

---

厚生科学研究研究費補助金  
感覚器障害及び免疫・アレルギー等研究事業  
気管支喘息急性期治療における薬物の科学的根拠に関する研究

平成13年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 松井 猛彦

---

平成14(2002)年 3月

厚生労働省

# 目 次

## I 総合総括研究報告書

気管支喘息急性期治療における薬物の科学的根拠に関する研究

主任研究者

東京都立荏原病院小児科部長 松井猛彦 .....1

## II 分担研究報告書

1. 気管支喘息急性期治療における薬物の科学的根拠に関する研究

1) 喘息死に関する疫学的研究

分担研究者

東京都立荏原病院小児科部長 松井猛彦 .....5

2) 喘息死のモニタリングに関する疫学的研究

分担研究者

自治医科大学公衆衛生学教授 中村好一 .....9

3) 致命的喘息発作と薬物療法に関する研究

分担研究者

国立療養所南福岡病院小児科 西尾 健 .....11

4)  $\beta_2$ 刺激薬に関する薬理学的研究

分担研究者

岐阜薬科大学薬理学教室教授 永井博弐 .....14

5)  $\beta_2$ 刺激薬の免疫系に与える作用に関する研究

分担研究者

北里大学大学院小児科学専任講師 野間 剛 .....20

6) 各種 $\beta_2$ 刺激薬のスーパーオキシド産生抑制に関する研究

分担研究者

群馬大学医学部小児科教授 森川昭廣 .....33

7) 定量噴霧式吸入器に関する研究

分担研究者

同志社大学工学部教授 高野 頌 .....37

8) 薬剤受容体遺伝子解析による喘息治療薬の治療効果の予測と客観的判定に関する研究

分担研究者

九州大学大学院医学研究院成長発達医学教授 原 寿郎 .....40

9) 成人喘息に対する $\beta$ 刺激薬の使用法に関する研究

分担研究者

国立相模原病院臨床研究センターアレルギー疾患研究部長 秋山一男 .....45

10)  $\beta_2$ 刺激薬の使用法に関する研究

分担研究者

群馬大学医学部小児科教授 森川昭廣 .....48

11) テオフィリンの急性効果に関する研究

分担研究者

帝京大学内科教授 大田 健 .....52

12) 小児におけるテオフィリンの有効で安全な使用に関する研究

分担研究者

静岡県立こども病院感染免疫アレルギー科 吉田隆實 .....55

13) 乳幼児のステロイドに関する研究

分担研究者

国立療養所下志津病院長 西牟田敏之 .....61

14) 気道リモデリングに関与する細胞遊走に関する研究 (平成13年度)

分担研究者

国立療養所南福岡病院副院長 庄司俊輔 .....66

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

分担研究者

佐賀医科大学医学部生化学講座教授 出原賢治 .....69

## III 研究成果の刊行に関する一覧表 .....73

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

気管支喘息急性期治療における薬物の科学的根拠に関する研究

主任研究者 松井 猛彦  
東京都立荏原病院小児科部長

研究要旨:

1. 目的 喘息急性増悪に対する既存治療法の中で臨的に問題となる諸点を検討し、喘息の急性期治療をより有効で安全なものとし、喘息の増悪・喘息死を減少させ、QOLを改善し治療の促進を図る。

2. 方法

1)  $\beta_2$ 刺激薬: 喘息死・致死的高度発作を監視、原因を究明、警告するシステムを開発するため、国立病院・療養所共同研究システムの有効性について検討する。また、致死的高度発作の要因を解析する。1995年、喘息死総数が異常に増加したが、その要因を解析するため、厚生省人口動態調査原票で喘息死、インフルエンザ死の関連等を解析する。 $\beta_2$ 刺激薬を薬理的に解析し、耐性機序、気道過敏性への影響、フェンテロールと他の $\beta_2$ 刺激薬との薬理作用の異同について解析する。また、臨的に $\beta_2$ 刺激薬の安全で有効な使用法、長期投与の気道過敏性に及ぼす影響、定量噴霧式吸入薬(MDI)という薬剤投与システムについて流体力学的に解析し、標準化を図る。

2) テオフィリン薬: テオフィリン薬の効果についてアミノフィリンに関する臨床論文のエビデンスの質を評価してその有用性を検討し、また、テオフィリンのTh2を介する作用機序について検討する。

3) ステロイド薬: 乳幼児の発作時ステロイド薬静注の上乗せ効果及び3歳以下の小児に対する吸入ステロイド薬の導入効果について検討する。また、グルココルチコ受容体(GR)遺伝子内のマイクロサテライト多型を検討し、GR遺伝子の活性型、不活性型の定量系の確立を行う。

4) リモデリング: リモデリングにおける血管新生機序について検討する。また、昨年度、気管支上皮細胞でIL-4、IL-13により発現が増強されることを明らかにしたsquamous cell carcinoma antigen(SCCA)分子と喘息の関連について検討する。

3. 研究成果: 1)  $\beta_2$ 刺激薬: i) 国立病院・療養所共同研究システム12施設から2,001~02年の喘息死3例、致死的高度発作救命例7例が報告された。ii) 高齢者の喘息死にインフルエンザの関与が可能性が示唆され、また、1995年のわが国の喘息死総数の増加に高齢者におけるインフルエンザの関与が示唆された。

iii) 15歳以上の致死的高度発作救命例の検討から、この年齢層の長期管理における吸入ステロイド薬の徹底の重要性が明らかになった。iv)  $\beta_2$ 刺激薬はin vitroで抗炎症効果を認めるが、この作用は頻回投与で減弱し、その機序を明らかにした。一方、in vivoのマウスの気道反応で、反復吸入投与によってもアセチルコリンによる気道過敏性は変化せず、気道炎症にも影響を与えなかった。v)  $\beta_2$ 刺激薬のアレルギー性炎症に及ぼす影響について肺線維芽細胞にはエオタキシンなどの炎症性サイトカイン産生を亢進させ、局所アレルギー反応を増幅・遷延させ、その作用経路が薬剤間で差がある可能性が示唆された。また、 $\beta_2$ 刺激薬はヒト好中球及び好酸球からのスーパーオキシド( $O_2^-$ )産生をin vitroで抑制するが、抑制は薬剤間で差がある可能性が示唆された。vi) 喘息治療における定量噴霧式吸入器の有効な使用法として、安静時呼吸条件下での薬剤粒子の吸入が最も有効である。vii) 成人喘息の検討で、SpO<sub>2</sub> 94%以下の症例では高率に酸素飽和度の低下をきたすため積極的に酸素吸入を併用すべきで、1 $^\circ$ ネリソ皮下注射は $\beta_2$ 刺激薬非連用者では血清Kの低下が著しく注意が必要であり、 $\beta_2$ 刺激薬(経口、貼付)は長期使用しても、気道過敏性や気道可逆性に影響しなかった。

2) テオフィリン薬: アミノフィリンの急性発作時使用の有用性・妥当性について、エビデンスの高い臨床論文の検討からもその使用は支持される。テオフィリン薬はアレルギー特異的Th2細胞炎症を減弱させる作用があることが示唆された。

3) ステロイド薬: 5歳以下の乳幼児の急性発作におけるステロイド注射薬の有効性を今回の検討では明らかにできなかった。乳幼児における吸入ステロイド療法開始時のBDP吸入量2群の比較では4週間以降で高用量(300~600 $\mu$ g/日)群に発作点数の低下傾向が認められた。ヒトGR遺伝子内のマイクロサテライト多型を明らかにしGR遺伝子mRNAの $\alpha$ ・ $\beta$ アイソフォーム定量系を確立した。

4) リモデリング: 血管内皮細胞は血管新生を通して喘息の病態に関与することが示唆された。SCCAは気管支上皮細胞でIL-4・IL-13により発現が誘導され、喘息患者の病変部位・血中で発現が増強しており、喘息の発症、病態形成の関連分子と考えられた。

4. 考察

$\beta_2$ 刺激薬MDIは急性発作の救急薬として第一選択薬となるが、誤った使用は喘息死を増加させる可能性がある。喘息死・致死的高度発作を予防するため、特に思春期の吸入ステロイド薬の確実な吸入、喘息死・致死的高度発作のモニタリングと解析、警告システムの開発が課題となる。 $\beta_2$ 刺激薬の気管支拡張作用以外の作用とその機序、薬剤間の薬理作用の差異について、さらに検討が必要である。また、MDIは安静呼吸条件下での吸入が最も有効で、標準化が必要である。発作時の $\beta_2$ 刺激薬吸入に際し積極的に酸素吸入を併用すべきで、1 $^\circ$ ネリソ皮下注射は $\beta_2$ 刺激薬非連用者では慎重な投与が必要である。 $\beta_2$ 刺激薬(経口、貼付)は長期使用しても気道過敏性には影響を与えなかった。アミノフィリンの急性発作時使用の有用性・妥当性を明らかにすることができたが、乳幼児ではテオフィリン誘発痙攣に注意が必要である。ステロイド薬の乳幼児の急性期治療における有効性、投与方法についてさらに研究を進めることが必要で、ステロイド薬反応性に関する遺伝子多型の臨床的意義の解析も今後の課題となる。

リモデリングの詳細な機序について、その一部を解明した。

## 分担研究者

中村好一(自治医科大学保健科学講座公衆衛生学  
部門教授)  
西尾 健(国立療養所南福岡病院小児科医員)  
永井博式(〔岐阜薬科大学薬理学教室教授)  
野間 剛(北里大学大学院医療系研究科小児科学  
専任講師)  
森川昭廣(群馬大学小児科教授)  
高野 頌(同志社大学工学部教授)  
大田 健(帝京大学医学部内科教授)  
吉田隆實(静岡県立こども病院第一診療部長)  
西牟田敏之(国立療養所下志津病院院長)  
原 寿郎(九州大学大学院医学系研究科生殖  
発達医学専攻成長発達医学部門教授)  
出原賢治(佐賀医科大学学生化学講座教授)  
庄司俊輔(国立療養所南福岡病院副院長)

## 研究協力者

谷原真一(島根医科大学環境保健第一講座助教授)  
三河春樹(関西電力病院院長)  
中沢次夫(群馬大学医学部保健学科教授)  
足立 満(昭和大学第1内科教授)  
高橋 清(国立療養所南岡山病院院長)  
西間三馨(国立療養所南福岡病院院長)  
鳥居新平(愛知学泉大学教授)  
赤坂 徹(国立療養所盛岡病院臨床研究部長)  
中江公裕(獨協医科大学公衆衛生学教授)  
山口公一(同愛記念病院小児科主任)  
中尾文也(福岡大学医学部小児科医員)  
稲垣直樹(岐阜薬科大学薬理学助教授)  
田中宏幸(岐阜薬科大学薬理学助手)  
平井浩一(東京大学医学部生体防御機能学(助教  
授))  
菅原陽子(北里大学小児科学(実験助手))  
藤原幸子(北里大学小児科学(実験助手))  
伊藤京子(北里大学小児科学(実験助手))  
谷口正実(国立相模原病院臨床研究センター室長)  
釣木澤尚実(国立相模原病院臨床研究センター室員)  
宮崎恵理子(国立相模原病院臨床研究センター室員))  
徳山研一(群馬大学小児科講師)  
前田昇三(群馬県立小児医療センター・アレルギー科部長)  
加藤政彦(群馬大学小児科助手)  
山下直美(帝京大学医学部内科助教授)  
中野純一(帝京大学医学部内科助教授)  
木村光明(静岡県立こども病院感染免疫アレルギー科医  
長)

向山徳子(同愛記念病院小児科部長)  
小田嶋 博(国立療養所南福岡病院小児科医長)  
井上寿茂(住友病院小児科部長)  
青柳正彦(国立療養所下志津病院小児科医長)  
井原健二(九州大学大学院医学系研究科生殖発  
達医学専攻成長発達医学部門助手)

## A. 目的

喘息急性増悪に対する既存治療法の中で特に臨床的に問題となっている、 $\beta_2$ 刺激薬の安全性・作用機序と安全な使用、テオフィリン薬の有効性・安全な使用、小児におけるステロイド薬の投与方法、リモデリング機序について検討し、喘息の急性期治療における薬物療法をより有効で安全なものとして、喘息の増悪・喘息死を減少させ、喘息患者のQOLを改善し、治癒の促進を図ることを目的に本研究を行う。

## B. 研究方法

### 1. $\beta_2$ 刺激薬

$\beta_2$ 刺激薬定量式噴霧薬(MDI)、フェノテロールMDIは喘息死との関連が問題となったが、疫学的には不適切な使用が喘息死増加要因の一つになっていた推察され、リアルタイムに喘息死・致死的高度発作の監視、原因を究明し、警告するシステムの開発が重要と考えられ、その一つとして国立病院・療養所共同研究システムの有効性について検討する。また、喘息専門病院における致死的高度発作の要因を解析する。1995年、喘息死総数が異常に増加したが、喘息死の要因を解析するため、厚生省人口動態調査原票から1979～1999年の21年間の喘息死、インフルエンザ死について関連等を解析する。

$\beta_2$ 刺激薬を薬理的に解析し、耐性機序、気道過敏性への影響、フェノテロールと他の $\beta_2$ 刺激薬との薬理作用の異同について解析する。

また、臨床的に $\beta_2$ 刺激薬の投与について、エピネフリンの安全で有効な使用法、経口薬、貼付薬長期投与の気道過敏性に及ぼす影響について検討する。

定量噴霧式吸入薬(MDI)という薬剤投与システムについて流体力学的に解析し、より有効なMDI使用のための科学的根拠を得る。

### 2. テオフィリン薬

テオフィリン薬は発作救急薬としてわが国の喘息ガイドラインで広く取り入れられ、欧米の喘息ガイドラインと対照をなしている。その急性期治療の効果について客観的な指標で科学的根拠を示す。本年はさらにテオフィリンに関する臨床論文

のエビデンスの質を評価し、その有用性についても検討する。

### 3. ステロイド薬

喘息のステロイド薬の使用頻度は今後増加すると推測されるが、小児、特に乳幼児については治験が未だ不十分である。本年度は発作時ステロイド薬静注の他の治療への上乘せ効果及び、3歳以下の小児に対する吸入ステロイド薬の導入効果について検討する。また、ステロイド薬の感受性・抵抗性を規定する遺伝的背景因子を明らかにするため、グルココルチコ受容体(GR)遺伝子内のマイクロサテライト多型を検討し、GR 遺伝子の活性型、不活性型の定量系の確立を行う。

### 4. リモデリング

リモデリングは喘息難治化の重要な機序と考えられる。その機序を解析し、気道リモデリングの程度を推定する方法を開発することによって、最終的に個々の患者に適した治療法を選択する指標を得ることを目的に、本年度は、血管新生機序について検討する。また、昨年度、気管支上皮細胞で IL-4、IL-13 により発現が増強されることを明らかにした squamous cell carcinoma antigen( SCCA)分子と喘息の関連について検討する。

#### (倫理面への配慮)

疫学調査に当たっては患者のプライバシー保護のため、氏名など個人を同定できる情報については調べなかった。また、文部科学省、厚生労働省の疫学研究に関する倫理指針(案)公表後は、これの遵守に努め、一部の研究では倫理委員会の許可を得て調査を行った。

遺伝子の研究にあたっては厚生労働省指針(案)公表後は、これの遵守を求めた。

動物実験に際しては動物愛護に慎重に配慮した。

## C. 研究結果

### 1. $\beta_2$ 刺激薬

1)喘息死・致死的高度発作症例について、国立病院・療養所共同研究システム参加施設の共同研究「気管支喘息の治癒をめざした軽症化の実態調査及び治療法の確立に関する研究」班と共同研究を実施した。

2)喘息死亡数は5～34歳では秋季に、55歳以上では冬季に明らかに増加し、35～54歳では季節的変動は少なく、4歳以下は5歳以上とは異なる変動を示した。同年度の12～3月のインフルエンザ死亡数と年間喘息死総数は、60歳以上で順相関を認め、高齢者の喘息死にインフルエンザの関与が可能性が示唆された。1995年のわが国の喘息死総数の増加に、高齢者におけるインフルエンザの関与が

示唆された。

3)15歳以上の致死発作救命例の検討から、この年齢層の長期管理における吸入ステロイド薬の徹底の重要性が明らかになった。

4) $\beta_2$ 刺激薬は *in vitro* で抗炎症効果を認めるが、この作用は頻回投与で減弱し、その機序を明らかにした。一方、*in vivo* のマウスの気道反応で、反復吸入投与によってもアセチルコリンによる気道過敏性は変化せず、気道炎症にも影響は与えなかった。

5) $\beta_2$ 刺激薬のアレルギー性炎症に及ぼす影響について、*in vitro* の患者末梢血リンパ球での検討では Th2 型サイトカイン産生に抑制的に作用するが、肺線維芽細胞にはエオタキシンなどの炎症性サイトカイン産生を亢進させ、局所アレルギー反応を増幅・遷延させ、その作用経路について、薬剤間で差がある可能性も示唆された。また、 $\beta_2$ 刺激薬はヒト好中球及び好酸球からのスーパーオキシド( $O_2^-$ )産生を *in vitro* で抑制するが、抑制は薬剤間で差がある可能性も示唆された。

6)喘息治療における定量噴霧式吸入器の有効な使用法として、呼吸同期型モジュールを用いて安静時呼吸条件下での薬剤粒子の吸入が最も有効である。

7)成人喘息の検討で、 $\beta_2$ 刺激薬吸入時は  $SpO_2$  測定が望ましく、 $SpO_2$  94%以下の症例では高率に酸素飽和度の低下をきたすため、積極的に酸素吸入を併用すべきである。1 $^\circ$ 初回皮下注射は $\beta$ 刺激薬連用患者(吸入も含め)では副反応なく安全に使用可能であるが、 $\beta$ 非連用者では血清Kの低下が著しく危険である可能性がある。 $\beta_2$ 刺激薬(経口、貼付)は長期使用しても、(少なくともBDPと併用した場合)気道過敏性や気道可逆性に影響なく、長期使用が可能であると考えられた。

### 2. テオフィリン薬

アミノフィリンの急性発作時使用の有用性・妥当性について、エビデンスの高い臨床論文の検討からも、その使用は支持される。

テオフィリン薬は発作救急薬として、急性期の効果について気管支拡張作用と共に抗炎症作用が関与し、有意に呼吸機能を改善する。 $\beta_2$ 刺激薬と併用することが合理的と考えられる。

### 3. ステロイド薬

今回の検討では5歳以下の乳幼児の急性発作におけるプレドニゾン注射薬の有効性について明らかにできなかった。また、乳幼児における吸入ステロイド療法について、科学的根拠となる対照研究が不十分で、乳幼児のステロイド薬の適応、投与量、長期使用における副作用を含めた検討が必要である。

ヒトGR遺伝子内のマイクロサテライト遺伝子多型

を明らかにし、GR遺伝子mRNAの $\alpha$ ・ $\beta$ アイソフォーム定量系を確立した。

#### 4. リモデリング

1) ヒト肺動脈由来の培養正常血管内皮細胞の遊走実験から、血管内皮細胞は血管新生を通して喘息の病態に関わることが示唆された。

2) SCCAは気管支上皮細胞において、IL-4あるいはIL-13により発現が誘導されるばかりではなく、気管支喘息患者の病変部位あるいは血中で発現が増強しており、気管支喘息の発症、あるいは病態形成と関連がある分子であると考えられた。

#### D. 考察

$\beta_2$ 刺激薬 MDI は急性発作の救急薬として第一選択薬となるが、誤った使用は喘息死を増加させる可能性がある。喘息死・致死的高度発作を予防するため、特に思春期の吸入ステロイド薬の確実な吸入、喘息死・致死的高度発作のリアルタイムのモニタリングと解析、警告システムの開発が課題となる。 $\beta_2$ 刺激薬の気管支拡張作用以外の作用とその機序、薬剤間の薬理作用の差異、薬剤感受性についての遺伝子多型についてはさらに検討が必要である。また、定量噴霧式吸入器の有効な使用に関する標準化が、必要である。発作時の $\beta_2$ 刺激薬吸入に際し、SpO<sub>2</sub> 94%以下では高率に酸素飽和度の低下をきたすため積極的に酸素吸入を併用すべきで、IL<sup>1</sup>初回皮下注射は $\beta$ 刺激薬連用患者では安全に使用可能であるが、 $\beta$ 非連用者では血清Kの低下が著しく危険である可能性がある。成人における $\beta_2$ 刺激薬（経口、貼付）は長期使用しても、少なくともBDPと併用した場合、比較的安全に長期使用が可能と推測された。

アミノフィリンの急性発作時使用の有用性・妥当性を明らかにすることができたが、乳幼児や中枢神経疾患の合併・熱性痙攣の既往がある小児の患者ではテオフィリン誘発痙攣に配慮し慎重に対応する必要がある。

ステロイド薬の急性期治療における有効性については多くの論文があるが、ほとんどが成人・年長児を対象とした研究であり、乳幼児のステロイド療法の適応、投与量、長期使用における副作用について科学的根拠となる研究をさらに進める必要がある。また、ステロイド薬反応性に関する遺伝子多型の臨床的意義の解析も今後の課題となる。

リモデリングの詳細な機序については不明な点が多く、さらに解明を進め、有効で必要十分な急性期治療、長期管理法を開発する必要がある。

#### E. 結論

1.  $\beta_2$ 刺激薬 MDI は急性発作の救急薬として第一選択薬だが、誤った使用は喘息死を増加させる可能性がある。喘息死・致死的高度発作を予防するため、特に思春期の吸入ステロイド薬の確実な吸入、喘息死・致死的高度発作のモニタリングと解析、警告システムの開発が課題となる。

2.  $\beta_2$ 刺激薬の気管支拡張作用以外の作用とその機序、薬剤間の薬理作用の差異、薬剤感受性についての遺伝子多型の意義についてはさらに検討が必要である。

3. 定量噴霧式吸入器の有効な使用に関する標準化が必要である。

4. 成人の発作時、 $\beta_2$ 刺激薬吸入に際しSpO<sub>2</sub>94%以下では高率に酸素飽和度の低下をきたすので積極的に酸素吸入を併用すべきで、IL<sup>1</sup>初回皮下注射は $\beta$ 刺激薬連用患者では安全に使用可能であるが、 $\beta$ 非連用者では血清Kの低下が大きく危険である可能性がある。成人における $\beta_2$ 刺激薬（経口、貼付）は長期使用しても、少なくともBDPと併用した場合、比較的安全に長期使用が可能と推測された。

5. アミノフィリンの急性発作時使用の有用性・妥当性を明らかにすることができたが、乳幼児や中枢神経疾患の合併・熱性痙攣の既往がある小児の患者ではテオフィリン誘発痙攣に配慮し慎重に対応する必要がある。

6. ステロイド薬の急性期治療における有効性については多くの論文があるが、ほとんどが成人・年長児を対象とした研究であり、乳幼児のステロイド療法の適応、投与量、長期使用における副作用について科学的根拠となる研究をさらに進める必要がある。また、ステロイド薬反応性に関する遺伝子多型の臨床的意義の解析も今後の課題となる。

7. リモデリングの詳細な機序については不明な点が多く、さらに解明を進め、有効で必要十分な急性期治療、長期管理法を開発する必要がある。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生科学研究費補助金(厚生省感覚器障害及び免疫・アレルギー等研究事業)  
気管支喘息急性期治療における薬物の科学的根拠に関する研究  
分担研究報告書

喘息死に関する疫学的研究

分担研究者 松井 猛彦  
東京都立荏原病院小児科部長

研究要旨：

1995年の異常な喘息死総数の増加要因を検討する目的で、わが国の喘息死の年齢別季節的変動およびインフルエンザ死と喘息死の関係を解析した。

方法：

人口動態調査原票から、1979～1999年の21年間の喘息死、インフルエンザ死の症例を抽出し、さらにこれらの中、日本人の日本における各死亡を抽出、各死亡を死亡時年齢、死亡年・月でカウントし、検討した。

結果：

- 1) 喘息死亡数は5～34歳は秋季に明らかに増加し、55歳以上では明らかに冬季に増加し、35～54歳では季節的変動は少い。0～4歳は2月、7～8月が最小で5月に小さな山があり、10月と12～1月にやや多く、5～19歳の年齢層とは異なる変動を示した。
- 2) 同年度の12～3月のインフルエンザ死亡数と喘息死数は、60歳以上で強い順相関を認め、高齢者の喘息死にインフルエンザが関与している可能性が示唆された。
- 3) 1995年は、60歳以上の1～3月の喘息死数、インフルエンザ死数が前後の年に比し著しく増加していた。
- 4) 1995年の喘息死総数の増加にインフルエンザが関与していた可能性が示唆された。

A. 目的

1995年の異常な喘息死総数の増加要因を検討するため、わが国の喘息死の年齢別季節的変動およびインフルエンザ死と喘息死の関係を解析する。

B. 研究方法

- 1) 厚生労働省統計情報部の協力を得て、人口動態調査原票から、1979～1999年の21年間の喘息死、インフルエンザ死の症例を抽出した。これらの中、日本人の日本における各死亡を抽出した。
- 2) 各死亡を死亡時年齢、死亡年・月でカウントし、比較検討した。
- 3) 統計学的解析には、StatView Ver.5を用いた。

(倫理面への配慮)

疫学調査に当たっては患者のプライバシー保護のため、氏名など個人を同定できる情報については調べなかった。

C. 研究結果

- 1) 喘息死亡数の季節的変動(図1、図2)

・5～34歳の年齢階級では2月に最小値となり、

2月<1月≤5～6月<<9～10月と秋季に明らかに増加する季節的変動を示した。

・55歳以上の年齢階級では9月に最小値を示し、9月<<12月<<1～3月で、明らかに冬季に増加していた。

・35～54歳の年齢層では季節的変動は小さかった。

・0～4歳は2月、7～8月が最小で5月に小さな山があり、10月と12～1月にやや多い、5～9歳の年齢層とは違った変動を示した。

- 2) インフルエンザ死の季節的変動(図3)

・インフルエンザ死は2月を最大とし12月から増加して1～3月に多く、4月に激減する。

・乳幼児と60歳以上の高齢者に多い。

- 3) 喘息死とインフルエンザ死の関係

・年間喘息死総数と年間インフルエンザ死総数は一致して推移する傾向が認められた。1995年はインフルエンザ死総数が大きく増加し、喘息死総数も異常に増加していた。一方、1999年はインフルエンザ死総数が大きく増加しても喘息死総数は

増加しなかった(図4)。

・喘息死数とインフルエンザ死数の相関を求めた(図5)。

同年度の12～3月のインフルエンザ死数と喘息死数は、60歳以上では強い順相関(60～79歳： $r=0.577$ 、 $p=0.0066$ 、80歳以上： $r=0.869$ 、 $p<.0001$ )を認めた。

・インフルエンザ死と喘息死の相関を求めた(表)

年間インフルエンザ死亡総数と喘息死総数は80歳以上で強い順相関( $r=0.707$ 、 $p=0.0002$ )を認めたが、60～79歳では有意でなかった。

5～34歳では、同年度(12月～3月)のインフルエンザ死数と喘息死数は有意な関係を認めなかったが、年間インフルエンザ死亡総数と喘息死総数は弱い逆相関( $r=-0.626$ 、 $p=0.0018$ )を認めた。

4) 1995年1～3月の60歳以上の喘息死は2,351人で、1994年1,462人、1995年1,609人に比し著しく多く、1995年1～3月の60歳以上のインフルエンザ死も1,050人で、1994年31人、1996年104人に比し著しく多かった。

#### D. 考察

年齢階級喘息死亡数の月別変動は年齢階級で異なることが明らかになり、喘息死の要因が年齢によって異なる場所があるところと推測される。高齢者の喘息死にインフルエンザが大きく関与している可能性が示唆された。

高齢者の1995年前後の喘息死、インフルエンザ死の動向、高齢喘息患者の喘息死に占める割合の大きさからも、1995年の喘息死総数の一過性増加にインフルエンザの関与が疑われる

#### E. 結論

1) 喘息死亡数は5～34歳は秋季に明らかに増加し、55歳以上では明らかに冬季に増加し、35～54歳では季節的変動は少なく、0～4歳は2月、7～8月が最小で5月に小さな山があり、10月と12～1月にやや多く、5～19歳の年齢層とは異なる変動を示した。

2) 同年度の12～3月のインフルエンザ死亡数と年間喘息死総数は、60歳以上で強い順相関を認め、高齢者の喘息死にインフルエンザが関与している可能性が示唆された。

3) 1995年は、60歳以上の1～3月の喘息死数が前後の年に比し著しく増加していた。

4) 1995年の喘息死総数の増加にインフルエンザが関与している可能性が示唆された。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

松井猛彦：喘息死—小児と成人における共通点と相違点。小児科 42(5) :814-824,2001

##### 2. 学会発表

松井猛彦：喘息死の死亡年齢と死亡季節及びインフルエンザの関係について—厚生労働省人口動態統計による解析。第51回日本アレルギー学会総会、福岡、2001/10/29-31

G. 知的財産権の出願・登録状況 なし

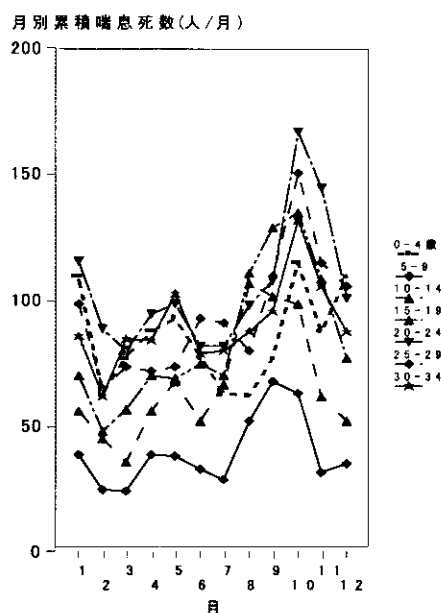


図1. 年齢階級月別累積喘息死亡数(0～34歳、1979～1999年)

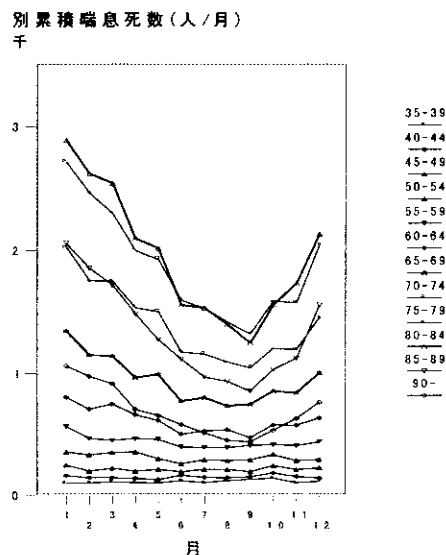


図2. 年齢階級月別累積喘息死亡数(35歳以上、1979～1999年)



累積インフルエンザ死数(月/人)

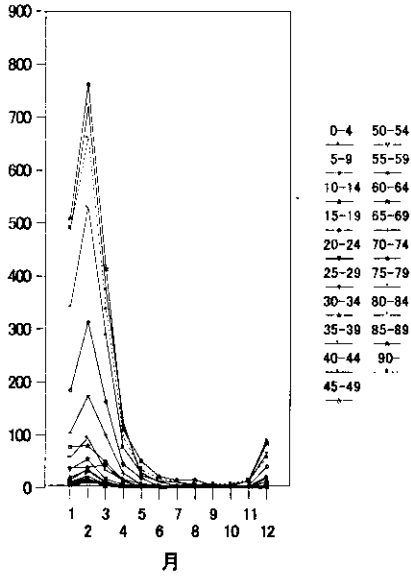


図3. 年齢階級月別累積インフルエンザ死亡数(1979～1999年)

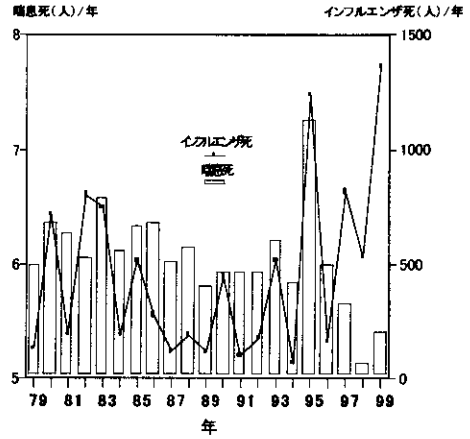


図4. 喘息死総数とインフルエンザ死総数の推移(1979～1999年)

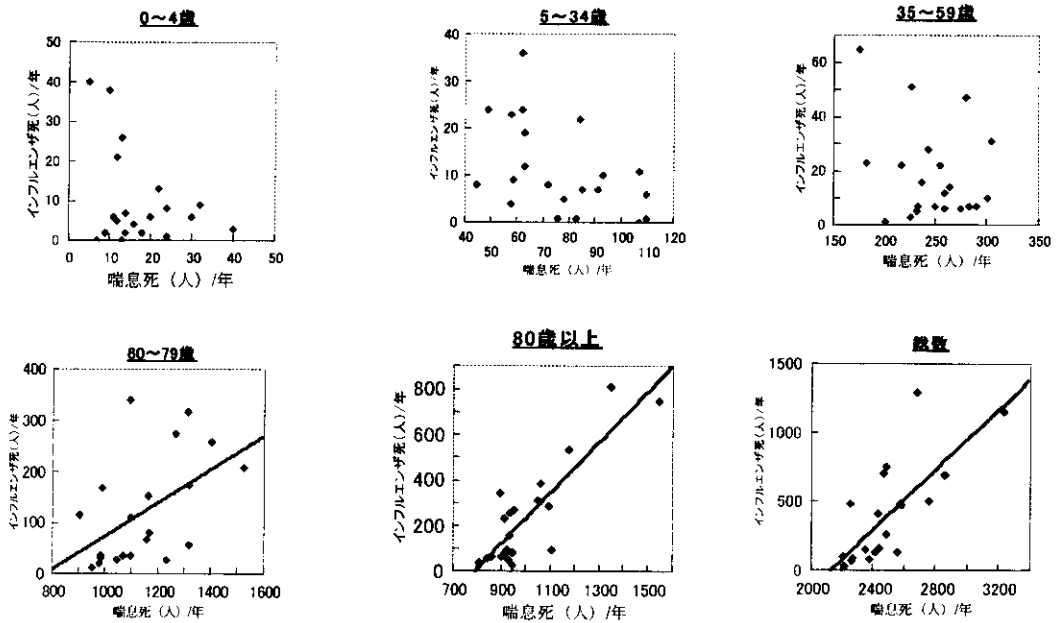


図5. 年齢階級喘息死数とインフルエンザ死数：同年度(12～3月)の関係

インフルエンザ死	年齢階級	相関	p値	95%信頼区間	
				下側	上側
年間総数	0-4	-0.293	0.201	-.643	.159
	5-34	-0.626	0.0018	-.833	-.267
	35-59	-0.461	0.0343	-.745	-.037
	60-79	0.185	0.4263	-.268	.571
	80以上	0.707	0.0002	.396	.873
	総数	0.163	0.4848	-.289	.556
同年（1～3月、12月）	0-4	-0.332	0.1435	-.668	.117
	5-34	-0.485	0.0246	-.758	-.068
	35-59	-0.268	0.2432	-.627	.185
	60-79	0.512	0.0163	.104	.773
	80以上	0.864	<.0001	.689	.944
	総数	0.737	<.0001	.447	.886
同年度（12月、1～3月）	0-4	-0.297	0.2073	-.653	.167
	5-34	-0.287	0.2226	-.648	.178
	35-59	-0.328	0.1601	-.673	.134
	60-79	0.577	0.0066	.181	.812
	80以上	0.869	<.0001	.692	.947
	総数	0.785	<.0001	.524	.911

表. 年齢階級喘息死数とインフルエンザ死数の相関表

厚生科学研究費補助金（感覚器障害及び免疫・アレルギー等研究費事業研究事業）  
気管支喘息急性期治療における薬物の科学的根拠に関する研究

分担研究報告書

喘息死のモニタリングに関する疫学的研究

分担研究者 中村好一 自治医科大学公衆衛生学教授

研究要旨

研究目的:本研究はわが国における喘息死等の実体を明らかにするために、国立病院・療養所共同研究「気管支喘息の治療をめざした軽症化の実態調査及び治療法の確立に関する研究」班と厚生科学研究「気管支喘息急性期治療における薬物の科学的根拠に関する研究」班の共同研究を行った。

方法:本研究では、リアルタイムに喘息死亡例、致死発作救命例の全国的な把握と治療上の問題点の解析を行うため、全国の国立病院・国立療養所における喘息死、致死発作救命例の現状(これらに該当する喘息患者の人数)の把握および該当例の重症度や薬物治療法などについてアンケート調査を実施し、統計学的検討を行った。同時に今後この調査に協力が得られるかどうかについても調査した。アンケート用紙は平成14年1月4日に各施設に送付し、同月31日を回収締め切りとした。

結果:平成14年2月6日現在、23施設中12施設より回答を得た。1999年、2000年及び2001年の3年間で喘息死亡例は合計3例、致死的高度発作救命例は合計7例であった。今後もこの調査に協力できると回答したのは11施設であった。

A. 研究目的

本研究はわが国における喘息死等の実体を明らかにするために、国立病院・療養所共同研究「気管支喘息の治療をめざした軽症化の実態調査及び治療法の確立に関する研究」班と厚生科学研究「気管支喘息急性期治療における薬物の科学的根拠に関する研究」班の共同研究を行った。

B. 研究方法

本研究では、リアルタイムに喘息死亡例、致死発作救命例の全国的な把握と治療上の問題点の解析を行うため、全国の国立病院・国立療養所における、喘息死、致死発作救命例(以下LTA例)の現状(これらに該当する喘息患者の人数)の把握および該当例の重症度や薬物治療法などについてアンケート調

査を実施し、統計学的検討を行った。同時に今後この調査に協力が得られるかどうかについても調査した。アンケート用紙は平成14年1月4日に各施設に送付し、同月31日を回収締め切りとした。

調査に当たっては文部科学省、厚生労働省の疫学研究に関する倫理指針(案)にのっとり、患者のプライバシー保護のため、氏名など個人を同定できる情報については調べなかった。また自治医科大学生命倫理委員会の許可を得て調査を行った。

C. 研究結果と考察

平成14年2月6日現在、23施設中12施設より回答を得た。1999年、2000年及び2001年の3年間で喘息死亡例は合計3例、致死的高度発作救命例は合計7例であった。今後もこ

の調査に協力できると回答したのは11施設であった。

回答のあった 12 施設のうち、3 年間で死亡例は 3 例（1999 年 2 例、2000 年 1 例）、LTA 例は 7 例（1999 年 2 例、2000 年 1 例、2001 年 4 例）であった。死亡例、LTA 例の平均年齢はそれぞれ 68.0 歳（標準偏差 17.3 歳）、35.4 歳（標準偏差 29.8 歳）であった。死亡例 3 例はすべて 20 歳以上、LTA 例で 19 歳未満は 2 例、20 歳以上は 5 例であった。性別は死亡例は全例女性、LTA 例は男性 5 例、女性 2 例であった。

死亡例、LTA 例を合わせた 10 例中発作前 1 ヶ月間にステロイド吸入を行っていたのは 3 例、ステロイド経口薬を服用していたのは 1 例、ステロイド注射を受けていたのはなく、 $\beta$  刺激薬のモーターネブライザーを使用していたのは 2 例、 $\beta$  刺激薬のハンドネブライザーを使用していたのは 4 例であった。20 歳以上の 8 例の死亡または LTA 発作前 1 ヶ月の重症度については軽症は 3 例、中等症 1 は 1 例、中等症 2 は 2 例、重症は 2 であった。20 歳以下の 2 例は LTA 発作 1 月間に一方は中発作を 7 回起こし、他方は小発作をほぼ連日起こしていた。

#### D. 結論

全国の国立病院・国立療養所における喘息死、致命的発作救命例の現状の把握および該当例の重症度や薬物治療法などについてのアンケート調査を実施した。

#### E. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

#### F. 知的所有権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生科学研究費補助金（感覚器障害及び免疫・アレルギー等研究事業）

分担研究報告書

研究課題名：気管支喘息急性期治療における薬物の科学的根拠に関する研究

分担課題名：致命的喘息発作と薬物療法に関する研究

分担研究者：西尾 健

国立療養所南福岡病院 小児科

研究要旨

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

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

研究協力者

山口 公一 同愛記念病院 小児科主任  
中尾 文也 国療南福岡病院 小児科医員

が近年増加し、ハイリスクグループとして、とくに問題となっていた。この年代は、致命的喘息発作例でも同一のグループであり、社会的、経済的、精神的な問題も薬物療法と複雑に絡み、難治化を助長している。

A. 研究目的

喘息死が現在、国内においてもまた海外においても大きな問題になっている。とくに日本では喘息罹患率に比して相対的に喘息死亡率が高いのが問題である。しかし、疫学調査や薬理学的な研究などによっても必ずしも明快な確証が得られないのが現状である。一方、致命的喘息発作例は、喘息死例に原因ならびに交絡因子が類似し、喘息死のリスクファクターをより適確に検討できるといわれている。そこで、致命的喘息発作例と薬物療法の関係は、喘息死例を把握し、減少させる意味において重要である。喘息死の年齢層に関しては、15～34歳の死亡率

本研究は致命的喘息発作例と薬物療法との関連を究明することで、難治化の予防および、致命的喘息発作の再発の防止によって、喘息死の減少をきたすことを目的とする。

B. 研究方法

致命的喘息発作例を、以下の方法で検討した。まず、専門施設（二施設）での1990年～1998年の気管支喘息入院患者における致命的喘息発作例を対象とした。次年度までに、各施設で入院に関して、15歳以上の占める割合、致命的喘息発作例の割合を経年的に検討した。致命的

喘息発作例の背景として、男女比、発作時年齢、重症度、致死的喘息発作の要因、外来受診回数を検討した。

それらに関して、特に喘息死で問題となる、15～34歳のハイリスクグループでの薬物療法の問題点を明らかにするため、非発作時の定期的な受診例において、予防維持薬として重要な吸入ステロイドと対症救急薬としてβ2刺激薬からみた薬物療法について検討した。また、複数回出現例に関しても検討した。

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

### C. 結果

二施設における1990年～1998年の気管支喘息発作入院患者数は、14680例であった。その中で15歳以上の入院数は、2017例であった。入院総数に対する15歳以上の入院患者の割合は、13.7%であった。

致死的喘息発作例は、85例であった。その中で15歳以上の致死的喘息発作例は、それぞれ36例で(42.4%)であった。15歳以上の喘息入院患者に対して、致死的喘息発作例の占める割合は、1.8%であった。

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

15歳以上の致死的喘息発作例の男女比は、1:1であった。

二施設での発作前1年間の外来受診回数に関しては、5例は詳細なデータがなく、31例で検討した。

発作がないときの受診(非発作時受診)の外来受診様式に関し、1年に8回以上できているものを定期受診例、8回未満を非定期受診例とし検討した。定期受診例は16例(51.6%)で、

非定期受診例は15例(48.4%)であった。

二施設での致死的喘息発作の要因に関しては、予期し得ぬ急激な悪化がもっとも多かったことより、非発作時受診の外来受診様式別で検討した。定期受診例(16例)中、予期し得ぬ急激な悪化は、“あり”が12例(75%)、“なし”が4例(12.9%)であった。非定期受診例(15例)は、“あり”が11例(73.3%)、“なし”が4例(26.7%)であった。

薬物療法に関して、定期受診例における吸入ステロイドの処方量を検討した。医療側の指導した吸入量にあった処方量の群は、4例(25.0%)であった。医療側の指導した吸入量より少ない処方量の群は、12例(75.0%)であった。さらに、吸入ステロイドの実施度別にβ2刺激薬の過度依存の割合を検討した。医療側の指導した吸入量にあった処方量の群は、“過度依存あり”が1例(25.0%)、“過度依存なし”が3例(75.0%)であった。医療側の指導した吸入量より少ない処方量の群は、“過度依存あり”が8例(66.7%)、“過度依存なし”が4例(33.3%)であった。

致死的喘息発作例において複数回例は12例(4名)、単回例は19例みられた。複数回例の4名は、男性1名、女性3名であった。発作回数は、2～5回であった。発作時の年齢は、17～34歳であった。受診様式は、定期受診例は1例で、3例が発作時の受診が多くみられた。吸入ステロイドは、50μg/puffの剤型を使用していた。吸入ステロイドと吸入β2刺激薬の処方量に関して、吸入ステロイドの処方が医療側の指導した吸入量より少なく、吸入β2刺激薬の処方量が多くみられた。

### D. 考察

気管支喘息発作入院患者数に対する、15歳以上の入院患者の割合は、13.7%であった。このことから、専門施設では小児科でも喘息死でハ

イリスクグループとされる 15～34 歳の年齢層が治療されている。さらに、15 歳以上の入院患者に対する、致死性喘息発作例のしめる割合は、1.8%であった。したがって、この年齢層での治療管理は、重要である。

治療管理において、薬物治療のしめる割合は大きい。そこで、薬物治療をやる上で、外来受診様式は重要と考えられた。発作がないときの受診が 1 年に 8 回以上できている者の割合は、51.6%と約半数であり、非発作時の定期受診の低さが問題と考えられた。致死性喘息発作の要因として、外来受診様式別の検討では、定期、非定期に関わらず、約 75%が予期し得ぬ急激な悪化がみられた。この要因の一つとして、薬物療法の面からみて、予防維持薬としての吸入ステロイド薬の検討は重要と考えられた。定期受診例における吸入ステロイドの処方量に関し、医療側の指導した吸入量にあった処方量の群は、25.0%で、医療側の指導した吸入量より少ない処方量の群は、75.0%であった。

このことは、予防維持薬の病状に応じた適切な指導や、適切な薬剤管理を行うことが重要であることがわかる。さらに、予防維持薬としての吸入ステロイドと対症救急薬として $\beta 2$ 刺激薬について検討した。吸入ステロイドが医療側の指導した吸入量より少ない処方量の群は、 $\beta 2$ 刺激薬の過度依存が多くみられた。症例数の数の問題はあがるが、このことから予防維持薬としての重要性は高いと考えられる。

これらの問題点に関して、致死性高度発作を複数回きたした症例で検討した。外来受診様式に関して、重症例にもかかわらず発作時受診が多く、薬剤も予防維持薬に比べ、対症救急薬が多くなっていた。これらは、吸入ステロイドを 50  $\mu$ g/puff の剤型であり、大量吸入のための効率化の点で難しさの要因であるかもしれない。

ただし、その背景には、思春期・青年期のさまざまな問題点があると思われる。

#### E. 結論

喘息の専門施設において、15 歳以上の致死性喘息発作例では、発作前の治療管理において、外来治療での薬物治療管理が重要と考えられた。薬物療法に関しては、とくにこの年齢層での、予防維持薬の徹底は大きな課題であると思われる。

#### F. 研究発表

学会発表

西尾 健, 小田嶋 博, 西間 三馨:  
喘息死-実態と対応- 小児致死性喘息  
発作救命例からみた喘息死対策 (ポスター  
ワークショップ) 第 14 回 日本アレルギー学会  
春期臨床大会にて発表予定 千葉

## β<sub>2</sub> 刺激薬に関する薬理学的研究

分担研究者 永井博式 岐阜薬科大学 薬理学教室 教授

マウスのアレルギー性気道炎症モデルを用い、*fenoterol* 反復吸入投与の気道反応性および気道炎症に及ぼす影響を検討した。マウスアレルギー性気道炎症は卵白アルブミン (OA) で能動感作した後、OA 溶液のミストを反復吸入曝露して誘発した。*fenoterol* は 10 および 100 μg/ml 溶液のミストを 9 日間にわたって 10 分間ずつ計 6 回、あるいは 12 回吸入させた。*fenoterol* の反復吸入投与は OA 反復曝露によって誘発される気道反応性の亢進に明らかな影響を及ぼさなかった。また、血中 IgE 抗体価の上昇ならびに気道への炎症細胞の浸潤にも影響を及ぼさなかった。

### A. 研究目的

β<sub>2</sub> 刺激薬は強力な気管支拡張作用を有しており、気管支喘息の発作の緩解および予防を目的に繁用されている。確実な発作緩解効果が速やかに得られるため、しばしば発作時に吸入適用されるが、過剰使用に陥る危険性が指摘されている。近年、気管支喘息の病態は気道の慢性炎症と捉えられるようになり、炎症のコントロールを目的に *glucocorticoid* が繁用されるようになった。これに伴い、*glucocorticoid* による気道炎症のコントロールと β<sub>2</sub> 刺激薬による発作緩解とが気管支喘息治療の中心に位置付けられるようになってきている。しかし、気道炎症のコントロールが十分でない例では気管支拡張薬の使用頻度が増大する状況が考えられ、種々の望ましくない結果を生じる危険性が推定される。これまでに報告されている喘息死が増加した諸外国の事例においても、β<sub>2</sub> 刺激薬の過度の吸入適用が背景にあった可能性が指摘されている。

本研究では、*fenoterol* を用い、β<sub>2</sub> 刺激薬の反復吸入適用が気道炎症に及ぼす影響を知る目的で、マウスの気道炎症モデルを用いて基礎的な検討を行った。

### B. 研究方法

マウス気道炎症の誘発方法の概略を Fig. 1 に示す。BALB/c 系雄性マウスの腹腔内に 50 μg の卵白アルブミン (OA) を alum とともに 2 回 (day 0 および 12) 注射して能動的に感作した。2 回目の抗原注射の 10 日後 (day 22) から 4 日毎に 3 回 (day 22、26 および 30)、1 mg/ml の OA 溶液のミストを 30 分間ずつ吸入曝露した。3 回目の抗原吸入の翌日に、Konzett および Rössler 法を用いて *acetylcholine* に対する気道の反応性を検討した。成績は *acetylcholine* に対する気道反応の用量反応曲線およびその曲線下面積で示した。また、気道反応を評価した直後に気管支肺胞洗浄を行い、洗浄液 (BALF) 中の炎症細胞を算定した。血中特異 IgE 抗体価は最終抗原吸入直前に採取した血液をサンプルとし、ELISA 法を用いて測定した。

*fenoterol* は 10 および 100 μg/ml の濃度の生理食塩水溶液を超音波ネブライザーを用いてミスト化し、10 分間ずつ吸入投与した。投与スケジュールは Fig. 1 に示す。初回の抗原曝露日 (day 22) から 3 回目の抗原曝露日 (day 30) までの 9 日間に、抗原曝露日のみに曝露直後と 6 時間後の 2 回ずつの計 6 回、あるいはこれに抗原曝露のない日の 1



回ずつの投与を加えた計 12 回投与した。対照に用いた prednisolone は初回抗原曝露の前日 (day 21) から 3 回目の抗原曝露日 (day 30) までの 10 日間、連日経口投与した。

### C. 研究結果

はじめに、acetylcholine による気道反応に対する 10 および 100  $\mu\text{g/ml}$  の fenoterol 溶液吸入の影響を検討した。fenoterol 溶液は acetylcholine による気道反応測定の前日に吸入投与した。Fig. 2 [A] に示すように、10  $\mu\text{g/ml}$  溶液の吸入投与は気道反応に影響を及ぼさなかったが、100  $\mu\text{g/ml}$  溶液の場合には気道反応を有意に抑制した。100  $\mu\text{g/ml}$  の fenoterol 溶液を気道反応測定の 24 時間前の 1 回、あるいは 24 時間前および 18 時間前の 2 回吸入投与した場合の影響を Fig. 2 [B] に示す。いずれの投与によっても気道反応に影響は認められなかった。気道反応測定前 9 日間にわたって 12 回、生理食塩水あるいは 100  $\mu\text{g/ml}$  の fenoterol 溶液を吸入投与したマウスを用い、直前の 100  $\mu\text{g/ml}$  の fenoterol 溶液吸入投与による気道反応抑制効果を検討した。Fig. 2 [C] に示すように、9 日間にわたる 12 回の fenoterol 溶液の吸入投与は fenoterol による気道反応抑制効果に影響を及ぼさなかった。

腹腔内に抗原を注射して能動的に感作し、抗原を反復曝露したマウスの acetylcholine に対する気道反応性亢進に及ぼす fenoterol 反復投与の影響を検討した。Fig. 3 に示すように、非感作抗原曝露マウスに比し、抗原感作抗原曝露マウスでは acetylcholine に対する気道の反応性は有意に亢進した。これに対し、気道反応測定前 9 日間にわたる 6 回あるいは 12 回の、10 または 100  $\mu\text{g/ml}$  の fenoterol 溶液の反復吸入投与は亢進した気道反応性に明らかな影響を及ぼさなかった。対照薬として用いた prednisolone は気道反応性の亢進をほぼ完全に抑制した。Fig. 4 に 30 % の気道収縮を誘発する acetylcholine の用量 (PD30) を示す。非感作抗原曝露マウスに比し、抗原感作抗原曝露マウスでは PD30 値は有意に低下したが、fenoterol 溶液の反復吸入投与は PD30 値に明らかな影響を及ぼさなかった。prednisolone は PD30 値を有意に増大させた。

3 回目の抗原吸入曝露の前日の血中抗原特異

的 IgE の成績を Fig. 5 に示す。非感作抗原曝露マウスでは抗原特異的 IgE は検出されなかったが、抗原感作抗原曝露マウスでは高いレベルの抗原特異的 IgE が検出された。fenoterol 溶液の反復吸入投与は血中抗原特異的 IgE 値に明らかな影響を及ぼさなかった。prednisolone はわずかながら血中抗原特異的 IgE 値を低下させる傾向を示した。

acetylcholine に対する気道反応性を検討した直後に採取した BALF 中の炎症細胞の成績を Fig. 6 に示す。非感作抗原曝露マウスに比し、抗原感作抗原曝露マウスでは総細胞数、好酸球数、好中球数、マクロファージ数およびリンパ球数はいずれも増大した。これに対し、fenoterol 溶液の反復吸入投与はいずれの細胞の増加にも明らかな影響を及ぼさなかった。prednisolone は総細胞数、好酸球数、好中球数およびリンパ球数の増大を有意に抑制した。

### D. 考察

$\beta_2$  刺激薬は強力な気管支拡張効果を発現するが、過度の吸入適用は治療効果を減弱し、気道反応性の亢進を誘発する可能性を有する。また、喘息死が増加した諸外国の事例においても、 $\beta_2$  刺激薬の過度の吸入適用が背景にあった可能性が指摘されている。

前年までの検討において、モルモット気管筋標本を高濃度の  $\beta_2$  刺激薬で長時間処置すると、acetylcholine で誘発した収縮反応に対する  $\beta_2$  刺激薬の弛緩効果が減弱すること、および培養ヒト肥満細胞を高濃度の  $\beta_2$  刺激薬で長時間処置すると、IgE 依存性刺激によるメディエーターの産生遊離に対する  $\beta_2$  刺激薬の抑制効果が減弱することを確認した。これらの成績は、 $\beta_2$  刺激薬の使用頻度が増大して高濃度の  $\beta_2$  刺激薬に曝される時間が延長すると、 $\beta_2$  刺激薬の気管支拡張効果が減弱する可能性があることを示す。また、このような状況下では、さらに  $\beta_2$  刺激薬の使用頻度が増大することも考えられる。さらに、マウスのアレルギー性気道炎症モデルを用いた検討では、高濃度 (1 および 2  $\text{mg/ml}$ ) の fenoterol 溶液を気道反応測定前の 3 日間、5 回ずつ吸入投与することによって、抗原反復曝露による気道反応性亢進がわずかながら増強されること、BALF 中の IL-5 量が増加し、浸潤好酸球数も増大

する傾向を示すことを確認した。したがって、大量の  $\beta_2$  刺激薬を繰り返し吸入適用することによって気道炎症が助長される可能性が示唆される。

本研究ではより低濃度である 10 および 100  $\mu\text{g/ml}$  の fenoterol 溶液を、気道反応測定前の 9 日間、計 6 回あるいは 12 回吸入投与して気道炎症に及ぼす影響を検討した。

非感作マウスに 100  $\mu\text{g/ml}$  の fenoterol 溶液を 10 分間吸入投与した直後では、acetylcholine による気道反応は有意に抑制されるが、10  $\mu\text{g/ml}$  溶液では抑制は認められない。したがって、検討に用いた fenoterol 溶液の濃度 100  $\mu\text{g/ml}$  は気道収縮抑制効果を発揮するが、極端な高濃度ではないと考えられる。100  $\mu\text{g/ml}$  の fenoterol 溶液は直前の吸入投与によって気道収縮を抑制するが、24 時間前の単回投与、あるいは 24 時間前および 18 時間前の 2 回の投与では効果を発現しない。したがって、fenoterol の効果は長時間は持続しない。また、acetylcholine による気道反応に対する fenoterol 直前投与の抑制効果は、前日までの 9 日間に 12 回、fenoterol 溶液を吸入投与しても影響を受けない。したがって、9 日間にわたる 12 回の fenoterol の反復吸入投与は、100  $\mu\text{g/ml}$  の濃度の場合には、その 24 時間後の fenoterol の効果に影響を及ぼさない。効果の減弱には、より高濃度の、より高頻度の投与が必要であると推定される。

抗原感作抗原曝露マウスでは acetylcholine に対する気道の反応性が亢進し、血中抗原特異的 IgE の上昇および気道への炎症細胞の強い浸潤が認められる。これに対し、気道反応測定前 9 日間にわたる計 6 回あるいは 12 回の fenoterol の吸入投与は気道反応性の亢進、血中抗原特異的 IgE の上昇、気道への炎症細胞の浸潤のいずれにも有意な影響を及ぼさない。したがって、100  $\mu\text{g/ml}$  の fenoterol 溶液の 9 日間の反復吸入投与は気道炎症を増悪しないものと推定される。

## E. 結論

マウスのアレルギー性気道炎症モデルを用いた検討から、高濃度の  $\beta_2$  刺激薬を高頻度に吸入投与すると気道炎症を増悪する可能性があるが、より低濃度の薬物をより低頻度で投与する場合には、

気道炎症に影響を及ぼさないことを確認した。 $\beta_2$  刺激薬の過度の吸入適用は治療効果を減じるのみならず、気道の反応性を増悪する可能性を有することが指摘されており、適正な使用が望まれる。

## F. 研究発表

### 学会発表

1. 稲垣直樹, 永井博式.  $\beta$  刺激薬の基礎. アレルギー 50: 212, 2001 [第 13 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 横浜]

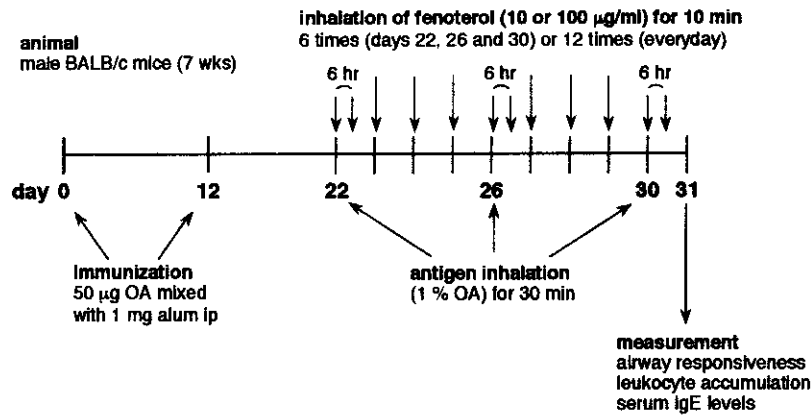


Fig. 1 Experimental protocol for antigen-induced airway hyperresponsiveness in BALB/c mice  
OA: ovalbumin, ip: intraperitoneal injection.

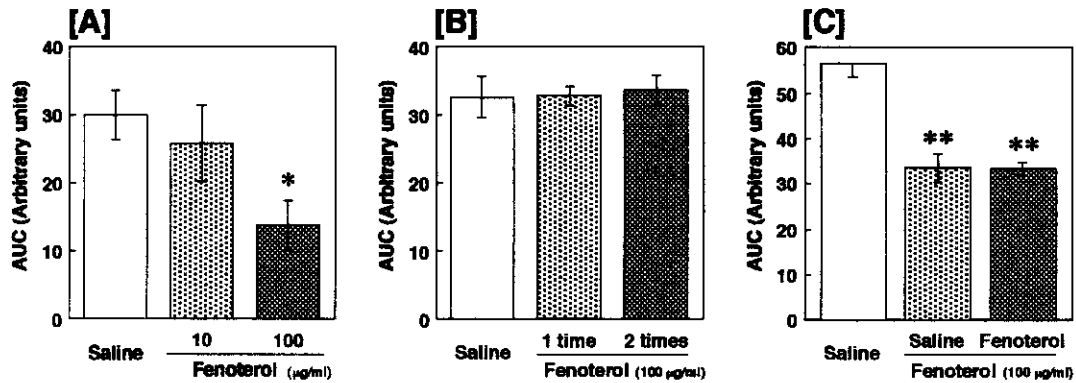
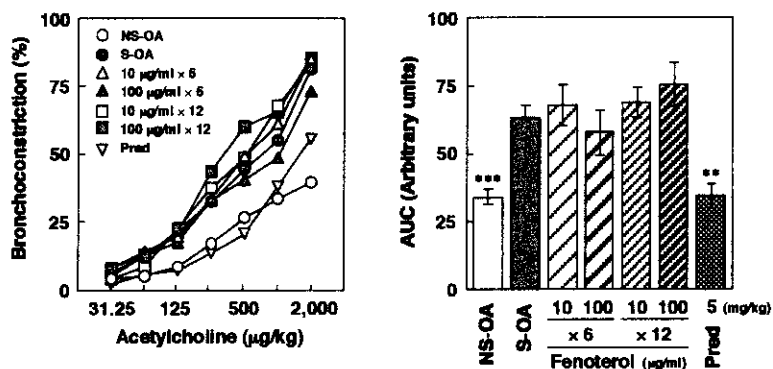
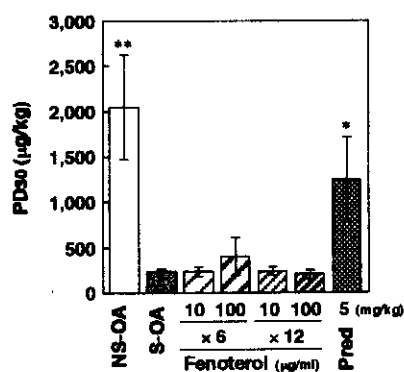


Fig. 2 Effect of fenoterol on airway responsiveness to acetylcholine in BALB/c mice  
Bronchoconstriction was evaluated by the method of Konzett & Rössler. [A] Bronchoconstriction was evaluated immediately after the inhalation of fenoterol (10 and 100 µg/ml) or saline for 10 minutes. [B] Bronchoconstriction was evaluated after the inhalation of fenoterol (100 µg/ml) for 10 min once (24 hr before) or twice (24 and 18 hr before). [C] Bronchoconstriction was evaluated immediately after the inhalation of fenoterol (100 µg/ml) or saline for 10 minutes in mice repeatedly (12 times) inhaled with fenoterol or saline. Results were represented as the means  $\pm$  SEM of 6 animals. AUC: area under the curve (range: 31.25-4,000 µg/kg). \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$



**Fig. 3** Effects of fenoterol and prednisolone on antigen-induced airway hyperresponsiveness to acetylcholine after repeated antigen challenge in sensitized BALB/c mice. Bronchoconstriction was evaluated by the method of Konzett & Rössler. Results were represented as the means  $\pm$  SEM of 5-7 animals. AUC: area under the curve (range: 31.25-2,000 µg/kg). NS: non-sensitized, S: sensitized, OA: ovalbumin-inhaled, Pred: prednisolone. \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$



**Fig. 4** Effects of fenoterol and prednisolone on antigen-induced airway hyperresponsiveness to acetylcholine after repeated antigen challenge in sensitized BALB/c mice. Bronchoconstriction was evaluated by the method of Konzett & Rössler. Results were represented as the means  $\pm$  SEM of 5-7 animals. PD30: provocative dose of acetylcholine to induce a 30 % of bronchoconstriction, NS: non-sensitized, S: sensitized, OA: ovalbumin-inhaled, Pred: prednisolone. \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$