

喘息

NTT東日本関東病院 呼吸器科・肺外科
石原 照夫

1. 病 態

(1) 慢性炎症

気管支喘息は、病因が不明な体質的な疾患である。

病理組織学的所見では、気道の慢性炎症が特徴で、好酸球、リンパ球、肥満細胞の浸潤と気道上皮の損傷が見られる。気道の炎症を惹起し、持続させるのには、リンパ球、特にTh2細胞が重要な働きをしている(Th2優位な疾患と考えられている)。重症例では好中球の関与も指摘されている。

図1は喘息発作時の気道断面の模式図である。内腔の狭窄に最も大きな影響を与えているのは、平滑筋の収縮である。種々の刺激は、平滑筋に直接作用し、あるいは肥満細胞や神経を介し、薬理学的活性物質を分泌させて、筋収縮を引き起こす。次に重要なのは、上皮下の浮腫で、これは炎症によって血管の透過性が亢進したために起こる。これによっても気道内腔は狭窄する。また、喘息では分泌が亢進し、気道内腔には蛋白成分の多い粘稠な分泌物が貯留し、気流の通過に支障を来している。

(2) 気道過敏性と気流制限

気道の組織学的変化に対応する生理学的特徴は、気道の過敏性(健康な気管支では反応しないレベルの刺激にも反応する)と種々の程度

の気流制限(特に息を吐くときの障害)である。

気流制限は、安静時あるいは労作時の息切れという自覚症状を引き起こすが、他覚的には1秒量の低下、ピークフローの低下をもたらす(図2)。この気流制限は自然に、あるいは治療によって、可逆的である。しかし、喘息の罹病期間が長く、治療が不充分だと気流制限の可逆性の低下が

ピークフローの低下をもたらす(図2)。この気流制限は自然に、あるいは治療によって、可逆的である。しかし、喘息の罹病期間が長く、治療が不充分だと気流制限の可逆性の低下が

図1 喘息発作時の気管支の状態

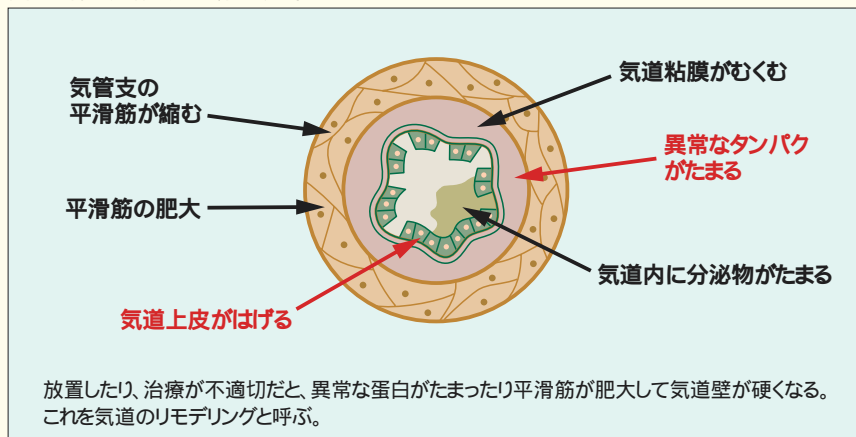
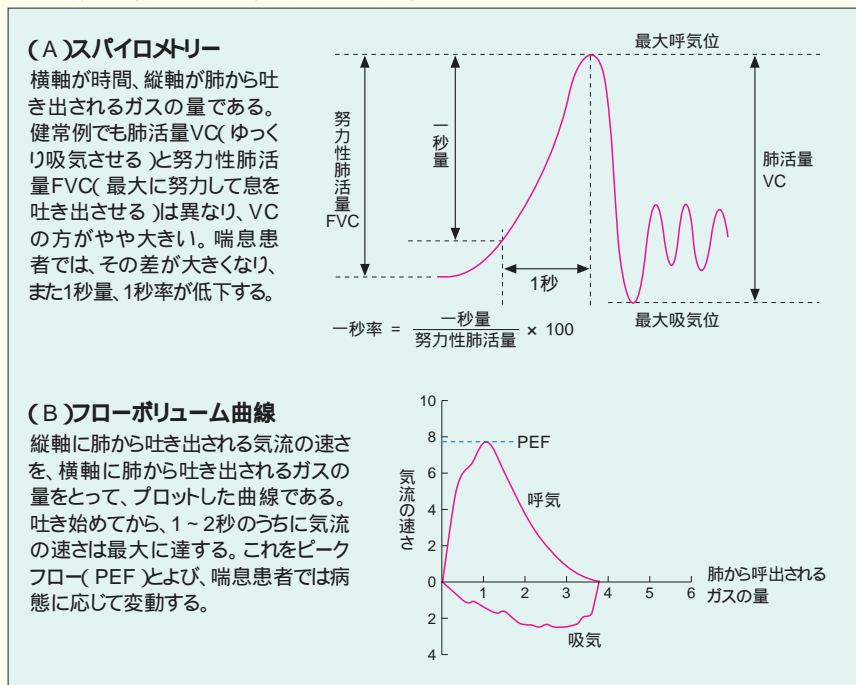


図2 喘息患者における肺機能検査の異常



見られる。この場合、喘息発作が見られなくても、肺機能検査では1秒量、1秒率、ピークフローが低下している。これは、上皮細胞・筋線維芽細胞などの増殖が繰り返され、コラーゲンが基底膜下に沈着(基底膜の肥厚と呼ばれ、喘息の特徴とされている)することによって、また、気道平滑筋が肥厚することによって、気道壁が硬くなり、内腔の狭窄が永続的なものになるからである。この状態を気道壁のリモデリングと呼んでおり、ステロイドに対する反応が悪くなる(図1)。治療に関連して重要なことは、症状や肺機能検査の上で気流制限がなくなっても、軽度の気道の炎症と気道の過敏性は持続していると言うことである。

(3) 発症の背景と病型

喘息の発症の背景には種々の因子が関与していると考えられている。同胞、血縁に喘息患者が多いことから、当然、遺伝的因子の関与が推測される。また、しばしばアトピーとの関連

がみられ、多くの喘息患者が、環境アレルゲンに対するIgE抗体を保有している。このような体質的因子の他に、住居環境、職場環境などの物理的環境因子や対人関係などの精神的環境因子も、発症に關与する。慢性の気道炎症の発症機序の詳細は不明だが、過敏状態の気道は各種の誘因を契機に、喘息症状を起こす。

喘息は、一般に、環境に存在するアレルゲンに対する特異的IgE抗体の有無によって、アトピー型と非アトピー型に分類される。アトピー型はIgE型、外因型、非アトピー型はIgE非依存型、内因型とも呼ばれている。アトピー型喘息では、アレルゲン曝露は、気道に炎症を引き起こし、気道過敏性の亢進と気道狭窄症状を起こす。アレルゲンの回避・除去は、有効な発作予防法であるが、アトピー型喘息患者でも、感冒、過労を契機に発作が出現しうる。アトピー型、非アトピー型との間で、気道の炎症像、気道過敏性に差異はないと言われている。

2. 診断

(1) 自覚症状と身体所見

発作性の呼吸困難、喘鳴、胸苦しさ、咳嗽などが反復性に見られる場合、喘息が疑われる。これらの症状は、夜間、早朝に出現することが多く、喘息の特徴的所見の一つとされている。

聴診上は、ゼーゼー、ひゅーひゅーという喘鳴が症状出現時に聴取される。通常の呼吸で聴取されなくても、強制的に呼出させると、呼気終末に喘鳴を聴取することがあり、聴診の際には必ず、強制呼気をさせる必要がある。

(2) 可逆性のみられる気流制限

喘息症状出現時には、図2に示す1秒量、1秒率、ピークフロー(PEF)が低下する。その可逆性を証明するためには、短時間作用型の2刺激薬の吸入前後で肺機能検査を施行する。吸入後10~20分経過してからの1秒量が前値の15%以上増加すれば

表1 喘息症状(発作)強度の分類

発作強度	呼吸困難	会話	動作	チアノーゼ	意識状態	PEF,1秒量(参考)
喘鳴/胸苦しい	急ぐと苦しい/動くと苦しい	普通	ほぼ普通	なし	正常	80%以上
軽度(小発作)	苦しいが横になれる	ほぼ普通	やや困難	なし	正常	70~80%
中等度(中発作)	苦しくて横になれない	やや困難	かなり困難 (トイレ、洗面所に かろうじて行ける)	なし	正常	50~70%
高度(大発作)	苦しくて動けない	困難	歩行不能	なし~あり	正常	50%以下
重篤*	呼吸減弱 呼吸停止	不能	体動不能	あり	錯乱 意識障害 失禁	測定不能

* 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、会話不能、意識障害、失禁などをともな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。

注) 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。

2. 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とする。

(喘息予防・管理ガイドライン1998改訂版より引用)

ば、可逆性があると診断する。PEFの日内変動(20%以上は喘息に特徴的所見)も診断上参考になる。

(3) 気道過敏性試験

健常者が反応しないレベルの刺激によっても、喘息患者は気道収縮反応を起こす。メサコリンなどの薬剤を用いて、定量的に過敏性を評価する検査が診断上必要な場合もある。

(4) 喀痰中の気道炎症を示す所見

喘息患者の喀痰中には好酸球の増加や、剥離した気道上皮(クレオラ体)が見られるので、喀痰細胞診を行うことがある。

(5) 発作強度と重症度の診断

発作の強度と重症度の診断は、喘

息の管理、段階的薬物療法を行う上で基礎となるものである。

表1に喘息症状(発作)の強さの程度の分類を示した。これは喘息の重症度の評価のみならず、喘息の発作時(急性増悪ともよぶ)の治療方針の基礎にもなるものである。

表2に喘息の重症度の分類を示した。喘息症状の強度(発作の強さ)、症状出現の頻度、日常の1秒量、ピークフローとその日内変動、喘息症状をコントロールするのに要した薬剤の種類と量により、軽症、中等症、重症の3段階に分けられている。重症度の判定は、治療を行っていないときの症状をもとに行われるものであり、実際には患者は何らかの治療を受けているので、患者の症状と治療から重症度を推定して治療を行う

ことになる。

3. 治療

(1) 治療上の重要な四つの要素

喘息は病因が不明な慢性疾患であり、病因の除去によって疾患の治療をめざすことは現状では困難である。高血圧、糖尿病のように、一生管理が必要な疾患である。

喘息の治療にあたっては、病気の状態を的確に把握すること、増悪因子をコントロール(回避・除去)すること、重症度に応じた適切な薬物療法を行うこと、担当医と患者とのパートナーシップ(ひとりでは管理できない)を確立することの四点が重要である。

近年、病態の客観的評価と増悪の

表2 喘息重症度の分類

重症度	段階的薬物療法ステップ	PEF, FEV _{1.0}	症状の特徴	日常生活	症状のコントロールに必要なステロイド薬(参考)
軽症	ステップ1 間歇型	> 予測 / 自己最良値の80% 変動は20% >	喘鳴, 咳嗽, 呼吸困難が週に1~2回まで 症状は間欠的で短い 夜間症状は月に1~2回以内	普通	吸入BDP 200µg/日 吸入FP 100µg/日 考慮
中等症	ステップ2 軽症持続型	予測値 / 自己最良値の70~80% 変動は20~30%	週2回以上の発作 日常生活や睡眠が妨げられることがある .月に2回以上 夜間発作が月に2回以上	しばしば障害	低用量 吸入BDP 200~400µg/日 吸入FP 100~200µg/日
	ステップ3 中等症持続型	予測値 / 自己最良値の60~70% 変動は30% <	慢性的に症状がある 吸入 2刺激薬頓用がほとんど 毎日必要 日常生活や睡眠が妨げられる . 週に1回以上 夜間発作が週1回以上	かなりの障害	中用量 吸入BDP 400~800µg/日 吸入FP 200~400µg/日
重症	ステップ4 重症持続型	予測値 / 自己最良値の60% > 変動は30% <	治療下でもしばしば増悪する 症状が持続 日常生活に制限 しばしば夜間発作	困難	高用量 吸入BDP 800µg/日 ~ 1200(1600)µg/日 吸入FP 400~800µg/日 プレドニゾン10mg/日以上 吸入BDPに追加プレドニゾン 5mg/日以上

(喘息予防・管理ガイドライン1998改訂版より引用)

喘息

表3 長期管理薬の種類と薬剤()内は商品名

<p>1 スteroid薬</p> <p>1) 吸入ステロイド薬</p> <ul style="list-style-type: none"> ・プロピオン酸ベクロメタソンBDP (ベコタイド[®], アルデンソ[®], キュバル[®]) ・プロピオン酸フルチカソンFP (フルタイド[®]) ・ブテソニドBUD (パルミコート[®]) <p>2) 経口ステロイド薬</p> <ul style="list-style-type: none"> ・プレドニゾン (プレドニン[®], プレドニゾン[®]) <p>2 徐放性テオフィリン薬</p> <p>(テオロング[®], テオドール[®], ユニフィル[®], スロービット[®])</p> <p>3 長時間作用性 2刺激薬</p> <ul style="list-style-type: none"> ・塩酸ツロブテロール (ホクナリンテープ[®]) ・サルメテロール (セレベント[®]) 	<p>4 抗アレルギー薬</p> <p>1) メディエーター遊離抑制薬</p> <ul style="list-style-type: none"> ・クロモグリク酸ナトリウムDSCG (インタール[®]) ・トラニラスト(リザベン[®]) ・アンレキサノクス(ソルファ[®]) ・レピリナスト(ロメット[®]) ・イブジラスト(ケタス[®]) ・タザナスト (タザノール[®], タザレスト[®]) ・ベミロラストカリウム (アレギザール[®], ベミラストン[®]) <p>2) ヒスタミンH1拮抗薬</p> <ul style="list-style-type: none"> ・フマル酸ケチフェン (ザジテン[®]) ・塩酸アゼラスチン (アゼブチン[®]) ・オキサトヨド(セルテクト[®]) ・メクダジ (ゼスラン[®], ニボラジ[®]) ・テルフェナジン(トリルダン[®]) 	<ul style="list-style-type: none"> ・フマル酸エメダスチン (ダレン[®], レミカット[®]) ・塩酸エピナスチン (アレジオン[®]) ・アステミノール (ヒスマナール[®]) <p>3 トロンボキサン阻害薬</p> <p>(1) トロンボキサンA2合成酵素阻害薬</p> <ul style="list-style-type: none"> ・塩酸オザゲレル (ドナモン[®], ベガ[®]) <p>(2) トロンボキサンA2拮抗薬</p> <ul style="list-style-type: none"> ・セラトログラスト(プロニカ[®]) <p>4 ロイコトリエン拮抗薬</p> <ul style="list-style-type: none"> ・プラナルカスト水和物(オノン[®]) ・モンテルカストナトリウム (シングレア[®], キプレス[®]) ・ザフィルルカスト(アコレート[®]) <p>5 Th2サイトカイン阻害薬</p> <ul style="list-style-type: none"> ・トシル酸スプラタスト (アイビーディー[®])
--	---	---

(喘息予防・管理ガイドライン1988改訂版より引用改変)

早期発見という観点からピークフローモニタリングが注目されている。毎日自宅で測定し、予測値あるいは自己最良値と比較することにより、自己管理に役立てようというものである。交通信号になぞらえて、グリーンゾーン(自己最良値の80%以上)、イエローゾーン(自己最良値の50~80%)、レッドゾーン(自己最良値の50%未満)にわけ、各ゾーンの治療方針をあらかじめ担当医と決めておき、病態の変動に自宅に対処する。特に重要なのは、ピークフローの日内変動(朝と夜の測定値の差)が大きくなった早い時点で、適切な対応をとることである。

表4 喘息の長期管理における重症度対応段階的薬物療法

症状の程度	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
症状の持続	喘鳴、咳嗽、呼吸困難が週に1~2回まで 症状は間欠的で短い 夜間症状は月に1~2回以内	週2回以上の発作 日常生活や睡眠が妨げられることがある。月に2回以上 夜間症状が月に2回以上	慢性的に症状がある 吸入 2刺激薬頓用がほとんど毎日必要 日常生活や睡眠が妨げられる。週に1回以上 夜間症状が週に1回以上	治療下でもしばしば増悪する 症状が持続 日常生活に制限 しばしば夜間症状 (経口ステロイド薬連用)
PEF FEV1.0	自己最良値/予測値の80% < 変動は20% >	自己最良値/予測値の70~80% 変動は20~30%	自己最良値/予測値の60~70% 変動は30% <	自己最良値/予測値の60% > 変動は30% <
治療	吸入/経口 2刺激薬、テオフィリン薬頓用 吸入 2刺激薬またはDSCG 吸入:運動前、アレルギー曝露前に頓用 (抗アレルギー薬) ・ロイコトリエン拮抗薬/トロンボキサンA2阻害・拮抗薬を考慮 ・メディエーター遊離抑制薬/ヒスタミンH1拮抗薬/Th2サイトカイン阻害薬連用考慮 (吸入ステロイド薬) ・BDP 200µg/日 ・FP 100µg/日 連用考慮	吸入ステロイド薬:低用量 BDP 200~400µg/日 FP 100~200µg/日 連用 徐放性テオフィリン薬連用 (抗アレルギー薬) ロイコトリエン拮抗薬/トロンボキサンA2阻害・拮抗薬連用 メディエーター遊離抑制薬/ヒスタミンH1拮抗薬/Th2サイトカイン阻害薬連用 貼付/経口/吸入 2刺激薬連用 吸入 2刺激薬追加頓用 (1日3~4回まで)	吸入ステロイド薬:中用量 BDP 400~800µg/日 FP 200~400µg/日 連用 徐放性テオフィリン薬連用 貼付/経口/吸入 2刺激薬連用 (抗アレルギー薬) ロイコトリエン拮抗薬/トロンボキサンA2阻害・拮抗薬連用 ・メディエーター遊離抑制薬/ヒスタミンH1拮抗薬/Th2サイトカイン阻害薬連用 ・吸入抗コリン薬併用考慮 吸入 2刺激薬追加頓用 (1日3~4回まで)	吸入ステロイド薬:高用量 BDP 800~1,600µg/日 FP 400~800µg/日 経口ステロイド薬:短期・中~大量投与、維持量はなるべく少量とし、隔日または1日1回 徐放性テオフィリン薬連用 貼付/吸入/経口 2刺激薬連用 (抗アレルギー薬) ・ロイコトリエン拮抗薬/トロンボキサンA2阻害・拮抗薬連用 吸入 2刺激薬追加頓用 (1日3~4回まで)

: いずれか1つが認められればそのステップとする。重複してみとめられる時はより重症のステップとする。

これらの症状、呼吸機能検査は各ステップでの概要を示したもので、変動し、また、各ステップ間でのオーバーラップがありうる。

* : 喘鳴、咳のみの場合は週3回まででも軽症間欠型とする。

PEF: ピークフロー FEV1.0: 1秒量

(喘息予防・管理ガイドライン1988改訂版より引用)

(2) 薬物療法

発作治療薬と長期管理薬

喘息に用いられる薬剤には症状を緩和する発作治療薬と長期的に症状をコントロールする長期管理薬とがある。同じ薬剤が製剤の形態や投与方法により、いずれにも位置づけられる場合もある。前者には 2 刺激薬(吸入、内服)、アミノフィリン(注射)、副腎皮質ホルモン(ステロイド薬:内服、注射)があり、発作治療のために短期間使用される。後者には吸入ステロイド(重症例では内服も)、徐放性テオフィリン薬(コントローラとして投与する場合は、血中濃度は5~10 µg/mLの低濃度でよい)、長時間作

働性の 2 刺激薬、抗アレルギー薬があり、長期的に継続して用いる(表3)

重症度対応段階的薬物療法

重症度に応じて薬物療法を四つのステップに分ける。喘息症状の改善と安定が少なくとも3カ月以上持続したら、減量・中止(ステップダウン)を行う。症状が消失しても、すぐには薬剤を中止しない。表4に、ステップ毎の喘息長期管理における薬物療法の指針を示した。特に、ステップ3以上では、吸入ステロイドと抗ロイコトリエン拮抗薬、あるいは徐放性テオフィリン製剤との併用が行われることが少なくない。吸入ステロイドを単独で増量するよりも、併用により副作用

の出現が少なく、良好な効果が得られるからである。

急性増悪時の治療指針

喘息は、いかに安定していても、急性増悪(発作)は起こりうるものと考えておかなければならない。入院患者でも、急性増悪は起こりえ、その際には表5に示す、外来での急性増悪時の重症度別の治療指針に即して治療が行われる。

[参考文献]

厚生省免疫・アレルギー研究班:喘息予防・管理ガイドライン1998改訂版,協和企画通信,2000.

表5 喘息急性増悪の治療

喘息症状の程度	呼吸困難	動作	治療	治療の場所	検査値*
1 軽度 (小発作)	苦しいが横になれる	やや困難	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%
2 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	2刺激薬ネブライザー吸入反復*2 2刺激薬(ボスミン)皮下注*3 アミノフィリン点滴*4 ステロイド薬静注*5 酸素吸入*6 抗コリン薬吸入を考慮	救急外来 ・症状改善が1時間持続すれば帰宅 ・2時間で反応なし,4時間で反応不十分ならば入院治療(高度喘息症状として)	PEF 50~70% PaO ₂ 60 PaCO ₂ 45 SpO ₂ 90
3 高度 (大発作)	苦しくて動けない	歩行不能 会話不能	2刺激薬(ボスミン)皮下注 アミノフィリン持続点滴(0.6~0.8mg/kg/hr)*7 ステロイド薬静注反復 酸素 2刺激薬ネブライザー吸入反復*2	救急外来 ・1時間以内に反応がなければ入院治療 ・悪化すれば重篤症状の治療を	PEF < 50% PaO ₂ 60 PaCO ₂ 45 SpO ₂ 90
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 呼吸機能悪化で気管内挿管 酸素投与でPaO ₂ 50および/または意識障害を伴う急激なPaCO ₂ の上昇があれば人工呼吸管理,気管支洗浄,全身麻酔を考慮	直ちに入院 ICUまたは気管内挿管,人工呼吸管理,循環動態の管理が可能な病室	PEF測定不能 PaO ₂ 60 PaCO ₂ 45 SpO ₂ 90

* 気管支拡張薬投与後の測定値を参考値とする。

*1 2刺激薬の定量噴霧器(MDI)で1回1~2/回,1時間まで20分おき,以後1時間に1回を目安.無効あるいは増悪傾向時 2刺激薬1錠,アミノフィリン200mg頓用。

*2 2刺激薬ネブライザー吸入:20~30分おきに反復(脈拍130/分以下に保つ)。

*3 ボスミン(0.1%エビネフリン)皮下注:0.1~0.3mLを皮下注,20~30分間隔で反復可(脈拍は130/分以下に).虚血性心疾患,緑内障(開放隅角緑内障では可),甲状腺機能亢進症では禁忌。

*4 アミノフィリン点滴静注:6mg/kg(テオフィリンを約80%含有)を補液200~250mLに混ぜ,1/2量を15分間程度,残量を45分程度で投与。

*5 ステロイド薬静注:ヒドロコルチゾン200~500mgまたはメチルプレドニゾン40~125mg静注.以後,ヒドロコルチゾン100~200mg,メチルプレドニゾン40~80mgを必要に応じて4~6時間毎に投与。

*6 酸素吸入:鼻カニューラなどを用い,PaO₂ 80Torr前後を目標に。

*7 アミノフィリン持続点滴:血中テオフィリン濃度が10~20µg/mLになるように.中毒症状(頭痛,吐き気,動悸,期外収縮など)出現で中止。

(喘息予防・管理ガイドライン1998改訂版より引用)