

## 新しい喘息治療法、 AMD 療法、SMART 療法とは何か

### 三重中央医療センター呼吸器科

#### 診療部長 井端 英憲

#### ●気管支喘息の病態とその治療●

本日は、「新しい喘息治療法、AMD療法、SMART療法とは何か」について、お話しさせていただきます。

皆さんもご存じのとおり、気管支喘息長期管理の標準治療薬として、吸入ステロイド/長時間作用型気管支拡張剤の合剤（以下、ICS/LABA配合剤と称します）が導入された結果、気管支喘息のコントロールは著しく改善しました。しかしながら、気管支喘息の病態が「変動」である以上、良好なコントロール状態の喘息患者が急に悪化する、逆に速やかに喘息コントロールが改善した結果、過剰な治療が継続されるという問題は残されていました。

本邦で最初に上市されたICS/LABA配合剤であるフルチカゾン/サルメテロール配合剤は、長時間作用型気管支拡張剤の用量を固定したまま、吸入ステロイドの用量を3剤型用意することで、喘息の「短期的変動」に対応していました。しかしながら、この方法では最低でも2種類以上の同型デバイスを使い分ける必要があること、「日内変動」のような短期的な変化には対応しきれない等の問題がありました。

本邦で2番目に上市されたICS/LABA配合剤であるブデソニド/ホルモテロール配合剤は、AMD療法、SMART療法という2つの新しい喘息治療概念の導入で、単一のインヘラーで、長期管理中の「短期的な変動」に対応するだけでなく、長期管理薬で発作時治療も施行することができるようになりました。その結果、複数の同型デバイスを準備・選択したり、発作時治療用の短時間作用型気管支拡張剤（以下、Short acting  $\beta$ 2-agonist、SABAと略します）を別途に持参したりする必要をなくすことに成功しています。

最初に注意を促しておきますが、本日のお話はAMD療法やSMART療法の真新しさを強調する内容ではありません。実際、AMD療法やSMART療法は、患者に高い自己管理能力を要求する治療であり、十分な患者教育がなされていないと、過剰治療や過少治療に陥る危険性が指摘されています。言葉を換えれば、十分な服薬指導と吸入指導が、これらの新しい喘息治療の成功の鍵となります。

## ●用法用量を増減することが可能なAMD療法●

まず、最初はAMD療法についてお話しします。AMD療法（Adjustable Maintenance Dosing; 用量調節投与方法）とは、長期管理薬（ICS/LABA配合剤）の用量を、喘息の状態に合わせて調節する治療法です。従来の医師の処方した用法用量を遵守して定期的に使用する治療法は、FD療法（Fixed Dosing; 固定用法投与方法）と呼称されます。

本邦では基本的にFD療法（固定用法投与方法）が推奨されており、フルチカゾン／サルメテロール配合剤もブデソニド／ホルモテロール配合剤も服薬指導の原則は「医師の処方した用法用量を遵守して定期的に使用する」FD療法です。しかしながら、十分な患者教育の後には、ブデソニド／ホルモテロール配合剤でのみ、喘息の状態に合わせて調節するAMD療法が可能となりました。その背景には、ブデソニド／ホルモテロール配合剤の長時間作用型気管支拡張剤成分であるホルモテロールの薬剂的特性が関与しています。ホルモテロールは、 $\beta 2$ -刺激剤の固有活性値から「ストロング・パーシャル・アゴニスト」に分類され、その気管支拡張効果は、サルメテロールの2倍以上とされています。その結果、サルメテロールを追加吸入しても、それ以上の気管支拡張効果は認められませんが、ホルモテロールを追加吸入することで、濃度依存的に最大弛緩率近くまで気管支拡張効果が現れるとされています。その特性を元に、ブデソニド／ホルモテロール配合剤は、現在の添付文書の用法用量では、1回1吸入×1日2回、1回2吸入×1日2回、1回4吸入×1日2回と、1回の吸入回数を増減することが可能となっています。

## ●単一薬剤で維持治療と発作時治療を行うSMART療法●

次にSMART療法について解説します。SMART療法（Symbicort Maintenance And Reliever Therapy）とは、単一の長期管理薬（ICS/LABA配合剤）を、そのまま発作治療薬としても使用する治療法です。SMART療法では、維持治療も発作時治療もブデソニド／ホルモテロール配合剤の単一薬剤で対応します。その結果、喘息患者は「いつ起きるかもしれない発作」に対処するための発作時治療薬（Reliever）である短時間作用型 $\beta 2$ -刺激剤（SABA）を別途持参する必要がなくなりました。このことは、喘息患者の日常生活には非常に大きなインパクトがあります。

ブデソニド／ホルモテロール配合剤でのみSMART療法が可能となった背景には、長時間作用型気管支拡張剤成分であるホルモテロールの薬剂的特性が関与しています。ホルモテロールは、「効果持続時間が長い」という長時間作用型気管支拡張剤の特性を示しながら、SABAと同等に「効果発現が早い」という短時間作用型気管支拡張剤の特性も併せ持っているため、吸入直後から気管支拡張効果を示し、発作時治療薬としても使用できるのです。

さらにSMART療法は、発作時SABA屯用より優れた予後を示す臨床研究が複数存在しますが、その多くはSABA自体が喘息治療に及ぼす悪影響の可能性について言及しています。SMART療法では、気管支拡張剤とともに吸入ステロイド剤が投与されるために、気管支拡張剤の持つ悪影響を吸入ステロイド剤が緩和している可能性があります。この点については、さらなる研究を要します。

## ●患者教育のポイント●

ここまでAMD療法とSMART療法の利点を中心に説明しましたが、これほどに有用な治療法がなぜ普及していないのでしょうか。

AMD療法とSMART療法の最大の問題は、患者教育の難しさにあります。我々も喘息罹患歴が長く、喘息の知識が良好な症例で、AMD療法やSMART療法を導入してみましたが、AMD療法を「医師の指示どおりでなく、自由に薬剤の増減ができる治療」と誤認し、咳や痰がわずかに増加しただけで過剰に増量した症例や、意味不明な自信から短期間で最少量まで減量してしまった症例に遭遇しています。同じく、SMART療法を「調子が悪ければ、自分の判断で追加吸入してもよい許可をもらった」と誤認し、喘息悪化ではない症状にも頻繁に屯用吸入していた症例もありました。

患者への聞き取りでは、

- ① 長期管理薬 (controller) と発作時治療薬 (reliever) の意義を理解していたつもりだったが、同じ薬剤で対応するうちに、この概念の理解が不明瞭になり、「場当たりの」に吸入するようになった。
- ② ずっと主治医の指示どおりに治療を遵守してきたが、唐突に自己管理の重要性を強調されても困る。これまでどおりに、医師に用法用量は指示してほしい。
- ③ AMD療法やSMART療法は、1つのインヘラーで対応するために残量の予測ができずに、複数のインヘラーを持参することが多い。

などの否定的な意見も聞かれています。実際、世界的にもAMD療法やSMART療法に否定的な大規模研究もあり、安易に新しい喘息治療法に飛びつくことがよいわけではなさそうです。

## ●薬剤師に要求される服薬指導・吸入指導●

以上、新しい喘息治療法であるAMD療法とSMART療法について概説しました。これらの治療法の導入には、十分な患者教育を要することと、従来の治療法と比較して、通常の喘息治療で有意差をもたらすエビデンスはないので、現時点でよい適応となるのは、緊急入院や時間外受診などの喘息増悪を繰り返す症例に限定されると思われます。今後は、日本人の気質と日本の医療環境に合った使い方を検討することで、さらなる広がりを見せる可能性もあります。

これからもさらに新しい喘息治療薬の発売が予定されており、それに伴って新たな治療法が提案されると思われます。いかに薬剤が新しくなっても、喘息治療の根本は「患者教育」であります。薬剤師に要求されている「服薬指導／吸入指導」とは、単に薬剤の効果と使い方や副作用だけを説明することではありません。医師や看護師が診察室で説明したであろう気管支喘息の病態や治療法への理解を再度確認し、理解の足りない部分を補填することも重要な服薬指導であると思います。これからの薬剤師には、薬剤の専門家として、医師以上の知識と指導力が要求されています。