

第131回日本医学会シンポジウム

慢性呼吸器疾患

— 喘息とCOPD —

期日 平成18年6月15日（木）

会場 日本医師会館

日 本 医 学 会

第131回日本医学会シンポジウム

慢性呼吸器疾患—喘息とCOPD—

日 時：平成18年 6月15日(木) 10:00~17:00

場 所：日本医師会館 大講堂

〒113-8621 東京都文京区本駒込 2-28-16

TEL 03-3946-2121(代)

午前の部 (10:00~11:45)

10:00 開会の挨拶 高 久 史 磨 (日本医学会長)

10:05 序 論 工 藤 翔 二 (日医大・内科/呼吸器感染腫瘍内科)

I - I. 気管支喘息

(座長) 工 藤 翔 二 (日医大・内科/呼吸器感染腫瘍内科)

10:15 1. 喘息の疫学と病態
質疑応答 秋 山 一 男 (国立病院機構相模原病院 臨床研究センター)

10:45 2. 診断へのアプローチ
質疑応答 福 田 健 (獨協医大・内科/呼吸器・アレルギー)

11:15 3. 新しい喘息治療ガイドライン—喘息発作への対応—
質疑応答 大 田 健 (帝京大・内科/呼吸器・アレルギー)

11:45 休 憩

午後の部 (12:45~17:00)

I - II. 気管支喘息

(座長) 大 田 健 (帝京大・内科/呼吸器・アレルギー)

12:45 4. 新しい喘息治療ガイドライン—成人喘息の長期管理—
質疑応答 足 立 満 (昭和大・内科)

13:15 5. 新しい喘息治療ガイドライン—小児喘息への対応—
質疑応答 西 間 三 馨 (国立病院機構福岡病院院長・小児科)

13:45 休 憩

II. COPD(慢性閉塞性肺疾患)

(座長) 福 地 義之助 (アジア太平洋呼吸器学会会長)

13:55 1. 発症のメカニズムとリスク因子

永 井 厚 志 (東女医大病院長)

質疑応答

14:25 2. 病態評価と診断への新たなアプローチ

三 嶋 理 晃 (京大・呼吸器内科)

質疑応答

14:55 3. 薬物治療の進歩

西 村 正 治 (北大・呼吸器内科)

質疑応答

15:25 4. 呼吸リハビリテーションと栄養療法の効果

木 村 弘 (奈良医大・呼吸器・血液内科)

質疑応答

15:55 総 合 討 論

(司会) 大 田 健 (帝京大・内科/呼吸器・アレルギー)

福 地 義之助 (アジア太平洋呼吸器学会会長)

工 藤 翔 二 (日医大・呼吸器感染腫瘍内科)

16:55 閉会の挨拶

出 月 康 夫 (日本医学会副会長)

17:00 終 了

第131回日本医学会シンポジウム組織委員

大 田 健 福 地 義之助 工 藤 翔 二

I - I . 気管支喘息

1 . 喘息の疫学と病態

秋山 一男

国立病院機構 相模原病院 臨床研究センター

わが国の気管支喘息有病率調査は、小児喘息は学校を定点とした経年的調査があるが、成人喘息は、これまで限られた職域、地域での単年度調査はあるが、国際比較が可能なnation-wideな経年調査は実施されていない。これまでの調査では、小児喘息が5～7%、成人喘息が3～4%といわれている。現在厚生労働科学研究の中で、小児喘息はISAAC調査票、成人喘息はECRHS調査票を用いた全国有病率調査が進行中である。喘息死は、ガイドラインの発刊から10年が経ち、吸入ステロイド薬を中心とした適切な治療法の普及によると思われるが、過去1970年代から1990年代前半の年間4.5～5.0人/人口10万対から漸減し、2004年には、2.6人/人口10万対と着実に減少している。気管支喘息の病型はIgE抗体の関与の有無により、アトピー型と非アトピー型に分類されることが多いが、小児喘息では、その95%がアトピー型であ

り、一方成人喘息では、その半数は非アトピー型である。患者調査の結果からは、成人喘息は、その60～80%が成人になってから初めて発症した成人発症喘息であり、小児発症喘息や成人再発喘息等の小児喘息を既往に持つ患者は20～40%である。小児発症喘息と成人発症喘息をそのアレルギー学的背景因子、重症度、予後等の視点から比較検討すると、表現型としては、同様であってもその病態機序にはかなりの相違があることが伺われる。気管支喘息が気道の慢性好酸球性炎症であり、Th2病であるという病態が明らかになって、すでに久しい。また最近では喘息における好酸球の重要性に疑問が投げかけられ、さらに病態研究の関心が中枢気道病変から末梢気道病変に移りつつあるなど、気管支喘息の発症病態機序については、今後益々新しい知見が出てくることと思われる。

2. 診断へのアプローチ

福田 健

獨協医大・内科／呼吸器・アレルギー

喘息の慢性化・難治化を予防する最も有効な方法は、吸入ステロイド薬を中心とする気道炎症抑制薬を発症後早期から用いる早期介入療法であるが、最大の問題点は、喘息を発症早期で確実に診断できる方法がないことである。現在、喘息の診断は、発作性呼吸困難、喘鳴の反復、可逆性気道収縮(β_2 刺激薬吸入によって1秒量が少なくとも12%以上あるいは200ml増加する)、気道過敏性の存在、アトピー素因の存在、喀痰中および末梢血中好酸球数増加などを目安に行われているが、典型的な喘息症例の発病時の状態を遡ってみると上記診断目安を全く満たさないか、満たしても1、2項目であることをしばしば経験する。すなわち、現在の喘息診断目安の欠点は、発病してしばらく経たないと喘息と診断できないことにある。そこで、演者らは、厚生労働科学研究費補助金事業「気管支喘息の慢性化・難治化の予防を目指す、早期介入療

法のための早期診断法の確立に関する研究」班を全国8施設で組織し、初発症状が出てから明らかな喘息になるまでの過程を詳細に分析することにより、現在より早い段階で確実に喘息と診断できる方法を考案し、昨年秋の日本アレルギー学会で「喘息早期診断基準(案)」として発表した。

1. 発作性の喘鳴ないし呼吸困難ないし咳の反復
 2. 以下の①、②いずれかを満たす
 - ①気道過敏性試験陽性
 - ②A. 喀痰好酸球増多(3%以上)または、
B. %V50, %V25の低下(%V50<70%
または%V25<50%)または、
C. 気管支拡張薬による症状の改善
(*咳単独の場合はC).
 3. 他疾患の鑑別
- 講演では、この早期診断基準を作成した経緯を含めて、診断へのアプローチについて考察する。

3. 新しい喘息治療ガイドライン —喘息発作への対応—

大田 健

帝京大学医学部内科学 呼吸器・アレルギー学

喘息治療のガイドラインは、診療の指針として重要かつ有用である。喘息の急性発作は、家庭など病院外で発現することが多く、家庭での対応と救急外来を代表とする医療機関での対応が必要である。前者では、発作強度によりそのまま家庭で治療するか、救急外来を受診するかに分けられる。わが国の新しいガイドライン(JGL2006)では、起座呼吸がみられる中発作での受診を促している。しかも受診に際しては家庭で経口ステロイド薬の内服も推奨している。救急外来では、医師は手際良く喘息発作であることの診断と発作強度を判定し、重症度に応じた段階的治療を実施する。治療のベースは、 β_2 刺激薬吸入でそれに中発作以上ではキサンチン製剤とステロイド注射薬が点滴静注される。またエピネフリンの皮下注射も禁忌に注意しながら必要に応じて追加投与される。また低酸素血症の有無に注意を払い、通常はSpO₂が95%以上になるよう酸素投与を行う。キサンチン製剤は血中濃度を上げ過ぎないように、初期投与量と維持量を設定し、小児用

点滴セットあるいは自動滴下装置によりできるだけ正確に投与する。ステロイド注射薬の投与に際しては、アスピリン喘息(AIA)の有無に注意し、AIAではコハク酸エステル製剤ではなくリン酸エステル製剤を選択する。また初回投与時はとくに1時間以上かけて点滴投与する。横になれないだけでなく動けない高度発作では1時間以内に治療に反応しなければ入院とする。さらにしゃべれない、あるいは意識障害をとまなう重篤発作では、緊急入院とし、薬物療法に反応せず悪化がみられれば気管内挿管、人工呼吸管理を施行する。場合によってはイソフルラン、セボフルラン、エンフルランなどによる全身麻酔も考慮する。状態の改善が得られ意識清明、最大気道内圧20cmH₂O以下となれば、通常は可及的速やかに抜管する。急性発作から回復後は、十分な患者教育と重症度に合わせた十分な長期管理を施行する。

【キーワード】

ガイドライン、喘息発作、発作強度、段階的治療

I - II. 気管支喘息

4. 新しい喘息治療ガイドライン —成人喘息の長期管理—

足立 満

昭和大学 内科

気管支喘息の治療は近年大幅な進歩をとげている。喘息は発作性の呼吸困難を特徴とする疾患であるが、その基本的病態である慢性の気道炎症や気道過放症は非発作時でも存在する。

最近の喘息治療は喘息を慢性疾患としてとらえ、発作時の治療のみならず非発作時の長期管理が重要であることが広く認識されるようになった。このような認識のもとに抗炎症治療を主体とした予防的治療により喘息死は減少し喘息による入院・救急受診も著明に減少した。結果として喘息患者のQOL(生活の質)は著しく改善してきている。

これらの事に大きく寄与しているのが喘息治療ガイドラインである。本邦ではアレルギー疾患治療ガイドラインの中の喘息予防管理ガイドラインとして1993年に初めて作成され、その後1998年、2003年と改訂

を重ねて今日の喘息予防管理ガイドラインが出来ている。現在成人・小児を問わず喘息治療において長期管理薬の基本は吸入ステロイド薬である。その有効性・安全性を示す報告が国内、海外共に極めて多く存在する。

しかし基本薬である吸入ステロイド薬を喘息重症度に合わせて増減させるだけではなく長時間作用性 β_2 刺激薬(LABA)、ロイコトリエン受容体拮抗薬、徐放性テオフィリン薬のいずれかと併用した方が吸入ステロイド薬を単独で増量するよりも喘息症状、肺機能、QOLなどの改善がより優れていることが報告されている。本講演ではこれらの概要と本邦のガイドライン最新版(2006年度)についてその改変ポイントと海外特に国際喘息管理指針(GINA)との相違点などについて述べる。

5. 新しい喘息治療ガイドライン —小児喘息への対応—

西 間 三 馨

国立病院機構 福岡病院院長

2005年11月に新しい小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2005(JPGL2005)が発刊された。2000年(JPGL2000), 2002年(JPGL2002)に次ぐ改訂版である。

現在, 日本の小児気管支喘息の治療は大きく変化してきている。急性発作治療から長期管理へ, 気管支拡張薬から吸入ステロイド薬(ICS)を中心とした抗炎症薬へ, 内服主体から吸入療法へ, 専門病院からホームドクターへ, 医師主導から患者・家族とのパートナーシップ構築へ, などである。その効果は, 著明な発作入院数の減少, 喘息死の減少, 長期入院療法患者の減少として現れている。

JPGLはその過程で大きな役割を果し, かつ改訂ごとに進化を続けている。今回のJPGL2005の主な特徴を以下に述べる。

1. 喘息重症分類を症状の程度・頻度に治療薬を加味して5段階に分類した。
2. 予防を1次～3次予防に分けた。
3. 3年齢階層(0～1歳, 2～5歳, 6～15歳)に分けて各々, 治療法を設定した。

4. 発作時の治療を初期治療と追加治療に分け, 初期治療は短時間作用性 β_2 刺激薬の吸入を基本とした。アミノフィリンの点滴静注の位置を下げ, それに伴いステロイド薬の位置を上げた。

5. 長期管理では基本治療と追加治療に分け, 基本治療はICSを軽症持続型から用いるようにした。またテオフィリン徐放製剤の位置を下げ, とくに低年齢児, 有けいれん児, 発熱時の使用について注意を喚起した。

6. 吸入療法が主となるので吸入手技, 吸入機器を詳述した。

7. 患者教育, 学校保健, 予防接種等についてくわしく書き, 小児のQOLの向上を意識するように配慮した。

8. 喘息死の動向, 実態, 予防については3度目の流行を起させないためにもモニタリング・広報の必要性を述べた。

などである。

今後は当面のこととして, いかにこのJPGLを広く普及させるかが最も大きな課題となっている。

II. COPD（慢性閉塞性肺疾患）

1. 発症のメカニズムとリスク因子

永井 厚志

東京女子医科大学病院 病院長

COPDは国内外で罹患数や死亡数が増加の一途をたどっており、低い診断率や不十分な受療が指摘され今日の重要な臨床課題となっている。COPDは近年のガイドラインにおいて、“有毒な粒子やガスの吸入によって生じた肺の炎症性反応に基づく進行性の気流制限を呈する疾患である。この気流制限には様々な程度の可逆性を認め、発症と経過が緩徐であり、労作性呼吸困難を生じる”と定義付けられた。COPDを特徴づける気流閉塞は、末梢気道における線維化病変と肺胞での気腫性病変によってもたらされる。これらの病変を形成する機序として、COPD患者の90%が喫煙者であることから、タバコ喫煙を中心とする吸入性傷害物質に起因する炎症とリモデリングの過程が注目され様々な仮説が提唱されてきた。そのなかで代表的とされるのが、プロテアーゼ(蛋白分解酵素)・抗プロテアーゼ不均衡説である。すなわち、傷害物質の吸入によって惹起された好中球やマクロファージから放出される種々のプロテアー

ゼが肺内で過剰となっている状態に着目をした考え方である。これらの過剰となったプロテアーゼが、肺胞系では構造の骨格となる結合織を破壊することにより肺胞の破壊消失や気腔の拡大といった気腫病変を形成し、気道系においては気道上皮の分化異常をもたらし杯細胞の増生を惹起し、さらにこれらの細胞の分泌を亢進させる。近年、これらの仮説に加えて酸化ストレスやアポトーシスの役割が注目されてきた。酸化ストレスは炎症反応を促進させるとともに、抗プロテアーゼに対しては阻害的に働くことによりプロテアーゼ過剰状態をもたらす。一方、アポトーシスは非炎症性機序による気腫病変の形成因子として注目されたが、その後の研究からアポトーシスを誘導した肺胞上皮からプロテアーゼが放出されることが明らかにされ、これらが気腫病変を形成することが示唆されている。発症リスクに関しては、喫煙以外には素因、性、気道過敏性、室内外での傷害物質暴露、感染、低栄養が指摘されている。

2. 病態評価と診断への新たなアプローチ

三嶋 理晃

京都大学大学院医学研究科 呼吸器内科学

COPDの病態評価と診断には様々な課題がある。第1の課題として、COPDが気道病変優位群と気腫病変優位群から成りたち、その弁別(phenotyping)は病態の解明・治療法の開発に必要であると考えられるが、未だ充分確立されたものがないことが挙げられる。第2の課題は、COPDにおいては病態の把握・診断に肺機能検査は必須であるが、1秒量などの測定には患者の最大努力が必要であり、高齢者や状態の悪い患者においては正確な測定が望めない場合があることである。そして、第3の課題は、COPDの重症度は%FEV₁(1秒量の予測値に対する割合)で分類されているが、この重症度だけでは生命予後を十分に推定できないことである。これらの課題を克服するために様々な努力がなされているが、ここではその具体的な成果を概括する。第1の課題に関しては、CT画像を用いたphenotypingをとりあげ、CT画像で測定し

た肺気腫病変の指標と、COPDの促進因子と考えられるGc-グロブリンやMMP-9などにおける遺伝子多型との関係や、気道病変の指標と、気道拡張薬による可逆性との関連などを紹介する。第2の課題に関しては、非侵襲的に呼吸器システムの中枢部と末梢部の抵抗を測定できるimpulse oscillation法をとりあげ、COPDと気管支喘息との弁別に関する有用性や、気管支拡張剤の奏効部位に関する問題を論じる。第3の課題に対しては、1秒量などの閉塞性障害の程度よりも呼吸困難感の指標の方が予後推定に優れているという知見に加えて、呼吸困難感、栄養状態、運動能力の4つの指標を点数化したBODEのindexが、総合的な予後の推定に用いられているということを紹介する。さらに、その中でCOPDの進行と栄養との関連性を、神経性食指不振症の症例に汎小葉性肺気腫の病変を持つものが多いという事例を挙げながら論じる。

3. 薬物治療の進歩

西村 正治

北海道大学大学院医学研究科 呼吸器内科学

COPD患者にとってもっとも頻度が高く、かつ厄介な訴えは労作時息切れである。しかし、COPDの気流制限は完全に非可逆的であるという誤った認識や気管支喘息に対する治療との対比から一般臨床医にとって必ずしも興味を引く治療対象ではないかもしれない。しかし、COPDの気流制限は国際ガイドラインGOLDによって、「完全には可逆的ではない」と表現されたように多かれ少なかれ可逆性の部分を有している。近年のCOPDに関する病態生理学的研究成果は、この可逆性がどのような要因に由来するか、そして、その可逆性部分を気管支拡張薬によって最大限に治療することがいかに患者の訴えを軽減するかを明らかにした。しかも、患者の労作時息切れの軽減は必ずしも気流制限の指標である1秒量の改善と平行せず、動的過膨張の軽減によって説明される。気管支拡張薬には、吸入用抗コリン薬、 β_2 -刺激薬(吸入用及び貼付型)、経口テオフィリン薬の3種類が

あり、各々を患者の好みや病態によって使い分ける。前2者については、とくに長時間作動型薬剤の臨床効果と役割が注目されている。一般的に単剤の増量よりも複数薬剤の併用が望ましい。

吸入ステロイド薬は、気管支喘息の場合とは異なりCOPDの気道炎症に対する効果は乏しく、1秒量の経年的低下を抑制しない。しかし、重症以上のCOPDにおいて急性増悪の頻度を減らし、結果として患者のQOL維持に役立つ。同様の急性増悪予防効果は長時間作動型気管支拡張薬によっても報告があり、現在大規模多施設臨床試験によって検証されつつある。

現時点でCOPDにおける肺や気道の炎症を有意に抑え、それに伴う気流制限の進展抑制に有効な薬剤はない。しかし、抗炎症薬としてのphosphodiesterase (PDE) IV阻害薬やテオフィリン薬の抗炎症機序に関する新しいメカニズム(histone deacetylase: HDACの賦活化)に関心が寄せられている。

4. 呼吸リハビリテーションと栄養療法の効果

木村 弘

奈良県立医科大学医学部 呼吸器・血液内科

COPDの治療・管理において非薬物療法である包括的呼吸リハビリテーションは重要な位置を占めている。薬物治療奏効例においても上乘せ改善効果が得られ、Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD)では中等症以上のCOPDで推奨されている。実際の呼吸リハビリテーションプログラムは多岐にわたるが、下肢トレーニングを主体に上肢・呼吸筋トレーニングを組み合わせる運動療法、栄養状態の維持改善を目指す栄養療法および禁煙指導や吸入指導を含む患者教育が主要な構成要素となる。GOLD Workshop ReportではEBMの見地からその臨床効果について、運動耐容能の改善、呼吸困難の軽減、健康関連QOLの向上、入院回数と日数の減少、不安抑うつ軽減に関してはエビデンスA、生存率の改善に関してはエビデンスBと評価している。

栄養障害は予後や病態と密接に関連する重要なsystemic effectであることから、栄養療法の臨床的意義は大きい。栄養療法と

しては、除脂肪量(lean body mass)の維持や増大を主眼とした戦略が必要となる。従来、経腸栄養剤などによる栄養補給療法や蛋白同化ホルモンの投与なども行われてきたが、有効性を支持するエビデンスは確立されていない。栄養障害の主因は代謝亢進に基づくエネルギーインバランスと考えられてきたが、近年、血中TNF- α やIL-6などの炎症性サイトカインおよびカテコラミンやレプチンなどの内分泌ホルモンの関与も明らかになりつつある。これらは視床下部を中心とする摂食調節機構に対して摂食抑制因子としても作用している。一方、摂食促進因子であるグレリンやオレキシンにおいては血中濃度の変化が認められ、特に、胃細胞から分泌されるグレリンは、強力な成長ホルモン分泌作用、脂肪蓄積作用とともに抗炎症作用を併せ持つことから、蛋白同化作用と抗炎症作用を備えた新たな栄養治療としての臨床応用が期待される。

総合討論

(司会) 大田 健
帝京大学医学部内科学 呼吸器・アレルギー学

福地 義之助
アジア太平洋呼吸器学会会長

工藤 翔二
日本医科大学 呼吸器感染腫瘍内科学