

20001112

(1/3)

厚生省科学研究費補助金
(医療技術評価総合研究事業)

喘息ガイドライン作成に関する研究

主任研究者
宮本昭正
東京大学名誉教授

厚生省科学研究費補助金
(医療技術評価総合研究事業)

喘息ガイドライン作成に関する研究

主任研究者
宮本昭正
東京大学名誉教授

厚生科学研究費補助金(医療技術総合研究事業)
喘息ガイドライン作成に関する研究

主任研究者 宮本昭正 国立相模原病院 名誉院長
日本臨床アレルギー研究所 所長
東京大学名誉教授

研究要旨：厚生労働省の要望に基づき、喘息（成人・小児を含む）の専門家を網羅し、国内外の発表論文を広く検索し、EBM（Evidence Based Medicine）に基づいて医師や医療従事者に役立つ喘息治療のガイドラインを一応完成した。この業務に当っては何回か会合を重ね、それぞれの立場から原稿を修正し、さらにまた非専門家の医師にも目を通してもらった。論文を通読し、それをまとめて表にし、評価し、それに基づいて推賞するという事は至難の業である。幸い班員や研究協力者の方々のご協力により本ガイドラインが完成したわけである。本著は大変科学的ではあるが、実用化という点では頻雑で、使用しづらいという難点がある。しかも、まだまだ不十分な点があることは否めない。このガイドラインを一つの基準にして更によりよいものが出来る事を期待したい。なお、本著とは別に“患者用”及び“一般医用”のものも同時に作成した。これは、本著は専門家には大変参考になるが、患者さんや一般の実地の臨床家にとっては難解であるので、この欠点を補うためにこれをこういった小冊にまとめて実際に使い易い様にしたものである。あわせて御参考にしていただきたい。

喘息ガイドライン作成研究班委員リスト

<班長> 宮本昭正 日本臨床アレルギー研究所所長、東京大学名誉教授

以下五十音順

<顧問>

伊藤幸治	同愛記念病院顧問
可部順三郎	湯河原厚生年金病院院長
中島重徳	近畿大学医学部奈良病院呼吸器・アレルギー内科
古庄巻史	市立岸和田市民病院院長
牧野荘平	東京アレルギー疾患研究所、獨協医科大学名誉教授
真野健次	帝京大学名誉教授
三河春樹	関西電力病院院長

<班員>

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
飯倉洋治	昭和大学医学部小児科教授
山本一彦	東京大学医学部アレルギー・リウマチ科教授

<研究協力者>

石原享介	神戸市立中央市民病院呼吸器内科医長
大田 健	帝京大学医学部内科教授
奥平博一	東京大学医学部アレルギー・リウマチ科講師
工藤宏一郎	国立国際医療センター副院長
佐野靖之	同愛記念病院アレルギー呼吸器科部長
鈴木直仁	同愛記念病院アレルギー呼吸器科医長
高橋 清	国立療養所南岡山病院院長
田村 弦	東北大学医学部第一内科講師
富岡玖夫	東邦大学医学部附属佐倉病院内科教授
鳥居新平	名古屋大学名誉教授
中川武正	聖マリアンナ医科大学東横病院第一内科教授
中澤次夫	群馬大学医学部保健学科教授
中野純一	帝京大学医学部内科
西間三馨	国立療養所南福岡病院院長
福田 健	獨協医科大学アレルギー内科教授
堀内 正	関東中央病院
松井猛彦	都立荏原病院小児科医長
真弓光文	福井医科大学医学部小児科教授
宮城征四郎	沖縄県立中部病院院長
向山徳子	同愛記念病院小児科部長
森川昭広	群馬大学医学部小児科教授
森田 寛	東京大学医学部呼吸器内科助教授

A. 研究目的

E B M (Evidence Based Medicine) に基づいた喘息治療のガイドラインを作成することを目的とする。

B. 研究方法

上記に列挙した如く、我が国における喘息の専門家（内科及び小児科）を動員し、表1に示したようなテーマと一応の担当者を決め、それぞれのテーマについて国内外の論文の検索を依頼した。特に一流雑誌に重点を置き、それぞれ表2のような評価の基準に応じて評価し、また代表的な文献についてはEvidenceを表3の如く抄録することにした。なお、全体の整合性をはかるため、全員で内容を検討した。

表1. ガイドライン作成担当表

(1) 喘息の管理・治療の目標	足立・西間・牧野
(2) 喘息の疫学・危険因子・予防	高橋・松井・三河
(3) 患者教育、医師と患者のパートナーシップ	秋山・富岡・三河
(4) 薬物によるコントロール	
4-1 成人喘息の長期管理における薬物療法プラン	福田・奥平・石原 佐野・伊藤・牧野
4-2 成人喘息の急性増悪（発作）に対する対応	大田・宮城・真野 中島

43	小児喘息の管理と治療	西間・松井・古庄
44	乳幼児喘息の管理と治療	真弓・森川・三河
(5) QOL		田村・中川・可部 鳥居
(6) 種々の側面		
6-1	アスピリン喘息	森田・富岡・伊藤
6-2	運動誘発性喘息	飯倉・佐野・古庄
6-3	思春期及び20代早期の喘息	秋山・西間・三河
6-4	高齢者(老年者)喘息	高橋・秋山・可部
6-5	喘息と妊娠	福田・森田・中島
6-6	職業性喘息	足立・奥平・山本 中澤
6-7	外科手術と喘息	宮城・森田・牧野
6-8	喘息死	足立・松井・真野 中澤
6-9	気象と喘息	山本・森川・伊藤
6-10	喘息管理上の種々の側面	中川・真弓・中島
6-11	咳喘息	田村・向山・真野

表2.
<評価の基準>

エビデンスの質	
I	システマティックレビュー／メタアナリシス
II	1つ以上のランダム化比較試験による
III	非ランダム化比較試験による
IV	分析疫学的研究(コホート研究や症例対照研究による)
V	記述研究(症例報告やケース・シリーズ)による
VI	患者データに基づかない、専門委員会や専門家個人の意見
推奨の強さ	
A: 行うことを強く推奨 B: 行うことを推奨 C: 推奨する根拠がはっきりしない D: 行わないよう勧められる	

表3. 論文のevidennceの抄録

文献	対象 1) 例数 2) 年齢 3) 対象	試験デザイン 1) 方法 2) 観察期間(導入+試験) 3) その他(効果判定など)	結果・考案・副作用	評価
----	-------------------------------	---	-----------	----

科学的根拠に基づく（EBM）喘息診療ガイドライン

<目次>

第1章 喘息の管理・治療

第2章 喘息の危険因子・予防

2-1 喘息の発症・増悪に関わる危険因子と予防

2-1-1 素因

2-1-2 原因因子

- ① アレルゲン
- ② 職業性感作物質

2-1-3 寄与因子

- ① ウイルス性呼吸器感染
- ② 屋外大気汚染
- ③ 室内空気汚染
- ④ 喫煙
- ⑤ 食品
- ⑥ 寄生虫感染

2-1-4 増悪因子

- ① アレルゲン
- ② 呼吸器感染
- ③ 大気汚染
- ④ 運動と過換気
- ⑤ 気象
- ⑥ 食品・食品添加物
- ⑦ アルコール
- ⑧ 薬物
- ⑨ 激しい感情表現とストレス
- ⑩ 肥満
- ⑪ その他の増悪因子

第3章 患者教育、医師と患者のパートナーシップ

第4章 薬物によるコントロール

4-1 成人喘息の長期管理における薬物療法プラン

4-1-1 β_2 刺激薬

- ① 吸入 β_2 刺激薬

- ② 貼付 β_2 刺激薬
- ③ 経口 β_2 刺激薬
- 4-1-2 徐放性テオフィリン
- 4-1-3 吸入ステロイド薬
 - ① 吸入ステロイド薬による発作入院、喘息死の予防
 - ② 吸入ステロイド薬の軽症患者治療、初期治療、早期導入
 - ③ 吸入ステロイド薬と併用薬
 - ④ 吸入ステロイド薬による全身的影響
- 4-1-4 抗アレルギー薬（Th2サイトカイン拮抗薬を除く）
- 4-1-5 Th2サイトカイン拮抗薬
- 4-1-6 漢方薬
- 4-2 成人喘息の急性増悪（発作）に対する対応
 - 4-2-1 アミノフィリン
 - 4-2-2 β_2 刺激薬・エピネフリン
 - 4-2-3 副腎皮質ステロイド薬
- 4-3 小児喘息の管理と治療
 - 4-3-1 キサンチン誘導体
 - 4-3-2 β_2 刺激薬
 - 4-3-3 吸入ステロイド薬
 - 4-3-4 抗アレルギー薬
 - ① 経口抗アレルギー薬
 - ② 吸入抗アレルギー薬
- 4-4 乳幼児喘息の管理と治療
 - 4-4-1 乳幼児喘息の発症予防
 - 4-4-2 乳幼児喘息の薬物による治療と管理

第5章 QOL

第6章 種々の側面

- 6-1 アスピリン喘息
- 6-2 運動誘発性喘息
 - 6-1-1 成人の運動誘発性喘息
 - 6-1-2 小児の運動誘発性喘息
- 6-3 思春期及び20代早期の喘息
- 6-4 高齢者（老年者）喘息
- 6-5 喘息と妊娠
- 6-6 職業性喘息
- 6-7 外科手術と喘息

6-8 喘息死

6-9 気象と喘息

6-10 喘息管理上の種々の側面

① アレルギー性鼻炎の治療と気管支喘息

② 鼻ポリープの治療と気管支喘息

③ 副鼻腔炎の治療と気管支喘息

6-11 咳喘息

1. 喘息の管理と治療

前文

喘息は臨床的に発作性の呼吸困難，喘鳴，咳の症状と，種々に変化する気道閉塞による気流制限を示す。生理学的には種々の刺激に対する気道過敏性が亢進した状態で，組織学的には重症度に関わらず気道の慢性炎症が特徴である。そこで現在の喘息治療は，抗炎症薬により気道炎症を鎮静化させ，気管支拡張薬により閉塞した気道を拡張させることに重点が置かれている。ダニなどの環境抗原を回避または除去することは，喘息の発症予防や慢性管理に重要である。適切な抗炎症治療には，正確な喘息の診断と重症度の評価が必要である。診断と治療の遅れや重症度の過少評価は，喘息を慢性化・重症化させ，喘息死の原因となる。喘息治療の目標を表1に示す。小児喘息では，多くの患者で環境抗原に対するIgE抗体が産生されアトピーとの関連が重要であるが，成人喘息ではIgE抗体の産生が認められない非アトピーの患者も存在し，環境抗原以外のさまざまな要因で喘息が増悪する。小児では思春期になるとしばしば軽快し，長期寛解の状態となる患者も多い。

気管支喘息の定義は好酸球，Th2細胞，肥満細胞，マクロファージ，好中球，および気道上皮細胞などの炎症細胞が関与した慢性の気道炎症に起因する疾患である。気道炎症は気道過敏性の亢進，気流制限，喘息症状を引き起こす。気流制限は軽度のものから致命的な高度のものまで存在し，多くの場合，自然にあるいは治療により回復する。気道平滑筋の収縮，気道壁の腫脹，気道分泌亢進，および気道炎症が遷延すると気道平滑筋の増殖肥厚や基底膜下網状層の肥厚などの気道壁リモデリングによる気流制限が引き起こされ，しばしば気流制限の可逆性も低下する。そして気道壁リモデリングの進行は，気道の過敏性をさらに亢進させる。

気管支喘息の診断は発作性のそして特に夜間に増悪し，反復する喘鳴，咳，呼吸困難と可逆性の気流制限の存在が必要である。また，気道過敏性や気道炎症の評価は診断に有用である。種々のアレルゲンに対する特異的IgE抗体の存在はアトピー素因の存在を示唆し，環境整備において重要な意味を持つ。診断の目安を表2に示した。器質的心肺疾患でも喘息様症状が出現するため鑑別診断が必要である。

喘息治療は，喘息症状とピークフローやスパイロメトリーによる呼吸機能から患者の重症度を正確に判断し，抗炎症薬を主体とした段階的薬物治療法を表3に示した喘息管理プログラムに基づいて行う。

推奨：気管支喘息を慢性の炎症性疾患として認識することは、診断や治療において重要な意味を持つ。喘息とその重症度を早期にかつ的確に診断し、ガイドラインに準じた抗炎症治療を中心とした段階的薬物療法を継続し、喘息治療の目標とそのため喘息管理プログラムを明確し再評価を行うと、医師側の過少評価や過少治療と患者側の認識不足が回避され、喘息死の減少と患者のQOLの向上が期待される。

科学的根拠

科学的論文検索は、National Library of Medicine (Advanced Medline Search) を情報源とした。1985年1月から2000年12月までに“喘息 (asthma)”として41108件が検索された。喘息の病態が慢性の気道炎症 (airway inflammation) に起因することから、喘息と気道炎症で検索すると2090件であった。次に個々の炎症細胞を追加して検索したところ好酸球 (662件)、T細胞 (229件)、肥満細胞 (163件)、好中球 (187件)、マクロファージ (184件)、気道上皮細胞 (52件)、線維芽細胞 (9件) であった。さらに、気道壁リモデリングでは76件であり、喘息管理・治療については喘息 (asthma) と管理 (management) で検索し、1996年から2000年に発表された1582論文から48論文を選択した。さらに、喘息予防・管理ガイドライン改訂版 (1998年) から57文献、米国NIHのガイドラインである喘息の診断・管理ガイドライン (1997年) から31文献を選択した。その後数回にわたり査読による検定を行い、最終的に17論文を今回の参考文献にした。

気管支喘息の病態が、気管支平滑筋の攣縮を主体とした気道狭窄だけでなく、慢性の気道炎症に起因することは、多くの気管支肺生検組織や肺胞洗浄液、または誘発喀痰による病理学的および組織学的所見から証明されている^{1), 2), 3), 4)}。喘息患者の気道には、好酸球、Th2細胞、肥満細胞が増加している。気道炎症は程度の差が存在するが、無症状や軽症患者においても認められ、アトピー型と非アトピー型患者においても同様な所見が認められる。気道炎症の増悪は気道過敏性を亢進させ、さらに気道炎症の遷延は、気道壁の肥厚、気道上皮下基底膜網状層の線維沈着、気管支平滑筋の肥厚などの気道壁リモデリングを形成し、気道に不可逆性の気流制限を誘導する⁵⁾。その結果喘息の重症化や難治化が招来される。以上の様な喘息病態の解明に伴い、喘息の基本長期管理薬は気管支拡張薬ではなく抗炎症薬に推移した。抗炎症薬の中でも吸入ステロイド薬は、現在ある抗喘息薬のうち抗炎症作用が最強である。実際、吸入ステロイド薬を投与すると気道炎症や気道過敏性が改善され、気流制限に基づく喘息症状は改善され、喘息発作による救急受診回数や入院回数も減少する^{6), 7), 8), 9)}。

本邦および諸外国において、喘息予防・管理ガイドラインが作成され、喘息の診断と抗炎症薬を中心とした重症度に応じた段階的薬物療法が明確に提示された。特に中等症から重症患者や重篤な喘息発作の既往のある患者に対しては、自覚症状とピークフローによる呼吸機能をモニターし、喘息急性増悪時の治療計画を立てておくガイドラインに基づく喘息治療は、従来の

患者の自覚症状による治療法よりも、患者の呼吸機能、気道過敏性、喘息の有症状日数、救急受診や救急入院回数を有意に減少させた^{10), 11), 12)}。喘息治療の継続の重要性を患者に説明し、また患者やその家族に喘息教育と発作時の対応を指導することは、入院回数を減らし患者のQOLを向上させる^{13), 14)}。

喘息専門医は非専門医よりも、ガイドラインの存在を認知している¹⁵⁾。また、喘息専門医の治療を受けている患者は、非専門医と比較して喘息のコントロールが良好であることが報告されている¹⁶⁾。ガイドラインの目的は、喘息専門医ばかりではなく非専門医に対し喘息治療のスタンダードを示すものである。しかし現状は、非専門医においてはガイドラインの認知度や使用頻度は必ずしも高くない。そして喘息患者の多くは症状が持続していたり、抗炎症薬が使用されずに気管支拡張薬のみを使用し続けていることがヨーロッパの調査からも明らかにされている¹⁷⁾。今後も喘息治療ガイドラインが専門、非専門医の区別なく広く普及され、実際の喘息治療および喘息患者のQOLが向上しているかについても調査し、医師、患者、看護婦、薬剤師など喘息治療に関わるすべての人々と社会全体に対する喘息病態の正確な認識と治療に必要な知識の啓発活動の継続も重要である。

結論

気管支喘息についての正確な病態把握と、ガイドラインに準じた重症度の判定とそれに応じた適切な抗炎症治療の継続は、喘息死の減少と喘息患者のQOLを向上させると考えられる。

表1 喘息治療の目標

1	健常人と変わらない日常生活ができること。正常な発育が保たれること
2	正常に近い肺機能を維持すること ピークフローの変動が予測値の10%以内 ピークフローが予測値の80%以上
3	夜間や早朝の咳や呼吸困難がなく、夜間睡眠が十分可能なこと
4	喘息発作が起こらないこと
5	喘息死の回避
6	治療薬による副作用がないこと

表2 喘息診断の目やす

1	発作性に出現し反復する、喘鳴、咳、呼吸困難 とくに夜間に増悪し、運動後、風邪をひいた後、ホコリなどの環境抗原や冷気、タバコの煙を吸入した後に出現しやすい
2	可逆性の気流制限 自然にまたは治療により寛解する。ピークフローや1秒量の変化が20%以上
3	気道過敏性 アセチルコリン、ヒスタミン、メサコリンに対する気道収縮反応の亢進
4	アトピー素因 環境アレルゲンに対するIgE抗体の存在
5	気道炎症の存在 喀痰中、末梢血中の好酸球の増加
6	鑑別診断疾患の除外

表3 喘息管理プログラム

1	医師(看護婦、薬剤師)と患者(家族)とのパートナーシップを確立する。
2	喘息増悪因子を特定し、それを避ける。
3	自覚症状とピークフローやスパイロメトリーによる呼吸機能検査から、喘息重症度を的確に判断する。
4	喘息の慢性管理は、喘息重症度に応じた長期薬物療法を行う。
5	喘息急性発作時の対応を、患者に指示しておく。
6	喘息は慢性疾患であり、定期受診する必要があることを患者に説明する。

文献	対象 1) 例数 2) 年齢 3) 対象	試験デザイン 1) 方法 2) 観察期間(導入+試験) 3) その他(効果判定など)	結果・考案・副作用	評価
Bousquet Jら 1990 ¹⁾	1) 患者43名, 健常者10名 2) 19~59歳(平均33.3歳) 3) 軽症~中等症	1) 気管支鏡検査を施行し, 気管支肺生検組織と肺胞洗浄液中の炎症細胞数を検討する。 2) 生検組織中のECPの発現を免疫染色する。	1) 末梢血好酸球数の増加は喘息重症度や肺機能と関連する。 2) 肺胞洗浄液中好酸球やECP値の増加も喘息重症度と関連する。 3) 喘息患者では好酸球が気道上皮細胞間や上皮下に浸潤しており, 脱顆粒している。ある患者では脱顆粒の程度と気道上皮の損傷が関連している。	II-A
Vignola AMら 1998 ²⁾	1) 56名 2) 20~55歳 3) 軽症~中等症喘息患者と健常者	1) 気管支鏡検査を施行し, 気管支肺生検組織と肺胞洗浄液中の炎症細胞数と炎症マーカーの発現を検討する。	1) 喘息重症度が増すほど, 生検組織中の活性化好酸球数, T細胞数, 気道上皮細胞の剥離が多い。肺胞洗浄液中のECP値も同様である。 2) 基底膜の肥厚は喘息患者と健常者では有意差があるが, 重症度との関連はない。 3) 軽症間歇型喘息患者においても, 好酸球性気道炎症は存在する。	II-A
Robinson DSら 1992 ³⁾	1) 15名 2) 18~33歳(平均25歳) 3) 軽症喘息と健常者	1) 気管支鏡検査を施行し, 気管支肺生検組織と肺胞洗浄液中の細胞におけるサイトカインの発現を検討する。	1) 喘息患者では健常者よりも肺胞洗浄液中の総細胞数が増加しており, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, GM-CSFを発現している細胞が多いが, IFN- γ は両群間で有意差なし。 2) 喘息患者ではIL-4, IL-5を発現している細胞は主にT細胞であった。	II-A
Roche WRら 1989 ⁵⁾	1) 患者8名, 健常者3名 2) 19~26歳(平均22歳) 3) FEV _{1.0} (73%~133%)	1) 気管支肺生検組織を免疫組織染色と電顕にて検討する。	1) 喘息では基底膜が肥厚しているのではなく, 基底膜下に線維芽細胞から産生されるコラーゲンIII, V, フィブロネクチンが沈着している。 2) 基底膜下網状層の肥厚は罹病期間, 重症度, 気道の可逆性, 気道過敏性とは有意な関連はない。	II-A

Earnestら 1992 ⁶⁾	1) 12,301名 2) 3) 1978年から1987年にカナダのサスカチュワン地方で1年間に10回以上、喘息治療薬を処方された喘息患者	1) 喘息死や致死的な大発作と喘息治療薬処方との関係を検討したコホート研究。 2) 1978～1987年	1) 喘息死44例、致死的大発作85例、発作入院655例 2) 重症度や吸入 β_2 刺激薬などの薬剤処方量で補正すると、BDPを1年にわたり1缶/月以上使用した患者の喘息死と致死的大発作の危険性は、使用していない患者と比較すると有意に低かった。	II-A
Donahueら 1997 ⁷⁾	1) 16,941名 2) 3) マサチューセッツのHMOで登録している喘息患者	1) 喘息発作による入院と抗喘息薬処方箋との関連に対するコホート研究	1) 吸入ステロイドを処方された患者は発作による入院が少ない。 2) 特に吸入 β_2 刺激薬の処方頻度が多い患者ほど、吸入ステロイドを処方された患者は発作による入院が少ない。	II-A
Olivieriら 1997 ⁹⁾	1) 74名 2) 18～47歳 3) 軽症喘息患者	1) FP500mg/日の気道炎症と基底膜肥厚に対する効果をプラセボを用いた二重盲検比較試験により検討する。 2) 軽症喘息患者6週	1) 短期間の低用量FPはプラセボと比較して、有意に気道の炎症細胞浸潤と基底膜の肥厚を改善し、気道過敏性も改善した。 2) 吸入ステロイドは気道炎症と気道壁リモデリングを改善する。	I-A
George MRら 1999 ¹¹⁾	1) 77名 2) 18～45歳 3) フィラデルフィア市内での喘息発作による救急入院患者	1) 無作為分類 IED群:入院での教育プログラム(喘息教育、ベッドサイド・スパイロ、電話での定期的経過観察) 2) 6ヶ月 3) 外来受診、救急外来受診、緊急入院	1) 6ヶ月の経過観察でIED実施群では外来受診率が高く、救急外来受診、緊急入院が少ない。 2) IEDは有効 3) 呼吸機能など客観的指標なし。	I-B
Kauppinen Rら 1999 ¹²⁾	1) 162名 2) 3) 新たに診断された喘息患者	1) 無作為分類 患者教育・自己管理維持プログラム 実施群 非実施群 2) 3年間 3) 呼吸機能、気道反応性、health related QOL	1) プログラム実施群では非実施群に比べてFEV1、PEFの改善、PD15の高値、より少ない有症状日 2) コンプライアンスに差なし 3) 医療費に差なし 4) 退院前の患者教育・自己管理維持プログラムは有用である。	I-A
Gergen PJら 1999 ¹³⁾	1) 1,023名 2) 5～11歳 3) 中等症と重症喘息児	1) 無作為、他地域比較対象試験 喘息ソーシャルワーカーによる家族を入れた教育 2) 12ヶ月 3) 2週毎の有症状日数	1) 患者教育群で有症状日数は2.51日、対照群で4.06日/2週 2) 喘息による入院日数は教育群で14.8%、対照群で18.9% 3) 喘息管理ソーシャルワーカーによる家族を入れた教育は患児の症状と入院を有意に減少させる。	I-A

Rabe KFら 2000 ¹⁷⁾	1) フランス, ドイツ, イタリア, オランダ, スペイン, スウェーデン, イギリスの73,880名 2) 小児と成人 3) 2803名の軽症から重症喘息患者	1) 無作為分類 電話により2803名の喘息患者に到達するまで調査する 2) GINAが推奨する喘息治療目標の到達度, 治療内容	1) 喘息症状, 救急受診回数, 吸入 β_2 刺激薬の使用回数, 日常生活活動, 正常な呼吸機能において, GINAが推奨するレベルに到達している患者数は少ない 2) 吸入ステロイド薬を使用している割合は, 軽症で25.4%中等症2.7%で重症で27.6%であった。	II-B
---------------------------------	---	--	---	------

■参考文献

- 1) Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY, et al. : Eosinophilic inflammation in asthma. N Engl J Med 1990; 323: 1033-9 (評価 II-A)
- 2) Vignola AM, Chanez P, Campbell AM, et al. : Airway inflammation in mild intermittent and in persistent asthma. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 403-9 (評価 II-A)
- 3) Robinson DS, Hamid Q, Ying S, et al. : Predominant Th2-like bronchoalveolar T-lymphocyte population in atopic asthma. N Engl J Med 1992; 326: 298-304 (評価 II-A)
- 4) Ohashi Y, Motojima S, Fukuda T, et al. : Airway hyperresponsiveness, increased intracellular spaces of bronchial epithelium, and increased infiltration of eosinophils and lymphocytes in bronchial mucosa in asthma. Am Rev Respir Dis 1992; 145: 1469-76 (評価 II-A)
- 5) Roche WR, Beasley R, Williams J, et al. : Subepithelial fibrosis in the bronchi of asthmatics. Lancet 1989; 1: 520-4 (評価 II-A)
- 6) Ernst P, Spizer WO, Suissa S, et al. : Risk of fatal and near fatal asthma in relation to use of inhaled corticosteroids use. JAMA 1992; 268: 3462-3464 (評価 II-A)
- 7) Donahue JG, Weiss ST, Livingston JM, et al. : Inhaled steroids and the risk of hospitalization for asthma. JAMA 1997; 277: 887-91 (評価 II-A)
- 8) Haahtela T, Jarvinen M, Kava T, et al. : Effects of reducing or discontinuing inhaled budesonide in patients with mild asthma. N Engl J Med 1994; 331: 747-705 (評価 I-A)
- 9) Olivieri D, Chetta A, Donno ML, et al. : Effect of short term treatment with low-dose inhaled Fluticasone propionate on airway inflammation and remodelling in mild asthma; a placebo controlled study. Am J Respir Crit Care Med 1997; 155: 1864-71 (評価 I-A)
- 10) Lahdensuo A, Haahtela T, Harrala J, et al. : Randomized comparison of guided self management and traditional treatment of asthma over one year. BMJ 1996; 312: 748-52 (評価 I-A)
- 11) Geroge MR, O'Dowd LC, Martin I., et al. : A comprehensive education program improves clinical outcome measures in innercity patients with asthma. Arc Intern Med 1999; 159: 1710-6

(評価 I-B)

- 12) Kauppinen R, Sintonen H, Vilkkka V, et al. : Long-term (3-year) economic evaluation of intensive patient education for self-management during the first year in new asthmatics. *Respir Med* 1999; 93: 283-9 (評価 I-A)
- 13) Gergen PJ, Mitchell H, Kattan M, et al. A randomized clinical trial to reduce asthma morbidity among inner-city children: results of the National Cooperative Inner-City Asthma Study. *J Pediatrics* 1999; 135: 332-8 (評価 I-A)
- 14) Cerveri I, Locatelli F, Zoia MC, et al. : International variations in asthma treatment compliance: the results of the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur Respir J* 1999; 14: 288-94 (評価 I-A)
- 15) Flores G, Lee M, Bauchner H, et al. : Pediatricians' attitudes, beliefs, and practices regarding clinical practice guidelines: a national survey. *Pediatrics* 2000; 105: 496-501 (評価 II-B)
- 16) Vollmer WM, O'Hollaren M, Ettinger KM, et al. : Specialty differences in the management of asthma: a cross-sectional assessment of allergists' patients and generalists' patients in a large HMO. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1201-8 (評価 II-B)
- 17) Rabe KF, Vermeire PA, Soriano JB, Maier WC. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *Eur Respir J* 2000; 16: 802-7 (評価 II-B)

2. 喘息の危険因子・予防

2-1. 喘息の発症・増悪に関わる危険因子と予防

喘息の危険因子はその発症に関わる因子(素因, 原因因子, 寄与因子)と喘息を発症した患者の症状を増悪させる因子(喘息増悪因子)に分けることができる(表1)。これらの因子は喘息の発症と増悪のいずれにも関与することが多いことから, 喘息の発症を防ぎ(一次予防), また喘息の増悪を防止する(二次予防)ために, これらの危険因子を回避・除去することが大切である。

2-1-1. 素因

前文

素因とは, 喘息の発症に関与する危険因子のうちで遺伝的なものである。

アトピー素因, アレルギー性の家族歴についてはほとんどの調査で喘息の発症に強い関連を示唆しており, 遺伝的要因は発症に関わる重要な要因である。一方, 性別については男児及び成人女性で有病率が高い傾向であるが, その根拠は確定的でない。

科学的根拠

成人発症喘息の発症危険因子についてその科学的根拠を検討した。検討方法としてはNational library of medicine, Advanced Medline Searchより, 喘息, 危険因子, 発症にて検索した。登録されたすべての刊行物を対象に検索したところ, 120編検索されたが, そのうち要旨を検討して有用と考えられた27編について検討した。

小児ではアトピー素因を持つことと, 母親が喘息を有することは同程度のリスクとされている¹⁾。また若年成人においても同様に, 両親に喘息が存在するときの発病リスクは3~5倍程度高くなる²⁾。しかし喘息形質が多遺伝子によるためか, または遺伝子発現の多様性によるもののためか, 一卵性双生児における発症のリスクは一方に喘息患者がいるときに7倍程度で, 遺伝的要因や環境要因がほとんど同一であっても必ずしも100%ではないことが報告されている³⁾。

アトピー素因についても遺伝的要因は明かで, 第11染色体上の高IgE受容体遺伝子や第5染色体上のIL-4関連遺伝子との関係が報告されている^{4), 5)}。またアトピー素因と喘息発症の関連も明かで, 血清総IgE値と気道過敏性は相関するとされている⁶⁾。また男児のほうが喘息有病率は高いといわれているが, その原因は男児にアトピー素因が多く発現されるためとの報告がある⁷⁾。一方成人では, 女性に多い傾向があるが, 性差における発症率には一定の見解が得られていない⁸⁾。

(分析疫学的研究)

論文コード (年代順)	対象	背景要因	結果・考案	評価
Sears MRら 1993	13歳のアトピーと診断された662例	喘鳴, 喘息, 花粉症の診断と性差, スキンテスト	男児の喘息は女児の1.6倍だが, 皮膚反応も同様に, 皮膚反応で補正すると性差は無くなる	IV-B
Sunyer JRら 1997	無作為抽出の20~44歳, 2646例	喘息発症と性, 家族歴, アトピー	通年性アレルギー陽性で10倍, 季節性アレルギー陽性で11倍, 家族歴で4.5倍のリスク	IV-B
Harris JRら 1997	25歳までの5864例の双子	遺伝的要因と成育環境	発症の75%は遺伝的要因	IV-B
Bodner CHら 1998	確認できた成人発症喘息319例と健康人380例	喘息発症と性, 喫煙, 社会階層, アトピー性素因	アトピー性素因との関連あり(RR 5.49) 性差, タバコ, 階層との関連不明	IV-B

(分析疫学的研究)

論文コード (年代順)	対象	変数	結果・考案	評価
Cookson WOら 1989	アトピー患者を含む7家系	アトピーと11染色体の多型性	ロッドスコア 5・58	IV-B
Sears MRら 1991	1病院で1972から1973年までに出生した1661例のうち1037例	血清IgEと気道過敏性	血清IgEと気道過敏性は関連する($p < 0.001$)	IV-B

結語

成人発症の気管支喘息にも明かな遺伝的素因を認めるが, 性差は明らかでない。

2-1-2. 原因因子

原因因子は気道を感じ、喘息発症の重要な要因となる危険因子である。最も重要な原因因子として、室内アレルゲン(室内塵ダニ、動物アレルゲン、真菌等)、屋外アレルゲン(花粉、真菌等)などの吸入アレルゲンが挙げられる。

(1)アレルゲン

前文

喘息発症の原因因子として重要な吸入アレルゲンのうち、室内アレルゲンとしては室内塵ダニやネコ、イヌ、ハムスターやモルモットなどの動物由来のアレルゲン、ペニシリウム、クラドスポリウム、アスペルギルスなどの真菌類が特に重要である。

一方、屋外アレルゲンとしては花粉、真菌類、昆虫類がある。スギ、ヒノキなどの樹木花粉は早春に、カモガヤなどのイネ科花粉は晩春や夏期に、ブタクサ、ヨモギなどの雑草花粉は夏期や秋季に飛散する。真菌類では、アルテルナリア、クラドスポリウム、昆虫ではユスリカによる喘息等が注目されている。

寄生性、感染性真菌としてはカンジダ、トリコフィトンなどがあり、成人喘息の原因と考えられている。

推奨：幼少時に高濃度のアレルゲンに曝露されるとアレルギー疾患が発症しやすいため、特にアレルギー素因が疑われるハイリスク児・者の場合は極力アレルゲンを除去することが推奨される。(B)

科学的根拠

前項と同じ方法によって、過去10年間における気管支喘息のリスクファクターとしてのアレルゲンに関する文献が211編検索された。そのうち要旨を検討して有用と考えられた26編について検討した。

吸入アレルゲンは室内塵ダニ⁹⁾、動物由来のアレルゲン^{10)、11)}、真菌類^{12)、13)}やトリコフィトン¹⁴⁾以外に、昆虫のユスリカ¹⁵⁾や近年欧米においてゴキブリアレルギー¹⁶⁾についての報告がある。アレルゲン曝露によって、アトピー素因のある者にアレルゲン特異的T細胞クローンの増殖が誘導されてIgE抗体が産生される¹⁷⁾。さらに、持続的なアレルゲン曝露により慢性のアレルギー性炎症が維持されて喘息が発症し、大量に曝露されると急性喘息発作が出現する。なおアレルゲンが強力な感作能力をもっていれば、大気中の濃度が低くても感作が成立することを示唆するデータが報告されている¹⁸⁾。

小児喘息と環境中の曝露ダニアレルゲン量との関係については、室内塵のDer p 1量が2 µg/g

dust以上で感作され、 $10\mu\text{g/g}$ dust以上で喘息が発症するとの報告がある¹⁹⁾。また生後1歳まで食餌や吸入アレルゲンを除去すると、その後のアレルギー疾患の発生率が低下する興味深い研究も見られ²⁰⁾、その理由は生後1年間が粘膜免疫の発展段階にあるためにアレルゲンの感作リスクが最も高くなると考えられている²¹⁾。

結語

気管支喘息の発症には様々なアレルゲンの関与が考えられる。

(2)職業性感作物質

成人では職業性感作物質への曝露により喘息が発症する例が知られており、多くの感作物質が報告されている。(第6章(6)「職業性喘息」参照)

2-1-3. 寄与因子

寄与因子は原因因子への曝露後に喘息発症の可能性を高める因子、あるいは喘息の素因自体を増大させる可能性のある因子である。想定される各因子には呼吸器感染症、屋外大気汚染、室内空気汚染、喫煙等が挙げられているが、それらの喘息発症への関与は確定的でなく、その役割は今後の研究により明らかになるであろう。

(1)ウイルス性呼吸器感染

前文

ウイルス性呼吸器感染症が喘息の増悪因子であることは間違いないが、喘息発病の直接原因であることを示す証拠はない。しかしながら、喘息発症に影響をあたえる寄与因子である可能性は高い。

推奨：アレルギー素因を有する者は、呼吸器感染症に罹患しないよう予防措置を心がける。また、感染した場合には、重篤・長期化しないよう早期に治療を行う。ワクチン接種を流行期に施行することは一次予防の見地からも一考の価値がある。(B)

科学的証拠

ウイルス感染と喘息でMedlineにて検索すると450の文献があり、37編の文献においてコントロール試験が行われていた。

ウイルス性呼吸器感染症で入院歴のある小児において、感染後に肺機能の低下と気道反応亢