

の群は、24例(35.8%)みられた。致死性喘息発作例数の年次の推移は、横ばいであった。年齢構成の年次の推移でも、15歳以上の群は、約半数みられていた。男女比は、全症例、15歳以上の群とも差がなく1:1であった。発作時の年齢は、全症例では11.3 ± 8.3歳(6か月～31歳)、15歳以上の群では、20.8 ± 4.2歳(16歳～31歳)であった。罹病期間は、全症例では6.2 ± 7.1年(0年～26年)、15歳以上の群では、22.0 ± 2.7年(19年～26年)であった。発作前1年間の外来受診回数は、全症例では13.8 ± 13.0回(0回～48回)、15歳以上の群では、18.0 ± 12.1回(1回～48回)であった。また、15歳以上の群の発作前1か月の外来受診回数では、0.9 ± 1.2回(0回～5回)であった。発作前1年間の入院回数は、全症例では1.8 ± 2.9回(0回～12回)、15歳以上の群では、4.0 ± 3.1回(0回～12回)であった。

15歳以上の群の薬物治療内容に関しては、発作前1か月では、キサンチン薬100%、経口β2刺激薬69.6%、吸入ステロイド78.3%、吸入β2刺激薬(MDI)73.9%、吸入β2刺激薬(モーターネブライザー)82.6%、経口ステロイド薬26.1%、吸入DSCG13.0%、経口抗アレルギー薬4.3%、減感作療法4.3%であった。発作前1年では、キサンチン薬100%、経口β2刺激薬69.6%、吸入ステロイド60.9%、吸入β2刺激薬(MDI)73.9%、吸入β2刺激薬(モーターネブライザー)87.0%、経口ステロイド薬34.8%、吸入DSCG8.7%、経口抗アレルギー薬4.3%、減感作療法4.3%であった。

吸入ステロイド使用患者における吸入薬剤の処方本数では、発作前1か月のβ2刺激薬と吸入ステロイドの処方数は、差がなかった。発作前1年間のβ2刺激薬と吸入ステロイドの処方数は、β2刺激薬の方が吸入ステロイドに比べ、多い傾向にあった。

D. 考察

思春期喘息は、年齢の特徴も加わり、社会的、経済的、精神的な問題と薬物療法が複雑に絡み、難治化を助長している。この年代が、喘息死でも問題になり、とくに15～34歳の年齢層がハイリスクグループとされている。

致死性喘息発作例の年齢分布において、喘息

死でハイリスクグループといわれる15～34歳の年齢層が、約1/3を占めていた。このことから、専門施設では、小児科の領域においても、十分にこの年齢層に対する注意が必要であると考えられた。年次の推移では横ばいであったが、他施設での検討の必要性が考えられた。

また喘息死において、薬物療法との関係について重要性が指摘されているが、症例によっては詳細に検討することが難しいものもある。この点に関して、薬物による治療管理の点で、思春期ではとくに定期的な受診の欠除も重要と考えられる。発作前1か月の外来受診回数は、0.9 ± 1.2回で多くはなかった。したがって、直前の悪化によるものは少ないのか、軽度発作持続にかかわらず、受診がない可能性も考えられた。ただ、発作前1年間では、13.8 ± 13.0回で比較的多くみられた。これに関しては、個々において非発作時、急性増悪の受診を検討する必要がある。

薬物療法を検討する上では、重症度を反映する薬物の種類も重要である。発作前1か月、1年間の薬物治療には大きな差はなかった。吸入ステロイドに関して、発作前1年間の使用率は60.9%であったが、発作前1か月では、78.3%と増加していた。日本小児アレルギー学会の全国統計での使用率は、13.9%ということからみて、比較的濃厚な治療にもかかわらず、致死性喘息発作をおこしたと考えれば、非常に重症例とも考えられる。

さらに、問題になるのは、薬物が有効に実施され、病状コントロールに生かされているかを把握することである。その一つの見方として、吸入薬に関して非発作時の予防薬としての吸入ステロイド、発作時治療薬としてのβ2刺激薬の処方数を検討した。吸入薬の処方数の比較では、吸入ステロイドに比し、β2刺激薬が多い傾向にあった。このことは、慢性疾患である喘息の薬物治療を考える上で、発作予防、発作時治療の混乱がみられ、この点について十分な検討が必要である。

E. 結論

致死性喘息発作例でも、15～34歳のハイリスクグループといわれる年齢層が重要であった。

薬物療法は、予防薬、発作時治療薬に焦点を
しぼることで問題が明らかにされる可能性が示唆
された。個々について、さらに詳細な検討と多
施設での検討が必要であると考えられた。

気管支喘息急性期治療における薬物の科学的根拠に関する研究

β_2 刺激薬に関する薬理学的研究

分担研究者 永井 博式 岐阜薬科大学薬理学教室教授

研究要旨： β_2 アドレナリン受容体刺激薬は、気管支喘息のレリバーとして最も重要な治療薬である。しかし、 β_2 刺激薬には頻回使用による作用の減弱などが報告され、気道過敏性の悪化など重篤な副作用も懸念されている。本研究では、 β_2 刺激薬の頻回使用による作用の減弱および副作用の発現について、*in vivo* および *in vitro* の系を用いて検討した。その結果、*in vitro* では、培養ヒト肥満細胞における β_2 刺激薬の抗アレルギー作用およびモルモット気道平滑筋の弛緩作用が頻回使用により減弱すること、*in vivo* では、アレルギー反応による好酸球増多や IL-5 産生が増悪することを見出した。今後は、 β_2 刺激薬の適正使用について詳細な検討を行う予定である。

研究方法および結果

1) β_2 刺激薬の気管平滑筋弛緩作用を摘出モルモット気管筋を用いて Magnus 法により検討した。その結果、 β_2 刺激薬を 4 回（頻回反復作用群）作用させた標本では、生理食塩水作用群の場合に比べ筋弛緩作用は明らかに減弱し、用量反応曲線は右方へシフトした（図 1）。

2) β_2 刺激薬のヒト培養肥満細胞からのアレルギー性メディエーター遊離に及ぼす影響を検討した。その結果、4 回作用（頻回反復作用群）では陽性コントロール群の場合の抑制作用に比し、アレルギー反応によるメディエーターの産生抑制作用が明らかに減弱した。またこの減弱は、G タンパクを直接活性化させることができるコレラトキシン作用により部分的に回復した（図 2）。

3) イソプロテレノール、サルブタモールおよびフェノテロールを 1 日 5 回吸入させたマウスに抗原を反復吸入させて、喘息様のアレルギー性気道炎症を惹起した。その結果、いずれの β 刺激薬も抗原吸入によって生じる気道内への IL-5 産生および好酸球増多を増悪させる傾向を示した。しかし、気道過敏性には影響を与えなかった。

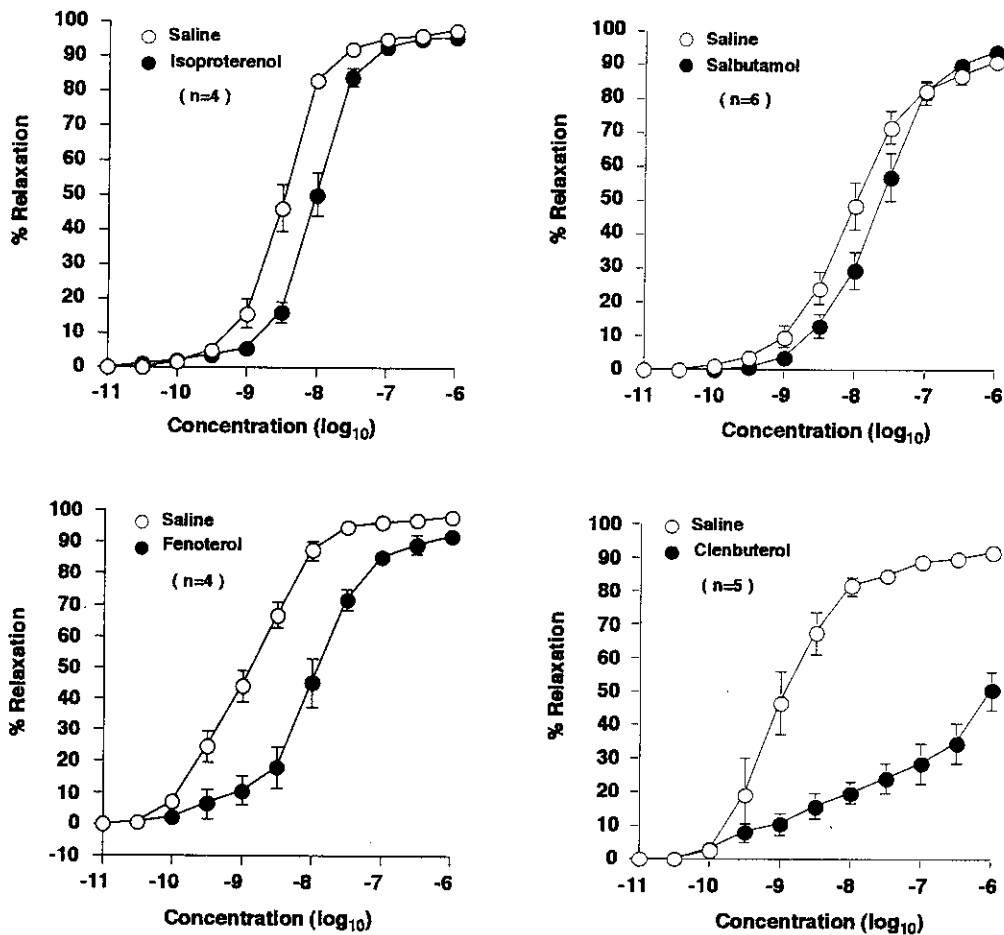


Figure Effects of β -adrenoceptor agonists (isoproterenol, salbutamol, fenoterol and clenbuterol) on the contractile response of airway smooth muscle to acetylcholine after repeated exposure to a high concentration of the agonists.

Contraction of isolated guinea pig tracheal smooth muscle by 10^{-6} M acetylcholine was repeated two times. Then the specimen was exposed to 10^{-6} M β -adrenoceptor agonists 4 times. After the repeated exposure to the agonists, effects of the agonists on the contraction of the specimen by 10^{-6} M acetylcholine were examined. Each value represents the mean \pm SEM.

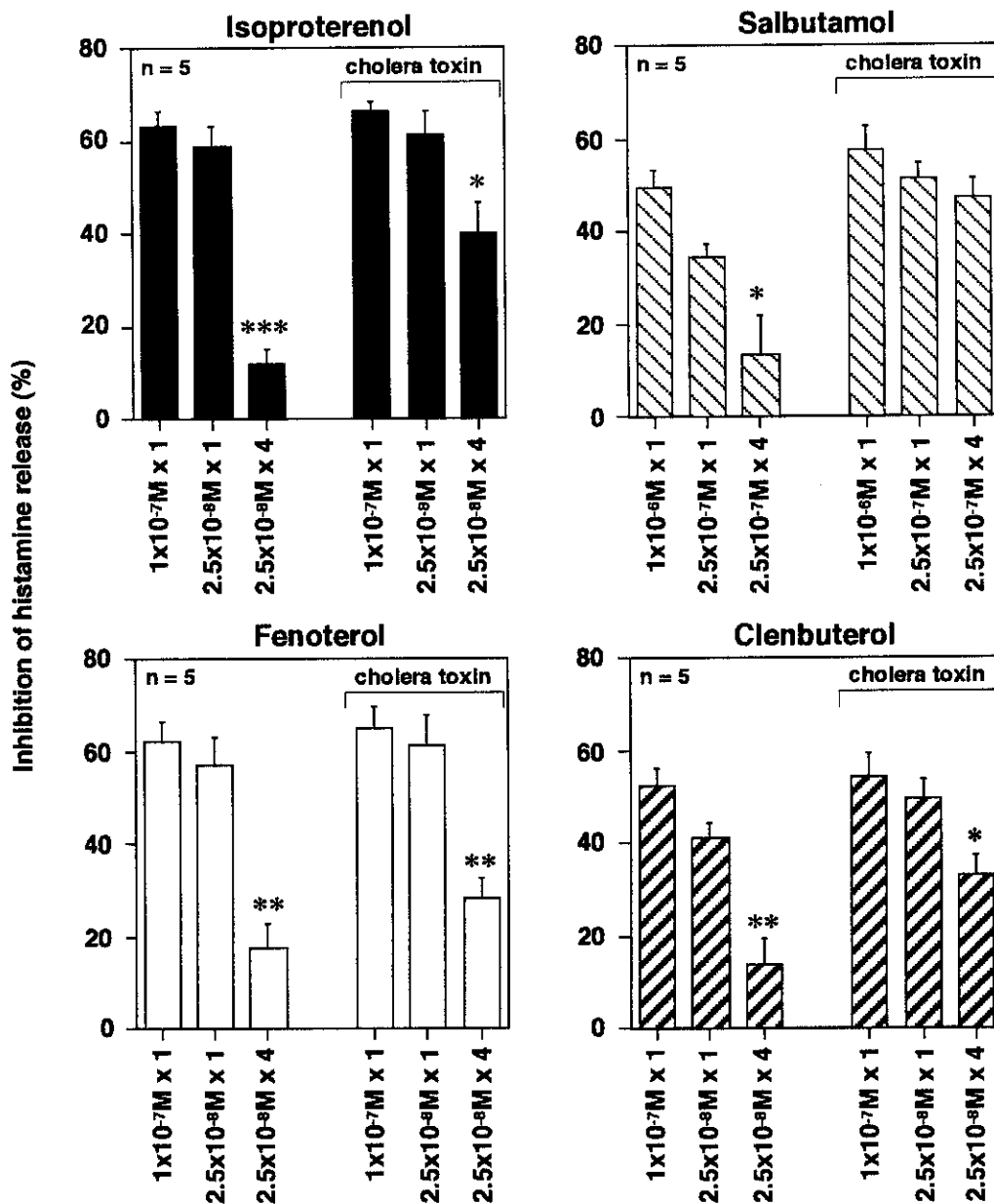


Figure Effects of β -adrenoceptor agonists (isoproterenol, salbutamol, fenoterol and clenbuterol) on the release of histamine from cultured human mast cells. Cells were treated with each drugs for 10 min and then challenged with anti-IgE at 10 $\mu\text{g/ml}$ for 30 min. Mean net control histamine release was $41.39 \pm 10.25\%$ ($40.56 \pm 8.28\%$ with cholera toxin). Spontaneous histamine release was $2.49 \pm 0.44\%$ ($2.71 \pm 0.31\%$ with cholera toxin). Each value represents the mean \pm SEM for 5 experiments. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

気管支喘息急性期治療における薬物の科学的根拠に関する研究
- β 2- 刺激薬の長期反復曝露の気道過敏性に及ぼす影響 -

分担研究者 森川昭廣 群馬大学医学部小児科教授

研究協力者

徳山研一 (群馬大学小児科講師)
加藤政彦 (群馬大学小児科助手)
望月博之 (群馬大学小児科助手)
荒川浩一 (群馬大学小児科助手)
井上佳也 (群馬大学小児科医員)
西村秀子 (群馬大学小児科医員)

A. 研究目的

吸入β2-刺激薬の連用が喘息管理を逆に悪化させ、気道過敏性を亢進させる事が報告されている。一方、悪化させないという報告もある。このような相反する結果が得られる原因として、検討対象であるβ2-刺激薬の種類が相違するためである可能性がある。日常使用されるβ刺激薬は複数あり、それぞれの薬理学的効果は必ずしも同一ではない。β2-受容体刺激の選択作用の違いに加え、β1-受容体刺激作用の相違、あるいはβ-受容体を介さない薬理学的作用の存在なども示唆され、生体に対する作用は薬剤間で異なる可能性がある。このため、個々のβ2-刺激薬を長期投与することによる気道反応性の変化を直接、機能的、形態学的に比較検討することはβ刺激薬による喘息の治療指針を確立する上で貴重な基礎的検討資料となることが期待される。今回我々はその仮説を検討する目的で異なった種類のβ2-刺激薬、具体的にはフェノテロール、プロカテロールを長期反復曝露した場合の気道過敏性の変化、気道組織の形態学的変化を実験動物を用いて検討する予定である。今年度は特に気道過敏性の変化について検討した。

B. 研究方法

1. 反復曝露方法

長期反復曝露の方法としてはフェノテロールを用いて検討したWangらの方法 (Am J Respir Crit Care Med 149:960, 1994) に従った。即ち、0.1あるいは1 mg/mlの濃度のフェノテロール、プロカテロールあるいはこれらの対照液である生理食塩水を1回50ml、15分かけて吸入させ、こ

れを1日3回、6週間にわたりモルモットに反復して吸入曝露した。吸入装置としてはシズメ・メディカル社製の実験動物用反復曝露装置を用いた。

2. 吸入方法と吸入量の評価

これら動物における気道への実際のβ2-刺激薬の到達量を把握するため、radio isotope (RI) を用いて基礎実験として、以下の検討を行なった。実験動物としては、200g、400g、750gと生後週数の異なるモルモットを用いた。方法は^{99m}Tc

(20mCi) を標識したヒト血清アルブミン (HSA) を上記吸入器で15分モルモットに吸入してその気道を摘出し、各気道部位別のRI沈着量を、カウンター (Aluka) にてカウントした。気道は喉頭 (Larynx)、気管 (Trachea)、主気管支 (Main Bronchus)、肺内気管支近位部 (Proximal br)、気管支遠位部 (Distal br)、肺 (lung) に分けてカウントした。

計算方法; 20mCiは吸入開始時の値なので、その後は経過とともに崩壊してゆく。臓器の放射線量を測定する時点をt0とすると、今回の実験では、20時間17分が経過していた (=20.25時間として以後計算)。このため、20mCiがt0の時時点でどの程度まで崩壊していたかを計算する。 $(20^{e-0.693 \times t / T} = 20^{e-0.693 \times 20.25 / 6.0}$ で計算される)。そして、これをt0における基準値とする。そして、その後も各wellの測定までに崩壊は継続するため、その後の基準値としては、ある程度の時間が経っていれば基準値を設定しなおして計算をする必要が有る。1本の測定には1分15秒を要するので、動物毎に8.75分ずつ加算して補正した。

3. 気道過敏性の評価

最終吸入後3日後、これらの動物のアセチルコリンに対する気道過敏性を測定した。即ち、モルモットをketamineとxylazineにて麻酔した後、気管を切開し、動物用レスピレーターを用いて人工換気する。これらの動物に2倍希釈系列のアセチルコリンを低濃度より順に静脈内投与し、肺抵抗が基礎値

の200%以上増加した濃度をPC₂₀₀として気道過敏性の閾値とした。

C. 研究結果

1. 吸入方法と吸入量の評価

総霧化量に対する沈着量の割合は喉頭、気管+主気管支、肺内気道+肺の3部位に分けて検討した。動物の体重別の、気道部位別の沈着量の総霧化量に対する割合(%)の平均±SDについては喉頭の沈着量は750gで200gより有意に高値、気管+主気管支の沈着量は400gで200gより有意に高値であった。また、動物の体重別の、気道部位別の沈着量の総霧化量に対する割合を組織重量当たりの値にしたものの検討では、喉頭では750gが、肺では200gで沈着率が高い傾向にあったが、体重間で有意差はなかった。

2. 気道過敏性の評価

0.1あるいは1 mg/mlのフェノテロールあるいはプロカテロールを1回15分、1日3回、6週間にわたり反復して吸入曝露したモルモットのPC₂₀₀は、その希釈液である生理食塩水のみを反復曝露したコントロール動物の気道過敏性と統計学的に差がなかった。

D. 結論

今回の我々の実験系ではβ2-刺激薬の吸入による長期反復曝露は、モルモットの気道過敏性に影響を与えなかった。今回の我々の実験結果を左右する因子として実験動物が実際にどのくらいβ2-刺激薬を吸入していたかが問題となる。このため我々は生後週数の異なる3群のモルモットに、実験条件と同じ吸入システムでRIで標識したHSAを吸入させ、実際の吸入量を推測した。その結果、気道へのβ2-刺激薬の総取り込み量は400gの動物で、0.043%であることが判明した。このため、1 mg/mlの濃度を50ml吸入した動物では、実際の気道へのβ2-刺激薬の吸入量は約20μgと概算され、1日60μgとなる。臨床的にはフェノテロールの成人に対する1日最大投与量は800μgであり、その10%が気道へ沈着したと仮定するならば、ヒトでは1日80μgが気道へ沈着することになる。モルモットとヒトの吸入量を比較する1方法として体重当たりの吸入量を用いると、今回の実験のモルモット

(500g)の体重当たりの1日吸入量は120μgとな

る。一方、ヒトの体重を50kgとすると1日の吸入量は体重当たり1.6μgとなり、今回の実験の吸入量はヒトの約75倍の量となる。このような大量においても気道過敏性に影響がみられなかったことから、今回の実験結果はヒトに用いられる常用量ではβ2-刺激薬は気道過敏性を直接悪化させる可能性は低いことを示唆する結果と考えられた。

今回のプロトコールでは気道過敏性測定後、気道組織を取り出し、長期反復曝露後の気道の形態学的変化(炎症細胞浸潤の有無、平滑筋の肥厚、外膜の肥厚など)もあわせて検討しており、組織学的変化の異同についての結果を次年度以降報告する予定である。

成人気管支喘息におけるβ刺激薬の使用法に関する研究

分担研究者 秋山一男

国立相模原病院臨床研究部 部長

研究趣旨：β刺激薬は喘息発作に対し、頻回に用いられるにもかかわらず、その使用法、適応に関しては昔からの経験によるもので、必ずしも明確化されていない。その薬理学的効果から副反応はつきものだが、どのような発作や患者背景因子に対しては危険なのかも十分に明らかにされていない。本研究では研究1としてβ吸入薬、硫酸サルブタモールがどのような喘息発作に、発作や酸素飽和度(SpO₂)の増悪をまねくかを明かにした。研究2では重症発作に極めて有効なエピネフリンの皮下注が、どのような患者背景を有した場合副反応のリスクが高まるのかを明かにした。すでにβMDIの連用が気道過敏性の悪化をまねくとの指摘があるが、経口薬がどうかは不明であるため、研究3として経口および経皮β刺激薬の長期連用が気道過敏性に与える影響を検討した。以上の成績は、より安全かつ効果的なβ刺激薬の使用指針の作成に貢献すると思われる。

研究協力者：谷口正実、長谷川真紀、山本尚実、
富田尚吾、森 晶夫、前田裕二、村上恵理子

A. 研究目的

β₂交感神経刺激薬（以下β刺激薬）は喘息急性発作に極めて有効で、第一選択薬となる。急性期のβ刺激薬としてはβ吸入薬と全身投与のエピネフリン皮下注があるが、前者は逆に低酸素血症を増悪させたり、発作そのものを悪化させる場合が知られている。また後者では循環系などの副作用も多く、まれながら急死例も報告されている。

β刺激薬は喘息発作に対し、頻回に用いられるにもかかわらず、その使用法、適応に関しては昔からの経験によるもので、必ずしも明確化されていない。その薬理学的効果から、β刺激薬に副反応はつきものだが、どのような発作や患者背景因子に対して、危険なのかも十分に明らかにされていない。

本研究では研究1としてβ吸入薬、硫酸サルブタモール通常量吸入がどのような喘息発作に、発作や酸素飽和度(SpO₂)の増悪をまねくかを明かにし、効果的かつ安全な使用方法を確立の目指す。

研究2では重症発作に極めて有効なエピネフリンの皮下注が、どのような患者背景を有した場合、副反応のリスクが高まるのか、また安全かつ有効な投与量も含めて明かにする。

喘息慢性期にはβ刺激薬の経口薬や経皮貼付薬が本邦では特によく用いられている。すでにβMDIの連用が気道過敏性の悪化をまねくとの指摘があるが、経口薬や貼付薬がどうかは不明である。今回は研究3として経口および経皮吸収型β刺激薬の長期連用が気道過敏性に与える影響を検討する。

B. 研究方法

患者や健常人ボランティアを対象とするため、十分に趣旨を説明し、インフォームドコンセントを得たうえで行う。

研究1：β刺激薬による可逆性が前もって証明されている成人喘息患者の発作（小一中発作）に対して、通常の喘息治療と同様に、サルブタモール0.5ml+生理食塩水2mlジェットネブライザー吸入の単独治療を行い、前後の肺機能、SpO₂の変化などを測定する。β吸入の効果が乏しかった、あるいは悪化したpoor responder群と、効果のあったgood responder群を比較し、前もって予測しうる効果不良因子を検討する。

研究2：喘息発作時にエピネフリンの通常量(5 $\mu\text{g}/\text{kg}$)を皮下注射し、その後のSpO₂、肺機能、循環系、血清電解質などを経時的に観察測定し、副反応のリスク因子を検討する。今回は健康人、喘息群(発作寛解期と喘息中一大発作期)のそれぞれに対する影響を検討する。さらに通常量の約1/3 (1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$)を皮下注射した際の効果と副反応を検討し、より安全かつ効果的なエピネフリンの投与量を決定する。

研究3：喘息慢性期の管理によく用いられる3つの β 刺激薬、経口薬メブチン(国内市場一位の β 経口薬として選択した。)、経口薬ベロテック(すでに本吸入薬は気道過敏性を悪化させると考えられているが、それが本薬剤の特性か吸入の影響かは不明のため今回選択した。)、経皮薬ホクナリンテープ(唯一の貼付薬のため選択した。)を長期(6-12ヶ月)投与し、気道過敏性への影響を検討する。

C. 研究結果

研究1： β 吸入後に肺機能が悪化する例は無かったが、SpO₂が悪化する例は約30%にみられ、それらは吸入前SpO₂が低値傾向にあった。 β 吸入前のSpO₂はその効果を予測するのに有用である可能性がある。

研究2：発作時のエピネフリン皮下注射は全例で明かな効果を認めた。

血漿エピネフリンは20-100倍に増加したが、血漿ノルエピネフリンは有意な増加を示さなかった。

副反応については、血清K、Pは β 刺激薬連用患者では変化はすくないものの、 β 刺激薬非連用患者や健康者では逆に著明な低下が確認された。

また血糖値においても、 β 非連用者や健康人で著明な上昇を認めたが、 β 連用喘息患者では軽度の上昇であった。

循環系への影響は血圧は有意な変動はないものの、脈拍数は増加した。ただし心電図上の波形変化は認めなかった。またSpO₂低下は1例も認めず、全例でやや改善傾向を示した。

研究3：現在数ヶ月の経過観察中であるが、3者とも明かな気道過敏性への影響を示していない。

【考察】

研究1：低酸素傾向にある急性喘息発作に β 吸入療法を単独で行うと、低酸素血症が悪化する可能性がある。その機序として換気血流不均衡が考えられる。このような発作には他の治療(例えば酸素吸入下のエピネフリン皮下注射)や酸素吸入の併用が望ましい可能性があり、さらなる症例の蓄積が必要である。

研究2：従来、カテコラミン製剤とエピネフリンの併用は禁忌とされていたが、今回の結果はその逆となった。すなわち、喘息慢性期治療として何らかの β 刺激薬(経口でも吸入でも)を連用していれば、エピネフリンの副反応はむしろ軽微であった。その機序として β 刺激薬連用者には全身の β 耐性が生じていることが考えられる。一方、 β 刺激薬未使用者は顕著な副反応(特に血清Kの低下)を認めた。しかし、効果においては両方で差がなかった。ガイドラインでのエピネフリン投与の適応と投与量の再検討が必要と考える。

E. 結論

研究1：発作時の β 吸入単独治療は約3割の患者で酸素分圧の悪化をきたす。悪化群は吸入前SpO₂が低値であった。SpO₂測定は β 吸入の効果的な使用に役立つ可能性がある。

研究2：喘息患者への通常量エピネフリン皮下注射は、 β 刺激薬をむしろ使用していない群で副反応が顕著であり、危険と考える。至適用量についてはさらなる検討を要する。

以上の成績は、より安全かつ効果的な β 刺激薬の使用指針の作成に貢献すると思われる。

F. 研究発表

学会発表(予定)

第17回国際アレルギー臨床免疫学会(2000年10月:Sydney,Australia)

気管支喘息急性期治療における薬物の科学的根拠に関する研究
-β2-刺激薬の使用法に関する研究(小児科)-

分担研究者 森川昭廣 群馬大学医学部小児科教授

研究協力者

徳山研一(群馬大学小児科講師)
前田昇三(群馬県立がんセンター小児科部長)
加藤政彦(群馬大学小児科助手)
望月博之(群馬大学小児科助手)
荒川浩一(群馬大学小児科助手)
井上佳也(群馬大学小児科医員)
西村秀子(群馬大学小児科医員)

A. 研究の概要

β2-刺激薬は代表的な気管支拡張薬である。このため、β2-刺激薬の吸入は気管支喘息児においては、喘息発作時の対症療法のうち第一選択として用いられる。更に、喘息の特徴の1つに気管支拡張薬により症状が改善することが挙げられる。β2-刺激薬吸入はその即効性などの利点から喘息の診断目的として喘息ガイドラインにも気道可逆性試験に用いられる薬剤として紹介されている。しかしながら、β2-刺激薬の吸入による気道の反応性にどのような各個人間の差異がみられるのか、あるいはβ2-刺激薬の吸入による自覚症状あるいは他覚症状の改善の個人差にどのような背景因子が存在するのか、など未解決の疑問点も多い。

このため、今回我々はβ2-刺激薬の単回吸入前後の肺機能あるいは自覚症状の改善率を評価する目的で以下の2点につき検討を行なうこととした。

- ①無症状期喘息児の気道閉塞状態、特に末梢気道閉塞の評価とその可逆性に関する検討
- ②小児喘息急性発作時のβ2-刺激薬吸入前後の発作症状、ピークフローの変動に関する研究

B. 研究の目的

- ①無症状期喘息児の気道閉塞状態、特に末梢気道閉塞の評価とその可逆性に関する検討:

喘息児においてピークフローの測定は気道閉塞の有無の検討を行なう上で、簡易でかつ臨床的に有用な方法である。しかしながら、ピークフロー値は主に大気道の閉塞状態を反映するため、末梢気道の病

変の検出には適さない。一方、フローボリュームカーブの測定は、大気道の閉塞状態のみならず、末梢気道の病変の検出にも適しており、ピークフローよりも詳細な情報を得ることが出来る。そこで今回我々は、臨床的に発作がなく安定している喘息児に気道可逆性試験の方法に準じてβ2-刺激薬を吸入させた。これらの児のうち、吸入前後でpeak expiratory flow (PEF) が変動のない児、すなわちピークフロー値が安定していると思われる無症状期の喘息児のうち、末梢気道病変が残存している例としていない例でどのような背景因子の違いが存在するのか検討し、喘息児の長期管理上、注意すべき症例の検出を試みた。

- ②小児喘息急性発作時のβ2-刺激薬吸入前後の発作症状、ピークフローの変動に関する研究:

日本アレルギー学会の小児気管支喘息の治療ガイドラインの発作程度判定の目安として発作症状、ピークフローおよび酸素飽和度が示されている。即ち発作の症状は、小発作が軽い喘鳴、陥没呼吸、中発作が明らかな喘鳴、呼吸困難、大発作が起座呼吸となっており、ピークフロー値は、小発作が90~70%、中発作が50~70%、大発作が40%以下、酸素飽和度は小発作が95%以上、中発作が94~91%、大発作が90%以下となっている。一方、小児では症状をうまく表現できなかつたり、発作慣れによる呼吸困難感の低下を来す症例も存在し、症状だけで発作の重症度を判定するには注意が必要である。そこで今回我々は、喘息発作時の症状、ピークフロー、酸素飽和度の関連について検討し、β2-刺激薬吸入によりそれぞれのパラメーターがどのように変動するか検討した。

C. 研究の方法

- ①無症状期喘息児の気道閉塞状態、特に末梢気道閉塞の評価とその可逆性に関する検討:

最低1カ月以上発作のない喘息児74名(8-17才)に対し、β2-刺激薬(サルブタモル)吸入前後の努力性呼出曲線、フローボリュームカーブを

Chestac-33 (Chest社)を用いて測定し、吸入前後のPEFあるいはV50、V25などのパラメータの改善率を求めた。被験者のうち、発作予防目的で薬物療法を続行している者は試験時も続行させたが、DSCGならびにβ2-刺激薬の吸入は検査前12時間より中止させた。

②小児喘息急性発作時のβ2-刺激薬吸入前後の発作症状、ピークフローの変動に関する研究：

対象は、喘息発作にて当科外来を受診した、気管支喘息児96名（男子69名、女子27名）。年齢は、PEFR測定可能な6歳～14歳（平均9.0±2.4歳）。プロトコルとしては、まず症状により小発作、中発作、大発作と発作の程度を判定し、治療としてサルブタモールとDSCG混合液の吸入を行った。その前後で、ミニピークフローメータを用いてピークフローの値を測定し、症状とピークフロー値の変動を検討した。ピークフローの値は、年齢から得られた標準値を基準とした%で検討した。

D. 研究の結果

①無症状期喘息児の気道閉塞状態、特に末梢気道閉塞の評価とその可逆性に関する検討：

β2-刺激薬吸入前後の肺機能の変化はPEFあるいはV50、V25の改善程度（すべてのパラメータにつき、改善率20%以上、未満にて分類）の有無から、以下の4群に大別した。

1) 安定型：PEFあるいはV50、V25ともに改善率20%未満（n=36）

2) 末梢気道閉塞改善型：PEFの改善率が20%未満、V50あるいはV25の改善率が20%以上（n=24）

3) 中枢気道閉塞改善型：PEFの改善率20%以上、V50とV25の改善率は20%未満（n=5）

4) 全般改善型：PEFあるいはV50、V25ともに改善率20%以上（n=9）

上記のうち、3) 4) については臨床的には無発作であるが大気道の閉塞が存続している症例であり、ピークフロー値の測定により、容易にその異常が検出できると考えられる。一方、上記のうち、1) 2) についてはピークフロー値の測定のみでは、末梢気道の異常の有無は検出できない。そこで今回はこれらの児のうち、1) の安定型の児（可逆的な末梢気道病変が残存していない例）と、2) の末梢気道閉塞改善型（可逆的な末梢気道病変が残存している例）でどのような背景因子の違いが存在するのか検討し

た。即ち、β2-刺激薬吸入後でもPEFあるいはV50、V25ともに改善率20%未満の安定型、β2刺激薬吸入によりV50およびV25がいずれも20%以上の改善をみた末梢気道閉塞改善型の相違を検討した。今回の検討ではV50およびV25のいずれか一方のみが20%以上改善した児（上記2群の中間の反応）は、両群の差をより明らかにする目的で除外した。

両群の年齢（才）、男女比、身長（cm）、初発（才）罹病期間（年）の平均は順に、安定型で11.6±2.5、30/12、148±15、4.4±0.5、7.5±0.6（n=42）であり、末梢気道閉塞改善型では11.8±0.5、16/3、146±3、3.0±0.5、8.8±0.8（n=19）であった。吸入前のV50、V25値は末梢気道閉塞改善型では安定型に比べ有意に低値であった。一方、末梢気道閉塞改善型では安定型に比べ過去のBDI使用経験、重症度判定で重症であった既往が高く、現在も薬物療法を継続している例が多かった。

②小児喘息急性発作時のβ2-刺激薬吸入前後の発作症状、ピークフローの変動に関する研究：

症状による判定では、小発作は41名、中発作は42名、大発作は13名であった。各群の平均ピークフロー値は順に、74.0±16.8%、53.0±21.2%、36.9±20.7%と、ほぼガイドラインと一致したが、個人間で変動が大きかった。ピークフロー値の吸入後の上昇は、小発作が約10%の改善、中発作が約15%の改善、大発作が約18%の改善であった。発作の程度をピークフロー値で判定し、ピークフローの値が70%以上の群（小発作）と、70%～40%の群（中発作）と40%未満の群（大発作）で、吸入前後の変動をみると40%未満の群は吸入後も46.3%までしか改善せず、追加処置が必要で、吸入前のピークフロー値が治療計画参考になると思われた。

E. 考察と結論、今後の継続課題

無発作状態を維持し、PEF値の安定している思春期前後の喘息児にβ2-刺激薬吸入による気道閉塞の可逆性試験を行ない、どの様な症例において末梢気道の可逆的閉塞が残存しているのかについて検討したところ、過去に喘息が重症であった児、過去にBDIの運用を要した児、現在も予防的薬物療法を続行している児、において末梢気道閉塞改善例が多

かった。これらの児では定期的な肺機能検査によるフォローが必要と思われた。

症状的には小発作であってもピークフロー値が70%以下である例、中発作であってもピークフロー値が40%未満である症例が存在した。これらの症例では呼吸困難感が低下している可能性があり、発作治療上注意深い観察が必要と思われた。症状のみでの喘息発作の程度判定は難しく、ピークフロー値による判定がより有効と考えられた。今回の対象のうちこのような呼吸困難感が低下していると思われる症例の既往など、そのバックグラウンドを明らかにしていきたい。また、症例数を増やして結論を明確化したい。更に、急性発作時のフローボリュームカーブに対する β 2-刺激薬の効果についても各症状別の症例毎に検討していきたい。

気管支喘息急性期治療における薬物の科学的根拠に関する研究

研究分担者 高野 頌（同志社大学工学部・教授）

研究要旨

β 刺激薬の剤形として加圧型定量噴霧式吸入器（pMDIs）の使用頻度が高い。この吸入器では2002-2005年を期限として特定フロンから代替フロンへの移行という緊急の課題を抱えており、厚生省のフロン部会において代替フロンへの移行のために剤形の変更などが検討されている。本研究では、経気道薬物投与方法での科学的根拠を明らかにするという観点から、霧化特性を実測・評価する手法を確立し、また解析的手法を用いて気道内沈着率を推算して、定量噴霧式吸入器の有用性を検証した。その結果、薬剤粒子の性状や気道内局所沈着量が吸入器における霧化条件に強く依存すること、また薬物沈着特性は呼吸パターンなどの吸入条件によって変化することを明らかにした。さらにpMDIsの諸特性の検証には、新たな手法を既存の評価法に加えるべきとの結論を得た。

A. 研究目的

従来、 β 刺激薬の剤形として加圧型定量噴霧式吸入器（pMDIs）の有効性はプロペラントに分散する薬物粒子の薬理学的特性だけから評価されてきた。しかし、吸入器から噴霧されるエアロゾル剤の物理化学的性質によって薬物粒子の沈着特性が変化するなど、pMDIsの有効性を左右する因子は多い。本研究では、薬剤粒子の計測手法と粒子沈着モデルの数値解析により、加圧型定量噴霧式吸入器の総合的評価を行った。

B. 研究方法

気道局所におけるエアロゾル剤の動力学的特性はつぎの手法により計測された。まず、エアロゾル剤の粒子径と速度の同時測定はフェーズ・ドップラー法、薬物粒子の空気力学径の直接測定は飛行時間法により検討された。ここで、粒子沈着は空気力学径を基準として評価された。また、上気道および下気道における薬剤粒子の沈着の数値解析にはワイブルモデルおよび五葉モデルを用いた。

C. 研究結果

pMDIsでは、上気道と下気道において薬物粒子の沈着メカニズムに差異が認められた。すなわち、沈着特性は上気道ではプロペラントの蒸発速度が計算値より遅いことから、プロペラント中の薬物が分散したまま、主として慣性力によって口腔ならびに咽頭・喉頭に沈着し、下気道への薬物輸送を低減させた。一方、ワイブルモデルおよび五葉モデルを用いた数値計算結果から、下気道における薬物粒子沈着は、呼吸パターン、保持時間の有無、狭窄の有無や程度、肺換気量、薬物粒子径などにより変化した。また、保持時間が長いほど薬物粒子の重力沈降によって沈着量は増加することが明らかにされた。

D. 考察

実験結果より、プロペラント中に分散する薬物粒子はプロペラントの蒸発後に集合塊を形成し、そのまま下気道に輸送されると考えられる。この場合、集合塊が形成される頻度は、オリフィス出口でのエアロゾル剤の粒子径分布、1回噴霧における薬物粒子濃度、薬物粒子の形状と粒子径、アクチュエーターのオリフィス径、プロペラントの種類、安定剤の有無、定量室の容量などによって、予測することができる。これらは吸入器の製剤設計により変化するが、器差の影響は十分に認められなかった。

E. 結論

薬剤粒子の性状や気道内局所沈着量が吸入器における霧化条件に強く依存すること、また薬物沈着特性は呼吸パターンなどの吸入条件によって変化することを明らかにした。さらにpMDIsの諸特性の評価には、上気道では薬物粒子の沈着はプロペラントの蒸発速度と関連するため薬物粒子径と粒子速度を同時に測定する新たな手法が必要であり、また下気道では空気力学径を直接に測定する新たな手法を検討すべきとの結論を得た。

F. 研究発表

1. 学術研究論文

- (1) H. Takano, et al.: J. Aerosol Science, 1999, 30, S711-712
- (2) 高野 頌, 他: 医工学治療, 1999, 11, 522-526
- (3) 高野 頌, 他: 耳鼻咽喉科展望, 1998, 41, 8-11

2. 解説論文

- (1) 高野 頌: 喘息, 1999, 12, 73-77
- (2) 高野 頌: レスピラトリーケア・ニュース, 1999, 3, 171-184

研究報告原稿用紙

定量噴霧式吸入器に関する研究

高野 頌

同志社大学工学部・教授

1. 緒言

本研究では、加圧型定量噴霧吸入器 (pMDIs) の霧化特性と気道内での沈着特性を検討した。咽頭・喉頭部位での薬剤粒子の沈着率は国際放射線防衛委員会 (ICRP) の実験式を用いて計算できる。ここでは噴霧体の粒子径と粒子速度をフェーズドプラー法を用いて同時測定し、プロペラントの蒸発を考慮した慣性パラメータから上気道での薬物沈着量を推算した。さらに、下気道での局所薬物粒子の沈着率をワイブルモデルを用いて計算した。これらの結果から、pMDIsの吸入療法の吸入条件と有効性を検討した。

2. 実験試料および実験方法

pMDIsによる噴霧体はノズルから噴射されると速い速度で移動する。このときの噴霧体の形成状態を粒子画像流速測定法 (PIV) を用いて可視化した。また、噴霧体中の薬剤粒子のストークス数を直接求めるために、フェーズドプラー法 (PDPA) を用いて粒子径と粒子速度の同時測定を行った。プロペラントが蒸発した後の凝集した薬物粒子の空気力学径を飛行時間法 (API) により求めた。なお、実験試料として、8種類の市販の喘息吸入薬を使用した。

3. 実験結果および考察

Fig. 1に、PDPA法により測定された喉頭での薬剤粒子の粒子径と粒子速度の関係を示した。ここで粒子径はノズルからの距離が遠くなればなるほど減少した。一方、Fig. 3に示すように、PIV法によるpMDIsの噴霧状態を可視化結果から、噴霧体はノズルからかなり離れて位置でも、プロペラントは完全に蒸発せず液滴のまま存在することがわかった。

以上の霧化特性から、pMDIsでは、薬剤は完全に蒸発せずに薬物はプロペラント中に含まれたまま上気道に沈着する。また、プロペラント中の薬物濃度が高ければ、プロペラントが蒸発した後は薬物同士が凝集した状態となり、凝集薬物粒子として下気道に輸送されるという現象が実験により明らかにされた。

口腔および咽頭・喉頭部位での薬剤粒子の沈着率はストークス数より求めることができ、ICRPは咽頭と喉頭をひとつの領域とした実験式を提案してい

る。すなわちストークス数が大きいほど沈着率は高くなる。

上気道における薬剤の沈着については、Fig. 5に示すように、薬剤の種類には十分な差は見られなかったものの、プロペラントの種類に対してはCFCよりHFAの方が薬剤粒子の沈着率はわずかに減少して、下気道への薬物輸送量は多くなることがわかった。これらの条件を考慮して咽頭・喉頭部分に沈着しないようなpMDIsの製剤設計が必要である。

Fig. 4には凝集した薬物粒子をAPI法によって測定した実験結果を示した。これらの結果から、全肺モデルにおける気管での薬物粒子の空気力学径分布に関する計算条件が求められるので、それぞれの薬剤ごとの局所部分沈着率が推算された。その結果から、Fig. 5に示すように、薬物の種類の違いによる十分な差異は認められなかった。すなわち、下気道では両者はほぼ同等の局所部分沈着率となるものと推算された。

4. 結言

気管支喘息治療において、pMDIsの霧化特性と気道内での沈着特性を検討した結果、以下のことが明らかになった。

pMDIsから噴射された薬剤噴霧体では、粒子径と粒子速度を同時測定できるPDPA法より喉頭部位までプロペラントは完全に蒸発しないまま存在することがわかった。ここで、プロペラントの蒸発速度は初期粒子径と液滴表面の蒸気圧と噴霧体中の蒸気圧比を因子として検討できた。

咽頭・喉頭部位での沈着はストークス数によって求められる。PDPA法による実験結果より沈着率を求めた結果、CFCプロペラントとHFAプロペラントではわずかにHFAプロペラントの場合に咽頭・喉頭部位での沈着率は低くなった。また、薬物の種類による有意差は認められなかった。

pMDIsの有効性を高めるためには、薬物濃度、粒子径、プロペラントの種類、定量チャンバーの容量ならびにノズル形状などの因子を考慮した有効な製剤設計と、その際に粒子速度と粒子径を同時に測定するという薬物物性の評価手法が必要であるとの結論を得た。

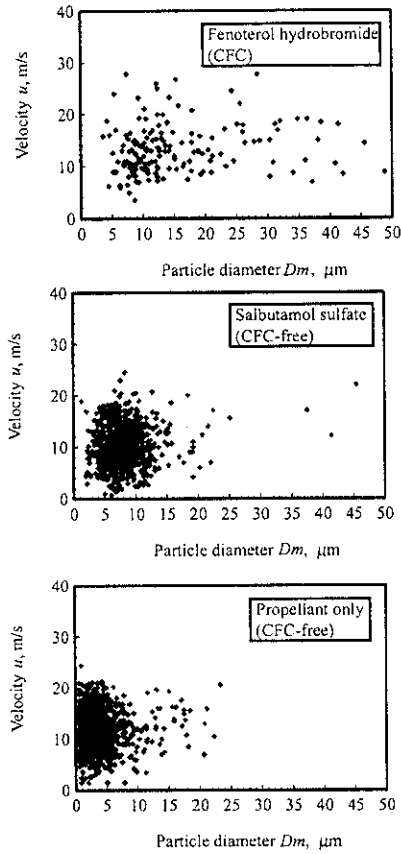


Fig. 1 PDPA法による粒子速度と粒子径の同時測定

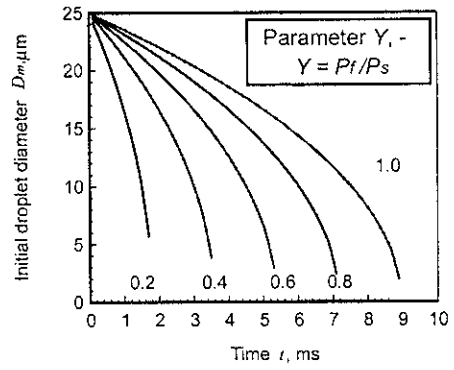


Fig. 2 プロペラントの蒸発速度
初期粒子径 : 25μm

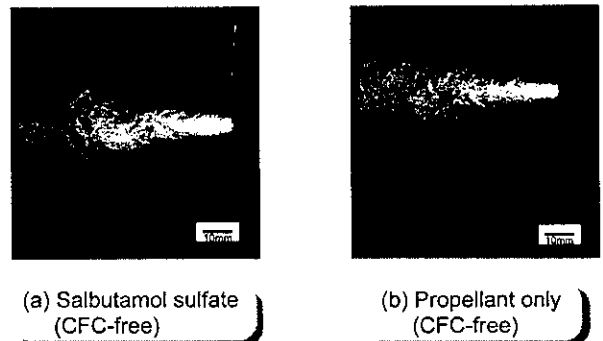


Fig. 3 PIV法によるアクチュエータからのエアロゾル噴霧体の観察

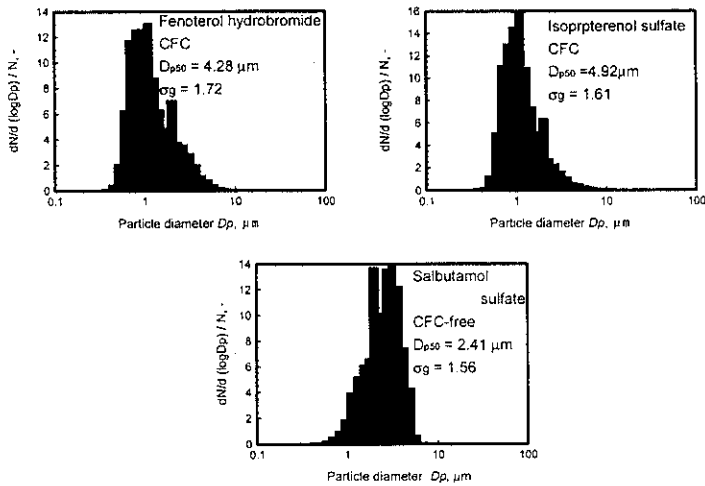


Fig. 4 APIによる個数粒子径分布

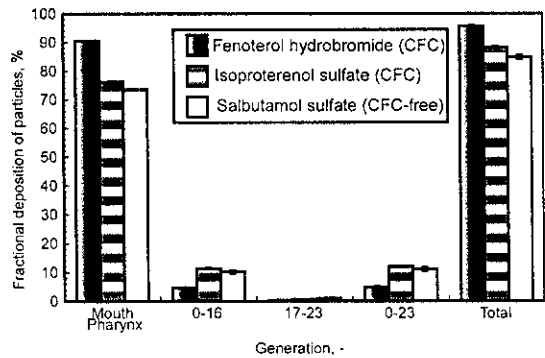


Fig. 5 β 刺激剤の局所部分沈着率
(CFC pMDIとHFC pMDIの比較)

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）分担研究報告書
気管支喘息急性期治療における薬物の科学的根拠に関する研究
気管支喘息急性期治療におけるテオフィリンの効果に関する研究分担課題名
分担研究者：大田 健
帝京大学医学部 内科教授

研究要旨：

気管支喘息患者の急性増悪（発作）時の治療においてテオフィリン薬が有用であることの evidence を確立することを目的に、気管支喘息の急性増悪に対し、アミノフィリン 250mg を1時間で点滴静注し加療し各種パラメーターを検討した。その結果、ピークフロー値、SpO₂ を指標とした臨床上的有効性が改めて示された。さらにまた、ヒスタミン、TXB₂ あるいは好酸球由来の ECP などの炎症性メディエーターの有意な低下が認められた。これはテオフィリンが喘息の長期管理のみならず、急性増悪の管理においても、抗炎症効果を発揮している可能性を示唆する。

研究協力者

中野 純一 帝京大学医学部内科 講師
山下 直美 帝京大学医学部内科 助教授

A 研究目的

気管支喘息では気道の収縮とその慢性炎症が重要な病態である。従って薬理学的な側面からは気管支拡張作用と抗炎症作用が喘息の治療の基本戦略となる。また臨床的な側面からは喘息の治療は急性増悪期への対処すなわち発作に対する治療と喘息の慢性期における長期管理と大きく二つに分けることができる。本邦の喘息予防・管理ガイドライン（1998）では気管支拡張作用を主体とする治療薬としてβ₂ 刺激薬、テオフィリン薬を基本的な治療薬と位置づけ、吸入ステロイド薬を抗炎症薬として治療指針をまとめている。すなわちテオフィリン薬は日本の喘息治療のガイドラインでは長期管理では経口の徐放性テオフィリン薬、急性増悪・発作にはアミノフィリンの点滴静注による治療法として提唱されている。また興味あることに近年になりテオフィリン薬は喘息の長期管理において気管支拡張作用とともに気道の好酸球性炎症を抑制する抗炎症作用も有することが報告されている。しかし一方で 1997 年に発表された Expert Panel Report 2: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma（以下 EPR-2）では喘息の急性増悪においてテオフィリン薬（アミノフィリン）による治療を必ずしも推奨していない。そこで今回われわれは急性期におけるアミノフィリン

の効果科学的に検討する目的で理学所見とともに SpO₂、ピークフロー（PEF：peak expiratory flow）を測定し、その臨床的な効果について研究を行った。さらに in vivo の研究あるは長期管理で認められるテオフィリンの炎症を抑制する作用が喘息の急性増悪の治療においても関与しうるかについても、アミノフィリンによる治療の前後で炎症性の化学伝達物質の測定を行い検討した。

B 研究方法

気管支喘息の急性増悪で当院の救急外来を受診した患者を対象に検討した。なお、この検討を始めるにあたり、研究の目的と内容を個々の患者に説明し同意を得たのちに治療プロトコールを開始した。対象とした喘息患者は 10 名（年齢 45.6 + 14.7 歳）であり、日本アレルギー学会の分類で発作強度は小発作 7 名、中発作 3 名であり、長期管理における重傷度は step2 が 6 名、step3 が 2 名、step4 が 2 名である。喘息の急性増悪の治療としてアミノフィリンの点滴を日本の喘息予防・管理ガイドライン（1998）に準じて施行した。具体的にはアミノフィリン 250mg を維持液 200ml に溶解させ、最初の 15 分でその半分をローディングドースとして点滴し、残りを 45 分で残りをゆっくりと点滴した。治療中は自覚症状、会話の状態、血圧、脈拍や聴診所見などの理学所見に加え、パルスオキシメーターによる SpO₂ とピークフローメーターによる PEF の測定を行った。さらにアミノフィリン点滴前とその治療開始後 1 時間の時点で採血を行い血算、テオフィリン濃度と炎症性化学伝達物質として血清中の ECP（eosinophil

cationic protein), ヒスタミン, トロンボキサン B2, セロトニン, ロイコトリエン C4 を測定した. さらに追加の治療を要する場合には β 2 刺激薬の吸入や副腎皮質ステロイド薬の点滴を含め, 治療を担当した医師の判断で症状が改善するまで治療を施行した.

C 研究結果

テオフィリンの血中濃度 ($\mu\text{g/ml}$) は 10.4 ± 1.4 から 19.2 ± 1.5 へと有意に上昇した. 臨床的な指標としての PEF (l/min) は 151.4 ± 10.5 から 259.4 ± 26.6 , SpO₂ (%) は 94.7 ± 0.5 から 96.6 ± 0.3 へと有意 ($P < 0.01$) に改善を認めた. さらに炎症性の化学伝達物質の検討では ECP ($\mu\text{g/l}$) は 19.3 ± 2.7 から 14.7 ± 2.1 ($p < 0.01$), ヒスタミン (nM/l) では 6.5 ± 2.1 から 3.2 ± 0.7 ($p < 0.05$), さらに変化率で検討すると トロンボキサン B2 (pg/ml) は $78.3 \pm 8.8\%$ ($p < 0.05$) の低下を認めいずれも有意にアミノフィリンの治療によりその喘息発作中の増加が抑制されることが示された.

D 考察

テオフィリン薬は抗炎症作用を有することが次第に明らかにされている. そのエビデンスとして我々は *In vitro* の実験で interleukin -5 (IL-5) で活性化を受け寿命が延長している好酸球にテオフィリンを加えるとアポトーシスが誘導されることや, platelet activating factor (PAF) の刺激により好酸球から ECP が遊離されるがテオフィリンによりその遊離が抑制されることなどを我々は報告している. また実際の喘息の長期管理においても徐放性テオフィリンにより気道閉塞の改善とともに気道の好酸球炎症が抑制されることが報告されている. 実際に我々も臨床面でのエビデンスとして当院の外来通院中の喘息患者のテオフィリン血中濃度と血清 ECP が明らかに負の相関を認めることも報告している.

またさらに喘息の急性増悪に対するアミノフィリン点滴治療の臨床的な有効性を示すエビデンスに関しても我々は従来より検討し報告している. その中では喘息発作 53 例 (年齢 50.1 ± 2.4 歳, 男:女 = 27:26) に対する治療としてアミノフィリンの点滴静注 (34 名) と β 2 受容体刺激薬のサルブタモール 15 分毎の吸入 (19 名) とを比較した. さらに最初の治療で十分な効果が認められない場合にはその治療を交差させ追加治療をおこなった. その結果, 両者とも治療開始より 1 時間の時点で PEF は有意に改善すること, またそれぞれ最初に施行した治療で十分な効果が得られなかった場合にその後追加した

治療 (サルブタモール吸入に対するアミノフィリン点滴あるいはアミノフィリン点滴に対するサルブタモール吸入) いずれでも追加効果を示した. さらに興味あることにアミノフィリンを最初に投与した群では追加治療を要したものが 18% に対してサルブタモール単独ではその後アミノフィリンの追加治療を 89% と統計学的に多く要したことを報告している (Clin Exp Allergy 1996).

今回の検討でも PEF, SpO₂ いずれの臨床的な指標はアミノフィリン点滴で改善を認めたことは本邦の喘息予防・管理ガイドライン (1998) で提唱している急性期におけるアミノフィリン治療の妥当性を示していると考えられる.

さらにこの急性期のアミノフィリンによる治療で喘息の炎症に関わると考えられる化学伝達物質の遊離が抑制されるのかを検討した. その結果, ECP, ヒスタミン, トロンボキサン B2 など化学伝達物質の血清中の濃度がアミノフィリン投与により減少を認めた. ECP は喘息におけ最も重要なエフェクター細胞である好酸球の活性化を示している. 喘息発作中あるいは有症状期の喘息患者では非発作時や症状消失期と比較して ECP が上昇することが報告されている. 従って今回の結果は喘息発作時に認められる好酸球からの ECP の脱顆粒がアミノフィリンにより有意に抑制されていると考えられた. さらに好酸球以外のアレルギー性炎症のエフェクター細胞である肥満細胞や好塩基球からも気管支収縮作用を有するヒスタミンやトロンボキサン A2 などが遊離されることが知られている. このトロンボキサンはアラキドン酸カスケードの活性化によりあらたに産生される化学伝達物質であり, トロンボキサン B2 はトロンボキサン A2 の代謝産物である. 今回の検討ではこれらの炎症性化学伝達物質の遊離もアミノフィリンにより抑制されることが示唆された. テオフィリンの *in vitro* における抗炎症作用のエビデンスとして基礎研究でマスト細胞, 好塩基球, 好中球, マクロファージ, 血小板と多くの炎症性細胞の活性化を本薬剤が抑制しうることが報告されている. すなわち今回の臨床的な検討で認められたテオフィリン (アミノフィリン) の抗炎症効果も我々の報告している好酸球に対する活性化抑制作用, あるいは文献的に報告されている肥満細胞や好塩基球に対する活性化抑制作用を反映したものと考えられる.

今回の検討によりテオフィリン薬は喘息の長期管理のみならず急性発作の治療においても有効であることが示された. その多くは本薬剤の古典的な薬理作

用である気管支拡張作用によると考えられる。しかし今回の急性期における検討で、従来より認められた長期管理のみならず喘息の急性増悪においてもその効果の少なくとも一部にテオフィリンの抗炎症作用が関与しうると考えられた。喘息治療における本薬剤の新たな側面に関しさらなる検討が期待される。

厚生科学研究費補助金（感覚障害及び免疫アレルギー等研究事業）
気管支喘息急性期治療における薬物の科学的根拠に関する分担研究報告書

小児におけるテオフィリンの有効で安全な使用に関する研究

分担研究者 細井進 京都大学医学研究科発生発達医学発達小児科講師

研究要旨

テオフィリン使用中の痙攣発作は中毒域におけるものと、治療域で生じるものに分けられる。中毒域では、腹部症状・頻脈が必発であり、重篤な不整脈と痙攣重積による死亡率が5～10%と高率である。その原因は投薬ミスが最も多く、血中濃度測定と同時に慎重な投与が必要である。治療域でも痙攣が誘発され、時には重積による死亡・神経学的後遺症を生じることが近年報告されている。わが国で今まで報告された痙攣発作例は135例であり、血中濃度測定例89例のうち治療域の症例は58例（65.2%）である。また、喘息患者の中での痙攣・脳症の発現率はテオフィリン使用群0.44%であり、非使用群0.42%であった。痙攣・脳症とテオフィリンの因果関係を確定するためには更に詳細な疫学調査が必要であるが、痙攣リスクの高い喘息児には慎重な配慮が求められる。

研究協力者

伊藤正利 守山小児保健医療センター保健指導部長

A.研究目的

テオフィリンは抗喘息薬の中で歴史の古い薬剤であり、厚生省喘息予防・管理ガイドラインでも急性増悪および予防治療の両者において基本的な薬剤として位置づけられている。一方、副作用を生じる中毒域と治療域が近いこと、治療域でも痙攣重積などが起こりうるとの報告が近年認められ、テオフィリンのより有効で安全な使用のための科学的根拠が求められている。

B.研究方法

テオフィリンの喘息治療での位置付けを明確にするためには、その効果と副作用を比較検討することが必要である。本年度は副作用の中で最も重要な痙攣・脳症の実態を国内外の文献検索の中で明らかにすることを目的に研究を行った。欧文文献については Medline により文献検索を行い、国内の報告では文献および学会・研究会抄録の検索を行った。

C.研究結果

中毒域でのテオフィリン痙攣・脳症の報告は古くから認められているが、比較的多数の症例を纏めたものとしては次の3報告がある。1990年、Sessler らの報告では、5,557例の血中濃度測定例で116例に血中濃度が30 µg/ml を超え、7例（6%）が死亡している。1993年、Powell らの報告では、24 µg/ml を

表1 中毒症状としてのけいれん1

血中濃度30 µg/mlを越えた症例	366例
平均年齢	34.5歳（3日～98歳）
平均血中濃度	60 µg/ml（30～245 µg/ml）
症状発現頻度	
不整脈	20.8%
けいれん	8.2%
死亡	4.2%

(Shannon M. Arch. Intern. Med. 159: 989-94, 1999)

超える163例の内9例（5.5%）に痙攣重積を認めている。1999年、Shannon らの報告では125ヶ月間に30 µg/ml を超える例が366例あり、29例（8.2%）に痙攣を認め、15例（4.2%）が死亡

している（表1）。小児での中毒症状としての痙攣では Baker らの 1986 年の報告がある（表2）。何れの中毒域での痙攣・死亡例の報告も頻脈・消化器症状が先行し、

オフィリン関連痙攣の特徴として、痙攣重積に成りやす

表2 中毒症状としてのけいれん2 (小児例)

血中濃度 ($\mu\text{g/ml}$)	例数	嘔吐	頻脈	興奮	痙攣	けいれん	rvc
<20	2	2	0	0	0	0	0
20-29	30	27	23	14	1	0	0
30-39	23	23	20	19	2	1	0
39<	10	10	10	8	2	3	3
全体	65	63	53	41	5	4	3

(Baker, MD J. Pediatr. 1986)

服薬および投薬量のミスが原因となっていることが多く、症状の観察と慎重な投与量の設定が求められている。

治療域での痙攣・脳症の報告は1985年に Richard が重篤な神経学的後遺症を残した1例を報告したのを初めとして、国内でも報告が散見される（表3）。1998年、北林らはテオフィリン製薬メーカーに報告されてい

表3 治療域でのけいれん

報告年	報告者	症例数	報告年	報告者	症例数	報告年	報告者	症例数
1992	田中ら	3例	1996	藤島ら	3例	1997	佐藤ら	7例 (中毒2例)
1993	南村ら	3例	1996	矢島ら	10例 (2死亡例)	1997	寺川ら	5例
1995	藤川ら	2例	1996	藤村ら	7例	1998	斎藤ら	4例
1995	水野ら	1例	1996	藤原ら	2例	1998	杉本ら	2例
1995	玉井ら	2例	1996	佐藤ら	2例	1998	亀田ら	17例

るテオフィリン関連痙攣・脳症の135例を纏めている。医療機関が独自に調査報告したものとしては、1992年の田中から1998年の亀田まで16の報告があり、症例数は合計91例である。従って、国内でのテオフィリン関連痙攣は北林らが纏めた135例がほぼ全体を反映していると考えられる。年齢は5歳以下が78%であり、低年齢に多く、20 $\mu\text{g/ml}$ の血中濃度を超えた症例は31例（34.8%）のみであり、10 $\mu\text{g/ml}$ 以下が19例（21.3%）認められた。熱性痙攣などの既往を認めた例ではより低濃度で生じていた。死亡例は4例であり、全例発熱を伴い急性脳症3例、横紋筋融解症1例であった。神経学的後遺症を11例に認めた。テ

表4 テオフィリン関連けいれんの特徴

- けいれん重積になりやすい
- Diazepam 静注が効きにくい
- 発作抑制後も呼吸管理を必要とすることが多い
- 時に神経学的後遺症を残す

く diazepam 静注で鎮静する事が困難なことがあげられている（表4）。テオフィリンと痙攣重積との関係を纏めた1991年、Dunn らの報告では、114例の痙攣重積例の中でテオフィリンを使用していた例は16例であり、中毒域の血中濃度を示していた8例の内1例が死亡し、3例が後遺症を残していた。一方、治療域の8例では1例が一過性の神経障害を認めたが全例軽快していた。114例全体での死亡または神経学的後遺症を残した例

表5 テオフィリンとけいれん重積の予後

- 対象 けいれん重積114例
テオフィリン服用例18例
(8例が治療域、8例が高値)
- 死亡または神経後遺症症例数
テオフィリン非使用例 21 / 98
テオフィリン治療域例 1 / 8
テオフィリン高濃度例 4 / 8

(Dunn, DW, et al. Neuropediatrics, 1991)

はテオフィリン非使用例21%、テオフィリン治療域例13%、テオフィリン中毒例50%であり、テオフィリン中毒域では有意に高率であったが、治療域では非使用例と比較して高くはなかった。1999年、小田嶋らの報告では、喘息児61, 108例の調査で痙攣・脳症の発現率はテオフィリン投与群0.44%、非投与群0.42%で有意差を認めていない。従って、治療域でのテオフィリンと痙攣重積との関係を明らかにするためにはより広範囲の疫学調査が必要である。