

## 特集

藤田医科大学での  
呼吸器アレルギー診療

今泉和良\* 磯谷澄都\*\*

## はじめに

呼吸器内科としてのアレルギー診療  
—この5年間を振り返って—

藤田医科大学病院は、40の診療科と国内最多の病床数1,376床を有し、“我ら、弱き人々への無限の同情心もて、片時も自己に驕ることなく医を行わん”という病院理念のもと、先進医療の推進、医療の国際化と共に地域医療と災害医療への貢献を病院の大きな柱の一つとして取り組んでいる。地域医療にも大きく注力する中で、尾張東部医療南側を中心に多くのアレルギー疾患の患者の診療にもあたっている。当院では、呼吸器内科、皮膚科、小児科、耳鼻科、眼科、救急総合内科でアレルギー疾患を主として診療するが、本稿では当院を代表する形で、呼吸器内科のアレルギー診療の状況を一例として述べる。

当院の呼吸器内科には、2023年5月時点でアレルギー学会員が13名在籍しており、そのうち7名がアレルギー専門医を取得している。また筆者2名を含む4名がアレルギー学会指導医である。

—Key words—

COVID-19, 気管支サーモプラスティ, アスピリン喘息

\* Kazuyoshi Imaizumi : 藤田医科大学 医学部 呼吸器内科学教授

\*\* Sumito Isogai : 藤田医科大学 医学部 呼吸器内科学准教授

呼吸器領域のアレルギー疾患として気管支喘息・間質性肺疾患を中心に診療・研究を進めている。

## 1. COVID-19と我々のアレルギー診療

2018年からの5年間に健康・医療の領域で最も大きなインパクトを与えたものは、何といてもCOVID-19であり、この未曾有のウイルスパンデミックの前後で社会の仕組みや仕事のやり方などは随分変化した。医療者だけでなく、患者のほぼ全員がマスクをきっちりするようになったし、COVID-19が5類相当感染症に再分類された2023年5月以降も、来院する患者にマスク装着を原則求めている医療機関も多いと思われる。医学的には、特に初期COVID-19の高い死亡率が最もインパクトがあったが、後遺症の問題や、ごく稀ながら確実に存在するワクチンによる副反応の問題など、今なお未解決な問題が残っている。インフルエンザなど他のウイルスの流行がパンデミックの間は全く見られなくなったり、5類になり人的交流の再開された途端に季節など関係なく流行したり、正確な理由も不明なまま、人類はまだまだCOVID-19に振り回されていると言える。

翻って喘息治療とCOVID-19のパンデミックを振り返ると、この流行期間に喘息の急性増悪頻度は増加しておらず、むしろ減少傾向であった。これは世界的な現象として報告されており<sup>1)</sup>、人々の行動様式と喘息悪化の要因は大きく結びついていることを示しており興味深い。また総

じて喘息やアトピー、アレルギー性疾患が関係する type 2 の炎症は COVID19 の病態に protective に働くことも示唆されていて<sup>2)</sup>、パンデミックの期間に重症喘息かつ重症 COVID-19 で入院した症例は当院でも経験しなかった。パンデミックの当初は、ICS (inhaled corticosteroid (吸入ステロイド薬)) のシクレソニドにウイルス増殖抑制効果が報告されて臨床試験も行われたが、COVID-19 の症状やウイルス排除には効果を示さないことが証明されるなど<sup>3)</sup>、喘息に関連することだけでも世界中で驚嘆すべき数の研究・論文が報告され、臨床現場は次々と流れてくる最新の情報に右往左往した感もあった。

また、COVID-19 パンデミック期間に我々が感染拡大を懸念した呼吸器アレルギー関連の検査に、肺機能検査と気管支鏡検査がある。肺機能検査については一部の医療機関では、パンデミック期間中、全面的に停止あるいは大幅な制限を行っていたところもあると聞き及んでいるが、当院では検査技師及び検査部の全面的な協力と感染対策の徹底を図りながら、必要とされた肺機能検査はほぼ通常通り実施された。COVID-19 感染者あるいは疑い、濃厚接触者は適宜延期して対応したが、それ以外では検査時間が長くないような配慮はされたものの、喘息、COPD 診断、及び術前の呼吸機能スクリーニング、気道可逆性試験、気道過敏性試験、アスピリン負荷試験などは、ほぼ通常通り検査は継続された。

しかし後述するように、アスピリン負荷試験については、元来他医療機関や他診療科からの紹介が中心であったこともあり、コロナパンデミック中の試行症例数は減少したが、他のルーチン検査についての減少はわずかであった。もちろん検査を介しての院内感染は皆無であり、当院のコメディカル部門・感染対策室など病院の底力の高さには脱帽である。気管支鏡検査についてはパンデミックの早い時期から入院あるいは検査前症例の PCR 検査が導入されてスクリーニングを行うことで、こちらもほぼ通常通り検査を継続した。数例はスクリーニングで無症状の COVID-19 感染者が発見され検査が延期されたが、

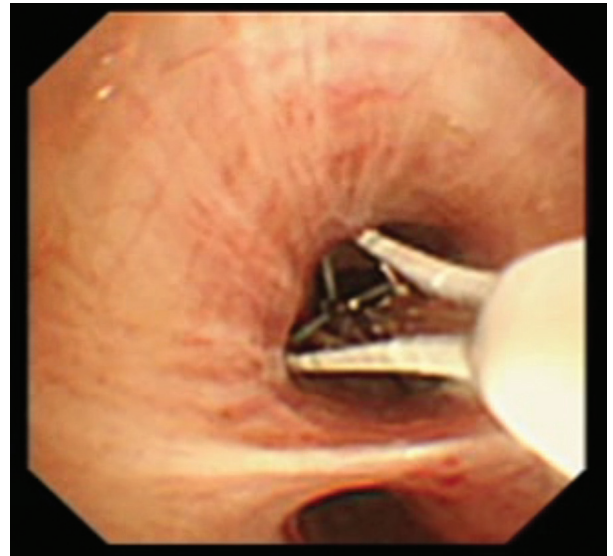


図1 気管支サーモプラスティ

それ以外には後述のように気管支サーモプラスティを当院でも積極的に取り組んでいたため、このパンデミックの時期にも一部必要な症例には施行できた。

現在は、SARS-CoV-2 の引き起こす病態自体の重症度が低下したこともあり、気管支鏡検査も N95 マスク、フェイスシールドなど標準予防策で対応している。このように COVID-19 のパンデミックは幸いにも当院の呼吸器アレルギー診療に限って言えば、あまり負の影響を与えなかったと言えよう。

## 2. 重症喘息の治療の変化 Biologics の普及と気管支サーモプラスティ

当院では、重症・難治性喘息の治療として内視鏡を用いた治療法である気管支温熱療法(気管支サーモプラスティ)を積極的に行なってきた。この治療法は、気管支鏡を用いて鉗子チャンネルを通したカテーテルを気管支壁に押し当てて熱エネルギーを加えることで、難治性気管支喘息症例にみられる平滑筋肥厚を減少させる非薬物療法である(図1)。2014年に我が国でも保険適用となり、多くの施設で施行された。一部の症例では著明な効果が認められ、難治性喘息の有

望な新規治療法として期待された。実際に、最近の我が国でのリアルワールドデータをまとめた報告<sup>4)</sup>でも、喘息の症状を改善し増悪を減少させることが確認されている。また、副作用の面からも一時的な喘息悪化や気管支周囲の浸潤影出現、稀に感染症の報告はあるものの、長期にわたるデータでも気管支・肺の構造を変化させるような有意な変化はないことが報告されている<sup>5)</sup>。

しかし、気管支サーモプラスティはこの5年間で施行症例数は次第に減少しており、2023年度の当院での施行症例はなかった。これは、難治性喘息に対する生物学的製剤(Biologics)の登場と普及によるものが一因であると考えられる。最近のメタアナリシスでも、Biologicsと気管支サーモプラスティの効果は同等であることが報告されているが<sup>6)</sup>、Biologicsはなんと言っても皮下注射であり、その投与方法(治療法)の簡便さは圧倒的である。経済的負担も短期的にみた場合には、気管支サーモプラスティもBiologicsも大きな差はない。また気管支サーモプラスティは内視鏡治療に比較的慣れた施設での施行が必須になるが、Biologicsは特別な技術や設備は必要ない。

このため、難治性喘息の第一選択としてBiologicsが選択されることは避け難いことでもあろう。T2炎症に対する分子標的薬である抗IgE抗体、抗IL5抗体、抗IL5受容体抗体、抗IL4受容体 $\alpha$ 抗体に加え、気道上皮が産生するTSLPの抗体も市場投入されたことで、幅広い難治性喘息が対象となり得るようになった。Biologicsは、主としてT2炎症のカスケードの中で重要な役割を果たすサイトカイン・抗体の阻害をするものであるが、症例によっては非常に効果が高く副作用の少ない薬剤であるだけに、臨床現場では必ずしもT2炎症の特に強い症例のみに限定して使用されるというよりも、広く難治性喘息症例の治療として考慮されている傾向は否定できない。そうなると、気管支サーモプラスティの適応となるのはBiologics不応性の症例に次第に限定してくることは避けられぬことである。

これに追い打ちをかけるように2023年5月に

発表されたのが、Alair 気管支サーモプラスティシステム<sup>®</sup>の製造販売元のボストン・サイエンティフィックからの製造終了のお知らせである。2023年末をもって製造を終了する旨の通達があり、実質的に今後気管支サーモプラスティ治療の新たな実施は不可能となった。しかし、Biologicsとは全く別の機序で効果を発揮するこの治療法は、Biologics不応症例の重要な治療alternativeであり、現在も、後ろ向き症例研究ではあるが、有効性、安全性を示唆する報告が発表されていることから、再開を強く待ち望みたい。

### 3. アスピリン喘息[NSAIDs(非ステロイド系解熱鎮痛薬)不耐症]の診断；アスピリン負荷試験

我々の施設では、アスピリン喘息(NSAIDs不耐症)の診断検査であるアスピリン負荷試験を以前より行っている。NSAIDs過敏喘息(いわゆるアスピリン喘息；NSAIDs exacerbated respiratory disease；N-ERD)は、成人発症の喘息の数%を占めるとされ決して稀な病態ではなく、重症難治性喘息の一因となり得る。詳細な病態、発症原因は不明であるが、基本的な病態がプロスタグランジン(PG)E<sub>2</sub>の産生低下と考えられており、シクロオキシゲナーゼ(COX)1を阻害するNSAIDsに広く反応して重篤な喘息発作を生ずる。このため、外科手術後など他疾患での鎮痛剤使用などで突発的な発作を呈する注意すべき疾患である。また、N-ERDの症例は難治性喘息であることも多いので、難治性あるいは慢性症状を有している喘息患者が鎮痛剤を使用する際にNSAIDsが使用できるかどうかを判定することは非常に重要である。現在のところ、診断のゴールドスタンダードはアスピリン内服試験であるが、リスクを伴う試験であること、陽性判定は時に難しいこともあることから、医師、検査技師、看護師の経験を積んだチームでの施行が必要である。当院で行なっているアスピリン負荷試験の実際を示す(図2)。これらは谷口らの報告を改変して行なっているものである<sup>7)</sup>。



ASA (アスピリン)内服負荷試験			
負荷時刻	第 1 日目(入院日)	2 日目	3 日目
AM 9 : 30	(入院時検査 /placebo)	ASA 15mg	ASA 120mg
PM 12 : 00	placebo	ASA 30mg	ASA 240mg
PM14 : 30	placebo	ASA 60mg	ASA 480mg

谷口正実 アレルギー-2009 : 581 ; 87-96. を改変

- 1) 1 秒量が基準値の 20%以上低下
- 2) 1 秒量が基準値の 15%以上の低下, ならびに気管支外症状(鼻閉, 鼻汁, 顔面紅潮, 結膜充血など)を認めた場合
- 3) 1 秒量が低下しなくても下記のような症状を認め, 12 点以上の場合陽性と判断する
- ①から⑥の気管支外症状 6 項目を 0 から 4 に点数化し, 24 点満点中 12 点以上を陽性と判断する。

① rhinorrhea
② nasal congestion
③ redness of the face and the upper chest
④ ocular injection and/or periorbital swelling
⑤ nausea
⑥ stomach cramps

図2 当院でのアスピリン内服負荷試験

当院では, COVID-19 パンデミック前には年間 7~8 例ほどの負荷試験を行っていたが, パンデミックに入った 2020 年からの 2 年間には年間 1 例程度まで減少した。他院からの紹介, 他科からの紹介が激減したことが一因であるが, 2022 年度からは徐々に回復しており, 2023 年度には以前の検査数に回復してきた。アスピリン負荷試験については上述のように入院で行なっているので, コロナ禍の時期には病棟内のクラスターの発生や各種報道の影響もあり, 入院自体がコロナ感染リスクと捉えられてしまった時期もあったため, 紹介症例数は減少したものと推察している。

## おわりに

藤田医科大学での呼吸器アレルギー診療について, 2018 年からのおよそ 5 年を振り返った。医療は地球規模の環境変化(気候変動, 世界的感染症など)と人間社会の変化(新しい薬剤の登場, 経済の動向など)に大きく影響されうることを, 我々はこの短期間で如実に体感することができた。疾患あるいは治療手技は環境に応じて変化

し得るので, 常に最新の情報, 知識の刷新が必要であることを実感する。

## 文 献

- 1) Chan AHY, et al : Effect of the COVID-19 pandemic on asthma exacerbations in New Zealand : An interrupted time series analysis. J Allergy Clin Immunol Glob. 2023 ; 26 : 100157.
- 2) Christa McPhee et al : The SARS-CoV-2 pandemic and asthma : What we have learned and what is still unknown. J Allergy Clin Immunol. 2023 ; in press.
- 3) Clemency BM et al : Efficacy of inhaled ciclesonide for outpatient treatment of adolescents and adults with symptomatic COVID-19 : A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med. 2022 ; 182 : 42-49.
- 4) Akaba T, et al. Reduced asthma exacerbations in adult patients treated with bronchial thermoplasty. J Allergy Clin Immunol Pract. 2023 ; 11 : 3076-3083.
- 5) Chaudhuri R, et al. Safety and effectiveness of bronchial thermoplasty after 10 years in patients with persistent asthma (BT10+) : a follow-up of three randomised controlled trials. Lancet Respir Med. 2021 : 30408-30412.
- 6) Fong K, et al. Comparing bronchial thermoplasty with biologicals for severe asthma : systematic review and network meta-analysis. Respir Med. 2023 ; 216 : 107302.
- 7) 谷口正実 アレルギー実践講座気道過敏性検査とアスピリン負荷試験の実際. アレルギー-2009 ; 581, 87-96.