

1998-0503

厚生科学研究費補助金

感覚器障害及び免疫・アレルギー等研究事業

気管支喘息の改善・自然寛解機序の  
解明による根治療法の開発に関する研究

平成10年度報告書

平成11年3月31日

代表：昭和大学医学部小児科

飯倉 洋 治

## 目 次

1. はじめに .....	3
2. 分担報告	
成人喘息における寛解の実態と病態機序の研究 秋山一男（国立相模原病院臨床研究部） .....	4
気管支喘息患者のリモデリングの機序と薬剤効果 足立 満（昭和大学医学部第一内科） .....	7
小児気管支喘息患者の予後と気道過敏性に関する研究 海老澤元宏（国立相模原病院小児科） .....	10
小児気管支喘息の予後に関する研究 勝沼俊雄（国立小児病院アレルギー科） .....	13
重症喘息児の臨床症状改善に関する研究 杉本日出雄（国立療養所東埼玉病院小児科） .....	15
気管支喘息患者の死因に関する研究 徳留省悟（獨協医科大学法医学） .....	17
喘息における気道壁肥厚の形成および消退メカニズムに関する研究 福田 健（獨協医科大学アレルギー内科） .....	20
モルモット喘息モデルの気道過敏性に及ぼす $\beta$ 2刺激剤の影響 藤多和信（昭和大学医学部小児科） .....	22
喘息死患者の背景に関する研究 飯倉洋治（昭和大学医学部小児科） .....	24
3. 総括報告	
気管支喘息の改善・自然寛解機序の解明による根治療法の開発に関する研究 飯倉洋治（昭和大学医学部小児科） .....	27
4. まとめ .....	30

## 1. はじめに

喘息の特徴の一つは気道の過敏性である。そして、喘息が寛解することはこの気道の過敏性がとれ、日常生活に何ら支障がない状態になることと考えられる。

今迄、多くの研究はこの目的達成に向かってなされ、すばらしい進歩をみている。それ故喘息患者の扱いは一見楽になった。

しかし、喘息死の問題は依然として本邦における大きな問題で、自然寛解への道、根本的治療が期待されるのが現状でもある。

この研究班は今迄の研究を参考に、如何に喘息患者寛解への道を探るかに関して、従来の研究と少し視点を変えるアプローチが必要と考えてチームを組んだ。

そこで今回は、寛解患者のアプローチに関しても新しい試みを行って見た。すなわち、寛解と思われる患者の病態背景の検討も従来の検討方法と異なる方法で研究を行った。その方法の一つは寛解の病態を調べるため、患者側から勝手に5年以上病院に来なくなった者の中で、3年以上発作のない患者の検討を行った。しかも同じ施設の内科、小児科で同じアプローチで検討を行った試みはなく、両科の医師が十分に話し合い、調査を進めた。

更に、臨床面の研究で重症喘息患者を鍛練で改善に導く施設入院療法の検討は、重症児の寛解が有り得るか否かを探る貴重な研究であり、施設入院療法の必要性も評価出来ることになる。

小児の喘息は成人の喘息と異なり、学校授業で運動を余儀なくされる背景がある。この際の原因の多くは運動誘発性喘息が起こるからで、この現象を起した患者の10年後の状態を検討し、喘息の新しい背景を見つけるアプローチも試みた。

成人喘息の検討では気管支生検の検討で、如何なる薬剤が喘息の気道病変を予防するかの研究から予後の検討を行い新しい見地で治療を考えていく。更に、今回は臨床で出来ぬ研究を基礎実験で行い、基礎と臨床のデータを検討し、寛解への道、根本的治療を検討していく予定である。

## 成人喘息における寛解の実態と病態機序の研究

分担研究者 秋山一男

所属機関 国立相模原病院臨床研究部

### 研究要旨

成人気管支喘息における寛解の実態を知るために、国立相模原病院アレルギー科受診歴のある患者へのアンケート調査により寛解状態の調査を行った。平成2～4年以後受診していない気管支喘息患者430名中、86名(20.0%)が過去3年以上全く喘息の治療を必要とせず無症状の長期寛解例であった。我が国の成人喘息患者実態と比較すると、長期寛解例はアトピー型(アトピー型+混合型)、初診時軽症、小児発症あるいは若年成人発症群に多く、初診時アセチルコリンPC20は5,000  $\mu$ g/ml以上の気道過敏性の軽い患者が約半数(47.9%)を占めた。初診時罹病期間(発症→初診までの期間)1年未満が41.7%、通院期間(初診→終診までの期間)1年未満が45.2%であった。

現在減感作療法等のみで対症療法なしで3年以上無症状の成人喘息患者群では、免疫学的にも安定、寛解と考えられるIL-5産生能低下例が多かったが、必ずしも低下していない患者も少なからず存在した。成人喘息の寛解導入あるいは寛解維持の機序には、ホストの気道過敏性、免疫学的機序、環境中暴露アレルゲン量等の多くの要因が関与している可能性が示唆された。

### 分担研究としての目的

我が国の成人気管支喘息有病率は約3%であり、過去30年間で約3倍に増加している。小児喘息では、その60～80%が成人までに長期寛解ないしは治癒に至るといわれているが、成人喘息は治癒はおろか長期寛解に導入できる患者は決して多くはない。また臨床症状からみた長期寛解症例においても喘息の基本病態ともいべき気道過敏性は残存している例がほとんどである。これまでの疫学調査から成人喘息の60～80%は成人発症喘息であり、小児喘息からの継続例は決して多くはない。また成人発症喘息は小児発症喘息に比べて重症が多いことが知られている。このような小児発症喘息と成人発症喘息の差異を認識した上で、その軽症化及び寛解導入例の実態及びその機序の解明ができれば、患者はもとより患者家族・社会の蒙る損失、QOLの低下が質・量ともに計り知れないものがある成人喘息の今後の難治化の防止、根治療法をめざした治療さらには発症予防へとつながる成果が期待される。本研究では、国立相模原病院アレルギー科受診中あるいはかつて受診していた成人喘息患者において寛解の実態を調査検討するとともにその機序について検討することにより、成人喘息の寛解導入への道を探ることを目的とする。

### 1. 成人気管支喘息患者における寛解の実態に関する疫学調査

#### A. 研究目的

成人喘息は治癒しないといわれているが、治癒とはいかないまでも長期寛解が可能か否かについても必ずしも明確な回答は得られていない。我々は以前に過去に当院アレルギー科受診歴のある患者へのアンケート調査により寛解状態の調査を行った。今回は別の患者群に対して前回と同一の調査を行い、比較検討した。

#### B. 研究方法

当院アレルギー科外来に平成2年～4年まで気管支喘息として受診していたが、以後受診していない患者1,168名に対して封書でアンケートを送付し、回答を依頼した。アンケート内容は(1)くすり(経口または吸入)を全く服用しなくて(常用、頓服ともに)も①過去5年以上発作がない、②過去3～5年間発作がない、③過去1～3年間発作がない、④過去1年以内に発作がある。(2)くすり(経口または吸入)を服用して(常用、頓服ともに)上記同様①②③④を質問。(3)減感作療法、変調療法を①している、②していない。(4)現在定期的に病(医)院を①受診している、②受診していない。(5)当科を受診しなくなった理由①発作がな

## 2. 成人寛解期喘息患者における末梢血 T 細胞からの IL-5 産生能の検討

### A. 研究目的

気管支喘息の病態の中心に好酸球性炎症があり、T 細胞から産生される IL-5 の好酸球の活性化に果たす役割については広く知られている。しかしながら気管支喘息の種々の病態での T 細胞からの IL-5 産生能についての検討は少ない。今回我々は、成人喘息の寛解期における IL-5 産生能を他の種々の病態（軽症、重症、難治性等）と比較検討した。

### B. 研究方法

国立相模原病院アレルギー科受診中の成人気管支喘息患者から同意を得た上で採血し、末梢血単核細胞 ( $2 \times 10^6/\text{ml}$ ) を、20nM の PMA と 1 $\mu\text{M}$  の ionomycin を加え 24 時間培養した後、上清の IL-2,4,5, IFN- $\gamma$  濃度を特異的 ELISA で測定した。ダニアレルゲンによる T 細胞からのサイトカイン産生の解析は、Df extract を最終濃度 0.1 ~ 10  $\mu\text{g}/\text{ml}$  に加え、6 日間培養で行った。

### C. 研究結果

臨床上的寛解群（薬物療法なしで 3 年以上無症状）においては、約 3 分の 2 の症例で IL-5 産生の低下を認めたと、残りでは IL-5 産生能が保持されていた。一方、難治群（経口 PSL 10mg/日以上）の多数でステロイド薬投与にもかかわらず IL-5 産生の高値持続を認めた。臨床的寛解群は、免疫学的寛解群に加え、他の要因に基づく寛解群によって構成される heterogeneous な集団であることが示唆される。

### 考察及び結論

成人喘息は治癒はおろか小児喘息において認められるような長期寛解も困難であると考えられている。しかし我々の以前の調査では、S63 ~ H1 を最終受診しその後外来受診していない成人喘息患者中 12.8% が減感作療法、変調療法を含め全く治療を必要とせず 3 年以上無症状であった。今回の調査では同様の回答患者は 20% であり、これら 2 回の調査からは当科を受診しなくなった成人喘息患者の 10 ~ 20% は長期寛解となった患者群であり、この中に将来の治癒患者が含まれる可能性がある。また気管支喘息病態における免疫学的機序として重要な T 細胞からの IL-5 産生能の検討からは、3 年以上薬物療法不要で無症状の患者群の中に免疫学的にも安定、寛解と考えられる IL-5 産生能低下例が多かったが、必ずしも低下していない患者も少なからず存在した。一方、長期寛解群においても抗原特異的または非特異的気道過敏性の亢進した患者も認められることから寛解導入あるいは寛解維持の機序

には多くの要因が関与している可能性が示唆される。

### 今後の研究の方向

1. 成人喘息寛解例について気道過敏性の推移、末梢血 T 細胞サイトカイン産生能、環境中アレルゲン量の検討を症例数を増加して検討する。
2. 初診患者群に対して prospective study として上記検索を経時的に検討する。
3. 抗体産生能、メディエーター遊離能等の免疫学的パラメーターについての検討を行う。
4. アレルギー関連遺伝子の多型性を寛解群、非寛解群、難治群等で比較する。
5. 成人気管支喘息寛解機序を解明することにより気管支喘息根治療法の開発につなげる。

### 研究協力者

森 晶夫、池田泰子、村上恵理子、斎藤明美、  
安枝 浩、工藤 誠、富田尚吾、前田裕二、  
長谷川真紀

## 成人気管支喘息患者における寛解の実態に関する疫学調査

### (方法)

国立相模原病院アレルギー科外来に平成2年～4年まで気管支喘息として受診していたが、以後受診していない患者1,168名に対して封書でアンケートを送付し、回答を依頼した。

行き先不明での戻り分370件 (31.7%) を除いた798名中430名から回答を得た (回収率53.9%)。

### 現在の治療状況と症状の有無

#### (1) 薬 (経口または吸入) を

(1) 全く服用 (常用、頓服ともに) せず、	117[114]	(27.2 [26.5]%)
① 過去5年以上発作がない	70[ 67]	(16.3[15.6]%)
② 過去3～5年間発作がない	19[ 19]	( 4.4[ 4.4]%)
③ 過去1～3年間発作がない	13[ 13]	( 3.0[ 3.0]%)
④ 過去1年以内に発作がある	15[ 15]	( 3.5[ 3.5]%)

([]: 減感作療法、変調療法なし)

(2) 服用 (常用、頓服ともに) して、	246	(57.2%)
① 過去5年以上発作がない	70	(16.3%)
② 過去3～5年間発作がない	24	( 5.6%)
③ 過去1～3年間発作がない	45	(10.5%)
④ 過去1年以内に発作がある	107	(24.9%)
(3) その他	67	(15.6%)
① 死亡 [内喘息死]	42 [2]	( 9.8 [0.5]%)
② 不明	25	( 5.8%)

#### (2) 減感作療法、変調療法を

① している	23	( 5.3%)
② していない	315	(73.3%)
③ 不明	92	(21.4%)

#### (3) 現在定期的に病 (医) 院を

① 受診している	191	(44.4%)
② 受診していない	185	(43.0%)
③ 不明	54	(12.6%)

#### (4) 当科を受診しなくなった理由

① 発作がなくなったため	152	(35.3%)
② 他院受診中のため	77	(17.9%)
③ その他	142	(33.0%)

	H2～H4 調査	S63～H1調査	一般頻度
性比	男 36 (1.0)	17 (1.0)	1969 (1.0)
	女 48 (1.3)	30 (1.8)	2307 (1.2)
病型	アトピー型 20 (23.8%)	38 (80.9%)	(30.2%)
	混合型 41 (48.8%)		(30.1%)
	感染 (内因) 型 14 (16.7%)	9 (10.7%)	(37.1%)
	不明 9 (10.7%)		
初診時重症度	軽症 75 (89.5%)		(43.5%)
	中等症 8 (9.5%)		(37.8%)
	重症 0 (0.0%)		(10.2%)
	不明 1 (1.2%)		

課題名 気管支喘息患者のリモデリングの機序と薬剤効果

氏名 分担研究者 足立満

所属機関 昭和大学病院

### 研究要旨

気管支喘息の自覚症状の少ない軽症例について、気道のリモデリングの存在を調べ、早期よりの抗炎症治療の必要性について検討した。軽症の気管支喘息患者の気管支生検による検索でも、気管支基底膜の肥厚を明らかに認め、テナシンの沈着増加、ファイibroプラストの集積も著明に認められた。これらの器質的変化に比例して、呼吸機能検査による気道閉塞所見、気道過敏性が観察された。BDP 1200 $\mu$ g/day を6ヶ月間施行したところ、基底膜の肥厚の改善を一部の症例に認めた。さらに症例を重ねて、吸入ステロイド薬によるリモデリングの改善作用を検討中である。

### A. 研究目的

気管支喘息は慢性のアレルギー性気道炎症と考えられている。気道壁に浸潤する好酸球やリンパ球などの炎症細胞の活性化が引き起こすとされる気道上皮の変性脱落杯細胞化、気管支基底膜の肥厚や気管支平滑筋の肥大増生などによる気道壁の肥厚、気管支腺の増生などのいわゆるリモデリングが不可逆的気流制限の原因になっていると考えられている。この気道の炎症は、喘息症状の乏しい発症初期にも存在していると考えられ、発症早期からの強力な抗炎症治療が気道のリモデリングを抑え、しいては喘息の悪化を止め、改善をもたらすと推測される。今回我々は、自覚症状が殆ど無く安定している気管支喘息患者においてもこれら気道壁の器質的変化が起こりうるのか、さらに呼吸機能や気道過敏性に影響しているかを調べ、強力な抗炎症治療の早期開始の妥当性について検討した。

軽症の気管支喘息患者 (step1-2) に対し気管支鏡にて気管支生検を行い、気道のリモデリングの指標の一つである基底膜の肥厚、基底膜とその周囲の細胞外器質 (ECM) の増加 (今回は特にテナシンの沈着の検討)、さらに気道へのファイibroプラストの集積について検討した。また、気道炎症の指標として誘発痰中の好酸球比率を測定した。これらの指標と呼吸機能及びヒスタミンPC20による気道過敏性と比較し、軽症気管支喘息においても気道のリモデリングが呼吸機能や気道過敏性に影響を及ぼしているかを検討した。また、BDP 高用量吸入の前後で気管支生検を行い基底膜の肥厚の改善の有無、呼吸機能や気道過敏性の改善との関連を検討した。

### B. 研究方法

日本アレルギー学会重症度分類 step 1-2 の軽症気管支喘息患者で、最近3ヶ月間の吸入ステロイド量がBDPにて200 $\mu$ g/day以下、かつ全身性ステロイドを使用していない症例27例について検討した。これらの患者は、重積発作にて救急車で搬送されたり緊急入院などの既往はなかった。気管支生検は下葉亜区域枝分岐部で施行しHE染色し、光学顕微鏡400倍にて基底膜の厚さを測定した。また、凍結標本切片にてテナシン、ファイibroプラストの免疫染色を施行し、染色性をコンピューターにて画像処理し数値化した。気道炎症の指標としては、誘発痰を高張食塩水の5分間吸入後に採取し、好酸球比率を測定した。さらに、これらの指標をPEF、FEV1%、 $\dot{V}$ 50、 $\dot{V}$ 25及びヒスタミンPC20による気道過敏性と比較検討した。また、軽症気管支喘息の未治療例に対しBDP 1200 $\mu$ g/dayを6ヶ月間施行し、この治療前後で気管支生検を施行し基底膜の厚さ、呼吸機能、気道過敏性を検討した。

### C. 研究結果

気管支喘息患者の気管支基底膜の厚さは、2.0-9.8 $\mu$ m (平均7.0 $\mu$ m)であり、正常者に比較して有意に肥厚していた。この厚さは、患者年齢とは相関を認めなかったが、気管支喘息の罹患年数と強い正の相関を示した (Fig 1.)。また、FEV1%、%PEF、 $\dot{V}$ 50/HTなどの気道閉塞を表す呼吸機能と有意な負の相関を示した (Fig 2a,b.)。気道過敏性を表すlogPC20-Hisとも有意な負の相関を示した (Fig 3)。また、喀痰中の好酸球数比率は、%PEF、logPC20-Hisの値と有意差はないが弱い負の相関を

示した。さらに、気道炎症の持続期間を考慮に入れた「喀痰中の好酸球比率 × 罹患年数」を指数と考えると、この指数は気管支基底膜の厚さと有意な正の相関が認められた。

ECM については、テナシンの基底膜直下への沈着の程度は基底膜の厚さと弱い相関を示した。また、基底膜直下へのファイブロブラストの浸潤の程度は、基底膜直下のテナシンの沈着の程度と有意な相関を示した。

BDP 1200 $\mu$ g/day を6ヶ月吸入する前後での基底膜の厚さの比較では、症例数は少ないが、厚さは減少しているものが多かった。しかし、逆に増加している症例もあり、このような例では気道の過敏性も必ずしも改善していなかった。

#### D. 考察

今回我々は、気道のリモデリングの指標の一つである基底膜の肥厚、基底膜とその周囲の細胞外器質 (ECM) の増加について組織学に検討した。気管支の基底膜の肥厚は気管支喘息の罹病期間と強い相関を示した。リモデリングは、過去の症状、発作回数などに関連するとの報告もあるが、今回の対象として、自覚的には殆ど症状のない患者について検討したにもかかわらず気道の器質的変化が進行していることが示された。一方、誘発痰中の好酸球比率と基底膜の厚さの間には相関傾向は認められたが、有意な相関はなかった。しかし、これに喘息の罹患年数を加味すると基底膜の厚さと強い相関が認められた。つまり、好酸球の気道局所への浸潤の程度とその持続期間によって気道のリモデリングの進行は規定される可能性があると考えられた。気道のリモデリングは局所の炎症 (特に好酸球性炎症) により引き起こされ、炎症細胞による増殖因子の産生が原因であるとの報告もあり、今回の結果と一致するものである。

ECM の一つであるテナシンは気管支基底膜直下に集中して検出された。ファイブロブラストも気管支基底膜直下に点状に集積していた。今回の検討では、気管支基底膜網状層の中にもこれらの染色が認められており、ファイブロブラストの集積、テナシンの産生亢進、沈着が基底膜網状層の形成に関与していることが推測された。実際、基底膜の厚さはテナシンの沈着の程度と弱い相関を認め、ファイブロブラストの集積がテナシン沈着の程度に相関しており、基底膜網状層の形成に関与していることを示唆していた。

気管支基底膜 (網状層) の肥厚は、いくつかの呼吸機能検査で気道の狭窄所見と相関しており気道過敏性とも相関関係が認められた。今回の検討においても過去のいくつかの報告と同様に、気管支基底膜の肥厚の程度は気管支喘息の病状に深く関連していることが示唆された。特に、今回取り上げた

自覚症状が少ない軽症気管支喘息においても無治療、または不十分な治療の元では潜在的に気道の器質的変化が緩やかに進行しており、しいては難治性喘息に至る可能性もあると考えられた。

さらに、今回のテーマである気管支喘息の寛解への誘導に関連し、現在最も抗炎症効果が強いと考えられる吸入ステロイド薬によるリモデリングの改善作用についても検討した。例数はまだ少ないが、BDP 1200 $\mu$ g/day 吸入 6ヶ月間後に症状、基底膜の肥厚、喀痰好酸球比率とも改善した例があった一方で、症状のコントロールが一見できているようでも基底膜の肥厚、喀痰好酸球比率がかえって悪化した例もあり、気道局所の炎症を抑えるための治療がまだ不十分である可能性があると思われた。今後も、軽症喘息に対する早期よりの強力な抗炎症治療

(BDP 1200 $\mu$ g/day 吸入 6ヶ月間) を施行し、治療前後で気管支生検を含めた評価を行い、軽症喘息においても早期より十分な抗炎症治療を行い、気道に器質的変化を来さないようにすることが重要であることを明らかにしたいと考えている。

#### E. 結論

症状の殆どない軽症気管支喘息であっても気管支局所の炎症、リモデリングは進行していると考えられ、難治性喘息に至る可能性もある。これに対して、早期よりの強力な抗炎症治療 (吸入ステロイド治療) を行う必要があると考えられる。

#### 研究協力者

國分二三男、笠原慶太、柴久美子



Fig 1

### B M

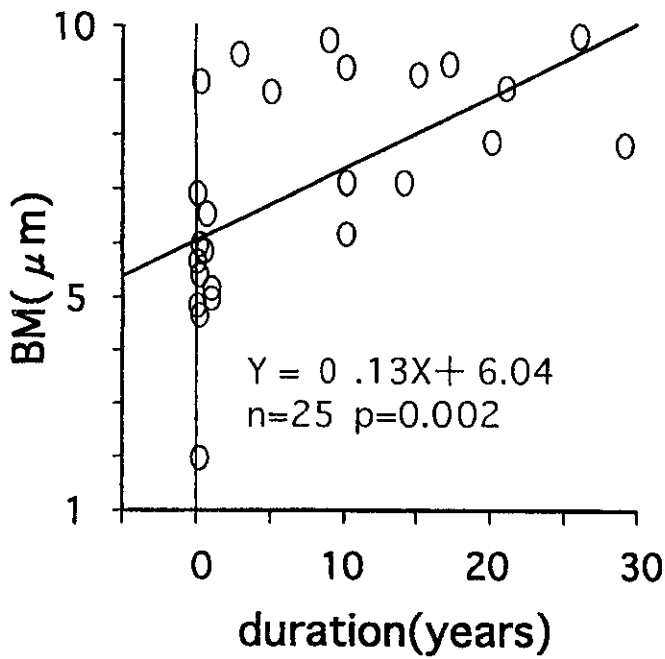


Fig 2a

### P E F

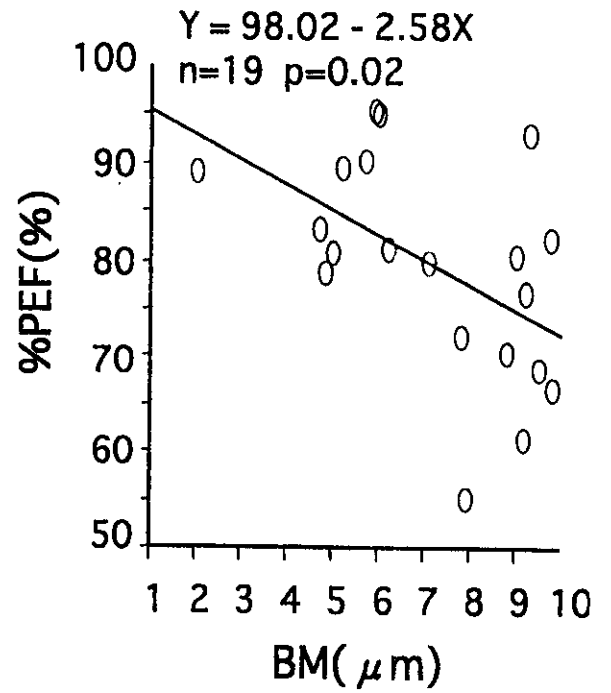


Fig 2b

### FEV1%

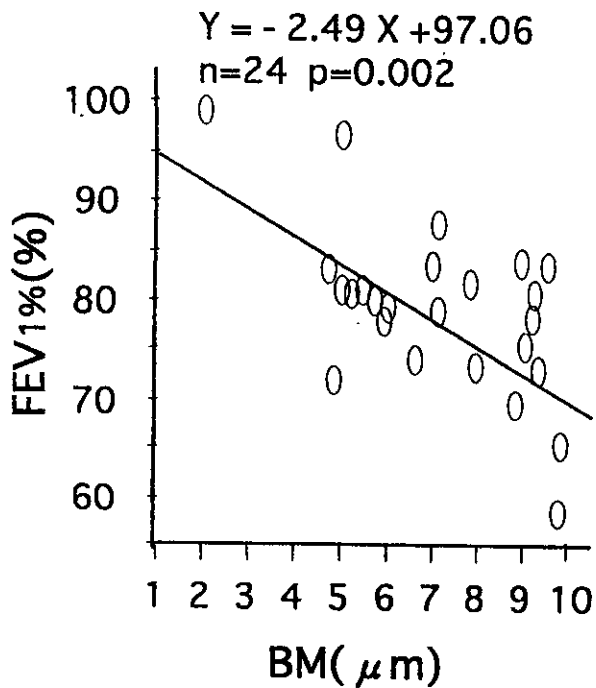
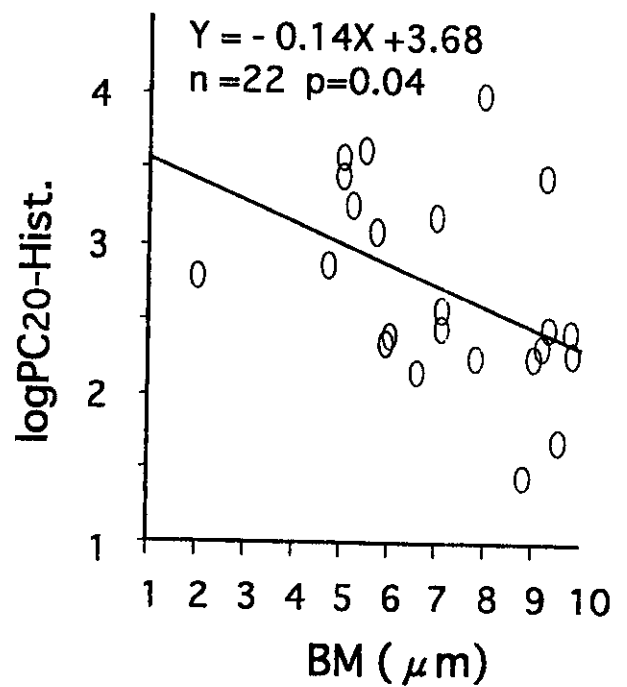


Fig 3

### logPC20-Hist.



課題名 小児気管支喘息患者の予後と気道過敏性に関する研究

氏名 分担研究者 海老澤元宏

所属機関 国立相模原病院 臨床研究部小児科

#### 研究要旨

国立相模原病院小児科において気管支喘息にて継続治療されていた患者で平成2年から平成4年が最終受診であった250名(男170名・女80名)を対象に葉書による予後調査を行い119名(男91名・女28名)からの回答を得た。その119名を対象に寛解群(3年以上無治療で無発作の者)と非寛解群(過去3年以内に有発作の者)に分けて背景因子を比較検討し以下の結果を得た。寛解群は73名(61%)で非寛解群は46名(39%)であった。寛解群と非寛解群で有意差を認めた因子は、当科通院中の非発作時の肺機能検査における%FEV1(寛解群 vs 非寛解群:  $78.7 \pm 0.1\%$  vs  $63.4 \pm 4.9\%$ ,  $p=0.008$ )と%V50(寛解群 vs 非寛解群:  $97.7 \pm 1.9\%$  vs  $89.6 \pm 3.3\%$ ,  $p=0.031$ )さらにアセチルコリン気道過敏性試験(Ach PC20)(寛解群 vs 非寛解群:  $3627.5 \pm 661.8\mu\text{g/ml}$  vs  $1405.3 \pm 380.5\mu\text{g/ml}$ ,  $p=0.024$ )であった。性別・発症年齢・通院年数・発症から受信までの年数・治療内容に関しては両群間で有意差を認めなかった。以上のことから小児気管支喘息の寛解に導くためには、通院加療中の非発作時の肺機能特に%FEV1と%V50を改善することと気道過敏性を改善する治療が重要であると考えられた。

#### A. 研究目的

小児気管支喘息は以前より自然寛解する疾患と考えられているが、近年のアレルギー性疾患の著しい増加ならびに低年齢化する中で実際の自然寛解率ならびにその機序・背景因子に関するデータはほとんど見あたらない。今回、小児気管支喘息児の自然寛解率ならびに自然寛解に導くための必要条件を明らかにするために以下の研究を行った。

#### B. 研究方法

当科に定期的に通院加療していた喘息児で平成2年、3年、4年が最終受診の患者に関して葉書によるアンケート調査を実施した。アンケート調査は、現在の薬物療法の有無・発作の有無・継続的通院の有無・減感作療法の有無・通院をやめた理由に関して選択式回答にて行った。調査対象は当科に継続的に通院加療していた最終受診日が平成2年から4年の喘息児250名(男170名、女80名)である。薬物を使用せず発作が3年間以上無い群を寛解群、発作が過去3年間以内にあった群および継続的薬物使用を必要としている群を非寛解群と定義し、それぞれの全体に占める割合を寛解率・非寛解率として求めた。さらにこれらの症例の背景因子に関してレトロスペクティブに診療記録より、発症年齢・発症から当科通院開始までの期間・通院期間・入院歴・病型・血清総IgE値・ダニRAST score・薬物治療内容・減感作療法の有無・非発作時の肺機能・アセチルコリン気道過敏性試験(Ach PC20)を調査し、寛解群と非寛解群に分けてどの因子が寛解と深く関わっているかを検討した。

#### C. 研究結果

調査対象250名に葉書を郵送し、回答があったのは119名(男91名、女28名、平均年齢20.5才)であった。転居して連絡不能であったのは72名、無回答が59名であり、回収率は67%(119/178)である。119名中、無治療で過去3年以上無発作の患者(寛解群)が73名(男55名、女18名)、過去3年以内に発作あり薬を必要とする患者(非寛解群)は46名(男35名、女11名)であった。したがって、寛解率61%、非寛解率39%となる。通院状況は、定期受診している患者は18名(15%)おり、残り101名(85%)は定期受診をしていない。減感作療法・変調療法を受けている患者は5名のみであった。

回答があった119名の患者背景は、発症年齢は図1に示すような分布で平均すると $3.3 \pm 0.2$ 才(mean  $\pm$  SEM)で1才から3才にピークが認められた。病型はアトピー型が108名(91%)と大部分を占め、入院既往のあるものは44名(37%)であった。発症してから当科に受診するまでの平均期間は、 $3.5 \pm 0.3$ 年で、当科での治療期間は平均 $6.0 \pm 0.3$ 年であった。検査データでは総IgE値は $1071 \pm 123$  IU/ml ( $n=115$ )で平均ダニRAST scoreは、 $3.6 \pm 1.1$ であった。当科通院中の非発作時の肺機能では、%FVC:  $105.7 \pm 12.6\%$  ( $n=83$ ), FEV1%:  $80.5 \pm 7.9\%$  ( $n=83$ ), %FEV1:  $95.3 \pm 13.5\%$  ( $n=61$ ), %V50:  $73.4 \pm 21.4\%$  ( $n=64$ )であった。アセチルコリン気道過敏性テストは、119名中34名(29%)に実施しており、Ach PC20は、 $2843 \pm 481\mu\text{g/ml}$ であった。治療

内容では、徐放性テオフィリン製剤を106名(89%)に、インターナル吸入は90名(76%)に、経口抗アレルギー薬は、48名(40%)に、吸入ステロイドは2名(2%)、ハウスダストによる減感作療法は24名(20%)に行われていた。

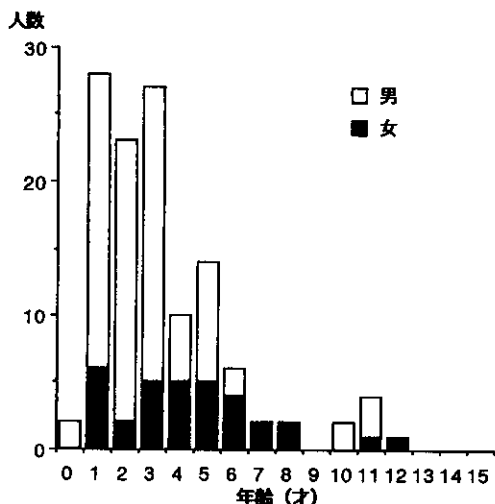


図1：喘息の発症年齢分布および男女比

寛解群・非寛解群に分けての検討では、発症年齢・性別・発症から当科通院開始までの期間・通院期間・入院歴・病型・血清総IgE値・ダニRAST score・薬物治療内容・減感作療法の有無で両群間に有意差は認めなかった。しかし、非寛解群の発症年齢(2.9±0.3才)と発症から当院受診までの年数(4.0±0.5年)を、寛解群の発症年齢(3.6±0.3才)と発症から当院受診までの年数(3.2±0.4年)に比べてみると、統計学的に有意差は認めないものの低年齢で発症して継続的治療が遅れると寛解しにくい傾向認められた。

肺機能の面で比較してみると寛解群と非寛解群で%FVCおよびFEV1%に関しては、両群間で統計学的有意差は認めなかった(寛解群：%FVC: 107.2±1.7% (n=53), FEV1%: 81.6±1.1% (n=53)、非寛解群：%FVC: 101.9±2.5% (n=27), FEV1%: 78.8±1.6% (n=27))。寛解群と非寛解群で統計学的に有意差を認めたのは、図2に示すように%FEV1と%V50であった(寛解群：%FEV1: 97.7±1.9% (n=41), %V50: 78.7±3.1% (n=42)、非寛解群：%FEV1: 89.6±3.3% (n=18), %V50: 63.4±4.9% (n=20))。

アセチルコリン気道過敏性検査は図3に示すように寛解群では3627.5±661.8μg/ml (n=22)に対して非寛解群では1405.3±380.5μg/ml (n=12)と当科通院中の気道過敏性が有意に亢進していた。

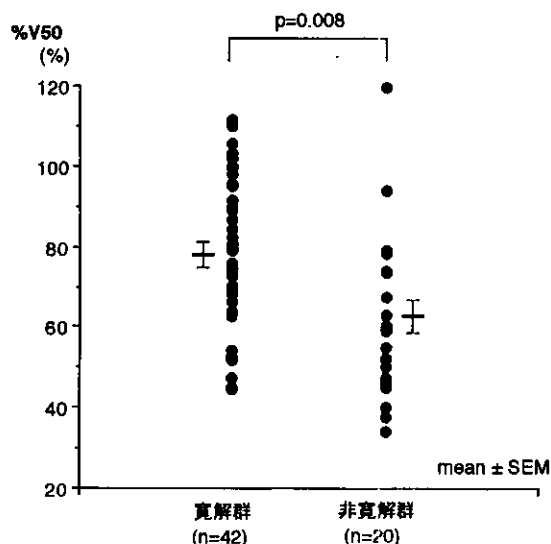
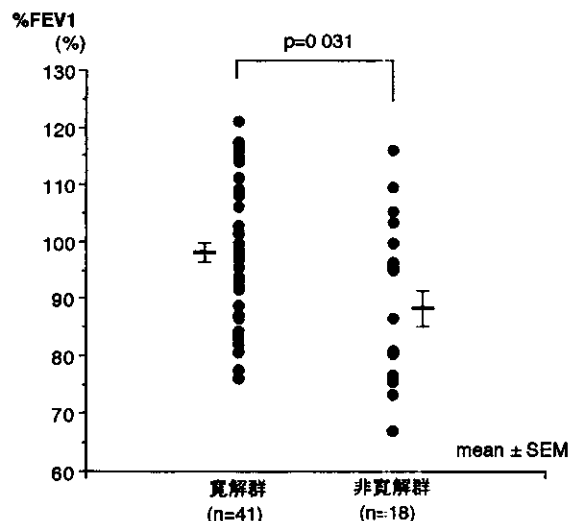


図2：喘息寛解群・非寛解群での肺機能の比較

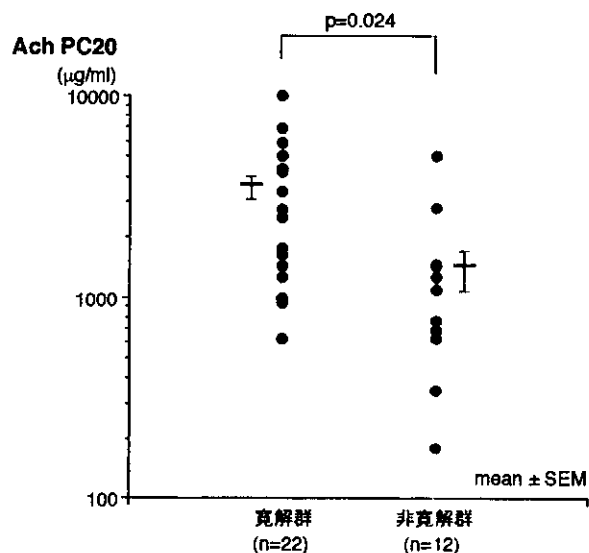


図3：寛解群・非寛解群間でのアセチルコリン気道過敏性試験の比較

#### D. 考察

今回の調査から平均3.3才で発症して6.8才から6年間当科で継続的治療を受け12.8才で治療を終了した小児気管支喘息児達の20.5才時点での寛解率は61%であった。成人喘息の調査などを考え合わせると、小児期発症の喘息の再発症例もかなりあると考えられるので、さらに長期的に調べていけば今まで言われていたほど小児気管支喘息の自然寛解率は高くなさそうである。平成5年以降の症例も追加していきながら同一施設での小児気管支喘息症例の継続的な調査が必要である。今回の調査結果から成人喘息への移行は継続治療中の非発作時の肺機能特に%FEV1と%V50とアセチルコリンに対する気道過敏性の状態と密接に関係していたので、学童以上で肺機能の評価が可能な症例では定期的な肺機能の評価ならびにアセチルコリンに対する気道過敏性の評価を治療の指針として行うことは、喘息患者の予後の向上につながる治療を選択していく上で非常に重要である。小児科領域では患者の協力が得られにくいなど様々な制約から客観的な検査を行いにくいのが、最善の治療を決定するために積極的に肺機能検査・気道過敏性に関する評価を行うべきである。

#### E. 結論

今回の調査では、継続的治療を行っていた小児気管支喘息児の20才時点での寛解率は61%であった。小児気管支喘息の寛解に導くためには、通院加療中の非発作時の肺機能、特に%FEV1と%V50を改善することとアセチルコリンに対する気道過敏性を改善する治療を選択していくことが重要であると考えられた。

研究協力者：

国立相模原病院臨床研究部小児科

中村弘典・中園宏紀・栗田富美子・江本善子

課題名 気管支喘息の改善・自然寛解機序の解明による根治療法の開発に関する研究：  
小児気管支喘息の予後に関する研究  
氏名 分担研究者 勝沼俊雄  
所属機関 国立小児病院アレルギー科

研究要旨

小児気管支喘息の予後を規程する因子について検討した。当科において呼吸機能検査や気道過敏性検査を受けた患者の内、当時の年齢が15歳以下でその後10年以上経過している者に関し、現在の喘息状態を質問した。その結果、小児期に%V<sub>50</sub>高値、運動誘発テストで陰性を示す喘息患者では、高率に寛解に至っていた。

A. 研究目的 従来「小児喘息」の80%前後は、寛解・治癒すると考えられてきたが、時代の変化に伴いここで再考したい。今回は主に呼吸機能の面から、小児気管支喘息の予後を左右する因子を検討した。

B. 対象・方法

対象：対象は、国立小児病院において呼吸機能検査や気道過敏性検査を受けた患者の内、当時の年齢が15歳以下であり、その後10年以上経過している者とした。検査は、薬剤を12時間以上中止後施行した。

方法：当科登録簿より該当患者を抽出し、電話による面接により現在の喘息状態を評価した。喘息に対し一切の投薬を行わず2年以上発作が認められない場合を寛解と考え、寛解群と非寛解群に分けて検討した。

C. 結果 条件を満たし電話での面接を施行し得た30人(男18,女12)、検査時の平均年齢は10.9歳、調査時の平均年齢が21.5歳であった。寛解と考えられた者は8人であった。

①寛解群と非寛解群においてFEV<sub>1.0</sub>予測値、V<sub>50</sub>予測値に差が見られたか？

中枢気道閉塞の指標であるFEV<sub>1.0</sub>と、末梢気道閉塞の指標であるV<sub>50</sub>に差が認められるか否か、予測値を用いて検討した。%FEV<sub>1.0</sub>に関しては、70%を基準にすると対象患者の大部分が70%以上となるため、80%で区切った。結果は下表に示すとおり、寛解群では%V<sub>50</sub>高値を示す者が有意に多かった。一方、%FEV<sub>1.0</sub>には有意差が認められなかった。

	寛解 (+)	寛解 (-)	
%FEV <sub>1.0</sub> ≥80	5	15	20
%FEV <sub>1.0</sub> <80	1	6	7
	6	21	27

χ<sup>2</sup>検定:p>0.05

	寛解 (+)	寛解 (-)	
%V <sub>50</sub> ≥70	6	6	12
%V <sub>50</sub> <70	0	15	15
	6	21	27

χ<sup>2</sup>検定:p<0.002

②寛解群と非寛解群において運動負荷テスト・メサコリン気道反応性に差が見られたか？  
運動負荷テストにおいては、maximum fall of FEV<sub>1.0</sub>が15%以上の時陽性と考えた(EIA(+))。表に示すとおり、寛解群においてはEIA(+))の割合が有意に高かった。しかしながら、メサコリン吸入域値に関しては、両群間に特定の傾向は認められなかった。

	寛解 (+)	寛解 (-)	
EIA (-)	6	2	8
EIA (+)	4	16	20
	10	18	28

χ<sup>2</sup>検定:p<0.01

D. 考察： 寛解群においては非寛解群に比し、 $\%V_{60}$  高値を示す者が多かった。その一方で $\%FEV_{1.0}$  に関しては有意な差が認められなかった。 $\%V_{60}$  は、より末梢の気道閉塞の指標とされていることから、早期に気道リモデリングの進行するケースでは予後が悪いと推測される。気道過敏性検査の内、メサコリン反応性には差が認められず、EIA にのみ有意差が認められた理由は明らかでない。両者の違いは、メサコリン吸入では単にムスカリン受容体が刺激されるのに対し、運動負荷テストでは自律神経のみならず、内分泌系など様々な因子が気道収縮に関与する。いずれにせよ、運動負荷後の気道収縮が軽度の患者は予後が良いと推測される。

E. 結語： 小児期に $\%V_{60}$  高値、EIA 陰性の喘息患者では、将来の寛解が期待される。一方で、 $\%V_{60}$  低値、EIA 陽性の喘息患者は寛解率が低い。現在更に対象患者数を追加して検討中である。

課題名 重症喘息児の臨床症状改善に関する研究

分担研究者 杉本日出雄

所属 国立療養所東埼玉病院小児科

#### 研究要旨

施設入院療養法は、重症喘息児の治療法として様々な効果をあげることが知られている。その効果と、気管支拡張薬等を使用しなくては発作がコントロールできない例における理由を検討した。その結果、施設入院療養法は呼吸機能、気道過敏性、薬剤使用に関して効果を示した。一方、気管支拡張薬などを使用しなくては発作がコントロールできない例においては、入院時に気道過敏性が強く、初発年齢が若く、通年性になってから施設入院療養法を行うまでの期間が長かった。したがって、喘息が重症化した場合には早期に施設入院療養法を含めた、鍛練療法を実施することが必要と考えられた。

#### A. 研究目的

鍛練療法を中心に治療を組み立てる施設入院療養法は重症喘息児の治療法として様々な効果をあげることが知られている。しかしながら同じような取り組みをしても、入院後に気管支拡張薬を使用しなくても発作がコントロールできるタイプと、使用しないとコントロールできないタイプに別れる。この差を検討することにより重症喘息児の臨床症状の改善に影響を与える因子を解明する。

#### B. 研究方法

1986年9月から1997年3月までの間に国立療養所東埼玉病院小児科で6ヶ月以上施設入院療養法を行った重症喘息児219名（男136名、女83名）を退院時にテオフィリン製剤を使用しなくても喘息発作を起こさずに日常生活が満足におくれる群（C群）とテオフィリン製剤を使用しないと発作を起こし日常生活が満足におくれない群（M群）とに分けて、薬剤使用状況、検査所見、患者背景を検討した。

呼吸機能はフクダ電子社製、オートスパイロメーターを使用して測定した。

運動負荷試験は自転車エルゴメーターを使用した西間の方法で行った。

アセチルコリン吸入閾値は牧野の方法で行った。

入院後の鍛練指導は、国立療養所東埼玉病院小児科病棟のスケジュールにそって行った。

#### C. 研究結果

1. 入院時の呼吸機能はM群において%一秒量（ $85.01 \pm 1.73\%$  に対し  $77.25 \pm 2.44\%$ ）、%V50（ $61.51 \pm 2.1\%$  に対し  $51.27 \pm 2.45\%$ ）が  $P < 0.01$  と有意に低値であった。

- 入院時のアセチルコリン閾値は（ $1505.07 \pm 209.48 \mu\text{g}/\text{m l}$  に対し  $717.80 \pm 105.89 \mu\text{g}/\text{m l}$ ）M群において  $P < 0.005$  と有意に低値であった。
- 入院時の運動負荷後の最大低下率は（一秒量で  $28.17 \pm 2.12\%$  に対し  $36.52 \pm 2.48\%$ ）M群において  $P < 0.05$  と有意に低値であった。
- 入院時のI g Eは（ $1607.08 \pm 177.91 \text{ I U}/\text{m l}$  に対し  $1184.99 \pm 141.81 \text{ I U}/\text{m l}$ ）M群において低値を示す傾向であったが、有意な差ではなかった。
- 入院時のRASTスコアはC群においてHD（ $3.14 \pm 0.09$  に対し  $2.80 \pm 0.14$ ）とDF（ $3.70 \pm 0.07$  に対し  $3.26 \pm 0.15$ ）で  $P < 0.05$  と有意に高値であった。
- 入院時の心胸郭比（CTR）は（ $42.31 \pm 0.34\%$  に対し  $40.77 \pm 0.41\%$ ）M群で  $P < 0.005$  と有意に低値であった。
- 入院時の薬剤使用状況はM群において多く使用している傾向を示した。
- 退院時にはM群、C群とも呼吸機能、アセチルコリン閾値、運動負荷後の最大低下率は有意に改善したが、退院時のそれぞれの検査における両群の差は有意であった。
- 退院時の薬剤使用状況は、M群においてテオフィリン製剤以外の薬剤も使用頻度が高い傾向を示した
- 初発年齢は（ $3.48 \pm 0.23$ 歳 に対し  $2.37 \pm 0.21$ 歳）M群において  $P < 0.001$  と有意に低年齢であった。

11. 喘息発作が通年性になった年齢は ( $7.19 \pm 0.30$ 歳 に対し  $5.67 \pm 0.40$ 歳) M群において  $P < 0.002$ と有意に低年齢であった。

12. 喘息発作が通年性になってから施設入院療法を開始するまでの期間は ( $3.92 \pm 0.27$ 年 に対し  $7.86 \pm 0.34$ 年) M群において  $P < 0.05$ と有意に長かった。

#### D. 考察

施設入院療法は重症喘息児の治療法として多大な効果をあげてきた。しかしながら、これは薬剤のない時代の評価であって、種々の薬剤の開発が進んだ現在にあつては、施設入院療法が省みられることは殆どなくなっている。しかしながら、施設入院療法によって行われる原因に対する根本的な取り組みこそが、喘息を寛解に導くものと考えられる。

施設入院療法が効果をあげる理由としては、アレルギーからの隔離、規則正しい生活や鍛練による生活面の活性化、家族関係や学校、友人などの関係改善による心理面の安定などがあげられる。これら環境を整えた病棟生活において、24時間の病状や心理・行動面の把握し、病状の変化には敏速に対応できる態勢のなかで、発作のコントロールや薬剤の減量に努める作業が行われるわけであるが、その中心をなすものは鍛練療法である。この鍛練療法を継続することにより、気道過敏性が改善、運動能力の向上やそれによる自信の回復が、喘息症状の改善に結びつくものと考えられる。

今回の検討では鍛練により入院時と退院時を比較すると呼吸機能、気道過敏性などが改善し、客観的な数値としてサブクリニカルな面でも施設入院療法の効果が確認された。

しかしながら、施設入院療法を行ってもテオフィリン製剤を中止できない例がみられるため、これらを2群に分けて、その背景を検討した。その結果、テオフィリン製剤を使用しなくても発作がコントロールできる群に比べるとテオフィリンを使用しないと発作がコントロールできない群は、入院時に呼吸機能は低値で、気道過敏性が亢進しており、心胸郭比も低値であった。これらをもたらす原因としては初発年齢が有意に低年齢であり、喘息発作はより低年齢で通年性になり、通年性になってから施設入院療法を開始するまでの期間は有意に長かった。

鍛練療法を実施する場合には気道過敏性が亢進して、とくに運動誘発性喘息が強く現れる場合には運動そのものを実施することが困難であるため、気管支拡張薬の使用を余儀なくされる。したがって施設入院療法がより効果をあげるためには、気道過敏性が著しく亢進する前、すなわち重症化してから早期に実施することが重要と考えられた。

#### E. 結論

重症喘息児に施設入院療法は効果をあげるが、喘息が重症化してから長い期間が経過し、気道過敏性が著しく亢進してしまう前に実施することがより治療効果をあげるものと考えられた。



課題名 気管支喘息患者の死因に関する研究

氏名 分担研究者 徳留 省悟

所属機関 獨協医科大学 法医学教室

#### 研究要旨

東京都内の喘息患者の死亡発生数は年間 0.022/1000 人であり、60%が男性である。死因は、喘息死が男性では 43.6%、女性では 40.5%で、また病苦による自殺は、男性では 5.3%、女性では 4.1%である。

喘息死の発生数は年間 0.0008/1000 人であり、61.8%が男性である。死亡直前の動作は、約 35%が就寝中および休息休憩中の安静時に発症している。

#### A.研究目的

気管支喘息患者の死因分析、死亡直前の状況などを実態調査することにより、気管支喘息患者の予後および治療に寄与する。

#### B.研究方法

最近9年間（昭和64年1月～平成9年12月）の東京都23区内において気管支喘息患者の突然死1459件（男性869件、女性590件）および外因死124件（男性82件、女性42件）を抽出し、死因分析、死亡直前の状況などについて検討する。

#### C.研究結果

##### 1.喘息患者死亡者の年間発生数・月別発生数

東京都23区内の喘息患者死亡の年間発生数は0.022人/1000人（住人）で、60%が男性であり、喘息は死亡発生数は年間0.0008人/1000人（住人）で、61.8%が男性である。月別発生数は、12月は10.8%の171件（男性100件、女性71件）、1月は10.2%の162件（男性92件、女性70件）、

10月は8.7%の138件（男性88件、女性50件）、3月は8.4%の133件（男性83件、女性50件）、5月および7月は8.1%の129件（男性84件、74件、女性45件、55件）、9月は8.0%の127件（男性81件、女性46件）、2月は8.0%の126件（男性76件、女性50件）、8月は7.4%の117件（男性71件、女性46件）、4月は7.2%の114件（男性60件、女性54件）、6月右派7.1%の113件（男性62件、女性51件）である。

##### 2.喘息患者死亡者の年齢別

男性においては、40歳未満は15.5%の147件、40歳以上65歳未満は32.1%の306件、65歳以上は52.4%の498件である。女性においては、40歳未満は5.7%の36件、40歳以上65歳未満は24%の151件、65歳以上は70.3%の445件である。

##### 3.気管支喘息患者の死亡時の健康状態

男性においては、健康は0.3%の3件、病的状態・未加療は2.3%の22件、過去に加療・現在未加療は9.4%の89件、加療中は86.9%の826件、不詳は1.2%の11件である。女性においては、健康は0%、病的状態・未加療0.9%の6件、過去に加療・

現在未加療 7.6%の 48 件、加療中は 91.0%の 575 件、不詳は 0.5%の 3 件である。

#### 4.気管支喘息患者の死亡直前の状況

男性においては、就寝中は 23.9%の 227 件、休息・休憩中は 9.6%の 91 件、排便中は 6.5%の 62 件、入浴中は 4.7%の 45 件、乗車中は 3.3%の 31 件、歩行・階段昇降中は 2.8%の 27 件、食事中は 2.6%の 25 件、作業労働中は 2.1%の 20 件、家事・身支度中は 1.4%の 13 件、飲酒中は 1.3%の 12 件、談話中は 1.1%の 10 件、精神活動・遊技・スポーツ感染中は 0.5%の 5 件、寝たきり状態は 0.4%の 4 件、性行為中は 0.3%の 3 件、スポーツ中は 0.1%の 1 件である。女性においては、就寝中は 29.0%の 183 件、休息・休憩中は 7.6%の 48 件、入浴中は 6.0%の 38 件、排便中は 5.1%の 32 件、家事・身支度中は 3.6%の 23 件、歩行・階段昇降中は 3.2%の 20 件、食事中は 2.4%の 15 件、談話中は 1.6%の 10 件、乗車中および寝たきり状態は各々 0.8%の 5 件、作業中は 0.6%の 4 件、飲酒中は 0.5%の 3 件、精神活動・遊技・スポーツ観戦中は 0.3%の 2 件である。

#### 5.気管支喘息患者の死因分析

男性においては、呼吸器疾患は 56.7%の 539 件（気管支喘息 415 件、その他 124 件）、心・血管系疾患は 22.2%の 211 件（虚血性心疾患 171 件、その他の心疾患 30 件、大動脈瘤破綻 10 件）、脳血管系疾患は 4.8%の 46 件（脳出血 34 件、くも膜下出血 7 件、その他 5 件）、消化器疾患は 3.2%の 30 件、外因死は 8.6%の 82 件であり、そのうち病苦による自殺は 50 件（5.3%）である。

女性においては、呼吸器疾患は 47.8%の 302 件（気管支喘息 256 件、その他 46 件）、心・血管系疾患は 29.7%の 188 件（虚血性心疾患 142 件、その他の心疾患 34 件、大動脈瘤破綻 12 件）、脳血管系疾患は 10.1%の 64 件（脳出血 50 件、くも膜下出血 11 件、その他 3 件）、消化器疾患は 1.4%の 9 件、外因死は 6.6%の 42 件であり、そのうち病苦による自殺は 26 件（4.1%）である。

#### 6.気管支喘息死の月別発生数

男性においては 10 月および 12 月は各々 11.3%の 47 件、3 月は 9.2%の 38 件、9 月は 8.9%の 37 件、2 月、5 月、7 月および 11 月は各々 8.4%の 35 件、1 月は 7.7%の 32 件、8 月は 7.0%の 29 件、6

月は 5.3%の 22 件である。女性においては、1 月は 10.5%の 27 件、8 月は 10.2%の 26 件、12 月は 9.4%の 24 件、9 月および 10 月は各々 9.0%の 23 件、4 月は 8.6%の 22 件、2 月および 7 月は各々 7.8%の 20 件、3 月、5 月および 6 月は各々 7.0%の 18 件、11 月は 6.6%の 17 件である。

#### 7.気管支喘息死の年齢別

男性においては、40 歳未満は 23.6%の 98 件、40 歳以上 65 歳未満は 37.1%の 154 件、65 歳以上は 39.3%の 163 件である。女性においては、40 歳未満は 9.8%の 25 件、40 歳以上 65 歳未満は 32.0%の 82 件、65 歳以上は 58.2%の 149 件である。

#### 8.気管支喘息死の健康状態

男性においては、健康は 0.5%の 2 件、病的状態・未加療は 1.7%の 7 件、過去に加療・現在未加療 4.8%の 20 件、加療中は 92.3%の 383 件、不詳 0.7%の 3 件である。女性においては、健康は 0 件、病的状態・未加療は 0.8%の 2 件、過去に加療・現在未加療 2.3%の 6 件、加療中は 96.5%の 247 件、不詳は 0.4%の 1 件である。

#### 9.気管支喘息死の死亡直前の状況

男性においては、就寝中は 24.3%の 101 件、休息・休憩中は 11.3%の 47 件、排便中は 7.2%の 30 件、乗車中は 4.6%の 19 件、歩行・階段昇降中は 3.4%の 14 件、作業労働中は 2.4%の 10 件、食事中は 1.9%の 8 件、家事・身支度中は 1.4%の 6 件、入浴中および飲酒中は各々 1.2%の 5 件、精神活動・遊技・スポーツ観戦中および寝たきり状態は各々 0.2%の 1 件である。女性においては、就寝中は 24.6%の 63 件、休息・休憩中は 11.7%の 30 件、排便中は 6.6%の 17 件、入浴中は 2.7%の 7 件、家事・身支度中は 2.3%の 6 件、食事中および歩行・階段昇降中は 1.6%の 4 件、作業労働中および乗車中は各々 1.2%の 3 件、飲酒中は 0.8%の 2 件、談話中、精神活動・遊技・スポーツ観戦中、寝たきり状態は各々 0.4%の 1 件である。

#### D.考察

喘息患者の死因は、喘息死が男性では 43.6%、女性では 40.5%で、また病苦による自殺は、男性では 5.3%、女性では 4.1%であり、喘息の管理のみでなく幅広い身体的および精神面の管理が必要であろう。喘息死の死亡直前の動作は、約 35%が就

寝中および休息休憩中の安静時に発症し、運動負荷がかかっているスポーツ中の発症は少ない。

4. 喘息死の死亡直前の動作は、約 35%が就寝中および休息休憩中の安静時に発症している。

### E. 結論

1. 東京都内の喘息患者の死亡発生数は年間 0.022/1000 人であり、60%が男性である。
2. 東京都内の喘息死の発生数は年間 0.0008/1000 人であり、61.8%が男性である。
3. 喘息患者の死因は、喘息死が男性では 43.6%、女性では 40.5%で、また病苦による自殺は、男性では 5.3%、女性では 4.1%である。

### 研究協力者

山口吉継 (東京都監察医務院監察医)  
 早乙女敦子 (日赤医療センター)  
 今野 渉 (獨協医科大学4年生)  
 渡邊周永 (獨協医科大学2年生)  
 國安慶子 (獨協医科大学法医学教室)

死因	男		女		計	
心・血管系疾患	211	22.2%	188	29.7%	399	25.2%
虚血性心疾患	171	18.0%	142	22.5%	313	19.8%
その他の心疾患	30	3.2%	34	5.4%	64	4.0%
大動脈瘤破裂	10	1.1%	12	1.9%	22	1.4%
脳血管系疾患	46	4.8%	64	10.1%	110	6.9%
脳出血	34	3.6%	50	7.9%	84	5.3%
くも膜下出血	7	0.7%	11	1.7%	18	1.1%
その他	5	0.5%	3	0.5%	8	0.5%
呼吸器疾患	539	56.7%	302	47.8%	841	53.1%
喘息	415	43.6%	256	40.5%	671	42.4%
その他の呼吸器疾患	124	13.0%	46	7.3%	170	10.7%
消化器疾患	30	3.2%	9	1.4%	39	2.5%
その他	28	2.9%	16	2.5%	44	2.8%
不詳	15	1.6%	11	1.7%	26	1.6%
外因死*	82	8.6%	42	6.6%	124	7.8%
合計	951	100.0%	632	100.0%	1583	100.0%

(\*自殺; 男性50、女性26を含む)

年齢	男		女		計	
0-4	5	0.5%	1	0.2%	6	0.4%
5-9	3	0.3%	0	0.0%	3	0.2%
10-14	3	0.3%	0	0.0%	3	0.2%
15-19	15	1.6%	7	1.1%	22	1.4%
20-24	38	4.0%	9	1.4%	47	3.0%
25-29	35	3.7%	7	1.1%	42	2.7%
30-34	30	3.2%	7	1.1%	37	2.3%
35-39	18	1.9%	5	0.8%	23	1.5%
40-44	27	2.8%	15	2.4%	42	2.7%
45-49	28	2.9%	22	3.5%	27	1.7%
50-54	67	7.0%	26	4.1%	93	5.9%
55-59	77	8.1%	39	6.2%	116	7.3%
60-64	107	11.3%	49	7.8%	156	9.9%
65-69	105	11.0%	90	14.2%	101	6.4%
70-74	109	11.5%	89	14.1%	198	12.5%
75-	284	29.9%	266	42.1%	550	34.7%
計	951	100.0%	632	100.0%	1583	100.0%

氏名 分担研究者 福田 健  
所属機関 獨協医科大学アレルギー内科教授

**研究要旨** 喘息の難治化要因の一つとして、近年、気道のリモデリングが注目されている。以前、24週の長期抗原曝露モデルにおいて、気道壁および基底膜の有意な肥厚が認められることを報告したが、この動物モデルを用いて、既に起こっているリモデリングに対する抗原回避およびステロイド投与の影響、ならびにリモデリング形成過程における抗ロイコトリエン薬（ブランルカスト）の影響について検討を行った。前者については、抗原チャレンジを24週繰り返して、気道壁肥厚を成立させたモデルに対して、生理食塩水吸入（抗原曝露回避）、抗原曝露継続、ステロイド投与の3種類の処置を更に12週行うことにより比較検討を行った。この結果、抗原曝露継続群の気道壁が著しく肥厚したのに対し、24週以降生理食塩水吸入に切りかえた群では気道壁肥厚の程度は弱くなり、更にステロイドを投与した群では気道壁はますます薄くなり、24週時点のものよりも薄くなっていた。基底膜についてもほぼ同様の結果が得られた。また、後者については、抗原チャレンジを24週繰り返して、気道壁肥厚を成立させたモデルと、抗原チャレンジ2時間前にブランルカストを投与したのちに抗原チャレンジを24週繰り返した動物との比較検討を行った。この結果、高濃度のブランルカスト投与群においては気道壁および基底膜の肥厚が有意に抑制された。

#### A. 研究目的

気管支喘息における気道のリモデリングは、重症、難治化要因のひとつと考えられている。

抗原回避、吸入ステロイド薬治療、抗ロイコトリエン薬治療、による気道壁肥厚改善の報告は数少なく、その可能性に関しては結論に至っていない。そこで①既に起こっているリモデリングに対する抗原回避およびステロイド投与の影響、ならびに②リモデリング形成過程における抗ロイコトリエン薬（ブランルカスト ONO-1078）の影響について検討した。

#### B. 研究方法

##### (1) 抗原回避動物モデルおよびステロイド治療動物モデルの作成：

重さ250-300gのHartley系雄モデルモットをプラスチック製抗原吸入装置に設置、超音波ネブライザー（オムロン社製NE-U12）を用いて1回/日、10mg/mlの卵白アルブミン(OA: Sigma, Grade V) 生食液にて10分間、10日間連日吸入させ、感作を成立させ、さらに、1週毎に同様の方法で抗原曝露を繰り返して、24週まで行った。気道壁、基底膜の肥厚を成立させたモデルモットに対し、以下の3群に分け、さらに継続して3種類の処置を12週行った。第1群は対照群として24週のOAチャレンジ後、生理食塩水を週1回12週間吸入させた。

第2群はOA吸入群として24週以降も引き続きOAを週1回、12週間にわたり継続吸入させた。また、第3群は生理食塩水の吸入に加え、コルチコステロイド（CS）処置群として、triamcinolone 4 mg/kgを2週間隔で投与した。最終曝露の5日後、ア

セチルコリン(Ach) 気道反応性を測定、ペントバルビタール麻酔後気管、肺を摘出、ホルマリン固定後、薄切、H-E、May-Giemsa、Hanselの各染色、ならびに偽基底膜、平滑筋の観察の為、各々Elastica-Masson染色、抗平滑筋抗体（anti-smooth muscle actin antibody; ダコ・ジャパン（株））による免疫染色を行い、横断壁面積の計測を行った。

##### (2) 抗ロイコトリエン薬治療動物モデルの作成：

上記と同様の方法でOAを10日間連日吸入させ、感作を成立させたモデルモットを3群に分け、検討を行った。すなわちCarboxyl Methyl Cellulose (CMC) により溶解させた、抗ロイコトリエン薬であるブランルカスト10mg/kg投与群（第2群）、または100mg/kg投与群（第3群）、および対照としてCMCのみの投与群（第1群）の3群につき、1週毎の抗原曝露を行う2時間前に各々について経胃管投与を行い、24週継続した。最終曝露の5日後に上記(1)と同様にして、ペントバルビタール麻酔後気管、肺を摘出、ホルマリン固定後、標本の作成、横断壁面積の計測を行った。

##### (3) Ach 気道反応性の測定：

Ach気道反応性の測定は、OA曝露による影響を考慮して、最終曝露の5日後に施行した。塩酸アセチルコリン (Ach) 希釈系列は、日本アレルギー学会標準法に基づき、20,000、10,000、5,000、2,500、1,250、625、313、156、78、39  $\mu\text{g/ml}$ の生食による希釈系列による。生食液(baseline)より順次Achの低濃度より、各2分間、ネブライザー（Devilbiss 646; 6L/min圧搾空気）吸入し、各吸