

研究会より -272-

## 第43回新潟アレルギー研究会

2004年24巻5月号(通巻317号)  
アレルギーの臨床 (p.77~p.81)  
北隆館

第43回

新潟アレルギー研究会

日時：平成15年11月29日（土）15:00～17:30

会場：新潟テルサ 大会議室

会長：月岡 一治（月岡内科医院）

当番世話人：五十嵐 隆夫

（いからし小児科アレルギークリニック）

プログラム

【一般演題】（15:00～15:40）

座長 新潟市民病院 小児科 阿部 時也

1. 各種抗喘息薬が無効の運動誘発喘息と思われる2例

田中 泰樹, 大塚 岳人, 今村 勝, 早川 広史, 富沢 修一（国立療養所新潟病院 小児科）

2. 小児気管支喘息の予後と思春期における気道過敏性の推移について

松野 正知, 伊東 道夫, 五十嵐 隆夫

（新潟県立吉田病院小児科, いからし小児科アレルギークリニック）

3. 当院における成人気管支喘息に対するサルメテロールの使用経験

篠川 真由美（南部郷総合病院 呼吸器内科）

【話題提供】（15:40～16:00）

「気管支喘息患者さんへの指導の現状」

グラクソ・スミスクライン株式会社

【教育講演】（16:00～16:30）

座長 勝海 薫（かつうみ皮膚科）

「プロトピックの基礎と臨床」

済生会新潟第二病院 丸山 友裕

【特別講演】（16:40～17:40）

座長 いからし小児科アレルギークリニック院長 五十嵐 隆夫

『食物アレルギーの最近の知見』

国立療養所南福岡病院 小児科 柴田 瑠美子

共催 新潟アレルギー研究会

日本アレルギー協会北関東支部

グラクソ・スミスクライン株式会社

後援 新潟県医師会

新潟県薬剤師会

## ●研究会より

### 【一般演題】

#### 1. 各種抗喘息薬が無効の運動誘発喘息と 思われる2例

国立療養所新潟病院小児科 田中 泰樹

【症例1】中学2年生の男児。既往歴としてアレルギー性鼻炎を認め、喘息と診断されていないが時々テオフィリン製剤の内服を行っていた。中学2年の春頃から陸上部の練習中に呼気性喘鳴を伴う呼吸困難がみられ始め、徐々に頻度を増したため、平成14年12月当科を受診した。運動負荷試験を行うも陰性。気道過敏性試験では若干の過敏性を認めた。DSCG,  $\beta_2$ 刺激薬の前処置はもちろん、モンテルカスト・プラナルカスト, サルメテロール, フルチカゾン, プレドニゾロン内服屯用でも抑制されず。自分のペースで走れている時は症状が見られにくいという特徴あり。

【症例2】高校3年生の女性。2歳発症の気管支喘息。小学5年の時から運動誘発喘息を認めていた。高校の柔道部の激しい練習と水泳の授業の際に強い呼吸困難を訴えるようになったため、平成14年4月当科を受診した。運動負荷試験は軽度陽性。気道過敏性試験では若干の過敏性を認めた。症例1と同様に各種抗喘息薬にて抑制されず。水泳の苦手意識がとても強いという特徴あり。2症例とも対応に苦慮しているが、心因性の関与が示唆された。

#### 2. 小児気管支喘息の予後と思春期における 気道過敏性の推移について

1) 新潟県吉田病院小児科

2) いからし小児科アレルギークリニック  
松野 正知<sup>1)</sup>, 伊東 道夫<sup>1)</sup>, 五十嵐 隆夫<sup>2)</sup>

### 目 的

気管支喘息寛解例と非寛解例における、思春期における気道過敏性の推移や患者背景上の差異について検討した。

### 対象および方法

対象は13～15歳および16～18歳にそれぞれ1回以上気道過敏性を測定しえた喘息児182例(男123例, 女59例)。初発時重症度は軽症76例, 中等症100例, 重症6例, 初発年齢は $3.7 \pm 2.6$ 歳, 最終検査時年齢 $17.7 \pm 1.7$ 歳。気道過敏性はアストグラフを用いて測定し,  $D_{min}$ で評価した。予後については, 2年以上発作なく経過して治療を中止し, 以後も無発作の状態を維持しているものを寛解, 無発作期間が2年に満たない, または, 何らかの予防的治療を継続している場合を非寛解とした。

### 結 果

最終検査の時点で寛解98例, 非寛解84例で, 性別, 初発年齢, 最終検査時年齢はいずれも2群間に有意差を認めなかった。非寛解群に比して寛解群では, 初発時重症度が軽症のものが有意に多く(Fisherの直接法,  $p < 0.001$ )。また, 発症から予防的治療(吸入ステロイド, DSCG吸入, 経口抗アレルギー薬)導入までの期間は寛解群で有意に短く(寛解 $1.8 \pm 2.6$ 年, 非寛解 $2.9 \pm 2.8$ 年  $t$ 検定,  $p < 0.01$ )。予防的治療の早期導入の有用性が示唆された。寛解例では非寛解例に比して, 気道過敏性は思春期前期から, 呼吸機能は思春期中期以降に有意に改善していた。

## 【話題提供】

3. 当院における成人気管支喘息に対する  
サルメテロールの使用経験

南部郷総合病院 呼吸器内科 篠川 真由美

GINA2002では、Step3以上において吸入ステロイド薬に併用すべき第一選択薬として長時間作動型 $\beta_2$ 刺激薬を推奨している。当院では2002年8月にサルメテロールを導入しその推奨に従って使用してきたので報告する。

対象は2002年8月から2003年6月30日までに使用した中等症、重症喘息患者でコントロール不十分な46症例。男性21例、女性25例、中等症16例、重症30例で、年齢は50歳以上が63%を占めた。アトピー型24例、感染型19例、混合型3例。平均罹病期間は13.4年であった。臨床効果は、喘息日誌、診察所見、PFRの変化、患者の印象、副作用などによりretrospectiveに評価した。

その結果、中等症、重症での「著明改善および改善」はそれぞれ87.5%、73.3%。病型別ではアトピー型、感染型でそれぞれ87.5%、73.7%であった。吸入ステロイド薬の減量が可能であったのは46例中10例。 $\beta_2$ 刺激薬のrescue useの減少は26例中19例。徐放性テオフィリン薬の中止は中等症の14例中3例であった。また、サルメテロール吸入量については、 $50\mu\text{g} \times 2$ /日で効果が見られた後、 $50\mu\text{g}$ /日に減量後も効果は維持された。PFRがほとんど変化しない例においても、胸苦しきの改善や、痰の切れの改善などの自覚症状の改善がみられた。副作用は46例中6例に見られいずれも軽度のもので、中止後消失した。以上より吸入ステロイド薬を使用している中等症、重症喘息患者には試みるべき治療と考えられた。

## 気管支喘息患者さんへの指導の現状

シミック・ビーエス 喘息インストラクター  
後藤 貴子

弊社は、グラクソ・スミスクラインと業務委託契約で、フルタイド市販後特別調査に参加された患者さんに吸入剤の使い方や喘息の自己管理のための資料解説を行っております。

このフルタイド市販後特別調査に参加された患者さんを通して、まだまだ喘息のコントロールが不十分な患者さんが多くいらっしゃることを実感いたしました。主な理由としましては、気管支喘息の患者さんは喘息の知識がないために、①上手くご自身の状態を主治医に伝えられない②薬剤への誤った知識を持っている、③その場しのぎの治療を続けている、ということが挙げられます。

本日は、このような喘息患者さんの現状と吸入剤を習慣づけるための吸入指導のポイントについて、具体例を挙げてご紹介させていただきます。今後の先生方の指導の参考になりましたら幸いです。

## 【教育講演】

プロトピック軟膏（タクロリムス水和物）の  
基礎と臨床

済生会新潟第二病院 皮膚科 丸山 友裕

近年、アトピー性皮膚炎治療においてステロイドに替わる抗炎症外用薬としてプロトピック軟膏が注目を集めている。社会的にステロイド外用剤を忌避する傾向にある点、ステ

## ●研究会より

ロイド外用剤が顔面で酒さ様皮膚炎や赤ら顔を誘発する可能性がある点などより実地臨床で不可欠な薬剤になりつつある。

### ステロイド外用剤とプロトピック軟膏の作用点の違い

ステロイド外用剤は表皮および真皮に作用する。通常、ステロイド外用剤による表皮萎縮は副作用と認識されているが、苔癬化（厚くごわごわ）した皮膚には有効に作用している。これに対してプロトピック軟膏は真皮に対する作用のみなので、苔癬化した皮膚には無効で、赤みを主とする皮疹に使うべきである。

### プロトピック軟膏の副作用と、これを勘案した使用法

使用開始当初の刺激感、連続使用により3日から一週間ではほぼ消失する。近年、プロトピック軟膏の作用点として神経成長因子(NGF)、神経伝達因子の発現およびこれらの受容体の抑制が注目されている。また、これらの抑制の過程で、一過性にNGFが大放出されることが確認されている。以下は推測だが、これが刺激感の原因であり、NGF放出後はこの枯渇により炎症やかゆみの軽減が起こり、作用に転じているものと思われる。ステロイド外用剤には認められない、ヒスタミンを介さない止痒効果があるといえる。刺激感の緩和のため、前額部から少量ずつ塗布するように患者に勧めたり、低濃度(0.03%)のものから使用開始してもよい。

ヘルペスや膿痂疹などの誘発も問題視されるが、座瘡以外はアトピー性皮膚炎の自然経過と有意差がないとする報告もあり、微妙な問題である。著者はこの副作用を最近さほど重大視していない。

添付文書では紫外線との複合作用を警告しているが、極端な条件下での実験に基づくもので日常臨床では問題ないと思われる。

眼囲への塗布は、点眼薬の治験が進行中であることから考えても全く問題はない。経験上、口唇にはあまり効果がないようである。

妊婦への安全性であるが、タクロリムス内服薬(プロGRAF)使用で有意な危険性はないというデータがある点と、連日10gの塗布で血中濃度が内服の100~1000分の一である点より、問題はないと思われる。

発癌性の有無は気になるところであるが、皮膚癌必発のアルビノマウスに紫外線を照射する実験系において高濃度塗布群で皮膚癌発生までの期間がやや短縮したとのデータがあるが、低濃度群では基剤塗布群と有意差はない。このような極端な実験系でも有意差がない点より、実際は問題ないと思われる。臨床統計では皮膚癌の発生は日本ではまだなく海外で2例あるが、自然発生率との有意差はない。リンパ腫は海外で3例あるが因果関係は不明で、小児腎移植患者においても自然発生率との有意差はない。

### アトピー性皮膚炎以外の皮膚疾患への応用

従来、その誘引であるステロイド外用剤を中止するしかなかった酒さ様皮膚炎に対して直接的な効果がある。リバウンドを回避しながらの治療が可能である。

その他、接触皮膚炎や脂漏性皮膚炎にも有効であり、顔面における外用剤の選択肢が広がったことは喜ばしいことである。ただし、いずれも現在のところ保険適用はない。

### まとめ

プロトピック軟膏はステロイド外用剤とその作用点異なり、このため使用法も異なる。副作用に関しては添付文書に細かい注意が記載されているが、刺激感以外は実地臨床であまり問題はないと思われる。薬理作用をよく理解し、適切な使用をすれば大変有用な薬剤である。

## 【特別講演】

## 食物アレルギーの最近の知見

国立療養所南福岡病院 小児科 柴田 瑠美子

食物アレルギーは、欧米では乳幼児の8%、学童の6%、成人の2%にみられており、米国においては、年間100例以上の食物アナフィラキシーによる死亡が報告されている。本邦におけるアナフィラキシー型食物アレルギーの現状として、厚生労働省研究班での調査では、救急外来を受診した即時症例の90%は乳幼児中心の小児、95%が成人であり、誘発症状中、ショックが11%を占めている。また関与するアレルギー食品の増加、多様化がみられている。

特殊な食物アレルギーとして食物依存性運動誘発アナフィラキシー、口腔アレルギー症候群OASがあるが、とくに後者では幼児でも最近増加しており、OASでは、ラテックスアレルギーや花粉症アレルギーとの交叉反応性（食物の生体防御蛋白部分で共通）が明らかになり、重複して症状が誘発される場合がある。経口以外の感作経路として、空中に飛散したアレルギー（小麦、ピーナッツなど）、湯気の微量アレルギー（魚介類、鶏、卵、豆など）を吸入して喘息が誘発されることがある。最近、食物誘発後の気道過敏性亢進、致死的喘息の関連因子の一つに食物アレルギーが指摘されている。アトピー性皮膚炎と食物アレルギーの関連では、遅延型皮膚症状の誘発と食物パッチテスト陽性との相関があることが指摘されており、2歳以下の乳幼児ではアレルギー除去食による補助治療

効果もみられている。

即時型アナフィラキシーの原因となるアレルギーについては、牛乳・乳製品、卵、小麦、ピーナッツ、ソバ、魚介類、フルーツの順に多く、微量のアレルギー混入でも誘発されている。加工食品では省令によりアナフィラキシー誘発主要食品5種類（卵、乳、小麦、ソバ、ピーナッツ）の表示義務化（10ppm以上）、および19食品の通知が施行され、微量アレルギー測定キットが開発されている。

食物アレルギーの診断における検査では、RAST陽性、感作＝誘発ではないため、確実な診断には、アレルギー食品による経口負荷試験が必要であるが、負荷試験でアナフィラキシーが誘発されることも少なくなく、乳幼児では、初回負荷で誘発されたうち11%が重症である。低アレルギー化食品による負荷試験から行う方が安全である。乳幼児アトピー性皮膚炎では多種食物アレルギー陽性を示しやすく、適切な除去栄養指導、解除指導が必要である。

食物アナフィラキシーの薬物療法としての抗アレルギー薬や抗ヒスタミン薬による予防は困難である。ショックおよびショック様症状にはエピネフィリンの筋注をできるだけ早期に行う必要がある。欧米では携帯用エピペンがアナフィラキシー患者に処方されており、食物アナフィラキシーでの致死例と救命できた例の検討から、症状出現からの30分以内のエピペン使用が生死をわけていることが報告されている。本邦では現在、小児用と成人用エピペンの保険適用について申請中であり、家族、園、学校と医療機関の連携が大切である。