

- exacerbation. Arch Pediatr Adolesc Med. 2001; 155 (12): 1329-34 (評価 II-C)
- 3) Craven D, Kerckmar CM, Myers TR, O'riordan MA, Golonka G, Moore S.: Ipratropium bromide plus nebulized albuterol for the treatment of hospitalized children with acute asthma. J Pediatr. 2001; 138 (1): 51-58 (評価 II-C)
  - 4) Coskun S, Yuksel H, Tikiz H, Danahaliloglu S.: Standard dose of inhaled albuterol significantly increases QT dispersion compared to low dose of albuterol plus ipratropium bromide therapy in moderate to severe acute asthma attacks in children. Pediatr Int. 2001; 43 (6): 631-6 (評価 II-B)
  - 5) Aaron SD.: The use of ipratropium bromide for the management of acute asthma exacerbation in adults and children: a systematic review. J Asthma. 2001; 38(7): 521-30 (評価 I-B)

#### 4-3-4 吸入ステロイド薬

##### 前文

吸入ステロイド薬は、直接気道に到達し局所で強力な炎症抑制効果を発揮し、全身への影響が少なく、優れた治療効果比を示す。小児の慢性喘息に対する予防的薬物治療として重要な役割を担っている。

わが国で、小児気管支喘息に適応症が得られている吸入ステロイド薬は医療用フロン（CFC）を用いたベクロメタゾンの定量噴霧式吸入と代替フロン（HFA）を用いたフルチカゾンの定量噴霧式吸入ならびにフルチカゾンの定量ドライパウダー吸入のみであるが、成人ですでに用いられているHFAを用いたベクロメタゾンの定量噴霧式吸入やブデソニドの定量ドライパウダー吸入の小児への適応拡大、あるいはネブライザー吸入可能なブデソニド吸入懸濁液の開発などが進められている。今回はベクロメタゾン以外の吸入ステロイド薬も含め前回の2001年の検討以後に発表された文献を加え科学的根拠に基づいた検討を行った。

**推奨：吸入ステロイド薬は小児の持続性喘息に対し、CFC-BDP換算400 $\mu$ g/日までを目途に必要最小量を適切な吸入方法で使用する。400 $\mu$ g/日を越えるときは他の薬剤も併用し、副作用発現をきたさないよう十分に注意する。**

##### 科学的根拠

吸入ステロイド薬は、小児慢性喘息の症状、肺機能、気道過敏性を改善し<sup>1)</sup>、患者ならびに保護者のQOLの改善<sup>2)</sup>とともに喘息死の減少<sup>3)</sup>に貢献する。喘息発症後早期に開始することで気道のリモデリングを予防し、非可逆的気道狭窄や症状の重症化、難治化を阻止できる可能性がある<sup>4-6)</sup>。しかし、小児喘息の自然寛解（natural outgrow）の率を上昇させることを示す証拠は得られていない。

各種吸入ステロイド薬の臨床的効果を比較した検討ではベクロメタゾンとブデソニドはほぼ同等<sup>7)</sup>であるのに対し、フルチカゾンはベクロメタゾンやブデソニドに比べ約2倍の力価を有することが示されている<sup>8)</sup>。ベクロメタゾンのHFA製剤は噴霧される粒子径が小さく吸入効率が改善したことによりCFC製剤に比し半量で同等の効果が得られる<sup>9)</sup>。

定量噴霧式吸入ステロイド薬の吸入に際しては、有効に吸入し、また、副作用を避けるため、吸入補助器具（スパーサー）を使用して、吸入後うがいをするのが望ましい。定量ドライパウダー式吸入ステロイド薬は十分な吸気流量が必要であり、5歳以上が適応と考えられている。また、このような剤型での吸入が困難な乳幼児ではネブライザー吸入可能な液剤の使用が考慮される。

Chochrane Reviewによると、軽症～中等症の喘息患者に対する吸入ステロイド薬による肺機能や症状の改善には用量依存性が乏しく低用量でほぼ十分な効果が得られる<sup>10-12)</sup>。ただし、重

症患者では低用量に比べ高用量の吸入ステロイド薬の有効性が勝っており<sup>13, 14)</sup>、経口ステロイド薬依存患者での経口ステロイド薬の減量・中止にも高用量の吸入ステロイド薬を用いる方が有利である<sup>11, 12)</sup>。しかし、投与量が多くなると副作用の出現する可能性も高くなる<sup>15)</sup>。乳幼児におけるフルチカゾン100  $\mu$ g/日と200  $\mu$ g/日の比較検討では中等症でも用量依存性が認められている<sup>16)</sup>。

吸入ステロイド薬の投与量は年齢により調整されるのが一般的で、小児では成人に比し低用量で用いられているが、肺内到達量の検討からは年齢に関係なく小児でも成人と同じ量を吸入する必要があることが示されている<sup>17)</sup>。

吸入ステロイド薬の投与方法として、少量から開始し至適量まで漸増するステップアップ法と十分量で開始し至適量まで漸減するステップダウン法がある。一般にはステップダウン法が望ましいと考えられているが、慢性喘息児を対象とした検討で必ずしもステップダウン法が優れているとはいえないことを示すデータがあり<sup>18)</sup>、用量依存的な有効性の有無とともに今後の検討が必要である。

中等量以上の吸入ステロイド薬でコントロールが不十分な場合、成人では長時間作用性 $\beta_2$ 刺激薬やロイコトリエン受容体拮抗薬、テオフィリンなどの併用が有用と考えられているが、小児では必ずしも十分な効果が得られているわけではなく<sup>19)</sup> 今後の検討が必要である。

吸入ステロイド薬の減量、中止に関する検討は少ない。中等症～重症の喘息児にブデソニド600  $\mu$ g/日を28～36か月間の長期間投与しても中止すると気道過敏性は再び亢進し、2/3の患者は再発した<sup>20)</sup>。吸入ステロイド薬中止後の再発を予測する指標として末梢血中の好酸球数やeosinophil cationic protein (ECP), eosinophil peroxidase (EPO) が有用との報告がある<sup>21)</sup>。また、再発を防ぐために吸入ステロイド薬を減量・中止するときは、クロモグリク酸の吸入などを考慮してもよい<sup>22)</sup>。

吸入ステロイド薬による副作用としては、吸入に伴う局所的なものと、気道系や消化管からの吸収に伴う全身的なものがある。局所的なものとして咽頭刺激感や咳嗽、嘔声、口腔内カンジダ症が見られることがある<sup>23)</sup>。成長期にある小児の気道局所への影響や気道系の発達に対する影響についての報告はない。全身的な影響として間脳・下垂体・副腎皮質系や身長発育、骨代謝などに対する影響が問題となるが、ベクロメタゾン (CFC) 換算量で400  $\mu$ g/日以下の使用量では抑制が見られないとする報告が多い<sup>1)</sup>。間脳・下垂体・副腎皮質系に対しては用量依存的に抑制が見られる<sup>15)</sup>。吸入ステロイド薬の増量により効果に比し副作用発現の危険性が急速に高まり、フルチカゾンで特に著明である<sup>15, 24, 25)</sup>。近年、高用量の吸入ステロイド薬による急性副腎不全症状の発生が報告され注意が喚起されている<sup>26)</sup>。成長発育への影響については、開始後1年で1～2cm程度の抑制を生じる可能性が示唆されている<sup>5, 6, 27)</sup>。しかし、それ以後の影響は少なく、最終身長の検討では有意な抑制は認められていない<sup>28, 29)</sup>。成人で問題とされる骨代謝への影響や白内障の合併も小児ではほとんど問題ない<sup>15)</sup>。

吸入ステロイド薬では服薬コンプライアンスが低下する危険性が高く<sup>30)</sup>、使用にあたっては患者・家族への教育が重要で、急激な減量・中止による喘息悪化に注意する必要がある。

## 結論

吸入ステロイド薬は、抗炎症効果が強く、発作を予防し、気道過敏性を改善し、気道のリモデリングを抑制する。慢性持続型喘息の治療に欠かせない薬剤であるが、適切な吸入方法で至適維持量を投与し、コンプライアンスを維持する。副作用発現の危険性がある高用量を必要とする場合には他の長期管理薬の併用を考慮する。あくまでも対症療法であることを念頭に、環境調整など生活指導を十分行い、中止による再発に注意する。

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
Calpinら 1997 <sup>1)</sup>	1)24論文 2)0～16歳 3)Medlineの1966～1996年の吸入ステロイド薬に関する論文	1)メタ分析(英文ランダム・偽薬・二重盲検) 2)4～88週 3)症状改善、併用役、肺機能	1)相対症状改善率50% 2)相対 $\beta_2$ 刺激薬使用減少率37% 3)相対経口ステロイド薬使用減少率68% 4)絶対平均PEF増加38L/分、予測PEF絶対改善率11% 5)400 $\mu$ g/日を超えるとわずかな副作用の報告がある	I A
Murphyら 2003 <sup>2)</sup>	1)335名(BUD168, SCG167) 2)2～6歳の保護者 3)軽症～中等症持続	1)2)3) BUD500分2/分1またはSCG20mg4回のネブライザー吸入に無作為割付し、52週投与の前後で保護者にQOL、児の健康状態に関する質問紙法による調査	1)BUDで保護者のQOL改善が早期から有意に見られる 2)BUDで児の健康状態改善有意で、保護者の満足感、薬の使用感、コンプライアンスなどに好影響	II A
Pauwelsら 2003 <sup>6)</sup>	1)7,241名 2)5～66歳 3)発症後2年以内の吸入ステロイド薬治療歴のない軽症持続喘息	1)BUD400, 11歳以下200(32か国・ランダム・偽薬対照・平行・二重盲検) 2)3年 3)最初の重症喘息増悪	1)重症喘息増悪減少(危険率0.56, BUD5.5%vs対照3.3%) 2)気管支拡張薬吸入後FEV1に有意差 3)11歳以下身長1.34cm低い(最初1年で強い影響)	II A
Shapiroら 1998 <sup>13)</sup>	1)404名 2)6～18歳 3)中等症～重症	1)BUD(200, 400, 800 $\mu$ g/日)(ランダム・偽薬対照・平行・二重盲検・多施設) 2)12週 3)症状、肺機能、血漿コルチゾール	1)昼の発作量依存的に改善、夜間発作200=800 2)朝PEF量依存的に改善 3) $\beta_2$ 刺激薬の追加投与量依存的に減少 4)副作用、下垂体-副腎皮質機能に異常なし	II B

Veronaら 2003 <sup>14)</sup>	1)528名 2)4~11歳 3)中等症~重症	1)FP (DPI) 200, 400 (多施設・ランダム・平行) 2)54週 (2+52週) 3)有用性 (症状増悪, 肺機能, 症状) と副作用 (副反応, コルチゾール) を比較	1)症状増悪頻度は差なし (過去800 $\mu$ g/日以上吸入ステロイド薬使用歴がある群では差あり) 2)PEF有意改善 (400>200) 3)副反応なし, 夜間尿中コルチゾール前値と変化なし	II B
Bisgaardら 1999 <sup>16)</sup>	1)237名 2)12~47か月 3)中等症	1)FP (pMDI+babyhaler) 100, 200 (多施設・ランダム・偽薬対照・平行・二重盲検) 2)16週 (4+12週) 3)日記による症状比較	1)咳, 喘鳴, 夜間睡眠障害など偽薬より改善もFP100, 200で差なし 2)治療中症状増悪頻度は濃度依存 3)副作用偽薬と有意差なし	II B
Visserら 2001 <sup>18)</sup>	1)55名 2)6~10歳 3)慢性持続性喘息	1)一定量継続群 (FP200) とステップダウン群 (FP1,000, 500, 200と2か月ごと減量後6か月100で維持) (多施設・ランダム・平行) 2)14か月 (2+12) 3)気道過敏性, 肺機能, 呼気ガスNO, 症状, 副作用	1)気道過敏性は4か月目のみ有意差を認めたがその後差なし 2)1年後すべての指標で差を認めず 3)ステップダウン群の優位性を認めず	II B
Waalkensら 1993 <sup>20)</sup>	1)28名 (対照8名:減量中止20名) 2)11~18歳 3)中等症~重症	1)BUD600 $\mu$ g/日投与2か月以内に減量中止 (ランダム・偽薬対照・二重盲検) サルブタモール定期吸入併用 2)BUD (28~36か月) + 減量中止 (2か月以内) + 偽薬4か月	1)中止の8例が脱落 (7例悪化で脱落) 2)併用 $\beta_2$ 刺激薬使用頻度有意に増加, 経口ステロイド薬を要する悪化は中止群のみ5例 3)BUD中止でPEF, 気道過敏性有意に悪化	II A

## ■参考文献

- 1) Calpin C, Macarthur C, Stephens D, et al. Effectiveness of prophylactic inhaled steroids in childhood asthma: A systematic review of the literature. J Allergy Clin Immunol 1997; 100: 452-457 (評価 I-A)
- 2) Murphy KR, Fitzpatrick S, Cruz-Rivera M, et al. Effects of budesonide inhalation suspension compared with cromolyn sodium nebulizer solution on health status and caregiver quality of life in childhood asthma. Pediatrics 2003; 112: e212-e219 (評価 II-A)
- 3) Swissa S, Ernst P, Benayoun, et al. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of

- death from asthma. *N Engl J Med* 2000; 343: 332-336. (評価 IV-A)
- 4) Agertoft L, Pedersen S. Effects of long-term treatment with an inhaled corticosteroid on growth and pulmonary function in asthmatic children. *Respir Med* 1994; 88: 373-381 (評価 III-B)
  - 5) Childhood Asthma Management Program Research group. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med* 2000; 343: 1054-1063 (評価 II-B)
  - 6) Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomized, double-blind trial. *Lancet* 2003; 361: 1071-1076 (評価 II-A)
  - 7) Adams N, Bestall J, Jones PW. Inhaled beclomethasone versus budesonide for chronic asthma. In: *The Cochrane Library Issue I: 2002* (評価 I-A) .
  - 8) Adams N, Bestall J, Jones PW. Fluticasone versus beclomethasone or budesonide for chronic asthma. In: *The Cochrane Library Issue I: 2002* (評価 I-A)
  - 9) Szeffler SJ, Warner J, Staab D, et al. Switching from conventional to extrafine aerosol beclomethasone dipropionate therapy in children: A 6-months, open-label, randomized trial. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 45-50 (評価 II-B)
  - 10) Adams N, Bestall J, Jones PW. Inhaled beclomethasone at different doses for long-term asthma. In: *The Cochrane Library Issue 1: 2002*. (評価 I-A)
  - 11) Adams N, Bestall J, Jones PW. Inhaled budesonide at different doses for chronic asthma. In: *The Cochrane Library Issue 1: 2002*. (評価 I-A)
  - 12) Adams N, Bestall J, Jones PW. Inhaled fluticasone propionate at different doses for chronic asthma. In: *The chochrane Library Issue 1: 2002* (評価 I-A)
  - 13) Shapiro G, Bronsky EA, LaForce CF, et al. Dose-related efficacy of budesonide administered via a dry powder inhaler on the treatment of children with moderate to severe persistent asthma. *L Pediatr* 1998; 132: 976-982 (評価 II-B)
  - 14) Verona E, Petrov D, Cserhati E, et al. Fluticasone propionate in asthma: a long term dose comparison study. *Arch Dis Child* 2003; 88: 503-509 (評価 II-B)
  - 15) Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy. A systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999; 159: 941-955 (評価 I-A)
  - 16) Bisgaard H, Gillies J, Groenewald M, et al. The effect of inhaled fluticasone propionate in the treatment of young asthmatic children-A dose comparison study-. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 169: 126-131 (評価 II-B)
  - 17) Onhoj J, Thorsson L, Bisgaard H. Lung deposition of inhaled drugs increases with age. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1819-1822 (評価 II-A)
  - 18) Visser MJ, Postma DS, Arends LR, et al. One-year treatment with different dosing schedules

- of fluticasone propionate in childhood asthma. Effects on hyperresponsiveness, lung function, and height. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 2073-2077 (評価 II-B)
- 19) Bisgaard H. Long-acting  $\beta_2$ -agonists in management of childhood asthma: a critical review of the literature. *Pediatr Pulmonol* 2000; 29: 221-234 (評価 I-C)
  - 20) Waalkens HJ, van Essen-Zandvliet EE, Hughes MD, et al. Cessation of long-term treatment with inhaled corticosteroid (Budesonide) in children with asthma result in deterioration. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1252-1257 (評価 II-A)
  - 21) Lonnkvist K, Hellman C, Lundahl J, et al. Eosinophil markers in blood, serum, and urine for monitoring the clinical course in childhood asthma: Impact of budesonide treatment and withdrawal. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 812-817 (評価 II-B)
  - 22) Petersen W, Karol-Pedersen F, Fries B, et al. Sodium cromoglycate as a replacement for inhaled corticosteroids in mild-to-moderate childhood asthma. *Allergy* 1996; 51: 870-5 (評価 II-A)
  - 23) Toogood JH, Jennings B, Greenway RW, et al. Candidiasis and dysphonia complicating beclomethasone treatment of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1980; 65: 145-153 (評価 IV-B)
  - 24) Powell H, Gibson PG. Inhaled corticosteroid doses in asthma: an evidence-based approach. *MJA* 2003; 178: 223-225 (評価 I-A)
  - 25) Holt S, Suder A, Weatherall M, et al. Dose-response relation of inhaled fluticasone propionate in adolescents and adults with asthma: meta-analysis. *BMJ* 2001; 323: 1-7 (評価 I-A)
  - 26) Todd DRG, Acerini CL, Ross-Russell R, et al. Survey of adrenal crisis associated with inhaled corticosteroids in United Kingdom. *Arch Dis Child* 2002; 87: 457-461 (評価 IV-B)
  - 27) Shrek PJ, Berberman DA. The effect of inhaled steroids on the linear growth of children with asthma: Meta-analysis. *Pediatrics* 2000; 106(1).  
URL: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/106/1/e8> (評価 I-A)
  - 28) Agertoft L, Pedersen S. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. *N Engl J Med* 2000; 343: 1064-1069 (評価 IV-B)
  - 29) Silverstein MD, Yunginger JW, Reed CE, et al. Attained adult height after childhood asthma: effect of glucocorticosteroid therapy. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 466-474 (評価 IV-B)
  - 30) Jonasson G, Carlsen KH, Mowinckel P. Asthma drug adherence in a long term clinical trial. *Arch Dis Child* 2000; 83: 330-3 (評価 II-A)

#### 4-3-5 抗アレルギー薬

##### 前文

根拠となる文献検索法は4-3のはじめの項に述べたとおりである。本稿の作成にあたって、Advanced Pub Medを用い、項目毎に小児のランダム・対照試験の検索を行い、約50編以上の文献が得られない場合は、全年齢層に拡大、それでも十分な文献が得られない場合はMedlineで非ランダム・対照試験についても検索し、抄録（表題のみの場合は表題）を読み、小児の $\beta_2$ 刺激薬使用について全論文を読む必要があると思われた文献についてはこれを求め、評価し、採否を決定した。原則として、英文原著論文を対象とした。

現在、わが国の小児で適応が認められている吸入抗アレルギー薬はメディエーター遊離抑制薬のクロモリン、経口抗アレルギー薬は、メディエーター遊離抑制薬のトラニラスト、レピリナスト、ペミロラスト、メディエーター遊離抑制作用とヒスタミン $H_1$ 拮抗作用を併せ持つ、ケトチフェン、アゼラスチン、オキサトミド、メキタジン、ロイコトリエン受容体拮抗薬のプラソルカストおよびモンテルカスト（6歳以上）、Th2サイトカイン阻害薬のトシル酸スプラタストである。

欧米では、ロイコトリエン受容体拮抗薬のモンテルカスト（6歳未満）、ザフィルルカストも経口抗アレルギー薬として評価され、論文が増えつつある。

現在、わが国の小児喘息に使用されている抗アレルギー薬に関するランダム・対照試験の文献はPub Medでの検索では、クロモリン、ケトチフェンを除き限られたものになっており、多くは和文によらざるを得なかった。

##### ①経口抗アレルギー薬

**推奨：経口抗アレルギー薬の適応は、軽症および中等症が適応で、6～10週で効果が認められない場合は、他の抗アレルギー薬に変更するか、他の治療法に変更する。ロイコトリエン受容体拮抗薬の効果発現は1～2週である。**

##### 科学的根拠

喘息における抗アレルギー薬の効果は、喘息発作の抑制作用、気管支拡張薬の節減効果、肺機能、さらにアレルギー性気道炎症の指標でとらえることができる。

小児において肺機能検査が低年齢では実施が困難であり、アレルギー性気道炎症を直接とらえることにも困難があることから、発作の抑制作用、気管支拡張薬の節減効果から評価されることが多い。

小児で使用される経口抗アレルギー薬の多くは、わが国で開発された。これらの全般的な薬



効の評価は、全般改善度判定（試験薬投与後、臨床症状、併用薬の使用状況を対照観察期間と比較し、著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化）で、多くは判定された。これに喘息児あるいは保護者の印象が加味されて、最終全般改善度が、著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化、の5段階で多くは判定されている。

さらに、副作用の発現の有無から概括安全度が判定され、概括安全度と最終全般改善度から、最終的に、有用度が、極めて有用、有用、やや有用、有用性が見られない、好ましくない、の5段階で判定されることが多い。最終的な有用度の判定は、試験医師により、多因子から総合判定されることになる。

薬効は、発作点数・併用薬の変化、肺機能やこれから判定した全般改善度、最終全般改善度から判断できる。

小児で使用する経口抗アレルギー薬は、喘息の治験報告では成人より小児で有用性が約2倍程度高く評価されている<sup>1)</sup>。

メディエーター遊離抑制薬に分類されるトラニラスト<sup>2)</sup>、レピリナスト<sup>3)</sup>、ペミロラスト<sup>4)</sup>の二重盲検比較多施設試験は軽症～重症を対象に治験が行われ、トラニラスト以外はトラニラストを対照として行われている。発作抑制効果は、大発作については対照期間の発作回数が少なく抑制効果の判定は困難である<sup>3, 4)</sup>。小発作、中発作回数の減少効果と併用薬減少効果は気管支拡張薬内服回数<sup>3, 4)</sup>、吸入<sup>4)</sup>で2～4週以内に認められるが、肺機能は6週以内では有意な肺機能の改善は認められていない<sup>6)</sup>。副作用はトラニラストの出血性膀胱炎などである。

抗アレルギー薬でヒスタミンH<sub>1</sub>拮抗薬に分類されるケトチフェン、アゼラスチン、オキサトミド、メキタジンはメディエーター遊離抑制作用と同時に抗ヒスタミンH<sub>1</sub>作用を有する。小児喘息ではアトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎を合併していることが多い。ヒスタミンH<sub>1</sub>拮抗薬は、これらを合併している喘息の場合、これらの諸症状に対する早期の改善効果も、同時に期待される。

ケトチフェン<sup>5)</sup>、オキサトミド<sup>6)</sup>は偽薬を対照とした二重盲検比較多施設試験があり、メキタジンはオキサトミドを対照とした二重盲検比較多施設試験<sup>9)</sup>がある。アゼラスチンは小児を対象とした試験は非盲検非対照試験<sup>7)</sup>のみで二重盲検比較多施設試験は見あたらなかったが、成人において偽薬を対照とした二重盲検比較多施設試験<sup>8)</sup>で有効性が認められている。ケトチフェン以外は軽症・中等症患者を対象として行われている。

発作回数の減少は投与開始後2週<sup>9)</sup>～6週<sup>5)</sup>頃から認められるようになり、併用薬減少効果はβ<sub>2</sub>刺激薬服用回数<sup>5, 9)</sup>、テオフィリン薬<sup>5)</sup>で認められ、肺機能は6週<sup>5)</sup>～2, 3か月後<sup>6)</sup>から有意な改善が認められる。

副作用は、眠気の出現、オキサトミドの錐体外路症状、アゼラスチンの苦味などが主なものである。

ロイコトリエン受容体拮抗薬であるプラナルカストはオキサトミドより早期に薬効が得られ、

1~2週で肺機能改善<sup>10)</sup>が認められている。併用薬の減少効果は、4週間の投与では、 $\beta_2$ 刺激薬吸入・内服回数の減少は認められるが、テオフィリン薬の減少効果は認められていない<sup>10)</sup>。同じくロイコトリエン受容体拮抗薬であるモンテルカストでも、1~2週で起床時ピークフロー値の有意な改善などの薬効が認められている<sup>11)</sup>。さらに早期から薬効が認められるとの報告もある<sup>12, 13)</sup>。小児においてモンテルカスト5mg/日はベクロメタゾン100 $\mu$ g/日と同程度のFEV<sub>1.0</sub>の改善効果があるとの報告<sup>14)</sup>や、モンテルカストの抗炎症効果を示す報告<sup>15)</sup>や、ブデソニドとの併用効果の報告<sup>16)</sup>がある。

小児気管支喘息患者のExercise-induced bronchospasm (EIB) に対してプラナルカストは有効である<sup>17)</sup>。

Th2サイトカイン阻害薬であるトシル酸スプラタストはIL-4、IL-5の産生を抑制するとされており、薬効においてペミロラストとの同等性が報告されている<sup>18)</sup>。

国際喘息ガイドラインでは、ケトチフェンに関する報告の結果は一様でないが、小児やアトピー素因を持つ若年成人で最も有効性が高いとし、その他のメディエーター遊離抑制薬、ヒスタミンH<sub>1</sub>拮抗薬についてはさらに検討が必要で、ヒスタミンH<sub>1</sub>拮抗薬（テルフェナジンなど）は有効性が低く、喘息に対する長期維持量療法薬として勧められない<sup>19)</sup>としている。一方、成人ではあるが、アトピー型喘息にケトチフェンと偽薬を盲検法で投与、投与前後に気管支粘膜生検を行い、ケトチフェンは有意に症状、肺機能、気道過敏性を改善し、組織学的に気道アレルギー性炎症を抑制したと報告<sup>20)</sup>され、ケトチフェン長期投与によるアトピー性皮膚炎患児の喘息発症予防効果を二重盲検法により確認<sup>21)</sup>しており、アトピー型が大半を占める小児喘息では有効性が高いと推測される。

各薬剤の有効性は、論文を並べることによって単純に比較することはできない。試験対象や試験季節が同一でなく、小児喘息は季節性の変動が大きいいため、短期間の試験では、実施季節によって結果が異なってくることも推測される。

経口抗アレルギー薬の1剤が無効である場合、他剤の有効性について、これまでのところ、明確な結論は得られていない。

異なる薬効を有する抗アレルギー薬の併用効果について、結論は得られていない。

多くの抗アレルギー薬の効果発現は、小児ではまず発作回数の減少、次いで $\beta_2$ 刺激薬の投与回数の減少として観察される。プラナルカストやモンテルカスト以外では、肺機能の改善には6~10週<sup>5, 6, 8)</sup>以上必要と考えられ、わが国で行われた二重盲検比較試験の効果判定期間は短すぎる可能性があり、肺機能による効果判定は投与開始後2~3か月経った時点で行うのが適切と考えられる。

わが国ではモンテルカスト（6歳以上）は2001年8月31日から市販されているが、1歳以上6歳未満の小児に対しては現在治験中である。ザフィルルカストはわが国では未承認である。

## 結論

抗アレルギー薬の効果発現は、小児ではまず発作回数の減少、次いで $\beta_2$ 刺激薬の頓用回数の減少として観察される。肺機能による効果判定は投与開始後2~3か月経った時点で行う。ロイコトリエン受容体拮抗薬の効果は1~2週で発現する。

### ②吸入抗アレルギー薬

推奨：クロモリン（DSCG）は気道炎症の改善に有効で、早期導入が望ましく、中等症以上では少量の $\beta_2$ 刺激薬サルブタモール吸入薬を加えて定期的に吸入することにより、発作の抑制効果が期待できる。

## 科学的根拠

クロモリンの薬理効果は、主に、肥満細胞からのケミカルメディエーター遊離と気道アレルギー性炎症を抑制して、即時型および遅発型アレルギー反応を抑制、気道過敏性を改善すると考えられている。抗原特異的反応のみならず、冷氣や運動、亜硫酸ガス曝露による気管支収縮も抑制する。

クロモリンは、イーヘラー®（スピンヘラー改良型）を用いるカプセル剤、定量噴霧式吸入剤、吸入液の3つの剤型がある。

臨床的に小児喘息の中等症、重症でも有効<sup>22, 23)</sup>で、併用薬の減量効果、症状の改善、肺機能の改善が認められ<sup>23)</sup>、軽症、中等症の吸入ステロイド薬の減量・中止をテルブタリンMDIとの併用で<sup>24)</sup>可能とし、重症でケトチフェン、クロモリン各単剤で無効の場合、併用で有効性が高まる<sup>25)</sup>。小児喘息で、 $\beta_2$ 刺激薬吸入による対症療法では肺機能、気道過敏性は改善されず、軽症であっても抗炎症作用のあるクロモリンまたは吸入ステロイド薬<sup>26)</sup>あるいは経口抗アレルギー薬の併用が勧められる。

クロモリンの喘息治療への導入は、長期の観察結果から発症早期であるほど有効性が高く長期の経過後は有効性が低下する<sup>27)</sup>、とされる。

重症、難治性喘息にクロモリン吸入液に少量のサルブタモール吸入液を混じて定期的に吸入させることによって著効を呈したと報告<sup>28)</sup>され、わが国では喘息児に広く普及した療法となっている。その長期臨床効果について盲検・比較対照試験を欠くが、重症を対象にした4週間のクロモリン吸入液単独（D）、クロモリン+サルブタモール吸入液（DS）、サルブタモール吸入液単独（S）、1日2回投与による各4週の盲検・ランダム化交差比較試験<sup>29, 30)</sup>では、各群とも対照期間より有意に発作点数、治療点数、喘息点数は減少し、後半2週で発作点数以外、DS群が、D、S群より有意に低く、発作点数はDS、S群差がなく、D群より低かった。交差試験の結果は、washout期間が短く、参考として成績のみが記載されている。軽症、中等症の小児喘息に対するテルブタリン通常量吸入液とクロモリン吸入液の1日3回の吸入による各8週の盲検・交差比較試

験では、クロモリン、クロモリン+テルブタリンがテルブタリン単独よりPEF値、気道過敏性とも改善したが、クロモリンとテルブタリン同時に投与することによる相加効果は認められていない<sup>31)</sup>。

主な副作用は、吸入時の咳嗽、喘息発作誘発である。

## 結論

クロモリン吸入療法は小児喘息発症早期から行うことにより、発作の予防、気道過敏性の改善が期待される。重症、難治性喘息に対する長期のクロモリン吸入液+少量のサルブタモール吸入液定期吸入療法効果については、さらに科学的根拠となる検討が必要である。

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
塩田ら 1978 <sup>2)</sup>	1) 277名 2) 小児 3) 軽症～重症 軽症 27% 中等症 53% 重症 19%	1) トラニラスト5mg, 10mg/日 (二重盲検・偽薬対照・多施設) 2) 2+4週 3) 発作点数, その他臨床症状, 薬剤使用量	1) 全般改善度: 中等度改善以上 トラニラスト10mg 36% > 5mg 25%・偽薬18%, 軽度改善以上 トラニラスト10mg 62%・5mg 66% > 偽薬34% 有用率 (有用以上) トラニラスト > 偽薬 2) 低年齢ほど有効率高い 3) 5mg, 10mgで有意差なし 4) 中等症で有用度有意に高い 4) (気管支拡張薬+ステロイド薬) 治療点数の有意な減量効果なし	II B
馬場ら 1989 <sup>3)</sup>	1) 199名 2) 1～17歳 3) 軽症～重症 軽症 21% 中等症 65% 重症 14%	1) M群: レピリナスト (50～150mg, 1日2回) とT群: トラニラスト (20～80mg, 1日3回) (二重盲検・比較・多施設) 2) 2+6週 3) 発作点数, 臨床症状, 肺機能	1) 最終全般改善度 (改善以上) M (70.8%) > T (54.4%) p < 0.05 2) 両剤: 小・中発作回数有意に減少 3) 肺機能6週: 群内前後で有意差なし 4) 治療点数: 気管支拡張薬内服のみ群内, 有意な減少 3) 層別最終改善度 (重症度別) 中等症: M > T (p < 0.05), 軽症・重症: MT間有意差なし	II B

馬場ら 1989 <sup>4)</sup>	1)220名 2)1歳 ≤ (体重 10kg ≤) 3)軽症~重症 軽症 25% 中等症 62% 重症 13%	1)T:トラニラスト4.1~ 6.0mg/kg/日, P:ペミ ロラスト0.3~0.6mg/kg/ 日 (二重盲検・比較・ 多施設) 2)2+6週 3)発作点数, 臨床症状	1)最終全般改善度 (改善以上) P (61.1%) > T (47.0%) p= 0.0234 (U-test) 2)両群, 気管支拡張薬内服, 吸 入回数有意に減少. 群間比 較:有意差なし	II B
Rackhamら 1989 <sup>5)</sup>	1)138名 2)5~17歳 3)軽症~重症 軽症 37% 中等症・重症 63%	1)ケトチフェン1mg 2回/ 日 (二重盲検・偽薬対 照・多施設) 2)4週+6か月 3)発作点数, PEF, 救急 室受診 併用薬 (テオフィリン, β <sub>2</sub> 刺激薬) 減量・中止	1)テオフィリン減量, 中止:ケ トチフェン>偽薬 2)肺機能改善率:ケトチフェ ン>偽薬, 改善開始時期ケト チフェン, 偽薬より早期 3)ケトチフェン6週からPEF (夜), 10週からPEF (朝) 有意に改善 4)医師, 患者の有用度評価 ケ トチフェン>偽薬 5)救急受診回数, 上気道感染 受診回数ケトチフェン<偽薬	II A
Chiuら 1997 <sup>6)</sup>	1)64名 2)5~16歳 3)軽症~中等症	1)オキサトミド1~2mg/ kg/日 (二重盲検・偽薬 対照・3施設) 2)1+16週 3)発作点数, 肺機能, 血 清ECP, IgE, IgG <sub>4</sub>	1)オキサトミド群で有意に発作 点数減少, 血清ECP低下 2)発作点数有意な減少6週と10週 以降から, 肺機能改善2~3か 月後から 3)IgE, IgG <sub>4</sub> は変動せず	II B
馬場ら 1988 <sup>7)</sup>	1)111名 2)3~15歳 3)軽症~重症 軽症 9% 中等症 74% 重症 17%	1)アゼラスチン6歳未満 1mg 2回/日, 6歳以上 2mg 2回/日 (非盲検・ 非対照・多施設 至適 用量検討) 2)2+6週 3)発作点数, 医師判定, 患者印象	1)I群 (0.049~0.110mg/kg) II群 (0.110~0.170mg/kg) III群 (0.170~0.240mg/kg) では, II 群が大発作, 中発作の改善が よい 2)全般改善率 (改善以上) 4週 50.0~55.8%, 6週50.0~ 57.4%	III C
三河ら 1993 <sup>9)</sup>	1)192名 2)<15歳 (体重 8kg ≤ 42 ≥ kg) 3)軽症~中等症 軽症 34.9% 中等症 65.1% 重症 (1名)	1)M:メキタジン0.20~ 0.31mg/kg/日, O:オキ サトミド0.83~1.38mg /kg/日 (二重盲検・比 較・多施設) 2)2+6週 3)発作点数, 臨床症状	1)最終全般改善度 (中等度改善 以上) M (76.1%) > O (55.6%) p=0.0034 (χ <sup>2</sup> 二乗), p=0. 083 (Wilcoxon 2標本) 2)両群, 気管支拡張薬服用回数 有意に減少. 群間:比較有意 差なし	II B
三河ら 1997 <sup>10)</sup>	1)202名 2)<16歳 (体重 12kg ≤ < 45kg) 3)軽症~中等症	1)P:ブランルカスト 7mg/kg/日, オキサトミ ド1mg/kg/日 (二重盲 検・偽薬対照・多施設) 2)2+4週	1)最終全般改善度 (中等度改善 以上) P (71.4%) > O (37.2%) p=0.0001 (U-test) 2)O群よりP群早期に改善 3)PEF:P群は有意に上昇	II B

	軽症 19.3% 中等症 79.7% 重症(2名) 1.0%	3)発作点数、臨床症状、肺機能	4)併用薬減量効果：P群が群内で $\beta_2$ 刺激薬吸入、内服有意に減少させた(群間有意差なし)	
古庄ら 2001 <sup>11)</sup>	1)39名 2)6~14歳 3)軽症~中等症	1)モンテルカストチュアブル錠5mgを1日1回就寝前(多施設オープン試験) 2)2+4週 3)臨床症状・発作点数・肺機能	1)全般改善度、中等度改善以上：62.5% 2)起床時PEF値：観察期と比較し18.0L/min増加し、有意な改善(p=0.0089)	III C
Knorrら 1998 <sup>12)</sup>	1)336例 2)6~14歳 3)FEV <sub>1.0</sub> ：50~85%、 $\beta_2$ 刺激薬吸入後FEV <sub>1.0</sub> が15%以上改善	1)モンテルカスト5mg、プラセボ錠(多施設無作為二重盲検法) 2)2+8週 3)FEV <sub>1.0</sub> 、 $\beta_2$ 刺激薬使用、喘息増悪日数、QOL、血中好酸球数	1)FEV <sub>1.0</sub> 変化率：モンテルカスト：1.85→2.01L(vsプラセボ、p<0.001)、効果は投与1日目から発現、プラセボ：1.85→1.93L 2) $\beta_2$ 刺激薬使用：モンテルカストが有意に減少(p=0.01) 3)喘息増悪日数：モンテルカストが有意に減少(p=0.049) 4)QOL：モンテルカストが有意に改善(p=0.04) 5)血中好酸球数：モンテルカストが有意に減少(p=0.02) 6)PEF変化量：モンテルカストが有意に改善(p=0.03) 7)安全性：プラセボと同程度 8)まとめ：モンテルカストは喘息に有効である	II A
Knorrら 2001 <sup>13)</sup>	1)689例 2)2~5歳 3) $\beta_2$ 刺激薬を頓用	1)モンテルカスト4mg、プラセボ錠(多施設無作為二重盲検法) 2)2+12週 3)喘息症状、QOL、血中好酸球数等	1)喘息症状：モンテルカストが有意に日中、夜間症状を改善(vsプラセボ、p<0.05)、効果は投与1日目から発現 2)QOL：差なし 3)血中好酸球数：モンテルカストが有意に減少(p=0.034) 4)経口ステロイド薬の使用を有意に減少(p=0.008) 5)安全性：プラセボと同程度 6)まとめ：モンテルカストは喘息に有効である	II A
Williamsら 2001 <sup>14)</sup>	1)245例 2)6~14歳(本論文には成人の成績も記載あり)	1)小児にはモンテルカスト5mgと、ベクロメタゾン100 $\mu$ g/日の比較試験(オープン長期試験)	1)モンテルカストはベクロメタゾンと同程度のFEV <sub>1.0</sub> 改善効果 2)まとめ：長期試験でモンテルカストはブデソニドと同程度	III B

	3) FEV <sub>1.0</sub> : 51-85%, β <sub>2</sub> 刺激薬吸入後 FEV <sub>1.0</sub> が15%以上改善	2) 8週+オープン延長試験 112週 3) FEV <sub>1.0</sub>	の改善効果	
Stelmachら 2002 <sup>15)</sup>	1) 39例 2) 6~18歳 3) 軽~中等症のア トピー型喘息患 者	1) モンテルカスト5mg (6 ~14歳), 10mg (15歳 以上), プラセボ錠 (無 作為二重盲検法) 2) 6週 3) 主要: 可溶性IL-2受容 体, IL-4, 可溶性ICAM- 1, 血中好酸球数, ECP 副次的: 症状 (重症度ス コア), FEV <sub>1.0</sub> , 気道過 敏性 (ヒスタミン)	1) 主要評価項目: プラセボと比 較し有意にIL-4, 可溶性ICAM- 1, 血中好酸球数, ECPを低 下。 投与前後の比較でも有意に改善 した 可溶性IL-2受容体 (611 → 483pg/mL), IL-4 (0.123 → 0.102pg/mL) 可溶性ICAM-1 (280 → 244ng/mL), 血中好酸球数 (349 → 310/mm <sup>3</sup> ), ECP (74 → 59 μg/mL) 2) 副次的評価項目: プラセボと比較し有意に喘息 症状 (p<0.001), FEV <sub>1.0</sub> (p= 0.002) を改善。 投与前後の比較でもFEV <sub>1.0</sub> と気 道過敏性が有意に改善した。 3) まとめ: モンテルカストは抗 炎症効果を示す	II B
Simonsら 2001 <sup>16)</sup>	1) 279例 2) 5~15歳 (10.4±2.2歳) 3) FEV <sub>1.0</sub> : 77.7± 10.6%, β <sub>2</sub> 吸入 後FEV <sub>1.0</sub> が18.1 %改善, ブデソ ニド200 μg×2/ 日吸入患者	1) ブデソニド投与 (200 μg/日) 患者へのモン テルカスト5mg・プラ セボ錠併用効果検討 (多施設無作為二重盲検 クロスオーバー) 2) 4+4+4週 3) FEV <sub>1.0</sub> , PEF, β <sub>2</sub> 刺激 薬使用, 血中好酸球数	1) FEV <sub>1.0</sub> 変化率: モンテルカス ト: +6.0% (vs プラセボ, p=0.01), プラセボ: +4.1% 2) PEF変化量: 朝/モンテルカス ト: +9.7L (vs プラセボ, p= 0.023), 夜/モンテルカス ト: +10.7L (p=0.012) 3) β <sub>2</sub> 刺激薬使用: モンテルカス ト: -1.36パフ/日 (p=0.013), プラセボ: -1.03パフ/日 4) 血中好酸球数: モンテルカス ト: -15% (p<0.001), プラ セボ: +7% 5) 安全性: プラセボと同程度 6) まとめ: モンテルカストの併 用は喘息に有効である	II A

西間ら 2003 <sup>17)</sup>	1) 17名 2) 7~14歳 3) 運動負荷後のFEV <sub>1.0</sub> が20%以上低下する	1) プランルカストを運動負荷前に2回投与(多施設二重盲検交叉比較試験) 3) 肺機能値	1) プランルカストはインアクティブプラセボと比較して運動負荷による肺機能の低下を有意に抑制した	II B
馬場ら 2003 <sup>18)</sup>	1) 190名 2) 3~14歳 3) 軽症~中等症	1) I群: トシル酸プラタスト(2.85mg/kg/回を1日2回を中心に), P群: ペミロラスト(0.2mg/kg/回を1日2回を中心に)(二重盲検・比較・多施設) 2) 2週+4週 3) 臨床症状	1) 全般改善度 I群: 56.3%, P群: 53.2%で同等性が検証された 2) 副作用 I群: 4.2%, P群: 2.2%	II B

### クロモリン

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
MacLeanら 1973 <sup>22)</sup>	1) 56名 2) 5~20歳 3) 重症(24例ステロイド薬投与中, 12例長期入院中)	1) 二重盲検・偽薬対照・交差・単施設 2) 2週+4週(試験)+1週(休薬)+4週(試験) 3) 臨床症状, 治療, 肺機能	1) 臨床症状: 偽薬<DSCG 2) DSCG: 気管支拡張薬・キサンチン製剤減量効果 3) DSCG: FEV <sub>1.0</sub> 有意に改善	II B
Konigら 1996 <sup>27)</sup>	1) 175名 3) 平均6.5歳(試験開始時年齢) 3) 軽症 48% 中等症 33% 重症 19%	1) 回顧的研究 2) 6か月以上当該施設で治療 初診後2年以上経過 3) 臨床症状, 肺機能	1) DSCG< $\beta_2$ 刺激薬頓用(症状, 入院) 吸入ステロイド薬< $\beta_2$ 刺激薬頓用(救急受診, 入院) 2) 肺機能: DSCG, 吸入ステロイド薬で改善 DSCG導入が遅いと臨床経過, 肺機能改善が悪いが, 吸入ステロイド薬ではこのようなことはない	IV B
古庄ら 1991 <sup>29)</sup> Furushoら 2002 <sup>30)</sup>	1) 232名 2) 小児(8.7±3.5歳) 3) 中等症~重症	1) 非盲検・ランダム・交差・多施設 2) 4週観察+4週+4週 A-1: サルブタモール(salb)→DSCG+salb A-2: DSCG+salb→	1) 全般改善度 salb+DSCG>DSCG(試験期間1) 2) 発作点数(試験期間1の後半2週) DSCG>salb+DSCG 3) 治療点数, 喘息点数(発作点	II C



		salb B-1 : DSCG + salb → DSCG B-2 : DSCG → DSCG + salb 3) 臨床症状, 治療点数	数 + 治療点数) salb > DSCD + salb DSCG > DSCD + salb	
Shapiroら 1988 <sup>31)</sup>	1) 27名 2) 6~12歳 3) 軽症~中等症	1) 盲検・ランダム・交差 i) DSCG液+テルブタ リン (tel) 吸入 (偽薬) ii) tel+DSCG (偽薬) iii) tel+DSCG 2) 8+8週 3) 臨床症状, 治療, 肺機能	1) 咳嗽 : DSCG < tel 2) PEF (朝) : DSCG + tel > tel 3) PEF (夕) : DSCG + tel, DSCG > tel 4) 気道過敏性 DSCG + tel, DSCG < tel 5) 薬剤頓用回数 : 有意差なし	II C

## ■参考文献

### 経口抗アレルギー薬

- 1) 岩崎栄作. アレルギー疾患治療の現状, 抗アレルギー薬の位置づけ. 小児科臨床 1991; 27: 1115-1122 (評価 I-A)
- 2) 塩田浩政, 中山喜弘, 村野順三, ほか. N-5' の小児気管支喘息に対する薬効検定, 多施設二重盲検法による. 小児科臨床 1978; 31: 2514-2526 (評価 II-B)
- 3) 馬場 実, 三河春樹, 松本脩三, ほか. 小児気管支喘息に対する抗アレルギー薬レピリナスト (MY-5116) 細粒の臨床評価, トラニラストを対照とした多施設二重盲検比較試験. 小児科臨床 1989; 42: 405-433 (評価 II-B)
- 4) 馬場 実, 三河春樹. 経口抗アレルギー薬TBXドライシロップの小児気管支喘息に対する臨床的研究—トラニラストを対照とした多施設二重盲検比較試験. 小児科臨床 1991; 44: 1071-1093 (評価 II-B)
- 5) Rackham A, Brown CA, Chandra RK, et al. A Canadian multicenter study with Zaditen (ketotifen) in the treatment of bronchial asthma in children aged 5 to 17 years. J Allergy Clin Immunol 1989; 84: 286-96 (評価 II-A)
- 6) Chiu CP, Huang JL, Lin TY, et al. Double-blind placebo-controlled study of oxatomide in the treatment of childhood asthma. Acta paed Sin 1997; 38: 14-20 (評価 II-B)
- 7) 馬場 実, 飯倉洋治, 前田和一, ほか. 小児気管支喘息に対するアゼプチンR (塩化アゼラスチン) の臨床評価, 至適用量の検討. 小児科臨床 1988; 41: 1395-1410 (評価 III-C)
- 8) Azelastine-Asthma Study Group. An evaluation of the efficacy and safety of azelastine in patients with chronic asthma. J Allergy Clin Immunol 1996; 97: 1218-24 (評価 II-B)
- 9) 三河春樹, 馬場 実. 小児気管支喘息に対する抗アレルギー薬メキタジンシロップの臨床

- 的検討，オキサトミドを対照とした電話登録法による比較試験。小児科臨床 1993; 43: 967-982 (評価 II-B)
- 10) 三河春樹, 馬場 実, 中島光好. 小児気管支喘息に対するロイコトリエン受容体拮抗剤プラナルカスト ドライシロップの臨床評価, オキサトミド ドライシロップを対照とした二重盲検試験. 臨床医薬 1997; 13: 423-456 (評価 II-B)
  - 11) 古庄巻史, 西間三馨, 古川漸 他. システイニルロイコトリエン受容体1拮抗薬; MK-476チユアブル錠の小児気管支喘息に対する有効性・安全性の検討—多施設共同オープン試験—. 臨床医薬 17(4): 609-621, 2001 (評価 III-C)
  - 12) Knorr B, Matz J, Bernstein JA, et al. Montelukast for Chronic Asthma in 6- to 14-Year-Old Children: A Randomized, Double-blind Trial. JAMA 1998; 279 (15): 1181-6 (評価 II-A)
  - 13) Knorr B, Franchi LM, Bisgaard H, et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years. Pediatrics 2001; 108 (3): 754-5 (e48) (評価 II-A)
  - 14) Williams B, Noonan G, Reiss TF, et al. Long-term asthma control with oral montelukast and inhaled beclomethasone for adults and children 6 years and older. Clin. Exp. Allergy 2001; 31 (6): 845-54 (評価 III-B)
  - 15) Stelmach I, Jerzynska J, Kuna P. A randomized, double-blind trial of the effect of treatment with montelukast on bronchial hyperresponsiveness and serum eosinophilic cationic protein (ECP), soluble interleukin 2 receptor (sIL-2R), IL-4, and soluble intercellular adhesion molecule 1 (sICAM-1) in children with asthma. J. Allergy Clin. Immunol. 2002; 109 (2): 257-63 (評価 II-B)
  - 16) Simons FE, Villa JR, Lee BW, et al. Montelukast added to budesonide in children with persistent asthma: A randomized, double-blind, crossover study. J. Pediatr. 2001; 138 (5): 694-8 (評価 II-A)
  - 17) 西間三馨, 古庄巻史, 森川昭廣, 他: ロイコトリエン受容体拮抗薬(プラナルカスト)の Exercise-Induced Bronchospasm (EIB) に対する抑制効果の多施設二重盲検交叉比較試験による検討. 日小ア誌 2003; 17(2): 210-216 (評価 II-B)
  - 18) 馬場 實, 三河春樹, 赤坂 徹, 他. 小児気管支喘息に対するトシル酸スプラタストドライシロップ(IPD-DS)の臨床評価—ペミロラストカリウムドライシロップを対照とした二重盲検比較試験. 新薬と臨床 J. New Rem. & Clin. 2003; 52(4): 41(477)-67(503) (評価 II-B)
  - 19) ational Institute of Health, National Heart, Lung and Blood Institute. Global strategy for asthma management and prevention NHLBI/WHO workshop report. National Institute of Health, National Heart, Lung and Blood Institute, Publication 95-3659, 1995; 1-178 (評価 VI-B)

- 20) Hoshino M, Nakamura Y, Shin Z, Fukushima Y. Effects of ketotifen on symptoms and on bronchial mucosa in patients with atopic asthma. *Allergy* 1997; 52: 814-20 (評価 IV-B)
- 21) 飯倉洋治, 馬場 実, 三河春樹, 西間三馨, ほか. 小児気管支喘息発症予防に関する研究—ketotifen二重盲検群間比較法による検討. *アレルギー* 1991; 40(2): 132-40 (評価 II-A)

#### クロモリン

- 22) MacLean WL, Lozano JL, Hannaway P, et al. Cromolyn treatment of asthmatic children. *Am J Dis Child* 1973; 125: 332-337 (評価 II-B)
- 23) Eigen H, Reid JJ, Dahl R, et al. Evaluation of the addition of cromolyn sodium to bronchodilator maintenance therapy in the long-term management of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 80: 612-21 (評価 II-A)
- 24) Petersen W, Karup-Pedersen F, Friis B, et al. Sodium cromoglycate as a replacement for inhaled corticosteroids in mild-to-moderate childhood asthma. *Allergy* 1996; 51: 870-5 (評価 II-A)
- 25) Osvath P, Endre L. Comparison of Zaditen-Intal and combined prophylaxis in asthmatic children. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1983; 11: 24-7 (評価 II-B)
- 26) Kraemer R, Modelska K, Aebischer CC, et al. Comparison of different inhalation schedules to control childhood asthma. *Agents Actions Suppl* 1993; 40: 211-21 (評価 II-B)
- 27) Konig P, Shaffer J. The effect of therapy on long-term outcome of childhood asthma: A possible preview of the international guidelines. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 1103-1111 (評価 IV-B)
- 28) 西川 清: 重症, 難治性喘息群に対するDisodium Cromoglycate (DSCG) +Salbutamol吸入液のregular useの効果について. *日小ア誌* 1988; 2: 60-68 (評価 III-B)
- 29) 古庄巻史, 西川 清, 佐々木聖, ほか. 重症・難治性喘息児におけるDSCG+Salbutamol吸入液の定期吸入療法—多施設によるControlled Study. *小児科臨床* 1991; 44: 2127-2145 (評価 II-C)
- 30) Furusho K, Nishikawa K, Sasaki S, Akasaka T, Arita M, Edwards A. The combination of nebulized sodium cromoglycate and salbutamol in the treatment of moderate-to-severe asthma in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2002; 13 (3): 209-16. (評価 II-C)
- 31) Shapiro GG, Furukawa CT, Pierson WE, et al. Double-blind evaluation of nebulized cromolyn, terbutaline, and the combination for childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81: 449-54 (評価 II-C)

## 4-4 乳幼児喘息の管理と治療

### 前文

乳幼児の喘息において、その重要性をあらわす理由としては、i) 小児喘息の発症年齢は約60%が2歳までに発症すること、ii) さらに6歳までに80～90%が発症すること、iii) 乳幼児は、この時期、免疫学的に食物アレルギーや吸入アレルギーの感作を受ける時期であること、iv) 呼吸器系は、解剖学的に、気管支や細気管支の構造が脆弱で、気管支平滑筋の発達も未熟なため、末梢気道のコンダクタンスが著しく小さく、また、気管支粘液腺の単位面積当たりの数が多く、分泌物の産生が多いことなどが挙げられる。問題点として、呼吸機能では、年長児や成人と比較して、末梢気道の抵抗が大きく、換気障害を起こしやすく、容易に気道狭窄や肺虚脱を起こすという特徴がある。また、乳児では、薬物代謝機構が未熟で、中枢神経系も成熟段階にあるためテオフィリンでは痙攣を来しやすく、薬物投与には細心の注意を要する。

なお、この時期は喘鳴性疾患が多く、そのため喘息の診断が困難であることが、早期診断やアーリーインターベンションを遅らせている可能性がある。以上の様な特徴や問題点を十分に理解し、乳幼児喘息の管理と治療に当たることが重要である。

欧米では、乳幼児喘息の管理と治療に、吸入ステロイド薬であるベクロメタゾン、ブデソニドやフルチカゾンが、MDI（定量噴霧）や液剤をネブライザーにて用いられ、その有用性が論じられている。しかし、わが国では、これら薬剤や剤形が認可されていないものもあり、さらに吸入ステロイド自体の、乳幼児の安全性に関して結論が出ていないとの理由から、年長児と同様に、乳児でも少なくとも中等症以上が対象となりうる。

本章では、乳幼児喘息について、まず発症因子や病態からみた発症予防ならびに管理と、薬物による治療に焦点をあてて、多くの文献を参考にその適切な方法を論じた。

### 1) 乳幼児喘息の発症予防

**推奨：**乳幼児喘息の発症危険因子として、母親の妊娠中ならびに育児中の喫煙、生後1歳未満での下気道感染、特にRSウイルス感染による細気管支炎は、喘息発症危険因子として重要である。そのため、受動喫煙の回避と感染予防に注意が必要である。

生後1か月までの完全母乳栄養や乳児期におけるアレルギーからの回避は、アレルギー疾患発症の予防に有用である。なお、疫学的データから乳幼児期の感染が発症予防に働くという、所謂衛生仮説が注目されている。

### 科学的証拠

乳児喘息の発症に関連して、親の喫煙と、喘息あるいは気道過敏性の亢進との関連について