厚生科学研究費補助金

感覚器障害及び免疫・アレルギー等研究事業

気管支喘息の改善・自然寛解機序の解明による根治療法の開発に関する研究

平成12年度研究報告書

平成13年3月

主任研究者　飯　倉　洋　治

目　次

1. はじめに ……3

2. 総括研究報告

気管支喘息の改善・自然寛解機序の解明による根治療法の開発に関する研究 ……5
飯倉洋治（昭和大学医学部小児科）

3. 分担研究報告

成人喘息における寛解の実態と病態機序の研究
ー成人喘息寛解群と非寛解群の比較検討ー ……8
秋山一男（国立相模原病院臨床研究センター）

軽症気管支喘息における気管支基底膜の肥厚に関する研究 ……11
足立　満（昭和大学医学部第一内科）

小児気管支喘息の予後と気道過敏性に関する研究……13
海老澤元宏（国立相模原病院臨床研究センター）

小児気管支喘息の予後に関する研究……16
勝沼俊雄（国立小児病院アレルギー科）

入院時気道過敏性の程度による経過の検討……18
杉本日出雄（国立療養所東埼玉病院小児科）

気管支喘息患者死亡の実態に関する研究 ……20
徳留省悟（獨協医科大学法医学教室）

気道壁リモデリングモデルにおける薬理学的影響に関する研究……23
福田　健（獨協医科大学呼吸器・アレルギー内科）

吸入ステロイド療法による気道リモデリングの予防に関する研究 ……25
星野　誠（東邦大学医学部第二内科）

アレルギー反応におけるヒト好塩基球の化学伝達物質遊離の
メカニズムに関する研究 ……27
三浦克志（昭和大学医学部小児科）

小児アレルギー疾患に於ける遺伝子多型と重症度との関係 ……29
飯倉洋治（昭和大学医学部小児科）

はじめに

過去 2 年間、この研究班は喘息患者の改善・自然寛解機序について研究し、その結果導かれる根治療法の開発に言及することを検討してきた。その結果、喘息患者の寛解は小児のみでなく、成人喘息でも寛解が期待できる結果であった。このことは、この研究班の極めて重要な結論の一つであると言える。そして、従来の成人喘息に対する認識を修正する結果でもあり、有意義な研究班であったと言える。

では、どのようにすれば成人での寛解が期待できるのかであるが、研究結果から早期の適切な対応が重要で、今回この対応に関する検討がかなり議論された。

各研究班員の研究結果を、基礎面、臨床面からの検討を行なった。

臨床面の検討では国立相模原病院内科の長期患者フォローに関する寛解の研究は、初診時の患者検査の検討を行った。その結果、どのような初診時検査結果が寛解に関与しているかが導かれた。このことから、初診時診断と、検査値の解釈が重要になってきた。

成人喘息の気管支の過敏性とリモデリングの予防に関する研究は昭和大学医学部第一内科の研究があり、発作が頻回起る喘息患者の気道は肥厚し、ステロイド吸入剤はその予防に役立つという研究結果であった。東邦大学医学部第二内科の研究では、気管支粘膜・平滑筋の肥厚が問題として従来語られてきたが、喘息の重症度と気管支の関係を新しい観点で見る必要性がある研究を行い、今後の患者対応に、非常に参考になる研究結果を出し、斬新な考え方を提唱してくれた。

小児科の研究で、大変興味ある結果が得られたのは、喘息患者の気道過敏性に性差があることが判明したことである。国立相模原病院小児科の研究は非常に多くの症例検討から、この事実を確認し、小児喘息患者の早期対応に関する一つの注意点を示した。

国立小児病院アレルギー科の研究では、「小児喘息の予後判定に何が役立つか」の研究から、負荷試験の種類が問題で、色々ある負荷試験の中でもその種類が問題であることを強調し、可能ならどこの施設でもこの問題を検討しておくと、予後に関するアドバイスが異なると言える結果であった。

昭和大学医学部小児科での研究遺伝子多型を入れての研究で、アレルギー関連遺伝子多型の幾つかの研究から、早期に予後が推定できる結果が得られた。このような検討が臨床面の検討になるが、基礎面でも幾つか重要な研究結果が得られた。

獨協医科大学アレルギー内科の研究で、モルモット喘息に抗原での気道刺激と、非特異的刺激の長期曝露の比較での気道の組織学的変化を検討した結果、抗原と非特

異的刺激では気道の変化が非常に異なる結果が得られた。このことは、日常生活での抗原除去の問題を注意する点が強調され、重要な問題といえる結果であった。
昭和大学医学部小児科のモルモット喘息にβ刺激剤を長期投与した時の気道の過敏性を研究した結果、本来は治療薬として用いられるフェノテロールは気道の過敏性亢進をきたし、乱用は非常に問題であるとの結果であった。
特に、このβ刺激剤の単独吸入は今後の喘息治療の注意事項として重要であるといえる。
また、今後の新しい薬の開発に関係する研究として、アレルギー反応の遅発型に関与する好塩基球の化学伝達物質遊離過程をブロックする研究が進み、今後は分野の更なる研究で新しい薬の開発が可能と言える。

最後に最終年度（平成 12 年度）の研究報告書が分担研究者・研究協力者の多大なるご尽力により、このようにまとめることができたことに対し、各関係者の皆様に厚く御礼申し上げます。

平成 13 年 3 月吉日

昭和大学医学部小児科
飯 倉 洋 治

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）
（総括）研究報告書

気管支喘息の改善・自然寛解機序の解明による根治療法の開発に関する研究

主任研究者　飯倉　洋治　昭和大学医学部小児科教授

研究要旨
本研究は喘息患者の最も重要な寛解の機序解明と、自然治癒の実態調査、そして将来的にどのような治療が必要であるかである。重要なことは初診時の患者背景を明確に把握し、適切な指導が重要になる。特に気道過敏性、好酸球数、努力性呼吸機能測定、発症から専門医受診までの期間が問題で、この点を今後の指導に、早期導入することで、患者寛解に重要なアドバイスができると推察される。治療薬の中でステロイド吸入剤の早期導入も重要な問題であるが、適切な使用に関する指導が重要になってくる。気道の器質的変化の研究から、抗原刺激ではリモデリングが起こりやすく、非特異的刺激では起こりにくいことが判明した。このことは抗原除去の重要性が強調される結果で、臨床上極めて重要である。

分担研究者：秋山一男（国立相模原病院臨床研究センター部長）、福田　健（獨協医科大学呼吸器・アレルギー内科教授）、足立　満（昭和大学医学部第一内科教授）、勝沼俊雄（国立小児病院アレルギー科医員）、三浦克志（昭和大学医学部小児科助手）、海老澤元宏（国立相模原病院小児科医長）、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）、星野　誠（東邦大学医学部第二内科助手）

A．研究目的

喘息患者の治療は、喘息発作を如何に起こさせないか、如何に日常生活を円滑に過ごさせるか、すなわち如何に寛解状態に持っていくかである。従来はただ単に発作が2年間無い時を寛解と表現していた。しかし、その状態の背景を科学的に明確にし、日常診療に役立てることは重要である。この目的で喘息患者の寛解に関する基礎的研究を、臨床面・基礎面の両方のアプローチでの研究を行った。

B．研究方法

1）臨床面の研究：一度受診した患者が勝手に来院しなくなった背景には、良くなったから、悪くなったからの二通りがある。そこで、その中から3年以上喘息発作が無い患者の初診時所見の検討を行った。

また、喘息患者の重症度と気道のリモデリングが相関すると言われるが、この現象を気管支生検で検討し、薬剤の影響もみることで、どの薬剤がリモデリングの予防になるかの検討を行った。さらに、気管支の変化を論ずる時、多くの研究者は基底膜の肥厚を問題にしているが、基底膜の肥厚だけでリモデリングが起るのかの疑問がある。今迄、基底膜周囲の組織は変化が論じられていないが、喘息発作が頻回起ると、周辺組織に変化が起っていると考えられ、これらの研究を行った。

小児科の分野での寛解を客観的な尺度で表現する目的で、気道の過敏性を非特異的刺激で行い、如何なる方法が最も寛解を判断する指標に役立つかの検討を行った。

喘息死の研究は監察医務院に搬送された急死状態の喘息患者の原因解明を行うことで、不明の喘息死病態に関して、何が問題かの検討を行った。また、アレルギー関連サイトカインに関するＳＮＰｓを行い、難治例の背景を遺伝子多

型の面からも検討した。

2）基礎面の研究方法：モルモット喘息を作成し、抗原刺激での気道の組織的変化と、過敏性の変化を調べた。抗原吸入は週一回 24 週まで実施し、リモデリングも検討した。福田らは、また、非特異的刺激が気道に与える影響は、特異的刺激と同じ変化を気道に与えるのかの検討も行った。

C．研究結果

1）臨床面の結果：秋山らは受診した患者が自然と来院しなくなった状態で、3 年以上発作が起きていない喘息患者の、初診時の背景に関する検討を行った。その結果、寛解と解釈される患者背景は次のようなことが判明した。①喘息発作が起きてから受診までの時間が 1 年未満、②初診時重症度は軽症が多い、③末梢血好酸球が 10%未満が多い、④初診時呼吸機能検査で、一秒率が 70%以上の者が多い、⑤アセチールコリンの気道過敏試験で 10,000μg/ml 以上の者が多い等、かなり明確に言葉として表現できることが判明してきた。足立らは喘息患者の気管支生検を行い、リモデリングがステロイドの早期使用で防げることを証明した。また、星野は、リモデリングは基底膜の肥厚のみでなく、collagen typeⅢの増加、血管の新生が起きてのリモデリングであることの証明した。そして、この変化はステロイドの吸入で改善がみられていることを報告。

徳留らの研究結果では、監察医務院に運ばれる喘息死患者は減少せず、最近の 5 年間で 1056 人の喘息死患者が運ばれた。死亡状況は睡眠中が最も多く、ついで入浴中であった。生前の使用薬剤はβ-刺激剤のインヘラータイプのものが多く、治療薬の乱用も推察された。喘息死の患者と喘息でも他の原因で死亡した患者の組織学的違いは、ラミニン染色を行うと、発作が強く粘膜がはがれている状態ではラミニンが染色されなかった。

小児の寛解の研究結果は非常に興味ある結果で、まず気道過敏性に性差が認められた。海老澤らは、学童から思春期の気道過敏性検査を多くのの患者で行い、その結果解析から、女子は思春期になると気道の過敏性は改善しにくいが、男児は反対に学童高学年になると気道の過敏性が改善する傾向にあった。このことは、今後の学童喘息の管理に非常に重要な結果で、今まではこのような報告は世界的にもなかった。

勝沼は気道過敏性試験を、非特異的刺激による検討の他に運動負荷試験を取り入れた。その結果、運動誘発試験が陰性の患者は 10 年後の寛解率が非常に高率であることを確認した。しかし、吸入ステロイドの使用に関しては、ステロイド使用群と非使用群とで、両群に差がみられなかった。

杉本は施設入院を 10 ヶ月以上行った 302 人の患者のデータを検討した結果、その結果入院時アセチールコリン閾値が 313μg/ml 以下の非常な過敏な状態の児童でも 10 ヶ月後は優位に改善し、運動能力も増した。特に杉本らの研究は、毎朝自分が子どもの先に立って運動し、規則正しい生活習慣をつけさせることが、闘病態度の基礎で、この基本が正しく理解されて、初めて効果が著しく期待できると言える結果であった。

遺伝子多型の検討ではＦｃεＲ-βＩのGallele を保有する患者で、ＩｇＥ値が高値の場合、治療に抵抗する児が多かった。

2）基礎面の結果：福田らはモルモット喘息を用い、抗原は卵白アルブミンを用い、吸入誘発試験での気道過敏性の検討を行った。長期の抗原吸入でリモデリングがはっきりと起ったが、非特異的刺激ではリモデリングは起きなかった。この研究でのリモデリングで特徴的だったことは、基底膜のみに肥厚が起っているのでなく、全層に肥厚が起っていた。飯倉らのβ刺激剤連続吸入試験の比較的短期（2 週間）の研究結果では、気道の過敏性は亢進し、その亢進はステロイドの吸入で予防できた。

D．考察

喘息の寛解は今迄2年間発作がない状態を寛解と呼んでいたが、患者の背景ははっきりしなかった。ところが今回の研究で非常に重要なことが幾つか判明した。特に寛解の目安が初診時の幾つかの検査で、ある程度見当がつくことは，今後の診察に重要な教訓を与える結果であると、強調される。また、遺伝子多型の早期導入も今後は患者の予後を検討する上で重要な問題と言える。

気管支の過敏性の問題は、喘息が重症ほど過敏性は亢進し、また経過が長い程気道の過敏性は亢進する結果であった。今回はこの事実が確認出来た。しかし、杉本の研究では、いくら気道の過敏性が亢進していても、環境調整、鍛錬をきちんと実施していくと、喘息の改善がみられる結果で、薬剤のみの対応に一石を投げかける結果であった。

薬剤による気道過敏の改善、気道のリモデリングの改善はステロイド吸入で、かなり改善できる結果であった。しかも効果は早期の使用が大切であった。

しかし、気道の過敏性との表現に対し、さらに検討を加えたところ、発作が頻回起こる気道では、全体に肥厚が見られ、基底膜のみの変化でなかった。この結論は、星野の気管支喘息患者の生検結果から、また徳留の喘息死の剖検例からも検討同じ結論であった。小児の気道過敏性の研究からは、運動誘発テストが喘息患者児に非常に重要な負荷試験で、しかも小児特有の検査で、実施しやすい。このことは、どこでも実施できることで、今後はもっと推奨すべき検査と言える。

E．結論

喘息患者の寛解は非常に安易に言われてきたが、今回の研究から、発作が3年ない状態での患者背景を検討すると、幾つかのことが明確になってきた。このことは、今回の研究がもたらした結果は重要で、今後の喘息管理に重要で、初診時の診断的検査、指導が重要であるということを示している。基礎検査でもステロイド吸入が早期に導入されると、気道のリモデリングが防げる結果で、この早期対応が今後重要であるが、小児に対す副作用面の検討も忘れてはならない。

F．健康危険情報

β-刺激剤の単独使用は気道の過敏性を高めることもあり、喘息死に繋がることがあり注意を要する。

G．研究発表

1.論文発表

①Katunuma T.,Iikura Y.,et al: β-Adrenargic agonists and bronchial hyperreactivity:Role of β 2-adrenergic and tachykinin nerokinin-2 receptors

J .Allergy Clin Immunol,106(1)Part2: 105-108,July 2000

②海老澤元宏、三島健、中村弘典、山田享、村上恵理子、秋山一男

長期寛解と気道過敏性

喘息 13 (3)：97-100，2000

2.学会発表

飯倉洋治、三浦克志、小田島安平

小児アレルギー（喘息）とロイコトリエン

第 50 回日本アレルギー学会総会,横浜,11 月 30 日,12 月 1 日,2 日,2000

H．知的財産権の出願・登録状況

特になし。

成人喘息における寛解の実態と病態機序の研究
ー成人喘息寛解群と非寛解群の比較検討ー

分担研究者　秋山一男（国立相模原病院臨床研究センター 部長）
研究協力者　釣木澤尚実、冨田尚吾、森　晶夫、谷口正実、前田裕二、
長谷川眞紀、村上恵理子

研究要旨

終診時を一致させた当院受診歴のある現在非受診の成人喘息患者群について3年以上無治療無症状の長期寛解群と発作の残存する非寛解群を比較検討することで寛解群の特徴をより明確にすることを目的に種々因子の解析を行った。その結果、成人喘息での長期寛解導入可能患者の特徴として、1.発症後早期の受診例、2.初診時軽症例、3.初診時に呼吸機能（FEV1%）が比較的保たれている例、4.初診時の末梢血好酸球増加が軽度の例、5.初診時ｱｾﾁﾙｺﾘﾝ気道過敏性が軽度の例、等が認められた。今後の検討課題として、これら寛解群、非寛解群の免疫学的特徴、遺伝子検索等の基礎検討により、寛解導入のための治療、管理法の確立が必要である。

A. 研究目的

成人喘息は治癒しないといわれているが、治癒とはいかないまでも長期寛解が可能か否かについても必ずしも明確な回答は得られていない。我々は過去に当院アレルギー科受診歴のある患者へのアンケート調査により寛解状態の調査を行い、成人喘息における長期寛解の実態を把握するとともに非寛解患者との比較検討により、成人喘息の寛解機序の解明と予後の予知法の確立を目的とした。

B. 研究方法

当院アレルギー科外来に平成2～4年まで気管支喘息として受診していたが、以後受診していない患者1,168名に対して封書でアンケート（調査内容はH10報告書参照）を送付し、回答を依頼した。その結果行き先不明での戻り分370件を除いた798名中430名から回答を得た（回収率53.9%）。回答例中、対症療法を全く必要とせず3年以上発作がない群を寛解群（86名／430名［20.0%］）とし、薬物を使用するとしないとにかかわらず、過去1年以内に発作を認めた群を非寛解群（122名／430名［28.4%］）として両群の種々背景因子を比較検討した。病型は当院実施の皮内ﾃｽﾄで即時型反応が1種類以上陽性の場合をアトピー型と定義した。ただしカンジダのみ陽性でRAST陰性、スギのみ陽性でスギ花粉飛散季節に喘息症状を認めない場合は非アトピー型とした。

（倫理面への配慮）

患者さんへのアンケート調査においては、調査目的に関しての患者さんへの説明文書を含め秘密保持のために封書による調査を行った。また、結果の解析にあたっては個人を特定できないよう個別票を数値化して比較検討した。尚、本研究において院内倫理委員会の許可を得て実施した。

C. 研究結果

1. 寛解群、非寛解群では性比、病型に差はなかった（性比[M/F]＝寛解群：36/48vs非寛解群：39/60；ns、病型[アトピー型/非アトピー型]＝寛解群：72.6%/16.7%[不明10.7%]vs非アトピー型：69.7%/19.2%[不明11.1%]）。アレルギー家族歴は寛解群：73%vs非寛解群：49%；$p < 0.01$。
2. 発症年齢は寛解群、非寛解群で差を認めなかった（平均発症年齢＝寛解群：29.8±16.5歳vs非寛解群：28.4±18.0歳；NS）。
3. 罹病期間（発症から初診までの期間）は寛解群では1年未満が多かったが、平均罹病期間は有意差がなかった（寛解群：7.4±10.3年vs非寛解群：8.0±9.4年；NS）。
4. 初診時重症度は寛解群では軽症が多く、非寛解群では中等症、重症が多い（軽症:中等症:重症:不明＝寛解群：89.5%:9.5%:0.0%:1.2%vs非寛解群：52.6%:30.3%:14.1%:3.0%）。（図1）

5. 初診時の末梢血好酸球数は寛解群で10%以下が多く、非寛解群では10%以上が多い（10%以上＝寛解群：22.6%vs非寛解群：41.4%；p＜0.01）。血清総IgE値は両群で有意差なし（寛解群：629.3±131.4IU/mlvs非寛解群：725.2±119.2IU/ml；NS）。
6. 初診時FEV1%は寛解群では70%以上が多いが、非寛解群では70%以下が多かった。（寛解群：71.5±16.3%vs非寛解群：66.9±13.1%；p＜0.05）（図2）
7. 初診時のｱｾﾁﾙｺﾘﾝ気道過敏性閾値は、寛解群で10,000ug/ml以上が多く、気道過敏性は軽度であった（Ach PC20＝寛解群：6470.2±6747.2ug/ml vs非寛解群：2803.0±3840.8ug/ml；p＜0.01）。（図3）
8. 通院期間（初診から終診までの期間）は寛解群と非寛解群で差を認めなかった。
9. 最終受診年齢（寛解群：41.0±15.8歳vs非寛解群：40.3±16.1歳；NS）から若年群（20-39歳）と中高年群（50-79歳）とに分類すると、中高年群の発症年齢が寛解群で低かった。（図4）
10. 中高年群の非寛解例では中高年寛解、若年寛解、若年非寛解例と比較して初診時のFEV1%が低い。（図5）
11. 長期寛解群でも若年群が中高年群よりも初診時のAch閾値が高く、気道過敏性が軽度であった。（図6）
12. 初診時と最終受診時の治療薬剤の種類の変化を寛解群と非寛解群とで比較すると、リリーバー、コントローラーの使用薬剤選択頻度に明確な差は認められなかった。

D. 考察とE. 結論

成人喘息は治癒するか、治癒しないか？については未だ明確な回答は得られていない。我々は過去に成人喘息患者調査（平成元年厚生省研究班調査、平成7年国病・国療共同研究班調査）及び予後調査（平成4年実施）を実施する中で、治癒の前段階としての長期寛解症例の存在の確認及び寛解患者群での気道過敏性等の経時的追跡調査を実施してきた。今回は終診時を一致させた当院受診歴のある現在非受診の成人喘息患者群について3年以上無治療無症状の長期寛解群と発作の残存する非寛解群を比較検討することで寛解群の特徴をより明確にすることを目的に種々因子の解析を行った。その結果、成人喘息での長期寛解導入可能患者の特徴として、1. 発症後早期の受診例、2. 初診時軽症例、3. 初診時に呼吸機能（FEV1%）が比較的保たれている例、4. 初診時の末梢血好酸球増加が軽度の例、5. 初診時ｱｾﾁﾙｺﾘﾝ気道過敏性が軽度の例、等が認められた。今後の検討課題として、これら寛解群、非寛解群の免疫学的特徴、遺伝子検索等の基礎検討により、寛解導入のための治療、管理法の確立が必要である。

F. 研究発表

学会発表

釣木澤尚実：成人喘息の予後－寛解患者調査結果から　第14回A&RDカンファランス2000.11.25. 東京

図1　初診時重症度

	H2→H4調査 寛解群	H2→H4調査 非寛解群	一般頻度
軽症	75 (89.5%)	52 (52.6%)	(43.5%)
中等症	8 (9.5%)	30 (30.3%)	(37.8%)
重症	0 (0.0%)	14 (14.1%)	(10.2%)
不明	1 (1.2%)	3 (3.0%)	

図2　初診時FEV1%

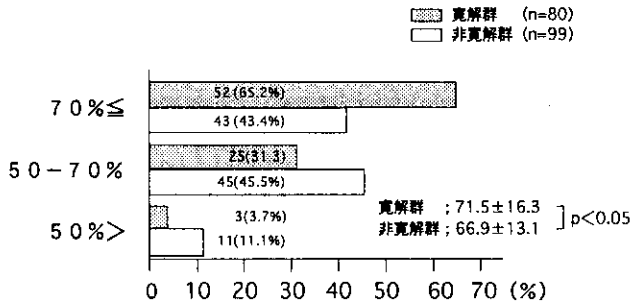


図3　アセチルコリン気道過敏性閾値

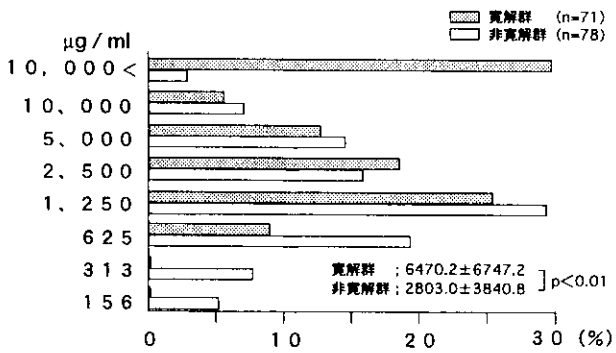


図4 最終受診年齢が若年群（20−39歳）と中高年群（50−79歳）との比較検討

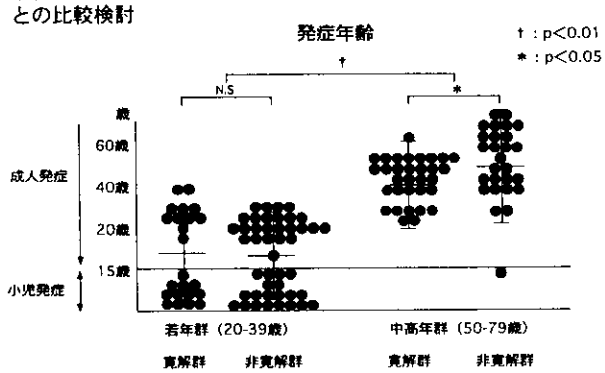


図5 最終受診年齢が若年群（20−39歳）と中高年群（50−79歳）との比較検討

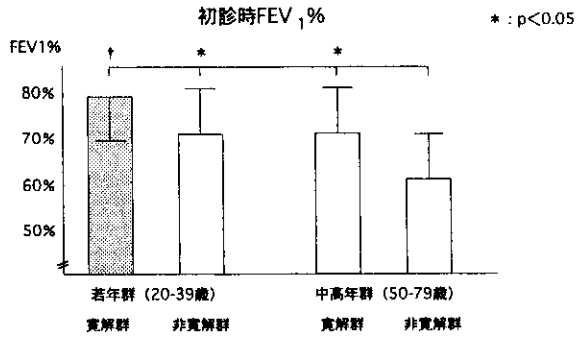
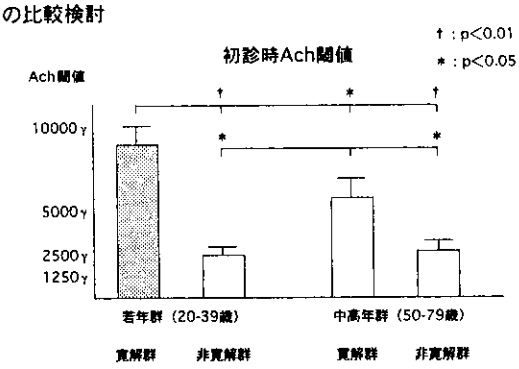


図6 最終受診年齢が若年群（20−39歳）と中高年群（50−79歳）との比較検討



軽症気管支喘息における気管支基底膜の肥厚に関する研究

分担研究者　　足立　満　　昭和大学第一内科教授

研究要旨

気道壁基底膜の肥厚が、発症間もない軽症喘息患者においても存在するか検討するため、ステロイドの継続使用を受けていない３０人の軽症喘息患者を対象に気管支生検を施行した。また、早期にステロイド吸入治療を開始した１３人の気管支喘息患者についても比較し、ステロイドの気道の基底膜の肥厚に対する影響を検討した。気管支喘息における気道の器質的変化が軽症喘息でも存在し、気道の閉塞性変化や気道の過敏性の原因の一つになっていると考えられた。また、早期の吸入ステロイドの使用開始によってこれらの器質的変化は抑制される可能性が示唆された。

A. 研究目的

気管支喘息において、気道壁の器質的変化が指摘されている。発症後間もない喘息患者においても、これらの器質的変化が存在するのか。さらに、これらの変化が呼吸機能や気道の過敏性へ影響を及ぼしているのかについても検討した。また、発症後間もない軽症喘息における積極的な吸入ステロイド治療の必要性についても考察した。

B. 方法

３０人のステロイドの継続使用せずに治療を受けている軽症喘息患者（罹患年数が、１年未満１７例、１年以上１３例）と、罹患年数１年以上で発症後１年以内に吸入ステロイドを含んだ治療を開始した１３例と、健常人１３例について検討した。胸部単純写真とＣＴにてＣＯＰＤ、気管支拡張症、陳旧性肺結核などの他の肺疾患を除外した。最近１ヶ月の間に大きな喘息発作が無いことを確認の上、ヒスタミンPC20を施行し、１週間後にβ刺激薬吸入後に呼吸機能検査と気管支鏡にて肺底支亜区域支にて気管支生検を施行した。気管支喘息患者と健常者の気管支生検標本（HE染色）にて測定した気管支基底膜の厚さを比較した。また、対象の気管支喘息患者の罹患年数、呼吸機能、ヒスタミンPC20の値と気管支基底膜の厚さを比較検討した。

気管支鏡施行については、気管支喘息における気管支鏡施行の意義を説明し、研究目的であることも納得の上、書面にて承諾書にサインをもらった。

C. 結果

吸入ステロイド治療を行っていない軽症気管支喘息患者の気管支基底膜の厚さは、健常者に比較して有意に高値を示していた。また、これらの気管支喘息患者の気管支基底膜の厚さは、喘息の罹患年数と有意な相関を認めたが年齢との相関は認められなかった。罹患年数別に検討すると、罹患年数が１年未満の患者に比較し１年以上の喘息患者では、気管支基底膜の厚さは有意に高値を示していた。しかし、発症の１年以内に吸入ステロイドを含んだ治療を開始した罹患年数が１年以上の気管支喘息患者の気管支基底膜の厚さは、吸入ステロイド治療を行っていない罹患年数が１年以上の患者の気管支基底膜の厚さに比較して有意に低値を示していた。吸入ステロイド治療を行っている喘息患者の場合は、気管支基底膜の厚さと罹患年数の間に有意な相関は認められなかった。また、気管支基底膜の厚さはヒスタミンPC20やFEV1%と有意な相関を認めたが、%PEFとは有意な相関は認められなかった。

D.考察

吸入ステロイドを使用していない軽症喘息患者では、健常者に比較して気管支基底膜の肥厚は有意に高値を示しており、その罹患年数と一定の相関を認めた。このことは、自覚症状が著明でない場合でも気道には慢性の炎症が存在し、これが気管支基底膜の肥厚を徐々に進行させている可能性を示唆している。これに対し、吸入ステロイドを発症早期より使用した患者では気管支基底膜の厚さは吸入未使用の患者に比較すると低値を示しており、気道の炎症を抑えることにより基底膜の肥厚もある程度予防できる可能性を示唆している。また、吸入ステロイドを使用しない喘息患者においては、気管支基底膜の肥厚はヒスタミンPC20とFEV1%と有意な相関を認めていた。しかし、%PEF、$\dot{V}25$、$\dot{V}50$ などは気管支基底膜の厚さと有意な相関は認められず。基底膜の肥厚が必ずしも呼吸機能の低下を反映していなかった。これは、喘息においては呼吸機能に影響する因子が多数あり、気道の器質的変化のみでは説明できないためと考えられた。

E.結論

気管支喘息において気管支基底膜の肥厚は発症早期より認められ、これが気道の過敏性や呼吸機能の低下に一部関与している可能性がある。喘息発症早期より吸入ステロイドを行うことにより、この気道の器質的変化を抑制できる事が示唆された。

小児気管支喘息の予後と気道過敏性に関する研究

分担研究者　海老澤元宏　国立相模原病院臨床研究センター薬物・食物アレルギー研究室長
研究協力者　田知本　寛　国立相模原病院小児科　医員

研究要旨

昨年度の報告で小児気管支喘息の男児が思春期になると気道過敏性の改善が認められるのに対して女児では逆に悪化傾向を認めたことを報告した。今年度は昨年解析対象とした５０７名の患者の中で１３歳を境にしてペアで気道過敏性の測定を行った４３症例の検討を行った。男児２７名中改善例は２１例、不変３名、悪化３名であったのに対して、女児１６名中改善７名、不変４名、悪化５名で、気道過敏性の経年的変化に男女間に統計学的に有意差を認めた。昨年度の気道過敏性検査の全体での傾向を個々の症例で確認した結果となった。

つぎにアセチルコリンに対する気道過敏性を有する気管支喘息児（AchPC20<1000μg/ml）２０名において６ヶ月間のフルチカゾン吸入療法導入の効果を気道過敏性・肺機能を指標に検討した。フルチカゾン吸入療法により全例において著明に AchPC20 の改善を認め、呼吸機能に関しては FVC ・ FEV1 の有意な改善を認めたが、%V50 に対しては効果を認めなかった。

A.研究目的

昨年度までの研究から得られたデータをもとに気道過敏性と小児気管支喘息の予後の関係をさらに明らかにするために今年度は２つの研究を行った。昨年の研究成果として当科における気道過敏性の全体のデータにおいて男女間で差が認められた点に関して、同一患者で気道過敏性を経年的に測定している患者に焦点を絞り男女差が認められるかをを検討した。次にアセチルコリンに対する気道過敏性を有する患者（AchPC20<1000μg/ml）を対象として６ヶ月間にわたり新しい吸入ステロイドであるフルチカゾン吸入を導入することにより気道過敏性と肺機能がどのように影響を受けるかを検討した。

B.研究方法

昨年度の調査対象の 507 名の患者の中で 13 歳以下と 14 歳以上でペアで行っている症例を抽出し検討を加えた。対象症例の中で男 27 名・女 16 名において上記条件を満たす２ポイントで気道過敏性の測定を行っていた。初回の測定年齢は男 11.9 歳、女 11.1 歳で、２回目の気道過敏性の測定年齢は男児 16.4 歳、女児 15.7 歳であった。その間での気道過敏性の変化を検討し男女間での差が存在するかを検討した。具体的には１回目の気道過敏性の測定と２回目の気道過敏性の測定で改善・不変・悪化の３群に分けて分類した。

アセチルコリンに対する気道過敏性を有する喘息児 20 名（男 14 名・女 6 名、平均年齢：12.5 歳）を対象に６ヶ月間フルチカゾン吸入（100～200μg/day）を治療に導入することにより気道過敏性・肺機能がどのように変化するかを検討した。

C.研究結果

表１に示すように男２７名中；改善２１名、不変３名、悪化３名であったのに対し、女１６名中；改善７名、不変４名、悪化５名であった。男では改善群＞不変群＋悪化群に対し、女では改善群＜不変群＋悪化群で、統計学的に有意差を認めた。

平均アセチルコリン閾値として男女間を比較した場合、男（13 歳以下）2569μg/ml に対して女（13 歳以下）2773μg/ml と差を認めなかったが、男（14 歳以上）9282μg/ml と著明に上昇が認められたのに対し女（14 歳以上）3438μg/ml でほとんど改善が認められなかった。

フルチカゾン吸入療法導入前には患児らの吸入療法として BDI：10 名 DSCG：10 名であった。平均の１日当たりのフルチカゾン吸入量は 177±44μg/day であり臨床的には全例著効を示した。図１に示すように６ヶ月間の治療でアセチルコリンに対する気道過敏性は治療前 AchPC20: 533±48μg/ml (mean ± SEM) に対し、治療後 AchPC20: 3620±1188μg/ml と著明に改善を示した。図２及び図３に示すように努力性肺活量実測値・一秒量共に有意な改善を示したが、図４

に示すように%V50 に関しては改善傾向は認めたものの有意ではなかった。

D.考察

アセチルコリンに対する気道過敏性の思春期における変化は男児では改善傾向が著明なのに対して、女児ではほとんど不変であった。昨年の報告での気道過敏性の思春期での男女間での差を経年的にフォローした喘息児でも確認した結果となった。気道過敏性の改善が思春期に認められない喘息患者（特に女児）においては気道過敏性・肺機能の改善を目指した積極的な治療が必要であると考えられる。

気道過敏性を有する気管支喘息児を対象に6ヶ月間フルチカゾン吸入を導入することにより肺機能の改善を伴った著明な気道過敏性の改善を認めた。肺機能・気道過敏性の結果が予後と関連することを初年度に研究報告したが、新しい吸入ステロイドであるフルチカゾンが小児気管支喘息の長期予後に与える影響に興味が持たれる。

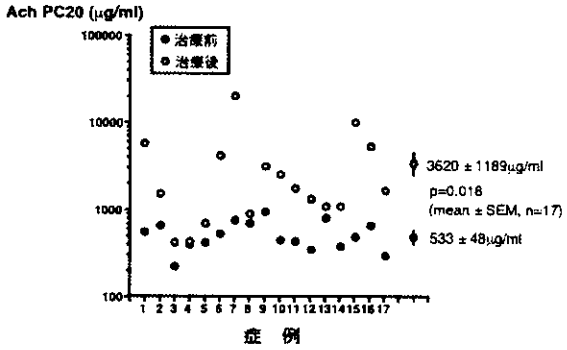


図1　フルチカゾン吸入治療(6ヶ月間)前後でのAch PC20 の比較

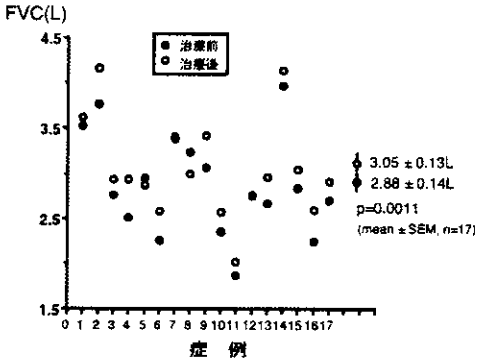


図2　フルチカゾン吸入治療（6ヶ月間）前後での FVC の変化

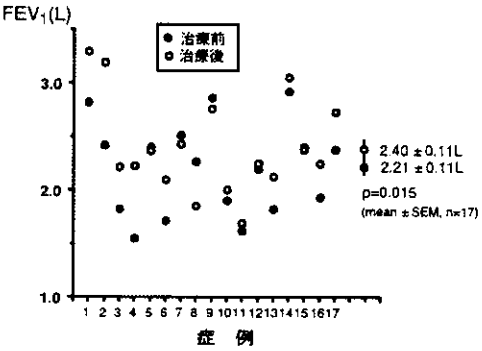


図3　フルチカゾン吸入治療（6ヶ月間）前後での一秒量の変化

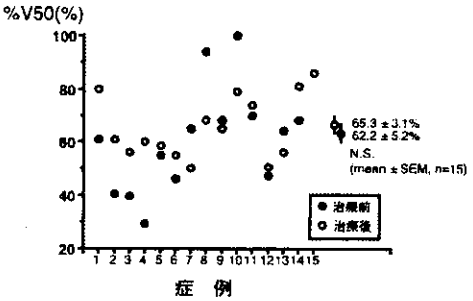


図4　フルチカゾン吸入治療（6ヶ月間）前後での%V50 の変化

男児

	全体		改善		不変		悪化	
症例数 (%)	27 (100)		21 (78)		3 (11)		3 (11)	
年齢	12 ± 0.3	16 ± 0.3	12 ± 0.3	16 ± 0.3	11 ± 2.5	17 ± 0.2	12 ± 0.7	16 ± 0.9
Ach閾値 (μg/ml)	2569 ± 418	9282 ± 1581	2381 ± 352	11488 ± 1754	1042 ± 208	1042 ± 208	5417 ± 2534	2083 ± 417
Ach20 (μg/ml)	1825 ± 295	6003 ± 1437	1720 ± 263	7777 ± 1755	616 ± 41	637 ± 112	3730 ± 1571	1320 ± 331

女児

	全体		改善		不変		悪化	
症例数 (%)	16 (100)		7 (44)		4 (25)		5 (31)	
年齢	11 ± 0.4	16 ± 0.5	11 ± 0.5	15 ± 0.4	10 ± 0.7	16 ± 1.0	12 ± 0.4	17 ± 1.0
Ach閾値 (μg/ml)	2774 ± 790	3438 ± 884	3080 ± 1287	6429 ± 1320	703 ± 197	781 ± 156	4000 ± 1649	1375 ± 306
Ach20 (μg/ml)	1859 ± 495	2343 ± 725	2104 ± 875	4654 ± 1347	484 ± 127	504 ± 124	2618 ± 884	1043 ± 300

表1　気道過敏性経年的変動の男女差について

E.結論

小児気管支喘息の予後を予測し治療を選択する上で思春期においては聴診所見や本人の訴えだけではなく、肺機能の測定・気道過敏性の測定を行い、客観的なデータに基づいて病態を評価し吸入ステロイドの早期導入などを含め治療を選択するべきである。

F.研究発表

1.論文発表

1) Tachimoto H, Ebisawa M, Hasegawa T, Kashiwabara T, Ra C, Bochner BS, Miura K, Saito H; Reciprocal regulation of cultured human mast cell cytokine productio n by IL-4 and IFN-γ. J. Allergy Clin. Immunol;106: 141-149, 2000.
2) Ebisawa M, Emoto Y, Tachimoto H, Iikura Y, Akiyama K, Saito H; Eosinophils adhered to the endothelial cells stimurated with human mast cell supernatants. Int. Arch. Allergy Immunol. in press.
3) 海老澤元宏、三島健、中村弘典、山田享、村上恵理子、秋山一男；長期寛解と気道過敏性。喘息; 13(3): 97-100, 2000.
4) 海老澤元宏：気管支喘息治療における副腎皮質ステロイドホルモンの作用機序。日本小児アレルギー学会誌; 14(1): 17-23, 2000.
5) 黒川直清、田知本寛、出口靖、宿谷明紀、海老澤元宏：乳幼児におけるβ刺激薬の使い方。アレルギー・免疫; 7(9): 1195-1200, 2000.

2.学会発表

1) Ebisawa M, Emoto Y, Akiyama K, Saito H ; Eosinophils adhered to the endothelial cells stimulated with human mast cell supernatants ; American Academy of Allergy Asthma and Immunology 56th Annual Meeting, San Diego, California, 2000.3.3-8.
2) 海老澤元宏；小児科領域におけるフルタイド吸入療法；第５回東京吸入療法研究会 2000.9.30 東京
3) 海老澤元宏；小児喘息とプランルカストドライシロップの臨床効果について；第１回小児喘息フォーラム 2000.10.13 横浜市
4) 田代実、海老澤元宏、三島健、中村弘典、村上恵理子、前田裕二、秋山一男；小児気管支喘息の気道過敏症について；第１２回日本アレルギー学会春季臨床大会 2000.4.20 福岡市
5) 海老澤元宏、村上恵里子、秋山一男；気道過敏症を有する小児気管支喘息児に対するFluticasone propionate (FP) の早期導入効果に関して；第５０回日本アレルギー学会総会 2000.12.2 横浜市

G.知的財産権の出願・登録状況

なし

課 題 名　気管支喘息の改善・自然寛解機序の解明による根治療法の開発に関する研究：小児気管支喘息の予後に関する研究

氏　　名　分担研究者　勝沼俊雄
研究協力者　大矢幸弘、河原秀俊、森澤豊、須田友子、渡辺博子、石井徹仁、梅沢礼美、松本務

所属機関　国立小児病院アレルギー科

研究要旨　乳児喘息の予後について検討した。当科において喘鳴を主訴に入院した患者で当時の年齢が3歳未満であり、その後10年以上経過している者の現状を電話面接で調査した。その結果、47%の児が寛解（無発作）状態と考えられた。

A．研究目的

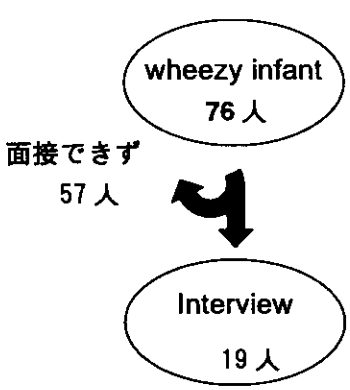
「小児喘息」の大多数は、寛解すると考えられている。一昨年、昨年に渡り我々は、小児期の喘息児童（15歳以下）で、%V_{50}高値（80%以上）、運動誘発性喘息陰性を示す喘息患者では、10年経過後高率に寛解に至ることを報告した。今回は、いわゆるwheezy infantとしての入院既往を有する乳児が、10年を経ていかなる状況か検討した。

B．対象・方法

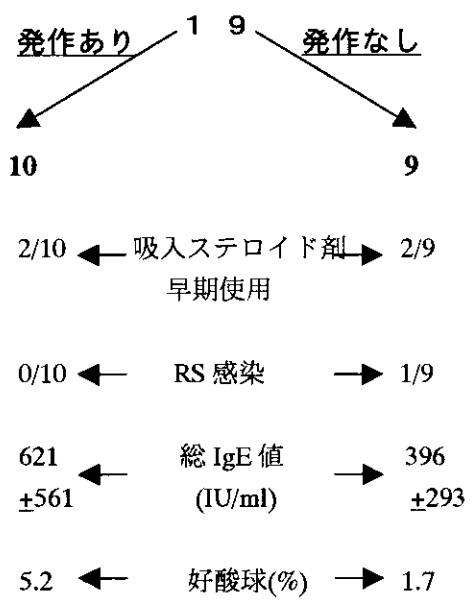
対象：対象は、当科において「気管支喘息」「喘息性（様）気管支炎」「急性細気管支炎」の病名のもとに入院加療を要した患者で当時の年齢が3歳未満であり、以後10年以上経過している者とした。

方法：当科登録簿より該当患者を抽出し、電話による面接により現在の喘息状態を評価した。今回は、2年以上発作が認められず、急性増悪時治療（reliever）を施行していない状況を寛解と定義し、寛解群と非寛解群に分けて検討した。

C．研究結果



抽出した対象は76人であったが、電話面接に至った人数は19人（男12，女7）に過ぎなかった（転居者多数）。19人中9人（47%）が寛解状態と考えられた。



①吸入ステロイド剤使用歴：近年、小児の気管支喘息においても気道の再構築（remodeling）が生ずる可能性が指摘されており、吸入ステロイド剤早期導入（early intervention）の是非が議論されている。今回の検討では、76人中16%に当たる12人において同剤が用いられていた。最終対象である19人においては寛解群9人中2人、非寛解群10人中2人で同剤が用いられており、使用頻度に有意差はみられなかった。

②RS ウィルス感染：寛解群 9 人中 1 人において血清 RS 抗体価の有意な上昇が認められたが、非寛解群では認められず、統計学的有意差は認められなかった。

③IgE 値：寛解群の平均血清 IgE 値は 396 IU/ml、非寛解群が 620.5 IU/ml であったが、統計学的有意差は認められなかった。

④末梢血好酸球（%）：寛解群の平均好酸球数が 1.7%、非寛解群が 5.2%であったが、統計学的有意差は認められなかった。

D．考察

「小児喘息」の寛解・治癒率は一般に 80%前後と考えられている。それに対し、今回我々が検討した「乳児喘息」の寛解率は 47%であった。今回は「寛解」を、2 年以上発作が認められず、急性増悪時治療（reliever）を施行していない状況と定義をした。当科では、感冒時などには喘息発作を未然に防ぐため controller のみならず reliever の予防投与を、患者・保護者に指導している。このため厳密な意味での「寛解状態」といえるか、議論はあろう。しかし少なくとも限りなく寛解に近い状態に至った患児と、いまだ病勢がアクティブな患児とには分類できている。

47%というこの数字をどう解釈するかであるが、一昨年・昨年に行った我々の検討では、入院加療を要する重症な小児喘息（15 歳以下）の寛解率は 10 年後で 27%であった。47%という数字は、重症例に限定すれば小児全体の寛解率より高いといえる。一つには、wheezy infant には気道ウィルス感染症が高率に含まれるため、年長児の喘鳴より改善率が高いとも考えられる。

外来通院で軽快するような軽症例も含めれば、寛解率はさらに高まると予測されるが、今回は入院例のみを対象としたので結論は出せなかった。

E．結語

重症乳児喘息患者（3 歳未満）の、10 年以上経過後における寛解率は 47%であった。

入院時気道過敏性の程度による経過の検討

杉本日出雄　　国立療養所東埼玉病院小児科

研究要旨　　施設入院療法を行った重症喘息児を入院時におけるアセチルコリン吸入閾値を基に３群に分類し、その後の気道過敏性、呼吸機能、発作点数、治療点数の推移を検討した結果、気道過敏性が非常に亢進してしまった群では、発作はコントロールできるが、施設入院療法によっても、気道過敏性の亢進が強くない群に比べて、多くの薬剤の使用が必要で、呼吸機能、気道過敏性亢進の改善は顕著でなかった。
　しかしながら、施設入院療法により、治療点数、発作点数、呼吸機能、気道過敏性は改善がはかられるため、施設入院療法において行われている環境の整備、鍛練療法、家族や患児と関わる人々への指導などは、小児の喘息治療において根本的な役割を担うことが考えられた。

A．研究目的

施設入院療法を行った重症喘息児を入院時におけるアセチルコリン吸入閾値を基に３群に分類し、その後の気道過敏性、呼吸機能、発作点数、治療点数の推移を検討することにより、重症喘息児に対する効果的な治療・指導方法を解明する。

B．研究方法

1985年4月から2000年9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、気道過敏性などの検査を退院時まで経時的に行うことができた重症喘息児名302例（男185例、女117例、入院時平均年齢11.0±2.6歳）を対象とした。

これらの患児を入院時のアセチルコリン閾値が313μg/ml以下（129例、男69例、女60例）Ａ群、625μg/ml（76例、男40例、女36例）Ｂ群、1250μg/ml以上（97例、男76例、女21例）Ｃ群の3群に分け、①アセチルコリン閾値の推移、②運動負荷後の最大低下率の推移、③呼吸機能の推移、④治療点数の推移、⑤発作点数の推移、⑥初発年齢、発作が通年性になった年齢、入院までの期間、⑦入院時ＩｇＥ値を検討した

C．研究結果

1）アセチルコリン閾値の推移

図１に示すように、各群とも入院後、時間の経過とともに閾値の低下が認められた。Ａ群とＣ群との間および、Ｂ群とＣ群との間には入院時から退院時まで有意な差が認められ、Ａ群とＢ群との間には入院時から7～8月までの期間有意な差が認められた。

2）運動負荷後の最大低下率の推移

図２に示すように、Ａ群ではＢ群に比べ、入院時に最大低下率は高値を示した。また各群とも入院後、時間の経過とともに最大低下率は減少が認められたが、Ａ群とＣ群との間には入院時より退院時まで有意な差が認められた。またＡ群とＢ群との間には４月目、９月目、12月目、退院時に有意な差が認められた。

3）呼吸機能の推移

（1）％一秒量

図３に示すように、入院時にＡ群では、それ以外の群に比べて有意に％一秒量は低値を示していた。その後各群とも％一秒量は時間とともに改善したが、Ａ群とそれ以外の群との差は１２月目を除き有意であった。

（2）％Ｖ50

図４に示すように、入院時にＡ群では、それ以外の群に比べて有意に％Ｖ50は低値を示していた。その後各群とも％Ｖ50は時間とともに改善したが、Ａ群とそれ以外の群との差は有意であった。（８月と１１月ではＡ群とＢ群との間には有意差は認めず、４月ではＢ群とＣ群との間にも有意差が認められた）

4）治療点数の推移

図５に入院前、入院当月、７月目、１２月目、退院月の治療点数を示す。入院前は各群に有意な差は認められず高値を示した。入院後治療点数は減少し各群に有意な差は認められなかった。入院７月目、１２月目と退院時にはＡ群とＣ群　たがこの間には有意な差が認められた。

5）発作点数の推移

図６に入院当月、最初の外泊前、７月目、１２月目、退院月の発作点数を示す（１日を８時間毎に３区分し、小発作１点、中発作２点、大発作３点として集計した）。入院月および最初の外泊前、７月目にはＡ群と他の群との間に有意な差が認められた。１２月目と退院時には有意な差は認められなかった。6）初発年齢、通年性年齢、入院までの期間

表１に示すように、各群間に有意な差は認められなかった。7）入院時ＩｇＥ値

表１に示すように、各群間に有意な差は認められなかった。

D．考察

入院前の治療点数には各群に差は認められず高値を示していたが、入院月に各群の治療点数が激減した。これは施設入院に伴う、生活の活性化、アレルゲンや気道刺激物質曝露からの回避などによるものと考えられた。

入院時Ａ群の発作点数が７月目まで有意に高かったが、７月以後治療点数の増加に伴い、発作点数は他の群と差が無くなったため、薬物治療を抑えすぎたことも一因と考えられた。

最初の外泊前の発作点数は各群とも７月目の発作点数よりも低値を示していたにも関わらず、７月目に高値を示したのは、外泊によりアレルゲンや気道刺激物への再曝露や、生活リズムの乱れが生じたためではないかと考えられた。その後１２月目、退院月に発作点数が減少したのは、家庭内のアレルゲンや気道刺激物の整備、生活習慣や鍛練に対する家族の協力態勢が徐々に整ったことによるものと考えられた。これはアレルゲンや気道刺激物の整備の重要性、生活習慣や鍛練の重要性を家族、本人に気づいてもらうよう、外泊時の発作状況と病棟内での発作状況などの比較や、勉強会、個人面接などを行った結果と考えられた。

退院時、各群間に発作点数は差が認められなくなったが、Ａ群では他群と比べ治療点数は有意に高く、気道過敏性や呼吸機能も有意に低値を示していた。

各群に初発年齢、通年性になった年齢、入院までの期間、入院時ＩｇＥ値には有意な差は認められず、気道過敏性が亢進した要因は不明であった。

しかしながら、施設入院療法により治療点数、発作点数の減少や、呼吸機能、気道過敏性の改善が得られたため、アレルゲンや気道刺激物など環境の整備、生活リズムを整え、鍛練を励行すること、喘息児と関わる家族や周囲の人々の喘息や喘息児に対する正しい理解と協力が、喘息治療には重要な役割を果たすと考えられた。

とくに運動誘発喘息が起き始めた場合には、気道過敏性が亢進していることを認識し、環境整備、鍛練療法などについて指導を繰り返し行い、気道過敏性の亢進が高度にならないように努めることが必要と考えられた。

E．結論

気道過敏性亢進に差が認められる原因について、初発年齢、発作が通年性になった年齢、通年性になってから施設入院療法までの期間、ＩｇＥ値、治療点数などからは明らかにできなかった。

気道過敏性が非常に亢進してしまった群では、発作はコントロールできるが、施設入院療法によっても、気道過敏性の亢進が強くない群に比べて、多くの薬剤の使用が必要で、呼吸機能、気道過敏性亢進の改善は顕著でなかった。

しかしながら、施設入院療法により、治療点数、発作点数、呼吸機能、気道過敏性は改善がはかられるため、施設入院療法において行われている環境の整備、鍛練療法、家族や患児と関わる人々への指導などは、小児の喘息治療において根本的な役割を担うことが考えられた。

	A群 78～313μg/ml	B群 625μg/ml	C群 1250～10000μg/ml	t検定 AとB	BとC	AとC
初発年齢	2.8±2.4歳	3.2±2.4歳	2.7±2.3歳	NS	NS	NS
通年性年齢	6.4±3.9歳	7.1±3.4歳	6.5±3.2歳	NS	NS	NS
入院までの期間	4.7±3.2年	4.0±3.2年	4.3±3.2年	NS	NS	NS
入院時年齢	11.0±2.7歳	11.0±2.6歳	10.8±2.5歳	NS	NS	NS
%肺活量	91.7±17.5%	97.5±17.0%	94.6±18.7%	P<0.05	NS	NS
%一秒量	80.4±19.7%	89.4± 20.6%	89.8±19.2%	P<0.05	NS	P<0.05
%MMF	61.5±26.2%	74.6±31.3%	76.5±30.2%	P<0.05	NS	P<0.05
%PEFR	77.6±23.3%	86.9±26.1%	87.7±23.9%	P<0.05	NS	P<0.05
%V50	48.3±20.1%	57.6±23.7%	59.5±22.5%	P<0.05	NS	P<0.05
%V25	51.1±22.8%	58.6±23.5%	61.5±23.6%	P<0.05	NS	P<0.05
アセチルコリン閾値	226.1±98.2μg/ml	625±0μg/ml	2989.7±2766.4μg/ml	P<0.05	P<0.05	P<0.05
運動誘発喘息	35.8±22.6%	31.7±22.1%	25.9±23.5%	NS	NS	P<0.05
入院月発作点数	30.2±32.8点	18.5±23.8点	16.5±21.4点	P<0.05	NS	P<0.05
入院前治療点数	303.2±119.9点	313.0±114.1点	290.6±132.0点	NS	NS	NS
入院月治療点数	146.0±101.3点	145.7±131.8点	123.7±93.5点	NS	NS	NS
ＩｇＥ	1310±1358U／ml	1562±2017U／ml	1617±2444U／ml	NS	NS	NS

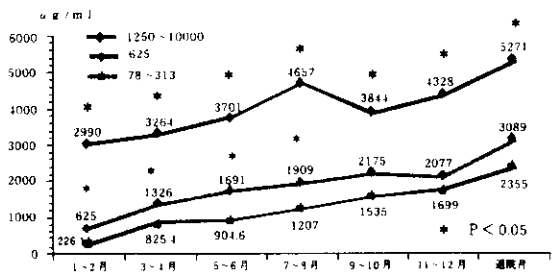


図１アセチルコリン閾値の推移

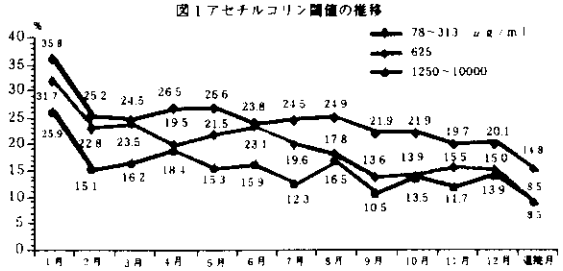


図２運動負荷後の最大低下率の推移

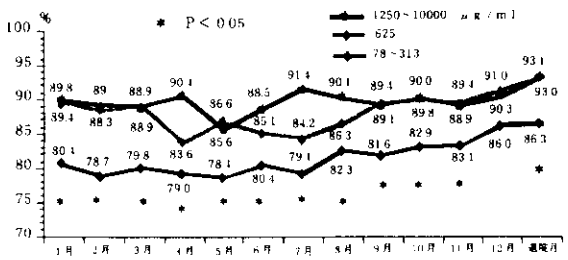


図３呼吸機能の推移　%一秒量

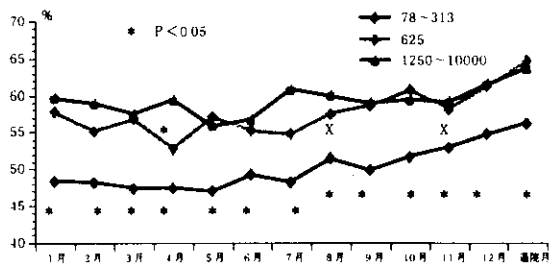


図４呼吸機能の推移　%V50

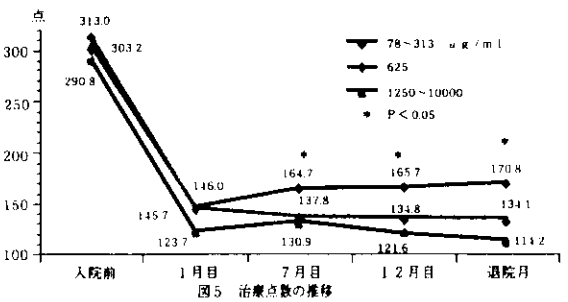


図５　治療点数の推移

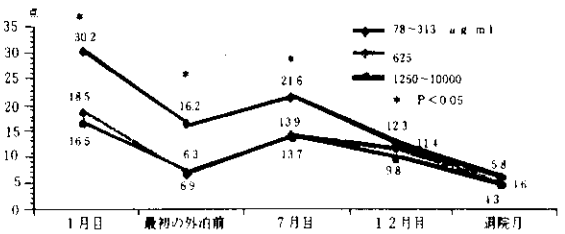


図６　発作点数の推移

課題名　気管支喘息患者死亡の実態に関する研究

分担研究者　　徳留省悟
所属機関　　獨協医科大学法医学教室

研究要旨

1989年（昭和 64 年）より 1999 年（平成11年）までの11年間に、東京都 23 区内で発生した気管支喘息罹患患者の死亡 1994 人（男性 1214 人、女性 780 人）について、年齢別死亡数、月別・時間帯別死亡数、死亡時までの健康状態、死亡時の生活活動状況、及び死因等の実態調査を行った。

また、気管支喘息死例と非喘息死例の剖検肺標本を用いて、気管支喘息の組織学的所見である、気管支内腔の狭窄、気管支壁肥厚、気管支腺肥大、気管支平滑筋肥大、気管支基底膜の肥厚について、面積比から比較及び検討を行った。

さらに、当教室で剖検された非気管支喘息死例と、東京都監察医務院にて剖検された気管支喘息死例各 20 例について免疫染色を行い、両者の形態学的検討を行った。

A.研究目的

東京都 23 区内における気管支喘息患者の突然死及び外因死の年間死亡発生数は 0.022 人/1000 人（住人）であり、そのうちの約60%は男性が占めている。気管支喘息発作による死亡の年間発生数は0.0008人/1000 人（住人）で男性はそのうちの 62.1% である。

今回、特に 1989 年（昭和 64 年)1月から 1999 年（平成11年）12 月までの11年間に東京都 23 区内で発生した気管支喘息罹患患者の死亡 1994 人（男性 1214 人、女性 780 人）について、年齢別死亡数、月別・時間帯別死亡数、死亡時までの健康状態、死亡時の生活活動状況、及び死因等の実態調査を行った。

また、気管支喘息死例と非喘息死例の剖検肺標本を用いて、気管支喘息の組織学的所見といわれている、気管支内腔の狭窄、気管支壁の肥厚、気管支腺肥大、気管支平滑筋肥大、気管支基底膜の肥厚について、面積比から比較及び検討を行った。

B.研究方法

1. 気管支喘息死例の実態調査

東京都監察医務院における 1989 年から11年間の気管支喘息患者死亡数 1994 件（男性 1214 件、女性 780 件）について喘息患者死亡と喘息死に大別して検討した。〈χ^2 検定（有意水準 0.05）〉

2. 気管支喘息例の形態学的検討

当教室で 1998 年（平成 10）～ 1999 年（平成 11）に剖検された非気管支喘息死例 37 例と、 1988 年（昭和 63）～ 1998 年（平成 10）に東京都監察医務院で剖検された気管支喘息死 74 例の HE 染色標本を検鏡し、気管支内腔、気管支壁、腺細胞、平滑筋、基底膜各々の面積を計測した。

次に、当教室で 1999 年（平成 11）～ 2000 年（平成 12）に剖検された非気管支喘息死例と、東京都監察医務院にて剖検された気管支喘息死例各 20 例について免疫染色を行った。免疫染色の一次抗体には抗ヒトラミニンポリクローナル抗体を使用し、 ABC 法で counter stain を行った。

C.研究結果

1. 気管支喘息患者の死亡は、 1995 年～ 1999 年までの最近 5 年間が 1056 件（男性 649 件、女性 407 件）であり、 1989 年～ 1994 年までの 6 年間の 938 件（男性 565 件、女性 373 件）と比較すると最近 5 年間が多い。

死因は気管支喘息が全体の39%で 796 件（男性 494 件、女性 302 件）と最も多く、次いで虚血性心疾患が全体の20%で 407 件（男性 228 件、女性 179 件）と多かった。

月別死亡数は冬期に多く、 1 月が全体の12%の 232 件（男性 135 件、女性 97 件）、 12 月が全体の10%の 203 件（男性 12 件、女性 82 件）の順に多かった。

年齢別死亡数は 75 歳以上が 172 件（男性 87 件、女性 85 件）と全体の21%、 65 ～