

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】

研究代表者：秋山 一男

【第8期環境保健調査研究課題の概要・目的】

気管支喘息の治療においては、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、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、一方で、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。

本研究においては、これまで小児喘息及び成人喘息の2つのワーキンググループ（WG）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。小児喘息WGでは、主に乳幼児期発症の小児喘息群842名と喘鳴群347名を前方視的に症状、治療状況、環境等調査用紙により2004年から20年、40年の予定で調査を開始し、今期は、登録後3～5年目の調査を実施した。この調査により、ガイドラインの治療の評価、改善、悪化因子の分析、教育的介入のポイント等を検討した。成人喘息WGでは、日本人成人喘息の長期予後、予後に関わる因子を適確な疫学的手法を用い、国際的な評価に耐える結果を目指し、4万人のレセプト調査、4万、6万人のWeb調査による一般集団研究、さらに通院患者3700例などを解析対象にし、医療実態、喘息悪化因子、リモデリング、難治化因子などを明らかにした。これらの結果を今後のソフト3事業に生かす材料とする。

【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23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 年から開始した。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。

小児気管支喘息の長期経過・予後調査



図 1 小児気管支喘息予後調査の長期計画

3. 平成 23 年度の研究対象及び方法

予後調査の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 群を設定し、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）。喘鳴を伴う乳児群の条件は、これまで気管支喘息と診断され

小児気管支喘息の長期経過・予後調査

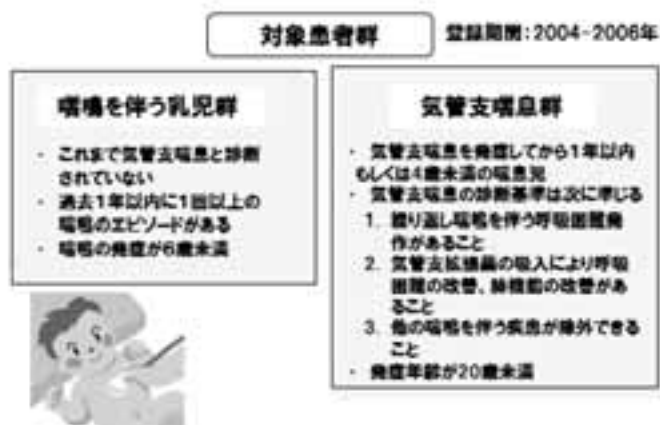


図 2 予後調査の対象者

ていないこと、過去 1 年以内に 1 回以上の喘鳴のエピソードがあること、喘鳴の発症が 6 歳未満であることとした。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

調査方法



図 3 予後調査の郵送での調査方法

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。
 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。
 4. 平成 23 年度の研究成果

平成 23 年度調査結果報告として、登録から 5 年間経過した 842 名の気管支喘息群うち初回ならびに 5 年目の調査データのある 568 名(67.5%)についての経過を集計した(図 4)。

解析対象(2011年10月末)

	回収数	初回データあるケース
初回(01)	842	
1年後	604	555(65.9%)
2年後	576	528(62.7%)
3年後	570	512(60.8%)
4年後	601	538(63.9%)
5年後	637	568(67.5%)

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 63.7%、軽症持続型が 21.022.3%、中等症持続型が 7.67.0%、重症持続型が 5.14.4%であったが、5 年後にそれぞれ 93.5%、2.5%、0.7%、1.2%となり症状は著しく改善しコントロールされていた。

発作型の経年変化

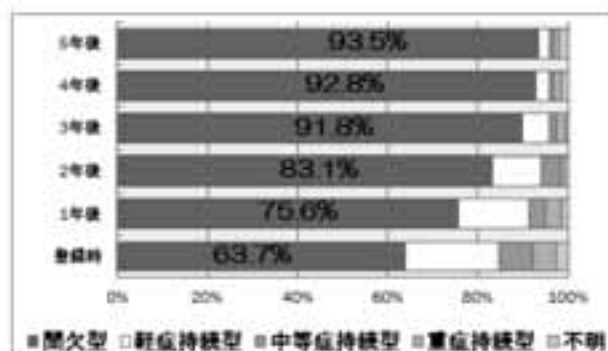


図 5 発作型の変化

2. 登録時発作型別の 5 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 5 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。

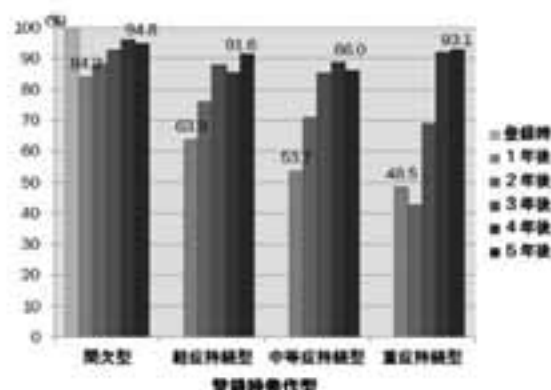


図 6 登録時発作型別の発作型が間欠型の割合の変化

3. 治療を加味した重症度(真の重症度)の変化(図 7):小児気管支喘息治療・管理ガイドラインでは、抗炎症治療を実施している場合には症状のコントロールが出来てくるので見かけ上は症状が軽症化してくるが、本来の喘息重症度は治療内容によって見かけ上より重症と判断して治

療を行っていく必要があることから治療を加味した重症度（真の重症度）という評価を行っている。それぞれの登録時重症度別の割合が5年後には、間欠型が7%から47%に増加、軽症持続型が39%から30%へ、中等症持続型が25%から12%へ減少、重症持続型が26%から9%に減少した（図7）。経年変化を追ってみても、間欠型が3年目で34%、4年目で41%、5年目で47%と総数としては順調に増加していることが判明した。しかし、個々の症例で5年間の重症度を追ってみると、一時真の重症度が間欠型まで改善したものの、症状が再燃、もしくは治療が再開になった症例が113例（19.9%）存在し、真に寛解したと表現するには時期尚早であることがうかがわれた。

- 登録時重症度別の5年後の変化（図8）：登録時の真の重症度別の5年後の真の重症度では、登録時間欠型であった群の78.6%は、間欠型で継続的な治療の必要のない状態を維持していたが22%は重症度が上がってしまったことがわかった。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54.8%、登録時中等症持続型からは41.9%、登録時重症持続型からは31.5%であり重症になるに従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。

- 絨毯敷きの部屋の有無の変化（図9）：登録時と5年後では絨毯を全て撤去した人は29名増加したが、222名で1

喘息群（経過）治療を加味した重症度の変化

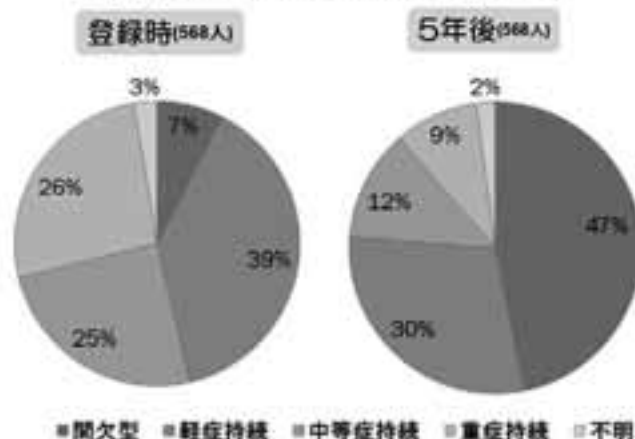


図7 治療を加味した重症度の変化

喘息群（経過）：登録時重症度別

治療を加味した重症度の変化



図8 登録時重症度別の治療を加味した重症度の変化

絨毯部屋の变化

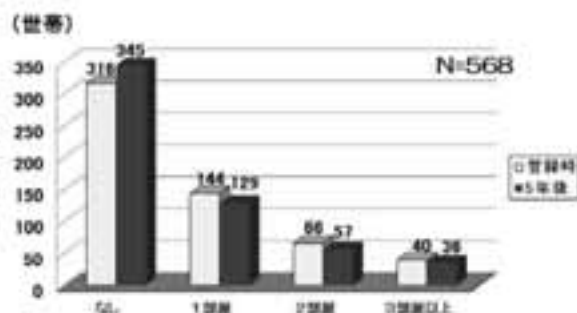


図9 登録時と4年後の絨毯部屋数の変化

部屋以上の絨毯が存在している。

- 掃除機がけの頻度の変化（図 1 0）：
毎日掃除機がけをする人は、登録直後は増加していたが、5 年目には 219 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。

- ペット飼育の有無の変化（図 1 1）：
ペットの飼育状況は、登録時 12% が 5 年後に 18% に増加している。屋内、屋外別では 5 年後では屋内の割合が顕著に多くなっている。

- 家族の喫煙状況（図 1 2）：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。

- 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 1 3 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。

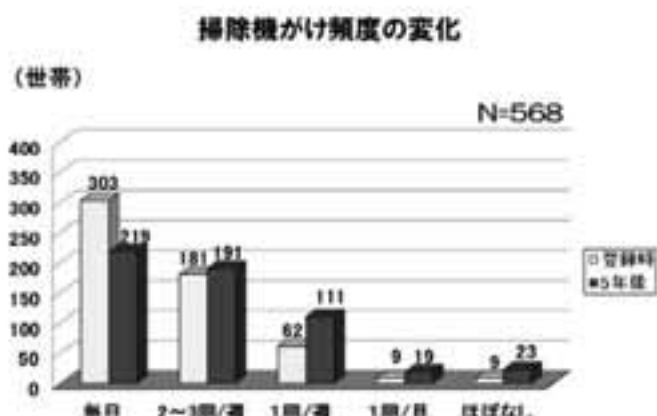


図 1 0 掃除機がけの頻度の変化

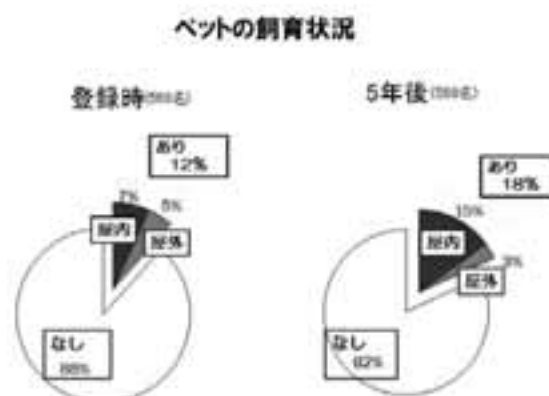


図 1 1 ペットの飼育状況の変化

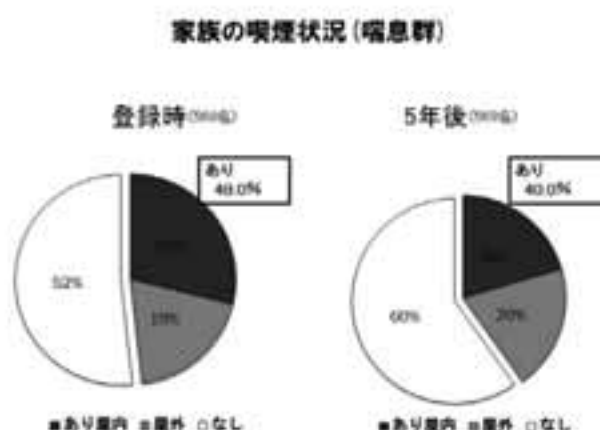


図 1 2 家族の喫煙状況の変化

多変量解析 ～有意差の出る因子の変遷～

3歳7ヶ月	4歳7ヶ月	5歳7ヶ月	6歳7ヶ月	7歳7ヶ月
登録時の発作型が重症 ($p<0.001$)		登録時の治療を加味した重症度 ($p=0.001$)		
登録時のAD合併 ($p=0.037$)		3年後の (AIO)合併 ($p=0.036$)	4年後の花粉症 ($p=0.026$) ADの合併 ($p=0.047$)	5年後の 花粉症合併 ($p<0.001$)
	登録時喘息 薬加減あり ($p=0.037$)		登録時兄弟 少ない ($p=0.018$)	登録時母親 が若い ($p=0.018$)
	喘息の元凶 いる($p=0.001$)			
	2年後 臓器障害なし ($p=0.020$)	3年後 臓器障害なし ($p=0.044$)	家族内喫煙 なし($p=0.011$)	
			父親にアレルギー疾患あり ($p=0.005$)	兄弟に喘息 あり($p=0.005$)

図1-3 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。また、吸入ステロイド薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬などの治療内容、症状の推移までを調査したものはない。喘息が慢性疾患であることが明らかになり現在の抗炎症治療、環境整備が指導されていても多くの患者で十分に実施されていないことが日常診療でも経験されるところである。

喘息の病態解明が進み、喘息治療ガイドラインが整備され適切に治療をされることでQOLの高いコントロール状態を維持できることが証明されてきた。しかし、現実的には救急受診をする患者がいること、運動誘発喘息があるため運動を制限している人がいること、喘息発作で入院する人、喘息発作で死亡する人、学業・仕事に支障を来している人がいることも事実である。

小児の喘息患者が発症から寛解、治癒までどのような経過をとっていくかを知ることは、喘息の自然経過を知ることだけでなく、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。こうした結果に合わせて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5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5年後でともに資料がある568名について解析をおこなった。5年間で93.5%の人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、まだ薬が必要なひととすでに中止出来ている人が含まれているが薬を中止できた人も5年目では約半数となり年々増えてきている。ただし、いったん症状がなくなり、治療を終了した症例でも、治療を再開することになったケースは20%程度存在しており、どれくらいの程度の症例が最終的に寛解といえるのかどうかは未知数なところが多い。

5年後の真の重症度が間欠型である群と非間欠型（軽症持続型から重症持続型）である群にわけて多変量解析で検討したところ、5年目では登録時の真の重症度が高い症例、花粉症を合併している症例、兄弟に喘息がある症例、登録時の年齢が低い症例で有意に非寛解群が多い結果となった。登録から毎年同様の検討を実施してきたが、登録時の重症度は5年を通じて常に有意差を以て予後に関わっていることがわかった。また、本人の合併症として1年目ではアトピー性皮膚炎の合併が、3年目以降ではアレルギー性鼻炎・花粉症の合併が予後に影響を与えている可能性

が示唆された。家族歴としては4年目での父のアレルギー疾患、5年目での兄弟の喘息が予後因子として候補に挙がってきた。環境要因としては絨毯部屋の有無や家族の喫煙がむしろ寛解群に多いという結果が出ており、非寛解群ではより家屋環境に留意していることの表れであるのか、それとも、環境要因が影響を与えてくるのはむしろこれからの年齢であるのか、今後も注目して経過を追ってゆきたい項目である。

本研究の対象者は登録時平均年齢2.6歳であり、現在7.6歳まで経過を追っている段階である。Steinらの提唱したtransient early wheezerが(Stein RT et al: Thorax 1997;52:946-952)登録時には多く含まれていたと考えられるがこれからの年齢ではIgE associatedな喘息の患者が前面に出てくると考えられる。これを示唆する結果として、今回登録時真の重症度が中等症以上であった症例にしぼって検討したところでは、有意に年上の兄弟がいる症例が寛解群に多いという結果になった。これは、年上の兄弟がいることで乳児期の感染の機会が多く、登録当初transient early wheezerが多く登録された結果ではないかと考えられる。

また、本研究では喘息を認めた乳児のなかで、どのような児がその後喘息を発症するかの要因を探る目的で、喘息群とは別に喘鳴乳児群をentryして調査対象としてきた。今回喘鳴群を検討したところ、現在調査継続中の283例中39.6%にあたる112例が5年以内に喘息と診断を受けていた。喘鳴群として治療を継続している症例で5年目のdataのある107例で検討したところ、およそ3分の2の症例では喘鳴が4回以上、ICSを使用している、抗LT薬を1か月以上使用しているなどすでに喘息として考えたほうが良い状況にあることが判明した。これを喘息として考え合わせると、当初乳児喘鳴としてentryした症例のうち少なくとも64%程度は喘息と診断される可能性があるということを示唆しており、当初予想していたよりも高率であった。

6. 次年度に向けた課題

今後継続的に、経過を見ていくことで現在の治療でどこまで改善していくのか、環境要因等の何が影響しているかを検出することが出来る可能性がある。効果的な環境整備指導、治療薬の使用指針ができることが期待される。次年度は、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。

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。

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、予後についてしることが出来る。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5年目経過 渡辺博子、吉田幸一、赤澤 晃、海老澤元宏、小田嶋博、藤澤隆夫 第24回日本アレルギー学会春期臨床大会 2012.5 大阪
2. 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

3. 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.
4. 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.
5. 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施。第22回日本アレルギー学会春季臨床大会。5.8.2010.
6. 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アレルギーセンター）、堀富友馬（国立病院機構相模原病院）

2 平成23年度の研究目的

（背景）成人喘息の半数以上は軽症間欠型であり、かつ全体の60%以上が医療機関にも1年に1度以下しか受診していない。したがって、正確な予後や増悪因子、寛解の調査研究として、通院患者を対象にすることは的確な研究結果が得られない。そのため、一般住民を対象とした Web 調査やレセプト解析がこのような予後や寛解調査、また医療実態調査には適切な方法と考えられる。

（目的）

- ・全体研究 A: (Web 調査による喘息リスクファクター解析) 全国一般住民を対象に、成人喘息の発症因子、小児喘息の成人期での寛解を阻止する因子、生活習慣や食生活が喘息症状に与える影響などを、すでに方法を確立した正確なインターネット全国調査で大規模な横断的調査を行う。
- ・全体研究 B: (健康保険組合全電子レセプト調査による喘息医療実態調査および検診結果との関連)：厚生労働省の指導で始まったメタボ検診の成績と H23 年度電子レセプト医療内容(病名、処方など)を同時調査し、喘息医療実態、検診成績と喘息病名、医療内容との関連と明らかにする。
- ・個別研究: 予後や喘息増悪の影響因子などについて、日本人成人喘息の難治化因子、軽症間欠喘息の実態(谷口)、吸入ステロイド長期効果(下田)、気象条件による喘息増悪(中村)、喘息患者の入院状況(岡田)を検討する。

3 平成23年度の研究対象及び方法

1) 全体研究 A(Web 調査)：すでに確立した正確かつ精度の高い既報のインターネット調査方法を今回も用いる。全国すべての都道府県の県庁所在地の一般住民 65000 人(20-44 歳)に対し、ECRHS 調査用紙を用いたインターネット調査を行い(2012 年 1 月)、喘息診断や喘鳴と各種食生活、肥満、体重変化などの関連を明らかにする。

全体研究 B(レセプト調査)：当初 23 年度の従来のレセプト調査を施行予定であった。しかし、以前からの対象であった健保組合の協力が得られなかったため、新たな組合の電子レセプト成績を解析中である。またそのレセプト内容(病名や処方内容)と検診成績との関連を明らかにするソフトも開発中である。

2) 個別研究：

①軽症間欠型喘息の実態(谷口)：20 歳代の成人喘息患者で週 1 回未満の有症状(STEP1:

JGL2006)患者 214 例(74%)を解析対象とした。各種臨床背景に加えて、i 肺機能 ii 気道過敏性 iii 呼気 NO iv 持続性気流制限 (β 刺激薬吸入後の FEV1)とその影響因子を明らかにする。

②若年者喘息における持続的気流閉塞(臨床的なりモデリング)の危険因子(谷口):138 例の 20 歳代の喘息患者を β 刺激薬吸入に反応が乏しい背景を明らかにした。

③成人喘息難治化因子の検討(谷口):2000-2005 年に国立病院機構相模原病院アレルギー科外来を受診した成人喘息患者全例をデータベースに登録(3767 例)し、そのうち中等症以上の患者群を今回の調査対象とした。うち JGL2006 による step4 の治療をしていても週に 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。ステップ 3-4 の治療を実施し中等症以上でありながら、投薬により良好にコントロールが保たれている群をコントロール良好群と定義した。難治性喘息群とコントロール良好群の背景因子を比較。多重ロジスティック回帰分析でオッズ比を算出した。

④ICS の肺機能低下抑制効果(下田):15 年間の吸入ステロイドの継続的な使用が呼吸機能の低下を防止できるかどうかを経年的に検討した。さらに喫煙が吸入ステロイドの効果に影響を与えるかについても検討した。

⑤気象データを用いた「喘息予報」の効果(中村):発作増悪に関わる因子解析から開発した予報システムを用い、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を経験した症例に別紙で喘息予報への参加を呼び掛け、本研究への参加者を募った。本システムにより半年以上「喘息予報」を実施した 28 例に対して、その有用性に関するアンケート調査を実施した。

⑥喘息患者の入院状況(岡田):通院中の患者 349 名を対象にレトロスペクティブに、過去 10 年間の喘息による入院治療歴、各年の入院回数、延入院日数などを調査した。

4 平成 23 年度の研究成果

(全体研究 A:Web 調査:生活習慣や食生活と喘息増悪)全国 20-44 歳の一般住民 6 万人以上の喘息危険因子を明らかにした。

・BMI と喘息有病率: BMI30 以上で約 2 倍に喘息が増加し、25-30 の軽度肥満でも有意な増加を認めた(図1)。

・体重変化と喘息有病率:5 年間で 3kg 以上、特に 6Kg 以上の体重増と体重減で有意に喘息有病率が上昇した(図1)。

・約 40 項目の食生活への質問で、もっとも強い喘息有病率の増加因子として、ファストフード、牛肉を頻回に食べる習慣が判明した(図2, 3)。また人口甘味料や砂糖使用も喘息悪化因子として同定された(図4)。それ以外では強い有意な因子はなかった。ここ数年でのインターネット調査方法の開発で判明した長所と問題点を表 6 に追記した。総合的に考えると(特にコスト面)、従来調査よりも今回開発した Web 調査が優れており、今後も継続するに値する調査方法と考えられた。また今後は、前向き中長期予後調査の方法として用いることができるように、調査方法の工夫と継続を行いたい。

(全体研究 B:レセプト調査):新たな組合の電子レセプト成績を解析中。またそのレセプト内容(病名や処方内容)とメタボ検診成績との関連を明らかにする予定である。

(個別研究)

・(軽症間欠型喘息の実態、谷口)自覚症状が STEP1 患者をすべて解析した結果、%FEV1 が 80% 未満の患者は 27.8% 存在した。気道過敏性の中等度亢進 50.0%、重度亢進は 10.7% に存在した。呼気 NO は 46.3% であった。これら 3 項目すべて軽症に属するのは 20% 程度であった(表1、図5, 6, 7)。特に小児喘息の既往が全ての因子での悪化因子と判明した(表2) (Inter Med 2011)

・(若年成人喘息における持続的気流閉塞、谷口)表 3 の如く単変量解析では多数の因子が候補危険因子に挙げられたが、多変量解析の結果、喫煙(OR3.72)と小児喘息の既往(OR2.74)の 2 者が独立した強い危険因子であることが判明した(表4) (Allergol Int 2012)。

・(日本人成人喘息の難治化因子)欧州や米国とはほぼ同様、日本人成人喘息においてもアスピリン喘息、肥満、長期の罹病期間などが難治化因子であることが初めて証明された(表5) (CEA 2012)。

・(ICS 長期の呼吸機能低下抑制、下田)ICS の定期的な治療は、かなりの程度で呼吸機能の低下を防止していた。ただし、喫煙は吸入ステロイドの効果を抑圧していた。

・(「喘息予報」に関するアンケート調査、中村)「喘息予報」が喘息発作予防に役立っていると思う

85%など「喘息予報」の有用性が示された。

・(通院患者の入院状況:岡田)349名中49名(14.0%)に入院歴が認められた。2002年からの有意な入院延患者数の変動はなかった。この要因として、すでに通院患者ではICSが普及していることや入院患者の平均年齢が74.3~77.3才と以前に比べて高齢でそれら患者の複数回入院が挙げられた。

5 第8期環境保健調査研究の総括

(1) 第8期環境保健調査研究における各年度の目標(計画)

【平成21年度】

1)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

①国内初の8万人の健康保険組合加入者のレセプトを平成11、15、19年と解析し、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する(全体)

②20年以上の経過を追えた成人喘息患者における経年的肺機能低下に関する因子(下田)

③成人喘息患者通院例における寛解例を通院中断例から明らかにする(岡田)

④日本人成人喘息の難治化に関与する因子とリモデリング危険因子を多変量解析(谷口)

2)成人喘息の原因と増悪にかかわる環境因子を2つの方面から明らかにする

①屋外環境:横浜地区において環境測定システムを設置、構築し、屋外環境因子が成人喘息の増悪にどのように関わっているかを明らかにする(中村)

②室内環境:新規重要アレルゲン室内昆虫に着目し、その抗原の同定と意義を明らかにする(谷口)

【平成22年度】

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成人喘息の経年的肺機能低下に関する研究(下田)

③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)

2)成人喘息の増悪にかかわる(環境)因子を明らかにする

④近年の成人喘息大発作例の背景因子(谷口)

⑤屋外環境:気象データによる喘息予報の試み(中村)

⑥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)

⑦喘息発症へのアレルギー性鼻炎の影響の検討(岡田)

【平成23年度】

前述

(2) 第8期環境保健調査研究における研究成果

【平成21年度】

1)成人喘息の長期予後、難治化に関する研究

①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、喘息患者一人当たりの喘息医療費は約25%減少していた。その減少の主体は医科医療費の低下であり、薬剤費割合は上昇していた。発作受診回数は、2分の1に減少していた。吸入ステロイドの処方割合は、平成19年で50%を超えるに至ったが、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寄与していた。今回初めて大規模レセプト解析により、喘息医療内容、医療費減少(一人当たり)、受療率、発作受診減少などが明らかとなり、さらにICS処方が将来の発作受診を減少させることが証明された。

②成人喘息の肺機能長期経年変化:成人喘息解析例では、調査開始時にすでに%FEV_{1.0}は正常値以下であったが、吸入ステロイド導入後%FEV_{1.0}は上昇し10年後には初診時と比較して有意に上昇していた。一方、20年後には有意な低下は認められなかった。このように全体的には吸入ステロイドが呼吸機能の低下を防止したが、低下群と非低下群が認められた。%FEV_{1.0}及びΔVEV_{1.0}の低下に関与する要因は、吸入ステロイド導入時の重症度、罹病期間、喫煙量であった。

③通院中断例の追跡調査:調査への回答者の27.5%に無治療で3年以上無症状で自然治癒例と考えられる症例が含まれていた。この4年間で自然治癒例と考えられる症例が増加してきている。この自然治癒例の増加の理由として、治療対象患者の軽症化、ガイドラインの普及による吸入ステロイドの早期導入などが挙げられた。

④成人喘息難治化因子: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。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。

2)成人喘息の原因と増悪に関与する環境因子の研究

①屋外環境変化と喘息増悪の関連:低気圧の接近・通過、高気圧の接近・通過、冬型気候、梅雨前線の気象条件が関連の深い因子として検出された。20年で最も症状が多くみられたのは10月12日であり、この前後の気象条件のうちで関連性の深い因子は、気圧の変化、気温の変化、湿度の変化であった。これらの測定値から算出される相当温位(大気の安定度を表し、その差が大きいほど大気が不安定であることを示す)の急激な低下が症状誘発に最も関連が深いと考えられた。

②室内環境新規昆虫抗原の意義:チャタテムシ、タバコシバンムシ、メイガ3種の皮膚テスト陽性率は、30~40%であり、ダニやスギ花粉に次いで感作率が高かった。高齢男性に相対的にそれらの陽性率が高かった。RASTでの陽性率は、約10~20%であった。

【平成22年度】

1)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を認めた非寛解例・再燃例であった。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抽出された。食事習慣の喘息非寛解との関係のpreliminaryな解析では、「スナック菓子をよく食べる」「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。

②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%)。

③小児を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。

2)成人喘息の原因と増悪に関与する因子の研究

④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。

⑤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。

⑥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。

⑦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。

【平成23年度】

前述

6 期待される活用の方向性
以下、3年間の主な成果である:

- 1) 喘息医療内容、医療費減少(一人当たり)、受療率、発作受診減少などが明らかとなり、さらに ICS 処方将来の発作受診を減少させることが証明された(8 万人レセプト調査)。
- 2) 小児喘息が成人後寛解しない因子として、喫煙、ペット飼育、肥満以外に、肥満傾向、急な体重変化、食生活(ファストフードや牛肉など)が関与していること証明(Web4 万人調査)。
- 3) 若年軽症間欠型喘息は、実は気道炎症や肺機能などで精査すると 80%が中等症以上であった。その無症候性中等症以上の喘息のリスク因子は小児喘息の既往と判明(IM 2011)。
- 4) 20 歳代の喘息患者における持続的気流閉塞のリスク因子は、喫煙と小児喘息と判明(AI 2012)。
- 5) 日本人成人喘息の難治化因子が判明。喫煙、肥満、AIA、長期罹病期間であった(CEA 2012)。
- 6) 室内環境中の昆虫抗原、特に室内ヒラタチャタテムシがダニに次いで重要なアレルゲンとして独自の抗原性が WHO に認可され(Lip B1)、国内で高率の感作を証明した(JAAI 2011)。
- 7) 吸入ステロイドの長期使用が肺機能低下を抑制(下田)。
- 8) 一定の気象変化が喘息悪化に関与することを見出し、喘息予報システムを確立(中村)。
- 9) 喘息入院通院患者の解析、鼻炎との関連を証明(岡田)

今回明らかになった点は国際的な評価に耐えるもので、多くが国内初めての成績であり、ガイドラインに引用される可能性のある成果と考える。それぞれが予後や増悪に直接関与する因子であり、今後はそれらを情報発信し、また患者指導に用い、喘息発症や増悪予防につなげることが可能である。

3-6) はすでに国際誌に掲載され情報発信したが、今後は患者自己コントロールや喘息医療現場での活用を展開したい。また2)で初めて軽度肥満や食生活が統計学的に有意な喘息悪化因子と判明した。これらはさらなる研究を要するが、成人喘息患者の増悪・発症予防として、今後は、生活習慣や食生活上のアプローチが必要であることも初めて示されたといえる。

【学会発表・論文】

1. 論文発表

- 1) Fukutomi Y, Taniguchi M, Watanabe J, Nakamura H, Komase Y, Ohta K, Akasawa A, Nakagawa T, Miyamoto T, Akiyama K: Time Trend in the Prevalence of Adult Asthma in Japan: Findings from Population-Based Surveys in Fujieda City in 1985, 1999, and 2006. *Allergol Int.* 2011. / 原著 (欧文)
- 2) Sekiya K, Taniguchi M, Fukutomi Y, Tsuburai T, Mitsui C, Tanimoto H, Oshikata C, Tsurikisawa N, Hasegawa M, Akiyama K: Actual control state of intermittent asthma classified on the basis of subjective symptoms. *Intern Med.* 50(15): 1545-51, 2011. / 原著 (欧文)
- 3) Shirai T, Yasueda H, Saito A, Taniguchi M, Akiyama K, Tsuchiya T, Suda T, Chida K: Effect of Exposure and Sensitization to Indoor Allergens on Asthma Control Level. *Allergol Int.* 2011. / 原著 (欧文)
- 4) Fukutomi Y, Taniguchi M, Tsuburai T, Tanimoto H, Oshikata C, Ono E, Sekiya K, Higashi N, Mori A, Hasegawa M, Nakamura H and Akiyama K: Obesity and aspirin intolerance are risk factors for difficult-to-treat asthma in Japanese non-atopic women. *Clinical & Experimental Allergy*: 1-9 (doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03880.x), 2011. / 原著 (欧文)
- 5) Fukutomi Y, Kawakami Y, Taniguchi M, Saito A, Fukuda A, Yasueda H, Nakazawa T, Hasegawa M, Nakamura H, Akiyama K: Allergenicity and cross-reactivity of booklice (*Liposcelis bostrychophila*): A common household insect pest in Japan. *International Archives of Allergy and Immunology.* 2011. / 原著 (欧文)
- 6) 谷口正実, 関谷潔史, 福富友馬, 美濃口健治, 粒来崇博, 高橋健太郎, 三井千尋, 谷本英則: 特集 気管支喘息包囲網—喘息死ゼロへ向けた最後の 10 年へ <<気管支喘息治療中の問題となる点と対策>>妊娠と喘息. *内科.* 108(3): 445-450, 2011. / 総説 (邦文)
- 7) 谷口正実: 成人喘息における薬物療法 ICS を基軸とした 3 種の併用薬の使用法. *CLINIC magazine.* 506: 30-34, 2011. / 総説 (邦文)
- 8) 谷口正実: 研究の周辺から 難治性病態を臨床現場から追求する. *呼吸.* 30(10): 851-852, 2011. / 総説 (邦文)
- 9) 福富友馬, 谷口正実, 赤澤 晃, 秋山一男: 喘息の疫学分析, 診療ガイドラインの普及と患者 QOL 本邦成人喘息の有病率と危険因子: 2006 年全国成人喘息有病率調査からの知見. *IgE*

practice in asthma. 13: 21-24, 2011. / 総説 (邦文)

10) 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.* 153(3): 280-7, 2010. / 原著 (欧文)

11) 福富友馬, 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 (邦文)

12) 谷口正実, 福富友馬, 秋山一男: 2.成人喘息の長期予後, 治療の可能性. 編集: 秋山一男, 森川昭廣, 足立満, 大田健, 東田有智 2010 年における気管支喘息のすべて The 30th ROKKO CONFERENCE, ライフサイエンス出版(東京), pp155-163, 2010. / 著書 (邦文)

13) 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 (邦文)

14) 谷口正実, 東憲孝, 小野恵美子, 福富友馬, 谷本英則, 関谷潔史, 山口裕礼, 三田晴久, 秋山一男: 【気管支喘息のフェノタイプについて】 トリガーとなる因子から 喘息フェノタイプとしてみたアスピリン喘息(NSAIDs 過敏喘息). *喘息*(0914-7683)23(2): 173-178, 2010. / 総説 (邦文)

15) 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 (邦文)

16) 福富友馬, 谷口正実, 東憲孝, 石井豊太, 龍野清香, 谷本英則, 押方智也子, 小野恵美子, 関谷潔史, 粒来崇博, 釣木澤尚実, 中澤卓也, 大友守, 前田裕二, 森品夫, 長谷川眞紀, 秋山一男: 成人喘息患者における持続的気流閉塞 臨床的見地から. *呼吸*(0286-9314)29(5): 535-537, 2010. / 総説 (邦文)

2. 学会発表

1) 谷口正実, 福富友馬, 秋山一男: EVS1-2 日本人成人喘息における最新の疫学. 第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京都, 2011. / 国内学会 (シンポジウム)

2) 谷口正実, 福富友馬, 関谷潔史, 谷本英則, 三井千尋, 粒来崇博, 美濃口健治, 秋山一男: EVS6-1 重症喘息の背景因子. 第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京都, 2011. / 国内学会 (シンポジウム)

3) 粒来崇博, 釣木澤尚実, 三井千尋, 東憲孝, 福富友馬, 谷本英則, 押方智也子, 高橋健太郎, 関谷潔史, 美濃口健治, 大友守, 前田裕二, 谷口正実, 秋山一男: MS13-6 治療により安定した成人気管支喘息患者におけるモストグラフを用いた気流制限の評価. 第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京都, 2011. / 国内学会 (ミニシンポジウム)

4) Sekiya K, Taniguchi M, Fukutomi Y, Mistui C, Tanimoto H, Oshikata C, Tsuburai T, Tsurikisawa N, Hasegawa M, Akiyama K: Age-specific background in inpatients with severe asthma exacerbation. The 21th Congress of INTERASMA Japan/North Asia, Gifu, Japan, 2011. / 国際学会 (一般演題)

5) Fukutomi Y, Taniguchi M, Akasawa A, Akiyama K: Association between asthma symptoms and severity of allergic rhinitis determined on the basis of ARIA classification. The 21th Congress of INTERASMA Japan/North Asia, Gifu, Japan, 2011. / 国際学会 (一般演題)

6) Mitsui C, Taniguchi M, Higashi N, Ono E, Kajiwaru K, Fukutomi Y, Tanimoto H, Oshikata C, Sekiya K, Tsuburai T, Tsurikisawa N, Ishii T, Mori A, Mita H, Hasegawa M, Akiyama K: Risk factors and characteristics associated with uncontrolled severe asthma in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. 2011 EAACI Congress, Istanbul, Turkey, 2011. / 国際学会 (一般演題)

7) Sekiya K, Taniguchi M, Tanimoto H, Akiyama K: Age-specific background in inpatients with severe asthma exacerbation. European Respiratory Society Annual Congress Amsterdam 2011, Amsterdam, Netherland, 2011. / 国際学会 (一般演題)

8) 福富友馬, 川上裕司, 谷口正実, 齋藤明美, 福田安住, 安枝浩, 中澤卓也, 長谷川眞紀, 秋山一男: PP215 アレルギー性喘息における昆虫アレルギー感受性 室内塵中に最も普遍的に認められ

る微小昆虫・ヒラタチャタテの抗原性. 第 51 回日本呼吸器学会学術講演会, 東京都, 2011. / 国内学会 (一般演題)

9) 関谷潔史, 谷口正実, 三井千尋, 谷本英則, 福富友馬, 押方智也子, 粒来崇博, 釣木澤尚実, 大友守, 森晶夫, 前田裕二, 長谷川眞紀, 秋山一男: PP886 喘息大発作症例の臨床的検討. 第 51 回日本呼吸器学会学術講演会, 東京都, 2011. / 国内学会 (一般演題)

10) 福富友馬, 谷口正実, 今野哲, 西村正治, 大矢幸弘, 吉田幸一, 岡田千春, 高橋清, 中村裕之, 秋山一男, 赤澤晃: PP891 インターネット調査による本邦の喘息の ecological study 有病率の地域差とその規定因子. 第 51 回日本呼吸器学会学術講演会, 東京都, 2011. / 国内学会 (一般演題)

11) 三井千尋, 谷口正実, 福富友馬, 谷本英則, 東憲孝, 押方智也子, 関谷潔史, 粒来崇博, 釣木澤尚実, 大友守, 前田裕二, 森晶夫, 長谷川眞紀, 秋山一男: P1-09-5 アスピリン喘息における持続的気流制限の検討. 第 23 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 千葉県, 2011. / 国内学会 (一般演題)

12) 関谷潔史, 谷口正実, 三井千尋, 福富友馬, 谷本英則, 押方智也子, 粒来崇博, 釣木澤尚実, 大友守, 前田裕二, 森晶夫, 長谷川眞紀, 秋山一男: P2-11-2 喘息大発作症例の臨床的検討. 第 23 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 千葉県, 2011. / 国内学会 (一般演題)

13) 谷口正実: シンポジウム 4 重症および治療困難な成人喘息の原因の多様性と対策 S4-5 アスピリン喘息の難治性 その機序と対策. 第 60 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京都, 2010. / 国内学会 (シンポジウム)

14) Fukutomi Y, Kawakami Y, Taniguchi M, Saito A, Fukuda A, Yasueda H, Nakazawa T, Hasegawa M, Nakamura H, Akiyama K: Sensitization to booklice (*Liposcelis bostrychophila*) among adult asthmatic patients: most common household insect in Japan. 29th Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology, London, UK, 2010. / 国際学会 (一般演題)

15) Sekiya K, Taniguchi M, Tanimoto H, Akiyama K: Thematic Poster Session Accurate estimation of intermittent asthma classified on the basis of subjective symptoms. European Respiratory Society Annual Congress BARCELONA 2010, Barcelona, Spain, 2010. / 国際学会 (一般演題)

16) Sekiya K, Taniguchi M, Tanimoto H, Akiyama K: Thematic Poster Session Clinical background in young adult patients hospitalized with severe asthma exacerbation – comparison of the present with 10 years ago –. European Respiratory Society Annual Congress BARCELONA 2010, Barcelona, Spain, 2010. / 国際学会 (一般演題)

17) Tanimoto H, Taniguchi M, Sekiya K, Mori A, Akiyama K: Efficacy of systemic corticosteroids in refractory asthmatics showing no bronchial reversibility with high-dose inhaled corticosteroids or β_2 agonist inhalation. European Respiratory Society Annual Congress BARCELONA 2010, Barcelona, Spain, 2010. / 国際学会 (一般演題)

18) Sekiya K, Taniguchi M, Fukutomi Y, Tsuburai T, Mistui C, Tanimoto H, Oshikata C, Tsurikisawa N, Otomo M, Mori A, Maeda Y, Hasegawa M, Akiyama K: Clinical background in young adult patients hospitalized with severe asthma exacerbation. The 20th Congress of INTERASMA Japan/Noth Asia, Tokyo, Japan, 2010. / 国際学会 (一般演題)

19) 龍野清香, 粒来崇博, 谷口正実, 福富友馬, 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 50 回日本呼吸器学会学術講演会, 京都, 2010. / 国内学会 (一般演題)

20) 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: 成人喘息難治化因子の臨床的検討 特に性差に注目して. 第 50 回日本呼吸器学会学術講演会, 京都, 2010. / 国内学会 (一般演題)

21) 関谷潔史, 谷口正実, 谷本英則, 龍野清香, 福富友馬, 押方智也子, 粒来崇博, 釣木澤尚実, 大友守, 森晶夫, 前田裕二, 長谷川眞紀, 秋山一男: 若年成人喘息大発作入院症例における臨床的背景の検討. 第 50 回日本呼吸器学会学術講演会, 京都, 2010. / 国内学会 (一般演題)

22) 福富友馬, 谷口正実, 中村裕之, 中村陽一, 岡田千春, 下田照文, 入江真理, 秋山一男: 健康

保険組合の診療報酬明細書を用いた本邦喘息医療の実態 有病率と医療費の経年変化,第 50 回日本呼吸器学会学術講演会,京都,2010./ 国内学会 (一般演題)

23) 福富友馬, 谷口正実, 中村裕之, 小林章雄, 今野哲, 西村正治, 河岸由紀男, 岡田千春, 谷本安, 高橋清, 島帽子田彰, 小田嶋博, 中川武正, 赤澤晃, 秋山一男, 厚生労働科学研究班「気管支喘息の有病率・罹患率および QOL に関する全年齢階級別全国調査に関する研究」: 本邦の成人喘息有病率とその危険因子 日本語版 ECRHS 調査票による Nationwide cross-sectional population-based study, 第 50 回日本呼吸器学会学術講演会, 京都, 2010./ 国内学会 (一般演題)

24) 関谷潔史, 谷口正実, 谷本英則, 龍野清香, 福富友馬, 押方智也子, 粒来崇博, 釣木澤尚実, 東憲孝, 大友守, 前田裕二, 森品夫, 長谷川眞紀, 秋山一男: 若年成人の喘息大発作はここ 10 年でどう変化したのか, 第 22 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 京都, 2010./ 国内学会 (一般演題)

25) 白井敏博, 安枝浩, 齋藤明美, 谷口正実, 秋山一男, 土屋智義, 須田隆文, 千田金吾: 成人喘息患者のコントロールレベルにおよぼすペット飼育の影響, 第 60 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京都, 2010./ 国内学会 (一般演題)

26) 今野哲, 福富友馬, 谷口正実, 中村裕之, 小林章雄, 河岸由紀夫, 岡田千春, 谷本安, 高橋清, 島帽子田彰, 小田嶋博, 中川武正, 秋山一男, 西村正治, 赤澤晃: 本邦のアレルギー性鼻炎有病率とその危険因子 日本語版 ECRHS 調査票による疫学調査, 第 60 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京都, 2010./ 国内学会 (一般演題)

27) 福富友馬, 川上裕司, 谷口正実, 齋藤明美, 福田安住, 安枝浩, 中澤卓也, 長谷川眞紀, 秋山一男: 室内塵中に最も普遍的に認められる微小昆虫・ヒラタチャタテの吸入性抗原としての独自性と交差性, 第 60 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京都, 2010./ 国内学会 (一般演題)

28) 武市清香, 粒来崇博, 谷口正実, 福富友馬, 三井千尋, 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, 森品夫, 長谷川眞紀, 秋山一男: 喘息が臨床的に安定しているにもかかわらず呼気 NO 高値の症例の経過, 第 60 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京都, 2010./ 国内学会 (一般演題)

29) 関谷潔史, 谷口正実, 福富友馬, 三井千尋, 谷本英則, 押方智也子, 粒来崇博, 釣木澤尚実, 大友守, 前田裕二, 森品夫, 長谷川眞紀, 秋山一男: 喘息大発作症例の臨床的検討, 第 60 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京都, 2010./ 国内学会 (一般演題)

図1: BMI、体重変化と喘息有病率

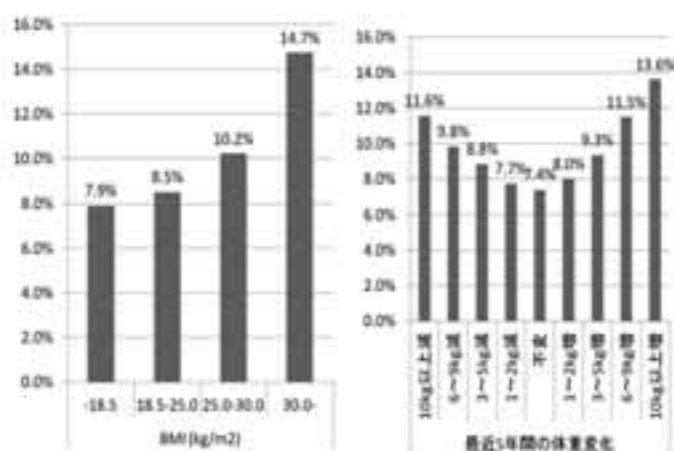


図2: ファストフードと喘息有病率

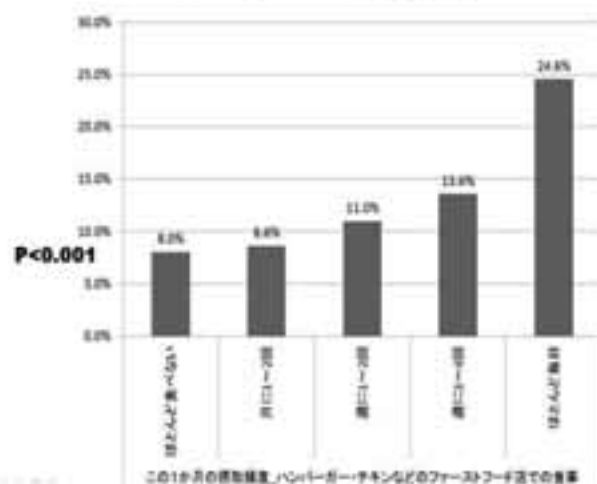


図3: 牛肉の摂取習慣と喘息有病率

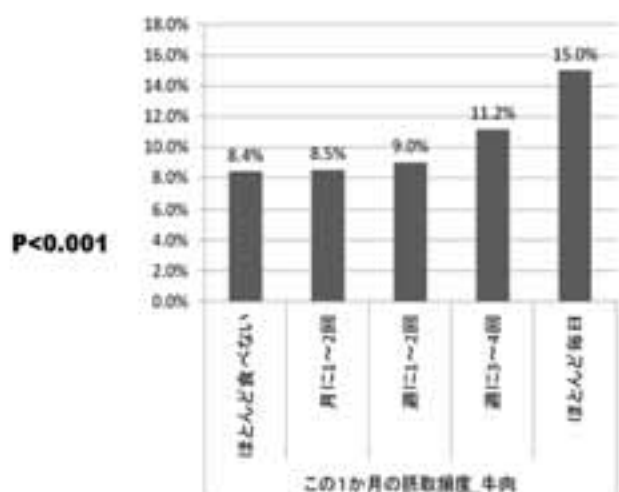


図4: 砂糖・人工甘味料の使用と有病率

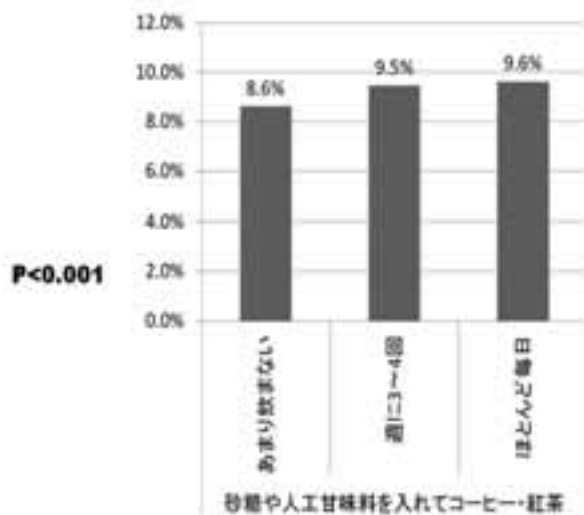
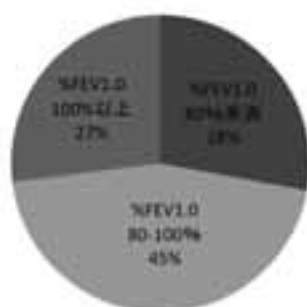
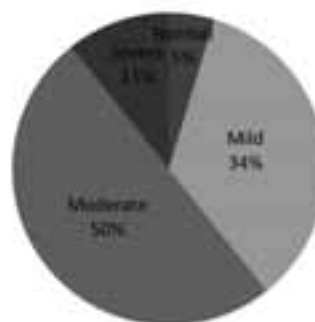


図5: 自覚症状ステップ1喘息における%FEV1からみた軽症(ステップ1, 2)と中等症以上(ステップ3, 4)例の割合



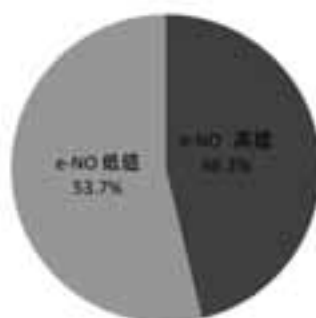
(Sekiya K. et al. Intern Med 2011)

図6: 自覚症状STEP1喘息患者の気道過敏性による重症度分類



(Sekiya K. et al. Intern Med 2011)

図7: 自覚症状STEP1喘息患者の
e-NO値からみた喘息コントロール



(Sekiya K. et al. Intern Med 2011)

表2: 自覚症状ステップ1喘息における
肺機能、BHR、e-NOに影響する危険因子
—多変量解析を用いた検討—
(Sekiya K. et al. Intern Med 2011)

	%FEV1.0	気道過敏性	e-NO
性別・男性 (%)	P<0.05	N.S.	N.S.
喫煙歴 (%)	N.S.	N.S.	N.S.
小児喘息の既往 (%)	P<0.001	P<0.001	P<0.05
発症年齢 (歳)	P<0.001	P<0.001	P<0.05
血清IgE値 (IU/ml)	N.S.	N.S.	N.S.
血中好酸球数 (%)	N.S.	N.S.	P<0.05
%FEV1.0 (%)	—	P<0.001	P<0.05
FEV1.0% (%)	—	P<0.05	P<0.05
FVC (L)	N.S.	N.S.	N.S.
logAchPC20	P<0.001	—	P<0.05

表1: 【自称軽症間欠型喘息、若年患者の背景】

(Sekiya K. et al. Intern Med 2011)

患者数	214
性別 (M/F)	74/140
年齢 (歳)	25.7 (25.3–26.1)
喫煙歴 (%)	34.1 %
小児喘息の既往 (%)	49.1 %
発症年齢 (歳)	15.1 (13.6–16.4)
ペットの飼育	19.0 %
血清IgE値 (IU/ml)	1171 (692–1651)
血中好酸球数 (%)	6.9 (6.3–7.5)
FEV1.0 (L)	2.91 (2.83–2.99)
%FEV1.0 (%)	90.2 (88.4–92.1)
FEV1.0% (%)	81.1 (79.8–82.5)
FVC (L)	3.59 (3.49–3.69)
%FVC (%)	103.5 (101.9–105.1)
logAchPC20	3.09 (3.02–3.17)

表3: β 刺激薬吸入後の気流制限の有無と各種危険因子

(Sekiya et al. Allergy International 2012)

	Post bronchodilator FEV1.0% <80%	Post bronchodilator FEV1.0% $\geq$ 80%	P-value
患者数	26	112	—
気道可逆性検査後%FEV1.0 (%)	78.2 (71.8–84.7)	100.1 (97.6–102.7)	—
気道可逆性検査後FEV1.0% (%)	71.5 (68.6–74.5)	88.8 (87.9–89.8)	—
気道可逆性 (%)	12.9 (7.8–18.0)	5.9 (4.4–7.4)	<0.001
性別・男性 (%)	57.7	32.1	0.015
年齢 (歳)	26.5 (25.2–27.7)	25.4 (24.9–26.0)	0.123
喫煙歴 (%)	46.2	26.8	0.042
小児喘息の既往 (%)	76.9	38.4	<0.001
発症年齢 (歳)	9.1 (5.5–12.9)	16.6 (14.8–18.4)	<0.001
血清IgE値 (IU/ml)	3270 (160–6379)	865 (529–1202)	0.005
血中好酸球数 (%)	7.8 (6.0–9.7)	6.4 (5.5–7.2)	0.156
FEV1.0 (L)	2.65 (2.42–2.87)	3.00 (2.89–3.11)	0.007
%FEV1.0 (%)	73.7 (69.2–73.6)	93.2 (91.0–95.3)	<0.001
FEV1.0% (%)	70.1 (66.6–78.2)	83.9 (82.5–85.3)	<0.001
FVC (L)	3.86 (3.53–4.18)	3.59 (3.45–3.74)	0.128
logAchPC20	2.93 (2.70–3.16)	3.16 (3.06–3.25)	0.044
BMI	22.9 (21.3–24.5)	21.5 (20.8–22.1)	0.075

表4：若年喘息における持続的気流閉塞の危険因子
-多変量解析による-
(Sekiya K et al. Allergy International 2012)

	FEV1/FVC (%)<80% Odds ratio (95% CI)
Gender (male)	1.49 (0.57-3.92)
History of pediatric asthma	2.74 (1.02-7.31)
Current smoking	3.72 (1.21-11.45)
Blood IgE (every level be elevated 10 times)	1.67 (0.77-3.67)
His PC20 (<2000 µg/ml)	1.00 (0.39-2.55)

表5：SARP Study (米国)、ENFUMOSA Study (欧州)、
および日本人における成人喘息難治化因子
(Fukutomi Y et al. Clinical Exp Allergy 2012 in press)

	ENFUMOSA	SARP	相模原病院症例
年齢	違いなし	高齢である	高齢である (男)
罹病期間	報告なし	長期である	長期である
性別	女性 (4:1)	違いなし	違いなし
BMI	女性のBMI高値	違いなし	女性のBMI ≥ 30
アトピー vs 非アトピー	非アトピー	非アトピー	非アトピー
アスピリン感受性	あり	あり	あり
副鼻腔炎	女性の副鼻腔炎	男女ともに副鼻腔炎	違いなし?
GERD	報告なし	増加	報告なし

世界的にほぼ共通している成人喘息難治化因子
✓アスピリン喘息、✓非アトピー型喘息、✓肥満、✓女性、✓罹病期間

表6：疫学的調査方法として新たに
確立したWeb調査の長所と問題点

- ・ 長所
 - 低コスト(従来調査の約1/10)であり、低労力
 - 短期間(質問配信から10日)で調査終了
 - 高い回収率(約90%であり、従来調査の60%程度を大きく上回る)
 - 比較的高い再現性(再調査を数回、数種行い証明済み)
 - 以上より、従来の調査方法に比べ、十分遜色ない方法として今後も施行可能と判断
- ・ 問題点
 - 対象年齢層がネット使用者にほぼ限定(20~60歳)⇒高齢者調査には現在のところ不適
 - 従来調査(紙調査)よりも、全ての項目でやや高いYes%
 - 過疎地区の調査には不向き(Web会員は人口の1~3%であるため、一定以上の対象数が得られにくい)
 - 横断的研究には成果を得やすいが、前向き長期調査には、調査対象がどの程度減少するか不明
 - 国際的な標準的疫学調査方法としてまだ認識されていない
 - 従来の紙ベースの調査方法(面接、訪問、郵送)との差異を検討した研究が未施行
 - 抽出された喘息患者の重症度などの評価がやや困難

【研究課題全体のまとめ】期待される活用の方向性

本研究で用いられた長期予後に関する前方視的研究手法は、これまで我が国では、実施されたことのない、斬新な方法であり、我が国における疫学研究の新たな方向性を示すことができた。今回明らかになった疫学結果は国際的な評価に耐えるもので、多くが国内初めての成績であり、ガイドラインに引用される可能性のある成果と考える。乳幼児期発症の小児喘息は、現在の治療管理ガイドラインに沿って治療を行えばほとんどの症例は、症状のコントロールが可能であり、半数は寛解状態に移行できている。適切な治療、指導を行うことの重要性が示された。成人喘息では、我が国においては、本研究において初めて試みられた健保組合との連携によるレセプトベースの医療実態経年的調査が予想以上の成果を上げてきたが、平成23年度からは当該健保組合の協力が得られなくなり、やむなく本調査法は終了となった。しかし、これまでに本調査法により得られた成人喘息関連の医療実態から、治療薬の進歩により、患者ひとりあたりの医療費の削減につながっていることが明らかにされたことは、大きな成果であった。また、新たな調査法としてのインターネットを活用した Web 調査がレセプト調査とは異なった視点からの有用な調査法として有望であることが明らかになり、今後の調査の成果が期待されるところである。今回得られた成果は、予後や増悪に直接関与する因子であり、今後はそれらを情報発信し、また患者指導に用い、喘息発症や増悪予防につなげることが可能である。さらに初めて軽度肥満や食生活が統計学的に有意な喘息悪化因子と判明した。これに関してはさらなる研究を要するが、成人喘息患者の増悪・発症予防として、今後は、生活習慣や食生活上のアプローチが必要であることも初めて示されたといえる。これらの新しい知見は、機構が実施しているソフト3事業における診査、相談、訓練の各事業内容の改善向上に資する多くの情報を提供できたと思われる。

