

総 説

最近の小児医療の進歩

郡 司 哲 己*

小児科の対象年齢層は0-15歳であるが、広範な臨床領域を扱う。この四半世紀で、他の医学分野の発展とともに大きな進歩を遂げている。とくにその進歩の著しい代表として、新生児医療、白血病治療および気管支喘息の治療を取り上げて概説した。

現在日本の新生児の死亡率は世界最低となっていて、まさに世界一の医療レベルとなっている。出生時1000g以上では90%が生存できるようになった。ただ極小未熟児(1500g未満出生)では、治療理念である「障害無き生存」とはいかず、身体障害や精神発達不良例が必ずしも少なくないことが多数例の長期経過観察のなかでしだいに判明してきた。

「小児がん」の代表である急性白血物の治療は多剤併用化学療法先駆として、癌治療の発展に貢献した。英米独などで開発・洗練された現在の治療方式の導入で、その大部分を占める小児急性リンパ性白血病では、日本でも治癒とみなせる症例の割合は80%にも達しようとしている。生存症例では二次発癌が少数例とはいえ問題化している。また再発・難治例にも骨髄移植を始めとした幹細胞移植などさらなる新たな克服への挑戦が続いている。

気管支喘息は他のアレルギー疾患同様に発症頻度の増加があり、治療法は病態論・仮説の変化に伴ない変遷があった。最新の吸入ステロイド剤、テオフィリン徐放剤、家庭吸入療法、抗アレルギー剤などの治療の組合せで、罹病患児の重症度の軽減、生活の質改善は顕著であり、重症者長期施設入院数は著減している。しかし呼吸困難発作で救急外来受診を要する小児は多く、全国的にはようやく小児喘息の死亡数は減少傾向だが、致死的高度発作で集中治療で救命されるものも少なくはない。根本治療の確立は今後の課題である。

キーワード：小児医療の進歩、新生児医療、白血病、気管支喘息

はじめに

西暦2000年という新しい千年紀をむかえたが、すでに現在の日本は、少産少子高齢化の社会となっている。1997年には小児人口が老人人口と同じ15.6%を占め、その後はさらなる老人人口の比率の増加は確実で、高齢化社会の本格的スタートとなった年でもある。ところで1997年に日本小児科学会は創立100周年を迎え記念式典が行われた。ちなみに前身の小児科研究会が1896年(明治29年)に発足したとのことである。

さてわが国では古来、「こどもは国の宝」と言われたが、現実の現在の国の政策において、どれだけ日本あるいは世界の未来を背負ってゆくこどもたちに、予算がさかれ、政策上で優遇あるいは重要視されているか、はなはだ疑問である。それでもわが国の小児は世界でも有数の技術・経済先進国に生まれ、育ち、社会

階層による差別はきわめて少なく、おおむね平等で、おそらく現代の最高レベルの医療の恩恵に浴していることは確実であろう。

医学・生命科学の著しい発展のなか、他の臨床医学の各分野と同様に、小児科の臨床面でも近年大きな進歩が見られる。

ここでは、こうした臨床小児科の最近の多岐にわたる進歩のなかから、いくつかの分野を取り上げて、小児の医療の現況について概説する。

細分化された臨床小児科の全域をカバーすることはもとより困難である。そこでわたし自身が小児科を専門に20年余大学病院・市中病院の勤務医として扱った経験の比較的多い分野に限り、話題を取り上げる。

それは新生児、白血病、気管支喘息と限られたテーマであるが、それなりに最近の小児科の臨床進歩を代表した分野の紹介であるようにも思える。なお進歩したとはいえ、気管支喘息の治療は前2者と異なり、まだ同レベルの到達点に達していないつまり決定的治療

*〒940-8653 新潟県長岡市福住2丁目1番5号
長岡中央総合病院小児科

法が確定していないように思える。そこで現在までの治療法の変遷を主観的に略述することにする。

なお本文の性質上から煩雑を避け、参考文献は各項で一括して主なものをあげるにとどめた。(ただし図表の引用では出典を明示した。)

1 新生児医療の進歩

一日本の新生児医療のレベルは現在世界一であり、ほとんどの未熟児は救命されるようになった。一

新生児死亡率はこの100年間で、出生1000あたり80もの高率から、1997年には1.9という世界一の低率となった。乳児死亡率も同様に153.8から、3.7とこれまた、欧米諸国を抑えて世界一の低率となった《図1》。

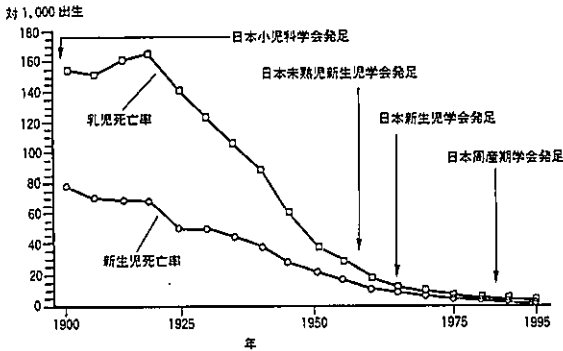


図1 わが国における新生児死亡率の変遷（日本小児学会設立当初から今日まで）（文献1）

つまり日本は世界一赤ちゃんが死なないですむ国となったのである。またこのために、世界一の平均寿命を誇る国となっている。

この改善に最大の役割をはたした要因は「いわゆる未熟児」=低出生体重児の死亡率の改善である。出生体重が1000gを超えれば（正常児は3000g前後がふつう、従来は2500g未満は未熟児と呼ばれた。）95%以上は救命されるようになった。なんと現在ではついに出生体重で在胎25週、700g程度が一般生存の限界とされるようになったが、例外的には400g前後の新生児が「後遺症無き生存」をしつつある症例報告も散見される。出生体重、年次別のこの予後の改善を《図2》に示した。

わが国では1960年代から未熟児医療が開始されたが、1000g未満児は肺の発生学的未熟性で起こる「呼吸窮迫症候群」により大部分が死亡していた。まずは人工

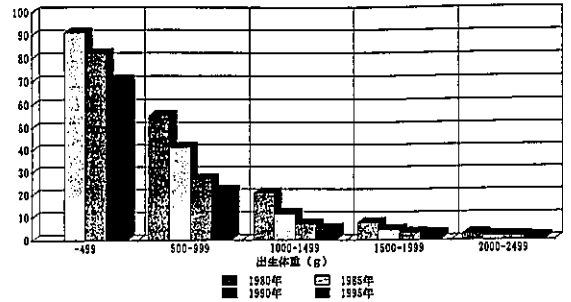


図2 低出生体重児の新生児期死亡率(%)の5年毎の推移（文献2）

呼吸器による換気の補助が大きな救命率の向上をもたらし、さらに藤原らによりわが国で開発された人工肺サーファクタントの呼吸窮迫症候群への臨床使用で、1980年代後半からは画期的にその救命率が向上した。

ただしこうした新生児の救命率の向上は、新たな問題を起こしている。それはかつては適者生存の原則に沿い自然淘汰されていた弱者が救命されたことに由来するある意味では必然的な歪ともいえる。それは以下の3点に集約される。

- ① 1500g未満児の10%に発生するとされる発症機序の明瞭でない「脳室周囲白質軟化症」の増加とこれによる脳性麻痺が増加している。
- ② 人工換気症例の増加に伴う「慢性肺疾患」の増加で（1500g未満児の20%に発生）と引き続いての在宅酸素療法や在宅人口呼吸器使用例が増加している。
- ③ 長期予後の検討で、脳性麻痺や精神発達遅滞に加えて、学習障害児や注意欠陥多動症候群の増加が判明してきた。

低出生体重児（2500g未満）の死亡率と生存例の障害頻度について、国内の代表的施設を集計を《表1》にあげた。このデータを簡略化すると、低出生体重児は1000g以上さえあれば、なんと96.2%が生存したと

表1 低出生体重児の死亡率と神経学的障害頻度（文献3）

出生体重	入院数	入院中死亡	死亡率	退院後死亡	生存数	神経学的障害	障害頻度	生存例における障害頻度
～999g	199	36	19.1%	5	156	30	15.1%	19.2%
1,000～1,499g	278	18	6.5%	2	258	35	12.6%	13.6%
1,500～1,999g	426	20	4.7%	2	404	9	2.1%	2.2%
2,000～2,499g	510	12	2.0%	3	495	5	0.8%	0.8%

(東京女子医科大学母子総合医療センター 1984年10月～1995年12月)

いうことになる。ただし神経後遺症を残したものは、1500g以上では2.2%以下だが、1500g未満では13.6%と多いという結果であった。

とくに全国548例の1000g未満児の検討結果では、神経学予後は6歳時の判定で、正常76.8%で、残りは脳性麻痺、精神発達遅滞、それらの重複があった。

さらなる「後遺症無き生存」の目標に向かって、高度の新生児医療の「地域化」=全国的な医療の質の均質化のシステム作りが課題として、実現に向けた努力がなされつつある。

この項の主な参考文献

- 1) 小川雄之亮「わが国の新生児学と新生児医療」小児科学年鑑18: 25-33, 1998
- 2) 委員会報告「わが国の主要医療施設におけるハイリスク新生児医療の現状(1996年1月)と新生児期死亡率(1995年1-12月)日本小児科学会雑誌100: 1931-1938, 1996
- 3) 石塚祐吾「出生体重500g未満または在胎24週未満の長期生存児と後障害」日本小児科学会雑誌94: 841-844, 1990
- 4) 三科潤「低出生体重児の精神運動発達評価の実際」小児科39: 435-442, 1998,
- 5) 三科潤「超低出生体重児とその長期予後」日本医師会雑誌122: 1347-1350, 1999
- 6) 中村肇ほか「超低出生体重児の6歳児予後に関する全国調査成績」日本小児科学会雑誌103: 998-1006, 1999
- 7) 竹内徹「わが国における新生児医療の地域化の現状と問題点」日本小児科学会雑誌99: 1213-1216, 1995

2 小児白血病治療の進歩

一小児の急性白血病の大部分は治癒できるようになった。難治・再発例には幹細胞移植が試みられている一

小児の悪性新生物、腫瘍性疾患の半数を占めるのは白血病であり、その大部分は急性白血病である。といっても年間小児人口10万人あたり数人程度の発生率で、さほど頻度は多くないのだが、なかでもおよそ80%を占める急性リンパ性白血病の寛解・治癒率の向上はめざましいものである。

1950年代に米国で開始された代謝拮抗剤による白血病治療の試みはこの40年余りで、化学療法としては限界に近い発展を遂げた。またこの小児の白血病克服への戦いの過程で開発された投与スケジュールを工夫し

て多剤を組み合わせる化学療法は、他の領域の悪性腫瘍に対する化学療法の先駆モデルとなったとされる。

ドイツ連邦でのBFMプロトコル、米国でのCCSGはじめ各種医療機関のグループ単位での治療研究が成果をあげ、日本でも東京小児白血病研究グループ、小児ガン白血病治療研究グループを代表とする多数のグループ研究が各地で開始され、今日も継続し、成果を上げ続けている。

化学療法の発展の過程で、完全寛解維持後の晩期(3年以上経過しての)再発が重要な課題となった。その再発部位は骨髄の他に中枢神経(髄膜白血病)および睾丸といった「髄外再発」が多かった。その対策としては薬理学的聖域(抗がん剤の到達濃度が低い部位、代表が血液脳関門と血液性腺関門)をも含めて、完全寛解導入後も残存する微小遺残白血病細胞群を体内から駆逐しようという全腫瘍細胞殲滅理論(total cell kill theory)の実践が企図された。その代表的対策が、急性期の寛解導入療法後にさらに多剤併用短期大量の原則に基づく強化療法の施行であった。またその強化療法の有力な一法として、メソトレキセート(MTX)大量療法およびその生体細胞に対する毒性を中和する後療法としての厳格な投与スケジュールによる抗がん剤拮抗剤の投与によるレスキュー治療が脚光を浴びた。また頭蓋脊髄照射による中枢神経白血病の予防も幅広く行われたが、照射後に「白質脳症」を合併する頻度が多いことが判明し、近年では照射を回避する傾向となって来ている。

いまや小児の白血病の大部分を占める、いわゆる「標準リスク」の急性リンパ性白血病の患者たちは、80%もが治癒するようになってきている。国内を代表するひとつ日本小児癌白血病治療グループ(CCLSG)の治療成績を示した《図3》。

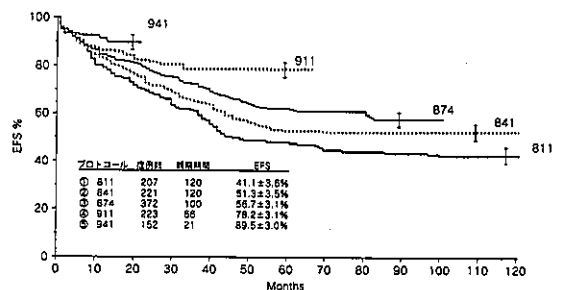


図3 小児急性リンパ性白血病 (ALL) の治療成績 (CCLSG)

図3 小児急性リンパ性白血病 (ALL) の治療成績 (CCLSG) (文献3)

そしてそうした長期生存を前提として、「後遺症無き生存」あるいは生存後の合併症のない生活の質の向上、あるいはしだいに現実に頻度が増してきている治療による二次発症の問題に如何に対処するかがさらに問題化して来ている。

一部の寛解導入困難例や再発例、骨髄性白血病などの再発リスクの高度な症例には、層別化されより強化された化学療法が施行される。

また強力な化学療法後の幹細胞回復のためと、一方では移植幹細胞による生態免疫系の再構築からの細胞免疫的機序による残存腫瘍細胞の体内からの駆逐のために、骨髄移植などの幹細胞移植が施行されるようになった《表2》。

ドナーの不要な自家末梢血幹細胞移植の開発導入は再発後の再寛解維持に一定の成績を上げたと報告して

表2 各移植術の特徴の比較 (文献9)

	同種骨髄移植術	自家骨髄移植術	自家末梢血幹細胞移植術
幹細胞提供者の必要	HLA適合ドナーが必要	不要	不要
GVHD発生の有無	有	無	無
重症合併症の発生	多い	比較的少ない	少ない
移植後の血小板回復	約3週間	約4-5週間	約2-3週間
白血球回復(CSF使用時)	約2-3週間	約3-4週間	約10日
移植患者の年齢制限	40-45歳	50-60歳	70歳?
無菌室使用の必要	必要	必要?	不必要
移植片への病原体感染	無	比較的多い	少ない
GVL効果の有無	有	無	無
移植後の再発率	低い	高い	比較的高い
適応疾患	全疾患	慢性骨髄性白血病、再生不良性貧血、骨髄異形成や先天性免疫不全症候群を除く	

GVHD: graft-versus-host disease CSF: colony-stimulating factor GVL: graft-versus-leukemia

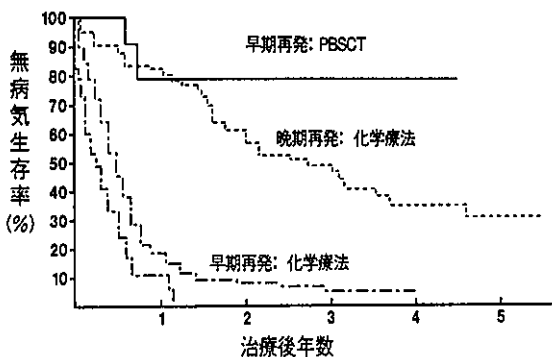


図4 再発急性リンパ性白血病症例に対する各治療による無病期生存率の比較。晚期再発症例と比較して、治療開始後18ヵ月以内の早期再発症例を通常化学療法で治療した場合の予後は極めて不良である。しかしPBSTを施行することにより、治療成績は改善される。(文献9)

いる《図4》。

実際の小児血液学会で1987年から1997年の10年間の全国集計の報告を略述する。ALLは各種の幹細胞移植を1103名が受け、517名が死亡した。このうち第一寛解での急性リンパ性白血病の無病生存率はHLA適合同胞からの骨髄移植で64.9%、自家末梢血幹細胞移植で58.3%であった。

なおより予後不良とされる急性骨髄性白血病は、各種の幹細胞移植を731名が受け、274名が死亡した。このうち第一寛解期でのHLA適合同胞からの無病生存率は骨髄移植で65.8%、自家末梢血幹細胞移植で47.9%であった。

なおこの報告でもすでに18例の臍帯幹細胞移植や、35例の純化CD34細胞選別法を含む54例のアロ末梢血幹細胞移植が報告されている。

こうして造血幹細胞移植も骨髄移植から末梢血幹細胞移植、臍帯血幹細胞移植、末梢血幹細胞移植により選別作業を加えたCD34純化細胞の移植などへと、より副作用の少なく、HLA適合ドナーの不要な方法の模索へと進歩を遂げ続けている。

この項の主な参考文献

- 1) 別所文雄、白血病、小児の血液疾患：103-146, 永井書店、東京、1995
- 2) 松山秀介他「急性リンパ性白血病のスタンダードリスクの化学療法」小児科学年鑑17：1-30, 1997
- 3) 藤本孟男「急性白血病の治療と生物学的特性」小児科39：1357-1366, 1998
- 4) 土田昌宏「小児ALLの治療研究—比較研究の課題—」日本小児血液学会誌11：139-154, 1997
- 5) 伊従秀章他「二次性白血病の特徴と対応」小児科診療59：203-208, 1996
- 6) 岡村隆行他「小児白血病における微小残存腫瘍(MRD)の臨床的意義」日本小児血液学会誌13：138-150, 1999
- 7) 松山孝治他「小児急性リンパ性白血病に対する骨髄移植」日本小児血液学会誌11：405-413, 1997
- 8) 鈴江毅他「初回寛解導入不能および再発後急性白血病26例に対する自家末梢血幹細胞移植術治療成績」日本小児血液学会誌7：205-209, 1993
- 9) 黒田康弘「末梢血幹細胞移植術(PBST)の現状と将来」日本小児科学会誌97：2049-2052, 1993
- 10) 西平浩一他「臍帯血移植と臍帯血バンクの現況と展望」日本小児血液学会誌12：321-329, 1998

- 11) 高上洋一他「末梢血幹細胞移植術の現状と展望」
日本小児血液学会誌 9 : 67-77, 1995
- 12) 河野嘉文「純化末梢血CD34陽性細胞移植術」
日本小児血液学会誌 12 : 389-399, 1998
- 13) 加藤俊一「小児造血幹細胞移植の現状と将来」
日本小児科学会誌 103 : 6-8, 1999
- 14) 日本小児血液学会骨髓移植委員会「小児期骨髓移植
全国集計 (1997)」日本小児血液学会誌 12 : 93
-105, 1998

3 小児の気管支喘息の治療の進歩

一気管支喘息の病態論と治療法は大きな変化をしてきた一

近年我が国におけるアレルギー疾患の頻度の増加は明らかである。アレルギー疾患としては、気管支喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎が従来から三大疾患であり、他にはじんましん、食物・薬剤等のアナフィラキシー、その他がある。なかでも小児科で専門的に扱う頻度の第一は、気管支喘息である。気管支喘息の有症率は全国集計で幼児で5.4%、小児で6.4%と報告されている。ただしこれは調査対象の集団、地域および調査法により大きな差が出るので、多いほうでは10.4%の報告もある。

さて気管支喘息とはなにか？ その定義は必ずしも確定していないのである。

以前からの定義は「可逆性の気管支の収縮、気道の狭窄により生ずる喘鳴と呼吸困難を呈する発作性の病氣」であった。この病態を呈する基礎的体質としてアレルギー体質、または同義語としてアトピー体質があることが頻度が多いことから、気管支喘息そのものもアレルギー疾患の代表として扱われてきた。

最近では国際的にはNIH、国内では日本アレルギー学会の気管支喘息の定義にも気管支の慢性のアレルギー性炎症がその病態であるとかリモデリングという非可逆的過程の病理変化が気管支壁にしばしば起こるとか言われるようになった。

厚生省免疫・アレルギー研究班のガイドライン (1998) によれば、小児気管支喘息は「発作性の呼吸困難、喘鳴、咳などの気道閉塞による症状を繰り返す疾患であり、その背景として多くは環境アレルゲンによる慢性のアレルギー性炎症を伴う気道の過敏性が存在する。」「病型はアトピー型と非アトピー型に分類する。アトピー型は環境アレルゲンに対する特異的IgE抗体を証明できるものである。」

この項では、気管支喘息の主な治療法の変遷についておよそ10年単位に区分して、この四半世紀の変化の

概略を以下に述べる。

1970年代の治療は

- ① 急性期発作の対処が主であった。
- ② 慢性期の体質改善としての「減感作療法」が流行した。

病態理解は気管支喘息は、I型アレルギーを想定したアレルギー学説、気管支の場での即時型アレルギー反応の結果としての気道の平滑筋攣縮による可逆性気流閉塞と非特異的気道過敏性の存在により、特徴づけられていた。

治療法は気管支拡張剤の投与であり、経口ではメチルエフェドリン、発作時の吸入にはイソプロテレンール、注射薬はアドレナリンが基本的薬剤のラインアップであった。いずれも今日ではその気管支選択性 ($\beta 2$ アドレナリン作用) の低さから、より世代の新しい $\beta 2$ 選択性の強い製剤による治療に取って代わっている。

1970年代後半にテオフィリン剤の静注による気管支拡張効果が認められ、一般使用されるようになった。それとともにテオフィリン剤の薬理動態研究が進み、内服剤として利用してのコントロールも試みられるようになった。

また慢性期の体質改善としてハウスダストの希釈液などを皮下注射する減感作療法が広範に行われて来た。これは皮下注射を継続する作業なので小児の精神的負担も大きく、とくに内服型抗アレルギー剤の開発、使用の拡大とともに我が国ではしだいに行われなくなりつつある現状である。最近の欧米のコントロール研究で有用性は示されず、以前の減感作療法の有効性のデータの一部は、加齢による自然寛解を観察していたのではないかと疑問がもたれている。

またDSCG (インターールR) 吸入が初の抗アレルギー剤として一部の専門施設で導入が開始された。

1980年代の治療は

- ① 仮説としてのI型アレルギー反応の抑制が治療の目標であった。吸入のDSCGに加えて、経口抗アレルギー剤が流行した。
- ② 発作を薬剤により、急性期・慢性期である程度コントロールできるようになった。

日本で開発された最初の経口抗アレルギー剤であるトラニラストを始め、多種類の抗アレルギー剤が開発と広範な使用が進んだ。好塩基球および肥満細胞が組織レベル (気管支) でI型アレルギー反応の結果とし

て脱顆粒して放出する「化学伝達物質」(ヒスタミンなど)を抑える機序が提唱された。

ただしこれらの中でほんとうに気管支喘息の発作誘発に連日内服することで寄与しているものがあるのか否かは疑問である。また抗アレルギー剤ケトチフェンをアトピー体質の乳児に継続投与することで、その後の気管支喘息の発症を防止できる報告まであったが、発育過程での環境因子の差などのバイアスが否定できず、同様に疑問である。

一方ではテオフィリン剤の経口徐放剤が開発され、これを用いて24時間血中の薬剤濃度を維持する連日継続内服法を「時計の針が一回り」round the clock、「RTC」療法と称して一般化した。

このテオフィリン剤の静注に関しては、急性期の治療における役割に1980年代後半から欧米で異議が唱えられ、効果がない、副作用が多いと有用性が疑問視されて来ている。これは静注剤の使用法の慎重・ていねいさの差であり、我が国の小児科医の多くは現在も臨床的に有用な薬剤であると認識して使用している。

また速効性のある吸入として投与する β 刺激剤も第一世代のイソプロテレンール、オルシブレナリン、トリメトキノールから、 β_2 選択性の良好な副作用の少ない第二世代のサルブタモールがしだいに一般使用されるようになった。

同時に携帯に簡便な小型定量噴霧器(metered dose inhaler, MDI)が使用されるようになった。またこの使用に際して一定容積を確保する容器、スパーサーが補助器具として開発された。

慢性期のコントロールのために、サルブタモールと抗アレルギー剤DSCGを連日定期的に吸入する非発作時での家庭での定時吸入法も普及しはじめた。さらに第三世代のプロカテロールもこうした定時継続吸入に使用され、重症気管支喘息児の発作コントロールと生活の質の改善に大きな役割を果たしている。

重症発作のコントロールには、(先祖がえりのような薬剤であるが)酸素と同時投与することで副作用を軽減し本来持っている強力な気管支拡張作用を利用しようと考えられた「イソプロテレンール大量吸入療法」も第一線の重症発作を扱う医療施設では、第一選択的治療に採用されるまでになった。

1990年代の治療は

- ① 気道のアレルギー性炎症を抑制・改善することに治療の力点がおかれるようになった。
- ② 日常生活の質の改善・向上と患者の自己管理が目指されるようになった。

- ③ 治療指針としての気管支喘息ガイドラインが発行された。

気管支喘息の病態として、それまでのI型アレルギー(即時型および遅延型)仮説から慢性病態としての気道の「アレルギー性炎症」が強調されるようになった。このアレルギー性炎症とはIgE、肥満細胞、化学伝達物質、好酸球、細胞障害性顆粒蛋白質、Tリンパ球(おもにヘルパーT細胞)、サイトカインがネットワークを形成して起こす炎症である。とくに好酸球の組織病変における役割が強調されてきた。

また長らく可逆性の病変と考えられていた気管支喘息の病理組織変化が非可逆的なりモデリング(remodeling=不適切な修復)と称される平滑筋の増生肥厚や粘膜での線維沈着で生じた気道壁基底膜肥厚を主とした病理変化)が起きていることが判明した。これは気管支ファイバーの発展で気管支喘息成人患者の反復した生検材料の検討などから、明らかになった。

この「気管支喘息は慢性炎症」の理論から、「抗炎症」が治療の主眼と大きく変化した。とくに慢性期での吸入ステロイド剤がかってなく、大量に使用されるようになった。ベクロベサゾンがもっとも汎用され、さらにはより強力なフルチカゾンが導入された。

またDSCGや一部の経口抗アレルギー剤、テオフィリン剤の慢性期使用に抗炎症作用があることも指摘されるようになり、別の意味で再検討されるようになった。

気管支喘息に関する治療・管理のガイドラインが1992年に国際コンセンサス報告があり、1993年に日本では日本アレルギー学会が「アレルギー疾患治療ガイドライン」、1995年に改訂版を出した。同年国際的ガイドラインとしてGINA(global initiative for asthma management and prevention)も出された。さらにこれらを踏まえて、1998年にいわゆる厚生省ガイドライン「喘息予防・管理ガイドライン」が発刊されたのである。これは非専門医も専門医も日本における診断治療の現状の多様性を初めて学び、あるいは再確認すると、ある程度選別された参考文献集として有用である。

こうしたガイドラインでは薬剤治療以外の面では、ピークフロー(最大呼気流量)の測定を発作レベルの客観的指標として積極的に取り入れて行こうとする方式になっている。

新たな抗アレルギー剤としてはとくに従来にない機序であるロイコトリエンの受容体拮抗剤ブランルカストが内外の注目を集めている。小児ではこれから試用

され、評価が確定してゆくものであろう。

なお成人領域でも近年、あいついで発作の誘因として、ライノウイルス、RSウイルスなどの感染が要因となっている可能性を示唆する報告が出てきた。まして感染症の頻度の多い小児、とくに乳幼児期はマイコプラズマ、百日咳、クラミジア・ニューモニエなどの細菌およびRS、インフルエンザ、パラインフルエンザ、ライノなどのウイルス感染は気管支喘息発症や再燃の大きな要因であるとされる。これらへの予防接種や抗ウイルス剤の開発による感染症の克服・軽症化は、小児の気管支喘息の対策として、今後も大きな意義をもつと考えられる。

小児アレルギー学会喘息死委員会の報告によると、ながらく減少傾向のなかった小児期の喘息による死亡例（人口10万人あたり数名程度）はようやく1995年以後で減少傾向となった《図5》。ただしこれはアレルギー学会等で大きな医療機関からの調査報告を受けた症例に限られているので、潜在的な小児の喘息による急死の実数はなおこれ以上であるものと推定される。

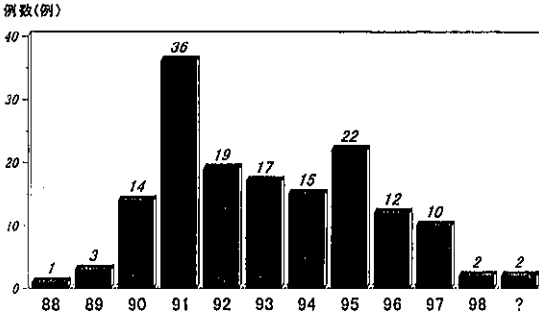


図5 日本小児アレルギー学会・喘息死委員会登録状況（喘息死亡例153例、死亡年による）（文献20）

また我々の施設でも1987年の2症例に始まり、最新の1999年の心肺停止後蘇生した1症例まで7例の呼吸不全による昏睡期の人工呼吸管理を経験した。さいわいすべての症例で完全回復できたが、このような「致死的高度発作」の救命例も国内にまだ多数存在している《図6》。

またそこまで重症でなくともコントロール不良からの発作の悪化による呼吸困難を訴えての救急受診の頻度の多さも市中病院では日常的であり、その地域での受け入れ体制も含めて、小児救急医療上のひとつの大きな問題であり続けている。

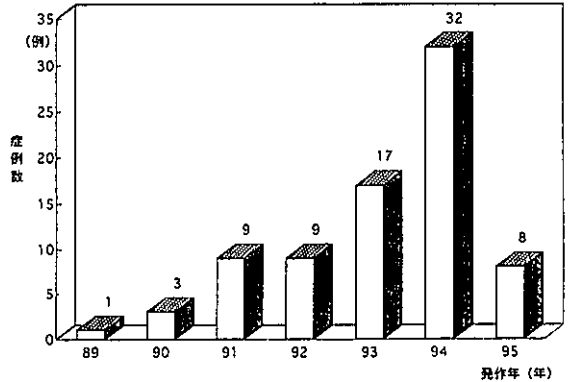


図6 日本小児アレルギー学会・喘息死委員会致死的高度発作の救命例の登録状況（79症例の発作年）（文献21）

そして2000年代は

以上のような医療の進歩の恩恵をうけて、気管支喘息に苦しむ患児は症状から開放され、最重症や長期施設入院は減少してきた。しかし、まだまだ十分とは言えない現状であろう。

今後もこれだけ頻度の多い疾患、それも発育成長期にある乳幼児から学童に好発している疾患の本態の解明が成功し、彼らが呼吸困難の苦しみから永遠に開放される日が訪れることを期待したい。

この項の主な参考文献

- 1) 日本アレルギー学会：アレルギー疾患治療ガイドライン、改訂版、ライフサイエンス・メディカ、東京、1995
- 2) 厚生省免疫・アレルギー研究班：喘息予防管理ガイドライン、協和企画通信、東京、1998
- 3) 三河春樹「わが国の小児アレルギー疾患の疫学」小児内科31：273-277, 1999
- 4) 古庄巻史「気管支喘息治療の変遷とその理論的根拠」小児科診療60：901-907, 1997
- 5) 徳山研一「小児の喘息は気道の慢性炎症疾患か？」小児科38：883-890, 1997
- 6) 重田正樹「小児気管支喘息の外来初期治療におけるアミノフィリン点滴静注とβ2刺激剤吸入療法併用効果についての比較検討」日本小児アレルギー学会誌13：43-51, 1999
- 7) 平野幸子「テオフィリン関連けいれん」小児科35：1385-1391, 1994

- 8) 安井耕三「テオフィリンの抗炎症作用」現代医療 31: 1361-1366, 1999
- 9) M. Weinberger et al, theophylline in asthma, NEJM334: 1380-1388, 1996
- 10) 西川清「気管支喘息の定期予防吸入」小児科34: 675-681, 1993
- 11) 橋本光司他「小児気管支喘息重積発作に対する多施設共働による1-イソプロテノール持続吸入療法に関する検討」小児科診療60: 1050-1062, 1997
- 12) 郡司哲己「小児科における気管支喘息患児のピークフローメーターを用いた自己管理の実際」新潟アレルギー研究会誌10: 1-6, 1993
- 13) 加野草平他「小児気管支喘息における急性発作時とその回復過程でのピークフロー測定とその有用性」日本小児アレルギー学会誌12: 33-40, 1998
- 14) 郡司哲己「小児気管支喘息に対するプロカテロール・DSCGの家庭吸入療法の長期効果の検討」診療と新薬30: 269-273, 1993
- 15) 永倉俊和「抗アレルギー剤の使い方」小児科36: 921-932, 1995
- 16) 三河春樹他「小児気管支喘息に対するロイコトリエン受容体拮抗剤プラナルカストの臨床評価」臨床医薬13: 425-456, 1997
- 17) 上原すず子「感染と気管支喘息—小児—アレルギーの臨床18: 99-104, 1998
- 18) 加藤正彦「ウイルス感染と小児喘息」現代医療31: 1313-1318, 1999
- 19) 三河春樹他「喘息死委員会レポート'98」日本小児アレルギー学会誌13: 52-59, 1999
- 20) 樋之口洋一「喘息発作を主訴として夜間救急外来を受診した小児の検討」小児科診療58: 1629-1633, 1995
- 21) 三河春樹他「喘息死委員会レポート—致死的高度発作の救命例—」日本小児アレルギー学会誌11: 33-40, 1997
- 22) 郡司哲己他「呼吸不全を呈した重症喘息発作に対する機械的換気とエーテル吸入麻酔の経験」新潟県厚生連医誌3: 42-49, 1987
- 23) 岩田幸恵他「 β 刺激薬吸入のみで重積発作から心肺停止を来した気管支喘息の1例」小児科臨床53: 119-122, 2000

Review Article

Recent advances in pediatric therapy

Tetsuki Gunji*

Pediatrics covers the 0- to 15-year-old age range, and it deals with a broad clinical spectrum of diseases. Major advances have been made in pediatrics in this quarter century in tandem with the development of other medical fields. Three topics, striking examples of such advances, are expounded in this review: neonatal care, the treatment of leukemia and that of bronchial asthma.

Japan currently has the lowest neonatal mortality rate in the world, and it has truly reached the top medical level in the world. It is now possible to achieve 90% survival at a birth weight of 1000 g or more. However, long-term follow-up of many cases has gradually revealed that, failing to live up to the treatment ideal "alive and impairment-free", cases of physical impairment or poor mental development are not uncommon in very small premature infants (under 1500 g at birth).

The treatment of acute leukemia, which is a representative "pediatric cancer", has contributed to the development of cancer therapy as the forerunner of multi-drug combination chemotherapy. As a result of the introduction of current developed and refined treatment modalities in the United Kingdom, the United States and Germany, the proportion of cases of pediatric acute lymphoblastic leukemia, which accounts for the majority of acute leukemia cases, regarded as cured is close to 80% even in Japan. While the number of secondary cancers in pediatric patients is small, they have become a problem. Moreover, efforts toward even newer conquests, such as stem cell transplantation, including bone marrow transplantation, even in recurrent and intractable cases has continued.

There has been an increase in the incidence of bronchial asthma, the same as of other allergic diseases, and treatment methods have varied with changes in concepts of pathology and in hypotheses. The latest combinations of inhalational steroids, theophylline sustained release preparations, home inhalation therapy, anti-allergy agents, etc., have led to a marked decrease in the severity of illness and improvement in quality of life among affected children and the number of admissions of severely ill children to long-term care facilities has also decreased considerably. Nevertheless, many children require emergency room care for dyspnea, and although there is finally a trend toward fewer deaths from childhood asthma nationwide, there are quite a few cases in which children are rescued from a fatally severe attack by intensive treatment. Establishment of curative treatment is a future task.

key words : recent advances in pediatric therapy, neonatal care, leukemia, bronchial asthma

*Department of Pediatrics, Nagaoka Chuo General Hospital
Fukuzumi 2-1-5, Nagaoka, Niigata 940-8653