Ⅱ　気管支ぜん息患者の年齢階層毎の長期経過・予後を踏まえた健康相談・健康診査・機能訓練事業の事業内容の改善方法に関する研究

【気管支ぜん息患者の年齢階層毎の長期経過･予後を踏まえた健康相談･健康診査・機能訓練事業の事業内容の改善方法に関する研究】

代表者：秋 山　一 男

【研究課題の概要・目的】

気管支喘息の治療は、ガイドラインの普及とともに吸入ステロイド薬を中心とした抗炎症療法による長期管理の進歩により、以前と比べて格段の改善が見られていることは、多くの喘息診療医の認めるところである。その結果として、喘息死、発作受診、発作入院、長期入院が激減したことは、喜ばしいことである。しかしながら、気管支喘息は治癒可能な疾患か否かについては、未だ明確な解答はない。小児喘息はその６～８割が思春期あるいは成人前に寛解・治癒するといわれ、一方成人喘息は治らないというのがこれまでの通説である。しかしながら、吸入ステロイド薬が普及してからの長期予後を検討した研究は国内外にほとんど見られない。したがって、ガイドラインに則った治療法のもとでの長期予後調査システムの確立とそれによる長期予後調査の実施は、現在の治療法の適否の検証とともに今後の治療法開発、管理法の確立のためには、必須の事項である。

小児喘息においては、抗炎症治療を受けた小児喘息患者の長期的予後を思春期、成人期まで前方視的に調査していくことは、世界的に奨められているガイドラインの抗炎症治療の評価にあたり、吸入ステロイド薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、環境要因などの影響を推測することができ、今後の小児気管支喘息治療ガイドラインにおいて、治療薬の評価、患者教育の際の指針の作成、教育方法の作成に重要な資料となると考えられる。これまでに確立した長期予後追跡システムを用いた本調査では、これら治療の実施状況と症状の推移が把握でき、それに対するより適切な介入方法を提案することが期待できる。

成人喘息においては、小児喘息に比べてその経過追跡がさらに困難であるが、1)電子レセプトを用いた医療実態と予後因子解析、2)インターネットを用いた成人喘息患者（通院していない喘息患者も含め）におけるガイドライン治療普及状況、QOL、重症化因子などの調査研究、３）病院通院患者における難治化背景の検討、等、を実施する予定であるが、各研究とも本邦初の重要な研究内容であり、その結果は喘息医療や患者教育に大きく貢献できると確信する。気管支喘息の適切な治療・管理を行うためには、患者さん自身の自己管理が重要なことは、これまでの内外の研究で明らかとなっている。機構がこれまで実施してきたソフト３事業は、気管支喘息患者（児）が自己管理する上で、大きな役割を果たしてきた。相談事業においては、自己管理・家庭での管理法についての指示・助言を行い、診査事業においては、早期診断・早期治療介入を目的とすることで、予後の改善を図るものであり、またキャンプや水泳等の各種訓練事業において、患者（児）自身が自己管理法を体得するという、まさに喘息自己管理方法の習得に向けた重要な事業である。本研究班の研究は、ソフト３事業の効果の検証につながるとともに、今後の事業内容への重要な資料を提供する研究である。

平成 22 年度は、小児喘息 WG では、登録 4 年目の集計・解析を行い、4 年目までの重症度の改善・寛解状況を明らかにするとともに、その関連因子ついて多変量解析で明らかにする。成人喘

息 WG では、全体研究として、インターネットによる小児喘息の既往歴を有する一般集団での成人後の予後調査と予後因子の調査を行い、これまでも経時的調査を実施してきたレセプト解析調査の詳細解析からの予後因子の検討を行うとともに平成 23 年度実施予定の経時的レセプト解析の事前準備を行い、各個研究として、各自施設における成人喘息の長期予後、増悪に関わる因子について、多角的な視点から検討する。

【研究項目１】小児喘息ワーキンググループ
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研究

1　研究従事者（○印は研究リーダー）
○赤澤　晃　（東京都立小児総合医療センター）
小田嶋　博（国立病院機構福岡病院）
藤澤　隆夫（国立病院機構三重病院）
海老澤　元宏（国立病院機構相模原病院）
渡辺　博子（国立病院機構神奈川病院）
古川　真弓（東京都立小児総合医療センター）

2　平成 22 年度の研究目的

小児気管支喘息治療においても、小児気管支喘息治療・管理ガイドラインが推奨する吸入ステロイド薬を中心とした抗炎症治療薬による治療が実施されると症状がコントロールされ、QOL が大きく改善することがわかってきた。これまでも小児喘息の多くは年齢とともに軽快するとも言われてきたが、重症例では必ずしもそうではなかった。しかし、現在の治療ガイドラインに沿った抗炎症治療を行った場合の長期的な予後はまだ経験がない。

本調査研究は、平成１５年から開始しており、発症早期の小児喘息患者および喘鳴を経験した乳幼児の２群を医療機関で抽出し、定期的に長期間にわたりフォローアップしていくシステムを構築し、運用・分析を行なっている（**図１**）。その結果、ガイドラインに沿った重症度別の治療経過、予後を観察することができ、その経過をもとに現在の治療ガイドラインの見直し、患者指導上必要なことが分析出来ることを目的としている。

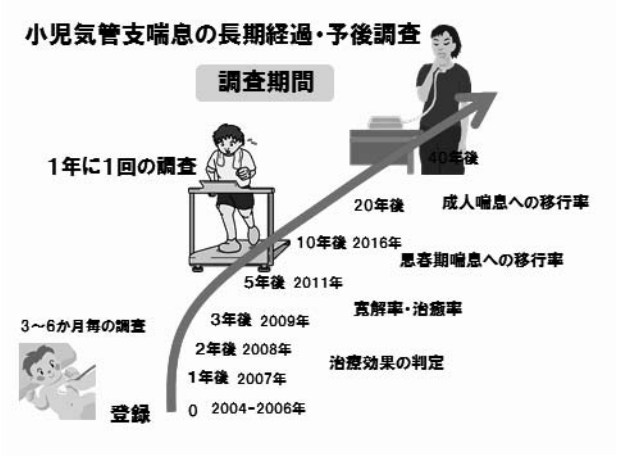


図１　小児気管支喘息予後調査の長期計画

3　平成 22 年度の研究対象及び方法

予後調査を実施する対象患者群を、喘鳴を伴う乳児群と気管支喘息群の２群に設定し、長期間にわたり経過を観察するシステムを構築した。気管支喘息群の条件は、気管支喘息を 20 歳未満で発症してから１年以内もしくは４歳未満の喘息児とした（**図２**）。調査期間は、乳幼児期からの喘息が学童期、思春期に寛解あるいは増悪していく経過および成人喘息への移行を観察出来るようにするために 20 年後、40 年後の予後を観察できるように設定している（**図１**）。2004 年から 2006 年にかけて日本小児アレルギー学会会員の医師に呼びかけ対象患者の登録を依頼した。その後健康調査係から郵送で対象患者の自宅に調査用紙を定期的に発送、回収する方法で行っている（**図３**）。

患者登録は、気管支喘息群 852 名と喘鳴を伴う乳幼児群 382 名合計 1234 名が登録された。

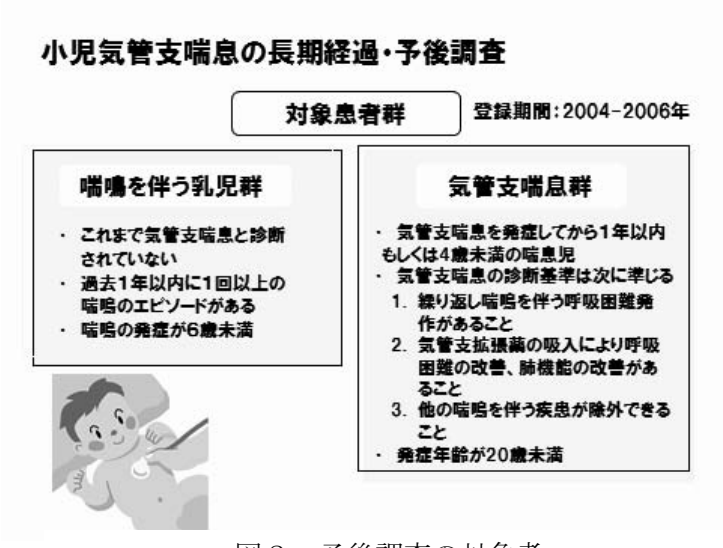


図２　予後調査の対象者

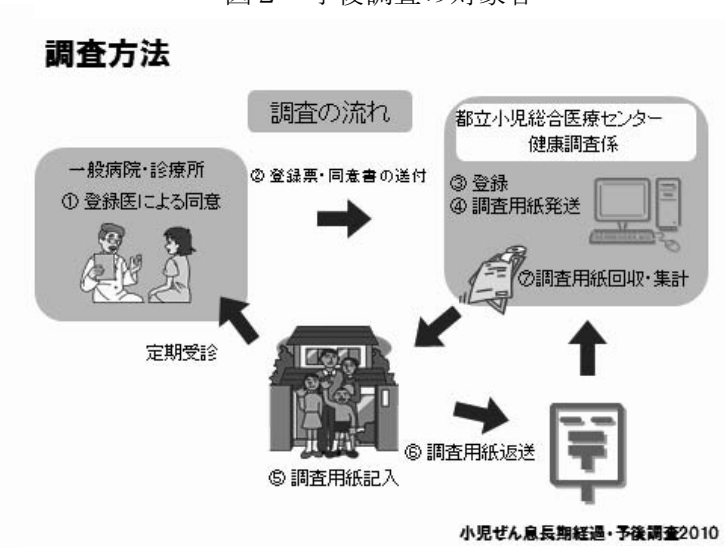


図３　予後調査の郵送での調査方法

4　平成 22 年度の研究成果

平成 22 年度調査結果報告として、登録から４年間経過した 562 名の気管支喘息群のうち初回からの調査データのある 513 名についての経過を集計した（**図４**）。

解析対象（2010年10月末）

	回収数	初回データもあるケース
初回(B1)	799	
1年後	592	553(69.2%)
2年後	585	528(66.1%)
3年後	564	505(63.2%)
4年後	562	513(64.2%)

4年後についてはまだ40例が登録後4年を経過していないため
回収率は68%程度まで上がる可能性が残る

図４　平成 22 年度の解析対象

1. 発作型の変化（**図５**）：登録時は間欠型は 63.4%、軽症間欠型が 108 人（22.7%）、中等症持続型が 34 人（7.0%）、重症持続型が 29 人（6.0%）であったが、４年後にそれぞれ間欠型が 92.8%、軽症持続型が 2.9%、中等症持続型が 1.0%、重症持続型が 2.0%となり症状は著しく改善していた。

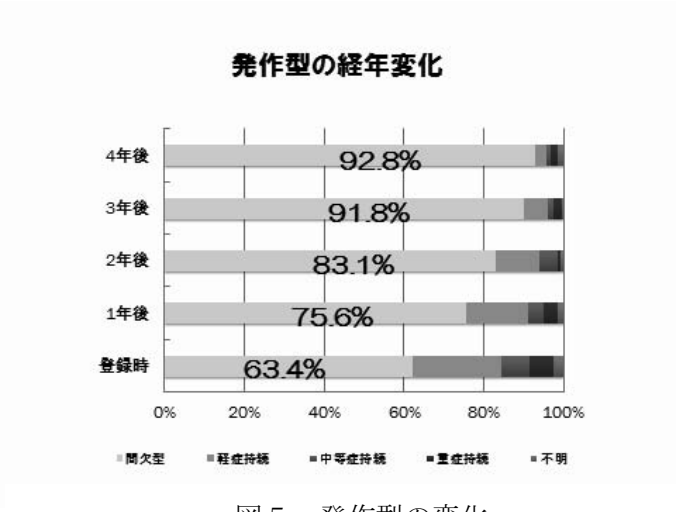


図５　発作型の変化

2. 登録時発作型別の４年後の発作型の変化（**図６**）：登録時発作型が軽症持続型だった群は、１年後に 63.9%は、症状が改善し発作型が間欠型になっている。登録時発作型が重症持続型だった群では１年後に 48.5%は、症状が改善し発作型が間欠型になっている。登録時発作型が重症なほど改善が悪い傾向は３年目まで続くが、それぞれの登録時発作型で４年後には発作の程度に応じて発作頻度は登録時より大きく改善していることがわかった。

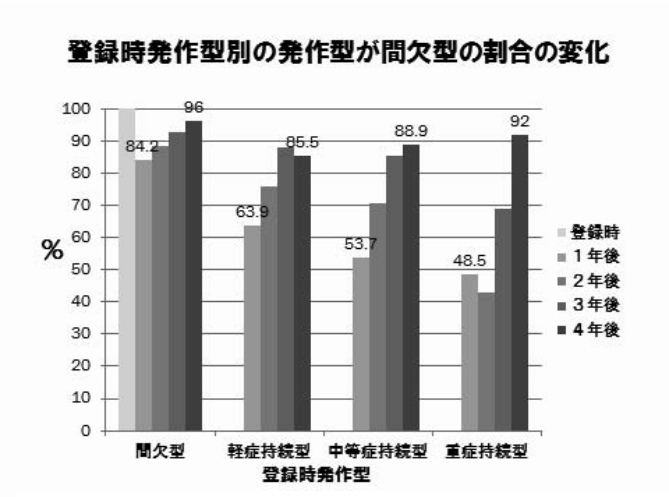


図６　登録時発作型別の発作型が間欠型の割合の変化

3. 治療を加味した重症度（真の重症度）の変化（**図７**）：４年後には、間欠型が 7%から 41%に増加しているので症状のコントロールされた人が増加していることがわかる、軽症持続型が 36%から 31%へ、中等症持続型が 27%から 16%へ減少、重症持続型が 26%から 10%に減少した。逆に、４年経過後も毎日症状がある者が 10%いることがわかった。

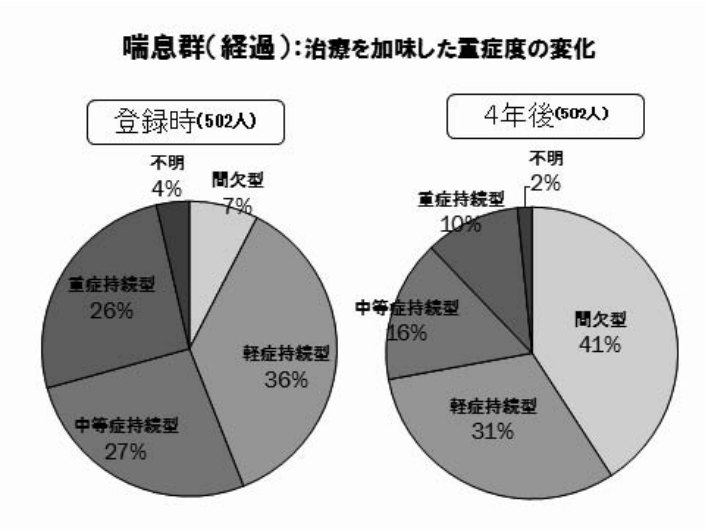


図７　治療を加味した重症度の変化

4. 登録時重症度別の４年後の変化（**図８**）:登録時軽症持続型であった群から間欠型に改善した人は47.5%、登録時中等症持続型からは35.0%、登録時重症持続型からは27.1%であり重症になるにしがたい継続的治療すなわち抗炎症治療薬が中止できないことがわかった。また、登録時重症度が間欠型であった者でもその後 29%は継続的治療が開始されていることがわかった。

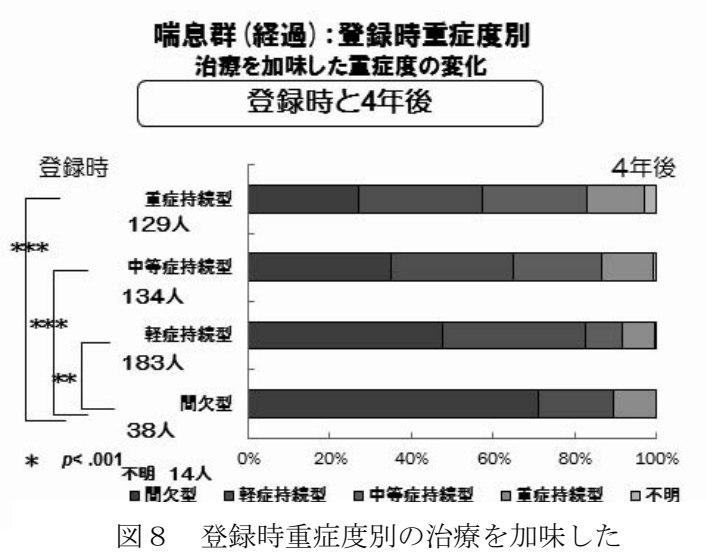


図８　登録時重症度別の治療を加味した重症度の変化

5. 絨毯敷きの部屋の有無の変化（**図９**）:登録時と４年後では絨毯を全て撤去した人は21名増加したが、214名で１部屋以上の絨毯が存在している。

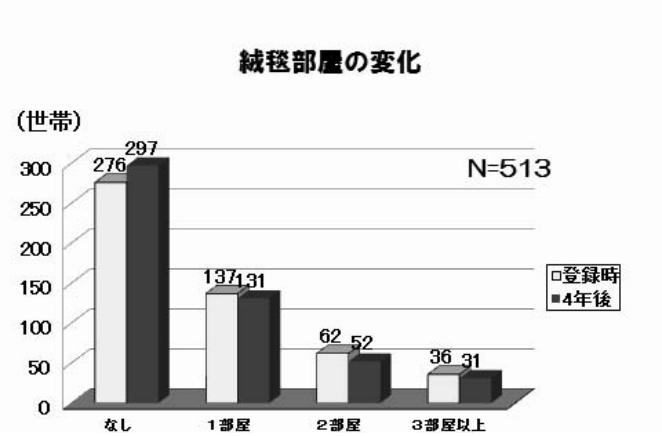


図９　登録時と４年後の絨毯部屋数の変化

6. 掃除機がけの頻度の変化（**図１０**）:毎日掃除機がけをする人は、登録直後は増加していたが、４年目には226名に減少している。週１回から月１回の掃除頻度の人が増加している。年々掃除頻度が減少している傾向があった。

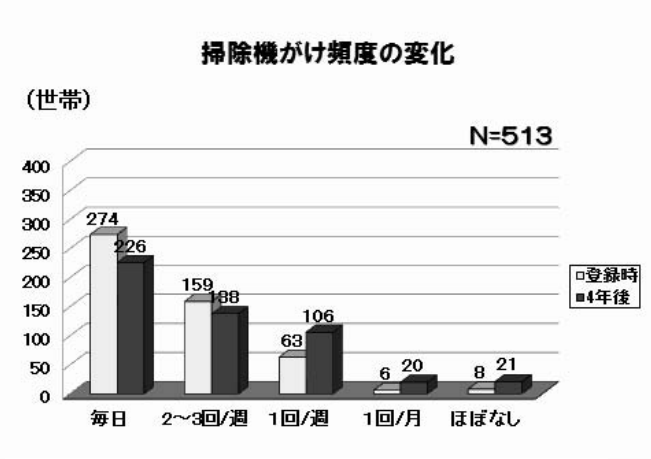


図１０　掃除機がけの頻度の変化

ペット飼育の有無の変化（**図１１**）：ペットの飼育状況は、登録時 11%が４年後に 14%に増加している。屋内、屋外別では４年後では屋外の割合が多くなっている。

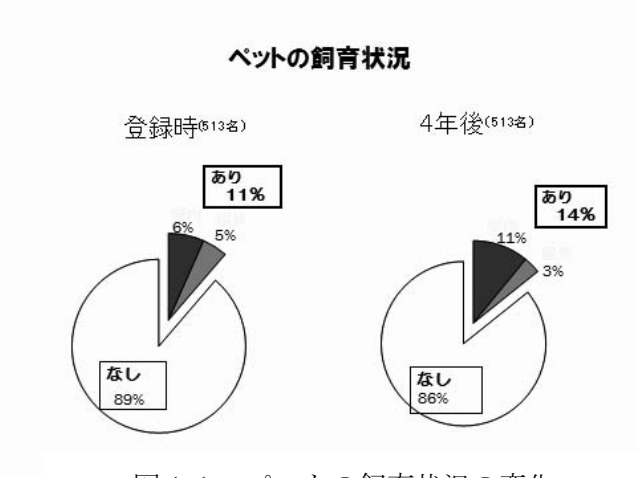


図１１　ペットの飼育状況の変化

7.　家族の喫煙状況（**図１２**）：家族の喫煙状況は、登録時 46.8%が屋内または屋外で喫煙をしていた。４年後も依然として 40.7%が喫煙をしていた。

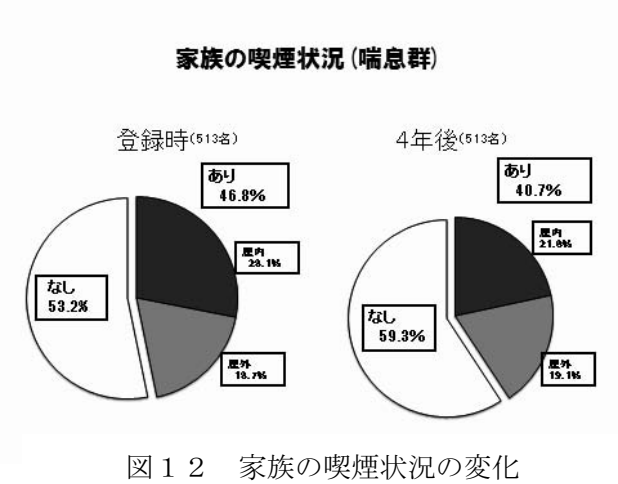


図１２　家族の喫煙状況の変化

8.　寛解群と非寛解群での要因分析：寛解群と非寛解群での要因を経年的に見ていくと**図１３**のようになる。いずれの時期においても発作型あるいは重症度が重症なほど寛解率が悪いことは共通していた。いわゆるアトピー素因と考えられる初期のアトピー性皮膚炎の合併、その後のアレルギー性鼻炎の発症も寛解率に影響していた。兄弟、集団参加による感染の機会もその時期の重症度に影響を与えていた。絨毯、喫煙などの環境因子は、重症なほど低く、軽症では絨毯撤去が不十分であったり、喫煙率が高い様子がでてきた。これは、症状が軽症であるため環境調整が緩やかになっていることがわかった。

図１３　多変量解析による因子の変遷

5　考察

小児気管支喘息の予後に関しては、前方視的に調査した研究はほとんどない。小児の喘息患者が発症から寛解、治癒までにどのような経過をとっていくかを知ることは、喘息の自然経過をしることだけでなく、薬物治療がガイドラインに沿って適切に実施されてきたのか、その効果があったのか、環境整備、生活指導が適切に実施されていたのか、治療がきちんと継続されていたのかを評価することができる。こうした結果をもとに必要な治療法の開発、患者教育の方法の開発を効率よく行う必要がある。

今年度は、調査開始から４年間経過した喘息患者に関して集計を行った。その中で登録時と３年後でともに資料がある 513 名について解析をおこなった。４年間で 92.8%が、症状がコントロールされ年に数回程度の発作頻度になっていた。この中には、まだ薬が必要な児とすでに中止出来ている児が含まれているが年々増えてきている。重症度別ではやはり重症なほど改善が悪いことがわかる。４年間で吸入ステロイド薬を使用している患者の割合はやや減少し 39%の児が吸入ステロイドを使用していた。治療薬を考慮した真の重症度は、４年後でも間欠型は41%にすぎず治療の継続が必要な患者が多いことがわかる。登録時の重症度別にみた４年後の重症度の変化から登録時に重症であると４年後も重症、中等症、軽症持続型多いことがわかった。登録時の重症度別に４年後の重症度をみると全体では、41％が間欠型に移行していた。環境要因との関連性では、アレルゲン除去を目的とした環境整備が十分実施出来ていない状況はこれまでと変わっていない。特に軽症例では、絨毯の使用、ペット飼育、喫煙を容認してしまっている家庭が多くなっていることがわかった。

6　次年度に向けた課題

次年度は登録開始から５年目になるのでほとんどの患者が喘息発症から５年を経過したことになり平均年齢も６歳以上となるので、乳幼児期発症の喘息の寛解率とそれに関与する要因をさらに詳しく検討する。治療に関与する環境要因および介入方法に関して検討を行う。喘鳴群で登録されている患者の分析をおこない、乳幼児期発症の喘鳴の自然経過について分析をおこなう。

7　期待される成果および活用の方向性

治療管理ガイドラインにそった治療内容を行った場合の小児喘息の予後に関する前方視的研究の報告がこれまでなかったので、予後について知ることができる。多くの患者は症状のコントロールがついてきているが、いまだに症状がある、薬物の量が多い、アドヒアランスが上がらないなどの問題が残っている患者への患者教育、介入方法を検討することができるようになる。

【学会発表・論文】

1. 小児気管支喘息予後調査～４年後経過報告～　　渡辺博子、小田嶋博、海老澤元宏、藤澤隆夫、赤澤　晃　　第 47 回日本小児アレルギー学会（横浜）2010. 12. 4
2. 益子育代、赤澤　晃、大矢幸弘：中学・高校における６年間の喘息有病率の動向と喘息教育. 第 22 回日本アレルギー学会春季臨床大会. 5. 8. 2010.
3. 板澤寿子、足立雄一、吉田幸一、大矢幸弘、小田嶋博、赤澤　晃、宮脇利男：幼児における

体格とアレルギー疾患との関係．第 22 回日本アレルギー学会春季臨床大会．5. 8. 2010.
4. 村上洋子、小田嶋博、足立雄一、吉田幸一、大矢幸弘、赤澤　晃：小児における運動誘発喘息の実態．第 22 回日本アレルギー学会春季臨床大会．5. 8. 2010.
5. Fukutomi Y, Nakamura H, Kobayashi F, Taniguchi M, Konno S, Nishimura M, Kawagishi Y, Watanabe J, Komase Y, Akamatsu Y, Okada C, Tanimoto Y, Takahashi K, Kimura T, Eboshida A, Hirota R, Ikei J, Odajima H, Nakagawa T, Akasawa A, Akiyama K. Nationwide cross-sectional population-based study on the prevalences of asthma and asthma symptoms among Japanese adults. Int Arch Allergy Immunol. 2010;153(3):280-7.

【研究項目２】成人喘息ワーキンググループ
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研究

１　研究従事者（○印は研究リーダー）
○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（国立病院機構本部医療部）
中村　陽一（横浜市立みなと赤十字病院）
福冨　友馬（国立病院機構相模原病院）

２　平成 22 年度の研究目的
１）成人喘息の長期予後、難治化に関する要因を明らかにする
①全国の小児喘息既往がある一般集団における成人後の予後と予後因子の同定（全体、Ｗｅｂ調査）、②レセプト解析による成人喘息集団の大規模実態調査による予後因子などの研究（全体）、③成人喘息の経年的肺機能低下に関する研究（下田）、④成人喘息の長期予後、特に寛解についての文献的考察（谷口）、⑤日本人成人喘息 2000 例における難治化因子とリモデリング危険因子の研究（谷口）

２）成人喘息の増悪にかかわる（環境）因子を明らかにする
⑥近年の成人喘息大発作例の背景因子（谷口）、⑦屋外環境：気象データによる喘息予報の試み（中村）、⑧室内環境：新規室内重要アレルゲン（昆虫）の同定とその意義に関する研究（谷口）、⑨喘息発症へのアレルギー性鼻炎の影響の検討（岡田）

３　平成 22 年度の研究対象及び方法
１）前研究としての Web を用いた疫学調査、正確かつ信頼性の高い方法の確立
日本人成人喘息の予後や実態を全国一般住民集団から正確に調査する方法として、回収率や再現性を十分に保つ精度の高いインターネット調査方法を確立するように（一部厚生科学研究赤澤班）各種の試みを行った。**表１，２**に示したような数回の試行錯誤の Web 調査方法を試み、精度の高い信頼性のある疫学調査方法へ発展させた。

表１

Web予備調査の問題点とその改善方法

問題点	対策
①　人口の少ない非都市部では調査対象サンプル数を担保できない	サンプル数を担保できるような大都市に限ってインターネット調査を行う もしくは、調査地区を従来調査地区よりも拡大する
②　報酬を期待してyesと答えやすくなる可能性 **（yesと答えると、その後の追加調査などの依頼があることが多い）**	ダミー質問を盛り込む 質問の順番に留意する より客観的な質問項目とする
③　回収率が低い （オーソドックスな方法であると調査依頼配信数に対し20%しか返信がない） ⇒低い回収率は高い有病率の原因となる	調査期間を14日間に延長 返信がないものには3日に一回のペースで催促する 最近2カ月で一度もアンケートに回答していない会員を調査対象から除外する　⇒アクティブ会員に限定
④　調査内容に興味のある人しか調査に協力しない可能性	アンケート調査依頼時に喘息に関する調査であることを**知らせない**で、依頼を行う

表２

予備調査の問題点を踏まえた改良版インターネット調査の方法

【調査地区】
- 相模原　倉敷　長久手　藤枝　の4地区とする

【調査方法】
- 対象・・・各地区の登録ヤフー会員の中からでランダムサンプリングし、各2000名に調査表配信。
- 回収率を上げる工夫
  - ✓最近2カ月で1回以上何かの調査に回答している会員（アクティブ会員）に対象を限定
  - ✓調査期間14日間
  - ✓催促を3日に1回繰り返す
  - ✓「なるべく全員の回答が必要」と記載し回答の呼びかけ
  - ✓回答による謝礼を高くする
- 選択バイアスを排除する工夫
  - ✓冒頭文で喘息の調査であることを記載しない
  - ✓質問用紙の順番は喘息に関係のないものから始める
- 質問内容・・・従来の日本語版ECRHS調査表と同じ質問項目（最近12カ月の症状　医師による喘息の診断）喫煙歴　身長　体重　その他ダミー質問

【解析】 年齢　性別階級を補正して訪問調査の結果と比較

＜インターネット版成人喘息有病率調査　冒頭文＞
この調査は厚生労働省が認めた研究班による公的なアンケート調査です。 このアンケート調査は日本国民の健康状態や生活習慣を知り、今後の国民の健康増進に役立てるための調査ですので、可能な限り全員の方に、またできる限り正確にお答え頂きますようお願いいたします。 調査の趣旨にご理解をいただき、何卒ご協力のほどよろしくお願い申し上げます。

２）成人喘息の長期予後、難治化に関する要因

①インターネットを用いて、一般人口から偏りなく抽出された一般対象者約 35,000 名から、12 歳以下で喘息と診断されたことがある調査対象者 2998 人を抽出した。彼らに対して、インターネットを用いて現在の喘息症状の有無、治療状況を調査した。現在の喘息症状の有無に関係する背景因子を多重ロジスティック回帰分析で検討した。②８万人の健康保険組合加入者のレセプトを、平成 11，15，19 年の 3 ヵ年全て集計し、喘息医療に関わる薬剤費、発作受診数、薬剤の内容などを明らかにする。今年度は平成 23 年の調査に向けての準備と過去の成績の解析を行った。③10 年以上継続して通院中の成人気管支喘息患者 856 例を対象に、吸入ステロイドを導入後の呼吸機能の経年的変化を調査する目的で、カルテを retrospective に解析した。④Pub Med を用いた医学文献検索を 1960 年代から 2010 の 12 月まで成人喘息とその寛解に関する論文で、グレードが高い約 350 を収集し、その結果、内容を熟読の上、過去研究における「成人喘息の寛解（率）とそれに寄与する因子」の一定の結論を導き出した（文献的考察）。⑤国立病院機構相模原病院通院中の成人喘息患者 2000 例以上のデータを解析し、リモデリングや難治例に関与する因子を多変量解析で明らかにした。

３）成人喘息の原因と増悪に関与する環境因子

⑥平成 9 年 1 月～11 年 12 月までの 3 年間と平成 19 年 1 月～21 年 12 月までの 3 年間で国立病院機構相模原病院に喘息発作で SpO_2 90%以下となり入院した 34 歳以下の全ての患者においてその臨床背景の変化を検討した。⑦「喘息予報」に用いる気象データは気象庁数値予報モデルにより入手した。「喘息予報」の対象患者は、以前から携帯電話による連日の遠隔医療を実施中の患者のうち、過去１年に１回以上、気象条件によると思われる喘息増悪（経口ステロイド薬の短期投与を必要としたエピソード）を経験している 22 症例を抽出した。⑧国内室内で最もよく認められる昆虫であるヒラタチャタテを純粋繁殖（川上博士との共同研究）させ、その抗原を抽出し、国立病院機構相模原病院初診で原因検索中の患者１８５例に、皮膚テストと血清における特異的 IgE 抗体を検索した。⑨国立病院機構南岡山医療センターおよび岡山県下の医療施設の外来通院中の喘息患者を対象とした。調査は、必要項目を網羅した登録用紙をあらかじめ作成し、その調査用紙を各施設に配布し担当医が記入する方法で行った。

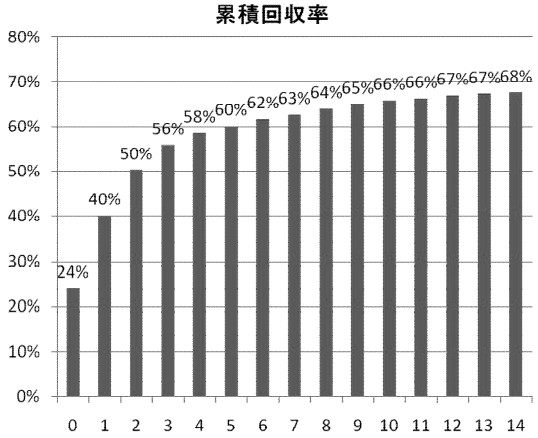
４　平成 22 年度の研究成果

１）成人喘息の Web を用いた疫学調査、正確かつ信頼性の高い方法の確立

図１、２と表３に結果の概要を示した。すなわち 2006 年に実施した従来の調査方法（フィールドにおける訪問もしくは郵送調査）と比較して今回の Web 調査は、やや有症率が高く出るものの、再現性や正確性に問題なく、回収率も十分良好（８８％）であった。コストやその迅速性も考慮すると今後の成人喘息の疫学の有力な調査方法と判断できた。

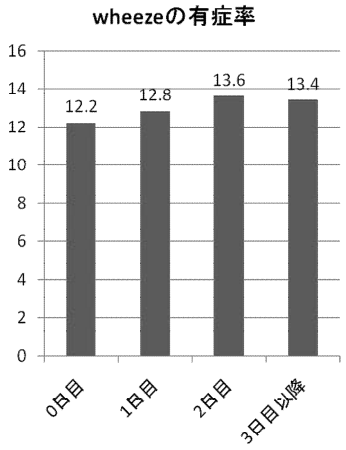
図１

Web調査の回収率と調査結果の信頼性



＜調査呼びかけからの経過日数＞

・アクティブな会員のみへの調査対象の限定
・催促の反復
・全員回答の呼びかけ
　により高い回収率

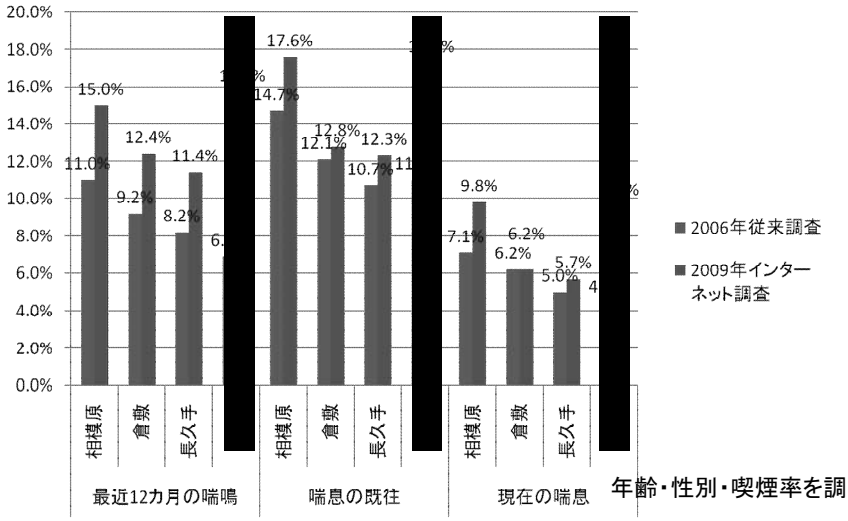


調査呼びかけからの経過日数

アンケートに対するレスポンスの早さと有症率は関係なし

図２

従来（フィールド）調査とWeb調査の比較



年齢・性別・喫煙率を調整後

藤枝のみ結果が大きく乖離　⇒　調査地区を広く拡大したため？？？

藤枝以外の地区では　主観的指標　30%増し　客観的指標15%増し

表３

Web疫学調査の妥当性研究

⇒今後、十分正確な調査方法として使用できることが判明した

✓高い内的妥当性（internal validity）
高い回収率
レスポンスの早さは結果に影響しない
アウトカムの危険因子が従来調査のそれに類似

✓外的妥当性（external validity）に関しては今後の検討がさらに必要
藤枝市に関しては、従来調査と大きく結果が異なっていた
⇒　インターネット調査のために大きく対象エリアを拡大したため？？？
主観的症状に関しては30％増し
客観的指標に関しては15％増し
調査時期に3年のずれがあり。喘息有病率の増加傾向の影響を考えると、真の有病率自体が0.7％程度上昇している可能性もある
インターネット調査集団は正確に設問に答えようとし、主観的症状は適切に申告（過剰申告？）している可能性が示唆される
インターネット調査集団であることのバイアスは未知の部分あり（喫煙率は低い傾向にあった）

２）成人喘息の長期予後、難治化に関する研究

①小児発症喘息既往の約３人に１人が成人後も喘息症状も認めた非寛解例・再燃例であった（**図３，４**）。非寛解の危険因子としては、アレルギー性鼻炎の合併、女性、肥満、喫煙、ペット飼育が有意な因子として単変量解析から抽出された（**図５，６**）。また BMI30 以上、ここ 5 年間の体重減少と増加も単変量解析で有意因子と判明した。これらを多変量すると、**表４**に示したように、女性が OR１．３、現在の喫煙が同じく 1.34、ここ５年での体重減少６ｋｇ以上が、1.49、３ｋｇ以上増加が、１．３６、６ｋｇ以上増加が１．６５と推計学的に有意な非寛解の因子として判明した。食事習慣の喘息非寛解の関係の preliminary な解析では、「スナック菓子をよくたべる」「果物をあまり食べない」「人工甘味料をよく使う」「砂糖をよく使う」という食習慣が喘息非寛解に関係していた（**図７，８**）。②レセプト解析：喘息の有病率は成人で 1.38%⇒2.70%、小児で 5.28%⇒11.82%とおおよそ倍増していた。成人では総喘息医療費は 1.25 倍程度の増加にとどまり、喘息患者ひとりあたりの喘息医療費は減少していた。発作受診回数は、2 分の１に減少していた。先行する喘息治療のうち ICS の年間７本以上の使用が、４年後の発作受診減少や、喘息医療費の減少に有意に関与した。レセプトからみた成人喘息軽症例の予後は、**図９**に示したように、平成 11 年に確実に喘息と診断され慢性期の治療をうけていた喘息患者でもレセプト上は、平成 19 年には６０％しか受診しておらず、慢性例でも１年に１度も投薬を受けないで安定している患者が４０％存在することが判明した。③調査開始時にすでに%FEV1.0 は正常値以下(70.1%)であったが、吸入ステロイド治療１年後%FEV1.0 は上昇していた(80.4%)。20 年後には調査開始時と比較して有意な低下はみられなかったが、１年後と比較して有意な低下がみられた（68.3%）。④小児含めた若年成人発症喘息の寛解率は 20-50%であった。そのうち低年齢発症、男児、軽症での寛解率はさらに高い。逆に非寛解の危険因子は、もともと重症で肺機能低下、気道過敏性亢進、アトピー体質強度（小児）、女性、喫煙、肥満など成人喘息重

症化因子や成人喘息発症の危険因子と極めて類似していることが明らかとなった。中高齢含めた純粋の成人発症喘息の寛解率は10%以下と思われる。しかし正確かつ大規模な研究はほとんどなかった。⑤喘息難治化因子として、アスピリン喘息、罹病年数、肥満、喫煙、非アトピー型、高齢が見出された（**表５**）．またリモデリングの危険因子も難治化因子と同様で、喫煙、罹病期間、年齢、アスピリン喘息が有意因子として検出されたが、特にアスピリン喘息が非常に強いリモデリング因子と判明した（**図 10**）。

３）成人喘息の原因と増悪に関与する因子の研究

⑥この 10 年間で喘息大発作入院数は 1/3 に減少しているだけでなく、臨床背景は大きく変化していた。すなわち、10 年前は、もともと重症で発作入院を繰り返している例が主体であったが、現在では、不定期通院例、発作時のみのＳＡＢＡ使用例、ＩＣＳ未使用例が相対的に増加した。また現在の外来通院中で安定している患者と比較して、むしろ軽症が多く、喫煙者やペット飼育が多いことが判明した。⑦本年度の研究内容は「喘息予報」システム稼働へ向けての準備段階までであるが、予報が可能なシステムが得られつつある。⑧室内環境新規昆虫抗原の意義：ヒラタチャタテの感作率は、２２％であり、カイコガやハエとならんで感作率が高かった。Immunoblotting と IgE 抑制試験にてヒラタチャタテの独自の抗原性に関与しているアレルゲンタンパク質 Lip b 1 を同定し、新規アレルゲンとして WHO/IUIS のアレルゲン命名委員会に登録した。⑨若年者では喘息がアレルギー性鼻炎に先行して発症することが多く、逆に成人ではアレルギー性鼻炎の方が喘息の発症に先行することが多いことが示された。

図３

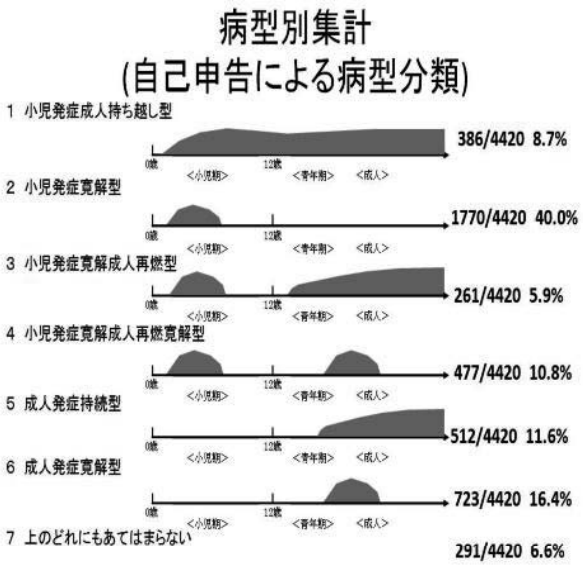


図４

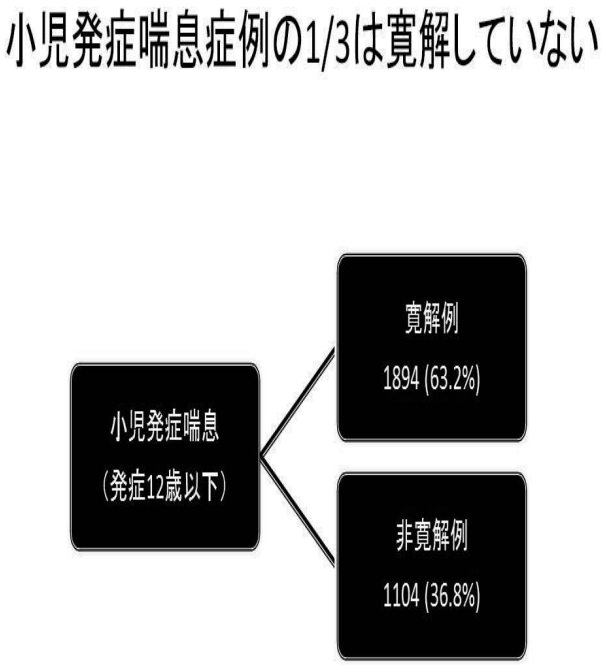


図５

性別、喫煙、アレルギー鼻炎、ペット飼育における喘息非寛解%

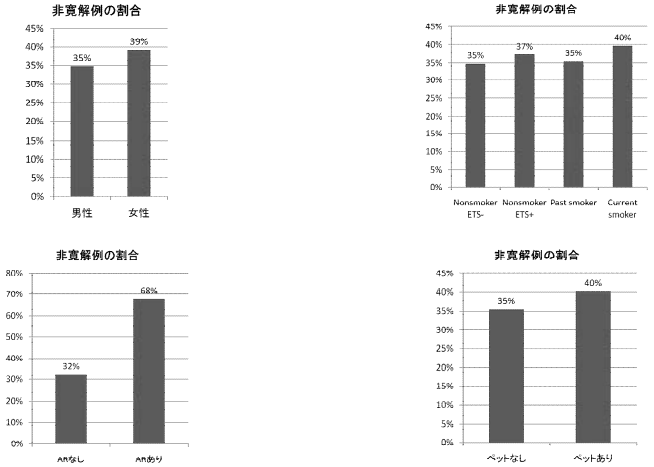


図６

非寛解とBMIおよび最近の体重変化の関連

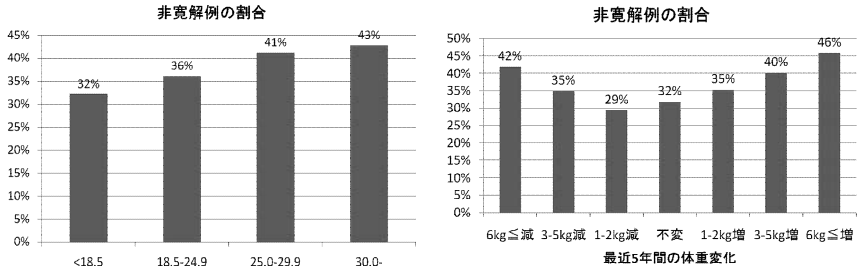


表４

非寛解例の危険因子（多重ロジスティック解析）

	OR（	95%CI	）		
女性	**1.30**	**（**	**1.10**	**－**	**1.53** **）**
ペット飼育	1.17	（	0.99	－	1.38 ）
アレルギー性鼻炎	**1.91**	**（**	**1.61**	**－**	**2.26** **）**
喫煙状況					
Nonsmoker ETS-	1.00				
Nonsmoker ETS+	1.12	（	0.92	－	1.36 ）
Past smoker	0.99	（	0.76	－	1.28 ）
Current smoker	**1.34**	**（**	**1.09**	**－**	**1.65** **）**
BMI					
<18.5	0.83	（	0.64	－	1.08 ）
18.5−24.9	1.00				
25.0−29.9	1.19	（	0.96	－	1.47 ）
30.0−	1.24	（	0.89	－	1.72 ）
最近5年の体重変化					
6kg≦減	**1.49**	**（**	**1.11**	**－**	**2.00** **）**
3-5kg減	1.11	（	0.83	－	1.48 ）
1-2kg減	0.89	（	0.63	－	1.24 ）
不変	1.00				
1-2kg増	1.16	（	0.90	－	1.48 ）
3-5kg増	**1.36**	**（**	**1.08**	**－**	**1.71** **）**
6kg≦増	**1.65**	**（**	**1.26**	**－**	**2.15** **）**

年齢にて補正

図７

40項目以上の食習慣に関係する質問
から見出された予後規定因子(1)

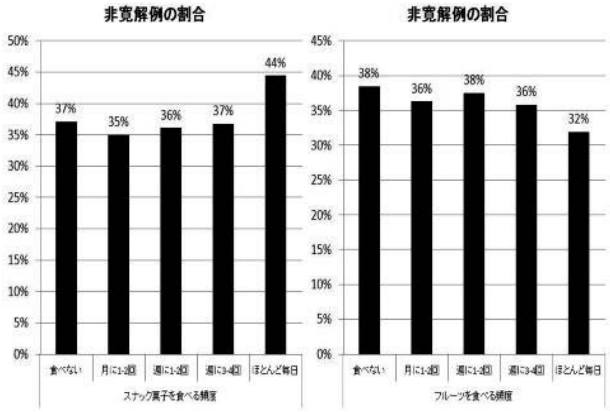
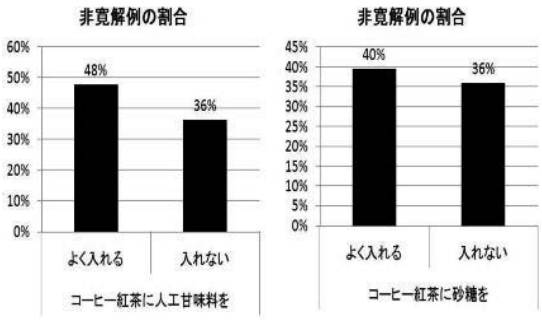


図８

40項目以上の食習慣に関係する質問
から見出された予後規定因子 (2)



OR 1.5
他の危険因子の影響を補正しても
有意な危険因子

表５

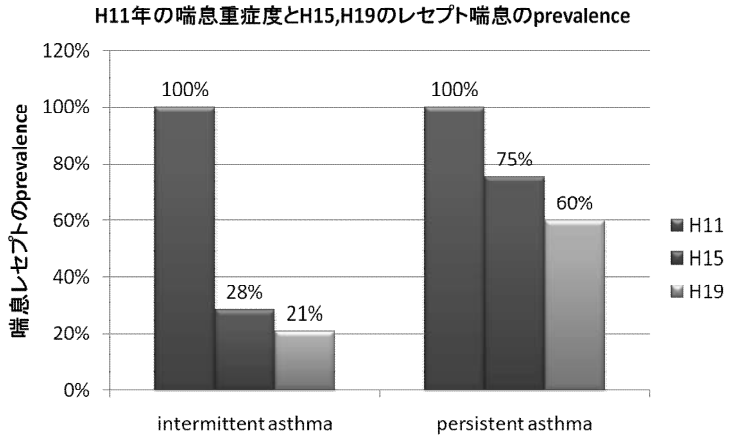
成人喘息患者における
持続的気流閉塞（PAFL）の危険因子（多重ロジスティック回帰分析）（N=455）
PAFL=Post bronchodilator FEV_1 /FVC<70%

Parameters	OR (95%CI)	P value
年齢 （10歳ごと）	1.54 (1.29-1.84)	<0.001
性別		
男性	1	n.s.
女性	0.86 (0.48-1.52)	
罹病年数（10年ごと）	1.51 (1.27-1.79)	<0.001
合併症		
NSAIDs 不耐症		0.066
なし	1	
あり	7.8 (1.37-44.6)	0.020
アレルギー性鼻炎		
なし	1	n.s.
あり	0.70 (0.40-1.24)	
アトピー性皮膚炎		
なし	1	n.s.
あり	1.62 (0.64-4.06)	
喫煙状況		0.078
Nonsmoker	1	
Past smoker	1.96 (1.01-3.80)	0.046
Current smoker	1.86 (0.90-3.82)	0.094

Adjusting for body mass index

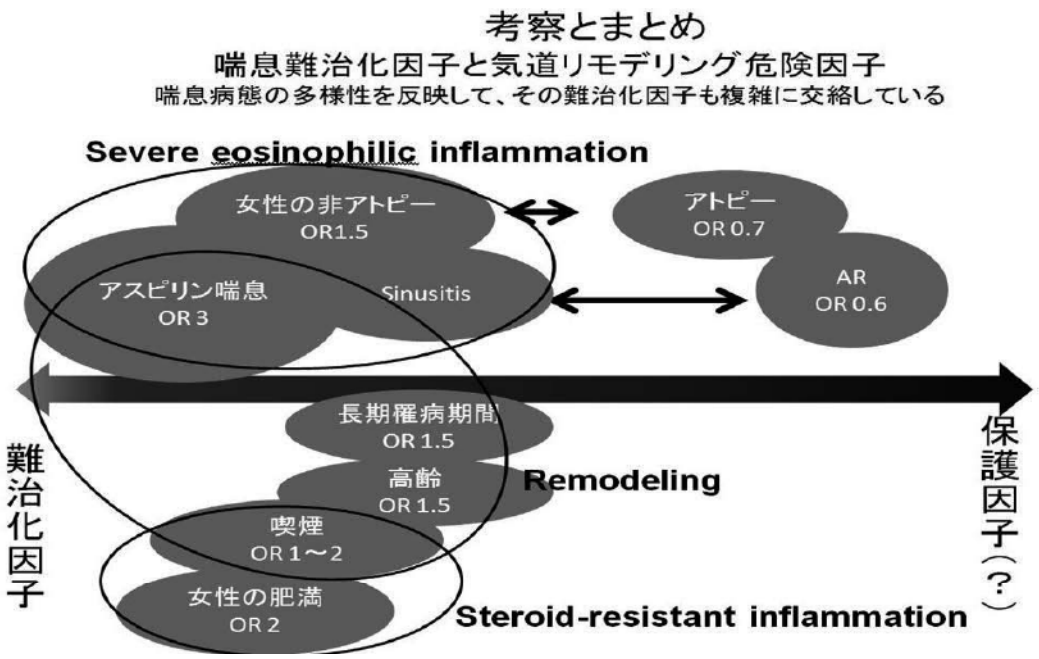
図９

平成11年の時点での喘息患者の平成15、19年の受診状況
ー数万人の全レセプトからの調査からー



※ H11年にいずれか一つのcontroller medication（ICS,LABA,キサンチン、LTRA）を
使用していたらpersistent asthmaと定義

図１０



5　考察

1）成人喘息の Web を用いた疫学調査、正確かつ信頼性の高い方法の確立

Web 調査は、やや有症率が高く出るものの、再現性や正確性に問題なく、回収率も十分良好であり、コストやその迅速性も考慮すると今後の成人喘息の疫学の有力な調査方法と判断できた。ただし対象年齢は、インターネット世代に限られる欠点は解決すべき課題と思われた。また都市部ではインターネット普及から容易に調査が可能であったが、過疎地域での調査が困難なことも再確認できた。

2）成人喘息の長期予後、難治化に関する研究

①小児発症喘息の約 3 分の 1 が、成人になっても喘息症状を有していることが明らかになった。喘息非寛解にはアレルギー的な側面のみならず、喫煙、肥満、食習慣などの生活習慣病的な側面もあることが明らかになった。このような生活習慣病的な側面は、小児発症喘息の予後改善のために介入する時にも考慮すべき重大な点であると考える。②レセプト解析：喘息の有病率の倍増、喘息患者 1 人あたりの喘息医療費減少、発作受診回数の減少が明らかとなり、ICS の年間 7 本以上の使用が、4 年後の発作受診減少や、喘息医療費の減少に有意に関与した。このように数年以上先の予後に ICS が影響することを証明した報告はなく、ICS 治療の重要性と効果が再確認された。またリアルワールドにおける成人喘息は 9 年間で４０％も非投薬（寛解？）に入ることが明らかになり、非常に軽症かつ無投薬でもほぼ安定な患者が多く存在することが示唆された。③成人喘息では、吸入ステロイド治療により呼吸機能の低下を健常人の経年的減少までと同等には抑制できないが、未治療群よりは呼吸機能の低下は少ないものと推定された。喘息発症早期で軽症の段階で吸入ステロイドを導入すれば呼吸機能の低下の程度を減少できると思われる。④小児喘息の長期経過の研究はグレードの高い研究が数編あり、寛解の率もほぼ確定している。また特に寛解しやすい因子、逆に非寛解の因子も同定（決定）された感がある。逆に、成人後発症喘息の発症、寛解、寛解率、寄与因子については正確な論文がほとんど無く、世界的にも今後解決すべき課題と思われた。⑤成人喘息難治化因子：リモデリングと難治化因子は成人喘息において共通していた。特に喫煙、年齢、罹病期間、アスピリン喘息は共通の危険因子であった。さらに難治化因子として、女性のみで有意因子として検出できた肥満と非アトピーが明らかとなった。またアレルギー性鼻炎やアトピーは難治化防御因子として検出された。以上の結果は、日本人において初めて証明されたもので、非常に価値ある成績と考える。

3）成人喘息の原因と増悪に関与する因子の研究

⑥現在の大発作予防対策として、低アドヒアランス症例、定期通院しない症例、喫煙例に対する医療介入が、今後必要と考えられた。⑦従来から知られる「低気圧等の不安定気象条件により気管支喘息の増悪を起こし得る」という事象をより科学的な手法による「喘息予報」システムにより検証することが可能になると考える。今後は、発作予知システムが可能であるかもしれない。⑧室内環境新規昆虫抗原の意義：ヒラタチャタテは、室内塵中に存在して独自の抗原性をもつ重要な吸入性抗原であることが明らかになった。感作症例は喘息患者の 5 人に一人

であり、決して稀ではないことが明らかになった。⑨今回の研究対象の喘息患者においては、アレルギー性鼻炎の合併は64.7%にのぼった。アレルギー性鼻炎は、喘息発症のリスク要因であると考えられているが、特に成人においては喘息発症に先行してアレルギー性鼻炎が発症している場合が多いことが判明した。従って、アレルギー性鼻炎症例から喘息への移行の予防を検討する必要があると考えられる。

6　次年度に向けた課題

今回初めて、国内初の大規模かつ正確なWeb調査により、日本人の小児から若年成人発症喘息の長期予後とそれに寄与する因子が明らかになった。さらに日本人成人喘息における難治化因子とリモデリング因子などが明らかにできた。しかし、さらなる大規模な研究が望まれる（ただし予算との兼ね合いがある）。またレセプト研究においては、平成23年度レセプト解析が行われ、経年的な医療自体の変化、発作状態に与える因子（治療因子）が明らかとなる予定である。これらは、ガイドラインにも近い将来採択される内容の研究結果であり、間接的ながら、日本の喘息医療を支える重要な資料となりうる。今後は、これらの成績を基にしてソフト3事業等の本機構における患者指導や患者への情報伝達にも力を注ぐ必要がある。

7　期待される成果及び活用の方向性

本年度実施された国内初の大規模かつ正確なWeb調査により、日本人の小児から若年成人発症喘息の長期予後とそれに寄与する因子とともに日本人成人喘息における難治化因子とリモデリング因子などが明らかにできた。これらは、ガイドラインにも近い将来採択される内容の研究結果であり、間接的ながら、日本の喘息医療を支える重要な資料となりうる。また、新規室内アレルゲンの意義と重要性が明らかにできたことから、今後、これら室内昆虫抗原に対する環境対策（掃除、環境対策指導）の必要性が示唆された。

以上、多角的かつ本格的に成人喘息の予後、難治化因子、環境因子を明らかにできた今回の成果は、社会的にも大きく貢献するものと確信する。今後ガイドラインに採択されることにより、環境対策など本機構におけるソフト3事業等の予防事業で活用されるべき重要情報として期待される。

【学会発表・論文】

＜論文発表＞

谷口正実

1. Fukutomi Y, Nakamura H, Kobayashi F, Taniguchi M, Konno S, Nishimura M,Kawagishi Y, Watanabe J, Komase Y, Akamatsu Y, Okada C, Tanimoto Y, Takahashi K, Kimura T, Eboshida A, Hirota R, Ikei J, Odajima H, Nakagawa T, Akasawa A, Akiyama K.：Nationwide cross-sectional population-based study on the prevalences of asthma and asthma symptoms among Japanese adults.　Int Arch Allergy Immunol. 2010; 153(3):280-7, 2010　原著

2. 福冨友馬，谷口正実，粒来崇博，岡田千春，下田照文，尾仲章男，坂英雄，定金敦子，中村好一，秋山一男：本邦における病院通院成人喘息患者の実態調査　国立病院機構ネットワーク共

同研究　　アレルギー(0021-4884)59(1), 37-46, 2010　原著

3. 谷口正実: V. 高齢者喘息の問題点 2. 高齢者喘息の鑑別診断
The 29th ROKKO CONFERENCE : 143 - 150, ライフサイエンス出版, 東京, 2010　著書
4. 谷口正実, 下田照文, 中村陽一, 白井敏博:【増加するアレルギー疾患　内科医にとっての最良のアプローチとは】 軽症喘息の長期管理はどうあるべきか
内科(0022-1961)105(4), 665-676, 2010　総説
5. 谷口正実: 特集 増加するアレルギー疾患－内科医にとっての最良のアプローチとは
<Editorial>増加するアレルギー疾患－変化する臨床像
内科 Vol. 105 No.4 : 556-558, 2010　総説
6. 関谷潔史, 谷口正実: 【喘息の急性発作の治療】 喘息急性増悪の疫学
アレルギーの臨床(0285-6379)30(10), 876-880, 2010　総説
7. 谷口正実: 【内科疾患の診断基準　病型分類・重症度】 呼吸器　気管支喘息
内科(0022-1961)105(6), 943-947, 2010　総説
＜学会発表＞
1. Yuma Fukutomi, Yuji Kawakami, Masami Taniguchi, Akemi Saito, Azumi Fukuda, Hiroshi Yasueda, Takuya Nakazawa, Maki Hasegawa, Hiroyuki Nakamura, Kazuo Akiyama.: Sensitization to booklice (Liposcelis bostrichophila) among adult asthmatic patients: most common household insect in Japan　29th Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology, London, UK, 2010
2. Kiyoshi Sekiya, Masami Taniguchi, Hidenori Tanimoto, Kazuo Akiyama.: Accurate estimation of intermittent asthma classified on the basis of subjective symptoms European Respiratory Society Annual Congress BARCELONA 2010, Barcelona, Spain, 2010
3. Hidenori Tanimoto, Masami Taniguchi, Kiyoshi Sekiya, Akio Mori, Kazuo Akiyama.: Efficacy of systemic corticosteroids in refractory asthmatics showing no bronchial reversibility with high-dose inhaled corticosteroids or β2 agonist inhalation. European Respiratory Society Annual Congress BARCELONA 2010, Barcelona, Spain, 2010
4. Kiyoshi Sekiya, Masami Taniguchi, Yuma Fukutomi, Takahiro Tsuburai, Chihiro Mistui, Hidenori Tanimoto, Chiyako Oshikata, Naomi Tsurikisawa, Mamoru Otomo, Akio Mori, Yuji Maeda, Maki Hasegawa, Kazuo Akiyama.: Clinical background in young adult patients　hospitalized with severe asthma exacerbation 第20回国際喘息学会日本・北アジア部会, Tokyo, Japan, 2010
5. Hidenori Tanimoto, Masami Taniguchi, Yasuo Takeuchi, Akemi Saito, Sayaka Takeichi, Yuma Fukutomi, Kiyoshi Sekiya, Akio Mori, Maki Hasegawa, Hiroshi Yasueda, Kazuo Akiyama.: Clinical analysis of 43 patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis. 第20回国際喘息学会日本・北アジア部会, Tokyo, Japan, 2010
6. 龍野清香、粒来崇博、谷口正実、福冨友馬、谷本英則、 小野恵美子、押方智也子、関谷潔史、釣木澤尚実、 大友守、前田裕二、中澤卓也、森晶夫、長谷川眞紀、秋山一男.; 副鼻腔炎の合併は気流制限なく臨床的に安定している喘息患者における呼気NO高値の予測因子である 第20回国

際喘息学会日本・北アジア部会, Tokyo, Japan, 2010
7. Yuma Fukutomi, Masami Taniguchi, Konno Satoshi, Masaharu Nishimura, Yukihiro Ohya, Koichi Yoshida, Chiharu Okada, Kiyoshi Takahashi, Hiroyuki Nakamura, Kazuo Akiyama, and Akira Akasawa.: Factors associated with regional difference in asthma prevalence: Internet-based ecological analysis among Japanese young adults 第20回国際喘息学会日本・北アジア部会, Tokyo, Japan, 2010

中村陽一
1. Nakamura Y, Kawano T, Isozaki A, Kawano Y, Mimura H, Shoda T, Nishioka K, Adachi M, Morikawa T, Moriguchi H. Telemedicine system using mobile phone has utility for asthma management. 20th Congress of INTERASMA Japan/North Asia, Tokyo, Japan, July 2, 2010.

下田照文
2009年度日本アレルギー学会秋季学術総会ミニシンポジウム発表（秋田）

【研究課題全体のまとめ】
本研究においては、これまで小児喘息及び成人喘息の２ワーキンググループを立ち上げ、長期経過・予後を追跡するシステムを構築した。このシステムを活用し、前方視的に喘息患者の治療・管理状況を追跡することで、長期予後に関係する寛解・増悪因子を明らかにすることを目的としている。

本年度の研究は、小児喘息部門では、平成15年に構築した長期予後追跡システムを用いて、症例収集を続けており、本年度は、登録4年後の患者の重症度、治療状況、環境整備状況についてまとめ、現時点での改善・治癒等のいわば短期的予後について検証し、その予後改善・悪化因子を明らかにした。発症早期の喘息患者および喘鳴を経験した乳幼児の２群を医療機関で抽出し、その後健康調査係からの郵便等の手段により定期的に長期間にわたりフォローアップしていくシステムであり、本システムを活用することで、ガイドラインに沿った重症度別の治療経過、予後を観察することができ、その経過をもとに現在の治療ガイドラインの見直しが出来ることが期待されている。まだ、長期予後についての寛解因子等の確定には未だ至ってはいないが、新規薬剤の普及により、過去の報告では、得られなかった短期での改善状況が明らかになってきた。しかしながら、環境整備等の患者側での自己管理に関しては、未だ十分な実施状況ではなく、今後の患者教育等、本機構の予防事業の役割の重要性が示唆されている。

成人喘息部門では、全体研究として、成人喘息の長期予後、難治化に関する要因を多角的に明らかにすることを目的として、種々の試みがなされてきた。８万人におよぶ健康保険組合レセプト調査システムを構築し、平成11、15、19年について解析し、成人喘息集団の実態、医療費の推移、予後因子などを明らかにしてきたが、本年度は、平成23年度実施予定の解析に向けての準備とともに、これまで得られたデータのさらなる解析を行った。また、新規調査方法としてのインターネット調査においては、小児喘息既往者調査により、成人喘息への移行危険因子としていくつかの有意な因子が明らかになり、今後のガイドライン採択・掲載を経て、小児喘息患者教育及び成人喘息患者教育のための基礎資料の提供が可能となった。その他、各個研究においては、そ

れぞれの立場から多角的な成人喘息の予後に関わる因子についての研究が進行しており、複雑な病態、背景を有する成人喘息の予後の予知及び寛解への道筋をつけるべき研究が順調に進んでいると思われる。

この研究を通して、小児喘息部門、成人喘息部門ともわが国初の気管支喘息長期予後追跡システムとして、ガイドラインの普及による喘息治療法の進歩に伴った喘息患者の予後の変遷を把握することが可能となる。本システムによる各種情報の解析により、寛解・重症化要因の解明へ繋がり、今後のソフト３事業の事業展開の方向性を決定するための指針ともなることが期待される。

【結論】

小児喘息部門では、4 年目の短期予後状況として、その 90%以上に症状の改善が認められたが、初診時重症患児では、4 年後もコントロール不十分な患者も少なからず認められた。またアレルゲン除去を目的とした環境整備が不十分な状況は、大きくは変わっていなかった。また、改善・寛解規定因子が調査年度ごとに変化しており、今後の長期追跡による経過が注目される。成人喘息部門では、今回初めて、国内初の大規模かつ正確な Web 調査により、日本人の小児から若年成人発症喘息の長期予後とそれに寄与する因子が明らかになった。さらに日本人成人喘息における難治化因子とリモデリング因子などが明らかにできた。

小児喘息部門では、4 年目までほぼ安定した追跡が行われており、短期予後ではあるが、種々因子が明らかになってきた。成人喘息部門では、インターネット調査の妥当性、有用性が明らかになり、レセプト調査システムと併せて新たな長期予後追跡システムが確立しつつあることは、我が国における初の試みとして評価できる。

【次年度以降の計画】

次年度は、小児喘息部門では、調査開始後５年目のデータが収集できるので、詳細な分析を行う予定である。また本調査は、年に１回の定期調査を継続し、脱落例がでないように患者への調査の重要性の説明、謝礼を支払うことで継続性を保つよう努力する。成人喘息部門では、平成 23 年度レセプト解析が行われ、経年的な医療自体の変化、発作状態に与える因子（治療因子）が明らかとなる予定である。これらは、ガイドラインにも近い将来採択される内容の研究結果であり、間接的ながら、日本の喘息医療を支える重要な資料となりうる。今後は、小児・成人喘息とも、これらの成績を基にしてソフト３事業等の本機構における患者指導や患者への情報伝達にも力を注ぐ必要がある。