

図1 DSCG の作用機序

マスト細胞からのメディエーター，サイトカイン遊離抑制に加え，好酸球活性化抑制，B細胞からのIgE産生抑制，神経原性炎症の要因とされる気道のC線維興奮の抑制，気道上皮のClチャンネルブロックによる分泌抑制などの作用を有する¹⁾。

② DSCG の新しい作用

最近，インフルエンザウイルス感染動物モデルで，DSCGがノイラミニダーゼ阻害薬に匹敵する抗ウイルス作用をもつことが報告された⁴⁾。ウイルス感染が喘息の発症増悪に関与することはよく知られているところであるが，もし，DSCGが抗ウイルス作用をもつとすると，ウイルス感染で重症化しやすい乳幼児喘息への有効性も期待できる。実際に，気道感染によって喘鳴をきたした乳幼児に対して，DSCGまたは吸入ステロイド薬で介入を行うと，学童期における喘息の診断が，DSCG群で有意に低いことが報告された²⁾ (図2)。わが国でも吉原らがDSCGによる早期介入の有用性を報告している³⁾。いずれもオープン試験であり，二重盲検プラセボ対照試験はまだ行われていないため，今後の研究の進展が期待される場所である。

③ 安全性

DSCGは基本的に局所のみで作用する薬剤であるが，吸収されても非常に代謝は速く，全身的副作用はほとんどない。局所の副作用としては咽喉頭の刺激感，咳の誘発，咽喉頭痛，発疹などが報告されているが，たいへん頻度は低い。

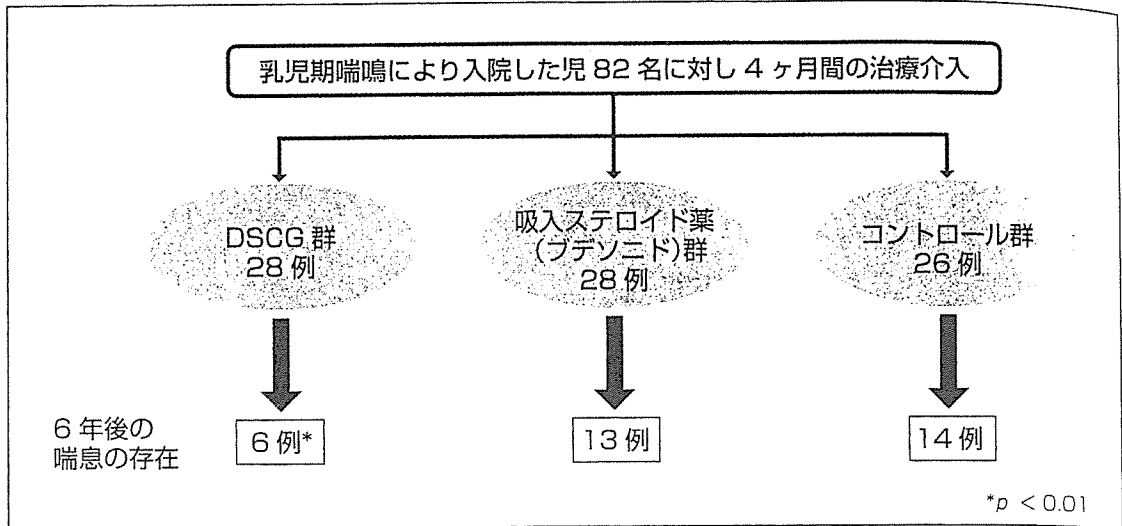


図2 乳児期喘息に対する介入効果

(Kotaniemi-Syrjanen A, et al: *Pediatr Int* 47: 627-634, 2005)

④ 留意点

代謝が速いことは逆に作用持続時間が短いことを意味する。したがって、1日2回投与では十分な効果が得られないことが多く、少なくとも3回以上の吸入投与が勧められる。この点はアドヒアランスを低下させる要因として問題になるかもしれない。

III. DSCG をどのように使うか

① 乳幼児喘息のコントローラー

JPGL2005では軽症持続型喘息に対する基本治療に抗アレルギー薬が推奨されており、とくに乳幼児では第一選択に位置づけられる。中でもDSCGは使用経験も多く、重要な位置を占める。乳幼児ではDSCGをネブライザーで吸入(インタール®吸入液)させることになるが、内服薬である他の抗アレルギー薬と比較しての利点は、全身への副作用がほとんどないことに加え、 β_2 刺激薬と混合して吸入ができるので内服がしばしば困難な乳幼児には急性発作へのリリーバーも兼ねて使いやすいことが挙げられる。

② 進展予防のための早期介入薬として

乳幼児期では反復する喘息をきたしても、喘息の診断はしばしば容易でない。家族歴や、吸入抗原特異的IgE抗体の検出等の所見がある場合には本格的な喘息に進展するハイリスク群とされ、積極的な介入が勧められているが、ハイリスク群に該当しないにもかかわらずウイルス感染とともに喘息を繰り返して、喘息としての治療をすべきかどうか悩む症例は多い。このような例に対しての早期介入の効果は前に述べたとおりである^{2,3)}。早期介入にどの薬剤を用いるかはまだ結論は出ていないが、抗ウイルス作用もあわせもつDSCGは重要な選択肢となろう。

③ 吸入ステロイド薬の併用薬として ……………

中等症以上では吸入ステロイド薬が第一選択となるが、増量してもコントロールできない場合は他の薬剤との併用が必要である。併用薬としての DSCG のエビデンスは長時間作用型 β_2 刺激薬やロイコトリエン受容体拮抗薬などに比べて少ない。しかし、最近では重症例に有効であったとの報告が増えている。Sano らは高用量の吸入ステロイド薬と経口ステロイド薬を含む他の薬剤併用でコントロールが困難であった重症の成人患者に対する DSCG 吸入追加のプラセボ対照試験で、DSCG によって有意に呼吸機能が上昇することを報告している⁵⁾。

DSCG はステロイド薬と異なる作用機序で抗炎症作用を発揮するので、併用薬としても意義が高いと考えられる。

IV. いくつかの臨床的疑問に答えて

① 吸入ステロイド薬か？ DSCG か？ ……………

多くの大規模臨床試験で、吸入ステロイド薬のほうがより治療効果が高いことはすでに明らかにされている。しかし、多数例で“一般化”された結論が必ずしも個々の例に適用されるとは限らない。乳幼児や軽症持続型などに対して、あるいは個別に DSCG の適用を考慮すべき場合はあると思われる。とくに副作用を考えると、吸入ステロイド薬の通常用量における安全性についてはすでに確立しているが、高用量では副腎抑制、成長抑制が起こりうるということが認められており、常に留意が必要である。さらに、初期の免疫反応ではステロイド薬が Th2 反応をかえって促進するとの動物実験データもある。最近、アメリカで行われた吸入ステロイド薬による早期介入試験 (PEAK スタディ) では、喘息進展予防効果がなかったことが明らかになっており、とくに乳幼児期には安全性からも DSCG が有用かもしれない。

② DSCG 療法に β_2 刺激薬は必要か？ ……………

JPGL2005 では DSCG + β_2 刺激薬という記載からすべて DSCG に変更され、 β_2 刺激薬の吸入は発作がコントロールされたら中止するのが基本となった。 β_2 刺激薬は抗炎症効果をもたず、長期の使用で気道過敏性亢進を引き起こす可能性があるため、基本的には発作治療薬としての扱いにとどまるのである。しかし、長時間作用型の β_2 刺激薬については吸入ステロイド薬との併用でコントローラーに位置づけられている。 β 受容体を介したグルココルチコイド受容体の活性化とダウンレギュレーション抑制などにより相乗的な抗炎症効果が認められており、臨床的にもエビデンスが積み重ねられているからである。はたして DSCG と β_2 刺激薬の併用でこのような相乗効果があるのかどうかはまだ確認されていないが、わが国で広く行われていた DSCG + β_2 刺激薬吸入療法では、単に β_2 刺激薬の気管支拡張作用以上の臨床効果が認められており、その可能性は高いといえる。今後、基礎的・臨床的エビデンスが創出されることを期待したい。

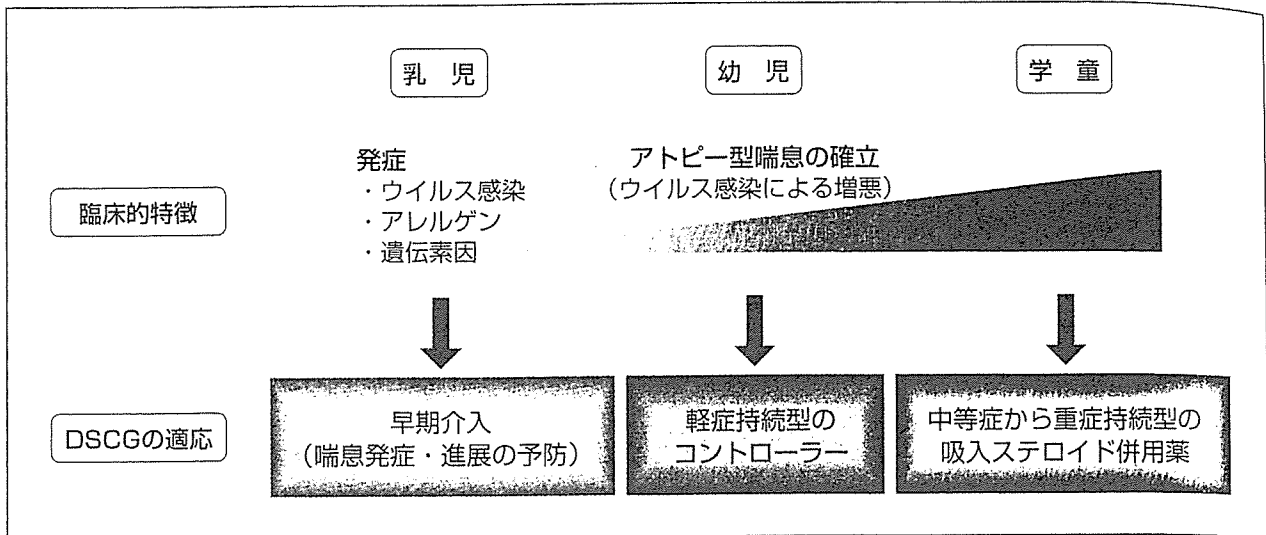


図3 小児におけるDSCGの適応

③ 発作治療薬として使えるか？

DSCGは基本的にはコントローラーであるが、実際の臨床現場ではしばしば急性発作の一次対応として使われている。この使用法の妥当性については議論もあるが、抗原吸入誘発試験で確認されているDSCGの遅発反応抑制効果が期待できるので、一定の意義はあろう。すなわち、生理食塩水の代わりにDSCGを β_2 刺激薬に混ぜることで、短時間で消失する β_2 刺激薬の気管支拡張作用を補い、再燃する気道閉塞を予防できる可能性が考えられるのである。家庭に吸入器があれば一次対応を家庭で行えるのも患者側にとって安心感がもてる。

■おわりに

以上、DSCGの小児気管支喘息治療における位置づけについてまとめた。軽症持続型に対する基本治療薬として、乳幼児喘息に対する早期介入薬として、重症持続型に対する吸入ステロイド薬の併用薬として、そして急性発作のコントローラーとしての適用も考えられる(図3)。気管支喘息は気道の炎症性疾患であり、あくまでも基本のコントローラーは吸入ステロイド薬であるが、今後確立されていくであろう個別化した医療(テーラーメイド医療)の中では、DSCGはその特異な作用によってさらに重要な位置を占めることになるだろう。それらのエビデンスを確立する研究が今後さらに進むことを望みたい。

文献

- 1) 藤澤隆夫：小児科診療 65：1267-1274, 2002
- 2) Kotaniemi-Syrjanen A, et al : *Pediatr Int* 47 : 627-634, 2005
- 3) 吉原重美：日小児会誌 19：53-59, 2005
- 4) Hidari KIPJ, et al : *Biol Pharm Bull* 27 : 825-830, 2004
- 5) Sano Y, et al : *Respir Med* 100 : 420-433, 2006

5. 安全性

⑤吸入ステロイド薬 投与による局所副作用

国立病院機構三重病院臨床研究部 藤澤 隆夫

はじめに

気管支喘息の病態が炎症性のアレルギー疾患であることが解明され、その長期管理薬として、成人では吸入ステロイド薬が首座を占めている。一方、小児においては、小児気管支喘息治療・管理ガイドラインでの位置付けが高くなり、普及しつつあるが、低年齢層での吸入ステロイド薬の処方率は依然として低く¹⁾、これは、吸入デバイスの問題や、安全性の懸念が原因と考えられる。

安全性の懸念には、全身性副作用と局所副作用がある。前者はもともと全身性ステロイド薬において因果関係が報告された歴史があり、吸入ステロイド薬でも高用量ではリスクがある²⁾。しかしながら、ガイドラインで推奨されている比較的低用量では、全身性に発現する副作用のリスクは低く、留意は必要であるが、臨床的に大きな問題はないと考えられる。一方、後者は、

吸入ステロイド薬に特有の副作用で、代表的なものとして嘔声、口腔咽頭の不快感などが挙げられる。

局所副作用の発現率には、薬剤の粒子径の問題、吸入デバイスの種類や、スプレー使用の有無、患者の吸入操作などのさまざまな要因が関与していることから、その報告もさまざまである。また、全身性副作用に比べると、一過性で重篤に至る例も少ないため、研究報告自体が少ない。しかしながら、局所副作用の発現は、長期管理薬にとって重要な要素であるコンプライアンスの低下や場合によっては服薬中止につながる。結果として、発作が出現し、救急外来訪問や入院といった喘息エピソードを引き起こすことにもなりかねない。したがって、局所副作用の効果的な予防と発現時の適切な対処は必須である。

本稿では、吸入ステロイド薬に特有の局所副作用に関する報告、その対処方法などを概説する。

表 1. 局所副作用発現に関与する因子と対処方法

	因子	対処方法
薬剤	賦形剤の有無	乳糖などの賦形剤を含まない薬剤に変更する
	平均粒子径	平均粒子径が5 μgを超えると、口腔咽頭部に沈着する率が高いため、平均粒子径の小さい薬剤に変更する
	投与用量と用法	投与用量, 吸入回数を減らす
吸入デバイス	pMDI では噴射剤, 潤滑剤が含まれる	スプレーザーを装着する ネブライザーや DPI に変更する
喘息患者に特有の上気道炎症		吸入後のうがいなどの指導
咳による機械的炎症	pMDI では吸入時に咳が出やすい	スプレーザーを装着する ネブライザーや DPI に変更する
他の炎症性疾患の合併	鼻炎, 後鼻性カタルなど	他の疾患の治療
他の刺激物の暴露	喫煙, 作業場での有害物質など	刺激物の暴露をできる限り排除する

I. 局所副作用の報告とその成因

局所副作用に関する発現率の報告はさまざまであり、薬剤や吸入デバイスなどによっても異なるが、Williamson ら³⁾ がブデソニド (BUD) とベクロメタゾン (BDP) の pMDI 製剤を吸入している成人喘息患者255例に対して質問票により発現状況を調査した結果をみると、147例 (58%) に嘔声または喉の不快感の発現が認められた。また、Dubus ら⁴⁾ は小児喘息患者639例に対して質問票と診察の両方で局所副作用の発現状況を調査し、6歳未満の小児の63.3%、6歳以上の小児の59.5%に、少なくとも1件の局所副作用発現が認められたと報告している。これらの結果を受けて、いずれの著者も、吸入ステロイド薬使用時の局所副作用の発現は日常的にみられるものであると結論づけている。

吸入療法には、吸入デバイスとして

ネブライザー、加圧式定量噴霧吸入器 (pressurized Metered Dose Inhaler: pMDI)、ドライパウダー吸入器 (Dry Powder Inhaler: DPI) が使用されるが、いずれの吸入デバイスを用いても噴霧した薬剤の100%がターゲット部位である肺に到達するわけではなく、舌、咽頭、喉頭にも必ず付着する。局所副作用はこうした部位に付着した薬剤によって起こる。pMDI 製剤に含まれる噴射剤や潤滑剤、一部の DPI 製剤に含まれる乳糖も、咽頭や喉頭における炎症を誘発する可能性がある⁵⁾。局所副作用の発現に関与する因子とその対処についてまとめた (表 1) が、多くは吸入後のうがいや顔の清拭を徹底することで予防が可能であるし、吸入デバイスを変更することで改善される場合もある。

II. 個々の局所副作用の臨床的特徴

1. 嘔声・発声障害

嘔声は吸入ステロイド薬の局所副作用としてよく知られているが、通常はカンジダ症を併発しない。主な原因は、ステロイド薬による声帯の張力をコントロールする随意筋の運動障害であるため、予防のためには、喉頭周囲へのステロイド薬の付着を少なくすることが重要である⁶⁾。また、pMDI 製剤を用いた試験では、投与用量の増加に伴い喉の症状の発現が増加したと報告³⁾されており、具体的な対策としては、①1日の投与用量を減量する、②吸入スピードを遅くする、③スプレーザーを使う、などの方法がある^{7,8)}。

薬剤では、HFA-BDP よりフルチカゾン (FP) での発現率が高いとの報告⁹⁾があり、これは HFA-BDP のほうが平均粒子径が小さいことや賦形剤として乳糖を含まないこと、BDP は肺組織で活性型に代謝されて作用す

るため、上気道では非活性型のままであることなどが影響していると考えられる。また、吸入デバイスでは、pMDI 製剤と DPI 製剤を比較した試験で、pMDI 製剤でより発現率が高いとの報告もある¹⁰⁾¹¹⁾。

小児の報告では、Shaw らは 6～15 歳の小児 129 例に BDP の 100～1,500 $\mu\text{g}/\text{日}$ を投与したとき、発声障害は問題なかったと報告¹²⁾しており、また、Agertoft らも BUD の DPI 製剤を投与したとき、コントロール群と同等の発現率であったと報告¹³⁾している。Dubus らは、嘔声と発声障害がそれぞれ 10～15% ほど発現し、発声障害は高用量投与患者で発現する傾向にあったと報告⁴⁾しているが、成人での報告¹⁴⁾に比較すると低い発現率であるとコメントしている。当然ながら、この副作用は、吸入ステロイド薬を中止すると軽快する。

2. 口腔カンジダ症、驚口瘡

口腔カンジダ症の発現はステロイド薬による口腔粘膜における好中球、マクロファージ、Tリンパ球などの生体防御機能の障害によって起こると考えられる。全く自覚症状を伴わない場合もあれば、患者の訴えとしては喉の痛みや声枯れであっても、結果としてカンジダ症である場合もある。

吸入の間隔を 12 時間以上あけることで、これらの細胞機能は回復し、口腔カンジダ症、驚口瘡の改善がみられる。また、スプレーの使用も対策として有効である⁵⁾。

口腔カンジダ症や驚口瘡の発現は、吸入前後のうがいを指導することで防ぐことができるが、口腔内の衛生状態が悪い患者や、糖尿病患者、免疫抑制

表 2. 主な局所副作用

主な局所副作用	BDP 投与群 (n=380)	BUD 投与群 (n=259)	p 値 (χ^2 検定)
吸入時の咳症状	191 (50.3%)	63 (24.3%)	0.0001
喉の渇き	90 (23.7%)	50 (19.3%)	0.18
嘔声	60 (15.8%)	30 (11.6%)	0.13
口腔カンジダ症	41 (10.7%)	28 (10.8%)	0.91
発声障害	45 (11.8%)	26 (10.0%)	0.5

BDP : beclomethasone dipropionate, BUD : budesonide
(文献 4 より引用)

剤や経口ステロイド薬を併用している患者では発現しやすくなる⁵⁾。

3. 咳

吸入ステロイド薬の吸入自体が咳や喘鳴を誘発するとの報告がある。これは、pMDI 製剤に含まれる噴射剤や潤滑剤が上気道を刺激することによると考えられている。この副作用は、特に上気道感染後に発現し、肺への薬剤の付着を妨げるので、喘息悪化の原因にもなる¹⁴⁾。3 ヶ月～16 歳 (平均 75.9 ヶ月) の小児喘息患者 (639 例) を対象として実施した調査⁴⁾では、吸入時に咳症状が発現した患児は 254 例 (39.7%) で局所副作用の中で最も多かった。投与薬剤では BUD に比較して BDP で有意に多く ($p=0.0001$, 表 2), いずれの薬剤においても pMDI 製剤にスプレーを組み合わせ使用した場合の発現は他の吸入デバイス (ネブライザー, pMDI または Autohaler 単独, DPI) を使用した場合に比較して有意に高かった ($p=0.0001$)。

この調査の後、Dubus らは pMDI 製剤にスプレーを組み合わせ使用した場合の咳症状発現のみに着目し、3 ヶ月～15 歳 (平均 55.6 ヶ月) の小児喘息患者 (402 例) を対象として、咳

症状発現のリスクファクターについて検討した。その結果⁵⁾では、216 例 (53.7%) で吸入時と吸入後に咳症状が発現しており、治療期間が長い症例、長時間作用性 β_2 刺激薬を使用している症例で有意に多く発現していた (いずれも $p=0.003$)。スプレーの使用 (フェイスマスク vs マウスピース), 喘息の重症度, 噴射剤の種類 (フロン vs 代替フロン) での関連性は認められなかった。

4. 口周囲の皮膚炎

口周囲の皮膚炎は、顔の皮膚に対するステロイド薬の直接的な局所作用と考えられる。Dubus らの報告⁴⁾では、フェイスマスク付きのスプレーを pMDI に組み合わせて使用した場合の発現率が 5%, フェイスマスク付きのネブライザーまたはマウスピース付きのネブライザーでの発現率は 14% であった。乳幼児ではフェイスマスクなどを使用する機会が多いが、吸入後には必ず口周囲を拭うように指導しなければならない。

5. その他の局所副作用

喉の乾きは、喉の刺激感や口腔カンジダ症発現の結果としてみられることが多い。Dubus らは、小児の 20% 以

上に喉の乾きが認められ、これは長時間作用性 β_2 刺激薬と併用した場合に増加したと報告している⁴⁾。

BDP（ネブライザー）を、気管支肺異形成症の未熟児に投与したとき、舌肥大が発現したとの報告¹⁶⁾があるが、非常に稀な局所副作用と考えられる。Dubusらは、BUDをネブライザー吸入していた乳幼児の1例に可逆的な舌肥大が発現したと報告している⁴⁾。

III. 吸入デバイスの影響

吸入ステロイド薬を効果的に吸入するためには、吸入デバイスの選択が重要であるが、局所副作用の発現と吸入デバイスとは密接な関係がある。

一般に乳幼児の吸入療法は、pMDIにスパーサーを組み合わせる実施するか、ネブライザーを用いて行う。pMDIの単独使用は、同調や息こらえが必要で、その吸入操作は、成人でも困難な場合もあり、12歳以下の小児の使用には適さない¹⁷⁾。

pMDIにスパーサーを組み合わせる吸入することで、①噴霧粒子の送達スピードを遅くする、②噴射剤を気化する、③大きな粒子はスパーサー内に留め、小さい粒子のみを噴霧する、などが可能になる。その結果、pMDI単独では80%ともいわれている口腔咽頭への薬剤の付着率を軽減し、肺内への沈着率を増加させることが報告されている¹⁸⁾。特に大容量スパーサーを用いることで、口腔咽頭への薬剤の付着を減らし、口腔カンジダ症発現などの局所副作用の軽減や、消化管から吸収される薬剤量を減少させることができたとの報告¹⁹⁾²⁰⁾があるので、小児には大容量スパーサーの使用が推奨されている。

注意したい点は、大容量スパーサーを用いても薬剤の滞留時間は短く、1分後には当初の量の約10分の1となるので、速やかに吸入を行わなければいけない点である²¹⁾。また、Williamsonらは、スパーサーの使用によっても嘔声や咽喉頭の症状は減少しなかったと報告しており³⁾、スパーサーを使用することで、すべての局所副作用を防ぐことができるとは限らない。

吸入ステロイド薬をネブライザー吸入した場合の局所副作用発現に着目した報告はないが、①噴霧粒子の送達スピードはゆっくりで一定、②噴射剤、潤滑剤を含まない、③噴霧粒子のサイズは0.5~10 μ mと小さい（ネブライザーの機種に依存）、などの特徴から、理論的には、pMDIにスパーサーを組み合わせる場合と同等、もしくはそれ以上のメリットがあると考えられる。実際に、口腔咽頭への薬剤付着率は、pMDI単独使用に比較し有意に低いことが報告されている²²⁾。ブデソニド吸入用懸濁液を喘息小児にネブライザー吸入投与した際の口腔咽頭部への付着率は19%と報告²³⁾されており、これは、Newmanら²⁴⁾が報告しているオープンスパーサーを用いて吸入投与したときの32%という付着率に比較すると低い数値である。

また、Dubusらの報告にもあるように、吸入時の咳症状発現については、ネブライザー吸入の場合、pMDIにスパーサーを組み合わせる吸入と比較し有意に発現率が低かった（ $p = 0.0001$ ）⁴⁾。

IV. ブデソニド吸入用懸濁液での報告

ブデソニド吸入用懸濁液の国内臨床試験²⁵⁾において発現した副作用のすべては局所副作用で、口唇炎と口内炎が各1件、口腔内カンジダ症が2件の合計4件3例（4.9%）であった。発現時の患児の年齢は、口唇炎の患児が生後45ヵ月、口腔カンジダ症では生後10ヵ月、口内炎と口腔カンジダ症の併発患児は生後37ヵ月で、症状はいずれも軽度と報告されている。

ブデソニド吸入用懸濁液に関する海外での報告では、米国で実施された3つのプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験（ $n = 1,018$ ）、これらの試験に引き続き実施された長期安全性試験（ $n = 670$ ）、米国で実施された4つのオープン試験（ $n = 335$ ）、および米国以外で実施された18歳以下の小児患者を対象とした5つの試験（ $n = 333$ ）のすべての安全性情報を統括し再調査した報告²⁶⁾がある。その報告によると、ブデソニド吸入用懸濁液投与患者でのモニリア症（カンジダ症）の発現率は2.9~5%と低く、これは対照群での発現率と同様であった。また、市販後臨床試験結果において本剤との因果関係が疑われたモニリア症発現患者は1例のみであった。発声障害についても同様にその発現率は3%より低かった。市販後臨床試験結果での報告では、発声障害が1例、嘔声が3例と報告されている。これより著者らはブデソニド吸入用懸濁液による局所副作用発現のリスクは低いとまとめている。

おわりに： 局所副作用を防ぐために

吸入ステロイド薬の局所副作用発現には、いくつかの要因が関与していること、局所副作用の種類によってその成因が異なることを概説した。また、局所副作用の発現を予防するためには、ステロイド薬が口腔、咽頭、喉頭に付着する率が低くなるような薬剤および吸入デバイスの選択が必要であることも述べた。

薬剤としては賦形剤を含まず、平均粒子径が小さく、均一な薬剤が望ましい。Aerosol Consensus Statement²⁷⁾には、平均粒子径が5 μm以上になると口腔咽頭部への付着率が增大すると記されている。

吸入デバイスとしては噴射剤や潤滑剤を含まず、噴射による薬剤送達スピードが緩徐なものが望ましい。小児気管支喘息治療・管理ガイドラインでは乳幼児の吸入療法にはネブライザーが推奨されているが、最近までネブライザー専用の吸入ステロイド薬が販売されていなかった背景もあり、pMDIにスパーサーを組み合わせて吸入する方法が行われてきた。スパーサーを組み合わせることで、大きな粒子径部分を取り残し、送達スピードを緩徐にすることができるため、局所副作用発現の予防効果も期待される。しかしながら、スパーサーを装着しても嗄声や咽頭候の症状などの局所副作用発現率は減少しなかったとの報告³⁾や、pMDIにスパーサーを組み合わせた吸入において咳症状が発現しやすいとの報告⁴⁾などに注意が必要である。スパーサー中の滞留時間は短いので、途中で咳をして吸入を中断することがあると、薬剤の吸入率が

低下し、結果として効果が期待できなくなってしまう恐れもある。したがって、そうした症状が頻回に認められる患児には、ネブライザーへの変更が望ましい。

吸入ステロイド薬をネブライザー吸入した場合の局所副作用の発現状況を詳細に検討した報告はないが、前述の報告を総合すると理論的には局所の副作用は多くないものと考えられる。

しかし、適切に薬剤や吸入デバイスを選択したとしても、口腔、咽頭、喉頭に付着する薬剤は存在する。特に小児では、口腔、気道などの生理解剖学的な違いから、成人に比較すると口腔咽頭部に付着しやすいと考えられている¹³⁾。したがって、吸入後には必ずうがいをしたり、口をすすいだりして、付着した薬剤を取り除くように指導することが必要である。うがいができない乳幼児には、吸入後にミルクを飲ませたり、水を飲ませたりするだけでも効果がある。また、口周辺の皮膚炎を予防するためには、吸入後の顔の清拭が有効である。

局所副作用の発現は、コンプライアンスや薬剤の使用継続に影響する。局所副作用発現時には、予防措置が遵守されていたかの確認に加え、デバイスを変更する、薬剤投与を一時的に中断するなどの適切な対処を行い、すみやかに症状を取り除くことが、良好な喘息コントロールにつながるものと考えられる。

文 献

- 1) 西牟田敏之：小児気管支喘息の吸入ステロイド薬使用と喘息死. アレルギー科 16 : 254-263, 2003
- 2) Todd GR, Acerini CL, Ross-Russel R, et al : Survey of adrenal crisis associated with inhaled corticosteroids in the United Kingdom. Arch Dis Child 87 : 457-461, 2002
- 3) Williamson IJ, Matusiewicz SP, Brown PH, et al : Frequency of voice problems and cough in patients using pressurized aerosol inhaled steroid preparations. Eur Respir J 8 : 590-592, 1995
- 4) Dubus JC, Marguet C, Deschildre A, et al : Local side-effects of inhaled corticosteroids in asthmatic children ; influence of drug, dose, age, and device. Allergy 56 : 944-948, 2001
- 5) Roland NJ, Bhalla RK, Earis J : The local side effects of inhaled corticosteroids. Current understanding and review of the literature. Chest 126 : 213-219, 2004
- 6) 長坂行雄：吸入ステロイド薬の局所性副作用. アレルギーの臨床 18 : 263-266, 1998
- 7) Toogood JH : Complications of topical steroid therapy for asthma. Am Rev Res Dis 141 : S89-S96, 1990
- 8) Toogood JH, Baskerville J, Jennings B, et al : Use of spacers to facilitate inhaled corticosteroid treatment of asthma. Am Rev Res Dis 129 : 723-729, 1984
- 9) 橋本佳子, 亀甲綾乃 : 特集 喘息の長期管理 吸入ステロイド軸に成人・小児とも新ステージへ. 日経メディカル 11 : 48-57, 2001
- 10) Pauwels RA, Hargreave FE, Camus P, et al : A 1-year comparison of turbuhaler vs pressurized metered-dose inhaler in asthmatic patients. Chest 110 : 53-57, 1996
- 11) Toogood JH, White FA, Baskerville JC, et al : Comparison of antiasthmatic, oropharyngeal, and systemic glucocorticoid effects of budesonide administered through a pressurized aerosol plus spacer or

- the Turbuhaler dry powder inhaler. *J Allergy Clin Immunol* 99 : 186-193, 1997
- 12) Shaw NJ, Edmunds AT : Inhaled beclomethasone and oral candidiasis. *Arch Dis Child* 61 : 788-790, 1986
- 13) Agertoft L, Larsen FE, Pedersen S : Posterior subcapsular cataracts, bruises and hoarseness in children with asthma receiving long-term treatment with inhaled budesonide. *Eur Respir J* 12 : 130-135, 1998
- 14) Hanania NA, Chapman KR, Kesten S : Adverse effects of inhaled corticosteroids. *Am J Med* 98 : 196-208, 1995
- 15) Dubus JC, Mely L, Huiart L, et al : Cough after inhalation of corticosteroids delivered from spacer devices in children with asthma. *Fundam Clin Pharmacol* 17 : 627-631, 2003
- 16) Linder N, Kuint J, German B, et al : Hypertrophy of the tongue associated with inhaled corticosteroid therapy in premature infants. *J Pediatr* 127 : 651-653, 1995
- 17) Pedersen S, Frost L, Arnfred T : Errors in inhalation technique and efficiency in inhaler use in asthmatic children. *Allergy* 41 : 118-124, 1986
- 18) Dolovich M, Ruffin R, Newhouse MT : Clinical evaluation of a simple demand inhalation device MDI aerosol delivery device. *Chest* 84 : 36-41, 1983
- 19) Lipworth BJ : New perspectives on inhaled drug delivery and systemic bioactivity. *Thorax* 50 : 105-110, 1995
- 20) O'Callaghan C, Barry PW : Spacer devices in the treatment of asthma. *BMJ* 314 : 1061-1062, 1997
- 21) O'Callaghan C, Cant M, Robertson C : Delivery of beclomethasone dipropionate from a spacer device ; what dose is available for inhalation? *Thorax* 49 : 961, 1994
- 22) Lewis RA, Fleming JS : Fractional deposition from a jet nebulizer ; How it differs from a metered dose inhaler. *Br J Dis Chest* 79 : 361-367, 1985
- 23) Agertoft L, Andersen A, Weibull E, et al : Systemic availability and pharmacokinetics of nebulised budesonide in preschool children. *Arch Dis Child* 80 : 241-247, 1999
- 24) Newman SP, Clarke AR, Talaei N, et al : Pressurised aerosol deposition in the human lung with and without an "open" spacer device. *Thorax* 44 : 706-710, 1989
- 25) 西間三馨, 向山徳子, 赤澤 晃, 他 : 乳幼児気管支喘息に対するブデソニド吸入用懸濁液 (Budesonide Inhalation Suspension : BIS) の有効性と安全性の検討. *日小ア誌* 19 : 273-287, 2005
- 26) Szeffler SJ, Lyzell E, Fitzpatrick S, et al : Safety profile of budesonide inhalation suspension in the pediatric population ; world wide experience. *Ann Allergy Asthma Immunol* 93 : 83-90, 2004
- 27) Balmes JR, Chaisson R, Dolovich MB, et al : Aerosol consensus statement. *Chest* 100 : 1106-1109, 1991

乳幼児喘息治療の新しい展開

—ガイドライン改訂をふまえて—

藤澤 隆 夫[※]

気管支喘息が気道の慢性炎症疾患であるという病態理解が行われてから、治療は吸入ステロイドを中心とする抗炎症療法が普及して、そのコントロールは格段に改善した。とくに学童期以上でその効果は著しく、急性発作による入院だけでなく「重症喘息」として長期入院を必要とする患児も激減した。しかし、乳幼児喘息の入院には減少傾向がみられず、この分野での治療には課題が残されたままである。本講演では乳幼児喘息治療について、最近の動向をレビューしながら、日常診療の参考となる情報を提供することを目的とした。

1) 乳幼児喘息でも気道炎症は存在するか？

気道炎症という概念は主に成人喘息の病態解析の研究より明らかにされてきた。小児とくに低年齢児では気管支粘膜生検などの侵襲的な検査が困難であるためエビデンスは少なかったが、最近では報告が増えている。炎症細胞のプロフィールが若干異なる可能性はあるものの喘息と診断できるならば、気道炎症とそれに引き続く気道上皮傷害が存在すると考えてよい。講演では獨協医科大学小児科の吉原らによる喀痰中クレオラ体(剥離した気道上皮の集塊)の解析研究などを紹介したが¹、これらの結果は乳幼児でも抗炎症療法を第一選択とすべきであることを示している。

2) 乳幼児喘息への吸入ステロイド開始の適応：いつから？どのような症例に？

しかし、乳幼児では吸入ステロイドの使用頻度はまだ低い。この時期に喘鳴を来す疾患が多く、反復する喘鳴を呈しても喘息としての治療を開始すべきかどうか迷う症例が少なくないからであろう。ガイドライン(小児気管支喘息治療管理ガイドライン2005；J P G L 2005)では、喘鳴を3回以上繰り返した場合を広義の喘息としているが、明確な診断基準の確立が待たれるところである。

いつから？どのような症例に？ということを考える場合、2006年に報告された3つの吸入ステロイドによる早期介入試験の結果は参考になる²⁻⁴。これらの研究は、反復喘鳴を呈するが喘息とは明確に診断できない乳幼児に対して早期から吸入ステロイドを投与して、喘息の二次予防をめざしたものである。表1に簡単なまとめを示すが、いずれも自然歴を変えること、すなわち喘息の発症予防や治癒を達成することはできなかった。一方、吸入ステロイド投与中の臨床効果は、アトピー型喘息が対象の多くを占めていたと考えられる試験(P E A K)では明らかであったが、ほとんどが一過性喘鳴と考えられる試験(P A C)では全く認められなかった。これらの結果から解釈できることは、吸入ステロイドは喘息には乳幼児期でもたいへん有効な薬剤であるが、少なくとも短期間

※国立病院機構三重病院 臨床研究部 部長

(2～5年)の治療で治癒に導くまでの力はない⁵、さらに、反復喘鳴でも喘息でなければ全く効果がない、ということであろう。

吸入ステロイドの反応性を予測する因子としては、ガイドラインで狭義の診断基準にある喘息の家族歴やアトピー性皮膚炎の合併、吸入性抗原による感作が参考になるが、非アトピー型に分類される症例でも吸入ステロイドで明らかな臨床効果が得られることがあるので難しいところである。

表1 ICSによる早期介入は喘息の自然歴を変えるか？

スタディ	対象			治療		アウトカム	
	エントリー年齢	リスクファクター	喘鳴	治療方法	治療期間	喘息への進展予防効果	治療中の臨床効果
PAC ⁽¹⁾	平均10カ月	家族歴のみ	初回	間欠投与	3年	なし	なし
IFWIN ⁽²⁾	2歳未満	家族歴のみ	2回	ステップアップ・ダウン	5歳まで(約3年)	なし	わずか
PEAK ⁽³⁾	2～3歳	家族歴アトピーなど	4回以上	継続投与	2年	なし	あり

1. Bisgaard H., N Engl J Med 2006; 354:1998-2005.
2. Murray CS., Lancet 2006; 368:754-62.
3. Guilbert TW., N Engl J Med 2006; 354:1985-97.

3) 吸入ステロイドの中止基準；いつやめるのか？

吸入ステロイドでコントロールされた場合、いつまで投与を続けるかが次の問題となる。これも現在のところ明確な基準はないので、現実には臨床症状を観察しながら、注意深く減量・中止を考えていくことになろう。私たちは新たな中止基準を見つけるための検討を始めているが、狭義の診断基準に該当する例およびリンパ球のIL-4産生亢進がみられる例では中止後に再燃しやすいことを観察している。

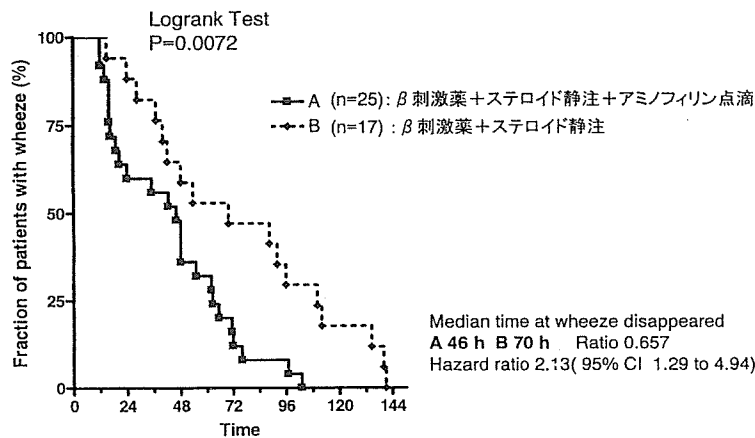
4) 喘息の発症・増悪へのウイルス感染の関わり

ウイルスによる気道感染が喘息を悪化させることはよく知られている。しかし、低用量の吸入ステロイドではこの感染誘発の増悪を防げないことがコクランのメタアナリシスで示されている⁶。一方、ウイルス感染時にはロイコトリエンが産生されることが観察されており、抗ロイコトリエン薬の有効性が示唆されている。最近RSウイルスやライノウイルスが発症にも関わることを示す疫学的報告があるが、ロイコトリエンは樹状細胞の機能にも影響を与える⁷ので、ウイルス感染を介したTh2型の免疫反応誘導にも関与する可能性は高い。そこで、私たちは反復喘鳴の乳幼児に対してロイコトリエン拮抗薬を投与して、喘息の発症予防ができるか否かを検討する多施設臨床試験(三重県の開業小児科医を中心)を開始した。(PROACT-Mie; Prevention of early asthma in childhood trial with pranlukast, Mie)喘息の早期診断マーカーを同定することもめざしているが、まだpreliminaryながら、RSウイルスが検出された鼻汁中ではIL-13が有意に高値であることを観察している。

5) テオフィリンの位置づけ；テオフィリンは本当に「危険な」薬か？

テオフィリンは、投与中の患者で後遺症または死亡に至る重篤な痙攣が報告されて以来、ガイドラインでも投与上の留意点が以前より一層強調されるようになった。そこで記載されていることは低年齢、痙攣の既往、テオフィリンクリアランスに影響する因子などに留意して投与することであり、すべて使用を控えるようにとはけっして勧められていない。しかし、最近は、一種の「風潮」として「危険」との受けとめ方がひろがり、治療の選択肢から消去されようとしていると感じるのは私だけであろうか。埼玉医科大学小児科の小田嶋らによる副作用報告を解析した最近の研究では⁸、痙攣の既往、神経学的異常をもつ患者で重症の痙攣を起こすリスクが高いことが指摘されている。このような症例への投与は非常に慎重を期すべきであるが、それ以外では必要と考えられる例にはインフォームドコンセントを十分にとった上で投与を続けるべきであろう。急性期の喘息発作にもアミノフィリンの使用は減っているが、我々は多施設の無作為割り付け研究で、アミノフィリン追加が急性発作の改善を有意に早めることを観察した(図1)。

図1 気管支喘息急性発作治療開始後から喘鳴消失までの時間:カプランマイヤー解析



最後に

乳幼児喘息の診断と治療に関しては、まだ残された課題が多い。今後の研究成果が待たれるが、これまでの欧米中心のエビデンスからわが国発のエビデンス創出のためにさらに臨床研究を進展させていかなければならない。

参考文献

(講演で紹介しました論文の中から、いくつかピックアップしました。ご興味ある先生のご参考になれば幸いです。)

1. Yamada Y, Yoshihara S, Arisaka O. Oreola bodies in wheezing infants predict the development of asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 15:159-62, 2004.
2. Bisgaard H, Hermansen MN, Loland L, et al. Intermittent inhaled corticosteroids in

- infants with episodic wheezing. N Engl J Med 354:1998-2005, 2006.
3. Murray CS, Woodcock A, Langley SJ, et al. Secondary Prevention of asthma by the use of Inhaled Fluticasone propionate in Wheezy INfants (IFWIN double-blind, randomised, controlled study. Lancet 368:754-62, 2006.
 4. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. N Engl J Med 354:1985-97, 2006.
 5. 藤澤隆夫、吸入ステロイドは喘息を治癒させるか？ 日本小児アレルギー学会誌 18:131-6, 2004。
 6. McKean M, Ducharme F. Inhaled steroids for episodic viral wheeze of childhood. Cochrane Database Syst Rev:CD001107, 2000.
 7. Okunishi K, Dohi M, Nakagome K, et al. A novel role of cysteinyl leukotrienes to promote dendritic cell activation in the antigen-induced immune responses in the lung. J Immunol 173:6393-402, 2004.
 8. 小田島安平、中野裕史、加藤哲司。テオフィリン投与中の痙攣症例に関する臨床的検討ー特に痙攣発症に影響を及ぼす因子についてー。アレルギー 55:1295-303, 2006。

(本論文は、平成18年11月22日に行われた平成18年度第13回大宮医師会医学講座で発表された講演要旨です。)