

新潟アレルギー研究会誌

第 40 回 研 究 会 記 錄
Vol. 20, 2002

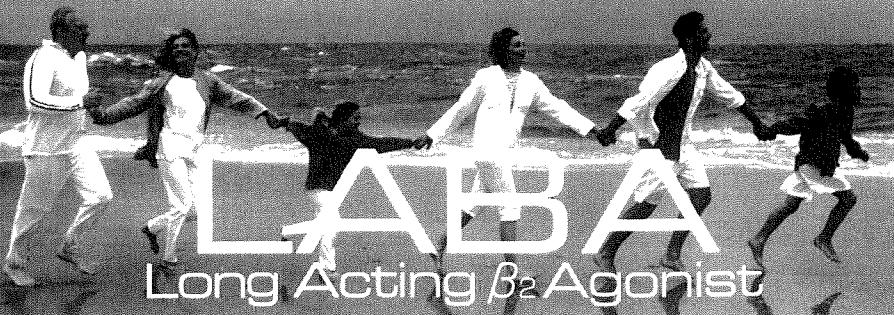
新潟アレルギー研究会



新発売

気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）

上記疾患の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解



禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

効能・効果

下記疾患の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解
気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）

効能・効果に関する使用上の注意

本剤は気管支喘息の他の適切な薬剤を使用するよう患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に注意を與えること。また、その薬剤の使用量が増加したり、効果が十分でなくなってきた場合には、喘息の管理が十分でないことが考えられるので、可及的速やかに医療機関を受診し治療を受けるよう患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に注意を與えると共に、そのような状態が見られた場合には、吸入・経口ステロイド剤の強化を用いること。（3）気管支喘息患者に本剤を使用する場合、本剤は抗炎症剤ではないので、ステロイド剤のような抗炎症剤の併用を考慮すること。特に、重症あるいは不安定な患者において、本剤のような気管支拡張剤との併用は不適切である。本剤は絶口あるいは吸入・ステロイド等の抗炎症剤の代替薬ではないため、患者が本剤の使用により症状改善を感じた場合であっても、医師の指示なくステロイド剤の併用により増強することはない。患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に注意を與えること。（4）用法・用量

成人にはサルメテロールとして1回50μgを1日2回朝および就寝前に吸入投与する。
小児にはサルメテロールとして1回25μgを1日2回朝および就寝前に吸入投与する。なお、症状に応じて1回50μg1日2回まで增量できる。

用法・用量

患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に對し、本剤の過度の使用により不整脈、心停止等の重篤な副作用が発現する危険性があることを理解させ、1日2回を超えて投与しないよう注意を與ること（本剤の気管支拡張作用は通常12時間持続するので、その間は次の投与を行わないこと）。

使用上の注意

1. 慢性投与（次の患者には慎重に投与すること）
(1) 甲状腺機能亢進症の患者 [甲状腺ホルモンの分泌促進により症状を悪化させるおそれがある]
(2) 高血圧の患者 [α 及び β 作用により血压を上昇させるおそれがある] (3) 心疾患のある患者 [β 作用により症状を悪化させるおそれがある] (4) 糖尿病の患者 [グリコーゲン分解作用により症状を悪化させるおそれがある]

2. 重要な基本的な注意

(1) 嘴唇発作重複状態又は喘息の急激な悪化状態のときには、原則として本剤は使用しないこと。本剤の使用開始前には、患者の喘息症状を比較的安全な状態にしておくこと。(2) 本剤の投与期間中に発現する急性の発作に対しては、短時間作動型吸

入 β 刺激薬等の他の適切な薬剤を使用するよう患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に注意を與えること。

成年：承認時までの成人を対象とした調査症例1293例中、100例(7.7%)に臨床検査値の変動を含む副作用が報告された。その主なものは心悸亢進23例(1.8%)、振戦11例(0.9%)、口腔咽頭刺激感(咽喉異和感、咽頭痛)10例(0.8%)であった(承認時)。

4. 副作用

成年：承認時までの小児を対象とした調査症例322例中、10例(3.1%)に臨床検査値の変動を含む副作用が報告された。その主なものは頭痛3例(0.9%)であった(承認時)。

5. 重大な副作用

本剤を含む β 刺激剤により「重篤な血清カリウム値の低下」が報告されている。また、 β 刺激剤による血清カリウム値の低下作用は、キナゾチニン導導体、ステロイド剤及び利尿剤の併用により増強することがあるので、重症喘息患者では特に注意すること。さらに、低鈉素血症は血清カリウム値の低下が心リズムに及ぼす作用を増強することがある。このような場合には血清カリウム値をモニターすることが望ましい。

6. 承認条件

現在の医療環境下での本剤の臨床的位置付け並びに小児への用法・用量の適切性及び安全性について確認するための市販後臨床試験を実施すること。
(2002年4月)

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

●カテコールアミン エビネフリン、イソプロテロノール等 ●キサンチン導導体 ●ステロイド剤 ●利尿剤

※禁忌を含むその他の使用上の注意については添付文書をご参照ください。

長時間作動型吸入気管支拡張剤

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)

セレベント® 25・50® ロタディスク
Serevent® Rotadisk® キシナホ酸サルメテロール
ドライパウダーインヘラー

製造発売元(資料請求先)

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15 GSKビル

http://www.glaeosmithkline.co.jp

2002.6

第40回新潟アレルギー研究会

日 時 平成14年6月22日(土) 15:00~18:00

場 所 新潟ワシントンホテル 新潟市笹口1-1 tel 025(243)0685

目 次

○一般演題

司会 新潟県立吉田病院 小児科 松野正知

1. 「ロタディスクからディスカスへの

変更時における吸入指導についての検討」 1

新潟県立六日町病院 薬剤部 保坂裕紀

2. 「肺気腫を伴った小児気管支喘息の1例」 5

国立療養所新潟病院 小児科 田中泰樹

○教育講演

司会 いからし小児科アレルギークリニック 五十嵐隆夫

『日本人健常者のピークフロー値』—6~18才について—

月岡内科医院 月岡一治

○話題提供

ステロイド外用剤について

グラクソ・スミスクライン

【特別講演】

司会 済生会新潟病院 第2皮膚科 丸山友裕

『アトピー性皮膚炎の重症化要因とその対策』 6

杏林大学医学部皮膚科 主任教授 塩原哲夫先生

「ロタディスクからディスカスへの
変更時における吸入指導についての検討」

新潟県立六日町病院 薬剤部	保坂裕紀	坂爪央佳
	山本寛一	石田正暁
	高橋克栄	貝瀬真由美
	大塩和一	長井春樹
看護部	大瀧陽子	鍔持泰美
	今藤好子	高橋恵子
内科	鈴木和夫	吉嶺文俊
	大野康彦	

【目的】

当院では、効果的な吸入指導を行うために、独自に作成したチェックリストやパンフレットを使用し、継続的に患者個別指導を実施している。今回、ロタディスク®(RT)から、新しい吸入デバイス「フルチカゾンディスカス®(DK)」に変更導入時の吸入指導について検討した。

【対象】

当院内科外来通院中の気管支喘息患者のうち RT から DK へ変更した76例（男性31例、女性45例、平均年齢 55.1±14.1歳）

平均経口ピーク吸気流量 (PIF)

RT 用アダプター使用 111.2±18.0 (L/min)

DK 用アダプター使用 105.8±14.4 (L/min)

平均ピークフロー (PEF) 409±107 (L/min)

【方法】

• RT から DK へ変更時・1ヵ月後・2ヵ月後及び3ヵ月後の外来受診時に以下について評価した。

1. チェックリスト（表1）による吸入手技評価
2. PIF (RT・DK アダプター)
3. PEF (ミニライト UK スケール)
4. 残葉テスト

● 薬剤部において使用済み DK デバイス回収し、使用状況を評価

RT から DK へ変更した 1 カ月後の DK デバイスを回収後（総数212個）分解調査した。チェック項目（吸入口部・レバー周囲・カバー内部・カバーテープ・ボディー部）を定めてデバイス内の残薬の有無を評価した。

（表1）DK 吸入チェックリスト

	確認動作	動作のポイント	×基準
1	カウンターの確認	カウンターが0でないことを確認する	カウンターが0と表示されていれば×
2	カバーを開ける	カバーをカチリ音がするまでスライドさせる	カチリと音がしなければ×
3	プリスターをあける	レバーをカチリと音がするまで押す	カチリと音がしなければ×
4	水平保持	動作3~7の間容器を水平に保つ	45度以上傾けたら×、吸気口を指でふさいだら×
5	呼気動作	息を吐く(2数える)	吸入口に向けて息を吐いたら×
6	吸入前息止め	息を止めたまま吸入口をくわえる	空気孔を塞いでくわえたたら×
7	吸入動作	吸入する(2数える)	1秒以内で吸い終わったら×、3秒を超えると×
8	吸入後息止め(1)	容器から口を離して口を閉じる	くわえたまま止めたら×
9	吸入後息止め(2)	息を止めたまま10数える	3秒以内は×
10	カバーを閉じる	カバーをカチリ音がするまでスライドさせる	カチリと音がしなければ×

【結果】

● 外来受診時の評価

1. チェックリストによる吸入手技評価

① DK 項目別習得率（表2）は、全ての項目において非常に高い習得率が見られた。

② RT 使用時、DK 導入時、DK 導入後 3 カ月の吸入手技習得率の変化（グラフ1）

2. PIF (RT 用) は導入時に比べて 3 カ月後は有意に上昇した。

DK 用アダプターは途中で測定機器の変更があったため RT 用の結果を用いて比較を行った。（RT 用と DK 用アダプターには相関が認められた）

3. PEF は DK 導入時と 3 カ月後では変化は見られなかった。

4. DK は吸入後デバイス内残薬を100%認めなかった。

● デバイス使用状況の評価（グラフ2）

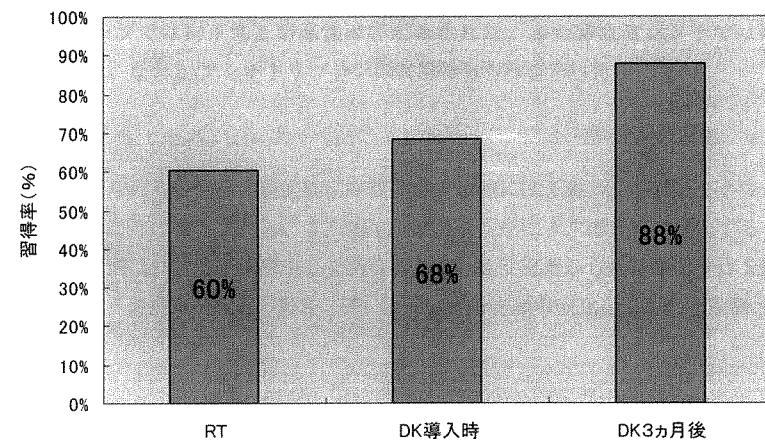
吸入口部に残薬を認めたのは74%と最も多かったが、その他の箇所（ボディー部

12%、カバー内部 13%、プリスター部巻取り部 4%、レバー周囲 3%）では残薬は少なかった。また分解チェックにより、ドーズカウンターが0になっているのに気づかずそのまま操作を行っている例や、吸入を行わずにレバー操作のみを行っている症例を認めた。

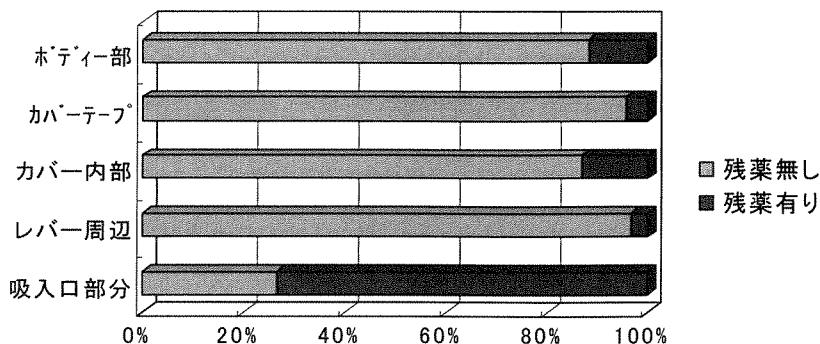
（表2）DK チェックリスト項目別習得率導入～3 カ月後

	カウンターの確認	カバーを開ける	プリスターを開ける	水平保持	呼気動作	吸入前息止め	吸入動作	吸入後息止め(1)	吸入後息止め(2)	カバーを閉じる	%
導入時	84	100	100	91	93	100	94	100	99	99	
1カ月後	94	99	99	96	99	100	99	100	95	83	
2カ月後	94	100	98	98	92	98	94	98	92	92	
3カ月後	100	100	100	97.3	98.6	100	97.3	98.6	95.9	98.6	

（グラフ1）チェックリストによる手技習得率



(グラフ2) 分解残薬チェック



【まとめ】

今回の検討により DK 吸入動作は RT 吸入動作に比べて高い手技習得率を示しており、 DK デバイス操作及び吸入動作は非常に簡単であると考えられた。

DK デバイスの分解調査によりいくつかの問題点が見られた。今後分解調査の結果をふまえて吸入指導を進めていく必要があると考えられる。

肺気腫を伴った小児気管支喘息の1例

国立療養所新潟病院 小児科 田中泰樹 早川広史
藤中秀彦 木下悟
今村勝 富沢修一
小千谷総合病院 小児科 奥川敬祥 堀智里

【はじめに】

小児科領域で肺気腫は稀とされているが、その報告例は新生児期に多く、年長児では極めて少ない。今回、喘息発作を繰り返す年長児に肺気腫を合併した1例を経験したので若干の考察を加えて報告する。

【症例】

14才、男児。在胎32週、1300gで出生し、詳細は不明であるが人工呼吸器管理の既往あり。6か月より気管支喘息を発症し、これまでに喘息発作で67回の入院歴があり。コントロール不良につき、当科を紹介入院した。入院時の胸部レントゲン写真で左肺下葉の透過性が亢進しており、胸部CTで左肺舌区および下葉、右肺中葉と下葉の内側部に気管支および肺胞壁の破壊を伴う過膨張の所見を認めた。残気量は31.9%と増加しており、フローボリュームカーブでは拘束性と閉塞性障害がみられた。また肺血流シンチでは同部に defect を認めた。なお α_1 -アンチトリプシンの欠損はみられなかった。

【考察】

新生児期にみられる肺気腫の部位別出現頻度は文献的には下葉は左右併せて2%、2葉以上に発生することは稀とされる。また新生児慢性肺疾患は3才頃までに軽快すると言われている。本症例は14才で下葉が中心であることから乳幼児期から重症喘息発作を繰り返したため、チェックバルブ機構が働き、肺に不可逆的な気腫状変化を来たしたと推測された。

アトピー性皮膚炎の重症化要因とその対策

杏林大学医学部 皮膚科 塩原 哲夫 先生

近年、アトピー性皮膚炎（以下 AD）の重症例が増加している。診断、治療が進んでいるはずの国や都市ほど、重症例が多いということは、我々の AD に対する対応に問題があると考えざるを得ない。そこで AD の重症化に関与していると考えられる要因について論じ、その対策を検討してみることにする。

1. 皮膚の乾燥化を促進する因子

我々が外来で診る患者（AD 以外でも）にも、このところ皮膚の乾燥が目立つ人が急激に増えている。それは暖房機器の普及、除湿器の使用などにより我々を取り巻く環境が、急速に乾燥化しつつあることをうかがわせる。しかし、このような外的因子の他に、内的因子としての発汗の問題は意外な程注目されていない。この原因として、汗は AD の増悪因子であるとの認識が、以前から広く定着していることがあげられる。実際、多くの皮膚科の本には、汗は AD の重要な増悪因子であると記載されているし、そのように訴える患者も多い。しかし患者を注意深く観察してみると、乾燥する秋～冬の季節に皮疹が増悪するケースが多く、難治例程むしろ汗の貯まりやすい肘窩などに皮疹を認めない（！）場合が多いことに気づく。つまり発汗は、痒みを助長させはするものの、皮疹の増悪には必ずしもつながっていない可能性が考えられるのである。

汗は体温調節に重要であるばかりでなく、保湿因子としても重要であることを考えると、発汗の減少は当然のことながら皮膚の乾燥化をもたらす。しかも AD の患者さんは、医師の指導もあってますます発汗を避けるようになる。すなわち、スポーツは止め、浴槽に入らずシャワーのみの生活となるのである。一般に、発汗は温熱刺激を繰り返し加えれば加えるほど、速やかに、多量に出るようになる。反面、これらの刺激を避けるほど、その反応は低下する。それゆえ、良く汗をかいていたスポーツ選手でも、スポーツを全くしなくなると極端に発汗反応は低下してしまう。こう考えれば、AD の患者では発汗反応が低下しているのであろうと予想するのは容易なことである。

我々は、その仮説を明らかにするべく、20名の健康人と AD 患者の入浴後の発汗反応を、局所発汗量連続記録装置を用いて比較検討した。¹⁾ その結果は予想通り、AD 患者では健常人と比較して、前額、頸部、肘窩、背部のいずれにおいても、発汗反応の著明な低下が認められた。当初、皮疹部と無疹部の比較では皮疹部で、より低下が認められるのではないかと考えたが、結果はむしろ逆となった。無疹部の方に、より著明な発汗反応の低

下が認められたと言うことは、この低下が炎症反応の結果に過ぎないという可能性を否定するものである。つまり AD 患者において認められた発汗反応の低下は、炎症による汗腺、汗管の二次的機能低下によるものではなく、むしろ皮疹増悪の原因の一つと考えられたのである。AD における発汗反応の低下は、皮膚の乾燥だけでなく温熱に対する熱放散の障害をもたらす。AD 患者がしばしば訴える「熱がこもった状態」というのは、まさしく発汗反応の低下による熱放散の妨げられた状態を指している。このような例では、発汗反応の低下が AD 増悪の誘発因子となっていると言えよう。AD において発汗反応が低下していることは、我々ばかりではなく欧米からの報告²⁾もある。一方、AD におけるこのような発汗反応の低下は、発汗反応を避けるような生活習慣の結果もたらされたものという解釈も出来よう。それに関しては、医師側が行ってきた「汗をなるべくかかないように」という指導にも、責任の一端はあるかもしれない。いずれにせよ、発汗反応の低下は皮膚の乾燥化、ひいては瘙痒の増加を促進させることになる。以上の結果を考えれば、ステロイド外用などにより皮疹が軽快しても、発汗反応は正常化しないであろうことは容易に予想出来よう。実際、これらの患者の多くは皮疹軽快後も、発汗反応は低下したままであった。

それではのこように発汗反応の低下した AD 患者はどのように治療していくべきなのであろうか？ 発汗反応の低下した AD 患者は、少しの発汗に対しても敏感になり、強いかゆみを訴えることが多い。そのため、ますます発汗を避けるようになった患者に対し、入浴やスポーツによる発汗を促してもなかなか素直に従わない場合が多い。筆者はそれでも、このような実験データを示しながら、発汗の大切さを説明し、発汗を促すよう指導することにしている。それにより徐々に発汗反応も正常化し、それに伴い皮疹の著明な軽快を認めるようになった AD 患者も多い。

2. 増悪因子としてのストレス

AD の症状をコントロールする際に最も難しい搔破行動について良く考えてみると、「ストレスが搔破行動を悪化させる」とは簡単に片付けられないでのある。搔破行動は、一般に集団の中では抑制される傾向にある。これは人目のあるところでは搔破行動はとりにくくという極めて人間的な心理によるもの他に、何か別のものに注意を奪われていると搔破行動は抑制されるという動物としての行動様式にも従っているのである。これは筆者らの動物モデルにおいても証明されている現象である。さらに、搔破行動の原因となる「痒み」は、緊張状態や圧迫から解放された瞬間に極めて感じやすくなるという特徴を持っている。³⁾ 実際、痒みはベルトの圧迫部の周囲や、ベルトをゆるめた際に痒さを感じやすくなることは、我々が日常良く経験することである。これは、AD 患者の多くが痒さを最

も感ずるのは、仕事から解放されて一人部屋に入り服を脱いだ時だと訴えることとも一致する。つまりストレスを受けている時より、それから解放された瞬間が危険なのである。むしろ本当にストレスを感じているはずの仕事中には、痒みを感じないと訴えるAD患者は多い。

ストレスの種類も問題であり、ADを悪化させるのは、ストレスの程度としてむしろ軽いものの方が多い。つまり人の生存を脅かすような強いストレスのもとでは、人はむしろ痒みを感じなくなるのに対し、職場の人間関係といったむしろ軽いストレスの方が問題となることが多い（しかもそれから解放される夜の方が危ない）。極めて多忙な、責任の重い仕事をしている最中には痒みを感じないように、むしろ仕事が暇になってかえって痒さを感じるようになったという例は枚挙のいとまのない程である。つまり些細なストレスをストレスとして感じ、それを避けようとすればするほど、ますます些細なことにストレスを感じるようになってしまふのである。このような現象は生命現象として普遍的なものであり、ある難事を乗り越えた人間は次の難事も乗り越えて行けるのに対し、それから逃げてしまふ人間はさらにハードルの低い難事をもストレスと感じ、それから逃げるようになるのである。つまり、ストレスを悪化要因と考え、ストレスになりうるものを除こうとすればするほど、その人はストレスに対して弱くなるのである。しかもストレスを克服しようとせず、ADを悪化させているのはそのストレスであると自らを正当化してしまうため、ますますストレスに弱くなってしまうという悪循環に陥ることになる。やたらにストレスを避けるのではなく、その程度のストレスをストレスと感じるような弱さを克服するような指導をしていくことこそが、これから医師には必要なのではないだろうか？

3. NSAID 外用剤の使用

ステロイド恐怖症の患者は以前程、目立たなくなったとは言うものの、相変わらず民間のレベルでは「ステロイドは魔の薬」と考える信仰（？）は根強く残っている。そのようなステロイド恐怖症の患者に対し、広く用いられている薬が、非ステロイド抗炎症剤（NSAID）である。確かにNSAIDにはステロイドに認められるような副作用はない。それゆえ長く使用しても安全と思い、広く使われるようになったのである。しかし一方で、NSAIDがしばしばADの症状を悪化させる可能性があることは、以前より指摘されてきた。それは、NSAID外用剤の基剤の一つであるラノリンによるものの場合もあるが、NSAID自身の感作による場合もある。NSAIDのなかでもブフェキサマクによる接触皮膚炎の報告は極めて多い。ある報告では、ブフェキサマクを使用している湿疹患者の、実に57%がパッチテスト陽性になったという。ブフェキサマクを用いているAD患者に、このような高率でブフェキサマクに対する感作が起こっているとは考えにくいが、いずれ

にせよ接触皮膚炎の頻度の高さから考え、湿疹のある患者に使用した場合ブフェキサマクが感作を極めて起こしやすい薬剤であることは確かであろう。このような報告にもかかわらずブフェキサマクを含むNSAID外用剤が、最近でもなお多く医師（非皮膚科医が多い）により用いられていることは、実に驚くべきことである。とくに小児科領域では、ステロイド剤の怖さを恐れる余り（とくに母親が）、NSAIDが現在でもなお安全な薬として広く使用されており、これが将来のAD予備軍を大量に作っている可能性がある。

さらに悪いことは、これらのNSAIDがしばしばステロイドをうすめるためにミックスして用いられている点である。このような使用はNSAIDの感作をマスクしてしまうため、安全と思い必然的に長期にわたり外用されることになる。NSAIDが潜在的に皮疹を増加させているとは夢にも思わず、小児のうちから長期に外用され続ければ、結果として慢性接触皮膚炎の像（AD類似）を呈するようになろう。それがAD増加の一因となっていないとは誰が言えようか。このようなNSAID自身の感作の問題の他に、NSAID自身の持つ作用がADの悪化をもたらす可能性も指摘されている。実際、我々のADの動物モデルにおいて、NSAID外用剤は明らかに皮疹を悪化させる⁴⁾のである。アスピリン喘息や、アスピリン蕁麻疹として知られている現象も、NSAID自身の持つ作用がアレルギー性疾患を発症させやすくする可能性を示唆している。

おわりに

現代人の生活習慣が近年のAD増加の一因となっていることは紛れもない事実であろう。しかし、好むと好まざるに拘わらず、我々が便利さ、快適さを求めて行ってきた生活習慣の改良への努力は、人間の本能に根付いているものがあるため、その努力を止めることが不可能である。つまり、たとえそれがADに悪いとわかっても、簡単に元に戻すことは出来ないのである。つまり、我々が目指す社会は、必然的にあるいは付随的に、AD及びAD様病態を悪化させてしまうが、我々にはその悪循環を断つことが出来ないのである。しかしそうは言っても、ただ手をこまねいて一億総アトピー化となるのを待っている訳にはいかない。我々は出来る範囲で、我々が失いつつある古き良き生活習慣のうちでADの予防に重要なと思われる習慣（e.g. ゆっくりとした入浴）は、昔に戻していく必要があると考えている。

文 献

1. 早川 順、他：アトピー性皮膚炎患者における発汗障害の解析。日皮会誌 110：1115－1119, 2000.
2. Parkkinen MU, et al : Sweating response to moderate thermal stress in atopic

- dermatitis. Br J Dermatol 126: 346-350, 1992.
3. 塩原哲夫：痒み—その臨床的アプローチー. 皮膚病診療 19: 1083-1088, 1997.
4. 塩原哲夫：アトピー性皮膚炎モデル動物—抗原繰り返し投与によるモデルー. アレルギー. 免疫 7(8): 48-54, 2000.

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）
新潟アレルギー研究会事務局
新潟県西蒲原郡吉田町大保町32-14
県立吉田病院小児科 松野正知
〒959-0242 TEL 0256(92)5111

発行人 中俣正美
新潟アレルギー研究会
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・スミスクライン株式会社
日研化学株式会社
住友製薬株式会社

編集
共催