小児気管支喘息の非発作時における DSCG 液単独吸入 およびDSCG液・ β 刺激剤少量併用吸入の気道閉塞改善効果

渋谷 信治

国立療養所西奈良病院

要旨：非発作時の重症アトピー型喘息児14名(男子9名,女子5名,年齢7～14歳)について,DSCG液単独吸入およびDSCG液・ β 刺激剤少量併用吸入の気道閉塞改善効果を調べるため,ピークフローメーターを用いて検討した結果,以下の結論を得た。1) DSCG液単独吸入の場合,正常群($70\% \leq$ 吸入前%PEFR)では,%PEFRが軽度増加し($p < 0.05$),低下群($40\% \leq$ %PEFR < 70%)では,%PEFRは明らかに増加し($p < 0.01$),その59%が正常域に達した。2) DSCG液・Salbutamol液0.1 ml併用吸入の場合,正常群では,%PEFRは明らかに増加し($p < 0.001$),低下群では,%PEFRは著しく増加し($p < 0.001$),その77%が正常域に達した。3) DSCG液単独もしくはDSCG液・Salbutamol少量併用の定期吸入の適応は,PEFRなどの呼吸機能によって考慮すべきである。

The effects on airway obstruction by inhalation of DSCG solution and DSCG solution + β -stimulant (a little amount) in the non-attack period in asthmatic children

Shinji Shibutani

Department of Pediatrics, Nishinara-Byoin National Sanatorium

Fourteen atopic type severe asthmatic children (9 boys, 5 girls) aged 7 to 14 were studied with a peak flow meter to examine the effects on airway obstruction by inhalation of DSCG solution and DSCG solution + β -stimulant (a little amount) combined. They were inhaled in the non-attack period. The conclusion is as follows. 1) By inhaling DSCG solution the normal group ($70\% \leq$ pre-inhalation %PEFR) slightly increased in %PEFR ($p < 0.05$) and the low group ($40\% \leq$ pre-inhalation %PEFR < 70%) apparently increased in %PEFR ($p < 0.01$). 59% of the low group reached the normal range. 2) By inhaling DSCG solution + Salbutamol (0.1ml) the normal group apparently increased ($p < 0.001$) and the low group remarkably increased in %PEFR ($p < 0.001$). 77% of the low group reached the normal range. 3) It is considered that regular inhalation of DSCG solution or DSCG + Salbutamol (a little amount) will be applicable for those patients who are able to routinely maintain their %PEFRs within the normal range by its regular inhalation. However other treatments should be applied as well in those cases where patients fail to maintain their %PEFRs within the normal range.

Key words : 小児気管支喘息, Disodium cromoglycate, β 刺激剤, 吸入療法, ピークフロー

はじめに

近年, Disodium cromoglycate (DSCG) の液に β 刺激剤を混ぜて定期的に吸入する予防的

治療法が重症喘息の改善に有用であることが臨床的に認められ^{1)~3)}, 普及しつつあるが, その気道閉塞改善効果についてはほとんど検討されていない^{4),5)}。できるだけ副作用を少なくするに

は、 β 刺激剤の吸入量は少量の方が望ましいが、どの程度有効であるかは、呼吸機能を用いて調べる必要がある。また、抗アレルギー剤として開発された DSCG に気管支拡張作用があることが認められつつあるが^{6)~11)}、吸入液を用いて気道閉塞改善効果を検討した報告は少ない。この度、非発作時の喘息児を対象に、ピークフローメーターを用いて、DSCG 液単独吸入および DSCG 液・ β 刺激剤少量併用吸入の気道閉塞改善効果について検討し、それらの適応について考察を加えた。

方 法

対象は、当院に施設入院中のアトピー型の喘息児14名（男9名、女5名、年齢：7～14歳）である。患児の入院前の重症度（小児アレルギー研究会基準による）は、全員、重症であった。なお、感染型喘息および気管支分岐異常、気管支拡張症、急性・慢性呼吸器感染症、過換気症候群などの合併症を呈した者は除外した。

非発作時すなわち原則として喘息の症状がなく、あっても呼吸困難を伴わない軽度の喘鳴を呈している喘息児について、1) 生理食塩水2.0 ml（生食群とする）、2) インタール吸入液2.0 ml（DSCG 20 mg）（DSCG 群とする）、3) インタール吸入液2.0 ml＋ベネトリン吸入液0.1 ml（硫酸 Salbutamol 0.5 mg）（DSCG・Salbutamol 群とする）、4) 生理食塩水2.0 ml＋ベネトリン吸入液0.1ml（生食・Salbutamol 群とする）のそれぞれを上記の対象児に別の時期に吸入させ、①吸入直前と②吸入（10分間）後さらに5分後にピークフロー値（PEFR）を測定した。それらの値を%PEFR で表し（隅田の予測式¹²⁾による）、吸入前値と吸入後値をt検定（有意水準5%）を用いて比較した。

各群間で PEFR の1日における測定時刻の偏りを少なくするために、1日3回（朝6：15、夕17：00、寝る前20：30）連続して測定し、個々の症例について、2)と3)では、2日間に6標本を、1)と4)では1日間に3標本を得るようにした。PEFR の低いデータを得られなかった症例があったので、それらの症例については軽度の喘鳴を認めるなど気道閉塞が疑われた時期に再検し、1日間3標本のデータを追加し

た。対象児に予防的治療として DSCG 吸入や経口抗アレルギー剤、漢方薬などを投与していたものは含まれていたが、DSCG 液・ β 刺激剤併用定期吸入を用いていた者はいなかった。DSCG の定期吸入を行っている者は、一連の検査の8時間以上前に定期の DSCG を中止した。テオフィリンの RTC 療法を行っていた者は1例、 β 刺激剤を連続内服していた者は1例であり、検査前8時間以内に β 刺激剤を投与したデータは除外した。PEFR < 60 l/min では値が0になるので、60 l/min 未満の標本も全て除外した。ネブライザーは、電動式（圧縮空気エアスプレイ式）の Millicon N 型を使用した。PEFR は Wright のミニピークフローメーターを用いて測定し、1回の検査で3回の呼出を行わせ、その最高値を採った。

結 果

検査によって得られたデータを、表1に示すように吸入前の気道閉塞の状態を表す吸入前%PEFR によって2群に分けて検討した。すなわち、吸入前%PEFR が正常（正常域を70% ≤ %PEFR ≤ 130%とした）のものを正常群とし、%PEFR が軽度低下（40% ≤ %PEFR < 70%）したものを低下群とした。低下群の一部に軽度の喘鳴を認めた者が含まれていたが、正常群で喘鳴を呈した者はなかった。

PEFR の正常群については（図1）、生食群、DSCG 群、DSCG・Salbutamol 群、生食・Salbutamol 群の4群のそれぞれの吸入前値の平均は、それらすべての組合せで有意差はなかった。4群それぞれの前値と後値の平均の差をみると、生食群では、後値がやや増加したが有意差なく、DSCG 群では、後値がやや増加し（p<

表1 吸入の種類による群と検査で得られたデータ

吸入の種類による群	吸入前%PEFRによる群	
	正常群 (70% ≤ %PEFR)	低下群 (40% ≤ %PEFR < 70%)
生食群	n = 24 (11)	n = 12 (7)
DSCG群	n = 52 (12)	n = 17 (10)
DSCG・Salbutamol群	n = 41 (9)	n = 13 (6)
生食・Salbutamol群	n = 21 (8)	n = 9 (6)

注：() 内は症例数

図1 生食, DSCG, DSCG・Salbutamol, 生食・Salbutamol の吸入による%PEFR の変化 (mean ± SD)
— 正常群 (70 % ≤ 吸入前%PEFR) の場合 —

0.05), DSCG・Salbutamol 群 ($p < 0.001$) および生食・Salbutamol 群 ($p < 0.01$) では後値が明らかに増加した。後2者はSalbutamolを含んでおり, 正常域上限を越える者が多かった。

次に, PEFR の低下群については(図2), 4群の吸入前値の平均は, それらすべての組合せで有意差はなく, 4群それぞれの前値と後値の平均の差をみると, 生食群ではやや増加したが有意差はなく, DSCG 群では $p < 0.01$ で後値が明らかに増加し, その平均値はPEFRの正常域の下限に達した。DSCG・Salbutamol 群では $p < 0.001$, 生食・Salbutamol 群でも $p < 0.001$ と後値が著しく増加し, その平均値は予測値に達した。

低下群について, DSCG および DSCG・Salbutamol による変化を個別的にみると(図3), DSCG 群では後値の10/17 (59%), DSCG・Salbutamol 群では後値の10/13 (77%) が正常域に達し, いずれの群においても低下したデータは1つもなかった。それらに対し, 生食群では後値の4/12 (33%) が正常域に達したのみであった。

さらに, %PEFR の増加率で比較すると,

図2 生食, DSCG, DSCG・Salbutamol, 生食・Salbutamol 吸入による%PEFR の変化 (mean ± SD)
— 低下群 (40 % ≤ 吸入前%PEFR < 70 %) の場合 —

図3 DSCG 吸入および DSCG・Salbutamol 吸入による%PEFR の変化
— 低下群 (40 % ≤ 吸入前%PEFR < 70 %) の場合 —

DSCG 吸入の効果については, 図4左のDSCG 群は生食群より%PEFRが増加したが有意の差はなく, 図4右のDSCG・Salbutamol 群は生

図4 DSCG 吸入による%PEFR の増加率 (生食との比較)
一低下群 (40 % ≤ 吸入前%PEFR < 70 %) の場合一

食・Salbutamol 群より%PEFR が増加したが、有意の差は認められなかった。また、Salbutamol の効果については (図4), 生食・Salbutamol 群は生食群と比較し $p < 0.05$ で有意に増加し、DSCG・Salbutamol 群は DSCG 群と比較し $p < 0.01$ で有意に増加した。

考 察

DSCG 吸入は、抗アレルギー剤として喘息の予防効果があるだけでなく、即時性の気管支拡張効果のあることが指摘されてきた^{6)~11)}。実際の臨床においても、軽度の喘息症状であれば、DSCG 液吸入のみでそれらの改善に効果のあることをしばしば経験する。Chung ら⁶⁾は、DSCG 溶液の吸入直後から15分の観察で、PEFR の明らかな上昇を認め、篠塚ら¹¹⁾は、DSCG 粉末の吸入後10~120分の観察で、%FEV_{1.0} の有意な上昇を認めた。Salbutamol などの β 刺激剤吸入が喘息の即時型反応のみを抑え、Beclomethasone 吸入が遅発型反応のみ

を抑えるのに対し、DSCG 吸入は、即時型と遅発型のどちらの反応をも抑え、また、遅発型反応を抑えることによって気道過敏性の亢進を抑制するとされる¹³⁾。しかも、DSCG 吸入は、副作用がほとんど認められない。

この度の検査結果についてみると、吸入前 PEFR の正常群 (70 % ≤ %PEFR) で、DSCG 液単独吸入では、軽度の気管支拡張効果を認め、DSCG・Salbutamol の併用吸入では明らかに上昇し、PEFR の平均が正常域上限を越えた。PEFR が日ごろから正常域にあるような喘息児については、喘息の予防的定期投薬として、DSCG 液の単独吸入で十分であろう。PEFR が低下した時に、Salbutamol の併用吸入などを行えばよいと考える。

β 刺激剤 (β_2 刺激剤) の通常量の吸入は、比較的軽度の発作であれば速効的な気管支拡張作用を発揮し、内服薬と比較して使用量が少なく局所のみに作用するので全身性の副作用は少ないが、心理的な依存性や過剰投与を起こしやすく、また、薬剤耐性、パラドキシカル気管支収縮、乱用による突然死などをきたす可能性がある。それらの副作用をできるだけ少なくし、喘息の予防効果を高めるため、DSCG 液に β_2 刺激剤の少量を加えて定期的に吸入する方法が用いられてきた²⁾³⁾。非発作時においても PEFR が低下しているような症例では気道がある程度閉塞していると考えられるので、気道閉塞を改善する意味でも、また、DSCG を末梢気管支まで十分に到達させるという意味でも β_2 刺激剤の併用は合理的であると考えられる。

非発作時に β_2 刺激剤として Salbutamol を用いる場合、発作時の小児の常用量が 0.1~0.3 ml であるのに対し、西川は 0.05~0.1 ml、島野らは 0.05 ml、清水らは 0.1~0.3 ml、加野らは 0.2~0.3 ml の吸入量とした。諸家によって吸入量は、少量から常用量まで様々であるが、少量吸入においても薬剤耐性が問題となろう。Repsher ら¹⁴⁾は、成人喘息について、定量噴霧式エアゾルで Salbutamol 0.085 mg を 1 日 4 回の定期吸入を行ったところ、4 週間の観察で気管支拡張作用の持続時間が短縮するようになり、耐性を認めた。しかし、西川¹⁵⁾は、DSCG+Salbutamol 液 0.5~1 mg (0.1~0.2 ml) を 1 日 2

回ネブライザーで定期吸入を行い、12カ月後に検査したところ、吸入にて FEV_1 はむしろ増加傾向を示し、耐性を認めなかった。DSCG・Salbutamol 少量の長期吸入は、現在のところ臨床的には問題はないようだが、気道閉塞の改善を維持し、しかも、耐性や心理的な依存性を形成しないために、必要最小限にすることが望ましい。そのような意味で、この度は、Salbutamol の量を 0.1 ml (0.5 mg) として検討した。

この度の結果で、吸入前 PEFR の低下群 ($40\% \leq \%PEFR < 70\%$) についてみると、DSCG 液単独吸入の場合、その 59% が正常域に達したが、DSCG・Salbutamol 併用吸入の場合、その 77% が正常域に達した。これらのうち、DSCG 液もしくは DSCG・Salbutamol 少量の定期的吸入によって PEFR の改善が維持できる症例は、それらの治療でよいと考えられる。しかし、それらの定期的吸入によって PEFR の正常域への改善が維持できない症例や PEFR が正常域に達しない症例は、表面上は自覚的および他覚的に無症状に見えても持続的あるいは断続的に気道が閉塞されていると考えられるので、そのほかの治療法をも考慮すべきであろう。これらを適切に評価するには、今後、PEFR その他の呼吸機能検査によって、さらに継続的な追跡が必要である。

なお、1日の検査時刻によって薬物の反応の仕方に違いが生ずることが考えられるので、この度の検討では、各群ともに種々の時間帯で検査をするように工夫した。しかし、実際には除外されたデータもあるため、各群間でデータの偏った可能性も考えられる。偏りがないことを検定して確かめておくか、時刻を統一しておくべきであった。

ま と め

非発作時の重症アトピー型喘息児について、以下の結論を得た。

1) DSCG 液単独吸入は、気管支拡張効果が認められたが、Salbutamol と比較すると軽度であったので、その定期吸入は、主に $\%PEFR$ 正常群に適応があると考えられる。

2) DSCG 液・Salbutamol 液 0.1 ml 併用吸入は、 $\%PEFR$ 低下群の 77% の PEFR を正常

域に改善したので、その定期吸入は、主に低下群に適応があると考えられる。

3) DSCG 液・Salbutamol 少量併用の定期吸入によって PEFR が日ごろから正常域に維持できない症例には、そのほかの治療を考慮すべきである。

本稿の要旨は、第23回小児呼吸器疾患学会において報告した。

文 献

- 1) 清水広子, 勝呂 宏, 山本 淳, 他: 重症喘息児における Disodium cromoglycate (DSCG) + β 交感神経刺激剤の定時吸入の臨床効果. 日本小児アレルギー学会誌 4: 22-28, 1990.
- 2) 島野由美, 安保 亘, 星井桜子, 他: 重症, 難治性気管支喘息患児に対する Disodium cromoglycate + Salbutamol 吸入の regular use の効果について. 小児科臨床 43: 1190-1196, 1990.
- 3) 西川 清: 小児重症難治性気管支喘息に対する DSCG + Salbutamol 定期予防吸入の効果と喘息診療に及ぼす影響について. 医療 44: 668-675, 1990.
- 4) 谷崎勝朗, 周藤真康, 駒越春樹, 他: 気管支喘息に対する Disodium cromoglycate (DSCG) 吸入液の効果——Salbutamol・DSCG 併用吸入療法の換気機能に及ぼす影響——. 臨床と研究 61: 2357-2360, 1984.
- 5) 加野草平, 西間三馨: β_2 刺激薬と disodium cromoglycate の併用効果について—高張食塩水吸入試験による検討—. 日本小児アレルギー学会誌 5: 97-106, 1991.
- 6) Chung, J. T. N. and Jones, R. S.: Bronchodilator effect of sodium cromoglycate and its clinical implications. BMJ 27: 1033-1034, 1979.
- 7) Jones, R. M., Horn, C. R., Lee, D. V. et al.: Bronchodilator effects of disodium cromoglycate in exercise-induced bronchoconstriction. Br. J. Dis. Chest 77: 362-369, 1983.
- 8) Horn, C. R., Jones, R. M., Lee, D. et al.: Bronchodilator effect of disodium cromoglycate administered as a dry powder in exercise induced asthma. Br. J. Clin. Pharmacol. 18: 798-801, 1984.
- 9) 梅野英輔, 西間三馨: Disodium Cromoglycate の Exercise-Induced Bronchospasm 抑制効果における作用機序の検討. アレルギー 34: 320-328, 1985.
- 10) 国分 肇, 田中雅子: 小児の気管支喘息発作に対する DSCG (インターール) 吸入療法およびその気管支拡張効果について. アレルギー

- の臨床 6 : 537-539, 1986.
- 11) 篠塚 徹, 近藤信哉, 雫本忠市, 他 : いわゆる非気管支拡張性抗喘息薬の即時性気管支拡張効果の検討. 小児科臨床 41 : 2493-2496, 1988.
 - 12) 隅田展広 : 学童の肺機能正常値について. 小児科 17 : 431-432, 1976.
 - 13) Cockcroft, D. W. and Murdock, K. Y. : Comparative effects of inhaled salbutamol, sodium cromoglycate, and beclomethasone dipropionate on allergen-induced early asthmatic responses, late asthmatic responses, and increased bronchial responsiveness to histamine. J. Allergy Clin. Immunol. 79 : 734-740, 1987.
 - 14) Repsher, L. H., Anderson, J. A., Bush, R. K. et al. : Assessment of tachyphylaxis following prolonged therapy of asthma with inhaled albuterol aerosol. Chest 85 : 34-38, 1984.
 - 15) 西川 清 : 小児気管支喘息予防薬の最近の問題点, β 刺激剤投与経路の優劣. アレルギーの臨床 9 : 334-339, 1989.