

新潟アレルギー研究会誌

第 27 回 研 究 会 記 錄

Vol.12 (1), 1995

新潟アレルギー研究会

角化症治療薬(10%尿素ローション)
ウレパール[®]L
 Urepearl L 調査基準収載

ウレパールLの特徴

- 1.ウレパールと同等に角質水分保持能低下を改善。
- 2.ウレパールの7つの効能+「頭部乾燥症」に優れた効果。
- 3.有毛部位や広範な患部への塗布に適したローション剤。
- 4.べつづき、さっぱりした使用感。
- 5.副作用発現率は4.2%(16/383)で、その主なものは刺激感3.4%、潮紅1.0%等です。

効能・効果

アトピー皮膚 進行性指掌角皮症(主導湿疹の乾燥型)
 老人性乾皮症 掌蹠角化症 足蹠部皰膜性皮膚炎
 毛孔性苔癬 魚鱗症 頭部乾燥症

用法・用量

1日2~3回、患部を清潔にしたのち塗布し、よくすり込む。
 なお、症状により適宜増減する。

新発売

使用上の注意 一括表

- 1.次の部位には使用しないこと
 眼粘膜等の粘膜
- 2.次の場合には慎重に使用すること
 炎症、亀裂を伴う症例
 皮膚刺激に対する感受性が亢進している症例

※その他の使用上の注意は、製品添付文書をご参照ください。

3.副作用

- 1) 刺激症状: 疼痛、熱感、ときに潮紅、瘙痒感などの刺激症状があらわれることがある。
 これらの症状が強い場合は使用を中止すること。
- 2)過敏症: 過敏症状があらわれた場合は使用を中止すること。
- 3)その他: ときに湿疹化、皮膚の乾燥、丘疹が、また、まれに腫脹、乾燥化を生じることがある。
 これらの症状が強い場合は使用を中止すること。

資料請求先
 大塚製薬株式会社 株式会社大塚製薬工場
 東京都千代田区神田司町2-9 鳴門市撫養町立岩字芥原115
 (94.12作成)

第27回新潟アレルギー研究会

日時 平成7年6月3日(土) 3:00pm~5:30pm
 場所 新潟東映ホテル 1F「白鳥の間」

目次

◎一般演題

- (1) ピークフロー自己測定値の特性について 1
 新潟県立吉田病院 内科 藤森勝也 桜井金三
 小児科 吉住昭
- (2) アストグラフ法による気道過敏性の測定 5
 新潟県立吉田病院 小児科 松野正和 伊藤道夫
 吉住昭
 いからし小児科医院 五十嵐隆夫
- (3) 加齢と薬剤アレルギー 12
 水原郷病院 薬剤科 宇野勝次
- (4) ベクロメサゾン投与例における副腎皮質機能の検討 21
 新潟市民病院 小児科 山元純子 阿部時也
 佐藤雅久 渡辺徹
 今田研生 大石昌典
 小田良彦

◎話題提供

- 日本人健常者のピークフロー値 26
 国療西新潟中央病院 内科 月岡一治

◎特別講演

- 「喘息死」 29
 群馬大学医療技術短期大学部 教授 中澤次夫

一般演題

1. ピークフロー自己測定値の特性について

新潟県立吉田病院 内科 藤森勝也 桜井金三

新潟県立吉田病院 小児科 吉住昭

【背景】

肺機能検査法としてのピークフローは、effort dependentで、努力の程度により変化するため、従来あまり重要視されていなかった。しかし、自宅で簡単に測定できる peak flow meter の登場により、気管支喘息患者の日常管理や治療の指標として汎用されるようになってきた。

【目的】

peak flow meter によるピークフロー測定は、自宅で自己測定されるのが通常であり、患者自身の手技の影響で、pneumotachometer により測定されるピークフローと異なる可能性が考えられる。自己測定によるピークフローの特性を知る目的で、肺機能検査に習熟した臨床検査技師が測定した pneumotachometer によるピークフローと、自己測定によるピークフローとを比較検討した。

【対象】

病院を受診した134例（男71例、女63例、20～85歳、平均62±15歳）を対象とした。

【方法】

後に示すA、Bの操作を、A—B、B—Aの順に、AとBとの間に休憩を挟んで、無作為に実施した。

A；肺機能検査室で、Mini-Wright peak flow meter の使用方法を説明した。坐位で、連続3回ピークフローを自己測定してもらい、最高値〔PEF (Mini-Wright)〕を記録した。

B；肺機能検査に習熟した臨床検査技師が、ミナト医科学社製オートスパイロ A S—7で強制呼出 (flow-volume) 検査を3回実施し、これより得られた PEF (hot-wire) を60倍し、L/min として求めた値を記録した。

PEF (hot-wire)とPEF (Mini-Wright)とを比較検討した。

さらに、高齢者群（70歳以上）と成人群（20～69歳）に分け、PEF (hot-wire)とPEF (Mini-Wright)との関係を比較した。

【結果】

PEF (hot-wire)とPEF (Mini-Wright)との関係を図1に示した。相関係数 $r = 0.87$ ($P < 0.005$) の有意な正の相関を認めた。成人群86例では、相関係数 $r = 0.89$ ($P < 0.005$) (図2)、高齢者群48例では、 $r = 0.69$ ($P < 0.005$) (図3)で、高齢者群で、相関係数の低下を認めた。

そこで、PEF (hot-wire)とPEF (Mini-Wright)とから、誤差率を計算し、比較検討した。成人群では、 $22.8 \pm 21.0\%$ 、高齢者群では、 $31.9 \pm 25.0\%$ であり、両群間に有意差が認められた ($P < 0.05$) (図4)。

【まとめ】

Mini-Wright peak flow meterを用いたPEF自己測定値、PEF (Mini-Wright)の特性を検討した。

- 1) PEF (hot-wire)とPEF (Mini-Wright)との間に、高い相関関係 ($r = 0.87$, $P < 0.005$) が認められた。PEF (Mini-Wright)は、PEF (hot-wire)より、高値を示すことが多かった。
- 2) 70歳以上の高齢者群では、20～69歳の成人群に比べて、誤差率が有意に高値を示した。高齢者では、自己測定PEFが、真の値に近い値を示していない可能性が示唆された。高齢者群では理解力の低下、難聴、呼吸筋力の低下などがあり、これらのこととが、その原因になっているのかもしれない。

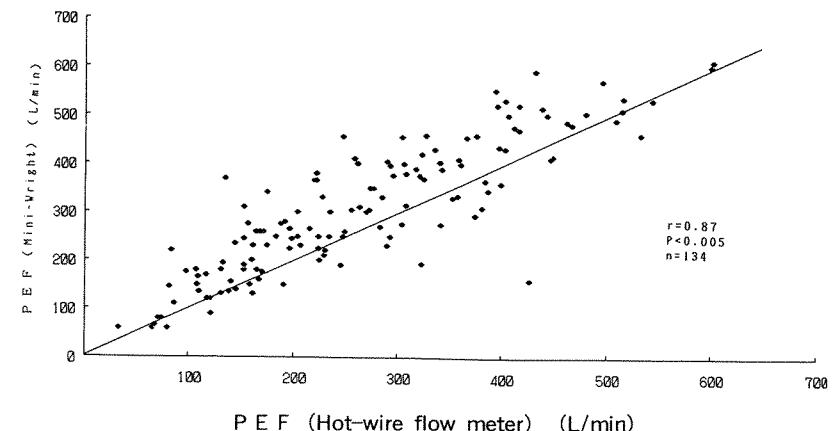


図1 PEF (hot-wire)とPEF (Mini-Wright)との関係
(実線はidentity lineを示す)

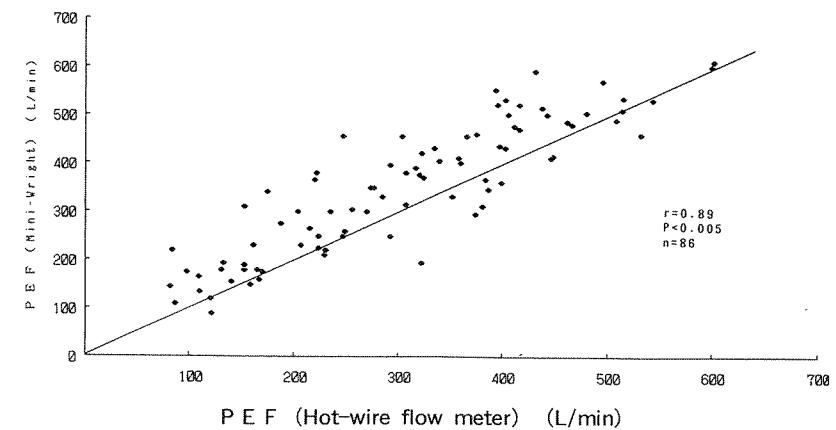


図2 20～69歳の成人群におけるPEF (hot-wire)とPEF (Mini-Wright)との関係
(実線はidentity lineを示す)

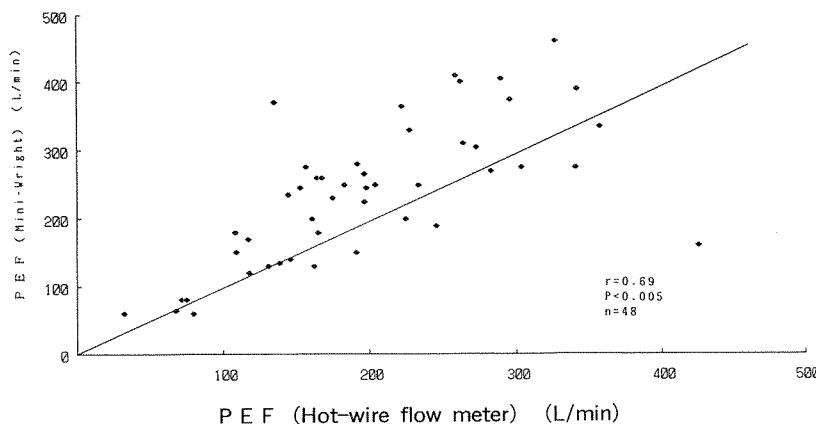


図3 70歳以上の高齢者群における PEF (hot-wire)と PEF (Mini-Wright)との関係
(実線は、identity lineを示す)

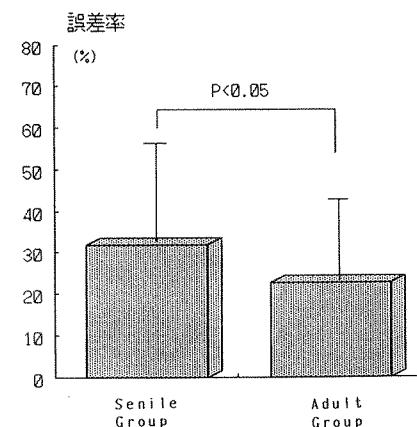


図4 成人群と高齢者群における誤差率の比較

2. アストグラフ法による気道過敏性の測定

新潟県立吉田病院 小児科 松野正和 伊藤道夫
吉住昭
いからし小児科医院 五十嵐隆夫

気道過敏性の亢進は気道の炎症と共に、気管支喘息の基本的かつ特徴的な病態とされており、気管支喘息の診断、重症度・治療効果の判定、アレルギーマーチとしてのアトピー性皮膚炎からの気管支喘息発症の予測等において有用な指標の一つと考えられている。今回我々は、気道過敏性と検査時の喘息重症度、呼吸機能やEIAの有無との関連性について検討した。

【対象および方法】

対象は当科に通院中または入院中の気管支喘息患者138例および気管支喘息を合併していないアレルギー性鼻炎またはアトピー性皮膚炎患者6例の計144例（男子101例、女子43例）で、延べ240回気道過敏性検査を行った。気管支喘息の重症度別では、寛解31例、軽症107例、中等症49例、重症37例であった。なお、寛解とはステロイド剤および気管支拡張剤を使用することなく、2年間以上無発作で経過した場合とした。

気道過敏性はChest社製のAstograph TCK-6100Hを用いて、気道抵抗の変化を捉えることにより測定した。すなわち、被験者に座位でマウスピースをくわえさせ、両側頬部をバルーンで固定し、身体をリラックスさせ、深い呼吸を反復させて気道抵抗を安定させた後、検査を開始した。機械に装着されている12個のネブライザーに生食水、49~25000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の2倍希釈系列で作成されたメサコリン溶液および気管支拡張剤を入れて低濃度より順次1分間ずつ吸入し、気道抵抗を連続的に測定した。なお、抗喘息薬は本邦吸入負荷試験標準法に準じて検査前に中止し、非発作時に施行した。

気道過敏性は、気道過敏性閾値をDmin、気道反応性をStを指標として評価した。Dminは気道抵抗が上昇し始めた時点までに吸入したメサコリンの累積量で、メサコリン1mg/mlを1分間吸入した場合を1Uとして算出した。Stは1分間あたりの気道抵抗の上昇率で表した。（図1）。

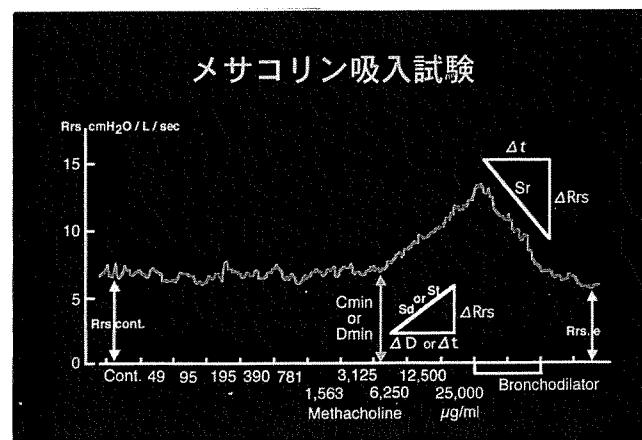


図 1

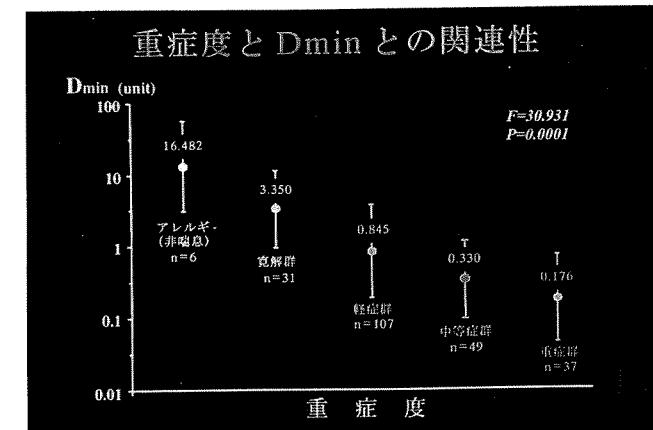


図 2

呼吸機能は、気道過敏性測定開始直前に、Chest 社製の Autospiror HI-498を用いて測定し、%VC、中枢側の気道閉塞の指標として FEV_{1.0}%、末梢側の気道閉塞の指標として%V₅₀および%V₂₅を求め、Dmin、St との関連性を検討した。

【結 果】

Dmin と喘息の重症度との関連性をみると、非喘息アレルギー疾患群で、Dmin は平均 16.482U と最も高く、重症化と共に有意に低下していた（図 2；一元配置分散分析法）。一方、St は喘息群に比して非喘息アレルギー疾患群で有意に低値であったが、喘息の重症度と St との間には有意の関連性は認められなかった（図 3；一元配置分散分析法）。

Dmin と呼吸機能との関連性では、Dmin と%VCとの間には有意の関連性は認められなかったが、Dmin と FEV_{1.0}%、%V₅₀および%V₂₅との間には、いずれも有意の正の相関が認められたが、相関係数はそれぞれ $r = 0.522$ 、 $r = 0.541$ 、 $r = 0.534$ と低値であった（図 4、5、6、7；t 検定）。一方、St と FEV_{1.0}%、%V₅₀および%V₂₅との間には、有意の関連性は認められなかった（図 8；t 検定）。

運動誘発喘息（EIA）を有する群では、有しない群に比して Dmin が有意に低下していた（図 9；t 検定）。

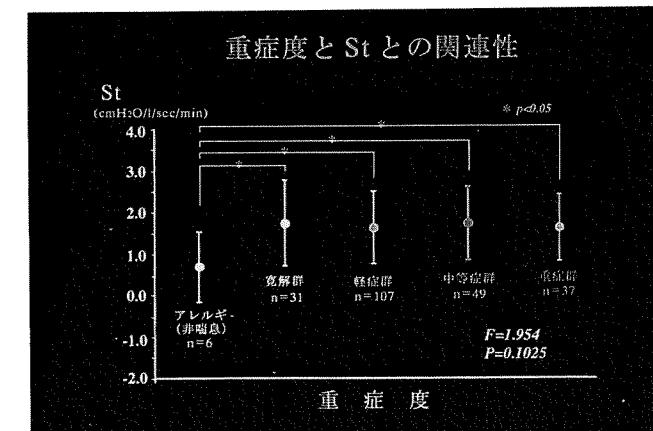


図 3

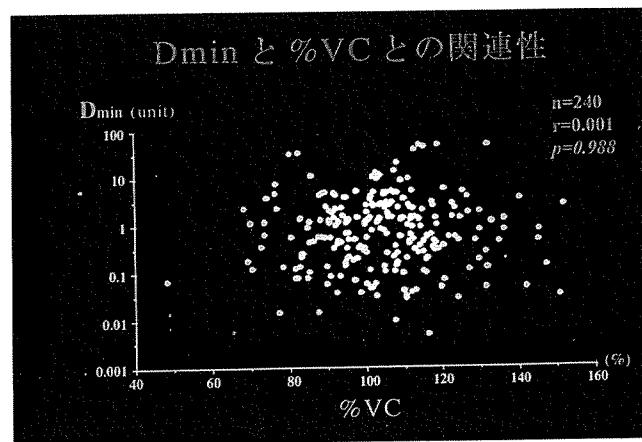


図 4

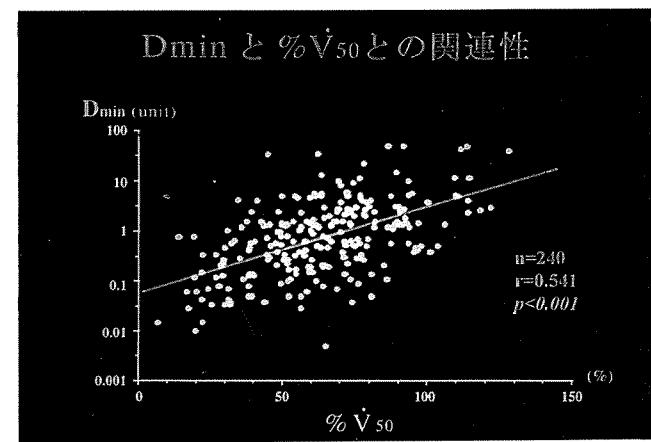


図 6

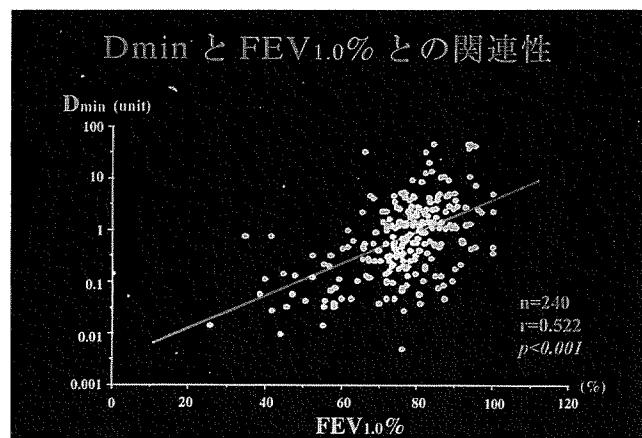


図 5

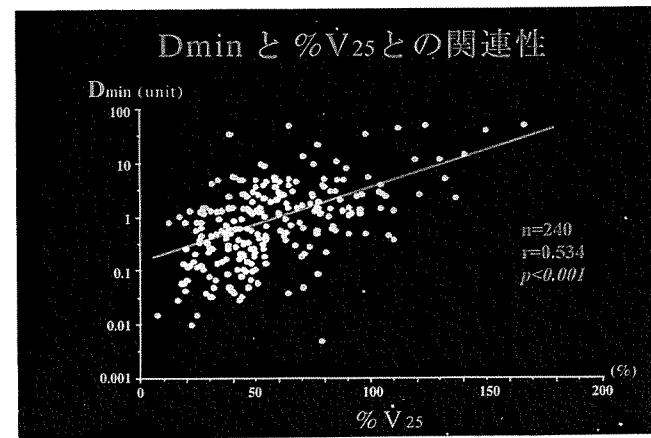


図 7

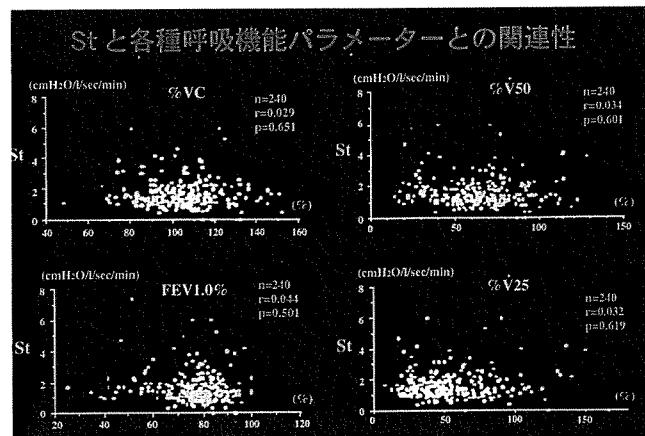


図 8

【まとめ】

- 1) hypersensitivity の指標である Dmin は気管支喘息の重症度と密接に関連しており、重症な程低下していた。一方、hyperreactivity の指標である St と喘息重症度との間には有意の関連性を認めなかった。
- 2) Dmin と FEV_{1.0} %、%V₅₀ および%V₂₅ との間にはいずれも弱い正の相関が認められたが、St とこれらの呼吸機能の指標との間には有意の関連性は認められなかった。すなわち、気道感受性は検査時の中枢側および末梢気道の閉塞の程度をある程度反映するが、気道反応性は検査時の気道閉塞の程度とあまり関連しないと考えられた。
- 3) EIA が認められた例では、認められなかった例に比して気道過敏性が亢進していた。

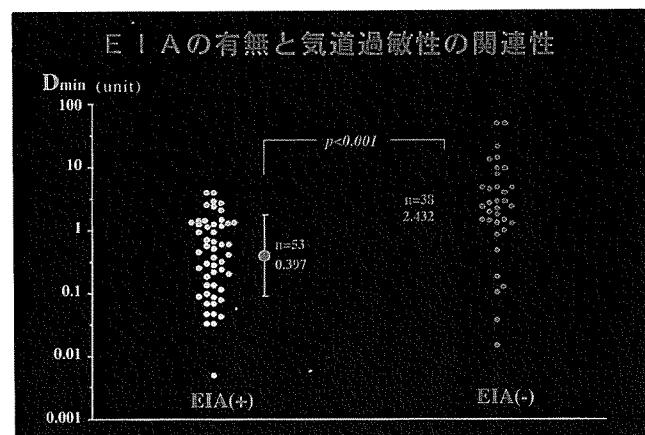


図 9

3. 加齢と薬剤アレルギー

水原郷病院 薬剤科 宇野勝次

A. 研究目的

薬剤アレルギーは、発現頻度が高く予測が不可能なため、薬物治療の障害となる副作用である。したがって、アレルギー起因薬剤の検出同定法の確立は、患者の二次的事故防止のため必要不可欠であり、薬物治療上重要な課題である。また、高齢者では、薬の副作用が出現しやすく、薬剤アレルギーは更に深刻な問題である。そこで、著者らは、白血球遊走阻止試験による薬剤アレルギーの原因薬剤検出同定法の検討を行い、加齢と薬剤アレルギーについて検討した。

B. 研究方法

1. アレルギー起因薬剤検出同定法

対象患者は、 β -ラクタム剤過敏症疑診患者（A）90例と β -ラクタム剤非過敏症患者（B）30例とした。A群は、 β -ラクタム系抗生素により皮疹（58例）、発熱（26例）および肝機能障害（24例）を発現したと疑われた患者（各症状は重複）である。

試験薬剤は、A群に対して各被疑薬剤、B群に対してampicillin、cephalexinおよびlatamoxefの3薬剤を（試験数90）用いた。

原因薬剤検出同定法は、アレルギータイプのI型の成立を証明する方法として即時型皮内反応、II型あるいはIII型の証明に感作赤血球凝集反応、IV型の証明に白血球遊走阻止試験を用いた。

即時型皮内反応は、300 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の薬剤生理食塩溶液を患者に皮内注射し、15～30分後に紅斑および膨疹の直径を測定し、紅斑20mm以上、膨疹9mm以上を陽性とした。

感作赤血球凝集反応は、16%ヒツジ赤血球浮遊液1容と0.1M triethanolamineに溶解した40mg/ml試験薬剤液5容を混合1時間後、0.02Mトリス緩衝液に5%dextran T-70と1%ウサギ血清を加えた溶液に浮遊し、1%感作赤血球浮遊液を作成した。凝集試験は、マイクロプレート上で患者血清をダイリューターにより希釈し、感作赤血球浮遊液を滴下混合後、一夜放置して管底像から凝集度を判定し、抗体価は薬剤非感作赤血球を対照として凝集管の最大希釈倍数の逆数で求めた。

白血球遊走阻止試験（LMIT）は、アガロース平板法の直接法を用いた。即ち、患者の末梢血1容と5%デキストラン生理食塩水4容を混和1時間後、上清の白血球層を採取し、0.83%NH₄Cl-トリス緩衝液で混在している赤血球を溶血し、培養液（10%ウマ血清と10mM Hepes緩衝液添加のTC-199 medium）に溶解した試験薬剤溶液（注射剤は250 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、経口剤は100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度）に細胞数が $2.5 \times 10^5 \text{ cells}/\text{ml}$ になるように浮遊し、1%アガロース培養液で作成した平板のウェル（直径3mm）に7 μl ずつ分注し、CO₂培養器で24～48時間培養後、イムノビュワーで白血球の遊走野の面積を測定し、遊走指数（MI）=薬剤添加群の遊走野の面積/薬剤無添加群の遊走野の面積×100を求めた。判定は、正常人白血球のMIの平均値±2SD（n=6）を正常範囲とし、患者のMIが正常範囲より低値を白血球遊走阻止因子（LMIF）、正常範囲より高値を白血球遊走促進因子（LMAF）の検出とし、両者とも陽性とした¹⁾。

2. 加齢と薬剤アレルギー

水原郷病院の3年間（1990.4～1993.4）の薬剤過敏症疑診患者210例（男107例、女103例）を対象に、被疑薬剤708剤についてLMITによる原因薬剤の同定を行い、加齢と薬剤アレルギーに関して検討した。

LMITの方法は、1患者に多種類の薬剤を検査するのに適した間接法を用いた。即ち、患者末梢血からフィコールパックによる比重遠心法でリンパ球を採取し、細胞数を $1 \times 10^6 \text{ cells}/\text{ml}$ に調製して培養液に浮遊し、このリンパ球浮遊液800 μl と薬剤抗原液200 μl （薬剤溶液100 μl と患者の自己血清100 μl の混合液、薬剤濃度は原則として各薬剤の最高血中濃度）をCO₂培養器で72時間反応培養し、上清液を分離した。次に、正常人末梢血から5%デキストラン生理食塩水およびフィコールパックにより顆粒球を採取し、細胞数が $2.5 \times 10^5 \text{ cells}/\text{ml}$ になるように反応上清液に浮遊し、アガロース平板のウェルに7 μl ずつ分注し、CO₂培養器で24～48時間培養後、イムノビュワーで白血球の遊走野の面積を測定し、MI値を求めた。判定は、直接法と同様な方法で行った。

C. 研究結果

1. アレルギー起因薬剤検出同定法

即時型皮内反応、感作赤血球凝集反応並びにLMITの結果は、表1に示した。すなわち、即時型皮内反応は、 β -ラクタム剤過敏症疑診患者（A）群および β -ラクタム剤非過敏症患者（B）群共に全例陰性を示した。感作赤血球凝集反応は、B群に対し全例抗体価を認めず（陰性）、A群に対し2以上の抗体価を認めた（陽性）症例は7%（90例中6例）

で、その6例の抗体価は、3例が2、2例が4、1例が8であった。LMITは、B群に対して4%（90回の試験中3例）に陽性を示し、A群に対して76%（90例中68例）に陽性を示した。したがって、LMITは、B群に比べA群に有意に高い陽性率を示し、A群に対して他の2種類の試験法に比べ有意に高い陽性率を示した。

表1 アレルギー起因薬剤同定法

検査法	A群			B群		
	試験数	陽性	%	試験数	陽性	%
即時型皮内反応	90	0	0	90	0	0
感作赤血球凝集反応	90	6	7	90	0	0
白血球遊走阻止試験	90	68	76	90	3	4*

*Significantly different ($p < 0.000001$)、比率検定

2. 加齢と薬剤アレルギー

薬剤過敏症疑診患者210例に対するLMITの結果は、陽性が160例、陰性が50例で、陽性率は76.2%であった。また、LMIT陰性患者50例を詳細に検討した結果、偽薬剤過敏症患者が20例（薬剤と因果関係がない症例が10例、薬理学的作用による症例が10例）で、40%を占めた。

1) 加齢とLMIT陽性率

LMITの年齢別陽性率を図1に示した。65歳未満と65歳以上では、ほとんど変わらなかつた。しかし、年代毎に比較すると、10歳未満が100%で最も高く、以後加齢と共に低くなるが、50代では87.1%と再び上昇し、60代では97.1%とピークになり、70代以降再び低下するという二相性を示した。

また、水原郷病院の外来・入院患者から無作為に選出した患者1143例を対象に血中リンパ球数（平均値 \pm SD/mm³）を年代別に検討した結果もまた図1に示したが、LMITの陽性率と同様の傾向を示した。

そこで、年代別のLMIT陽性率と血中リンパ球数の相関性を検討し、その結果を図2に示した。両者は相関係数 $r = 0.703$ 、危険率 $p < 0.05$ で正の相関を認めた。

図1 年齢別LMIT陽性率と血中リンパ球数

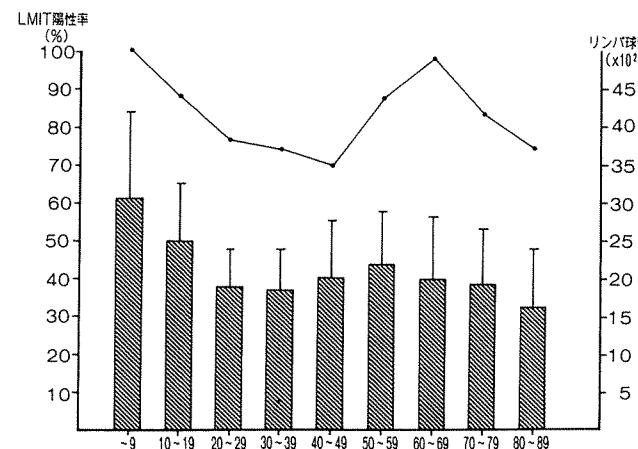
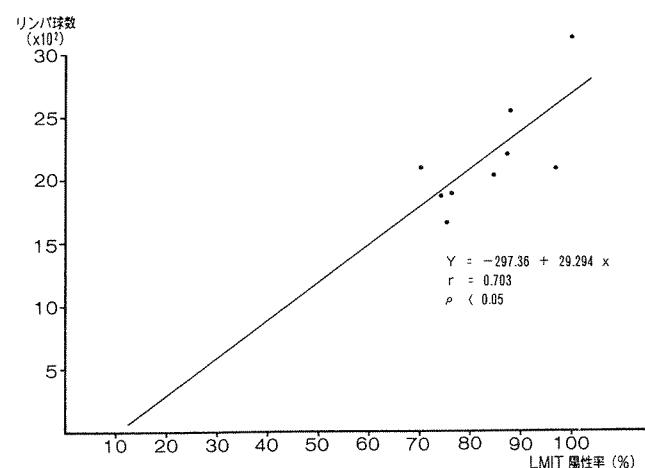


図2 LMIT陽性率と血中リンパ球数の相関性



2) 加齢と薬剤アレルギーの頻度

LMIT陽性患者の年齢別頻度を表2に示した。65歳未満は63.1%、65歳以上の老年者は36.9%を占めた。年代別では、10代が4.4%と最低で、以後加齢と共に徐々に上昇し、50代では16.9%と急上昇し、60代が20.6%、70代が21.8%と高頻度を示した。水原郷病院の外来・入院の投薬患者から無作為に選出した患者10571例を対象に年齢別頻度を検討した結果もまた表2に示したが、LMIT陽性患者と極めて類似した傾向を示した。

表2 年齢別LMIT患者と投薬患者の頻度

年 齢	LMIT 陽性数	頻度 (%)	投薬患者数	頻度 (%)
0 ~ 64	101	63.1	6520	61.7
65 ~	59	36.9	4051	38.3
0 ~ 9	11	6.9	1741	16.5
10 ~ 19	7	4.4	471	4.5
20 ~ 29	10	6.3	571	5.4
30 ~ 39	14	8.8	632	6.0
40 ~ 49	14	8.8	719	6.8
50 ~ 59	27	16.9	1259	11.9
60 ~ 69	33	20.6	2302	21.8
70 ~ 79	35	21.8	2001	18.9
80 ~ 89	9	5.6	875	8.3
全 患 者	160		10571	

図3 LMIT陽性患者数と投薬患者数の相関性

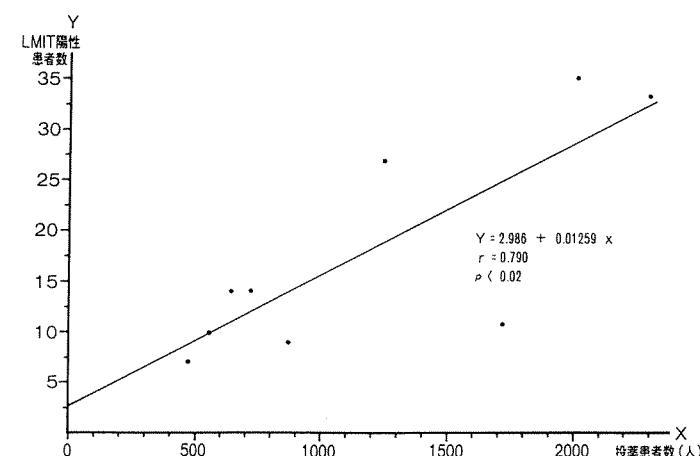


表3 過敏症状別LMIT陽性率とその頻度

症 状	症例数 *	LMIT			頻度 (%)
		陽性数	陽性率 (%)	比率検定 **	
皮膚症状	133	110	82.7		68.8
肝機能障害	57	45	78.9		28.1
発熱	21	19	90.5		11.9
血液障害	11	8	72.7	a	5.0
消化器症状	12	4	33.3	b	2.5
そ の 他	11	5	45.5	c	3.1
全 患 者	210	160			

* 各過敏症状の症例は重複している

** Significantly different (a : $p < 0.05$, b : $p < 0.005$, c : $p < 0.0005$)

そこで、年代別のLMIT陽性患者と投薬患者の相関性を検討し、その結果を図3に示した。両者は相関係数 $r = 0.790$ 、危険率 $p < 0.02$ で高い正の相関を認めた。

3) 加齢と過敏症状

LMITの過敏症状別陽性率と過敏症状の頻度を表3に示した。LMITの陽性率は、発熱が90.5%で最も高く、次に皮膚症状が82.7%、肝機能障害が78.9%、血液障害が72.7%であった。消化器症状は、33.3%と他の4症状に比べ有意に低い陽性率であった。過敏症状の頻度は、皮膚症状が68.8%で大半を占め、次に肝機能障害が28.1%、発熱が11.9%、血液障害が5.0%、消化器症状が2.5%と続いた（ただし、各過敏症状は重複する）。また、各過敏症状の年代別頻度は、全過敏症状とほぼ同じ傾向を示した。

4) 加齢とアレルギー起因薬剤

LMIT の被疑薬剤別陽性率は、抗生素質製剤が40.3%と最も高く、次に中枢神経用薬が32.0%、循環器官用薬が31.9%と続いた。また、LMIT 陽性薬剤の頻度でも抗生素質製剤が41.3%と最も高く、次に中枢神経用薬が31.7%、循環器官用薬が13.9%と続き、この3薬剤群で85%以上を占めた。

LMIT 陽性の上記の3薬剤群の年齢別頻度を表4に示した。抗生素質製剤および中枢神経用薬は、年齢別頻度に余り差を認めなかつたが、循環器官用薬は65歳以上が65歳未満に比べ有意に高頻度を示し、40歳未満では1剤もなかつた。

表4 アレルギー起因薬剤の年齢別頻度

年齢	中枢神経用薬	循環器官用薬*	抗生素質製剤	全薬剤
0～64	45 (33.6)	12 (9.0)] ^a	54 (40.3)	134
65～	21 (28.3)	17 (23.0)	32 (43.2)	74
Total	66 (31.7)	29 (13.9)	86 (41.3)	208

*Significantly different (a : p < 0.02, b : p < 0.0002, c : p < 0.00001). 比率検定

5) 加齢と潜伏期間

LMIT 陽性薬剤検出の薬疹患者80例（薬剤の投薬期間が曖昧な患者は除外した）を対象に年齢別の潜伏期間（薬剤投与開始から過敏症発現迄の期間、日数の平均値±SD）について検討し、表5に示した。20歳未満が5.67日、20～39歳が9.13日、40～64歳が9.42日で、加齢とともに徐々に長くなる傾向を示し、65歳以上の老年者では15.03日と有意に長い潜伏期間を示した。

表5 年齢別潜伏期間

年齢	LMIT陽性対象薬剤	潜伏期間 (日数の平均値±SD)	t検定
0～19	9	5.67 ± 4.12	
20～39	8	9.13 ± 6.05	
40～64	26	9.42 ± 7.88	p<0.05
65～	37	15.03 ± 12.26	p<0.001

D. 考察

β-ラクタム剤過敏症疑診患者90例に対する原因薬剤検出法の陽性率は、即時型皮内反応が0%、感作赤血球凝集反応が7%、LMIT が76%を示し、LMIT が有意に高い陽性率を示した。したがって、薬剤のアレルギーの原因薬剤検出同定に LMIT は有用であり、その発現に IV 型のアレルギー反応が大きく関与し、リンホカインが重要な役割を演じていると考えられる。IV 型反応の成立を証明する方法は、LMIT の他にリンパ球刺激試験 (LST) があるが、LMIT が抗原刺激により感作リンパ球の産生するリンホカインを検出するのに対し、LST は抗原刺激により感作リンパ球の幼若化を証明するものである。今後、両者の何れの方法がより有効であるかを検討する必要があると考える。また、LMIT は LMIF と LMAF の2つの因子を検出するが、この両因子が臨床上どのように作用しているか、あるいは他のサイトカインとどのような因果関係があるのかを今後更に検討する余地があると考える。

薬剤過敏症疑診患者210例における LMIT の陽性率は76.2%で、偽薬剤過敏症患者20例を引いた実質的な陽性率は84.2%となり、β-ラクタム系抗生素だけでなく薬剤一般に対しても LMIT は有効であると考える。

LMIT の陽性率を年齢別にみると、10歳未満の低年齢者が最も高く、加齢とともに低下するが、50代の中年者から上昇し、60代に再びピークに達する。この様相は、血中リンパ球数にも認められ、年齢別の LMIT 陽性率と血中リンパ球数は相関する。すなわち、LMIT の陽性率は、患者のリンパ球数とそれに伴うリンパ球の活性作用に依存すると考えられる。

薬剤過敏症患者（LMIT 陽性患者）の年齢別頻度は、10代が最低で、加齢とともに上昇し、70代の老年者が最高となる。この様相は、投薬患者数とほぼ一致し、年齢別の薬剤過

敏症患者数と投薬患者数は良く相関する。したがって、薬剤過敏症患者の頻度は、投薬患者数に依存していると考えられる。

また、根来ら²⁾は、加齢によりT細胞のT4（ヘルパーT細胞）が減少しないのに対し、T8（サプレッサーT細胞）は減少することを証明している。これは、マイトジエンや抗原刺激をした場合も同様である。したがって、薬剤アレルギーが高齢者に多い原因の一つに、サプレッサーT細胞減少による免疫調節機構の低下が関与していると考えられる。

アレルギーの起因薬剤（LMIT陽性薬剤）は、年齢を問わず抗生物質製剤が最も多く、高齢者になると循環器官用薬の頻度が高くなる。これは、高齢者にカルシウム拮抗剤等の降圧剤や脳代謝循環改善剤が汎用されていることに起因すると思われる。

アレルギー起因薬剤の潜伏期間は、加齢と共に長くなる傾向を示し、65歳以上の高齢者は20歳未満の低年齢者の約3倍の潜伏期間を有した。岸本³⁾は、PHA刺激でヒトの末梢血単核球の増殖能を測定すると、老年者は若年者の1/3にすぎなく、T細胞でも同様であるとしている。したがって、高年齢者の薬剤アレルギーの潜伏期間の長期化は、リンパ球の反応性の低下に基づくと考えられる。

E. 結論

薬剤アレルギーの原因薬剤同定にLMITは有効であり、その発現にリンホカインが重要な役割を演じている。LMIT陽性率は、高年齢者でも高く、年齢別のLMIT陽性率と血中リンパ球数は相関する。薬剤アレルギーは高年齢者に多いが、これあは投薬患者数と免疫機構調節の低下に起因する。高年齢者の薬剤アレルギーは、循環器官用薬の頻度が多く、潜伏期間が長い。

F. 参考文献

- 1) Cochrane,A.M.G.,etal : The significance of stimulation in the leucocyte migration test as an indicator of hypersensitivity-studies using Tamm-Horsfall glycoprotein as antigen,
Clin Exp Immunol, 31 : 174-177, 1978
- 2) S.Negoro,etal : Age-related changes of the function of cell subsets : predominant defect of the proliferative response in CD8 positive T cell subset in aged persons, Mech Ageing Dev, 39 : 263-279, 1989
- 3) 岸本 進：免疫・アレルギーと老化、アレルギー, 41 : 713-719, 1992

(第26回 新潟アレルギー研究会 一般演題5)

4. ベクロメサゾン投与例における副腎皮質機能の検討

新潟市民病院 小児科

山元純子 阿部時也 佐藤雅久 渡辺徹
今田研生 大石昌典 小田良彦

【目的】

吸入ステロイド剤であるベクロメサゾンディプロビオネイト（以下BDP）は局所での抗炎症作用が強く、一方全身作用は少ないため、中～重症喘息に有用とされている。小児ではその安全性はまだ確立されておらず、これまでにもいくつかの施設で身長及び副腎皮質機能に及ぼす影響について検討されている。

今回私たちは喘息児のBDP投与前後で副腎皮質機能検査を施行し、比較検討をおこなった。

【対象】

平成2年8月～平成5年10月までに新潟市民病院小児科で中～重症喘息のためBDPを投与した症例のうち、投与前と投与後に副腎皮質機能を検査し得た12例を対象とした。

（表1）

表 1

	対象	中央値
年齢	3才1ヶ月～12才4ヶ月	7才11ヶ月
性別	男 7名 女 5名	
発症年齢	7ヶ月～7才8ヶ月	2才
罹患年数	1年5ヶ月～11年4ヶ月	4才2ヶ月
重症度	重症 11名 中等症 1名	
病型	アトピー 10名 非アトピー 1名	
ステロイド	混合型 1名	
内服歴	あり 3名 なし 9名	
BDP		
投与期間	6ヶ月～2年1ヶ月	1才6ヶ月
投与総量	2791～37869 µg/kg	6775

【方 法】

BDP投与前後で、血中コルチゾール（午前8時）と尿中17-OHCS（24時間分泌量）を測定し、比較検討した。同時に改良型rapid ACTH試験を行った。これは合成ACTH（コートロシン）0.005mg/kgを生食200mlに溶解したものを午前8時30分より正確に1時間かけて点滴静注し、0分、1時間、2時間、3時間の4点で採血を行い、コルチゾールと11-OHCSを測定するやり方で、それについて以下のことを比較検討した。1、最大増加量（頂値-前値）。2、最大増加率（最大増加量／前値）。3、上昇勾配率（180分値-60分値）／2。

【結 果】

血中コルチゾールと尿中17-OHCSは投与前後の比較では有意差は認めなかった。（図1、2）

rapid ACTH試験では血中コルチゾールでは有意差を認めなかつたが、血中11-OHCSでは最大増加量、最大増加率でそれぞれ有意差を認めた。（図3、4）上昇勾配係数については有意差は認めなかつた。（図5）

図1 BDP投与前後におけるコルチゾールの変化

(午前8時)

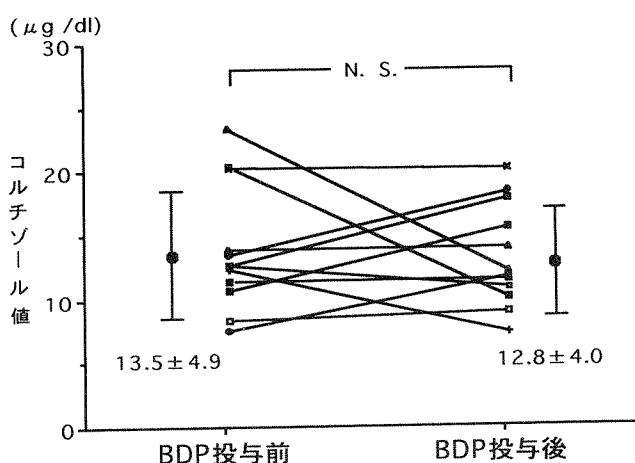


図2 BDP投与前後における尿中17-OHCSの変化

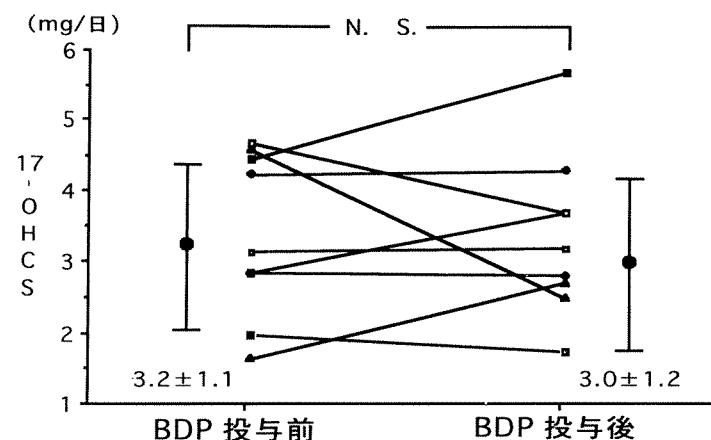


図3 RAPID ACTH 負荷試験におけるコルチゾール及び11-OHCSの最大増加量の変化

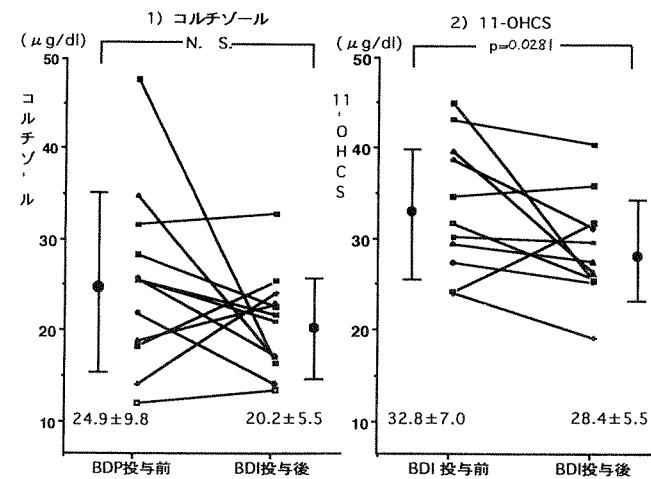


図4 RAPID ACTH 負荷試験におけるコルチゾール及び11-OHCSの

増加率の変化

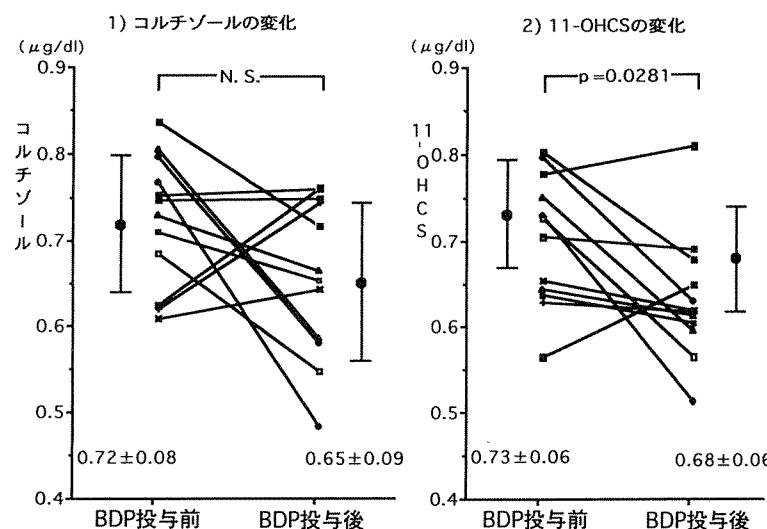
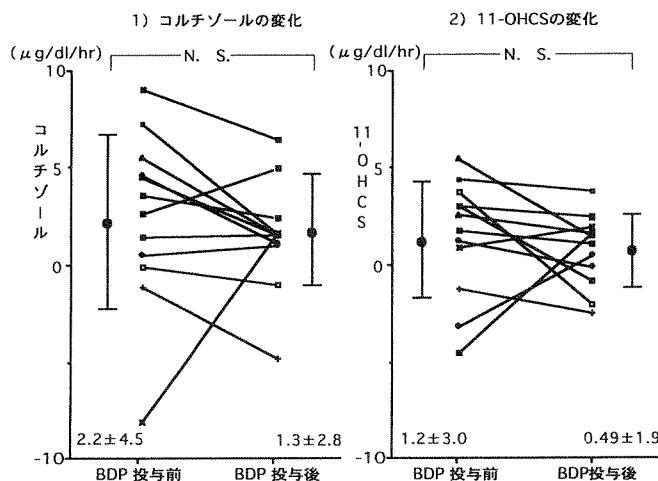


図5 RAPID ACTH 負荷試験におけるコルチゾール及び11-OHCSの

勾配係数の変化



【まとめ】

現在 BDP 投与中の気管支喘息児を対象に BDP 投与開始以前と最低 6 カ月以上投与した時点での副腎皮質機能の評価を試みた。検討し得たパラメーターの大部分が、BDP 投与前後において、有意な変動を示さなかった。

しかし、投与後において有意な、副腎皮質機能の抑制を示唆すると思われるデータも 2 ~ 3 認められたことから、BDP 投与については現段階ではその適応の決定には十分な注意が必要と思われた。特に長期間若しくは大用量投与の際には更なる注意が必要と考えられた。

日本人健常者のピークフロー値

国立療養所西新潟中央病院 内科 月岡一治

気管支喘息（以下喘息）の治療と管理にはピークフロー（以下PEF）測定が極めて有用である。PEF値には人種、民族差があるが、日本人のPEF標準値として公認されている成績は未だ報告されていない。そこで厚生省アレルギー総合研究事業（企画評価委員長 宮本昭正）・喘息班ではこの日本人のPEF標準予測式を求めたので報告する。

対象は喫煙経験がなく、胸部疾患と喘鳴の既往歴がないボランティアの日本人健常人2785名で、男性は1047名（15歳から84歳、平均30.3歳）、女性1738名（15歳から80歳、平均40.6歳）である。PEFメーターは市販されている4機種（ミニライト、アセス、パーソナルベスト、バイタルグラフ）の各スタンダードレンジを用い、全てATSスケールで測定した。

その結果4機種のPEF値は同一の健常人が数分の間隔をおいて連続して測定したにもかかわらず、男女共に、分散分析の結果、機種間で明らかな差が認められ、PEF標準予測式は男女別、機種別に求めなければならなかった。

以下に4機種のPEFメーターによる男女の予測PEF曲線（図1）、機種別、男女別のPEF予測回帰方程式（表1）、英国人、中国人との比較（図2）の結果を示すが、研究の詳細はすでに発刊されている著書らの単行本をお読みいただければ幸いです。

表1 ピークフロー(i/min)の予測回帰方程式

PEF (l/min) = b ₀ + b ₁ · age + b ₂ · age ² + b ₃ · age ³ + b ₄ · height(cm)				
	男性 (年齢15~84歳)			
	ミニライト mini-Wright	アセス Assess	パーソナルベスト Personal Best	バイタルグラフ Vitalograph
b ₀	-389.9	-396.5	-400.4	-289.1
b ₁	16.6	30.1	18.7	14.3
b ₂	-0.338	-0.649	-0.369	-0.282
b ₃	0.00189	0.00400	0.00200	0.00150
b ₄	4.54	4.13	4.55	3.90
SD*	88 l/min	114 l/min	97 l/min	88 l/min
	女性 (年齢15~80歳)			
	ミニライト mini-Wright	アセス Assess	パーソナルベスト Personal Best	バイタルグラフ Vitalograph
b ₀	-165.2	-191.3	-223.1	-150.3
b ₁	2.83	6.15	5.31	3.15
b ₂	-0.00745	-0.0847	-0.0639	-0.0209
b ₃	-0.000471	0.0000981	-0.0000475	-0.000314
b ₄	3.25	3.32	3.42	3.01
SD*	61 l/min	71 l/min	66 l/min	54 l/min

*誤差分散の平方根をとったもの

【文 献】

1) 月岡一治監修、日本人のピークフロー値・協和企画通信、東京、1995

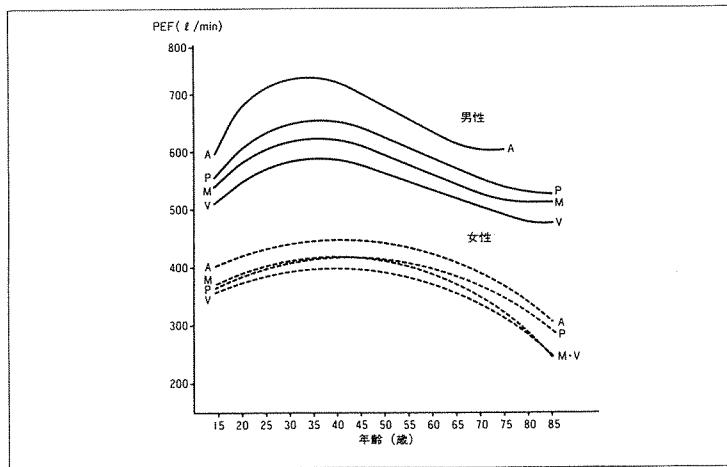


図1 4機種のピークフローメーターによる男女の予測ピークフロー曲線
(男性の身長を166cm、女性の身長を154cmに固定したもの；Aはアセス型、Pはパーソナルベスト型、Mはミニライト型、Vはバイタルグラフ型のピークフローメーターを示す。)

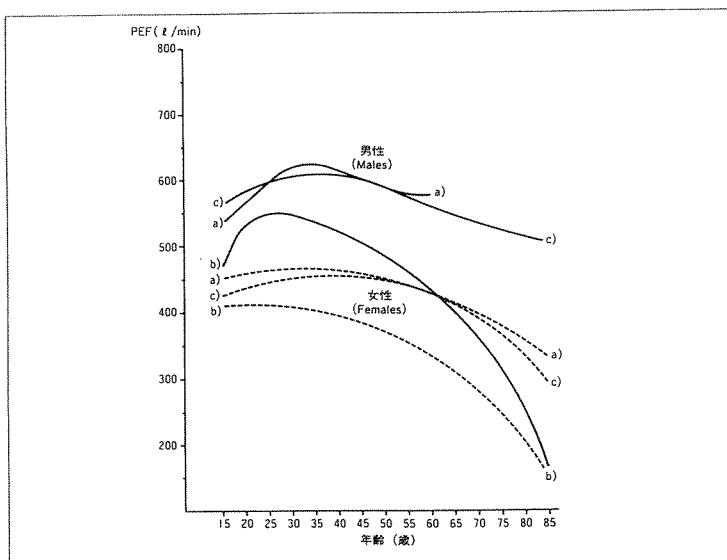


図2 英国人(a)(Gregg and Nunn, 1973年)、香港在住の中国人(b)(Lamら、1983年)および日本人(c)(月岡ら、1995年)のピークフロー予測曲線の比較。身長は男性166cm(—)、女性154cm(···)に固定して比較している。

特別講演

喘 息 死

群馬大学医療技術短期大学部 教授 中澤次夫

【はじめに】

1960年代に英国、ウェールズで、1970年代にニュージーランドで喘息死の爆発的増加が報告されて以来、喘息死の世界的な増加傾向が注目され、それに対して喘息の診断と管理のためのガイドライン作成が近年進みつつある。本稿では喘息死についての実態につき、厚生省の報告やわれわれ喘息死調査研究班が実施したアンケート調査成績¹⁾を基にして、諸外国のそれを比較しつつ概説を試みたい。

1. 喘息死亡率とその変遷

喘息の死亡率は1.1～7%といわれる。1980年の人口10万人に対する喘息死亡数は米国1.3人、英国は1.8人、オーストラリア3.0人、スウェーデン7.1人、日本5.4人である²⁾。喘息死が増加しているか否かについては、米国では1.2人（1977年）から1.5人（1983年）、更に1.7人（1987年）と漸増している。絶対数は2400人（1977年）から4800人（1984年）と増加が著明である。他にカナダ、デンマーク、ドイツ、オーストラリアでも1975年から1980年代にかけて同様の増加が報告されている。このように喘息死は増加傾向にあるが、これらの疫学調査では他疾患による死亡が混入しやすい難点がある。これを避けるため比較的正確な診断が得られる5～34才に限定して調査した報告でも、日本を含め世界各国で近年、増加傾向にある³⁾。

わが国の喘息死は厚生の指標によれば最近10年は人口10万人に対し5人前後であり（図1）、大きな変動を認めないが、欧米の2人前後と比較すると高い。死亡実数では年に約6000人の死亡があり、喘息患者1000人のうち3名が死亡していることになる。上記の如く、わが国では喘息死全体としては増加はしていないが、これを発作死に限定すると、1970年代から全体死に占める発作死の割合が増加している。

図1 わが国の最近10年間の喘息死の推移

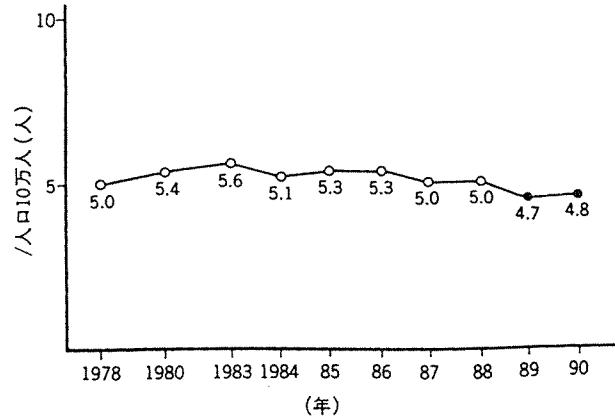
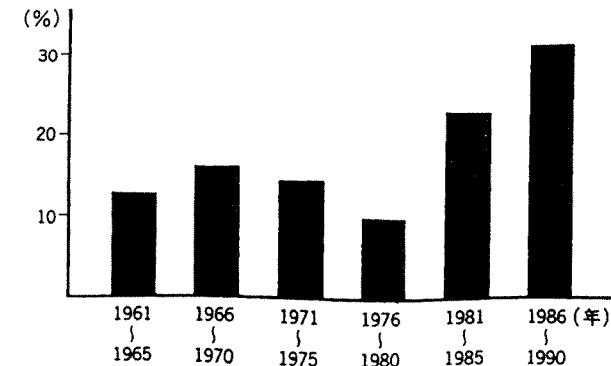


図2 急死の喘息死全体に占める比率の推移



2. 死亡状況

喘息発作がはじまってから死亡までの時間では、1～3時間で死亡する急死タイプと、発作重積状態の持続後に死亡するタイプに大略2分される。わが国では最近急死が多くなっている（図2）。急死を発作開始1～2時間以内に死亡する急速型と、小、中発作が持続した後に急変する不安定急変型に分けると後者が全体の約30%が多い。しかし、何らの前触れもなく発作が出現し1時間以内に死亡する典型的な急死、突然死も約20%あり、3時間以内の死亡を含めると33%にもなる。結果としてDOA（Death on Arrival）も多くなる。一方、従来、喘息死の大部分を占めるとされてきた発作重積状態からの死亡は約25%である。死亡場所については、米国では病院内での死亡が多いのに比しニュージーランドでは家庭や職場での死亡が多いと報告されている。わが国では病院内での死亡が多いが近年は搬送中や家庭での死亡が増加している。我々の集計では医師が間に合い、何らかの治療を試みたが死亡したものが約70%、医師が間に合わず無処置のままで死亡したものが約30%であった。

3. 年齢、性、人種による差異

米国では性差は少ないが男性にやや多く、各世代で増加している。85才以上で高いとの報告もある。わが国では1985年以前は高年齢者層に多かったことから寿命の延長とほぼ平行していると想像されていたが⁴⁾ 1986年以降は50、60、70才に集中する傾向であり、かつ男性が多いのが特徴的である⁵⁾（図3）。一方、小児の喘息死は思春期から青年期の男性の死亡が増加しており、乳幼児は減少している。

人種別では白人より黒人の死亡が多く、米国に居住するアジア系住民は、他の白人より死亡率が高く、ニュージーランドでも原住民系の方が欧州系の人より死亡率が高い。一般に都市生活者は農村生活者より死亡率が高い。

4. 病型・重症度との関連

一般的には慢性型、重症型の人の死亡率が高いとされるが、わが国では1961～1965年間に喘息死の約80%を占めていた重症者の死亡が1981～86年間には約50%に減少し、かわって軽症、中等症者の死亡が増加している（図4）。病型別では慢性型が約70%と多く、アトピー型、感染型、混合型の比率は各々14.9%、35.5%、49%であり、これらをまとめると慢性型、混合型、感染型が多く、ステロイド依存型が多い。

図3 年令別死亡数

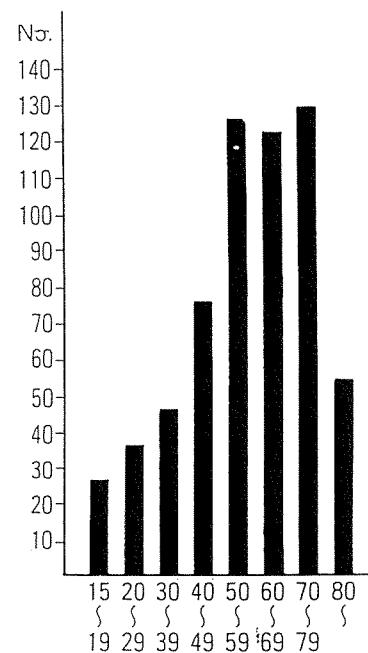
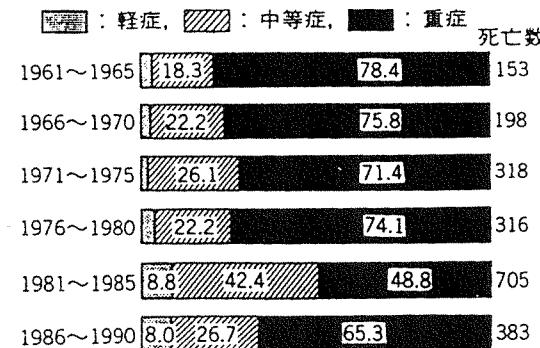


図4 重症度の推移



5. 死亡へつながる発作の誘因・原因

誘因の解析は困難な場合が多く、大部分が不明である。我々の調査で判明し得た誘因としては感冒、気管支炎、肺炎などの気道感染、アスピリン服用、疲労・過労、天候の変化、運動、不眠、ストレス、喫煙、排便、大掃除、手術後、 β 遮断薬の点眼などであるが、上記三者が最も多い。死亡に結びついた患者側の要因では疾患としての気管支喘息への無知、不定期受診、服薬を守らない、ハンドネブライザーの過剰使用などのコンプライアンスの低下に基づくものが目立ち、医師・医療側の要因では患者や家族への説明不足、ステロイドの中止や急激な減量を含めた治療不足、救急体制の不備などが指摘されている。

6. 病理所見

発作死では気管支痙攣、粘液産生亢進、気管支粘膜への炎症性細胞浸潤などが主体であり、これに浮腫、基底膜の肥厚、末梢気道の拡張などが加わる⁶⁾。窒息の原因となる気管支内腔の狭窄は気管支平滑筋の肥大収縮、および粘膜のヒダ状隆起の結果として、また気管支腺の肥大増殖に伴う粘膜栓の形成の結果として発現する。気管支壁の細胞浸潤は好酸球を主体としたリンパ球、プラズマ細胞、好中球である。以上は喘息死、特に発作重積状態で死亡した場合の肉眼的所見であるが、1時間以内に死亡する“急死型”では殆ど病的所見はみられず、おそらくは平滑筋収縮に起因する急激な窒息と予想される。最近、この急死型では組織学的に好中球浸潤がみられるとの報告があり、病態解明への手がかりとして注目されている⁷⁾。

副腎では皮質の非薄化による著明な萎縮像がみられる。ステロイド使用例ではこの傾向が強い。

7. 喘息死が増加した原因

気管支喘息自体が増加したために死亡も増加した可能性は低いものと考えられる。喘息死の爆発的増加がみられたニュージーランドでも喘息そのものの増加は報告されていない。本邦でも慢性重症型喘息が増加したとの印象を持つ臨床医は少ないのでないかと思われる。診断基準や方法の変化が喘息死増加の一因であるとの考え方がある。1979年のInternational Classification of Diseaseの第9回改訂後に(わが国では影響が少ない)慢性気管支炎を喘息と診断したり、喘息をより多く診断する医師が多くなった結果、喘息死が増えたとの報告がある。しかし、改訂後の1979年以降も死亡は増え続けている事実は必ずしもこれのみでは説明できない。治療薬との関連では β 刺激薬(ハンドネブライザー)

の過剰使用とステロイドの不足が原因と関連すると予想される。 β 刺激薬の使用と死亡との関連性は、当初ニュージーランドでフェノテロール吸入に起因する死亡が増加したと報告されたが⁸⁾、その後販売量の増加にも係らず1980年代の死亡が減少したことや、わが国でも吸入薬の販売量と死亡とは関連しなかったことから否定的であり、むしろ使用法の指導が重要であり、 β 刺激薬の大量の不適切な漫然とした使用が問題となる。

治療不足面ではステロイドの中止や急激な減量が死亡を誘発しうる因子であり、他にアスピリンをはじめとする非ステロイド性鎮痛解熱薬の投与（特に他科の医師による）が死亡へつながることが多い。

その他、コンプライアンスの悪いこと、また社会的には救急医療体制の不備、社会施設的対応の低いことなども要因として挙げられる。

8. 危険因子

喘息死亡群と大発作をおこしたが救命し得た群で背景因子を検討しても、2群間に差はみられず、両者の分岐点は治療に着手した時間、すなわち対応の迅速性の違いのみであったと報告されている。

従って喘息死の危険因子としては①挿管を要する程度の呼吸不全のエピソードが1回以上ある、②挿管には至らないが少なくとも1回以上の呼吸性アシドーシスを伴う重積発作を経験している、③重積発作状態に付随した縦隔気腫あるいは気胸を経験している、④長期間のステロイド投与にも係らず重積発作による入院が2回以上ある、⑤心理的要因の多い人などが挙げられている⁹⁾。

最近、Marquetteらは、near fatal attackを経験した症例の長期予後を観察し、退院後6年で22.6%が死亡したと述べ、危険因子として、上記の他に喫煙、40才以上の男性、を挙げている¹⁰⁾。

9. 対策

喘息死はあり得ること、しかし予防可能であることを患者・家族によく説明し、医師患者間の疎通をはかることが重要である。定期的な受診を指導し、可能ならば家庭訪問を行う。又個人カードや喘息日誌をつけさせ、症状の日内変動や週間変動を把握する。ピークフローメーターも自己管理面で有用性が高い。

ステロイド依存性の強い症例では吸入ステロイドを使用し、内服薬の急激な減量や中止は行わない。 β 吸入薬の使用には使用方法、回数などの詳細な説明を行う。アスピリンに

関しては他科の医師への啓蒙活動も大切である。

救急体制に関しては救急隊員の喘息救急処置への参画を含めた受け入れ体制の充実、強化、開業医、専門医、救急施設との緊密な連絡、上記ハイリスク患者の登録制度の確立、医療行政サイドへの働きかけなどが今後の重要課題であろう。

【文献】

1. 中澤次夫、飯塚邦彦他：アレルギーの臨床 10,792,1990
2. Benatar SR : N Engl J Med 314,423,1986
3. Jackson R et al : Chest 94,914,1988
4. Mitsui S : Sino-Jap J Allergol Immunol 3,249,1986
5. 中澤次夫：アレルギー 40,322,1992
6. 富地和弘：喘息 1,24,1988
7. Sur S et al : Am Rev Respir Dis 148,713,1993
8. Crane J et al : Advance Asthma 1,397,1991
9. Walker cL et al : Ann Allergy 64,487,1990
10. Marquette CH et al : Am Rev Respir Dis 146,76,1992

編集後記

新潟アレルギー研究会の開催も平成7年11月で28回を数え、発足から14年が経ちました。幾つもの診療科がアレルギーとアレルギー疾患を学び合い、これほどの年月研究会誌を発行している会は全国でも類を見ず、会の継続と内容の充実には一層の努力がなされなければなりません。

特別講演の講師にも恵まれて来ました。第27回研究会ではわが国の喘息死の問題を統括しておられる群馬大学医療技術短期大学部の中澤次夫教授においていただき、現在の喘息死について御講演いただきました。喘息死は世界的に増加傾向にあり、それを減少させるために喘息の治療と管理のためのガイドラインがWHOその他各国から発表されているのですが、背景や変遷・喘息死のタイプなどについて、詳しくお話をいただきました。今回の御講演は喘息死の予防に、十分生かされることでしょう。

14年の歳月はこの研究会を育てましたが、残念なことに今年9月、本研究会世話人の石川和光先生（前日本歯科大歯学部耳鼻咽喉科教授・付属医科病院院長）がお亡くなりになりました。個人的な思い出はいつまでも胸にしまっておきますが、研究面では石川先生と、当時白根健生病院院長でいらした広野 茂先生と私の三人は、白根市周辺の果樹園の調査でブドウ花粉症、ナシ花粉症、モモ花粉症の存在を発見し、日本アレルギー学会誌にこれらを本邦初例として次々と報告いたしました。すでに10年以上が過ぎましたが、現地で患者に眼、鼻の誘発試験をしておられる石川先生のお姿は、私の中から消えません。このたびお会いした先生の遺影のお顔はおだやかで温かく、その時と少しも変わっておられませんでした。世話人一同改めて先生の急逝を惜しみ、心からご冥福をお祈り申し上げます。

新潟アレルギー研究会

世話人 五十嵐隆夫、猪股成美、石川和光、近藤有好
中俣正美、中村英生、大石正夫、富樫きょう子
月岡一治、宇野勝次、吉住 昭（ABC順）

発行 新潟アレルギー研究会事務局
新潟市真砂1丁目14番1号
国立療養所西新潟中央病院内科内
〒950-21 TEL 025(265)3171 (内線1067)

編集 月岡一治
主催 日本アレルギー協会北関東支部
新潟アレルギー研究会
大塚製薬株式会社