トピックス

Ⅲ. 管理と治療の進歩

3. 急性増悪時の対応

熱田 了

要 旨

気管支喘息患者は気道過敏性を有するために、健常人が問題とならないような、微細な環境変化に反応して発作性の気道収縮（喘息発作；急性増悪）を生じる事がある。重篤な喘息発作は喘息死をもたらす事があるが、喘息死に至る1年前の喘息重症度は重症患者が大半と言う訳ではなく、中等症・軽症を合わせると重症患者を上回る数の喘息死が生じている。そのため、どの重症度の喘息患者にも喘息死が生じる可能性があり、喘息死を減らすためには長期管理薬による慢性期のコントロールが重要であるとともに、急性増悪時の確実な対応も必須である。本稿では急性増悪時の自宅での対応と救急外来での基本的対応に関して述べる。

〔日内会誌 102：1397～1403, 2013〕

Key words 気管支喘息, 急性増悪, 喘息発作

はじめに

近年、吸入ステロイド治療の普及により、急性増悪をきたす喘息症例は著しく減少している。気管支喘息のコントロールにおいて、慢性期の治療をしっかりと行う事により急性増悪をきたさないようにする事は非常に大事なポイントである。しかしながら、気道感染、天候の変化、疲労などにより急性増悪をきたす場合も存在しており、急性増悪への対応は喘息治療における大きなテーマの1つである。

本邦における喘息死は1990年代後半から減少を認め、2011年の統計では2,060人とともに少

ない数となっている。年齢別にみると、65歳以上の喘息死が全体の90%近くを占めており、急性増悪時の対応に関しても、高齢者への配慮が十分に必要となる。

急性増悪を来す原因を表1に示すが、アレルゲン暴露、呼吸器感染症、疲労・ストレスが三大原因として挙げられる。また喘息死に至る原因としては気道感染、疲労、ストレスが三大原因となっている（他に薬物の中止、SABA（short acting β_2 agonist）の過剰使用、NSAIDs（非ステロイド性抗炎症薬）服用なども挙げられる）。日本アレルギー学会喘息死特別委員会による1998年から2003年までの喘息死の調査では、従来喘息死の典型といわれていた重積発作に伴う喘息

順天堂大学大学院医学研究科呼吸器内科学

Bronchial Asthma: Progress in Diagnosis and Treatments. Topics: III. Care and Treatments; 3. Treatment for acute exacerbation of asthma.

Ryo Atsuta: Department of Respiratory Medicine, Juntendo University School of Medicine, Japan.

トピックス

表 1. 急性増悪の誘因

増悪因子
・ アレルゲン暴露
・ 呼吸器感染症
・ 過労・ストレス
・ 大気汚染
・ 運動ならびに過換気
・ 喫煙
・ 気象変化
・ 食品・食物添加物
・ 薬物
・ 刺激物吸入
・ 二酸化硫黄、黄砂
・ 月経・妊娠
・ 肥満
・ アルコール
・ 鼻炎

表 2. 重症化・喘息死のハイリスクグループ

- ・ ステロイド薬の全身投与中あるいは中止したばかりである
- ・ 過去の 1 年間に喘息発作による入院の既往がある
- ・ 過去の 1 年間に喘息発作により救急外来を受診している
- ・ 喘息発作で気管内挿管をされたことがある
- ・ 精神障害を合併している
- ・ 喘息の治療計画に従わない
- ・ 現在吸入ステロイド薬を使用していない
- ・ 短時間作用性吸入 β_2 刺激薬の過剰依存がある

表 3. 救急外来受診の目安

中等症以上の喘息症状の時
 β_2 刺激薬の吸入が 1 ～ 2 時間おきに必要な場合
 気管支拡張薬で 3 時間以内に症状が改善しない場合
 治療に関わらず、症状が悪化して行く場合

死は全体の 21.2% と思ったほど高くなく、発作開始から 3 時間以内に死亡する急死が 29.7% と最も高いという結果であった。喘息死以前の 1 年間の重症度は重症が 39.2% と最も高いが、中等症と軽症をあわせると 40.4% (中等症；33.0%，軽症；7.4%) と重症を上回り、喘息死は軽症・中等症でも生じる可能性を十分考慮する必要性がある。

今後、喘息死を今まで以上に減少させるためには、慢性期のコントロールを十分に行う事に加え、急性増悪時の対応も重要であると思われる。

基本的には急性増悪期の治療はリリーバーと呼ばれる気管支収縮に付随する急性症状を速やかに改善するために使用する薬剤を用いて行う。

1. 急性増悪の誘因

気道過敏性が亢進しているため、様々な要因が原因となり急性増悪を惹起する。

その原因を表 1 に示す。

2. 重症化・喘息死のハイリスクグループ

表 2 に示すハイリスクグループでは急性増悪の重症化や喘息死のリスクが高いため、早期からのステロイドの全身投与をするなど十分な治療が必要になるため注意が必要である。

3. 家庭での対応

急性増悪症状は喘鳴/胸苦しさ、臥位での就眠は可能な軽度以下の発作から体動不能、会話不能、呼吸停止などを来す重篤な発作まで様々である。そのため、医師は前もって各患者に喘息発作の状態に応じたアクションプランを指示しておく必要がある。一般的には喘鳴/胸苦しさ、小発作までは自宅での対応が可能である。苦しくても横にはなれる小発作以下の急性増悪であれば、自宅で短時間作用型 β_2 刺激薬の吸入を 1 ～ 2 puff を治療開始 1 時間まで 20 分おきに施行、またはテオフィリン製剤の頓用を行い、1 時間以内に治療目標（呼吸困難の消失、体動、睡眠正

常，日常生活正常，PEF(peak expiratory flow)値が予測値または自己最良値の80%以上，酸素飽和度>95%，平常服薬，吸入で喘息症状の悪化なし)を達成出来なければ治療の強化が必要であり，救急外来への受診の指示が必要である．救急外来受診の目安を表3に示す．

また，SABA頓用回数の増加はコントロールの悪化と見做し，長期管理薬のステップアップを検討する．

以下のような重篤な発作が示唆される場合には，事前に指示された量の経口ステロイドを服用の上，直ちに救急外来を受診するように指示が必要である．

- 1) 歩行，会話が困難な重度の喘息発作
- 2) 短時間作用型 β_2 刺激薬やテオフィリン製剤使用后，3時間以内に症状が軽快しない
- 3) 短時間作用型 β_2 刺激薬を1～2時間おきに必要となる
- 4) 自宅での治療にも関わらず，症状の悪化傾向を認める
- 5) 現状で，中等度の喘息発作であっても，以前に意識喪失を伴う重篤発作の既往，ハイリスクグループに属する，定期的に全身投与のステロイドが必要な患者の場合

4. 救急外来での対応

急性増悪時の救急外来での対応は，速やかに急性症状や呼吸機能を改善させることが主たる目的ではあるが，同時に患者教育の場としても重要である．急性増悪を来す原因の確認や服薬アドヒアランスの向上，生活習慣の改善なども可能な範囲で指導すべきである．

また，治療中であっても常に病状が急変する可能性を念頭に置き，治療にあたる必要がある(特にハイリスクグループでは注意が必要)．

来院時の呼吸困難の程度，動作，ピークフロー， SpO_2 ， PaO_2 ， PaCO_2 などから急性増悪の程度を

判断し，治療内容を決定する(表1，表2)．

5. 各薬剤，治療法

1) β_2 刺激薬

短時間作用型 β_2 刺激薬の吸入は急性増悪時の第一選択薬として位置づけられている．

(1) 吸入

短時間作用型 β_2 刺激薬の吸入を1～2 puffを20分おきに治療開始後1時間まで施行．発作の程度が重篤であれば，MDI(metered-dose inhaler)の十分な吸入が困難な場合も多く，スパーサーを使用した吸入やネブライザーによる投与が有効である．また1回吸入量を増やすよりも少量を一定時間ごとに反復吸入させる方が有効とされている．人工呼吸管理となった場合でも，人工呼吸器の回路よりMDIが吸入可能なアダプターなどを用いての投与が可能である．

(2) 皮下注射

吸入の短時間作用型 β_2 刺激薬で効果が不十分であるような緊急の場合は，エピネフリンの皮下投与の頓用を試みる．アドレナリン(0.1%)0.1～0.3 mlの皮下注射を20～30 minごとに反復投与する(心拍数を130/min以下に保つようにモニタリングする事が望ましい)．

(3) 投与が原則禁忌な合併症

動脈硬化症，甲状腺機能亢進症，糖尿病，重症不整脈，精神神経疾患，緑内障など

2) キサンチン製剤

作用発現時間は比較的早い，有効血中濃度は8～20 $\mu\text{g/ml}$ と狭いのが特徴である．そのため，中毒の可能性を常に念頭に置き，必要であれば速やかに血中濃度の測定が必要である．中毒症状としては消化器症状が特徴的であり，悪心・嘔吐症状があれば上記薬剤に伴う中毒の存在を疑う必要がある．

事前にテオフィリン薬が十分に投与されていない場合は，アミノフィリンを6 mg/kg相当を

トピックス

表 4. 発作の強度と治療の目安

発作強度	呼吸困難	動作	検査値				選択する 治療ステップ
			PEF	SpO ₂	PaO ₂	PaCO ₂	
喘鳴/ 胸苦しい	急ぐと苦しい 動くと苦しい	ほぼ普通	80%以上	96%以上	正常	45 mmHg未満	発作治療 ステップ 1
軽度 (小発作)	苦しいが横に なれる	やや困難					
中等度 (中発作)	苦しくて横に なれない	かなり困難 かろうじて 歩ける	60～80%	91～95%	60 mmHg超	45 mmHg未満	発作治療 ステップ 2
高度 (大発作)	苦しくて動け ない	歩行困難 会話不能	60%未満	90%以下	60 mmHg以下	45 mmHg以上	発作治療 ステップ 3
重篤状態	呼吸減弱 チアノーゼ 呼吸停止	会話不能 体動不能 錯乱 意識障害 失禁	測定不能	90%以下	60 mmHg以下	45 mmHg以上	発作治療 ステップ 4

200～250 mlの輸液に混注し、最初の 15 分で半量を投与し、残りの半量を 45 分程度で投与するのが安全とされている。600 mg/day以上のテオフィリンが事前投与されていたり、テオフィリン血中濃度が 8 µg/ml以上、テオフィリンのクリアランスの低下が予想される場合等はアミノフィリンの投与量を半量もしくはそれ以下に減量する。アミノフィリンの持続投与は 0.6～0.8 mg/kg/hr の速度で持続点滴を行う。

3) ステロイド

急性増悪時にはステロイドの経口・点滴の短期大量投与が必要となる。軽症から中等症までの急性増悪であれば、経口ステロイドの短期大量投与での対応が可能である。中等症以上の急性増悪であれば、ステロイドの経静脈投与が必要となる。ステロイド薬の明らかな効果発現には 4 時間程度の時間が必要であり、β₂刺激薬やキサンチン製剤による治療に引き続き行う。初回投与の経静脈投与量はヒドロコルチゾン 200～500 mg、メチルプレドニゾロン 40～125 mgとし、以降はヒドロコルチゾン 100～200 mg、メチルプレドニゾロン 40～80 mgを必要に応じ 4～6 時間ご

とに投与する。アスピリン喘息の合併や上記ステロイド投与で症状増悪する場合は、投与したステロイドによる急性増悪の惹起を考慮してリン酸エステル型製剤のベタメタゾン 2～4 mgやデキサメサゾンを選択する。

4) 抗コリン薬

急性増悪時にβ₂刺激薬とともに使用すると、β₂刺激薬単独より気管支拡張作用が強くなるため、β₂刺激薬に抗コリン薬吸入の追加投与は治療選択のoptionとなりうる。

5) マグネシウム製剤

経静脈の硫酸マグネシウム投与は、血漿マグネシウム濃度とは関連なく気管支平滑筋を弛緩させ、肺機能の改善や入院率の低下が認められる。投与量としては 1.2～2.0 gを 20 分かけて点滴静注する。British Thoracic Society (BTS) などのガイドラインでは急性増悪時の硫酸マグネシウムの投与は推奨されているが、本邦でのガイドラインには記載がなく、添付文書上においても低マグネシウム血症、子癇、頻脈性不整脈が適応となっている。

表 5. 喘息発作治療時の治療目標

呼吸困難の消失, 体動・睡眠正常, 日常生活正常, 予測PEF値または自己最良値PEFが80%以上, 酸素飽和度>95% 平常服薬 吸入で喘息状態の悪化なし

6) 酸素

高度の急性増悪や酸素飽和度が95%未満($\text{PaO}_2 < 80 \text{ mmHg}$)の場合は酸素投与を行う。

7) 吸入麻酔

イソフルラン、セボフルラン、エンフルランなどの全身麻酔薬は気管支拡張作用を有しており、重度の発作で治療への反応が不良の場合は気管内挿管後に用いる場合もある。

6. 中等度発作（中発作）

表4に示すように、中等度の発作では動作はかなり困難となり、起座呼吸の状態である。PEFは予測値（または自己最高値）の60～80%，酸素飽和度は91～95%である。問診上、重要な点は発作の原因、発作出現からの継続日数、睡眠障害の程度、日常生活の活動制限の程度、今までの治療内容/治療歴、薬物アレルギー（アスピリン喘息を含む）の有無、呼吸器・心疾患を中心とした合併症の確認が必要である。注意点としては、発作の状況がいつもと同じであるかの確認と、今回の発作の継続期間と治療に対する反応性、喘息発作様症状を呈する他疾患の鑑別が重要である。

治療は発作治療ステップ2（表6）を参考に β_2 刺激薬ネブライザー吸入反復、アミノフィリン点滴静注、ステロイド薬点滴静注、酸素吸入（鼻カニューレなどで1～2 l/minを目安）、アドレナリン皮下注、抗コリン薬吸入など行う。

一般的な治療内容は以下の通りである。

1) 短時間作用型気管支拡張薬の吸入

メプチン[®]0.3 ml＋生理食塩水 2 ml程度で希釈してネブライザー吸入

2) アミノフィリン点滴静注

ネオフィリン[®]6 mg/kgを維持輸液 250～500 mlで希釈し点滴投与

3) ステロイド薬点滴静注

ヒドロコルチゾン 200～500 mgまたはメチルプレドニゾロン 40～125 mgを点滴投与

4) 酸素吸入

酸素飽和度 95% を目標に投与

5) アドレナリン皮下注射

ボスミン[®]0.1% を 0.1～0.3 ml皮下注射

6) 抗コリン薬吸入

抗コリンMDI製剤を 4 吸入行う。

治療効果が得られた場合は、1. ステロイドの短期大量内服（0.5 mg/kg/day PSL（プレドニゾロン）換算）を5～7日間行う、2. 維持管理薬の強化、3. 細菌気道感染がtriggerの場合には抗菌薬の投与などを行い、自宅での経過観察とする。

治療効果が不十分な場合は発作治療ステップ3（表6）の治療を行い、治療開始後2～4時間しても治療効果が認めない場合は入院加療を考慮する。

治療効果が無い場合は発作治療ステップ3（表6）の治療を行い、治療開始後1～2時間しても治療効果が認めない場合は入院加療を行う。

7. 高度発作（大発作）

大発作以上の急性増悪の場合は緊急を有する状態であり、迅速な対応が必要となる。呼吸苦が強く体動・会話は不可であることが多く、意識混濁や興奮状態なども生じている場合がある。そのため、呼吸機能などの測定は不可能な事が多く、病態の評価は身体所見や血液ガス分析が主体となる。

トピックス

表 6. ステップアップの目安：治療目標が 1 時間以内に達成されなければステップアップ考慮

	治療	自宅療養可，救急外来入院，ICU管理
発作治療ステップ 1	β_2 刺激薬吸入，頓用 テオフィリン薬，頓用	自宅治療可
発作治療ステップ 2	β_2 刺激薬ネブライザー吸入反復 アミノフィリン点滴静注 ステロイド薬点滴静注 酸素吸入（鼻カニューレなどで 1 ～ 2 l/min） ボスミン®皮下注 抗コリン薬吸入考慮	救急外来 ・ 1 時間で症状が改善すれば帰宅 ・ 2 ～ 4 時間で反応不十分→入院加療 ・ 1 ～ 2 時間で反応なし→入院加療 入院治療→高度喘息症状として発作治療ステップ 3 を施行
発作治療ステップ 3	アミノフィリン持続点滴 ステロイド薬点滴静注反復 酸素吸入（ PaO_2 80 mmHg前後を目標に） ボスミン®皮下注 β_2 刺激薬ネブライザー吸入反復	救急外来 1 時間以内に反応なければ入院治療 悪化すれば重篤症状の治療へ
発作治療ステップ 4	上記治療継続 症状，呼吸機能悪化で挿管 酸素吸入にもかかわらず， PaO_2 50 mmHg以下および/ または意識障害を伴う急激な PaCO_2 の上昇 人工呼吸，気管支洗浄 全身麻酔（イソフルラン，セボフルラン，エンフルランなどによる）考慮	直ちに入院，ICU管理

呼吸状態は強度の気流制限のため呼吸補助筋を用いた呼吸となり，聴診上は著明な喘鳴を認める．気流制限がさらに増悪すると，呼吸音は減弱・消失（silent chest）し，呼吸停止またはその兆候と考える（重篤状態）．血液ガス分析は PaO_2 60 mmHg以下で，強度の気流制限に伴った換気不全のため PaCO_2 45 mmHg以上に貯留する．また喘息発作様症状を呈する他疾患の鑑別を緊急で行う．

治療は発作治療ステップ 3（表 6）を参考にアミノフィリン持続点滴，ステロイド薬点滴静注反復，酸素吸入（ PaO_2 80 mmHg前後を目標に），ボスミン皮下注 β_2 刺激薬ネブライザー吸入反復など行う．酸素吸入に関しては CO_2 が貯留傾向にある事が多いため， CO_2 ナルコーシスの出現に注意する．特にCOPD（chronic obstructive pulmonary disease）合併例では留意が必要である．

治療効果の有無に関わらず入院加療を考慮し，治療開始後 1 時間以内に治療効果が上がらな

ければ緊急入院として継続治療を行う．

8. 重篤喘息状態

救急外来到着時に致死的な換気障害や呼吸停止を呈したり，救急外来での治療に反応せず換気不全が進行する場合や意識障害が出現した場合は人工呼吸管理の適応となる．急変も十分に想定され，様々な事態を想定した準備が必要である．

治療は治療ステップ 4（表 6）を行う．病状に応じ，速やかに人工呼吸管理に移行する．気管内挿管による人工呼吸管理をした場合は従量式人工呼吸管理を行う．気道内圧が著明に上昇している場合が多く，barotrauma（圧外傷）の出現に十分に注意を払い（気道内圧は最大 50 cmH₂O，平均 25 cmH₂O以下）， PaO_2 が 80 mmHg前後になるように設定する．air trappingが生じている事が多く，呼気相を延長させることが必

要になる場合もある。挿管後に β_2 刺激薬や0.1%アドレナリンの気管内散布が有効な場合がある(生理食塩水で10倍希釈したものを0.3~1.0 ml散布)。治療に対して反応性が乏しい場合は吸入麻酔薬による全身麻酔も考慮となる。治療効果により意識正常化を認め、自発呼吸のみで気道内圧が改善(最大気道内圧20 cmH₂O以下)すれば、可及的速やかに抜管する。

9. 帰院時の注意点

気流制限が改善し、予測PEFまたは自己最高値PEFの80%以上を目安に改善を認め、気管支拡張薬使用後60分経過しても安定していれば帰

宅可能である。

帰宅時には急性増悪の原因の確認、慢性気道炎症を管理するための長期管理薬の重要性の指導、服薬アドヒアランスの確認、喘息発作のリスク、急性増悪時の対応方法など、患者指導を行う事が非常に重要である。

また、急性増悪後の外来での長期管理薬へのスムーズな移行が出来るように配慮し、安易に短時間作用型 β_2 刺激薬のみなどの処方应避免すべきである。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし