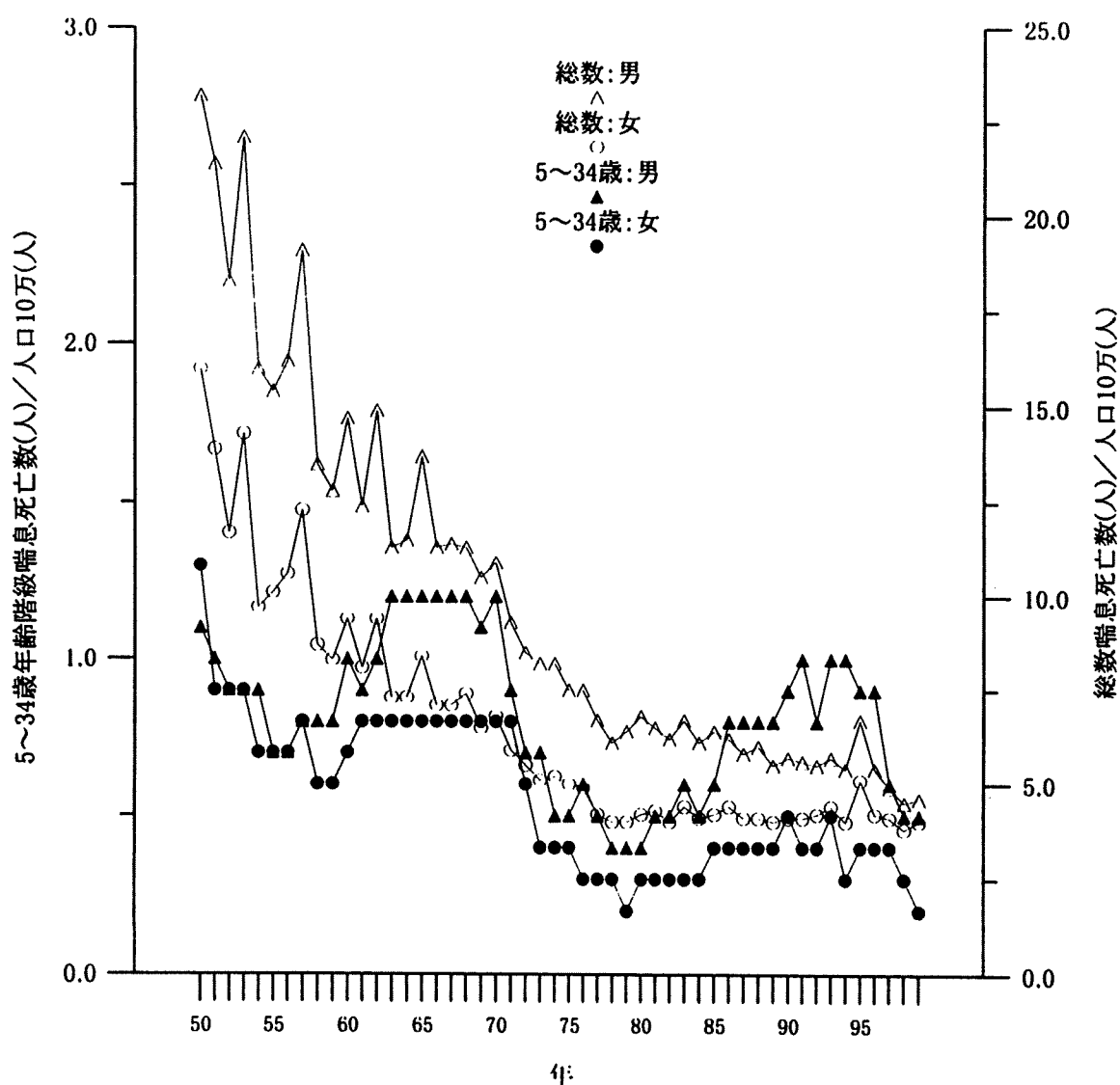


pulmonary disease, and cardiovascular disease after a hospital admission for asthma. Thorax 1999;54:301-7. (評価Ⅳ, B)

- 11) Ernst P, Spitzer WO, Suissa S et al.: Risk of fatal and near-fatal asthma in relation to inhaled corticosteroid use. JAMA 1992;268:3462-4. (評価Ⅳ, A)

わが国の喘息死亡率の推移  
 総数及び5～34歳年齢階級死亡率：男女別  
 (1950～1999年)



## 6-9. 気象と喘息

### 前文

喘息が気象と密接に関係していることは古くから言われており、臨床の場においても、喘息発作が真夏や真冬よりも、季節の変わり目、すなわち梅雨時や秋雨の頃に多いことや、移動性高気圧や台風や寒冷前線の通過するときに訴えが多いという印象を持つ。

広辞苑によれば、「気象」とは「大気の状態および雨、風、雷など大気中の諸現象」とされている。「気候」とは「長期にわたる気象の平均状態」であり、「天気」とは「任意の時刻の気象状態」である。季節により、つまり気候により、喘息の頻度は大きく異なる。例えば関東では9月から10月に大きなピークがあり、冬季の数倍の頻度に達する。また梅雨時にも小さなピークを認める。またヨーロッパでは冬季のほうが喘息が悪化することが多い。従って、気候が喘息に影響を与えるのは間違いのない事実であるが何がどういふふうに影響するのかは明確ではない。

医学文献上は「気象」もしくは「weather」「climate」という用語には、大気中の浮遊抗原や汚染物などを含めず、気温、気圧、湿度、風などの物理的因子のみを気象因子として定義している。

従ってここでの問題は、物理的気象因子が直接、他の環境因子を介さず、喘息に影響するのかどうかということと、広義の気象＝大気環境の何が喘息に影響しているのかということの2点だと考えられる。文献を吟味しての結論は、どの物理的気象因子も直接喘息に影響するとは断定できないということと、大気環境においては浮遊抗原や汚染物濃度は喘息に影響するが、何が影響するかは地域によって異なるということである。

**推奨：**日本では梅雨時と秋口に喘息症状が悪化するという季節性がみられる。喘息患者には日常生活において、できるだけ気象変化の影響を避けるよう指導することが大事である。具体的には、春秋の気温変化には服装などで調節すること、冬季には保温に努めること、夏季には冷房による冷えすぎに注意することなどである。また気象と関連した大気汚染の増悪や抗原量の増加にも十分注意する必要がある。例えばダニの繁殖しやすい高温多湿な環境を改善するなど、アレルゲンの回避は非常に大切である。気象により、季節により、喘息の悪化が予想される時には、予防的薬物治療も必要となる。

### 科学的根拠

MEDLINEより、(weather or climate or meteorology) and (asthma) をキーワードとして、1970年～2000年の論文を検索した。175編の論文が得られたが、title, abstractを検討して、有用と思われた31編に絞り検討した。さらに医学中央雑誌より(気象or気候or天候or季節) and (喘息) をキーワードとして、1987年～2000年の日本語の雑誌論文を検索し、有用と思われた9編を検討した。

気象因子としては、気温、湿度、気圧、雨、風などがあり、これらの因子と喘息患者の症状

との関連を調べた研究は数多い。最近のほとんどの研究がこれらの気象因子の絶対値と、他の環境因子(抗原濃度、大気汚染浮遊粒子濃度など)とを合わせて、喘息に対する影響を相関もしくは重回帰分析にて調べている。文献上は多数の相反する報告がみられる。例えば気温についてさえ、低いほど症状が悪化するとの報告が多いが<sup>123)</sup>、関係ないとの報告<sup>45)</sup>、高いほど症状が悪化するとの報告があり<sup>67)</sup>、一貫していない<sup>8)</sup>。他の気象因子については関連があるとの報告はほとんどない。一方NO<sub>x</sub>、SO<sub>2</sub>、黒煙などの大気汚染浮遊物や、花粉などのアレルゲンが喘息の悪化と関連しているという結果は、いくつかの研究で報告されている。またイギリスでは、雷により救急処置を要する喘息患者が多発したという報告が多くみられるが、雷が発生する時の気象条件が草花粉の地上付近での濃度を上げていることが一因と考えられている<sup>9)</sup>。

少なくとも冷気が喘息発作を惹起することは実験的には確かめられている<sup>101)12)</sup>。また人工気象室での実験で、運動誘発喘息は乾燥した空気のほうが気道収縮が起こりやすいとの研究もある<sup>13)</sup>。にもかかわらず気象因子と喘息症状との間に一定の関係が得られないのは、次のような理由によると考えられる。まず気象因子は他の環境因子(大気汚染浮遊物や花粉などのアレルゲン濃度)に比較して、喘息に及ぼす影響が実際はかなり小さい可能性が考えられる。

次に解析上の問題がある。気象因子と大気汚染やアレルゲン濃度などの変数間に相関が強く、複雑に絡み合っているため、解析が非常に困難であり、各因子間のinteractionを考慮せずに解析した場合は、信頼に足る結論は得られない。例えば日本では冬季に小児喘息が少ないため<sup>7)</sup>、気温は有意に喘息と正の相関を示し、因果関係があると結論する場合などである。(おそらくアレルゲンが冬季に少ないことが真の理由だと思われる。)たとえ重回帰分析を行っても、重要な説明変量(例えば、気象変化による心理的ストレスの影響など)が含まれていない場合や、説明変量間に強い相関がある場合、説明変量の変化に対して、目的変量(喘息の程度)が線型に変化しない場合などでは誤った結論を導いている可能性がある。

また気象の変化による人間の行動様式の変化が生活環境を修飾することが考えられる。例えば秋に最初の寒気団で喘息が悪化する原因のひとつとして、患者が屋内の暖房を利用し始めるため、密閉した屋内でのアレルゲンの吸入が増加することが想定されている<sup>14)</sup>。また住居の気密化や冷房の普及により、夏にも発作がみられるようになったことも、このことの一例であろう。この場合、解析で使われる外気温は室内気温を反映しない。

気温の絶対値よりも、変化のほう喘息に影響を与えるという研究結果もある。早川は人工気象室による実験で、気温低下に併行して1秒量が低下するが、気温が上昇もしくは一定であれば(低温でも)、1秒量は回復する被験者の多いことを報告している<sup>12)</sup>。また石崎らは前日と比較して気温が3℃以上低下した日に喘息症状が悪化したと報告している<sup>15)</sup>。

Jamasonらは気団を原因因子として、ニューヨーク市における気象と喘息の関係を解析して比較的明瞭な結果を報告している<sup>14)</sup>。彼らによると秋と冬の乾燥した高気圧の寒気団および春の低気圧の暖気団の到来が有意に喘息患者の入院数と相関していた。彼らは同時に大気汚染浮

遊物濃度と数種類の花粉量を測定し、寒気団では冷氣による直接的作用とともに室内抗原が喘息悪化に関与し、大気汚染の影響は少ないと推定している。また春の暖気団により喘息が悪化するの、大気汚染浮遊物が増加するためであると結論している。彼らの解析法は気象と喘息の関係を調べる上で、有用な方法であると思われる。ただし、この結論はニューヨークにおいてのみ適用されるもので、普遍性はない。

文献の表

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
de Diego ら 1999 <sup>4)</sup>	1) 515 2) >12歳 3) 喘息で救急受診した患者(スペイン)	1) 週あたりの救急受診患者数と、その時期の環境要因(SO <sub>2</sub> , 黒煙, 気温, 雨, 風速, 気圧, 湿度)をretrospectiveに記述。 2) 1年間 3) 各要因間の相関と重回帰分析を行った。	1) 患者数に対して有意な相関を示したのはSO <sub>2</sub> 濃度と黒煙濃度のみで、しかも相関係数は小さい。気象要因との相関はない。(tableでは、気温が負の相関——相関係数は小さい。) 2) 重回帰分析においては黒煙のみが有意な説明因子であった。ただしR <sup>2</sup> = 0.11と小さい。	IV-B
Rossi ら 1993 <sup>1)</sup>	1) 232 2) 15~85歳 3) 喘息で救急受診した患者(フィンランド)	1) 週あたりの救急受診患者数と、その週の平均環境要因(SO <sub>2</sub> , H <sub>2</sub> S, NO <sub>2</sub> , 全浮遊粒子, 気温, 雨, 気圧, 湿度, 各種花粉濃度)をretrospectiveに記述。 2) 1年間 3) 各要因と患者数の相関を調べた。	1) 患者数は夏少なく、冬多い。 2) 患者数に対して[1]花粉は相関しない。[2]気象因子は気温のみ弱い負の相関 [3]大気汚染因子ではすべて相関を示したが、気温と独立に相関したのはNO <sub>2</sub> 濃度のみ。	IV-B
Jamason ら 1997 <sup>14)</sup>	1) 232 2) 15~85歳 3) 喘息で救急受診した患者(フィンランド)	1) 11年間のデータより例年の平均患者数を求める。例年より喘息入院患者数の多い日(high admission day)が特定の気象団(air mass)と関係する場合、それをhigh risk air massと特定した。 2) 11年間	1) 平均患者数は季節的変動が大きく夏少なく、秋に多い。毎年9月下旬から10月上旬にかけて2倍以上に増加する。 2) 秋と冬の乾燥した高気圧寒団、および春の低気圧暖気団がhigh risk air massであった。	IV-B
Epton ら 1997 <sup>2)</sup>	1) 139 2) 17~80歳 3) 気管支喘息患者	1) 患者のPEFR, 喘息スコアー, 救急薬使用頻度, 夜間覚醒数をprospec-	1) 気象因子の中では気温のみがPEFRと弱い意味のある関係を示した。(低温が悪化要因)	IV-B

	(ニュージーランド)	tiveに記述。(outcome) 2) 1年間 3) 各Outcome variableについて、気象因子(気温、湿度、雨、気圧)および花粉濃度をPredictor variablesとして回帰分析を施行。	2) 花粉濃度とPEFRもしくは喘息症状とは一貫した関係は示さなかった。 3) 本研究では、気象因子、花粉濃度ともに喘息への影響は小さいと結論。	
Holmenら 1997 <sup>9)</sup>	1) 4127 2) 全年齢 >15歳, 2990人 <15歳, 1137人 3) 喘息で救急受診した患者(スウェーデン)	1) 救急受診患者数と、日々の環境要因(SO <sub>2</sub> , オゾン, NO <sub>2</sub> , トルエン, 気温, 風速, 湿度)をretrospectiveに記述。 2) 1247日 3) 患者数多数の日と少数の日の2群に分け、各要因の差を調べた。	1) 小児患者多数の日は有意に低温かつNO <sub>2</sub> 濃度が高値。 2) 一方、大人では患者多数の日は有意に高温かつオゾンが高濃度。 (この文献では、各要因間のinteractionを考慮していない)	IV-B
花城ら 1998 <sup>3)</sup>	1) 27 2) 全年齢(3~65歳) 3) 沖縄南部の病院に通院した喘息患者	1) !喘息発作点数と各気象因子との関係。”喘息発作での救急車搬送頻度と各気象因子との関係。以上を2x2分割表にて分析。 2) 約3年 3) 気象因子は気温、蒸気圧、湿度、風速、気圧。	1) 気温が高いほど、喘息発作点数の上昇が認められた。 2) 気温が低いほど、蒸気圧が低いほど、気圧が高いほど救急者搬送頻度が高かった。 3) 重回帰分析では気温のみ(低温)が有意な説明因子であった。ただしR <sup>2</sup> = 0.03と小さい。	IV-B

## 結語

気象因子と喘息の関連を調べた研究からは、報告者によって相反する結果が得られている。すなわち気温、気圧などの物理的気象因子が普遍的に、喘息症状に直接影響を与えるという結論は得られない。ただし実験室レベルでは、冷氣もしくは気温の低下が喘息に影響することを示唆する報告がみられた。

喘息の頻度が季節に強く依存しているのは事実である。これは気象もしくは季節により変化するさまざまな外的内的要因(浮遊アレルゲン、大気汚染浮遊物、感染微生物、情動など)が、強く喘息に影響を及ぼすからであると考えられる。どの要因が喘息に影響するかは地域により、また季節により異なっている。従って、ある地域で得られた結果を気候の異なる他の地域に適用するのは困難である。

## 論文のリスト

- 1) Rossi OV, Kinnula VL, Tienari J. et al.: Association of severe asthma attacks with weather,

- pollen. And air pollutants. *Thorax* 48 (3) :244-8, 1993. (評価 IV-B)
- 2) Epton MJ. Martin IR. Graham P. et al.: Climate and aeroallergen levels in asthma: a 12 month prospective study. *Thorax*. 52 (6) :528-34, 1997 Jun. (評価 IV-B)
  - 3) 花城和彦 玉城昇 小杉忠誠 他：沖縄県地方の気象因子と喘息発作誘発との関連. *アレルギー*-Vol.47 NO.4 : 434-448, 1998 . (評価 IV-B)
  - 4) de Diego Damia A. Leon Fabregas M. Perpina Tordera M. et al.: Effects of air pollution and weather conditions on asthma exacerbation. *Respiration* 66 (1) : 52-8, 1999. (評価 IV-B)
  - 5) Forsberg B. Stjernberg N. Falk M. et al.: Air pollution levels, meteorological conditions and asthma symptoms. *European Respiratory Journal*. 6 (8) :1109-15, 1993 Sep. (評価 IV-B)
  - 6) Hales S. Lewis S. Slater T. et al.: Prevalence of adult asthma symptoms in relation to climate in New Zealand. *Environmental Health Perspectives*. 106 (9) :607-10, 1998 Sep. (評価 IV-B)
  - 7) 伊東繁 川生泰子 近藤康夫 他：気管支喘息発作と気象因子との関連について. *アレルギー*-Vol.41 NO.4 : 475-484, 1992. (評価 IV-B)
  - 8) Holmen A. Bomqvist J. Frindberg H. et al.: Frequency of patients with acute asthma in relation to ozone, nitrogen dioxide, other pollutants of ambient air and meteorological observations. *International Archives of Occupational & Environmental Health*. 69 (5) :317-22, 1997. (評価 IV-B)
  - 9) Venables KM. Allitt U. Collier CG. et al.: Thunderstorm-related asthma<sup>△</sup>the epidemic of 24/25 June 1994. *Clinical & Experimental Allergy* 27 (7) : 725-36, 1997 Jul. (評価 IV-C)
  - 10) Ramsey JM.: Time course of bronchoconstrictive response in asthmatic subjects to reduced temperature. *Thorax* 32: 26-28, 1977. (評価 IV-B)
  - 11) Deal EC.Jr., McFadden ER.Jr., Ingram RH.Jr. et al.: Airway reponsiveness to cold air and hyperpnea in normal subjects and in those with hay fever and asthma. *American Review of Respiratory Disease* 121: 621-628, 1980. (評価 IV-B)
  - 12) 早川哲夫：[気象病・季節病とその臨床] 5.喘息. *日本医師会雑誌*Vol.107 NO.11 : 1987-90, 1992. (評価 IV-B)
  - 13) Oded Bar-Or, Ittai Newman, Raphael Dotan, et al.: Effects of dry and humid climates on exercise-induced asthma in children and preadolescents. *J. Allergy Clin. Immunol.* 60 (3) : 163-168, 1977 Sept. (評価 IV-A)
  - 14) Jamason PF. Kalkstein LS. Gergen PJ.: A synoptic evaluation of asthma hospital admissions in New York City. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine* 156 (6) : 1781-8,1997 Dec. (評価 IV-B)
  - 15) 石崎達 牧野荘平 荒木英斉 他：気管支喘息発作と気象因子の解析. *アレルギー*-Vol.23 NO.11 : 753-759, 1974. (評価 IV-B)

## 6-10. 喘息管理上の種々の側面

気管支喘息にアレルギー性鼻炎、鼻ポリープ、副鼻腔炎が合併しやすいことは周知の事実である。本項ではかかる合併症に対する治療が、気管支喘息にどのような影響を与えるかを、evidence-based medicineの観点から述べる。

### 6-10-1. アレルギー性鼻炎の治療と気管支喘息

#### 前文

成人喘息患者におけるアレルギー性鼻炎の合併率は60–80%にもなり、一方、通年性鼻炎患者の5–25%が喘息を合併する。上気道疾患としてのアレルギー性鼻炎と下気道疾患としての気管支喘息は同じ気道アレルギーとしての共通の病態機序を持つ場合が多い。アレルギー性鼻炎の存在はその後の喘息発症の危険因子である<sup>1)</sup>。しかし、細部において両者は異なる点も多く、花粉症では喘息の合併は少ない。アレルギー性鼻炎と喘息の合併患者の20–30%において、経過中に一方が軽快すると他方が増悪するというように、症状の程度が交代する場合がある（交代現象）。

**推奨：アレルギー性鼻炎の薬物治療は同時に見られる気管支喘息症状の出現や気道反応性の亢進を軽快させることがある。**

#### 科学的根拠

アレルギー性鼻炎を伴う気管支喘息患者において、アレルギー性鼻炎の治療が気管支喘息症状や気道過敏性を改善させるとした論文は多数存在する<sup>2–9)</sup>。いずれも無作為対照試験で、そのうち症例数の少ないものはクロスオーバー試験である。内訳は季節性アレルギー性鼻炎と喘息に関するもの<sup>2,6)</sup>、通年性アレルギー性鼻炎と喘息に関するもの<sup>7,8)</sup>、ネコ抗原による一過性の抗原曝露と喘息に関するもの<sup>9)</sup> などであった。

季節性の鼻炎と喘息に関しては、ブタ草アレルギーによる季節性アレルギー性鼻炎患者にステロイド薬[ベクロメタゾン (BDP)、フルニソリド]またはDSCGを鼻腔内投与すると、同時に起こる季節性の喘息症状は偽薬投与群と比較してそれぞれ1/10, 1/3であった<sup>2)</sup>。別の報告では、花粉アレルギー患者に対するBDPの鼻腔内投与は鼻炎症状を改善し、メタコリン PC20で示される気道反応性の亢進を抑制したが、喘息症状、PEF、抗喘息薬の使用量は改善しなかった<sup>3)</sup>。また、フルチカゾンの鼻腔内投与もメタコリンPC<sub>20</sub>を改善した<sup>4)</sup>。セチリジンやロラタジン（本邦では未承認）などの抗ヒスタミン薬も偽エフェドリンとの併用において、喘息症状やPEF、

FEV<sub>1.0</sub>を改善した<sup>5,6)</sup>。後者の論文は鼻閉などのアレルギー性鼻炎の症状が気道反応性の亢進に関係していると推測しているが、前者は内服での全身投与であり、鼻炎の改善と喘息症状の改善の直接の因果関係は明らかではない。むしろ、花粉症患者やダニアレルギーによる鼻炎患者で、特異的免疫療法が鼻炎のみならず気道反応性の亢進を改善させるという報告<sup>11,12)</sup>からは、鼻炎が改善したことにより気道過敏性が改善したというよりも、両者が治療の効果で同時に同じ機序により改善する可能性が示唆される。

通年性の鼻炎と喘息では、BDPの鼻腔内投与が気道反応性を有意に低下させ<sup>7,9)</sup>、同量の気道への吸入ではその効果は見られず、アレルギー性鼻炎の改善が気道反応性の亢進を抑制することに関与したと示唆された<sup>9)</sup>。しかし、いずれも症例数が少なく(21名, 11名)、喘息症状の改善は見られないなど<sup>7)</sup>、その作用は軽微で限られたものであった。

ネコアレルギー患者で、ネコアレルギーに曝露される前1週間トリアムシノロンの鼻腔内投与を行うと、抗原刺激による喘息症状や気流制限が一部緩和された<sup>8)</sup>。

表6-10-1 アレルギー性鼻炎の治療と気管支喘息

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
Welshら 1987 <sup>2)</sup>	1) 120名 2) 12+50歳 3) ブタ草花粉による季節性のアレルギー性鼻炎と軽症の季節性気管支喘息を伴う患者	1) BDP, フルニソリド, DSCG, またはプラセボ鼻腔内投与(無作為・プラセボ対照)	実薬投与群で有意に(p<0.01)季節性の喘息症状の出現が抑制された。後者に比して前2者の方が効果が大きかった	II A
Correnら 1992 <sup>3)</sup>	1) 18名 3) ブタ草花粉による季節性のアレルギー性鼻炎と気管支喘息を伴う患者	1) BDPまたはプラセボ2パフ1日2回鼻腔内投与(無作為・二重盲検・プラセボ対照) 2) 1+6週 3) メタコリンPC <sub>20</sub> , PEF, 薬剤使用, 喘息症状	実薬投与群でメタコリン吸入によるPC <sub>20</sub> で示される気道過敏性の改善が見られた	II A
Foresiら 1996 <sup>4)</sup>	1) 50名 3) 花粉による季節性のアレルギー性鼻炎患者で喘息症状を示さない者	1) フルチカゾンまたはプラセボの鼻腔内投与(無作為・二重盲検・プラセボ対照) 2) 2+6週 3) メタコリンPD <sub>20</sub>	実薬投与群でメタコリンPD <sub>20</sub> で示される気道反応性の季節性の亢進が抑制された	II A



Grantら 1995 <sup>5)</sup>	1) 186名 2) 12~70歳 3) 花粉による季節性のアレルギー性鼻炎患者で喘息症状を伴うもの	1) 偽エフェドリンをベースにセチリジンまたはプラセボ内服(無作為・二重盲検・プラセボ対照) 2) 6週 3) 喘息症状, PEF	実薬投与群で季節性の喘息症状が改善した。PEF, 気管支拡張薬の使用量には両群間で有意差はなかった	II B
Correnら 1997 <sup>6)</sup>	1) 193名 2) 12+70歳 3) 花粉による秋に見られる季節性のアレルギー性鼻炎と軽症~中等症の気管支喘息を伴う患者	1) 偽エフェドリン+ ロラタジンまたはプラセボの鼻腔内投与(無作為・二重盲検・プラセボ対照・多施設) 2) 1+ 6週 3) 喘息症状, PEF, FEV <sub>1.0</sub>	実薬投与群で喘息に関する生活の質, PEF, FEV <sub>1.0</sub> が改善した	II A
Watsonら 1993 <sup>7)</sup>	1) 21名 2) 7~17歳 3) 通年性のアレルギー性鼻炎で軽症の気管支喘息と気道反応性の亢進を伴う者	1) BDPまたはプラセボの鼻腔内投与(無作為・二重盲検・プラセボ対照・クロスオーバー) 2) 2 + 8週 3) 喘息症状, メタコリンPD <sub>20</sub> , PEF	実薬投与群でメタコリンPD <sub>20</sub> で示される気道反応性の亢進が改善した。PEFおよび喘息症状の軽快は明確ではなかった。	II B
Woodら 1995 <sup>8)</sup>	1) 12名 2) 21+44歳 3) ネコアレルギーによる鼻炎(気道症状がでるもの6名)	1) トリアムシロロンまたはプラセボの鼻腔内投与(二重盲検・プラセボ対照・クロスオーバー) 2) 1週間投薬後, ネコ抗原で1時間感作 3) 喘息症状, FEV <sub>1.0</sub>	実薬投与群でネコアレルギーの感作による喘息症状の出現が減少し, FEV <sub>1.0</sub> の低下も一部で減少した	II B

## 結論

季節性の抗原により起こる季節性のアレルギー性鼻炎と気道反応性の亢進や気管支喘息では、アレルギー性鼻炎の薬物療法が気道過敏性を改善し、気管支喘息症状を軽減させるという報告が多い。しかし、その程度は優位ではあるが一般に軽微である。また、これらの報告でアレルギー性鼻炎の治療に用いられた薬剤は気管支喘息の治療にも有効な薬剤であるため、アレルギー性鼻炎が改善したことにより喘息症状や気道過敏性が改善したのか、あるいは、鼻炎に対して用いられた薬物が直接気管支や肺に作用して喘息症状や気道過敏性を改善させたのか、一部の研究では必ずしも明らかではない。通年性のアレルギー性鼻炎と気管支喘息の組み合わせにおいても、アレルギー鼻炎に対する薬物療法が喘息症状や気道過敏性を一部改善するという報告があるが、ここでも同様に上記の疑問が残り、また、論文数と被検患者数が少なく、報告された効果も必ずしも十分とは言えない。

■参考文献 6-10-1 アレルギー性鼻炎の治療と気管支喘息

- 1) Plascheke PP, Janson C, Norrman E et al. Onset and remission of allergic rhinitis and asthma and relationship with atopic sensitization and smoking. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162 (3 Pt 1) :920-4. [評価I, A]
- 2) Welsh PW, Stricker WE, Chu C-P et al. Efficacy of beclomethasone nasal solution, flunisolide, and cromolyn in relieving symptoms of ragweed allergy. *Mayo Clin Proc* 1987;62:125-34. [評価II, A]
- 3) Corren J, Adinoff AD, Buchmeier AD et al. Nasal beclomethasone prevents the seasonal increase in bronchial responsiveness in patients with allergic rhinitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:250-6. [評価II, A]
- 4) Foresi A, Pelucchi A, Gherson G et al. Once daily intranasal fluticasone propionate (200 ?g) reduces nasal symptoms and inflammation but also attenuates the increase in bronchial responsiveness during the pollen season in allergic rhinitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:274-82. [評価II, A]
- 5) Grant JA, Nicodemus CF, Findlay SR et al. Clinical aspects of allergic disease. Cetirizine in patients with seasonal rhinitis and concomitant asthma: prospective, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:923-32. [評価II, B]
- 6) Corren J, Harris AG, Aaronson D et al. Efficacy and safety of laratadine plus pseudoephedrine in patients with seasonal allergic rhinitis and mild asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:781-8. [評価II, A]
- 7) Watson WTA, Becker AB, Simons FER. Treatment of allergic rhinitis with intranasal corticosteroids in patients with mild asthma: effect on lower airway responsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:97-101. [評価II, B]
- 8) Wood RA and Eggleston PA. The effects of intranasal steroids on nasal and pulmonary responses to cat exposure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:315-20. [評価II, B]
- 9) Aubier M, Levy J, Clerici C et al. Different effects of nasal and bronchial glucocorticosteroid administration on bronchial hyperresponsiveness in patients with allergic rhinitis. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:122-6. [評価II, A]
- 10) Pauwels R. Influence of treatment on the nose and/or lungs. *Clin Exp Allergy* 1998;28:37-40. [評価I, A]
- 11) Walker SM, Pajno GB, Lima MT et al. Grass pollen immunotherapy for seasonal rhinitis and asthma: A randomized, controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107 (1) :87-93. [評価II, A]
- 12) Grembiale RD, Comporota L, Naty S et al. Effects of specific immunotherapy in allergic

rhinitic individuals with bronchial hyperresponsiveness. Am J Respir Crit Care Med 2000;162  
(6) :2048-52. [評価II, A]

## 6-10-2. 鼻ポリープの治療と気管支喘息

### 前文

喘息患者の中で鼻ポリープを合併する頻度は高く、一方鼻ポリープ陽性患者での喘息合併頻度はさらに高いといわれる。鼻ポリープの頻度は男性に多いが、女性の鼻ポリープの喘息合併率は男性の2倍であるという。また鼻ポリープ、喘息、アスピリン過敏症との合併はよく知られるところである。典型例では鼻炎から始まり、鼻ポリープ、次いで喘息が発症し、ついにはアスピリン過敏症となる。

推奨：なし

### 科学的根拠

鼻ポリープの治療が気管支喘息症例の重症度や呼吸機能に与える影響を検討した論文が4編<sup>1-4)</sup>あり、その内の3編<sup>2-4)</sup>は鼻腔内手術と鼻用ステロイド薬との比較も行っている。その結果は、手術により喘息重症度と1秒率が改善<sup>1)</sup>、1秒量が不変<sup>2)</sup>、1秒量が減少<sup>3,4)</sup>と各々に異なっている。また、鼻用ステロイド薬の投与を10-12ヶ月行っても、気道過敏性や1秒量は不変<sup>2,3)</sup>とされ、4年以上のフォローアップでも同様の傾向<sup>4)</sup>が示されている。しかし、これら4編の報告はいずれも少数例における時系列による非比較試験であり、治療効果に関する根拠に基づいた結論を得ることはできない。

表6-10-2 鼻ポリープの治療と気管支喘息

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	評価
Nakamuraら 1999 <sup>1)</sup>	1) 22 2) 27~60歳 3) アスピリン過敏症、鼻ポリープを伴う気管支喘息	1) 前向き非比較試験 2) 1年 3) 喘息重症度、1秒率、併用薬剤	1) 手術により重症度や1秒率が改善し、5例中3例で経口ステロイドが減量できた 2) 手術を行わなかった対照群での成績がない	IV C
Fabienneら 1999 <sup>2)</sup>	1) 28 2) 19-65歳 3) 鼻ポリープを有する気管支喘息	1) 前向き非比較試験 2) 10ヶ月 3) 1秒量、FEF25-75	1) 鼻用ステロイド投与や手術を行っても呼吸機能に変化なし 2) 重症度や治療内容の記載がない	IV C

Lablinら 1997 <sup>3)</sup>	1) 22 2) 14-66歳 3) 喘息(17例)及び 気道過敏性(22 例)を有する鼻ポ リープ	1) 前向き非比較試験 2) 1年 3) 気道過敏性, 1秒量	1) 鼻用ステロイドに反応した例で は不変 2) ステロイドに反応せず手術を必 要とした例では悪化	IV C
Lablinら 2000 <sup>4)</sup>	1) 16 2) 42±2歳 3) 気管支喘息を伴 う鼻ポリープ	1) 前向き非比較試験 2) 4年 3) 気道過敏性, 1秒量	1) 鼻用ステロイドに反応した6例で は不変 2) ステロイドに反応せず手術を必 要とした10例では1秒量は悪化	IV C

## 結論

鼻ポリープに対する鼻腔内手術が喘息症例の症状や呼吸機能に与える効果は現時点では不明である。また鼻用ステロイド薬連用は呼吸機能に影響を与えないと考えられる。

## ■参考文献

- 1) Nakamura, H., Kawasaki, M., Higuchi, Y., et al. Effects of sinus surgery on asthma in aspirin triad patients. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1999; 119 : 592-598. [評価Ⅳ, C]
- 2) Fabienne, R., Catherine, L., Lise-Marie, V., et al. Quality of life in nasal polyposis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 104 : 79-84. [評価Ⅳ, C]
- 3) Lablin, C., Tillie -Leblond, I., Darras, J., et al. Sequential evaluation of pulmonary function and bronchial hyperresponsiveness in patients with nasal polyposis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155 : 99-103. [評価Ⅳ, C]
- 4) Lablin, C., Brichet, A., Perez, T., et al. Long-term follow-up of pulmonary function in patients with nasal polyposis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161 : 406-413. [評価Ⅳ, C]

### 6-10-3. 副鼻腔炎の治療と気管支喘息

#### 前文

気管支喘息と慢性副鼻腔炎の合併は以前より指摘されており，喘息患者においては40-60%がX線上副鼻腔に異常所見を示すともいわれる。一般には慢性副鼻腔炎が喘息に先行する 경우가多いが，同時発症のこともある。

**推奨：副鼻腔炎に対する手術療法により少なくとも一部で喘息症状や呼吸機能が改善する可能性がある。**

#### 科学的根拠

副鼻腔炎の治療が気管支喘息症例の症状や呼吸機能に与える影響を検討した論文が6編ある。その内1編は副鼻腔手術の有無によって解析，評価した群間比較試験であって，術後6ヶ月での有意なピークフロー値の改善が報告されている1)。また，副鼻腔手術施行例が扁桃切除施行例に比してより高い症状改善率を示したとの報告2)も認められる。その他，非比較試験であるが外科的処置3, 4)，あるいは抗菌薬4, 5)による副鼻腔炎治療にて，少なくとも一部の症例で喘息症状が軽減し呼吸機能が改善したと報告されている。だがこれらの報告はいずれも少数例での時系列研究を中心とした検討であり，また手術によっても喘息症状は改善しないという報告6)もあって，根拠に基づいた結論を得るには多数例での群間比較試験が必要であろう。

表6-10-3 副鼻腔炎の治療と気管支喘息

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	評価
Ikedaら 1999 <sup>1)</sup>	1) 21 2) 27-72歳 3) 慢性副鼻腔炎を合併した喘息	1) 群間比較試験 2) 6ヶ月 3) ピークフロー値	1) 手術を行った15例ではピークフロー値が有意に改善 2) 手術非施行，鼻用ステロイド治療6例では変化なし 3) 無作為に割り付けられたかどうか不明	III B
Romadann 1999 <sup>2)</sup>	1) 61 2) 2-14歳 3) 副鼻腔炎を伴う喘息	1) 前向き群間比較試験 2) 6ヶ月以上 3) 喘息症状	1) 鼻腔内手術施行31例のうち24例(77%)で症状改善 2) 扁桃切除施行30例のうち14例(47%)で症状改善	III B

Dunlopら 1999 <sup>3)</sup>	1) 50 2) 17-74歳 3) 慢性副鼻腔炎、 鼻ポリープを伴う 喘息	1) 非比較試験 2) 12ヶ月 3) 症状、薬物量、ピークフ ロー値	1) 20%で症状改善 2) 20%で吸入ステロイド薬減量 3) 23例中7例でピークフロー値改 善 4) 鼻ポリープ切除にて症状増悪な し	III B
Rachelef-skyら 1984 <sup>4)</sup>	1) 48 2) 3-16歳 3) 喘息治療にも拘 わらず咳、喘鳴を 呈する慢性副鼻 腔炎	1) 非比較試験 2) 3ヶ月 3) 呼吸器症状、呼吸機能	1) 抗菌薬あるいは手術により副鼻 腔炎や喘息症状が軽快 2) 呼吸機能が改善 3) 対照群での成績がない	IV C
Friedmanら 1984 <sup>5)</sup>	1) 8 2) 5-15歳 3) 副鼻腔炎を伴う 喘息	1) 非比較試験 2) 12ヶ月 3) 症状、薬物量	1) 抗菌薬により喘息症状改善 2) コントロールに必要な薬物量が 減少 3) 8例中3例では副鼻腔炎の再発 に伴って喘息症状が悪化 4) 対照群での成績がない	IV C

## 結論

副鼻腔炎に対する手術療法により少なくとも一部の症例で、喘息症状が軽減されて呼吸機能が改善する可能性がある。抗菌薬療法についてもその可能性はあるものの、これらの効果について明確な結論を得るには今後の検討結果を待たねばならない。

## ■参考文献

- 1) Ikeda, K., Tanno, N., Tamura, G., et al. Endoscopic sinus surgery improves pulmonary function in patients with asthma associated with chronic sinusitis. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 1999; 108 : 355-359. [評価 III, B]
- 2) Romadan, H, H. Adenoidectomy vs endoscopic sinus surgery for the treatment of pediatric sinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 125 : 1208-11. [評価 III, B]
- 3) Duniop G., Scadding, G, K., Lund, V, J. The effect endoscopic sinus surgery on asthma : management of patients with chronic rhinosinusitis, nasal polyposis, and asthma. *Am J Rhinol* 1999; 13 : 4 261-5. [評価 IV, B]
- 4) Rachelefsky, G. S., Katz, R. M., and Siegel, S. C. Chronic sinus disease with associated reactive airway disease in children. *Pediatr.* 1984; 73 : 526-529. [評価 IV, C]
- 5) Friedman, R., Ackerman, M., et al. Asthma and bacterial sinusitis in children. *J Allergy Clin. Immunol.* 1984; 74 : 185-189. [評価 IV, C]
- 6) Goldstein, M, F., Grundfast, S, K., Dunsky, E, H., et al. Effect of functional endoscopic sinus

surgery on bronchial asthma outcomes. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1999; 125 : 314-9.  
[評価 IV, C]



## 6-11. 咳喘息 (Cough Variant Asthma)

### 前文

Cough Variant Asthma (咳喘息) とは、慢性咳嗽を唯一の臨床症状とする喘息の亜型と定義され、成人にも小児にも見られる。文献上で一致する咳喘息の基準としては、①以前に喘息と診断されたことがない、②喘鳴や呼吸困難発作などの喘息症状がない、③日中のスパイログラムで異常を認めない、④身体所見や胸部X線所見に異常を認めない、⑤メサコリンに対する気道反応性の亢進（気道過敏性）を認めることである。本疾患の罹患率は報告されていないが、喘息への移行が問題視されている。

**推奨：慢性咳嗽を主訴とする患者を診察する場合、咳喘息も必ず考慮すべきである。**

### 科学的根拠

PubMedで "Cough Variant Asthma" と入力すると、54編の論文が検索された。各々の論文やその抄録を検討し、重要な13編の論文を取り上げた。その後さらに文献検索を行い、重要な新しい文献を1編追加し、訂正を行った。

"Cough Variant Asthma" という疾患概念は最初に成人の6症例で報告<sup>1)</sup>された。その後小児でも同様な症例が存在することが報告<sup>2)</sup>されると共に、"Cough Variant Asthma" という診断名が小児で初めて使用<sup>3)</sup>された。

慢性咳嗽のみを主訴とすることが診断上最も重要であるが、その持続期間に関する明確な基準はなく、最近の文献<sup>4)</sup>では「少なくとも3週間以上」と記載されている。咳喘息では気道過敏性の存在は必要条件であるが、十分条件でないことが報告<sup>4)</sup>されており、注意が必要である。すなわち、アレルギー性鼻炎や後鼻漏、胃食道逆流、気道ウイルス感染後でも気道過敏性を認めるので、慢性咳嗽のみを主訴とし、気道過敏性を認めても、慢性咳嗽を主訴とする他疾患を除外することが咳喘息の診断には必須である。また、ピークフローで日内変動を認めることを示唆する論文<sup>5, 6)</sup>が報告されている。

$\beta_2$ 刺激薬の有効性はA判定の論文<sup>4)</sup>で示されており、この文献によれば、慢性咳嗽患者で $\beta_2$ 刺激薬が有効であれば、咳喘息と診断できる。その他、短期間のプレドニゾロン経口投与は診断的治療として有用であること<sup>7)</sup>、さらにその後の慢性管理における吸入ステロイド薬の有用性<sup>8)</sup>のみならず吸入ステロイド薬の早期治療の必要性<sup>9)</sup>がB判定の論文で示されている。

また、慢性咳嗽を主訴とし、吸入ステロイド薬が有効な疾患として、Eosinophilic Bronchitis という概念が提唱<sup>10, 11, 12)</sup>されている。本疾患は好酸球性気道炎症の存在が必須であり、気道過

敏性を認めない点のみが咳喘息と異なる。本疾患とCVAとの関連<sup>13)</sup>，またアトピー性咳嗽との関連<sup>14)</sup>は，現時点では不明である。

文献の表

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
Corraoら 1979 <sup>1)</sup>	1) 6名 2) 16～40歳 3) 1975.4～1976.7に慢性咳嗽のみを主訴として受診した患者	1) 症例報告 2) 健常者群との比較 3) 肺機能，気道過敏性，気管支拡張薬に対する反応性	1) スパイログラムは正常であるが， $\Delta N_2$ は亢進している 2) 気道過敏性の亢進が持続する 3) 気管支拡張薬が奏効する 結論) 気管支喘息の亜型である	II-2 B
Hannawayら 1982 <sup>3)</sup>	1) 32名(男児18名，女児14名) 2) 3～17歳(29名が10歳以下) 3) 2ヶ月以上持続する慢性咳嗽のみを主訴とする患者	1) 症例報告 2) 24名で5-96ヶ月間のフォローアップ 3) 経口テオフィリン薬に対する反応，喘息発症の有無	1) 32名全員で経口テオフィリン(20-24mg/kg/24hr)により，咳嗽が有意に改善した 2) 長期間フォローアップできた24名中18名が喘息を発症した 3) 11名が軽症で，7名が中等症であった 結論) Cough variant asthmaは小児でも見られ，見逃されやすい疾患である	II-3 B
Irwinら 1997 <sup>4)</sup>	1) 19名(4名が途中で来院せず，解析より除外) 2) 55±16歳 3) 気道過敏性が陽性で，3週間以上持続する慢性咳嗽を主訴とする患者	1) 1.3mgメタプロテレノールを1日4～5回吸入(二重盲検，クロスオーバー) 2) 各1週間投与 3) 気道過敏性，咳嗽回数，自己評価による咳嗽重症度	メタプロテレノールは 1) 喘息群の咳嗽重症度を有意に改善したが，非喘息群では改善しなかった。 2) 咳嗽回数を両群で有意には改善しなかった。 3) 喘息群ではプラセボもメタプロテレノールも気道過敏性を有意に亢進させたが，非喘息群では，有意な変化を認めなかった 結論) 1週間の吸入 $\beta_2$ -刺激薬の治療後，Cough variant asthmaによる咳嗽のみが有意に改善した	I A
Tokuyamaら 1998 <sup>5)</sup>	1) 7名 2) 6～9歳 3) Cough variant asthmaの患者	1) 喘息患者群17名(6～10歳)とコントロール群8名(6～10歳)との群間比較試験 2) 1週間	1) ピークフローにおける日内変動は，コントロール群で10.4±0.8%，喘息群で20.5±1.3%，CVA群で23.6±3.6%であり，CVA患者の日内変動はコントロール群よ	II-1 B

		3) ピークフロー(午前6時, 午後4時, 午後10時に測定)における日内変動	り有意に大きく, 喘息群と差を認めなかった 結論) ピークフローの日内変動を検討することは, CVAの診断に有用である	
Doanら 1992 <sup>7)</sup>	1) 10名 2) 4~71歳 3) 2ヶ月~20年間持続する慢性咳嗽を主訴とする患者	1) 20-60mg/日の経口プレドニゾン 2) 5日~2ヶ月の診断的治療 3) 咳嗽の改善	1) プレドニゾンは, 9名の患者で3日以内に咳嗽を改善させた。残りの1名では, 40mg/日を1週間と25mg/日を1週間で咳嗽が改善した 2) その後, 全員吸入ステロイド薬で管理可能であった 結論) 短期間のプレドニゾンの診断的治療は, CVAの診断に有用である	II-3 B
Brightlingら 1999 <sup>11)</sup>	1) 91名 2) 28-76歳 3) 1996.1~1997.12の間に受診した, 3週間以上持続する慢性咳嗽を主訴とする新患者	1) 各種検査による慢性咳嗽の原因疾患の診断 2) 慢性咳嗽の診断のために一般的に実施される各種検査に加え, 誘発喀痰中の細胞比率を実施した	1) 91名中12名がeosinophilic bronchitisと診断された 2) 本疾患は可逆的な気道狭窄による症状がなく, スパイログラムやピークフロー, 気道過敏性が正常範囲以内で, 喀痰中に好酸球(>3%)を認めるものである 結論) 本疾患は慢性咳嗽の原因疾患の一つであり, 誘発喀痰は咳嗽検索に重要である	II-2 B

## 結論

咳喘息の厳密な診断には, スパイログラムや気道過敏性の有無, 誘発喀痰の検索, さらに他疾患の除外などが必要である。しかしながら, 日常臨床では, 経口や吸入ステロイド薬,  $\beta_2$ -刺激薬, 徐放性テオフィリン薬などによる診断的治療を行うことが一つの選択枝として推奨される。

## ■参考文献

- 1) Corrao WM, Braman SS, Irwin RS. Chronic cough as the sole presenting manifestation of bronchial asthma. *N Engl J Med*. 1979; 300: 633-7. (評価Ⅱ-2, B)
- 2) Cloutier MM, Loughlin GM. Chronic cough in children: a manifestation of airway hyperreactivity. *Pediatrics*. 1981; 67: 6-12. (評価Ⅱ-3, B)
- 3) Hannaway PJ, Hopper GD. Cough variant asthma in children. *JAMA*. 1982; 247: 206-8. (評価Ⅱ-3, B)
- 4) Irwin RS, French CT, Smyrniotis NA, Curley FJ. Interpretation of positive results of a methacholine inhalation challenge and 1 week of inhaled bronchodilator use in diagnosing and treating cough-variant asthma. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1981-7. (評価Ⅰ, A)
- 5) Gibson PG, Mattoli S, Sears MR, Dolovich J, Hargreave FE. Increased peak flow variability in children with asymptomatic hyperresponsiveness. *Eur Respir J*. 1995; 8: 1731-5. (評価Ⅱ-1, B)
- 6) Tokuyama K, Shigeta M, Maeda S, Takei K, Hoshino M, Morikawa A. Diurnal variation of peak expiratory flow in children with cough variant asthma. *J Asthma* 1998; 35: 225-9. (評価Ⅱ-1, B)
- 7) Doan T, Patterson R, Greenberger PA. Cough variant asthma: usefulness of a diagnostic-therapeutic trial with prednisone. *Ann Allergy* 1992; 69: 505-9. (評価Ⅱ-3, B)
- 8) Cheriyan S, Greenberger PA, Patterson R. Outcome of cough variant asthma treated with inhaled steroids. *Ann Allergy*. 1994; 73: 478-80. (評価Ⅱ-3, B)
- 9) Niimi A, Matsumoto H, Minakuchi M, Kitaichi M, Amitani R. Airway remodelling in cough-variant asthma. *Lancet*. 2000; 356: 564-5. (評価Ⅱ-1, B)
- 10) Gibson PG, Dolovich J, Denburg J, Ramsdale EH, Hargreave FE. Chronic cough: eosinophilic bronchitis without asthma. *Lancet*. 1989; 1(8651): 1346-8. (評価Ⅱ-1, B)
- 11) Gibson PG, Hargreave FE, Girgis-Gabardo A, Morris M, Denburg JA, Dolovich J. Chronic cough with eosinophilic bronchitis: examination for variable airflow obstruction and response to corticosteroid. *Clin Exp Allergy*. 1995; 25: 127-32. (評価Ⅱ-3, B)
- 12) Brightling CE, Ward R, Goh KL, Wardlaw AJ, Pavord ID. Eosinophilic bronchitis is an important cause of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 160: 406-10. (評価Ⅱ-2, B)
- 13) Niimi A, Amitani R, Suzuki K, Tanaka E, Murayama T, Kuze F. Eosinophilic inflammation in cough variant asthma. *Eur Respir J*. 1998; 11: 1064-9. (評価Ⅱ-1, B)
- 14) Fujimura M, Songur N, Kamio Y, Matsuda T. Detection of eosinophils in hypertonic saline-induced sputum in patients with chronic nonproductive cough. *J Asthma*. 1997; 34: 119-26. (評価Ⅱ-1, B)