

## 小児気管支喘息の臨床的研究

班員	東京大学小児科	小林	登
研究協力者	北海道大学小児科	松本 脩	三
	国療盛岡病院小児科	根本 紀	夫
	埼玉医科大学小児科	中山 喜	弘
	九段坂病院小児科	島貫 金	男
	同愛記念病院小児科	馬場 実	
	国立小児病院アレルギー科	飯倉 洋	治
	京都大学小児科	三河 春	樹
	星薬科大学薬理	柳浦 才	三
	群馬大学小児科	黒梅 恭	芳
	国立相模原病院小児科	塩田 浩	政
神奈川県立こども医療センターアレルギー科	寺道 由		晃
	国立米子病院小児科	木村 浩	
	東京大学分院小児科	早川 浩	
	国療南福岡病院小児呼吸科	西間 三	馨
	東京日立病院小児科	河野 睦	明
	帝京大学小児科	高島 宏	哉
	杏林大学小児科	春名 英	彦
		千吉良 英	毅

### I. はじめに

本班は、本年度は第2年次にあたり、研究協力者を一部変更増員し18名として構成した。

本班の研究は、協力者全員の協力を求めて施行すべき共通プロジェクト①気管支喘息の症状の計量評価②小児気管支喘息の病型分類③小児気管支喘息ことに難治例の日常管理指針の作製の三項目と、これに資するべき各個における研究によって行うこととした。

以下、各項目における本年度の経過および得られた結果について順次述べる。

### II. 共通プロジェクトについて

1. 気管支喘息の症状の計量評価について昨年に続き、小林(班員)、早川、河野、千吉良らを中心として検討された。

気管支喘息の発作を、大発作、中発作、小発作に分類し、先に報告した数理論的手法をもちいて、大発作6点、中発作4点、小発作1点という評点を得た。この評点をもちいた場合、喘息の重症例、中等症例、軽症例が月平均どのような得点となり、またこの得点により重、中、軽の症例が明確に分類できるかどうかを検討した。そのために先づわれわれの有している症例を、小児臨床アレルギー研究班によ

る重症度判定基準にもとづいて、重、中、軽の症例に分類し、その月平均得点を試算した。

その結果、重症例は月平均 40.71点、中等症例は月平均 25.94点、軽症例は月平均 14.62点という試算結果を得た。この結果が果して普遍妥当性のあるものかどうかを検討するために、各研究協力施設に、1年以上観察することのできた症例を、小児臨床アレルギー研究班の判定基準により重、中、軽の症例に分類し、その月平均得点を算出したものを、1施設5例づつ依頼し、これについてわれわれの試算した得点と比較検討した。

各施設からの得点を検討した結果、重症を月平均35点以上とした場合、重症と判定されている21例中15例が35点以上となり、その一致率は71.4%となった。中等症を月平均20点以上34点以下とすると、28例中8例がこの範囲に入るだけで、その一致率は28.5%と不良であった。軽症例では、月平均19点以下とした場合、26例全例が適合し、100%の一致率をみた。

この結果から考察すると、重症例では試算点40.71点から約5点下げることにより、軽症例では試算点14.62点から5点上げることにより、一致率がそれぞれ71.4%、100%となり、重症と軽症は各施設で共通した判定となっており、重症35点以上、軽症19点以下という評点もおおよそ妥当のようである。

中等症に関しては、中等症と判定されながらも、得点からは重症に入るものが8例、反対に軽症に入るものが12例と、28例中20例が中等症の評点範囲を逸脱した。したがって問題となるのは中等症であり、これをさらに分類してはどうかという議論もあるが、中等症の定義の仕方が、重症と軽症の間という発想からきており、小児臨床アレルギー研究班による中等症の判定基準も「中発作がしばしば起り、または小発作が頻発し、時に大発作が散発する」という臨床的には言い得て妙であるが、わかりにくい表現形式がとられており、この定義にもとづいて分類されたために上記のような低い一致率となった可能性があり、また中等症は薬剤の経口投与で、発作をコントロールしやすいので、薬剤服用の有無で重症と軽症に分れた可能性もある。

このようなことから、まづ中等症の定義があいまいなので、これを分析的に明確に評価できるようにする。さらに中等症だけに限らず投与された薬剤に対する点数評価。また重症度判定は retrospective に行うので、各施設で共通に使用できる、統一された喘息日誌が必要である。次年度はこの試案の作製も試みる予定である。

このように従来使用されてきた、小児臨床アレルギー研究班の重症度判定基準による判定と、評点法による重症度との相関をみた結果、上記のような課題が生じた。したがって次年度は、小児臨床アレルギー研究班の判定基準にこだわらないで、各施設独自の判定基準によって得点を算出し、これと試算値との相関を検討する。

## 2. 小児気管支喘息の病型分類

昨年村野に代って飯倉（協力者）が中心となり本年度は特に重症度に関する病型分類が研究された。その概略は、飯倉、永倉、稲葉によれば次の如くである。

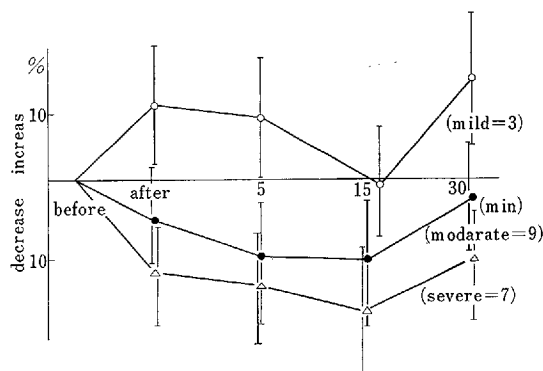
前年度（昭和52年度）に我々は小児気管支喘息の重症度分類に関する検討として、RIST法による血清IgE値、Acetylcholine吸入テストによるAcetylcholine閾値、Bicycle ergometerによる運動負荷テスト（300W）の3つのパラメーターを測定し、これらをもとにして医師、施設により異なる可能性のある重症度判定に客観的指標を与えようと試みた。これらのパラメーターの1つであるBicycle ergometerによる運動負荷テスト（300W）によるExercise-induced asthma (EIA)の陽性率と重症度の関係は表1に示すように重症度が増す程、EIA陽性率が増し、重症度分類上興味ある点と考えられる。

今回は、運動負荷方法としてどこの施設でも実施できるMaster Two Step法を用い、運動負荷時の血中Dopamine- $\beta$ -hydroxylase (D $\beta$ H)活性を測定し、交感神経機能の面から検討を行ってみた。

表 1 Exercise-Induced Asthma

	No.	E. I. A.(+)	%
Mild group	37	1	3%
Moderate group	18	10	56%
Intractable group	17	16	94%

表 2 Changes of serum D-β H activity before and after exercise (Master 2-step)



Serum or plasma	50 $\mu$ l
1 M Acetate Buffer	200 $\mu$ l
0.2 M Sodium Fumarate	50 $\mu$ l
0.2 M Ascorbic Acid	50 $\mu$ l
0.2 M N-Ethyl Maleimide	150 $\mu$ l
1 mg/ml Catalase	50 $\mu$ l
0.4 M Tyramine HCl	50 $\mu$ l
H <sub>2</sub> O	400 $\mu$ l

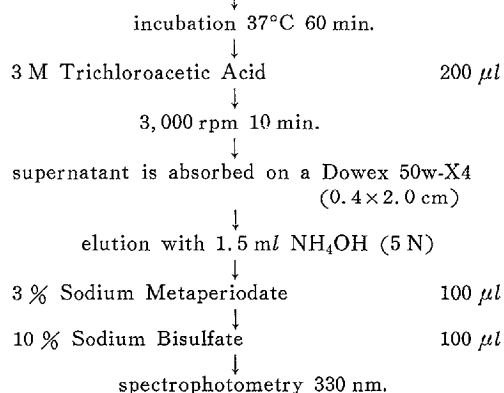


図 1 D β H 活性測定法

なお、交感神経機能の指標としては血中 Noradrenaline 濃度が適当と思われるが、その半減期は約 30 秒と極めて短く、その血中濃度を測定しても意義づけには問題が多いと考えられるため、我々は今回の指標として交感神経末端より noradrenaline と共に遊離する Dopamine- $\beta$ -hydroxylase (D  $\beta$  H) 活性を測定した。

対象：患児は軽症 3 名、中等症 9 名、重症 7 名。

方法：Master Two Step 法をもとにして、1 分間 24 回、計 6 分の昇降を行なわせた。また運動負荷前、直後、5 分後、15 分後、30 分後に上腕正中静脈より採血し、直ちに分離後、 $-20^{\circ}\text{C}$  で冷凍保存した。D  $\beta$  H 活性は Nagatsu の方法をもとにして photometric assay にて測定した。

結果：(i) 肺機能；軽症群では運動負荷直後のみ Peak Flow Rate (PFR)、1 秒量は 7~15% の低下した。中等症、重症群は全例に運動負荷直後および 5 分後に PFR、1 秒量は 20% 以上の低下を認められた。

(ii) 臨床症状；軽症群では呼吸困難は認められなかった。中等症、重症群では運動負荷直後から 5 分、1 分後に呼吸困難が認められたが、15 分ころから回復傾向を示した。

(iii) Dopamine- $\beta$ -hydroxylase (D  $\beta$  H) 活性の変動は表 2 に示すように軽症群では運動負荷直後、5 分後 15 分後には著しい低下は認められず、30 分後には上昇した。しかし中等症、重症群では、負荷直後、5 分後、15 分後に前値よりも低値を示し、30 分後に前と同じ値にもどる傾向であった。

この 3 群の有意差検定については、軽症、重症の間ではすべての時間ごとに  $P < 0.05$  の有意差がみられたが、軽症、中等症の間では有意差は認められなかった ( $P > 0.1$ )。

考察：一般的には重症喘息児の交感神経機能は軽症喘息児に比べてストレスに対する反応が悪いと考えられる。今回の成績も、運動負荷時の D  $\beta$  H を指標とした時の交感神経機能についても軽症喘息児と重症喘息児では有意差がみられた。このことは、重症度分類にあたり、交感神経機能面からの検討も必要であることを示唆していると考えられる。

### 3. 気管支喘息児の日常管理のための指針の作製

前年に続き中心（協力者）らを中心として検討がすすめられた。すなわち、気管支喘息の子供達（以下喘息児と略す）の治療には、対症療法、根治療法、予防療法等があげられる。喘息の発症のメカニズムや誘因が種々様々であることから（multifactorial disease）、個人のしかもその時点で最も適切な治療法が考えられなければならない。医療のみならず、家庭や学校における喘息児の取り扱いには、このような細かい配慮が必要であり、総括的な療育（total care）と Rehabilitation をめざして、喘息児をできるだけ健康児の生活に近づけさせようとする努力を惜しんではならない。

このような「日常生活管理」の指針作成をめざして、中山喜弘（埼玉医大）、馬場実（同愛記念病院）、飯倉洋治（国立小児病院）、寺道由晃（神奈川県立こども医療センター）、西間三馨（国療南福岡病院）等が中心となって、次のような報告をまとめた。

まず、赤坂、中山により、喘息児の重症度と発作の強さを的確にとらえることの必要性と、それに応じた日常生活のめやすの実例を示した。サマースクールは、施設に収容されていない喘息児の日常生活を観察する絶好の機会であることから、その経験をもとに発作になりやすさのめやすと、単一の検査で全体の状態をとらえることのむずかしさを述べている。

馬場は、喘息児の治療法の一つとしての、Physical Therapy、とくに喘息体操について述べ、体操の利点と今後の問題点にふれている。

飯倉、正木は、運動誘発発作（Exercise Induced Asthma）の特徴を述べ、過大評価されて、運動制限が加えられてはいけないとしている。喘息児を対象とした冬期スポーツキャンプとして、スキーやスケートをやらせた経験から、病態を理解した上で指導してやれば問題がないと述べている。

寺道、根本、中野、清酒は、喘息発作と気象の変化、大気汚染について、気道過敏性の面からその特徴を明らかにし、発作の予測と予防処置について検討している。

西間は施設における日常管理として、施設入院療法についてまだ確立された方法がない現状では、規則正しい生活と鍛練の必要性和喘息児の心理面の配慮についてふれている。

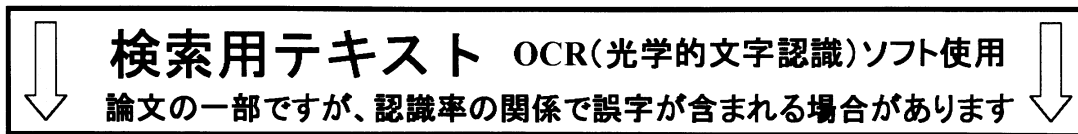
以上の内容をまとめて小冊子を作製した。その全容は本報告に添付する。

次年度はこの小冊子を基本としさらに検討改訂補筆して、本研究班としての結論を出し、公刊して一般に提供したいと考えている。

### Ⅲ. 各個研究について

以上の共通プロジェクトに有益な資料を提供すると思われる基礎的または臨床的研究を各協力者に依頼した。

以下その概略を各個について示す。



## 1.はじめに

本班は、本年度は第2年次にあたり、研究協力者を一部変更増員し18名として構成した。

本班の研究は、協力者全員の協力を求めて施行すべき共通プロジェクト(1)気管支喘息の症状の計量評価(2)小児気管支喘息の病型分類(3)小児気管支喘息ことに難治例の日常管理指針の作製の三項目と、これに資するべき各個における研究によって行うこととした。

以下、各項目における本年度の経過および得られた結果について順次述べる。