

乳幼児のステロイドに関する研究

分担研究者 西牟田敏之 国立療養所下志津病院長

わが国における乳幼児喘息のステロイド治療の実態につき、日本アレルギー学会認定医(小児科)を対象に急性増悪時にはステロイド注射薬が主として用いられ、長期管理には、吸入ステロイド薬が主体であった。吸入薬は、乳児で26%、幼児では44%に使用されており、使用しないという回答は、一般病院、診療所に多く、これらの調査結果を踏まえて、安全且つ効果的なステロイド使用の検討が必要である。

向山徳子 同愛記念病院小児科 部長
小田嶋博 国立療養所南福岡病院小児科 医長
井上寿茂 大阪府立羽曳野病院アレルギー小児科 医長

A. 研究目的

ステロイド薬は、副作用の懸念はあるものの、乳幼児喘息においても重症発作時の救急薬として、また発作持続型の予防薬としても日常診療で使用されている。しかし、その効果や適切な使用方法についての検討は乏しい。客観的指標による評価に基づいて、安全かつ効果的な使用法を提示するために、先ず わが国小児科医によるステロイド薬使用の実態を明らかにする。

B. 研究方法

乳児喘息は2歳未満の喘息、幼児喘息は2歳以上5歳未満の喘息と定義した。実態調査の対象は、本疾患の治療管理の経験と専門性を重視して、日本アレルギー学会認定医(小児科)とした。調査対象者に、乳児と幼児の年齢を考慮した喘息ステロイド薬治療について、①投薬の考え方、②使用薬の種類・剤型・投与量・投与期間、③副作用のチェック等を設問した調査紙を郵送し、回答を得た。回答の解析は、回答者の勤務形態別、卒後年数別についても行った。

C. 研究結果

1. 調査回答率と回答者の背景

認定医(小児科)509名を対象に調査紙を郵送し、313(61.5%)の回答を得た。対象者の卒後年数は0~9年1人、10~19年133人(43%)、20~29年123人(39%)、30年以上56人(18%)であった。勤務形態は、大学病院48人(15%)、小児病院13人(4%)、一般病院113人(36%)、専門施設22人(7%)、診療所117人(37%)であった。回答者が管理中の喘息患者数は、200人

以上が33%、100人以上が57%であった。

2. 急性増悪時の使用状況とその考え方

急性増悪時の経口ステロイド薬使用は48%、注射薬使用は89%であった。経口薬使用の70%が急性増悪時の使用に関連していたが、発作持続の改善、社会的適応としての使用目的もあった。注射薬の使用目的は、他の治療薬の効果が不十分な場合、過去に重篤な発作がありリスクが予想される場合、中・大発作が長引いている場合などが重視されていた。

3. 各経口薬の使用割合と1日投与量

経口薬の使用割合は、ベタメタゾン(41%)、プレドニゾロン(34%)、デキサメタゾン(25%)の順であった。1日投与量は、プレドニゾロンで1mg/kg、ベタメタゾン、デキサメタゾンで0.1mg/kgが最も一般的であった。

4. 各注射薬の使用割合と1回使用量

コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム(35%)、プレドニゾロン(33%)、ヒドロコルチゾン(15%)の順に使用されており1回使用量は、それぞれ5~10mg/kg、1mg/kg、5~10mg/kgであったが、大量投与も認められた。

5. ステロイド薬治療とイソプロテレノール持続吸入療法との関係

ステロイド注射薬の効果が乏しい場合に、イソプロテレンール持続吸入を行うとの回答が61%、同時に使用との回答が28%、持続吸入の効果を見てからの回答が11%であった。小児病院や専門施設では、同時使用やイソプロテレンール吸入が先行する率が高く、診療所や一般病院においてはステロイドが先行する率が高かった。

6. 長期管理における吸入ステロイド薬の使用

吸入ステロイド薬は主として長期管理に使用され、乳児期からの使用26%、幼児期からの使用44%、使用しない30%であった。勤務形態別の検討では、乳児期からの使用は小児病院(54%)と大学病院(45%)に多く、

診療所(17%)と一般病院(23%)に少ない傾向があった。使用しないという回答は、専門施設、小児病院ではなかったが、診療所で40%、一般病院で36%認められた。また、卒後30年以上の経験者に使用せずとの回答が顕著であった。

7.副作用のチェック

どの施設形態でも、一般的に施行されている副作用チェックは、身長フォローアップ(28%)と血中コルチゾール測定(23%)であった。副作用チェックは行わないと率は、全体では28%に認められ、一般病院、診療所で率が高かった。

D. 考察

従来の小児喘息治療・管理ガイドラインにおいては、臨床症状の把握や、検査・治療における協力が得にくいという点について、特別な配慮を要する乳児または幼児に関する明確な記載が不足している。この年齢の患者に関する発作程度把握の問題点としては、①呼吸困難は努力性呼吸として、他管的に判断②肺機能測定が困難なために客観的評価が出来ない③乳児では、しばしば気道感染合併があり、発作程度の把握に影響する等が考えられる。また、療養上の問題点としては、①気道合併物の喀出が困難、②乳児では通常量の β_2 刺激薬に対する反応が悪い③使用できる薬物の剤型に制限がある等である。この様な年齢の特犠牲により、吸入等の救急治療にも協力が得にくく、発作による入院率が高くなり、ステロイド薬が必要となる頻度も低くないが、入院管理になるため、経口薬よりも注射薬による投与の率が高くなる。

1)ステロイド薬について

経口ステロイド薬を使用すると回答した医師は48%で約半数であり、使用目的としては、70%が急性増悪時の使用であったが、発作投与型の改善のために使用するとの回答も24%に認められたが、いずれの場合もその使用期間は、短く2~4日間が88%で5日以上投与は5%であった。投与期間が短いのは乳幼児のステロイド薬投与による副作用を考慮した結果と推測される。急性増悪時の経口ステロイド薬の投与については、1993年の小児喘息に関するガイドラインの中では、年齢のいかんにかかわらず注射薬に先行して用いる記載がない。しかし、ガイドライン以前からの経験として、重篤でない発作の治療として、実際には経口ステロイド薬投与がなされており、また、乳幼児では内服のし易さからシロップ状の剤型が好んで用いられている。したがって、1993年のわが国のガイドライン以後、ステロイド薬全身投与に経口薬に関する指針は示され

ていないので、投与薬の種類、投与期間等は、経験と注射薬の記載を参考にする程度にとどまっているのが実態である。

2)ステロイド注射薬について

急性増悪時のステロイド薬は、主として、注射によって投与される。しかし、わが国のガイドラインの中では、5歳未満の乳幼児を対象とした記載はなく、年長児を含めた投与として、ヒドロコルチゾン5~7mg/gまたはプレドニゾロン1~2mg/kgを5~8時間毎に静注するという記載があり、幼児期においてもそれに準じていると考えられる。この投与量は、呼吸不全を想定した極めて状態の悪い場合には必要と考えるが、通常の大発作でこの投与量が必要であるのか、十分な検討を要する。この辺りの問題は、EPR-2においても明確さを欠いているのが現状である。

小児科領域では、呼吸不全への進展が考えられる重症発作に対して、イソプロテレノール持続吸入療法が提唱されている。この療法をステロイド使用の前に行うことによって、ステロイド薬使用を回避することも出来るため、小児病院や専門施設においては、ステロイド薬に先行して使用する率が高いが、診療所や一般病院では、道具立てやモニタリングの関係からステロイド薬治療が先行することは理解できる。

3)吸入ステロイド薬について

今回の調査において、24%の医師が急性増悪時に吸入ステロイド薬を用いると回答しているが、わが国のガイドラインの中では、これに該当した記載は見当たらない。吸入ステロイド薬は発作投与型の長期管理に急として用いられるわが国で使用されている吸入ステロイド薬は、ベクロメタゾンが主体で、定量噴霧式吸入器で行われるため、5歳未満の年齢では、効果的吸入法が問題になる。補助器具を用いることは当然であるが、それとしても、その有効性に関する臨床的評価はあるものの科学的根拠は乏しい。これらの問題点と年齢を考慮した副作用の懸念から、認定医においても乳児期からの使用は26%、幼児からの使用は44%にとどまっている。長期管理に適した使用法と安全性の確認を早急に行う必要がある。諸外国では、ブデソニド吸入液をジェットネブライザーで使用できるので、乳幼児には用い易い。効果的であるという報告があり検討が望まれるが、わが国では承認されていない。

4)副作用について

ステロイド薬の長期全身投与による副作用はよく知られており、ことに乳幼児においては成長発育の視点からなるべく避けたい投与方法である。一般に短期間の投与では問題ないとされており、今回の回答でも2~4

日間の投与がほとんどであった。吸入ステロイド薬については、ベクロメタゾンが主体となるが、100 μ g \times 4回/日では cortisol stimulation test は正常であったとの報告があるが、osteocalcin が6ヶ月後に有意に高くなったとの報告もあり、骨への影響等慎重に検討する必要がある。

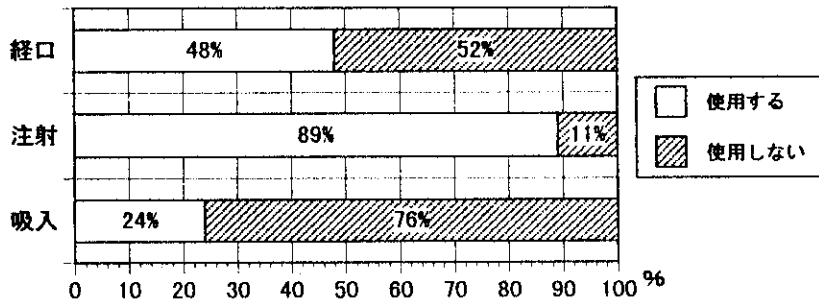
5)発作程度の客観的把握

急性増悪時治療計画にしても、発作持続型に対する長期投与設定をするにしても、発作程度の判断が基本となる。ことに急性増悪時のステロイド薬使用は、他の治療効果が不十分な場合に行われるため、発作程度の客観的把握が大切である。今回の調査において臨床的観察項目としては陥没呼吸(89%)、チアノーゼ(78%)、多呼吸(59%)が頻用されていた。客観的指標としては、経済的、数量的に把握できるSpO2が便利であり、86%に用いられていた。

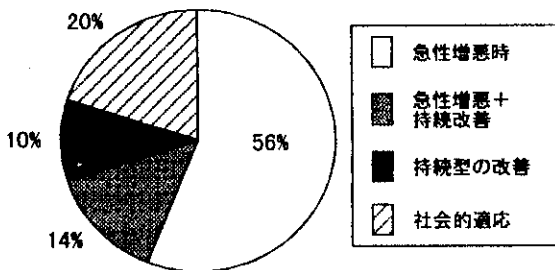
E. 結論

1993年以降我が国においても、喘息治療ガイドライン、喘息予防・管理ガイドライン等提示され、小児喘息の治療指針として普及してきたが、5歳未満の乳幼児期の喘息についての計画・治療・管理に関する記述がほとんどなされていない。この年齢においては、検査・治療に対し協力が得にくく、また制約も多いため、実証が伴いにくいという特殊性がある。本研究のテーマであるステロイド薬に関しては、副作用の懸念もあり、その使用量、使用の仕方が、年長児と同じ考え方で良いのかも検討を要するところである。乳幼児喘息に適した発作程度、重症度ならびに経過観察に必要な客観的指標を確立し、投与量・投与期間の設定など、副作用を考慮した安定且つ効果的な投与設計を確立する必要がある。

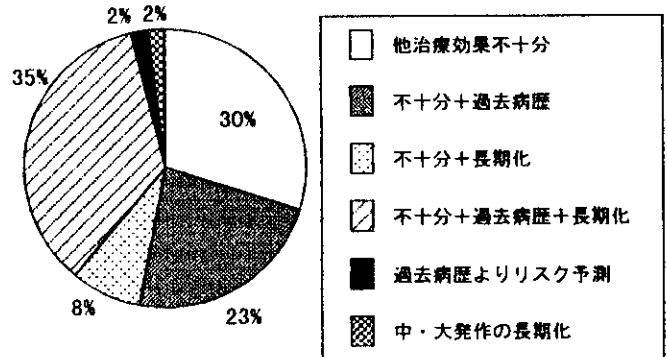
急性増悪治療としてのステロイド薬使用状況



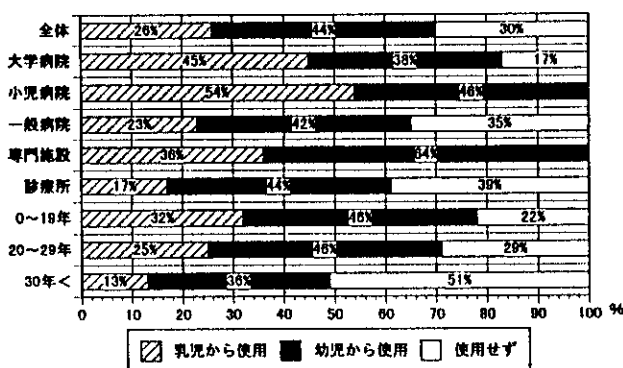
経口ステロイド薬使用の考え方



ステロイド注射薬使用の考え方



長期管理における吸入ステロイド薬の使用 (施設形態別、卒後年数別)



ステロイド治療による副作用チェックの仕方 (施設形態別)

