

あなたも名医!

ジェイメド
jmed 94

田中希宇人

日本鋼管病院呼吸器内科診療部長

〔編著〕

今日の診療に活かせる

喘息・COPD

ポイント解説

KEY POINTS FOR ASTHMA AND COPD

▶また、血清総IgE値が高いことはCOPD症例においてもアトピー型喘息の合併を示唆している所見になります。

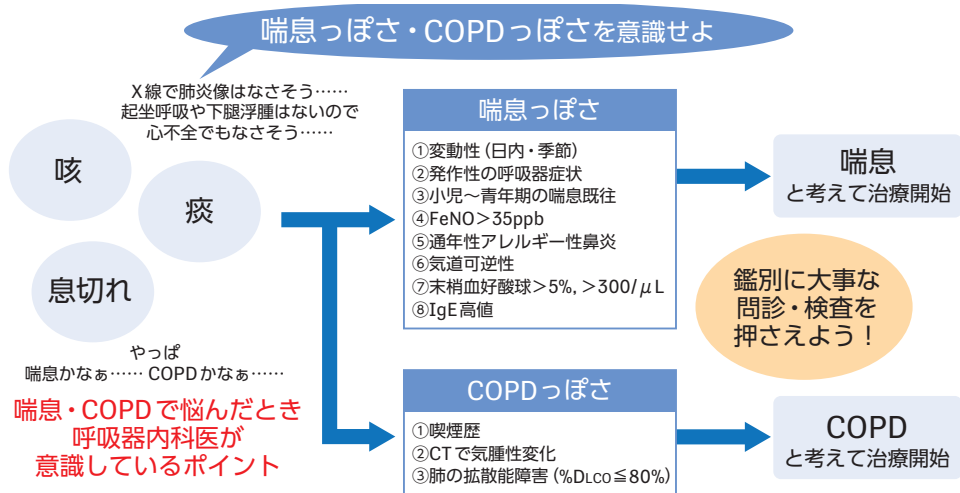


図3 ACOの診断 喘息っぽさ・COPDっぽさ

(筆者作成)

3. ACOの有病率

POINT! ACOの有病率はまちまち

▶一般住民におけるACOの有病率は0.9～11.1%と報告されています¹⁾。ACOは多様性のある病態ですので、疫学研究をしてみると定義や診断基準がまちまちで、研究ごとにばらついています。若年集団ではCOPDの頻度が下がりますし、高齢者を多く含む集団の場合には自然とACOの有病率は高くなります。また喘息を対象としたACOの有病率は13.3～61.0%とされ、COPDを対象とした研究では12.1～66.0%とされています。

4. ACOの病態

POINT! 喘息とCOPDに共通する病態

▶喘息もCOPDも1つの病態からなる単一疾患ではありません。多様な病態からなる症候群として知られていますので、喘息・COPDにオーバーラップするいくつかの病態があります。つまり喘息・COPDの両方の臨床的特徴を併せ持つ症例がありますし、タイプ2炎症と好中球性気道炎症が同一症例に混在することなどもありますので、大変複雑かつ多様です(図4)。年齢や季節、併存症の存在や治療内容によっても、実臨床でみられる症状に違いが出てきますので、症例ごとに病態を把握していくことが重要になります。

し、前回から数年間隔があいているようであれば、症状増悪時や患者希望時を目安にフォローを検討してよいと考えられます。

5. 喘息・COPD症例の実臨床での検査とフォローのコツ

- ▶ COPDと考えられる症例でも、季節性変動など喘息を疑う病歴があれば、患者と相談の上にはなりますが、アレルギーの検査を適宜提案していくことは重要です。
- ▶ COPDは長期の通院が必要となる慢性疾患です。加えて、ACOの場合にはアレルギー疾患であり、臨床経過を含めた長期的なフォローが必要です。
- ▶ 症状が一時的に安定していても、後に増悪や、バイオマーカーの変動が起こる場合があります。終診にはせずに、3~4カ月に1回など間隔をあけて通院して頂き、季節ごとの症状やバイオマーカーのフォローをすることは選択肢のひとつであると考えられます。
- ▶ 普段から、患者から自覚症状を話してもらいやすい、症状増悪時には医師から検査を提案しやすいような、お互いの信頼関係の構築が重要と考えられます。

キュート先生からのQuestion

本症例のように緊急入院が受診の契機である場合には、症状、急性期の末梢血や炎症反応、肺機能検査の結果などがCOPDと喘息の鑑別の参考になりにくいことがありますよね。喘息の既往がなく、重喫煙歴があって、X線やCTでも高度肺気腫があるような場合にはCOPDを強く疑いますが、それでもアレルギー歴や可逆性、FeNOがやや高いような場合には喘息の要素を疑います。先生方の施設では、COPD症例に対して、喘息の要素を考慮するためにルーチンで行っている検査などはありますか？

田中先生からのAnswer

ありがとうございます。COPD症例に対して喘息の要素を考慮する場合、当院では初診の場合には可逆性試験、FeNO、採血(末梢血好酸球数、特異的IgE検査(RAST)、総IgE値)を一度評価します。合併症評価のため副鼻腔CTと、気管支壁の肥厚を確認するため胸部CTも考慮します。末梢血好酸球数が高く、神経症状がある場合には好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; EGPA)を鑑別に抗好中球細胞質抗体(anti-neutrophil cytoplasmic antibody; ANCA)測定を考慮する場合もあります。

フォローにつきましては、FeNOは3カ月ごと、好酸球を含めた採血はもう少し頻回に行い、FeNOと呼吸機能検査は半年~1年ごと、RASTは数年間があいている場合は再検を考慮します。喀痰好酸球(好中球)、呼吸抵抗、血清ペリオスチンは当院ではルーチンでは行っていません。

2 喘息 増悪期の治療

1. 喘息の急性増悪の重症度評価

POINT! 喘息発作では速やかに重症度を評価せよ!

- ▶ 気管支喘息の患者において、アレルゲンへの曝露、気候の変動、感染症などにより症状の発現や増悪が認められることがあります。喘息の急性増悪のことを通称「喘息発作」と呼んでいます。症状は喘鳴、咳嗽、呼吸困難、喀痰の増加、胸部絞扼感など様々で、その症状の強さも症例ごとにまちまちです。喘息発作に出会ったときに困らないよう、重症度評価や治療戦略については押さえておきましょう。
- ▶ 喘息発作が疑われる場合、治療内容を決めるために大まかな重症度を短時間で評価することが重要です。喘息発作の重症度は「発作強度」とも言われ、主に呼吸困難の程度で判定します。他の項目は参考程度として、異なる発作強度の症状が混在する場合には強いほうで評価します(表1)¹⁾。

表1 喘息発作の発作強度と目安となる発作治療ステップ

発作強度	呼吸困難	動作	検査値の目安				発作治療ステップ
			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%以上	96%以上	正常	45mmHg 未満	発作治療 ステップ1
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	発作治療 ステップ2
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	発作治療 ステップ3
重篤	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	発作治療 ステップ4

PEF: peak expiratory flow, 最大呼気流量

(文献1より改変)

2. 喘息増悪の初期の薬物治療

POINT! 喘息発作はSABAネブライザーとステロイドを軸に

▶『喘息予防・管理ガイドライン2021』では、発作強度に基づき「発作治療ステップ」がステップ1～4まで示されています(表2)¹⁾。治療目標が1時間以内に達成されなければ、1つ上へのステップアップをためらわずに考慮します。治療目標としては次の5つの項目が挙げられています。

- ① 呼吸困難の消失
- ② 体動・睡眠・日常生活正常
- ③ ピークフロー値が予測値または自己最良値の80%以上
- ④ SpO₂ 95%以上
- ⑤ 平常服薬・吸入で喘息症状の悪化なし

表2 喘息の発作治療ステップ

<p>■発作治療ステップ1 (喘鳴・胸苦しさ・小発作) → (医師による指導の下で) 自宅治療可能</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ SABA吸入 ○ ブデソニド/ホルモテロール吸入薬追加 (SMART療法施行時)
<p>■発作治療ステップ2 (中発作) → 救急外来</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ SABA吸入反復 ○ 酸素吸入 (SpO₂ 95%前後を目標) ○ ステロイド全身投与 ○ アミノフィリン点滴静注併用可 ○ 0.1% アドレナリン (ボスミン®) 皮下注使用可 <p>● 2～4時間で反応不十分→入院を考慮 ● 1～2時間で反応なし→入院を考慮 入院治療: 高度喘息症状として発作治療ステップ3を施行</p>
<p>■発作治療ステップ3 (大発作) → 救急外来</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ SABA吸入反復 ○ 酸素吸入 (SpO₂ 95%前後を目標) ○ ステロイド全身投与 ○ アミノフィリン点滴静注 (持続) ○ 0.1% アドレナリン (ボスミン®) 皮下注使用可 ○ SAMA吸入併用可 <p>● 1時間以内に反応なし→入院 ● 悪化すれば発作治療ステップ4へ</p>
<p>■発作治療ステップ4 (重篤) → 直ちに入院/ICU管理</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 上記治療継続 ○ 症状・呼吸機能悪化で挿管 ○ 酸素吸入にもかかわらずPaO₂ 50mmHg以下および/または意識障害を伴う急激なPaCO₂の上昇, 人工呼吸, 気管支洗浄を考慮 ○ 全身麻酔 (イソフルラン・セボフルランなどによる) を考慮

SABA: short-acting β_2 -agonist, 短時間作用性 β_2 刺激薬, SAMA: short-acting muscarinic antagonist, 短時間作用性抗コリン薬 (文献1より作成)

(1) 短時間作用性 β_2 刺激薬 (SABA)

- ▶短時間作用性 β_2 刺激薬 (short-acting β_2 agonist ; SABA) は「サバ」と呼ばれ、気管支平滑筋の β_2 受容体を刺激し、細胞内のサイクリックAMP (cAMP) を増加させて気管支平滑筋を弛緩させる作用があります。
- ▶発作で気道狭窄が生じると吸気時間が減少するために酸素投与やSABAが気道に行きわたらず、気道狭窄や喘鳴が改善しないことがあります。そのため酸素投与を行いながらネブライザーを用いて時間をかけて β_2 刺激薬を吸入することが『喘息予防・管理ガイドライン2021』でも推奨されています。
- ▶ β_2 刺激薬吸入中に動悸・頻脈性不整脈・手指振戦などの β 刺激の副作用が認められる場合にはネブライザーを中止します。明らかな副作用がなく、症状や酸素化の改善を認める場合には繰り返し投与することは問題ありません。
- ▶加圧噴霧式定量吸入器 (pressurized metered-dose inhaler ; pMDI) を使用する場合には1~2吸入、20分ごとに2回まで反復投与可能とし、ネブライザーを使用する場合には20~30分ごとに反復投与可能とされています。個人的には2回まで反復投与しても改善が得られない場合には、全身性ステロイドを投与しつつ入院を考慮しています。
- ▶SABAの使用は交感神経の活性化から頻脈や振戦、乳酸アシドーシスを起こすことが知られています。特にSABAの頻回使用で発作性心房細動を引き起こしたケースも経験されますので、高齢者や心疾患の既往のある方はモニタリングが重要な場面があります。

▼処方例

- ・メプチンエアー® 2吸入, 20分ごとに2回まで
- ・サルタノール® インヘラー 2吸入, 20分ごとに2回まで
- ・ベネトリン® 0.3mL + 生理食塩水5mL ネブライザー吸入, 20分ごとに2回まで

(2) 全身性ステロイド

- ▶喘息発作に対する抗炎症作用として、全身性ステロイドが使用されます。NSAIDs過敏喘息 (アスピリン喘息, aspirin-exacerbated respiratory disease ; AERD) の可能性がわからない場合には、安全性が高い薬剤としてベタメタゾンあるいはデキサメタゾンを選択します。
- ▶ベタメタゾン4~8mgまたはデキサメタゾン6.6~9.9mgを必要に応じて6時間ごとに点滴静注します。他のステロイドはむしろ増悪を誘発することがありますので、特に初診の喘息発作の場合には避けています。
- ▶ステロイドの抗炎症効果により、気道狭窄・気道浮腫が改善するまでに4時間程度の時間がかかります。そのためSABAのネブライザーや、同時にテオフィリン製剤との併用をして粘りながらステロイドの効果を待ちます。
- ▶NSAIDs過敏喘息の可能性がないことがわかっている場合には、ヒドロコルチゾン200~500mg, メチルプレドニゾン40~125mgを点滴静注することもあります。以降ヒドロコルチゾン100~200mgまたはメチルプレドニゾン40~80mgを必要に応じて

て4～6時間ごとに投与します。内服ができる場合にはプレドニゾロン0.5mg/kg/日程度の中用量ステロイドを経口投与に移行することもあります。

- ▶慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease; COPD) 急性増悪と喘息発作の鑑別が困難である場合には、COPDの急性増悪のステロイド用量ですと喘息増悪が本態であった場合にステロイド用量が不足してしまうことがあります。原因がはっきりするまでは喘息発作の用量で慎重に経過をみていることが、臨床の現場では多いような気がします。

▼処方例

- ・リンデロン® 8mg + 生理食塩水 100mL (2時間かけて点滴静注), 6時間ごと
- ・ソル・メドロール® 125mg + 生理食塩水 100mL (2時間かけて点滴静注), 以降80mgを6時間ごと
- ・プレドニン® 40mg 1日1回内服

NSAIDs過敏喘息 (アスピリン喘息) に対する治療

NSAIDs過敏喘息は、シクロオキシゲナーゼ (COX) -1阻害作用を持つNSAIDsにより強い気道症状を呈する非アレルギー性の過敏症のことです (1章1参照)。選択的COX-2阻害薬は比較的安全に使用できるとされています。臨床像として鼻茸を伴う好酸球性副鼻腔炎を高率で合併し、嗅覚低下を生じやすいことが知られています。

NSAIDs過敏喘息症例の喘息発作時は、発作治療として使用する全身性ステロイドの「急速な」点滴静注で高い確率で悪化します。コハク酸エステル構造に過敏なNSAIDs過敏喘息では、特にコハク酸エステル型ステロイド (ソル・コーテフ®, ソル・メドロール®, 水溶性プレドニン®など) の急速静注で重篤な喘息発作や致命的発作を生じやすいとされています。またリン酸エステル型ステロイド製剤 (ハイドロコートン®, リンデロン®, デカドロン®など) でも添加物が含まれており、急速投与は安全ではありません。全身性ステロイドは効果発現までに数時間かかりますので、慌てずに1～2時間以上かけて緩徐に点滴しましょう。

NSAIDsによる誘発症状は急激に悪化するため、迅速な対応が求められます。急性期治療として0.1%アドレナリン (ボスミン®) 皮下注をためらわずに行う必要があります。

(3) 0.1%アドレナリン

- ▶0.1%アドレナリン (ボスミン®) 0.1～0.3mL皮下注は、交感神経 β_2 受容体に作用して気管支平滑筋を弛緩させるため治療ステップ2～4で使用可能とされています。20～30分間隔で反復投与可能ですが、頻脈や血圧上昇、頻脈性不整脈を認めることがあり、原則として脈拍数130回/分以下を保つように血圧や心電図モニターで慎重に管理していきます。虚血性心疾患、緑内障 (開放隅角緑内障は投与可能)、甲状腺機能亢進症では禁

コラム 喘息・COPDの吸入薬

吸入デバイス

- ▶ 現在一般的に使用されているものに「加圧噴霧式定量吸入器 (pressurized metered-dose inhaler ; pMDI)」と「ドライパウダー吸入器 (dry powder inhaler ; DPI)」があります。それぞれ特徴があります (表1)。

表1 吸入デバイスの特徴

	加圧噴霧式定量吸入器 (pMDI)	ドライパウダー吸入器 (DPI)
吸入方法	<ul style="list-style-type: none"> ・スプレー ・吸入前に容器を振る。空打ちあり ・ゆっくり吸入と同時に1プッシュ ・5秒息を止める ・終了後のうがいは5回 	<ul style="list-style-type: none"> ・粉 ・吸入前に容器を振らなくてよい ・勢いよく吸入、5秒息を止める ・終了後のうがいは5回
粒子径	<ul style="list-style-type: none"> ・粒子径が比較的小さい ・末梢気道まで薬が到達し、中枢気道が保たれている場合には、呼吸困難が改善する 	<ul style="list-style-type: none"> ・粒子径が比較的大きい ・比較的中枢気道に効果が高い
残量	<ul style="list-style-type: none"> ・カウンターがついていないデバイスもあり、残量がわかりづらい 	<ul style="list-style-type: none"> ・カウンターがついており、残量がわかりやすい
その他	<ul style="list-style-type: none"> ・スパーサーの使用で吸入補助可能 	<ul style="list-style-type: none"> ・副作用として嘔声、口腔カンジダが多い

(筆者作成)

- ▶ pMDIは一般的に粒子径が比較的小さく、末梢気道まで薬が到達すると言われていいます。薬の噴射、すなわちプッシュのタイミングで吸うことができるか、という問題がありますので、アドヒアランスとしてはタイミング不良に気をつける必要があります。
- ▶ 吸入速度は3秒ほどかけてゆっくり吸入します。速く吸いすぎると口腔内に薬効成分が付着し、肺内到達率が低下するという報告があります¹⁾。
- ▶ 吸入方法には吸入口をくわえて吸うクローズドマウス法と、口の前に吸入口を近づけて吸うオープンマウス法の2種類があり、正しく行えば効果に差はありません²⁾。
- ▶ DPIは粉の製剤であり、粒子径が比較的大きく、中枢気道に近い比較的大い気管支に効果が高いことが知られています。また粉なので、咽頭・喉頭に薬、特に吸入ステロイドが張りつくことがあり、副作用として嘔声や口腔カンジダを認めることもあります。DPIは勢いよく吸うことができるか、吸気流速不足がクリアできるかどうかのポイントです。

◀文献▶

- 1) 川上憲司：呼吸。1995；14(1)：42-7。
2) Chhabra SK：J Asthma。1994；31(2)：123-5。

執筆：田中希宇人

- ▶ こういう症例では喘息の合併を確認する必要があります。季節性や日内変動など「症状の変動性」それに「喘息の発症年齢」「アレルギー性鼻炎の有無」について丹念に聴き取り、可能であれば呼気中一酸化窒素濃度 (FeNO) を測定し、血液検査では末梢血好酸球数やIgEを測定します。また、治療によって気道可逆性 ($FEV_1 \geq 12\%$ かつ $\geq 200\text{mL}$ の変化) がみられるかどうかを確認します。
- ▶ そうして喘息の合併が考えられるかどうかで、LAMA~LABA/LAMAにICSを加えるかどうかを判断する必要があります。
- ▶ この症例ではmMRC 2でもあり、喘息の合併が考えられれば3剤合剤でスタートすることになります。初期治療を1~3カ月継続し、改善すればそのまま治療継続、改善に乏しければさらなる治療強化としてICS成分の増量、気管支拡張薬やLTRAの追加、さらには抗体製剤も考慮することになるでしょう。

キュート先生からの Question

症例2ではCOPDを指摘されながらも無治療で経過観察され、徐々に症状が増悪し緊急入院しています。おそらく入院初期はABC [A: antibiotics (抗菌薬), B: bronchodilators (気管支拡張薬), C: corticosteroid (ステロイド)] 治療を行い、急性期を乗り越えたら慢性期の治療を行っていくことになるのだと思います。もちろん入院中に禁煙指導や呼吸リハビリテーションなどを行いつつ、在宅調整をすることになるでしょう。

安定期のCOPDに対するSITT (single-inhaler triple therapy) は2024年7月現在、ビレーズトリ®とテリルジー®の2種類があります。いずれもICS/LABA/LAMAの3成分配合剤ですが、薬剤の違いやドライパウダー吸入器 (dry powder inhaler; DPI) と加圧噴霧式定量吸入器 (pressurized metered-dose inhaler; pMDI) のデバイスの違いがあります。本症例に喘息の要素があるとして、長尾先生は2つの薬剤の使いわけについてはどのようにお考えですか？

長尾先生からの Answer

ビレーズトリ®は吸気流速が低い (30L/分未満) ときにも使えますが、テリルジー®のほうが吸入手技自体は簡単なので、重症でなく高齢で複雑な手技が難しそうなときにはテリルジー®をまず使うことが多いと思います。

◀ 文献 ▶

- 1) Crim C, et al: Ann Am Thorac Soc. 2015; 12(1): 27-34.
- 2) Crim C, et al: Respir Med. 2017; 131: 27-34.
- 3) 日本呼吸器学会 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第2版作成委員会, 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 2023. 第2版. メディカルレビュー社, 2024.

執筆: 長尾大志