

新潟アレルギー研究会誌

第 34 回 研究会記録

Vol. 14, 1999

新潟アレルギー研究会

第34回新潟アレルギー研究会

日 時 平成11年6月5日(土) 3:00 pm~6:00 pm
場 所 新潟テルサ 新潟市鐘木185-18 Tel 025(281)1888

目 次

○一般演題

1. 急性好酸性肺炎の2例 1

新潟県立新発田病院 内科 ○太田求磨 藤森勝也
嶋津芳典

2. 小児気管支喘息寛解例の気道過敏性 —最終発作時年齢から見た検討— 5

新潟県立吉田病院 小児科 ○松野正知 伊東道夫
菅野かつ恵 石原俊二
原正則 柳原俊雄
岩室健康増進センター 吉住昭

3. ペットアレルギーの現況 9

藤崎医院 ○藤崎洋子

○話題提供

1. アトピー性皮膚炎治療とステロイド外用剤 13

かつうみ皮膚科医院 ○勝海薫

○講 演

薬の正しい使い方：副作用への取り組み方 17

水原郷病院 薬剤科 ○宇野勝次

【特別講演】

「小児気管支喘息の最新の治療について」

一本邦のガイドラインの解説と問題点について 24

群馬大学 小児科教授 森川昭廣先生

NICE CONTROL

喘息治療に……

- 高い臨床効果
- 強い抗炎症作用
- 1日2回投与
- ドライパウダーで容易な吸入
- 臨床検査値の変動を含む副作用発現率は6.8%
(1例/457例)で、その主なものは咽頭頭症状、
内カンジダ症、嘔吐、口内乾燥などです。[承認時]

吸入ステロイド剤

薬価基準収載
指定医薬品 [要指示医薬品(注意-医師等の処方せん・指示により使用すること)]

フルタイト® Flutide® Rotadisk®
プロピオニ酸フルチカゾン
ドライパウダーアインヘル

B.I.D.

禁忌(次の患者には投与しないこと)
(1)有効な抗菌剤の存在しない感染症、深在性真菌症の患者[症状を増悪するおそれがある]
(2)本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)
(1)結核性疾患、呼吸器感染症の患者[症状を増悪するおそれがある]
(2)高血圧の患者[血圧上昇を起こすおそれがある]

効能・効果 気管支喘息

用法・用量
成人は、プロピオニ酸フルチカゾンとして通常1回100μgを1日2回吸入投与する。
なお、症状により適宜増減するが、1日の最大投与量は800μgを限度とする。

使用上の注意
1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
呼吸器以外の感染症のある患者(抗生素質を投与するなど適切な処置を行うこと)[症状を増悪するおそれがある]
2. 重要な基本的注意
(1)本剤は気管支拡張剤並びに全身性ステロイド剤のようにすでに起きている発作を速やかに軽減

	1%~5%	0.1%~1%未満	頻度不明
過敏症^{注1)}	咽頭痛 状(不快感) むせ、疼痛、 呼吸器 呼吸引起 刺激感、異 感和感)	口腔 およ び呼 吸器 カジンジ 音、咳、 口内乾燥	感染症
消化器	恶心、腹痛		
その他	鼻炎、胸痛	気管支挙筋 ^{注2)}	

注1)このような場合には投与を中止すること。
注2)短時間作用型気管支拡張剤を投与するなどの適切な処置を行うこと。

※禁忌・原則禁忌を含む使用上の注意等は添付文書をご参照ください。

製造販売元
葛蘭素史密斯
GlaxoWellcome グラクソ・ウェルカム株式会社
〒151-8566 東京都渋谷区代々木2-1-1 新宿マイスター25F
http://www.glauxwellcome.co.jp

1999.9

一般演題

急性好酸球性肺炎の2例

新潟県立新発田病院 内科 太田求磨 藤森勝也
嶋津芳典

ステロイド薬（ス薬）使用なく軽快した急性好酸球性肺炎（AEP）の2例を経験したので報告する。

症例1：48歳、男性。発熱、呼吸困難を主訴に来院。1997年12月12日より発熱、関節痛、咳嗽を認め、13日近医を受診。プラノプロフェン、ヒベンズ酸チペビジン、塩酸セフカベンピボキシルで治療された。15日呼吸困難出現し、胸部X線上、両側に浸潤影を指摘され、17日精査加療目的で入院した。症状の出る約3週間前より20-30本／日の喫煙を再開していた。末梢血白血球数増加、好酸球28%と増加し、喀痰細胞診で好酸球の増加を認め、血液ガス分析で低酸素血症認めた（Table 1）。胸部X線及びCTで、Kerley line、両側胸水、両側肺野に非区域性的濃度上昇、小葉間隔壁の肥厚が認められた。入院第7病日に気管支鏡検査（BF）を施行（Table 2）。気管支肺胞洗浄（BALF）で好酸球の上昇を認め、経気管支肺生検（TBLB）で、間質と肺胞腔内に好酸球、リンパ球の浸潤を認めた。それまで服用していた薬剤の中止により症状は速やかに改善したため、ス薬使用しなかつた。白血球遊走阻止試験では、プラノプロフェン（ニフラン）に対して陽性で、再投与試験は施行していないが、薬剤によるAEPと診断した。

症例2：21歳、男性。発熱、呼吸困難。2週間前から喫煙（15本／日）開始。1998年10月14日39℃の発熱を認め、当科受診。抗生素で改善せず、呼吸困難出現した。16日胸部X線で、右胸水、両側性に浸潤影を認めた。入院時検査成績（Table 3）で、末梢血白血球、好酸球の増加と著しい低酸素血症を認めた。喀痰細胞診で、好酸球が多数認められた。胸部X線およびCTで、両側胸水、Kerly line、非区域性的小葉間隔壁の肥厚を認めた。BALF中の総細胞数、好酸球は増加し、TBLBでは間質内へリンパ球、好酸球の浸潤を認めた（Table 3）。薬剤の服用、環境因子の関与はないと考えられ、喫煙歴から、喫煙によるAEPと推定した。症状改善傾向のため、ス薬は使用せず、臨床症状、X線の陰影も速やかに改善した（Fig. 1）。

Allenらの提唱するAEPは発熱、咳嗽、著しい低酸素血症が急激に発症する疾患で、薬剤、環境、真菌、喫煙が原因として報告され、ス薬が有効とされている。今回の2例は臨床的、画像診断的にAEPであったが、ス薬を使用せず、速やかに軽快した。

Table 1 Laboratory Data (Case 1)

<i>Hematology</i>		<i>Blood gas analysis (room air)</i>	
RBC	$464 \times 10^4/\mu\text{l}$	pH	7.395
Plt	$29.5 \times 10^4/\mu\text{l}$	Paco ₂	42.5 Torr
<u>WBC</u>	<u>8300 /μl</u>	<u>Pao₂</u>	<u>60.4 Torr</u>
neutro	40 %	HCO ₃ ⁻	26.0 mmol/L
lymph	20 %	<i>Pulmonary function tests</i>	
<u>eosino</u>	<u>28 %</u>	VC	3030 ml
ESR	24 mm/h	% VC	87.0 %
<i>Biochemistry</i>		FEV _{1.0}	2390 ml
GOT	13 IU/L	<i>ECG, UCG</i>	
GPT	12 IU/L	W.N.L.	
<u>LDH</u>	<u>307 IU/L</u>	<i>Sputum culture</i>	
TP	6.4 g/dl	normal florate	
alb	3.6 g/dl	<i>Sputum cytology</i>	
<u>CRP</u>	<u>2.7 mg/ml</u>	<u>eo : lym : neutro : Mφ 66 : 42 : 70 : 22</u>	
IgE (RIST)	98 IU/ml		

Table 3 Laboratory Data (Case 2)

<i>Hematology</i>		<i>Biochemistry</i>		<i>Blood gas analysis (room air)</i>	
RBC	$549 \times 10^4/\mu\text{l}$	GOT	16 IU/L	pH	7.43
Plt	$17.5 \times 10^4/\mu\text{l}$	GPT	10 IU/L	Paco ₂	34.5 Torr
<u>WBC</u>	<u>23100 /μl</u>	<u>LDH</u>	<u>539 IU/L</u>	<u>Pao₂</u>	<u>55.3 Torr</u>
(day4)		T-bil	1.08 mg/dl	HCO ₃ ⁻	22.7 mmol/L
		TP	6.7 g/dl	<i>Sputum cytology</i>	
		alb	60.6 %	<u>eo : lym : neutro</u>	<u>46 : 6.5 : 47.5</u>
		<i>Pulmonary function tests (day7)</i>		<i>Serology</i>	
				VC	3760 ml
				% VC	85.1 %
				FEV _{1.0}	3090 ml
				IgE (RIST)	68 IU/ml
				<i>Sputum culture</i>	
ESR	16 mm/h	ECP	57.9 $\mu\text{g/L}$	normal florate	
		<i>ECG, UCG</i>		W.N.L.	

Table 2 BALF and LMT (Case 1)

<i>BAL</i>		<i>LMT</i>			
Fluid recovery rate	75/150 ml				
Total number of cells	$1.6 \times 10^5/\text{ml}$	MI (%)			
Macrophages	54 %	Tested drugs	Patient	Normal range	Result
<u>Eosinophils</u>	<u>39 %</u>	Pranoprofen	115	100±10	LMAF
Lymphocytes	6 %	Tipepidine	105	100±10	negative
Neutrophils	1 %	LMAF: leukocyte migration activating factor			
<i>Lymphocyte subsets</i>					
CD4	46 %				
CD8	22 %				
CD4/8	2.1				
Culture	negative				

Table 4 BALF (Case 2)

<i>BAL (day7)</i>	
Fluid recovery rate	90/150ml
Total number of cells	$1.8 \times 10^5/\text{ml}$
Macrophages	17.5 %
<u>Eosinophils</u>	<u>49.0 %</u>
Lymphocytes	26.8 %
Basophils	5.8 %
<i>Lymphocyte subsets</i>	
CD4	30.1 %
CD8	30.0 %
CD4/8	1.0

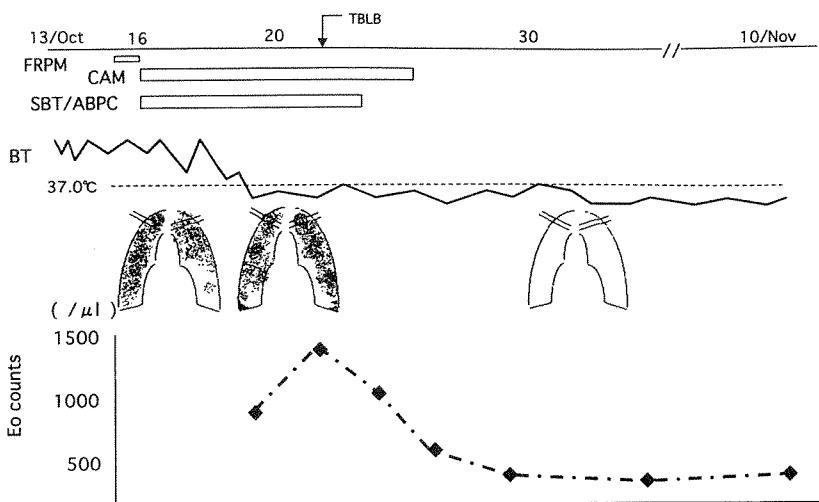


Figure 1 Clinical course (Case 2)

小児気管支喘息寛解例の気道過敏性 — 最終発作時年齢から見た検討 —

新潟県立吉田病院 小児科 松野正知 伊東道夫
菅野かつ恵 石原俊二
原正則 柳原俊雄
岩室健康増進センター 吉住昭

【緒 言】

小児気管支喘息は成人に達するまでに60～80%が寛解するとされており、無発作期間の延長と共に気道過敏性(Dmin)が有意に改善することが報告されている。今回我々は、発作が消失した年齢によって、気道過敏性や呼吸機能の推移、性別・初発時重症度・運動誘発喘息(以下EIAと略)の頻度等に差がみられるか否かについて検討したので報告する。

【対象および方法】

対象は寛解に至った気管支喘息患者のうち、寛解導入以前より経時に気道過敏性を測定した男児76例、女児44例の計120例で、気道過敏性測定を延べ380回行った。今回対象とした120例の最終発作時年齢は11才をピークとしてきれいな正規分布をとっており、平均値は11.3才であった(図1)。この値を境に、11才以下を早期群、12歳以上を後期群として2群に分け、以後の検討を行った。早期群63例および後期群57例の間では、性別・発症年齢・初発時重症度・最終発作から最終検査までの期間については有意差は認め

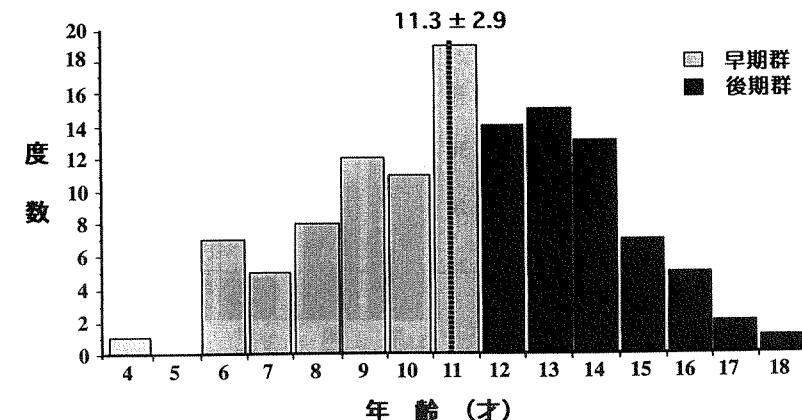


図1 最終発作時年齢の分布

られず、初回検査のみ後期群で有意に早期に施行されていた。

気道過敏性はアストグラフを用いて、7Hzのオッシレーション法で測定し、Dminを指標として評価した。呼吸機能は、気道過敏性測定開始直前に、スパイロメーターを用いて測定し、% FEV_{1.0}および% \dot{V}_{25} を指標として評価した。

最終発作前後の気道過敏性および呼吸機能の推移については、測定時期を、最終発作前12カ月以前から最終発作後48カ月以降までの8つに分けて検討した。2群間での有意差についての統計学的検討は、t検定またはFisherの直接確率算定法を用い、最終発作前後の気道過敏性および呼吸機能の推移についての検討は1元配置分散分析を用いて行った。

【結果および考察】

- (1) EIAの頻度は、早期群・後期群とも初回検査時に比して最終検査時で有意に減少していたが、初回検査時・最終検査時とも2群間で有意差は認められなかった(図2)。
- (2) 気道過敏性(Dmin)は、2群とも発作消失後、無発作期間の延長と共に有意に改善していたが、いずれの時期においても2群間に有意差は認められなかった(図3)。すなわち、気道過敏性は寛解した年齢に関わらず、無発作期間が2年以上継続すると有意に改善するという結果であった。
- (3) %FEV_{1.0}では、最終発作から6カ月未満で早期群が、2~3年後で後期群が有意に高値をとっていたが、それ以外の時期では有意差は認められなかった。

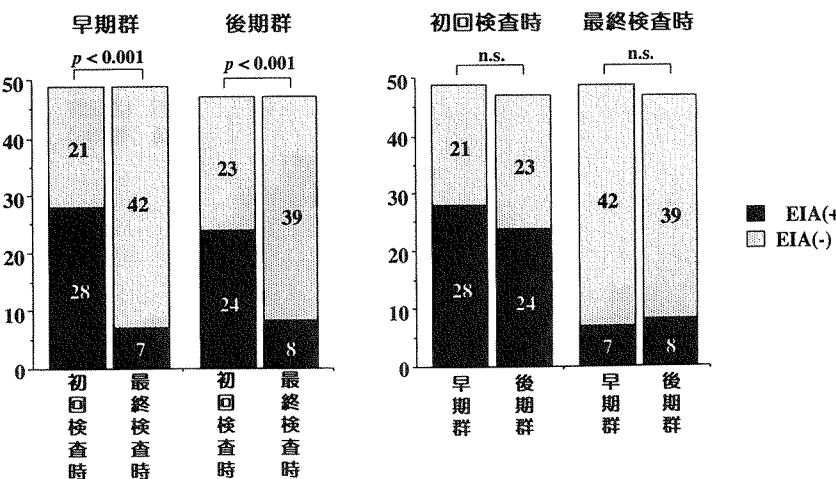


図2 最終発作時年齢別のEIAの頻度

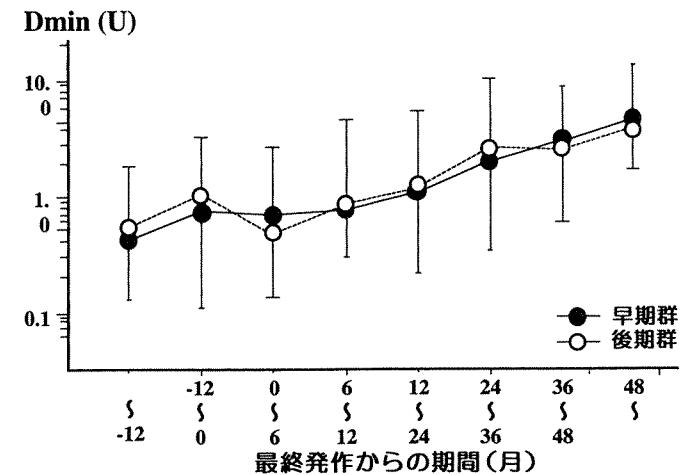


図3 最終発作時年齢別のDminの推移

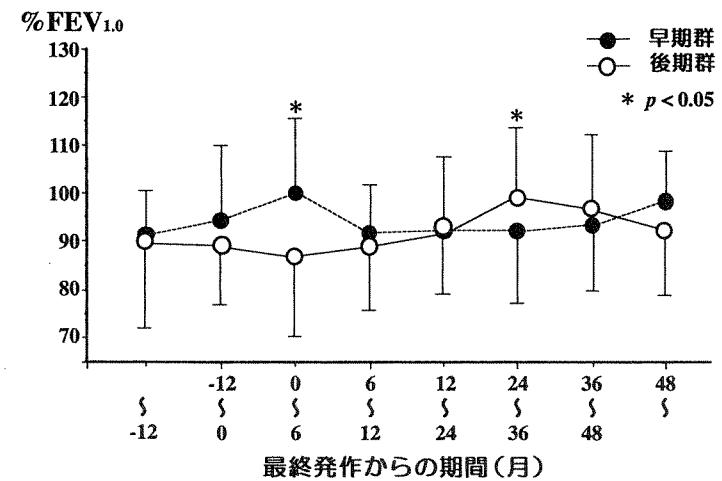


図4 最終発作時年齢別の%FEV_{1.0}の推移

(4) % \dot{V}_{25} では、最終発作前後の推移において、早期群には有意の変化が認められなかつたのに対し、後期群では最終発作後6カ月以降有意の改善が認められた。また、2群間での比較においては、最終発作後1年以上3年未満の時期で後期群が有意に高値を取っていた(図5)。これは、末梢側の気道狭窄の改善には年齢的要因が関与している可能性を示唆する結果と考えられるが、身体の成長による気道径の拡大や、呼吸機能の発達も何らかの影響を与えている可能性もあると思われる。

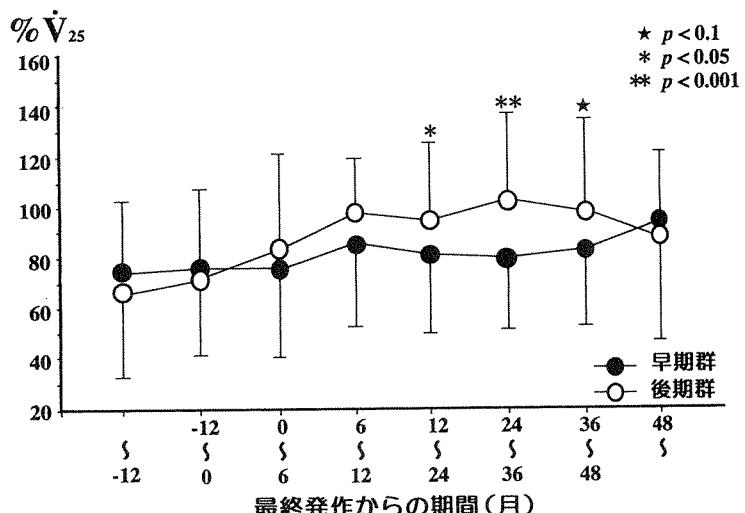


図5 最終発作時年齢別の% \dot{V}_{25} の推移

ペットアレルギーの現況

藤崎医院 藤崎洋子

近年、ペットの飼育家庭が増加し、ペットの種類も多様化傾向がみられ、住居内で排泄されるペットアレルゲンによるアレルギー疾患の発症や増悪がみられている。今回は、当院に来院したアレルギー性疾患患者におけるペット飼育の実態、アレルゲン検査の結果、症例などを示し、対応を検討した。

全国の犬飼育数の公式発表では、1994年、登録数が約414万匹で、同年のペットフード会社の調査によると、猫600万匹、犬900万匹と推定されている。同会社による1998年の調査では、猫750万匹、犬1,000万匹と増加している。新潟市における犬登録数は、1992年の12,000匹から1998年の17,000匹と増加の一途をたどっている。

1996年から1998年まで当院に来院したアレルギー性疾患患者1,605名の飼育ペットの種類は、犬207名(12.9%)、猫113名(7.0%)、ハムスター26名(1.6%)、トリ23名(1.4%)、家兔9名(0.6%)、マウス1名で、23.0%の患者がペットを飼育していた。なお、1999年前半ではペット飼育者37%で、特にハムスターが8.2%飼育と、増加が顕著であった。

1992年から1998年に来院したアレルギー性疾患新患者1,493名について、飼育者の各ペットに対する感作の状況を、IgE RASTでみると、イヌ上皮のRAST陽性率は、SCORE(以下Sと略す)1が最も多く、1995年以降S4以上の陽性者が散見され、S2以上は13.5%であった(表1)。ネコ皮屑のRAST陽性率はS3が最も多く、S2以上は40.0%であった(表2)。その他のペットの陽性率は、図1で示した。飼育の増加がみられるハムスターは、S1でも喘息発症がみられている。「動物上皮」は、羽毛ブトン使用者で、ペット非飼育者の陽性率であり、動物上皮マルチアレルゲンには、ネコ皮屑、イヌ皮屑、モルモット上皮、ラット、マウスが含まれている。羽毛ブトンは、ダウントンから成り、ダウントンは輸入品が多く、羽毛の品種も不明のことが多い。RAST陽性率が高い原因も、ネコアレルゲンによるものか、ダウントンまたは羽毛によるものか不明瞭なことが多い。いずれにせよ羽毛ブトンは使用しない方がよいと思われる。最近の文献で、動物アレルゲンのRAST陽性率をみると、猫9.7~70.5%(平均44.3%)、犬0.4~34.6%(平均16.4%)で、陽性率にばらつきが大きいが、当院での陽性率は、犬、猫とも平均値に近かった。

犬のRAST陽性者18名の犬の飼育条件をみると、洋犬14名、和犬4名と圧倒的に洋犬が多く、飼育数も2匹が5名おり、飼育場所も屋内14名、屋外4名と屋内飼育が多かった。飼育年数は、出生前より飼育中の3名を含め3年以内が10名、3年以上が8名であった。疾患別では、アレルギー性鼻炎11名、喘息10名、アトピー性皮膚炎4名であった。

犬・猫は、他のアレルゲンとの重複感作が多く、ハムスターは単独感作が多いといわれ

ているので、HD・ダニRAST陽性との関係を犬RAST陽性者28名、猫38名、ハムスター3名で検討した結果、犬、猫、ハムスターとも単独感作者はそれぞれ1名おり、一般にRAST S 4以上の患者はHD・ダニのSも高値であった。しかし、S 3以下の患者ではHD・ダニのSのばらつきが大きかった。

ネコアレルゲンは、*Fel d I*といわれ、皮脂腺、舌下腺、涙腺に多く存在し、特に肛門囊に最高に存在する。これはテストステロンの影響が大きいため、雄猫は去勢しないとよくないといわれている。抗原の大きさも5 μm以上75%，2.5 μm以下が25%と極めて小さく、したがって空中滞留時間が長い。イヌアレルゲンは、*Can f I*が抗原といわれるが、猫ほど詳細に判明していない。ハムスターは、唾液、糞、尿も抗原性が高い。糞尿の仕末、尿の乾燥によるアレルゲンの飛散に注意すべきである。ハムスターなどのげっ歯類は、団地でも簡単に飼育でき、安価でもあり、子供達の間で譲渡したりしているので、今後注意すべきペットの1つであろう。

ペット対策として表3にまとめて示した。減感作療法は、猫、犬（今回症例を示した）とともに有効性が認められる。ハムスターは、犬、猫と異なり回避し易いので手放すことをすすめた方がよい。ペットは家族の一員として取り扱われているので、ペットアレルギー患者の生活指導には、様々な考慮が必要とされる。

表1 イヌ上皮RAST陽性者数

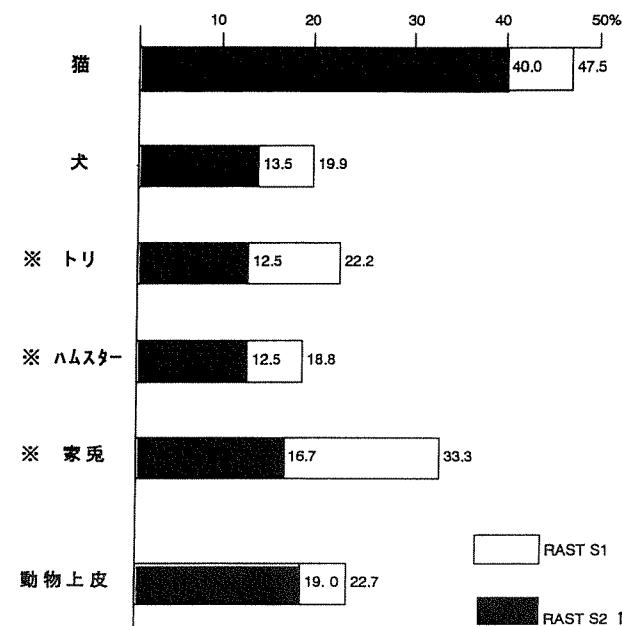
SCORE＼年	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	計(%)
0	16	18	12	12	19	17	19	113名(80.1)
1	0	1	2	1	3	1	1	9 (32.1)
2	0	1	1	3	1	0	2	8 (28.6)
3	0	0	0	2	2	3	0	7 (25.0)
4	0	0	0	0	1	0	0	1 (3.6)
5	0	0	0	1	1	0	0	2 (7.1)
6	0	0	0	0	0	0	1	1 (3.6)
陽性者数 (%)	0/16 (0)	2/20 (10.0)	3/15 (20.0)	7/19 (36.8)	8/27 (29.6)	4/21 (19.0)	4/23 (17.4)	28 (19.9)

S2↑ 19/141 (13.5%)

表2 ネコ皮屑RAST陽性者数

SCORE＼年	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	計(%)
0	1	8	7	3	8	8	7	42名(52.5)
1	0	1	0	2	2	1	0	6 (15.8)
2	2	1	1	2	3	2	1	12 (31.6)
3	1	4	1	3	0	1	3	13 (34.2)
4	2	0	0	1	0	0	0	3 (7.9)
5	0	0	1	0	0	0	0	1 (2.6)
6	0	0	0	1	1	0	1	3 (7.9)
陽性者数 (%)	5/6 (83.3)	6/14 (42.9)	3/10 (30.0)	9/12 (75.0)	6/14 (42.9)	4/12 (33.3)	5/12 (41.7)	38 (47.5)

S2↑ 32/80 (40.0%)



1992～1998年 新患者 1,493名

※1996～1998年 " 497名

図1 アレルギー患者におけるRAST陽性率

表3 ペット対策

- 1、ペットの回避
- 2、寝室に入れない
- 3、屋外で飼う
- 4、週に1回は洗う
- 5、非アレルギー者が屋外でブラッシングや小屋の掃除をする
- 6、猫は雄より雌がよい
犬は洋犬より和犬の方がよい
ハムスターは糞尿に注意する
- 7、じゅうたんをやめ、板やビニールの床にする
掃除をよくする。空気清浄器は有用である
- 8、免疫療法を行う

話題提供

アトピー性皮膚炎治療とステロイド外用剤

皮膚科・アレルギー科 かつうみ皮膚科医院 勝 海 薫

外用ステロイド剤の開発において、薬効と副作用の解離を目指したステロイド化学構造の母核や側鎖の改変が行われた結果、多数の薬剤が製品化されてきた（表1）。しかし、薬効の強力な薬剤ほど副作用も大きいという傾向は明らかであり（表2, 3）、不適切な使い方をすると副作用も生じ得ることから、使用部位・範囲、使用期間、症状の強さなどを考え、ステロイド外用剤を選択していく必要がある。

アトピー性皮膚炎の治療において、ステロイド外用剤は治療の主役をなすものであり、その選択は、症状の軽重と年齢を加味し選択するように勧められている（表4）。しかし、“ステロイド外用剤を使用しているうちにその効き具合が悪くなった、あるいはかえって症状が悪化した”と感じる患者さんは少なくない¹⁾（表5）。実際、重症例でそのようなステロイド抵抗性・難治化例といえる症例を診ることがあり、治療に難渋する。ステロイド抵抗性化、難治化の理由についてはよく分かっていないが、acute toleranceの問題、glucocorticoid insensitivityの問題、Th₁からTh₂優位へのT細胞populationのシフトの問題、ステロイド外用によりかえって接触過敏症を増強する可能性があること²⁾なども関係するのかもしれない。ステロイド抵抗性・難治化例の中には、ステロイド外用剤の使用を中止することにより、かえって症状の改善が認められる症例が存在することも事実である。いわゆる脱ステロイド療法の取り組みは、皮膚科医によっても行われ、最近、その総括が行われている^{1, 3, 4)}。脱ステロイド療法により寛解に達する症例は約1割、いわゆる有効以上が5~6割といった成績である。ステロイド外用剤中止後、厳しいリバウンドを生じる時期が1~2年続くこともあり、その適応は限られたもので、慎重に選択する必要がある。ステロイド抵抗性・難治化例を生じさせないようなステロイド外用剤の使用法、そして、ステロイド抵抗性・難治化例となってしまった症例の治療をどうするかということが、当面の大きな問題と考えられる。

表1 ステロイド外用剤の薬効分類

Strongest	プロピオン酸クロベタゾール 酢酸ジフロラゾン	デルモベート ジフラー
Very strong	ジフルプレドナート フランカルボン酸モメタゾン 酪酸プロピオン酸ベタメサゾン ジプロピオン酸デキサメサゾン ブデソニド 吉草酸ジフルコルトロン 酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン	マイザー フルメタ アンテベート メサデルム ブデソン ネリゾナ パンデル
Strong	プロピオン酸デプロドン 吉草酸デキサメサゾン 吉草酸ベタメサゾン プロピオン酸ベクロメタゾン 吉草酸酢酸プレドニゾロン	エクラー ボアラ リンデロンV プロパデルム リドメックス
Mild	プロピオン酸アルクロメタゾン 酪酸ヒドロコルチゾン 酪酸クロベタゾン	アルメタ ロコイド キンダベート
Weak	酢酸ヒドロコルチゾン ブレドニゾロン	コルテス ブレドニゾロン

表3 ステロイド外用剤の全身的副作用

I 群	プロピオン酸クロベタゾール 酢酸ジフロラゾン	デルモベート ジフラー
II 群	ジフルプレドナート フランカルボン酸モメタゾン 酪酸プロピオン酸ベタメサゾン ジプロピオン酸デキサメサゾン ブデソニド 吉草酸ジフルコルトロン	マイザー フルメタ アンテベート メサデルム ブデソン ネリゾナ
III 群	吉草酸デキサメサゾン 吉草酸ベタメサゾン	ボアラ リンデロンV
IV 群	吉草酸酢酸プレドニゾロン プロピオン酸ベクロメタゾン 酪酸ヒドロコルチゾン 酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン プロピオン酸アルクロメタゾン	リドメックス プロパデルム ロコイド パンデル アルメタ
V 群	酪酸クロベタゾン	キンダベート

表2 ステロイド外用剤の局所的副作用

I 群	プロピオン酸クロベタゾール	デルモベート
II 群	ジフルプレドナート フランカルボン酸モメタゾン 酪酸プロピオン酸ベタメサゾン ジプロピオン酸デキサメサゾン ブデソニド 酢酸ジフロラゾン	マイザー フルメタ アンテベート メサデルム ブデソン ジフラー
III 群	プロピオン酸デプロドン 吉草酸デキサメサゾン 吉草酸ベタメサゾン プロピオン酸ベクロメタゾン 酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン 吉草酸ジフルコルトロン	エクラー ボアラ リンデロンV プロパデルム パンデル ネリゾナ
IV 群	プロピオン酸アルクロメタゾン 酪酸ヒドロコルチゾン 吉草酸酢酸プレドニゾロン	アルメタ ロコイド リドメックス
V 群	酪酸クロベタゾン 酢酸ヒドロコルチゾン ブレドニゾロン	キンダベート コルテス ブレドニゾロン

表4 アトピー性皮膚炎治療ガイドライン1999 薬物療法の基本



表5 ステロイド剤外用に関するアンケート調査 清水良輔：臨皮52:103, 1998

ステロイド剤を外用しているうちにだんだん効かなくなってきたという体験をしませんでしたか？	ステロイド剤外用にて治療をしているのにだんだん皮疹が拡がっているという体験をしませんでしたか？
はい 134例 (56.5%)	はい 116例 (48.9%)
いいえ 100例 (42.2%)	いいえ 96例 (40.5%)
不明 3例 (1.3%)	不明 25例 (10.5%)
計 237例	計 237例
気付くまでの期間 平均 4.6年 連用期間 平均 8.0年	気付くまでの期間 平均 3.2年 連用期間 平均 8.0年

【文 献】

- 1) 清水良輔：脱ステロイド療法の総括，臨皮，52(5増)：103-107, 1998.
- 2) 玉置邦彦：ステロイドの免疫学的機序，日皮会誌，109(4)：597-602, 1999.
- 3) 松村剛一，他：成人型アトピー性皮膚炎の脱ステロイド療法，臨皮，49(5増)：115-120, 1995.
- 4) 片山一朗，他：成人アトピー性皮膚炎の難治性顔面皮膚炎に対する脱ステロイド療法の評価，日皮会誌，104(7)：875-880, 1994.

講 演

薬の正しい使い方：副作用への取り組み方

水原郷病院 薬剤科 宇野勝次

緒言：副作用の意義

薬物は、生体に作用し、生体がそれに反応することで初めて生物学的意義を持ち、医療の場で薬剤として診断・治療に貢献できる。薬物の作用には、薬物が本来目的とする作用である主作用と本来の目的から逸脱した作用である副作用がある。一般的に、薬剤の効果は主作用、薬剤の安全性は副作用が問題となる。如何なる薬剤でも主作用という光と副作用という陰を有しており、医薬品の使用にあたって薬剤の持つ光と陰を十分考慮することが適正な薬物治療に不可欠である。しかしながら、製薬メーカーにおいても、医療の現場においても薬剤の陰の部分であるネガティブデータを従来から軽視する傾向にあった。その結果、ソリブジン事件や非加熱血液製剤によるエイズ問題を引き起こした。医療の信頼性が問われる今日、薬剤の陰の部分である副作用を十分把握し、薬物治療の安全性を確保することが医療従事者の責務である。

そこで、副作用の取り組み方をテーマとして、副作用概論とアレルギー性副作用概論に分けて述べる。副作用概論では副作用の現況、副作用の分類、並びに副作用の取り組み方について述べ、アレルギー性副作用ではアレルギー起因薬剤同定法、アレルギー症状、並びにアレルギー起因薬剤について言及する。

1. 副作用の捉え方

1) 副作用の現況

著者らは副作用の現況を知るために、新潟市近郊の病院9施設と調剤薬局4施設の計13施設で4,264名の患者を対象にアンケート調査を実施した。「薬について知りたいことがあるか」の質問《薬の関心度》では、「ある」と答えた患者は1,437名で33.7%であった。薬に関心を示した患者1,437名に「薬について何が知りたいか」の質問《薬の関心内容》をしたところ、「効き目」が53.1%で最も多く、次に「副作用」が47.7%と続き、以下表1に示す通りであった。《表1》

「副作用を経験したことがあるか」の質問《副作用経験者》では、図1に示すように「ある」と答えた患者は1,151名で27.0%であった。その中で、医療機関に相談して副作用と認めた患者は889名で20.8%であった。副作用を経験したという患者1,151名に「副作用を起こした薬の名前を知っているか」の質問《熟知度》をしたところ、「知っている」と答えた患者は288名でわずか25.0%であった。《図1》

以上の結果から次のことが示唆される。薬に関心ある患者は3人のうち1人程度で、薬

表1 患者の薬に対する関心事項

関心事項	人数	頻度 (%)
効能・効果	764	53.1
副作用	685	47.7
相互作用	391	27.2
薬剤名	304	21.2
服薬方法	230	16.0
保存方法	131	9.1
その他	77	5.4

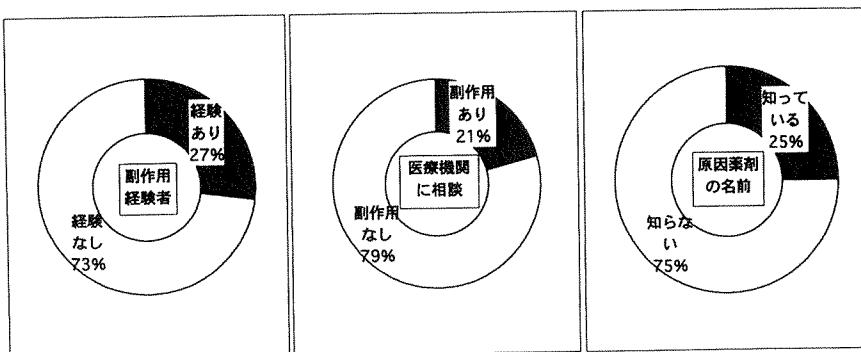


図1 副作用の現状

に対する患者の関心度は余り高くない。患者の薬に対する関心事は、薬の効果と副作用が特に高い。服薬患者の5人に1人が副作用経験者である。その副作用経験者の4人に3人が原因薬剤の名前を知らず、同じ薬剤で副作用を発現する危険性を持っている。医療現場でのこのような副作用の状況を十分ふまえて、副作用に取り組んで行く必要がある。

2) 副作用の分類

副作用の分類には、副作用の程度、臨床型、発症原因、および機序による分類がある。副作用の程度では、ロートエキスによる口渴のような望ましくない反応とペニシリンショックのような有害反応があるが、臨床上問題となるのは大部分が有害反応である。有害反応には、頭痛、めまい、便秘などの軽度な副作用とアナフィラキシーショック、痙攣、心不全などの重大な副作用がある。また、皮膚症状や肺・肝・腎障害などの臓器障害は、重症度により軽度な副作用になったり、重大な副作用になったりする。

臨床型では、発現型と発現部位による分類があり、発現型には症状と臨床検査値異常がある。副作用症状にはめまい、搔痒感などの自覚症状と黄疸、充血などの他覚症状があり、肝障害、腎障害、血液障害などの臓器障害は症状を発現せずに臨床検査値異常で診断されることが多い。発現部位別では、皮膚障害、精神神経障害、消化管障害の順に多い。

さらに、発症原因では、過量投与、相互作用、特異体質、過敏症、乱用、医療過誤などがある。

3) 発症機序

副作用を臨床的に把握する上でも、学問的に検討する上でも最も重要な分類は、機序による分類である。副作用を発現機序で分類すると、表2に示すように中毒性副作用とアレルギー性副作用に大別される。中毒性副作用は薬理学的機序に基づく反応で、特定の薬剤が不特定多数の患者に作用し（非特異的）、薬剤の薬理作用を理解することによりほぼ予測でき、服用量が多くなるほど発現率が高まる（用量依存性）。一方、アレルギー性副作用は薬剤が抗原としてアレルギー反応を誘発する、いわゆる免疫学的反応で、特定の患者が特定の薬剤に反応し（特異的）、大部分の薬剤が抗原となり得るため予測が困難で、服用量が多くても少なくとも発現率に差がない（用量非依存性）。副作用が中毒性かアレルギー性かの区別は薬物治療上重要である。中毒性副作用は減量することにより改善もしくは軽減できるが、同じ薬理作用を有する薬剤は発現の危険性が高い。一方、アレルギー性副作用は減量しても改善できず、類似の化学構造を有する薬剤は発現の危険性が高い特徴を持っている。《表2》

表2 副作用の機序と特徴

1. 中毒性副作用

- 1) 機序：薬剤の薬理学的作用に基づく
- 2) 発現様式：非特異的、用量依存性
- 3) 薬剤側要因：細胞毒性の強い薬剤、過量投与、長期投与、相互作用
- 4) 生体側要因：特異体質、代謝・排泄機構の低下
- 5) 交差反応性：類似の薬理作用を有する薬剤

2. アレルギー性副作用

- 1) 機序：薬剤が抗原として免疫学的反応に基づく
- 2) 発現様式：特異的、用量非依存性
- 3) 薬剤側要因：抗原性の高い薬剤、生体内高分子と結合性の高い薬剤
- 4) 生体側要因：アレルギー体質、免疫調節機構の低下
- 5) 交差反応性：類似の化学構造を有する薬剤

2. 副作用の取り組み方（管理）

厚生省や製薬メーカーが発行する副作用情報がどんなに部数を重ねても、その情報は社会に氾濫するだけで、現在臨床の場にあまり生かされているとは思えない。その大きな原因は、医療従事者が臨床の場で副作用をどのように取り組んだら良いのか解らないからである。医療現場で副作用の取り組み方を確立することが安全な薬物治療を行う上で根本的な課題である。そこで、著者は副作用の管理のフローチャートの作成を試みた。副作用の管理は、表3に示すように予防と対処に大別される。副作用の予防は薬剤処方時の点検と薬剤情報提供であり、対処は副作用発現疑診時の検討である。《表3》

表3 副作用の取り組み方

1. 予防	1) 薬剤処方時の点検	調剤時のチェック
	2) 情報提供	薬剤の副作用の情報提供
2. 対処	3) 原因薬剤の検出	資料調査 アレルギー試験

1) 副作用の予防

薬剤処方時の点検では、図2のフローチャートに示すように患者の基礎疾患と投与薬剤が対象となる。基礎疾患では主に肝・腎障害、アレルギー歴並びに特異体质など、投与薬剤では中毒作用（過量投与）や相互作用をチェックする必要がある。検討項目は、禁忌薬剤、適量投与薬剤、安全域の小さい薬剤、慎重投与薬剤並びに長期投与薬剤のチェックである。最重要項目である禁忌薬剤は、処方変更または中止が必要であり、そのチェックは薬剤間（相互作用）と基礎疾患の両面に注目しなければならない。《図2》

相互作用の代表的な禁忌例を表4に示したが、例えば、抗ヒスタミン剤のテルフェナジンとマクロライド系抗生剤のエリスロマイシンの併用では、エリスロマイシンが肝代謝酵素P-450の分子種CYP3A4に脱メチル化を受ける際にP-450のヘム鉄と共有結合しCYP3A4を不活化するため、CYP3A4代謝群の薬剤であるテルフェナジンの血中濃度が上昇し心室性不整脈を誘発することは有名である。《表4》

基礎疾患では、ペニシリニアレルギー患者に同一あるいは類似の化学構造を有するペニシリニアレルギー患者が禁忌であることやアスピリン喘息患者に酸性非ステロイド性消炎剤が禁忌であることは言うまでもない。例えば、高脂血症治療薬のベザフィブロートは、血清クレアチニンが2.5mg/dl以上の腎機能障害患者では横紋筋融解症を高頻度に発現するため禁忌である。禁忌薬剤は薬物相互作用だけに目を向ける傾向にあるが、臨床上副作用の発

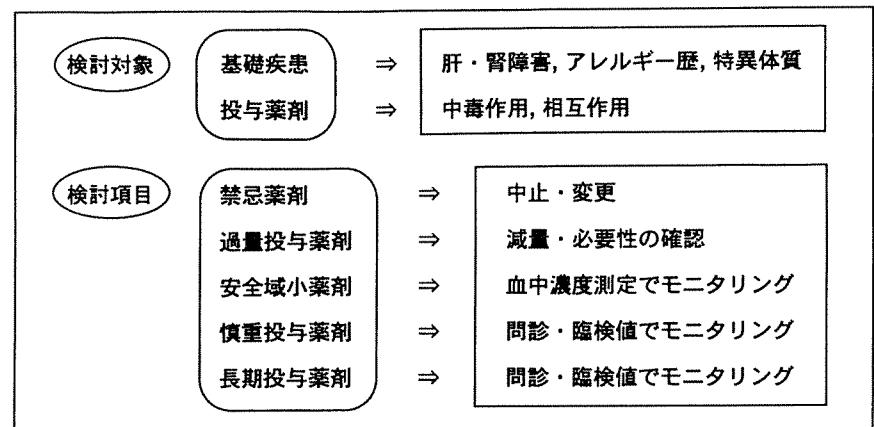


図2 副作用のフローチャート(1) — 予防 —

表4 副作用増大による主な併用禁忌薬剤

薬剤A	薬剤B	副作用
薬物力学的相互作用		
エビネフリン	イソプロテロール, テルフタリン, ヘキソプロネリン	不整脈, 心停止
ドキシドバ	ハロタシン, イソプロテロール	頻脈, 心室細動
サフラジン	三環系抗うつ薬, カルバマゼピン	発汗, 症攣, 高熱
ジフルニカル	インドメタシン, アセメタシン, ブロケルメタシン	胃腸出血
ケトプロフェン	エノキサン, ノルプロキサン, シプロフロキサン	症攣
トリアムテレソ	インドメタシン, アセメタシン, ブロケルメタシン	急性腎不全
小柴胡湯	インターフェロン製剤	間質性肺炎
オキソキシン	プロスタグランдин製剤	過強陣痛
メキサレン	フェノチアジン類, サルファ剤, テラサイクリン類	光線過敏症
薬物動態学的相互作用		
アルコール	セフォラゾン, セフミノクス, ラタモキサフ, カルモール	アルデヒド反応
テルフェナジン	エリスロマイシン, イトラコナゾール, ミコナゾール	心室性不整脈
トリアゴラム	イトラコナゾール, フルコナゾール	催眠の増強と延長

現には基礎疾患の関与の方が大きいのである。全薬剤の禁忌疾患は余りにも多く、表にまとめるのは実際困難であり、高血圧と高脂血症治療薬だけでも表5に示すように多くの禁忌疾患がある。また、高脂血症治療薬による横紋筋融解症の7割以上が実は禁忌の腎機能障害患者なのである。原則的には、薬剤の禁忌疾患は医師がチェックし、薬剤の併用禁忌薬剤は薬剤師がチェックするのが妥当である。《表5》

薬剤情報提供は副作用の予防に重要である。患者自身が薬剤情報により薬の副作用を疑い医療機関に相談に来て原因薬剤を中止する事例や、患者自身が薬剤情報の記載から禁忌疾患を見つけ医療機関に指摘する事例を著者も少なからず経験している。また、当施設で1,052名の外来患者を対象に「薬剤情報が欲しいか」と言う質問《薬剤情報の必要性》をしたところ、「欲しい」と答えた患者は62%以上であった。さらに、一度薬剤情報をもらったところ、「欲しい」と答えた患者は70%以上を超えていた。このアンケート結果からも薬剤情報が患者にとって有用であることが示唆される。しかし、薬剤情報提供が患者のノンコンプライアンスを誘発している可能性も無視できない。したがって、如何なる情報を作成するかが今後の重要な課題であると考える。当施設では、各診療科の担当医師との相談の上、副作用情報は「注意」の項目に載せ、重大な副作用の初期症状、禁忌疾患および併用禁忌薬剤を提供することにしている。

表5 高血圧・高脂血症治療薬の禁忌疾患

薬剤群	禁忌疾患
高血圧治療薬	
サイアザイド系利尿剤	無尿、急性腎不全
ループ利尿剤	無尿、肝性昏睡
ヒドララジン類	心不全、虚血性心疾患、リウマチ性僧帽弁疾患、頭蓋内出血
レセルビン類	うつ病、消化性潰瘍、潰瘍性大腸炎
メチルドバ	急性肝炎、慢性肝炎・肝硬変の活動期
β遮断剤	気管支喘息、糖尿病ケトアシドーシス、除脈、うっ血性心不全、心原性ショック、低血圧症
カルシウム拮抗剤	心原性ショック
高脂血症治療薬	
ベザフィブロート	人工透析、腎不全、腎障害(血清クレアチニン 2.5mg/dl以上)
HMG-CoA還元酵素阻害剤	重篤な肝障害

2) 副作用の対処

患者の症状や臨床検査値から副作用が疑われた場合は、図3に示すように、まず第一に病歴・薬歴を詳細に調査することにより薬剤由来か薬剤非由来かを検討しなければならない。例えば、肺炎が認められた場合、感染症(結核菌・カンジダ感染など)や基礎疾患(塵肺・リウマチ肺など)によるものかどうか薬剤以外の原因をまず検討し、臨床経過から薬剤関与について検討する必要がある。《図3》

手順の第二は、薬剤関与が高いと考えられた場合、その副作用が中毒性作用によるものかアレルギー反応によるものかの検討である。例えば、薬剤性肺炎が疑われた場合、文献・資料などでプレオマイシンのように細胞毒性によるものか、あるいは白血球遊走阻止試験やリンパ球刺激試験などのアレルギー試験を用いてβ-ラクタム系抗生物質のようにアレルギー反応によるものかを検討する必要がある。

手順の最終段階では、中毒性副作用が判明した場合は、原因薬剤の減量あるいは薬理学的に副作用の少ない薬剤に変更する。アレルギー性副作用が証明された場合は、薬理作用が同じで化学構造が異なる薬剤に変更する。

臨床の場で竹を割ったように副作用を解明することは容易とは思わないが、上述の一連の手順によって副作用を検討し、患者個人の副作用データを作成することで、薬物治療の安全性を高めることが重要であると考える。

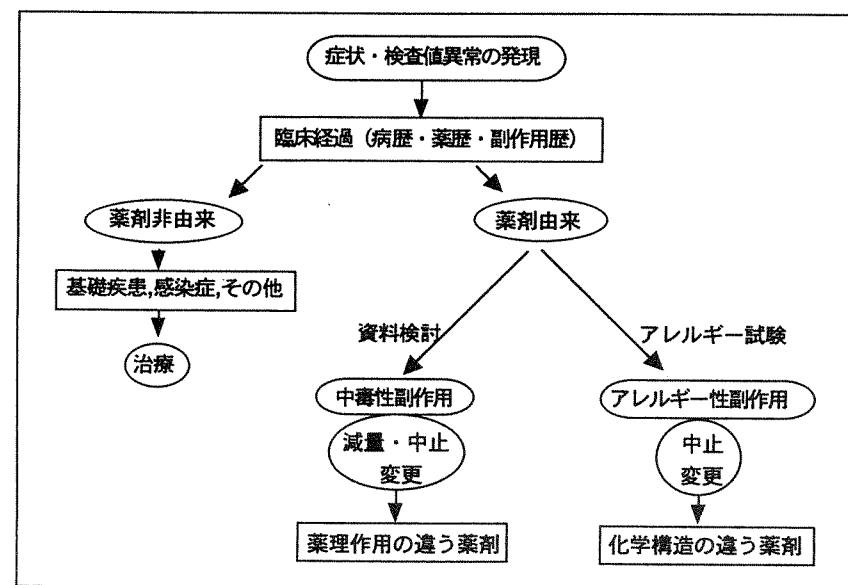


図3 副作用のフローチャート(2) — 対処 —

特別講演

『小児気管支喘息の最新の治療について』

一本邦のガイドラインの解説と問題点について—

群馬大学 小児科教授 森川昭廣先生

抄録の掲載は次号になります。

編集後記

新潟アレルギー研究会は、今回で34回目を終え35回目を迎えることになりました。本研究会は、いろいろな診療科の先生方に御参加いただき、各方面から私達の日常の診療に必要な幅広い知識をいただくことができる貴重な会になっていると思います。

また、最近は市民講座を年2回行い、多くの一般市民にもアレルギーの最新情報や基礎的知識を提供するのみならず、アレルギー疾患に悩める方々の声を聞き、それに答える場を設け好評を得ていることも、本研究会の大きな特色といえます。残念ながら諸々の事情で31~33回の研究会の抄録集を作成できませんでしたが、今回から復活できたことは、本当に喜ばしいことです。きっと御参加された方々のお役に立つことでしょう。

さて、34回研究会では、一般演題、話題提供、講演で珍しい症例から診療に不可欠な知見まで、諸先生に御発表していただきました。特別講演では、小児気管支喘息では御高名な群馬大学小児科教授の森川昭廣先生から御講演をいただきました。わかっていたつもりでもあやふやだった点や最新の知識まで幅広く、それこそかゆい所に手の届く内容の御講演で、先生のお人柄を表わしているかのようで感銘を受けました。

尚、34回は日本グラクソ株式会社(現グラクソ・ウエルカム株式会社)と共に開催しましたが、以後、日研化学株式会社、住友製薬株式会社の計三社で交代しながら共催していただくことになりました。三社に深謝いたします。

新潟アレルギー研究会

世話人 阿部時也、藤森勝也、五十嵐隆夫、猪股成美、
丸山友裕、松野正知、中俣正美、大石正夫、
鈴木正治、月岡一治、宇野勝次(ABC順)

発行人 新潟アレルギー研究会事務局
西蒲原郡吉田町大字吉田1001
新潟県立吉田病院小児科内
〒959-0264 TEL 0256(92)5111

編集共催 中俣正美
日本アレルギー協会北関東支部
新潟アレルギー研究会
グラクソ・ウエルカム株式会社
日研化学株式会社
住友製薬株式会社