

<特集「アレルギー性疾患—最近の話題—」>

喘 息

—最近の話題—

上 田 幹 雄

京都府立医科大学大学院医学研究科呼吸器内科学*

Asthma

—Recent Topics—

Mikio Ueda

Department of Pulmonary Medicine,

Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science

抄 録

吸入ステロイド (ICS) の普及に伴い、我が国の喘息死は年々減少傾向にある。しかし、喘息はいまだ2000人強が死亡する疾患であり、さらに減少させることが課題である。喘息の病態は、気道の慢性炎症であるが、気道炎症マーカーである呼気NOの臨床応用が期待されている。2009年11月日本アレルギー学会より、喘息予防・管理ガイドライン (JGL) が改訂・発表された。今回のガイドラインの最も大きな変更点としては、段階的薬物療法におけるステップが、重症度ではなく、治療内容の強弱に沿ったステップになったことである。すなわち各ステップは治療ステップと呼ばれる4段階に分類され、各ステップでのICS投与量を低用量から高用量まで定め、基準となる治療として位置づけられている。現在使用可能な吸入ステロイドは5種類、配合剤は2種類となり、治療ステップ4においては、抗IgE抗体が追加された。喘息の管理には、ピークフローが有用であるが、実地臨床ではほとんど使用されていないため、より簡便な喘息コントロールテスト (ACT) の普及が望まれる。

キーワード：喘息死，吸入ステロイド薬，ピークフロー。

Abstract

The asthma deaths in Japan has been decreasing year by year with the spread of inhaled corticosteroids (ICS). However, asthma is a disease that over 2000 still died of, task is further reduced. The pathogenesis of asthma is chronic inflammation of airway. Exhaled NO is considered to be a marker for airway inflammation and will be as a marker of asthma control. The Japanese Asthma prevention and Management Guideline (JGL) was revised and published by the Japanese Society of Allergology on November 2009. The most significant point of this guideline is that step-wise pharmacotherapy which was used to be based on the severity of the disease is now based on the intensity of the treatment. There are 4 treatment steps and in each treatment step, inhaled corticosteroid is positioned as the standard treatment, from low dose to high dose. The currently available inhaled corticosteroids are five, and

combination drugs are two types. Anti-IgE antibody was added to step 4 therapy. A peak flow that is useful to management of asthma has not been used in clinical practice, a simpler Asthma Control Test (ACT) is desired spread.

Key Words: Asthma death, Inhaled corticosteroid, Peak flow.

はじめに

喘息の歴史をみると、紀元前の時代からヒポクラテス (BC460~377年) は“息切れ、喘ぎ”という言葉を用い、症状の発現が気候と関係すること、発病に遺伝的素因が関連することを記載している。中国では最古の医書である「靈樞、素問」(紀元前2世紀頃)に喘息の記載がある。我が国では、日本最初の漢和辞典である「倭名類聚抄」(930年頃完成)に喘息の項がみられる。このように、喘息は歴史が古い疾患であるが、その病態に関する研究が本格的に行われるようになり、病態の解明が進んだのは最近のことである。

まず、von Basch (1892) や Cohon (1900) は、喘息は気管支粘膜の急性浮腫であるとし、同時期、Hess や Eppinger (1909) は、迷走神経の緊張状態が喘息の本体であるという説を提唱した。Meltzer (1910) は、人の喘息発作が、モルモットの実験的アナフィラキシーに類似しているとして喘息のアレルギー説を唱えた。その後、アレルゲンの検索が進み Cooke (1922) は喘息にとって最も重要なアレルゲンは室内塵であるとした。そして1967年石坂らにより IgE が同定されアレルギーの研究は飛躍的に進歩した。

喘息の定義も病態の解明とともに変化した。以前は、Ciba Guest Symposium (1959) と American Thoracic Society (1962) のものが用いられてきた。すなわち、“喘息は気管支の反応性が亢進し、可逆性の広範な気道閉塞性の疾患であり、心臓血管系の疾患によらないもの”であるとされてきた。Charles Reed は気管支喘息患者の剖検肺に好酸球の浸潤を認め、その後、気道の生検像からも好酸球の浸潤があることが広く認められ、最近では、今までの概念に

加え“喘息は気道に慢性炎症が存在する疾患”であると考えられている。

疫 学

我が国の喘息有病率は、ATS-DLD (American Thoracic Society for Division of Lung Diseases) 調査によれば、平成6年で乳幼児5.1%、小児6.4%、成人3.0% (15~30歳では6.2%) 程度と推定されている¹⁾。ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) Steering Committee²⁾ 調査では、世界56カ国、155拠点にて(調査対象:13~14歳)実施され、インドネシア1.6%~英国36.8%と地域的な頻度差を報告している。我が国の有病率は、福岡市13%、栃木県19%と欧米先進国と同等ないしやや少ない頻度を示す。Sears らは、開発途上国に少なく先進国に多い、寒冷地に少なく温暖地に多いと報告している。

我が国における有病率と最も関連しているものは人口密度である。すなわち都市部に多く、その理由として環境汚染、気密度の高い住居環境が多いこと、生活様式、保健衛生状態などの関与が考えられている。このことから、「喘息は文明病」といわれている。

経年的変化をみると、小児・成人ともに近年急速に増加している。1960年代はいずれもほぼ1%程度であったものが、小児喘息では10年ごとに1.5~2倍程度増加し最近では6%程度まで、成人喘息では3%程度まで増加したと推定されている³⁾。

我が国における喘息による死亡者数と人口10万人あたりの死亡率は1995年には7,253人(5.8)、2000年には4,473人(3.6)、2005年には3,198人(2.5)、2006年には2,778人(2.2)、2007年には2,533人(2.0)、2008年には2,348人(1.9)、2009年には2,139人(1.7)と、年々低下傾向に

ある。喘息死が減少した理由としては、吸入ステロイド (ICS) の普及により喘息のコントロールが著しく向上したこと、診療ガイドラインが普及したこと、喘息死に対する患者の認識が高まったこと、短時間作用型吸入 β_2 刺激薬 (SABA) の適切な使用に関する知識の普及などが挙げられる。Suissa ら⁴⁾ は、我が国における 5~34 歳の喘息死の減少は、ICS の販売量の増加と有意な相関があることを報告している。

一方、死亡者の約半数は、重度の発作を軽発作だと思い適切な治療が遅れたあるいはされなかったことが原因であるといわれている。

診 断

気管支喘息の診断は、その病態を考慮すれば、(1) 気道炎症 (2) 気道過敏性 (3) 可逆性の気道狭窄が証明することになる。すなわち、喀痰中の好酸球増多 (気道炎症)、誘発試験における呼吸機能の低下 (気道過敏性)、閉塞性換気障害の気管支拡張剤による改善 (可逆性の気道狭窄) が証明できれば容易に診断が可能である。しかし、現在日常臨床においてこれらを証明することは必ずしも容易ではない。現実的には、(1) 発作性の呼吸困難・喘鳴・胸苦しさ・咳などの症状の反復、(2) 他の心肺疾患の鑑別、(3) 呼吸機能検査、(4) 診断的治療にての症状の改善を確認することなどにて診断することになる。実際、これらの方法にて典型的な症例であれば、比較的容易に診断は可能である。しかし、発症初期で症状に喘鳴や呼吸困難を認めない軽度な状態では、診断は必ずしも容易ではない。診断の遅れは、治療・管理の遅れの原因となり、喘息の慢性化、重症化の原因となる可能性がある。

最近、気道炎症を評価するための臨床応用にむけた研究がすすめられている。誘発喀痰、呼気一酸化窒素 (呼気 NO)、呼気凝縮液などがその代表である。なかでも、呼気 NO 濃度測定は非侵襲的で発作期にも行えることから、今後のさらなる展開が期待されている。NO は一酸化窒素合成酵素 (NOS) によって産生されるが、NOS は気道にも存在し、喘息の炎症関連物質の

ひとつと考えられている。実際、気管支喘息患者の呼気ガス中の NO 濃度は上昇している⁵⁾⁶⁾。

喘息患者の呼気 NO の ICS による減少程度が、一秒率 (FEV₁) で示した気道閉塞や、気道過敏性 (メサコリンに対する反応閾値, PD35) の改善程度と相関するという報告⁷⁾ や、呼気 NO をモニターしながら、ICS の量を調節すれば、喘息の管理が効率的になり、使用ステロイド量の抑制につながるという報告⁸⁾ がある。このように NO の炎症反応は、喘息の病態に深く関わっていることから、呼気 NO を測定することが、喘息診断の一助になることは容易に想像できる。呼気 NO 濃度測定的一般臨床応用は、測定機器の小型化が進んでおり、間近に迫っている。

治 療

喘息の治療は、維持療法と発作への対応に分けられる。本稿では、維持療法を中心に述べる。発症早期よりステロイド薬による抗炎症療法を行うことは、気道の炎症を抑え、喘息の重症化、難治化の原因であるリモデリングを予防し、長期的に良好なコントロールが得られる。抗炎症作用を有し、長期に使用しても全身性副作用の少ない ICS が喘息治療の第 1 選択薬である。

2009 年 11 月日本アレルギー学会より、喘息予防・管理ガイドライン³⁾ が改訂・発表されている。今回のガイドラインの最も大きな改訂としては、段階的薬物療法におけるステップが、重症度ではなく、治療内容の強弱に沿ったステップになったことである。すなわち各ステップは治療ステップと呼ばれる 4 段階に分類され、各ステップにての ICS が低用量から高用量まで、基準となる治療として位置づけられている。

コントロール状態 (表 1) は、「喘息の症状 (日中および夜間)」、「発作治療薬の使用」、「運動を含む活動制限」、「呼吸機能 (FEV₁ およびピークフロー (PEF))」、「PEF の日 (週) 内変動」、「増悪」の各項目を評価し、コントロール良好を目指す。「コントロール良好」なら現在の治療の

表1 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)	正常範囲内	予測値あるいは自己最高値の80%未満	
PEFの日(週)内変動	20%未満	20%以上	
増悪	なし	年に1回以上	月に1回以上*

*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

続行あるいは良好な状態が3~6ヵ月持続していればステップダウンを考慮する。「コントロール不十分」なら現行の治療ステップを1段階アップする。「コントロール不良」なら現行の治療ステップを2段階アップする。

治療内容としては、治療ステップ1から、低用量ICSが基本治療となり、治療ステップ2および3では、従来よりも用量が増え、それぞれ低~中用量と中~高用量のICSの使用が推奨されている(表2)。ICSについては、ここ数年でシクレソニドとモメタゾンフランカルボン酸エステルの2種類の新薬が使用可能となり、これまでのベクロメタゾンプロピオン酸エステル、フルチカゾンプロピオン酸エステル、ブデソニドの3剤に加え、現時点で5種類の薬剤が使用可能である。

治療ステップ2以上では、ICS単独で効果不十分例には、長時間作用型 β_2 刺激薬(LABA)、ロイコトリエン受容体拮抗薬(LTRA)、テオフィリン徐放製剤の併用が推奨されているが、LABAの場合には、配合剤も可能である。配合剤には、フルチカゾンプロピオン酸エステル/サルメテロールキシナホ酸塩配合剤とブデソニ

ド/ホルモテロール配合剤の2剤が現在使用できる。

治療ステップ4では、高用量のICSに複数の薬剤を併用することになるが、これらすべてを使用してもコントロール不良の場合には、抗IgE抗体を追加することが可能である。ヒト化モノクローナル抗IgE抗体(オマリズマブ)は、2009年より我が国においても使用可能になっている。オマリズマブは、マウス抗ヒトIgE抗体のうち、ヒトIgEのFc部分のC ϵ 3に特異性を有するマウス単クローン抗体の特異的結合部位のみを残し、遺伝子組み換えによってヒトIgG1で置換した95%がヒトIgG1からなる分子である⁹⁾。このため、この抗体はIgE分子のFc部分C ϵ 3に結合して、高親和性IgE受容体(Fc ϵ RI)へのIgE結合を阻害する。その結果、炎症細胞が抗原に暴露されてもメディエーターの遊離は減弱し、アレルギー症状は軽減され、ICSの減量が可能になる。しかし、血清IgE値が30~700IU/mlの患者でのみ使用可能であることや、非常に高価な薬剤であることが、普及の妨げになっている面があり、今後の問題点である。

表2 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		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)
	基本治療	上記が使用できない場合 以下のいずれかを用いる LTRA テオフィリン徐放製剤 (症状が稀であれば必要 なし)	上記で不十分な場合に以下 いずれか一剤を併用 LABA (配合剤の使用可) LTRA テオフィリン徐放製剤	上記に下記のいずれか1剤、 あるいは複数を用用 LABA (配合剤の使用可) LTRA テオフィリン徐放製剤	上記に下記の複数を用用 LABA (配合剤の使用可) LTRA テオフィリン徐放製剤 上記のすべてでも管理不良の場合 は下記のいずれかあるいは両方を 追加 抗IgE抗体 経口ステロイド薬
	追加治療	LTRA 以外の 抗アレルギー薬	LTRA 以外の 抗アレルギー薬	LTRA 以外の 抗アレルギー薬	LTRA 以外の 抗アレルギー薬
発作治療		吸入SABA	吸入SABA	吸入SABA	吸入SABA

LTRA：ロイコトリエン受容体拮抗薬
LABA：長時間作用性β₂刺激薬
SABA：短時間作用性β₂刺激薬

管 理

喘息は慢性炎症であり、そのコントロール指標には、喀痰中好酸球、呼気NO濃度などの炎症指標を用いることが理想である。しかし、現時点では、これらは一般臨床では普及していない。そこで現在、推奨されているのは、ピークフロー（PEF）の自己測定³⁾、喘息日誌の記録¹⁰⁾である。PEFの測定は気道閉塞¹¹⁾および肺機能の日内変動の評価、治療に対する反応性の検討¹²⁾、特異抗原の検出¹³⁾、無症候性悪化の発見¹⁴⁾¹⁵⁾に有用である。気道過敏性はPEFの日内変動と相関を示し、PEFの日内変動が気道過敏性の指標になることが証明されている¹⁶⁾。PEFによる喘息管理では、慢性に経過し変動しやすい疾患である喘息の状態を患者自身によりモニターし、増悪の徴候を感知し早期に発見、対処することができる。

これまで、喘息とPEFの関係については多くの研究が行われ、PEFの日内変動が喘息管理に

において重症度を反映する指標であることが証明されている³⁾。PEFの日内変動についてもこれまで種々の研究がみられるが、その中でPEFが日内リズムを有し、サインカーブでよく近似されることが証明されている¹⁷⁾。私達は、日内変動をみるにはその測定時刻が重要な因子であると考え、無治療の喘息患者を対象に1日4回PEFを測定させ、その測定値からPEFの日内リズムについて検討した¹⁸⁾。その結果、喘息患者のPEFは日内リズムを持ち、サインカーブで近似することができること、また、午前4時30分前後に最低になり、午後4時30分前後に最高になることを示した。このことから喘息の指標に日内変動を用いる場合は早朝起床時および夕方4時30分前後に測定するのが適当と考えられる。さらに、ICSで治療を行い、コントロールが得られた状態におけるPEFの日内リズムについても検討した。その結果、ICSの治療後では、PEFの1日の平均値は増加し、日内変動が減少するが、日内リズムは維持され、時間的位

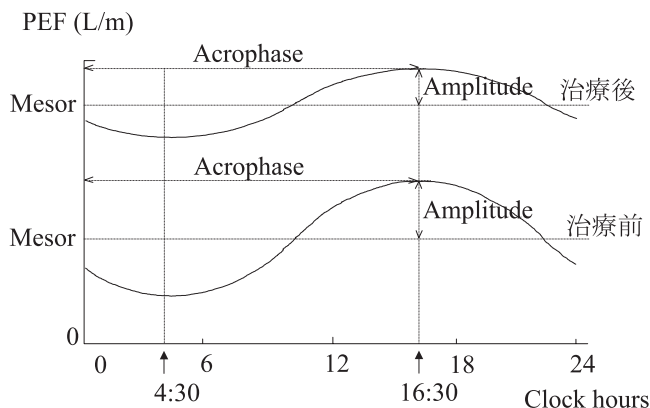


図1 吸入ステロイドのPEFに及ぼす影響

相は変化しないことを報告した。(図1: Iwasakiらの報告を図示)。このことは、ICSで治療中の患者においてもPEFの測定は早朝起床時と午後4時30分前後が適当であることを意味するものである。ただ、PEFの測定で注意すべきことは、PEFはeffort-dependentであり、太い気道を反映するため、PEFで喘息における生理機能の障害を評価するのは適当ではない。PEFの測定は肺機能の一面をみる補助的な存在であり、スパイロメトリーで測定された肺機能、気道過敏性の測定に替わるものではない。

このように喘息のコントロール指標として有用なPEFではあるが、我が国の一般診療所においてはほとんど活用されていない¹⁹⁾。とりわけ安定期の喘息患者は、PEFを測定することが面倒になってしまうためだと考えられている。そこで最近では、asthma control test (ACT) に代表される簡単な問診票などのツールの有効性が報告され²⁰⁾、これらを用いて喘息コントロールを行うことが推奨されている。ACTは、PEFと比較すると簡便であるため普及が期待される。ただし、ACTは、主観的要素があるため喘息コン

トロールを過小に評価されることがあり、ACTだけで喘息の管理をすることは不十分である。理想的には、ACTに加え、客観的指標であるPEFを用いることが有用である。しかし、まずは少なくともACTにて患者の状態を簡便に把握し、症状の不安定な患者にはPEFを追加導入し喘息管理を行うことが現実的であると考える。

おわりに

喘息は、ガイドラインの普及とそれにともなうICSの普及により、近年コントロール可能な疾患になった。また、最近の新しい薬剤の登場により、さらなる成果も期待できる。しかし、減少したとはいえ、いまだ年間2000人強が喘息で死亡している。将来これを限りなく0に近づけるためには、いくつかの問題点が指摘されている。ICS普及の地域差、服薬アドヒアランス、気道リモデリングを含む難治性喘息、高齢者喘息、喘息を悪化させる合併症などが問題点として挙げられ、今後の検討課題でありさらなる研究を進め解決していく必要があると考えられる。

文 献

- 1) 平成8年度厚生省長期慢性疾患総合研究事業。
- 2) The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee: Worldwide

variation in prevalence of symptoms asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema. Lancet 1998; 351: 1225-1232.

- 3) 社団法人日本アレルギー学会. 喘息予防・管理ガイドライン 2009. 東京:協和企画, 2009.
- 4) Suissa S, Ernst P. Use of anti-inflammatory therapy and asthma mortality in Japan. *Eur Respir J* 2003; 21: 101-104.
- 5) Kharitonov SA, Yates D, Robbins RA, Logan-Sinclair R, Shinebourne EA, Barnes PJ. Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Lancet* 1994; 343: 133-135.
- 6) Ichinose M, Sugiura H, Yamagata S, Koarai A, Shirato K. Increase in reactive nitrogen species production in chronic obstructive pulmonary disease airways. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 701-706.
- 7) Ichinose M, Takahashi T, Sugiura H, Endoh N, Miura M, Mashito Y, Shirato K. Baseline airway hyperresponsiveness and its reversible component: role of airway inflammation and airway caliber. *Eur Respir J* 2000; 15: 248-253.
- 8) Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Herbison GP, Taylor DR. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *N Engl J Med* 2005; 352: 2163-2173.
- 9) Strunk RC, Bloomberg GR. Omalizumab for asthma. *N Engl J Med* 2006; 354: 2689-2695.
- 10) Malo JL, L'Archeveque J, Trudeau C, d'Aquino C, Cartier A. Should we monitor peak expiratory flow rates or record symptoms with a simple diary in the management of asthma? *J Allergy Clin Immunol*. 1993; 91: 702-709.
- 11) Paggiaro PL, Giannini D, Moscato G, Bacci E, Bancalari L, Carrara M, Dente FL, Di Franco A, Di Pede F, Petrozzino M, et al. Peak expiratory flow monitoring in diagnosis and management of occupational asthma. *Monaldi Arch Chest Dis*. 1994; 49: 425-431.
- 12) Turner-Warwick M. On observing patterns of airflow obstruction in chronic asthma. *Br J Dis Chest* 1997; 71: 73-86.
- 13) Beasley R, Cushely R, Holgate ST. A self-management plan in the treatment of adult asthma. *Thorax* 1989; 44: 200-204.
- 14) Clark NM, Evans D, Mellins RB. Patient use of peak flow monitoring. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 722-725.
- 15) Burdon JG, Juniper EF, Killian KJ, Hargreave FE, Campbell EJ. The perception of breathlessness in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 825-828.
- 16) Ryan G, Latimer KM, Dolovich J, Hargreave FE. Bronchial responsiveness to histamine: relationship to diurnal variation of peak flow rate, improvement after bronchodilator, and airway calibre. *Thorax* 1982; 37: 423-429.
- 17) Halberg F, Tong YL, Johnson EA. Circadian system phase: an aspect of temporal morphology; procedures and illustrative examples. In: *The Cellular Aspects of Biorhythms*, edited by H. von Mayersbach. Berlin: Springer-Verlag, 1967, p. 20-48.
- 18) Iwasaki Y, Kubota Y, Yokomura I, Ueda M, Hashimoto S, Hara H, Nakagawa M. Timing of lowest and highest peak expiratory flow in patients with asthma: influence of anti-inflammatory treatment. *Respir Med* 2000; 94: 385-390.
- 19) 足立 満, 大田 健, 森川昭廣, 西間三馨. 日本における喘息患者実態電話調査 2005 年. *アレルギー* 2006; 55: 1340-1343.
- 20) Nathan RA, Sorkness CA, Schatz M, Marcus P, Murray JJ, Pendergraft TB. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clinical Immunol* 2004; 113 : 59-65.

著者プロフィール



上田 幹雄 Mikio Ueda

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科呼吸器内科学・助教

略 歴：1991年3月 京都府立医科大学医学部 卒業

1991年5月 京都府立医科大学第二内科

1992年4月 社会保険神戸中央病院内科

1995年4月 京都府立医科大学第二内科

1996年4月 国立八日市病院内科

2000年12月 国立滋賀病院（名称変更）

2004年4月 独立行政法人国立病院機構滋賀病院（名称変更）

2007年1月 京都府立医科大学呼吸器内科

2007年5月～現職

専門分野：喘息

- 主な業績：1. Iwasaki Y, Ueda M, Hashimoto S, Hashikura H, Mizobuchi K, Arimoto T, Itoh H, Hara H, Nakagawa M. Optimal time of the day for measuring peak expiratory flow rates in patients with asthma Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi 1996; 34: 885-889
2. Iwasaki Y, Kubota Y, Yokomura I, Ueda M, Hashimoto S, Mizobuchi K, Arimoto T, Hara H, Nakagawa M. Usefulness and early detection of acute exacerbation by peak expiratory flow rate in the management of asthma Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi 1997; 35: 1040-1046
3. Iwasaki Y, Kubota Y, Yokomura I, Ueda M, Hashimoto S, Hara H, Nakagawa M. Timing of lowest and highest peak expiratory flow in patients with asthma: influence of anti-inflammatory treatment. Respiratory Medicine 2000; 94: 385-390