

小児科診療 UP-to-DATE

2013年8月27日放送

最新の小児喘息治療と吸入ステロイドの使用法

東京慈恵会医科大学附属第三病院 小児科
准教授 勝沼 俊雄

【はじめに：小児気管支喘息の病態】

喘息の基本病態は気道の慢性炎症です。小児においても気道炎症の重要性を示唆する研究結果は多く、軽症・早期の段階からの関与が示唆されています。

従って、小児の喘息治療においても気道炎症を意識した長期管理の考え方が重要であり、強力な抗炎症作用を有する吸入ステロイドは小児気管支喘息の主要な長期治療薬に位置付けられています。また、ロイコトリエン受容体拮抗薬も特に乳幼児喘息の長期管理において主要な位置づけがなされています。

今日は、小児気管支喘息治療・管理ガイドライン(JPGL)2012に沿ったかたちで小児の喘息治療の基本をお話しします。次いで、小児喘息治療の最新情報と吸入ステロイドの新しい使用法について述べてまいりたいと思います。

【小児気管支喘息の長期管理】

初めに JPGL の長期管理に関する特徴を 3 つほど挙げさせていただきます。

1. ロイコトリエン受容体拮抗薬、吸入ステロイドなど抗炎症治療導入のタイミングが早いこと
2. 吸入ステロイドに関して、導入時期が早い分、使用量が少ないこと
3. 吸入ステロイド使用量の上限を設定し、過剰使用への配慮がなされていること、です。

JPGL の喘息重症度分類によれば、喘息長期管理が開始される「軽症持続型」は月に 1~3 回程度の喘息頻度(週 1 回に満たない頻度)と定義されます。

以下、年齢層毎に解説します。

(1)6 歳以上

6 歳以上では、持続型になったら吸入ステロイドの適応です。成人とほぼ同様です。

吸入ステロイドは低用量から開始し、十分な効果が得られないときには、長時間作用性β2刺激薬(LABA)、ロイコトリエン受容体拮抗薬等を add-on します。

低用量では副腎皮質機能など全身的な副作用のリスクが非常に小さく、まずは少ない用量で開始すべきと思います。

局所副作用リスク低減のため、食前の吸入もしくは吸入後のうがい推奨されています。定量噴霧式吸入に際しては、吸入効率を高め局所の副作用リスクを低減させるため吸入補助具(スパーサー)使用が推奨されています。

(2)2 歳から 5 歳

JPGL2012長期管理プラン(学童 6~15歳)

	ステップ1	ステップ2	ステップ3	ステップ4
基本治療	発作に応じた薬物療法	吸入ステロイド薬(低用量) FP/BDP/CIC ~100 µg/d BIS ~250 µg/d BUD ~200 µg/d LTRA/DSCG	吸入ステロイド薬(中用量) FP/BDP/CIC ~200 µg BIS ~500 µg BUD ~400 µg	吸入ステロイド薬(高用量) FP/BDP/CIC ~400 µg BIS ~1000 µg BUD ~800 µg (以下の併用) LTRA テオフィリン徐放製剤 LABA or SFC (100/200)
追加治療	LTRA DSCG		LTRA LABA テオフィリン徐放製剤 or SFC (50/100~100/200)	ICS増量 高用量SFC 経口ステロイド

基本的な長期管理法は6歳以上と同様、抗炎症治療によります。ただしこの年齢では、吸入ステロイドよりもロイコトリエン受容体拮抗薬が第1選択的位置付けとなります。

乳幼児においては、ロイコトリエン受容体拮抗薬が低用量の吸入ステロイドに匹敵する効果を有するからです。

(3)2歳以下

乳児では(細)気管支炎後の気道過敏も混在しており、正確な診断にこだわれば治療が後手となり、早期診断にこだわれば過剰治療に陥るといったジレンマがあります。JPGLでは比較的早期からの治療介入が勧められています。

長期治療の基本はロイコトリエン受容体拮抗薬、吸入ステロイド等ですが、中等症以上では吸入ステロイドが基本となります。通常FP換算50-100 μ g/日で十分効きますし、副作用も問題になりません。

乳児喘息において、鑑別診断は非常に重要なポイントです。

比較的頻度の高い鑑別すべき疾患としては副鼻腔気管支症候群、胃食道逆流症(GERD)が挙げられると思います。

また、一般に吸入ステロイドの増量を考える際には、吸入手技の確認が大前提ですが、この年齢層においては一層留意すべきです。

次に比較的新しい吸入ステロイドとして、長時間作用性 β 2刺激薬(LABA)と吸入ステロイド合剤の話題に触れさせていただきます。日本で小児に使用できる合剤は、現在のところアドエアに限られますので、アドエアに限定した話をさせていただきます。

アドエアはサルメテロールとフルチカゾンの合剤です。アドエアには、フルチカゾン2倍量と同等、もしくはそれ以上の効果が認められます。たとえばアドエア100 μ gはFP200 μ gと同等あるいは同等以上と考えられます。JPGLにおいては中等症持続型の追加治療薬、重症特続型の基本治療薬として推奨されています。ただし、添付文書上、5歳以上に限定され、一日の用量はアドエアとして200 μ gまでとされています。

もう一つ、新しい治療薬の話題をご提供したいと思います。それはオマリズマブです。オマリズマブは、95%ヒト化された抗IgEモノクローナル抗体です。IgEのFc ϵ R1結合部位を認識するので、マスト細胞表面上のIgEを刺激することはありません。臨床的には、症状軽減、経ロステロイド減量効果、さらには重症例での医療費削減効果も認められています。米国の喘息ガイドラインでは重症持続相当のコントロール不良なケースでの使用が推奨されています。我が国では現在、小児の臨床治験が終了し、年内の認可が期待されています。

さて、最後に吸入ステロイドの新しい使用法について述べたいと思います。

従来、吸入ステロイドの使用に当たっては、連日吸入が常識でした。ところが連日吸入に対して近年、間欠吸入という考え方がにわかにクローズアップされてきました。ステロイド間欠吸入に関する代表的な2つのエビデンス論文をご紹介します。

一つ目は、MIST trial 1です。2011年のNEJMに報告されました。

対象は、軽症特続型に相当する1~5歳の乳幼児喘息です。この対象にブデソニドの連日投与(500 μ g/日)と、間欠投与の長期管理効果を、1年にわたり比較検討しました。この研究における間欠投与とは、上気道炎症状が発現し喘息増悪が予見されるときに2,000 μ g/日を1週間施行するという方法です。その結果、喘息中発作以上に相当する増悪頻度は、連日投与群と間欠投与群と

	ステップ1	ステップ2	ステップ3	ステップ4
基本治療	発作に応じた薬物療法	LTRA/DSCG 吸入ステロイド薬（低用量） FP/BDP/CIC ~100 μ g/d BIS ~250 μ g/d BUD ~200 μ g/d	吸入ステロイド薬（中用量） FP/BDP/CIC ~200 μ g BIS ~500 μ g BUD ~400 μ g	吸入ステロイド薬（高用量） FP/BDP/CIC ~400 μ g BIS ~1000 μ g BUD ~800 μ g (以下の併用) LTRA テオフィリン徐放製剤 LABA
追加治療	LTRA DSCG		LTRA LABA テオフィリン徐放製剤	ICS増量 高用量FSC 経ロステロイド

	ステップ1	ステップ2	ステップ3	ステップ4
基本治療	発作に応じた薬物療法	LTRA/DSCG	吸入ステロイド薬（中用量） FP/BDP/CIC ~200 μ g BIS ~500 μ g BUD ~400 μ g	吸入ステロイド薬（高用量） FP/BDP/CIC ~400 μ g BIS ~1000 μ g BUD ~800 μ g (以下の併用) LTRA
追加治療	LTRA DSCG	吸入ステロイド薬（低用量） FP/BDP/CIC ~100 μ g/d BIS ~250 μ g/d BUD ~200 μ g/d	LTRA LABA(貼付薬/経口薬)	LABA(貼付薬/経口薬) テオフィリン徐放製剤 (考慮 血中濃度5-10 μ g/ml)

で、有意差を認めませんでした。

二つ目は、TREXA study です。 2011 年の Lancet に報告されました。

TREXA スタディの対象は 5~18 歳の軽症持続型喘息児です。この対象に BDP 間欠吸入の効果を 44 週に渡って検討しています。この研究における間欠吸入とは、小発作時に BDP(80 μg)とサルブタモール吸入(180 μg)を行うという方法です。結果ですが、主要評価項目である喘息増悪頻度において間欠吸入群に減少傾向が認められました。プラセボ群との比較における p 値は 0.07 でした。さらに treatment failure の頻度においては、有意な減少が認められました。p 値は 0.024 でした。

以上より、ステロイド間欠吸入には連日吸入に匹敵する臨床的有効性が期待されます。喘息長期管理に対する従来の固定概念を再考させられる極めて画期的な臨床的エビデンスと思います。小児喘息長期管理における成果は、最少の負担によって獲得されるべきと考えるからです。

一方で、TREXA study においては、1 年間の BDP 連日吸入により 1.1cm の成長抑制(p<0.0001)が認められたことも示されました。吸入ステロイドが全身性副作用リスクを有していることを、改めて突きつけられた格好です。

小児喘息大規模コーホート研究である CAMP スタディによれば、5~12 歳の小児が 400 μg の BUD 吸入を 4 年間継続すると、1 年目に -1.1cm/year の有意な成長抑制が認められました。そして、約 10 年後の 2012 年に、CAMP study の長期追跡調査結果が報告され、結論として最終身長においても -1.2cm の抑制が認められました。

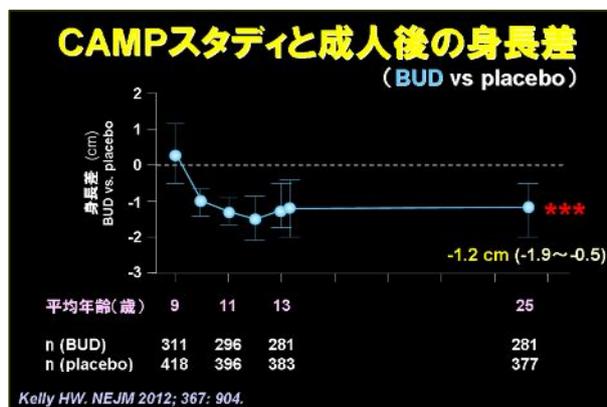
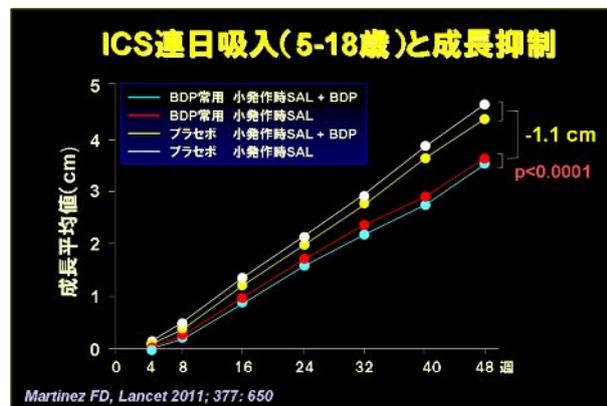
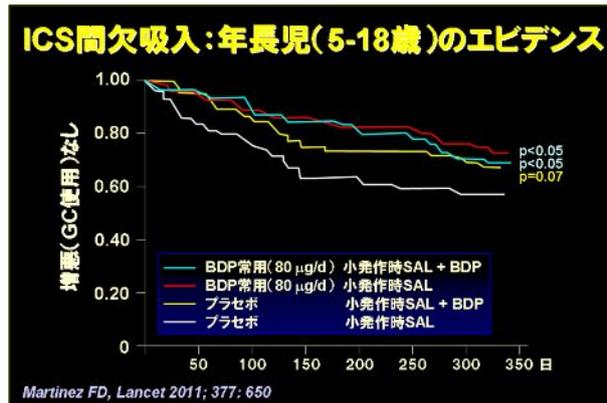
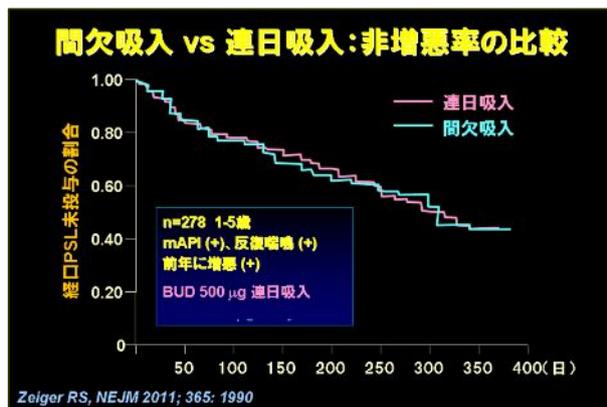
BUD を用いた CAMP study、あるいは BDP を用いた TREXA study において成長抑制が認められた理由を考えたいと思います。

ポイントは 2 つあります。一つ目は bioavailability です。bioavailability とは、吸入薬の何%が循環血流中に吸収されるかという指標です。FP、CIC の bioavailability が 1%未満であるのに対し、BUD は 11%、BDP は 15%と高い活性を示します。

二つ目のポイントはエアロゾル粒子径です。BDP の粒子径は平均 1.1 μm であり、TREXA study において全身性の影響が発現しやすかった可能性を指摘できると思います。

【まとめ】

そろそろ話をまとめます。重症あるいは不安定な喘息状態に対し、十分な安定化、軽症化を意図すれば連日吸入が有利です。しかし



ながら吸入ステロイドの種類、用量、使用期間によっては成長抑制など全身性の副作用を来たしえます。気道炎症が沈静化した後、薬剤中止に向けた中間的ステップとして、ステロイド間欠吸入は有用な選択肢になりうると考えます。今後の研究の進展に期待しています。

「小児科診療 UP-to-DATE」
<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>