

ランチョンセミナー

乳幼児喘息治療の最前線

吸入ステロイド薬の位置付け

山口 公一 (同愛記念病院小児科)

はじめに

小児気管支喘息の治療目標を乳幼児に置き換えると「夜間よく眠れる」、「発作治療薬の使用がほとんどない」、「喘息で保育園や幼稚園を休むことがない」、「発作による予定外受診がない」などであり、これらの「症状がない」状態（症状ゼロレベル）を長く維持して薬物による副作用なく寛解に導くことが治療目標の達成といえる。しかし、この症状ゼロレベルの達成は実際には容易ではない。この背景のひとつとして気管支喘息の基本病態である炎症に対する効果的な治療が乳幼児では十分に行われていなかった可能性が考えられている。小児気管支喘息の病態は成人ほど明らかにされていないが、乳幼児でも同様に気道の炎症がその病態に関わっていることが近年証明されつつあり¹⁾、抗炎症治療の重要性は高まっている。

ガイドラインにおける乳幼児喘息の治療

2008年12月に小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2008²⁾(JPGL2008)が発行されたが、すでにJPGL2005で、乳幼児喘息の長期管理における基本治療の中心に吸入ステロイド薬（以下ICS）が位置付けられており、乳児では軽症持続型の追加治療、中等症以上の基本治療、幼児では軽症持続型以上の基本治療として導入することが推奨されている（表1, 2）。

乳幼児喘息における吸入ステロイド薬の実施に際してはこれまで吸入効率や手技の問題などがあったが、2006年9月からブデソニド吸入用懸濁液（以下BIS）の臨床使用が可能になった

ことにより、乳幼児喘息においても積極的な抗炎症治療を実現できる体制が整った。BISは、乳幼児に適したネブライザーで吸入可能なステロイド薬であり、喘息に関連したイベントがあった患児の緊急受診や入院の再発リスクを低下させることが海外で報告されている³⁾。また、国内第Ⅲ相試験の延長試験では3年以上の継続使用で成長への影響がないことが確認されており、ネブライザーの選択もジェット式だけでなく比較的軽量で音も静かなためより普及しているメッシュ式でも使用可能となり^{4,5)}、乳幼児喘息において炎症のゼロレベルを目指す治療には重要な薬剤といえる。

JPGL2008によれば、長期管理に関する薬物療法の要諦は、気道の炎症を抑制し、無発作状態をできるだけ長期に維持することにある。また薬物療法開始に際しては喘息の重症度を把握する必要があるが、すでに薬物治療を受けている場合には現在の薬物治療を加味した重症度判定を行って的確な治療選択をしなければならないとしている。例えばステップ2に相当する治療＝ロイコトリエン受容体拮抗薬（以下LTRA）を使っているにもかかわらず、症状の頻度が1回/月以上、1回/週末未満であれば、見かけ上の重症度は軽症持続型であるが、真の重症度は中等症持続型となり、ICSの対象患者となる（表3）。このように、ICSを使用する前にすでにLTRAなどによる長期管理薬を行っている場合は、見かけ上の重症度よりも重症度を高く判断し、治療をステップアップしなければならない。またJPGL2008の重症度基準は成人喘息のガイドラインやEPR3など海外の

表1 長期管理に関する薬物療法プラン (2歳~5歳)

	ステップ1	ステップ2	ステップ3	ステップ4
基本治療	発作の強度に応じた薬物療法	・ロイコトリエン受容体拮抗薬 and/or ・DSCG あるいは 吸入ステロイド薬 (考慮) ^{*1} (FP or BDP 50~100 µg/日 BIS 0.25mg/日)	吸入ステロイド薬 ^{*1} (FP or BDP100~150 µg/日 BIS 0.5mg/日)	吸入ステロイド薬 ^{*1,3} (FP or BDP 150~300 µg/日 BIS 1.0mg/日) 以下の1つまたは両者の併用 ・ロイコトリエン受容体拮抗薬 ・DSCG ・テオフィリン徐放製剤 ・長時間作用方 β ₂ 刺激薬 ^{*4} (吸入/貼付/経口)
追加治療	・ロイコトリエン受容体拮抗薬 and/or ・DSCG	・テオフィリン徐放製剤	以下の1つまたは複数の併用 ・ロイコトリエン受容体拮抗薬 ・DSCG ・テオフィリン徐放製剤 ^{*2} ・長時間作用方 β ₂ 刺激薬 ^{*4} (吸入 ^{*5} /貼付/経口)	

- ※1 吸入ステロイド薬はFP (フルチカゾンプロピオン酸エステル), BDP (ベクロメタゾンプロピオン酸エステル), BIS (ブデソニド吸入懸濁液) BISの適応は6か月から5歳未満。
- ※2 テオフィリン徐放製剤の使用にあたっては、特に発熱時には血中濃度上昇に伴う副作用に注意する。
- ※3 ステップ4の治療で症状のコントロールができないものについては、専門医の管理のもとで経口ステロイド薬の投与を含む治療を行う。
- ※4 β₂刺激薬は症状がコントロールされたら中止するのを基本とする。
- ※5 ドライパウダー定量吸入器 (DPI) が吸入できる児 (DPIの適応は5歳以上)
- (付記) サルメテロール/フルチカゾン配合剤の適応は5歳以上である。したがって5歳において治療ステップ3 (追加治療) から使用可能であるが、エビデンスが不十分のため本表には記載していない。

小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2008一部改変

表2 長期管理に関する薬物療法プラン (2歳未満)

	ステップ1	ステップ2	ステップ3	ステップ4
基本治療	なし (発作の強度に応じた薬物治療)	・ロイコトリエン受容体拮抗薬 and/or ・DSCG (2~4回/日)	吸入ステロイド薬 ^{*1} (FP or BDP 100 µg/日 BIS 0.25~0.5mg/日)	吸入ステロイド薬 ^{*1} (FP or BDP 150~200 µg/日 BIS 0.5~1.0mg/日) 以下の1つまたは両者の併用 ・ロイコトリエン受容体拮抗薬 ・DSCG (2~4回/日)
追加治療	・ロイコトリエン受容体拮抗薬 and/or ・DSCG (2~4回/日)	吸入ステロイド薬 ^{*1} (FP or BDP 50 µg/日 BIS 0.25mg/日)	以下の1つまたは複数の併用 ・ロイコトリエン受容体拮抗薬 ・DSCG (2~4回/日) ・β ₂ 刺激薬 ^{*3} (就寝前貼付あるいは経口2回/日) ・テオフィリン徐放製剤 ^{*2} (考慮) (血中濃度 5~10 µg/ml)	・β ₂ 刺激薬 ^{*3} (就寝前貼付あるいは経口2回/日) ・テオフィリン徐放製剤 ^{*2} (考慮) (血中濃度 5~10 µg/ml)

- ※1 吸入ステロイド薬はFP (フルチカゾンプロピオン酸エステル), BDP (ベクロメタゾンプロピオン酸エステル), BIS (ブデソニド吸入懸濁液) FP, BDPはマスク付き吸入補助器具を用いて, BISはネプライザーを用いて吸入する。
- ※2 6か月未満の児は原則として対象にならない。適応を慎重にし, 痙攣性疾患のある児には原則として推奨されない。発熱時には一時減量あるいは中止するかどうかあらかじめ指導しておくことが望ましい。
- ※3 β₂刺激薬は症状がコントロールされたら中止するのを基本とする。

小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2008一部改変

ガイドラインに比べて一段階程度、重症度を高く評価するように規定されているので、わが国のガイドラインでは比較的軽い患者から積極的にICSを推奨していることとなる (表4)。

BISの登場により乳幼児でもICSの導入がし

やすくなったのは事実であるが、ICSだけで気道炎症すべてを抑えられるわけではない。そのICSの効果を補完するためにLTRAなど経口の抗炎症効果を有する薬物を併用することも推奨されている。

表3 現在の治療ステップを考慮した“真の重症度”の判定

症状のみによる重症度 (見かけ上の重症度)	治療ステップ	現在の治療ステップを考慮した重症度 (真の重症度)			
		ステップ1	ステップ2	ステップ3	ステップ4
間欠型 ・年に数回、季節性に咳嗽、軽度喘鳴が出現する ・時に呼吸困難を伴うが、 β_2 刺激薬頓用で短期間で症状が改善し、持続しない	間欠型	軽症持続型	中等症持続型	重症持続型	重症持続型
軽症持続型 ・咳嗽、軽度喘鳴が1回/月以上、1回/週末満 ・時に呼吸困難を伴うが、持続は短く、日常生活が障害されることは少ない	軽症持続型	中等症持続型	重症持続型	重症持続型	重症持続型
中等症持続型 ・咳嗽、軽度喘鳴が1回/週以上。毎日持続しない ・時に中・大発作となり日常生活や睡眠が障害されることがある	中等症持続型	重症持続型	重症持続型	重症持続型	最重症持続型
重症持続型 ・咳嗽、喘鳴が毎日持続する ・週に1~2回、中・大発作となり日常生活や睡眠が障害される	重症持続型	重症持続型	重症持続型	重症持続型	最重症持続型

小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2008

表4 各ガイドラインの重症度分類

発作(症状)頻度	JPLG2008	EPR-3	GINA2006
年に数回 1回/週末満 1回/週以上 毎日 毎日/日常生活制限	間欠型 軽症持続型 中等症持続型 重症持続型 最重症持続型	intermittent persistent mild persistent moderate persistent severe	目標コントロールレベル

(注: EPR-3/GINA では1回/週ではなく、2回/週が基準となっている)

薬物療法のステップアップとステップダウン

重症度を判定しそれに見合う治療を開始しても喘息症状がコントロールできないときには治療のステップアップを行う。治療のステップアップは迅速に行う必要があるが、同時に診断とその誘因について再評価することも重要である。ステップダウンの判定に関しては未だ明確な基準は設けられていないがJPLG2008に以下のように記載されている。

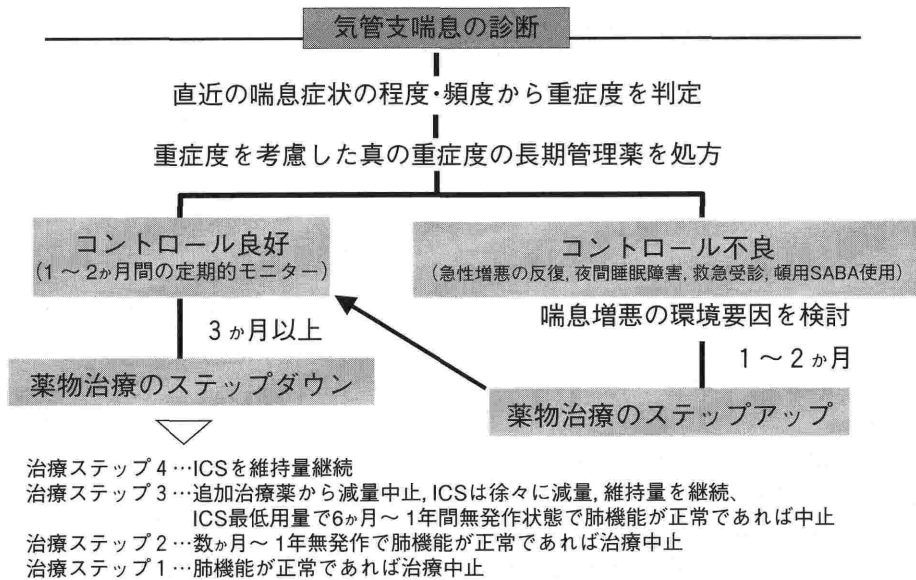
- ① 真の重症度が軽症持続型の場合、症状が軽快して無発作状態が少なくとも3か月以上持続し、肺機能がほぼ正常で安定している場合にはステップダウンを行う。維持療法を継続して数か月~1年の無発作を確認し、肺機能がほぼ正常で安定している場合には治療を中止する。
- ② 真の重症度が中等症持続型の場合、症状が軽快して無発作状態が3か月以上持続してきたら、ステップダウンを行う。まず追加治療薬

から減量中止し、ICSを継続する。さらに数か月の無発作期間を確認し、徐々にICSを減量する。治療目標を達成できる最少量を維持量として継続する。最低用量で6か月~1年間、無発作状態が維持され、肺機能がほぼ正常で安定していればICSを中止する。

- ③ 真の重症度が重症持続型の場合、症状が改善して見かけ上の重症度が間欠型以下の状態で3か月以上持続し、肺機能が安定して自己最良値を維持できるようであれば、追加治療薬からステップダウンを行う。まず追加治療薬から減量するが、ICSは発作が生じない程度の量を維持量として継続する。ICSの中止によりぜんそくが再び悪化する場合もあるので減量は慎重に行い、年単位の観察が必要である。

いずれにせよ寛解・治癒を目指すことが小児喘息治療の目標であり、気道炎症・気道過敏性をコントロールすることで、喘息ではない普通の子どもと同じような制限のない生活

表5 小児気管支喘息における長期管理の進め方



小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2008一部改変

を享受させる, という高い目標を達成させるため、『治療のステップアップは迅速に, ステップダウンは慎重に』行う必要がある(表5)。

おわりに

成人喘息と同様に乳幼児喘息においてもICSは治療の中心であるが, その対象である気道炎症の状態を簡便に計測できる再現性の高い指標が乳幼児でも導入されるようになればより有効で安全なICSの使用法が確立されるようになると思われる。

文 献

1) Krawice ME, et al: Persistent wheezing in very young children is associated with lower respiratory inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1338-1343.
 2) 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2008. 西牟田敏之, 西間三馨, 森川昭廣監修, 協和企画; 2008.

3) Chipps BE, Schnepf CM, Briscoe M. Budesonide inhalation suspension reduces the need for emergency intervention in pediatric asthma: a named-patient case series. *J Asthma*. 2003 Dec; 40 (8): 895-900.
 4) 手塚純一郎, 本村知華子, 池井純子, 他. 6ヵ月～4歳の日本人小児気管支喘息患者を対象としたブデソニド吸入用懸濁液のメッシュ式ネブライザーによる吸入の有効性及び安全性を検討する12週間オープン試験. *アレルギー* 2008; 57: 1034-1042.
 5) 野々田真, 宮本新介, 川越 信, 他. 乳幼児の気管支喘息治療におけるメッシュ式ネブライザーによるブデソニド吸入用懸濁液投与の有効性及び安全性の検討. *日小ア誌* 2008; 22 (5): 763-772.