

東京都医師会 令和5年度ぜん息治療講演会

令和5年11月26日（日）
東京都医師会館より

喘息治療の最前線

～喘息コントロールへ向けた新たな挑戦～

東海大学医学部付属東京病院
呼吸器内科 海老原 明典

COI開示

演題発表に関連し、開示すべきCOI関係にある企業ありません。

海老原明典

【本日のメニュー】

気管支喘息について

喘息予防・管理ガイドライン 2021 / 喘息診療実践ガイドライン 2023

喘息コントロールの現状

将来のリスク について

ICS・LABA・LAMAの作用機序

重症ぜん息について

ぜん息の評価と地域連携パス

気管支喘息について

ぜん息なのに……

- ・ 風邪で経過を診ている場合がある。

- ・ アレルギーとして季節的に経過を診ている。

- ・ 慢性気管支炎等の病名で診ている場合がある。



気管支喘息の主な症状



特徴的な症状

- 咳が止まらない
(特に夜間や早朝に悪化)
- 就寝中に咳こんだり
呼吸が苦しくなる
- 呼吸のとき、ゼーゼー
ヒューヒュー鳴る
- たんが出る
- かぜをひくと息苦しくなる
- 運動したり、
冷気や煙にあたると
息苦しさや咳が出る

日頃、何ともなくとも…

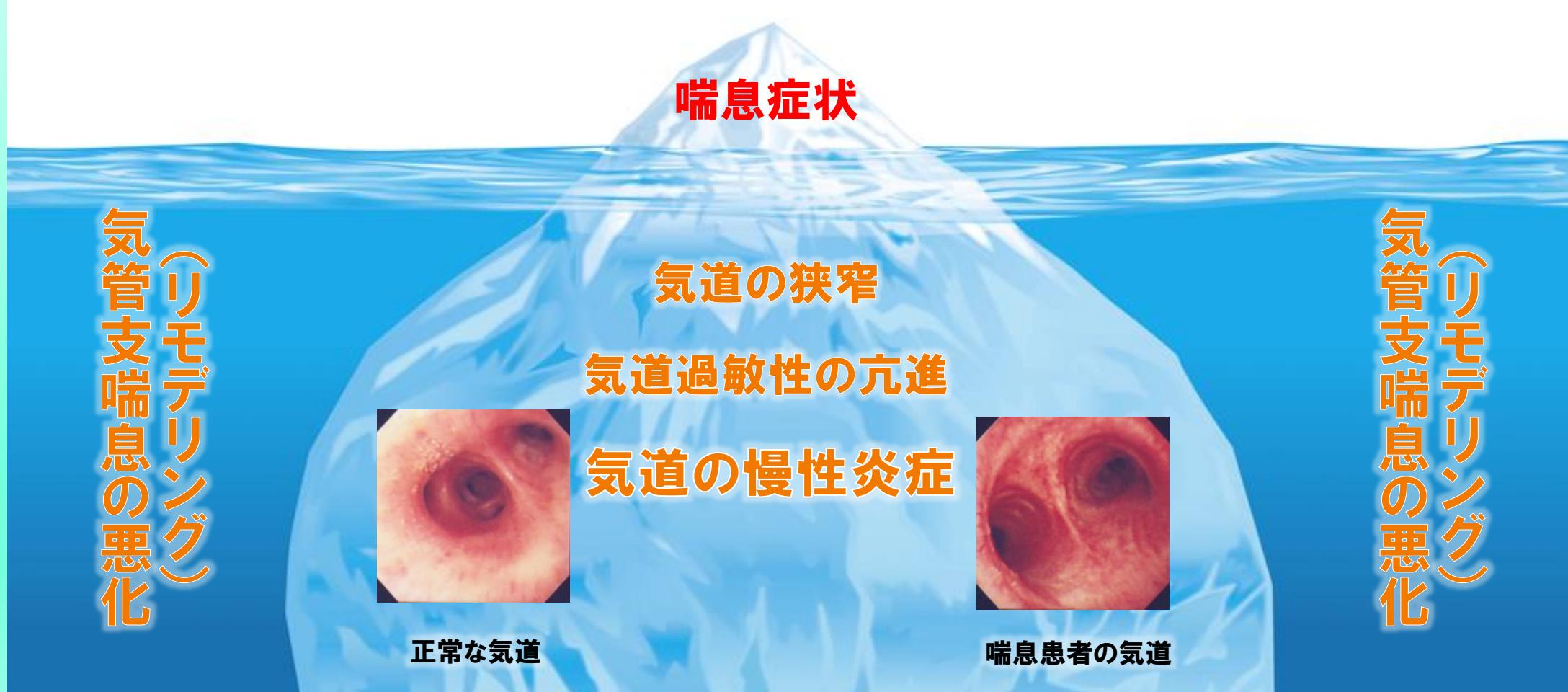
- かぜや激しい運動で
発作が起こり、
呼吸が困難になる

このような症状がある場合は、気管支喘息かもしれません

気管支喘息とは・・・

発作時みられる喘息症状は、氷山の一角にすぎず、気管支喘息の本態は水面下に隠れている

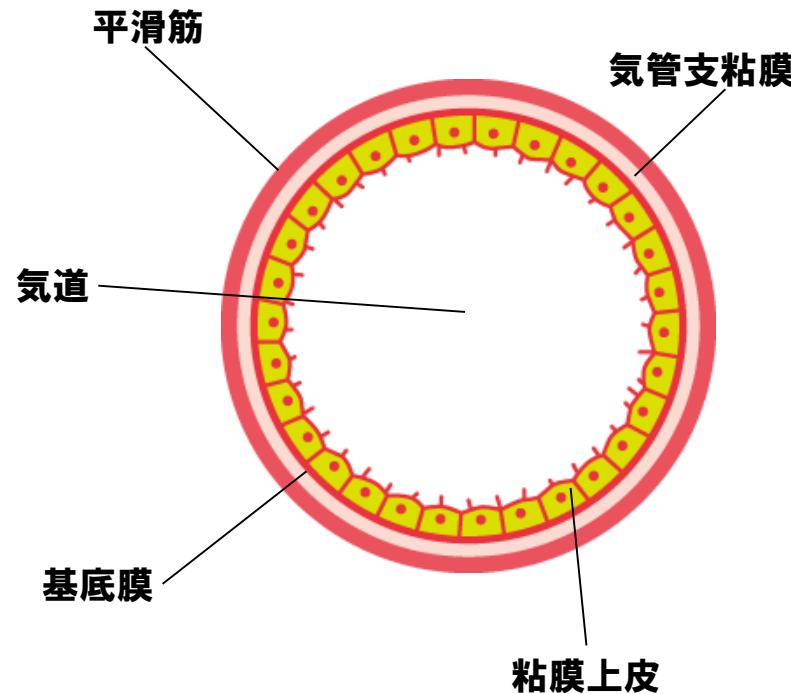
気管支喘息では**慢性の気道炎症、気道過敏性の亢進、気道閉塞**が存在し、
これらの病態が複雑に絡み合って喘息症状が見られる



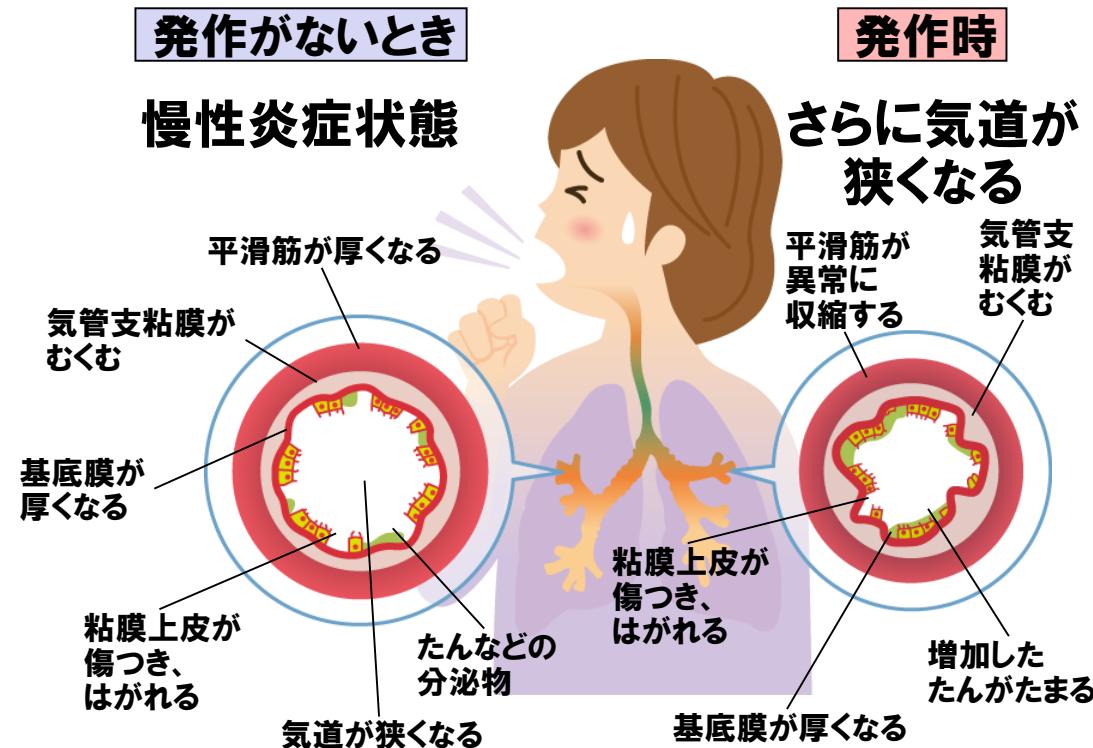
気管支喘息って、どんな病気？

■ 気管支喘息は、気道にアレルギー性炎症が起こり、気道が狭くなる病気です

正常な気道の断面



喘息患者さんの気道の断面



喘息予防・ 管理ガイドライン 2021

Asthma
Prevention and
Management
Guidelines 2021

監修：一般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
作成：「喘息予防・管理ガイドライン2021」作成委員



協和企画

喘息予防・管理ガイドライン2021

喘息診療実践ガイドライン2023

喘息診療 実践ガイドライン 2023

Practical Guidelines for Asthma Management 2023



作成：一般社団法人日本喘息学会
監修：相良博典 / 東田有智

協和企画

喘息予防・ 管理ガイドライン 2021

Asthma
Prevention and
Management
Guidelines 2021

監修 一般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
作成「喘息予防・管理ガイドライン2021」作成委員会



協和企画

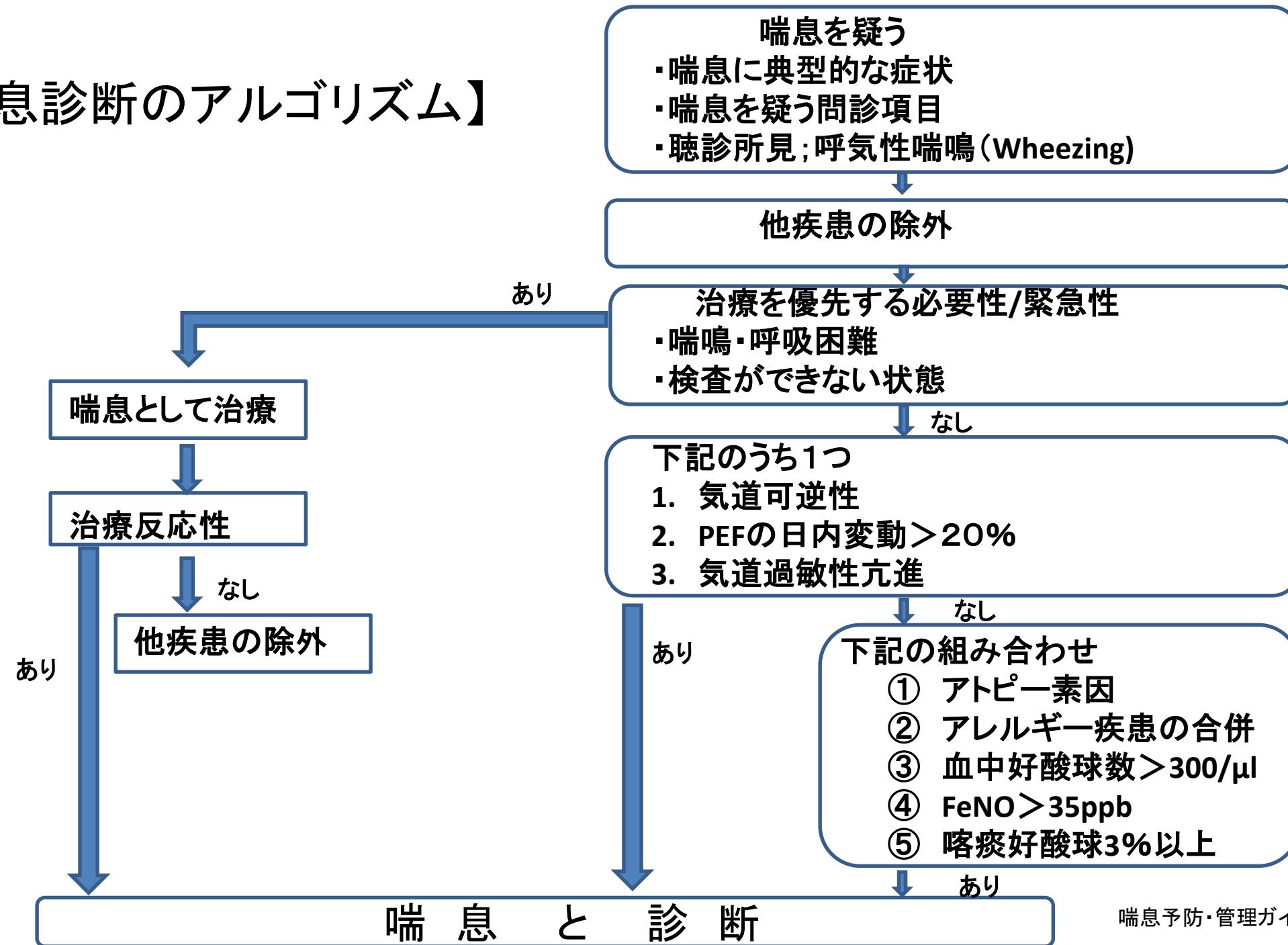
JGL2021ではさまざまな項目の集約化が図られた

★ 治療ステップは階段式に

★ 新たに吸入ステロイド薬(ICS)+LABA+長時間作用性抗コリン薬(LAMA)を追加し、そのエビデンスを記載した。

基本治療	治療ステップ1	治療ステップ2	治療ステップ3	治療ステップ4
	ICS(低用量) 上記が使用できない場合、 以下のいずれかを用いる	ICS(低～中用量) 上記で不十分な場合に以下のいずれか1剤を併用	ICS(中～高用量) 上記に下記のいずれか1剤、 あるいは複数を併用	ICS(高用量) 上記に下記の複数を併用
	LTRA テオフィリン徐放製剤 ※症状が稀なら必要なし	LABA(配合剤使用可 ^{*5}) LAMA LTRA テオフィリン徐放製剤	LABA(配合剤使用可 ^{*5}) LAMA(配合剤使用可 ^{*6}) LTRA テオフィリン徐放製剤 抗IL-4Ra抗体 ^{*7, 8, 10}	LABA(配合剤使用可) LAMA(配合剤使用可 ^{*6}) LTRA テオフィリン徐放製剤 抗IgE抗体 ^{*2, 7} 抗IL-5抗体 ^{*7, 8} 抗IL-5Ra抗体 ^{*7} 抗IL-4Ra抗体 ^{*7, 8} 経口ステロイド薬 ^{*3, 7} 気管支熱形成術 ^{*7, 9}

【喘息診断のアルゴリズム】



喘息の管理目標

I. 症状のコントロール（増悪や喘息症状がない状態を保つ）

- ① 気道炎症を制御する*。
- ② 正常な呼吸機能を保つ(PEFが予測値の80%以上かつ日内変動が10%未満)。

II. 将来のリスク回避

- ① 喘息死を回避する。
- ② 急性増悪を予防する。
- ③ 呼吸機能の経年低下を抑制する。
- ④ 治療薬の副作用発現を回避する。
- ⑤ 健康寿命と生命予後を良好に保つ。

*:可能な限り呼気中一酸化窒素濃度(FeNO)測定や喀痰好酸球検査で気道炎症を評価する。

喘息診療実践ガイドライン2023

Practical Guidelines for Asthma Management 2023



喘息診療実践ガイドライン2023の主なポイント

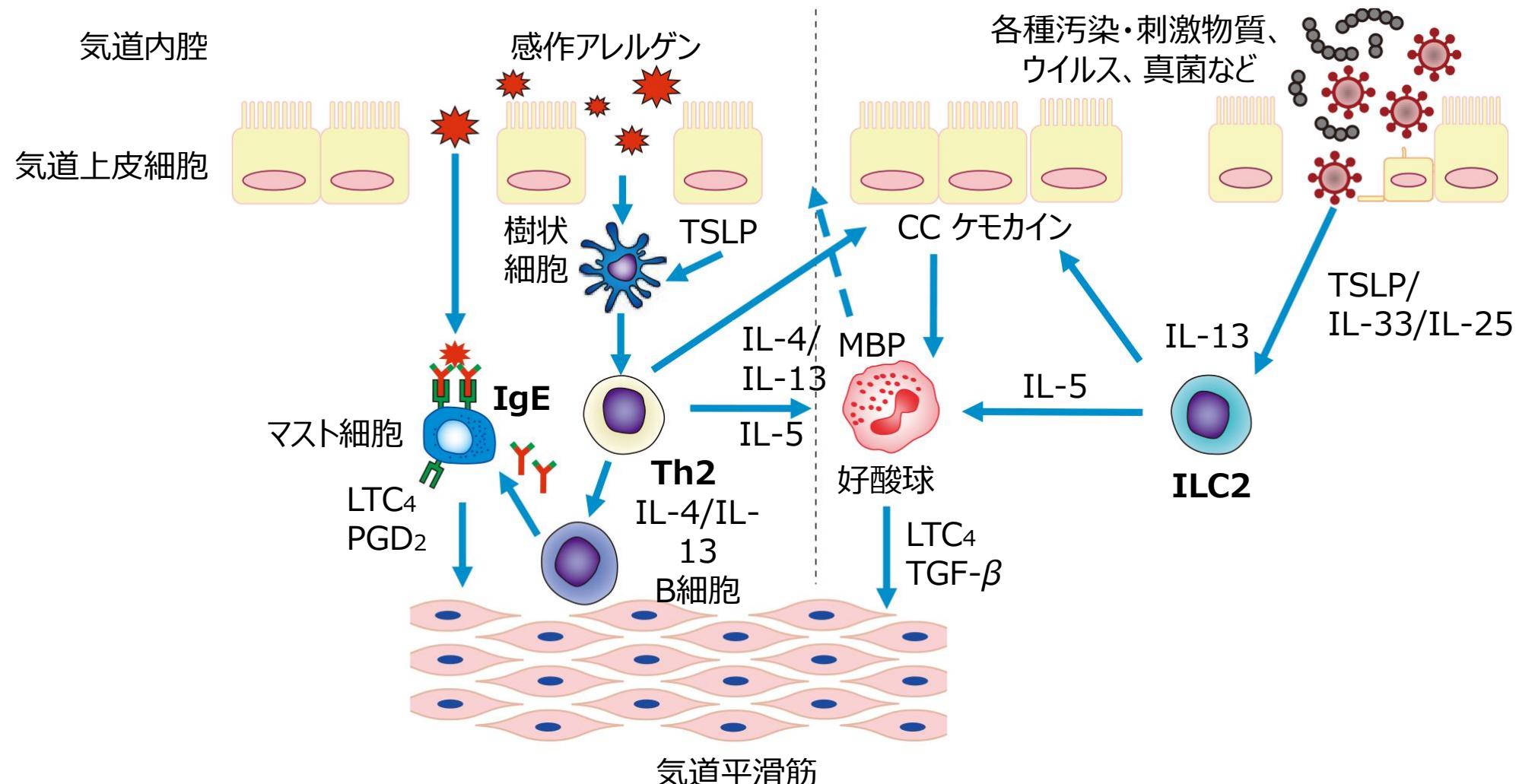
ポイント

- ・問診の項目において「**気道過敏性を示唆する症状と刺激のチェックリスト**」を表として提示
- ・慢性咳嗽の鑑別診断において「**難治性咳嗽**」の解説を提示
- ・重症化予防チェックリストにおいて増悪因子「**気道感染**」に「**(細菌・ウイルス)**」を追記
また、問診時のCHECK項目および予防のための対応を記載
- ・生物学的製剤において**抗TSLP抗体製剤**の解説を追記

新規収載項目

- ・「Clinical Remission（臨床的寛解）」について、「**喘息患者の治療目標（臨床的寛解）**」として日本喘息学会の方向性を示した
- ・「**地域連携パス**」について、その概念の解説と地域連携パスの具体例を提示
- ・喀痰について、「**喀痰調整薬**」の項目を追加

喘息の気道炎症の基本メカニズム

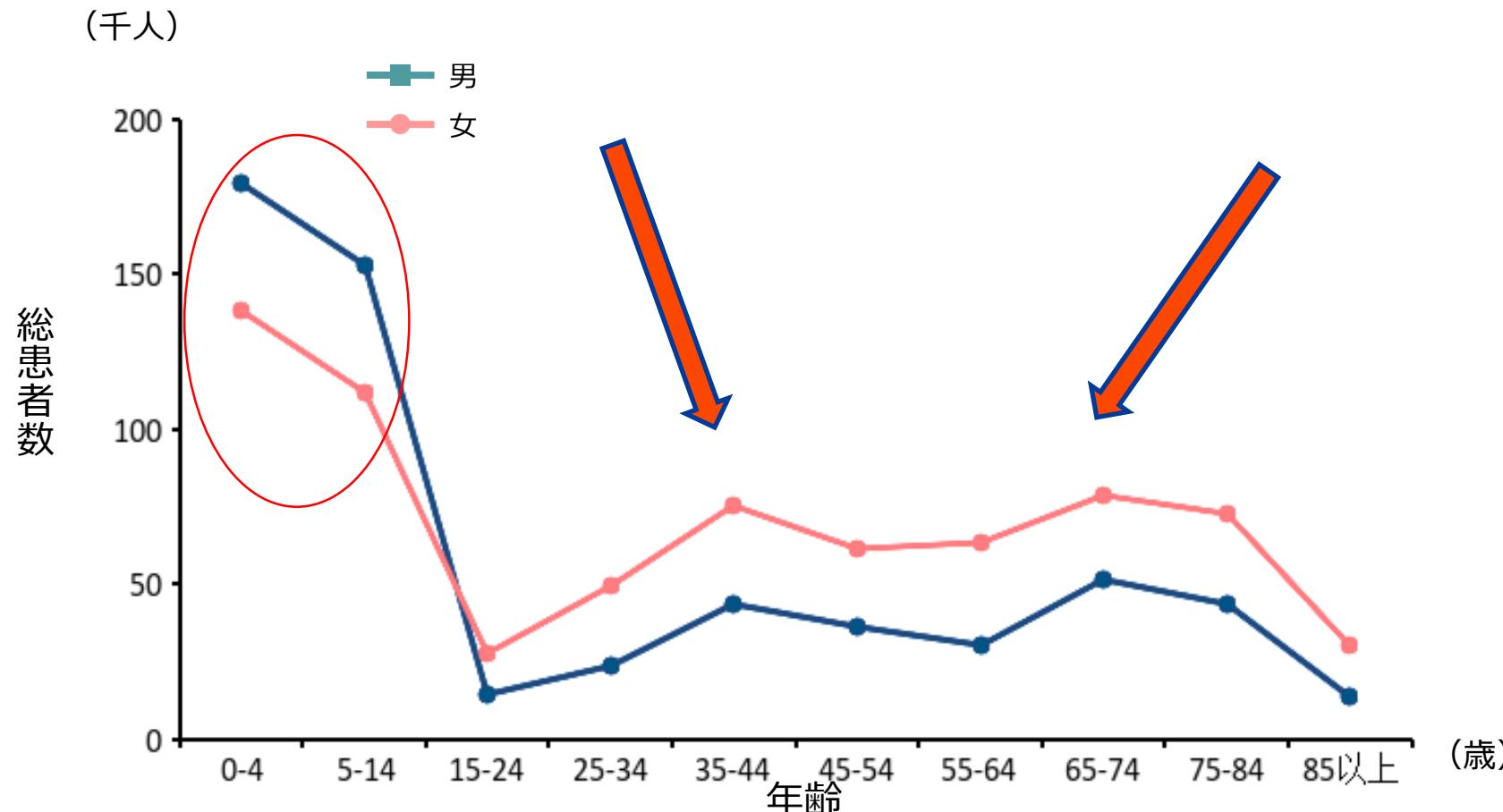
MBP : major basic protein, LTC₄ : ロイコトリエンC4, IL : インターロイキンPGD₂ : プロスタグランジンD2, ILC2 : group 2 innate lymphoid cells, 2型自然リンパ球

TSLP : thymic stromal lymphopoietin

TGF- β : transforming growth factor- β

日本における喘息患者の年齢分布（2014年）

総患者数：131万4,000人（男性：59万7,000人 女性：71万7,000人）



注) 総患者数は、調査日現在において、継続的に医療を受けている者（調査日には医療施設で受療していない者を含む。）の数を次の算式により推計したものである。 総患者数 = 入院患者数 + 初診外来患者数 + (再来外来患者数 × 平均診療間隔 × 調整係数 (6/7))

注) 総患者数は、表章単位ごとの平均診療間隔を用いて算出するため、男と女の合計が総数に合わない場合がある

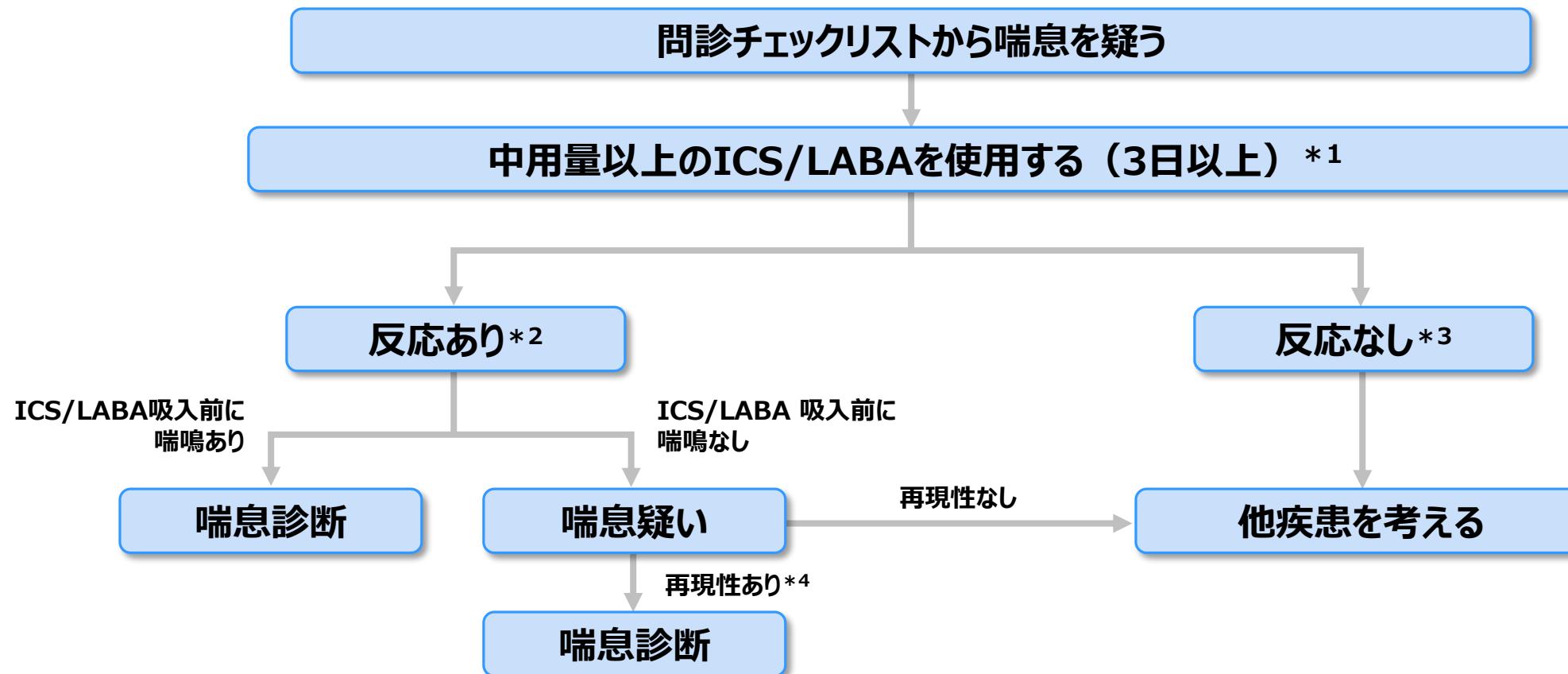
喘息を疑う 患者に対する問診チェックリスト

大項目		■ 喘息を疑う症状（喘鳴、咳嗽、喀痰、胸苦しさ、息苦しさ、胸痛）がある。
小項目	症状	<input type="checkbox"/> 1 ステロイドを含む吸入薬もしくは経口ステロイド薬で呼吸器症状が改善したことがある。 <input type="checkbox"/> 2 喘鳴（ゼーゼー、ヒューヒュー）を感じたことがある。 <input type="checkbox"/> 3 3週間以上持続する咳嗽を経験したことがある。 <input type="checkbox"/> 4 夜間を中心とした咳嗽を経験したことがある。 <input type="checkbox"/> 5 息苦しい感じを伴う咳嗽を経験したことがある。 <input type="checkbox"/> 6 症状は日内変動がある。 <input type="checkbox"/> 7 症状は季節性に変化する。 <input type="checkbox"/> 8 症状は香水や線香などの香りで誘発される。
	背景	<input type="checkbox"/> 9 喘息を指摘されたことがある（小児喘息も含む）。 <input type="checkbox"/> 10 両親もしくはきょうだいに喘息がいる。 <input type="checkbox"/> 11 好酸球性副鼻腔炎がある。 <input type="checkbox"/> 12 アレルギー性鼻炎がある。 <input type="checkbox"/> 13 ペットを飼い始めて1年以内である。 <input type="checkbox"/> 14 血中好酸球が300/ μL 以上。 <input type="checkbox"/> 15 アレルギー検査（血液もしくは皮膚検査）にてダニ、真菌、動物に陽性を示す。

大項目 + 小項目（いずれか1つ以上）があれば喘息を疑う → 喘息の診断アルゴリズム

- 喘息は小児から高齢者まですべての年代において発症し得る疾患である。
- 喘息の診断には“ゴールドスタンダード”となり得る客観的な指標はない。
- 喘息症状の中で最も特異性が高いのは“喘鳴”であり、頻度が高いのは“咳嗽”である。
- 喘息の診断には臨床症状が重要であるため、詳細な問診が必要である。
- 喘息を疑う症状（喘鳴、咳嗽、喀痰、胸苦しさ、息苦しさ、胸痛）がある場合にはチェックリスト（表2-1）に従い問診を行う。
- 気道過敏性を示唆する症状と刺激のチェックリストを表2-2に示す

喘息の診断アルゴリズム(成人)



* 1 : 症状が重篤な場合は、経口ステロイド薬（プレドニゾロン換算で10～30mg）を1週間程度併用する。

* 2 : 次に示すいずれかの所見がある場合は喘鳴と関係なく喘息と診断する。

1) ICS/LABA 使用前後で1秒量 (FEV₁) が12%以上かつ200mL 以上の改善

2) FeNO > 50 ppb

3) 血中好酸球数 > 300/ μ L (喀痰中好酸球3%以上の代用マーカー³⁾)

* 3 : 症状が重篤である場合は、喘息であってもICS/LABAの効果が乏しい場合がある。

* 4 : 喘鳴や呼吸困難がない場合は「低用量ICS/LABA」または「ICS 単剤」に治療のステップダウンを行い、その後、症状の再現があれば「中用量ICS/LABA」に切り替えて効果の再現性を確認する。

問診②

気道過敏性 を示唆する症状と刺激のチェックリスト^{1, 2)}

症状	<input type="checkbox"/> 喘鳴	<input type="checkbox"/> 息切れ
	<input type="checkbox"/> 夜間の喘息症状	<input type="checkbox"/> 胸部圧迫感
	<input type="checkbox"/> 不快感	<input type="checkbox"/> 胸痛
	<input type="checkbox"/> 深呼吸ができない	<input type="checkbox"/> 呼吸困難のために意識的に呼吸する
	<input type="checkbox"/> 嘎声	<input type="checkbox"/> 動悸
	<input type="checkbox"/> 過換気	
刺激物	<input type="checkbox"/> ペット (イヌ、ネコ、げつ歯類など)	<input type="checkbox"/> ダニ
	<input type="checkbox"/> カビ	<input type="checkbox"/> 羊毛
	<input type="checkbox"/> 羽毛枕	<input type="checkbox"/> 芝、草
	<input type="checkbox"/> 花粉	<input type="checkbox"/> 木コリの多い場所
	<input type="checkbox"/> 湿気の多い場所	<input type="checkbox"/> 煙 (線香を含む)
	<input type="checkbox"/> 気温の低下	<input type="checkbox"/> 天候の変化
	<input type="checkbox"/> 低気圧、台風	<input type="checkbox"/> 梅雨
	<input type="checkbox"/> ビル臭	<input type="checkbox"/> ガソリン臭
	<input type="checkbox"/> アンモニア臭	<input type="checkbox"/> 消臭スプレー
	<input type="checkbox"/> 整髪料	<input type="checkbox"/> 香水
	<input type="checkbox"/> アルコール	

- 喘息は小児から高齢者まですべての年代において発症し得る疾患である。
- 喘息の診断には“ゴールドスタンダード”となり得る客観的な指標はない。
- 喘息症状の中で最も特異性が高いのは“喘鳴”であり、頻度が高いのは“咳嗽”である。

- 喘息の診断には臨床症状が重要であるため、詳細な問診が必要である。
- 喘息を疑う症状 (喘鳴、咳嗽、喀痰、胸苦しさ、息苦しさ、胸痛) がある場合にはチェックリスト (表2-1) に従い問診を行う。
- 気道過敏性を示唆する症状と刺激のチェックリストを表2-2に示す^{1, 2)}

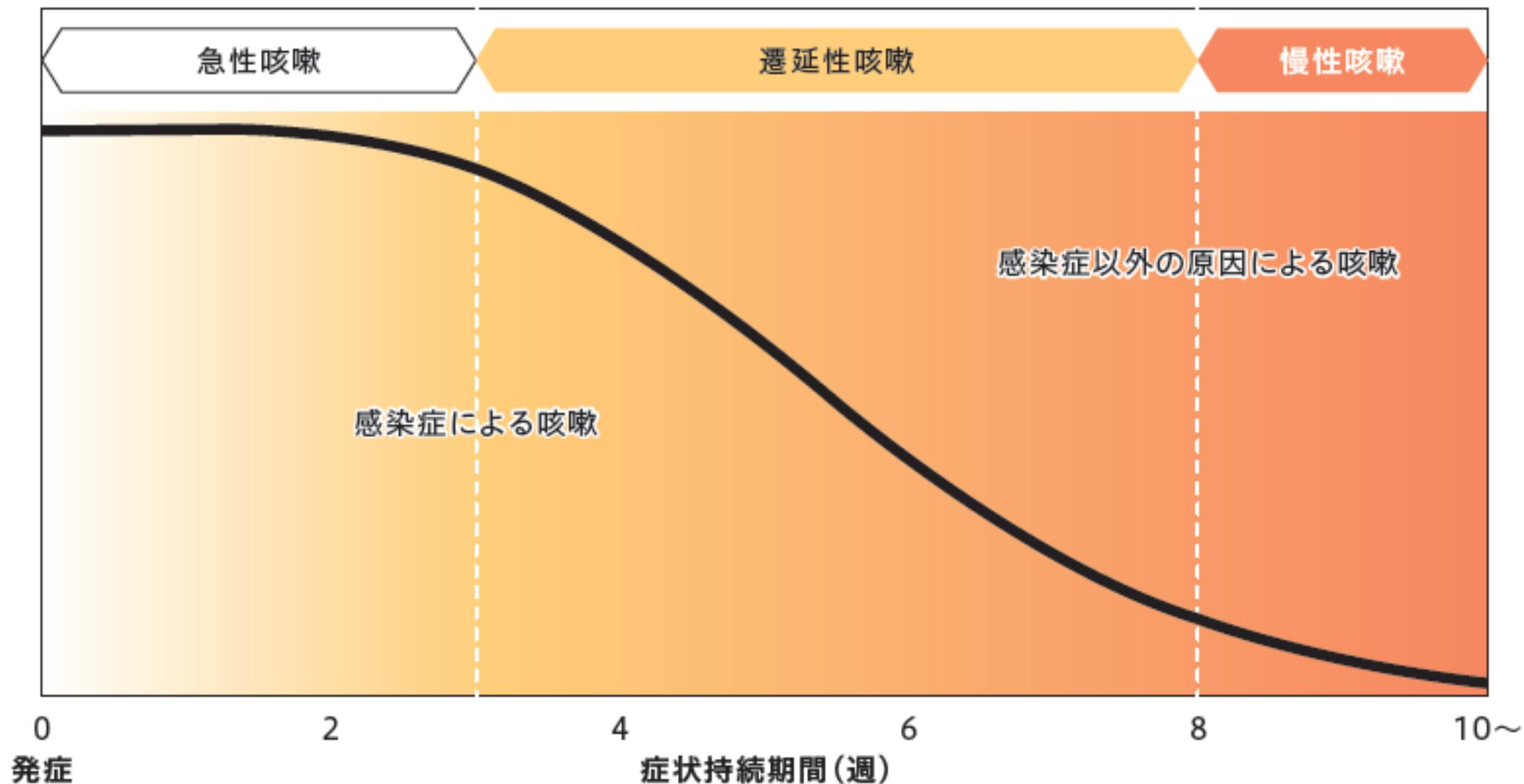
1) Riemersma R, et al. Development of a questionnaire for the assessment of bronchial hyperresponsiveness. Prim Care Respir J. 2009; 18: 287-93.

2) 山口宗大, 他. 喘息コントロールに影響を与える気候についての検討. アレルギー. 2013; 62: 171-8.

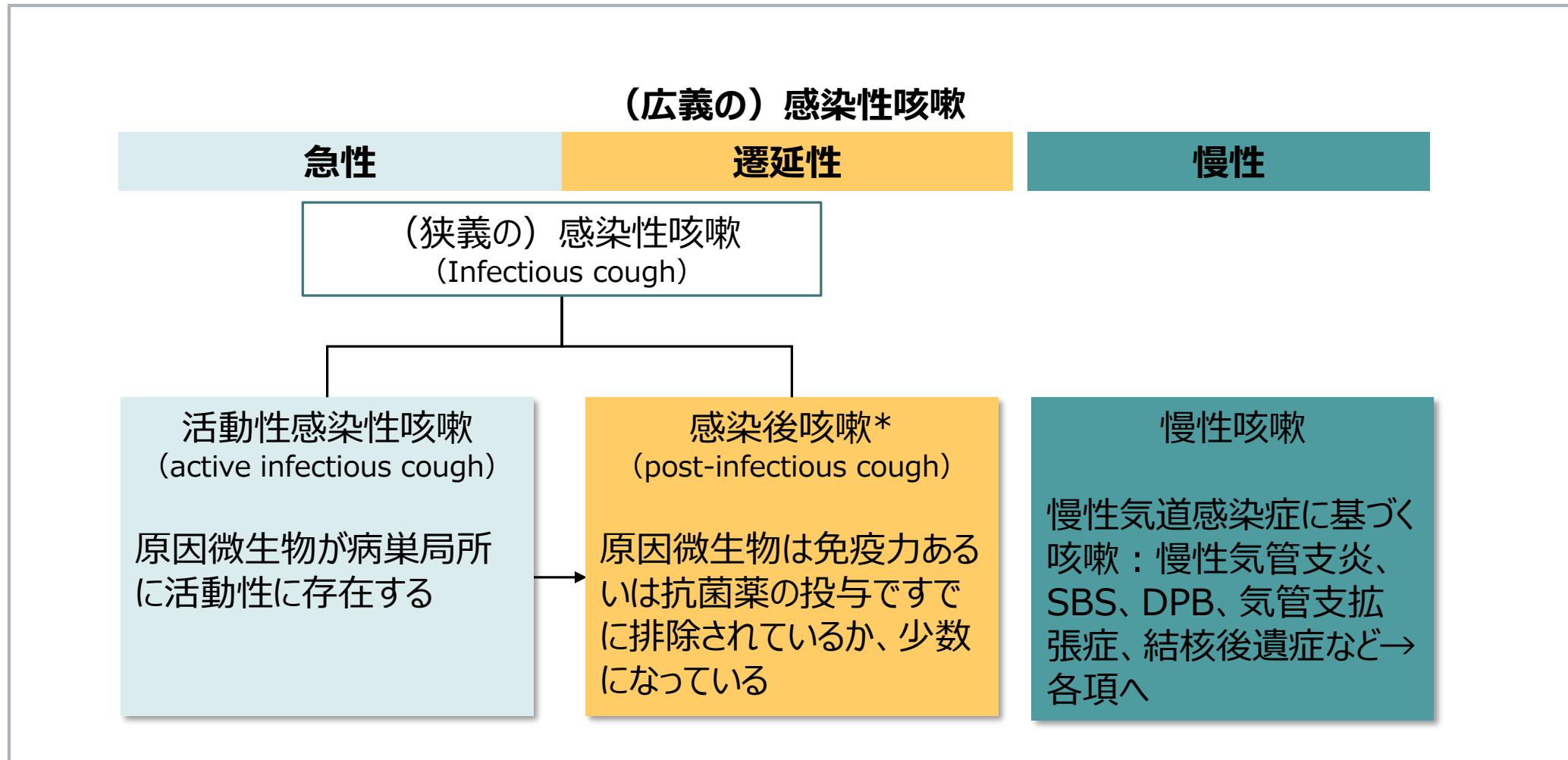


喀痰・咳嗽の診療ガイドライン2019

症状持続期間と感染症による咳嗽比率

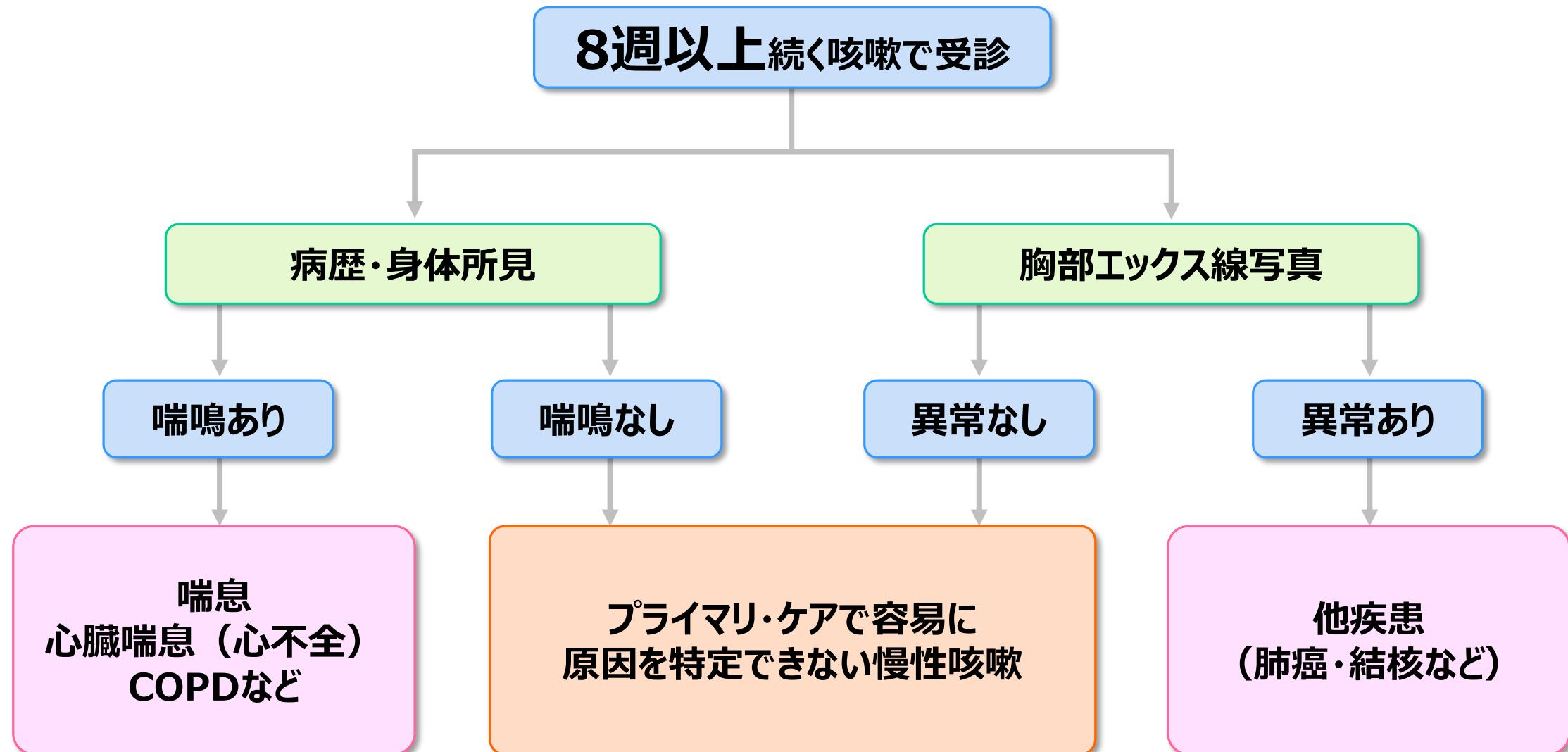


(広義の)感染性咳嗽の概念



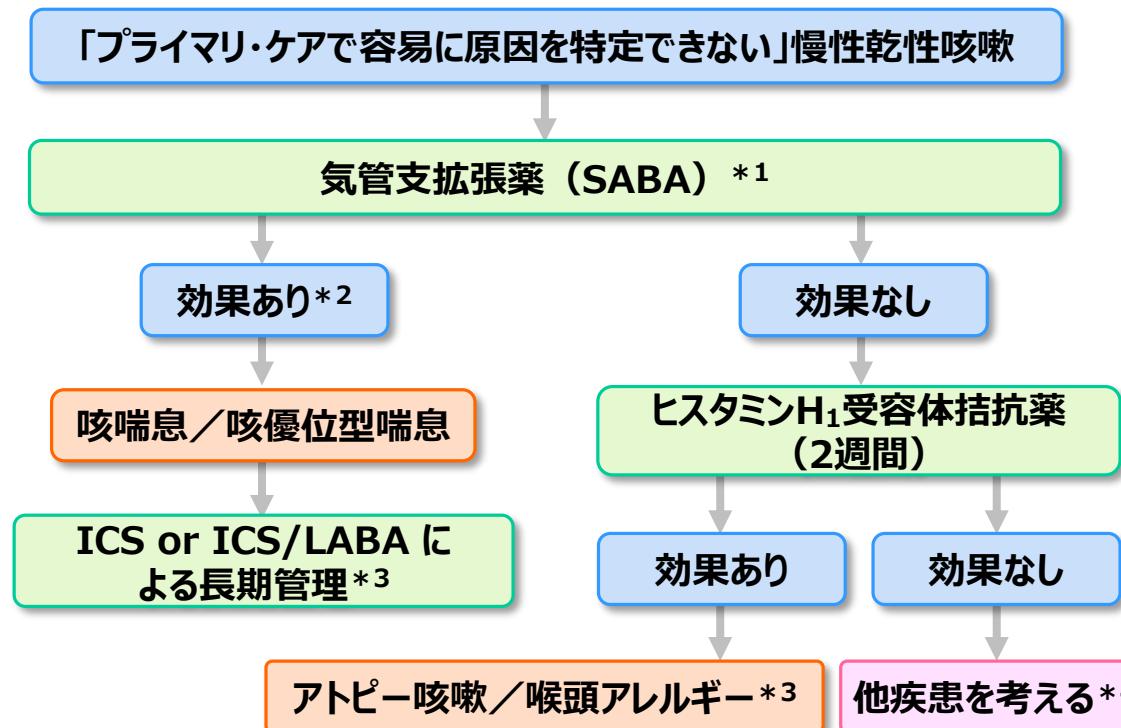
* : 8週間以上の経過を呈し慢性となることもある。

プライマリ・ケアで容易に原因を特定できない慢性咳嗽の診療にあたって（成人）

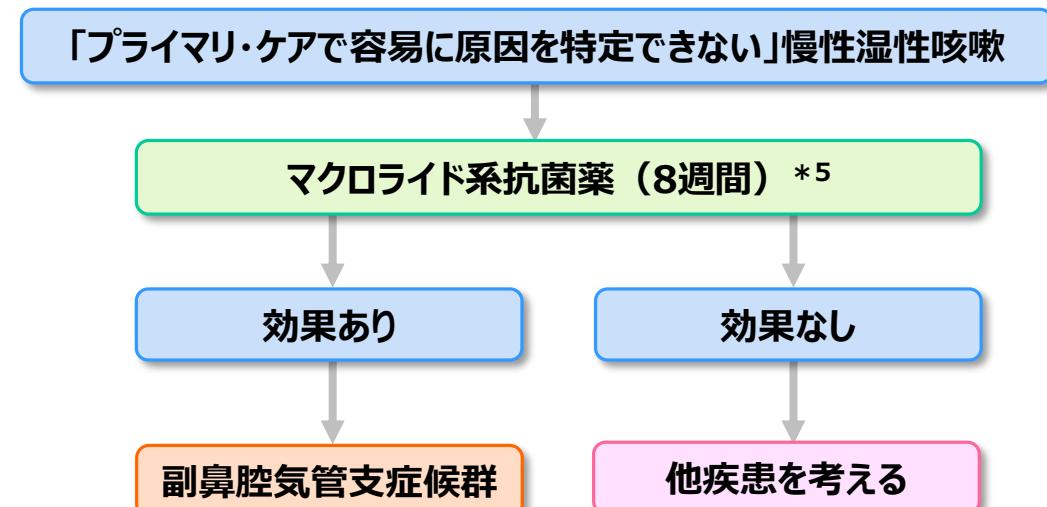


「プライマリ・ケアで容易に原因を特定できない」慢性咳嗽の治療的診断フロー（成人）

【「プライマリ・ケアで容易に原因を特定できない」慢性乾性咳嗽】



【「プライマリ・ケアで容易に原因を特定できない」慢性湿性咳嗽】



*1 : SABA頓用あるいはLABAで効果が確認できたら速やかにICS (+LABA) による長期管理に切り替える。

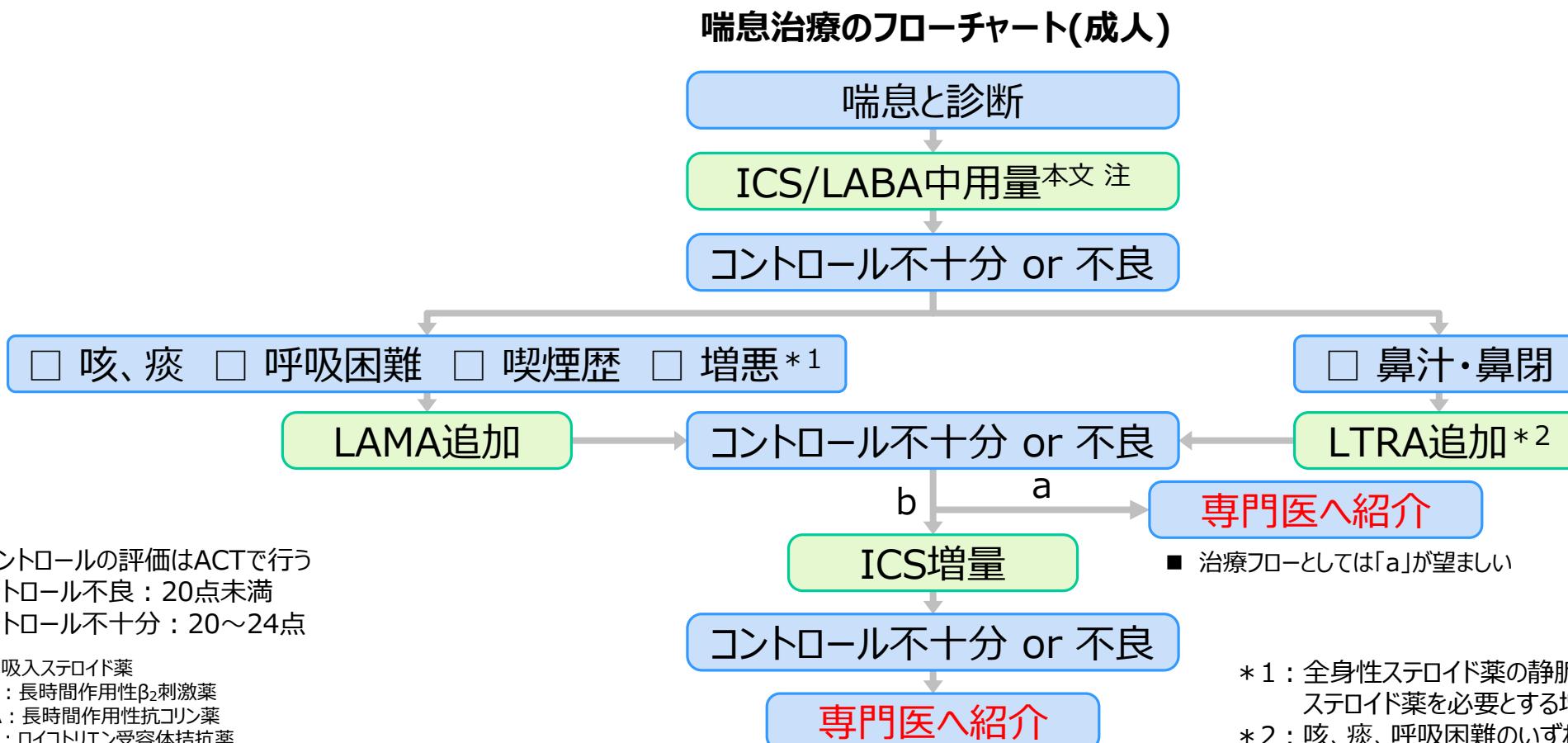
*2 : 咳嗽が治療前の半分程度に改善した場合を「効果あり」、明らかな改善がない場合を「効果なし」とするが、半分以下の場合は再現性を確認して効果を判断する。

*3 : 咳喘息はアトピー咳嗽と異なり気道リモデリングを惹起するためICSやICS/LABAなど気道炎症に効果のある薬剤で治療する。難治性の場合は他疾患を合併する場合が多い。喘息、咳喘息においても原疾患の適切かつ十分な治療でも咳嗽が残り、難治性慢性咳嗽と診断される場合には、選択的P2X3受容体拮抗薬が有効な可能性がある。しかし、投与にあたっては十分な検索が必須であるため、専門医に紹介する。

*4 : 胃食道逆流症（GERD）が最も疑われるが、治療的診断の判定に4～8週間を要すること、また胸部CT検査を実施していない場合は重大な疾患を見落としている可能性もあるため専門医へ紹介する。

*5 : まず、エリスロマイシンを使用するが、効果の発現が緩徐であるため判定に4～8週間を要する。また、効果が得られない場合や副作用が出現した場合は他のマクロライド系抗菌薬を考慮することもあり、さらに、耳鼻咽喉科専門医とも診療連携が必要になるため、治療的診断の最初から専門医に紹介する。

喘息の長期管理 喘息治療のフロー



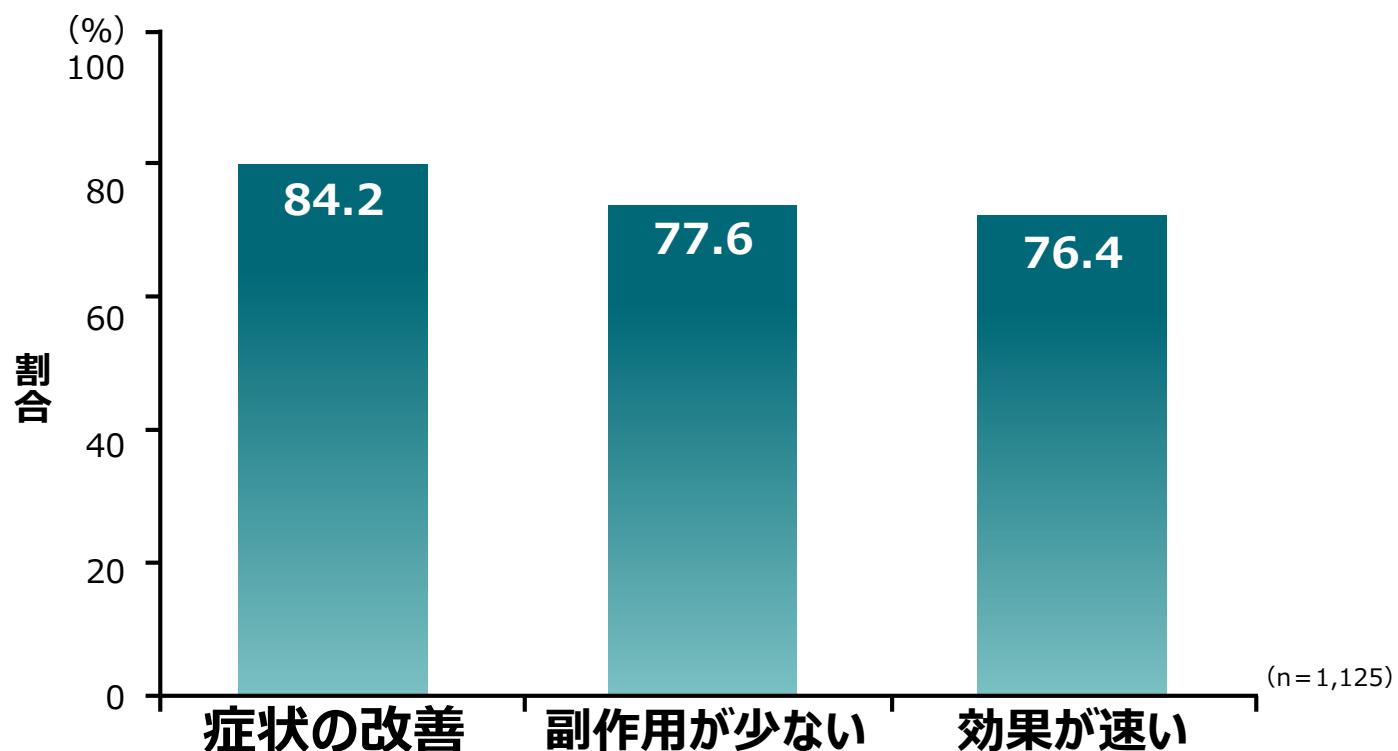
喘息治療のフロー

- 治療の目標は喘息症状をなくすことである。
- 成人喘息の治療は中用量のICS/LABAから開始する 注：咳、痰、呼吸困難のいずれかが強い場合はICS/LABA/LAMA（トリプル製剤）から開始することも可能である。
- 治療に対するアドヒアランスと吸入手技の確認が必要である。
- 吸入ステロイド薬（ICS）の副作用である嘔声（せせい：声のかすれ）と咽頭・口腔内カンジダ、LABAの副作用の動悸と手の震えに注意する。

ぜん息コントロールの現状

患者さんは症状が改善することを求めている

● 治療に期待することとして「とても重要」と回答した項目



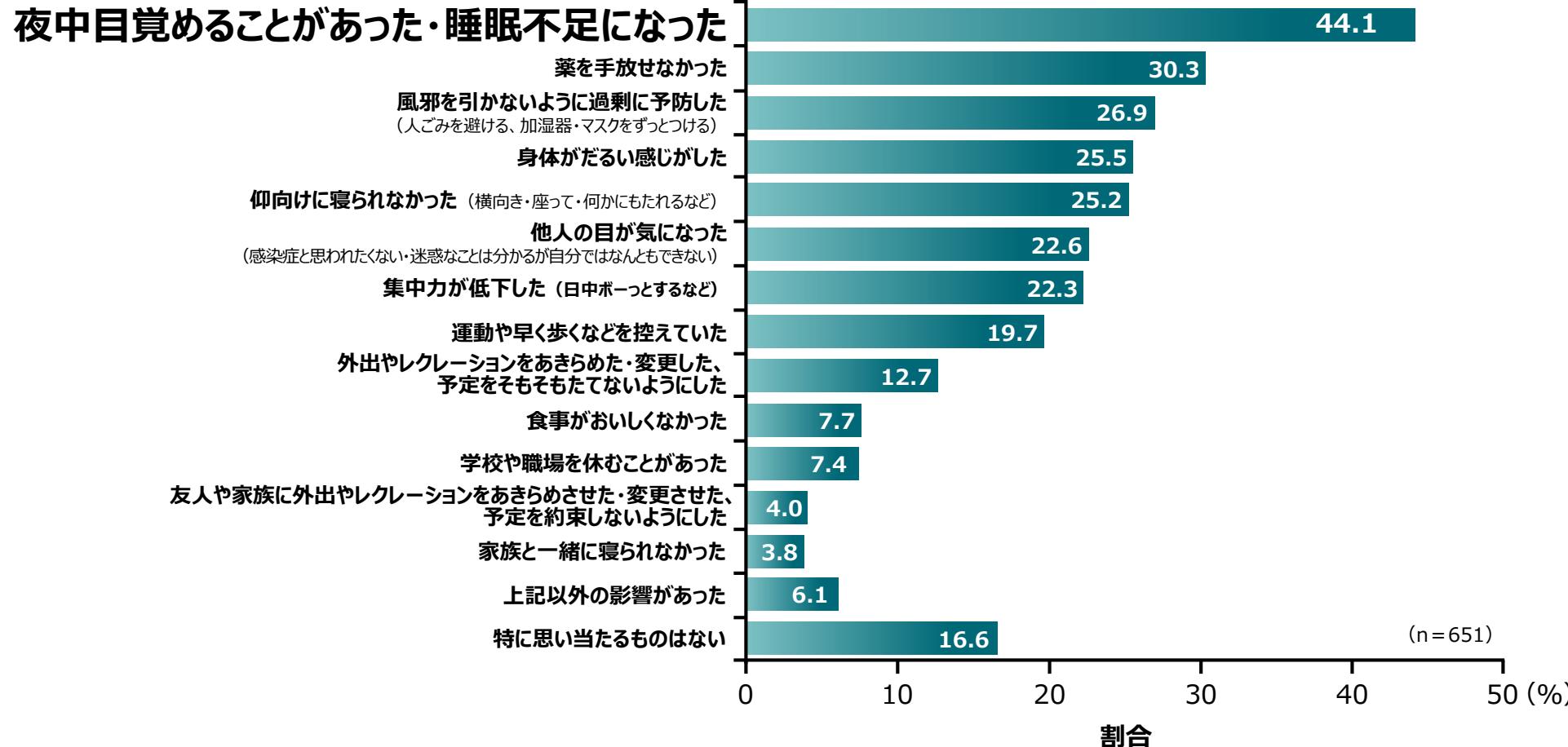
目的：継続治療を受けている日本人成人喘息患者について、喘息のコントロール状態、喘息症状、健康関連QOL、救済薬の使用状況を評価する。

対象：2015年12月～2016年6月に喘息で1年以上外来診療中の20歳以上の患者1,175例

方法：JGL2015およびGINA2012で定義された喘息のコントロール状態を評価した。同様に、喘息症状と健康関連QOL、救済薬の使用状況を評価した。本調査の解析対象となった1,175例のうち、1,163例（99.0%）がICSまたはICS/LABAによる治療を受けていた。

喘息は日常生活にさまざまな影響を及ぼしている

● 喘息症状による日常生活への影響の内容



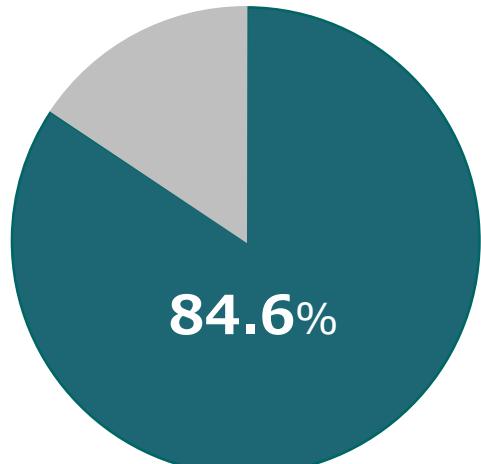
対象：直近3ヶ月で喘息症状があった喘息患者651例

方法：インターネットアンケート調査を実施し、喘息症状による日常生活への影響の内容などを調査した。

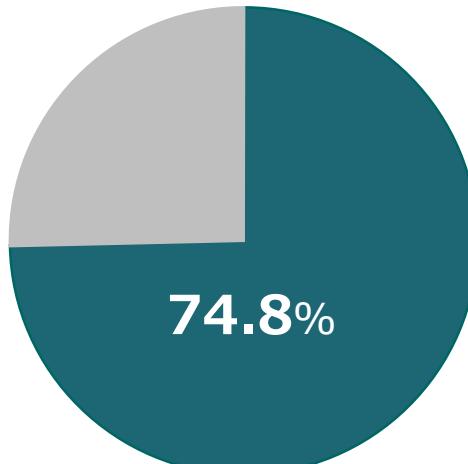
喘息患者さんは年代を問わず、「質の良い睡眠がとれる」ことを望んでいた

- 喘息の状態が改善したらなりたい状態として「質の良い睡眠がとれる」をあげた患者の割合（年代別）

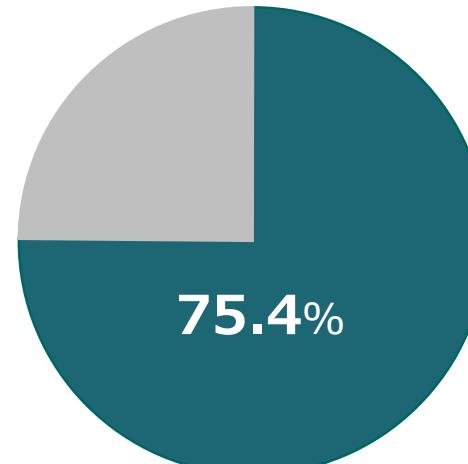
20代以下



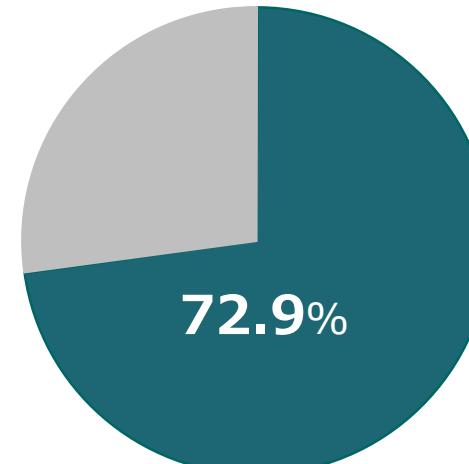
30代



40代



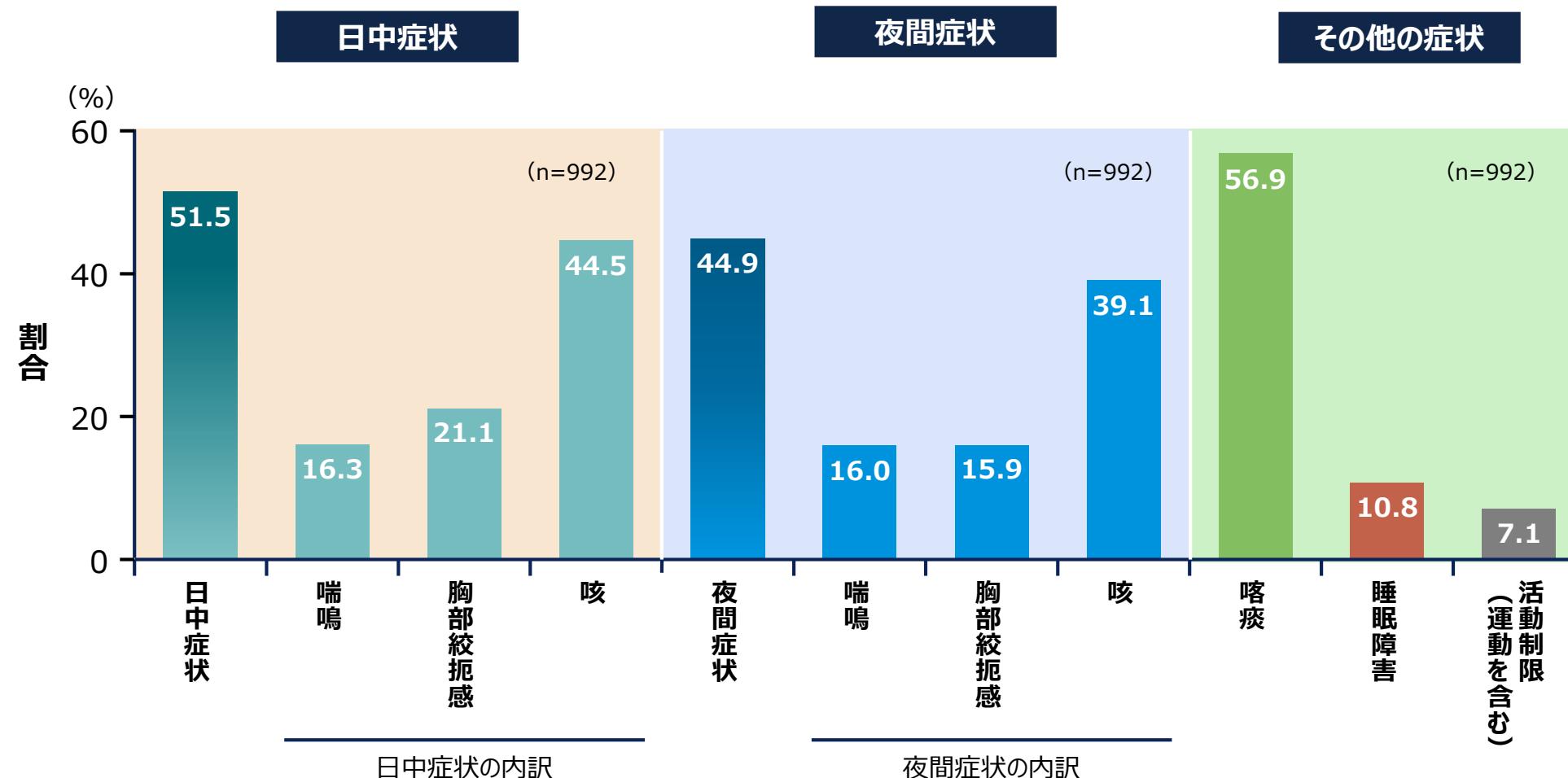
50代以上



対象：過去に喘息と診断された15歳以上の男女で、現在医療機関で吸入ステロイド薬による薬物治療を行っている患者636例

方法：同じ患者を対象として2回インターネット調査を実施した。各回、意識調査（患者背景、喘息症状、日常生活上の活動制限、喘息治療に関する項目）の後、日記調査（喘息症状、喘息治療、日常生活上の活動制限に関する項目）を実施した。日記調査では、患者は連続する7日間毎日回答した。

ICS/LABAなどの治療を行っていても、喘息症状をコントロールできない患者さんが存在する



目的：継続治療を受けている日本人成人喘息患者について、喘息のコントロール状態、喘息症状、健康関連QOL、救済薬の使用状況を評価する。

対象：2015年12月～2016年6月に喘息で1年以上外来診療中の20歳以上の患者1,175例

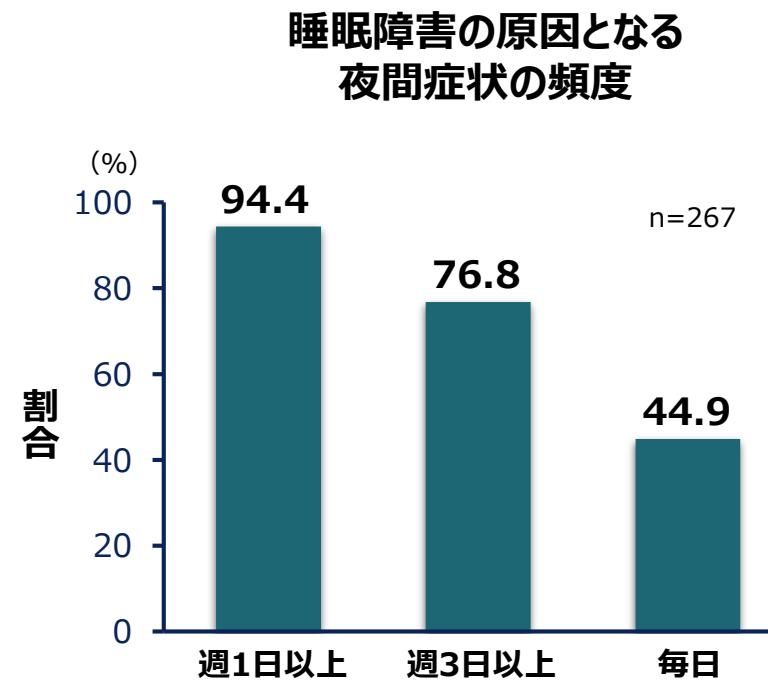
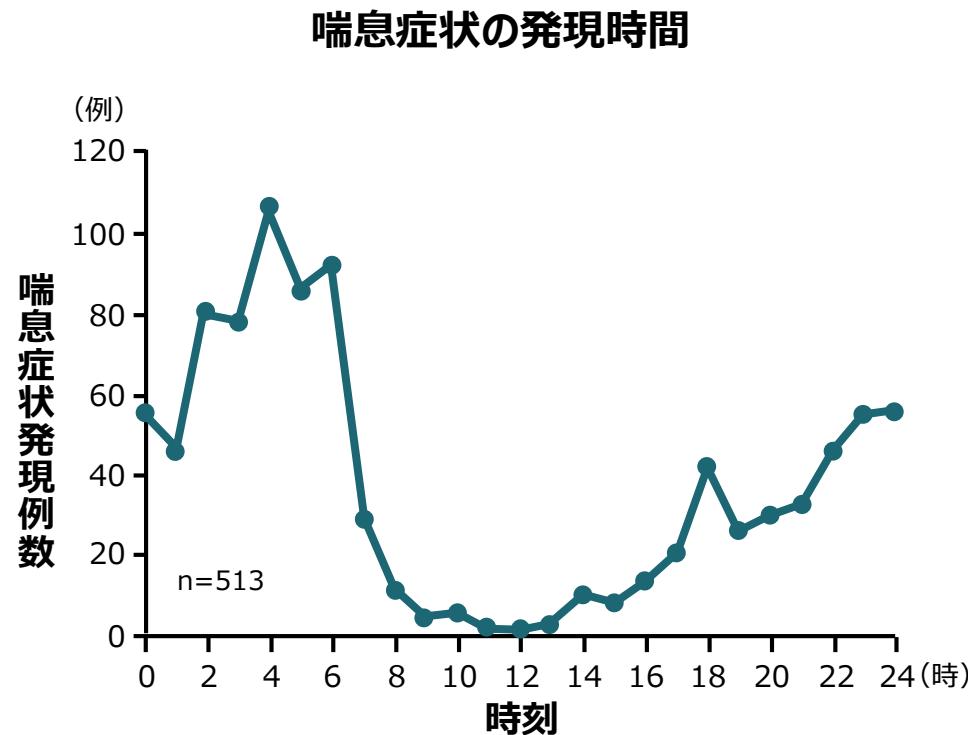
方法：JGL2015およびGINA2012で定義された喘息のコントロール状態を評価した。同様に、喘息症状と健康関連QOL、救済薬の使用状況を評価した。本調査の解析対象となった1,175例のうち、1,163例（99.0%）がICSまたはICS/LABAによる治療を受けていた。

夜間・早朝に副交感神経終末から放出されたアセチルコリンが、M3受容体に作用して 気道平滑筋を収縮させる

交感神経		神経支配		副交感神経	
なし		気道に分布する 主な受容体の種類			
アドレナリン作動性(β_2)		平滑筋	受容体刺激 による反応	平滑筋	コリン作動性
弛緩	平滑筋			収縮	
(促進)	分泌			分泌	促進
アドレナリン、ノルアドレナリン	受容体に作用する伝達物質			アセチルコリン	



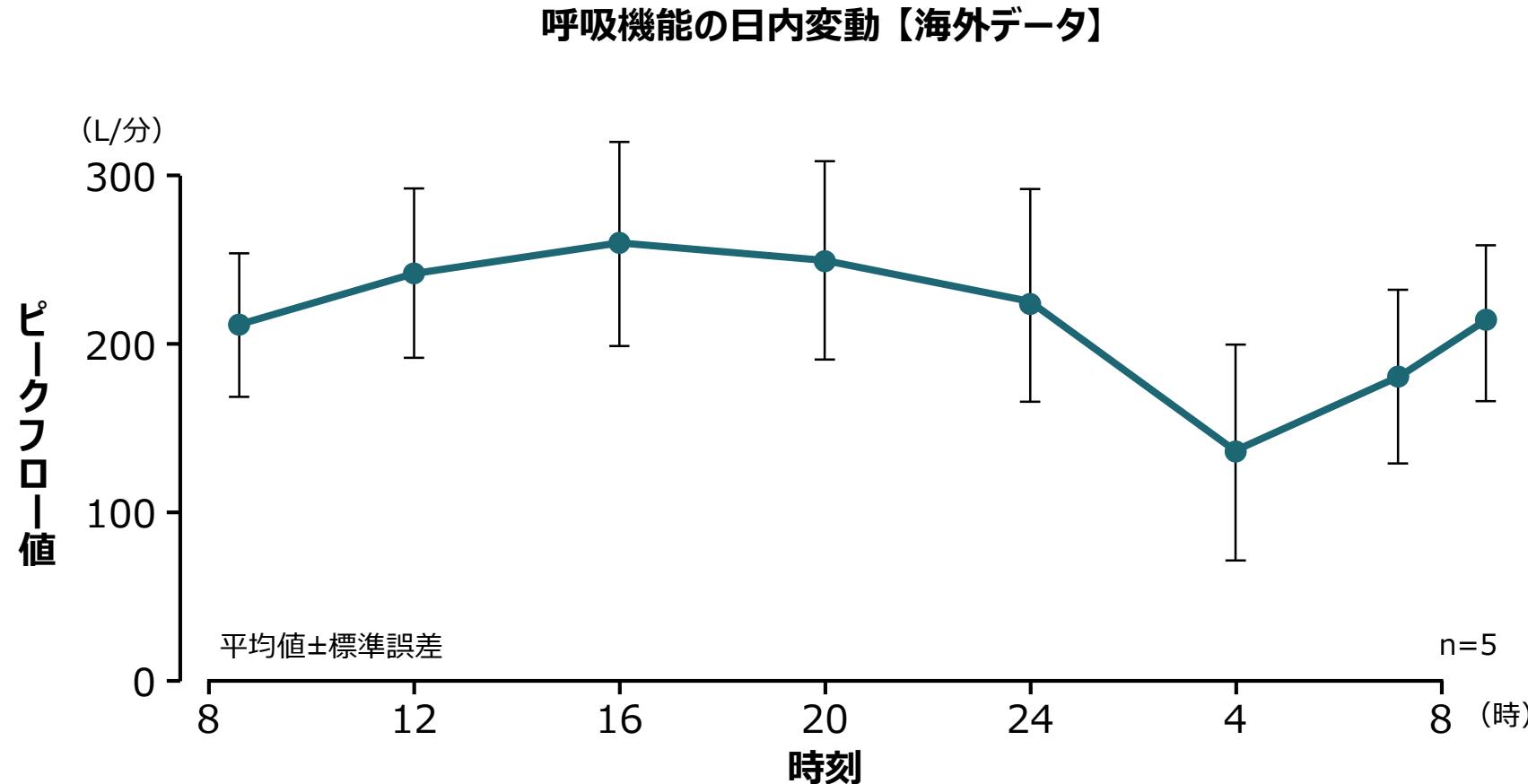
睡眠障害の原因となる夜間症状を経験した患者の夜間症状の頻度は週1回以上94.4%、週3回以上76.8%であった



対象：外来通院中の成人気管支喘息患者513例

方法：問診票を用いて、睡眠障害を伴う喘息症状の好発時刻、喘息症状の種類、治療前後の喘息症状の発生頻度を調査した。また、22時～6時の間に睡眠障害の原因となる夜間症状を経験したと回答した390例を対象に、夜間症状の頻度についても質問し、回答の得られた267例について1週間あたりの夜間症状の割合を検討した。

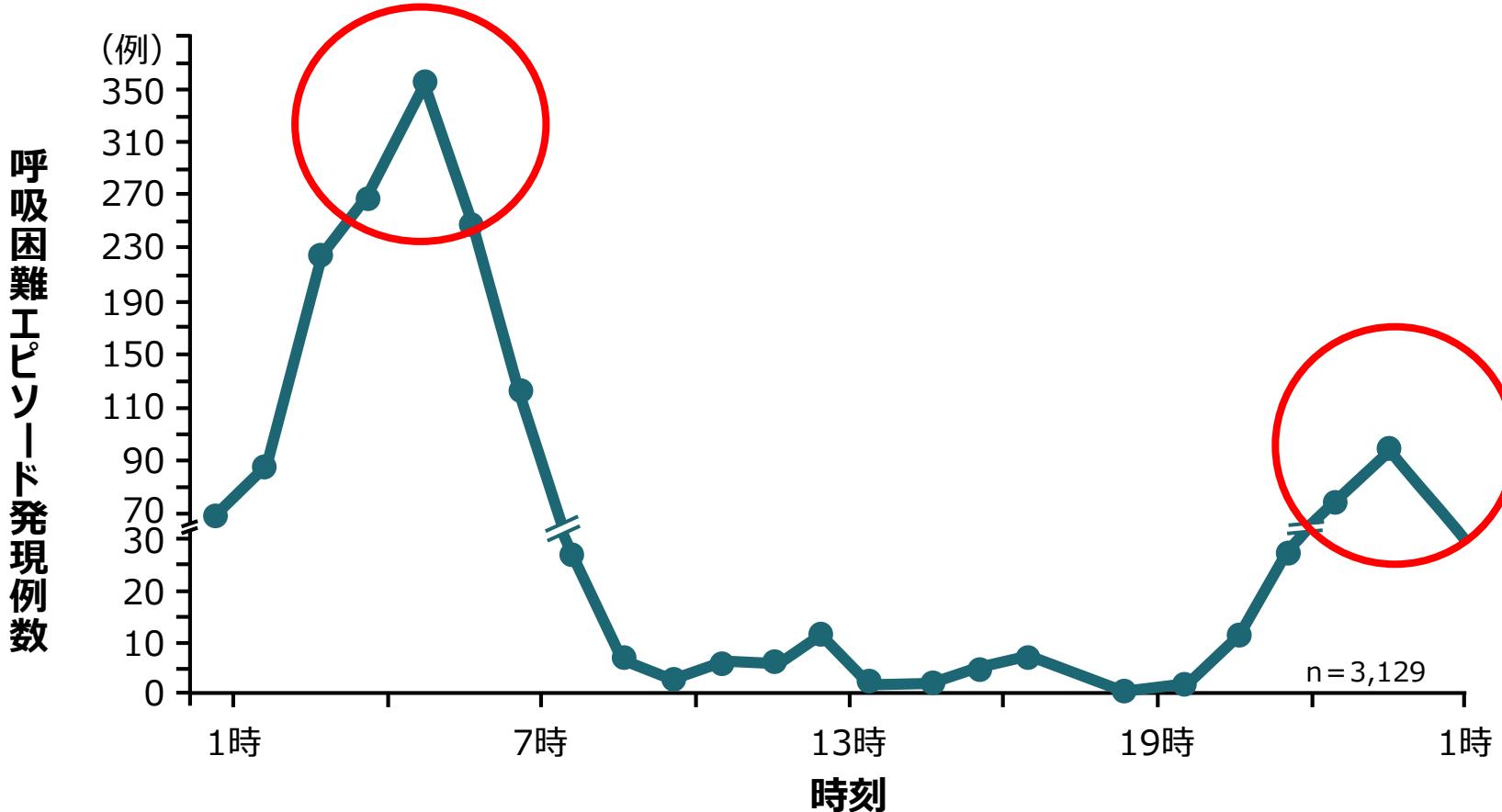
喘息には、深夜から早朝にかけて呼吸機能が低下する日内変動がある



対象：夜間または早朝に喘鳴を伴う男性気管支喘息患者5例

方法：患者は本研究実施の2日前に室温が一定に保たれた臨床検査室に入院し、8、12、16、20、24時、翌日の4、7、9時にピークフロー値を測定した。

喘息の昼夜パターン:日中活動性の喘息患者における喘息治療薬の ウォッシュアウト時の呼吸困難エピソードと時刻の関係【海外データ】



対象：日中活動性の喘息患者で、呼吸困難エピソードが起こった時刻を日記に記録している3,129例
方法：喘息治療薬のウォッシュアウト時における呼吸困難エピソードと時刻の関係を検討した。

Dethlefsen U et al: Med. Klin 1985; 80, 44-47
Smolensky MH et al: Adv Drug Deliv Rev 2007; 59 (9-10) , 852-882より改変

喘息治療ステップ

		治療ステップ1	治療ステップ2	治療ステップ3	治療ステップ4
長期管理薬	基本治療	ICS(低用量)	ICS(低～中用量)	ICS(中～高用量)	ICS(高用量)
		上記が使用できない場合、以下のいずれかを用いる LTRA テオフィリン徐放製剤 ※症状が稀なら必要なし	上記で不十分な場合に以下のいずれか1剤を併用 LABA(配合剤使用可*5) LAMA	上記に下記のいずれか1剤、あるいは複数を併用 LABA(配合剤使用可*5) LAMA(配合剤使用可*6) LTRA テオフィリン徐放製剤 抗IL-4R α 抗体*7, 8, 10	上記に下記の複数を併用 LABA(配合剤使用可) LAMA(配合剤使用可*6) LTRA テオフィリン徐放製剤 抗IgE抗体*2, 7 抗IL-5抗体*7, 8 抗IL-5R α 抗体*7 抗IL-4R α 抗体*7, 8 経口ステロイド薬*3, 7 気管支熱形成術*7, 9
追加治療	アレルギン免疫療法*1 (LTRA以外の抗アレルギー薬)				
増悪治療*4	SABA	SABA*5	SABA*5	SABA	SABA

ICS:吸入ステロイド薬、LABA:長時間作用性 β_2 刺激薬、LAMA:長時間作用性抗コリン薬、LTRA:ロイコトリエン受容体拮抗薬、SABA:短時間作用性吸入 β_2 刺激薬、抗IL-5R α 抗体:抗IL-5受容体 α 鎖抗体、

抗IL-4R α 抗体:抗IL-4受容体 α 鎖抗体

*1:ダニアレルギーで特にアレルギー性鼻炎合併例で、定期%FEV₁≥70の場合にはアレルギン免疫療法を考慮する。

*2:通常吸入アレルギンに対して陽性かつ血清総IgE値が30～1,500IU/mLの場合に適用となる。

*3:経口ステロイド薬は短期間の間欠的投与を原則とする。短期間の間欠投与でもコントロールが得られない場合は必要最小量を維持量として生物学的製剤の使用を考慮する。

*4:軽度増悪までの対応を示し、それ以上の増悪については「急性増悪(発作)への対応(成人)」の項を参照。

*5:ブデソニド/ホルモテロール配合剤で長期管理を行っている場合は同剤を増悪治療にも用いることができる(本文参照)。

*6:ICS/LABA/LAMAの配合剤(トリプル製剤)

*7:LABA、LTRAなどをICSに加えてもコントロール不良の場合に用いる。

*8:成人および12歳以上の小児に適応がある。

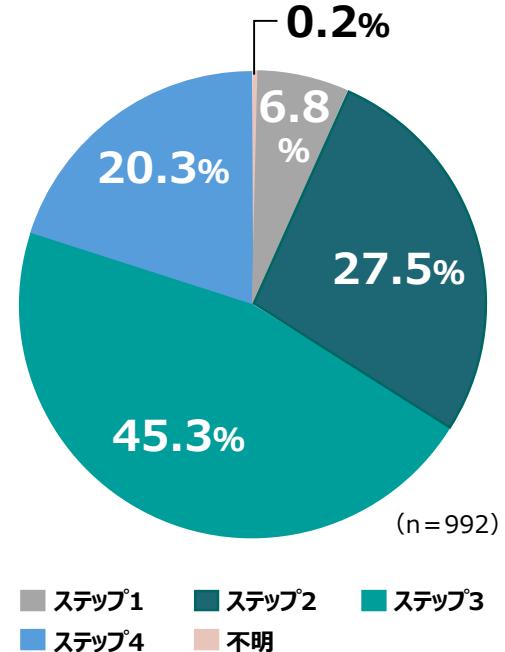
*9:対象は18歳以上の重症喘息患者であり、適応患者の選定の詳細は本文参照。

*10:中用量ICSとの併用は医師によりICSを高用量に增量することが副作用などにより困難であると判断された場合に限る。

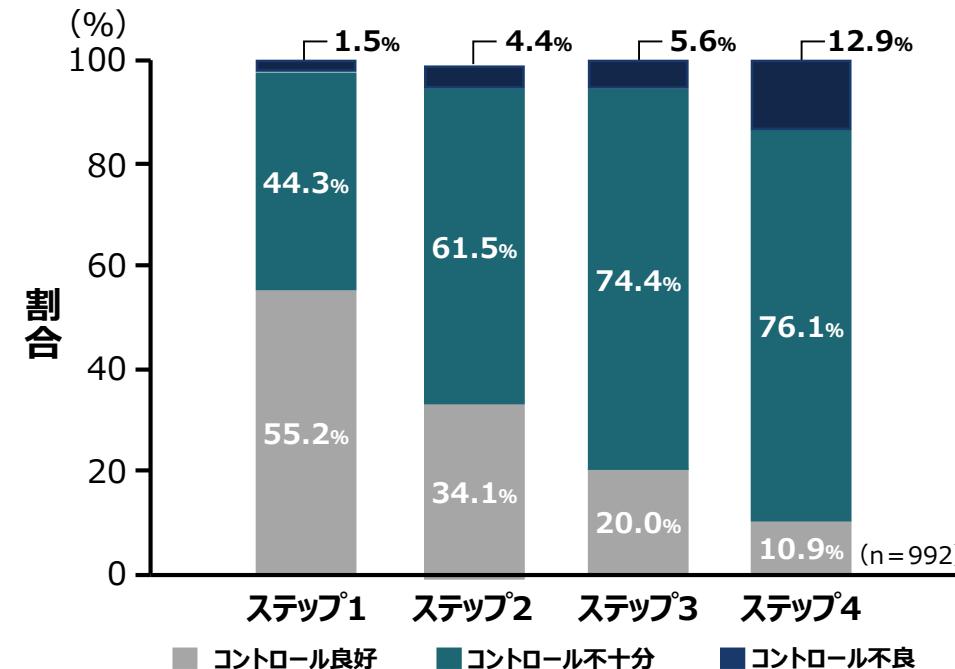
ICS/LABAなど既存治療では良好なコントロールを達成できない患者さんが存在する

● 喘息コントロール状態

JGL2015ステップの内訳（全体）



JGL2015ステップ別の喘息コントロール状況



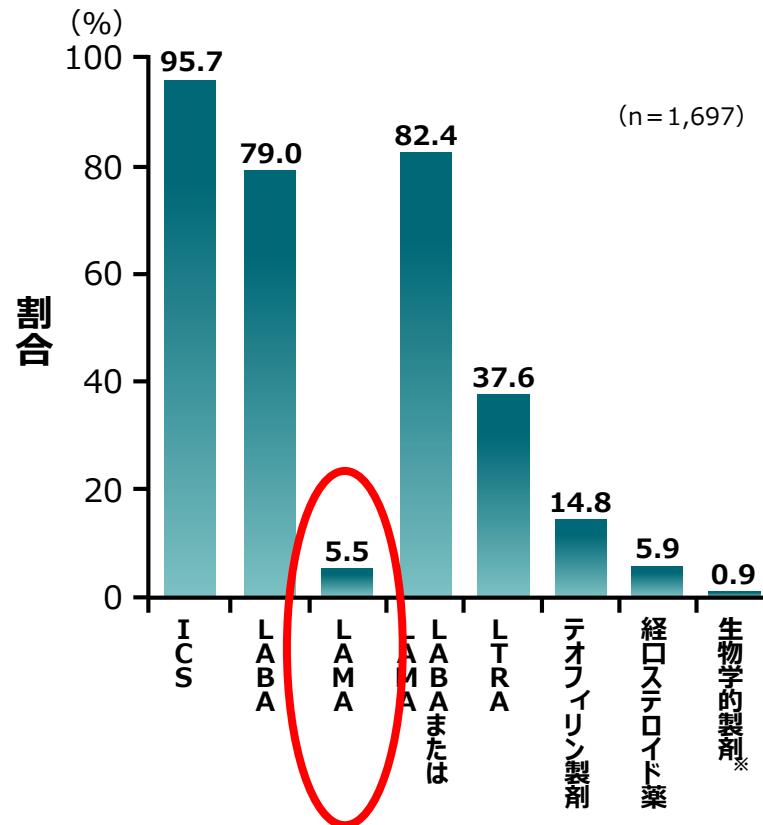
目的：継続治療を受けている日本人成人喘息患者について、喘息のコントロール状態、喘息症状、健康関連QOL、救済薬の使用状況を評価する。

対象：2015年12月～2016年6月に喘息で1年以上外来診療中の20歳以上の患者1,175例

方法：JGL2015およびGINA2012で定義された喘息のコントロール状態を評価した。同様に、喘息症状と健康関連QOL、救済薬の使用状況を評価した。本調査の解析対象となった1,175例のうち、1,163例（99.0%）がICSまたはICS/LABAによる治療を受けていた。

本邦における喘息治療薬の使用頻度

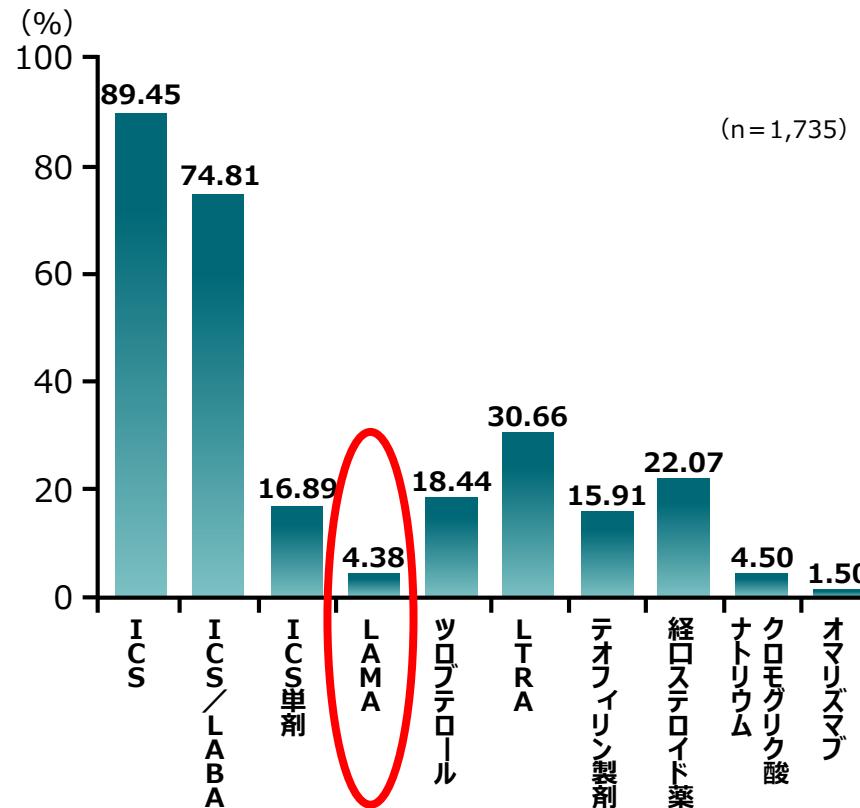
SEACON survey (山口県29施設) ¹⁾



対象：1年間に4回以上喘息を主訴として受診した喘息患者1,697例
方法：山口県の29施設における観察研究（SEACON survey）。ACQ-5に基づく喘息コントロール状態や喘息治療に使用していた薬剤、臨床検査値などのデータを収集した。

SEACON : Subjective Evaluation of Asthma CONtrol
ICS : 吸入ステロイド薬、LABA : 長時間作用性 β_2 刺激薬、LAMA : 長時間作用性抗コリン薬、
LTRA : ロイコトリエン受容体拮抗薬、ACQ : Asthma Control Questionnaire

『ぜんそくログ』による喘息実態調査²⁾

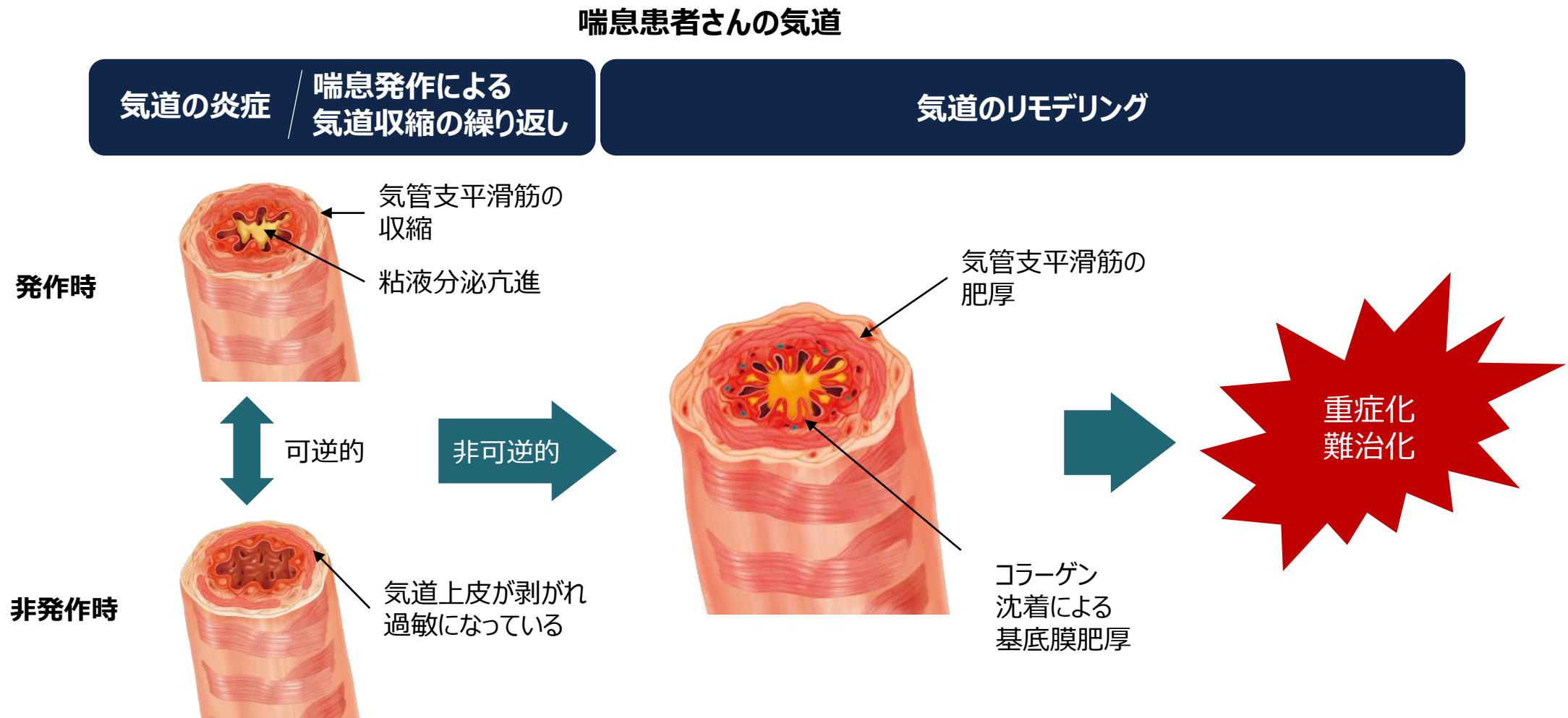


対象：2016年2月から2018年2月の間に喘息に関するアンケート回答用のアプリケーション「ぜんそくログ」をダウンロードし、調査に参加した成人喘息患者1,744例
方法：「ぜんそくログ」を用いて、症状、併存症、QOL、使用薬剤、喘息コントロール、アドヒアランスなどに関するアンケート調査を実施した。

- 1) Matsunaga K et al: J Allergy Clin Immunol Pract 2019; 7(8), 2634-2641
- 2) Harada N et al: J Med Internet Res 2020; 22(8), e19006[†]

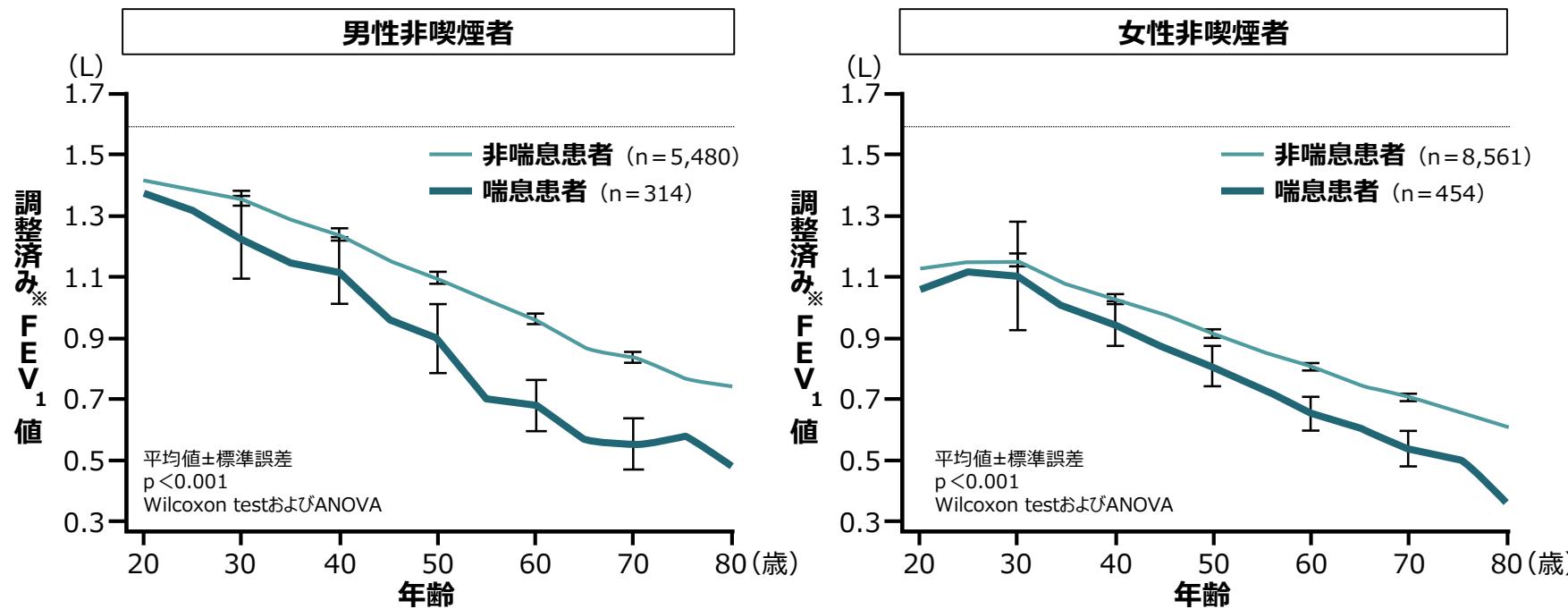
将来のリスク について

喘息の重症化・難治化にかかる気道のリモデリングは、“気道の炎症”だけではなく、
喘息発作による“気道収縮の繰り返し”によって誘導されると報告されている



呼吸機能（調整済み*FEV₁値）は経年的に変化し、
 低下速度は喘息患者の方が非喘息患者よりも早いことが報告されている
 (p<0.001、Wilcoxon testおよびANOVA)

男女別・喘息の有無別にみたFEV₁値の経年変化【海外データ】



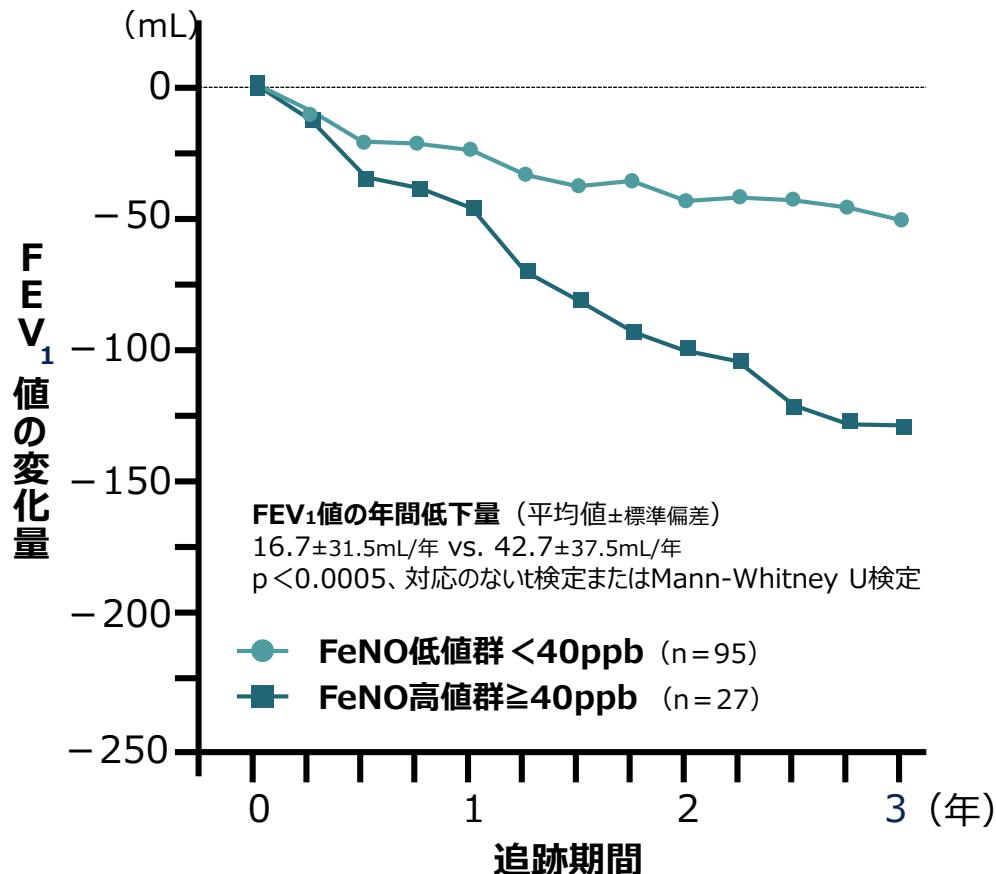
* 身長で調整

対象：デンマークの一般住民17,056名〔男性：8,136名、女性：9,370名、喘息患者1,095例（自己申告に基づく）〕

方法：前向き縦断研究。15年間に3回の呼吸機能検査を実施し、年齢別の調整済みFEV₁値（身長で調整）を算出することで呼吸機能の経年変化を検討した。

FeNO高値の気管支喘息患者では、 FeNO低値の患者に比べFEV₁値の低下量が大きかったことが報告された ($p < 0.0005$ 、対応のないt検定またはMann-Whitney U検定)

FeNO別にみた気管支拡張薬投与後（15分後）のFEV₁値変化量の推移

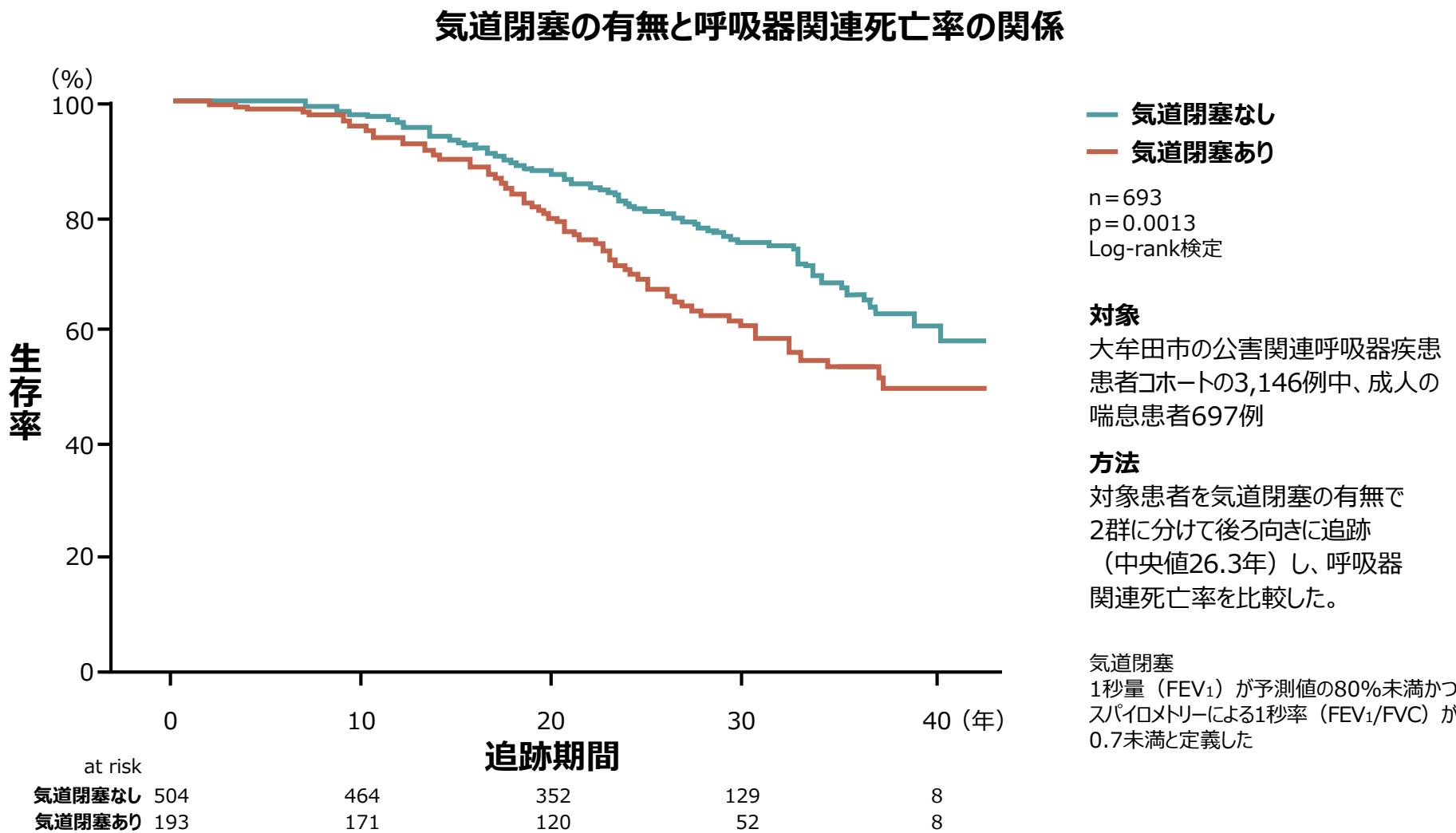


目的：FEV₁値の急激な低下が予想される気管支喘息患者を特定するための呼気中一酸化窒素濃度(FeNO)のカットオフ値を求める。さらに、FeNO高低とFEV₁値の変化、および気管支拡張薬に対する反応性の関連について検討する。

対象：和歌山県立医科大学附属病院の外来に通院中で、吸入ステロイド薬による治療（長時間作用性 β_2 刺激薬、ロイコトリエン受容体阻害薬またはテオフィリンの併用あり/なし）を4年以上受けおり、コントロールが良好な成人気管支喘息患者140例

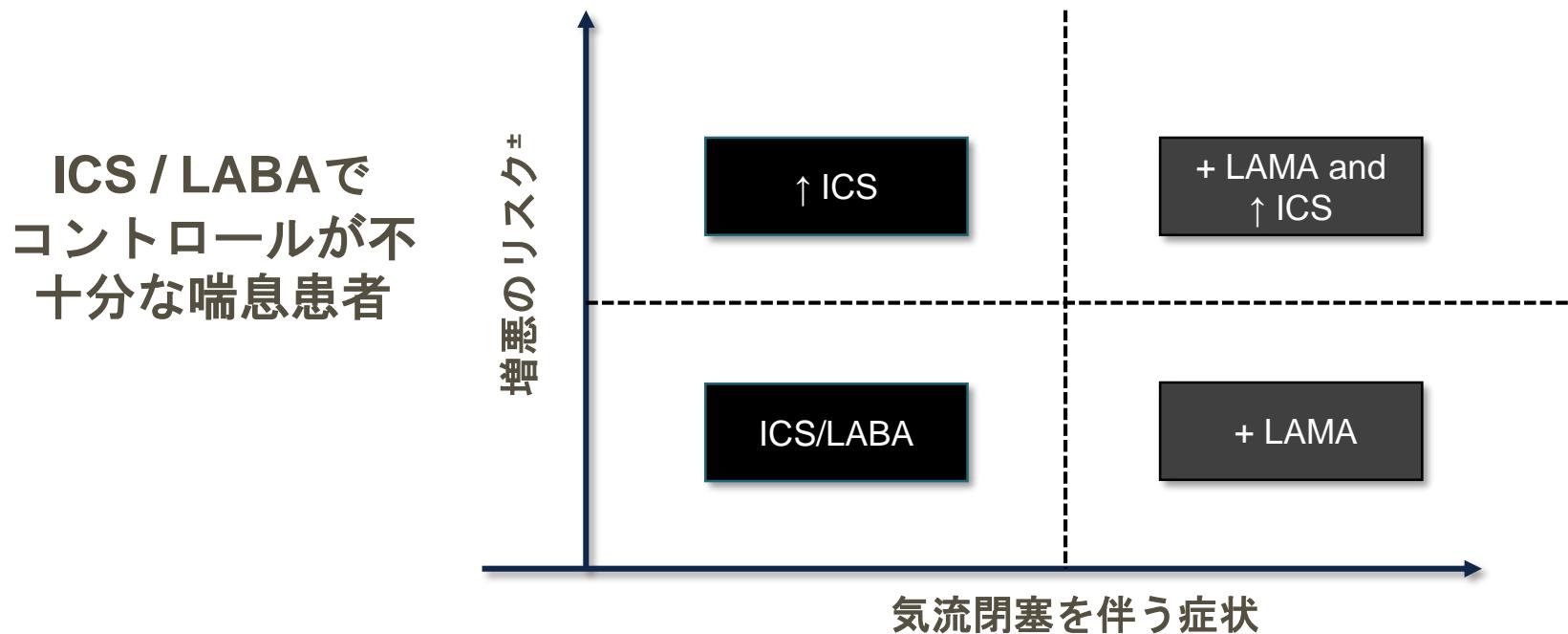
方法：3年間のプロスペクティブコホート研究。ROC曲線解析によりFEV₁値の急激な低下が予想される気管支喘息患者を特定するためのFeNOカットオフ値を求め、FeNO高値群と低値群に患者を層別し、3年間の追跡期間における気管支拡張薬（サルブタモール400 μ g）吸入15分後のFEV₁値の変化を比較検討した。

喘息患者において、気道閉塞がある患者は
気道閉塞がない患者と比べて呼吸器関連死亡率が上昇した



LANCET掲載論文¹⁾による、症状改善と増悪リスク軽減の評価

- 気管支拡張薬を追加することでICSを增量せずに症状が軽減されるが、増悪リスクを減少させるためにはICSを増やす必要がある



- [‡].好酸球性炎症に続発する
- ICS, inhaled corticosteroid; LABA, long-acting beta agonist; LAMA, long-acting muscarinic antagonist

1) Efficacy and safety of once-daily single-inhaler triple therapy (FF/UME/C/VI) versus FF/VI in patients with inadequately controlled asthma (CAPTAIN): a double-blind, randomised, phase 3A trial. Laurie A Lee, MD. et al. Lancet Respir Med. 2021 :69-84.

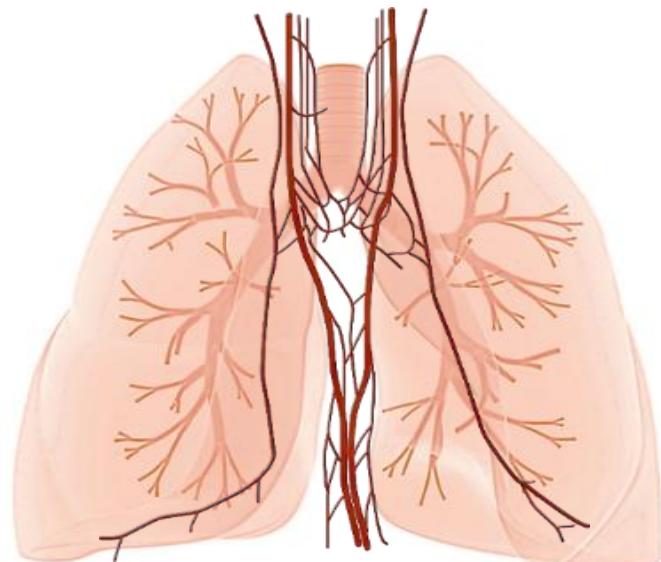
LAMAとLABAの相互作用

副交感神経と治療ターゲットとなる受容体の分布

非神経性コリン作動性システム

LAMA受容体刺激が、気道の炎症や、細胞増殖、線維化を誘発することが示されており、アセチルコリンによる神経性ならびに非神経性の気道構造と炎症細胞の活性化による影響が示唆される。¹⁻³

副交感神経は肺に到達し、近位の気道で最も多く分布し、末梢に向かって減少する。²



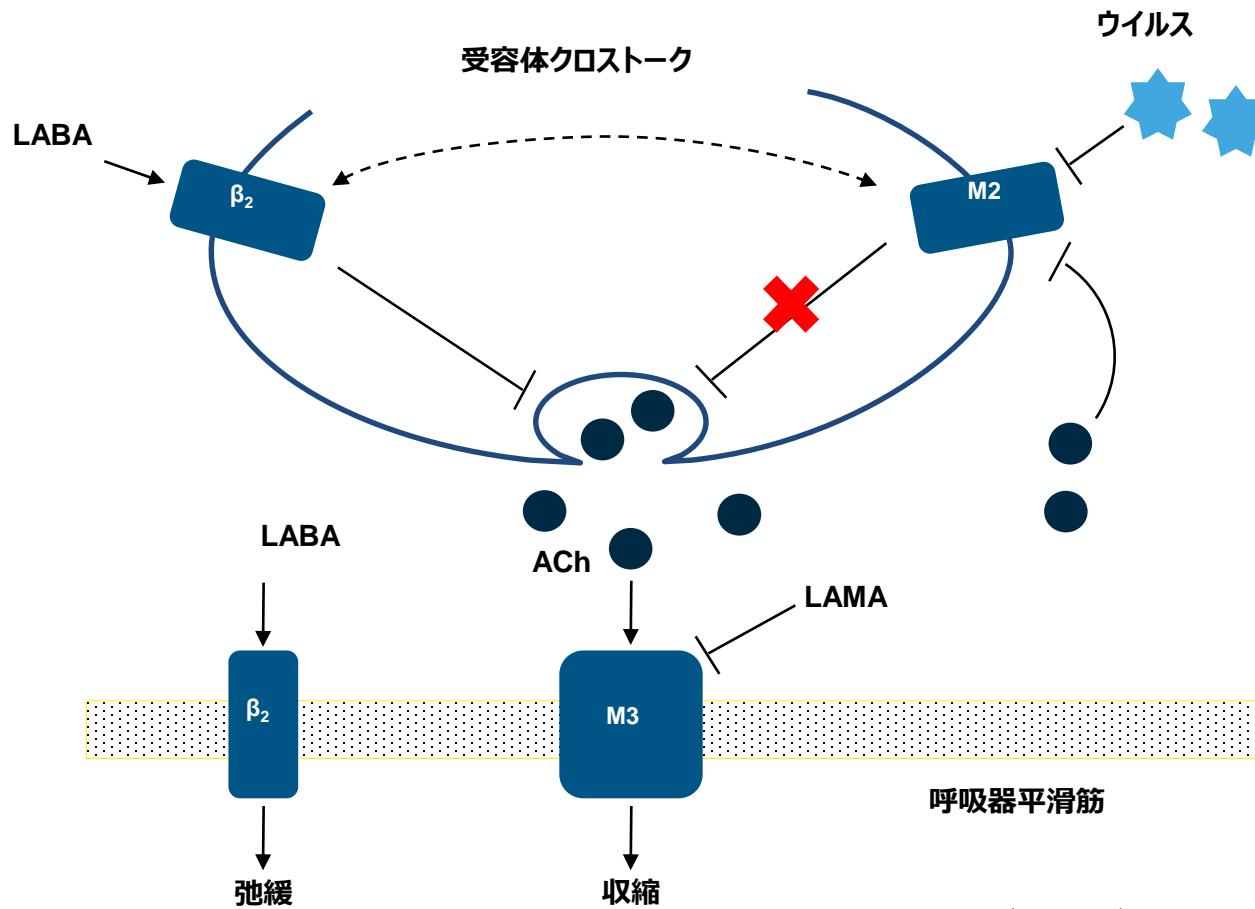
副交感神経支配は肺の末梢に向かって減少するが、M3受容体は中心と末梢の両者に分布する。³



1. Kistemaker LE, Gosens R. Trends Pharmacol Sci. 2015;36(3):164-171.
2. Gwilt CR, Donnelly LE, Rogers DF. Pharmacol Ther. 2007;115(2):208-222.
3. Barnes PJ. Proc Am Thorac Soc. 2004;1(4):345-351.

アセチルコリン放出と気道過敏性の増加

喘息病態やウィルスへの応答時において、アセチルコリンM2受容体が機能不全を呈し、その結果、アセチルコリンの放出に関する負のフィードバックを失い、気道過敏性が増加すると考えられている

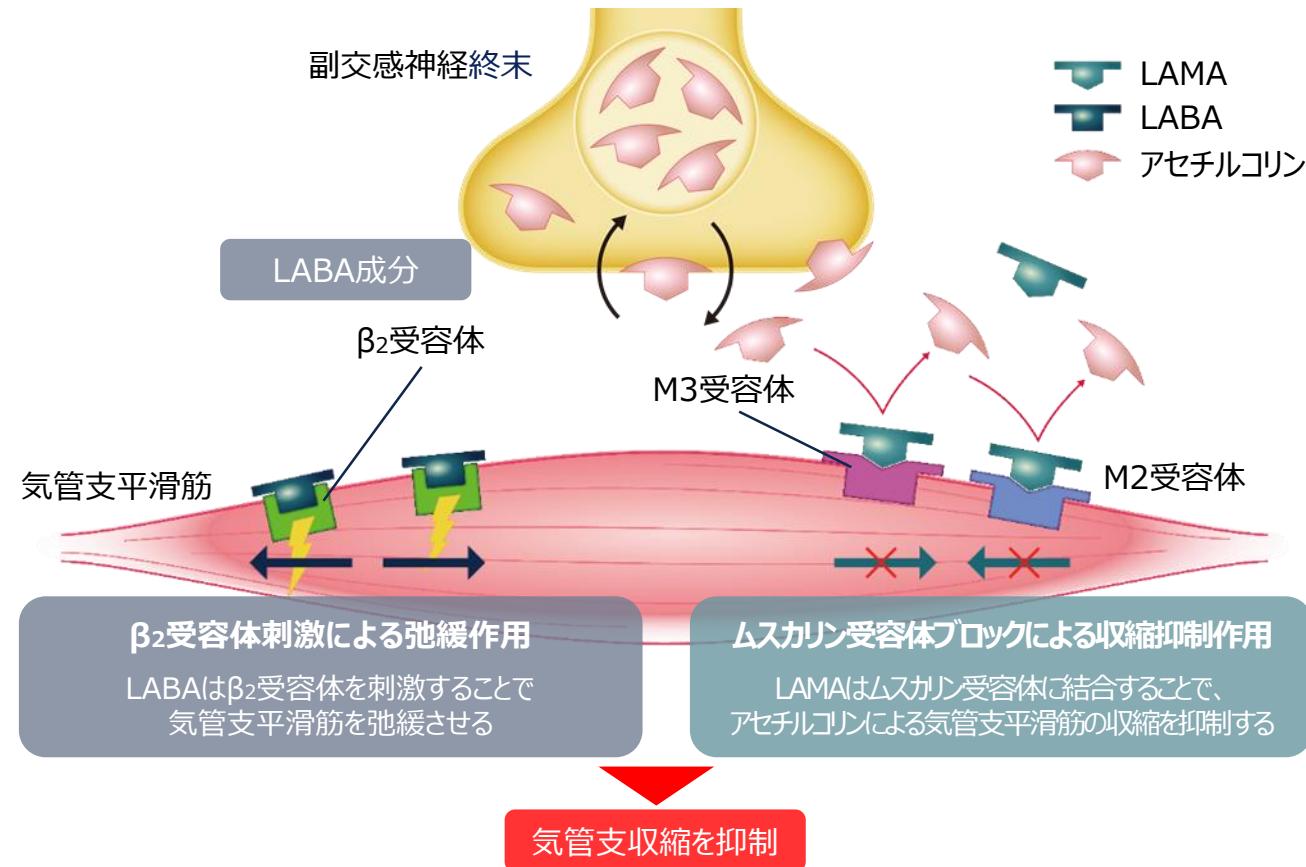


LABA: long-acting beta2 agonist, LAMA: long-acting muscarinic antagonist, Ach: acetylcholine

Lipworth BJ. Br J Clin Pharmacol. 2014;77(1):55-62.

LABA と LAMA は気管支平滑筋に対して相互的に作用し、気管支拡張作用を示す

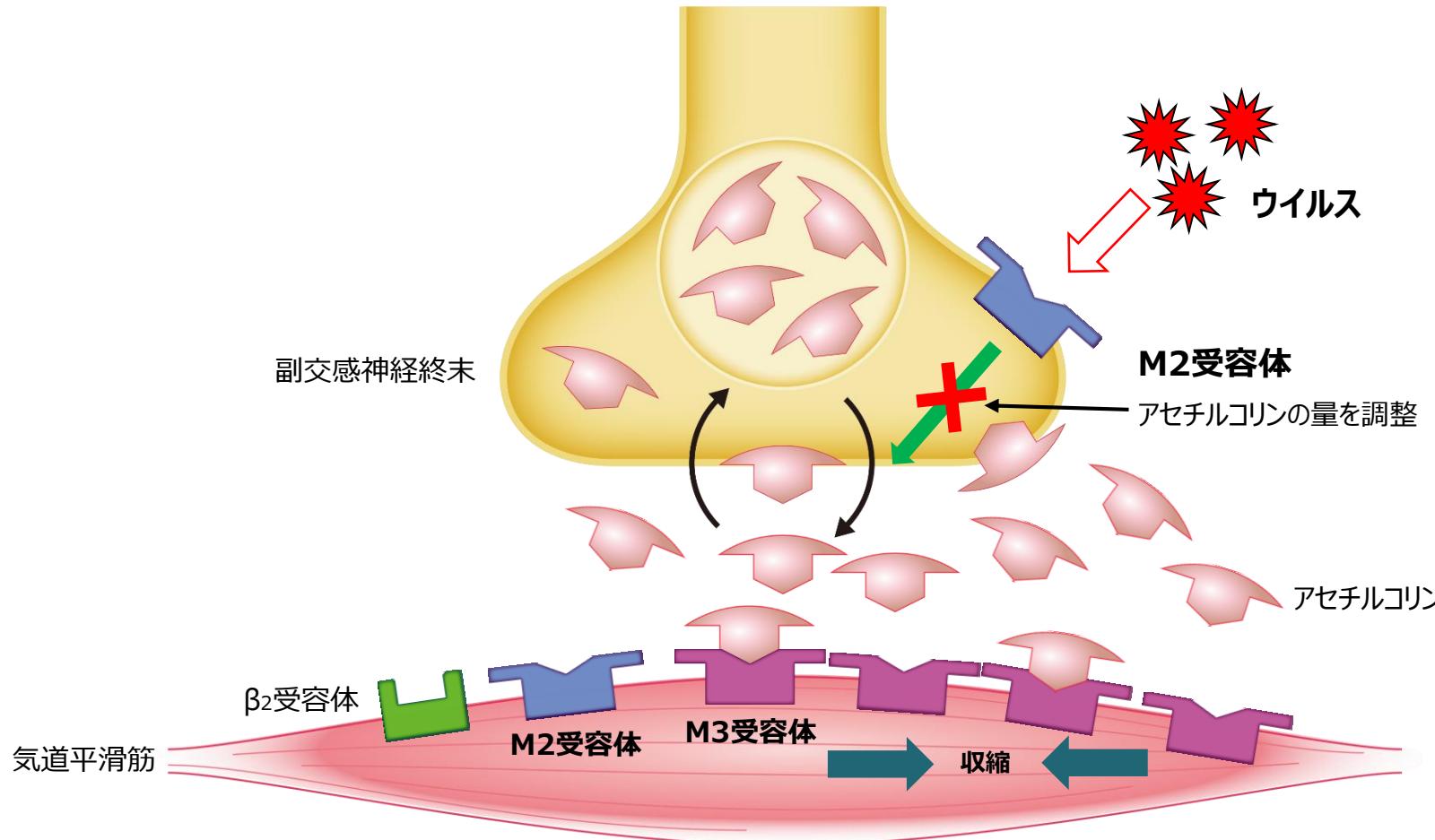
● LAMAとLABAの作用機序^{1, 2)}



LABA : 長時間作用性 β_2 刺激薬

- 1) Salmon M et al: J Pharmacol Exp Ther 2013; 345 (2) , 260-270^{※1}より
2) Slack RJ et al: J Pharmacol Exp Ther 2013; 344 (1) , 218-230^{※2}より

ウイルス感染が起こすM2受容体の機能障害による アセチルコリン放出メカニズム

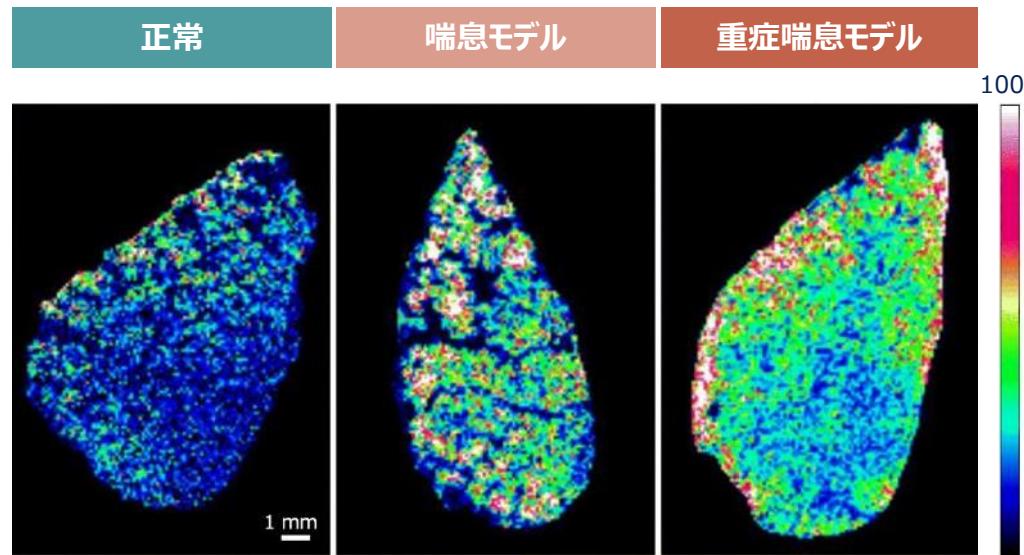


編集協力：玉置 淳 先生/東京女子医科大学名誉教授

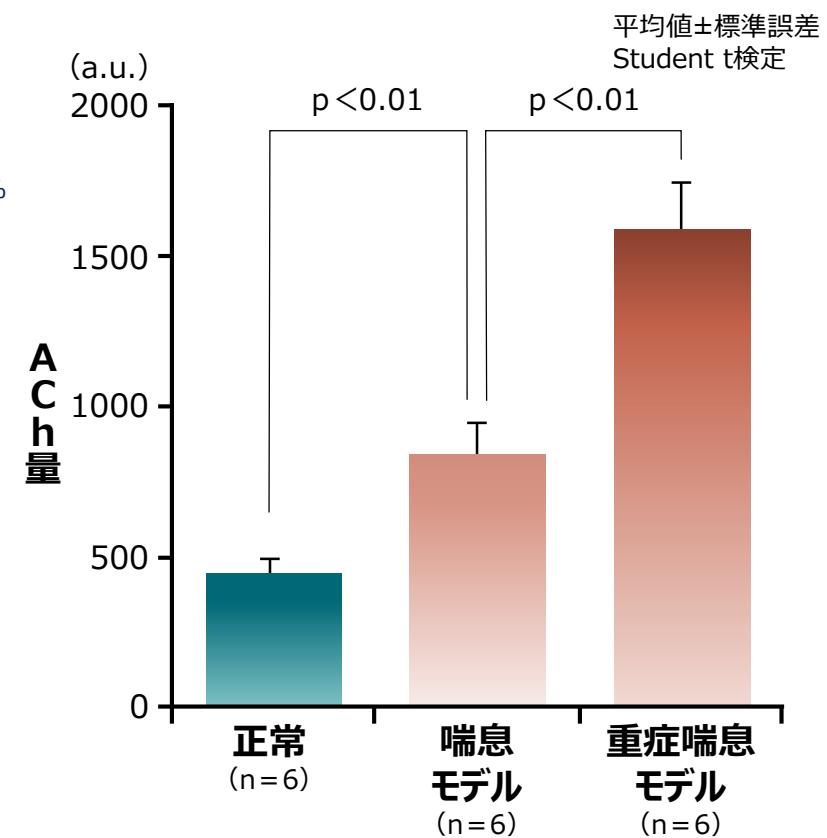
Lipworth BJ. Br J Clin Pharmacol 2014; 77(1), 55-62より作成

喘息モデルマウスの肺組織において 正常マウスに比べてAChの過剰分泌が可視化された

● 肺組織におけるAChの質量分析イメージング (マウス)



● 肺組織におけるACh量 (マウス)

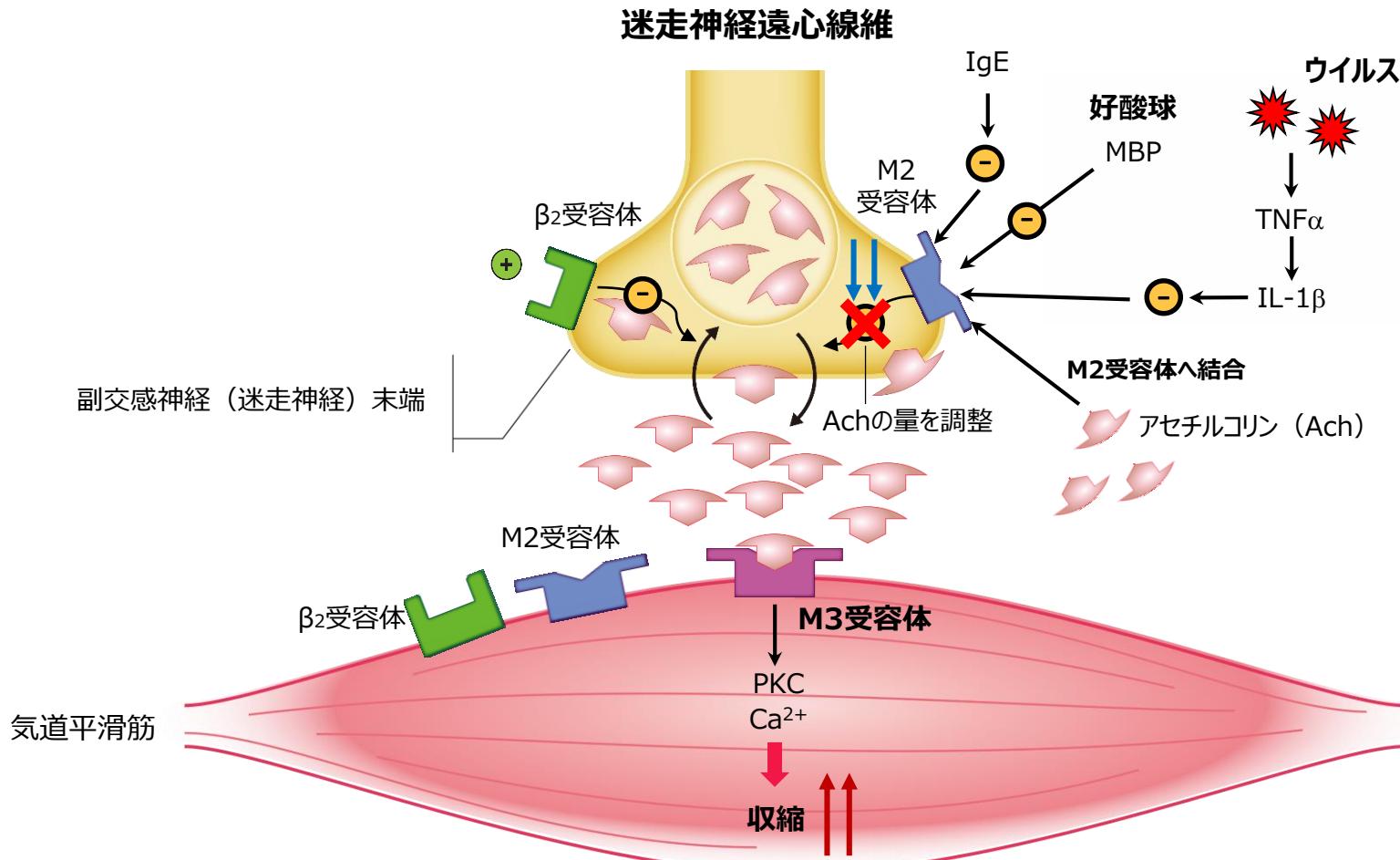


対象・方法：正常マウス、喘息モデルマウス〔ハウスダストダニアレルゲン (HDM) による感作〕、重症喘息モデルマウス (HDMと水酸化アルミニウムによる感作) を用いて、肺組織を対象として質量分析イメージング法を適用し、各群の肺内ACh量や分布を検討した。

ACh : アセチルコリン、HE : ヘマトキシリン・エオジン、a.u. : arbitrary unit

Matsuda T et al: Anal Bioanal Chem 2020; 412(18), 4327-4341

ウイルス感染・炎症細胞が引き起こすM2受容体の機能障害によるアセチルコリン放出メカニズム

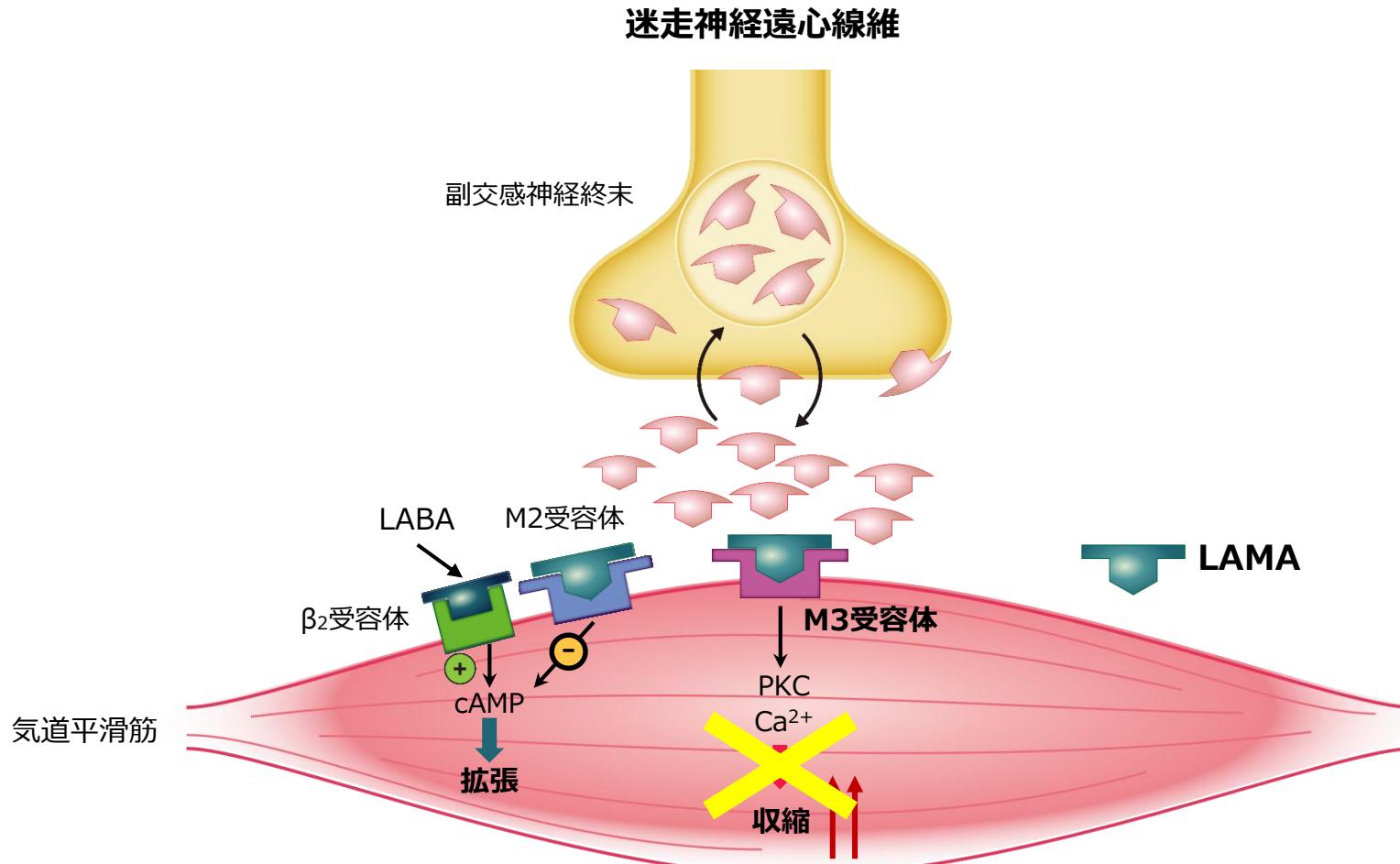


MBP : Major Basic Protein, TNF : Tumor Necrosis Factor
 IL : インターロイキン、PKC : プロテインキナーゼC

編集協力：玉置淳先生/東京女子医科大学名誉教授 Medical Expert, GSK Japan

Allison D. Fryer & David B. Jacoby Br. J. Pharmacol. (1991), 102, 267-271
 Verbout NG, et al. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2007; 292(5), L1126-1135
 Ichinose M, et al. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154(5), 1272-1276
 Lipworth BJ. Br J Clin Pharmacol 2014; 77(1), 55-62より作成

LAMAとLABAの気管支収縮抑制メカニズム



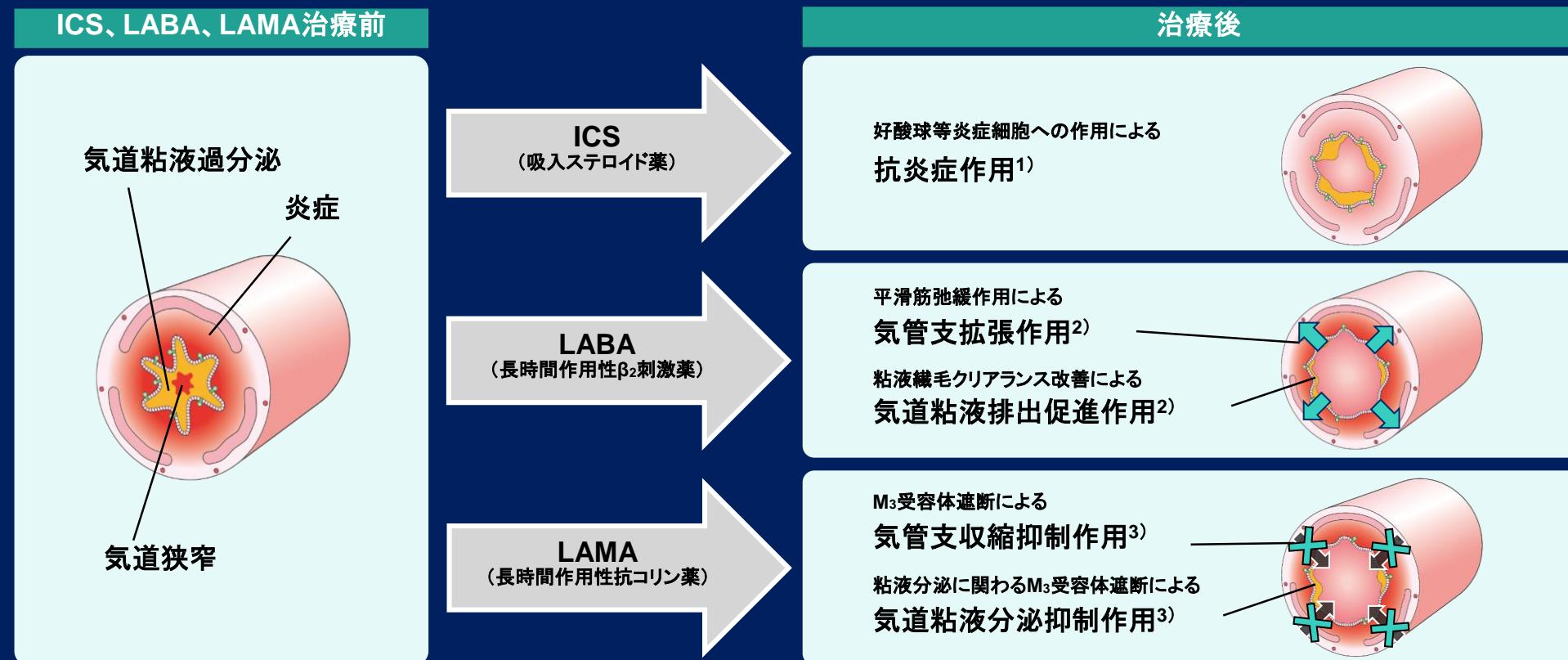
LAMA:長時間作用性抗コリン薬、LABA:長時間作用性β₂刺激薬、
cAMP:アデノシン1リン酸、PKC:プロテインキナーゼC
編集協力: 玉置 淳 先生/東京女子医科大学名誉教授

Salmon M et al: J Pharmacol Exp Ther 2013; 345 (2) , 260-270^{※1}より作図
Slack RJ et al: J Pharmacol Exp Ther 2013; 344 (1) , 218-230^{※2}より作図

ぜん息患者の病態およびICS、LABA、LAMAの作用

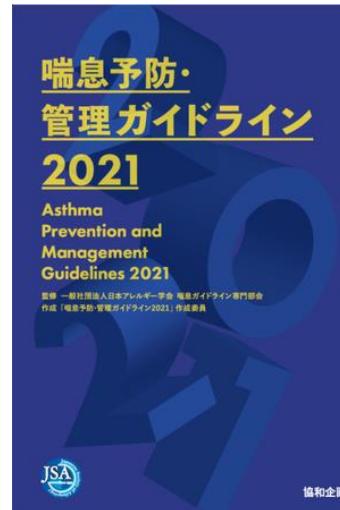
ICSは気道炎症を抑える。

LABAは気管支を拡張、LAMAは気管支の収縮を抑制し、粘液によるつまりを改善する

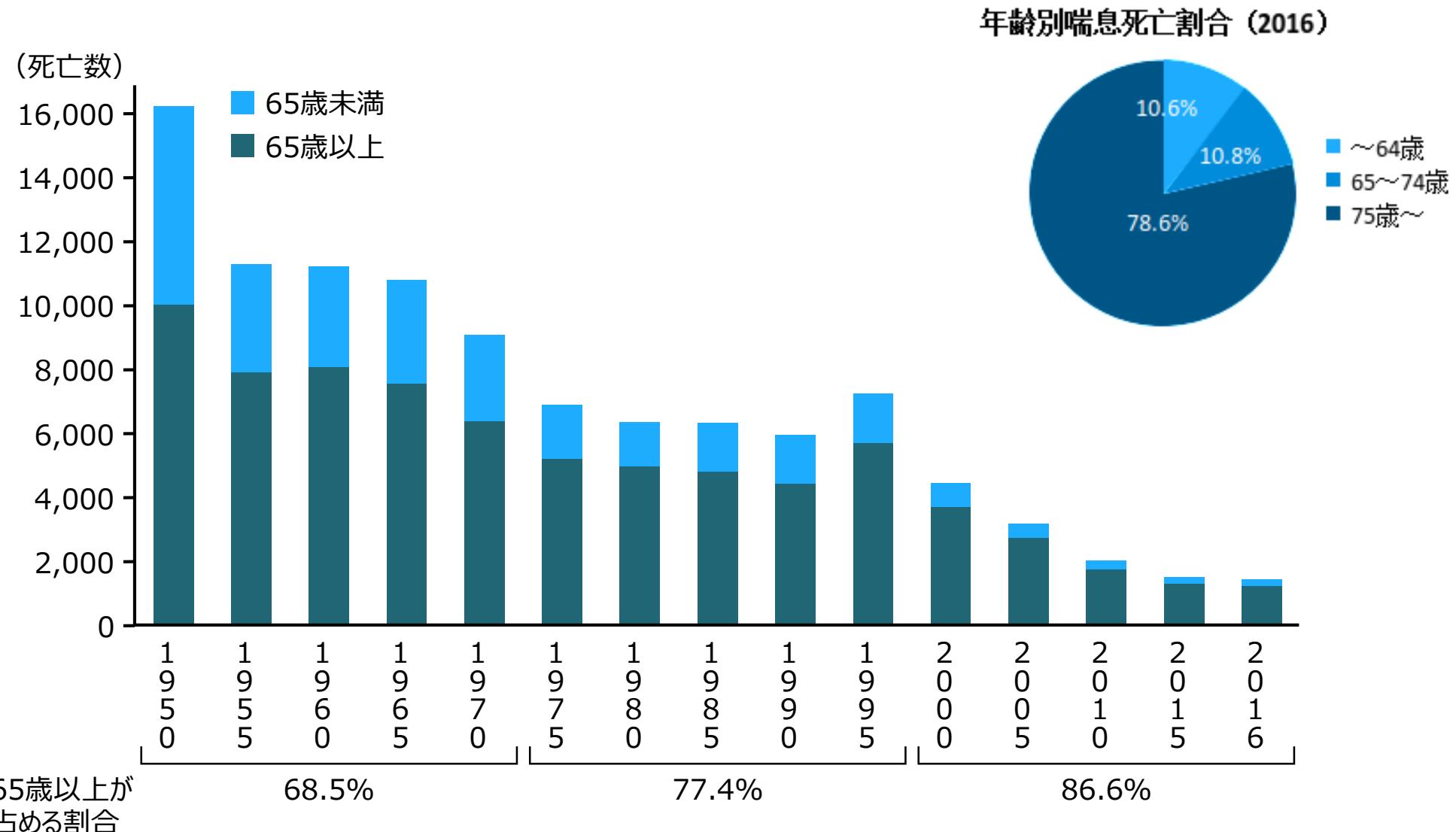




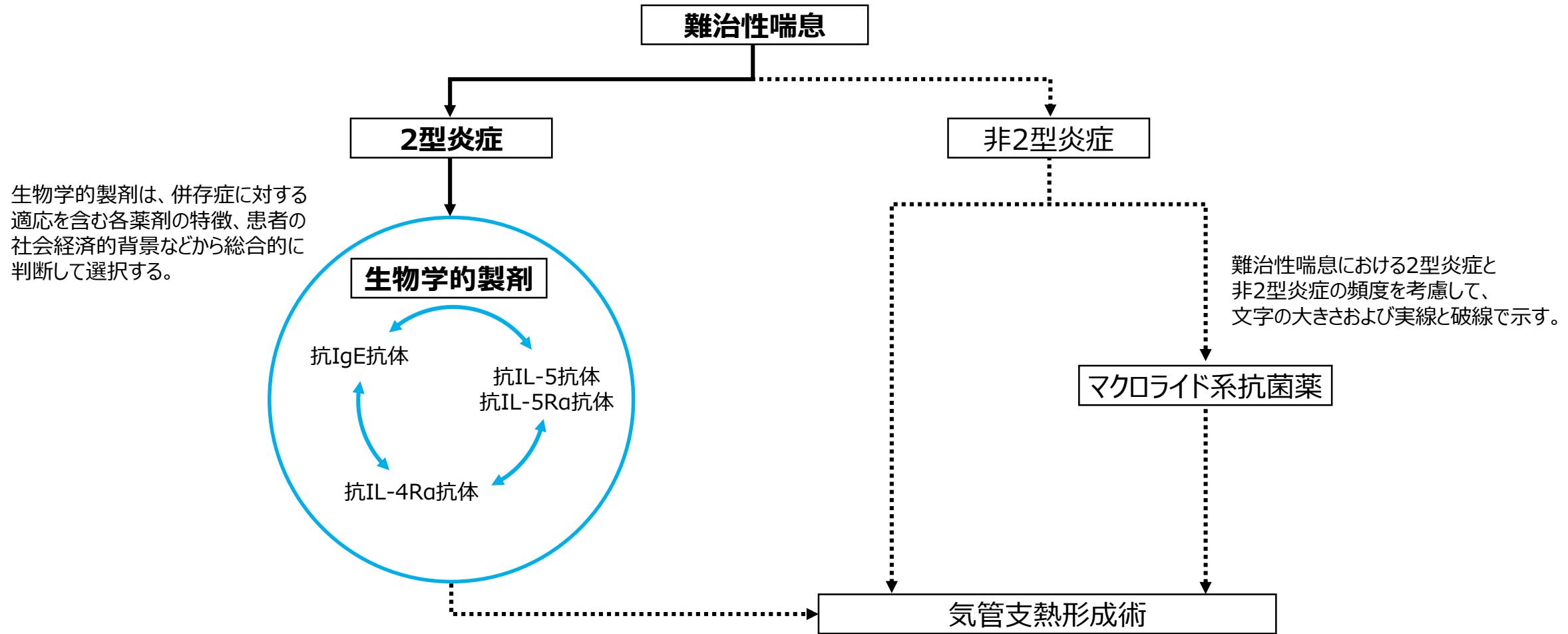
重症ぜん息(難治性)について



喘息死に占める高齢者の割合

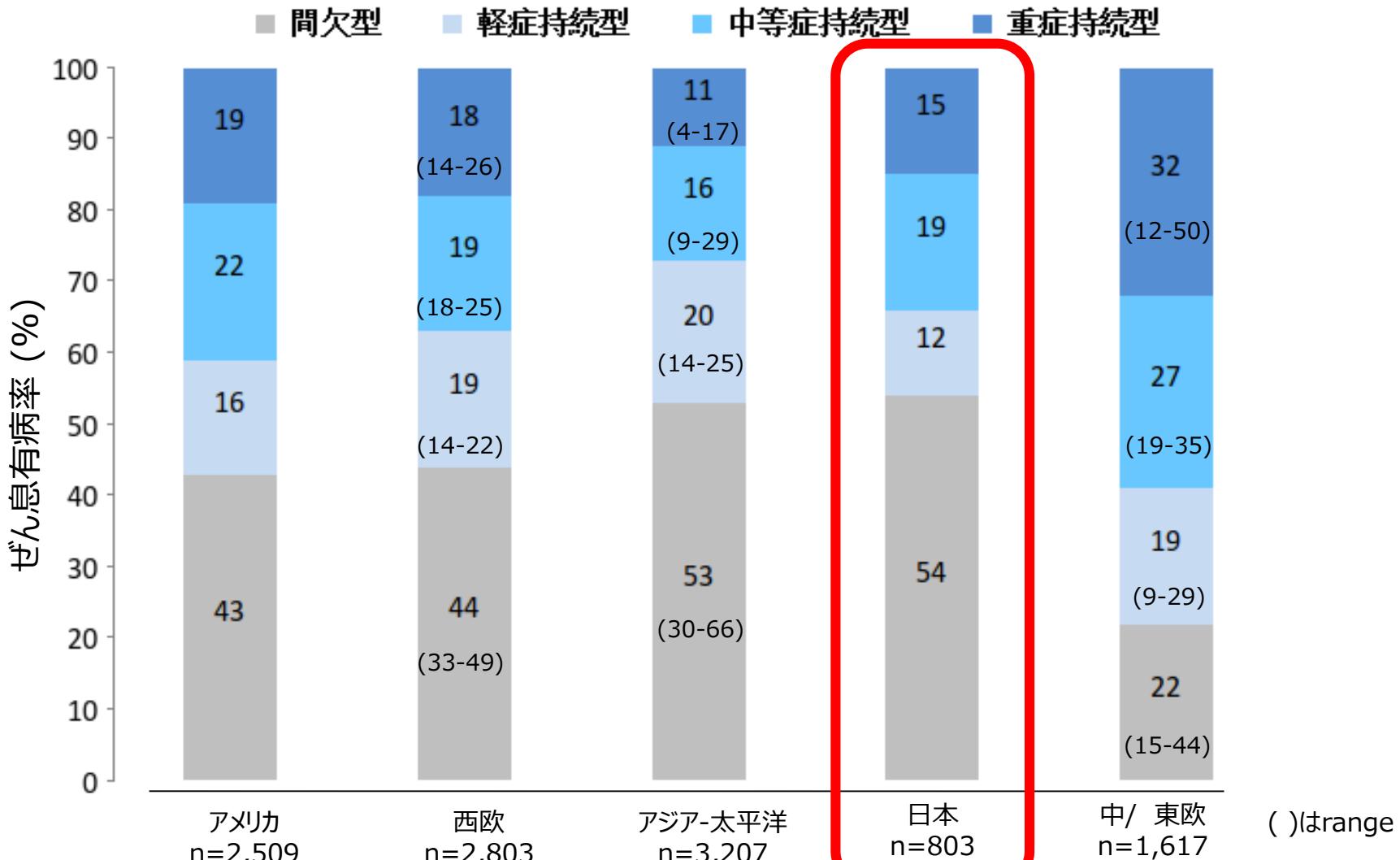


難治例への対応のためのフローチャート



世界5地域におけるぜん息重症度の内訳 (The Asthma Insights and Reality: AIR)

＜海外データ＞



アメリカ、ヨーロッパ、日本を含むアジア29か国、7,786名の成人喘息患者、3,153名の小児喘息患者を対象に標準的な質問による喘息の実態調査を行った

Rabe KF, et al. J Allergy Clin Immunol 114:40-47, 2004より作図

日本人成人喘息患者を対象とした横断的調査

ACQUIRE-2

	「喘息予防・管理ガイドライン2015」を元にした喘息コントロール状態の評価			
	合計	コントロール良好 n (%)	コントロール不十分 n (%)	コントロール不良 n (%)
全体	992	242 (24.4)	686 (69.2)	64 (6.5)
治療ステップ（喘息予防・管理ガイドライン2015）				
1	67	37 (55.2)	29 (43.3)	1 (1.5)
2	273	93 (34.1)	168 (61.5)	12 (4.4)
3	449	90 (20.0)	334 (74.4)	25 (5.6)
4	201	22 (10.9)	153 (76.1)	26 (12.9)
Unknown	2	—	—	—

対象：アレルギー科もしくは呼吸器科に1年以上通院中の日本人成人喘息患者1,175例
方法：患者の人口動態と臨床データを収集し、医療記録を後方視的かつ横断的に調査した

【難治性ぜん息へのアプローチ】

- ☆ 高容量吸入ステロイド
- ☆ 全身性ステロイド薬（内服）
- ☆ 生物学的製剤
- ☆ 気管支熱形成術

ステロイドの長期使用による全身への影響

ICSは喘息治療の第一選択薬だが、高用量ICSと全身性ステロイド薬は長期使用により有害事象を引き起こす可能性がある

局所性の有害事象:

- ・口腔内カンジダ症
- ・発声障害
- ・肺炎
- ・呼吸器感染症

全身性の有害事象:

- ・副腎抑制
- ・骨量減少
- ・皮膚の薄化と皮下出血
- ・白内障
- ・子供の低成長
- ・代謝の変化



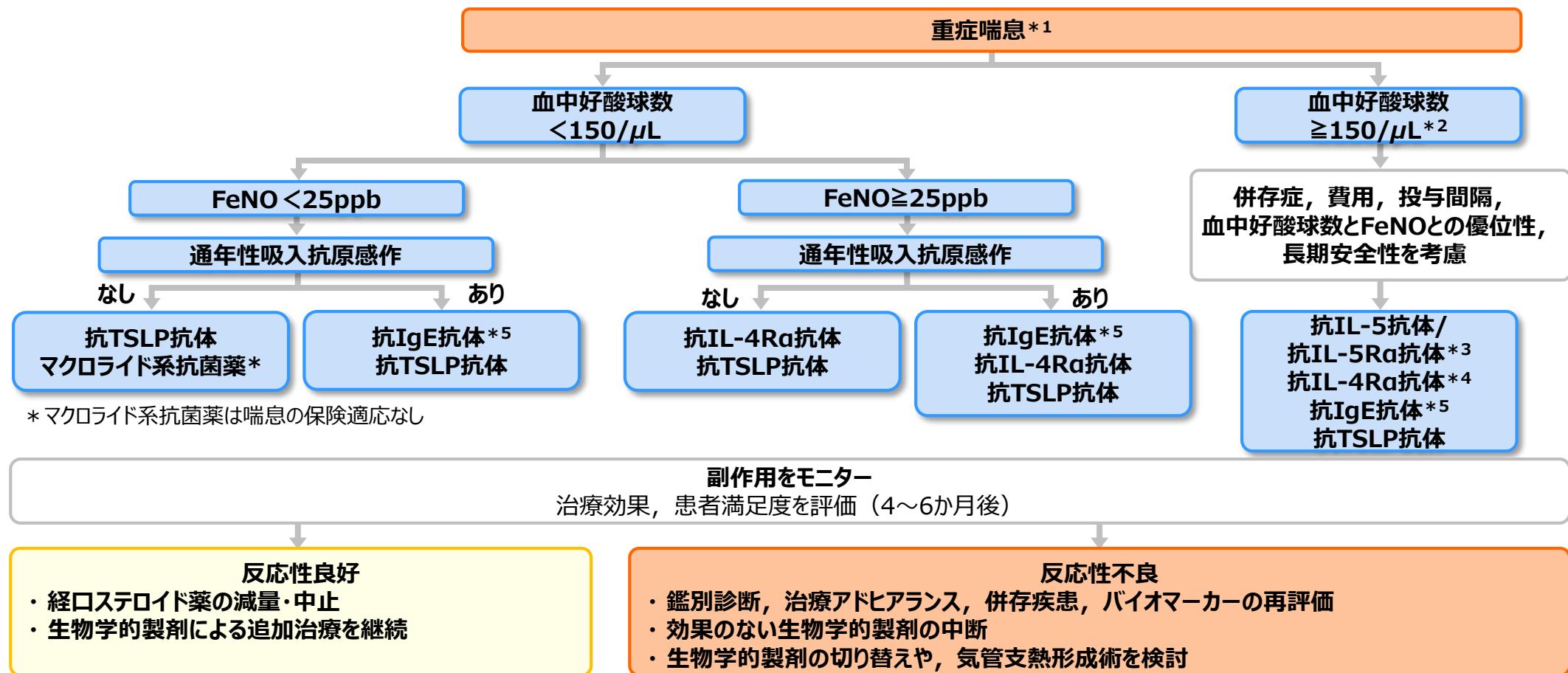
ICS: inhaled corticosteroid

Dahl R et al. Respir Med. 2006;100(8):1307-1317.

生物学的製剤

- **重症喘息**とは「コントロールに高用量ICSおよびLABAに加えて、その他の長期管理薬（および/または全身性ステロイド薬）による治療を要する喘息、またはこれらの治療によってもコントロール不良である喘息」と定義される。
- 喘息診断の再確認および他疾患の除外、副鼻腔炎などの併存症の診断と治療、アレルゲンや受動喫煙などの増悪因子からの回避、そして服薬アドヒアランスや吸入手技の改善によっても上記を満たす場合は、生物学的製剤の導入を検討する。
- **重症喘息**で全身性ステロイド療法を1年に2回以上必要とするケースなどは、専門医に紹介し、各種の生物学的製剤の使用が検討されるべきである。
- 生物学的製剤は、IgE, IL-4/IL-13, IL-5, TSLPなど、主に2型炎症と関連する分子を標的としている。喘息の病型によって効果が異なるため、薬剤の選択にあたってはバイオマーカーの測定が必須である。血中好酸球数、呼気中一酸化窒素濃度（FeNO）、血清総IgE値、アレルゲン特異的IgE抗体を測定する。
- 薬剤の適応は血中好酸球数とFeNOを軸として分類されるが、複数の薬剤が適応となり得るため、アレルギー疾患の併存症、費用、投与間隔、自己注射の可否、長期安全性も考慮して選択する。
- 抗IgE抗体は通年性吸入抗原に対するIgE抗体が証明されるアトピー型重症喘息に、抗IL-5系製剤は末梢血好酸球数が $150/\text{mm}^3$ 以上または過去1年間に $300/\text{mm}^3$ 以上を示した例に使用を考慮する。また、抗IL-4受容体 α 抗体は末梢血好酸球数が $150\sim 1,500/\text{mm}^3$ か、FeNOが25ppb以上の例に使用を考慮するが、双方が高値の場合に効果が高い。抗TSLP抗体はバイオマーカーにかかわらず選択可能だが、重症喘息全体ではステロイド減量効果が示されていないことに注意を要する。

コントロール不良な成人重症喘息の治療アルゴリズム



* 1 : 以下を評価し, 対応したのちに「重症喘息」と診断する.

1) 喘息診断の妥当性

2) 吸入手技と治療アドヒアランス

3) 増悪因子の回避 (アレルゲン, 刺激物, 喫煙など)

4) 併存疾患の評価と治療 (鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎, EGPA, アレルギー性鼻炎など)

* 2 : 血中好酸球数1,500/μL以上の場合は, 血液疾患, 寄生虫感染症, その他の好酸球増加症を除外する. 経口ステロイド薬を内服中の場合は過去の血中好酸球数も参考にする.

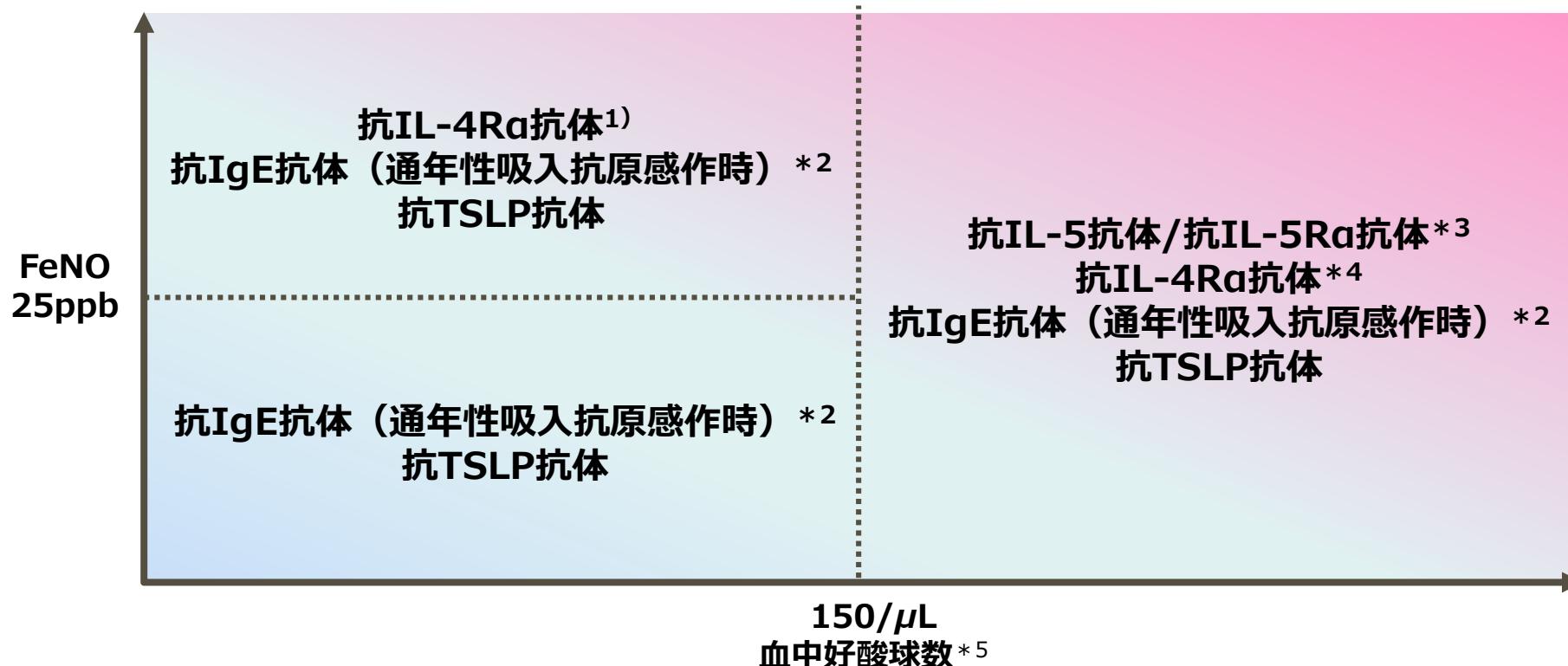
* 3 : 相対的に血中好酸球数高値の場合は優先的に使用を考慮する. 抗IL-5抗体はEGPAに適応を有する.

* 4 : 相対的にFeNOが高値の場合や鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎を有する場合は, 優先的に使用を考慮する. アトピー性皮膚炎にも適応を有する. 血中好酸球数1,500/μL以上では安全性や効果は十分に検討されていない.

* 5 : 血清総IgE値が低値の場合は, 安価に投与できる. 重症季節性アレルギー性鼻炎, 特発性の慢性蕁麻疹に適応を有する.

バイオマーカーで分類した成人重症喘息の治療選択

併存症，費用，投与間隔，長期安全性を考慮



* 1：鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎、アトピー性皮膚炎に適応を有する。

* 2 血清総IgE値が低値の場合は、安価に投与できる。重症季節性アレルギー性鼻炎、特発性の慢性蕁麻疹に適応を有する。

* 3 相対的に血中好酸球数高値の場合は、優先的に使用を考慮する。抗IL-5抗体はEGPAに適応を有する。

* 4 相対的にFeNOが高値の場合や、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎を有する場合は、優先的に使用を考慮する。アトピー性皮膚炎にも適応を有する。血中好酸球数1,500/ μ L以上では、安全性や効果は十分に検討されていない。

* 5 血中好酸球数1,500/ μ L以上の場合は、血液疾患、寄生虫感染症、その他の好酸球増加症を除外する。

主な喘息治療薬の薬理作用

	気管支拡張	抗炎症	リモデリング抑制	気道分泌抑制
吸入ステロイド薬 (ICS)		■		
長時間作用性 β_2 刺激薬 (LABA)	■			主として基礎データに基づく*1
長時間作用性抗コリン薬 (LAMA)	■		主として基礎データに基づく	■
ロイコトリエン受容体拮抗薬 (LTRA)		■	主として基礎データに基づく	
テオフィリン徐放製剤		■		
抗IgE抗体製剤		■		
抗IL-5抗体製剤		■	不明	
抗IL-5Ra抗体製剤		■	不明	
抗IL-4Ra抗体製剤		■	不明	
マクロライド系抗菌薬*2		(好中球性)	不明	

・ここでは便宜的に各薬剤の治療スペクトラムの強度を「色分け（白・水色・濃青色）」で示す。

・臨床的なエビデンスおよび直接的な薬理作用を考慮して総合的に判断した。

・（ ）括弧内の記載は基礎研究データに基づく。

*1：気道分泌に対する影響は一概には言えないが、ムチン/水分バランス調整のほかに、 β_2 受容体刺激により粘液線毛輸送能が亢進されることから、総じて気道クリアランスは改善すると考えられている。気道分泌は気道粘膜下腺と気道上皮から生じ、分泌物は大きくムチンと水分・電解質に分類される。基礎研究において β_2 受容体活性化は気道上皮のムチン産生を亢進させる。一方で、 β_2 刺激薬の水分・電解質分泌に対する効果としては、気道粘膜下腺に対して反応なし、一過性の分泌亢進、分泌抑制など種々の報告がある。また、気道上皮に対しても分泌亢進、上皮からの再吸収を抑制、分泌亢進/抑制両者の可能性などが指摘されている。

*2：喘息はマクロライド系抗菌薬の適応疾患ではないが、好中球性炎症性気道疾患に対するクラリスロマイシンは投与できる。

ぜん息の評価と地域連携パス

喘息コントロールの評価— ACT

Step 1

各質問について該当する点数を丸で囲み、その数字を右の四角の欄に書き入れてください。できる限り率直にお答えください。喘息の現状について担当医師に相談する際、役立ちます。

質問1 この4週間に、喘息のせいでの職場や家庭で思うように仕事がはかどらなかったことは時間的にどの程度ありましたか?

いつも	1	かなり	2	いくぶん	3	少し	4	全くない	5	点数
-----	---	-----	---	------	---	----	---	------	---	----

質問2 この4週間に、どのくらい息切れがしましたか?

1日に2回以上	1	1日に1回	2	1週間に3~6回	3	1週間に1.2回	4	全くない	5	点数
---------	---	-------	---	----------	---	----------	---	------	---	----

質問3 この4週間に、喘息の症状(ぜいぜいする、咳、息切れ、胸が苦しい・痛い)のせいで夜中に目が覚めたり、いつもより朝早く目が覚めてしまうことがどのくらいありましたか?

1週間に4回以上	1	1週間に2.3回	2	1週間に1回	3	1.2回	4	全くない	5	点数
----------	---	----------	---	--------	---	------	---	------	---	----

質問4 この4週間に、発作止めの吸入薬(サルブタモールなど)をどのくらい使いましたか?

1日に3回以上	1	1日に1.2回	2	1週間に数回	3	1週間に1回以下	4	全くない	5	点数
---------	---	---------	---	--------	---	----------	---	------	---	----

質問5 この4週間に、自分自身の喘息をどの程度コントロールできたと思いますか?

全くできなかった	1	あまりできなかった	2	まあまあできた	3	十分できた	4	完全にできた	5	点数
----------	---	-----------	---	---------	---	-------	---	--------	---	----

Step 2

各項目の点数を足してあなたの総合点を出してください。

合計

Step 3

裏面を見て、総合点からあなたの喘息状態を、すぐ確認しましょう。

著作権: QualityMetric Incorporated, 2002. 禁無断転載・使用

- 喘息のコントロール状態や管理状態を把握するツールとして「ACT (Asthma Control Test)」などの質問表が日常診療で使用されており、患者のコントロール状態を把握するのに有用である。
- 12歳以上はACT, 4~11歳はC (childhood) -ACT を用いる。
- 短時間で喘息のコントロール状態を患者自身が評価できる質問表である。
- 症状が3項目、発作治療薬使用と総合的評価が各1項目であり、「日常生活への影響」、「息切れ」、「夜間症状」、「発作治療薬の使用頻度」、「喘息コントロール状態の自己評価」の5つの簡単な質問に関して最近4週間のコントロール状態を患者自身が回答するツールである。
- ACTスコアは25点満点で、その合計点に応じて、「完全 (25点) : 喘息は完全な状態 (complete control)」、「良好 (24~20点) : 良好的な状態 (well control)」、「不良 (20点未満) : コントロールされていない状態 (poor control)」の3段階に判別する。
- ACTスコアは専門医による評価との間に高い相関が認められる。
- ACTスコアの「MCID (minimal clinically important difference)」は「3点」であり、治療介入などにより3点以上増加した場合には臨床的に有効と判断する。一方、C-ACTのMCIDは「2点」である。
- ACTスコアは% FEV1やFeNOと有意に相関するが、閉塞性換気障害および気道炎症の検出において特異度は高いが感度が低いため、症例により呼吸機能検査やFeNO検査を併用する。
- C-ACTスコアは本人4項目 (0~3点)、保護者3項目 (0~5点) の7項目27点満点で、その合計点に応じて、トータルコントロール (27点)、ウェルコントロール (20~26点)、コントロール不良 (20点未満) と判断する。

小児喘息コントロールテスト (C-ACT)

▼以下の質問はお子様に答えてもらってください。

① きょうのぜんそくのぐあいはどうですか？



② はしったり、うんどうしたり、スポーツしたりするとき、ぜんそくでどれくらいこまっていますか？



③ ぜんそくのせいで、せきがでますか？



④ ぜんそくのせいで、よなかにめがさめますか？



▼以下の質問は保護者の方ご自身がお答えください。

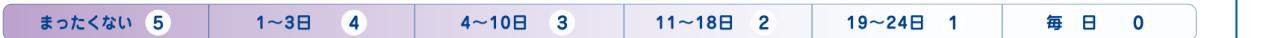
⑤ この4週間で、日中お子様に何らかの喘息症状が出た日は何日ありましたか？



⑥ この4週間で、喘息のせいで日中お子様の息がゼーゼーした日は何日ありましたか？



⑦ この4週間で、喘息のせいでお子様が夜中に目を覚ました日は何日ありましたか？



けっか
せんせい
結果を先生にいってみよう！

裏面を見て、合計点からお子様の
喘息コントロール状態をすぐ確認しましょう

合計

喘息患者の治療目標(臨床的寛解)

「臨床的寛解」の基準

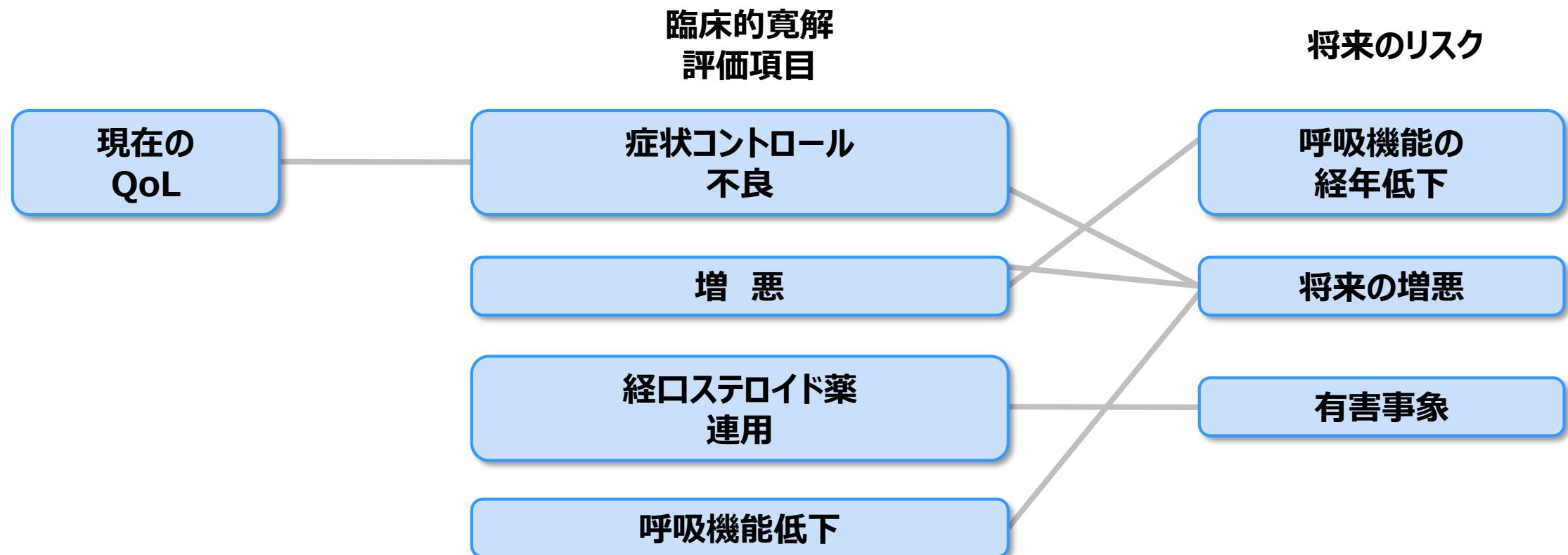
項目	基準
1 ACT	23点以上 (1年間)
2 増悪*	なし (1年間)
3 定期薬としての経口ステロイド薬	なし (1年間)

* : 増悪とは喘息症状によって次のいずれかに該当した場合とする. ① 経口ステロイド薬あるいは全身性ステロイド薬を投与した場合 ② 救急受診した場合 ③ 入院した場合

- 喘息の長期管理の状況は、喘息症状、増悪、治療薬剤（経口ステロイド薬の使用、SABAの使用頻度）、呼吸機能、2型炎症に関わるバイオマーカー〔末梢血好酸球<150cells/ μ L、呼気一酸化窒素濃度（FeNO）<25ppbなど〕、QoLなどによって評価する。
- 喘息の管理目標は、まず喘息症状をなくすことであり、さらなる目標として「臨床的寛解」の達成を目指す。
- 「臨床的寛解」が達成できない場合は、治療を再検討する。
- 「臨床的寛解」を達成できた場合は、次の目標として呼吸機能を評価する（FEV₁が予測値の80%以上、PEFの日内変動が自己最良値の20%以内を目標とする）。臨床的寛解が得られても、呼吸機能を正常化することはできない症例も存在する。FEV₁が予測値の80%未満の場合は、治療を再検討する余地がある。
- 抗喘息薬の反応の乏しい重症患者では、患者自身の状態に合わせた目標の設定が必要である。
- 患者と医療提供者は、『治療目標（臨床的寛解）』を共有することが重要である。
- 現在の寛解状況は将来のリスクと密接に関係するため、早期の臨床的寛解基準達成を目指す必要がある。

喘息患者の治療目標(臨床的寛解)

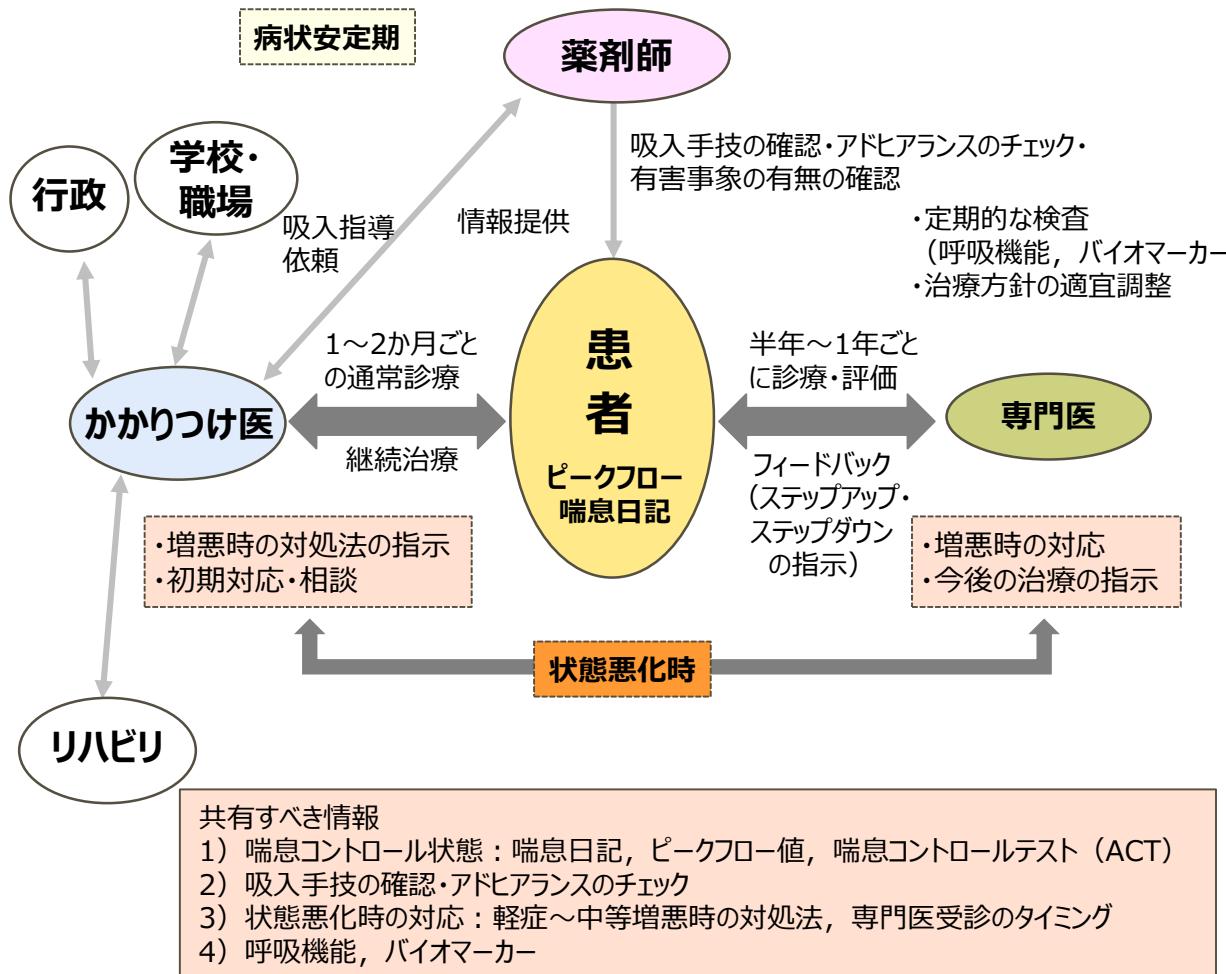
「臨床的寛解」の基準とQoLや将来のリスクとの関係



臨床的寛解の評価項目はQoLや将来のリスクと関連がある

地域連携パス

地域連携パスの概念



1) 目的

- 継続的な治療が困難な高齢者などの喘息患者を、かかりつけ医を中心に専門医、薬剤師などの医療職が連携して地域全体で患者を支えるネットワークを構築する。
- かかりつけ医が行う喘息診療レベルを、専門医による検査・診療・治療方針の見直しなどを通して、より高める。

2) 非専門医・かかりつけ医が行うべき準備

- パス導入患者の選定、説明、同意の取得（個人情報への配慮を忘れずに）
- ネットワークの構築；パスの共有方法の確認
専門医：連絡先を明確にする（医療連携室）；喘息日記、ピークフローメーターの供与
薬剤師：吸入指導箋の準備

3) 基本的な役割分担

- 地域連携パスの概念に沿って病状定期期・状態悪化時の対応を行っていく。
- かかりつけ医は1～2か月ごとに通常の診療を行い、治療を継続する。
- 専門医は半年～1年ごとに診療し、定期的な検査（胸部エックス線、呼吸機能検査、FeNO、採血などによるバイオマーカー）による客観的評価を通して、ステップアップ、ステップダウンなどの治療方針を調整し、かかりつけ医にフィードバックする。

地域連携パス

地域連携パスの例

	紹介	1か月	2か月	3か月	4か月	5か月	6か月	7か月	8か月	9か月	10か月	11か月	12か月
受診日	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
施設	専門医	かかりつけ医					専門医	かかりつけ医					専門医
概要	かかりつけ医に紹介	かかりつけ医で喘息の状態を確認してもらい指示を受けながら、治療を継続してください					必要に応じ治療変更	かかりつけ医で喘息の状態を確認してもらい指示を受けながら、治療を継続してください					必要に応じ治療変更
喘息日記 PEF測定	喘息日記を継続してつけて、かかりつけ医・専門医受診時には必ず日記を持参してください あわせて吸入・服薬状況と、ピークフロー値を朝晩1日2回測定し、日記に記載してください												
日記確認	●	○	○	○	○	○	●	○	○	○	○	○	●
吸入指導	●	○		○			●			○			●
ACTスコア													
点													
採血	●						●						●
好酸球数													
総IgE値													
胸部エックス線	●												●
所見													
呼吸機能	●						●						●
1秒量													
呼気NO													
状態悪化時の対応	かぜをひくなどで喘息症状が悪くなった場合、まずはかかりつけ医から渡された書面に従って対処を行ってください それでも改善がない場合は、かかりつけ医に相談し、必要があれば専門医を受診してください												

ご清聴ありがとうございました。