

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患等実用化研究事業（免疫アレルギー疾患等実用化研究事業 免疫アレルギー疾患実用化研究分野）））  
分担研究報告書

乳幼児気管支喘息の非侵襲的診断方法に関する研究  
—尿中ロイコトリエン E4 について、ならびに乳幼児の喘息予知テスト—

研究協力者 森川 昭廣 群馬大学 名誉教授  
社会福祉法人希望の家附属北関東アレルギー研究所 所長  
荒川 浩一 群馬大学大学院医学系研究科小児科学 教授  
滝沢 琢己 群馬大学大学院医学部研究科小児科学 准教授  
田端 雅彦 医療法人恵洋愛会どんぐりこども診療所 院長  
小山 晴美 群馬大学大学院医学系研究科小児科学 医員  
佐藤 幸一郎 群馬大学大学院医学系研究科小児科学医員

研究要旨

気管支喘息の非侵襲的マーカーの候補としての尿中ロイコトリエン E4 濃度測定精度改善を検討した。また、乳幼児喘息患者の早期診断、予知のために喘息等のアンケートを作成して、996 名の呼吸器症状を呈する患者について調査後経過観察を行ない、喘息発症とアンケート調査の点数について検討を行い、次の成果を得た。

1. 尿中ロイコトリエン E4 の新しいハイスループットな測定方法として、MALDI-TOF/TOF を採用した。さらに、ロイコトリエンの誘導体化のプロセスを加えた結果、1-256 pg/ml の間で直線性が見られ、測定感度の上昇に有用であった。
2. 呼吸器症状を有する乳幼児 996 名を対象に喘息予知テストを施行し、経過観察を行った。その結果 25 例が喘息を発症し、発症群と非発症群の点数に差異がみられた。

A. 研究目的

乳幼児喘息においては、早期診断、早期治療が重要である。しかし、この時期の喘鳴は種々の疾患で観察され、その鑑別は必ずしも容易ではない。現在では、気道感染の有無に関わらず、明らかな呼気性喘鳴を 3 エピソード以上繰り返した場合に、広義の乳児喘息と診断している。広義の乳児喘息は、喘息のみならず、ウイルス感染に伴った喘鳴群を含む可能性があり、IgE、特異的 IgE 抗体、好酸球数などのマーカー測定が望まれるが、年齢的に困難な場合が少なくない。

そこで、本年は従来より行ってきた非侵襲的に採取できる尿中ロイコトリエン E4 測定方法については更なる精度上昇を追求するために方法の検討を行う。また、詳細なアンケート調査による喘息発症予知テストを行うとともに経過観察を行い、より精度の高い喘息発

症の予知をプロパビリティカーブで求めて検討した。

B. 研究方法

1) 尿中ロイコトリエン測定方法

尿中ロイコトリエン E4 は本研究班において、平成 23 年度より改良を加えている方法を、さらに精度を上昇させ、バッチ処理、自動化の可能性がある方法を検討した。すなわち、従来の方法は、i) 除蛋白、ii) 尿へのフリーラジカルスカベンジャー使用、iii) ODS カラムによる精製を行い、iv) 測定は ELISA Kit (Cysteny1 Leukotriene Express EIA Kit) で行った。今回はさらによりハイスループットな測定ができる質量分析法 (MALDI - TOF/TOF を採用 (UltraFlex)) による測定を試みた。

2) 喘息予知テスト

研究協力者 MT の診療所を平成 24 年 2 月か

ら平成 24 年 10 月までに受診した乳幼児で Peseatore のアンケート日本語版を作成し、呼吸器症状を呈する患者について別紙アンケートを行った (表 1)。

### C. 研究結果

#### 1) 尿中ロイコトリエン E4 量の新しい測定方法の開発

図 1 に示すようにロイコトリエンの derivatization(誘導化)を行った後、図 2 に示す MALDI-TOF/TOF 法を用いて測定し図 3 の結果を得た。これにより尿中のロイコトリエン量が 1~256pg/ml の範囲で直線性が得られ、尿中ロイコトリエン測定に十分な感度が得られた (図 3)。

#### 2) 喘息予知テスト

表 1 に示した喘息予知テストを現在まで 996 名に施行し、その後経過観察を行った結果、25 例が発症した (表 2)。喘息発症と非発症群での喘息予測点数との関連をみると図 4 に示すように喘息発症群で点数が優位に高値を示した。感度・特異度の ROC 曲線を図 5 に示した。

### D. 考察

ロイコトリエン C4、D4 はアレルギー性疾患において重要な chemical mediator であり、尿中にはその最終代謝産物であるロイコトリエン E4 として排泄される。小児・成人喘息患者についてその測定値は重症度、肺機能との相関が報告され、非侵襲的バイオマーカーとして報告されてきた。しかしながら測定方法によりある程度のばらつきがあることが知られている。今回、試料の derivatization (誘導体化) を行うことにより、MALDI-TOF/TOF を用いての測定が可能であることが分かった。今後は、この方法を確立するとともに従来測定してきた病型についての尿中ロイコトリエン E4 量について検討したい。

乳幼児については、喘息の発症予知と正確な診断が早期治療に重要である。一方で、侵襲的な検査や努力を要する検査は困難である。診断に有用な情報を得るために、非侵襲的かつ客観的検査と詳細な問診事項の確立が重要である。今後尿中ロイコトリエン E4 濃度なら

びに予知アンケート結果を総合的に検討することで、乳幼児喘息の喘息発症予知や早期診断に向けた有用な知見が得られると期待される。

### E. 結論

尿中のロイコトリエン E4 の測定と精度上昇を計った。また客観的指標である尿中ロイコトリエン E4 測定を加えてアンケート調査による喘息予知ができれば、乳幼児の喘息の非侵襲的鑑別診断および正確な予知が可能となると考えられた。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) Hamasaki Y, Kohno Y, Ebisawa M, Kondo N, Nihima S, Nishimuta T, Morikawa A. Japanese Guideline for Childhood Asthma 2014. Allergol Int 2014; 63(3): 335-56. doi10.2332/allergolint.14-RAI-0767

### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

#### 1. 特許取得

なし

#### 2. 実用新案登録

なし

#### 3. その他

なし

### 参考文献

- 1) Higashi N, Taniguchi M, Mita H, Yamaguchi H, Ono E, Akiyama K. Aspirin-intolerant asthma (AIA) assessment using the urinary biomarkers, leukotriene E4 (LTE4) and prostaglandin D2 (PGD2) metabolites. Allergol Int 2012; 61(3): 393-403

(表 1)

喘息予知テスト(asthma prediction tool)

1. お子さんの性 □ 女児(0点) □ 男児(1点)
  2. お子さんの現在の年齢 □ 1歳(0点)、□ 2歳(1点)、□ 3歳(2点)
  3. ここ12ヶ月で、お子さんは風邪をひいていないのにヒューヒューいきましたか？ □ いいえ(0点)、□ はい(1点)
  4. ここ12ヶ月で、何回ヒューヒューしましたか？ □ 0-3回(0点)、□ 3回以上(2点)
  5. ここ12ヶ月でヒューヒューして、お子さんの日常生活が乱れましたか？ □ いいえ(0点)、□ 少し(1点)、□ 3歳(2点)
  6. ヒューヒューして息切れしましたか？ □ いいえ(0点)、□ 時々(1点)、□ しばしば(3点)
  7. ここ12ヶ月で、運動(遊び、ランニング)、大笑いや泣くこと、興奮したりしてヒューヒューしたりせき込みましたか？ □ いいえ(0点)、□ はい(1点)
  8. ここ12ヶ月で、ホコリ、雑草花粉、ペットやほかの動物に触れてヒューヒューしたり、咳をしましたか？ □ いいえ(0点)、□ はい(1点)
  9. お子さんはこれまでに湿疹がありましたか？ □ いいえ(0点)、□ はい(1点)
  10. ご両親にこれまでヒューヒューしたり、喘息または細気管支炎にかかりましたか？ □ いいえ(0点)、□ 母(1点)、□ 父(1点)、□ 両親とも(2点)
- 合計 点

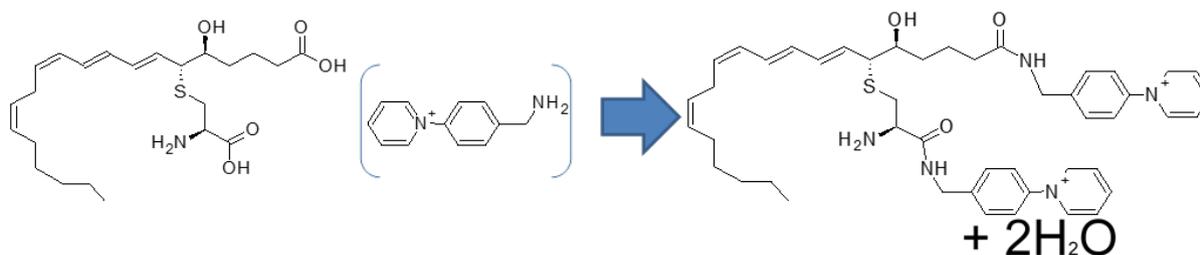
(表 2)

喘息予知テスト(2)

- ① 現在のアンケート配布状況  
呼吸器症状を主訴に、どんぐりこども診療所（研究協力者 MT の診療所）を受診した0～3歳児を対象。
  - ② 問診時に看護師が対面形式で回答を得る
  - ③ 毎年典型的な喘息になっているか等について調査、検討
  - ④ 5年間の継続調査
- |            |                 |
|------------|-----------------|
| 2014年7月12日 | 10月10日の集計       |
| 0歳児：58例    | 217例 (0)        |
| 1歳児：122例   | 299例 (3)        |
| 2歳児：90例    | 231例 (4)        |
| 3歳児：83例    | 249例 (18)       |
| 計：353例     | 996例 (25)内喘息診断例 |

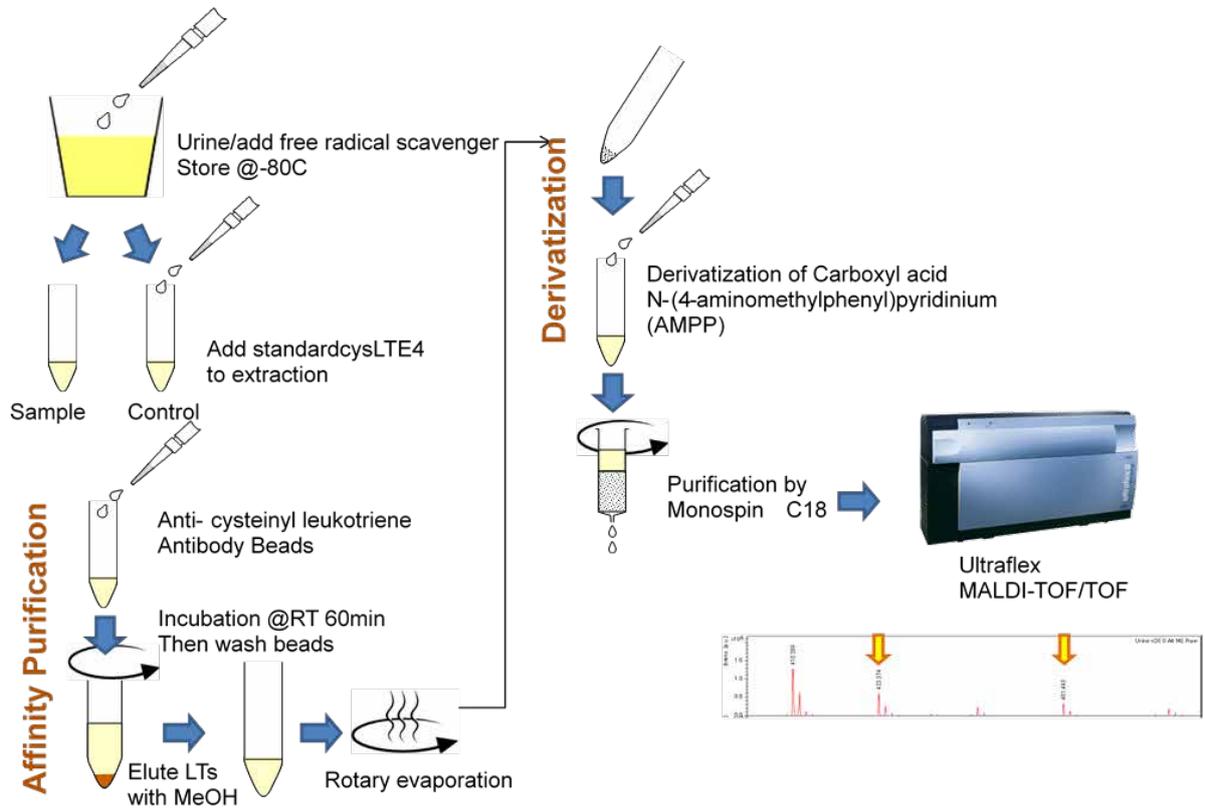
(図 1)

### Delivatization of Leukotriene E4

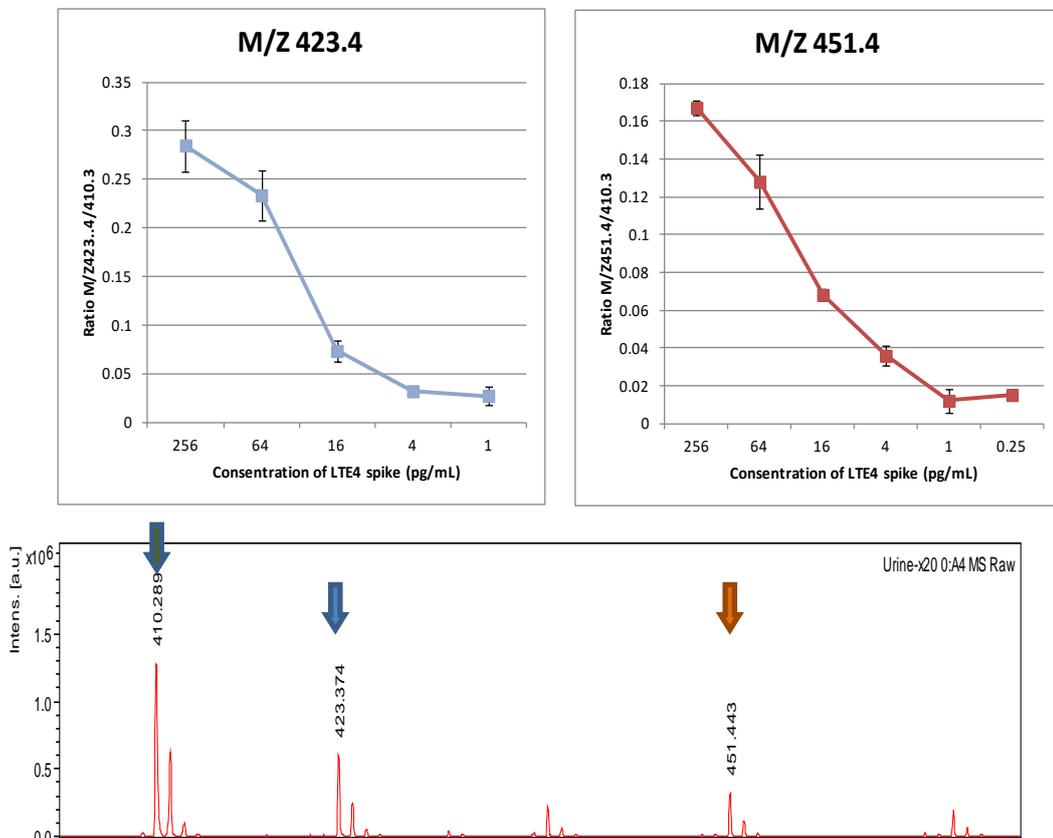


N-(4-aminomethylphenyl)pyridinium (AMPP)  
+ EDC, HOBT, CH<sub>3</sub>CN, DMF H<sub>2</sub>O  
60C 30min Rxn.

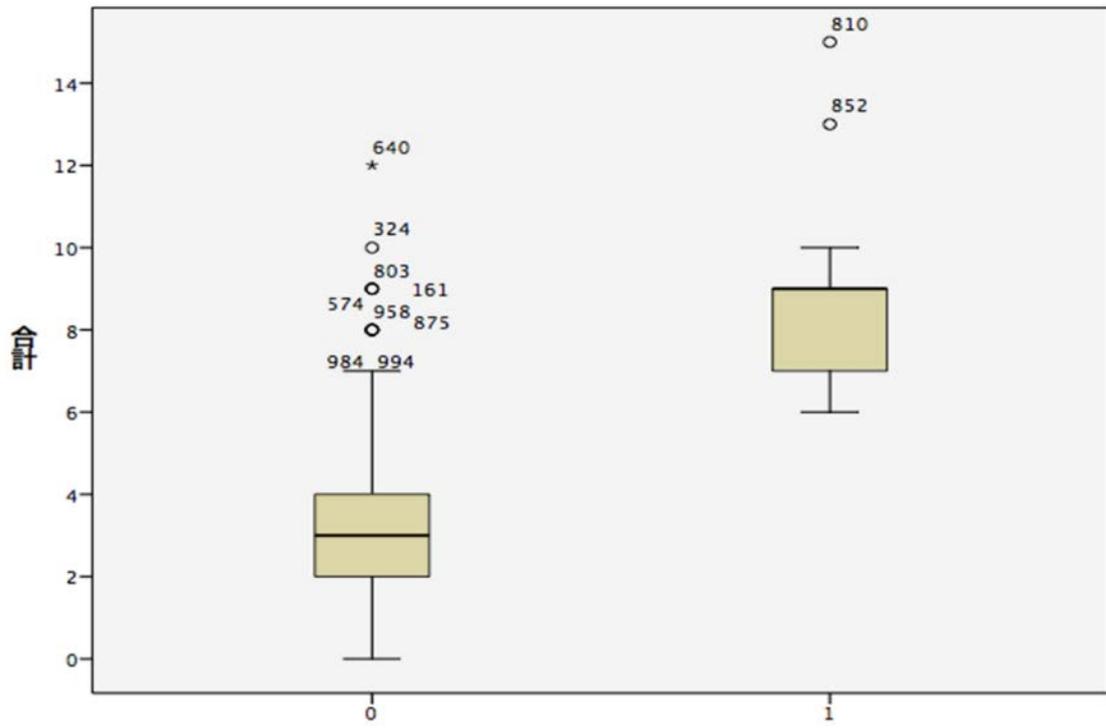
(☒) 2)



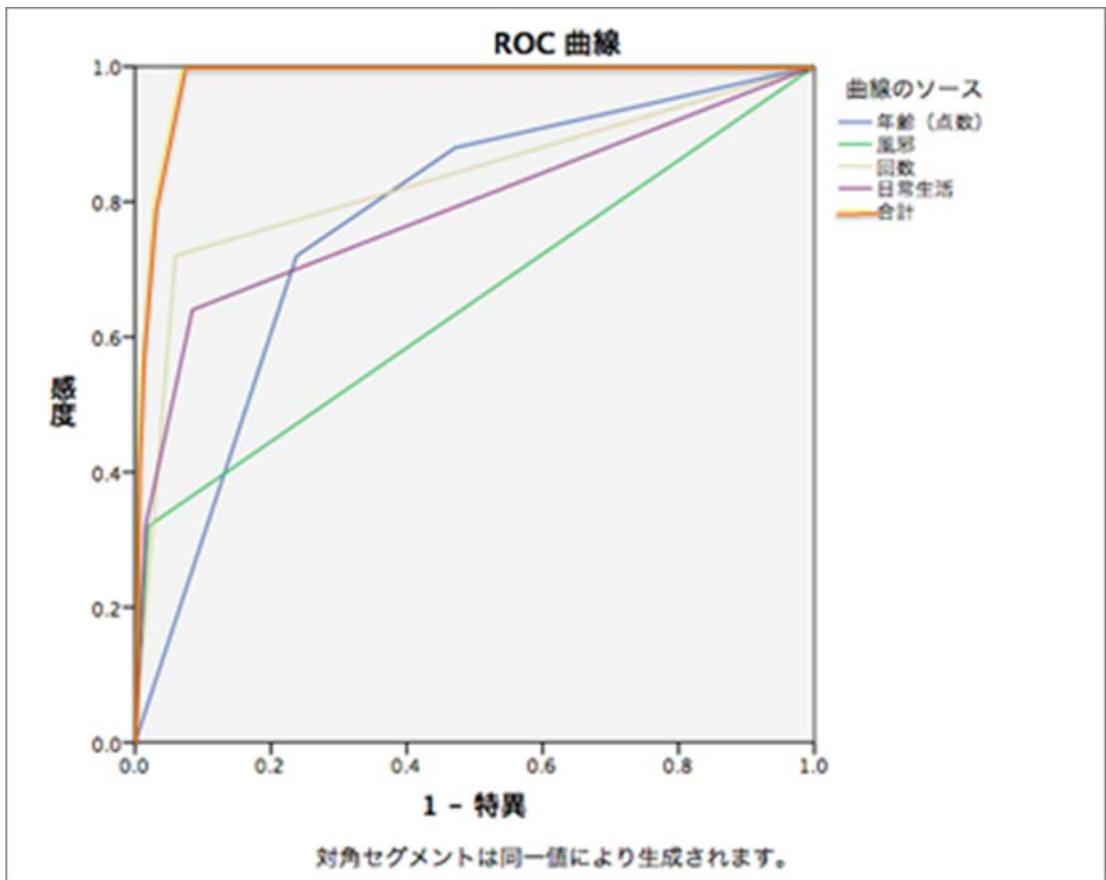
(☒) 3)



(図 4)



(図 5)



**厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患等実用化研究事業（免疫アレルギー疾患等実用化研究事業 免疫アレルギー疾患実用化研究分野）））  
分担研究報告書**

**『喘息死ゼロ作戦』の軌跡とその成果に関する研究  
『喘息死ゼロ』達成の基盤としての薬剤師による患者吸入指導体制の確立に関する研究**

研究協力者 大林浩幸 東濃中央クリニック 院長、東濃喘息対策委員会 委員長  
山田秀樹 岐阜県薬剤師会理事 前東濃支部支部長、東濃喘息対策委員会幹事委員  
奥村昌彦 岐阜県薬剤師会 恵那支部前支部長、東濃喘息対策委員会幹事委員  
石川正武 いきいき健康薬局 薬局長、東濃喘息対策委員会幹事委員

**研究要旨**

東濃喘息対策委員会は、厚生労働省立案の『喘息死ゼロ作戦』を岐阜県東濃地区に浸透させるため、病・診・薬・行政介護連携システムを独自に構築し活動している。特に、喘息治療の核となる吸入ステロイド薬の普及と安定した治療継続には、薬剤師と連携した患者吸入指導が重要である。当委員会では、薬剤師対象の吸入指導セミナーを継続して開講し、地区内全薬局の受講率が常に 100%になるように努めるとともに、検定試験を実施し、全国初の委員会認定吸入指導薬剤師の体制を整備し、すでに約 5 年が経過した。東濃地区の認定吸入指導薬剤師らが本年度に実施した、3つの患者吸入指導の調査報告を行う。

**A. 研究目的**

『喘息死ゼロ』達成には、患者が治療の主軸となる吸入ステロイド薬をいかに正しく効果的に毎日吸入できるかが重要である。しかし、適切な吸入剤が処方されていても、患者がその吸入器具であるデバイスを正しく操作出来なければ、期待される治療効果を十分に望めない場合がある。岐阜県東濃地区は専門医が少ない地区であり、各医療職種が連携して、『喘息死ゼロ作戦』を遂行する必要がある。東濃喘息対策委員会は、独自の 4 層構造の病・診・薬・行政連携システムを構築しこれまで活動を行ってきた。特に、医薬連携の充実は、その活動の中核として重点的に行っている。喘息治療の核となる吸入ステロイド薬の普及と安定した治療継続に、医師と連携した薬剤師による患者吸入指導が不可欠である。東濃喘息対策委員会は、患者吸入指導の重要性に着目し、地区内で均一な患者吸入指導体制の構築を行ってきた。地区内の全調剤薬局薬剤師を対象に吸入指導セミナーを開講し、2009年8月に地区内薬局受講率 100%を達成し、18回のセミナーで薬局受講率 100%を維持し、薬剤師会の協力の基で検定試験を行い、

認定吸入指導薬剤師 149 名(東濃地区：133 名)が活動していた。しかし、2009 年 8 月～5 年を経過し、初期の認定吸入指導薬剤師との間の指導内容に格差が生じたため、更新用セミナーを 3 回および、更新試験 3 回を行い、現在 109 名の認定吸入指導薬剤師が更新し、活動している (図 1)。

本年度は、この新生更新した、東濃地区認定吸入指導薬剤師らが実施した、患者吸入指導の調査 3 件の報告を行う。

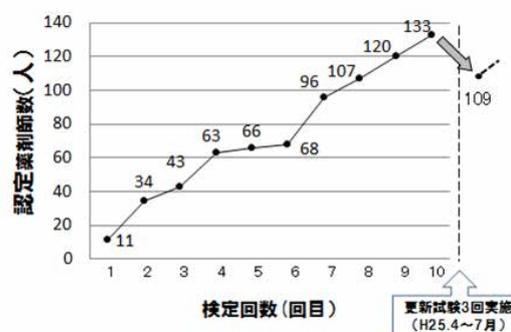


図1. 認定吸入指導薬剤師数の推移(岐阜県東濃地区)

## B. 研究方法

**研究 1)** 認定吸入指導薬剤師による吸入指導で、患者の理解はより深まるかの調査検討対象：東濃地区の認定吸入指導薬剤師の在籍する薬局において患者吸入指導を行い、その後再来した患者を対象とした。

方法：処方医による吸入指導後、認定吸入指導薬剤師の在籍薬局にて再度吸入指導することで患者の理解が深まったかを無記名アンケート調査した。調査期間：2014年6月～7月とした。

**研究 2)** 認定吸入指導薬剤師によるエリプタ®の吸入誤操作（ピットホール）の検討

対象：エリプタ®の処方箋を認定吸入指導薬剤師在籍薬局に持ち込み、吸入指導を受けた患者

方法：処方時に医師から行われた吸入指導後に、認定吸入指導薬剤師が吸入指導し、ピットホールが発生していないかを検討した。その後、2週間と4週間目も認定吸入指導薬剤師がピットホールの発生がないかを詳細に検討した。

調査期間：2013年12月～2014年6月とした。

**研究 3)** 認定吸入指導薬剤師によるフルティフォーム®の吸入誤操作（ピットホール）の検討

対象：エリプタ®の処方箋を認定吸入指導薬剤師在籍薬局に持ち込み、吸入指導を受けた患者

方法：処方時に医師から行われた吸入指導後に、認定吸入指導薬剤師が吸入指導し、ピットホールが発生していないかを検討した。その後、2週間と4週間目も認定吸入指導薬剤師がピットホールの発生がないかを詳細に検討した。

調査期間：2014年5月～2014年8月とした。

（倫理面への配慮）

アンケートは無記名とし、結果等は個人情報として管理し、厳格に扱った。

## C. 研究結果

**研究 1)** 認定吸入指導薬剤師による吸入指導で、患者の理解はより深まるかの調査結果期間中、認定吸入指導薬剤師の指導を受けた

患者 102 名（男:女=49 名:53 名）が無記名アンケート調査に回答した。病院、医院で医師から吸入指導を受けた患者の中で、ピットホールを含めしっかりと理解できていた患者が 48%であったが、認定吸入指導薬剤師による吸入指導後に、62%に増加していた。

**研究 2)** 認定吸入指導薬剤師によるエリプタ®の吸入誤操作（ピットホール）の検討

吸入前		0W	2W	4W
ピットホール1	吸入前に薬剤残量カウンターを確認していない	1	0	1
ピットホール2	カバーをカチツ音がするさigoまで開けていない	0	2	2
吸入時				
ピットホール3	通気口を指で塞いで、吸入している	0	2	0
ピットホール4	吸入時に、デバイスに息を吹きかけている	0	0	1
ピットホール5	薬剤を深く力強く吸入していない	2	12	2
ピットホール6	吸入時に、口角が開いたままになっている	1	17	2
ピットホール7	吸入時に、吸入口を舌で塞いでいる	0	0	1
ピットホール8	吸入後に十分な息止めが出来ていない	1	4	2
吸入後				
ピットホール9	吸入後にカバーをしっかりと閉めていない	0	0	0
ピットホール10	吸入後にしっかりとうがいをしていない	1	2	3
		6	39	14

いずれの年齢層においても、医師の処方と吸入指導後に行った、薬局での吸入指導時に（0週間）、ピットホールはほとんど発生していなかったが、2週間後の再確認時に新たなものが多く発生した。これらのピットホールは、2週間目の吸入指導後、4週間後には著明に減少した。特に、高齢患者では、ピットホールの発生が多く、4週間目でも改善できていないものがある。

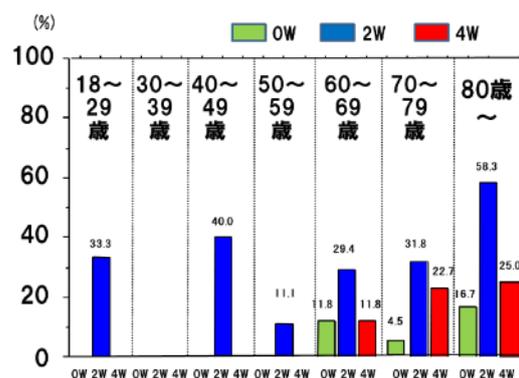
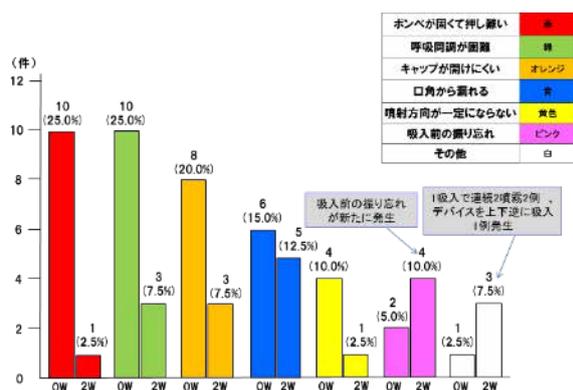


図. 年代別のピットホール発生率の推移（4週間）

**研究 3)** 認定吸入指導薬剤師によるフルティフォーム®の吸入誤操作（ピットホール）の検討

切換え時の吸入指導直後に、「ボンベが固くて押し難い」、「呼吸同調が困難」、「キャップが開けにくい」等のピットホールが各々25.0%、25.0%、20.0%の患者に認められたが、2週間後には各々2.5%、7.5%、7.5%まで減少した(図2)。一方、「吸入前の振り忘れ」のピットホールが、2週間後に5.0%から10.0%へ増加した。



#### D. 考察

**研究1)** 認定吸入指導薬剤師による吸入指導で、患者の理解はより深まるかの調査検討  
認定吸入指導薬剤師による吸入指導で、患者の理解はより深まると言える。

**研究2)** 認定吸入指導薬剤師によるエリプタ®の吸入誤操作（ピットホール）の検討  
処方医により、吸入指導が行われ、その直後の薬剤師の吸入指導で、吸入操作が正しく確認が行われた場合であっても、2週間後に様々なピットホールが発生した。2週間後に、再度吸入指導を行うことで、4週間後に、その多くが改善できた。しかし、高齢患者ではピットホールが多く、4週間後にも改善できないものがあり、継続的な吸入指導が必要である。

**研究3)** 認定吸入指導薬剤師によるフルティフォーム®の吸入誤操作（ピットホール）の検討

フルティフォーム®の吸入手技操作は簡便で、切換え時のピットホールの多くは、吸入指導後、短期間で改善できる。切換えで喘息コントロールが有意に改善し、臨床的にも有用である。患者自身がピットホールに気付かない場合や、新規発生例があり、特に高齢者では、

継続的な吸入指導が必要である。

#### E. 結論

東濃喘息対策委員会で行っている、処方医と認定吸入指導薬剤師が連携した、継続的な患者吸入指導は、正しい吸入療法を行う上で、非常に効果的である。

#### G. 研究発表

##### 1.論文発表

- 1)大林浩幸. 新規 MDI 型製剤フルティフォーム®における吸入手技操作のピットホールと患者習得度の検討. アレルギー・免疫 2014; 21: 124-132
- 2)大林浩幸. 新規 MDI 型製剤フルティフォーム®による末梢気道炎症改善効果（無作為オープン並行群間試験による検討）. アレルギー・免疫. 2014; 21: 134-142
- 3)石川 正武,大林 浩幸. 調剤薬局における吸入指導－認定吸入指導薬剤師と医薬連携の試み－. Respiratory Medical Research 2014; 2(1): 57-60
- 4)大林浩幸. ピットホール実例から見た、喘息・COPD における継続的な吸入指導の重要性. Clinical Respiration 2015; 4: 印刷中
- 5)大林浩幸. 成人喘息治療とアドヒアランス. 喘息 2015; 28 (1) : 印刷中
- 6)大林浩幸. よりよい服薬指導のための基礎知識. 喘息/COPD. 患者さんは吸入薬をきちんと使っていますか. クレデンシャル 2015; 62: 24-30

##### 2.学会発表

- 1)Ohbayashi H. Improved effects of aerosol-type fluticasone propionate/formoterol combination on residual asthmatic inflammation in distal airways of patients with moderate asthma. ERS2014, Munich.

2) Ohbayashi H, Setoguchi Y, Fukuchi Y, Shibata K, Sakata Y, Arai T. Pharmacological effect of lysozyme for COPD and bronchial asthma with sputum: a randomized, placebo-controlled, cross-over study. ERS2014, Munich.

3) 大林浩幸. フルティフォームの末梢気道炎症改善効果の検討 (中間報告). 第 26 回日本アレルギー学会春季臨床大会 2014, 京都.

4) 大林浩幸. フルティフォームにおける吸入手技操作のピットホールと習得度の検討. 第 26 回日本アレルギー学会春季臨床大会 2014, 京都.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻(号)	ページ	出版年
Yamamoto T, Tsutsumi N, Tochio H, Ohnishi H, Kubota K, Kato Z, Shirakawa M, Kondo N	Functional assessment of the mutational effects of human IRAK4 and MyD88 genes	Mol Immunol	58	66-76	2014

#### IV. 主な成果物

# 自己管理法を含む喘息死ゼロ作戦の 実行に関する指針

平成24～26年厚生労働科学研究費補助金  
免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業

「気管支喘息に対する喘息死の予防や自己管理法の  
普及に関する研究」研究班作成



# 目次

1. 現状と課題	2
2. 喘息死ゼロ作戦とは	5
3. 実行のための組織	6
4. 実施内容の実際	6
(1) モデル医療圏における診療体制の確保及び医療連携事例集の作成	6
(2) 病院や診療所等の医療関係者を対象とした研修の実施	8
(3) 患者カードの配布の促進並びに患者自己管理の普及	12
(4) 喘息診療担当医師名簿の作成等による医療機関情報の提供	13
(5) 地域の喘息患者の実態把握を目的とした分析調査の実	14
(6) 事業実施の評価	14
資料 喘息の疾患としての特徴 (医療関係者向け資料)	15
1. 喘息の病態	15
2. 喘息の疫学	16
3. 喘息の臨床	20
4. 治療	23



## 平成24～26年厚生労働科学研究費補助金

### 免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業

#### 「気管支喘息に対する喘息死の予防や自己管理法の普及に関する研究」研究班作成

研究代表者 大田 健  
独立行政法人国立病院機構東京病院 院長

#### 研究分担者

棟方 充 福島県立医科大学医学部呼吸器内科学講座 教授  
東田有智 近畿大学医学部内科学講座呼吸器アレルギー内科部門 教授  
檜澤伸之 筑波大学大学院人間総合科学研究科疾患制御医学専攻  
呼吸器病態医学分野 教授  
近藤直実 岐阜大学 名誉教授 / 平成医療短期大学 学長  
下条直樹 千葉大学大学院医学研究院小児病態学 准教授  
田中明彦 昭和大学医学部内科学講座呼吸器・アレルギー内科 講師  
長瀬洋之 帝京大学医学部内科学講座呼吸器・アレルギー学 准教授

平成26年11月3日まで

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  
センター長

平成26年11月4日から

釣木澤尚実 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 医師

#### 研究協力者

井上博雅 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科呼吸器内科学 教授  
大林浩幸 東濃中央クリニック 院長 / 東濃喘息対策委員会 委員長  
森川昭廣 社会福祉法人希望の家附属北関東アレルギー研究所 所長  
中村浩之 金沢大学医薬保健研究域医学系環境生態医学・公衆衛生学 教授

## 1. 現状と課題

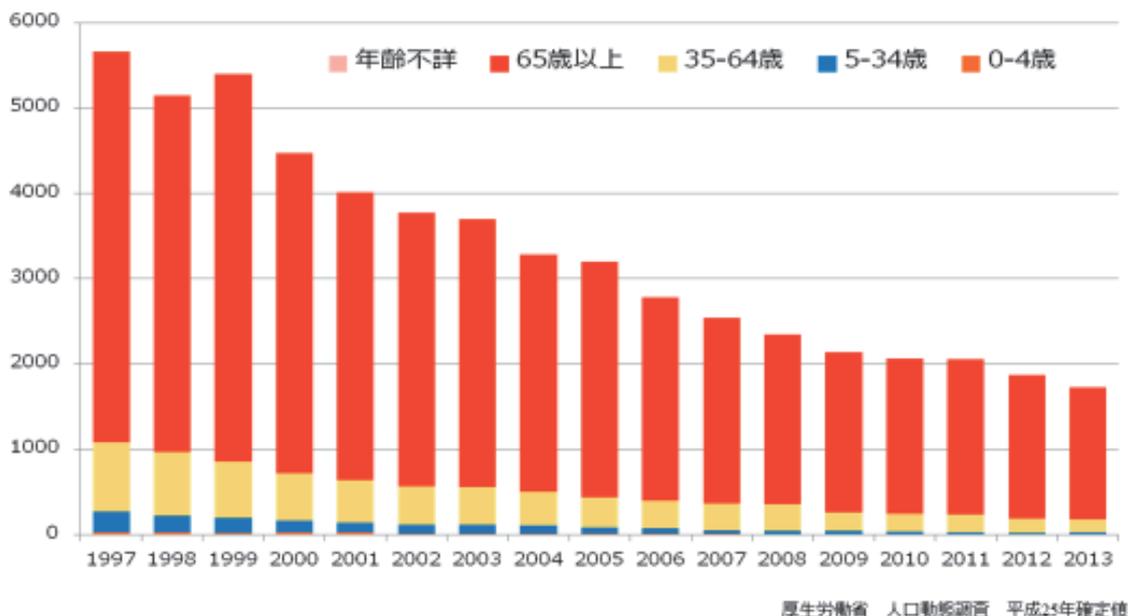
厚生労働省人口動態調査によると、5～34歳の年齢階級別喘息死亡率は、1995年には10万人当たり0.7人であったが、1996年以降減少し始め2001年には0.3人にまで減少し、2007年からは総数0.1、男0.1、女0.1以下となり、さらに低下して、わが国の5～34歳の年齢階級喘息死亡率は国際的には最も低い群に属するに至っている。

また、全年齢における喘息の死亡数は、1995年7,253人とピークを示した後1996年 5,926人と減少し、2000年 4,427人、2004年 3,283人と順調に減少してきた。そして、「喘息死ゼロ作戦」の取り組みが開始された2006年には前年の3,198人から2,778人へと減少し、2013年には1,728人（10万人当たり1.4人）まで減少して7年間で1,050人の減少をみている（図1）。



しかし、さらに喘息死をゼロに近づけ喘息の予後を改善するためには、より有効な対策が必要である。なお、死亡患者の年齢は、小児の喘息死亡率は減少して低率となり、2011年の19歳以下の喘息死亡数（総数）は5人であるが、成人では65歳以上の高齢者が毎年80～90%を占めており、高齢者喘息への対応が今後の課題である（図2）。

## 図2 年齢別 喘息死

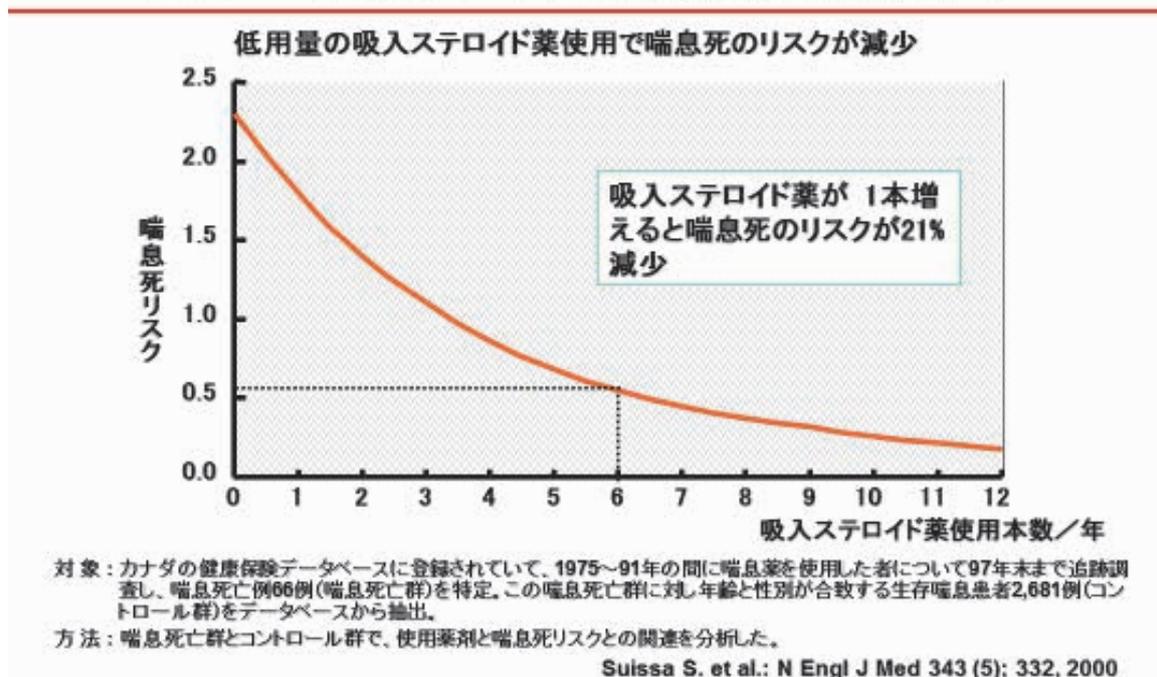


死亡に至る原因は、重篤な発作による窒息死である。そして、重篤な発作の誘因としては、気道感染が最も多く、過労、ストレスがこれに続き三大誘因をなしている。その他には、治療薬の中止、短時間作用性吸入 $\beta_2$ 刺激薬の過剰使用、副腎皮質ステロイド(ステロイド)の中止・減量、非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)の投与によるアスピリン喘息の誘発、 $\beta_2$ 遮断薬の使用(降圧薬、点眼薬)などが挙げられている。成人喘息死では、発作開始後1時間以内が13.6%、3時間以内と合わせると29.7%となり、急死が多い。発作から死亡までの状況は、突然の発作で急死が29.8%、不安定な発作の持続後の急死が16.2%、不連続な発作後の急死が17.2%で、重い発作で苦しみながら悪化して亡くなる(21.2%前後)よりも圧倒的に急死が多い。しかし、喘息死の解剖による検討では、臨床的には急死でも気道では慢性に炎症が存在し、悪化した結果であることが示されている。すなわち日常の喘息の管理が不十分な状態で生活していることが、喘息死を来すような重篤な発作を誘発する原因であるとされている。

したがって、喘息死の予防には、炎症を鎮静し維持するための治療、すなわち炎症を標的にした長期管理の治療の実行が有効と考えられる。そして、吸入ステロイドは、炎症を抑制する効果が最も強力で確実な薬剤として位置付けられている。すなわち、吸入ステロイドをベースにした長期管理を実行することにより、気道の炎症は抑えられ、良好な喘息コントロールがもたらされる。吸入ステロイドの使用が喘息死を予防することは、吸入ステロイドの普及率と喘息死とが反比

例することから広く認められている。ある報告では、吸入ステロイドの使用本数が年に1本増える毎に喘息死のリスクが21%減少すると概算している（図3, Suissa et al: N Engl J Med 343: 332, 2000）。

図3 吸入ステロイド薬使用量と喘息死リスク



このような背景から、喘息死は、吸入ステロイドをベースに患者の重症度により治療を組み立てる喘息予防・管理ガイドライン 2012（JGL2012）、さらに最新の情報を加えたアレルギー総合ガイドライン 2013（JAGL2013）等に示された標準的な長期管理を普及し実行することにより予防できると考えられる。また重篤な発作に至っても、発作への対応が十分かつ適切に施行できれば、喘息死を減少させることは可能であると考えられる。

そこで、各都道府県は、全国で喘息死ゼロを実現するために、本作戰に参加することを強く望まれている。

これまでの調査で、都道府県別の喘息の死亡率には、大きなばらつきがみられている（図4）。2013年の調査で、10万人あたりの死亡率の全国平均1.4人に対して、2.5人以上の所は、多い順に宮崎県、沖縄県、徳島県、鹿児島県、愛媛県である。さらにそれに次いで2.0人を超えているのは島根県、高知県、山口県、香川県である。このような疫学調査の結果は、毎年多少は変化しているが、以上のような自治体あるいは全国平均を上回る自治体では、より積極的に喘息死ゼロ作戦に参加し、本作戰を実行することが望まれる。

