

新潟アレルギー研究会誌

第 48 回 研 究 会 記 録
Vol.27, 2007

新 潟 ア レ ル ギ ー 研 究 会

第 48 回新潟アレルギー研究会

日 時：平成 18 年 10 月 7 日（土）15：00～18：00

場 所：新潟ワシントンホテル 4 階 大和西の間

目 次

1)一般演題

1. 「アレルギー診療における本研究会ホームページの活用について」

¹⁾新潟アレルギー研究会、²⁾藤崎医院 五十嵐 隆夫 ¹⁾、月岡 一治 ¹⁾、藤崎 洋子 ²⁾

2. 「加齢と性差による薬剤アレルギーの変化」

水原郷病院 薬剤科 宇野 勝次

2)話題提供

「アレルギー最近の話題」

大日本住友製薬株式会社 学術推進部 吉田 恵子

3)特別講演

特別講演 1

『喘息死の現状と対策 - 日本と世界の比較』

国際医療福祉大学附属三田病院 教授 松井 猛彦先生

特別講演 2

『小児気管支炎喘息治療・管理ガイドライン 2008 に向けて - 問題点と改定点』

国立病院機構福岡病院 院長 西間 三馨先

共催 新潟アレルギー研究会
日本アレルギー協会北関東支部
グラクソ・スミスクライン(株)
後援 新潟県医師会
新潟県薬剤師会

「アレルギー診療における本研究会ホームページの活用について」

1)新潟アレルギー研究会、2)藤崎医院 五十嵐 隆夫 1)
月岡 一治 1)、藤崎 洋 2)

平成 18 年 9 月より新潟アレルギー研究会のホームページを立ち上げました。
内容は、1. 本研究会が年 2 回開催してきた学術研究会の抄録をすべて閲覧できる**電子研究会誌**、2. 本研究会は、内科、小児科、皮膚科、耳鼻科、眼科、薬剤科のアレルギー専門家が中心となり毎年 2 月と 9 月に市民公開講座と無料の医療相談会を開催してきました。その中で患者家族様から寄せられた質問に関して、各専門家が分かりやすく解説する**アレルギーについての Q & A**、3. 30 数年間にわたり新潟市で毎日花粉飛散調査をされている藤崎洋子先生の御好意で、1 週間ごとに更新する **Dr. 藤崎の新潟花粉情報**が主な内容です。特にスギ以外の花粉情報を定期的に提供する HP は日本では画期的です。新刊の本を紹介する**書籍紹介**、本研究会が主催する研究会や講演会、アレルギー患者さんに有用な情報を掲載する**お知らせ**のコーナーも用意しましたので、ご活用ください。

加齢と性差による薬剤アレルギーの変化

水原郷病院 薬剤科 宇野勝次

【目的】

加齢が薬剤アレルギーに与える影響については、10年前に白血球遊走試験(LMT)のアガロース平板(LMT-agarose)法をアレルギー起因薬剤同定法として用いて既に検討しており、薬剤アレルギーが加齢により頻度が高まり、アレルギー起因薬剤(アレルゲン)が抗菌薬から循環器官用薬に移行し、潜伏期間が長くなることを報告した。また、その検討で加齢による高頻度とアレルゲンの変化は加齢による服用頻度と服用薬剤の変化に依存し、加齢による潜伏期間の延長は加齢によるリンパ球の反応性の低下によることも明らかにした。しかし、加齢による薬剤アレルギーの発現性については未検討のままである。また、薬剤アレルギーにおいて性差が及ぼす影響については全く不明である。

そこで、従来のLMT-agarose法を改良したケモタキシスチャンバーによるLMT(LMT-chamber)法を用いてアレルゲンの同定を行い、薬剤アレルギーの頻度、発現率、過敏症状、潜伏期間および起因薬剤について加齢と性差による変化を検討した。

【材料・方法】

対象患者は水原郷病院(以下当院)の過去3年7ヶ月間(2002.4~2005.10)の薬剤過敏症疑診患者でLMTにより起因薬剤を検出した薬剤アレルギー患者156例を対象とした。なお、若年者を70歳未満、老年者を70歳以上とした。

LMTはLMT-chamber法を用い、LMT-chamberは薬剤過敏症疑診患者の末梢血からフィコールパックによる比重遠心法で分離・調製した単核球(1×10^6 cells/ml)と薬剤抗原調製溶液(1回投与量の最高血中濃度/2)を72時間反応培養し、反応上清液を分離保存後、薬剤非過敏症患者の末梢血から5%デキストラン生食水とフィコールパックによる比重遠心法で分離・調製した顆粒球を反応上清液に浮遊し、ケモタキシスチャンバーに用いて90分間遊走し、中間層のメンブランフィルターに付着した細胞を染色し、イムノリーダーで測定した。

【結果】

1. 薬剤アレルギーの頻度

年齢別での薬剤アレルギーの頻度は、加齢により増加し、60～70代をピークに一峰性を示した。また、当院の来院患者 503,410 例の頻度との相関性を調べると、相関係数 $r = 0.879$ (危険率 $p < 0.001$) で非常に高い相関を示した。

性別での薬剤アレルギーの頻度は、男性が 41.7%、女性が 58.3%で、女性の頻度が有意 ($p < 0.05$, χ^2 -test) に高かった。また、当院の来院患者の頻度も 44.9%、女性が 55.1%で、女性の頻度が有意 ($p < 0.0001$, χ^2 -test) に高かった。

2. 薬剤アレルギーの発現率

当院の過去 3 年 7 ヶ月における薬剤アレルギーの発現率を求めると、0.184%であった。年齢別での薬剤アレルギーの発現率は、若年者が 0.219%、老年者が 0.138%で、老年者が有意 ($p < 0.001$, χ^2 -test) に低かった。

性別での薬剤アレルギーの発現率は、男性が 0.171%、女性が 0.195%で、両者に有意差を認めなかった。

3. 薬剤アレルギーの潜伏期間

年齢別での薬剤アレルギーの潜伏期間 (薬剤服用開始から過敏症症状発現までの期間) は、若年者の場合 14 日以下が 83%、15 日以上が 17%、老年者の場合 14 日以下が 60%、15 日以上が 40%で、老年者の長期間の頻度が有意 ($p < 0.01$, χ^2 -test) に高かった。

性別での薬剤アレルギーの潜伏期間は、男性の場合 14 日以下が 77.6%、15 日以上が 22.4%、女性の場合 14 日以下が 74.2%、15 日以上が 25.8%で、両者に有意差を認めなかった。

4. 薬剤アレルギーの過敏症状

年齢別での薬剤アレルギーの過敏症状は、若年者の場合皮疹が 48.1%、肝障害が 34.0%、老年者の場合皮疹が 50%、肝障害が 38%で、両者に有意差を認めなかった。

性別での薬剤アレルギーの過敏症状は、男性の場合皮疹が 41.5%、肝障害が 44.6%、女性の場合皮疹が 53.8%、肝障害が 28.6%で、女性は男性に比べ有意 ($p < 0.05$, χ^2 -test) に皮疹が多く、肝障害が少なかった。

5. 薬剤アレルギーの起因薬剤

年齢別での薬剤アレルギーの起因薬剤は、若年者の場合中枢神経用薬が 34.9%、抗菌薬が 38.7%、循環器官用薬が 6.6%、老年者の場合中枢神経用薬が 34.0%、抗菌薬が 28.0%、循環器官用薬が 24.0%で、老年者は若年者に比べ有意 ($p < 0.02$, χ^2 -test) に抗菌薬の頻度が低く、循環器官用薬の頻度が高かった。

性別での薬剤アレルギーの潜伏期間は、男性の場合中枢神経用薬が 30.8%、抗菌薬

が27.4%、循環器官用薬が16.9%、女性の場合中枢神経用薬が37.4%、抗菌薬が40.7%、循環器官用薬が8.8%で、両者に有意差を認めなかった。

【考察および結語】

以上の結果から、以下の知見が推論される。

1. 薬剤アレルギーの頻度は、60～70代をピークに一峰性を示し、女性の方が多いが、それは服薬患者の頻度に起因する。
2. 薬剤アレルギーの発現率は加齢により有意に低下するが、性差による変化は認められない。
3. 薬剤アレルギーの潜伏期間は加齢により有意に延長するが、性差による変化は認められない。
4. 薬剤アレルギーの症状は加齢による変化を認めないが、男性は皮疹に比べ肝障害が多く、女性は肝障害に比べて皮疹が多い。
5. アレルギーの起因薬剤は、加齢により抗菌薬から循環器官用薬の割合が多くなるが、性差による変化は認められない。
6. 加齢によるアレルギー発現率の低下および潜伏期間の延長はリンパ球の反応性の低下と使用薬剤に起因し、性差によるアレルギー症状の変化はホルモン（エストロゲン）に起因すると考えられる。

『喘息死の現状と対策 - 日本と世界の比較』

国際医療福祉大学附属三田病院 教授 松井 猛彦先生

わが国の喘息死は漸く減少の傾向にあるが多くの問題が残されている。

1.わが国の喘息死の動向

わが国の喘息死亡率の動向をみると、総数の喘息死亡率(人口10万対の喘息死亡数)は1950年以降低下し、低下は一時停滞したが1997年頃から再び低下して2005年は総数2.5となり、年間喘息死亡数も、1960年は11,221人であったのが、2005年は3,198人と、約1/4に減少している。5~34歳の年齢階級喘息死亡率をみると、二度にわたる喘息死上昇の時期を経て、1997年頃から急激に低下に転じ、2001年頃から下げ止まった状況にある。年齢階級喘息死亡率を1980年と1990年、2005年で比較(図1)し問題点を挙げてみると、1)65歳以上で依然死亡率が高い、2)若年性成人(25~34歳頃)の死亡率低下が他の年齢層に比べ小さい、3)0~4歳の死亡率が小児の中では高いことなどが指摘できる。

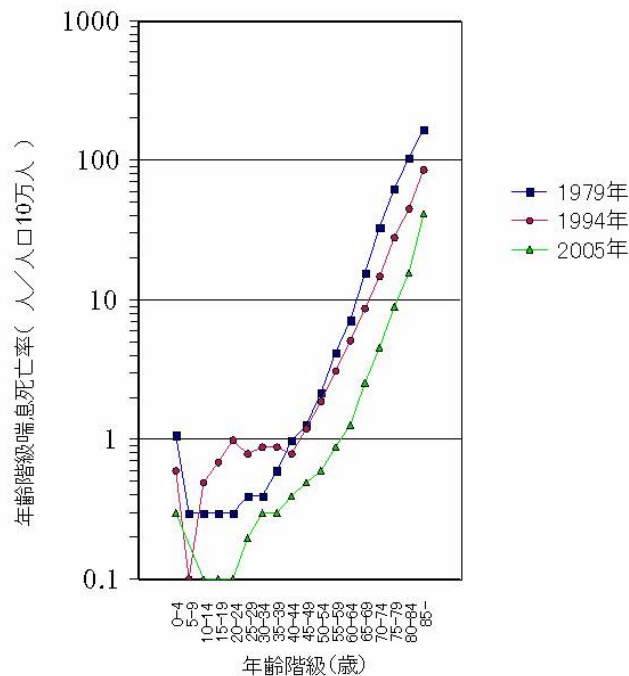


図1.年齢階級喘息死亡率1979年と1994年、2005年の比較(総数)

2.世界の喘息死の動向との比較

わが国の喘息死の現状について、5～34歳の年齢階級喘息死亡率で世界と比較する（図2）と、1997年頃は米国と並び世界の上位1/3程度に位置していたが、最近ほぼカナダに比肩するところまで低下した。

わが国と米国の年齢階級喘息死亡率（5～34歳）の推移を比較（図3）してみると、米国でも1980年代から1990年代にかけてわが国と同様喘息死亡率が上昇したが、その後わが国では急激に大きく低下したのに対し米国の低下程度は小さく、米国は喘息治療戦略に成功しているとはいえない。

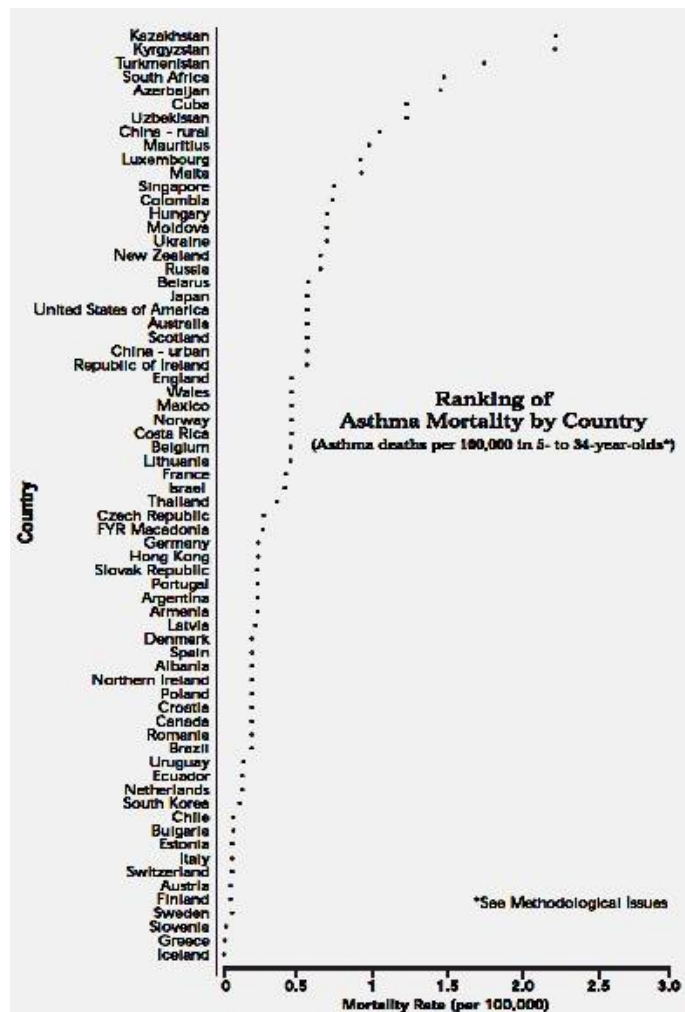


図2.世界の喘息死亡率

(5～34歳,GINA2004から一部改変 <http://www.ginasthma.org./BackgroundersItem.asp?intId=19>)

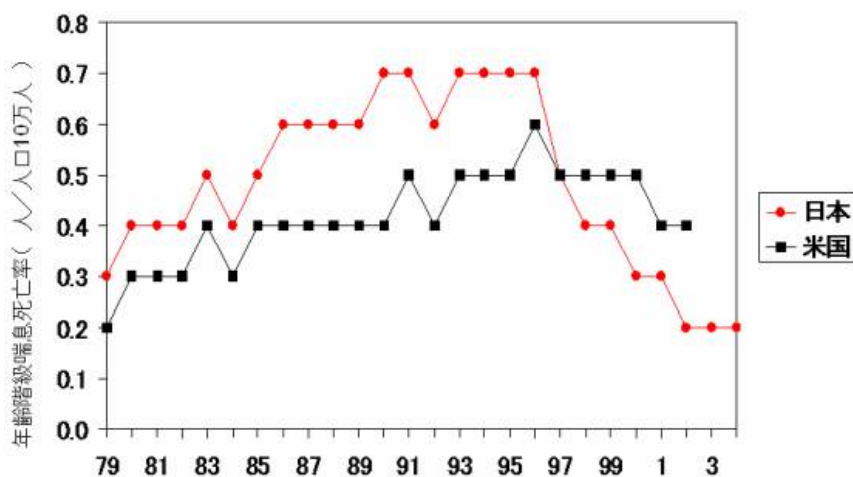


図3. 日本と米国喘息死亡率の推移の比較 (年齢階級 5 ~ 34 歳)

(米国数値: American Lung Association, Epidemiology & Statistics Unit Research Program Services, 2005 May)

3. わが国の喘息死亡増加・減少要因

わが国の近年の喘息死増加・減少要因について、演者はこれまでの種々の研究から、表及び図4にまとめられると推察している。増加要因についての十分な検討と認識が再度の増加を防ぐため特に重要であろう。

1. β_2 刺激薬MDIによる喘息への安易な対応の促進

- ① 1960年代の喘息死流行の総括不足
- ② 欧米への無批判な迎合・キャンペーン
- ③ 理論と臨床→臨床実態の軽視、不適切な指導
 - 安全性の高い β_2 刺激薬の開発、より速効性・簡便・少量で効果
 - 思春期・若年成人→不適切な発作対応、受診の遅れ

不十分な日常管理(特に思春期)

2. 喘息死からの逃避・喘息死の忘却
3. 医師の小児喘息への安易な対応



表. わが国の近年の喘息死増加の要因

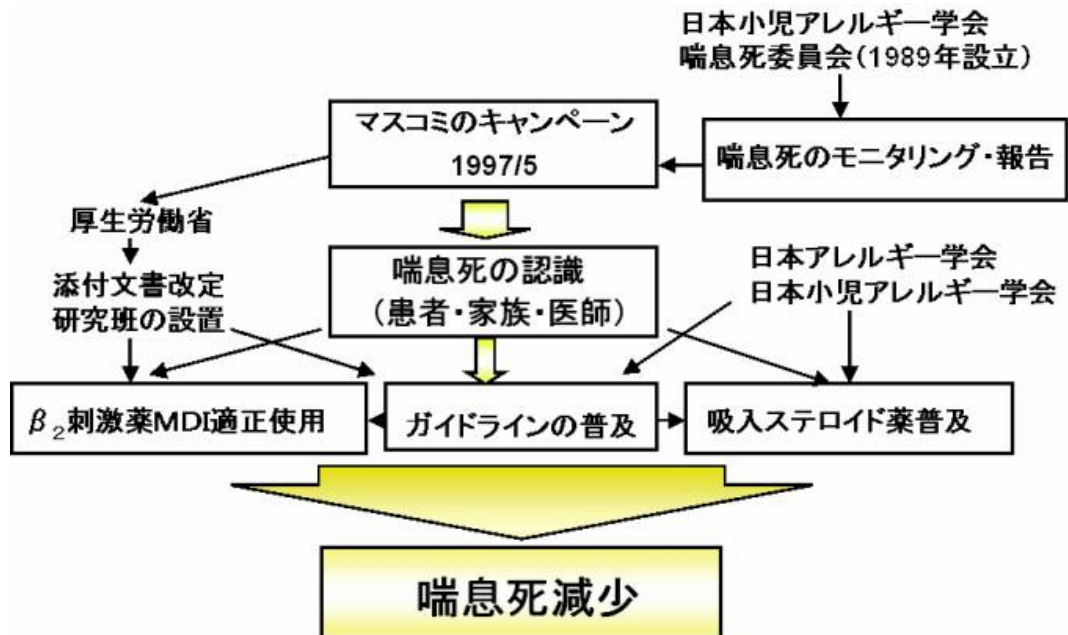


図 4. わが国の喘息死の減少要因

4. 今後の問題点

喘息死からみた今後の問題点について考えてみたい。

吸入長時間作用性₂刺激薬(LABA)は小児喘息ガイドライン2005に新たに加えられたが単独の使用で喘息死のリスクが増加することが指摘されており、その使用に際しては吸入ステロイド薬(ICS)など抗炎症薬との併用が不可欠であり、患者への十分な指導が必要で、臨床的有用性について今後さらに検討が必要である。学校や軽症喘息のスポーツ中の喘息死が稀ではあるが指摘されており、喘息が軽症であっても十分な管理と注意を払う必要がある。吸入ステロイド薬の使用は喘息死を減少させるが継続に問題があり、中断や怠薬は喘息死のリスクを増加させるので、思春期や若年成人で特に適切な対応が求められる。乳児喘息の病態は未だ不明の点が多く、ICSの有効性についても疑問が提起されており、さらに解明が求められている。所得と喘息死亡率が密接な関係を持つことが米国やヨーロッパのいくつかのprospective studyで示されている。わが国でもジニ係数(図5)などで示されているごとく、近年、貧富の格差が特に若年層で急激に増大する傾向にあり、喘息への公的扶助制度など・医療制度の後退と相まって、貧困が喘息死増加のリスク要因になることも危惧される。

世帯主年齢階層別ジニ係数の推移（等価再分配所得）

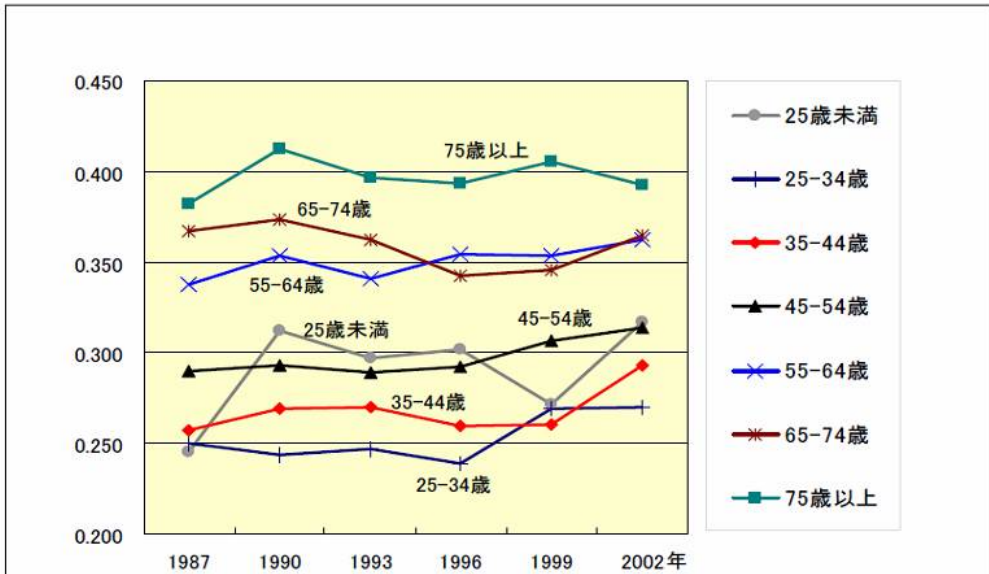


図 5. 世帯主年齢階層別ジニ係数の推移

（「我が国の経済格差の実態とその政策対応に関する研究会」報告書、財務省総合政策研究所 2006年6月）

『小児気管支炎喘息治療管理ガイドライン 2008 に向けて - 問題点と改定点』

国立病院機構福岡病院 院長 西間 三馨先生

第 5 回日本アレルギー学会春季臨床大会特別シンポジウムとして「アレルギー疾患治療ガイドライン」が生まれ、1993 年に発刊された。その際、「小児気管支喘息の診断と治療」の項が 21 ページ組まれた。その後、喘息が他のアレルギー疾患から独立し 1998 年に「喘息予防・管理ガイドライン」が発刊された（JGL1998）。更にその後、2000 年に改訂版、2003 年に JGL2003 が出、2006 年 5 月には大幅な改訂をして JGL2006 が発刊された。

小児は成人と異なる特性が種々あるため、小児の部分をより詳細にして 2000 年 4 月に「小児気管支喘息治療・管理ガイドライン」が出された（JPGL2000）。その後 2002 年に JPGL2002 として大きな改訂が行われ、さらに 2005 年 11 月には、より洗練された形で JPGL2005 が発刊された。この新しいガイドラインの要点と特徴等を総説し、2008 年改訂へ向けての課題を述べた。

JPGL2002 が発刊され 3 年が経過したが、その間、喘息治療における長期管理薬としての吸入ステロイド薬（ICS）を中心とした抗炎症薬の普及・拡大は着実に進み、その結果は喘息死亡率、発作入院数、および長期入院児の著しい減少として表れている。この JPGL2005 作成にあたって委員会で特に議論となったことを中心に JPGL2008 に向けての今後の課題を述べる。JPGL2005 が、以下の仮題を解決していくことで進化し続けること、この内容を広く第一線の医療現場に浸透させること、医療スタッフ・患者家族・周辺社会とのパートナーシップ構築のための作業をすること、などが今後求められるところである。

診断と重症度分類：喘息重症度や寛解、治癒の判定に用いることのできる客観的指標はいまだ乏しい。呼気中、喀痰中の化学伝達物質、サイトカインなどの定量的分析がどこまで進むか、呼気 NO 濃度測定機器の低価格化はできるか、病勢を示す新たな指標が見つかるか、などがなければ、次へのステップアップは難しい。

疫学：日本アレルギー学会、日本小児アレルギー学会ではそれぞれ疫学委員会を立ち上げた。また小児では国立成育医療センターが、成人では国立病院機構相模原病院

がそれぞれ中核となって長期の疫学調査体制を作ろうとしている。これが有機的に結合し、毎年、データを公表できるようになることを大いに期待したい。

予防：JPGL2005 では予防を一次予防、二次予防、三次予防に分けたが、一次予防についてはほとんど知見がない。この分野は特に小児科医が切り拓いていかねばならない将来的に非常に重要なところであり、次回改訂の JPGL には数頁が割かれるようになっていることが夢である。

長期管理：今回のガイドライン委員会で意見が最後まで完全には一致しなかった分野である。特に乳児喘息では、その診断の難しさ、効果判定の難しさ、正確な予後が不明なことも相まって混乱した。

問題を複雑にしたのはテオフィリン徐放製剤（SRT）が通常治療域の血中濃度で神経系の副作用が出るのではないかという疑問提起であった。副作用報告の多くが「乳児の発熱時」で、かつ「血中濃度も比較的高い」ことから、JPGL2005 では JPGL2002 に比して SRT の位置を若干下げ、特に乳児では注意喚起をした。これにより、いわゆる“テオフィリン関連けいれん”が減少してくるかどうか、この問題の着地点がどこかの一資料となるであろう。SRT の位置を下げることにより、基本的に長期管理薬は ICS とロイコトリエン受容体拮抗薬（LTRA）の二剤だけで、あと長時間作用性₂刺激薬（LABA）を足すという治療となるが、この治療法で ICS 吸入液のない乳幼児において十分に行い得るかどうかは今後、注意深く監視していかなければならない（2006 年 11 月に ICS 吸入液剤が発売された）。LABA の低年齢児における長期使用の EBM や吸入器、吸入補助器具の低年齢児での EBM を作っていく必要がある。

急性発作への対応：先に述べた SRT の問題と同様、アミノフィリン注射についても、副作用報告では血中濃度の高い乳児に多いことから、この年齢では「喘息治療に精通した医師」、「入院での治療が望ましい」などの縛りを当面、入れることにした。JPGL2005 のこの対応により、今後はステロイド薬内服・注射やイソプロテレノール持続吸入が増加することが予測される。ステロイド薬は特に内服で乳幼児に用いやすい（服用しやすい）剤型がプレドニゾロンで無く、長時間作用性のベタメタゾン、デキサメタゾンにならざるを得ない点と、イソプロテレノール持続吸入の EBM が乏しい点が、今後に残された大きな課題といえる。したがって現時点の安全策の一つとして低年齢児では「中発作状態での入院も考慮」とする対応を行わざるを得なかった。

喘息死：喘息死亡は激減している。特に小児では著しいが、最近になって下げ止まりの様子もあり、喘息死ゼロの達成は容易ではない。疫学上の監視を続けること、常に「喘息では死亡することがある」ということを患者、家族、医療スタッフが念頭に

置いておくことの教育・啓発のシステムをしっかり作っておくことが必要である。

日本アレルギー学会では2007年秋にはアレルギー疾患治療ガイドラインを作成することになっており、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、気管支喘息という3大アレルギーを合併していることの多い小児を診ている我々小児アレルギー科医の積極的参画が必須であり、JPGL2005はその構成の大きな部分となる。