

「軽症喘息治療が変わる？」

喘息治療は、今、大きな変革期を迎えている。俄然耳目を集めているのは、重症喘息に対する抗体製剤であろう。インターネットを始めとした様々な媒体で大々的に特集されているため、目にされた方も多いかと思う。しかし、それに負けず劣らず大きな変革がもたらされようとしているのが、軽症喘息の治療である。軽症喘息患者は、全喘息患者の半数以上を占めるため、その治療が変わるインパクトは大きい。なお、ここでの軽症喘息は、「概ね喘息症状が週1回程度前後まで」で、「治療として定期的な吸入ステロイド（ICS）／長時間作用性 β 2刺激薬（LABA）配合剤が不要な状態」を指す。

軽症喘息に対する治療の基本は、「定期ICS＋発作時短時間作用性 β 2刺激薬（SABA）頓用」、あるいは症状にあまりに乏しい場合（喘息症状が概ね月に2回程度まで）には「発作時SABA頓用のみ（定期ICSなし）」も考慮される。だが、数十年来続いているこうした軽症喘息治療が、世界的な喘息診療指針であるGINA(Global initiative for Asthma)reportの2019年最新版^[1]では刷新された。定期ICS吸入なしのSABA頓用の有害性^[2-5]（①気道炎症を増悪させ ②かつ喘息病状を実際以上に軽く見せてしまい ③結果として喘息の増悪や予定外受

診・入院に帰結しやすい) が明示され、SABA 頓用のみ、という治療法が否定されたのである。また、同様に SABA 乱用の危険 (SABA に即効性があるがゆえ、症状に乏しい患者ほど定期 ICS 吸入をないがしろにして SABA のみ乱用する傾向がある) [6] から、定期 ICS 吸入 + 発作時短時間作用性 $\beta 2$ 刺激薬 (SABA) 頓用」の位置づけでさえ一段低くなった (other option 扱いに)。GINA2019 が推奨する軽症喘息治療は、「症状・病状に合わせた ICS-formoterol 頓用 (as needed low dose ICS-formoterol)」となっている。これはまさに、中等症喘息治療で優れた治療効果を示す SMART 療法: Symbicort Maintenance and Reliever Therapy (ICS-formoterol 製剤であるシムビコート®を定期吸入と発作時治療の双方で用いる) [7] を、定期吸入がない状態で発作時のみの頓用で推奨する、ということである。この推奨には、2018 年度に相次いで発表された 2 編の研究: SYGMA1 試験 [8] 及び SYGMA2 試験 [9] の結果が大きな影響を与えている。喘息増悪抑制の点において、SYGMA1 試験では「ICS-formoterol 頓用」が「SABA のみ頓用」に優越し、SYGMA2 試験では「ICS-formoterol 頓用」が「低用量 ICS 定期吸入 + SABA 頓用」に同等の結果を示した。その後発表された Novel START 試験 [10] でも同様の結果が示されたことから、軽症喘息における増悪抑制には「症状・病状に合わせた ICS-formoterol 頓用」こそ最も優れた治療法と考えられるに至っている。

しかし、日本を含めた世界各国の軽症喘息に対する治療方針（ガイドライン）が GINA2019 に追従し、軽症喘息治療を定期吸入薬のない「症状・病状に合わせた ICS-formoterol 頓用」に一本化するかと言えば、そこにはまだ疑問符がつく。「ICS-formoterol 頓用」と「低用量 ICS 定期吸入」を比較した SYGMA2 試験[9]およびその後の Novel START 試験[10]のいずれでも、喘息増悪抑制効果は両群で同等であるが、症状管理には従来どおりの「低用量 ICS 定期吸入」が優越することが示されているからだ。その他、長期的な観点からの気道炎症や気道リモデリング、結果としての肺機能や生命予後など、検証されていない事項は多い。さらに日本では、「症状・病状に合わせた ICS-formoterol 頓用」例えばシムビコート®やフルティフォーム®の頓用のみは保険適応外である。

軽症喘息患者への「低用量 ICS 定期吸入」の重要性は、揺るぎないものがある。世界 32 カ国 7138 名が参加した STRAT 試験[11]でも、軽症喘息患者における「低用量 ICS 定期吸入」が、重度喘息関連イベントリスクを低減、肺機能減少を抑制、症状コントロールを改善することが明示された。一方で、先日発表された SIENA 試験[12]のように、軽症喘息患者への一律の「低用量 ICS 定期吸入」に一石を投じる報告もある。同試験では、対象となった軽症喘息患者のうち、好酸球性気道炎症を呈さない（喀痰中好酸球比率 2%未満）患者が全体の 73%を占め、この患者群では ICS がプラセボに治療優位性を示せなかったのだ。以上の

事実を踏まえ、我々は軽症喘息患者に対する治療の最適解を何とすべきなのか？少なくとも言えることは、軽症喘息においても、従来の「病名と重症度に基づく統一された治療」から、増悪頻度や気道炎症の性状など「phenotype（表現型）に基づいた治療（軽症で症状に乏しいがゆえに、患者個々のヘルスリテラシーも考慮しながら）」へと舵を切る必要があるということだろう。軽症喘息においても、今、患者個々に治療の最適解を検討すべき時代が始まろうとしている。

（文責 埼玉県立循環器・呼吸器病センター 呼吸器内科 高久洋太郎）

1. www.ginaathma.org.
2. Am J Respir Care Med. 2000;161(5):1459-64.
3. Epidemiol Rev. 1998;20(2):173-86.
4. Lancet. 1990;336(8728):1391-6.
5. J Allergy Clin Immunol.1999;104(2):S18-30.
6. N Engl J Med 2018;378(20):1877-87.
7. Thorax 2010;65:747-752.
8. N Engl J Med. 2018;378(20):1865-76.
9. N Engl J Med. 2018;378(20):1877-87.
10. N. Engl J Med. 2019;380:2020-30.

11. Lancet 2017;389(10065):157-66.

12. N Engl J Med.2019;380(21):2009-19.