

難治喘息は吸入ステロイドを鼻呼出 コントロール不良の原因に好酸球性副鼻腔炎あり

重症・コントロール不良の成人喘息患者は、好酸球性の副鼻腔炎を高率に合併することが分かってきた。しかし、吸入ステロイドを吸入後に鼻から呼出（こしゅつ）するだけで喘息と好酸球性副鼻腔炎を同時に改善でき、喘息管理も良好になる。

78歳男性が大阪赤十字病院（大阪市天王寺区）の救急外来を受診した。主訴は呼吸困難と湿性咳嗽で、買い物から帰宅後のトイレで喘鳴を伴う呼吸困難を生じていることを家人が発見。同日入院となった。患者は18年前から他院で気管支喘息の治療を受けており、最近ではサルメテロール・フルチカゾン吸入薬（商品名アドエア250ディスカス）を単剤使用していた。同病院呼吸器内科副部長の吉村千恵氏は、呼吸機能などの評価を行うと同時に、いつものように副鼻腔のCTを撮影。予想通り、副鼻腔炎が確認された（写真1上側）。

この患者には、経口ステロイドと吸

入ステロイドで対応した後、アドエア250エアゾールを口から吸入して鼻から呼出するという「鼻呼出法」を指導。その結果、呼吸機能が回復するとともに副鼻腔炎も改善（写真1下側）。現在も喘息の管理は非常に良好だ。

喘息合併する難治性副鼻腔炎

なぜ吉村氏は重症喘息患者に対し副鼻腔のCT撮影を行ったのか。それは近年、成人発症型難治喘息に、好酸球性の副鼻腔炎が高率に合併することが分かってきたからだ。

好酸球性副鼻腔炎は、鼻粘膜や鼻茸に好酸球が多数浸潤する慢性副鼻腔炎の一種。成人に発症し、鼻茸が



大阪赤十字病院の吉村千恵氏は「鼻と気管支を同時に治療するAirway Medicineという考え方を広げたい」と語る。

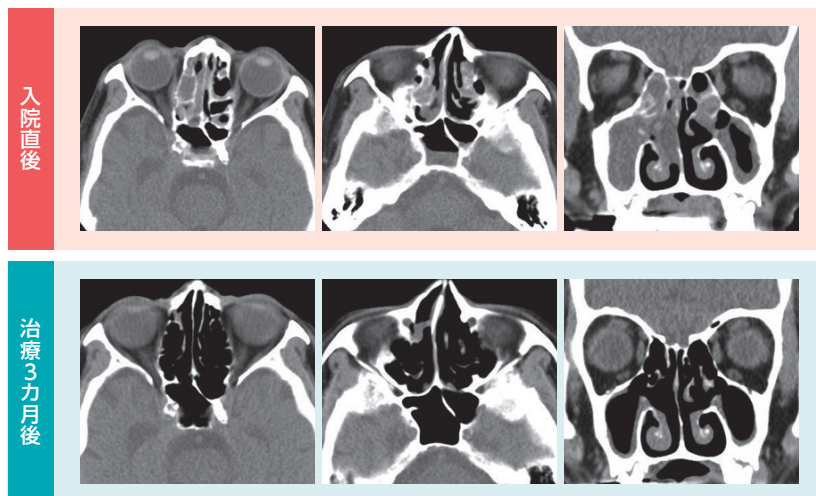
両側多発性で、篩骨洞優位に認められ、鼻閉と嗅覚障害を生じる。マクロライド療法が効かず、鼻茸を切除しても5年以内に高率に再発し、喘息を合併することが多い副鼻腔炎として注目されるようになってきた。

以前から知られる、好中球優位で、手術と少量マクロライド長期投与という治療が確立している慢性副鼻腔炎とは病態が異なる疾患だ。

福井大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学教授の藤枝重治氏は、「2000年ごろ、好酸球が優位な、難治性の慢性副鼻腔炎として好酸球性副鼻腔炎という概念が提唱された」と振り返る。

その後、藤枝氏を代表研究者として、国内15施設の経鼻内視鏡切除術を受けた慢性副鼻腔炎患者約1700人を対象とする疫学研究（JESREC研究）がスタート。その結果、(1)病変が両側かどうか、(2)鼻茸の有無、(3)CT評価による篩骨洞優位な陰影、(4)血中好酸球の割合——の4項目をスコア化するだけで診断できる好酸球性副鼻腔炎の診断基準が

写真1 気管支喘息治療を受けている78歳男性の副鼻腔CT（提供：吉村氏）



上は発作による救急入院直後、下は吸入ステロイド鼻呼出法による治療を受けて3カ月後の画像

2015年に確立した。単純X線では篩骨洞の評価ができないため、CTによる撮影が必須となる。また、重症度分類で気管支喘息やアスピリン不耐症、NSAIDs（非ステロイド抗炎症薬）アレルギーを合併するほど重症であることが示された。

関西医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科准教授で副部長の朝子幹也氏は、「喘息患者に合併するだけでなく、喘息と診断されていないが咳などの喘息症状がある患者でも好酸球性副鼻腔炎が認められる。鼻は気道の入り口であることから、喘息に先行して好酸球性炎症の症状が出やすいのだろう」と語る。そのため、好酸球性副鼻腔炎を放置すると成人発症喘息となってしまう患者も少なくない。

好酸球が大量に集積しているとともに炎症反応が広がっていくと考えられ、好酸球の集積による炎症反応をいち早く抑えること、つまり好酸球性副鼻腔炎に対する治療が喘息の早期介入にもなるわけだ。好酸球性気道炎症の終末像には好酸球性中耳炎があり、難聴につながりかねず、その点からも早期治療が求められる。

2000年ごろから難治性の副鼻腔炎として好酸球性副鼻腔炎が数多く報告されるようになった背景には、「以前から成人発症喘息に好酸球性副鼻腔炎が合併していたと考えられるが、喘息治療が経口ステロイド中心だったため、好酸球副鼻腔炎も間接的に治療されていたのだろう。喘息治療が局所治療である吸入ステロイドに変わった頃から、好酸球性副鼻腔炎が顕在化したのではないかと朝子氏はみる。

一方で、ちょうど同じ頃、呼吸器内科医の間でも喘息患者に副鼻腔炎が合併すると喘息のコントロールが不良

になることが指摘され始めていた。そこで三菱京都病院（京都市西京区）呼吸器・アレルギー科部長の安場広高氏は、患者にできるだけ負担が少ない治療を模索し、当時発売から間もなかったベクロメタゾンエアゾール製剤（キュバル）に着目した。ステロイド粒子径が $1\mu\text{m}$ 程度と小さいため、吸入後に鼻から呼出すれば副鼻腔炎にも有効ではないかと考えたわけだ。実際、副鼻腔炎を合併している喘息患者にベクロメタゾンエアゾール吸入後、鼻から呼出する指導を行って見たところ、約半数で嗅覚障害が改善することを確認した。

吸入ステロイドで鼻も治療

さらに、PIVレーザーという微粒子を視覚化できるレーザーを用いて分析したところ、吸入したベクロメタゾンエアゾールを鼻から呼出すると、鼻からステロイド微粉末が出てくることも確認できた（写真2）。「この結果を得たことで、吸入ステロイドの鼻呼出によりステロイド粉末が篩骨洞の入り口に到達しており、抗炎症作用を発揮していることに確信を持った」と安場氏は振り返る。

安場氏は、「鼻粘膜と気管支という好酸球が大量に存在する部位を同時に治療することで、上下気道炎症をかなり抑制できる」と指摘する。こうした経鼻呼出法をほとんどの喘息患者に広げ、好酸球性副鼻腔炎も同時に治療するようにしたところ、三菱京都病院では喘息発作で入院する患者が1人もいなくなったという。

「吸入ステロイドの鼻呼出法は、ステロイドを吸入できさえすれば誰でも鼻から呼出できる。呼吸同調が難しい患者に、十分な吸入を行わせるため

写真2 PIVレーザーを使って鼻から呼出したステロイドを検出（提供：安場氏）



微細粒子を検出できるPIVレーザーを使ったところ、吸入ステロイドを鼻呼出すると鼻からステロイドが出てくる様子を確認できた。

には、スプレーを使って吸入し、鼻から呼出するという指導が大切」を安場氏は念を押す。

また、喘息患者で副鼻腔CTを撮影すべき患者をスクリーニングする方法として、安場氏は2つのポイントを挙げる。

1つは、診察室に化粧石鹸を置くことだ。嗅覚障害があれば、副鼻腔炎を合併している可能性が高い。しかし、「患者に『においがわかりますか』と聞いては正しい答えが得られない。『今、石鹸のにおいがわかりますか』と具体的に聞くことで、嗅覚障害の有無が分かる」と安場氏は説明する。

もう1つは、呼気中の一酸化窒素（NO）濃度だ。安場氏らは、喘息管理が良好で鼻症状が認められなくても、呼気NO濃度が50ppb以上であれば、ほとんどの患者が好酸球性副鼻腔炎を合併していることを見いだした。「喘息診療の一環として呼気NO濃度を測定し、50ppb以上であれば副鼻腔のCTを撮影すべきだ」と安場氏は話している。（加藤 勇治）

Ⓜ