喘息診療の最近のトピックス

相良 博典

Key words 気管支喘息，気道炎症，バリア機能障害，リモデリング

はじめに

気管支喘息（以下，喘息）の治療戦略は，基本病態がアレルギー性の気道炎症であることから，炎症抑制が主たるものになっていることは言うまでもない．したがって，治療において吸入ステロイド（inhaled corticosteroid：ICS）がその根幹であるのは，今回の改訂ガイドライン¹⁾でも同様であるが，日常診療においては，気道閉塞と慢性の気道炎症を念頭に置いて，さらに併存症も考慮に入れながら，患者個々にとって適切な治療を実践することが重要となる．本稿では，改訂ガイドラインJGL2015を中心に概説する．

1. 喘息治療の目標

喘息管理の目標は，

- 1) 健常人と変わらない日常生活を送ることができること
- 2) 非可逆的な気道リモデリングへの進展を

防ぎ，正常に近い呼吸機能を保つ．PEFが予測値の80%以上，かつ，PEFの変動が予測値の20%未満

- 3) 夜間・早朝を含めた喘息発作の予防
- 4) 喘息死の回避
- 5) 治療薬による副作用発現の回避

の5項目が掲げられている．すなわち，現在の症状や薬の副作用がなく，健常人と同様の日常生活を送ることができ，将来にわたり呼吸機能を維持して増悪や喘息死を回避することである．JGL2012では喘息治療の目標は7項目で構成されていたが，今回5項目へ整理された．また，整理された中には喘息診断の目安も，よりわかりやすく，何が重要なのかを把握しやすいようになった（表1）．

2. 喘息治療の原則

当然ながら，喘息治療はコントロール良好の状態へもっていき，維持することである．そのためには，患者の理解度や満足度などを評価し

昭和大学内科学講座呼吸器・アレルギー内科学部門

Programs for Continuing Medical Education：B session；6. Recent topics of asthma treatment.

Hironori Sagara：Department of Medicine, Division of Allergology and Respiratory Medicine, Showa University School of Medicine, Japan.

表1 喘息診断の目安

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. アトピー素因の存在
5. 気道炎症の存在
6. 他疾患の除外

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。協和企画，2015より）

ながら進めていくことが重要である。表2に示すように喘息症状の有無、発作治療薬の使用頻度、運動を含む活動制限、呼吸機能の変動や増悪など喘息のコントロール状態を評価して、治療の各ステップに応じた治療を進めていくのが基本である。良好な状態が続いたときには、治療のステップダウンを試みるが、その際には表3, 4に示すような喘息管理に有用な検査を参考にするるとよい。特に、好酸球性気道炎症を反映する呼気NO測定は重要であり、現在のコントロール状況のみならず、喘息診断の一助にもなる。喘息患者の治療として難渋するのは併存疾

表2 喘息コントロール状態の評価

	コントロール良好 (すべての項目が該当)	コントロール不十分 (いずれかの項目が該当)	コントロール不良
喘息症状（日中および夜間）	なし	週1回以上	コントロール不十分の項目が3つ以上当てはまる
発作治療薬の使用	なし	週1回以上	
運動を含む活動制限	なし	あり	
呼吸機能（FEV ₁ およびPEF）	予測値あるいは自己最良値の80%以上	予測値あるいは自己最良値の80%未満	
PEFの日（週）内変動	20%未満*1	20%以上	
増悪（予定外受診、救急受診、入院）	なし	年に1回以上	月に1回以上*2

*1：1日2回測定による日内変動の正常上限は8%である。

*2：増悪が月に1回以上あれば他の項目が該当しなくてもコントロール不良と評価する。

（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。協和企画，2015，137）

表3 喘息管理のために有用な検査

検査	概要
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 ）
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の継続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。
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。
④喀痰中好酸球比率	自発痰あるいは高調食塩水を吸入して得た喀痰（誘発痰）を検体として用いる。
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。
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）。

（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。協和企画，2015より）

表4 喘息管理のために有用な検査

検査	解釈	付記
①スパイロメトリー	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200 ml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）	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）	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	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	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1,000 ml（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	およその正常上限値は37 ppb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。協和企画，2015より）

患および合併症が多いところである（図1）。今後の治療戦略の組み立ての際には、患者背景をしっかりと把握したうえでの対応が望まれる。今まで治療は患者のフェノタイプによって分けられてきていたが、今後はさらに分子病態的あるいは遺伝学的な特徴の組み合わせた治療介入へと進化しつつあり、喘息治療は徐々に個別化治療の方向へと進みつつある。

3. 新たな治療戦略

今回改訂されたJGL2015で、新たに長期薬物療法の治療のステップの中に治療薬として組み込まれたのが長時間作用性抗コリン薬

（long-acting muscarinic antagonist：LAMA）である（表5）。本薬剤は既にCOPD（chronic obstructive pulmonary disease）治療に用いられており、喘息にはソフトミスト吸入器による使用のみが承認されている。また、長期管理薬として用いる場合は、吸入ステロイド薬を併用することが必須となる。気道平滑筋のM3受容体に作用し、M3受容体からの解離が緩徐であることより、1回の吸入により24時間作用が持続し、1日1回の吸入により呼吸機能を有意に改善させる¹⁾。高用量の吸入ステロイド薬および長時間作用性β₂刺激薬（long-acting β₂ agonist：LABA）の治療でも喘息症状が残る重症持続型喘息患者では、呼吸機能をさらに改善し、増悪予防の効果

図1 気管支喘息併存症・合併症

がある。副作用として口渇がみられるが、常用量であれば全身性の副作用はほとんど問題にならない。緑内障には閉塞隅角と開放隅角があり、閉塞隅角緑内障の患者にのみに禁忌であるため、緑内障が疑われる場合は眼科に相談を行うことが勧められる。前立腺肥大などによる排尿障害のある患者においては症状が悪化する副作用があるが、薬剤を中止すれば速やかに症状改善が得られる。重症持続型喘息の治療の選択肢が広がり、より多くの患者がコントロールされることに期待したい。

新たに記載が変更になった点は、治療のステップ4の最重症喘息に使用される抗IgE抗体（LABA、ロイコトリエン受容体拮抗薬（leukotriene receptor antagonist：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）の投与量が、通年性吸入アレルゲンに対して陽性かつ血清総IgE値が30～1,500 IU/mlの場合に適用となり、前回のガイドラインの700 IU/mlまでの使用から幅が広がった。

経口ステロイド薬の使用法に関しては前回と変わらないが、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。

ブデソニド/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（single inhaler maintenance and reliever therapy：SMART）。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。

表5 喘息治療ステップ

		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は以下のいずれかをを用いる	上記で不十分な場合に以下のいずれか1剤を併用	上記に下記のいずれか1剤、あるいは複数併用	上記に下記の複数併用
	追加治療	LTRA テオフィリン徐放製剤 ※症状が稀なら必要なし	LABA (配合剤使用可 ^{*5}) LTRA テオフィリン徐放製剤	LABA (配合剤使用可 ^{*5}) LTRA テオフィリン徐放製剤 LAMA ^{*6}	LABA (配合剤使用可) 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}
発作治療 ^{*4}		吸入SABA	吸入SABA ^{*5}	吸入SABA ^{*5}	吸入SABA

ICS：吸入ステロイド薬，LABA：長時間作用性 β_2 刺激薬，LAMA：長時間作用性抗コリン薬，LTRA：ロイコトリエン受容体拮抗薬，SABA：短時間作用性 β_2 刺激薬

*1：抗アレルギー薬は、メチルエーダー遊離抑制薬、ヒスタミンH₁拮抗薬、トロンボキササンA₂阻害薬、Th2サイトカイン阻害薬を指す。

*2：軽度の発作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。短期間の間欠的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：ブデソニド/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物水和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。

（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，協企画，2015より）

表6 難治例への対応

■治療によっても良好なコントロールが得られない場合の評価項目

鑑別診断 (喘息の診断は正しいか)	喘息と間違えやすい疾患が鑑別されているか？ 声帯機能不全 (VCD)，気管支結核や肺癌による気道狭窄，気管軟化症，気管支拡張症，COPD，心不全，誤嚥，アンジオテンシン変換酵素阻害薬など薬物による咳嗽など
薬物療法の確認 (服薬アドヒアランスや吸入手技)	- 吸入手技や服薬回数などの用法に誤りがないか？ - 長期管理の必要性が理解され、服薬アドヒアランスが良好か？ - 重症度やコントロール状態に応じた用量で薬剤が選択されているか？
合併症の管理	喘息の重症化と関連する合併症の診断と治療が適切に行われているか？ 鼻炎，副鼻腔炎，COPD，逆流性食道炎，好酸球性多発血管炎性肉芽腫症，アレルギー性肺真菌症，睡眠時無呼吸症候群，肥満，うつ病，不安症など
増悪因子の確認と排除	- 増悪させ得る薬剤が服薬されていないか？ NSAIDs，β遮断薬など - 職場，学校および家庭における増悪因子は適切に回避・除去されているか？ 喫煙，ダニ・真菌・ペットなどの感作アレルギーなど

（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，協企画，2015より作図）

図2 喘息長期管理の進め方

※治療ステップ3以上の治療にもかかわらずコントロール不良の場合は専門医への紹介が推奨される。

(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. 協和企画, 2015より)

4. 難治例への対応

なかなか治療効果が得られない患者への対応に対して、今まで詳細な記載はなかったが、今回、難治例への対応が「治療によっても良好なコントロールが得られない場合の評価項目」として表6にまとめられた。すなわち、鑑別診断（喘息の診断は正しいのか）、薬物療法の確認（服薬アドヒアランスや吸入手技）、合併症の管理、増悪因子の確認と排除である。また、これらをわかりやすく理解するために図式化されたものを示す（図2）。

おわりに

喘息病態が徐々に解明されるにつれて治療体

系も大きく変化を遂げようとしている。現在、抗炎症治療と気流制限解除がリモデリング形成抑制に働くことは明確になってきている。今後は治療介入時に特異バイオマーカーを測定することにより、治療の有効性を高めていくことが重要である。将来の喘息治療として、現在、各種サイトカインやケモカインをターゲットとした臨床治験が進行中であり、今後は病態に応じた個別化治療が優先される時代が来るものと思われる。喘息病態に応じた治療で、より多くの患者の症状のコントロールが可能になり、また、1人でも多くの喘息死が減ることを期待したい。

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

文献

- 1) 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. 協和企画，東京，2015.