

(分析疫学的研究)

文献	対象 1) 例数 2) 年齢 3) 対象	試験デザイン	結果	評価
Weissら 1985 ²¹⁾	1) 194名 2) 5~9歳 3) 無作為に抽出した East Boston の小児	グループや気管支炎の感染があった群 (22) vs 感染がなかった群 (77)、5年間	グループと気管支炎の既往は気道過敏性の亢進と関係があった。皮膚テストの陽性率とは関係がなかった	IV B

結語

ウイルス性呼吸器感染症は、気道過敏性を亢進させ、喘息発生の寄与因子となる可能性がある。

しかし、ワクチンが発症予防として有効かどうかは不明である。

②屋外大気汚染

前文

二酸化窒素などの窒素酸化物、オゾン、二酸化硫黄などが屋外の環境汚染物質である。汚染源は、以前考えられていた工業地帯だけでなく、近年では自動車からの排気ガスが重要となっている。これらの屋外大気汚染物質が、喘息発症に寄与することが推測されている。

推奨：気道の反応性に影響する大気汚染の発生源となる工場からの汚染物質の排出規制，自動車の排気ガス規制やガソリンエンジン，ディーゼルエンジンなどの内燃機関からの汚染物質の削減など，社会的な予防策が望まれる。(B)

科学的証拠

大気汚染と喘息でMedline検索すると1,097編の文献があり、そのうち105編が対照試験であった。

交通の多い地域において、到達し得る濃度の二酸化窒素と二酸化硫黄の混合気は、気管支喘息患者の抗原に対する気道の反応性を亢進させ²⁶⁾、その影響は24時間後に最大となり24~48時間続くことが報告されている²⁷⁾。またオゾンなどのオキシダント汚染物質は、気道粘膜の透過性を高めることによって抗原の影響を増加させる可能性がある²⁸⁾。

(RCT)

文献	対象 1) 例数 2) 年齢 3) 対象	試験デザイン	結果	評価
Molfinoら 1991 ²⁸⁾	1) 7名 2) 40±13歳 3) アトピー性喘息患者	オゾンと偽薬を盲検法で吸入、1時間吸入	オゾンはbaseline FEV _{1.0} には影響を与えない。オゾンはFEV _{1.0} を15%低下させるアレルゲン量PC ₁₅ を有意に低下させる	II C
Devaliaら 1994 ²⁶⁾	1) 10名 2) 18～45歳 3) 中等症	NO ₂ とSO ₂ の混合気を吸入、空気を吸入の2種を盲検法で無作為に行う、6時間吸入	NO ₂ 、SO ₂ の混合気を吸入後FEV _{1.0} 、FVCに変化はないが、 <i>Del p</i> 抗原に対するPD ₂₀ 、FEV _{1.0} は有意に低下	II C

結語

工場からの排出ガス、あるいは自動車からの排気ガスは、喘息の発症に影響する可能性が高い。

③室内空気汚染

前文

現代では、小児も成人もほとんどの時間を室内で過ごすため、室内汚染物質が重要な因子となっている。現代の建築技術の進展により気密性が高まり、暖房器具や建材から発生する二酸化窒素、亜硝酸などの窒素酸化物、二酸化硫黄、ホルムアルデヒドなどの室内汚染物質が無視できないものとなっている。

推奨：暖房器具（石油ストーブ、ファンヒーターなど）を室内に置かないようにし、また建材から発生する室内汚染物質などを室内から除去するために換気に気をつける。新建材の選択にも細心の注意を払う。(B)

科学的証拠

前項と同様の検索で、さらに室内に関する6編の文献を検討した。

石油ストーブなどの暖房器具により亜硝酸は容易に室内で100ppbの高濃度に到達する。この濃度の亜硝酸は気道を損傷し肺機能に影響を与える可能性がある²⁹⁾。同様に暖房器具や調理器具が発生源と考えられる二酸化窒素は、0.6ppmの濃度で気道過敏性³⁰⁾を、また抗原（house-dust mite）に対する喘息患者の気道の反応性³¹⁾を亢進させることが報告されている。

(RCT)

文献	対象 1) 例数 2) 年齢 3) 対象	試験デザイン	結果	評価
Tunnicliffeら 1994 ³¹⁾	1) 10名 2) 19～47歳 3) 中等症	室内で到達し得る濃度 (200 ppb, 400 ppb) の NO ₂ ガスあるいはairを吸 入する (二重盲検), 1時 間吸入	NO ₂ (400 ppb) はcontrol airに 比しEAR, LARのの反応を強く 起こす。NO ₂ (100 ppb) は有意 差がない	II B

結語

暖房器具, 建材から発生する室内汚染物質は, 喘息の発症に寄与する可能性が高く, 汚染源の除去, 換気に注意を要する。

④喫煙

前文

タバコの煙には, 4,500種類以上の化合物や汚染物質が確認されている。タバコ煙は, 粒子層と気層からなり, それぞれニコチン, ベンツピレンなどと一酸化炭素, ニトロソアミン, 窒素酸化物などが含まれている。各種有害物質の含有量は, 喫煙者が直接吸い込む「主流煙」より, 点火部から空中に立ち昇る「副流煙」のほうが高く, pH9前後のアルカリ性で粘膜刺激性も著しく高い。これが, 受動喫煙による生体への影響に大きく関与している。

推奨：家族に喘息患者がいる場合は, 患者を含めて家族全員が禁煙すべきである。特にアレルギー素因を持った小児の親が喫煙することによって, アレルギー疾患の発症のリスクが増大するため, 両親の禁煙が推奨される。(B)

科学的証拠

喫煙と喘息でMedline検索すると2,088編の文献が得られた。そのうち対照試験を実施した257編を検討した。

喘息児の受動喫煙を減少させるためにデザインされた6か月にわたるカウンセリングプログラムは, 家庭におけるenvironmental tobacco smoke (ETS) を減少させることに有効である³²⁾。しかしこの両親への教育は, 喘息児の診察に付随して行う方法では有効性が低く, 独立のプログラムで行うことが必要であることが判明している³³⁾。片親よりも両親が喫煙するほうがリスクはより増大し³³⁾, 特に母親の受動喫煙に曝露された小児においてリスクが増大する³⁴⁾。また妊婦の喫煙は, 胎児へのタバコ曝露をもたらすことから, 気道過敏性に影響を与え, 出生後の乳児の肺機能にも影響 (低下させる) ことが報告されている³⁵⁾。

(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	評価
Sherrillら 1992 ³⁴⁾	1) 634名 2) 9歳 3) 喘鳴の既往のある小児	両親の喫煙の肺機能への影響に関する前向き縦断的コホート研究、6年間追跡	両親が喫煙している群では15歳時のFEV _{1.0} /VCが非喫煙群に比し有意に低下。母親の喫煙の影響が大きい	IV B

結語

アレルギー疾患患者では、喫煙が喘息発症の寄与因子となり得るため、患者本人および家族は禁煙をすべきである。

⑤食品

前文

食品に含まれる蛋白は、感作抗原として広く認識されている。しかし喘息の発症に寄与する因子としての役割についての明確な根拠は不明である。一方、アレルゲンとしてではなく、喘息の発症に影響を与えられられるものとして脂肪酸、マグネシウム、ナトリウムなどがある。

推奨：アトピー素因のある小児は、摂取食品のバランスに気をつけ、動物性脂肪の多量摂取や、不規則な食事を控えるべきである。(C)

科学的証拠

食品と喘息では1,863編の文献が得られたが、対照試験を実施していた129編について検討した。

Omega-6系の脂肪酸に対して、Omega-3系の脂肪酸には抗炎症作用があり、喘息患者の症状を改善するとの報告³⁶⁾と臨床症状に影響を与えないとの報告³⁷⁾があり、評価は確定していない。また低マグネシウム摂取と気道の反応性亢進とが相関するとの報告³⁸⁾や、反対にナトリウムの過量摂取が喘息患者の症状を悪化させるとの報告³⁹⁾もある。

(RCT)

文献	対象 1) 例数 2) 年齢 3) 対象	試験デザイン	結果	評価
Dryら 1991 ³⁶⁾	1) 12名 3) 喘息患者	N3-fatty acids (FA) と偽薬との食事療法が肺機能に与える影響を解析する、9か月	9か月のFA食事療法は、有意にFEV _{1.0} を改善した	II C
Hodgeら 1997 ³⁷⁾	1) 32名 2) 8~12歳 3) 喘息患者	omega-3群とomega-6群の食事療法が症状、肺機能に与える影響を解析する(二重盲検)、6か月	omega-3群とomega-6群の食事療法が朝夕の症状、PEFに与える影響には有意差がなかった	II B

結語

寄与因子としての食品は、不明な点が多い。Omega-6系とOmega-3系の脂肪酸の影響も確立していない。

⑥寄生虫感染

前文

寄生虫感染が喘息の発症に寄与するかどうかは確定していないことと、わが国においては現在寄生虫の感染率が非常に低いことから、発症に対する予防対策としての重要性は低い。

推奨：寄生虫感染があれば駆虫治療を行うべきである。(C)

科学的証拠

寄生虫と喘息をMedlineで検索すると63編が抽出され、そのうち対照試験の6編を検討した。

血中IgE抗体の増加を来す寄生虫感染が喘息の発症にどのように影響するかは、現在のところ明らかでない。しかし消化管の寄生虫が風土病の地域において、アルベンダゾールによる駆虫治療を1年間受けた喘息患者群は、受けなかった群に対して明らかに喘息の重症度、症状が軽減したとの報告⁴⁰⁾がある。この事実は、寄生虫感染が各種抗原に対する反応性を非特異的に亢進させることを示唆している。

(RCT)

文献	対象 1) 例数 2) 年齢 3) 対象	試験デザイン	結果	評価
Lynchら 1997 ⁴⁰⁾	1) 89名 2) 18.5±14.6歳 3) 喘息患者	腸内寄生虫の駆虫剤 (albendazol) の治療群vs 未治療群, 1年間	albendazol治療群では, 未治療群 に比し喘息発作の回数が減少し た。同様にIgEレベルとダニに対 するskin testの反応も低下した	II C

結語

寄生虫感染の喘息発症への影響はまだ不明な点が多く, 確定されていない。

⑦アレルギー性鼻炎

前文

アレルギー性鼻炎が喘息に先行し合併することが多い。“One airway, one disease”として鼻炎の喘息発症の重要性がここ数年注目されている。

推奨：喘息の診断時に、鼻炎の存在を検索すべきである。(A)

科学的根拠

鼻粘膜と気道粘膜は共通の構成要素をもち, また同じような炎症プロファイルをもつ。鼻炎が喘息に先行することは多く, 鼻炎患者の気道過敏性が亢進していることも知られている。しかし, 鼻粘膜にアレルゲンをチャレンジしても, 必ずしも気道で反応が起こるとは限らない。臓器特異性はあるが, 鼻炎の存在が喘息発症の危険因子であることは確実である^{41, 42)}。

(RCT)

文献	対象 1) 例数 2) 年齢 3) 対象	試験デザイン	結果	評価
Bousquetら 2001 ⁴²⁾	鼻炎に関する120 編の文献	システミックレビューお よびエキスパートパネル	アレルギー性鼻炎は発症寄与因 子である。	IV A

結語

喘息の発症や増悪に関与するアレルギー性鼻炎の管理は重要である。

⑧Innate immunity (Hygiene hypothesis)

前文

幼少期には、細菌感染など個体にとって脅威になるものとそうでないものがinnate immune systemによって認識される。その結果、動物上皮や花粉などに対して耐性を獲得すると考えられている。したがって、幼少期に細菌などの感染が少ない環境ではアレルゲンに対する耐性を獲得することができず、そのためアレルギー疾患が増加するとの仮説 (Hygiene hypothesis) が近年提唱されている。この仮説の正否は確定していないが、幼少期を極端な無菌環境や無アレルゲン環境で生育することは不適切であろう。

推奨：幼少期における極端な無菌環境はアレルギー疾患の増加をもたらす危険があり、そのような状況は避けることが望ましい。

科学的証拠

家庭のマットレスの塵埃中のエンドトキシン濃度や寝具中のエンドトキシン濃度とその環境で生活する小児のアレルギー疾患 (枯草熱, アトピー喘息など) 罹患率は逆相関する。また、その被験者の白血球からのサイトカイン (TNF- α , INF- γ , IL-10, IL-12) 産生量とも逆相関する⁴³⁾。両親に枯草熱がある小児では、幼少期に抗生物質が使われた場合には喘息の発症が有意に高い (OR=2.3, 95% CI 1.1-5.1)⁴⁴⁾。ただし、幼少期のワクチン (ジフテリア, ポリオ, 麻疹など) 接種は喘息の発症リスクに影響を与えない⁴⁵⁾。

(分析疫学的研究)

文献	対象 1) 例数 2) 年齢 3) 対象	試験デザイン	結果	評価
Braun-Fagrkabderら 2002 ⁴³⁾	1) 812名 2) 6~13歳 3) 無作為に抽出したドイツ、オーストリア、スイスの小児	抽出した812名のアレルギー疾患 (枯草熱, アトピー喘息, アトピー感作) の罹患および白血球からのサイトカイン産生と家庭のマットレス, 寝具中のエンドトキシン濃度の相関を検討	マットレスのゴミ中エンドトキシン濃度とアレルギー疾患の罹患とが逆相関した。また寝具中のエンドトキシン濃度と白血球からのサイトカインの産生は逆相関した。	IV B
Drosteら 2000 ⁴⁴⁾	1) 1,206名 2) 7~8歳 3) 無作為に抽出した小児	アレルギー疾患に関するク質問表とブリックテストの結果と生後1年の抗生物質使用の関連をレトロスペクティブに検討	アトピー素因のある小児に幼少期に抗生物質を使用すると喘息, アレルギー性変調をもたらすリスクを増加させる。	IV C

Destefano F ら 2002 ⁴⁵⁾	1)167,240名 2)18か月～6歳 3)1991～1997年ま で保険診療を受 けた小児	1991～1997年まで保険診 療を受けた小児のなかか ら抽出した母集団でワク チンの接種歴と喘息の治 療歴との関係を解析した コホート研究。	ワクチン（ジフテリア、ポリオ、 麻疹、ムンプス、猩紅熱）は喘 息のリスクに影響を与えない。	IV B
---	---	--	---	---------

結語

幼少期に環境中の細菌、ウイルスへの極端な曝露制限は、アレルギー性疾患の発症を増加させる可能性がある。

⑨肥満

前文

肥満と喘息発症の関係については現時点では結論が出ておらず、強く支持する根拠は十分でない。

推奨：喘息と肥満の関係は不明である。しかし、極端な肥満はその他の疾患のリスクファクターとなり得るので、改善する必要がある。

科学的証拠

17歳から73歳の成人においての疫学調査では、極端な肥満は喘息の罹患（OR2.04, p=0.048）と喘鳴の既往（OR2.6, p=0.001）の有意なリスクファクターとなり得るが、気道過敏性の亢進には影響がない（OR0.87, p=0.78）⁴⁶⁾。しかし小児の検討では、肥満は喘息のリスクファクターとはいえない（OR1.09）⁴⁷⁾。

(分析疫学的研究)

文献	対象 1) 例数 2) 年齢 3) 対象	試験デザイン	結果	評価
Schachterら 2000 ⁴⁶⁾	1)1,971名 2)17～73歳 3)3つの疫学調査 でえられたデータ ベースから抽出	データベースから抽出し た症例で、肥満をBMIで 評価し、病歴中の喘鳴の 出現、喘息の診断、気道 過敏性と比較検討	著明な肥満は喘鳴の出現、喘息 のリスクファクターとなり得る が、気道過敏性の増悪のリス クファクターとはならない。	IV C

結語

肥満が喘息のリスクファクターとなり得るかどうかは不明である。

2-1-4 喘息増悪因子

喘息増悪因子は、既に喘息を発症した患者において、気道炎症や急性気道収縮の誘発により喘息発作を引き起こす因子である。したがって、原因因子（アレルゲン）による気道感作が既に成立しておれば、寄与因子である呼吸器感染、喫煙、大気汚染などに加えて、そのアレルゲンへの再曝露や運動および過換気、気象変化、食品・食品添加物、アルコール、薬物、心理的ストレス、月経などが喘息の増悪因子となる。

それらの増悪因子からの回避や除去を主とした二次予防は、喘息の長期管理に重要な影響を及ぼす。

①アレルゲン

前文

特定アレルゲンによる感作が成立していれば、その曝露によって喘息発作が誘発される。

推奨：アレルゲンは喘息症状の重要な増悪因子の一つであることから、アレルゲンを減らすための環境整備が強く推奨される。例えば、原因アレルゲンとして最も重要なダニを除去するための室内環境改善策としては、床や寝具類等に多いダニ虫体及び細粒化した糞や虫骸を掃除機でこまめに吸引除去し、さらに防ダニ布団カバーやシーツを使用することが効果的である。(A)

科学的根拠

前項2-1-2原因因子①「アレルゲン」に準拠して検討した。

ダニアレルゲンの室内濃度が高いと、ダニに対する感作が増強し症状悪化につながる事が報告されている⁴⁸⁾。なおごく微量の吸入アレルゲンでも喘息発作を誘発し得ることが最近の研究で明らかにされている^{49, 50)}。ダニアレルゲンを通さないベッドカバー、枕カバーの使用により喘息症状は改善する⁵¹⁾が、殺ダニ剤やダニ忌避剤については、長期の使用経験がなく安全性や有用性はまだ確立されていない⁵²⁾。

(RCT)

文献	対象 1) 例数 2) 年齢 3) 対象	試験デザイン	結果	評価
Frederick ら 1997 ⁵¹⁾	1) 31名 2) 小児 3) 軽症～中等症	ダニアレルゲンを通さないベッド、枕カバーの使用群vs非使用群	カバー使用群では室内の <i>Der p1</i> 量が減少し喘息症状も改善した。カバーの使用群では血中EPOが減少した。	II A

Weeksら 1995 ⁵²⁾	1)56名 2)小児 3)軽症～中等症	寝室内への殺ダニ剤使用 群vs対照群に分けて検討	殺ダニ剤使用により喘息症状の 改善は認められなかった	II B
-------------------------------	---------------------------	-----------------------------	-------------------------------	---------

(相関研究)

文献	対象 1) 例数 2) 年齢 3) 対象	変数	結果	評価
Arrudaら 1991 ⁴³⁾	1)20名 2)6～12歳 3)軽症～中等症	室内ダニ、ネコ、ゴキブリ抗原量 RAST値	室内ダニ抗原量とダニRAST値は 相関関係を示した	IV B
Lauら 1989 ⁴⁹⁾	1)183名 2)小児 3)軽症～中等症	室内ダニ抗原量 ダニRAST、ヒスタミン遊離試験)	室内ダニ抗原量とダニRAST、ヒスタミン遊離試験は相関関係を示した。r=0.54 p=0.0001	IV B

結語

アレルゲンの除去対策はアレルギー疾患治療の根幹をなすものであることから、個々のアレルゲンを同定し、その除去を根気よく継続する必要がある。

②呼吸器感染

ウイルス性並びに細菌性呼吸器感染症が喘息の増悪因子となることはよく知られた事実である。[2-1-3寄与因子①ウイルス性呼吸器感染症の項参照]

③大気汚染

前文

屋外や室内の大気汚染は、吸入性の微粒子、オゾン、二酸化炭素、二酸化窒素などにより、寄与因子と同様に喘息症状の増悪に関係することが想定される。

推奨：喘息患者は、屋外の大気汚染レベルが高いときには、可能な限り屋外での活動は避けるべきである。室内の空気汚染源を断ち、また換気に配慮する。

科学的根拠

屋外大気汚染のレベルが高くなると、喘息の症状が悪化すること⁴⁶⁾が報告されている。

結語

屋外や室内の大気汚染が喘息の増悪に関与する可能性が高い。

④運動と過換気

前文

運動は、短時間の喘息発作を引き起こす増悪因子のひとつである。運動誘発喘息はすべての喘息患者に起こる可能性があり、気道よりも冷たく乾燥した空気を過剰に吸入したため、熱や水分が失われるために生じる。また、過換気も運動と同様に増悪因子となる。

推奨：鼻呼吸，マスク着用を心がけ，運動前には β_2 刺激薬の吸入あるいはクロモリンやネドクロミルを吸入し，身体トレーニングや運動の継続的訓練などを組み合わせることが発作誘発の予防になる。(B)

科学的根拠

前項と同じ方法で検索し、10年間の133編を検討した。

β_2 刺激薬により80%以上の患者で運動誘発喘息発作が予防でき、短時間作用性 β_2 刺激薬を運動前に吸入すると運動誘発喘息発作の予防に2~3時間は有効であるが、サルメテロールは10~12時間有効であることが報告されている⁵⁴⁾。運動直前にクロモリン（クロモグリク酸ナトリウム：DSCG）やネドクロミルを吸入し、あるいは運動前に長時間の準備運動をすることにより運動誘発喘息発作が予防できる^{55~57)}。

(RCT)

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（判定効果など）	結果	評価
Kempら 1994 ⁵⁴⁾	1) 161名 2) 12~35歳 3) 軽症	1) 運動前にサルメテロール42 μ g、あるいはアルブテロール180 μ gを吸入する二重盲検試験 2) 12時間 3) FEV _{1.0} の最大の減少量	アルブテロールと比較して、サルメテロールは、EIAの予防に有効	II B
Albazzazら 1989 ⁵⁵⁾	1) 10名 2) 17~54歳 3) 軽症	1) 運動前に偽薬、 β_2 刺激薬、テルブタリン、または、クロモリンを単独で、あるいは組み合わせて吸入する二重盲検試験 2) 6時間 3) FEV _{1.0} の低下率	ネドクロミルはEIAの予防に有効	II B

Benedictisら 1995 ⁵⁶⁾	1)13名 2)7～15歳 3)軽症～中等症	1)運動前にクロモリン 10mg, またはネドクロ ミル4mg, または偽薬 を吸入する二重盲検ク ロスオーバー試験 2)140分 3)FEV _{1.0} の低下率	1)クロモリンとネドクロミルは 同等にEIAに有効 2)効果は2時間未満	II B
Woolleyら 1990 ⁵⁷⁾	1)12名 2)18～28歳 3)軽症～中等症	1)運動前に偽薬、 β_2 刺激 薬、テルブタリン、ま たは、クロモリンを単 独で、あるいは、組合 せて吸入するdouble- blind study 2)4時間 3)肺機能の低下	β_2 刺激薬とクロモリンの組み合 わせはEIAに有効	II B

結語

運動や過換気で誘発される喘息発作は、準備運動や前投薬によって予防が可能である。

⑤気象

前文

喘息発作と気象の変化（曇天、台風、気温の急変など）には因果関係があることは知られているが、その要因については確定されていない。

推奨：患者自身が日常生活の中で服装や冷暖房などの調節に注意を払う必要がある。また気象変化により予測される喘息の増悪に対して、予防的薬物投与を考慮する。

科学的根拠

前項と同じ方法で検索し、10年間の10編を検討したが系統的な研究は見当たらない。

喘息増悪因子として最も重要なものは急激な気温の変化と考えられ、前日と比較して5℃以上温度変化があると発作が起きやすいとされている⁵⁸⁾。

結語

気象の変化の影響を避けることは難しいが、気象条件により予測される患者の変化に対応し、予防的薬物投与を行うことは意味がある。

⑥食品・食品添加物

前文

アレルギーとなる食品や刺激性食品が喘息を増悪させることは知られている。また食物や飲み物を保存するために添加されている亜硫酸塩が、重症喘息患者等で重篤な発作を引き起こす場合がある。

推奨：病因となっている食品や刺激性の強い食品，あるいは亜硫酸塩を含有する食品で喘息発作が誘発あるいは増悪した経験があれば，これを避ける。

科学的根拠

前項と同じ方法で検索し，15年間の11編を検討した。

加工したジャガイモ，エビ，乾燥果物，ビール，ワインの摂取で喘息発作を生じた症例が報告されている⁵⁹⁾。

結語

食品添加物の中の亜硫酸塩が重篤な気道の過敏反応を誘発し得ることから，その要因を念頭に置く必要がある。

⑦アルコール

前文

飲酒によって喘息が増悪しうるので，喘息患者は飲酒に十分に注意を要する。飲酒によって喘息症状の増悪を来す場合をアルコール誘発喘息という。

推奨：飲酒により喘息発作を誘発する患者は禁酒するか，あるいは飲酒に際して予防治療することが推奨される。(B)

科学的根拠

前項と同じ方法で検索し，5年間の127編を検討した。

エタノールは肝臓でアセトアルデヒドに代謝され，次いでアルデヒドヒドロゲナーゼ(ALDH)によって酢酸と水に代謝される。日本人ではALDH遺伝子が約半数で変異しており⁶⁰⁾，このため，血中のアセトアルデヒド濃度が上昇し，ヒスタミン遊離を介して喘息症状を悪化させる⁶¹⁾。その他にも肥満細胞から放出されるヒスタミンが重要であるとの報告がある⁶²⁾。

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 (判定効果など)	結果・考察	評価
Myouら 1993 ⁶¹⁾	1) 患者9名, 対照9名 2) 39.2±5.4歳 3) 非喫煙者, 軽症	1) 偽薬とテルフェナジンを投与した喘息患者と, 正常人がアセトアルデヒドを吸入する二重盲検試験 2) 3日間 3) FEV _{1.0} の低下率	1) 偽薬を投与した喘息の患者は, アセトアルデヒドの吸入で FEV _{1.0} が著明に低下 2) アセトアルデヒドはヒスタミン遊離を介して喘息患者に間接的に気管支攣縮を引き起こす 3) アセトアルデヒドが引き起こす気管支攣縮の前提条件として非特異的な気管支の過敏性がある	II B

結語

飲酒により喘息症状の増悪を来す場合があり, 禁酒が有効である。

⑧薬物

前文

アスピリンや他の非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) は, 成人喘息ではかなりの頻度で喘息発作を誘発するが, 小児喘息患者では極めて稀である (詳細は6-1「アスピリン喘息」参照)。
β遮断薬は内因性のカテコールアミンのβ受容体を遮断し喘息発作を誘発する可能性がある。

推奨: 成人喘息患者では, アスピリンや他の非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) で喘息発作を生じたことがあるかどうかを詳しく問診し, その疑いがあればこれを避ける。またこれらの薬物で重篤な増悪を生ずる可能性があることを説明しておく。非選択的β遮断薬は, 点眼薬も含めて使用すべきでない。(A)

科学的根拠

前項と同じ方法で検索し, アスピリンは5年間の232編を, β遮断薬は20年間の18編を検討した。

アセトアミノフェンやサルサラートなどは, 比較的安全なアスピリン代替薬である⁶³⁾。β遮断薬は原則的には喘息患者には使用すべきでないが⁶⁴⁾, ベタキシロールなどの心臓選択性β遮断薬は使用可能である⁶⁵⁾。

(RCT)

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 (判定効果など)	結果・考察	評価
Schoeneら 1984 ⁶⁴⁾	1) 9名 2) 25~69歳 3) 喘息様気管支炎	1) β 遮断薬のチモロール、 ベタキソロールの点眼 薬と、偽薬の点眼薬を 使用する二重盲検クロ スオーバー試験 2) 270分 3) FEV _{1.0}	1) チモロールはFEV _{1.0} が低下し、 気道病変の患者には副作用を 示した 2) ベタキソロールや偽薬では、 FEV _{1.0} は著変なかった	II B

結語

成人喘息ではアスピリンや他のNSAIDsで喘息発作を生ずる危険性があり、使用を避ける必要がある。非選択的 β 遮断薬は使用すべきでない。

⑨ 激しい感情表現とストレス

前文

激しい感情表現は換気亢進や低炭酸ガス血症を生じ、結果として気道狭窄を引き起こすため、喘息の増悪因子となり得る。また、ストレスが喘息の増悪因子として重要であることが知られている。

推奨：喘息発症の早期から心身両面の診療を進め、不安・気分障害を伴う場合には抗不安薬や抗うつ薬を併用するなどの治療とともに適切な心理療法の併用により、心理社会的因子の解消を図る必要がある。

科学的根拠

前項と同じ方法で検索し、10年間の48編を検討した。

ストレスが喘息の有病率を増加させる要因になっていることが報告されている⁶⁶⁾。これらの機序には、炎症性サイトカインの産生亢進が関与している可能性が示唆されている⁶⁷⁾。

結語

激しい感情表現やストレスは喘息増悪因子として重要であるが、その解析と治療指針は十分といえない。

⑩肥満

前文

喘息の病因や臨床的な重症度に関するダイエットの効果は確定していない。

推奨：カロリー制限と適度の運動により減量を行い、標準体重に近づけるよう心がける。

科学的根拠

前項と同じ方法で検索し、20年間の20編を検討した。

低カロリー食により肺機能などが改善し、またダイエットを行った肥満の成人男性の血中テオフィリン濃度が上昇したとの報告がある⁶⁸⁾。

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（判定効果など）	結果	評価
Stenius-Aarnialaら 2000 ⁶⁸⁾	1) 19名 2) 成人 3) 肥満の喘息患者 (BMIは30-42)	1) 低カロリー食の群と対照群 2) 8週間 3) BW, PEF, FVC, FEV _{1.0} , 喘息症状、喘息発作の回数	肥満の喘息患者の体重減少は、肺機能や症状や罹患率や健康状態を改善する	II B

結語

肥満症と喘息増悪との因果関係は明確ではないが、多くの疾患の基礎病態であることから極力減量に努めることが望ましい。

⑪その他の増悪因子

前文

鼻炎、副鼻腔炎、鼻ポリープは喘息に合併していることが多く、それらが増悪因子となり得る。

胃食道逆流は特に小児において喘息の増悪因子となり得る。また睡眠時の胃食道逆流は、夜間喘息の原因の一つとなる。月経や過労も喘息を悪化させることがある。

推奨：鼻炎、副鼻腔炎、鼻ポリープや胃食道逆流などの合併があれば、積極的な治療を推奨する。

月経に関係した喘息に対しては利尿薬の予防的投与や経口避妊薬の使用も考慮する。

科学的根拠

前項と同じ方法で検索し、鼻炎は5年間の199編、胃食道逆流は5年間の194編、月経は20年間の29編を検討した。

鼻炎、副鼻腔炎、鼻ポリープの治療により、喘息の改善が見られることが報告されている⁶⁹⁾。胃食道逆流が喘息の原因として関与しており^{70, 71)}、就寝前3時間以内には飲食物を摂取しないことや、ベッドの頭部を15～20cm高くして寝ることも有効である。女性患者で月経に関係した喘息に対して経口避妊薬の使用が有効であったとする報告がある⁷²⁾。

結語

上気道病変や食道逆流、月経、過労などが喘息の増悪に影響していることを認識し、それぞれへの対策を講ずることが長期管理の側面として大切である。

■参考文献

2-1-1 素因

- 1) Sears MR, Holdaway MD, Flannery EM, et al. Parental and neonatal risk factors for atopy, airway hyper-responsiveness, and asthma. *Arch Dis Child* 1996; 75: 392-398 (評価 II-A)
- 2) Sunyer J, Anto JM, Kogevinas M, et al. Risk factors for asthma in young adults. Spanish Group of the European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J* 1997; 10: 2490-2444 (評価 IV-B)
- 3) Harris JR, Magnus P, Samuelsen SO, et al. No evidence for effects of family environment on asthma. A retrospective study of Norwegian twins. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 43-49 (評価 IV-B)
- 4) Cookson WO, Sharp PA, Faux JA, et al. Linkage between immunoglobulin E responses underlying asthma and rhinitis and chromosome 11q. *Lancet* 1989; 10: 1292-1295 (評価 IV-B)
- 5) Holgate ST Genetic and environmental interaction in allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 1139-1146 (評価 III-A)
- 6) Sears MR, Burrows B, Flannery EM, et al. Relation between airway responsiveness and serum IgE in children with asthma and in apparently normal children. *N Engl J Med* 1991; 10: 1067-1071 (評価 IV-B)
- 7) Sears MR, Burrows B, Flannery EM, et al. Atopy in childhood: I. Gender and allergen related risks for development of hay fever and asthma. *Clin Exp Allergy* 23: 941-948. (評価 IV-B)
- 8) Bodner CH, Ross S, Little J, et al. Risk factors for adult onset wheeze: a case control study. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 35-42 (評価 IV-B)

2-1-2 原因因子

①アレルギー

- 9) Miyamoto T, Oshima S, Ishizaki T, et al. Allergic identity between the common flour mite (*Dermatophagoides farinae* Huphes, 1961) and house dust as a causive antigen in bronchial asthma *J Allergy* 1967; 42: 14-28 (評価 II-B)
- 10) Maeda Y, Akiyama K, Hasegawa M, et al.. A study of sensitization and symptoms in adult asthmatics who keep cat and dog. *Arerugi* 1993; 42: 691-698 (評価 II-B)
- 11) Osuna H, Maeda Y, Mita H, et al. 18 cases of asthma induced by hamster or guinea-pig bred as pets. *Arerugi* 1997; 46: 1072-1075 (評価 II-B)
- 12) Takatori M, Shida T, Akiyama K, et al. Airborne fungi during the last ten years in Sagamihara. *Arerugi* 1994; 43: 1-8 (評価 III-B)
- 13) Namba K, Takahashi K, Tada S, et al. Studies of mechanism of late asthmatic response using bronchoalveolar lavage. *Arerugi* 1988; 37: 67-74 (評価 III-B)
- 14) Ward GW, Woodfolk JA, Hayden ML, et al. Treatment of late-onset asthma with fluconazole. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 541-6 (評価 II-B)
- 15) Ito K, Miyamoto T, Shibata T, et al, Skin test and radioallergosorbent test with extracts of larval and adult midges of *Tokunagayusurika akamusi* Tokunaga (Diptera: Chironomidae) in asthmatic patients of the metropolitan area of Japan. *Ann Allergy* 1986; 57: 199-204 (評価 II-B)
- 16) Rosenstreich DL, Eggieston P, Kattan M, et al. The role of cockroach allergy and exposure to cockroach allergen in causing morbidity among inner-city children with asthma. *N Engl J Med* 1997; 336: 1356-63 (評価 II-B)
- 17) Gleich GJ, Jacob GL, Yunginger JW, et al. Measurement of the absolute levels of IgE antibodies in patients with ragweed hay fever: effect of immunotherapy on seasonal changes and relationship to IgG antibodies. *J. Allergy Clin Immunol* 1978; 60: 188-98 (評価 II-B)
- 18) Anto JM, Sunyer J, Rodriguez-Roisin R, et al. Community outbreaks of asthma associated with inhalation of soybean dust. *N Engl J Med* 1989; 320: 1097-102 (評価 II-B)
- 19) Sporik R, Holgate ST, Platts-Mills TAE, et al. House dust allergen (Der PI) exposure and the development of sensitization and asthma in childhood. *N Engl J Med* 1990; 323: 502-507 (評価 I-B)
- 20) Arshad SH, Matthews S, Gant C, et al. Effect of allergen avoidance on development of allergic disorders in infancy. *Lancet* 1992; 339: 1493-1497 (評価 II-B)
- 21) Holt PG, McMenemy C. Primary sensitisation to inhalant allergens during infancy. *Pediatr Allergy Immunol* 1990; 1: 3-13 (評価 II-B)

2-1-3 寄与因子

①ウイルス性呼吸器感染症

- 22) Pullian CR, Hey EN: Wheezing, asthma, and pulmonary dysfunction 10 years after infection with respiratory syncytial virus in infancy. *Br Med J*, 1982; 284: 1665-1669 (評価 II-B)
- 23) Weiss ST, Tager IB, Munoz A, et al.: The relationship of respiratory infections in early childhood to the occurrence of increased levels of bronchial responsiveness and atopy. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 573-578 (評価 IV-B)
- 24) Grunberg K, Timmers MC, Smits HH, et al.: Effect of experimental rhinovirus 16 colds on airway hyperresponsiveness to histamine and interleukin-8 in nasal lavage in asthmatic subjects in vivo. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 36-45 (評価 I-B)
- 25) Stenius-Aarniala B, Huttunen JK, Pyhala R, et al.: Lack of clinical exacerbations in adults with asthma after immunization with killed influenza virus. *Chest* 1986; 89: 786-789 (評価 II-B)

②屋外大気汚染

- 26) Devalia JL, Rusznak C, Herdman MJ, et al.: Effect of nitrogen dioxide and sulphur dioxide on airway response of mild asthmatic patients to allergen inhalation. *Lancet* 1994; 344: 1668-1671 (評価 II-C)
- 27) Rusznak C, Devalia JL, Davies RJ: Airway response of asthmatic subjects to inhaled allergen after exposure to pollutants. *Thorax* 1996; 51: 1105-1108 (評価 I-C)
- 28) Molfino NA, Wright SC, Katz I, et al.: Effect of low concentrations of ozone on inhaled allergen responses in asthmatic subjects. *Lancet* 1991; 338: 199-203 (評価 II-C)

③室内空気汚染

- 29) Beckett WS, Russi MB, Haber AD, et al.: Effect of nitrous acid on lung function in asthmatics: a chamber study. *Environ Health Perspect* 1995; 103: 372-375 (評価 II-C)
- 30) Salome CM, Brown NJ, Marks GB, et al.: Effect of nitrogen dioxide and other combustion products on asthmatic subjects in a home-like environment. *Eur Respir J* 1996; 9: 910-918 (評価 II-B)
- 31) Tunnicliffe WS, Burge PS, Ayres JG: Effect of domestic concentrations of nitrogen dioxide on airway responses to inhaled allergen in asthmatic patients. *Lancet* 1994; 344: 1733-1736 (評価 II-B)

④喫煙

- 32) 厚生省編：喫煙と健康 —喫煙と健康問題に関する報告書—第2版1993. 保健同人社，東京

pp26-46 (評価 II-2)

- 33) Arshad SH, Matthews S, Grant C, et al.: Effect of allergen avoidance on development of allergic disorders in infancy. *Lancet* 1992; 339: 1493-1497 (評価 I-B)
- 34) Sherrill DL, Martinez FD, Lebowitz MD, et al.: Longitudinal effects of passive smoking on pulmonary function in New Zealand children. *Am Rev Respir Dis*, 1992; 145: 1136-1141 (評価 IV-B)
- 35) Hanrahan JP, Tager IB, Segal MR, et al.: The effect of maternal smoking during pregnancy on early infant lung function. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1129-1135 (評価 II-A)

⑤食品

- 36) Dry J, Vincent D: Effect of a fish oil diet on asthma: results of a 1-year double-blind study. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1991; 95: 156-157 (評価 II-C)
- 37) Hodge L, Salome CM, Hughes JM, et al.: Effect of dietary intake of omega-3 and omega-6 fatty acids on severity of asthma in children. *Eur Respir J* 1998; 11: 361-365 (評価 II-B)
- 38) Hill J, Micklewright A, Lewis S, et al.: Investigation of the effect of short-term change in dietary magnesium intake in asthma. *Eur Respir J* 1997; 10: 2225-2229 (評価 I-B)
- 39) Carey OJ, Locke C, Cookson JB: Effect of alterations of dietary sodium on the severity of asthma in men. *Thorax* 1993; 48: 714-718 (評価 I B)

⑥寄生虫感染

- 40) Lynch NR, Palenque M, Hagel I, DiPrisco MC: Clinical improvement of asthma after anthelmintic treatment in a tropical situation. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 50-4 (評価 II-C)

⑦アレルギー性鼻炎

- 41) Grossman J. One airway, one disease. *Chest* 1997; 111: 11S-6S
- 42) Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA). *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 5174-334 (評価 IV-A)

⑧Innate immunity (Hygiene hypothesis)

- 43) Braun-Fahrlander, Riedler J, Herz U, et al. Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children. *N Engl J Med* 2002; 347: 869-877 (評価 IV-B)
- 44) Droste J, Wieringa M, Weyler J, et al. Dose the use of antibiotics in early childhood increase the risk of asthma and allergic disease ? *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 1547-1553 (評価 IV-C)