

- 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】

- 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）
佐野靖之（同愛記念病院呼吸器アレルギー内科） 向山徳子（同愛記念病院小児科）

2 平成 13 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。

ぜん息や 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、各疾患の発症を予防する方策の確立を可能にするものである。また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の解明は疾患の QOL および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明らかにし、より良い生活指針と治療法の確立を約束するものである。

3 平成 13 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もとづき、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。

質問表を各施設 100 部配布し、外来患者さんを対象に調査を開始した。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。同時に室内環境を調査する目的で、患者さんの家を掃除機で一週間掃除し、たまったゴミパックを回収した。

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 13 年度の研究成果

平成 12 年度の文献検索の成果から、ぜん息の発症因子として、遺伝、アレルゲン、気道過敏性を支持する根拠ある論文があることが客観的に証明された。しかし、その寄与率については、まだ明らかではない。変動因子特に増悪因子については多数の候補が挙がっているが、メカニズムまで、明らかにされ確立されたものは少ない。アレルゲンの曝露については、クリーンルームでの検討で直接的に証明されている数少ない事例である。そこで、質問表では発症因子、増悪因子について詳細に尋ねる形に整えた。500 例の患者について質問表の配布を予定し、平成 13 年 3 月末現在 400 例について回収を終了した。まず入力できた総体では 262 人（男性 149 人、女性 106 人、不明 7 人）で年齢は 58.0 ± 19.0 歳であった。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。これは COPD の平均年齢 71.5 歳と比較して明らかに若年であり、また COPD では約 90% が男性であることと比較すれば女性の比率が多いことが示されている。まず、ぜん息と喫煙を比較した。ぜん息の 176 人のうち現喫煙が 15 人、既喫煙が 45 人、どちらか不明であるが喫煙ありが 6 人、喫煙なしは 109 人であった。さらに喫煙の年数は 19.4 ± 15.7 年であった。これは COPD では 86 人中の 79 人が喫煙ありで、さらにその喫煙年数が 42.6 ± 12.2 年と長いことと比較するとぜん息の発症因子としての喫煙はあまり寄与していないように思われる。

またぜん息では男性では喫煙ありが 44 人で喫煙なしが 33 人、女性では喫煙ありが 22 人で喫煙なしが 74 人であり、これは日本での男性の喫煙率が高いことを示すとともに女性では特に喫煙以外の要因がぜん息発症に寄与している可能性を示唆していると考えられる。

ぜん息を基礎疾患とした場合の合併症について検討した。その結果、慢性気管支炎が 13 人（男性 5：女性 8）、肺気腫が 6 人（男性 6：女性 0）、気管支拡張症が 5 人（男性 1：女性 4）、蓄膿症が 24 人（男性 11：女性 13）である。このなかで肺気腫は全員が喫煙ありであり、ぜん息でも気腫化に対しては喫煙が発症の寄与因子であることが伺えた。また気管支拡張症も全員が喫煙ありであるが、ぜん息では気管支拡張症を伴う疾患としてアレルギー性気管支肺アスペルギルス症が知られており、今後さらに血清学的な検査結果を加味して検討する必要がある。また、このアンケートでは蓄膿症の合併は副鼻腔気管支症候群など COPD に関連する疾患を想定して調査したが、実際には COPD で副鼻腔炎の合併は 86 人中、たったの 1 人であったことよりぜん息と蓄膿症の関連は新たな発見であり、今後さらに検討を要する。

次にぜん息の発症および症状への寄与因子として環境の調査も重要である。今回はまずペット飼育について検討した。その結果、ぜん息では 176 人中 108 人、COPD では 86 人中 51 人、ぜん息 + COPD では 18 人中 12 人、ぜん息 + 蓄膿症では 26 人中 17 人、COPD + ぜん息では 23 人中 14 人がペット飼育または飼育歴を有していた。この要因だけでは疾患への寄与は少ないものと思われた。

その他の寄与因子として、その住宅環境も調査した。結果は 177 人中、フローリング 46、畳 104、板 + 絨毯 15、畳 + 絨毯 11 であった。日本の家屋の平均とも思われるが、COPD では畳が 85 人中 43 人であることを考慮すると、一般にぜん息では畳ではハウスダストへの曝露が高いことが危惧されており、今回の数字はぜん息患者の環境が必ずしも理想的な状況ではない可能性も考えられる。

また周囲の環境因子の検討では住宅部地 128 人、農地 9 人、近くに幹線道路 15 との状況であり、今回の調査対象が主に都市部であることを反映していると思われる。

さらに今回、Hugh-Jones（H-J）分類により自覚的な息切れ（重症度）と他覚的な重症度として過去 1 年での入院率や発作（呼吸症状の急性増悪）の頻度との関連について検討した。その結果、入院率は H-J1 では 33%、H-J2 では 54%、H-J3 では 54%、H-J4 では 100%、H-J5 では 100% であり、重症度の増加に伴い入院率も上昇することが判明した。一方で自覚的な日常の息切れ無しの群でも 48% と高い入院率であったことは COPD で同様の群では 27.6% と低率であったことと比較すると疾患の特異性を表している可能性がある。また H-J4 や H-J5 ではほとんど毎日発作を起こしていることも明らかとなった。

最後に疾患の急性増悪に関与する因子を検索した。その結果、急激な温度低下が 59%、急激な温度上昇が 18%、雨 8%、湿気 16%、台風 20%、関連する因子なしが 29% であった。

5 考察

まず今回対象となった年齢は平均 58 歳であり、これはこの疾患が従来から指摘されているように社会的に活動年齢である壮年期における重大な疾患であり、この疾患の解明と克服が日本の社会的な資源の活用の観点からも重要であることを示唆するもので、この調査の社会的な貢献度も高いといえる。

発症因子として喫煙は COPD と比較すれば明らかにぜん息では低いことが今回の調査でも判明した。しかし、喫煙がこの疾患の治療過程でマイナスの要因であるとの報告がある。その点ではさらに喫煙と重症度、またその治療内容をかみ合わせたさらなる検討が必要である。その目

的で次年度では担当医師からの調査を行い、その治療や呼吸機能検査値などの情報を採取することが必要である。また女性では男性より喫煙が低いにもかかわらずぜん息発症していることが示されており、その項目の検索も必要である。

次に合併症では結果でも述べたが、まずぜん息＋肺気腫には喫煙が寄与する可能性があること、また驚くべきことに蓄膿症の合併が高いことは注目される。これは追加調査している他のアンケートの結果まで待つ必要があるが、まず鼻ポリープの合併が関与するなら、この対象の中になんか所謂アスピリンぜん息（NSAID 不耐性ぜん息）の存在が有るのかも知れず、本邦での成人のぜん息背景を知る上で重要な要因となる。またアレルギー性鼻炎の影響についても今後検討を要するが、少なくとも次に述べるペット飼育の寄与は認めていない点では他のアレルギー要因に注意を向ける必要がある。

環境因子としてのペットの寄与度ははっきりしなかったが、次年度に施行するハウスダストなどの環境中のアレルゲン測定により、より詳細な多因子での検討で、新たな寄与因子の抽出が期待される。また住宅環境では結果でも述べたが、ぜん息患者の寝室が畳が多い点では、今後そのアレルゲンの測定と呼吸機能や治療を含めた重症度との関連検索で、より疾患に関連する項目が拾える可能性がある。また住宅地であっても、その大気汚染物質の濃度（これは各自自治体によるサーベイランスのデータを収集する）を加えて検討することで、今回の調査地域（ぜん息を主体とする東京、相模原、仙台、また COPD 調査を主体とする東京、札幌）の大気の疾患への寄与が解明できると思われる。

また疾患重症度と入院率や発作頻度を見ると、やはり Hugh-Jones 分類で疾患重症度が高いほど入院率も発作頻度も多く、QOL が障害されていることが示唆された。ここでも今後、治療内容や血清学的な検査結果を次年度に解析することで、疾患重症度の寄与因子を見つけ、また治療を含めたこの疫学的アプローチで今後のぜん息治療戦略の中で QOL を改善する手だてを探ることが可能となる。

また発作の誘因として温度の変化や湿度、気圧の変化が関与することが明らかとなった。これは環境因子として住宅の状況（アルミサッシ、木造など）を更に検討することで、発作回避による QOL 改善へと結びつく解析が出来るのではないかと期待される。

6 今後の課題

回収したアンケートについて解析を進め、特にすべての入力を終了したのち、各発症および変動の寄与率を明らかにすべく多変量解析を行う。また、住居のゴミをすでに回収しているので、ゴミ中のダニ、ゴキブリ、ネコアレルゲンの解析を行い、アレルゲンの日本の住宅事情でのアレルゲンの発症および変動因子としての役割を明らかにする。地域は北海道、東北、東京と大気汚染のレベルの違うところで回収されているので、それらについて、大気汚染情報とあわせ変動因子についての解析を進める。

さらに各個研究として、本年度の文献検索より、特に発症および変動因子として関与が示唆されるもののさらに検討が必要である 1)ウイルス 2)大気汚染物質 3)気道過敏性の変動（年齢的な因子関与、治療の介入による変動） 4)アレルゲンの作用について基礎的レベルから関与のメカニズムを明らかにし、エビデンスの質を高める検討を継続する。

7 社会的貢献

外来患者さんの調査を集計し、最終的には生活指針を作成することにより、ぜん息患者さんの QOL の改善に直接貢献できるものである。

【研究内容 2】

- 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） 吉澤靖之（東京医科歯科大学呼吸器内科）
大田 健（帝京大学医学部内科）

2 平成 13 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、近年の調査研究から肺の成長、気道反応性の亢進、小児期の感染など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を約束するものである。本研究では、以上の観点から COPD の発症、変動因子について明らかにすることを目的に患者さんにアンケート調査を行う。

3 平成 13 年度の研究対象および方法

慢性閉塞性肺疾患（chronic obstructive pulmonary disease : COPD）の発症、進展に係わる危険因子について昨年度文献検索より宿主要因、傷害要因、社会経済的要因の関与、喫煙は COPD の発生、進展の最も強い危険因子、禁煙は COPD の悪化を抑制、職場環境は関与している可能性はあるがいずれも喫煙より低い寄与度、大気汚染は複合的なため、単一因子に関しては未確定、遺伝、気道反応性亢進、肺の成長などの宿主要因は検討段階、社会経済的状况は他の要因とも関係するなかで COPD に関与している可能性があるも、詳細は不明であることがわかった。実際のこれらの要因の寄与度を明らかにする目的で質問表を作成した。各施設で患者に配布し、集計した。

4 平成 13 年度の研究成果

総体では 262 人（男性 149 人、女性 106 人、不明 7 人）で年齢は 58.0 ± 19.0 歳であった。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。これはぜん息の平均年齢 52.0 歳と比較して明らかに高齢であり、また COPD では約 90% が男性であり、ぜん息では約 45% が男性であることと比較すれば、圧倒的に COPD では男性の比率が多いことが示されている。

まず COPD と喫煙を比較した。COPD の 86 人のうち現喫煙が 24 人、既喫煙が 48 人、どちらか不明であるが喫煙ありが 7 人、喫煙なしは 6 人であった。さらに喫煙の年数は 42.6 ± 12.2 年であった。これはぜん息では 176 人中の 66 人が喫煙ありで、さらにその喫煙年数が 19.4 ± 15.7 年と比較すると、COPD の発症因子としての喫煙はその発症にきわめて大きく寄与しているように思われる。またぜん息では男性では喫煙ありが 44 人で喫煙なしが 33 人、女性では喫煙ありが 22 人で喫煙なしが 74 人であり、これは日本での男性の喫煙率が高いことを示すとともに、女性では特に喫煙以外の要因がぜん息発症に寄与している可能性を示唆していると考えられる。その一方で COPD では男性、女性とも喫煙率が高く、この喫煙因子は性差を越えて影

響していると考えられる。

ぜん息を基礎疾患とした場合の合併症について検討した。その結果、気管支ぜん息が 23 人（男性 19：女性 4）、気管支拡張症が 4 人（男性 2：女性 2）、蓄膿症が 1 人（男性 1：女性 0）、結核が 10 人（男性 10：女性 1）、胸郭形成術が 3 人（男性 3：女性 0）である。このなかで気管支ぜん息の合併が女性で 40%、気管支拡張症の合併が女性で 20%であり、COPD の中で女性の比率が低く統計学的な差は議論できないが、この 2 疾患の合併に女性の因子が関与するか、さらに例数を増やし検討する必要がある。また男性では結核または胸郭形成の既往が多く、これは年齢的に結核に曝露された世代であることも考慮されるが、COPD と結核感染とが共通の因子を有している可能性もある。またこのアンケートでは蓄膿症の合併は副鼻腔気管支症候群など COPD に関連する疾患を想定して調査したが、実際には COPD で副鼻腔炎の合併は 86 人中、たったの 1 人であった。逆にぜん息と蓄膿症の合併が 176 人中 24 例見られたことは新たな発見であり、今後さらに検討を要する。

次にぜん息の発症および症状への寄与因子として環境の調査も重要である。今回はまずペット飼育について検討した。その結果、ぜん息では 176 人中 108 人、COPD では 86 人中 51 人、ぜん息 + COPD では 18 人中 12 人、ぜん息 + 蓄膿症では 26 人中 17 人、COPD + ぜん息では 23 人中 14 人がペット飼育または飼育歴を有していた。この要因だけでは疾患への寄与は少ないものと思われた。

その他の寄与因子としてその住宅環境も調査した。結果は 85 人中、フローリング 25、畳 43、板 + 絨毯 12、畳 + 絨毯 3 であった。日本の家屋の平均とも思われるが、COPD では畳ではハウスダストへの曝露との関連について従来は注目されていないが、環境として畳、絨毯が多いことが判明したので今後、アレルゲンの解析はこの疾患でも有用であろう。

また周囲の環境因子の検討では住宅部地 72 人、農地 3 人、近くに幹線道路 7 との状況であり、今回の調査対象が主に都市部であることを反映していると思われる。

さらに今回、Hugh-Jones（H-J）分類により、自覚的な息切れ（重症度）と他覚的な重症度として過去 1 年での入院率や発作（呼吸症状の急性増悪）の頻度との関連について検討した。その結果、入院率は常の息切れ無しの群で 28%、H-J1 では 11%、H-J2 では 18%、H-J3 では 50%、H-J4 では 63%であった。ただし H-J5 では 0%であったが、これは H-J 該当症例が 1 例のみであるために有意な数字とはいえない。総体として重症度の増加に伴い入院率も上昇することが判明した。一方で自覚的な息切れ無しの群でも H-J2 と H-J3 の間の入院率であることより、比較的安定した COPD でもなにか誘因が加わり悪化する可能性を示している。また H-J3 ではほとんど毎日発作を起こす患者が多いことも明らかとなった。

最後に疾患の急性増悪に関与する因子を検索した。その結果、急激な温度低下が 46.7%、急激な温度上昇が 12.7%、雨 4.8%、湿気 4.8%、台風 4/8%、関連する因子なしが 39.7%であった。

5 考察および今後の課題

まず今回対象となった年齢は平均 71.5 歳であり、これはこの疾患が従来から指摘されているように高齢で発症することを示唆しており、この疾患の解明と克服には若い時期における早期の発見や発症の回避が重要であること、その点でのこの疫学調査の社会的な貢献も高いと考えられる。

発症因子として喫煙は COPD に明らかに寄与していることが今回の調査でも判明した。さらに喫煙と重症度、またその治療内容をかみ合わせたさらなる検討が必要である。その目的で次年

度では担当医師からの調査を行い、その治療や呼吸機能検査値などの情報を採取することが必要である。

次に合併症では結果でも述べたが、まず COPD + 気管支ぜん息または気管支拡張症には女性の因子が寄与する可能性があること、また驚くべきことに結核の合併が高いことは注目される。これは追加調査している他のアンケートの結果まで待つ必要がある。特にぜん息に付いては血清学的なアレルゲンの検討結果の集計が重要であり、また結核関連では可能であればそのツ反歴およびその他の免疫学的パラメータの検討が有用であろう。

環境因子としてのペットの寄与度ははっきりしなかったが、次年度に施行するハウスダストなどの環境中のアレルゲン測定により、より詳細な多因子での検討で、新たな寄与因子の抽出が期待される。特に COPD ではそのようなアレルギー関連の環境調査がほとんど報告されていない点でもこの疫学調査の新たな社会的貢献が期待される。また住宅環境では、結果でも述べたが、ぜん息患者の寝室で畳が多い点では、今後そのアレルゲンの測定と呼吸機能や治療を含めた重症度との関連検索で、より疾患に関連する項目が見いだせる可能性がある。また住宅地であっても、その大気汚染物質の濃度（これは各自治体によるサーベイランスのデータを収集する）を加えて検討することで、今回の調査地域（ぜん息を主体とする東京、相模原、仙台、また COPD 調査を主体とする東京、札幌）の大気の疾患への寄与が解明できると思われる。

また疾患重症度と入院率や発作頻度を見ると、やはり Hugh-Jones 分類で疾患重症度が高いほど入院率も発作頻度も多く、QOL が障害されていることが示唆された。ここでも今後、治療内容や血清学的な検査結果を次年度に解析することで、疾患重症度の寄与因子を見つけ、また治療を含めたこの疫学的アプローチで今後の COPD 治療戦略の中で QOL を改善する手だてを探ることが可能となる。

また発作の誘因として温度の変化や湿度といったぜん息と同様の項目が関与することが明らかとなった。これは環境因子として住宅の状況（アルミサッシ、木造など）を更に検討することで、発作回避による QOL 改善へと結びつく解析が出来るのではないかと期待される。また一方でぜん息で見られた湿度や気圧の変化による呼吸症状の悪化は少なく、しかし自覚的な誘因なく呼吸器症状が悪化する例が、ぜん息 28.8% に対して COPD では 39.7% と高く、さらに他の新たな悪化要因を見いだすこともこの調査の目的といえる。

6 社会的貢献

COPD の発症および変動因子として、喫煙が最も検証されているが、他の因子については、検証されていない部分が多い。今回のアンケート調査をもとにその検証の度合いを明確にすることで、患者さんへのエビデンスにもとづいた生活の指針を作成することが可能となる。

【まとめ】

気管支ぜん息および COPD 両者について、昨年度行った発症・変動因子を現在まで知られている知見の文献的に検索をもとに、各因子の寄与度を明らかにする目的で質問表を作成し、アンケート調査を行った。まだ解析途中であるが、特にぜん息と COPD について同時に同じ質問表を用いて行ったことにより、各々の発症・変動因子の特徴をより浮き彫りにできると考えられる。