

**Table 1** Subject data

Age (years)	n	M:F	Height (cm)	Reliable inspiration (%)
3	10	5:5	95.0 ± 6.3	3 (30.0)
4	19	9:10	102.2 ± 4.1	15 (79.0)
5	16	8:8	107.7 ± 4.9	16 (100)
6	12	6:6	116.9 ± 6.1	12 (100)

Results are given as mean ± SD. Difference in the number of the children with high enough PIFR for each inhaler resistance was estimated by  $\chi^2$  analysis. Wilcoxon signed-ranked test was used to determine the significance between mean PIFR through each inhaler resistance. Lineal regression analysis was used to determine whether a relationship existed among PIFR, PEFR and height.  $P < 0.05$  was considered significant.

**Results**

After specific training with an instructor, all the children aged 5- and 6-years old were able to perform reliable inhalation. However, 11 younger children could not inspire adequately (Table 1). Therefore, we measured PIFR using In-Check Meter in 46 out of 57 children. All of these 46 children (except for one 4-year-old child) were able to generate an adequate PIFR through the resistance for the Diskus (>30 L/min). In contrast, 28.3% of the children could not achieve an adequate PIFR through the resistance for the Turbuhaler (>60 L/min). There was a significantly higher percentage of children generating adequate PIFR for the Diskus compared with the Turbuhaler ( $P < 0.01$ , Table 2). Although there was a good correlation between PIFR for both inhalers, mean PIFR through the Diskus was significantly higher than that through the Turbuhaler ( $78.0 \pm 17.9$  L/min vs  $64.5 \pm 14.3$  L/min,

**Table 2** Number of children who could generate adequate PIFR through each inhaler resistance

	Age (years)				Total n (%)
	3 n (%)	4 n (%)	5 n (%)	6 n (%)	
n	3	15	16	12	46
Diskus	3 (100)	14 (93.3)	16 (100)	12 (100)	45 (97.8)*
Turbuhaler	2 (66.7)	10 (66.7)	10 (62.5)	11 (91.7)	33 (71.7)*

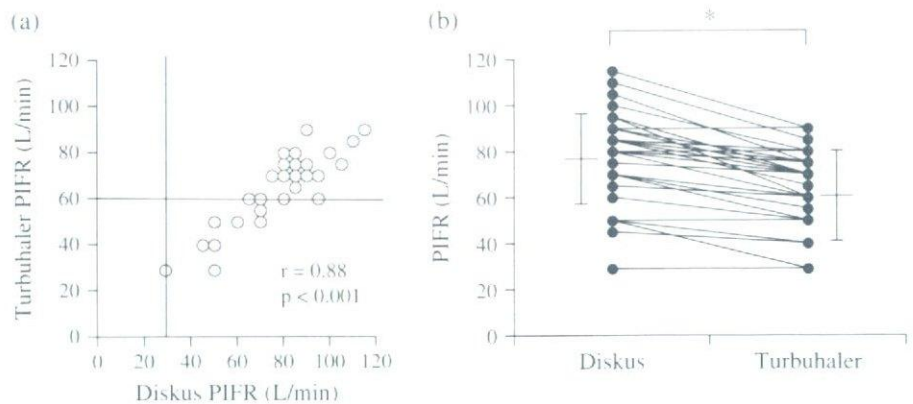
\* $P < 0.01$ . PIFR, peak inspiratory flow rates.

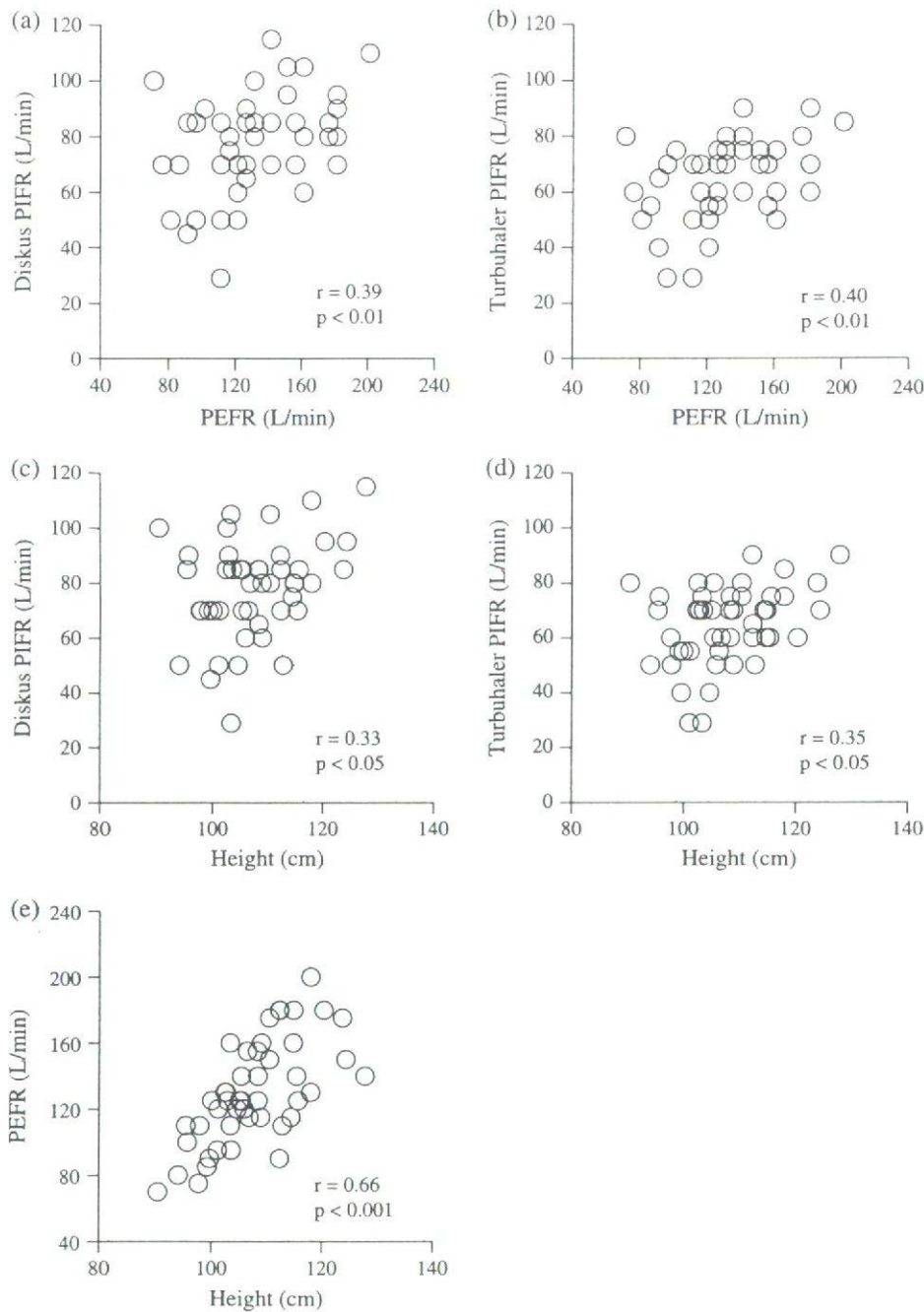
$P < 0.001$ ; Fig. 1). There were also significant but weak correlations between PIFR and height, whereas PEFR strongly correlated with their height (Fig. 2).

**Discussion**

In the present study we show that In-Check Meter is a useful device when physicians make a decision to apply DPI to preschool children. DPI are becoming popular because of their environmental friendliness. Aerosolization within a DPI is dependent on the interaction between inspiratory flow and device design.<sup>3</sup> To assess these two parameters, we measured children's PIFR using the In-Check Meter through two different calibrated resistances that mimic the internal resistance of two inhalers. As Pedersen has shown, untrained children could not inhale adequately.<sup>4</sup> Therefore, we measured PIFR after training with one instructor. Despite adequate training, the percentage of 3-year-old children who were able to inhale reliably was low. In contrast, all the children over the age of 5 years inhaled without any problem. PIFR of these children with adequate inhalation technique were measured with the In-Check Meter. Two inhalers, Diskus and Turbuhaler, were chosen because of their popularity. The Turbuhaler is considered a moderate- to high-resistance inhaler because an inspiratory

**Fig. 1** Peak inspiratory flow rates (PIFR) through the inhaler resistances. (a) Strong correlation between PIFR through each resistance. (b) Mean PIFR through the Diskus was significantly higher than that through the Turbuhaler. \* $P < 0.001$ .





**Fig. 2** Relationships between peak inspiratory flow rates (PIFR), peak expiratory flow rates (PEFR) and the subjects' height. PIFR correlated significant, but weakly with (a,b) PEFR and (c,d) height. (e) There was a strong relationship between PEFR and height.

flow of <60 L/min decreases the amount of medication, while the Diskus is known as a lower-resistance inhaler because there is little difference in the medication availability at an inspiratory flow as low as 30 L/min.<sup>5</sup> In the present study all the children except one generated an adequate PIFR through the resistance for the Diskus, whereas approximately 30% of the same children could not achieve adequate PIFR through the resistance for the Turbuhaler. Although there was a strong correlation in PIFR between two inhalers, PIFR through the

Diskus resistance is higher than that through the Turbuhaler resistance, which might be due to Turbuhaler's relatively higher resistance. Pedersen *et al.* and Nielsen *et al.* evaluated PIFR in younger children.<sup>2,6</sup> They used a pneumotachograph attached directly to an inhaler itself, and measured PIFR only through a single inhaler (Pedersen *et al.*, Turbuhaler; Nielsen *et al.*, Diskus). As a matter of practicality, it is important to compare inhalers when DPI is going to be introduced to younger children, and the In-Check Meter is useful for this



purpose. Recently, van der Palen reported that an In-Check DIAL, similar to the In-Check Meter, is useful for adults.<sup>7</sup>

Despite the fact that PIFR significantly correlated with PEFR and height, these relationships are too weak to allow PIFR to be predicted from PEFR or height in younger children. Our correlation coefficients between PIFR and PEFR were similar to those of previous studies, which were done in adult subjects.<sup>8,9</sup> Tantibhaedhyangkul *et al.* measured PIFR through the Turbuhaler, and found that children with a height of  $\geq 113$  cm were able to generate adequate PIFR for the Turbuhaler.<sup>10</sup> Again our correlation coefficients between PIFR and height were too low to declare the usefulness of child's height as a marker of PIFR. One limitation of the present study is that our subjects were only healthy children. It is undeniable that lung function of preschool children with asthma might be lower than that of healthy children. However, one of the aims of the present study was to emphasize that peak inspiratory flow should be assessed when introducing DPI to younger children, not to demonstrate the effectiveness of these DPI. It is important to evaluate children's ability to inspire through each inhaler, and the In-Check Meter could be useful in clinical settings. In everyday use of these effort-dependent inhalers, compliance may often fail, and less than optimal PIFR can be expected. Their inhalation technique should be checked not only in the beginning, but also occasionally during the follow-up period.

## References

- 1 Bisgaard H. Delivery options for inhaled therapy in children under the age of 6 years. *J. Aerosol Med.* 1997; **10** (Suppl 1): S37–40.
- 2 Pedersen S, Hansen OR, Fuglsang G. Influence of inspiratory flow rate upon the effect of a Turbuhaler. *Arch. Dis. Child.* 1990; **65**: 308–10.
- 3 Srichana T, Martin GP, Marriott C. Dry powder inhalers: the influence of device resistance and powder formulation on drug and lactose deposition in vitro. *Eur. J. Pharmacol. Sci.* 1998; **7**: 73–80.
- 4 Pedersen S. Delivery options for inhaled therapy in children over the age of 6 years. *J. Aerosol Med.* 1997; **10** (Suppl 1): S41–4.
- 5 Rubin BK, Fink JB. The delivery of inhaled medication to the young child. *Pediatr. Clin. North Am.* 2003; **50**: 717–31.
- 6 Nielsen KG, Auk IL, Bojsen K, Ifversen M, Klug B, Bisgaard H. Clinical effect of Diskus dry-powder inhaler at low and high inspiratory flow-rates in asthmatic children. *Eur. Respir. J.* 1998; **11**: 350–54.
- 7 van der Palen J. Peak inspiratory flow through diskus and turbuhaler, measured by means of a peak inspiratory flow meter (In-Check DIAL). *Respir. Med.* 2003; **97**: 285–9.
- 8 Brown PH, Ning AC, Greening AP, McLean A, Crompton GK. Peak inspiratory flow through Turbuhaler in acute asthma. *Eur. Respir. J.* 1995; **8**: 1940–41.
- 9 Meijer RJ, van der Mark TW, Aalders BJ, Postma DS, Koeter GH. Home assessment of peak inspiratory flow through the Turbuhaler in asthmatic patients. *Thorax* 1996; **51**: 433–4.
- 10 Tantibhaedhyangkul U, Chatchatee P, Choketeeraswad T, Ngamphaiboon J. Peak inspiratory flow rate and the ability to use the Turbuhaler in Thai children aged 3–7 years. *J. Med. Assoc. Thai.* 2003; **86** (Suppl 2): S201–7.

Original Article

## Theophylline metabolism in acute asthma with MxA-indicated viral infection

TOSHIKO ITAZAWA,<sup>1</sup> YUICHI ADACHI,<sup>1</sup> MOTOKAZU NAKABAYASHI,<sup>1</sup>  
TATSUYA FUCHIZAWA,<sup>1</sup> GYOKEI MURAKAMI<sup>2</sup> AND TOSHIO MIYAWAKI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatrics, University of Toyama and <sup>2</sup>Department of Pediatrics, Toyama Red Cross Hospital, Toyama, Japan

### Abstract

**Background:** Although viral infection might alter theophylline metabolism in acute asthma, there are some difficulties in detecting infection due to various kinds of viruses in a clinical setting.

**Methods:** To evaluate the usefulness of assessment of MxA protein in acute asthma exacerbated by viral infection, MxA protein expression in lymphocytes was assayed by flow cytometric analysis in whole peripheral blood in 21 children (aged 0–6 years) receiving continuous theophylline infusion for management of asthma attack. Serum theophylline levels were measured at 24 and 72 h after initiating theophylline infusion.

**Results:** At the beginning of theophylline infusion, 11 children had increased expression of MxA protein, indicating viral infected states. After 24 h continuous infusion, there were no differences in theophylline levels between MxA-negative and MxA-positive groups. After 72 h infusion, the mean theophylline level of MxA-positive children was significantly higher than that of MxA-negative children ( $9.7 \pm 2.2 \mu\text{g/mL}$  vs  $7.3 \pm 1.6 \mu\text{g/mL}$ ). The ratio of theophylline clearance at 72 h to that at 24 h in the MxA-positive group was significantly lower than that of the MxA-negative group ( $1.1 \pm 0.2$  vs  $1.4 \pm 0.1$ ).

**Conclusions:** Viral infection appeared to affect theophylline metabolism. Flow cytometric assay of lymphoid MxA protein expression in whole blood is an easy and useful method of evaluating viral infection in acute asthma exacerbation.

### Key words

asthma, MxA protein, theophylline clearance, viral infection.

In the 1990s, theophylline use for acute asthma exacerbation was no longer recommended due to adverse effects. However, the role of theophylline in the management of acute asthma has recently been reassessed, and there have been several pediatric studies showing the effectiveness of theophylline infusion for severe asthma exacerbation.<sup>1–3</sup> Although further evaluation is needed to verify the usefulness and safety of theophylline, it could be useful for the treatment of asthma attack in some situations. Meanwhile, there are concerns about adverse effects of theophylline because of its relatively narrow therapeutic range and because its metabolism may be altered by various disease states.<sup>4</sup>

Some viruses have been shown to decrease theophylline clearance.<sup>5,6</sup> Virus infection also has been known to induce acute exacerbation of asthma.<sup>7,8</sup> Taken together, it is important to detect viral infection before using theophylline for the treatment of asthma attack. Identification rates of viral infection in asthma

attacks vary depending on the methods used. Although polymerase chain reaction (PCR) is the most sensitive method for detecting viral infection, it is not practical in the clinical setting because many kinds of virus can exacerbate asthma. Recently it has been reported that expression of MxA protein, one of the type I interferon (IFN- $\alpha/\beta$ )-induced proteins, is a useful marker to discriminate viral infections from bacterial diseases.<sup>9,10</sup> In the present study we have analyzed MxA protein levels in the peripheral blood mononuclear cells of children with acute asthma attack during continuous theophylline infusion. We will show the effect of viral infection on theophylline metabolism, and the usefulness of flow cytometric analysis of MxA protein expression for children with asthma exacerbation.

### Materials and methods

#### Subjects

A total of 32 asthmatic children who were admitted to University of Toyama Hospital and Toyama Red Cross Hospital for

Correspondence: Yuichi Adachi MD PhD, Department of Pediatrics, University of Toyama, 2630, Sugitani, Toyama 930-0194, Japan. Email: yadachi@ms.toyama-mpu.ac.jp

Received 14 March 2005; revised 17 May 2005; accepted 23 May 2005.



exacerbation of asthma were enrolled. Exclusion criteria included a history of cold; respiratory tract infection; or acute asthma exacerbation within the previous 2 weeks; and other organ symptoms such as vomiting or diarrhea. All of the subjects were treated with intermittent inhalation of  $\beta_2$ -agonists and continuous intravenous aminophylline infusion at a constant dose for at least 72 h after admission. The study was conducted according to the ethical standards of University of Toyama. Eleven children were excluded because theophylline doses were changed because of their clinical course. Finally, in 21 eligible children with acute asthma exacerbation, serum theophylline levels and lymphoid MxA expression were assayed at 24 and 72 h after continuous theophylline infusion.

### Theophylline infusion

After an initial loading dose of 2–4 mg/kg aminophylline was given i.v. for 2 h, approximately 1 mg/kg per h aminophylline was infused continuously for at least 72 h. Peripheral blood was drawn after 24 and 72 h after starting the infusion, and serum theophylline levels were assayed by enzyme immunoassay. Theophylline clearance was calculated as follows: clearance (mL/min per kg) = {infusion rate of aminophylline ( $\mu\text{g}/\text{min per kg}$ )  $\times$  0.8}/serum theophylline level ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ).

### Analysis of MxA protein expression in peripheral lymphoid cells

MxA expression was examined at the beginning of theophylline infusion and the third day of the admission, by using a flow cytometric method. MxA protein expression in lymphocytes was evaluated according to the previously described method, using whole blood.<sup>8</sup> Briefly, 3–500  $\mu\text{L}$  of venous blood was drawn in heparinized tubes, and 200  $\mu\text{L}$  of the whole blood samples were first fixed with 1 mL of 4% paraformaldehyde in phosphate-buffered saline (PBS) for 15 min at room temperature. After twice washing with PBS, mononuclear cells in the whole blood were permeabilized in 3 mL of 0.1% Triton X-100 in Tris-buffered saline (pH 7.4) with 1% bovine serum albumin for 15 min. During this procedure, red blood cells in the whole blood were lysed. After washing in PBS with 1% fetal calf serum and 0.1% sodium azide, these fixed and permeabilized mononuclear cells were reacted with anti-MxA monoclonal antibody (KM1135, Kyowa Medex, Tokyo, Japan) or control mouse IgG1 (Dako, Kyoto, Japan) for 20 min on ice. After washing, the cells were incubated with fluorescein isothiocyanate-conjugated goat anti-mouse IgG1 antibody (Southern Biotechnology Associates, Birmingham, AL, USA) for 20 min. The stained cells were analyzed on a flow cytometer (EPICS XL-MCL; Beckman Coulter, Tokyo, Japan). MxA expression was analyzed for lymphoid cells gated by the forward and right scatters on a flow cytometer.

### Statistics

All results are given as mean  $\pm$  SD. Statistical comparison of the mean values was performed by Wilcoxon signed-ranks test or Mann–Whitney's test. Differences in the number of the subjects between two groups were estimated by  $\chi^2$  analysis.  $P < 0.05$  were considered statistically significant.

### Results

Children were divided into subgroups according to MxA protein expression in peripheral blood lymphocytes on admission day: MxA-positive ( $n=10$ ) and MxA-negative ( $n=11$ ). We adopted a cut-off level determined with the results of cord blood samples from non-complicated delivery of full-term pregnancy.<sup>8</sup> There were no significant differences in characteristics between the two groups (Table 1). After 72 h infusion, there were no children whose MxA result changed from negative to positive, or vice versa.

After 24 h continuous infusion, there were no differences in theophylline levels between the MxA (–) and MxA (+) groups. After 72 h infusion, the mean value of the MxA-positive theophylline levels was significantly higher than that of the MxA-negative children ( $9.7 \pm 2.2 \mu\text{g}/\text{mL}$  vs  $7.3 \pm 1.6 \mu\text{g}/\text{mL}$ ,  $P < 0.05$ , Fig. 1). During the continuous infusion, theophylline clearances of most patients increased. However, in the MxA-positive group the ratio of theophylline clearance at 72 h to that at 24 h was significantly lower than that of the MxA-negative group ( $1.1 \pm 0.2$  vs  $1.4 \pm 0.1$ ,  $P < 0.05$ , Fig. 2). Regarding clinical course of the subjects, there were no adverse effects such as nausea or irritability in both groups, and there was no significant difference in duration of hospital stay between the two groups.

### Discussion

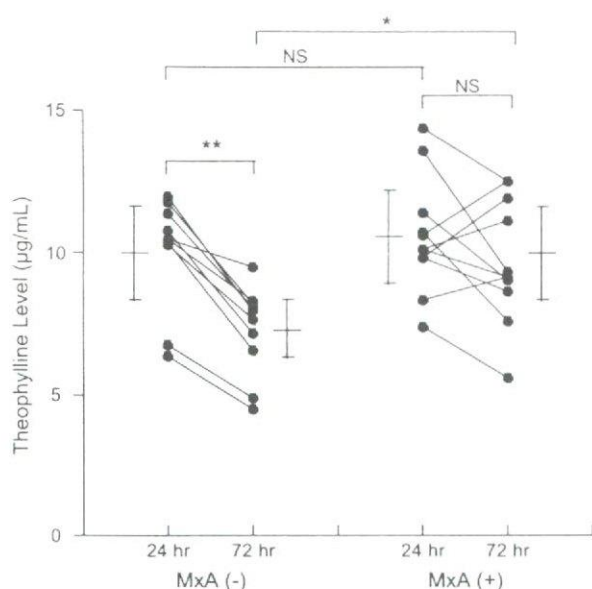
In the present study we showed that viral infection detected by elevated MxA protein induction, affects theophylline

**Table 1** Subject characteristics

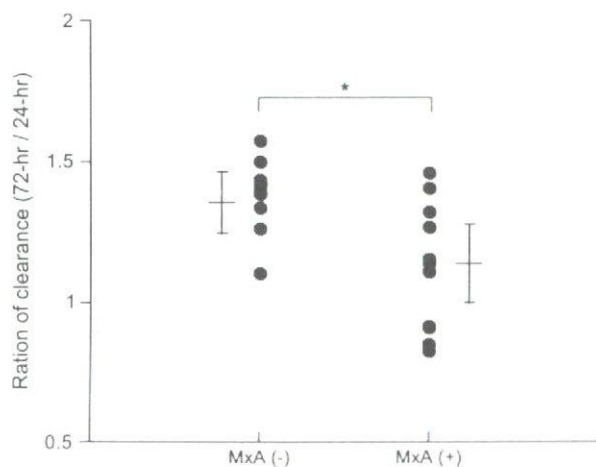
	MxA protein		
	Negative ( $n=10$ )	Positive ( $n=11$ )	
Age (years)	3.3 $\pm$ 1.3	2.6 $\pm$ 1.5	NS
Boys (%)	9 (90.0)	9 (81.8)	NS
Body temperature >37.5°C (%)	4 (40.0)	3 (27.3)	NS
CRP >0.5 mg/dL (%)	7 (70.0)	7 (63.6)	NS
Aminophylline dose ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )	12.9 $\pm$ 1.5	13.5 $\pm$ 1.9	NS

CRP, C-reactive protein; NS, not significant.

MxA protein expression in peripheral lymphoid cells was analyzed as described in Methods.



**Fig. 1** Changes in serum theophylline level. After 24 and 72 h continual infusion, theophylline levels were assayed by enzyme immunoassay. MxA protein expression in peripheral lymphocytes was analyzed as described in Methods. \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ .



**Fig. 2** Ratio of theophylline clearance at 72 h to that at 24 h after introducing continuous infusion. Theophylline clearance was calculated with serum theophylline level, bodyweight, and infusion rate. MxA protein expression in peripheral lymphocytes was analyzed as described in Methods. \* $P < 0.05$ .

metabolism in children with acute asthma exacerbation. It is known that several disease states decrease theophylline clearance: heart failure, liver dysfunction, and hyperthyroidism.<sup>4</sup> Regarding the effect of viral infection on theophylline metabolism, Chang *et al.* showed that asthmatic children with influenza A and adenovirus infection had a longer theophylline plasma half-life during acute infection than 1 month

afterwards.<sup>5</sup> Kraemer *et al.* reported that 11 children who had been controlled with a stable theophylline dose developed theophylline toxicity on the same dose during the 1980 influenza B outbreak.<sup>6</sup> In contrast, respiratory syncytial virus infection had no effect on theophylline metabolism of children between 6 and 48 months of age.<sup>11</sup>

We used MxA protein as a marker for viral infection. Human MxA, a 76 kDa protein, is a guanosine 5'-triphosphatase present in the cytoplasm,<sup>12</sup> and its antiviral activities have been reported against several kinds of viruses such as influenza A,<sup>13</sup> measles,<sup>14</sup> and parainfluenza type 3.<sup>15</sup> Induction of MxA protein in human mononuclear cells is regulated exclusively by type I IFN.<sup>16</sup> Although various kinds of cytokines are involved with asthma,<sup>17</sup> there have been no data showing increased production of type I IFN in acute exacerbation. Therefore, MxA protein could be primarily induced by viral infection, not secondarily by other cytokines associated with allergic inflammation. Although the role of viral infection in developing acute exacerbation of asthma has been well-documented, identification rates of viral infection in asthma attacks are various, depending on the methods used. We previously evaluated the association of viral infection with asthma attacks, and found that approximately 50% of children exhibited elevated levels of MxA expression in lymphocytes, presumably indicating the viral infected states.<sup>8</sup> The present study showed the effect of viral infection on theophylline metabolism. The mechanisms by which virus infection affects theophylline metabolism is not clear. Although elevated body temperature and increased C-reactive protein level have been reported to reduce theophylline clearance,<sup>18</sup> the present study showed that these factors had no effect, and MxA expression was found even in afebrile children. Interestingly, Jonkman *et al.* showed that theophylline clearance was decreased by the administration of IFN- $\alpha$ , known as an inducer of MxA protein.<sup>19</sup> Taken together, we could speculate that viral infection stimulates the synthesis of type I IFN, which induces MxA protein and affects theophylline metabolism. In the non-infected group, serum theophylline levels were decreased over time during 72 h infusion, despite the constant infusion rate. Kubo *et al.* reported similar finding and listed several candidates such as dehydration, hypoxia, and acidosis, but they could not find any association between these candidates and theophylline clearance.<sup>20</sup> In the present study there were no differences between the two groups regarding these factors. We think that viral infection-induced IFN- $\alpha$  could disturb acceleration of theophylline metabolism, which might occur during theophylline infusion.

The aim of the present study was not to discuss the effectiveness or indication of theophylline use for asthma attack. Recently, the role of theophylline in the management of severe asthma exacerbation has been reassessed, and there are several papers showing its usefulness.<sup>1-3</sup> Viral respiratory tract infection is one of the important triggers for acute asthma exacerbation, especially severe attack leading to hospital admission in both children and



adults.<sup>21</sup> Taking this together with our results, it is important to evaluate whether a child has developed a viral infection or not, before introducing theophylline infusion, in order to prevent the occurrence of adverse effects such as vomiting and seizure.

In conclusion, viral infection affects theophylline metabolism in children with acute asthma exacerbation. Flow cytometric assay of MxA protein expression in whole blood appears to be an easy and useful method to evaluate viral infections in acute asthma exacerbation.

## Acknowledgments

The authors thank Hitoshi Moriuchi and Chikako Sakai for their excellent technical support.

## References

- 1 Yung M, South M. Randomised controlled trial of aminophylline for severe acute asthma. *Arch. Dis. Child.* 1998; **79**: 405–10.
- 2 Ream RS, Loftis LL, Albers GM, Becker BA, Lynch RE, Mink RB. Efficacy of IV theophylline in children with severe status asthmaticus. *Chest* 2001; **119**: 1480–88.
- 3 Roberts G, Newsom D, Gomez K *et al.* Intravenous salbutamol bolus compared with an aminophylline infusion in children with severe asthma: a randomised controlled trial. *Thorax* 2003; **58**: 306–10.
- 4 Self TH, Chafin CC, Soberman JE. Effect of disease states on theophylline serum concentrations: are we still vigilant? *Am. J. Med. Sci.* 2000; **319**: 177–82.
- 5 Chang KC, Bell TD, Lauer BA, Chai H. Altered theophylline pharmacokinetics during acute respiratory viral illness. *Lancet* 1978; **1**: 1132–3.
- 6 Kraemer MJ, Furukawa CT, Koup JR, Shapiro GG, Pierson WE, Bierman CW. Altered theophylline clearance during an influenza B outbreak. *Pediatrics* 1982; **69**: 476–80.
- 7 Johnston SL, Pattermore PK, Sanderson G *et al.* Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9–11 year old children. *BMJ* 1995; **310**: 1225–9.
- 8 Itazawa T, Adachi Y, Imamura H *et al.* Increased lymphoid MxA expression in acute asthma exacerbation in children. *Allergy* 2001; **56**: 895–8.
- 9 Forster J, Schweizer M, Schumacher RF, Kaufmehl K, Lob S. MxA protein in infants and children with respiratory tract infection. *Acta Paediatr.* 1996; **85**: 163–7.
- 10 Halminen M, Ilonen J, Julkunen I, Ruuskanen O, Simell O, Makela MJ. Expression of MxA protein in blood lymphocytes discriminates between viral and bacterial infections in febrile children. *Pediatr. Res.* 1997; **41**: 647–50.
- 11 Muslow HA, Bernard L, Brown RD *et al.* Lack of effect of respiratory syncytial virus infection on theophylline disposition in children. *J. Pediatr.* 1992; **121**: 466–71.
- 12 Horisberger MA. Interferon-induced human protein MxA is a GTPase which binds transiently to cellular proteins. *J. Virol.* 1992; **66**: 4705–9.
- 13 Staeheli P, Haller O, Boll W, Lindenmann J, Weissmann C. Mx protein: constitutive expression in 3T3 cells transformed with cloned Mx cDNA confers selective resistance to influenza virus. *Cell* 1986; **44**: 147–58.
- 14 Schnorr JJ, Schneider-Schaulies S, Simon-Jodicke A, Pavlovic J, Horisberger MA, ter Meulen V. MxA-dependent inhibition of measles virus glycoprotein synthesis in a stably transfected human monocytic cell line. *J. Virol.* 1993; **67**: 4760–68.
- 15 Zhao H, De BP, Das T, Banerjee AK. Inhibition of human parainfluenza virus-3 replication by interferon and human MxA. *Virology* 1996; **220**: 330–38.
- 16 von Wussow P, Jakschies D, Hochkeppel HK, Fibich C, Penner L, Deicher H. The human intracellular Mx-homologous protein is specifically induced by type I interferons. *Eur. J. Immunol.* 1990; **20**: 2015–19.
- 17 Chung KF, Barnes PJ. Cytokines in asthma. *Thorax* 1999; **54**: 825–57.
- 18 Yamaguchi A, Tateishi T, Okano Y *et al.* Higher incidence of elevated body temperature or increased C-reactive protein level in asthmatic children showing transient reduction of theophylline metabolism. *J. Clin. Pharmacol.* 2000; **40**: 284–9.
- 19 Jonkman JH, Nicholson KG, Farrow PR *et al.* Effects of alpha-interferon on theophylline pharmacokinetics and metabolism. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1989; **27**: 795–802.
- 20 Kubo M, Odajima Y, Ishizaki T, Kanagawa S, Yamaguchi M, Nagai T. Intra-individual changes in theophylline clearance during constant aminophylline infusion in children with acute asthma. *J. Pediatr.* 1986; **108**: 1011–15.
- 21 Johnston SL, Pattermore PK, Sanderson G *et al.* The relationship between upper respiratory infections and hospital admissions for asthma: a time-trend analysis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; **154**: 654–60.

## 乳児喘息の実態・診断・治療

足立 雄一

富山大学医学部小児科

key words : 乳児喘息, JPGL2005, 早期介入, テオフィリン製剤

## はじめに

小児気管支喘息の多くは乳幼児期早期に発症する。この時期の喘息は、他の年齢層の子供たちに比して発作時には重症化しやすく、また早期介入 (Early Intervention) の考えから発症早期での的確な診断と十分な治療が求められている。一方、3歳までに喘鳴を認めた児の約60%は6歳の時点で喘鳴が出現しなくなるとの報告<sup>1)</sup>もあり、乳幼児期の喘息は多様な病態を包含している可能性がある。本稿では、2005年11月に発表された小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2005<sup>2)</sup> (以下、JPGL2005) の内容に若干の私見を加えて、乳児喘息の実態とその診断・治療について概説する。

## 乳児喘息の特徴・実態・診断

JPGL2005では、2歳未満の気管支喘息を乳児喘息と規定し、表1に示すような特徴を挙げている。発症年齢に関しては、西間らが1992年と2002年に西日本で

表1 乳児喘息の特徴

- ・ 小児気管支喘息の多くがこの時期に発症する
- ・ その病態には、年長児にはない解剖学的・生理学的な特徴が関与する
- ・ 早期診断は必ずしも容易ではない
- ・ 重症化・遷延化を防ぐために、発症早期から重症度に応じた適切な長期管理が重要である

行った疫学調査で、喘息症状を有する学童で2歳未満に発症した者の率はそれぞれ16%と23%であり、この10年間で発症年齢が低年齢化していることが明らかとなった<sup>3)</sup>。また、西牟田らの調査では、学童期以降の子供たちの喘息入院数が年々減少しているのに対して、乳幼児ではむしろ増加傾向にあることを示している<sup>4)</sup>。このように、乳児喘息は近年の喘息治療・管理法の進歩によっても未だ多くの問題を抱えているが、その理由の一つとして年長児にはない解剖学的・生理学的な特徴を有していることが挙げられる (表2)。

表2 乳児における解剖学的・生理学的特徴

特 徴	
代謝↑	酸素消費↑
無呼吸の危険性↑	呼吸中枢の未熟性
気道抵抗↑	鼻呼吸、舌サイズ↑、気道径↓ 虚脱しやすさ (喉頭筋緊張↓、気道コンプライアンス↑、弾性↓)
肺容量↓	肺胞数↓ 側副換気↓
呼吸筋の効率↓	横隔膜運動の効率↓ (胸郭コンプライアンス↑、肋骨の水平付着)、肋間筋運動の効率↓ (肋骨の水平付着)
呼吸筋の持久力↓	呼吸数↑、呼吸筋繊維の疲労

(Prog Respir Res 33 2-7:2005, 一部改変)



表3 2歳未満の小児における喘鳴の鑑別診断

急性喘鳴	反復性喘鳴
<ul style="list-style-type: none"> <li>・急性細気管支炎</li> <li>・気管支炎・肺炎</li> <li>・食物アレルギーによるアナフィラキシーなど</li> <li>・クループ</li> <li>・気道異物</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・乳児喘息</li> <li>・喉頭・気管軟化症</li> <li>・慢性肺疾患 (新生児期の呼吸器障害後)</li> <li>・先天異常による気道狭窄 (血管輪など)</li> <li>・胃食道逆流症</li> <li>・閉塞性細気管支炎</li> <li>・心不全</li> </ul>

これらの特徴のために、乳児喘息では、発作時に比較的早期から呼吸困難を強く呈し、治療への反応も乏しいといったことが起こりやすい。さらに乳幼児早期には、表3に挙げたような喘息以外の種々の疾患においてしばしば喘鳴ならびに呼吸困難を呈することがあり、乳児喘息の早期診断は必ずしも容易ではない。一方、近年、気道の不可逆的変化としてのリモデリングの概念が喘息の病態において重要視され、重症化・遷延化を防ぐために発症早期からの適切な長期管理の重要性が強調されてきている。

このような「早期診断が容易でない乳児喘息を発症早期から適切に治療・管理する」という難題を克服するために、JPGL2005では「気道感染の有無にかかわらず明らかな呼気性喘鳴を3エピソード以上繰り返した場合に（広義の）乳児喘息と診断する」という実際的な診断の目安を提唱している。これによって、以前は喘息性気管支炎という診断名で処理されていた者の多くは広義の喘息と診断できるようになるが<sup>5)</sup>、さらにJPGL2005では「乳児喘息の診断に有用な所見」として、アレルギー疾患の家族歴、ダニなどの吸入性抗原特異的IgE抗体陽性、アトピー性皮膚炎の合併、 $\beta_2$ 刺激薬に対する反応性などを挙げている。これらの所見は、Martinezらが提唱するAsthma Predictive Index<sup>6, 7)</sup>と類似するが、JPGL2005では喀痰中の好酸球やクレオラ体の存在にまで言及しており<sup>8)</sup>、これらを参考にしてより狭義の喘息としての診断が可能になることが期待される。

### 乳児喘息の治療

JPGL2005では、他の年齢層と同様、急性発作の発作程度の分類ならびに長期管理のための発作型による重症度分類においては前回からの変更はないが、記載形式は以前の階段状から表形式に変更となり、急性発作に対する治療は「初期治療」と「追加治療」に、長期管理は「基本治療」と「追加治療」に分けて記載されている。JPGL2005における大きな変更点のひとつは、乳幼児におけるテオフィリン製剤の使用についてである。急性発作の治療ではアミノフィリンの位置づけが大きく後退し、中発作以上において「追加治療」中の「使用考慮」という範疇に含まれ、さらに「けいれん性疾患のある乳児への投与は原則として推奨されない」、「発熱時の使用は適応の有無を慎重に考慮する」、「小児の喘息の治療に精通した医師の下で行われることが望ましい」といった注意事項が記されている（表4）。そのためアミノフィリンを用いずに急性発作に対処する方法として、小発作からの $\beta_2$ 刺激薬の反復吸入（以前は明記されておらず）、中発作での経口ステロイド薬投与（以前は記載なし）、大発作に対する「追加治療」としてのイソプロテレノール持続吸入（以前は「使用考慮」）などが新たに記載されている。

長期管理においてもテオフィリン徐放製剤の位置づけが大きく後退し、軽症持続型における記載がなくなるとともに中等症持続型以上の「追加治療」中の「使用考慮」という範疇に含まれるようになった。さらに、前回のガイドラインから記されている「6か月未満の乳児は原則として投与対象とならない」に加えて、「けいれん性疾患のある児には原則として推奨されない」、

表4 乳児喘息の急性発作時治療 - 主な変更点

- ・ 記載形式： 「階段状」 → 「初期治療」 + 「追加治療」
- ・  $\beta_2$ 刺激薬吸入： 「単回吸入」 → 小発作から「反復吸入」
- ・ アミノフィリンの位置づけ↓
  - 中発作・大発作・呼吸不全で 「使用」 → 「使用を考慮」
  - 注意事項の記載追加 けいれん性疾患、発熱時など
- ・ 入院基準を明記： 中発作「基本的」 大発作以上「入院のうえ」
- ・ ステロイド薬
  - 中発作の追加治療に経口投与が記載
  - 注意事項の記載追加 「使用が1か月に3日程度、1年間に数回程度を超える場合には小児アレルギー専門医を紹介する」
- ・ イソプロテレノール持続吸入療法
  - 大発作で 「考慮」 → 「追加治療」

表5 乳児喘息の長期管理 - 主な変更点 -

- ・ 記載形式 「階段状」 → 「基本治療」 + 「追加治療」
- ・ テオフィリン徐放製剤の位置づけ↓
  - 軽症持続型 記載が削除
  - 中等症・重症持続型で 「使用」 → 「使用を考慮」
  - 注意事項の記載が追加 けいれん性疾患、発熱時など
- ・ DSCG+ $\beta_2$ 刺激薬 → DSCGのみへ（注意事項に記載）
- ・ 吸入ステロイド
  - CFC-BDP換算 → HFA-FP、HFA-BDP換算
  - ステップ4 CFCで200-400 → HFAで150-200
- ・ ヒスタミンH1拮抗作用を有する経口抗アレルギー薬
  - テオフィリン徐放製剤との併用によるけいれんの危険性？
- ・ 専門医での治療
  - ステップ4 → ステップ3以上

「発熱時には、一時減量あるいは中止するかどうか、あらかじめ指導しておくことが望ましい」という注意事項が記された（表5）。また、動物実験等のデータから、アトピー性皮膚炎との合併でしばしば用いられるヒスタミンH1拮抗作用を有する経口抗アレルギー薬がけいれん閾値を下げる可能性が指摘されており、「テオフィリン徐放製剤との併用によってけいれんを起す危険性がさらに高まるか否かについては今後の検討が必要である」としている。その他の治療法とし

ては、以前からよく用いられてきたDSCG+ $\beta_2$ 刺激薬定期吸入療法<sup>9)・10)</sup>の記載が消えて、DSCG単独吸入に「必要に応じて少量の $\beta_2$ 刺激薬と一緒に吸入する」、「 $\beta_2$ 刺激薬は発作がコントロールされたら中止する」という注意事項が付記される形になった。また、吸入ステロイドの投与量が、CFC-BDP換算からHFA-FPあるいはHFA-BDP換算に変わっている。



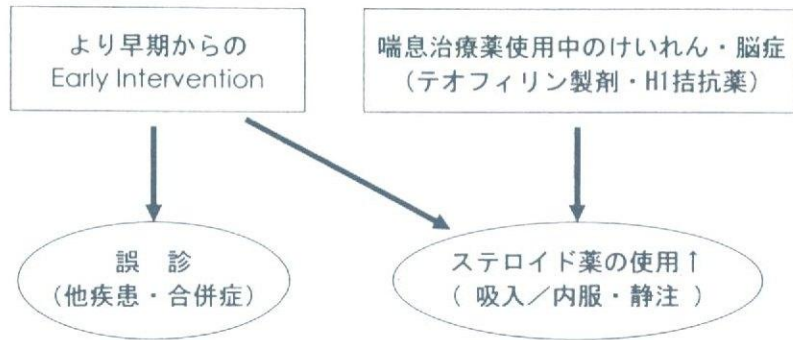


図1 乳児喘息におけるJPGL2005の方向性とその問題

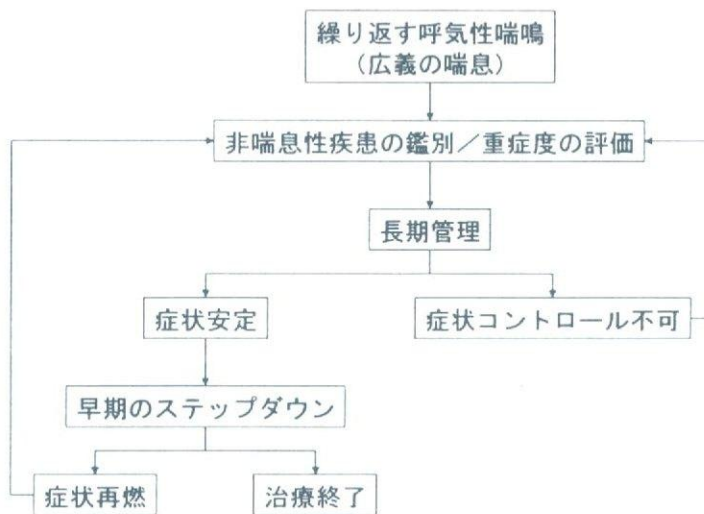


図2 喘鳴のある乳児へのアプローチ

表6 乳児喘息におけるステロイド使用増加への対応

- ・ 経口・静注ステロイド
  - 繰り返しの使用が必要な場合には専門医へ紹介
  - プレドニゾロンより副腎抑制の強いステロイド薬の扱い
  - 医師ばかりでなく、保護者への啓発活動が必要
  - ウイルス感染時の喘鳴への効果の検証
- ・ 吸入ステロイド
  - 投与量に注意
  - 症状安定後は比較的短期間に一旦中止
  - 中等症持続型以上は専門医の管理
  - 懸濁液の認可後は一層の注意が必要

## 乳児喘息の治療・管理におけるJPGL2005の方向性 (私見)

私見ではあるが、JPGL2005は図1に示す「より早期からのEarly Intervention」と「喘息治療薬使用中のけいれん・脳症」という2大テーマに沿って形作られたと考える。乳児喘息におけるEarly Interventionは、その後の予後を決定するものとして非常に重要であるが、JPGL2005では喘息を広義の形で診断するために他疾患や合併症を見逃したままで治療を続ける危険性がある。そのため、図2に示すようなフローチャートに沿った管理が必要であろう。具体的には、呼気性喘鳴のエピソードを繰り返す乳児では、まず表3に示すような非喘息性疾患を否定し、その上で喘息の重症度を評価して適切な長期管理法を決定する。軽症持続型以上ではなんらかの長期管理薬が開始となるが、症状が安定した後には比較的早期からステップダウンを開始し、それによって症状が再燃した場合には喘息の重症度の再評価を行うばかりでなく、再度非喘息性疾患の除外診断を行う。また、長期管理薬を開始しても効果が得られない場合には、治療のステップアップにとどまらず、積極的に非喘息性疾患の除外診断を行うべきである。

テオフィリン製剤やヒスタミンH1拮抗薬の使用におけるけいれん等の神経学的副作用の危険性が完全には否定できない現段階では、乳幼児においてその使用が制限されることは致し方ないことと思われる。その一方で、急性発作に対して経口・静注などの副腎皮質ホルモンの全身性投与の機会が増えてくることが予想され、その副作用発現が懸念される(図1)。そのため、JPGL2005では、「経口・静注ステロイドの使用は、1か月に3日程度、1年回に数回程度とし、これを超える場合には小児アレルギー専門医に紹介する」と注意事項に明記している。しかし、JPGL2005では、世界的に用いられているプレドニゾン以外に、副腎抑制がより強いとされるベタメザゾンやデキサメタゾンの使用も記載されており、注意事項には投与する薬剤間の差異についても記載される必要があるかもしれない。また、ウイルス感染による喘鳴にはステロイドは効果がないとの報告もあり<sup>11)</sup>、広義の乳児喘息に繰り返すステロイドを投与することの有用性と安全性について、医師ばかりでなく、保護者にも十分な情報提供をすべきであろう。長期管理の面からは、Early Interventionを積極的に行おうとすると、どうしても吸入ステロイ

ドの処方例が増える可能性があるが、一度吸入ステロイドを処方したからと言って漫然と長期間使用するのではなく、症状の改善に合わせて早期のステップダウンが必要であろう。また、近いうちに使用可能となるステロイド懸濁液については、今までのMDIやDPIのように吸入指導する必要が少ないこともあってより多く使用されることが予想され、この薬剤についての新たな対応が必要となるかもしれない。

## まとめ

今回のJPGL2005は、狭義の乳児喘息を確定診断する方法がない現状から、広義の診断で治療を開始するという現実的なスタンスをとっている。しかし、乳児の喘鳴には、Martinezらが提唱するように少なくとも3つのサブグループが存在する可能性があり<sup>12)</sup>、現時点での広義の診断基準に甘んじることなく、さらなる病態解明が必要であろう。また、今回の改訂で大きな問題となったテオフィリン製剤の投与を巡って議論されているように、喘息の治療・管理目標とその方法を決定する際には、医師と患児やその保護者がその有用性と安全性について十分量の情報を共有する必要がある。さらに、治療・管理を実践する上で、看護師・薬剤師・理学療法士などの医療従事者の理解なくしては不可能である。そのためにも、このJPGL2005がより多くの方に理解していただける努力を続けるべきであろう。

## 参考文献

- 1) Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halone M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 1995; 332: 133-138.
- 2) 日本小児アレルギー学会. 小児気管支喘息・管理ガイドライン2005 (森川昭廣, 西間三馨 監修). 東京: 協和企画, 2005.
- 3) 西日本小児アレルギー研究会・有症率調査研究班 (西間三馨). 西日本小学児童におけるアレルギー疾患有症率調査 -1992年と2002年の比較-. *日小ア誌* 2003; 17:255-268.
- 4) 西牟田敏之. 小児喘息の予後は改善したか, 治癒するか. *日小ア誌* 2005; 19:17-22.
- 5) 足立雄一. 喘息様(性)気管支炎は疾患単位か.



- 小児内科 2004; 34:545-548.
- 6) Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 1403-1406.
  - 7) Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Bacharier LB, Boehmer SJ, Krawiec M, Larsen G, Lemanske RF, Liu A, Mauger DT, Sorkness C, Szeffler SJ, Strunk RC, Taussig LM, Martinez FD. J Allergy Clin Immunol 2004; 114:1282-1287.
  - 8) Yamada Y, Yoshihara S, Arisaka O. Creola bodies in wheezing infants predict the development of asthma. Pediatr Allergy Immunol 2004; 15:159-162.
  - 9) 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 :209-216.
  - 10) 板澤寿子, 足立雄一, 伊東道夫, 松野正知, 山元純子, 村上巧啓, 五十嵐隆夫, 宮脇利男. 小児気管支喘息患者におけるDSCG+procaterolとDSCG単独の定期吸入療法の長期効果. 日小ア誌 2004; 18: 571-577.
  - 11) Oommen A, Lambert PC, Grigg J. Efficacy of a short course of parent-initiated oral prednisolone for viral wheeze in children aged 1-5 years. Lancet 2003; 362: 1433-1438.
  - 12) Morgan WJ, Stern DA, Sherrill DL, Guerra S, Holberg CJ, Guilbert TW, Taussig LM, Wright AL, Martinez FD. Outcome of Asthma and Wheezing in the First 6 Years of Life: Follow-up through Adolescence. Am J Respir Crit Care Med 2005; 172: 1253-1258.



## 話 題

# 食物アレルギー児に対する 食物除去指示書作成の試み\*

足立陽子\*\* 足立雄一\*\* 宮脇利男\*\*

Key Words : food allergy, food avoidance, day care, instruction form

### はじめに

近年, わが国のアレルギー疾患は増加傾向にあるが, 食物アレルギーも例外ではなく小児の約10%が食物アレルギーをもっており, その多くは乳幼児である<sup>1)</sup>。一方, 女性の社会進出や核家族化などの家庭構造の変化から, 子供を乳幼児期から保育施設に預ける傾向が強くなってきている。そのため, 保育施設では食物アレルギー児を預る機会が増え, それとともに食物除去を行っている施設の数も増加しているものと思われる。川上らはすでに一大学病院の診療圏内にある保育施設の調査を行い, 89%の施設で食物除去が実施されていることを報告している<sup>2)</sup>。しかし, 食物アレルギー児への対応方法にはガイドラインがまだまだ存在せず, 食物アレルギー児を預る保育施設は対応に苦慮していることが予測される。われわれは, 富山県内の保育施設を対象に食物アレルギー児への保育施設での食物除去の実態についてアンケート調査を行い<sup>3)</sup>, 食物除去ならびに誤食時の指示などについて浮かび上がったいくつかの問題点を解決するために, 食物アレルギー児に対する食物除去指示書の作成を試みた。本稿では, 保育施設で食物除去を行う上での問題点を示し, その解決方法としての食物除去指示書の役割や今後の展望について, 欧米での現状を交えて述べる。

### 乳幼児における食物アレルギーの特徴

原因となる食物やその成分を含む食品を摂取することで免疫学的機序が働き, なんらかの症状が出現するものが食物アレルギーと定義される<sup>4)</sup>。惹起される症状は皮膚症状, 呼吸器症状, 消化器症状からアナフィラキシーに至る全身症状まで多彩である。これらの症状は, 原因食物を摂取後2時間以内に蕁麻疹や喘鳴などを発症する即時型と, それ以上の時間(多くは半日から数日)を要して湿疹の増悪などを認める非即時型に分類される。即時型の反応は症状の発現が早い上にその程度も強いことが多いために原因食物を同定しやすい一方, 非即時型では食物と症状の関係を明らかにすることがしばしば困難である。

乳幼児における食物アレルギーの特徴として, 原因食物の多くが卵・牛乳・小麦など日常的に摂取するものであることがあげられる<sup>5)</sup>。また, その多くがアトピー性皮膚炎に伴って発症していることも特徴といえる。ときどき経験されることだが, 母親の食物除去で症状が安定している母乳栄養のアトピー性皮膚炎乳児に初めて人工乳や玉子粥を与えたところ, 蕁麻疹やアナフィラキシー症状を呈することがある。このように一人の患児が同一の食物によって即時型と非即時型の反応をきたし得ることから, 即時型反応の既往のない乳児であっても離乳食を開始する際には注意が必要である。その一方で, 乳幼児

\* An attempt to make an instruction form for children with food allergy.

\*\* Yoko ADACHI, M.D., Yuichi ADACHI, M.D. & Toshio MIYAWAKI, M.D.: 富山医科薬科大学医学部小児科学教室[〒930-0194 富山市杉谷2630]; Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University, Toyama 930-0194, JAPAN



期早期に発症した食物アレルギー児の多くが、その後比較的早期にアウトグロウして原因食物を摂取できるようになる点も特徴といえる。必要以上の食物除去は、児のQOLを損うばかりでなく、保護者に対しても過度の緊張を強いることになるために避けなければならない。

### 保育施設における食物アレルギー児に対する食物除去の実態

食物アレルギー児を預る保育施設では、食物アレルギーをもたない大多数の子供達を保育しながら個々の患児に合わせた除去食を提供し、さらには誤食の発生を防ぐ努力や誤食時の対応なども求められるなど、食物アレルギー児を預ることがかなりの負担になっていると思われる。われわれは、保育施設における食物アレルギー児への対応について調査した。

#### 1. 保育施設への調査

富山県内の465すべての保育施設(幼稚園・保育園)に対し食物アレルギー児への対応についてのアンケート調査(無記名方式)を行ったところ、70.5%の保育施設で食物アレルギー児(総園児数の1.24%)に対して食物除去が行われていることが明らかになった<sup>3)</sup>。食物除去を行っている児の年齢分布をみると、0~1歳児が多く、2歳以下が全体の42.1%を占めていた(図1)。また、除去されてい

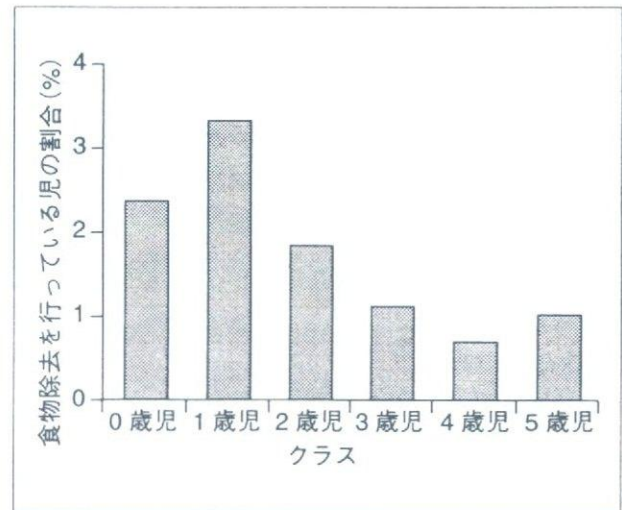


図1 保育施設で食物除去を行っている児のクラス構成

る食物では、鶏卵がもっとも多く(77.6%)、牛乳、ソバ、甲殻類の順になっており、2種類以上の食物を除去している者が全体の41.3%を占めていた(図2)。一方、食物除去を行う際の指示の大部分は保護者、あるいは保護者を介した医師の口頭指示によるものであった(図3)。医師からの診断書を提出した者は19.9%にすぎず、保育施設が食物除去実施の根拠が不明瞭と訴える一因となっていた。さらに、保育の現場では注意しているにもかかわらず30%の児が原因食物を誤食し、そのうち42.5%においてその後の症状発現を認めていた。しかし、誤食時の対応については、71.3%の児に

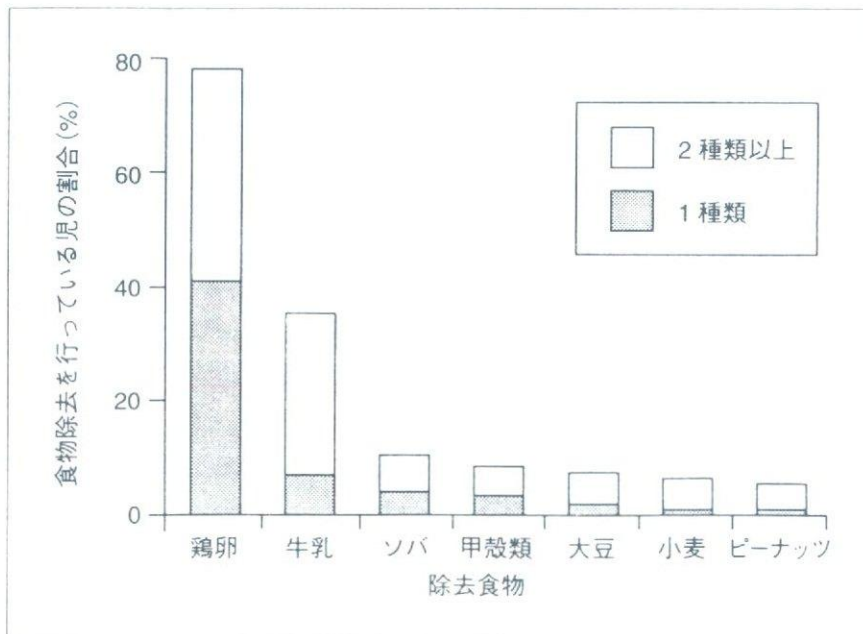


図2 保育施設で除去を行っている食物

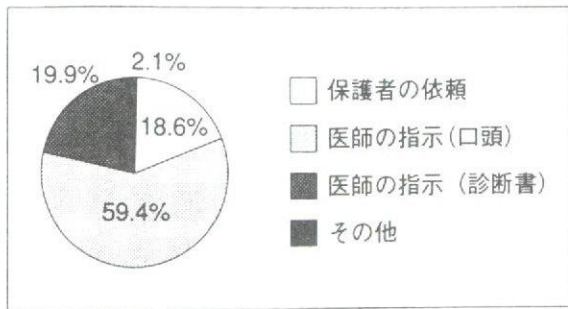


図3 保育施設での食物除去の指示者

において医師あるいは保護者からの指示がなく、施設側では半数以上が「様子観察をする」ように取り決めているだけで、「外用薬をつける・内服薬を飲ませる」や「病院に連れていく」などの具体的な対応を決めていたのは10.1%であった(図4, 白抜きバー)。このような現状について保育士は、「大変ではあるが子供たちの健康のために当然のことである」と思いながら、一方で「気を遣う」「煩わしい」「食物除去の根拠がない」などの否定的な声も寄せられた。以上の結果から、保育施設において食物アレルギー児に対するより快適でより安全な保育が提供できるようにするためには、医療機関からの今まで以上のサポートが必要であると考えられた。

2. 小児科を標榜する医師への調査

次に、前述の保育施設に対するアンケート調査の結果を受けて、富山県内で小児科を標榜する医師266名を対象に、食物アレルギー児に対する食物除去の指導についてのアンケート調査(無記名)

を実施した。回答した医師の70.3%に食物除去指導の経験があり、その89.5%は食物除去の目的を即時型反応(蕁麻疹やアナフィラキシーなど)の予防と考えていた。しかし、保育施設への食物除去の指導については68.4%の医師が保護者を介しての口頭指示で済ませ、誤食時の対応に関しては11.9%の医師が文書によって指示を出した経験をもっていただけで、多くの医師は保護者を介しての口頭指示にとどまっていた。また、診断書による指導経験のある医師の1/3は「食物除去の必要はないと思ったが、保護者の依頼があったので診断書を提出したことがある」と回答していた。このように、医療者側の食物アレルギー児への対応には起こりえる重篤な症状への認識の甘さがある一方、食物除去の必要性については保護者の思いとの隔たりが少なからずあるようである。一方、医師の視点に立つと、食物アレルギー児は症例ごとに原因食物が異なり、また原因食物ごとに除去の厳密さも違い、さらには除去の解除に向けて反復した検査や指導が必要になることが多いなど煩雑であるのに対し、現在の保険診療ではこれらの指導に対して十分な評価がなされておらず、食物除去指導は費やす労力の割には見返りの少ない医療行為とみなされても致し方ないようにも思われる。これらの問題点を解決するには、短い時間で記載しやすい統一した診断書・指示連絡書を作成することもひとつの方法と考える。実際、この時のアンケートにおいて、約90%の医師が統一した形式の

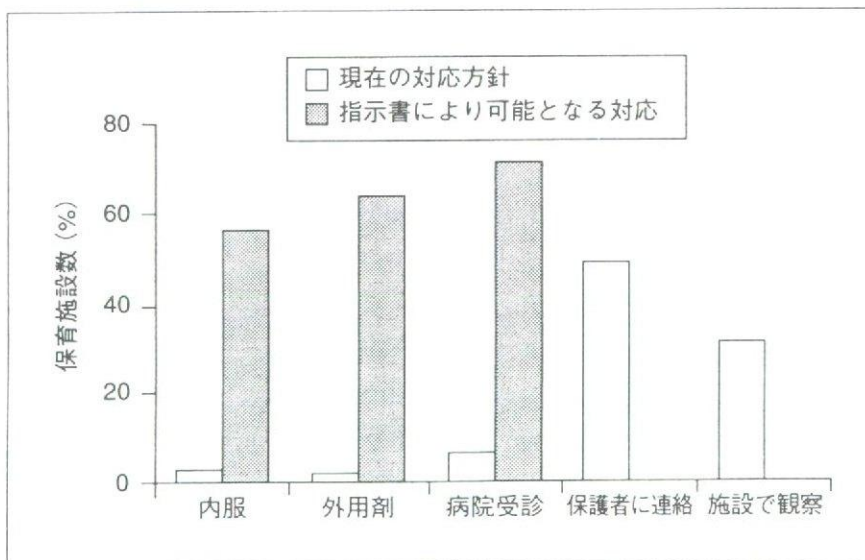


図4 誤食時の保育施設での対応



診断書があれば利用すると回答していた。

### 食物除去指示書作成の試み

以上の結果から、食物アレルギー児がより安全に保育施設で生活するためには、保護者、医師、保育施設がより密に連絡を取ることが重要と考えて指示書の作成を試みた(図5)。簡便なものにすることにより、除去食物の見直しの際にも文書での提示が容易となると考え、表形式の指示書とした(図6)。

原因食物は6種類まで記入ができるようにしたが、以前の保育施設に対するアンケートで食物除去を行っている園児の85%が鶏卵あるいは牛乳の除去を行っていたことから(図2)、この2種類はあらかじめ記載した。それぞれの除去食物に対するアレルギーのタイプ(即時型と非即時型)を、保育施設の人たちにもわかりやすいように症状のタイプ(蕁麻疹型と湿疹型)で表した。また、原因食物を摂取してから症状が出現するまでの時間や具体的な症状、さらに診断の根拠についても選択項目を設けた。これらにより、保育施設側は児の状態を把握しやすくなるであろうし、医師側に診断の根拠の記載を求めることによって不必要な食物除去を避けることも期待している。除去指導は、食物ごとに完全除去と一部除去に分け、さらに具体的な方法を自由表記する形とした。医師にとってこの欄の記載が一番負担になるとは思われたが、実際には症例ごとに異なる食物除去方法が必要で

あると考えてあえて自由表記とした。誤食時の項目では、誤食により出現すると考えられる症状と、誤食時の対応方法について簡単に提示した。また、備考欄を設けることで、緊急時に治療にあたる医師にも処方内容などの情報が提供できると考えた。

上記で試作した指示書の内容について、医師と保育施設側に再度アンケート調査を行ったところ、68%の医師が試作したもので十分と回答したが、約1/4の医師は具体的な除去食物のリストや代替品リストを希望すると答え、改善がなされれば94%の医師がこの指示書を使用すると回答した。一方、保育施設に対するアンケート調査では、ほとんどの用語は80%以上の施設で理解できると回答されたが、「ショック」や「皮膚炎の増悪」は1/3の施設で、さらに「診断の根拠としての負荷試験」については2/3の施設でわからないと回答した。除去指導の項目では、89.2%の保育施設が医師の記入があればよいとしていたが、半数以上が具体的な除去食物ランク表や代替品のリストを希望すると回答した。誤食時の対応方法については、今回試作したような指示書があれば60%以上の施設で内服や外用剤の塗布が可能となるとし(図4のグレーのバー)、92%の保育施設がこの指示書が有用であると回答した。医学用語に関しては、一般人にわかりにくいものに関する解説を添付するなど、さらなる啓蒙活動が必要であろう。また、保育施設からは半年ごとの食物除去の見直しを求める声も多く聞かれ、再評価時に保育施設から除

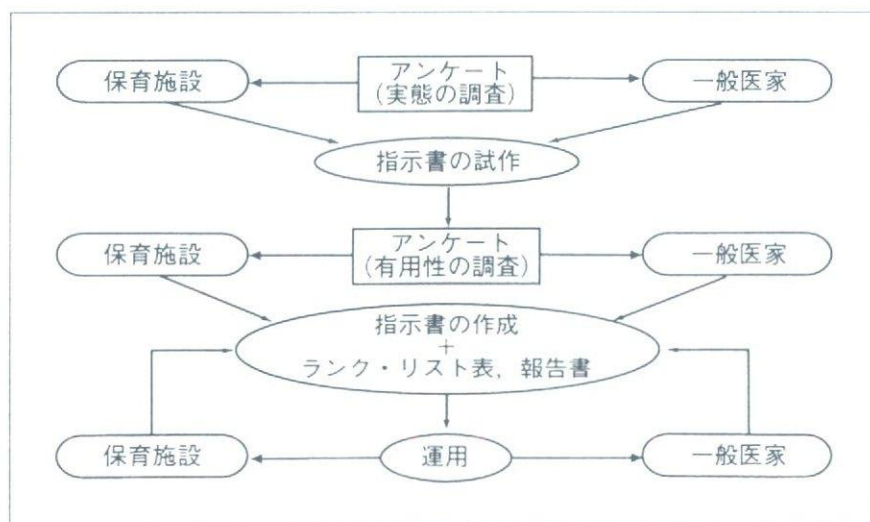


図5 指示書作成の過程

《食物除去診断書・指示連絡書》

園児氏名: 園(所)御中

診断書作成日: 平成 年 月 日

生年月日: 平成 年 月 日 ( 歳 月 )

保護者連絡先: 〇〇

食物名	症状のタイプ*	症状発現までの時間	具体的な症状 (複数可)	診断の根拠 (複数可)
鶏卵	蕁麻疹型・湿疹型	30分以内・30分・2時間・2~24時間・( )日目	顔面浮腫・紅潮・蕁麻疹・咳・喘鳴・嘔吐・下痢・シヨック・皮膚炎増悪	既往歴・家族歴・皮膚テスト・血液検査・負荷試験
牛乳	蕁麻疹型・湿疹型	30分以内・30分・2時間・2~24時間・( )日目	顔面浮腫・紅潮・蕁麻疹・咳・喘鳴・嘔吐・下痢・シヨック・皮膚炎増悪	既往歴・家族歴・皮膚テスト・血液検査・負荷試験
原因食物	蕁麻疹型・湿疹型	30分以内・30分・2時間・2~24時間・( )日目	顔面浮腫・紅潮・蕁麻疹・咳・喘鳴・嘔吐・下痢・シヨック・皮膚炎増悪	既往歴・家族歴・皮膚テスト・血液検査・負荷試験
	蕁麻疹型・湿疹型	30分以内・30分・2時間・2~24時間・( )日目	顔面浮腫・紅潮・蕁麻疹・咳・喘鳴・嘔吐・下痢・シヨック・皮膚炎増悪	既往歴・家族歴・皮膚テスト・血液検査・負荷試験
	蕁麻疹型・湿疹型	30分以内・30分・2時間・2~24時間・( )日目	顔面浮腫・紅潮・蕁麻疹・咳・喘鳴・嘔吐・下痢・シヨック・皮膚炎増悪	既往歴・家族歴・皮膚テスト・血液検査・負荷試験
	蕁麻疹型・湿疹型	30分以内・30分・2時間・2~24時間・( )日目	顔面浮腫・紅潮・蕁麻疹・咳・喘鳴・嘔吐・下痢・シヨック・皮膚炎増悪	既往歴・家族歴・皮膚テスト・血液検査・負荷試験
食物名	除去方法**	具体的な除去方法		
鶏卵	完全・一部	テスト参照・その他( )		
牛乳	完全・一部	テスト参照・その他( )		
	完全・一部	テスト参照・その他( )		
	完全・一部	テスト参照・その他( )		
	完全・一部	テスト参照・その他( )		
	完全・一部	テスト参照・その他( )		
誤食時	考えられる症状	顔面浮腫・紅潮・蕁麻疹・咳・喘鳴・嘔吐・シヨック・その他( )		
	具体的な対応方法	内服・軟膏・至急病院受診・その他( )		
	再評価の時期	半年後・一年後・その他( )		
備考 (処方・その他の指示、連絡事項)				

図6 試作した食物除去指示書

\*蕁麻疹型とは誤摂取後すぐに症状が出るもので、湿疹型は翌日から数日を経て元々あった湿疹が悪化するものとする、\*\*完全除去とは加工品も含めて禁止し、一部とは加工品の摂取は可能とする。



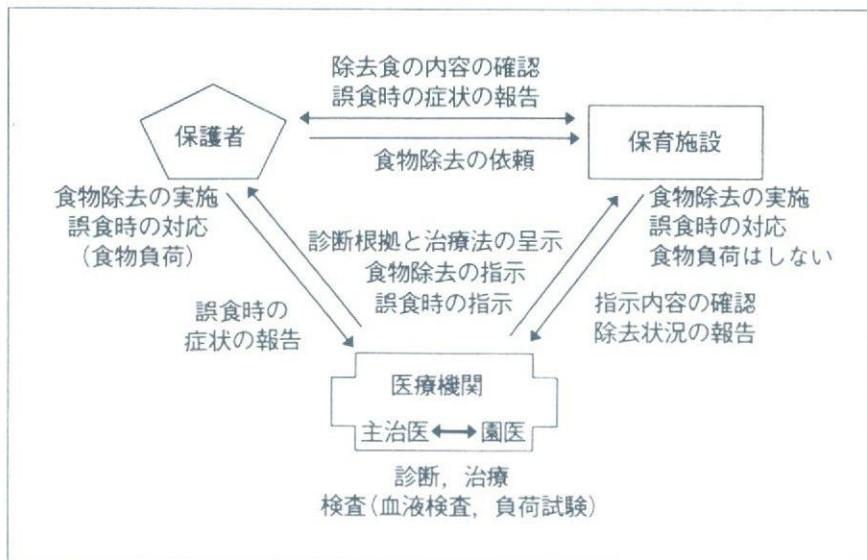


図7 保護者・保育施設・医療機関の連携

去中の児の状態を医師に伝える報告書も有用であろうと考えられた。これらの結果を踏まえて、除去食物のランク・リスト表ならびに再評価時に保育施設から医療機関に提出してもらった報告書を添えた指示書を作成し、現在富山県下のいくつかの病院や保育施設で実際に使用してもらっている。

### 食物アレルギーにおける保護者・保育施設・医療機関の連携

試作した指示書などを用いた指示や報告の具体的な流れを図7に示す。まず、主治医の提示した食物除去指示書をもとに保護者が保育施設での食物除去の実施を依頼し、保育施設では必要に応じて医療機関に指示内容の確認を行う。ランク・リスト表(未提示)は、主治医が保護者に渡す段階で食品の大まかなランクづけをしておき、実際の活用は保護者と保育施設の間で患児の日々の食事の中で摂取が可能なものや不可能なものについて、ときには商品名も記入しながら、より具体的なりストとして利用する。また、保育施設では、報告書(未提示)に再検討時までの保育施設での経過(誤食の有無や誤食時の症状など)を記録し、主治医が食物除去の継続あるいは解除を決める際の参考とする。また、万一保育施設で誤食があった場合には、出現した症状や行った処置を報告書に記載し、緊急に医療機関を受診した際に利用する。このように、指示書などを用いて保護者・保育施設・医療機関が情報を共有することにより、より安全

でより健康的な食物除去が実施できると思われる。今後、県下全域での使用も考慮に入れて、さらなる改良ならびに関係諸機関との話し合いを進める予定である。

### 欧米における保育や教育の現場でのアレルギー児への対応の現状

ピーナッツなどの激しい症状を呈する食物アレルギー児が多く存在するためか、欧米では以前から小児における食物アレルギーに対する対策が進んでいる<sup>6)7)</sup>。原因食物摂取による反応で死に至った小児6例と挿管を要しながら救命された小児7例の比較検討から、死に至った原因として重症度の認識が足りなかった点とエピネフリン使用の遅れが指摘されている<sup>8)</sup>。この報告で注目すべきは、死亡した6例中5例が公共の場(うち4例は学校)での発症であるのに対し、救命された7例はいずれも自宅か知り合いの家での発症であったという事実であり、食物アレルギー児に対する公共の場での対応がその予後に重要な因子であると考えられる。その後、学校や子供を預る施設での食物アレルギー児への対応として、他の生徒や職員に食物アレルギーについて理解してもらうことや、食物除去の方法や症状発現時の対応方法を明確なプロトコールとすることが有用であると報告されている<sup>9)~13)</sup>。プロトコールには、症状出現時の対応を学校職員の誰が行うのか、その職員がいない時のバッ

クアップ体制は整っているのか、エピネフリンを学校内のどこにおくのかなど、とても具体的な点まで取り決めておくことが推奨されている。しかし、欧米においても食物アレルギーの乳幼児への対応についての報告は少ない。われわれの調査では、保育施設で食物除去を行っている園児の約半数は2歳以下であり、低年齢児の食物アレルギーに対する保育施設での対応にはまだまだ多くの問題が残されている。

### おわりに

食物アレルギーの乳幼児を保育する施設では、適切な食物除去の実施、ならびに誤食の予防や発生時の対応が大きな負担になっていることは事実である。しかし、女性の社会進出やさらなる食物アレルギー児の増加が予想される現状においては、保育施設への食物アレルギー児の受け入れは避けては通れないものである。そのため、より安全でより健康的な食物除去を実施していくためには、保護者・保育施設・医療機関の連携が不可欠となるが、現状では多くの問題が残っている。今回われわれが指示書等を作成するにあたって双方向的ともいえる繰り返しのアンケート調査を行ったのには、県下の小児科診療に携わる医師ならびに保育施設に勤務する方々に少しでも食物アレルギーについての認識を深めてもらおうという目的も含まれていた。現在、学校における食物アレルギー児への対応に関するガイドラインは作成されつつあるようだが、本稿で示したように、学童以上に周囲の協力が必要な乳幼児を預る保育の現場における対応は大変重要な課題であり、早急なガイドラインの完成が待たれる。

本稿の要旨は、第16回日本アレルギー学会春季臨床大会(2004年5月12~14日)、第54回日本アレルギー学会総会(2004年11月4~6日)ならびに第5回日本食物アレルギー研究会(2005年1月22日)で発表した。

謝辞：アンケートにご協力いただいた富山県内の幼稚園・保育園の関係者、ならびに小児科標榜医に深謝します。

### 文 献

- 1) 小田島安平, 今井孝成, 飯倉洋治. 食物アレルギーの頻度と主要抗原. In: 中村 晋, 飯倉洋治・編. 食物アレルギー. 大阪: 永井書店; 2002. p. 87.
- 2) 川上伸子, 縣 裕篤, 竹内三奈, ほか. 食物アレルギー児の給食における問題点, 第2報. 保育園・幼稚園へのアンケート調査. 日小ア誌 2001; 15: 527.
- 3) 足立陽子, 中林玄一, 淵澤竜也, ほか. 保育施設における食物アレルギー児に対する食物除去の実態—富山県における調査結果—. 日小ア誌 2004; 18: 100.
- 4) 海老澤元宏, 有田昌彦, 伊藤節子, ほか. 食物アレルギーの定義と分類について. 日小ア誌 2003; 17: 558.
- 5) 小倉英郎, 古庄卷史, 有田昌彦, ほか. 食物アレルギーの症状および関与する疾患. 日小ア誌 2004; 18: 206.
- 6) Anaphylaxis in schools and other childcare settings. AAAAI Board of Directors. American academy of allergy, asthma and immunology. J Allergy Clin Immunol 1998; 102: 173.
- 7) Simons FE, Peterson S, Black CD. Epinephrine dispensing for the out-of-hospital treatment of anaphylaxis in infants and children: a population-based study. Ann Allergy Asthma Immunol 2001; 86: 622.
- 8) Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP. Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. N Engl J Med 1992; 327: 380.
- 9) Hay GH, Harper TB III, Courson FH. Preparing school personnel to assist students with life-threatening food allergies. J School Health 1994; 64: 119.
- 10) Nowak-Wegrzyn A, Conover-Walker MK, Wood RA. Food-allergic reactions in schools and preschools. Arch Pediatr Adolesc Med 2001; 155: 790.
- 11) Sicherer SH, Furlong TJ, DeSimone L, et al. The US peanut and tree nut allergy registry: characteristics of reactions in schools and day care. J Pediatr 2001; 138: 560.
- 12) Munoz-Furlong A. Food allergy in schools: concerns for allergists, pediatricians, parents, and school staff. Ann Allergy Asthma Immunol 2004; 93: S47.
- 13) Sheetz AH, Goldman PG, Millett K, et al. Guidelines for Managing life-threatening food allergies in Massachusetts schools. J School Health 2004; 74: 155.