
厚生科学研究研究費補助金
感覚器障害及び免疫・アレルギー等研究事業
気管支喘息急性期治療における薬物の科学的根拠に関する研究
平成12年度 総括・分担研究報告書
主任研究者 松井猛彦

平成13(2001)年 3月
厚生省

目 次

I 総括研究報告書

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

主任研究者

東京都立荏原病院小児科医長 松井猛彦 1

II 分担研究報告書

1. β 2 刺激薬に関する研究

1) 喘息死と薬物療法に関する疫学的検討

分担研究者

東京都立荏原病院小児科医長 松井猛彦 7

2) 致死的喘息発作と薬物療法に関する研究

分担研究者

国立療養所南福岡病院 小児科 西尾 健 15

3) β 2 刺激薬の長期反復曝露の気道の組織学的変化に及ぼす影響

分担研究者

群馬大学医学部小児科教授 森川昭廣 20

4) β 2 刺激薬に関する薬理学的研究

分担研究者

岐阜薬科大学薬理学教室教授 永井博式 25

5) 定量噴霧式吸入器に関する研究

分担研究者

同志社大学工学部教授 高野 頌 34

6) 成人喘息に対する β 刺激薬の使用法に関する研究

分担研究者

国立相模原病院臨床研究センター アレルギー疾患研究部長 秋山一男 38

7) β 2 刺激薬の使用法に関する研究〈小児科〉

分担研究者

群馬大学医学部小児科教授 森川昭廣 41

8) サイトカイン遺伝子解析による喘息治療薬の治療効果予測と客観的判定に関する研究

分担研究者

九州大学大学院医学研究院成長発達医学教授 原 寿郎 46

2. テオフィリン薬に関する研究

1) テオフィリンの急性効果に関する研究（サルブタモールとの比較）

分担研究者

帝京大学医学部内科教授 大田 健 51

2) 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

静岡県立こども病院感染免疫アレルギー科 吉田隆實 57

3. ステロイド薬に関する研究

1) 乳幼児のステロイドに関する研究

分担研究者

国立療養所下志津病院長 西牟田敏之 62

4. 気道リモデリングに関する研究

1) 気道リモデリングに関与する細胞遊走に関する研究

分担研究者

国立療養所南福岡病院副院長 庄司俊輔 67

2) 薬剤レセプター遺伝子解析による喘息治療薬の治療効果予測と客観的判定に関する研究

分担研究者

佐賀医科大学医学部生化学講座教授 出原賢治 71

III 研究成果の刊行に関する一覧表 76

IV 研究成果の刊行物・別刷

厚生科学研究費補助金(厚生省感覚器障害及び免疫・アレルギー等研究事業)
総括研究報告書

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

主任研究者 松井 猛彦
東京都立荏原病院小児科医長

研究要旨:

喘息急性増悪に対する既存治療法の問題点を解析し、科学的評価に耐える治療法を確立し、急性期治療における薬物療法をより有効で安全なものとして、喘息の増悪・喘息死を減少させ、喘息患者のQOLの改善・治癒の促進を図ることを目的に本研究を行い、本年度は以下の結果を得た。

1) 5～34歳の喘息死亡例・致死発作救命例(LTA)と β_2 刺激薬MDIの関連を検討するために症例対照研究を実施、今年度は、薬剤毎に重症度を調整した上で薬剤使用と喘息死・LTAの関連を多重ロジスティックモデルで検討した。喘息死・LTAのリスクは、統計学的には有意ではないものの、 β_2 刺激薬MDIの使用で増加し、 β_2 刺激薬MDI使用が喘息死を増加させる可能性は否定できず、喘息死リスクの増加は成人より小児で大きかった。

2) わが国の5～34歳の喘息死亡率と総 β_2 刺激薬MDI販売量の間類似した推移を認め、2回の死亡率の急激な低下は、増加がしていた総 β_2 刺激薬MDI販売量が僅かに低下し始めたときに認められた。1975年以降のわが国の喘息死亡率と、総 β_2 刺激薬MDI販売量、fenoterol MDI販売量、吸入ステロイド薬販売量の推移の関係は、ニュージーランドの状況と類似していた。喘息死の予防には、 β_2 刺激薬MDIの使用上の注意の徹底、喘息ガイドラインの周知や喘息死についての啓蒙継続が必要である。

3) 15歳以上の致死発作救命例を2施設で検討し、定期受診が少なく、1年間の平均月別処方数を致死発作前後で比較すると、 β_2 刺激薬の処方数は減少し、吸入ステロイド薬は処方数が増加しており、過小治療があった可能性も示唆され、その要因についてさらに検討が必要である。

4) モルモットを用いた β_2 刺激薬の長期吸入反復曝露では気道過敏性は亢進しないが、用量依存的に外膜層が肥厚していた。その病理学的機序、詳細について、さらに検討する必要がある。

5) β_2 刺激薬のヒスタミン遊離抑制作用機序について検討し、 β_2 刺激薬は肥満細胞内のcAMPレベルの上昇を介してPKAを活性化し、このPKAがPKCの膜分画への移行を抑制してヒスタミン遊離抑制作用を発現すること、 β_2 刺激薬との長時間の接触によって生じる β_2 刺激薬の反応性低下は、受容体もしくは受容体直下のシグナル伝達経路の機能低下によって生じることを明らかにした。

6) 従来型MDI(pMDIs)の気管・気管支への薬剤沈着率が、呼吸パターンや小児と成人で異なること、また、ドライパウダー吸入剤(DPIs)は、気道内局所沈着量が薬剤粒子密度や重量基準空気学径に強く依存するとともに、吸入条件によっても著しく変化し、pMDIsとDPIsを比較すると、薬剤沈着率はDPIsの方が高く、吸入法も異なることなどから、薬物投与法の標準化が必要である。

7) β_2 刺激薬吸入時、SpO₂94%以下の例では、高率に酸素飽和度の低下を招き積極的に酸素吸入を併用すべきで、肺機能改善の度合いは小さく、他の治療を併用すべきである。

8) 成人へのepinephrine通常量皮下注射は β_2 刺激薬連用患者では副反応なく安全に使用可能であるが、 β_2 非連用者では安全な投与量についてさらに検討が必要である。成人へ β_2 刺激薬(経口、貼付)を6～12か月使用後でも気道過敏性、気道可逆性に变化はなく、安全に長期使用が可能である。

9) 無症状期に β_2 刺激薬を吸入させ、末梢気道閉塞(V₅₀, V₂₅)改善例は、過去に重症だった症例や現在も予防的薬物療法を要する症例が多く、定期的なフォローが必要と考えられた。

10) IFN- γ 遺伝子はアトピー喘息発症の遺伝的背景因子と考えられ、複数のTH1/TH2遺伝子多型の組み合わせにより、アトピー喘息発症に対する相乗効果を有する遺伝子が明らかとなった。

11) 急性期治療で、aminophylline投与前後で肺機能が改善し、血中ECP・ヒスタミンの低下を認め、salbutamol吸入ではこれを認めなかった。テオフィリンは治療域の濃度でもダニ特異的リンパ球増殖反応を抑制することから、救急薬としてのみならず予防薬としても有用である。

12) 乳幼児の急性期のステロイド使用効果について多施設で検討した。乳幼児への急性期のステロイド使用法について、さらに検討が必要である。

13) 細胞外基質(ECM)因子のラミニンとフィブロネクチンに対し気道上皮細胞と線維芽細胞が遊走することを明らかにし、リモデリングに関与する遺伝子多型を同定した。

分担研究者

森川昭廣（群馬大学小児科教授）
秋山一男（国立相模原病院臨床研究部部長）
永井博弼（[岐阜薬科大学薬理学教室教授）
高野 頌（同志社大学工学部教授）
西尾 健（国立療養所南福岡病院小児科医員）
原 寿郎（九州大学大学院医学系研究科生殖
医学専攻成長発達医学部門教授）
大田 健（帝京大学医学部内科教授）
吉田隆實（静岡県立こども病院指導相談室長・
感染免疫アレルギー科）
西牟田敏之（国立療養所下志津病院院長）
出原賢治（佐賀医科大学学生化学講座教授）
庄司俊輔（国立療養所南福岡病院副院長）

A. 目的

喘息急性増悪に対する既存治療法の中で、特に臨床的に問題となっている諸点を多角的に解析し、科学的評価に耐える治療法を確立し、喘息の急性期治療における薬物療法をより有効で安全なものとして、喘息の増悪・喘息死を減少させ、喘息患者のQOLを改善し、治癒の促進を図ることを目的に本研究を行う。本研究班の構成は、上記の目的から1) β_2 刺激薬、2) テオフィリン薬、3) ステロイド薬、4) リモデリングの各研究からなり、下記の目的で、検討を行う。

1. β_2 刺激薬

β_2 刺激薬は急性発作時に不可欠の薬剤であるが、 β_2 刺激薬定量式噴霧薬 (MDI)、fenoterol MDI は喘息死との関連が問題となっており、疫学的、薬理学的に解析し、 β_2 刺激薬の長期定期吸入の気道過敏性、肺組織に及ぼす影響についても検討する。

β_2 刺激薬の投与について、エピネフリンの喘息発作における投与はGINAでは推奨されておらず、安全で有効な使用方法について検討する。また、 β_2 刺激薬の吸入の有効性と限界について、指標を得る。わが国で広く行われている経口薬、貼付薬長期投与の気道過敏性に及ぼす影響について結論を得る。

広く使用されている定量噴霧式吸入薬 (MDI) 及び近年導入されたドライパウダー吸入剤 DPIs という薬剤投与システムについて流体力学などから解析し、問題点を明らかにし、より有効で安全なMDI使用のための科学的根拠を得る。

β_2 刺激薬への異常薬剤感受性が急性期治療で問題となるが、 β_2 刺激薬など治療薬剤に対する感受性に関与すると考えられる遺伝子多型との関連を明らかにし、治療反応性の予知法を開発し、個々の患者により有効な治療の採用と、発作治療薬の副作用

の回避を計る。

2. テオフィリン薬

テオフィリン薬は発作救急薬、長期管理薬としてわが国の喘息ガイドラインで広く取り入れられており、諸外国のガイドラインと対照をなしている。その有効性について近年否定的な論文も多数であり、臨床的有用性について科学的根拠を得る。

3. ステロイド薬

小児については治験が未だ不十分で、安全かつ有効な使用のために使用法、評価法の共通基盤を構築するため、小児喘息のステロイド薬の有用性、至適投与量について検討する。

4. リモデリング

リモデリングは喘息難治化の重要な機序と考えられ、その機序を解析し、気道リモデリングの程度を推定する方法を開発することによって、個々の患者に適した治療法を選択する指標を得る。

B. 研究方法及び成果

1. β_2 刺激薬

1) 喘息死亡例、致死発作救命例に関する第2次全国調査 (case-control study) の結果、死亡前の喘息重症度が喘息死の大きな要因になっていることが明らかになった。今年度、さらに、喘息重症度を制御した多重ロジスティックモデルで薬物療法と喘息死の関係を解析したところ、喘息死のリスクは、統計学には有意ではないものの、 β_2 刺激薬 MDI の使用で増加し、喘息死リスクの増加は小児で大きかった。

2) 抗喘息薬販売量を製薬各社の協力を得て調査し、 β_2 刺激薬 MDI 販売量、fenoterol MDI 販売量と喘息死亡率の推移の間に類似した推移を認め、一方、吸入ステロイド販売量とは反比例する傾向を示した。

増加していた喘息死亡率の急激な低下は、増加が続いていた総 β_2 刺激薬 MDI 販売量が、 β_2 刺激薬 MDI と喘息死の関係がマスコミで大きく取り上げられ、社会問題化し、総 β_2 刺激薬 MDI 販売量が僅かに低下し始めたときに認められた。

3) 喘息死の要因を探るため、喘息死亡数の年齢別月別変動を厚生省人口動態調査で検討したところ、乳幼児・老人の喘息死は冬季 (12～2月) に多く、一方、学童以上～34歳の喘息死は秋季と春季～初夏の2相性の増加を認めた。

4) 致死発作救命例を検討し、発作予防薬と発作時治療薬に焦点を絞り検討することで問題点が明らかにされる可能性が示唆された。本年度は2施設で15歳以上の症例について検討した。致死発作救命例は定期受診が少なく、1年間の平均月別処方数

を致死発作前後で比較すると、 β_2 刺激薬の処方数は減少し、吸入ステロイド薬は処方数が増加していた。

5) モルモットを用いた β_2 刺激薬の長期吸入反復曝露では気道過敏性は亢進しないが、用量依存的に外膜層が肥厚し、その程度はprocaterolはfenoterolより軽微であった。

6) 感作マウスへの β_2 刺激薬の頻回(1日5回)投与で、好酸球増多、IL-5産生の増悪を認め、1日2回投与では認めなかった。また、in vitroでIgE感作ヒト培養肥満細胞に β_2 刺激薬を10分間隔、4回作用させ、抗ヒトIgE抗体を作用させて β_2 刺激薬のメディエータ遊離抑制作用を検討すると、明らかに抑制した。

今年度は、培養ヒト肥満細胞をIgE依存性に刺激し、肥満細胞活性化に及ぼす β_2 刺激薬の効果を検討した。 β_2 刺激薬のisoproterenolおよびsalbutamolは細胞内cAMPレベルを著明に上昇させ、histamine遊離を濃度依存的に強く抑制した。両 β_2 刺激薬は細胞内Caイオン濃度の上昇には影響を及ぼさなかったが、protein kinase Cの膜画分への移行を抑制した。protein kinase A阻害薬H-89は β_2 刺激薬によるhistamine遊離の抑制およびprotein kinase Cの膜画分への移行の抑制を消失させた。また、肥満細胞を長時間にわたって β_2 刺激薬で処置すると、 β_2 刺激薬による細胞内cAMPレベルの上昇、protein kinase Cの膜画分への移行を抑制し、histamine遊離の抑制は減弱した。

7) 従来型MDI(pMDIs)の諸特性の評価を行い、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、下気道では空気力学径を直接に測定する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。本年度は、さらに気管・気管支への薬剤沈着率が、呼吸パターンや小児と成人で異なることを明らかにした。さらにドライパウダー吸入剤(DPIs)について検討し、気道内局所沈着量が薬剤粒子密度や重量基準空気力学径に強く依存するとともに、呼吸パターンや吸入速度などの吸入条件によっても著しく変化することを明らかにした。pMDIsとDPIsを比較すると、薬剤沈着率はDPIsの方が高く、吸入法も異なることなどから、他の吸入剤を含めて薬物投与方法の標準化が必要である。

8) β_2 刺激薬吸入に際しては、SpO₂測定が望ましく、SpO₂94%以下の例では高率に酸素飽和度の低下を招き、積極的に酸素吸入を併用すべきで、また、ピークフロー値40%未満では肺機能の改善の度合いは小さく、他の治療を併用すべきである。

9) 成人へのエピネフリン通常量(5 μ g/kg)皮下注射は β 刺激薬連用患者(吸入も含め)では副反応な

く安全に使用可能であるが、 β_2 非連用者では血清Kの低下が著しく危険である可能性があり、安全な投与量についてさらに検討する必要がある。成人への β_2 刺激薬(フェノテロール経口、ツロブテロール貼付)定期投与で、3、6、12か月使用後のAch-PC20、Dminはほとんど変化せず、サルブタモール吸入に対する気道可逆性も変化はなく、安全に長期使用が可能であることを明らかにした。

10) 無症状期に β_2 刺激薬を吸入させ、末梢気道閉塞(V₅₀、V₂₅)改善例は、過去に重症だった症例や現在も予防的薬物療法を要する症例が多く、定期的なフォローが必要と考えられた。

11) IFN- γ イントロン1とIRF-1遺伝子イントロン7の遺伝子多型がアトピー喘息と関連した。さらに早期発症群(3歳未満で発症)、および家族歴陽性群では、より明らかな有意差が確認された。IFN- γ レセプター1/2の遺伝子多型は有意な関連は示さなかった。さらにIRF-1の遺伝子多型とIL-4プロモーターの-590 T/C多型との組み合わせで、アトピー喘息発症に対する相乗効果を認めた。

2. テオフィリン薬

1) aminophyllineの急性発作に対する効果と作用機序についてSpO₂、ピークフロー値、ヒスタミン、TXB₂を測定して科学的根拠を明らかにした。本年度はaminophylline点滴またはsalbutamol吸入を行い、その治療の前後1時間のPEF、SpO₂、さらに化学伝達物質としてECP、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。その結果いずれの治療においてもPEF、SpO₂は有意に改善した。一方、aminophyllineの治療によりECP、ヒスタミン、トロンボキサンB₂が低下するが、salbutamolの吸入ではこれは認められなかった。aminophyllineはその急性期効果の一部に化学伝達物質の有利抑制が関与し、サルブタモールの効果は主に気管支拡張作用によることを明らかにした。

2) 気管支喘息患者のアレルゲン特異的Th細胞の増殖性やサイトカイン産生に及ぼすテオフィリンの作用を解明することを試みる。今回テオフィリンが10 μ g/mlの常用治療濃度域でもダニ特異的リンパ球増殖反応を18.0 \pm 9.9% (n=6)抑制することが明らかになった。20 μ g/mlのテオフィリン存在下では20.8 \pm 12.5% (n=17)の抑制率であり、最大抑制率は42%に及んだ。このような結果からテオフィリンにはアレルゲン特異的Th細胞の増殖を抑制することにより気道でのアレルギー反応を減弱化させる作用があることが示唆され、抗喘息作用の機序の一つとして重要と思われる。

3. ステロイド薬

わが国の喘息を専門とする小児科医の急性増悪時ならびに長期管理としてステロイド薬の使用に関する実態調査を行い、薬剤選択、投与量・期間など経験的要素が強いことを明らかにした。本年度は、0～5歳の乳幼児の急性期のステロイド使用効果について多施設で検討した。retrospective studyでは、症状の改善は有意差がなく、prednisolone 投与量は経験的要素が大きく、さらに検討が必要であるとした。isoproterenol 持続吸入療法時のステロイド薬上乘せ効果の prospective studyで、症状の改善は有意差がないものの、呼吸数、脈拍数は投与後1時間で急激に改善した。

4. リモデリング

1)細胞外基質(ECM)因子のラミニンとフィブロネクチンに対し気道上皮細胞と線維芽細胞が遊走することを明らかにし、気道リモデリング機序の一部を解明した。

2)リモデリングに関与する遺伝子多型を同定した。

気道上皮細胞を IL-4、IL-13 で刺激した後、RNA を回収、逆転写し、得られた cDNA の発現量を解析した。さらに定量的 PCR 法にて発現量を確認した。増強が見られた遺伝子は 6800 遺伝子中 12 遺伝子存在した。これらは全て IL-4 と IL-13 の両方で誘導された。これらの遺伝子には squamous cell carcinoma antigen (SCCA)1、SCCA2、tenascin-C、IL-13 レセプター_2 鎖、KAL-1、carbonic anhydrase II などの分子が含まれていた。SCCA は蛋白質レベルでも培養している気道上皮細胞の細胞質内、上清中において発現が増強していることが ELISA あるいは免疫染色法により確認された。

(倫理面への配慮)

患者(保護者)にたいし、研究の目的、生じうる不利益、治験に参加しないことによって不利益を受けないことなどを説明し、十分なインフォームドコンセントを得ることを前提とし、全ての研究を行う。また疫学調査を行う時は、症例・対照ともに生年月日、性別に関するデータは収集するが、個人の氏名、住所など個人の同定を行うことが出来る情報の収集は行わない。動物実験については動物愛護に充分配慮した上で、これを行う。

C. 考察

吸入 β_2 刺激薬 MDI 使用が喘息死・LTA のリスクを上昇させている可能性は、統計学的有意ではな

かったが、否定できず、小児でその傾向が強かった。外国の先行研究と比較すると、オッズ比そのものの値は概ね等しい傾向にあり、標本数をさらに増加させた上で解析を実施した場合には、今回の結果とほぼ同様の結果が得られると思われる。

致死性喘息発作例でも、15～34歳の年齢層が重要で、薬物療法で、発作予防薬と発作時治療薬に焦点をしばり検討することで問題点が明らかにされた。発作前後1年間の比較で、致死性発作後に吸入 β_2 刺激薬処方数は減少、吸入ステロイド処方数は増加する傾向がみられ、結果として過少治療であった可能性も示唆される。過少治療が、患者のコンプライアンスの悪さによるのか、医師の喘息重症度の過小評価によるのかなどその原因についてさらに検討する必要がある。また、致死性発作の複数回出現例について検討し、反復する原因についても検討が必要である。

喘息死・致死性発作を防ぐためには、 β_2 刺激薬 MDI の使用上の注意の周知・徹底と喘息ガイドラインの周知、喘息死についての継続的な啓蒙が必要と考えられる。

β_2 刺激薬頻回使用による薬効の減弱を防止する方法を知る目的で、 β_2 刺激薬のヒスタミン遊離抑制作用機序について、ヒト培養肥満細胞からのアレルギー反応によるヒスタミン遊離抑制作用を指標に検討し、 β_2 刺激薬(isoproterenol、salbutamol)は肥満細胞内の cAMP レベルの上昇を介して PKA を活性化し、この PKA が PKC の膜分画への移行を抑制してヒスタミン遊離抑制作用を発現すること、 β_2 刺激薬との長時間の接触によって生じる β_2 刺激薬の反応性低下は、受容体もしくは受容体直下のシグナル伝達経路の機能低下によって生じることを明らかにした。さらに、fenoterol など β_2 刺激薬間で機能低下の差の有無について検討し、また、機能低下を来さない投与法の条件についても検討する必要がある。

一方、今回の検討から、非感作動物モデルでの β_2 刺激薬の長期吸入反復曝露では気道過敏性の亢進は認めなかったが、用量依存的に外膜層が肥厚しすることが明らかになった。臨床的には、DSCGと少量 β_2 刺激薬の定期吸入療法が広く行われており、外膜層肥厚に関する病理学的機序について、さらに詳細を解析する必要がある。

最近導入が進められている脱フロン化に伴うドライパウダーの導入に際して、従来のMDIと気管支沈着率が異なることから、従来のMDI投与量をそのままドライパウダー吸入剤に援用すると過剰投与になる可能性も指摘できる。

β_2 刺激薬、テオフィリンに関する臨床的検討は、科学的根拠が不十分なまま、経験的に広く行われてきた治療で、見直しにより、より安全かつ効果的な使用指針の作成に貢献すると思われる。

乳幼児のステロイド使用についての治験が未だ不十分で、安全かつ有効な使用のために効果の判定法、使用法について、さらに検討が必要である。

D. 結論

1) 5 ~ 34 歳の喘息死亡例と致死発作救命例 (LTA) について全国疫学調査を行い、統計学的には有意ではなかったが、吸入 β_2 刺激薬 MDI 使用が喘息死・LTA のリスクを上昇させている可能性は否定できない。

2) わが国の 5 ~ 34 歳の喘息死亡率と総 β_2 刺激薬 MDI 販売量の間に類似した推移を認め、2 回の死亡率の急激な低下は、増加が続いていた総 β_2 刺激薬 MDI 販売量が僅かに低下し始めたときに認められた。これらは、2 回とも β_2 刺激薬 MDI と喘息死の関係が社会問題化した時であった。1975 年以降のわが国の喘息死亡率と、総 β_2 刺激薬 MDI 販売量、fenoterol MDI 販売量、吸入ステロイド薬販売量の推移の関係は、ニュージーランドの状況と近似したところがあった。

喘息死の予防には、 β_2 刺激薬 MDI の使用上の注意の周知・徹底、喘息ガイドラインの周知や喘息死についての啓蒙の継続が必要である。

3) 喘息死亡数の年齢別月別変動を厚生省人口動態調査で検討したところ、乳幼児・老人の喘息死は冬季 (12 ~ 2 月) に多く、一方、学童以上 ~ 34 歳の喘息死は秋季と春季 ~ 初夏の 2 相性の増加を認めた。

4) 15 歳以上の致死発作救命例を 2 施設で検討し、定期受診が少なく、1 年間の平均月別処方数を致死発作前後で比較すると、 β_2 刺激薬の処方数は減少し、吸入ステロイド薬は処方数が増加しており、過小治療があった可能性が示唆され、その要因についてさらに検討が必要である。

5) モルモットを用いた β_2 刺激薬の長期吸入反復曝露では気道過敏性は亢進しないが、用量依存的に外膜層が肥厚し、その程度は procaterol は fenoterol より軽微であった。その病理学的機序、詳細について、さらに検討する必要がある。

6) β_2 刺激薬頻回使用による薬効の減弱を防止する方法を知る目的で、 β_2 刺激薬のヒスタミン遊離抑制作用機序について、ヒト培養肥満細胞からのアレルギー反応によるヒスタミン遊離抑制作用を指標に検討し、 β_2 刺激薬 (isoproterenol, salbutamol) は

肥満細胞内の cAMP レベルの上昇を介して PKA を活性化し、この PKA が PKC の膜分画への移行を抑制してヒスタミン遊離抑制作用を発現すること、 β_2 刺激薬との長時間の接触によって生じる β_2 刺激薬の反応性低下は、受容体もしくは受容体直下のシグナル伝達経路の機能低下によって生じることを明らかにした。

7) 従来型 MDI (pMDIs) の諸特性の評価を行い、気管・気管支への薬剤沈着率が、呼吸パターンや小児と成人で異なることを明らかにした。さらにドライパウダー吸入剤 (DPIs) について検討し、気道内局所沈着量が薬剤粒子密度や重量基準空気力学径に強く依存するとともに、呼吸パターンや吸入速度などの吸入条件によっても著しく変化することを明らかにし、pMDIs と DPIs を比較すると、薬剤沈着率は DPIs の方が高く、吸入法も異なることなどから、薬物投与法の標準化が必要である。

8) β_2 刺激薬吸入に際しては、 SpO_2 94% 以下の例では高率に酸素飽和度の低下を招き、積極的に酸素吸入を併用すべきで、また、ピークフロー値 40% 未満では肺機能の改善の度合いは小さく、他の治療を併用すべきである。

9) 成人への epinephrine 通常量 (5 μ g/kg) 皮下注射は β 刺激薬連用患者 (吸入も含め) では副反応なく安全に使用可能であるが、 β_2 非連用者では血清 K の低下が著しく、安全な投与量についてさらに検討する必要がある。成人への β_2 刺激薬 (fenoterol 経口、tulobuterol 貼付) 定期投、6 ~ 12 か月使用後の気道過敏性、 β_2 刺激薬吸入に対する気道可逆性も変化せず、安全に長期使用が可能である。

10) 無症状期に β_2 刺激薬を吸入させ、末梢気道閉塞 (V_{50} , V_{25}) 改善例は、過去に重症だった症例や現在も予防的薬物療法を要する症例が多く、定期的なフォローが必要と考えられた。

11) IFN- γ 遺伝子はアトピー喘息発症の遺伝的背景因子と考えられた。また複数の TH1/TH2 遺伝子多型の組み合わせにより、アトピー喘息発症に対する相乗効果を有する遺伝子が明らかとなった。以上から、TH2 系のみならず TH1 系サイトカインの各種遺伝子がアトピー喘息発症の遺伝的背景因子として関与していると考えられた。さらに、遺伝子多型に基づいた気管支喘息の安全な治療法を検討する。

12) 急性期治療で、小 ~ 中発作でも、aminophylline 投与前後で肺機能が改善し、血中 ECP・ヒスタミンの低下を認め、salbutamol 吸入ではこれを認めなかった。わが国の喘息ガイドラインの妥当性を科学的に証明すると同時に、急性期治療においても

aminophylline に抗炎症効果があることを証明した。

また、テオフィリンは治療域の濃度でもダニ特異的リンパ球増殖反応を抑制することから、救急薬としてのみならず予防薬としても有用であることを明らかにした。

13)0～5歳の乳幼児の急性期のステロイド使用効果について多施設で検討した。isoproterenol 持続吸入療法時のステロイド薬上乘せ効果の prospective study で、症状の改善は有意差がないものの、呼吸数、脈拍数は投与後1時間で急激に改善した。

急性期治療のステロイド使用法について、さらに検討が必要である。

14)細胞外基質(ECM)因子のラミニンとフィブロネクチンに対し気道上皮細胞と線維芽細胞が遊走することを明らかにし、気道リモデリング機序の一部を解明し、リモデリングに関与する遺伝子多型を同定した。

以上の研究の進展は、わが国の喘息ガイドラインの急性期治療に科学的根拠を与え、喘息の急性期治療における薬物療法をより有効で安全なものとし、喘息の増悪・喘息死を減少させ、喘息患者のQOLを改善し、治癒の促進を図ることが期待できる。

E. 健康危険情報

本研究の結果、海外の報告と同様に喘息死と β_2 刺激薬 MDI の使用が関連している可能性が示された。

β_2 刺激薬 MDI の使用に当たっては、 β_2 刺激薬 MDI 各薬剤の添付文書の徹底による適正使用とリスクの周知が必要である。特に、小児、思春期・青年期での使用に当たっては、利益対リスク比に注意を払って使用する必要がある。

喘息ガイドラインの周知を行うことが重要である。

研究協力者

中村好一(自治医科大学保健科学講座公衆衛生学部門教授)

谷原真一(島根医科大学環境保健第一講座・助教授)

三河春樹(関西電力病院院長)

中沢次夫(群馬大学医学部保健学科教授)

足立 満(昭和大学第1内科教授)

高橋 清(国立療養所南岡山病院院長)

西間三馨(国立療養所南福岡病院院長)

鳥居新平(愛知学泉大学教授)

赤坂 徹(国立療養所盛岡病院臨床研究部長)

中江公裕(獨協医科大学公衆衛生学教授)

稲垣直樹(岐阜薬科大学薬理学助教授)

田中宏幸(岐阜薬科大学薬理学助手)

野間 剛(北里大学小児科講師)

山口公一(同愛記念病院小児科主任)

平田雅昭(福岡大学医学部小児科医員)

本村千華子(国立療養所南福岡病院小児科医員)

谷口正実(国立相模原病院アレルギー科医長)

長谷川真紀(国立相模原病院診療部長)

森 晶夫(国立相模原病院内科医員)

前田祐二(国立相模原病院内科医長)

山本尚美(国立相模原病院内科医員)

富田尚吾(国立相模原病院内科医員)

徳山研一(群馬大学小児科講師)

前田昇三(群馬県立小児医療センターアレルギー科医長)

望月博之(群馬大学小児科講師)

荒川浩一(群馬大学小児科助手)

加藤政彦(群馬大学小児科助手)

西村秀子(群馬県立がんセンター医長)

井原健二(九州大学大学院医学研究院成長発達医学助手)

楠原浩一(九州大学大学院医学研究院成長発達医学助教授)

中尾 太(九州大学医学部附属病院小児科医員)

佐々木由佳(九州大学大学院医学研究院成長発達医学大学院生)

高林 明(国立療養所南福岡病院小児科医員)

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)

木村光明(静岡県立こども病院感染免疫アレルギー科)

小田嶋 博(国立療養所南福岡病院小児科部長)

井上寿茂(住友病院小児科部長)

青柳正彦(国立療養所下志津病院アレルギー科小児科医長)

向山徳子(同愛記念病院小児科部長)

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

－喘息死と薬物療法に関する疫学的検討－

分担研究者 松井猛彦
東京都立荏原病院小児科医長

研究要旨：

1. β_2 刺激薬 MDI と喘息死及び致死的高度発作救命例（以後 LTA）の関連を検討するために、症例対照研究を実施した。性・年齢をマッチさせた症例：対照を 1：1 で選択し、78 組（小児 46 組、成人 32 組）、（死亡 24 組、LTA54 組）を解析した。それぞれの薬剤毎に重症度を調整した上で薬剤使用と喘息死・LTA の関連を多重ロジスティックモデルにて検討した。

喘息死・LTA のリスクは、統計学的には有意ではないが、 β_2 刺激薬 MDI の使用で増加し、 β_2 刺激薬 MDI 使用が喘息死を増加させる可能性は否定できず、また、 β_2 刺激薬 MDI の使用による喘息死・LTA リスクの増加は成人より小児で大きかった。

その他の薬剤が喘息死及び LTA に与える影響は年齢によって異なる傾向が観察された。今後は薬剤そのものの効果が年齢によって影響を受けるのか、コンプライアンスの違いによるものなのか、などについても検討する必要があると考えられた。

2. 国内抗喘息薬（テオフィリン薬、 β_2 刺激薬、吸入ステロイド薬）販売各社に、発売以来の年間販売量を求め、喘息死亡率の推移との関係を求めた。総 β_2 刺激薬 MDI 販売量（本数）は 1980 年代から増加を続けたが、97、98 年は減少し、99 年に再び微増し、fenoterol MDI は 97 年から減少が続き、吸入ステロイド薬は 1993 年頃から販売量が急激に増加していた。5～34 歳の喘息死亡率の推移、特に男の喘息死亡率推移は、総 β_2 刺激薬 MDI 販売量、fenoterol MDI 販売量、fenoterol MDI の総 β_2 刺激薬 MDI 販売量に占める割合と類似した推移を示していた。

3. 死亡月と年齢の関係を 1995 年と 1996 年の厚生省人口動態統計・速報値でみると、0～4 歳では冬季に多く、他の季節は 1995 年と 1996 年で異なる。5～19 歳、20～34 歳では秋季に多く、春季～初夏にも小さな山がみられ、20～34 歳では 1995 年 1 月にも小さな山があった。一方、35～59 歳では季節性の変動が小さく、60 歳以上では秋季の増加が無く冬季に増加していた。現在、経年的な喘息死の季節的変動と、インフルエンザ死亡率の関係を検討中である。

喘息死の予防には、 β_2 刺激薬 MDI の使用上の注意の徹底、喘息ガイドラインの周知や喘息死についての啓蒙の継続が必要である。

研究協力者

中村好一（自治医科大学公衆衛生学教室教授）
谷原真一（自治医科大学公衆衛生学教室講師）
三河春樹（関西電力病院院長）
中沢次夫（群馬大学医学部保健学科教授）
足立 満（昭和大学第 1 内科教授）
高橋 清（国立療養所南岡山病院院長）
西間三馨（国立療養所南福岡病院院長）
鳥居新平（愛知学泉大学教授）
赤坂 徹（国立療養所盛岡病院臨床研究部長）
中江公裕（獨協医科大学公衆衛生学教授）

A. 研究目的

1) 研究 1：

重症度を考慮した上で、 β_2 刺激薬 MDI と喘息死及び致死的高度発作救命例（LTA）の関連を検討する。（研究協力者：谷原真一、中村好一ら）

2) 研究 2：喘息死亡率と抗喘息薬販売量の関係を検討する。

3) 研究 3：厚生省人口動態統計から、喘息死とインフルエンザ流行の関係を明らかにする

B. 研究方法

研究 1：

「喘息死と薬物に関する研究班」の第 1 次調査結

果をもとに 1994（平成 6）年から 1996（平成 8）年に 35 歳未満の喘息死・LTA を経験した医療機関より、死亡例・LTA に性・年齢を一致させたコントロールを 1:1 で選択し、治療状況、重症度、発作頻度、薬剤使用歴などの情報を調査票で収集した。

研究協力者、谷原真一、中村好一（自治医科大学公衆衛生学教室）らは昨年度に引き続き、今年度は、さらに死亡・LTA と使用薬物の関係を多重ロジスティックモデルで喘息重症度を調整した上で検討した。

小児（19 歳以下）の場合は喘息死前 1 年間に大発作の経験がある者、成人（20 歳以上）の場合は日常生活がしばしば、もしくはそれ以上障害される者を重症とした。

使用薬物は喘息死・LTA の発生日より 1 月前の期間、常用または頓用に関わらず、キサンチン誘導体、内服 β 刺激薬、抗アレルギー剤内服、経口ステロイド、吸入ステロイド、fenoterol 吸入、fenoterol 以外の吸入 β_2 刺激薬 MDI の有無を検討した。

重症度の影響を調整するために、多重ロジスティック解析にて重症度とそれぞれの薬剤使用歴を用いたモデルを複数構築した上で分析を行った。また年齢の交互作用を検討するため、全体、小児のみ、成人のみ、の 3 通りの分析を行った。統計学的分析には PC-SAS（ver6.12）を使用した。

研究 2：

わが国の抗喘息薬（テオフィリン薬、 β_2 刺激薬（経口薬、吸入薬）、吸入ステロイド薬）製造・販売各社に発売から 1999 年までの間の年間販売量の提出を求め、厚生省人口動態統計から算出した 5～34 歳の喘息死亡率との関係を検討した。

研究 3：

厚生省人口動態統計を用い、経年的に、年齢階級月別死亡率をインフルエンザと喘息について検討する。厚生省人口動態統計の月別特定死因死亡率について、原票の使用許可を厚生省、総務庁へ申請過程にあり、本報告では速報値により、1995 年と 1996 年の喘息死亡率について検討した。

（倫理面への配慮）

研究 1 は過去における喘息治療状況と喘息死もしくは致死発作との関連を検討するものであり、本研究の遂行によって人体に対して新たに危害を加える可能性はまったくない。研究実施に当たっては、各医療機関より研究対象に該当する症例及び対照の有無、該当する症例と対照が存在する場合には研究実施に必要な情報の提供を受けた。その際、患者氏名、住所などの個人を特定することが可能な情報を完全に除外することで、個人情報保護の徹底を図っ

た。

研究 2、3 は研究の実施にあたって人体に対し危害を加える可能性はなく、個人情報保護されている。

C. 研究結果

研究 1：

78 組（小児 48 組、成人 32 組）が解析対象（死亡 24 組、LTA 56 組）となった。全体の分析では単変量解析の場合（表 1）、重症度（オッズ比（以下 OR）OR=9.33）のみが統計学的有意（ $P<0.05$ 、以下同様）にリスクを上昇させていた。吸入 β_2 刺激薬 MDI 使用（OR=1.89）、ネブライザー吸入 β_2 刺激薬使用（OR=1.61）及び経口ステロイド（OR=2.00）は統計学的有意ではなかったが、喘息死・LTA のリスクを上昇させる傾向を示していた。経口 β_2 刺激薬使用（OR=0.67）、経口テオフィリン剤（OR=0.50）は統計学的有意ではなかったが、喘息死・LTA のリスクを低下させる傾向を示していた。

重症度を調整した多変量解析の結果（表 2）、吸入 β_2 刺激薬 MDI 使用（OR=2.08）、fenoterol MDI（OR=2.18）、salbutamol MDI（OR=2.74）は単変量解析と同様、統計学的有意ではなかったが、喘息死・LTA のリスクを上昇させる傾向を示し、procaterol MDI は OR=0.85 であった。ネブライザー吸入 β_2 刺激薬使用（OR=0.72）及び経口ステロイド（OR=0.84）は重症度を調整するとリスクを上昇させる傾向は認められなくなった。経口 β_2 刺激薬使用（OR=0.67）、経口テオフィリン剤（OR=0.50）が喘息死及び LTA のリスクを低下させる傾向は、重症度の調整を行うと統計学的有意となった。

小児に限定して重症度を調整した解析を行った結果（表 3）、吸入 β_2 刺激薬 MDI 使用（OR=3.67）、fenoterol MDI（OR=3.10）、salbutamol MDI（OR=4.28）は全体と同様に統計学的有意ではなかったが喘息死・LTA のリスクを上昇させる傾向を示していた。procaterol MDI は OR=0.80 であった。吸入ステロイド剤（OR=2.00）は全体とは異なり、喘息死・LTA のリスクを上昇させる傾向を示していた。全体と同様に、経口 β_2 刺激薬使用（OR=0.67）、経口テオフィリン剤（OR=0.50）は統計学的有意ではなかったが、喘息死・LTA のリスクを低下させる傾向を示していた。吸入ステロイド（OR=2.00）は、統計学的有意ではなかったが、喘息死・LTA のリスクを上昇させる傾向を示し、全体と異なるものであった。

成人に限定して重症度を調整した解析を行った結果（表 4）は、吸入 β_2 刺激薬 MDI 使用（OR=1.19）、fenoterol MDI（OR=1.56）、salbutamol MDI（OR=1.88）で、1 より大きいオッズ比が観測されが、統計学的

に有意ではなく、全体や小児と比較してオッズ比の値そのものは小さかった。procatamol MDI は OR=0.84 であった。ネブライザー吸入 β_2 刺激薬使用 (OR=2.50) 及び経口ステロイド (OR=1.89) は重症度を調整した後もリスクを上昇させる傾向が認められたが、統計学的に有意ではなかった。経口 β_2 刺激薬使用 (OR=0.22)、経口テオフィリン剤 (OR=0.38) は統計学的有意ではなかったが、喘息死・LTA のリスクを低下させる傾向を示していたことは全体呼び小児と一致する結果であった。吸入ステロイド (OR=0.28) は統計学的有意ではなかったが、喘息死・LTA のリスクを低下させる傾向があり、小児と異なっていた。

研究 2 :

わが国の抗喘息薬(テオフィリン薬、 β_2 刺激薬(経口薬、吸入薬)、吸入ステロイド薬)製造・販売全社(22社)から回答を得た。isoproterenol MDI について、A 社は 1971 年以前の販売量、販売額が不明、B 社は 1974 年以前は販売量が不明と報告され、1974 年以前の総 β_2 刺激薬 MDI 販売量は、光井の報告(アレルギーの臨床 5 : 876 - 878, 1985)の図から 1975 年の発売量(kg/年)と、今回得られた発売量(本/年)を一致させ、推定した(図 1)。1975 年から 1981 年の販売量の推移は、両者はよく一致していた。

salbutamol MDI は 1998 年から従来品の 2.7 倍の容量の製品に切り替えられてたので、新製品は 2.7 倍して販売量とし、fenoterol MDI は 1999 年から 1 噴霧量 200 μ g の従来品から 100 μ g の新製品に切り替えられたが、1 缶の容量は従来品と変わらないため、従来品と同じく扱った。吸入ステロイド薬は、各種容量品が発売されているため、beclomethasone dipropionate 6 mg/缶を 1 本とし、1 缶当たりの容量で換算して算出した。fluticasone propionate は 1 mg を beclomethasone dipropionate 2mg に換算した。

総 β_2 刺激薬 MDI 販売量(図 2)は 1960 年代急激に増加したが、1971 年から減少に転じ、その後急激に低下したが 1975 年代から再度増加に転じ、1980 年代後半から急激に増加を続け、1997 年に僅かに減少し、1999 年に再び増加に転じた。

吸入ステロイド薬は 1978 年から beclomethasone dipropionate が、1998 年から fluticasone propionate が保険採用された。吸入ステロイド薬の販売量は 1993 年から急激に増加していた。

5 ~ 34 歳の喘息死亡率の推移、特に男の喘息死亡率推移は、総 β_2 刺激薬 MDI 販売量の推移と類似した推移を示し、増加していた販売量が僅かに減少したときに、喘息死亡率が急激に減少する現象が 2 回にわたり観察された(図 1)。

fenoterol MDI 販売量(図 3)、fenoterol MDI 販売量の総 β_2 刺激薬 MDI 販売量に占める割合(図 4)は、5 ~ 34 歳の喘息死亡率、特に男の喘息死亡率と近似した推移を示していた。

研究 3 :

死亡月と年齢の関係を 1995 年と 1996 年の厚生省人口動態統計の速報値でみると(図 5)、0 ~ 4 歳では冬季に多く、他の季節は 1995 年と 1996 年で異なる。5 ~ 19 歳、20 ~ 34 歳では秋季に多く、春季 ~ 初夏にも小さな山がみられ、20 ~ 34 歳では 1995 年 1 月にも小さな山があった。一方、35 ~ 59 歳では季節性の変動が小さく、60 歳以上では秋季の増加が無く冬季に増加し、増加は 1995 年が 1996 年に比し大きかった。1995 年は、厚生省人口動態統計のよれば、インフルエンザ死亡率が高い年であった。

D. 考察

研究 1.

今回の研究では、重症度の定義として、小児の場合は喘息死前 1 年間に大発作の経験がある者、成人の場合は日常生活がしばしば、もしくはそれ以上障害される者を重症とした。小児と成人では重症度の定義が異なることによる問題や小児と成人を分類する年齢が高すぎる可能性の存在、等を考慮するために、年齢階級を 2 分して解析を実施した。

重症度の定義として、これまでの研究では経口ステロイドなどの薬剤使用状況を用いることが多かったが、今回の研究目的から、薬剤使用を交絡因子として多変量解析モデルに組み込んでしまうと、多重共線性などの問題が生じるので、ある一定の期間における臨床症状を指標とした。全体の単変量解析で経口ステロイド剤のオッズ比は 2.00 とリスクを上昇させる傾向を示していたが、多変量解析では 0.84 に低下したことは、重症度と薬剤使用状況が交絡していることを示すものである。

吸入 β_2 刺激薬 MDI 使用、ネブライザー吸入 β_2 刺激薬使用、吸入ステロイドによる喘息死の影響は年齢で異なっていた。小児と成人では MDI またはネブライザー吸入 β_2 刺激薬使用及び吸入ステロイドの使用状況が異なるため、今後より年齢層を絞った調査を実施することが望ましい。また、今回得られた情報のみでは偶然誤差が生じている可能性も否定できない。しかし、吸入 β_2 刺激薬 MDI 使用が喘息死・LTA に与える影響の指標としてのオッズ比を諸外国の先行研究と比較すると、本研究では統計学的に有意 ($p < 0.05$) ではなかったが、オッズ比そのものの値はおおむね等しい傾向にあり、標本数をさらに増加させた上で解析を実施した場合の結果は、今回の結果と大きく異なるようなことは生じな

いと考えられる。

その他の変数では、吸入ステロイド薬、経口ステロイド薬では成人と小児では異なる傾向を示すが、経口 β_2 刺激薬及び経口テオフィリン剤は年齢によってリスクへの影響が大きく変化するものではなかった。治療へのコンプライアンスが年齢や薬剤によって違うため、このような結果が生じた可能性が考えられる。

重症度のみが有意となったことは、薬剤使用と重症度の間で交絡が起こっているために生じたと考えられる。

研究 2:

5 ~ 34 歳の喘息死亡率、特に男の喘息死亡率と総 β_2 刺激薬 MDI 販売量の間類似した推移を認め、喘息死亡率の急激な低下が、増加していた総 β_2 刺激薬 MDI 販売量の僅かな低下に際して認められた。増加していた総 β_2 刺激薬 MDI 販売量が減少に転じた年は、前者は isoproterenol MDI と、後者は fenoterol MDI と喘息死の関係がマスクミで大きく取り上げられ、社会問題化した年である。

この間の喘息患者の喘息死への意識変化について、思春期喘息患者に対する喘息死の可能性に関する認識の多施設調査(松井ら、図 6)では、1991 年と 1998 年で、喘息死への認識が大きく異なっていることも報告されている。

5 ~ 34 歳の喘息死亡率と総 β_2 刺激薬 MDI 販売量、問題となった fenoterol MDI 販売量、fenoterol MDI 販売量の総 β_2 刺激薬 MDI 販売量に占める割合の間に類似した推移を認めた。

一方、吸入ステロイド薬の販売量は、1993 年から急激に増加している。1993 年は、わが国の喘息治療ガイドラインが初めて発表された年で、喘息治療におけるアレルギー性慢性気道炎症に対する治療の重要性が強調され始めた年であった。吸入ステロイド薬の適正な使用が喘息死亡を減少させることが、わが国や諸外国で報告されている。

1975 年以降のわが国の喘息死亡率と、総 β_2 刺激薬 MDI 販売量、fenoterol MDI 販売量、吸入ステロイド薬販売量の推移の関係は、ニュージーランドと近似したところがある。

これらは、ある種の抗喘息薬販売量と喘息死亡率の関係のみで、喘息死の要因となっているか否かを判断することの困難さも示唆している。

喘息死の予防には、 β_2 刺激薬 MDI の使用上の注意の徹底、喘息ガイドラインの周知、喘息死についての啓蒙の継続が必要である。

研究 3:

乳幼児・老人の喘息死は冬季(12 ~ 2 月)に多

く、一方、学童以上 ~ 34 歳の喘息死は秋季と春季 ~ 初夏の 2 相性の増加があった。乳幼児・老人の喘息死には、冬季に流行するインフルエンザの大きな関与が疑われ、また、学童以上 ~ 34 歳にはアレルギー因子の関与が示唆される。

1995 年の喘息死総数の一過性の増加には、老人のインフルエンザ感染が影響した喘息死の増加が関与していた可能性が指摘できる。さらに、経年的に、インフルエンザによる死亡と喘息死の関係について、解析中である。

E. 結論

1) 統計学的有意ではなかったが、吸入 β_2 刺激薬 MDI 使用が喘息死・LTA のリスクを上昇させている可能性は否定できない。外国の先行研究と比較すると、オッズ比そのものの値はおおむね等しい傾向にあり、標本数をさらに増加させた上で解析を実施した場合には、今回の結果とほぼ同様の結果が得られると思われる。

年齢によって、薬剤使用と喘息死の関連状況が異なる可能性についての検討は今後の重要な課題である。

2) わが国の 5 ~ 34 歳の喘息死亡率と総 β_2 刺激薬 MDI 販売量の間類似した推移を認めた。増加していた喘息死亡率の急激な低下は、2 回認められ、増加が続いていた総 β_2 刺激薬 MDI 販売量が僅かに低下し始めたときにであった。これら 2 回は、 β_2 刺激薬 MDI と喘息死の関係がマスクミで大きく取り上げられ、社会問題化した時に一致していた。

1975 年以降のわが国の喘息死亡率と、総 β_2 刺激薬 MDI 販売量、fenoterol MDI 販売量、吸入ステロイド薬販売量の推移の関係は、ニュージーランドの状況と近似したところがある。

喘息死の予防には、 β_2 刺激薬 MDI の使用上の注意の周知・徹底、喘息ガイドラインの周知や喘息死についての啓蒙の継続が必要である。

3) 死亡月と喘息死亡年齢の関係を 1995 年と 1996 年の厚生省人口動態統計速報値でみると、乳幼児・老人の喘息死には、冬季に流行するインフルエンザの関与が疑われ、学童以上 ~ 34 歳にはアレルギー因子の関与が示唆され、さらにインフルエンザ流行と喘息死の関係について経年的に検討する必要がある。

F. 健康危険情報

本研究の結果、海外の報告と同様に喘息死と吸入 β_2 刺激薬使用が関連している可能性が示された。

β_2 刺激薬 MDI の使用に当たっては、 β_2 刺激薬 MDI 各薬剤の添付文書の徹底による適正使用とり

スクの周知が必要である。特に、小児、思春期・青年期での使用に当たっては、利益対リスク比に注意を払って使用する必要がある。

喘息ガイドラインの周知を行うことが重要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

1 : Tanihara S, Nakamura Y, Matsui T, Nishima S: A case-control study of prescribed drug therapy and asthma death in Japan. (投稿中)

2 : 松井猛彦：喘息死、小児と成人における共通点と相違点。小児科 2001(4月号印刷中)

3 : 松井猛彦：思春期喘息の特徴・病態と問題点
喘息死からみた思春期喘息。Progress in Medicine 20 :1919-1922, 2000

2. 学会発表

1 : 谷原真一、大木いずみ、尾島俊之、中村好一。
喘息死亡の年次推移に関する 1 考察。第 10 回日本疫学会総会，米子市，2000 年 1 月 27 日。(J Epidemiol (suppl) 10(1):89,2000.)

2 : 中村好一，谷原真一，松井猛彦，西間三馨：
 β_2 刺激薬 MDI と喘息死・LTA に関する全国疫学調査結果。第 12 回日本アレルギー学会春季臨床大会，福岡，2000 年 4 月 20 日。(アレルギー 49 (2,3) :161,2000.)

3 : Takehiko Matsui :Childhood Asthma Death in Japan. 10th CONGRESS OF INTERASMA、Symposium: Asthma treatment guidelines and asthma deaths in Asia. JAPAN/NORTH ASIA, Tokyo, Feb. 25-26, 2000

4 : 松井猛彦：わが国の喘息死統計と β_2 刺激薬 MDI(小児)、第 12 回日本アレルギー学会春季臨床大会、シンポジウム 3、わが国の β_2 刺激薬 MDI と喘息死、福岡、2000/4/20-23

H. 知的所有権取得状況

特に記載すべき事実なし。

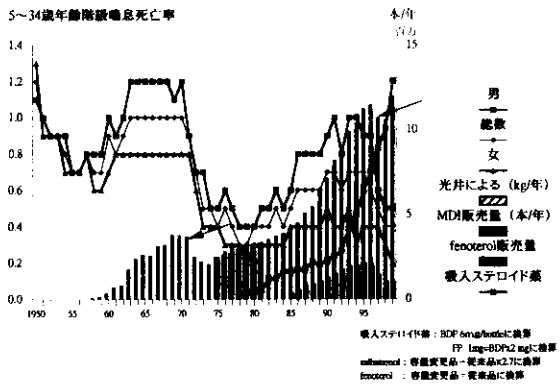


図1. 喘息死亡率(年齢階級5~34歳、1950~1999年)とβ2刺激薬MDI販売量

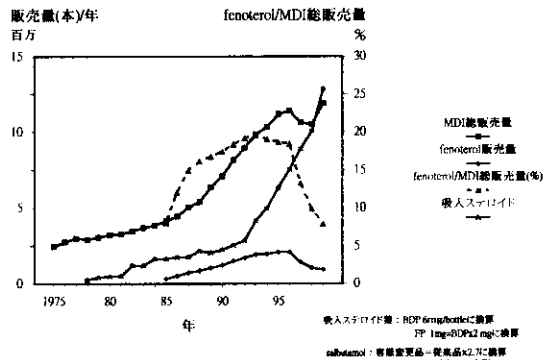


図2. β2刺激薬MDI、ステロイド吸入薬、fenoterol MDI年間販売量の推移

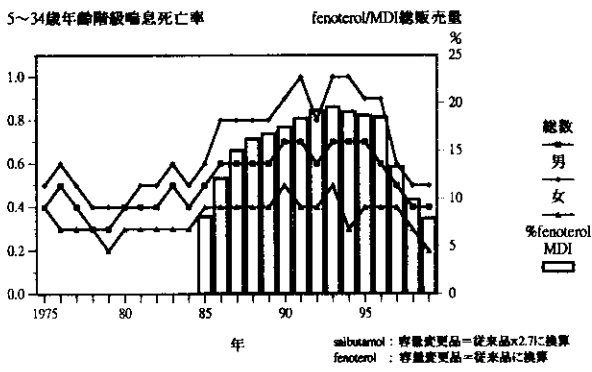


図3. 5~34歳年齢階級喘息死亡率とfenoterol MDIのβ2刺激薬MDI総販売量に占める割合

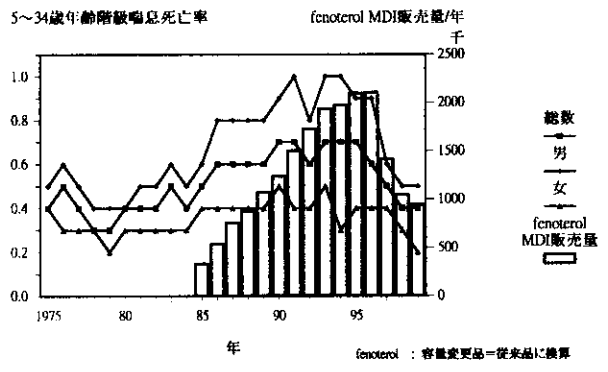


図4. 5~34歳年齢階級喘息死亡率(1975~99年)とfenoterol MDI販売量

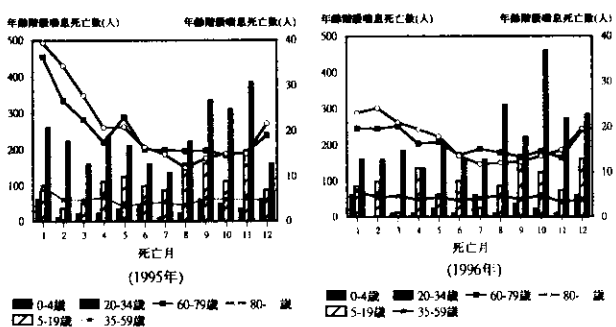


図5. 喘息死亡年齢と死亡月
(厚生省人口動態統計:速報値による)

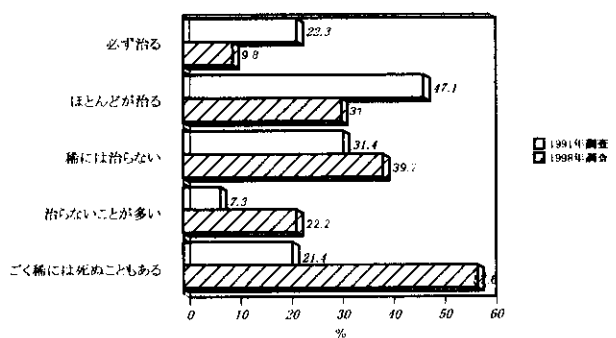


図6. 思春期喘息患者の子後観
(1991年調査: 331例、6施設、小学校5年以上、平均年齢15歳)
(1998年調査: 467例、31施設、中学生以上、平均年齢16.9歳)

表1 単変量解析の結果 (全体)

Exposure	Cases		Controls		Crude Odds ratio	95%CI	p value
	Yes	No	Yes	No			
Oral β_2 -agonists	43	35	48	30	0.67	0.30 - 1.48	0.32
β_2 -agonist by MDI	40	38	32	46	1.89	0.84 - 4.24	0.12
Fenoterol	13	65	12	66	1.14	0.41 - 3.15	0.80
Salbutamol	8	70	6	72	1.67	0.40 - 6.97	0.48
Procaterol	17	61	13	65	1.67	0.61 - 4.59	0.32
β_2 -agonist by nebuliser	30	48	23	55	1.61	0.81 - 3.23	0.17
Salbutamol	9	69	12	66	0.70	0.27 - 1.84	0.47
Procaterol	16	62	11	67	2.25	0.69 - 7.31	0.18
Oral theophyllines	54	24	63	15	0.50	0.23 - 1.11	0.09
Sodium cromoglycate	31	47	31	47	1.00	0.52 - 1.92	1.00
Inhaled corticosteroids	19	59	21	57	0.88	0.44 - 1.77	0.72
Oral corticosteroids	12	66	7	71	2.00	0.68 - 5.85	0.21
Chronic severity	38	40	13	65	9.33	2.84 - 30.7	<0.01

表2 重症度を調整した場合の結果(全体)

Exposure	Adjusted Odds ratio	95%CI	p value
Oral β_2 -agonists	0.36	0.13 - 0.98	0.05
β_2 -agonist by MDI	2.08	0.78 - 5.50	0.14
Fenoterol	2.18	0.56 - 8.55	0.26
Salbutamol	2.74	0.36 - 20.8	0.33
Procaterol	0.85	0.25 - 2.87	0.07
Beta agonist by nebuliser	0.72	0.29 - 1.75	0.46
Salbutamol	0.26	0.06 - 1.09	0.07
Procaterol	1.05	0.25 - 4.43	0.95
Oral theophyllines	0.40	0.16 - 0.98	0.05
Sodium cromoglycate	0.79	0.38 - 1.67	0.54
Inhaled corticosteroids	0.65	0.27 - 1.57	0.34
Oral corticosteroids	0.84	0.20 - 3.59	0.81

(それぞれの変数について重症度のみを調整したオッズ比を算出した)

表3 重症度を調整した場合の結果(小児のみ)

Exposure	Cases		Controls		Adjusted Odds ratio	95%CI	p value
	Yes	No	Yes	No			
Oral β_2 -agonists	29	17	31	15	0.50	0.14 - 1.73	0.27
β_2 -agonist by MDI	18	28	10	36	3.67	0.77 - 17.5	0.10
Fenoterol	4	42	1	45	3.10	0.33 - 29.4	0.32
Salbutamol	3	43	3	43	4.28	0.27 - 66.8	0.30
Procaterol	9	37	6	40	0.80	0.11 - 5.99	0.82
β_2 -agonist by nebuliser	22	24	20	26	0.41	0.13 - 1.32	0.13
Salbutamol	6	40	10	36	0.12	0.01 - 1.01	0.05
Procaterol	14	32	11	35	0.87	0.18 - 4.19	0.86
Oral theophyllines	34	12	39	7	0.40	0.13 - 1.19	0.10
Sodium cromoglycate	21	25	20	46	1.13	0.43 - 3.02	0.80
Inhaled corticosteroids	12	34	6	40	2.00	0.46 - 8.32	0.37
Oral corticosteroids	2	44	3	43	0.23	0.02 - 3.43	0.29

(それぞれの変数について重症度のみを調整したオッズ比を算出した)

表4 重症度を調整した場合の結果(成人のみ)

Exposure	Cases		Controls		Adjusted Odds ratio	95%CI	p value
	Yes	No	Yes	No			
Oral β_2 -agonists	14	18	17	15	0.22	0.04 - 1.19	0.08
β_2 -agonist by MDI	22	10	22	10	1.19	0.31 - 4.54	0.80
Fenoterol	9	23	11	21	1.56	0.25 - 9.73	0.64
Salbutamol	5	27	3	29	1.88	0.07 - 50.1	0.70
Procaterol	8	24	7	25	0.84	0.18 - 2.87	3.93
β_2 -agonist by nebuliser	8	24	3	29	2.50	0.42 - 14.9	0.32
Salbutamol	3	29	2	30	1.26	0.08 - 19.7	0.87
Procaterol	2	30	0	32	-	- - -	-
Oral theophyllines	20	12	24	8	0.38	0.08 - 1.90	0.24
Sodium cromoglycate	10	22	11	21	0.49	0.15 - 1.65	0.25
Inhaled corticosteroids	7	25	15	17	0.28	0.07 - 1.04	0.06
Oral corticosteroids	10	22	4	28	1.89	0.28 - 12.6	0.51

(それぞれの変数について重症度のみを調整したオッズ比を算出した)

研究課題名 : 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

分担課題名 : 致命的喘息発作と薬物療法に関する研究

分担研究者 : 西尾 健

国立療養所南福岡病院 小児科

研究要旨

喘息死の変動が問題となり、さまざまな角度で検討されてきた。予期せざる急死という喘息死の特徴上、分析には限界がある。その点から、致命的喘息発作例は、喘息死群に原因ならびに交絡因子が酷似し、喘息死のより適確なリスクファクターを検討できうる。15～34歳の年齢層は、ハイリスクグループとして、最近問題となっており、この年齢層を対象として、中でも小児期発症の喘息を中心に詳しく検討することは、致命的喘息発作例の問題点を明らかにする意味で、極めて重要と考えられる。

更に、その問題点を個別に経年的に詳細な分析を行い、複数の喘息専門施設の症例で薬物治療などの問題点を確認することにより、適切な喘息治療管理につながる成果を得る。

研究協力者

山口 公一	同愛記念病院	小児科主任
平田 雅昭	福岡大学医学部	小児科助手
本村 知華子	国療南福岡病院	小児科医員

A. 研究目的

喘息死が現在、国内においてもまた海外においても大きな問題になっている。とくに日本では喘息罹患率に比して相対的に喘息死亡率が高いのが問題である。しかし、疫学調査や薬理学的な研究などによっても必ずしも明快な確証が得られないのが現状である。一方、致命的喘息発作例は、喘息死例に原因ならびに交絡因子が類似し、喘息死のリスクファクターをより適確に検討できるといわれている。そこで、致命的喘息発作例と薬物療法の関係は、喘息死例を把握し、減少させる意味において重要である。喘息死の年齢層に関しては、15～34歳の死亡率が近年増加し、ハイリスクグループとして、とくに問題となっていた。この年代は、致命的喘息発作例でも同一のグループであり、社会的、経済的、精神的な問題も薬物療法と複雑に絡み、難治化を助長している。本研究は致命的喘息発作例と薬物療法との関連

を究明することで、難治化の予防および、致命的喘息発作の再発の防止によって、喘息死の減少をきたすことを目的とする。

B. 研究方法

致命的喘息発作例を、以下の方法で検討する。まず、専門施設(二施設)での1990年～1998年の気管支喘息入院患者における致命的喘息発作例を対象とした。各施設で入院に関して、15歳以上の占める割合、致命的喘息発作例の割合を経年的に検討する。致命的喘息発作例の背景として、男女比、発作時年齢、重症度、致命的喘息発作の要因、外来受診回数を検討する。それらに関して、特に喘息死で問題となる、15～34歳のハイリスクグループでの薬物療法の問題点を明らかにするため、投与薬剤の種類や薬剤量との関係を検討する。

また、今回の致命的喘息発作は、agitationを含めた意識混濁のみられた症例を対象とした。

C. 結果

二専門施設における1990年～1998年の気管支喘息発作入院患者数は、それぞれ7912例、6768例であった。その中で15歳以上の入院数は、それ

それぞれ1390例、627例であった。入院総数に対する15歳以上の入院患者の割合は、それぞれ17.6%、9.3%であった。

致死性喘息発作例は、それぞれ73例、12例であった。その中で15歳以上の致死性喘息発作例は、それぞれ27例(37.0%)、9例(75.0%)であった。15歳以上の喘息入院患者に対して、致死性喘息発作例の占める割合は、それぞれ1.9%、1.4%であった。

致死性喘息発作例数の年次的推移は、両施設とも横ばいであった。15歳以上の喘息入院患者における致死性喘息発作例の占める割合も、ほぼ横ばいであった。

15歳以上の致死性喘息発作例の男女比は、それぞれ14:13、2:3であった。発作時の年齢は、それぞれ21.1±4.9歳(15歳~34歳)、19.0±3.1歳(15歳~23歳)であった。重症度では、重症の占める割合が、それぞれ92.3%、80.0%であった。

二施設での発作の複数回出現例は、合計4名(2~5回)であった。二施設での致死性喘息発作の要因に関しては、予期し得ぬ急激な悪化71.9%、適切な受診の遅れ53.1%であった。適切な受診の遅れの原因として、重症度の誤り、β₂刺激薬吸入の過度依存がみられた(図1)。

二施設での発作前1年間の外来受診回数に関して、発作がないときの受診では9回以上41%、5回~8回22%、1回~4回28%、受診なし9%であった。発作時の受診では、16回以上25%、11回~15回9%、6回~10回31%、0回~5回35%であった(図2)。

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73.3%、吸入ステロイド76.7%、吸入β₂刺激薬(MDI)80.0%、吸入β₂刺激薬(モーターネブライザー)70.0%、経口ステロイド薬26.7%、吸入DSCG16.7%、経口抗アレルギー薬4.3%、減感作療法3.3%であった。発作前1年では、キサンチン薬100%、経口β₂刺激薬73.3%、吸入ステロイド66.7%、吸入β₂刺激薬(MDI)76.7%、吸入β₂刺激薬(モーターネブライザー)73.3%、経口ス

テロイド薬33.4%、吸入DSCG13.3%、経口抗アレルギー薬16.7%、減感作療法3.3%であった。

致死性喘息発作前後1年間の受診に関しては、発作がないときの受診は、発作前が11.9±6.8回/年、発作後が10.2±5.3回/年であった。発作時の受診は、発作前が12.3±8.3回/年、発作後が9.7±10.2回/年であった。

発作前後1年間の吸入β₂刺激薬の処方に関しては、1か月あたりの吸入数(puff数)に換算し、検討した。発作前が177.4puff/月(31.6~583.8puff/月)、発作後が149.0puff/月(6.6~658.3puff/月)であった。吸入ステロイドに関しては、50μg/puffで、1か月あたりの吸入数(puff数)に換算し検討した。発作前が64.0puff/月(18.3~174.2puff/月)、発作後が96.2puff/月(9.2~300.0puff/月)であった。

D. 考察

1990年~1998年の気管支喘息発作入院患者数に対する、15歳以上の入院患者の割合は、二施設でもそれぞれ17.6%、9.3%にみられた。このことから、専門施設では小児科でも喘息死でハイリスクグループとされる15~34歳の年齢層が治療されており、しかも重要であることがわかる。

致死性喘息発作例の年齢分布において、15~34歳の年齢層が、37%、75%であった。また、15歳以上の入院患者に対する、致死性喘息発作例の占める割合は、両施設で約2%弱であった。その年次的推移では、ほぼ横ばいであった。このことから、経年的な検討からも専門施設では、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。

重症度に関しては、ほとんどが重症と診断されていた。致死性喘息発作の要因として、予期し得ぬ急激な悪化、重症度の誤りやβ₂刺激薬吸入の過度依存による適切な受診の遅れが多かった。

したがって、重症として管理されているにもかかわらず、医療側の指導に対して病状および

薬物などの認識の欠如があるのか、それとも指導不足、その他の要素があるのかを検討する必要がある。

その評価の一つには、定期受診、発作時の受診の評価が重要となる。二施設での発作前1年間の外来受診回数に関して、発作がないときの受診で9回以上が約40%と低く、4回以下が同数みられ、受診回数の低さも問題である。また、発作時の受診も6回以上が約6割みられていたが、

発作の重症度の評価が必要であり、重症であるためか、薬剤の問題か評価が必要である。

そこで、喘息死例と同様に、致命的喘息発作例においても、薬物療法との関係について重要性が考えられるため検討した。

薬物治療内容に関して、発作前1か月では、キサンチン薬、経口 β_2 刺激薬、吸入ステロイドの使用も、重症度に準じた濃厚な治療がされていた。発作前1年間の治療内容に関しても、同様であった。

ただ、発作がないときの受診が低い例もあり、病状に応じた適切な指導や、適切な薬剤管理ができていない可能性がある。その背景には、思春期・青年期のさまざまな報告もあり、致命的発作例の比較検討が必要と考えられる。

また、致命的発作による入院は、まず急性発作の加療が重要である。さらに、今後の治療管理の方向性をつける意味で、さまざまな指導が重要な影響をあたえられられる。その点に関して、致命的発作前後1年間での受診回数、吸入薬の処方数(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 β_2 刺激薬)を検討した。発作がないときの受診回数は、前後で変化がなかったが、発作時の受診は、発作後に減少傾向がみられた。発作前後1年間の吸入 β_2 刺激薬の処方数に関しては、発作後に減少傾向がみられた。吸入ステロイドの処方数に関しては、発作後に増加傾向がみられた。

これらから、残念ながら致命的発作をおこした例は、発作後1年間の検討では、この体験が

以後の治療管理および治療修正には生かされていると考えられる。ただし、致命的発作の複数回出現例もあり、このくりかえしの原因について個別な検討も必要と考えられる。

E. 結論

喘息の専門施設において、15歳以上の致命的喘息発作例では、受診数と重症度や病状に応じた治療管理が、重要と考えられた。また、致命的喘息発作が、以後の治療管理および治療修正に重要な影響をあたえる可能性が考えられた。致命的喘息発作の予防に関しては、単回例と複数回出現例を含めて、さらに検討を要すると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 西尾 健, 西間 三馨: 思春期喘息と致命的発作・喘息死. アレルギーの臨床
Vol.20 No. 20 : 48-53, 2000
- 2) 西尾 健, 西間 三馨: 肺機能の面からみた思春期喘息の問題点. 喘息
Vol.13 No. 3 : 75-80, 2000

2. 学会発表

- 1) 西尾 健, 小田嶋 博, 西間 三馨:
喘息の救急 当科における致命的喘息発作例の検討(パネルディスカッション)
第12回 日本アレルギー学会春期臨床大会
福岡
- 2) 西尾 健, 小田嶋 博, 西間 三馨:
小児気管支喘息の病態と治療をめぐる最近の進歩 喘息死と致命的喘息発作例からの病態の検討(シンポジウム)
第50回 日本アレルギー学会総会 横浜

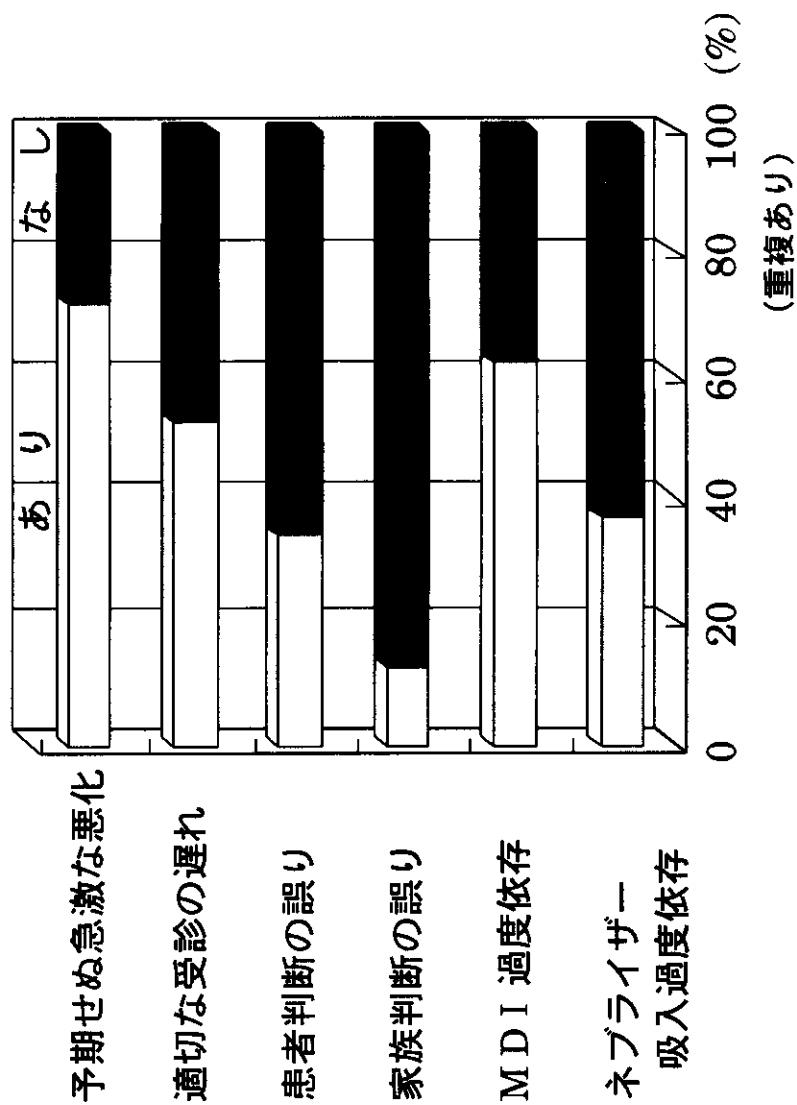


図1. 致死的喘息発作の要因