
平成15年度

厚生労働科学特別研究事業

診療ガイドラインのデータベース化に関する研究

研究報告書

主任研究者：宮本昭正

厚生労働省

診療ガイドラインのデータベース化に関する研究

主任研究者 宮本 昭正

日本臨床アレルギー研究所所長

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）に基づいて検討し、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、それに基づいて推奨した。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。本著は科学的ではあるが、実用化という点では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。なお、本著は2000年に完成した「EBMに基づいた喘息治療ガイドライン」の続編とも言える。

本著とは別に、患者用、及び一般医用のものも同時に作成する。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医家にとっては難解であるので、この欠点を補うために小冊にまとめて実際に使いやすいようにした。あわせてご参考にしていただきたい。

<分担研究者>

秋山 一男（独立行政法人国立病院機構
相模原病院臨床研究
センター所長）
足立 満（昭和大学医学部第一内科教授）
西間 三馨（独立行政法人国立病院機構
福岡病院院長）
森川 昭廣（群馬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）

<顧問>

伊藤 幸治（湯河原厚生年金病院院長）
可部順三郎（太平洋セメント(株)
附属診療所所長）
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（こくらアレルギークリニック
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）

眞野 健次（帝京大学名誉教授）

<研究協力者>

井上 寿茂（住友病院小児科部長）
大田 健（帝京大学医学部内科教授）
小田嶋安平（昭和大学医学部小児科助教授）
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）
近藤 直美（岐阜大学医学部小児科学教授）
佐野 靖之（同愛記念病院アレルギー
呼吸器科部長）
相良 博典（獨協医科大学アレルギー内科）
鈴木 直仁（同愛記念病院アレルギー
呼吸器科医長）
高橋 清（独立行政法人国立病院機構
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	(東邦大学医学部付属佐倉病院 前内科教授)
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)
福田 健	(獨協医科大学 アレルギー内科教授)
松井 猛彦	(東京都立荏原病院小児科部長)
眞弓 光文	(福井大学医学部小児科教授)
森田 寛	(お茶の水女子大学 保健管理センター所長)

喘息ガイドライン作成担当

- (1) 喘息の管理・治療の目標
足立 満*・西間三馨・牧野荘平
- (2) 喘息の危険因子・予防
高橋 清*・松井猛彦
- (3) 患者教育, 医師と患者のパートナーシップ
秋山一男*・富岡玖夫
- (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 健*・奥平博一・佐野靖之・伊藤幸治・牧野荘平・相良博典
 - 4-2 成人喘息の急性増悪(発作)に対する対応
大田 健*・眞野健次・中島重徳・工藤宏一郎・中野純一
 - 4-3 小児喘息の管理と治療
西間三馨*・松井猛彦・古庄卷史・井上寿茂・小田嶋安平・近藤直美
 - 4-4 乳幼児喘息の管理と治療
眞弓光文*・森川昭廣
- (5) QOL
中川武正*・田村 弦・可部順三郎

(6) 種々の側面

- 6-1 アスピリン喘息
森田 寛*・富岡玖夫・伊藤幸治
- 6-2 運動誘発性喘息
鈴木直仁*・佐野靖之*・古庄卷史
- 6-3 思春期及び20代早期の喘息
秋山一男*・西間三馨
- 6-4 高齢者(老年者)喘息
高橋 清*・秋山一男
- 6-5 喘息と妊娠, 出産
奥平博一*・福田 健・森田寛・中島重徳
- 6-6 職業性喘息
中澤次夫*・足立 満・山本一男
- 6-7 外科手術と喘息
森田 寛*・牧野荘平
- 6-8 喘息死
中澤次夫*・足立 満・山本一男
- 6-9 気象と喘息
山本一彦*・森川昭廣・伊藤幸治
- 6-10 喘息管理上の種々の側面
中川武正*・眞弓光文・中島重徳
- 6-11 咳喘息
田村 弦*・眞野健次

* 各項目の分担責任者

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 一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象研究による） 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

論文のevidenceの抄録

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

EBMに基づいた喘息治療ガイドライン

<目次>

第1章 喘息の管理・治療の目標	1
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	9
2-1-1 素因	9
2-1-2 原因因子	11
① アレルゲン	11
② 職業性感作物質	12
2-1-3 寄与因子	13
① ウイルス性呼吸器感染	13
② 屋外大気汚染	14
③ 室内空気汚染	15
④ 喫煙	16
⑤ 食品	17
⑥ 寄生虫感染	18
⑦ アレルギー性鼻炎	19
⑧ Innate immunity (Hygiene hypothesis)	20
⑨ 肥満	21
2-1-4 喘息増悪因子	22
① アレルゲン	22
② 呼吸器感染	23
③ 大気汚染	23
④ 運動と過換気	24
⑤ 気象	25
⑥ 食品・食品添加物	26
⑦ アルコール	26
⑧ 薬物	27
⑨ 激しい感情表現とストレス	28
⑩ 肥満	29
⑪ その他の増悪因子	29
第3章 患者教育，医師と患者のパートナーシップ	37

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	49
4-1-1 β_2 刺激薬	49
① 吸入 β_2 刺激薬	49
② 貼付 β_2 刺激薬	49
③ 経口 β_2 刺激薬	50
4-1-2 テオフィリン徐放製剤	62
4-1-3 吸入ステロイド薬	68
① 吸入ステロイド薬による発作入院，喘息死の予防	68
② 吸入ステロイド薬の軽症患者治療，初期治療，早期導入	68
③ 吸入ステロイド薬と併用薬	69
④ 吸入ステロイド薬による全身的影響	69
4-1-4 抗アレルギー薬(Th2サイトカイン阻害薬を除く)	84
4-1-5 Th2サイトカイン阻害薬	90
4-1-6 漢方薬	92
4-2 成人喘息の急性増悪(発作)への対応	95
4-2-1 アミノフィリン・テオフィリン	96
4-2-2 β_2 刺激薬・エピネフリン	104
4-2-3 ステロイド薬	111
4-2-4 ロイコトリエン拮抗薬	119
4-2-5 抗菌薬	120
4-2-5 二相性陽圧換気法	121
4-3 小児喘息の管理と治療	122
4-3-1 総論 —ガイドラインを中心に—	122
4-3-2 キサンチン誘導體	128
4-3-3 β_2 刺激薬	138
4-3-4 吸入ステロイド薬	155
4-3-5 抗アレルギー薬	161
① 経口抗アレルギー薬	161
② 吸入抗アレルギー薬	164
4-4 乳幼児喘息の管理と治療	173
4-4-1 乳幼児喘息の発症予防	173
4-4-2 乳幼児喘息の薬物による治療と管理	174

第5章 QOL(生活/生命の質)	194
------------------	-----

第6章 種々の側面

6-1 アスピリン喘息	207
-------------	-----

6-2	運動誘発喘息	213
6-3	思春期及び20代早期の喘息	223
6-4	高齢者(老年者)喘息	232
6-4-1	定義・疫学・病態と診断	232
6-4-2	治療と管理	234
①	副腎皮質ステロイド薬	234
②	抗アレルギー薬	236
③	テオフィリン薬	237
④	β_2 刺激薬と抗コリン薬	238
6-5	喘息と妊娠	242
6-6	職業性喘息	249
6-7	外科手術と喘息	252
6-8	喘息死	258
6-9	気象と喘息	262
6-10	喘息管理上の種々の側面	269
6-10-1	アレルギー性鼻炎の治療と喘息	269
6-10-2	鼻ポリープの治療と喘息	274
6-10-3	副鼻腔炎の治療と喘息	276
6-11	咳喘息(Cough Variant Asthma)	278

第1章 喘息の管理・治療の目標

前文

気管支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のいかんにかか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沈静化させ、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。診断の遅れや重症度の過小評価は、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。

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
PEFの変動が予測値の10%以内
PEF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 |

喘息に定義は好酸球、Th2細胞、肥満細胞、マクロファージ、好中球などの炎症細胞や、気道上皮細胞、気道分泌線、線維芽細胞、気管支平滑筋などの細胞が複雑に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死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。気管支平滑筋の収縮、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、気管支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の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。そして気道壁の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と考えられている。

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。

表2 喘息診断の目安

1)発作性に出現し反復する、喘鳴、咳、呼吸困難 特に夜間に増悪し、運動後、風邪をひいた後、ホコリなどの環境抗原や冷氣、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。PEF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

喘息治療は、喘息症状とピークフロー（PEF）による呼吸機能から患者の重症度を正確に診断し、抗炎症薬を主体とした段階的薬物療法を表3に示した喘息管理プログラムに基づいて行う。

表3 喘息管理プログラム

1)医師（看護師、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PEF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

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薬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の喘息管理プログラムを明確にし再評価を行うと、医師側の過小評価や過小治療と、患者側の認識不足が回避でき、患者のQOLの向上と喘息死の減少が期待できる。

科学的根拠

科学的論文検索は、Natal Library of Medicine（Advanced Medline Search）を情報源とした。1985年1月から2004年3月までに“喘息（asthma）”として54,000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3,553編あった。次に個々の炎症細胞を追加して検索したところ、好酸球（1,087編）、T細胞（467編）、肥満細胞（233編）、好中球（301編）、マクロファージ（280編）、気道上皮細胞（202編）、気道分泌線（22編）、線維芽細胞（34編）、気管支平滑筋（403編）であった。さらに気道壁リモデリングは373編あった。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2004年3月までに発表された論文3,196編から30編を選択した。さらに喘息予防・管理ガイドライン2003年から36編、GINA2002から48編を選択した。その後数回にわたり査読による検定を行い、最終的に23編を今回の参考文献にした。

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¹⁻⁴⁾。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、無症状や軽症喘息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^{5,6)}。その結果、喘息の重症化や難治化が招来される。以上のよう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⁷⁻¹⁰⁾。さらに、喘息死を減少させることも報告された¹¹⁾。

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、中等度から重症の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PEF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という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、気道炎症、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。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¹²⁻¹⁸⁾。さらに医療費も軽減させることが示された¹⁹⁾。

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²⁰⁾。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²¹⁾。ガイドラインの目的は喘息専門医ばかりでなく非専門医に対し喘息治療のスタンダードを示す者である。しかし、現状は、非専門医における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、喘息による欠勤や欠席さらに予定外の通院回数が多かった。この原因としては、抗炎症薬である吸入ステロイド薬の

使用頻度が低く過小治療されていることが、欧州やわが国の実態調査からも明らかにされた^{22, 23)}。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し、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引き続き調査し、医師、患者、看護師、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

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、喘息患者のQOLを向上と喘息死を減少とさせるものと考えられる。

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 重症度や肺機能と相関する 2)肺胞洗浄液中好酸球数やECP 値の増加も喘息重症度と相関 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 上皮の損傷が相関している	II A
Vignolaら 1998 ²⁾	1)56名 2)20～55歳 3)軽症～中等症、 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	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、気道上皮細胞の剝離が 多い。肺胞洗浄液中のECP値 も同を検討する様である 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 症度との相関はない 3)軽症問欠型喘息患者におい ても、好酸球性気道炎症は存在 する	II A
Robinsonら 1992 ³⁾	1)15名 2)18～33歳(平均 25歳) 3)軽症、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、INF- 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、基底膜下に繊 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患 期間、重症度、気道の可逆 性、気道過敏性とは有意な相 関はない	II A
Ernstら 1992 ⁷⁾	1)12,301名 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)喘息死や致命的な大発 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 ⁸⁾	1)16,941名 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)吸入ステロイド薬を処方され 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 イド薬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 ¹⁰⁾	1)74名 2)18~47歳 3)軽症	1)FP500 μ g/日の気道炎 症と基底膜肥厚に対す る効果を偽薬を用いた 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は偽薬と比 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)吸入ステロイド薬は気道炎症 と気道壁リモデリングを改善 する	I A
Georgeら 1999 ¹²⁾	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 IDE群：入院での教育 プログラム(喘息教育、 ベットサイド・スピー ク、電話での定期的経 過観察) 2)6か月 3)外来受診、救急外来授 診、緊急入院	1)6か月の経過観察で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ら 1999 ¹³⁾	1)162名 2)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	1)プログラム実施群では非実施 群に比べてFEV _{1.0} 、PEFに改 善、PD ₁₅ の高値、より少ない	I A

		実施群 非実施群 3年間 2)呼吸機能、気道反応性 3)health related QOL	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	
Thoonenら 2003 ¹⁶⁾	1)214名 2)16~60歳 3)開業医にかかっている喘息患者	1)無作為に患者教育・自己管理プログラム実施群または非実施群 2)2年間 3)呼吸機能、QOL	1)呼吸機能と気道過敏性は両群間で有意差なし 2)QOLは患者教育・自己管理プログラム実施群の方が非実施群よりも向上した	II A
Jansonら 2003 ¹⁷⁾	1)224名 2)18~55歳 3)軽症~中等症持続型	1)無作為に患者教育・自己管理プログラム実施群または非実施群 2)2年間 3)吸入ステロイド薬の使用継続率、QOL、喀痰中の好酸球数	1)吸入ステロイド薬の使用継続率、QOLは患者教育・自己管理プログラム実施群の方が非実施群よりも高い 2)喀痰中の好酸球数は患者教育・自己管理プログラム実施群の方が非実施群よりも低く、気道炎症が改善していた	II A
Schermerら 2000 ¹⁹⁾	1)193名 2)16~60歳 3)吸入ステロイド薬の使用が必要な患者	1)無作為に患者教育・自己管理プログラム実施群または非実施群 2)2年間 3)医療経済への影響	1)患者教育・自己管理プログラム実施群は非実施群よりも医療費を含め、医療経済への負担が少ない	II A
Robeら 2000 ²²⁾	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)2,803名の軽症~重症	1)無作為分類電話により2,803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 A
足立ら 2000 ²³⁾	1)成人401名、小児402名 2)平均成人48.3歳小児7.4歳 3)軽症~重症	1)電話によるインタビュー 3)ガイドラインの治療目標への到達率、欠勤と欠席回数、予定外の受診回数、入院回数、吸入ステロイド薬の使用率	1)日常生活での制限は成人で70%、小児で56%に存在する欠勤と欠席回数は成人で30%、小児の欠席回数は52%あった 2)ピークフローメーターの所有率は成人で12%、小児で7%であった 3)過去1年間の予定外の受診回数は成人で36%、小児の欠席回数は58%に認められた 4)吸入ステロイド薬の使用率は12%、小児は5%であった	II A

■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 JH, et al. Subepithelial fibrosis in the bronchi of asthmatics. *Lancet.* 1989; 1: 520-4 (評価 II-A)
- 6) Benayoun L, Druilhe A, Dombret MC, Aubier M, Pretolani M. Airway structural alterations selectively associated with severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 167: 1360-8 (評価 III-B)
- 7) 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 II-A)
- 8) 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)
- 9) 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: 700-5 (評価 I-A)
- 10) Olivieri D, Chetta A, Del Donno M, et al. Effect of short-term treatment with low-dose inhaled fluticasone propionate on airway inflammation and remodeling in mild asthma: a placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 155: 1864-71 (評価 I-A)
- 11) Suissa S, Ernst P, Benayoun S, Baltzan M, Cai B. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med.* 2000; 343: 332-6 (評価 IV-A)
- 12) George MR, O'Dowd LC, Martin I, et al. A comprehensive educational program improves clinical outcome measures in inner-city patients with asthma. *Arch Intern Med.* 1999; 159: 1710-6 (評価 I-B)
- 13) Kauppinen R, Sintonen H, Vilkka 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)
- 14) Evans R 3rd, Gergen PJ, Mitchell H, et al. A randomized clinical trial to reduce asthma morbidity among inner-city children: results of the National Cooperative Inner-City Asthma

- Study. *J Pediatr.* 1999; 135: 332-8 (評価 I-A)
- 15) 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)
 - 16) Thoonen BP, Schermer TR, Van Den Boom G, Molema J, Folgering H, Akkermans RP, Grol R, Van Weel C, Van Schayck CP. Self-management of asthma in general practice, asthma control and quality of life: a randomised controlled trial. *Thorax.* 2003; 58: 30-6 (評価 II-A)
 - 17) Janson SL, Fahy JV, Covington JK, Paul SM, Gold WM, Boushey HA. Effects of individual self-management education on clinical, biological, and adherence outcomes in asthma. *Am J Med.* 2003; 115: 620-6 (評価 II-A)
 - 18) Guevara JP, Wolf FM, Grum CM, Clark NM. Effects of educational interventions for self management of asthma in children and adolescents: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2003; 326: 1308-9 (評価 I-A)
 - 19) Schermer TR, Thoonen BP, van den Boom G, Akkermans RP, Grol RP, Folgering HT, van Weel C, van Schayck CP. Randomized controlled economic evaluation of asthma self-management in primary health care. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 166: 1062-72 (評価 II-A)
 - 20) 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)
 - 21) 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)
 - 22) Rabe KF, Vermeire PA, Soriano JB, et al. 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-A)
 - 23) 足立 満, 森川昭廣, 石原享介. 日本における喘息患者実態電話調査 アレルギー 2002; 51: 411-20 (評価 II-A)

第2章 喘息の疫学・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。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およ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、発症で検索した。登録されたすべての刊行物を対象に検索したところ、120編の文献が抽出されたが、その要旨より有用と考えられた27編について検討を加えた。

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、あるい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、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らかで、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らかで、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)

文献	対象 1) 例数 2) 年齢 3) 対象	背景要因	結果・考察	評価
Sunyerら 1997 ²⁾	1) 2,646名 2) 20～44歳 3) 無作為抽出	喘息発症と性差、家族歴、アトピー素因	通年性アレルゲン陽性で10倍、季節性アレルゲン陽性で11倍、家族歴で4.5倍のリスク	IV B
Harrisら 1997 ³⁾	1) 5,864名 2) 25歳まで 3) 双子	遺伝的要因と成育環境	発症の75%は遺伝的要因	IV B
Searsら 1993 ⁷⁾	1) 662名 2) 13歳 3) アトピー性皮膚炎	喘鳴、喘息、花粉症の診断と性差、皮膚テスト	男児の喘息は女児の1.6倍だが、皮膚反応も同様で、皮膚反応で補正すると性差はなくなる	IV B
Bodnerら 19988 ¹⁾	1) 患者319名、健康人380名 2) 成人発症喘息	喘息発症と性差、喫煙、社会階層、アトピー素因	アトピー性素因との関連あり (RR5.49) 性差、タバコ、階層との関連不明	IV B

(分析疫学的研究)

文献	対象	変数	結果・考察	評価
Cooksonら 1989 ⁴⁾	アトピー性皮膚炎患者を含む7家系	アトピー素因と11染色体の多型性	ロッドスコア 5.58	IV B
Searsら 1991 ⁶⁾	1病院で1972から1973年までに出生した1,661例のうち1,037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

成人発症の喘息には、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作し、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、真菌など）、屋外アレルゲン（花粉、真菌など）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季に、ブタクサ、ヨモギなどの雑草花粉は夏季や秋季に飛散する。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などが注目されている。

寄生性、感染性の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。その要旨から、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 $2 \mu\text{g/g dust}$ 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年間で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

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6-6「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、喫煙など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、喘息発症に影響を及ぼす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、重篤化・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

ウイルス性呼吸器感染と喘息でAdvanced Medline Searchにて検索すると450編の文献があり、そのうち37編において対照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の亢進が認められる²⁹⁾。さらに小児早期の細気管支炎やクループの罹患歴は、5年後の気道過敏性亢進の予測因子になることが報告されている²³⁾。また喘息患者において、ライノウイルス16の感染がヒスタミンによる気道過敏性を亢進させ、その機序にIL-8のような炎症性サイトカインが関与していることが示唆されている²⁴⁾。インフルエンザワクチンがインフルエンザの罹患を予防し喘息の発症、悪化を防ぐ可能性が示唆されている²⁵⁾。

(RCT)

文献	対象 1) 例数 2) 年齢 3) 対象	試験デザイン	結果・考案・副作用	評価
Stenius-Aarnialaら 1989 ²⁵⁾	1) 318名 2) 17～73歳 3) 喘息患者	不活化インフルエンザワクチンを使用した群vs使用しなかった群（二重盲検）、8か月	ワクチン群と偽薬群との間にはインフルエンザによる喘息の発作の頻度に差はなかった	II B