

シンポジウムB

誤解されやすい子どものアレルギー

喘息治療薬, 特に吸入ステロイド薬の
上手な使い方

*松原 知代 (山口大学医学部生殖・発達・感染医科学講座/小児科)
長谷川 真成 (山口大学医学部生殖・発達・感染医科学講座/小児科)

I. はじめに

気管支喘息の病態は慢性の気道炎症であることから, 抗炎症作用を有する薬剤が治療の基本となる。抗炎症作用の強い吸入ステロイド薬は副作用の懸念から本邦では小児での使用が逡巡されていたが, 適切な使用量・使用方法を守れば安全で有用な喘息治療薬である。

II. 小児気管支喘息の特徴

気管支喘息の病態は, 気道粘膜における好酸球, Tリンパ球, 肥満細胞の浸潤および気道上皮の剥離である¹⁾。炎症の反復の結果としての上皮化生(杯細胞化), 上皮下線維増生, 平滑筋肥厚, 粘膜下腺の増殖などの気道壁リモデリングの所見が加わる(図1)。平滑筋の収縮, 気道粘膜浮腫および分泌物貯留により気流制限をおこし, 喘息症状が発現する。これらの気道炎症は気道過敏性を亢進させる。また, 炎症が治まっても気道過敏性があるため遺伝的要因の

関与があると考えられている。これらの慢性の気道炎症とリモデリングは成人例で報告されていたが, 近年, 小児の重症例でも炎症細胞の浸潤と基底膜の肥厚がみられ, リモデリングが報告されている^{2)~4)}。

さらに, 小児気管支喘息の約85%は6歳までに発症すること⁵⁾, 多数例のコーホート研究の結果, 8歳までの喘息発作による入院回数が2回以上の場合, 成人での呼吸機能の低下がみられること(図2)などが報告⁶⁾されており, 小児気管支喘息と診断された小児では乳幼児期からの早期の治療が重要である。

III. 吸入ステロイド薬の実際

1) 使用法

治療の目的は気道のアレルギー性慢性炎症の抑制である。そのためには発作時だけでなく発作のない時の長期管理薬による治療が重要で, 抗アレルギー薬や吸入ステロイド薬などの抗炎症作用を有する薬剤が基本となる。治療前の発

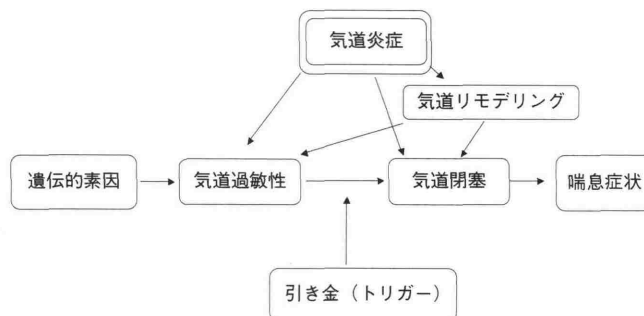


図1 気管支喘息の病態(文献1)

*松原知代 山口大学医学部生殖・発達・感染医科学講座/小児科 〒755-8505 山口県宇部市南小串1-1-1
Tel: 0836-22-2258 Fax: 0836-22-2257

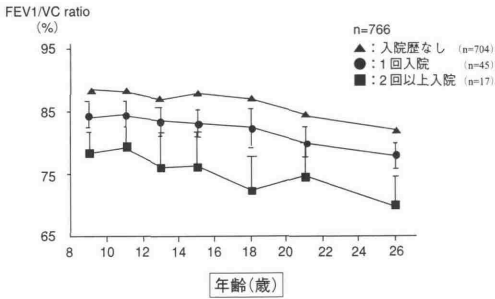


図2 喘息の入院回数と呼吸機能 (文献6 改変)

ニュージーランドで1972年4月から1年間に出生した児1,037名のコーホート研究の結果, 喘息発作での8歳までの入院回数が多いほど呼吸機能が低下していた。

作の程度と頻度から重症度を判定し, ガイドラインに基づき投与する。従来, 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2002 (2004改訂版) にそって行われていたが, 平成17年11月に改訂版2005が出版された⁵⁾。2005改訂版では基本治療薬と追加治療薬が明記され, 前回より個々の喘息治療薬の位置づけが明らかになった。吸入ステロイド薬は中等症持続型と重症持続型ではすべての年齢で基本治療である (表1)。軽症持続型の場合, 学童では基本治療であるが, 乳児や幼児では抗アレルギー薬が基本治療となり, 吸入ステロイド薬は乳児で追加治療, 幼児で基本治療として考慮すると位置づけられている。

吸入ステロイド薬にはベクロメタゾン (beclometasone dipropionate, BDP) (商品名アルデシン, ベコタイド) とフルチカゾン

(fluticasone propionate, FP) (商品名フルタイド) がある。また, ネブライザーで吸入可能なブデソニド懸濁液製剤があるが本邦ではまだ発売されていない。従来の吸入ステロイド薬はchlorofluorocarbon (CFC)-BDPであるが, フロンガスの使用規制によって販売が中止され, 現在使用できるのはhydrofluoroalkane (HFA)-BDP (商品名キュバル), HFA-FP (商品名フルタイドエアー) およびdry-powder inhaler (DPI)-FP (商品名フルタイド・ディスカス, ロタディスク) で, 力価は2倍なので従来の半量が適性使用量となる。

前述したごとく, ガイドラインに基づき適性量を使用することがポイントであるが, 治療薬を使用していてコントロールされていない状態が続いている時には, 判定した重症度の治療ステップがあっていないと判断して治療をステップアップする。抗炎症作用として最も効果がみられるのは吸入ステロイド薬であり, 喘息の症状の改善だけでなく呼吸機能の改善も得られる⁵⁾。また, 吸入ステロイド薬を発症早期に使用した群では, その後の症状と呼吸機能が後期に使用した群に比して改善したとの報告⁷⁾もあり, 適性使用量を適正な時期に使用することが重要となる。

2) 効果と副作用

経口薬や注射薬のステロイド薬は全身投与のため大量で長期間の使用で種々の重篤な副作用が生じる (表2)⁸⁾。一方, 吸入ステロイド薬は

表1 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2005における喘息の発作型と吸入ステロイドの位置付け

発作型	間欠型	軽症持続型	中等症持続型	重症持続型
咳, 喘鳴	数回/年, 季節性	1回/月以上, 1回/週末未満	1回/週以上, 毎日持続しない	毎日持続
発作程度	ときに呼吸困難を伴うことがあるが, すぐ改善し, 持続しない	ときに呼吸困難を伴うが, 日常生活が障害されることは少ない	ときに中・大発作, 日常生活が障害されることがある	1~2回/週に中・大発作, 日常生活や睡眠が障害される
乳児 (2歳未満)	△	○ (50)	◎ (100)	◎ (150~200)
幼児 (2~5歳)	△	◎考慮 (50~100)	◎ (100~150)	◎ (150~300)
年長児 (6~15歳)	△	◎ (100)	◎ (100~200)	◎ (200~400)

◎基本治療, ○追加治療, △不要, (): μg/日 (HFA-FP, HFA-BDP換算)

注: 詳細はガイドライン参照 (文献5)

局所に作用し、肺で吸収された一部と、吸入されずに消化管に入って吸収され肝臓で代謝されなかった一部が全身循環にまわるために、経口

表2 全身投与のステロイド薬の副作用の種類とその頻度

(文献8)

ステロイド量		大量	中等量	少量
重症のもの	易感索性	△	△	×
	骨粗しょう症, 圧迫骨折	◇	△	×
	糖尿病	△	△	△
	高脂血症	□	◇	△
	無菌性骨壊死	△	△	×
	精神障害	◇	△	×
	消化性潰瘍	△	△	×
	高血圧	◇	△	×
	副腎不全の可能性	○	◇	△
	白内障, 緑内障	◇	△	△
	ステロイド筋症	◇	◇	△
軽症のもの	にきび様発疹	○	□	◇
	多毛症	□	◇	△
	満月様顔貌	◎	□	◇
	食欲亢進	◎	□	◇
	月経異常	□	◇	△
	皮下出血, 紫斑	□	◇	◇
	多尿, 多汗	◇	◇	△
	不眠	□	◇	×
	浮腫, 低カリウム血症	◇	△	△

副作用の起こる頻度はおよその確率です。個人差, 病気の種類, ステロイド薬の投与期間によって異なります。だいたいの目安にしてください。

- 必発 ほぼ100% (◎)
- 起こりやすい 70~90% (○)
- よく起こる 50%前後 (□)
- 起こることがある 10~20% (◇)
- ときに起こる 10%以下 (△)
- まず起きない 2%以下 (×)

- ステロイド量の目安
(プレドニゾン換算: 1錠5mgとして)
大 量: 30mg/1日以上
中 等 量: 15mg~30mg/1日
少 量: 5mg~10mgあるいは15mg/1日

薬や注射薬に比し吸入ステロイド薬による副作用の頻度は少ない(図3)⁹⁾。しかし吸入ステロイド薬の長期大量の使用では成長抑制, 副腎機能不全, 骨代謝異常などの副作用がみられることが報告されている。吸入ステロイド薬の効果は用量依存性に増加するが, 高用量で効果がみられないときは, 高用量を長期に使用してもそれに匹敵する効果は少なく, 逆に副作用が増える(図4)¹⁰⁾¹¹⁾。患児の至適量を定めることが大切で, 副作用を考慮し, HFA-BDP/HFA-FP 200mg/日までならおおむね問題ないとする報告が多い⁵⁾。局所的副作用では嗝声や口腔カンジダ症などがあるが, 吸入補助機具の使用や吸入後のうがい(乳幼児では水分摂取)などで防げる。局所的副作用は小児では成人に比し少ない。成人と異なり小児では特に成長抑制が重要であ

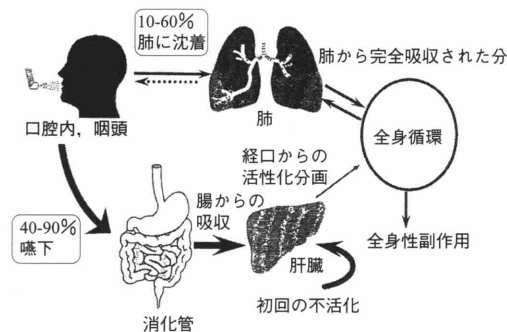


図3 吸入ステロイド薬の代謝経路(文献9 改変)

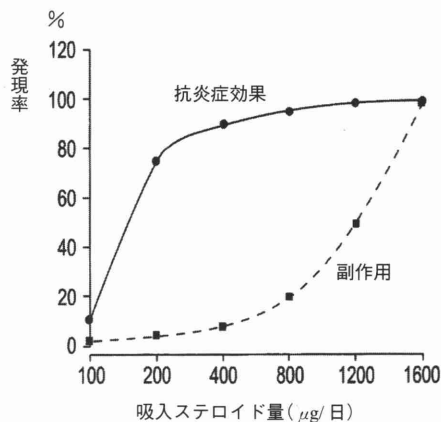


図4 吸入ステロイドの効果と副作用(文献10, 11改変)

短期間	咳嗽 嗝声 口腔カンジタ症 コルチゾール基礎分泌抑制 ACTHとCRH分泌の抑制 下肢長の抑制 骨形成の抑制 性ホルモン抑制
中期間	視床下部-下垂体-副腎系の抑制 成長速度の低下 骨密度の減少 体重増加 クッシング症候群 気分障害, 精神異常 低カリウム血症 高血糖 皮膚菲薄化, 挫傷 緑内障
長期間	副腎不全 成長抑制 最終身長抑制 骨粗鬆症, 骨折 白内障

るが、吸入ステロイド薬を開始した最初の1年間で1 cmの成長抑制がみられるものの、最終身長には影響を及ぼさないとの報告が多い。吸入ステロイド薬の副作用の発現には個人差も多く、出現する可能性のある副作用を常に念頭において診療にあたるのが大切である。

3) 注意点

吸入ステロイド薬は漫然と投与せず、前述した副作用の面から最少必要量を適切に吸入できるように反復指導する。ガイドラインに基づいて使用したにもかかわらず、発作がコントロールされていない状況では、安易に用量を増加させるのではなく、まず、怠薬の有無と吸入の仕方を確認する。最初はいま吸えても飽きてしまい続かない小児も多い。また、ロイコトリエン受容体拮抗薬、テオフィリン薬および β_2 刺激薬などの他の喘息治療薬を追加治療として併用することによって改善する場合も多い。さらに、ダニやネコなどが原因で発作が出現する場合などでは、薬物療法に頼るだけでなく、環境整備などのアレルゲン除去を同時に施行すべきである。

IV. おわりに

気管支喘息の治療の中心は吸入ステロイド薬であり、副作用に注意した上手な使用がキーポイントとなる。吸入ステロイド薬による乳幼児期からの早期介入が推奨されているが、この早期の介入が児の気管支喘息の長期予後の改善につながるかは今後の課題である。

稿を終えるに臨み、ご指導・ご校閲を賜りました山口大学医学部生殖・発達・感染医科学講座 古川漸教授に深謝致します。

文 献

- 1) 厚生省免疫・アレルギー研究班 (監修牧野莊平, 古庄巻史, 宮本昭正), 喘息予防管理ガイドライン 1998改訂版 協和企画, 東京.
- 2) Cokugras H et al. Ultrastructural examination of bronchial biopsy specimens from children with moderate asthma. *Thorax*. 2001 ; 56 : 25-29.
- 3) Payne DN et al. Early thickening of the reticular basement membrane in children with difficult asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 ; 167 : 78-82.
- 4) Jenkins HA et al. Histopathology of severe childhood asthma : a case series. *Chest* 2003 ; 124 : 32-41.
- 5) 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2005 (監修森川昭廣, 西間三馨), 協和企画, 東京.
- 6) Rasmussen F, T et al. Risk factors for hospital admission for asthma from childhood to young adulthood : a longitudinal population study. *J Allergy Clin Immunol* 2002 ; 110 : 220-227.
- 7) Selroos O et al. Asthma control and steroid doses 5 years after early or delayed introduction of inhaled corticosteroids in asthma : a real-life study. *Respir Med* 2004 ; 98 : 254-262.
- 8) 大島久二, ステロイドの副作用はなぜ起こるのか. ステロイドを使うといわれたとき (編集橋本博史) pp12-54, 保健同人社, 東京.
- 9) Derendorf H et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 1998 ; 101 : S440-446.
- 10) Kelly HW, Nelson HS. Potential adverse effects of the inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 2003 ; 112 : 469-478.
- 11) Brand PLP. Inhaled corticosteroids reduce growth. Or do they? *Eur Respir J* 2001 ; 17 : 287-294.