

# ミニレクチャー

## 気管支喘息とCOPD～吸入療法を中心に～

医療法人はごろも会 仲本病院 呼吸器内科・一般内科 玉城 仁



### 【はじめに】

気管支喘息（以下、喘息）の有病率は、これまでの報告によると小児で10%以上、成人でも6～10%程度まで増加したと推測されている。また、超高齢社

会になった日本では高齢者喘息に加え、慢性閉塞性肺疾患（以下、COPD：chronic obstructive pulmonary disease）が増加し、COPDが日本人男性の死亡原因の第8位となっている。現在、診断されていないCOPD患者を含めると約500～600万人といわれる。一方、効果的な吸入薬をはじめとする効果的な薬剤が次々と開発されてきており、最近では以前に比し、一部の重症例を除くとCOPDのコントロールが可能となってきた。多くの吸入薬が発売され、選択に迷うこともあり得るため、ここでは吸入療法を中心に述べる。

## I. 気管支喘息

### 1. 定義と診断

喘息は、「気道の慢性炎症を本態とし臨床症状として変動性をもった気道狭窄（喘鳴、呼吸困難）や咳で特徴付けられる疾患」とであると定義されている。定義中の「変動性をもった気道狭窄」には、気道狭窄は可逆性がみられるが、気道の慢性炎症が持続すると気管支平滑筋の肥大、気道上皮下にコラーゲンが沈着し基底膜肥厚を引き起こし（気道リモデリング）、喘息発作状態でなくとも気道狭窄を呈し、完全には気道狭窄が復しないという意味が込められている。

喘息の診断基準は存在しないため、ガイドラインでは診断の目安として説明されている（図1）<sup>1)</sup>。2013年より呼気一酸化窒素検査（FeNO）が保険適応となり、肺機能検査に加えて測定が可能な施設も増えており（図2）、喘息の診断、治療効果判定にも用いられる。

喘息診断の目安		問診票・診察・検査
1	発作性の呼吸困難、喘鳴、胸苦しさ、咳（夜間、早朝に出現しやすい）の反復	ACT/ACQ※・聴診所見
2	可逆性の気流制限	スパイロメトリー・ピークフローメーター
3	気道過敏性の亢進	メサコリン負荷試験
4	アトピー素因の存在	末梢血好酸球↑・IgE↑
5	気道炎症の存在	呼気一酸化窒素（NO）濃度・喀痰好酸球
6	他疾患の除外	胸部レントゲン写真等

上記の1, 2, 3, 6が重要である。  
4, 5の存在は症状とともに喘息の診断を支持する。 ※ACT: asthma control test  
5は通常、好酸球性である。 ACQ: asthma control questionnaire

図1. 気管支喘息診断の目安、それに関連する問診票・診察・検査等

呼気NO測定（好酸球性気道炎症を反映）

一酸化窒素ガス分析装置  
NIOX VERO(新製品)



一酸化窒素ガス分析装置  
NIOX MINO <販売終了>



気道過敏性試験の結果と相関している

喀痰、気道上皮、気管支肺泡洗浄液中の好酸球数と相関

保険収載：呼吸機能検査等判断料 140点 + 呼気ガス分析 100点

図2. 呼気一酸化窒素ガス分析装置

### 2. 安定期の薬物治療

喘息の薬物治療を考える場合、長期管理薬（安定期治療薬）と発作治療薬を分けて考えると分かり易い。喘息の根底には好酸球による気道炎症が存在する（図3）。よって、喘息治療薬の中心は、気道炎症を抑える吸入ステロイド（ICS：inhaled corticosteroid）である（図4）。重症度、コントロール状態に応じ、ICSに加え長時間作用性吸入β刺激薬（LABA：long-acting β agonist）、抗ロイコトリエン受容体拮抗薬（LTRA：leukotriene receptor antagonist）、徐放性テオフィリン製剤、長時間作用性吸入抗コリン薬（LAMA：Long Acting Muskarinic Antagonist）等

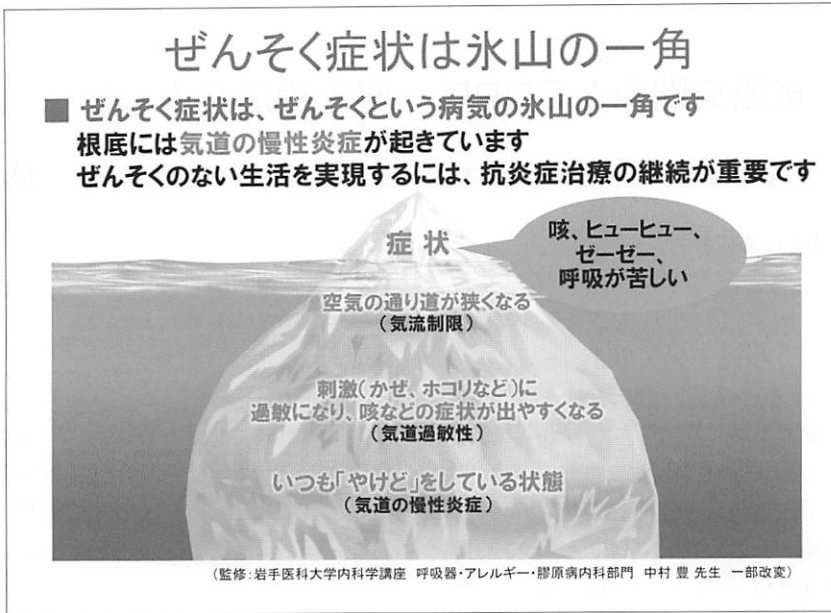


図3. 気管支喘息の病態 / 気道の慢性炎症

		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	基本治療	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)
		上記で使用できない場合は以下のいずれかを用いる	上記で不十分な場合に以下のいずれか1剤を併用	上記に下記のいずれか1剤、あるいは複数剤を併用	上記に下記の複数剤を併用
			LABA (配合剤使用可) <sup>*5</sup>	LABA (配合剤使用可) <sup>*5</sup>	LABA (配合剤使用可)
		LTRA	LTRA	LTRA	LTRA
		テオフィリン徐放製剤 ※症状が稀なら必要なし	テオフィリン徐放製剤	テオフィリン徐放製剤	テオフィリン徐放製剤
	追加治療	LTRA以外の抗アレルギー薬 <sup>*1</sup>	LTRA以外の抗アレルギー薬 <sup>*1</sup>	LTRA以外の抗アレルギー薬 <sup>*1</sup>	LTRA以外の抗アレルギー薬 <sup>*1</sup>
発作治療 <sup>*4</sup>		吸入SABA	吸入SABA <sup>*5</sup>	吸入SABA <sup>*5</sup>	吸入SABA

ICS:吸入ステロイド薬、LABA:長時間作用性β2刺激薬、LAMA:長時間作用性抗コリン薬(スピリーバのソフトミスト製剤)  
 LTRA:ロイコトリエン受容体拮抗薬(キプレス、シングレア、オノン)、SABA:短時間作用性β2刺激薬(サルタノール、メブテン)  
 (日本アレルギー学会 喘息ガイドライン専門部会「喘息予防・管理ガイドライン2015」)

図4. 気管支喘息の治療ステップ

を併用していく。薬剤は治療ステップ(図4)を参考に患者の状態に応じて変更していくことになる。ガイドラインでは「未治療患者」と「既に喘息長期管理薬を用いている患者」に分けて検討し、各治療ステップに当てはめている。「未治療患者」では、喘息症状出現頻度、強度、夜間症状、1秒量(またはピークフロー測定:PEF)で治療ステップの目安を決めていく(図5)。また、「既に長期管理薬使用中の患者」では、喘息症状の頻度、発作治療薬の使

用、活動制限、呼吸機能、PEFの日内変動、発作によるER受診によりコントロール状態を検討する(図6)。同時に吸入手技、服薬アドヒアランス、治療による副作用、患者の治療に対する理解と満足度を評価する。喘息のコントロール状態の評価のため、喘息コントロールテスト(ACT)を診察前に患者に記入してもらうと問診の助けになり有用である(図7)。現在の治療ステップ下でのコントロール状態が良好でなければ、喘息症状が毎週でない場合は同一ステップ

重症度 <sup>*1</sup>		軽症間欠型	軽症持続型	中等症持続型	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
					しばしば増悪
	夜間症状	月に2回未満	月に2回以上	週1回以上	しばしば
PEF FEV <sub>1</sub> <sup>*2</sup>	%FEV <sub>1</sub> 、 %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

治療患者の症状と目安になる治療ステップ

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
----------	----------	----------	----------

図5. 未治療の臨床所見による喘息重症度の分類 (成人)

	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 <sub>1</sub> およびPEF)	予測値あるいは自己最高値の80%以上	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 <sup>*1</sup>	20%以上	
増悪(予定外受診、救急受診、入院)	なし	年に1回以上	月に1回以上 <sup>*2</sup>

\*1 1日2回測定による日内変動の正常上限は8%である。  
\*2 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。

図6. 喘息治療中患者でのコントロール状態の評価

下での治療強化、症状が毎週あるいは毎日の場合(コントロール不十分またはコントロール不良)は治療ステップの1段階あるいは2段階のステップが必要である。喘息のコントロール良好状態が3~6ヶ月間持続されたら、治療ステップダウンを試みる(図4)。

治療ステップ2、3、4では、ICSに加えて、LABAを併用することが多く有用である。本邦では5つのICS/LABA配合剤があり、患者が上手に吸入できるデバイスを選択し、ICS/LABA配合

剤を選択することが多い(図8)。治療ステップ3、4では、2015年よりLAMA(スピリーバのソフトミスト製剤のみ)が保険収載された。ICS/LABA、LTRAを適切に使用してもコントロールが不十分な症例では、LAMAの併用も検討すべきである。

喘息ガイドライン2015では、プライマリケア医が難治例に対して、どのタイミングで紹介をすべきかをアルゴリズムで示している(図9)。治療を強化しても改善が診られないときは、呼吸器専門医へ紹介を検討していく<sup>1)</sup>。

## ぜんそく 喘息コントロールテスト(ACT)

質問1 この4週間に、喘息のせいで職場や家庭で思うように仕事がかたなかったことは、時間的にどの程度ありましたか？

いつも	1	かなり	2	いくぶん	3	少し	4	全くない	5
-----	---	-----	---	------	---	----	---	------	---

質問2 この4週間に、どのくらい息切れがしましたか？

1日に2回以上	1	1日に1回	2	1週間に3~6回	3	1週間に1、2回	4	全くない	5
---------	---	-------	---	----------	---	----------	---	------	---

質問3 この4週間に、喘息の症状(ゼイゼイする、咳、息切れ、胸が苦しい・痛い)のせいで夜中に目が覚めたり、いつもより朝早く目が覚めてしまうことがどのくらいありましたか？

1週間に4回以上	1	1週間に2、3回	2	1週間に1回	3	1、2回	4	全くない	5
----------	---	----------	---	--------	---	------	---	------	---

質問4 この4週間に、発作止めの吸入薬(サルブタモールなど)をどのくらい使いましたか？

1日に3回以上	1	1日に1、2回	2	1週間に数回	3	1週間に1回以下	4	全くない	5
---------	---	---------	---	--------	---	----------	---	------	---

質問5 この4週間に、自分自身の喘息をどの程度コントロールできたと思いますか？

全くできなかった	1	あまりできなかった	2	まあまあできた	3	十分できた	4	完全にできた	5
----------	---	-----------	---	---------	---	-------	---	--------	---

ACT点数による喘息状態評価

25点(満点): Total Control  
完全に喘息がコントロールされている状態

20~24点: Well Control  
良好に喘息がコントロールされている状態

20点未満: Poor Control  
喘息がコントロールされていない状態

※3点の変化は臨床的に有意

図7. 喘息コントロールテスト問診票

分類	商品名	効能・効果	規格
ICS/ LABA 配合剤	シムビコート タービューヘイラー 	気管支喘息※ COPDの諸症状の緩解※	160/4.5 μg
	アドエア ディスカス 	気管支喘息※ COPDの諸症状の緩解※	気管支喘息: 50/100 μg 50/250 μg 50/500 μg COPD: 50/250 μg
	アドエア エアゾール 	気管支喘息※ COPDの諸症状の緩解※	気管支喘息: 25/50 μg 25/125 μg 25/250 μg COPD: 25/125 μg
	レルベア エリプタ 	気管支喘息※	25 μg/100 μg 25 μg/200 μg
	フルティフォーム エアゾール 	気管支喘息※	50 μg/5 μg 125 μg/5 μg

※ 吸入ステロイド剤及び長時間作用型吸入β<sub>2</sub>刺激剤の併用が必要な場合

● 詳細は各製品添付文書を確認してください。

図8. 本邦で使用可能な5つのICS/LABA配合剤

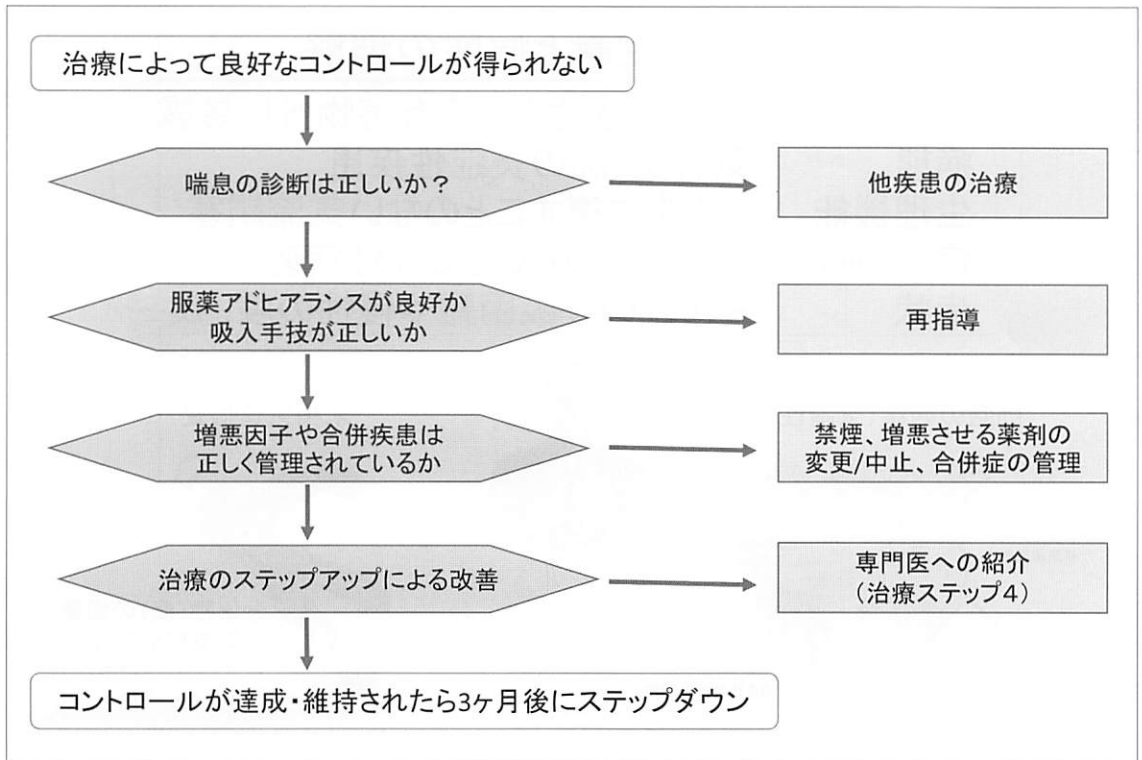


図9. 喘息長期管理の進め方 (難治例への対応)

## II .COPD

### 1. 定義と診断

COPDはタバコの煙が主な原因とされている。それにより気管支・肺に炎症が引き起こされ、気管支では、痰の増量、気管支壁の肥厚がおこり、気道狭窄がおこる。また、肺胞レベルでは、肺胞の破壊がおこり、弾性線維の断裂より、終末細気管支の弾力性が低下、チェックバルブ状態に陥り、残気量が増加していく(図10)。

喫煙歴、持続する咳嗽、喀痰、労作時呼吸困難があり、気管支拡張剤投与後のスパイロメーターで1秒率:1秒量/努力肺活量(FEV1/FVC) <70%、他の気流閉塞を来す疾患を除外できれば、COPDと診断される(図11)。

### 2. 安定期の包括的管理

重症度は1秒量の低下のみでなく、症状の程度や増悪の頻度を考慮して総合的に判断し、治療法を選択する。安定期治療薬の中心は気管支拡張薬である。LAMA、または

LABAの単剤、効果が不十分であればLAMAとLABAの配合剤、さらに重症例ではICSを併用する(図12)。COPDの進行抑制には禁煙が必須であることはいうまでもない。さらにCOPD急性増悪は気道閉塞性障害の進行や死亡率増加の原因となるため、その予防のため予防接種、栄養管理が重要となる。また、呼吸リハビリテーションは呼吸困難感を減弱し、QOL(quality of life:生活の質)の改善や増悪の予防することが報告されている(図13)。

### 3. 短時間作用性吸入β2刺激薬(SABA: short-acting β agonist)のアシストユース

COPD患者ではLAMA、LABAを吸入していても労作時呼吸困難が残存していることがある。そのような場合には、積極的に労作前、労作時にSABAを吸入することでQOL、呼吸困難が改善することが報告されている。SABAアシストユース(SABAの労作前吸入)の使い方も積極的に患者へ紹介していく必要があると思われる。

## COPDの定義と病態の理解

原因	タバコ煙を主とする有害物質に暴露
病態	気管支・肺の炎症性疾患
生理機能	正常に復すことのない気流閉塞
病理・画像	末梢気道病変と気腫性病変
症状	労作時の呼吸困難や慢性の咳、痰

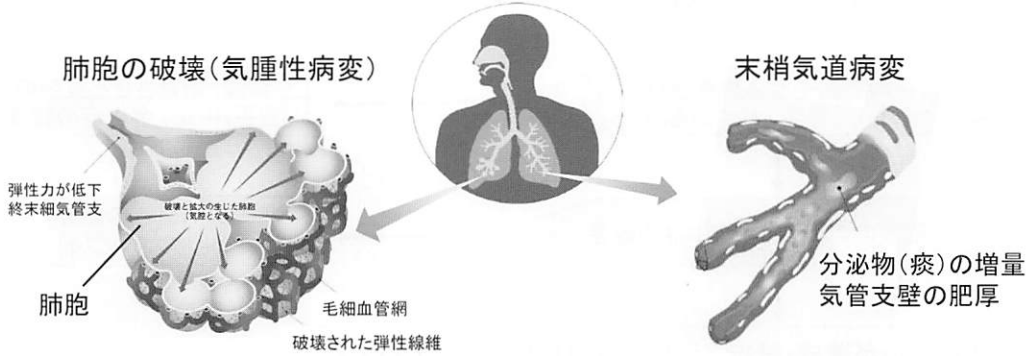


図 10. COPD の定義と病態

## COPDの診断基準:

1. 気管支拡張剤投与後のスパイロメーターでFEV1/FVC < 70%
2. 他の気流閉塞を来しうる疾患を除外すること

**せき・たん**

「なんで、せきが止まらないんだ?」

**息切れ**

「はあ…坂道や階段をよると息苦しい」  
「同年齢の人の歩くスピードについていけない…」

こんな症状  
ありませんか?

**長引く風邪**

「ずっと体調が悪い…  
なかなか風邪が治らない」

スパイロメーター検査

**COPD?**

監修: 東北大学医学部 呼吸器内科 教授 一ノ瀬正和先生

図 11. COPD の診断基準と症状



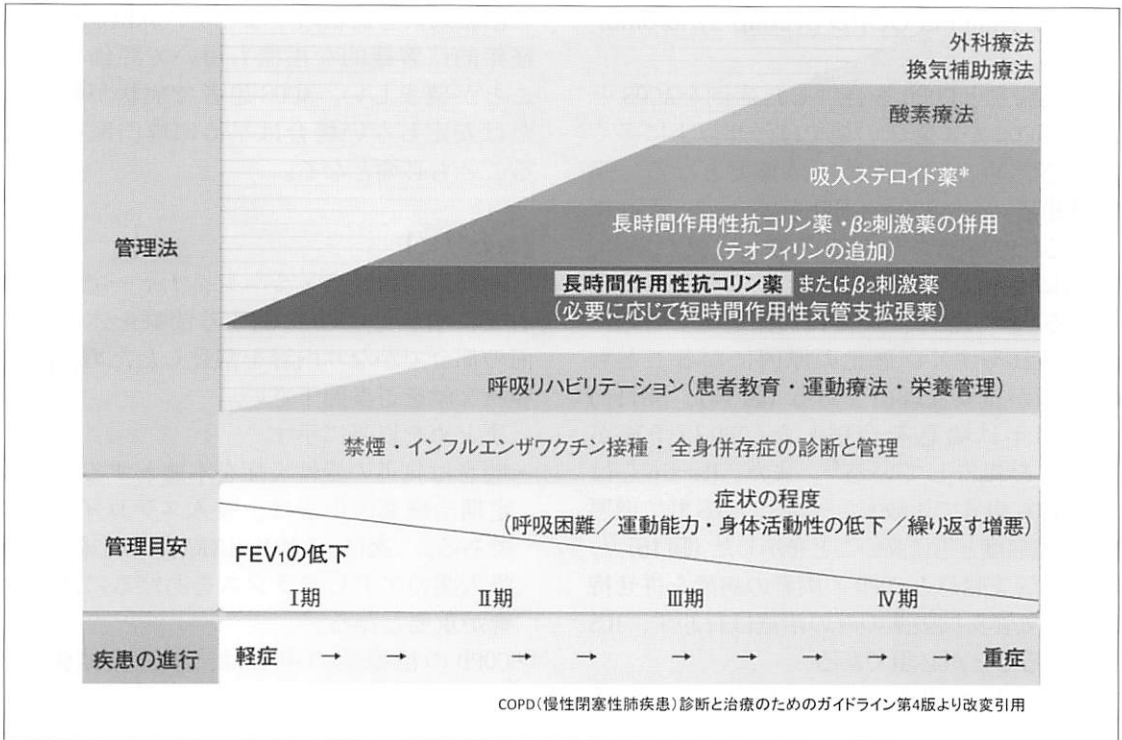


図 12. 安定期 COPD の管理

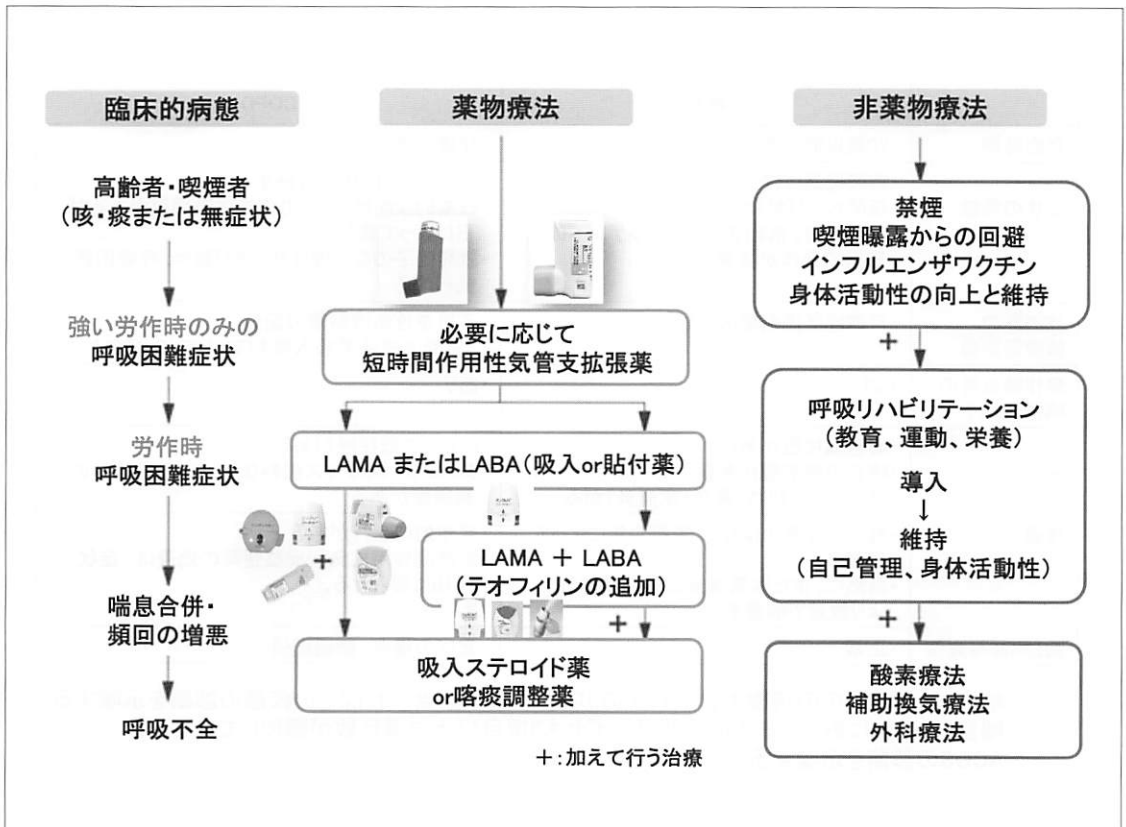


図 13. 安定期 COPD の管理のアルゴリズム

### Ⅲ.ACOS (Asthma COPD overlap syndrome)

気管支喘息とCOPDを合併した症例をACOSと呼ぶ<sup>3)</sup>。ACOSが実臨床の場では予想以上に多く存在するため、ACOSの診断は重要となる。高齢喘息患者の約48%がCOPDをオーバーラップしているとの報告<sup>4)</sup>やCOPD患者から見た場合、約43%に喘息が合併していたという海外の報告もある<sup>5)</sup>。さらに、ACOSは診断が難しいため見過ごされやすく、悪化の原因になることもACOS診断が重要な理由である(図14)。Silvaらは2004年に喘息を合併したCOPDは予後が悪いことを報告している<sup>6)</sup>。また、HardinらはCOPDとACOS患者で比較したところ、ACOS群で増悪の頻度、重症度ともに高いことを示した(図15)<sup>7)</sup>。ACOSは気管支喘息とCOPDの両者の病態を併せ持つため、気管支拡張薬のみの治療は行わず、ICSを併用することが必須である。

以上よりACOS患者はより厳格な評価、治療が求められる。ACOSの治療では、ICSに加えて気管支拡張薬を併用することが原則となり、そ

の治療効果を症状のみならず、肺機能検査等で経年的に客観的な指標も用いて評価していくことが望ましい。ACOS患者で症状が軽快、または安定しない場合は早めに専門医へ相談することも必要となる。

#### 【おわりに】

沖縄県内科医会・ミニレクチャーでの内容をもとに喘息とCOPDに関する治療を述べた。紙面の都合でかなり内容を割愛したため、詳細は参考文献をご参照下さい。

まとめを以下に示す。

- ・喘息は気道の慢性炎症を本態とするため、安定期治療薬の中心は、吸入ステロイド(ICS)である。次に、LABA、LTRA、LAMAを加える。吸入薬のアドヒアランスをあげるには患者教育が重要となる。
- ・COPDの治療薬の中心は、気管支拡張薬で、重症例にICSを加える。
- ・ACOSは急速に肺機能低下が起りやすく予後不良である。吸入ステロイドの併用が必須である。

	喘息	COPD
発症時期	・20歳以前が多い	・40歳以降
症状の特徴	・時間経過に伴って症状が変化する ・夜間および早朝に悪化 ・運動負荷、情動変化、アレルゲンへの曝露で発作が誘発される	・治療しても症状が持続する ・日常的な症状として労作性呼吸困難があるが、日によって異なる ・誘発因子のない慢性咳・痰が続き、呼吸困難に先行する
肺機能の診療記録	・可逆性気流制限の記録	・不可逆性気流制限の記録 (気管支拡張薬吸入後もFEV1/FVC<70%)
発作時以外の肺機能低下	・なし	・あり
病歴	・喘息既往歴がある ・喘息の家族歴がある ・アレルギー症状(鼻炎・皮膚炎)がる	・COPDの既往歴がある ・タバコやバイオマス燃料など、リスク因子への暴露歴がある
経過	・経時的な悪化はなく、季節や年によって変動する ・自然に、または気管支拡張薬やICSにより数週で改善する	・経年的に進行がある ・短時間作用性気管支拡張薬の効果は、症状緩和に限られる。
胸部X線写真像	・正常	・重症の場合、肺過膨張

喘息またはCOPDの特徴のいずれかの3項目以上が該当すればその疾患の診断を示唆する。喘息とCOPDにあてはまる項目数がいずれも3項目以上で項目数が類似していれば、ACOSの診断を示唆する。

図14. ACOS診断の症候論的アプローチ

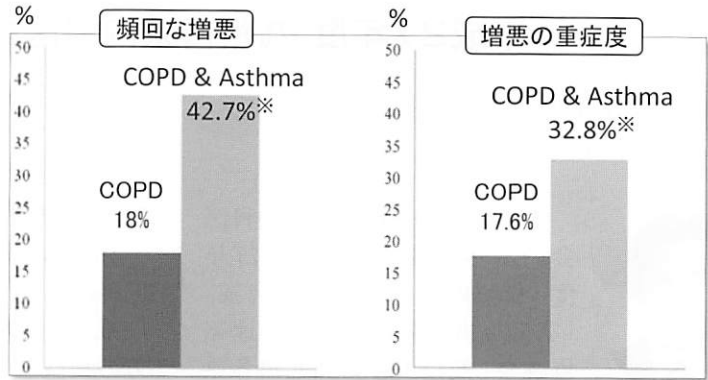


### COPDとACOSにおける増悪の比較

GOLD stage2以上のCOPD1,059名  
 喘息合併なし 796名  
 喘息合併あり 119名  
 ※ $p < 0.0001$

→喘息合併が増悪の頻度多い

(Hardin M, et al: Respiratory Research 2011;12:127)



### 発作のある喘息を合併したCOPDの予後

喘息合併なし 2,751名  
 発作のある喘息合併 192名  
 発作のない喘息合併 156名

→コントロール不良喘息を合併するCOPDは予後不良

(shilva GE, Chest 2004; 126:59-65)

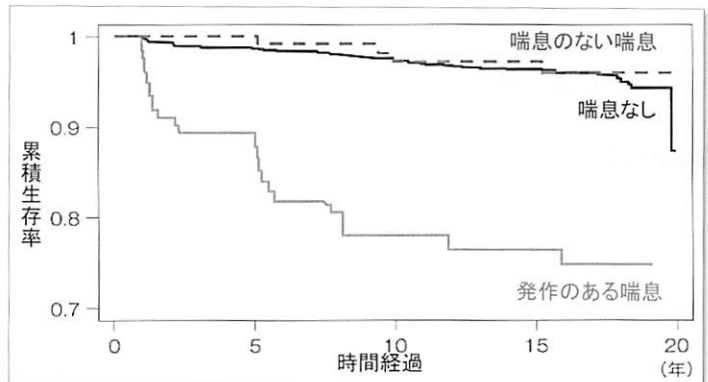


図 15. ACOS の増悪頻度と予後

#### 文献：

- 1) 日本アレルギー学会喘息予防・管理ガイドライン2015作成委員会編：喘息予防・管理ガイドライン2015、協和企画、東京、2015年
- 2) 日本呼吸器学会COPDガイドライン第4版作成委員会編：COPD（慢性閉塞性肺疾患）診断と治療のためのガイドライン第4版、日本呼吸器学会、東京、2013年
- 3) Asthma, COPD, and Asthma-COPD Overlap Syndrome, <http://goldcopd.org/asthma-copd-asthma-copd-overlap-syndrome/> (Accessed on July 18, 2016) .
- 4) 足立満, 松永和人, 市ノ瀬和正. 本邦における高齢者喘息の現状と課題. アレルギー・免疫 2009 : 16 : 248-59
- 5) Shaya FT, et al : Burden of concomitant asthma and COPD in a Medicaid population. Chest. 2008 : 134 : 14-9
- 6) shilva GE, et al : Asthma as a Risk Factor for COPD in a Longitudinal Study. Chest 2004 : 126 : 59-65
- 7) Hardin M, et al : The clinical features of the overlap between COPD and asthma. Respiratory Research 2011 : 12 : 127