喘息予防・管理 ガイドライン2015

Key words

喘息コントロール, 気道可逆性, 気道過敏性,
気道炎症, 変動性気道狭窄

〔日内会誌 106 : 1165~1170, 2017〕

一ノ瀬 正和

東北大学大学院内科病態学講座呼吸器内科学分野

Masakazu Ichinose

Department of Respiratory Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine, Japan.

はじめに

喘息は多様な病因や増悪因子, 誘発因子により多彩な描像を示し, 「症候群」ともとらえられる。疾患の本態は気道壁の炎症 (通常好酸球を主体とした細胞浸潤) であり, さらに遺伝的, あるいは炎症から2次的に獲得される気道過敏性亢進 (少しの刺激で気道が過度に収縮する反応) が喘息病態を修飾する。

気管支喘息罹患率は一般的にはアンケートによって調査されるが, 喘息罹患率は世界的にみてこの30年間で増加傾向にあり, 日本では成人の喘息罹患率は2006年調査で約8%と推定される。また, 日本の喘息死の動向を厚生労働省人口動態統計でみると, 人口10万対の喘息死亡総数は1975年頃からほぼ横這い状態で, 1995年に一過性に増加したが, 1997年からさらに減少し, 1980年6,370人であったのが2013年には1,728人まで減少した (図1)¹⁾。こういった喘息死の減少に「喘息予防・管理ガイドライン」は大きく貢献していると考えられる。

「喘息予防・管理ガイドライン」は2004年に日本アレルギー学会の常設委員会として「アレルギー疾患ガイドライン委員会/喘息ガイドライン専門部会」が発足し, 2006年に「喘息予防・管理ガイドライン2006」が発刊されて以来, 3年ごとに改訂され, 今回の「喘息予防・管理ガイドライン2015」(JGL2015)に至る。

1. 喘息の定義

JGL 2015では, 喘息は, 「気道の慢性炎症を本態とし, 臨床症状として変動性を持った気道狭窄 (喘鳴, 呼吸困難) や咳で特徴付けられる疾患」であると定義された¹⁾。さらに, 気道炎症に関して, 「好酸球, 好中球, リンパ球, マスト細胞などの炎症細胞, 加えて, 気道上皮細胞, 線維芽細胞, 気道平滑筋細胞などの気道構成細胞, および種々の液性因子が関与する。自然に,

図1 喘息死総数の年次推移 (文献1より引用)

表1 喘息診断の目安 (文献1より引用)

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。

あるいは治療により可逆性を示す気道狭窄は，気道炎症や気道過敏性亢進による。持続する気道炎症は，気道傷害とそれに引き続く気道構造の変化（リモデリング）を惹起して非可逆性の気流制限をもたらす」と記載されている。

2. 喘息の診断

喘息の定義で述べたように「変動性を持った気道狭窄」が顕著な症例では，喘息の診断は容易だが，変動性が軽微な場合や症状が咳のみの場合は喘息の診断に難渋する場合がある。JGL2015では表1に示すような喘息診断の目安を6項目挙げ，それぞれの項目の重み付けも行っている。

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

喘息では夜間や早朝に喘鳴や咳などの症状が出現しやすい。これは夜間や早朝には，寝具からの抗原吸入量が増えることや，交感・副交感神経のバランスが副交感優位に傾くこと，内因性のステロイド分泌量の低下などが関与している。

2) 可逆性を持った気流制限

気流制限は喘鳴や息苦しさといった症状に現れる大きな変化から，呼吸機能検査でわかる微小な変化まで幅広く起こる。

(1) 気道可逆性試験

短時間作用性 β_2 刺激薬（short-acting β_2 agonist : SABA）吸入後15～30分でFEV₁（forced expiratory volume in one second）が12%以上増加，かつ絶対量で200 ml以上増加する場合に有意と判定するが，喘息に特異的ではなく，COPD（chronic obstructive pulmonary disease）でも有意な変化を示す場合があることに注意を要する。

(2) 治療や自然経過による気流制限の変動

喘息では治療や自然経過によってFEV₁が有意に変化する場合がある。PEF（peak expiratory flow）値の変動の場合は20%を超えた変化は可逆性の気流制限を示唆する。

表2 喘息と鑑別すべき他疾患（文献1より引用）

1. 上気道疾患：喉頭炎，喉頭蓋炎，vocal cord dysfunction（VCD，声帯機能不全）
2. 中枢気道疾患：気管内腫瘍，気道異物，気管軟化症，気管支結核
3. 気管支～肺胞領域の疾患：COPD
4. 循環器疾患：うっ血性心不全，肺血栓塞栓症
5. 薬剤：アンジオテンシン変換酵素阻害薬などの薬物による咳
6. その他：自然気胸，過換気症候群，心因性咳嗽

3) 気道過敏性の亢進

気道過敏性測定は，通常，気道平滑筋・血管を直接的に刺激して気道狭窄を起こすアセチルコリンやメサコリン吸入による直接刺激法で行う。一方，運動による過換気（結果起こる気道粘膜面の高浸透圧や冷却化）によるマスト細胞刺激後に起こるメディエーター放出，或いは知覚神経からのアセチルコリン放出を介して二次的に気道狭窄を起こす間接刺激法もある。

4) アトピー素因の存在

特定の環境アレルゲンに対する即時型皮膚反応，特異的IgE抗体または吸入誘発試験が陽性であればアトピー型喘息である。

5) 気道炎症の存在

通常は好酸球性であり，喀痰中の好酸球の増加は診断的価値が高い。呼気一酸化窒素濃度は気道の好酸球浸潤の程度と相関性を示すため，診断補助として有用である。

6) 他疾患の除外

表2に示す疾患が鑑別診断すべき疾患として挙げられる。

3. 喘息の管理目標

喘息の管理では，疾患の本態である気道炎症を制御し気道過敏性を抑制することに加え，十分な気管支拡張により症状を軽減することが重要である。気道炎症制御には抗原回避に代表される原因の除去と吸入ステロイド（inhaled corticosteroids：ICS）を中心とした薬物療法が推奨される。気管支拡張が十分であるかどうかは，症状聴取に加え呼吸機能の測定が有用である。JGL2015では，喘息の管理目標に，1）健常人と変わらない日常生活を送ることができる，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，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項目を挙げている。

4. 喘息治療

喘息治療薬は，継続的に使用しコントロールを目指す長期管理薬と喘息発作治療のために短期的に使用する発作治療薬の2種類に分けられる^{1,2)}。

1) 長期管理薬

長期管理薬には，抗炎症作用を持つ薬剤と長時間作用性の気管支拡張作用を持つ薬剤，両者の作用を持つ薬剤があるが，中でも，気管支喘息の慢性気道炎症に関与する多彩な細胞群に広く作用点を持つICSが第一選択薬である。ICSでコントロールが不十分な場合，長時間作用性 β_2 刺激薬（long-acting β_2 agonist：LABA），長時間作用性抗コリン薬（long-acting muscarinic antagonist：LAMA）のチオトロピウム・ソフトミストインヘラー，テオフィリン，ロイコトリエン受容体拮抗薬（leukotriene receptor antagonist：LTRA）が長期管理薬の追加薬として用いられる。以上の薬剤でコントロール不十分な場合はIgE抗体，経口ステロイドを用いる。

表3 喘息コントロール状態の評価（文献1より引用）

	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	月に1回以上*2
増悪 (予定外受診, 救急受診, 入院)	なし	年に1回以上	

*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。

2) 発作治療薬

発作治療薬は，長期管理中に発作が生じたときに用いる薬剤であり，作用の発現までに時間が短いSABAの吸入薬，経口ステロイド薬，テオフィリン薬，吸入抗コリン薬がある。

5. 段階的薬剤投与プラン

JGL2015は，国際的な喘息ガイドラインの代表である「Global Initiative for Asthma」(GINA)³⁾と同様に，重症度ではなく治療内容の強弱に沿ったステップとしている。

喘息治療においては，表3に示したような基準で判断してコントロール良好を目指す。初期治療がいかにより有効であるかが患者と医師の信頼関係構築上大きいので，まず，喘息症状の改善と安定を図る。現在の喘息治療は薬剤によるコントロールが中心であるが，薬剤のみに頼らず感作アレルゲン（ダニ，真菌，ゴキブリ，動物，花粉など）の回避や受動・能動喫煙，過労などをも含めた増悪因子の回避，除去に努めることも重要である。さらに，アレルギー性鼻炎やCOPDなどの合併がある場合，喘息管理が困難になる場合が多いので注意を要する。

喘息治療はその強度から4つの治療ステップ

に分けられる（表4）。薬剤治療の目標は最小限の薬剤で最大の効果を得ることである。受診時の症状と治療状況を総合的に評価して，どの治療ステップが適切であるかを決定する。以下にJGL2015に記載されている各治療ステップに関して概略を記す¹⁾。

1) 治療ステップ1

軽い喘息症状がごく稀（月1回未満を目安）にしか生じない患者に限り，喘息症状があるときにSABAを頓用し，原則として長期管理薬は必要としない。しかし，喘息患者は症状の過少申告が多いので注意する。ただし，症状が月1回以上の患者に対する長期管理薬としては，ICS（低用量）を用いる。

2) 治療ステップ2

ICS（低用量）とLABAの併用が推奨される。ICSとLABAは，配合薬を用いた方が個々に吸入するよりも有効性が高く，ICSとLABAの配合剤による初期治療はICS単剤に比べて症状や呼吸機能をより速やかに改善する。LTRAはアレルギー性鼻炎合併例の長期管理に有用である。

3) 治療ステップ3

ICS（中～高用量）とLABAの併用が推奨され

表4 喘息治療ステップ (文献1より引用)

LAMAは治療ステップ3—4で使用が推奨されている。

		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,あるいは複数を併用	上記に下記の複数を 併用
			LABA (配合剤使用可 ^{*5})	LABA (配合剤使用可 ^{*5})	LABA (配合剤使用可)
		LTRA	LTRA	LTRA	LTRA
		テオフィリン徐放製剤	テオフィリン徐放製剤	テオフィリン徐放製剤	テオフィリン徐放製剤
		※症状が稀なら必要なし		LAMA ^{*6}	LAMA ^{*6}
	追加 治療				抗IgE抗体 ^{*2, 7} 経口ステロイド薬 ^{*3, 7}
発作治療 ^{*4}		LTRA以外の 抗アレルギー薬 ^{*1}	LTRA以外の 抗アレルギー薬 ^{*1}	LTRA以外の 抗アレルギー薬 ^{*1}	LTRA以外の 抗アレルギー薬 ^{*1}
		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、メチエーター遊離抑制薬、ヒスタミンH₁拮抗薬、トロンボキサンA₂阻害薬、Th2サイトカイン阻害薬を指す。^{*2}：通年性吸入アレルギー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。

る。これで不十分であればLTRA, テオフィリン徐放製剤, LAMAのいずれかを併用する。

4) 治療ステップ4

ICS（高用量）とLABAに加えて、LTRA, テオフィリン徐放製剤, LAMAの複数を併用する。これらの投与でコントロールが困難な症例で、通年性アレルギーに感作されていて、かつ血清総IgE値が治療標的範囲内（30～1,500 IU/ml）にある場合には、抗IgE抗体の有用性が示されている。経口ステロイド薬は短期間の間欠的な投与を原則として、可能な限り連用を回避する。

ロールに高用量ICSおよびLABA, 加えてLTRA, テオフィリン徐放製剤, LAMA, 経口ステロイド薬, 抗IgE抗体の投与を要する喘息, またはこれらの治療でもコントロール不能な喘息」と定義された。

難治性喘息/重症喘息の中には、ICSに対する反応性が乏しく、新規治療薬が必要な患者もいるが、多くは薬剤吸入手技や服用回数などの用法に誤りがある場合や、喘息重症化に関与する合併症の診断・治療の不適切さによることが報告されている。JGL2015では難治性喘息/重症喘息患者に対する対応手順と専門医への紹介のタイミングに関し、 のように示している。

6. 難治性喘息/重症喘息への対応

難治性喘息/重症喘息は、JGL2015で「コント

*: 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。

図2 難治性喘息/重症喘息への対応 (文献1より引用)

おわりに

以上, JGL2015に関して解説した. 喘息の本態は気道の炎症であり, 治療の要諦は気道炎症の抑制と気道狭窄の解除にあり, ICSを中心とし, 適宜気管支拡張薬を追加 (add-on) する薬

物療法が中心をなす. もちろん, 抗原回避や禁煙といった喘息悪化要因の回避が重要であることはいうまでもない.

著者のCOI (conflicts of interest) 開示: 一ノ瀬正和; 講演料 (アステラス製薬, アストラゼネカ, 日本ベーリンガーインゲルハイム, ノバルティスファーマ)

文献

- 1) 「喘息予防・管理ガイドライン2015」作成委員会: 喘息予防・管理ガイドライン2015. 共和企画, 東京, 2015.
- 2) 一ノ瀬正和: 気管支喘息, 内科学. 門脇 孝, 永井良三編. 西村書店, 東京, 2012, 774-776.
- 3) Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2015 <http://www.ginasthma.org/>