

# 喘息治療マニュアル “MONKEY’S NOTE”

Ver.1.3

## SUMMARY

- ・喘息の病態は**気道の慢性アレルギー性炎症**であり、それにより気管支が狭くなり気流制限が起こる。
  - 症状のない時でも、炎症は残っている。様々な誘因により炎症が再燃する。その程度には幅がある。
- ・そのため、治療の目標は**炎症をコントロール（抑える）**ことだが、例外的に病状がごく軽い状態では、**気管支拡張剤による対症療法のみ**のこともある。
- ・安定期の治療(**Controller**)と発作を和らげる治療(**Reliever**)と分けて治療戦略を立てる。

**Controller**: 抗炎症療法。吸入ステロイド(フルタイド R、パルミコート R、ベコタイド R、など)を中心に、増悪期には経口剤(プレドニゾロン R、メドロール R)や経静脈的投与(ソル・メドロール R、ハイドロコトソン R、など)を行う。

**Reliever** :  $\beta 2$  刺激薬吸入を中心に徐放性キサンチン製剤を併用する場合もある。

効果は MDI > ジェットネブライザー > 超音波ネブライザー。

気管支拡張作用: テオフィリン類 <  $\beta 2$  刺激薬

比較的安定している中等度症例の処方例 意外に思われるかもしれませんが炎症のコントロールさえついていれば基本的には気管支拡張剤は不要です。

(1)フルタイド R (200) 1 ブリスター× 2/日 定時吸入 with ディスクヘラー

(2)メプチン・エアール 発作時のみ吸入 1 回につき 2puffs (1puff ずつ 2 回でも可) 1 日 8puffs まで可能 (ピークフロー自己測定で理想値の 80%以上にコントロールされていれば、徐放性キサンチン製剤は不要のことも多い。)

※  $\beta 2$  刺激薬を頻用している場合は、コントロールがうまくいっていないことをあらわしています。

それは吸入剤、経口薬剤、貼付剤、どの製剤でも同じことです。

Reliever でも、かつての短時間作動型の  $\beta 2$  刺激薬と昨今頻用されている長時間作動型(Long Acting Beta-Adrenergics=LABA. セレベント®やホクナリンテープ®は、controller の趣もある。

- ・各種吸入薬は吸入補助器で (インスパイアイースは無料、ボルマチックソフトその他は有料) 行うのが基本。ただし Fluticasone (フルタイド R ディスカス)、budesonide (パルミコート R)、salmeterol (セレベント R ディスカス)は従来の吸入薬と異なり、パウダー剤を素早く吸う。キュバル®は beclomethazone だがかつてのベコタイド®やアルデシン®とは異なり、超ゆっくり吸う必要は無い。

注) MDI = Metered Dose Inhaler。メプチン・エアール、サルタノール R、ベロテック R、セレベント R など。

基本は発作時のみ頓用だが、1 日 4 回程度なら連用による悪影響 (耐性)はないとされる。

振戦 (fine tremor のことが多い)、頻脈、動悸があれば、副作用とされます。減薬や中止を検討しましょう。悪心、嘔吐などの消化器症状は、キサンチン製剤の症状の可能性があります。Theophylline の血中濃度を測定しましょう。(中毒量でなくても症状が出ることもあります)

- ・ネブライザー吸入用の  $\beta 2$  刺激薬: メプチン R 吸入液、ベネトリン R 吸入液 (サルタノール R と同じ)、アロテック R など。

前者の方が  $\beta 2$  選択性は強いので心血管系への影響が少ない。喘息発作時は頻脈になっていることが多く、より  $\beta 2$  選択性のもののほうが使いやすい。ピソルボン R やアレペール R には気道潤滑作用、喀痰溶解作用はあるが気管支拡張作用はない。

- ・BDP = Becromethazone Dipropionate。ベコタイド R (50、100)、アルデシン R (50、100、100D)

「50」とか「100」はそれぞれ 50  $\mu$ g、100  $\mu$ g の意味。1 パフにつき 50  $\mu$ g、100  $\mu$ g の BDP が含まれる。

一応の最大量は 800  $\mu$ g/日なので、100  $\mu$ g の製剤なら 2 パフ× 4/日となる。

FP = Fluticasone propionate。フルタイド R。「ロタディスク」という形。一つの「ブリスター」に、50、100、200  $\mu$ g 含まれている。一日二回吸入。最大 800  $\mu$ g/日(分 2)

BUD = budesonide。パルミコート R。100  $\mu$ g および 200  $\mu$ g。一日二回吸入。最大 1600  $\mu$ g/日(分 2)

)

- ・抗コリン薬：テルシガン<sup>®</sup>。抗コリン作用性の副作用がある。口渇、高齢男性では尿閉などの泌尿器症状に気をつけて、問診で積極的に見つける。2パフ×3(〜4)/日が基本で最大量。1本で3週間分。スピリーバ<sup>®</sup>(チオトロピウム)はさらに長時間作動型で、1日1回吸入。有害事象が少ないとされる。今のところ COPD にのみ適応承認されている。気管支喘息でも有望。

・抗アレルギー剤は日本以外ではその効果が重要視されていない(各国のガイドラインに微塵も記載されていない)が、厳格な臨床試験(prospective, multicenter, placebo-control, double-blind)が行われずその有効性が証明されていないことによるのだろうか。有効例もあるのは確かだが、現段階で吸入ステロイドに取って代わるほどのものではない(と思う)。オノン<sup>®</sup>やブロニカ<sup>®</sup>は気管支喘息にのみ適応のある抗アレルギー剤だが、前評判ほどには有効性が感じ取れない(ように感じる)。ただし、オノンはアスピリン喘息には非常に有効らしい。monterlukast(キプレス<sup>®</sup>、シングレア<sup>®</sup>)、zafirlukast(アコレート<sup>®</sup>)なども中等症例にはいいかもしれない。

- ・ピークフローメーターは自費購入。数種類市販されているが2,000円程度。購入方法は呼吸器グループにご相談あれ。
- ・ピークフロー値は年齢、身長により予測値が規定されている。予測値に対する%をもって喘息コントロールの指標とする。「良好なコントロール」と言えるのは、**PEFR 値が予測値の80%以上を維持していて、変動幅が予測値の20%以内にある場合**。例えば、喘鳴や呼吸苦などの症状に乏しくても、これを満たさない場合には良好なコントロールとは言えず、上気道炎、冷氣、天候の急な変化などを誘因として、悪化する可能性がある。

## ・発作期の治療

以下に**重症**症例の治療戦略を記す。

(1)  $\beta_2$  刺激薬 MDI (メプチン・エアー<sup>®</sup>、サルタノール<sup>®</sup>、ベロテック<sup>®</sup>、セレベント<sup>®</sup>) の吸入やジェットネブライザー吸入で改善し帰宅可能となっても、ステロイドを処方しておく。ステロイド吸入未経験の患者であればプレドニゾン 30mg/1 をその日の分(帰宅前にのんでもらう)と翌朝の分渡す。翌日入院し、症状が軽くなっていたら吸入ステロイドを開始し、可能ならピーク・フロー自己測定を指導し、 $\beta_2$  刺激薬の使用法(上記)を指導する。

(2)  $\beta_2$  刺激薬で改善しない、低酸素血症(低酸素傾向)を伴う場合。

当然入院の上、酸素投与するなどして経過観察。ステロイド静注(40mgを6時間ごと)を行う。ソルメドロール<sup>®</sup>がもっとも安全とされる。これがない場合、ハイドロコトソン<sup>®</sup>など他の製剤を等力価量。

ステロイド静注を3日間行い、プレドニゾン 30mg/1 の経口に切り替える。このころには、吸入療法(\*1)も可能になってきているので、吸入ステロイド(FP 800  $\mu$ g/2 $\times$ )を開始する。もちろん、喘息の増悪因子に対する治療も行う。上気道炎、気管支炎、肺炎など。細菌感染の場合、理学療法を兼ねて超音波ネブライザーを使用し $\beta_2$  刺激薬を吸入してもよい。

聴診で wheeze が聞こえない状態(ピークフローでも正常予測値の75%に相当)になったらプレドニゾンは中止してよい。服用期間が2週間以内なら漸減しなくてもよい。副腎抑制やリバウンドは心配しなくてよい。プレドニゾン中止後は吸入ステロイドを中心とした治療とする。

意識障害など(注2)急性の高炭酸ガス血症が疑わしい場合、ABGでpH 7.20以下は挿管の適応。

酸素投与、ソルメドロール<sup>®</sup>などの強力な抗炎症療法や気管支拡張療法を行いつつ、人工呼吸の準備も行う。

注2：急性の低酸素血症による意識障害はチアノーゼ、低血圧、冷汗などショック症状を伴うが、急性高炭酸ガス血症の場合は脈圧の増大した高血圧、手掌の暖化、羽ばたき振戦、乳頭浮腫を伴い混濁した意識状態となる。高度の急性高炭酸ガス血症では呼吸抑制状態となりCO<sub>2</sub>ナルコーシスという。

(3)人工呼吸管理中のポイント

人工呼吸管理下においても喘息に対する治療は基本的に同じ。むしろ、人工呼吸管理中に十分な抗炎症療法を行う

べき。

著しい気道狭窄のため、気道内圧が高くなりがち。必然的に1回換気量を減らすなどの処置が必要になるが、そのことで分時換気量の低下を招き、換気不全から高炭酸ガス血症となりやすい。しかし、最近では **mechanically-controlled hypoventilation technich** という概念がほぼ確立した。必要十分な血中酸素濃度が確保されていれば、多少の高炭酸ガス血症は容認するというもので、喘息発作の場合抗炎症療法により気道狭窄は徐々に改善することが期待できるため、一過性的高炭酸ガス血症を過大に恐怖しないというもの。(ARDS においても気道内圧上昇に関連した **barotrauma** をさけるため、**permissive hypercarbia** という概念があるが実際的手法は同様。)

フロセミド吸入療法など新しい治療方法も開発され症例によってはそれなりに効果は上げているが、気管支喘息が気管支炎である以上、本質的な治療ではないように思える。これら **experimental** な治療に走る前に **methylprednisolone**(ソルメドロール R)などにより、過不足ない抗炎症療法を優先させるべき。

ソルメドは文献的には **0.5-1.0mg/kg (= おおよそ 40mg)** を6時間間隔で使用すれば十分な効果が期待できる。新しいGINA (2002)には **60-80mg/日**の **methyl-PSL** 相当量で十分とも書いてある。

静注時にソルメドロールがもっとも安全である理由。

ハイドロコトロン R、ソルコーテフ R及びサクシンゾン R (いずれも商品名)には安息香酸など喘息悪化を来すことがすでに知られている物質を含んでいるため。リンデロン Rなどを用いる施設もあるが、これなどは長時間作動性であり、例えば転移性脳腫瘍での主要周囲炎症性浮腫の治療には有用だが、喘息重責発作の治療には不向き、とかいう話。

**dexamethasone** が一番安全とかいう話もある。

力価での比較は **prednisolone : methylprednisolone : hydrocortisone = 4 : 5 : 1**

(以上は **Relieving Therapy**、以下数行は **Controlling Therapy**。)

(4)呼吸困難感が1週間に3、4回程度の場合が「**軽症**」。β2 刺激薬の発作時吸入で経過観察。定時吸入でもよいが、1日に4回までを限度とする。4回というのは、1997年に吸入β2 刺激薬に関連した死亡例がでたため、そのあたりを一応の限度としている。それ以上必要な場合、「**中等症**」として対処する。

1997年の吸入β2 刺激薬に関連した死亡例は、吸入過剰かもしくはそれ以上の治療つまり中等症や重症としての治療が必要な状況であるにもかかわらずその治療ができなかったことに(患者の認識不足、β2 刺激薬への過度の期待、医者への認識不足 (= **undertreat**)) よると私個人は考えているが、いずれにせよ十分な経過観察が必要であろう。

**中等症**では徐放性キサンチン製剤の定時服用とステロイド(最近ほとんどの例で **FP** かまたは **BUD**)吸入を導入する。私は、初期治療で **FP 400 μg × 2/日**を導入し、ピークフローが予測値の80%以上を2ヶ月程度維持できた後、漸減するようにしています。様子を見ながら、2ヶ月おきくらいに **200 μg × 2/日 → 100 μg × 2/日**。このくらいの量で維持量とすることが多いです。テオフィリンも漸減、中止に持っていくことが多いですが、β2吸入は頓用。日本アレルギー学会の喘息治療ガイドラインはこの段階で抗アレルギー剤の導入を勧めていますが、前述の理由や背景を考慮して私は積極的には使用しません。

上記の「**軽症**」、「**中等症**」などは、主に「慢性喘息」(外来に通院するような患者)の場合であって、急性期(発作期)(苦しいと言ってやってくる患者)の場合、少々異なる。(再び **Relieving Therapy** です。)

急性期(発作期)の場合、「**重症**」は誰の目にも明らかで。低酸素血症(→チアノーゼ、冷汗、ショック状態)、高炭酸ガス血症(→手掌のぬくもり、脈圧増大を伴う高血圧、羽ばたき振戦、意識混濁)などは超「**重症**」ともいえる状態だが、臥位困難(患者さんは、夜中は苦しくて横になれず座っていた、などと言う)、歩行困難(トイレにも行けず失禁してしまうケースも)、会話すら困難(息が短く言葉にならない)なども重症。すでに喘息の既往のある場合、気管支拡張剤を持っていることがあり、その使用で来院時には症状が軽くみえることがありますので注意深く問診して重症度を見誤らないようにする必要があります。もっとも **overtreat** でも例えば経口ステロイドなどは漫然と使用し続けなければ大丈夫なので要は **close observation** !。

こういう場合、酸素吸入を要するような呼吸不全ではもちろん入院のうえ、**上記の重症(2)の治療**。重複するのでここでは述べない。

これより軽い場合、**基本的には FP (または BUD または BDP) 定時吸入 + キサンチン徐放製剤定時服用 +  $\beta$ 2 刺激薬の頓用** (吸入がよいが内服でもかまわない。ただし、当然、吸入の方が効果の大きさ、発現ともに優れる。) で対処する。なお、喫煙者には禁煙指導も行う。また、**FP (または BUD または BDP) 吸入では即効性はなく効果は 1, 2 日後に実感できるが定期的に吸入することが大事で、発作時に頓用するものではないことを十分に説明する。** 指導に際しては、薬剤師に任せっぱなしではせず自らも行い、練習用キットもあるので実演してみることも大切。吸入がうまくできない場合や吸入を十分行っても効果が上がらない場合、経ロステロイドを考慮する。その場合、30mg/1 で通常十分で、2 週間以内ならテーパリングは必要ない。

処方例

- (1) テオドール<sup>®</sup> (200) 2T/2
- (2) フルタイド(200)<sup>®</sup> ディスカス, 1 回 1 吸入, 1 日 2 回 2
- (3) メプチンエアー 1 吸入 × 屯 1 日 8 吸入以内

私は、急性発作ではキサンチン製剤の静注・点滴は行いませんが**経口薬は処方**します。静注・点滴を行わないのは、(1) 血中濃度管理が大変なこと、(2) 中部病院での経験上、やってもやらなくても予後に影響しないこと、(3) Washington Manual などによれば  $\beta$ 2 刺激薬の MDI 吸入に比べ気管支拡張作用が弱い (“weak bronchodilator”。つまり、キサンチン製剤の静注・点滴をするより、 $\beta$ 2 刺激薬の MDI 吸入を行った方が効果的。) ことによります。

救急外来では、**入院が必要でない場合、 $\beta$ 2 刺激薬の MDI 吸入またはジェットネブライザー吸入を行って wheeze が消失しない場合**、この場合でも患者さんは楽になることが多いですが、このような場合には**プレドニゾン 30mg をその場でのももらってさらに翌朝の分まで渡して服用してもらってから改めて来院**してもらおうようにしています。このときに BDP 吸入指導を行うようにしています。翌日の来院時、wheeze が消えていたら延べ 3 日間だけ 30mg のプレドニゾンを服用してもらってテーパリングなしで中止します。もちろん BDP は続けて、こちらの減量には数ヶ月を費やします。

この場合の処方は以下ようになります。

- |     |                |          |       |
|-----|----------------|----------|-------|
| 来院時 | (1) テオドール(200) | 2T/2     |       |
|     | (2) プレドニゾン     | 30mg/1   |       |
| 翌日  | (1) テオドール(200) | 2T/2     | 1 週間分 |
|     | (2) プレドニゾン     | 30mg/1   | 2 日分  |
|     | (3) ベコタイド 100  | 2 パフ × 4 | 1 本   |

アレルギー的な要素が加味されている場合 (急性期だと確定診断は難しいことが多い。アレルギー性鼻炎合併や鼻茸合併例など)、ロイコトリエン受容体拮抗剤を最初から併用すると、症状改善が多少早いかもしれない。

参考までに、聴診所見で発作の程度がおおよそわかります。Jonsson の分類を示します。右側の数字はピークフローの予測値に対する割合です。このように、聴取される wheeze によって発作の強度がおおよそつかめます。

- Wheeze I° : 強制呼吸時のみ wheeze が聴取される。 **75%**
- II° : 通常の呼吸でも、呼吸時に wheeze が聴取できる。 **50%**
- III° : 吸気にも wheeze が聴取できる。 **25%**
- IV° : silent chest(呼吸動作に伴う呼吸音が聴取できない)。

おまけ ; 発作時の  $\beta$ 2 吸入療法の処方

- メプチンまたはベネトリン 0.5mL + N/S 2.5mL 30 分程度あけて 2 回続けてもだいたい大丈夫。
- メプチン・エアーまたはサルタノール 2 puffs をインスパイアイースで吸って貰う方法のほうが効果的。

本当はもっと詳しく書き留めたいところですが、混乱するといけませんのでこの辺にします。  
さらに詳しい内容を知りたい場合は松木菌まで連絡してください。

## 付録：COPD(特に肺気腫)の治療

日本では徐放性キサンチン製剤が約7割の患者に処方されているが、肺機能や自覚症状の改善に有効だという evidence はない。世界的な主流は抗コリン薬吸入（テルシガンなど）であり、呼吸困難感の増悪時にβ2 刺激薬吸入を行う方法がもっとも妥当。

しかし、肺気腫の患者でも喘息要因を併せ持つものも少なくないため、そのような場合には BDP 吸入などの軽症例喘息の治療を追加することで改善することもしばしば経験する。

抗コリン薬吸入に際しては、男性高齢者では抗コリン作用による排尿障害に注意しなくてはならない。口渇やその他の症状にも気を配り、注意深く問診をする。これらの症状が疑わしければ吸入量を減ずる必要があるが、標準量（2パフ×3/日）以下では呼吸困難感の改善には結びつかないことも多い。標準量以下で効果があればその方がよい。

高度の呼吸困難感を訴える患者には低流量の（0.5～1.0L/分）酸素吸入が有効なことが多いが、厳密な意味での酸素療法の適応（安静時または運動時の PaO<sub>2</sub> < 55mmHg。右心不全がある場合 PaO<sub>2</sub> < 60mmHg。）ではなく社会的適応であることを忘れないようにする。この場合でも、歩行負荷試験を行い、呼吸困難感と（経皮的）酸素飽和度との関連を把握しておく。少なくとも口すぼめ呼吸、腹式呼吸などの呼吸訓練をしっかりと修得した上で導入すべきでしょう。また、COPD の患者さんは元来やせ形の体型をしていることが多いが、加えて、努力呼吸によりエネルギー消費量が増大しており文献的には男性で最低 2,800kcal/日が必要とされる。炭水化物の多い食事は炭酸ガスの発生量を増加させるので、タンパク質を多めにした食事も考慮すべき。このように栄養療法も重要なテーマである。

Hugh-Jones V<sup>o</sup> の重症例で禁煙を約束できるなどの諸条件を満たす場合、Lung Volume Reduction Surgery の適応である。自覚症状や肺機能が改善される場合も多いが中には不成功例もある。現段階では長期予後を改善するかどうかは結論が出ていない。

Ver 1.0 「喘息治療の ESSENCE」 1998 年 7 月

Ver 1.2 「喘息治療マニュアル “MONKEY'S NOTE”」 2002 年 10 月

Ver 1.3 2,006 年 11 月