

Ⅲ－１ 気管支ぜん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】

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調査研究は少ない。小児喘息においては、予後調査といっても若年成人期までの調査が多く、中高年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。さらには、患者の背景因子、治療管理法、患者指導や啓発等の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、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、[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、思春期におけるアウトグロースという小児喘息特有の現象及び小児から成人への継続という長期的展望を見据えた予後システムの構築と学校におけるアレルギー教育、効果的喘息キャンプ実施の成果の検証を行なう。[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]においては、社会人である成人の特殊性のため、治療に対する低いコンプライアンス、医療施設での長期追跡・観察の困難性と近年のガイドライン普及による治療法の変遷を考慮した、より効果的な患者教育法と予後調査システムの検討を行なう。特に小児・成人喘息とも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、ソフト３事業等の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するシステムを構築する。

【研究内容１】

Ⅲ－１－（１）小児ぜん息の長期経過・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）
海老澤元宏（国立病院機構相模原病院）
平野幸子（東京女子医科大学病院）

研究協力者

明石真幸（国立成育医療センター）
小嶋なみ子（国立成育医療センター）
大矢幸弘（国立成育医療センター）

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）

渡辺博子（国立病院機構神奈川病院）
益子育代（国立成育医療センター）

2. 平成 17 年度の研究目的

気管支喘息の病態解明が進み、1990 年代には気管支の慢性炎症が存在することが明らかになった。そして気管支喘息の発症には、ウイルス感染、アレルゲン、大気汚染物質の暴露をはじめ様々な環境因子が遺伝因子と関連して発症することがわかってきた。その治療は、発作時の一時的な治療だけではなく、むしろ気管支の慢性炎症を沈静化し、気道過敏性を改善すること、気道リモデリングを予防することが大切であることがわかってきた。喘息の治療は、吸入ステロイド薬の登場で飛躍的に進歩したが、短期間で改善する疾患ではなく年単位の治療、観察が必要である。しかし、長期間にわたる治療は、必ずしもうまくいっていないのが現状である。その原因は、①疾患の重要性が一般市民（子どもたちおよび保護者）に十分に伝えられていないために医療機関を受診していない。②病初期に適切な喘息教育が実施されていないこと。③治療を継続させるための患者教育、動機づけがおこなわれていないことがあげられる。ソフト 3 事業における健康相談事業、健康診査事業、機能訓練事業は、こうした小児気管支喘息の治療がうまくいかない原因を解決するための事業である。

一方、小児気管支喘息予後調査は、気管支喘息治療管理ガイドラインの普及、ぜん息予防講演会開催、インターネットでのアレルギー情報の適正化、アレルギー学会、協会等での講演会などの実施により治療内容や患者およびその家族への情報が増え、治療に対する意識が変化してきている現状で、患者の症状の変化、環境の改善などを 5 年、10 年、20 年、40 年という長期的観察することにより小児気管支喘息の寛解率、治癒率を調査することができる。さらに長期的に思春期での再発およびそれに関わる環境要因の変化の原因、成人喘息の発症およびそれに関わる環境要因の変化の原因を知ることによりその対策を講じることができる調査である。

学校におけるアレルギー教育の取り組みは、一般的に治療コンプライアンスが悪いと言われている思春期喘息患者およびその年齢層の子どもたちを対象とした患者教育を、学校の授業の一部としてインターラクティブに実施したものである。

効果的喘息キャンプの実施は、吸入ステロイド薬が普及する前は重症、難治性喘息児が対象とされ、転地療養事業として効果をあげていたものであるが、喘息治療の質の向上、吸入ステロイド薬の普及とともに、学童期の入院を必要とする喘息児が一見減少しているためその存続を問われている喘息キャンプを子ども達にとってよりよい喘息教育の機会として効果的に実施したものである。

（1）小児気管支喘息予後調査システムの確立

小児気管支喘息を取り巻く環境の変化、治療の進歩によりそのアウトグロー、治癒率は変化していくことが予想される。しかし小児気管支喘息患者を長期にわたり継続的に追跡する調査は難しく、これまでほとんど実施されていない。本研究では、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を構築し、運用・分析を行うことを目的とする（図 1）。

この調査により、小児喘息発症時からの状況を医療機関での治療内容、喘息予防講演会、インターネットでの医療情報の収集などの医療情報の内容を含めて、医療機関に受診しなくなった後も継続的に追跡し、要因別に予後进行分析することができる。

（2）ソフト 3 事業等の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するシステムの構築

公害健康被害予防事業として、大気汚染の影響による喘息等の健康被害を予防するため、公害健康被

害補償等に関する法律に基づく旧第一種地域等（東京23区、大阪市、四日市市等46市区）において、①専門医等による個別又は集団の喘息等の患者の相談に応じ、指導を行う健康相談事業、②乳幼児健診等の機会に専門の保健師などが問診により喘息・アレルギー疾患のリスクを診査する健康診査事業及び③喘息児水泳訓練教室、音楽訓練教室及び喘息キャンプ事業（合宿を通じて行う気管支喘息に関する療養生活上の指導等を行なう事業）からなる機能訓練事業のいわゆるソフト3事業が地方公共団体により環境再生保全機構に設けられた公害健康被害予防基金から助成金を受けて実施されている。そのほか、喘息等の発症予防、健康回復を目的とする事業として専門医等による喘息予防講演会、喘息電話相談事業、喘息等の療養に関する知識普及を図るためのパンフレット等の配布などの事業が行われている。

これらソフト3事業等に係る参加者と非参加者との経過、予後の比較等について、喘息キ

ャンプ事業や類似の学校での喘息教育事業に係る下記の2つの調査結果より、小児喘息の

予後調査システムの活用により、ソフト3事業等の事業効果を評価するシステムの構築が

可能かについての検討を行った。

（２）－１ 学校におけるアレルギー教育の取り組み

小児気管支喘息の患者教育の特徴の一つは、年齢によりその対象が変わることと、年齢と発達段階に合わせたプログラムで実施しないと受け入れてもらえないことである。この問題は、医療機関内での教育や地域の喘息講演会でも解決することは不可能であるため、子ども達の生活の場である学校での健康教育としてアレルギー教育を取り入れてもらう取り組みを実施した。今回は、学校でのアレルギー教育を実施するため私立学校2校と協力して2つの方法で教育を実施した。

A校：私立中高一貫校（茨城県） 喘息患者対象

有症率調査より全校生徒の中から喘息をもつ中高生を抽出し喘息教育

B校：私立中高一貫女子高（東京都） 中学2年生 全生徒対象

保健授業の一環として「アレルギー・喘息」を教材とした健康教育。

（２）－１－① A校の喘息患者対象とした患者教育の試み

思春期はノンコンプライアンスのによる喘息死が多い。その多くは、不定期受診、MDI 依存などによるものである。これらの対策の予防教育は、患者教育であるが、現実的に発作時のみの救急受診が多い思春期患者では、患者教育の機会を得ることさえ困難である。従って医療機関外での患者教育が必要である。そこで、思春期のノンコンプライアンス患者の実態を把握するとともに、学校で行える有効な喘息教育および学校でのサポートを検討することを目的とした。

（２）－１－② B校：全生徒を対象とした健康教育の試み

中学生でも喘息をはじめアトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎などアレルギー症状を有する生徒は増加している。その中には、アレルギー症状を有していながら、放置している生徒も多い。また、アレルギー、特に喘息やアトピー性皮膚炎などに対しては、疾患を理解されていないが故に、不快な思い、時にはいじめなどを受けている場合もある。そこで、アレルギーに関して正しい理解をするとともに生活改善ができる力を培い、適切な自己管理ができることを目的とした健康教育プログラムを作成し、保健の授業で行った。生徒の反応からその効果を分析にした。

（２）－２ 効果的喘息キャンプの実施

吸入ステロイド薬等気道の慢性炎症を沈静化する薬剤の使用により、頻回に喘息大発作をおこす気管支喘息児が減少してきた。かつて転地療養、患者教育を目的として始められた喘息キャンプも、近年その方向性を見直す時期に来ている。しかし、小学生、中学生の喘息有症率は13.6%~8.7%（平成17年度全国ISAAC調査）であり適切な治療がされていない子ども達が多いことも事実である。2004年からの東京都北区でのキャンプでは、こうした治療が不十分な喘息児に短期間に必要十分な患者教育を行い、キャンプ後にいかに持続させていくかを目的に実施した。多くの喘息キャンプでの問題点は、キャンプ中、子ども達は一生懸命セルフケアを実施するが、家に帰るとやめてしまうという難問である。キャンプが終わってだれも働きかけをしなければやめてしまうという当たり前であるが大きな課題をかかえていたわけである。今回のキャンプは、子ども達だけでなく、その家族、主治医を含めて教育、研修を行い治療内容を変更することにより効果を上げることをおこなった。

3. 研究の対象及び方法

（1）小児気管支喘息予後調査

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実施する（図2）。（1）対象患者：（a）気管支喘息群、（b）喘鳴を伴う乳幼児群、（2）健康調査係の設置：（a）登録患者の事務手続きを行う事務センターを国立成育医療センター内に設置、（b）事務補助員1名以上、（c）登録患者の管理、定期的調査、調査用紙の回収、集計の実施、（3）調査協力医療機関：患者の登録は、本調査に協力する医師（調査協力医師）によりその医療機関においておこなう、（4）対象患者数：（a）気管支喘息群 787 人（b）喘鳴を伴う乳幼児群 335 人、（5）定期的調査：（a）調査協力医師による登録後は、健康調査係から直接患者へ調査用紙の送付、回収をおこなう（b）健康調査係から登録患者への調査頻度の原則：登録から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、（6）定期的調査の項目：（a）検査結果調査票、（b）家族歴、既往歴調査票、（c）症状調査票、（d）環境調査票、（e）QOL 調査票、（f）服薬調査票、（7）「喘鳴を伴う乳幼児群」から「気管支喘息群」への移行：喘鳴を伴う乳幼児群の経過観察中、気管支喘息と診断された場合は、気管支喘息群として調査を継続する。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する。

（2）ソフト3事業等の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するシステムの構築

（2）－1 学校におけるアレルギー教育の取り組み

（2）－1－① A校の喘息患者対象とした患者教育の試み

（1）全生徒（男女共学）1079 名に対して、ISAAC（International Study of Asthma Allergies in Childhood）調査を実施した。（2）ISAAC 調査にて、最近12ヶ月以内の喘息有症者を抽出し、現在の喘息状態に関する詳細なアンケート調査を行った。同時に喘息指導の希望の有無を募った。（3）（2）で喘息指導の希望があった生徒に喘息の集団教育を行い、その後の喘息に対する認識および行動の変化を調査した。喘息教室はアレルギー専門スタッフが行った。受講後、喘息パンフレット「思春期にぜん息の君へ～ぜん息がもっとわかり、充実した日がおくれるようになる本～」（環境再生保全機構作成）を配布した。（4）受講後の行動および1年後の行動の変化および出席率を評価した。

（2）－1－② B校：全生徒を対象とした健康教育の試み

(1) 中学2年女子192名(5クラス)を対象にアレルギー教育の保健授業を行った。(2) 授業は、スライドおよびプレパレーションツール、実物などの教材を用い、50分間行った。授業最後に「喘息のしくみ」(環境再生保全機構作成)を配布した。(3) 授業内容:①社会的変化と増加するアレルギー疾患、②アレルギーの発症要因・増悪要因、③アレルギー疾患の種類と死の危険性、④喘息の病態、自己管理、⑤思春期に多いアレルギー問題、⑥これから気をつけていくこと。(4) 授業の反応は、授業前後の知識の変化および自由記述による授業の感想で確認した。自由記述したものは、単文化し、KJ法に基づいてカテゴリー分類を行った。

(2) - 2 効果的喘息キャンプの実施

① 2004年度に東京都北区の喘息キャンプに参加した9~13歳の39名。そのうち2003年度の喘息キャンプに参加した16名を介入群、初回の参加者23名をコントロール群とした。

② 2005年度に東京都北区の喘息キャンプに参加した9~13歳の36名。

(方法)(1)患者のセルフマネジメント及び喘息の症状を改善させるために以下の2つの方法で介入を行った。①患者に対する指導(2003年、2004年):プレパレーションツールやわかりやすい教材などを使用した医師による喘息指導、心理士によるリラクゼーショントレーニング、保健師による禁煙指導などが行われた。また、養育者に対しても喘息の授業を行った。②かかりつけ医に対する指導・研修会の実施(2003年):アレルギー専門医によるかかりつけ医への研修会を行い、ま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。2003年度及び2004年度のキャンプ前後に喘息テストを行い、喘息の知識の変化について評価し、さらには服薬内容の変化についても検討した。(2)キャンプ参加者36名全員に運動負荷試験を行い、運動誘発喘息出現の程度を評価し、その結果をかかりつけ医に報告し、患者の発作、重症度に対する意識、その後のコンプライアンスの変化、治療内容の変化について検討した。運動負荷試験は宿泊施設内で、6分間持久走を行い、持久走前、直後、5分後、15分後に肺機能検査を行い、負荷試験後にFEV1.0量が試験前より15%以上低下した場合を陽性とした。コンプライアンス、治療の変化はキャンプ終了4ヶ月後に患者、その養育者に対して聞き取り調査をした。

4. 研究結果

(1) 小児気管支喘息予後調査

(1) 登録患者数:平成17年度末時点での登録患者数は、喘息群787名、喘鳴群335名で合計1122名である。平成17年度末までに回収できた調査用紙は、喘息群が1回目564名、3回目253名、5回目92名、喘鳴群が1回目207名、3回目71名、5回目24名であり平成17年度報告として集計を行った(図3)。

(2) 登録患者の年齢:喘息群の787名の登録時平均年齢は、3.18歳、男児が68%、女児32%。喘鳴群の335名の登録時平均年齢は、2.12歳、男児が59%、女児が41%であった(図4)。

(3) 登録患者の発症年齢:喘息群の発症年齢は、平均2.22歳、喘鳴群の発症年齢は、平均1.55歳であった。喘息群では発症年齢は1歳をピークに3歳までに86%が発症しており、これまでの報告に合致していた。喘鳴群では0歳をピークに3歳までに93%が初回喘鳴を認めていた(図5)。喘息群の発症年齢は2.22歳、診断年齢は2.42歳であった(図6)。

(4) 喘鳴群の症状：これまでの喘鳴回数は、1回のみが34%、複数回が64%であった(図7)。

(5) 喘息群の症状：小児気管支喘息治療管理ガイドライン2005による発作型で分類すると、間欠型60%、軽症持続型27%、中等症持続型10%、重症持続型1%であった(図8)。

(6) 喘息群の治療：小児気管支喘息治療管理ガイドライン2005での治療ステップ別分類では、ステップ1が26%、ステップ2が43%、ステップ3が18%、ステップ4が13%であった(図9)。治療を加味(考慮)した重症度分類では、間欠型18%、軽症持続型32%、中等症持続型25%、重症持続型23%であった(図10)。発作型分類と治療を加味した発作型分類の割合を図11に示した。治療を考慮した発作型別の吸入ステロイド薬使用状況は、間欠型0%、軽症持続型8%、中等症持続型47%、重症持続型86%であった(図12)。治療を考慮した発作型別のテオフィリン徐放製剤使用状況は、間欠型4%、軽症持続型44%、中等症持続45%、重症持続型58%であった(図13)。治療を考慮した発作型別のロイコトリエン受容体拮抗薬使用状況は、間欠型52%、軽症持続型74%、中等症持続79%、重症持続型66%であった(図14)。

(7) 合併症、既往症：喘息群の他のアレルギー疾患の合併は、アトピー性皮膚炎が34%、アレルギー性結膜炎が7%、アレルギー性鼻炎が15%、食物アレルギーが33%、蕁麻疹が9%、花粉症が8%であり全体では、57%に合併していた。喘鳴群では、それぞれ31%、5%、5%、36%、8%、2%で全体では49%に合併がみられた(図15)。

(8) 家族歴：出生順位は喘息群では第1子52%、第2子37%、喘鳴群では第1子47%、第2子44%であった(図16)。父親のアレルギー歴は、喘息群では父親に喘息の既往がある者は、20%、何らかのアレルギー疾患を有する者は66%であった。喘鳴群でも、それぞれ20%、66%であった(図17)。母親のアレルギー歴は、喘息群では母親に喘息の既往がある者は、19%、何らかのアレルギー疾患を有する者は73%であった。喘鳴群では、それぞれ24%、74%であった(図18)。兄弟のアレルギー歴は、喘息群では兄弟に喘息の既往がある者は、37%、何らかのアレルギー疾患を有する者は64%であった。喘鳴群では、それぞれ33%、63%であった(図19)。

(9) 喘息群における登録時と6ヶ月後の症状・治療の比較：①発作型の比率は、登録時は、間欠型143名、軽症持続型53名、中等症持続型30名、重症持続型6名であったのが、6ヶ月後には、間欠型167名、軽症持続型43名、中等症持続型20名、重症持続型6名に変化し、間欠型が増加している(図20)。②登録時の発作頻度が小発作持続型以上であり6ヶ月後に間欠型に改善した児は48名、6ヶ月後も小発作持続型以上の頻度で発作が残存した児は68名であった。改善群のうちステロイド吸入を使用していたものは24名、不変悪化群のうちステロイド吸入を使用していたものは23名であり、改善群にステロイド吸入の使用者が多かったが有意差はなかった。 $P=0.051$ であり、今後症例数が増えれば有意差が出る可能性は高いと思われる(図21)。③4歳未満と4歳以上で登録時と6ヶ月後のQOLを比較した。4歳未満では発作なし群は、有意にQOLが改善し、発作有群ではQOLに有意な変化はなかった。4歳以上群でも同様に発作なし群では改善し、発作有群では変化がなかった。4歳未満では登録時も、6ヶ月後も発作あり群は発作なし群に比べて有意にQOLが障害されていた(図22)。④ICSの使用者は登録時103名6ヶ月後には112名に増加していたが有意な増加ではなかった。FP換算で $200\mu\text{g/day}$ 以上使用している児は減少し、 $100\mu\text{g/day}$ 使用している児は増加していた(図23)。⑤ICS以外の治療の変化では、6ヶ月後にキサンチン製剤、気管支拡張剤の吸入、内服、ホクナリンテープの使用が有意に減少していた。抗LT薬の使用はほとんど変化なかった(図24)。

(10) 喘息群の診断前と登録時、6ヶ月後における環境の変化：①ペットの飼育状況は、診断前には

23 名(9%)が室内飼育、13 名(5%)が屋外飼育を行っていた。喘息の診断後にはおのおの 6%、4%に減少していた(図 25)。②ペットの飼育状況を診断前と 6 ヶ月後で比較すると、診断前は屋内 9%、屋外 3%、6 ヶ月時点ではおのおの 6%、4%であり、屋外飼育に切り替えたり、ペットを手放したりする傾向が認められた(図 26)。③家族の喫煙状況は、診断前に室内喫煙が 35.5%、屋外喫煙が 14.5%であったが、診断後にはおのおの 28.3%、20.5%になった(図 27)。④家族の喫煙状況を診断前と 6 ヶ月後で比較すると診断前には屋内喫煙 34.6%、屋外 17.9%であったが、6 ヶ月後には室内喫煙は 28.3%、屋外 20.8%であり、禁煙したり、屋外喫煙に切り替えたりする傾向が認められた(図 28)。⑤ジュータンの使用は、診断前、診断後、6 ヶ月後と徐々になしの世帯数が有意に増加し、一部屋の世帯が減少している(図 29)。⑥掃除機がけの頻度は、診断前に比較してほぼ毎日掃除機がけをする者が診断後に有意に増加したが 6 ヶ月後は変化がない診断後に比べ週 1 回の世帯が増加しており、喘息の診断で一時的にこまめに掃除機がけをするようになったが、6 ヶ月たって週 1 回程度に戻った家庭が多いようである(図 30)。

⑦ 布団の掃除機がけは喘息の診断前は“しない”世帯がほとんどであるが、診断後は有意に減少し、週 1 回以上の頻度で行う家庭が有意に増加している。6 ヶ月後は診断後と比べて変化はない(図 31)。布団カバーは喘息の診断後に高密度繊維のカバーの使用が有意に増加しているが 6 ヶ月後では変化がない(図 32)。

(1 1) 喘鳴群から喘息群への移行：喘鳴群 336 名中、26 名が喘息群に移行した。7.7%であるが、喘鳴群は drop out も多いため 10%以上が喘息群に移行していると考えられる。

(1 2) 登録協力施設：登録協力施設は全部で 88 施設、成育医療センター、(独)相模原病院、(独)三重病院などからの登録が多かった。国立病院機構・大学病院からは 670 名、総合病院小児科やアレルギー科から 71 名、開業クリニックから 381 名の登録をいただいた(表 1)。

(2) ソフト 3 事業等の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するシステムの構築

(2) - 1 学校におけるアレルギー教育の取り組み

(2) - 1 - ① A 校の喘息患者対象とした患者教育の試み

(1) ISAAC 調査の結果：ISAAC 調査について、喘息既往があるものは全体の 14.3%。うち 12 ヶ月以内の喘息有症率は 6% (65 名)。喘息診断を受けたことがあるものは 11.4%であった。

(2) 詳細な喘息アンケート結果：(1)にて抽出した 12 ヶ月以内の喘息有症者 65 名の 1 年間の喘息状態に関する詳細なアンケート回収率は 86% (56/65 名)であった。①喘息状態：喘息を喘息発作として認識していたものは 80%。うち年間の発作の認識回数は 1-4 回/年 46%、5-9 回/年が 18%、10 回以上/年が 35%。喘息のために学校を欠席したものは 52%、救急外来を受診したものは 11%、発作による睡眠障害を経験したものは 33%であった(図 33：結果②-1)。②受診・治療状況：定期通院しているものは 30%、年間通院回数は平均 6.3 回。通院先には耳鼻科、皮膚科も含まれていた。定期通院しているものでは、発作頻度が 10 回以上/年あったもので、定時薬が処方されていたものでは、発作頻度が 10 回以上/年ありながらも発作薬のみの使用者が 3/10 名、受診せず放置したものは 7/10 名(図 34：結果②-2)。

③患者教育・自己管理：過去に喘息指導を受けたものは 76%。指導内容で多かったのは、喘息病態や環境整備、発作時の対処についてで、約半数のものが受けていた。あまり指導されていないものは、薬の知識や喘息日誌やピークフロー測定など自己管理・セルフケアモニタリングに関するものであった。喘

息日誌を記載しているものはわずか4%であった。

(3) 喘息教室実施結果：喘息教室の参加者は13名。講義は、喘息病態、薬物療法、自己管理、セルフモニタリングに加え、関連づけてイメージかできるようにした。参加者のうち、喘息発作5回以上/年のものは6/13名であった。全員医療機関で喘息指導を受けていたが、喘息病態、治療、使用している薬剤名、薬効を理解しているものはいなかった。教室参加者前後の喘息に関する知識は有意(t 検定 $p<0.05$)に上昇した。全員がこれまでの喘息知識があやふやであったことを自覚し、今回の指導で初めて喘息を理解したと実感した。参加者から「怖い病気だけど正しい対処で怖くない病気だと思った」「発作の時だけ薬を使えばよいと誤解していた」「その場しのぎの対処をしていた」「自己管理でふつうに暮らせる」など薬の役割や喘息管理の重要性を理解した。受講後半数以上のものが喘息について学んだことを親に伝えた。話し合いをした」「喘息パンフレッド(環境再生保全機構)を読んだ」「治療にまじめになった」などの行動をとった。さらに1年後の状態は、発作回数($p=0.052$)および欠席日数($p<0.01$)ともに改善した(図35:結果③-3)。薬の使い方、掃除回数、受診姿勢に明らかな変化が見られた。

(2) - 1 - ② B校：全生徒を対象とした健康教育の試み

(1) アレルギー有症者は、各クラス3割以上であった。アレルギー・喘息に対する知識は、有意(t 検定 $p<0.001$)に増えた(図36:結果1)。

(2) 授業の感想「アレルギーについて自分が感じたこと、気をつけたいこと」について、下記のカテゴリーに分類ができた。①アレルギー疾患の増加の驚き、②発症・増悪因子の回避、③生活態度の反省、④喫煙に対する批判、⑤健康に対する自己管理の再認識、⑥喘息の家族・知人への支援、⑦喘息患者への共感性

(3) 授業の感想「喘息の人の力になれること」について、以下のカテゴリーに分類できた。①病気の理解、②発作予防の協力・対策、③自己管理の支援・注意、④発作時の介護、⑤喫煙者への批判・注意、⑥環境破壊への問題、⑦アレルギー増加に対する問題意識

(2) - 2 効果的喘息キャンプの実施

[1]2004年度は、①喘息テストの結果：キャンプ中に喘息講義を行うことにより、キャンプ前後でテストの点数は有意に上昇していた。また介入群では1年経過してもテストの点数は減少せず、コントロール群と比較しても有意に高い点数であった(図37)。②アドヒアランスと喘息テストの関係：介入群において、一年間アドヒアランス良好群と不良群における患者及びその養育者の2004年度のキャンプ前のテスト点数を比較すると、両者ともセルフマネジメントができた群の方が有意に点数が高かった(図38)。③吸入ステロイド薬の使用率の変化：2003年キャンプでは、吸入ステロイドを使用していた割合は、18.4%であったが、翌年の2004年には46.2%に上昇していた(図39)。④気管支拡張薬使用率の変化：2004年のベータ2定期内服率は前年度に比較して低い傾向が認められた(図40)。

[2]2005年度は、運動負荷試験を実施した36名中24名に運動誘発喘息が認められた(表2)。そのうち6人は自分の発作の存在に気づいておらず、5人は運動するたびに同様の発作をおこしているとのことであった。運動誘発喘息を起こした患者のうち7名はキャンプ後に服薬内容が変化した(表3)。

5. 考察

(1) 小児気管支喘息予後調査

本研究は、吸入ステロイド薬治療を積極的に推進する小児喘息治療管理ガイドライン2002が公表されその治療が一般に浸透していくに従って治療率が異なっていくことを予想している。平成17年度末までに1122名の患者登録をおこなった。喘息、喘鳴発症時点と以前の環境等をまとめると、発症年齢はこれ

までの報告と違いはない。本研究への登録は、喘息発症1年以内または満4歳未満の喘息児とすることで発症前後での症状、治療、環境の変化の情報を正確に収集する事ができた。喘息と診断されることで医師からの指導、患者側の認識もかわり環境整備を実践していくことが予想されたが、短期間での環境整備、特に喫煙対策が進まないことがわかった。治療薬は、吸入ステロイド薬の使用率が低く、その代わりロイコトリエン受容体拮抗薬の使用頻度が高い。臨床の現場で、発症早期では、吸入ステロイド薬よりもロイコトリエン受容体拮抗薬の方が導入しやすいことが考えられる。また、登録医療機関の性質上、診療所では後者、高度専門医療機関等では前者が早期から選択されていることが考えられる。患者登録数を増加させるため、日本小児アレルギー学会員全員（約2500名）に患者登録の協力要請をおこなった。その結果、多くの医師が興味をもたれ参加登録していただいたことは、このような研究結果が現在の喘息治療を行っていく上で大変重要であると考えられているためであり、今後のガイドラインの治療戦略に影響するものと考えられる。

本研究では、予後調査体制の確立に時間を必要としたが、発症要因、治療内容の変化に伴い数年ごとに1年間対象患者をリクルートして長期的にフォローしていく体制を作ることによって予後の変化を観察する体制を作る必要性もあることがわかった。

（2）ソフト3事業等の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するシステムの構築

（2）－1 学校におけるアレルギー教育の取り組み

（2）－1－① A校の喘息患者対象とした患者教育の試み

今回調査した中高生の喘息患者は、コントロール不良が多かった。その問題点として以下の点が考えられた。(1)定期通院しているものが少ない上、通院先は専門科以外もあった。(2)喘息ガイドラインに沿わない不適切治療が行われていた。(3)実効力を伴わない喘息指導を受けていた。(4)正しい喘息理解がされておらず、適切な自己管理が行われていない。(5)症状を有していながら放置している。これらの多くは治療適応であるにもかかわらず、医療側の「不適切治療」と「患者教育不足」の問題、および患者側の「病気に対する認識の希薄さ」とそれに伴う「無責任は受診行動」の問題があり、これらが定期通院・適切治療を阻害している要因と考えられる。米国では、喘息教育を学校で行うことで、救急外来の受診頻度が減少している。今回学校で行った患者教育は、思春期の集団教育が特に難しいとされる中で、教師のサポートがあり、スムーズに生徒たちに受け入れられた。1回の介入とはいえ、養護教諭もその後のフォローを行っていた。喘息の知識が統合され、受講した生徒の喘息管理のための行動変化が確認され、教育効果が認められた。学校での喘息教育の有効性を示唆する結果となった。以上より、学校と医療の連携が、思春期の喘息死回避の重要な対策となることがわかった。

（2）－1－② B校：全生徒を対象とした健康教育の試み

授業でのアレルギー教育は、アレルギーの生徒には病者への理解・共感性以外に、各自の健康管理の反省や環境整備の重要性など、多くの問題意識をもたらしした。これらのことから、アレルギーは適切な健康教育の題材であり、思春期におけるアレルギー教育は重要であると考えられる。

（2）－2 効果的喘息キャンプの実施

以前は、喘息キャンプは重症喘息患者に対して、医師が付き添いの下、転地療養を行うことが大きな目的であった。しかし、近年のステロイド吸入を中心とした著しい喘息治療の進歩により重症喘息患者は激減してきた。このため近年、喘息キャンプは短期間での喘息教育としての意味合いが大きくなっている。今回、2003～2004年度はわかりやすく年齢にあった喘息教育を行うことにより喘息の知識を身につけ、さらにはかかりつけ医にガイドラインに基づいた喘息治療研修会（環境再生保全機構による）を

行うことにより、患者にとって最善の治療ができるようにつとめた。2005年度は、キャンプ初日に運動負荷試験を行うことにより、より詳細な患者の重症度を評価し、子ども自身も重症度を把握することによりそれを今後の治療に役立てられることができた。その結果、子どもの視点に立った患者教育は、喘息に対する知識の向上・治療の継続性に効果的であり、それはセルフマネジメントの維持にもつながることが証明された。また、かかりつけ医に対しても介入を行うことにより、近年は学童の軽症喘息患者に推奨されているステロイド吸入使用率を上げることができ、さらには気道炎症の増悪をもたらす可能性があるため注意が必要なベータ2刺激薬の定期内服の減少をもたらすことができた。キャンプ中に行った運動負荷試験により、普段の発作を見逃されている患者およびコントロールがつかない喘息患者をみつけだすことができ、それがその後の治療の変化に役立たせることが可能となった。

以上のようなソフト3事業類似の患者教育・相談事業実施の結果、このような事業の効果については、予後調査システムの調査票にある喘息の症状や検査結果、常用薬、掃除回数等環境整備に関する調査項目の変化により捉えることが可能であることが明確となった。したがって、予後調査システムにおいて、ソフト3事業等の専門医による相談事業や診査事業、水泳訓練事業、音楽訓練事業、キャンプ事業、講演会等への参加経験の有無や頻度に係る項目を盛り込むことにより可能であるとの結論が得られた。

6. 今後の課題

①小児気管支喘息予後調査の継続性の確保：慢性疾患に対する治療の継続性は、必ずしもうまくいっていないのが現状である。特に思春期年齢を対象とした気管支喘息の患者教育は困難な場合が多い。予後調査は、喘息初診から定期的な治療を行っていく中で患者自身、家族がどれだけ環境整備を実施できているか、それによってどれだけ症状が改善していくのかを観察することができる。患者の中には、積極的に講演会に参加したりインターネット等の情報を収集しているものもいるので、こうした積極的な患者（アドヒアランスが高い患者）とそうでない患者での経過に差が出る可能性もあり。情報提供の検証を行うことができる。このため、登録患者への必要以上の介入をせず観察していくことを計画しているが、調査を継続して実施してもらうための動機づけを適宜実施する。調査参加者の脱落を抑えるために、調査用紙の記入のしやすさ、事務手続きの簡素化をはかり、調査協力謝礼についても検討する。また、年度末に調査状況の報告を参加者および登録協力医師に報告すること専用のインターネット ウェブサイトを作成し公開していく予定である。

②調査の繰り返し：気管支喘息治療効果に与える要因として治療薬の内容、環境が大きく関わることが予測されているので今後ガイドラインの改訂、普及の状況に合わせて新たな参加者を登録し予後調査を行っていく必要がある。

③学校での健康教育：これからの医療の方向性として、医療施設内だけでの医療では、増悪予防や発症予防は無理であり、子どもの頃からの学校での授業としてのアレルギー疾患を含めた患者教育が必要であることを提言していく。このことは、アレルギー疾患、多くの成人病、感染症、さらには少子化対策にも有効と考えられる。

④喘息キャンプの方向性：子どもの視点に立った患者教育を効果的に行う機会として喘息キャンプを活用していくことは有効な方法と考えられる。子どもへの集中的な介入、家族への研修の機会、担当医及び地域のかかりつけ医への積極的な介入をシステムティックに行えるようにすることが今後の課題である。

本研究で構築した小児喘息の長期経過追跡システムは、治療内容・環境整備等のガイドラインに対する適合度と喘息治療率を検証し、ソフト3事業等の機構関連事業による成果の検証の適切な手段となる

ことが明らかとなった。

これを受けて小児喘息の長期経過追跡システムの調査項目として、ぜん息専門の医師等による相談事業、ぜん息専門医等による講演会の事業への参加やその頻度等についての質問を追加したことにより、ソフト 3 事業等の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するシステムを構築したところである。（「小児喘息の長期経過・予後調査調査票等一覧」参照）

7. 社会的貢献

気管支喘息の有症率は小児では、13.6（小学 1・2 年生）～8.7%（中学 2・3 年生）であり、小児の日常生活の QOL の低下、治療費の増大、学校の欠席率の増加、運動制限等の問題がある。気道の抗炎症治療が推進され、効果的な治療介入を行うことで喘息の日常管理がよくなり上記の問題の改善がみられることが期待できる。継続的に予後を観察することで、患者が自らアドヒアランスを高めて積極的に治療を行っていく行動を身につけていくのに最適な情報提供を実施できるようになること（健康相談事業、健康診査事業）、また喘鳴児に対する喘息発症予防に関する効果的な指導方法を見いだすことができること（健康相談事業）、前思春期から思春期のもっとも患者教育の難しい年齢にたいする学校教育やキャンプを利用した喘息教育を実施することで不要な救急室の受診、不幸な喘息死を減少することができる。

【研究項目 2】

Ⅲ－1－（2） 成人ぜん息の長期経過・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） 岡田千春（国立病院機構南岡山医療センター）
中村陽一（横浜みなと赤十字病院） 下田照文（国立病院機構福岡病院）

研究協力者：渡辺淳子、粒来崇博、松本美鈴（国立病院機構相模原病院）

2. 平成 17 年度の研究目的

本研究内容のテーマである「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」における研究として、今後の機構関連事業の成果を長期的経過・予後との関連で検証するシステムの確立を最終目標に据え、特に外来レセプトを用いた治療実態・経過の検討を中心に下記の各研究を行なった。

（1）全体研究

（1）－1 外来レセプトを用いた喘息患者の実態把握（予後改善と医療費減少に寄与する因子の解析）

国内の成人喘息患者の診療内容や経過予後は、いままで十分な検討成績はなく、あっても限られた施設における調査報告しかない。一方、日本においては、国民皆保険制度のため、喘息患者での診療内容のほとんどが診療報酬明細書（レセプト）に記載され、その内容をほぼ正確に調査することが可能である。そこで今回、比較的標準的な保険加入者の集団と考えられる 2 万人以上加入者のある健康保険組合を選択し、その全加入者において喘息医療を受けた喘息患者を抽出し、その診療内容（外来レセプト）から正確に調査し、日本における成人喘息の医療内容の実態と、予後因子、医療経済に影響する要素などを明らかにすることを目的とした。

（1）－2 成人喘息患者の長期経過追跡のためのネットワーク構築

全国規模の予後、疫学調査を可能とするネットワークシステムを国立病院喘息研究グループを中心に構築し、新規受診の喘息患者の経時的追跡を行なう。我が国を広く包含する本システムを活用することで、公害指定地域内外の患者の比較や機構関連事業受講の有無による長期経過・予後の差違の比較が可

能となることが期待される。

（２）個別研究

（２）－１ 通院コンプライアンス不良患者に対する積極的指導－テレメディスンを用いた喘息指導の長期効果－

以前の研究では、平成13年から14年度に通院コンプライアンス不良のため発作入院した喘息患者に、本機構が作成したパンフレットを用い個別指導しテレメディスン指導（6ヶ月間）を行なった場合、テレメディスン未施行群に比し、施行中だけでなく中止後6ヶ月間も発作受診が著明に減少することを報告した。しかし、この効果がその後も得られるかについては明らかでなかった。そのため今回は、3-4年経過した後の効果（持続効果）について検討する。

（２）－２ コントロール不良慢性喘息のリセット入院の予後

喘息発作入院や予定外受診は近年の治療により著明に減少した。その一方で、ガイドラインに基づいた十分な治療を行っているのも関わらず、中等症から重症喘息のコントロール不十分例は、まだまだ少なくない。それらの多くは発作前段階のため、あるいは低肺機能状態のため、行動範囲やQOLは大きく障害されている。しかしながら医療側も患者側もその状態にあきらめているのが現状である。その様な慢性喘息患者を約2週間入院させ、治療法の再検討を行い、本機構が作成したパンフレットを用いて（自己管理法やICS吸入法などを）教育指導した。その効果を検証する。

（２）－３ 医療機関への通院中断例の追跡調査における長期経過・予後の検討

国立病院機構南岡山医療センターの1994年～2005年までの気管支喘息による受診患者の追跡調査を行ない、寛解例の頻度や治療中断例の背景を明らかにする。

（２）－４ 咳喘息（cough variant asthma; CVA）の気道炎症と予後

喘息前段階ともいえる咳喘息の気道炎症と、その予後に与える各種薬剤（ICSとLTRA）の影響を明らかにする。

（２）－５ アレルギー性気管支肺アスペルギルス症（ABPA）の長期経過と予後

環境真菌であるアスペルギルスに対するIgE、IgG抗体が原因となるABPAは、進行とともに肺の線維化や気管支破壊をきたす典型的リモデリング喘息といえる。そのため、早期診断と適切な対応が非常に重要である。本症の予後に与える因子などを、国立病院機構相模原病院に通院中のABPA25例を対象に検討する

3. 平成17年度の研究の対象及び方法

（１）全体研究

（１）－１ 外来レセプトを用いた喘息患者の実態把握（予後改善と医療費減少に寄与する因子の解析）

6歳から69歳までの、保険加入者（家族加入も含め）における喘息患者をレセプトから千人以上抽出し、有病率や5年前と現在の状態の比較による予後改善因子を検討した。なお平成11年度と15年度の全てのレセプトを解析対象にした。

（１）－２ 成人喘息患者の長期経過追跡のためのネットワーク構築

全国規模の予後、疫学調査を可能とするネットワークシステムを国立病院喘息研究グループを中心に構築し、新規受診の喘息患者の経時的追跡を行なう。OCRシートを用いて、共通の検査項目を入力するシステムを作成した。

（２）個別研究

（２）－１ 通院コンプライアンス不良患者に対する積極的指導－テレメディスンを用いた喘息指導の長期効果－

平成12年から14年度に通院コンプライアンス不良のため発作入院した喘息患者32例に本機構が作成したパンフレットを用い個別指導した。テレメディスン指導（6ヶ月間のみ）を行なった群17例と、テレメディスン未施行群15例に分け、施行中だけでなく中止後6ヶ月間、1年、2-4年後の、発作受診

回数、肺機能などを経過観察した。

(2) - 2 コントロール不良慢性喘息のリセット入院の予後

ガイドラインに基づいた十分な治療を行っているのも関わらず、中等症から重症喘息のコントロール不十分例の慢性喘息患者 20 例を対象に、約 2 週間のリセット入院を行い、治療法の再検討と本機構が作成したパンフレットを用いた（自己管理法や ICS 吸入法などを）教育指導した。その効果をその後の肺機能、発作受診、 β MDI 使用量、QOL、および医療経済的な効果も含めて検証した。

(2) - 3 医療機関への通院中断例の追跡調査における長期経過・予後の検討

1994 年～2005 年までの期間に国立病院機構南岡山医療センターを受診した成人気管支喘息患者 814 例について発症年令、病型、治療内容、検査データなどを登録してデータベースを作成した。その上で、そのデータベース上の各喘息患者の経過・予後に関して検討した。これらの受診患者のうち通院中断となった症例を抽出し、通院中断に至った理由、現在の喘息の状態、治療状況、治療薬に関するアンケート調査を行った。アンケート調査は研究の目的・概要の説明書、調査協力の同意書、アンケート用紙、返信用封筒をこれらの中断症例に郵送し、アンケートに記入の上返送してもらい回収した。

(2) - 4 咳喘息 (cough variant asthma; CVA) の気道炎症と予後

対象は国立病院機構福岡病院アレルギー科外来通院中の咳喘息患者 45 例である。これらの症例を、無作為に、モンテルカスト群 (モンテルカスト 10 mg/day; n=16)、BUD 400 群 (budesonide 400 μ g/day; n=14)、BUD 800 群 (budesonide 800 μ g/day; n=15) の 3 群に分けた。観察期を 2 週間設定し、その期間は吸入 β 2 刺激薬の頓用のみとした。観察期後、治療期として 24 週間設定し、その期間中、治療期試験薬 (モンテルカスト 10 mg/day、budesonide 400 μ g/day、budesonide 800 μ g/day) の投与を行い、有効性を評価した。高張食塩水吸入誘発喀痰検査、呼気一酸化窒素濃度測定 (exhaled nitric oxide; ENO) と気道過敏性試験 (アセチルコリン吸入試験; PC20 で評価) を、治療前、1 ヶ月後、6 ヶ月後に行った

(2) - 5 アレルギー性気管支肺アスペルギルス症 (ABPA) の長期経過と予後

ABPA の重症化や予後に関与する因子を、国立病院機構相模原病院に通院中の ABPA25 例を対象に検討した。

4. 平成 17 年度までの研究成果

(1) 全体研究

(1) - 1 外来レセプトを用いた喘息患者の実態把握 (予後改善と医療費減少に寄与する因子の解析)

過去 2 年間の研究としては、初年度：喘息患者を 1000 名以上検出可能で移動の少ない健康保険組合をまず選択した。そこでの外来レセプトから、6 歳から 69 歳までの、保険加入者 (家族加入も含め) における喘息患者を正確に抽出する基準や、発作受診算定法、医療コスト計算などのマニュアルを作成し、作業を開始した。2 年度：喘息病名のついた患者の医療内容を平成 11 年度と 15 年度の 1 月から 12 月まで全てのレセプトを解析した。その結果、喘息病名頻度が、平成 11 年度 4.32%、平成 15 年度は 5.18% と増加していることが明らかとなった。喘息状態を表す指標を平成 11 年度と 15 年度を比較すると、喘息受診回数は、-50%、発作受診回数は、-68%、 β MDI 処方本数は、-25%と全ての項目で減少しており、喘息コントロールが良好化していることが判明した。① [調査対象数]: 平成 11 年の 5 歳以上 60 歳未満の保険加入者数は 24,605 名、15 年は 20,414 名であった。② [喘息病名数]: このうち喘息病名のあった患者は平成 11 年に 826 名、15 年は 883 名も存在し、有病率 (病名率) は 3.36%、4.32%となった。③ [喘息有病率、受療率]: 喘息病名のついた患者の、平成 11 年度と 15 年度における 1 月から 12 月までのレセプトを全て調査した。実際に喘息治療の行われた患者は、平成 11 年度で 471 名で 1.91%、平成 15 年では 510 名で 2.50%と上昇していた。年齢階級別に見ると、各年代とも平成 15 年の有病率は増加していた。④ [発作受診回数の推移]: 年間平均発作処置受診回数は患者一人当たり 2.35 回/年から 1.06 回/年と減少し、処置受診者は患者の 62.8%から 47.1%へと低下し、処置受診者一人あたりの処置回数も平均 3.93 回/年から 2.27 回/年と低下していた。⑤ [入院回数の変化]: 入院回数は患者一人当たり 0.091 回/年から 0.063 回/年と減少し、入院者は患者の 5.7%から 4.1%へと低下し、入院患者一人あたりの入院日数は平均 13.0 日/年から 11.1 日/年となった。⑥ [処方内容の変化]: 処方内容としては ICS の処方率は全

体で 29%から 36%と増加した(5 歳から 14 歳では 12.0%から 17.6%、15 歳以上では 40.7%から 48.4%)。使用患者一人当たりの本数は 4.7 本/年から 4.1 本/年へと減少したが、薬剤費は 6088 円/年から 9471 円/年と増加していた。βMDI の処方率は 39%から 34%へ減少し、使用患者一人当たり処方本数も 4.3 本/年から 3.6 本/年とやや減少、薬剤費は 4108 円/年から 3493 円/年となった。LTRA の 6 ヶ月以上処方率は 2%から 6%(5 歳から 14 歳では 0%から 8%)に増加し、使用患者一人当たりの薬剤費は平成 11 年 83523 円/年、15 年は 77930 円/年と高価になっていた。長時間作用型 β 吸入薬(吸入 LABA)は平成 11 年には未発売であったが平成 15 年は 5%の処方率であり使用者の薬剤費は 6851 円/年となっていた。経口または貼付持続性 β 作動薬(LABA)では 14%から 27%に増加し、使用患者一人あたり薬剤費は 5222 円/年から 4002 円/年に低下していた。⑦[発作処置受診や医療費減少に関与する因子の解析]:平成 11 年から 15 年間で、発作回数減少や医療費低下に寄与する因子がいかなるものかを明らかにするために、両年受診者に対象に解析した。年間発作受診回数減少や医療費に関する各薬剤の影響度をロジスティック回帰分析にて検討したが、有意に相関する処方内容(ICS や LTRA など)は認められなかった。

(1) - 2 成人喘息患者の長期経過追跡のためのネットワーク構築

入力開始され、今後の国内の広範囲の地域での多数例の解析が可能となった。日本の喘息患者の実態(喫煙、ペット飼育との関連、原因抗原や治療内容、合併症など)を、現時点と将来にわたって明らかにできるシステムであり、日本における全国規模のはじめての横断的大規模調査が開始される。

(2) 個別研究

(2) - 1 通院コンプライアンス不良患者に対する積極的指導—テレメディスンを用いた喘息指導の長期効果—

通院コンプライアンス不良患者に対する積極的指導—テレメディスンを用いた喘息指導の長期効果—:平成 12 年から 14 年度に通院コンプライアンス不良のため発作入院した喘息患者 32 例に本機構が作成したパンフレットを用い個別指導した。テレメディスン指導(6 ヶ月間のみ)を行なった群 17 例と、テレメディスン未施行群 15 例に分け、施行中だけでなく中止後 6 ヶ月間、1 年、2-4 年後の、発作受診回数、肺機能などを経過観察した。テレメディスン群の 2 例が脱落したが、各群 15 例はその後の経過を追跡できた。その結果、両群とも、施行前に比し発作受診は有意に減少したが、2 群間の比較では、テレメディスン群が著明に減少した。またその効果は、施行中止後 6 ヶ月間だけでなく、2-4 年後も継続して認められた。

(2) - 2 コントロール不良慢性喘息のリセット入院の予後

コントロール不十分例の慢性喘息患者 20 例を対象に、約 2 週間のリセット入院を行い、治療法の再検討と本機構が作成したパンフレットを用いた(自己管理法や ICS 吸入法などを)教育指導した。その結果、肺機能、発作受診は著明に減少し、その効果は、1 年以上継続した。

(2) - 3 医療機関への通院中断例の追跡調査における長期経過・予後の検討

国立病院機構南岡山医療センターでの成人気管支喘息患者 814 例がデータベースに登録された。これらの 814 例のうち 304 例(37.0%)が 2005 年までに何らかの理由で通院中断となっていた。この 304 例のうち 12 例がすでに非喘息疾患で死亡していた。通院中断となった 304 例のうち 121 例は担当医が地元の開業医等に逆紹介するなど指示にて通院を中断したものは、通院中断症例の 39.0%であった。これに対して担当医の指示なく自己中断したものは 183 例、61.0%であった。また、指示にて中断したグループの平均年齢が、 66.5 ± 19.1 才であるのに対して、自己中断グループの平均年齢は 49.6 ± 17.1 才と明らかに若年から壮年期の患者に自己中断症例が多かった。通院中断症例 304 例のうち死亡が確認された 12 例を除いた 292 例に現在の喘息の病状、治療状況を中心としたアンケート用紙を郵送し 64 症例で回収できた(回収率は 22.3%)。そのうち 3 年以上無治療で喘息発作がない症例は 3 例であった。この 3 例は、すべて小児期発症の喘息であり思春期に無治療でありながら喘息症状が消失したものであった。一方、3 年以上無治療でありながら無症状である成人発症喘息の症例は認められなかった。

(2) - 4 咳喘息(cough variant asthma; CVA)の気道炎症と予後

咳点数は、モンテルカスト群、BUD 400 群、BUD 800 群の 3 群とも有意に改善した。BUD 800 群が 1 ヶ月後の改善効果は最も強かったが、6 ヶ月後には 3 群間に差は見られなかった。誘発喀痰細胞中の好酸球比率は、モンテルカスト群と BUD 800 群では治療 6 ヶ月後に有意に減少した。BUD 400 群では治療 1 ヶ月後に有意に減少したが、6 ヶ月後には有意差は認められなかった。誘発喀痰上清中の ECP は、BUD 400 群では治療 1、6 ヶ月後に有意に低下し、BUD 800 群では治療 6 ヶ月後に有意に低下した。一方、モンテルカスト群では有意な低下は認められなかった。呼気一酸化窒素濃度（ENO）は、モンテルカスト群と BUD 400 群では治療 1、6 ヶ月後に有意に低下した。BUD 800 群では治療 6 ヶ月後に有意に低下した。気道過敏性（PC20）の経過は、モンテルカスト群では治療 1、6 ヶ月後に有意に改善し、BUD 800 群では治療 6 ヶ月後に有意に改善した。一方、BUD 400 群では有意な改善は認められなかった。以上、咳喘息においても、好酸球性炎症が存在し、ICS や LTRA が有効であることが証明された。

（２）－５ アレルギー性気管支肺アスペルギルス症（ABPA）の長期経過と予後

ABPA の約半数で典型的臨床像を呈しながら、他疾患に誤診されており、ドクターズディレイが大きな問題であることが明らかとなった。進展が少ない症例とⅤ期（線維化期）症例の 2 群間の比較では、後者の全てで、ドクターズディレイを認めたが、他の背景因子に差はなかった。今後、本症の的確な早期診断法の確立が望まれる。

5. 考察

成人喘息患者は、社会人・職業人としての置かれている社会的状況から、単一の医療機関での長期経過の追跡は小児喘息に比べて困難な場合が多い。一方、我が国の雇用状況は、近年、欧米化してきたとは言え、まだまだ欧米に比べて、終身雇用制度が続いている企業が多く、転勤等の企業内での異動はあっても、同一企業に長期間とどまっていることが多いと考えられる。そこで、本研究においては、転勤等により、受診医療施設は変わっても同一企業の健康保険組合への所属は変わらないという利点を活用して、診療報酬明細書（レセプト）による喘息治療状況の調査を計画した。比較的標準的な保険加入者の集団と考えられる 2 万人以上加入者のある健康保険組合を選択し、その全加入者において喘息医療を受けた喘息患者を抽出し、その診療内容（外来レセプト）から正確に調査し、日本における成人喘息の医療内容の実態と、予後因子、医療経済に影響する要素などを解析した。本研究をするに当たっては、個人情報保護との関連では、「個人情報の保護に関する法律」第 23 条において「公衆衛生の向上または児童の健全な育成の推進のために特に必要がある場合で本人の同意を得ることが困難であるとき」を個人情報取扱事業者による個人データの第三者への提供禁止の例外項目（個人情報の取り扱いについては充分注意の上で）としているため、その適用事例として、実施した。本研究の目的の一つとして、ガイドラインの普及により、一般医療レベルにおいても成人喘息治療状況の向上が認められるか否かの検証があったが、H11 年度と H15 年度との比較では、喘息発作状況、患者 QOL 関連状況、喘息関連総医療費等、明らかに喘息治療状況の向上を示す結果であった。しかしながら、喘息診断の確実性の担保の問題や実際の薬剤使用状況把握の困難さ等の問題点も明らかになった。さらに当初期待していた同一患者の追跡の容易さについても、予想以上に調査した 2 年間での健康保険組合への出入りが多く、近年の我が国の雇用状況の欧米化の影響が伺われた。

また、国立病院機構施設における気管支喘息ネットワークにおいて構築しているデータベースシステムを活用して、成人喘息患者の長期経過追跡のための全国規模の予後調査を計画し、新規受診の喘息患者の経時的追跡を開始した。本システムは、国立病院機構という限られた施設であり、かつ気管支喘息の専門医療施設という枠の中での経過追跡、予後調査ではあるが、公害指定地域を含め全国に展開して

いること、かつシステムとしては、長期的に保証されているという利点があり、今後の機構関連事業の成果の検証システムとして活用が可能となることが期待される。思春期を含めた若年成人から高齢者までという広い年齢層を包含する成人喘息においては、小児喘息と比べると治療・管理に対するコンプライアンスが低い患者群が多く、ソフト 3 事業等の機構関連事業の受講者は小児喘息に比べて非常に少ない。しかしながら、国立病院機構相模原病院において実施したコンプライアンスが低い患者が発作入院したのを契機に 6 ヶ月間のテレメディスンによる患者指導の結果、その後の喘息状態の改善の継続が得られたという成績にもあるように、成人においても適切な患者指導を実施することにより、自己管理に関しての動機付けがなされることにより、コンプライアンスの向上、QOL の向上が得られることが明らかになった。この 3 年間の研究により、成人喘息においても長期経過追跡システムを活用することにより、ソフト 3 事業等の適切な患者指導を行なうことによる長期的かつ客観的な成果の検証が可能になったと考える。

6. 今後の課題

成人喘息の長期経過の追跡システムの構築は、これまでもその重要性については、広く認識されてきたが、現実的には種々困難な点があり、実現できていなかった。そこで、本研究では、これまでの医療施設中心の追跡システムとは異なった視点でのレセプトからの経過・予後追跡システムの構築を意図し、検討を行なった。異なった 2 年間での経時的追跡調査で、ガイドライン普及の効果と思われる治療状況の改善・向上が検証されたが、一方、喘息診断の確実性の担保の問題や実際の薬剤使用状況把握の困難さ等の問題点も明らかになった。さらに当初期待していた同一患者の追跡の容易さについても、予想以上に調査した 2 年間での健康保険組合への出入りが多く、近年の我が国の雇用状況の欧米化の影響が伺われた。従って、レセプトからの経過・予後追跡システムは、得られる患者情報が必ずしも十分ではなく、今後の機構関連事業の成果の検証を目的とした長期経過・予後追跡システムとしては、少なからぬ問題を抱えていることも明らかになった。しかしながら、転勤・転居等が避けられない社会人としての特性を踏まえたレセプトベースでの解析は、今後の調査解析方法のさらなる改良により、成人喘息の重要な長期的経過追跡システムとなることが期待される。

国立病院機構気管支喘息ネットワークデータベースシステムを用いての長期経過・予後調査システムは、まだ開始されたばかりではあるが、システムとしての安定性から長期間の追跡には適していると考えられる。このため、今後は、小児喘息の長期経過・予後と同様、全国をカバーし、患者の仕事等での異動に伴う医療施設の変更に際しても、国立病院機構施設間での紹介などにより、治療及び経過追跡の継続が可能となる本システムを用いて成人喘息患者の長期経過・予後追跡システムを推進していくことが適当であると考えられた。同システムは、参加施設が国立病院機構施設という限られた医療施設であり、かつ専門医療施設にやや偏倚しているというバイアスはあるが、公健法旧第一種地域等を含め、全国に展開しているという利点があり、小児喘息の長期経過・予後と同様の調査票を使用して調査を継続することにより、今後のソフト 3 事業等機構関連事業の成果の検証システムとして活用が可能となるとの結論が得られた。今後は、患者登録数の積極的な拡大を図る必要がある。

これらの結果より成人喘息の患者についても、ソフト 3 事業等の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するシステムを構築することできた。

7. 社会的貢献

成人喘息の内、小児発症成人喘息の出発点でもある小児喘息の予後調査はこれまでも散見されるが、

追跡期間は30歳代までが多く、生涯あるいは老年期までにわたる追跡調査報告はないと思われる。成人発症喘息を主とした成人喘息に関してもある期間を限った寛解患者調査はあるが、やはり長期間の追跡調査はみられない。定点を決めて気管支喘息の長期経過を追跡できるシステムを構築することにより、各種治療法・保健指導法の長期経過、予後に及ぼす効果、影響を比較検討することが可能となる。また、気管支喘息患者の長期経過を追跡するための予後調査及び改善あるいは悪化へつながら背景因子、治療法の解明ができれば、予後の予知及びこれら疾患を原因とした死亡の減少のみならず、慢性疾患としてのQOLの阻害、低下を防止する方策の確立につながることを期待される。特にこれまで継続実施されてきたソフト3事業等の環境再生保全機構関連事業の成果の検証を的確に行うシステムが構築されれば、当該事業のよりの確な運営が可能となり、気管支喘息患者のQOLの向上、予後の改善につながることを期待される。

【研究課題全体の総括】

[小児ワーキンググループ]における今年度の研究は、初年度作成した予後調査システムを使用して昨年度に続き、分担研究者施設に加えて、国立病院機構アレルギーネットワーク及び成育医療ネットワーク参加施設さらには小児アレルギー学会会員施設に本システムへの参加を依頼して症例の蓄積を図った。平成17年度末時点での登録患者数は、喘息群787名、喘鳴群335名で合計1122名である。平成17年度末までに回収できた調査用紙は、喘息群が1回目564名、3回目253名、5回目92名、喘鳴群が1回目207名、3回目71名、5回目24名であり平成17年度報告として集計を行った。近年小児喘息においても成人喘息と同様に気道の慢性炎症の概念が確立し小児喘息のガイドラインにおいても早期治療によるリモデリングの予防の重要性が示され、今後小児喘息における治癒率、再発率は変化していくことが予想され、その効果・影響の検証が必要とされている。そのような現在、本研究における長期予後追跡システム構築の重要性が増してきている。本研究では、吸入ステロイド薬治療を積極的に推進する小児喘息治療管理ガイドライン2002が公表されその治療が一般に浸透していくに従って治癒率が異なっていくことを予想している。

本研究への登録は、喘息発症1年以内または満4歳未満の喘息児とすることで発症前後での症状、治療、環境の変化の情報を正確に収集する事ができた。治療薬は、吸入ステロイド薬の使用率が低く、その代わりロイコトリエン受容体拮抗薬の使用頻度が高い。臨床の現場で、発症早期では、吸入ステロイド薬よりもロイコトリエン受容体拮抗薬の方が導入しやすいことが考えられた。また、登録医療機関の性質上、診療所では後者、高度専門医療機関等では前者が早期から選択されていることが考えられた。患者登録数を増加させるため、日本小児アレルギー学会員全員（約2500名）に患者登録の協力要請をおこなったが、多くの医師からの参加登録があったが、このような研究結果が現在の喘息治療を行っていく上で大変重要であると考えられているためと思われ、今後のガイドラインの治療戦略に影響するものと考えられた。一方、学校におけるアレルギー教育は、喘息をはじめとしたアレルギー疾患に罹患している生徒においては、病者への理解・共感性以外に、各自の健康管理の反省や環境整備等、多くの問題意識をもたらした。これらのことから、アレルギーは学校における適切な健康教育の題材であり、思春期におけるアレルギー教育の重要性が明らかになった。これら徹底した環境整備・患者教育などを実施することによって、短期における喘息の改善が報告されていることから、適切な環境調整・患者教育を実施することによって長期的な喘息治癒率が改善することが予測される。本研究で構築した小児喘息の長期経過追跡システムは、治療内容・環境整備等のガイドラインに対する適合度と喘息治癒率を検証し、今後のソフト3事業等の機構関連事業による成果の検証の適切な手段となることが明らかになった。

[成人喘息ワーキンググループ]における今年度の研究は、全体研究としては、昨年度実施し、中間解析を行なった外来レセプトを用いた喘息患者の実態把握による予後改善と医療費減少に寄与する因子の解析及び経年的変動の解析につき、解析基準の純化を行ない、患者抽出条件、医療費計算方法の厳密化を行なった上での、多変量解析を含めた精密な解析を実施した。その結果、治療を実施している気管支喘息患者数は、H11 年 471 名/24,571 名（有病率 1.91%）→H15 年 510 名/20,414 名（有病率 2.50%）と増加していたが、H11 年と H15 年の比較では、患者一人当たりの年間平均発作処置受診回数、処置受診者数、処置受診者一人あたりの処置回数も低下していた。また、入院患者数、患者一人当たりの入院回数、入院患者一人当たりの入院日数等、全て減少が見られた。すなわち、レセプトからの検索による一般診療レベルでの喘息治療状況において、H11 年と H15 年の比較で、ガイドラインの普及によると思われる治療の向上のため、患者さんの QOL を含めた治療状況の向上が明らかになった。しかしながら、レセプトからの経過・予後追跡システムは、得られる患者情報が必ずしも十分ではなく、今後の機構関連事業の成果の検証を目的とした長期経過・予後追跡システムとしては、多くの問題を抱えていることも明らかになった。

しかしながら、転勤・転居等が避けられない社会人としての特性を踏まえたレセプトベースでの解析は、今後の調査解析方法のさらなる改良により、成人喘息の重要な長期的経過追跡システムとなることが期待される。また、成人喘息においては、社会人としての地位と責任という特殊性から、治療・自己管理の不徹底という問題点があり、患者への適切な指導、長期予後の追跡のシステム化は必ずしも容易ではなく、本研究においては、参加分担研究者が個別研究として、最適の長期経過・予後追跡システムを見いだすべく、通院コンプライアンス不良患者に対する積極的指導—テレメディスンを用いた喘息指導の長期効果—、コントロール不良慢性喘息のリセット入院の予後、医療機関への通院中断例の追跡調査における長期経過・予後の検討、咳喘息の気道炎症と予後、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症の長期経過と予後、等、種々の気管支喘息関連疾患の長期経過、予後調査方法を用いての研究を実施した。

さらに本研究参加者が関与している国立病院機構施設ネットワークによるデータベースシステムの活用は、公健法旧第一種地域等を含め、全国に展開していること、かつ、システムとしては、長期的に保証されているという利点があり、小児喘息の長期経過・予後と同様の調査票を使用して調査を継続することにより、今後のソフト 3 事業等機構関連事業の成果の検証システムとして活用が可能となるとの結論が得られた。この結果、成人喘息の患者についても、ソフト 3 事業等の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するシステムを構築することできた。

【3年間のまとめ】

本研究課題においては、[気管支喘息の長期経過・予後調査及びその予知法の確立に関する検討]という統一課題の下、最終目標としてのソフト 3 事業を含めた機構関連事業の成果の検証システムを構築するために、ワーキンググループを小児喘息ワーキンググループと成人喘息ワーキンググループに分け、検討した。小児喘息ワーキンググループにおいては、思春期におけるアウトグロウという小児喘息特有の現象及び小児から成人への継続という長期的展望を見据えた予後システムの構築を図った。成人喘息ワーキンググループにおいては、社会人である成人の特殊性のため、医療施設での長期追跡・観察の困難性と近年のガイドライン普及による治療法の変遷を考慮した予後調査システムの構築を図った。

3 年間の研究成果としては、小児喘息ワーキンググループにおいては、この 3 年間の研究において、学校におけるアレルギー教育の重要性とその効果が患者のみならず、一般生徒における健康教育として

も有用であることが明らかにされた。このような患者教育・健康教育の成果を検証するために、長期経過を見据えた予後調査システムが構築され症例登録が開始され、短期経過であるが、一部結果が得られた。本研究課題の目標であるソフト 3 事業等機構関連事業の成果の検証を長期的に行うための今後の課題としては、公害指定地域内の患者の登録を増やすこと、調査の継続性の確保を図ることが必要であり、その方策としては、調査参加者の増加を図り、脱落を抑えるために、調査用紙の記入のしやすさ、事務手続きの簡素化をはかり、調査協力謝礼についても検討する必要がある。また、年度末に調査状況の報告を参加者および登録協力医師に報告することが必要であり、専用のインターネット ウェブサイトを作成し公開していく予定である。さらに、今後の小児喘息治療・管理状況の向上に合わせて、調査の繰り返しが必要となる。すなわち、ガイドラインの改訂により、小児喘息治療効果に与える要因として治療薬の内容、環境が大きく関わることで今後ガイドラインの改訂、普及の状況に合わせて新たな参加者を登録し予後調査を行っていく必要がある。

以上から本研究で構築した小児喘息の長期経過追跡システムは、治療内容・環境整備等のガイドラインに対する適合度と喘息治療率を検証し、ソフト 3 事業等の機構関連事業による成果の検証の適切な手段となることが明らかとなった。

成人喘息ワーキンググループでは、我が国で初めてレセプト調査による喘息治療実態が明らかになり、ガイドラインの普及の間接的な検証ができた。しかし、喘息診断の確実性の担保の問題や実際の薬剤使用状況把握の困難さ等の問題点も明らかになった。さらに当初期待していた同一患者の追跡の容易さについても、予想以上に調査した 2 年間での健康保険組合への出入りが多く、近年の我が国の雇用状況の欧米化の影響が伺われた。従って、レセプトからの経過・予後追跡システムは、長期経過を見据えたシステムとしては、多くの問題を抱えていることも明らかになった。しかしながら、転勤・転居等が避けられない社会人としての特性を踏まえたレセプトベースでの解析は、今後の調査解析方法のさらなる改良により、成人喘息の重要な長期経過追跡システムとなることが期待される。一方、国立病院機構気管支喘息ネットワークデータベースシステムを用いての長期経過・予後調査システムは、参加施設が国立病院機構施設という限られた医療施設であり、かつ専門医療施設にやや偏倚しているというバイアスはあるが、公害指定地域を含め全国に展開していること、かつシステムとしては、長期的に保証されているという利点があり、今後のソフト 3 事業等の機構関連事業の成果の検証システムとして活用が可能となることが結論された。また、全国展開していることから、患者の仕事等での異動に伴う医療施設の変更に際しても、国立病院機構施設間での紹介等により、治療及び経過追跡の継続が可能となることが期待される。

以上、本中課題「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」においては、これまでその必要性が叫ばれながら、実際には手をつけられてこなかった長期経過・予後の追跡システム構築につき、小児喘息及び成人喘息の視点から検討してきた。まだまだシステムとして構築され運用が開始されたばかりであるが、その端緒には到達したと考えている。今後は、本システムを活用し、本研究課題の最終目的でもあるソフト 3 事業等機構関連事業の成果を長期的展望に立って検証するために、本格的な運用を行なう。



図1 研究の概要

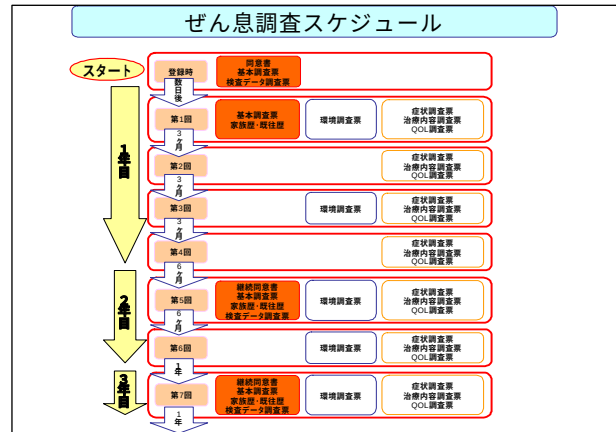


図2 調査スケジュールと調査項目

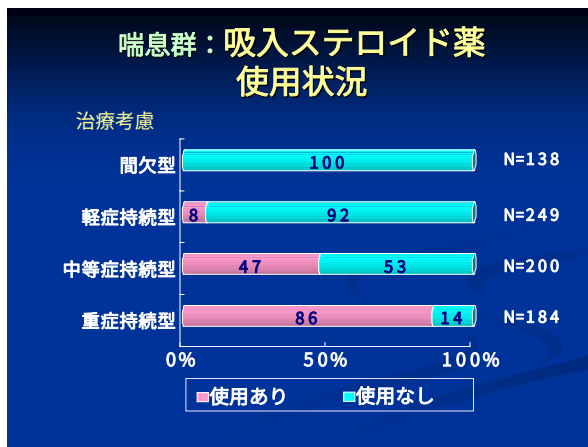


図3 重症度別の吸入ステロイド使用状況

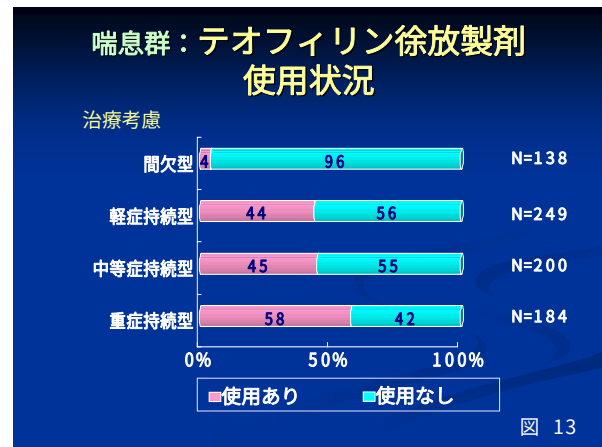


図4 重症度別テオフィリン徐放製剤使用状況

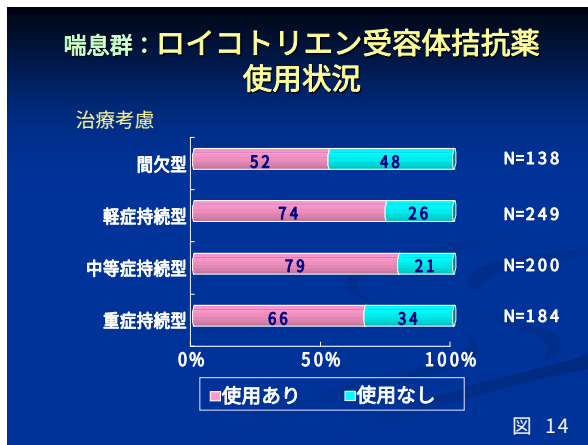


図5 重症度別ロイコトリエン受容体拮抗薬使用状況

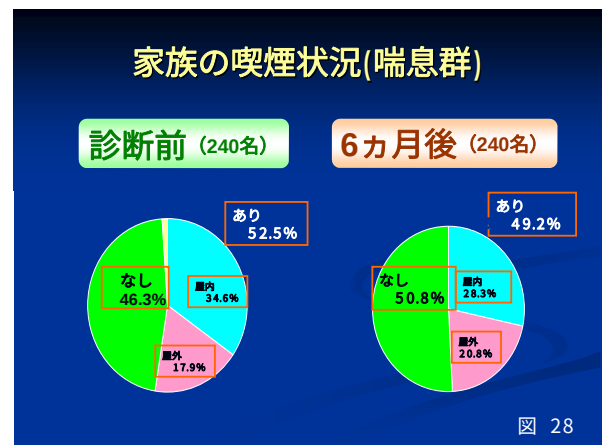


図6 診断前と6ヶ月後の家族の喫煙状況

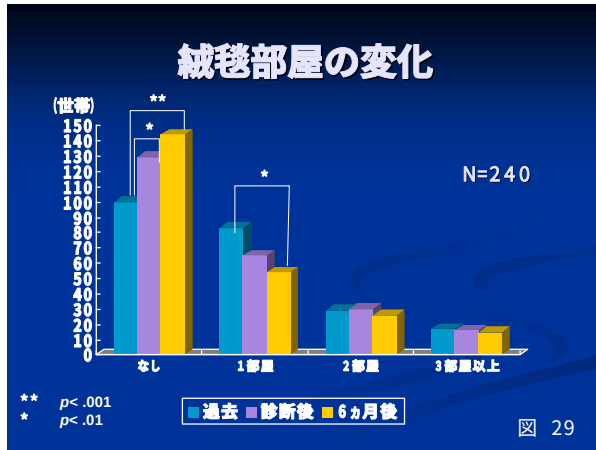


図 7 じゅうたん部屋数の変化

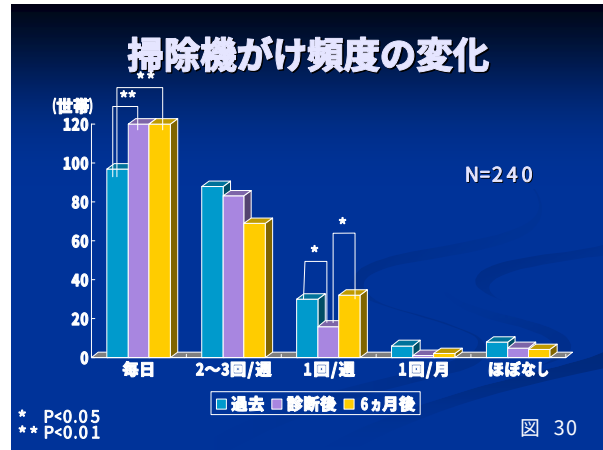


図 8 掃除機がけ頻度の変化

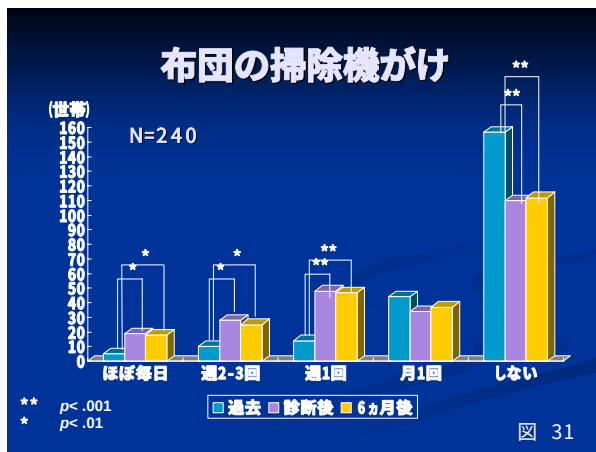


図 9 布団の掃除機がけ頻度の変化

結果②-1

過去1年間の喘息状態

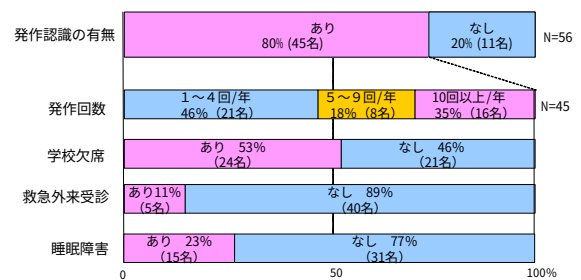


図 10 過去1年間の喘息状態

結果②-2

過去1年間の受診・治療状況

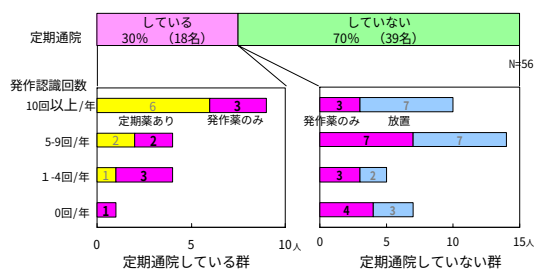


図 11 過去1年間の受診・治療状況

結果③-3

教室後の喘息状況

—実施1年前後の変化—

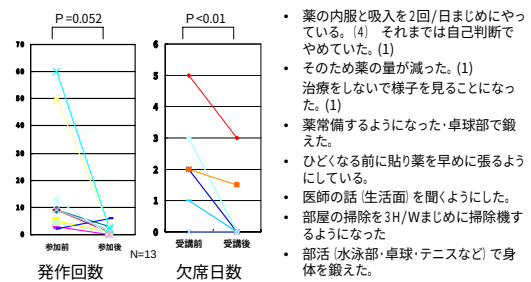


図 12 喘息教室実施1年前後の変化

結果1

喘息知識の変化

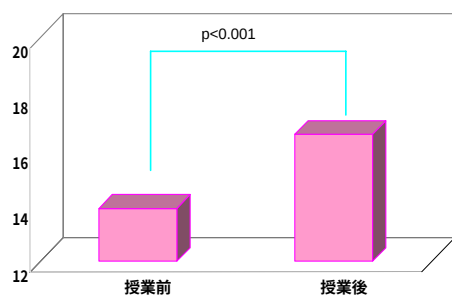


図 1 3 喘息教室前後の喘息知識の変化

喘息の知識

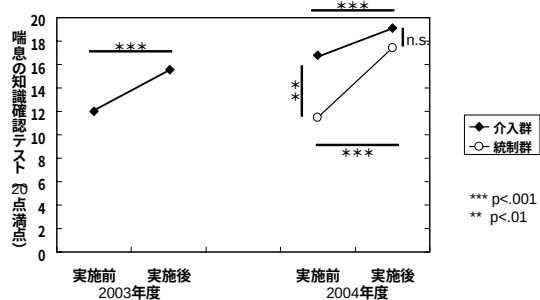


図 1 4 2004 年度キャンプ中の喘息の知識変化

アドヒアランスと喘息の知識との関連

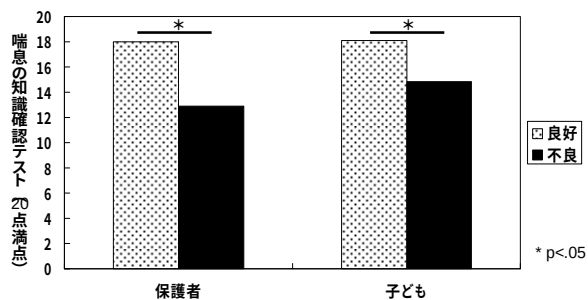


図 15 2004 年度キャンプ前のアドヒアランスと喘息の知識との関連

ステロイド吸入使用率の変化

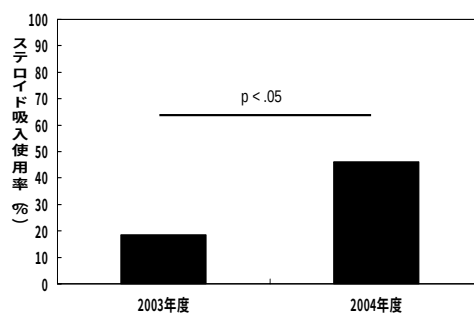


図 16 吸入ステロイド薬の使用率の変化

気管支拡張薬使用率の変化

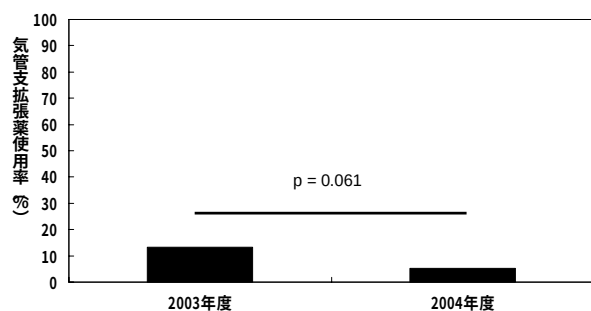


図 17 気管支拡張薬使用率の変化

表 1：全患者の運動負荷試験結果

	FEV1.0 量の変動率 (試験前との比較)								
	直後 (%)	5分後 (%)	15分後 (%)	30分 後 (%)					
患者 1	14	19	17	17	患者 19	14	11	6	8
患者 2	15	24	25	17	患者 20	-1	9	-1	-5
患者 3	44	57	39	28	患者 21	29	16	13	11
患者 4	5	3	5	4	患者 22	17	9	7	1
患者 5	55	68	62	57	患者 23	9	6	6	6
患者 6	51	59	47	44	患者 24	19	5	4	2
患者 7	12	13	4	19	患者 25	20	13	13	3
患者 8	-6	-8	-12	-9	患者 26	25	36	29	18
患者 9	16	8	10	10	患者 27	38	18	19	26
患者 10	2	12	12	12	患者 28	22	17	7	6
患者 11	18	19	17	14	患者 29	15	9	8	8
患者 12	7	11	12	12	患者 30	29	58	48	44
患者 13	36	39	30	28	患者 31	13	12	16	13
患者 14	-6	1	-1	0	患者 32	-1	3	3	-3
患者 15	8	5	6	4	患者 33	18	12	10	8
患者 16	0	27	18	3	患者 34	14	24	12	-3
患者 17	13	16	12	13	患者 35	7	10	8	9
患者 18	1	4	0	-6	患者 36	14	13	10	15

*網掛けは負荷試験陽性患者

表 2：追加治療について

追加治療内容	人数 (人)
ステロイド吸入	3
抗ロイコトリエン剤	3
インターール吸入	1