

総説

アレルギーの診断と治療

— 最近の話題 —

宇理須 厚雄*

はじめに

1993年4月17日に保険医協会主催の会で「アレルギーの診断と治療、最近の話題」というテーマで講演をした。気管支喘息の病態として気道の炎症が中心的役割を果たしていると認識されるようになり、炎症に対する治療に重点が置かれるようになってきた。最近、アメリカ国立心・肺・血液研究所(NIH)¹⁾や国際委員会(1992年)²⁾から喘息の診断・管理・治療のためのガイドラインが発表されている。当然のことであるが、それらの中で気道内炎症という概念が重きをなしている。講演はこのことを念頭に置いたものであった。本稿執筆中に、我が国でも第5回日本アレルギー学会春季臨床大会(1993年5月)特別シンポジウムの中で気管支喘息の治療ガイドラインが提案された。講演ではこの日本版喘息治療ガイドラインについては触れていなかったが、本稿ではこれも含めて述べたい。

最近、急性発作の治療として小児科領域で一般的になりつつあるイソプロテレノール持続吸入療法についても述べる。

1. 気管支喘息の疾患概念の変化：「気道内炎症」の導入

気管支喘息はこの10年間で数倍に増加しているといわれている。その原因として種々の生活環境の変化が挙げられている。名古屋市で喘息有症率を調べるために行われた小学生を対象とした調査では男児7.33%、女児4.16%であった。

また、気管支喘息の病態に関する概念も変わってきている。これまで、喘息は可逆性をもった気道狭窄と気道過敏性の2大特徴から定義されていた。これは1962年のアメリカ胸部医学会(American Thoracic Society; ATS)の定義(表1)をみてもわかる。それに対して、喘息死の病理所見での気管平滑筋攣縮だけではなく、気道粘膜浮腫、気道分泌亢進、気道上皮の傷害・剝離、さらには、粘膜組織内への炎症細胞の浸潤が示され、さらに、最近の気管支肺胞洗浄法や経気管支肺生検を用いた研究によって、軽症の喘息患者にも気道粘膜の損傷や粘膜組織への炎症細胞浸潤がみられることが明らかとなり、すべての喘息患者で気道内炎症が存在すると考えられるようになった。1992年6月に発表された喘息の診断と管理のための国際委員会報告(International consensus report on the diagnosis and management of asthma)(ICR)の定義²⁾(表2)において気道炎症は大きな位置を占めている。

気管支喘息が気道炎症による疾患という認識

表1 American Thoracic Societyの気管支喘息の定義 (1962年)

刺激にたいする反応性の亢進した気管や気管支が、いろいろな刺激によって広範囲の狭窄をきたしたものであり、その狭窄は自然にまたは治療によって変化し得る。ただし、気管支の広範な炎症、肺の破壊性疾患、心血管系に基づく疾患を除く。

*藤田保健衛生大学医学部小児科

表2 国際委員会報告(International consensus report on the diagnosis and management of asthma: ICR)の定義 (1992年)

Asthma is a chronic inflammatory disorder of the airways in which many cells play a role, including mast cells and eosinophils. In susceptible individuals this inflammation causes symptoms which are usually associated with widespread but variable airflow obstruction that is often reversible either spontaneously or with treatment, and causes an associated increase in airway responsiveness to a variety of stimuli.

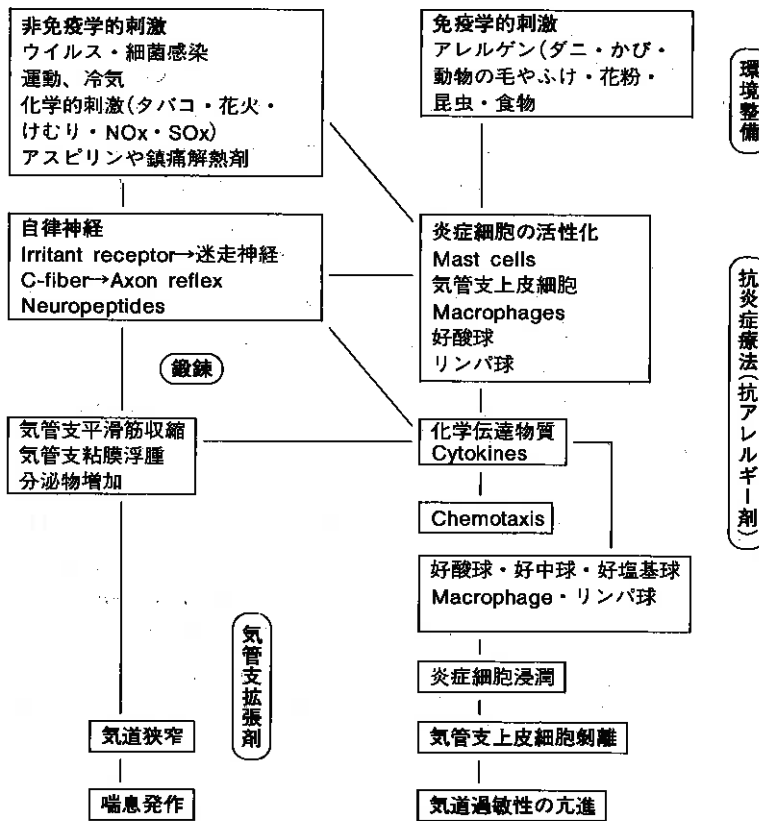


図1 気管支喘息の病態生理

(図1)がなされるようになり、抗炎症作用を持った薬剤を喘息の治療に積極的に使用すべきという治療方針が受け入れられる傾向がある。

抗炎症作用を持った薬剤として最も強力なものはステロイド剤である。しかし、内服用ステロイド剤は、その効果と裏腹に副作用があることも衆

表4 アレルギー性疾患治療ガイドライン(成人喘息)

慢性喘息の管理(Chronic Management of Asthma: Stepwise Approach)

Step	臨床症状の特徴	参考: PEF, FEV _{1,0}	治療	成果
Step 1 軽症	喘息・咳・呼吸困難 週1~2回以内 間欠的で短い 月1~2回以内夜間に症状 ただしその他は無症状	予測値80% 変動 20%>	●β ₂ 刺激薬吸入または内服頓用、 テオフィリン頓用 ●β ₂ 刺激薬吸入 } を運動前、アレルギー 曝露前に行う DSCG吸入 ●抗アレルギー薬内服(運用を考慮) ●BDP200μg	●ごく軽い症状のみ (理想的にはなし) ●夜間の症状も最小限 ●救急受診なし
Step 2 中等症	週に1~2回の発作 日常生活や睡眠が妨げられる 夜間発作が月2回以上あり	予測値60~80% 変動 20~30%>	●このstepではBDP吸入を連日行う (初期)ステロイド吸入200~400μg ●抗アレルギー薬連用 (長時間作用気管支拡張剤を使用) β ₂ 刺激薬吸入(1日3~4回まで) β ₂ 刺激薬吸入、徐放性テオフィリン内服	●β ₂ 刺激薬吸入は必要時のみ使用 ●日常動作・運動には制限不要 ●PEF値の日内変動は20%以内でほぼ正常に近い
Step 3 中等症	慢性的に症状あり β ₂ 刺激薬吸入がほとんど 毎日必要	予測値60~80% 変動 20~30%	●ステロイド吸入400~800(1,000)μg/日 ●徐放性テオフィリン、経口β ₂ 刺激薬 ●β ₂ 刺激薬吸入、特に夜間の発作には抗コリン薬吸入を考慮 ●β ₂ 刺激薬追加吸入は必要に応じて行うが1日3~4回まで	●薬剤の副作用はほとんどない
Step 4 重症	(治療下でも) しばしば増悪する 症状持続 しばしば夜間発作 日常生活制限	予測値 60%> 変動 >30%	●ステロイド吸入800~1,000μg/日(1,000~1,600μg) ●経ロステロイド(隔日または日に1回) ●徐放性テオフィリン、経口β ₂ 刺激薬、 β ₂ 刺激薬吸入(1日3~4回まで)	●症状は最小限 ●行動制限なし ●PEF値変動少なく ●良値が欠ける ●副作用なし

「参考」致死的発作の既往、入院治療の既往

Step up : 現行の治療でコントロールできないときは次のステップへ進む。(PEFR 60>では経ロステロイド薬大量投与後に行う)

Step down: 治療の成果が得られたら、しばらくしてから治療内容を減らす。以後もコントロール維持に必要な治療は続ける

表3 Corticosteroids

経口: 成人——重症、最小量、隔日、朝投与
(他の治療で効果が得られないとき)

小児ではできるだけ使用しない

吸入: ベクロメサゾン

- ①全身的副作用が少ない。
(口腔内カンジダ症
{対策} うがい、スプレーの使用)
- ②経ロステロイド剤の減量
- ③喘息発作の予防
- ④気道過敏性の軽減

るとはるかに副作用が少ない。(第3)。

しかし、BDIにも問題点がある。小児、老人ではタイミングよく吸入することが困難である。成人でも薬剤の肺内沈着率は8~11%であり、約80%は口腔内に付着してしまう。これらの解決策として吸入の練習はさることながら、吸入補助具(スプレー)が各種開発されている。筆者らは噴霧された薬剤エアロゾルが補助具内に貯留され、吸気の開始によって吸入される demand type のインスパイアイス (Schering-Plough K. K.) を用いている。おりたたみ式で携帯性にすぐれ、吸気が速すぎると警告音を発するなど幾つかの長所を持っている。このような吸入補助具によって口腔内カンジダ症、嘔声などの副作用も減るとされている。口腔内カンジダ症の予防のためには吸入後うがいをすること

知の事実である。それに対して beclomethasone dipropionate inhaler(BDI) (商品名アルデシン、ベコタイド)は口腔内カンジダ症、咽喉頭刺激感、嘔声以外、常用量では内服ステロイド剤に比べ

表5 アレルギー性疾患治療ガイドライン(小児喘息)に継続する発作の治療

無発作時：抗アレルギー薬
軽 症：抗アレルギー薬 β_2 刺激薬の吸入 キサンチン薬RTC 抗コリン薬吸入
中 等 症： β_2 刺激薬、クロモグリク酸混合液の吸入1日2回 ベクロメサゾン・チプロピオネート吸入1回 2-3噴霧1日2-4回
重 症： β_2 刺激薬、クロモグリク酸混合液の吸入1日4回への増量 ベクロメサゾン・チプロピオネート吸入1回 2-6噴霧1日2-4回

とも大切である。

化学伝達物質遊離抑制剤として開発された、いわゆる抗アレルギー剤が抗炎症作用も併せ持つと報告されている。ICRでは、抗アレルギー剤という位置付けはなく、DSCGは抗炎症剤の中に分類されている。ケトチフェンも化学伝達物質遊離抑制作用だけでなく好酸球、好中球に対する抑制作用が報告されている。筆者ら³⁾の検討によればケトチフェンを喘息患児に経口投与したところ非投与群と比較して投与群では末梢血好酸球数だけでなく血清 eosinophil cationic protein (ECP) 値も有意に低下した。しかし、投与前値が正常群では有意な変動は見られなかった。末梢血好酸球数も減少することから、Ketotifenの薬理作用は好酸球の脱顆粒を抑制するだけでなく、アレルギー患者でみられる末梢血好酸球数増加の機序に対しても働いていると推測された。他の抗アレルギー剤も抗炎症的側面を持っており、その意味では、我が国の多くの抗アレルギー薬は抗炎症剤に位置付けられてもよいと考えられる。ICRにはDSCG以外の抗アレルギー剤はでてこない。それに対して、第5回日本アレルギー学会春季臨床大会(1993年5月)特別シンポジウムで提案された気管支喘息の治療ガイドライン(表4・表5)^{4,5)}に

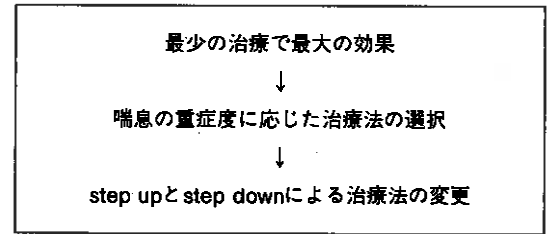


図2 気管支喘息治療の基本

は抗アレルギー薬が含まれている。

これらの薬剤は副作用が少ない点では使用しやすいが、ステロイド剤と比べると、その抗炎症作用ならびに抗喘息効果が劣る。

最少の治療で最大の効果を得るためには、これらの薬剤の長所短所を考えた使用が望まれる。喘息の重症度に応じて治療法を選択し、その治療効果に基づいて治療法をstep upしたりstep downしたりする(図2)。その際、患者の重症度の判定が必要となる。重症度の判定法には表に示すように日本小児アレルギー学会の重症度分類、気道の過敏性の測定、ピークフローメーターの利用などがある(表6)。

日本小児アレルギー学会の重症度分類(表7)に基づいた判定法は簡便であり、誰にでもできる点はよいが、判定するためには一定期間の観察期間を要し、短期間の重症度の判定には適しない。気道過敏性による方法は、数字で評価でき客観的であるが、その測定のためには、肺機能を測定するための器械や熟練した検査技師がいないとできない。その中でピークフローメーターの利用は長期間の重症度判定だけではなく短期間の重症度判定にも利用できる。数値で表現でき客観性がある。携帯用ピークフローメーターは古くから販売されており、筆者の病院では、病棟に備え、気管支喘息の入院患者に関しては毎日定期的に測定し、一部の外来患者にも自宅で測定してもらい喘息のコントロールに使用してきた。最近、その有用性が再評価されたことと(表8)、5,000円前後の比較

表6 気管支喘息重症度判定法の比較

		小児アレルギー学会 重症度判定基準	気道過敏性	ピークフローメーター モニタリング
重症度判定	Long term	○	○	○
	Daily change	×	×	○
治療	Base line therapy	○	○	○
	Daily control	×	×	○
簡便性		○	△	○

表7 日本小児アレルギー学会気管支喘息重症度分類

	遊び	会話	食事	睡眠	その他
小発作	普通に遊ぶ	普通に話をする	普通に食事をする	よく眠る	ヒューヒューという音がする
中発作	動きが悪い	話しかければ返事をする	食欲が落ちる	夜中に何回か目を覚ます	小発作と大発作の間
大発作	動くところではない	話しかけても返事ができない	食事ができなくなる	起座呼吸	息苦しく、唇は紫色となる
小児喘息の重症度判定基準	重症 中等症 軽症	大発作がしばしば起こったり、または中発作が頻発するもの 中発作がしばしば起こり、また小発作が頻発し、ときに大発作が散発する 小発作がしばしば起こり、ときに中発作が散発するもの			

*この場合：しばしば=半年に数回程度、頻発=1カ月に数回程度

発作数	発作の程度	大発作	中発作	小発作
1年に数回		中等症	軽症	軽症
1年をつうじて6か月以内に数回		重症	中等症	軽症
1年をつうじて1か月以内に数回		重症	重症	中等症

表8 ピークフローメーター モニタリングの利点

1. 自覚症状として現れない前発作状態を察知：発作を未然に防止
基準値の70%以下→気管支拡張剤の内服あるいは吸入
連続する場合は予防療法の強化
2. 1日数回の測定によって日内変動の程度を知る：
喘息の重症度判定
気道過敏性と相関
日内変動率(%)=(最高値-最低値/最高値)×100
日内変動率>20%→予防療法の強化
3. 治療効果の判定：
4. 自己評価 (self assessment)、自己管理 (self management)の目安：

の廉価な機種が市販されるようになり容易に購入できるようになったことのため、外来患者の喘息コントロールの際の指標として利用しやすくなった。重症度判定にはピークフロー値の日内変動(最大値-最小値/最大値×100%)が参考になる。また、個々の患者でピークフロー値の基準値を設定し(喘息発作の安定しているときの最大ピークフロー値あるいは予測ピークフロー値とを比較して高い方を採用する)その値の70%を下回ったら、気管支拡張剤などの吸入あるいは内服を行うことによって、喘息発作を予防することも可能である。喘息発作の予防療法として、前述した

表9 気管支喘息急性発作の治療

発作の程度					処 置
小	中	大	重症	呼吸不全	
○	○	○	○		排痰、飲水、腹式呼吸
○	○				β_2 刺激剤内服
○	○	○	○		β_2 刺激剤吸入
	○	○	○	○	ネオフィリン静注； 徐放性テオフィリン製剤の前投薬がない時： 5~6mg/g(静注)→0.7~1.0mg/kg/hr(持続点滴) 徐放性テオフィリン製剤の前投薬ある時： やや少な目にする(4時間以内は半量投与) *血中濃度の測定：10~15 μ g/ml
	○	○	○	○	輸液；無尿・乏尿：ソリタT1(300~360ml/m ² /1hr→150ml/m ² /h) (排尿あるまで) 排尿ある時：ソリタT3(2000~3000ml/m ² /24hr) 経口摂取開始後：ソリタT3(1000~1500ml/m ² /24hr)
		○	○	○	7%重曹水；投与量(ml)=-BE(mEq/ml)×kg×0.3 必要量の1/2量を15~20分かけて静注、残りは点滴のボトル内
		○	○	○	酸素投与；加湿
		○	○	○	ステロイド；ハイドロコチゾン：5~6mg/kg、4~6時間毎静注 メチルプレドニゾン：2mg/kg その後1mg/kg、6時間毎静注 プレドニゾン：80~100mg/m ² /24hrボトル内
		○	○	○	イソプロテレノール持続吸入療法；
				○	イソプロテレノール持続点滴療法
				○	人工呼吸管理

stepwiseな方法を取ることを述べたが、喘息発作の有無で予防療法を設定するのは患者は発作の苦痛を体験することになるばかりではなく、発作を繰り返すことによって気管支喘息が重症化するという最近の考え方からすると望ましくない。ピークフローによる場合、前発作状態を把握し、気管支拡張剤の投与により未然を防ぐことも可能である。ピークフローを用いた治療目標は、日内変動を20%以内、最低ピークフロー値を基準値の80%以上になるように予防療法を設定する。喘息治療のモニターを数値で行うことができ日安にやすく、年長児以上の患者あるいはその保護者にも気管支喘息の状態を把握でき、それに基づいて発作予防や発作に対する対処をとることが可能となる。これを自己評価(self assessment)、自己コ

ントロール(self management)という。事前の教育がなされることが前提となることは当然である。そうすることができれば、さらにきめ細かい治療が可能となる。これらの使用方法も含めて患者に対する環境整備、鍛錬、薬剤などに関する教育が喘息患者をみる医師の仕事の中で大きな位置を占めているといえる。

2. 喘息発作時の治療

喘息発作治療のポイントは迅速な発作の重症度判定と、それに基づいた適切な治療である。表9に示すように発作の治療には気管支拡張剤の内服、吸入、静注、ステロイド剤の静注、酸素投与、重曹の投与、人工呼吸などがあるが、ここでは最近試みられるようになってきた、イソプロテレノ

表10 イソプロテレンール持続吸入療法の方法

1. 生理的食塩水500mℓにプロタノールL 20~40mℓ
(1 mℓ=Isoproterenol 0.2mg、1 A = 1 or 5 mℓ)
乳幼児: 20mℓ 低学年: 30mℓ、高学年: 40mℓ
2. インスピロンまたはジャイアントネブライザー
3. 初期流量: 6~8 L/min
初期酸素濃度: 40~50%
4. 酸素テント(年長児)あるいはヘッドボックス(乳幼児)
5. 吸引装置の準備
6. パルスオキシメーターによる酸素飽和度(SpO₂)のモニター: 95%以上に維持する
7. 心電図、呼吸のモニター
8. 補液、アミノフィリンの持続静注、ステロイド静注
9. 臨床状態の詳細な記録(Woodのスコア)、バイタルサインのチェック
10. 経時的な動脈血液ガス分析
11. 胸部X線、CBC、CRP、電解質、血圧、尿量
12. 胸部のタッピングによる排痰
13. rebound防止のため薬剤濃度や、酸素流量を半日から1日かけて徐々に減らす。

表11 イソプロテレンール持続吸入療法の利点

1. 速効性:
2. 安全性: 心筋障害が少ない
(vs イソプロテレンール持続点滴療法)
3. 簡便性:
4. reboundが少ない:
(vs イソプロテレンール持続点滴療法)
5. 人工呼吸管理の頻度を減らす

表12 イソプロテレンール持続吸入療法の適応
(拡大する傾向にある)

1. 呼吸不全状態(Woodのスコア 7点以上)
イソプロテレンール持続点滴療法、気管内挿管、人工呼吸を実施する前
↓
2. 前呼吸不全状態(Woodのスコア 5点以上)
↓
3. Woodのスコア 4点以下でもアミノフィリンの点滴静注、β刺激剤の頻回吸入、ステロイド剤の投与などでも発作が進行

表13 イソプロテレンール持続吸入療法の注意点と対策

1. イソプロテレンールの大量吸入
→心筋障害: 心電図モニター、酸素投与
→心拍数の増加: 心電図モニター
→低K血症: 電解質のチェック
→PaO₂の低下: 酸素投与
2. 生理的食塩水の大量吸入
→電解質異常: 電解質のチェック
→水分の過剰投与: タッピングによる排痰、胸部X線
→無気肺: タッピングによる排痰
3. rebound→薬剤濃度、酸素流量を半日から1日かけて徐々に減らす
4. 無効例→イソプロテレンール持続点滴療法
機械的人工呼吸の準備

ール持続吸入療法について説明する。

方法を表10に示す。使用するイソプロテレンールには吸入用であるアスプルーと静注用であるプロタノールLがあるが、筆者は心拍数増多の少ない後者の静注用を用いている。イソプロテレンール持続吸入療法の利点として表11のような点が挙

げられる。適応はWood scoreで5点以上とされているが、副作用の少ない点から適応の拡大が試みられている。筆者らは、現時点ではWood scoreで5点以上かステロイド静注1～2回で効果のない症例に対して行っている(表12)。イソプロテノール持続吸入療法の注意点を表13に記した。現時点でのこの治療法の問題点はイソプロテノールの吸入量が測定できないため、投与量が不正確な点である。今後、イソプロテノール持続吸入療法用の TENT や器具が開発されることが望まれる。

【文 献】

- 1) 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 88(Suppl) : 425-534, 1991.
- 2) International Consensus Report on the Diagnosis and Management of Asthma. Clin Exp Allergy 22 (Suppl 1) : 1-72, 1992.
- 3) 増田進, 尾崎隆雄, 和田映子ら: 小児気管支喘息における Ketotifen ザジデンの使用経験—治療前後における血清 ECP 濃度の比較—小児科臨床 1993 (in press).
- 4) 可部順三郎: アレルギー性疾患治療ガイドライン成人喘息. アレルギーの臨床 165 : 542-546, 1993.
- 5) 三河春樹: アレルギー性疾患治療ガイドライン小児喘息. アレルギーの臨床 165 : 547-549, 1993.