気管支喘息：診断と治療の進歩

司 会 橋本 修（日本大学呼吸器内科）

切士 紗織（東京女子医科大学内科学（第一）講座）

大森 千春（大森メディカルクリニック）

長瀬 洋之（帝京大学内科）

大林 浩幸（東濃中央クリニック）

（発言順）

平成 25 年 3 月 4 日（月）収録

橋本 本日は、「気管支喘息の診断と治療の進歩」というテーマで、お話を伺いたいと思いますのでよろしくお願いいたします。

まず最初に気管支喘息の定義について確認したいと思います。切士先生、気管支喘息とはどのような病気でしょうか。

切士 気管支喘息とは、気道に慢性的なアレルギー炎症があり、抗原暴露をはじめ様々な刺激で気道炎症が悪化して気道過敏性が亢進し、可逆性の気道閉塞を起こすと症状として発作性の咳や喘鳴、呼吸困難などの典型的症状が認められる疾患とされており。

橋本 いま切士先生にたいへん的確に発生のメカニズムを考慮しながらの定義を述べていただきました。やはりいちばん重要なことは、気道にアレルギー性の炎症があって、そのために気道過敏性が亢進し、結果としての症状が可逆性の気道閉塞が出てくるということです。この定義をきちんと認識していただければ、患者さんの診断と治療の方向性がわかると思います。

喘息症状の特徴

橋本 喘息には喘鳴・咳・痰という症状がありますが、これらの症状を訴える疾患はたくさんあります。咳・痰の特徴について解説していただきたいと思います。

切士 喘息の咳の特徴としましては、まず発作的に出る咳であるということかと思えます。1 日の中でも特に早朝や夜間に多く、運動後や、冷たい空気や煙草の煙の吸入によって誘発されるというのも特徴です。あとは風邪のあとに咳が続くということをきっかけにして診断に至ることもあります。

橋本 ありがとうございます。喘息の診断にあたっては、切士先生に述べていただいた点に注意して問診することが大切だと思います。次に大森先生、喘息の喘鳴の特徴と、他に喘鳴を訴えるような疾患はありますか。

大森 気管支喘息の喘鳴は、特に呼気時によ

Discussion Meeting on the current status and future direction of asthma management.

Shu Hashimoto : Division of Respiratory Medicine, Department of Internal Medicine, Nihon University School of Medicine, Japan.

Saori Kirishi : First Department of Internal Medicine, Tokyo Women's Medical University, Japan.

Chiharu Omori : Omori Medical Clinic, Japan.

Hiroyuki Nagase : Department of Internal Medicine, Teikyo University School of Medicine, Japan.

Hiroyuki Ohbayashi : Department of Allergy and Respiratory Medicine, Tohno-Chuo-Clinic, Japan.

橋本 修氏

く聴取できるというのが特徴です。またより末梢気管支でWheeze（高音性連続性ラ音）が聴取しやすいと思います。通常の聴診で聴取されない場合でも強制呼出をさせると聴取できることがあります。慢性閉塞性肺疾患（COPD）、特にその急性増悪時に同様の喘鳴が聴取され鑑別が困難なことがあります。上気道から中枢気道にかけて生じる喘鳴は喉頭蓋炎やvocal cord dysfunction（VCD）、気管～気管支の炎症性狭窄、異物、腫瘍、気管支結核などによる狭窄が考えられます。これらの喘鳴は吸気時により大きく聴取され、呼気時の両方で聴こえます。び慢性汎細気管支炎などの細気管支レベルで炎症が生じている疾患でも喘鳴が聴取されますし、また心不全などで肺水腫の状態になった場合も喘鳴が生じる可能性があると思います。

橋本 喘鳴を訴える疾患について紹介いただきました。まとめますと、喘鳴（ゼーゼーする音）が呼気時に聞こえるのか、吸気と呼気時の両方に聞こえるのかということで、まず鑑別の第一歩としていただきたいということだと思います。吸気と呼気の両方に聞こえるということであれば、太い気道、気管支レベルでの気道の物理的な狭窄がある可能性が強いということだ

と思います。呼気性の喘鳴では、喘息、肺水腫、また、細気管支炎も挙げられると思います。たとえば心筋症による肺水腫は、心臓に負荷がかかった時のみ、たとえば労作、軽い肺水腫になり喘鳴を認めることがあり、喘息と間違えることがあり注意が必要です。

咳喘息について

橋本 喘息は咳と痰と喘鳴ですが、最近はゼーゼーしない咳喘息がよく話題になっています。咳喘息というのはどういう疾患なのか、長瀬先生お願いします。

長瀬 基本病態は好酸球性炎症で喘息と類似していますが、気流閉塞はなく、呼吸機能が正常で喘鳴が聞かれないというのが基本的な特徴です。気管支拡張薬による診断的治療が有効です。類似の疾患でアトピー咳嗽もありますが、やはり好酸球性炎症が基盤にあり、咳喘息と治療前に鑑別することは難しいといわれております。この2疾患を疑った場合、経験的治療として気管支拡張薬あるいは吸入ステロイドを使うことが現在のコンセンサスになっています。

橋本 基本的な病態は喘息と同じであると考えてよろしいでしょうか。

長瀬 はい。喘息も咳喘息も好酸球性炎症を基盤としており気候の変動やさまざまな刺激に過敏であり、時間帯も入眠時から明け方にかけて強く、病態や病像に非常に類似点が多いと思います。

長引く咳と咳喘息

橋本 咳が長引くという訴えで来院される患者さんは多いですが、慢性の咳嗽は8週間以上ということですが、3週間ぐらい咳が続くとたいへんつらいので患者さんはいらっしゃいます。先生が咳喘息と疑うのはどのような時でしょう

か。

長瀬 先行する上気道症状があつて咳が長引く場合は、感染後咳嗽をまず考えます。それがなくて咳が続いている場合に、まず咳喘息を念頭におかなければいけないと思います。しかし咳喘息の診断に至る前に、ぜひ胸部レントゲンを1度撮影していただきたいと思いますし、膿性痰があれば副鼻腔気管支症候群や慢性閉塞性肺疾患(COPD)を念頭に置く必要もあります。また胃食道逆流症を疑う胸焼け症状やACE阻害薬の内服歴を問診した上で、いずれも当てはまらないということであれば、咳喘息が原因として挙がってきます。そういったプロセスでやっております。

橋本 ありがとうございます。大林先生、咳喘息の患者さんをたくさん診ていらっしゃると思いますがたいへん失礼ですけれども、これは咳喘息だと思ったけれども経過を診てみると少し違ったというような経験はありますか。

大林 はい、ございます。私の外来においても、3週間以上続く遷延性あるいは慢性の咳を主訴に受診される方がたくさんみえます。その内の5~6割は咳喘息です。最初に、アトピー素因などのアレルギー歴が無いか、ペットを飼っていないか、先行する上気道感染がなかったかなど、詳細な問診を行います。聴診上、強制呼出をさせ、喘鳴が無いかを確認し、次に、長瀬先生と同じように、胸部レントゲンを撮り、肺野に異常影が無いことを確認しています。肺機能検査を行い、気道可逆性なども診ます。ある患者さんを、そのような診断過程を経て、咳喘息と診断したところ、後日、喘鳴を生じて来院され、実は喘息だったという例があります。このように、咳喘息と咳優位型軽症喘息との区別が難しい例もしばしばあります。

橋本 咳喘息の定義は喘鳴を伴わないということがありますがけれども、やはり身体所見上、強制呼気で本当に喘鳴がないかということを注

切士紗織氏

意深く診察することが重要だということだと思います。

長瀬 診断が錯綜した症例がありました。咳嗽に対して4カ月間程度経口ステロイドを内服したけれども効果がないということで、ご紹介いただいたのですが、結局、縦隔近傍に限局した小細胞肺癌で、胸部レントゲンでは病変がわかりにくい症例でした。吸入ステロイドが有効な症例では、2週間以内に殆ど奏効しますので、4週間経験的治療を行っても改善しない場合は、胸部レントゲン写真のみならず胸部CTや耳鼻科診察を考慮して頂くことが必要だと思います。

橋本 ありがとうございます。長瀬先生のおっしゃるとおりで、咳喘息あるいは喘息の診断上、少し違うなと思ったら胸部レントゲン写真を撮ることが重要です。また、4週間程度、喘息あるいは咳喘息の治療を行っても改善しない場合には、他の疾患が潜んでいることを疑うことが重要だというお話だと思います。

喘息の診断

橋本 次に喘息の診断ですが、大学病院や基幹病院では呼吸機能検査、気道過敏性検査や気

座談会

大森千春氏

道可逆性検査等の結果がその日のうちに出るので、診断に大変役立ちます。そのような検査のできない一般開業医の先生、あるいは検査のできない施設においては、やはり問診と身体所見と血液検査所見で喘息を診断をせざるを得ないと思います。大森先生は大学病院に勤めていらして、現在は開業されていますけれども、ギャップと申しますか、診断についての苦労話を紹介していただけますか。

大森 スパイロメータで肺気量分画の測定とフローボリューム曲線の測定を極力行うようにしていますが、一秒量、一秒率は正常という患者さんも多く、また、日中は症状のない場合もあります。このような時にはアストグラフによる気道過敏性検査が必要になってきますけれども、これらの検査機器は持っていません。しかし、気管支喘息の特徴である気道過敏性亢進は問診でもその存在を確認できると思います。たとえば深呼吸をした時、煙を吸った時、たくさんしゃべった時に、あるいは運動後に咳が出る、喘鳴を感じるなどです。天気によって咳や痰の頻度が変わるなど、こちらから具体的に気道過敏性亢進を示唆する症状を問診することで存在の有無を推測することも可能と考えます。いま

大林先生もおっしゃいましたけれども、喘鳴あるいは夜間・早朝の咳嗽、喀痰などの症状で喘息が疑われて、胸部レントゲン写真で異常がない場合、ネブライザーで β_2 刺激薬を吸っていただき症状が良くなるかを確かめることがあります。患者さんが喘鳴を感じていなくても強制的な呼気をやらせることによって喘鳴を感じてもらったり、深呼吸で咳込んだりするという感覚を得てもらって、その上で β_2 刺激薬を吸入してもらいます。吸入後に強制呼出による喘鳴が感じられなくなるとか、深呼吸をしても咳が出なくなるとか、そういうことを感じてもらうことによって診断することがあります。明らかに喘鳴を聴取できる患者さんに β_2 刺激薬の吸入前後にスパイロをやって気道可逆性をみることも可能なのですが、呼吸困難を感じている患者さんにスパイロメトリーをするというのはなかなかやりにくいものですから、つつい診断的治療を多用しています。

橋本 ありがとうございます。やはり患者さんの病歴を詳細に聞くということ。気道過敏性を疑うようなエピソードを聞くということ。そして必要に応じてレントゲンを撮って、他の疾患が隠れていないかを確かめて、さらに強制呼気で喘鳴があるかないかを確かめるということですね。大林先生は開業されてさまざまな検査ができると伺っています。

大林 私は、呼吸器内科・アレルギー科の専門性を特徴としたスタイルの診療をしています。そのため、通常の肺機能検査以外に、呼吸抵抗が測定できるモストグラフ、呼気中一酸化窒素(FeNO)測定機器や、COPDや肺癌などの診断が出来るようにCT装置も設備しています。また、専門のスタッフもおります。しかし、いかに高度な医療機器を設備していても、診断上の補助的手段だと思っています。やはり、臨床医として、最も重視すべき点は、患者さんへの詳細な問診と身体所見が基本と考えています。

橋本 FeNOとおっしゃいましたが、FeNOについて少し解説していただけますか。

大林 はい、喘息で気道に炎症があると、呼気中に一酸化窒素 (FeNO) が出てくることが知られています。この一酸化窒素濃度を専用の機器で測定することによって、喘息の好酸球性炎症の有無や程度が分かり、喘息の炎症性マーカーになります。喘息が合併していない場合のCOPDでは、一般にFeNOは上昇しないので、喘息とCOPDとの鑑別にも役立ちます。FeNOは診断のみならず、吸入ステロイド薬などの治療により、気道炎症が改善すると、FeNOは低下するので、治療効果の判定に役立つマーカーとしても利用できます。

橋本 FeNoは喘息の気道のアレルギー性炎症のマーカーという捉え方でよろしいかと思いますが、アレルギー性鼻炎があると少し高く出る傾向にありますので、そういった点に注意すると、FeNOを測ることによって喘息の診断にも役立つということです。そして治療効果の判定にも役立つということだと思います。現在は保険適用がないので、できるだけ早く保険適用を得て広まることが大林先生も皆さんも期待しているところだと思います。

喘息の治療

橋本 次に喘息の治療について伺いたいと思います。切士先生、最初に、喘息はアレルギー性の炎症が基礎にあるというお話をさせていただきましたけれども、どういう点を改善することが治療の目的なのでしょうか。

切士 やはり炎症を抑えるということだと思いますが、そのために吸入ステロイドを第一選択として使っていくことが大切です。吸入ステロイドは気道炎症の抑制、血管新生抑制、過敏性の抑制などの作用がありますので、日本の喘息予防・管理ガイドライン2012でも治療ステッ

長瀬洋之氏

プの1~4、すべてのステップにおいて基本治療として吸入ステロイドが入っていますし、GINA (Global Initiative for Asthma)でも吸入ステロイドが基本とされています。それでもコントロールが不十分であれば、長時間作用性の β_2 刺激薬ですとか、抗ロイコトリエン薬を追加して、複数の抗喘息薬で治療をしていくことになります。あとは最重症持続型については抗IgE抗体のオマリズマブの使用例も増えてきていると思います。これは高用量吸入ステロイドでコントロールがつかず、通年性吸入抗原が陽性で血清IgEが30から700であれば適用範囲となり、増悪の予防や症状の改善、QOLの改善がもたらされます。薬価が高いので、東京都のように大気汚染の助成や公害認定がある患者さんには比較的使いやすいのですが、認定を受けていない患者さんには費用負担の面からなかなかつかいづらいのかもしれない。しかし効果は期待できます。

橋本 ありがとうございます。喘息は症状が呼吸困難で苦しいものですから、どうしても苦しみを取ることが主になりがちですが、発作が起こる原因をまず根本的に取らなければいけないわけです。それには抗炎症療法であり、まず吸入ステロイドを中心とした治療を考えて

大林浩幸氏

いただきたいというお話だと思います。

長瀬先生、いま切土先生もおっしゃいましたように、喘息の治療には各段階があって、軽症の方を対象にした治療から、重症の方を対象にした治療までだと思います。それは喘息のガイドラインに明確化されていると思いますけれども、ガイドラインにおける喘息治療の要点についてお話ししていただけますか。

長瀬 長期管理については、前回の2009版で大きな改訂がありました。重症度を固定的に分類するのではなく、いまの治療ステップは何かを把握して、その治療下でどんなコントロール状態にあるかを判定し、そのコントロール状態に応じて治療ステップを上げ下げするという骨組みが、国際的なガイドラインに沿ったかたちで導入されました。これに伴い、“ステップ”という言葉は重症度ではなく治療内容をさすこととなりました。昨秋に2012版のガイドラインが出たのですが、この点については踏襲されています。ただし、国際ガイドライン（GINA）と異なる点は、日本ではコントロール目標を高く置いており、コントロール良好と判定するためには発作治療薬（SABA）の使用がゼロである必要があります。背景としては、GINAで許容される

週2回の発作治療を行っている状態では気道炎症がまだ残存しているだろうということで、積極的に吸入ステロイドを使って十分な抗炎症療法を行おうという哲学があると考えております。

橋本 日本のガイドラインは世界的なガイドラインよりも治療目標を高く置いていて、症状も徹底的に無くす治療ということを目指しているというのですが、その根底には、炎症を可能な限り抑制して、炎症がないような状態に持っていくという概念だと思います。

喘息予防・管理ガイドライン2012（JGL2012）の改訂要点

橋本 先生が先程おっしゃいました2009と2012と、今回ガイドラインが改訂されましたけれども、どのような点が改訂されたのでしょうか。

長瀬 最も大きな点は、発作治療ステップという概念が導入されたことです。発作時の対処は、まず発作強度を判定して、それに見合った治療を行う枠組が従来から記載されていたのですが、今回、治療ステップ分類というものが提唱されています。苦しいけれども横になれる程度の軽度発作以下であれば治療ステップ1として気管支拡張薬を投与します。横になれない程度の中等度であれば治療ステップ2として、 β_2 刺激薬のネブライザーを行い、必要に応じてアミノフィリンやステロイドの点滴を追加します。会話不能で動けないぐらいの高度発作では、ステップ3として、それらを反復し、意識障害などが出てくる重篤発作では、ステップ4として、人工呼吸管理を含めたものが提唱されています。この背景には、治療ステップ分類によって治療内容の連続性が意識されることが期待されていますが、私は個人的には発作治療現場でのコミュニケーションが容易になることを期待しております。

その他は、喘息死に占める高齢者の割合が90%

程度に達していることがあり、高齢者への対応に関する記載が充実しています。具体的にはCOPD合併例が、報告によって2~5割あると言われており、合併例では抗コリン薬の適用を考慮することが記載されています。また、認知症、脳血管疾患、運動器疾患は吸入のアドヒアランスや手技技術の低下につながり、治療効果が低下しますので、注意喚起がなされています。以上、発作治療ステップと、高齢者対策が大きな改訂点かと思います。

橋本 ありがとうございます。高齢者喘息はCOPDの合併が多いということが言われていますが、COPDと喘息の鑑別がなかなかつかないことが多いと思います。長瀬先生、鑑別点をワンポイントレッスンのようにお話ししていただけますでしょうか。

喘息とCOPDの鑑別

長瀬 症状としては、喘息は安静時にも呼吸困難が生じますが、COPDでは労作時に限定しているのが典型的です。気腫型COPDではCTでの気腫化、肺拡散能(DLco)低下がありますが、喘息では認めません。喘息では喀痰細胞診で好酸球を優位に認めます。合併例については、喘息だと思って診ていてCOPDが隠れているパターンと、その逆があると思います。前者の場合はCTでの気腫化、あるいは肺拡散能低下があればCOPDを合併していると言えるのですが、それとはっきりしない例もあります。ですからCOPD合併を疑うポイントは、喘息に対して十分治療をしているのに呼吸機能が正常化しない方に喫煙歴があればCOPDの合併を疑って、抗コリン薬を検討することが必要であると思います。逆に、COPDだと思って診ていて喘息が隠れている場合ですが、40歳以前から呼吸器症状がある場合はCOPDとしては早過ぎますので、喘息合併を考えます。また、喫煙歴を有しない、小児喘息の既

往、IgE高値等のアレルギー素因、症状に変動がある場合などは、COPDの重症度としては軽めでも吸入ステロイドを積極的に適用するところがポイントかと思います。

橋本 ありがとうございます。

喘息の併存症

橋本 喘息の治療は吸入ステロイドが中心ですが、治療していてもなかなか反応性が悪いというようなことをしばしば経験するわけであり、では喘息の治療に影響を及ぼす因子と申しますか、人間の体は喘息だけではなくてさまざまな疾患を一緒に持っているかと思いますけれども、どのような疾患が喘息の病態および治療の反応性に影響を及ぼすかということについて伺いたいと思います。

切土 よく知られてきているものとしては鼻炎の合併や肥満の問題、あとは胃食道逆流症など全身の問題があると思います。鼻炎に関しては、アレルギー性鼻炎は好酸球性アレルギー疾患ですので、もともと喘息と類似していて、「One airway, One disease」と言われています。本邦でもSACRA (Self Assessment of Allergic Rhinitis and Asthma) 質問票をつかって喘息患者さんの鼻炎合併率をスクリーニングすると67.3%の喘息患者さんが鼻炎を合併していたというデータがあります(SACRA study)。私どもの施設でも同様のスクリーニングを行ったところほぼ同等の67.5%に鼻炎の合併が疑われました。鼻炎がある喘息患者さんと鼻炎のない喘息患者さんの喘息重症度を比較すると、鼻炎のあるほうが喘息症状が有意に強いという結果が出ています。また、鼻炎合併喘息患者を対象として抗ロイコトリエン薬の追加と吸入ステロイドの増量の効果を比較した結果、喘息症状は両群ともに改善しました。一方、鼻炎症状は、吸入ステロイドを増やしても良くならず抗ロイコト

座談会

リエン薬を追加した群でのみ改善がみられました。次に肥満についてですが、喘息の発症には肥満がかなり影響しているだろうと言われていて、海外のデータですけれども、BMIが25以上だと喘息の発症のオッズ比が1.51、BMI 25～30のオーバーウエイト群ですと1.38、BMI 30以上で1.92と、肥満度が高いほど喘息発症リスクが高いという報告もあります。これはなぜかというと、肥満に伴う肺気量の低下や、身体活動性の低下、脂肪細胞から分泌されるアディポサイトカインの作用などが指摘されています。アディポサイトカインは善玉（抗炎症性）と悪玉（炎症性）があり、善玉としてはアディポネクチン、悪玉としてレプチン、PAI-1（plasminogen activator inhibitor-1）とTNF- α などが注目されています。あとは肥満に伴うGERD（胃食道逆流現象）の影響も推測されています。

橋本 ありがとうございます。のちほど伺いますけれども、喘息のコントロールが悪いと思ってステロイドの量を増やしたり、喘息の治療薬の種類を増やしたりすることがあります。ステップアップと申しますけれども、ステップアップをする前に喘息の患者さんに、鼻炎、GERD、煙草を吸っている、肥満があるかないか、ということを含めて一度きちんと確かめてから喘息の治療を強化すべきだと思います。その前にも、やはり全身をきちんと診るということが重要だということを切土先生は強調されたと思います。

喘息治療の効果判定

橋本 さきほども吸入ステロイドが中心であるということを皆さんからお話しいただきましたけれども、吸入ステロイドを始めて、治療の効果、判定をどのようにするかということについて伺いたいと思います。

長瀬 最近は吸入ステロイドと長時間作用性 β_2 刺激薬の配合剤で治療する 경우가多く、症状の

改善は早く、数日から2週間ぐらいで取れて患者さんは満足してしまう場合が多いと思いますが、気道過敏性は短期間では改善が不十分です。患者さんには自覚しにくいけれども気道過敏性は残るということで、これをしっかり改善するには最低3カ月、場合によっては1年以上かかるという報告もあります。ですから、自覚症状や気流閉塞がよくなったあとにも残る気道過敏性をどう捉えるかが非常に難しいところです。

ピークフローの週内変動が相関すると言われていますが、これも簡単ではありませんので、やはり夜間や早朝の咳ですとか、あるいはトリガー、感染・運動・気温の低下や、大笑いなどによって、容易に症状が出てしまうようでは、臨床的には気道過敏性があると考えます。多少のストレスでは症状が悪化しないところまで十分に治療するというのがひとつの目安と考えます。

橋本 吸入ステロイド単独で治療をする場合もありますけれども、最近は吸入ステロイドと長時間作用性の β_2 刺激薬と配合剤で治療を開始する人が多いということですが、症状は速やかによくなることが多いのですけれども、症状が良くなっても肺機能の改善、そしてさらには気道の炎症、気道過敏性の改善が1年、場合によっては2年、3年かかることがあるというお話をいただきました。

吸入ステロイドの継続と中止の時期

橋本 吸入ステロイドをいつまで続ければいいかについて伺いたいと思います。症状が良くなればすぐに止めてもいいのでしょうか。それとも症状がなくなって3カ月ですとか、6カ月、1年というような、何か目安はありますでしょうか。

長瀬 治療のステップダウン、あるいは吸入ステロイドの中止というのは非常に難しいテー

マです。ガイドラインでもまだ十分に記載されていないところですが、さきほどの日本のガイドラインの目標に沿って、発作治療薬の治療がゼロになって、その上でできれば呼吸機能の正常化を確認したのちに、多少の外界の変化では症状が出ないというところが、ステップダウンのひとつの目安と考えております。吸入ステロイドの中止に関しては、やはりかなり高率に再発いたしますので、慎重に行うということです。その具体的な指標で、先程お話に出たNOが期待されていますが、いくつであれば中止して大丈夫というレベルにまでは至っていません。

橋本 「慎重に」という言葉ですとなかなか理解しにくいのですが、それぞれの先生にお伺いしたいと思いますが、吸入ステロイドをいつまで続けるかということについて簡単にご意見を伺いたいと思います。

大森 自分の経験的なものですが、症状を改善するために頓用で使う短時間作用型吸入 β_2 刺激薬(SABA)を3カ月間で1回も使っていない時に、「吸入ステロイドを一段階減らしましょうか」と患者さんに訊いています。そうすると意外と患者さんのほうが、調子はいいいながら何か怪しいところがあるらしくて、「もうちょっとこのままでいいです。」とおっしゃる場合もあります。この時には同じ量の吸入薬を継続します。早く治療を終了したいと患者さんは思っているし、私も最低限必要な維持量の吸入ステロイドの用量を見つけないといけないので、このような方法で薬剤の減量を試んでいます。

一方で患者さんご自身が気管支喘息発作の出ない状態を得るための治療の必要性を理解していただいている、気道炎症をコントロールできる維持量の薬剤を見つけて何年も吸っていただいている方もいます。丸々1年発作もないので「そろそろ止めてみましょうか」と言うと、「いや、吸入している方が安心です。」とおっしゃる

患者さんもいらっしゃいます。自分のクリニックでは客観的に気道炎症や気道過敏性を評価できない以上、経験的に3カ月単位で患者さんと相談しながら減らしているというのが私のやり方です。

長瀬 これは研究的な内容なのですが、吸入ステロイドを止めたあとにFeNOを2週間おきに測っていくと、グッと上がってくる症例を経験することがあります。将来の展望としては、この人は確実に止められるという予測は難しいけれども、止めたあとFeNOなどで炎症をしっかり診ていって、症状が出る前に吸入ステロイドを再開するようなことができればいいと考えております。

橋本 FeNOが上がってくる患者さんの臨床的な特徴はありますか。

長瀬 何らかのIgE抗体が陽性でアトピー素因を有する方が多いと感じています。

橋本 IgE抗体が陽性ということは、抗原と喘息が結びついている可能性が強いので、炎症の発生を予防するような治療が必要だということにつながるかと思います。

長瀬 顕在化してくる気道炎症を捉えることが安全に治療管理をしていく方法としてはいいのかなと思います。

切士 ピークフローで管理している人が多いので、喘息のコントロール状態をピークフローを含めて判断しています。3カ月ピークフローの値が正常の80%以上で変動が少ない時に、薬を減らしたり、吸入ステロイドの量を減らすステップダウンを考えます。この時、ステップダウンしてピークフローの値が下がるような時は元の治療に戻します。

橋本 切士先生は症状にピークフローを目安として管理をしています。大林先生はいかがですか。

大林 私はより簡便な方法として、喘息コントロールテスト(ACT)も、日常診療の中で患

座談会

者さんに行っていただいています。ACTは、簡単な5つの質問に答えるだけで、喘息のコントロール状態が分かる質問票で、各5点の25点満点でコントロール状態が最も良い、トータルコントロールとなります。私は、25点満点を目指して治療をしています。そして、喘息症状がなくなり、ACT 25点が3カ月以上継続できた時点で、治療のステップダウンを考慮しています。しかし、自験例では無症状で、一見安定状態の患者群でもその約3割の患者さんに、誘発喀痰中の好酸球性炎症が残存していました。そのため、特にステップダウン時には、肺機能検査、モストグラフ、FeNO測定なども行い、総合的に判断しています。

橋本 ありがとうございます。大森先生は患者さんに詳細に問診をして、患者さんの状態を引き出すように心がけているということでした。その上に長瀬先生はFeNOを測っていると、切土先生はピークフローを活用して、大林先生はACTという問診票を活用しているということでした。さまざまな立場からご意見をいただきましたけれども、開業の先生はなかなかピークフローもFeNO測定もできないとなると、やはりACTの活用や大森先生がおっしゃったような、3カ月を目安に症状変化をきちんと引き出して、ステップダウンするかどうかということをまず考えるということだと思います。さらに、ステップダウンをして最小量の吸入ステロイドまで到達した場合、何年間ぐらい続けますか。

大森 吸入ステロイド単剤、或いは吸入ステロイドと長時間作用型 β_2 刺激薬の合剤のいずれで治療する場合でも、状態が安定していれば3カ月毎にステップダウンします。患者さんの状態や最初の治療に使う吸入ステロイドの量にもよりますが、先ほど述べたようにSABAを使用しない状態が四季を通じてないことが理想なので、約1年は継続してくださいと話しています。

橋本 「先生、いつまで治療を続けますか」と

患者さんに言われた場合どうしますか。

大森 私としては1年以上と言いたいところですが、「だいたい半年から1年後」と患者さんに説明しています。気管支喘息発作を生じている患者さんには中用量から高用量で吸入ステロイドを開始します。初めの3カ月で発作が全くない状態が得られたとしても中用量からステップダウンして低用量に減量してさらに3カ月間発作が出ない状況が得られれば中止を試みてみます。したがって最低半年は吸入ステロイドを使用していただくことになります。高用量で開始すれば最低9カ月はかかります。全く発作がなくて止めた場合でも、「1カ月たつと半分の人にはまた出ますよ」という話もしておきます。再燃しても、「ある程度は時間がかかりますが発作が出ない状態になることはできるので頑張らしましょう」と言って長期管理の必要性を理解してもらうようにしています。患者さんによってはご自身で勝手に薬をどんどん減らしてしまう方もいらっしゃいますが、このようにして気管支喘息の病態は慢性気道炎症でありコントローラーの必要性を納得していただくようにしています。実際は1年以上かけて長期に吸入ステロイドを使用して気道炎症を治癒させることが理想であることは理解しています。しかし、「だいたい半年から1年後」とはじめは説明する方が私は良いと思います。というのは患者さんによってはあまり先が見えないと治らないと思って来院されなくなってしまう方もいらっしゃるからです。私としては気管支喘息について丁寧に説明して長期管理の必要性を徐々に理解してもらうように心がけています。

橋本 吸入ステロイドを止める目安として気道炎症やFeNOもあります。加えて、気道過敏性の亢進がどれぐらい改善したかということをお患者さんから引き出すことも重要かと思います。たとえば1年間に風邪をひいても咳が長引かないとか、冷たい風を吸っても咳が出ないとか、

春夏秋冬を経験しても悪化しないとか、そのような簡単な目安を患者さんに言ってさしあげるとわかりやすいかと思います。その点、切士先生、いかがですか。

切士 それは今回ぜひ先生方に教えていただきたいと思ったことなのですけれども、フルタイドの100 µgを1日1吸入だけで2年ぐらいつと治療を続けている方がたまに外来にいらっしゃるのです。発作も2年ぐら起きていないけれども止めるのが怖いというので、漫然と続けている方がいます。そういう時に、こちらもいつのタイミングで「止めてみましょう」と提案をしていいのか悩んでいるうちに、また季節が変わっていつてしまったりします。先生方がどのようにしているのかをむしろ教えていただきたいと思います。

橋本 私は最小限のステロイドをできる限り長い間吸入してもらうという方法です。止めると、やはり風邪をひいたりすると再発する人が多いので、最小限の吸入ステロイドを長いこと継続するのが基本かなと思います。

大林 私の場合も、安定状態になった後、最小限の吸入ステロイド薬を、約1年間は継続していただけるように心がけております。日本には四季がありますので、気候条件が異なる4シーズン分、最短でも1年は継続して頂く方がより良いと考えています。切士先生の言われることは、それでも、実際にはどのタイミングで終えるかの、判断が難しい症例があるということですね。

切士 はい。

大森 初診時の重症度から、ガイドラインでの軽症間欠型、軽症持続型の患者さんは低用量で1年間大丈夫であれば止めてみることもできると思います。初回に中等症持続型、重症持続型や入院されるような方は気道炎症が強く、リモデリングの回避のためにも、先生のおっしゃるように最低用量を長く続けるのが安全だと思

います。

橋本 明確にダニにアレルギーのある人はどうでしょうか。

長瀬 除去しがたい環境因子との関連が明確で、IgEが関連したようなアレルギー性炎症については、吸入ステロイドの抗炎症作用は明確に有効だと思いますので、継続が必要と思います。

橋本 たいへん貴重なご意見をありがとうございます。

吸入ステロイドのドライパウダーと定量噴霧式の使い分け

橋本 吸入ステロイドはドライパウダーと定量噴霧式がありますけれども、その使い分けはどのようにしていますか。

大林 先生のおっしゃるように、吸入ステロイド薬はドライパウダー型と定量噴霧式のエアゾール型があります。実は、私の場合、薬剤処方する前に、その薬剤を吸入するための器具、吸入デバイスの選択を最初に行っています。患者さんにより馴染み、受け入れ易いデバイスを選ぶようにしています。そのために、まず患者さんの状態をしっかりと把握することが重要になります。たとえば、手指がうまく動かせない、目が見えにくい、耳が聞こえないなどの加齢現象、さらには、癖や性格、日常生活スタイルなども考慮します。その上で、次のステップとして、各吸入薬の中核から末梢気道への送達性を考え、ドライパウダー型かエアゾール型かを選択しています。

橋本 実際に患者さんが目の前にいると仮定して、どういう患者さんに定量噴霧式、どういう患者さんにドライパウダーを処方されていますか。

大林 まず、患者さんに実際にデバイスに触っていただくことから始めています。普段来られている方ですと、たとえば手指が上手く動かせ

座談会

ないとか、吸気流速が弱いなどを、ほぼ把握していますので、どのデバイスが良さそうかは分かります。初診の患者さんでは、特に加齢などによる身体状況を注意深く観察し、出来るだけ、患者さん本人から情報を得るようにも心がけています。定量噴霧式エアゾール型ですと、呼吸同調が上手くできることが前提で、噴霧方向が一定することも重要です。これらが難しい方の場合には、スパーサーを用いるようにしていますが、それでも上手く吸えない時には、ドライパウダー型吸入薬のデバイスがより適していると思います。反対に、ドライパウダー型のデバイスの場合にも、様々なタイプの誤操作が生じますので、これらが起きていないかをしっかりと観察し、吸入指導しなければなりません。中には、患者さん本人は吸っているつもりでも、吸入薬が全く出ていない誤操作を見つかることがあります。そのために、吸入指導は導入時だけでなく、一定期間の後に、再度行うようにしております。

大森 ドライパウダーは粒子径が2~5 μm 、定量噴霧式のエアロゾルタイプだと1~2.5 μm で、粒子径の小さい方がより末梢の気管支に到達できるとされています。喘息のコントロールが不十分なときに、より末梢の気道に薬を到達させることを考えて、粒子径の大きさを変えると同用量の吸入ステロイドでもより効果が上がることも経験します。ドライパウダー吸入器では吸入方法を練習するための器具があり、理想的な吸気流速が得られると音が鳴ります。初めて処方するときには必ずこのトレーナーを使って、吸い方、音の鳴り具合を自分で見本を見せて、また患者さんにも練習してもらっています。再診した時も吸入方法が適切にできているかを確認し、できていなければ他のデバイスに変更することも考えます。高齢者はなかなか吸入方法が理解しにくいですし、患者さんによっては症状が改善するといいい加減に浅く吸っている方も

いるので、定期的に吸入指導を行っていくことも診療する上で非常に重要です。吸入方法がおろそかになったが故に気管支喘息の重症度が変化しないのに、コントロールが悪くなったということもよくありますので、吸入指導は根気よく行っています。吸入ステロイドによる副作用として嘔声や口腔カンジダがありますが、その対策としても患者さんにあった吸入デバイスを選んで、吸入指導を適時行うことが大切だと思います。

橋本 ドライパウダーか定量噴霧式がいいかというのは議論の多いところで、使い分けは難しいところですが、大森先生がおっしゃったように、目の前で練習器具で上手に吸入できるような人はドライパウダーを吸うだけの流速があるということでドライパウダーが適しているでしょうし、定量噴霧式を好む患者さんもありますので、実際に器具を患者さんに見せて、「どちらがいいですか」と訊くこともひとつの方法だと思います。粒子径等も考慮しながら使うということだと思います。

喘息の分子標的治療

橋本 喘息は吸入ステロイドを中心とした抗炎症療法が中心ですが、喘息の発症メカニズムから考えますと、ある責任分子を標的とした治療法、分子標的治療について、長瀬先生、少し解説していただけますでしょうか。

長瀬 現在使われている分子標的治療は抗IgE抗体のオマリズマブだけですが、アレルギー性炎症の成立にはヘルパーT細胞のTh2が重要だということは動物実験では20年程前から言われていることで、最近になって臨床データが揃ってきております。まず先鞭を切ったのはIL-5(interleukin-5)の抗体で、2000年に最初にデータが出ました。ところが患者さんを選別せずに広く臨床試験をやったものですから、有意な結

果が出なかったということでもあります。IL-5は好酸球の最強の活性化因子であるために、IL-5で良くならないのであれば、好酸球は喘息病態にあまり重要ではないのではないかという説まで出る事態に至りました。その後、好酸球性炎症がステロイドで治療しても残っている方に限定して試験をやりましたところ、やはり増悪を抑制したというデータが繰り返し出て、最近の大規模試験でも同様の結果が報告されました。次がIL-13ですけれども、こちらはその教訓を受けてか、患者さんの背景因子で分けて効果をみていまして、血液中のペリオスチンが高い患者さんでは効果が高いのです。ペリオスチンというのはIL-13によって気道上皮細胞から分泌される分子ですので、やはりそのようにきちんとIL-5抗体ならIL-5、IL-13抗体ならIL-13が実際に生体内で機能していることを示すマーカーを見て、そして選択的に治療するということが今後大事かもしれません。

橋本 ありがとうございます。分子標的治療の歴史はがんよりも長いのですけれども、なかなか効果がでないということは喘息の病態の複雑性を物語っているということだと思います。

病診連携

橋本 大林先生は開業されても地域の喘息および呼吸器疾患や内科疾患の診療を中心にしていっていますけれども、病診連携にも非常に力を入れていっています。喘息の病診連携の重要性について伺いたいと思います。

大林 喘息は発作がありますので、専門医と非専門医、あるいは入院加療が必要な際に、プライマリー医師と病院医師との連携は重要です。さらに、私たちの地域では、患者吸入指導体制の充実化を目指した医薬連携の構築を積極的に行っています。吸入ステロイド薬は喘息治療の主軸ですが、いかに薬理的な作用が優れた薬剤

であっても、患者さんが上手く吸入できず、薬剤が目的とする炎症部位に効果的に送達されなければ、本来の期待した臨床効果は得られません。吸入療法の成否の鍵は、実は吸入デバイスが握っていると言っても過言ではないと思います。患者さんが、吸入薬をいかに正しく、かつスムーズに毎日使用していただけるかが重要なのです。そのため、医師と薬剤師が連携した患者吸入指導が不可欠となります。地域内のどこかの調剤薬局に処方箋を持って行っても、均一で良質な吸入指導が継続的に受けられることを目指し、私たちは5年前から医薬連携に取り組んでいます。継続的な吸入指導は、患者さんの良好なアドヒアランスの維持にも役立ちます。吸入ステロイド薬が効果的に継続できれば、喘息発作をなくし、喘息死ゼロが達成できると確信し、私たちの地区では、医薬連携を進めています。当地区では、県薬剤師会と協力し、委員会が検定試験を行い、全国に先駆け認定吸入指導薬剤師を独自に設置し、患者吸入指導の受け皿づくりを地区全域に拡げています。この動きは、従来の病診連携、さらに薬薬連携の円滑化にも役立っていると考えています。

橋本 ありがとうございます。大林先生は病院と診療所の喘息の診断と治療における連携に加えて、薬を正しく吸入していただかないと治療効果も上がらないということですので、病院と診療所と薬局を含めた3者の連携を強化して治療成績を上げようという試みをされているということだと思います。

喘息患者の診察、若手医師の教育

橋本 最後になりますが、私が医師になったころは吸入ステロイドの治療が始まった頃で、救急外来および喘息で入院する患者さんがたいへん多かったのですけれども、いまはほとんど救急外来にこないし、入院する患者さんも少な

座談会

いということになりますと、研修医の教育にも喘息という病気はなかなか教育もできませんし、実際に診察する機会が少ないという現状があると思います。そういった現状において、喘息は病態が多彩ですし、治療も慢性的な炎症があるのできちんと継続しなければいけないという点において、内科医にとってたいへん魅力的な疾患だと思います。切士先生、研修医ならびに入局して間もない呼吸器科のドクターに、喘息をどのように診察するべきかという点で、何か強調されていることはありますか。

切士 おっしゃるとおりで、他のスタッフともよく相談をするのですが、喘息患者さんが発作で救急外来を受診することはほとんどないですし、入院する人も年間に数人と限られてしまいますので、「こういう症例がある」とカルテを見せて、肺機能検査結果を読ませたりしています。たまに初診でフレッシュな症例が入院した時には、受け持ち医だけでなく病棟の皆で検査結果などを共有して他のチームの研修医も一緒に診させてもらって、どう基本的治療を組むかなどを、みんなでディスカッションしています。特に初期研修医や入局したばかりの後期研修医には、所見の取り方も教え直したりしますが、現場で自分で感じていかないとなかなか難しいかなと思っています。

橋本 ありがとうございます。入院した患者さんには主治医のみならず病棟の若い先生も診察して、疾患を共有していくことが重要だということだと思います。長瀬先生、いかがですか。

長瀬 いまや入院患者さんはたいへん貴重な存在ですので、お一人についてカンファレンスでもできるだけ時間をとって、病歴のとりかた、問診のあり方、診察の仕方から議論するようにしています。それから実際に吸入指導を行って

いる病棟薬剤師さんにカンファレンスでも発言していただきます。また、患者さんには、たいへんかもしれないですが徹底的に検討させていただくことを心がけております。高学年では外来実習も行い、学生のと時から、喘息というのはこんなにたくさんいるんだということを見てもらって、そして発作がよくなって感謝される場面も多いということを、伝えていきたいと思っています。

橋本 ありがとうございます。喘息の診断の第一歩は病歴を詳細に聴取することと、そして患者さんの症状をいかに問診で引き出すかということです。そして詳細な身体所見をとることによって、診断の第一歩とするということです。どうしても大きな病院になりますと肺機能検査、気道過敏性の検査、気道可逆性の検査に頼りがちですが、喘息の診断はやはり内科診断学の基本を守る事が重要だと思います。呼吸困難というのはたいへん苦しい病態ですから、それを治療して症状を軽くし、なくすことはたいへん感謝される病気であるということもお話いただきました。

今日はさまざまな立場で喘息の診断と治療の進歩に関してのお話を伺いました。少しでも開業されている内科の先生方のお役に立てればと思います。本日はお忙しいなか、ありがとうございました。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：橋本 修：講演料 (アステラス製薬、アストラゼネカ、MSD、キョーリン製薬、グラクソ・スミスクライン、ノバルティスファーマ、ベーリンガーインゲルハイム)、原稿料 (医学書院)、研究費・助成金 (キョーリン製薬、ノバルティスファーマ、ベーリンガーインゲルハイム)、寄付金 (アステラス製薬、アストラゼネカ、グラクソ・スミスクライン、中外製薬、ベーリンガーインゲルハイム)、長瀬洋之：講演料 (アステラス製薬、アストラゼネカ、MSD)