

吸入ステロイド薬 (inhaled corticosteroid; ICS)による小児喘息の長期管理について：

日本小児アレルギー学会喘息治療・管理ガイドライン委員会の見解

### ICS についての基本的考え方と成長抑制

近年、ICS の使用により成長抑制をきたす可能性が改めて報告され、日本小児アレルギー学会発行の小児気管支喘息治療・管理ガイドライン (JPGL2012) で推奨する ICS の使用法について意見が寄せられています。

高用量の ICS による副作用は成長抑制を含めて以前から報告されており、使用に際しては十分な注意が必要です。JPGL2012 では ICS の適応基準を患児の Benefit / Risk の観点から決定しています。成長抑制は重大な Risk のひとつであり、Benefit が Risk を上回ることがなければ、Risk をおこす可能性のある量を可能性のある期間使用すべきではありません。しかしながら、適切に使用される場合、ICS は乳幼児を含めて多くの喘息患児に Risk を上回る Benefit をもたらします。Benefit としては ①臨床的に症状の改善に伴う QOL の向上 ②生理学的に肺機能、気道過敏性の改善 ③病理組織学的に気道炎症の改善があげられます。また、ICS の適切な使用が、近年の重症患児の減少、発作による入院数の減少、喘息死の減少をもたらした原動力のひとつになっていることは多くの臨床研究から間違いのない事実であると考えられます。

ところで、最近、特に乳幼児において成長抑制の問題が提起されていますが、乳幼児の患児で ICS の Benefit / Risk を高めるためには、喘息の診断と重症度を厳密に判定する必要があります。そして Risk を定期的に観察、評価して、Benefit / Risk の観点から治療方針を決定しなければなりません。

乳児の喘息診断について JPGL2012 では“乳児喘息の病態の多様性を考慮し、また発症早期からの適切な治療・管理を実現するために、乳児喘息を広義に捉えて診断する。すなわち、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乳児喘息と診断する”としています。また、“広義の乳児喘息は、ウイルス感染などに伴った喘鳴群を含む可能性があるため既往歴、家族歴、IgE抗体等を参考に、より正確な診断をする”としています。気道感染に伴った喘鳴、その他の原因による喘鳴を鑑別するためには注意深い診察と定期的な経過観察が必要です。

中等症持続型 (喘鳴が週に 1 回以上の頻度で長期間継続しておきる) 以上の重症度を有する喘息患児では、QOL の観点から年齢にかかわらず ICS を第一選択とすることが適切であると考えます。軽症持続型 (喘鳴が月に 1 回以上週 1 回未満の頻度で長期間継続しておきる) の乳幼児の場合、第一選択薬は ICS ではなくロイコトリエン受容体拮抗薬ですので、その治療効果と経過をみて、喘息の診断や重症度が正しいかどうかを慎重に判断し ICS の適応を決定する必要があります。診断を確認することにより、気道感染その他の原因に伴う喘鳴を鑑別でき、重症度の確認により ICS による Risk を低下させ Benefit を得ることが可能です。乳児喘息で明らかに ICS による Benefit が得られる患児においても低年齢で体重が小さ

い場合には Risk が高くなる可能性が指摘されていることから、吸入量設定にはより慎重な対応が必要です。

年齢による用量の設定に関する明確なエビデンスはありませんので、JPGL2012 では年齢にかかわらず低用量～100  $\mu\text{g}/\text{日}$ 、中用量～200  $\mu\text{g}/\text{日}$ 、高用量～400  $\mu\text{g}/\text{日}$ (FP、BDP、CIC)としていますが、とりわけ乳児では有効最小量で維持することを薦めます。また、“乳児におけるステップ 3 以上の治療は小児の喘息治療に精通した医師の指導管理のもとで行うことが望ましい”として中等症持続型以上の乳児喘息の治療を熟達した医師にゆだねることにより Benefit / Risk を高めることを推奨しています。乳児喘息の診断は広義なものであり、ICS を用いて効果があれば適量まで早期にステップダウン、効果がなければ他の疾患を考慮し、漫然と高用量 ICS で継続治療しないというガイドラインの考え方を再認識する必要があります。

#### コントロール状態について

コントロール状態「良好」とは“喘息による症状や生活障害を全く認めず、呼吸機能がほぼ正常（自己最良値）で安定している”ことで、JPGL2012では「良好」なコントロールを目標としていますが、“「比較的良好」でも原則的には、現行治療を継続する”としています。“ただし、寛解・治癒を目指すという観点からは未だ満足できる管理状態ではない”との認識をしております。“「比較的良好」の状況が3か月以上持続する場合には薬物治療の強化を考慮してもよい”としていますが、薬物治療を強化するだけでなく、必ず環境整備や薬物療法が適切に継続されているかどうかを確認し、適切な患者指導を行う必要があります。また、ステップダウンについて、乳児では、“広義に喘息と診断するため、真の喘息ではない児が混じっている可能性もあり、より早めのステップダウンを考慮する”としています。

参考： 問題提起の契機となった2つの報告について

- ① Growth of preschool children at high risk for asthma 2 years after discontinuation of fluticasone. J Allergy Clin Immunol 2011, 128:956-963 (PEAK study の follow up report)

繰り返す喘鳴と API(Asthma Predictive Index)陽性の2・3歳の小児204名をプラセボ群とCFC-fluticasone (176  $\mu\text{g}/\text{日}$ )吸入群の2群に分け2年間投与し、中止した後更に2年間身長伸びを観察した成績です。全対象では有意差は認めませんが、2歳で体重が15kg未満であった児ではICS中止後2年経過した段階でプラセボ群に対して-1.6cm身長が低かったとの結果です。

中止後2年目の経過観察結果で、身長がスパートする時期に達していない時点での報告なので成長抑制に対する最終的な結果が得られているわけではありませんが、低年齢・低体重児には Risk が高いことを示した報告です。この文献の結論は、ICSを使用すべきでは

ないということではなく、低年齢、低体重であるほど相対的使用量が増大する可能性が高くなることを念頭に置き Benefit/Risk ratio を考慮して ICS 治療を行う必要があるということです。著者は 2006 年の報告(PEAK study)で、幼児であっても喘息の Risk の高い児では ICS が有効であることを明確に述べており、今回の報告は低年齢・低体重児に ICS を使用する Risk を示したものととらえています

② Effect of inhaled glucocorticosteroids in childhood on adult height N Eng J Med 2012, 367:904-912 (CAMP study の follow up report)

5-13 歳の小児を対象にブデソニド 400  $\mu$ g/日を 4~6 年間使用した群が成人年齢(24.9 $\pm$ 2.7 歳)に達した時の身長を nedocromil 群、コントロール群と比較調査した報告です。ICS 使用群はコントロール群に比べて平均-1.2cm(男子 -0.8、女子 -1.8cm)低かったとの結果です。思春期前の小児で最初の数年間の ICS が成人に達したときの身長に影響を残していることを示した上で、ICS の Benefit/Risk ratio の観点から最小有効量を使用することが望ましいと結論付けています。ICS が成長抑制を含む副作用の Risk のある薬剤であることを理解し、Benefit/Risk の観点から適正に使用することを勧めていると考えます。

ICS の Risk を報告した最近の代表的な 2 つの成績を取り上げましたが、ICS には種々の薬剤があり(我が国では 4 種)、製剤の種類も懸濁液、pMDI、DPI 製剤と選択の幅があります。また、スプレー、マスクの種類により影響が異なることが考えられます。Bioavailability、局所への到達度、体内での不活化の機構、組織との親和性が薬物により異なっているため、使用薬剤やその他の条件によりデータの解析や意義も異なることが考えられ、データの解釈は慎重になされるべきです。しかし、患児に不利益を与えることは避けなければなりません。最近の報告も参考にしながら Benefit/Risk の観点から JPGL2012 を治療管理の参考にして戴くことが大事です。

また、ガイドライン本文の記載にも同時に眼を通して戴くことにより、図表のみでは不明確な点がより明確になり得ることを付け加えます。