小児気管支喘息におけるステロイド大量吸入療法による 各種パラメーターの変動

国立療養所南福岡病院小児科

東 川 昌 紀 加 野 草 平 小 田 嶋 博 西 間 三 馨

key words : オステオカルシン, 気管支喘息, 吸入ステロイド
Beclomethasone dipropionate, 副腎皮質機能

要 旨

ステロイド薬の大量吸入による影響を調べる目的で, 施設入院中の気管支喘息児10名に, Beclomethasone dipropionate (BDP) $900\mu\text{g}/\text{日}$ の吸入を2週間行ない, 血清オステオカルシン (OC) を含めた各種パラメーターの変動を検討し以下の結果を得た.

1. OC, アルカリフォスファターゼ, コルチゾール日内リズム, 末梢血好酸球, 喀痰・鼻汁好酸球, 血清 IgE に吸入前後で変化はなかった. 局所副作用は, 口腔内カンジダ培養の陽性化を10例中3例に認めた.

2. 短期大量 BDP 療法によりアセチルコリンに対する気道過敏性と MMF, $\dot{V}_{50}$, $\dot{V}_{25}$ の有意な改善を認めた.

以上より気管支喘息児に対する2週間の短期大量 BDP 療法は有効で, 重篤な副作用は認めなかった.

はじめに

気管支喘息の治療として, 発作時, 非発作時ともにステロイド薬の効果が大きいことは周知の事実である. しかし, 経口ステロイド薬を常用すると, 副腎機能低下症, 骨粗鬆症, 成長抑制などの重篤な副作用がでる. 一方, Beclomethasone dipropionate (BDP) の通常使用量 ($200\sim 400\mu\text{g}/\text{日}$) では長期に使用しても副作用は非常に出にくいことが多数報告されている^{1)~3)}. BDP は気道炎症を抑制し, 結果として気道過敏性を低下させ, 臨床的に有用であるか⁴⁾⁵⁾, 標準量で効果のない場合, 治療の見直しや, より大量の投薬が

必要となる. しかし, 大量療法を行った場合の副作用についての意見は一致をみていない^{6~13)}.

そこで, 我々は, 2週間の大量 BDP 吸入療法 ($900\mu\text{g}/\text{日}$) を試み各種パラメーターの変動を調べ, BDP 大量吸入療法の有用性と副作用を検討した.

対象と方法

平成6年2月から3月までの間, 国立療養所南福岡病院小児科に施設入院中の気管支喘息児のうち, 研究の2カ月前よりステロイドの吸入および内服をしていない患児10名 (男子6名, 女子4名) を対象とした. 年齢は9~14歳 (平均 12.4 ± 2.1 歳) で, 日本小児アレルギー学会による重症度分類では, 入院前は全員重症であり, 施設入院中の重症度は全員中等症であった. 試験は, すべて非発作時に行い, 試験期間中は使用薬剤の変更は行わなかった (表1).

方法は, 観察期間が2週間, 続いてBDP $900\mu\text{g}/\text{日}$, 分3で2週間吸入をした. 対象患者の体重当りでは, $14.4\sim 36.0\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ ($22.7\pm 6.2\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$) の吸入量となった. 吸入方法としては, 確実に薬剤を吸入させるために, 全例にインスパイアーイース®を使用し, スペーサー内に2噴霧入れて4呼吸を

Abbreviations : Ach ; acetylcholine, ALP ; alkaline phosphatase, BDP ; beclomethasone dipropionate, FEV_{1.0} ; forced expiratory volume in one second, FVC ; forced vital capacity, MMF ; maximum mid-expiratory flow, PEF ; peak expiratory flow, $\dot{V}_{50}$; maximum flow rate at 50% of vital capacity, $\dot{V}_{25}$; maximum flow rate at 25% of vital capacity, PC₂₀ ; provocation concentration to induce 20% decrease of FEV_{1.0}, OC ; osteocalcin, 11-OHCS ; 11-hydroxycorticosteroids

行わせ3回繰り返した。吸入後のうがいについては、うがいをしていない児の、日常生活を想定した局所副作用を調べるために施行させなかった。検査は、観察期間の前後と治療14日目の同一時刻に実施し、BDP 吸入による影響を検討した。

骨代謝については、血清オステオカルシン (OC)、アルカリフォスファターゼ (ALP) を測定することにより検討した。OC は、日内リズムがあるため¹⁴⁾最も低値となる13時に採血、1時間以内に血清分離して-20℃で凍結保存し、帝人株式会社ラジオイムノアッセイ法で intact OC を測定した。一般的に OC は、破骨細胞による分解物も含めて測定しているので、純粹の骨形成の抑制を知るために intact OC とした。

副腎皮質機能については、7時、13時、18時、23時にコルチゾールを採血し、日内リズムで検討した。気道過敏性は、アセチルコリン (Ach) を用いて標準法¹⁵⁾で行い、FEV_{1.0}のPC₂₀で評価した。

カンジダ培養は、起床直後の舌の後1/2を擦過し採取して行った。

換気機能はミナト医科学製オートスパイロメーター AS500 を用いて朝と夜の2回測定し、1週間の平均で4期間に分けて検討した。なお、全てのデータは平

均値±標準偏差で表した。有意差検定は paired-t test で行った (表2)。

結 果

1. 骨代謝への影響

BDP 療法前後での OC に関しては、観察期間 (前) 36.1±17.6ng/ml、観察期間 (後) 33.7±15.2ng/ml、BDP 後32.4±15.2ng/mlと有意な低下はなかった (図1)。ALP に関しても、観察期間 (前) 614±325 IU/l、観察期間 (後) 605±308IU/l、BDP後591±295IU/lと変動はなかった。

2. 副腎皮質機能への影響

コルチゾール日内リズムの変動は BDP 療法の前後で有意差を認めなかった (図2)。

3. 血清 IgE、末梢血好酸球、喀痰好酸球、鼻汁好酸球

4項目のいずれも有意な変化は認めなかった (表3)。

4. 局所副作用

口腔内カンジダ培養は、BDP 投与前は全員陰性であったが、BDP 投与後14日目に3名が陽性となった。他の局所副作用 (咳嗽、嘔声、咽頭痛等) は、試験期間中には認めなかった。

5. 気道過敏性試験

BDP 吸入前後での吸入閾値 (PC₂₀) の変化では、開始14日前496±431μg/ml、開始直前566±314μg/ml、BDP 吸入後962±609 μg/mlと BDP 吸入後に有意な上昇を認めた (図3)。症例の個別には、2管

表1. 対象

Case No.	年齢	性別	重症度	治療
1	11	M	中等症	D,抗ア
2	14	M	中等症	D,T
3	14	M	中等症	D,T,β,抗ア
4	14	M	中等症	
5	14	F	中等症	D,T
6	14	F	中等症	
7	14	F	中等症	T,抗ア
8	9	M	中等症	D,T
9	9	M	中等症	D,T
10	11	F	中等症	D,T,β,抗ア

D: DSCG, T: テオフィリンRTC, β: 経口β刺激剤

抗ア: 経口抗アレルギー剤

表2. STUDY DESIGN

検査項目	14日前	開始	14日後
観察期間	観察期間	BDP 6p×3	
スプレキシ、ALP	○	○	○
コルチゾール日内リズム	○	○	○
血清 IgE	○	○	○
末梢血好酸球	○	○	○
喀痰、鼻汁好酸球	○	○	○
candida培養	○	○	○
気道過敏性(Ach)	○	○	○
肺機能	←		→

図1. BDP 吸入前後のオステオカルシンの変化

図2. BDP投与前後の cortisol 日内リズムの変化

—○— BDP投与14日前 —■— BDP投与直前
—▲— BDP投与14日後

図2. BDP 投与前後の cortisol 日内リズムの変化

表3. BDP 吸入前後の IgE, 各種血好酸球数の変化

	14日前	BDP開始	14日後
log(IgE) (U/ml)	2.82±0.39	2.79±0.45	2.81±0.43
血中好酸球(μl)	257±124	293±106	228±91
喀痰好酸球※	1.0±0.9	0.9±1.0	0.9±0.9
鼻汁好酸球※	1.2±1.0	1.4±1.0	1.4±1.1

※ -: 0, ±: 1, +: 2, ++: 3として計算した。

図3. BDP 吸入前後の PC₂₀ の変化

以上改善2例, 1管改善2例, 同管6例, 悪化0例であった。

6. 換気機能の変化

換気機能の変化を観察開始1週間, 同2週間, BDP 吸入開始1週間, 同2週間のそれぞれの1週間の平均をみると, forced vital capacity (FVC) のみ観察期間に比して試験期間中2週間目で低下を示した。peak expiratory flow (PEF) と forced expiratory volume in one second (FEV_{1.0}) は朝の値は高くなっていたが有意差はなく, maximum mid-expiratory flow (MMF), maximal flow rate at 50% of vital capacity ($\dot{V}_{50}$), maximal flow rate at 25% of vital capacity ($\dot{V}_{25}$) は朝, 夜ともに観察期間1, 2週に比して試験期間終了時は有意に高値であり, 特に朝の改善が夜に比して高かった(表4)。

図4, 図5に朝と夜の PEF, $\dot{V}_{50}$ 及びその日内変動率を示しているが, PEF の日内変動率は, BDP 投与後はすべて20%以下であった。また, $\dot{V}_{50}$ も BDP 投与後には朝が60%, 夜が70%を越えるようになり, 日内変動率も20%以下で変動幅も少なかった。

なお, 喘息治療点数(日本小児アレルギー学会試案)は, 観察期間の前2週間と観察期間中の2週間は, それぞれ, 5.4±3.5点/日, 5.5±3.5点/日であり, BDP 使用中の試験期間2週間は23.5±3.5点/日となった。

考 察

BDP は, 全身性副作用の少ない局所投与可能な副腎皮質ステロイドホルモンとして1968年に開発された。

表4. 換気機能の推移

		試験開始時	試験終了時	P
FVC	朝	89±10	85±9	***
	夜	92±9	87±8	***
FEV _{1.0}	朝	80±12	86±11	NS
	夜	82±9	84±9	NS
MMF	朝	62±16	69±14	**
	夜	70±12	78±13	***
PEF	朝	89±17	94±13	NS
	夜	101±17	100±13	NS
$\dot{V}_{50}$	朝	56±14	64±11	**
	夜	63±13	68±13	***
$\dot{V}_{25}$	朝	54±15	66±13	***
	夜	60±12	68±14	***

NS: not significance, *: P<0.05, **: P<0.02, ***: P<0.01

図4. PEFの試験前1週間とBDP投与開始2週間の推移

図5. $\dot{V}_{50}$ の試験前1週間とBDP投与開始2週間の推移

1972年, Brawn¹⁶⁾により喘息に有効であるという報告が英国で発表されて以来, 喘息治療に広く使われるようになった。我が国でも, 1978年より喘息の治療薬として市販されているが, 欧米のように汎用はされていない。1992年に, 気管支喘息の診断と管理に対する国際コンセンサス・リポートが発表された⁴⁾。気管支喘息の本体は, 慢性の気道の炎症であり, 治療の基本は吸入ステロイドであり, 標準量で効果のない症例は, 大量の吸入ステロイドで治療すると明記され, 我が国でも改めて注目されるようになった。BDPの標準量では長期に使用しても副作用は非常ににくいことが, 多数報告されているが, BDPの大量療法を行った場合の, 小児における副作用についての意見は一致していない。

当科では, BDPの使用方法を以下のように統一している。1. 使用は中等症以上が望ましい。2. 気管支拡張薬, DSCGにより十分のコントロールのできない症例には使用する価値がある。3. ステロイド薬

の経口投与を考える前に一度使用すべき薬剤である。

4. ステロイド薬離脱の際に併用して漸減してみる価値がある。5. ステロイド薬離脱のできた症例は血漿11-hydroxycorticosteroids(11-OHCS)の回復を注意深く見守る必要がある。6. 効果がないか薄いときは, 吸入手技を再指導し, 増量してみる。7. 大量使用の場合は副腎皮質機能予備能のチェックと, 吸入後のうがいを行わせる。8. 物理的環境調整, 運動療法などは併行して行なうようにすべきである。

今回, BDPの大量療法の骨代謝への影響に関してはOCを用いて検討した。OCは, 骨基質の蛋白質の1~2%を占める非コラーゲン性蛋白質である。骨基質に存在するとともに血中にも分泌される¹⁷⁾。1980年, Price¹⁷⁾によってラジオイムノアッセイ法による測定系が開発されて以来, 血清OCは, 代謝性骨疾患の骨代謝回転または骨形成の有用な生化学的指標として注目されている。血清OCの特徴として経年変化があり, 10歳前半に一過性の急激な増加を示しピークに達した後, 20歳くらいまで漸減し, 以後は比較的一定となる¹⁸⁾。また, OCには, 日内リズムが存在し, 朝から昼にかけて減少して, 昼から夕方にかけて増加, 深夜にピークとなる傾向がある¹⁴⁾。

BDP大量療法でのOCの変化について Pouw¹⁹⁾は, 健康成人8人にBDP2000 μ g/日2週間の検討でOCは, 経ロステロイド剤投与時と同様に低下したと報告した。また, Teelucksingh²⁰⁾は健康成人16人にBDP400~2000 μ g/日を10日間投与し, 400 μ g/日投与後5日目よりOCの低下を認め, 1400 μ g/日まで用量依存性に低下したことより, 小児の標準量は, 400 μ g/日と考えると報告している。

小児の喘息では Wolthers²¹⁾によると, 経ロステロイド2.5mgと5mg投与の各2週間後ではALPは低下しなかったがOCは低下し, プデソナイド800 μ g/日ではOCは低下しなかった。

これらの報告例が示すようにOCの場合は, かなり短期間で反応が認められるため, 吸入ステロイドの副作用の早期診断の有用な指標になると考えられる。

今回, 我々の検討では, BDPを900 μ g/日で2週間投与し, 前後でOC, ALPの変動をみた。ALPは全く変動せず, OCは変動はあったが群間の有意差を認めなかった。測定した観察期間のOC値は最低9.9ng/ml, 最高64.0ng/mlと大きな個人差を認めた。また, 日内リズムの影響を避けるため同一時刻に採血したにもかかわらず, 観察期間中にも変動幅が64→48

ng/mlと大きい症例があり、変動率は平均 $13.6 \pm 10.9\%$ であった。今後、症例数を増やして初期値の個人幅の少ないグループ設定等を考慮してさらに詳細に検討する必要があると考えた。

個々の症例を検討した場合、観察期間の前後で変化なくBDP後に低下を認めた症例が、3例認められた。体重当りのBDP投与量は、今回の全対象の平均 $22.7 \mu\text{g/kg/日}$ であったが、それぞれ 19.9 、 29.0 、 $36.0 \mu\text{g/kg/日}$ と2例で平均量より多かったため骨代謝の低下の可能性を考え、3例に限ってBDP投与後7日目のOC値を測定した。しかし、 25.2 、 50.9 、 43.4 ng/ml と骨代謝低下を示唆する値ではなかった。

以上より、今回の検討ではBDP $900 \mu\text{g/日}$ 、2週間の投与の骨代謝に与える影響はないと判断した。

BDPの大量療法の副腎皮質機能への影響に関しては、成人では1日 $1000 \mu\text{g}$ 以下で基礎副腎機能に影響がみられたとする報告は極めて少なく、Messeri¹⁰⁾が8例の喘息患者に $400 \mu\text{g/日}$ を3週間、Molema¹¹⁾が16例に $500 \mu\text{g/日}$ を4週間で血中コルチゾールの有意な低下を認めたが正常範囲内の変動であったとしている。1日量が $1000 \mu\text{g}$ より増加するにしたがい副作用の報告例も増加し、1日 $2000 \mu\text{g}$ 以上になると低吸入量群と比較して有意な低下が認められたとする報告が多い⁷⁾¹²⁾²²⁾²³⁾。Smith⁷⁾は $2000 \mu\text{g/日}$ を6～60か月使用した比較で、Teelucksingh¹²⁾は、 $2000 \mu\text{g/日}$ と低吸入量($400 \mu\text{g/日}$)との10日の比較で、血中、尿中コルチゾールの低下、負荷テストの低下を認めた報告をしている。

小児の場合は1日 $400 \mu\text{g}$ 未満では多くの研究^{6)24)～26)}では副腎皮質機能に有意な変化は認められなかったとしている。たとえば、Godfrey⁶⁾が $300 \mu\text{g}$ を3か月、Freigang²⁴⁾は1～2歳の喘息児10例に $400 \mu\text{g}$ を1年間使用し有意な低下はないと報告している。 $400 \sim 1000 \mu\text{g}$ の間の報告ではLaw¹³⁾が $300 \sim 1000 \mu\text{g}$ (平均 $530 \mu\text{g}$)を1年間続けると夜間のコルチゾールが低値となること、早朝の上昇が遅れることを報告した。また、Tabachnik²⁷⁾は10例に $400 \mu\text{g}$ を3か月使用し血中、尿中コルチゾールの低下を報告した。

一方、1日 $2000 \mu\text{g}$ でも影響がないという報告例もある。Prah¹⁹⁾は喘息児18例に $800 \sim 2000 \mu\text{g/日}$ を4～24か月投与し、 $2000 \mu\text{g/1.73m}^2\text{/日}$ 以下では副腎抑制の危険性はないとしている。林田²⁸⁾は喘息児13例に $800 \sim 1200 \mu\text{g/日}$ を3～10か月投与しRapid ACTH、早朝コルチゾールには影響がなかったと報告している。

今回の我々の投薬量は、 $2521 \pm 433 \mu\text{g/1.73m}^2\text{/日}$ と従来の報告からみると副作用を生じる量であったが、副腎皮質機能への影響は認めなかった。これは、投薬期間が2週間と短期間であったためとも考えられた。

末梢血好酸球数については、今回の検討で変化はなかったが、Adelroth²⁹⁾は、 $400 \mu\text{g/日}$ 4週間の治療の前後で気管支肺胞洗浄液中の好酸球の低下を、Djkanovic³⁰⁾は、 $2000 \mu\text{g/日}$ を2週間、続いて $1000 \mu\text{g/日}$ を4週間投与して気管支鏡下の生検で組織の好酸球の低下を認めたと報告している。

BDP療法の局所の副作用として口腔内カンジダ培養成績を検討したが、7日目で1例、14日目で3例、陽性を認めた。1991年の当科のデータでは、BDP吸入後にうがいをしない者の陽性率は、 51.2% ($n=43$)、吸入補助器の使用による陽性率は、 38.2% ($n=37$)であった³¹⁾。今回、吸入補助器の使用により、BDPの口腔内沈着率は低くなっていたと考えられるが、うがいの併用は必要不可欠であると考えられた。

今回、BDP吸入により気道過敏性は有意な改善を認めた。気道の炎症は、気道過敏性を増加させる重要な決定因子と考えられるが吸入ステロイドは気道過敏性を減少させると報告されている³²⁾。Kerrebijn³³⁾は小児に $600 \mu\text{g/日}$ 6か月投与して1か月目より気道過敏性の改善が持続するが、 β 刺激剤吸入では、過敏性は悪化した。FEV_{1.0}も吸入ステロイドでは、改善するが、 β 刺激剤吸入では改善なかったと報告している。Kraan³³⁾は $400 \mu\text{g/日}$ の使用で2週間目より肺機能、気道過敏性を改善させると報告している。肺機能と副腎機能抑制の関係についてGaddie³⁴⁾は、 $400 \mu\text{g/日}$ 以上で肺機能が改善し、 $1600 \mu\text{g/日}$ 以上で副腎皮質機能が抑制されると報告している。

肺機能は、PEFは変化なく、FVCでは平均4～5%の低下を示したが、MMF、 $\dot{V}_{50}$ 、 $\dot{V}_{25}$ は有意に改善し、とくに朝の肺機能値の上昇が夜のそれに比して大であり、したがって日内変動率も低下した。このことは、気道過敏性試験の改善結果とも合わせ考えると比較的症狀が他の薬剤投与で安定している重症患者においても、BDP投与により末梢気道の炎症性変化が軽快して来ていることを推察させるものである。今後、小児の中～重症患者においても、BDPの長期投与が必要であると考えられるようになるかもしれない。

喘息治療点数については、観察期間の前後、それぞれ 5.4 ± 3.5 点/日、 5.5 ± 3.5 点/日に比べBDP吸入中は 23.5 ± 3.5 点/日となることより、臨床症状の改

善、検査所見の改善だけをみるのではなく治療点数にも注意を払い、長期に経過をみていくべきと考えられた。このことは喘息重症度の判定に治療点数を加味しなければならないことも示している。

今回の検討では、2週間の大量吸入療法により、全身性の副作用はなく、肺機能の改善を認めたことより、本療法は有用な治療法になりうると考えられた。しかし、大量長期BDP療法を行った際の副作用についてこの結果をそのまま当てはめるには不十分であり、今後さらに検討する必要がある。

結 語

1. 気管支喘息10名に、短期大量BDP療法(900 μ g/日、2週間)をおこなった。OC、ALP、コルチゾール、末梢血、鼻汁および喀痰好酸球、血清IgE値は変化がなかった。局所副作用は、口腔内カンジダ培養陽性化を3名に認めた。
2. MMF、 $\dot{V}_{50}$ 、 $\dot{V}_{25}$ の改善、とくに朝の値の上昇を認めた。
3. Achによる気道過敏性の改善を認めた。

本論文の要旨は第31回日本小児アレルギー学会(平成6年9月24日)に於て発表した。

文 献

- 1) Graff-Lonnving, V. and Kranepelien, S. : Longterm treatment with beclomethasone dipropionate aerosol in asthmatic children, with special reference to growth. *Allergy* 34, 57-61, 1979.
- 2) Francis, R. S. : Long-term beclomethasone dipropionate aerosol therapy in juvenile asthma. *Thorax* 31, 309-314, 1976.
- 3) 林田道昭, 土居 悟, 井上寿茂, 高松 勇, 豊島 協一郎: 喘息児に対する長期ベクロメサゾン吸入療法の有効性と身長及び副腎機能への影響. *アレルギー* 42, 1-8, 1993.
- 4) International Asthma Management Project(NHLBI, NIH) : International consensus report on diagnosis and treatment of asthma. *Clin Exp Allergy* 22 : S 1-72, 1992
- 5) 瀧島 任監修, 井上洋西訳: 喘息の診断と管理のための国際委員会報告, 東京, ライフ・サイエンス, 1992.
- 6) Godfrey, S, and König, P. : Beclomethasone aerosol in childhood asthma. *Arch. Dis. Child.* 48, 655-670, 1973.
- 7) Smith, M. J. and Hodson, M. E. : Effects of long term inhaled high dose beclomethasone dipropionate on adrenal function. *Thorax* 38, 676-681, 1983.
- 8) Francis, R. S. : Adrenocortical function during high-dose beclomethasone aerosol therapy. *Clin. Allergy* 14, 49-53, 1984.
- 9) Prahl, P. , Jensen, T. and Bjerregaard-Ander sen, H. : Adrenocortical function in children on high-dose steroid aerosol therapy. *Allergy* 42, 541-544, 1987.
- 10) Messerli, C. H., Studer, H. and Scherrer, M. : Systemic side effects of beclomethasone dipropionate aerosols(becotido, aldecine, sanasthmyl) in otherwise non steroid treated asthmatic patients. *Pneumology* 153, 29-42, 1975.
- 11) Molema, J., Lammers, J. W., Van Herwaarden, C. L. A. and Folgering, H. T. : Effect of inhaled beclomethasone dipropionate on β_2 -receptor function in the airways and adrenal responsiveness in bronchial asthma. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 34, 577-583, 1988.
- 12) Teelucksingh, S., Padfield, P. L., Dicker, I. and Holt, P. R. : A double-blind placebo controlled crossover study of effects upon the hypothalamic-pituitary-adrenal axis of beclomethasone dipropionate metered dose inhaler at 100, 200, 350 and 500 μ g four times daily in healthy adults. *Am. Rev. Respir. Dis.* 143, A626, 1991.
- 13) Law, C. M., Marchent, J. L., Honour, J. W., Preece, M. A. and Warner, J. O. : Nocturnal adrenal suppression in asthmatic children taking inhaled beclomethasone dipropionate. *Lancet* 1, 942-944, 1986.
- 14) Gundberg, C. M., Markowitz, M. E., Mizruchi, M. and Rosen, J. F. : Osteocalcin in human serum : a circadian rhythm. *J. Clin. En-*

- do. *Metab.* 60, 736-739, 1985.
- 15) 牧野莊平, 池森亨介, 福田 健, 本島新司, 生井聖一郎, 戸田正夫, 山井孝夫, 山田吾朗, 湯川竜雄: 気管支喘息のこけるアセチルコリン吸入試験の標準法の臨床的検討. *アレルギー* 33, 167-175, 1984.
 - 16) Brown, H. M., Storey, G. and George, W. H. S.: Beclomethasone dipropionate: A new steroid aerosol for the treatment of allergic asthma. *Br. Med. J.* 4, 585-590, 1972.
 - 17) Poster, J. W., Esch, F. S., Ling, N. C. and Price, P. A.: Isolation and sequence of the vitamin K-dependent protein from human bone. Undercarboxylation of the first galutamic acid residue. *J Biol Chem.* 255, 8685-8691, 1980.
 - 18) Hauschka, P. V. et al: Osteocalcin and matrix Glaprotein: Vitamin K-depent proteins in bone. *Physiol Rev.* 69, 990-1047, 1989.
 - 19) Pouw, E. M., Prummel, M. F., Oosting, H., Roos, C. M. and Endert, E.: Beclomethasone inhalation decreases serum osteocalcin concentration. *Br. Med. J.* 302, 627-628, 1991.
 - 20) Teelucksingh, S., Pedfield, P. L., Tibi, L., Gough, K. J. and Holt, P. R.: Inhaled corticosteroids, bone formation, and osteocalcin. *Lancet* 338, 60-61, 1991.
 - 21) Wolthers, O. D., Riis, B. J. and Pedersen, S.: Bone turnover in asthmatic children treated with oral prednisolone or inhaled budesonide. *P. Pulmo.* 16, 341-346, 1993.
 - 22) Brown, P. H., Greening, A. P. and Crompton, G. K.: Large volume spacer devices and the influence of high dose beclomethasone dipropionate on hypothalamic-pituitary-adrenal axis function. *Thorax* 48, 233-238, 1993.
 - 23) Choo-kang, Y. F. J., Cooper, E. J., Tribe, A. E. and Grant I. W. B.: Beclomethasone dipropionate by inhalation in the treatment of airways obstruction. *Br. J. Dis. Chest* 66, 101-106, 1972.
 - 24) Freigang, B. and Ashford, D. R.: Adrenal cortical function after long-term beclomethasone aerosol therapy in early childhood. *Ann Allergy.* 64, 342-344, 1990.
 - 25) Goldstein, D. E. and Konig, P.: Effect of inhaled beclomethasone dipropionate on hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in children with asthma. *Pediatrics* 72, 60-64, 1983.
 - 26) Dicson, W., Hall, C. A., Ellis, M. and Horrocks, R. H.: Beclomethasone dipropionate aerosol in childhood asthma. *Arch. Dis. Child.* 48, 671-675, 1973.
 - 27) Tabachnic E. and Zadick, Z.: Clinical and laboratory observation. *J. Pediatr.* 118, 294-297, 1991.
 - 28) 林田道昭, 安浪 純, 土居 悟, 井上寿茂, 高松勇, 豊島協一郎: 重症気管支喘息児に対する大量ベクロメサゾン吸入療法の有効性と副腎機能への影響. *日小アレルギー* 4, 57-62, 1990.
 - 29) Adelroth, E., Rosenhall, Johansson, S., Linden, M. and Venge, P.: Inflammatory cells and eosinophilic activity in asthmatics investigated by bronchialveolar lavage. *Am. Rev. Respir. Dis.* 142, 91-99, 1991.
 - 30) Djukanovic, R. O., Wilson, J. W., Britten, K. M., Wilson, S. J., Walls, A. F., Roche, W. R., Howarth P. H. and Holgate, S. T.: Effect of an inhaled corticosteroid on airway inflammation and symptoms in asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 145, 669-674, 1992.
 - 31) 高武佳代, 上野正子, 佐伯輝子, 小田嶋博: ベクロメサゾン吸入と口腔内カンジタ発生についての検討. *小児看護* 16, 1773-1777, 1993.
 - 32) Kerrebijn, K. F., Van Essen-Zandvliet, E. M. and Neijens, H. J.: Effect of long-treatment with inhaled corticosteroids and beta-agonists on the bronchial responsiveness in children with asthma. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 79, 653-659, 1987.
 - 33) Kraan, J., Koeter, G. H., Mark, T. W., Sluiter, H. J. and Vries, K.: Changes in bronchial hyperreactivity induced by 4 weeks of treatment with antiasthmatic drugs in patients with allergic asthma: a comparison between budesonide. *J. Allergy Clin. Immunol.* 76, 628-636, 1985.
 - 34) Gaddie, J., Petrie, G. R., Reid, I. W., Sinclair, D. J. M., Skinner, C. and Palmer, K.

N. V.: Aerosol beclomethasone dipropionate: a dose-response study in chronic bronchial asthma. Lancet 11, 280-281, 1973.

CHANGES IN VARIOUS PARAMETERS DURING HIGH-DOSE INHALED STEROID THERAPY IN ASTHMATIC CHILDREN

Masaki Higashikawa, Sohei Kano, Hiroshi Odajima, Sankei Nishima
Department of Pediatrics, National Minami-Fukuoka Chest Hospital

To investigate the influence of high-dose inhaled steroid in children with asthma therapy for 2 weeks using high-dose ($900\mu\text{g/day}$) inhaled beclomethasone dipropionate (BDP) was carried out in ten institutionally hospitalized asthmatic children. The change in various parameters including serum osteocalcin (OC) during therapy was evaluated, and results obtained were as follows;

1) There were no significant differences in serum osteocalcin, alkaline phosphatase, circadian rhythm of serum cortisol level, peripheral eosinophil counts, eosinophils in nasal and sputum smear, and serum IgE between before and after BDP therapy. Regarding local side effect, positive oropharyngeal *Candidia* colony was found in three of ten patients after therapy.

2) Short-term, high-dose inhaled BDP therapy significantly attenuated bronchial hyperresponsiveness to acetylcholine. Furthermore maximum mid-expiratory flow rate (MMF), maximal flow rate at 50% of vital capacity ($\dot{V}_{50}$) and maximal flow rate at 25% of vital capacity ($\dot{V}_{25}$) were improved significantly during therapy period.

We concluded that short-term, high-dose BDP therapy ($900\mu\text{g/day}$ for 2 weeks) may be useful without severe side-effects in the treatment of asthmatic children.

(Accepted : February 23, 1996)