

# 4

## 重症度分類

—目の前にいる患者さんは安定期？ それとも発作中？

### point

- ▶ 目の前の患者さんが安定期の喘息が増悪して来院しているのか、急性の喘息増悪で来院しているのか見きわめる
- ▶ 喘息増悪の場合、速やかに治療を行う必要がある

### 1. 喘息と診断しました、さあどうする？

- 厳密な診断基準はないものの、おおむね喘息治療が妥当な患者さんがいたしましょう。
- さて、ここで重症度分類を行います。この重症度分類は治療ステップと連結しています。COPDのように病期分類がはっきりと確立されているわけではありません。喘息の場合は増悪の頻度によって治療ステップが変わるため、それに応じた重症度分類が提唱されています。
- ここで覚えて下さい。**重症度分類は、安定期と発作時の2種類あり、治療ステップも安定期と発作時の2種類あるということ。**

#### 安定期

軽症間欠型相当	= 治療ステップ1
軽症持続型相当	= 治療ステップ2
中等症持続型相当	= 治療ステップ3
重症持続型相当	= 治療ステップ4

#### 発作時

喘鳴・軽度増悪（小発作）	= 発作治療ステップ1
中等度増悪（中発作）	= 発作治療ステップ2
高度増悪（大発作）	= 発作治療ステップ3
重度増悪	= 発作治療ステップ4

- GINAのガイドラインはステップが5つあるのですが<sup>1)</sup>、ややこしくなるとダメなので、ここでは日本のガイドラインに準じてステップは4つとします。
- たかが4つ、されど4つ……。研修医や若手医師にとっては、ひじょ～～に

覚えづらい。「重症であるほどステップが上がっていくんでしょ？」と思われる方もいるでしょうが、そんなクリアカットに喘息患者さんをホイホイと分類できるほど、この世界は甘くありません。中等度だけど長期的には軽症持続型相当だなどという、分類上困ってしまう患者さんもいます。

- そのため、若手医師の方々は「あくまでこういった目安で治療を行うものだ」と思って下さい。これらの基準や推奨は絶対的なものではありません。あくまでガイドライン、道しるべです。

## 2. 重症度分類はあくまで治療の目安のための参考である

- では、重症度分類をみてみましょう(表14)<sup>2)</sup>。
- 喘息増悪で来院した患者さんがいたとします。どうやら苦しくて横になれないほどでピークフローも予測値の70%くらいしかない……。 「よし、この患者さんは“中等症持続型”だ！」……という、それは半分正解・半分誤りです。
- この「未治療の臨床所見による喘息重症度の分類」というのはあくまで安定期の話なのです。確かにこの患者さんは中等症持続型相当なので、長期的にはステップ3の治療を導入してもよいかもしれませんが、それよりもまず中等度増悪として治療を行う必要があります。
- つまり、この安定期の分類というのは喘息増悪で来院した患者さんにすぐにあてがう分類ではないのです。増悪を起こしておらず、喘息の悪化を訴えて来院する安定した患者さんというのは限られているわけですが……。
- 実臨床では、表14は長期にコントロールしている喘息患者さんをステップアップするかどうかの判定に使っていることが多いのです(ステップアップについてはp143参照)。
- 各治療ステップについては治療のところで説明しますが、目の前に喘息患者さんが来院して重症度分類を判定するときは、未治療・安定期なら「軽症間欠型」～「重症持続型」のどのタイプに該当するか、増悪を起こしているなら「喘鳴／胸苦しい」～「重篤」のどのタイプに該当するかを分類して下さい。
- 現実的に増悪時治療にあたるときは、「ええっと、この患者さんは中発作なので発作治療ステップ2に該当するので……」とか考えながら動くことはありません。特に増悪時の治療中にそんなことをモゴモゴ言ったら「馬鹿もん！」と怒鳴られるかもしれません。
- いずれにしても、これらの重症度分類によってクリアカットに患者さんを分類できないことも多いので、絶対的な分類ではなく、あくまで治療の目安のための参考程度の分類だということをまずは覚えて下さい(表15)<sup>2)</sup>。

表 14 未治療の臨床所見による喘息重症度の分類 (成人)

重症度*1		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> *2	% 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
選択する治療ステップ		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

\*1: いずれか1つが認められればその重症度と判断する。

\*2: 症状からの判断は重症例や長期罹患例で重症度を過小評価する場合がある。呼吸機能は気道閉塞の程度を客観的に示し、その変動は気道過敏性と関連する。

(文献2をもとに作成)

表 15 喘息増悪(発作)の強度と目安となる発作治療ステップ

発作強度	喘鳴/胸苦しい	軽度(小発作)	中等度(中発作)	高度(大発作)	重篤
呼吸困難	急ぐと苦しい 動くと苦しい	苦しいが横になれる	苦しくて横になれない	苦しくて動けない	呼吸減弱 チアノーゼ 呼吸停止
動作	ほぼ普通	やや困難	かなり困難 かろうじて歩ける	歩行不能 会話困難	会話不能 体動不能 錯乱 意識障害 失禁
検査値	% PEF	80%以上	60~80%	60%未満	測定不能
	SpO <sub>2</sub>	96%以上	91~95%	90%以下	90%以下
	PaO <sub>2</sub>	正常	60mmHg超	60mmHg以下	60mmHg以下
	PaCO <sub>2</sub>	45mmHg未満	45mmHg未満	45mmHg以上	45mmHg以上
選択する治療ステップ		発作治療ステップ1	発作治療ステップ2	発作治療ステップ3	発作治療ステップ4

(文献2をもとに作成)

# 4 吸入長時間作用性 $\beta_2$ 刺激薬 (LABA)

## —ベテラン助演俳優

### point

- ▶ 喘息に対してLABAは単剤で使用しないこと
- ▶ 喘息に対するLABAは現在ICS/LABAの合剤として使用されることがほとんどである
- ▶ 近年のLABAには、効果発現の速やかなものや作用時間が長いものがある

### 1. LABAの種類(表5)

- 気管支拡張効果の持続が12時間を超えるものをLABAと総称します。LABAには吸入薬、貼付剤、経口薬がありますが、喘息の長期管理薬として経口LABAを用いることはまずありませんので、ここでは吸入薬と貼付剤の2種類を紹介します。
- 現在、喘息に保険適用がある吸入LABAは、セレベント<sup>®</sup>だけです。オーキシス<sup>®</sup>とオンブレス<sup>®</sup>はCOPDにしか適用されません。肝心のセレベント<sup>®</sup>も、上記のごとく単剤で使用されることはありませんので、現実的にLABA単剤というのは「今は亡きベテラン助演俳優」なのです。
- ホクナリン<sup>®</sup>テープも喘息に保険適用があるLABAなのですが、微妙な位置づけというのが正直なところ。ただ、吸入ができない患者さんに対して用いることもあります。たとえLABA単剤を用いないスタンスだとしても、症状コントロールが難しいケースではホクナリン<sup>®</sup>テープを使用します。

表5 LABA (オーキシス<sup>®</sup>とオンブレス<sup>®</sup>は喘息には保険適用がない)

一般名	商品名	用法用量	使用可能噴霧回数	剤形
サルメテロールキシナ酸塩	セレベント25口タディスク	1回1吸入(50 $\mu$ g) 1日2回	1枚4回	DPI
	セレベント50口タディスク			
	セレベント50ディスク		60	DPI
ホルモテロール fumarate 水和物	オーキシス9 $\mu$ gタービュヘイラー 28吸入, 60吸入	1回1吸入(9 $\mu$ g) 1日2回	28, 60	DPI
インタカテロールマレイン酸塩	オンブレス吸入用カプセル150 $\mu$ g	1回1カプセル(150 $\mu$ g) 1日1回	1シート7カプセル	DPI
ツロブテロール	ホクナリンテープ	0.5mg, 1mg, 2mg 1日1枚	-	貼付剤

## 2. LABAの薬理作用

- LABAは $\beta_2$ 刺激薬です。気道平滑筋細胞に到達して、 $\beta_2$ 受容体を刺激します。これによってアデニル酸シクラーゼが活性化し、cAMPが増加することで気道平滑筋の収縮が抑制されます。カンタンに書くと、気道平滑筋を軟らかくしてくれるということです。喘息やCOPDのようにガチガチの炎症を起こした気道平滑筋に有効というわけです。
- LABAは気道平滑筋の $\beta_2$ 受容体に作用し、気管支拡張作用をもたらすだけでなく、ICSと相加相乗的に作用することがわかっています(図26)<sup>1)</sup>。喘息に対してICS/LABAの合剤を用いるのはこうした“助け合い作用”があるためです。
- なぜ、SABAであるサルブタモールが作用時間が短く、LABAであるサルメテロールが作用時間が長いか、ご存知でしょうか。これは、サルメテロールの構造に、長い炭化水素構造が存在するからです(図27)。これによってリン脂質との親和性が増し、脂溶性が高くなり、作用時間が長くなるのです。さらに、 $\beta$ 受容体の脂溶性の高い部分(非活性部位)に炭化水素構造がなじみ、長時間とどまることもわかっています。
- 親水性領域を有するLABAは受容体の上での拡散・結合が非常に速やかであるため、SABAのような使い方をされることもあります(SMART療法▶p244)。ただ、個人的にLABAに属する薬剤を吸って喘息増悪が軽快したケースはあまり目にしたことがありません。発作時にはSABA(ベネトリン®など)のネブライザーかpMDI+スパーサーを用いることが多いです。
- SABAの効果発現時間が1~2分くらいとすると、セレベント®6分、オンブレス®3分、オーキシス®2分といったイメージを持って下さい<sup>2, 3)</sup>。

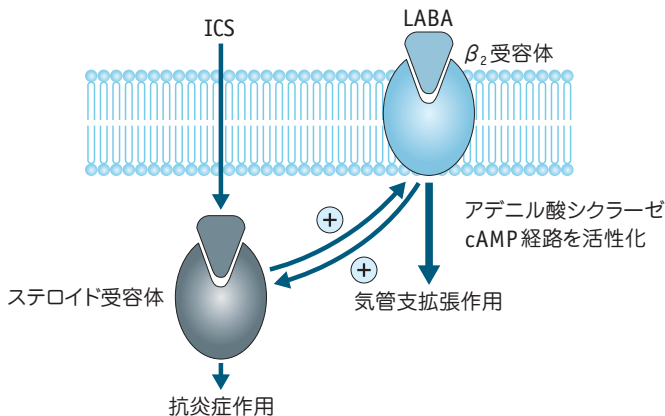
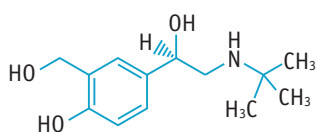
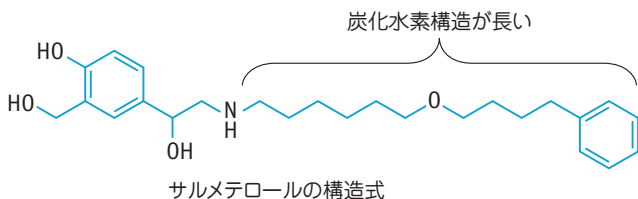


図26 LABAの薬理作用  
(文献1より引用)



サルブタモールの構造式



サルメテロールの構造式

図 27 サルブタモール (SABA) とサルメテロール (LABA) の構造の違い

### 3. LABA 単剤は喘息ではもはや使われない

- 先ほども書いたように、喘息をLABA単剤で治療することはありません。「えっ、じゃあ、なんでLABA単剤が存在するの?」と問われると答えに窮してしまうのですが、昔はICS/LABAという合剤がなかったのです。そのため、ICSに上乗せでLABAを使用していたという歴史があります(例:フルタイド®+セレベント®など)。
- 現在LABAが存在する意義は、COPDの治療にあります。COPDの治療においては、LAMAとLABAは両方とも強力な効果があるので、LABA単剤を処方されている患者さんは呼吸器内科ではそれなりにいるわけです。
- しかし! 喘息ではLABAは単剤で用いません。なぜか?
- それは、過去に発信されたFDAのアラートが大きく関与しています<sup>4)</sup>。「喘息のコントローラー(ICS)の使用なしにLABAを使用することを禁忌とする」というものです。2006年のメタアナリシスにおいて、LABA単剤は入院を要する喘息増悪や死亡率を上昇させたと報告されたからです<sup>5)</sup>。
- 細かく見ると、SMART試験という大規模な観察研究でLABA単剤使用に死亡率が有意に多かったことに起因しています(名前が同じですがSMART療法とは関係ありません)<sup>6)</sup>。
- LABA単剤だと好酸球性気道炎症を抑制できないのは薬理的に明白ですが、それだけではなくβ受容体の減少(いわゆるダウンレギュレーション)を引き起こします。さらに、喘息増悪時のようにうまく酸素を取り込めない状態では、β刺激薬の心血管系への影響が大きくなります<sup>7)</sup>。
- 個人的にはそこまでLABAが悪さをするとは思っていないのですが、問題なのはやはり「喘息とわかっているのにICSを使用しないこと」です。

## 45歳，女性 の ケース — 難治性喘息，ICS/LABA が無効

### CASE

- ▶ 15年前から喘息で通院している。
- ▶ 現在，吸入薬（レルベア®エリブタ）を使用しており，花粉症の時期になると月に1～2回の発作が起こるため，その都度アドエア®の用量を一時的にステップアップし，適宜，メブチン®スイングヘラーを使用している。
- ▶ しかし，この1年は季節を問わず喘鳴の出現頻度が増えており，アドエア®の一時的なステップアップによっても症状がコントロールしにくくなってきた。
- ▶ LTRAのシングレア®は既に3年前から使用している。
- ▶ 現在の処方からどのようにステップアップすべきか相談があった。現在のピークフロー値は330L/分（予測値の83%）で，ここ半年でピークフロー値が3～5%低下していることを心配している。



#### 現在の処方

レルベア®200エリブタ：1回1吸入，1日1回  
シングレア®（10mg）：1錠，眠前  
メブチン®スイングヘラー：1回2吸入，20分あけて2～3回まで

### 1. 重症度判定

- このケースは，**中等症持続型（治療ステップ3）**の治療を受けた状態です。喘息症状の頻度はそこまで多くないので，定義上は中等症持続型（治療ステップ3）のままで問題ない症例にみえます。しかし，季節ごとに症状の軽快・改善があったものが明らかに悪化しており，何より本人がピークフロー値の減少に懸念を示していることから，治療の強化が必要な状態でしょう。
- 臨床判断として**重症持続型相当（治療ステップ4）**と考えてよいと思われます。治療ステップ3で使用できる薬剤を使い切っていませんが，治療ステップ4の治療内容も選択肢に入れてよいケースと考えます。

## 2. コントローラー

- まず、レルベア<sup>®</sup>やメプチン<sup>®</sup>スイングヘラーが正しく吸入できているか確認しなければなりません。治療歴が長い患者さんは、「もう慣れているから大丈夫」と吸入手技の確認を長期間されていないことが多いです。上手に吸えていると思いきや、まったく手技不良だったというケースもありえます。
- この症例ではテオフィリン、スピリーバ<sup>®</sup>レスピマット、生物学的製剤、気管支サーモプラスティ、経口ステロイドが上乗せ治療の選択肢に入ります。ただ、可能であれば治療ステップ3の治療である、テオフィリンやLAMAでコントロールしたいと思うところです。生物学的製剤は薬価の問題が、経口ステロイドは副作用の懸念がつきまとうからです。
- 個人的にはまずスピリーバ<sup>®</sup>レスピマットの追加を行います。テオフィリンとスピリーバ<sup>®</sup>レスピマットに差があるのかどうかははっきりしませんが、コゲついた難治性喘息でテオフィリンを追加して「劇的に改善しました！」という患者さんを私はみたことがありません。思い切ってスピリーバ<sup>®</sup>レスピマットや生物学的製剤の上乗せに踏み切ったほうがよいかなと考えます。
- 経口ステロイドは個人的に“最後の砦”として位置づけていますので、順序としてはスピリーバ<sup>®</sup>レスピマット→生物学的製剤の順で上乗せしていきます。
- この患者さんの場合は理解力には問題ないと思いますが、レルベア<sup>®</sup>とスピリーバ<sup>®</sup>レスピマットは、それぞれ1回1吸入・1日1回、1回2吸入・1日1回で吸入方法が混乱してしまいそうになるため注意が必要です。
- 吸入アドヒアランスに疑問が残るのであれば、テオフィリン→生物学的製剤の流れをトライします。

### 治療プランの例

レルベア<sup>®</sup>200 エリプタ：1回1吸入，1日1回

シングレア<sup>®</sup>（10mg）：1錠，眠前

メプチン<sup>®</sup>スイングヘラー：1回2吸入，20分あけて2～3回まで

➡上記の元来の処方以下の治療を上乗せ

スピリーバ<sup>®</sup>レスピマット：1回2吸入，1日1回

➡生物学的製剤，気管支サーモプラスティも視野に