



図7-2 小児気管支喘息の急性発作に対する医療機関での対応 (2-15歳)

表7-1 医療機関での喘息発作に対する薬物療法プラン (2-15歳)

年齢	軽度発作	中発作	大発作	呼吸不全
2-5歳	吸入薬吸入	吸入薬吸入 (考慮) 吸入薬吸入 (SpO ₂ < 95%で考慮)	入院 吸入薬吸入 (考慮) 吸入薬吸入 (考慮) ステロイド点滴静注** アミノフィリン点滴静注**	入院 吸入薬吸入 (考慮) 吸入薬吸入 (考慮) ステロイド点滴静注** アミノフィリン点滴静注**
6-15歳	吸入薬吸入	吸入薬吸入 (考慮) 吸入薬吸入 (SpO ₂ < 95%で考慮)	入院 吸入薬吸入 (考慮) 吸入薬吸入 (考慮) ステロイド点滴静注** アミノフィリン点滴静注**	入院 吸入薬吸入 (考慮) 吸入薬吸入 (考慮) ステロイド点滴静注** アミノフィリン点滴静注**

注:

1. 発作を反復している症例では、発作の原因を検討し適切な生活指導を行い、長期管理薬の再検討を行う。
2. ステロイド薬の頻回あるいは持続的な全身投与は副作用の恐れがある。短期間で中止すべきであり、濫然と使用しないことが大切である。必要ならば、小児アレルギーの専門医に紹介する。

** 高濃度吸入薬は15-30分間に効果判定し、20-30分間隔で3回まで投与可能である。

*** 全身性ステロイド薬投与:

経口: ヒドロコルチゾン 5-7mg/kg, 6時間ごと。またはプレドニゾン 1-1.5mg/kg, 6時間ごと。またはメチルプレドニゾン 1-1.5mg/kg, 6時間ごと。

点滴: 10%溶液から100mg/50mlに希釈した30%溶液から点滴静注する

内服: プレドニゾン 0.5-1mg/kg/日 (分3)。プレドニゾンの内服が困難な場合はベタメゾンシロップあり。4歳以下はメチルプレドニゾン 0.5mg/kg/日 (分2)

*** アミノフィリン点滴静注: 30%以上かかる)とアミノフィリン点滴静注: 表7-2, 7-3を参考して行う)

アミノフィリン点滴静注: テオフィリン血中濃度: 8-15 μg/ml

**** イソプロテレノール持続吸入療法: アスブルール 0.5% 2-5ml。またはプロタールール 10-25ml + 生理食塩水 500ml。

無効の場合や呼吸不全では増量も可 (例えばアスブルール 0.5% 10ml + 生理食塩水 500ml から開始)

第7章 小児気管支喘息の急性発作への対応

2. 医療機関での対応

2) 中発作に対する治療

追加治療

初期治療を続けながら、ステロイド薬かアミノフィリンいずれかあるいは両者を投与する。

ステロイド薬は、静注あるいは内服で投与する。ヒドロコルチゾン 5~7 mg/kg, メチルプレドニゾン 1~1.5 mg/kg (エビデンス B), またはプレドニゾン 1~1.5 mg/kg をゆっくり 静注する。

*ステロイド薬投与に関する留意点

ステロイド薬の全身投与は副作用の出現に十分注意して行い、漫然とした投与は避ける。次のような患者は中発作でもアミノフィリン点滴静注だけではなく、ステロイド

薬の併用を考慮する。

- ① ステップ 3 以上の長期管理治療がなされている。
- ② 過去 1 年間に喘息発作による入院の既往がある。
- ③ 意識障害を伴う喘息発作や発作治療のために気管内挿管をされたことがある。

3)大発作に対する治療

初期治療

まず酸素投与下で β_2 刺激薬吸入液をネブライザーで吸入させ、血管を確保した上で、ステロイド薬の静注、および表 7-2 と表 7-3 の用量を目安として、アミノフィリンの点滴を開始する。

追加治療

ステロイド薬の反復静注

4)呼吸不全に対する治療

ステロイド薬の増量

4.一般的な発作治療薬

6) 全身性ステロイド薬

喘息発作に対するステロイド薬の全身投与は有効であり、中発作以上の発作で β_2 刺激薬の吸入療法に対して反応が悪い場合にアミノフィリンの点滴静注、全身性ステロイド薬のいずれかあるいは両方の投与が必要になる。全身性ステロイド薬には通常即効性がなく、投与後に臨床効果が発現するまでに少なくとも 4 時間かかるので、そのことを考慮して臨床効果を判断する必要がある。

投与量は、経静脈的投与の場合、ヒドロコルチゾン 5～7 mg/kg を 6 時間ごと、またはプレドニゾン 1～1.5 mg/kg、以降、0.5 mg/kg を 6 時間ごと、またはメチルプレドニゾン 1～1.5 mg/kg を 4～6 時間ごとに行う。

ヒドロコルチゾンはミネラルコルチコイド作用を有するためにナトリウム蓄積作用により浮腫を生じることがあるので、3 日以上用いる場合には他剤への変更が望ましい。ステロイド過敏症のことを考慮すると、経静脈的に投与する場合には、one shot で投与するよりも、点滴静注するほうが安全である。

全身性ステロイド薬の投与は患者の発作状態の適切な評価に基づいて行い、漫然とは行わない。投与開始後もできるだけ早期に中止する必要がある。数日間の投与ならば、副腎皮質機能に対して大きな抑制は見られないので、漸減せずに中止してよいという報告もある。

経静脈的に投与すべきか経口的に投与すべきかに関しては、わが国と欧米では状況が異なる。

わが国での急性発作時のステロイド薬の投与は経静脈的に行われていることが多く、欧米では経口的に行われることが多い。欧米では、急性発作時の経口ステロイド薬の投与が在宅でも行われている。通常はプレドニゾンが用いられることが多く、投与量はプレドニゾン換算 0.5～1 mg/kg/日（分 3）である。経静脈投与と経口投与の間では有効性は同等であるという報告がある。急性発作時に欧米で経口的にステロイド

薬が投与されるのは、医療費の抑制と安全性確保のために経静脈的管理をできるだけ避けるためである。さらに、アスピリン喘息に対して安全であるということも理由であると推測される。アスピリン喘息患者に合併することがあるステロイド過敏症はステロイド製剤に含まれる防腐剤のパラベンだけではなく、コハク酸エステル製のステロイドそのものも関与しているとされている。比較的安全とされるリン酸エステルのステロイドでも頻度は少ないが気管支収縮を惹起し得る。また、ソル・メドロール 40 に添加されている乳糖には微量の乳タンパク質が含まれており、牛乳アレルギー患者にとって過敏症の原因となる恐れがある。

わが国では、中発作以上で入院する場合には経静脈的輸液療法が行われることが多く、また 15 歳以下の小児にはアスピリン喘息がほとんどいないので、経静脈的にステロイド薬を投与しても問題になることは少ない。また、乳児においては、経口摂取困難、嘔吐、脱水などのために経静脈的に投与せざるを得ないことも多い。

注射や内服によるステロイド薬の投与は、その全身作用出現の観点から、漫然と長期に投与してはならない。全身性ステロイド薬の使用が 1 ヶ月に 3 日以上繰り返される場合は、小児アレルギー専門医へ紹介する。

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

1) 今日の治療指針 2010 第 5 章 呼吸器疾患 気管支喘息 B 急性発作時の治療¹⁸⁾
処方例 3) ソル・メドロール注 1 回 40-125 mg, またはサクシゾン注 1 回 200-500 mg
点滴静注, 以降, ソル・メドロール注 1 回 40-80 mg, またはサクシゾン注 1 回 100-200 mg を必要に応じ 6 時間ごとに点滴静注

(6) 上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

< 要望効能・効果について >

以下の理由から、要望効能・効果は「気管支喘息」と記載した

- 米国、英国、加国、豪国にて効能・効果で気管支喘息が承認されていること。
- 当該疾患の診断基準は国内外で差がなく、本邦の医療現場で「気管支喘息」と診断されていること。
- 本邦の喘息予防・管理ガイドライン 2009 にも、喘息発作（急性増悪）への対応管理として、ヒドロコルチゾンの点滴静注が示されている。

< 要望用法・用量について >

以下の理由により「5~7 mg/kg をゆっくり静注する。」と記載した。

喘息予防・管理ガイドライン 2009, 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2008 において、ヒドロコルチゾン 5~7mg/kg をゆっくり静注すると記載されている。

< 臨床的位置づけについて >

以下の通り、既に診療ガイドラインに記載されており、喘息発作の管理に一般的に使用されている。

急性増悪（発作）への対応として、喘息予防・管理ガイドライン 2009, 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2008 の中発作に対する治療の項目に、「初期治療を続け

ながら、ステロイド薬かアミノフィリンのいずれかあるいは両者を投与する。」と記載されている。また、大発作に対する治療の項目にも、「まず酸素投与下で β_2 刺激薬吸入液をネブライザーで吸入させ、血管を確保した上で、ステロイド薬の静注を行う。」と記載されており、本邦の臨床でも既に喘息発作の管理に使用されている。

上記のことより、日本における使用実績の報告もあり、また、信頼に足る学術雑誌や教科書でもその使用が推奨されている。これらのことから、収集されたエビデンスは、平成 11 年 2 月 1 日付研第 4 号および医薬審第 104 号『適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて』に記載されている「外国において、既に当該効能又は効果等により承認され、医療における相当の使用実績があり、国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された科学的根拠となり得る論文又は国際機関で評価された総説等がある場合」に該当し、「適応外使用に係る効能又は効果等が医学薬学上公知であると認められる場合」に相当するものとする。したがって、公知申請により、要望された効能又は効果を申請することは妥当と判断する。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

特になし

5. 備考

<その他>

1) パラベンを含有しない 250 mg, 500 mg バイアルの開発は、海外にて製剤規格・安定性試験を検討中であり、その後海外生産される予定である。そこで、本邦にて製剤の承認事項一部変更承認申請も気管支の適応追加と同時に実施していく予定である。

6. 参考文献一覧

- 1) 喘息予防・管理ガイドライン 2009 8. 種々の側面 8-10 喘息死 p.184-193
- 2) 中澤次夫 わが国の喘息死の動向 アレルギー 2004 p.1112-8
- 3) Nakazawa T, Dobashi K. Current asthma deaths among adults in Japan. Allergol Intern. 2004;53:205-9
- 4) 喘息予防・管理ガイドライン 2006 9. 種々の側面 II 小児喘息死 p.185-8
- 5) 榊原 博樹 末次 勸 アスピリン喘息 呼吸 1981;12 (8) :990-1001
- 6) 米国 添付文書
- 7) 英国 添付文書
- 8) 独国 添付文書
- 9) 加国 添付文書
- 10) 豪国 添付文書
- 11) Landstra AM, Beezen HM, Postma et al. Effect of intravenous hydrocortisone on nocturnal airflow limitation in childhood asthma. Eur Respir J. 2003;21:627-632
- 12) 岩崎栄作, 馬場 実. 小児気管支喘息患者における Hydrocortison の Pharmacokinetics と Pharmacodynamics. アレルギー 1993;42:1555-1562

- 1 3) アンソニー S.ファウチ, 福井次矢, 黒川清. ハリソン内科学 第3版 2009 p.1657-1668
- 1 4) 山口徹, 北原光夫, 福井次矢; 今日の治療指針 2011年度版 p.1197-1198
- 1 5) **British Guideline on the Management of Asthma**
- 1 6) 喘息予防・管理ガイドライン 2009 7 薬物によるコントロール 7-2 急性増悪(発作)への対応(成人) p.113-127
- 1 7) 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2008 第7章 小児気管支喘息の急性発作への対応 p.70-91
- 1 8) 相良博典. 今日の治療指針 2010;52:244-6