

II-4 思春期・成人の気管支ぜん息、慢性気管支炎、肺気腫の発症・変動因子に関する研究

代表者：大田 健

【研究内容1】

II-4-(1) 気管支ぜん息の発症・変動因子に関する研究

1. 研究従事者

○大田 健（帝京大学医学部内科）	秋山一男（国立相模原病院臨床研究センター）
田村 弦（東北大学第一内科）	足立 満（昭和大学第一内科）
向山徳子（同愛記念病院小児科）	佐野靖之（同愛記念病院呼吸器アレルギー内科）

2. 平成 14 年度の研究目的

気管支ぜん息および COPD の発症にはいろいろな因子の関与が想定され、基礎的な研究を通じてその検証が広く行われている。しかし、未だ決定的な因子は明らかではない。本年は平成 12～13 年度に行ってきた解析をさらに、対象を増やし、より詳細な患者側からのアンケート調査を行うこととした。さらに、その患者アンケートに追加して医師側より個々の症例の臨床データを収集し、アンケートおよび臨床検査値を含めた総合的な見地より疾患の発症・変動因子を解析することを目的とした。また患者アンケートを解析するにあたっては、本年度新たに健常対照群との比較検討も行うことも同時に目的とした。

3. 平成 14 年度の研究対象および方法

平成 12 年度に気管支ぜん息について文献的検索を疫学、臨床、基礎の各研究分野で実施した結果に基づき、実際の症例について調査するため、既往歴、治療歴、生活歴、喫煙歴（受動を含む）等の小児期と思春期を意識した内容を含む質問表を各専門施設の合議で作成した。平成 13 年度では総体で 262 人（男性 149 人、女性 106 人、不明 7 人）、年齢は 58.0 ± 19.0 歳を解析した。そのうち、ぜん息の患者は 176 人で年齢は 52.0 ± 18.8 歳であり、男性は 77 人（ 50.5 ± 20.3 歳）、女性は 96 人（ 53.1 ± 17.5 歳）であった。今回はさらに総体として患者アンケート 398 人（ 58.1 ± 17.5 歳）、医師より臨床データとして 498 人、また健常対照群のアンケート 122 人（ 38.1 ± 11.5 歳）について解析を行った。このアンケート調査の目的を記し、情報を匿名化して使用することの同意を得た。回収できた質問表を匿名化し、コンピューター入力し、統計的解析に用いた。

4. 平成 14 年度の研究成果

平成 14 年 3 月の調査では総体では 398 人（ 58.1 ± 17.5 歳）を対象とした。その内訳で、ぜん息の患者は 249 人で年齢は 52.0 ± 18.0 歳であり、男性は 114 人（ 51.0 ± 19.0 歳）、女性は 135 人（ 53.0 ± 17.0 歳）、さらにぜん息+COPD の患者は 57 人で年齢は 66.0 ± 10.0 歳であり、男性は 40 人（ 68.0 ± 9.0 歳）、女性は 17 人（ 61.0 ± 11.0 歳）であった。これは COPD の平均年齢 71.0 歳と比較してぜん息群は明らかに若年であり、ぜん息に加齢の要因が加わることで COPD の合併率が増加することが推測される結果である。また COPD では約 90%が男性であることと比較すればぜん息では女性の比率が多いことが示されている。

また、医師からの臨床データとしては 498 人の検査値が集計された。主な呼吸機能の検査値で見ると、全体では肺活量 3.13 ± 0.11 、%肺活量 96.2 ± 1.6 、1 秒率（%） 66.4 ± 19.5 、V50/V25

は 3.16 ± 1.3 , %DLco は 88.2 ± 35.6 , 残気率 (RV/TLC) 43.1 ± 17.3 であった。そのうちぜん息患者 (365 人) では肺活量は 3.45 ± 1.07 , %肺活量は 97.7 ± 2.1 , 1 秒率 (%) 72.9 ± 16.8 , V50/V25 は 3.23 ± 1.3 , %DLco は 119.5 ± 25.1 , 残気率 (RV/TLC) は 34.8 ± 12.2 , さらに末梢血の好酸球数は 588.8 ± 609.6 , 血清 IgE 値は 667.1 ± 1151.2 であった。また, ぜん息+COPD (合併) 患者 (59 人) では肺活量 3.13 ± 0.64 , %肺活量 95.5 ± 3.6 , 1 秒率 (%) 48.6 ± 14.1 , V50/V25 は 2.94 ± 1.05 , %DLco 79.4 ± 30.5 , 残気率 (RV/TLC) 45.1 ± 6.7 , さらに末梢血の好酸球数は 1028.0 ± 3712.0 , IgE 値は 658.9 ± 1212.5 であった。いずれも閉塞性換気障害を呈しており, COPD 合併でよりその障害が高度であることが示されている。

まず, 患者アンケートの中の閉塞性換気障害で一つの重要な因子である喫煙の関連について結果を示す。ぜん息の 245 人のうち喫煙率が 39.6%, ぜん息+COPD では 57 人のうち喫煙率が 71.9% であった。男女別で検討すると, 男子ではぜん息の 113 人のうち喫煙率が 61.1%, ぜん息+COPD では 40 人のうち喫煙率が 90.0% であり, 女性ではぜん息の 129 人のうち喫煙率が 20.9%, ぜん息+COPD では 12 人のうち喫煙率が 29.4% であった。さらに, 喫煙指数で検討すると, ぜん息では喫煙指数が 455.9 ± 53.0 , ぜん息+COPD では喫煙指数が 991.6 ± 142.9 であった。男女別で検討すると, 男子ではぜん息で喫煙指数が 565.9 ± 65.6 , ぜん息+COPD では喫煙指数が 1069.8 ± 154.2 , 女性ではぜん息で喫煙指数が 175.5 ± 54.9 , ぜん息+COPD では喫煙指数が 346.0 ± 134.4 であった。男性で喫煙率・喫煙指数ともに高いことが示された。

これらの喫煙指数が呼吸困難の指数 (重症度) に対して危険因子となるかをみるために, Hugh-Jones (H-J) との相関を検討した。全体では H-J I が 597.9 ± 136.9 , H-J II で 772.4 ± 70.5 , H-J III で 1072.4 ± 180.1 , H-J IV で 1094.2 ± 180.2 , H-J V で 1685.0 ± 394.9 であった。ぜん息では H-J I が 393.7 ± 105.6 , H-J II で 343.4 ± 92.3 , H-J III で 775.8 ± 301.6 , H-J IV で 100.0 ± 0.0 であった (H-J V は該当なし)。さらに, ぜん息+COPD では H-J I が 980.0 ± 294.6 , H-J II で 678.0 ± 98.3 , H-J III で 1581.7 ± 743.2 , H-J IV で 1187.5 ± 300.2 (H-J V は該当なし) であった。喫煙がこの点で危険因子である可能性が示された。

さらに, 身体背景が疾患の発症に寄与するかを検討するため, ぜん息以外のアトピー疾患の合併ある場合を, アトピー素因として解析した。アトピー陽性は健常対照群が 56.5% であり, ぜん息群では 85.6%, ぜん息+COPD 群では 71.9% であった。このアトピー素因に喫煙の影響を検討するため, 喫煙あり: 喫煙なしの中でアトピー陽性となる率を呈示すると, 健常群では 53.5 : 58.9, ぜん息群では 86.5 : 84.8, ぜん息+COPD 群では 65.9 : 87.5 であった。

また, 入院に対する喫煙の影響を調査した。喫煙あり: 喫煙なしの中で疾患による入院率を検討すると全体では 53.0 : 59.5, ぜん息群では 41.3 : 39.2, ぜん息+COPD 群では 74.1 : 70.0 であり喫煙率では入院の危険因子とは考えられなかった。

さらに入院と H-J (重症度) との関連を検討した。全体で解析するとそれぞれの H-J での入院率は H-J I で 33.3, H-J II で 42.6, H-J III で 46.5, H-J IV で 71.4, H-J V で 80.0 であった。ぜん息ではそれぞれの H-J での入院率は H-J I が 38.8, H-J II で 59.3, H-J III で 58.8, H-J IV で 100.0, H-J V で 100.0 であり, ぜん息+COPD 群では H-J I で 33.3, H-J II で 45.4, H-J III で 50.0, H-J IV で 50.0, H-J V で 100.0 であり, 重症であると入院危険率が上がる可能性が示された。

次にアトピー素因による入院率を検討した。アトピーあり: アトピーなしの中で入院陽性率を検討すると, 全体では 47.1 : 27.5, ぜん息群では 53.4 : 37.5, ぜん息+COPD 群では 51.2 : 37.5 であった。

さらに, 呼吸器疾患では環境の関与も従来より報告されているので, その環境因子の検討とし

て、住環境、掃除パターン、ペットの飼育率につき検討した。その結果、住環境では(1)床：(2)畳：(3)床＋絨毯：(4)畳＋絨毯で比較すると、健常対照群では 51.6：30.5：13.5：4.2 であり、ぜん息では 23.7：63.9：7.3：4.9、ぜん息＋COPD 群では 21.6：72.9：0.0：5.4 であった。掃除パターンでは(1)毎日：(2)2-3／週：(3)1／週：(4)1／月で比較すると、健常対照群では 21.3：31.6：39.3：7.6 であり、ぜん息では 42.2：39.0：17.0：1.6、ぜん息＋COPD 群では 29.7：51.3：8.1：10.8 であった。ペットの飼育率を(1)現在飼育：(2)過去に飼育：(3)飼育歴なしで分布をみると、健常対照群では 16.8：48.7：34.4 であり、ぜん息群では 29.0：41.0：29.9、ぜん息＋COPD 群では 22.2：41.6：36.1 であり、ペットの現有率が高い傾向が認められた。

患者アンケートの最後の項目として、しばしば問題となる小児の感染を検討するために、既往症として麻疹、流行性耳下腺炎、風疹についても検討した。その結果を既往あり：既往なし：不明の順で表すと、麻疹については健常対照群では 60.6：18.8：20.4 であり、ぜん息群では 73.8：7.2：18.9、ぜん息＋COPD 群では 63.6：12.1：24.2 となり、流行性耳下腺炎については健常対照群では 59.0：25.4：15.5 であり、ぜん息群では 45.0：38.7：16.2、ぜん息＋COPD 群では 15.1：36.3：48.4 となり、さらに風疹については健常対照群では 44.2：21.3：34.4 であり、ぜん息群では 25.0：36.1：38.8、ぜん息＋COPD 群では 3.3：43.3：53.3 であり、既往の感染が高いとの結果は得られなかった。

また、以上の患者アンケートと医師からの臨床データを合わせ解析した。その結果、1 秒率(%)はぜん息、ぜん息＋COPD、COPD において喫煙あり：喫煙なしで表すと、それぞれ 73.0 ± 2.0 ： 76.4 ± 2.7 、 48.8 ± 4.5 ： 61.6 ± 8.5 、 49.2 ± 2.1 ： 78.1 ± 7.2 であった。また重症度と 1 秒率(%)の関係では、H-J I：H-J II：H-J III：H-J IV：H-J V で表すと、ぜん息では 72.4 ± 5.1 ： 75.9 ± 2.0 ： 58.8 ± 8.4 (H-J IV 以上なし)、ぜん息＋COPD では H-J I がなく、それ以降の重症度で 58.8 ± 10.3 ： 45.2 ± 3.4 、 32.8 ± 6.4 ： 35.1 ± 0.0 であり、COPD では 57.1 ± 4.8 ： 54.4 ± 4.3 、 42.4 ± 4.9 ： 38.4 ± 7.3 、 37.8 ± 1.1 であった。これらの結果を以下の考察でまとめる。

5. 考察

まず、疾患ごとの年齢の分布を解析することにより、ぜん息に加齢の要因が加わることで COPD の合併率が増加することが推測された。また、臨床データとしては、ぜん息に COPD の要素が加わると%肺活量および 1 秒率が明らかに低下することが示された。また、患者側のアンケートを解析することにより、喫煙はぜん息に対して明らかに COPD の合併を有意に上げることが示された。ただし、その傾向は男性において明らかであり、女性においては COPD に向かう要因として他の因子が存在することを伺わせる結果であった。

さらに、喫煙指数としてはぜん息群では 400 を境に、ぜん息＋COPD では 700 を境にして H-J II と H-J III とに分かれることより、いずれの疾患群でも重症化の要因であると言える。また、興味あることに、ぜん息＋COPD 群では喫煙によりアトピー素因の低下傾向があり、これはさらに検討が必要と考えられた。

また、環境調査では健常対照群の 50%が床としているのに対して、疾患群では床は約 20%であり、しかも H-J II から III 以降 (H-J I 以外) で畳の傾向があり、これが危険因子である可能性も否定はできないと考えられた。ただし、健常対照群より疾患群のほうが掃除の回数は多く、これは疾患への寄与因子であるのか、あるいは疾患群が環境整備として努力している結果なのかはさらに検討が必要である。また、従来よりペット飼育はぜん息でアトピー素因への寄与因子の可能性が示されたが、H-J でみるとその重症度には関連しない傾向であった。これは、今回の対象が主に成人を主体としていたためである可能性もある。

また、COPD においては小児期の感染症が危険因子として働く可能性も指摘されているが、今回の検討では、麻疹の既往については健常群よりぜん息でやや多い傾向が認められたが、流行性耳下腺炎、風疹は疾患群のほうが逆に既往歴が低い可能性が示された点は興味ある結果である。さらに呼吸機能で評価すると、ぜん息においては喫煙では低下しないが、COPD の要素が加わると同検査値は低下傾向であり、やはり呼吸機能検査でも喫煙がぜん息の悪化因子であることが示されたと言える。これは残気率（RV/TLC）でも同様であった。

6. 今後の課題

今回の解析により、ぜん息の発症・変動因子として従来より注目されていたアレルギー素因以外に、明らかに喫煙が重症度のうえでも悪化因子であることが明らかとなった。ただし、喫煙は加齢を含めてぜん息に COPD を合併させる因子でもあり、ここで認められた悪化要因が COPD 発症とは別の独立の因子であるかは、さらに新たな研究が必要である。また、環境面では健常対照群と比較してもまだ、改善する余地があると思われたが、一方で、対照群の年齢構成が若いことも環境について差を生ずる結果となった可能性もあり、今後さらに年齢や社会的な側面でも疾患群と一致する対照での検討が必要である。

また、今回の調査はレトロスペクティブに行われたが、そのため、患者アンケートと医師のアンケートとの両方のそろったケースは 231 例であり、その中でもアレルギー検査は COPD 群では行われていない場合や、残気率や肺拡散能（DLco）などはぜん息群では施行されていない場合などがあり、統計学的には有意差を判定できない状況もあり、重要な項目についてはさらにプロスペクティブな検討が必要と考えられた。

7. 社会的貢献

今回の調査は、ぜん息において、その重症度、入院率といった QOL と、さらに実際の呼吸機能検査まで含めて総合的に発症・変動因子を検討できた点では、重要な調査である。特に、喫煙が単に COPD の発症のみならず、喫煙指数でみると肺機能でもぜん息自体に悪化要因であることの可能性を指摘できたことは、今後の患者教育、医療側のこの疾患への取り組みに大きく貢献するものと思われる。また、小児の麻疹といった感染既往とぜん息の発症との関連の可能性も示唆された点では、さらに深く検討されてよいと思われる。

【研究内容2】

II-4-(2) 慢性気管支炎，肺気腫の発症・変動因子に関する研究

1. 研究従事者

○永井厚志（東京女子医科大学呼吸器センター） 西村正治（北海道大学第一内科）
杉山幸比古（自治医科大学呼吸器内科） 大田 健（帝京大学医学部内科）
吉澤靖之（東京医科歯科大学呼吸器内科）

2. 平成14年度の研究目的

慢性閉塞性肺疾患（COPD）の発症には喫煙が関与していることが知られているが，肺の成長，気道反応性の亢進，小児期の感染などが喫煙以外の因子についても危険因子として指摘されている。COPDの発症機構あるいは発症に関与する因子を明らかにすることは，疾患発生の予防策の確立を可能とし，寛解を妨げる因子や難治化に向かわせる因子などの変動因子を解明することは，患者のQOLや予後の改善に必要な生活環境の整備や治療における標的を確定し，より良い生活指針と治療法の確立に寄与するものと期待される。

本年は平成12～13年度に行ってきた解析を，さらに対象数を増やし，より詳細な患者側からのアンケート調査を行うこととした。さらに，その患者アンケートに追加して医師側より個々の症例の臨床データを収集し，アンケートおよび臨床検査値を含めた総合的な見地より疾患の発症・変動因子を解析することを目的とした。また患者アンケートを解析するにあたっては，本年度新たに健常対照群との比較検討も行うことも同時に目的とした。

3. 平成14年度の研究対象および方法

平成12年度にCOPDについて文献的検索を疫学，臨床，基礎の各研究分野で実施した結果に基づき，実際の症例について調査するため，既往歴，治療歴，生活歴，喫煙歴（受動を含む）等の小児期と思春期を意識した内容を含む質問表を各専門施設の合議で作成した。平成13年度では総体で262人（男性149人，女性106人，不明7人），年齢は 58.0 ± 19.0 歳を解析した。そのうち，COPDの患者は86人で年齢は 71.5 ± 9.4 歳であり，男性は72人（ 72.3 ± 7.8 歳），女性は10人（ 65.4 ± 16.7 歳）であった。今回はさらに，全体として患者アンケート398人（ 58.1 ± 17.5 歳），医師より臨床データとして498人，また健常対照群のアンケート122人（ 38.1 ± 11.5 歳）について解析を行った。このアンケート調査の目的を記し，情報を匿名化して使用することの同意を得た。回収できた質問表を匿名化し，コンピューター入力し，統計的解析に用いた。

4. 平成14年度の研究成果

平成14年3月の調査では398人（ 58.1 ± 17.5 歳）を対象とした。その内訳で，COPDの患者は92人で年齢は 71.0 ± 9.0 歳であり，男性は76人（ 71.0 ± 8.0 歳），女性は16人（ 70.0 ± 10.0 歳），さらにぜん息+COPDの患者は57人で年齢は 66.0 ± 10.0 歳であり，男性は40人（ 68.0 ± 9.0 歳），女性は17人（ 61.0 ± 11.0 歳）であった。これはぜん息の平均年齢52.0歳と比較してCOPD群は明らかに高齢であり，COPDに加齢が重要であることが推測される結果である。また，COPDでは約90%が男性であることは特記すべき内容と思われる。

また，医師からの臨床データとしては498人の検査値が集計された。主な呼吸機能の検査値でみると，全体では肺活量が 3.13 ± 0.11 ，1秒率（%） 66.4 ± 19.5 ，V50/V25は 3.16 ± 1.3 ，%DLco

は 88.2 ± 35.6 , 残気率 (RV/TLC) は 43.1 ± 17.3 であった。そのうち COPD (70 人) では肺活量 3.16 ± 0.11 , 1 秒率 (%) 48.4 ± 1.9 , V50/V25 が 3.07 ± 0.18 , %DLco は 68.4 ± 3.6 , 残気率 (RV/TLC) 47.8 ± 2.9 , さらに末梢血の好酸球数は 169.8 ± 24.4 , 血清 IgE 値は 667.1 ± 1151.2 であった。また, ぜん息+COPD (合併) 患者 (59 人) では肺活量 3.13 ± 0.64 , 1 秒率 (%) 48.6 ± 14.1 , V50/V25 は 2.94 ± 1.05 , %DLco が 79.4 ± 30.5 , 残気率 (RV/TLC) 45.1 ± 6.7 , さらに末梢血の好酸球数は 1028.0 ± 3712.0 , IgE 値は 92.0 ± 19.6 であった。

まず, 患者アンケートよりぜん息と喫煙の関連について結果を示す。COPD の 92 人のうち喫煙率が 91.2%, ぜん息+COPD では 57 人のうち喫煙率が 71.9% であった。男女別で検討すると, 男子では COPD の 76 人のうち喫煙率が 96.0%, ぜん息+COPD では 40 人のうち喫煙率が 90.0% であり, 女性では COPD の 16 人のうち喫煙率が 58.3%, ぜん息+COPD では 12 人のうち喫煙率が 29.4% であった。さらに喫煙指数で検討すると, COPD では喫煙指数が 1052.3 ± 60.8 , ぜん息+COPD では喫煙指数が 991.6 ± 142.9 であった。男女別で検討すると, 男子では COPD で喫煙指数が 1069.3 ± 63.7 , ぜん息+COPD では喫煙指数が 1069.8 ± 154.2 , 女性では COPD で喫煙指数が 710.0 ± 197.5 , ぜん息+COPD では喫煙指数が 346.0 ± 134.4 であった。

これらの喫煙指数と呼吸困難の指数 (重症度) としての Hugh-Jones (H-J) との相関を検討した。全体では H-J I が 597.9 ± 136.9 , H-J II で 772.4 ± 70.5 , H-J III で 1072.4 ± 180.1 , H-J IV で 1094.2 ± 180.2 , H-J V で 1685.0 ± 394.9 であった。COPD では, 各 H-J において 1236.7 ± 673.5 , 1165.0 ± 82.4 , 1001.4 ± 148.5 , 1182.9 ± 229.9 , 1685.0 ± 394.9 であり, どのレベルでも喫煙指数は高い値であった。さらに, ぜん息+COPD では H-J I が 980.0 ± 294.6 , H-J II で 678.0 ± 98.3 , H-J III で 1581.7 ± 743.2 , H-J IV で 1187.5 ± 300.2 (H-J V は該当なし) であった。

従来は COPD においてアトピー素因は注目されていないが, 今回の調査では花粉症などのアトピー疾患の合併がある場合を, アトピー素因として新たに検討した。健常対照群が 56.5% であり, COPD では 65.5%, ぜん息+COPD 群では 71.9% であり対照群より高率の傾向を示した。このアトピー素因に COPD の危険因子である喫煙の影響を検討すると, 喫煙あり: 喫煙なしの中でアトピー陽性となる率を呈示すると, 健常群では 53.5 : 58.9, COPD 群では 64.1 : 75.0, ぜん息+COPD 群では 65.9 : 87.5 であり, 非喫煙群にややアトピーが高い傾向がみられた。

また, 入院に対する喫煙の影響を調査した。喫煙あり: 喫煙なしの中で疾患による入院率を検討すると, 全体では 53.0 : 59.5, COPD 群では 95.0 : 90.0, ぜん息+COPD 群では 74.1 : 70.0 であり, やや喫煙が危険因子の傾向を示した。

さらに入院と H-J (重症度) との関連を検討した。全体で解析するとそれぞれの H-J での入院率は H-J I で 33.3, H-J II で 42.6, H-J III で 46.5, H-J IV で 71.4, H-J V で 80.0 であった。COPD ではそれぞれの H-J での入院率は 0.0, 3.4, 33.3, 71.4, 50.0 であり, ぜん息+COPD 群では 33.3, 45.4, 50.0, 50.0, 100.0 であり, H-J と入院の相関が示唆された。

次に, アトピー素因による入院率を検討した。アトピーあり: アトピーなしの中で入院陽性率を検討すると, 全体では 47.1 : 27.5, COPD 群では 22.0 : 16.6, ぜん息+COPD 群では 51.2 : 37.5 であり, アトピーが危険因子である可能性も否定できない結果であった。

さらに, 環境因子の検討として, 住環境, 掃除パターン, ペットの飼育率につき検討した。住環境では, (1)床: (2)畳: (3)床+絨毯: (4)畳+絨毯で比較すると, 健常対照群では 51.6 : 30.5 : 13.5 : 4.2 であり, COPD では 22.5 : 58.0 : 17.7 : 1.6, ぜん息+COPD 群では 21.6 : 72.9 : 0.0 : 5.4 であった。掃除パターンでは, (1)毎日: (2)2-3/週: (3)1/週: (4)1/月で比較すると, 健常対照群では 21.3 : 31.6 : 39.3 : 7.6 であり, COPD では 51.6 : 30.6 : 14.5 : 3.2, ぜん息+COPD 群では 29.7 : 51.3 : 8.1 : 10.8 であった。ペットの飼育率を (1)現在飼育: (2)過去に飼育: (3)飼育

歴なしで分布をみると、健常対照群では 16.8 : 48.7 : 34.4 であり、COPD 群では 31.5 : 35.0 : 33.3、ぜん息+COPD 群では 22.2 : 41.6 : 36.1 であり、統計学的には有意差を認めなかった。

患者アンケートの最後の項目として、既往症（小児期感染症）との関連として麻疹、流行性耳下腺炎、風疹についても検討した。その結果を既往あり：既往なし：不明の順で表すと、麻疹については、健常対照群では 60.6 : 18.8 : 20.4 であり、COPD 群では 59.1 : 18.3 : 22.4、ぜん息+COPD 群では 63.6 : 12.1 : 24.2 となり、流行性耳下腺炎については、健常対照群では 59.0 : 25.4 : 15.5 であり、COPD 群では 22.0 : 60.0 : 18.0、ぜん息+COPD 群では 15.1 : 36.3 : 48.4 となり、さらに風疹については、健常対照群では 44.2 : 21.3 : 34.4 であり、COPD 群では 12.5 : 60.4 : 27.0、ぜん息+COPD 群では 3.3 : 43.3 : 53.3 との結果であり、やや疾患群で既往症の陽性率が低い傾向であった。

また、以上の患者アンケートと医師からの臨床データを合わせ解析した。その結果、1 秒率 (%) は COPD、ぜん息+COPD、ぜん息の各疾患群において喫煙あり：喫煙なしで表すと、それぞれ 73.0 ± 2.0 : 76.4 ± 2.7 , 48.8 ± 4.5 : 61.6 ± 8.5 , 49.2 ± 2.1 : 78.1 ± 7.2 であった。また、重症度と 1 秒率 (%) の関係では、H-J I : H-J II : H-J III : H-J IV : H-J V で表すと COPD では 57.1 ± 4.8 : 54.4 ± 4.3 , 42.4 ± 4.9 : 38.4 ± 7.3 , 37.8 ± 1.1 , であり、ぜん息+COPD では H-J I がなく、それ以降の重症度で 58.8 ± 10.3 : 45.2 ± 3.4 , 32.8 ± 6.4 : 35.1 ± 0.0 , さらに、ぜん息では 72.4 ± 5.1 : 75.9 ± 2.0 , 58.8 ± 8.4 (H-J IV 以上なし) であった。これらの結果を以下の考察でまとめる。

5. 考察

まず、ぜん息と比較すると、ぜん息では平均年齢が 52 歳であり、COPD では 71 歳であることより、明らかに加齢の因子はこの疾患の重要な発症・変動因子である。また、性別ではぜん息が男性：女性=114 : 135、ぜん息+COPD で男性：女性=40 : 17 に対して、COPD では男性：女性=76 : 16 であり、明らかに男性であることも寄与因子である。

また、臨床データとしては、ぜん息に COPD の要素が加わると肺活量および 1 秒率が明らかに低下し、さらに残気率、肺拡散能も低下することが示された。また、臨床データを解析することにより、COPD にぜん息のファクターを有する場合には明らかに好酸球数や IgE の上昇を伴うことが示された。

さらに、喫煙指数と疾患重症度を検討すると、ぜん息群では 400 を境に、ぜん息+COPD では 700 を境にして H-J II と H-J III とに大きく 2 つに分けることができるが、COPD においては喫煙指数が 1600 を超えると H-J V と重症化するが、その他の H-J I ~ H-J IV までは、ほぼ喫煙指数は 1000 ~ 1200 であった。このことは、COPD においては喫煙が発症の因子であるが、その場合かならずしも喫煙本数といった容量依存的ではなく、喫煙指数は一定の閾値を有して発症に関与する可能性が示唆する結果とも考えられる。また、興味あることに、ぜん息+COPD 群では喫煙によりアトピー素因の低下傾向があり、これはさらに検討が必要と考えられた。

重症度と入院率をみると、ぜん息では H-J I ~ H-J III までの軽症でも約 40 ~ 50 % の入院率を認めるが、COPD では H-J I ~ H-J II の入院率は 0 ~ 3 % であり、ぜん息では軽症でもおそらく発作性呼吸困難による入院があるが、COPD では軽症ではあまり入院は必要なく、普段より呼吸苦が強いことが入院の危険度が高いといえる。また、従来よりペット飼育はアトピー素因への寄与因子の可能性が示されたが、H-J でみると COPD の重症度には関連しない傾向であった。

また、COPD においては小児期の感染症が危険因子として働く可能性も指摘されている。しかし、今回の検討では意外なことに健常群より麻疹、流行性耳下腺炎、風疹は COPD 群のほうが逆

に既往が低率である可能性が示された点は、興味ある結果である。さらに、呼吸機能で評価すると、COPD では喫煙により明らかに 1 秒率が低下することが示された。また、詳細に検査値を検討すると、COPD では軽症でも既に DLco が低下し、それは CT での低吸収領域の範囲とも関連する傾向が認められており、これも興味ある新たな所見である。

6. 今後の課題

今回の解析により、COPD の発症・変動因子として、従来より注目されていた喫煙が重要であることが確認された。しかも、それは閾値を持って発症に関与しうる点や、早期（臨床的には軽症）の時期にも肺拡散能が変動しうる点など、新たな傾向も見いだすことができた。しかし、今回の調査はレトロスペクティブなもので、患者アンケートと医師のアンケートとの両方のそろったケースは 231 例であり、その中でもアレルギー検査や、肺拡散能（DLco）などが全例では施行されていないため、統計学的には有意差を判定できない。従って、さらにプロスペクティブな検討が必要と考えられた。

また今回、COPD にぜん息の要素を有する症例では、年齢や男女比、呼吸機能、喫煙指数といった要因がこの 2 つの疾患の間にあるといった興味ある結果を示したが、この場合の解釈として、もともとぜん息を背景としたところから 2 次的に COPD を発症したのか、あるいはぜん息と COPD それぞれを独自に（同時に）有するののかといった疑問に対しては、今回の調査では解明できていない。この点でも、長期のプロスペクティブな努力が必要であると考えられる。

7. 社会的貢献

今回の調査は、COPD において、その重症度、入院率といった QOL と、さらに呼吸機能検査や血清学的な検査など、臨床情報を含めて総合的にその発症・変動因子を検討できた点では、重要な調査である。特に、喫煙の COPD への影響を詳しく解析できたことは、従来以上にこの疾患に関する医学的・社会的な取り組みに大きく貢献するものと思われる。また、COPD にぜん息の要素が合併することも検討してきたが、この研究をさらに進めることは、治療として COPD の中にも、さらに今後新たに臨床応用されるぜん息の治療を導入し、その呼吸機能や QOL を改善できる可能性を示唆するものであり、その点でも社会に貢献できると考えられる。

【3年間のまとめ】

本研究により、気管支ぜん息と COPD について、その発症・変動因子について患者、医師の両方から QOL、重症度、その他の背景因子、さらに生理学、血清学、放射線学の分野の臨床データを総合的に解析することができ、重要な提言が可能となった。さらに、この研究の特徴として、気管支ぜん息と COPD とが重複する集団についても検討できた点を挙げることができる。

ひとつの重要な項目として、喫煙は今回調査したすべての疾患群で悪化変動の要因であることが明らかとなった。また、幼少期の感染、アトピー素因、環境、一部の臨床検査については、さらにプロスペクティブな調査で、より新たな疾患の発症・変動の要因を明らかにできることも示唆された。