

総説

# 小児気管支喘息の治療の最前線 —特に乳児喘息に対する吸入ステロイド療法—

寺田明彦\*

## はじめに

小児気管支喘息（以下、小児喘息）はその約8割が3歳までに発症する。最近の10年を振り返ると、2歳未満の発症が16.1%から23.1%へ増加している<sup>1)</sup>。つまり、発症年齢がより低年齢化しているということである。筆者は、国立療養所三重病院（現・国立病院機構三重病院）に勤務していたとき、長期入院療法中の難治性小児喘息患者の病歴の中で、反復する喘鳴をきたしているにも関わらず、喘息の診断が遅れていることが少なくないと感じた。そこで喘息の難治化を防ぐためには、発症後より早期に治療的介入をすることが重要と認識した。しかしながら、早期というのがいったいどれくらいなのか、また何をなすべきかはまだ明確ではない。

小児喘息においても病態の本質は成人同様、気道の慢性好酸球性炎症、気道過敏性の亢進とそれに引き続く気管支平滑筋の収縮である。

喘息の治療には発作治療薬として $\beta_2$ 刺激薬、長期管理薬として吸入ステロイド薬を中心とした抗炎症薬が推奨されている<sup>2)</sup>。吸入ステロイド薬を用いると喘息の症状を改善し気道過敏性を低下させて重症化を防ぐことができるが、発症予防を目的に乳児を対象に行われた最近の早期介入試験の結果から、残念ながら喘息の発症を防ぐことは困難なことが解ってきた。理由として、小児喘息の診断は必ずしも容易ではなく、非アレルギー型喘息は年齢とともに自然寛解することも多いた

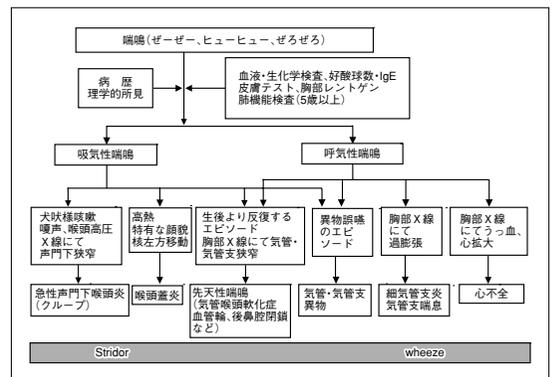
めである。従って喘息の的確な診断と合わせて、吸入ステロイド薬を投与すべき症例の基準、投与方法、さらに他の治療薬を開発することが重要であると考えられる。

## 喘息の診断

喘息の定義は「小児喘息は発作性に笛声喘鳴を伴う呼吸困難を繰り返す疾患であり、発生した呼吸困難は自然ないし治療により軽快、治癒するが、ごく稀には致死性である。その病理像は、気道の粘膜、筋層にわたる可逆性の狭窄性病変と、持続性炎症および気道リモデリングと称する組織変化からなるもの」である<sup>2)</sup>。喘鳴は呼気性、吸気性、混合性と分けられ、聴診上 wheeze（ヒューヒュー音）と stridor（ギーギー音）が聞かれる。発生部位、解剖学的発達の特性、病態から大まかに鑑別診断が可能である（表1）<sup>3)</sup>。

2歳未満の乳児では、気道感染の有無にかかわらず明らかな呼気性喘鳴を3シリーズ以上繰り返す

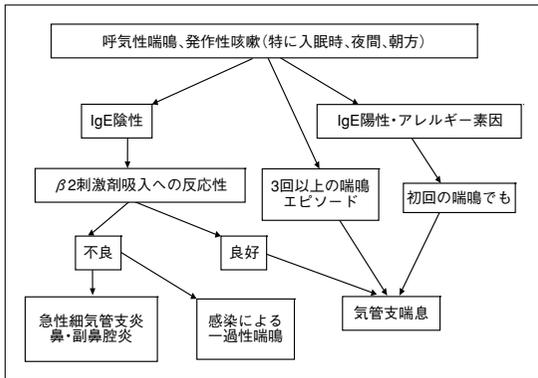
表1 小児喘息の鑑別診断



\* 大同病院 小児アレルギー科 部長  
(てらだ あきひこ)

文献3) 瀧沢ほか、小児救急の手引き 一部改変

表2 喘息の咳・喘鳴の見分け方



返した場合に「乳児喘息」と診断する。ただし、エピソードとエピソードの間に無症状な期間が1週間程度以上あることを確認する<sup>2)</sup>。実際の診療では喘鳴や長引く咳を来した子どもに気管支拡張薬(β<sub>2</sub>刺激薬)を投与した際の効果に着目した治療的診断が有用と考えられる(表2)。また初回の喘鳴でも、アレルギー型喘息発症に関係する要因(Asthma Predictive Index)として、大項目①両親の喘息歴、②アトピー性皮膚炎、のどちらか一方でもあった場合、そして小項目①アレルギー性鼻炎、②非感冒時の喘鳴、③末梢血好酸球>4%、のうち少なくとも2項目あった場合は喘息である可能性が高いという<sup>4)</sup>。

喘息は慢性気道炎症

1980年代後半は、喘息の病態概念が変わってゆく過程にあった。それまでは喘息が気管支平滑筋の収縮、いわゆるスパズムによって発生すると考えられていたが、好酸球を中心とした慢性炎症であると病態が解明された<sup>5),6)</sup>。小児においても気道炎症のマーカーとして呼気中一酸化窒素(NO)が上昇しており、気道過敏性と深く関わっている<sup>7)</sup>。したがって治療薬も気管支拡張薬から吸入ステロイド薬を中心とした抗炎症療法が推奨されるようになった。国際社会でも喘息の罹患率と喘息死の増加が問題化し、WHOが中心となりGINA(Global Initiative in Asthma)ガイドラインが作成され<sup>8)</sup>、さらに日本アレルギー学会から

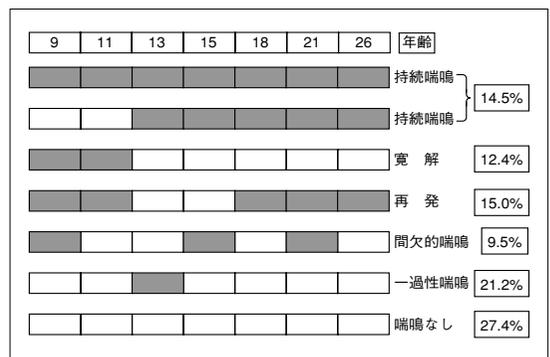
「喘息予防・管理ガイドライン」、日本小児アレルギー学会から「小児気管支喘息治療・管理ガイドライン」が発表された。その影響もあって、特に重症喘息に吸入ステロイド薬が用いられるようになり、長期施設入院を余儀なくされる小児喘息の重症度は格段に改善し、今は社会・心理的要因を背景にもつ患者や気道リモデリングの進行がひどい重症例などが長期施設入院を余儀なくされる現状である<sup>9)</sup>。

小児喘息は治るのか？

SearsらはニュージーランドのDunedinという街で生まれた1139人を対象に、小児喘息の発症率と予後について26歳まで継続的に調査した。その結果51%が喘息を発症し、14.5%が持続、15%が一旦寛解したが再発していた。つまり喘息の約50%が治っていないという結果であった(図1)<sup>10)</sup>。

日本における小学校・中学校・高校の児童生徒の被患率調査でも、各年齢層で喘息は増加傾向であり、これまで言われてきたように小児喘息は治り易いという印象がなくなってきた。その理由として小児喘息は症状がたとえ寛解していても、気道の好酸球浸潤や基底膜肥厚といった組織学的な変化は活動性喘息と同じ程度残存しており、臨床的寛解が必ずしも病理学的な改善をもたらしていないことが解ってきた<sup>11)</sup>。

吸入ステロイド薬の投与は症状を軽くし小児喘息のQOLを改善することは明らかだが、中止す



SearsMR.,NEJM2003, 349, 1414

図1 喘鳴を認める児の臨床経過

ると気道過敏性は次第にもとにもどり改善していないことがわかり、決して自然治癒を早めているとは言い難いのが現実である<sup>12),13)</sup>。といっても現状では慢性持続型の喘息に対してのコントローラは吸入ステロイド薬が第一選択である。従って、これからはどのような薬剤による治療方法が、喘息の増加をくい止め、気道リモデリングを改善し、喘息の寛解を早めることができるのかが大変重要な課題である。

### 吸入ステロイド薬の安全性

吸入ステロイド薬を導入してから1年間は、身長伸びが約0.5cm程度抑制されるが、二年目以後は伸び率への影響はほとんどなくなっていく<sup>15)</sup>。かなり長期にわたる吸入ステロイド薬の使用でも最終身長はけっして損なわないことも報告されている。また、長期にわたる高容量の投与は副腎機能への影響をきたし副腎機能不全等重篤な副作用の報告もあり無視できない<sup>14)</sup>が一定量以上(CFC-BDP換算で400 $\mu$ g/日以上の高容量)を継続しない限りは比較的安全と言われている。したがって、吸入ステロイド薬を必要とする症例を選び、至適容量でコントロールを行うことが大切である。

最近、呼気中NOを指標とする方が従来の症状を目安にするよりも、吸入ステロイド薬をより減量しつつ喘息のコントロールができると報告されており<sup>15)</sup>、簡単にNOが測定できる装置(NIOXMINO:ナイオックス・マイノ:Aerocrine, Sweden、[http://www.nioxmino.com/index\\_start.html](http://www.nioxmino.com/index_start.html))が普及することが待たれる。

### 早期治療介入 (Early Intervention)

一旦発症してしまった喘息に対する吸入ステロイド薬の効果には限界があり中止すると気道過敏性がもとにもどってしまうことが解ってきた<sup>12),13)</sup>。そこでより発症早期、もしくは発症前に予防しようという観点から、早期治療介入が以下の三段階に分けて提案されている<sup>2)</sup>。

一次予防 (感作予防): 喘息発症のハイリスク者

に、主にアレルギー感作前に喘息の発症を予防すること。

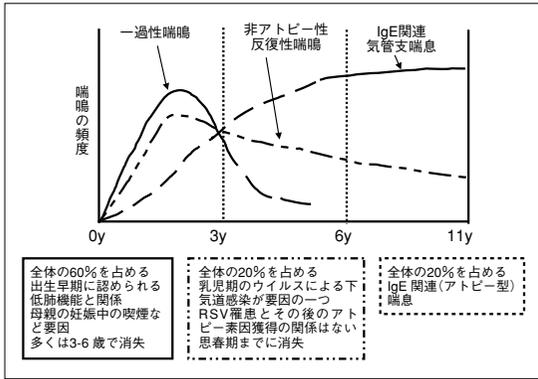
二次予防 (発症予防): アレルギーによる一次感作後ではあるが喘息を発症していない場合に予防すること。あるいは発症早期の徴候を示す場合に慢性的に持続する喘息を予防すること。

三次予防 (喘息の重症化予防): 喘息発症後に増悪因子を回避して増悪を予防すること。吸入ステロイド薬 (inhaled corticosteroid; ICS) を始めとした抗炎症療法を喘息発症早期 (軽症持続型) から行うこと。

ここでいう三次予防に関しては、吸入ステロイド薬により喘息増悪を予防しQOLを改善することはすでに明かであり<sup>12),13),16)</sup>、日本の小児喘息ガイドラインでは重症度分類で軽症持続型 (咳嗽、軽度喘鳴が月1回以上、週1回未満。時に呼吸困難を伴うが、持続は短く、日常生活が障害されることは少ない) から吸入ステロイド薬をはじめとした抗炎症療法を推奨している<sup>2)</sup>。ところが、喘息は60%が2歳までに発症しているため、一次予防と二次予防を目的に早期治療介入を実施するには、乳児喘息の特徴と問題点をしっかりつかんでおく必要がある (表3)。Steinらは、乳幼児期に発症した喘鳴児の経過を3つのタイプに分類している。すなわち、解剖学的未熟性に加えて、ウイルス感染をきっかけに発症するが3歳以後は喘鳴をきたすことのない一過性喘鳴 (Transient

表3 乳児喘息の特徴と問題点

特徴	問題点
2歳以前の喘息	気道径が細い
この時期に小児喘息の60%が発症	分泌物や喀痰が多い
多くの喘鳴性疾患の中の一疾患	平滑筋の発達不十分
初期に呼吸困難を示さない時期がある	$\beta$ 刺激薬の効果が少ない
必ずしも高調性喘鳴ではない	脱水に陥りやすい
IgEの上昇が必ずしもない	ウイルス感染を伴うことが多い
喀痰中に好酸球のみならず好中球もみられる	吸入効率が悪い
	長期管理薬の使用が難しい (コンプライアンス)
	診断が難しい
	努力呼出が難しく、肺機能検査などできない



Stein RT, Thorax. 1997 ; 52 ; 946

図2 乳幼児喘鳴の分類

Wheeze)、非アトピー型喘息と言われるウイルス感染などによる反復性喘鳴 (Recurrent Wheeze)、さらに、IgEが陽性のアトピー型喘息 (Asthma) の三つである (図2)<sup>17)</sup>。乳児期はリモデリングがまだ始まっておらず、寛解に導かれやすいと考えられ、吸入ステロイド薬を積極的に導入して重症化を防げるポテンシャルが高いと想像される。

早期治療介入による二次予防は可能か？

最近、乳幼児に対して吸入ステロイド薬を用いて予防的早期介入を行った臨床研究の結果があいつで発表された。これらによると、プラセボに比べて吸入ステロイド薬による喘息への進展予防効果は認められなかった (表4)。

- 1) PAC (Prevention of Asthma in Childhood) スタデイ<sup>18)</sup>：デンマークで行われた前方視的コホート研究で、喘息をもつ母親から出生した児が初回喘鳴をきたしたあとに吸入ステロイド薬 (ブデソニド400 $\mu$ g) を間欠投与することで喘息発症を予防できるか検討した。結果は治療中の喘鳴エピソードの頻度ならびに症状の持続ともにプラセボと有意な差は認めなかった。
- 2) IFWIN (Inhaled Fluticasone propionate in Wheezy Infant)<sup>19)</sup>：英国で行われた研究で、両親のうちいずれかにアレルギー疾患がある児を対症に、24時間以上続く喘鳴エピソード

表4 ICSによる早期介入は喘息の自然歴を変えるか？

スタ ディ	対象			治療		アウトカム	
	エン トリー 年齢	リス ク ファク ター	喘 鳴	治 療 方 法	治 療 期 間	喘 息 へ の 進 展 予 防 効 果	治 療 中 の 臨 床 効 果
PAC (17)	平均 10ヵ月	家族歴 のみ	初回	間欠 投与	3年	なし	なし
IFWIN (13)	2歳 未満	家族歴 のみ	2回	ステッ プアッ プ・ダ ウン	5歳 まで (約3年)	なし	わずか
PEAK (19)	2～ 3歳	家族歴 アトピー など	4回 以上	継続 投与	2年	なし	あり

藤澤隆夫、日本小児アレルギー学会誌 2007

が2回または1ヶ月以上続く喘鳴があった場合にフルチカゾン200 $\mu$ g/日またはプラセボを投与し、症状に応じてステップアップ・ステップダウンする治療を行った。5歳時の喘息有病率を比較したところ有病率には差が無く、フルチカゾンでの治療後3ヶ月の時点でのみ、症状をわずかに改善した。

- 3) PEAK (Prevention of Early Asthma in Kids) スタデイ<sup>20)</sup>：米国で行われた研究で、2-3歳の反復喘鳴児 (開始前一年間で4回以上の喘鳴) に対してフルチカゾン176 $\mu$ g/日またはプラセボを2年間投与し中止後1年間経過を観察した。治療期間中は喘鳴エピソードを有意に減少させコントロールはより良好であった。しかし、中止後一年でプラセボと同等の症状を認めた。

以上の結果から、喘息発症前にそのリスク要因によって吸入ステロイド薬を投与しても喘息発症自体を予防することは困難であると結論づけられた。

この理由として、乳幼児期は喘鳴をきたす誘因としてRSウイルスやライノウイルスなどの感染が大きく関わっており<sup>1)</sup>、吸入ステロイド薬があまり有効でなかった理由としてウイルス感染に対する防御能が不十分である可能性を示唆している。実際ステロイド薬はウイルス感染による喘息急性増悪の治療には有用であるが、感染そのものの防止はできない。二次予防という観点から今後

表5 吸入療法

利点	欠点
病変部へ直接薬剤を投与できる(患部に直接手当をする) 全身投与に比べ極少量で同等の効果が得られる 局所作用が中心で全身への副作用が少ない	吸入手技が手間 剤型によってできない 気道閉塞が強い場合や末梢気道には薬剤が到達しにくい 口腔局所の副作用(刺激感、違和感、嘔声) 薬剤の嚥下による全身への吸収

はウイルス感染性喘鳴の機序を解明し、治療戦略を見直してゆくことが課題である。

また、吸入療法の最大の欠点は吸入手技による個人差が大きいことである(表5)。小児に用いられる吸入ステロイド薬 pMDI (pressurized Metered Dose Inhaler) の場合は必ずスパーサーを使用するように推奨されている。また、最近、ブデソニド吸入液が発売されジェット式ネブライザーにて吸入できるようになった。吸入療法の適正な使用方法を実施していただくために、薬剤師や看護師が中心となって吸入指導を行うことが大切である。

#### そのほかの抗喘息薬：抗ロイコトリエン受容体拮抗薬の可能性

これまで、たくさんの症例に使用されてきたテオフィリン徐放製剤だが、いくつかの問題点がクローズアップされ最近では特に乳幼児での使用を控える傾向が強くなった<sup>2)</sup>(表6)。筆者の処方例も激減しており、さらに急性増悪時にもネオフィリン点滴静注をほとんど行わなくなった。テオフィリン徐放製剤には低容量で抗炎症作用がわずかに認められ、中等症持続型喘息以上の症例に対して吸入ステロイド薬の追加治療薬と位置づけられている。その代わりに、長期作動性 $\beta_2$ 刺激薬の吸入(サルメテロール)やツロブテロール貼付薬の使用頻度が多くなっている。 $\beta_2$ 刺激薬の連用により気道過敏性が増悪し喘息死が増加したとの報告から連用を避ける傾向が強かった。しかし、今後テオフィリンの使用頻度の減少と長期作動性

表6 乳児喘息長期管理におけるテオフィリン徐放製剤の定期内服の位置づけと留意点

<ul style="list-style-type: none"> <li>・中等症持続型(ステップ3)以上の患者において考慮される追加治療の一つ</li> <li>・6ヶ月未満の児は原則として使用しない</li> <li>・6ヶ月以上でも、てんかんや熱性けいれんなどの痙攣性疾患を有する児には、原則として推奨されない。</li> <li>・痙攣性の家族歴を有する児への投与は注意が必要である</li> <li>・発熱出現時には、一時減量あるいは中止するかをあらかじめ指導しておくことが望ましい。</li> <li>・テオフィリン徐放製剤投与中は、クリアランスを抑制して血中濃度を上昇させる薬物(エリスロマイシン、クラリスロマイシンなど)の併用には十分な注意が必要である</li> <li>・痙攣閾値を下げる可能性が報告されている中枢神経系への移行性の高いヒスタミンH1拮抗作用を主とする抗アレルギー薬との併用は、乳児喘息においては注意が必要であるかもしれない。</li> <li>・定期内服中のテオフィリン坐薬は推奨されない。</li> </ul>
--

$\beta_2$ 刺激薬の普及から単独での使用が増えることが懸念される。 $\beta_2$ 刺激薬を連用する場合には、必ず吸入ステロイド薬を併用することが望ましい。近々成人に対してはフルチカゾンとサルメテロールの合剤が使用可能の見込みであり、「より効く」と感じやすい $\beta_2$ 刺激薬単独のみの使用をなくすことも期待される。

さまざまな抗アレルギー薬の中でも、最近注目されるのは抗ロイコトリエン受容体拮抗薬である。ロイコトリエンはヒスタミンに比べて1000倍もの気管支平滑筋収縮作用があり、さらに気道分泌物産生亢進、血管透過性亢進、好酸球の遊走・活性化などをもち、喘息の病態における遅発相に深く関係していると考えられる。この働きをレセプターレベルで抑制する抗ロイコトリエン受容体拮抗薬として、現在小児ではPranlukastドライシロップ、Montelukast チュアブルがある。さらに近々 Montelukast 細粒も発売予定である。

RSウイルス感染による気道分泌物の中には、ロイコトリエンが多量に含まれており、また好酸球性炎症とも相関すると示唆されている。実際、RSウイルス感染のあと生じる反復喘鳴や呼吸器症状を Montelukast が改善すると報告されている。Bisgaardらは、軽症間欠型喘息の2-5歳の小児に対して、一年間 Montelukast とプラセ

ボを投与した結果、Montelukastが感冒による喘鳴を有意に減少させたと報告している (PREVIA: Prevention of virus induced asthma)<sup>16)</sup>。

今後は、初回喘鳴後に喘息への進展が懸念される患者に、抗ロイコトリエン受容体拮抗薬をより早期に用いることにより、喘息進展を予防する効果があるかどうかについて長期的な検討をおこなう必要がある。

乳児喘息の診断と治療のまとめ

- ①気管支喘息疫学的調査から乳児喘息の増加が問題となっている。
  - ②乳児の喘鳴に対するβ<sub>2</sub>刺激剤投与による効果があれば喘息を疑う。
  - ③乳児喘息長期管理：吸入ステロイド薬により喘息のコントロールは容易となるが、反復喘鳴児から喘息発症を予防したり自然治癒を早める効果は期待薄である。
  - ④喘息の急性増悪におけるテオフィリンの使用の制限による安全性重視の姿勢が強まっている。
  - ⑤抗ロイコトリエン受容体拮抗薬の投与によるウイルス関連喘鳴の抑制効果が期待される。
- 最後に、多くの医師が喘息治療ガイドラインを薬物療法中心にとらえがちであるが吸入ステロイド薬の導入を検討するときには、より低用量にてコントロールできるように、喘息の危険因子とな

るアレルゲンの回避、屋内での禁煙指導などにも目を向けて、個々の患者をとりまく環境への配慮を心がけつつ日々の診療を行うことが大切であることも強調して稿を終える (表7)<sup>2)</sup>。

〔参考文献〕

1. 西間三馨. 西日本小児児童におけるアレルギー疾患有病率調査-1992年と2002年の比較-. 日小ア誌2003; 17: 255-68.
2. 森川昭廣, 西間三馨. 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2005. 東京都:協和企画; 2005.
3. 滝沢琢己, 徳山研一. 咳, 嘔声, 喘鳴. In: 三河春樹, 松尾宣武, 森川昭廣, editor. 小児救急の手引き (上巻). 東京: 榊中外医学社; 2004. p. 95-106.
4. 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 Med2000; 162: 1403-6.
5. Frigas E, Gleich GJ. The eosinophil and the pathophysiology of asthma. J.Allergy Clin.Immunol. 1986; 77: 527-37.
6. Busse WW, Lemanske RF, Jr. Asthma. N Engl J Med 2001; 344: 350-62.
7. Terada A, Fujisawa T, Togashi K, Miyazaki T, Katsumata H, Atsuta J, et al. Exhaled nitric oxide decreases during exercise-induced bronchoconstriction in children with asthma. Am J Respir Crit Care Med2001; 164: 1879-84.
8. Global Initiative for Asthma; Global Strategy for Asthma Management and Prevention NHLBI/WHO Workshop Report. National Institutes of Health1995; 95-3659: 57-9.
9. 藤澤隆夫. 吸入ステロイドは喘息を治癒させるか?. 日小ア誌 2004; 18: 131-7.
10. 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 Med2003; 349: 1414-22.
11. 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 Med2001; 164: 2107-13.
12. 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. Lancet2003; 361: 1071-6.
13. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. The Childhood Asthma Management Program Research Group. N Engl J Med2000; 343: 1054-63.
14. Todd GR, Acerini CL, Ross-Russell R, Zahra S, Warner JT, McCance D. Survey of adrenal crisis associated with inhaled corticosteroids in the United Kingdom. Arch Dis

表7 喘息の危険因子

<p>[A] 発症に関わる因子</p> <p>I. 素因 アトピー 性別</p> <p>II. 原因因子 室内アレルゲン：室内塵ダニ、動物アレルゲン、カビ類 屋外アレルゲン：花粉、カビ類、昆虫類 アスピリン (NSAID) 職業性感作物質</p> <p>III. 寄与因子 ウイルスなどの呼吸器感染 食事 大気汚染：屋外汚染物質、室内汚染物質 喫煙：受動喫煙、能動喫煙 寄生虫感染</p>	<p>[B] 喘息患者の喘息増悪因子</p> <p>アレルゲン 呼吸器感染 屋外大気汚染 室内空気汚染 受動喫煙 食品、食品添加物 寄生虫感染 運動と過換気 気象 薬物 激しい感情表現とストレス 月経</p>
--	--

小児気管支喘息治療・管理ガイドライン：2005改定

- Child2002 ; 87 : 457 - 61.
15. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Herbison GP, Taylor DR. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *N Engl J Med*2005 ; 352 : 2163 - 73.
  16. Bisgaard H, Zielen S, Garcia - Garcia ML, Johnston SL, Gilles L, Menten J, et al. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2 -to 5 -year-old children with intermittent asthma. *Am J Respir Crit Care Med*2005 ; 171 : 315 - 22.
  17. Stein RT, Holberg CJ, Morgan WJ, Wright AL, Lombardi E, Taussig L, et al. Peak flow variability, methacholine responsiveness and atopy as markers for detecting different wheezing phenotypes in childhood. *Thorax*1997 ; 52 : 946 - 52.
  18. 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.
  19. 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.
  20. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Mauger DT, Boehmer SJ, Szefer SJ, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 1985 - 97.