

新潟アレルギー研究会誌

第 35 回 研 究 会 記 錄

Vol. 15, 2000

新潟アレルギー研究会

第35回新潟アレルギー研究会

日 時 平成11年10月23日(土) 3:00 pm ~ 6:00 pm
場 所 新潟ユニゾンプラザ 新潟市上所2-2-2 Tel 025(281)5511

目 次

○一般演題

1. dI体イソプロテノール持続吸入療法の臨床的検討 1
— I体イソプロテノールとの効果を比較して —

新潟県立吉田病院 小児科 ○伊東道夫 松野正知
菅野かつ恵 石原俊二
原正則 柳原俊雄

2. ケヤキ花粉症の1例 2

藤崎医院 ○藤崎洋子

3. 平成11年スギ花粉症の下越地区多施設における検討 5

新潟市 ○鈴木正治 鳥居俊
佐藤弥生 畠野聖子
新津市 小出千秋
黒崎町 寺久保洋次
五泉市 渋谷知子
新発田市 松澤眞

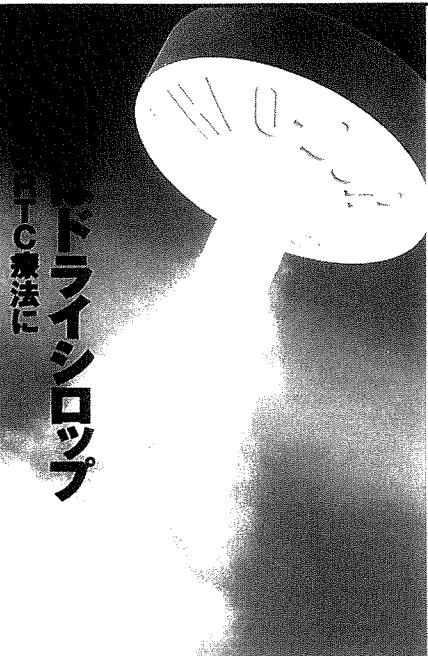
○話題提供

1. テオフィリンの抗炎症作用について 一世界の報告の紹介 — 10

日研化学株式会社 学術部 ○川野孝道

2. 日本における気管支喘息治療薬売上の変遷と現況 11

新潟アレルギー疾患研究所
月岡内科医院 ○月岡一治



テオドールドライシロップ20%の特性

- 1 世界で初めてのテオフィリン徐放性ドライシロップです。
2 テオドールシロップと同等の徐放性を有する製剤です。(1日2回投与)
3 放出特性はpHの影響を受けにくい製剤です。
4 投与量のきめ細かい調整が可能な20%ドライシロップです。
5 苦みをなくした服用しやすいドライシロップです。
6 テオドールドライシロップ及びテオドールシロップの副作用発現率は1.06%(65例/6,135例 承認時及び市販後調査)で、その主な副作用は悪心・嘔気・嘔吐・食欲不振でした。(再審査申請時)

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)
本剤又は他のキサンチン系薬剤に対し重篤な副作用の既往歴のある患者

キサンチン系気管支拡張剤(テオフィリン徐放性製剤) <基準基準収載>

テオドール[®] ドライシロップ 20%
THEODUR[®] Dry Syrup 20% [剤形: 指定医薬品 (0.4g分包品を除く)]

販売元(文部省認可)
日研化学会社
東京都中央区銀座5-4-14
T104-0045 Tel:03-3544-8858

販売元
三菱東京製薬株式会社
東京都中央区日本橋本町2-2-6
T103-9405 Tel:03-3241-3238

1999年10月作成

○講 演

アレルギー性結膜炎の診断と治療 16
新潟大学 眼科 ○阿 部 達 也

【特別講演】

「大気汚染とIgE抗体産生」 19
大阪医科大学 耳鼻咽喉科学教授 竹 中 洋 先生

【第34回特別講演】

『小児気管支喘息の最近のトピックス』 23
群馬大学 医学部小児科 森 川 昭 廣 先生

一 般 演 題

d1体イソプロテノール持続吸入療法の臨床的検討
- 1体イソプロテノールとの効果を比較して -

新潟県立吉田病院 小児科 伊 東 道 夫 松 野 正 知
菅 野 かつ恵 石 原 俊 二
原 正 則 柳 原 俊 雄

抄録の掲載は次号になります。

ケヤキ花粉症の1例

藤崎医院 藤崎洋子

ケヤキ花粉症は1976年、清水章治先生により初報告された。木本花粉症の中で、ケヤキ花粉は抗原性が強い方に属するが、実際の発症率頻度は低い。それは、花粉飛散期が約1カ月と短く、花粉飛散数が少ないため、レアギン抗体量が比較的低く抑えられているためだろうと云われている。

今回の報告例は、長年食物アレルギーとヨモギを中心とするキク科花粉症に罹患している、ケヤキ並木の街に転居後、春になると、眼・鼻症状が出現している症例である。

症例は、52才の女性（S 52年10月12日、初診）で、主訴は季節性（4、5月）の眼・鼻症状である。アレルギーの既往歴、家族歴も多種多様に認められており、S 46年3月出産後から咳、じんま疹、鼻症状が出現し、一旦治癒、又、再発をくり返すのでS 52年10月に来院した。各種アレルギー検査の結果、ヨモギ花粉症と診断、減感作療法を中心とする治療を開始した。現在は、春、時に咳、鼻漏があり、秋には眼・鼻症状もほとんど消失している。ところが、症例は、S 55年5月、ケヤキ街路樹のある街へ新築、転居した。移転10年後のH 2年4月下旬から5月上旬にかけ、軽微な咽頭・鼻症状が出現し、H 5、7、9、11年の同時期に眼・鼻症状が悪化するようになった。アレルギー検査は、主にIgE、RASTで行なった。総IgE値は52～105U/ml、RAST値はヨモギ、フランスギク各S 4、タンポポ、ブタクサ、アキノキリンソウ各S 3、スギS 2、イネ科S 1であり、HD・ダニ・カビ、シラカンバ、ブナ、マツ、クルミ、ヒメスイバ、カナムグラはすべて0であった。ニレ（属）は、H 3年0、H 5年と9年は各S 1、H 11年S 3となり、RAST陽性になった年度はニレ科花粉の多飛散年であった。

H 11年、新潟市におけるニレ科花粉飛散状況と患者の有症期および他花粉飛散との関係を図1で示した。患者はニレ科のピーク日（4月23日）から症状が出現し、5月8日の花粉飛散終了日には症状の消失をみている。他花粉の飛散期とも有症期は一致しない。キク科・ムカシヨモギ属のハルジオンも患者宅附近には植生していない。以上のことから、本症例の4、5月の症状はケヤキ花粉によるものと診断した。

「ケヤキ」は、ニレ科・ケヤキ属に属し、日本原産の落葉高木で、北海道を除く日本に広く分布し、外国にも存在する。雌雄同株。主に公園、寺社境内、屋敷または街路樹として栽培されている。新潟市の市道には約2,200本のケヤキが植えられており、中には保存樹に指定されているものも多い。患者宅前のケヤキ街路樹も道路両側、中間帯に約100本

の大きなケヤキが観察される。ケヤキ花粉は、幾瀬の分類では5Acに属し、赤道上多孔型であり、大きさは、約32～35×35～40μm程度である。

図2で新潟市におけるニレ科花粉の年次推移を示した。ニレ科花粉は、他の樹木花粉と同様年次変動が著しい。平均花粉飛散期間は、4月19日から5月14日と約1カ月弱であり、平均ピーク日は4月29日である。患者の転居年と有症年を↑で示す。

以上キク科花粉症にケヤキ花粉症を併発した1症例を報告した。ケヤキは、新潟では、その気候・風土から、マツ、ツツジ、カエデなどと共に市推奨の樹木であり、今後栽植の増加が予想される。従ってケヤキの街路樹、保存樹の近くに居住し、特に4、5月の連休後に発症する患者を診た場合、ケヤキ花粉症である可能性も考慮に入れるべきであろう。

図1 ニレ科花粉飛散数（1999・新潟市）
—症例有症期と他花粉飛散との関係—

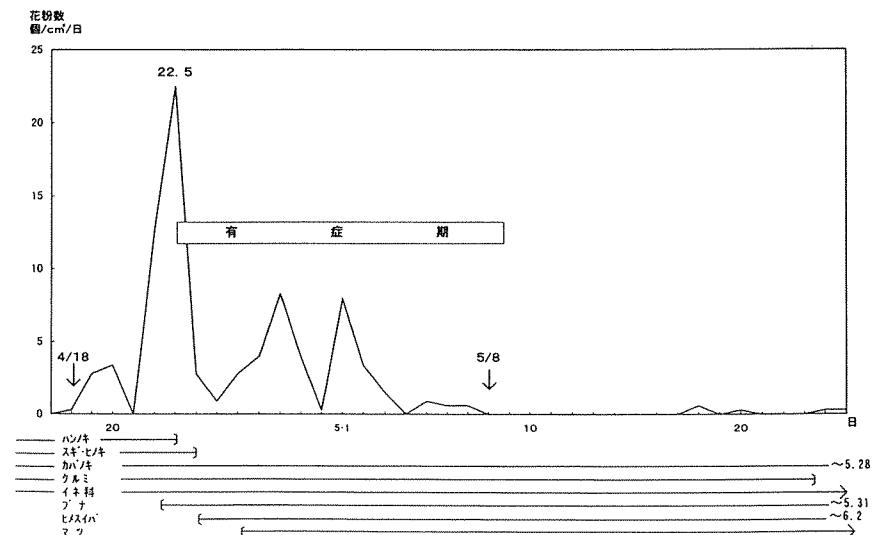
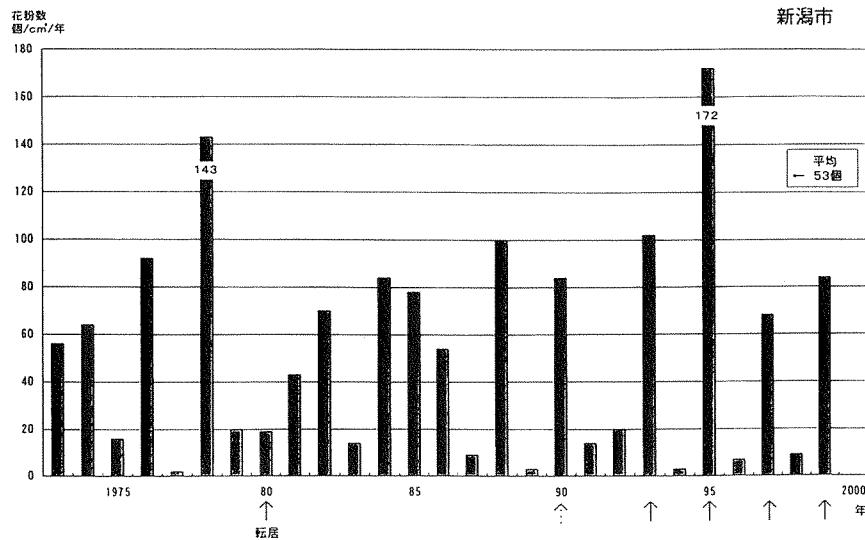


図2 ニレ科花粉 年次推移



平成11年スギ花粉症の下越地区多施設における検討

鈴木耳鼻咽喉科医院（新潟市）	木 正 治
鳥居耳鼻咽喉科医院（新潟市）	鳥 居 俊
さとう耳鼻科クリニック（新潟市）	佐 藤 弥
はたの耳鼻科クリニック（新潟市）	島 野 圭
小出耳鼻咽喉科医院（新津市）	小 出 千
寺久保耳鼻咽喉科医院（黒埼町）	寺久保 洋
渋谷医院（五泉市）	渋 谷 知
松澤耳鼻咽喉科医院（新発田市）	松 泽 真

【はじめに】

スギ花粉症は近年著しく増加し、社会問題化している。関東では5人に1人が罹患しているとまで言われており、全国的には数多くの報告が見られる。新潟県内でも患者数が急増していると考えられるが、県内における調査報告はあまり多くはない。そこで、今回われわれは下越地区の耳鼻咽喉科医院8施設にて平成11年のスギ花粉症の調査を行ったので報告した。

【対象および方法】

平成11年2月から4月に調査参加施設の外来を受診し、臨床経過・症状、局所所見などから耳鼻咽喉科専門医がスギ花粉症と診断した症例を対象とした。診断に際して、抗原の確定の有無は問わない事とした。

年齢、性別、罹病期間、症状発現日、初診日、重症度、局所所見および検査結果（鼻汁好酸球、血中好酸球、RIST、RAST、皮内テスト）等について検討した。

なお、スギ花粉飛散数は新潟県保健環境科学研究所の公表しているデータを使用した。

【結果および考察】

今回の調査での全施設の合計患者数は908名であったが、抗原陰性例やデータの不十分な例を除いたスギ花粉症患者数は883例であった。

抗原検索が行われている症例は358例(41%)で、自院にてRASTを施行が237例(27%)、自院にて皮内テストが50例(6%)、他院にて検索が71例(8%)であった(図1)。約6割の症例で抗原検索が施行されていないが、スギRAST施行例の9割がスコア2以上を示しており、抗原検索が施行されていない症例の多くも抗原陽性を示すと予想され、傾向をみるために大きな問題ではないと考えられる。RASTスコアは2~4が203例(78%)と大多数を占め、スコア5以上は31例(12%)と少なかった(図2)。

図1 抗原の検索

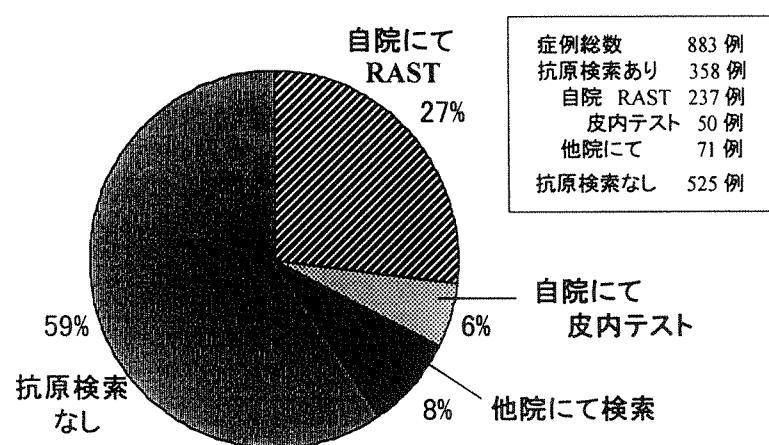
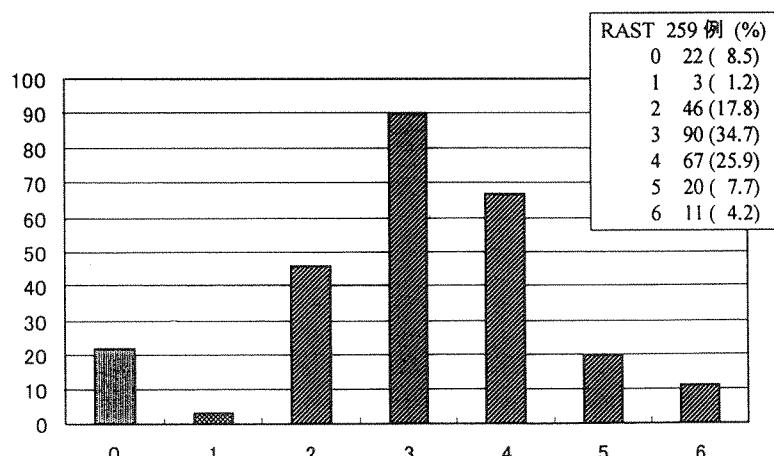


図2 スギ RASTスコア



年齢分布では30歳代が36%で最も多く、ほぼ左右対称の山型を示した。性別では女性が全体の6割を占めており、年齢別にみると20歳代以上では女性が多く、20歳以下では男性が多くなっている。(図3)

鼻汁好酸球検査は図4に示すように、(+)以上を陽性とすると陽性率は44%にしかならない。鼻汁の量を多く採取することが大切であるが、症状出現の初期では好酸球浸潤がまだ少ないため陽性ににくい可能性もある。

RISTは170 IU/ml以上を陽性とすると、RAST陽性例の2/3近くが陰性であった(図5)。RISTはもともと抗原を確定する検査ではないが、スギ花粉症単独の場合などでは陽性でないことが多いので注意が必要である。

平成11年のスギ花粉飛散は県保健環境科学研究所の調べでは、飛散開始日が3月3日、最大飛散日が3月18日、総飛散数が1351個/cm³であった。症状の発現は2月中旬から始まり、3月初めに第1のピーク、3月中旬に第2のピークがみられます。初診はやはり2月中旬から始まりますが、症状発現のピークより数日遅れて3月5日頃に小さなピークがあり、3月15日～20日に大きなピークがあります(図6)。初診患者数のピークは花粉飛散のピークとほぼ一致しており、やはり症状が強くなってから受診する傾向が強いと思われる。

以上が平成11年のスギ花粉症調査の結果であるが、今後も臨床に役立つような調査検討を継続していく予定である。

図3 年齢構成・性別

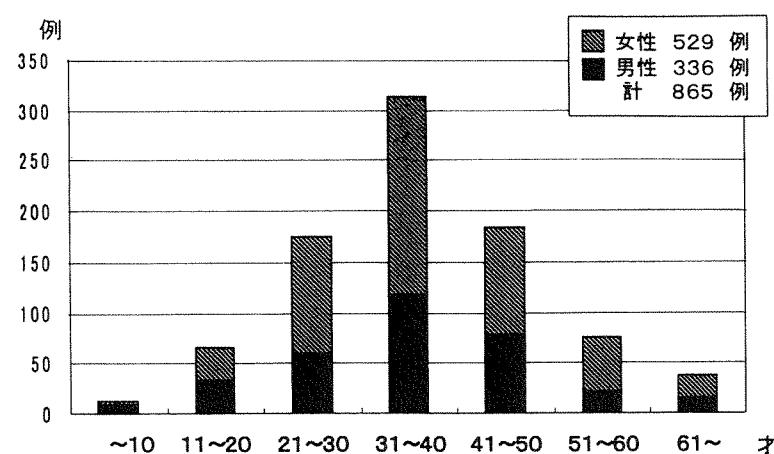


図5 RAST陽性例のRIST値

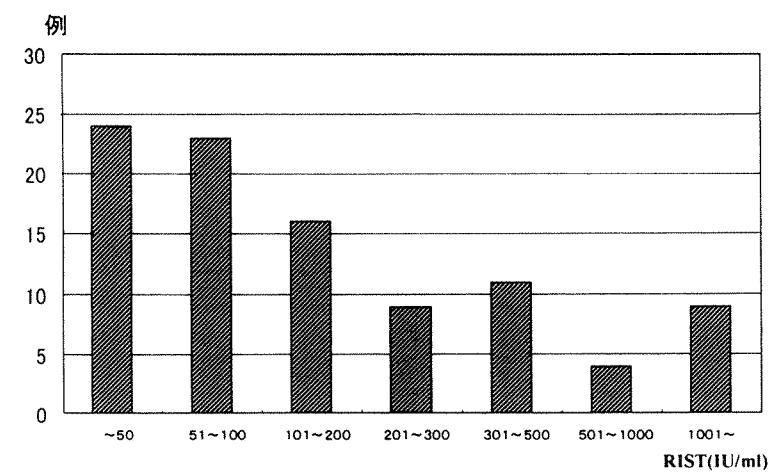


図4 鼻汁好酸球検査

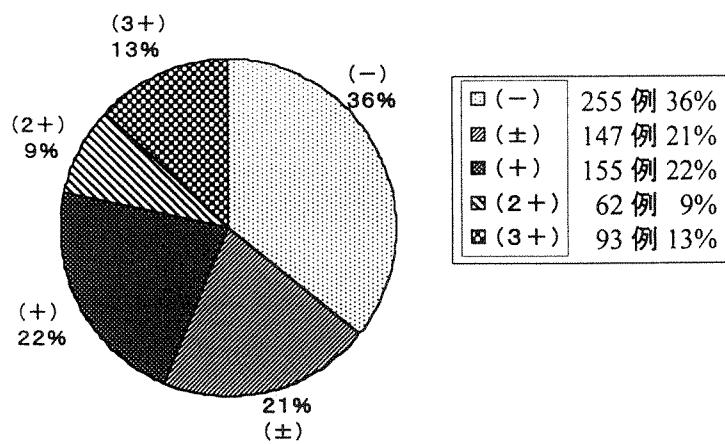
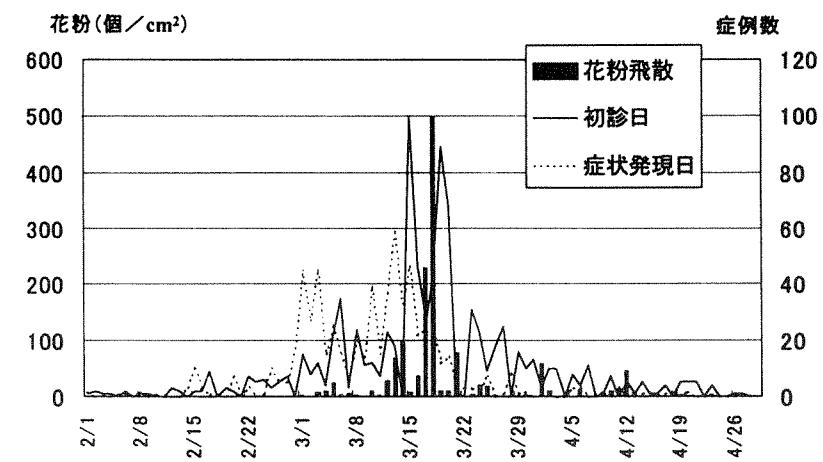


図6 花粉飛散と症状発現・初診日
(1999)



話題提供

テオフィリンの抗炎症作用について -世界の報告の紹介-

日研化学株式会社 学術部 川野孝道

日本における気管支喘息治療薬売上の変遷と現況

新潟アレルギー疾患研究所・月岡内科医院 月岡一治

抄録の掲載は次号になります。

【はじめに】

日本における近年の気管支喘息(以下喘息)の薬物療法はどのように推移してきたのであろうか。それを知るひとつの方法として、長期間にわたる国内での喘息治療薬の売上状況を調査することは有用であると思われる。治療の変遷は、医師たちの喘息の病態への理解の変化を反映していると思われ、専門医を中心とした喘息治療ガイドライン^{1,2,3)}の普及の程度を推測させるかもしれない。アレルギー専門医を対象とした喘息治療調査の結果とあわせて検討し、報告する。

【対象と方法】

1. 国内での喘息治療薬の売上：過去28年間(1971～1998年)の喘息治療薬売上調査に基づいた。調査した治療薬は経口 β_2 刺激薬、経口テオフィリン薬、注射用テオフィリン薬、DSCG(インタール)吸入薬、吸入ステロイド薬、経口抗アレルギー薬(オノンを除く、以下抗ア薬)、ロイコトリエン受容体拮抗薬(オノン)である。
2. アレルギー専門医の喘息治療調査：1994年に厚生省アレルギー総合研究事業の喘息班が行った、日本アレルギー学会認定専門医あるいは評議員で喘息治療を行っている医師586名を対象とした調査結果^{4,5)}の一部を再掲した。

【結果】

1. 喘息治療薬の売上の推移：図1に示した。図2は抗ア薬以外の薬剤の売上の変化がわかりやすいように、図1を拡大したものである。28年間を3つの期間に区切り、各期間の特徴をまとめたものが表1である。
2. アレルギー専門医の喘息治療調査：治療における優先順位を第1選択から第5選択まで調査し、急性増悪(大発作時)の治療と維持療法とに分けて表2に示した。年長児とは6～16歳、乳幼児とは5歳以下である。

図1 日本での抗喘息薬売上

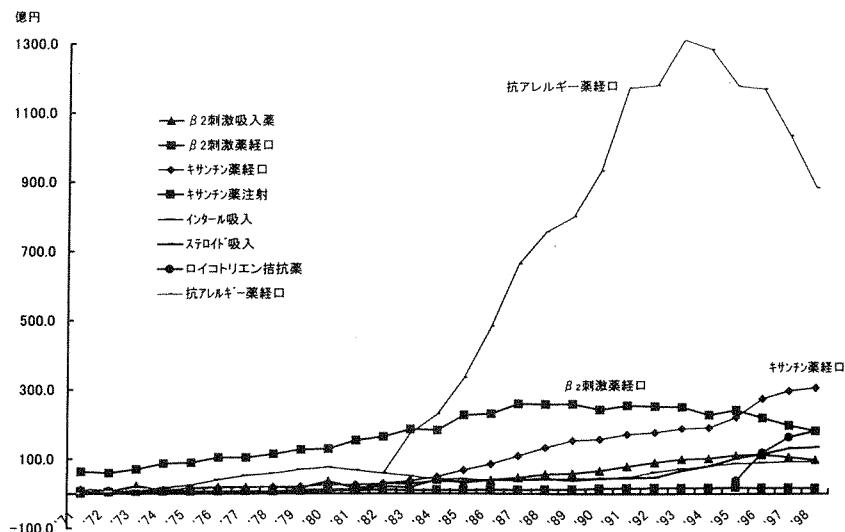


図2 日本での抗喘息薬売上

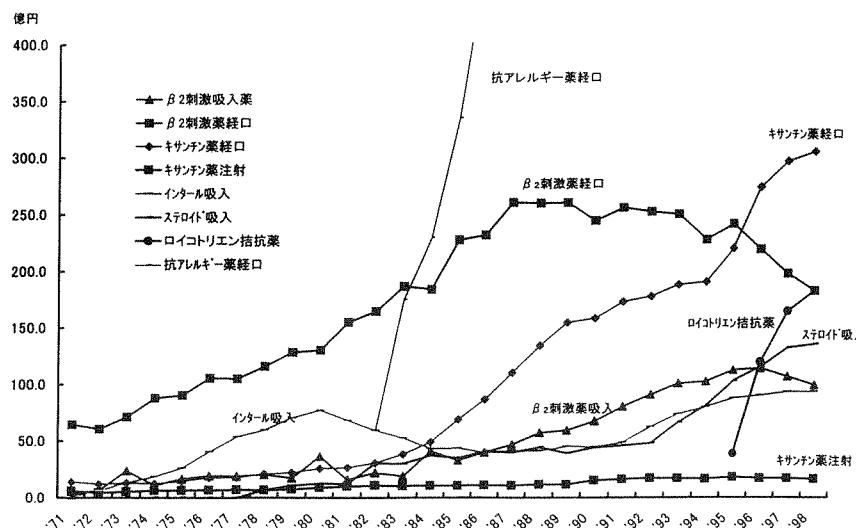


表1 治療における優先順位

I. 急性増悪の治療

選択順位	成 人	年長児	乳幼児
1	アミノフィリン注射	アミノフィリン注射	β2刺激薬吸入
2	酸素吸入	β2刺激薬吸入	アミノフィリン注射
3	ステロイド注射	酸素吸入	酸素吸入
4	アドレナリン注射	β2刺激薬 + DSCG 吸入	β2刺激薬 + DSCG 吸入
5	β2刺激薬吸入	ステロイド吸入	ステロイド吸入

II. 維持療法

選択順位	成 人	年長児	乳幼児
1	テオフィリン経口薬*	DSCG 吸入	経口抗アレルギー薬
2	ステロイド薬吸入	テオフィリン経口薬	DSCG 吸入
3	β2刺激薬吸入	経口抗アレルギー薬	テオフィリン経口薬
4	DSCG 吸入	β2刺激薬 + DSCG 吸入	β2刺激薬 + DSCG 吸入
5	β2刺激薬経口	β2刺激薬経口、吸入	β2刺激薬経口

* 徐放性

表2 喘息治療薬の売上高から見た薬剤使用状況の検討

特 徴	I 期 (1971～1981年)	II 期 (1982～1993年)	III 期 (1994～1998年)
	経口β2刺激薬の増加 DSCGの増加	経口抗アレルギー薬の登場と頻用 経口、吸入β2刺激薬の増加 経口テオフィリン薬の増加 吸入ステロイド薬の増加 DSCGの減少	経口抗アレルギー薬の減少 ロイコトリエン拮抗薬の登場と頻用 経口テオフィリン薬の増加 吸入ステロイド薬の増加 経口、吸入β2刺激薬の減少傾向 DSCGの増加

【考 察】

最近28年間の国内の喘息治療薬の売上の推移をみると、その変化を大きく3期に分けて考えることができる(表2)。I期は1971～1981年で、患者を成人と年長児、乳幼児に区別して比較することはできないが、治療状況を推察すると経口β2刺激薬、経口テオフィリン薬、DSCG吸入、吸入β2刺激薬で治療し、増悪時や重症例では経口ステロイド薬が併用されたと思われる。吸入ステロイド薬はほとんど使用されていない時期である。

本邦での吸入ステロイド薬の登場は1978年である(ベコタイド、アルデシン)。Ⅱ期は1982～1993年で、いわゆる抗ア薬が次々と登場し、頻用され、その分DSCG吸入が減少した。内服治療が中心で、経口 β_2 刺激薬と吸入ステロイド薬の使用が増加し始めた。なお本邦における徐放性テオフィリン薬の登場は1967年である(テオナP)。Ⅲ期は1994年から1998年までで、頻用されてきた抗ア薬の使用が明らかに減少しつづけている。

1994年に実施された専門医へのアンケート結果からも、DSCGは有用であるがほかの抗ア薬の有効性は疑問であるとの意見がみられている^{6,7)}。抗ア薬の使用について、過剰であるとする意見が成人喘息では27.1%、小児喘息では21.4%も寄せられている^{6,7)}。表2は1994年の専門医の喘息治療状況であるが、維持療法における抗ア薬の選択順位は成人喘息では第5選択までに入らない。しかし、年長児、乳幼児には多数処方されていることがうかがわれる。成人にくらべアトピー型喘息の割合が多いことと、内服という投与方法の容易さが影響しているのかも知れない。徐放性テオフィリン薬は成人で頻用され、年齢がさがるほど選択順位がさがるが、低年齢児での血中濃度のモニタリングの困難さや痙攣などの副作用からひかえる配慮があるのかも知れない。成人喘息の維持療法については、専門医は吸入ステロイド薬を重要と考えているが、当時一般医師たちにはほとんど処方されていなかったことが推測される。

ロイコトリエン拮抗薬は1995年に登場し、その有用性からますます頻用されていることがうかがわれる。その分抗ア薬の使用が減少したものと思われる。Ⅲ期の特徴は表2に示した通りであるが、吸入ステロイド薬、ロイコトリエン拮抗薬といった有効な薬剤の使用で喘息管理が容易になった分経口、吸入 β_2 刺激薬の使用が減ったことが考えられる。徐放性経口テオフィリン薬がⅢ期で更に増えている理由は不明であるが、Ⅱ期から徐放性経口テオフィリン薬が喘息の基礎治療薬として使用され始めたことを考えると、Ⅲ期での増加は単純に最近の喘息患者数の増加を反映しているものかも知れない。ほかの理由として、テオフィリンの抗炎症効果が明らかになるにつれて⁸⁾その効果を期待して、専門医を中心として処方が増加しているのかも知れない。

I～Ⅲ期の変遷の背景に、喘息に対する考え方の変化⁹⁾があることは明らかである。とくに1989年以降、喘息は気道の慢性炎症性疾患であることが広く認識されるようになり、抗炎症薬と気管支拡張薬の適切な併用が重要であることがわが国の喘息治療ガイドラインにより明記されている^{1,3)}。

本邦ではテオフィリン薬、経口 β_2 刺激薬、抗ア薬の使用が盛んであったが¹⁾、新たなガイドライン³⁾の影響と、1998年の新たな吸入ステロイド薬(プロピオン酸フルチカゾン)、経皮 β_2 刺激薬の登場などにより、今後喘息治療薬の使用状況も多様なものに変化していくことが考えられる。

【文 献】

- 1) 牧野莊平監修：アレルギー疾患治療ガイドライン、ライフサイエンス・メディカ、東京、1993.
- 2) National Heart, Lung, and Blood Institute. Global Initiative for Asthma. NIH Publication No95 : 3659, 1995.
- 3) 牧野莊平、古庄巻史、宮本昭正監修：喘息予防管理ガイドライン1998. 協和企画通信、東京、1998.
- 4) Tsukioka,K. et al : Questionnaire survey on asthma management of Japanese allergists. I. Allergology International 45 : 113-116, 1996.
- 5) Tsukioka,K. et al : Questionnaire survey on asthma management of Japanese allergists. II. Allergology International 45 : 133-139, 1996.
- 6) 月岡一治、牧野莊平：日本アレルギー学会ガイドラインはどのように受けとられているか？カレントテラピー 13 : 137-142, 1995.
- 7) 月岡一治他：日本アレルギー学会の“喘息の診断および治療のガイドライン”（1993年）についてのアンケート調査結果. アレルギー 44 : 513-519, 1995.
- 8) Sullivan,P. et al. : Anti-inflammatory effects of low-dose oral theophylline in atopic asthma. Lancet 343 : 1006-1008, 1994.
- 9) Barnes,P.J. : Our changing understanding of asthma. Respiratory Medicine 83 : 17-23, 1989.

アレルギー性結膜疾患の診断と治療

新潟大学 眼科

阿 部 達 也

アレルギー性結膜疾患は、I型アレルギーが関与する結膜の炎症性疾患で、何らかの自覚症状を伴うものと定義される。アレルギー性結膜疾患の分類を表1に示す。アレルギー性結膜炎とは結膜に増殖性変化がみられないものをいう。季節性アレルギー性結膜炎は症状の発現が季節性のもので、このうち花粉によってひきおこされるものを花粉性結膜炎と呼ぶ(ex.スギ花粉性結膜炎)。通年性アレルギー性結膜炎は、季節性あるいは気象、気温の変化による増悪、寛解があるが症状の発現が通年性のものをいう。アトピー性角結膜炎は、アトピー性皮膚炎に合併して起こる慢性角結膜疾患をいう(春季カタルに合併するものは除外する)。春季カタルは、結膜に増殖性変化がみられるアレルギー性角結膜炎をいう。増殖性変化とは、眼瞼結膜の乳頭の増殖・増大、結膜肥厚、輪部結膜の腫脹や隆起を指す。巨大乳頭性結膜炎は、コンタクトレンズなどの刺激によって引き起こされる増殖性変化を伴う結膜炎をいい、IV型の遅延型アレルギー反応の関与が示唆されている。各アレルギー性結膜疾患の頻度を表2に示す。アレルギー性結膜疾患の診断基準は、以下の3

表1 アレルギー性結膜疾患の分類

1. アレルギー性結膜炎 (1) 季節性
(2) 通年性
2. アトピー性角結膜炎
3. 春季カタル
4. 巨大乳頭性結膜炎

表2 アレルギー性結膜疾患の頻度

1. アレルギー性結膜炎	84.5%
(1) 季節性		36.5%
(2) 通年性		48.0%
2. アトピー性角結膜炎	13.9%
3. 春季カタル	1.6%

(1993-1995全国調査)

つである。臨床診断群は、眼搔痒感、流涙、眼脂などの症状がみられるもの(春季カタルでは結膜の増殖性変化がみられるもの)。推定診断群は、臨床診断に加えて推定される抗原と一致する皮膚テストまたは血清中抗原特異的 IgE が陽性のもの。確定診断群は、臨床診断に加えて結膜擦過物中に好酸球が陽性のもので、眼局所特有の診断方法である。アレルギー性結膜炎の治療の原則を表3から表6に示す。抗アレルギー点眼薬には、クロモグリク酸ナトリウム(インターラー)、アンレキサノエックス(エリックス)、ペミロラストカリウム(アレギサー、ペミラストン)、トラニラスト(リザベン)、フマル酸ケトチフェン(ザジテン)などがあるが、何れもアレルギー性結膜炎にたいする有効性はほぼ同等である。各薬剤の特徴を把握し使い分ける。また、ステロイド点眼薬には、ステロイド緑内障、角膜上皮障害、『魔の第3週』と呼ばれる角膜の易感染性(細菌、真菌、単純ヘルペス)、ステロイド白内障などの副作用があることに注意が必要である。一眼科医から眼科以外の先生方への提言としては、1. 季節性アレルギー性結膜炎では、花粉の飛散開始2週間前から積極的に予防投与を行う。2. 既に発症しているものには(軽症)、抗ヒスタミン作用をもつフマル酸ケトチフェン(ザジテン)を試してみる。3. 通年性アレルギー性結膜炎では点眼が長期にわたるため点眼回数の少ないペミロラストカリウム(ペミラストン、アレギサー)がコンプライアンスの点でよい。効果のない場合や、年余にわたる場合は眼科でチェックを行う。4. ステロイド点眼の投与は原則として行わない。投与する場合は、細隙灯顕微鏡検査や眼圧測定などの眼科的チェックを必ず行う。5. 异物感、羞明、視力障害などは角膜障害の徵候なので眼科受診をすすめる。特にアトピー性皮膚炎患者と若年男子(春季カタル)。6. アトピー性皮膚炎患者では白内障、網膜剥離などの眼合併症が起こることもあるので眼科受診をすすめる。7. 治療を行っても症状の改善がない場合、巨大乳頭性結膜炎の可能性があるのでコンタクトレンズ装用の有無をチェックし眼科受診をすすめる。

表3 アレルギー性結膜炎の治療(1)

1. 抗原回避	ゴーグルなど 実施困難、手間がかかる 確実性が低い
2. 減感作療法	眼科では行われない
3. 薬物療法	中心

表4 アレルギー性結膜炎の治療(2)

薬物療法の原則	1. 可能な限り局所治療が望ましい 2. 治療薬剤の作用を理解して用いる 3. 抗アレルギー薬の効果の目安は2週間である
---------	--

表5 アレルギー性結膜炎の治療(3)

点眼治療	1) 第一選択 2) 季節性では花粉の飛散開始2週間前から予防投与を行う 3) 既に発症しているものにはステロイド点眼併用
------	---

表6 アレルギー性結膜炎の治療(4)

点眼治療	1) 中等症 0.1% フルオロメトロン 2) 重症 0.1% ベタメサゾン	眼圧などの眼科的検査を必ず行う いずれも、抗アレルギー薬と併用し ステロイド点眼からの離脱を図る
------	---	--

特別講演

『大気汚染と花粉症』

大阪医科大学 耳鼻咽喉科学教授 竹中洋先生

気管支喘息など気道アレルギー疾患の増加が世界中で指摘されている。我が国ではスギ花粉症がその代表であり、原因としてスギ花粉飛散量の増加と1960年代に生じた急速な工業発展及びそれに引き続くモータリゼーションによる大気汚染が大きな影響を与えたと考えられている。また、最近では寄生虫疾患の減少もその要因として話題になっている。何れにしても詳細な疫学調査とそれに基づく科学的な実証が必要なことは言うまでもない。我々が行っているディーゼル内燃機関排気ガス(DEP)のスギ花粉症発症に対する影響も大きな因子である。

【1. 大気汚染の及ぼす影響について】

わが国の大気汚染の歴史をみると第二次世界大戦後の復興期には工場排気を中心とする大型固定排気源が問題であった。公害に対する法整備が進み、汚染物質もSOxからNOxや粒子状浮遊物質へ変遷している。特に最近20年間は急速な自動車の普及によって、小型移動排気源が注目されている。

しかし外因の中でアレルゲンの働きを修飾する、或いは内因に影響を与えると考えられる大気汚染物質についての疫学調査は極めて難しい。その理由として現行の大気汚染物質の測定基準が個人暴露量を正確に反映したものでないこと。また、生活圏における汚染実態が個々の物質によって異なること。加えて急速なモータリゼーションによって、小型移動排気源が増加した結果、非汚染地区の設定が難しくなったことが挙げられる。

自動車排気ガスのなかで発癌因子或いはマウスIgE抗体産生のアジュバントとして注目されているDEPを用い、ヒトIgE抗体産生に及ぼす影響を観察した。DEP抽出物質をヒトB細胞を用いたIgE抗体産生系に働かせると、正常人末梢血B細胞でIgE抗体産生が有意に亢進した(図1)。またこの現象はIgEのmRNAレベルでも認められ、DEPが単なるアジュバント効果以外の抗体産生亢進作用を示すことが判明した。

DEPそのものを正常人に点鼻したところ、鼻腔洗浄液中のIgE抗体量は増加したが(図2)、他の免疫グロブリンには変動はなかった。最近共同研究者のD.SantzesはDEPの鼻内噴霧と抗原誘発を組み合わせた結果、抗原特異的IgE抗体が有意に増加したこと(図3)、その原因として鼻腔内の細胞成分においてTh2サイトカインが増加していることを報告している(表1)。

マウスを用いたスギ花粉とDEPの複合感作モデルにおいてもヒトと同様に気管肺胞洗浄液・鼻腔洗浄液中Th2サイトカインの増加(図4)とTh1サイトカインの産生低下が認められた(図5)。気道局所におけるこれらサイトカインの産生障害が抗原特異的IgE抗体産生に影響を与えていることが推測された。

【2. スギ花粉症増加要因の検討】

疫学調査の結果からは多量の抗原の存在が花粉症発症に極めて重要であることが判明している。大気汚染物質のDEPもin vitro、in vivoを問わずIgE抗体産生のアジュバントとして、I型アレルギー疾患の増加に関与していることが明らかになった。寄生虫疾患や結核との関連についても疫学的検討と科学的証左が必要であることは言うまでもない。

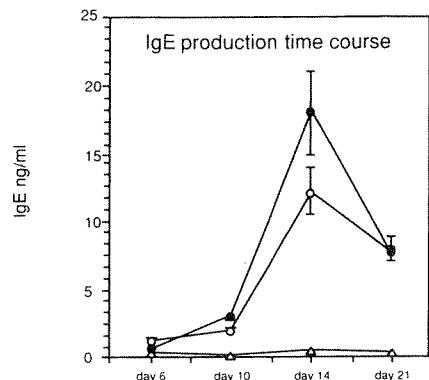


図1

B細胞を用いたIL-4と抗CD40抗体によるIgE抗体産生に対するPAH-DEPの亢進作用の経時的变化
(Takenaka H, et al :1995¹⁹)より転載)

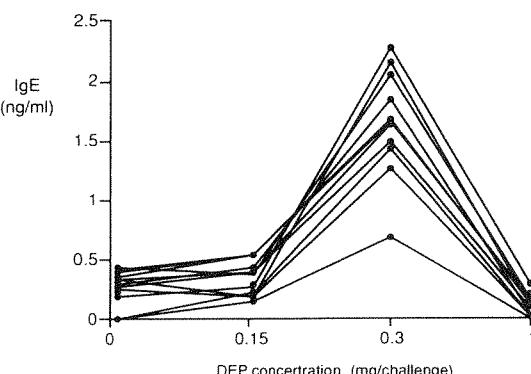


図2

ヒト鼻腔内にDEPを噴霧4日後の鼻腔洗浄液中のIgE抗体量の変化
(Diaz-Sanchez D, et al :1994²⁰)より転載、
by copyright permission of The American Society for Clinical Investigation)

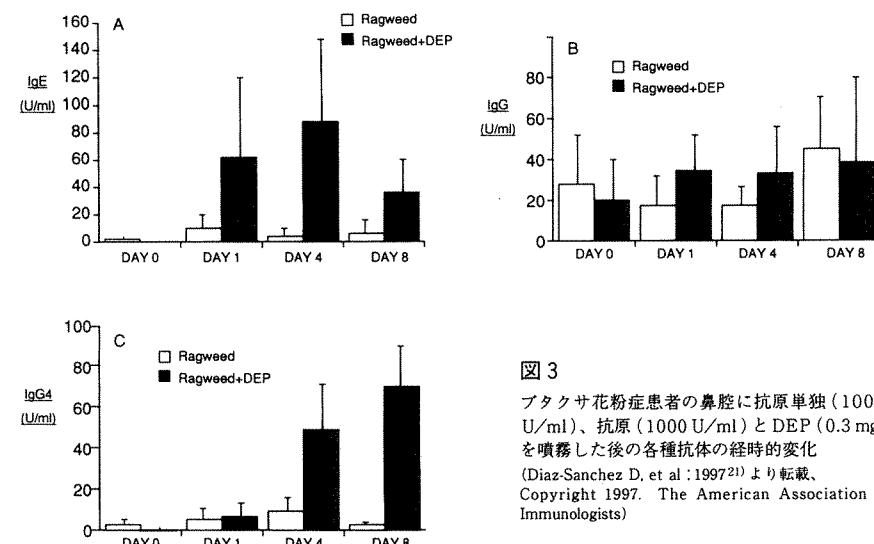


図3

ブタクサ花粉症患者の鼻腔に抗原単独(1000 U/ml)、抗原(1000 U/ml)とDEP(0.3 mg)を噴霧した後の各種抗体の経時的变化
(Diaz-Sanchez D, et al :1997²¹)より転載、
Copyright 1997. The American Association of Immunologists)

表1 鼻腔洗浄液中細胞から得られた各種サイトカインmRNAの変化

Cytokine mRNA Production (mean densitometry units)Following				
Cytokine	Prechallenge 1	Ragweed	Prechallenge 2	Ragweed+DEP
IL-2	4,413±3,916	1,988±977	2,483±2,156	8,125±3,657
IL-4	2,984±2,910	4,291±3,109	3,124±2,842	25,126±6,123*
IL-5	3,918±3,820	5,910±4,864	4,986±2,131	41,356±7,123*
IL-6	2,987±1,789	1,245±2,366	5,123±4,123	35,421±8,945*
IL-10	<200	<200	<200	23,511±8,875*
IL-13	7,983±4,512	12,341±5,423	9,281±6,514	24,351±9,456†
IFN-γ	12,934±4,445	10,326±4,459	10,235±4,441	2,412±2,123†

prechallenge 1；抗原(1000 U/ml)投与前、Ragweed；抗原(1000 U/ml)投与直後、prechallenge 2；抗原(1000 U/ml)とDEP(0.3 mg)前、Ragweed+DEP；抗原(1000 U/ml)とDEP(0.3 mg)直後。
(Diaz-Sanchez D, et al :1997²¹)より転載、Copyright 1997. The American Association of Immunologists)

図4

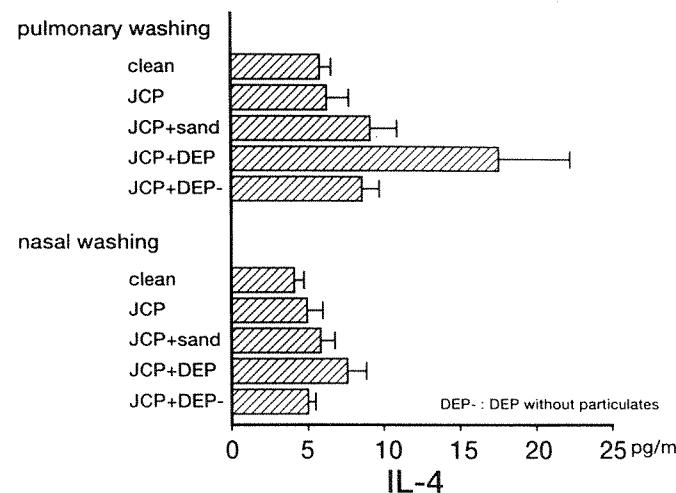
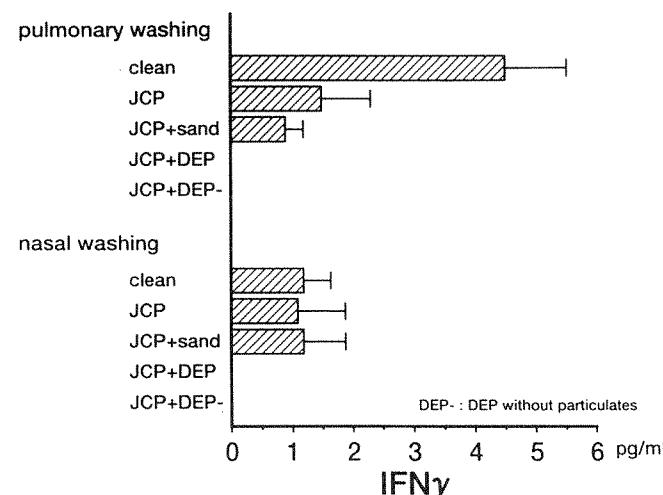


図5



第34回 特別講演

小児気管支喘息の最近のトピックス

群馬大学医学部小児科 森川昭廣先生

【はじめに】

近年、気管支喘息の病態は気道の慢性炎症と考えられてきており、その疾患概念や治療法も以前と異なってきた。すなわち、アレルギー性疾患治療・管理のガイドライン¹⁾²⁾が設けられ、その早期診断とともに、治療としては以前から言われてきたアレルゲンからの回避とともに、抗炎症作用を有する各種薬剤をその重症度に従って早期にかつ適切に用いて、積極的に炎症を抑制することがすすめられている。それゆえその診断、鑑別診断、治療を進めるためには病歴、理学的・検査学的所見の解釈が重要である。

【1. 病気の概念】

1. 定義と症状

その定義は、「小児気管支喘息は、発作性に笛性喘鳴を伴う呼吸困難を繰り返す疾患であり、その呼吸困難は自然に、または治療によって軽くなったり、治癒したりする。病理学的には、気管、気管支、細気管支の粘膜の腫脹、気管支を取り巻く平滑筋の収縮、分泌物の増加などによる気道の狭窄とともに、その背景として多くは環境アレルゲンによる慢性的アレルギー性炎症(好酸球を中心とする細胞浸潤、粘膜の浮腫など)を伴う気道の過敏性が存在する。ただし、臨床的に同じような症状を示す肺・心臓・血管系の病気はこれには入れない」とされている。

三大症状は咳嗽、喘鳴、呼吸困難である。咳嗽は状況によって乾性のものも湿性のものもみられる。好発する時間は夜間、早朝、運動時、さらには気道が種々の刺激を受けたとき(花火や線香の煙を吸い込んだとき、泣いたとき、感染があるとき)に出現しやすく、発作と一緒に起きたり、また発作の初発症状として起きてくる。

2. 病気の型

アトピー型と非アトピー型がある。アトピー型とは遺伝傾向があり、かつダニや花粉など環境アレルゲンに対する IgE 抗体を証明できるもので、非アトピー型とは遺伝傾向がなく、それが証明できないものである。われわれの成績では全小児喘息患者の 90 % がアトピー型である。

3. 病理像

定義にも述べたように、気管、気管支、細気管支の粘膜の腫脹、気管支を取り巻く平滑筋の収縮、分泌物の増加等による気道の狭窄病変がみられる。また、気管支壁には好酸球、リンパ球、さらには少量の好中球が見られる。さらに、基底膜の肥厚や平滑筋の肥大などいわゆるリモデリングが認められる場合がある。

【II. 発作の程度と重症度】

発作の程度は小児では表1のように3段階に分類される。その分類は表中の発作の状態の項に示される呼吸の状態で判定する。生活の状態はあくまでも参考事項である。重症度とは1年以上の観察で発作の程度と頻度から表2に従って、軽症、中等症、重症に分類する。また、経口ステロイドの服用を欠かせない患者、1年内に意識を無くすような大発作が一度でもあれば重症と判断する。また、施設治療中の患児の場合は重症度判定に際してその旨を書くことになっている。

表1 小児喘息の発作の程度²⁾

	呼吸の状態	生活の状態			
		遊び	睡眠	機嫌(会話)	食事
小発作	軽い喘息がある。 軽い陥没呼吸を伴うこともある。	普通	普通	普通(普通に話をする)	普通
中発作	明らかな喘鳴と陥没呼吸を認め、呼吸困難がある。	やや困難	時々目を覚ます	やや不良(話しかければ返事をする)	やや不良
大発作	著明な喘鳴、呼吸困難、起坐呼吸を呈し、時にチアノーゼを認める。	不能またはそれに近い状態	不能またはそれに近い状態	不良(話しかけても返事ができない)	不良またはそれに近い状態

注：1) 発作程度は主に呼吸の状態で判定し、他の項目は参考事項とする。

2) 呼吸音減弱、意識障害(興奮、意識低下、疼痛に対する反応の減弱など)は危険な徵候である。

表2 小児喘息の重症度²⁾

発作の程度 発作の頻度	大発作	中発作	小発作
1年に数回以内	中等症(S ₂)	軽症(S ₁)	軽症(S ₁)
6か月に数回	重症(S ₃)	中等症(S ₂)	軽症(S ₁)
1か月に数回	重症(S ₃)	重症(S ₃)	中等症(S ₂)

注：1) 観察期間は1年以上とする。

2) 次の場合は発作のいかんにかかわらず重症とする。

a) ステロイド依存例(吸入ステロイド薬を除く)

b) 1年内に意識障害を伴う大発作があった場合

3) 施設療法中のものは、その旨を記載する。

例：中等症(施設療法中)

4) 重症度を寛解S₀、軽症S₁、中等症S₂、重症S₃と略語を用いて表現してもよい。

【III. 診断】

1. 診察所見

観診では、顔色、チアノーゼの有無、呼吸の様子(胸骨上窩や肋間の陥凹、数、呼吸補助筋の使用の有無)、胸郭の形状に注意を払う。いわゆる樽状胸郭や鳩胸は過去の発作の強さ、場合によっては治療の不十分さを推測することができる。肺野の打診では、肺の過膨張を示す鼓音(tympanic)を呈しているか、あるいはその逆で空気の入りが悪い濁音(dull)であるかを診る。肺野の聴診では、肺胞音が聴取出来るか否かを聴く。

2. 検査所見

小児の気管支喘息の多くはIgE抗体が検出されるいわゆるアトピー型なので、血清総IgEの高値、特異IgE抗体の存在、即時型皮膚反応の証明などが気管支喘息の診断に重要である。吸入性抗原として、室内塵、ダニ、ネコ毛、イヌ毛、アルテルナリア・クラドスボリウムなどの真菌抗原、スギ、ブタクサ、カモガヤなどの花粉、そして年少児であれば卵白、牛乳、大豆を代表とする食物抗原についても検索する必要がある。

気道過敏性の検索には標準法とアストグラフ法がある。また使用する薬物としては、アセチルコリン、メサコリン、ヒスタミンが挙げられる。小児では標準法を用いる際のスパイログラム施行の困難さからアストグラフ法が用いられている。しかし、現在両者の成績間に必ずしも相関は認められていない。

【V. 治 療】

1. 生 活 指 導

環境調整

環境調整の場合、対象となるアレルゲンはチリダニ、真菌、ペットなどのアレルゲンである。これらに対して適切な処置を講じるのが治療の第一歩である。

2. 発作時の治療(表3)

具体的に、小発作の時には β_2 刺激薬をネブライザーで吸入させる。吸入後15~30~60分経過を観察し、発作の再評価を行い、治療に対する反応が良好な場合、反応不良、無効を判断し、その各々に反応する治療を行う。また、患児の日頃の発作の具合で経口薬などの投与も加える。

中発作は、しばしば医療機関を受診する発作であり、基本的には β_2 刺激薬の吸入と観察が第1ステップであり、無効例にはアミノフィリンの静注ないし、点滴静注を行う。なお、発熱時、熱性けいれんの既往がある児、乳児では、とくにテオフィリンによるけいれんなどの副作用の発現に注意する。

大発作時には酸素吸入下での β_2 刺激薬の吸入、アミノフィリンの点滴静注、輸液、アシドーシスの矯正が求められる。さらに、ステロイド薬の静注も必要となる場合がある。呼吸困難が続行し、チアノーゼ、呼吸音減弱、意識障害をきたし呼吸不全となった場合には、上記治療の継続とイソプロテレノールの持続吸入、気管内挿管、人工呼吸が必要となる。また、気道内に多量に存在する喀痰の除去にsqueezingが行われる。

3. 長期管理に関する薬物療法

軽症間欠型から重症持続型までステップ1~7までに分け、薬剤に対する反応を観察してステップアップまたはステップダウンする。なお、ここでの軽症間欠型とは季節の変わり目などに小発作が月に数回以内散発するもので、小児アレルギー学会の重症度における軽症とは異なるので注意が必要である。また、中等症持続型ではクロモグリク酸+ β_2 吸入薬の定期吸入などのステップ3の治療が有効でない場合には、ベクロメサゾン吸(100 μ g×2~3回/日)がすすめられている。漫然とした薬物療法を行わず、一定期間のうちに発作の程度や副作用の有無を観察し、ステップダウン、ステップアップを行うことが必要である。

(これについては2000年4月に新たに書き直されている)

表3 医療機関での小児喘息の急性発作に対する治療²⁾

	症 状	遊 び	Spo ₂	ピークフロー、1秒量 (学童以上)	治 療
小 発 作	軽い喘鳴がある。 軽い陥没呼吸を伴うことがある。	普 通	96%以上	60%以上であることが多い。	<ステップ1> ・ β_2 刺激薬の吸入・酸素吸入
中 発 作	明らかな喘鳴と陥没呼吸を認め、呼吸困難がある。	やや困難	92~95%	30~60%であることが多い。	<ステップ1> ・ β_2 刺激薬の吸入反復 <ステップ2> ・アミノフィリンの静注または点滴静注
大 発 作	著明な喘鳴、呼吸困難起坐呼吸を呈し、ときにチアノーゼを認める。	不 能 またはそれに近い状態	91%以下	30%以下であることが多い。	<ステップ1> ・酸素吸入下で β_2 刺激薬の吸入 <ステップ2> ・アミノフィリンの点滴静注・輸液 ・アシドーシスの矯正 <ステップ3> ・ステロイド静注
呼 吸 不 全	著明な呼吸困難、チアノーゼ、呼吸音減弱、意識障害(興奮、意識低下、疼痛に対する反応の減弱)	不 能	90%以下	測定不能	・上記治療継続 <ステップ3>参考 ・イソプロテレノールの持続吸入 <ステップ4> ・気管内挿管・人工呼吸

注) ピークフロー、1秒量は予測値または自己最良値に対する%

【文 献】

- 1) アレルギー疾患治療ガイドライン 監修：牧野莊平、'95年改訂版、ライフサイエンスマディカ社、東京
- 2) 喘息予防・管理ガイドライン 1998監修：牧野莊平、古庄巻史、宮本昭正厚生省免疫・アレルギー研究班、協和企画通信、東京
- 3) 森川昭廣、岩田 力、永倉俊和：小児慢性特定疾患治療(喘息)マニュアルの作成と医療意見書作成について、厚生省心身障害研究：効果的な小児慢性特定疾患治療研究事業の推進に関する研究(班長柳澤正義)報告書、1998年。

編集後記

ある日の朝、病棟へ行ったら

看護婦A 「先生、きのうきょろきょろ、何してたんですか？」

看護婦B 「財布を落としたなら、一緒に探してあげたのに」

看護婦C 「拾い食いはダメですよ。この頃物騒ですもの」

うちの看護婦さんたちは、とても優しいのです。

何を隠そう、昨年みかけたブタ草が芽を出していないか、探していくだけのことでした。結果はと言うと、スギナや稻科の植物が邪魔をして、いまだ見つかっていません。

アレルギーを勉強していて、こんなことにも季節の移り変わりを感じるようになってしまったようです。

さて、今回は森川先生と竹中先生の、お二人の原稿をいただくことができ、内容はデラックスになっています。ただ、伊東先生の原稿が当方の不行き届きもあり、次回にまわさせていただかなくてはならなくなりました点をお詫び申し上げます。

新潟アレルギー研究会

世話人 阿部時也、藤森勝也、五十嵐隆夫、猪股成美、
丸山友裕、松野正知、中俣正美、大石正夫、
鈴木正治、月岡一治、宇野勝次（ABC順）

発行人 新潟アレルギー研究会事務局
西蒲原郡吉田町大字吉田1001
新潟県立吉田病院小児科内
〒959-0264 TEL 0256(92)5111

編集
共催 中俣正美
日本アレルギー協会北関東支部
新潟アレルギー研究会
日研化学株式会社
住友製薬株式会社
グラクソ・ウェルカム株式会社