小児気管支喘息に対するBeclomethasone dipropionate Inhalerの臨床的研究：特に下垂体副腎系に及ぼす影響について

メタデータ	言語: jpn
	出版者:
	公開日: 2017-10-04
	キーワード (Ja):
	キーワード (En):
	作成者: 加藤, 貞人
	メールアドレス:
	所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/8646

金沢大学十全医学会雑誌　第86巻　第1号　24－41　(1977)

小児気管支喘息に対する Beclomethasone dipropionate Inhaler の臨床的研究

－特に下垂体副腎系に及ぼす影響について－

金沢大学医学部小児科学教室（主任：中島博徳教授）

加　藤　貞　人

(昭和51年9月30日受付)

本論文の要旨は，昭和50年第78回及び昭和51年第79回日本小児科学会総会において発表した。

1949年に Bordley ら[1]は最初に気管支喘息患者に副腎ステロイド剤を経口的に使用し，有効であったと記載して以来，慢性の難治性気管支喘息の治療に大きな進歩を示したが，その使用量及び使用期間の程度によって，ステロイドのもつ副作用，とりわけ下垂体副腎機能抑制が問題になり，又小児にとって好ましくない成長の停滞という現象も生じた。そこで少量のステロイドで喘息発作を良く抑制しようとする目的でステロイドの吸入療法が出現した。即ちステロイドを噴霧で吸入させる治療法は，①気道へ必要な量のステロイドを直接到達させ，②それによって投与量をできるだけ少なくし，③経口投与にみられるような全身作用を減らし，④下垂体副腎皮質系への影響を阻止するという目的で行われた。即ち1955年，Foulds ら[2]は Hydrocortisone 1日量 7.5 ～15.0mgの噴霧療法を行って発作の改善に効果を認めて以来 dexamethasone, Triamcinolone なども噴霧療法として使用されたが，いずれも長期使用すると経口剤投与と同様の副作用や副腎機能抑制が起り，現在では経口投与に比し利点が少ないといわれている。[3)～7)]

副腎ステロイドの一種である Beclomethasone dipropionate（図1）は1963年以来皮膚科領域の塗布剤として用いられているが，皮膚を通しての吸収量が少なく，常用量では下垂体副腎皮質機能抑制が起こりにくいといわれている。[8),9)] この点に着目して1971年，Smith ら[10]，1972年，Morrow-Brown ら[11]，Clark ら[12]は臨床的に初めて Beclomethasone Dipropionate Inhaler（以下ＢＤＩと略す）による気管支喘息の噴霧療法を行い，臨床的な有効性及び副腎機能抑制の少ない事を認め，更にステロイド依存性の患者からのステロイドの減量及び離脱の可能性を確め気管支喘息の新しい噴霧療法の一つとして注目されるようになった。しかし小児気管支喘息に対する本剤の応用は未だ少く[13)～19)]，且つ下垂体副腎機能抑制と投与量との関係が未だ詳かでない，そこで今回著者は33人の小児気管支喘息患児のＢＤＩ療法を行い，その臨床効果と副作用を詳細に調査する一方，下垂体副腎機能に及ぼす影響を検討し，本剤の有効量と安全量とを決定するために研究を行ないその成績について報告する。

Ⅰ．対　　象

症例は金沢大学小児科外来患者25名，国立金沢病院

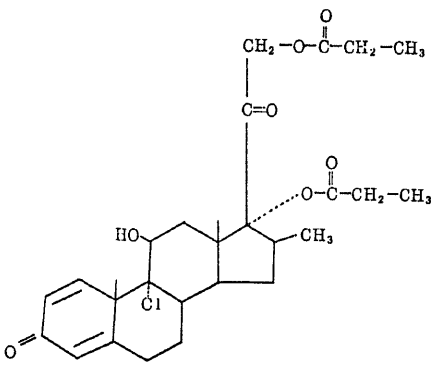

図1　Beclomethasone dipropionate の構造式

Clinical study and effect of pituitary adrenal axis on childhood asthma with beclomethasone dipropionate inhaler. **Sadato Kato,** Department of Pediatrics (Director: Prof. H. Nakajima), School of Medicine, Kanazawa University.

小児科入院患者8名，合計33名の気管支喘息児で，男児25名，女児8名，年令は4才より13才，平均 9.5才である。

全例ステロイド非依存型で病型別分類ではアトピー型25例（75.8%），混合型4例（12.1%），感染型4例（12.1%），重症度判定基準は大島ら[20]（表1）に従い，重症10例（30.3%），中等症22例（66.7%），軽症1例（3.0%）について調査した。（表2）

33名の小児気管支喘息患児を4週間のBDIの投与量によって10名，7名，16名の3群，即ちA，B，C群とした。その内，長期観察例は13例で投与期間は7か月より18か月平均12.5か月間であった。

II．方　法

1．BDI 投与法

使用前よりの薬剤及び減感作療法はBDIと併用し，A群は一日4 puff×4計800μg，B群は一日2 puff×4計400μg，但 №17のみ使用3週目より2 puff×3計300μg を2週間使用した。C群は2 puff ×2計200μgとし何れの群も4週間連日投与した。5週目よりA，B群両群はC群と同じく一日2 puff×2計200μgに減量し，7週目より各症例は症状に合わせて使用し，C群はそのまま8週より13週迄一日200μgを投与し，以後各症例は一日200μgを継続したり，または減量したり，或いは減感作療法と併用したりして中止した。長期使用例は一日50～300μgを投与した。

2．肺機能

肺機能の変化は Vitalor（Air-Shields 製）をC群の11例に使用前，使用2週後及び使用4週後に測定しした。

3．IgE

血清 total IgE は radioimmunosorbent test（RIST）法（Phadebas® Ig Kit）によりA群の9例，B群の4例計13例につき使用前，使用2週後，使用4週後及び減量2週後に測定し，700u/ml 以上を高値とした。

4．咽頭培養

Candida 検出の目的でA，B両群は使用前，使用2週後，使用4週後及び減量2週後と，C群の10例は使用前，使用4週後及び使用8週後より13週後の間と，長期使用群はインスリン負荷試験日に咽頭培養を実施した。

5．下垂体副腎皮質機能検査

1）インスリン負荷試験

試験当日の朝食を禁止し，午前9時から10時迄に採血後，regular insulin 0.1 u/kg を生理食塩水20mlに溶解してゆっくりと静注し，60分後に再び採血して血中 cortisol を測定した。負荷試験はA，B両群は使用前，使用2週後，使用4週後そして減量2週後に，C群は使用前，使用4週後そして使用8週後から13週後の間に施行した。その内長期使用例は使用7か月後より18か月後の間に施行した。血中 cortisol の測定はA，B両群及び長期使用群は radioimmuno assay（RIA）（コルチゾールキット「第一」），C群は Competitive protein binding assay（CPBA）[21)～24)]に

表1　重症度判定基準

記　号	発　作　の　強　度		
小発作(A)	呼吸困難は軽度で日常生活に支障のないもの。		
中発作(B)	呼吸困難はやや強く日常生活に支障のあるもの。		
大発作(C)	呼吸困難は強度で日常生活が不能のもの。		
記　号	発　作　の　頻　度		
1	平均1カ月に1回以下		
2	平均1カ月に数回～10数回		
3	ほとんど毎日		
軽　症	A－1	B－1	A－2
中等症	A－3	B－2	C－1
重　症	B－3	C－2	C－3

よった。

判定基準としてはステロイドを服用していない健常児30例（年令は8～12才）のインスリン負荷試験による教室の成績を対照とした。即ちＲＩＡによる血中cortisol 値は負荷前値10.4±3.2(S.D.) μg/dl，負荷60分値23.0±5.4（S.D.）μg/dl，増加値12.5±3.8（S.D.）μg/dl，又ＣＰＢＡによる血中 cortisol 値は負荷前値 9.1±1.9（S.D.）μg/dl，負荷60分値26.0±8.3（S.D.）μg/dl，増加値16.9±7.6（S.D.）μg/dl の夫々から −1.5S.D. 以上隔たるものを異常と判定した。

2） rapid ACTH test

インスリン負荷試験の翌日同様に朝食を禁止し，午前9時から10時迄に採血後合成ACTH (Cortrosyn®) 250μg を生理食塩水 20ml に溶解して静注し，30分後，60分後に再び採血して血中 cortisol を測定した。

表2 使用患児例

	No.	症例	性	年令	発病年令 年 月	病型	重症度	合併症
A群	1	A. T.	M	11	9.	感染	中等症	なし
	2	Y. S.	M	10	4.	アトピー	中等症	なし
	3	E. K.	F	9	2.	感染	中等症	なし
	4	S. H.	M	10	1. 6.	アトピー	中等症	なし
	5	M. N.	M	11	2.	アトピー	中等症	肺気腫
	6	Y. T.	M	11	1. 6.	アトピー	重症	肺気腫
	7	H. Y.	F	9	2.	アトピー	重症	なし
	8	H. O.	M	8	2. 8.	感染	中等症	鼻炎，湿疹
	9	T. K.	F	9	3.	アトピー	重症	なし
	10	K. S.	F	11	3.	アトピー	重症	鼻炎，湿疹
B群	11	K. H.	M	9	1. 6.	アトピー	軽症	なし
	12	T. S.	M	11	11.	アトピー	中等症	侏儒症
	13	K. S.	F	8	1. 6.	アトピー	中等症	湿疹
	14	T. Y.	M	9	2. 6.	アトピー	中等症	なし
	15	Y. Y.	M	12	3.	混合	中等症	鼻炎
	16	Y. H.	M	13	3.	混合	重症	肺気腫，脳性麻痺
	17	M. S.	M	4	1. 5.	アトピー	重症	肺気腫，鼻炎，侏儒症
C群	18	M. A.	M	8	3.	混合	中等症	鼻炎
	19	A. N.	M	9	8.	アトピー	重症	肺気腫，じんま疹，*1
	20	H. N.	M	9	5.	アトピー	中等症	湿疹
	21	Y. N.	M	8	1. 9.	アトピー	中等症	鼻炎
	22	H. Y.	F	7	4.	アトピー	中等症	鼻炎
	23	T. Y.	M	5	2. 2.	混合	中等症	アトピー性皮膚，A. V. ブロック
	24	M. K.	M	8	1.	アトピー	重症	鼻炎
	25	K. K.	M	9	2. 6.	アトピー	中等症	なし
	26	K. S.	M	12	3.	アトピー	中等症	なし
	27	M. T.	M	11	4.	アトピー	中等症	鼻炎，湿疹，副鼻腔炎
	28	K. T.	F	10	7. 11.	アトピー	中等症	なし
	29	E. N.	M	12	6. 6.	アトピー	重症	鼻炎，湿疹
	30	Y. N.	M	9	2.	アトピー	重症	湿疹
	31	T. N.	M	12	5.	アトピー	中等症	なし
	32	K. N.	F	7	3. 6.	感染	中等症	なし
	33	T. U.	M	11	6. 8.	アトピー	中等症	なし

*1: 多骨性線維性骨変性　　No.6. 7, 12. 13, 29. 30, : 兄，弟，妹.

表3　短期使用の臨床経過

	症例 No.	発作の変化 回／2週 −2 〜 −1	1 〜 2	3 〜 4	併用療法	副作用	効果判定
A群	1	A：1 B：1 W：3	N	N		N	著効
	2	W：3	N	N	経口剤	N	著効
	3	A：1 W：4	N	N	インタール	*1 Candida (＋)	著効
	4	W：4	N	N		N	著効
	5	W：1	N	N	吸入剤	*2 Candida (＋)	著効
	6	A：3 B：1 W：頻回	N	N		Candida (＋)	著効
	7	A：4 B：3 W：頻回	N	N	吸入剤	Candida (＋)	著効
	8	A：2 B：2 W：5	N	N	経口剤	湿疹	著効
	9	W：頻回	W：4	W：2	インタール	N	有効
	10	A：3 W：頻回	N	C：2	経口剤	鼻汁	やや有効
B群	11	W：2	N	N		N	著効
	12	A：2 B：2 W：頻回	N	N		鼻汁	著効
	13	A：1 B：1 W：4	N	W：2	経口剤 吸入剤	鼻汁，咳	有効
	14	A：1 B：1 W：5	N	N	経口剤	鼻汁	著効
	15	A：W：頻回 B：3	B：1 W：4	A：1 W：4	インタール 経口剤	鼻炎	有効
	16	N	N	N	インタール 経口剤	GOT GPTの上昇	著効
	17	C：5 A：6 B：5 W：毎日	N	N		湿疹	著効
C群	18	A：2 W：2	W：1	N		鼻炎	著効
	19	C：2 A：2 B：1 W：3	C：1 A：1 B：5 W：10	W：2		N	有効
	20	C：2 A：9 B：12	C：2 A：1 B：2 W：3	N		湿疹	著効
	21	C：2 A：2 W：18	A：2 B：2 W：24	A：1 W：4		N	有効
	22	B：2	A：1 W：2	N	インタール	鼻炎	有効
	23	C：8 A：4 B：8 W：8	W：13	A：4 B：1 W：4		N	やや有効
	24	A：3 B：4 W：毎日	A：3 B：4 W：26	A：6 B：11 W：15		N	無効
	25	A：7 B：17 W：10	N	N	インタール 減感作	N	著効
	26	A：2 B：10 W：22	W：1	N	インタール 減感作	N	著効
	27	W：2	N	N	インタール	N	著効
	28	W：2	N	N	インタール 減感作	N	著効
	29	A：9 B：5 W：毎日	A：2 B：2 W：15	A：1 W：16	減感作	N	無効
	30	A：15 B：10 W：20	A：2 B：2 W：6	W：1		N	著効
	31	W：10	N	W：5	インタール 減感作	N	著効
	32	W：4	N	N		N	著効
	33	C：5 A：7 B：3 W：26	N	N	インタール	鼻炎	著効

A：小発作　B：中発作　C：大発作　W：ぜいぜい　N：なし
＋：50〜500コロニー　*1：減量2週後出現，*2：減量2週後消失

負荷試験はC群のみで，使用前及び使用4週後に施行した。血中 cortisol の測定はCPBAによった。判定については負荷前値は健常対照群の前値との比較により，負荷30分値或いは60分値は前値より10μg/dl 以上の増加を示したものを反応正常とみなした。

3）尿中17・OHCS排泄量

インスリン負荷試験の前日の24時間尿の一部をA，B両群は使用前，使用2週後，使用4週後及び減量2週後に，C群は使用前，使用2週後，使用4週後及び使用8週後より13週後の間に，その内長期使用群は使用7か月後より18か月後の間に測定に供した。測定法は西風ら[25]による酵素水解法によった。判定基準として一日量1mg以下を異常とした。

6．成長ホルモン

インスリン負荷試験による血中 cortisol を測定した血清でA群の9例につき使用前と使用4週後の成長ホルモンをHGH Radioimmunoassay Kit，(Dainabot)にて測定した。

判定基準としてはステロイドを服用していない健常児50例のインスリン負荷試験による教室の成績を対照とした。即ち成長ホルモン値は負荷前値2.8±2.2（S.D.）ng/ml，負荷60分値16.7±5.6（S.D.）ng/ml の夫々から±2S.D.以内，即ち負荷前値8ng/ml 以下，負荷60分値 5～30ng/ml を正常反応とみなした。

表4　効果判定基準

効　果	症　　状
著　効	完全消失。
有　効	改善されたが完全消失しない。
無　効	変化がみられない。
悪　化	増　悪。

III．結　　果

1．臨床経過及び臨床効果

1）短期使用例

投与開始前2週間を観察期間とし，2週間毎の4週間の臨床経過をまとめたのが表3でC群の症例24，29を除いていずれも発作回数，喘鳴の減少或いは消失がみられた。効果判定基準は表4に従って評価した。併用療法はインタール5例，インタールと House dust の減感作療法4例，インタールと気管支拡張剤2例，House dust の減感作療法1例，気管支拡張剤4例，気管支吸入剤2例，気管支拡張剤と気管支吸入剤1例，合計19例でBDI単独療法は14例であった。症例6，7，12，13，16，17，24，26はBDI使用前しばしば発作時経口ステロイド剤を服用していたがBDI使用前2週間は使用していなく，症例25のみ使用前6日間に prednisolone を合計117.5mgを使用した。

患児の重症度と臨床効果をみると表5のごとく，当然ながら吸入量の多いA群で重症でも75%で，中等症では有効率が100%を示し，B群では重症，中等症共に症例数が少ない事もあるが100%を示し，C群では重症で50%と低く，中等症では91.7%，合計で80.2%の有効率を得た。無効は2例でいずれもC群で重症例であり，悪化例は見られなかった。

2）長期使用例

4週間の短期使用後5週目より2週間A，B，両群は一日量200μgに減量し，C群はそのまま継続し，7週目より各症例の症状に応じて適宜増減し，その内13例は7か月から18か月，平均12.5か月間一日量50～300μgの範囲内で使用した。(表6）臨床効果はいずれも短期使用において著効，有効例で，減量して長期使用した症例中散発的に発作時経口ステロイド剤を服用した症例が3例あるがいずれもBDI使用により発作回数が著減した為使用前に比べて投与量，回数及び期間は明らかに減少した。

表5　重症度と臨床効果（短期使用）

重症度＼効果	著効			有効			やや有効			無効			悪化			合計			有効率%		
	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C
軽　症	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	—	100.0	—
中等症	6	2	9	0	2	2	0	0	1	0	0	0	0	0	0	6	4	12	100.0	100.0	91.7
重　症	2	2	2	1	0	0	1	0	0	0	0	2	0	0	0	4	2	4	75.0	100.0	50.0
合　計	8	5	11	1	2	2	1	0	1	0	0	2	0	0	0	10	7	16	90.0	100.0	80.2

有効率：（著効 ＋ 有効）/ 全例 × 100

2．肺機能

Vitalor を使用してC群の11例に肺活量，一秒量，一秒率を使用前，使用2週後，使用4週後に測定し，使用前，使用2週後及び使用4週後の一秒率及び使用2週後，使用4週後の肺活量，一秒量を使用前のそれと比較して，平均増加率として表わすと図2の如く，推計学的に有意差はないが，一日量200μgの使用量でも使用前に比べて使用4週後，肺活量で平均21.1%，一秒量で平均39.2%，一秒率で平均11.1%増加し，一秒率の面からみると使用前のそれは45.0%より88.9%，平均67.8%で，年令に応じた%肺活量を計算した全例の平均は88.4%で軽度の閉塞性換気障害が認められ，4週後の一秒率は57.5%より90.0%，平均75.3%に増加し，%肺活量は97.5%になり，ほぼ正常に近い機能に回復した事が判明した。

3．Total IgE

IgE 値をA群の9例，B群の4例計13例につき測定したが，IgE 値の測定結果からＢＤＩ使用による2週後，4週後の IgE 値は使用前の IgE 値に比べて全例共有意な増加や減少を示した症例はみられなかったが，使用2週後にA群の7例，B群の3例に IgE 値の増加を示し，全例の IgE値を使用前，使用2週後，使用4週後及び減量2週後の平均値 ± S．D．を図3の如く表わすと使用2週後A群で平均33.0%，B群で平均21.2%の増加率を示したが，有意差はみられなかった。また正常値700u/ml 以下の症例でも，700u/ml 以上の高値を示す症例でもＢＤＩの臨床効果に対しては差がみられず，いづれも〝やや有効〟1例，〝有効〟1例を除いてすべて〝著効〟を呈した。無効例2例の IgE 値の測定はなされなかった。

表6　長期使用例

症例 No.	期間 月	使用量 μg/日	副作用	併用療法
2	11	200～300	N	経口剤
3	10	100～200	N	減感作
4	10	100～200	N	経口剤
6	12	50～100	N	N
7	12	150	Candida(++)	N
8	7	100～200	N	インタール
12	13	200～300	N	経口剤
13	13	200～300	N	経口剤 吸入剤
15	13	100～200	鼻炎	インタール
16	18	200～300	N	インタール 経口剤
17	16	50～200	N	インタール 減感作
18	12	50～100	鼻炎	N
19	15	100～300	N	減感作

N：なし

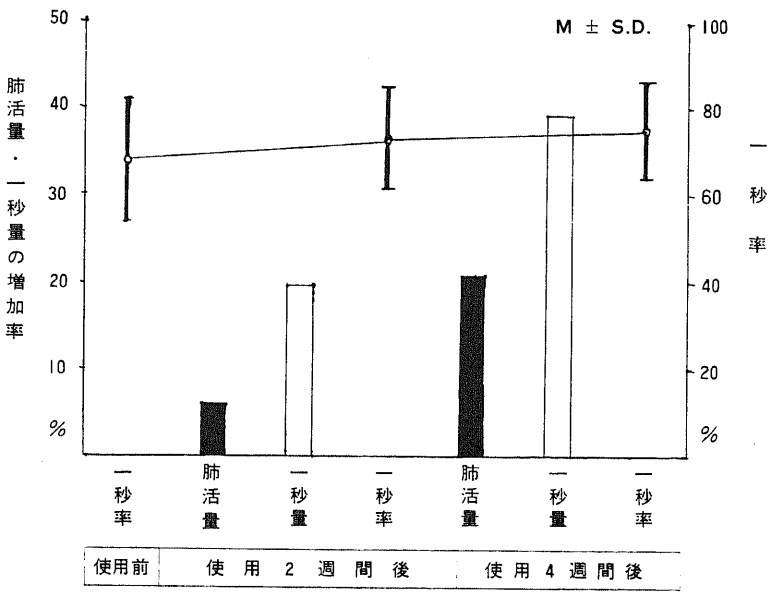

図2　肺機能の変化

4．副作用

1）咽頭培養（表3），（表6）

A群で使用4週後に normal flora と思えない Candida 50～500コロニーが3例に出現し，減量して2週後でも1例は無処置で消失したが，新たに1例に出現し，2例は引き続き認めた。その内1例は12か月使用後でも Candida 50～500コロニーを認めた。B群及びC群の10例では全経過を通じて Candida の検出はみられず，その他の長期使用例でも Candida の検出は認めなかった。

2）自覚的症候（表3），（表6）

短期使用例ではA群に湿疹の出現1例，鼻汁の増悪1例，B群に鼻汁の出現，増悪が3例，鼻炎の出現1例，咳嗽の出現1例，湿疹の出現1例，C群に鼻炎の増悪が3例，湿疹の出現1例がそれぞれ認められた。長期使用例では鼻炎の継続が2例にのみ認められた。

3）血液学的検査

B群の3例，C群16例計19例につき血液学的検査を実施したが，末梢血液では赤血球数，血色素量には変化がみられなかったが，白血球数で使用4週後増加した症例は13例（68.4%）あり，白血球数の増加率は平均14%で，好酸球数には余り変動がみられなかった。肝機能検査で No.16の1例に4週後GOT120単位，GPT50単位と上昇をみたが，その3週後には正常域に戻っていた。その他血沈，Na，K，血清蛋白，分画，コレステロール，BUN，Kunkel，Al-p，血圧，尿（蛋白，糖）には特記すべき異常を認めなかった。

5．下垂体副腎機能

1）短期使用例

i）インスリン負荷試験

表7 Insulin 負荷試験による血中 Cortisol 値（μg/dl）（R. I. A.）

グループ	症例No.	使用前			使用2週間後			使用4週間後			減量2週間後		
		負荷前	60分後	増加	負荷前	60分後	増加	負荷前	60分後	増加	負荷前	60分後	増加
A群	1	20.0	30.7	10.7	15.6	25.6	10.0	17.5	18.8	1.3	12.6	20.8	8.2
	2	5.3	19.6	14.3	7.7	11.5	3.8	9.2	15.8	6.6	7.7	15.7	8.0
	3	12.5	23.2	10.7	12.6	23.2	10.6	9.2	23.6	14.4	15.0	22.2	7.2
	4	9.8	24.0	14.2	10.5	13.6	3.1	11.6	16.8	5.2	10.0	22.0	12.0
	5	11.5	26.0	14.5	6.9	19.5	12.6	8.0	18.0	10.0	11.6	29.0	17.4
	6	6.2	10.4	4.2	5.1	15.2	10.1	3.2	15.6	12.4	7.4	36.0	28.6
	7	1.5	5.2	3.7	3.4	12.4	9.0	4.6	19.6	15.0	7.4	16.6	9.2
	8	7.8	21.6	13.8	9.6	19.5	9.9	9.2	17.8	8.6	9.0	32.0	23.0
	9	13.2	22.2	9.0	8.2	13.8	5.6	9.0	10.5	1.5	8.6	21.6	13.0
	10	12.6	33.0	20.4	10.5	12.4	1.9	3.7	7.5	3.8	6.9	16.5	9.6
平均値		10.0	21.6	11.6	9.0	16.7	7.7	8.5	16.4	7.9	9.6	23.2	13.6
標準偏差		5.2	8.4	5.1	3.6	5.0	3.7	4.2	4.6	5.0	2.7	6.9	7.2
B群	11	9.6	23.6	14.0	10.6	24.6	14.0	9.0	21.5	12.5	10.5	23.0	12.5
	12	4.2	12.6	8.4	6.5	23.2	16.7	13.6	21.5	7.9	12.8	31.2	18.4
	13	6.8	12.0	5.2	15.4	33.8	18.4	11.2	15.3	4.1	9.6	30.2	20.6
	14	14.6	23.5	8.9	8.0	19.0	11.0	7.9	27.5	19.6	8.2	16.0	7.8
	15	6.4	20.2	13.8	8.9	19.6	10.7	6.4	39.6	33.2	11.6	26.5	14.9
	16	2.6	9.8	7.2	6.5	15.8	9.3	7.2	18.2	11.0	6.0	25.2	19.2
	17	6.4	20.2	13.8	8.9	19.6	10.7	8.2	19.4	11.2	10.2	23.0	12.8
平均値		7.2	17.4	10.2	9.3	22.2	12.9	9.1	23.3	14.2	9.8	25.0	15.2
標準偏差		3.9	5.8	3.6	3.1	5.9	3.5	2.5	8.1	9.6	2.2	5.1	4.5

A群のインスリン負荷試験（表7）では2週後，4週後における60分後値，増加値共に使用前，減量2週後に比し，平均値の低下をみたが推計学的に有意差はみられなかった。

各症例の検討では使用前にNo.2，7に負荷前値の，No.6，7に60分後値，増加値の低下をみているが，No.6，7は使用前長期にわたってしばしばステロイドを使用していた為に生じた結果と思われる。使用2週後ではNo.6，7に負荷前値の，No.2，4，7，9，10に60分後値の，No.2，4，9，10に増加値の低下を，使用4週後ではNo.6，7，10に負荷前値の，No.9，10に60分後値の，No.1，2，4，9，10に増加値の低下をみた。しかしNo.6，7はBDI使用によってACTH予備能が回復しつつあると考えた方が妥当と思われる。

B群においては（表7），負荷前値，負荷後60分値，増加値の使用前，使用2週後，使用4週後そして減量2週後における平均値間では推計学的に有意差はみられなかったが，BDI使用により夫々の平均値は増加した。

各症例の検討では使用前にNo.12，16に負荷前値の，No.12，13，16に60分後値の，No.13に増加値に夫々低下をみているが，おそらくこれはBDI使用前時々ステロイド剤を服用していた影響と思われる。使用4週後にNo.13に増加値の低下をみた。

C群では（表8），使用前14例に，使用4週後15例に，使用8週後より13週迄に9例に，負荷試験を施行したが，負荷前値，負荷後60分値，増加値の使用前，使用4週後，使用8週後から13週迄における負荷試験間における平均値間では推計学的に有意差はみられなかったが，増加値の平均値は増加した。

各症例の検討では使用前にNo.25のみに60分後値，増加値の低下をみているが，本例は使用前6日間に prednisolone を総計 117.5mg を服用した影響であると考えられる。使用4週後ではNo.27に負荷前値の低下を，使用8週後より13週迄ではNo.25，27，31に夫々負荷前値の低下をみた。

表8 C群 Insulin 負荷試験による血中 Cortisol 値（μg/dl）（C.P.B.A.）

症例 No.	使用前			使用4週間後			使用8～13週間後		
	負荷前	60分後	増加	負荷前	60分後	増加	負荷前	60分後	増加
18	8.4	20.6	12.2	8.8	19.5	10.7	10.0	28.5	18.5
19	7.0	16.0	9.0	9.1	32.0	22.9	N.D.	N.D.	–
20	12.5	43.3	30.8	8.5	23.0	14.5	N.D.	N.D.	–
21	8.5	15.5	7.0	8.6	27.5	18.9	8.9	28.5	19.6
22	N.D.	N.D.	–	N.D.	N.D.	–	N.D.	N.D.	–
23	N.D.	N.D.	–	8.8	27.3	18.5	N.D.	N.D.	–
24	9.5	27.0	17.5	9.9	26.0	16.1	N.D.	N.D.	–
25	8.3	9.0	0.7	9.8	20.8	11.0	4.8	21.5	16.7
26	7.5	31.8	24.3	7.8	33.3	25.5	9.0	25.3	16.3
27	8.3	21.5	13.2	4.5	17.1	12.6	4.5	22.3	17.8
28	8.5	17.0	8.5	7.0	16.5	9.5	9.3	23.0	13.7
29	10.5	16.5	6.0	6.9	19.5	12.6	N.D	N.D.	–
30	8.6	22.5	13.9	12.0	31.6	19.6	13.3	38.3	25.0
31	8.0	14.0	6.0	7.0	17.5	10.5	4.5	21.5	17.0
32	8.5	20.8	12.3	13.4	28.0	14.6	N.D.	N.D.	–
33	11.5	28.3	16.8	9.0	34.3	25.3	13.3	25.3	12.0
平均値	9.0	21.7	12.7	8.7	24.9	16.2	8.6	26.0	17.4
標準偏差	1.5	8.7	7.9	2.1	6.2	5.4	3.4	5.3	3.7

N.D.: not done

ii）rapid ＡＣＴＨ test

Ｃ群の14例につき使用前，使用４週後に測定し，その比較をした（表９）。それによると負荷前値，負荷後30分値，負荷後60分値，最大増加値の使用前，使用４週後における平均値間では有意差はみられなかった。

各症例の検討では使用前にNo.27に負荷前値の低下，No.21，23に最大増加値の低下，使用４週後ではNo.26に負荷前値の低下がみられたが，インスリン負荷試験の負荷前値と比較して，有意な差と認めがたく，最大増加値もまた平均値，標準偏差値から考慮するとほぼ正常範囲に属すると思われる。

iii）尿中17-ＯＨＣＳ排泄量（表10），（表11）

Ａ群では一日量１mg 以下の異常値を示したものは，使用前ではNo.７のみで，本例はインスリン負荷試験でも抑制があり，おそらくステロイド剤を時々服用していた為に下垂体副腎機能抑制があったと考えた方が妥当と思われる。使用４週後ではNo.１に有意と思われる減少を示したが，他の症例では有意な減少を示さなかった。Ｂ群では使用前のNo.12，13，16，使用４週後のNo.13も含めていずれの症例共異常値を示さなかった。Ｃ群では使用前でNo.18，33にやや低値を示し，使用２週後ではNo.23，25，27にやや低値を示したがNo.25，27の使用前は未測定である故減少したのかどうかは不明であるが，おそらくNo.25はインスリン負荷試験の結果より判断して低値を示していただろうと推測される。４週後以降ではいずれの症例共異常値を示さなかった。

以上 i)，ii)，iii) の結果を総合的に判定してみると，Ａ群では使用４週後にNo.１にほぼ確実に下垂体副腎機能の抑制がみられたほか，使用２週後ではNo.２，４，９，10，の４例に，使用４週後でもNo.２，４，９，10，の４例にＡＣＴＨ予備能の低下が疑われ，前４者は後４者と完全に一致した。しかし減量して２週間後は全例完全なる回復をみた。Ｂ群では確実に下垂体副腎機能抑制をみたものはなかったが，No.13の１例に使用４週後にＡＣＴＨ予備能の低下が疑われた。しかし減量して２週間後には完全に回復した。Ｃ群でも確実に抑制のみられたものはなく，またＡＣＴＨ予備能の低下が疑われたものもなかった。

２）長期使用例

33例の短期使用例中13例につき最低７か月間より最長18か月間ＢＤＩを一日量50～300μgの範囲内で症状に応じて増減しながら使用し，インスリン負荷試験に

表９ Rapid ACTH test による血中 Cortisol 値（μg/dl）（C.P.B.A.）

症例 No.	使用前				使用４週間後			
	負荷前	30分後	60分後	最大増加	負荷前	30分後	60分後	最大増加
18	10.4	14.7	24.6	14.2	12.6	32.8	35.0	22.4
19	7.6	26.5	36.8	29.2	9.5	16.4	30.8	21.3
20	8.1	17.6	30.1	22.0	6.3	17.4	18.3	12.0
21	9.8	17.2	16.3	7.4	13.9	18.4	33.3	19.4
22	9.0	15.5	20.5	11.5	18.0	28.9	41.5	23.5
23	7.3	17.0	17.0	9.7	7.1	31.1	30.0	24.0
24	7.0	30.3	32.5	25.5	16.5	28.5	34.8	18.3
25	9.8	15.0	19.8	10.0	9.8	34.2	37.7	27.9
26	9.0	21.5	34.8	25.8	5.1	12.5	16.4	11.3
27	4.5	18.8	19.5	15.0	8.5	17.8	21.8	13.3
28	11.5	27.5	28.5	17.0	6.8	14.3	25.3	18.5
29	9.3	23.6	33.4	24.3	8.3	14.3	18.6	10.3
30	6.9	19.5	27.5	20.6	12.0	19.0	26.0	14.0
31	7.0	16.9	18.2	11.2	11.8	29.8	26.0	18.0
平均値	8.4	20.1	25.7	17.4	10.4	22.5	28.2	18.2
標準偏差	1.8	5.0	7.2	7.1	3.9	7.8	7.8	5.4

よる血中 cortisol の測定（RIA），及び尿中17-OHCS排泄量を測定した。その結果図4の如くNo.13を除いていずれの症例共正常な反応を示した。No.13は一日量400μgでは喘息発作に対し良く抑制できるが，減量して 200～300μg では時々発作を繰り返し，時々経口ステロイド剤を必要とし，この負荷試験の1週間前にもステロイド剤を服用した結果，負荷前値，負荷後60分値，増加値に低値を示したと思われるが，尿中17-ＯＨＣＳ排泄量は正常範囲を示しているので，おそらくＡＣＴＨ予備能の低下した状態と思われる。

6．成長ホルモン

A群の9例につき使用前と使用4週後成長ホルモンを測定した（図5）。

その結果使用前においてNo.5を除いて全て正常反応を示した。また使用4週後ではNo.5も正常反応を示したが，4例は負荷前値が高く，負荷後60分値が低い paradoxycal reaction を呈した。

7．成長

長期使用した13例につき身長の伸び率を現在の身長－使用前の身長を現在の年令の標準値－使用前の年令の標準値で割算し％として表わすと図6の如く，100％を平均の伸び率とすると，100％以上の伸び率を呈したものは13例中9例（69.2％）あり，75～100％は2例，50～75％は2例あり，ＢＤＩによる身長の伸びへの影響はないと考えられた。

Ⅳ．考　察

1．ＢＤＩの抗喘息効果とその特性

1963年に開発された Beclomethasone dipropionate は全身作用が少なく，局所に選択的に強い抗炎症作用を有する皮膚外用ステロイドとして高く評価されてい

表10　尿中 17-OHCS 排泄量（mg/dl）

グループ	症例No.	使用前	使用2週間後	使用4週間後	減量2週間後
A群	1	5.8	6.0	1.8	3.7
	2	2.7	2.5	3.9	3.4
	3	5.1	3.3	3.6	4.2
	4	6.2	5.8	4.8	4.8
	5	5.4	2.1	2.2	2.9
	6	3.6	2.2	3.1	3.8
	7	0.9	1.7	2.4	2.0
	8	2.3	4.2	4.2	5.9
	9	3.6	2.0	2.4	2.3
	10	4.6	4.0	11.6	3.2
平均値		4.0	3.4	4.0	3.6
標準偏差		1.7	1.6	2.8	1.2
B群	11	2.6	1.8	1.3	1.9
	12	1.3	4.1	N. D.	4.3
	13	5.3	3.2	3.0	4.3
	14	8.6	6.3	6.4	6.9
	15	3.4	3.5	2.8	2.4
	16	3.3	1.3	1.8	2.2
	17	1.8	1.9	1.4	0.8
平均値		3.8	3.2	2.8	3.3
標準偏差		2.5	1.7	1.9	2.1

N. D. : not done

た。[8),9)] その特性を生かして喘息治療用定量噴霧式エアゾル剤BDIとして用いられるようになり，本剤は確かに全身作用が少なく，気道局所において強い薬理作用を有する吸入用ステロイド剤である。[11)]

Harris [26)]は皮膚における血管収縮作用を応用したMckenzie 法[27)]で検討するかぎり，cortisol のほぼ5000倍，dexamethasone の約600倍，dexamethasone -21- isonicotinate の約60倍の強力な局所活性を示すと報告し，その結果として，本剤が吸入された場合に抗喘息効果を示す通常用量1日400μg が，全身作用を現わす量（1日2～3mg）より低いことに気付き，彼は，このことが本剤が全身作用を惹き起こすことなく気管支喘息に対して治療効果を発揮できる理由であろうと説明している。Martin ら[28)]は人に beclomethasone の4mgに ^{3}Hを結合させ，経口的に粒子状の懸濁液として投与した場合，糞便及び尿より90%が排泄されたと報告している。その理由として，彼らは[29)]たとえ嚥下され，消化管粘膜に達しても，吸収が極めて緩徐で，ごく少量が流血中に入るだけなので最初の肝灌

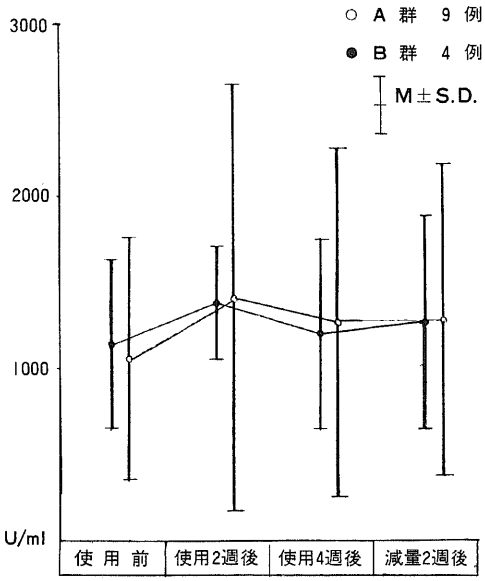

図3 Total Ig E の変動

表11 C群 尿中17-OHCS 排泄量 (mg/dl)

症例 No.	使用前	使用2週間後	使用4週間後	使用8～13週間後
18	0.8	1.8	1.0	1.9
19	5.7	N. D.	5.7	N. D.
20	3.5	N. D.	3.3	N. D.
21	1.5	4.6	2.1	1.0
22	1.4	1.6	1.3	N. D.
23	2.3	0.5	1.8	N. D.
24	N. D.	3.6	5.9	N. D.
25	N. D.	0.6	3.0	2.7
26	N. D.	5.5	5.8	2.1
27	N. D.	0.7	4.4	1.0
28	N. D.	12.1	4.7	5.1
29	N. D.	4.8	4.9	N. D.
30	N. D.	3.4	2.0	2.6
31	N. D.	4.0	7.7	2.7
32	3.0	N. D.	N. D.	N. D.
33	0.7	1.6	1.8	1.7
平均値	2.4	3.4	3.7	2.3
標準偏差	1.7	3.1	2.0	1.2

N. D. : not done

流で大部分が非活性化され，全身作用を示さないのではないかと推論している。量的な関係では英国チーム[30]は一日量400μgは prednisolone の 7.5 mg の量に匹敵すると報告している。

2．臨床効果について

小児ではステロイド依存型の喘息児は少なく著者は経口ステロイド剤の服用中の減量或いは離脱を対象としてＢＤＩを使用できなかったが，今回４才より13才迄のステロイド非依存型の小児気管支喘息児33人を一日量800μg(Ａ群)，400μg(Ｂ群)，200μg(Ｃ群) の３群にわけ４週間使用した結果Ａ群では90.0%，Ｂ群では100%，Ｃ群では80.2%の有効率を得た。無効２例はいずれもＣ群で重症例であった。しかし重症例でも一日量400μg 或いは800μg 使用で効果のあった例があることを考えると一日量200μg では投与量の不足か或は十分に吸入できなかったのではないかと思われる。中等症に対する使用では，Ｃ群の91.7%の有効率を除いて，Ａ，Ｂ両群では100%であったことを考えると，重症では一日量400μg，中等症以下では一日量 200μg が臨床面から適量と思われた。

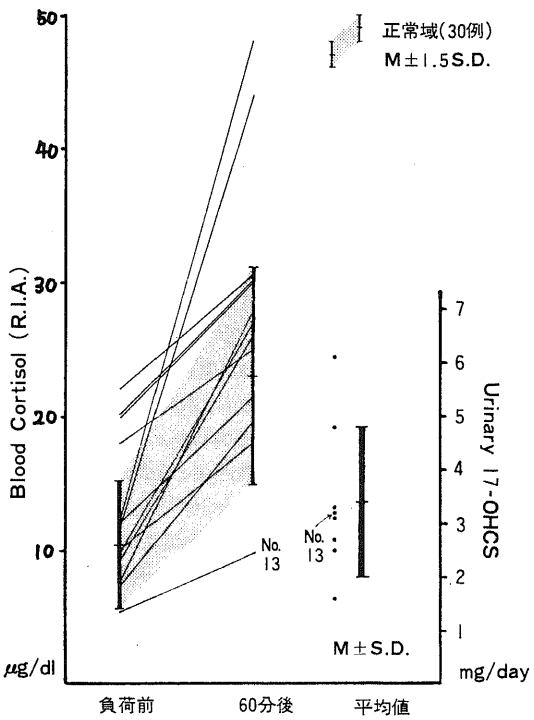

図４　長期使用例の Insulin 負荷試験による血中 cortisol 値（13例）及び尿中17-OHCS 排泄量（８例）

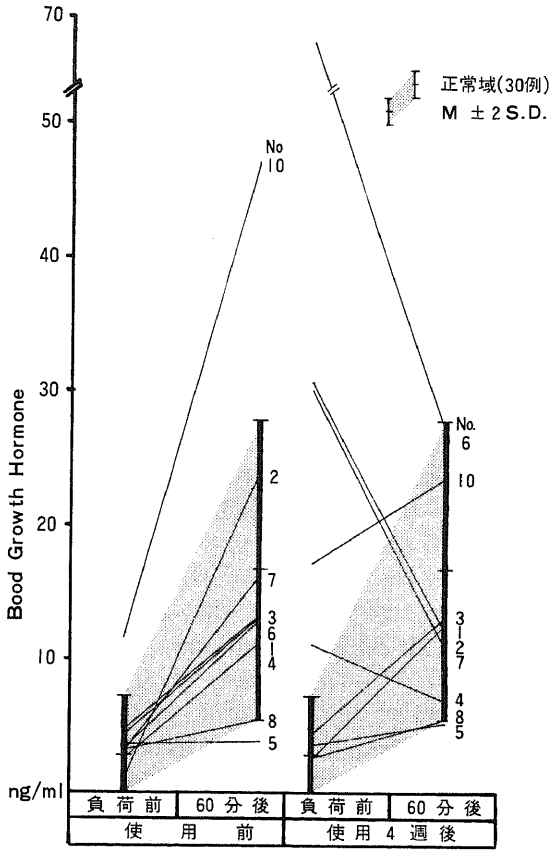

図５　Insulin 負荷試験による血中成長ホルモン値

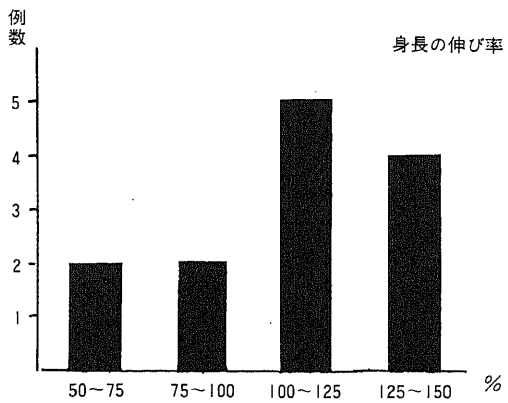

図　6
標準値は昭和45年乳幼児身体発育調査及び昭和45年学校保健統計調査より算出

文献的にみても小児使用例では Morrow-Brownら[15]は2½～16才の31人に一日量400～600μg使用し，16人は完全にステロイド依存から離脱でき，15人は十分にコントロールできたといい，Smith[16]は5～20才のステロイド依存性の31人に一日量400μgの2週間毎の double-blind cross-over trial で4週間後24人（62%）に改善をみたといい，Godfrey ら[17]は一日量300μgで4～15才の10人の open trial と6～13才の10人の cross-over trial を行い，1～2か月後そのうち16人はステロイドを服用していたが，1例を除いて全例離脱でき，著しい改善を示したという。Dickson ら[18]は5～16才の25人に，そのうち21人は経口ステロイド剤を服用中で，8才以上は一日量400μg，8才以下は一日量200μgを投与し，4か月後経口ステロイド剤を減量したり，中止でき，17人に著明な改善を示したという。また Godfrey ら[19]は4～15才の26人に，一日量 100～800μg を臨床症状に応じて，13～20か月間使用し，1人は十分にコントロールできず，15人は時々経口ステロイド剤を必要としたが，そのほかは非常によいコントロールができたと報告している。

著者の例でも一日量 200～400μg でも十分な臨床効果が得られ，これは上述の文献と一致した成績である。

3．肺機能について

一日量200μg 使用群の11例に，2週間毎に4週間，肺活量，一秒量，一秒率を測定し，全例共使用前に比べて，4週後は肺活量で平均21.1%，一秒量で平均39.2%，一秒率で平均11.1%増加し，呼吸機能の改善がみられ，悪化した症例はみられなかった。

文献的にみても，Morrow-Brown ら[31]は60人の慢性気管支喘息患者の大多数に平均 peak flow rate が上昇したといい，Clark[32]は経口ステロイドから，一秒率が減少することなく，BDIに切り換えることができたと報告し，Chatterjee ら[33]は34人の気管支喘息患者に気道抵抗と経口ステロイドの減量程度との変化を，scatt diagram よりみて，34人中20人に気道抵抗が減少し，BDIを投与中75%は経口ステロイドを容易に減量することができたという。Lal ら[34]は可逆性の気道閉塞を有する38人のステロイド依存性の気管支喘息患者に prednisolone とBDIの double-blind-cross over trial を1か月間行い，一秒量，肺活量，peak flow rate を測定し，二つの治療の間には，相違がみられなかったという。

一方大量に使用した場合，Choo-Kang ら[35]は一日量2mgのBDIを1週間使用し，その後1週間 prednisolone 20mgを経口投与し，一秒率を測定し，BDIを使用した時，7例中6例に一秒率の改善をみ，prednisolone を投与した，一週間後は，BDI投与と比較して，余り相違なかったという。その他，Morrow-Brown ら[15]，Gaddie ら[36,37]，Smith ら[16,18]，Godfrey ら[17]，Mcallen ら[38]，Vandenberg ら[39]，も一秒量，peak flow rate がBDI投与により著しい改善を呈したと報告している。

4．Total IgE について

一般に経口ステロイド投与により，血中IgE 消長は一定しないといわれる。

本研究ではBDI投与によって血中 total IgE 値の変動が2週後13例中10例（76.9%）に増加をみたが，推計学的には有意な増加でなく，また低値を示した症例や，高値を示した症例でも，臨床効果には余り相違がみられなかった。Smith[16]も total IgE 値と治療に対する反応とは関係がなかったといい，Vandenberg[39]は臨床効果と IgE値には明白な相関関係はみられなかったが，一般に450 iu/ml 以上を示した症例の86%は有効或は著効を示したと報告している。

5．副作用について

1）咽頭培養

咽頭培養で一日量200μg 投与群及び400μg 投与群では使用4週後少しも Candida の検出を認めなかったが，一日量800μg 投与群で使用4週後10例中3例（30%）に，減量して2週間後1例は無処置で消失し，1例は新たに出現し，2例は引き続き Candida 50～500コロニー認め，結局一日量200μg使用の6～13週後では27例中3例（11%）に Candida の出現を認めた。その後，長期使用で2例は自然に消失したが，1例は使用1年後も認められた。しかし最長18か月間使用した小児例には認めておらず，結局7～18か月間長期に使用した，13例中1例（7.7%）に Candida の出現を認めた。

Mcllin ら[38]は一日量200～400～800μg 使用の成人の喘息患者120例中16例(13%)に，4～14週の間に，800μg使用時4例に，400μg 使用時12例に口腔 Candida 症の出現を認めたが，200μg 使用例では生ぜず，投与量と関係があると報告し，Cayton ら[43]によると，一日量800μg投与の33人中4週後，約40%に，28週後では77%に，また一日量400μg投与の35人中4週後，約20%に，28週後では45%にCandidaの高出現を報告しているが，一方 placebo 群でも，4週後は0%だが，28週後では9%と報告している。また Milne ら[40]は，6か月間一日量400μg 或はそれ以下を使用し，510例中28例(5.5%) Morrow-Brown ら[41]は 267例中30例（11%），英国チームは[30]一日量 400μg を15か月間投与し，75例中5%と報告している。また Kennedyら[42]はBDIを30

か月間吸入し，100例中13例（13%）に口腔 Candida 症を認め，しかしその発症は女性に多かった（13例中10例）と報告している。しかし，これらの症例の大部分は，ＢＤＩの吸入を中止することなく，nystatin 等の抗真菌剤の投与或はＢＤＩの減量により治癒している[40]。

2）自覚的症候

ＢＤＩの投与量と関係なく，短期使用群で，一般に自覚的症候の副作用は少ないが，本研究では，湿疹の出現3例(9.0%)，鼻汁の増悪4例（12.1%），鼻炎の出現4例（12.1%），咳嗽の出現1例（3.0%），と生じ，長期使用群では，13例中2例（15.4%）に鼻炎の継続が認められた。Godfrey ら[17]も数人に湿疹の増悪を認め，Dickson ら[18]は投与中全然生じなかったといい，更に Godfrey ら[19]は幾人かに湿疹の増悪，鼻炎の増悪を認めたというが，おそらく気道を刺激するためと思われ，全身的な意味を有しないと考えている。

6．下垂体副腎皮質機能について

下垂体副腎機能検査は異なった意義を有する，インスリン負荷試験，rapid ＡＣＴＨ test，尿中17-ＯＨＣＳ排泄量の三つの代表的機能検査で判定することにより，下垂体副腎の刺激に対する反応性と生理的状態における機能を観察することがより可能である。即ちインスリン負荷試験はインスリンによるＡＣＴＨの分泌刺激を介して，下垂体一副腎系の反応をみるものであり，rapid ＡＣＴＨ test は副腎皮質を刺激することにより副腎をみるものであり，一方尿中17-ＯＨＣＳ排泄量は生理的状態における副腎糖質ホルモン分泌量を反映する。しかし本研究ではＡ，Ｂ両群はインスリン負荷試験による血中 cortisol 値と尿中17-ＯＨＣＳ排泄量で，Ｃ群のみ三つの機能検査で下垂体及び下垂体副腎皮質機能を判定した。

著者はインスリン負荷試験，rapid ACTH test の判定で何れも，血中 cortisol 値が標準値より −1.5 S.D．以上隔たるもの及び尿中17−ＯＨＣＳ排泄量を一日1mg以下を異常とした点梢々厳格に過ぎなかったかの疑問がある。しかし，前述のごとくＡ群において使用2週後，使用4週後に抑制をみたもの各4例が完全に一致している点よりみて，この判定法が有意義であると考えた。更に本研究はＢＤＩというステロイド吸入剤であるので，できるだけ判定を厳しくすべきと考えた。

従来一日量 200～400μg の投与を長期に使用し成人のステロイド依存性或は慢性気管支喘息患者に対し，ステロイド剤の減量及び離脱や臨床症状の改善に，そしてＡＣＴＨ（Tetracosactrin®）刺激試験による血漿 cortisol 値や血漿 hydroxycorticosteroid の日内変動で判定して，副腎機能抑制が起こらないという多くの報告がある[31)～34),36),38),44)～47)]。一方小児使用例の報告でも Godfreyら[17]は20人の小児気管支喘息児に一日量300μg を投与し，1～3か月後負荷前及びＡＣＴＨ負荷による cortisol 値は正常反応を示したといい，Dickson ら[18]は25人の小児のうち8才以上は一日量 400μg投与し，8才以下は一日量200μg 投与し，4か月後の午前9時，午後9時の血漿 hydrocotisone 値は正常であり，またＡＣＴＨ刺激試験においても，負荷30分値の血漿 cortisol 値は正常反応を呈したという。著者の例でも一日量200μg投与群では1例も抑制をきたした例はみられなかったが，一日量400μg 投与群では1例にＡＣＴＨ予備能の低下が疑われたが，確実に抑制を示した例は見られなかった。一方一日量 400μg以上で800μg 以下の使用例でも，Mcallen ら[38]は23人の成人気管支喘息患者に3か月間毎の double blind cross-over trial で一日量 400～800μg を投与し，ＡＣＴＨ及びインスリン試験の両方から判定して，下垂体副腎機能に抑制がないと確めており，Morrow - Brownら[15]は12人の小児に一日量600μg を初期量として投与し，維持量として，300～600μgを4～20か月間使用したが，臨床的に副腎抑制の症状は認められなかったという。また Godfrey ら[19]は26人の小児に一日量100～800μg を臨床症状により，13～20か月間増減させて使用し，ＡＣＴＨ test による血漿 cortisol値より判定して，副腎抑制のないことを確かめた。しかし著者の例では，一日量800μg投与群でほぼ確実に1例下垂体副腎機能抑制がみられたほか，4例にＡＣＴＨ予備能の低下が疑われた。

一日量800μg以上の投与を著者は試みなかったが，Choo-Kang ら[35]は血漿 cortisol値の日内変動から判定して，2mgを7日間使用した7例中5例に抑制をみており，Harris ら[48]は1mgを4週間使用しても，午前9時の血漿 corticosteroid 値に変化をきたさないが，2mgに増量すると，3例中1例に抑制がみられたと報告し，Gaddieら[37]は一日量400μg を28日間，800μg を28日間，1200μgを28日間，1600μg を28日間と400μgずつ増量して使用すると，1600μg使用終了時のＡＣＴＨ刺激試験の負荷前値の平均 cortisol値には変化がみられなかったが，負荷後60分値の平均 cortisol値は9人全員が有意に減少したと報告して，使用量が大量になれば当然ある程度の抑制がみられることを示した。

7．成長について

経口ステロイド剤はステロイドの種類，量及び使用期間によって，成長の抑制を生じさせるが，成長を抑

制させるその機序については十分にまだ解明されていないが，その可能性として，コルチコステロイドは下垂体からの成長ホルモンの分泌を抑制したり，或は末梢で成長ホルモンの代謝活性と拮抗させる作用を有するといわれている[49]。

投与方法に関しては，毎日連続経口ステロイド剤を服用するよりも，隔日に服用した方が抑制をきたさないと云われ[50]，また体表面積1㎡当り4㎎以下の prednisolone を毎日服用しても成長障害をきたさないと云われている[51]。一方体表面積1㎡当り8.55㎎で重症の喘息を十分にコントロールできるという[49]。その他，経口ステロイド剤は種々な副作用，例えば，osteoporosis,Cushingoid obesity,peptic ulcer という好ましくない副作用が知られている。

それ故，経口ステロイド剤に代ってＢＤＩは成長障害もきたさず，また臨床症状も著しく改善する吸入用ステロイド剤として注目を浴びるようになった。その事実を確かめるため著者は一日量800μg 使用群10例中9例の使用前と使用4週後の成長ホルモンを，前述の如く測定し，図5に示したように，使用前は全例正常反応を示し，また使用4週後も5例は正常反応を示し，4例は理由は不明だが，paradoxycal reaction を呈したが，使用4週後，血中 cortisol値，尿中17-OHCS 排泄量より判定して，1例にほぼ確実に下垂体副腎機能の抑制を示したもの及び4例に，ＡＣＴＨ予備能の低下が疑われた症例も，成長ホルモンの分泌は正常であった。

長期使用例では前述の図6の如く，13例中9例(69.2％）が標準以上の伸びを示し，ＢＤＩの影響による身長の伸び率の悪い症例は認めなかった。文献的にみても，Morrow - Brown ら[15]は小児に20か月間一日量200～600μg 使用しても，成長障害はなかったといい，Godfrey ら[17]も20人の小児に一日量300μgを1～2か月間使用し，成長抑制はなかったといい,また彼らは[19]，26人の小児に症状に応じて，一日量 100～800μg 使用し，13～20か月後も成長の抑制や促進もなかったと報告している。

8．ＢＤＩの適応及び禁忌について

本剤は経口剤と異なり，気道局所に於て強い薬理作用を有する吸入用ステロイド剤の喘息治療剤である故，従来の吸入剤の如く，直接発作時に使用するものではなく，発作をくり返し，種々の自覚症状を伴う症例や一年を通じて，特に発作をくり返す時期や或は長期にわたって，経口ステロイド剤を服用している症例等に対してのみ比較的長期間にわたって使用し，その症状を改善したり，ステロイド剤の離脱に対して，使用する方がより有効であると考えられる。

投与量は初期量として，一日量200μgを投与し，症状の改善度に応じて一日量50～100μg に減量するか，或は更に一日量400μg 迄増量して使用し，その投与期間は4週未満よりも，本研究並びに，文献的にみて，4週以上の使用がより有効ではないかと考えられる。

ＢＤＩ使用により，経口ステロイド剤からの離脱や減量が可能であることが認められ，またＢＤＩ使用により，症状が改善すると，同時に，減感作療法等を併用し，それによって，ＢＤＩの使用量の減量或は離脱が可能と考えられる。

Ｖ．結　論

副腎ステロイドの一種である Beclomethasone dipropionate は1963年以来，皮膚科領域の塗布剤として，広く用いられたが，1971年，Smith ら以来，Beclomethasone Dipropionate Inhaler（ＢＤＩ）による気管支喘息の噴霧療法が行われ，臨床的な有効性及び副腎機能抑制の少ないことが認められた。そこで今回著者は4才より13才迄の気管支喘息児33名に，BDI を一日量800μg 投与群10名，一日量400μg 投与群7名，一日量200μg 投与群16名の3群に4週間連日使用し，インスリン負荷試験，rapid ＡＣＴＨ test，尿中17・ＯＨＣＳ排泄量を2週間毎に（但し，一日量200μg投与群のみ4週後に）検査し，また長期使用例13名についても検討し，次の成績を得た。

1．短期使用例における臨床効果は，800μg投与群90％，400μg投与群100％，200μg 投与群80.2％の有効率を得，初期投与量として，重症例では一日量400μg，中等症以下では一日量200μg が妥当と思われ，症状に応じて，増減し，4週間以上の使用がより有効であると考えられる。

2．肺機能検査では，一日量200μg投与例でも，肺活量，一秒量，一秒率が，推計学的に有意差はないが，使用前に比べて，4週後各々，平均21.1％，39.2％，11.1％増加し，呼吸機能の改善を認めた。

3．Total IgE 値はＢＤＩ投与により，一日量800μg 投与例及び400μg 投与例で，使用2週後に，使用前に比べて，各々平均33.0％，21.2％の増加率を示したが，有意差はみられなく，また臨床効果と total IgE 値との間にも，有意な相関関係がみられず，2例を除いてすべて〝著効〟を呈した。

4．一日量800μg 投与10例中3例に，使用4週後，咽頭培養で Candida の検出を認め，一日量400μg，200μg 投与群では終始認めず，長期使用例では，13例中1例に，Candida の検出を認めた。その他の随伴症状は短期使用例で，最も多いのは，鼻汁の出現，増悪，

鼻炎の出現，湿疹の増強で，長期使用例には，鼻炎の継続が2例に認められた。

5．一日量800μg 投与10例中1例に，略確実に，4週後下垂体副腎機能の抑制がみられ，その他一日量800μg投与10例中4例に，一日量400μg投与7例中1例に，それぞれＡＣＴＨ予備能の低下が疑われたが，減量して，2週後では完全に，全例共回復し，一日量200μg投与群では終始異常を認めず，一方7か月より18か月間投与の長期使用13例においては，抑制は認められなかった。

6．ＢＤＩ投与によって，長期使用でも，成長の抑制や促進もなく，一日量 800μg を4週間投与した例においても，成長ホルモン値は正常と思える反応を呈した。

7．小児気管支喘息にＢＤＩを完全に使用し得るのは，一日量400μg以下であり，800μg以上の長期間の使用は慎重を要する印象を受けた。

稿を終るにあたり，終始御懇篤な御指導と御校閲を賜わりました恩師中島博徳教授に深く感謝の意を表します。また種々の御協力をいただきました教室の諸兄に感謝いたします。

文　　献

1) **Bordley, J. E., Carey, R. A., Harvey, A. McG. & Kattus, A.** : Bull. Johns Hopk. Hosp., **85**, 396 (1949).

2) **Foulds, W. S., Greaves, D. P., Herxheimer, H. & Kingdom, L. G.** : Lancet, i, 234 (1955).

3) **Cotes, M. P., Mclean, A. & Sayer, B. J.** : Lancet, ii, 807 (1956).

4) **Helm, W. H. & Meyworth, F.** : Br. Med. J., ii, 765 (1958).

5) **Siegel, S. C., Heimlich, E. M., Richards. W. & Kelly, V. C.** : Pediatrics, **33**, 245 (1964).

6) **Novey, H. S. & Beall, G.** : Archs. Intern. Med., **115**, 602 (1965).

7) **Toogood, J. H. & Lefcoe, N. M.** : J. Allergy, **36**, 321 (1965).

8) **Raffle, E. J. & Frain-Bell, W.** : Br. J. Derm., **79**, 481 (1967).

9) **Caldwell, I. W., Hall-Smith, S. P., Main, R. A., Ashurst, P. J., Kirton, V., Simpson, W. T. & Williams, G. W.** : Br. J. Derm., **80**, 111 (1968).

10) **Smith, A. P., Booth, M. & Davey, A. J.** : Br. Med. J., iii, 705 (1971).

11) **Morrow-Brown, H., Storey, G. 2 George, W. H. S.** : Br. Med. J., i, 585 (1972).

12) **Clark, T. J. H.** : Lancet, i, 1361 (1972).

13) **加藤貞人・平谷美智夫・武藤一彦・増山 毅・佐藤 保・中島博徳・吉田克己** : 小児科臨床，**28**, 1012 (1975).

14) **加藤貞人・武藤一彦・平沢好武・平谷美智夫・中島博 徳・清水 巍** : 小児科臨床，**29**, 1005 (1976).

15) **Morrow-Brown, H. & Storey, G.** : Br. Med. J., iii, 161 (1973).

16) **Smith, J. M.** : Clin. Allergy, **3**, 249 (1973).

17) **Godfrey, S. & König, P.** : Archs. Dis Chidh., **48**, 665 (1973).

18) **Dickson, W., Hall, C. E., Ellis, M. & Horrocks, R. H.** : Archs. Dis. Childh., **48**, 671 (1973).

19) **Godfrey, S. & König, P.** : Archs. Dis. Child., **49**, 591 (1974).

20) **大島良雄** : アレルギー，**14**, 164 (1965).

21) **Fiorelli, G., Piolanti, P., Forti, G. & Serio, M.** : Clin.Chim.Acta, **37**, 179 (1972).

22) **Kolanowski, J. & Pizarro, M. A.** : Ann. Endocr. (Paris), **30**, 1, bis, suppl, 177 (1969).

23) **Leclercq, R., Copinschi, G. & Franckson, J. R. M.** : Rev. Franc. Etudes Clin. et Biol., XIV, 815 (1969).

24) **Nugent, C. A. & Mayes, D. A.** : J. Clin. Endocr., **26**, 1116 (1966).

25) **西風 脩・古屋悦子** : 臨床病理，**13**, 343 (1965).

26) **Harris, D. M.** : Postgrd. Med. J., **51** (Suppl. 4), 20 (1975).

27) **Mckenzie, A. W.** : Arch. Dermatol., **86**, 611 (1962).

28) **Martin, L. E., Tanner, R. J. N., Clark, T. J. H. & Cochrane, G. M.** : Clin. Pharmacol. Ther., **15**, 267 (1974).

29) **Martin, L. E., Harrison, C. & Tanner, R. J. N.** : Postgrad. Med. J., **51** (Suppl. 4), 11 (1975).

30) **A controlled trial by the British Thoracic and Tuberculosis Association** : Lancet, ii, 469 (1975).

31) **Morrow-Brown, H., Storey, G. & George,**

W. H. S. : Br. Med. J., i, 585 (1972).
32) Clark, T. J. H. : Lancet, i, 1361 (1972).
33) Chatterjee, S. S., Ross, A. E., Carroll, K., Harris, D. M. & Butler, A. G. : Curr. Med. Res. & Opin. 1, 173 (1972).
34) Lal, S., Harris, D. M., Bhalla, K. K., Singhal, S. N. : Butler, A. G. : Br. Med. J., iii, 314 (1972).
35) Choo-Kang, Y. F., Cooper, E. J., Tribe, A. E. & Grant, I. W. B. : Brit. J. Dis. Chest, 66, 101 (1972).
36) Gaddie, J., Petrie, G. R., Reid. I. W. Sinclair, D. J. M., Skinner, C. & Palmer, K. N. V. : Lancet, i, 691 (1973).
37) Gaddie, J., Petrie, G. R., Reid. I. W., Sinclair, D. J. M., Skinner, C. & Palmer, K. N. V. : Lancet, ii, 280 (1973).
38) McAllen, M. K., Kochanowski, S. J. & Shaw, K. W. : Bri. Med., i, 171 (1974).
39) Vandenberg, R. A. : Curr. Ther., 7, Suppl. (1974).
40) Milnee, L. J. R. & Crompton, G. K. : Br. Med. J., iii, 797 (1974).
41) Morrow-Brown, H. & Storey, G. : Postgrad. Med. J., 51 (Suppl. 4), 59 (1975).
42) Kennedy, M. C. S., Posner, E. & Thursby-Pelham, D. C. : Postgrad. Med. J., 51 (Suppl. 4), 84 (1975).
43) Preliminary Report of the Bromptom Hospital / Medical Research Councie Collaborative Trial. : Lancet, ii, 303 (1974).
44) Maberly, D. J., Gibson, G. J. & Butler, A. G. : Br. Med. J., i, 778 (1973).
45) Cameron, S. J., Cooper, E. J., Crompton, G. K. Hoare, M. V. & Grant, I. W. B. : Br. Med. J., iv, 205 (1973).
46) Buisseret, P. D. : Acta. Allergol., 28, 126 (1973).
47) Smith, A. P., Booth, M. & Davey, A. J. : Br. J. Dis. Chest, 67, 208 (1973).
48) Harris, D. M., Martin, L. E. & Tanner, R. J. : Br. Med. J., i, 110 (1973).
49) Falliers, C. J., Tan, L. S., Szentivanyi, J., Jorgensen, J. R. & Bukantz, S. C. : Am. J. Dis. Child., 105, 127 (1963).
50) Zachmann, M. : Respiration, 27 (Suppl.), 244 (1970).
51) Leader article, : Br. Med. J., i, 393 (1969).

Abstract

Clinical effects of beclomethasone dipropionate inhalation on the control of childhood asthma were studied in 33 patients aged 4-13 yrs. They were divided into 3 groups; group A (10 patients), group B (7 patients) and group C (16 patients), in which the drug was administered in the dose of 800, 400 and 200 μg/day for 4 weeks respectively. In 13 of these children, doses of 50-300 μg/day were continued for 7-18 months according to their clinical responses, to observe chronic effects of the drug. Before and at the end of the period, they were evaluated for pulmonary functions, serum IgE levels, throat cultures for monilia and pituitary-adrenal functions by determining urinary 17-OHCS excretion, serum cortisol response to insulin-induced hypoglycemia and to ACTH stimulation. In chronically treated children, serum GH responses to insulin loading were also studied. Effectiveness of the drug was judged from clinical basis in four grades; excellent (complete disappearence of attack), good (marked decrease in severity and the number of attacks), poor and worse. The results are as follows;

1) Ninety per cent, 100% and 80.2% of effectiveness were obtained in group A, B and C respectively by the end of the treatment.

2) Pulmonary functions were improved in forced vital capacity (FVC) 21.1%, in forced expiratory volume in one second ($FEV_{1.0}$) 39.2%, and in $FEV_{1.0}$/FVC 11.1% of

increments.

3) There was no significant relation between response to the treatment and serum IgE levels.

4) As for the minor side effects, throat cultures for monilia were positive in 3 patients of group A and in one of the long treated patients. Some of the patients showed exacerbation of eczema and/or nasal discharge during the therapy.

5) Adrenal suppression was observed in one patient of group A and lowering of pituitary ACTH reserve was suspected in 4 patients of group A and one of group B. However, by reducing the dosis to 200 μg/day, complete recovery of the adrenal function was obtained after 2 weeks in all of these patients. On the other hand, 13 patients receiving 50-300 μg/day for 7-18m showed no inhibition of pituitary-adrenal axis.

6) No suppression of pituitary GH reserve or growth inhibition was noted in the chronically treated patients.

These results indicate that beclomethasone dipropionate inhalation is considered to be one of the effective treatments for childhood asthma and no adverse effects on pituitary-adrenal function are produced even in the dose of 200 μg/day for 7-18m of duration.