

息による肺機能の経年的低下を防ぐことができるかをみることも参考になる。

CAMP (Childhood Asthma Management Program) スタディ³⁷ではブデソニドとネドクロミル (DSCGと同類の抗アレルギー薬)、プラセボとの比較で4年間経過を観察して、気管支拡張剤吸入後の肺機能をプライマリーエンドポイントとしたが、ブデソニド群は初期のみ有意な上昇が認められたにもかかわらず、治療終了時にはその他の群と同じ程度となった。もちろん吸入ステロイド治療中は症状、気道過敏性などが明らかに改善して、成長抑制や副腎抑制などの副作用も問題になるほどではなかったことから、このスタディが以後、小児で吸入ステロイドを積極的に推奨するエビデンスになったことは事実ではあるが、肺機能の成長に関しては吸入ステロイドがプラスに働くことはないとの結論となった³⁸。さらに肺機能の経年変化に関するCAMPのサブ解析によると、significant reduction in postbronchodilator FEV₁% predicted (SRP) と定義される気管支拡張剤吸入後の1秒量が年間1%以上低下する亜群が約4分の1に認められたが、SRPの比率は行われた治療によって変わらなかった³⁹。SRPの危険因子として、低年齢、男児などがあげられているが、少なくとも吸入ステロイドが肺機能低下進行の亜群に対して効果を持たなかったと言える。もうひとつのCAMPのサブ解析で肺機能を多数の非喘息正常小児のデータと比較した報告では、CAMPの喘息児は正常児より1秒率が低いこと、1秒率が異常である割合は経年的に増加したことを述べている。しかし、ここでも肺機能低下進行の頻度に治療による差はなかったのである³⁵。以上の報告は、吸入ステロイドがおそらくはリモデリング進行による肺機能の低下に効果をもたないことを示唆したものである。

しかし、逆の報告もある。発症2年未満の軽症喘息への吸入ステロイドの早期介入効果をみたSTARTスタディ (inhaled steroid treatment as regular therapy in early asthma study)³⁶は低用量の吸入ステロイド (ブデソニド200~400 μ g 1日1回) が発症早期の軽症喘息の重症化を予防し、コントロールを改善することを示したが、肺機能に焦点を当てたその後の報告³⁷で、1秒率の経年的低下を吸入ステロイドが抑制したことを明らかにした。気管支拡張剤吸入後の1秒量がプラセボでは1年で2.11%、3年で2.68%低下したのに対して、ブデソニド投与ではそれぞれ0.62%、1.79%とわずかながら低下を抑制したのである。小児、

特に思春期のグループでこの効果が少なかったことと、低下にブレーキはかけたものの完全ではなかったことには留意がいるが、ポジティブな結果といえる。さらに、前述のLangeらによるコペンハーゲン住民のコホート研究では、喘息患者 (成人) における約10年の経過における肺機能の経年的低下が吸入ステロイド治療を受けている患者で有意に少ないことも示されている³⁸。

吸入ステロイドが喘息を治癒させるとすれば、長期間で徐々に進行する肺機能の低下を防ぐはずである。上に述べた諸報告ではまだ結論づけることはできないが、肺機能低下が本当に気道炎症の結果によるものか、炎症とは独立した構造異常につながるメカニズムも存在するのか⁴⁵、などの問題が解決されるならば、新たな吸入ステロイドの位置づけにつながると思われる。

おわりに：ガイドラインを考える

日本小児アレルギー学会による小児気管支喘息治療・管理ガイドライン (JPGL) が2005年秋に出版されて普及が進んでいるところであるが、国際ガイドラインであるGINA (Global Initiative for Asthma) も2006年秋に改訂が行われ³⁹、アメリカでは今年夏にExpert Panel Report 3 (EPR-3) として、新しい喘息治療ガイドラインが出される予定となっている⁴⁰。それぞれ最新の研究成果を取り入れて喘息コントロールのさらなるステップアップをめざしているが、日本のガイドラインがもつ他にない特徴のひとつは、重症度の定義の違いによって吸入ステロイドを中心とした長期管理薬をより軽症から推奨していることである (表4)。月1回以上、週1回未満の発作があると、JPGLでは長期管理薬投与が行われるが、他のガイドラインでは間欠型として対症療法のみとなる。すなわち、JPGLは軽症喘息に対して「早期介入」を勧めているのである。これまで概観してきた早期介入の臨床試験の結果は吸入ステロイドの限界を示したかもしれないが、さらなる長期の予後など今後の課題は多い。いずれにしても治療目標を「コントロール」から「治癒」にステップアップするためには「早期介入」は最も重要なキーワードとなる。JPGLのアプローチが小児喘息の予後を改善するかどうかについてはまだエビデンスがない。そこで、わがJPGLが正しいアプローチなのか、あるいは必要のない治療をしているのか、これからエビデンスを創出していくことが必要である。軽症例への対応は外国でも議論になっているところであ

表4 JPGLとGINAの重症度判定基準

発作の頻度	重症度		長期管理薬の適応	
	JPGL	GINA	JPGL	GINA
<1/月	間欠		なし	なし
1~3/月	軽症持続型	Intermittent	あり	
≥1/週	中等症持続型	Mild persistent		あり
毎日	重症持続型1	Moderate persistent		
毎日+頻回の増悪	重症持続型2	Severe persistent		

JPGL2005とGINA2005による重症度判定基準を簡略化して示す。最新のGINA2006ではこのような重症度判定基準による治療選択ではなく、コントロールの程度 (controlled, partially controlled uncontrolled) に基づくようになっているが、controlled に週2回までの昼間の症状が含まれている。米国のガイドラインもGINAと同様であり、Mild persistent は週2回以上の昼間の症状がある場合である。長期管理薬の適応はいずれのガイドラインでも持続型または persistent からとなるので、JPGLはより軽症からの治療開始となる。

り⁴⁾、わが国発のエビデンスが世界のガイドラインに与える影響は大きいと考える。キーワードは「早期介入」であるが、アプローチの方法は吸入ステロイドに限定するものではない。小児アレルギー学会会員の積極的な関与を期待したい。

文 献

1. 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 2004; 18: 131-6.
2. Bisgaard H, Hermansen MN, Loland L, Halkjaer LB, Buchvald F. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. N Engl J Med 2006; 354: 1998-2005.
3. Murray CS, Woodcock A, Langley SJ, Morris J, Custovic A. Secondary prevention of asthma by the use of Inhaled Fluticasone propionate in Wheezy INfants (IFWIN): double-blind, randomised, controlled study. Lancet 2006; 368:754-62.
4. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Mauger DT, Boehmer SJ, Szeffler SJ, et al. Long-term inhaled

corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. N Engl J Med 2006; 354: 1985-97.

5. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. N Engl J Med 1995; 332: 133-8.
6. Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, Martinez FD. Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present. J Allergy Clin Immunol 2003; 111: 661-75.
7. Vonk JM, Postma DS, Boezen HM, Grol MH, Schouten JP, Koeter GH, et al. Childhood factors associated with asthma remission after 30 year follow up. Thorax 2004; 59:925-9.
8. Obase Y, Shimoda T, Kawano T, Saeki S, Tomari S, Izaki K, et al. Bronchial hyperresponsiveness and airway inflammation in adolescents with asymptomatic childhood asthma. Allergy 2003; 58: 213-20.
9. van den Toorn LM, Overbeek SE, de Jongste JC, Leman K, Hoogsteden HC, Prins JB. Airway inflammation is present during clinical remission

- of atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:2107-13.
10. Phelan PD, Robertson CF, Olinsky A. The Melbourne Asthma Study: 1964-1999. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 189-94.
 11. Peat JK, Woolcock AJ, Cullen K. Rate of decline of lung function in subjects with asthma. *Eur J Respir Dis* 1987; 70: 171-9.
 12. Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P, Jensen G. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med* 1998; 339: 1194-200.
 13. Grol MH, Gerritsen J, Vonk JM, Schouten JP, Koeter GH, Rijcken B, et al. Risk factors for growth and decline of lung function in asthmatic individuals up to age 42 years. A 30-year follow-up study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1830-7.
 14. Rasmussen F, Taylor DR, Flannery EM, Cowan JO, Greene JM, Herbison GP, et al. Risk factors for airway remodeling in asthma manifested by a low postbronchodilator FEV1/vital capacity ratio: a longitudinal population study from childhood to adulthood. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1480-8.
 15. Sears MR, Greene JM, Willan AR, Wiecek EM, Taylor DR, Flannery EM, et al. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med* 2003; 349: 1414-22.
 16. Morgan WJ, Stern DA, Sherrill DL, Guerra S, Holberg CJ, Guilbert TW, et al. Outcome of asthma and wheezing in the first 6 years of life: follow-up through adolescence. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1253-8.
 17. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. The Childhood Asthma Management Program Research Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1054-63.
 18. de Marco R, Pattaro C, Locatelli F, Svanes C. Influence of early life exposures on incidence and remission of asthma throughout life. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 845-52.
 19. Cullinan P, MacNeill SJ, Harris JM, Moffat S, White C, Mills P, et al. Early allergen exposure, skin prick responses, and atopic wheeze at age 5 in English children: a cohort study. *Thorax* 2004; 59: 855-61.
 20. Chan-Yeung M, Ferguson A, Watson W, Dimich-Ward H, Rousseau R, Lilley M, et al. The Canadian childhood asthma primary prevention study: outcomes at 7 years of age. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 49-55.
 21. Moller C, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A, Jacobsen L, et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109:251-6.
 22. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1403-6.
 23. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Bacharier LB, Boehmer SJ, Krawiec M, et al. Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 1282-7.
 24. 西間三馨, 向山徳子, 赤澤晃, 海老澤元宏, 木村和弘, 伊藤浩明, et al. 乳幼児気管支喘息に対するブデソニド吸入用懸濁液の有効性と安全性の検討. *日本小児アレルギー学会誌* 2005; 19:273-87.
 25. Martinez FD. Asthma treatment and asthma prevention: A tale of 2 parallel pathways. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 30-3.
 26. Wiley RE, Cwiartka M, Alvarez D, Mackenzie DC, Johnson JR, Goncharova S, et al. Transient corticosteroid treatment permanently amplifies the Th2 response in a murine model of asthma. *J Immunol* 2004; 172:4995-5005.
 27. Stock P, Akbari O, DeKruyff RH, Umetsu DT. Respiratory tolerance is inhibited by the administration of corticosteroids. *J Immunol* 2005; 175: 7380-7.
 28. Bentley AM, Hamid Q, Robinson DS, Schotman E, Meng Q, Assoufi B, et al. Prednisolone treatment in asthma. Reduction in the numbers of eosinophils, T cells, tryptase-only positive mast

- cells, and modulation of IL-4, IL-5, and interferon-gamma cytokine gene expression within the bronchial mucosa. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 551-6.
29. Gauvreau GM, Doctor J, Watson RM, Jordana M, O'Byrne PM. Effects of inhaled budesonide on allergen-induced airway responses and airway inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1267-71.
30. Blotta MH, DeKruyff RH, Umetsu DT. Corticosteroids inhibit IL-12 production in human monocytes and enhance their capacity to induce IL-4 synthesis in CD4+ lymphocytes. *J Immunol* 1997; 158:5589-95.
31. Dao Nguyen X, Robinson DS. Fluticasone propionate increases CD4CD25 T regulatory cell suppression of allergen-stimulated CD4CD25 T cells by an IL-10-dependent mechanism. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 296-301.
32. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. National Heart, Lung, and Blood Institute. National Asthma Education Program. Expert Panel Report. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88: 425-534.
33. Strunk RC. Childhood Asthma Management Program: Lessons learned. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:36-42.
34. Covar RA, Spahn JD, Murphy JR, Szefer SJ. Progression of asthma measured by lung function in the childhood asthma management program. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 234-41.
35. Strunk RC, Weiss ST, Yates KP, Tonascia J, Zeiger RS, Szefer SJ. Mild to moderate asthma affects lung growth in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118:1040-7.
36. Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, Tan WC, Chen YZ, Ohlsson SV, et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2003; 361: 1071-6.
37. O'Byrne PM, Pedersen S, Busse WW, Tan WC, Chen YZ, Ohlsson SV, et al. Effects of early intervention with inhaled budesonide on lung function in newly diagnosed asthma. *Chest* 2006; 129:1478-85.
38. Lange P, Scharling H, Ulrik CS, Vestbo J. Inhaled corticosteroids and decline of lung function in community residents with asthma. *Thorax* 2006; 61: 100-4.
39. <http://www.ginasthma.com/>
40. <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/epr3>
41. Haahtela T. Lung function decline in asthma and early intervention with inhaled corticosteroids. *Chest* 2006; 129:1405-6.

DO INHALED CORTICOSTEROIDS CURE ASTHMA? : 2007 PERSPECTIVE

Takao Fujisawa

Institute for Clinical Research, Mie National Hospital

Abstract

Recent early intervention studies with inhaled corticosteroids (ICS) for high risk infants with wheeze failed to show that ICS can alter natural history of asthma in childhood. Disappointment on the results, however, has provoked various perspectives on the potentials and limitations of ICS, and future strategies to cure asthma. In this review, the current understandings of ICS for asthma will be summarized and prospects will be discussed.

特集 外来アレルギー診療ABC

外来における喘息診療 発作の外来治療

長尾みづほ 国立病院機構三重病院小児科
藤沢隆夫 同 臨床研究部

Key Words

気管支喘息
急性発作
外来治療
 β 刺激薬
ステロイド薬

要旨

外来で対応できるのは小・中発作である。小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2005 (JPGL2005) では、どの年齢においても発作時治療の基本治療は β_2 刺激薬の吸入であり、改善が乏しい場合には、反復吸入を行うとされている。追加治療においては全身ステロイド薬の投薬となるが、テオフィリンの追加治療を行うかどうかは、年齢や患者背景などを考慮していく必要がある。また、今後の治療に結びつく適切な患者指導が重要である。

はじめに

発作時の外来治療は、担当医ではない場合、夜間救急での受診の場合など、さまざまであり、必ずしも小児科を専門とする医師が診察するとは限らない。また、診療所であるのか、入院設備があるのか、小児アレルギーに精通した医師がいるのか、発作時にすぐ受診できるような体制がある地域なのか、外来治療で行える範囲の違い、診療機関による差も考慮しなければならない。

本稿では、個別対応が予めはっきりしていない患者を、こういった時間帯でも対応できるような状況の発作時治療について、小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2005 (以下、JPGL2005 と略す) に沿った形で述べていく。

まず問診

発作時で受診されるときは保護者も慌てている場合も多く、ゆっくり詳細な話を聴くことが困難なこともある。しかし、最低限の問診は、その後の治療方針に大きくかわるため重要である。

①定期薬を服用している患者かどうか。それを毎日服用できていたかどうか。②発作時の追加薬 (β_2 刺激薬の内服または吸入) を使用しているかどうか。③発作の誘因となるようなものがあつたかどうか (感染、抗原曝露など)。④今までに同様の発作があつたかどうか。あればその頻度はどの程度か (表1)、などは最低限おさえておきたい。

これらを確認することで、発作の重症度をできるだけ正確に評価し、治療する必要がある。また、こういった会話のやりとりの中で発作の

表1 問診の項目

- ① 定期薬を服用している患者かどうか、またそれを毎日服用できていたかどうか
- ② 発作時の追加薬（ β_2 刺激薬の内服または吸入）を使用しているかどうか
- ③ 発作の誘因となるようなものがあったかどうか（感染、抗原曝露など）
- ④ 今までに同様の発作があったかどうか、あればその頻度はどの程度か

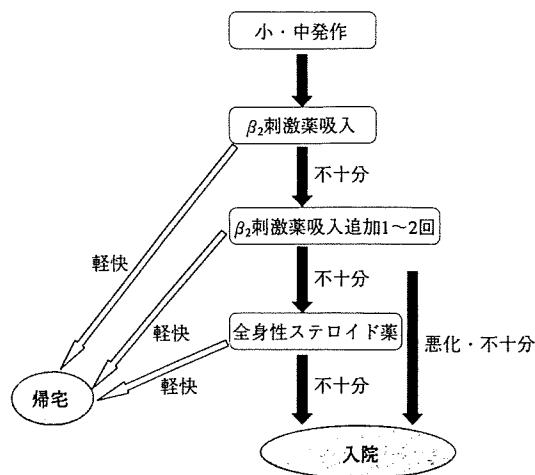


図 β_2 刺激薬吸入

ときだけ救急受診してしのいでいる患者なのか、定期的か不定期かにしろ、適切に医療機関でフォローされている患者なのか把握したい。

β_2 刺激薬吸入 (図)

どの年齢群においても、また小発作でも中発作でも、初期治療として β_2 刺激薬の吸入が推奨される。大発作においては入院治療が原則であるが、この場合でも β_2 刺激薬の吸入は欠かせない。小発作は咳嗽、喘鳴、軽度の陥没呼吸や呼吸困難があり、睡眠など日常生活に障害がない状態、中発作は喘鳴、呼気延長、陥没呼吸、明らかな呼吸困難、会話、睡眠、食事など日常生活に障害がある状態である。SpO₂が低い場合 (SpO₂ < 95%) は酸素投与を行う。

吸入は、一般的に医療機関では、ネブライザーを用いて行われる場合が多いと考えられ、JPGL2005では生理食塩水2ml、またはDSCG吸入液 (インター吸入液[®]) 1Aに、サルブタモール吸入液 (ベネトリン吸入液[®])、またはブ

ロカテロール (メプチン吸入液[®]) を乳幼児には0.1~0.3ml、学童には0.2~0.4mlを加えて吸入を行うとされている。しかし、 β_2 刺激薬の吸入量については明らかなエビデンスはなく、多めに使用してもあまり問題はない。

表2では、あえて使用量を迷わないように体重の幅により使用量を記載している。

また使用量よりも、乳幼児の場合は啼泣すると吸入効率が低下するため注意が必要である。後に記載するが、JPGL2005ではアミノフィリンに対していくつか留意点が見されたこともあり、小発作の時点からより β_2 刺激薬の反復吸入が強調されている。咳嗽、喘鳴、陥没呼吸が改善するものの軽度残存する場合には、再度上記の吸入を行い15~30分間隔で計3回まで吸入させる。効果に関しての文献もある²⁾。1回の吸入で反応が悪い、悪化する、といった場合には次の治療に進む。

全身性ステロイド薬

β_2 刺激薬吸入で改善に乏しい場合は、全身性ステロイド薬の投与を行う。ヒドロコルチゾン (ソル・コーテフ[®]、サクシゾン[®]など) 5~7mg/kg、メチルプレドニゾン (ソル・メドロール[®]など) 1~1.5mg/kg、またはプレドニゾン1~1.5mg/kgをゆっくり静注する。内服はプレドニゾン (0.5~1mg/kg/日、分3)、を投与し、プレドニゾンの内服が困難な児ではベタメタゾンシロップ (リンデロンシロップ[®])、あるいはデキサメサゾンエリキシル [(デカドロンエリキシル[®] 0.05mg (0.5ml)/kg/日、分2] でも可能である。乳幼児 (0~1歳) での経静脈的投与では投与量が異なるので、

表3を参照されたい。

日本では、経静脈的に投与されていることが多かったが、JPGL2005では経口または経静脈的投与と記載され、両者の間では、有効性は同等または経口のほうがβ₂刺激薬吸入の頻度を入院症例では減らせたという報告もある³⁾⁴⁾。

どちらが優れているかという点については、施設や時間帯によってもむずかしい。経静脈的に投与すれば効果の発現は早く、入院を回避できるかどうかの判断がしやすいが、ルート確保には時間と労力、また患者のストレスも発生する。経口では作用発現に4時間ほどかかってしまうため、その場での判断が困難であるが安全性は高い。

内服を処方する場合には、JPGL2005にも記載されているように、全身性ステロイド薬の類回、あるいは持続的な投与は副作用のおそれがあり、短時間で中止すべきであり、漠然とは使用しないことを留意するとともに、保護者にも乱用する薬ではないこと、全身性ステロイド薬が必要になるほどの発作をおこす児は、なんらかの長期管理薬が必要になってくることを理解してもらうことも大切である。

アミノフィリンについて

アミノフィリンは、けいれんを誘発する可能性があることから、JPGL2005より投与基準に慎重さが増している。まず、けいれんや中枢神経系の疾患の素因がはっきりしていない0～1歳では、投与する際には入院を考慮するように記載されている。2～5歳のアミノフィリンの投与は、小児喘息の治療に精通した医師のもとで行われることが望ましい。

アミノフィリンの投与量については、表4に示すように、あらかじめ経口投与されていない場合は4～5 mg/kg、経口投与されていた場合は3～4 mg/kgを生理食塩水などで希釈して、30分以上かけて点滴静注する。ネオフィリン®は1A = 10 ml、1 ml = 25 mgであり、指示を出すときの記載は医療機関によりさまざまと思われるが、できるだけmlで指示を出したほうが、多量投与による事故は避けられ安全であろう。表4に体重20 kgの児で例を示している。アミノフィリンはうまく使用すれば非常に効果的な薬剤であり、とくに全身性ステロイド薬を延々と使用してもすっきりしない症例に対しては、

表2 発作時β₂刺激薬吸入

薬剤 体重	生理食塩水 または DSCG (インタール吸入液®)	サルブタモール (ベネトリン®) または プロカテロール (メブチン®)
	≦ 10 kg	2 ml
10 ~ 20 kg	2 ml	0.2 ml
20 ~ 30 kg	2 ml	0.3 ml
> 30 kg	2 ml	0.4 ml

表3 全身ステロイド薬

		0～1歳	2～15歳
経静脈的投与	ヒドロコルチゾン (ソル・コーテフ®など)	5 mg/kg	5～7 mg/kg
	プレドニゾン (プレドニン®)	0.5～1 mg/kg	1～1.5 mg/kg
	メチルプレドニゾン (ソル・メドロール®など)	0.5～1 mg/kg	1～1.5 mg/kg
経口投与	プレドニゾン (プレドニン®, プレドニゾン散®)	0.5～1 mg/kg (分3)	0.5～1 mg/kg (分3)
	ベタメタゾンシロップ (リンデロンシロップ®)	0.5 ml/kg (分2)	0.5 ml/kg (分2)
	デキサメサゾンエリキシル (デカドロンエリキシル®)	0.5 ml/kg (分2)	0.5 ml/kg (分2)

表4 アミノフェリンの用量

年齢	0～1歳	2～5歳	6～15歳
	原則入院	小児喘息治療に精通している医師のもとで使用	
あらかじめ経口投与されていない場合		4～5 mg/kg	4～5 mg/kg
あらかじめ経口投与されている場合		3～4 mg/kg	3～4 mg/kg

例：体重20 kgの児に4 mg/kgのアミノフィリン（ネオフィリン®）を投与するとき
 $20 \times 4 = 80 \text{ mg} = 3.2 \text{ ml}$ （1 ml = 25 mg）のネオフィリン®を生理食塩水100 mlなどに入れて30分以上かけて点滴静注

まだ欠かせない薬剤である。ただし、発作時の外来治療という観点からは、学童で発熱がなく、神経疾患の素因がないといった児に限定したほうが安全であろう。

今後、こういった症例にアミノフィリンを追加して安全かつ、効果が得られるかが判明してくることを望む。6～15歳だからといって、夜間や救急外来などで普段喘息治療に慣れていない医師であれば、無理してアミノフィリンを使用するより、 β_2 刺激薬と全身性ステロイド薬で反応が悪ければ入院を考慮して何ら問題はない。また、学童でそのような発作をおこす児は、日頃の長期管理薬を行っていない、またはアドヒアランスが悪い例が少なくない。後に述べるように今後の治療に結びつけていく必要がある。

乳児喘息（2歳未満）の注意点

乳幼児の喘息発作は急激に悪化することがあるので、症状の変化に注意しながら治療を行う。まず β_2 刺激薬の吸入から開始することは年長児と同様だが、吸入効率に個人差が大きく、吸入後の効果に差が出やすい。反復吸入でも反応が不十分であれば、全身性ステロイド薬の適応となるが、基本的には経口であれ静脈投与であれ全身性ステロイド薬を使用する場合には入院を考慮すべきである。夜間の緊急入院が困難な場合は、外来でステロイドを投与するが、その際には、次の再診や発作時の対応などの指導を十分に行うべきであり、安易にステロイドを使

用して、保護者にステロイド薬さえあれば、普段の長期管理薬が必要ないと思われないように説明しなければならない。

患者指導

初期対応としての治療を主として記載したが、肝心なのは適切な受診、フォローがされているかどうかを確認することである。もし、されていなければ定期受診の足がかりをつけることである。発作時のみ、とくに夜間の救急受診のみで何度も対応している児を見かける。夜間の受診であれば、翌日の受診をどこに行けばよいかを示す必要がある。乱用するおそれがあると思われる患者には、短時間作用型吸入 β_2 刺激薬（メプチンクリックヘラー®、アイロミール®など）よりも、内服のほうが安全性が高いかもしれない。

全身性ステロイド薬に関しても、処方が必要なきにためらう必要はないが乱用を避け、長期管理薬の開始・増量へ結びつけたい。とくに長期管理薬が処方されていなかった患者には、吸入ステロイドなどを処方して次の受診まで続けるよう指示し、確実な管理へのきっかけとするのもよい。

まとめ

JPGL2005に基づいた形で発作時の外来治療について述べたが、その中にも記載されているように、救急体制は医療機関によって人員や救

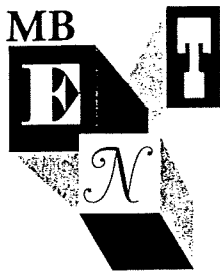
急用設備に違いがある。個々の医療機関に適した治療手順，入院適応とするかを考慮していく必要がある。各表を参考にして，各医療機関ごとのマニュアルを作成していただきたい。

▶ 文 献 ◀

- 1) 森川昭廣，西間三馨・監修：小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2005。協和企画，東京，2005
- 2) 伊藤浩明・他：気管支喘息急性発作時の β_2 刺激薬反復吸入に関する検討。日児誌 108:854-858, 2004
- 3) Becker JM, Arora A, Scarfone RJ et al.: Oral versus intravenous corticosteroids in children hospitalized with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 103:586-590, 1999
- 4) Jonsson S, Kjartansson G, Gislason D: Comparison of the oral and intravenous routes for treating asthma with methylprednisolone and theophylline. *Chest* 94:723-726, 1988

著者連絡先

〒514-0125 三重県津市大里窪田357
国立病院機構三重病院小児科
長尾みづほ



◆特集・小児のアレルギー性鼻炎

小児における気管支喘息とアレルギー性鼻炎との関わり

藤澤隆夫*

Abstract 気管支喘息とアレルギー性鼻炎は高い頻度で合併する。小児でも喘息の発症時期にほぼ一致してアレルギー性鼻炎は発症し、喘息児の8割近くに合併するとされる。筆者らの検討でも、小児のアレルギー性鼻炎はこれまでの認識以上に低年齢で発症すること、喘息発症に先行して発症する例も約1/3で認められることなどを明らかとした。欧米では乳幼児喘息の診断における参考条件としてアレルギー性鼻炎を重視しているが、乳幼児でのアレルギー性鼻炎の存在は喘息発症のリスクファクターとしても位置づけられる。さらに、アレルギー性鼻炎が喘息の症状、気道過敏性、下気道粘膜の炎症などに影響を与えることはよく知られており、アレルギー性鼻炎の治療が喘息の増悪を防ぐだけでなく、早期介入によって発症を予防できる可能性もある。One airway, one diseaseとして適切な治療を進めるためには耳鼻咽喉科と小児科の連携も重要である。

Key words アレルギー性鼻炎 (allergic rhinitis), 気管支喘息 (bronchial asthma), 発症年齢 (age of onset), 早期介入 (early intervention), 二次予防 (secondary prevention)

はじめに

気管支喘息とアレルギー性鼻炎は異なる臓器に起こる疾患ではあるが、発症のメカニズムは共通するところが多く、それぞれの病態に対してお互いに影響を与えあ¹⁾。そして、両者をひとつの疾患として統合した治療を行うことでよりよい治療成果が得られる可能性も示されている²⁾。しかしながら、小児とくに乳幼児の場合はウイルス感染などによる鼻症状が多いことや自覚症状の訴えが十分でないため、成人に比べその評価は難しい。喘鳴を呈する疾患も多く(喘鳴症候群)、喘息の診断もしばしば困難である。それぞれの気道症状について、意識して十分に問診を行わなければ、関連した両疾患のうちのどちらかを見逃すことになり、結果的にアンダートリートメントを招いてしまう³⁾。アレルギー性気道疾患を診療する場合には、常に「one airway, one disease」の概念を念頭に置いたアプローチが必要であろう³⁾。本稿で

は小児科領域における気管支喘息とアレルギー性鼻炎の臨床的関連について整理するとともに、総合的なアレルギー診療のありかたについても考えてみたい。

小児気管支喘息とアレルギー性鼻炎の合併

アレルギー性鼻炎は通年性と季節性に分類され、前者の多くはダニ感作を背景としており、後者はスギ感作が主である。喘息との関連という視点では、抗原曝露が明確であることからスギによる季節性アレルギー性鼻炎は解析しやすいが、喘息発作の好発時期とスギ花粉症の有症期は必ずしも一致しない。また、小児のスギ花粉症については別稿にも詳述されているため、ここでは通年性アレルギー鼻炎を中心に述べる。両疾患は感作抗原も共通であり、合併頻度は高く、お互いに強く影響を与えている。

1. 合併の頻度

アレルギー性鼻炎は気管支喘息に高頻度で合併

* Fujisawa Takao, 〒514-0125 三重県津市大里窪田町 357 独立行政法人国立病院機構三重病院臨床研究部長

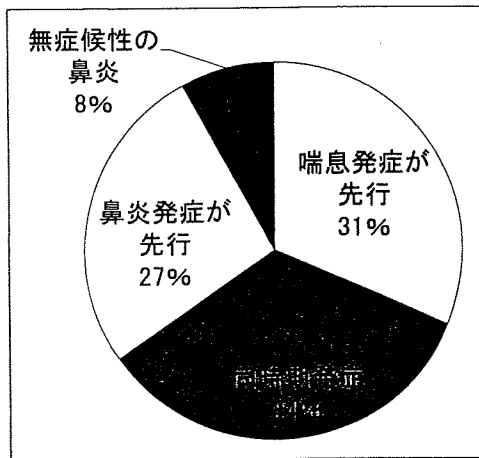


図 1. アレルギー性鼻炎を合併した小児喘息におけるそれぞれの疾患の発症順による分類⁹⁾

するとされる。しかし、実際に報告された合併頻度には6~95%と大きなばらつきがある⁴⁾。疫学的調査の多くは質問票を用いているが、鼻炎症状は非特異的なものが多いために、標準化および高い感度・特異性を得ることが難しいためである。とくに小児の場合は、同じく鼻症状をきたす上気道感染に罹患することが多いだけでなく、低年齢児では鼻の症状をあまり訴えないことも問題となる。

筆者らは130名の喘息児のコホートに対して、アレルギー性鼻炎スクリーニングのための質問票に加え、全員に対して耳鼻科医による診察を行い、鼻アレルギー診療ガイドラインに記載された⁹⁾客観的指標に基づいて通年性アレルギー性鼻炎の診断を行った。すると、一定期間に小児アレルギー外来を受診した2~10歳の喘息児130名のうち、質問票による「持続する鼻症状」陽性者は83.8%で、客観的に通年性アレルギー性鼻炎の診断ができたのは77.7%であった⁹⁾。それぞれ一致、不一致の例がみられたが、質問票の陽性予測値は81.7%、陰性予測値は42.9%となった。高い陽性予測値に比して、低い陰性予測値という結果は、問診票陰性の場合に疾患を否定できる確率が低い、すなわち症状の間診だけでは見逃してしまう可能性が高いことを示している。さらに、興味深いことにアレルギー性鼻炎の診断があっても、質問票では「持続する鼻症状がない」例、すなわち症状を自覚していない例が約9%も存在したこと

表 1. 喘息とアレルギー性鼻炎の発症年齢⁶⁾

	現在の年齢	発症年齢(平均±SD)		
		喘息	鼻炎	
喘息のみ (n=29)	4.2±1.7	2.3±1.3	—	
喘息 アレルギー性鼻炎 合併 (n=101)	喘息発症が先行 (n=32)	6.0±2.1	2.1±1.5 3.9±1.5	
	鼻炎発症が先行 (n=34)	5.6±2.4	4.2±2.2 2.3±1.6	
	喘息・鼻炎 同時期発症 (n=27)	4.8±2.3	2.3±1.6	
	無症候性鼻炎 (n=8)	5.6±2.5	2.0±1.3	—

であった。この質問票は主に母親が記入したが、低年齢の小児では本人の訴えがないだけでなく、養育者も鼻症状に気づかないことがしばしばあるのであろう。いずれにしても比較的低年齢(平均5歳)の喘息児の8割近くにアレルギー性鼻炎の合併がある事実は重要と考える。

2. 発症年齢

古くより小児ではアレルギーマーチの概念が提唱されている。すなわち、小児のアレルギー疾患は乳児期に食物アレルギーやアトピー性皮膚炎で始まり、幼児期からの気管支喘息に続き、思春期には喘息が寛解する一方、アレルギー性鼻炎が発症する、という年齢によって異なるアレルギー疾患があたかも行進するかのようにつながって現れるという考え方である。アレルギー疾患を小児の発達過程の中でとらえるという点で重要であり、最近注目されている二次予防の戦略を考える場合にも意義深い。しかし、アレルギー性鼻炎の発症時期については、このオリジナルな図式よりももっと早期である可能性が高い。

前述の筆者らの検討では、アレルギー性鼻炎を合併する喘息児ではおよそ1/3が両疾患を同時期に発症、1/3で喘息発症が先行、1/3で鼻炎発症が先行していたが(図1)、発症年齢はいずれも先行する疾患が約2歳、約2年遅れてもう一方が発症するというパターンであった(表1)。すなわち、少なくとも喘息児においてはアレルギー性鼻炎をかなりの頻度で合併するだけでなく、その発症年齢

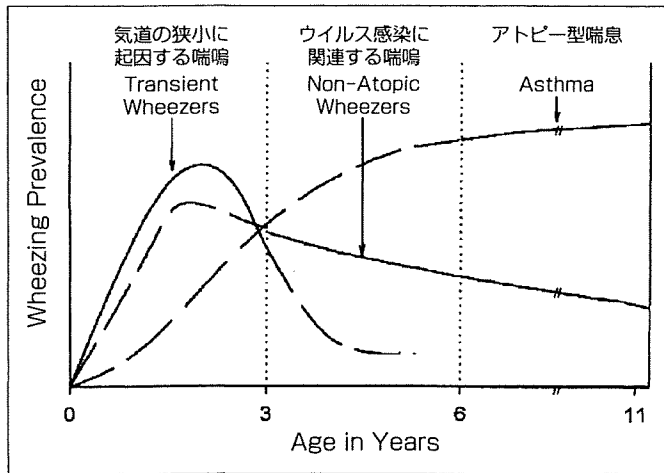


表 2. Asthma Predictive Index¹¹⁾

<ul style="list-style-type: none"> ・ Major Criteria <ul style="list-style-type: none"> 両親のいずれかが喘息 医師の診断によるアトピー性皮膚炎 ・ Minor Criteria <ul style="list-style-type: none"> 医師の診断によるアレルギー性鼻炎 感冒に関連しない喘鳴 末梢血好酸球 > 4%
--

◀図 2. The Tucson Children's Respiratory Study による小児期の喘鳴症候群(文献 9 より引用)

も喘息と同様の幼児期であることが明らかになった。

一般集団においてアレルギー性鼻炎の有病率を正確に推定することはさらに困難であり⁹⁾、発症年齢もまだ明らかではない。米国アリゾナの出生コホート研究では医師の診断によるアレルギー性鼻炎が6歳までに42%認められ、とくに低年齢発症と6歳における喘息合併との間に関連が強いと報告された⁷⁾。アレルギー性鼻炎が低年齢で発症する可能性は高く、その場合の同時または引き続き喘息発症の可能性には十分留意すべきであろう。

アレルギー性鼻炎が喘息に与える影響

1. 喘息発症のリスクファクターとして

我が国では前述のアレルギーマーチ概念の影響で、アレルギー性鼻炎は喘息より後で発症すると考えられ、アレルギー性鼻炎の存在が喘息発症の素因となるとの認識は少なかった。しかし、欧米においては、1歳までにアレルギー性鼻炎を発症した例では6歳時の喘息合併率が有意に高い⁹⁾、成人でもアレルギー性鼻炎は喘息の発症リスクを約3倍にする⁸⁾などの報告より、重要なリスクファクターと位置づけられている⁸⁾。

喘鳴を呈する小児の診療に目を向けてみよう。乳幼児期には気道の解剖学的特徴(狭小)や頻度の多いウイルス感染などにより喘鳴を反復することが少なくなく、臨床的には喘鳴症候群とされるグループの一部のみが真のアトピー型喘息である(図2)⁹⁾。喘息とするならば、気道の炎症性疾患と

して炎症をコントロールするための長期管理薬投与が必要となる¹⁰⁾が、一過性の喘鳴であれば対症療法のみでも自然に軽快する。この点で対応に迷う症例は少なくないが、明確な診断基準は確立されていないので、家族歴やアレルギー性気道炎症の存在を示唆する臨床的マーカーをもとに考えていくことになる¹⁰⁾。その際に、アレルギー性鼻炎に注目することの重要性を強調したい。実際に、米国の喘息ガイドラインのAsthma Predictive Index¹¹⁾には、前述の出生コホート研究で得られた結果などをもとに、アレルギー性鼻炎の合併を喘息診断の条件として含めている(表2)。

2. 喘息の臨床像への影響

花粉症患者で花粉抗原の上気道曝露によって、気道過敏性が亢進したり¹²⁾、気道炎症のマーカーである呼気ガスNOが増加すること¹³⁾が報告されている。また、スギ花粉症で花粉飛散時期に喘息症状が悪化するという例があり、喘息のないスギ花粉症患者でも自覚はないが飛散期にピークフローが低下するとの報告もある。私たちはスギ花粉に感作された喘息児で花粉飛散前後で気道過敏性を測定、鼻炎有症状者の半数で、飛散後に過敏性亢進を認めた¹⁴⁾。

逆に、鼻炎を治療することにより、喘息が改善することも報告されている。Correnら¹⁵⁾は軽症喘息を合併した季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした二重盲検試験において、鼻炎に対する抗ヒスタミン薬と α 受容体刺激薬投与によって、喘息症状、肺機能、そして喘息に関連するQOLが有意

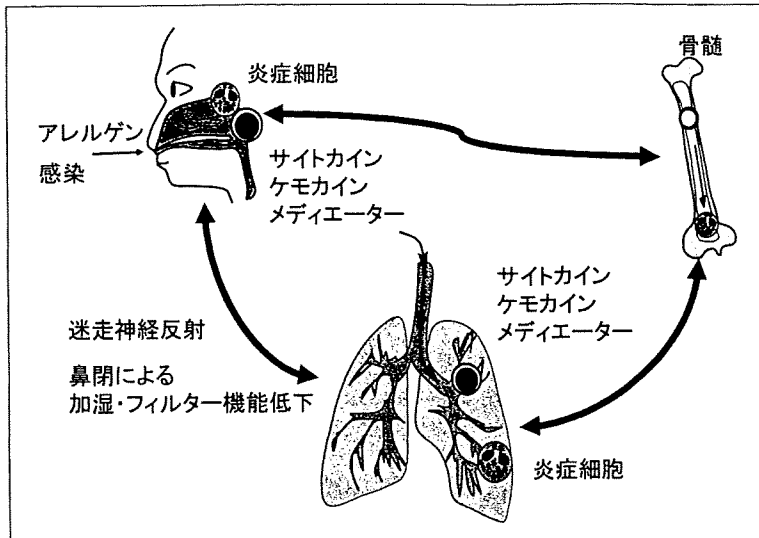


図 3.
アレルギー性鼻炎と喘息の
病態的関連

に改善したと報告している。疫学調査においても²⁾、抗ヒスタミン薬または点鼻ステロイド薬で鼻炎を治療していた喘息患者では、急性発作による救急受診または入院のリスクが減ることが観察されている。

3. 喘息に影響を与えるメカニズム

上気道のアレルギーの存在は以下のようなメカニズムで喘息の病態に影響を与えると考えられている¹⁶⁾。第1は迷走神経反射である。アレルギー性鼻炎の有症状時は鼻粘膜の神経末端が炎症によって刺激を受けるが、これが迷走神経反射を介して下気道の閉塞も起こす可能性がある。第2は、小児では鼻汁がよく後鼻漏として認められるが、上気道粘膜の分泌液には炎症細胞やヒスタミンなどのメディエーターが含有されるため、睡眠時などに下気道に到達して粘膜を刺激する。第3に、鼻粘膜からのメディエーターまたは鼻粘膜の抗原刺激によって骨髄から動員される炎症細胞やメディエーターが、体循環を介しても下気道に到達し得る。第4に、鼻閉による口呼吸が、吸気を加湿・保温・濾過するという鼻腔の機能をバイパスしてしまうため、過敏となっている下気道粘膜に悪影響を与えることも重要である(図3)。

アレルギー性鼻炎への早期治療は 喘息発症を予防するか？

吸入ステロイドの普及以来、喘息のコントロー

ルは格段に改善したが、投薬を中止すると再燃することが多く、発症後からの投与では吸入ステロイドが喘息の自然歴まで変えることは困難とされている¹⁷⁾。そこで、ハイリスクの乳幼児に対して、発症する前に治療を開始すれば発症を予防することができるのではないか(=二次予防)と考えられ、これまでいろいろな試みが行われてきた。その中で、吸入ステロイドを用いたアプローチは2006年に3つの報告が行われ、たいへん注目されたものであったが、残念ながら結果はすべて期待を裏切るものであった¹⁸⁾⁻²⁰⁾(文献17でレビュー)。しかし、その他のアプローチについてはさらに検討の余地が残されている。

早期介入を考える場合にはどのような対象を選ぶか？が第一のポイントとなるが、対象としてアレルギー性鼻炎に着目することが有用かもしれない。前述の吸入ステロイドによる早期介入試験は二次予防とはいえ喘鳴という症状を基準にした介入であったため、すでに発症してしまった喘息をターゲットにしていた、すなわち介入が遅すぎた、という可能性を否定することはできない。しかし、喘息が未発症のアレルギー性鼻炎をターゲットにすれば、発症前からの介入が可能になる。当然、すべてのアレルギー性鼻炎患者が喘息を発症するわけではないので、介入方法はあくまでもアレルギー性鼻炎に対して必要な手段に限られるが、アレルギー性鼻炎を早期に診断して、適切な治療を

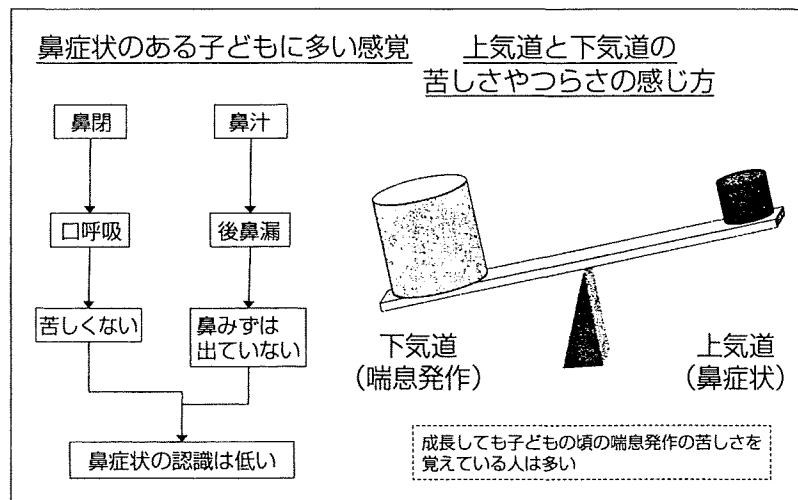


図 4.
喘息児と鼻症状

早期に開始することによって結果的に喘息発症を予防できる可能性は高い。

アトピー性皮膚炎ではこのようなアプローチがすでに行われ、抗ヒスタミン薬が喘息の発症率を低下させたと報告されている²¹⁾。アレルギー性鼻炎でも免疫療法を行うことによって喘息発症のリスクを低下させたことが報告されている²²⁾。薬剤による介入はまだ行われていないが、アレルギー性鼻炎と喘息の双方に有効であるロイコトリエン拮抗薬などが有力な候補となるかもしれない。今後の研究の進展を期待したい。

診断上の留意点

以上、述べてきたアレルギー性鼻炎と喘息の密接な関係を理解して、実際に治療を進めていくためには、両疾患を正確に診断することがまず求められる。

1. 喘息児におけるアレルギー性鼻炎の診断

喘息児はしばしば随伴する鼻症状に気づかない、あるいは軽視している。上気道と下気道の症状でどちらが苦しいかと問われれば、下気道のほうが苦しく感じ、成長してからもその時の苦しさは忘れない。一方、上気道の症状では、例えば鼻閉が強い場合もそれ自体を普通のこととして理解している人が多く、取り立てて気にしていない。そして、口呼吸をしているため「苦しくない」のである。また、小さな子どもでは鼻をかめないことが多く、その場合は後鼻漏として鼻汁が喉へ落

ちるため「鼻水はでていない」ことになる。このように、小児の場合は自発的な症状の訴えが少ないため、保護者が気づかなければ成人よりも判断が難しい(図4)。さらに一定の時期に症状が出現しては消失する季節性に比べ、通年性の鼻アレルギーは年間を通して症状出現があるために、それを普通のこととして気に留めない子どもも多い。しかし、この鼻症状の放置が喘息の増悪因子となり、コントロール不良の原因をなすことになる。

2. アレルギー性鼻炎児における喘息の診断

アレルギー性鼻炎を主訴に受診した児が喘息を合併している場合にも、喘息の治療を遅らせることのないように留意しなければならない。前述したように、乳幼児では喘鳴を呈しても、喘息の診断はしばしば困難である。小児気管支喘息治療・管理ガイドラインでの乳児喘息の診断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喘息と診断することとしている(広義の乳児喘息)¹⁰⁾。さらに、より正確な診断のために表3に示した事項を参考にする。表2のAsthma Predictive Indexも同様である。

その他、咳が長引くという例にも注意しなければならない。私たちの調査では幼児でのスギ花粉症の症状に、咳が10%程度認められた⁹⁾。鼻汁、鼻閉、くしゃみなどはそれぞれ20%前後であり、咳は無視できない比率を占めていたのである。この中に喘息は少なからず含まれている。

別の調査において、4週以上続く咳嗽を主訴に

表 3. 乳児喘息の診断に有用な所見
(小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2005 より)

<ul style="list-style-type: none"> ・両親の少なくともどちらかに、医師に診断された気管支喘息(既往を含む)がある ・両親の少なくともどちらかに、吸入抗原に対する特異的 IgE 抗体が検出される ・患児に、医師の診断によるアトピー性皮膚炎(既往を含む)がある ・患児に、吸入抗原に対する特異的 IgE 抗体が検出される ・家族や患児に、高 IgE 血症が存在する(血清 IgE は年齢を考慮した判定を行う) ・喀痰中に好酸球やクレオラ体が存在する ・気道感染がないと思われるときに呼気性喘鳴をきたしたことがある ・β 刺激薬吸入後の呼気性喘鳴や努力性呼吸困難の改善、または酸素飽和度の改善が認められる

受診した小児例の解析では、アレルギー性鼻炎、喘息と診断できた例がそれぞれ4割を越えており、その半数以上は両疾患の合併であった²³⁾。

運動、冷氣、煙などの非特異的の刺激によって咳や喘鳴が起こるかどうかを問診することも、喘息の気道過敏性の臨床的検出法として有用である。とくに小児は日常的に運動をするが、軽微な運動誘発性喘息の場合は、これを異常と自覚していない例があるので、注意深い問診は必須である。

おわりに

以上、小児におけるアレルギー性鼻炎と喘息の関係について概説した。両疾患の合併率は高く、アレルギー性鼻炎は喘息発症の重要なリスクファクターの一つである。One airway, one disease としての診断と治療が重要であるのはいうまでもないが、実際は異なる専門科(耳鼻咽喉科と小児科)で別々に診療されることが多いため、統合した治療が行われているとはいいたいのが現状であろう。耳鼻咽喉科と小児科が連携することにより、質の高いケアを提供することが可能となる²³⁾。診療体制の整備も今後の課題と考える。

文 献

- 1) Grossman J : One airway, one disease. *Chest*, **111** : 11 S-16 S, 1997.
- 2) Corren J, et al : Rhinitis therapy and the prevention of hospital care for asthma : a case-control study. *J Allergy Clin Immunol*, **113** : 415-419, 2004.

Summary 喘息とアレルギー性鼻炎合併の患者で、点鼻ステロイドなどで鼻炎の治療を受け

ていた者は喘息での救急受診と入院の頻度が低いことを示したケースコントロール研究。

- 3) Bousquet J, et al : Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol*, **108** : S 147-334, 2001.
- 4) Togias A : Rhinitis and asthma : evidence for respiratory system integration. *J Allergy Clin Immunol*, **111** : 1171-1183, 2003.
- 5) 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会 : 鼻アレルギー診療ガイドライン—通年性鼻炎と花粉症—. ライフサイエンス, 2005.
- 6) Masuda S, et al : High prevalence and young onset of allergic rhinitis in children with bronchial asthma. *Pediatr Allergy Immunol* (in press), 2007.
- 7) Wright AL, et al : Epidemiology of physician-diagnosed allergic rhinitis in childhood. *Pediatrics*, **94** : 895-901, 1994.
- 8) Leynaert B, et al : Epidemiologic evidence for asthma and rhinitis comorbidity. *J Allergy Clin Immunol*, **106** : S 201-205, 2000.
- 9) Taussig LM, et al : Tucson Children's Respiratory Study : 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol*, **111** : 661-675, 2003.
- 10) 日本小児アレルギー学会 : 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2005. 協和企画, 2005.
- 11) Castro-Rodriguez JA, et al : A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med*, **162** : 1403-1406, 2000.
- 12) Corren J, et al : Changes in bronchial responsiveness following nasal provocation with allergen. *J Allergy Clin Immunol*, **89** : 611-618, 1992.
- 13) Henriksen AH, et al : Exhaled and nasal NO levels in allergic rhinitis : relation to sensitization, pollen season and bronchial hyperresponsiveness. *Eur Respir J*, **13** : 301-306, 1999.

- 14) 増田佐和子ほか：スギ花粉飛散が気管支喘息の呼吸抵抗, 気道過敏性に与える影響. アレルギー科, **17** : 36-42, 2004.
- 15) Corren J, et al : Efficacy and safety of loratadine plus pseudoephedrine in patients with seasonal allergic rhinitis and mild asthma. *J Allergy Clin Immunol*, **100** : 781-788, 1997.
- 16) Corren J : The impact of allergic rhinitis on bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol*, **101** : S 352-356, 1998.
- 17) 藤澤隆夫：吸入ステロイドは喘息を治癒させるか？：2007年の視点. 日本小児アレルギー学会誌, **21** : 169-179, 2007.
- 18) Bisgaard H, et al : Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. *N Engl J Med*, **354** : 1998-2005, 2006.
Summary 喘息の母親から生まれた児を対象とした出生コホート研究. 1回目の喘鳴から吸入ステロイドの間欠投与を3年間継続したが, 喘鳴の頻度はプラセボ群と差がなかった.
- 19) Murray CS, et al : Secondary prevention of asthma by the use of Inhaled Fluticasone propionate in Wheezy Infants(IFWIN) : double-blind, randomised, controlled study. *Lancet*, **368** : 754-762, 2006.
Summary 2回以上の喘鳴を起こした乳幼児に対して吸入ステロイドを5歳まで継続投与, 5歳時の喘息の頻度をアウトカムとした研究.
- 20) Guilbert TW, et al : Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med*, **354** : 1985-1997, 2006.
Summary 4回以上の喘鳴を起こしたハイリスクの乳幼児に対して吸入ステロイドを2年間投与後, 中止して1年間観察, プラセボ群と比して, 投与中の症状などはすべて改善したが, 中止により効果はすべて消失した.
- 21) Warner JO : A double-blinded, randomized, placebo-controlled trial of cetirizine in preventing the onset of asthma in children with atopic dermatitis : 18 months'treatment and 18 months'posttreatment follow-up. *J Allergy Clin Immunol*, **108** : 929-937, 2001.
- 22) Moller C, et al : Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis(the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol*, **109** : 251-256, 2002.
Summary 季節性アレルギー性鼻炎の小児に免疫療法を行ったところ, 3年後の喘息の有病率は対照群に比して有意に低かった.
- 23) 増田佐和子ほか：小児科と耳鼻咽喉科による小児の遷延する咳嗽の検討. 小児耳鼻咽喉科, **28** : 24-30, 2007.

特集

好酸球増多性疾患について ：好酸球研究の進歩から

Progress in Eosinophilic Disorders

-特集に寄せて-

独立行政法人 国立病院機構 三重病院
臨床研究部

ふじさわ たかお
藤澤 隆夫



藤澤隆夫
1980年三重大学医学部卒業，三重大学小児科入局。86年米国メイヨークリニック免疫学留学。88年 国立療養所三重病院小児科。2002年同臨床研究部長。04年国立病院機構三重病院臨床研究部長。研究テーマは好酸球の細胞生物学，小児アレルギー疾患の臨床。

Key words：好酸球増多症， IL-5， 気管支喘息， 寄生虫感染，

1879年に Paul Ehrlich により同定された好酸球は，早くから気管支喘息や枯草熱などのアレルギー疾患ならびに寄生虫感染で増加することが観察され，これらの疾患群に関する研究が最もよく行われてきた。とくに気管支喘息では，気道炎症を引き起こす中心的エフェクターとしての好酸球の位置づけが，気管支拡張剤中心の対症療法から吸入ステロイド中心の抗炎症療法へという治療のパラダイムシフトを起こす原点となった。

ところが，次世代の抗サイトカイン療法として期待されたヒト化抗IL-5抗体が喘息に無効との報告以来，その病態的意義は大きく揺らぐことになる。2つのプラセボ対照試験で，2つの製薬企業が開発した抗体いずれもが，末梢血好酸球数を著しく減少させたにもかかわらず，臨床症状をほとんど改善させなかったのである。後に，抗IL-5抗体だけでは組織に残存する好酸球を駆逐することができないことが明らかになり，特異的ケモカイン受容体であるCCR3のブロックも合わせた治療開発への進展や，気道リモデリングにおける好酸球の役割の再認識などさらに研究が進んではいるが，好酸球が喘息の治療標的としてどこまで重要であるかについては，疑問が残ったままとなっている¹⁾。寄生虫感染においても，住血吸虫症では感染防御に働くことが認められているが，その他の寄生虫感染では防御かあるいは炎症の増悪に働くのか，議論が続いている。

このように好酸球についてはまだ不明な点が多いといえるが，日常診療でさらに問題となるのはその他の多様な好酸球増多性疾患群である。ア

レルギー疾患と異なり，頻度が少ないために，臨床で遭遇した際には診断と治療に苦慮することが多い。本特集ではそれらの疾患群に焦点を当てることが，病態のみならず，疾患分類を含めて，たいへん興味深い分野である。最近では，好酸球の分化・増殖メカニズムに基づいて，好酸球自体の異常に起因する内因性好酸球増多症とIL-5を中心とした好酸球造血性サイトカインによる外因性好酸球増多症に分類²⁾することも提唱されているが，臓器特異性や分子機構の違いなど未だ解明されるべき点が多い。Hypereosinophilic syndrome(HES)と言われてきた疾患も異なる原因による疾患群を包括したものであることがわかり，今後，新しい分類が行われることになる。

本特集では，新生児にはじまり，呼吸器，皮膚，副鼻腔・中耳，腫瘍性疾患やその他の全身疾患に至るまで，同じ好酸球ながら極めて多様な病態をとる諸疾患について，診断と治療をそれぞれのエキスパートに日常臨床に役立つ形でまとめていただいた。病態に関する新知見についても解説をお願いした。このような形で包括的に好酸球増多疾患が記載されることは少ないと思われるので，ぜひ本特集を手元に置いて診断困難な症例に遭遇した際に役立てていただければ幸いである。

参考文献

- 1) 藤澤隆夫. 気管支喘息における好酸球性炎症：その再評価. 日本内科学会雑誌. 95:1564-71, 2006
- 2) Simon D, et al. Eosinophilic disorders. J Allergy Clin Immunol. 119: 1291-300, 2007

ORIGINAL ARTICLE

The Efficacy of Montelukast and Airway Mast Cell Profiles in Patients With Cough Variant Asthma

SEIKO KAWAI,¹ KENJI BABA,^{1,*} AYAKO MATSUBARA,¹ HIROYUKI SHONO,² TADASHI OKADA,²
AND ETSURO YAMAGUCHI¹

¹Division of Respiratory Medicine and Allergology, Department of Internal Medicine,
Aichi Medical University School of Medicine, Aichi Japan

²First Department of Physiology, Aichi Medical University School of Medicine, Aichi, Japan

Background. Cough variant asthma (CVA) is characterized by chronic cough without apparent wheezing; its pathophysiology is considered to be similar to that of classic asthma. **Objective.** The clinical effects of montelukast, a cysteinyl-leukotriene receptor antagonist, on cough variant asthma were assessed, and the activation profile of airway mast cells was examined. **Methods.** Montelukast (10 mg/day) was given orally to 36 CVA patients (25 women and 11 men; median age, 37.5 years). Before treatment, the patients' bronchial mucosa underwent a biopsy with a fiberoptic bronchoscope. The biopsy specimens were double stained with anti-CD63 antibody and anti-human tryptase antibody. **Results.** After 2 weeks of montelukast treatment, cough symptoms improved in 22 patients (the effective group) but did not improve in 14 patients (the ineffective group); in the ineffective group, the symptoms disappeared 2 weeks after they were switched to fluticasone propionate (400 µg/day) inhalation therapy. In the effective group, the time interval from the onset of symptoms to the initiation of treatment was significantly shorter than in the ineffective group. The bronchial mucosa biopsy specimens showed that the proportion of CD63-positive cells in tryptase-positive mast cells was significantly higher in the effective group than in the ineffective group; although the total numbers of mast cells were not different between the two groups. **Conclusion.** There is a subgroup of CVA patients in whom leukotrienes are closely involved in the pathogenesis of their chronic cough; activation of airway mast cells may be an essential feature in these patients.

Keywords CD63, chronic cough, cough variant asthma, cysteinyl-leukotriene receptor antagonist, mast cell, montelukast, leukotriene

INTRODUCTION

It is generally accepted that the pathophysiological mechanism of asthma involves chronic allergic inflammation of the airway (1); lymphocytes and eosinophils are considered to play a greater role than mast cells. However, it was recently reported that, in mild asthma, mast cell infiltration in airway smooth muscle bundles is associated with decreased airway function (2); thus, the roles of airway mast cells have again attracted considerable attention in asthma research. Leukotriene (LT) released from mast cells, basophils, and/or eosinophils is known to induce strong airway smooth muscle contraction and contribute to exacerbations of asthma (3–6). In addition, it is generally accepted that in asthma patients LT may be involved in chronic inflammatory processes, including airway remodeling (7–9).

Cough-variant asthma (CVA), which was first reported by Corrao et al. (10), is characterized by the presence of cough as the predominant or sole symptom; CVA patients do not have dyspnea or wheezing. However, since airway hyperresponsiveness is present, and the cough disappears with bronchodilator treatment, CVA is recognized to be a subgroup of asthma (10,11). Furthermore, 10% to 40% of CVA patients develop classic asthma (12–14). Thus, it could be hypothe-

sized that the pathophysiology of CVA may involve the activation of airway mast cells and LT.

In the present study, the clinical response of CVA patients given montelukast, one of the cysteinyl-leukotriene receptor antagonists (LTRA), was assessed. Furthermore, biopsy specimens of the patients' bronchial mucosa were obtained, and the airway mast cell activation profiles were determined. The close relationship between the clinical efficacy of LTRA and the activation of airway mast cells in CVA patients is highlighted, and possible mechanisms of LT involvement in coughing are reviewed.

MATERIALS AND METHODS

Subjects

Thirty-six CVA patients were enrolled. They were diagnosed based on the presence of all of the following criteria: (1) chronic non-productive cough lasting more than 8 weeks; (2) absence of a history of wheeze or dyspnea and no adventitious lung sounds on physical examination; (3) absence of a history of taking an angiotensin converting enzyme inhibitor; (4) absence of postnasal drip and absence of that could account for the cough; (5) a history of forced expiratory volume in 1 second (FEV₁) and forced vital capacity (FVC) higher than the normal lower limits (80% predicted, respectively); (6) presence of airway hyperresponsiveness to inhaled acetylcholine, measured using the standard methods used in Japan (15), and/or relief of cough with a short-acting β₂-agonist; and (7) no abnormal chest radiograph findings that could be responsible for the cough. All patients had

*Corresponding author: Kenji Baba, MD, Division of Respiratory Medicine and Allergology, Department of Internal Medicine, Aichi Medical University School of Medicine, Karimata 21, Yazako, Nagakute, Aichi 480-1195, Japan; e-mail: baken@aichi-med-u.ac.jp

TABLE 1.—Patients' characteristics

	Median Range
Gender	
Male	11
Female	25
Age (y)	37.5 (21.0–77.0)
Smoking habit	
Never	30
Ex-smoker	1
Current	5
Duration of Cough (weeks)	16.0 (8.0–96.0)
Eosinophils in blood (μ l)	130.9 (0–572.0)
IgE (IU/ml)	106.0 (3.0–691.9)
Atopic	18
Nonatopic	18
%FVC	103.1 (80.1–133.1)
FEV ₁ /FVC	83.4 (63.1–114.0)
%V25/HT	62.2 (5.7–122.4)
log PC20	3.54 (1.88–4.30)

%FVC, the ratio of forced vital capacity to the predicted value; FEV₁/FVC, the ratio of forced expiratory volume in one second to forced vital capacity; %V25/HT, the forced expiratory flow rate at 25% forced vital capacity divided by height; log PC20, logarithm to the base 10 cumulative dose of acetylcholine required to cause a 20% decrease in FEV₁. Atopy was defined as the presence of a high total serum IgE level (>150 IU/ml) and/or the presence of serum IgE specific to any of 26 common environmental antigens.

been treated with expectorants, antibiotics, and/or cough-remedies such as codeine phosphate, none of which had successfully suppressed the chronic cough. Furthermore, no patients had been treated with asthmatic medications before enrollment. Table 1 shows the patients' characteristics. There were six patients who had history of cigarette smoking (median, 17 pack years; range, 8–30 pack years), and in only one of them, FEV₁/FVC was 63.1%. We performed high-resolution computed tomography (CT) of the chest in this patient and verified normal chest CT findings as well as normal FEV₁ and FVC (>80% predicted, respectively). Thus, we considered that the chronic cough in this patient had hardly originated from chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Study Protocol

The patients took 10 mg of montelukast orally, once daily before sleep. In CVA patients, symptoms, including the degree of coughing and the difficulty caused by the coughing in daily life, are major problems; lung functions including FVC, FEV₁, and daily peak expiratory flow rate are considered to be less useful than the symptoms for clinically evaluating CVA patients. To determine the clinical effects of montelukast, a questionnaire was administered before and 2 weeks after treatment. The questionnaire used visual analogue scales (VAS) to determine the following items: (1) degree of cough; (2) effect on daily life; and (3) effect on sleep (Table 2). We asked the patients to mark an area on each bar (10 cm in length) related to each item and then measured the length between the left margin of the bar and the mark to determine the VAS score for each item. In patients in whom the sum of the VAS scores of the three items decreased to less than half of the scores before treatment, montelukast was considered to be effective; treatment with montelukast was continued for further 2 weeks, after which the questionnaire was administered again (Figure 1). Conversely, in patients whose sum of the VAS scores after treatment was greater than half of the baseline score, montelukast was considered

TABLE 2.—Questionnaire for patients with chronic cough

This questionnaire is meant to assess the degree of your cough and the effects of your cough on your daily life. Please answer each of the questions based on your symptoms during the past one week.	
Please mark the position that appropriately reflects the severity of your symptoms.	
1. Degree of cough	mild _____ severe
2. Effect on daily life	weak _____ strong
3. Effect on sleep	weak _____ strong

to be ineffective, and these patients were switched to fluticasone propionate (FP) (400 μ g/day) inhalation therapy for 2 weeks, after which the questionnaire was administered again (Figure 1).

We asked about and verified compliance with montelukast treatment or FP inhalation at each visit to the outpatient office. During the study, none of the patients developed any infections, and there were no instances of relevant allergen exposure in atopic patients.

Biopsy of Bronchial Mucosa

Before montelukast treatment, 13 of the enrolled CVA patients (5 men and 8 women; median age, 51.0 years; age range, 27–77 years) underwent bronchoscopy and bronchial mucosa biopsy specimens were obtained. The examination procedures were based on the guidelines of the British Thoracic Society (16). Briefly, about 30 minutes before bronchoscopic examination, hydroxyzine hydrochloride (25 mg) was injected intramuscularly, and 2% lidocaine was sprayed into the pharyngolarynx. During bronchoscopy (using a fiberoptic bronchoscope; BF-240, Olympus, Tokyo, Japan), surface anesthesia was applied by spraying 2% lidocaine. Three or four 1- to 2-mm diameter biopsy specimens were obtained from the 2nd carina of the right or left side. The biopsy specimens were immediately transferred into Tissue-TekCryomold Intermediate (15 \times 15 \times 5 mm) (Sakura, Tokyo, Japan) with Tissue-Tek O.C.T Compound (Sakura, Tokyo, Japan) and then frozen using liquid nitrogen. The specimens were stored at -80°C until immunohistochemical analyses.

The same procedures were also used to obtain bronchial mucosa biopsy specimens from a control group of 11 patients (6 men and 5 women; median age, 67.5 years; age range, 54 to 78 years) in whom a lung biopsy was being performed to diagnose suspected lung cancer. None of the patients in the control group had CVA or other allergic diseases.

Immunohistochemical Analysis of the Bronchial Mucosa Biopsy Specimens

The biopsy specimens were double stained with anti-human tryptase antibody and anti-CD63 antibody. The specimens were then cut into 4- μ m sections, which were placed for 10 minutes into Carnoy liquid for protein-fixation and subsequently dried. After 5% goat serum (blocking medium) was applied for 20 minutes, the specimens were incubated with the primary antibody, fluorescein isothiocyanate (FITC)-labeled anti-CD63 antibody (Immunotech, Marseilles, France) overnight for 16 to 20 hours at 4°C .

MAST CELL PROFILE IN COUGH VARIANT ASTHMA

3

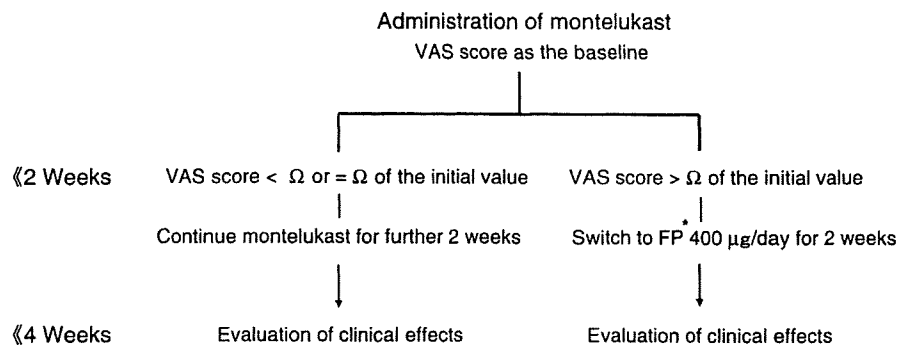


FIGURE 1.—Treatment protocol. *Fluticasone propionate inhalation.

The following day, the blocking medium was again applied for 20 minutes, and then the specimens were incubated with the primary antibody, rabbit anti-tryptase antibody (MBL, Nagoya, Japan), for 40 minutes. Subsequently, the specimens were incubated with a second antibody, Cy3-labeled goat anti-rabbit immunoglobulin G (IgG) (H+L), F(ab')₂ (Jackson ImmunoResearch Laboratories, Inc., West Grove, Pennsylvania, USA), for 20 minutes at 37°C.

The specimens were observed using a polarizing microscope. Two blinded examiners did cell counts on randomly assigned slides to identify subepithelial mucosa. The number of mast cells is expressed as the number per square millimeter of all available fields that were examined.

Eosinophils in the Bronchial Mucosa

In the present study, the number of eosinophils in the biopsy specimens stained with hematoxylin and eosin was also counted. The number of eosinophils is expressed as the number per square millimeter.

Flow Cytometric Analysis: CD63-Positive Basophils in the Peripheral Blood

We examined the activity of basophils in the peripheral blood obtained from 18 of the CVA patients and from 10 healthy volunteers without atopic factors who had low total IgE titers and were negative for serum antigen-specific IgE. Blood samples from the CVA patients were collected before montelukast treatment.

First, 100 µL of the buffy coat from 10 mL of centrifuged heparinized blood (1700 r.p.m. for 5 minutes) were obtained. Then, 0.5 µL (100 ng) of anti-human IgE antibody (Immunotech) was added, and the specimens were incubated for 15 minutes at 37°C. The stimulation with anti-human IgE antibody was stopped by adding 100 µL of EDTA (40 mM), and then the cell suspension was centrifuged at 1500 rpm for 5 minutes. After removing 100 µL of the supernatant, fluorescein (FITC)-labeled anti-CD63 antibody (Immunotech) or FITC-labeled anti-mouse IgG1 antibody (Immunotech) was added as a control. Next, 5 µL of phycoerythrin (PE)-labeled anti-human CD203c antibody (Immunotech) or 5 µL of PE-labeled control antibody (Immunotech), and PC5-labeled anti-human CD2 antibody (Immunotech) or PC5-labeled control antibody (Immunotech) was added. After

keeping the solutions in the dark for 30 minutes, hemolysis was induced with 500 µL of Optilyse (Immunotech); subsequently, the cell suspension was centrifuged, and the supernatant was removed. The cells were again suspended in 500 µL of PBS containing 2% bovine serum albumin and then analyzed using a flow cytometer (FACS Calibur, Becton Dickinson, Franklin Lakes, New Jersey, USA). CD2-negative and CD203c-positive cells located in the lymphocyte area were regarded as basophils. The ratio of the number of the CD63-positive cells to the number of CD203c-positive basophils was calculated.

Ethics and Statistical Analysis

The study was approved by the Aichi Medical University Ethics Committee, and written informed consent was obtained from all subjects.

Data are expressed as medians (range). Differences in parameters were evaluated using the Kruskal-Wallis test for comparing multiple groups and the Mann-Whitney U test or Wilcoxon signed-rank test for comparing two groups. Differences in the proportion between the two groups were evaluated using χ -square analysis. Differences with a p value of <0.05 were considered statistically significant.

RESULTS

The Clinical Effects of Montelukast on CVA and Their Relationships to Patient Characteristics

In the present study, the initial 2-week treatment with montelukast was effective in 22 patients (the effective group) and ineffective in 14 (the ineffective group). There were no differences between the effective group and the ineffective group with respect to the patients' characteristics, including gender, age, serum IgE levels, lung function, and airway hyper-responsiveness (Table 3). However, the interval of time from the onset of cough to the initiation of treatment was significantly shorter in the effective group than in the ineffective group (Figure 2).

Before treatment, the VAS score for each element was not significantly different between the two groups (Table 3). In the effective group, the VAS scores for effects on daily life and sleep improved markedly after 2 weeks of montelukast treatment; the improvement continued during the subsequent 2-week treatment period. In the effective group, the VAS score