

成人の喘息(総説) NEJM, Sep.14, 2023

「僻地で世界最先端」西伊豆健育会病院早朝カンファ 2023.10 仲田和正

付けたり:SOB、FACOM、

Asthma in Adults (Clinical Practice)

著者

Giselle Mosnaim, M.D. Division of Allergy and Immunology, North-Shore University, Evanston

NEJM, Sep.14, 2023 に「成人の喘息 (Asthma in Adults)」の総説 (Clinical Practice) がありました。

今回、この NEJM 総説を読んで大きな感慨を覚えたのは、喘息治療で長年月使用されてきた SABA (short-acting β 2 agonists: ムブチン、ベネトリン、サルタノール、ブリカニール、ベロテック、フェノテロール) 使用の終焉です。軽症喘息では「ステロイド+LABA (シムビコート、ブテホル)」を発作時吸入するだけで維持 (controller) は不要と言うのです。

小生の長男は軽症小児喘息でしたが発作時のムブチン (SABA) しか使ったことがありませんでした。

2023 年の GINA (Global Initiative for Asthma) のガイドラインでは第 2 選択 (track 2) として SABA の使用は残されてはいるのですが LABA (long acting β 2 agonists) が手に入らぬような後進国向けのやむを得ぬ選択肢です。

Track 2 はリスク、死亡率が高いので極力避けて track 1 (ステロイド+LABA) にします。

NEJM, Sep.14, 2023 総説「成人の喘息」の最重要点は下記 7 点です。

- ① 軽症喘息は発作時、ステロイド+LABA 合剤 (シムビコート、ブテホル) 吸入、定期薬不要！SMART！
- ② GINA2023: 重症化と共に ICS+LABA を随時→定期→LAMA 追加→生物製剤追加
- ③ Reliever の SABA や SABA+ステロイドを LABA+ステロイド変更でリスク 3 割減。LAMA 追加可
- ④ 重症で血中好酸球 $>150/\mu\text{L}$, 喀痰好酸球 $>2\%$, FeNO >20 , IgE $30-700$ でバイオ製剤考慮
- ⑤ 喘息コントロール自己採点表、不良なら治療 step up、3 カ月コントロールで step down
- ⑥ 小児喘息は思春期に寛解、成人再発多い。慢性咳嗽、wheeze、息切れの鑑別。
- ⑦ MDI は正しい吸入を: カニスター良く振り 3-4 回空打ち後ゆっくり吸入 10 秒息こらえ

なお今年の The Lancet, March 11, 2023 にも喘息のセミナーがあり、まとめてありますので併せてお読みください。特にバイオ製剤を使う重症例は下記 the Lancet の方が詳しいです。

[conference_2023_11.pdf \(nishizu.gr.jp\)](#)

(喘息 セミナー、The Lancet, Mar 11, 2023, 西伊豆早朝カンファ)

1. 軽症喘息は発作時、ステロイド+LABA 合剤(シムビコート,ブデホル)吸入、定期薬不要！SMART！

SOB(short of breath、息切れ)と言えば以前、テレビで米国ドラマ ER を見ていたところ、息切れのお婆さんが ER にやってきました。看護師がお婆さんを車椅子に乗せて医師のところに行き「SOB、一人」と言ったところお婆さんが看護師を振り返って「それって、あたしのことを言ってるの？」と言う場面があり大笑いでした。一般人で SOB と言えば普通、son of a bitch (この野郎、畜生、くそつたれ)です。皆様注意しましょう。

以前、富士通のコンピューターの商標は FACOM(Fujitsu Automatic COMputer)でした。しかし英語ではどう聞いても Fuck'em(Fuck them)にしか聞こえないため 1990 年に商標は変更されました。西伊豆の ALT に教えたところ大笑いしていました。彼ら ALT 達も日本のスラング(ダサイ、スケベ、エッチなど)をたくさん覚えて帰国していきました。

GINA(Global Initiative for Asthma)の推奨治療(GINA track 1)では、喘息の step 1, 2:つまり軽症からやや中等症での治療は、発作時(as-needed)にステロイド+LABA(formoterol)合剤吸入(シムビコート, ブデホル)を行うことです。この段階で controller (症状の有無に関わらず毎日、あるいは定期的に薬を使うこと)はもはや用いませぬ。

とりわけ LABA の formoterol は即効性(1分で発現)でもありリリーバー(reliever、救済薬)としても使用できます。そして中等症から重症になったらステロイド+LABA を随時でなく定期使用(維持)にしていくのです。

呼吸器の先生方にお伺いしたいのは、即効性もある LABA は formoterol のみであり、これとステロイドの合剤はシムビコートとブデホル(budesonide+formoterol)、フルティフォーム(fluticasone+formoterol)しかありません。

他のステロイド+LABA 製剤、つまりアドエア(fluticasone+salmeterol)、レルベア(fluticasone+vilanterol)、アテキュラ(mometasone+indacaterol)はリリーバーとしては使えず選択肢にならないということでしょうか？

また喘息の全ての段階でリリーバーとして臨床的エビデンスがあるのは budesonide-formoterol (ステロイド+LABA:シムビコート,ブデホル)と beclomethasone-formoterol(国内未)の2つだけだというのです。するとエビデンスも考慮するとすると、シムビコートとブデホルの2択ということになります。

この方法つまり、ステロイド+LABA をリリーバー(随時)にもコントローラー(維持)にも使うことを「single maintenance and reliever therapy(SMART)」と言います。

まことに SMART でこれによりコストが減り単純な治療になります。ひとつの吸入器で発作時も維持にも使えるからです。

GINA はさらにシムビコート(ステロイド+LABA の formoterol)を運動前の喘息予防にも推奨しています。これは運動前の SABA よりも有用です。

長男が小さかった頃、サッカーの友人たちがメプチンの MDI(metered dose inhaler)を面白がってプシュプシュ押すので気が気ではありませんでした。

SABA に代わりステロイド+formoterol 吸入を普及させるため、これを OCT(over-the counter、ドラッグストアでカウンター越しに買う)とすべきだという専門家もいます。

吸入ステロイド+formoterol(LABA)は英国ではリーバーとして認可されましたが EU 諸国と米国ではまだ認可されておらず各国でまだ混乱がみられ国により異なるようです。

発作時(as-needed)吸入の $\beta 2$ agonist にステロイドを追加することは明らかなエビデンスがあります。ステロイド+LABA の RCT には以下のようなものがあります。

【ステロイド+LABA の RCT】時間のある方はお読みください。

- 喘息で SABA(terbutaline,ブリカニール)単独使用と、LABA(formoterol,オーキシス)+budesonide(ステロイド:ハルミコート)との比較試験では後者で RR(relative risk、相対リスク)は 0.78(CI, 0.67-0.91)で即ちリスクが 22%減少した。
- Cochrane の 2 つのメタアナリシスでは次の二つの RCT が行われた。
 - 1)発作時、ステロイド+formoterol(LABA)吸入と、SABA 吸入単独の比較
 - 2)発作時、ステロイド+formoterol(LABA)吸入と、ステロイド+SABA 吸入の比較2997 人の参加者で、エビデンスレベルは低いですが、発作時、SABA 単独吸入に比しステロイド+formoterol(LABA)は、ステロイド全身投与を要するような喘息悪化を有意に減らし(odds ratio, 0.45; 95%CI, 0.34-0.60)、喘息関連入院あるいは救急受診も減らした(odds ratio, 0.35; 95%CI, 0.20-0.60)。なおオッズ比(odds ratio)は1より小さいほど治療が有効。
- 8065 人の RCT で「定期ステロイド吸入+随時(as-needed)SABA」や、「随時ステロイド+formoterol(LABA)吸入」と、「全身ステロイド投与」との比較で有意差はなかった(odds ratio, 0.79; 95%CI, 0.59-1.07)。しかし喘息関連の入院、救急受診が減った(odds ratio, 0.63; 95%CI, 0.41 to 0.91)
- 他のメタアナリシスでも成人軽症喘息で、随時「ステロイド+formoterol(LABA)」吸入は、随時 SABA 単独吸入との比較で重症喘息発症リスクは軽減した。
- SYGMA 1&2 trials では随時 budesonide(ステロイド)-formoterol(LABA)吸入は、定期 budesonide 単独吸入との比較で喘息悪化は 26%減少した。
一方、重症喘息発生率は、随時ステロイド+formoterol と、定期(毎日)ステロイド単独吸入群で差はなかった。

まとめますと軽症喘息は発作時、reliever をステロイド+LABA 合剤(シムビコート、ブデホル)吸入とし、定期薬(維持:controller)不要です！中等症、重症になったらこれを controller とします。
これを SMART(single maintenance and reliever therapy)と言います！

2. GINA2023: 重症化と共に ICS+LABA を随時→定期→LAMA 追加→生物製剤追加。

【Global Initiative for Asthma (GINA)2023 Personalized Asthma Management for Adolescents and Adults: 評価→調整→反省を繰り返せ】

●第1選択(Preferred Controller and Reliever, Track 1)

下記のどの段階でも reliever(救済薬)は ICS+formoterol(LABA)すなわちシムビコート、ブデホルを用いる。

- Step 1-2 (軽症): 必要時(reliever)に低量 ICS (inhaled corticosteroid)+ formoterol(LABA)使用。
controller 不要。
追加(エビデンス少ない): LTRA (leukotriene receptor antagonists: オノン, シングレア, キプレス) や
家ダニの舌下免疫療法 (HDM SLIT: house dust mite sublingual immunotherapy)。
- Step 3 (中等症): 定期 (maintenance) に低量 ICS+formoterol(LABA)使用。
追加(エビデンス少ない): 中等量 ICS、LTRA、HDM SLIT。
- Step 4 (中等症): 定期に中等量 ICS+formoterol(LABA)使用。
追加(エビデンス少ない): LAMA、LTRA、HDM SLIT、または高用量 ICS へ変更。
- Step 5 (重症): LAMA(スピリーバ、シープリ、エクリラ、エンクラッセ)追加。
表現型(好酸球関与)を確認し定期的に高用量 ICS+formoterol(LABA)投与。
以下の生物学的製剤追加を考慮。
抗 IgE (omalizumab, ソレア)、抗 IL-5 (mepolizumab, ヌーカラ)、
抗 IL5 α (benralizumab, ファセンラ)、抗 IL-4R α (dupilumab, デュピクセント)、
抗 TSLP (tezepelumab, テゼスパイア)
追加(エビデンス少ない): 成人で azithromycin (ジスロマック)、LTRA、最後の手段として
経口ステロイド、ただし副作用に注意。

●第2選択(Alternative Controller and Reliever, Track 2): 極力第1選択に変更

下記のどの段階でも reliever(救済薬)は SABA あるいは、ICS-SABA を用いる。

- Step 1 (軽症): reliever に SABA を用いる時は常に ICS も用いる。
- Step 2 (軽症): 定期に ICS を用いる。
追加(エビデンス少ない)として LTRA (leukotriene receptor antagonists: オノン, シングレア, キプレス)
や家ダニの舌下免疫療法 (HDM SLIT: house dust mite sublingual immunotherapy) 追加、
ただしこれらはエビデンス少ない。
- Step 3 (中等症): 定期に低量の ICS-LABA を用いる。
追加(エビデンス少ない): 中等量 ICS、LTRA、HDM SLIT。

•Step 4(中等症):定期に中等あるいは高用量 ICS-LABA を用いる。
追加(エビデンス少ない):LAMA、LTRA、HDM SLIT、または高用量 ICS へ変更。

•Step 5(重症):LAMA 追加

追加(エビデンス少ない):成人で azithromycin(ジスロマック)、LTRA、最後の手段として経口ステロイド、ただし副作用に注意。

表現型(好酸球関与)を確認し定期的に高用量 ICS+formoterol(LABA)投与。

以下の生物学的製剤追加を考慮。

抗 IgE(omalizumab, ソレア)、抗 IL-5(mepolizumab, スーカラ)、

抗 IL5 α (benralizumab, ファセンラ)、抗 IL-4R α (dupilumab, デュピクセント)、

抗 TSLP(tezepelumab, テゼスパイア)

まとめますと GINA2023 治療ガイドラインでは喘息の重症化とともに ICS+LABA を随時→定期→LAMA 追加→生物製剤追加とします。追加として LAMA や LTRA、家ダニ舌下免疫療法、azithromycin はエビデンスは少ないですが投与することがあります。

3. Reliever の SABA や SABA+ステロイドを LABA+ステロイド変更でリスク 3 割減。LAMA 追加可。

前記のように GINA の Track 1 では喘息のどの段階でも発作時の reliever(救済薬)には ICS+formoterol(LABA)、すなわちシムビコートかブテホルを用います。

軽症(step 1 と step 2)ではなんと controller(維持:症状の有無に関わらず毎日、あるいは定期的に薬を使うこと)は用いませぬ。

発作時の ICS+formoterol(LABA)のみなのです。

中等症(step 3, step 4)の治療で好まれるのは「single maintenance and reliever therapy(SMART)」で低量から中等量の「ステロイド+formoterol」すなわち budesonid-formoterol(シムビコート、ブテホル)、または beclomethasone-formoterol(国内未)です。SMART によりコストが減り単純な治療になります。ひとつの吸入器で発作時も維持にも使えるからです。

Reliever にやむを得ず SABA(メプチン、ベネリン、サルタノール、ブリカニール、ベロテック、フェノテロール)を用いる場合は必ず ICS(ステロイド)を併用します。

しかし随時 SABA または随時「ステロイド+SABA」を、SMART(ステロイド+LABA)に変更するとなんと重症発作が 29% (hazard ratio, 0.71; 95%CI, 0.52-0.97)減少するのです。

また中等症 step3, step4 のコントロール不良患者を SMART に替えると、最初の重症発作までの時間を遅らせ、リスクは 30%減少した (hazard ratio, 0.70; 95%CI, 0.58-0.85) のです。

また中等量-高用量のステロイド+LABA でコントロールできぬ場合は LAMA 追加(long acting muscarinic antagonists:スピリーバ、シーブリ、エクリラ、エンクラッセ)により重症喘息発作を 17%減らすことができます。

まとめますと Reliever の SABA や SABA+ステロイドを LABA+ステロイド(SMART)に変更するとリスクが3割減少します。もはや LABA+ステロイド使用の利点は十分確立されたのです。
重症喘息に LAMA(スピリバ、シーブリ、エクリラ、エンクラッセ)追加も可です。

4. 重症で血中好酸球 $>150/\mu\text{L}$,喀痰好酸球 $>2\%$,FeNO >20 ,IgE30-700 でバイオ製剤考慮

重症喘息(step 5)は高用量の吸入ステロイド+LABA や連続の経口ステロイドを要する時です。
喘息の重症発作の定義は3日以上の経口ステロイドを要する、救急外来受診、入院などの時です。
Step 5の患者はアレルギー免疫や呼吸器の専門家に依頼します。
重症喘息での生物学的製剤は特に好酸球の多い type 2-high asthma で有効です。
このため phenotyping(表現型)を確認します。即ち好酸球関連の有無です。
これは以下の指標で判断します。

【喘息の表現型, phenotyping】好酸球の有無

- 血中好酸球が最低 $150/\mu\text{L}$ 、
- FeNO (Fractional exhaled nitric oxide: 好酸球指標) 呼気最低 20parts per billion、
- 喀痰中好酸球最低 2%、
- 周年性空気中アレルゲンの皮膚 prick test
- total IgE 30-700IU/ml

この phenotyping によって生物学的製剤を選択します。

小生 FeNO(呼気中一酸化窒素)って全く知らなかったのですが、慌てて当院でも購入することにしました。

周年性の空気中アレルゲンで IgE が高値ならば omalizumab(ゾレア)、血中好酸球高値ならその他の生物学的製剤を考慮します。

高用量ステロイドを避けるために生物学的製剤とする選択肢もあります。

現在、喘息に対する生物学的製剤には omalizumab(ゾレア)、mepolizumab(ヌーカラ)、reslizumab(国内未)、benralizumab(ファセンラ)、dupilumab(デュピクセント)、tezepelumab(テゼスパイア)があります。

各生物学的製剤の head-to-head trial(ガチンコ対決)はまだありませんが、いずれもプラセボに比して重症喘息発作を 30-70%減らします。

なお tezepelumab(テゼスパイア)は anti-TSLP(thymic stromal lymphopoietin)と言って、適応症例はとくに表現型に制限はなく好酸球が少ない症例でも使えます。

重症喘息の詳細は下記をご覧ください。

[conference_2023_11.pdf \(nishiizu.gr.jp\)](#)

喘息(セミナー)The Lancet, March 11, 2023, 西伊豆早朝カンファ

まとめますと重症喘息で特に好酸球が関与する時、バイオ製剤が有効で高用量ステロイドを避けられます。血中好酸球 $>150/\mu\text{L}$ 、喀痰好酸球 $>2\%$ 、FeNO >20 parts per billion、IgE30-700IU/ml でバイオ製剤を考慮します。テゼスパイア (tezepelumab) は好酸球関与がなくても有効です。

5. 喘息コントロール自己採点表、不良なら治療 step up、3 カ月コントロールで step down

喘息がコントロール不良ならガイドラインでは治療の step up を推奨します。

また 3 カ月コントロールできれば step down を考慮します。

また在宅で使えるように患者個人別に相談して手書きの喘息の action planを渡します。

また患者自身が重症度を評価できるように下記 five-item Asthma Control Test のような自己採点表を渡します。

【5 項目喘息コントロール評価, five-item Asthma Control Test】

下記 25 点満点で

- ・良好コントロール ≥ 20 点
- ・コントロール不良 16-19 点
- ・コントロール不能 ≤ 15 点

1) 過去 4 週で喘息によりどの程度、仕事や学業ができなかったか？

- 全くできなかった 1 点
- ほぼできなかった 2 点
- 時折できなかった 3 点
- かなりできた 4 点
- 支障なかった 5 点

2) 過去 4 週で息切れほどの程度あったか？

- 1 日 1 回以上 1 点
- 1 日 1 回 2 点
- 週 3-6 回 3 点
- 週 1-2 回 4 点
- なし 5 点

3) 過去 4 週で喘息症状(喘鳴、咳、息切れ、胸苦)で眼をさましたりしたか？

- 週 4 回以上 1 点
- 週 2-3 回 2 点
- 週 1 回 3 点
- 1-2 回 4 点
- なし 5 点

4) 過去 4 週で何回、レスキュー吸入を行ったか？

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

5) 過去 4 週、喘息コントロールのあなたの評価は？

- 全くコントロールできていない 1 点
- コントロール不良 2 点
- そこそこコントロールできた 3 点
- 良くコントロールできた 4 点
- 完全にコントロール 5 点

まとめますと喘息コントロール自己採点表で自己評価し、不良なら治療 step up、3 カ月コントロールで step down とします。

6. 小児喘息は思春期に寛解、成人再発多い。慢性咳嗽、wheeze、息切れの鑑別。

当、西伊豆健育会病院でも 20-30 年前は重症喘息はよく見ましたが最近はめっきり少なくなりました。やはり定期ステロイド吸入が始まったころから減ったように思います。米国での喘息による死亡は 2001 年に 100 万人あたり 15.1 人、2017 年に 9.9 人です。米国での喘息罹患率は 7.7%、女性、プエルトリコ、黒人、低収入層に多く、死亡はプエルトリコ系と黒人多いとのことです。喘息患者の 5-10% が重症であり喘息関連費用の 50% 以上を占めます。

へーと思ったのは、喘息は小児に多いですが思春期に寛解したのち成人で再発することが多いのだそうです。アトピー歴、喘息の家族歴の存在は喘息を疑います。

The National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel-3 Report では喘息の定義を「気道閉塞、気道過敏性、炎症を基盤として様々な再発性症状のある複雑な疾患」としています。

喘息のトリガーには運動、冷氣、室内または室外のアレルゲンがあります。

長男はよくサッカーやマラソンで喘息発作を起こしていました。また畑でタイヤを燃やして吸入した瞬間に発作を起こしました。

喘息患者の多くは数時間から数日の発作の後、トリガーを避けることで自然寛解します。

新規喘息患者の 10-25%は職場関連の曝露すなわち木材、穀物、動物の毛や羽(dander)などの埃で発生します。長男はウール(羊毛)のセーター、猫もだめでした。

西伊豆に来る直前、ニュージーランドへの家族旅行でウールの絨毯を買ってきたのですが押し入れにしまい込みました。

また成人喘息の 7%はアスピリン関連でアスピリンや COX-1 阻害薬内服 30 分から 120 分で咳、胸苦感、喘鳴で発症します。肥満、不安、鬱、睡眠時無呼吸も誘因となります。

「慢性咳嗽がありかつ、正常肺機能、正常胸部 X 線」の鑑別はアレルギー性/非アレルギー性鼻炎、副鼻腔炎、鼻ポリープ、逆流性食道炎、ウイルス感染後咳嗽、慢性気管支炎、好酸球性気管支炎、ACE による咳などがあります。

「慢性 wheeze」の鑑別には声帯機能不全、気管支拡張、COPD、気管支癌、気管支内異物などがあります。

「息切れ」の喘息との鑑別は COPD、心不全、肺塞栓、サルコイドーシスです。

まとめますと、小児喘息は思春期に寛解しますが成人で再発が多いそうです。慢性咳嗽、wheeze、息切れの鑑別を掲げます。

7. MDI は正しい吸入を:カニスター良く振り 3-4 回空打ち後ゆっくり吸入 10 秒息こらえ

MDI(metered dose inhaler)の使用法は正しい使い方を毎回、必ずチェックしなければなりません。

10 年前の下記 NEJM、軽症喘息の総説に、MDI 使用法の動画があります。

今回の総説でもこの同じ動画を参照するように言っています。

[Mild Asthma | NEJM](#)

軽症喘息 Mild Asthma (Clinical Practice) NEJM Aug.8, 2013

この動画を何気なく見て仰天したのは、MDI のカニスター(缶)を振ってから 3, 4 回も空打ちしていることです。もったいないと思うのは小生だけでしょうか。

そしてゆっくり吸入して何と 10 秒も息こらえをしているのです。

長男が小さかった頃、缶を振らせたことも、空打ちも、10 秒の息こらえをさせたこともありませんでした。せいぜい数秒でした。

何事も我流になってはいかんなあ、つくづく思いました。

皆様、患者さんの MDI 使用法をチェックしましょう。だけど小生だったら空打ちは 2 回位にするかなあ。もったいない！以前、西伊豆にいたカナダの ALT (assistant language teacher) が「もったいない」は英語で訳せない良い言葉だと言っていました。SDGs です。

この総説には冒頭症例と筆者の回答があります。
まとめのつもりでお読みください。

【冒頭症例】

47歳女性、喘息歴あり低量ステロイド+SABA(short-acting β 2-agonist)を必要時使用。
娘のサッカー試合観戦中、SOB(short of breath)が週4日あった。過去数年喘息再燃があり
経口ステロイドを春と秋に内服している。あなたなら彼女をどのように評価し治療するか？

【回答】

この症例の女性は日中に症状があり喘息再燃があるので治療の step up が必要である。
アレルギー性喘息と推定されるので空气中アレルゲンの皮膚 prick test を推奨する。
彼女の現在の GINA track 2 治療を track 1 の step2 か step3 に変更することを勧める。
Budesonide-formoterol (シムビコート、ブデホル)吸入を維持、reliever として使用する。
SABA 吸入単独に比してステロイド+LABA(formoterol)により治療が簡単になり、step up や
step down も吸入薬を変更しないで済む。また吸入テクニックを確認する。
また手書きの喘息アクションプランを患者と相談して作成して渡す。3か月後に再診とする。

まとめますとMDIは正しい吸入を勧めます。カニスターを良く振り3-4回空打ち後、ゆっくり吸入し10秒息こらえします。

それではNEJM, Sep.14, 2023 総説「成人の喘息」最重要点7の怒涛の反復です。

NEJM, Sep.14, 2023 総説「成人の喘息」の最重要点は下記7点です。

- ① 軽症喘息は発作時、ステロイド+LABA 合剤(シムビコート、ブデホル)吸入、定期薬不要！SMART！
- ② GINA2023: 重症化と共にICS+LABAを随時→定期→LAMA追加→生物製剤追加
- ③ RelieverのSABAやSABA+ステロイドをLABA+ステロイド変更でリスク3割減。LAMA追加可
- ④ 重症で血中好酸球 $>150/\mu\text{L}$, 喀痰好酸球 $>2\%$, FeNO >20 , IgE30-700でバイオ製剤考慮
- ⑤ 喘息コントロール自己採点表、不良なら治療 step up、3か月コントロールで step down
- ⑥ 小児喘息は思春期に寛解、成人再発多い。慢性咳嗽、wheeze、息切れの鑑別。
- ⑦ MDIは正しい吸入を:カニスター良く振り3-4回空打ち後ゆっくり吸入10秒息こらえ