

小児アレルギー疾患

東海大学小児科教授

望月 博之

(聞き手 池田志孝)

小児アレルギー疾患におけるロイコトリエン受容体拮抗薬の適応と使用方法の現状と今後の見通しについてご教示ください。

<埼玉県開業医>

池田 望月先生、小児アレルギー疾患におけるロイコトリエン受容体拮抗薬、非常に漠然とした質問が来ているのですけれども、ロイコトリエン受容体拮抗薬というのはどんな薬なのでしょう。

望月 10年ちょっと前に発売されてきて、非常にポピュラーな薬になっています。ロイコトリエンはヒスタミンと同じように、気管支平滑筋の収縮作用が非常に強い薬です。その作用はヒスタミンの1,000倍といわれていますけれども、システニルロイコトリエンといわれる、ロイコトリエンC4やD4は非常に強い収縮作用がありまして、これが喘息の発作の大きな原因といわれています。これに拮抗する薬として発売されました。

池田 ロイコトリエン自体はどんな

細胞が分泌するのでしょうか。

望月 いわゆる炎症細胞と呼ばれる細胞は産生すると思っています。好酸球もマスト細胞もこの中に入ります。

池田 そういった細胞から遊離されたものが受容体にくっつくところで拮抗作用を示すということですね。

望月 そうです。

池田 そこがメインの作用機序ということで、この適応疾患はどんなものがあるかという質問ですけれども。

望月 まず、気管支喘息で保険が通りまして、小児科ではモンテルカストとプラナルカストを使っていますが、プラナルカストにつきましては小児のアレルギー性鼻炎にも使えるようになりました。鼻閉につきましては非常によい効果があるということで使わせてもらっています。

池田 2種類あって、年齢によって適応が少し変わってくるわけですね。

望月 そうですね。

池田 患者さんのどんな状態に使うか。おそらく喘息のほうがよりガイドライン等も進んでつくられていると思うのですが、どういった状態で使われているのでしょうか。

望月 1歳から使える薬ですが、内服薬として、非常に飲みやすい薬なものですから、小さい子どもさん、また喘息でも軽症のほうから、ガイドラインでいいますと、ステップ1、ステップ2の患者さんではメインに使う薬です。

池田 ステップ1、ステップ2はどのようなイメージなのでしょう。

望月 初診で来られたときの話になってしまうのですが、ステップ1は間欠型、年に数回だけの発作、ステップ2になりますと、月に3回以下ということにして、軽症持続型という分類になっています。中等症持続型以上はステロイド吸入が入ってきます。

池田 中等症持続といいますが、薬を使わなければずっと症状が出るというかたちですね。

望月 はい。

池田 ステップ1、2は1年のうち比較的限られた時期だけ出てくるというかたちですけども、その場合も、出たときだけ内服するのでしょうか。それとも、ずっとある程度内服は続け

るのでしょうか。

望月 ステロイドの吸入薬とロイコトリエン受容体拮抗薬がいわゆる予防薬、コントローラーの双壁ですので、長期間使用すべき薬と認識しています。即効性もありますので、意外と短期間でも効果がありますが、本来の使い方は長めに使っていて、じっくりと炎症を抑える薬だと認識しています。

池田 例えば、ステップ2で月に何回か症状が出るということになりますと、症状が消えていても、薬はある程度続けるということになるのでしょうか。

望月 小児の場合は、季節や感染症など、生活の中でかなり発作の回数も変わることがありますが、ガイドラインに準じれば、だいたい3カ月様子を見ていただいて、それで発作がなければ、少し減らしてみようかという話になると思います。

池田 休薬の仕方ですけども、いきなりやめてしまうのか、あるいは1日に何回か内服しているのを1回にしてとか、そういうステップダウンの仕方とか、どういう方法が考えられているのでしょうか。

望月 難しいところですが、モンテルカストの場合は1日1回ですので、all or noneになります。プラナルカストは2回なので1日1回にして、やめるという先生もいらっしゃいます。

池田 それはまだコンセンサスが得

られていないということですね。

望月 ロイコトリエン受容体拮抗薬については、そのあたりは少しファジーかも知れません。

池田 そこでやめる先生もいらっしゃれば、続ける先生もいらっしゃるということですが、気になるところは副作用だと思うのですが、副作用についてはいかがでしょうか。

望月 明らかな副作用はあまり伝えられていませんし、私も10年以上使っていますけれども、私の患者さんでは明らかな副作用はなかったですね。安全性の高い薬であるとして使っています。

池田 副作用もあまり気にしなくていいので、使う先生は長く使うということになりますね。

望月 そのとおりです。

池田 先ほど、幼児ですか、ステップ1、2という話ですが、例えば年齢が上がってきますと、こういった使い方は変わってくるのでしょうか。

望月 大きな子どもさん、ガイドラインですと6～15歳というのが一番大きなくりなのですが、中等症持続型等になりますと、ちょっと頑固なものがありますので、やはり吸入ステロイドが優先になってしまいます。もちろん、ロイコトリエン受容体拮抗薬が効かないというわけではないのですが、炎症をがっちり抑えるようにということで、年齢が上がってきますと、ステ

ロイドの吸入のほうにちょっとウェートが置かれるようになります。

池田 ステロイド吸入をベースにして、それでコントロールがいまいちな、というところで加えていくステップになるのですね。

望月 そうですね。

池田 年齢的にも少し変わってくるということですね。私がちょっと興味がありますのが、小さなお子さんのステロイドの吸入というのは、実際、簡単に行われるものですか。

望月 ステロイド薬の懸濁液がありますので、比較的小さい子どもさんでもネブライザーを用いて使うことができます。吸入補助器具として子どもさん用のスパーサーがありますので、それで吸入させることもできるのですが、子どもさんによっては嫌がって最終的にうまく吸えない、深呼吸してくれないとなると、どうしても内服薬に目がいってしまいます。その点、ロイコトリエン受容体拮抗薬は内服薬ですので、おそらく末梢まで到達してくれるのではないかという期待があります。

池田 確実性をより重視するということですね。年齢的にも違うものがあると思いますけれども、それを基本的に使うということですね。

望月 はい。

池田 例えばこれがステップ3とか、もっと重症になってきますと、これをベースに置いたうえでほかの薬剤を加

えていくことになるのでしょうか。

望月 アドオンということになりまして、ステロイドの吸入とロイコトリエン受容体拮抗薬の併用は私もよく使っています。どちらも抗炎症薬ではありますが、お互いに違った抗炎症作用があることがいわれていまして、当然かち合うこともないものですから、アドオンするには非常によいと思っています。

池田 これをベースにを使って、その次にステップアップしてしまうと、どのような薬をアドオンしていくのでしょうか。

望月 ステップ4の重症持続型になりますと、ロイコトリエン受容体拮抗薬と長時間作用性の β_2 刺激薬(LABA)+ステロイド吸入ということになると思います。

池田 それを加えて、そしてコントロールがつくと、またステップダウンということですので、加えたものは除いて、ロイコトリエン受容体拮抗薬はずっと使う。

望月 そうですね。そこも難しいところで、LABAを第一に減らすのはまず間違いないのですが、ステロイド吸入薬とロイコトリエン受容体拮抗薬は患者さんにより、合う・合わないというのがあるようで、私の患者さんでも3人に1人ぐらいはどうしてもロイコトリエン受容体拮抗薬がいいという方、3人に1人はステロイド吸入薬がいい

という方、あとはどちらでもいいという方がいるようです。このあたりは小児科の先生方が非常に苦労されるところだと思います。

池田 それは患者さん自身の訴えが中心になるのでしょうか。

望月 私の場合は最終的にはお母さんから状況を聞いたりしますが、吸入がうまくいかない方とか、内服が嫌だという方もいらっしゃるようです。ロイコトリエン受容体拮抗薬には相性みたいなものがありまして、これは前からいらわれていると思うのですが、すごく効く方がいらっしゃるような印象があります。

池田 それは例えばほかの検査値、例えば好酸球数であるとかIgEとか、そういったものに関係するようなものがあるのでしょうか。

望月 発売当時からちょっと気にしていたのですが、あまりないようです。一つの説には、ロイコトリエン以外のプロスタグランジンであるとか、そういうものが強めに出ている方が小児の喘息の数%くらいいらっしゃるのではないかという話は聞いたことがあります。

池田 その検査値をもって、この人には効くか、この人は効かないかというのは今のところわからない。

望月 実は世界中の先生方が調べていまして、これまでに成人の喘息では、ロイコトリエン合成に関連した5-リポ

キシゲナーゼの遺伝子多型の研究から、ロイコトリエン受容体拮抗薬の効果と遺伝子多型との関係が報告されています。臨床的には、気道炎症が長期間の方、喘息が重症の方にはステロイド吸入薬がいいのではないかと結論はありますが、個人差があるというのは確かだと思います。

池田 あまり副作用がないので、まず使ってみて効くかどうかを見るということですね。

望月 そのとおりです。

池田 先ほど、効果発現がすごく早いという話があったのですけれども。

望月 ロイコトリエン受容体拮抗薬は最初の治験のときからお付き合いしているのですが、運動誘発喘息に非常によく効く印象がありました。半日ぐらいで効いてきますので、このあたりは先生方にしてみても効果判定がしやすいと思います。

池田 最初に1～2日投与してみて、これはいまいちかという反応まで見えるということですね。

望月 そうですね。ただし、3歳以下の子どもさんですと、いわゆるアトピータイプの喘息ではなくて、ノンアトピーも含めまして、ただ単に喘鳴が起こりやすいという子どもさんたちも

いますので、そういう方は若干効果は弱いものです。IgE依存性な症例ですと非常によく効くと思うのですけれども、そこを見極めるのにはそんなに長くなくてもよろしいかと思えます。

池田 最長でも2～3日やればわかるということですね。

望月 一つの結論は得るかもしれないですね。

池田 最後に、今後の見通しについての質問ですが、何か今後の展望で特記するようなことはありますか。

望月 どうしてもライバルがステロイドの吸入薬なものですから、そちらと比較されてしまいますが、先ほどちょっとお話ししましたように、内服薬のいいところは、末梢まで到達することと、小さい子どもさんでもそれほど苦がなく使えるということがあります。早期介入には非常にいい薬だと思います。どこまで使うかということには、はっきりとした基準はないのですが、ステロイドの治療薬としての効果以外のものがあると思いますので、そのあたりに注目して私たちは乳児喘息といわれている人たちにうまく使ってみたいと思っています。

池田 ありがとうございます。