

施設入院療法における効果の差の検討

杉本日出雄

国立療養所東埼玉病院小児科

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法は重症喘息児の治療法として様々な効果をあげている。しかしながら患児およびその家族が原因の解決に真剣に取り組むこと無しに効果は得られない。入院時の気道過敏性の強弱、経過中の発作の状態などから3つのタイプに大別し、これらの検討から重症喘息児の治療には患児およびその家族の取り組む姿勢の重要性を解明する。

B. 研究方法

1985年4月から1998年8月までの間に国立療養所東埼玉病院小児科で10ヶ月以上施設入院療法を行い、呼吸機能、気道過敏性、運動能力などの検査が1年間経時的に可能であった重症喘息児289名(男177名、女112名)を対象とした。①入院1ヶ月後、②最初の外泊前、③7月目、④12月目に、1ヶ月間の治療点数および発作点数を算出した。また7月目、12月目の外泊時の一日平均発作点数を算出した。これらから、A)12月目まで治療点数が高いグループ。B)入院後は発作点数、治療点数が減少し、外泊でも良好なグループ。C)入院後は発作点数、治療点数が減少するが、外泊すると発作を起こすグループの3タイプに分類し、これら3グループの違いを、呼吸機能、I g E、気道過敏性、運動能力の面から検討した。

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) 一日平均発作点数：図1に示すように、各グループとも時間の経過とともに減少した。Aと他グループでは入院直後から差があり、12月目も差が認められた。BとCでは、入院時、最初の外泊前と差はなかったが、7月目に差が認められた。12月目には再び差が認められなくなった。

2) 治療点数：図2に示すように、BとCは時間の経過とともに減少したが、Aは減少しなかった。Aと他グループでは入院直後から差があり、12月目も差が認められた。BとCとでは入院直後から差は認められなかった。

3) 外泊時一日平均発作点数：7月目と比べると、12月後には減少した。Bと他グループでは7月目、12月目とも発作点数に差が認められた。

4) 呼吸機能：各グループとも12月目には改善が認められた。各月ともBが最も良く、Aが最も悪かった。これらは外泊の影響を受けて、Cの呼吸機能が悪くなっているように考えられた。

5) I g E：入院時に比べ、12月目には減少していた。AとCでは入院時から差があり、12月目でも差が認められた。HD、DFもAとCでは入院時から差があり、12月目も差が認められた。

6) E I A：経時的に軽減していた。Aと他グループとは入院時にすでに差があったが、その差は12月目にも認められた。BとCとは差が認められたり、無くなったりしたが、外泊のさいの発作が影響を与えたと考えられた。

7) アセチルコリン閾値：入院時と比べると12月目には改善していた。Bと他グループとは入院時にすでに差が認められ、12月目も差が認められた。

8) 50m走：経時的に向上し、各グループ間に差は認められなかった。

9) 持久走：経時的に向上し、各グループ間に差は認められなかった。

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。それは施設入院療法として行われてきた、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基本的な方法であったからと考えられる。

施設入院療法として行われる根本的な取り組みとしては、アレルゲンからの隔離、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。

しかしながら、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、気管支拡張薬等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に実施することが重要と考えられた。

つぎに、これらの取り組みを行った場合に発作は軽減し、治療点数も減少していくが、本人や家族がこれらの取り組みをしっかりと認識、理解し、協力態勢を整えることにより原因を取り除いておかないと、医療スタッフから離れた時に、発作が再び起こりやすくなる。これが今回の検討では外泊のさいに発作が起きるという形で現れている。これは本人や家族が入院により発作が無くなったために、入院前の発作は一時的なもので、原因は解決されたと思いきみ、原因解決への取り組みが不十分であったためではないかと考えられる。これらのグループも12月目には発作点数が減少していることから、本人や家族が真剣に問題解決に取り組むことが重要であること、またこれらの患児、家族に対してしっかりした方向性をもって指導していくことが重要であると考えられた。

E. 結論

1. Aの治療点数が12月目も高いのは気道過敏性が亢進しており、鍛練を中心とした治療が薬剤を使用しなければ困難なためであるが、それでも他のグループよりも気道過敏性などの改善は得られにくかった。気道過敏性を引き起こしている因子の究明と、その因子が現れる前に何らかの治療や指導を開始する必要があると考えられた
2. BとCでは入院時と外泊前の一平均発作点数に有意差が無いにもかかわらず、外泊後には発作点数が高くなっていった。これは外泊を機会に発作が起き、病棟での生活に引きずっているためと考えられた。
3. 呼吸機能、気道過敏性にBとCで経過中に差がでてしまうのは、外泊をきっかけにした発作のためと考えられた。
4. 外泊をきっかけにした発作も、12月目には有意差が無くなった。これは医療スタッフの指導および、患者・家族の試行錯誤の成果であると考えられ

た。その具体的な指導内容としてアレルギーの改善、日常生活習慣の改善、家族の協力が考えられた。

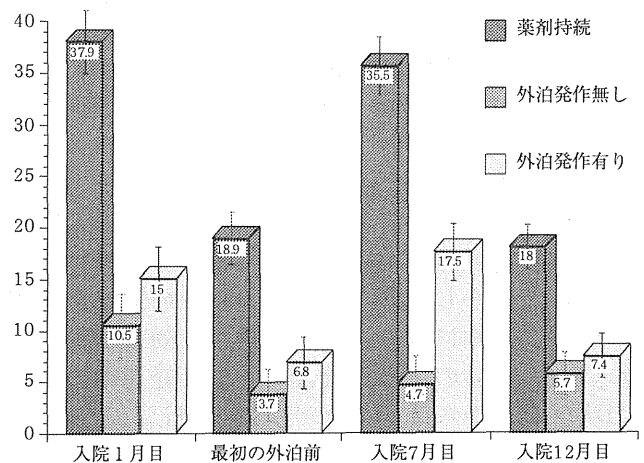


図1 入院後の発作点数の推移

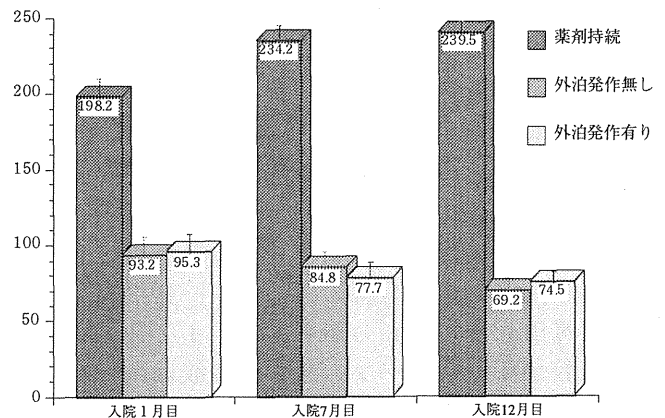


図2 入院後の治療点数の推移

表1 検査結果

| | Aグループ | Bグループ | Cグループ |
|-----------|-----------|-----------|------------|
| %肺活量 | 92.4±20.5 | 96.2±16.3 | 102.9±74.9 |
| 12月目 | 92.1±20.5 | 97.6±13.5 | 90.0±14.9 |
| %一秒量 | 80.9±22.1 | 92.4±18.6 | 85.7±16.6 |
| 12月目 | 86.9±17.1 | 95.6±17.2 | 84.4±15.8 |
| %V50 | 47.9±21.5 | 63.1±21.2 | 54.4±21.6 |
| 12月目 | 55.8±17.5 | 66.7±21.5 | 53.9±18.1 |
| I g E | 1098±115 | 1578±222 | 1795±205 |
| 12月目 | 754±808 | 1066±1390 | 1090±1048 |
| E I A | 36.7±23.0 | 27.9±23.8 | 28.6±21.0 |
| 12月目 | 23.6±18.6 | 7.9±12.7 | 15.5±15.5 |
| アセチルコリン閾値 | | | |
| 入院時 | 754±1074 | 2035±291 | 1030±165 |
| 12月目 | 2151±2998 | 3633±3651 | 2348±3323 |

モルモット慢性喘息モデルにおける気道壁肥厚の検討
—反復抗原暴露と非特異的反復刺激の比較—

福田 健
獨協医科大学 呼吸器・アレルギー内科教授

研究要旨

気管支喘息の基本的病態は、単なる気道の可逆性攣縮ではなく、好酸球、活性化Tリンパ球、肥満細胞などの様々な炎症性細胞が関与する慢性の気道炎症であり、炎症によって気道反応が亢進し、さらに不可逆的な気道の器質的変化（リモデリング）が生じると考えられている。すでに我々は卵白アルブミン（OA）24週にわたる長期暴露により気道壁肥厚を伴う慢性喘息モデルを確立している。今回、アセチルコリン（ACH）による反復刺激を行い気道形態に与える影響を検討した。Hartley系雄モルモットを3群に分け、1群は、OA10日間連続吸入による感作の後、週1回同様に反復吸入曝露を24週間継続した。2群はACH313 μ g/ml、2分間吸入を週1回、24週曝露し、さらに3群はコントロールとして、溶媒の生食のみ同期間、同様に吸入曝露した。最終曝露5日後に気管、肺を摘出し、気道横断面積を計測した。長期抗原反復曝露では、コントロールと比較し、気道の上皮・上皮下層および平滑筋層と共に、基底膜層の肥厚が認められた。順に（ $0.079 \pm 0.014/$, $p = .0083$ ）,（ $0.137 \pm 0.026/$, $p = .0008$ ）,（ $0.002 \pm 7.975 \times 10^{-5} \mu\text{m}$, $p < .0001$ ）ACH反復曝露では、上皮・上皮下層および平滑筋層の肥厚はコントロールと比較し有意差は認めず、基底膜層の肥厚も認めなかった（ $0.051 \pm 0.008/$, $p = .4453$ ）,（ $0.059 \pm 0.013/$, $p = .5168$ ）,（ $0.002 \pm 5.034 \times 10^{-5} \mu\text{m}$, $p = .0807$ ）。以上の結果より基底膜層肥厚だけでなく、気道平滑筋層の肥厚は機械的反復収縮反応だけでは生じず、これらの肥厚には抗原を介したアレルギー性炎症の存在が重要であることが示唆された。

A. 目的

気管支#喘息の概念は気道の可逆性気管支平滑筋の収縮から気道における慢性気道炎症へと大きく変貌した。近年喘息の病態が解明されるにつれて、上皮の剥離を伴う慢性的な気道傷害と、傷害部位における気道上皮の修復に伴う気道の再構築（リモデリング）が注目されてきている。気道のリモデリングには、線毛上皮の剥離、上皮杯細胞増殖、上皮基底膜固有層下網状層（lamina reticular）の肥厚、気管支平滑筋の肥大増殖、排液線の拡大などがある。このような気道のリモデリングが気道過敏性や喘息の慢性化、難治化に関連していると考えられている。

今回我々はモルモット長期抗原曝露により、これらモデルを用いて抗原を介した刺激が及ぼす気道形態の変化、また、アセチルコリンによる抗原非特異的気道収縮によってもたらされる気道形態の変化について比較検討した。

B. 方法

能動感作モルモット（抗原吸入曝露群）

a. 抗原吸入曝露群

プラスチック製抗原吸入装置（直径41cm、高さ8cmの正十二角形、アスピレータでout-flowを同一に設定）内にモルモット10匹を入れ、オムロン製超音波ネブライザーNE-U12にて1日1回、10mg/mlのOAを6l/minの気流量で10分間、10日間連続反復吸入曝露を繰り返し、感作を施行した。10日間連続吸入感作を終了後、同一の吸入曝露を週1回ずつ24週目まで施行した。

b. ACH反復刺激群

同様の装置を用いACH313 μ g/ml、2分間の10日間連続吸入を終了後、同様の反復刺激を週1回ずつ24週目まで施行した。

c. 対照群

同様の装置を用い生理食塩水を、能動感作モルモットの作成をするときと同様の設定にて、10日間連続吸入させ、その後同一の吸入曝露を週1回ずつ24週目まで施行した。

能動感作モルモット群については、10日間連続吸入感作の6日目以降から抗ヒスタミン剤（クロール・トリメトン）の1ml/kg腹腔内注射を施行した。全ての群においてOAの直接作用を否定する上で、最終曝露5日後に、気管および肺を摘出しスライド標本作製、気道横断面積を画像解析ソフトにて計測した。

d. 計測法

同程度の大きさの気道横断面積を計測対象とし、気道横断面積は、平滑筋層及びその内層（粘膜層）にわけ、各々拡張内腔面積（内腔周長を円周とする正円面積）で徐して、検討を行った。基底層は、エラスチカーワンギーソン染色標本により、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、その平均値を出した。

結果

a. 粘膜層

粘膜層の面積について、24週生食吸入群、ACH吸入群、OA吸入曝露群の3群を比較した。粘膜層面積は、OA反復吸入曝露継続群において生食吸入群と比較して有意に肥厚した ($0.079 \pm 0.014/\text{mm}^2$, $p = .0083$)。しかし、ACH吸入群では、統計学的に有意な肥厚は認められなかった ($0.051 \pm 0.008/\text{mm}^2$)。

b. 平滑筋層

平滑筋層の面積についても同様に検討を行い、平滑筋層面積は、OA反復吸入曝露継続群において生食吸入群およびACH吸入群と比較して有意に肥厚した。それぞれ、($0.137 \pm 0.026/\text{mm}^2$, $p = .0008$)、($0.059 \pm 0.013/\text{mm}^2$, $p = .0237$)。しかし、生食吸入群とACH吸入群の間には統計学的に有意差は認めなかった ($0.026 \pm 0.002/\text{mm}^2$)。

c. 全層

全層の面積についても同様の検討を行い全層面積も、OA反復吸入曝露継続群において生食吸入群とACH吸入群両者に比較して有意な肥厚を認めた ($0.216 \pm 0.039/\text{mm}^2$, $p = .0016$)、($0.110 \pm 0.020/\text{mm}^2$, $p = .0490$)。また、平滑筋層同様に生食吸入群とACH吸入群の間には有意差は認めなかった ($0.058 \pm 0.003/\text{mm}^2$)。

d. 基底層

基底層の厚さについても同様の検討を行い、図5に示すごとく基底層の厚さは、OA反復吸入曝露継続群において生食吸入群およびACH吸入群と比較して有意に肥厚した ($0.002 \pm 7.975 \times 10^{-5} \mu\text{m}$, $p < .0001$)、($0.002 \pm 5.034 \times 10^{-5} \mu\text{m}$, $p < .0001$)。しかし、ACH吸入群では、有意な肥厚は認めなかった ($0.002 \pm 4.809 \times 10^{-5} \mu\text{m}$)。

考察

近年、気管支喘息の基本病態が気管支平滑筋の生理学的収縮から気道粘膜の炎症に移行し、慢性気道炎症の重要性、特に好酸球、Tリンパ球、肥満細胞を中心とした細胞浸潤さらにそれらが続いて引き起こす気道上皮傷害が主要徴候とされた。また、喘息患者の気道粘膜生検が安全に行うことが可能になり、今まで剖検肺で見られていた基底膜の肥厚の大部分は実際には気道上皮の基底膜でなく、主としてその直下の結合織成分の肥厚に起因していることが明らかになった。これら病理変化を1993年WHOを中心として発行された喘息の国際指針 (Global Initiative for Asthma) の中で慢性・難治性喘息における不可逆的な気道閉塞の原因であると指摘し、気道壁リモデリングと呼ばれるようになった。この気道壁リモデリングに関し、各研究施設で様々な検討が行われており、その機序が徐々に解明されてきつつある。今回我々は、これら気道壁リモデリングが免疫学的機序を介したものなのか、あるいは抗原非特異的な刺激においても起こりうるものなのか検討した。

まず、モルモットにOAの長期反復吸入することにより気道壁肥厚を伴う慢性喘息モデルを作成し、さらにACHによる抗原非特異的反復刺激が気道形態に与える影響について検討した。基底膜、粘膜層、平滑筋層、全層に分けてそれぞれ壁の肥厚について検討した結果、ACH吸入では全てにおいて有意な肥厚は見られなかった。OAもACHも両方とも気道収縮を起こすが、壁の肥厚に関して大きな変化が見られた。二つの違いは、一方はアレルギー性炎症を介しているのに対し、もう一方はACH受容体を介した気道平滑筋の直接刺激による収縮であるという点である。我々の結果を見ると、これらの肥厚にはアレルギー性炎症の存在が重要であることが示唆された。一方、Nagaiらの報告によるとACH吸入により気道肥厚を認めたとあるが、我々と比較し高濃度のACHを用いており、また投与回数も多くこれらの方法の違いにより結果が異なった可能性もあるが、更に検討の必要がある。今回我々の実験においては種々サイトカインの関与また個々の細胞浸潤に関しては検討を行っていないが気道壁の肥厚と炎症性細胞の浸潤には興味のあるところであり、更なる検討が必要であると考えられる。

気道壁の肥厚に関しては、非喘息対照群に比較し喘息患者では10~100%、喘息死では、50~300%の横断壁面積の増加があり、平滑筋断面積に限れば同様に25~150%、50~230%の増加を生じるという報告があり、気道壁肥厚の程度とともに喘息が重症化することがわかる。気道壁肥厚は、気道収縮により呼吸機能に影響を与えることが知られており、Jamesらは40%の平滑筋収縮で、非喘息発作時において気道抵抗の上昇率が15%にすぎないが、喘息死患者では290%にも及ぶと理論上計算された気道抵抗の変化率から算出した。平滑筋層より外側の壁肥厚もまた、気道収縮性の増大に影響していると言われている。それは、外層の肥厚による受動的な平滑筋の収縮と周囲の肺胞からの弾性収縮張力による気道拡張障害によるとされている。それらの結果、気道壁の肥厚は気道閉塞を増強させ、かつ気道反応性を亢進しているものと考えられている。

結論

現在気道リモデリングに伴う気道壁の肥厚と臨床症状、呼吸機能傷害、および気道過敏性亢進との関連性を認める報告があり、リモデリングの改善が喘息の病態、予後、治療に与える影響は大きく、重要な位置をしめると思われる。最近、一部では抗原回避もしくはステロイドの投与により気道壁肥厚の改善があるとの報告もあり今後、気道リモデリングにより肥厚した気道壁がいかなる方法によって改善する可能性があるかを、検討していく必要があると思われる。

研究発表

アレルギーVol. 49, No.1, pp32-39, 2000

吸入ステロイド療法における気道リモデリングの予防
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

星野 誠（東邦大学第二内科）

研究要旨：吸入ステロイド療法は気道リモデリングを抑制し、そのメカニズムとして MMP-9・TIMP-1 の発現を介した作用が考えられた。

A. 研究目的

吸入ステロイド薬は抗炎症作用を有する現在、最も効果的な喘息の治療薬である。吸入ステロイドの気道リモデリングに及ぼす作用について、特に細胞外基質 (extracellular matrix:ECM) の代謝の面よりその機序を解明することを目的とした。

B. 研究方法

対象は軽症から中等症の喘息患者である。方法は気管支鏡下に気管支生検を行い、吸入ステロイド (BDP 800 μ g/day:BDP 群) と対照として吸入ステロイド未投与群の二群に分け、6 ヶ月後に再度気管支生検を施行し collagen type III の免疫染色を行い基底膜下に沈着した厚さを測定した。同時に matrix metalloproteinase (MMP)-9 とその阻害物質である tissue inhibitors (TIMP)-1 の発現率を比較検討した。

C. 研究結果

BDP 群は未投与群に比べ有意に collagen type III の沈着減少を認めた。さらに粘膜下組織における MMP-9 の有意な発現減少と TIMP-1 の発現増加を認めた。また、collagen type III の沈着と上皮 MMP-9 の発現率との間に、粘膜下組織の MMP-9 の発現率との間に有意な相関が得られた。

D. 考案

リモデリングには MMP-9 と TIMP-1 のアンバランスが重要な役割を果たしていると考えている。今回、吸入ステロイドによる気道リモデリング予防の作用として MMP-9 の発現低下と TIMP-1 発現増加を介したメカニズムが考えられた。しかしながら、BDP は同時に炎症細胞数も減少を示し直接作用か炎症細胞由来のサイトカイン等を介した間接作用かは不明である。

E. 結論

吸入ステロイド療法は気道リモデリングを抑制し、そのメカニズムとして MMP-9・TIMP-1 の発現を介した作用が考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

M. Hoshino, et al. Inhaled corticosteroids decrease subepithelial collagen deposition by modulation of the balance between matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 expression in asthma. J Allergy Clin Immunol 1999;104:356-363.

2. 学会発表

MMP と TIMP の発現と気道の Remodeling について. 第 11 回日本アレルギー学会春期臨床大会. 1999 年 5 月

分担研究者 藤多和信
(昭和大学医学部小児科)

要旨

(目的) 近年、吸入β2 刺激剤の過剰投与と喘息死との関連が問題となっている。そこで、卵白アルブミン (OVA) で感作した喘息モデルモルモットを用いてβ2 刺激剤の過剰投与が気道過敏性及びβ2 刺激剤に対する気道反応性を測定する方法を用いて検討した。さらに吸入ステロイド剤を併用した場合の気道の過敏性を検討した。

(方法) 雄3週齢ハートレー系モルモットにOVA 1 μg を腹腔内投与後14日目、21日目にOVA (10 mg/ml) をネブライザーにて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) 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0.6 mg/日あるいは3 mg/日、ベクロメサゾン0.45 mg/日 吸入を1日3回に分け、行った。第40日目、OVA吸入30分後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。

(結果) 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値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β2 受容体量はフェノテロール投与群で非投与群に比べ減少傾向が見られものの、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。

(結論) OVA で感作した喘息モデルモルモットに対する吸入β2 刺激剤の過剰投与は気道過敏性を亢進させるが、吸入ステロイドを併用することで気道過敏性の亢進を防ぐことができる。

(諸言) 吸入β2 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(1)、近年その過剰投与と喘息死との関連が問題となっていることから(2-4)、吸入β2 刺激剤の安全な使用方法の確立と、その実験的裏付けが必要である。我々は、卵白アルブミン (OVA) で感作した喘息モデルモルモットを作製し、吸入β2 刺激剤の過剰投与による気道への生理的、組織学的変化を検討し、さらに、吸入ステロイド剤を併用した場合の影響を検討した。

(方法)

1. 喘息モデルモルモットの作成

3週齢 雄ハートレー系モルモットに、OVA 1 μg を腹腔内投与後14日目、21日目にOVA (10 mg/ml 生理食塩水) をネブライザー(米デビルビス社)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fenoterol hydrobromide (1噴霧あるいは5噴霧) あるいはbeclomethasone dipropionate (3噴霧) 吸入を1日3回10時、14時、18時に行った(フェノテロール0.6 mg/日、3 mg/日、ベクロメサゾン0.45 mg/日)。第40日目、OVA吸入30分後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。Procaterol HCl は0.015 mg/日 (3噴霧/日) 投与した。

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(シズメメディカル社)を用いて行った。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秒間づつネブライザーにて吸入させ、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倍とするアセチルコリンの濃度で表した。

3. 肺組織中のβ2 受容体の定量

肺組織中のβ2 受容体はpropranolol 非存在下の¹²⁵I-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(5)。

4. 組織学的検討

ホルマリン固定パラフィンブロック切片を用いてハンセル染色にて好酸球数を求めた。顕微鏡下400倍にて好酸球数をカウントし、独立した3視野の平均を求めた。

(結果および考察)

1. フェノテロール過剰投与は気道過敏性を亢進させる
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。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。

2. ベクロメサゾン併用によりフェノテロールによる気道過敏性の亢進抑制される
フェノテロールによる気道過敏性の亢進及びベクロメサゾン併用の効果をみるために、フェノテロール3 mg/日とベクロメサゾン0.45 mg/日 併用群、ベクロメサゾン0.45 mg/日 投与群のモルモットを作製し、気道過敏性を測定した。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、0.6mg/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、逸こフェノテロールとベクロメサゾン併用群、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。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、この気道過敏性の亢進を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。

3. プロカテロールが気道過敏性に及ぼす影響

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おなじ、プロカテロール0.015mg/日 (1噴霧、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0.015mg/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が認められなかった。

4. 肺組織中の β_2 受容体量

肺のホモジェネート中の β_2 受容体量を定量した。フェノテロール単独投与群では β_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 β_2 受容体がフェノテロール投与群あるいはOVA抗原負荷のみの群と比べ、有意に増加していることが認められた。気道過敏性の有意な亢進がみられたフェノテロール投与群において、 β_2 受容体量の増加に有意差が現れなかった。 β_2 受容体量は、気道過敏性に影響を与える気道領域だけでなく、末梢気道をふくむ肺組織全体で測定したことが、その原因である可能性が考えられる。

5. 好酸球数

肺のホルマリン固定組織切片で、ハンセル染色法による好酸球の染色を行い、区域気管支および細気管支における好酸球数を算定した。ベクロメサゾン投与群で好酸球の浸潤は見られなかったが、フェノテロールを併用すると好酸球の浸潤が見られた。しかし、フェノテロール単独ではコントロールのOVA単独と比較して、好酸球の増加は見られなかった。以上より、好酸球数の増加のみでは気道過敏性の変化を説明できず、他の因子の関与が示唆された。

6. 投与量に関する考察

本実験でモルモットの気道に吸入された β_2 刺激剤の実際量は不明であり、今後の検討課題である。今回用いた β_2 刺激剤の投与量はモルモットにとっては大量投与に相当する(6)。投与量を少なくした場合の影響を検討する必要がある。フェノテロールに関しては、手に入る剤型で制限があるため、1噴霧量が投与量の最低量である。投与方法を検討してより低濃度の投与を行う必要がある。臨時的には、短時間に頻回の β_2 刺激剤の吸入が課題とされている。吸入量に関する定量的な解析が今後必要である。さらに、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

討する必要があるが、抗モルモット特異抗体の入手が困難な状況で、今後はマウスを用いた実験も必要と思われる。

(参考文献)

1. Leopold, W. Kinderarztl Prax 1990; 58: 503-510
2. Grainger, J. Thorax 1991; 46: 105-111.
3. Spitzer, WO. N Engl J Med 1992; 326: 501-506.
4. Ernst, P. Am J Respir Crit Care Med 1993; 148: 75-79.
5. 藤多和言 日本小児臨床薬理学会雑誌12: 85-87, 1999
6. Wang, Z-L. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149: 960-965.

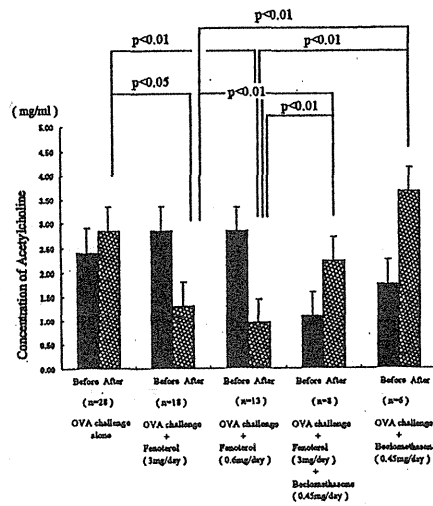


図1 気道過敏性におよぼすフェノテロール吸入、ベクロメサゾン吸入の影響

縦軸の値が小さいほど呼吸抵抗値を1.5倍にするのに低い濃度のアセチルコリンを必要とするので、より気道の過敏性が亢進したことを意味している。左側のバーが抗原負荷前、右が後の値を示している。

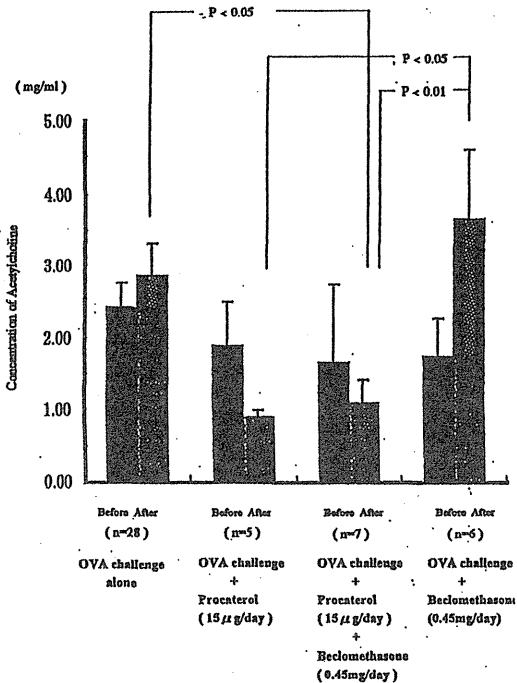


図2 気道過敏性におよぼすプロカテロール吸入、ベクロメサゾン吸入の影響

プロカテロール 0.015 mg/日、ベクロメサゾン 0.45 mg/日を2週間投与し、図1と同様に、気道過敏性を測定した。

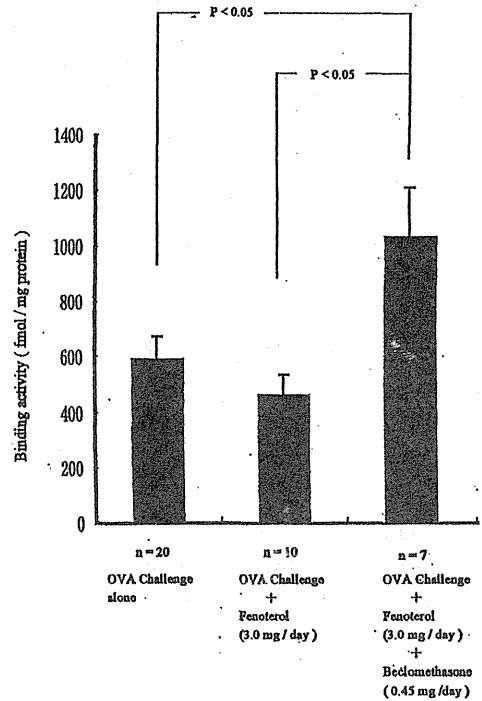


図3 肺β2受容体量に及ぼすフェノテロール吸入、ベクロメサゾン吸入の影響

β2受容体量は isoproterenol 結合量で算出し、縦軸で示した。

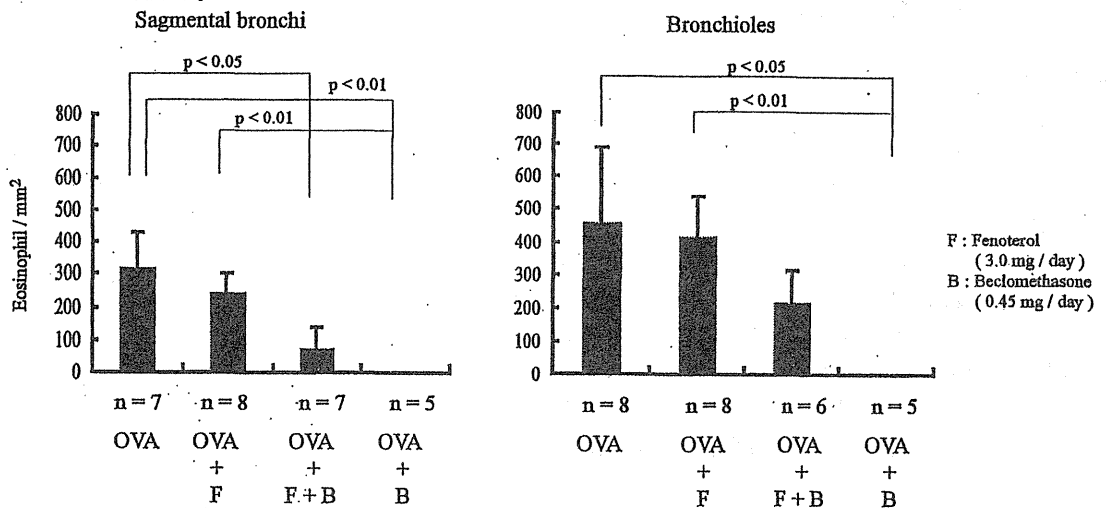


図4 好酸球数に及ぼすフェノテロール、ベクロメサゾンの影響

ホルマリン固定肺組織切片をハンセル染色し、顕微鏡下で好酸球をカウントし、単位面積あたりの好酸球数を区域気管支および細気管

課題名： 気管支喘息死における薬剤使用状況に関する研究
分担研究者： 飯倉洋治
所属機関： 昭和大学医学部小児科教授

研究要旨

気管支喘息死における薬剤使用の実体を知る目的で、東京都監察医務院の平成9年度の死体検案書より薬剤使用状況を調査した。気管支喘息の既往症を持つ219例中、生前の薬剤使用状況が記載されている53例を検討した。53例のうち、気管支喘息での死亡（以下、喘息死群）は34例、気管支喘息以外の死亡（以下、非喘息死群）は19例であった。このうち、 β -2 Stimulant のMDI（以下、MDI）使用は、喘息死群が19例/34例、非喘息死群では5例/19例と、喘息死群のMDI使用頻度が有意に高かった（ $p < 0.05$ 、 χ^2 検定）。ステロイド剤吸入は、統計的に有意ではないが、喘息死群で低い傾向があった。キサンチン製剤内服は両群間で差が見られなかった。喘息死群のMDI使用19例につき、MDI単剤使用とMDIを含む多剤併用を比較した場合、差は見られなかった。今回、MDI使用が何らかの形で喘息死に繋がる可能性を示唆する知見を得たが、MDI使用と喘息死に直接的な因果関係があるのか、MDI使用が重症例に多かったのかは不明である。今後、MDI使用時の状況や重症度につき更に検討が必要と考えられた。

A. 研究目的

近年、気管支喘息の治療・管理ガイドラインが次々と出されている。その背景に、気管支喘息の病態解明の進展や各種薬剤の開発、治療技術の進歩、医療供給システムの向上等があるにもかかわらず、喘息の罹患率および死亡率が上昇したことがある。

今回、気管支喘息で死亡した患者の薬剤使用状況を調査して喘息死における薬剤使用の問題点を明らかにする目的で以下の検討を行った。

B. 研究方法

対象は東京都監察医務院の平成9年度の死体検案書より抽出した気管支喘息の既往症を持つ219例（男136、女83）である。うち生前の薬剤使用状況が記載されている53例（男36、女17）について使用薬剤と喘息死との関係を検討した。

C. 研究結果

上記53例のうち気管支喘息での死亡（以下、喘息死群）は34例（男24、女10）、喘息以外での死亡（以下、非喘息死群）は19例（男12、女7）で、年齢分布は、喘息死群が17～89歳、非喘息死群は34～89歳であった。

β -2 Stimulant のMDI（以下、MDI）使用は、喘息死群が19例/34例、非喘息死群が5例/19例と喘息死群のMDI使用頻度が非喘息死群のMDI使用頻度より有意に高かった。キサンチン製剤の使用は、喘息死群が14例/34例、非喘息死群が8例/19例と差はなかった。ステロイド剤の吸入は、喘息死群3例/34例に対し、非喘息死群3例/19例と、統計的に有意ではないが、喘息死群が少い傾向であった（表1）。

喘息死群におけるMDI使用19例につきMDIの単剤使用とMDIを含む多剤併用を比較した場合、単剤使用10例に対し多剤併用9例と差がなかった(表2)。

D. 考察

今回得られた、喘息死群のMDI使用頻度が非喘息死群に比べて有意に高いという結果は、MDIの使用が何らかの形で喘息死に繋がった可能性を示唆すると考えられる。これは、喘息の治療にMDIが使用され始めた頃から死亡例が増えているという海外の報告とも一致する。

しかし、今回の結果からは、MDI使用が直接的に喘息の増悪に繋がったのか、MDIの使用が重症例に多くMDIが効果を示し得なかったのか明らかでない。

また、ステロイド剤の吸入例が喘息死群において非喘息死群より少ない傾向であったが、例数が少ないことから、更に検討が必要である。

E. 結論

喘息死群にMDI使用例が多く見られたため、今後は、MDI使用時の状況や重症度につき更に検討を加える必要がある。

また、今回は例数が限られており、年齢間の比較や複数薬剤を併用した場合の検討が十分でないが、例数が増えるにつれ喘息死における薬剤使用の問題点がより明確になると考えられる。

研究協力者：

- 鍋田 淑華 (東京労災病院小児科)
- 山口 吉嗣 (東京都監察医務院)
- 早乙女敦子 (獨協医科大学法医学教室)

表1 気管支喘息患者の薬剤使用状況(1)

| 薬剤 | 喘息死群 (N=34) | 非喘息死群 (N=19) | 有意差 |
|----------------------------------|------------------|-----------------|--------|
| β -2 Stimulant 吸入 (MDI) | 19/34 (55.8%) | 5/19 (26.3%) | p<0.05 |
| Steroid 吸入 | 3/34 (8.8%) | 3/19 (15.8%) | なし |
| Xanthine 製剤 内服 | 14/34 (41.2%) | 8/19 (42.1%) | なし |

統計処理： χ^2 検定

表2 気管支喘息患者の薬剤使用状況(2)

| 薬剤 | 喘息死群 (N=34) | 非喘息死群 (N=19) |
|------------------------------------|----------------|-----------------|
| ① MDI単剤 | 10/34 | 3/19 |
| ② MDI+⑤ | 4/34 | 2/19 |
| ③ MDI+⑦ (=②+吸入ステロイド) | 1/34 | 0/19 |
| ④ MDI+⑧ (=②+経口ステロイド) | 3/34 | 0/19 |
| ⑤ キサンチン製剤 and/or 経口 β 刺激薬 | 6/34 | 6/19 |
| ⑥ ⑤+抗アレルギー剤 | 1/34 | 0/19 |
| ⑦ ⑤+吸入ステロイド | 1/34 | 1/19 |
| ⑧ ⑤+経口ステロイド | 4/34 | 3/19 |
| ⑨ ストメリンD* | 3/34 | 0/19 |
| ⑩ その他 | 1/34 | 4/19 |

*喘息死群のストメリンD使用3例のうち1例はサルタノールMDIとの併用(MDIとの多剤併用に計上)

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
-気管支喘息死における薬剤使用状況に関する研究-

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幾つかの新しい結果が分かった。臨床面では非特異的の刺激に対する気道の反応は、抗原刺激の気道反応と異なり、区別して評価しなくてはならないことがはっきりした。すなわち、アセチルコリンでの刺激で正常に見られても、抗原刺激では過敏性が残っている例があり、喘息寛解の定義は今後十分討議する必要が出てきた。小児では運動誘発喘息がより予後に密着した気道過敏試験と考えられる結果であった。また、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、同じように治療しても、入院時の気道過敏が悪い人、IgE 値が低い人は1年の入院でも改善が期待できなかった。このことは、早期に専門医に見せることも寛解導入には重要であると言える。成人では寛解がないように考えられていたが、寛解は期待できる症例があり、末梢血単核球を抗原刺激しても、IL-5の産生が低い人は寛解に近い状態といえる。今年度は喘息死の解明と動物実験、ステロイドの効果の検討で、非常に興味深い結果が得られた。ステロイドは動物、人で気道のリモデリングを予防すること、そして、どのような物質の発現、消退を検討すればよいかの検討で、matrix metalloproteinase (MMP)-9 と、その阻害物質である tissue inhibitors (TIMP)-1、の発現を調べ、低下の方向に導く治療が効果的と言える結果であった。喘息死例の非発作による死亡と、発作による死亡とで、 β 刺激剤のインヘラータイプの使用を検討したところ、喘息発作で死亡例は有意に β 刺激剤のインヘラー使用をしていた。今年度の研究で、非常に今後の研究の目標が絞られてきた。

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長
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
星野 誠 東邦大学医学部第二内科講師

A. 研究目的

世界的に患者管理・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が、本邦の喘息死減少に関しては際立った結果がみられていない。

本来ならガイドラインができ、喘息はコントロールがより容易になり、喘息死亡例も著しく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では減少が著明でないのは何故なのかである。その背景には喘息が極めて多くの因子で発作が誘発される病気で、研究が進み治療法が進歩しているにもかかわらず良い結果

を出せぬ一面もある。今まで、喘息に関して多くの研究があっても「寛解」が目的のテーマでの研究に関する結論がないに等しい。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を内科、小児科の専門医で行い、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、日常診療指導に役立つ何かを研究するのが目的で取り組んでみた。

そこで、動物喘息モデル実験から、治療の基礎的検討も行い、臨床の研究とすり合わせて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、気道刺激を特異的の刺激、非特異的の刺激で24 週後の気道変化を検討した。また、フェノテロール、プロカテロールで吸入したモルモットの過敏性をアセチルコリン (Ach) 吸入試験で検討し、ステロイドがどのような効

果をもたらすかの検討を行った。フェノテロール（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 β 受容体を測定すると同時に、基底膜の変化を、比較的太い気管支と、抹消気管支で比較した。福田らは、喘息モルモットの気道変化を検討する目的で、24 週抗原による気道刺激と、非特異的の刺激で比較。また抗ロイコトルエン薬を前投与しておくかどうかの検討を行った。

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、12 ヶ月時にどのように変化するかを検討から、寛解に関係する条件を検討。

また、秋山は予後を決める因子を気道過敏の面から検討と、抹消血単核球からの IL-5 産生能の面からも検討を行った。

海老澤は過去十年間に行った気道過敏性試験の解析を行い、小児の寛解と気道過敏性試験の反応の比較を行った。勝沼は気道の過敏性の検討を運動誘発性喘息による気道の反応性から検討し小児科の立場で気道過敏と寛解の調査を行った。星野は、成人の軽症から中等症の喘息患者に気管支鏡下で、気管支生検を行い、組織変化を見るが、このときステロイド投与群と非投与群で6ヶ月後に組織学的にどのような変化が見られるかの試験を行った。足立は高画像処理 CT での気管支の変化から病態を比較検討しようとした。

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生前の薬剤使用の検討を行った。また、喘息発作で亡くなり監察医務院に運ばれた患者と、喘息以外の原因で亡くなった喘息患者の組織学的比較をコンピューター解析で比較した。

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：基礎面、臨床面からの検討を行った。すなわち、臨床面からはステロイドの気道のリモデリングの予防、動物実験からは気管支の病変をいかなる薬剤が予防できるかの検討を行った。

C. 結果

1. 動物実験に関して：福田らは今年のステロイド、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、去年は抗ロイコトルエン剤を投与した群は、気道壁、及び基底膜の肥厚を有意に抑制した報告をしたが、今年度の研究はさらに、長期の気管支刺激を抗原と非特異的の刺激で比較した。その結果、抗原刺激の場合は組織学的変化が著しいが、非特異的の刺激は非常に異なる反応であることが判った。一方、薬剤との関連研究で、藤多は喘息モルモットに気管支拡張剤を大量、少量用い比較を行い検討したところ、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たし、末梢気道の組織学的変化が有意に変化を受けていた。このことは、抗原刺激が問題となるのは抹消気道であることがはっきりして来たと言える。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し、気道の組織学的変化も少なかった。

2. 気道の過敏性に関して：杉本の入院一年間の効果からの発作点数の変化の検討では、入院時から発作点数が高い群は、入院後発作点数が減少する群に比べ、はじめから有意に高値であった。IgE 値の変化は入院時に比べどの群も減少していたが、1 年間の入院で改善する群は、入院時から優位に低値であった。運動誘発性喘息のパターンからみた寛解の検討では、入院時の運動誘発性喘息の試験を行い、しかも改善するしないの両群で比較すると改善する群は入院時からしない群の反応パターン非常に異なっていた。アセチルコリンの吸入誘発試験の結果でも改善する群と、改善しない群とで有意に異なっていた。

秋山の臨床的寛解のグループの IL-5 産生パターンの解析の結果、IL-5 産生の低値のグループ、抗原刺激、非特異的の刺激で刺激でも IL-5 の産生が高いグループ、そのどちらかの刺激では低いグループの 4 群があることが判明した。そして、IL-5 産生が高い群の気道過敏を検討すると、この群はアセチルコリンの刺激に対し他の群に比べ有意に低いことが判明した。海老澤の研結果から、気道過敏性検査が実施できた 785 例の検討で、男子が 11 歳から次第に気道の過敏性が良くなっている傾向であるのに対し、女子は 10 歳から段階と気道の過敏性が高まる傾向であった。

勝沼の運動誘発性喘息の病態変化からの寛解の検討は、寛解する群は運動誘発性喘息が良くなることが判明したが、メサコリン吸入誘発試験との比較では、運動負荷と相関が見られなかった。

星野の気道変化の修飾の研究では、ステロイド吸入が

気管支の組織にコラーゲンの沈着を減少させることが分かり、さらに粘膜下に **matorix metalloproteinase-9 (MMP)** の有意な発現の現象を認めた。また、同時に同組織でその阻害剤である **tissue inhibitor(TIMP)-1** の発現増加を認めた。喘息死の検討からは喘息発作で死亡して監察医務院に運ばれた患者と、喘息があっても死亡原因が事故等の場合の患者の気管支の組織学的検討では、喘息死の患者の気管支が多く部位で傷害されていた。また、飯倉らの研究で、生前の患者が使用した薬の比較では気管支拡張剤のインヘラータイプの吸入剤を用いている患者が、喘息で死亡し監察医務院に運ばれた患者の中で有意に高い死亡率になっていた。

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一つに、動物実験で、抗原吸入が非特異的刺激に比べ組織学的に異なる結果を気管支に与えていることである。特にアセチルコリンが気道収縮を起こすが、組織学的変化を起こさなかった。この違いはアレルギー反応の機序により起こる反応と、アセチルコリン受容体を介している反応と基本的に異なることがよりはっきりし、臨床の場で、喘息の寛解を述べる時、非特異的反応と抗原による反応を一緒に評価してはいけないことの重要な結果と言える。従来の報告でアセチルコリンでも気道組織の変化を起こすとの報告があるが、今回の研究は長期的に行っている事も考慮すると、我々の研究班の結果が正しいと推察される。また、死亡例の気管支は非喘息の気管支に比べ **50-300%** の肥厚が気管支に見られる。このことは、リモデリングが抗原の暴露によって強く起こることで、日常の指導に非常に重要な結果をもたらしていると言える。藤多は気管支拡張剤の吸入とステロイドの組み合わせでの気管支の好酸球の浸潤を比較した。その結果、区域気管支でもステロイドの吸入群は好酸球の浸潤が見られなかった。このことは、抗原による気管支の変化も、対応にとって防げることで、診療上重要な結果である。すなわち、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。今回の藤多の動物実験に用いた気管支拡張剤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、今回の検討も問題を解決するうえで重要なアプローチといえる。

気道過敏の研究では、秋山の報告はサイトカインレベルで気管支の過敏との研究を行ったもので、貴重な研究である。喘息発作に気管支に出現する問題の細胞は好酸球であり、そのサバイバルに重要な **IL-5** の増加との関係で、しかも動物実験と一致していることから今後の診療のアドバイスに重要になってくる。海老沢は気道過敏に性差があることを証明し、しかもかなりの違いが男児と女児でみられたことである。この結果から、女児は **10** 歳ぐらいにきちっと対応する必要があり、思春期になると良くなるといわれていた一般的な考えは間違っていたことになる。一方男子は **18** 歳位で、寛解が期待できる変化で、対応の時期とポイントがわかった。また、角度を変えた気管支の過敏性の検討を行った勝沼の報告は、小児特有の負荷試験で、走らせての気道反応の検討である。この結果、気管支は非特異的刺激でも、全身運動の場合、気管支に直接与える刺激より強い変化が期待できる結果で、抗原負荷とも異なる評価の方法と言える。喘息寛解の決め手を何で行うかの問題は重要であるが、アセチルコリン、メサコリン等の非特異的刺激で行うのは問題がある結果であったが、運動は生体に与える負荷も合理的で、抗原負荷より日常実行しやすい。このことから、成人でも運動負荷の試験が今後日常的に可能かの検討を行う必要があるのではと言える。

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の比較は今後重要な位置付けになるといえる。

特に、何処でもできる検査で、しかも安価で、病態を把握する手段として利用できる結果であった。一方、杉本の研究では、長期入院するような重症な患者は、入院当初から問題点が多く、1年間の入院加療でも回復が悪く、喘息の初期対応が重要であること事が判明した。この結果は、今後非常に大切で、喘息発作の治療の重要性をガイドラインに盛り込むことも検討すべきで、多くの人がなんとなく気にはしているがはっきり研究結果として出したことが無く、今後の医師指導に重要な結果と言える。

次に今回の研究成果で興味あることは、気管支の基底膜の肥厚が喘息に重要な変化と考えられてきたが、基底膜下の組織学的変化が重要になり、**MMP-9** の測定が客観的に喘息の重症な変化とリンクしていることがわかった。また、個の物質もステロイドの吸入で元に戻るとは、薬の組み立ての検討にも関係し、治療の際重要な問題になってくるし、今後どの位の期間使用が可能か、また、使用すべきかが研究課題である。監察医務院に担ぎ込まれる患者背景検討は重要で、そ

の背景を検討することが本来の喘息死の研究であるが、今までは余りこのような研究は出来なかった。しかし、今回は監察医務院の先生との共同研究で、個々の問題点をクリアーにし、組織学的な検討を行った結果、興味ある結果は、喘息発作で死んだと考えられる患者は気管支の肥厚が著しく認められていた。ところが、喘息でも、発作以外の原因で亡くなった患者の気管支はそれ程肥厚が顕著でなかったことは、気管支の変化はかなり短時間でも起こり得る結果だと推定される。また、発作で死亡した患者の生前の薬剤使用は気管支拡張剤のインヘラータイプの使用が非常に多く、この結果は今後の日常指導に重要な結果と言える。

特に喘息死の問題は重要で、フェノテロールの乱用が言われていたが、今回はフェノテロールばかりでなく、多くの種類のインヘラータイプの気管支拡張剤が問題になっていた。このことは、気管支喘息の寛解には使用薬の種類も問題になることで、従来の注意事項に新しい見解を加える必要があると言える結果であった。今回の研究結果から、今後は次のようなことをさらに突っ込んで研究する必要があることが判明した。

① 動物実験では気道の過敏性がいかなる薬で予防できるのかを、市販されている代表的薬で行う非投与がある。②寛解の尺度がいかなる物指しで決まるかの検討を行う必要がある。特に非特異的の刺激が気道に及ぼす影響が今後どのように評価されるのか、③喘息死の背景をきちっと評価し、今後の対策を検討する。特に気管支拡張剤の使用が頻繁に行われる喘息の場合、薬剤の選択のみでなく、使用方法についても検討を行う必要があることが判明した。

E. 結語

今回の研究から、喘息の寛解は患者の一時点の評価で行うのではなく、寛解の基準を如何にして決めるこの検討も必要になってきた。その理由は、気道の過敏性を検討する場合も、何で行うかの検討が必要になってきた。すなわち、抗原での負荷試験を実際行うのが難し

い現実で、何を用いて気道過敏を評価するのが今後大きな問題点となった。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免疫学的に寛解が期待できる背景の患者がいることがはっきりした。

喘息死の検討では、発作で亡くなった患者の気道変化は、非発作で亡くなった患者の気管支変化と非常に異なっていた。このことから、喘息発作で急激に亡くなる患者の気管支は普段から器質的に問題があるのかもしれない。このことは、その状態の早期発見の機会と、方法は今後重要な情報である。さらに、喘息発作で生前使用した薬の検討で、 β 刺激剤のインヘラータイプがやはり問題であることが判明した。

F 研究発表

1. 論文発表

- 1) M.Hoshino, et al. Inhaled corticosteroids decrease subepithelial collagen deposition by modulation of the balance between matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 expression in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:356-363.
- 2) 飯倉洋治、藤多和信、養父佐知子、富川盛光：アレルギー疾患治療の最前線、日本小児臨床薬理学会雑誌、第11巻、第1号、1998年9月。

2. 学会発表

- 1) 海老沢元宏、中村弘典、山田 亨、三島 健、村上恵理子、秋山一男：小児気管支喘息の予後と気道過敏性、第49回日本アレルギー学会総会、広島市、1999年10月19日。
- 2) 星野 誠：MMPとTIMP-1の発現と気道のRemodellingについて。第11回日本アレルギー学会春季臨床大会、大阪、1999年5月。

まとめ

今回の研究でわかったことは薬物の使用がかなり気道の過敏性に影響することである。すなわち、基礎研究でモルモット喘息に β 刺激剤を連用すると気管支の過敏性は亢進し、しかも末梢気道の組織学的変化が大きいことが判明した。

また、喘息モルモットに反復アセチルコリンの吸入誘発試験を行うと、基底膜の肥厚が見られることが判明し、かつ平滑筋の肥厚もみられた。しかし、興味あることはこれらの変化も抗原で感作してアセチルコリンの吸入を行うと起こるが、感作無いモルモットに反復アセチルコリンを吸入させても肥厚は起きない。

このことは、喘息の抗原で一番問題な抗原はハウスダストのダニで、掃除がしっかりと出来ているかいないかで予後に非常に問題になってくると推察できる結果で、日常生活指導上重要である。

臨床面での寛解が期待される背景因子の検討は班員の殆どが自分の施設の特徴を生かして行ったが、杉本は長期入院した重症児の予後に何が問題化の検討を行った。

その結果、外泊して発作になる患者の予後が悪いことが判明、このことは重要なことで家庭環境が整備されているか否かで発作に関係し、予後にも関係することが判った。

小児の気道過敏の特徴は年齢と性で、海老沢の研究では男性は年齢と共に気道過敏が改善していく方向であるのに対し、女性は年齢と共に気道過敏が亢進してくる結果で、女性の対応は早期にしっかりと対応する必要がある。

また、小児の興味ある気道反応は、運動負荷とメサコリン負荷では運動負荷の方が信頼性が高い気道負荷試験であることが判明した。このことは成人とは大違いで、成人の気道過敏性試験を運動で検討する人はまずいない。

今回の内科の研究で秋山は末梢血中の単核球を抗原刺激し、サイトカイン産生から寛解の背景を検討。臨床的寛解と免疫学的寛解があることを証明した。

更に星野は気管支生検を行い、粘膜下の組織学的変化を検討、ステロイドでリモデリングが抑制される背景に、**MMP-9**、**TIMP-1** の発現を介した変化が問題といえる結果で、今後はステロイドの効果が新しい面からも説明できるようになった。

更にリモデリングの変化を気管支生検で評価してきたが、その検査は大変であることから、気管支の変化を **MRCT** で評価する試みがなされ、この方法でも可能なことがわかった。

このことから、今後は臨床的にもっと頻回使用し、より簡便に評価を行うことが重要と言える。

喘息死患者の生前の薬物療法の検討から判ったことは、生前 β 刺激剤中でもベロテックを用いている者の死亡が多く監察医務院に担ぎこまれていた。このことは β 刺激剤の中でも問題の多い薬とそうでない薬があることで、今後はこの問題をしっかりと注意していく必要があるといえる。

今後の問題であるが、実際患者を適切にコントロールするには何が必要かの検討を行い研究していくことも重要である。

