

## ■参考文献

- 1) Juniper EF, Newhouse MT: Effect of pregnancy on asthma: a systematic review and meta-analysis. In Schatz M, Zeiger RS, Claman HN, editors: Asthma and immunologic diseases in pregnancy and early infancy, New York, 1998, Marcel Dekker, p 401. ( I )
- 2) Schatz M, Harden K, Forsythe A, Chilingar L, Hoffman C, Sperling W, Zeiger RS: The course of asthma during pregnancy, post partum, and with successive pregnancies: prospective analysis. *J Allergy Clin Immunol* 1988, 81: 509-17. ( II -3)
- 3) Demissie K, Breckenridge MB, Rhoads GG: Infant and maternal outcomes in the pregnancies of asthmatic, *Am J Respir Crit Care Med* 1998, 158: 1091-5. ( II -2)
- 4) National Asthma Education Program Report of the Working Group on Asthma and Pregnancy: Management of asthma during pregnancy, NIH publ no 93-3279A, 1993. (A)
- 5) Jana N, Vasishta K, Saha SC, Khunnu B: Effect of bronchial asthma on the course of pregnancy, labour and perinatal outcome. *J Obstet Gynaecol* 1995, 21: 227-32. ( II -2)
- 6) Stenius-Aarniala B, Piitila P, Teramo K: Asthma and pregnancy: a prospective study of 198 pregnancies. *Thorax* 1988, 43: 12-8. ( II -2)
- 7) Schatz M, Zeiger RS, Hoffman CP, Harden K, Forsythe A, Chilingar L, Saunders B, Porreco R, Sperling W, Kagnoff M, et al: Perinatal outcomes in the pregnancies of asthmatic women: a prospective controlled analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995, 151: 1170-4. ( II -2)
- 8) Perlow JH, Montgomery D, Morgan MA, Towers CV, Porto M: Severity of asthma and perinatal outcome. *Am J Obstet Gynaecol* 1992, 167: 963-7. ( II -2)

## 6-6. 職業性喘息

### 前文

職業性喘息は“特定の労働環境で特定の職業性物質に曝露されることにより起こる気流障害と気道反応性の亢進で特徴づけられる疾患”と定義される。<sup>1)</sup>したがって患者の発生は職場集積性を呈し、その臨床像や気道局所の病態像は非職業性喘息のそれと基本的に変わらない。一般には曝露開始後一定期間の後に発症し、その職場環境から離れば喘息症状は軽快消失し再曝露により症状が再現する。しかし現実には曝露から離れても症状が変わらない場合やかえって悪化する場合もあり、<sup>2)</sup>最近ではこれらも職業性喘息の範疇にいれる傾向にある。また、高濃度の塩素や硝酸などのガスや煙、蒸気を職業性に吸入した際、数時間以内に気道閉塞を生じて喘息様症状が見られ、その後数カ月間にわたって症状が持続する場合をRADS (reactive airways dysfunction syndrome)<sup>3)</sup>と呼ぶが、これも職業性喘息とする考え方がある。このように近年では職業性喘息は職業病の一つとしての作業関連喘息 (work-related asthma)<sup>4)</sup>として、より広い概念としてとらえられる方向にある。

発生頻度は職種や作業環境により異なるが、作業者の約10%が職業性喘息とされる<sup>5,6)</sup>。米国では全喘息患者の約2-15%が職業性喘息とされている<sup>7)</sup>。

### 科学的根拠

1966-1999年における職業に関わる喘息に関する文献を合計1159の中から重要性の高い89文献を選択した。その中、特に定義、病態発生、予防に関して貢献度の高い17文献を採択した。

職業性喘息の原因物質は種類、数が多岐に亘ることが特徴的で表1, 2に示すように低分子物質と、高分子物質とに大別される。欧米では工業性粉塵を主とする低分子物質が多いがわが国では動植物性の高分子物質が多い。形態学的、物理的、科学的性状では粒子の大きさ、蛋白組成、蒸気性などが重要となり、抗原性や刺激性なども本疾患発現に重要な要因となる。

曝露条件：比較的狭い場所での濃厚曝露による発症が多い。しかしTLV (threshold limit value) 以下の微量でも発現しうる。また一部の孢子や花粉のように作業構造、方法の変化によっては曝露条件が変わり、抗原性をもつ場合もある。生体側の因子との関連では同じ曝露条件下では高分子物質の場合はアトピー素因のある人に発症しやすいが<sup>8)</sup>低分子物質の場合はアトピー素因と発症とは無関係である<sup>9)</sup>。遺伝因子では近年TDI喘息とHLA-DQとの関連性が想定されている<sup>10)</sup>。

発症機序は高分子抗原および一部の低分子抗原 (プラチナ塩や無水フタル酸など) の場合はType I allergyに起因する。しかしTDI (Toluen diisocyanate) などの低分子抗原の場合の発症機序は明確ではない。TDI喘息で遅発反応を呈した症例のTBLBやBALFの所見では基底膜の肥厚

や好酸球，リンパ球の浸潤，気道の浸出性変化などが観察され，職業性喘息の遅発反応形成にも気道炎症の関与が示唆される。しかしこの場合，IgE抗体は検出されないのでIgE-IL-4-肥満細胞系を介さずに，TDIによって活性化されたT cellからIL-5が遊離され好酸球性炎症を惹起すると想定されている<sup>11, 12)</sup>。職業性物質の曝露は一時的に喘息患者の気道の反応性を高める。この亢進状態は曝露から離れれば元に復するが復さない場合もある。またTDIや米スギ，ラテックスなどの職業性物質の曝露は気道の過敏性を新たに獲得させうる。<sup>13, 14)</sup>

診断は病歴，特に職業歴，作業と症状発現との関連性を詳細に問診する。作業開始後や作業中，作業終了直後に症状を生じる場合（数時間後や1-2日後のこともある）あるいは症状が周期的に現れたり，作業しない日には改善される場合は職業性喘息を疑う。また最大呼気流量を測定して作業との関連性を確認する。<sup>15)</sup> 必要によっては十分な監視下にて吸入誘発試験を行う。原因が明確になしえない時は患者の職場にて環境誘発試験を行う。抗原性の明確な場合はそれを用いて皮膚反応，特異IgE抗体の検出を行う。

治療は，労働衛生的観点から作業環境の整備，改善などを行って，起因物質を完全に除去することが望ましい。除去すれば喘息症状は一般に回復するが悪化状態が持続する場合もある。<sup>2, 16)</sup> 完全除去が不可能の場合，次善の策として曝露濃度の軽減化を図る。職場側では作業方法の改善，作業場の間取りや構造への配慮，換気（hood-dust fanや局所換気）清掃などの作業環境の整備が必要であり，作業員側ではマスクや保護衣の着用，保護具が必要となる。薬物療法は非職業性喘息のそれに準ずる。職業性喘息でも気道炎症が深く関与するので吸入ステロイドを主とする治療が必要となる。抗原が明確で回避不能のときは減感作療法も有効である。<sup>17)</sup> 回避，治療が無効の場合には配置転換，転職もやむをえない場合がある。予防は，就職前に総IgEの測定や職場の粉塵に対するIgE抗体の測定，気道過敏性やアトピー素因の有無などを検査して対処法を指導する。また同様の検査を就職後にも定期的に行うことが望ましい。

## ■参考文献

- 1) Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL. Definition and classification of asthma. In Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo DJ eds. Asthma in the workplace, New York; Marcel Dekker, 1993 pp1-4 (評価III-C)
- 2) Chan -Yeung M, MacLean L, Paggiaro PL: Follow-up study of 232 patients with occupational asthma caused by western red cedar (*Thuja plicata*). J Allergy Clin Immunol 1987, 79, 792-796 (評価II-A)
- 3) Brooks SM, Weiss MA, Bernstein IL: Reactive airways dysfunction syndrome (RADS). Persistent asthma syndrome after high level irritant exposures. Chest, 1985 88,376-384 (評価II-B)
- 4) Bardana EG: Problem areas in the diagnosis of work-related asthma. Insight in Allergy. 1993 .

- 8, 26 (評価II-B)
- 5) 石崎達：職業アレルギーの疫学と発生頻度. 職業アレルギー. 文永堂, 1983, pp3-16 (評価III B)
  - 6) Timmerman S, Rosenman K.: Occurrence of occupational asthma. *Chest* 1993 104, 816-819 (評価II-B)
  - 7) Blank P. Occupational asthma in a native disability survey. *Chest* 1987 92,613-617 (評価II-B)
  - 8) Woolcock A, Peat I, Salmone C, et al: Prevalence of bronchial responsiveness and asthma on a rural adult population . *Thorax* 1987 42, 361-368 (評価II-B)
  - 9) Susan M, Tarlo MB, Broder I: Irritant-induced occupational asthma. *Chest* 1989 96,297-300 (評価II-B)
  - 10) Mapp CE, Balboni A, Baricordi R et al: Human leukocyte antigen association in occupational asthma induced by isocyanate . *Am J Respir Cri Care Med* 1997 156, S139-143 (評価II-B)
  - 11) Fabbri LM et al : Bronchoalveolar neutrophils during late asthmatic reactions induced by toluene diisocyanate. *Am Rev Resp Dis* 1987 136, 3 6-41 (評価II-B)
  - 12) Fabbri LM: Mechanisms of occupational asthma. *Clin Exp Allergy* 1994 24,628-635 (評価III B)
  - 13) Lam S: Relationship between types of asthmatic reaction, nonspecific bronchial reactivity, and IgE antibodies in patients with red cedar asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1983 72,134-139 (評価II-B)
  - 14) Burge P: Diagnosis of occupational asthma. *Clin Exp Allergy* 1989 19,649-656 (評価III C)
  - 15) Pisati G, Baruffini A, Zedda S: Toluen diisocyanate induced asthma :outcome according to persistence or cessation of exposure. *Br M Ind Med* 1993 50, 60-64 (評価II-B)
  - 16) 城智彦：全症例で著効を認めたホヤ喘息の精製抗原による減感作療法. アレルギー 1991 40, 1194- 1198 (評価II-B)
  - 17) Brugnami G, Marabini A, Siracusa A, Abbritti G: Work-related late asthmatic response induced by latex allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1995 96,457-464 (評価IV-B)

文献名, 著者名	対象	方法 観察期間 その他	結果	評価
Chan-Yeungら 1987	米杉喘息症例 232名。診断後就業 を続けた群(96名) と離業した群(136 名)	診断5年後の症状 肺機能, 曝露期間, 気道過 敏性について2群で比較。 この結果と人種や喫煙, IgE抗体とを比較した	離業群のうち40%が完全寛 解したが60%は症状が残っ た。 作業を続けた群では症状, 気道過敏性が増悪した。 IgE, 人種, 喫煙などはこれ らの結果に影響を与えなか った	II-A
Brooksら 1998	1975-1982に受診し た職業性喘息患者 は約500名であり, その中30名を対象 とした	履歴や職業性物質の曝露 歴について回顧的に検討 し, 各症例につき肺機能, 気道過敏性(PC20), 胸部X- Pなどを調べRADSと思わ れる症例を抽出した	RADSを疑った30症例のう ち10症例が確診された。そ の根拠は高濃度の職業性 ガスや煙の曝露歴がある, 曝露後に急性の喘息症状 がある, 気道過敏性が存在 することであった	II-B
Tarloら 1989	継続的に一定の職 業に従事している 154名の喘息患者	職業性喘息患者をirritant 吸入に起因する群とそれ以 外の群に分け, その履歴, 曝露歴につき回顧的に検 討し, 症状や気道過敏性, アトピー素因を検討した	59名の職業性喘息のうち 10症例が高濃度の刺激物 質の曝露歴を有し, 急性症 状および5年以上の症状持 続と気道過敏性を保持して いた。この群はアトピー素 因は無関係で喫煙歴との 関連性が高かった。刺激物 質誘発性喘息の発現には 別の背景因子が想定される	II-B

表1 職業性アレルギーとその原因物質 (1)

低分子物質に起因するもの

職業または作業	原因物質
ポリウレタン製造, プラスチック製造塗装工, 接着剤などの生産, 使用者	イソシアネート (TDI, MDI, HDI)
医師, 看護婦などのゴム手袋使用者	ラテックス
美容師, 理容師	香料, 化粧品ラテックス パラフェニレンジアミン
セメント製造, 皮なめし等	クロム
薬局調剤従事者	薬剤粉末 (構成物質, 胃腸薬, INAH, 甘草, 毒掃丸)
宝飾, メッキ取扱者	プラチナ塩, ニッケル, クロム
超合金製造工	コバルト, ニッケル
皮革製造者, 塗装工	パラフェニレンジアミン
印刷業者, 印刷工	アラビアゴム, カラヤゴム
エポキシ樹脂製造従業員	酸無水物
塗料工場従業員	ローダミン, シカゴ酸
アルミ接着工	アミノエチエタノールアミン

表1 職業性アレルギーとその原因物質 (1)  
低分子物質に起因するもの

職業または作業	原因物質
製麺業、そば製造販売、製菓業、精米業、製粉業	穀粉（小麦粉、そば粉、米ぬか、大豆、コーヒー）
こんにゃく製粉業、作業員	こんにゃく舞粉
製材業、大工	木材粉塵（米杉、米松、ラワン、りよぶ、檜）
生花業、人工授粉作業	花粉（もも、菊、りんご、ぶどう）
フレーム内栽培作業	花粉（いちご、プリンスメロン） きのこ胞子（椎茸、シメジ）
養蚕業、農業、絹織物業	蚕の体成分
養蜂業、林業	蜂の体成分
魚肉、食品製造業	ユスリカ
実験動物飼育者、獣医、毛筆製造従事者	動物の毛、毛垢、尿
農夫、研究者	昆虫（トビケラ、蝶、バッタ）の羽毛、体成分
馬丁、調教師	牛馬の毛、毛垢
カキの打ち子、真珠養殖業	ホヤの体成分
伊勢エビ漁師	アカウミトサカ
牧畜業	牧草花粉（かもがや、イタリアンライグラス）
醸造業	こうじ
養鶏業	ヒヨコ、鶏の羽毛

## 6-7. 外科手術と喘息

### 前文

喘息患者では周術期に気道収縮や圧外傷などの呼吸器合併症が生じやすいとの報告が多くある<sup>1)</sup>。しかし、厳密な診断基準に基づいて喘息と診断され、メイヨクリニックで手術を受けた全患者の診療録を調査した研究では周術期の気道収縮は1.7%に認められたに過ぎず、気胸、肺炎、死亡例は1例もみられていない<sup>2)</sup>。

呼吸器合併症の発症頻度は、手術時の喘息の重症度、手術の種類（胸部と上腹部の手術の危険度が最も高い）や麻酔法（気管内挿管による全身麻酔の危険度が最も高い）などの多くの要因により左右されるので術前に、病歴、臨床症状、理学的所見、肺機能検査などから喘息の重症度を評価し、麻酔法などを決定する必要がある。できれば、追加の治療ができるように手術の数日前に患者の状態を評価すべきである。

**推奨：術前管理、麻酔、術中の発作への対応、術後管理についてはわが国の喘息予防・管理ガイドラインの記載に準じて行う<sup>3)</sup>。以下にそれを転載する。**

### I. 術前管理

#### (1) 喘息症状の把握

病歴・臨床症状・理学的所見・検査所見、特に肺機能検査（ピークフロー、1秒量など）、血液ガスなどにより、喘息の重症度を正確に把握する。

#### (2) 手術時期

術前のある一定期間（1～2週間）に発作のないこと、あるいは、特に重症例や他の呼吸器疾患を合併する者では、十分にコントロールされていることが望ましい。ただし、緊急手術では、この限りではない。

#### (3) 薬物治療

##### a) ステロイド薬

症状が不安定な患者や1秒量が自己最良値の80%未満の場合は全身性ステロイド薬を短期間投与する必要がある。また、6ヶ月以内にステロイド薬の全身投与を行ったことがある患者には、手術前日および術中にヒドロコルチゾン100mgを8時間ごとに投与し、その後24時間以内に減量する。また、高用量の吸入ステロイド療法を受けている患者で、吸入が行えないような場合には経口や点滴静注など全身投与に変更するが、その投与量や期間については明確な情報に乏し

い。

#### b) 気管支拡張薬

経口や定量噴霧式 $\beta_2$ 刺激薬は手術前にはネブライザーに変更する。また、徐放性テオフィリン薬によるRTC療法を行っている患者では、血中濃度を維持するため、アミノフィリンの点滴静注に変更する。

#### c) 前投薬

手術に際して患者は強い不安を抱くため、適切な前投薬が用いられる。ただし、呼吸抑制のない薬剤を投与することが必要である。ベラドンナ薬（アトロピン）や鎮静薬（ペチジン、ジアゼパム、ヒドロキシジンなど）が使用される。

## II. 麻酔

喘息患者にどのような麻酔方法、麻酔薬を用いるかは重要な問題である。患者の病態、手術の侵襲、さらには施行施設、スタッフの状況などを考慮して決定する。

### (1) 局所麻酔、脊椎麻酔

呼吸器系に対する侵襲が少ない、小手術、末梢の傷などで適応となる。局所の浸潤麻酔または、神経ブロックで十分に対処できる場合に施行する。ただし、高位脊椎麻酔や硬膜外麻酔では、広範囲な交感神経ブロックにより気管支収縮や発作の誘発の危険性がある。したがって、喘息患者では一般に十分な呼吸管理が可能となる全身麻酔がより安全となる。

### (2) 全身麻酔

気管内挿管を行い、万全の呼吸管理下で行われるが、挿管操作や気管内チューブは、それ自身、気管支収縮の誘因となるため、気管支拡張作用のある麻酔薬を用いて麻酔の導入と維持を行う。また、マスクにより麻酔を遂行できる例では、挿管を極力控える。直接気管内への侵襲を及ぼさないラリンジャーマスクの使用も検討されている。

### (3) 麻酔薬

吸入麻酔薬としては、ハロタン、エンフルラン、イソフルラン、セボフルランなどがあるが、ハローセン麻酔下では、アミノフィリン、 $\beta_2$ 刺激薬の投与により、心室性不整脈が出現することがあるので、麻酔をイソフルレンかセボフルレンに変更する。静脈麻酔薬としては、サイオペンタール、ケタミンなどがあるが、前者はヒスタミン遊離、交感神経系抑制作用があるため、喘息患者には不適である。

## III. 術中の発作への対応

術中の発作への対応は以下の通りである。

1. チューブの位置、屈曲、カフの異常などを点検する
2. 手術操作を中断する。

3. 純酸素にして、揮発性麻酔薬の濃度を2～3MACまで高める
4. アミノフィリン (2～5mg/kg iv) 投与
5. ヒドロコルチゾン (200～1,000mg iv) 投与
6. 選択的 $\beta_2$ 刺激薬の回路内ネブライザーによる投与
7. リドカイン (2mg/kg iv) 投与

#### IV. 術後管理

術中と同様、術後も喘息患者は、種々の刺激で発作を起こすことが多いため、術後の管理が大切である。術後なお喘鳴が持続する場合には抜管前では $\beta_2$ 刺激薬のネブライザーによる回路内投与と十分なステロイド薬を用いた早目の対応が必要である。

#### 科学的根拠

Medlineにて1965年から1999年の期間の喘息と外科手術に関する文献を検索して得られた80論文のうち12論文を査読した。

喘息患者の手術に際して、ステロイドを使用することが推奨されているが、適正に用いればそれによる感染症や喘息増悪の頻度の増加、副腎機能不全、術創治癒の遷延化などは認められ

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
Pienら 1988 <sup>4)</sup>	1) 92手術例(68人) 2) 50.9歳(15～81歳) 3) 手術を受けたステロイド依存症喘息患者	1) 後ろ向きコホート研究 2) 3) 術前にステロイド薬を投与し、術後の喘息発作、感染、副腎不全、創傷治癒の遷延化等の頻度を調べた。	術後、5.4%に肺炎の合併が認められたが、コントロール群と比べ有意差はなかった。 創傷治癒の遷延化、副腎不全は1例もなかった。 喘息患者への術前のステロイド薬の投与は安全である。	II-2
Kabalinら 1995 <sup>5)</sup>	1) 89手術例(71人) 2) 46歳(14～83歳) 3) 手術を受けた喘息患者	1) 後ろ向きコホート研究 2) 3) 術前にステロイド薬を投与し、術後の喘息発作、感染、副腎不全等の頻度を調べた。	術後、4.5%に軽度の気道収縮、5.6%に感染症(2.2%に創傷感染)が認められた。 副腎不全はみられなかった。 術後の呼吸器系の合併症の頻度が減少するが、感染等の合併症の頻度は増加せず、喘息患者への術前のステロイド投与は安全である。	II-2

## ■参考文献

- 1) Kumeta Y, Hattori A, Mimura M, Kishikawa K, Namiki A: A survey of perioperative bronchospasm in 105 patients with reactive airway disease. *Masui Japan J* 1995; 44: 396-401. (Ⅱ-3)
- 2) Warner DO, Warner MA, Barnes RD, Offord KP, Schroeder DR, Gray DT, Yunginger JW: Perioperative respiratory complications in patients with asthma. *Anesthesiology* 1996; 85: 460-467. (Ⅱ-3)
- 3) 厚生省免疫・アレルギー研究班：喘息予防・管理ガイドライン1998. 牧野荘平, 古庄巻史、宮本昭正, 監修. 協和企画, 東京, 1998. (A)
- 4) Pien LC, Grammer LC, Patterson R: Minimal complications in a surgical population with severe asthma receiving prophylactic corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 696-700. (Ⅱ-2)
- 5) Kabalin CS, Yarnold PR, Grammer LC: Low complication rate of corticosteroid-treated asthmatics undergoing surgical procedures. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1379-84. (Ⅱ-2)

## 6-8. 喘息死

### 前文

世界の喘息死に関して1960年代の英国，1970年代半ばのニュージーランドにおける爆発的増加以後，比較的診断が確実な5～34歳での調査成績をみると喘息死はやや増加傾向にあり1970年後半から1980年度後半にかけては先進各国で死亡率は緩やかな増加を示した。その後，各国とも急峻な増加はみられず米国では1988年以降，人口10万対2人前後と安定している<sup>1)</sup>。1995年以降は，スウェーデン，デンマーク，オーストラリア，カナダ，西ドイツの諸国では喘息死亡率の減少が，英国では25%の減少が報告されている<sup>2, 3, 4)</sup>。

わが国の喘息死の動向を厚生省人口動態統計でみると，喘息死亡率は1975年頃から人口10万対5人前後とほぼ横這い状態が持続しており，最近の動向としては1994年は4.9人であったが，1995年は一時的に5.8人と上昇し1996年には4.8と復した，1997年は4.5人，1998年は4.1人と減少し史上最低となり(図1)，1999年は4.3となっている。1995年の一時的増加は高年齢層の死亡が主体であった。また，1980～90年代の喘息死亡率の増加は男性の増加が主体であった。

一方，5-34歳の年齢層の喘息死亡率をみると，1950年代に減少傾向にあったのが1960年代に増加，1970年代に入り急速に減少して1970年代後半には米国，カナダ，フランスに近いところまで低下，安定していたが，1980年頃から再び増加に転じ1985年頃から増加は明瞭となり1990からはほぼピークに達したが1996年より減少を示し1999年には人口10万対男0.5人・女0.2人，総数0.4人となっている。

喘息死の増加を1979年と1994年の年齢階級喘息死亡率で比較してみると，男は10～39歳，女は10～34歳で増加し，男女とも15～29歳の若年層で増加傾向が大きい。

近年，喘息死亡例の中に占める軽症，中等症の喘息患者の増加が成人，小児とも指摘され，最終発作では急激な経過で死亡した症例が多い。

一方，小児では，0～19歳の小児の喘息死亡率(人口10万対)は，0～4歳では近年順調に減少してきたが，5～19歳では，2回の喘息死の増加があり，1960年代の第1回目の増加は10～14歳で顕著であった。1970年代に入り喘息死亡率は急激に減少したが，1980年頃から第1回とは異なり15～19歳の年齢層で増加傾向となり1985年頃から増加は著明になって1990年頃からほぼピークに達し，97年から急激に減少に転じた。いずれの増加も男が著明であった。喘息死の実態を周知すると同時に，その対策を講じていく必要がある。

Medlineを用いて過去20年間の喘息死関連の文献を抽出し，本邦の文献を主として検討し91文献を選択，最終的には喘息死の疫学的内容を持ったものおよび死亡の病態と特性に関して述べられている10文献を採用した。

小児の喘息死に関する論文は，喘息死症例が少ないことから，限られており，特に症例対照

研究は少なく、Pub Medで喘息死を検索72論文について検討した。わが国では症例対照研究は見あたらず、日本小児アレルギー学会・喘息死委員会の報告によった。

推奨：喘息死を予防するため、以下を徹底する。

1) 喘息教育：患者，家族，教育関係者など患者を取り巻く人々に喘息で死亡することもあることを周知させる。喘息死の予測は重症発作の既往歴，入院歴やステロイド使用歴のみでは不可能である。重症であれば軽症より喘息死の確率が高いが，軽症の喘息死もごく稀であるがあり得る。

発作程度に応じた具体的対処法を指導し，喘息日誌の記載，PEFモニタリングを奨め，その意義を十分理解させる。

$\beta_2$ 刺激薬MDI(定量噴霧式吸入薬，ハンドネブライザー)を使用する場合は，使用上の注意を徹底させる。 $\beta_2$ 刺激薬MDIの使用は頓用を原則とし，回数の増加は現在の治療が不十分であることを意味していることを理解させる。

2) 急性発作への対応：最終発作は急激に増悪することが多く，急性発作への対応について，重症発作時の歩行禁止や酸素投与・救急活動の適切な利用の重要性を理解させる。

3) 予防的治療の徹底：喘息死を防ぐためには，アレルゲン除去，定期的受診，吸入ステロイド薬など抗炎症薬による必要十分な予防的薬物療法を日頃から徹底し，発作を十分抑制する。

## 科学的根拠

### 成人の喘息死

わが国の成人喘息患者の死亡総数は年間6200-5800人であり経年的に減少傾向を示していたが，1995年には約7000人と急激に増加し，1996年には5995人と再び元に復し1998年には5064人に減少している。(図2)年齢区分では経年的には減少しているものの高齢者の死亡が多いのが特徴的であるがこれはCOPDの合併など診断面での問題も考慮すべきと思われる。1995年の突出増加現象は70歳以上の高齢者の死亡が主因と考えられる。他の年代では20才代の特に男性の増加が目立つ。性別では約3：2と男性に多いのが特徴的であるが経年的にみると近年の喘息死全般の減少は主に男性の死亡数の減少と想定される。死亡の時期では冬季に多い傾向がある<sup>5, 6)</sup>。

わが国の成人喘息死は発作開始後，1時間以内の死亡が19%と多く，3時間以内の死亡とあわせると33%であり急死が多い事が特徴的である。さらに不安定な発作が持続したのち急死する不安定急変型や不連続発作の後に高度発作となる不連続急変型もそれぞれ約20%であり臨床的には急変死が多いのが目立つ。これに対して重積発作は20%前後である。急死に関しては欧米においても同様な報告が多く，その臨床所見は時間的なものの他に，若い男性に多く，PCO<sub>2</sub>の上昇，呼吸性アシドーシスを呈し病理組織所見では気道の粘液栓は認められず，好酸球ではなく好中球の浸潤が目立つとされその発現機構が慢性型喘息死と異なると考えられている<sup>7, 8)</sup>。

死亡場所は病院内の死亡が多いが病院内死亡でも最近救急室へ到着時死亡(CPAOA)や入院直後の死亡が多く，また自宅，搬送中の死亡が多いなど，病院以前の死亡が増加する傾向にある。発作の起こった場所は自宅が圧倒的に多い。この事実は院内の発作で死亡する場合よりも，

病院以前の発作で入院し、最後は院内で死亡する症例が多いことを示唆する。

死亡に至る発作の誘因としては気道感染(特にウイルスに起因する上気道感染)が最も多く<sup>9)</sup>、次いで、ストレス、過労である。ほかにステロイドの中止・減量、アスピリンをはじめとする非ステロイド性鎮痛・解熱薬の投与、 $\beta_2$ 刺激薬定量噴霧式吸入剤(MDI、ハンドネブライザー)の過剰使用(約半数がフェノテロール)、 $\beta$ ブロッカーの使用(降圧剤、点眼薬)などがある。死亡前の喘息の重症度では重症が多いが近年は中等症や軽症が増加傾向にあり、また喘息の型ではアトピー型が15.2%、非アトピー型が46.5%、両者の混合型が38.1%であり経年的にはアトピー型が漸増傾向にある。また約半数が喫煙歴を有し、20%が肺気腫を合併している。

死亡と関連する事項としては患者側では喘息疾患に対する知識や認識不足、不定期受診、医師の指示を守らない、などのコンプライアンス不足であり、医師側では患者への教育不足、ステロイドの急激な減量や中止などの治療薬の不足、救急医療体制の不備や遅延など治療全般の不足などである。

成人喘息死の危険因子はステロイドの投与減量や中止、発作による過去の入院歴、救急外来受診、過去の高度発作(挿管の経験)、加齢などが想定される。

### 小児の喘息死

死亡前の喘息重症度は、近年、軽症、中等症の占める割合が増加しており、日本小児アレルギー学会・喘息死委員会(以下喘息死委員会)の1998年の集計<sup>1)</sup>では、軽症18.4%、中等症21.7%、重症28.3%、不明・記載なし31.6%であった。死亡例の重症発作に関する既往歴を、喘息による入院歴、重症発作歴(意識障害を伴う重症発作)、治療歴(気管内挿管歴、イソプロテレンール持続吸入又は持続点滴歴)で見ると、各々54%、16%、7%、14%に過ぎず<sup>1)</sup>、既往歴からは予期せぬ死亡が多かったと推測される。重症患者は軽症・中等症患者に比べ致命的発作や喘息死亡を起こす率は高く、過去12ヶ月入院回数は喘息死のリスクの最も信頼性の高い指標となる<sup>2)</sup>。一方、喘息死の予測は重症発作の既往歴やステロイド使用歴のみでは不可能で、軽症の喘息死も稀である<sup>3)</sup>あり得る<sup>1)</sup>。

死亡場所は、救命救急士制度が整備され心肺停止状態でも救急搬送するようになってから、推定が困難な場合も多い。死亡場所は、年長になるに従い自病院以外、その他の場所、が多くなり、学校内のトイレ、運動中、校外授業なども散見する<sup>1)</sup>。保護者から離れて生活する時間が多くなる年長の患児には、発作時の具体的な対応を教育する必要がある。

小児の喘息死の直接死因は窒息が大部分を占めるが、稀にはアナフィラキシー・ショックなどが見られ<sup>3)</sup>、食物アレルギーで重篤な症状の既往がある患児では注意が必要である。

喘息死に関与した要因として、報告医によれば、適切な受診時期の遅れ(69%)、予期し得ぬ急激な悪化(69%)が多く、適切な受診時期の遅れを来した要因として、患者(48%)や家族(49%)の発作重症度判断の誤り、 $\beta_2$ 刺激薬定量噴霧式吸入剤への過度依存(29%)が多く挙げら

れている<sup>1)</sup>。また、これまでの同委員会の報告では、喘息死亡例の中、 $\beta_2$ 刺激薬噴霧式吸入剤使用例では過度依存による受診の遅れが喘息死に関与したとされる症例が多かった<sup>4)</sup>。

$\beta_2$ 刺激薬噴霧式吸入剤と喘息死の関係について、フェノテロール定量噴霧式吸入剤が喘息死・致命的重症発作のリスクを増加させる<sup>5)</sup>との報告と、喘息重症度を補正するとフェノテロール定量噴霧式吸入剤に限らず $\beta_2$ 刺激薬定量噴霧式吸入剤の頻回使用が喘息死・致命的重症発作のリスクを増加させる<sup>6)</sup>との報告がある。わが国で、現在、小児へ $\beta_2$ 刺激薬MDIで第一選択薬としてされているのは、サルブタモールとプロカテロールである。

怠業やコンプライアンスの悪さは思春期喘息患者で多い<sup>1)</sup>。

喘息死に至る最終発作は急激な経過をたどることが多く<sup>7)</sup>、着院死が約半数を占め、無酸素脳症となって、意識を回復しないままに死亡した症例も多い。

二次にわたる喘息死の増加は小児では一次が10～14歳、2次が15～19歳のいずれも思春期の男が著明であった。思春期に喘息死が増加する要因として、服薬率・受診回数・コンプライアンスの低下、 $\beta_2$ 刺激薬定量噴霧式吸入剤への過度依存、思春期特有の心理的状況、学校や職場など社会的環境、単身生活、不十分な喘息知識での対応などが指摘<sup>8)</sup>されている。思春期喘息や若年成人では、心理的要因が喘息死<sup>9)</sup>・挿管を要する重症発作<sup>10)</sup>のリスクを高めることが指摘されており、これらに注意を払う必要がある。

中等症・重症患者の吸入ステロイド薬の使用は、喘息死のリスクを減少させる<sup>11)2)</sup>。

## 結論

喘息死は、重症は軽症よりも死亡率は高いが、軽症であっても最初の重症発作で死亡する可能性もあり、最終発作は急激な経過をたどることも多いことを周知すべきである。

年長の患児は、保護者から離れて生活をする時間が長くなり、発作時の具体的な対応を教育する必要がある。小児への $\beta_2$ 刺激薬定量式吸入薬の使用は慎重に検討し、使用にあたっては使用上の注意を徹底する必要がある。特にコンプライアンスの悪くなる思春期・若年成人で注意が必要である。

$\beta_2$ 刺激薬定量式吸入薬の使用にあたっては、頓用、救急薬であり、使用回数の増加は対症療法が不十分で、気道炎症の増悪、治療をステップアップする必要性を示唆していることを周知する必要がある。

成人喘息死の危険因子はステロイドの投与減量や中止、発作による過去の入院歴、救急外来受診、過去の高度発作(挿管の経験)、アスピリン喘息への非ステロイド性鎮痛・解熱薬投与、加齢などがあげられる。

喘息死を防ぐため、日常管理、発作時の適切な対応の重要性が強調される。適切な吸入ステロイド薬の使用は喘息死のリスクを減少させる。

成人喘息死

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
Sly ら 1997 <sup>1)</sup>	米国各州およびコロンビア州からの5歳から34歳の喘息死症例。	ICD493に準じて喘息死を診断。米国の50州から集め年度ごとに人口比を計算し、年齢性、人種、人口10万比を求め比較した。	米国における人口10万比喘息死亡率は1988年の2.0人以来、ほぼ不変、安定化傾向がみられた(5~34歳でみる限りは安定)また死亡率は白人より黒人に高く、黒人の死亡率は経年的の増加を示した。白人間では男性よりも女性の増加が著明であった。	II-1 B
Campbell ら 1997 <sup>2)</sup>	1983.1~1995.12の間に Office for National Statistics に登録された喘息死症例23311名。	0~4, 5~14, 15~44, 45~64, 65~74, 75~84, 85歳以上の7つの年代に分類し、それぞれ死亡理由、性、死亡状況、について世代別の検索を行った。	5~14歳の世代の死亡は不規則ながら減少傾向を示した15~44, 45~64, 65~74歳の世代の死亡は1988~1993年がピークで、その後は減少傾向を示した。75歳以上では変化を認めなかった。英国の喘息死には下降傾向がみられた。	II-3 B
中澤次夫ら 1998 <sup>3)</sup>	1992~1994年間に死亡した喘息死症例313症例 年齢は15歳以上。	全国の100 beds以上を有する病院にアンケートを依頼し得られた症例について、死亡年齢、性、死亡状況、死亡場所、発作の誘因を検討し、死亡前の既往歴、合併症、病型、重症度、治療歴などについても検索した。	本邦の成人喘息死は男性にやや多く、60、70歳代に多いが20歳代の増加傾向は保持されていた。また急死例が多く、死亡場所は病院内、発作の発現場所は自宅が多かった。重症や混合型が多く、誘因は気道感染が多かった。過去の大発作や入院歴、患者のコンプライアンス不足が危険因子であった。	II-3 B
Sur ら 1993 <sup>4)</sup>	Mayo clinicほか3病院から提供された7名について検討した。4名はslow-onset fatal asthmaであり3名はsudden onset fatal asthmaであった。後者はいずれも発作開始後、1時間以内の急死であった。	剖検で得られた肺の病理組織学的検討を行った。特に粘膜下および粘膜中の好酸球やMajor basic protein 好中球やelastaseの染色像につきその数、分布を観察し2間の比較を行った群	slow onset 群は粘膜下において好酸球が優位であり好中球はまれであった。一方sudden onset群では好中球が優位であった。以上の事実はslow onset fatal asthmaはslow onsetと比して気道の炎症と狭窄を形成する機序が異なることが想定される。	II-3 A
Marquette 1992 <sup>10)</sup>	1983~1988に喘息の悪化で機械的呼吸管理をうけた147名の喘息患者。	retrospective cohort design を使用。患者と医師に対して問診およびアンケート調査が実施された。	全症例の16.5%は院内死であった。121名は救急室から退院したが18人は退院後に死亡した。退院1年後に10.1%が死亡し、3年後に	II-3 B

		症例は1～75ヶ月の経過が観察された。	14.4%が、6年後には22.6%が死亡した。死亡例の2/3の症例は退院後1年以内に発作が再現していた。	
--	--	---------------------	--	--

## ■参考文献

- 1) Sly RM, O'Donnell R: Stabilization of asthma mortality Ann Allergy Asthma Immunol 78;347-354, 1997 (Ⅱ-3, B)
- 2) Boman G, Borgstrom SE, Formgren H, et al: Decreasing asthma mortality in Sweden. Am J Respir Crit Care Med 155 (suppl) ; A 83 (abstract) 1998 (Ⅱ-3, B)
- 3) Campbell MJ, Cogman GR, Holgate ST et al: Age- specific trends in asthma mortality in England and Wales. 1983-1995; resultsof an observational study. BMJ 314;1439-1441, 1997 (Ⅱ-3, B)
- 4) Peat JK: Epidemiology of asthma in Australia -Data fact Sheet- Internat Review of Asthma 1 (3) , 74-90, 1999 (Ⅱ-3, B)
- 5) 中澤次夫, 川上義和ほか: 本邦における成人気管支喘息死の動向1986-1991 日胸疾会誌 34 ; 157-163, 1996 (Ⅱ-3, B)
- 6) 中澤次夫, 川上義和ほか: 本邦における成人気管支喘息死 1992-1994 -全国100床以上を有する病院へのアンケート調査報告 アレルギー 47, 41-47, 1998 (Ⅱ-3 B)
- 7) Wasserfallen E, Schaller M.D, Feihl F et al; Asphyxic asthma; a distinct entity? Am rev Respir Dis 142; 108-111, 1990 (Ⅲ, C)
- 8) Sur S, Crotty TB, Kephart. CM et al: Sudden-onset fatal asthma. Am Rev Respir Dis 148;713-719, 1993 (Ⅲ, C)
- 9) Pattemore PK, Johnston SL, Bardin PG. Viruses as precipitants of asthma symptoms. I. Epidemiology. Clin Experimental Allergy 22;325-336,1992 (Ⅱ-3, C)
- 10) Marquette CH,Saulier F,Lroy O et al: Long term prognosis of fear fatal asthma. Am Rev Respir Dis 146; 76-81, 1992. (Ⅱ-3, B)

小児喘息死

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
日本小児アレルギー学会・喘息死委員会 1999 <sup>1)</sup>	1) 153例 2) 0～28歳 3) 喘息死委員会録例	1) 日本小児アレルギー学会会員に対するアンケート調査 2) 1990～1998年の報告例 3) 報告医師による判定	1) 男>女, 12歳～19歳未満に多い 2) 重症例に特に集中せず, 軽症, 中等症にも予期せぬ突然の大発作で死亡例 3) 死亡要因: 予期せぬ急激な悪化, 適切な受診時期の遅れが多い。	V B
Craneら 1989 <sup>5)</sup>	1) 117例 2) 5～45歳 3) ニュージーランドの上記年齢の全喘息死亡例	1) 症例対照コホート研究 2) 1981～1983年 3) 対照: 年齢、人種の一致した4例の喘息発作入院例	フェノテロール定量噴霧式吸入薬の使用喘息死のオッズ比 1) フェノテロール定量噴霧式吸入薬の使用1.55 (95%信頼区間 1.04-2.33) 2) 3種類以上の抗喘息薬使用例のフェノテロール定量噴霧式吸入薬使用の相対リスク2.21 (1.26-3.88) 3) 12ヶ月以内の発作入院歴ある症例におけるフェノテロール定量噴霧式吸入薬使用の相対リスク2.16 (1.14-4.11) 4) 経口ステロイド薬使用例のフェノテロール定量噴霧式吸入薬使用の相対リスク6.25 (2.72-15.3) 5) 最重症例のフェノテロール定量噴霧式吸入薬使用の相対リスク6.45 (2.72-15.3) 結論: 重症喘息のフェノテロール定量噴霧式吸入薬の使用は喘息死の喘息死のリスクを増加させている。	IV B
Suissaら 1994 <sup>6)</sup>	1) 46例 2) 5～54歳 3) Saskatchewan住民で10回以上抗喘息薬処方を受けた12,301例の中喘息死例	1) 症例対照コホート研究 2) 1980～1987 3) 対照群134例: 喘息以外の死亡例	1) 喘息死のリスクは総ての $\beta_2$ 刺激薬で増加し, その増加はフェノテロール定量噴霧式吸入薬はアルブテロール定量噴霧薬より大きい。 2) $\beta_2$ 刺激薬定量噴霧式吸入薬の使用量が約1.4缶 (1缶20,000 $\mu$ g)/月を越えると, 喘息死のリ	IV A

			<p>スクが急激に増加し、これは1日あたりの推奨最高投与量と一致する。</p> <p>3) フェノテロールとアルブテロールの喘息死のリスク差は定量噴霧式吸入薬1缶中の容量の差による可能性がある。</p> <p>喘息以外での死亡と<math>\beta_2</math>刺激薬投与の間に関連を認めなかった。</p>	
Millerら 1989 <sup>9)</sup>	<p>1) 12例</p> <p>2) 10~18歳(平均14.1歳)</p> <p>3) 国立デンバー・免疫呼吸器医学ユダヤ・センター小児科を受診したことのある喘息発作死亡例</p>	<p>1) 症例対照コホート研究</p> <p>2) 無記載</p> <p>3) 対照群: 性、年齢の一致した致死発作救命例、11~17歳(平均13.8歳) 家族、医師への面接、病歴から(1)発作前の喘息状態、患児、家族(2)医療状況、患児の生前及び発作時の性格を検討</p>	<p>フィッシャー厳密試験で死亡例に有意に多かった項目</p> <p>1) 挿管歴</p> <p>2) 50%以上のステロイド減量</p> <p>3) 崩壊家庭</p> <p>4) 分離又は喪失に対する心理反応</p> <p>5) 最終発作1ヶ月以内の絶望</p> <p>6) 睡眠中の発作の始まり</p> <p>結論: ある性格が思春期の喘息死のリスクを高めている可能性がある。</p>	IV C
LeSonら 1996 <sup>10)</sup>	<p>1) 重症発作挿管例: 34例</p> <p>2) 20~34歳</p> <p>3) 発作入院550例(喘息重症度: 軽症95例, 中等症322例, 重症133例)</p>	<p>1) 回顧的コホート研究</p> <p>2) 1984~1994年</p> <p>3) カルフォルニア, デービス医科大学への発作入院例</p>	<p>挿管のオッズ比</p> <p>1) 心理的因子・問題25.0(95%信頼区間12.4-50.8)</p> <p>2) 挿管歴23.6(7.5-42.8)</p> <p>3) 言語障壁17.3(7.9-38.0)</p> <p>4) 前年の救急受診10.2(4.6-16.0)</p> <p>5) 狭い家の大家族8.5(4.6-16.0)</p> <p>6) 前年の入院歴8.3(3.3-20.8)</p> <p>7) 崩壊家庭7.2(3.6-14.3)</p> <p>8) 能動・受動喫煙7.1(5.1-9.9)</p> <p>結論: 心理的因子・問題が挿管の大きなリスクとなる。</p>	IV B
Guiteら 1999 <sup>11)</sup>	<p>1) 死亡85例(死因: 喘息死29例, 慢性閉塞性肺疾患21例, 心血管系疾患21例など)</p> <p>2) 16~64歳</p> <p>3) 喘息発作入院例2,242例</p>	<p>1) 症例対照コホート研究(イングランド南東テムズ地方)</p> <p>2) 1989年4月~1990年9月の発作入院(入院病名: ICD9 493)のその後3年間追跡調査</p> <p>3) 対照: 45歳未満無作為61例, 45歳以上無作為61例</p> <p>生死: 国立健康サービスセンター登録の病院患者入</p>	<p>喘息死のオッズ比</p> <p>1) 喘息重要度6.29(95%信頼区間1.84-21.52)</p> <p>2) 退院時吸入ステロイド薬処方なし3.45(1.35-9.10)</p> <p>3) 臭化イプラトロピウムの処方4.04(1.47-11.13)</p> <p>4) 入院時生化学・血液学的異常4.12(1.36-12.49)</p> <p>5) 胸痛3.78(1.06-13.5)</p> <p>結論: 退院時吸入ステロイド薬処方がないと喘息死のリスクを増加</p>	V B

		院システム、地方住民コンピュータ死亡記録年報による 死因判定：特別専門医グループによる臨床診断による。	させる。臭化イプラトロピウムの方は喘息死のリスクを増加させる。	
Ernstら 1992 <sup>12)</sup>	1) 喘息死44例、致命的発作救命例85例 2) 5～54歳 3) サスカチュワン住民で10回以上抗喘息薬処方を受けた12,301例	1) 症例対照コホート研究（健康関連データベースを利用） 2) 1980～1987年 3) 対照群655例：年齢、コホート研究に入った年月日、2年以内に1回以上の発作入院歴、居住地、社会保険の一致した症例	1) 調整したオッズ比：吸入ステロイド薬プロピオン酸ベクロメタゾン年間12本以上使用0.1（95%信頼区間0.02-0.6）、同薬年間1～11本1.6（0.9-2.7）、なし1 結論：月1本以上の吸入ステロイド薬プロピオン酸ベクロメタゾンの使用は喘息死のリスクを減少させる。	IV A

#### ■参考文献

- 1) 日本小児アレルギー学会・喘息死委員会：日本小児アレルギー学会・喘息死委員会レポート'98. 日小ア誌13(4):52-59,1999.(評価V, B)
- 2) Crane J, Pearce N, Burgess C et al.:Markers of risk of asthma death or readmission in the 12 months following a hospital admission for asthma.Int J Epidemiol 1992, 21:737-744.(評価IV, B)  
松井猛彦：喘息死の疫学調査、小児科領域。呼吸16:1348-1354,1997.(評価V, B)
- 3) 日本小児アレルギー学会・喘息死委員会：日本小児アレルギー学会・喘息死委員会レポート'97. 日小ア誌12:349-357,1998(評価V, B)
- 4) Crane J, Pearce N, Beaseley R, et al: Prescribed fenoterol and death from asthma in New Zealand, 1981-83:case-control study. Lancet i:917-922.1989.(評価IV, B)
- 5) Suissa S, Ernst P, Spitzer WO et al:A cohort analysis of excess mortality in asthma and the use of inhaled  $\beta$ -agonist. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149:604-610.(評価IV, A)
- 6) 松井猛彦：死亡例からみた問題点. 小児内科, 28:249-254,1996.(評価V, B)
- 7) 厚生省免疫・アレルギー研究班：思春期20代早期の喘息。喘息予防・管理ガイドライン1998, 監修 牧野荘平, 古庄巻史, 宮本昭正, 協和企画, 東京, 1998, pp117.(評価VI, B)
- 8) Miller BD, Strunk RC: Circumstances surrounding the deaths of children due to asthma. A case-control study. Am J Dis Child 1989;143:1294-9.(評価IV, B)
- 9) LeSon S, Gershwin ME: Risk factors for asthmatic patients requiring intubation. III. Observations in young adults. J Asthma 1996;33(1):27-35. (評価IV, B)
- 10) Guite HF, Dundas R, Burney PG: Risk factors for death from asthma, chronic obstructive