

## 第1章 喘息に関するミニ歴史

## Introduction

喘息の薬をよく知りよく使うためには、当然だが喘息についてよく知ることが必要であろう。喘息はどんな病気で、これまでどのように捉えられ、治療されてきて、現在に至っているか、「喘息のミニ歴史」を知っておくことも、喘息の専門医となるためには大事だと思う。日常的に出会う患者さんは、もしかしたらあなたが医師になる前から喘息に苦しみ、それぞれの時代で治療を受けてきたかもしれない。したがって、それぞれの時代にどんな治療が行われていたかも、専門医としては必要な知識である。また、将来の治療を描くためにも大切であろう。ぜひ、このミニ歴史を通じて、喘息の来し方を知っておきたい。

## 1 喘息治療のやりがい



この間喘息の患者さんを緊急入院から退院まで受け持って、大変感謝されました。



そうなんです。喘息の治療は呼吸器疾患の中でも、適切な治療で著明によくなるという意味で横綱クラスなんです。もっといえば、一般内科医として日常診療していて、苦しんでいた患者さんが自分の治療で確実によくなったと実感できる数少ない疾患といえます。患者さんは生命の危険がある大発作はもちろんのこと、たとえ救急外来で対処できる軽症発作であったとしても、遅刻・欠席や欠勤など、さまざまな生活の制限を受けますし、学童では体育が見学になったり、運動部の活動が禁じられたり、つらい思いをすることがあります。社会としてみても、こうしたことが社会経

済活動に与える損失も大変大きく、ある推計では、アメリカでの小児喘息患者の年間欠席日数は延べ一千万日にのぼり、それによって失われた両親の社会的損失は十億ドル近くに達するといわれています。



でも、入院病棟を主に担当している私からみると、喘息の入院患者さんを担当することはほとんどありません。



そうですね、最近は、喘息による入院数や時間外受診が明らかに減っているわけですが、それはどうしてでしょう？



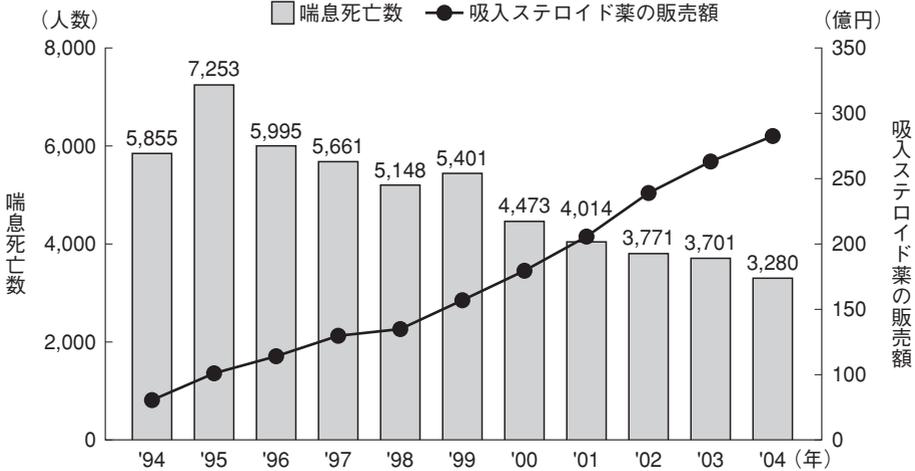
喘息の標準治療がガイドラインなどで広まり、吸入ステロイドを中心とする治療が普及したからです。



そのとおり。実は最初の吸入ステロイドであるベクロメタゾン（商品名ベコタイド、アルデシン、2004年に発売中止）がわが国に導入されたのは1978年でした。1980年代に喘息の病態における好酸球を中心とする

図1-1 日本の喘息死亡数と吸入ステロイド薬の販売額

吸入ステロイド薬の普及とともに喘息死亡数の減少が認められる



(佐野靖之. アレルギー・免疫. 2006; 13: 1466-70. 厚生労働省人口動態調査)

気道炎症の役割が解明され、専門医の間では吸入ステロイド薬が有効であるという認識が次第に理解されてきました。しかし、私があなた方と同年代の1980年代、いまだに吸入ステロイドはほとんど使用されず、90年代でもまだ少かったのです（図1-1）。

## 2 なかなか進まなかった吸入ステロイドの普及



それはなぜなのでしょう？



一般のドクターの間に「喘息は気道のアレルギー性炎症が重要で、それを抑制するのが吸入ステロイド」という考えが理解されなかったということ、喘息は普段はほぼ正常であり、発作のときだけ気管支拡張薬と中等症以上のとき全身性ステロイドを使う、と習った先生がほとんどだったのです。また、副腎皮質ステロイドだというだけで副作用を心配して患者・家族も医師も引いてしまったということも大きいのです。



今からみるとちょっと信じられないです。



おっしゃるとおりです。私が研修医だった1980年初頭は、ベクロメタゾンが処方されることが少なく、研修していた大学病院の専門病棟は喘息患者さんのために必ず数ベッド空けていましたし、数カ月間入院している方もいましたよ。図1-2にあるように喘息による死亡数は年間6000名以上だったのです。

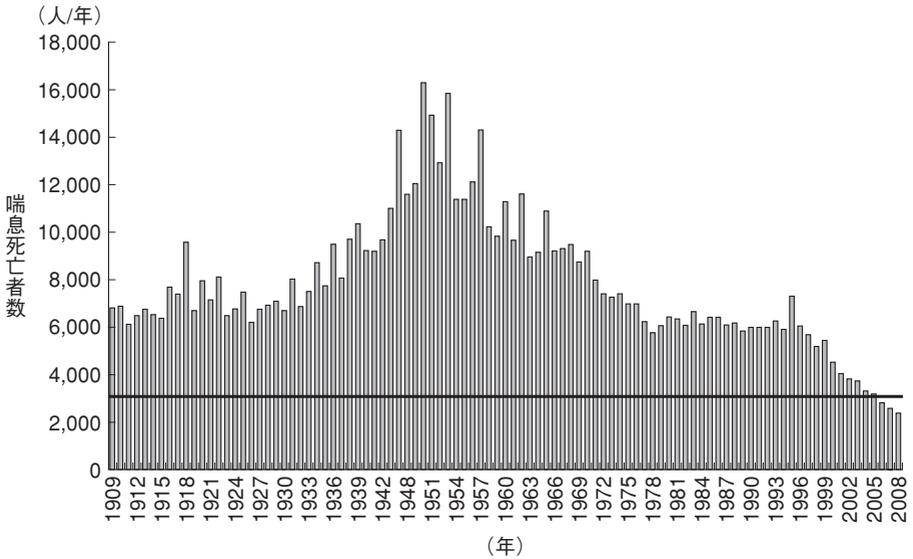


吸入ステロイドがさほど使われなかった時代は、何が主に使われていたのですか？



あなたがたは信じられないでしょうが、1980年ごろ、欧米や日本では $\beta_2$ 刺激薬の定期吸入療法（レギュラーユース）が勧められていた時期がありました。つまり、発作になる前に常に気管支を拡張しておくという考え方です。今日ではこのような $\beta$ 刺激薬単独の使用は短時間作用型であれ長時間使用型であれ、気道過敏性の亢進をもたらして喘息の重症化につな

図 1-2 喘息による死亡は年々減少



(厚生労働省人口統計動向から)

がるので、やってはいけないと皆さん習っていますね。しかし、当時はまだわかっていなかったのです。実はそれ以前にも $\beta_2$ 刺激薬の危険性については、その一つであるイソプロテレノール（最も初期の薬で、 $\beta_2$ 選択性も低く、短時間しか効かない）の吸入と喘息死との関係が報告されましたが、その後 $\beta_2$ 刺激薬の販売量の急激な増加にもかかわらず、喘息死は増加していないとして、むしろ積極的に使用するということが行われていたのです。



そんな時期があったのですか。

## 3

## 長らく主流だった気管支拡張薬による治療と喘息死の関連



少し長くなりますが、喘息治療の歴史として、あなた方も知っておいたほうがよいのでお話しします。 私たちもメプチンエアーのレギュラーユースを処方していた時期がありました。ところが、その後1990年ごろから、ニュージーランドのPearceらから、 $\beta_2$ 刺激薬のフェノテロール（ペロテック）の吸入によって喘息が重症化し、高率に喘息死が起こる、という論文が発表されました（第1報: Prescribed fenoterol and death from asthma in New Zealand, 1981-83: case-control study. Crane J, Pearce N, Flatt A, Burgess C, Jackson R, Kwong T, Ball M, Beasley R. Lancet. 1989 Apr 29; 1(8644): 917-22. 追加報告: Prescribed fenoterol and death from asthma in New Zealand, 1981-7: a further case-control study. Grainger J, Woodman K, Pearce N, Crane J, Burgess C, Keane A, Beasley R. Thorax. 1991 Feb; 46(2): 105-11.）。フェノテロールは、1パフ200 $\mu$ gで、サルブタモールの1パフ100 $\mu$ gに比較するとより強力な気管支拡張作用があるとされ、また当時わが国での喘息死患者にこの薬剤を吸入した者が多かったことから、マスコミに取り上げられました。その後、ニュージーランドの別のグループからの反論の論文も出て議論となりました。その研究によると、フェノテロールを使用した患者がより重症だったために死亡が多くみられたのであって、重症度でアジャストすると有意な差はなかったというものでした。ただ、この研究は10年ほど前のことをretrospectiveに調査したものでそれに対する反論も出て議論となったのです（Risk of severe life threatening asthma and beta agonist type: an example of confounding by severity. Garrett JE, Lanes SF, Kolbe J, Rea HH. Thorax. 1996 Nov; 51(11): 1093-9.）。ニュージーランドでは1979年に喘息死が世界第1位となり、この研究報告を機にフェノテロールの使用を中止し、また喘息治療のガイドラインを発表するなどの啓蒙活動や吸入ステロイドの積極的な普及により、急速に喘息死が減少したのは事実です。