

入後、気道抵抗を測定、baselineの2倍以上に上昇した時点の濃度を閾値(RT-Ach)とし、評価に用いた。気道抵抗の測定は、meadの方法に準じて行った。すなわちモルモット用ポディーボックスを作成、頭部のみ外部に出し、密閉固定、ボックス背部に設置したスピーカーより、ボックス内へサイン波を発生させる。モルモット口側には、ニューモタコメーターとして、圧差トランスデューサーを接続した専用マスクを固定し、呼気流速(V)をモニターし、同時にモニターされたボックス内圧(P)との比( $R_{aw} = P/V$ )により計算された。

#### (4)壁断面積計測：

光顕弱拡大画像をビデオカメラを通じて入力、画像解析ソフト(Mac Scope：三谷商事)を用いて、コンピュータにより壁横断面積を計測した。Jamesらの方法(1989,AM REV RESPIR DIS)に準じて、気道横断面の上皮表面周長を計測し、これと同じ長さの円周を持つ正円を仮定し、これを仮想的拡張内腔面積とし、気道壁実測面積を拡張内腔面積で除した値を評価に用いた。壁断面積は、平滑筋層面積、粘膜層面積、および両者を合わせた全層面積のそれぞれについて、断面各層間での相関性、および気道反応性との相関性を検討した。基底膜については、有軟骨気道の長軸に対し垂直横断切片が得られている粘膜部において5箇所計測し、平均した。統計処理は、統計解析ソフト(Stat View 5.0；ABACUS Concepts, Inc)上、ANOVA, Scheffe's Fおよびピアソン、スピアマンの相関係数により解析を行い、 $p < .05$ を有意差ありとした。

### C. 結果

#### (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(図1)

OAを36週間チャレンジした第2群では気道壁は著しく肥厚していたが、24週以降、生理食塩水にきりかえた第1群では気道壁肥厚の程度は弱くなり、さらにステロイドを投与した第3群では一層菲薄化した状態を呈していた。基底膜の厚さは、第2群に比べ、第1群および第3群では有意に肥厚が抑制されていた。アセチルコリン収縮を指標にした気道過敏性については、OAチャレンジを継続した第2群では過敏性の亢進を認め、OAチャレンジを中止した第1群およびステロイドを投与した第3群では有意な気道過敏性の低下を示した。

#### (2)抗ロイコトリエン薬治療動物モデル(図2)

OAを10日間連日吸入させ、感作を成立させたモ

ルモットに対し対照としてCMC投与を行った第1群、およびプラフルカスト10mg/kg投与を行った第2群では、両者ともに気道壁および基底膜の肥厚が認められた。しかし、プラフルカスト100mg/kg投与を行った第3群では、対照群と比較して気道壁および基底膜の肥厚は有意に抑制された。

### D. 考察

抗原回避、及びステロイド投与は、リモデリングを軽減させる有用な方法であることが示された。職業性喘息では、原因物質から完全に回避させることにより、リモデリングの指標とされる基底膜の厚さが減少することが報告されている。また、慢性喘息においても重症でない限り、吸入ステロイド療法により基底膜肥厚が軽減することが報告されている。今回の実験結果はこれらのことと一致しており、今後その機序を解明するのに有効なモデルなりえと考えられる。また、抗ロイコトリエン薬投与により気道壁肥厚が抑制されたことより、気道壁肥厚の形成にロイコトリエンが関与していること、抗ロイコトリエン薬が気道壁リモデリングの予防薬となりえることも示唆された。

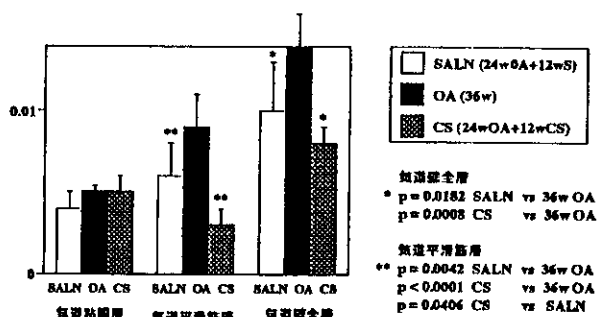


図1 生食投与群(SALN)、抗原曝露継続群(OA)、およびステロイド投与群(CS)の各群における気道壁各層の面積の比較

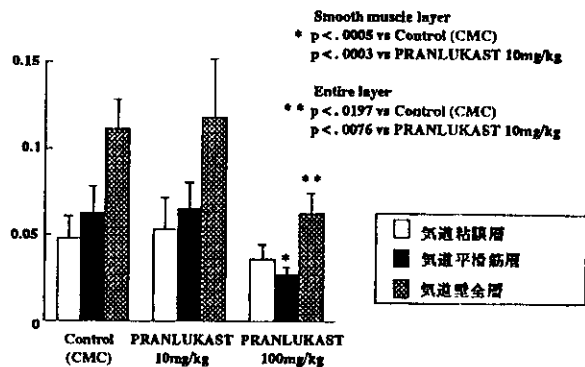


図2 コントロール群(CMC)、プラフルカスト10mg/kg投与群、プラフルカスト100mg/kg投与群の各群における気道壁各層の面積の比較

### 研究協力者

戸田正夫 獨協医科大学アレルギー内科講師

吉田 稔 獨協医科大学アレルギー内科

課題名： 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  
分担研究者： 藤多和信  
所属機関： 昭和大学医学部小児科

#### 研究要旨

卵白アルブミンで感作した喘息モデルモルモットを用いて $\beta$  2 刺激剤の過剰投与が気道過敏性に及ぼす影響についてアセチルコリンに対する気道反応性を測定する方法を用いて検討した。フェノテロール 3 mg /日 あるいは0.6 mg /日 投与群では2週間の抗原負荷後で負荷前に比べ気道過敏性が有意に亢進していた。この気道過敏性の亢進は非投与群、あるいはフェノテロールとベクロメサゾン 0.45 mg /日 併用群では認められなかった。以上よりフェノテロールの過剰投与は気道過敏性の亢進を導くが、これはベクロメサゾンを併用することで防ぐことができると考えられる。同様の傾向がプロカテロール投与群、非投与群の間でもみられたが統計的に有意差は得られなかった。肺 $\beta$  2 受容体量はフェノテロール投与群と非投与群で有意に差はなく、受容体量以外の因子がフェノテロールによる気道過敏性の亢進に関与していると考えられる。

#### A. 研究目的

吸入 $\beta$  2 刺激剤は強力な気管支拡張作用を有しており、気管支喘息発作時に用いられているが、近年その過剰投与と喘息死との関連が問題になっている。そこで、卵白アルブミンで感作した喘息モルモットを作製し、吸入 $\beta$  2 刺激剤の過剰投与が気道の過敏性と肺組織中の $\beta$  2 受容体量にどのように影響をおよぼすか検討した。

#### B. 対象と方法

##### 1. Study design

対象動物はハートレー系モルモット、3週齢、雄を用いた。卵白アルブミン (OVA) 1  $\mu$ g を腹腔内投与後 14 日目、21 日目に OVA (10 mg/ml 生理食塩水) をネプライザー (米デビルピス社 NO.5610J) を用いて 12 分間吸入暴露させ、能動感作を成立させた。第 28 日目、OVA 吸入前にアセチルコリンによる気道過敏性テストを行った。28 日目から 32 日目までと 35 日目から 39 日目まで連日 OVA (20 mg/ml 生理食塩水) による抗原の吸入負荷を 5 分間行った。またこの抗原負荷期間中にフェノテロール (1 puff あるいは 5 puff) あるいはベクロメサゾン (3 puff) 吸入を 1 日 3 回 10 時、14 時、18 時に行った。第 40 日目、OVA 吸入 30 分後にアセチルコリンによる気道過敏性テストを行った後、組織を摘出した。

##### 2. アセチルコリン気道過敏性テスト

気道抵抗の測定は body plethysmograph (シツメメディカル株式会社、Type PMR-2) を用いて行った。モルモットをチャンバーにて固定し、ネプライザーにて 8 mg/ml 生理食塩水から段階希釈したアセチルコリンを 0 mg/ml の低濃度から順

に 30 秒間づつ吸入させ、body plethysmograph で吸入直後、1 分後、以後 30 秒間隔で 5 分後までの気道抵抗を測定し、平均値を求めた。気道の過敏性は、生理食塩水吸入時の呼吸抵抗値を 1.5 倍にするアセチルコリンの濃度で表した。

##### 3. 肺組織中の $\beta$ 2 受容体の定量

肺組織を SSB buffer (5mM sucrose, 5mM Tris-HCl, 1mM MgCl<sub>2</sub>, pH7.4) でホモジネイトし、3000rpm、10 分間、4℃で遠心分離した。得られた上清を 18000rpm、30 分間、4℃で遠心分離し、得られたペレットを膜分画として摘出し、50/10 buffer (50 mM Tris, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 5 mM EGTA pH7.4) で希釈した 200~300  $\mu$ g/ml の蛋白質溶液を得た。反応液 (50  $\mu$ l の 1nM propranolol もしくは 50/10 buffer, 50  $\mu$ l の 8 nM から 0.1 nM まで段階希釈した <sup>125</sup>I-iodocyanopindolol, 100  $\mu$ l 膜分画) を 37℃で 60 分間反応させた。4℃の 50/10 buffer 3 ml を加えて反応を止め、セルハーベスター (Millipore 社 No2702550) にて 4 回洗浄し、GF/C フィルターを通して吸引濾過し、フィルター上に回収した検体をガンマカウンターで測定した。肺 $\beta$  2 受容体量は propranolol 非存在下の <sup>125</sup>I-iodocyanopindolol の総結合量から、1nM propranolol 存在下の非特異的結合量との差より求めた。

#### C. 結果および考察

気道抵抗を 2 週間の OVA 抗原負荷前後で測定すると、抗原負荷後では気道抵抗が全ての感作モルモットで増加していた。このことはこの感作で喘息状態が成立していることを示している。2 週間

の抗原負荷期間の前後でアセチルコリンに対する気道の反応性を測定した。2週間の抗原吸入負荷の前後で気道過敏性を比較すると、フェノテロール 3 mg/日 あるいは 0.6 mg/日 投与群ではコントロールのOVA抗原負荷のみの群に比べ気道過敏性が有意に亢進していることが認められた。次に、フェノテロールによる気道の過敏性の亢進に及ぼすベクロメサゾン併用の効果を見るために、OVA抗原負荷のみの群、フェノテロール 3 mg/日 投与群、フェノテロールとベクロメサゾン 0.45 mg/日 併用群、ベクロメサゾン投与群のモルモットを作製し、気道の過敏性を測定した。フェノテロール単独投与によって亢進した気道の過敏性が、ベクロメサゾンを併用することによって有意に低下していることが認められた。さらに、抗原負荷前後でのアセチルコリン濃度を比較すると、フェノテロール 3 mg/日 投与群、0.6 mg/日 投与群では抗原負荷後で有意に ( $p < 0.01$ ) 気道過敏性の亢進がみられ、逆にフェノテロールとベクロメサゾン 0.45 mg/日 併用群、ベクロメサゾン単独投与群では有意に ( $p < 0.05$ ) 気道過敏性の低下がみられた。コントロールのOVA抗原負荷のみの群では有意差が認められなかった。

次に、プロカテロールを用いて同様の実験を行った。フェノテロール単独投与の場合ほど顕著ではないが、プロカテロール 15  $\mu$ g/日 (1puff, 1日3回) 投与群でも気道の過敏性の増加傾向を示

した。また、この過敏性の増加傾向はベクロメサゾンを併用しても改善しなかった。その一方、ベクロメサゾン単独投与群では気道抵抗の改善がみられた。さらに、抗原負荷前後でのアセチルコリン濃度を比較すると、プロカテロール 15  $\mu$ g/日投与群およびプロカテロール+ベクロメサゾン投与群では有意差は認められなかった。

次に、肺組織中の $\beta 2$ 受容体量を定量した。フェノテロール単独投与群では $\beta 2$ 受容体の変化はみられなかったが、ベクロメサゾン併用群で $\beta 2$ 受容体がフェノテロール投与群あるいはOVA抗原負荷のみの群に比べ、有意に増加していることが認められた。

以上よりフェノテロールの過剰投与は気道過敏性の亢進を導くが、この気道過敏性の上昇はベクロメサゾンを併用することで防ぐことができると考えられる。また、フェノテロールによる気道過敏性の亢進は、 $\beta 2$ 受容体の量の変動では説明がつかず、他の因子が関与している可能性を、今後検討していく予定である。今回用いた $\beta 2$ 刺激剤の投与量は、モルモットにとっては大量投与にあたるので、投与量を少なくした場合どのような影響があるのか、また、組織の炎症性細胞浸潤や様々なサイトカインの発現についても検討を行っている。今回の研究では定量噴霧式ネブライザーを用いて投与したが、より定量性の高い方法による投与も検討している。

Treatments	n	Concentration of acetylcholine (mean $\pm$ SE)		
		two weeks challenge		
		before	after	
OVA	28	2.41 $\pm$ 1.92	2.85 $\pm$ 2.51	
OVA+F(3mg/day)	18	2.85 $\pm$ 2.94	1.31 $\pm$ 1.11	★☆
OVA+F(0.6mg/day)	13	2.85 $\pm$ 1.95	0.94 $\pm$ 0.54	★☆
OVA+F(3mg/day)+B(0.45mg/day)	8	1.69 $\pm$ 1.10	3.56 $\pm$ 2.23	★
OVA+P(15 $\mu$ g/day)	5	1.90 $\pm$ 1.34	0.90 $\pm$ 0.22	☆
OVA+P(15 $\mu$ g/day)+B(0.45mg/day)	7	1.68 $\pm$ 2.80	1.11 $\pm$ 0.84	★☆
OVA+B(0.45mg/day)	6	1.75 $\pm$ 1.25	3.67 $\pm$ 2.34	

F: フェノテロール  
P: プロカテロール  
B: ベクロメサゾン

★: OVAと有意差あり  
☆: OVA+Bと有意差あり

課題名 喘息死患者の背景に関する研究

分担研究者 飯倉洋治

所属機関 昭和大学小児科教授

#### (研究要旨)

最近の喘息死の背景を明らかにするために、過去5年間（平成5年から平成9年まで）の東京都監察医務院における喘息死亡例について検討した。対象は456例（男性294例，女性162例）で，年齢は4歳から96歳（平均年齢58.5歳）であった。男女比は1.8:1であり，女性の喘息は60歳代以後急激に増加する傾向を認めた。年度別死亡数は平成9年度が有意に少なかった。月別死亡数は12月・2月に多く，6・7・9月に少なかった。60.2%の人が発作発症後3時間以内に死亡していた。独居症例は同居者がいる症例に比べ，救急医療を受ける頻度が有意に低かった。喘息死症例の36.6%が飲酒しており，27.7%が喫煙していた。平成7年から平成9年までの3年間の219例について調べてみると，喘息発作のため救急医療を受けたものは140例（56.2%）で，着院時心肺停止していた者は126例（90.0%）あり，このうち心拍再開したものは22例（21.4%）あった。また平成5年から平成9年までの5年間の喘息死患者におけるMDI使用頻度は456例中133例（29.2%）であり，そのうち死亡直前に使用していたと思われる症例が79例（59.4%）あった。

#### A. 研究目的

最近の喘息死の実態と死因を検討した報告は数多くあるが，その多くは入院患者に関するものである。研究対象とした東京都監察医務院における喘息死患者は，普段からの管理が悪いか治療の不適切な症例が多く，自然寛解と全く反対の増悪因子があると推察される。そのためこれらの症例を検討することが，治療法への発展にもつながると考え検討したので報告する。

#### B. 研究方法

平成5年から平成9年までの5年間に東京都監察医務院で死体検案ならびに剖検された症例を対象とし，死体検案書及び剖検記録を検討した。

#### C. 研究結果

対象は男性294例，女性162例の計456例で，年齢は4歳から96歳（平均年齢58.5歳）であった。男

女比は1.8:1で，50歳代までは圧倒的に男性に多く発症しており，女性の喘息は60歳代以後急激に増加する傾向を認めた。また喘息死は20歳代で一旦増加するが，その後30歳代で減少し，50歳代で著明に増加するという二峰性のパターンを示した（図1）。

年度別死亡数は，平成5年度が98例（男68例，女30例），平成6年度が104例（男65例，女39例），平成7年度が94例（男55例，女39例），平成8年度が93（男61例，女32例）であったが，平成9年度は67例（男45例，女22例）と有意に低かった。

月別死亡数は12月・2月が共に47例と多く，6月・7月・9月は各々29例・31例・28例と少なかった（図2）。

時刻別死亡数は深夜から朝方にかけて多く，夕刻に少なかった。

最終の喘息発作から死亡までの時間がはっきりしている216例に関して調査してみると，1時間以内に死亡した者が17例（7.9%），1～3時間時間以

内に死亡した者が113例(52.3%)、3~6時間以内に死亡した者が30例(13.9%)、6~12時間以内に死亡した者が24例(11.1%)、12時間以上かかって死亡した者が32例(14.8%)であった。

60.2%の人が発作発症後3時間以内に死亡しており、急性発作に対する適切な対応が必要と思われた。

同居家族数の記載があった316例について調べると、独居160例(32.5%)、夫婦のみ36例(17.5%)、その他複数179例(48.9%)、不詳4例(1.1%)であり、独居症例は同居者がいる症例に比べ、救急医療を受ける頻度が有意に低かった(図3)。

喘息死症例の36.6%が飲酒しており、27.7%が喫煙していた。

平成7年から平成9年までの3年間の219例について調べてみると、喘息発作のため救急医療を受けた者は140例(56.7%)で、着院時心肺停止していた者は126例(90.0%)あり、このうち救命処置後心拍再開した者は22例(21.4%)あった。また平成5年から平成9年までの5年間の喘息死患者におけるMDIの使用頻度は456例中133例(29.2%)であり、そのうち死亡直前に使用していたと思われる症例は79例(59.4%)であった。

#### D. 考察

今回の研究で、喘息死が起こりやすい背景に独居者が32.5%とかなり多く存在し、発作時の対応が悪い事と生活環境の調整が不十分である事が大いに関係しているように思われた。

また最終発作から死亡するまでの時間が3時間以内である症例が60.2%と多く、東京都監察医務院に運ばれるような症例は、死亡するまでの時間が非常に短く、治療面でこの点を改善することが大切と考えられた。

喘息死患者のMDI使用頻度は29.2%であり、そのうち死亡直前に使用していたと思われる者が59.4%もいたことは、気管支拡張剤の使用について今後さらなる検討を加える必要があることを示唆しているものと思われた。

#### E. 結論

喘息死患者の中でも、独居症例は同居者がいる症例に比べ救急医療を受ける機会を逃し、喘息死する症例が多いことが判明した。

またMDIを使用している患者の多くがそれに頼り、早い時期に適切な医療を受けていない症例が多く、気管支拡張剤の使用について今後検討を加えていく必要があることがわかった。

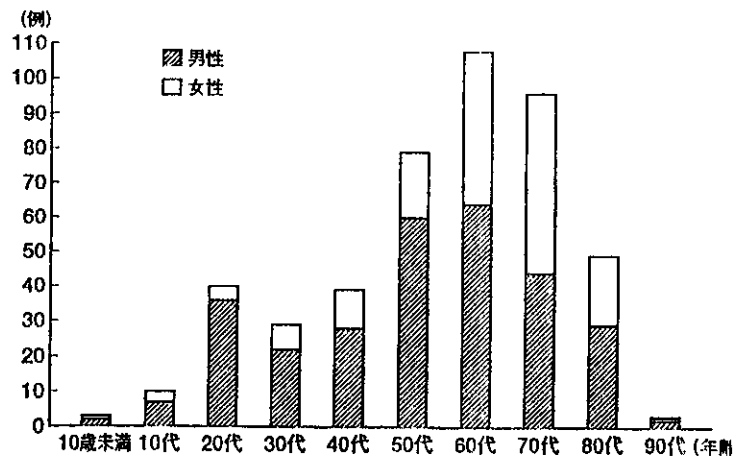


図1 喘息死患者の年齢と性別 (n=456)

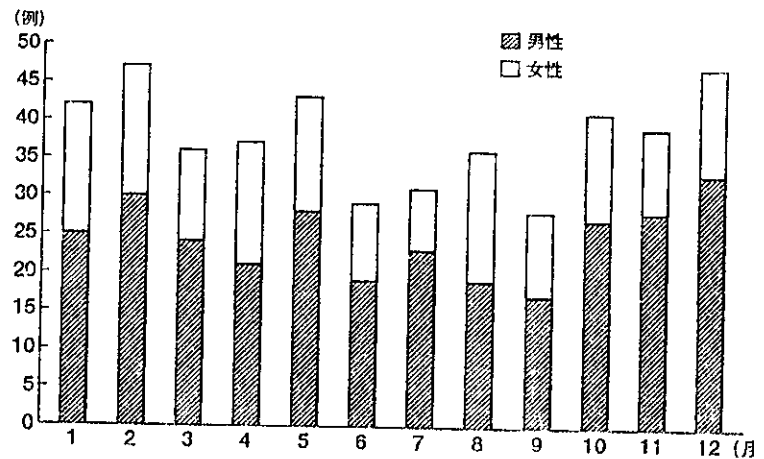


図2 月別死亡数 (n=456)

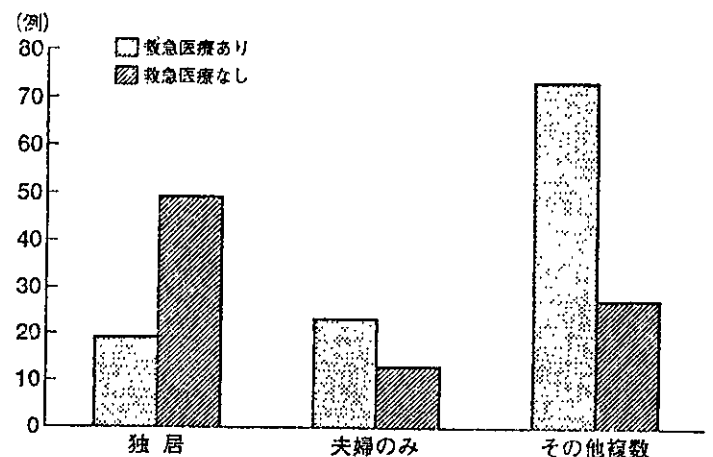


図3 同居家族数と救急医療の有無 (n=204)

研究協力者

北林 耐 (昭和大学小児科)  
鍋田淑華 (昭和大学小児科)  
山口吉嗣 (東京都監察医務院)  
徳留省悟 (獨協医科大学法医学教室)

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治療法の開発に関する研究

氏名：主任研究者 飯倉洋治

所属機関：昭和大学医学部小児科教授

**研究要旨** 気管支喘息患者の改善・自然寛解の機序解明に関してであるが、この問題解決のために、長期寛解患者の背景の検討を行った。このアプローチも長期入院施設に入った重症児と一般のアレルギーを専門にする医師が管理していた喘息児を対象に行った。その結果小児では発症が早い喘息児であり、呼吸機能の指標では%一秒量、%V 50 が低値の患者が問題であった。成人では寛解がないように考えられていたが、末梢血単核球を抗原刺激し、IL-5 の産生を検討したところ、寛解群は IL-5 の産生が有意に低かった。この事は自然寛解群目安にこの方法が使用出来る可能性があると言える。治療の開発に関して、今年度は喘息死の解明と動物実験、ステロイドノ効果で検討を行い、ステロイドは動物、人で効果が見られ、抗ロイコトルエン剤は動物で気道の炎症を抑制した。しかし、 $\beta$ 刺激剤は大量に用いると気道の過敏性を亢進させる結果であった。この事から、治療に対する方向づけがはっきりしてきた。

#### 分担研究者

秋山一男 国立相模原病院臨床研究部部長  
足立 満 昭和大学医学部第一内科教授  
海老澤元宏 国立相模原病院小児科医員  
勝沼俊雄 国立小児病院アレルギー科医員  
杉本日出雄 国立療養所東埼玉病院小児科医長  
徳留省悟 獨協医科大学法医学教授  
福田 健 獨協医科大学アレルギー内科教授  
藤多和信 昭和大学医学部小児科助教授  
飯倉洋治 昭和大学医学部小児科教授

#### A. 研究目的

近年喘息の患者管理・指導に関するガイドラインができ、治療に関しても著しい進歩が見られている。この様な状況になれば、喘息はコントロールが容易な病気で、喘息死亡も激減するはずである。しかし、現実は何年来本邦の喘息死統計は減少がなく、毎年6000人近くが死亡している。

何故、研究が進み治療法が進歩しているのに結果が変わらぬのかを検討することも重要である。このことの一つの解決方法は異なる分野の研究者の研究結果をお互いが充分検討し、問題点を浮き彫りにし、更に問題点を突っ込む研究が足りなかったといえる。そこで、今回は喘息患者の寛解・非寛解例の徹底的検討、また喘息死の新しい検討すなわち、東京都監察医務院に担ぎ込まれた喘息死の検討を行い、問題点を明確にし、日常指導に役立てる。

更に、動物喘息モデル実験から、治療に基礎検討を行い、今後の治療の検討を行っていく。

#### B. 研究方法

1. 動物実験に関して：Hartley系モルモットを卵白アルブミンで感作し、喘息モルモットを作成し、その後1週毎にネブライザーにて抗原暴露を24週迄行い、気道壁、基底膜の肥厚を成立させ、そのモルモットを3群に分け薬剤効果を検討した。1群はCarboxyl Methyl Cellulose(CMC)のみ、2群は抗ロイコトルエン薬であるブランルカスト 10mg/kg (プー10)、3群は同薬 100mg/kg (プー100) を投与し、週1回の抗原暴露2時間前に薬を投与し、24週継続し、病理組織学的検討、気道の過敏性をアセチルコリン (Ach) 吸入試験で検討を行い、抗アレルギー剤の効果も福田が検討した。また、藤多は同じ系列のモルモット喘息を作成し、喘息治療に必須である $\beta$ -刺激剤の気管支に及ぼす影響についてフェネテロール (フェ) のインヘラーを用いて検討を行った。この時の使用量は、フェを3mg/day用いた群とフェ0.6mg/day用いた群、またベクロメタゾン 0.45mg/day用いた群で比較した。この時の気道の過敏性もAchを用いて行った。更に実験群のモルモット肺組織の $\beta$ 受容体を測定し、薬剤の効果と気道過敏性の検討を行った。

2. 気道の過敏性に関して：杉本のグループは長期入院施設の利点を利用し、重症喘息患者の入院時の状態が、退院時どのようなグループがその後も円滑に生活しているかの検討から予後を決める因子の検討を行った。海老澤は平成2、3、4年が最終受診の患者にハガキによるアンケート調査を行い、どのような因子が寛解に関係あるかを気道の過敏性も

検討しながら小児科の立場で調査を行った。秋山は成人喘息の長期寛解が一般的に不可能と言われるが、実際はどうかを調査した。すなわち、平成2、3、4年以降受診していない患者にアンケート調査を行い、成人でも寛解が存在するのか、また長期寛解例患者の血液採取を行い、末梢血T細胞からのIL-5産生能の検討を行った。勝沼は10年前に気道の過敏性を検査している患者のその後の喘息状態を検討し、呼吸機能のどのようなパラメーターに差があるのかの検討を行った。

3. 喘息死からの検討に関して：喘息死の検討の多くは病院に入院或いは病院に担ぎ込まれた患者で死亡した例の検討が多いが、視点を変えて東京都監察医務院に運ばれた、すなわち通常の死に方でない喘息死患者の検討を行った。

4. どのような治療が予後に良い影響を与えるかの研究に関して：足立は喘息患者の内でも比較的重症でない患者に対する気管支生検、また高張食塩水吸入による誘発痰の検討から治療前後でどのように変化するかを研究した。

## C. 結果

1. 動物実験に関して：福田のステロイド、抗アレルギー薬を用いた時の抗原暴露による気道の変化は、非使用群に比べ著しい差が見られた。すなわち、ステロイド治療群は抗原暴露による基底膜の肥厚を有意に抑えた。また、抗ロイコトルエン剤のブー100を投与した群は、気道壁、及び基底膜の肥厚を有意に抑制した。藤多の気管支拡張剤を大量、少量用いた群の比較では、少量、大量共にコントロールに比べAchに対して気道の過敏性が有意に亢進していた。しかしステロイドを用いた群は気道の過敏性の亢進はみられなかった。 $\beta$ 受容体の検討では、フェ群では有意な変化は見られなかったが、ステロイド使用群では有意に増加していた。

2. 気道の過敏性に関して：杉本の1986年から1997年の間に219人が退院、その時にテオフィリンを服用しなくても日常生活が遅れる者(C)群と服用群(M)群に分けて検討した。その結果M群は入院時

の $\dot{V}_{50}$ 、%一秒量が有意に低値であったし、入院時のAch吸入誘発試験が有意に低値であった。また、ダニ、ハウスダストに対するRASTスコアが有意に高値であった。更にM群は喘息発症年齢が有意に低かった。一方、退院時の気道過敏性検査ではM群、C群で有意差が無かった。海老澤の研究結果では回収率67%で寛解61%、非寛解39%であった。この両群の違いは非寛解群の喘息発症年齢が寛解群より低年齢であった。また、呼吸機能検査で両群で差があったのは%一秒量と $\dot{V}_{50}$ であった。Achの吸入試験では寛解群と非寛解群で有意に差が見られた。また、勝沼の気道過敏性試験の一つである、運動誘発試験で予後を比較した結果は、 $\dot{V}_{50}$ が高く、運動誘発試験が陰性の者が、有意に寛解に移行する結果であった。秋山の末梢血単核球にダニ抗原を加えIL-5の産生を検討した結果は、寛解例が有意に低く、非寛解例はステロイドを用いても有意に高値であった。

3. 死亡例からの検討に関して：徳留、飯倉らは平成5年から平成9年までの間に監察医務院に収容された喘息死患者は456人(男294人、女162人)であった。50歳代は圧倒的に男性の死亡が多かったが、女性は60歳代で上昇する傾向であった。喘息最終発作時から喘息死迄の時間がはっきりしている216人について調べてところ、1時間以内に死亡している者が17人(7.9%)、1—3時間で死亡しているのが113例(52.3%)、3—6時間に死亡している例は30例(13.9%)で、60.2%の人が発作が起こって3時間以内に亡くなっている結果であった。同居家族数の記載があった316例の検討では独居が160人(32.5%)と顕著であった。平成7年から平成9年の3年間の219人について救急医療を受けているか否かを検討してみた。その結果、病院到着時心肺停止の者が126人(90.0%)であった。また喘息治療によく用いられる定量噴霧式気管支拡張剤(MDI)の使用は29.2%で、その内死亡直前まで本剤を吸入していた症例は79例(59.4%)であった。徳留は、最近9年間の東京都23区の喘息死調査を行った結果、60歳代から死亡が急増していた。



4. 治療と予後の関係：足立の気管支生検では喘息患者の気管支基底膜は、正常の人に比較し、基底膜が有意に肥厚していた。そして、この肥厚は喘息罹患期間と相関がみられた。また、呼吸機能との比較ではFEV1%、%PFRと負の相関がみられた。ステロイド少量では気管支基底膜の変化に関して有意な差が見られなかった。

#### D. 考察

今回喘息の自然自然寛解機序解明、根治治療に関する研究の初年度として動物実験の面から、臨床の面から研究を行ってきた。その結果大変興味ある結果が得られた。動物実験からステロイドは気管支のリモデリングを軽減させる働きがある事が判明した。また抗ロイコトルエン剤による気道壁の肥厚抑制が見られたことは、ステロイドの上手な使用で気道の状態を良くできる結果で、リモデリングの予防にこの両剤が非常に役に立つ結果であった。また、藤多の気管支拡張剤の比較的多い投与は気道の過敏性を亢進させる事が判明した。今回の使用量は確かに多いが喘息患者の死亡例の多くは発作時に気管支拡張剤の過剰投与になっていて、ほとんどが医師の指示に従っていない。それゆ故、今回の検討も非常に問題を解決するのに重要なアプローチといえる。気道過敏の研究では、施設が違い、検討方法が違っても、予後に関する重要なポイントは喘息発症の年齢であり、呼吸機能では%FEV1.0、%V50で、喘息患者に小児でも呼吸機能を測定しておく必要がある結果であった。勝沼の研究で喘息患者が運動して発作になる状態と予後を比較しているが、運動誘発喘息が出ない人が寛解になりやすい結果で、何処でもできる検査で今後の病態を把握する手段として利用できる結果であった。秋山の結果は成人喘息の考えをかえる結果で、末梢血中の単核球からのIL-5産生能で検討すると予後が悪いかどうかははっきりする結果で、成人喘息も予後が良い例があるし早目に対応することで寛解に持っていきやすいか否かが分り今後の治療に役立つ結果であった。この様に気道の過敏性と喘息寛解が密接に関係あ

り、しかも一定方向が示されて来ると今後の患者指導に役立つ結果であった。

喘息死の検討で、一番問題なのは一人暮らしの者の死亡が多いことである。この事は発作時に我慢しすぎるのか、気が付くのが遅いのかである。また、MDIを使用している患者が多いこと、発作が起きて3時間以内に亡くなっていることが多いことは、治療を受けているが気道の反応性が改善されない状態があることで、今後はどのような薬を用いている人がこの様な状態になるのかを検討していくと、治療薬の組み立てが出来てくる。その意味で、監察医務院に担ぎ込まれる患者背景検討は重要である。また、60歳台での死亡が多いことからこの年齢への対応も大切といえる。

今後の治療薬の検討は、気道のリモデリングを起させない物質の開発、起させない環境作り、を行うことである。そのために、今回の研究はいろいろな角度からステロイドの気管支に及ぼす影響の検討がなされ、いずれも効果的結果であった。この事は今後早期に如何にステロイドを上手に使用するかも重要な研究課題になってきた。

#### E. 結語

今回の研究から、小児喘息は発症が速いほど予後が悪い結果で、呼吸機能の面からの検討では%V50、%一秒量を測定し低い時は早期に十分な対応が望まれる結果であった。また、成人喘息は寛解が少ないように考えられていたが、今回の研究で成人でも早期に寛解出来そうな患者が区別出来る結果で、今後は小児、成人喘息共に、寛解し易くない患者に如何に早期対応を如何なる手段で行うかが問題で、今後はこの対応の検討が必要になってくる。喘息死の検討ではっきりしたことは、どのような生活背景の患者が、救急治療を充分受けられず監察医務院に運ばれるか、すなわち発作がおきて死亡までの時間が極めて短時間であるかで、それら患者の如何なる治療薬の組み合わせが気道の過敏性を改善しないのかの研究を今後行っていく必要がある結果であった。

## 4. まとめ

今回は気管支喘息の改善・自然寛解機序の解明による根治療法の開発に関する平成10年度の研究に関するまとめを行った。この研究の重要なポイントは1) 喘息が自然寛解していく機序から喘息患者へアプローチを考える受動的考え方と、2) もう一つは根本的に喘息を如何に治していくかという、能動的なアプローチの研究を同時に考えながら行っていく点であった。

この研究の難しさとユニークさは自然寛解という症状改善の理解を追求することにある。従来自然寛解の患者の病態解明は医師が細かくフォローした患者を集め、それら患者の気道の過敏性等を調べる、いわば優等生患者の病態解明であった。しかし、今回は5年・10年と自然に患者がこなくなった、脱落患者ともいえる、医師からみると不出来な態度の患者の検討を行い、それら患者の中で3年以上発作がない者を対象に研究を行った。

こういった研究は極めてユニークで、かつ実際の患者の病態を見ていることになるのではないかといえる。

そして事実、今回の研究で判ったことは、そういった形での自然寛解患者の背景というものが、免疫学的に発作を起す患者と非常に異なる事が判明した。

このことは早期にポイントチェックを行い、経過をフォローしてゆくことで予後が予測でき、また患者への治療の再検討も可能になる。

こういった研究が、小児科・内科両科で同一施設で同じような考えで行っても類似した結果が得られていることから非常に興味のある結果であった。

また、自然寛解の裏に喘息死がある。今回は、喘息死に関して病院で色々治療を受けて亡くなった患者ではなく、突然死的に亡くなり、監察医務院に搬送された、いわゆる扱いの難しい患者の死の背景に関する研究を行った。

この事は従来の喘息死統計と異なり、患者の日頃の病状指導の再

検討に繋がり、寛解への道を指導できると期待される。そういう意味では今後もこういった患者の更なる検討をしていく予定である。

今回の研究で言えることは、一人暮らしで気管支拡張剤のインヘラータイプに頼っている患者が目につく結果であった。この様なことを知ることによって今後の指導が変わることになる。

喘息の根治療法に関してであるが、成人気管支喘息の気管支生検からステロイドの上手な使用が、非常に気管支変化の改善に効果的である事が確認された。

また動物実験からは抗アレルギー薬、ステロイドの使用により、実験モルモット喘息の病態コントロールをすることが出来、今後の根治治療に関する一つの方向づけを考えさせられる結果であった。