



国際  
喘息  
ガイドライン

GINA

治療困難な重症喘息を  
持っている  
青少年および  
成人患者  
診断と管理

COPYRIGHTED MATERIAL- DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

医療従事者のための  
GINA ポケットガイド

V2.0 2019年4月

COPYRIGHTED MATERIAL- DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

GINA

# 治療困難な重症喘息 にかかっている

青少年および

成人患者

診断と管理

COPYRIGHTED MATERIAL- DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

医療従事者のための  
GINA ポケットガイド

V2.0 2019年4月

## ポケットガイドで使用されている略語

+++, ++, +: プラス記号は関連性の強さを示します

ABPA: アレルギー性気管支肺アスペルギルス症

AERD: アスピリン喘息

ANCA: 抗好中球細胞質抗体

BNP: B型ナトリウム利尿ペプチド

CBC: 全血算値 (FBC、全血球数とも呼ばれる)

COPD: 慢性閉塞性肺疾患

CRP: C反応性タンパク質

CT/HRCT: コンピュータ断層撮影、高解像度コンピュータ断層撮影

CXR: 胸部X線

DPI: ドライパウダー吸入器

DLCO: 一酸化炭素に対する肺の拡散能力

FeNO: 吐き出された一酸化窒素の割合

FEV<sub>1</sub>: 1秒間の強制呼気量

FVC: 強制肺活量

GERD: 胃食道逆流症

GP: 一般開業医、プライマリーケア医

ICS: 吸入コルチコステロイド

Ig: 免疫グロブリン

IL: インターロイキン

IM: 筋肉内

IV: 静脈内

📍 これらは記載されているものとは異なる場合があるため、特定の生物学的療法のための地域の適格基準をご確認ください

LABA: 長時間作用性β<sub>2</sub>刺激薬

LM/LTRA: ロイコトリエン阻害剤/ロイコトリエン受容体遮断薬

NSAID: 非ステロイド性抗炎症薬

OCS: 経口コルチコステロイド

OSA: 閉塞性睡眠時無呼吸

pMDI: 加圧式定量吸入器

RCT: 無作為化比較試験

SABA: 短時間作用性β<sub>2</sub>刺激薬

SC: 皮下

VCD: 声帯機能障害 (現在は誘導性喉頭閉塞の一部)

# 目次

ポケットガイドで使用されている略語.....	2
ポケットガイドの目的.....	4
ポケットガイドの使い方.....	5
定義:コントロール不良、治療困難な重症喘息.....	6
有病率:重症喘息にかかっている人数	
重要性:重症喘息の影響.....	7
重症喘息決定木:診断と管理.....	8

## 治療困難な喘息にかかっている成人および青少年患者の調査と管理

### 一般医または専門医のケア

	決定木	詳細ページ
1 診断の確定(喘息または鑑別診断).....	8	16
2 症状、増悪、および生活の質の悪さに寄与する要因の探索.....	8	17
3 管理の最適化.....	8	18
4 約3~6ヶ月後に反応を確認.....	9	19

## 重症喘息の表現型を評価し治療

### 専門医のケア、可能であれば重症喘息診療所

5 重症喘息の表現型と症状、生活の質、および増悪の一因となっている要因を評価する.....	10	20
6a 非生物学的治療法の検討.....	11	22
6b 追加の生物学的2型標的治療の検討.....	12	23

## 重症喘息治療の監視/管理

### 専門医とプライマリーケアにおけるコラボレーション

7 反応の確認.....	14	28
8 3項のように管理を最適化し続ける.....	15	29

喘息治療薬クラスの用語集.....	31
重症喘息に対する認知、GINAの出版物、その他の資料.....	34
参考文献.....	35

## ポケットガイドの目的

このポケットガイドの目的は、青少年と成人の治療困難な重症喘息を特定、評価、管理する方法について医療専門家に実践的な要約を提供することです。一般開業医（一般医、プライマリーケア医）、肺専門医および喘息患者の管理に携わるその他の医療専門家による使用を意図しています。

臨床診療における喘息管理、特にプライマリーケアの詳細と実用的なツールは、[www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org) から入手可能なGINA 2019戦略報告書と付録およびオンラインGINAツールボックスから見つけることができます。

### ポケットガイドの開発について

このポケットガイドの勧告は、入手可能な場合は良質の系統的レビューまたは無作為化比較試験、またはそれらが足りない場合は強固な観察データ、および入手不可能な場合には専門臨床医および研究者による合意に基づいています。

ポケットガイドと決定木の開発には、エンドユーザー向けのこれらのリソースの有用性を高めるための人間中心設計の専門家との広範なコラボレーションが行われました。それにより、既存の高レベルのフローチャートとテキストベースの情報をより詳細な視覚化された形式に変換し、情報アーキテクチャと図式化の原則を適用しました。

*このGINAポケットガイドは、治療困難な重症喘息の評価と管理についての医療専門家のための実用的なガイドです。喘息を管理するために必要とされる情報の全ては含まれていません。ポケットガイドは、GINA 2019の全報告書と併せてご利用ください。医療専門家はまた、自身の臨床的判断を使用し、そして地域の制限または支払人の要求を考慮に入れるべきです。GINAは、この文書の使用に関連した不適切なヘルスケアについて、一切責任を負いません。またこれには、適用される現地または国内の規制またはガイドラインに準拠しない使用も含まれます。*



## 定義:コントロール不良、治療困難な重症喘息

治療困難な重症喘息の定義を理解することは、コントロール不良の喘息の概念から始まります。コントロール不良の喘息には、以下のうちの一方または両方が含まれます。

- 症状のコントロールの悪さ(頻繁な症状または緩和剤の使用、喘息による活動の制限、喘息による夜間の覚醒)
- 経口コルチコステロイド(OCS)を必要とする頻繁な増悪(2年以上)、または入院を必要とする重度の増悪(1年以上)

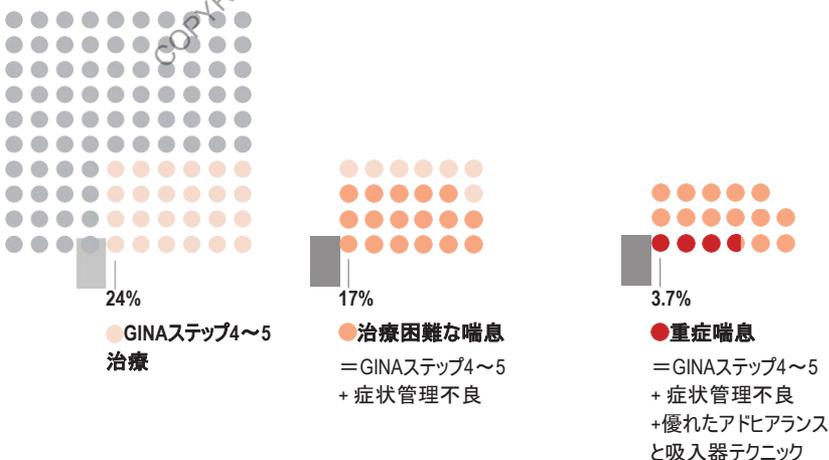
**治療困難な喘息**は、GINAのステップ4または5の治療(例:中等度または高用量の吸入コルチコステロイド(ICS)、メンテナンスOCS)にもかかわらずコントロール不良、または良好な症状管理を維持して増悪のリスクを減らすためにそのような治療を必要とする喘息です。「困難な患者」を意味するものではありません。多くの場合、喘息は、不適切な吸入器のテクニク、乏しいアドヒアランス、喫煙、または併存疾患などの改善可能な要因のため、または診断が正しくないために治療が難しいように見えることがあります。

**重症喘息**は、治療困難な喘息の一部です(ボックス1)。それは、最大限に最適化された治療および寄与因子の治療の順守にもかかわらずコントロール不良である、または高用量治療が減少すると悪化する喘息を意味します。したがって、現在のところ、「重症喘息」は避及的なラベルです。高用量吸入療法に対して比較的抵抗性があると定義されているため、「重症難治性喘息」と呼ばれることもあります。しかしながら、生物学的療法の出現により、「難治性」という言葉はもはや適切ではありません。

吸入器テクニクやアドヒアランスなどの寄与因子が取り入れられているときに喘息が著しく改善すれば、喘息は重症として分類されません<sup>1</sup>。

## 有病率:重症喘息にかかっている人数

ボックス1 治療困難または重症喘息を患っている成人の割合



これらのデータは、喘息にかかっている18歳以上のオランダの人口調査から得たものです<sup>2</sup>

## 重要性:重症喘息の影響

### 患者の視点

重症喘息患者は症状、増悪および投薬副作用の重い負担を経験します。頻繁な息切れ、喘鳴、胸部圧迫感および咳は日常生活、睡眠、および身体活動を妨害し、患者はしばしば恐ろしいまたは予測不可能な増悪(発作または重度の再燃とも呼ばれる)を経験します。

薬物副作用は、過去に重症喘息の治療の主力であったOCS<sup>3</sup>に特によく見られ、問題です。長期OCSの有害作用には、肥満、糖尿病、骨粗鬆症、白内障糖尿病、高血圧、副腎抑制などがあります。うつ病や不安などの心理的な副作用は、患者にとって特に問題です。<sup>4</sup>短期間のOCSの使用でさえ睡眠障害、そして感染、骨折、血栓塞栓症のリスクの増加と関連しています。<sup>5</sup>したがって、OCSの必要性を最小限に抑えるための戦略が最優先事項です。

重度喘息は、家族、社会生活、仕事生活を妨げ、キャリアの選択や休暇の選択肢を制限し、そして感情的および精神的健康に影響を与えます。重症喘息患者は、他の喘息患者の経験とは大きく異なるため、孤独を感じ、誤解されることがよくあります。<sup>4</sup>

### 重症喘息の青少年

十代の年は喘息管理に影響を与える重要な心理的および生理学的発達の時期です。サポートありの自己管理を可能にするためには、青少年が自分の状態や治療法について適切に理解し、適切な知識を持っていることを確認することが不可欠です。小児科から成人医療への移行のプロセスは、より大きな自律性と彼ら自身の健康と幸福に対する責任を得ることにおいて、若者たちを支援するのを助けるはずで

### 医療利用とコスト

重症喘息は、投薬、医師の診察、入院、およびOCSの副作用のために、非常に高い医療費がかかります。英国の研究では、患者1人当たりの医療費は2型糖尿病、脳卒中、または慢性閉塞性肺疾患(COPD)よりも高いことがわかりました。<sup>6</sup>カナダの研究では、重症のコントロール不良の喘息が、喘息の費用の60%以上を占めると推定されています。<sup>7</sup>

重症喘息患者とその家族はまた、医療や投薬だけでなく、収入の喪失やキャリアの選択によっても、大きな経済的負担を負います。

# 重症喘息決定木：診断と管理

一般医または専門医のケア

## 治療困難な喘息を持つ成人および青少年の患者を調査および管理する

どの段階でも専門医または重症喘息診療所に相談することを検討

診断：

「治療困難な喘息」

**1** 診断の確定（喘息または鑑別診断）

**3** 管理の最適化  
以下を含む：

GINAステップ4治療を受けている、または維持的OCSを投与しているにもかかわらず症状の増悪を示している青少年および成人

**2** 症状、増悪、および生活の質の低下に寄与する要因を探します。

- 誤った吸入器テクニック
- 最適下限アドヒアランス
- 肥満、胃食道逆流症（GERD）、慢性副鼻腔炎、閉塞性睡眠時無呼吸症候群（OSA）などの合併症
- 喫煙、環境曝露、アレルゲン曝露（皮膚プリックテストまたは特定のIgEで感作された場合、β遮断薬やNSAIDなどの薬）を含む、自宅または職場での改善可能な危険因子および誘因
- SABA緩和剤の過剰使用
- 投薬副作用
- 不安、鬱病および社会的困難

- 喘息教育
- 治療の最適化（例：吸入器のテクニックとアドヒアランスを確認して修正する、可能であればICS-ホルモテロールの維持管理と緩和療法に切り替える）
- 併存疾患および改善可能な危険因子の治療
- 非生物学的アドオン療法を検討する（例：使用されていない場合、LABA、チオトロピウム、LM/LTRA）
- 非薬理的介入を考慮する（例：禁煙、運動、体重減少、粘液除去、インフルエンザ予防接種）
- 使用されていない場合、高用量ICSの試用を検討する

鍵



決定、フィルター



介入、治療



診断、確認

詳細については

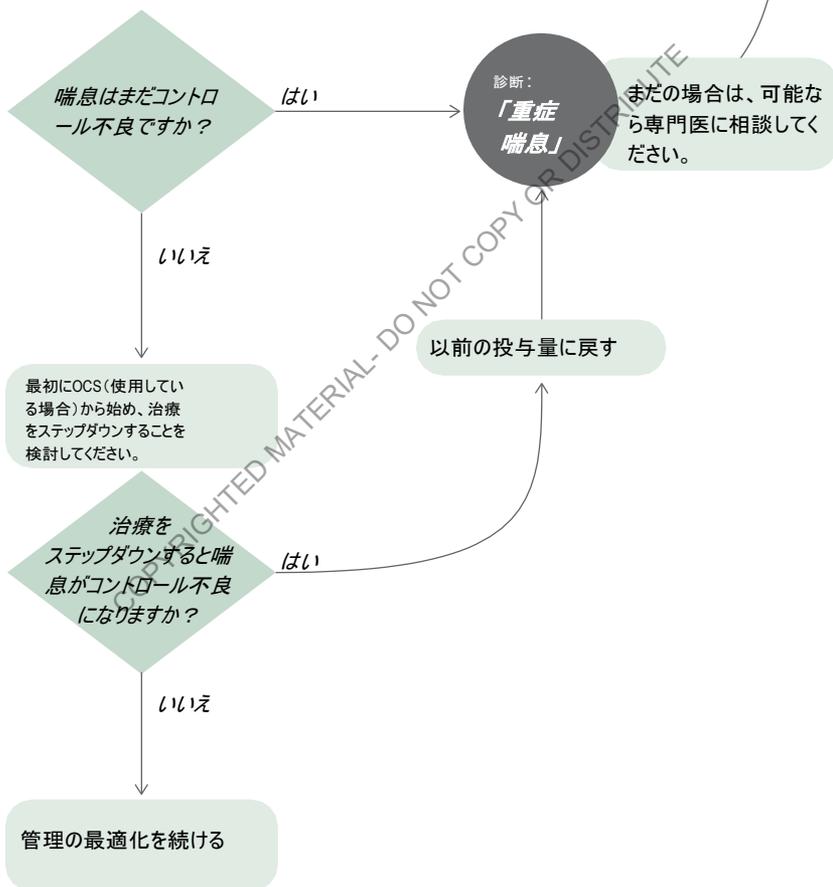
→ 16～17ページ

→ 18ページ

## 調査および管理する

どの段階でも専門医または重症喘息診療所に相談することを検討してください

### 4 約3～6ヶ月後に反応を確認



→ 19ページ

## 重症喘息の表現型を評価し治療する

セクション3と同様に管理の最適化を継続する(吸入器テクニック、アドヒアランス、

### 5 重症喘息の表現型および症状、 生活の質、および増悪の一因となっている 要因を評価して治療する

- **高用量ICS治療中の重症喘息の表現型を評価する(またはOCSの  
最小投与量)**

#### 2型炎症

患者は2型気道炎症  
を起こす可能性が  
ありますか？

注:これらは追加の生物学  
的療法の基準ではありません  
(6b参照)

- 血中好酸球 $\geq 150/\mu\text{l}$ および/または
- FeNO $\geq 20$  ppbおよび/または
- 好中球好酸球 $\geq 2\%$ 、および/または
- 喘息は臨床的にアレルギー主導型および/または
- 維持的OCSの必要性  
(可能な限り低いOCS用量で、血液好酸球とFeNOを3倍まで繰り返す)

はい

いいえ

- **併存症/鑑別診断について調べ、  
必要に応じて治療/紹介**

- 検討事項: CBC、CRP、IgG、IgA、IgM、IgE、真菌沈  
殿物、CXRおよび/またはHRCT胸部、DLCO
- まだ行われていない場合は、皮膚プリックテストまたは関連する  
アレルギーに対する特異的IgE
- 臨床的疑いに基づくその他の定方向検査(例: ANCA、CT  
洞、BNP、心エコー図)

- **社会的/心理的サポートの必要性を検討する**

- **集学的チームケアを実施する(可能な場合)**

- **患者に登録簿(利用可能な場合)または臨床試験(適  
切な場合)への登録を勧める**

→20ページ

## 6a 非生物学的治療法の検討

- アドヒアランステストを検討する
- 3～6か月間ICS用量を増やすことを検討する
- AERD、ABPA、慢性副鼻腔炎、鼻ポリープ症、アトピー性皮膚炎を考慮する  
(特定の追加治療を伴う臨床2型表現型)

追加の2型  
生物学的療法は  
利用可能/手頃な  
価格ですか？

はい

いいえ

### 追加のタイプ2生物学的療法が利用できない/手頃な価格でない場合

- 使用されていない場合、より高用量のICSを検討する
- 非生物学的アドオン療法を検討する  
(例: LABA、チオトロピウム、LMLTRA、マクロライド\*)
- 追加の低用量OCSを検討するが、副作用を最小限に抑えるための戦略を実施する
- 効果のないアドオン治療をやめる

### 2型炎症の証拠がない場合:

- 基本を見直す(鑑別診断、吸入器テクニック、アドヒアランス、併存疾患、副作用)
- 曝露(たばこの煙、アレルゲン、刺激物)を避ける
- 調査を検討する(利用可能でまだ実行していない場合)
  - 喀痰誘発法
  - 高解像度胸部CT
  - 代替/追加診断のための気管支鏡検査
- アドオン治療を検討する
  - チオトロピウムまたはマクロライド\*を試す(まだ試していない場合)
  - 追加の低用量OCSを検討するが、副作用を最小限に抑えるための戦略を実施する
  - 効果のないアドオン治療をやめる
- 気管支熱形成術(+登録簿)を検討する

現在生物製剤には適  
格ではありません

\*オフラベル

## 重症喘息の表現型を評価し治療する

セクション3と同様に管理の最適化を継続する(吸入器テクニック、アドヒアランス、

### 6b 追加の生物学的2型の検討 標的療法

• 高用量ICS-LABAで増悪または症状管理が不十分な以下の患者には、アドオン2型標的生物製剤を検討する。

- 好酸球性またはアレルギー性のバイオマーカーがある、または
- 維持的OCSが必要

• 利用可能な治療法の中から選択する際には**現地支払者の適格基準<sup>L</sup>**と**対応の予測因子**を検討する

• 費用、投与頻度、投与経路(SCまたはIV)、患者の好みも考慮する

どの生物製剤から開始するのが適していますか？

#### 抗IgE

患者は重度のアレルギー性喘息に対する**抗IgE**の対象となりますか？

- 皮膚プリックテストまたは特定のIgE<sup>L</sup>に対する感作
- 投与量範囲<sup>L</sup>内の総血清IgEおよび重量1年間の増悪<sup>L</sup>

#### 抗IL-5/抗IL-5R

患者は重度の好酸球性喘息に対する**抗IL-5/抗IL-5R**の対象となりますか？

- 1年間の増悪<sup>L</sup>
- 血中好酸球 $\geq 300/\mu\text{L}$ <sup>L</sup>

#### 抗IL4R

患者は以下用の**抗IL-4R**薬の対象となりますか

...重度の好酸球性/2型喘息？

- 1年間の増悪<sup>L</sup>
- 血中好酸球 $\geq 150/\mu\text{L}$ <sup>L</sup>または $\text{FeNO} \geq 25 \text{ ppb}$ <sup>L</sup>

...または維持的OCS<sup>L</sup>が必要ですか？

全てが対象外ですか？

**6a**項に戻る

<sup>L</sup>これらは記載されているものとは異なる場合があるため、特定の生物学的療法のための地域の適格基準をご確認ください

合併症を含む)

抗IgEに対する良好な喘息反応を予測する要因は何ですか？

- 血中好酸球 $\geq 260/\mu\text{l}++$
- $\text{FeNO} \geq 20 \text{ ppb} +$
- アレルゲンによる症状 +
- 小児期発症喘息 +

抗IL-5/5Rに対する良好な喘息反応を予測する要因は何ですか？

- 高血中好酸球 +++
- 前年のより深刻な増悪 +++
- 成人の喘息の発症 ++
- 鼻ポリープ ++

抗IL-4Rに対する良好な喘息反応を予測する要因は何ですか？

- 高血中好酸球 +++
- より高い $\text{FeNO} +++$

抗IL4Rは以下のために治療に使用されることがあります

- 中等度/重度のアトピー性皮膚炎
- 鼻ポリープ

適格であれば  
選択してください。  
少なくとも4ヶ月間  
試行して反応を評価する

試用期間を6~12ヶ月に延長

不明

喘息  
反応が  
良好ですか？

はい

T2標的療法に対する反応が良い

いいえ

アドオンを止める

適格であれば、異なる2型標的療法への切り替えを検討する

いいえ

T2標的療法に対する反応がほとんどない全くない

## 重症喘息治療の監視/管理

管理を最適化し続ける

### 7 反応を確認する

- 喘息：症状のコントロール、増悪、肺機能
- 2型併存疾患  
例：鼻ポリープ、アトピー性皮膚炎
- 薬：治療強度、副作用、手頃な価格
- 患者満足度

#### 2型標的療法への反応が良い場合

- 患者を3～6ヶ月ごとに再評価する
- 経口治療の場合：最初にOCSを減らす/中止してから他のアドオン薬を中止することを検討する
- 吸入治療の場合：3～6ヶ月後に減少を検討し、少なくとも中用量のICSを継続する
- 進行中の生物学的療法の必要性を再評価する
- 観察された利益、潜在的な副作用、費用および患者の好みに基づく治療の減少の順序

はい

#### 2型標的療法への反応が悪い場合

- 生物学的療法を中止する
- 基本を見直す：鑑別診断、吸入器テクニック、アドヒアランス、併存疾患、副作用、感情的サポート
- 高解像度の胸部CTを検討する（まだ行われていない場合）
- 表現型と治療法の選択肢を再評価する
  - 誘発喀痰（可能な場合）
  - アドオンマクロライド\*を検討する
  - 追加の低用量OCSを検討するが、副作用を最小限に抑えるための戦略を実施する
  - 代替/追加診断のための気管支鏡検査を検討する-
  - 気管支熱形成術（+登録簿）を検討する
- 効果のないアドオン治療をやめる
- ICSを止めないでください

いいえ

→ 28ページ

\*オフラベル

→ **8** セクション3と同様に以下を含む  
**管理の最適化を継続。**

- 吸入器テクニック
- アドヒアランス
- 併存疾患の管理
- 患者の社会的/感情的ニーズ
- 継続的ケアのための一般医との双方向通信

メモ:

COPYRIGHTED MATERIAL- DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

## 一般医または専門医によるケア

## 1 診断の確定(喘息または鑑別診断)

治療困難な喘息とは、GINAステップ4～5の治療(例えば、LABAのような他の長期管理薬を用いた中または高用量ICS、または維持経口コルチコステロイド(OCS))の処方にもかかわらず患者が持続的な症状および／または増悪を有する場合の定義です。「困難な患者」を意味するものではありません。

どの段階でも、特に以下の場合、専門医または重症喘息診療所に相談することを検討してください。

- 喘息の診断を確認することが困難
- 患者が頻繁に緊急医療を利用している場合
- 患者が頻繁に、または維持的にOCSを必要とする場合
- 職業性喘息が疑われる場合
- 死のリスクを高める、食物アレルギーまたはアナフィラキシー
- 症状が感染症または心臓の原因を示唆している場合
- 気管支拡張症などの合併症を示唆する症状
- 複数の併存疾患の存在

## 症状は喘息が原因ですか？

症状が喘息の典型的なものであるのか、それとも代替診断または併存疾患による可能性が高いのかを特定するために、**慎重な病歴および身体検査を実施します**。臨床上の疑いに従って調査します。

- **呼吸困難**: COPD、肥満、心疾患、体調不良
- **咳**: 誘発性喉頭閉塞(声帯機能障害、VCDとも呼ばれる)、上気道咳症候群(後鼻漏とも呼ばれる)、胃食道逆流症(GERD)、気管支拡張症、ACE阻害薬
- **喘鳴**: 肥満、COPD、気管気管支軟化症、VCD

## 喘息の診断はどのように確認することができますか？

ベースラインの肺機能を評価し、可変呼気気流制限の客観的証拠を求めめるために気管支拡張剤の前後に**肺活量測定を実施**します。最初の可逆性テストが陰性(FEV<sub>1</sub>が<200mLまたは<12%の増加)の場合は、症状が現れたら繰り返すことを検討してください。上気道閉塞を評価するために全流量曲線を確認します。肺活量測定が正常であるか得られない場合は、変動性を評価するために喘息日誌を患者に提供します。患者が気管支拡張薬(6時間以上作用する場合は短時間作用性β2刺激薬(SABA)、作用期間によっては2日間までのLABA)を差し控えることができる場合は、気管支誘発試験を検討します。

診断テストの詳細および他の客観的調査については、GINA 2019をご覧ください。

気道壁の再形成、または小児期の限られた肺の発達により、**気流制限は長期にわたる喘息患者において持続的**であるかもしれません。喘息の診断が最初に行われるときに肺機能を文書化することが重要です。

病歴が喘息を示唆していながら診断が肺活量測定で確認できない場合は、専門家の助言を得るべきです。

## 2 症状と増悪の一因となる要因を探す

コントロール不良な症状や増悪、あるいは生活の質の低下に寄与している可能性がある、そして治療できる要因を体系的に検討します。最も重要な改善可能な要素は次のとおりです。

- **不適切な吸入器テクニック** (最大80%の患者に見られる) : 患者に吸入器の使い方を見せるように尋ねます。チェックリストやビデオと比較します。
- **準最適なアドヒアランス** (最大75%の喘息患者) : 使用頻度について親身になって尋ねます (例: 「多くの患者は処方された通りに吸入器を使用しません。過去4週間のうち、1週間に何日使用しましたか? まったく使用しませんでしたか? 1週間に1日、2日、3日もしくはそれ以上ですか?」 または、「吸入器を使用するのは朝または夕方どちらの方が覚えやすいですか?」<sup>8</sup>費用を含む薬物使用の障壁、および必要性や副作用についての懸念について尋ねます。吸入器の日付を確認し、利用可能であれば投薬データを見ます。)
- **併存疾患** : 呼吸器の症状、増悪、または生活の質の低下につながる可能性がある併存疾患についての病歴を見直し、検査します。これらには、不安および鬱病、肥満、体調不良、慢性鼻副鼻腔炎、誘発性喉頭閉塞(しばしばVCDと呼ばれる)、GERD、COPD、閉塞性睡眠時無呼吸、気管支拡張症、心疾患、および骨粗鬆症による後背症を含みます。臨床上の疑いに従って調査します。
- **改善可能なリスク要因と誘因** : 増悪のリスクを増大させる要因を特定します。例: 喫煙、環境中のタバコ曝露、アレルギー物質(感作されている場合)を含む家庭内または職場での他の環境への曝露、室内外の大気汚染、カビおよび有害化学物質、ならびにβ遮断薬または非ステロイド抗炎症薬(NSAID)などの薬。アレルギー物質については、皮膚プリックテストまたは特定のIgEを使用して感作を確認してください。
- **SABAを定期的、または過度に使用**すると、ベータ受容体のダウンレギュレーションと反応の欠如が引き起こされ、その結果<sup>9</sup>さらに多くの使用につながります。過度な使用は常習的になる場合があります。1年に3個以上のSABA容器を投薬すると(1日平均1.5パフ以上)、重症度とは無関係に救急部訪問または入院のリスクが高まり、<sup>10</sup>1年に12個以上の(1ヶ月に1個)容器を投薬すると死亡リスクが高まります。<sup>11</sup>SABAの噴霧はさらに高リスクです。
- **不安、鬱および社会的および経済的問題** : これらは困難な喘息<sup>4</sup>の患者に非常に一般的であり、症状、生活の質の低下、および遵守不良の一因となります

- **投薬副作用**: 特に頻繁なまたは継続的なOCS、または長期の高用量ICSによる全身的な影響は生活の質の低下につながり、乏しいアドヒアランスの可能性を高めることにつながる場合があります。特に吸入器テクニクが不十分な場合は、高用量または強力なICSで、発声障害または鵝口瘡の局所的な副作用が発生することがあります。イトラコゾールなどのP450阻害剤の使用による副腎抑制のリスクを含む薬物相互作用を検討してください。

### 3 管理の見直しと最適化

喘息の治療、ならびに2項で特定された併存疾患および危険因子の治療を見直しで最適化します。詳細はGINA 2019 3章をご覧ください。<sup>8</sup>

- **喘息の自己管理教育を提供し**、患者が個別化された書面または電子の喘息行動計画を持っている(そしてその使い方を知っている)ことを確認します。可能であれば、喘息の教育者に相談してください。
- **吸入する長期管理薬の最適化**: 吸入器が患者に適していることを確認します。身体的なデモンストレーションとティーチバック方法を使用して吸入器のテクニクを確認して修正し、訪問毎にもう一度吸入器のテクニクを確認してください。<sup>12</sup>アドヒアランスに対する意図的および意図的でない障壁に対処します。<sup>13</sup>増悪の既往歴のある患者では、増悪のリスクを減らすために、可能であればICS-フォルモテロール維持療法と緩和療法に切り替えます。<sup>14</sup>
- 有益性の証拠がある場合は2項で特定された**併存疾患および改善可能な危険因子に対処**します。しかしながら、無症候性GERDの日常的治療を支持する証拠はありません。喘息を悪化させる薬物療法(点眼薬を含むβ遮断薬、アスピリン悪化呼吸器疾患患者におけるアスピリンおよび他のNSAID)を避けます。関連がある場合は、精神的健康問題の管理を参照してください。
- **非薬理学的アドオン療法を検討**してください。例: 可能であれば、感作および曝露された患者に対する禁煙、運動、健康的な食事、体重減少、粘液除去戦略、インフルエンザワクチン接種、呼吸運動、アレルゲン回避。詳細はGINA 2019 ボックス3~9を参照してください。
- 中/高用量ICSに追加された**非生物学的薬物療法の試験を検討**してください。例: LABA、チオトロピウム、ロイコトリエン修飾剤(まだ試していない場合)(用語集を参照)
- 現在使用されていない場合は、**高用量ICSの試験を検討**してください。

## 4 約3～6ヶ月後に反応を確認

上記の介入に対する反応を評価するために再診を予定します。再診の時期は、臨床上の緊急性と治療法の変更によって異なります。

治療に対する反応を評価する際には、特に以下の点を検討してください。

- 症状の管理：症状の頻度、鎮静剤の使用、喘息による夜間の目覚め、活動制限
- 前回の訪問以降の増悪、およびそれらの管理方法
- 投薬副作用
- 吸入器テクニックとアドヒアランス
- 肺機能
- 患者の満足度と懸念

### → 最適化された治療法にもかかわらず、喘息はまだコントロール不良ですか？

**はい：**喘息がコントロール不良の場合は、重症喘息の診断が確認されます。まだの場合は、専門医または可能な場合は重症喘息診療所に患者を紹介してください。

**いいえ：**喘息が現在うまくコントロールされている場合は、治療をステップダウンすることを検討してください。最初に（使用されている場合は）ICSを減らす/中止することから始め、次に他のアドオン療法を取り除き、次にICS用量を減らします（ICSを止めないでください）。治療強度を徐々に低下させる方法については、GINA 2019 ボックス3～7を参照してください。

### → 治療をステップダウンすると喘息がコントロール不良になりますか？

**はい：**高用量治療を中止したときに喘息の症状がコントロール不良になったり増悪が生じた場合、重症喘息の診断が確認されます。患者の服用量を以前と同じに戻して喘息をコントロール良好に回復し、まだの場合は可能であれば専門医または重症喘息診療所に紹介してください。

**いいえ：**治療のステップダウンにかかわらず症状と悪化が十分に管理されたままであれば、患者は重症喘息を患っていません。管理の最適化を続けてください。

## 重症喘息の表現型を評価し治療する

専門医、可能な場合は重症喘息診療所によるケア

### 5 重症喘息の表現型と他の誘因を評価する

可能であれば、さらなる評価と管理は専門医、できれば集学的な重症喘息診療所で行うべきです。チームは、言語病理学、耳鼻咽喉科、社会福祉、精神的健康などの分野の認定喘息教育者および医療専門家を含む場合があります。

評価に含まれるもの:

- 患者の炎症性表現型の評価: 2型または2型以外ですか?
- 併存疾患および鑑別診断のより詳細な評価
- 社会的／心理的サポートの必要性<sup>4</sup>
- 患者に登記簿(利用可能な場合)または臨床試験(適切な場合)への登録を勧める

#### 2型炎症とは何ですか？

2型炎症は、重症喘息患者の約50%に見られます。それは、インターロイキン(IL)-4、IL-5およびIL-13のようなサイトカインによって特徴付けられ、これらはアレルゲンの認識の際に適応免疫系によってしばしば産生されます。それはまた、上皮細胞によるIL-33、IL-25、および胸腺ストロマリンホポエチン(TSLP)の産生を介して自然免疫系を刺激するウイルス、細菌および刺激物によっても活性化される可能性があります。2型炎症は好酸球またはFeNOの増加を特徴とすることが多く、アトピーを伴うことがあり、非2型炎症は好中球を特徴とすることが多いです。<sup>15</sup>多くの喘息患者は、ICSを定期的に正しく服用すると2型炎症が急速に改善します。これは軽度または中等度の喘息として分類されます。重症喘息では、2型炎症は高用量ICSに対して比較的抵抗性がある場合があります。OCSに反応するかもしれませんが、深刻な悪影響<sup>16</sup>は代替治療を検討すべきであることを意味します。

#### 患者は難治性または潜在する2型炎症を起こしていませんか？

患者が高用量ICSまたは毎日のOCSを受けている間に以下のいずれかが見つかった場合、難治性の2型炎症の可能性を考慮する必要があります。

- 血中好酸球  $\geq 150 \mu\text{l}$  および/または
- FeNO  $\geq 20 \text{ppb}$ 、および/または
- 好中球好酸球  $\geq 2\%$ 、および/または
- 喘息は臨床的にアレルゲンによって引き起こされる

維持的OCSを必要とする患者はまた潜在的な2型炎症を持っている場合があります。しかしながら、2型炎症のバイオマーカー(血中好酸球、痰好酸球およびFeNO)はしばしばOCSによって抑制されます。したがって、可能であれば、これらの検査はOCSを開始する前(短期間、または維持療法)、または可能な限り低いOCS用量で実施する必要があります。

上記の基準は初期評価のために提案されています。血中好酸球およびFeNOの値は、一部の生物製剤への反応に関連する最低レベルに基づいています。それらは、異なる場合がある2型を標的とする生物学的療法の適格性の基準では**ありません** - 6b項および地域の基準を参照してください。喘息が2型ではないと想定する前に、血中好酸球とFeNOを3回まで繰り返すことを検討してください(例:OCSを投与する前に喘息が悪化した場合)。

### 炎症性表現型が高用量ICSで評価されるのはなぜですか？

- 2型標的の生物製剤に関するほとんどのRCTの証拠はこのような患者にあります
- 現在のところ、高コストの生物学的療法は一般に、症状または悪化および2型バイオマーカーが正しく服用されたときにICSに反応することが判明している患者におけるそれらの広範な臨床使用を妨げます。
- 乏しいアドヒアランスおよび不適切な吸入器テクニックなどの改善可能なICS治療の問題が、コントロール不良の2型炎症の一般的な原因です。

### 専門医レベルでは他にどのような検査が考えられますか？

症状や増悪の一因となるあまり一般的ではない並存疾患や鑑別診断を特定するには、追加の調査が適切な場合があります。検査は臨床上の疑いに基づいて行われるべきであり、以下のようなものがあります：

- 血液検査：CBC、CRP、IgG、IgA、IgM、IgE、アスペルギルスを含む真菌沈殿物
- 臨床的に関連のあるアレルゲンのアレルギーテスト：皮膚プリックテストまたは特異的IgE（まだ行われていない場合）
- その他の肺調査：DLCO；CXRまたは高解像度胸部CT
- その他の有向試験。例：ANCA、CT洞、BNP、心エコー図
- 2型を標的とした生物学的療法を検討する場合は、寄生虫感染症の検査を検討します。これは、寄生虫感染症が血中好酸球増加症の原因である可能性があること、および未治療の寄生虫感染症患者における2型標的治療が播種性疾患につながる可能性があるためです。

### 社会的/心理的サポートの必要性を検討する

患者が喘息とその治療の精神的、社会的および経済的負担に対処するのを助けるために、利用可能な場合は支援サービスを受けるように患者に紹介します。<sup>4</sup> 不安やうつ病の患者を含み、心理的または精神的な紹介の必要性を検討します。

### 集学的チームケアを実施する(可能な場合)

重症喘息患者の集学的評価および治療は併存疾患の同定を高め、結果を改善します。<sup>16</sup>

## 患者に登記簿(利用可能な場合)または臨床試験(適切な場合)への登録を勧める

体系的なデータ収集は、重症喘息のメカニズムと負担を理解するのに役立ちます。2つ以上の積極的治療法を比較した研究を含む、重症喘息における実用的な臨床試験の必要性があります。

### 6a 2型炎症の証拠がない場合

患者に持続的な2型炎症の証拠がない場合(5項)：

- 症状や増悪の一因となっている可能性がある要因についての**基本を見直す**：鑑別診断、吸入器テクニック、アドヒアランス、併存疾患、投薬副作用(2項)
- 関連するばく露(たばこの煙、汚染、感作されていて離脱による有益性の証拠があるアレルギー、刺激物、感染症)の**回避を勧めます**。家庭や職場での曝露について尋ねます。
- **追加の診断調査を検討**(利用可能でまだ行われていない場合)：炎症性表現型を確認するための痰誘発、高解像度胸部CT、異常な併存症を排除するための気管支鏡検査、または気管気管支軟化症もしくは声門下狭窄などの代替診断。誘導性喉頭閉塞に対する機能的喉頭鏡検査。
- まだ行っていない場合は、**非生物学的アドオン治療の試みを検討**します。例：チオトロピウム、ロイコトリエン修飾剤、低用量マクロライド<sup>17</sup>(未公認、抗生物質耐性の可能性を検討)。追加の低用量OCSを検討するが、副作用を最小限に抑えるために1日おきの治療などの戦略を実施します。効果のないアドオン治療をやめます。
- 登記簿登録を伴う**気管支熱形成術を検討**します。しかし、有効性と長期的な安全性の証拠は限られています。<sup>18, 19</sup>

**現在、非2型重症喘息に対する生物学的選択肢はありません。**

### 6a 2型炎症の証拠がある場合は非生物学的選択肢

高用量のICSにもかかわらず2型のバイオマーカーが上昇している患者については(5項を参照)、現在の生物学的療法が高コストのため、まず非生物学的選択肢を検討してください。

- 処方記録または投与記録、血中プレドニゾンレベル<sup>20</sup>、または電子吸入器の監視により、**アドヒアランスを客観的に評価**します。<sup>21</sup>ある研究では、直接観察された治療の5日後の高FeNOの抑制は過去の乏しいアドヒアランスの指標でした。<sup>22</sup>
- 特定の追加治療が利用可能である**臨床2型表現型を検討**します(GINA 2019報告書3D章を参照)。例えばアスピリン

悪化呼吸器疾患 (AERD) の場合は、追加のロイコトリエン修飾剤と、あるいはアスピリン脱感作を検討してください。アレルギー性気管支肺アスペルギルス症 (ABPA) については、追加のOCS±抗真菌剤を検討してください。慢性副鼻腔炎および/または鼻ポリープ症の場合は、集中的な鼻腔内コルチコステロイドを検討してください。外科的アドバイスが必要な場合があります。アトピー性皮膚炎の患者には、局所ステロイド治療または非ステロイド治療が役立つ場合があります。

- 3～6か月間ICS用量を増やすことを検討し、もう一度見直します

## 6b 追加の生物学的2型標的治療の検討

入手可能で手頃な価格であれば、少なくとも高用量のICS-LABAを服用しているにもかかわらず増悪または症状のコントロール不良で、アレルギーまたは好酸球性バイオマーカーを有する、または維持OCSを必要とする患者に対する2型標的生物製剤の追加を検討します。

関連する場合は、寄生虫感染症を検査し、存在する場合は治療を実施してから2型標的治療を開始します(5項参照)。

### 最初に抗IgE、抗IL5 / 5R、または抗IL4Rのどれを開始するかを検討してください

利用可能な治療法から選択するときは、以下の点を考慮してください。

- 患者は地元の支払人の適格基準を満たしていますか？
- 喘息反応の予測因子(下記参照)
- コスト
- 投与頻度
- 投与経路(IVかSC、自己管理の可能性)
- 患者の嗜好

生物学的療法の地元の支払者の適格基準は大幅に異なる場合があります。それらはここでは記号で示されています<sup>①</sup>。複数の生物製剤に適格な患者には、異なる生物製剤を直接比較することが急務です。

いかなる生物学的療法についても、製造者および/または規制当局による保存、投与および投与後の監視期間に関する指示に従っていることを確認してください。過敏症反応を含む何らかの悪影響を受けた場合の対処法について患者にアドバイスを提供します。

### → 重症アレルギー性喘息に対する抗IgEの追加

**現在承認:** SC注射により与えられる6歳以上のオマリズマブ<sup>①</sup> 体重および血清中IgEに基づく用量で、2～4週間ごと。<sup>①</sup> 自己管理も可能な選択肢です。<sup>①</sup>

**メカニズム:** 遊離IgEのFc部分に結合し、FcεR1受容体へのIgEの結合を防ぎ、遊離IgEを減少させ、受容体発現を下方制御します。

## 重症喘息の表現型を評価し治療 続き

適格基準は支払人によって異なりますが、通常は以下のものが含まれます。

- 皮膚ブリックテストまたは特定のIgE<sup>L</sup>に対する吸入アレルゲンへの感作、および
- 局所投与範囲内の総血清IgEおよび体重<sup>L</sup>、および
- 1年以内に指定された数以上の増悪<sup>L</sup>

ここに地元の資格基準を書いてください:

**利点:** 重症喘息におけるRCT: 重度の増悪は34%減少しましたが<sup>23</sup>、症状または生活の質に有意差はありませんでした。<sup>24</sup> 過去12か月間に重度のアレルギー性喘息および1度以上の重度の増悪を示す患者を対象とした非盲検試験では、増悪率が50~65%減少し<sup>25, 26</sup>、生活の質が有意に改善し<sup>25</sup>、そしてOCS用量が40~50%減少しました。<sup>25, 26</sup>

**良い喘息反応の潜在的な予測因子:**

- ベースラインのIgEレベルは反応の可能性を予測しません<sup>25</sup>
- RCTにおいて: 血中好酸球  $\geq 260 \mu\text{L}^{-1}$ <sup>27, 28</sup>またはFeNO  $\geq 20\text{ppb}$ の場合<sup>27</sup>、増悪の大幅な減少が観察されました(プラセボ参照)。しかし、大規模観察研究では、増悪は低または高血中好酸球の両方で減少しました。<sup>26, 29</sup>
- 小児期発症喘息
- アレルゲンによる症状を示唆する病歴

**有害作用:** 注射部位反応。~0.2%の患者さんにおけるアナフィラキシー

**推奨される初回試験:** 最低4ヶ月

### → 重度の好酸球性喘息に対して抗IL-5または抗IL-5Rの追加投与

**現在承認:** 12歳以上の年齢の場合: メボリズマブ(抗IL-5)を4週間毎に1回のSC注射により100mg、およびベラリズマブ(抗IL-5受容体 $\alpha$ )を4週間毎に3回のSC注射により30mg、次いで8週間毎。18歳以上の年齢の場合: レズリズマブ(抗IL5)を4週間毎にIV注入により3mg/kg。

**メカニズム:** メボリズマブとレズリズマブは循環中のIL-5に結合します。ベラリズマブは、好酸球のアポトーシス(細胞死)を引き起こすIL-5受容体 $\alpha$ サブユニットに結合します。



→ **重度の好酸球性/2型喘息または維持OCSを必要とする患者に対する抗IL-4R追加薬**

**現在承認**<sup>①</sup>: 12歳以上の年齢の場合: 重度の好酸球性/2型喘息に対して2週間毎にSC注射よりデュピルマブ(抗IL-4受容体 $\alpha$ )を200mgまたは300mg。OCS依存性の重症喘息または付随する中等度/重度のアトピー性皮膚炎がある場合は、2週間毎にSC注射より300mg。自己管理も可能な選択肢です。<sup>①</sup>

**メカニズム**: インターロイキン4(IL-4)受容体アルファに結合し、IL-4とIL-13の両方のシグナル伝達を遮断

**適格基準**: これらは支払人によって異なりますが、通常は以下のものが含まれます。

- 1年以内に指定された数以上の重度の増悪<sup>①</sup>、および
- 特定のレベルを超える2型バイオマーカー(例: 血中好酸球 $\geq 300/\mu\text{L}$  または $\text{FeNO} \geq 25$  ppb)。または
- 維持的OCSの要件<sup>①</sup>

デュピルマブは中等度から重度のアトピー性皮膚炎の治療にも適応され<sup>35</sup>、鼻ポリープ症を改善する可能性があります。<sup>36</sup>

ここに地元の資格基準を書いてください:

**結果**: 1年以内に少なくとも1回の増悪を伴うコントロール不良( $\text{ACQ-5} \geq 1.5$ )の重症喘息患者におけるRCT: 抗IL-4Rは重度の増悪を約50%減少させ、生活の質、症状の管理および肺機能を著しく改善しました<sup>37</sup>。OCS依存性の重症喘息患者において血中好酸球数または $\text{FeNO}$ の最低限の必要条件なしに、抗IL-4Rによる治療はOCS用量中央値をプラセボと比較して50%減少させました<sup>38</sup>。

**良い喘息反応の潜在的な予測因子**:

- より高い血中好酸球(強く予測的<sup>37</sup>)
- より高い $\text{FeNO}$ <sup>37</sup>

**有害作用**: 注射部位反応。一過性血好酸球増加症

**推奨される初回試験**: 最低4ヶ月

### → 追加2型標的療法の初回試験に対する反応を見直す

- 現時点では、良好な反応に対する明確な基準はありませんが、増悪、症状管理、肺機能、副作用、治療強度（OCS用量を含む）、および患者満足度を考慮してください
- 反応が不明な場合は、試験を6～12ヶ月に延長することを検討してください。<sup>④</sup>
- 反応がない場合は、生物学的療法を中止し、利用可能であり、かつ患者が適格である場合は別の2型標的療法の試験への切り替えを検討してください。<sup>④</sup> 上記のように反応を見直してください。

COPYRIGHTED MATERIAL- DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

## 重症喘息治療を管理および監視する

専門医と一般医のコラボレーションによるケア

### 7 治療の反応と影響を見直す

3～4か月後に追加の生物学的療法に対する患者の反応を、3～6か月ごと<sup>①</sup>に以下を含む継続的なケアを検討します。

- 喘息：症状管理。例：喘息管理テスト、喘息管理アンケート。増悪の頻度と重症度（例：OCSが必要であったか）、肺機能
- 2型並存疾患。例：鼻ポリープ、アトピー性皮膚炎
- 薬：OCSの用量を含む治療の強度、副作用、手頃な価格
- 患者満足度

#### →患者が2型標的療法に対して良好な反応を示した場合：

各喘息治療薬の必要性を3～6か月ごとに再評価してください。<sup>②</sup>しかし吸入療法を完全に中止しないでください。

追加治療の開始または終了時の有益性、患者の危険因子、投薬の副作用、費用、および患者の満足度に基づいて、アドオン療法の減少または中止の順序を決定します。

**経口治療の場合は、重大な悪影響があるため、最初にOCSを徐々に減らすか中止することを検討してください。**漸減は、症状管理とFeNOのインターネット基盤の監視によってサポートできる場合があります。<sup>39</sup> 副腎抑制のリスクについて患者を監視し、長期的なOCSの中止後6ヶ月以内の怪我、病気または手術中の追加のコルチコステロイド用量の必要性について患者と一般医にアドバイスを提供します。骨粗鬆症の存在を評価し続け、ビスフォスフォネートを含む予防戦略の必要性を再検討します。<sup>40</sup>

**吸入治療の場合は、3～6か月後にICSの投与量を減らすことを検討しますが、吸入治療を完全に中止しないでください。**現在のコンセンサス推奨は、少なくとも中用量のICSを継続することです。患者は、吸入する長期管理薬を続けることの重要性について説かれるべきです。

**生物学的治療に関しては、現在のコンセンサス推奨は一般的に、良い反応を示した患者に対しては、生物学的製剤の中止の試みは、少なくとも12ヶ月の治療後まで、そして中用量ICS療法で喘息が十分に管理されたままであり、かつ以前によく文書化されたアレルギーの引き金へのさらなる曝露がない場合（アレルギー性喘息にの場合）に限り考慮されるべきです。<sup>①</sup>生物学的療法中止に関する研究は限られており<sup>41, 42</sup>これらの研究では、生物学的製剤の中止後に（すべてではない）多くの患者の症状管理が悪化、または増悪が再発しました。**

### →患者がどの2型標的療法に対しても良好な反応を示さなかった場合:

症状、増悪および生活の質の低下に寄与する要因についての**基礎を見直す**(2項を参照): 診断、吸入器のテクニック、アドヒアランス、家庭や職場での喫煙やその他の環境への曝露を含む改善可能な危険因子や誘因、肥満を含む並存疾患、投薬の副作用や薬物相互作用、社会経済的そして精神的健康問題。

**追加の調査を検討**(まだ行っていない場合): 高解像度胸部CT。炎症性表現型を確認するために痰を誘発した場合は、他の症状の診断を含め、可能であれば紹介を検討。

低用量マクロライドの追加<sup>17</sup>(未公認。抗生物質耐性の可能性を考慮)などの**治療選択肢の再評価**(まだ行っていない場合)。追加の低用量維持OCSを検討しながら、副作用を最小限に抑えるために代替隔日療法や追加のビスフォスフォネート<sup>40</sup>などの戦略を実施し、病気や手術中に追加のコルチコステロイド療法が必要であることを患者に知らせます。気管支熱形成術(+登録簿)を検討してください。

**効果のないアドオン療法を中止しますが、ICSを完全に中止しないでください**

## 8 患者ケアを共同で最適化し続ける

重症喘息患者の継続的な管理は、臨床転帰および患者の満足度を最適化するために、患者、一般医、専門医、および他の医療専門家間の**コラボレーション**を必要とします。

以下を含み**3~6ヶ月ごと**<sup>4</sup>に**患者の診察**を続けます。

- 臨床的喘息対策(症状管理、増悪、肺機能) - 詳細についてはGINA 2019報告書を参照してください
- 並存疾患<sup>16</sup>
- 患者の増悪の危険因子
- 治療法(吸入器のテクニックとアドヒアランスを確認、追加治療の必要性を検討、OCSを含む副作用を評価、併存疾患管理と非薬理学的戦略を最適化)
- 患者の社会的および感情的ニーズ<sup>4</sup>

見直しの最適な頻度と場所(一般医または専門医)は、患者の喘息管理、危険因子および並存疾患、ならびに自己管理に対する自信にかかっており、現地の支払者の要件および専門医の有無にも左右されます。<sup>4</sup>

以下について定期的に連絡します。

- 再診の結果(上記のとおり)
- 患者の懸念
- 悪化する喘息やその他のリスクのための行動計画
- 薬の変更(喘息および非喘息)、潜在的な副作用
- 迅速な見直しのための兆候と連絡先の詳細

COPYRIGHTED MATERIAL- DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

# 喘息治療薬クラスの用語集

詳細については、GINA 2019の全報告と付録(www.ginasthma.org)、製造業者からの製品情報、および支払者からの現地の適格基準を参照してください。

薬	作用と使用法	副作用
<b>長期管理薬</b>		
<b>吸入コルチコステロイド(ICS)</b>		
<p>(pMDIまたはDPI) 例: ベクロメタゾン、ブデソニド、シクレソニド、プロピオン酸フルチカゾン、フロ酸フルチカゾン、モメタゾン、トリアムシノロン</p>	<p>ICSは喘息のための最も効果的な抗炎症薬です。ICSは症状の軽減、肺機能の向上、生活の質の向上、そして増悪や喘息に関連する入院や死亡のリスクを軽減します。ICSの効力と生物学的利用能は異なりますが、ほとんどの利点は低用量で見られます(異なるICSの低用量、中用量、高用量についてはGINA報告書ボックス3~6を参照)。</p>	<p>ICSを使用しているほとんどの患者は副作用を経験しません。局所的な副作用には、口腔咽頭カンジダ症と発声障害が含まれます。これらは、pMDIと共にスパーサーを使用し、そして水ですすぎそして吸入後に吐き出すことにより減少させることができます。長期の高用量は、骨粗鬆症、白内障、緑内障などの全身性副作用のリスクを高めます。</p>
<b>ICSおよび長時間作用性β2刺激薬気管支拡張薬の組み合わせ(ICS-LABA)</b>		
<p>(pMDIまたはDPI) 例: ベクロメタゾン・ホルモテロール、ブデソニド・ホルモテロール、フルチカゾンフロエート・ビランテロール、フルチカゾンプロピオネート・ホルモテロール、フルチカゾンプロピオネート・サルメテロール、およびモメタゾン・ホルモテロール。</p>	<p>単独の低用量のICSで喘息の良好なコントロールを達成することができない場合、ICSへのLABAの追加は症状および肺機能を改善し、そしてICSの用量を2倍にするよりも急速に、より多くの患者における増悪を減少させます。2つの処方が可能です: 低用量併用ベクロメタゾンまたはブデソニドとホルモテロールとの併用による維持療法および緩和療法。SABAを緩和剤として使用する低用量の維持的ICS-LABA。</p>	<p>LABA成分は頻脈、頭痛またはけいれんに関連する可能性があります。LABAは、重篤な有害転帰の危険性が高いため、喘息にICSなしで使用すべきではありません。</p>
<b>ロイコトリエン修飾子</b>		
<p>(錠剤) 例: モンテルカスト、ブランドルカスト、ザフィルクアスト、ジロートン</p>	<p>喘息の炎症経路の一部を標的にします。特に子供たちにおいて、長期管理療法のための選択肢として使われます。単独で使用すると、低用量のICSよりも効果が低くなります。ICSに追加すると、ICS-LABAよりも効果が低くなります。</p>	<p>ジレウトンおよびザフィルクアストによる肝機能検査の上昇を除いて、プラセボ対照試験での副作用はほとんどありません。</p>

喘息治療薬クラスの用語集 続き

薬	作用と使用法	副作用
<p><b>クロモン</b></p> <p>(pMDIまたはDPI) 例: クロモグリク酸ナトリウムおよびネドクロミルナトリウム</p>	<p>喘息の長期治療において非常に限られた役割を示します。低用量ICSよりも効果が低い、弱い抗炎症効果。細心の注意を払った吸入器のメンテナンスが必要です。</p>	<p>副作用はまれですが、吸入時の咳や咽頭不快感が含まれます。</p>
<p><b>追加の長期管理薬</b></p>		
<p><b>長時間作用型抗コリン薬</b></p>		
<p>(チオトロピウム、ミスト吸入器、6歳以上<sup>●</sup>)</p>	<p>ICS±LABAにもかかわらず悪化の病歴を有する患者のためのミスト吸入器によるステップ4または5の追加オプション</p>	<p>副作用はまれですが口渇を含みます。</p>
<p><b>抗IgE</b></p>		
<p>(オマリズマブ、SC、6歳以上<sup>●</sup>)</p>	<p>高用量ICS-LABAで制御できない重度のアレルギー性喘息患者のための追加オプション。自己管理が許可される場合があります<sup>●</sup></p>	<p>注射部位での反応は一般的ですが軽微です。アナフィラキシーはまれです。</p>
<p><b>抗IL-5/抗IL-5R</b></p>		
<p>(抗IL5メボリスマブ[SC、12歳以上または6歳以上<sup>●</sup>]、レズリスマブ[IV、18歳以上]または抗IL5受容体ベンラリスマブ[SC、12歳以上])</p>	<p>高用量ICS-LABA<sup>●</sup>でコントロール不良の重症好酸球性喘息患者のための追加オプション</p>	<p>注射部位での頭痛と反応は一般的ですが軽微です。</p>
<p><b>抗IL4R</b></p>		
<p>(デュピルマブ、SC、12歳以上<sup>●</sup>)</p>	<p>高用量ICS-LABAでコントロールできない、または維持的OCSを必要とする重度の好酸球性/2型喘息患者向けの追加オプション。中等度から重度のアトピー性皮膚炎の治療にも承認されています。自己管理が許可される場合があります<sup>●</sup></p>	<p>注射部位での反応が一般的ですが軽微です。血中好酸球増加症は患者の4～13%に発生します。</p>

薬	作用と使用法	副作用
<b>全身性コルチコステロイド</b> (錠剤、懸濁液またはIMまたはIV注射) 例: プレドニゾン、プレドニゾン、メチルプレドニゾン、ヒドロコルチゾン	短期間の治療(通常成人では5~7日)は重度の急性増悪の治療に重要であり、主な効果は4~6時間後に見られます。経口コルチコステロイド(OCS)療法は、IM療法またはIV療法よりも好まれており、再発防止にも同様に有効です。2週間を超えて治療する場合は漸減が必要です。 重症喘息の患者さんには、OCSによる長期治療が必要な場合がありますが、副作用が問題となります。	短期間の使用: いくつかの悪影響 睡眠障害、GERD、食欲増進、高血糖、気分の変化。 長期間の使用: 重大な全身的有害作用による制限。例: 白内障、緑内障、高血圧、糖尿病、副腎抑制、骨粗鬆症。OCSリスクを評価し、適切に治療します。
<b>緩和薬</b>		
<b>短時間作用型吸入β2作動薬気管支拡張薬(SABA)</b>		
(pMDI、DPI、そして稀に噴霧または注射のための溶液)。サルブタモール(アルブテロール)、テルブタリン。	吸入されるSABAは、急性増悪を含み、運動誘発性気管支収縮の前治療のための症状および気管支収縮の迅速な軽減を提供します。SABAは、必要最低限の用量および頻度で必要に応じてのみ使用されるべきです。	振戦および頻脈はSABAの最初の使用で一般に報告されています。通常の使用に対する耐性は急速に高まります。過剰使用、または反応不良は喘息のコントロール不良を示します。
<b>低用量ICS-ホルモテロール</b> (ベクロメタゾン・ホルモテロールまたはブデソニド・ホルモテロール)	これは、維持療法および緩和療法を処方された患者のための緩和薬です。Pm SABAを使用した場合と比較して、同様の症状管理で増悪のリスクが軽減されます。	ICS-LABAは上記
<b>短時間作用型抗コリン作用薬</b>		
(pMDIsまたはDPI)。例: 臭化イプラトロピウム、臭化オキシトロピウム。SABAと併用することができます。	長期間の使用: イプラトロピウムは、SABAより効果の低い緩和薬です。急性喘息における短期間の使用: SABAに追加された吸入イプラトロピウムは入院のリスクを減らします。	口の乾きや苦い味。

## 謝辞

国際喘息ガイドラインの活動はGINA理事会および委員会の委員（以下に掲載）の活動によって支えられています。GINA委員会の会員は、これと他のGINA出版物に提示された声明と勧告に対して全面的に責任を負うものとします。GINAは、この重症喘息ポケットガイドの開発において、トモコ・イチカワ医師、MS（シカゴのイリノイ大学ヘルスケア・デリバリー・デザイン研究所）およびヒュー・ミューシック医師、MBA（シカゴのイリノイ大学ヘルスケア・デリバリー・デザイン研究所）と協力しました。アラン・カプラン、エフ・ニザンコフスカ・モギルニカ、チャウ・ゴウ・クイ、ルクサンドラ・ウルメアヌ、エリザベスベルおよびサリー・ウエンゼルスからポケットガイドへ貴重なご意見をいただき感謝いたします。

### GINA理事会(2019年)

ルイ・フィリップ・ブーレ\*、カナダ、議長。エリック・バイトマン、南アフリカ。ガイ・ブリュッセル、ベルギー。アルバロ・クルーズ\*、ブラジル。J・マーク・フィッツジェラルド、カナダ。井上弘正、日本。ジェリー・クリシュナン\*、米国。マーク・レヴィ、英国。ジャンタオ・リン、中国。ソレン・ペダーセン、デンマーク。ヘレン・レッデル\*、オーストラリア。アルズ・ヨガンシオグル\*、トルコ。

GINAプログラムディレクター：レベッカデッカー、米国

### GINA科学委員会(2019年)

ヘレン・レッデル、オーストラリア、議長。レオナルド・バシャリエ、米国。エリック・バイトマン、南アフリカ。アラン・ベッカー、カナダ。ルイ・フィリップブーレ、ガイ・ブリュッセル、ベルギー。ロランド・ビュール、ドイツ。ルイーザ・フレミング、英国。ヨハン・ド・ジョンステ、オランダ。J・マーク・フィッツジェラルド、カナダ。井上弘正、日本。ファニー・ワイ、香港。ジェリー・クリシュナン、米国\*。ソレン・ペダーセン、デンマーク。アジズ・シェイク、英国。

### GINA普及実施委員会(2019年)

マーク・レヴィ、英国、議長。他のメンバーは上記にアスタリスク(\*)で示されています。

## GINAの出版

- **喘息管理と予防のための世界戦略** (2019年)。この報告書は、幅広い健康システムに適応できる喘息への統合的アプローチを提供します。報告書は、臨床診療で使用するための多くの実用的な要約表とフローチャートを含むユーザーフレンドリーな形式を使っています。毎年更新されます。
- **GINAオンライン付録** (2019年)。主要GINA報告書をサポートするための詳細情報。毎年更新されます。
- **成人および5歳以上の子供のための喘息管理および予防のためのポケットガイド** (2019年)。主要GINA報告書と併せて使用される、一次医療提供者向けの要約。
- **5歳以下の小児における喘息管理と予防のためのポケットガイド** (2019年に更新予定)。主要GINA報告書と併せて使用される、喘息または喘鳴の未就学児に関する患者ケア情報の要約。
- **喘息とCOPDの重複の診断** (2018年)。これは主要GINA報告書の対応する章の独立版です。GINAとGOLD（慢性閉塞性肺疾患のためのグローバルイニシアチブ、[www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org)）によって共同出版されています。
- GINAのウェブサイト[www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)には、**診療支援および導入ツールが用意されています。**

## 重症喘息のためのその他のリソース

重症喘息ツールキット - 重症喘息におけるオーストラリアのセンターオブエクセレンス<https://toolkit.severeasthma.org.au/>

## 参考文献

1. Chung KF, et al, International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*, 2014;**43**:343-73
2. Hekking PP, et al, The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2015;**135**:896-902
3. Lefebvre P, et al, Acute and chronic systemic corticosteroid-related complications in patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2015;**136**:1488-95
4. Foster JM, et al, "I have lost in every facet of my life": The hidden burden of severe asthma. *Eur Respir J*, 2017;**50**:1700765
5. Waljee AK, et al, Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: Population based cohort study. *BMJ*, 2017;**357**:j1415
6. O'Neill S, et al, The cost of treating severe refractory asthma in the UK: An economic analysis from the British Thoracic Society Difficult Asthma Registry. *Thorax*, 2015;**70**:376-8
7. Sadatsafavi M, et al, Direct health care costs associated with asthma in British Columbia. *Can Respir J*, 2010;**17**:74-80
8. Global Initiative for Asthma Global strategy for asthma management and prevention. 2019年改帳2019 [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
9. Hancox RJ, et al, Bronchodilator tolerance and rebound bronchoconstriction during regular inhaled beta-agonist treatment. *Respir Med*, 2000;**94**:767-71
10. Stanford RH, et al, Short-acting  $\beta$ -agonist use and its ability to predict future asthma-related outcomes. *Ann Allerg Asthma Immunol*, 2012;**109**:403-7
11. Suissa S, et al, Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med*, 2000;**343**:332-6
12. Basheti IA, et al, Evaluation of a novel educational strategy, including inhaler-based reminder labels, to improve asthma inhaler technique. *Patient Educ Couns*, 2008;**72**: 26-33
13. Normansell R, et al, Interventions to improve adherence to inhaled steroids for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017;**4**:Cd012226
14. Sobieraj DM, et al, Association of inhaled corticosteroids and long-acting beta-agonists as controller and quick relief therapy with exacerbations and symptom control in persistent asthma: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2018;**319**:1485-96
15. Israel E, et al, Severe and difficult-to-treat asthma in adults. *N Engl J Med*, 2017;**377**:965-76
16. Clark VL, et al., Multidimensional assessment of severe asthma: A systematic review and meta-analysis. *Respirology*, 2017;**22**:1262-1275
17. Gibson PG, et al., Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2017;**390**:659-668
18. Wechsler ME, et al, Bronchial thermoplasty: Long-term safety and effectiveness in patients with severe persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2013;**132**:1295-302
19. Castro M, et al, Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma: A multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010;**181**:116-24
20. Gamble J, et al, The prevalence of nonadherence in difficult asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009;**180**:817-22

21. Chan AH, et al, Using electronic monitoring devices to measure inhaler adherence: A practical guide for clinicians. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2015;**3**:335-49
22. McNicholl DM, et al, The utility of fractional exhaled nitric oxide suppression in the identification of nonadherence in difficult asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012;**186**:1102-8
23. Hanania NA, et al, Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: A randomized trial. *Ann Internal Med*, 2011;**154**:573-82
24. Normansell R, et al, Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014:Cd003559
25. Brusselle G, et al, "Real-life" effectiveness of omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma: The PERSIST study. *Respir Med*, 2009;**103**:1633-42
26. Humbert M, et al, Omalizumab effectiveness in patients with severe allergic asthma according to blood eosinophil count: The STELLAIR study. *Eur Respir J*, 2018;**51**:1702523
27. Hanania NA, et al, Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: An analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013;**187**:804-11
28. Casale TB, et al, Response to omalizumab using patient enrichment criteria from trials of novel biologics in asthma. *Allergy*, 2018;**73**:490-7
29. Busse WW, Are peripheral blood eosinophil counts a guideline for omalizumab treatment? STELLAIR says no! *Eur Respir J*, 2018;**51**:1800730
30. Farne HA, et al, Anti-IL5 therapies for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017;**9**:Cd010834
31. Gevaert P, et al, Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol*.2011;**128**:989-95.e8
32. Ortega HG, et al, Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: A secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. *Lancet Respir Med*, 2016;**4**:549-56
33. Brusselle G, et al, Reslizumab in patients with inadequately controlled late-onset asthma and elevated blood eosinophils. *Pulm Pharmacol Ther*, 2017;**43**:39-45
34. FitzGerald JM, et al, Predictors of enhanced response with benralizumab for patients with severe asthma: pooled analysis of the SIROCCO and CALIMA studies. *Lancet Respir Med*, 2018;**6**:51-64.
35. Simpson EL et al. Two Phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med*.2017;**376**:1090-1.
36. Bachert C et al. Effect of subcutaneous dupilumab on nasal polyp burden in patients with chronic sinusitis and nasal polyposis: A randomized clinical trial. *JAMA*.2016;**315**:469-79.
37. Castro M, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med*.2018;**378**:2486-96.
38. Rabe KF, et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med*.2018;**378**:2475-85.
39. Hashimoto S, et al, Internet-based tapering of oral corticosteroids in severe asthma: A pragmatic randomised controlled trial. *Thorax*, 2011;**66**:514-20

40. Grossman JM, et al, American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res*, 2010;**62**:1515-26
41. Haldar P, et al, Outcomes after cessation of mepolizumab therapy in severe eosinophilic asthma: A 12-month follow-up analysis. *J Allergy Clin Immunol*, 2014;**133**:921-3
42. Ledford D, et al, A randomized multicenter study evaluating Xolair persistence of response after long-term therapy. *J Allergy Clin Immunol*, 2017;**140**:162-9

COPYRIGHTED MATERIAL- DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

COPYRIGHTED MATERIAL- DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

COPYRIGHTED MATERIAL- DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

COPYRIGHTED MATERIAL- DO NOT COPY OR DISTRIBUTE