

厚生労働科学研究費補助金

免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業

気管支喘息の有病率・罹患率及びQOLに関する
全年齢階級別全国調査に関する研究

平成16年度 研究報告書

主任研究者 赤澤 晃

平成17年 3月

はじめに

全国規模で実施される疫学調査は、国の疾病対策、創薬事業に関わる最も大切な基礎データであることは論を待たないところである。気管支喘息の有病率、重症度、治療状況等に関する横断的調査は、これまでも厚生労働省、環境省、文部科学省をはじめ多くの臨床研究者、疫学研究者によって実施されいくつもの数字が出されている。これらの調査で、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎およびそれ様疾患は非常に多く、国民の3人に1人はアレルギー疾患を持っていることはわかってきた。

気管支喘息は、国際的にも有病率が高く、現在は低くなったが死亡率も高かったこと、間接医療費も高く社会的損失が大きいことから先進国では「気管支喘息治療管理ガイドライン」が作成され、EBMに基づいた効率のよい治療法が標準化されようとしている。こうした中で、気管支喘息有症率の推移を、全国的に、全年齢にわたって、国際的に比較しながら、経年的に調査していくことが治療管理ガイドラインの評価にあたり、疾病対策、創薬事業、学校教育における健康教育の方向性を決定する大切な基礎データになる。

国際的気管支喘息ガイドライン作成に参加している先進諸国が、国際的に比較できるまた、疾患妥当性評価の行われた調査方法での疫学調査を開始している。日本でも一部地域での小児気管支喘息調査には参加 (ISAAC 調査) したが、全国的な調査ではなく、成人に関しては実施されていない。

本研究班は、国際的に比肩できる日本の気管支喘息有症率調査を実施することと、将来にわたり継続的に調査する体制を確立する事を目標にしている。日本国内における、疫学調査実施の難しさを克服するためには、国民に疫学調査の重要性、有益性を理解してもらい協力してもらうことが重要な課題でもある。

平成 17 年 3 月

主任研究者

国立成育医療センター 総合診療部小児期診療科 赤澤 晃

—目次—

I はじめに

II 統括研究報告書

気管支喘息の有病率・罹患率及び QOL に関する全年齢階級別全国調査に関する研究

赤澤 晃…………… 1

III 分担研究報告書

1. Random digit dialing 法による全年齢有症率調査および小中学生対象の有症率・QOL 調査

赤澤 晃…………… 4

2. 高齢者喘息有病率を的確に把握するための予備研究—高齢者喘息患者の病態と診断の実態の検討—

秋山 一男…………… 8

3. 成人喘息発症因子探索のための上下気道アレルギー疾患発症様態に関する疫学調査研究

高橋 清…………… 10

4. 成人気管支喘息の発症年齢および好中球よりの matrix metalloproteinase 遊離に関する研究

中川 武正…………… 14

5. 福岡市内の小学校児童に対するアレルギー疾患調査結果についての検討

小田嶋 博…………… 16

6. 地域において、気管支喘息の有病率・罹患率を推定するための基礎的検討

小林 章雄…………… 20

7. 気管支喘息症における環境因子の関与についての年齢階級別解析

烏帽子田 彰…………… 22

8. 気管支喘息症における環境因子の関与についての年齢階級別解析

中村 裕之…………… 26

9. 一地方県における小児のアレルギー疾患と QOL ならびに環境因子との関係についての研究

足立 雄一…………… 30

10. 気管支喘息の疫学調査に用いる調査票の開発研究

大矢 幸弘…………… 32

IV 資料

ISAAC 質問用紙（日本語版）…………… 37

ECRHS 質問用紙（日本語版）…………… 43

全年齢有症率調査用…………… 44

全国小中学生調査用…………… 48

特定地域小中学生調査用…………… 56

V 研究成果の刊行に関する一覧表

平成 16 年度厚生労働科学研究費補助金 免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業
総括研究報告書

「気管支喘息の有病率・罹患率及び QOL に関する全年齢階級別全国調査に関する研究」

主任研究者 赤澤 晃 国立成育医療センター総合診療部小児期診療科 医長

研究要旨

E BMに基づいた疾患治療管理ガイドラインの作成がおこなわれているなかで疾病対策の基本的情報として、疾患疫学調査は必要不可欠である。しかし、これまで我が国では疫学調査を実施することは多くの困難を伴っていた。本研究では、気管支喘息の疫学調査として、国際的に比較できる方法で、全国的に、全年齢にわたった調査をおこない、さらに継続的な調査体制を確立することを目的にしている。ランダムデジット法による電話調査、全国小中学校調査、特定地域での調査を組み合わせることによって、その精度を検証し日本の気管支喘息有症率を調査する。初年度は、調査体制の準備と、パイロット調査を実施した。

分担研究者	秋山一男 中川武正 高橋 清 小田嶋博 小林章雄 烏帽子田彰 中村裕之 足立雄一 大矢幸弘	国立病院機構相模原病院臨床研究センター長 聖マリアンナ医科大学内科教授 国立病院機構南岡山医療センター病院長 国立病院機構福岡病院統括診療部長 愛知医科大学衛生学教授 広島大学公衆衛生学教授 高知大学環境医学教授 富山医科薬科大学小児科講師 国立成育医療センター第一専門診療部アレルギー科医長
研究協力者	青田明子 明石真幸 斎藤暁美 小嶋なみ子 二村昌樹 成田雅美 河原秀俊 竹内保雄 谷口正実 釣木澤尚美 粒来崇博 豊田信明 西山晃好 森田園子 大友 守 前田裕二 長谷川真紀 宗田 良 金廣有彦 岡田千春 谷本 安 木村五郎 平野 淳 津田恵次郎 佐藤 弘 野間 剛	国立成育医療センター第一専門診療部アレルギー科 国立成育医療センター第一専門診療部アレルギー科 国立成育医療センター第一専門診療部アレルギー科 国立成育医療センター第一専門診療部アレルギー科 国立成育医療センター第一専門診療部アレルギー科 国立成育医療センター第一専門診療部アレルギー科 国立成育医療センター総合診療部小児期診療科 国立病院機構相模原病院臨床研究センター内科 国立病院機構相模原病院臨床研究センター内科 国立病院機構相模原病院臨床研究センター内科 国立病院機構相模原病院臨床研究センター内科 国立病院機構相模原病院臨床研究センター内科 国立病院機構相模原病院臨床研究センター内科 国立病院機構相模原病院臨床研究センター内科 国立病院機構相模原病院臨床研究センター内科 国立病院機構相模原病院臨床研究センター内科 国立病院機構南岡山医療センター副院長 岡山大学医学部第2内科 国立病院機構南岡山医療センター第1内科医長 岡山大学医学部第2内科 国立病院機構南岡山医療センターアレルギー科医長 国立病院機構南岡山医療センター第1内科 北九州市医師会・つだこどもクリニック 産業医科大学小児科 北里大学小児科

岡田賢司	国立病院機構福岡病院小児科
本村知華子	国立病院機構福岡病院小児科
手塚純一郎	国立病院機構福岡病院小児科
久保田典里子	国立病院機構福岡病院小児科
井手康二	国立病院機構福岡病院小児科
小林 博	国立病院機構福岡病院小児科
駒瀬裕子	聖マリアンナ医科大学内科
石田 明	聖マリアンナ医科大学内科
山口悦郎	愛知医科大学呼吸器アレルギー内科
馬場研二	愛知医科大学呼吸器アレルギー内科
鶴沢正仁	愛知医科大学小児科
縣 裕篤	愛知医科大学小児科

A. 研究目的

疾患の治療・予防法の確立をめざした適切な基礎・臨床研究を実施するには、その前提としての疾患患者の有病率、重症度、治療状況等についての横断的な実態の把握と経年的変化に関する疫学調査が重要であることは論を待たないが、これまでの我が国における気管支喘息の有病率・罹患率の調査は必ずしも大規模な疫学調査にふさわしい統一された基準が用いられてはいなかった。そのため、諸外国の有病率との比較は言うに及ばず、経年的変化を正確に把握することが困難であった。ガイドラインの内容が国際化しつつある今日、欧米諸国に比肩する疫学的データを収集するシステムの構築を早急に実現する必要がある。

B. 方法

本研究では、小児および全成人年齢層を包含し地域的偏りがなく、都市部・農漁村部・工場商業地帯等の生活環境に関しても比較可能な今後の経年的定期的調査が実施できる調査システムを構築する。疫学研究の倫理指針に従い、3年計画で実施し、初年度は、喘息の診断基準、調査用紙(調査項目)の選定、作成、QOL調査用紙の開発、調査地域、調査対象集団、調査方法の決定、調査データの集計方法、集計システムの構築をおこなう。2年度は、第1次調査として小児、成人集団に調査を実施、データの収集をおこなう。さらに1次調査でスクリーニングされた有病候補者に2次調査を実施する。3年度は、1次調査の分析、2次調査の実施と分析をおこない、将来必要になる継続的な調査方法の基礎作りをおこなう。

なお、本研究班は、これまでの研究班で行われている分担研究者による個別の研究を集約するのではなく、研究課題を達成するため研究班全体の研究と全体の研究のための妥当性の検討、予備調査を分担して行っている。

1. 調査用紙の作成

国際的に使用されている小児用調査用紙である

ISAAC(International Study of Asthma and Allergies in Childhood)調査用紙はすでに西間らにより日本語訳されているが、今回翻訳妥当性について検討した(大矢、小田嶋、足立)。成人用は、国際的に気管支喘息の有症率を調査し比較するための研究機関が開発した ECRHS(European Community Respiratory Health Survey)調査用紙を採用することにして今回、日本語化を行い翻訳妥当性、疾患妥当性を評価した(秋山、大矢、高橋、中川、小林、烏帽子田、中村)。ISAAC 調査用紙および ECRHS 調査用紙は、近年の喘息有症率調査として国際的に使用されているものであり、国際的喘息治療ガイドラインである GINA で引用され国際比較が可能なものである。

今回の調査では、高齢者(60歳以上)も対象となるため、COPDなどの合併の有無について検出できるように質問項目を追加した(秋山、高橋、中川)。

QOL 調査用紙は、国際的に使用されている小児用健康関連 QOL 調査用紙(KINDL)の日本語版を使用する(大矢、小嶋)。

2. 全国年齢階級別気管支喘息有症率調査

全年齢を無作為に抽出するため被験者を47都道府県の市外局番からランダムデジット法で抽出し、電話で同意を取得して郵送で調査用紙を送付する方法で実施した(赤澤、青田、斎藤、秋山、高橋、中川、小田嶋、足立、大矢)。

3. 幼児、小・中学生小児気管支喘息有症率調査

全国規模の小学校1・2年生と中学校2・3年生を対象とした有症率調査、QOL調査の実施準備を行っている。都道府県別では各地域で小学生、中学生それぞれ1200名を予定している。特定地域として東京都、富山県、福岡県、東京都世田谷区では、さらに対象人数を拡大さらに調査項目を追加して準備を進めている(赤澤、足立、小田嶋、二村、明石、小嶋、大矢)。幼児に関しては、足立が3歳児健診での調査の準備を実施している。実施時期は、平成17年5月から7月を予定している。

4. 特定地域における有症率調査

特定の地域において population survey として、愛

知県長久手町において、住民台帳を元に年齢別に抽出して訪問調査による調査を計画している(小林)。研究レベルで全国の住民台帳からの無作為抽出による訪問調査は費用の面で難しいが、特定地域での精度の高い調査方法で実施することで他の全国調査の方法と比較検討ができる。

5. 特定地域での病院受療患者での調査

特定地域で全ての診療所と中核病院での病院受療患者を一定期間調査することでその地域の喘息有症率が調査できるかを検討している(烏帽子田、中村)。

6. 成人喘息発症様態、高齢者喘息の診断に関する研究

成人喘息には、大きく分けて小児発症型と成人発症型があり、喘息の診断には、COPDなど合併する疾患に注意が必要であり鑑別する検査方法、質問項目について検討している。また小児期発症型との鼻炎発症の違いを調査し喘息発症リスクを考慮した調査の準備をしている(秋山、高橋、中川)。

C. 結果

喘息有症率を国際的に比較できる小児用ISAAC調査用紙、成人用ECRHS調査用紙の日本語化および妥当性評価を完了した。さらにCOPDを合併することがある40歳以上の高齢者喘息を診断するための質問項目の検討を完了した(大矢、秋山、小田嶋、足立、高橋、中川、小林、烏帽子田、中村)。

全国年齢階級別気管支喘息調査は、全国47都道府県の市外局番からランダムデジタル法で約35,000件を抽出し、その約1500世帯に依頼した(赤澤、青田、斎藤、秋山、高橋、中川、小田嶋、足立、大矢)。小中学生気管支喘息調査は、平成17年5月～7月の実施に向けて調査用紙の作成、関係機関との調整を行っている(赤澤、二村、明石、大矢、小田嶋、足立)。小林は、愛知県長久手町において、住民台帳から無作為抽出した対象者での訪問調査を実施する準備をおこなった。烏帽子田、中村らは、都市部(東京都品川区)と農村部(山梨県牧丘町)においてアレルギー調査を実施して調査票での希望者に健診を実施した結果を再分析し、両地域で喘息の有症率には差がなかったが杉花粉症は都市部で有意に多く、年齢により環境要因が異なる結果を得た。

高齢者喘息の診断では、COPDの合併がありれば喘息との鑑別が困難なことがある。今回、調査用紙での質問だけでなく、診断・鑑別の指標について検討し、高分解能CTスキャン、喀痰好酸球数がその指標として有効であることがわかったが若年喘息と比較して特徴的な所見は見つからなかった(秋山)。また成人喘息では、小児と異なりアレルギー性鼻炎が先行しその後喘息が発症する率が高いことがわかった(高橋)。中川は、成人喘息の発症年齢について、病院での調査を再解析し、発症年齢は10歳未満と50歳代にピークがあることがわかった。

D. 考察

疾患の治療法、予防法の確立のためには適切かつ正確な横断的疫学調査が必要であるが、これまで国際的に妥当性が検討された調査用紙での全国調査がなかった。本研究では、国際的な喘息ガイドラインに準拠していくための調査方法の確立をするために、初年度として国際的に使用されているISAAC 小児アレルギー疾患調査用紙、ECRHS 成人喘息調査用紙の日本語化を行い、調査用紙の決定をおこなった。この調査用紙を用いて一定の基準の下に調査が実施されることで経年的、国際的に喘息有症率を比較検討することができるようになる。全年齢にわたる全国規模の無作為抽出調査を実施しさらに継続して実施することは、調査費用の面で困難である。これに代わり同様の精度で実施できる調査方法の確立が必要となった。今年度電話調査での全国年齢階級別調査のパイロット調査を実施し、この方法での全国調査の有用性が示されたので来年度以降の調査として拡大して実施することを計画する。特定地域での住民台帳に基づいた無作為抽出調査は、電話調査を始め他の調査方法の調査精度を確認するためにも有効な調査と考えている。また、高齢者喘息の診断を正確に行うための検査方法についても検討をおこなった。気管支喘息は多因子性疾患であるため、その発症には、大気汚染、気候、アレルギー分布、衛生環境、人口密度、遺伝因子等様々な要因が関係する。これまでの調査は病院主体の限られた地域での調査であったものに対し、本調査では、全年齢にわたって全国比較ができる調査を実施する準備ができた。

E. 結論

国際的にも継続的にも比較できる調査方法での喘息有症率調査の準備が整い、またパイロット調査でもその有効性が示された、2年度で全国年齢階級別調査の本格実施、小中学生の全国調査を予定している。

F. 健康危険情報

なし

H. 知的財産の出願・登録状況

なし

平成 16 年度厚生労働科学研究費補助金 免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業
「気管支喘息の有病率・罹患率及び QOL に関する全年齢階級別全国調査に関する研究」
分担研究報告書

Random digit dialing 法による全年齢有症率調査および小中学生対象の有症率・QOL 調査

分担研究者	赤澤 晃	国立成育医療センター総合診療部小児期診療科医長
研究協力者	大矢 幸弘	国立成育医療センター第一専門診療部アレルギー科医長
	小嶋なみ子	国立成育医療センター第一専門診療部アレルギー科
	二村 昌樹	国立成育医療センター第一専門診療部アレルギー科
	明石 真幸	国立成育医療センター第一専門診療部アレルギー科
	斎藤 暁美	国立成育医療センター第一専門診療部アレルギー科
	青田 明子	国立成育医療センター第一専門診療部アレルギー科
	河原 秀俊	国立成育医療センター総合診療部小児期診療科

研究要旨

全国範囲で全年齢にわたって無作為抽出する方法として、RDD法を採用し、小規模に実施した。また、小児喘息有症率を全国規模で詳細に調査するため高い回収率の期待できる学校を通じた調査を計画し準備をはじめた。全年齢RDD調査では、3655名を対象に調査を実施し、有症率 (ISAAC) は、平均 9.96% であった。

次年度に向けて、全年齢RDD調査の拡大実施の準備、小中学生調査の準備をおこなっている。

A. 研究目的

疾患の治療・予防法の確立をめざした適切な基礎・臨床研究を実施するには、その前提としての疾患患者の有病率、重症度、治療状況等についての横断的な実態の把握と経年的変化に関する疫学調査が重要である。

本研究は、研究班の全体研究として主任研究者の者で実施した。国際比較できる調査用紙をもちいて全年齢における電話での有症率調査、全国の小中学校をベースとした有症率調査、特定地域での小中学校をベースとした有症率および QOL 調査を行った。

B. 方法

1. 全年齢有症率電話調査

質問用紙 (資料参照) は ISAAC 調査用紙 (喘鳴)・ECRHS 調査用紙 (喘息) を使用した。両調査用紙は、国際的に気管支喘息の有症率を調査し比較するための研究機関が開発したものであり、妥当性が評価されている。調査用紙の日本語化は翻訳妥当性を本研究班の分担研究として実施している。

対象者は全国 47 都道府県とし、対象都道府県の市

外局番を電話帳にて無作為に抽出し (random digit dialing 法)、下4桁を乱数表にて抽出し、合わせた電話番号に電話にて参加を募った。

参加対象者には調査用紙を各世帯に人数分を郵送した。記入後に調査センターへ郵送返信してもらった。調査参加者へは調査協力謝礼として図書券 (500 円分) を支払った。

実施期間は電話による参加者募集は 2004 年 11 月 8 日から 12 月 4 日まで、回収期間は 12 月末までとした。

2. 全国小中学生有症率調査

全国道府県 (東京を除く) の各道府県小学生 1200 名、中学生 1200 名の計約 11 万人を対象に、ISAAC 質問票を用いた喘鳴、鼻炎、湿疹の有症率調査を実施する予定である。厚生労働省、文部科学省の協力、日本アレルギー学会、日本小児アレルギー学会、日本小児科学会の後援のもとに、道府県教育委員会へ調査協力依頼を行っている。

質問用紙は学校単位で郵送し、学校にて個人へ配布される。回答方法は、いずれもマークシート用紙に無記名で行い、封筒にいれ封をした状態で学校にて

回収する。学校から調査センターへ郵送し、調査センターにて開封する。そのため回答用紙に記載されている年齢、性別、郵送元の学校名以外の個人を特定できる情報はなく、個人の特定は不可能である。調査センターではマークシートを読み取り後に同用紙は廃棄することとなっている。

実施時期はいずれも 2005 年 5 月実施予定である。

3. 特定地域小中学生有症率・QOL 調査

東京都内の公立小中学校のうち世田谷区を除く小学校 1342 校、中学校 651 校からそれぞれ無作為に学校を抽出し、各学校に属する全ての小学 1,2 年生と中学 2, 3 年生を対象に ISAAC 質問票を用いた喘鳴、鼻炎、湿疹の有症率調査と KINDL 質問票による QOL 調査を行う。対象人数は小学生 17,000 名、中学生 14,000 名となり、これはいずれも東京都の同年齢全数の約 10%にあたる。

また世田谷区内の公立小学校 72 校、中学校 31 校に通う児童生徒全員（小学生 29,000 名、中学生 10,000 名）を対象に同様の有症率調査、QOL 調査とともに生活環境調査を行う。生活環境調査では過去の報告から危険因子とされる同胞数などの家族構成、出生体重などの出生状況、喫煙・ペットの飼育歴などの住宅環境、水泳歴についての質問票を用いて調査する。

質問用紙は学校単位で郵送し、学校にて個人へ配布される。回答方法は、いずれもマークシート用紙に無記名で行い、封筒にいれ封をした状態で学校にて回収する。学校から調査センターへ郵送し、調査センターにて開封する。そのため回答用紙に記載されている年齢、性別、郵送元の学校名以外の個人を特定できる情報はなく、個人の特定は不可能である。調査センターではマークシートを読み取り後に同用紙は廃棄することとなっている。

実施時期はいずれも 2005 年 5 月実施予定である。

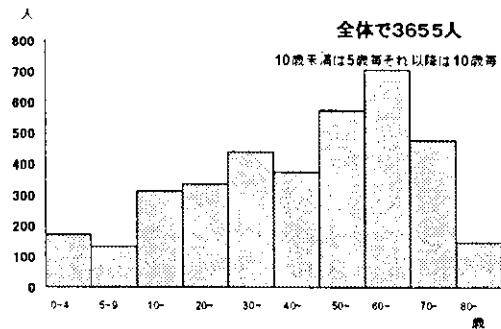
C. 結果

1. 全年齢有症率電話調査

延べ電話リクルート時間	約 820 時間
電話番号数	40955 件
存在した電話番号	23056 件(約 56%)
電話応対率	10413 件(約 45%)
参加同意世帯数	1562 世帯
参加世帯数	1339 世帯
参加人数	3655 人
調査用紙回収率	81.9%

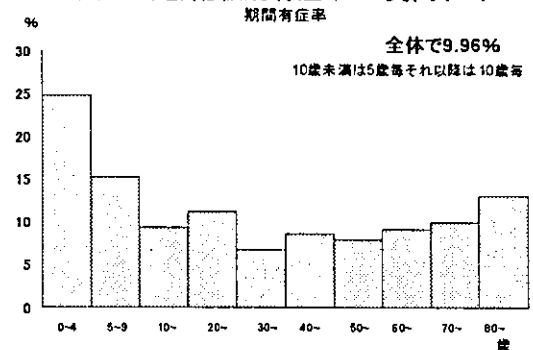
対象者は、10 歳毎の年齢階級では、50 歳代から 70 歳代に多かったが、全年齢階級で参加者を募ることができた(図 1)。

図 1 参加者年齢階級別



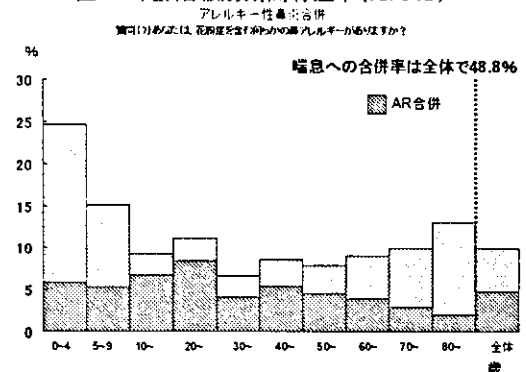
年齢別喘息有症率は平均 9.96%で 5 歳未満で高く、10 歳以降では大きな変化はみとめられなかった(図 2)。

図 2 年齢階級別有症率 ISAAC 質問 (12)

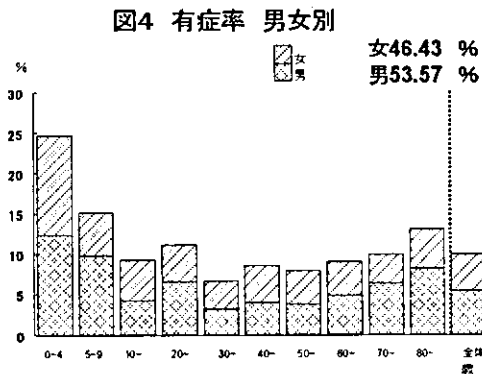


喘息患者では高い鼻炎合併率がみとめられた(図 3)。

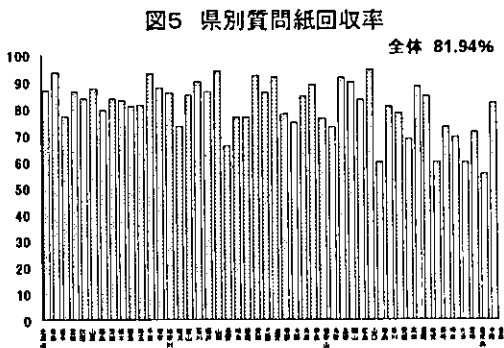
図 3 年齢階級別期間有症率 (ISAAC)



男女別有症率では、男性が平均 53.57%、女性が平均 46.43%であった。(図4)。

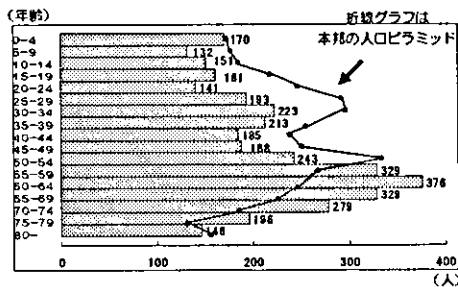


本調査方法で電話により承諾を得た質問用紙を郵送し回収できた率は、平均 81.9%であり、県別回収率を図5に示した。

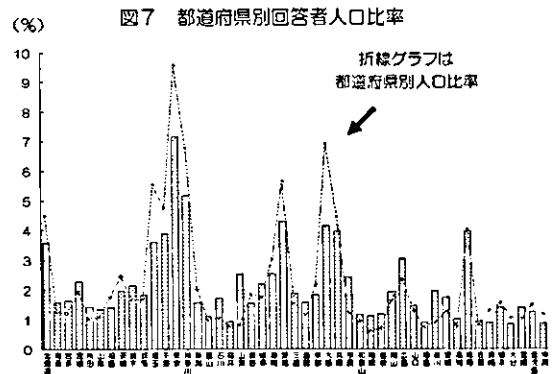


参加者の年齢分布と日本の人口の年齢分布を比較するとやや高齢者で多く参加者がみとめられ、若い年齢層で低かった(図6)。

図6 年齢別人数の人口分布との比較



参加者の人口分布と日本の県別人口分布を比較するとほぼ同じ分布層で参加者が得られた(図7)。



2. 全国小中学生有症率調査

本年度は、ISAAC 質問用紙を基にして調査用紙の作成を行った(資料参照)。関係機関への協力要請をおこない、全国都道府県への調査協力依頼を行い、調整中である。

3. 特定地域小中学生有症率・QOL 調査

質問用紙はISAACおよびKINDLの日本語訳を元に作成した(資料参照)。

すでに東京都教育庁、及び世田谷区教育委員会には調査協力を得ている。東京都においての自治体ごとの無作為による学校抽出は終了し、学校関係者を対象に実施説明会を実施した。世田谷区においても説明会を実施予定である。

D. 考察

今回使用した質問用紙(ISAAC 調査用紙(喘鳴)・ECRHS 調査用紙(喘息) 翻訳妥当性を確認したもの)は世界的にも使用されているものであり、各国間と日本の比較することができる。

1. 全年齢有症率電話調査

この電話調査法により、日本の人口分布に合わせた高い回収を得ることができ、有効な調査法である。有症率は5歳未満で高かったが、感染契機の喘鳴が多いためと考えられた。

2. 全国小中学生有症率調査

平成 16 年度末現在、関係機関と調整中である。本調査が全国規模で実施できることで、初の精度の高い調査となり、小児喘息の疫学調査として非常に重要なものとなる。

3. 特定地域小中学生有症率・QOL 調査

より詳細な喘鳴をはじめとしたアレルギー症状の小児における有症率が得られ、またそれらの有症率と大気汚染および生活環境との関係が得られると期待される。

E. 結論

この調査によって、全国的な喘息の有症率が得られ、またそれらの地域差・年齢階級別の差が得られた。今後は、対象人数を広げ、追加調査していく予定である。対象人数は統計解析を行うにあたり、1階級1000人弱のサンプル数が必要と考え、平成16年度に実施したパイロットスタディーと合わせて全階級で16000人を対象とし、平成17年10月から12月にかけて行う予定である。さらに小中学生を対象にした2つの調査によって全国での地域ごとの比較が可能であると考えられる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) 大矢幸弘、赤澤晃ほか

全国全年齢階級喘息有症率調査
(第1報) 全年齢用調査用紙の作成
第17回日本アレルギー学会春季臨床大会
2005.6.2-4 岡山

2) 斎藤暁美、赤澤晃ほか

全国全年齢階級喘息有症率調査
(第2報) 電話・郵送調査方法の検討
第17回日本アレルギー学会春季臨床大会
2005.6.2-4 岡山

3) 青田明子、赤澤晃ほか

全国全年齢階級別気管支喘息有症率調査
(第3報) 電話・郵送法による調査結果
第17回日本アレルギー学会春季臨床大会
2005.6.2-4 岡山

H. 知的財産権の出願・登録情報

なし

高齢者喘息有病率を的確に把握するための予備研究 —高齢者喘息患者の病態と診断の実態の検討—

分担研究者 秋山 一男 国立病院機構相模原病院臨床研究センター
研究協力者 竹内 保雄、谷口 正実、釣木澤 尚実、粒来 崇博、豊田 信明、
西山 晃好、森田 園子、大友 守、前田 裕二、長谷川 眞紀
国立病院機構相模原病院臨床研究センター

研究要旨

成人喘息有病率調査において高齢者喘息有病率を正確に診断するための予備検討として高齢者喘息患者の病態と診断における特徴、特異性について検討した。検討期間における喘息が疑われた高齢者は 165 名であり、78%が喘息患者であった。そのうち 54%が高齢発症喘息、46%が若年(60 歳未満)発症喘息であった。初発症状(重複回答有)は高齢者喘息(n=130)で喘鳴(50%)、咳嗽(51%)、喀痰(32%)、呼吸困難(22%)、起座呼吸(16%)、感冒時呼吸困難(5%)と一般的な喘息の症状と同様であるが、中には労作時呼吸困難(2 名)といった COPD を疑わせる初発症状の症例も存在した。喘息診断のための有用な検査の検討では、高齢者喘息では喀痰好酸球陽性(81%)、気道過敏性(59%)、気道可逆性(56%)であり、喘息の診断には多種類の検査の組み合わせが必要と考えられた。一方、COPD でも喀痰好酸球、気道過敏性、気道可逆性が陽性である症例が認められた。高齢者喘息といえども、喘息の部分だけをみれば若年者喘息と有意な違いはない。また、高齢者での喘息の診断は単一の検査では困難であり、検査の進め方を考慮する必要がある。

A 研究目的

高齢者喘息では加齢による生理的变化に加え、様々な合併症によりその病態が修飾されるため、他疾患との鑑別診断に苦慮することが多い。そこで、成人喘息有病率調査において高齢者喘息有病率を正確に診断するための予備検討として高齢者喘息患者の病態と診断における特徴、特異性について検討する。

B 研究方法

対象は 1999.4 月～2002.10 月までに国立病院機構相模原病院アレルギー呼吸器内科を受診し、喘息が疑われた 60 歳以上の高齢者。対象患者の選定は、喘息疑い症例の内、喫煙歴のない患者及び喫煙歴があっても%FEV1>70%の患者は、気道過敏性、気道可逆性、喀痰好酸球の存在の内、1 つでも陽性であれば喘息と診断、喫煙歴があり、%FEV1<70%の患者では、気道可逆性陽性であれば、喘息と診断した。一方、同時期に受診した 30 歳台の喘息患者 100 名を若年成人群として比較対照群とした。年代間での気道過敏性、気道可逆性、総 IgE を比較検討した。また、喘息が疑われた症例の最終診断の内訳、初発症状、喀痰好酸球、高分解能 CT(HRCT)を交え COPD との比較を行っ

た。

C 研究結果

検討期間における喘息が疑われた高齢者は 165 名であり、78%が喘息患者であった。そのうち 54%が高齢発症喘息、46%が若年(60 歳未満)発症喘息であった。残り 22%の非喘息患者の内、喘息が強く疑われたが確定診断できなかった例が 2%、心不全例は 1%、COPD 例は 3%、COPD が否定できない例 5%、その他 13%であった。初発症状(重複回答有)は高齢者喘息(n=130)で喘鳴(65 名:50%)、咳嗽(66 名:51%)、喀痰(41 名:32%)、呼吸困難(28 名:22%)、起座呼吸(21 名:16%)、感冒時呼吸困難(7 名:5%)と一般的な喘息の症状と同様であるが、中には労作時呼吸困難(2 名)といった COPD を疑わせる初発症状の症例も存在した。一方 COPD でも呼吸困難、喀痰だけでなく、咳嗽を主訴とする症例もいた。喘息診断のための有用な検査の検討では、高齢者喘息では喀痰好酸球陽性(73/90 名:81%)、気道過敏性(45/76 名:59%)、気道可逆性(59/106 名:56%)であり、喘息の診断には多種類の検査の組み合わせが必要と考えられた。一方、COPD でも喀痰好酸球、気道過敏性、気道可逆性が陽性であ

る症例が認められた。

高齢者喘息の中で中等症以上の非喫煙症例 25 名に HRCT を行い、50 歳以下の喘息群との比較を試みたが、①中枢気管支の肥厚は、両群とも重症例で目立ち、拡張は両群とも時に見られ、群間での差は見られなかった。②末梢気管支の肥厚は両群とも重症例で目立ったが、LAA は両群とも認めなかった。③肺野所見では、air trapping は両群とも重症例で認めたが、陳旧性炎症病変は高齢喘息群で多かった。④過膨張または、脊椎側湾に伴う胸郭変形所見は高齢喘息に多く認められた。比較対照すべき COPD 症例が少なかったため、COPD 症例との対比が十分できていないが、肺気腫で認められる low attenuation area(LAA)は認められず、LAA は COPD に特異的な所見と考えられた。

これらのうち、喘息に影響を及ぼしうる合併症がない高齢者喘息患者を対象に 30 名の若年喘息と比較した結果を示す(mean±SD)。%一秒量(%FEV1)は高齢発症喘息(n=74; 88.9±18.8%)、若年喘息(n=87; 92.0±18.4%)と有意差を認めないが、若年発症高齢者喘息(n=63)では 77.1±25.7%と他群よりも低値を示した(P<0.01)。アセチルコリンによる気道過敏性は PC20 で、若年喘息(n=52; 9140±7864 μg/ml)、若年発症高齢者喘息(n=36; 6521±6666 μg/ml)、高齢発症喘息(n=50; 11230±9594 μg/ml)であり、加齢による気道過敏性に有意な差を認めなかった。β刺激薬吸入による一秒量の改善量は若年喘息(n=74; 198±168ml)、高齢発症喘息(n=62; 171±138ml)であり、有意な差を認めなかった。一方、若年発症高齢者喘息(n=54)では 282±207ml と他の群よりも有意に可逆性が高かった。これはベースの一秒量が低いことを反映していると考えられた。またアトピー素因の指標の一つである総 IgE は若年喘息(n=83; 763±1251IU/ml)、若年発症高齢者喘息(n=60; 587±944IU/ml)、高齢発症喘息(n=70; 386±540IU/ml)の順であったが、有意差は認めなかった。

D 考察

高齢者の喘息において COPD などの他の肺疾患との鑑別が重要となるが、これまで知られている事実として、COPD の中にも喀痰好酸球陽性症例が存在し、また重症例では、気道過敏性の亢進例が認められている。今回の検討では COPD 合併喘息 COPD として扱ったが、単一の検査や症状により喘息を診断することは困難であることが明らかとなった。とはいえ、喀痰好酸球は 90 名中 73 名と高頻度に喘息患者で陽性になるため、簡便さとあわせて考えて今後有病率を検討する上でもっとも有用な検査方法といえるかもしれない。また従来高齢者喘息の特徴には様々のことが言われていたが、今回の検討で喘息に影響しうる合併症が無

いことを考慮すれば通常の喘息とあまり変わらないことが明らかとなった。

E 結論

高齢者喘息といえども、喘息の部分だけをみれば若年者喘息と有意な違いはない。また、高齢者での喘息の診断は単一の検査では困難であり、検査の進め方を考慮する必要がある。

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

論文発表

1.竹内保雄、谷口正実、秋山一男
高齢者喘息の特徴と治療の問題点
日本老年医学会雑誌 2005;42:31-33

2.竹内保雄、谷口正実、秋山一男
高齢者喘息の臨床的特徴とその対策 III 診断と臨床像～COPD との関係を中心に～
アレルギー・免疫 2005;12:622-626

学会発表

1.竹内保雄、谷口正実、秋山一男
高齢者喘息の特徴と治療の問題点
若手企画シンポジウム:高齢者呼吸器疾患の基礎と臨床の最前線
第46回日本老年医学会学術集会 2004. 6. 16. 千葉

平成 16 年度厚生労働科学研究費補助金 免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業
「気管支喘息の有病率・罹患率及び QOL に関する全年齢階級別全国調査に関する研究」
分担研究報告書

成人喘息発症因子探索のための上下気道アレルギー疾患発症様態に関する疫学調査研究

分担研究者	高橋 清	(独)国立病院機構南岡山医療センター院長
研究協力者	宗田 良	国立病院機構南岡山医療センター副院長
	岡田 千春	国立病院機構南岡山医療センター第 1 内科医長
	木村 五郎	国立病院機構南岡山医療センターアレルギー科医長
	平野 淳	国立病院機構南岡山医療センター第 1 内科医師
	金廣 有彦	岡山大学医学部第 2 内科助手
	谷本 安	岡山大学医学部第 2 内科助手

研究要旨

発症の予知が困難で重症化しやすい成人喘息の発症を予防する目的で、気管支喘息と相互に影響しつつ高率に合併する鼻過敏症(鼻炎)121 例を対象に、その発症順の相互関連を予備調査した。小児発症型喘息では 75.0%が喘息から鼻炎に進展(喘息先行型)したが、成人喘息のうち成人発症型喘息(特に 30~60 歳)では 67.8%が鼻炎発症後に喘息が高率に発症(鼻炎先行型)した。しかも若年発症型鼻炎では 20 年(平均 10 年)以内、中高年発症型鼻炎では 10 年(平均 5 年)以内の潜伏期を経て喘息が発症した。かかる相互関係の調査を、今回の「気管支喘息の有病率・罹患率および QOL に関する全年齢の全国調査」に平行実施して、成人発症型喘息の予知因子を明らかにしたい。

A 研究目的

成人気管支喘息は、小児喘息と異なり適切な疫学調査が困難な故に、有病率や病像に関する正確な情報が少ない。その実態の解明に向けた現在までの成人喘息に関する我々の疫学調査から、小児発症型の成人喘息と成人発症型喘息の二型があることが判明している。かかる病型の特徴としては、成人発症型喘息は小児発症型に比して 2~3 倍多く、非アトピー型のアレルギー反応を介する機序で発症する症例が大半を占めていた。従ってその発症様式としては、アレルギー疾患の家族歴や既往歴が少なく気道感染を契機として突然発症するなど、発症因子を予測することが難しい結果を得ている。なおそのような状況になると、患者・家族の QOL を著しく損なうばかりか、社会的損失も甚大である。そこで、成人発症型喘息の予知因子を解明するための疫学調査を、本厚生労働科学班研究で実施される「気管支喘息有病率・罹患率および QOL に関する全年齢層の全国調査研究」に合わせ実施することは意義があると考えられる。かかる観点から喘息と最も関連が深いと考えられる因子として、近年“One airway, one disease”に基づく理論、すなわち上・下気道の病態・疾患が連鎖する可能性が示唆され

ることから、今回は喘息と鼻過敏症の関連を明らかにする目的で、両疾患の発症時期に関する予備調査を行った。

B. 研究方法

国立病院機構南岡山医療センターアレルギー科に通院中で、すでに成人喘息と確定診断され鼻過敏症(アレルギー性鼻炎、血管運動性鼻炎、好酸球性鼻炎を含む)も合併している 121 例を対象に選び、両疾患の発症時期を詳細な問診表(図 1)により聴取・確認した。

その結果をもとに、両疾患の発症様式の結果から喘息が先行する喘息先行型、鼻過敏症(以下、鼻炎とする)が先行する鼻炎先行型、並びに同時発症型の 3 群に分類して比較検討した。その際、喘息の発症年齢が 18 才未満は小児(思春期)発症型喘息、18 才以上は成人発症喘息に区分して検討した。

(倫理面への配慮)

問診に当たって、本研究の趣旨と得られた個人情報とは確定されない方法で適切に処理される事を患者に口頭で説明し、了解を得た上で調査に協力頂いた。

図1. 鼻炎・喘息カード

所属 _____
 記入者 _____
 記載日 西 暦 年 月 日

1) 氏名 _____ 男・女 _____ 歳 大・小・年 月 日 日生

2) 初診 西 暦 年 月 日 病院でのID ()

3) 診断 A 鼻過敏症 (あり・なし) アレルギー性鼻炎 血管運動性鼻炎 好酸球性慢性鼻炎
 B 副鼻腔炎 (あり・なし) 細菌性 その他 ()
 C 中耳炎 (あり・なし)
 D 気管支喘息 (あり・なし) アトピー型 アトピー型) 重症度 (step 1-2-3-4)
 ※上記のA, B, Cは口耳鼻科の診断, あるいは口内診による

合併症: アトピー性皮膚炎 アレルギー性鼻炎 アスピリン等 その他 ()
 家族型: 鼻過敏症 (祖父母・父母・兄弟・子) 気管支喘息 (祖父母・父母・兄弟・子)
アトピー性皮膚炎 (祖父母・父母・兄弟・子)

4) 発症年齢と臨床経過

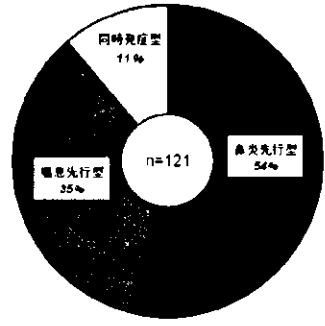
鼻過敏症																				
副鼻腔炎																				
中耳炎																				
気管支喘息																				

(注) 発症年齢は初発年齢を記入する。

C. 研究結果

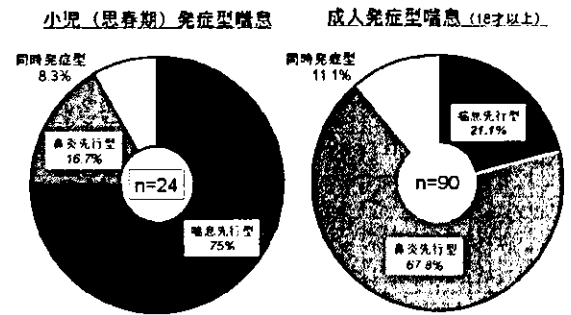
1. 対象とした成人喘息患者 121 例のうち, 喘息先行型が 35%, 鼻炎先行型が 54%, 同時発症型が 11% を占め, 成人喘息患者では鼻炎が先行する症例が約半数を占めていた(図2)。

図2. 成人喘息患者における鼻炎と喘息の発症様式



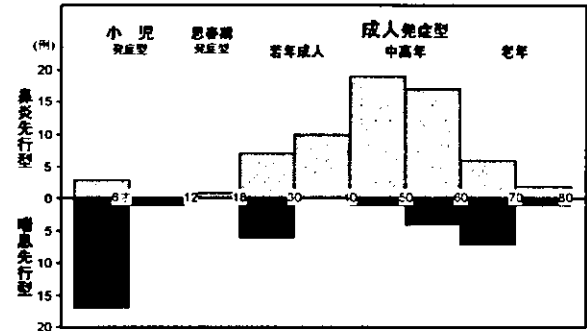
2. 喘息の発症年齢別に両疾患の先行状況を検討した結果, 小児(思春期)発症型喘息では同時発症型 8.3%, 鼻炎先行型 16.7%に比し, 喘息先行型が 75%を占めていた。一方, 成人発症型喘息では, 同時発症型 11.1%, 喘息先行型 21.1%に比し, 鼻炎先行型が 67.8%と小児発症型喘息とは逆の成績であった(図3)。

図3. 喘息の発症年齢別にみた喘息と鼻炎の先行型の頻度



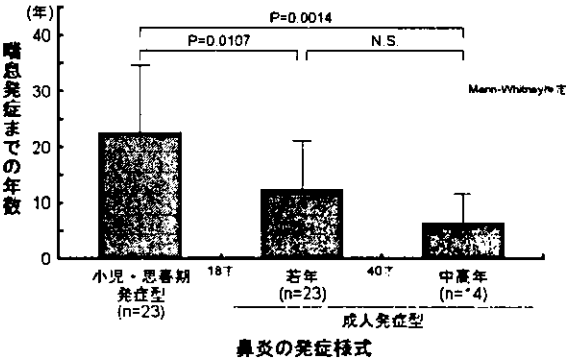
さらに喘息の発症年齢層ごとに発症病型を詳細に比較すると, 30~50 歳代に発症する成人発症型喘息症例は鼻炎が高率に先行発症していた(図4)。

図4. 喘息の発症年齢別にみた鼻炎と喘息の発症様式



3. 鼻炎先行型成人発症喘息における鼻炎発症から喘息発症までの潜伏期間は, 若年発症型鼻炎群では 20 年 (平均 10 年) 以内, 中高年発症型鼻炎群が 10 年 (平均 5 年強) 以内であった(図5)。

図5. 鼻炎の発症年齢別にみた喘息発症までの年数 - 鼻炎先行型 -



D. 考察

今回の班研究「全年齢層での気管支喘息有病率の全国調査」にあわせて, 患者・家族の QOL を著しく損なうばかりか社会的損失も甚大であり, その発症を予測することが難しい成人発症型喘息の予知因子を解明することを目的に, 喘息と鼻過敏症の発症年齢の関連を検討した。その結果, 小児発症型喘息では馬場らが提唱した“アレルギーマーチ”に示される如く喘息から鼻炎(鼻過敏症)を発症する例が高率を占めていたが, 気道の奥から入口部へ異常病態が進展することへの理由付けは不合理な感がある。一方, 成人期(特に 30~60 才)に発症する成人発症型喘息では, 逆に鼻炎を発症後 5~10 年

以内の潜伏期を置いて喘息が発症することが判明した。

気管支喘息患者がアレルギー性鼻炎や副鼻腔炎・鼻茸を合併することは、日常臨床でよく経験する。特に近年、スギ花粉症の増加もあって喘息と共に急増するアレルギー性鼻炎は、喘息に比して圧倒的に高頻度を占める。かかるアレルギー性鼻炎に合併する喘息の頻度は、奥田らによれば小児で 57%、成人で 24.6% であり、近年の喘息の有症率が 3~6% であることを考えると明らかに高い合併率である。逆に、喘息に合併するアレルギー性鼻炎は、アレルギー性鼻炎に喘息を合併するよりも高頻度である。しかもアレルギー性鼻炎の有症率が 5~20% であるのに比べても明らかに高い合併率を示し、両疾患相互の密接な関連性は明確である。なおそれぞれの合併は、成人より小児にその傾向が強く、Yawn らは、米国(ミネソタ州ロチェスター市)の喘息患者 1245 例のうちアレルギー性鼻炎の合併は 52.4%(653 例)であり、年齢層別での頻度は、過半数が小児と 25 才までの若年者で占められると報告されている。近年、そのような両疾患病態の関連性について、WHO と WAO(World Allergy Organization) が合同で、ARIA(Allergic rhinitis and its impact on asthma) のプロジェクトを進めている。その目標には、気管支喘息の改善に有用なアレルギー性鼻炎の治療ガイドラインを確立することを設定している。なお、上・下気道疾患の合併率は報告者によりかなりの差があるが、非アレルギー性鼻炎である血管運動性鼻炎、うっ血性鼻炎、アスピリン過敏性鼻炎や肺気腫等との鑑別が、それぞれ専門分野を異にするために正確な基準で比較し難いためとも考えられることから、今後共通の診断基準による疫学調査が望まれる。

鼻腔と気管支は Airway という目的を同じくする臓器であることから組織や病態に類似性が多いため、上気道から下気道に悪影響を及ぼす多くの要因が想定される。すなわち、①直接的因子としては、鼻呼吸に伴いアレルギーが侵入し易く、乾燥により喀痰の喀出が困難となる。また鼻汁に含まれた炎症細胞やロイコトリエン、ヒスタミン等のメディエーターが下気道へ流入することが考えられる。②間接的因子としては、増加した好酸球等の炎症細胞、メディエーターが造血系を介してアレルギー反応を増幅し、下気道に悪影響を及ぼすことも想定される。

かかる発症機序については、まず上・下気道共通の因子によってアレルギーの侵入する上気道で IgE 系の感作と鼻粘膜過敏性が獲得されてアレルギー性鼻炎が発症し、次いで下気道にもアレルギーによるアレル

ギー炎症が波及し、加齢を含む何らかの要因で気道過敏性が獲得され、喘息が発症するものと考えられる。その発症間隔を規定する制御系の破綻や、成人喘息に特異な要因との関連等について解明が待たれるが、いずれにせよアレルギー性鼻炎は成人発症型喘息の発症の予知、危険因子のひとつとして注目すべきであろう。

成人発症型喘息は成人喘息患者の 70% 以上を占めており、感冒などのあとに突然発症し、患者の QOL 低下はもとより家族・社会に多大な影響を与える。しかも非アトピー型の機序を介するため、その予防対策は現時点では皆無であったが、“One airway, one disease”理論に基づく予備調査の結果からその糸口が見出された。そこでまず、今回の成績を基に次年度から始まる大規模な疫学調査でその実態を確認し、成人発症型喘息のハイリスク群として鼻炎を位置づけることが喫緊の要事である。その結果から積極的な予防策をたて、小児科、内科、耳鼻科が横断的な(アレルギー科)専門治療のできるチーム医療体制を構築することによって、患者・家族の QOL 向上並びに社会貢献に大きく寄与することが可能となろう。

E. 結論

発症の予測が困難で重症化し易い成人喘息と鼻過敏症(アレルギー性鼻炎等)の発症相互関連を調査した結果、成人発症型喘息(特に 30-50 歳代)では、小児喘息とは逆にアレルギー性鼻炎が先行発症し、しかも平均 5-10 年の潜伏期で喘息が発症することが判明した。従って、鼻過敏症患者を喘息発症のハイリスク群に位置づけて、環境整備や鼻炎の的確な治療をするシステムを構築することにより喘息発症の一次予防が可能となり、ひいては患者・家族の QOL 向上と社会的損失を防ぐ 21 世紀に求められる予防医療という夢に近づくことが出来よう。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 高橋 清: 真菌と難治性喘息. アレルギー科 17: 171-181, 2004.
- 2) 高橋 清, 河田典子: 増悪因子の回避, 除去. 総合アレルギー学; 264-268 福田 健編, 南山堂, 東京, 2004.

- 3)高橋 清: 喘息予防・管理ガイドライン 2003
—治療薬の進歩でよりよい管理が可能に—。ぜん
息&慢性閉塞性肺疾患のための生活情報誌 すこや
かライフ 23;8-11, 2004
- 4)高橋 清, 宗田 良, 多田敦彦他: 気管支喘息
と COPD の治療に関する中国・四国地方における実
態調査。呼吸 23; 498-508, 2004.
- 5)高橋 清: 私は思う —高齢者社会と気管支喘
息—。アレルギーの臨床 24; 68-69, 2004.
- 6)高橋 清, 庄司俊輔, 堀内 正, 山下直美他:
服薬コンプライアンスの向上の方策とその効果に
関する検討。公害健康被害補償予防協会委託業務
2003年度(第6期初年度)大田 健研究班成人気管支
ぜん息の状況に応じた自己管理手法に関する研究
報告書; 5-23, 2004.
- 7)高橋 清: 重症アレルギー疾患の難治化機序に
基づく治療法の確立に関する研究。平成 15 年度厚
生労働研究費補助金免疫アレルギー疾患予防・治
療研究事業研究報告書 第 4 分冊; 171-179, 2004.
- 8)木村五郎, 高橋 清: ぜんそくの治療と予防
—ぜんそく長期管理のありかた—。からだの科
学 239; 52-57, 2004.
- 9)平野 淳, 高橋 清: One Airway, One Disease
—アレルギー性鼻炎と喘息— 上下気道のリンク
—NSAIDs 不耐症—。Progress in Medicine 24;
3205-3209, 2004.

2. 学会発表

- 1)高橋 清: 年代別喘息治療の現況と問題点
—高齢者—。The 14th Congress of Interasma
Japan/North Asia(第 14 回国際喘息学会日本北ア
ジア部会), 2004. 7, 横浜
- 2)Takahashi K, Okada C, Kimura G et al.:
Characteristic features of steroid-dependent
intractable asthma in Japan. World Allergy
Organization Congress-16th ICACI, 2003. 9,
Vancouver, Canada
- 3)Hirano A, Kimura G, Takahashi K, et al.: The
epidemiological study to clarify the
characteristics of the elderly with asthma. The
6th Asia Pacific Congress of Allergology and
Clinical Immunology(第 6 回アジア太平洋アレル
ギー臨床免疫学会) 2004. 10, Tokyo
- 4)岡田千春, 水内秀次, 高橋 清他: 気管支喘息患
者に対する i-mode 携帯端末を用いた診療援助シス
テムの試行。第 15 回日本アレルギー学会春季臨床

大会, 2003. 5, 横浜

- 5)平野 淳, 岡田千春, 高橋 清他: 岡山県にお
ける喘息患者地域医療連携の現状。第 39 回日本呼
吸器学会中国四国地方会, 2004. 7, 高松
- 6)高橋 清: 重症度を規定する因子 —社会的要
因を含む 1. 成人。第 24 回六甲カンファレンス
2004. 7・8, 京都
- 7)高橋 清: 成人喘息の最新治療 —吸入療法を
中心に—。(財)日本アレルギー協会アレルギー研
修会 2004. 9, 広島
- 8)高橋 清: 成人喘息発症に及ぼす鼻炎のインパ
クト。第 17 回岡山耳鼻咽喉科フォーラム 2004. 10,
岡山
- 9)高橋 清: 喘息発症予防と治療の最前線 —One
airway one disease—。下関市・豊浦郡医師会学
術講演会, 2004. 12, 下関

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

- | | |
|-----------|----|
| 1. 特許取得 | なし |
| 2. 実用新案登録 | なし |
| 3. その他 | なし |

成人気管支喘息の発症年齢および好中球よりの matrix metalloproteinase 遊離に関する研究

分担研究者 中川 武正 聖マリアンナ医科大学内科教授

研究要旨

成人気管支喘息の発症年齢を明らかにすることを目的として、1998 年に行われたアンケート調査結果を再解析した。対象は 15 歳以上の患者 5,969 例であり、その結果成人気管支喘息の発症年齢は、10 歳未満と 50 歳代をピークとする 2 峰性のカーブを示すことが明らかになった。また気道リモデリングや重症度の判定につながる可能性のある matrix metalloproteinase(MMP)の in vitro での遊離を、健常人末梢血を用いて検討した。その結果好中球は FMLP 刺激により濃度・時間依存性に MMP-9 を遊離するが、喘息治療薬であるテオフィリンやペミロラストはその遊離に有意な抑制効果を示さないことが明らかになった。

成人気管支喘息の発症年齢に関する研究

A. 研究目的

成人気管支喘息症例は小児期に発症し成人までもち越したあるいは成人期に再発した群と、成人期に発症した群とに大別されるが、その発症年齢を検討した報告は少ない。本研究では成人気管支喘息の発症年齢を明らかにすることを目的として、1998 年 9～11 月に神奈川県ロイコトリエン研究会が主体となって神奈川県下 108 医療施設において行われたアンケート調査結果を再解析した。

B. 研究方法

対象は同時期に受診した 15 歳以上の成人気管支喘息患者 5,969 例、同意を得た後にアンケート質問項目に即して看護師が聞き取り調査を行い、次いで医師が病型や重症度などを記入した。発症年齢については、「はじめて喘息発作が生じたのはいつですか？」に対する回答から、発症時年齢を確定した。

C. 研究結果および考察

対象症例 5,969 例のうち男性は 48.4%、女性 51.5%であった。年齢は 60～69 歳が 21.3%で最も多く、50～59 歳が 19.1%、40～49 歳が 14.3%と中高年が多かった(平均年齢 50.7 歳)、平均罹患期間は 14.1 年であり、10 年未満の症例が約 45%を占めていたが、30 年以上の症例も 12.8

%含まれていた。発症年齢は、10 歳未満と 50 歳代をピークとする 2 峰性のカーブを示した。性別による検討では、10 歳未満と 60 歳以降の発症は男性優位、20 歳代・30 歳代発症は女性優位、40 歳代・50 歳代発症は性差なし、という結果であった(図 1)。

以上の結果は、小児期は男児優位、若年成人期に女性発症が増加するという、従来の報告と一致するものである。

D. 結論

成人気管支喘息の発症年齢は、10 歳未満と 50 歳代をピークとする 2 峰性のカーブを示す。

E. 研究発表

1. 論文発表

森田あかね、石田明、新井基央、中川武正:気管支喘息有症率と喘息死の疫学、アレルギー・免疫、印刷中、2005

2. 学会発表

中川武正、高藤繁、宮国友治、石田明、中野純一、大田健:成人喘息有症率の変遷と増加要因、

第 16 回日本アレルギー学会春季臨床大会シンポジウム 12、2004 年 5 月(抄録 アレルギー 53:237, 2004)

好中球よりの matrix metalloproteinase 遊離に関する基礎的研究

A. 研究目的

細胞外マトリックスの分解に必須なプロテアーゼである matrix metalloproteinase(MMP)の in vitro での遊離は、気管支喘息の病態で重要な位置を占める気道リモデリングの指標となる可能性がある。今回の有病率・罹患率調査と連動する形で、個々の症例の遊離能を評価することは、気道リモデリングや重症度の判定にもつながるものと期待される。この観点から本研究では、健康人末梢血を用いて遊離能に関する基礎的検討を行った。

B. 研究方法

文書による同意を得た健康人から静脈血を採取し、デキストランを用いて白血球分画を作製した。その後単核球、好酸球、好中球に分けて、各分画を C_5a 、FMLP、血小板活性化因子(PAF)にて刺激し、MMP-9 遊離を評価した (n=5)、また実験によっては、テオフィリンや抗アレルギー薬であるベミロラストを好中球分画に添加して、抑制効果を検討した (n=6)、なお上清中の MMP-9 濃度は、ELISA を用いて測定した。

C. 研究結果および考察

健康人白血球を FMLP にて刺激することにより、MMP-9 は好中球分画のみから遊離され (図2)、その遊離は濃度・時間依存性であった。 C_5a および PAF によっても遊離は惹起されたが、そのレベルは FMLP 刺激より低値であった。また GM-CSF によるプライミング効果を認めた。なおテオフィリンやベミロラストは健康人において有意な抑制効果を示さず (図3)、今後気管支喘息症例での検討が必要と考えられた。

FMLP は細菌由来物質類似の構造を有しており、上記結果は MMP-9 が細菌感染後などに好中球より遊離されて、気管支喘息の病態形成に関与する可能性を示唆するものである。

D. 結論

健康人好中球は FMLP 刺激により、濃度・時間依存性に MMP-9 を遊離するが、テオフィリンやベミロラストにはその抑制効果を認めなかった。

図1 成人気管支喘息の発症年齢

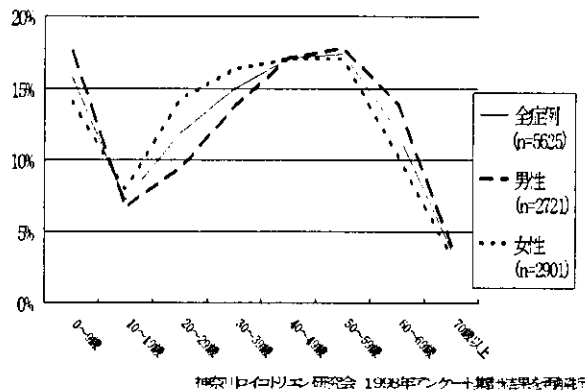


図2 好中球分画よりの MMP-9 の遊離能

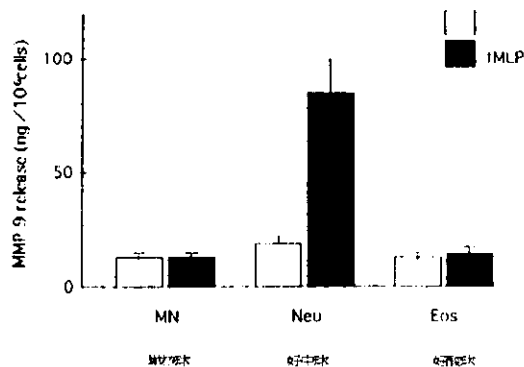
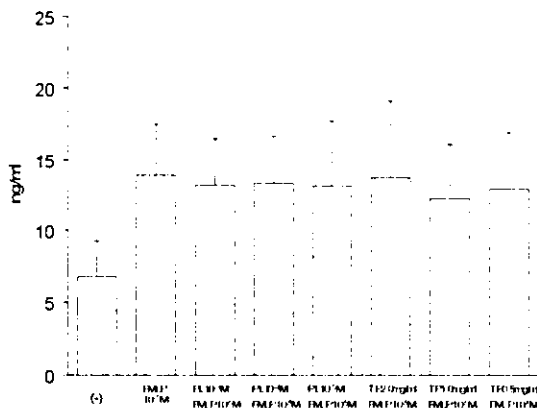


図3 FMLP刺激による健康人好中球からのMMP-9遊離に対するベミロラスト(PL)、テオフィリン(TP)の作用



平成 16 年度厚生労働科学研究費補助金 免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業
「気管支喘息の有病率・罹患率及び QOL に関する全年齢階級別全国調査に関する研究」
分担研究報告書

福岡市内の小学校児童に対するアレルギー疾患調査結果についての検討

分担研究者	小田嶋 博	国立病院機構福岡病院 統括診療部長
研究協力者	津田恵次郎	北九州市医師会・つだこどもクリニック
	佐藤 弘	産業医科大学小児科
	野間 剛	北里大学小児科
	岡田 賢司	国立病院機構福岡病院小児科
	本村知華子	国立病院機構福岡病院小児科
	手塚純一郎	国立病院機構福岡病院小児科
	久保田典里子	国立病院機構福岡病院小児科
	井手 康二	国立病院機構福岡病院小児科
	小林 博	国立病院機構福岡病院小児科

研究要旨

アレルギー疾患は近年、増加しており、西日本の 11 県、約 5 万人の学童を対象とした 10 年間隔 3 回の調査では、10 年ごとに約 1.4 倍、20 年では約 2 倍に喘息患者は増加している。また、我々は福岡市内の 3 地区 6 小学校での疫学調査を過去 20 年間にわたり実施してきた。その結果これらの同一小学校同一方法での経年的調査でも喘息患者は徐々に増加してきていることが分かっている。このような増加がなぜ続いているのかの原因を探ることは必ずしも簡単ではなくまた、簡単に結論付けてはいけない問題であるとも考えられる。しかし、先ずこの実態を把握することは重要である。

福岡市内でも地域によって有症率は異なる傾向がみられてきたが、最近その差異は減少してきている。これは我々の西日本 11 県での調査でも同様であった。我々は、今年度は北九州市での調査の準備・交渉を行った。また、今後の調査の参考にもなると考えられ、福岡市での上記の調査について今年度の結果を検討した。その結果、アレルギー疾患の相互の合併率は高く、特に気管支喘息に対する各アレルギー疾患の合併率は高かった。男女比はほとんどの疾患で男子が高く、アレルギー性結膜炎は男女差が少なかった。気管支喘息の男女比は例年と同じく約 1.8 であった。また、市内での地域差は少なかった。

A. 研究目的

アレルギー疾患の増加は世界的に報告されており、その実態把握と原因究明のために ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) が組織されている。一方、日本では American Thoracic Society Division of Lung Diseases (ATS-DLD) による問診票が従来使用されてきた。

我々も西日本 11 県でこの方法を用い、同一小学校を対象として、同一方法で調査を実施してきた。1992 年に、1982 年に行った気管支喘息の有症率調査⁵⁾に加え、他のアレルギー疾患の有症率も調べ報告した⁶⁾。その要旨は次の通りである。

1. 有症率は、アトピー性皮膚炎 (AD) : 17.3%、アレルギー性鼻炎 (AR) : 15.9%、アレルギー性結膜炎 (AC) : 6.7%、喘鳴 (W) : 5.2%、気管支喘息 (BA) : 4.6%、スギ花粉症 (P) : 3.5% であった。AD、AR、AC、BA、P のいずれか 1 つを有するものは 31.3% で、その累積有症率は 45.5% であった。
2. 都市部に高率で、AD を除き男子の方に多かった。
3. AR、AC、P は年長者に多く、AD、W は年少者に多く、BA は変わらなかった。
4. 乳児期栄養、暖房、冷房別では大きな差はなかった。
5. 家族歴 (父母、同胞) でアレルギー疾患を有する者に有症率が高かった。
6. これら小児のアレルギー疾患の高有症率は複数の共通した原因が考えられ、疾患定

義を決めてのサーベイランスとともに、その増加の原因究明が急務であると考えられた。さらに10年後に同一小学校、同一手法で調査を行ない、ほぼ同様の結果を得て報告した。今回は過去20年間にわたり、実施してきた福岡市内の小学校調査でも同様の傾向があるかについてまとめた。

B. 研究方法

福岡市は人口約120万人であるがその地域ごとにかなり異なる環境である。商業地域としての都市部、郊外、またその中間地帯3地区を選び、6つの小学校で調査を実施した。対象とした1年生は2003年520名(男子281名、女子239名)2004年487名(男子251名、女子236名)であった。

方法はATS-DLDの問診票の日本版改訂版による質問票(ATS-DLD版)を用いて実施した。小学校1年生には全員、また、2年生以降は、前年に喘息や呼吸器症状の認められた者について調査を実施した。

C. 研究結果

(1) アレルギー疾患の有症率

過去2年間のアレルギー疾患の有症率は気管支喘息は2003年6.7%、2004年4.1%、アレルギー性鼻炎は2003年17.9%、2004年12.7%、アトピー性皮膚炎は2003年17.9%、2004年12.7%、アレルギー性結膜炎は2003年5.4%、2004年4.9%、花粉症は2003年8.7%、2004年11.5%であった。

(2) 合併の状況

各アレルギー疾患の合併について検討し、以下の結果を得た。

①気管支喘息に対するアレルギー性鼻炎の合併率は2003年37.1%、2004年40.0%、逆にアレルギー性鼻炎における気管支喘息の合併率は2003年14.0%、2004年12.9%であった。

②気管支喘息におけるアトピー性皮膚炎の合併率は2003年34.3%、2004年50.0%、逆にアトピー性皮膚炎における気管支喘息の合併率は2003年20.0%、2004年16.1%であった。

③気管支喘息におけるアレルギー性結膜炎の合併率は2003年17.1%、2004年15.0%、逆にアレルギー性結膜炎における気管支喘息の合併率は2003年21.4%、2004年12.5%であった。

④気管支喘息における花粉症の合併率は2003年17.1%、2004年35.0%、逆に花粉症における

気管支喘息の合併率は2003年13.3%、2004年12.5%であった。

⑤アレルギー性鼻炎におけるアトピー性皮膚炎の合併率は2003年25.8%、2004年22.6%であり、逆にアトピー性皮膚炎におけるアレルギー性鼻炎の合併率は2003年40.0%、2004年22.6%であった。

⑥アレルギー性鼻炎におけるアレルギー性結膜炎の合併率は2003年19.4%、2004年17.7%であり、逆にアレルギー性結膜炎におけるアレルギー性鼻炎の合併率は2003年64.3%、2004年45.8%であった。

⑦アレルギー性鼻炎における花粉症の合併率は2003年33.3%、2004年50.0%であり、逆に花粉症におけるアレルギー性鼻炎の合併率は2003年68.9%、2004年55.4%であった。

(3) アレルギー疾患の有症率の状況

アレルギーの有症率は、

①気管支喘息については、2003年6.7%、2004年4.1%であり、この2年間だけで見るとやや減少の傾向である。

②アレルギー性鼻炎については、2003年17.9%、2004年12.7%であり、この2年間だけで見るとやや減少の傾向である。

③アトピー性皮膚炎は、2003年11.5%、2004年12.7%であり、この2年間だけで見るとやや減少の傾向である。

④アレルギー性結膜炎は、2003年5.4%、2004年4.9%であり、これも大きな有症率の変化はないと推定された。

⑤花粉症は2003年8.7%、2004年11.5%であり、この3年だけで見ると、

(4) 男女比

男女比は、

①気管支喘息は2003年4:3、2004年3:1であり、常に男子は女子よりも多く、その比の平均は1.8:1であった。

②アレルギー性鼻炎における男女比は2003年2:1、2004年2.4:1であり、常に男子は女子よりも多く、その比の平均は2.1:1であった。

③アトピー性皮膚炎における男女比は2003年7:5、2004年1:1であり、男子は女子よりも多く、その比の平均は1.2:1であった。

④アレルギー性結膜炎における男女比は2003年1.5:1、2004年1:1.2であり、男子と女子の差は少なかった、その比の平均は1.1:1であった。