

Pharmacotherapy Seminar

薬物療法セミナー(9)

Bronchial asthma

気管支喘息

(株) スギ薬局

薬事研修センター

2019年8月

Key words

- ① 喘息管理薬は**長期管理薬**（コントローラ）と**発作治療薬**（リリーバー）に分けられる。
- ② 治療ステップ 2（軽症）に**長時間作用性吸入抗コリン薬**が加わった（喘息 GL2018）。
- ③ 小児喘息の**長時間作用性 β_2 刺激薬の経口・貼付薬**は長期管理薬から外れ、**短期追加治療**（数日～2 週間以内）の使用とされた（小児喘息 GL2017）。

1 気管支喘息（喘息）の概念における変遷

喘息の基本的な病態に対する概念は近年大きく変化した。1958 年に、気管支喘息の定義は、「**気道の可逆性収縮**」とされた。この定義に沿って第一選択薬は気管支拡張薬であった。現在でも、度々見られるテオフィリン薬の単独投与は、当時の治療法の名残ともいわれている。その後、気道の可逆性収縮の背景に「**気道過敏性**」の存在が明らかにされた。抗原はダニ抗原ではなく、ハウスダスト抗原が指摘された。1980 年代の終わり頃、気道過敏性は常に「**気道炎症**」を伴うことが知られるようになった。近年、その病態は好酸球性の気道炎症の認識から、吸入ステロイド剤が第一選択薬に位置付けられている。ステロイドで**気道炎症を治療することによって、「気道過敏性」は消失し、「気道狭窄」（気道の収縮）も起きなくなることが判明した**。内服ステロイドの長期使用には副作用発生が避けられないので、**全身作用の殆どない吸入ステロイド薬療法が、今日推奨**されている。

2 喘息の定義・病態

「喘息予防・管理ガイドライン 2015」（GL2015）では、喘息は、「気道の**慢性炎症**を本体とし、臨床症状として変動性を持った**気道狭窄**（喘鳴、呼吸困難）や**咳**で特徴付けられる疾患」であると定義している。

喘息の病態は**慢性の気道炎症**であり、**好酸球、好中球、リンパ球、マスト細胞など多くの炎症細胞の浸潤**が関与し、気道粘膜上の損傷が報告されている。免疫学的には多くの患者で環境アレルゲンに対する IgE 抗体が存在する。IgE 抗体を持たない患者でも同様の気道炎症と T 細胞の活性化がある。**炎症が長期化すると気道平滑筋の肥厚、粘膜下腺の拡大、気道結合組織の拡大**などリモデリングが出現して難治化の原因とされている。リモデリングが非可逆的な**気流制限（閉塞）の原因**とされている。

小児の喘息は思春期になると寛解ないし治癒の状態となる患者が多い。**乳幼児では肺および免疫組織が成長期であることから、食物から吸入アレルゲンへと過敏性の対象が移行する**という特徴がみられる。

高齢者喘息では慢性閉塞性肺疾患（COPD）の合併が病像を複雑化することがある。

*慢性閉塞性肺疾患：慢性気管支炎と肺気腫（肺胞が拡大、炎症・破裂に至る）を併発

3 喘息治療の目標 (GL2015)

1. 健常人と変わらない日常生活を送ることができる。
2. 非可逆的な気道リモデリングへの進展を防ぎ、正常に近い呼吸機能を保つ。
PEF が予測値の 80%以上かつ、PEF の変動が予測値の 20%未満。
3. 夜間・早朝を含めた喘息発作の予防。
4. 喘息死の回避。
5. 治療薬による副作用発現の回避。

PEF : peak expiratory flow (最大呼気速度)、ピークフローメーターを使用。

予測値 : 標準値として性、年齢、身長で計算されている。

薬物療法による**炎症の抑制と気道拡張とにより、気道過敏性と気流制限（閉塞）を軽減**ないし寛解することである。その結果、呼吸機能を正常化し、患者の QOL を改善し、健常人と変わらない日常生活が送れるようにすることが目標である。小児においては正常な発育の確保と教育への支障がないことが重要である。発病の予防（一次予防）は最も望ましい喘息へのアプローチであり、アトピー素因をもつ者での環境アレルゲンのコントロールなどの、回避が検討される。

4 重症度の客観的評価

喘息の重症度を客観的に評価することが重要である。成人も小児も喘息の重症度に応じて、治療の内容もいくつかの段階（ステップ）に分け、それぞれの重症度に応じた適切な治療を選択する。

成人の長期管理における重症度評価

自覚症状のみではなく、客観的に重症度をとらえる。その手段として、成人では、簡単な**ピークフローモニタリング**や 1 秒量などの呼吸機能測定を用いると有用である。このような重症度の評価に応じて、用いる薬剤の種類、量をステップごとに段階的に使い分ける。

効果が不十分な場合はステップアップし、**3 か月ぐらい、長期間にわたって十分なコントロールが得られれば、ステップダウン**をするという方式をとる。

小児の長期管理における重症度評価

ピークフローモニタリングは低年齢では不可能なことが多い。**喘息発作の程度、回数を記録した喘息日誌から重症度**を判定する。

5 予防・管理に用いる薬剤

喘息は慢性の疾患で長期の管理を必要とするが、過程においてしばしば急性発作が起きる。喘息管理に用いられる薬剤は、**長期管理薬（コントローラー）**と急性発作の治療に用いる**発作治療薬（リリーバー：レスキューユース）**に分けることができる。これらの薬剤をそれぞれのステップに応じて使用する。コントローラーは抗炎症薬と長時間作用性気管支拡張薬であり、リリーバーは短時間作用性気管支拡張薬と全身性ステロイド薬である。

	種類
長期管理薬 (コントローラー)	ステロイド薬 (吸入、経口) テオフィリン徐放製剤 長時間作用性抗コリン薬 (吸入) 抗アレルギー薬 ロイコトリエン受容体拮抗薬 メデイエーター遊離抑制薬 ヒスタミン H1 受容体拮抗薬 トロンボキサン阻害薬 (合成酵素阻害、A2 受容体拮抗) Th2 サイトカイン阻害薬
短期追加治療薬	長時間作用性 β_2 刺激薬 (吸入、経口、貼付)
発作治療薬 (リリーバー)	ステロイド薬 (注射・経口) 短時間作用性 β_2 刺激薬 (吸入・経口・注射) アミノフィリン点滴静注 短時間作用性テオフィリン製剤 (経口) 抗コリン薬 (吸入)

LABA: long acting β_2 agonist : 長時間作用性 β_2 刺激薬

LAMA: long acting muscarinic antagonist : 長時間作用性抗コリン (抗ムスカリン) 薬

<気管支喘息を適応症にもつ医薬品>

長期管理薬 (コントローラー)

①**ステロイド薬・吸入** : モメタゾンフランカルボン酸エステル (アズマネックス)、シクレソニド (オルベスコ 2011.3)、ベクロメタゾンプロピオン酸エステル (キューバル)、ブデソニド (パルミコート)、フルチガゾンプロピオン酸エステル (フルタイド) フルチカゾンフランカルボン酸エステル (**アニュイティ** : 2017.6.15 新発売)

ステロイド薬・経口 : ヒドロコルチゾン (コートリル)、デキサメタゾン (デカドロン) プレドニゾロン (プレドニン/プレドニゾロン)、ベタメタゾン (リンデロン) メチルプレドニゾロン (メドロール)、

②**長時間作用性吸入抗コリン薬 (LAMA)** : チオトロピウム臭化物水和物 (スピリーバ レスピマット : .中等・軽症の持続型気管支喘息承認 2016.8.5)

③**吸入ステロイド+長時間作用性 β_2 刺激薬 (LABA)**

フルチカゾンプロピオン酸エステル・サルメテロールキシナホ酸塩（アドエア）、
ブデソニド・ホルモテロールフマル酸塩水和物（シムビコート）

フルチカゾンプロピオン酸エステル・ホルモテロールフマル酸塩水和物

（フルティフォーム：2013. 11. 19 発売）

フルチカゾンフランカルボン酸エステル・ビランテロールトリフェニル酢酸塩

（レルベア：2013. 12. 9 発売）

- ④ **ロイコトリエン受容体拮抗薬（LTRA）**：ザフィルルカスト（アコレート）、
プラシルカスト水和物（オノン）、
モンテルカストナトリウム（キプレス/シングレア）
- ⑤ **テオフィリン徐放製剤・経口**：テオフィリン（テオドール/ユニコン/ユニフィル LA
/テオロング/ソロービッド/アブネカット）
- ⑥ **抗 IgE 抗体薬**：オマリズマブ（遺伝子組み換え）、難治例用
ヒト化ヒト IgE モノクローナル抗体（ゾレア皮下注：小児追加適応 2013. 8. 20 付）
- ⑦ **抗 IL-5 抗体薬**：メポリズマブ（遺伝子組み換え）、難治例用、インターロイキン 5 抗体
（ヌーカラ皮下注：2016. 5. 18 薬価収載）、既存治療（高用量のステロイド）によって管理
出来ない例に追加治療として、4 週に 1 回投与
ペンラリズマブ（遺伝子組み換え）、難治例用、（ファセンラ皮下注：2018. 4. 18 薬価収載）
好酸球をほぼ完全に除去する。初回、4 週後、8 週後、以降 8 週間隔で皮下注。
- 抗 IL-4/13 抗体薬**：デュピルマブ（デュピクセント皮下注：気管支喘息効能追加 2019. 3）
難治例用
- ⑧ **抗アレルギー薬（ロイコトリエン受容体拮抗薬以外）**
- ・ **メディエーター遊離抑制薬**・吸入：クロモグリク酸ナトリウム（インタール）、
経口：ペミロラストカリウム（アレギサル/ペミラスト）、イブジラスト（ケタス）、
アンレキサノクス（ソルファ）、タザノラスト（タザレスト）、
トラニラスト（リザベン）、レピリナスト（ロメット）
 - ・ **ヒスタミン H1 受容体拮抗薬**・経口：アゼラスチン塩酸塩（アゼプチン）、
エピナスチン塩酸塩（アレジオン錠のみ）、ケトチフェンフマル酸塩（ザジテン）
メキタジン（ゼスラン/ニポラジン）、オキサトミド（セルテクト DS のみ）
 - ・ **トロンボキサン合成酵素阻害薬**・経口：オザグレル塩酸塩（ドメナン/ベガ）
 - ・ **トロンボキサン A2 受容体拮抗薬**・経口：セラトロダスト（ブロニカ）
 - ・ **Th2 サイトカイン阻害薬**・経口：スプラタストトシル酸塩（アイピーディ）
- ⑨ **短期追加治療薬：長時間作用性 $\beta 2$ 刺激薬（LABA）**
- 吸入：サルメテロールキシナホ酸塩（セレベント）
貼付：ツロブテロール（ホクナリン）
経口：プロカテロール塩酸塩水和物（メプチン）
クレンブテロール塩酸塩（スピロペント）、

ツロブテロール塩酸塩（ベラチン/ホクナリン）

フェノテロール臭化水素酸塩（ベロテック）

発作治療薬(リリーバー)

① 短時間作用性 β 2 刺激薬 (SABA)

吸入：サルブタモール硫酸塩（**サルタノール/ベネトリン**）、

プロカテロール塩酸塩水和物（**メブチン**）、

d1-イソプレナリン塩酸塩（アスプール）、

トリメトキノール塩酸塩水和物（イノリン）、

リュウサンイソプロテノール・デキサメタゾン・シウカチルアトピオン（ストメリンD）、

フェノテロール臭化水素酸塩（ベロテック）、

経口：サルブタモール硫酸塩（ベネトリン）、

塩酸イソプロテノールプロナーゼ（イソパールP）、

エフェドリン塩酸塩（エフェドリン）、d1-メチルエフェドリン（メチエフ）

メトキシフェナミン塩酸塩

② テオフィリン薬

経口：アミノフィリン水和物（ネオフィリン）、

注射：テオフィリン（テオドリップ）、アミノフィリン水和物（ネオフィリン）

③ ステロイド薬

経口：ヒドロコルチゾン（コートリル）、デキサメタゾン（デカドロン）、

プレドニゾロン（プレドニン/プレドニゾロン）、

メチルプレドニゾロン（メドロール）、ベタメタゾン（リンデロン）

注射：ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム（ソル・コーテフ）、

メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム（ソル・メドロール）、

デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム（デカドロン）、

ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム（リンデロン）

④ アドレナリン：注射：アドレナリン（ボスミン）

⑤ 短時間作用性抗コリン薬：吸入：イプラトロピウム臭化物水和物（アトロベント）

⑥ ブデソニド・ホルモテロールフマル酸塩水和物（**シムビコート**）の SMART 療法

(Symbicort Maintenance And Reliever Therapy)

⑦ その他配合剤

ジプロフィリン・ノスカピン配合剤（アストフィリン）、

プロキシフィリン・エフェドリン配合剤（アストモリジン）

d1-メチルエフェドリン塩酸塩・ジプロフィリン（アニスーマ）

6 「喘息予防・管理ガイドライン 2018」: JGL2018

2018年6月、「喘息予防・管理ガイドライン 2018」が出版された。

① 喘息治療ステップでは、治療ステップ2に抗コリン薬（LAMA）が加わり、治療ステップ4に抗IL-5抗体、抗IL-5R α 抗体、気管支熱形成術が加わるなどの変更がされている。未治療の患者においては、**軽症間欠型はステップ1、軽症持続型はステップ2、中等症持続型はステップ3、重症持続型はステップ4**に分けられる。

現在、治療中の場合は、**良好なコントロールが3~6ヵ月継続していればステップダウン**する。コントロールが不良ならば、ステップアップする。

（引用：日経メディカル 2018.6.26）

喘息の治療ステップ（JGL2018）

		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
		ICS（低用量）	ICS（低~中用量）	ICS（中~高用量）	ICS（高用量）
長期 管理 薬	基本 治療	上記が使用できない場合、以下のいずれかを用いる LTRA テオフィリン徐放製剤 ※症状がまれなら必要なし	上記で不十分な場合に以下のいずれか1剤を併用 LABA（配合剤使用可） LAMA LTRA テオフィリン徐放製剤	上記に下記のいずれか一剤、あるいは複数を用いる LABA（配合剤使用可） LAMA LTRA テオフィリン徐放製剤	上記に下記の複数を用いる LABA（配合剤使用可） LAMA LTRA テオフィリン徐放製剤 抗IgE抗体 抗IL-5抗体 抗IL-5Rα抗体 経口ステロイド薬 気管支熱形成術
	追加 治療	LTRA以外の抗アレルギー薬			
発作治療		SABA	SABA	SABA	SABA

ICS：吸入ステロイド薬、LABA：長時間作用性 β_2 刺激薬、LAMA：長時間作用性抗コリン薬、LTRA：ロイコトリエン受容体拮抗薬、SABA：短時間作用性吸入 β_2 刺激薬、抗IL-5R α 抗体：抗IL-5受容体 α 鎖抗体

② **難治性喘息**（喘息の1割といわれている）への対応については、アトピー型喘息なら**抗IgE抗体製剤**（オマリズマブ：ゾレア皮下注）を、好酸球性気道炎症なら**抗IL-5抗体製剤**（メポリズマブ：ヌーカラ皮下注）か**抗IL-5受容体 α 鎖抗体製剤**（ベンラリズマブ：ファンセラ皮下注）を、好中球性気道炎症であればまだコントラバーシャルなどところではあるがマクロライド系抗菌薬を、**気管支熱形成術**はいずれも効果が得られなかった場合に検討するとした。

③ **アレルギー特異的免疫療法**は、喘息では舌下免疫療法がうまくいかず、保険適用を得られなかったため、治療ステップに加えられなかった。

気管支熱形成術（気管支鏡で熱焼灼により、平滑筋量を減少させ気道収縮を軽減させる。

保険適応 2015. 4) は、発売から 3 年ほどがたち、実施数が 500 例を超えた。ガイドラインのデータとしては欧米のデータを使用しており、今後日本でもデータを出せるようになっていくと期待されている。

④ 吸入指導では、「高齢者喘息における吸入療法の問題点とデバイス選択」を新設した。最大呼気流量が低下している場合はデバイスを**加圧式定量噴霧式吸入器 (pMDI)** とし、場合によっては pMDI に**スパーサーを装着**する。噴霧と吸気と同調不良となった場合も、pMDI にスパーサーを付けて使うか、ドライパウダー定量吸入器 (DPI) やネブライザーを使う。手指筋力の低下なら、pMDI に噴霧補助器具を装着して使う。

⑤ 高齢者における薬物療法の注意点と対策は、吸入ステロイド薬は、高用量の長期使用で**骨粗鬆症の進行**などがあり得るため、特に女性では骨塩量の測定をする。**長時間作用性抗コリン薬 (LAMA) は排尿困難**などに注意する。抗体製剤については今のところ注意点は特になしとした。

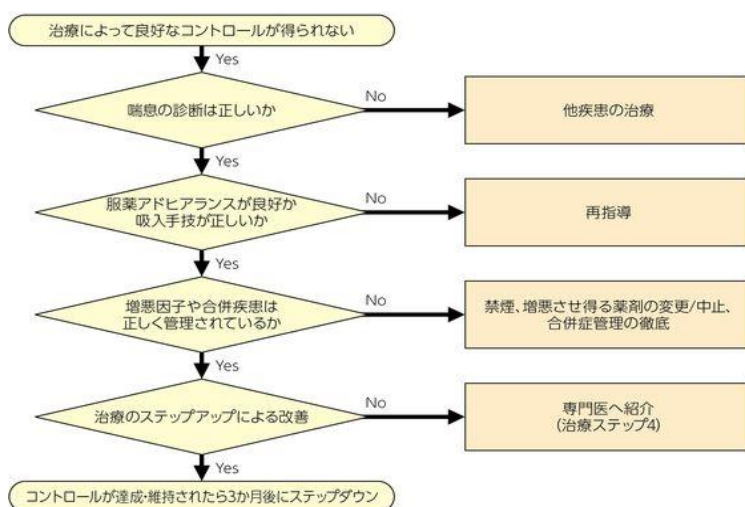
⑥ 喘息管理のために有用な検査としては、新たに「**末梢血好酸球数**」を追加した。高値の場合は、好酸球性気道炎症の存在を示唆する。重症例で高値の場合は、IgE や IL-5 を標的とした生物学的製剤が効果を示すことが期待される。

< JGL2015 における薬物療法の主な改訂事項 >

① COPD 治療薬である長時間作用性吸入抗コリン薬 (LAMA) **チオトロピウムのソフトミスト製剤 (スピリーバ レスピマット)** が気管支喘息治療薬としても登場した。

② **難治性喘息** に関しては、診断の正しさの次に「**服薬アドヒアランスが良好か**」や「**吸入手技が正しいか**」を評価し、No の場合は、再指導するフローチャートが示された。

(引用：難治性喘息/重症喘息への対応；日本アレルギー学会 監修：喘息予防・管理ガイドライン 2015, 協和企画)



- ③難治性喘息、治療ステップ4に位置づけられている抗IgE抗体療法（ゾレア注）は、血清総IgE値の適用範囲が30～1,500IU/mLに拡大された（JGL2012：30～700IU/mL）。
- ④**運動誘発喘息（アスリート喘息**の管理を含む）に関しては、喘息を有さない健康人でも運動誘発気管支収縮が起こることから、運動誘発気管支収縮の予防を推奨している。米国胸部学会 2013GL に記載されている運動誘発気管支収縮の予防に**運動 15 分前の短時間作用性β2 刺激薬（SABA）の頓用の有効性**が高いことから、第一選択薬としてJGL2015に付記された。
- ⑤アスリート喘息の治療では、**吸入β2 刺激薬（サルブタモール：ベネトリン、サルタノール。サルメテロール：セレベント。ホルモテトロール：シムビコート、オーキシス）は、使用禁止薬から除外されたことが付記された。吸入ステロイド薬も禁止薬から除外された。**これら以外の吸入β2 刺激薬は医師による **TUE 申請が必要**である。
- (TUE : Therapeutic Use *Exemptions* 免除)
- ⑥高齢者喘息に関して、COPD との鑑別が重要である。COPD は高齢者喘息の合併症として重要である。喘息、COPD の両病態を併せ持つ患者群は、「**喘息 COPD オーバーラップ症候群（ACOS）**」と呼称することとなった。高齢者の ACOS に対しては、**吸入ステロイド薬が第一選択薬**として挙げられた。高齢化が進むとともに、ACOS が増加すると予想されているが、ACOS に対する治療エビデンスは殆どないと言われている。

*喘息 COPD オーバーラップ症候群について

60 歳以上で喫煙歴があり、吸入ステロイド+LABA の治療でも夜間症状以外に体動時の息切れ・呼吸困難があり、肺機能検査で70%以上1秒率が上がらないといった病態があれば疑われる。CT で気腫化の有無を確認し、合併の疑いを判断する。

吸入ステロイド+LABA を始め、症状に応じて **LAMA を上乘せ**していく。症状によっては**徐放性テオフィリン製剤**を加える。呼吸リハビリ（筋力運動、有酸素運動など）や栄養価なども含めた全身管理を行う。（日経メディカル 2015/7/29）

*** 患者への注意、（医師による指導）：**重症タイプの喘息患者に対しては、**日常の服薬、吸入の行い方、増悪時の対応と急性増悪（発作）時の対応**を正確に指導する必要がある。そのためには喘息日記を用い、吸入、服薬の量と時期を指導し、悪化時には速やかに救急時のマニュアルに従うように指示し、さらに減量の方法を具体的に示す。また**急性増悪（発作）時の連絡簿、訪れる救急病院診療部の所在**を指示し、主治医でなくとも直ちに救急処置を行うことができるような「喘息カード」をもたせておくとよい。

<家庭での急性増悪（発作）の対応：成人の場合の定量噴霧式吸入β₂刺激剤の使い方>

- ・小発作～中発作までの標準的な使用方法として短時間作用性のβ₂刺激剤を1回に2噴霧（ベロテックエアゾルは1回に1噴霧）吸入する。
- ・効果が不十分であれば、20分おきに吸入を1時間まで繰り返す。
- ・以後は1時間に1回を目安にする。
- ・吸入補助具を用いた方が副作用が少なく安全である。
- ・これらの対応で症状の消失（PEF 予測値または自己最良値の80%以上）がみられ、3～4時間効果が持続するときは、自宅療養とする。
- ・著明な振戦や動悸などの副作用が出現すれば中止する。
- ・1時間に3回（6噴霧、ベロテックエアゾルは3噴霧）を超える量が必要であれば医療機関を受診する。

なお、これらの治療で改善が乏しく、下記の場合は早急に受診が必要である。

- ・中等度以上の喘息症状が以前としてある。
- ・短時間作用性吸入β₂刺激剤を1～2時間おきに必要とする。
- ・短時間作用性吸入β₂刺激剤で3時間以内に症状が改善しない。
- ・症状が悪化していく。

上記のうち1つでもあれば、あらかじめ処方を受けている経口ステロイド薬（プレドニゾン15～20mg）を内服し、直ちに救急外来を受診する。

医療機関の緊急処置

β₂刺激剤吸入でも十分な効果が得られないような緊急の場合は、エピネフリン（ボスミン）の皮下注射を行う。アミノフィリン、ステロイドなどの持続点滴や酸素吸入などがおこなわれる。

<吸入配合薬のステロイドとLABA（long-acting β₂-agonist）の関係>

ステロイド：LABAの作用点のβ₂受容体数を増加させLABAの作用を高める。

LABA：ステロイドとその受容体の複合体を核内に移行しやすくして、ステロイドの
効果発現をうながす。

この相乗効果は、気管支の細胞に両剤が同時に到達する配合剤を使用した方が発揮しやすい。配合剤は、「1+1=3」くらいのシナジー効果がある。

- ・アドエア ディスカス/エアゾール：フルタイド・セレベント合剤：1日2回
- ・シムビコート タービュヘイラー：パルミコート・オーキシス合剤：1日2回
- ・フルティフォーム エアゾール：フルタイド・オーキシス合剤：1日2回
- ・レルベア エリプタ：新規ステロイド・新規LABA：1日1回

＜ シムビコートタービュヘイラー 30 吸入・60 吸入

：コンセプトの違う配合剤（コントローラーとリリーバーを配合）＞

本剤に配合されている LABA のホルモテロールフマル酸塩水和物（オーキシス タービュヘイラー：COPD 用薬）には、即効性があり、海外では発作治療薬としても使用されている。

1) **SMART 療法**（Symbicort Maintenance And Reliever Therapy）：シムビコートを定期吸入分とは別に**追加で吸入する SMART 療法**がある。海外では実施されていた。

シムビコートは維持療法中に加えて頓用吸入することができるようになった（2012 年 6 月 22 日：SMART 療法としての用法・用量の追加承認）。発作発現時に 1 吸入する。数分経過しても発作が持続する場合には、さらに追加で 1 吸入する。必要に応じてこれを繰り返すが、1 回の発作発現につき、最大 6 吸入までとする。維持療法と頓用吸入を合計した本剤の 1 日の最高量は、通常 8 吸入までとするが、医師の指示がある場合、一時的に 1 日合計 12 吸入まで増量可能である。

→ 増悪の波が日単位で起こる患者に対応

① SMART 療法が適応になるのは、朝晩確実に定期吸入が行える患者に限られると言われている。**定期吸入を確実にやっているが、ちょっとした環境の変化やストレスなどで発作が出る患者に SMART 療法は適している。**

② 頓用の際は、「咳」、「胸の詰まり感」など**発作の予兆を感じたら（自覚時に）速やかに吸入**するよう指導する。抗炎症作用に加えて気道拡張作用もあるので、症状がすぐ取れて呼吸が楽になると言われている。

③ シムビコートは**コントローラ**だけでなく**リリーバー**としても使用できる。その理由は、配合されている LABA（長時間作用性 $\beta 2$ 刺激薬）の**ホルモテロールが、SABA（短時間作用性 $\beta 2$ 刺激薬）と同等の急速で、強力な気管支拡張効果**を有していることに加え、用量反応性もある。したがって、リリーバーとしても使用される。

④ 本剤の 1 日 12 吸入は、脈拍や収縮期血圧の上昇、拡張期血圧の低下、QT の延長、血清 K 値の低下、血糖値及び乳酸値の上昇が認められたと報告されている。1 日 12 吸入は「一時的に」と記載されている。**1 日 8 吸入を超える場合は、受診を勧める。**

⑤ **GL2015** には、SMART 療法は患者主導の治療となる傾向があるため、アドヒアランスの低下や過剰使用に注意する**患者教育**が重要とされている。

⑥ フルティフォームも**ホルモテロール**を配合しているが、頓用の追加投与は認められていない。

⑦ アドエアの**サルメテロール**及びレルベアの**ビランテロール**は効果発現が遅く、用量反応性がないので、リリーバーのような効果は期待できない。

2) **AMD 療法**（Adjustable Maintenance Dosing）：「発作治療薬の使用回数が増えた」「夜間の咳で眠れなかった」などの喘息の**増悪時に 1 日の回数は固定したまま、1 回当たり**

の吸入回数を一定期間増やして、増悪が収まれば元の吸入回数に戻す。日本の用法の範囲以内で実施可能。→ 増悪が週の単位で起こる患者に対応

<吸入デバイス毎の吸入指導；喘息・COPD>

1) エアゾール：pMDI（加圧式定量噴霧吸入器）

① 3M社製吸入器

オルベスコインヘラー、キューバルエアゾール、・アイロミールエアゾール、サルタノールインヘラー、

② その他のpMDI

メプチンエアー、メプチンキッドエアー、フルタイドエアゾール、アドエアエアゾール、テルシガンエロゾル、フルティフォームエアゾール、ベロテックエロゾル、ストメリンDエロゾル、アトロベントエロゾル

③ ソフトミスト吸入器

スピリーバレスピマット

2) ドライパウダー：DPI（ドライパウダー吸入器）

① ディスクヘラー（ロタディスク）

フルタイドロタディスク、セレベントロタディスク

② ディスカス

フルタイドディスク、セレベントディスク、アドエアディスク

③ タービュヘイラー

パルミコートタービュヘイラー、シムビコートタービュヘイラー、オーキシスタービュヘイラー

④ ツイストヘラー アズマネックスツイストヘラー

⑤ クリックヘラー メプチンクリックヘラー

⑥ ハンディヘラー スピリーバ吸入用カプセル

⑦ ブリーズヘラー オンブレス吸入用カプセル、シーブリ吸入用カプセル ウルティプロ吸入用カプセル

⑧ エリプタ レルベア エリプタ、アノーロエリプタ

⑨ スイングヘラー メプチンスイングヘラー（2014.6.20 発売）

<スパーサー（吸入補助具）について>

（引用：吸入ステロイド薬の使い方、宮川医院）

同調（噴射と吸うタイミング）が適切に出来ない場合。**エアゾール製剤はゆっくり吸引することが重要**である。これが出来ない時にスパーサーを使用する。

噴射速度が速いフルタイムエアゾール、アドエアエアゾールには、吸入効果を高めるために、また局所的副作用（口の中の刺激や口腔カンジタ）を防ぐために使用する。

エアゾール製剤は早く吸い過ぎると、咽喉頭へ付着する率が高くなる。

①日本アレルギー学会・日本小児アレルギー学会推奨のスパーサー

静電気が発生しにくいアルミニウム製か、事前処理（コーティング）が行われているもので、空気力学的及び臨床的に検討されたものとして、下記の3種のスパーサーを推奨している。スパーサー内に静電気が発生するとスパーサー内に薬剤が付着しやすい。

1. **エアロチャンパープラス** 2. **オプティヘラー** 3. **ボアテックス**（アルミニウム製）

②以前使用されたボルマチックソフト（フルタイムエアゾール）、デュオペーサー、インスパイヤーイース（キューバル）は、上記の観点から配布が中止された。

③スパーサーで吸入ができない乳幼児は、**エアロチャンパープラス マスクタイプ**（フルタイムエアゾール、アドエアエアゾール）、**ボアテックス マスク付、マスク付デュオペーサー**（キューバル用は配布中止）を使用する。何れもマスクで口と鼻を覆い、薬剤を噴射して呼吸して吸う。

8 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2017年版 (JPGL2017)

(引用：日経メディカル 2018.1.23)

日本小児アレルギー学会による「小児気管支喘息治療・管理ガイドライン」が5年ぶりに改訂された。2017年版 (JPGL2017) では、 β_2 刺激薬の位置付けが変更された。

主な改訂事項

(1) 全体

- ① 2歳未満の「乳児喘息」を削除し、5歳以下をひとくくりとして「乳幼児喘息」に。小児喘息を**5歳以下**と**6~15歳**の2区分に整理された。
- ② 喘息発作 (asthma attack) という用語を喘息の急性増悪 (発作) (acute exacerbation) へ変更された。

JPGL2012における「小児喘息の長期管理に関する薬物療法プラン (6~15歳)」

		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	発作の頻度に応じた薬物療法	低用量ICS and/or LTRA and/or DSCG	中用量ICS	高用量ICS 以下の併用も可 ●LTRA ●テオフィリン徐放製剤 ●長時間作用性 β_2 刺激薬 の併用あるいはSFCへの変更
	追加治療	LTRA and/or DSCG	テオフィリン 徐放製剤 (考慮)	LTRA テオフィリン徐放製剤 長時間作用性 β_2 刺激薬の 追加あるいはSFCへの変更	以下を考慮 ●ICSのさらなる増量あるいは高用量SFC ●経口ステロイド薬



JPGL2017における「小児喘息の長期管理に関する薬物療法プラン (6~15歳)」

		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	発作の頻度に応じた薬物療法	下記のいずれかを使用 ▶低用量ICS ▶LTRA	下記のいずれかを使用 ▶中用量ICS ▶低用量SFC	下記のいずれかを使用 ▶高用量ICS ▶中用量SFC 以下の併用も可 ▶LTRA ▶テオフィリン徐放製剤
	追加治療	▶LTRA	▶上記治療薬を併用	上記に以下のいずれかを併用 ▶LTRA ▶テオフィリン徐放製剤	以下を考慮 ▶ICSのさらなる増量あるいは高用量SFCへの変更 ▶抗IgE抗体 ▶全身性ステロイド薬
短期追加治療		▶貼付薬もしくは経口薬の β_2 刺激薬 (数日から2週間以内) コントロール状態が改善したら中止する。改善が不十分ならばステップアップを考慮する。			
発作治療		▶SABA頓用 改善しない場合は急性増悪 (発作) への対応			

追加治療：基本治療によってコントロール状態が改善したものの十分なコントロールが得られない場合に1カ月以上の継続治療として考慮する治療。追加治療でも十分なコントロールが得られない場合はステップアップを行う。

短期追加治療：長期管理中に感冒や季節性の変動などで一過性のコントロール悪化が認められた場合に2週間以内で追加する治療。喘鳴や呼吸延長など、明らかな急性増悪 (発作) の所見はないが、運動、啼泣の後や起床時などに認められる一過性の咳、覚醒するほどではない夜間のせき込みなどが認められるときに併用し、コントロール状態が改善したら速やかに中止する。2週間以上必要である場合には、追加治療やステップアップを行う。

(2) 長期管理に関する薬物療法

- ① 吸入ステロイドの成長抑制への影響などについてクリニカルクエスチョンで解説した。小児における吸入ステロイド使用と成長抑制の関係について検討した 25 の無作為化比較対象試験をメタ解析した結果、「**長期使用によって成長抑制と関連する可能性がある**」と結論した。小児喘息の長期管理に吸入ステロイドが不可欠であることに変わりはないが、成長抑制の副作用があることを踏まえ、的確に適応を見極める必要があることが再確認されている。
- ② **長時間作用性 β_2 刺激薬の経口・貼付薬を長期管理薬から外し、新たなカテゴリーである「短期追加治療」に用いる薬として位置付けた。**
短期追加治療は、ガイドラインでは長期管理中に、感冒や季節性の変動などで一過性のコントロール悪化が認められた場合に、**2週間以内で追加する治療**と定義されている。2週間を目途に投与して改善が見られない場合には、**追加治療やステップアップへの切り替え**を検討するよう、ガイドライン本文で言及されている。小児喘息患者に、1日1回貼付のツロブテロール貼付剤が何十枚も処方されるといったケースは、今後は見られなくなるであろう。
ただし5歳未満にはLABA（吸入薬）の適応がないことから、**5歳以下のステップ4で貼付薬が長期管理薬（追加治療）として推奨**されている。
- ③ **長時間作用性吸入 β_2 刺激薬の単剤使用を長期管理薬から外し、吸入ステロイドとの配合薬のみを推奨**した。気管支拡張剤であるLABAを単剤で使用しても、喘息の本体である気道炎症を抑制することはできない。米食品医薬品局（FDA）では、LABAが小児において重篤な有害事象を高めたとの解析結果に基づいて、**2010年にLABA単独での使用を禁止**している。
- ④ 長期管理に関する薬物療法プランのステップ4の追加治療（6～15歳）に**抗IgE抗体**を追記した。
- ⑤ 乳幼児に対する「**診断的治療**」を推奨した。重症度に応じて長期管理薬を1カ月以上投与し、喘鳴がコントロールできた時点で投与を中止して経過観察する。治療を実施している間は症状がなく、中止している間に症状が再燃する場合を「乳幼児喘息」と判断し、長期管理治療を再開する。

(3) 急性増悪（発作）への対応

- ① 短時間作用性 β_2 刺激薬の吸入液の**推奨使用量を増量**した。5歳以下は**0.3mL**、**6～15歳は0.3～0.5mL**とした。
従来、年齢や体格に合わせて用量を減らすなど細かく調節していた。その必要がないことがガイドラインで明確に示された。ただし、**いずれの吸入液も0.3mLを超える用量は小児に適応がないので注意**したい。

② 急性増悪（発作）の強度と治療との関係をより簡便に捉えられるように、新たに「**治療のための発作強度判定**」の表を作成した。症状などから発作強度を見極め、入院の要否を判断する。この表は、症状などが「主要所見」と「参考所見」に分けられている。このうち、主要所見に分類されている症状（興奮状態、意識、会話、起坐呼吸）、身体所見（喘鳴、陥没呼吸、チアノーゼ）、SpO₂を確認し、1項目でも大発作に属する所見が診られれば、大発作と判定する。

		小発作	中発作	大発作	呼吸不全	
主要所見	症状	興奮状況	平静		興奮	錯乱
		意識	清明		やや低下	低下
		会話	文で話す	句で区切る	一語区切り～不能	不能
		起坐呼吸	横になれる	座位を好む	前かがみになる	—
	身体所見	喘鳴	軽度		著明	減少または消失
		陥没呼吸	なし～軽度		著明	—
		チアノーゼ	なし		あり	—
SpO ₂ (室内気) ^{※1}		≥96%	92～95%	≤91%	—	
参考所見	身体所見	呼吸延長	呼吸時間が吸気の2倍未満		呼吸時間が吸気の2倍以上	—
		呼吸数 ^{※2}	正常～軽度増加		増加	不定
	PEF	(吸入前)	>60%	30～60%	<30%	測定不能
		(吸入後)	>80%	50～80%	<50%	測定不能
	PaCO ₂		<41mmHg		41～60mmHg	>60mmHg

主要所見のうち最も重度のもので発作強度を判定する。

※1 SpO₂の判定に当たっては、肺炎など他のSpO₂低下を来す疾患の合併に注意する。

※2 年齢別標準呼吸数(回/分) 0～1歳:30～60 1～3歳:20～40 3～6歳:20～30 6～15歳:15～30 15歳～:10～30

Saturation pulsation O₂: 経皮的動脈血酸素飽和度:パルスオキシメータ:90～100% (基準値)

Partial pressure of arterial carbon oxide: 動脈血二酸化炭素分圧:動脈血ガス分析

F: 32～45mmHg M: 35～45mmHg (基準値)

<小児喘息のネブライザーによる小発作治療>

小発作に対する初期治療としてβ₂刺激薬をネブライザーで吸入させる。ネブライザーに用いられるβ₂刺激薬は、サルブタモール(ベネトリン)あるいはプロカテロール(メプテン)である。使用量としては吸入効率、発作の強度を考慮し、生理食塩水(2mL)あるいはDSCG吸入液(1アンプル=2mL;インターール吸入液)に、β₂刺激薬を5歳以下は0.3mL、6～15歳は0.3～0.5mL加え、吸入後15～30分経過を観察し、発作を再評価し、次の治療に移る。

* 喘息患者は水の吸入が刺激となり気管支痙攣を起こす場合があるので、ネブライザーには蒸留水より生理食塩水が使用される。

<喘息児のネブライザー吸入療法について>

(引用：喘息児のネブライザー吸入療法、豊島協一郎)

・ネブライザー療法は耳鼻咽喉科で汎用されている。薬剤としてステロイド剤、抗生物質、抗アレルギー薬、粘液溶解剤が、単独あるいは併用（混合）使用される。気管支喘息の薬物療法においては、発作治療、長期管理の何れも、年齢に関わらず吸入療法が使用される。小児用スパーサーの開発で加圧定量噴霧剤の使用が低年齢に拡大し、ドライパウダー剤も一部幼児から使用可能である。しかし**発作時の吸入や乳幼児ではネブライザーが必要**なことが多い。

① **ジェットネブライザー**は、乳幼児を含め喘息の自宅吸入療法が実施しやすくした。コンプレッサーにより圧縮した空気薬液を霧状にして噴霧する。圧縮ポンプが必要なため、一般的には小型化が難しい。また他のタイプより音が大きいため、夜間や、施設や病室など共有の部屋での使用の際デリケートになることがある。適合する薬液の種類は一番多く、手入れが簡単で多くのメーカーが販売しており選択肢が多い。

② **超音波式ネブライザー**は、超音波振動により薬液を分散して粒子を作る。薬剤の分解、変性、活性化の低下、悪臭などを起こすことがある

③ **メッシュ式ネブライザー**は、従来の超音波式ネブライザーの欠点を改善した吸入器。

超音波振動を使用する点では超音波式と同じであるが、微細なメッシュの穴から瞬時に薬液を押し出すことによって霧状にする。メッシュが薬液に不着し目詰まりを起こすことも多く、薬液によっては所定の量を吸入できない場合がある。

* **インタール吸入液は等張化製剤**（添加剤：等張化剤）であり、高密度エアロゾル噴霧メッシュ式でも安全に使用できる。**後発 DSCG 吸入液（添加剤：水）の多くは低張製剤**であり、せき込むことがあり安全性が懸念されている。

<家庭での急性増悪（発作）の対応：小児の場合の定量噴霧式吸入β2刺激剤の使い方>

定期薬を服用している場合、**発作時の追加薬**についてあらかじめ指示をしておく。**頓用薬の薬効や持続時間、使用間隔、具体的使用法**について十分な説明と吸入薬については**実技指導**を行う。

- ① 短時間作用性β2刺激薬（サルブタモール：サルタノールまたはプロカテロール：**メプチン**）とDSCG（**インタール**）液の混合液の吸入（ネブライザー）、あるいはpMDIによるβ2刺激薬の吸入：20分間以上間隔が空いていれば追加吸入は可能である。吸入にもかかわらず反応不良の場合や2回吸入しても**反応不十分の場合は医療機関を受診**する。使用にあたっては、その効果の限界と過剰使用による危険性を十分に説明する。
- ② テオフィリン徐放製剤：即効性はないので急性発作時の頓用薬としては適していない。
- ③ ツロブテロール（ホクナリン）貼付薬：即効性はないので急性発作時の頓用としては適していない。β2刺激薬の内服との併用は過剰投与となる恐れがあるので避ける。

* 小児の運動誘発喘息に対するアドエアの効果

小児（5歳以上）喘息にアドエアが使用できるようになった（2009.4.追加承認）。本合剤はICS（吸入ステロイド剤）単剤でコントロールが難しい中等度以上への投与が選択肢の一つとして推奨されている。

切れ味がいいことから、小児の場合は早く症状を抑えたいときや運動誘発喘息と考えられる症例が良い適応と言われている。運動誘発喘息は体育・クラブ活動で症状が起こるため、消極的な患児が多い。アドエアを投与すると見違えるように活発になる例がよくある。

9 Topics

(1) 吸入薬の添加剤について

・短時間作用性 β 2刺激吸入剤

代替フロンを用いて**無水エタノール（吸入効率の向上のために）**を使用しているベロテック（フェノテロール臭化水素酸塩）は**エアゾルの噴射圧が低く、吸入し易い長所がある。欠点としてアルコール臭がある。**メプチンエアー（プロカテロール塩酸塩水和物）は、**無水エタノールを使用**するMDI（metered dose inhaler：定量噴霧式吸入器）製剤で本剤を好む喘息患者も存在する。

サルタノール（サルブタモール硫酸塩）は**無水エタノールを使用していないので、アルコール臭を嫌う場合に処方されるが、噴射圧が強い欠点がある。**

(2) 我国の吸入ステロイド剤の使用動向

吸入ステロイドの有用なエビデンスがあるにも拘わらず、その使用は、成人 18%或いは 39%、小児 8%と低率でステロイドへの偏見があるのではないか、或いは、医師による吸入指導が大変であるなどが指摘されている。スウェーデンは 40%の使用であり、アドエアやオルベスコの長時間作用で、吸入ステロイド剤で普及させたいと学会は言う。しかし、我が国の喘息死は減少傾向にある。ステロイド吸入が第一選択になったのが 1993 年であり、2006 年は 3,000 人以下であったが、2011 年は 2,060 人、2012 年は 1,874 人と報告されている。

(3) テオフィリン製剤（スロービッド、テオドール、テオロング、ユニフィル）の注意したい副作用と相互作用

・血中尿酸値の上昇

本剤はプリン体から尿酸生成を促進させる作用がある。喘息患者には、ザイロリック（アロプルリノール）を併用する。しかし併用するとテオフィリンのクリアランスが低下し作用が増強される。この場合は、テオフィリンを減量する。

・胸やけ、咳の症状（胃食道逆流症：gastroesophageal reflux disease: GERD）

テオフィリンや経口 β 2刺激剤は、**食道括約筋の圧力（LES）を低下させ胃内容物の逆**

流を起こし易くすることがある。したがって、胸やけがあり、また咳を生じさせることがある。胸やけがあると喘息を悪化させるといわれている。食道の神経が刺激されることで気管が狭くなって喘息が起こり易くなる。こうした喘息患者には、H2 ブロッカーやPPI が処方される。**成人喘息患者の63%がGERDの症状を訴え、22%に内視鏡検査で逆流性食道炎と診断されたと報告されている。**

・喫煙とテオフィリンの相互作用

テオフィリンは主に CYP1A2 で代謝される。タバコの煙に含まれるタールは CYP1A2 を誘導するので、テオフィリンの血中濃度が上昇しないことがある。また、禁煙をした場合は、血中濃度が上昇するので注意が必要である。喫煙者の喘息患者は、禁煙することでテオフィリンの服用量を減らすことができる。

(4) 喘息患者が注意したい OTC 薬の鎮量剤

トラベルミン（大人用）・トラベルミンジュニア（**ジプロフィリン**を配合）は、テオフィリンの血中濃度に影響するので、キサンチン系薬剤を含まない他の鎮量剤を勧める。

(5) 注意したい喘息の関連疾患

・難治性喘息

重症喘息の治療に加えて継続して短時間作用性経口ステロイド薬（プレドニゾン 10mg/日以上またはその換算量）を使用する。経口ステロイド薬は 1 日 1 回朝の投与を原則とするが、1 日 2 回の方が症状をコントロールしやすい場合には朝、夕の分割投与でもよいが、できるだけ短期間にする。プレドニゾン 10mg/日以上を要する場合には他のステロイド薬への変更や、免疫抑制薬の併用を考慮する場合がある。なお、経口ステロイド薬の大量投与を必要とする喘息症例の中に**アスピリン喘息**、Churg-Strauss 症候群（アレルギー性肉芽腫血管炎）や、他の全身性血管炎、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症などの基礎疾患（気管支喘息が先行する）を有する場合があるので注意する。

・**咳喘息**とは、乾いた咳が長く続く疾患であり、喘息特有の呼吸音（ゼーゼーヒューヒュー）や呼吸困難などの症状はない。治療には気管支拡張剤とステロイド剤が処方される。**咳喘息の30%が典型的な喘息に移行する**といわれている。咳喘息と類似するアトピー咳、胃食道逆流症（GERD）、後鼻漏がある。

・心臓喘息

左心室不全では、肺循環がうっ血し、ガス交換が障害されて呼吸困難を生じる。軽度の場合は息切れであるが、進行すると安静時にも呼吸困難を生じる。臥位で発作が生じることがあるので、起座呼吸で楽になる。症状が気管支喘息と類似することから、心臓喘息と呼ばれ、心不全が原因である。

・**アルコール喘息**：飲酒によって喘息発作が誘発されることが知られている。

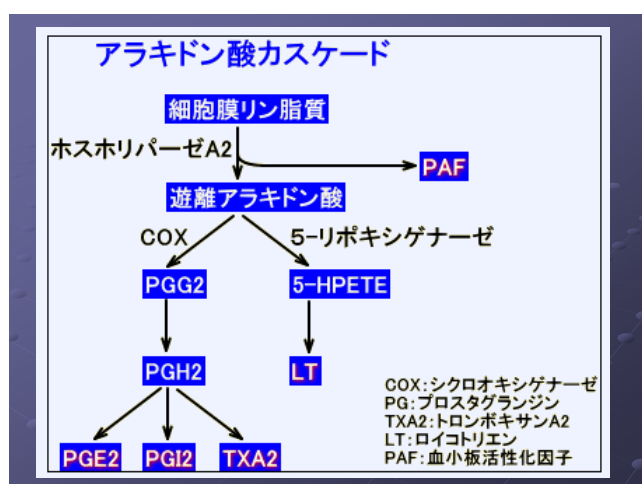
(6) アスピリン喘息

(引用：BMJ, Christine Jenkins, etc., Australia)

本症はアスピリンに限らず NSAIDs によって発作が生じることがあることから、**解熱鎮痛薬喘息**と呼ぶのが適切といわれている。喘息発作の出現は、NSAIDs の作用機序に共通するシクロオキシゲナーゼ (COX) 阻害作用によるプロスタグランジン (PG) の合成阻害作用に起因すると報告されている。喘息症状を惹起するメディエーターとして、アレルギー性喘息と同様にロイコトリエン (LT) が重要視されている。アラキドン代謝において、**PG 合成が阻害されるので、LT 合成系へ多く流れ、喘息を誘発する化学伝達物質の LT が多量に生産されると考えられている。**

- ・ I型アレルギーに基づく症状に類似するが、アスピリンに限らず免疫学的に交差反応性を起こす可能性のない殆ど全ての酸性 NSAIDs：インドメタシン、ピロキシカム、フェノプロン、イブプロフェン、ナプロキセン、ジクロフェナック、アミノピリン、スルピリンなどによって喘息が誘発される。
- ・ **アスピリン喘息は、気管支喘息患者の 10%に存在**すると言われている。
- ・ 気管支喘息の診断後に NSAIDs を使用して、問題のなかった場合は、今まで同様に使用してもかまわない。
- ・ アスピリン喘息 (aspirin-induced asthma) は、他の NSAIDs によって、60%程度の交差過敏性を有するので、どの NSAIDs にも注意が必要である。
- ・ アスピリンだけで喘息が誘発される訳ではないので、鎮痛薬喘息 (analgesic-induced asthma) と呼ぶべきである。

アスピリン喘息に**比較的安全に使用できるのはアセトアミノフェン**と思われる。しかし、BMJ 報告では、**喘息患者の 2%以下に、アスピリンとアセトアミノフェンの交差反応性**があるものと推定されている。



(引用文献：不詳)

(7) 現行抗炎症治療に反応しない「非好酸球性」喘息

米国心肺血液研究所は、軽度～中等度喘息患者の 47%は繰り返しの喀痰検査で好酸球の増加が全く認められなかった。このタイプの喘息患者は現行の抗炎症治療に反応しなかったも明らかにした。臨床研究において非好酸球性喘息の表現型を位置付けることを提案した。
(MTPPro：医師のための専門情報サイト 2012.1.26)

(8) LABA 単独の管理

長時間作用性 $\beta 2$ 刺激薬 (LABA：セレベント：サルメテロール) 単独でのコントロールは、プラセボと比較し、死亡リスクが高いなどの報告を受けて、米国 FDA は 2010 年 2 月に喘息治療における LABA の単独使用を禁忌とした。

<咳嗽・喀痰の診療ガイドライン 2019>

(引用：Medical Tribune 2018. 5. 15、日経メディカル 2018. 11. 29)

日本呼吸器学会は「咳嗽に関するガイドライン」を作成してきた。しかし、咳嗽と密接に関連喀痰の GL はなかった。同学会は、**世界初**といわれる「咳嗽・喀痰の診療ガイドライン 2019」を刊行した (2019. 4. 12 第 1 版発売)。薬物療法関連について引用する。

①咳嗽治療

(1) 直接的治療薬に、

中枢性鎮咳薬：コデイン、デキストロメトルファン
知覚神経に作用する薬剤：リドカイン

(2) 間接的治療薬に

抗コリン薬、プロトンポンプ阻害薬 (PPI) を新たに追加した。

②喀痰治療

(1) 粘液性喀痰に (ねばねばした粘性で灰白色の痰：慢性気管支炎や肺気腫、喘息などにみられる)

- a. 気道分泌細胞正常化薬：フドステイン (クリアナール/スペリア)、
- b. 喀痰溶解薬：ブロムヘキシシ (ビスルボン)、
N-アセチルシステイン (ムコフィリン)
- c. 粘液修復薬：カルボシステイン (ムコダイン)
- d. 粘液潤滑薬：アンブロキシソール (ムコソルバン)

(2) 漿液性喀痰に (泡沫状で透明な痰：肺水腫や肺うっ血などにみられる)

カルボシステイン (ムコダイン)
アンブロキシソール (ムコソルバン)

③咳喘息診断基準

- (1)喘鳴を伴わない咳が 8 週間（場合によっては 3 週間）以上持続し、聴診でも息切れを認めない。 → 3 週間を削除した。
- (2)気管支拡張薬（ β 刺激薬またはテオフィリン製剤など）が有効一の 2 点を基準としていた。 → テオフィリン製剤を削除した。
- (3)中等症以上の咳喘息の長期管理薬：**長時間作用性抗コリン薬**（LAMA）、発作治療として**中用量の SMART 療法**〔吸入ステロイド薬（ICS）と長時間作用性 β_2 刺激薬の配合剤の頓用〕が追記された。

症例 1・初めての喘息発作で受診した 32 歳女性

初診時			
Rp	メブチンエアー	1 本	呼吸困難自覚時 に頓用吸入（リリーバー）
	キューバル 100 エアゾール	1 本	1 日 2 回 1 回 2 吸入（コントローラー）
	プレドニン錠 5mg	6 錠	（リリーバー）
	分 2	朝夕食後	7 日分
			（自覚症状が改善すれば 3 日で中止）

Point: 吸入と経口のステロイド剤を併用

- ①初めて喘息発作を経験し、自覚症状が強く喘鳴が聴取され、歩くと呼吸困難が悪化するなど日常生活も困難な状態であった。
- ②1 週間後の再診では、症状が大きく軽減していた。
- ③プレドニンは 3 日のみの服用であった。**吸入 β_2 刺激剤は、最初の 2~3 日間は 2~3 回吸入**していたが、再診時には殆ど使用していなかった（レスキューユース）。
- ④2 回目以降の処方では、経口ステロイド剤を削除し、吸入ステロイド剤と吸入 β_2 刺激剤のみを継続することとした。
- ⑤その後状態が安定し、喘息発作は殆ど起きない状態になったので、1 ヶ月後にはキューバルを半量に減量して経過を観察している。

処方根拠

- ①**重症例で吸入ステロイド剤と経口ステロイド剤を併用するのは、必要なステロイドを吸入のみで投与すると、吸入したステロイド剤によって気道が刺激され、吸入ステロイド剤による治療の続行が不可能となったり、症状が悪化することがあるためである。**
- ②**短期間、経口ステロイドを併用することで、先ず、速やかに症状を軽減させ、その後、吸入のみによる維持療法に移行させる。**

③喘息に対する経口ステロイド剤の投与は、投与期間が短いこともあり、ステロイド剤の漸減法は一般に行われない。

*メプチンエアー：過度の使用により不整脈、**心停止**等の重篤な副作用が発現する危険性がある。成人1回2吸入、小児1回1吸入の用法・用量を守り、1日4回（原則として**成人8吸入、小児4吸入**）までとする。

*キュバール（代替フロン使用）：販売中止となったアルデシン/ベコタイトの半量で有効。**粒子が小さくなり、肺への到達率が高くなった。**

***吸入ステロイド薬の副作用**：嗄声(喉のかれ)、口腔カンジダ症などがあるが、**うがいで防ぐことができる。**

（石原享介：日経D I クイズ 服薬指導・実践編1、医師が処方を決めるまで 喘息 pp. 26 1999、改変）

症例2・罹患歴10年以上の55歳男性

Rp 1) サルタノール 1本 呼吸困難自覚時に頓用吸入（リリーバー）
キュバール100エアゾール 2本 1日2回 1回2吸入（コントローラー）
自覚症状悪化時には1日8吸入まで増量

2) テオドール錠100 4錠 （コントローラー）
オノン Cap. 4Cap. （コントローラー）
分2 朝食後・就寝前 14日

3) プレドニン錠5mg 6錠 （リリーバー）
分2 朝夕食後 7日分
(自覚症状が改善すれば3日で中止)

・Point: ロイコトリエン受容体拮抗剤、経口ステロイド剤を追加

- ①吸入ステロイド400 μ g/日でコントロールが得られなくなった例である。
- ②10年以上喘息に罹患をしており、本医療機関において3年まえからプロピオン酸ベクロメタゾン（ベコタイト；販売中止からキュバール；代替フロンへ変更）を投与していた。
- ③これまでテオドールを併用することで、比較的安定したコントロールが得られていた。
- ④しかし今回の受診時には、**キュバール100を400 μ g/日吸入しても、吸入 β 2刺激剤サルタノールを1日5~6回必要とする状態**になっていたため、ロイコトリエン受容体拮抗剤オノンが併用された。2週間後の再診時には症状が安定し、 β 2刺激剤の吸入も大きく減少していた。その後は上記の処方のまま治療を継続している。

処方根拠

①喘息治療中に効果を判断するための一つの指標には、吸入β2刺激剤の吸入回数が参考になる。より客観的な指標としてピークフロー値も重要である。

②吸入ステロイド剤400μg/日吸入してもβ2刺激剤の吸入が1日3回以上必要な場合は徐放性テオフィリン剤、ロイコトリエン受容体拮抗剤、β2刺激貼付剤、抗コリン剤などが追加併用されることがある。

③治療歴の長い喘息患者に対して、**ロイコトリエン受容体拮抗剤を併用して劇的に症状が改善する例がある**。他の症例で、20数年間喘息治療を続けていた55歳女性が同剤の使用で症状が改善した例がある。オノンが追加され、1ヵ月後の受診では、患者の表情は驚きと喜びに満ち溢れていた。「この1ヵ月間は自分の人生で最良だった。自覚症状も殆どなくなった」と言う。処方が継続され多少の自覚症状の変動があるが、家事に旅行に幸せな日々を送っている。**経口ステロイド剤の併用は、患者自身の判断で服用する「自己管理」の一環として処方されている**。

(石原享介：日経D I クイズ 服薬指導・実践編1、医師が処方を決めるまで 喘息 pp. 27 1999、改変)

症例3・かぜにより症状が増悪した38歳女性

Rp 1) メプチンエア― 1本 呼吸困難自覚時に頓用吸入 (リリーバー)
2) キュバール100エアゾール 1本 **1日2回 1回2吸入** (コントローラー)
3) **ホクナリンテープ 2mg** 1枚 1日1回 夜 7日分 (短期追加治療薬)
4) プレドニン錠5mg 6錠 (リリーバー)
分2 朝夕食後 3日分
(症状増悪時に短期内服)

Point：吸入ステロイド剤を2倍に増量、ホクナリンテープを追加。

・1年前から、キュバール100を1日2吸入、メプチン頓用吸入で、比較的症状は安定していたが、今回受診の3日前からかぜを引いて呼吸困難が出現し、1日8回以上のメプチン吸入を必要とする状態になっていた。

処方根拠

①吸入ステロイド剤を継続し、良好なコントロールが得られていても、**突然、症状の増悪や発作がみられることがあり、多くの場合その原因はかぜである**。

②かぜにより喘息発作が起きた場合、抗生物質や総合感冒剤だけで症状が軽快することは少ない。この場合は、一時的にβ2刺激剤の吸入回数を増やしたり、吸入ステロイド剤を増量することが必要である。これで改善しない時は、短期的なステロイド剤の内服を行う。

③本例では、キュバール100の1日吸入量を倍にし、β2刺激剤のホクナリンテープ 2mg

を1週間使用した結果、ステロイド剤の内服を行わずに症状が安定した。本剤によって持続的な気管支拡張作用が得られ、就寝中や明け方の喘息発作防止が期待される。

④ キュバール100を1日4吸入のままで1ヵ月ほど継続し、症状の安定化を確認した後に1日2吸入に減量した。

● **ピークフローメーターについて**；上記症例のような症状の増悪は、ピークフローメーターによる測定によって、その変化を早めにキャッチできる。ピークフローメーターは短時間に空気を最大限に呼出した時の**最大呼気速度**(peak expiratory flow rate: PEFr)を測定する。呼吸機能の低下を客観的に測定できることから、喘息の治療効果の指標や喘息の重症度の判定に使用される。3000~4000円で購入でき、自宅で定期的に測定を行う。通常、**朝晩2回測定し、患者の自己最大値の70~80%以上を目安**とする。この値が低下した場合は受診をするか、あらかじめ投薬されている経口ステロイド剤の服用を指示されていることがある。

(石原享介：日経D I クイズ 服薬指導・実践編1、医師が処方を決めるまで 喘息 pp. 28 1999、改変)

症例4・吸入が不十分で発作を繰り返す62歳男性

RP	1) サルタノール	1本	呼吸困難自覚時に頓用吸入	
	2) フルタイド200	ロタディスク 7枚	1日2回	1回2吸入
	3) ユニフィル錠200	2錠		
		分1	就寝前	7日分
	4) オノンCap	4 Cap		
		分2	朝食後・就寝前	7日分
	5) プレドニン錠5mg	6錠		
		分2	朝夕食後	3日分
			(症状増悪時に短期内服)	

Point：吸入回数減でコンプライアンスを改善

・本症例は20数年喘息罹患歴があり、約5年間ベコタイド100(プロピオン酸ベクロメタゾン；発売中止・ベコタイドインヘラー、アルデシンエアゾール)を1日2回、8~16吸入/日、サルタノール吸入、ユニフィル(テオフィリン除放性剤)が投薬されていた。最近、オノンも追加併用されたが症状が安定せず、1ヵ月に1~2度の短期ステロイド内服を必要としていた。

処方根拠

・吸入ステロイド剤をベコタイド100からフルタイド200(プロピオン酸フルチカゾン)へ変更した。症状は劇的に改善し、短期ステロイド、ユニフィル、オノンも中止が可

能となった。これまで患者は、ベコタイドを1日8~16吸入する指示が十分に守りきれていなかったと考えられる。1日4吸入で済むフルタイド200に変更し、吸入回数を減らし、コンプライアンスが向上し、コントロールが改善したと考えられる。

(石原享介：日経D I クイズ 服薬指導・実践編1、医師が処方を決めるまで 喘息 pp. 29 1999、改変)

症例5・感冒時に軽い発作が出現した18歳女性

初診時			
Rp	1) アイロミール	1缶	1回2吸入 頓用 (息苦しい時)
	2) ファロム錠 200mg	3錠	
	ソランタール錠 100mg	3錠	
		分3	毎食後 7日分
	3) PL 顆粒 1g	3包	
		分3	毎食後 7日分
1週間後			
RP	パルミコート 200	タービュヘイラー (11.2mg)	1本
	1日2回	朝・夕食後吸入	1回1吸入

Point：初診時はピークフローで呼吸機能をチェック

- ・3歳時より喘息に罹患している。大学に入学した直後の5月に感冒に罹患し、軽い喘息発作による息苦しさも出現したため受診となった。地元での病院では、感冒時には短時間作用性 β 2刺激剤の吸入剤と感冒に対する薬剤(抗菌剤や解熱鎮痛剤)で問題なくコントロールされていた。

処方根拠

- ・以前の病院と同様に抗菌剤、解熱鎮痛剤、短時間作用性 β 2刺激剤のアイロミールが処方された。1日3回ピークフロー(PEF)を測定するよう指示された。アイロミールを5回吸入した後は喘鳴がなくなり、本人は「これで大丈夫」と言うが、PEFは依然として基準値を下回っていた。また、**運動をすると喘鳴や息苦しさも出現する運動誘発喘息(exercise induced asthma: EIA)**があった。
- ・2週目からブテソニド(パルミコート)1日400 μ gの定期吸入が開始された。
- ・パルミコートの使用によりEIAが消失し、PEFも基準値以上になり、健常者と全く変わらない日常生活を送れるようになった。軽症患者では、訴える自覚症状のみで判断すると過小評価となり、重症化してから喘息治療となることがあり注意を要する。

(田村 弦：日経D I クイズ 服薬指導・実践編4、医師が処方を決めるまで

気管支喘息 pp. 26 2003)

症例 6・慢性的に喘息症状がある中等症の 47 歳男性

Rp	1) パルミコート 200 タービュヘイラー (22.4mg)	1 本
	1 日 2 回 朝・夕食後吸入	1 回 2 吸入
	2) サルタノールインヘラー	1 缶
	頓用 (息苦しい時)	1 回 2 吸入
	3) ホクナリンテープ 2mg	1 枚
	夜入浴後に貼付	14 日分

Point：中等症患者には長期管理薬の追加

- ・慢性的に症状があり、日常生活や睡眠が妨げられている。

処方根拠

- ・こうした症例には、先ず、パルミコート 1 日 400～800 μ g の定期吸入を第一選択とし、発作時頓用でサルタノールなどの短時間作用性吸入 β 2 刺激剤を処方する。
- ・発作回数が多く、短時間作用性吸入 β 2 刺激剤の吸入頻度が高い場合や、**PEF (ピークフロー) が低い場合には、長時間作用性 β 2 刺激剤、テオフィリン除放剤、抗ロイコトリエン剤の中から、いずれか 1 剤もしくは 2 剤を加える。**
- ・本例では長時間作用性 β 2 刺激剤の中で、我国で最も使用経験の長い薬剤であるホクナリンテープ (ツロブテロール) が使用された。除放化により血中濃度を低く抑えながら、少ない副作用で 24 時間効果を持続できる。**夜に 1 回貼りかえる**のでコンプライアンスが高いことも長所である。10%弱の患者に貼付局所の副作用が見られるので、調布部位は毎日変えるように指導する。
- ・PEF が低い場合には、気道平滑筋の直接的な拡張作用のあるホクナリンテープやテオドールを選択する。
- ・PEF の日内変動が大きい場合は、抗ロイコトリエン剤を選択するが基準は一定していない。

(田村 弦：日経D I クイズ 服薬指導・実践編 4、医師が処方を決めるまで 気管支喘息 pp. 28 2003)

症例7・治療下でもしばしば増悪する58歳男性

Rp	1) パルミコート 200 タービュヘイラー (22.4mg) 1本	(コントローラー)
	1日2回 朝・夕食後吸入	1回2吸入
	2) ホクナリンテープ 2mg 1枚	(コントローラー)
	夜入浴後に貼付	14日分
	3) テオドール錠 100mg 6錠	(コントローラー)
	分2 朝食後・就寝前	14日分
	4) オノン Cap 4 Cap	(コントローラー)
	分2 朝・夕食後	14日分
	5) ベロテックエロゾル 1缶	(リリーバー)
	頓用 (息苦しい時)	1回2吸入

Point：重症例では4種類の長期管理薬を併用

・毎日のように発作を繰り返し、通常の日常生活を送ることが困難な重症患者である。

処方根拠

- ・こうした症例には、パルミコート1日800 μ gにホクナリンテープ、テオドール、オノンなどの3剤全てを併用する。
- ・これまでは、パルミコート1日800 μ gを使用していた。短時間作用性の β 2刺激剤ベロテックの頓用吸入が1日4~6回と多かった。ホクナリンテープ、テオドール、オノンを追加したところ、ベロテックの頓用吸入がほぼ不要となった。**重症例ではこのように4種類の長期管理薬を併用する。**
- ・重症患者の中には、これらの薬剤を使用しても発作が頻回に起き、短時間作用性の β 2刺激剤を1日に何回も使用する患者もいる。

●長時間作用性 β 2刺激剤

長時間作用性 β 2刺激剤としてホクナリンテープ(ツロブテロール)が使用されてきたが、2002年にディスクヘラー型の吸入剤であるセレベント(サルメテロールキシナホ酸塩)が登場した。本剤にはロタディスクとディスクスのタイプがある。テープ剤による皮膚局所の副作用の出現患者には好適である。

(田村 弦：日経D I クイズ 服薬指導・実践編4、医師が処方を決めるまで 気管支喘息 pp. 28 2003)

症例 8・初診時以来、超重症の 36 歳女性

以前の処方

- Rp 1) プレドニン錠 5mg **2錠** 分1 朝食後 14日分
 2) フルタイド 200 ロタディスク 800 μ g
 1日2回 朝・夕吸入 1回2吸入 14日分
 3) ホクナリンテープ 2mg 1枚 夜入浴後に貼付 14日分
 4) テオドール錠 100mg **6錠**
 分2 朝食後・就寝前 14日分
 5) アイピーディ Cap 100 3Cap
 分3 毎食後 14日分
 6) ムコダイン錠 250mg 6錠
 分3 8時間毎 14日分
 7) アレジオン錠 20 1錠 分1 就寝前 14日分 (コントローラー)
 8) ガスターD錠 20mg 1錠 分1 就寝前 14日分
 9) サルタノールインヘラー 1缶 頓用 1回2吸入 (リリーバー)

現在の処方

- Rp 1) プレドニン錠 5mg **1錠** 分1 朝食後 14日分
 2) パルミコート 200 タービュヘイラー (22.4mg) 1本
 1日2回 朝・夕食後吸入 1回4吸入
 3) ホクナリンテープ 2mg 1枚 夜入浴後に貼付 14日分
 4) テオドール錠 100mg **4錠**
 分2 朝食後・就寝前 14日分
 5) アイピーディ Cap 100 3Cap
 分3 毎食後 14日分
 6) ムコダイン錠 250mg 6錠
 分3 8時間毎 14日分
 7) アレジオン錠 20 1錠 分1 就寝前 14日分
 8) ガスターD錠 20mg 1錠 分1 就寝前 14日分

Point : **パルミコート 1600 μ g の処方**は超重症喘息患者を意味する。

- ・4年前に著明な末梢血好酸球増多と血管作動性浮腫を来し、オノンを中止し、プレドニン、アレジオン、ガスター、アイピーディが投与された。それでも**サルタノールの頓用吸入が必要**であった。

処方根拠

- ・フルタイド 1日 800 μ g をパルミコート 1日 1600 μ g の吸入に切り替えたところ、サル

タノールの頓用吸入が不必要になり、PEF も上昇した。

- ・そこで、プレドニンとテオドールの漸減を慎重におこなわれたところ、末梢血好酸球の上昇もなく、PEF はさらに上昇し、現在も安定している。
- ・このように、**パルミコート 1600 μ g の処方是最も重症な喘息患者を意味している。**
- ・**吸入方法の詳細な指導が必要**である。
- ・本例では、1回4パフを1日2回吸入としているが、1回2パフを1日4回吸入という選択肢もある。
- ・**重症喘息患者が軽度の喘息発作や PEF の低下で来院した場合は、外来でデカドロン（デキサメサゾン）を点滴静注する。そして、プレドニン 1日 20mg を 6 日間、ジスロマック（アジスロマイシン） 1日 500mg を内服する。**これらの処置で殆どの喘息患者は回復すると言われている。ジスロマックは感染予防の目的である。

(田村 弦：日経D I クイズ 服薬指導・実践編 4、医師が処方を決めるまで 気管支喘息 pp. 29 2003)

症例 9・リリーバーの使用する時点が重なった吸入剤に 2 剤の順番はあるのか

RP	キューバール 100 エアゾール	1 本	(コントローラー)
		1 日 2 回	1 回 2 吸入
	メプチンエアー	1 本	(リリーバー)
		呼吸困難自覚時に頓用吸入	1 回 2 吸入

①最近、夜に発作が起きるようになり吸入薬が追加となった。吸入する時がちょうど重なった場合は、どのような順番で使用するのかという質問が患者からあった。

②2 剤の吸入薬に薬効の差があるのか。との質問も併せてあった。

処方根拠（喘息用吸入薬の服薬指導基本）

①**吸入ステロイド剤・キューバール 100 エアゾールは、定期的な吸入で気道炎症を改善し、発作を予防することが目的であり、急性発作には効果がない。**このことを患者に十分に理解させる。（長期管理薬：コントローラー）

②**吸入 β 2 刺激剤・メプチンエアーは、喘息発作時に使用する。 β 2 刺激剤の定期的な吸入は気道過敏症をむしろ亢進させることがあり、また、重篤な血清カリウム値の低下なども報告されている。服薬指導時には、過度の使用は危険であることを説明し、使用限度を守るよう指導する。（発作治療薬：リリーバー）**

③**原則的には、まず β 2 刺激剤を吸入し、10 分程待ってステロイド剤を吸入することが望ましい。これは、 β 2 刺激剤で気管支を拡張した後の方が、ステロイド剤が作用部位に到着しやすく、効果が高いと考えられる。そして必ずうがいをするよう指導する。**

(畠崎 榮：日経D I クイズ 服薬指導・実践編 1、pp. 59-60、1999、改変)

症例 10・コントローラーの使用する時点が重なった喘息吸入剤 2 剤の順番はあるのか

RP	1)	フルタイド 100 ロタディスク	28 ブリスター
		1 日 2 回 朝・夕	1 回 1 吸入
	2)	セレベント 50 ロタディスク	28 ブリスター
		1 日 2 回 朝・夕	1 回 1 吸入

・定期的に使用する時点が全く同一である吸入剤 2 剤の使用の順番と、うがいは吸入剤毎に実施しなければならないのか。うがいができない外出先などではどうしたらよいのかと患者から質問があった。(現在、上記 2 成分の合剤であるアドエアディスクスがある)

処方根拠

- ・吸入ステロイド剤・フルタイドと長時間作用性吸入 $\beta 2$ 刺激剤・セレベントは、ともにコントローラーである。本例のように吸入ステロイド剤で十分な効果が得られない場合に併用される例が増えている。
- ・この 2 剤はどちらも 1 日 2 回吸入が基本であるため、続けて使用する例が多いと考えられる。その際の使用順序は薬効に影響を与えないと考えられている。
- ・短時間作用性吸入 $\beta 2$ 刺激剤では、併用する吸入薬の効率を高めるために、 $\beta 2$ 刺激剤を先に吸入して気管支を拡張させておくのが一般的である。
- ・しかし、セレベントは最大効果発現までの時間が 1.5 時間と長い、連日使用していれば常に気管支が拡張した状態になっているため、先に使用しても吸入効率が上がることはないと言われている。連日使用するコントローラーの併用にはどちらを先に使用しても効果に違いはない。

<うがい代替法>

- ①吸入ステロイド剤は、**咽喉頭症状や嘔声**などの局所作用を回避するために、吸入後には速やかに「**うがい**」を行うように指導するのが重要である。
- ②ドライパウダー式か定量噴霧式 (MDI) を問わず、「**10 秒程度 (がらがら 5 秒・くちゅくちゅ 5 秒) のうがいを 2 回以上**」が適当と報告されている。
- ③うがいができない場所での吸入をせざるを得ない場合もある。その場合は、「**唾液を吐き出してティッシュペーパーで拭いて取る**」という方法もある。これを **3 回繰り返す**と、うがいをした場合の 3 分の 2 程度の効果が期待できる。

うがいができない場合は吸入をしないという患者もいるので、この代替法を指導することも大切である。

- ・セレベントの添付文書には、うがいの記載はない。したがって、本処方の場合、「セレベント → フルタイド → 10 秒間のうがいを 2 回以上速やかに行う」という手順が最もよいと考えられている。

(渋谷泰史：日経 D I クイズ 服薬指導・実践編 5、pp. 69-70、2003、改変)

***オルベスコインヘラー（シクレソニド）**：肺気道でエステラーゼにより活性化される**プロドラッグ**で、**粒子が極めて小さく**末梢気道への到達率が52%と高い。肺内到達率はスプレー使用時と同じとされる。嘔声は喉頭筋に付着したステロイド筋症に由る。本剤は僅かながら嘔声があるので、うがいが必要。

症例 11・喘息治療吸入薬で刺激や臭いと味がしたのはなぜか

RP	1) ユニフィル錠 200	1 錠		
		分 1	寝る前	28 日分
	2) フルタイド 100 ディスカス	1 個		
		1 日 2 回	朝・夕	1 回 1 吸入
	3) メプチンエアール 10 μ g	1 個		
			発作時頓用	

- ・メプチンエアールを吸入したところ、刺激される感じがあり、アルコール臭と味がしたので、不安になったと患者が言う。

処方根拠

- ・従来、ステロイド剤、 β 2 刺激剤、抗コリン剤などの吸入剤の定量噴霧式吸入器（MDI）には、特定フロン（クロロフルオロカーボン：CFC）が使用されていた。オゾン層の破壊などから、1987年に「オゾン層保護条約（モントリオール議定書）」が採択された。先進国では、1995年末に特定フロンの生産が全廃された。
- ・医療用に限り2004年末までの製造が認められた。したがって、現在は特定フロンを使用した製剤を代替フロンやドライパウダー製剤に切り替えられた。
- ・CFCに含まれている塩素がオゾン層破壊の原因となっている。代替フロンはその塩素を水素またはフッ素に置き換えたものである。メプチンエアールは**吸入効率を良くするために無水エタノールが添加されている**ので、使用時に刺激感やアルコール臭が生じることがある。
- ・代替フロン製剤は薬剤がゆっくり噴射され、ボンベを押す感じが少し柔らかくなった。
- ・アルコール臭（メプチン、アイロミール）などの刺激感は慣れてしまえば、気にならないことが多いが、どうしても気になる場合は、無水エタノールが入っていない製剤（サルタノール）への変更などを処方医に照会する必要があるであろう。

（前 彰：日経D I クイズ 服薬指導・実践編 6、pp. 75-76、2004）

症例 12・喘息患者にしびれや脱力感が発現したのはなぜか

RP	1)	テオドール錠 100mg	4 錠	(キササンチン系製剤)
		メプチン錠 50 μ g	2 錠	(β 2 刺激薬)
		分 2	朝食後・就寝前	14 日分
	2)	アスパラ K 錠 300mg	3 錠	
		分 3	毎食後	14 日分
	3)	フルタイド 200 ロタディスク	4 ブリスター/枚	14 枚 (ステロイド剤)
		1 日 2 回	1 回 2 吸入	
	4)	サルタノールインヘラー 24mg	1 缶	(β 2 刺激薬)
		発作時頓用	1 回 2 吸入	

・気管支喘息で数年前から受診している 67 歳男性、喘息がやっと落ち着いてきたが、なんとなく手足がしびれたり、体に力が入らないような感じがしだし、薬剤が追加された。

処方根拠

①低カリウム血症と考えられる。**低カリウム血症は血清カリウム値が 3.5mEq/L 以下を指す。血清カリウム値が 2.5mEq/L 以下になると、筋力低下、筋麻痺、脱力感、ふるえ、しびれなどの神経・筋症状や動悸、不整脈、心電図変化、ジギタリス製剤への感受性変化などの心症状**が出現する。低カリウム血症を引き起こす原因は、大量の発汗や下痢・嘔吐、そして原発性アルドステロン症、腎血管性高血圧、クッシング症候群、薬剤などがある。

②薬剤による低カリウム血症の発現機序は、(薬剤性低 K 血症)

1. 細胞内へのカリウムの移行；インスリン、**キササンチン誘導体、 β 2 刺激剤、カテコールアミン**などに報告されている。
2. 消化管からのカリウムの喪失；緩下剤の長期使用による消化管液などの喪失によって生じる。
3. 腎からのカリウムの喪失；チアジド系利尿剤やループ利尿剤、**グリチルリチン含有製剤(甘草など)、ステロイド剤**などによって発現することがある。

③ β 2 刺激作用は、その作用によってアデニルシクラーゼ活性が増加し、これによって生成されたサイクリック AMP が Na/K-ATPase (ナトリウムポンプ：細胞内の Na, K 濃度勾配を維持している) を活性化させ、細胞内へのカリウムの取り込みを促進すると考えられている。こうした **β 2 刺激による血清カリウムの低下作用は、キササンチン誘導体、ステロイド剤、及び利尿剤の併用により増強し、不整脈を起こすおそれがある。**

④上記処方の患者は、副作用が重なり合って出現したものと思われる。低カリウム血症が比較的軽度で、**抗喘息薬の減量はおこなわずカリウム剤(アスパラ K)を補給**した。

(東風平秀博：日経 D I クイズ 服薬指導・実践編 8、pp. 121-122、2006,改変)

引用文献

- 日本アレルギー学会 喘息ガイドライン部会監修、
喘息予防・管理ガイドライン 2006、協和企画、東京、2006
- 宮本昭正、須甲松信、一般臨床医のための喘息ガイドライン 2007、
協和企画、東京、2007
- 向山徳子、小児喘息の薬物療法、調剤と報酬、10-17、13 (6)、2007
- レシピ 気管支喘息 & COPD、南山堂、東京、2005
- 庄司俊輔、喘息の病態・感作と慢性化の機序、臨床医、2-6、25 (12)、1999
- 山田浩之、木原令夫、気管支喘息・成人、薬局、病気と薬の説明ガイド 2006、
70-91、vol. 57 増刊号、2006
- 日経DIクイズ 服薬指導・実践編 1 1999年
医師が処方を決めるまで 喘息
- 日経DIクイズ 服薬指導・実践編 2 2000年
- 日経DIクイズ 服薬指導・実践編 3 2001年
- 日経DIクイズ 服薬指導・実践編 4 2003年
医師が処方を決めるまで 気管支喘息
- 日経DIクイズ 服薬指導・実践編 5 2003年
- 日経DIクイズ 服薬指導・実践編 6 2004年
- 日経DIクイズ 服薬指導・実践編 7 2005年
- 日経DIクイズ 服薬指導・実践編 8 2006年
- SAFE-DI ガイドラインシリーズ
気管支喘息 「喘息予防・管理ガイドライン 2012」
(2013年2月作成)
- MTPPro : 医師のための専門情報サイト、2012.1.26
<http://mtpro.medical-tribune.co.jp/mtpronews/1201/1201077.html>
- よねだクリニック (鳥取市気高町) : 小児喘息について
http://www.yoneda-clinic.com/newsblog/upload_images/120917%20childhood%20asthma.pdf
- ADoAIR.jp グラクソ・スミスクライン株式会社
監修 : 濱崎雄平、小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2012
http://adoair.jp/disease_info/guideline/syoni/index.html
- 宮川医院 (岐阜市) 2012年9月3日版 : 喘息ガイドライン
<http://www6.ocn.ne.jp/~miyagawa/guideline.html>
- 喘息・COPD : 合剤で抗炎症と気道拡張を同時に
日経メディカル オンライン 2013.3.14
<http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/report/t196/201303/529467.html>

- 吸入薬の標準吸入手順、群馬吸入療法研究会、2013. 10. 1
群馬大学医学部附属病院薬剤部
<http://www.gunyaku.or.jp/gunyaku/kyunyu/>
- 地域で取り組む喘息・COPD 患者への吸入指導、フジメディカル出版
<http://www.fuji-medical.jp/book/038-4.html>
- 吸入ステロイド薬の使い方、宮川医院（岐阜市東金宝町）
http://www6.ocn.ne.jp/~miyagawa/04_04.html
- 喘息児のネブライザー吸入療法、豊島協一郎
アレルギー・免疫 Vol. 13, No. 12, p. 7, 2006
<https://www.iyaku-j.com/iyaku-j/system/dc8/index.php?trgid=5776>
- ネブライザー療法用薬剤の選択- 1、
TOMITA NEWS、あじさい、Feb.2002 Vol. 11 No. 1
http://www.tomita-pharma.co.jp/members/pdf_ajisai/ajisai11-1.pdf
- ネブライザー療法用薬剤の選択- 2、
TOMITA NEWS、あじさい、May.2002 Vol. 11 No. 2
http://www.tomita-pharma.co.jp/members/pdf_ajisai/ajisai11-2
- 喘息 GL 改訂、LAMA・チオトロピウムが治療ステップ 3、4 に追加
日本アレルギー学会
MTPPro 2015.6.3
- ガイドライン改訂で喘息治療はどう変わる？
日経メディカル 2015.7. 29
<http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/report/201507/543204.html>
- 「シムビコート＝SMART 療法」とは限らない
DI online 2015. 7. 29
<http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/di/column/yamamoto/201507/543203.html>
- 一ノ瀬 正和：喘息予防・管理ガイドライン 2015 のポイント、
日本薬剤師会雑誌、68(4)、13-16、2016
- Christine Jenkins, etc., : Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice, **BMJ**, 328, 434-441, 2004
- 解説：5 年ぶり改訂の小児喘息ガイドライン、どこが変わった？
日経メディカル Report 2018.1. 23
<http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/report/201801/554545.html>
- 3 年ぶり改訂の喘息予防・管理ガイドライン 2018
日経メディカル News 2018.6. 26
http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/hotnews/int/201806/556697.html?n_cid=nbpnmo_mled_html-new-arrivals

- 世界初、喀痰の診療ガイドラインを作成、咳嗽ガイドラインの改訂版に追加
玉置 淳 Medical Tribune 2018. 5. 15
<https://medical-tribune.co.jp/news/2018/0515514273/>
- 世界初の喀痰に関するガイドライン登場へ
金子 猛 日経メディカル 2018. 11. 2
<https://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/opinion/orgnl/201811/558740.html>