

シンポジウムB

誤解されやすい子どものアレルギー

喘息のクスリ A to Z

勝 沼 俊 雄 (東京慈恵会医科大学小児科)

ブローグ：小児気管支喘息の病態

喘息の基本病態が気道の慢性炎症であるという考えは、今や喘息専門医にとっての共通認識といえる。小児においても気道炎症の重要性を示唆する研究結果は多く、軽症・早期の段階からの関与が示唆されている。

したがって、小児の喘息治療においても気道炎症・気道リモデリングの進行を意識した長期管理の考え方が重要であり、吸入ステロイド(Inhaled Corticosteroids: ICS)は小児科領域における主要な喘息長期治療薬と位置付けられる。しかしながら、ICSが用いられるときは長期に及ぶことが多く、長期使用時の安全性確認は大切な課題といえる。適切な長期管理にもかかわらず、急性に増悪した場合には、抗炎症薬(ステロイド)と気管支拡張薬の使用がポイントとなる。

急性増悪時の治療薬

日本小児アレルギー学会作成の「小児気管支喘息 治療・管理ガイドライン (JPGL) 2005」に、学会としての推奨治療方針が示されている¹⁾(表1)。発作の程度や治療への反応性に応じて、各段階毎に、基本(初期)治療と追加治療が示されている。今回の改訂の一番大きなポイントは、テオフィリン薬位置付けの後退である。

急性期治療の考え方をごく端的に表現するならば、抗炎症薬(ステロイド薬全身投与)と、気管支拡張薬(β_2 刺激薬、テオフィリン)をいかに使うかのパズルといえる。 β_2 刺激薬は

表1

	小発作	中発作	大発作
初期治療	β_2 刺激薬吸入	β_2 刺激薬反復吸入 O ₂ 吸入	入院 β_2 刺激薬反復吸入 O ₂ 吸入、輸液 ステロイド薬 静注 アミノ フィリン点滴
追加治療	β_2 刺激薬反復吸入	ステロイド薬投与 (静注・経口) and/or アミノフィリン点滴	イソプロテレノール持続吸入療法 ステロイド薬 静注反復

最強の気管支拡張薬であり、急性増悪時の第1選択薬剤として、異論はないであろう。しかし中発作以上では、 β_2 刺激薬吸入だけで十分な改善は得られない。したがって、ステロイド全身投与、あるいはテオフィリンを使用するのである。ところが、①欧米のガイドラインからは、1990年代後半に、喘息急性期治療の選択薬としてテオフィリンの位置付けが後退したこと²⁾³⁾、そして、②昨今の「テオフィリン使用中のけいれん」問題が過剰にクローズアップされたため、特に乳幼児喘息のテオフィリン使用に関して一旦慎重にならざるを得なかった、以上2つの大きな理由から、テオフィリン使用の位置付けは後退した。すなわち、①=効かない薬、②=危険な薬、の評価を受け入れる風潮が強まったのである。

16年前に報告されたメタ解析によれば、喘息

の急性重症増悪時におけるアミノフィリン治療の有用性は否定された⁴⁾。ところが最新の systematic review によれば、喘息の急性重症増悪時において β_2 刺激薬吸入による改善が十分に得られない時、早期のアミノフィリン治療は有用であるとの結論が報告されている⁵⁾。これは正に筆者が長年続けてきた喘息発作治療の方針と合致する。急性増悪時には、アミノフィリン、テオフィリンを早期に他剤と併用して用いてこそ、この薬剤の特性を安全に引き出せると考えている。

われわれが行ってきた、 ^{81}mKr (クリプトン) 換気シンチグラフを用いたアミノフィリンの有効性に関する検討からも、テオフィリン製剤使用の特に早期の有用性が示される。以下簡潔に述べる。

血清濃度 $10 \mu\text{g/ml}$ を目標濃度とし、コントロールとアミノフィリン投与の前後で呼吸機能、 ^{81}mKr 換気シンチグラフ、副作用（気分不快、嘔気、頭痛、腹痛、動悸、興奮感の6項目を点数化、各10点、60点満点）に関するチェックを行った。

呼吸機能では、PEFR、 $\text{FEV}_{1.0}$ は静注後に約50%の有意な改善を、 V_{25} は約100%の改善を示した（図1）。アミノフィリンの、特に末梢気道における高い有効性を示唆する結果といえる。

^{81}mKr による換気シンチグラフでは、呼吸機能と同様、large airway, small airway ともに有意な改善が認められ、しかも速やかであった（図2, 3）。このとき、副作用項目に有意な変

化は認めなかった。興味深いことに、同様の検討を β_2 -MDI（定量噴霧式吸入）で行うと、一様な改善は認められず改善部分と悪化部分とが混在するパターンを示す⁶⁾。

アミノフィリンは、少なくとも軽症～中等症の喘息増悪に関しては安全、かつ非常に有効な治療手段と考えている。

けいれんの問題であるが、60,634人の小児を対象とした調査結果ではテオフィリンを服用していた群としていない群で、けいれんの頻度には差はなかった。また小田島らが1987年から2004年までのほぼすべてのテオフィリン有害事象に関して調査した結果からは、①6歳以下の発熱者、②神経的素因（脳波異常など）をもつ、③過量投与、の3点が危険因子と判明した。発熱がなく、神経的素因を持たず、テオフィリンの血中濃度が $10 \mu\text{g/ml}$ 以下の範囲で使用されていた児に関し、重症なけいれんは一例もなかった。

近年、テオフィリン薬の新たな薬理効果とし

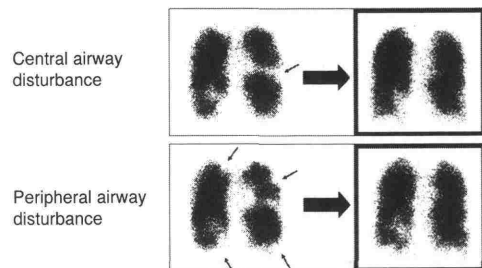


図2

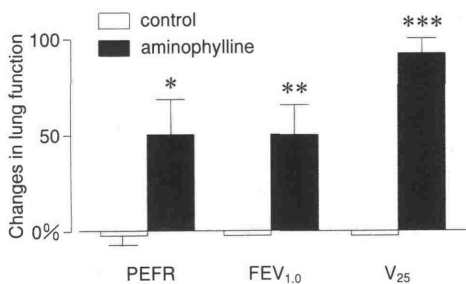


図1

^{81}mKr gas continuous inhalation method

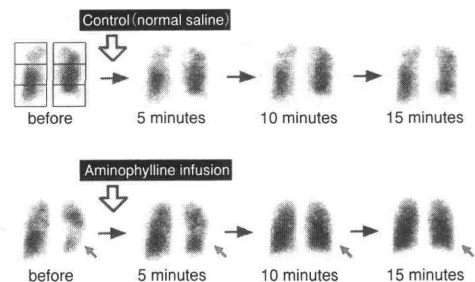


図3

て、HDAC (histone deacetylase) 活性増強効果を介した抗炎症作用も示唆されている⁷⁾。そしてこの効果は血漿濃度換算すると、 $1.8 \mu\text{g/ml}$ 前後でピークに達することから、テオフィリン薬の使用量に関しても、今後再検討を加える必要があるものと考ええる。

長期ケア：低用量ICSにadd-onされるべき薬剤

ICSに関しては松原氏が述べられるので、ここではICSの追加 (add-on) 治療について述べる。

ICSは抗喘息効果に関して中等量以上でのプラトー化現象が指摘されている⁸⁾⁹⁾。一方で全身性副作用は用量依存的に生ずる。すなわち、ICSは中等量以上では副作用リスクのみが用量依存的に高まり、増量による抗喘息効果の上乗せは期待薄と解釈できる。

このような背景から、近年は低用量のICSで十分な抗喘息効果が得られない時、ICSを増量するよりも他の長期管理薬を併用、add-onすることによって改善を図ろうとする考えが主流になってきた。

候補薬剤としては、システイニールロイコトリエン拮抗薬 (cysLT1受容体アンタゴニスト；cysLT1RA)、長時間作用型 β_2 アゴニスト (long acting β_2 agonist；LABA)、テオフィリン製剤低用量投与が挙げられる。

簡潔に表現すると、呼吸機能の改善が最も顕著なadd-on薬剤はLABAであり、好酸球を指標とした時の抗炎症作用が最も強力な薬剤はcysLT1RAであり、コスト的に最も安価な薬剤はテオフィリンといえる。それぞれの特長を考慮すべきといえる。

ロイコトリエン拮抗薬 (cysLT1 受容体アンタゴニスト)

構造中にペプチドを持つCysLTs (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4) は、好酸球、マスト細胞、マクロファージなどから産生され、強力な平滑筋収縮作用、血管透過性亢進作用、気道粘液分泌亢進作用、気道上皮繊毛運動抑制作用を有し、喘息悪化に関わる¹⁰⁾。

cysLT1RAは成人領域では低用量のICSに匹敵する抗喘息作用を有することが知られてい

る¹¹⁾。小児科領域においても、80週に渡るcysLT1RA継続投与時の効果を、低用量beclo-methasone吸入 ($300 \mu\text{g}$) と比較検討した臨床研究があるが、cysLT1RA投与群は、beclo-methasone投与群とまったく同等の呼吸機能増加率を示した¹²⁾。これらのエビデンスからcysLT1RAは、従来のいわゆる「抗アレルギー剤」とは一線を画した、一次元高い抗喘息作用を期待できる薬剤といえよう。

薬物によらない喘息治療

薬物以外では、室内環境調整 (チリダニ抗原・有毛動物抗原・受動喫煙回避)、鍛練の実践に関して着実に進めてゆくことが大切である。屋内のダニ抗原量を室内塵 1 g 当たり $10 \mu\text{g}$ 以下のレベルに減少すれば、喘息症状を $1/3$ 以下に軽減できる。また図4に示す通り、鍛練療法の一つである水かぶりを継続すると気道過敏性の有意な改善と呼吸機能の上昇を得ることができる。

おわりに

近年いわゆる「小児喘息」の予後に関する大規模なコホート研究結果が示された¹³⁾。それによると小児期に喘鳴を認めた児の中で、26歳時点において非喘息と考えられた割合は50%を下回った。つまり「小児喘息」は従来言われてきたように「ほとんど治ってしまう」のではなく、その半数以上は成人まで持ち越す可能性が高いということである。薬物治療と環境調整などの非薬物治療を上手く組み合わせて、患児や

Mean morning PF during cold water bathing period

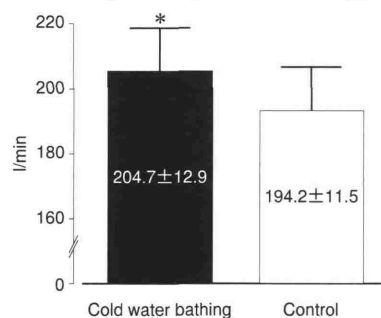


図4

家族の負担とせずに、上手くしっかり良くしてあげたい。

文 献

- 1) 日本小児アレルギー学会, 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2002.
- 2) Global strategy for asthma management and prevention. (<http://www.ginasthma.com>)
- 3) National Asthma Education, and Prevention Program. Expert Panel Report : Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Bethesda, MD : US Department of Health and Human Services, National Institute of Health ; 1991. NIII publication 91-3642.
- 4) Littenberg B. Aminophylline treatment in severe, acute asthma. A meta-analysis. JAMA 259 : 1678-1684, 1988.
- 5) Mitra A et al. Intravenous aminophylline for acute severe asthma in children over 2 years using inhaled bronchodilators. Cochrane Database Syst Rev (2), 2004.
- 6) 菊池一郎. 非発作期慢性気管支喘息患者の安静時局所換気に及ぼす β 刺激薬吸入の効果に関する核医学的研究. 東京慈恵会医科大学雑誌 111 : 483-493, 1996.
- 7) Ito K et al. A molecular mechanism of action of theophylline : Induction of histone deacetylase activity to decrease inflammatory gene expression. Proc Natl Acad Sci USA 99 : 8921-8926, 2002.
- 8) Greening AP, Ind PW, Northfield M, Shaw G. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. Lancet 1994 ; 344 : 219-224.
- 9) Szeffler SJ, Martin RJ, King TS, et al. Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. J Allergy Clin Immunol. 2002 ; 109 : 410.
- 10) Bisgaard H, Groth S, Madsen G, et al. Bronchial hyperreactivity to leukotriene D4 and histamine in exogenous asthma. Br Med J 1985 ; 290 : 1468.
- 11) Malmstrom K, Rodriguez-Gomez G, Guerra J, et al. Oral montelukast, inhaled beclomethasone, and placebo for chronic asthma. A randomized, controlled trial. Montelukast/Beclomethasone Study Group. Ann Intern Med. 1999 ; 130 : 487.
- 12) Williams B, Noonan G, Reiss TF, Knorr B, Guerra J, White R, Matz J. Long-term asthma control with oral montelukast and inhaled beclomethasone for adults and children 6 years and older. Clin Exp Allergy 2001 ; 31 : 845.
- 13) Sears MR, Greene JM, Willan AR, Wiecek EM, et al. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. NEJM 2003 ; 349 : 1414.