

□ 最近のトピックス □

喘息 update

田 村 弦*

ABSTRACT

Asthma update

Gen TAMURA

*The 1st Department of Internal Medicine,
Tohoku University School of Medicine, Sendai 980-8574*

Since 1990, bronchial asthma has been recognized a chronic inflammatory disease in the airways. Clinically, it has been recommended that asthma attacks should be prevented by continuous treatment with inhaled corticosteroids. Consequently, anti-inflammatory therapy with inhaled corticosteroids has led to remarkable improvement in chronic control of asthmatics. In addition, to prevent asthma attacks, home monitoring of peak expiratory flow has been introduced, because decrease in PEF precedes the attacks. Clinically, however, it is also important to treat acute exacerbation due to various risk factors and acute asthma attacks in newly developed asthmatics. Thus, asthma is a disease difficult to control. Recently, in addition, it has been reported that long-acting β_2 -agonists, sustained-release theophylline, and anti-leukotriene receptor antagonist have an additive effect to inhaled corticosteroids, because corticosteroids cannot dilate airway smooth muscle or inhibit production of cysteinyl leukotrienes. In this review, I described fundamental information for acute and chronic control of asthma and in some special situations of asthma.

1. 喘息の基本認識

気管支喘息（喘息）は「気道の過敏性と可逆性を特徴とする急性の気道疾患」と定義され、臨床的には「喘鳴を伴う呼吸困難発作を治療する急性疾患」とされてきた。しかしながら、1980年代に5～34歳の若年層における喘息死が世界的に増加していることが報告され、1990年以降喘息は「気道炎症による慢性疾患」と定義され、臨床的

には「継続的な治療で喘息発作を予防する慢性疾患」とされた。

喘息における気道炎症は、これまでの好中球が増加する炎症とは異なり、好酸球やアルシアン・ブルー陽性細胞（肥満細胞や好塩基球）が増える特殊な炎症¹⁾であり、この炎症の増悪が気道過敏性を亢進させ、喘息症状の増悪をもたらすとされる。したがって、治療の主体は気道炎症を継続的に抑制することであり、継続治療に吸入ステロイド薬が導入された。一方、喘息発作を予防するためには、発作を事前に予知する必要がある。

* 東北大学医学部第一内科

喘息患者は健常者に比べて、気道狭窄に対して鈍感であり、重篤な発作を経験した患者では、さらにその傾向が強くなることが報告²⁾された。実際にピークフロー (PEF) で経過を観察してみると、PEF が自己最良値から 30～50% 程度低下して始めて、患者が気道狭窄に気付くことより、PEF のような簡便な肺機能測定で喘息発作を予知することが可能であることが明らかとなった。したがって、基本病態を気道炎症ととらえ、治療へ吸入ステロイド薬を導入したことが、慢性疾患ととらえ、管理へ PEF を導入したことが、喘息における近年の 2 大転換点である。

2. 喘息診断の基本

発作時には喘鳴を伴う呼吸困難を示し、非発作時には健常人と変わらない典型的な喘息患者の診断は容易であるが、呼吸困難を主訴として喘息患者が初めて来院した場合には、表 1 に示すような疾患と鑑別する必要がある。若年者では過換気症候群や自然気胸による呼吸困難の頻度が高いが、過換気症候群の場合は胸部ラ音を聴取しないし、自然気胸では胸痛があり、また胸部 X 線写真で容易に鑑別できる。成人では肺水腫や肺塞栓・梗塞、間質性肺炎などによる呼吸困難の頻度が高いが、肺水腫や間質性肺炎は胸部 X 線写真でびまん性陰影を認め、鑑別が容易である。肺塞栓・梗塞は胸痛があれば、鑑別が容易であるが、軽症例では鑑別が難しい場合もあるので、注意を要する。高齢者では主に慢性閉塞性肺疾患の急性増悪が鑑別すべき疾患となる。女性では、慢性閉塞性肺疾患の頻度は少ないが、原因不明の低肺機能を示す女性患者がまれに存在する。このような症例で

は、気道リモデリングによる喘息の終末像なのか、それとも他の肺疾患によるものか、診断が困難である場合もしばしばあり、専門医への紹介を必要とする場合もある。

問題は、診察時に発作がなく、胸部ラ音も聴取されないにもかかわらず、夜間や起床時の咳嗽や喀痰、胸部圧迫感、喘鳴、発作などの症状を訴える患者である。健常人においても気道径の日内変動が存在し、午前 4 時前後が最も気道が狭くなるが、実際の喘息発作も午前 4 時前後が最も高頻度に起こり、次いで午後 11 時前後に起こす頻度が高いこと³⁾、すなわち夜間より起床時にかけて喘息発作は起こりやすく、われわれ医師が患者を診察する日中の時間帯には発作を起こし難いという特徴がある。こういう夜間喘息の患者では、しばしば日中の肺機能は正常であるが、気道過敏性は明らかに亢進している。したがって、気道過敏性の存在や PEF 測定での起床時の低下を証明することが、診断やその後の治療にとって有益である。その他、喀痰中や末梢血中の好酸球比率の増加や血清 IgE 値の上昇などが診断の助けとなるが、これらのみが陽性でも喘息と診断はできない。

3. 喘息治療の基本

すべての喘息発作は原因の如何を問わず、気道狭窄 (図 1) に由来する。したがって、喘息発作の治療は気道狭窄を寛解させることであり、また非発作時の治療は気道狭窄の出現を予防することである。以前は「気道の過敏性や可逆性」という定義から推測できるように、気道狭窄の基本病態を主に気道平滑筋の収縮としてきたが、気道粘膜

表 1 呼吸困難をきたす疾患

1) 呼吸器疾患

慢性疾患：慢性閉塞性肺疾患、気管支喘息、肺線維症、じん肺、肺切除後、胸郭変形 (胸郭成形術後、脊柱側彎)、原発性肺高血圧症など

急性疾患：肺水腫、肺塞栓・梗塞、間質性肺炎、自然気胸など

2) 心疾患：心不全

3) 神経筋疾患：呼吸筋または呼吸運動ニューロンの障害を伴う筋委縮性側索硬化症、頸髄損傷、Guillain-Barré 症候群などで呼吸筋不全を起こしたとき

4) その他：甲状腺機能亢進症、過換気症候群など

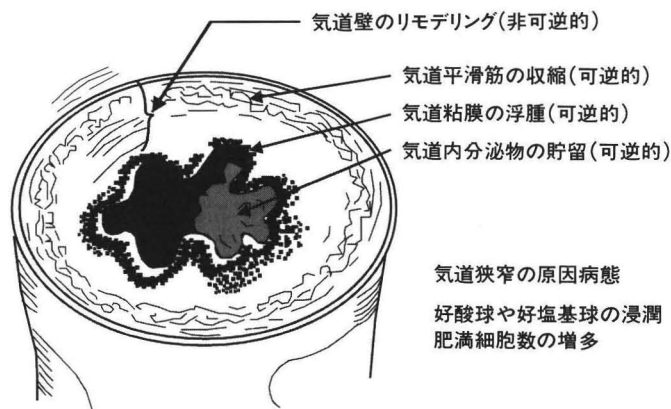


図 1 喘息患者における気道狭窄病態

の浮腫や喀痰の気道内貯留も重要な可逆的気道狭窄の病態である。また、治療に反応しない非可逆的な気道狭窄病態として、気道リモデリングという概念が近年導入されたが、定義どおりなら、治療の対象にはならない。さらに、肺・気道局所への炎症細胞浸潤や肺・気道局所の肥満細胞数の増加は気道狭窄を直接形成する病態ではないが、上記の原因病態として重要である。

気管支拡張薬と呼ばれる β_2 刺激薬やテオフィリン薬は気道狭窄のすべての病態を改善する薬物ではなく、主に気道平滑筋を非特異的に拡張する薬物である。テオフィリン薬は気道壁への好酸球の浸潤を抑制する作用も報告⁴⁾されているが、ステロイド薬と比べればその作用は弱いものである。気道狭窄時には、ある程度の気道平滑筋の収縮を必ず伴うため、吸入 β_2 刺激薬を好む患者が存在するが、そのみで治療すると気道平滑筋収縮以外の病態で気道狭窄が形成され、結果としてニュージーランドで報告⁵⁾されたように喘息死が増える可能性がある。また、吸入 β_2 刺激薬の頓用は急性管理の面からは、軽症発作の治療と考えられるが、慢性管理の面からは、管理の指標と位置づけられ、吸入回数の増加は慢性管理の不十分さや急性増悪を意味すると解釈すべきである。

現在、最も強力な抗喘息薬と位置づけられるステロイド薬は、① 肺・気道局所への炎症細胞の浸潤を抑制する、② 肺・気道局所の肥満細胞の数を減少する、③ 毛細血管の透過性を抑制、すなわち気道粘膜の浮腫を抑制する、④ 粘膜下腺

の分泌を抑制、すなわち喀痰産生を抑制するなどの作用がある。しかしながら、気道平滑筋の直接の拡張作用はなく、また肥満細胞からの化学伝達物質の産生・遊離を抑制できない。したがって、ステロイド薬の効果を補うために、 β_2 刺激薬⁶⁾やテオフィリン薬⁷⁾などの気管支拡張薬を併用すること、また、ロイコトリエン受容体拮抗薬を併用すること⁸⁾⁹⁾がより良い患者管理に有用であることが報告されている。

4. 急性発作

厚生省の統計によれば、わが国における喘息死数は年間約 6,000 名弱（人口 10 万人対比約 5）であり、若年層（5～34 歳）の 5 歳ごとの死亡順位では、しばしば 10 位以内に入る。喘息死は適切な治療により救命可能であり、その発作を乗り切れば、その後普通の日常生活を送ることができるため、喘息死を未然に防ぐことは大変重要である。

急性発作患者を診る際に最も重要なことは、重症度を把握することであるが、前述したように、喘息患者は気道狭窄を過小評価するため、患者自身の訴えで重症度を判定してはならない。とくにチアノーゼや奇脈、陥没呼吸、胸部ラ音の低下などがあれば、必ず酸素吸入と動脈血ガス分析を施行すべきである。表 2 に急性増悪の悪化に伴う動脈血ガス分圧の変化を示すが、酸素投与後の重症度の指標は Paco_2 である。気道狭窄が出現すると、まず換気血流の不均衡分布により PaO_2 が低

表 2 急性増悪の悪化に伴う動脈血ガス分圧の変化

	正常	軽度	中等度		高度	重篤
PaO ₂	95	70	55	>90	>90	>90
Paco ₂	40	33	26	30	40	55
HCO ₃ ⁻	24	24	22	22	21	20
pH	7.40	7.48	7.53	7.49	7.30	7.18
				↑		
				(酸素吸入)		

下し、次いで過換気により Paco₂ が低下する。したがって、急性増悪の初期には低酸素血症と低炭酸ガス血症が起こる。Paco₂ が 30 mmHg 以下であれば、中等度増悪と判断する。さらに、Paco₂ は 25 mmHg 付近まで低下後、肺泡低換気により上昇し始める。Paco₂ が 40 mmHg 付近の見かけ上の正常値 (cross-over point) を示す場合は高度増悪であり、ただちに救急設備の整った施設に搬送すべきである。その際酸素吸入は必ず行わせ、ステロイド薬を点滴静注しておくことが重要である。

喘息発作に使用される薬物としては、 β_2 刺激薬の吸入やアミノフィリンの点滴静注、副腎皮質ステロイド薬の静脈内投与、ときにアドレナリンの皮下注射や抗コリン薬の吸入が挙げられる。1998 年に厚生省免疫・アレルギー班が作成した喘息予防・管理ガイドラインでは、表 3 のような急性増悪の管理を示している。この治療法はステップ・アップ法、すなわち β_2 刺激薬の吸入、アミノフィリンの点滴静注、ステロイド薬の静脈内投与の順での治療を推奨している。しかしながら、最近では吸入ステロイド薬の継続投与を行っている患者の割合が増加しているため、コンプライアンスを含めて、これまでの治療内容を正確に把握してから治療を開始すべきである。中等度以上の発作の場合は、ステロイド薬の静脈内投与を躊躇してはならないが、ステロイド薬の効果発現までには 3～4 時間必要とすることを忘れてはならない。また、体力が許せる症例では、Paco₂ が 70 mmHg くらいまでは気管挿管を行わずに回復可能であり、さらに、気管挿管によるリスクを考慮すると重症発作であってもできるだけ挿管すべきではないと考える。

5. 外科手術

現在の医療レベルでは、喘息を治癒することはできないが、喘息症状を管理することは可能であり、とくに短期管理は重症患者であっても可能である。したがって、喘息患者に手術を行う場合には、1～2 週間の余裕をもって専門医に紹介すべきである。局所の浸潤麻酔や低位脊椎麻酔、全身麻酔は手術時に合わせて管理を行えば手術可能であるが、高位脊椎麻酔は交感神経の遮断により気道収縮を起こす危険性があり、通常は行わない。また、硬膜外麻酔はいまだ議論のあるところであり、慎重に適応を検討すべきである。私どもでは、個々の患者の状態に合わせて管理することにより、すべての全身麻酔下の外科手術を問題なく実施している。喘息患者は気道過敏性という特徴があり、気管挿管の刺激に反応して気道狭窄を起こす可能性があるため、たとえ軽症患者で日中の肺機能が正常な場合でも、手術を行う場合は 1 度専門医に相談すべきである。

6. アスピリン喘息

アスピリン喘息患者は、アスピリンのみならず酸性の非ステロイド性消炎鎮痛薬の内服、座剤、貼付薬ならびに塗布薬の使用で喘息発作が誘発される。疫学的には、約 10% の喘息患者にアスピリン喘息が認められ、20 歳代後半～50 歳代前半の女性に発症することが多い。アスピリン喘息はしばしば大発作を起こすので、注意が必要である。典型的な症例では、喘息に先行して、通年性の慢性鼻炎や慢性副鼻腔炎、鼻茸を来し、偶然の機会で酸性の非ステロイド性消炎鎮痛薬を服用して発症するが、事前の診断は不可能である。非ス

表 3 喘息症状（急性増悪）の管理（治療）

治療目標：呼吸困難の消失，体動，睡眠正常，日常生活正常 ピークフロー（PEF）の正常値（予測できれば自己最良値 70% 以上），酸素飽和度 > 90%* 平常服薬，吸入で喘息症状の悪化なし					
喘息症状の程度	呼吸困難	動作	治療	自宅治療可，救急外来入院，ICU**	検査値*
1. 軽度	苦しいが横になれる	やや困難	β_2 刺激薬吸入，頓用* ¹ テオフィリン薬頓用	自宅治療可	PEF 70～80%
2. 中等度	苦しくて横になれない	かなり困難 かろうじて歩ける	β_2 刺激薬ネブライザー吸入反復* ² β_2 刺激薬皮下注（ボスミン [®] ）* ³ アミノフィリン点滴* ⁴ ステロイド薬静注* ⁵ 酸素* ⁶ 抗コリン薬吸入考慮	救急外来 1 時間で症状が改善すれば；帰宅 4 時間で反応不十分 2 時間で反応なし → 入院治療 高度喘息症状の治療へ ←	PEF 50～70% PaO ₂ 60 torr 以上 Paco ₂ 45 torr 以下 Spo ₂ 90% 以上
3. 高度	苦しくて動けない	歩行不能 会話困難	β_2 刺激薬皮下注（ボスミン [®] ）* ³ アミノフィリン持続点滴* ⁷ ステロイド薬静注反復* ⁵ 酸素* ⁸ β_2 刺激薬ネブライザー吸入反復* ²	救急外来 1 時間以内に反応しなければ 入院治療 悪化すれば重篤症状の治療へ	PEF 50% 以下 PaO ₂ 60 torr 以下 Paco ₂ 45 torr 以上 Spo ₂ 90% 以下
4. 重篤症状 （大発作の治療に反応しない発作・上記治療でも悪化） エマージェンシー重篤発作	（状態） チアノーゼ 錯乱 意識障害 失禁 呼吸停止	会話不能 体動不能	上記治療継続 症状，呼吸機能悪化で挿管* ⁹ 酸素吸入にもかかわらず PaO ₂ 50 torr 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* ⁹ 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	直ちに入院，ICU**	PEF 測定不能 PaO ₂ 60 torr 以下 Paco ₂ 45 torr 以上 Spo ₂ 90% 以下

* 気管支拡張薬投与後の測定値を参考とする。

**ICU または，気管内挿管，補助呼吸，気管支洗浄など処置ができ，血圧，心電図，オキシメーターによる継続的モニターが可能な病室。

*¹ β_2 刺激薬 MDI 1～2 パフ，20 分おき 2 回反復可。無効あるいは増悪傾向時 β_2 刺激薬 1 錠，コリンテオフィリンまたはアミノフィリン 200 mg 頓用。*² β_2 刺激薬ネブライザー吸入：20～30 分おきに反復する。脈拍を 130/分以下に保つようにモニターする。*³ ボスミン[®]（0.1% エピネフリン）：0.1～0.3 ml 皮下注射 20～30 分間隔で反復可。脈拍は 130/分以下に止める。虚血性心疾患，緑内障（開放隅角（単性）緑内障は可），甲状腺機能亢進症では禁忌，高血圧の存在下では血圧，心電図モニターが必要。*⁴ アミノフィリン 6 mg/kg と等張補液薬 200～250 ml を点滴静注，1/2 量を 15 分間程度，残量を 45 分間程度で投与し，中毒症状（頭痛，吐き気，動悸，期外収縮など）の出現で中止。通常テオフィリン服用患者では可能な限り血中濃度を測定。*⁵ ステロイド薬静注：ヒドロコルチゾン 200～500 mg またはメチルプレドニゾロン 40～125 mg 静注し，以後ヒドロコルチゾン 100～200 mg またはメチルプレドニゾロン 40～80 mg を必要に応じて 4～6 時間ごとに静注。*⁶ 酸素吸入：鼻カニューレなどで 1～2 l/分。*⁷ アミノフィリン持続点滴：第 1 回の点滴（項目*⁴）に続く持続点滴はアミノフィリン 250 mg（1 筒）を 5～7 時間で（およそ 0.6～0.8 mg/kg/時）で点滴し，血中テオフィリン濃度が 10～20 μ g/ml（ただし最大限の薬効を得るには 15～20 μ g/ml）になるよう血中濃度をモニターし中毒症状の出現で中止。*⁸ 酸素吸入：PaO₂ 80 torr 前後を目標とする。*⁹ 気管内挿管，人工呼吸：重症呼吸不全時の挿管，人工呼吸装置の装着は，ときに危険なので，緊急処置としてやむを得ない場合以外は複数の経験ある専門医により行われることが望ましい。

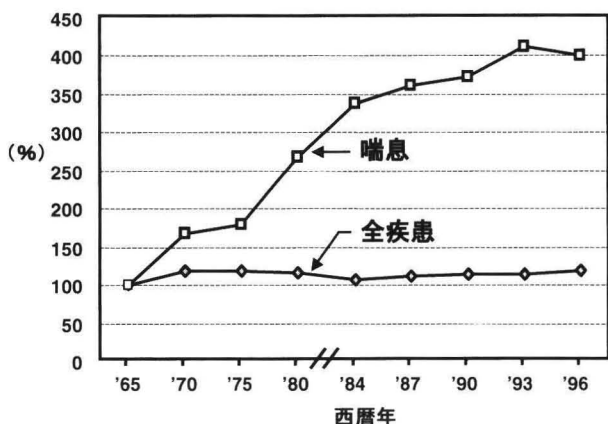


図2 喘息患者受療率の推移
(厚生省患者調査より作成)

テロイド性消炎鎮痛薬を使用する場合には、過去に喘息発作が誘発された経験があるか否かを必ず問診し、既往がある症例では、塩基性の消炎鎮痛薬のうち塩酸チアラミドや塩酸ペンタジン、エモルファゾンなどの安全に投与できる薬物を使用する。

7. 喘息患者の増加

図2に示すように、厚生省の患者調査では、わが国の喘息患者数は1965年に比べて、約4倍に増加し、120万人弱と推定されている。一方、この間の全疾患患者数の増加は微々たるもので、喘息の増加は際立って大きい。1984年以降、厚生省の患者調査は3年ごとに行われているが、各医療施設の調査日は10月中旬の3日間の中から1日のみが選択される。例えば、私どもの専門外来は月、水、金曜日であるが、平成11年は木曜日が私どもの施設の調査日であった。その結果、私どもの施設には各曜日に100名を超える喘息患者が来院するにもかかわらず、今回の調査では、喘息患者はほとんどいないことになる。計算時に調整係数を掛けはするが、本調査は患者総数をかなり過小評価している可能性があるものと考ええる。しかし、同一の調査法であるため、比率は比較的信頼できるため、喘息の罹患率が実際にも急速に増えていると考える。

8. おわりに

喘息を慢性疾患と認識し、発作を予防するという概念が普及しつつある。しかしながら、現実的には、増悪因子による急性増悪や新患患者の喘息発作に対する急性管理も重要であり、喘息の患者数が増加すれば、必然的に急性発作も増える。このように、喘息は慢性疾患のみならず急性疾患としての側面をもつため、管理が難しい疾患と位置づけることができる。したがって、専門医との連絡を密にして、効率の良い、安全な治療・管理を行うべきである。

引用文献

- 1) Maruyama N, Tamura G, Aizawa T, et al : Accumulation of basophils and their chemotactic activity in the airways during natural airway narrowing of asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 150 : 1086-1093, 1994
- 2) Kikuchi Y, Okabe S, Tamura G, et al : Chemosensitivity and perception of dyspnea in patients with a history of near-fatal asthma. *N Eng J Med* 330 : 1329-1334, 1994
- 3) Smolensky MH, D'Alonzo GE : Biologic rhythms and medicine. *Am J Med* 85(1 B) : 34-46, 1988
- 4) Sullivan P, Bekir S, Jaffar Z, et al : Anti-inflammatory effects of low-dose oral theophylline in atopic asthma. *Lancet* 343 : 1006-1008, 1994
- 5) Sears MR, Taylor DR, Print CG, et al : Regular inhaled beta-agonist treatment in bronchial asthma. *Lancet* 336 : 1391-1396, 1990
- 6) Pauwels RA, Lofdahl CG, Postma DS, et al : Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. *N Engl J Med* 337 : 1405-1411, 1997
- 7) Evans DJ, Taylor DA, Zetterstrom O, et al : A comparison of low-dose inhaled budesonide plus theophylline and high-dose inhaled budesonide for moderate asthma. *N Engl J Med* 337 : 1412-1418, 1997
- 8) Laviolette M, Malmstrom K, Lu S, et al : Montelukast added to inhaled beclomethasone in treatment of asthma. *Am J Respir*

- Crit Care Med 160 : 1862-1868, 1999
- 9) Virchow JC, Prasse A, Naya I, et al : Zafirlukast improves asthma control in patients receiving high-dose inhaled corticosteroids. Am J Respir Crit Care Med 162 : 578-585, 2000
-