

- 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 (評価 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 (評価 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 (評価 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 (評価 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 (評価 II-2-A)
  - 10) National Heart, Lung and Blood Institute, NAEPP Working Group Report: Considerations for Diagnosis and Managing Asthma in the Elderly. National Institute of Health pub. No, 96-3662, Bethesda, MD, 1996 (評価 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（ステロイド薬など）と気管支拡張薬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（ $\beta$ 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。(4) またガイドラインに基づいた管理の有用性は高齢者にもあてはまるが、高齢者では管理計画へのコンプライアンスがよくないことが報告され留意が必要である。

以下、各抗喘息薬別に注意点を記す。

##### 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鬆症、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

剤はこの点で、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。**

### 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編が抽出され、そのうち要旨から有用と考えられた最近10年間の72編を検討した。

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<sup>2, 3)</sup>であるが、高齢者に対象を限定した試験はない。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<sup>4)</sup>。副作用に関してベクロメサゾンで1,600  $\mu$ g、フルチカゾンでは800  $\mu$ 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ある<sup>5)</sup>。

### (メタアナリシス)

文献	対象	試験デザイン	結果	評価
Lipworth BJら 1999 <sup>6)</sup>	1966年から1998年までの吸入ステロイド薬の全身性副作用を検討した質的に評価できる文献	メタ分析 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ルチゾール、成長速度、骨密度をBDP、f FP、BUDで検討	BDP1.5mg、FP0.75mgでは副腎皮質の抑制が見られる。FPの全身性の作用が最も強く、効力比でも検討を要する	I A

### (RCT)

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	評価
Gordon Dら 1999 <sup>2)</sup>	1) 399名 2) 12~83歳 3) 慢性喘息	BDP 336, 672 $\mu$ g, FP 176, 440 $\mu$ gの効果比較(二重盲検・偽薬対照試験) 2週観察12週試験	1) FP 176, 440 $\mu$ g使用群のほうがBDP 336, 672 $\mu$ 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がない。

## 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渇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<sup>6)</sup>、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<sup>7)</sup>。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<sup>8, 9)</sup>。

### (RCT)

文献	対象	試験デザイン	結果	評価
	1) 例数 2) 年齢 3) 対象	1) 方法 2) 観察期間(導入+試験) 3) その他(効果判定など)		
Nathanら 1998 <sup>8)</sup>	1) 454名 2) 12~68歳 3) 軽症、中等症	経口薬ザフィルルカスト 朝夕2回投与群(231) vs 偽薬朝夕2回投与群(221)、 (二重盲検、偽薬対照、多施設)、13週	1) ザフィルルカスト群では症状、 $\beta_2$ 刺激薬吸入回数、PEFがすべて改善した 2) ザフィルルカスト群ではQOLの改善を認めた 3) ザフィルルカスト群は偽薬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 <sup>9)</sup>	1)895名 2)15～85歳 3)軽症、中等症	モンテルカストタ1回内服 群vs BDP400 $\mu$ g/日と偽 薬との比較（二重盲検、 偽薬対照、多施設）、12週	1)BDP群の方がモンテルカスト 群よりも症状、FEV <sub>1.0</sub> の改善効 果に優れていた 2)BDP群とモンテルカスト群と もに偽薬群よりも改善した 3)BDP群とモンテルカスト群と 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など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。

## 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しやすい。また代表的なものとして、マクロライド系の抗生物質やH<sub>2</sub>受容体遮断薬などとの併用で、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来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現れやすいため、血中濃度を測定して（5～10  $\mu$ g/mLを目標とする）不用意な増量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編を検索したが、高齢者に焦点を当てた論文は極めて稀であった。

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現れやすいことが報告されている<sup>10)</sup>。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<sup>11)</sup>も無視できない。治療に関するランダム化試験で、吸入ステロイド薬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<sup>12, 13)</sup>。

(分析疫学的研究)

文献	対象 1) 例数 2) 年齢 3) 対象	試験デザイン	結果・考察	評価
Jackconら 1989 <sup>10)</sup>	1) 53名 2) 20～87歳 3) 健常人37、喘息患者22名	健常群vs喘息患者群	70歳以上の群では、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

吸入ステロイド薬などとの併用で長期管理のための相乗効果が得られるが、加齢などによるクリアランスの低下で副作用が発現しやすいので、投与量の設定には細心の注意をしなければならない。

## ④β<sub>2</sub>刺激薬と抗コリン薬

### 前文

高齢者においてもβ<sub>2</sub>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。なお近年長時間作用性吸入β<sub>2</sub>刺激薬が発売され、成人同様に高齢者喘息の長期管理における有用性が認識され始めている。

**推奨：**高齢者における吸入β<sub>2</sub>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，不整脈など）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来しやすいので注意を要する。(B)

## 科学的根拠

喘息，高齢者，β<sub>2</sub>刺激薬，抗コリン薬で検索し，最近10年間の219編を検討したが，高齢者に限定した論文はほとんど見当たらず，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，短時間作用性と長時間作用性β<sub>2</sub>刺激薬はともに若年者ほど効果的ではないものの第1選択薬である。しかし，COPD合併例やβ<sub>2</sub>刺激薬に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<sup>14, 15, 16)</sup>。なお、経口薬よりも全身への副作用が軽微な $\beta_2$ 刺激薬の定量噴霧式吸入薬 (metered dose inhaler, MDI) を上手に吸入できない高齢者では、スパーサーの使用やネブライザー吸入により同等の効果が得られる<sup>17)</sup>。

近年、長時間作用性 $\beta_2$ 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<sup>18)</sup>、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一つとなろう。

高齢者は若年者に比べて、 $\beta_2$ 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<sup>19)</sup>。

(RCT)

文献	対象 1)例数 2)年齢 3)対象	試験デザイン	結果	評価
Ullahら 1981 <sup>14)</sup>	1)29名 (外因性 11名、内因性 18名) 2)外因性 35歳、内因性 54歳 3)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歳未満ではsalbutamolが有効、ipratropium br.は効果が乏しい $\beta_2$ 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ら 1991 <sup>15)</sup>	1)188名 2)51.0±13.0歳 3)軽症～中等症 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か月	FEV <sub>1.0</sub> 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歳未満ではsalbutamol>ipratropium br. アレルギー要因 (-)、60歳以上ではsalbutamol<ipratropium br.	II B

## 結語

高齢者喘息においても、急性増悪時には短時間作用性吸入 $\beta_2$ 刺激薬が最も効果的である。また近年長時間作用性吸入 $\beta_2$ 刺激薬が長期管理薬として有用であることが認識されつつあるが、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ゆえに副作用の発現に注意しなければならない。

## ■参考文献

### 6-4-2 治療と管理

#### コンプライアンス

- 1) R. Graham Barr, Samuel C. Somers, Frank E. Speizer, et al. Patient factors and medication guideline adherence among older women with asthma Arch Intern Med 162; 1761-1768, 2002 (評価 III-B)

#### 副腎皮質ステロイド薬

- 2) 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 (評価 II-B)
- 3) Guideline for the diagnosis and management of asthma. NIH Publication 1997. No.97-4031 (評価 I-A)
- 4) 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 (評価 I-A)
- 5) Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systematic review and meta-analysis. Arch Intern Med 1999 10; 159(9): 941-955 (評価 I-A)

#### 抗アレルギー薬

- 6) 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 (評価 I-A)
- 7) Simons FER, Simons KJ The pharmacology and use of H1-receptor-antagonist drugs. N Engl J Med 1994; 330: 1663-1670 (評価 III-B)
- 8) 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 (評価 II-B)
- 9) 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 (評価 II-B)

#### テオフィリン薬

- 10) 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 (評価 IV-B)

- 11) Samaan S, Fox R: The effect of smoking on theophylline kinetics in healthy and asthmatic elderly males. *J. Clin. Pharmacol.* 1989; 29: 448-450 (評価 II-A)
- 12) 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)
- 13) 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 (評価 I-A)

#### β<sub>2</sub>刺激薬と抗コリン薬

- 14) Ullah MI, Newman GB, Saunders KB: Influence of age on response to ipratropium and salbutamol in asthma. *Thorax* 1981; 36: 523-529 (評価 II-B)
- 15) 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 (評価 II-B)
- 16) 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 (評価 I-B)
- 17) 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 (評価 I-B)
- 18) 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 (評価 I-A)
- 19) 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 (評価 II-D)



## 6-5 喘息と妊娠：出産

### 前文

コントロールされていない喘息が妊娠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。
- 喘息の急性増悪を予防し、あるいは早期に治療し、母胎/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薬としては吸入ステロイド薬が第一選択である。経口ステロイド薬は必要最小量を投与する。
- 4週間以内にステロイド薬の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関する勧告

- 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、プレドニゾロン
  - 気管支拡張薬：吸入 $\beta_2$ 刺激薬、テオフィリン
  - 抗ヒスタミン薬：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
  - $\alpha$ -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論文290編のうちの20編に加え、2000年から2003年にかけて報告された多数の論文を予備的に査読し、質が高いと考えられた8編の論文を精読した。

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<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>。

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認められた<sup>3)</sup>。特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PaO<sub>2</sub>が下がり、胎児が低酸素血症になる結果、母胎と胎児にとって重大な合併症が生じる可能性があり、子癩前症、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<sup>4)</sup>。

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<sup>5-7)</sup>、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、母胎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)<sup>4)</sup>。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<sup>4)</sup>。

妊娠中に経口ステロイド薬の投与を受けると子癩前症、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<sup>6, 8)</sup>、ステロイド薬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薬の使用法、急性増悪時、分娩時におけるステロイド薬注射剤の使用法については喘息ガイドラインに記載されている<sup>4)</sup>。

2000年から2003年にかけての報告では特別に注目すべきものは認められなかったが、SOGCより「出生前の副腎皮質ホルモン治療の胎児の成長への影響」に関して表3のような推奨がなされた。

## 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による、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。

吸入ステロイド薬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。経口ステロイド薬とステロイド薬注射剤も必要に応じて使用すべきである。

表3 SOGC\*の出生前の副腎皮質ホルモン治療の胎児の成長への影響

<p><b>推奨：SOGCはNIH Consensus Development Panelの勧告を支持する</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 妊娠24～34週で7日以内に早産の危険があるすべての妊婦は1コースの副腎皮質ホルモンによる出生前治療の対象として考慮されるべきである。</li> <li>2. 治療は方法としてはベタメタゾン12mgの24時間間隔の2回筋注，あるいはデキタメタゾン6mgの12時間間隔の4回筋注を行うべきである。</li> <li>3. 有効性と安全性に関するランダム化された臨床試験からの科学的データが不足しているために，複数コースのステロイド治療を日常的に行ってはならない。</li> </ol>				
---	--	--	--	--

\* Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada

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
Mihrshahiら 2003 <sup>9)</sup>	1) 516例 2) 18か月 3) 乳児	1) ランダム化比較試験 HDM (house dust mite allergen) 除去とサプリメント (omega-3-rich なtuna fish oil) の投与のうちのいずれかあるいは両方を受けた妊婦から生まれた乳児と対照群妊婦から生まれた乳児の喘息症状やそれに関する諸因子を比較した。	サプリメント投与により何らかの喘息症状が9.8% (P=0.02)、1週間以上続く喘鳴症状が7.8% (P=0.04) 減少した。しかし、血清IgEレベル、皮膚プリックテスト、医師による喘息の診断については効果が認められなかった。HDM除去群と対照群の比較では何らかの有意味な効果は認められなかったが、経口ステロイド薬の使用率が減少していた(対照群 (N=278) の13.7%、実験群 (N=276) の8.1%、P=0.04)。	II C
SOGC Committee Opinion Craneら 2003 <sup>10)</sup>		1) システマティックレビュー 1996年から2002年10月にかけて、MEDLINE及びPub Medの「出生前の副腎皮質ホルモン治療の胎児の成長への	副腎皮質ホルモンの単回注射は周産死亡率respiratory distress症候群 (RDS) 及び脳内出血を減少させた。複数回の副腎皮質ホルモンに関する情報は少ないが、いくつかの研究ではRDSの減少が示唆されている。その他、新	I B

		影響」に関する英文論文にCochrane Library及びNIH, American College of Obstetrician and Gynecologist, Royal College of Obstetricians and Gynecologistsのステートメントを査読した。その結果, Society of Obstetricians and Gynecologist of Canada (SOGC) のMaternal-Fetal Medicine Committeeが評価し, Canadian Task Force on Periodic Health Examにより開発されたガイドラインに従って推奨 (recommendation) した。	生児及び母親の感染率の増加：胎児or新生児及び母親の副腎抑制：胎児あるいは新生児の身体、頭脳の成長抑制：周産期死亡率の増加が認められた。	
Weerakulら 2002 <sup>11)</sup>	1)99例 2)27.04±25.7歳 3)早産のおそれのある妊婦 (28～34週齢の妊婦)	1)ランダム化症例検討nifedipinとterbutalineは早産の防止に対する有効性を比較した。	両者は早産防止に対し、ほぼ同程度の有効性を示したが、早産の頻度に関しては両者とも減少がみられなかった。terbutalineとnifedipinは患者のもつ分娩出産と無関係な疾病を考慮して用いられるべきである。	I B
Brunekreefら 2002 <sup>12)</sup>	1)約4,000例 2)約4歳 3)アレルギー疾患を持つ母親およびアレルギー疾患を持たない母親から生まれた子供	1) コホート二重盲検症例対象研究。出生後から4歳時まで防ダニ布団及び枕カバーを使用した群及び対照群の比較を行った。	3年以上のfollow up及び4歳時の医学研究が終了しつつある。介入操作 (intervention measure) によりmite allergen levelの有意な低下が見られた。2歳時では明らかな臨床的有効性は認められなかった。継続中のPIAMA cohort研究により、アレルギー負荷あるいは減少などの気管支喘息発症に対する有用性に関する情報が提供されるであろうと考えられる。 マイトアレルギーレベルに関するintervention measureの効果は明確に認められるが、その程度は大きくなかった。	IV C

Jaakkolaら 2002 <sup>13)</sup>		1) システマティックレビュー 2) このレビューは1966年から2000年10月までのMedline databaseに基づいて作成された。	妊娠中の喫煙（直接及び間接）が胎児の成長、早産の増加、出生後の喘息の発症や肺機能の低下を誘導するという証拠は、殆ど見出されなかった。職場及び家庭環境は妊婦の喫煙曝露に影響し、間接的に子供に有害な影響を及ぼす。小児期の喫煙曝露が咳、痰、喘鳴などの慢性の呼吸器症状を起こし、喘息を誘導するという点に関しては、明らかで一貫した多数の証拠がある。産後の喫煙曝露は小児の肺機能の成長に対し、わずかな影響しか与えないようである。産前及び産後の喫煙曝露は子供の呼吸器系の健康に重大な影響を及ぼすので、これらの悪影響（有害効果）から妊婦及び子供を守り、予防しなくてはならない。	I B
Annesi-Maesanoら 2001 <sup>14)</sup>	1), 2), 3) 英国における4,065名の小児および2,583名の母親	1) コホート研究 喘息発症に関与する胎内及び周産期の諸問題の検討を行った。	母親の妊娠中、分娩生産時の健康状態や出生児の生後1週までの疾病、健康問題、出生時の低体重が存在すると、出生児の小児喘息（10.1%）が増加する。喘息発症に有意に関連する母親の妊娠中の問題は早産や切迫分娩及び子宮内変位や逆位であった。	IV C
Mihrrshashiら 2001 <sup>15)</sup>	不採用	理由：Mihrrshashiら2003年（文献：A200075）のpreliminary study.		
Surichamornら 2001 <sup>16)</sup>	不採用	理由：weerakndら2002年（文献：A200488）のpreliminary report		

## ■参考文献

- 1) Juniper EF, Newhouse MT. Effect of pregnancy on asthma: a systematic review and metaanalysis. In Schatz M, Zeiger RS, Claman HN, editors: Asthma and immunologic diseases in pregnancy and early infancy. New York. Marcel Dekker 1998; 401 (評価 I)
- 2) Schatz M, Harden K, Forsythe A, Chilingar L, Hoffman C, Sperling W, Zeiger RS. The course of asthma during pregnancy, post partum, and with successive pregnancies: prospective

- analysis. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81: 509-17 (評価 II-3)
- 3) Demissie K, Breckenridge MB, Rhoads GG. Infant and maternal outcomes in the pregnancies of asthmatic. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1091-5 (評価 II-2)
  - 4) National Asthma Education Program Report of the Working Group on Asthma and Pregnancy. Management of asthma during pregnancy. NIH publ no 1993; 93-3279A, (評価 A)
  - 5) Jana N, Vasishta Km Saha SC, Khunnu B. Effect of bronchial asthma on the course of pregnancy, labor and perinatal outcome. *J Obstet Gynaecol* 1995; 21: 227-32 (評価 II-2)
  - 6) Stenius-Aarniala B, Piitila P, Teramo K. Asthma and pregnancy: a prospective study of 198 pregnancies. *Thorax* 1988; 43: 12-8 (評価 II-2)
  - 7) Schatz M, Zeiger RS, Hoffman CP, Harden K, Forsythe A, Chilingar L, Saunders B, Porreco R, Sperling W, Kagnoff M, et al. Perinatal outcomes in the pregnancies of asthmatic women: a prospective controlled analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1170-4 (評価 II-2)
  - 8) Perlow JH, Montgomery D, Morgan MA, Towers CV, Porto M. Severity of asthma and perinatal outcome. *Am J Obstet Gynaecol* 1992; 167: 963-7 (評価 II-2)
  - 9) Mahrshahi S, Peat JK, Marks GB, Mellis CM, Tovey ER, Webb K, Britton WJ, Leeder SR. Eighteen-month outcomes of house dust mite avoidance and dietary fatty acid modification in the Childhood Asthma Prevention Study. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 162-8
  - 10) Crane J, Armson A, Brunner M, Ronde S, Farine D, Keenan-Lindsay L, Leduc L, Schneider C, van Schneider J. Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. *J Obstet Gynaecol Can* 2003; 25: 45-52
  - 11) Weerakul W, Chittachoen A, Suthutvoravut S. Nifedipine versus terbutaline in management of preterm labor. *Int J Gynaecol Obstet* 2002; 76: 311-3
  - 12) Brunekreef B, Smit J, de Jongste J, Neijens H, Gerritsen J, Postma D, Aalberse R, Koopman L, Kerkhof M, Wijga A, van Strien R. The prevention and incidence of asthma and mite allergy (PIAMA) birth cohort study: design and first results. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13 Suppl 15: 55-60
  - 13) Jaakkola Jouni JK, Jaakkola Maritta S. Effect of environmental tobacco smoke on the respiratory health of children. *Scand J Work Environ Health* 2002; 28 Suppl 2: 71-83
  - 14) Annesi-Maesano I, Moreau D, Strachan D. In utero and perinatal complications preceding asthma. *Allergy* 2001; 56: 491-7
  - 15) Mahrshahi S, Peat JK, Webb K, Tovey ER, Marks GB, Mellis CM, Leeder SR. The childhood asthma prevention study (CAPS): design and research protocol of a randomized trial for the primary prevention of asthma. *Controlled Clin Trial* 2001; 22: 333-54

- 16) Surichamon P. The efficacy of terbutaline and magnesium sulfate in the management of preterm labor. J Med Assoc Thai 2001; 84: 98-104

## 6-6 職業性喘息

### 前文

職業性喘息は「特定の職業・労働環境で特定の物質に曝露されることにより発生する喘息」と定義される。喘息症状は一般喘息のそれと基本的にかかわらずが作業従事により発病・増悪し、作業から離れば軽快・消失することが特徴的である。しかし離れても症状が持続することもあり最近では本疾患を職業病の一種の「作業関連喘息」として捉える傾向にある。

**推奨：**職業性喘息と一般喘息との相違点は原因物質が明確化されやすい、感作状態（開始時期、期間）が把握しやすい、曝露と症状発現との関連性が高い、発生に職場集積性がある、などアトピー性喘息のモデル的面を持つので一般の外因性喘息の発現機構の解明に有用とされる。発生頻度は職種や職場環境によって異なる。

### 科学的根拠

2000～2002年における職業性喘息に関する文献33編の中から重要性の高い25編を採択し、その中で疫学、病態発生機構、治療・予防に関して貢献度の高い5編を採択した。

原因物質は低分子物質と高分子物質があり、前者では工業性粉塵（TDI、MDIなどのイソシアネート類、ラテックス・ゴム、クロム、ニッケル、酸無水物、プラチナ塩、塩素ガスや蒸気）などがあり<sup>1-4)</sup>、後者では動植物性（動物の毛・毛后、穀粉類、花粉の孢子など<sup>5)</sup>であり、職業によって多種多彩である。我が国では後者が多く、欧米では前者が多い傾向にある。物質の形態学的、物理的、科学的性状では粒子の大きさ、蛋白組成、蒸気性、刺激性などが発症と関連してくる。曝露条件としては、狭い環境での比較的濃厚曝露が多いがTLV（threshold limit value）以下の微量でも発症しうる。

発症機構は、概して免疫学的機作によって発症する。大部分の高分子抗原および一部の低分子抗原（プラチナ塩や無水フタル酸）の場合は患者の末梢血内に特異IgE抗体が検出されるのでIgE-mediated allergyが主役を演じていると推定される。イソシアネートなど多くの低分子物質抗原の場合はIgE抗体は検出されない。しかし、これらに起因する喘息患者の症状発現状態は感作を思わせる期間があること、また遅発反応が発現することが多いことなどの臨床所見や、気道粘膜には活性化された好酸球や肥満細胞の浸潤など「アレルギー性気道炎症」所見がみられること、などからIgEの関与しない免疫アレルギー的機作（おそらく低分子抗原に感作されたTh2からIL-5が遊離され、これが気道炎症を起こしている）が関わっている可能性が考えられる<sup>6)</sup>。一方、非アレルギー的側面として低分子物質の曝露は喘息患者の有している気道過敏性を亢進させ、一部は新たに獲得させる<sup>7)</sup>。

遺伝因子では、TDI喘息で主に研究されている。HLA-DQ allelesやグルタチオンSトランスフ



エラーゼの遺伝子多型と関連しているなど諸種の報告があるが結論はでていない。

診断は職業・作業と症状発現との関連性を詳細に問診する。作業開始後や作業中に症状発現し、作業をしないと消失する場合は職業性喘息を疑う。最も汎用されているのはPeak flow meterによる呼気流量の測定である。必要に応じて吸入誘発試験を行う。原因物質が特定不能の際は職場において環境誘発試験を行う。これらの試験は診断的価値は高いが、実用性の点で問題が多く実際の使用頻度は低い<sup>6)</sup>。

治療は作業環境の整備・改善を行って起因物質の完全な排除が望ましい。排除ができれば予後はよい<sup>7)</sup>。完全除去が不可能の場合、次善の策として曝露濃度の軽減化を図る。すなわち職場側では、原因物質の改善（ラテックスの場合の天然ゴムから非天然ゴムへの製品の転換<sup>6)</sup>や作業方法の改善、作業場の間取りや構造への配慮、換気（hood-dust fanや局所換気）、清掃などが必要であり、作業員側ではマスクや保護衣の着用、保護具が必要である。薬物療法は非職業性喘息のそれに準ずる。職業性喘息でも炎症が深く関与するので吸入ステロイドの必要性が高くなる。抗原が明確化され、かつ回避が不可能のときは減感作療法も用いられる。

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
Lin Qら 2003 <sup>1)</sup>	Pub MedからTDI喘息の病態と診断に関する臨床的ならびに実験成績を網羅して考察	1) コホート研究およびメタアナリシス 2) 1999～2001年間の文献を集計	TDI喘息は免疫学的機序によって発症するが非職業性喘息であるアトピー喘息とは異なる点が多い。IgE型アレルギーではなくIL-5による気道炎症の惹起が主因であろう。TDI自身の上皮細胞への影響効果も加味される。また発症と関連する遺伝因子は結論が出ていない。	I A
Bernsteinら 2003 <sup>2)</sup>	1) 67名 2) 不定 3) ラテックス手袋を使用する医療従事者	1) case control studyアンケート調査 2) 不定 3) 就業、離業による症状の変化を主に調査した	67名中25名に喘息が見られた。これらの人に対して非自然ゴム製品に切り替えたところ症状は軽減した。また17%は職場転換を行い症状の消失を認めた。	II B
Ortega HGら 2002 <sup>3)</sup>	1) 259名 2) 1年間 3) 職業性喘息患者	1) case control study 2) 診断法としての吸入誘発試験および環境誘発試験の有用性の把握が目的。 2) 1年間 3) 現行ほ方法の頻度などの確認	41種のプログラムを患者の同意を得て施行した。誘発試験は診断に有用性があることと判定された。しかし具体的な場所の設定、適正な物質の決定、再現性などに問題が多く施行施設は少なかった。	III B

Reinisch Fら 2001 <sup>9)</sup>	1) 945名 (100万人 中25人の割合) 2) 不定 3) カリフォルニア の各種労働者	1) コホート研究 労働者に対する電話相 談 2) 36か月 3) 症状、作業歴、曝露期 間、医療情報を問診し て作業関連喘息の実態 を探ることを目的とし た	清掃夫 (652名)、消防士 (300 名) により多くの喘息の存在が 疑われた。このうち半数以上は 原因物質がアレルゲンとして知 られていない物質である印象で あった。従来報告されていない 刺激物に起因する「作業関連喘 息」の存在が明らかとなった	IV B
-----------------------------------	---	---	---	---------

### ■参考文献

- 1) Liu Q, Wisnewski AV. Recent development in diisocyanate asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 90 (sup 2) 35-41, 2000 (評価 I-A)
- 2) Bernstein DI, Karnani R, Bernstein CK, et al. Clinical and occupational outcomes in health care workers with natural rubber latex allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 90, 209-213, 2003 (評価 II-B)
- 3) Albin M, Rylander L, Mikoczy Z: Incidence in female Swedish hairdressers. *Occup Environ Med.* 59, 119-123, 2002 (評価 IV-B)
- 4) Reinisch F, Harrison RJ, Cussler S, et al: Physician reports of work-related asthma in California 1993-1996. *Am Indust Med* 39, 72-83, 2001 (評価 IV-B)
- 5) Demir AU, Karakaya G, Kalyoncu AF: Allergy symptoms and IgE immune response to rose; an occupational and an environmental disease. *Allergy* 57, 936-939, 2002 (評価 IV-B)
- 6) Ortega HG, Weissman DN, Carter DL: Use of specific inhalation challenge in the evaluation of workers at risk for occupational asthma; A survey of pulmonary, allergy, and occupational medicine residency training programs in the United States and Canada. *Chest* 121, 1323-1328, 2002 (評価 III-B)
- 7) Vandemplas O, Delwiche JP, Evrara G et al: Occupational asthma caused by natural rubber latex; outcome according to cessation or reduction of exposure. *J Allergy Clin Immunol* 109, 125-130, 2002 (評価 IV-A)

## 6-7 外科手術と喘息

### 前文

喘息患者では周術期に気道収縮や圧外傷などの呼吸器合併症が生じやすいとの報告が多くある<sup>1)</sup>。しかし、厳密な診断基準に基づいて喘息と診断され、メイヨクリニックで手術を受けた全患者の診療録を調査した研究では周術期の気道収縮は1.7%に認められたに過ぎず、気胸、肺炎、死亡例は1例もみられていない<sup>2)</sup>。

呼吸器合併症の発症頻度は、手術時の喘息の重症度、手術の種類（胸部と上腹部の手術の危険度が最も高い）や麻酔法（気管内挿管による全身麻酔の危険度が最も高い）などの多くの要因により左右されるので術前に、病歴、臨床症状、理学的所見、肺機能検査などから喘息の重症度を評価し、麻酔法などを決定する必要がある。できれば、追加の治療ができるように手術の数日前に患者の状態を評価すべきである。

**推奨：術前管理、麻酔、術中の発作への対応、術後管理についてはわが国の喘息予防・管理ガイドラインの記載に準じて行う<sup>3)</sup>。以下にそれを転載する。**

### I. 術前管理

#### (1) 喘息症状の把握

病歴・臨床症状・理学的所見・検査所見、特に肺機能検査（PEF、1秒量など）、血液ガスなどにより、喘息の重症度を正確に把握する。

#### (2) 手術時期

術前のある一定期間（1～2週間）に発作のないこと、あるいは、特に重症例や他の呼吸器疾患を合併する者では、十分にコントロールされていることが望ましい。ただし、緊急手術では、この限りではない。

#### (3) 薬物治療

##### a) ステロイド薬

症状が不安定な患者や1秒量が自己最良値の80%未満の場合は全身性ステロイド薬を短期間投与する必要がある。また、6か月以内にステロイド薬の全身投与を行ったことがある患者には、手術前日および術中にヒドロコルチゾン100mgを8時間ごとに投与し、その後24時間以内に減量する。また、高用量の吸入ステロイド療法を受けている患者で、吸入が行えないような場合には経口や点滴静注など全身投与に変更するが、その投与量や期間については明確な情報に乏しい。

## b) 気管支拡張薬

経口や定量噴霧式 $\beta_2$ 刺激薬は手術前にはネブライザーに変更する。また、テオフィリン徐放製剤によるRTC療法を行っている患者では、血中濃度を維持するため、アミノフィリンの点滴静注に変更する。

## c) 前投薬

手術に際して患者は強い不安を抱くため、適切な前投薬が用いられる。ただし、呼吸抑制のない薬剤を投与することが必要である。ベラドンナ薬（アトロピン）や鎮静薬（ペチジン、ジアゼパム、ヒドロキシジンなど）が使用される。

## II. 麻酔

喘息患者にどのような麻酔方法、麻酔薬を用いるかは重要な問題である。患者の病態、手術の侵襲、さらには施行施設、スタッフの状況などを考慮して決定する。

### (1) 局所麻酔、脊椎麻酔

呼吸器系に対する侵襲が少ない、小手術、末梢の傷などで適応となる。局所の浸潤麻酔または、神経ブロックで十分に対処できる場合に施行する。ただし、高位脊椎麻酔や硬膜外麻酔では、広範囲な交感神経ブロックにより気管支収縮や発作の誘発の危険性がある。したがって、喘息患者では一般に十分な呼吸管理が可能となる全身麻酔がより安全となる。

### (2) 全身麻酔

気管内挿管を行い、万全の呼吸管理下で行われるが、挿管操作や気管内チューブは、それ自身、気管支収縮の誘因となるため、気管支拡張作用のある麻酔薬を用いて麻酔の導入と維持を行う。また、マスクにより麻酔を遂行できる例では、挿管を極力控える。直接気管内への侵襲を及ぼさないラリンジャーマスクの使用も検討されている。

### (3) 麻酔薬

吸入麻酔薬としては、ハロタン、エンフルラン、イソフルラン、セボフルランなどがあるが、ハロタン麻酔下では、アミノフィリン、 $\beta_2$ 刺激薬の投与により、心室性不整脈が出現することがあるので、麻酔をイソフルランかセボフルランに変更する。静脈麻酔薬としては、チオペンタール、ケタミンなどがあるが、前者はヒスタミン遊離、交感神経系抑制作用があるため、喘息患者には不適である。

## III. 術中の発作への対応

術中の発作への対応は以下の通りである。