

- ⑫職業の自由な選択が障害される⁷⁾。
- ⑬慢性期のPEFの低下が重症度に比例して低下することが認められるようになる時期である。
- ⑭喘息の治癒を望み、症状をコントロールする治療に不満である²⁵⁾。

死亡率が高い理由

思春期～青年期に死亡が多発する理由としては、次のことが考えられる⁸⁾。

- ①服薬率の低下：治療の主導権の患者本人への移動があり、親の監督から外れる。治療が発作時の対症的治療になりやすい⁹⁾。
- ②受診回数の低下：学業や仕事の質、量の増加で日中の受診ができにくい。このことは救急受診を増すリスクファクターとなる¹⁰⁾。
- ③病態の質的変化の認識不足：成人喘息化への認識と指導が十分になされない。ステロイド薬の吸入による成長発達障害の危惧をしなくてよい年齢になったにもかかわらず、治療の強化が足りない¹¹⁾。気道攣縮も強くなる¹²⁾。
- ④小児病棟／外来にも内科病棟／外来にも不適合：思春期・青年期病棟／外来が存在しにくい。小児科医と内科医の治療管理方法の違いがあり、移行がスムーズにいかない。
- ⑤実質的な単身所帯化：生活が乱れやすい。補助者、助言者の不在による受診の遅れを来しやすい。社会・経済的にも不安定である^{13, 14)}。
- ⑥心理・経済・社会的要因の増加：これらの要因が急激に増す年齢層で、個人での対応にも限界がある。

死亡を防ぐには、古くから、97の論文をまとめたBenatar¹⁵⁾の指摘したように、医師と患者の教育、医療機関への適切な受診、家庭治療が無効な際の対処を指導することが重要であることは認識されていたが、近年、心理・経済・社会的要因も重視されている^{16, 17)}。心理的・精神的要因が死亡に関与したと思われるケースレポートが多く出されているが統計学的に検討するのが困難な分野である^{18, 19, 20)}。これらの要因は前記項目①のコンプライアンスにも影響する^{21, 22)}。

以上のことは、最近問題になっている都市中心部居住の非白人で社会経済的に低い層に多発する喘息死やnear fatal asthmaの諸要因と(麻薬や喫煙などの要素を除けば)近似している^{23, 24)}。しかし思春期、青年期の喘息に対する免疫・アレルギー・神経・内分泌・精神・社会的要因にわたる系統だった研究・知見は極めて少ない^{25, 26)}。

結論

思春期・青年期喘息の治療・管理では次のことが重要である。

1. 受診が不規則になりやすい。
2. 服薬コンプライアンスが悪い。

3. β_2 刺激薬の過度依存になりやすい。
4. 内科への移行の時期が難しい。
5. 吸入ステロイド薬を使用していない患者は使用の可否を再検討する。
6. 治療方針，使用薬剤等を本人と十分に話し合い，医師・患者関係を組み直すことが必要である。

| 文献 | 対象 1) 例数 2) 年齢 3) 対象 | 試験デザイン 1) 方法 2) 観察期間(導入+試験) 3) その他(効果判定など) | 結果・考案・副作用 | 評価 |
|--|---|--|--|----------|
| Huら 1997 ²⁾ | 1) 2041 2) 20～22歳 3) ロサンゼルスとサンジェゴに住む1986年の学校をベースとした禁煙研究に参加した者 | 1) 郵送質問紙法 | 気管支喘息の家族歴が本人の喘息に強い相関がある。小児期の両親の多量喫煙や家の真菌発生も有意に関係がある。 | IV B |
| European Community Respiratory Health Survey (ECRHS)-Italy 1998 ³⁾ | 1) 875 2) 20～44歳 3) ECRHSが無作為抽出した20～40歳の成人男女 | 1) スクリーニング質問表を郵送し回答のあったものの20%に検査承諾を頼んだ。 3) メサコリンによる気道過敏性試験、FEV _{1.0} 、FEV _{1.0} %、アレルギー皮膚テスト、総IgE、特異IgE、気道症状をチェック | 検査項目のそれぞれがメサコリンによる気道過敏性に影響を与えている | III A |
| O' Hollarenら 1991 ⁴⁾ | 1) 11 2) 11～25歳 3) 呼吸停止を起こしたことがある11例のアテルナリア感受性喘息患者(うち2例は死亡) | 1) メイヨークリニックに記録された症例のレトロスペクティブ研究、対照は99例の呼吸停止を起こしていない喘息患者 2) 1980～1989年にメイヨークリニックに記録された患者 | 北部ミッドウエストで夏～初秋に呼吸停止が生じ、うち10人がアテルナリアの皮膚テスト陽性で、検査した9名とも特異的IgEも高く、対照に比べオッズは200倍高かった。小児～青年期喘息にはアテルナリアの曝露は呼吸停止の危険因子である | III B |
| 日本小児アレルギー学会喘息死委員会 1998 ⁹⁾ | 1) 137 2) 0～28歳 3) 日本小児アレルギー学会員よりの喘息死亡例報告 | 1) 学会員からの死亡例報告を受け、第2次調査 2) 1990～1997 | 病院内死亡が78例(58%)であり、13歳以上では他の年齢層に比べて、来院途中の5例や救急車内死亡の6例が多かった。死亡に関与した要因の主なものは、適切な受診の遅れが69.3%、予期せぬ急激な悪化が67.9%であった。適切な受診時期の遅れの原因として、家族の判断の誤りが48.9%、患者の判断の誤りが47.4%、定量噴霧式吸入器(MDI)によるβ ₂ 刺激薬の過度依存が29.2%と多かった | V |

| | | | | |
|--------------------------------|--|---|---|----------|
| Beverら 1999 ¹¹⁾ | 1) 42 2) 23.6±3.4歳 3) 小児期に吸入ステロイド薬を投与された青年期喘息 | 1) 小児期に吸入ステロイド薬を投与された42年を非投与群の対照43例と成長後の身長を比較した 3) 臨床症状, 肺機能, アレルギー検査を施行 | 吸入ステロイド薬頓用群は軽度の発育抑制がありうるが喘息重症度にも関係があるかもしれない | IV B |
| Langら 1994 ¹⁶⁾ | 1) 258 2) 全年齢 3) 1969年から1991年間のフィラデルフィアでの喘息死症例 | 1) 喘息死亡数と大気汚染物質, 人種, 性, 社会経済的因子の相関をみた 2) 1969~1991年 | 喘息死亡率は上昇しているが大気汚染との関係はない。貧困者, 少数民族, 特に黒人に死亡率が高いので, 都市部に集中し対策を講ずるべきである | III A |
| 灰田ら 1995 ¹⁹⁾ | 1) 87 2) ? 3) 4医療施設に通院中の気管支喘息患者 | 1) 質問紙表による心理テストで対照とした健常者16例 3) 心理テストはTPI, CAI, YG, CMI, MAS, SDS | 心理(学的)検査の結果, 多くの重症気管支喘息患者では予後に対する悲観的な気持ち, 治療に対する意欲の減退に加え, コンプライアンスに影響しうる不安定外交型の性格特性, 疾病逃避傾向を有する症例が多いことが判明した。気管支喘息の重症化, 難治化, ステロイド依存性, 喘息死の背景因子になっている可能性もあり, 今後十分な対応を工夫していく必要がある | IV C |
| 豊島 1997 ²⁰⁾ | 1) 13 2) 10~20歳 4) 筆者の病院の小児科経験した喘息死 | 1) 病歴, YGテスト 2) 1976~1993年 | 喘息死・ニアデス患者に, YG性格検査でのB, Dタイプが多く, 重症化, 難治化にはC, Eタイプが関係することと逆説的である。経済格差の(特に医療的には)小さいわが国でも, 地域急病救急医療体制の充実度が喘息死と逆比例する(大阪の調査)。喘息死・ニアデスの予防には, ヒトが心理的, 社会的, 倫理的な存在であることを重視して, 全人的医療を日常的に実践できる医療環境の実現が必要である | V C |
| Bosleyら 1995 ²¹⁾ | 1) 102 2) 18~70歳 3) ロンドン南東部の4開業医と1病院の外来喘息患者 | 1) 心理テスト(HADS, IIP), インタビュー結果と β_2 刺激薬と吸入ステロイド薬のコンプライアンスの比較 3) 実吸入数はターボヘラーコンピューターで自動記録した | 72例が試験を終了したが37例がコンプライアンスが悪く, このグループは有意に抑うつが高く, 不安の平均値も有意ではないが高かった。コンプライアンスの悪い患者は心理社会的因子が関係していると考えられた | IV B |

| | | | | |
|--------------------------------|--|--|--|----------|
| Millerら 1992 ²²⁾ | 1) 26 2) 平均28.2歳 3) 発作で入院した 87例中の致命的 発作例 (PFA) | 1) 1987～1990年の間に喘 息発作で入院した患者 の背景因子をPFA26例 とその他の61例で比較 | PFA患者はステロイド薬内服回数 が多く、入院までの発作期間が短 く、入院期間は長く、PEFは低く、 精神病と低コンプライアンスが多 かった。ステロイドを安易にかつ大 量に使う患者はPFAの率が高い | III B |
|--------------------------------|--|--|--|----------|

■参考文献

- 1) 長野 準, 小林節雄, 宮本昭正・編: 思春期喘息, 第33回六甲カンファレンス, ライフサイエンス出版, 東京, 1993.
- 2) Hu FB, Persky V, Flay BR, et al: An epidemiological study of asthma prevalence and related factors among young adults, *J.Asthma*, 1997, 34:67-76. [評価 IV, B]
- 3) European Community Respiratory Health Survey (ECRHS)-Italy:Determinants of bronchial responsiveness in the European Community Respiratory Health Survey in Italy:evidence of an independent role of atopy, fatal serum IgE levels, and asthma symptoms, *Allergy*, 1998, 53:673-681. [評価 III, A]
- 4) O'Hollaren MT, Yunginger JN, Offord KP, et al: Exposure to an aeroallergen as a possible precipitating factor in respiratory arrest in young patients with asthma, *N. Eng. J. Med.*, 1991, 324:359-363. [評価 III, B]
- 5) Zhong NS, et al: Is asymptomatic bronchial hyperresponsiveness an indication of potential asthma? A2-year followup of young students with bronchial hyperresponsiveness., *Chest*, 1992, 102:1104-1109. [評価 IV, B]
- 6) 西間三馨: 重症気管支喘息死の予後と治療, *日小呼誌*, 1990, 1:10-26.
- 7) Haahtela T, Lindholm H, Bjorksten F, et al: Prevalence of asthma in Finish young men, *Brit. Med.J.*, 1990, 601:266-268.
- 8) 西間三馨: 思春期喘息へのアプローチ, *アレルギー*, 1989, 38: 1295-1301.
- 9) 日本アレルギー学会・喘息死委員会: 喘息死委員会レポート'97, *日小ア誌*, 1998, 12:349-357. [評価 V]
- 10) Lozan P, Connel FA, Koepsel TD: Use of health services by African-American children with asthma on Medicaid, *JAMA*, 1995, 274:469-473.
- 11) Van Bever HP, Desager KN, Lijssens N, et al: Does treatment of asthmatic children with inhaled corticosteroids affect their adult height?, *Pediatr.Pulmonol.*, 1999, 27:369-375. [評価 IV, B]
- 12) 松井猛彦, 木村壽子: 乳児の喘息死, 治療への提言, *アレルギーの臨床*, 1994, 420-424.
- 13) Weisberg SC, Olson DH, Sveum RJ, et al: Family system model of asthma in

- children:consortium national study, *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1995, 95:226A.
- 14) Strunk RC, Mrezek DA, Fuhrman GS, et al: Physiologic and psychologic characteristics associated with death due to asthma in childhood: a case control study, *JAMA*, 1985, 254:1193-1198.
 - 15) Benatar S: Fatal asthma, *N.Engl.J.Med.*, 1986, 314:423-429.
 - 16) Lang DM and Polansky M: Patterns of asthma mortality in Philadelphia from 1969 to 1991, *N. Engl. J. Med.*, 1994, 331:1542-1546. [評価 III, A]
 - 17) Lang DM: Trends in US asthma mortality: good news and bad news, *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 1997, 78:333-337.
 - 18) Miller BD: Depression and asthma: A potentially lethal mixture, *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1987, 80:481-486.
 - 19) 灰田美知子, 伊藤幸治, 牧野荘平, 宮本昭正: 気管支喘息患者の心理的プロフィール (I), 重症度別検討, *アレルギー*, 1995, 44:16-25. [評価 IV, C]
 - 20) 豊島協一郎: 喘息死・ニアデスの予防, *呼吸* 1997, 16:1493-1498. [評価 V, C]
 - 21) Bosley CM., Fosbury JA and Cochrane GM: The psychological factors associated with poor compliance with treatment in asthma, *Eur. Respir. J.*, 1995, 8:899-904. [評価 IV, B]
 - 22) Miller TP, Greenberger PA and Patterson R: The diagnosis of potentially fatal asthma in hospitalized adults: patient characteristics and increased severity of asthma, *Chest*, 1992, 102:515-518. [評価 III, B]
 - 23) Corn B, Hamrunga G, Ellis A, et al: Patterns of asthma death and near-death in an inner-city tertiary care teaching hospital, *J. Asthma*, 1995, 32:405-412.
 - 24) Sly RM: Mortality from asthma, *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1988, 82:705-717.
 - 25) Nagata S, Irie M and Mishima N: Stress and asthma, *Allergy International*, 1999, 48:231-238.
 - 26) 西間三馨: 青年期を中心とした心身症の病態の解明とその治療法に関する研究, 厚生省精神・神経疾患委託研究 平成10年度報告書, p.1-7, 平成11年.

6-4. 高齢者喘息

6-4-1 定義・疫学・病態と診断

1. 前文

高齢者喘息とは、60歳以上あるいは70歳以上の喘息患者、あるいは喘息発症が40歳以降あるいは60歳以降の患者とする等、報告も一定の定義に基づいたものはみられない。平成7年に実施された国病・国療共同研究「我が国の気管支喘息患者の実態調査」¹⁾では、国病・国療施設受診中の成人喘息患者群では60歳代の患者が24%と最も多く、60歳以上が39%を占めていた。この年齢層では一般人口比からみても喘息患者数は多く、平成元年の全国調査²⁾の結果（50歳代が最多24.4%、60歳以上33.3%）と比較しても高齢者喘息患者は増加している。一般に成人喘息は男女比がほぼ1:1あるいは女性がやや多いといわれるが、70歳以降は実数では女性患者数が多いが一般人口比で男性が激減しているため、一般人口に占める喘息患者比は男性の方が高い。

2. 推奨

高齢者喘息では、内因型喘息の頻度が高く、若年者と比べて非発作期の症状や肺機能の改善が完全でないことが多い。また慢性閉塞性肺疾患、心疾患以外にも合併症を伴いやすく、その治療薬にも十分留意しなければならない。

3. 科学的根拠

高齢者では、若年者と比べて非発作期の症状や肺機能の改善が完全でないことが多い。

60歳以上の喘息患者のアレルギー反応の面からみた特徴としては、1) 即時型皮内反応陰性例が多く、陽性例においても陽性抗原数は少ない、しかし皮内反応陽性例における血中IgE抗体陽性頻度、吸入誘発反応・眼反応陽性頻度、末梢白血球ヒスタミン遊離反応陽性頻度等は若年者と変わらない³⁾。またIgG1抗体高値例も認められる⁴⁾。2) ハウスダスト、ダニ、スギ等主要な抗原に対する即時型皮内反応陽性率は年齢とともに減少し、高齢者では著減する³⁾。3) カンジダに対する即時型皮内反応陽性率は年齢による変動は少なく、高齢者ではかえって増加する³⁾。4) 気道好酸球浸潤は高齢者でも明かで、高齢者の喘息の病態も好酸球優位の気道炎症と考えてもよい⁴⁾。等が知られている。

すなわち高齢者喘息患者では非アトピー型喘息の頻度が多いが、アトピー型喘息と診断される患者においては若年者と同様である。また60歳以降発症の高齢発症喘息群にも血清総IgE値が1000IU/mlを超え、アトピー型喘息に分類される患者が少なからず存在するが、アトピー素因と気道過敏性素因が同一遺伝子上にないことを示唆する事実として興味深い⁵⁾。

呼吸機能の面からの特徴としては、1) 非発作期にも症状や肺機能の改善が不完全のことが多

い。2) 加齢変化によって高齢者は、末梢気道が生理的に閉塞するが、特に高齢者喘息では、気道閉塞は末梢気道、なかでも細気管支閉塞型が多い。3) 1秒量の減少率が健常高齢者の35ml/年に対し、喘息患者では50ml/年と大きいとされる⁶⁾。4) 気道過敏性の亢進は、健常高齢者では見られないが、高齢者喘息患者では明かである^{7) 8)}。等が挙げられる。

また、高齢者では、食道への逆流の頻度が高くなり、逆流した胃内容物の気道への流入あるいは迷走神経反射による気道収縮の誘発が起きる可能性がある⁹⁾。高齢者喘息患者では、慢性閉塞性肺疾患、心疾患以外にも合併症を伴いやすく、関節炎に対する非ステロイド系消炎鎮痛薬、高血圧に対する β 遮断薬、緑内障への β 遮断薬点眼等で症状が増悪することがあるので、合併疾患の治療薬にも十分留意しなければならない¹⁰⁾。

4. 結論

高齢者喘息については確立した定義はない。これは、高齢者とは何歳以上を対象とするかについて、同一年齢における個人差があまりにも大きいために平均値的に論議できないこと、生理的加齢変化が基礎にあること、慢性閉塞性肺疾患や心疾患その他の慢性疾患の合併が多いことなどの諸因子の競合により喘息の症状や肺機能が修飾されて、診断にもしばしば難渋することがあることなどによると考えられる。症状は、高齢者でも反復性の呼吸困難発作、喘鳴、咳発作など一般の喘息と同様であるが、若年者と比べて非発作期の症状や肺機能の改善が完全でないことが多い。小児や若年成人喘息に比べて内因型、慢性通年性喘息が多いことが知られている。慢性閉塞性肺疾患、心疾患以外にも合併症を伴いやすく、合併疾患の治療薬にも十分留意しなければならない。

■参考文献

- 1) 国立病院治療共同研究・国立療養所中央研究 共同研究報告書「我が国の気管支喘息患者の実態調査—小児喘息及び成人喘息—」(国病治療共同研究班 [班長：秋山一男]・国療中央研究班 [班長：高橋清]) 平成10年5月 II-2-A
- 2) 秋山一男, 饗庭三代治ほか：我が国における成人気管支喘息の実態. 日胸疾会誌 29:984-991, 1991 II-2-
- 3) 秋山一男, 前田裕二ほか：アレルギー反応からみた高齢者気管支喘息の特徴. アレルギー 43:9-15, 1994 II-2-A
- 4) 谷崎勝朗, 高橋 清ほか：喘息—臨床分類とその気道細胞反応の特徴—. アレルギー 39:75-81, 1990 II-2-A
- 5) Atsuta, R., Akiyama, K., Shirasawa, T., Okumura, K., Fukuchi, Y., Ra, C.: Atopic asthma is dominant in elderly onset asthmatics: Possibility for an alteration of mast cell function by aging through Fc receptor expression. Int Arch allergy Immunol 120 (suppl 1) : 76-81, 1999 II-3-B

- 6) 日本胸部疾患学会編：慢性閉塞性疾患－気管支喘息の診断と治療指針. 日本胸部疾患学会 pp56-62, 1995 II-1-A
- 7) 福地義之助, 香山重則ほか：高年喘息患者の臨床像の特徴. 呼吸 1:242-247, 1980 II-2-A
- 8) 石田喜義, 福地義之助：気道過敏性と加齢変化. 日胸疾会誌 30:182-186, 1992 II-1-A
- 9) 福地義之助, 松瀬 健ほか：感染－びまん性嚥下性細気管支炎の臨床. 日胸疾会誌 27:571-577, 1989 II-2-A
- 10) National Heart, Lung and Blood Institute, NAEP Working Group Report: Considerations for Diagnosis and Managing Asthma in the Elderly. National Institute of Health pub. No, 96-3662, Bethesda, MD, 1996 III-B

6-4-2. 治療と管理

高齢者喘息の治療にあたり以下の点に留意する必要がある。(1)慢性閉塞性疾患の合併が多いため可逆性の存在を判断して、抗炎症薬(ステロイド薬等)と気管支拡張剤などの治療の有効性を確認する。(2)喘息治療薬は高齢者特有の合併症を増悪させるリスクが高く、また基礎疾患に対する薬剤の副作用の危険性も高い(β -遮断薬、非ステロイド系鎮痛薬等)ので注意深い観察を怠らず、治療計画を調整する必要がある。(3)薬剤のコンプライアンスや器具の使用法が適正かどうかを確認する。

以下、各抗喘息薬別に注意点を記す。

6-4-2-1. 副腎皮質ステロイド薬

前文

高齢者喘息においても抗炎症療法の重要性は議論の余地はない。高齢者喘息の特徴として合併症が多いことがあり、ステロイド薬の使用に関しては骨粗しょう症、高血圧症、耐糖能の低下、消化性潰瘍、免疫能の低下など考慮しなければならない合併症が多く存在する。全身性のステロイド薬は高齢者ではさらに興奮や錯乱などの精神症状が発現されることがある。吸入用の薬剤はこの点全身性の副作用が少なく第一選択薬とされるが、高用量では全身性の副作用が危惧される。特に閉経後の女性においては骨粗鬆症に対する注意は必要である。

推奨：高齢者においても吸入ステロイド薬を基本とする抗炎症療法が重要であるが、高用量の使用には注意を要する (A)。

科学的根拠

検討方法としてはNational Library of Medicine, Advanced Medline Search より喘息、高齢者、ステロイドにて検索した。登録されたすべての刊行物を対象に検索したところ、202編検索されたが、そのうち要旨を検討して有用と考えられた最近10年間の72編について検討した。

検討した成績はいずれも吸入ステロイド薬の有用性を強く示唆する結果^{1), 2)}であったが、高齢者に対象を限定した試験はなかった。なお抗炎症薬としてはクロモグリク酸ナトリウムとステロイド薬があるが、前者は成人においては小児喘息ほどの有効性を示さないとの報告がある³⁾。副作用に関してベクロメタゾンで1600 μ g、フルチカゾンでは800 μ g 以上では何らかの全身性の

作用が発現される可能性が報告されている⁴⁾。

(メタアナリシス)

| 論文コード (年代順) | 対象 | 試験デザイン | 結果 | 評価 |
|------------------------------------|--|---|---|------|
| Lipworth BJら 1999 ⁴⁾ | 1966年から1998年 までの吸入ステロ イドの全身性副作 用を検討した質的 に評価できる文献 | 副腎抑制では17文献から、 成長抑制では12文献から、 骨密度では10文献からそれ ぞれ尿中コーチゾール、成 長速度、骨密度をBDP、 fluticasone, budesonideで 検討 | BDP1.5mg, fluticasone 0.75mg では副腎皮質の抑制がみられる。 fluticasoneの全身性の作用がもっ とも強く、効力比でも検討を要す る。 | I -A |

(RCT)

| 論文コード (年代順) | 対象 | 試験デザイン | 結果 | 評価 |
|---------------------------------|--|---|---|-------|
| Gordon Dら 1999 ¹⁾ | 1) 例数; 399 2) 年齢; 12~83歳 3) 対象; 慢性喘息 | 1) BDP 336, 672 μ g, fluti- casone 176, 440 μ gの 効果比較(二重盲検・プ ラセボ対照試験), 2週観 察12週試験 | 1) fluticasone 176, 440 μ g使用 群のほうがBDP 336, 672 μ gよ り有意に肺機能, 症状とも優れ ていた。 2) 副作用は両群とも差を認めな かった | II -B |

結語

高齢者喘息治療の科学的根拠については検討が不十分であるが、吸入ステロイド薬の有用性については異論のないところである。

6-4-2-2. 抗アレルギー薬

前文

一般的に、成人の中等症から重症の喘息患者には抗ヒスタミン作用薬は効果が少ないとされているが、アレルギー性鼻炎などの合併例が多いため、実際には抗ヒスタミン作用薬が使用される頻度は高い。この場合、高齢者ではクリアランスが低下しているため常用量の連用でも過剰投与となることがあり、中枢神経抑制症状や口渴等の症状が出現し易いために血中濃度のモニターをすることが望ましい。また、近年多く使用されるようになったロイコトリエン拮抗薬については、高齢者のみでの検討は無いものの、青少年から壮年後期の症例において安全に使用できることが示されている。

推奨：高齢者喘息に対する抗アレルギー薬の適用基準は成人と同様であるが、安全性は確立されていないため副作用の発現に注意して使用することが望まれる。(B)

科学的根拠

喘息，高齢者，抗アレルギー薬で検索し，最近10年間の77編を検討したが，高齢者喘息に限定して抗アレルギー薬の効果や副作用を検討した論文はなかった。

非アトピー型の比率が高い高齢者喘息においては抗ヒスタミン薬の有効性は低く⁵⁾，使用に当たり副作用のモニターの重要性が報告されている⁶⁾。一方，中高年を含む成人症例においてロイコトリエン拮抗薬は有効な薬剤であり，副作用も軽微であることが報告されている^{7)・8)}。

(RCT)

| 論文コード (年代順) | 対象 | 試験デザイン | 結果 | 評価 |
|----------------------------------|------------------------|---|--|------|
| Nathanら 1998 ⁷⁾ | 454例，12-68歳， 軽症，中等症 | 経口薬zafirlukast朝夕2回 投与群(231)vsプラセボ朝 夕2回投与群(221)，(二 重盲検，プラセボ対照，多 施設)，13週 | 1) zafirlukast群では症状， β 刺激 薬吸入回数，PEFが全て改善し た。 2) zafirlukast群ではQOLの改善を 認めた 3) zafirlukast群はプラセボ群と比 較して明らかな副作用を認めな かった。 | II-B |
| Malmstromら 1999 ⁸⁾ | 895例，15-85歳， 軽症，中等症 | 1) montelukastター回内服 群vs BDP400 μ g/日とプ ラセボとの比較(二重盲 検，プラセボ対照，多施 設)，12週 | 1) BDP群の方がmontelukast 群 よりも症状，FEV _{1.0} の改善効果 に優れていた。 2) BDP群とmontelukast群ともに プラセボ群よりも改善した。 3) BDP群とmontelukast群ともに 明らかな副作用を認めなかった。 | II-B |

結語

成人喘息同様，ロイコトリエン拮抗薬等の効果が期待されるものの，高齢者では潜在的に内臓諸器官の機能低下を来していることから，副作用の発生頻度も高いことを考慮しておかなければならない。

6-4-2-3. テオフィリン薬

前文

テオフィリンは、高齢者喘息においても重要な長期管理のための治療薬のひとつである。しかし、そのクリアランスが低下しているため、血中濃度が上昇し副作用がでやすい。また代表的なものとして、マクロライド系の抗生物質やH₂ブロッカーなどとの併用で、テオフィリンのクリアランスは低下し血中濃度の上昇をきたして副作用が発現しやすくなるため、血中テオフィリン濃度のモニタリングなどにより注意深く使用する必要がある。喘息治療におけるテオフィリンの今後の役割として、肺機能の改善やQOLの向上をもたらすために他剤と併用して相乗効果を上げることが期待されている。

推奨：高齢者におけるテオフィリンの使用は、加齢や併用薬剤によるクリアランスへの影響が大きく副作用がでやすいため、血中濃度を測定して(5~10µg/mlを目標とする)不用意な増量などによる副作用の発現に注意する。なお、吸入ステロイド薬との併用効果が期待される(B)。

科学的根拠

喘息、高齢者、テオフィリンで検索した。最近11年間の19編を検索し、高齢者独自に解析をおこなった論文は極めてまれであった。

テオフィリンのクリアランスは高齢者で低下するため、血中濃度が上昇し副作用が出やすいたことが報告されている⁹⁾。高齢者においては、喫煙がテオフィリンの体内動態に影響すること¹⁰⁾も無視できない。治療に関するランダム化試験で、吸入ステロイドに対するテオフィリンの上乗せ効果が報告されており、吸入ステロイド薬との併用療法が新たなテオフィリンの役割として位置付けられるかもしれない^{11), 12)}。

(分析疫学的研究)

| 論文コード (年代順) | 対象 | 試験デザイン | 結果 | 評価 |
|--------------------------------|----------------------------|-------------|--|------|
| Jackconら 1989 ⁹⁾ | 53例、20-87才 健常人37、喘息患者22 | 健常群 vs喘息患者群 | 70才以上の群では、それ以下の群に比し有意にテオフィリンのクリアランスが低下している | IV-B |

結語

吸入ステロイド薬等との併用で長期管理のための相乗効果が得られるが、加齢等によるクリ

アランスの低下で副作用が発現し易いので投与量の設定には細心の注意をしなければならない。

6-4-2-4. β_2 刺激薬と抗コリン薬

前文

高齢者においても β_2 刺激薬が気管支拡張薬の第1選択薬として用いられる。しかしその効果と副作用は、老化による薬物代謝と標的臓器の変化によって影響されることから、十分な副作用のモニタリングが必要である。長期作動性あるいは徐放性の β_2 刺激薬が開発されたため、高齢者における喘息の長期管理がより容易になった

推奨：高齢者における吸入 β_2 刺激薬の気管支拡張作用は若年者に比べて劣り、かつ心・循環器系の副作用（狭心症，高血圧，不整脈等）も発現しやすい点を考慮して使用する必要がある。吸入薬のコンプライアンスが悪い患者には経口薬が推奨される。慢性閉塞性肺疾患を合併する場合には吸入抗コリン薬を併用することが望まれるが，前立腺肥大のある患者では抗コリン薬で尿閉をきたし易いので注意を要する（B）。

科学的根拠

喘息，高齢者， β_2 刺激薬，抗コリン薬で検索し，最近10年間の219編の論文を対象にその要旨を検討したが，高齢者に限定した論文はほとんど見あたらず，成人喘息の一部として高齢者群が検討されていた。

高齢者喘息の気管支拡張作用薬としては， β_2 刺激薬が若年者ほど効果的ではないものの第1選択薬であるが，COPD合併例や β_2 刺激薬に低反応性の乏しい症例には抗コリン薬の吸入が相対的に有効性があるので，病態や気道反応性を考慮して両剤を併用することが効果的である^{13)・14)・15)}。

β_2 刺激薬は，経口薬より全身への副作用が軽微とされる定量噴霧式吸入薬（metered dose inhaler, MDI）を上手に吸入できない高齢者には，スパーサーの使用，あるいは同等の効果が得られるネブライザー吸入が有効とされている¹⁶⁾。

近年，長期作動性 β_2 刺激薬の吸入薬と経口薬の間には，慢性喘息発作に対する有用性（臨床効果と副作用）は有意差がないことも報告されており¹⁷⁾，コンプライアンスの良い経口薬は高齢者喘息の慢性発作管理における選択薬のひとつとなろう。

高齢者は若年者に比べて， β_2 刺激薬による全身性副作用，特に心・循環器系（狭心症や頻脈・不整脈など）が多くみられる。例えば陳旧性心筋梗塞患者に不整脈が，また虚血性心疾患患者に狭心症発作のリスクが高いことが報告されている¹⁸⁾。

(RCT)

| 論文コード (年代順) | 対象 | 試験デザイン | 結果 | 評価 |
|---|---|---|--|------|
| Ullah MIら 1981 ¹³⁾ | 29例, (外因性 11, 内因性 18) 外因性 35才, 内因 性 54才 軽症, 中等症 | salbutamol吸入群 vs ipratropium br吸入群 二重盲検法, 4週間 | 病型に係わらず40才未満では salbutamolが有効, ipratropium br. は効果が乏しい。 β -刺激薬に低反応の高齢者では ipratropium br.及び両薬剤の併用 が望まれる | II-B |
| Van Schayck CPら 1991 ¹⁴⁾ | 188例, 51.0±13.0才 軽症, 中等症喘息 慢性気管支炎 | Salbutamol単回吸入群 vs ipratropium br単回吸 入群 二重盲検法, 12カ月 | FEV1.0の改善率は, 喘息では salbutamol>ipratropium br. 慢性気管支炎では両剤に有意差 なし。 アレルギー要因(+),60才未満では salbutamol>ipratropium br. アレルギー要因(-),60才以上では salbutamol<ipratropium br. | II-B |

結語

気管支拡張薬としては吸入 β_2 刺激薬が最も効果的であるが、コンプライアンスの悪い場合は経口薬を用いる。また慢性閉塞性肺疾患を合併する場合には吸入抗コリン薬が有効である。なお高齢者であるが故に副作用の発現に注意しなければならない。今後は長期作動性・徐放性 β_2 刺激薬が長期管理薬としての役割を担う可能性がある。

■参考文献

6-4-2-1. 副腎皮質ステロイド薬

- 1) Gordon D, Raphael MD, Robert Q et al;

A comparison of multiple doses of fluticasone propionate and beclomethasone dipropionate in subjects with persistent asthma. J Allergy Clin Immunol 103; 796-803, 1999. (I-A)

- 2) Guideline for the diagnosis and management of asthma.NIH Publication 1997. No.97-4031. (I-A)

- 3) Svendsen UG, Frolund L, Madsen F, et al. A comparison of the effects of sodium cromoglycate and beclomethasone dipropionate on pulmonary function and bronchial hyperreactivity in subjects with asthma. J Allergy Clin Immunol 1987;80:68-74. (I-A)

- 4) Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systematic review and meta-analysis. Arch Intern Med 1999 10;159(9):941-955. (I-A)

6-4-2-2. 抗アレルギー薬

- 5) Gong H, Tashkin DP, Dauphinee B, et al. Effect of oral cetirizine, a selective H1 antagonists, on allergen-and exercise-induced bronchoconstriction in subjects with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:632-641. (I -A)
- 6) Simons FER, Simons KJ The pharmacology and use of H1-receptor-antagonist drugs. *N Engl J Med* 1994 ; 330: 1663-1670. (III-B)
- 7) Nathan RA, Bernstein JA, Bielory L, et al. Zafirlukast improves asthma symptoms and quality of life in patients with moderate reversible airflow obstruction. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 935-942. (I -A)
- 8) Malmstrom K, Rodriguez-Gomez G, Guerra J, et al. Oral montelukast, inhaled beclomethason, and placebo for chronic asthma. A randomized, controlled trial. Montelukast/Beclomethasone Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130: 487-495. (I -A)

6-4-2-3. テオフィリン薬

- 9) Jackson SH, Jonston A, Woollard R, et al: The relationship between theophylline clearance and age in adult life. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1989;36:29-34. (II -2-A)
- 10) Samaan S, Fox R: The effect of smoking on theophylline kinetics in healthy and asthmatic elderly males. *J. Clin. Pharmacol.* 1989;29: 448-450. (II -2-A)
- 11) Reed CE, Offord KP, Nelson HS, et al: Aerosol beclomethasone dipropionate spray compared with theophylline as primary treatment for chronic mild-to-moderate asthma. The American Academy of Allergy, Asthma and Immunology Beclomethasone Dipropionate-Theophylline Study Group. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1998; 101:14-23. (I -A)
- 12) Galant SP, Lawrence M, Meltzer EO, et al: Fluticasone propionate compared with theophylline for mild-to-moderate asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1996;77:112-118. (I -A)

6-4-2-4. β 2-刺激薬と抗コリン薬

- 13) Ullah MI, Newman GB, Saunders KB: Influence of age on response to ipratropium and salbutamol in asthma. *Thorax* 1981;36 : 523- 529. (I -B)
- 14) Van Schayck CP, Folgering H, Harbers H, et al: Effects of allergy and age on responses to salbutamol and ipratropium bromide in moderate asthma and chronic bronchitis. *Thorax*1991; 46: 355- 359. (I -B)
- 15) Stoodely RG, Aaron SD, Dales RE: the role of ipratropium in the emergency management of acute asthma exacerbation: a metaanalysis of randomized clinical trials. *Ann. Emerg. Med.* 1999;34 :8-18. (I -B)

- 16) Idris AH, Mc Dermott MF, Raucci JC , et al : Emergency department treatment of asthma :metered-dose inhaler plus holding chamber is equivalent in effectiveness to nebulizer. *Chest* 1993;103: 665-672. (I-B)
- 17) Martin RJ, Kraft M, Beaucher WN, et al : Comparative study of extended release albuterol sulfate and long-acting inhaled salmeterol xinafoate in the treatment of nocturnal asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 1999;83: 121-126. (I-A)
- 18) Lim R, Walshaw MJ, Saltissis S, et al: Cardiac arrhythmias during acute exacerbations of chronic airflow limitation : effect of fall in plasma potassium concentration induced by nebulised beta 2-agonist therapy. *Postgrad Med. J.* 1989;65 : 449-452. (II-2-D)

6-5. 喘息と妊娠息

前文

コントロールされていない喘息が妊婦とその胎児にもたらすリスクは喘息の治療に使われる薬物によるリスクよりもはるかに大きい。したがって、妊婦の喘息は使用薬剤に注意しつつ通常の喘息患者の場合と同様に適切に治療する必要がある。

推奨：

- ・一般に使用する薬剤はできるだけ少なくすることが望ましい。また、吸入薬が好ましい。
- ・喘息の増悪因子の回避またはコントロールを行うことにより薬剤の必要量を減らすことが大切である。
- ・喘息の急性増悪を予防し、あるいは早期に治療し、母体/胎児の酸素供給を損なう可能性を減らす。
- ・胎児の定期的な観察により胎児の評価を行う。
- ・妊娠中は薬の使用にあたって表1を参考にする。
- ・喘息の管理に用いられるステロイドとしては吸入ステロイドが第一選択薬である。経口ステロイドは必要最小量（隔日または1日1回）を投与する。
- ・4週間以内にステロイド全身投与を受けていた場合には分娩中から出産後24時間まで8時間ごとにヒドロコルチゾン100mgを投与する。

表1 全米喘息教育プログラムの喘息と妊娠に関するワーキンググループの薬剤についての勧告

- ・妊娠中に使用するのに好ましい薬剤
 - 抗炎症薬：クロモグリク酸ナトリウム、ベクロメタゾン、プレドニゾン
 - 気管支拡張薬：吸入 β_2 刺激薬、テオフィリン
 - 抗ヒスタミン薬：クロルフェニラミン、トリペレナミン
 - 充血除去薬：プソイドエフェドリン、オキシメタゾリン
 - 鎮咳薬：グアイフェネシン、デキストロメトルファン
 - 抗生物質：アモキシシリン
- ・妊娠中に一般に避けるべき薬剤
 - α -受容体刺激薬(プソイドエフェドリン以外)
 - エピネフリン(アナフィラキシー時は使用可)
 - ヨウ化物
 - スルフォナミド(妊娠後期)
 - テトラサイクリン
 - キノロン

科学的根拠

Medlineにて1988年から1999年の期間の喘息と妊娠に関する文献を検索して得られた290論文のうち20論文を査読した。

喘息の状態は妊娠により大きく影響を受ける。妊娠中に初めて喘息が発症することもあるが、妊娠によって喘息が悪化するという場合もある。妊娠の喘息に及ぼす影響についてのメタアナリシスによれば、喘息のある妊婦の約3分の1では喘息が悪化し、3分の1では変化がなく、3分の1では軽快する¹⁾。喘息は一般的に妊娠の24週から36週の間で最も悪く、37週から40週の間では軽快する²⁾。また、出産、分娩時には殆どの患者で喘息は落ち着いている。

喘息のある妊婦では非喘息の妊婦と比較して妊婦、胎児ともに好ましくない結果を招くリスクが高いとの報告があるが、最近の研究では、母親の喘息と早産、低出生体重、発育不全、先天性奇形、出生児の在院期間との間に相関がみられた。また、母親の喘息と子癇前症、胎盤早期剥離、帝王切開、母親の在院期間との間にも相関が認められた³⁾。とくに喘息をコントロールしていない場合、喘息の急性増悪時に母体のPaO₂が下がり、胎児が低酸素血症になる結果、母体と胎児にとって重大な合併症が生じる可能性があり、子癇前症、周産期死亡増大、子宮内発育遅滞、早産、低出生体重などのリスクが高まる⁴⁾。

しかし、専門医が喘息を管理していればこのようなリスクは認められないという報告がいくつかあり^{5)~7)}、喘息が適切にコントロールされていれば、喘息のある妊婦も、母体や胎児に対するリスクを増大させることなく正常な妊娠を維持できるので、妊婦の喘息は通常の喘息と同様に適切にコントロールする必要がある。

これまでに行われた研究により胎児にリスクを与えることが確認されている薬剤は極めて少ない。全米喘息教育プログラムの喘息と妊娠に関するワーキンググループは妊娠中に使用する喘息薬とアレルギー薬に関して勧告を行った(表1)⁴⁾。胎児に影響のあることが確認されている薬剤を避け、この勧告を参考に安全性が確認されている薬剤を選択し喘息をコントロールすれば、喘息治療薬投与による母体または胎児へのリスクよりも喘息がコントロールされていないことによるリスクの方がはるかに大きいと記載されている⁴⁾。更に、妊娠中の喘息をコントロールするための一般的原則として推奨の項で挙げた事項が記載されている⁴⁾。

妊娠中の喘息管理も通常の喘息管理と基本的には同様に行うことが推奨される⁴⁾。妊娠中の喘息管理は母体の肺機能と胎児の状態の客観的評価、喘息増悪の誘因の回避・コントロール、段階的薬物療法、患者教育の4つから構成される。また、患者、喘息専門医、産科医の三者のコミュニケーションをよくすることが重要である⁴⁾。

妊娠中に経口ステロイドの投与を受けると子癇前症、妊娠期糖尿病、早産、低出生体重の頻度が増加すると報告されているが^{6)・8)}、ステロイドの影響と重症喘息の影響を区別することは困難である。喘息の長期管理における経口ステロイドの使用法、急性増悪時、分娩時におけるステロイド注射剤の使用法については喘息治療ガイドラインに記載されている⁴⁾。

結論

これまでに行われた研究により胎児にリスクを与えることが確認されている薬剤は極めて少ない。全米喘息教育プログラムの喘息と妊娠に関するワーキンググループの妊娠中に使用する喘息薬とアレルギー薬に関する勧告(表1)が公表されたのは1993年であるので、それ以降に臨床的に用いられるようになった薬剤については当然触れられていないが、この勧告は現在でも有用である。胎児に影響のあることが確認されている薬剤を避け、この勧告を参考に安全性が確認されている薬剤を選択し喘息をコントロールすれば、喘息治療薬投与による母体または胎児へのリスクよりも喘息がコントロールされていないことによるリスクの方がはるかに大きい。

吸入ステロイドの中ではベクロメタゾンが妊婦での使用経験が最も多いので推奨できる。経口ステロイドとステロイド注射剤も必要に応じて使用すべきである。

妊娠中の喘息管理は母体の肺機能と胎児の状態の客観的評価、喘息増悪の誘因の回避・コントロール、段階的薬物療法、患者教育の4つから構成される。とくに重要な点は患者、喘息専門医、産科医の三者のコミュニケーションをよくすることである。

| 文献 | 対象 1) 例数 2) 年齢 3) 対象 | 試験デザイン 1) 方法 2) 観察期間(導入+試験) 3) その他(効果判定など) | 結果・考案・副作用 | 評価 |
|--|--|---|--|------|
| Demissieら 1998 ³⁾ | 1) 2289 3) 喘息の妊婦 | 1) コホート研究 New Jerseyで 1989～1992年に行われた分娩447,963例を対象とし、喘息妊婦と非喘息妊婦の2群で周産期の種々のパラメーターを比較した。 | 母親の喘息と早産、低出生体重、発育不全、先天性奇形、子癇前症、胎盤早期剥離、帝王切開などが相関した。 | II-2 |
| National Asthma Education Program Report ⁵⁾ | | | 妊娠中に使用する薬剤についての勧告。 喘息をコントロールしないことによるリスクは薬剤によるリスクより大きい。 | A |
| Schatsら 1995 ⁷⁾ | 1) 486 2) 28.1±0.2 3) 18歳以上の喘息の妊婦 | 1) コホート研究 喘息の妊婦(<28週)と非喘息妊婦を周産期の種々のパラメーターについて比較した。 | 喘息が積極的に治療されていれば母体、胎児のリスクはコントロールと変わらなかった。 | II-2 |
| Perlowら 1992 ⁸⁾ | 1) 81 2) 28±6(ステロイド依存性) 29±5(ステロイド非依存性) 3) 喘息の妊婦 | 1) 症例対照研究 ステロイド依存性、非依存性喘息妊婦、コントロールの3群を周産期の種々のパラメーターについて比較した。 | ステロイド依存性喘息の妊婦ではコントロールに比べて、糖尿病が、また、ステロイド非依存性喘息妊婦に比べて早産、低出生体重の頻度が高かった。 | II-2 |