高齢者気管支喘息の併存症・合併症

要 旨

高齢者喘息の併存症には、加齢や喘息と関連するさまざまな疾患が含まれる。併存症の多くは、呼吸器症状の悪化、生活の質（quality of life : QOL）の低下ならびに喘息コントロール状態の悪化を招く。近年の喘息死において、未だ高齢者が多くを占めることとの関連も示唆される。高齢者喘息においては、高齢者の特性を踏まえた吸入薬の選択、正しい吸入指導ならびにアドヒアランスの維持を重視した確実な喘息治療に加え、複数の併存症に対する適切な管理も必要である。

〔日内会誌 107 : 2088～2096, 2018〕

玉田 勉

Key words 喘息死, ACO, 肥満, 胃食道逆流症（GERD）, 心疾患

はじめに

喘息の併存症としては、アレルギー性鼻炎がよく知られており、若年者も含む全喘息患者の約70%近くが合併しているとされる¹⁾。一方で、65歳以上の高齢者喘息においては、図1に示すように慢性閉塞性肺疾患（chronic obstructive pulmonary disease : COPD）、肥満、胃食道逆流症（gastroesophageal reflux disease : GERD）等の併存症にも注意を払う必要がある^{2～4)}。これらの併存症は、呼吸器症状の悪化、生活の質（quality of life : QOL）の低下ならびに喘息コントロール状態の悪化を招く²⁾。喘息患者が慢性疾患を併存する割合は加齢とともに増加し、特に高齢者喘息の50%以上が3つ以上の併存症を有するとされる⁴⁾。高齢者では、喫煙習慣の有無や長期間の生活環境の多様性が病態を大きく

左右し、同年齢でも生理的加齢変化に個人差が大きいこと、喘息の罹患期間がさまざまであること、また、COPDや心疾患等の慢性疾患の合併が多いこと等から、病態は複雑である⁵⁾。高齢者喘息が注目されるもう1つの大きな要因は、喘息死の問題である。我が国における喘息死亡者数は、吸入ステロイド薬（inhaled corticosteroids : ICS）治療の普及とともに、1990年代以降から劇的に減少傾向を続けているものの、年代別喘息死亡者数の経年変化では高齢者における喘息死減少率は鈍く、2013年の段階でわが国における喘息死者の89.6%が65歳以上の高齢者により占められている（図2）。我が国の喘息死をさらに減少させるには、高齢者の喘息死を減少させることが必須であり、そのためには、高齢者喘息における併存症も含めた適切な診断と治療が必要である⁵⁾。本稿では、高齢者喘息

東北大学大学院医学系研究科呼吸器内科学分野

Bronchial asthma and around. Topics : V. Comorbidities in elderly patients with asthma.

Tsutomu Tamada : Department of Respiratory Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine, Japan.

図1 喘息の併存症 (文献3より作図)

鼻炎・副鼻腔炎 (Rhinitis, sinusitis and nasal polyps), 慢性閉塞性肺疾患 (Chronic obstructive pulmonary disease ; COPD), 肥満 (Obesity), 胃食道逆流症 (Gastroesophageal reflux disease ; GERD), 不安・うつ (Anxiety and depression), 食物アレルギー (Food allergy and anaphylaxis) 及び閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (Obstructive sleep apnea ; OSA)

の併存症について概説するとともに、そのなかで最も重要であるCOPDとの合併病態、いわゆる、喘息とCOPDのオーバーラップ (asthma and COPD overlap : ACO) について、詳細に解説を加える。

1. 高齢者喘息診断時の注意点

喘息の臨床症状としては、高齢者でも他の年齢層と同様に、反復性の呼吸困難発作、喘鳴、咳発作などが重要である。高齢者で罹患期間が長く、気道リモデリングが進行している症例及び10 pack-years以上の喫煙歴を有し、後述のACOに合致する症例等では、若年者と比べ、喘息寛解期の症状や呼吸機能の改善が完全でない

ことが多い。また、高齢者は気道収縮に対する呼吸困難感が乏しいため、重症度を過小評価してしまう可能性があり、さらには、COPDや心不全、GERD、不安・うつ等の併存症により、診断が困難である場合が多いことにも注意が必要である^{5,6)}。

2. 高齢者喘息の併存症

高齢者喘息の併存症は、加齢または喘息そのものと関連して発症率が上昇し、呼吸器症状の悪化、QOLの低下ならびに喘息コントロール状態の悪化を招く²⁾。

図2 喘息死総数の年次推移（上），年齢階級別喘息死亡率の年次推移（下）（文献5より引用）

1) COPD, ACO

(1) 定義

従来，喘息・COPDオーバーラップ症候群（asthma-COPD overlap syndrome：ACOS）と呼ばれていたが，“症候群（Syndrome）”は，原因不明で共通の病態の場合に使用される言葉であること，また，喘息もCOPDも単一ではなく，多様性を有する疾患であることから，国際的喘息ガイドライン（Global Initiative for Asthma：GINA）2017レポートでは，「asthma and COPD overlap, ACO」と呼称されるようになった。本邦においても同様であり，「喘息とCOPDのオー

バーラップ（Asthma and COPD Overlap：ACO）診断と治療の手引き2018」（日本呼吸器学会，2017年）においては，喘息とCOPDのオーバーラップ（ACO）は，「慢性の気流閉塞を示し，喘息とCOPDのそれぞれの特徴を併せ持つ疾患」と定義されている⁶⁾。

(2) 病態・診断

喘息病態の中心は，中枢から末梢気道までの好酸球優位の慢性炎症と可逆的な気道狭窄が特徴であり，これらの病態は高齢者喘息においても同様である。これに対し，COPDは好中性球炎症が優位で，末梢気道の線維化性狭窄病変や肺胞の気腫性変化に代表される特有の構築変化が

図3 ACOの診断手順 (文献6より引用)

みられ、気流閉塞は末梢気道病変と気腫性病変がさまざまな割合で複合的に関与し起こる⁷⁾。本来異なる疾患として理解されてきた喘息とCOPDであるが、いずれも呼吸器疾患のなかで遭遇する頻度が高く、且つ、共通の臨床症状(咳, 痰, 息切れ等)を有し、両者の特徴を併せ持つ症例の存在は以前から知られていた。喘息患者の高齢化やCOPD患者の増加に加え、両者に有効な治療薬が相次いで登場してきたこと等もあり、ACOとの呼称の普及とともに近年、注目されている。ACOを1つの疾患概念として捉えることは重要であるが、国際的に統一されたACOの概念・診断基準が十分に確立しているとは言えない。単に臨床症状のみをみて、喘息かCOPDかの判断に迷うという理由から、安易にACOと診断することには異論もあり、現時点では、「喘息患者にCOPD要素が加わったACO」と「COPD患者に喘息要素が加わったACO」の2パターンに分けて考えることが妥当である。診断に際しては、患者の症状のみならず、喀痰検査・

呼気ガス分析・血液検査等から得られるバイオマーカー、呼吸機能検査、胸部画像所見等の客観的指標に基づく評価が重要である。日本呼吸器学会によるACO診断の手順を示す(図3)⁶⁾。例えば、既に喘息の診断がついている固定性気流閉塞を伴う40歳以上の症例では、①喫煙歴、②胸部CT (computed tomography) における気腫性変化、③肺拡散能障害のいずれか1つを認めれば、ACOと診断できる。

(3) 発症要因

喫煙歴を有する喘息罹患症例におけるACO発症リスクが最も高く、喘息罹患期間が長期であるほど、そのリスクはより高まる。喘息と喫煙の両者が同時に存在する場合では、どちらも存在しない場合やどちらか一方のみが存在する場合よりも経年低下が著しいことから、COPD早期発症の要因となり得る⁸⁾(図4)。それ以外に、妊娠中に作用する母体側からの因子(喫煙や飲酒、薬剤服用、低栄養、感染症等)、小児側の因子(遺伝的素因や喘息、感染症、早産児等)な

図4 喫煙と喘息の有無による FEV_1 の経年低下のパターン (文献8より引用)

- : $FEV_1/FVC < 70\%$ (固定性気流閉塞: FL_{70}) = 閉塞性障害のある喘息
 □ : FL_{70} with $DLco\ \%predicted > 80\%$ and $LAA (-)$ ≈ リモデリングを伴う慢性的喘息
 ■ : FL_{70} with $DLco\ \%predicted < 80\%$ or $LAA (+)$ ≈ COPD合併喘息 (=ACO)

図5 固定気流閉塞 ($FEV_1/FVC < 70\%$; FL_{70}) を用いた喘息患者における COPD 要素の検出 (文献9より引用)

らびに受動喫煙や大気汚染等の環境因子等が青年期の肺の発育障害を引き起こし、成人喘息の存在とともに、将来のCOPD発症のリスクとなり得る⁷⁾。

(4) ACOの有病率

喘息症例を対象としたACOの有病率の検討については、海外の患者症状を重視した報告では11.1~61.0%、本邦のHRCTによる低吸収領域

(LAA) で示される気腫性病変や肺拡散能低下を重視した報告では19～49%とされる^{6,9)}(図5)。

(5) ACOの予後

ACOはCOPD要素のない高齢者喘息と比べ、喘息コントロール状態が不良で、呼吸器症状が強く、呼吸機能が低い。また、活動性やQOLが低く、増悪頻度・入院頻度は高い。入院が長期化することから、医療費も高額となる傾向にある。さらに、心血管系を含む併存症の数が多く、予後が不良である²⁾。

(6) ACOの治療指針

ACOの治療指針については、喫煙喘息や喘息合併COPDがこれまでの臨床試験から除外されてきたこともあり、エビデンスが乏しい。現状では、喘息やCOPD、それぞれの治療指針を参考に、両者に有効な治療の併用が推奨されている。長時間作用性抗コリン薬 (long-acting muscarinic antagonist : LAMA) であるチオトロピウムが軽症から重症全ての喘息に適応となり、ICS単剤では効果不十分な喘息症例では、ICSと長時間作用性 β_2 刺激薬 (long-acting β_2 agonist : LABA) との併用である「ICS/LABA配合剤」あるいは「ICS+LAMA併用」へのステップアップが推奨されるが、どちらがよりACOに有用であるかについては、一定の見解が得られていない。これらの治療によっても治療効果が不十分であれば、「ICS/LABA配合剤+LAMA」あるいは「LAMA/LABA配合剤+ICS」のいずれかの組み合わせでのステップアップを検討する。ACOに使用するICSの投与量について、明確な基準は確立されておらず、喫煙者ではICSに対する反応性が低下していること、重症COPDでは高用量ICSで肺炎の有害事象が有意に増加する報告が多いこと等を考慮しつつ、喘息要素の重症度に応じて、ICSの投与量を決定する。マクロライド系抗菌薬には好中球性炎症や気道過分泌を改善し、COPD増悪のリスクを減らす可能性、テオフィリン薬には喫煙によるステロイド抵抗性を改善する可能性、カルボシステイン等の去痰薬には

COPD増悪を抑制する可能性があることから、これらの薬剤の追加使用を検討してもよい⁷⁾。ロイコトリエン受容体拮抗薬、抗IgE (immunoglobulin E) 抗体であるオマリズマブ、抗IL (interleukin)-5抗体であるメポリズマブ等の重症喘息に対する治療薬が重喫煙歴を有するACOに対して有効性を示すエビデンスは十分とは言えず、今後の課題である。

2) 肥満

肥満そのものは加齢とともに増加するが、体脂肪率は69歳をピークとして、それ以上の高齢者ではむしろ低下傾向となる。肥満者では喘息有病率が高く、身体活動性低下や心血管死と関連し得る。肥満を有する喘息患者では、増加した肥満組織からの慢性炎症刺激が非好酸球性喘息の病態を招き、喘息重症化及び治療抵抗性と関連する。対策としては、体重の減量が重要であるが、高齢者では、栄養障害や筋肉量低下を招かないよう、必要な栄養素の補給及び適切な運動も並行して行う必要がある⁴⁾。

3) 胃食道逆流症 (GERD)

GERDそのものも加齢とともに増加し、下部食道括約筋を弛緩させる作用を有する種々の薬剤投与でも惹起される。喘息症状が胸腔内圧を上昇させ、GERDを引き起こすと同時に、食道粘膜の障害による知覚神経の過剰刺激や胃酸の気道への誤嚥が気道収縮を惹起する。GERD関連症状は喘息症状に類似し、高齢者喘息の62%が自覚症状を伴わない胃食道逆流を経験しているとされる⁴⁾。GERD症状の軽減のためには、プロトンポンプ阻害薬等の制酸薬が有効であるが、これらの薬剤のみで喘息コントロール状態が改善されるかどうかについては、未だ結論が出されていない。

4) 心疾患

心不全も喘息同様、運動時や夜間に症状を伴

うことから、問診や身体所見のみでは両者の鑑別が困難であることが多い。両者を鑑別する方法として、脳性ナトリウム利尿ペプチド（brain natriuretic peptide：BNP）値の測定が有用である。また、うっ血性心不全では、胸部X線検査での心拡大、肺うっ血像を認めることが多く、心エコー検査を用いて心機能低下を検出することも有用である⁵⁾。

5) 閉塞性睡眠時無呼吸症候群（OSAS）

高齢になるほど夜間の睡眠障害が多くなり、特に高齢者の20～30%で閉塞性睡眠時無呼吸症候群（obstructive sleep apnea syndrome：OSAS）を合併する。加齢に伴う上気道の構造変化（粘膜の緊張低下、脂肪増加、咽頭の延長等）により、上気道の閉塞が容易に生じる。OSAは喘息重症化と関連し、日中の傾眠、QOL低下のみならず、高血圧、脳血管障害、虚血性心疾患の危険性をも増加させる⁴⁾。

6) 白内障

白内障は加齢とともに増加する。白内障発症に対する喘息治療薬の影響としては、経口ステロイド薬（oral corticosteroids：OCS）投与のみならず、ICSとの関連も示唆されている⁴⁾。

7) 骨粗鬆症

骨粗鬆症も加齢とともに増加する。閉経前の女性における骨塩量の低下に対する喘息治療薬の影響としては、OCS投与のみならず、ICSとの関連も示唆されている。身体活動性の維持のほか、喘息治療で使用するステロイド量をなるべく低減しつつ、カルシウムやビタミンD製剤による治療及びビスホスホネート製剤の投与等で予防することが必要である⁴⁾。

8) 認知症

認知症患者では、喘息に特徴的な自覚症状を訴えることが乏しく、また、呼吸機能検査の手

技にも問題があることも多く、喘息の診断が困難となる。治療に対するアドヒアランスの低下及び吸入手技も問題となる。内服薬の服用及び吸入薬の使用の際には、介護者の介添えが有効である場合がある。認知症を有する高齢者喘息においても、介護者が吸入手技の一部を介助することで、ICSの導入が可能となる場合がある。高齢者では、理解不足や手技困難によってICSの効果が十分に得られていない場合もあるため、繰り返し吸入指導を行うことが必要である⁵⁾。

9) 脳神経疾患、運動器疾患

片麻痺、関節変形等により、内服薬の服用や吸入薬の使用が困難である場合は、介護者の介添えが有効である場合がある⁵⁾。

10) 併用薬による影響

多く的高齢者では、合併している疾患を念頭に置いて、治療を進める必要がある。他の治療薬によって喘息が悪化する場合があることにも留意する。主な薬剤としては、関節炎に対する非ステロイド性抗炎症薬（non-steroidal anti-inflammatory drugs：NSAIDs）投与、高血圧に対する β 遮断薬内服、緑内障に対する β 遮断薬点眼等がある。呼吸器症状に影響を与える薬剤の併用がないかを調べることも忘れてはならない⁵⁾。

3. 高齢者喘息における薬物治療の注意点

1) 吸入ステロイド薬（ICS）

高齢者喘息においても、気道の慢性炎症という病態は若年者と同様であるため、ICSが治療の第一選択薬である。吸入薬は全身性の副作用が少なく、併存症を複数有する高齢者に適しているが、吸入療法は家庭において単独で行うために自己流になりやすく、アドヒアランスを保つことも難しい。また、デバイスの種類も増えているため、薬剤を変更すると、混乱し誤操作に

表 高齢者喘息の主な併存症とその対策

併存症	喘息への影響	対策
喘息と COPD のオーバーラップ (ACO)	喘息コントロール状態が悪い、呼吸器症状が強い、呼吸機能が低い、増悪頻度が高い、QOL が低い、入院頻度が高く期間も長い、医療費が高額、予後が不良。	禁煙。新規症例は「ICS/LABA 配合剤」または「ICS+LABA 併用」で開始し、効果不十分例や既に治療例では「ICS/LABA 配合剤+LABA」または「LABA/LABA 配合剤+ICS」いずれかの組み合わせへステップアップ。
肥満 (Obesity)	喘息有病率が高い、喘息重症化及び治療抵抗性と関連、身体活動性が低下、心血管死と関連。	体重の減量。しかし過度の栄養障害や筋肉量低下に注意し、必要な栄養素の補給及び適切な運動も行う。
胃食道逆流症 (GERD)	GERD そのものが加齢と共に増加、GERD 病態が気道収縮を惹起すると共に、喘息症状が腹腔内圧上昇を介して GERD を惹起。	プロトンポンプ阻害薬等の制酸薬。
心疾患	臨床症状に共通点が多く、問診や身体所見のみでは両者の鑑別は困難、胸部 X 線写真、心エコー、BNP 等が有用。	高齢者に対する慢性心不全の管理・治療。
閉塞性睡眠時無呼吸症候 (OSA)	加齢と共に OSA 有病率が上昇、喘息重症化と関連。	適応例では CPAP 治療。
認知症	症状や検査値の信頼性が低く、診断が困難、服薬アドヒアランス低下、吸入手技習得困難で治療効果が不十分となる可能性。	内服薬の服用及び吸入薬の使用の際には、介護者の介添えが必要、吸入指導も繰り返し必要。
併用薬による影響	非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs)、 β 遮断薬等で喘息症状が増悪する場合がある。	喘息に影響を与える薬剤の併用に注意。

つながりやすい。初回の吸入指導で理解が得られても忘れてしまうケースもある。その対策として、吸入器の使用状況を定期的に確認し、繰り返し丁寧に指導することが重要である。十分な吸気流速が得られない等でドライパウダー吸入器 (dry powder inhaler : DPI) を上手く吸入できない場合には、加圧噴霧式定量吸入器 (pressurized metered-dose inhaler : pMDI) への変更を考慮し、投与する場合には吸気を同期する必要のないスパーサーを用いる。また、ブデソニド吸入懸濁液によるネブライザー吸入も選択肢として適切である。高用量にステップアップする前に吸入手技の見直しを行うことが重要である。副作用に関しては、高用量ICS (Fluticasone Propionate 800 μ g/日相当以上) の長期投与では全身性の副作用が発現する可能性がある。例えば、潜在していた骨粗鬆症の進行や糖代謝、エストロゲン値の変化、高血圧症、消化性潰瘍、免疫低下等を来しやすい。特に高齢者の女性では、骨塩量測定を行って骨粗鬆症の

進行や骨折等に注意する⁵⁾。

2) β_2 刺激薬

高齢者喘息の気管支拡張薬としては、短時間作用性 β_2 刺激薬 (short-acting β_2 agonist : SABA) と、LABAはともに若年者ほど効果的ではないものの、第一選択薬である。pMDIのデバイスを正確に吸入できない高齢者ではスパーサーの使用やネブライザー吸入により同等の効果が得られる。アドヒアランス及び末梢気道への到達度を考慮すると、貼付薬も有用性が高い。副作用に関しては、高齢者は若年者に比べて β_2 刺激薬による全身性副作用、特に心・循環器系の副作用が多くみられ、振戦、頻脈が現れやすいため、心疾患の合併症がある場合には、単回吸入のみとする。高齢者喘息においては、副作用の十分なモニタリングが必要である⁵⁾。

3) 抗コリン薬

ACO症例や β_2 刺激薬に反応性の乏しい症例に

は、LAMAの吸入が相対的に有効とされているため、両者を併用することが効果的である。ただし、前立腺肥大による排尿障害のある場合には尿閉に注意する。また、緑内障の合併にも注意が必要である。

4) テオフィリン薬

喘息治療におけるテオフィリン薬の役割として、 β_2 刺激薬等の他剤と併用することで、相乗効果により、呼吸機能の改善やQOLの向上が期待される。しかし、テオフィリン薬は、高齢者ではクリアランスの低下と併用薬との相互作用等により、血中濃度が上昇しやすくなるため、使用する場合は血中濃度5~15 $\mu\text{g/ml}$ を目標として、適切に管理する必要がある⁵⁾。

おわりに

高齢者は、加齢に伴い、複数の併存症を有する。加えて、喘息罹患期間が長くなるとともに、喘息と関連する疾患もさまざまな割合で合併してくる。全身性の併存症は、呼吸器症状の悪化、生活の質の低下ならびに喘息コントロール状態の悪化を招くことが知られている。高齢者喘息では、喘息死の減少率が鈍いことも問題であり、表にまとめるような高齢者喘息における併存症の存在を認識し、適切な対策を立てることが重要である。超高齢社会の到来とともに、高齢者の身体的・認知機能的・社会的特性を踏まえた吸入薬の選択、正しい吸入指導ならびにアドヒアランスの維持を重視した確実な喘息治療継続が一層重要性を増してきている。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：玉田 勉；講演料（アストラゼネカ）

文献

- 1) Ohta K, et al : Prevalence and impact of rhinitis in asthma. SACRA, a cross-sectional nation-wide study in Japan. Allergy 66 : 1287-1295, 2011.
- 2) GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention Updated 2018. The Global Strategy for Asthma Management and Prevention and the Global Strategy for the Diagnosis Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2018. <https://ginasthma.org/2018-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>
- 3) Boulet LP : Influence of comorbid conditions on asthma. Eur Respir J 33 : 897-906, 2009.
- 4) Gibson PG, et al : Asthma in older adults. Lancet 376 : 803-813, 2010.
- 5) 日本アレルギー学会喘息ガイドライン専門部会：喘息予防・管理ガイドライン2015. 2015.
- 6) 喘息とCOPDのオーバーラップ（Asthma and COPD Overlap : ACO）診断と治療の手引き作2018成委員会編：喘息とCOPDのオーバーラップ（Asthma and COPD Overlap : ACO）診断と治療の手引き2018. 2017.
- 7) 日本呼吸器学会COPDガイドライン第5版作成委員会編：COPD（慢性閉塞性肺疾患）診断と治療のためのガイドライン 第5版. 2018.
- 8) James AL, et al : Decline in lung function in the Busselton Health Study : the effects of asthma and cigarette smoking. Am J Respir Crit Care Med 171 : 109-114, 2005.
- 9) Tamada T, et al : Coexisting COPD in elderly asthma with fixed airflow limitation : Assessment by DLco %predicted and HRCT. J Asthma 54 : 606-615, 2017.