

小児気管支喘息に対する吸入抗コリン薬の使用状況 —アレルギー専門小児科医を対象とした質問表による調査—

徳山 研一¹⁾ 梅野 英輔²⁾ 勝沼 俊雄³⁾ 亀田 誠⁴⁾
坂本 龍雄⁵⁾ 濱崎 雄平⁶⁾ 増田 敬⁷⁾ 吉原 重美⁸⁾

(ニューロペプチド研究会)

群馬大学大学院小児生体防御学¹⁾, 梅野小児科内科医院²⁾

東京慈恵会医科大学小児科³⁾, 大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター小児科⁴⁾

名古屋大学大学院小児科学⁵⁾, 佐賀大学医学部小児科⁶⁾, 浅草寺病院小児科⁷⁾, 獨協医科大学小児科⁸⁾

key words : ガイドライン, 副交感神経, 迷走神経, 小児喘息

要 旨

本邦での小児喘息治療における吸入抗コリン薬の位置付けを明らかにする目的で, その使用状況に関する実態調査を行なった. 即ち, 日本アレルギー学会認定医の資格をもつ小児科医に質問表を送付し, 297名から回答を得た. このうち, 抗コリン薬の使用経験のある196名の回答を解析した. 抗コリン薬が有効な症例の頻度は, “しばしばあり” 15%, “ときにあり” 47%, “まれにあり” 29%, “なし” 10%であった. 有効例の年齢は, 小, 中学生との回答が多く, 乳幼児は少なかった. 抗コリン薬が有効な発作の誘因として, 冷氣吸入, 天候の変化, 運動などが多く, 改善した症状としては, 咳嗽, 喘息発作が多かった. コントローラー, あるいはレリーバーとしての必要性は, “必要” が順に25%, 26%, “不必要” が順に20%, 27%, “どちらともいえない” が順に55%, 47%であった. 抗コリン薬液剤については約半数が“使ってみたい”と回答した. 抗コリン薬液剤は本邦では使用できないが, このことが乳幼児喘息に対する抗コリン薬の評価が低い理由の1つになっているのかもしれない.

はじめに

抗コリン薬はアセチルコリンの受容体であるムスカリン受容体に対してアセチルコリンと競合的に結合することによって, 結果的にコリン作動性神経系の活動を抑制する薬物である. 気道において迷走神経遠心枝から放出されるアセチルコリンは気道平滑筋の収縮や粘液分泌細胞からの粘液過分泌を惹き起こす. このため, 抗コリン薬は喘息の治療薬として, 特に吸入製剤が導入されている. 実際, 欧米では, 吸入抗コリン薬, 特にイプラトロピウムは第1選択の気管支拡張薬ではないが, 喘息急性悪化時の救急治療の際に吸入 β 2刺激薬と併用されることも多い^{1, 2)}.

一方, 本邦では吸入抗コリン薬は吸入ステロイドなど他の抗喘息薬と異なり, 発作予防, 対症療法の両面において, 喘息治療における位置付けは確立されていない. 小児では, 日本小児アレルギー学会による小児気管支喘息予防・管理ガイドライン2002³⁾においても,

“GINA⁴⁾では喘息発作時の治療薬として β 2刺激薬吸入との併用を推奨している. 本邦では, 使用経験が少ないためエビデンスがない.”と記されているに過ぎない. その理由として, ¹⁾ 市販されているエアロゾルの, 特に発作予防効果と用法についてのコンセンサスがアレルギーを専門とする小児科医の間でも得られていない, ²⁾ 諸外国で発作時に用いられている液剤がわが国では市販されておらず, 発作時の有用性についてのエビデンスが乏しい, などが考えられる⁵⁾.

今回我々は, 吸入抗コリン薬用法についてのコンセンサス作りの一助とする目的で, 前者の点を明らかにするため, 日本アレルギー学会認定医の資格を有する小児科医を対象に吸入抗コリン薬の位置付けに関するアンケート調査を実施した. あわせて, 吸入抗コリン薬液剤使用希望の有無についても調査した.

方 法

1. 対象 : 日本アレルギー学会認定医の資格を有する

小児科医603名を対象とした。質問表を平成13年7月に返信用封筒を同封して郵送し、回収した。

を求めた。

2. 質問表の内容 (表1)

1) 回答者の職歴の聴取：吸入抗コリン薬（以下、抗コリン薬）の使用状況の解析を詳細に検討するため、回答者の質問表回答時の年齢（才）、診療年数（年）、担当する小児喘息の患者数、勤務形態の別（開業、病院勤務、大学勤務）を検討した。

2) 抗コリン薬の使用経験：現在までの使用経験の有無を確認し、“あり”という回答者に対してのみ以下の質問を行なった。

3) 抗コリン薬の有効性の有無：使用した抗コリン薬の種類、現在までの使用症例の総数を確認し、抗コリン薬の有効性についてしばしばあり（使用例の30%以上）、ときにあり（使用例の10～30%）、まれにあり（使用例の10%以下）、なし、の4段階で回答

4) 有効例の内訳：上記3)で有効性が“しばしばあり”、“ときにあり”、“まれにあり”、との回答者に、有効例の年齢層、有効である喘息発作の誘因、改善した症状の内容、について回答を求めた。

5) 抗コリン薬の小児喘息の治療における位置付け：小児喘息のコントローラー（長期管理薬）としての必要性について回答を求めた。更に、“必要である”との回答者に対して、特に必要な年齢層、コントローラーとして使用を開始する重症度を尋ねた。

同様に、レリーバー（発作治療薬）としての必要性について回答を求めた。更に、“必要である”との回答者に対して、特に必要な年齢層を尋ねた。

6) 抗コリン薬の液剤使用希望の有無：海外で市販されている抗コリン薬の液剤使用希望の有無について回答を求めた。

表1 抗コリン薬の小児喘息に対する使用状況の実態調査

先生の職歴についてお伺いします。

- (1) 現在の年齢（才） 1. ～30, 2. 31～40, 3. 41～50 4. 51～60 5. 61歳以上
 (2) 診療年数（年） 1. ～5, 2. 6～15, 3. 16～25 4. 26～35 5. 36年以上
 (3) 現在の小児喘息受持ち患者数
 1. ～50人, 2. 51～100人, 3. 101～200人 4. 200人以上
 (4) 勤務形態 1. 開業 2. 病院勤務 3. 大学勤務

抗コリン薬の使用経験についてお伺いします。

- (5) 現在までの使用経験 1. あり 2. なし

以下、“あり”と答えられた先生にお尋ねします。

- (6) 抗コリン薬の種類（複数回答可）
 1. アトロベント 2. テルシガン 3. フルブロン
 (7) 現在までの使用症例の総数
 1. ～9人, 2. 10～19人, 3. 20～39人 4. 40人以上
 (8) 抗コリン薬の有効性について
 1. しばしばあり（使用例の30%以上）

2. ときにあり (使用例の10~30%)
3. まれにあり (使用例の10%以下)
4. なし

以下、有効性が“しばしばあり”，“ときにあり”，“まれにあり”，と答えられた先生にお尋ねします。

(9) 有効例の年齢〈複数回答可〉

1. 乳児, 2. 幼児, 3. 小学生 4. 中学生 5. 高校生 6. それ以上

(10) 抗コリン薬が有効な発作の誘因〈複数回答可〉

1. 運動 2. 感染 3. 冷氣吸入 4. アレルゲン曝露
5. 天候の変化 6. 感情の変化(大泣き, 大笑い)
7. 煙や刺激臭 8. 心因性 9. その他 (具体的に)

(11) 改善した症状の内容〈複数回答可〉

1. 呼吸困難 2. 喘鳴 3. 咳嗽 4. 喀痰
5. それ以外 (具体的にお書きください)

抗コリン薬の小児喘息の治療における位置付けについてお尋ねします。

(12) 抗コリン薬は小児喘息のコントローラー (長期管理薬) として,

1. 必要である 2. 必要でない 3. どちらとも言えない

“必要である”，と答えられた先生にお尋ねします。

(13) コントローラーとして特に必要な年齢をお教えてください〈複数回答可〉

1. 乳児, 2. 幼児, 3. 小学生 4. 中学生 5. 高校生 6. それ以上

(14) コントローラーとして使用を開始する重症度は

1. 軽症, 2. 中等症, 3. 重症 4. それ以外 (具体的にお書きください)

(15) 抗コリン薬はレリーバー (発作治療薬) として,

1. 必要である 2. 必要でない 3. どちらとも言えない

“必要である”，と答えられた先生にお尋ねします。

(16) レリーバーとして特に必要な年齢をお教えてください〈複数回答可〉

1. 乳児, 2. 幼児, 3. 小学生 4. 中学生 5. 高校生 6. それ以上

(17) 有効例の年齢〈複数回答可〉

1. 乳児, 2. 幼児, 3. 小学生 4. 中学生 5. 高校生 6. それ以上

海外では抗コリン薬の吸入液が市販されている国もあります。

(18) 乳幼児に使いやすい抗コリン薬の液剤があれば使ってみたいですか？

1. はい, 2. いいえ, 3. どちらともいえない

以上でアンケートは終了です。ご協力ありがとうございました。

結 果

1. 質問表回収状況

対象者 603名に質問表を郵送し、297名より回答を得た（回収率 49.2%）。

2. 質問表回答内容

1) 回答者の職歴：回答者の質問表回答時の年齢は30才以下1名，31～40才54名，41～50才150名，51～60才67名，61歳以上25名であった。

診療年数は，5年未満1名，6～15年68名，16～25年153名，26～35年57名，36年以上17名であった（未記入1名）。

担当する小児喘息の患者数は，50人未満67名，51～100人88名，101～200人63名，200人以上74名であった（未記入5名）。

勤務形態は開業119名，病院勤務136名，大学勤務39名（未記入3名）であった。

2) 抗コリン薬の使用経験：抗コリン薬の現在までの使用経験の有無は，“あり”が196名（66%），“なし”が99名（34%），未記入2名であった。このため，これ以降の検討は抗コリン薬の使用経験のある196名について行なった。

3) 抗コリン薬の有効性の有無：使用した抗コリン薬の種類（複数回答可）は臭化イプラトロピウム（商品名：アトロベント）176名，臭化オキシトロピウム（同：テルシガン）74名，臭化フルトロピウム（同：フルプロン）37名であった。

抗コリン薬の使用症例の総数は9人以下が94名，10～19人が48名，20～39人が22名，40人以上が29名であった（未記入3名，図1）。

抗コリン薬の有効性については，しばしばあり28名（15%），ときにあり89名（47%），

まれにあり54名（29%），なし18名（10%），であった（未記入7名）（図2）。

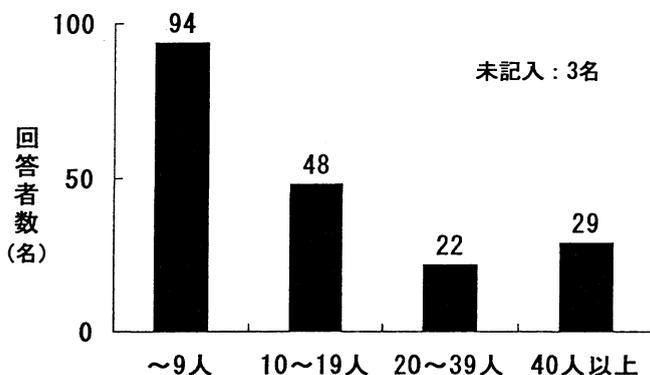


図1 今回調査時までの抗コリン薬の使用症例総数

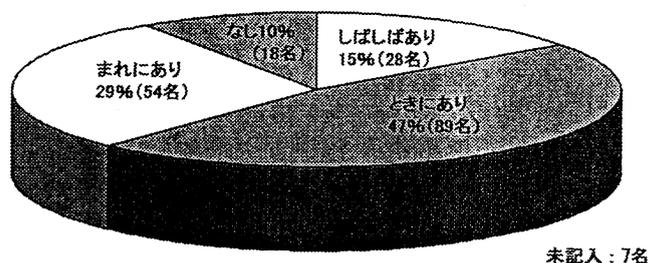


図2 抗コリン薬の有効性評価

4) 有効例の内訳：抗コリン薬が有効な年齢層（複数回答可）は、乳児16名、幼児34名、小学生90名、中学生94名、高校生45名、それ以上39名、であった（図3）。

抗コリン薬が有効である喘息発作の誘因（複数回答可）としては多い順に、冷氣吸入、天候の変化がともに56名で、運動48名、感情の変化43名、心因性41名、感染38名、煙や刺激臭29名、アレルギー曝露22名、でありその他が27名であった（図4）。

改善した症状の内容については多い順に、咳嗽120名、喘息80名、呼吸困難49名、喀痰25名、その他13名であった（図5）。

5) 抗コリン薬の小児喘息の治療における位置付け：小児喘息のコントローラー（長期管理薬）としての必要性については、必要である48名（25%）、必要でない38名（20%）、どちらともいえない105名（55%）、未記入5名であった（図6）。

“必要である”との回答者に対する特に必要な年齢層としては乳児11名、幼児16名、小学生31名、中学生37名、高校生25名、それ以上14名、であった。

コントローラーとして使用を開始する重症度としては、軽症12名、中等症27名、重症7名、それ以外2名、未記入148名であった。

レリーバー（発作治療薬）としての必要性につい

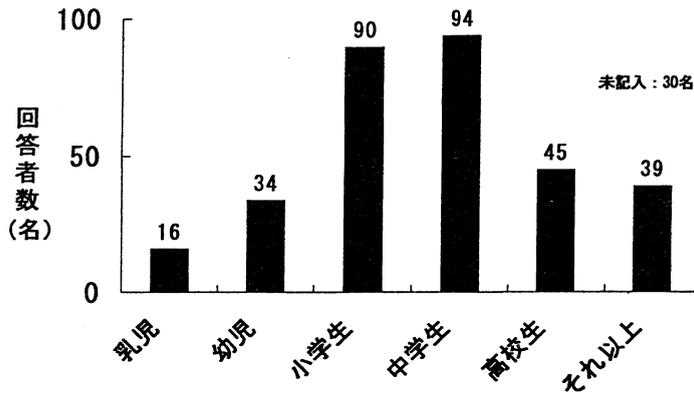


図3 抗コリン薬が有効である年齢層

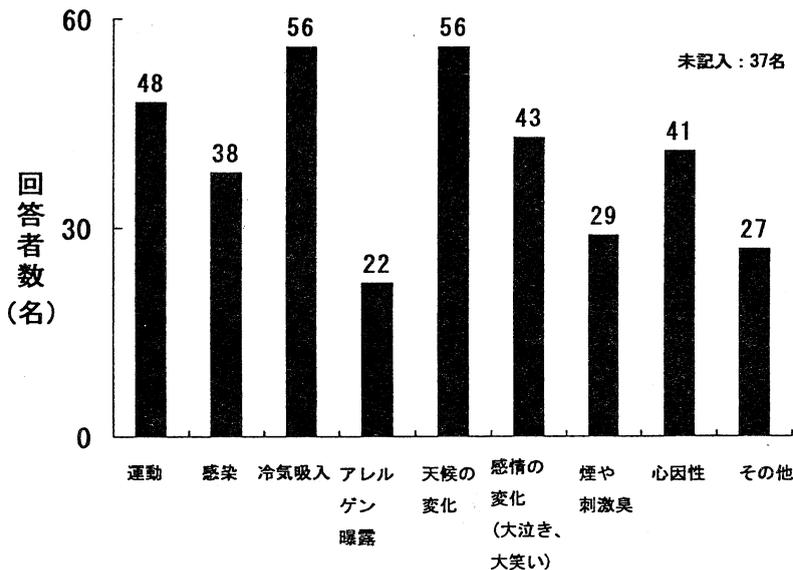


図4 抗コリン薬が有効である喘息発作の誘因

では、必要である25名(26%)、必要でない26名(27%)、どちらともいえない44名(47%)、未記入101名であった(図7)。

“必要である”との回答者に対する特に有効な年齢層としては乳児7名、幼児8名、小学生12名、中学生14名、高校生8名、それ以上8名、であった。

6) 抗コリン薬の液剤使用希望の有無：“抗コリン薬の液剤があれば使ってみたいですか？”という質問に対しては、“はい”93名(52%)、“いいえ”28名(16%)、“どちらともいえない”56名(32%)、未記入19名、であった(図8)。

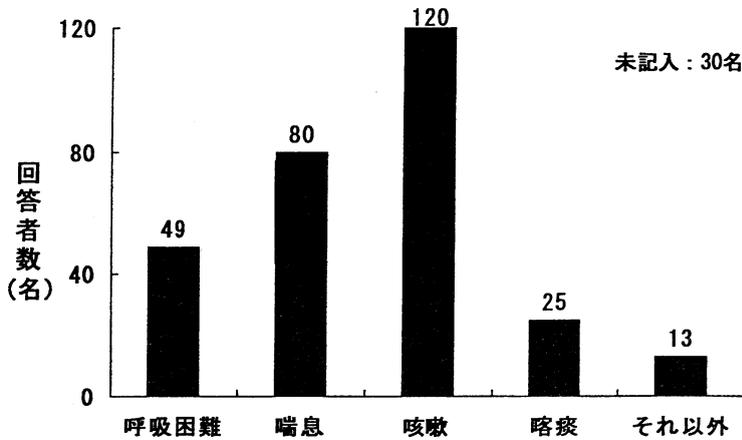


図5 抗コリン薬によって改善する症状の内訳

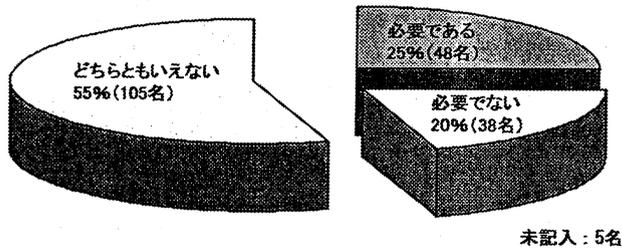


図6 抗コリン薬のコントローラーとしての必要性

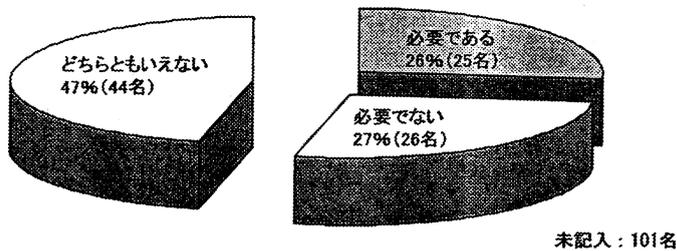


図7 抗コリン薬のレリーバーとしての必要性

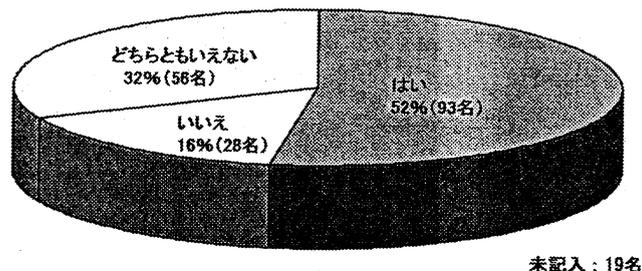


図8 “抗コリン薬の液剤を使ってみたいですか？”

考 察

抗コリン薬の、小児気管支喘息に対する使用状況を明らかにする目的で、日本アレルギー学会認定医の資格を有する小児科医を対象にその位置付けに関する質問表調査を実施した。その結果、各設問に関する回答は一定の傾向を認めず、抗コリン薬の使用に関する現状を反映していると思われた。即ち、有効性のみならず、コントローラーやレリーバーとしての必要性についても賛否あい半ばしている結果であった。また、これらの結果を反映してか、抗コリン薬液剤の使用希望者は回答者の約半数であった。

抗コリン薬の使用経験については、“経験あり”は今回の対象であるアレルギー専門医の回答において66%と決して低値ではなかった。しかしながら、使用経験のある医師のうち、約半数はその使用症例数は9人以下と少なかった。今回の調査からは使用症例数の少ない医師が多かった理由は不明であるが、これらの経験数では抗コリン薬の有効性を評価するのが難しいため、結果として質問内容に対して“どちらともいえない”という回答が多かったのかもしれない。一方、“使用経験なし”の理由についても今回質問していないので不明である。抗コリン薬は他の抗喘息薬と異なり、その適応症例や適応症状などの使用基準が確立されていないためアレルギー専門医にとっても使用しにくいかもしれない。

抗コリン薬の有効性について、使用経験のある196名を対象に解析した。その結果、まず、抗コリン薬の有効性については、しばしばあり15%、ときにあり47%、まれにあり29%、なし10%、であった。この結果は、抗コリン薬は全く効かないわけではないが、逆に誰にでも効くわけでもないということを示唆してい

る。即ち、喘息集団の中には抗コリン薬が有効な例と無効な例という亜型が存在する可能性を示している。抗コリン薬の薬効の評価が分かれる原因として、抗コリン薬の薬理学的特徴が関係していると考えられる。即ち、抗コリン薬は基本的にはコリン作動性神経系による反射性気管支反応のみを抑制する薬物であるため、気道反応の機序にコリン作動性神経系が多く関与する症例ほど有効と思われる。例えば、抗コリン薬はコリン作動性神経系の活性化による反射性気管支収縮が原因である二酸化硫黄などの刺激物質、あるいは冷気や感情因子による急性の気道収縮に対して予防効果が高い。一方、抗原曝露や濃霧などにより惹起される気道収縮に対しての予防効果は低い⁶⁾。それぞれの医師間で抗コリン薬の有用度の印象が異なる一因として抗コリン薬のもつこのような薬理学的特性があると思われる。更に、同一の症例においても、発作の誘因によって抗コリン薬が効く場合とそうでない場合がある。例えば、抗コリン薬が life-threatening asthma に著効を示した難治性喘息の1例⁷⁾ においては、喘息重積状態による呼吸不全のため、気管内挿管し、ステロイド大量投与、イソプロテレンールやテオフィリンを持続静注したにも関わらず気道内圧が低下せず抜管困難であったが、抗コリン薬吸入にて気道内圧が劇的に低下し抜管出来た。ところが本例ではその後の日常の発作管理において抗コリン薬の定期吸入は予防効果が認められていない。このことは、同一人においても発作出現に果すコリン作動性神経系の役割は時々刻々変化している可能性を示唆している。実際、今回の調査でも、抗コリン薬が有効な喘息発作の誘因としては天候の変化、冷気吸入、運動、感情の変化、などが多く、アレルギー曝露などは低かった。また、改善した症状の内容については、咳嗽が最も多く、次いで喘息発作となって

おり、喀痰という回答は少なかった。この結果は、抗コリン薬は咳嗽や喘息発作のコントロールに使われることが多いが、粘液分泌のコントロールを目的に使用されることは比較的少ない可能性を示唆した。

抗コリン薬が有効な年齢層は、比較的年長児が多く、乳児や幼児では低かった。その理由は今回の調査からは不明であるが、本邦では液剤が使用できないため、この年齢層に対して抗コリン薬を使用する機会が少なく、その結果今回の回答結果がもたらされた可能性もある。

小児喘息のコントローラー、あるいはレリーバーとしての必要性については、両者ともに賛否あいなかばしていた。コントローラーとして、“必要である”年齢層は多い順に、中学生、小学生、高校生であり、乳幼児に適応ありとの回答は少なかった。抗コリン薬がコントローラーとして適応となる重症度としては、軽症12名、中等症27名、重症7名、その他2名であった。このことは、重症度の面からも抗コリン薬の適応の位置付けが難しいことを示唆する結果であった。レリーバーとしての必要性についての詳細も、コントローラーとしての抗コリン薬の位置付けと同様の傾向を示した。

“抗コリン薬の液剤を使ってみたいですか？”との質問については“はい”との回答が、“いいえ”“どちらともいえない”を合わせた数とほぼ同数であった。今回の調査では乳幼児喘息に対する抗コリン薬の有効性、コントローラーやレリーバーとしての適応は他の年齢層、特に学童に比べ低い評価であった。その理由の1つとして、本邦では液剤が使用できないために、この年齢層における評価をしにくいことが原因の1つになっているのかもしれない。今後、使用する機会があれば評価は変化する可能性があると思われる。

質問表調査にご協力いただいた諸先生方に深謝いたします。

本論文の要旨の一部は、第10回ニューロペプチド研究会（北九州市，2001年）、第39回日本小児アレルギー学会（盛岡市，2002年）にて発表した。

文 献

- 1) Plotnick LH, Ducharme FM. Combined inhaled anticholinergics and beta2 agonists for initial treatment of acute asthma in children (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 3 2002.
- 2) Everard ML, Bara A, Kurian M et al. Anticholinergic drugs for wheeze in children under the age of two years (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 3 2002.
- 3) 古庄巻史, 西問三馨監修: 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2002. 東京: 協和企画, 2002.
- 4) Global initiative for asthma, Global strategy for asthma management and prevention, NHLBI/WHO workshop report, National Institute of Health, Publication 2002: Number 02-365.
- 5) 徳山研一. 抗コリン薬. (西問三馨, 森川昭廣, 編) 図説. 小児喘息の特徴. メディカルレビュー社: 東京, 2003.
- 6) Barnes PJ, Godfrey S: Asthma therapy, London, Martin Dunitz Publications, 1998: 23-46.
- 7) Arakawa H, Takizawa T, Tokuyama K et al. Efficacy of inhaled anticholinergics and anesthesia in treatment of a patient in status asthmatics J Asthma 2002; 39: 77-80.

A SURVEY ON THE CLINICAL USEFULNESS OF
INHALED ANTICHOLINERGIC DRUGS FOR ASTHMATIC CHILDREN

Tokuyama K¹⁾, Umeno E²⁾, Katsunuma T³⁾, Kameda M⁴⁾

Sakamoto T⁵⁾, Hamasaki Y⁶⁾, Masuda K⁷⁾, Yoshihara S⁸⁾

Department of Pediatrics and Developmental Medicine Gunma University Graduate School¹⁾

Umeno Foundation Clinic²⁾

Department of Pediatrics, The Jikei University School of Medicine³⁾

Department of pediatrics, Osaka Medical Center for Respiratory and Allergic Disease⁴⁾

Department of Pediatrics, Nagoya University Graduate School of Medicine⁵⁾

Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Saga University⁶⁾

Department of Pediatrics, Sensoji Hospital⁷⁾

Department of Pediatrics, Dokkyo University school of Medicine⁸⁾

In Japan, the strategy for the proper use of anticholinergic drugs in the management of childhood asthma is not established. Thus, we wanted to know how anticholinergic agents were used in the clinical practice. For the purpose, we prepared a questionnaire in which clinical effectiveness and the role of anticholinergic agents in the management of asthma were asked, and sent it to pediatricians who specialized allergy and clinical immunology. Among 297 pediatricians who answered the questionnaire, 196 pediatricians (66%) had the experience to prescribe anticholinergic drugs to their patients. Approximately 15 % of them answered that they felt the drugs to be "frequently" effective, 47 % did "sometimes" and 29 % did "rarely", and 10 % did "not effective". The majority of them answered that the agents were more effective for the students of primary and/or junior high school than infants or preschool children. Cold air inhalation, changes in the weather and exercise were found to be major factors of asthmatic attacks which could be prevented by anticholinergic drugs. It was found that these agents were more effective for the control of respiratory symptoms such as cough and asthmatic attacks than phlegm. Among 196 pediatricians, 25% and 26% of them answered that anticholinergic agents might be useful for asthmatic attacks as controller and reliever respectively, whereas 20% and 27% of them denied the usefulness, respectively. The rest of pediatricians answered that they could not determine the effectiveness. In Japan, we cannot use the anticholinergic drug by nebulizer because such product of this agent is not available now. Thus, it is possible that inability to use this drug by nebulizer may influence the answer that anticholinergic drugs are less effective for asthma in infants or younger children.