

II-1 気管支喘息患者の年齢階層毎の長期経過・予後に関する研究

代表者：秋山

一男

【研究課題全体の目的、構成】

慢性閉塞性肺疾患の内、小児気管支喘息はその 60-80% の患者が思春期から青年期にいわゆるアウトグロースなわち治癒するといわれている。一方これまでは成人喘息では治癒とはいかなくても無治療無症状を続ける長期寛解状態に至ることも容易ではないといわれている。しかしながらこれまでこれら気管支喘息患者に関する長期経過を見据えた予後の研究は少ない。特にこれまでの公害認定患者の予後あるいは現状把握を含めた長期経過の把握は環境再生保全機構の事業としても重要な課題であると思われる。小児喘息においては、治癒とはいっても治療状況及び臨床症状の視点からの予後調査はあるが、喘息の必要条件ともいえる気道過敏性の消失まで検討した研究はほとんど見られない。また予後調査といっても若年成人期までの調査が多く、高齢に至るまでの長期的な経過を追跡した研究はほとんどみられない。成人喘息においても同様であり、最近のように日常診療において①治療・管理のガイドラインの整備、②以前に比べると格段に高い効果が得られる新薬の上市、等により今後の予後の改善が期待される中で、今後の前向き研究の基礎データとしての長期展望にたった予後調査は重要であると考え。特に長期的展望を持って予後調査システムを確立することにより、これまでのソフト3事業等保健指導事業による参加者と非参加者との経過、予後の比較等により事業効果を評価検討することも可能となる。さらには、患者背景因子、治療管理法、保健指導法と予後の解析により将来的には個別の患者毎に対応した予後の予知法の確立にもつながることが期待される。

本研究課題においては、その病態、治療管理法の違いを考慮し、小児喘息部門と成人喘息部門に分けて、2つのワーキンググループで独自の研究を行った。最終的には、小児喘息と成人喘息の共通部分と独自部分を勘案して、本研究課題全体の目的である「気管支喘息患者の年齢別階層毎の長期経過・予後」を検証するシステムを構築し、喘息の予後の改善を目指している。

【研究項目1】

II-1-(1) 小児喘息の長期経過・予後調査及びその予知法の確立に関する検討

1. 研究従事者

○赤澤 晃 (国立成育医療センター) 小田嶋 博 (国立病院機構福岡病院)
海老澤元宏 (国立病院機構相模原病院) 藤澤 隆夫 (国立病院機構三重病院)
平野 幸子 (東京女子医科大学病院)

研究協力者

渡辺博子 (国立病院機構神奈川病院) 吉田幸一 (国立成育医療センター)
堀向健太 (国立成育医療センター)

長尾みづほ（国立病院機構三重病院） 大矢幸弘（国立成育医療センター）

2. 平成 20 年度の研究目的

(1) 小児気管支喘息予後調査

気管支喘息の病態解明が進み、気道炎症の沈静化とリモデリングを予防する治療に大きく変化した。治療ガイドラインが普及し始め、小児喘息管理、予後は大きく改善しようとしている。ガイドラインに沿った治療が実施されている患者の予後を、前方視的に調査を行うことによって、予後に影響を与える要因をいさぐことを目的としている。

定期外調査 1 受動喫煙に関する調査

予後調査実施中の患者の症状および予後に影響する因子として受動喫煙、環境整備が重要であることが推察されている。受動喫煙の程度を定量的に評価することを目的に対象者の尿中コチニン（ニコチンの代謝産物）を測定し、臨床症状との関連性を検討した。

定期外調査 2 敷き布団ダニアレルゲン量調査

受動喫煙と同様に、環境整備の状況を定量的に評価し、臨床症状、予後との関連性を検討した。

(2) 呼気 NO を指標とした小児気管支喘息長期予後に関する検討

ICS によって症状コントロールを維持した後、どのような例で ICS 減量・中止が可能か、再燃のリスクの高い例はどのように同定できるか、などは明らかでない。そこで、本調査では吸入ステロイド治療によってコントロールされた後に投薬を中止する症例の経過を症状、呼気 NO などのマーカーを含めて前方視的に観察して、再燃の頻度およびその危険因子を明らかにする。

(3) 効果的な喘息キャンプへの取り組み

我々は前年度までに、喘息キャンプにおいて様々な工夫を取り入れることによりその有用性を示してきた。今回は、昨年までに作り上げた喘息キャンプを実施することで、喘息の知識・喘息症状・アドヒアランス・服薬内容に変化が表れるかを評価し、より客観的に喘息キャンプの効果を実証することを目的とした。

3. 平成 20 年度の研究の対象及び方法

(1) 小児気管支喘息予後調査

対象登録患者は、気管支喘息群 852 名、喘鳴を伴う乳幼児群 382 名であった国立成育医療センターから郵送にて定期的に調査をおこなった。今年度で全参加者が登録開始から、2 年目になった。3 年目からは 1 年に 1 回の調査となる。調査用紙は前年度までのものに新規に保健採用された薬剤を追加したものを使用した。

平成 20 年度報告書では、1 年半～2 年目までに回収された 614 名の集計結果を報告する。

定期外調査 1 受動喫煙に関する調査

患者が受動喫煙をどの程度受けているかを定量化し、臨床経過と関連性が有るかどうかの調査を行った。予後調査対象患者 1234 名に調査用紙と尿中のコチニン（ニコチンの代謝産物）測定用の濾紙等を送付して、尿を採取後に返信してもらった。乾燥濾紙法による尿中コチニンの測定は、ELISA 法で測定した。回収数は、594 名であった。

定期外調査 2 敷き布団ダニアレルゲン量調査

環境整備の実施状況の定量化の方法として、環境中のダニアレルゲンを測定する方法がある。今回、予後調査対象患者 1234 名にダニアレルゲンの簡易測定キット（ダニスキャン、

アサヒフードアンドヘルスケア株式会社、東京）を、臨床症状調査用紙とともに送付して回収した。回収数は、665名であった。

(2) 呼気 NO を指標とした小児気管支喘息長期予後に関する検討

治療を考慮した重症度が軽症持続型（低用量 ICS で無症状）であり主治医が臨床的に ICS の中止が妥当と考える患者を分担研究者の施設においてリクルートを行い、今年度 53 名登録した。臨床経過、肺機能検査、IgE 抗体、末梢血好酸球数、呼気 NO などを指標に ICS 中止後 3、6 か月、1、2、3、4、5 年まで経過を観察する。

(3) 効果的な喘息キャンプへの取り組み

対象者は、2008 年度北区喘息キャンプ参加者 27 人

方法は、前年度と同様に、プレパレーションツール等わかりやすい教材を使用した学習会、吸入手技の確認、ポイントラリー制度を用いたアドヒアランス向上プログラム・心理士によるリラクゼーショントレーニングなどを行い、参加者の知識の向上や治療に対する動機付けを上げる工夫を行った。キャンプ初日に運動負荷試験を行い参加者の気道炎症の程度、重症度・運動負荷試験との関係性について教材にするとともに検討した。保護者に対しては事前に喘息指導を 1 時間行い、参加者の治療の後押しができる体制を構築した。かかりつけ医に対して運動負荷試験を含めたキャンプ中の様子について、適切な治療についてのコメントを加えながら詳細に報告した。キャンプ 4 ヶ月後にフォローアップ教室を実施し、上記評価項目に対する調査を再度実施し、キャンプ前後での比較を行った。また、前年度に行った事業の効果を確認するために、2 年連続で喘息キャンプに参加している子供の運動負荷試験における気道過敏性の変化について検討した。

4. 平成 20 年度までの研究成果

(1) 小児気管支喘息予後調査

1 年 6 か月から 2 年経過した 614 名について検討した。2 年間での発作型の変化では、間欠型が 385 人から 510 人に増加、軽症持続型が 137 人から 67 人になった。全体的に症状がコントロールされている人が、93.9%となり登録時の 85%から増加している（図 1）。

登録時の重症度別に 2 年後の変化を見てみると、登録時間欠型だった人の約 90%は症状として間欠型を維持していたが（図 2）、真の重症度は 37%が重症化していた（図 3）。同様に登録時軽症持続型以下だった人の発作型は 2 年後も 93%が軽症持続型以下であったが、24%は真の重症度が上がり、登録時中等症持続型以下だった人の発作型は 2 年後も 100%が中等症持続型以下であったが、20%が真の重症度が上がっていた（図 3）。このことは、この間に治療の見直しがなされ治療内容がステップアップされた人が 20～40%いたことを意味している。治療薬の使用状況も、気管支拡張剤、ロイコトリエン受容体拮抗薬の使用は減少しているが、吸入ステロイド薬（ICS）の使用は増加していた。

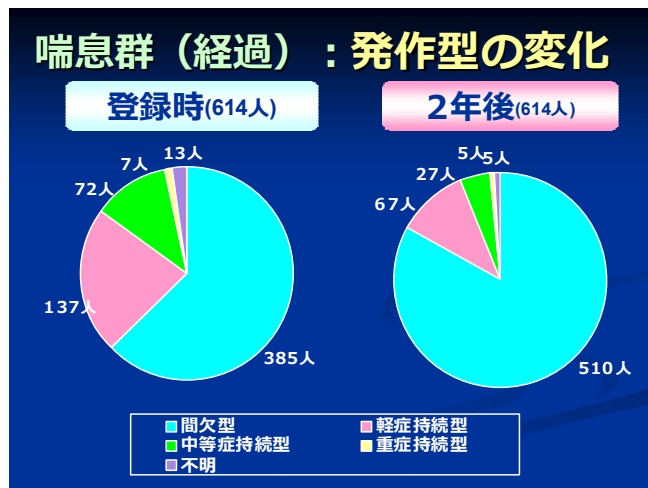


図1 2年後の発作型の変化

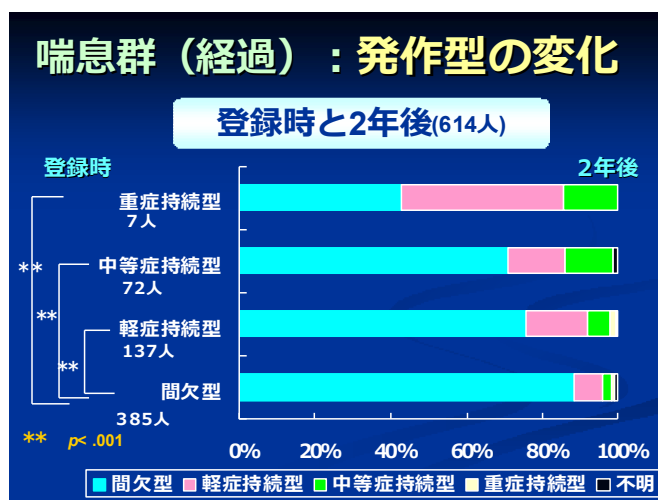


図2 登録時重症度別の2年後の発作型の変化

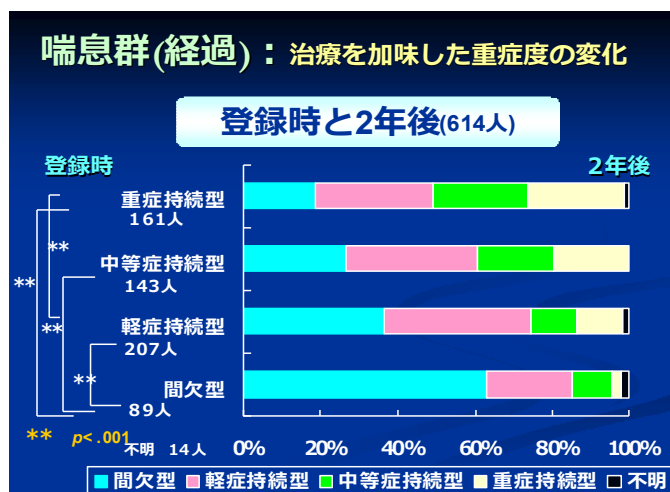


図3 登録時重症度別の2年後の真の重症度の変化

予後に影響する因子検討するため、2年後に発作型が間欠型であった510人と2年後も軽症持続型以上の症状を有する99名の背景を比較した。家族歴、重症度、養育環境等を多変量解析したところ、登録時の重症度が高いほど発作が残存、年長の兄弟がいると発作残存、登録時に既に集団生活（幼稚園、保育園など）に入っていると発作残存している結果となった。絨毯の使用に関しては、発作寛解群で使用者が多いことがわかった。

受動喫煙の有無に関する調査では、両親のどちらかが喫煙している家庭が、40.2%であった。家族の喫煙場所を室内、屋外、居間、禁煙で比較すると居間での喫煙特に高い値を示した。次いで室内での喫煙で優位に子どもの尿中コチニン濃度の高く、居間での喫煙が受動喫煙を起こしていることがわかった（図4）。

両親の喫煙状況から、比較すると父の喫煙より母の喫煙が子の受動喫煙に強く影響していることがわかった。

敷き布団のダニアレルゲン量測定では、絨毯部屋がある場合、同室で寝る人が多い場合、寝室が絨毯、畳の場合、布団を購入してから時間がたっている場合、天日干しの回数が少ない場合、布団カバーの洗濯頻度が少ない場合に明らかに敷き布団表面のダニアレルゲン量が多いことがわかった。

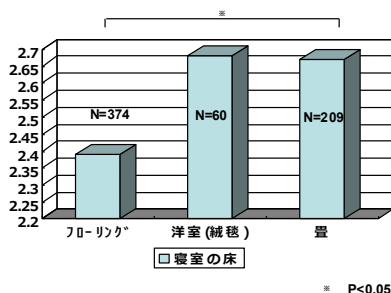


図5 寝室の床材質とダニアレルゲン量の比較

	OR	信頼区間
登録時発作型	0.513	0.390 ≤ OR ≤ 0.675
年長兄弟あり	0.416	0.254 ≤ OR ≤ 0.679
登録時集団参加有り	1.705	1.033 ≤ OR ≤ 2.814
2年目絨毯使用あり	1.835	0.100 ≤ OR ≤ 3.062

表1 予後に影響する因子の多変量解析結果
発作型で分類した場合

家族の居間での喫煙と尿中コチニン

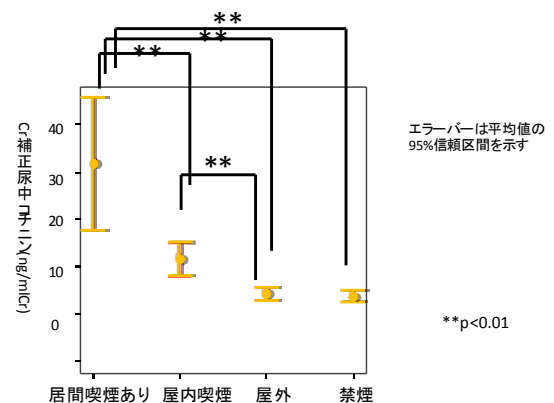


図4 家族の喫煙場所と尿中コチニン濃度

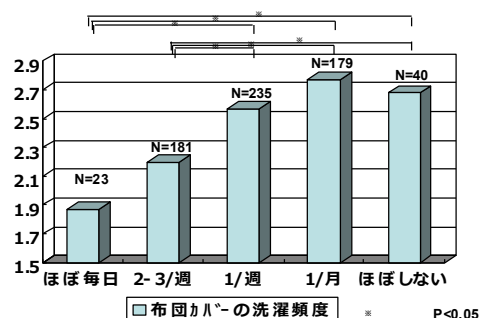


図6 布団カバーの洗濯頻度とダニアレルゲン量の比較

(2) 呼気 NO を指標とした小児気管支喘息長期予後に関する検討

平成 20 年 12 月までの登録状況は、53 名（男 35、女 15、不明 3）。吸入ステロイド薬中止年齢は、 10.9 ± 3.0 歳、吸入ステロイド薬中止までの無発作期間 16.0 ± 12.3 か月、吸入ステロイド薬投与期間 42.5 ± 29.3 か月であった。現在患者登録中である。

(3) 効果的な喘息キャンプへの取り組み

① キャンプ前後でのアドヒアランス（服薬率、ピークフロー実施率、日誌記載率）の変化は、2008 年キャンプでは、服薬率は 7 割以上できている人が、キャンプ前 71% からキャンプ 4 か月後 87% を維持、ピークフローは、キャンプ前 35% がキャンプ 4 か月後 88% を維持、日誌実施率はキャンプ前 42% がキャンプ 4 か月後 63% を維持していた。

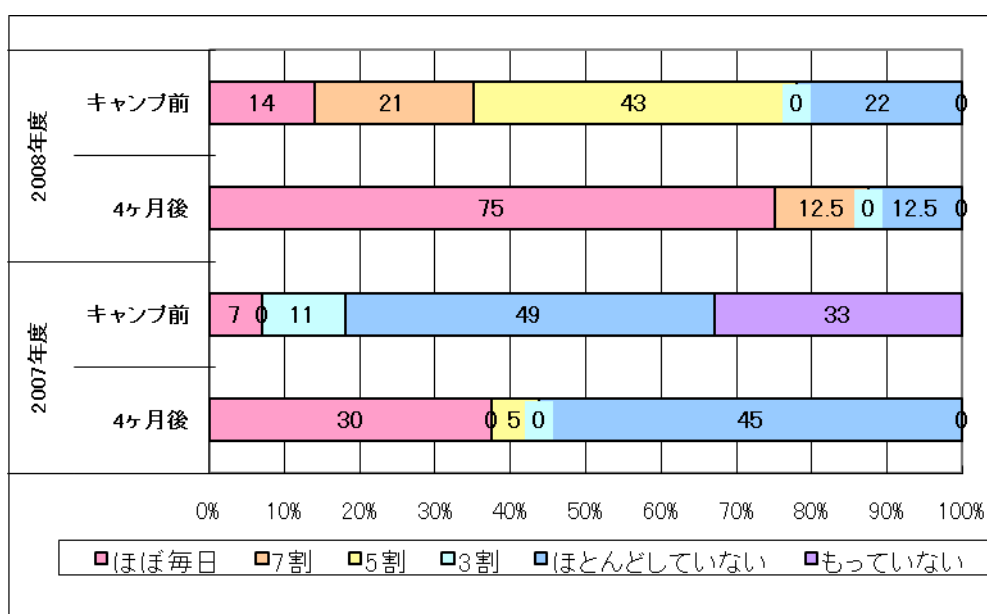


図 7 ピークフロー実施率の比較

5. 考察

(1) 小児気管支喘息予後調査

小児気管支喘息の予後に関しては、これまでもいくつかの報告があるが国内ではいずれも後方視的調査であり、また現在のように吸入ステロイド薬を中心とした抗炎症治療が使用される前の時代のものである。その報告の中でも、重症度が軽症なほど予後がよいことは報告されていたが、重症者の予後は必ずしも良いものでは無かった。喘息治療ガイドラインが作成され、吸入ステロイド薬による抗炎症治療が普及するとともに小児喘息患者の喘息死数、入院患者数が大きく減少した。抗炎症治療により日常の管理が良くなるだけでなく、長期的予後も改善することが期待されてきている。このことを照明するために当研究班では、長期定期的な予後調査を観察研究として開始した。長期にわたり追跡できる体制を作り、定期的な調査を開始して現在のところ 2 年が経過した。

多くの患者で症状のコントロールがつくようになってきていることがわかり見かけ上の発作頻

度は減少しているように見える。主治医が症状に応じて治療薬を変えている様子もわかり本来の重症度にあった治療がされていることがわかってきた。こうした経過に影響するであろう因子を、調査用紙で収集しているだけでなく実際にどれだけ影響しているか、実施されているかを見るために、受動喫煙の程度、ダニアレルゲン量を測定する調査も実施した。その結果から環境整備の実施が十分に行われていないことがわかった。重症で症状がある家庭では環境にも介入しているが軽症の児の家庭では十分な配慮がなされていない傾向がでていた。薬剤のコントロールがある程度できるようになったことで環境への配慮が軽視されていく可能性がある。

現在まだ2年間であり予後を見て行くには、今後薬剤のステップダウンの状況をみながら最終的に本来の重症度が間欠型になる寛解者の人数がどれだけいるかを見ていく必要がある。

(2) 呼気 NO を指標とした小児気管支喘息長期予後に関する検討

吸入ステロイド薬で治療が実施され、寛解状態に持ち込めるかどうかを見ていく調査であり、上記の予後調査でのステップダウンの最終段階を検討していく調査でもある。

前年度にプロトコルを作成し、現在エントリー中であるが最低100例前後の数を予定している。今後もエントリーを続けて調査していく。

(3) 効果的な喘息キャンプへの取り組み

今年度は、前年までの方法や材料を用いて、前年よりも約10名少ないスタッフ構成で運営し、キャンプ事業の有用性を維持することを目標としその効果を検討した。

効率的なキャンプ運営は、今後のキャンプ事業の重要な課題であり、学習内容、学習会の運営をマニュアル化し、教材の確保を容易にすることで参加スタッフの負担の軽減をはかる必要がある。今回は昨年度より少ない人材で実施したが、キャンプ後のアドヒアランスの低下は少なかった。キャンプでは、主治医とは異なる医療スタッフが関わるため短期間の介入で終わってしまう。セルフケア行動を維持するためには主治医との連携も不可欠でありキャンプによる研修、その地域での主治医および学校、保健師との連携をするシステム作りが望まれる。

6. 今後の課題

喘息治療ガイドラインの普及とともに、子ども達の喘息管理は、改善していくことが期待されている。しかし、まだまだ一般小児科、家庭医への普及が十分でないこと、患者自身が治療を継続できていないことが問題である。予後調査を長期的に実施することで、医療者側で何が不十分なのか、患者側で何ができていないのかそのためにはどうした指導を考えたらよいのかという回答が得られるようにしていきたい。そのために、長期的な調査体制の維持が必要である。

7. 社会的貢献

前方視的に長期にわたる喘息児の疾患コホート調査は世界でも数が少ない。介入的研究ではない一般的喘息治療がなされた場合の経過と予後を逐次学会等で報告していくことは、ガイドラインでの患者教育の方法の改善、環境再生保全機構での資料作成、講演会等の啓発事業への提言、一般市民への情報提供ができるものと考えている。

8. 参考資料

- ①小児気管支喘息治療管理ガイドライン 2005
- ②西牟田敏之ら：小児気管支喘息の予後 喘息'94。東京 メディカルレビュー社、189-198 1994
- ③松井猛彦：予後—小児喘息—、喘息 33-39 vol.16 No3 203-7

【研究項目2】

II-1-(2) 成人喘息の長期経過・予後調査及びその予知法の確立に関する検討

1 研究従事者

- 谷口正実(国立病院機構相模原病院)
- 下田照文(国立病院機構福岡病院)
- 岡田千春(国立病院機構相模原病院南岡山医療センター)
- 中村陽一(横浜市立みなと赤十字病院)

2 平成20年度の研究目的

成人喘息の長期経過・予後調査及びその予知法の確立

- 1) レセプト解析による本邦喘息医療の実態と有病率、予後に寄与する因子の研究(全体): 今まで施設内での医療内容は検討されることは多かったが、日本における生の喘息患者の医療実態はほとんど不明であった。近年のガイドラインの普及と新規吸入ステロイドの使用により、喘息医療が近年大きく変化していることが予想される。今回、約2万人の健康保険グループのレセプトを用いて平成11,15,19年の3ヵ年の解析を行った。さらに今年度は、別の集団も同様の調査解析をした。それにより本邦の喘息医療実態、発作受診、医療コスト、有病率などの推移とともに、予後に関与する因子を明らかにする。
- 2) 若年成人喘息患者における肺機能、気道過敏性、気道炎症からの重症度評価と持続的気流閉塞(谷口): 気管支喘息の長期管理は、まず自覚症状による重症度分類に基づき開始されることが多いが、自覚症状が正しい重症度を反映しているとは限らない。本研究では、自覚症状から軽症間欠型と判断された若年成人喘息患者が果たして、肺機能、気道過敏性、気道炎症からみても軽症といえるのかを明らかにした。さらにそれらに影響する因子を探索した。さらに持続的気流制限(PAL)の頻度とその危険因子を明らかにすることを目的とした。
- 3) 日本人成人喘息患者における重症化因子とリモデリングのリスクファクター(谷口): 米国における成人喘息の難治化因子やリモデリング因子は最近報告された。しかし日本人のそれは全く不明である。本研究では、2000余例のIA-net登録症例の解析により、日本人成人喘息の重症化とリモデリングのリスクファクターを初めて明らかにする。
- 4) 成人及び小児気管支喘息患者の経年的呼吸機能の解析(下田): 小児及び成人気管支喘息患者の予後調査の目的で、喘息患者の呼吸機能の経年的解析を行った。

環境が喘息増悪に及ぼす影響に関する研究

- 5) 屋内環境に存在する新規昆虫アレルゲンと成人喘息(谷口): 我が国では、気管支喘息の原因アレルゲンとして屋内環境中のダニ、ペット、真菌が重要アレルゲンとして認識されている。一方、国立病院機構相模原病院における喘息患者の即時型皮内反応結果で

は、ダニについてガの陽性率が高いことが知られている。屋内にはダニやゴキブリ以外の昆虫アレルゲンとして、チャタテムシが国内環境に多く生息することから、本研究では、このチャタテムシのほか、日本の屋内環境中に多く普遍的に存在するノシメマダラメイガ及びタバコシバンムシに注目し、それらの抗原を抽出し、皮内反応陽性率を他のアレルゲンと比較することにより、成人喘息への関与を検討した。

- 6) **屋外粉塵と喘息増悪の関連（中村）**：すでに横浜地区における屋外に設置した環境観測装置（すでに稼動済み）による粉塵や花粉飛散と喘息増悪の関連性を明らかにしてきたが、今年度は、環境因子で悪化する喘息例と悪化しない例の比較検討を行い、その背景や要因を明らかにすることを目的とした。

ソフト3事業、ガイドライン普及などに関する調査：

- 7) **成人喘息患者におけるソフト3事業の利用経験と希望調査（全体）**：今年度は、喘息講演会や患者相談会に参加した成人喘息患者に対しアンケート調査を行い、過去の患者講演会、相談会、水泳教室などの参加経験と患者パンフレットの使用経験を調査した。さらにそれらに対する満足度と今後の希望事業をアンケート調査した。
- 8) **喘息予防・管理ガイドラインの普及及び患者指導、病診連携に関する研究（岡田）**：。医師会講演会に参加した医師へのアンケート調査を行い、ガイドラインの認知度、ICSなどの患者指導に関して調査を行い、ガイドラインの認知度、その治療における普及度、患者への吸入ステロイドの指導、病診連携の問題点等を検討した。

3 平成20年度の研究の対象及び方法

- 1) **レセプト研究**：前回の研究で対象とした、本邦の標準的な集団とかんがえられる某健康保険組合（大阪）（20000人以上の加入者で6歳以上、69歳以下）を対象に、前回確立した方法で、先の調査の4年後にあたる平成19年度も、レセプトデータを集積し解析した。方法は、すでに報告した定義基準に基づいた。また新たに約8万人の組合員が在籍する新規の健康保険組合（東京）も同様に、平成11年、15年、19年の3ヵ年すべてのレセプトを解析した。これにより本邦の喘息医療の実態（処方内容、医療コスト、発作受診回数、通院回数など）の経時的変化だけでなく、喘息状態（発作回数など）改善に寄与する因子を多変量解析で明らかにする。
- 2) **若年軽症間欠型喘息研究**：対象：2004年1月から2007年12月までに当院初診（発作受診を除く）となった20歳代の成人喘息患293例全例について調査した。このうち質問票ならびに主治医の問診で自覚症状が、週1回未満（STEP1）であることが確実に確認され、かつ長期管理薬をほとんど投与されていない患者214例（74%）を解析対象とした。検討項目：各種臨床背景に加えて、①肺機能 ②気道過敏性 ③呼気NO ④持続性気流制限（ β 刺激薬吸入後のFEV1）。①②③④不良例とそれに関与する危険因子を明らかにした。
- 3) **成人喘息重症化因子**：成人喘息患者における年齢階級ごとの重症化・難治化のリスクファクターを明らかにするために、IAネット登録症例（2112例）のうちJGLによる重症度分類が判明している2012例を対象として、その内のstep4の治療をしても週に1回以上の喘息症状が持続する症例を難治性喘息と定義し、難治性喘息とそれ以外の喘息症例の背景因子を比較した。リモデリングのリスクファクター：リモデリングの指標として気管支拡張剤吸入30分後のFEV1/FVCを用いて、H19.10月までの外来喘息患者データベース”IAネ

ット”登録症例でかつ、気道可逆性検査施行者で罹病期間が判明している症例 508 例のうち、明らかなCOPDの影響を除外するために 30pack-year 以上の喫煙歴を有する患者を除外し、455 例を対象とした。

- 4) 喘息患者の肺機能推移:対象は、平成 19 年(2007 年)12 月 31 日現在、国立病院機構福岡病院に 10 年以上継続して通院中の小児及び成人気管支喘息患者である。調査は、カルテから肺機能検査結果を retrospective に解析した。
- 5) 昆虫抗原の重要性:国立病院機構相模原病院アレルギー呼吸器科受診中の成人気管支喘息患者を対象として、原因アレルゲン診断のスクリーニング検査としての約 35 種類アレルゲンによる即時型皮内反応を実施した。同検査実施時にヒラタチャタテムシ、ノシメマダラメイガ、タバコシバンムシアレルゲン液による皮内検査を追加し、感作陽性率を検討した。
- 6) 環境粉塵と喘息増悪の関連:横浜市内3カ所の医療機関の屋上に設置済みの粉塵観測装置(大和製作所製 MODEL550-C)、花粉計測装置(興和社製KP1000)、総合気象観測システム(気温、湿度、日照度、気圧、風向、風速を測定できるものであり、全て気象庁が定める技術上の基準を満たした検定済みの機器群)により収集したデータをリアルタイムで施設内のデータベースサーバに書き込んだ。喘息日誌から得られた症状とピークフロー値をデータベース化して気象・粉塵・花粉データベースと統合し、それらの関連性を検討した。解析方法としては、データマイニングの一つである決定木を用いた。決定木解析アルゴリズム(C4.5)を用いて、患者個人毎の陽性となる環境因子の探索を行った。これらにより環境粉塵で影響される喘息と影響されない喘息例を比較検討した。
- 7) 各種講演会講習会相談会に参加した成人喘息患者に対しアンケート調査を行い、過去の患者講演会、相談会、水泳教室などの参加経験と患者パンフレットの使用経験を調査した。さらにそれらに対する満足度と今後の希望事業をアンケート調査した。
- 8) アンケート用紙を用いて広島県医師会講演会と岡山喘息研究会でガイドライン普及状態を調査した。

4 平成 20 年度の研究成果

1) レセプト解析による日本の成人喘息有病率

①大阪と東京地区における健康保険組合レセプトから解析した成人喘息有病率は、以下の表に示すごとく、ここ 8 年で 2-3 倍に著増していた。

	平成 11 年	平成 15 年	平成 19 年
大阪(喘息治療率)	0.73%	1.47%	2.52%
大阪(喘息病名率)	1.52%	3.31%	6.38%
東京(喘息治療率)	1.97%	2.58%	2.82%
東京(喘息病名率)	3.82%	4.72%	6.39%

②喘息医療費の年次推移:成人喘息患者一人当たりの年間総喘息医療費と薬剤費の推移(単位=円)成人喘息患者一人当たりの医療費は、平成 11 から 19 年にかけて約 20% 減少した。ただし薬剤費は約 30% の増加を認め、医科医療費(処置や通院、発作対応など)の減少が総医療費減少に寄与していることが判明した。

	平成 11 年	平成 15 年	平成 19 年
大阪(総喘息医療費)	69,895	62,202	51,093
大阪(うち薬剤費)	13,240	18,788	17,044
東京(総喘息医療費)	92,573	79,714	76,277
東京(うち薬剤費)	12,625	17,632	19,034

- ③ 成人喘息のコントロール状態の変化—平均発作受診回数の減少:喘息患者一人あたりの年間発作受診回数は平成 11 年から 15 年は著減していたが、その後 19 年にかけては横ばいであった。

	平成 11 年	平成 15 年	平成 19 年
大阪	1. 73	0. 92	1. 13
東京	1. 45	0. 96	0. 85

- ④ 喘息発作受診と喘息医療費に影響する因子:平成 11 年と 15 年、平成 15 年と 19 年の両年で喘息医療を受けている成人喘息患者において喘息発作受診回数と喘息医療費の減少に寄与する処方内容を検討した結果、平成 15 年での ICS7 本以上処方、平成 19 年の発作受診を減少させた。また平成 11 年での ICS7 本以上の処方、平成 15 年の喘息医療費を抑制した。他の薬剤では、有意な結果は得られなかった。

2) 自覚症状が STEP1 の患者をすべて解析した結果は以下であった。

- ① 肺機能からみた評価:%FEV1 が 80%未満の患者(ステップ3以上)は 27.8%存在した。
- ② 気道過敏性からみた評価:中等症以上が 61%、重症が 9%存在した。
- ③ 呼気 NO からみた評価:NO 高値(コントロール不良)が 52%あった。
- ④ 肺機能・気道過敏性・呼気 NO すべてが軽症に属する症例は 16.4%に過ぎなかった。
- ⑤ 肺機能、気道過敏性、呼気 NO 各々の不良例の多変量解析による有意な危険因子は、小児喘息の既往のみであった。
- ⑥ 持続的気流制限(β 刺激薬吸入後の FEV1.0% < 80%未満)を 26/138(18.8%)に認めた。この気流制限には、小児期発症・喫煙歴が有意なリスクファクターとして関与していた。

3)・重症化因子のリスクファクター: ①罹病年数はいずれの年齢階級においても独立した喘息難治化因子であった。②NSAIDs過敏は中年以降の喘息症例における重要な難治化因子であった。③肥満(BMI25 以上)は 65 歳以上の女性においてのみ有意な難治化因子であった。④喫煙は中年男性喘息症例において重要な難治化因子であった。

・リモデリングのリスクファクター: 罹病年数は年齢の影響を除いても持続的気流閉塞の有意な危険因子であった。また NSAIDs 不耐症の合併は、罹病年数や喫煙の影響を除いても、持続的気流閉塞の独立した危険因子であった。

4)肺機能の経年変化:3 歳以前に喘息症状が出現した小児においては、呼吸機能の低下は 6 歳までに発症した喘息と関連し、3 歳以後に喘息症状が出現した小児に比較して 11~16 歳時に測定した呼吸機能は有意に低下していた。成人喘息では、非喘息と比較して有意に呼吸

機能は低下しており、FEV1.0の低下は、喘息で38 ml/年、非喘息で22 ml/年であった。成人喘息では、調査開始時にすでに%FEV1.0、%V50、%V25は正常値以下であったが、ICS群では10年後にはそれ以上の呼吸機能の低下を認めなかった。小児喘息では、調査開始時の%FEV1.0は正常下限値であったが、ICS群では10年後には有意の上昇を認めた。%V50と%V25は、調査開始時は正常値以下であったが、ICS群では10年後に有意の低下はみられなかった。

5) カイコガ、ゴキブリの、5種類の昆虫アレルゲンによる即時型皮内反応検査の結果、カイコガ48%、ノシメマダラメイガ38%、ヒラチャタテムシ33%、タバコシバンムシ33%、ゴキブリ8%であった。

6) 環境因子による増悪群と非増悪群における臨床的背景因子:年齢、罹患年数、喫煙歴、総IgE値、特異IgE抗体値、末梢血好酸球比率、ピークフロー自己最良値、気道過敏性、呼気一酸化窒素のうちで、両群間で有意差があったのは、喫煙歴(Brinkman Index)のみであった。環境因子による増悪の認識:初診時、問診票に記載された「屋外環境変化により喘息症状が悪くなるか?」の質問に対する回答は、本研究の環境因子による増悪・非増悪の客観的な解析結果と相関を示さなかった。

7) 成人喘息患者の大多数は、事業として専門医による患者相談会もしくは講演会の形式を希望していることが明らかとなった。

8) 今年度の研究では、昨年までの調査より喘息予防・管理ガイドラインの認知度は上がっており、次第に普及してきていることが推定される結果であった。また、ガイドラインに従って喘息患者に治療をおこなっているかどうかでは、従って治療しているのが開業医、勤務医とも55%前後で半数以上がガイドラインに従って治療をしていたが、従わないと回答した医師は開業医で25%、勤務医で約15%と開業医の方が多かった。

5 考察

1) レセプト解析による喘息医療実態の経年調査と予後に与える因子の研究:今まで施設内での医療内容は検討されることは多かったが、生の喘息患者の医療実態はほとんど不明であった。今回の研究で、平成11年度と15年度、さらに平成19年にかけて、某健康保険組合加入者数万人のレセプトを用いた喘息医療の解析により、医療コストと発作回数が減少していること、喘息有病率が著増していること、発作受診のみの軽症患者が非常に多いこと、など喘息医療の生の実態を、明らかにできた。さらに吸入ステロイドの処方有意に4年後の喘息発作回数や喘息医療費の減少に寄与していることも判明した。このような大規模な調査研究成果は、国内のみならず国外においてもなく、調査規模からみても、非常に価値のある成果と思われる。

2) 若年成人喘息軽症間欠型において、ほとんどの症例が実際の肺機能や気道過敏性、気道炎症の観点から見ると中等症以上もしくは非軽症と判断された。さらにリモデリングも19%に認めた。これらの結果は、自覚症状だけからの重症度分類に注意を喚起する結果といえる。

3) 重症・難治化因子として、罹病年数、NSAIDs過敏、肥満、喫煙との関連が明らかになった。

またリモデリング化へのリスクファクターとして、同様に罹病年数、NSAIDs 過敏が示された。このような成績が示されたのは、国内で初めてであり非常に価値がある。

4) 今回の肺機能の解析から、小児及び成人喘息では呼吸機能は経年的に低下することが判明したが、ICS の使用により 10 年間は中枢及び末梢の呼吸機能の低下は防止可能と思われた。

5) 今回の調査で、日本ではゴキブリの感作率がそれほど高くはない一方で、カイコガが 48%、ノシメマダラメイガ 38%とガの感作率が高いことが明らかになった。また、チャタテムシ、シバンムシに対する感作率も 33%と高く、これらの昆虫との本邦のアレルギー患者の症状に関係している可能性が示唆された。この結果も本邦初であり、今後の研究の発展が望まれる。

6) 本年度は、気管支喘息の症状増悪や呼吸機能低下の誘因として屋外環境因子の影響を受けやすい患者の臨床的背景について解析した。環境因子による増悪群と非増悪群で比較した結果、両群間で有意差を示したのは喫煙歴のみであった。喫煙は気管支喘息の増悪因子であると共に吸入ステロイド薬の治療効果を低下させる因子として知られるが、今回の結果より、屋外の非特異的環境因子によってもたらされる喘息症状増悪においても重要な因子であることが明らかとなった。

7) ソフト3事業への成人喘息患者の要望が明らかとなった。今後はこの結果を患者事業へ反映させる方向が望まれ、その効果検証も必要と思われる。

8) ガイドラインの認知度や吸入ステロイドの指導の実態、薬剤師の活動状況などが明らかとなった。今後は、この結果が実際の医療の実態と受け止め、より普及する方策や有効な指導方法を立てる必要がある。

6 今後の課題

今回の成績、特にレセプト解析、軽症喘息の真の重症度解析、日本人の重症化因子は、症例数も十分であり、日本初の非常に重要な成果と考える。この内容を国内外に情報発信し、特に今回重要な危険因子と考えられた要因 (ICS 非使用、喫煙、長期罹病など) に対する対応策を考案する必要もある。またその対策の効果も今後検証する必要がある。さらに非常に重要な結果だけに、今回の成績だけでなく、追試や今後同様の経時的調査も必要である。

また今回、室内昆虫アレルゲンが成人喘息において非常に重要である可能性が示唆された。今後は、ダニアレルゲンなどとの交差抗原性、実際の喘息患者における吸入誘発が生じるのかなどを明らかにする必要がある。またその抗原の同定も進めるべきである。

7 社会的貢献

喘息医療費のさらなる低下、発作受診の減少、患者 QOL の向上に寄与しうる。またガイドライン診療 (正確な重症度分類) の基礎材料となりうる。

【発表学会・論文】

小児喘息の長期経過・予後調査及びその予知法の確立に関する検討

①論文発表 なし

②学会発表

1. 渡辺博子、小嶋なみ子、明石真幸、大矢幸弘、赤澤晃、海老澤元宏、小田嶋博、藤澤隆夫、平野幸子 小児気管支喘息予後調査一経過報告— 第 44 回日本小児アレルギー学会 2007.12.8
2. 長尾みづほ、藤澤隆夫 他；思春期における吸入ステロイド中止後経過の検討. 第 57 回日本アレルギー学会秋期学術大会 2007. 11. 1-3 横浜.
3. 堀向健太、渡辺博子、赤澤 晃 乾燥濾紙尿中コチニン測定と質問紙による喘息症状との関連、第 58 回日本アレルギー学会秋季学術大会 2008. 11
4. 渡辺博子、赤澤 晃 小児気管支喘息予後調査 経過報告 第 45 回日本小児アレルギー学会学術大会 2008. 12

成人喘息の長期経過・予後調査及びその予知法の確立に関する検討

①論文発表

1. Ono E1), Taniguchi M, Mita H, Higashi H, Fukutomi Y, Tanimoto H, Sekiya K, Oshikata C, Tsuburai T, Tsurikisawa N, Otomo M, Maeda Y, Matsuno O1), Miyazaki E1), Kumamoto T1) and Akiyama K(1)Division of Third Dept of Internal Medicine, Oita University Faculty of Medicine, Yuhu, Japan.) Increased urinary leukotriene E4 concentration in patients with eosinophilic pneumonia Eur Respir J 2008; 32: 437-442. 2008. 8.
2. Ono E, Mita H, Taniguchi M, Higashi N, Tsuburai T, Miyazaki E, Kumamoto T, Akiyama K. Comparison of cysteinyl leukotriene concentrations between exhaled breath condensate and bronchoalveolar lavage fluid. Clin Exp Allergy. 2008 Dec;38(12):1866-74.
3. Taniguchi M, Higashi N, Ono E, Mita H, Akiyama K. Hyperleukotrieneuria in patients with allergic and inflammatory disease. Allergol Int. 2008 Dec;57(4):313-20. Epub 2008 Nov 1.
4. Ono E, Mita H, Taniguchi M, Higashi N, Tsuburai T, Hasegawa M, Miyazaki E, Kumamoto T, Akiyama K. Increase in inflammatory mediator concentrations in exhaled breath condensate after allergen inhalation. J Allergy Clin Immunol. 2008 Oct;122(4):768-773.e1. Epub 2008 Jul 11.
5. Tsuburai T, Tsurikisawa N, Morita S, Hasunuma H, Kanegae H, Ishimaru Y, Fukutomi Y, Tanimoto H, Ono E, Oshikata C, Sekiya K, Otomo M, Maeda Y, Taniguchi M, Ikehara

K, Akiyama K. Relationship between exhaled nitric oxide measured by two offline methods and bronchial hyperresponsiveness in Japanese adults with asthma. Allergol Int. 2008 Sep;57(3):223-9. Epub 2008 Jun 1.

6. 谷口正実 専門医のためのアレルギー学講座 III. アレルギー疾患の原因特異的治療の実際 6. NSAIDs 不耐症におけるアスピリン減感作療法の意義と施工法 アレルギー 57 (6). 673 - 684, 2008 (平 20), 2008
7. 谷口正実, 竹内保雄, 谷本英則, 斉藤明美, 安枝浩, 秋山一男 アスペルギルスと気道アレルギー (喘息, ABPA, 過敏性肺炎) 呼吸器科, 13 (5): 482 - 488, 2008
8. 谷口正実 巻頭言 アスピリン喘息のなぞ アレルギー・免疫 Vol.15 7 No.6, 2008
9. 関谷潔史, 谷口正実, 秋山一男 【Year in Review 成人編】 成人喘息の疫学 喘息死を含めて 喘息 (0914-7683)21 巻 2 号 Page115-120 (2008.10)
10. 関谷潔史, 谷口正実, 秋山一男 【喘息悪化の原因とその対策】 職業性因子の関与とは? 喘息悪化の原因としての職業性因子の関与について教えてください (Q&A/特集) Q&A でわかるアレルギー疾患 (1349-7499)4 巻 5 号 Page501-503 (2008.10)
11. 粒来崇博, 釣木澤尚実, 石井豊太, 東憲孝, 東愛, 森田園子, 福富友馬, 谷本英則, 関谷潔史, 押方智也子, 小野恵美子, 大友守, 前田裕二, 池原邦彦, 谷口正実, 秋山一男 成人気管支喘息患者における鼻腔気及び呼気一酸化窒素濃度 (Nasal Nitric Oxide, Exhaled Nitric Oxide) 測定の実際 アレルギー (0021-4884)57 巻 8 号 Page1012-1021 (2008.08)
12. 清水薫子 (北海道大学病院 第一内科), 今野哲, 清水健一, 伊佐田朗, 高橋歩, 服部健史, 前田由起子, 高橋大輔, 高橋清, 中川武正, 谷口正実, 秋山一男, 赤澤晃, 桧澤伸之, 西村正治 北海道上士幌町における成人喘息, アレルギー性鼻炎有病率 特に喫煙及び肥満との関連について アレルギー (0021-4884)57 巻 7 号 Page835-842 (2008.07)
13. 谷口正実, 竹内保雄, 斉藤明美, 高鳥浩介, 安枝浩, 秋山一男 【アレルギー疾患における真菌の重要性】 環境真菌と喘息 アレルギー・免疫 (1344-6932)15 巻 9 号 Page1228-1235 (2008.08)
14. 関谷潔史, 谷口正実, 秋山一男 【咳喘息をめぐって】 咳喘息の難治例について (Q&A/特集) Q&A でわかるアレルギー疾患 (1349-7499)4 巻 3 号 Page247-248 (2008.06)

15. 押方智也子, 粒来崇博, 釣木澤尚実, 小野恵美子, 東愛, 福富友馬, 谷本英則, 関谷潔史, 大友守, 前田裕二, 谷口正実, 池原邦彦, 秋山一男 呼気一酸化窒素濃度測定(オフライン法)の気管支喘息のカットオフ値と喫煙の影響 日本呼吸器学会雑誌 (1343-3490)46 巻 5 号 Page356-362(2008.05)
18. 福富友馬, 谷口正実, 秋山一男 【気管支喘息の新しい時代】 喘息の疫学と喘息死 成人病と生活習慣病(1347-0418)38 巻 3 号 Page248-253(2008.03)
19. 粒来崇博, 三田晴久, 釣木澤尚実, 押方智也子, 小野恵美子, 福富友馬, 谷本英則, 関谷潔史, 大友守, 前田裕二, 谷口正実, 池原邦彦, 秋山一男 気管支喘息患者の呼気凝縮液中 Cysteinyl Leukotriene 濃度測定と重症度 アレルギー(0021-4884)57 巻 2 号 Page121-129(2008.02)
20. 下田 照文、大坪 輝行:気管支喘息における医師主導治験. 分子呼吸器病 2008; 12: 24-30.
21. 下田 照文:下田 照文:アルコール誘発喘息と経口負荷試験. アレルギーの臨床 2008; 28: 13.
23. 下田 照文:喘息悪化の原因とその対策 屋外アレルゲン.「Q & A でわかるアレルギー一疾患」 2008: 4: 492-494.
24. 岡田千春: 難治性喘息とはなにか 概念と要因の追求 呼吸器科: 13 ; 489-494, 2008.
25. 岡田千春: 高齢者喘息治療薬の選び方と使い方 臨床免疫・アレルギー科: 49 ; 280-285, 2008

②学会発表

1. 福富友馬 谷口正実 粒来崇博 龍野清香 谷本英則 押方智也子 小野恵美子 関谷潔史 釣木澤尚実 東憲孝 中澤卓也 大友守 前田裕二 森晶夫 長谷川眞紀 秋山一男 成人喘息患者455例における持続的気流閉塞の危険因子 第58回日本アレルギー学会秋季学術大会 2008.11.27. 東京
2. 関谷潔史、谷口正実、福富友馬、谷本英則、龍野 清香、小野恵美子、押方智也子、粒来崇博、釣木澤尚実、中澤卓也、東 憲孝、大友 守、前田裕二、森 晶夫、長谷川眞紀、秋山一男 自覚症状が軽症間欠型の若年成人喘息における臨床的検討 第58回日本アレルギー学会秋季学術大会 2008.11.27. 東京

3. 福富友馬、谷口正実、斉藤明美、中澤卓也、安枝 浩、秋山一男、川上裕司 アレルギー疾患の原因としての昆虫 平成 20 年度室内環境学会 2008.12.1. 東京
4. Shimoda T, et al. Analysis of hs-CRP in bronchial asthma and cough variant asthma. AAAAI2008, Philadelphia, USA.
5. 下田 照文、他. 呼気凝縮液と誘発喀痰の比較検討. 日本アレルギー学会春季臨床大会、2008 年 6 月、東京.
6. 下田 照文、他. 咳喘息と気管支喘息における hs-CRP の比較検討. 日本呼吸器学会、2008 年 6 月、神戸.
7. Shimoda T, et al. Usefulness of hs-CRP in distinguishing between bronchial asthma and cough variant asthma. ERS2008, Berlin, Germany.
8. 下田 照文、他. 咳喘息と気管支喘息における hs-CRP と eNO のカットオフ値に関する検討. 日本アレルギー学会秋季学術大会総会、2008 年 11 月、東京.
9. 岡田千春、平野淳、木村五郎、他： シンポジウム 喘息患者のための医療連携 岡山市における病診連携の現状とその問題点 第 20 回日本アレルギー学会春季臨床大会、東京、2008.
10. 岡田千春、平野淳、木村五郎、他： 喘息患者指導における医師、薬剤師の連携に関する調査研究 第 20 回日本アレルギー学会春季臨床大会、東京、2008.
11. 岡田千春、平野淳、木村五郎、他： 気管支喘息患者 PBMC と培養気管支上皮細胞の相互反応に対するモンテルカストの抑制効果の検討 第 58 回日本アレルギー学会総会、東京、2008.
12. 谷本安、高橋清、平野淳、岡田千春、他： シンポジウム 気管支喘息の難治化機構とその対策 成人喘息の立場からー臨床マーカーー 第 58 回日本アレルギー学会総会、東京、2008.
13. 高橋清、岡田千春、谷本安、他： シンポジウム アレルギー疾患の自然経過 気管支喘息：成人 第 58 回日本アレルギー学会総会、東京、2008.
14. 中村陽一、他：環境観測による成人気管支喘息の増悪因子に関する検討. 第 48 回日本呼吸器学会学術大会 平成 20 年 6 月 16 日、神戸

15. 中村陽一、他：気象・粉塵・花粉による気管支喘息の増悪に関する検証．第39回日本職業・環境アレルギー学会 平成20年7月18日、東京

【3年間のまとめ】

小児喘息と成人喘息は、表現型としての喘息症状は同様であってもその病態機序、治療管理法、予後等には、明らかな違いがあることがこれまでの各種疫学研究、病態研究、臨床研究で明らかになっている。そこで本研究課題においては、ワーキンググループを小児喘息グループと成人喘息グループに分けることにより、それぞれの特殊性を考慮した長期経過、予後調査及びその予知法の確立に関する研究を行なった【ワーキンググループ1：小児喘息の長期経過・予後調査及びその予知法の確立に関する検討】においては、中心的研究としての「小児気管支喘息予後調査」では、平成17年度までに全国の特定の医療機関において、一定の診断基準に基づいて診断された気管支喘息患者および喘鳴をともなう乳幼児に任意の同意のもとに、発症要因の調査、治療内容、治療経過について長期間にわたり一定の間隔で健康調査係から調査をおこなうシステムを作成した。対象患者は、気管支喘息群852名、喘鳴を伴う乳幼児群382名であった。国立成育医療センター内に健康調査係を設置して郵送にて調査をおこなった。調査時期は、1年までは年4回、3ヶ月ごと、2年目以降年2回、6ヶ月ごと、3年目以降年1回、1年ごとに行うことになっている。定期的調査の項目：(a)症状調査票、(b)治療内容調査票、(c)検査結果調査票、(d)環境調査票、(e)家族歴調査票、(f)基本情報調査票、(g)QOL調査票。患者の同意：初回登録時、主治医から説明をおこない同意書を取得、その後1年ごとに調査継続同意書を取得した。平成20年度は、2年目までに回収された852名のうちからの集計結果を報告した。さらに定期外調査1「受動喫煙の有無」、定期外調査2「敷き布団ダニアレルゲン量調査」及び「呼気NOを指標とした小児気管支喘息長期予後調査」を実施した。またソフト3事業の効果の検証として、「効果的な喘息キャンプへの取り組み」では、喘息キャンプは、東京都北区をモデルケースとして、現在多くのキャンプで実施している転地療養、お楽しみキャンプとは一線を画して、患者教育を目的として「継続的治療を身につけるために楽しく学ぶ」ことを実施した効果を検証した。【ワーキンググループ2：成人喘息の長期経過・予後調査及びその予知法の確立に関する検討】では、中心的研究としての「(平成11年、15年、19年)レセプト解析を用いた本邦の喘息医療実態と経年変化、予後因子に関する研究」では、前回までの研究で、平成11年度と15年度の某健康保険組合の約2万人のレセプトを用いた喘息医療の解析により、医療コストと発作回数が減少していること、喘息有病率が上昇していること、発作受診のみの軽症患者が非常に多いこと、など喘息医療の生の実態を、国内で初めて明らかにした。さらに、今期では、4年後である平成19年度も、同じ対象の健康保険グループのレセプトを用いて解析比較を行うとともに、さらに新たに大規模な集団での同様の3ヵ年での解析を行い、研究の精度を上げるとともに、異なる集団での結論が一致するかも検討した。その結果、喘息医療内容、医療コスト、有病率、喘息重症度などの推移とともに、予後に関与する因子をさらに明確にした。その他にも成人喘息の予後につながる研究として、「日本人成人喘息患者における重症化因子とリモデリングのリスクファクター」、「若年成人喘息患者における肺機能、気道過敏性、気道

炎症からの重症度評価と持続的気流閉塞」、「成人及び小児気管支喘息患者の経年的呼吸機能の解析」、「気管支喘息長期管理における増悪原因としての環境因子の影響に関する検討：屋外粉塵と喘息増悪の関連」、「屋内環境に存在する新規昆虫アレルゲンと成人喘息」「喘息予防・管理ガイドラインの普及及び患者指導，病診連携に関する研究」、「成人喘息患者におけるソフト3事業の利用経験と希望調査」等を実施する。等を実施した。

本中課題研究では、小児・成人喘息の長期的予後を見据えた追跡システムという、これまで我が国のみならず世界的にも確立していないシステムの構築を基本とした研究を計画した。小児喘息部門では、国立成育医療センターを事務局として、40年間の小児喘息予後追跡システムを確立し、運用を開始した。また、成人喘息部門では、我が国では勿論、これまで単発的には海外で実施されたことはあっても継続的には国際的にも実施されたことのないレセプト調査による長期予後追跡システムを構築し、すでに貴重な知見が少なからず得られている。今後まだまだ改良すべき点は多々あるが、両システムを継続的に運用していくことは、我が国の気管支喘息予後調査、疫学調査のために非常に貴重な試みである。また、この基本研究に関連して実施された各種予後関連疫学研究は、今後の喘息ガイドラインへの新たな知見を提供することにつながり、また我が国喘息患者の治療・管理法の改善さらに予後の改善につながる貴重な報告であると考えている。