

## 小児喘息の吸入ステロイド薬の使用

獨協医科大学小児科主任教授

吉原 重美

(聞き手 池田志孝)

小児の気管支喘息に対する吸入ステロイド薬についてご教示ください。

1. 適応となる症例はどのような場合か、その投与期間はどのぐらいか。
2. 小児に用いやすい製品にはどんなものがあるか。
3. 成人によく用いられるLABAとの合剤の小児における適応はどんな場合か。

〈埼玉県開業医〉

**池田** 吉原先生、小児の気管支喘息に対する吸入ステロイド薬について、例えば重症度や患者さんの年齢、それから喘息、例えばアレルギー性のものか、それ以外のものか、いろいろありますが、その適応となる症例はどのような場合でしょうか。

**吉原** ざっくりと言いますと、年齢を問わず喘息、特にアトピー性喘息と診断したら吸入ステロイド薬を使用します。

**池田** アトピー性以外、例えば感染に伴う場合などは使わないのでしょうか。

**吉原** 乳幼児では、ウイルス気道感染で誘発されるウイルス性喘息を多く認めます。そのウイルス性喘息の第一

選択薬はロイコトリエン受容体拮抗薬です。効果がない場合に吸入ステロイド薬を追加することにより効果が得られます。得られない場合は、再度鑑別が必要となります。学童以降は、典型的なアトピー性喘息が80~90%です。吸入ステロイド薬が第一選択薬となります。

**池田** なかなか難しいですね。例えば、5歳以上になってくるといわゆるアトピー性が多いということですが、それ以下の年齢のお子さんは、例えば感染症か何かで喘息になるのを繰り返しているうちに、アトピー型に移っていくのでしょうか。

**吉原** はい。乳幼児期にウイルス性喘息と診断されている症例が、3群に

分類されていきます。1群は学童になるまでにout growして症状が消失します。2群は非アトピー性喘息として持続型になります。3群はアトピー性喘息になります。上記に述べたように、学童期には3つのタイプに分かれていますので、低年齢からしっかりと、定期的に治療しながら経時的に観察していくことが、最も重要なポイントです。もちろん、乳児期から食物アレルギーやアトピー性皮膚炎のあるお子さんは、アレルギーマーチにより、幼児期からダニアレルゲン、すなわち吸入性抗原が陽性となるアトピー性喘息群もあります。

**池田** お子さんそれぞれによって違う可能性もあるのですね。

**吉原** はい。

**池田** 例えば、アトピー性のお子さんは吸入ステロイド薬で治療していくことになっていきますが、その際にも重症度によって変わってくると思うのです。ステロイドの吸入薬はどのような重症度で使われるのでしょうか。

**吉原** 表1および表2に、小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2017<sup>1)</sup>で推奨する重症度別の長期管理薬の使用薬剤と投与量を示します。年に1回程度の急性増悪は間欠型で発作時のみの治療になります。軽症持続型で月1回の発作があるような場合は、低用量、フルチカゾン換算で100 $\mu$ g/日の吸入ステロイド薬を推奨しています。週に

1回の急性増悪を認める中等症の患児には200 $\mu$ g/日、そして毎日発作がある重症のステップ4の患児には400 $\mu$ g/日まで増量します。また、開始投与量は重症なほど高用量となります。

**池田** 毎日発作があれば毎日吸入というのはわかりやすいのですが、月に1回ぐらいの発作を繰り返すお子さんで100 $\mu$ g/日の吸入というのは、毎日行うのでしょうか。

**吉原**、低年齢で軽症持続型の場合には最初にロイコトリエン受容体拮抗薬を使用する 경우가ほとんどです。その治療でコントロールできてしまう症例もあります。コントロールできない症例に対し、吸入ステロイド薬100 $\mu$ g/日を毎日吸入します。

**池田** 月1回ぐらいの軽症の方でも、その時点でロイコトリエン受容体拮抗薬等はもう経験済みとなると、ステップが2から3に上がっていく。実際、重症度が上がっていくという認識なのです。

**吉原** はい。ロイコトリエン受容体拮抗薬で治療しても、月1回の発作があれば、治療加味の重症度はステップ2の軽症持続型からステップ3の中等症持続型に上がります。

**池田** いずれにしても、そういった重症度のステップが上がって治療加味の重症度ということですが、そこでも毎日吸入をしていくのです。

**吉原** はい、そうです。

表1 小児喘息の長期管理に関する薬物療法プラン（5歳以下）

治療ステップ		治療ステップ1	治療ステップ2	治療ステップ3*2	治療ステップ4*2
長期薬物治療	基本治療	発作の強度に応じた薬物療法	下記のいずれかを使用 ▶LTRA*1 ▶低用量ICS ▶DSCG	▶中用量ICS	▶高用量ICS (LTRAの併用も可)
	追加治療	下記のいずれかを使用 ▶LTRA*1 ▶DSCG	▶上記治療薬を2つ、もしくは3つを併用	上記にLTRAを併用	以下を考慮 ▶高用量ICS+β <sub>2</sub> 刺激薬(貼付) ▶ICSのさらなる増量 ▶全身性ステロイド薬

LTRA：ロイコトリエン受容体拮抗薬 DSCG：クロモグリク酸ナトリウム

ICS：吸入ステロイド薬

\*1：小児喘息に適用のあるその他の経口抗アレルギー薬（Th2サイトカイン阻害薬など）を含む。

\*2：治療ステップ3以降の治療でコントロール困難な場合は小児の喘息治療に精通した医師の管理下での治療が望ましい。

なお、5歳以上ではSFC（サルメテロール・フルチカゾン配合剤）も保険適用がある。

#### 吸入ステロイド薬の用量の目安（μg/日）

	低用量	中用量	高用量	
FP、BDP、CIC	～100	～200	～400	FP：フルチカゾン BDP：ベクロメタゾン CIC：シクレソニド
BUD	～200	～400	～800	BUD：ブデソニド
BIS	～250	～500	～1,000	BIS：ブデソニド吸入懸濁液

文献1)の改変

**池田** 次は、吸入ステロイド薬の投与期間の質問です。副作用の問題等を心配されてのご質問だと思のですが、どのようにされるのでしょうか。

**吉原** まずは先ほど述べた用量で開始し、3カ月程度、喘息増悪がなくコントロールできている状態の場合は、吸入ステロイド薬を漸減して経過観察します。一方、逆に1カ月程度観察し

ても、喘息増悪が減少しない場合、不定期外来受診や救急外来受診もあるようなお子さんは、吸入ステロイド薬を増量します。

**池田** そういう意味では、意外と長く使っていくイメージなのですね。

**吉原** そうですね。気道炎症が気道に残存していると、気道が過敏な状態にあり、冷気吸入で発作を起こしま

表2 小児喘息の長期管理に関する薬物療法プラン（6～15歳）

治療ステップ	治療ステップ1	治療ステップ2	治療ステップ3*3	治療ステップ4*3
長期管理薬	基本治療	発作の強度に応じた薬物療法 下記のいずれかを使用 ▶低用量ICS ▶LTRA*1	下記のいずれかを使用 ▶中用量ICS ▶低用量SFC*2	下記のいずれかを使用 ▶高用量ICS ▶中用量SFC*2 以下の併用も可 ・LTRA ・テオフィリン徐放製剤
	追加治療	▶LTRA*1	▶上記治療薬を併用	以下を考慮 ▶ICSのさらなる増量あるいは高用量SFCへの変更 ▶抗IgE抗体 ▶全身性ステロイド薬

- \*1：DSCG吸入や小児喘息に適用のあるその他の経口抗アレルギー薬（Th2サイトカイン阻害薬など）を含む。
- \*2：SFCは5歳以上から保険適用がある。SFCの使用に際しては原則としてほかの $\beta_2$ 刺激薬は中止する。
- \*3：治療ステップ3以降の治療でコントロール困難な場合は小児の喘息治療に精通した医師の管理下での治療が望ましい。

サルメテロール (SLM) / フルチカゾン (FP) 配合剤 (SFC) の用量の目安 \*小児適用なし

用量	低用量	中用量	高用量
FP/SLM ( $\mu\text{g}/\text{日}$ )	100/50	200/100	400～500/100
使用例	SFC 50エアゾール 1回1吸入 1日2回	SFC 100 DPI 1回1吸入 1日2回	中用量SFC + 中用量ICS あるいはSFC 250 DPI* 1回1吸入 1日2回

SFC 50 $\mu\text{g}$ エアゾール製剤：1噴霧中 FP 50 $\mu\text{g}$ /SLM 25 $\mu\text{g}$ 、  
100 $\mu\text{g}$  DPI製剤：1吸入中 FP 100 $\mu\text{g}$ /SLM 50 $\mu\text{g}$

文献1) の改変

す。また、運動やタバコ煙、すなわち受動喫煙でも発作を起こします。上記のようなお子さんは、気道炎症、気道過敏性が高く、それを鎮めるためには抗炎症治療としてロイコトリエン受容体拮抗薬や吸入ステロイドを長期間使

用する必要があります。

池田 そういう意味では数年単位で、漸減しながらでも続くのですね。

吉原 はい。それは重要な指摘だと思います。コントロール状態がよければ、気道の抗炎症薬を3カ月ごとに漸

減します。しかし、すべての薬剤を中止するには数年にわたり、低用量吸入ステロイド薬で治療します。そして、6歳になると肺機能検査や一酸化窒素(NO)検査も測定できるようになります。それらの結果を参考に、吸入ステロイド薬の中止時期を決定していくのが良いと思います。

**池田** 肺の機能を見るというのは、どちらかというと気道のリモデリングを評価するということなのでしょうか。

**吉原** 6～7歳時点で肺機能、特に末梢気道の閉塞があるようなお子さんは、喘息が難治化・重症化しやすく、成人喘息に移行する症例が多くなります。最近、このようなお子さんは、最終的に慢性閉塞性肺疾患(COPD)になるともいわれています。すなわち、6～7歳時点の末梢気道閉塞が、長期予後の不良因子になります。

**池田** その次の質問ですが、小児に使いやすい吸入製剤はどのようなものがあるか、ということですが。

**吉原** 小児は使用できる吸入方法が3種類あります。成人と同じようにパウダー製剤であるディスカスは学童以降に使用できます。乳幼児の場合はエアロゾル製剤があり、その製剤を吸入補助具(スプレーサー)を用いて吸入する方法があり、それが上手に使用できない場合はネブライザーを用いた吸入方法で、パルミコート懸濁液を使用します。

**池田** 小さな子どもはどちらかというと、懸濁でネブライザー、もうちょっと大きくなるとスプレーサーを用いてエアロゾルを使い、それよりも大きくなってくるとディスカスで自分で吸っていただくイメージですね。

**吉原** はい、そうです。乳幼児の場合、スプレーサーがうまく使えれば、エアロゾル製剤も効果的です。しかし、ご指摘のように、乳幼児では、うまく使用できない症例が少なくありません。そこで、ネブライザーを使用する症例が多くなります。

**池田** そういったシステムを使いながら吸入するのですが、長時間作用性 $\beta_2$ 刺激薬は例えば乳幼児にも使うのでしょうか。

**吉原** 現在、小児で保険適用のある長時間作用性 $\beta_2$ 刺激薬・吸入ステロイド薬の配合剤はアドエアの1剤だけです。学童以上ではディスカス製剤が使用できます。乳幼児はエアロゾル製剤がありますので、スプレーサーを用いて使用でき、効果的です<sup>2)</sup>。しかし、保険適用が5歳以上になっていますので、乳幼児に使用しにくいのが現状です。最近では多施設の共同研究により、安全性も問題ない成績が報告されています<sup>3)</sup>。今後、乳幼児にも保険適用になることが期待されています。

**池田** 長時間作用性 $\beta_2$ 刺激薬の適応は重症な症例なのでしょうか。

**吉原** 表2に示すように吸入ステロ

イド薬の高用量で治療しても、コントロールできない重症なお子さんは、配合剤に変更します。これが配合剤の位置づけになります。

**池田** 配合剤を使って落ち着いてきた場合は、どのようにステップダウンするのでしょうか。例えば、配合剤をステロイド単味にしてステップダウンするのか、あるいは配合剤そのものをステップダウンするのか。

**吉原** 喘息の病態として、気道炎症がベースにありますので、吸入ステロイド薬に変更しステップダウンしていくことを考えます。しかし、日本の多施設共同研究では、配合剤のまま漸減する場合と配合剤を吸入ステロイド薬に変更して漸減する場合と、両群間で漸減後の喘息増悪に有意差がないという成績があります<sup>4)</sup>。

**池田** どちらでもいいのですね。

**吉原** はい。

**池田** もう一つのステップダウンで、ロイコトリエン拮抗薬も使っていて、吸入ステロイド薬あるいは配合剤吸入を使っている。その場合は、吸入剤をやめるのか、ロイコトリエン受容体拮抗薬をやめるのか、どちらがステップダウンなのでしょう。

**吉原** それに関しては、最初から使っていた薬剤で効果が得られない場

合、吸入ステロイド薬や配合剤を上乗せしていきます。追加した治療薬を残し、効果のなかった薬剤から中止していくのが効果的です。これは、ガイドラインでも推奨されています。

**池田** 上乗せして効いたものよりも、その前に投与して効かなかったものを削る、そういうイメージですね。

**吉原** はい、そうです。

**池田** どうもありがとうございました。

#### 参考文献

- 1) 日本小児アレルギー学会作成：小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2017
- 2) Yoshihara S, et al : Efficacy and safety of salmeterol/fluticasone combination therapy in infants and preschool children with asthma insufficiently controlled by inhaled corticosteroids. Drug Res 66 : 371-376, 2016.
- 3) Yoshihara S, et al. : The efficacy and safety of fluticasone/salmeterol compared to fluticasone in children younger than four years of age. Pediatr Allergy Immunol. 30 : 195-203, 2019.
- 4) Akashi K, et al : Optimal step-down approach for pediatric asthma controlled by salmeterol/fluticasone : A randomized, controlled trial (OSCAR study). Allergol Int 65 : 306-311, 2016.