

特 集 呼吸器

気管支喘息

昭和大学医学部内科学講座（呼吸器アレルギー内科学部門）

相良 博典

はじめに

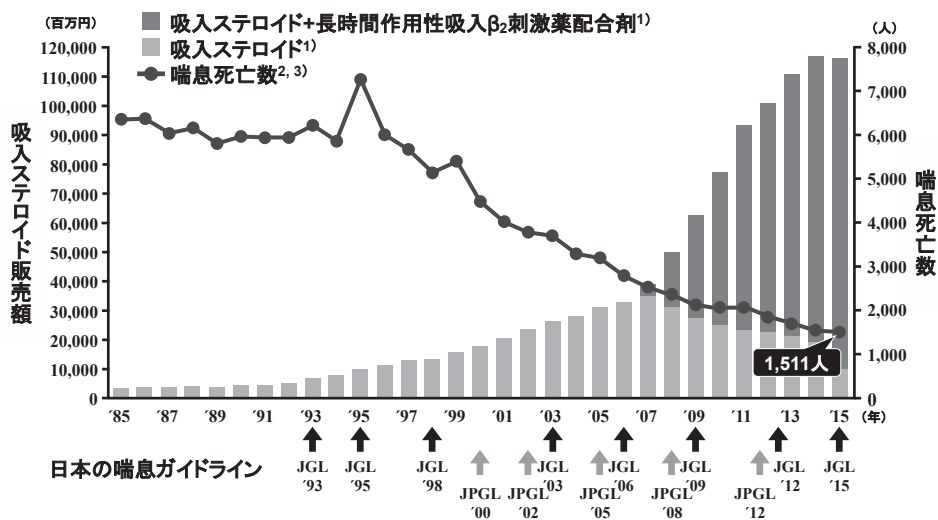
気管支喘息（以下喘息）は、疾患病態が気道炎症であると解明され、治療が気管支拡張薬中心の治療から吸入ステロイドを軸とする抗炎症治療へとシフトした。その結果、喘息で死亡する患者は大幅に減少した（図1）。多くの患者は吸入ステロイドを中心とする薬剤や内服加療にて症状のコントロールは可能であるが、それでもコントロール不良の患者がいることも事実である。そこには、様々な要素が絡んでおり、①服薬アドヒアランス、②診断の遅れ、③治療の不足（抗炎症治療が不十分）、④併存疾患、⑤環境整備不十分（アレルゲン吸入曝露）、⑥喫煙、などである。このような観点から喘息は多様性疾患としてとらえるべきで、これらが治療の効果に大きな影響を与える。

本稿では、今後新しく登場してくる薬剤に関しても話題提供したい。

喘息の定義、診断¹⁾

日本の喘息予防・管理ガイドライン（JGL2015）では、気道の慢性炎症を本態とし、臨床症状として変動性を持った気道狭窄（喘鳴、呼吸困難）や咳で特徴付けられる疾患とし、気道炎症には好酸球、好中球、リンパ球、マスト細胞などの炎症性細胞、気道上皮細胞、線維芽細胞、気道平滑筋細胞などの気道構成細胞、および種々の液性因子が関与している。

診断の目安としては、以下の6項目があげられている（図2）。1. 発作性の呼吸困難、喘鳴、胸苦しさ、咳（夜間、早朝に出現しやすい）の反復 2. 可逆性の気流制限 3. 気道過敏性の亢進 4. アト



1) Copyright 2016 IMS Japan co Source: IMS JPM (MAT 2014Dec) をもとに作成 All right reserved.

2) 大田健: Mebio. 27(9): 27-33, 2010

3) 厚生労働省 人口動態調査

図1 日本における喘息死亡者数と吸入ステロイドおよび配合剤の販売額

気管支喘息

ピー素因の存在 5. 気道炎症の存在 6. 他疾患の除外. なかでも, 1, 2, 3, 6が重要であり, 4, 5の存在は症状とともに喘息の診断を支持する. 5は通常, 好酸球性である¹⁾.

喘息管理のために有用な検査として図3に示すよ

うにスパイロメトリー, ピークフロー, 質問指表 (Asthma Control Questionnaire (ACQ)), Asthma Control Test (ACT), 喀痰中好酸球比率, 気道過敏性検査, 呼気中一酸化窒素濃度 (FeNO) 測定が重要である¹⁾. これらを症状および炎症のコント

①	症状	発作性の呼吸困難、喘鳴、咳(夜間、早朝に出現しやすい)の反復
②	可逆性気流制限	自然に、あるいは治療により寛解する。PEF値の日内変動20%以上、 β_2 刺激薬吸入により1秒量が12%以上増加かつ絶対量で200ml以上増加
③	気道過敏性の亢進	アセチルコリン、ヒスタミン、メサコリンに対する気道収縮反応の亢進
④	アトピー素因	環境アレルゲンに対するIgE抗体の存在
⑤	気道炎症の存在	喀痰、末梢血中の好酸球数の増加、ECP高値、クレオラ体の証明、呼気中NO濃度上昇
⑥	鑑別診断疾患の除外	症状が他の心肺疾患によらない

上記の1, 2, 3, 6が重要である。4, 5の存在は症状とともに喘息の診断を支持する。5は通常, 好酸球性である

一般社団法人日本アレルギー学会: 喘息予防・管理ガイドライン2012

図2 成人喘息での診断の目安

検査	概要	解釈	付記
① スパイロメトリー	最も基本的な呼吸機能検査 主要な評価項目 ・努力性肺活量(FVC) ・1秒量(FEV ₁) ・1秒率(FEV ₁ %=FEV ₁ /FVC) ・予測値に対する1秒量(%FEV ₁)	正常範囲: FEV ₁ % 70%以上かつFEV ₁ 80%以上。 治療を進めても正常値まで回復しない症例は自己最良値の80%以上を目標とする。 治療によりFEV ₁ が12%かつ200ml以上改善すれば気道可逆性があると判断する。	気流制限の程度や気道可逆性を調べる際に推奨される方法であり診断とモニタリングに有用である。モニタリングでは年に数回程度の実施が望ましい。
② ピークフロー (PEF)	簡便なPEFメータで測定するため患者自身が気流制限を評価するのに適している。喘息悪化が数値で判断でき、より早く治療を強化できる。朝の服薬前と夜の測定で気道過敏性と関連が深いPEFの日(週)内変動率を求めることができる。	予測値に対するPEFが80%以上で正常範囲内とする。80%未満の場合、PEF変動率が20%以上。 [発作を起こしやすい状態(気道過敏性亢進)]の場合、長期管理薬の強化を検討する。	気流制限の程度や変動性を在宅で調べる際に推奨される。診断とモニタリングに有用である。症状の不安定な患者や発作時に自覚症状の乏しい患者は定期測定を継続する。呼出時の努力に依存するため過小評価に注意を払う。
③ 質問票 ・ Asthma Control Questionnaire (ACQ) ・ Asthma Control Test (ACT)	症状(5項目)、発作治療薬使用(1項目)、1秒量(1項目)から構成される喘息質問票である。 症状(3項目)、発作治療薬使用(1項目)、総合的評価(1項目)から構成される喘息質問票である。	平均値が0.75以下でコントロール良好、1.5以上でコントロール不十分と判定する。 合計が25点で十分なコントロール、20~24点で良好なコントロール、19点以下でコントロール不良と判断する。	成人と5歳以上の小児においても有用である。症状5項目のみの評価も有用性が確認されている。 小児用ACTもあり、成人と4歳以上の小児において有用である。
④ 喀痰中好酸球比率	自発あるいは高濃度塩水を吸入して得た喀痰(誘発痰)を検体として用いる。	喀痰中の好酸球比率が2~3%以上であれば、好酸球性気道炎症が存在すると判定する。	診断とモニタリングに有用である。喀痰好酸球比率をガイドとして治療薬を調節して喘息増悪を抑制できたことが報告されている。
⑤ 気道過敏性検査	気道収縮物質を吸入投与することにより生じる気道狭窄反応を計測して気道過敏性の有無及び程度を評価する。負荷試験なので必ず医師が行う。	COPDなどあらかじめ気道狭窄のある疾患でも陽性となるため特異度は高くないが、感度が高いため陰性であれば喘息はほぼ否定できる。	診断に有用である。1秒量が1,000ml(または予測値の50%)以下の症例では過度な気道狭窄が懸念されるため気管支拡張薬による気道可逆性検査が推奨される。
⑥ 呼気中一酸化窒素濃度(FeNO)測定	簡便かつ非侵襲的に測定が可能で迅速性と再現性にも優れている。呼気流速や肺気量位の影響を受けるため測定条件を統一する(NIOX MINO [®] 、NIOX VERO [®] が薬事承認)。	およその正常上限値は37ppbである。値の低下は気流制限や気道過敏性の改善と相関し、値の上昇は喘息の悪化やアドヒアランスの低下を示唆することから経時的な測定が有用である。	補助診断に有用である。治療薬の調節における有効性は確立していないがICSの減量における有用性が報告されている。ICSの使用と現在の喫煙はFeNOを低下させるため注意を要する。

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 監修: 喘息予防・管理ガイドライン2015

図3 喘息管理のために有用な検査

ロールの指標として用いながら治療のステップアップおよびステップダウンを考えるとよい。

JGL2015における長期薬物療法の治療ステップは図4に示すように、治療の根幹は吸入ステロイド(ICS)である。しかし、多くの患者はICSと長時間作用型 β_2 刺激薬(LABA)の配合剤から治療開始するほうが、症状および炎症のコントロールを得られることが多い。その理由として、ICSのみでは効果発現が遅いためアドヒアランスが落ちる可能性もあり、一方でLABAは気流制限が解除され症状は軽快するものの抗炎症効果がないため単独使用は避けなければいけない。配合薬を使用するメリットとしては抗炎症作用と気管支拡張薬を併せ持つことと、ICSの抗炎症作用の増強作用およびLABAの作用の効力低下を防ぐ作用もあるからである。勿論、LABAの単独使用を防ぐこともできるが、両薬剤が同部位へ沈着するためその作用が更に増強されるという利点もある。従って、喘息治療の現状はICS/LABAが主体となっている。ロイコトリエン受容体拮抗薬(LTRA)はアスピリン喘息患者には有効であり、また肥満喘息、アレルギー性鼻炎合併喘息、喫煙喘息、月経随伴性喘息での有用性も示されている。また、長時間作用性抗コリン薬(LAMA)

は、ICS/LABAを使用しても気流制限が残っている症例に対してはチオトロピウムレスピマットが有効性を示し、動物実験レベルでは抗炎症作用や重症喘息の典型例であるリモデリングを抑制するという報告もあり、今後の喘息治療薬剤として期待される。

また、それらの薬剤を使用していてもコントロール不十分な喘息(重症難治性喘息)も5~10%存在し、更なる治療のアプローチが必要である。そのような難治性喘息においてはKeyとなるサイトカインに対してのターゲット療法として生物学的製剤が使用されてきている。現在使用できる薬剤として抗IgE抗体(オマリズマブ)と抗IL-5抗体(メポリズマブ)があり、前者はアトピー型喘息、後者は好酸球性喘息に有効である。本年更に新たな薬剤(抗IL-5受容体抗体)が承認された。

今後は、どのような患者に、どの生物学的製剤を投与すべきかの選択に対して検討が急がれている(図5)。

主な併存症(合併症)¹⁾

高齢者喘息

高齢者は生理的加齢変化による個人差が大きい。喘息の罹患期間が極めて長い場合があり、COPD

		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	吸入ステロイド薬 (低用量)	吸入ステロイド薬 (低~中用量)	吸入ステロイド薬 (中~高用量)	吸入ステロイド薬 (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 (症状が稀であれば 必要なし)	上記で不十分な場合に 以下のいずれか一剤を併用 LABA (配合剤の使用可*) LTRA テオフィリン徐放製剤	上記に下記のいずれか 1剤、あるいは複数併用 LABA (配合剤の使用可*) LTRA テオフィリン徐放製剤 LAMA *6	上記に下記の複数併用 LABA (配合剤の使用可) LTRA テオフィリン徐放製剤 LAMA *6 抗IgE抗体 *2, *7 経口ステロイド薬 *3 *7
	追加 治療	LTRA以外の 抗アレルギー薬	LTRA以外の 抗アレルギー薬	LTRA以外の 抗アレルギー薬	LTRA以外の 抗アレルギー薬
発作治療 *4		吸入SABA	吸入SABA *5	吸入SABA *5	吸入SABA

*2: 通年性吸入アレルギーに対して陽性かつ血清総IgE値が30~1,500 IU/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する。*4: 軽度の発作までの対応を示し、それ以上の発作についてはガイドラインの「急性増悪(発作)への対応(成人)」の項を参照。*5: フ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には、同剤を発作治療にも用いることができる。長期管理と発作治療を合わせて1日8吸入までとするが、一時的に1日合計12吸入まで増量可能である。ただし、1日8吸入を超える場合は速やかに医療機関を受診するよう患者に説明する。*6: チオトロピウム臭化水合物のソフトミスト製剤。*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。

図4 喘息予防・管理ガイドライン2015

気管支喘息

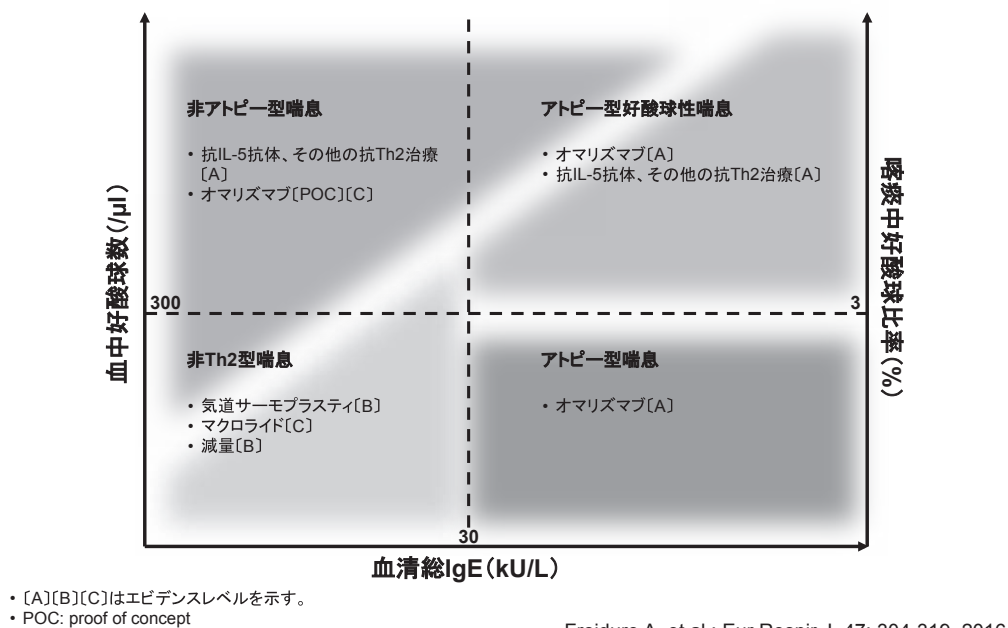


図 5 喘息フェノタイプ/エンドタイプ別の追加治療

や心疾患など慢性疾患の合併が多いため、診断に難渋するケースが多くみられる。

特に、高齢者における喘息死減少率は鈍く、2010年の段階でわが国における喘息死者の88%が65歳以上の高齢者により占められている。治療としてはCOPD合併も考慮した上で、抗炎症薬（ステロイド薬など）と気管支拡張薬などの治療の有効性を確認する必要がある。また、アドヒアランスがよくなることはよく知られており、器具の使用法が適正かどうかなども定期的に確認する必要がある。

アレルギー性鼻炎の合併

喘息患者のアレルギー性鼻炎の合併は多く、喘息の病状や、喘息の発症にも影響する。喘息患者でのアレルギー性鼻炎の合併は70%前後と報告されている²⁾。

治療は鼻噴霧ステロイド薬などによるアレルギー性鼻炎の治療は喘息症状の改善につながるとの多くの報告がある。さらに、吸入ステロイド薬の治療によっても症状コントロール不良症例のうち、アレルギー性

鼻炎合併例で特に鼻閉型には吸入ステロイドを増量するよりもロイコトリエン受容体拮抗薬の内服を併用するほうが、効果が高いといった報告もある。

おわりに

以上のように喘息の治療に関しては、さまざまな併存疾患を理解しておく必要がある。なぜなら、治療のアプローチも変わってくる可能性があるからである。今後、多くの生物学的製剤が登場してくるが、まずは患者背景をしっかりと把握することが重要である。

文 献

- 1) 喘息予防・管理ガイドライン 2015 作成委員会. 日本アレルギー学会喘息ガイドライン専門部会編. 喘息予防・管理ガイドライン 2015. 東京: 協和企画; 2015.
- 2) Ohta K, Bousquet PJ, Aizawa H, *et al.* Prevalence and impact of rhinitis in asthma. SACRA, a cross-sectional nation-wide study in Japan. *Allergy*. 2011;66:1287-1295.