

著者: Elisabeth H. Bel, M.D., Ph.D.

アカデミック医学センター、肺疾患部門、アムステルダム

NEJMの2013年8月12日号に軽症喘息の総説(Clinical Practice)がありました。重症でなく軽症の喘息です。臨床医が泣いて喜ぶポイントをNEJMは良く分かっているよなと思いました。

筆者はアムステルダムのアカデミック医学センターのElisabeth H. Belというドクターです。論文の終わりの利益相反(conflict of interest)によるとこの筆者はグラクソスミスクライン社(セレベント、フルタイドを販売)からコンサルト料、講演料を受け取っています。またノバルティス社(LABAのオンブレスを販売)から助成金をもらっていますので、その分割り引いて読む必要はあります。

ただ大規模ランダム二重盲検トライアルで、「コントローラーとしての長時間作動性 $\beta$ 2気管支拡張薬(LABA)の使用は重症喘息発作リスクの上昇、喘息関連死増加につながる可能性がある」ことをキチッと述べてますのでまあ問題ないかなと思います。

冒頭症例は以下の通りです。さてあなたならどうする？

「20歳大学生、小児期よりの喘息とアレルギー性鼻炎の既往あり、今回、咳と胸の息苦しさ(tightness)で月3,4回不眠にて来院。週2,3回 albuterol(salbutamol、 $\beta$ 刺激剤: ベネトリン、サルタノール、アイロミール)を使用している。テニスを楽しむが試合後はたいてい喘鳴(wheeze)が起こる。昨年花粉シーズンに喘息発作でERを受診したが入院はしなかった。FEV1(1秒率)は予測値の93%。あなたのこの患者の評価と治療は？」

小生の長男が軽症の小児喘息でしたので今回、大変興味深く読みました。長男には卵アレルギーとアトピーもありました。喘息は特に冬のサッカー練習やマラソンで誘発されました。タイヤを燃やす煙で誘発されたこともありました。

また風邪を引くと発作を起こしました。

しかし重症になったことは一度もありませんでした。小児軽症喘息はめったに重症にならないのだそうです。喘息は典型的には気道の好酸性炎症ですが軽症喘息は非好酸性とのことです。

この総説によると煙霧(fumes)、強い匂い(strong smell)、運動などの非特異的刺激で短期間発作を起こすそうです。また中等、重症発作はアレルゲンやウイルス、特に rhinovirus で誘発されるそうです。全くその通りでした。

アレルギーはハウスダスト、ダニ(mites)、動物のフケ(dander)があります。

ただ、ハウスダストのダニやペットのフケ曝露を家庭で減らして喘息が改善するかどうかは不明だそうです。

我が家は、長男の為に、イグサの畳は使わず、和室はすべてビニールの畳にし、大半はフローリングとしました。無論、絨毯はありません。

また寝具は住友 3M社の一切ダニを寄せ付けぬ寝具(マイクロガード)に替えました。家庭内禁煙は喘息予防に重要です。

喘息は女兒より男児で多く 10 代以降は女性に多いそうです。

へーと思ったのは農園育ちだと喘息のリスクは減少するのだそうです。

これは広範多様な刺激に曝露される為ではないかと言ってます。

田舎者は喘息になりにくいんかいと少し嬉しくなりました。

また鼻炎と肥満は喘息を悪化させるので治療せよとのことでした。

肥満が喘息のリスク因子とは知りませんでした。

そう言えば、バナナマンの肥満した日村氏が、重症喘息発作で入院したと、バラエティ番組でやってました。

PPI による逆流性食道炎治療は喘息発作を改善しないそうです。

以前、テレビドラマ「ER」を見ていたら救急室に「息切れ」のお婆さんがやってきました。スタッフがお婆さんを車椅子に乗せてドクターのところに行き、「SOB(short of breath)、1 人！」と言うと、お婆さんが「それってあたしの事を言ってるの？」という場面がありました。大笑いでした。

一般の人にとって SOB は son of a bitch(畜生、くそガキ)です。

長男の喘息は中学 1, 2 年頃に outgrow(年齢と共に治癒)しました。

しかし大学生の今でもお守りにメプチン(短時間作用性  $\beta$  2 アゴニスト)は常に携帯しています。男児の喘息は成長と共に治癒しやすいけど、残念なことに女兒は持続しやすいのだそうです。

中年以降の喘息は isocyanates 曝露、喫煙、肥満がリスク因子になります。

イソシアネートって何だろうと調べたところ塗料、接着剤、防水工事などで使われまた、ポリウレタンの原料になります。木工・床用塗料、鉄橋、タンクなどの防食塗料、自動車補修用塗料や自動車部品塗料に至るまで幅広い分野で使用されています。中年以降発症の喘息では、塗料、接着剤使用の有無を聞かなければいけないなと思いました。患者さんも気づいていないかもしれません。

喘息の診断は「典型的症状とエアフロー障害の可変性の証明」によるのだそうです。喘鳴は静かな呼吸では聴診できないこともあり強制呼気や運動時のみに聞こえることがあるので、聴診時、強制呼気させるとよさそうです。

「エアフロー障害の可変性」はピークフロー測定か spirometry で調べます。  
肺機能が正常の場合は methacholine を吸入させ、陰性なら喘息否定の有力な材料となります。  
methacholine 吸入テストって、呼吸器科では普通にやられている検査なのでしょうか？  
アレルギーはスキントテストや血液検査で調べます。

喘息のコントロールの良し悪しは「the Asthma Control Test」で決定します。  
定冠詞「the」と言えば、アーネスト・サトウ(Ernest Mason Satow)の「一外交官の見た明治維新(岩波文庫)」を以前読んだことがありました。

アーネスト・サトウはロンドン生まれで 1862 年(文久 2 年)に英国から 19 歳で日本にやってきたイギリス外交官です。日本語の会話、読み書きが自在にでき通訳を務めました。  
サトウと言う名なので日本人にすぐ覚えられたようです。近くの高校のロンドンからきた ALT (assistant language teacher) に Satow ってイギリスではよくある名前なのか聞いたら、「初めて聞いた」とのことでした。

<http://ja.wikipedia.org/wiki/%E3%82%A2%E3%83%BC%E3%83%8D%E3%82%B9%E3%83%88%E3%83%BB%E3%82%B5%E3%83%88%E3%82%A6>

(アーネスト・サトウ、Wikipedia)

日本語には定冠詞がない為、「The treaties are sanctioned (条約は批准された)」と「Treaties are sanctioned.」は同じ意味になってしましますが、英語では大きな違いになります。幕末の日本人はこれを逆手にとって時間稼ぎ、責任のがれをしようとしたとのこと。欧米に押しつけられた不平等条約が解消されるには明治 40 年頃までかかりました。当時の日本人は条文をかいくぐって必死の抵抗をしていたのだなあと感動しました。

1867 年アーネスト・サトウは軍艦で愛媛県宇和島を訪問しています。  
宇和島城で歓待された時のことが詳しく書かれています。街を歩くと好意的な黒山のような群集がぞろぞろついてきたとのこと。今年の 5 月の連休に小生、家内と四国の西半分をドライブしてきました。アーネスト・サトウの本を持っていったのでひと際、感慨深く宇和島城址を歩きました。町の地理も記載された通りでした。

「the Asthma Control Test」は喘息がどの程度にコントロールされているか見る目安です。次のようなものです。小生の長男の小学生の頃はこれで計算すると 20 点以上で良好コントロールでした。

\*the Asthma Control Test

以下の合計点が 20 点以上は良好コントロール、16－19 点はあまり良くない、15 点以下は不良。

①. 過去4週間、喘息によりどれだけ仕事、学校、家事が妨げられたか？

1:常に、2:ほとんど、3:時々、4:わずかに、5:なし

②. 過去 4 週間、どれだけ息切れ(short of breath)があったか？

1:1 日 1 回より多い、2:1 日 1 回、3:週 3 から 6 回、4:1－2 週に 1 回  
5:なし

③. 過去 4 週間、喘息症状(喘鳴、咳、息切れ、胸苦しさ、胸痛)で夜間、或いは朝早く目が覚めたか？

1:1 週で 4 回以上、2:週 2－3 回、3:週 1 回、4:1－2 回、5:なし

④. 過去 4 週間、何回レスキュー用の吸入(β 刺激剤など)を行ったか？

1:1 日 3－4 回以上、2:1 日 1－2 回、3:週 2－3 回、4:週 1 回以下、  
5:なし

⑤. 過去 4 週間、喘息コントロールはどうだったか？

1:全く駄目、2:不良、3:まあまあ、4:良好、5:完璧

喘息治療のゴールは「良好コントロールと副作用の最小化」の二つです。

患者個々人の治療ゴールと行動計画(action plan)を具体的に決め、できるだけ文書化して患者に渡しておけるとのことです。なるほどな、です。

例えば PEF(peak expiratory flow)が 15 から 30%低下したら治療開始するとか、喘息悪化の初期徴候、発作時の行動計画(吸入の使用、あるいはステロイド内服の開始)などを決めて文書化し患者さんに渡しておく入院を減らすことができるということです。

薬物治療はコントローラーとレスキュー(リリーバー)の 2 本立てです。

喘息の長期コントロールにステロイド吸入は最も強力かつ確実です。

定期低量ステロイド吸入により ADL と肺機能の改善、気道易反応性を抑え発作を軽減します。また喘息死亡リスクが減少します。低量ステロイド吸入は長期間でも安全です。しかし吸入ステロイドで小児は平均 1.2 cm 低身長になるので必要最小量にしておけるとのことです。

ステロイド吸入を中止すると患者の半数で数週から数カ月でコントロールが悪化します。成人で発作時の吸入ステロイド間欠的短期治療は定期的吸入と比し遜色なかったというスタディもあります。

発作増悪時は吸入ステロイド量を5日から10日、4倍投与して重症化を阻止するとよいそうです。これは実戦的でなかなかいいなと思いました。ステロイドで良好コントロールできたらステロイド量は出来るだけステップダウンしていきます。

ステロイド吸入の副作用は dysphonia (発声困難)、口腔カンジダがあります。うがい (rinse)、唾を吐く (spit)、スプレーサー使用、極小粒子製剤使用でカンジダを予防できるそうです。

外来での患者フォロー時、吸入器使用法が正しいか定期的チェックし、また副作用も質問しろと言っています。この NEJM 総説に定量噴霧器 (MDI: metered dose inhaler) の使い方のビデオがあります。

<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMcp1214826>

(定量噴霧器の使い方)

これを何気なく見て驚いたのは、吸入前にカニスター (缶) を振ってから吸っているのです。小生、今まで、「吸入前にカニスターを振れ」と指導したことは一度もありませんでした。また、吸入後息ごらえを10秒も行っています。

小生の長男はせいぜい数秒しか息ごらえしてませんでした。すっかり自己流になってたんだなあと反省させられました。

何事も基本的に忠実でないといけません。

患者が外来で来る毎に正しい吸入法をしてるか確認しまた吸入後にウガイや唾を吐いているかも確認します。

昔、家族旅行で北京に行った時、たまげたのは、天安門から紫禁城に入ったところ「請您不要随地吐痰 (そこらに痰を吐くな! )」の大きな看板があったことでした。

城内の隆宗門の額には1813年禁門の変で侵入した反乱軍が射こんだ矢尻がまだ刺さっていました。帰りに北京空港で中華料理の英語の本があったので買ってきました。帰ってからよくよく本を見たら著者が Sumi Hatano で出版社は「Shufunotomo」社だったのには愕然としました。

長期コントローラーのもう一つの選択肢はロイコトリエン受容体拮抗剤 (オノン、シングレア、キプレス、アコレート) の内服です。

特にアレルギー性鼻炎合併、ステロイド吸入で副作用があるような時に妥当とのことです。ただし小児、成人軽症喘息ロイコトリエン受容体拮抗剤よりステロイド吸入の方が有意に優れています。

長期コントローラーの「第3の矢」は、LABA(長時間持続性 $\beta 2$ アゴニスト:オーキシス、アトック、スピロベント、セレベント、オンブレス)です。

吸入ステロイドで2, 3週コントロール不良時、第1の矢はステロイドを増量、第2、第3の矢はロイコトリエン受容体拮抗剤内服(オノン、シングレア、キプレス、アコレート)とLABAというわけです。

しかしLABAは重症喘息発作リスクと、喘息死亡の増加を起こす可能性があります。米国のFDAは吸入ステロイドでコントロール良好の患者にLABAを追加することに反対しています。

LABAが心臓を刺激して喘息死亡を増加させるのはわかりますが、なぜ重症喘息発作リスクが上昇するのか、小生どうもよくわかりません。

どなたかお分かりになる方がいらっしゃいましたら教えて頂けませんでしょうか。

一方、発作増悪時のレスキュー(リリーバー)は短時間作用性 $\beta 2$ アゴニスト(ベネリン、ブリカニール、メプチン、ベロテック)を推奨しています。

レスキューと言えば、以前、耕運機のローターに下肢を巻きこまれた人がいて救急隊から「ローターがはずせないの現場に来てほしい」と言われて出かけたことがありました。医者がこんなところに行ったら何の役にも立たず、小生がやったのは、おろおろ歩きながら写真を撮ったことだけでした。

レスキューの現場ってその時、初めて見たのですが、彼ら救急隊のカッコよさにはしびれました。小生も医者なんか辞めてオレンジレスキューになりたい、一度でいいからヘルメットとゴーグルを着けて病棟の回診をやってみたいと思いました。

喘息発作に短時間作用性抗コリン作動薬(アトロベント、テルシガン)は承認はされていないけど、 $\beta 2$ の代用なるそうです。

そう言えば喘息で抗コリン剤の吸入って使ったことないなあと思いました。

日本の喘息ガイドラインにも一言も書いてありません。

ヨーロッパでも実際には抗コリン剤が喘息発作に広く使われているけど、欧州医薬品庁(European Medicines Agency)は喘息のレスキューとして承認したことは一度もない(has never been considered)そうです。

どうして抗コリン剤吸入は喘息のレスキューに余り使用されないのでしょうか?どなたか教えて頂けませんでしょうか。

テオフィリン(テオドール、アプネカット、ユニフィル、ユニコン、ジプロフィリン、モノフィリン、ネオフィリン)や cromone (インタール)は効果が劣るのでレスキューとして推奨できないそうです。

なお最後に、以下は、各種吸入ステロイド薬の等価表です。

\*成人と5歳以上小児での吸入ステロイド等価表

**【成人】**

Beclomethasone dipropionate 低用量 100–250、中等量 >250–500  $\mu\text{g}$   
(キユバル: 国内 50  $\mu\text{g}$ /回、最大 800  $\mu\text{g}$ )

Budesonide 低用量 200–400、中等量 >400–800  $\mu\text{g}$   
(パルミコート: 国内 100–400  $\mu\text{g}$ /回、最大 1600  $\mu\text{g}$ )

Ciclesonide 低用量 80–160、中等量 >160–320  $\mu\text{g}$   
(オルベスコ: 国内 100–400  $\mu\text{g}$ /回、最大 1 回 400  $\mu\text{g}$  2 回/日)

Fluticasone propionate 低用量 100–250、中等量 >250–500  $\mu\text{g}$   
(フルタイド: 国内 100  $\mu\text{g}$ /回、2 回/日、最大 800  $\mu\text{g}$ )

Mometasone furoate 低用量 200、中等量 >400  $\mu\text{g}$   
(アズマネックス: 国内 100  $\mu\text{g}$ /回、2 回/日、最大 800  $\mu\text{g}$ )

**【5歳以上小児】**

Beclomethasone dipropionate 低用量 100–200、中等量 >200–400  $\mu\text{g}$   
(キユバル: 国内 50  $\mu\text{g}$ /回、2 回/日、最大 200  $\mu\text{g}$ )

Budesonide 低用量 100–200、中等量 >200–400  $\mu\text{g}$   
(パルミコート: 国内 100–200  $\mu\text{g}$ /回、2 回/日、最大 800  $\mu\text{g}$ )

Ciclesonide 低用量 80–160、中等量 >160–320  $\mu\text{g}$   
(オルベスコ: 国内 100–200  $\mu\text{g}$ /回)

Fluticasone propionate 低用量 100–200、中等量 200–500  $\mu\text{g}$   
(フルタイド: 国内 50  $\mu\text{g}$ /回、2 回/日、最大 200  $\mu\text{g}$ /日)

NEJM, 軽症喘息 (Mild Asthma) の要点は以下の 52 点です。

医療法人健育会西伊豆病院 仲田和正

.....  
NEJM, 軽症喘息 (Mild Asthma) 要点

1. 喘息は小児より成人で多い。
2. 女児より男児で多いが 10 代以降は女性に多い。
3. 気道の好酸性炎症が典型だが軽症喘息は非好酸性。
4. 気道過敏性あり気道壁のリモデリング起こす。
5. 煙霧、強い匂い、運動などの非特異的刺激で短期間発作起こす。
  
6. 中等、重症発作はアレルギー、ウイルス (rhinovirus) による。
7. 小児はウイルス感染、ハウスダスト、ダニ (mites)、動物のフケ (dander) が影響。
8. 農園育ちでリスク減少、広範多様な刺激に曝露される為？
9. 中年以降の喘息は isocyanates 曝露、喫煙、肥満がリスク因子。
10. 小児軽症喘息はめったに重症にならない。
  
11. 男児の喘息は成長と共に治癒しやすいが女児は持続しやすい。
12. 軽症とは発作 1 回/日以下、不眠 1 回/週未満、間の肺機能正常。
13. 喘息診断は典型的症状とエアフロー制限の可変性の証明。
14. エアフロー制限の可変性は PEF か spirometry で証明。
15. methacholine 吸入で陰性、運動で陰性なら喘息否定の有力材料。
  
16. 喘鳴は静かな呼吸ではなく強制呼気、運動時のみに聞こえることがある。
17. アレルギー誘発性はスキントスト、in vitro テストで確認。
18. 喘息のコントロールレベルは Asthma Control Test で確認。
19. 患者個々人の治療ゴールと行動計画 (action plan) を具体的に決めよ。
20. 空中アレルギー (aeroallergens) 曝露で喘息は悪化する。
  
21. ハウスダストのダニ、ペットのフケ曝露を減らして喘息が改善するかは不明。
22. 家庭内禁煙は喘息発作予防に重要。
23. 鼻炎と肥満は喘息を悪化させるので治療せよ。
24. PPI による逆流性食道炎治療は喘息発作を改善しない。
25. 喘息治療のゴールは良好コントロールと副作用の最小化。

26. 薬物治療はコントローラーとレスキューの二つ。
27. レスキュー(リリーバー)は $\beta 2$ アゴニストを推奨。
28. 喘息発作で短時間作用性抗コリン剤吸入は承認されていないが $\beta 2$ の代用。
29. 発作にアトロVENT(抗コリン)が使われるが欧州医薬品庁では承認されていない。
30. 喘息の長期コントロールにステロイド吸入は最も強力かつ確実。
  
31. 定期的低量ステロイド吸入はADL、肺機能改善、気道易反応性抑え発作軽減。
32. 定期的低量ステロイド吸入で喘息死亡リスク減少する。
33. ステロイド吸入中止で患者の半数で数週から数カ月でコントロール悪化。
34. 低量ステロイド吸入は長期間でも安全。
35. ステロイド吸入の副作用はdysphonia(発声困難)、口腔カンジダ。
  
36. うがい、唾を吐く、スプレー、極小粒子製剤でカンジダ予防できる。
37. 吸入ステロイドで小児は平均1.2cm低身長になるので最少量とせよ。
38. 成人で発作時吸入ステロイド間欠的短期治療は定期的吸入と比し遜色なし。
39. ロイコトリエン受容体拮抗剤は喘息長期コントロールの選択薬である。
40. ロイコトリエン受容体拮抗剤はアレルギー性鼻炎合併、ステロイド吸入副作用時に妥当。
  
41. 小児、成人軽症喘息でステロイド吸入はロイコトリエン受容体拮抗剤より有意に優れる。
42. theophylline, cromone(インターール)は効果が劣り推奨できない。
43. 患者フォロー時、吸入器使用法を定期的チェック、副作用も質問。
44. 行動計画は文書化して手渡せ。
45. 発作増悪時は吸入ステロイド量を5日から10日、4倍投与で重症化阻止。
  
46. 2, 3週コントロール不良時、ステロイド量増加かコントローラーもう1種追加。
47. 追加コントローラーはLABAか、ロイコトリエン受容体拮抗剤。
48. LABAは重症発作リスク増加、喘息死亡増加起こす可能性あり。
49. FDAは吸入ステロイドでコントロール良好の患者にLABA追加に反対している。
50. 吸入ステロイドでコントロールできたらステップダウンせよ。
  
51. ステップダウンは吸入ステロイド間欠使用、ロイコトリエン拮抗剤使用、LABA併用など。
52. 喘息再燃は特にウイルス感染で起こり易い。

.....

著者: Elisabeth H. Bel, M.D., Ph.D.

アカデミック医学センター、肺疾患部門、アムステルダム

## 症例

20歳大学生、小児期よりの喘息とアレルギー性鼻炎の既往あり、今回、咳と胸の息苦しさ(tightness)で月3,4回不眠にて来院。週2,3回 albuterol(salbutamol、 $\beta$ 刺激剤: ベネトリン、サルタノール、アイロミール)を使用している。

テニスを楽しむが試合後はたいてい喘鳴(wheeze)が起こる。

昨年花粉シーズンに喘息発作でERを受診したが入院はしなかった。

FEV1(1秒率)は予測値の93%。あなたのこの患者の評価と治療は？

## 1. The Clinical Problem

喘息は慢性炎症気道疾患であり気道の様々な狭窄、間欠的呼吸困難、喘鳴、夜間或いは早朝の咳が特徴である。喘息は全世界で主要な健康問題であり全年齢で3億1500万人が罹患していると見られる。罹患率は国によって異なりベトナムで2%、オーストラリアで27%である。小児期より成人で多く、少女よりも少年で多い。しかし10代を過ぎると男性よりも女性に多い。

喘息は異種遺伝性(heterogenous)で病態生理学は複雑である。

気道の好酸性(eosinophilic)炎症が典型的であるが多くの軽症喘息では一貫して非好酸性である。気道過敏性は常にあり(consistent)、気道壁のリモデリングにより患者によっては不可逆性の気道閉塞を起こす。

非特異的なトリガー、例えば煙霧(fume)、強い匂い、運動などの曝露により短期間発作を起こすことがある。

中等度から重症発作は普通、アレルゲンやウイルス、特にヒト rhinovirus 曝露による。

小児での喘息発症は遺伝や環境因子、例えばウイルス感染や空中のアレルゲン(aeroallergens)感作、とくにハウスダスト、ダニ(mites)、動物のフケ(dander)などに影響される。これらの侵害による気道炎症で気道上皮修復の過程が変容して平滑筋機能が変化し、粘液分泌が増加する。

農園で生まれ育った人はアレルギーと喘息のリスクは減少する。

これはおそらく広範多様な微生物に曝露されるからと思われる。

中年以降の喘息発症のリスク因子は多様で、職業上の曝露(isocyanates や洗浄産物など)やライフスタイル(喫煙、肥満など)などがある。

\* イソシアネートは塗料、接着剤、防水工事などで使われる。ポリウレタンなどの原料。木工・床用塗料、鉄橋、タンクなどの防食塗料、自動車補修用塗料や自動車部品塗料に至るまで幅広い分野で使用。  
仲田註)

#### a. 自然歴

喘息の自然歴は発症年齢、喘息重症度、性によって異なる。

小児の軽症喘息は滅多に重症にならない。しかし成人では、重症かつ頻回の喘鳴は長期、重症喘息の確立されたリスク因子である。少年の喘息は成長とともに治癒しやすい(grow out)が少女の喘息は持続しやすい。

とくに重症発作を起こす患者では不可逆的な気流制限(airflow limitation)が起こり易い。

#### b. 重症度と喘息のコントロール

喘息の臨床像は軽症、間欠的症候から重症難治性(refractory)で頻回発作を起こすものまでであるが、喘息患者のほとんどは軽症である。

治療しなかった場合、これら軽症喘息患者は、発作は1日1回以下、夜間不眠が週1回未満で時折(sporadic)発作を起こして経口ステロイドを要し、発作の間は肺機能正常である。軽症喘息の患者の多くは医療機関を受診しないため、診断を下されていなかったり治療されてなかったりコントロール不十分だったりする。

国際的な専門家の委員会(panel)では喘息治療は良好コントロールの達成、維持が要(cornerstone)であるとしている。

喘息コントロールは症状と機能障害のコントロール、将来の合併症(発作、薬剤副作用、肺機能低下)の軽減を含む。

治療の複雑さに応じた喘息重症度分類が提案されてきたが世界的に承認されたものではない。この分類によれば軽症喘息とは、受診時の症状の重症さ、気道閉塞に関わらず簡単な治療(low-intensity treatment)でよくコントロールできるものを言う。

## 2. Strategies and Evidence

### a. 評価

喘息の診断は典型的症状と、エアフロー制限の可変性(少なくとも部分的に可逆性)を客観的に証明することによる。

喘息の評価は詳細な病歴聴取と理学所見を含む。

聴診で喘鳴(wheezing)聴取は喘息を示唆するが、静かに呼吸した場合は存在しないことがある。強く呼気した時や運動の時のみに聞かれることがある。

Spirometry や PEF (peak expiratory flow) によりエアフロー制限の重症度、変動 (variability)、可逆性 (reversibility) がわかる。

肺機能が正常の場合、methacholine 吸入で陰性、運動で陰性であれば喘息否定の有力な材料となる。

アレルギー曝露で起こる喘息ならばスキントテスト、in vitro テストが推奨される。

一旦、喘息が診断されれば喘息コントロールレベルを評価する。

Asthma Control Questionnaire や Asthma Control Test が、良好コントロール可能群とそうでない群との鑑別に有用である。

#### \* Asthma Control Test

以下の合計点が 20 点以上は良好コントロール、16-19 点はあまり良くない、15 点以下は不良。

①. 過去4週間、喘息によりどれだけ仕事、学校、家事が妨げられたか？

1:常に、2:ほとんど、3:時々、4:わずかに、5:なし

②. 過去4週間、どれだけ息切れ(short of breath)があったか？

1:1日1回より多い、2:1日1回、3:週3から6回、4:1-2週に1回、5:なし

③. 過去4週間、喘息症状(喘鳴、咳、息切れ、胸苦しさ、胸痛)で夜間、或いは朝早く目が覚めたか？

1:1週で4回以上、2:週2-3回、3:週1回、4:1-2回、5:なし

④. 過去4週間、何回レスキュー用の吸入( $\beta$ 刺激剤など)を行ったか？

1:1日3-4回以上、2:1日1-2回、3:週2-3回、4:週1回以下、5:なし

⑤. 過去 4 週間、喘息コントロールはどうだったか？

1: 全く駄目、2: 不良、3: まあまあ、4: 良好、5: 完璧

b. 患者教育

患者と医療者 (health care professionals) は治療ゴールと個々人の行動計画 (action plan) をよく話し合い決めておくべきである。

具体的に書かれた action plan のランダムトライアルのレビューでは、患者個々の最善の PEF (peak expiratory flow が例えば 15 から 30% 低下したら治療開始)、喘息悪化の初期徴候発見、発作時の行動計画 (吸入の使用、あるいはステロイド内服の開始) などを決めておくことにより喘息入院を減らすことができた。

長期コントロールには、患者教育、定期的外来受診 (regularly scheduled follow-up visits) での再評価、薬使用の継続が欠かせない。

c. トリガーを避けよ

喘息の誘因となるトリガーは明らかにしそれを避ける。

空中アレルゲン (aeroallergens) 曝露は感作された患者では疑いもなく喘息を悪化させる。しかし、ハウスダストのダニ (mites) やペットのフケ (dander) 曝露を減らすことで喘息コントロールが改善するか否かははっきりしない。

単一化学物質やハウスダストのダニ (dust mites) を防ぐ物理的方法のランダムトライアルでは喘息予防にはっきりした有意差はなかった。

またペット飼育を止めることが有用かどうかははっきりしない。

しかし、家庭内で様々な誘発因子を除去したり喘息関連のアレルゲン除去商品 (asthma -related utilization of health care resources) などにより喘息症状が軽減することが示されている。

喫煙は小児、思春期での喘息重症度を悪化させまた能動喫煙は喘息薬の反応を減じ長期的には肺機能を障害する。禁煙政策は救急病院の喘息入院を減少させてきた。従って禁煙は、全喘息患者とその家族 (caregiver) に推奨される。

鼻炎と肥満の存在は喘息症状を悪化させる。従って鼻炎と肥満治療は喘息症状を軽減し肺機能を改善する。

コントロール不良の喘息患者では逆流性食道炎も多い。しかし大規模トライアルで、PPI (proton-pump inhibitor) 使用は喘息コントロールを改善しなかった。

#### d. 喘息の薬物治療

喘息治療のゴールは長期に亘る良好なコントロールと副作用の最小化である。

現在のガイドラインで推奨されているのは段階的な薬物療法であり、患者の現在の喘息コントロール評価に基づき行われる。

喘息の薬物治療は二つに分類される。すなわち長期コントロールの為に定期的投与する薬剤と、急性症状、再発を抑える為、非定期的に使用する quick-relief medication の二つである。

喘息治療薬のほとんどは吸入器 (inhaler) を使用する。

スプレー付き定量噴霧器 (metered-dose inhaler) やドライパウダー噴霧器 (dry-powder inhaler) などである。

軽症持続的喘息患者で未治療の場合、現在のガイドラインでは初期治療として定期的なコントロール薬 (regular controller medication) と必要に応じてレスキュー薬 (rescue medication) を推奨している。レスキューとしては即効性  $\beta$  2 アゴニスト (メプチン、サルタノール、アイロミール、ベロテック、オーキシス、スピロベント) が推奨され、気管支拡張と、症状軽減にレスキューとして (rescue medications) 必要に応じて使用する。

短時間作用性の抗コリン剤吸入 (アトロベント、テルシガン) はレスキューとしては FDA (Food and Drug Administration) で承認されていないが、効果は劣るが  $\beta$  2 agonist で副作用のある患者では、代用として用いることができる。

Ipratropium bromide (アトロベント) はよく使われる抗コリン剤であるが、

欧州医薬品庁 (European Medicines Agency) で喘息のレスキューに承認されたことは全くないが、多くのヨーロッパ諸国では喘息治療に承認されている。

喘息の長期コントロールの治療ゴール達成にはステロイド (glucocorticoids) 吸入が最も強力かつ確実である。

持続的な喘息患者、例えば概ねよくコントロールされてはいるが昨年 2 回以上の喘息発作を起こし経口ステロイド治療を要したというような例でも適応となる。

定期的低量ステロイド吸入はランダムなプラセボ対照試験で、喘息症状を減らして喘息コントロールと ADL、肺機能を改善し、気道易反応性を抑え発作の重症度を軽減する。

大規模コホート内症例対象研究 (large nested case-control study) によると定期的に低量ステロイド吸入をしている患者は喘息死亡のリスクが減少する。

現在のところ、小児では初期のステロイド吸入が重症度、喘息の進行を変えるか否かははっきりしない。ステロイド吸入により喘息が治癒するわけではない。吸入を中止すると患者の半数で数週から数カ月以内に喘息コントロールが悪化する。

低量のステロイド吸入は長期間に亘っても一般に安全と考えられている。

局所的副作用としては発声困難(dysphonia)、口腔カンジダがある。

吸入後にウガイしたり(rinse)唾を吐いたり(spit)、スプレー使用、極小粒子製剤(extra-fine particle formulations)使用などにより口腔、咽頭カンジダ発生を予防できる。

吸入ステロイドは肺から吸収されて血流に入り感受性の強い患者では全身的副作用を起こすかもしれない。小児でプラセボとステロイド吸入をランダムに割り振ったトライアルでは長期間使用で、ステロイド群は平均 1.2cm 平均身長が低かった。吸入ステロイドは有効な最少量に調節すべきである。

#### \*成人と5歳以上小児での吸入ステロイド等価表

##### 【成人】

Beclomethasone dipropionate 低用量 100–250、中等量 >250–500  $\mu$ g  
(キュバール:国内 50  $\mu$ g/回、最大 800  $\mu$ g)

Budesonide 低用量 200–400、中等量 >400–800  $\mu$ g  
(パルミコート:国内 100–400  $\mu$ g/回、最大 1600  $\mu$ g)

Ciclesonide 低用量 80–160、中等量 >160–320  $\mu$ g  
(オルベスコ:国内 100–400  $\mu$ g/回、最大 1回 400  $\mu$ g 2回/日)

Fluticasone propionate 低用量 100–250、中等量 >250–500  $\mu$ g  
(フルタイド:国内 100  $\mu$ g/回、2回/日、最大 800  $\mu$ g)

Mometasone furoate 低用量 200、中等量 >400  $\mu$ g  
(アズマネックス:国内 100  $\mu$ g/回、2回/日、最大 800  $\mu$ g)

##### 【5歳以上小児】

Beclomethasone dipropionate 低用量 100–200、中等量 >200–400  $\mu$ g  
(キュバール:国内 50  $\mu$ g/回、2回/日、最大 200  $\mu$ g)

Budesonide 低用量 100–200、中等量 >200–400  $\mu\text{g}$   
(パルミコート: 国内 100–200  $\mu\text{g}$ /回、2 回/日、最大 800  $\mu\text{g}$ )

Ciclesonide 低用量 80–160、中等量 >160–320  $\mu\text{g}$   
(オルベスコ: 国内 100–200  $\mu\text{g}$ /回)

Fluticasone propionate 低用量 100–200、中等量 200–500  $\mu\text{g}$   
(フルタイド: 国内 50  $\mu\text{g}$ /回、2 回/日、最大 200  $\mu\text{g}$ /日)

過去数年、喘息ガイドラインに示されている「軽症喘息に対する定期的ステロイド治療の重要性」は吟味されてきた。

成人でのランダムコントロール試験では喘息発作時の吸入ステロイド間欠的短期治療は、定期的吸入と比して遜色はなかった。

しかし薬剤は皆同じではない。ある薬剤は定期的吸入の方がより効果があった。

最近の小児での 4 トライアル、成人の 2 つのトライアルでは、毎日の吸入ステロイドは間欠的使用に比べ、良好コントロール、気道炎症の減少、肺機能改善、レスキュー投薬削減に若干 (modestly) 良好だった。

医師、患者はそれぞれの治療のリスクと利益をよく考慮すべきである。

ロイコトリエン受容体拮抗剤 (Leukotriene modifiers: オノン、シングレア、キプレス、アコレート) は喘息長期コントロールでの選択薬である。

特にアレルギー性鼻炎を合併しているときや、ステロイド吸入で副作用がある時に妥当である。

小児、成人の持続性軽症喘息に対するロイコトリエン受容体拮抗剤と低用量ステロイド吸入の大規模ランダムトライアルではステロイド吸入が有意に優れていた。しかしコミュニティでの二つの大規模 pragmatic trial で第 1 選択のコントローラーとして、leukotriene-receptor antagonists は吸入ステロイドと効果は同様であった。

その他に theophylline (テオドール、テオロング、アプネカット、ユニフィル、ジプロフィリン、モノフィリン、ネオフィリン、アプニション) と cromones (sodium cromoglycate: インタール) がある。

しかしこれらの薬剤は、軽症持続喘息の初期コントローラーとして、吸入ステロイドやロイコトリエン受容体拮抗剤に比し効果は劣るので推奨できない。

### e. 特殊免疫療法

特殊免疫療法は喘息の症状軽減と、明白なアレルギー患者での気道過敏性軽減に役立つが、その効果は他のアプローチに比しそこそこ(modest)である。

だから、特殊免疫療法は患者の症状にアレルギーが明確に関与しているであろう時や、薬物療法、アレルギー回避が失敗した時に考慮されるべきである。

### f. モニタリングと治療の調整

一旦、喘息コントロールが達成されたら、その維持と薬剤の必要最小量を明らかにする為、モニタリングが欠かせない。

吸入器使用方法の定期的チェックが必要である。

また薬剤の副作用についても答えられるか質問する。

トリガーとなるリスク因子を回避し、薬剤をキチッと定期的を使用しているか確認する。喘息のアクションプランに PEF (peak expiratory flow) が含まれていれば患者の最善の PEF を記録する。

想定範囲内の短期間のコントロール不良時、例えばアレルギー曝露時は、5日から10日、吸入ステロイド量を4倍投与すると重症化阻止に有効である。

もし2, 3週に亘りコントロールができない時は、吸入ステロイド維持量をステップアップしたりコントローラーをもう一種類追加する。例えば長時間作動性 $\beta 2$ アゴニスト(セレベント、オンブレス、スピロベント、オーキシスなど)やロイコトリエン受容体拮抗剤(オノン、シングレア、キプレス、アコレートなど)などである。

しかし大規模ランダム二重盲検トライアルによると、長時間作動性気管支拡張薬は重症喘息発作リスクの上昇、喘息関連死増加につながる可能性が示されている。

従ってFDAは今日、低用量あるいは中等用量吸入ステロイドで良好にコントロールされている患者ではLABA(長時間作動性 $\beta$ アゴニスト)使用に反対している。

患者によってはロイコトリエン受容体拮抗剤で良好に反応する。

### 3. まだよくわからないこと

単独吸入薬の併用、つまり吸入ステロイドとLABA(長時間作動性 $\beta 2$ アゴニスト)の併用は中等度の喘息に多用されるようになってきた。

しかし軽症喘息でこれが効果的かつ安全であるか否かはまだ調査が必要である。

喘息が低用量吸入ステロイドで3、4カ月うまくコントロールできたらガイドラインではステップダウンを推奨している。

例えば、吸入ステロイドの間欠使用、ロイコトリエン受容体拮抗剤の定期的使用、吸入ステロイドとLABA(長時間作用性 $\beta$ 2アゴニスト)吸入の併用などである。しかし何がベストのステップダウン法なのかはわかっていない。

喘息の治療、分類、治療ガイドによりよい戦略が必要とされている。

喀痰の好酸球数や呼気一酸化窒素(NO)レベルなどのバイオマーカーが喘息コントロールに提案されているがその臨床での役割は不明である。

コントロール良好な軽症喘息であっても重症発作は起こりうる。

再燃は特にウイルス感染で起こり易い。

吸入ステロイドはウイルスによる喘息発作再燃を完全にはコントロールできない。なんらかの予防手段が必要である。

## 5. ガイドライン

GINA(Global Initiative for Asthma)とNAEPP(the National Heart, Lung, and Blood Institute)やその他のグループから喘息評価、治療のガイドラインが出ている。本稿の推奨は概ねGINAとNAEPPのガイドラインに沿うものである。

## 6. 結論と推奨

さて冒頭症例

「20歳大学生、小児期よりの喘息とアレルギー性鼻炎の既往あり、今回、咳と胸の息苦しさ(tightness)で月3、4回不眠にて来院。週2、3回 albuterol(salbutamol、 $\beta$ 刺激剤: ベネトリン、サルタノール、アイロミール)を使用している。

テニスを楽しむが試合後はたいてい喘鳴(wheeze)が起こる。

昨年花粉シーズンに喘息発作でERを受診したが入院はしなかった。

FEV1(1秒率)は予測値の93%。あなたのこの患者の評価と治療は？」

この患者は軽症の持続性喘息である。

日中、夜間の発作頻度、運動も障害されることから喘息コントロールは不十分である。日々のコントローラーを開始する前に、著者は spirometry により喘息の確定を行う。可逆性(reversibility)がない場合、methacholine の誘発テストを行う。

またアレルゲンに対する感作、曝露について調べる。

喘息の良好コントロールの為の戦略を教え行動計画 (action plan) を文書化して手渡しておく。

現在のガイドラインに基づき治療はまず定期的低量吸入ステロイドとレスキュー用に短時間作用性  $\beta 2$  アゴニスト (SABA: ベネトリン、ブルカニール、メプチン、ベロテック) を開始する。

3, 4 カ月しても治療効果が思わしくなければ the Asthma Control Test などで評価した後、吸入ステロイドの量を増やすか、コントローラーとしてもう一種薬剤を追加する。

コントローラーとしては長時間作用性  $\beta 2$  アゴニスト (スピロベント、セレベント、オンブレス) を推奨したいが患者がアトピー体質、また運動で発作が誘発されることを考えるとロイコトリエン受容体拮抗剤も良い選択肢である。

再診時、コントロールが良好であれば吸入ステロイド量を必要最小限まで減量する。