トピックス V. 安定期の喘息治療の実際

安定期の喘息治療の実際

要 旨

喘息の管理においては、気道炎症の原因となる危険因子を回避・除去し、薬物治療により、気道炎症及びそれに伴う気道過敏性を抑制し、十分な気管支拡張を達成することが重要である。薬物療法では、重症度に応じた治療ステップを選択し、そのなかで種々の薬剤を単独もしくは組み合わせて長期管理を行う。近年、生物学的製剤をはじめとする新規の薬剤及び治療法も開発されており、個々の患者に応じた最適な治療を行うことが重要となっている。

[日内会誌 108 : 1141~1148, 2019]

坂上 公太

高木 弘一

井上 博雅

Key words アレルゲン回避, 長期管理, 吸入ステロイド薬, 吸入指導, 吸入デバイス

はじめに

喘息の管理目標として、本邦の「喘息予防・管理ガイドライン2018」(日本アレルギー学会, 2018年)(以下, JGL2018)¹⁾では、症状のコントロール(発作や喘息症状がない状態を保つ)、将来のリスク回避の2点を挙げており(表1)、喘息治療においては、気道炎症を制御し、正常な呼吸機能を保つことで、呼吸機能の経年低下や喘息死、治療薬の副作用発現を抑制・回避し、患者が健常人と変わらない日常生活を送ることができることを目指す。喘息のコントロールには、アレルゲン回避を中心とする原因の除去及び吸入ステロイド薬(inhaled corticosteroid: ICS)を中心とした薬物療法が推奨され、状況に

応じて他の治療薬を組み合わせしていく。

本稿では、安定期の喘息治療における危険因子回避・除去の重要性及びICSを中心とした薬物治療について、喘息管理の国際指針GINA(Global Initiative for Asthma) [<https://ginasthma.org>]を参考に、JGL2018¹⁾に沿って概説する。

1. 喘息の危険因子と予防

喘息の危険因子には、短時間作用性 β_2 刺激薬(short-acting β_2 agonist: SABA)の頻回使用、ICSの不使用(誤った吸入方法やコンプライアンス不良も含む)、低肺機能、喫煙、アレルゲン曝露、大気汚染、食物アレルギー、ウイルス性上気道感染、精神的問題、社会経済的問題、副鼻

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科呼吸器内科学

Up-date of Asthma Management. Topics : V. Treatment of stable asthma.

Kouta Sakaue, Koichi Takagi and Hiromasa Inoue : Department of Pulmonary Medicine, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Kagoshima University, Japan.

表1 喘息の管理目標 (文献1より引用)

I. 症状のコントロール (発作や喘息症状がない状態を保つ)	①気道炎症を制御する*.
	②正常な呼吸機能を保つ (PEFが予測値の80%以上かつ日内変動が10%未満).
II. 将来のリスク回避	①呼吸機能の経年低下を抑制する.
	②喘息死を回避する.
	③治療薬の副作用発現を回避する.

* : 可能な限り呼気中一酸化窒素濃度 (FeNO) 測定や喀痰好酸球検査で気道炎症を評価する.

腔炎や肥満の合併ならびに血中・喀痰中の好酸球数の増加等がある. 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, これらの危険因子の回避・除去に努めることも重要である.

多くの喘息患者は, 吸入アレルゲンに感作されており, 吸入アレルゲンへの曝露が気道の慢性炎症の誘導に関与している. アレルゲンとしては, 家塵中のダニ抗原が最も重要であり, 内在するプロテアーゼ活性が, Toll様受容体 (Toll-like receptor : TLR) やプロテアーゼ活性化型受容体 (protease-activated receptor : PAR) を介した刺激により, thymic stromal lymphopoietin (TSLP) を誘導する. 環境中のダニ抗原の除去については, 例えば, 高密度繊維を用いた寝具の使用等による室内環境整備の有効性を示す報告がある一方, これらの効果に否定的な報告も多い. この理由として, 介入の程度や対象地域におけるダニ抗原とそれ以外の危険因子の関与の度合いが一定でないことが考えられる. また, ダニ舌下免疫療法の喘息に対する効果も未だ確立されていない. 従って, ダニ抗原単独の除去のみならず, 他の増悪因子も含めた包括的対策が必要とされる.

タバコの煙には4,500種類以上の化合物が含まれており, 喫煙は気道上皮細胞からのTSLP発生を誘導し, 血清総IgE (immunoglobulin E) 値を上昇させると同時に, 好酸球性気道炎症を持続させ, 喘息患者の呼吸機能や症状を悪化させることが示されている. また, 喫煙はICSの効果を減弱させ, テオフィリンのクリアランスを上

昇させる. 妊娠中の喫煙は, 喫煙量依存的に喘息発症リスクを増加させることや, 家族が喫煙者である喘息児で投薬の必要性が高くなることが報告されており, 両親・家族の禁煙が推奨される.

大気汚染の原因となる浮遊粒子状物質のうち, 粒子径が2.5 μm 以下のものはPM2.5と呼ばれ, それらは細気管支まで到達し, 喘息増悪因子であることが報告されている. 出生コホートのメタ解析では, 自動車由来のPM2.5への曝露は喘息のリスクになることが報告されており, 粉塵の飛散や自動車・工場からの排気物質濃度が高い場合には, 屋内にとどまる等の工夫が望まれる.

患者の治療アドヒアランス不良は, 喘息コントロールが不良となる危険因子であり, 患者の治療アドヒアランスを向上させるため, 医療関係者と患者が信頼関係を築く必要がある. 患者に対し, 喘息は常に治療を必要とする疾患であることや喘息治療薬が安全であることを説明し, 患者が治療による症状の改善を実感できるようにすることが, 喘息治療において重要である. また, アレルギー性鼻炎, 肥満, 胃食道逆流症 (gastroesophageal reflux disease : GERD) ならびに慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease : COPD) 等の合併疾患の管理や, 冬季のインフルエンザワクチン接種等の呼吸器感染対策も積極的に行う.

表2 喘息治療ステップ (文献1より引用・改変)

		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	ICS (低用量)	ICS (低～中用量)	ICS (中～高用量)	ICS (高用量)
		上記が使用できない場合、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
	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) LAMA LTRA テオフィリン徐放製剤	LABA (配合剤使用可) LAMA LTRA テオフィリン徐放製剤	LABA (配合剤使用可) LAMA LTRA テオフィリン徐放製剤 抗IgE抗体 抗IL-5抗体 抗IL-5R α 抗体 経口ステロイド薬 気管支熱形成術
発作治療		SABA	SABA*2	SABA*2	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：短時間作用性吸入 β_2 刺激薬，抗IL-5R α 抗体：抗IL-5受容体 α 鎖抗体*1：抗アレルギー薬とは次を指す。メチルグルチン遊離抑制薬，ヒスタミンH₁受容体拮抗薬，トロンボキサンA₂阻害薬，Th2サイトカイン阻害薬

*2：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は同剤を発作治療薬にも用いることができる。

表3 未治療患者の症状と目安となる治療ステップ (文献1より引用)

	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
対象症状	(軽症間欠型相当) ・症状が週1回未満 ・症状は軽度で短い ・夜間症状は月に2回未満	(軽症持続型相当) ・症状が週1回以上、しかし毎日ではない ・月1回以上日常生活や睡眠が妨げられる ・夜間症状は月2回以上	(中等症持続型相当) ・症状が毎日ある ・SABAがほぼ毎日必要 ・週1回以上日常生活や睡眠が妨げられる ・夜間症状が週1回以上	(重症持続型相当) ・治療下でもしばしば増悪 ・症状が毎日ある ・日常生活が制限される ・夜間症状がしばしば

SABA：短時間作用性吸入 β_2 刺激薬

2. 重症ステップに応じた薬物治療

喘息治療薬は、コントロール良好な状態を目指して継続的に毎日使用する「長期管理薬」及び喘息の症状がある場合や発作が起きた場合に用いる「発作治療薬」に分けられる。

喘息治療は、その強度から4つのステップに分けられ(表2)、受診時の症状と治療状況を総合的に評価し、どのステップが適切であるかを決定する。受診時に喘息に対して未治療の患者であれば、表3のように、症状を目安として治療ステップを決定する。喘息のコントロール状

態は表4に示した基準で判断し、薬物療法及び非薬物療法を調整してコントロール良好な状態を目指す。

喘息の重症度は、症状や増悪のコントロールに必要な薬物の投与レベルから後方視的に評価する²⁾。長期管理薬の投与開始から数カ月経過後、適宜、治療のステップダウンを試み、患者に有効な投与内容のレベルを見出すことで重症度が評価できる。

全ての喘息治療のステップにおいて、長期管理中に急性増悪(発作)を来した場合には、原則としてSABAの頓用で対処する。

表4 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	
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}

FEV₁: 1秒量, PEF: ピークフロー値

*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。

治療ステップ2及び3で、ブデゾニド/ホルモテロール配合剤 (budesonide/formoterol: BUD/FM, シムビコートタービュヘイラー®) を使用している場合には、同剤を発作治療にも用いることができる (single inhaler maintenance and reliever therapy: SMART療法)³⁾。すなわち、長期管理と発作治療を合計した1日のBUD/FM最高量は通常8吸入までとするが、一時的に1日合計12吸入 (3日間が目安) まで増量可能である。ただし、1日8吸入を超える場合には、速やかに医療機関を受診するよう説明する。

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、長期管理薬は必要としない選択もある。しかし、SABA頓用のみで長期管理薬を用いない喘息治療の安全性についてはエビデンスが不十分であり、1秒量 (forced expiratory volume in 1 second: FEV₁) が自己最良値または予測値の80%未満、過去12カ月に増悪があった等、増悪の危険因子がある場合には、ごく稀な軽い喘息症状であっても長期管理薬投与の適応となる。

症状が月1回以上の患者に対する長期管理薬として、ICS低用量が推奨される⁴⁾。ICSによる治

療は喘息症状を軽減し、呼吸機能を高め、QOL (quality of life) を改善させ、増悪及び喘息関連の入院、または死亡のリスクを低減させる。吸入が不可能な場合や吸入による副作用が出る場合には、ロイコトリエン受容体拮抗薬 (leukotriene receptor antagonist: LTRA) やテオフィリン徐放製剤の投与で代替してもよい。LTRAは気管支拡張作用と気道炎症抑制作用を有し、アレルギー性鼻炎合併例や非ステロイド性抗炎症薬 (non-steroidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs) 過敏喘息の長期管理に有用である。テオフィリン徐放製剤は、気管支拡張作用及び抗炎症作用等を有しているが、抗炎症効果はICSの方が優れ、気管支拡張作用は β_2 刺激薬の方が優れている。テオフィリン徐放製剤の副作用には、悪心、嘔吐等の消化器症状、動悸ならびに頻脈等があり、血中濃度モニタリングが重要となる。

最近の大規模臨床研究では、治療ステップ1相当の喘息患者に対し、長期管理薬にICS、発作治療薬にSABAを使用した通常治療群と、長期管理薬を用いず喘息症状や発作が起きた場合にBUD/FMを使用した群とを比較し、喘息のコントロールは通常治療群で良好であったが、喘息増悪は通常治療群とBUD/FM頓用のみの群とで同等であったことが報告された^{5,6)}。今後、軽症

の喘息に関しては、長期管理薬を用いないBUD/FM頓用のみによる治療も検討されていくと考えられるが、本邦では、現時点で保険適用上の問題がある。

2) 治療ステップ2

長期管理薬として、ICS低用量と長時間作用性 β_2 刺激薬 (long-acting β_2 agonist : LABA) 併用が推奨され⁷⁾、ICS/LABA配合剤は、ICS単剤に比べて症状や呼吸機能をより速やかに改善させる⁸⁾。低用量ICS/LABA配合剤の代わりにICS中用量単剤、またはLABAの代わりに長時間作用性抗コリン薬 (long-acting muscarinic antagonist : LAMA)、LTRA⁹⁾あるいはテオフィリン徐放製剤のいずれかを用いてもよい。LAMAは、気道平滑筋のムスカリン M_3 受容体に作用し、呼吸機能改善の効果をもたらす。主にCOPD治療に用いられてきたこのLAMAのなかで、喘息に対しては、チオトロピウム臭化物水和物ソフトミストインヘラー (スピリーバ[®]レスピマット[®]) のみ使用が承認されている。低～中用量のICSで喘息症状が残る患者へのLAMAの上乗せ効果に関しては、LABAと同等の効果が報告されている。一方、LTRAやテオフィリン徐放製剤のICSへの上乗せ効果は、LABAと比較してやや劣る。

3) 治療ステップ3

長期管理薬として、中～高用量のICSとLABAの併用が推奨される。これでコントロール不十分であれば、LAMA、LTRAならびにテオフィリン徐放製剤のいずれかを併用する。LAMAは、高用量のICS及びLABAの治療で喘息症状が残る喘息患者に対して併用することで、呼吸機能の改善や増悪予防の効果が示されている¹⁰⁾。

4) 治療ステップ4

長期管理薬として、高用量のICSとLABAの併用に加えて、LAMAやLTRA、テオフィリン徐放製剤の複数を併用する。これらの薬剤を可能な

限り投与したうえでも喘息コントロールが困難な難治症例では、経口ステロイド薬及び生物学的製剤 (抗IgE抗体、抗IL-5 (interleukin-5) 抗体ならびに抗IL-5 α 抗体) の使用や気管支熱形成術 (bronchial thermoplasty : BT) の施行を検討する。経口ステロイド薬は短期間の間欠的投与を原則とし、可能な限り連用を回避する。具体的には、プレドニゾロン0.5 mg/kg前後または同等量を短期間 (通常1週間以内) 投与するが、コントロール不十分で連用が必要な場合は、経口ステロイド薬を用いて維持量が最少量 (プレドニゾロン5 mg程度) になるよう、1日1回ないし隔日に投与する。経口ステロイド薬の減量が困難な場合は、生物学的製剤やBTによる治療を検討する。生物学的製剤及びBTの詳細については、別稿で詳述する。

国際指針GINAでは、重症喘息のポケットガイドを公開しており、ダウンロードできる [<https://ginasthma.org/difficult-to-treat-and-severe-asthma-guide/>]。

5) 治療の実際

未治療患者は、表3のとおり、症状を目安にして重症度を判定し、治療ステップを選択する。喘息症状を重症度判定の基本とするが、呼吸機能検査は重症度の客観的把握において重要であり、施行可能であれば積極的に行うべきである。既に長期管理薬が用いられている場合には、現在の治療ステップ下でなお認められる症状から重症度を判定し、適切な治療ステップを選択する。治療ステップ3以上の治療でコントロールできない場合には、専門医に紹介する必要がある (図)。

治療開始後1カ月以内に、症状、発作治療薬の使用頻度、活動制限、呼吸機能ならびに増悪頻度等からコントロール状態を評価する。現在の治療ステップ下でのコントロール状態が良好でなければ、喘息症状が毎週でない場合は同一治療ステップでの治療強化、喘息症状が毎週あ

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。

☒ 喘息長期管理の進め方 (文献1より引用)

るいは毎日である場合は治療ステップの1段階あるいは2段階のステップアップという内容で治療方針を検討する。なお、ステップアップする際は、吸入手技と服薬アドヒアランスについて再度確認することが重要である。喘息のコントロールが良好な状態が3～6カ月持続されたら、治療のステップダウンを試みる。

3. 吸入指導と吸入デバイスの選択

吸入薬は正しく吸入されてはじめて効果を発揮する。従って、吸入指導は全ての喘息患者で行う必要があり、JGL2018¹⁾にも吸入指導の手順や重要性が挙げられている。吸入薬の吸入方法が動画で視聴できるWebサイト 吸入療法サポートチャンネル「吸ちゃん」(<http://9-chan.net/medical/>)もある。特に、喘息のコントロー

ル不良例に対しては、吸入手技や吸入デバイスの見直しが必要となる。

現在使用されているICSのデバイスには、大きく分けて、粉末を吸入する「ドライパウダー定量吸入器」(dry powder inhaler: DPI) 及びエアゾールを吸入する「加圧噴霧式定量吸入器」(pressurized metered-dose inhaler: pMDI) がある (表5)。

DPI製剤の特徴として、吸入に噴霧との同期やスパーサーの使用を必要としない点があるが、薬剤が肺内に到達するために、ある程度の吸気流速が必要である。一方、pMDI製剤では、吸入と噴霧の同期が難しいが、十分な吸気流量が得られにくい高齢者でも薬剤が肺内に到達しやすい。また、スパーサーを用いることで、小児や高齢者でも容易に使用することができる。個々の吸入薬の特徴として、BUD/FM配合剤は

表5 吸入ステロイド薬の種類（含む配合剤）と投与用量の目安（文献1より引用・改変）

	pMDI（加圧式定量吸入器）	DPI（ドライパウダー定量吸入器）
BDP （ベクロメタゾンプロピオン酸エステル）	BDP-HFA （キュパール®エアゾール）	なし
FP （フルチカゾンプロピオン酸エステル）	FP-HFA （フルタイド®エアゾール）	FP-DPI （フルタイド®ディスカス®, フルタイド®ロタディスク®）
FPとSM（サルメテロールキシナホ酸塩）と の配合剤	FP/SM-HFA （アドエア®エアゾール）	FP/SM DPI （アドエア®ディスカス®）
FPとFM（ホルモテロールフマル酸塩水和 物）との配合剤	FP/FM-HFA （フルティフォーム®エアゾール）	なし
BUD（ブデソニド）*	なし	BUD-DPI （パルミコート®タービュヘイラー®）
BUDとFM（ホルモテロールフマル酸塩水和 物）との配合剤	なし	BUD/FM （シムビコート®タービュヘイラー®）
CIC（シクレソニド）	CIC-HFA （オルベスコ®インヘラー）	なし
MF （モメタゾンフランカルボン酸エステル）	なし	MF-DPI （アズマネックス®ツイストヘラー®）
FF （フルチカゾンフランカルボン酸エステル）	なし	FF-DPI （アニュイティ®エリプタ®）
FFとVI（ビランテロールトリフェニル酢酸 塩）との配合剤	なし	FF/VI （レルベア®エリプタ®）

*：BUDには吸入懸濁液（BIS）がある。

薬剤名	低用量	中用量	高用量
BDP-HFA, FP-HFA, CIC-HFA, FP-DPI, MF-DPI	100～200 μ g/日	400 μ g/日	800 μ g/日
BUD-DPI	200～400 μ g/日	800 μ g/日	1,600 μ g/日
FF-DPI	100 μ g/日	100 μ g/日または200 μ g/日	200 μ g/日

増悪時にSABAの代わりに追加吸入すること（SMART療法）で症状が安定し、増悪頻度が減少することや、FF（fluticasone furoate）及びFF/VI（vilanterol trifenate）配合剤は1日1回吸入のため、高いアドヒアランスが期待できること等がある。各デバイスの特徴を踏まえ、患者毎に適切な吸入薬を選択することが重要である。

おわりに

喘息診療においては、気道炎症の原因となる危険因子を回避・除去し、薬物治療として重症度に応じた治療ステップを選択し、そのなかで

種々の薬剤を単独もしくは組み合わせて長期管理を行う。薬物治療の中心はICSであり、吸入手技の不良は喘息コントロールの不良や増悪リスクとなるため、吸入手技の指導（点検，再指導による修正ならびに確認）や患者毎に適切な吸入デバイスを選択することが重要である。

著者のCOI（conflicts of interest）開示：井上博雅；講演料（アストラゼネカ，杏林製薬，グラクソ・スミスクライン，中外製薬，ノバルティス ファーマ，ベーリンガーインゲルハイム），研究費・助成金（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），寄附金（MSD，小野薬品工業，グラクソ・スミスクライン，新日本科学，大鵬薬品工業，田辺三菱製薬，中外製薬，ノバルティス ファーマ，ファイザー，ベーリンガーインゲルハイム）

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2018. 協和企画, 東京, 2018.
- 2) Taylor DR, et al : A new perspective on concepts of asthma severity and control. *Eur Respir J* 32 : 545–554, 2008.
- 3) O'Byrne PM, et al : Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 171 : 129–136, 2005.
- 4) Pauwels RA, et al : Early intervention with budesonide in mild persistent asthma : a randomised, double-blind trial. *Lancet* 361 : 1071–1076, 2003.
- 5) O'Byrne PM, et al : Inhaled combined budesonide-formoterol as needed in mild asthma. *N Engl J Med* 378 : 1865–1876, 2018.
- 6) Bateman ED, et al : As-needed budesonide-formoterol versus maintenance budesonide in mild asthma. *N Engl J Med* 378 : 1877–1887, 2018.
- 7) Lemanske RF Jr, et al : Inhaled corticosteroid reduction and elimination in patients with persistent asthma receiving salmeterol : a randomized controlled trial. *JAMA* 285 : 2594–2603, 2001.
- 8) Bateman ED, et al : Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control Study. *Am J Respir Crit Care Med* 170 : 836–844, 2004.
- 9) Nelson HS, et al : Fluticasone propionate/salmeterol combination provides more effective asthma control than low-dose inhaled corticosteroid plus montelukast. *J Allergy Clin Immunol* 106 : 1088–1095, 2000.
- 10) Kerstjens HA, et al : Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med* 367 : 1198–1207, 2012.