

第 21 回
日本外来小児科学会年次集会
共催ランチョンセミナー

「小児上気道炎 ～見直しませんか、いわゆる“かぜ薬”～」

座長： にしむら小児科 西村 龍夫先生

演者： よしだ小児科クリニック 吉田 均先生

日時： 2011.08.27(土) 12:00-12:50

会場： 神戸国際会議場 5 階 501

共催： 株式会社 堀場製作所

＜ランチョンセミナー3＞

座長：西村龍夫（にしむら小児科）

小児上気道炎一見直しませんか、いわゆる“かぜ薬”－

演者：吉田均（よしだ小児科クリニック）

子どもが上気道炎症状で受診した。咳を楽にしてあげたい。鼻水を治してあげたい。高熱を下げてあげたい。肺炎を予防してあげたい。そして、鎮咳剤や気管支拡張剤、去痰剤、抗ヒスタミン剤、解熱剤、抗菌薬などが処方されることが多いようだ。

しかし、このような症状はいずれも病気を治そうとする身体の反応である。自然に治る病気は自然治癒に任せ、余計な介入は極力避けることは病気治療の基本の一つであろう。薬の副作用も考慮した上で、患者にとって最善な方法は何なのかを考えてみたい。

1) 鎮咳剤

上気道炎に伴う咳に対し、中枢性鎮咳剤が処方されることが多い。しかし、多くの臨床研究とそれらをまとめたシステマティック・レビューでは、小児上気道炎に対する鎮咳効果は認められなかった¹⁾。そもそも、咳は病気の進展を抑え、肺炎を予防するための防御反応である。しかも、乳幼児では薬の副作用で、呼吸抑制から無呼吸、そして突然死に至るケースがあると報告されている。通常の上気道炎に、このようなリスクを冒してまで投与する必要があるのだろうか？ちなみに、米国小児科学会から、乳幼児への鎮咳剤は投与しないようにとの勧告が出ている²⁾。

2) 気管支拡張剤

細気管支炎に、喘息治療薬である気管支拡張剤が処方されることが多い。喘息とは病態が異なるが、聴診上同じ喘鳴が聞かれるため、同様の効果を期待しての処方であろう。しかし、システマティック・レビューで選ばれた2つの研究では、いずれも効果がないという判定であった³⁾。

3) 去痰剤

この薬は、気道の粘液分泌を増加させ線毛運動を亢進し、痰出しやすくする作用があるといわれており、能書き通りであれば病気の治癒を早めるだろう。しかし実際どれほどの効果があるのだろうか。肺炎で症状の改善が早まったという報告はあるが、システマティック・レビューでは効果なしの判定となっている⁴⁾。上気道炎に必須の薬とは思えない。

4) 抗ヒスタミン剤

上気道炎の鼻閉、鼻汁の軽減目的でこの薬が使用されることが多い。しかし、ウイルス疾患には効果はあまり望めず、逆に、気道の杯細胞からの粘液分泌を抑え喀痰の排出を困難にさせる。粘液分泌を増やす去痰剤と併用した場合、杯細胞はどのように反応したらよいのか悩むだろう。さらに、この薬は熱性けいれんを誘発するということがわかってきた。熱性けいれんの小児の調査では、その43%が抗ヒスタミン剤を服用していた。一方、発熱だけの患者では16%に留まった⁵⁾。さらに、てんかんの小児にジフェンヒドラミンを注射すると直後に発作波が増えたという研究もある。また、鎮咳剤と同様に、中枢神経の抑制作用から呼吸停止に至る副作用が報告されており、米国では乳幼児での使用は禁止されている⁶⁾。小児上気道炎に使用するのには鎮咳剤以上にリスクが高いと思われる。

5) 解熱剤

発熱は生体防御反応であることは誰もが知っていることである。各種サイトカインと視床下部の体温中枢、自律神経、筋肉、血管、汗腺などが連携し巧妙な仕組みで体温を上昇させる。体温上昇能力の低い変温動物は、感染すると、日向に移動し体温を上げる。病気の体に鞭打ってまで移動するということは、発熱にそれだけ重要な意味があるということではないだろうか。

Kluger らはイグアナに細菌を感染させ、種々の温度環境に置いた。生存率は高温室のイグアナが高く、低温室のものは低かった。最低温の34℃の部屋では全部死亡した⁷⁾。また、解熱剤を与える実験では、体温が上昇しなかったイグアナは死亡率100%であった⁸⁾。恒温動物のウサギの感染実験でも解熱剤を与えると死亡率が上昇した⁹⁾。人間ではこのような実験はできないが、敗血症などの重症感染症で、高体温になった患者ほど生存率が高かったという報告がある¹⁰⁾。

発熱時の痛み軽減のため解熱剤が処方されることも多く、筆者もその意義は認める。しかし、発熱＝疼痛だろうか。Oka らは、発熱を起こすほどのサイトカインが産生された場合、痛覚の抑制が起きることを示した¹¹⁾。また、同じサイトカインで脳内にβ-エンドルフィン（脳内麻薬物質）が放出されるという研究もある¹²⁾。発熱は必ずしも痛みを伴うものではないようだ。

これらの基礎研究から学ぶことは、解熱剤は病気の治癒機転を妨げ、病態を悪化させ、死亡率を高める恐れがあるということではないだろうか。

6) 抗菌薬

抗菌薬は上気道炎に不要であることは、当学会員にはかなり浸透したように思われる。実際、会員対象の抗菌薬使用調査（2002年、2007年）では発熱＝抗菌薬の医師は対象者の37%から13%に減少し、逆に処方率5%以下の医師は9%から30%に大幅に上昇した。¹³⁾正しい治療をしたいという強い向上心に、会員の一人として誇らしく思う。このような良い結果になったのは、Occult bacteremia の治療法の提案とそれをバックアップした迅速検査（白血球・CRP）機器の支えもあったからと思われる¹⁴⁾。その後、Hib ワクチンと肺炎球菌ワクチンが導入された。今後、接種者の増加に伴い重症細菌感染症が激減すると思われる¹⁵⁾。私たちは、これらのワクチンから得られる恩恵を抗菌薬適正使用に結びつけていく義務があるだろう。

参考文献

1. Smith. Cochrane Database Syst Rev 2008, 1:CD001831
2. AAP Committee on Drugs. Pediatr 99:918, 1997
3. Gadowski. Cochrane Library 2010, 12:CD001266
4. Chang. Cochrane Database Syst Rev 2007, 4:CD006088
5. 岩崎. 日本小児科学会北陸地方会 2010 年 金沢
6. Starke. New Engl J Med 352:2653, 2005
7. Kluger. Science 188:166, 1975
8. Kluger. Science 193:237, 1976
9. Kurosawa. J Infect Dis 155:991, 1987
10. Hasdy. Microbes and Infection 2:1891, 2000
11. Oka. Brain Res 656:236, 1994
12. Souza. Ann NY Acad Sci 813:324, 1997
13. 吉田. 外来小児科 12:2, 2009
14. 草刈. 外来小児科 8:57, 2005
15. Pilishvili et al. JID 201:32, 2010

小児上気道炎 ～見直しませんか、いわゆる“かぜ薬”～



日本外来小児科学会年次集会
ランチョンセミナー
平成23年8月27日、神戸
共催：堀場製作所

よしだ小児科クリニック
吉田均

かつての私の処方

熱を下げ、咳を楽にし、
鼻水を止め、肺炎を予防する
最良の処方、のように見える

R

- ① セファクロール(ケフラール)..... 抗菌薬
- ② デキストロトルファン(メジコン)..... 鎮咳剤
(ツロブテロール(ホクナリン)..... 気管支拡張剤)
クレマスチン(タベジール)..... 抗ヒスタミン剤
アンブロキソール(ムコソルバン)..... 去痰剤
- ③ アセトアミノフェン(アンヒバ座薬)..... 解熱剤

しかし・・・

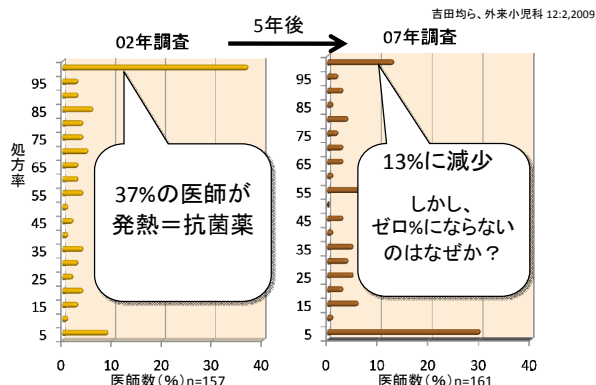
本日のメニュー

1. **抗菌薬**
2. 鎮咳剤
3. 気管支拡張剤
4. 抗ヒスタミン剤
5. 去たん剤
6. 解熱剤

抗菌薬はかぜ症状を軽減するか？

研究者	対象数	くすり	結果	結論
クロンク 1954年	2,177	ペニシリンG 対症療法	再受診率 ペニシ26% 対症20%	効果なし
レキサムブーン 1971年	261	ペニシリンV テトラサイクリン 偽薬	改善率 抗菌薬95% 偽薬95%	効果なし
ゴードン 1974年	89	抗菌薬 偽薬		効果なし
ストット 1977年	197	ドキシサイクリン 偽薬	鼻汁改善率 ドキシ86% 偽薬70%	わずかな効果
トッド 1984年	142	セファレキシン 偽薬		効果なし

発熱での抗菌薬処方率は？



髄膜炎が
やはり怖い

経口抗菌薬で髄膜炎は予防できるか？

<インフルエンザ菌b型>

経口抗菌薬では
髄膜炎を予防できない

侵襲性が強く、経口抗菌薬での効果は期待
できない。菌血症の**25%**が髄膜炎になる

J Pediatr.124:504-12, 1994

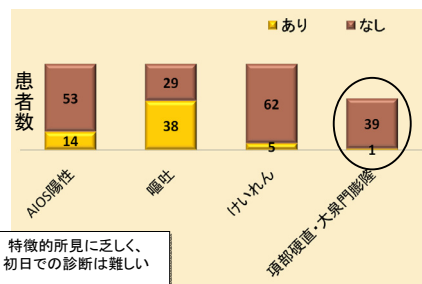
<肺炎球菌>

◆無治療群:7名髄膜炎/257名菌血症

◆AMOX群:3名/399名

Pediatrics 9:438,1997

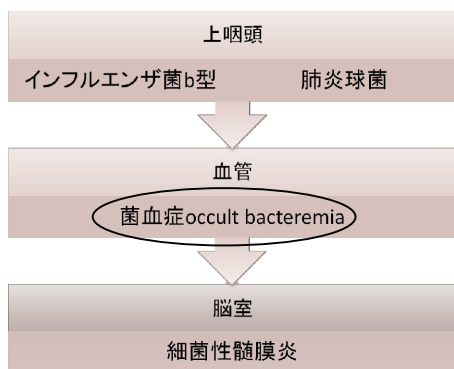
発熱初日に髄膜炎を診断できるか？



特徴的所見に乏しく、
初日での診断は難しい

髄腔にまだ菌が到達して
いないケースもある

武内一ら、日児誌110:1401,2006



Occult bacteremiaの診断と治療

Baraff氏らの基準

- 1) 3-36ヶ月の乳幼児
- 2) 最高体温が39.0℃以上
- 3) 比較的元気で、熱のフォーカスが不明
- 4) 白血球数15,000/ μ l以上

上記すべてが満たされる場合に血液培養し、
CTRX50mg/kg 点滴

Pediatrics 1993;92:1-12

<症例>

男児 12か月

<現病歴>

前夜からぐずっていた。今朝、高熱に
気づいた。ミルクは100cc飲んだ
咳・鼻・嘔吐・下痢なし

<所見>

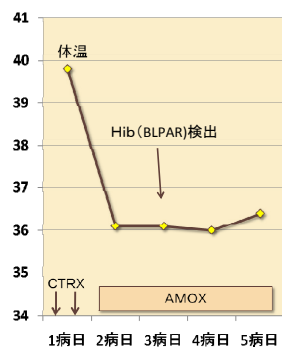
体温39.8℃ 顔貌穏やか
胸部清、腹部平坦・軟、咽頭発赤なし
髄膜刺激症状なし、
熱のフォーカス不明

<検査>

インフルエンザ迅速(-)
WBC31,600 CRP4.7
検尿正常 アデノ迅速(-)
血液培養

<治療>

CTRX 0.5g点滴×2→ AMOX経口



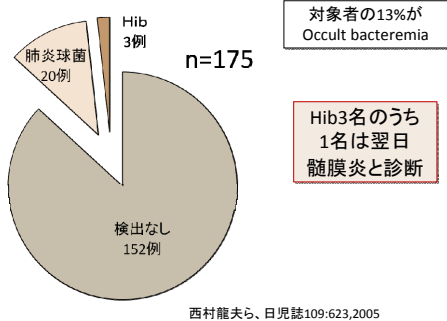
血球CRP測定装置



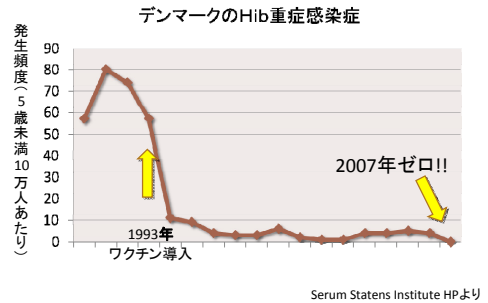
全血18 μ L
血算+CRP
4分で同時測定

“抗菌薬適正使用”
には
必須の機器

開業医(3名)での血液培養(1年間)



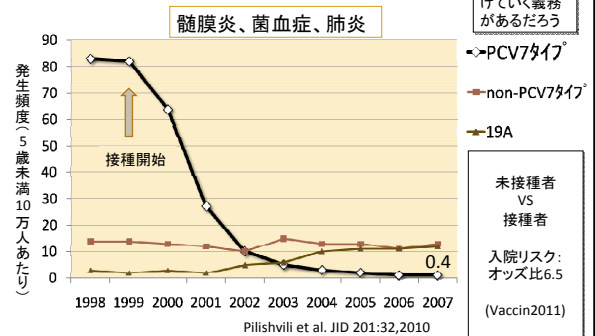
予防が、より大切



日本ではどうでしょうか？



肺炎球菌ワクチンの効果は？



本日のメニュー

1. 抗菌薬
2. **鎮咳剤**
3. 気管支拡張剤
4. 抗ヒスタミン剤
5. 去たん剤
6. 解熱剤

咳はなぜ出るのか？

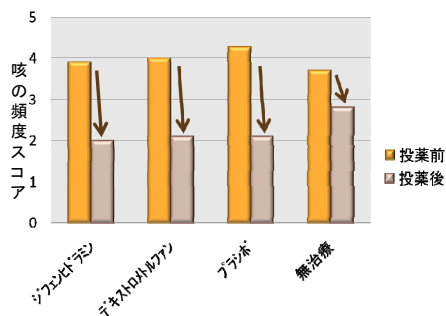
ACCP. Chest 114:133s,1998
http://www.rnac.ne.jp/~mizui/senior_page_32.htm

- 咳は生体防御反応である
- 病原体を痰にからめ、体外に出す
- 咳や痰が出ないと肺炎に進展しやすい
- 咳を出すことが、最終的に咳を楽にする



薬は夜間の咳を軽減するか？

薬に有効性なし
ただし、
プラシボ効果
はあるかも



Paul IM. Pediatrics 114:e85,2004
Paul IM. Arch Pediatr Adolesc Med 161:1140,2007

ほかの論文では、鎮咳剤は有効か？

小児では有効性を支持する研究はない
鎮咳薬には重篤な副作用があり、
咳を止めることはむしろ危険である

<調査研究>

- Korppi. Antitussives in the treatment of acute transient cough in children. Acta Paediatr Scand.1991;80 :969-971
- Taylor. Efficacy of cough suppressants in children. J Pediatr.1993;122 :799-802
- Lee. Antitussive efficacy of dextromethorphan in cough associated with acute upper respiratory tract infection. J Pharm Pharmacol.2000;52 :1137-1142
- Kogan. Over-the-counter medication use among US preschool-age children. JAMA.1994;272 :1025-1030
- Paul. Effect of Honey, Dextromethorphan, and No Treatment on Nocturnal Cough and Sleep Quality for Coughing Children and Their Parents Arch Pediatr Adolesc Med 2007; 161:12 1140-1146

<システマティック・レビュー>

- Schroeder. Should we advise parents to administer over the counter cough medicines for acute cough? Systematic review of randomised controlled trials. Arch Dis Child.2002;86 :170-175
- Smith. Over-the-counter medications for acute cough in children and adults in ambulatory settings. Cochrane Database Syst Rev 2008;(1):CD001831.

<米国胸病学会ガイドライン>

- Chang.Guidelines for Evaluating Chronic Cough in Pediatrics: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines Chest 2006; 129:1 suppl 260S-283S

<米国小児科学会勧告>

- AAP Committee on Drugs. Use of Codeine- and Dextromethorphan-Containing Cough Remedies in Children. Pediatr.1997;99:918-920

鎮咳剤(デキストロメトर्फァン、リン酸コデイン) 副作用

- ◆呼吸抑制(呼吸緩慢、不規則呼吸、無呼吸)、
- ◆気管支ケイレン、喉頭浮腫、無気肺
- ◆血圧低下、ショック、不整脈、心拍数減少
- ◆不眠、興奮、錯乱、痙攣、嗜眠、昏睡
- ◆乳児では死亡もありうる

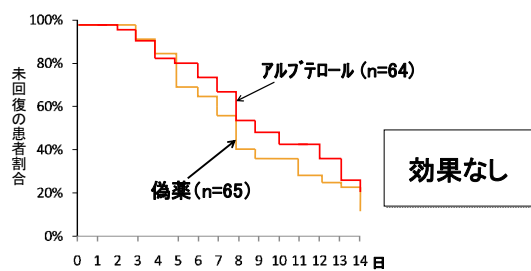


AAP Committee on Drugs. Use of Codeine- and Dextromethorphan-Containing Cough Remedies in Children. Pediatr.1997;99:918-920

本日のメニュー

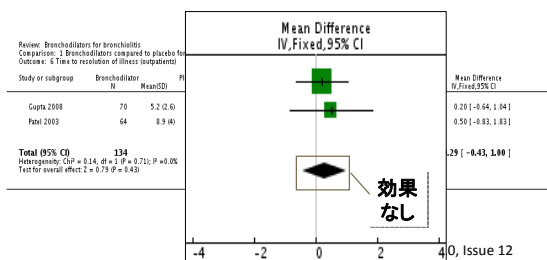
1. 抗菌薬
2. 鎮咳剤
3. **気管支拡張剤**
4. 抗ヒスタミン剤
5. 去たん剤
6. 解熱剤

細気管支炎 気管支拡張剤(経口)で早く治るか？



Patel. J Pediatr 142:509,2003

システマティック・レビューでも..



本日のメニュー

1. 抗菌薬
2. 鎮咳剤
3. 気管支拡張剤
4. **抗ヒスタミン剤**
5. 去たん剤
6. 解熱剤

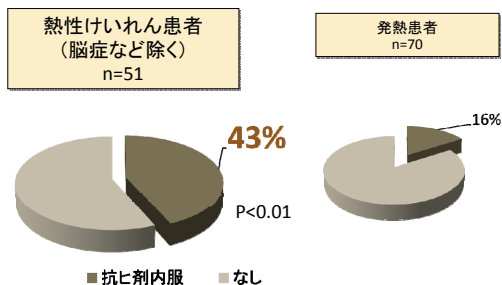
鼻水はなぜ出るのか



1. ウィルスが鼻粘膜に侵入→ヒスタミンが分泌
2. 血管透過性を高め、免疫細胞を血管外に出やすくする
3. 鼻腺からの分泌をうながし、ウィルスを体外に排泄する

鼻水も
生体防御反応

熱性けいれん患者に抗ヒ剤を飲んでいるか尋ねました

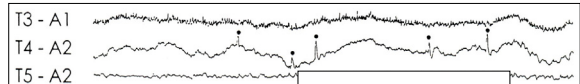


富山県立病院 岩崎ら: 日本小児科学会北陸地方会2010年

抗てんかん薬内服児に抗ヒ剤を静注しました

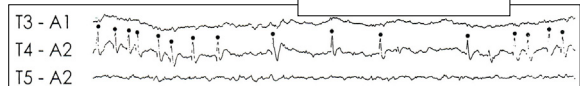
静注前

男児(4歳)



クロルフェニラミン静注後

発作波が増えた



Yokoyama. Meth Find Exp Clin Pharmacol 15:183,1993

抗ヒ剤でけいれん、なぜ？



- ヒスタミンはH1受容体を介し、けいれんを抑制
- 抗ヒ剤はこの受容体をブロックする

抗ヒ剤には、そのほかに
不整脈や呼吸抑制の副作用が
あり、死に至ることもある

Mary. Pediatrics 122:e318,2008

警告と勧告

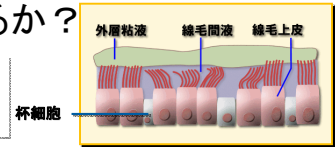
- ◆ プロメタジンで呼吸抑制22例、内7例死亡
(黒枠警告、New Engl J Med 352:2653,2005)
- ◆ 意識低下・けいれん・死亡の恐れ
4歳 未満のOTCかぜ薬の使用中止 (米国FDA)
- ◆ 幼児用PL:2歳未満に投与禁
(医薬品安全性情報226号)
- ◆ …抗ヒ剤は乳児喘息患者のけいれん閾値を下げる可能性が報告されており…
(小児気管支ぜんそく治療・管理ガイドライン2008)

本日のメニュー

1. 抗菌薬
2. 鎮咳剤
3. 気管支拡張剤
4. 抗ヒスタミン剤
5. **去たん剤**
6. 解熱剤

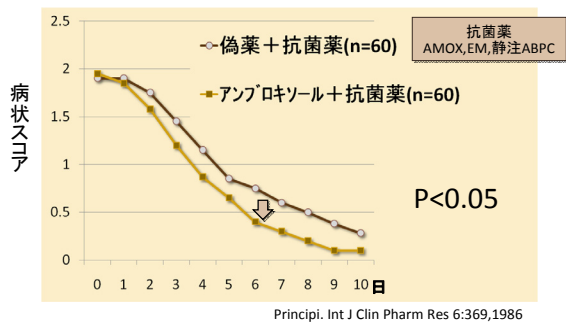
なぜ痰が出るか？

これも
生体防御反応

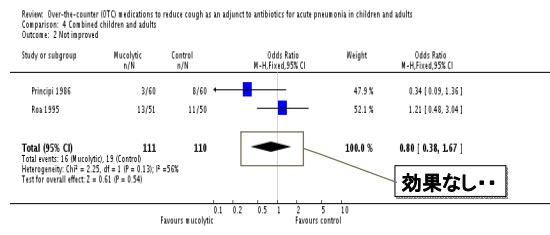


- 気道上皮細胞には繊毛があり、ブラシ状になっている
- 杯細胞は粘液を分泌する
- 粘液で病原体をからめ、繊毛で集めて痰を形成する
- 繊毛は痰を口方向に移動させるように運動する

小児肺炎に去痰剤は効くか？



しかし、システマティック・レビューでは..



Chang. Cochrane Database Syst Rev 2007 :CD006088

本日のメニュー

1. 抗菌薬
2. 鎮咳剤
3. 気管支拡張剤
4. 抗ヒスタミン剤
5. 去たん剤
6. **解熱剤**

発熱の実験は どのようにすればよいのだろうか？

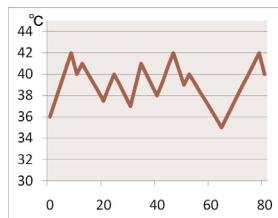
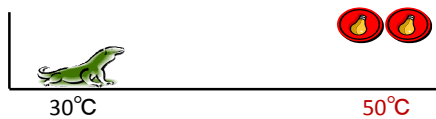
哺乳類は体温調節が優れているので
実験的に体温を上下させることは難しい

<変温動物>

- 体内での熱生産能力が低い
- 寒いと日向に移動
- 体温があがると日陰にもどる



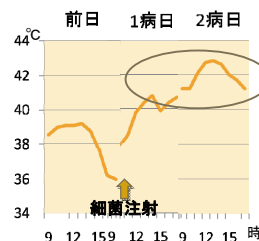
実験箱でどのように体温調節するか？



Kluger, et al.
Nature 252:473, 1974

寒い所と暑い所を
行き来しながら、
体温調節をする

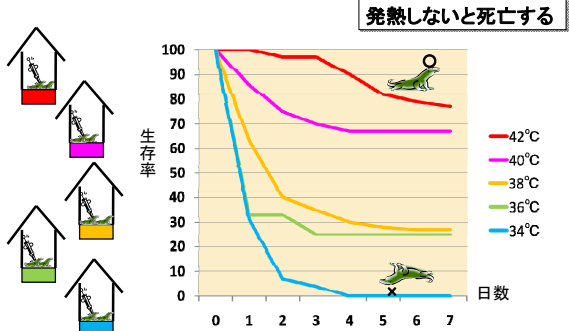
病原菌
A. hydrophila 感染するとどうなるか？



ヒーターのもとに
長く居て、発熱する

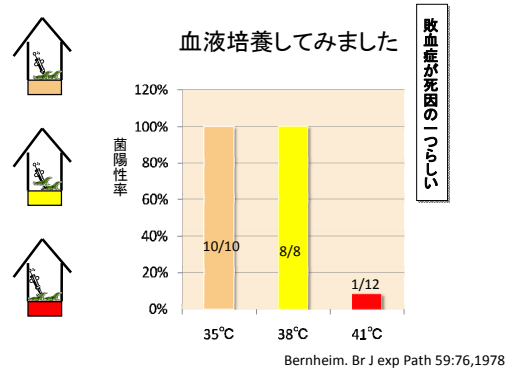
Bernheim. Am J Physiol 231:198, 1976

異なる温度の箱に閉じ込めると
どうなるか？



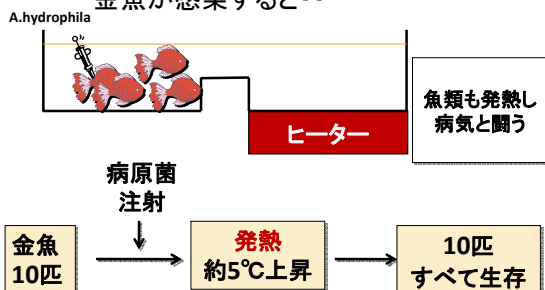
Kluger. Science 188:166, 1975

発熱しないとなぜ死亡する？



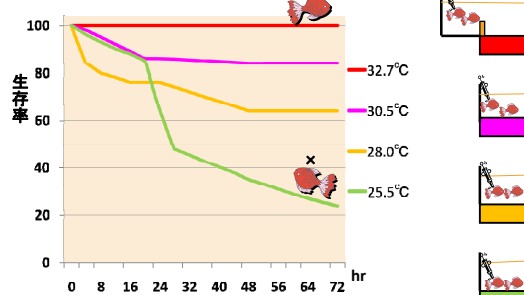
Bernheim. Br J exp Path 59:76, 1978

金魚が感染すると...

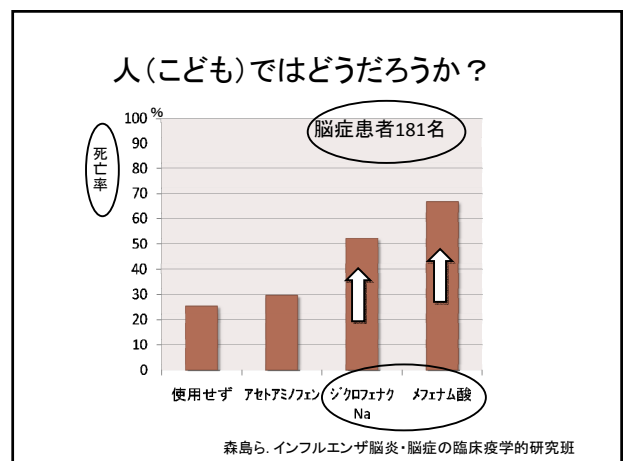
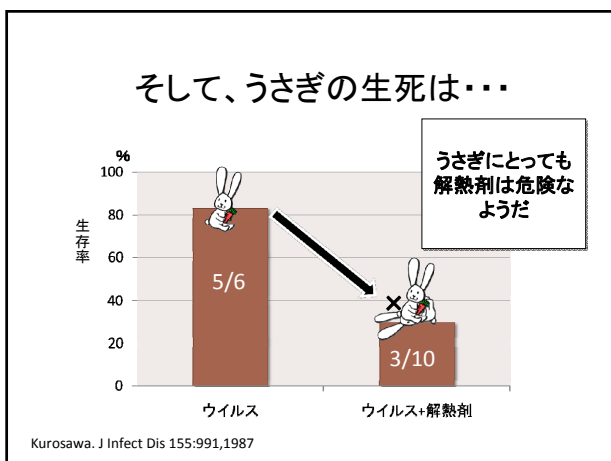
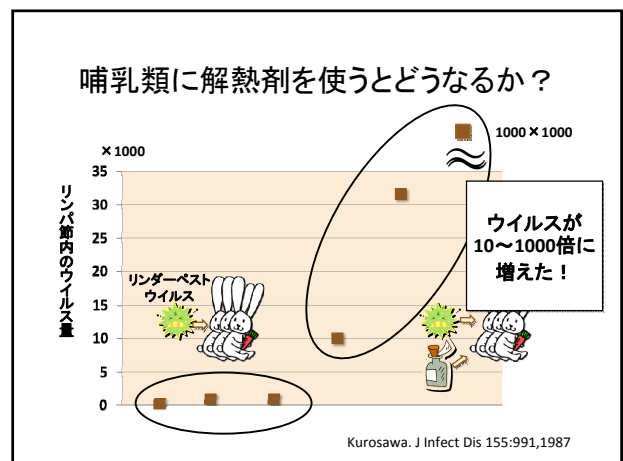
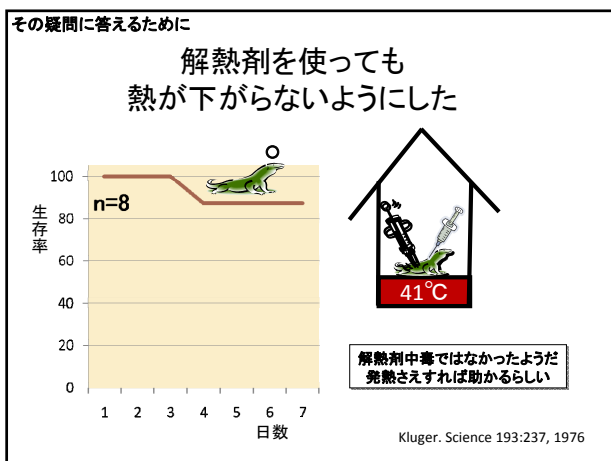
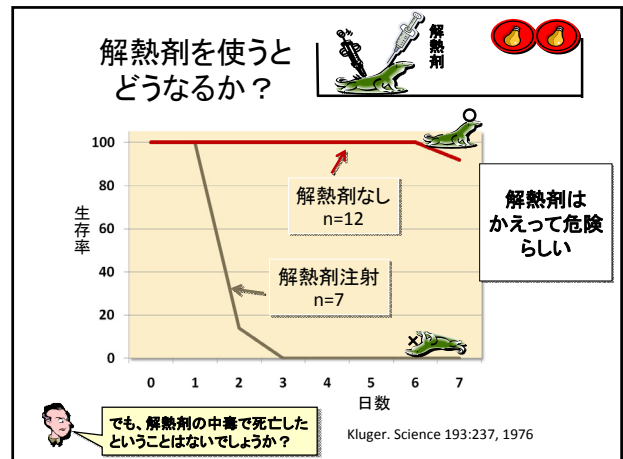
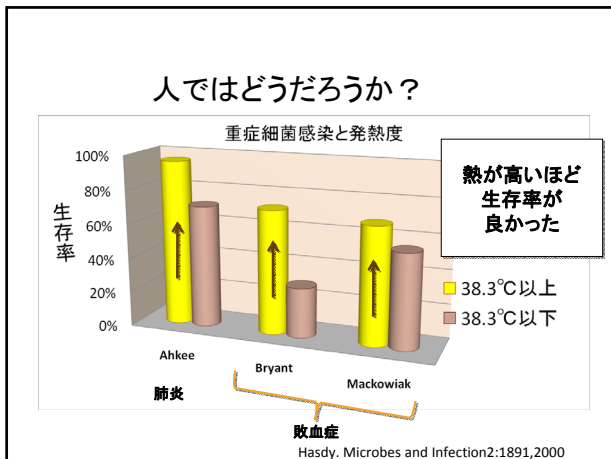


Covert. Nature 267:43, 1977

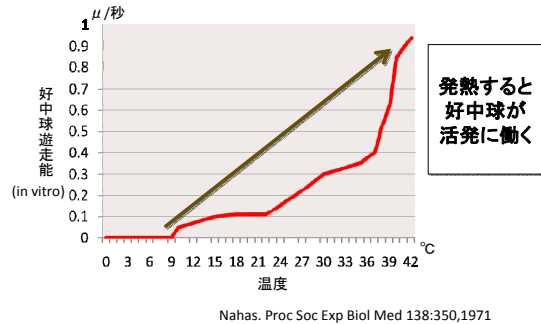
いろんな温度の鉢に入れると
どうなるか？



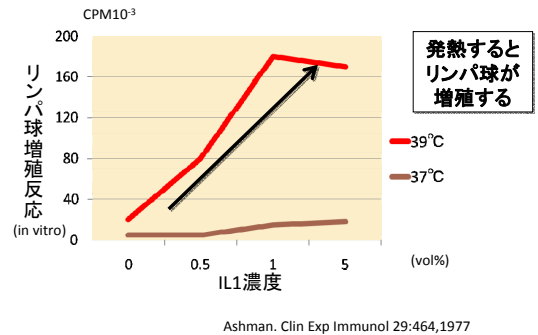
Covert. Nature 267:43, 1977



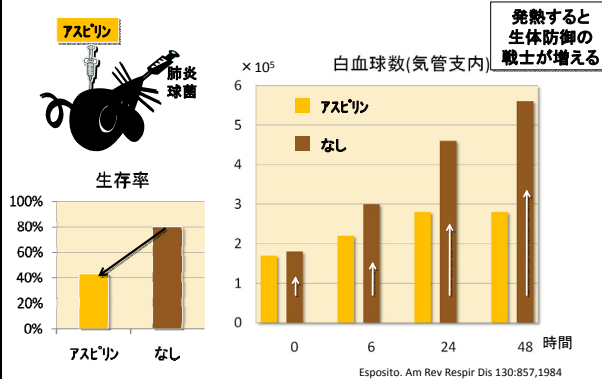
発熱がなぜ有益なのか？(1)



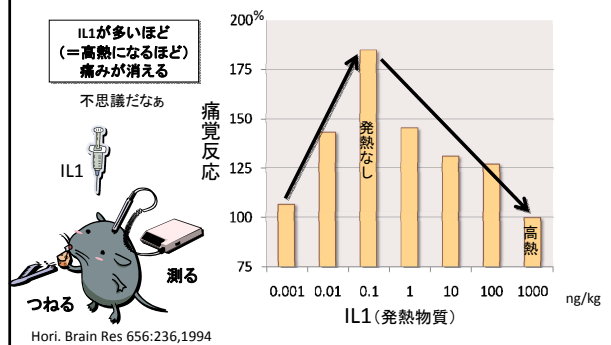
発熱がなぜ有益なのか？(2)



発熱がなぜ有益なのか？(3)

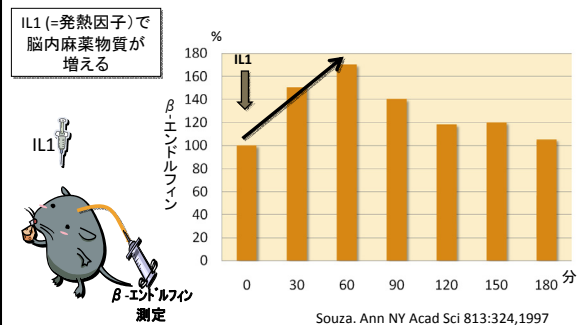


“発熱=痛い”・・本当だろうか？

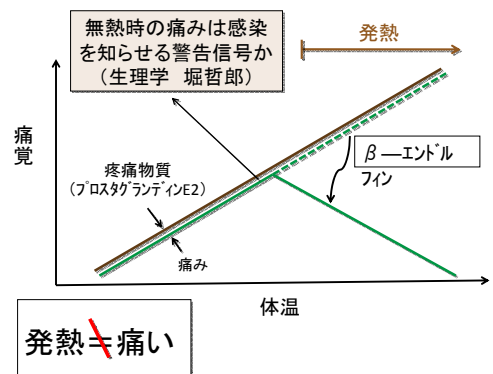


高熱でなぜ痛みが消えるのか？

β-エンドルフィンを測定してみました



2つの実験からの推測



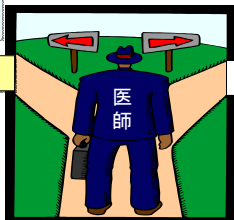
これらの研究成果から、
私たちの取るべき行動は？

発熱のエビデンスが
臨床に生かされて
いない
A Sahib M El-Radhi
(Arch Dis Child 2008)

解熱剤？

YES

NO



かぜの処方薬

まとめますと、

- 抗菌薬
- 解熱剤
- 鎮咳剤
- 気管支拡張剤
- 抗ヒスタミン剤
- 去痰剤



James A. Taylor博士
(ジョンズ・ホプキンス大学)

“doing nothing”
is
often better