

SMART療法

自治医科大学さいたま医療センター呼吸器科教授

小山 信一郎

(聞き手 山内俊一)

2012年、シムビコートタービュヘイラーが、COPD、SMART療法に適応追加と聞きました。

喘息におけるSMART療法についてご教示ください。

<茨城県開業医>

山内 喘息は、昨今、吸入ステロイド薬がファーストチョイスとしてほぼ確立していると見てよろしいわけですね。

小山 そうですね。軽症から吸入ステロイド薬を使ったほうがよろしいかと思えます。

山内 もう一つよく使われているのはホクナリンテープなるものですが、こういったものの位置づけは、先生のお考えではどうなのでしょう。

小山 基本的に吸入ステロイド薬を使わないで、長時間作用性の β_2 刺激薬、ホクナリンテープもそうですけれども、吸入薬もありますが、それだけを使うという治療法はしてはいけないということになっています。その理由は、やはり炎症を抑えないで気管支だけ広げ

ていますと発作を起こしてしまうということがありますので、それだけという治療法はしてはいけないということになっています。

山内 そうしますと、吸入ステロイド薬単独、次のステップは β_2 刺激薬との併用、そういったかたちになると考えてよろしいのでしょうか。

小山 そうですね。併用もしくは両方入った配合剤を使うということになるかと思えます。

山内 ほかにも治療法としては幾つか出てきていると考えてよろしいわけですね。

小山 はい。あと、飲み薬でロイコトリエンの受容体拮抗薬などがあります。

山内 発作時の対応は何がよろしい

のでしょうか。

小山 基本的には短時間作用性の β_2 刺激薬を頓用でお使いになるというのがよろしいかと思えます。あとは、重症の発作になりますと、アドレナリン（ボスミン）の皮下注射ですとか、よくやられるのが点滴でテオフィリンを、それからステロイドを入れたものをするというようなことになるかと思えます。

山内 さて、質問の喘息でのSMART療法ですが、これはどういうものなのでしょうか。

小山 先ほど申し上げましたけれども、最近、気管支喘息の長期管理薬の一つの吸入ステロイド薬と、長時間作用性 β_2 刺激薬の配合剤、それが注目されています。この配合剤には2つありまして、1つはフルチカゾンとサルメテロールの配合剤、商品名アドエアといえます。さらにブデソニドとフォルモテロールの配合剤、商品名シムビコートです。

この吸入ステロイド薬と長時間作用性 β_2 刺激薬とが合剤になった理由は、これらの薬剤を一緒にすることにより、それぞれの薬剤による相互作用があるからなのです。一つは、吸入ステロイド薬の抗炎症効果が単剤で同じ量を使うよりも強くなります。また、吸入ステロイド薬は β_2 刺激薬の長期使用による作用の減弱を抑えてくれます。このように、吸入ステロイド薬と β_2 刺激薬、

両者の同時併用は単剤投与より有益であるといわれているわけです。そこで一緒に吸入できる配合剤ができたわけです。

山内 SMART療法というのは何かの略語ですね。

小山 このSMART療法は、シムビコートを用いた治療法、Symbicort maintenance and reliever therapyの頭文字を取りまして、SMART、スマート療法といえます。この治療法は、吸入ステロイド薬のブデソニドと長時間作用性 β_2 刺激薬であるフォルモテロールの配合剤であるシムビコートを喘息の長期管理薬として用いるとともに、喘息の発作治療薬としても用いる新しい治療法をいいます。

山内 どうしてシムビコートは長期管理薬としても発作の治療薬としても使えるのでしょうか。

小山 この配合剤は、吸入ステロイド薬と長時間作用性 β_2 刺激薬と一緒に吸うことができ、長期管理薬として合目的であるということは先ほども述べました。実際、臨床的にこの配合剤は非常に有用です。先生たちもすでにお使いになっていると思いますけれども、このシムビコートの特徴は、長時間作用性 β_2 刺激薬にフォルモテロールを使用しているということです。

β_2 刺激薬には、薬理的に最大収縮させた気管支収縮に対する弛緩作用に対して、大きく分けて2種類あること

が知られています。一つは、サルメテロールのようなパーシャルアゴニストと呼ばれている部分的に β_2 受容体に作用する薬剤と、フォルモテロールのようなフルアゴニストと呼ばれる β_2 受容体の多くの部分に作用する薬剤です。

山内 そうしますと、フォルモテロールというのはなかなかの優れたものと考えてよろしいわけですか。

小山 はい。フォルモテロールの特徴の一つは、フルアゴニストであるため、用量依存性に弛緩作用があるのです。すなわち、投与量を増やしていきますと、より強い気管支の弛緩作用が期待できるということです。

さらに、もう一つの特徴としまして、長時間作用性でありながら、作用発現までの時間が短時間作用性 β_2 刺激薬に匹敵する速さであるということです。そのため、発作時においても十分な速さ、十分な強さで気管支弛緩作用が期待でき、場合によっては投与量を増やすことによってさらなる気管支弛緩作用が期待できます。そのため、気管支喘息の発作時の使用が可能となるわけです。

さらに、一緒に抗炎症作用のある吸入ステロイド薬を同時に吸うので、発作を起こしている気道炎症に対して抑制効果が期待できるわけです。

しかし、サルメテロールはパーシャルアゴニストであり、追加の気管支拡張効果は期待できません。さらに、気

管支拡張効果に即効性がなく、喘息発作時には使用できません。

山内 さて、SMART療法の実際をおうかがいしたいのですが。

小山 軽症持続型相当の治療ステップ2以上の患者さんにおいて、維持療法として1日2回、1回1～2吸入を使います。発作時には、維持療法に加えて、1回2吸入の頓用の吸入を行い、合計1日8吸入を最高投与量として使用します。なお、3日を目安として、1日投与量合計12吸入までは増量可能です。しかし、1日8吸入以上と高用量が必要な状態の場合、重症化して、より重い発作に移行する可能性が高いので、速やかに医療機関を受診するよう指示してください。

山内 このあたりが専門医へ紹介する一つ目の目安と考えてよろしいでしょうか。

小山 そうですね。このような状態が継続するという状況は、やはり好ましい状況ではありません。ですので、専門医の受診をお勧めしたほうがよろしいかと思います。

山内 従来の治療法のように、シムビコートに加えて短時間作用性の β_2 刺激薬を頻繁に使用する方法、これとSMART療法とは効果に違いがあるのでしょうか。

小山 シムビコートを長期管理薬に加えて発作治療薬として使ったSMART療法で治療した群と、シムビコートで

長期管理薬として、さらに発作治療薬としては短時間作用性の β_2 刺激薬を使った群と比較検討した研究があります。それによりますと、52週までの検討で初回の重症急性増悪までの患者数が、SMART療法のほうが30%も有意に少なかったことを示しております。すなわち、SMART療法群のほうがよりよいコントロールができたということです。この違いは、先ほども述べましたが、SMART療法では軽度の発作時の使用においても、 β_2 刺激薬だけでなく、吸入ステロイド薬も同時に吸入されるためと思われます。

さらにこの研究では、SMART療法群では累積の気管支喘息発作の発生頻度も有意に減少することが示されています。

山内 なかなかいい治療法だと思われませんが、いい治療法であっても、安全性という問題もあるかもしれません。このあたりはいかがなのでしょう。

小山 報告されている有害事象は、咽頭炎、のどのいがかが感や違和感が最も多く、約13%に認められました。また、危惧されました心拍数を上げるという有害事象はありませんでした。1日総投与量を12吸入まで行った結果、心電図、血清カリウム、血糖値に影響を及ぼさなかったというデータもあり、安全性が高い治療法であると思われます。

山内 β_2 刺激薬が相対的に多くなり

そうな感じなので、循環器系の副作用が心配かなと思われたけれども、それほどではなかったということですね。

小山 そうですね。

山内 SMART療法を実際に患者さんに指導するときに、どういった注意点があるのでしょうか。

小山 まず適切な維持療法を行うということが必要です。SMART療法の維持療法で、1回1吸入を1日2回行った群と、1回2吸入を1日2回行った群とで比較した研究があります。それによりますと、1回2吸入を1日2回行った群のほうが初回の喘息増悪が起こるまでの期間を有意に延長したとの報告があります。すなわち、少ない投与量では喘息が増悪しないよう維持するために不十分な症例があるということで、維持量として十分な量が投与されているかを常に評価しながら投与する必要があります。そのうえで、十分な投与量による維持療法を継続することが必要です。

発作時だけのシムビコートの使用は発作が重症化するおそれがありますので、絶対に避けるべきです。また、発作時に投与量の上限を心得て、医療機関への受診を躊躇しないように指示することも忘れないでください。そのために、シムビコートを使用した回数を喘息日誌などで評価してください。

山内 よく患者さんが途中で薬を中断してしまうことが見られますが、そ

のあたりは十分注意したほうが良いということになりますか。

小山 そうですね。維持療法があって、そのうえでの発作治療ということになりますので、ちゃんと使っていたかどうか、アドヒアランスを確認することが重要だと思います。

この治療法の最大のメリットは、同じ道具を使いまして、維持療法、発作療法、両方できるということにして、そういう意味ではより簡便かなというふうに考えます。

山内 どうもありがとうございました。