

小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2005 の概要と改訂のポイント

藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院小児科

宇理須厚雄

はじめに

2005 年 11 月に小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2005 (JPGL2005) (1) が発刊された。JPGL2002 が出版されてから3年ぶりの改訂である。

リモデリングを含めて小児気管支喘息の病態に関する考え方、抗アレルギー薬、吸入ステロイド、テオフィリン製剤、短時間ならびに長時間作用型 β_2 刺激薬など、ここ数年で喘息治療薬の使い方に関して種々の議論が生じた。それらに対応するために、日本小児アレルギー学会ガイドライン委員会は議論を重ねてきた。国内外の膨大な文献から EBM に基づいて信頼性が高い文献を選択し、現段階での小児気管支喘息の治療・管理の指標を提示することを目的に改訂された。本稿では、ガイドラインのポイントと PGL2002 と比較して JPGL2005 で変更になった点を中心に概説する。

I, 急性発作への対応

1、家庭での対応

発作時の対応として、頓用薬・追加薬が家庭に常備されていない場合の対処法が追加された。つまり、「小発作はしばらく観察して改善がみられず悪化する場合は受診。中発作以上は直ちに受診」である。

一方、頓用の β_2 刺激薬の吸入・内服薬が家庭に備えてある場合は JPGL2002 から大きくは変わっていないが、治療効果の判定時間が明記された。「 β_2 刺激薬吸入は 15 分後、内服は 30 分後に効果判定する。改善がみられない時は受診」である。判定時間を明確にしたのは、次の治療や受診のタイミングが遅れないようにするためである。

大発作以上の重症発作であれば、家庭でも受診までの時間がやむなくかかる時は、20～30 分毎に吸入すること、救急車要請を躊躇しないこと、「呼吸停止や心停止の場合は、呼気吹き込み人工呼吸や心臓マッサージなどの蘇生を行う」などが明記された。患者や保護者自身が発作重症度を判定できるように指導されていることが前提である。

2、医療機関での治療

1) 短時間作用性 β_2 刺激薬の吸入

20分間以上間隔があいておれば吸入追加可能である。医療機関の小発作や中発作の外来での治療では 20～30 分毎に 3 回までの β_2 刺激薬の吸入を推奨している。

しかし、中発作の場合、3 回行わなければ追加治療に進めないわけではない。判定時間を 15～30 分後と明記し、1 回目あるいは 2 回目の吸入で、反応不十分(発作の改善をみるが、まだ残存している状態。治療後のピークフロー値は治療前の数値と比べて高値ではあるが、個人の自己最良値の 80%に達しない。)であれば吸入を反復することになるが、発作状態が不変(つまり β_2 刺激薬の吸入の効果が見られない)であれば、ステロイド薬(静注 or 内服)とアミノフィリン点滴静注と持続点滴のいずれかあるいは両者による治療を追加することとなっている。また、 β_2 刺激薬の吸入にもかかわらず悪化するならば、入院治療も考慮すべきである。

2歳未満の中発作に対する治療は、 β_2 刺激薬の吸入による効果が不十分で追加治療が必要な際は、原則、入院で治療としている。

2) アミノフィリン製剤

議論の焦点となったのは、アミノフィリン注射薬やテオフィリン徐放製剤の投与中におきることがある痙攣である。これはテオフィリン関連痙攣と呼ばれるが、テオフィリンとその痙攣との因果関係は一律ではない。

①テオフィリンによって誘発された痙攣、②テオフィリンによる痙攣の遷延化あるいは難治化、③テオフィリン投与中の偶然の痙攣に分けられる。

テオフィリンによる痙攣などの副作用は血中濃度に依存し、 $18\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上になると発生しやすくなる。しかし、 $15\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下のいわゆる有効濃度域でも痙攣重責を誘発したという報告もある(2)。その因果関係はいまだ明らかではなく、頻度は非常に低い、5歳以下の乳幼児、痙攣既往者、中枢神経系疾患合併例にみられる傾向がある。

いずれの年齢でもテオフィリンの血中濃度高値によるテオフィリン中毒を避けることは当然である。そのためには、テオフィリン製剤による副作用の既往、テオフィリン徐放製剤の内服の有無、テオフィリンクリアランスを低下させる因子(発熱、ウイルス感染、食事内容、併用薬(エリスロマイシン、クラリスロマイシン、シメチジン、ジアゼパム、ニューキノロンなど))に関する問診や診察が大切である。次に、テオフィリンの投与方法と投与量を守ることである。この際、初期投与量の上限は 250mg (ネオフィリン1アンプル)、肥満児は標準体重で計算することが付記された。

よって、急性発作に対するアミノフィリン静注は、下記のような点に注意して使う必要がある。

①クリアランスが低い6ヵ月未満には投与しない。

②6ヵ月～2歳未満の乳児喘息では、中発作以上で、 β_2 刺激薬やステロイド薬の効果が十分でない場合の追加治療として、原則入院で、テオフィリン製剤に関する十分な知識を持った医師による使用が推奨される(表2)。投与に際しては、血中濃度を $10\mu\text{g}/\text{mL}$ を目安に設定し、必要に応じて $15\mu\text{g}/\text{mL}$ 程度を上限として投与量を調節する。さらに、上記のテオフィリンのクリアランスが低下する因子を伴う患児へは慎重な投与が望まれる。アミノフィリン坐剤(アルピナ坐剤)は血中濃度を急激に上げることがあるので原則使用しない。

③2歳以上ではテオフィリン血中濃度は $8\sim 15\mu\text{g}/\text{mL}$ を目安に調節する。

④2～5歳では中発作以上でアミノフィリン注射が必要な場合、小児喘息の治療に精通した医師によって使われることが望ましい。

⑤中発作患者に対する外来での治療では、血中濃度を迅速測定できない状況では、テオフィリン中毒を惹起する危険性があるのでアミノフィリン注射は推奨されない。

3) ステロイド薬

JPGL2005では、2歳未満だけではなく、2歳以上でも中発作に対する治療選択としてステロイド全身投与が加えられた。さらに、ステロイドの全身投与方法としてこれまで静注だけとしていたが、内服も可となった。これはステロイドの内服は静注と効果において差がないという報告(3)に基づいている。

発作時のアミノフィリン投与に対して慎重な投与が望まれるとした反面、ステロイドが全身投与される機会が増えると予想される。ステロイドの全身投与による副作用出現という最悪の事態を起こさ

ない配慮が当然必要である。

よって、次のような注意点を繰り返し記載することによって強調されている。

① β_2 刺激薬吸入を20～30分毎3回までは行う。これによって、アミノフィリン注射薬だけではなく全身性ステロイド薬投与の回数が減る。

②発作を反復する症例は、喘息をコントロールするために、発作の原因を検討し、適切な生活指導を行い、さらに、長期管理薬の再検討を行う。

③ステロイドの頻回あるいは持続的な全身投与は副作用の恐れがある。短期間で中止すべきであり、漫然とは使用しない。全身性ステロイドの反復投与が必要な症例は、小児アレルギーの専門医へ紹介する。(小児アレルギーの専門医へ紹介するタイミングを乳児喘息ではステロイドの全身投与が1ヵ月に3日間程度、1年間に数回程度という目安が記載されている。)

GINA(4)では、ステロイド内服が家庭での発作時の治療でも推奨されている。つまり、 β_2 刺激薬を1時間に3回吸入しても発作の改善が不十分あるいは悪化する時にはステロイド内服としている。これに対して、JPGL2005では、内服用ステロイド薬を家庭に頓用として常備し、保護者の判断で内服することまでは可としていない。

また、小児では苦味が強いプレドニゾンではなく内服しやすいベタメタゾンシロップあるいはデキサメタゾンエリキシルが選択される可能性が高い。後者は長時間作用性であり、副腎皮質への影響が大きい。プレドニゾンの内服が困難な場合にのみ適応とし、安易な投与は避けるべきである。

II、長期管理

1、徐放性テオフィリン製剤

テオフィリン徐放製剤による痙攣などの副作用を避けるためにより慎重な投与となった。

表7、表8で示すように、2歳から15歳の軽症持続型で吸入ステロイド薬あるいは抗アレルギー薬が基本治療であるのに対して、徐放性テオフィリン製剤は追加治療となった。2歳未満では軽症持続型では適応がなくなり、中等症持続型の追加治療に考慮として記載され、JPGL2002と比べると慎重な扱いとなった。

テオフィリン中毒を避けるために、投与は8～10mg/kg/日から開始し、血中濃度を測定して、5～15 μ g/mLを目標とする。

15 μ g/mL以下の治療域濃度での痙攣のリスクを減らすために、てんかんや熱性けいれんなどのけいれん性疾患を有する児には、原則として推奨されない。

2歳未満の乳児喘息児の場合はさらに慎重さを求めている。

①6ヵ月未満の児は原則として徐放性テオフィリン製剤による長期管理の対象とならない。

②発熱出現時には、一時減量あるいは中止するかどうかをあらかじめ指導しておくことが望ましい。

③徐放性テオフィリン製剤投与中は、テオフィリン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)の併用には注意が必要である。

④けいれん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 H_1 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。

⑤徐放性テオフィリン製剤の定期内服中のテオフィリン坐剤(アルピナ坐剤)の使用は推奨できない。

い

2、吸入ステロイド薬

CFC・BDP がオゾン層破壊という問題から製造中止となり、それに代わる HFA・BDP が市販されるようになり、HFA・BDP 換算でなされることになった。

抗炎症効果は強力であり、副作用は少ないことが認められ、徐放性テオフィリン製剤が後退した代わりに、使用頻度が増えることが予想される。2歳以上で軽症持続型基本治療から使うことができる。2歳未満でも軽症持続型追加治療から投与できる。

乳幼児期の喘鳴児の経過は患者によって差がある。つまり、一過性で消失するタイプ、幼児期には消失するタイプ、長期に持続するタイプに分けられる。その区別は、発症時点では予測ができず、経過を追う必要がある。一過性のタイプに長期に投与を続けたいために、ステップダウは早め(3ヵ月位)に行うことを推奨している。一方、吸入ステロイドを導入してもコントロールできない患者は、増悪因子の見直しを行う、再度、鑑別診断を行う必要もある。

3、抗アレルギー薬

ロイコトリエン受容体拮抗薬と他の経口抗アレルギー薬から、エビデンスに基づき区別された。

つまり、軽症持続型では抗アレルギー薬としたが、中等症持続型ではロイコトリエン受容体拮抗薬だけとなった。

軽症持続型のような軽症例ならばロイコトリエン受容体拮抗薬単独でも有用性が報告されており、実際は、抗アレルギー薬の中でもロイコトリエン受容体拮抗薬が使われることになる。また、2～5歳の軽症持続型の基本治療は抗アレルギー薬あるいは吸入ステロイド薬(考慮)となっている。本邦では5歳以下でも吸入できる budesonide の吸入が市販されていないので、抗アレルギー薬(ロイコトリエン受容体拮抗薬)が使われる症例が多いと予測される。

4、 β_2 刺激薬

中等症持続型追加治療に、吸入ステロイド薬だけで効果がみられない場合に、追加治療として加わった。すなわち、2～15歳は長時間作用性 β_2 刺激薬(吸入・貼付)、5歳以下は長時間作用性 β_2 刺激薬(貼付)と β_2 刺激薬内服である。

β_2 刺激薬には臨床的にはアレルギー性気道炎症を抑制する効果は認められない。

Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial (SMART)で、サルメテロールと通常治療併用群の黒人に有意に挿管・人工呼吸器が必要となる致死的重症発作と死亡が多かった(5)。サルメテロールは気道炎症がかなり増強するまで喘息発作や肺機能はコントロールできる、サルメテロールの気管支拡張効果や発作予防効果は気道炎症の悪化をマスクし、喘息の悪化に気づくことを遅らせる恐れがある(6)。

以上から、長時間作用性 β_2 刺激薬(吸入・貼付)を長期管理薬として使用する際は、吸入ステロイド薬と併用することが基本である。

III、早期介入(Early intervention)

気管支喘息の重症度をGINA2005(4)とを比較すると、一段階程度の差がある。すなわち、GINAの間欠型はJPGLの間欠型と軽症持続型、軽症持続型は中等症持続型、中等症持続型

と重症持続型は重症持続型に相当する。すると、2歳未満の幼児の長期管理をみると、喘息吸入ステロイド薬は JPGL と GINA とはほぼ同じ使い方といえる。

抗アレルギー薬は軽症持続型 (GINA では間欠型なので予防薬なし) の基本治療薬としている。つまり、JPGL では GINA よりも軽症患者に対して、低年齢児に対して積極的に早期介入を推奨していることになる。

おわりに

ガイドラインはあくまで現状での標準的な治療指針を示すものであり、治療の画一化をめざすものではない。要旨に「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。本ガイドラインを参考にして、個々の医療機関に適した治療手順の作成も考慮すべきである。」と記したのも、この点を明確化するためである。

治療の選択順位を分かり易くするために JPGL2002 は階段式であったが、JPGL2005 では急性発作では初期治療と追加治療、長期管理では基本治療と追加治療とに分けた表となった。また、図表にできる限り多くの情報が盛り込まれた。これは、図表はパンフなどに掲載されることがあり、目に留まる機会も多いが、本文は十分には読まれないという意見があったからである。図表にはなく、本文にだけに記述されている事柄も多い。一度は本文も目を通して頂きたい。

文献

- 1、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 森川昭廣、西間三馨監修、協和企画:2005
- 2、北林 耐, 他:テオフィリンの副作用統計. アレルギー・免疫 6, 1249-1253, 1999.
- 3、Jonsson S, et al, Comparison of the oral and intravenous routes for treating asthma with methylpredonisolone and theophylline. Chest 94: 723-726, 1988
- 4、Pocket guide for asthma management and prevention in children. Global Strategy for Asthma Management and Prevention: Update 2005. National Institute of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. 2005
- 5、Nelson HS et al; The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: A Comparison of Usual Pharmacotherapy for Asthma or Usual Pharmacotherapy Plus Salmeterol; Chest 129, 15-26, 2006.
- 6、Mcivor RA, et al; Potential masking effects of salmeterol on airway inflammation in asthma. Am J Respir Crit Care Med 158:924, 1998