

4. 治療

診断がつけば、JGL2006 に沿った治療を実行する。

a) 概要

i) 長期管理

喘息は、発作につながる可逆性の気道閉塞と気道過敏性ととも慢性の気道炎症とその結果引き起こされる気道傷害から成り立つ疾患である。したがって、治療する場合には、発作あるいは喘息症状だけではなく、背景にある気道炎症も標的として考え治療を組み立てることが、発作を起こさないことにつながる。すなわち、JGL2006 を規範として、まず患者毎に喘息の重症度を判定し(表4 と表5)、症状に対する治療と炎症を抑え症状を予防する治療(長期管理)の両面から、適切な薬物治療を実行することが基本となる(表6)。

症状の治療には即効性の気管支拡張薬、長期管理としては、吸入ステロイド薬を基本薬として継続し、必要に応じて他の薬剤を併用して無症状の状態を維持するのである。喘息の治療を担当する医師側には、JGL2006 に沿った治療を喘息の病態を理解した上で実行することが望まれる。患者側には、薬剤の服用を遵守し(アドヒアランスを堅持し)、喘息の原因への曝露を回避することが要求される。良い生活環境にはフローリング、週3回以上の掃除、寝具の衛生管理が重要とされている。

表4 未治療での喘息重症度の分類 (成人)

重症度 ¹⁾		ステップ1 軽症間欠型	ステップ2 軽症持続型	ステップ3 中等症持続型	ステップ4 重症持続型
喘息 症状の 特徴	頻度	週1回未満	週1回以上だが 毎日ではない	毎日	毎日
	強度	症状は 軽度で短い	月1回以上日常生活 や睡眠が妨げられる	週1回以上日常生活 や睡眠が妨げられる	日常生活に制限
				短時間作用性吸入 β ₂ 刺激薬頓用が ほとんど毎日必要	治療下でも しばしば増悪
	夜間症状	月に2回未満	月2回以上	週1回以上	しばしば
PEF FEV _{1.0} ²⁾	%FEV _{1.0} , %PEF	80%以上	80%以上	60%以上80%未満	60%未満
	変動	20%未満	20~30%	30%を超える	30%を超える

1) いずれか1つが認められればそのステップと判断する。

2) 症状からの判断は重症例や長期罹患例で重症度を過小評価する場合がある。呼吸機能は気道閉塞の程度を客観的に示し、その変動は気道過敏性と関連する。 $\%FEV_{1.0} = (FEV_{1.0} \text{測定値} / FEV_{1.0} \text{予測値}) \times 100$, $\%PEF = (PEF \text{測定値} / PEF \text{予測値または自己最良値}) \times 100$

表5 現在の治療を考慮した喘息重症度

現在の治療における患者の症状	現在の治療ステップ			
	ステップ1	ステップ2	ステップ3	ステップ4
ステップ1：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1～2回	軽症間欠型	軽症持続型	中等症持続型	重症持続型
ステップ2：軽症持続型相当 ●症状は週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 ●夜間症状が月2回以上	軽症持続型	中等症持続型	重症持続型	重症持続型
ステップ3：中等症持続型相当 ●症状が毎日ある ●短時間作用性吸入 β_2 刺激薬がほとんど毎日必要 ●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	中等症持続型	重症持続型	重症持続型	重症持続型
ステップ4：重症持続型相当 ●治療下でもしばしば増悪 ●症状が毎日 ●日常生活に制限 ●しばしば夜間症状	重症持続型	重症持続型	重症持続型	最重症持続型

表6 JGL2006: 成人喘息の長期管理

	ステップ1	ステップ2	ステップ3	ステップ4
長期管理薬 ●：適用 ○：考慮	○喘息症状がやや多いとき（たとえば月に1～2回）、血中・喀痰中に好酸球増加のあるときは下記のいずれか1剤の投与を考慮 ・吸入ステロイド薬（低用量） ・テオフィリン徐放製剤 ・ロイコトリエン受容体拮抗薬 ・DSCG ・抗アレルギー薬 ¹	●吸入ステロイド薬（低用量）適用 ●上記で不十分な場合は、下記のいずれか1剤を併用 ¹ ・テオフィリン徐放製剤 ・ロイコトリエン受容体拮抗薬 ・長時間作用性 β_2 刺激薬（吸入/貼付/経口） ○DSCGや抗アレルギー薬の併用可	●吸入ステロイド薬（中用量）適用 ●下記のいずれか1剤、あるいは複数併用 ¹ ・テオフィリン徐放製剤 ・ロイコトリエン受容体拮抗薬 ・長時間作用性 β_2 刺激薬（吸入/貼付/経口） ○Th2サイトカイン阻害薬の併用可	●吸入ステロイド薬（高用量）適用 ●下記の複数併用 ¹ ・テオフィリン徐放製剤 ・ロイコトリエン受容体拮抗薬 ・長時間作用性 β_2 刺激薬（吸入/貼付/経口） ○Th2サイトカイン阻害薬の併用可 ●上記のすべてでも管理不良の場合 ・経口ステロイド薬の追加 ¹
発作時	短時間作用性吸入 β_2 刺激薬 ¹	短時間作用性吸入 β_2 刺激薬 ¹	短時間作用性吸入 β_2 刺激薬 ¹	短時間作用性吸入 β_2 刺激薬 ¹

ステップアップ：現行の治療でコントロールできないときは次のステップに進む。
 ステップダウン：治療の目標が達成されたら、少なくとも3ヵ月以上の安定を確認してから治療内容を減らしてもよい。以後もコントロール維持に必要な治療は続ける。

ii) 発作への対応

長期管理を実行していても、発作が出現することもあり、発作に対する適切な対応も長期管理とともに非常に重要である。とくに喘息死をゼロにするためには、長期管理による予防効果だけではなく、死亡の直接の原因である発作に対して、適切に対応することが必須である。

発作は、時と場所を選ばず出現するので、患者自身での対応を指導することが必要である。とくに医療機関を受診しなければならないと判断する基準を明らかにして指導することが重要である。JGL2006では、表7のように発作強度を分類しており、発作のために横になれない状態(中等度の発作)であれば医療機関を受診することを推奨している。とくに発作が重症化した経験のある患者、アドヒアランスの悪い患者では、担当医がCSの経口薬(例えばプレドニン)を渡しておき、30mgを目安に家庭で内服して受診するよう指導することも推奨されている。基本的には、通常の発作に対する家庭での治療をしても発作が収まらないときは、医療機関を受診し、もっと積極的で有効性の高い治療を施行しなければならないという認識を患者に持たせるよう指導する。

「発作に対する家庭での対応は、まず発作の強さを判定することから始まります。苦しくても横になれれば軽度の発作で、主治医の処方した吸入 β 2刺激薬の吸入あるいは経口の発作止めを頓服して下さい。目安として、吸入は1時間で15~20分毎に動悸を感じない限り継続、経口薬は30分後に1回追加可能です。それでも収まらないときや明らかに悪化するときは1時間にこだわらず、受診することをお勧めします。また苦しくて横になれない中等度や話が困難な高度の発作では、ただちに気管支拡張薬を服用して受診して下さい。中等度でも気管内挿管歴や入院歴がある場合、高用量吸入ステロイド薬や経口ステロイド薬を継続投与されている場合には、家庭で経口ステロイド薬を主治医の指示に従い内服し、直ぐに受診して下さい。」という内容の話をして指導することになる。このような内容を口頭で指導するだけでなく、記載した行動計画表(アクションプラン)を作成し手渡すことも、JGL2006の家庭での対応を実行するうえで必要である。

患者の受診後、その予後を左右する上で重要なのが医療機関での対応である(表8)。とくに中等度よりも重症の高度(話すのが困難で動けない)や重篤・エマージェンシー(意識障害、呼吸停止)に相当する場合は、救急隊、入院設備のある病院あるいは院内での救命救急部との連携が必要となる。そして適切な治療の実行には、各患者の平素の治療内容、発作時に施行する治療内容や治療に当たっての注意点を記した診療カード(ぜん息カード、図9、10頁)の作成が有用であると考えられる。カードに含まれる内容としては、処方されている治療薬、推奨される発作時の対応に加えて、喘息の発症時期、治療歴、入院歴、アスピリン喘息の有無、薬剤アレルギーの有無などである。

表7 喘息症状・発作強度の分類 (成人)

発作強度 ¹⁾	呼吸困難	動作	検査値 ³⁾			
			%PEF	SpO ₂	PaO ₂	Paco ₂
喘鳴/ 胸苦しい	急ぐと苦しい 動くと苦しい	ほぼ普通	80%超	96%以上	正常	45mmHg 未満
軽度 (小発作)	苦しいが 横になれる	やや困難				
中等度 (中発作)	苦しくて 横になれない	かなり困難 かろうじて歩ける	60~80%	91~95%	60mmHg 超	45mmHg 未満
高度 (大発作)	苦しくて 動けない	歩行不能 会話困難	60%未満	90%以下	60mmHg 以下	45mmHg 以上
重篤 ²⁾	呼吸減弱 チアノーゼ 呼吸停止	会話不能 体動不能 錯乱, 意識障害, 失禁	測定不能	90%以下	60mmHg 以下	45mmHg 以上

- 1) 発作強度は主に呼吸困難の程度で判定し、他の項目は参考事項とする。異なった発作強度の症状が混在するときは発作強度の重い方をとる。
- 2) 高度よりさらに症状が強いもの、すなわち、呼吸の減弱あるいは停止、あるいは会話不能、意識障害、失禁などを伴うものは重篤と位置づけられ、エマージェンシーとしての対処を要する。
- 3) 気管支拡張薬投与後の測定値を参考とする。

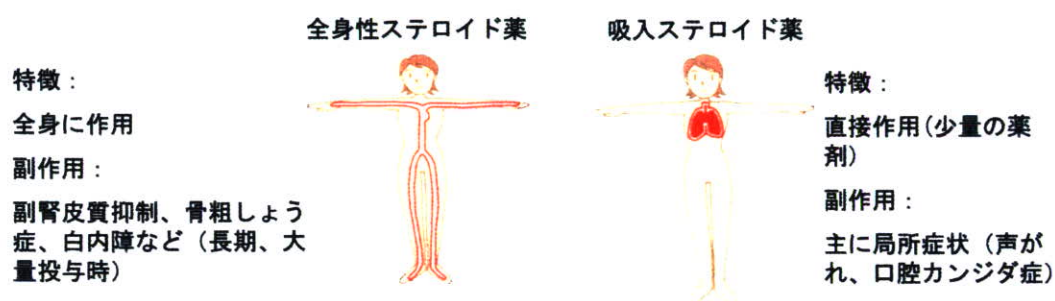
表8 喘息発作の強度に対応した管理法 (成人)

治療		自宅治療可, 救急外来入院, ICU管理 ³⁾
β_2 刺激薬吸入, 頓用 ⁴⁾ テオフィリン薬頓用	喘鳴/ 胸苦しい	自宅治療可
β_2 刺激薬吸入, 頓用 ⁴⁾ テオフィリン薬頓用	軽度(小発作)	自宅治療可
β_2 刺激薬ネブライザー吸入反復 ⁵⁾ エピネフリン皮下注(ボスミン [®]) ⁶⁾ アミノフィリン点滴静注 ⁷⁾ ステロイド薬点滴静注 ⁸⁾ 酸素 ⁹⁾ 抗コリン薬吸入考慮	中等度(中発作)	救急外来 ・ 1時間で症状が改善すれば帰宅 ・ 2~4時間で反応不十分 ・ 1~2時間で反応なし 入院治療→高度喘息症状治療へ
エピネフリン皮下注(ボスミン [®]) ⁶⁾ アミノフィリン持続点滴 ¹⁰⁾ ステロイド薬点滴静注反復 ⁸⁾ 酸素 ¹¹⁾ β_2 刺激薬ネブライザー吸入反復 ⁵⁾	高度(大発作)	救急外来 1時間以内に反応なければ入院治療 悪化すれば重篤症状の治療へ
上記治療継続 症状, 呼吸機能悪化で挿管 ³⁾ 酸素吸入にもかかわらずPaO ₂ 50mmHg以下および/または意識障害を 伴う急激なPaco ₂ の上昇 人工呼吸 ³⁾ 気管支洗浄 全身麻酔(イソフルラン・セボフルラン・エンフルランなどによる)を考慮	重篤	直ちに入院, ICU管理 ³⁾

b) 吸入ステロイド薬の安全性

我が国では、副腎皮質ステロイド薬(CS)は怖い薬として位置付けられ、吸入薬についてもこれまでの恐怖感が、医師と患者の両方に根強く残っている。すなわち、CSは、まず経口薬や注射薬が種々の疾患で使用され、いろいろな副作用が出現することから良く効く反面怖い薬と言う認識が定着してしまっている。喘息の治療で使用される吸入ステロイド薬(ICS)は、CSの中では最後に登場した剤型であるが、すでに20年以上にわたり喘息の治療に用いられ、その効果と安全性から喘息の治療に革命を起こしたと言っても過言ではない(図11)。

図11 吸入ステロイド薬について



局所抗炎症作用が強力。常用量では副腎機能の副作用はほとんど見られない。吸入薬のステロイド用量は、経口薬に比較して1/1000である。肝臓において初回通過で90%が代謝される。局所副作用としては、嚔声、咽頭の異常感、口腔のカンジダ症などがあるがうがいによって多くの場合が防げる。小児の発育においても、長期の追跡結果では健常な子どもの発育(身長)と差がない。

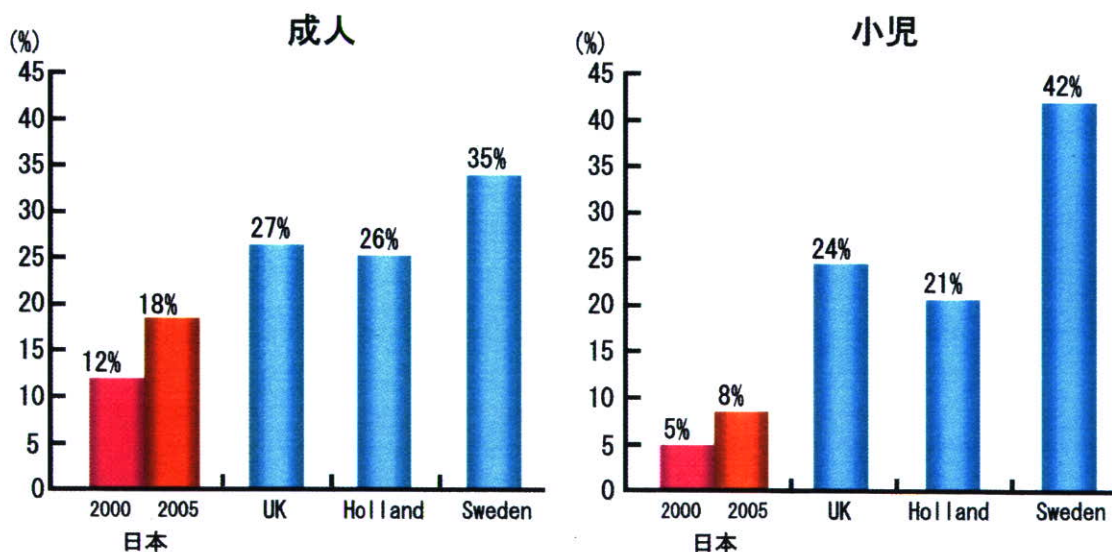
喘息は、気道の炎症を特徴とする慢性疾患であり、ICSを長期に投与することが治療の基本となる疾患である。副作用についてもしっかり研究され、ICSの常用量では、CSの全身投与で見られる副腎機能の抑制、骨粗鬆症、糖尿病、消化性潰瘍、免疫不全、異常脂肪沈着などはみられず、また懸念された小児の成長障害、胎児の奇形の発生、気道上皮細胞への悪影響などもみられていない。JGL2006で推奨されている常用量である限り、咽頭のカンジダ症や嚔声が一般的な副作用で、重篤なものはみられていない。

c) 課題

i) 喘息の臨床に関する実態

我が国での喘息の実態調査として、国際的に共通の質問表を用いた電話による疫学調査が、2000年(AIRJ2000)と2005年(AIRJ2005)に実施された。その結果によると、成人におけるICSの使用頻度は、2000年は12%、2005年は18%で、これは2000年の英国(27%)、オランダ(26%)、スウェーデン(35%)と比べていずれも低値であった(図12)。すなわち、ICSを第一選択薬として推奨している喘息治療のガイドラインが十分に実行されていないことを示唆する結果であった。また小児では一層低頻度であることも示された。

図12 吸入ステロイド薬の使用頻度

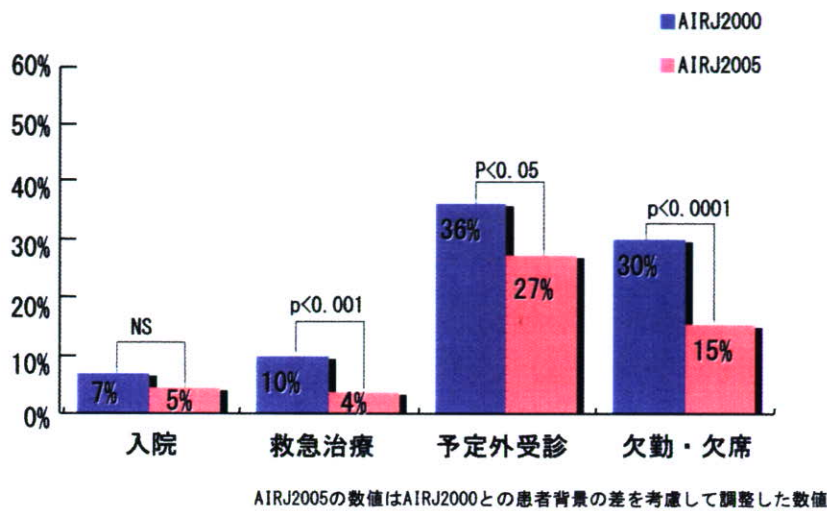


足立 満ほか：アレルギー 2002;51:411-420 (一部改変)

さらに注目されることは、ICSの使用頻度が2000年から2005年にかけて6%増加した結果、救急治療、予定外受診、欠勤・欠席の経験率が有意に減少し(図13)、吸入ステロイドを用いることの臨床効果を表しており、JGL2006に沿ったICSによる長期管理の有効性を強く支持している。

また、AIRJ2000の結果から、患者の自己管理を評価する上で重視されているピークフローメーターの使用が、理想とは程遠く、週1回以上使用している成人患者がわずか6%に過ぎないことが明らかとなった(図8、9頁)。すなわち、喘息の状態を客観的に評価するために、より簡便な方法を考えることの必要性が示された。

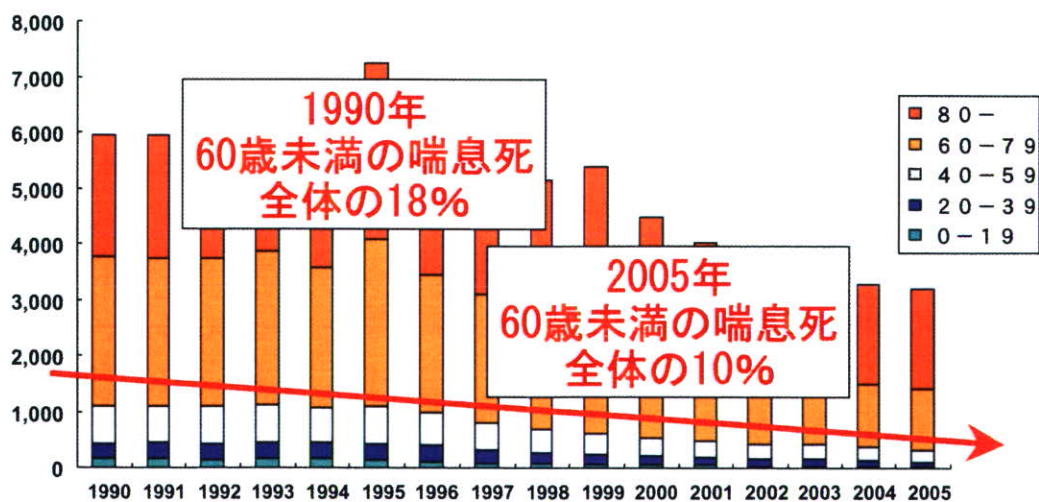
図13 最近1年間の入院、救急治療、予定外受診、欠勤・欠席の経験率



ii) 高齢者への対応

喘息死の年齢分布を見ると喘息死の90%以上が60歳以上であることが明らかとなっている(図14)。

図14 年齢別喘息死数の推移



この事実から、JGL2006 を実行するにあたり高齢者への対応をとくに意識することが必要である。高齢者では、喫煙者であれば COPD を合併していることが稀ではない。そして COPD の合併例では、COPD に対する治療も考慮する。

禁煙は喘息では ICS の効果が喫煙により抑制されることを阻止するが、COPD では治療においてさらに重要であり、これまでのところ疾患の進行を抑制する唯一の方法といっても過言ではない。したがって禁煙の実行が一層重要となる。

薬物療法では、抗コリン薬を含む複数の気管支拡張薬の使用が COPD の閉塞性換気障害に有効である。発作時には表 3 の鑑別すべき診断により注意を払い、また喘息に加えてこれらの疾患を併発している可能性もあることを忘れずに対応することが必要となる。さらに、薬剤の代謝も加齢や併用薬により変化するので、その点についても注意が必要である。

喘息死ゼロ作戦においては、いかに高齢者の喘息への対応を適切に行なえるようにするかが重要な課題として位置付けられると考えられる。

iii) JGL2006 の普及と実行に関する方策

JGL2006 の普及を妨げることとして、ガイドラインが複雑すぎるものが挙げられている。表 2～8 にまとめられた内容を完全に記憶して日常の臨床で実行するのは、非専門医に限らずたとえ専門医であっても困難であると考えられる。また ICS を基本薬として用いる長期管理を実行するには、まず喘息の病態に長期管理を必要とする気道の慢性炎症が重要な役割を演じていることへの理解を深め、炎症に対して ICS が最も有効で、しかも ICS は長年にわたる臨床的な検討の結果、安全性が極めて高いことへの理解を広めることが必須であると考えられる。したがって、ゼロ作戦の戦略には、喘息の理解を深める教材、ガイドラインの実行を可能にする簡便なプログラム、治療効果として患者の状態を客観的にかつ簡便に評価するための方法などの道具立てが必要と考えられる。