 相模原病院臨床研究センター アレルギー性疾患研究部 部長
山口正雄	東京大学医学部アレルギー・リウマチ内科 講師

緒言

主なアレルギー性疾患である喘息、花粉症（アレルギー性鼻炎）、アトピー性皮膚炎、食物等アレルギーについて、「アレルギー疾患の早期診断、早期治療のための診療指針」と題した指針を作成した。監修は大田 健が担当した。

喘息については、喘息予防・管理ガイドライン 2006 (JGL2006)、小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2005 (JPGL2005)、平成 17 年度までの厚生労働科学研究班の福田班の成果、アレルギー疾患診断・治療ガイドライン 2007 (JAGL2007)などを踏まえて以下の分担により作成した。

- 1) 早期診断基準 成人：棟方 充
小児：真弓 光文
- 2) 重症度の判定基準 成人：足立 満
小児：森川 昭廣
- 3) 早期治療の指針 成人：秋山 一男、大田 健
小児：近藤 直実

花粉症（アレルギー性鼻炎）は、鼻アレルギー診療ガイドライン 2005 を基盤に、岡本 美孝が作成した。

アトピー性皮膚炎は、アトピー性皮膚炎ガイドライン 2006 を基盤に、池澤 善郎が作成した。

食物等アレルギーは、食物アレルギーと薬物アレルギーとから構成されている。食物アレルギーは、昨年度までの海老澤班の成果を基盤に、海老澤 元宏が作成した。薬物アレルギーは、この分野の第一人者である山口 正雄が作成した。

本指針は、我が国のアレルギー疾患のエキスパートで構成されている本研究班の大きな成果の 1 つである。アレルギー疾患の早期の診断と治療は、適切な治療が発症早期から実行される上で不可欠であるが、アレルギー疾患の発症初期に焦点を当てた診療指針は未だ作成されていない。本指針が、アレルギー疾患の早期診断と早期治療に関する方策を確立するための叩き台として活用され、EBM に基づく実用的な指針の完成に寄与することを強く望む次第である。そして、アレルギー疾患の予後の改善、アレルギー疾患による患者個人への苦痛や負担はもとより、家族、社会、そして国全体における苦痛・負担の軽減につながることを期待したい。

平成 20 年 3 月

主任研究者 大田 健

I. 喘息

1. 早期診断基準

A. 成人

a) 診断基準

典型的な発作を繰り返す患者では、診断は困難ではない。しかし、発症初期で症状に喘鳴や呼吸困難を認めない軽度な状態では診断に苦慮することが少なくない。診断の遅れは治療・管理の遅れの原因となり、喘息の慢性化、重症化の原因となる可能性がある。

一般に、喘息の臨床診断は、①発作性の呼吸困難、喘鳴、胸苦しさ、咳などの症状の反復、②可逆性の気流制限、③他の心肺疾患などの除外(表 I-1-1)による。

また、成人喘息では、COPD や心不全を合併している場合に診断が困難となる。定義と同じく診断基準も確立していないが、その“目安”を示す(表 I-1-2)。喘息の亜型あるいは喘息前段階と位置付けられているのは咳喘息 (cough variant asthma; CVA) は、喘鳴や呼吸困難を伴わず、遷延性、反復性咳嗽を主症状とし、表 I-1-2 の項目 3 気道過敏性の亢進を満たす。

表 I-1-1 鑑別すべき疾患

1. 上気道疾患：咽頭炎、咽頭蓋炎、vocal cord dysfunction (VCD)
2. 中枢気道疾患：気管内腫瘍、気道異物、気管軟化症、気管支結核、サルコイドーシス
3. 気管支～肺野領域の疾患：COPD、びまん性汎細気管支炎、肺線維症、過敏性肺炎
4. 循環器疾患：うっ血性心不全、肺血栓塞栓症
5. アンジオテンシン変換酵素阻害薬などの薬物による咳
6. その他の原因：自然気胸、迷走神経刺激症状、過換気症候群、心因性咳嗽
7. アレルギー性呼吸器疾患：アレルギー性気管支肺アスペルギシス (ABPA)、アレルギー性肉芽腫性血管炎 (Churg-Strauss 症候群)、好酸球性肺炎

表 I-1-2 成人喘息での診断の目安

1. 発作性の呼吸困難、喘鳴、咳(夜間、早朝に出現しやすい)の反復
2. 可逆性気流制限：自然に、あるいは治療により寛解する。PEF 値の日内変動 20%以上、 β_2 刺激薬吸入により 1 秒量が 12%以上増加かつ絶対量で 200mL 以上増加
3. 気道過敏性の亢進：アセチルコリン、ヒスタミン、メサコリンに対する気道収縮反応の亢進
4. アトピー素因：環境アレルゲンに対する IgE 抗体の存在
5. 気道炎症の存在：喀痰、末梢血中の好酸球数の増加、ECP 高値、クレオラ体の証明、呼気中 NO 濃度上昇
6. 鑑別診断疾患の除外：症状が他の心肺疾患によらない

b) 現行の喘息診断に関する問題点

現行の喘息診断は、発作性呼吸困難、喘鳴の反復、可逆性気道収縮(β_2 刺激薬吸入によって1秒量が少なくとも12%以上あるいは200ml増加する)、気道過敏性の存在、アトピー素因の存在、喀痰中および末梢血中好酸球数増加などを目安に行われている。しかし、典型的な喘息症例の発病時の状態を遡って調べてみると上記診断目安を全く満たさないか、満たしても1~2項目であることをしばしば経験する。すなわち、現在の喘息診断目安の欠点は、発病してしばらく経たないと喘息と診断できないことにある。

c) 喘息早期診断基準の選定

喘息診断に関する問題点解決のために、1)早期診断に役立つ喘息特異的な臨床像が発病初期にみられないかを検討する後ろ向き研究、2)前向き研究、3)喘息へ移行しうる咳喘息についての詳細な臨床的検討、4)喘息早期診断に向けた従来の検査法の見直し、及び新しい検査法の開発、の大きく分けて4つの研究を実施し、最終的に以下に示す喘息の早期診断基準を策定した。

- 1 発作性の喘鳴ないし呼吸困難ないし咳の反復。
- 2 以下の①、②、③のいずれかを満たす。
 - ① 気道過敏性試験陽性
 - ② A. 喀痰好酸球増多(3%以上)、または、B. %V50<70% あるいは%V25<50%、または、C. 気管支拡張薬による症状の改善(咳単独の場合はCを満たす必要がある)
 - ③ 呼気一酸化窒素 (fractional exhaled NO: FeNO)の上昇(≥ 40 ppb)。
- 3 他疾患の鑑別。

項目1と3を満たし、2の①、②、③のいずれかを満たす場合には、喘息の診断である可能性が極めて高い。

d) 咳喘息に関する診断基準

咳喘息は、喘息の亜型あるいは前段階として位置付けられ、早期診断において重要である。日本呼吸器学会「咳嗽に関するガイドライン」の中にある、「咳喘息の診断基準」および「咳喘息の簡易診断基準」³⁾を以下に示す。

1) 咳喘息の診断基準

咳喘息の診断基準：下記1~7のすべてを満たす

1. 喘鳴を伴わない咳嗽が8週間以上持続する。聴診上も wheeze を認めない
2. 喘鳴、呼吸困難などの喘息の既往を認めない
3. 8週間以内に上気道炎に罹患していない
4. 気道過敏性の亢進(注1)
5. 気管支拡張薬が有効(注2)
6. 咳感受性は亢進していない(注3)
7. 胸部X線で異常を認めない

注1：気道過敏性亢進の参考値は、メサコリンを用いた $D_{min} < 12.5$ units、 $PC_{20} - FEV_1 < 10$ mg/dl

注2：気管支拡張薬の効果は、 β_2 刺激薬の経口、吸入による評価が望ましい。

また、気支拡張薬の効果判定は客観的証明(VAS、symptom score 等)によることが望ましい。

注3：咳感受性は、亢進していないとする報告と、治療により低下するとの報告があるが純粋な咳喘息では亢進していない。咳感受性に関しては今後の検討課題である。

注4：末梢気道狭窄の関与を示唆する報告がある。時にFEV₁やFEV₁/FVCの低下を認めることもある。

2) 咳喘息の簡易診断基準

咳喘息の簡易診断基準：下記1～2のすべてを満たす

1. 喘鳴を伴わない咳嗽が8週間以上持続する。聴診上もwheezeを認めない。
2. 気管支拡張薬が有効

〈参考所見〉

1. 喀痰・末梢血好酸球増多を認めることがある(特に前者は有用)
2. 気道過敏性が亢進している

B. 小児

a) 小児気管支喘息診断基準

小児の気管支喘息の診断は、典型例では特に困難を伴うことはない。しかし、年少児、特に2歳未満の乳幼児の気管支喘息（ここでは乳児喘息と定義する）の診断は、この年齢の児は気道感染に伴って気管支喘息と鑑別困難な気道症状を示すことがあるため、必ずしも容易ではない（表 I-1-3）。

この問題点を解決すべく、小児の気管支喘息診断基準は、小児全般に対するものと、それとは異なる、2歳未満に対するものの、2種類が用意される。「小児全般に対する気管支喘息診断基準」（表 I-1-4）は2歳未満の児に対しても適用しうるものであるが、2歳未満の児の場合、この診断基準では気管支喘息の診断が困難な場合が多く、「乳児（2歳未満）喘息診断基準」が用いられる。この「乳児（2歳未満）喘息診断基準」は広義に喘息と診断するものであるため、喘息ではない児も喘息と診断してしまう可能性がある。そのため、より正確な診断のために、「診断に有用な所見」が示されている。

b) 小児全般に対する気管支喘息診断基準

「笛声喘鳴や呼気の延長を伴う発作性の呼吸困難が一定期間をおいて反復する。呼吸困難は自然にまたは治療により軽快、消失する。先天異常、発達異常、気道感染などに基づくものを除外する」

表 I-1-3 鑑別を要する疾患

○先天異常、発達異常に基づく喘息	○その他
大血管奇形	過敏性肺炎
先天性心疾患	気管支内異物
気道の解剖学的異常	心因性咳嗽
咽頭、気管、気管支軟化症	気管、気管支の圧迫(腫瘍など)
線毛運動機能異常	肺浮腫など
	アレルギー性気管支肺アスペルギルス症
○感染症に基づく喘鳴	cystic fibrosis
クループ	サルコイドーシス
気管支炎	肺塞栓症
細気管支炎	
肺炎	
気管支拡張症	
肺結核	

表 I-1-4 診断の目安となる参考事項

① 呼吸機能	: FEV ₁₀ 、PEF、 β_2 刺激薬に対する反応性
② 気道感受性試験	: アセチルコリン、メソコリン、ヒスタミン閾値、運動負荷試験
③ 気道炎症を示す成績	: 鼻汁中や喀痰中の好酸球、マスト細胞(好塩基球)、呼気NO濃度
④ IgE	: 血清IgE、特異的IgE抗体、即時型皮膚反応、抗原吸入負荷試験

c) 乳児(2歳未満)喘息診断基準

「気道感染の有無にかかわらず、明らかな呼気性喘鳴のエピソードが3回以上ある。エピソードとエピソードの間には無症状の期間が1週間以上存在する」(表 I-1-5)

表 I-1-5 狭義の乳児喘息

- ・明らかな呼気性喘鳴を3回以上繰り返す
- ・喘鳴エピソードの間は無症状の期間が1週間以上あること
- ・感染の有無は問わない

表 I-1-6 診断に有用な所見

1. 両親の少なくともどちらか一方
 - ・医師に診断された気管支喘息(既往を含む)がある
 - ・高IgE血症がある
 - ・吸入抗原に対する特異的IgE抗体が検出される
2. 患児
 - ・医師に診断されたアトピー性皮膚炎(既往を含む)がある
 - ・高IgE血症(年齢を考慮した判定が必要)がある
 - ・吸入抗原に対する特異的IgE抗体が検出される
 - ・気道感染がないと思われる時に呼気性喘鳴を来したことがある
 - ・喀痰中に好酸球やクレオラ体が存在する(鼻汁中の好酸球の存在、末梢血好酸球増多是参考にする)
 - ・ β_2 刺激薬吸入により呼吸症状の改善が認められる
 - ・全身ステロイド投与による症状改善効果が認められる

d) 今後の課題

1. 小児喘息における咳喘息の定義と位置づけ(成人と同じでよいのか?)
 - ・慢性咳嗽のなかのどのような症例を小児の咳喘息と定義するか?
 - ・喘息への移行は小児ではどの程度か?
 - ・咳喘息の適切な治療法は?
 - ・喘息に移行させないための適切な管理法は?
2. 乳児喘息と診断された児の中に、気道感染症により喘鳴(wheeze)を伴うものであつて喘息ではない児が紛れ込む(過剰診断)可能性がある
 - ・ガイドラインの診断基準により乳児喘息と診断された児のその後の経緯を調査して経過を明らかにする。
 - ・その結果に基づいて、乳児喘息患者の適切な長期管理法を明らかにする。

2. 重症度の判定基準

A. 成人

a) 喘息重症度

喘息重症度と発作強度は喘息の管理および段階的薬物療法の基礎として重要である。また、喘息症状を基本とするが、PEF値や1秒量などの呼吸機能測定は、客観的評価に重要である。我が国のガイドラインJGL2006では喘息の重症度は喘息症状の強度、頻度、および日常のPEF値、1秒量とその日内変動、日常の喘息症状をコントロールするのに要した薬剤の種類と量により判断され、軽症間欠型(ステップ1)、軽症持続型(ステップ2)、中等症持続型(ステップ3)、重症持続型(ステップ4)に分類される(表I-2-1)。各ステップを症状の頻度で簡略化すると、症状が毎週ではないのがステップ1、毎週だが毎日でないのがステップ2、毎日ではあるが日常生活に支障を来さないのがステップ3、毎日で日常生活に支障を来しているのがステップ4である。また、現実の診療では、初診時にすでに長期管理薬を用いられている場合があり、現在の治療ステップ下でなお認められる症状から重症度を判定することが必要である(表I-2-2)。ステップ2～4はコントロール不良を示唆しており、ステップ2では現行の治療を1段階ステップアップ、ステップ3や4では2段階以上ステップアップする。いったん喘息の症状がコントロールされたら治療のステップダウンを試みる。もしステップダウンした治療によっても喘息のコントロールが維持できれば、その患者は新しい治療のステップによって重症度分類がなされる¹⁾。喘息のコントロールについてはGINA2006でコントロールの定義が提唱されている(表I-2-3)²⁾。

表I-2-1 治療前の臨床所見による喘息重症度の分類(成人)¹⁾

重症度 ¹⁾		ステップ1 軽症間欠型	ステップ2 軽症持続型	ステップ3 中等症持続型	ステップ4 重症持続型
喘息症状 の特徴	頻度	週1回未満	週1回以上だが 毎日ではない	毎日	毎日
	強度	症状は軽度で短い	月1回以上日常生活 や睡眠が妨げられる	月1回以上日常生活 や睡眠が妨げられる	日常生活に制限
				短時間作用性吸入 β ₂ 刺激薬頓用が ほとんど毎日必要	治療下でも しばしば増悪
	夜間症状	月に2回未満	月2回以上	週1回以上	しばしば
PEF FEV _{1.0} ²⁾	%FEV _{1.0} 、%PEF	80%以上	80%以上	60%以上80%未満	60%未満
	変動	20%未満	20～30%	30%を超える	30%を超える

- 1) いずれか1つが認められればそのステップと判断する。
- 2) 症状からの判断は重症例や長期罹患例で重症度を過少評価する場合がある。呼吸機能は気道閉塞の程度を客観的に示し、その変動は気道過敏性と関連する。

$$\%FEV_{1.0} = (FEV_{1.0} \text{測定値} / FEV_{1.0} \text{予測値}) \times 100, \quad \%PEF = (PEF \text{測定値} / PEF \text{予測値または自己最良値}) \times 100$$

表 I-2-2 現在の治療を考慮した喘息重症度の分類(成人)¹⁾

現在の治療における患者の症状	現在の治療ステップ			
	ステップ1	ステップ2	ステップ3	ステップ4
ステップ1:軽症間欠型相当 ●症状が週1回未満 ●症状は軽度で短い ●夜間症状は月に1~2回	軽症間欠型	軽症持続型	中等症持続型	重症持続型
ステップ2:軽症持続型相当 ●症状は週1回以上、しかし毎日ではない ●月1回以上日常生活や睡眠が妨げられる ●夜間症状が月2回以上	軽症持続型	中等症持続型	重症持続型	重症持続型
ステップ3:中等症持続型相当 ●症状が毎日ある ●短時間作用性吸入 β_2 刺激薬がほとんど毎日必要 ●週1回以上日常生活や睡眠が妨げられる ●夜間症状が週1回以上	中等症持続型	重症持続型	重症持続型	重症持続型
ステップ4:重症持続型相当 ●治療下でもしばしば増悪 ●症状が毎日 ●日常生活に制限 ●しばしば夜間症状	重症持続型	重症持続型	重症持続型	最重症持続型

表 I-2-3 GINA2006 におけるコントロールレベルの定義²⁾

	コントロール良好	コントロール不十分	コントロール不良
日中の症状	なし(週2回以下)	週2回超	「コントロール不十分」の項目週に3つ以上が当てはまる
活動の制限	なし	ある	
夜間早朝の症状	なし	ある	
発作治療薬の使用	なし(週2回以下)	週2回超	
呼吸機能 (PEF or FEV ₁)	正常範囲	<80%予測値もしくは自己最良値	
喘息増悪	なし	年に1回以上	週に1回

【引用文献】

- 1) 『喘息予防・管理ガイドライン2006』作成委員会:喘息予防・管理ガイドライン2006(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監修)P7, 協和企画, 東京, 2006
- 2) 大田 健監修:GINA2006《日本語版》, P52, 協和企画, 東京, 2006

b) 成人喘息重症度判定のための問診票

- 1 最近1ヶ月間における日中の喘息症状の有無
最近1ヶ月間では、日中に咳や、息切れ、胸苦しさ、または胸がゼイゼイヒューヒュー鳴る喘息症状がありましたか？
 - 1) 週に1回未満
 - 2) 週に1回以上だが毎日ではない
 - 3) 毎日

- 2 最近1ヶ月間に喘息の症状で夜に目覚めた経験の有無
 - 1) 月に2回未満
 - 2) 月に2回以上
 - 3) 週に1回以上
 - 4) ほぼ毎日

- 3 最近1ヶ月間に体を動かしている最中に喘息症状が出た経験の有無
 - 1) 週に1回未満
 - 2) 週に1回以上だが毎日ではない
 - 3) 毎日

- 4 最近1ヶ月間に喘息治療に吸入ステロイドを使用していましたか？
 - 1) はい
 - 2) いいえ

- 5 4ではいと答えた方のみ回答して下さい
吸入ステロイドの名前は何ですか？ ()
吸入ステロイドの剤型は？ (粉を吸い込むタイプ、シュッと霧で吸い込むタイプ)

- 6 4ではいと答えた方のみ回答して下さい
・吸入ステロイド薬は1日何回吸入していましたか？
(吸入/日、1日 回)
・使用している1吸入当たりの量に○をつけて下さい
(100 μ g、200 μ g/配合剤では100 μ g、250 μ g、500 μ g)

- 7 4ではいと答えた方のみ回答して下さい
吸入ステロイド薬の使用状況についてお答え下さい
 - 1) 毎日吸入していた
 - 2) 時々吸入していた (指示された量の何%位ですか？ _____%)
 - 3) 吸入していなかった

8 最近1ヶ月間の吸入ステロイド以外の喘息治療を以下から選択して下さい。

- 1) 長時間作用性 β_2 刺激薬 (配合剤、吸入、貼付、経口)
- 2) テオフィリン徐放製剤
- 3) ロイコトリエン受容体拮抗薬 (LTRA)
- 4) LTRA 以外の抗アレルギー薬
- 5) 名前は解らないが内服薬を定期的を使用
- 6) 名前は解らないが吸入薬あるいは内服薬を苦しいときのみ使用

質問1、2、3で治療前の臨床所見による喘息重症度を判定する。

表2-1と表2-2の喘息重症度の表を参照する。

質問4、5、6、7、8から現在の喘息治療のステップを判定する。

吸入ステロイドの用量から低用量(フルチカゾン 100-200 μ g/日相当)は軽症間欠型あるいは持続型(ステップ1あるいは2)、中用量(フルチカゾン 200-400 μ g/日相当)は中等症持続型(ステップ3)、高用量(フルチカゾン 400-800 μ g/日相当)は重症持続型(ステップ4)というのが目安となる。

上記質問1、2、3、4、5、6、7、8から現在までの治療を考慮した喘息重症度を、喘息予防・管理ガイドライン重症度分類表(表1-4)を参照にして決定する。次いで重症度に応じた喘息治療として、吸入ステロイドの用量から低用量(フルチカゾン 100-200 μ g/日相当)は軽症間欠型あるいは持続型(ステップ1あるいは2)、中用量(フルチカゾン 200-400 μ g/日相当)は中等症持続型(ステップ3)、高用量(フルチカゾン 400-800 μ g/日相当)は重症持続型(ステップ4)を目安に選択し、JGL2006に沿った段階的薬物療法を施行する。ガイドラインに沿った治療の実行に際しては、添付している Easy Asthma Program(EAP)が有用である。

注)・まず①患者自身に記入してもらう。

次に②担当医師による確認を行う。

①と②で差異があるか否かも検討する。

・自覚症状と呼吸機能(スパイロメトリー、PEF)との相関を検証する。

B. 小児

a) 重症度の判定基準

喘息の重症度は、ある期間にどの程度の症状が、どのくらいの頻度で起こったかを指標にして判定される。喘息の長期管理を行うには、比較的最近の発作状況によって重症度(発作型)を判定し、その重症度に適した治療薬を選択して改善を図る考え方は合理的である。

重症度区分は発作型と同一なものとして理解すると整理しやすい。発作型は間欠型、軽症持続型、中等症持続型、重症持続型と表現し、これをもって重症度を表現する。表 I-2-4 に治療前の臨床症状に基づく発作型分類と治療ステップを示す。

わが国の小児科における喘息重症度判定の設定は、GINA や JGL の重症度判定に比べると一段階程度の差が認められる。すなわち、成人の軽症間欠型は小児の軽症持続型、成人の軽症持続型は小児の中等症持続型、成人の中等症持続型は小児の重症持続型 1、成人の重症持続型は小児の重症持続型 2(難治性)に相当する。一段階のずれを生じた原因は、小児における季節性の軽い喘息を間欠型に分類したことと、重症持続型の薬物治療にもかかわらずコントロール不良で、経口ステロイド薬の隔日投与を要する症例は、小児科においては難治型と判断するのが妥当であるという考えによる。そのために GINA や JGL の重症度を表す軽症、中等症、重症持続型との整合性が得られていない(表 I-2-5)。

初診時にすでに種々の長期管理薬が処方されていることがあり、また、自施設において長期管理薬を処方した場合においても薬物治療によって症状・頻度が変化するので、喘息症状がコントロールされていない場合には、治療薬の影響を加味して重症度を再考し、適切な治療ステップに変更する必要がある。GINA の「日々の投薬内容と治療に対する反応による喘息の重症度分類」を踏襲して、JPGL においても「現在の治療ステップを考慮した重症度(発作型)の判断」を策定している(表 I-2-6)。

表 I-2-4 治療前の臨床症状に基づく発作型分類と治療ステップ(小児)

発作型	症状程度ならびに頻度	治療ステップ
間欠型	<ul style="list-style-type: none">年に数回、季節性に咳嗽、軽度喘息が出現するときに呼吸困難を伴うこともあるが、β_2刺激薬の頓用で短期間で症状は改善し、持続しない	ステップ 1
軽症持続型	<ul style="list-style-type: none">咳嗽、軽度喘息が 1 回/月以上、1 回/週未満ときに呼吸困難を伴うが、持続は短く、日常生活が障害されることは少ない	ステップ 2
中等症持続型	<ul style="list-style-type: none">咳嗽、軽度喘息が 1 回/週以上、毎日持続しないときに中・大発作となり日常生活が障害されることがある	ステップ 3
重症持続型 1	<ul style="list-style-type: none">咳嗽、軽度喘息が毎日持続する週に 1-2 回、中・大発作となり日常生活や睡眠が障害される	ステップ 4-1
重症持続型 2	<ul style="list-style-type: none">重症持続型に相当する治療を行っても症状が持続するしばしば夜間の中・大発作で時間外受診し、入院を繰り返す、日常生活が制限される	ステップ 4-2

表 I-2-5 JPGL2002, GINA2002, JGL2006 の重症度(発作型)の分類の対比

発作型	治療ステップ	JPGL2005 小児	JGL2003 成人	GINA2002 小児・成人
間欠型	ステップ1	症状: 軽い症状数回/年 短時間作用性 β_2 刺激薬類用で 短時間で改善し、持続しない	症状: 軽・短1回/週未満 夜間症状: 1-2回/月 PEF: $\geq 80\%$ 変動率: <20%	症状: 軽1回/週未満 夜間発作: ≥ 2 回/月 PEF: $\geq 80\%$ 変動率: <20%
軽症持続型	ステップ2	症状: 軽1回/月-1回/週 ときに呼吸困難、日常生活障害 は少ない	症状: 1回/集-1回/日 日常生活障害: ≥ 1 回/月 夜間発作: ≥ 2 回/月 PEF $\geq 80\%$ 変動率: 20-30%	症状: 1回/週-1回/日 日常生活に影響あり 夜間発作: ≥ 2 回/月 PEF: $\geq 80\%$ 変動率: 20-30%
中等症持続型	ステップ3	症状: 軽1回/週-1回/日 ときに大・発作となり日常生 活が障害される	症状: 毎日 短時間作用性 β_2 刺激薬をほぼ 毎日 日常生活・睡眠が障害される: ≥ 1 回/週 PEF: 60-80% 変動率: $\geq 30\%$	症状: 毎日 短時間作用性 β_2 刺激薬を毎日 日常生活・睡眠に影響 夜間症状: ≥ 1 回/週 PEF: 60-8% 変動率: >30%
重症持続型	ステップ4-1	重症持続型1(ステップ4-1) 症状: 毎週に1-2回大・中発 作となり日常生活が障害される	治療下でもしばしば悪悪 症状: 毎日 日常生活に制限 しばしば夜間発作 PEF: <60% 変動率: $\geq 30\%$	症状: 毎日 日常生活に制限 夜間発作頻繁 短時間作用性 β_2 刺激薬を毎日 PEF: $\leq 60\%$ 変動率: >30%
重症持続型2	ステップ4-2	ステップ4-1の治療を行っても 症状が持続する しばしば病院内受診し、入院 を繰り返す 日常生活に制限		

表 I-2-6 現在の治療ステップを考慮した重症度(発作型)の判断

患者の症状・頻度(治療ステップ)	現在に治療ステップ			
	ステップ1	ステップ2	ステップ3	ステップ4
間欠型(ステップ1) ・年に数回、季節性に咳嗽、軽度喘息出現 ・ときに呼吸困難を伴うが、 β_2 刺激薬類用 で短時間で症状改善し、持続しない	間欠型	軽度持続型	中等症持続型	重症持続型
軽症持続型(ステップ2) ・咳嗽、軽度喘息が1回/月以上、1回/週未満 ・ときに呼吸困難を伴うが、持続性は短く、 日常生活が障害されることは少ない	軽度持続型	中等症持続型	重症持続型	重症持続型
中等症持続型(ステップ3) ・咳嗽、軽度喘息が1回/週以上。毎日は持続 しない ・ときに中・大発作となり日常生活や睡眠が 障害されることがある	中等症持続型	重症持続型	重症持続型	重症持続型 (難治・最重症)
重症持続型(ステップ4-1) ・咳嗽、喘息が毎日持続する ・週に1-2回、中・大発作となり日常生活や 睡眠が障害される	重症持続型	重症持続型	重症持続型	重症持続型 (難治・最重症)

b) 個別の治療戦略

気管支喘息はheterogeneousな疾患であり、個々の患者においてその症状形成の原因が異なると言っても過言ではない。しかし、その多様性を把握することは困難である。例えば抗ロイコトリエン受容体拮抗薬が有効な患者群と無効な患者群が存在する。これらの多様性を試験管内の実験系で分類することは不可能である。今後多くの症状形成因子が判明できれば、それに沿った治療、いわゆるテーラーメード医療を実現することが可能となる。

c) 小児気管支喘息重症度判定のための問診表

別紙に示した問診表により、現在の重症度、さらに重症度に応じた治療法を決定する。

表 I-2-7 小児喘息重症度判定のための問診表(2歳以上)

1. 最近1ヶ月間における喘息症状がありますか？
最近1ヶ月間では、日中に咳や、胸苦しさ、または胸がゼイゼイ、ヒューヒュー鳴る喘息症状がありましたか。
 - 1) 最近1ヶ月はないが、年に数回、季節性にある
 - 2) 月に1回はあるか、週に1回未満
 - 3) 週に1回以上だが毎日ではない
 - 4) 毎日
2. 最近1ヶ月間に喘息により日常生活がうまくいかないことがありますか？
 - 1) ない
 - 2) 少ない
 - 3) 毎日ではない
 - 4) 毎日
3. 最近1ヶ月間に運動時に喘息症状が出たことがありますか？
 - 1) 週に1回未満
 - 2) 週に1回以上だが毎日ではない。
 - 3) 毎日
4. 最近1ヶ月間に喘息治療に吸入ステロイドを使用していましたか？
 - 1) はい
 - 2) いいえ
5. 4.ではいと答えた方のみ回答して下さい
吸入ステロイドの名前は何ですか？(製品名：)
吸入ステロイドの種類は何ですか？
 - ・粉を吸い込むタイプ
 - ・シュツと霧で吸い込むタイプ
 - ・ネブライザーで液体を吸い込むタイプ

6 4ではいと答えた方のみ回答して下さい

・吸入ステロイド薬は1日何吸入していましたか？

(吸入/日、1日 回)

・使用している1吸入当たりの量に○をつけて下さい

(50 μ g、100 μ g、200 μ g/配合剤では100 μ g、250 μ g、500 μ g)

7 4ではいと答えた方のみ回答して下さい

吸入ステロイド薬の使用状況についてお答え下さい

1) 毎日吸入していた

2) 時々吸入していた (指示された量の何%位ですか? _____%)

3) あまり吸入していなかった

8 最近1ヶ月間の吸入ステロイド以外の喘息治療を以下から選択して下さい

1) 気管支拡張薬

2) 抗アレルギー薬 (製品名: _____)

3) 名前は分からないが内服薬を定期的の使用

4) 名前は分からないが吸入薬を苦しい時のみ使用

5) 貼付薬を使用している

質問1～3で現在の臨床所見による喘息重症度を判定する

喘息予防・管理ガイドライン(JGL2006) p7(表1-4)の長期管理薬の表を参照する

質問4～8から現在の喘息治療のステップを判定する

喘息予防・管理ガイドライン(JGL2006) p105(表7-4)の長期管理薬の表を参照する

上記質問1～8から現在までの治療を考慮した喘息重症度を、小児気管支喘息治療・管理ガイドライン(JPGL2005)の重症度分類表(表2-1、2-3)を参照して決定し、重症度に応じた喘息治療を小児気管支喘息治療・管理ガイドラインの段階的薬物療法に従い行う。

注) まず①患者自身に記入してもらう

次に②担当医師による確認を行う

①と②で差異があるか否かも検討する。

d) 自己管理のための指標

気管支喘息のコントロールの程度はしばしば保護者によってなされるが、その際に用いられるのは症状日誌である。しかし、客観性に乏しいとの指摘がある。また、客観的指標としてピークフローメーターが用いられるが必ずしも広くは用いられていない。

近年、小児でも症状の点数化によりそのコントロールの程度が試みられている。添付している小児用のAsthma Control Testが作成されたので、その使用・普及による効果が期待される。

e) 早期治療指針

前述のように本邦では小児気管支喘息の治療にあたってGINA やJGLよりも重症度を1段階上げて設定している。それにより症状から重症度を決め、それに従って長期管理を進めてゆけば早期(治療)介入(early intervention)につながってゆく。それゆえ小児気管支喘息の乳児期の早期診断とそれへの対応、さらにはそれ以降の発症でも漫然と対症療法に終始するのではなく、計画的かつ長期にわたる治療方針を計画することが重要である。

[参考文献]

小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2005 (JPGL2005). 森川昭廣、西間三馨 監修. 日本小児アレルギー学会 作成. 協和企画. 東京. 2005.

3. 早期治療の指針

A. 成人

早期治療を考える場合には、発症早期からの治療という時間的な視点と軽症からの治療という重症度の視点という2点から考える必要がある。

a) 発症早期からの治療という時間的な視点の早期治療

喘息の発症形式としては、喘息か否かの診断がなかなかつかないままに発症する場合(早期診断基準の必要性)と急激な発作で発症するなど、発症時から重症な場合がある。

1) 喘息か否かの診断がなかなかつかないままに発症する場合(早期診断基準の必要性)

当然のことながら、的確な早期診断が最も重要である。

i) 治療的診断という視点からの早期治療

1. 症状出現時の短時間作用性 β_2 刺激薬(SABA)の使用による症状(咳、喘鳴、呼吸困難)、呼吸機能(FEV₁、PEF)の改善の有無

2. 徐放性テオフィリン製剤の一定期間(1~2週間程度)の定時使用による症状(咳、喘鳴、呼吸困難)、呼吸機能(FEV₁、PEF)の改善の有無

ii) 喘息と診断がついた場合の早期治療

症状、呼吸機能から患者の重症度を判定し、下記2)の視点での治療法を適応して治療開始する。

2) 急激な発作で発症するなど、発症時から重症な場合

JGL2006における重症度に対応した段階的治療法(表I-3-1)を適応しての治療を行う。

b) 軽症からの治療という重症度の視点からの早期治療

1) 軽症間欠型

JGLの重症度に対応した段階的治療法(表3-1)では、ステップ1(軽症間欠型)においては、「一般に長期管理薬を必要としない。喘息症状があるときに短時間作用性 β_2 刺激薬を吸入ないし頓用する。短時間作用性テオフィリン薬の頓用でもよい。喘息症状がやや多いとき(たとえば2週間に1回以上)、また、血中/喀痰中に好酸球増加がみられ、気道炎症が示唆されるときは吸入ステロイド薬(低用量)、テオフィリン徐放製剤、ロイコトリエン受容体拮抗薬、DSCG、抗アレルギー薬のいずれかの連用を考慮する。運動誘発気管支収縮(EIB)がある患者は、運動前に短時間作用性 β_2 刺激薬吸入、DSCG吸入、ロイコトリエン受容体拮抗薬の投与を行う。」となっている。

具体的には、

① 吸入ステロイド薬(低用量)：

キュバル(BDP-HFA)、オルベスコ(CIC-HFA)、フルタイド(FP-HFA、FP-DPI) 100 μ g/日
パルミコート(BUD-DPI) 200 μ g/日 いずれかの常用

② テオフィリン徐放製剤：

テオドール、テオロング、スローピッド 400~800mg 2X
ユニフィル、ユニコン 200~600mg 2X いずれかの常用