

特集

愛知医科大学病院呼吸器・アレルギー内科における 診療のトピックス

伊藤 理*

内容紹介

呼吸器は、アレルギー疾患の病態における、重要な標的臓器である。アナフィラキシーや気管支喘息の増悪では、高度な気道狭窄を来し、速やかに治療しなければ死に至る可能性がある。近年増加しつつある疾患として、種々の薬剤に起因する薬剤性肺障害が挙げられる。本稿では、愛知医科大学病院が、愛知県アレルギー疾患医療拠点病院として活動してきたこの5年間を振り返り、呼吸器に関連する話題として、特に新型コロナウイルス感染症流行、難治性気管支喘息治療薬における生物学的製剤、薬剤性肺障害の3つに焦点をあて、紹介する。

はじめに

愛知医科大学病院(以下、当院)は、「愛知県アレルギー疾患医療拠点病院」に指定された6病院の一つとして、アレルギー疾患対策の中心的な役割を担ってきた。当院では、小児科、皮膚科、耳鼻咽喉科・頭頸部外科、眼科、呼吸器・アレルギー内科など、アレルギー疾患に直接関わる診療科が、他の診療科と互いに協力しながら、多職種連携下

の診療に取り組んでいる。加えて、アナフィラキシーや気管支喘息重積発作など救急診療を要する症例については、救命救急科の強力なサポートが得られている。救急医療用ヘリコプター(ドクターヘリ)で患者を搬送することも可能な診療体制を備えている。

当院は、アレルギー疾患に関連する研究と教育、専門家育成も行っている。愛知県が主催する活動としては、愛知県アレルギー疾患医療拠点病院連携会議および愛知県アレルギー疾患医療連絡協議会に参加し、愛知県民に向けたアレルギー講演会およびアレルギー研修会では講師を務めてきた。これらの活動を通じて、アレルギー疾患を持つ患者、愛知県民、医療系学生や医療従事者にとって、アレルギー疾患の病状改善や、疾患についての理解度向上につながる一助となるならば幸いである。

本稿では、筆者の主宰する呼吸器・アレルギー内科の活動を中心に、アレルギー疾患診療に関連した話題を取り上げる。まず、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)流行期を振り返り、続いて、生物学的製剤を用いた成人難治性気管支喘息治療、最近増加しつつある薬剤性肺障害に焦点を当て、症例を提示して概説する。

I. 新型コロナウイルス感染症診療における愛知医科大学の取り組み

愛知県アレルギー疾患医療拠点病院に指定されて以降の過去5年の間に、我々は未曾有の呼吸器感染症、COVID-19の大流行を経験した。当院も、

—Key words—

気管支喘息、生物学的製剤、難治性喘息、薬剤性肺障害、薬剤アレルギー

*Satoru Ito: 愛知医科大学医学部内科学講座(呼吸器・アレルギー内科)教授

行政ならびに他医療機関との協力および連携の下、2020年の流行初期から、感染患者の入院受け入れと治療を行った。人工呼吸器治療を含めた、集中治療を要する重症患者の受け入れに関しては、救命救急科が中心的な役割を果たしてきた。当院に転院搬送されたCOVID-19肺炎患者の中には、病状が急速に悪化し、ECMO (extracorporeal membrane oxygenation; 膜型人工肺)の装着が必要になる例、不幸な転帰に至る例も少なくなかった。感染流行第2波において、ECMOの併用により救命し得た1症例を経験し、報告した¹⁾。

愛知県が、COVID-19入院診療の専門病院として、岡崎市に開設した県立愛知病院には、2020年10月の設立時から2023年3月まで、継続して医師を派遣した。愛知医科大学(以下、本学)から派遣された呼吸器科医は、名古屋大学、名古屋市立大学、藤田医科大学から派遣された医師とともに、疾患と入退院の管理全般に関する重責を担った。2022年4月から2023年3月の1年間は、山口悦郎(本学名誉教授)が県立愛知病院長を拝命した。愛知病院のスタッフ、行政ならびに県内各医療機関の協力により、無事難局を乗り越えることができた。

効果的なワクチンや抗ウイルス薬の開発により、COVID-19患者の死亡率や重症化率は低下したものの、感染者数が爆発的に増加したことに伴い、COVID-19後遺症が世界的な臨床課題となった。本学では、馬場研二(当時本学メディカルクリニック所長・教授、現呼吸器・アレルギー内科特命教授)が中心となり、社会問題となった当初からCOVID-19後遺症に関する専門外来診療を行ってきた。馬場は、わが国のCOVID-19後遺症診療における代表者の一人であり、「新型コロナウイルス感染症(COVID-19)診療の手引き 別冊 罹患後症状のマネジメント」の編集に、初版から現在の第3.0版²⁾まで、継続して携わっている。

II. 新型コロナウイルス感染症流行期のアレルギー疾患診療

COVID-19流行は、アレルギー疾患診療、特に気管支喘息診療に大きな影響を与えてきた。流行

初期は、ウイルスが強毒株であった上に、迅速に診断する検査法も普及しておらず、ワクチンも未開発の状況であった。そのため、COVID-19もしくは感染が疑われる患者に対しては、喘息増悪時にネブライザー使用を避けざるをえない状況が続いた。日本呼吸器学会等からの指針、「喘息予防・管理ガイドライン2021」³⁾や「アレルギー総合ガイドライン2022」⁴⁾にも、感染が疑われる場合は呼吸機能検査を避ける、と記載されたこともあり、当院でも呼吸機能検査や呼気一酸化窒素濃度測定の件数は激減した。一方で、マスク着用が普及していた間は、アレルゲン吸入曝露や呼吸器ウイルス感染を防止、減らす効果もあったため、喘息増悪により救急外来を受診したり、入院する患者数は抑制された。

COVID-19の「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」上の位置づけが、2023年5月に第5類に引き下げられた。以降は、呼吸機能検査やネブライザー使用など、通常の呼吸器診療が行い易い環境になっている。一方で、インフルエンザウイルスやRSウイルスなどの感染流行が、喘息増悪による受診や入院につながっている。

III. 生物学的製剤による難治性喘息治療

アレルギー疾患医療拠点病院の活動が始まってからの5年間で、気管支喘息の診療において、“treatable traits”(治療可能な形質・特徴)⁵⁾と“clinical remission”(臨床的寛解)⁶⁾という、治療目標に関する概念が話題となってきた。喘息治療の基本は、ICS (inhaled corticosteroid; 吸入ステロイド薬)であり、ICSと吸入長時間作用性気管支拡張薬、特にLABA (long-acting β_2 -adrenergic receptor agonist; 長時間作用性 β_2 刺激薬)の配合剤が、治療薬として普及している。2020年以降の話題として、ICSとLABAに、LAMA (long-acting muscarinic acetylcholine receptor antagonist; 長時間作用性抗ムスカリン性アセチルコリン受容体拮抗薬)を配合した、トリプル製剤の登場が挙げられる^{3,4)}。トリプル製剤等を含めた薬物治療を行っても、十分コントロールでき

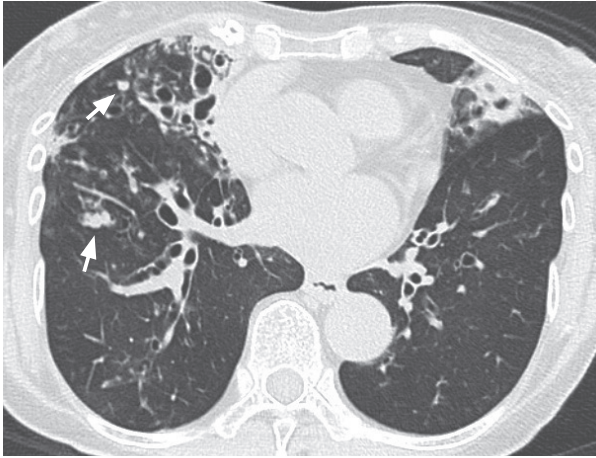


図1 アレルギー性気管支肺アスペルギルス症の胸部 CT 画像
右肺中葉および左肺舌区を中心とした気管支拡張を認める。
白矢印は気管支内を占有する粘液栓を示す。

ない難治性喘息においては、増悪などを契機に経口ステロイド薬が使用され、連用せざるを得ないこともある。経口ステロイド薬の減量や中止、喘息増悪の抑制、臨床的緩解への到達のために、生物学的製剤の効果が期待されている^{3,4,7)}。我が国で喘息治療薬として認可されている生物学的製剤には、抗IgE抗体薬オマリズマブ(ゾレア®)、抗IL-5抗体薬メポリズマブ(ヌーカラ®)、抗IL-5受容体 α 抗体薬ベンラリズマブ(ファセンラ®)、抗IL-4受容体 α 抗体薬デュピルマブ(デュピクセント®)、抗TSLP抗体薬テゼベルマブ(テゼスパイア®)の5剤がある。これらのうち、この5年間に、2018年デュピルマブと2022年テゼベルマブが新たに加わった。

当院でも、難治性喘息の治療のためにこれら生物学的製剤を導入し、効果を得てきた。ABPA (allergic bronchopulmonary aspergillosis；アレルギー性気管支肺アスペルギルス症)を合併した難治性喘息に対し、ベンラリズマブが奏効した症例を紹介する。

喫煙歴の無い80歳代女性で、気管支喘息発症後約45年経過していた。他院でICS/LABA配合剤(ブデソニド/ホルモテロール配合剤シムビコート®)の吸入治療を行っていたが、病状が安定せず、プレドニゾロン10mg/日が追加された。呼吸困難が悪化したため、当院を紹介され、喘息増悪として緊急入院となった。入院時の胸部CT

所見(図1)では、両側の気管支拡張に加え、粘液栓と考えられる陰影を認めた。血液検査では、白血球数 $15,700/\mu\text{L}$ 、好酸球数 $1,727/\mu\text{L}$ と好酸球増多を認め、IgE 4240 IU/mL と高値、アスペルギルスに対する特異的IgEはクラス5と強陽性であった。喀痰培養で*Aspergillus fumigatus*が検出され、血清中のアスペルギルスに対するIgG抗体が陽性であったことから、ABPAと診断した。入院後、喘息増悪に対してプレドニゾロンを増量し、症状が改善したため退院となったが、プレドニゾロン10mg/日が必要なことに加え、ステロイド内服下でも血中好酸球数 $1,000/\mu\text{L}$ 以上が続いた。そのため、ベンラリズマブ注射を導入したところ、好酸球数は $0/\mu\text{L}$ となり、自覚症状と呼吸機能も改善し、プレドニゾロンを減量、中止することができた。

IV. 薬剤性肺障害

薬剤性肺障害とは、「薬剤を投与中に起きた呼吸器系の障害の中で、薬剤と関連があるもの」と定義される⁸⁾。死に至るような重篤な有害事象を起こしうる病型としては、薬剤性間質性肺炎や肺胞出血が重要である。抗癌剤、関節リウマチ治療薬、漢方薬、インターフェロン、アミオダロンなどが、薬剤性間質性肺炎を引き起こす可能性がある薬剤として知られている⁸⁾。悪性腫瘍に対する新たな治療薬である、分子標的薬や免疫チェック

ポイント阻害薬(抗PD-1抗体, 抗PD-L1抗体, 抗CTLA-4抗体)による薬剤性間質性肺炎の併発や報告例が増加している。当院でも, 薬剤性肺障害例を数多く経験してきた。最近話題となっている薬剤のうち, 2種類を取り上げ, 紹介する。

Poly ADP-ribose polymerase (PARP)を選択的に阻害し, 細胞増殖に必要なDNAの修復を妨げることで抗腫瘍効果を発揮する, 新たな経口分子標的薬PARP阻害薬が開発され, 普及してきた。わが国では, オラパリブ(リムパーザ®)は卵巣癌, 乳癌, 前立腺癌, 膵癌に, ニラパリブ(ゼジューラ®)は進行卵巣癌のみに適応がある。

我々は, ニラパリブにより, アレルギー機序を介して発症した薬剤性間質性肺炎例を経験した⁹⁾。本症例は, 卵巣癌に対してニラパリブを開始した5か月後に, 貧血を主とする骨髄毒性が先行し, 肺障害を発症した。薬剤中止後も肺病変は更に進行したが, 幸いにもステロイド治療により軽快した⁹⁾。今後, PARP阻害薬が複数の癌種に適応が広がることや, 免疫チェックポイント阻害薬と併用されることが予想されており, 薬剤性肺障害を併発する症例が増加することが見込まれる。PARP阻害剤による薬剤性肺障害は, 重篤な経過を辿る可能性もあるため, 常に留意すべきである¹⁰⁾。

漢方薬は, 使用される頻度も高く, 薬剤性肺障害の原因として重要である⁸⁾。漢方薬による薬剤性肺障害の70~85%で黄芩(オウゴン)が含まれる。オウゴンを含有する漢方薬には, 小柴胡湯などに加え, 便秘や痔核などに効果を持つ乙字湯がある。当院では, 乙字湯による薬剤性肺障害を過去3例経験した。そのうち, 60歳代女性の1例を紹介する。便秘に対して乙字湯が処方された14日後に肝機能障害を来し, 22日後に呼吸不全を伴う薬剤性間質性肺炎に陥り緊急入院した。重症呼吸不全に進展したが, ステロイドパルス療法により軽快した。アレルギー機序の薬物性肝障害と薬剤性肺障害の合併と診断した¹¹⁾。

薬剤性肺障害は, 呼吸器やアレルギー, 癌の分野にとどまらず, 全ての診療科で経験しうる。死に至る, もしくは集中治療を要する, 重篤な有害

事象も稀ではないため, 早期に発見し, 原因薬剤を中止すること, 状況に応じてステロイド治療を開始することが重要である。また, 原因となった薬剤, もしくは被疑薬の安易な再投与は避けなければならない。

おわりに

愛知県アレルギー疾患医療拠点病院としての, 当院呼吸器・アレルギー内科における診療と最近の話題を紹介した。アレルギー疾患に関しては, 難治性疾患の病態解明や治療薬の開発など, 多くの課題が残されている。アレルギー疾患診療を一層充実したものとするため, 他の医療機関や行政と連携しながら, 引き続き全力を尽くしていきたい。

謝辞

本稿を終えるにあたり, アレルギー疾患診療および教育活動に, 多大なる貢献をいただいた, 小児科縣裕篤先生をはじめ愛知医科大学病院のスタッフの皆様, アレルギー疾患ならびにCOVID-19診療と病診連携にご協力いただいた多くの方々に深謝いたします。

COI開示

アストラゼネカ株式会社, グラクソ・スミスクライン株式会社, サノフィ株式会社, 杏林製薬株式会社, 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

文献

- 1) 岡田茉莉花, 他: ECMO導入により救命できた重症新型コロナウイルス肺炎の1例. 呼吸臨床 2021; 5: e00136.
- 2) 新型コロナウイルス感染症(COVID-19)診療の手引き. 別冊 罹患後症状のマネジメント第3.0版. 2023年10月20日
- 3) 日本アレルギー学会喘息ガイドライン専門部会監修: 喘息予防・管理ガイドライン2021, 協和企画, 東京, 2021.
- 4) 一般社団法人日本アレルギー学会作成: アレルギー総合ガイドライン2022, 協和企画, 東京, 2022.
- 5) Shrimanker R, et al: A new approach to the classification and management of airways diseases: identification of treatable traits. Clin Sci (Lond) 2017; 131: 1027-1043.

- 6) Menzies-Gow A, et al : An expert consensus framework for asthma remission as a treatment goal. *J Allergy Clin Immunol* 2020 ; 145 : 757-765.
- 7) Brusselle G, et al : Biologic therapies for severe asthma. *N Engl J Med* 2022 ; 386 : 157-171.
- 8) 日本呼吸器学会薬剤性肺障害の診断・治療の手引き第2版作成委員会 . 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き第2版 . 2018.
- 9) 米澤利幸, 他 : ニラパリブによる薬剤性肺障害の1例 . 日本呼吸器学会誌 In press.
- 10) He Z, et al : Interstitial lung disease in patients treated with poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors (PARPi) : analysis of results from clinical trials and the FDA adverse events reporting system database. *Int J Gynecol Cancer* 2023 ; 33 : 1237-1246.
- 11) 片野拓馬, 他 : 薬物性肝障害が先行した乙字湯による薬剤性肺障害の1例 . *アレルギー* 2023 ; 72 : 388-392.