

Topics 5

修飾因子

堀口 高彦 / 志賀 守

要旨：気管支喘息の主な修飾因子には、アスピリン喘息（AIA）、運動誘発喘息（EIA）、高齢者喘息などがある。AIAは好酸球性鼻茸副鼻腔炎の合併と、シクロオキシゲナーゼ1（COX-1）阻害薬により強い上下気道症状が惹起されることを特徴とし、COX-1阻害薬誤用防止対策が必要である。また近年アスリートのEIAの病態解明が進んでおり、運動前の β_2 刺激薬吸入が有用であるが、コントロール不良の場合は長期管理薬の追加が推奨される。薬剤投与の際は、ドーピング禁止薬剤への配慮が必要である。高齢者喘息は過小診断・評価や治療不足となりやすい。個々の修飾因子を考慮した治療が重要である。

キーワード：気管支喘息, アスピリン喘息 (AIA), 運動誘発喘息 (EIA), 高齢者喘息, 修飾因子
Bronchial asthma, Aspirin-intolerant asthma (AIA),
Exercise-induced asthma (EIA), Asthma in the elderly,
Risk factor

連絡先：堀口 高彦
〒454-8509 愛知県名古屋市中川区尾頭橋3-6-10
藤田保健衛生大学呼吸器内科学II講座
(E-mail: ta-hori@fujita-hu.ac.jp)

はじめに

気管支喘息の病態は、個体因子と環境因子が複雑に絡み合って形成され、自然経過を修飾する多くの危険因子が存在する。難治・重症化するために重要視されている病態として、アスピリン喘息 (aspirin-intolerant asthma : AIA) やアスリートにおける運動誘発喘息 (exercise induced asthma : EIA) がある。さらに近年病態の複雑性から注目されている高齢者喘息も、加齢という個体因子の影響と考えられる。本稿ではこれらの病態について述べる。

アスピリン喘息 (AIA)

アスピリン喘息は、気管支喘息に鼻茸を伴う慢性好酸球性鼻茸副鼻腔炎の合併と、アスピリンやNSAIDs (非ステロイド性抗炎症薬) が含まれるシクロオキシゲナーゼ1 (COX-1) 阻害薬により強い上下気道症状が惹起されることを特徴とする病態である^{1)~4)}。海外では aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD) と呼ばれることが多い¹⁾⁴⁾が、我が国のガイドラインではNSAIDs過敏喘息の呼称を勧めている²⁾。

1. 疫学

小児にはまれであるが、成人喘息の約5~10%を占め、男女比は1:2~2:3で女性に多い。思春期以降、多くは20~40歳代 (平均30歳代) に発症する。重症例が多く、重症成人喘息の約15~30%、発作入院例や難治性成人喘息の30~35%を占め、AIAの半数以上が重症喘息とされている。

2. 病態

NSAIDsの基本的な薬理作用として、アラキドン酸カスケードにおけるシクロオキシゲナーゼ (cyclooxygenase : COX) 阻害により、炎症物質であるプロスタグランジン (PGs) やトロンボキサン A₂ (TXA₂) を抑制し鎮痛効果を発揮する。しかし、AIAではCOXが阻害されることによりアラキドン酸カスケードが5-リポキシゲナーゼ (5-lipoxygenase : 5-LO) 系にシフトすることでシステイニルロイコトリエン (cysteinyl leukotriene : Cys-LTs) の産生が増加して気道収縮をきたし、喘息発作が誘発されるという説が最も有力である²⁾が、不明な点も多い。近年、アスピリン喘息には15-ヒドロキシエ

イコサテトラエン酸 (15-hydroxyeicosatetraenoic acid : 15-HETE) の過剰産生³⁾やリポキシン A₄ (LXA₄) の減少⁴⁾など、COXや5-LO以外のアラキドン酸代謝経路にも異常が存在することが注目されているが未解明な部分が多い。

3. 臨床像

典型例では、若年成人期に上気道感染後に遷延する強い鼻閉症状で始まり、慢性好酸球性鼻副鼻腔炎と頻発性鼻ポリープへ、鼻疾患が進展していく間に気管支喘息が発症することが多い。

またAIAは重症である傾向が強く、AIA患者は非AIA患者に比しβ₂刺激薬吸入後の1秒量が有意に低値であることから、より気道リモデリングが強いと考えられている²⁾³⁾。

NSAIDs誘発時には、強い鼻閉と鼻汁、喘息発作が出現し、顔面紅潮、眼結膜充血も伴いやすく、1/3では消化管症状も認め、時に胸痛やそう痒感、じんま疹などを伴う場合があり、さらに重度であれば心血管虚脱を引き起こす場合もある。服用後30分~最大3時間の間で起こり、翌日に観察されることはない。通常はCOX阻害作用が体内で生じる1時間以内に過敏症状が発現するが、腸溶錠さらに貼付薬では発現が遅い。最近の傾向として、好酸球性中耳炎や好酸球性胃腸炎、異型狭心症など下気道外症状の顕在化が指摘されている。

香料 (ミント) や香辛料による症状の悪化や咳があれば、AIAである可能性は高く、非AIAでは認められない事象であるため特異性が高いとされている。以前は、着色料 (タートラジン) や添加物、果実や野菜に含まれる天然サリチル酸に対する過敏反応が強調されていたが、通常の経口摂取量での喘息悪化はまれでありこれらを守る根拠に乏しいが、添加物を含んだ医薬品の急速投与は過敏反応を生じる場合がある。

4. 診断

今のところ信頼性の高い *in vitro* の検査はなく、AIAの確定診断には負荷試験が望ましい。アスピリンの投与経路として内服、吸入、点鼻、静脈内があるが、通常内服または吸入負荷試験が行われる。米国では内服負荷試験が利用されており¹⁾、我が国のガイドラインでも吸入負荷試験は感度が不十分な場合があるため、内服負荷試験を勧めている²⁾³⁾、専門施設での実施が不可欠である。

5. 治療

1) 長期管理

長期管理で重要なのは、上・下気道両者の気道炎症コ

ントロールである。そのため治療は点鼻および吸入ステロイド薬が重要となる。本症では CysLTs 過剰産生状態であり、ロイコトリエン受容体拮抗薬 (LTRA) である CysLT₁RA (montelukast, zafirlukast, pranlukast) や 5-リポキシゲナーゼ阻害薬 (5-LOINH) のジロートン (zileuton, 我が国未承認) の有用性が報告されている^{1)~4)}。さらに難治性の鼻茸副鼻腔炎や鼻ポリープに外科的手術も考慮され、手術によって喘息も改善するが、再発しやすく注意が必要である²⁾。また、アスピリン脱感作療法も試みられており、上下気道の炎症を改善させる可能性もある。しかし、投与中止数日で NSAIDs 感受性が戻ることで、喘息症状改善が不十分であること、胃障害などの有害反応などから、我が国ではアスピリンや NSAIDs 長期投与が必要な虚血性心疾患や関節リウマチ合併患者以外に積極的に推奨されていない²⁾³⁾。

患者指導として、COX-1 阻害薬忌避の必要性や実践方法をパンフレットなどを用いて説明し、また誤用防止策として医療機関受診時に提示するカードを作成するなど患者教育が最も重要である (表 1)。

2) 急性増悪時の対応

非 AIA 患者と基本的に同様であるが、NSAIDs 誘発症状は上気道や皮下、消化管などにも急速に浮腫が生じるため、一般のアナフィラキシーと同様にボスミン® (0.1% アドレナリン) を第一選択とする。

静注用ステロイドの急速静注で発作が誘発されるため注意が必要である。静注用ステロイド薬は、コハク酸エステル型 (サクシゾン®, ソル・コーテフ®, ソル・メドロール®, 水溶性プレドニン® など) と、リン酸エステル型 (ハイドロコートン®, リンデロン®, デカドロン® など) に大別される。コハク酸エステル型は、コハク酸エステル構造に過敏で急速静注で喘息の増悪がみられるため、禁忌である。リン酸エステル型も添加物が含有されているため急速静注 (筋肉内注射も含めて) は安全ではないが、1~2 時間以上かけての点滴投与では、比較的安全である。内服ステロイド製剤は非エステル構造であり、過敏症状はきわめて起こりくい。

ビソルボン® [一般名: 塩酸ブロムヘキシン (bromhexine hydrochloride)] 内服薬は使用可能であるが、ビソルボン吸入液® (Bisolvon Inhalant Solution®) は、AIA の発作を悪化させやすいので注意が必要である²⁾³⁾。

表 1 アスピリン喘息に対する使用可能な薬剤

- | |
|--|
| 1. 多くの AIA で投与可能
ただし喘息症状が不安定なケースで発作が生じることがある (わずかな COX-1 阻害)
特に④~⑥は安全性が高い
① PL 顆粒** (アセトアミノフェン*などを含有)
② アセトアミノフェン* 1 回 300 mg 以下
③ NSAIDs を含まずサリチル酸を主成分とした湿布 (MS 冷シップ*)
④ 選択性の高い COX-2 阻害薬 エトドラク*, メロキシカム* (高用量で COX-1 阻害あり)
⑤ 選択的 COX-2 阻害薬 (セレコキシブ*, ただし重症不安定例で悪化の報告あり)
⑥ 塩基性消炎薬 (塩酸チアラミド*など, ただし重症不安定例で悪化の報告あり) |
| 2. 安全
喘息の悪化は認めない (COX-1 阻害作用なし)
① モルフィン, ペンタゾシン
② 非エステル型ステロイド薬 (内服ステロイド薬)
③ 漢方薬 (地竜, 葛根湯など)
④ その他, 鎮痙薬, 抗菌薬, 局所麻酔薬など, 添加物のない一般薬はすべて使用可能 |

*添付文書では、アスピリン喘息において禁忌とされている薬剤。ただし、禁忌とされた薬剤でも医学的根拠に乏しい場合もある (例: セレコキシブ)。
(文献 2) より引用)

運動誘発喘息 (EIA)

運動誘発喘息は、激しい運動後に起こる一過性の気道狭窄で、運動誘発気管支収縮 (exercise induced bronchoconstriction: EIB) とよばれ、ほとんどの喘息患者に認められる^{2)5)~7)}。またアスリートにみられる EIA は、従来の EIA とは異なった病態であることが示唆されており、ドーピング問題を含めて特別な管理が必要とされている。

1. 病態

EIA の病態としては、運動時の換気増大による気道の冷却と、水分喪失による気道粘膜の浸透圧上昇でマスト細胞や好酸球が活性化され、メディエーターの産生、放出が亢進し気道収縮をきたす機序や、運動終了後の気道温の再上昇時に気道血管が反応性に充血し、血管透過性が亢進して気道浮腫と狭窄をきたす機序が有力視されている。メディエーターのうち PGs やヒスタミンは EIA の発症に、CysLTs は EIA の持続と 1 秒量回復遅延に寄与するとされる。また、知覚神経が浸透圧変化や CysLTs に影響を受けることも報告されている⁸⁾。

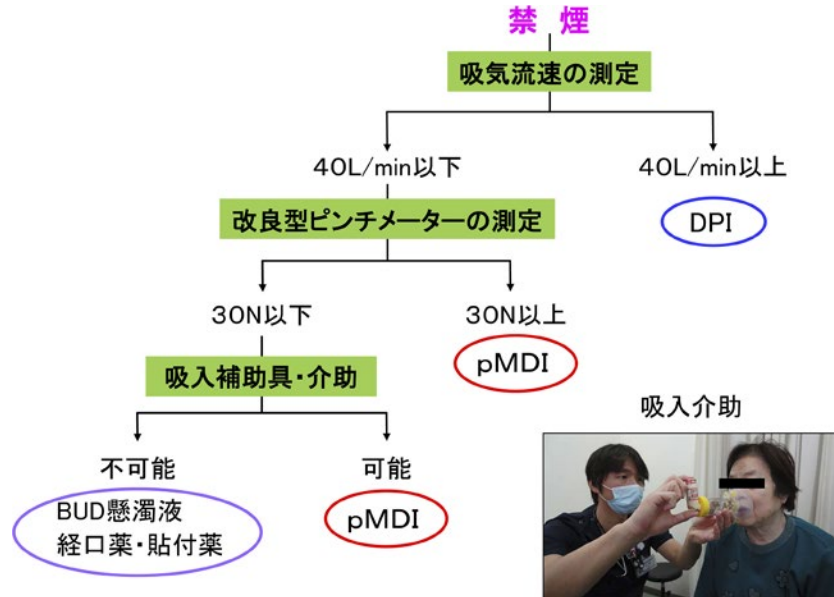


図1 高齢者喘息におけるICSデバイス選択フローチャート。まず禁煙を指導する。吸入流速が40 L/min以上あればDPI製剤が可能であり、40 L/min以下ならばpMDI製剤を選択する。手指筋力が30 N以下の場合は吸入補助具を使用するか吸入介助が必要となる。それも不可能な場合は、BUD懸濁液、もしくは経口薬・貼付薬を選択する。

アスリートにおけるEIA（アスリート喘息）の特徴は、①しばしば難治性である、②メサコリン気道過敏性試験の陽性率が低い、③好酸球のほかに好中球やリンパ球の関与も示されている⁷⁾、などがあげられる。これらの病態は、分時換気量が200 L/minに達するような激しい運動と、温度・浸透圧・機械的な変化などが重なり気道粘膜が著しく障害されることによる。さらに乾燥/寒冷空気、プールの塩素、オゾン、NOガス、燃焼によって得るparticular matterなどの環境要因による影響も考えられている。

2. 臨床像

最大心拍数の80%以上となるような運動を、3~8分間持続することでEIAは誘発されやすく、気道収縮は一般的に運動終了後3~15分でピークとなり、その後60分ほどで改善したのちに、最大4時間ほど不応期となりEIAは起きにくくなる。しかし、誘発されたEIAが改善しない例や、4~12時間後に弱い遅延型反応が生じることもあり注意が必要である。

3. 診断

EIA診断において、問診中心の診断アプローチは感度、

特異度ともに不十分であり、あくまで運動で肺機能変化が誘発されることでEIAと診断する。EIAの診断基準は、運動負荷後1秒量が10%以上低下することとされ、1秒量の低下が10%以上25%未満が軽症、25%以上50%未満が重症とされている⁵⁾。運動負荷試験のほか、より簡便な診断法に正炭酸自発過呼吸法や、高浸透圧エアゾル（4.5%食塩水やマンニトール乾燥粉末）吸入負荷試験がある⁹⁾が、我が国ではほとんど普及していない。また気管支喘息の治療薬にはドーピング禁止薬物が含まれているため、アスリート喘息の治療には注意が必要であり、場合によって治療目的使用に係る除外措置（therapeutic use exemption：TUE）の申請が必要になる。TUE承認の条件も厳しく規定されており、呼吸機能評価による診断が重要である⁸⁾。

4. 治療

EIAの治療は、十分な長期管理薬投与と運動前の予防である。長期管理、発作時の治療は一般的な喘息と同様であり、吸入ステロイド薬、長時間作用性β₂刺激薬（配合剤を含む）、LTRAで十分なコントロールをする。そのうえで運動前に短時間作用性β₂刺激薬（SABA）を使

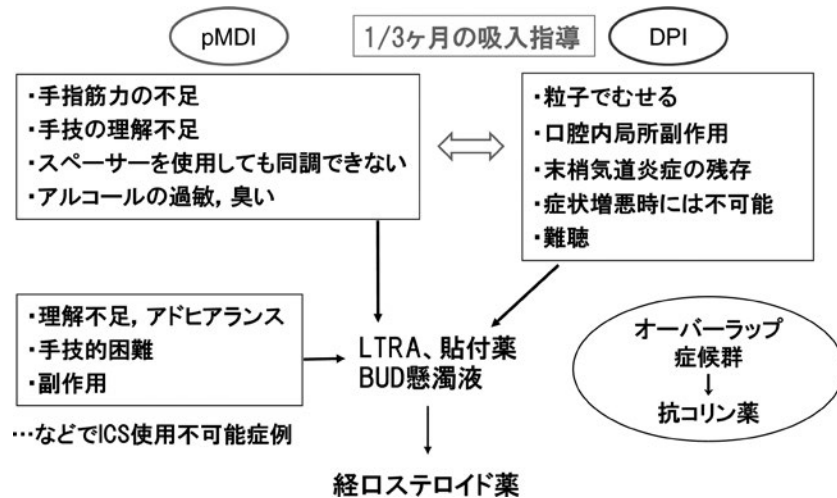


図2 高齢者喘息治療ナビゲーション。吸入指導を繰り返し、コントロール不良、有害事象が生じた場合は、DPI製剤、pMDI製剤の切り替えを考慮する。いずれもデバイスも不可能な場合は、経口薬・貼付薬・BUD懸濁液に変更する。オーバーラップ症候群には抗コリン薬を併用する。

用する。連用による耐性化に注意が必要である。マスト細胞安定化剤 [クロモグリク酸 (cromoglycate) など] や吸入抗コリン薬の運動前投与も推奨されている²⁾⁵⁾。

アスリート喘息における薬剤選択は、TUE国際基準に注意する必要がある。運動前の予防には、運動前のwarm-upと薬物投与がある。目的とする運動の前に、最大心拍数の50~60%程度のwarm-upを10~15分行うと約2時間はEIAが起きにくくなるとされている。ただし、この効果はすべてのアスリートに認められるとは限らず、発作が誘発される可能性があり注意を要する。またATSのガイドライン⁵⁾は、低強度持続warm-up、高強度持続warm-up、インターバルwarm-up、コンビネーションwarm-upのうち、インターバルもしくはコンビネーションwarm-upを推奨している。また寒冷地での運動時には、マスクやスカーフ使用による保温・加湿も推奨される。

高齢者喘息

現状では、高齢者喘息は成人喘息として取り扱われ診断治療が行われているが、高齢者喘息の発症様式や病態、臨床的特徴についての十分な研究はなされておらず、青年期や壮年期の喘息と高齢者の喘息を同等に取り扱うことは多々問題があると考えられる。その理由として、高齢者は加齢による呼吸機能、聴力、理解力、意欲、症状感受性などが低下していることがあげられる。認知症、脳神経疾患、運動器疾患を合併することも多く、内服薬の服用、吸入薬の使用が困難で介護者の介助が必要となることも治療のアドヒアランスを下げる要因である。

1. 疫学

高齢者喘息は通常65歳以上の喘息患者を指し、最近の研究では高齢者をさらに75歳未満をearly old、75歳以上をolder elderlyとしていることが多い⁹⁾。いずれにしても、我が国を含めた先進諸国では急速に高齢化が進み、高齢者喘息の割合も増加している。また我が国における喘息死亡者数は、1990年代の年間6,000例程度で推

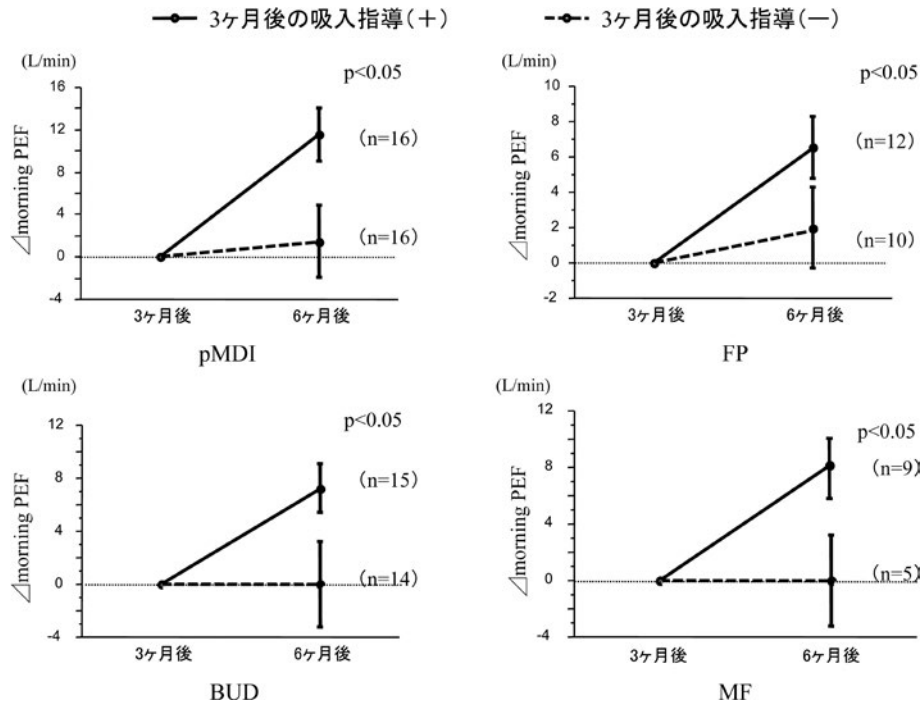


図3 3ヶ月後の吸入指導の有無による6ヶ月後のPEFの推移. ICS投与3ヶ月後に2度目の吸入指導を施行した群と、施行しなかった群に分けて6ヶ月後に各種デバイスごとにPEFを測定したところ、いずれも施行した群においてPEF値が有意に上昇していた。FP：fluticasone propionate, MF：mometasone furoate.

移していた状況から徐々に低下し、2012年には1,874例となった。しかし、この喘息死者の89%以上が65歳以上の高齢者で占められていることから、高齢者喘息の重要性が示唆されている^{2)9)~11)}。

2. 病 態

高齢者喘息においても基本病態は若年者の喘息と同様であるが、過小診断・評価、治療不足になりやすいことが問題視されている⁹⁾¹⁰⁾。高齢者喘息と若年者の喘息の違いとして、①生理学的・免疫学的変化、②合併・併存症〔慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、心不全、胃食道逆流、認知症、骨粗鬆症など〕の存在、③心理社会的な側面などがあり、さらにこれらの影響で症状感受性の低下や理解力の低下が認められる。これらが医療者側の認識不足と相まって、診断や評価、治療を困難にしている。

生理学的変化として、胸郭コンプライアンスの低下や、呼吸筋の筋力・弾性の低下および肺の気管支に対する牽引力が低下し、細気管支が狭小化することや、喫煙による影響で末梢気道病変が強いこと、罹病期間が長いと気道リモデリングが進展しやすいことなどが報告されてい

る。免疫学的変化として、高齢者喘息では長年環境中の粉塵やタバコ煙などに曝露されることや、加齢による自然免疫の変化などにより、COPDや非好酸球性喘息と同様に、好中球性炎症が優位になるとされている。

3. 臨床像

高齢者喘息の特徴は、呼吸機能の低下、吸入流速の低下、筋力・視力・聴力の低下、COPD・心不全・逆流性食道炎などの合併症が多い、末梢気道病変の重要性が高い、症状の訴えが乏しいこともある、吸入手技が不十分でガイドラインに沿った治療ができない、薬剤の理解度が低く、アドヒアランスが保てないなどがあげられる。高齢者の特徴を理解したうえで、診断、治療が必要である。

4. 診 断

若年者からの喘息の病歴が明らかな場合や、反復性の呼吸困難発作、喘鳴、咳発作など典型的な喘息症状を反復する症例では、喘息の診断は容易である。しかし、症状が軽い場合や合併症が存在する場合には、診断が困難な症例が存在する。特に高齢者の場合は、COPD、心不

全、逆流性食道炎などの鑑別すべき疾患や合併症（併存症）が多く、診断に苦慮する場合が多い。詳細な問診、身体所見、胸部 X 線検査、呼吸器能検査、採血検査などによる上記疾患の除外診断が重要である。

また若年者と比べて寛解期の症状や呼吸機能の改善が完全ではないことが多い。高齢者は気道収縮に対する呼吸困難感が乏しいことがあり、重症度を過小評価してしまう可能性があることにも注意が必要である。

5. 治療

薬物療法は基本的に成人喘息の治療に準ずるが、高齢者の特徴として呼吸器能・吸気流速の低下、筋力・視力・聴力・触覚の低下などを考慮した薬剤選択が必要になってくる。改良型ピンチメーターを作製して測定した各種エアロゾル（pMDI）製剤の噴射に必要な手指筋力の値や、著者の検討¹¹⁾を参考に、吸入薬のデバイス選択手順を吸入流速と手指筋力の両面からフローチャートにした（図 1）。また治療中 3ヶ月に 1度の吸入指導を繰り返す、コントロール不良、有害事象が生じた場合は、ドライパウダー（DPI）製剤、pMDI 製剤の切り替えを考慮する。いずれのデバイスも不可能な場合は、経口薬・貼付薬・ブデソニド（budesonide : BUD）懸濁液に変更する（図 2）。吸入指導が高齢者喘息の治療効果に与える影響を検討した。65 歳以上の高齢者喘息患者に、吸入ステロイド薬投与 3ヶ月後に 2度目の吸入指導を施行した群と、施行しなかった群に分けて 6ヶ月後に各種デバイスごとにピークフロー（peak expiratory flow : PEF）を測定したところ、いずれも施行した群において PEF 値が有意に上昇していた（図 3）。吸入指導を繰り返す、服薬アドヒアランスを保つことが重要と考える。

高齢者喘息と合併するオーバーラップ症候群の場合には、急速な呼吸機能の低下がみられること、予後の悪化を想定して、吸入ステロイド薬や吸入ステロイド薬/長時間作用性 β_2 刺激薬配合剤の早期導入が推奨されている²⁾。喫煙者への禁煙指導や、感染対策としてワクチン接種、認知症や不安神経症、うつ病を含めた合併・併存症の対策、社会的孤立への対応、全身および呼吸リハビリなどを喘息の薬物療法とともに実施する必要がある。

引用文献

- 1) Laidlaw TM, et al. Pathogenesis of aspirin-exacerbated respiratory disease and reactions. *Immunol Allergy Clin North Am* 2013; 33: 195-210.
- 2) 「喘息予防・管理ガイドライン 2012」作成委員会, 喘息予防・管理ガイドライン 2012 (日本アレルギー学会喘息ガイドライン専門部会監). 2012; 192-213.
- 3) 谷口正実. 気管支喘息: 診断と治療の進歩 トピックス IV. 喘息の亜型・特殊型・併存症 4. アスピリン喘息 (NSAIDs 過敏喘息). *日内会誌* 2013; 102: 1426-32.
- 4) Stevenson DD, et al. Clinical and pathologic perspectives on aspirin sensitivity and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 773-86.
- 5) Parsons JP, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: exercised-induced bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 1016-27.
- 6) Anderson SD. The prevention of exercise-induced bronchoconstriction: what are the options? *Expert Rev Respir Med* 2012; 6: 355-7.
- 7) Weiler JM, et al. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology Work Group Report: Exercise-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1349-58.
- 8) 公益財団法人日本アンチ・ドーピング機構. 医師のための TUE 申請ガイドブック 2013. <http://www.playtruejapan.org/downloads/tue/TUEguidebook2013.pdf>
- 9) Gibson PG, et al. Asthma in older adults. *Lancet* 2010; 376: 803-13.
- 10) Hanania NA, et al. Asthma in the elderly: Current understanding and future research needs-a report of a National Institute on Aging (NIA) workshop. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: S4-24.
- 11) 堀口高彦, 他. 吸入指導. *Mebio* 2013; 31: 81-9.

Abstract**Risk factor**

Takahiko Horiguchi and Mamoru Shiga

Department of Respiratory Medicine II, Fujita Health University School of Medicine

Major risk factors for bronchial asthma include aspirin-intolerant asthma (AIA), exercise-induced asthma (EIA), and asthma in the elderly. AIA is characterized by complications of eosinophilic rhinosinusitis with nasal polyps and the onset of cyclooxygenase-1 (COX-1) inhibitor-induced severe upper and lower respiratory tract symptoms, which suggests that specific measures against the misuse of COX-1 inhibitors are needed. The pathology of EIA in athletes has been gradually elucidated. Administration of β -agonists prior to exercise is useful, but additional long-term control medication is recommended if the condition is uncontrolled. If such drug administration is performed, caution should be exercised to ensure that the drug is not a prohibited doping agent. Asthma in the elderly is quite likely to be underdiagnosed, underestimated, or undertreated. Therefore treatment focusing on individual risk factors is important.