

16年間の気管支喘息入院治療の変遷とアミノフィリン 持続点滴中止による影響

大竹正俊, 高柳 勝, 阿部 裕
森谷邦彦, 木村武司, 佐藤美佳
鈴木力生, 圓谷理恵, 中野恭子
近岡秀二, 熊谷直憲, 山本克哉
村田 祐二*

はじめに

小児気管支喘息治療・管理ガイドラインは1993年に日本アレルギー学会によって作成された「アレルギー疾患ガイドライン」の一部として発表されたのが最初である¹⁾。その後2000年に小児科独自のガイドラインとして「小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2000」²⁾が作成され、2002年の改訂版³⁾、2004年の改訂版⁴⁾、さらに2005年の改訂版⁵⁾の発刊に至っている。「小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2005」⁵⁾においては、これまでの同ガイドラインとは異なり、テオフィリン関連けいれんなどの重大な副作用を考慮した結果、テオフィリン薬の使用が明確に制限されている。

著者らは仙台市立病院小児科における気管支喘息治療に関して1995年および1999年に報告してきた^{6,7)}。最終報告より8年間経過し、この間テオフィリン薬の適応、ロイコトリエン受容体拮抗薬(leukotriene receptor antagonist, LTRA)の出現、吸入ステロイド薬(inhaled corticosteroid, ICS)の位置付けなど大きな変化がみられた。

当科では「小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2005」⁵⁾の発刊を受けて、2006年1月より気管支喘息発作の入院治療に際し、原則としてアミノフィリン持続点滴を併用しない方針に変更した。今回、過去16年間の当科における気管支喘息入院治療の変遷を報告するとともに、アミノフィ

リン持続点滴中止による影響を前年度の結果と比較検討したので報告する。

対象および方法

1991年1月1日より2006年12月31日の16年間に当科において気管支喘息発作として入院治療を行った5,875例を対象とし、治療内容の変遷を検討した。2005年12月31日までは小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2002(2004年改訂版)⁴⁾と同等の治療により、また2006年1月以降は小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2005⁵⁾に則って気管支喘息急性発作治療を行った。2006年1月からの治療方針としては、 β_2 刺激薬吸入単独ないしステロイド薬(プレドニゾロン, PSL)静注の併用で外来治療を行い、改善の得られない場合は入院治療とした。入院後はPSL(2mg/kg/日)静注、 β_2 刺激薬吸入およびSpO₂値を指標として酸素投与を行った。入院時に重篤な症例や入院治療に反応不良の場合はイソプロテノール持続吸入を開始した。さらに退院後の再燃予防を考慮し、入院時よりLTRAの投与を併用し、PSLは退院前日で中止とした。

2006年1月以降の症例に関してはその治療結果を2005年の症例と比較検討し、また当科入院前の治療内容および退院後の治療内容についても検討を行った。尚、有意差検定はt検定により行った。

仙台市立病院小児科

*同 救命救急センター

結 果

当科における1991年以降の年間総入院患者数は1,300~1,400名より漸増し、最近では1,700~1,800名となっている。一方、気管支喘息総入院患者数は326~418名を動揺し大きな変動はみられなかった。発熱合併例は40~50%とほぼ一定しており、紹介患者比率は約50%まで、また救命救

急センター経由の入院例は約80%にまで漸増した(表1)。全症例5,875例の入院時の年齢分布では1歳児が最多で、2歳未満が29.4%、6歳未満が74.0%を占めた。男女比は全体で1.8であった(図1)。月別分布では9月が最多で、10月がそれに次いだ。他の月はほぼ同様の入院数であったが1~3月および8月は少ない傾向がみられた(図2)。1991年以降の気管支喘息年間総入院患者数に減

表1. 年度別気管支喘息入院患者の内訳

	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年間総入院患者数(人)	1,293	1,465	1,339	1,220	1,397	1,422	1,320	1,465	1,614	1,648	1,780	1,524	1,709	1,691	1,702	1,810
気管支喘息総入院患者数(人)	335	383	360	331	369	344	383	418	401	409	414	326	369	349	355	329
気管支喘息入院比率(%)	25.9	26.1	26.9	27.1	26.4	24.2	29.0	28.5	24.8	24.8	23.3	21.4	21.6	20.6	20.9	18.2
2歳未満患者比率(%)	26.8	29.3	25.8	43.2	26.8	29.6	28.2	24.4	27.2	34.0	35.0	26.2	28.7	26.5	33.0	29.5
男女比	1.9	2.0	2.0	1.5	1.8	1.5	1.5	1.6	1.6	1.6	2.1	1.8	1.7	1.8	1.7	2.1
発熱合併比率(%)	NT*	NT*	NT*	56.5	50.7	41.9	41.8	40.0	44.1	45.5	49.8	53.5	46.9	45.6	46.8	48.6
紹介患者比率(%)	19.7	18.3	17.8	27.5	23.3	20.1	14.9	26.1	22.7	28.1	35.5	35.3	43.1	41.3	46.2	48.6
救命救急センター受診患者比率(%)	33.4	40.2	49.2	58.0	66.1	57.3	59.3	66.7	71.8	68.2	70.8	61.8	72.6	75.6	83.7	78.7

NT*: not tested

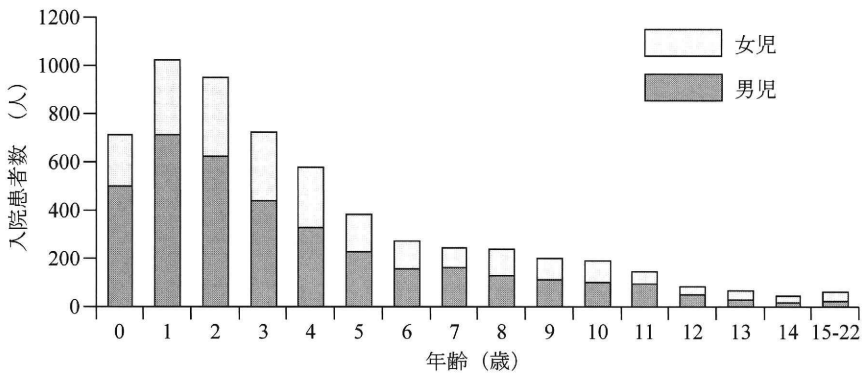


図1. 年齢別・性別気管支喘息入院患者数(1991-2006)

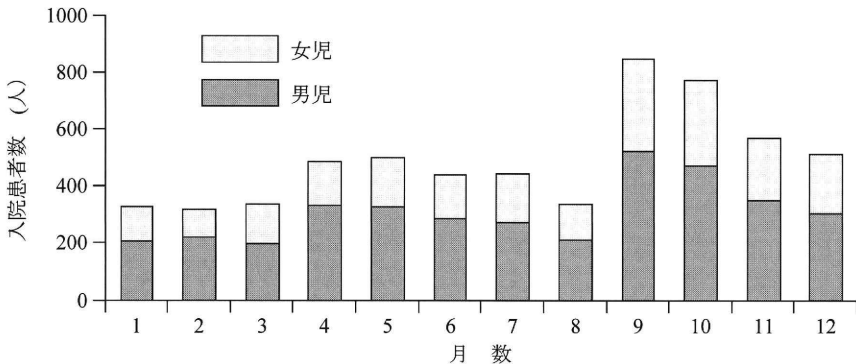


図2. 月別・性別気管支喘息入院患者数(1991-2006)

少傾向はみられず、年齢層の比率にも変動はみられなかった。しかし総入院患者数が漸増した結果、総入院患者数に対する気管支喘息入院患者数の比率は1997年の29%をピークに漸減し2006年には18%まで減少した(表1, 図3)。図4に1991年から2006年の16年間における当科での気管支喘息急性発作治療の変遷を示した。2001年までは全例アミノフィリン持続点滴が施行されていたが、アミノフィリン持続点滴単独療法は漸次減少し、一方、アミノフィリン持続点滴とステロイド薬および酸素吸入の併用比率が増加した。2002年以降

はけいれん性疾患合併例にアミノフィリン持続点滴を併用しない症例が漸増し、2005年にはアミノフィリン持続点滴施行例は86%に減少した。2006年1月からは原則としてアミノフィリン持続点滴は使用せず、アミノフィリン持続点滴施行比率は10%に低下した。

2005年および2006年の症例数はそれぞれ355例および329例であり、2歳未満患者比率、男女比、発熱合併比率、紹介患者比率および救命救急センター受診患者比率はそれぞれ同等であった。ステロイド薬使用比率は2005年では95%、2006

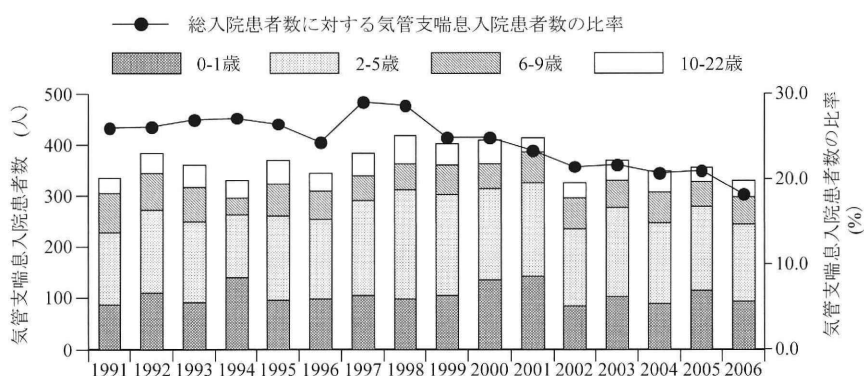


図3. 気管支喘息入院患者数の年次推移と総入院患者数に対する比率の変遷

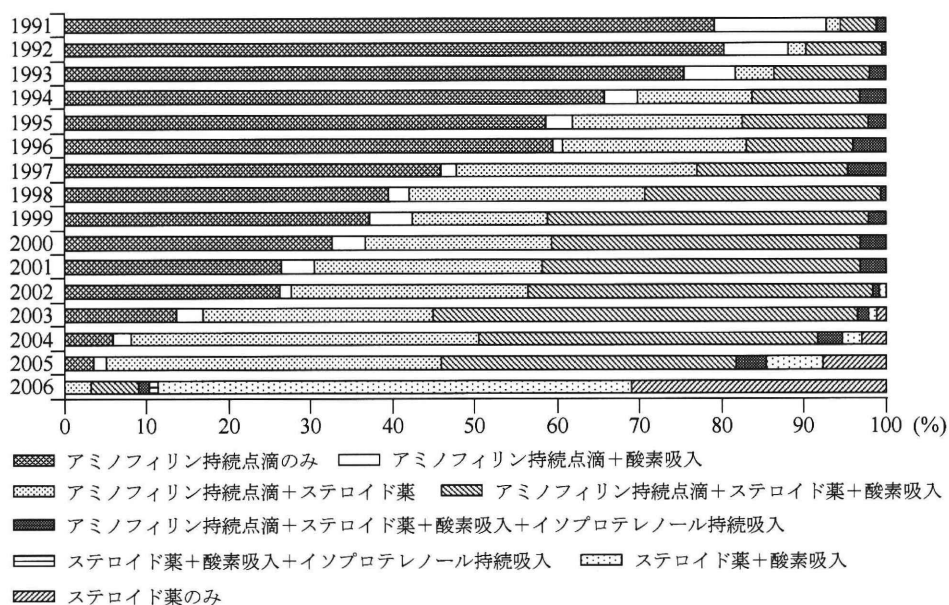


図4. 気管支喘息急性発作の入院治療の変遷

年では全例となり、また酸素吸入施行比率は2006年には66%にまで増加した。イソプロテレンール持続吸入施行比率は同等であり、平均入院期間は2006年の方が有意に短い結果であった。また退院

後1カ月以内の再入院例は2005年では20例(6%)、2006年では14例(4%)と同等であった(表2)。

表2. アミノフィリン持続点滴中止による臨床効果への影響

	2005	2006
気管支喘息患者総入院数(人)	355	329
2歳未満患者比率(%)	33.0	29.5
男女比	1.7	2.1
発熱合併比率(%)	46.8	48.6
紹介患者比率(%)	46.2	48.6
救命救急センター受診患者比率(%)	83.7	78.7
アミノフィリン持続点滴施行比率(%)	85.6	10.3
ステロイド薬投与比率(%)	95.2	100.0
酸素吸入施行比率(%)	47.9	65.7
イソプロテレンール持続吸入施行比率(%)	3.7	2.4
人工呼吸管理施行比率(%)	0.8	0.0
平均入院期間(日)	7.2±3.0*	6.6±2.5*
1カ月以内の再入院比率(%)	5.6	4.3

* $p < 0.005$

2006年の入院患者329名の入院経路としては、紹介患者は160例(49%)であり、そのうち41%は仙台市急患センターであった。当科にて予防投薬中の症例は63例(19%)であり、発作時投薬を含め当院関連患者は104例(32%)となり、約70%は他院での経過観察患者ないし初発患者という結果であった。入院前治療としては、他の疾患で入院後に喘息発作を発症したか、大発作のため直ちに入院となった22例を除いた307例において、 β_2 刺激薬吸入単独および β_2 刺激薬吸入とステロイド薬静注ないし経口の併用が合わせて258例(84%)であった。一方、アミノフィリン点滴静注施行例は49例(16%)と予想以上に少数であった。

退院後の経過観察としては他院にて経過観察が191例(58%)、当院にて発作時投薬が31例(9%)、および当院にて予防投薬が107例(33%)であっ

表3. 入院経路・入院前治療および退院後経過観察

入院経路	入院前治療
紹介 (160) <ul style="list-style-type: none"> { 仙台市急患センター (66) { その他 (94) { 当院予防投薬 (1) { 当院発作時投薬 (11) 非紹介 (169) <ul style="list-style-type: none"> { 当院予防投薬 (62) { 当院発作時投薬 (30) { 当院初診 (23) { 他院経過観察中 (54) 	治療 (307) <ul style="list-style-type: none"> { β_2 刺激薬吸入のみ (115) { β_2 刺激薬吸入+ステロイド薬静注 (137) { β_2 刺激薬吸入+ステロイド薬静注+ アミノフィリン点滴静注 (48) { β_2 刺激薬吸入+アミノフィリン点滴静注 (1) { β_2 刺激薬吸入+ステロイド薬経口 (6) 無治療 (22)
退院後の経過観察内容	
他院にて経過観察 (191) <ul style="list-style-type: none"> { 当院発作時投薬 (31) { 当院予防投薬 (107) : 107 症例中 21 例は 2~5 回の入院あり、複数回入院例を 1 例とした 73 例での投薬内容を検討した。 LTRA(71), ICS(42), Theo(10), DSCG(7), LABA(1) 	LTRA (27) LTRA+ICS (27) LTRA+ICS+Theo (9) LTRA+DSCG (4) ICS (2) LTRA+ICS+DSCG (2) LTRA+ICS+Theo+DSCG (1) LTRA+ICS+LABA(1)

LTRA: leukotriene receptor antagonist, ICS: inhaled corticosteroid, Theo: theophylline, DSCG: disodium cromoglicate, LABA: long acting β_2 agonist

た。この107例中21例は2回以上の入院があり、複数回入院例を1とした症例数としては73例であった。この73例における当院での予防投薬の薬剤別使用頻度はLTRAが71例(97%)、ICSが42例(58%)、テオフィリン徐放製剤が10例(14%)、クロモグリク酸ナトリウム (disodium cromoglicate, DSCG) が7例 (10%)、長時間作動型 β_2 刺激薬 (long acting β_2 agonist, LABA) が1例(1%)であり、種々の組み合わせで投与されていた。投薬内容としてはLTRA単独が27例、LTRA+ICSが27例で併せて54例(74%)と大半を占めた(表3)。

考 察

当科における気管支喘息入院患者の年齢別、性別および月別分布はこれまでの報告と同様であったが^{6,7)}、他の施設より報告されている最近における気管支喘息入院患者数の減少はみられなかった⁸⁾。その理由としては当院にて経過観察中の患者比率は約30%と少なく、小児救急にいかに関与しているかを反映しているものと考えられた。

当科における過去16年間の気管支喘息発作の治療の変遷では、アミノフィリン持続点滴単独療法が漸減し、アミノフィリン持続点滴とステロイド薬および酸素療法の併用が漸増した。このことは1993年に本邦で初めてアレルギー疾患治療ガイドラインが発刊され¹⁾、気管支喘息が気道の慢性炎症であるという概念が定着し始めたことと、SpO₂の測定が容易になったことの結果と考えられた。また2002年以降、当科においてもアミノフィリン持続点滴をいれん性疾患既往者に使用しない傾向がみられはじめ、2006年からの原則としてアミノフィリン持続点滴を使用しない気管支喘息発作治療に至った。

アミノフィリン持続点滴を気管支喘息急性発作治療より除外する際の不安点としては、外来治療からアミノフィリン点滴静注を除くことによる気管支喘息入院患者数の増加、入院後の治療濃度の低下によるイソプロテレンール持続吸入施行例の増加および退院後の再燃による再入院症例数の増加であった。結果的には気管支喘息発作入院数の

増加およびイソプロテレンール持続吸入療法施行例の増加とはならず、退院後の再入院数の増加もみられなかった。一方、入院期間に関しては前年との比較だけではあるが、有意の短縮が認められた。その理由としては、2005年においてもステロイド薬は95%に使用されていたが、治療の主体はアミノフィリン持続点滴であり、ステロイド薬はできるだけ少量で期間も短期間使用としたため十分な抗炎症効果が得られなかったためと思われる。従って気管支喘息発作に対してはアミノフィリン持続点滴よりもステロイド薬を十分投与する方が有効であることが確認できた。結論としてアミノフィリン点滴静注ないし持続点滴を除外しても治療効果は変わらず、テオフィリンの毒性を気にすることなく治療できることが大きな利点であった。

また入院時より退院後の再燃予防の目的でLTRAを投与し、ステロイド薬は退院前日で中止としたが、退院後1カ月以内の再入院の増加はみられず、テオフィリン徐放製剤を使用せずとも退院後の発作再燃予防が可能であることが確認できた。

また入院前治療においてもアミノフィリン点滴静注施行例の頻度が減少し、本ガイドラインを普及させるための啓蒙活動の成果と考えられた。入院時の治療の変化に伴い、外来治療も変わらざるを得ず、LTRAおよびICSの使用頻度が今後さらに増加し、一方、徐放性テオフィリン製剤およびDSCGの使用は減少していくものと考えられる。しかしながら入院・外来におけるステロイド薬の使用頻度の増加の影響が危惧されるところではある。

結 語

1) 2006年までの16年間に気管支喘息発作で入院した症例は5,875名であり、年齢は1歳児が最多で、2歳未満が約30%、6歳未満が約75%を占めた。

2) 月別入院数は9月が最多で、10月が9月に次いだが、他の月はほぼ同様の入院数であった。1991年以降の気管支喘息入院数は326~418名を

動揺し、他の施設で報告される減少はみられず、各年齢層の比率にも変動はみられなかった。

3) 当科における気管支喘息急性発作の治療の変遷では、アミノフィリン持続点滴は2001年までは全例に施行されていたが、以後漸減し、2005年には86%に減少した。一方、ステロイド薬および酸素吸入療法は漸増し、2005年にはそれぞれ95%および48%に達した。

4) 2006年1月より開始したアミノフィリン持続点滴を併用しない気管支喘息急性発作治療においては、臨床効果はこれまでの成績と同等であり、アミノフィリン持続点滴は特別な場合を除き不要と考えられた。

5) 入院前治療においてもアミノフィリン点滴静注の施行頻度の減少がみられ、本ガイドラインを普及させるための啓蒙活動の成果と考えられた。

尚、本論文の要旨は第202回日本小児科学会宮城地方会(2006年11月、仙台市)において報告した。

文 献

- 1) 三河春樹 他：小児気管支喘息の診断と治療。アレルギー疾患治療ガイドライン(牧野荘平監修)、ライフサイエンス・メディカ、東京、pp 39-60, 1993
- 2) 日本小児アレルギー学会：小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2000(古庄巻史 他監修)、協和企画、東京、2000
- 3) 日本小児アレルギー学会：小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2002(古庄巻史 他監修)、協和企画、東京、2002
- 4) 日本小児アレルギー学会：小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2002(2004年改訂版)(古庄巻史 他監修)、協和企画、東京、2004
- 5) 日本小児アレルギー学会：小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2005(森川昭廣 他監修)、協和企画、東京、2005
- 6) 大竹正俊 他：当科における気管支喘息治療の現況。仙台市立病院医誌 **15**：9-13, 1995
- 7) 大竹正俊 他：当科における気管支喘息治療の現況(第2報)。仙台市立病院医誌 **19**：3-8, 1999
- 8) 西牟田敏之：ガイドラインの普及の実態とその促進。日小ア誌 **20**：33-38, 2006