

図2 ロイコトリエン受容体拮抗薬投与前後における尿中LTE₄排泄量の変化
Fig. 2 The change in the urine LTE₄ level before/after leukotriene receptor antagonist administration
A)全症例 B)non-responder群 C)responder群
A)all cases B)non-responder group C)responder group

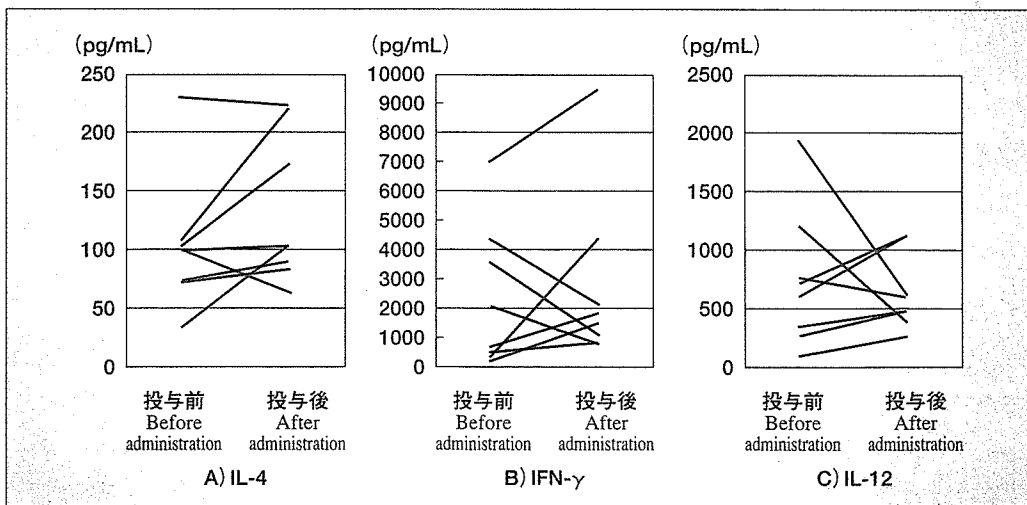


図3 Th2サイトカイン抑制薬投与前後のサイトカインの推移
Fig. 3 Transition of cytokines before/after Th2 cytokine suppressor administration
A)IL-4, B)IFN- γ , C)IL-12 色線(-)が responder群, 黒線(-)が non-responder群を示す。
A)IL-4, B)IFN- γ , C)IL-12, color(-) represents the responder group and black(-) represents the non-responder group.

① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧

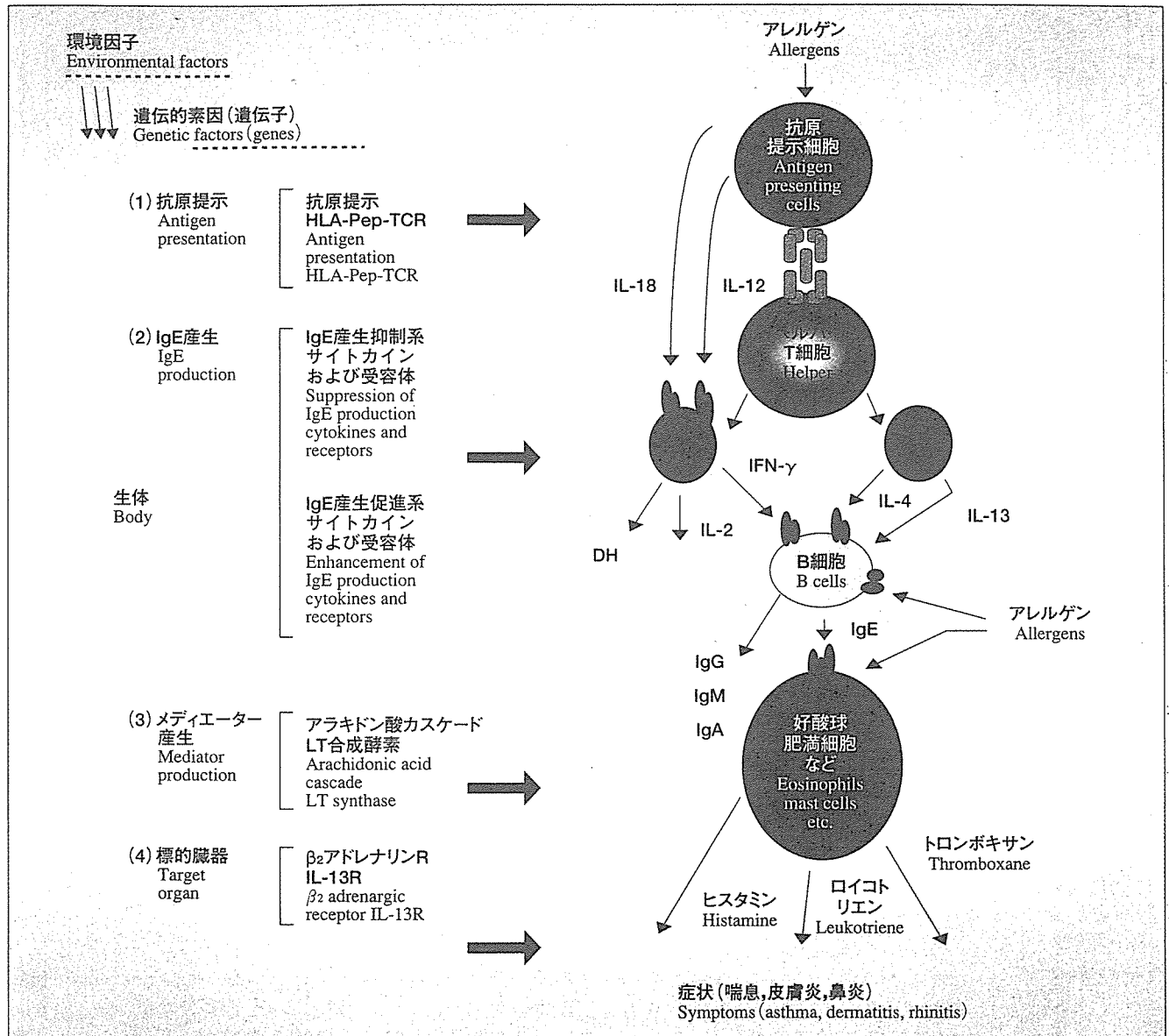


図4 アレルギー関連遺伝子の分類
Fig. 4 Classification of allergy associated genes

エーター産生(4)標的臓器である。個々の患者アレルギーの病因病態は個人により多種多様である。遺伝子多型を臨床の場で治療・診断に応用するため、つまり、オーダーメイド治療を行うためにはできるだけ迅速かつ正確なデータを出す必要があると考

え、報告されている遺伝子異常を組み合わせ、インベーターアッセイにて検出するアレルギー遺伝子診断キットを開発した(図5)。今後は、その多型のもつ側面を充分かつ明解に解明していく必要があると考える。

G E N E C I C S

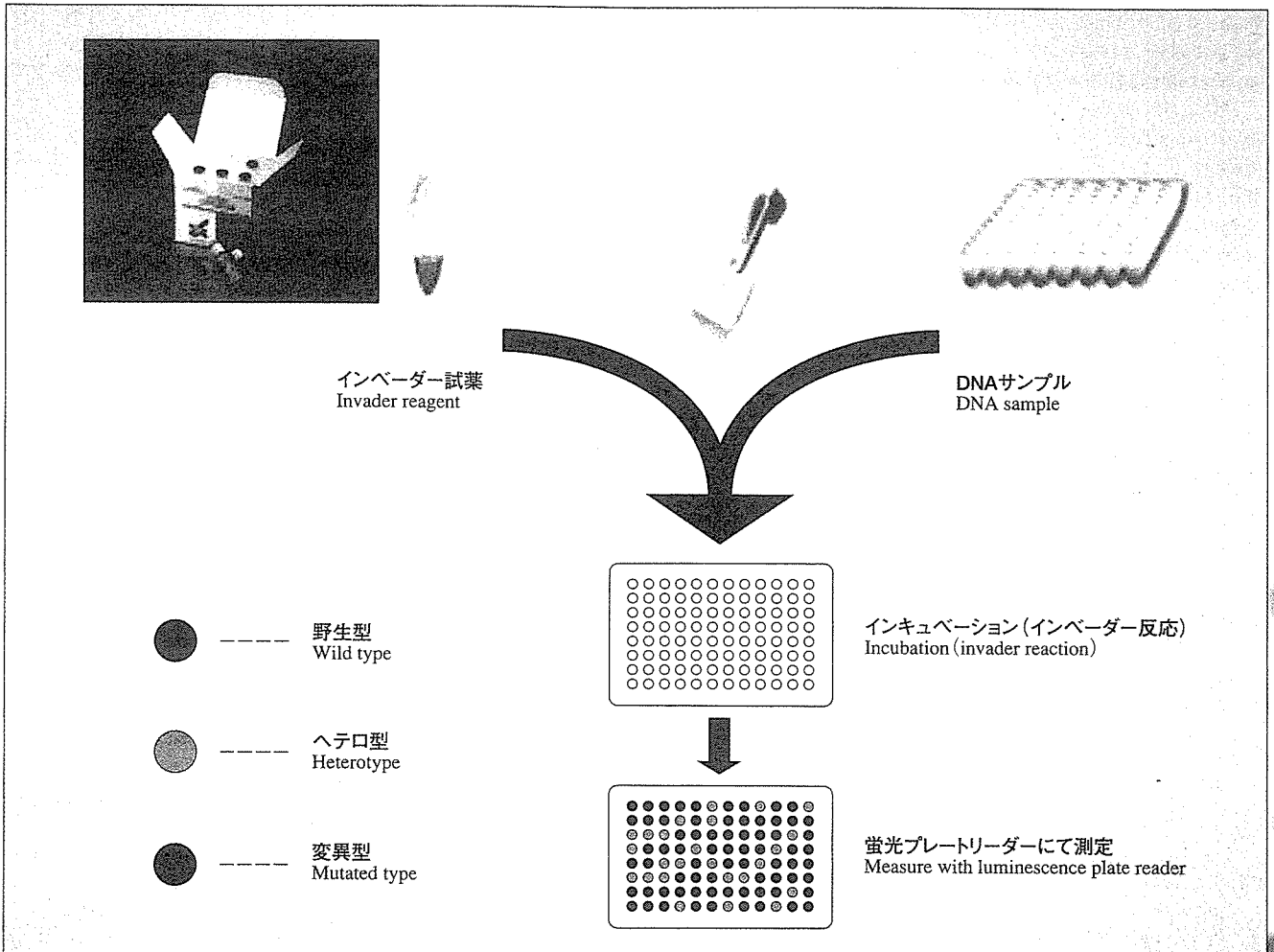


図5 アレルギー素因遺伝子(パネル検査)診断キット

Fig. 5 Allergy susceptibility gene (panel test) diagnosis kit

アレルギー疾患は、遺伝的要因と環境要因によって発症する多因子病と考えられている。アレルギー素因遺伝子パネル検査は、そのアレルギー素因にかかわる遺伝子多型を Invader[®] 法により検出する遺伝子検査である。

Allergic diseases are multifactorial diseases caused by genetic and environmental factors. The allergy susceptibility gene panel test detects gene polymorphisms associated with a predisposition to allergy using the invader[®] method.

production (therefore CysLT1R expression) is lower in the responder group before Th2 cytokine suppressor administration, making cytokine modifiers more effective.

Gene diagnosis kit and tailor-made medicine

So far, genes such as high affinity IgE receptor (FcεRI) β-chain gene, IL-4 receptor (IL-4) α-chain gene, IL-4 gene, and IL-13 gene have been suggested as disease candidate genes for bronchial asthma and other allergic diseases. We

G E N E C I C S

focused on IFN- γ and IL-12, which play pivotal roles in the suppressive system in allergic reactions and searched for genes related to the signal transduction.

Based on reports from all over the world including the above-mentioned results, we tried to genetically re-categorize allergy. Fig. 4 illustrates reports on genetic abnormalities in the pathway from allergen invasion to various allergic symptoms. There are 4 factors for categorization: (1) antigen recognition site of the HLA class II-peptide-T cell receptor as a determinant of antigen specificity in allergic reactions, (2) B cell response in IgE production, (3) mediator production, and (4) target organs. There is a great inter-individual variation in the pathoetiology of allergy. Since rapid and precise assay is necessary to apply gene polymorphisms to clinical treatment/diagnosis, in other words, to provide tailor-made medicine, an allergy gene diagnosis kit using an invader assay was developed (Fig. 5). In future studies, it is necessary to elucidate usefulness of these polymorphisms for the Tailor-made medicine in allergic diseases.

参考文献

- 1) Tan S, Hall IP, Dewar J, et al: Association between beta 2 adrenoceptor polymorphism and susceptibility to bronchodilator desensitization in moderately severe stable asthmatics. *Lancet* 350: 995-999, 1997
- 2) Martinez FD, Graves PE, Baldini M, et al: Associations between genetic polymorphisms of the beta 2-adrenoceptor and response to albuterol in children with and without history of wheezing. *J Clin Invest* 100: 3148-3188, 1997
- 3) Drysdale CM, McGraw DW, Stack CB, et al: Complex promoter and coding region beta 2-adrenergic receptor haplotypes alter receptor expression and predict *in vivo* responsiveness. *Proc Natl Acad Sci USA* 97: 10483-10488, 2000
- 4) Drazen JM, Silverman EK, Lee TH: Heterogeneity of therapeutic responses in asthma. *Br Med Bull* 56: 1054-1070, 2000
- 5) In KH, Asano K, Beier D, et al: Naturally occurring mutations in the human 5-lipoxygenase gene promoter that modify transcription factor binding and reporter gene transcription. *J Clin Invest* 99: 1130-1137, 1997
- 6) Silverman E, In KH, Yandava C, et al: Pharmacogenetics of the 5-lipoxygenase pathway in asthma. *Clin Exp allergy* 28(5): 164-170, 1998
- 7) Drazen JM, Yandava CN, Dube L, et al: Pharmacogenetic association between ALOX5 promoter genotype and the response to anti-asthma treatment. *Nat Genet* 22: 168-170, 1999
- 8) Sampson AP, Siddiqui S, Buchanan D, et al: Variant LTC4 synthase allele modifies cysteinyl leukotriene synthesis in eosinophils and predicts clinical response to zafirlukast. *Thorax* 55(2): S28-31, 2000
- 9) Asano K, Shiomi T, Hasegawa N, et al: Leukotriene C4 synthase gene A(-444)C polymorphism and clinical response to a Cys-LT1 antagonist, pranlukast, in Japanese patients with moderate asthma. *Pharmacogenetics* 12: 565-570, 2002
- 10) 浅野浩一郎: 呼吸器疾患と pharmacogenetics (喘息を中心に). *Asthma Frontier* 2: 54-64, 2003
- 11) Amrani Y, Moore PE, Hoffman R, et al: Interferon- γ modulates cysteinyl leukotriene receptor-1 expression and function in human airway myocytes. *Am J Respir Crit Care Med* 164: 2098-2101, 2001
- 12) Espionosa K, Bosse Y, Stankava J, et al: CysLT1 receptor upregulation by TGF- β and IL-13 is associated with bronchial smooth muscle cell proliferation in response to LTD4. *J Allergy Clin Immunol* 111(5): 1032-1040, 2003

小児喘息の成人へのキャリーオーバーの予防

釣木澤 尚実* 秋山 一男*

要旨

小児喘息の30~50%の多くが10歳代に自然治癒傾向を認めるが、一部は成人への持ち越し、成人期における再発が認められる。思春期に症状が頻回に出現する症例はキャリーオーバーの可能性が高い。成人へ持ち越した喘息は、成人発症、成人再発と比較して、吸入ステロイドの反応性やアセチルコリン気道過敏性正常化率も低い。小児喘息の多くは5歳未満で発症し、transient wheezer, non-atopic wheezer, persistent wheezingの状態から喘息への移行の予測が将来、より確実になり吸入ステロイドの早期導入が行われることで成人への持ち越し、予後が改善される可能性がある。

はじめに

筆者らは内科医であり日常臨床では成人喘息を診療しているため、小児喘息で成長とともにアウトグロウした症例や小児期に喘息を発症し、思春期を介して成人へ持ち越した症例の全経過を診ることはできない。そのため結果として成人喘息のなかでの小児喘息の持ち越し(キャリーオーバー)症例が、成人発症喘息や成人再発症例と比較してどのような臨床像を呈しているかについて当センターでの臨床成績を含めて紹介し、文献的考察を含めて、小児喘息の成人へのキャリーオーバーの予防が可能なのかについて私見を述べることにする。

I. 喘息の発症年齢別分類

1994年に秋山¹⁾らが報告した成人気管支喘息の分類は発症年齢により、小児喘息が寛解せずに成人まで継続して続いている「小児発症成人移行型喘息」、成人になって初めて発症した「成人発症喘息」、小児喘息が一度寛解し、成人になってから再発した「成人再発喘息」、さらに思春期に発症した「思春期発症喘息」に分類される^{1)~3)}。それに小児発症寛解型と小児発症思春期再発型を加え図1に示す。1992年の厚生省成人喘息調査研究班の秋山ら²⁾の報告では32施設の2,790例の年齢発症別の割合は小児発症成人喘息11.1%、成人再発型喘息3.7%、成人発症喘息77.7%であり、小児喘息を有したものは全体の14.8%に過ぎないことが明らかとなった。

* Naomi TSURIKISAWA, Kazuo AKIYAMA 国立病院機構相模原病院臨床研究センター
[連絡先] ☎ 228-8522 神奈川県相模原市桜台 18-1 国立病院機構相模原病院臨床研究センター

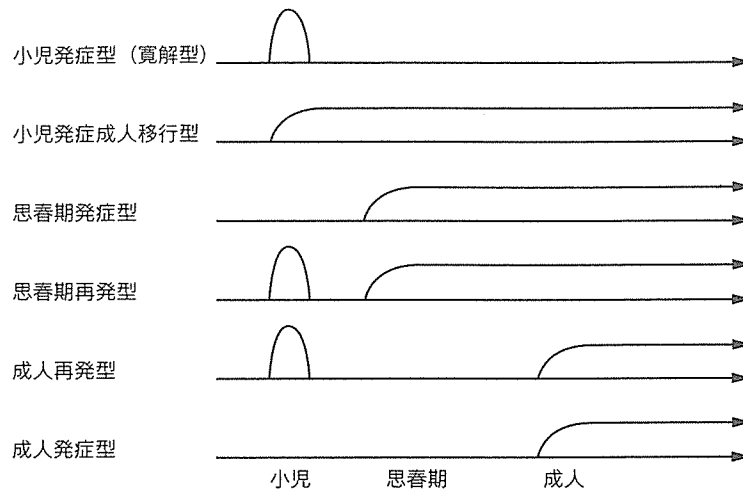


図1 喘息の発症年齢別病型分類

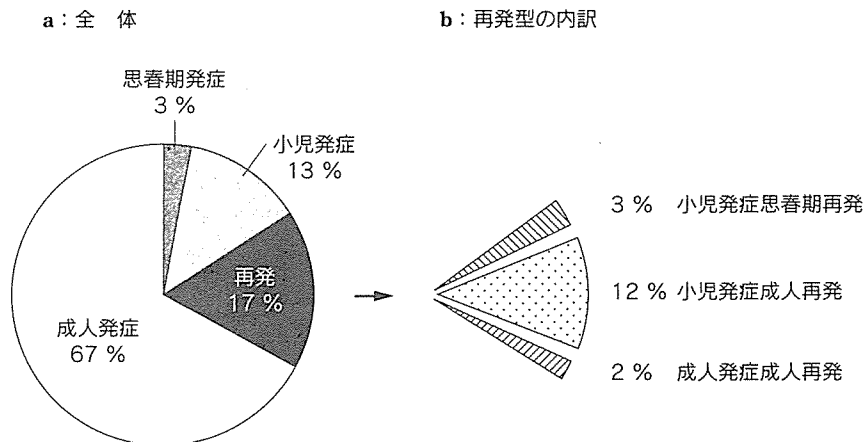


図2 成人喘息患者 479 例の発症年齢別分類

1999～2003年に当センターに外来通院中の成人喘息患者のなかで、複数回気道過敏性検査を受検した479例の成人喘息患者における発症年齢別の内訳を図2に示す⁴⁾。小児発症13%、成人発症67%、成人再発17%、思春期発症3%であり(図2-a)、成人喘息における小児発症の頻度は1992年の秋山の報告と近似していた。また成人再発型を3群に分類すると小児発症成人再発12%、小児発症思春期再発3%、成人発症成人再発2%であった(図2-b)。

また発症年齢別に病型を見てみると、今回の母集団の解析では小児発症、思春期発症はすべてアトピー型(図3-a)であり、再発型で81%、成人発症で56%がアトピー型であった。再発型では小児発症で成人期に再発する症例はアトピー型が多いのに対し、成人発症成人再発はアトピー型は約半数であった(図3-b)。

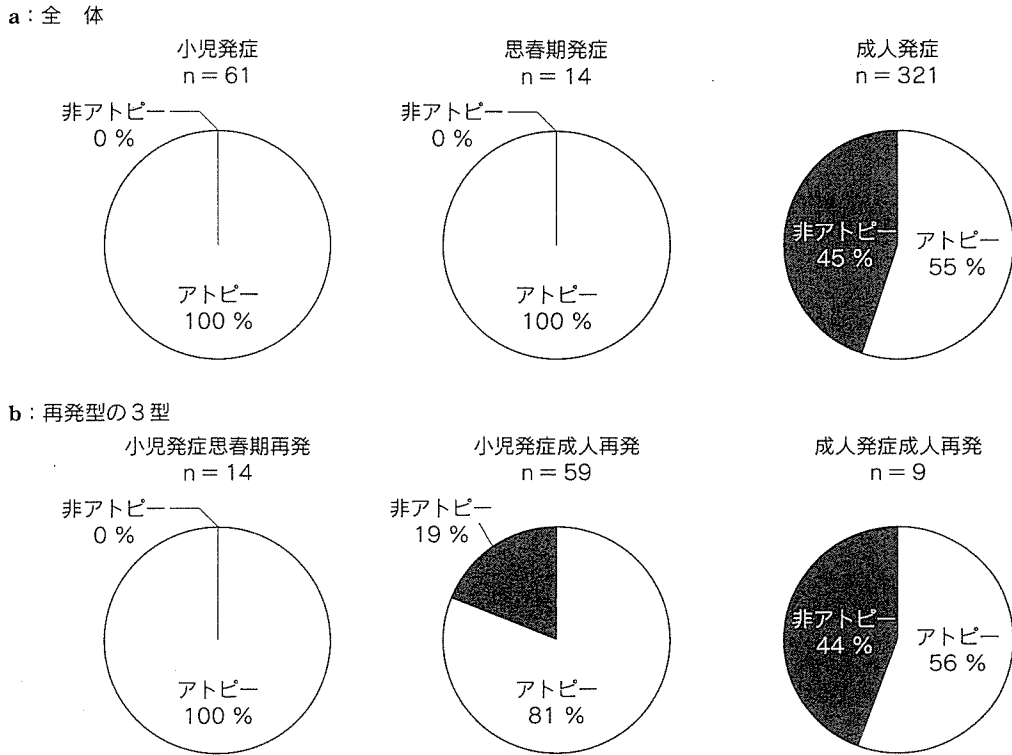


図3 成人喘息の病型分類

II. 小児喘息の予後

GINA (Global Initiative for Asthma) 2002には小児喘息の30~50%がいったんは思春期に(特に男子)症状が消失するが、しばしば成人期に再発すること、小児喘息の2/3は思春期、成人期にも喘息症状を有していること、臨床的には喘息症状が落ち着いていても呼吸機能上の問題、すなわち閉塞性障害や気道過敏性の残存することや咳嗽が存在すると記載されている⁹⁾。

小児喘息の予後についての疫学調査はすでに多くの報告がなされている。Strachanら⁹⁾は7歳までに小児喘息、喘息様気管支炎と診断された880例を対象とし、7~33歳まで追跡し16~23歳の間に喘息症状を有していた症例は

19% (寛解なし症例が8%, 15歳までの再発症例が7%, 16歳以降の再発症例が4%)であり、33歳での有症率は27% (寛解なし症例が5%, 再発症例が15%, 33歳時での再発症例が7%)であり、7~33歳までの完全寛解率は35%であると報告している(図4)。

Searsら⁷⁾はある1年間で出生した児を3~26歳までprospectiveに追跡した613名を検討し、出生後まったく喘鳴を認めなかった児は27.4%, 喘鳴が発症後26歳まで持続した症例が14.5%, 喘鳴が一度は寛解した症例は27.4%, そのうち45.3%はその後26歳までに再発を認めたと報告している。さらに小児喘息の成人期への移行、成人期での再発のリスクは小児期のダニ、HD感作、気道過敏性の亢進、女性、21歳時の喫煙、発症年齢が低年齢であることなどであり、成人喘息への移行はすでに幼少期早期に

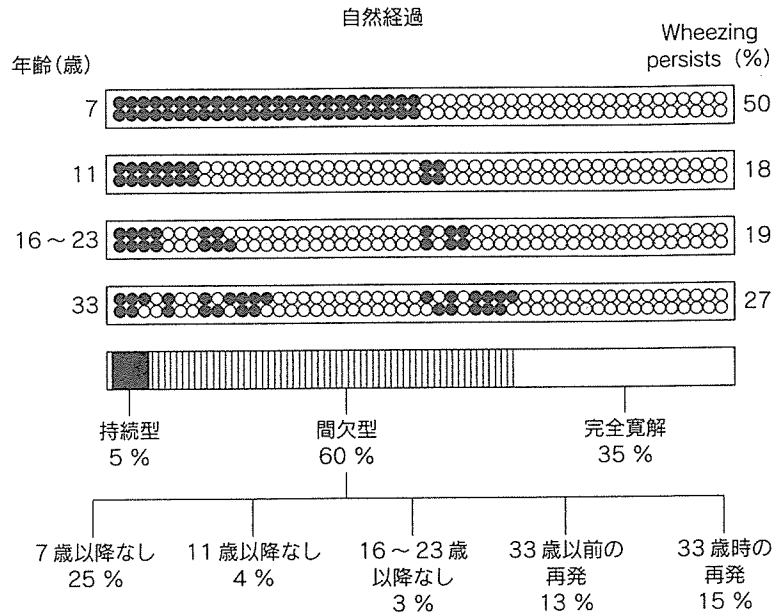


図4 7歳までに喘息または喘息様気管支炎と診断された小児の予後
●は前年度に喘息または喘息様気管支炎があった症例

決定されている可能性がある」と述べられている。

さらに本報告では9歳時の喘息の頻度は9%、喘鳴は21.7%であるのに対し、26歳時にはそれぞれ20.7%、36.1%と成人期により高くなっており、Bronnimannら⁹⁾の小児期の喘息の寛解年齢が10歳代に多いという報告も併せて考えると、寛解症例の再発症例の存在をうかがわせる結果となっている。

またToelleら⁹⁾は小児期から成人期への移行の可能性を検討し、危険因子としてアトピー素因、過去1年間の喘息症状の有無、女性、気道過敏性の残存、閉塞性障害などが挙げられている。この要因のなかでも特に気道過敏性の残存、閉塞性障害は multivariate likelihood ratio が高値(それぞれ2.56, 2.88)であることが示されている。Taylorら¹⁰⁾もまた小児喘息の予後を検討し、15歳時の気道過敏性消失例からの再発症例は少ないと報告している。

III. 小児期から成人期における呼吸機能や気道過敏性の経年的変化

小児期に喘鳴、気道過敏性を有する症例ではその後10年間の経過でFEV₁ (FEV₁/FVC) が経年的に低下する¹¹⁾という報告や、7~42歳時までの経過を追跡し喘息、重症喘息児は健常対照群、喘息様気管支炎と比較して低値で推移するがその程度は経年的に変化がないという報告もある¹²⁾。

また気道過敏性に関しては、Vonkら¹³⁾の5~14歳の小児喘息119例の30年後(32~42歳時)を追跡した調査では、ICS (inhaled corticosteroid) を使用せず臨床症状が消失しているいわゆる臨床的寛解症例は51.7%存在し、そのうち%FEV₁が90%以下またはヒスタミン気道過敏性残存症例は30%存在し、さらに%FEV₁が90%以上、気道過敏性が正常域である寛解症例は22%に存在していると報告している。

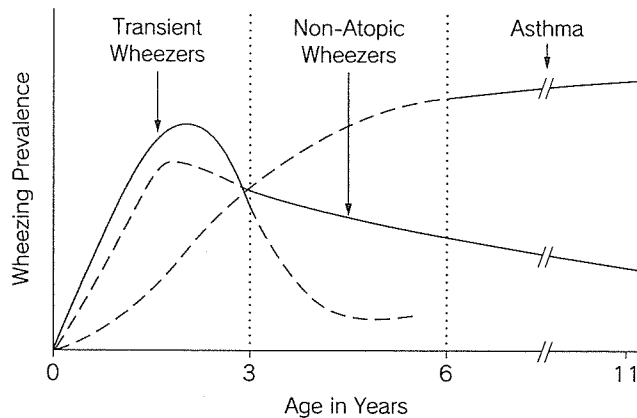


図5 乳幼児喘息の3つの異なるタイプ (仮説)

また Gerritsen ら¹⁴⁾の101例の小児喘息を対象とした調査では20年後の臨床的寛解率は57%であり、そのうち93.1%がヒスタミン気道過敏性が消失していたと報告している。

前述した Vonk ら¹³⁾の報告では、小児期の%FEV₁が高値である症例、初回時より21~33歳時での呼吸機能の改善がより良好である症例が、その後の完全寛解、臨床的寛解と関連していたと述べられている。

また徳山ら¹⁵⁾は小児喘息患者の臨床的無症状の状態が続く患児において、 β_2 刺激薬吸入前後においてフローボリューム曲線の変化を吸入後のPEFあるいは \dot{V}_{50} 、 \dot{V}_{25} の改善度から4型に分類し、①無変化型(PEFあるいは \dot{V}_{50} 、 \dot{V}_{25} ともに改善率20%未満)、②末梢気道閉塞改善型(PEFの改善率20%未満、 \dot{V}_{50} あるいは \dot{V}_{25} の改善率が20%以上)、③中枢気道閉塞改善型(PEFの改善率20%以上、 \dot{V}_{50} と \dot{V}_{25} の改善率が20%未満)、④全般改善型(PEFあるいは \dot{V}_{50} 、 \dot{V}_{25} ともに改善率20%以上)に分類し、②の末梢気道閉塞改善型では無変化型と比較してより重症であり、寛解症例が少ないと報告している。

IV. 小児喘息キャリアーへのリモデリングの関与

慢性的な気道炎症は気道リモデリング、すなわち気道上皮細胞の剥離、基底膜の肥厚、気道平滑筋の肥大や増生、気管支腺の増大を惹起、促進し、喘息の基本的な気道過敏性の機序として、また難治性喘息の成因の一つとして重視されている。リモデリングの研究の多くはその倫理性、技術面の困難さから主に成人喘息を対象としたものが多かったが、最近では小児においても研究され、Barbato ら¹⁶⁾は小児喘息の病理所見では、軽症、中等症の段階からすでに基底膜の有意な線維化が認められると報告している。ICSを含めたステロイド薬が気道リモデリングの進展を抑制、阻止、改善が可能なのか、肯定的¹⁷⁾¹⁸⁾、否定的¹⁹⁾報告が両方存在し、現在のところ明確な結論は出ていない。

乳幼児の喘鳴には気道ウイルス感染により誘発される transient wheezer, non-atopic wheezer (late-onset wheezing), persistent wheezing (asthma) などがあり(図5²⁰⁾、初期には将来の喘息への移行を予測しがたいことも多い。Castro-Rodriguez ら²¹⁾は、3歳以下の喘鳴患児では親の喘息またはアトピー性皮膚炎のうち1

項目陽性、もしくはアレルギー性鼻炎、感冒以外の喘鳴、好酸球増多(4%)のうち2項目陽性に加え繰り返す喘鳴を生じる場合では76%、少なくとも一度の喘鳴を生じる場合では59%の確率をもって喘息への移行を予測できると報告している。これらの判定項目において判断に苦慮する場合もあるが、喘息への移行がある程度予測できればICSの早期導入が可能になり、将来のリモデリング抑制、阻止へ寄与するかもしれない。

Pauwelsら²²⁾は、7,165例の発症早期の喘息患者(うち5~10歳の小児喘息は27.6%, 11~17歳の思春期喘息は17.0%)を対象とし、無作為二重盲検で低用量のbudesonideを使用し、3年後の経過で急性発作の減少、FEV1%が改善すると報告し、early interventionの重要性を示している。

V. 当センターでの成人喘息における小児発症の特徴

前述したように筆者らは内科医であるため、実際には成人喘息の診療を行っている。そこで成人から診た小児喘息、すなわちキャリアオーバーした寛解なし群が成人発症や成人再発と比較してどのような特徴があるのかについて、当センターの日常臨床から得られた臨床成績を紹介し考察する。

当センターに外来通院中の成人喘息患者479例の発症年齢別の外来初診時期の気道過敏性を検討した⁴⁾。小児発症(寛解なし)の発症年齢は平均 6.4 ± 4.3 歳であるが、初診時年齢は平均 28.9 ± 13.3 歳であり(図6-a)、気道過敏性検査は成人期において施行されたものであり、その時点ですでに罹病期間が 22.5 ± 14.0 年間存在することを表している。その結果ではアセチルコリン気道過敏性では思春期発症が4群間のなかでもっとも亢進していた。小児発症は成人発

症より亢進していたが、成人再発とは同程度であった(図6-b)。ヒスタミン気道過敏性に関しては小児発症、思春期発症が成人発症、成人再発と比較して有意に亢進していた(図6-c)。

今回の結果からも小児発症、思春期発症がほぼアトピー型であり、成人発症では非アトピー型が半数近く占めることから(図3)、すでに多くの報告で示されているように気道過敏性の亢進とアトピー素因が関連があることが示唆される。しかもこの結果はヒスタミン気道過敏性に特に顕著であった。また長期間の罹病期間により成人としての初診時の気道過敏性がより亢進していた可能性、さらに今回検討した症例がいわゆる小児期にはICSが普及されていない時代だったため、抗炎症薬によるearly interventionは行われていなかったことの可能性も考えられる。

VI. 成人喘息のICSの反応性

当センターでは成人喘息を対象としICS療法を行い、日常臨床の一環として、気道過敏性の経過を追跡している。その臨床成績の一つとして過去にICS治療後の気道過敏性の治療前後での比(post AchPC₂₀/pre AchPC₂₀)について検討した²³⁾。その結果、ICSを使用しない場合は小児発症、成人再発、成人発症ともにアセチルコリン気道過敏性の有意な改善を認めなかった。またICS(主にCFC-BDP)を使用した場合では、成人発症および成人再発ではアセチルコリン気道過敏性が約7倍に改善したが小児発症では約3倍の改善であり、臨床的に有意な改善(臨床的な改善とは4倍以上の改善を意味する)を認めなかった。またヒスタミン気道過敏性については、成人発症、成人再発型および小児発症ともにICS治療後も有意な改善を認めなかった。

しかし最近ではFP-DPI, BUD, HFA-BDP

a: 発症年齢と初診時年齢

	小児発症	思春期発症	成人再発	成人発症
発症年齢 (歳)	6.4 ± 4.3	16.9 ± 1.5	37.1 ± 13.1	43.4 ± 13.6
初診時年齢 (歳)	28.9 ± 13.3	31.4 ± 14.6	42.4 ± 14.1	47.6 ± 13.2

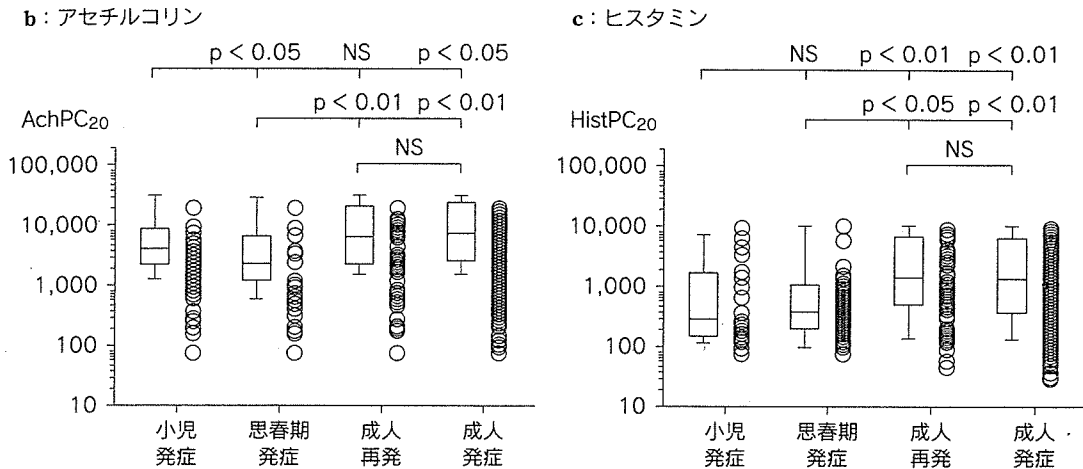


図6 発症年齢別の気道過敏性

などICSの質や吸入効率が改善され、臨床症状の改善だけでなく、アセチルコリン気道過敏性が正常域（すなわち $AchPC_{20} > 20,000 \mu g/ml$ ）まで改善する症例が増加した。そこでICSを使用しアセチルコリン気道過敏性が正常域まで改善した94例と治療後も気道過敏性が残存した110例（残存群： $AchPC_{20} < 5,000 \mu g/ml$ ）について発症別（小児発症，成人発症）に分けて背景因子を解析した²⁴⁾。

成人発症では治療後気道過敏性が正常域まで改善した群は過敏性残存群と比較して、初診時の肺機能(FEV1%)が高値であり、初診時のアセチルコリン気道過敏性が軽度であり、発症からICS導入までの期間が短く、ICS一日使用量が多いことが明らかとなった(図7)。しかし、小児発症では初診時FEV1%，発症からICS導入までの期間、ICS一日使用量は治療後気道過敏性正常域群と残存群では有意差を認めず、初

診時のアセチルコリン気道過敏性が亢進しているほど気道過敏性が改善しにくいという結果であった。

この結果から成人発症では気流制限が軽度であり、気道過敏性が比較的軽度である症例ではICSの早期導入、十分量の使用によりアセチルコリン気道過敏性が正常域まで改善する症例も多いことを示すと同時に、小児発症では気道過敏性が正常域まで改善する、しないはICSの治療量、導入時期などに影響されないことを示唆している。

また治療後気道過敏性正常域群と残存群の喘息発症年齢型別の検討では、正常域群では成人発症が93%であり、小児発症は7%に過ぎなかった。しかし、過敏性残存群では小児発症は39%にも及んだ(図8)。これは成人喘息全体の小児発症の割合(19.2%)と比較してもかなり多いといえるであろう。小児発症では治療後も

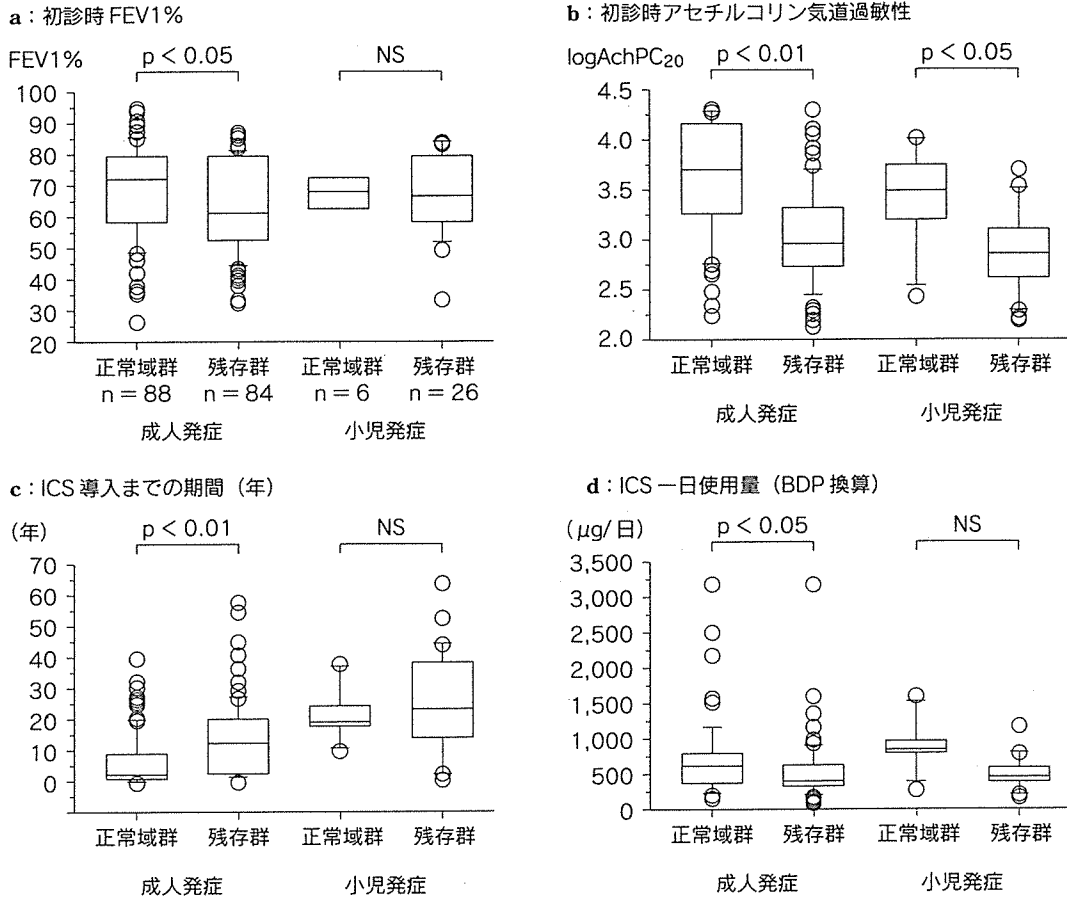


図7 治療後アセチルコリン気道過敏性正常域群と過敏性残存群の小児，成人発症別の差異

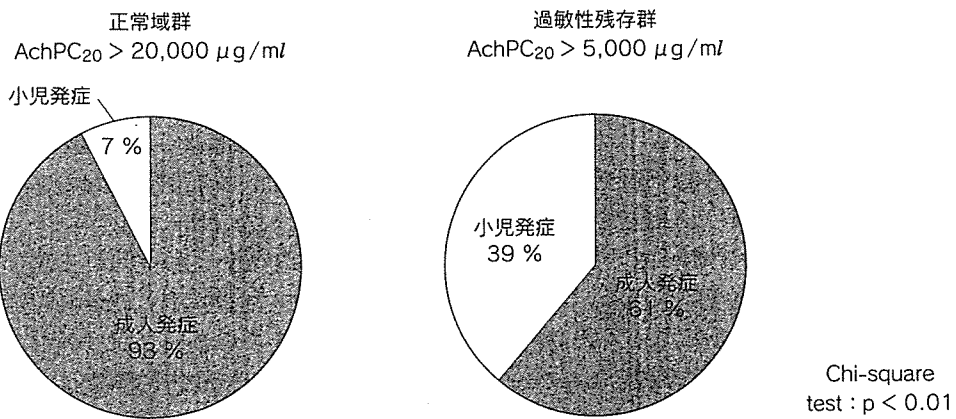


図8 治療後アセチルコリン気道過敏性正常域群と過敏性残存群の喘息発症年齢

気道過敏性が残存する症例が多く、アトピー素因の強さか、過敏性に対する遺伝性が背景に存在するのか、罹病期間の長さによるリモデリングによるのか、いまだに解明されていない。

VII. 小児喘息が成人へキャリアオーバーするということは

小児喘息が寛解する年代は10歳代が多いと考えられており⁶⁾、その年代には当然思春期も含まれている。また成人に持ち越す小児喘息(小児発症寛解なし)も思春期を経過する。成人へキャリアオーバーを考えるうえで思春期は非常に重要である。思春期喘息は難治性で死亡率も高いと考えられており、松井ら²⁵⁾の小児喘息発症22~35年後の長期予後調査では、思春期、若年成人に治癒する症例もあるが、思春期までに治癒しなかった症例では成人では中等症以上の重症が多くなると報告している。思春期では受診率、服薬コンプライアンスなど小児、成人と比較して治療内容が不十分であることも重症化の一因と考えられる。

当センターでは過去に小児発症成人喘息患者を対象とし、アンケート形式により思春期(中学生、高校生、19~20歳)における治療内容、臨床症状、小児期および現在からみた印象について調査した²⁶⁾。その結果、小児期からみた思春期の印象が寛解、改善と回答した症例は全体の50~60%であるのに対し、成人からみた思春期の印象が症状なし、よかったと回答した症例は34~42%であり、逆に悪かったと回答した症例は約44%存在した。この結果は小児期から思春期にかけて軽症化するものの症状が持続し、成人へと移行後もさらに軽症化する症例が存在することを示している。軽症化した時期にさらに十分量のICS治療が行われれば、治癒・寛解率も変化する可能性があるかもしれない。

VIII. Early intervention はキャリアオーバーを防げるか

これまでの数々の報告より小児喘息の成人期への移行に関する要因はアレルギー素因の有無、呼吸機能検査での閉塞性障害、気道過敏性の有無、臨床症状の頻回反復症例、女性であることなどが危険因子であることが示唆される。その多くはすでに遺伝的に、あるいは幼少期早期の環境によって定められているということになる。Waalkensら²⁷⁾はbudesonideで治療した小児喘息患者を対象とし、28~36カ月間の無症状期間を確認しても中止によって臨床症状の増悪を認めると報告し、CAMP study²⁸⁾では長期間の治療を行っても治療中止によってplacebo群と同等までに悪化するという報告もある。Warkeら²⁹⁾は臨床的寛解に至った小児喘息の気管支肺胞洗浄を行い、寛解症例においても好酸球増多を示す症例が存在することを報告している。

気道の好酸球性炎症の鎮静化が閉塞性障害の改善、さらには気道過敏性の消失へとつながるのであれば、症状が軽症化している小児喘息に対してのICS導入、診断できた時点での小児喘息に対してのearly interventionとしてのICS導入が、成人期への持ち越しを予防する可能性も十分に期待できるのではないかと考える。今後のprospectiveな研究が期待される。

おわりに

小児喘息の予後を考えるうえでは遺伝素因(アトピー、気道過敏性)、罹病期間、抗炎症薬としてのICS治療内容、治療効果など多岐にわたって検討する必要がある。transient wheezer, non-atopic wheezer, persistent wheezingから喘息への移行への予測が可能になり、ICSの早期導入が可能になり、治癒・寛解率が增加する可能性があるかと期待したい。

文 献

- 1) 秋山一男：成人喘息の疫学調査から喘息の特徴を考える。日本胸部疾患学会雑誌 **32**：200-210, 1994
- 2) 秋山一男ほか：成人気管支喘息の新しい分類の提唱—小児発症喘息，成人発症喘息，成人再発喘息。アレルギー**41**：727-738, 1992
- 3) 秋山一男ほか：我が国の成人喘息患者の実態調査。国立病院治療共同研究所・国立療養所中央研究，研究報告書，pp 28-36, 1998
- 4) 釣木澤尚実ほか：成人喘息における小児発症喘息と成人発症喘息の異同—内科から。日本小児アレルギー学会誌 **18**：437, 2004
- 5) Global Strategy for Asthma Management and Prevention, NIH Publication, pp 18-20, 2002
- 6) Strachan DP, Butland BK, Anderson HR：Incidence and prognosis of asthma and wheezing illness from early childhood to age 33 in a national British cohort. *BMJ* **312**：1195-1199, 1996
- 7) Sears MR et al：A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med* **349**：1414-1422, 2003
- 8) Bronnimann S, Burrows B：A prospective study of the natural history of asthma. *Chest* **90**：480-484, 1986
- 9) Toelle BG et al：Childhood factors that predict asthma in young adulthood. *Eur Respir J* **23**：66-70, 2004
- 10) Taylor DR et al：Asthma in remission. Can relapse in early adulthood be predicted at 18 years of age? *Chest* **127**：845-850, 2005
- 11) Xuan W et al：Lung function growth and its relation to airway hyperresponsiveness and recent wheeze result from a longitudinal population study. *Am J Respir Crit Care Med* **161**：1820-1824, 2000
- 12) Phelan PD, Robertson CF, Olinsky A：The Melbourne Asthma Study 1964-1999. *J Allergy Clin Immunol* **109**：189-194, 2002
- 13) Vonk JM et al：Childhood factors associated with asthma remission after 30 year follow up. *Thorax* **59**：925-929, 2004
- 14) Gerritsen J et al：Prognosis of asthma from childhood to adulthood. *Am Rev Respir Dis* **140**：1325-1330, 1989
- 15) 徳山研一ほか：無症状期喘息児の気道閉塞状態，特に末梢気道閉塞の評価とその可逆性に関する検討。アレルギー**48**：1083, 1999
- 16) Barbato A et al：Airway inflammation in child asthma. *Am J Respir Crit Care Med* **168**：798-803, 2003
- 17) Olivieri D et al：Effect of short-term treatment with low-dose inhaled fluticasone propionate airway inflammation and remodeling in mild asthma；A placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* **155**：1864-1871, 1997
- 18) Bergeron C et al：Evidence of remodeling in peripheral airways of patients with mild to moderate asthma；Effect of hydrofluoroalkane-flunisolide. *J Allergy Clin Immunol* **116**：983-989, 2005
- 19) Laitinen LA, Laitinen A：Remodeling of asthmatic airways by glucocorticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* **97**：153-158, 1996
- 20) Taussig LM：Tucson Children's Respiratory Study；1980 to present. *J Allergy Clin Immunol* **111**：661-675, 2003
- 21) Castro-Rodriguez JA et al：A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* **162**：1403-1406, 2000
- 22) Pauwels RA et al：Early intervention with budesonide in mild persistent asthma；A randomized, double-blind trial. *Lancet* **361**：1071-1076, 2003
- 23) 釣木澤尚実ほか：成人喘息における吸入ステロイド療法の効果（成人発症喘息と小児発症喘息の比較）。アレルギー**50**：239, 2001
- 24) 釣木澤尚実ほか：吸入ステロイド療法（ICS）により気道過敏性が正常化した成人喘息患者の背景因子の検討 2。アレルギー**52**：348, 2003
- 25) 松井猛彦ほか：小児気管支喘息発症 22-35 年後の長期予後。アレルギー**36**：197-204, 1987
- 26) 富田尚吾ほか：成人喘息の予後—寛解患者調

- 査結果より. アレルギー48 : 309, 1999
- 27) Waalkens HJ et al : Cessation of long-term treatment with inhaled corticosteroids (budesonide) in children with asthma results in deterioration. The Dutch CNSLD Study Group. *Am Rev Respir Dis* 148 : 1252-1257, 1993
- 28) The Childhood Asthma Management Program Research Group : Long-term effect of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med* 343 : 1054-1063, 2000
- 29) Warke TJ et al : Outgrown asthma dose not mean no airways inflammation. *Eur Respir J* 19 : 284-287, 2002
-

〔原著〕

成人喘息受診中断例の予後の検討

—無治療無症状継続群と有症状群との比較検討—

独立行政法人国立病院機構相模原病院臨床研究センター

釣木澤尚実 粒来崇博 森田園子 豊田信明

谷口正実 大友 守 前田裕二 宮崎恵理子

秋山一男

【背景】成人喘息の予後に関する報告は少なく、特に長期寛解が可能かどうかについては明確な解答は得られていない。

【方法】当院アレルギー科外来で平成2～4年まで気管支喘息として受診していたが、以降、受診していない患者1168名に対しアンケートを実施した。

【結果】行き先不明での戻り分370件(31.7%)を除いた798名中430名から回答を得た(回収率53.9%)。430名中、86名(20.0%)が過去3年以上全く喘息の治療を必要とせず無症状であると回答した(寛解群：無治療無症状継続群)。

【考察】このことから、成人喘息においても長期的に無治療で無症状である寛解予備群が存在することが示唆された。寛解予備群導入への予測因子としては初診時重症度が軽症であること、発症より早期に受診していること、初診時呼吸機能が良好、特にアセチルコリン気道過敏性が軽度である、などが考えられた。

Key words : adult asthma — outgrow — prognosis — remission

緒言

小児喘息と成人喘息では自然歴が大きく異なり、小児喘息の約70%程度は思春期から20歳に至る間に、無治療でも症状が認められなくなり、いわゆるアウトグロウ(治癒/寛解)と呼ばれる状態になる。一方残りの約30%程度は成人喘息に移行すると考えられている。小児喘息ガイドラインではアウトグロウには臨床的治癒、機能的治癒、寛解(緩解)があり、患者の治療、管理を行った後、最低2～3年以上経過観察した時点で、その患者の症状の変化によって以下の判定が可能であると記されている¹⁾。臨床的治癒とは無治療で無症状状態が5年以上継続することを指し、寛解(緩

解)は無症状になってからの年数で表す。機能的治癒は呼吸機能検査、気道過敏性試験が健常人と同等に回復している状態をいう。アウトグロウした症例の多くは長期的にみても無治療で無症状の状態を維持できているという報告は多い²⁾³⁾。また、一度アウトグロウという寛解状態にあったものが成人で再発し治療が必要になる症例も存在することが知られている⁴⁾。このことは小児喘息におけるアウトグロウには真の意味の喘息治癒状態から、気道過敏性や気道炎症が存続しているにも拘わらず、見かけ上、無症状状態が続いている臨床的治癒(機能的治癒ではない)が存在することを示している。一方、成人喘息は小児と比較して寛解する率は低く、再発率も高い。小児のような自然治癒傾向も時にはみられるが、その頻度は低く治癒しないと報告するものが多い。成人喘息はその背景が多彩であり、年齢層も幅広く、さまざまなファクターが関係することから予後に関する疫学調査の報告は少ない。そのため、治癒とはいかないまでも長期寛解が可能

Received : June 30, 2005

Accepted : December 8, 2005

釣木澤尚実：(独)国立病院機構相模原病院臨床研究センター〔〒228-8522 相模原市桜台18-1〕

E-mail : n-tsirikisawa@sagamihara-hosp.gr.jp

Table 1 A contents of a questionnaire

[1] 薬（経口または吸入）を
(1) 全く服用（常用、頓服ともに）せず、
①過去5年以上発作がない
②過去3-5年以上発作がない
③過去1-3年以上発作がない
④過去1年以内に発作がある
(2) 服用（常用、頓服ともに）して、
①過去5年以上発作がない
②過去3-5年以上発作がない
③過去1-3年以上発作がない
④過去1年以内に発作がある
(3) その他
①死亡（内喘息死）
②不明
[2] 減感作療法、変調療法を
①している
②していない
③不明
[3] 現在定期的に病（医）院を
①受診している
②受診していない
③不明
[4] 当科を受診しなくなった理由
①発作がなくなったため
②他院受診中のため
③その他

か否かについても明確な解答は得られておらずその実態は不明である。

過去に我々は当院を受診していた成人喘息患者で、ある時期（昭和63年～平成2年）から受診しなくなった患者のその後の喘息状態を知ることを目的として当該患者を対象としてアンケート調査を実施した⁵⁾。その結果、自己申告に基づく結果であるが3年以上無治療、無症状の状態にある患者が少なからず存在し、その背景因子は臨床症状が軽症、気道過敏性が軽度であることが判明した。その結果を踏まえて、今回は平成2～4年において前回と同一の調査を行い、再現性を確認するとともに無治療無症状群と有症状群とについて比較し、通院中の臨床症状や臨床所見から成人喘息の予後の予知因子が推定できるかどうかについて検討した。

対象と方法

当院アレルギー科外来に平成2～4年まで気管支喘

息として受診していたが、以後受診していない患者1168名に対して、平成10年8月封書でアンケートを依頼しはがきで回答を得た。アンケート内容は(1)くすり（経口または吸入）を全く服用せずに、①過去5年以上発作がない、②過去3～5年間以上発作がない、③過去1～3年間発作がない、④過去1年以内に発作がある。(2)くすり（経口または吸入）を服用して上記同様①②③④を質問した（Table 1）。くすり（経口または吸入）を全く服用せず過去3年以上発作がない群（(1)の①+②）を寛解（無治療無症状）群、くすりの服用の有無にかかわらず過去1年以内に発作がある群（(1)の④）を非寛解（有症状）群と定義した。寛解の定義については前述の小児喘息のガイドラインにおける小児気管支喘息予後（転帰）判断基準すなわち「その患者の症状ならびに長期管理薬治療ステップの変化によって判定が可能である」を参考にした。背景調査はカルテ調査により、外来初診時の問診より発症年齢、家族歴を聴取し、発作状況、治療状況、検査データより重症度を判断した。重症度は日本アレルギー学会重症度分類に準拠した⁶⁾。末梢血より好酸球数、血清総IgE値を測定した。また喀痰（自然痰）より喀痰中の好酸球数を測定し、Hanselの基準に基づいて半定量した。スパイログラムではVC、FEV1などを測定した。また約35種類のアレルゲンを用いた皮内反応を行い、一つ以上の抗原が陽性である症例をアトピー型と定義した。ただし血清総IgE値低値かつカンジダのみ陽性症例は非アトピー型と定義した。気道過敏性検査はアセチルコリンを用いた標準法で行った。以上の項目について種々の背景因子を比較検討した。

結果

行き先不明での戻り分370件（31.7%）を除いた798名中430名から回答を得た（回収率53.9%）。アンケートの結果内容をTable 2に示す。これらより、430名中、86名（20.0%）が過去3年以上全く喘息の治療を必要とせず喘息症状が出ていない寛解群（無治療無症状群）であった。一方、122名（28.4%）は治療薬を必要、不必要に関わらず、1年以内に発作を認めた非寛解群（症状継続群）であった。発症年齢は寛解群平均29.8歳、非寛解群平均28.4歳と有意差を認めなかった（Fig. 1(A)）。また分布をヒストグラムで見ると非寛解群では10歳未満発症、60歳以上発症が多かった（Fig. 1

Table 2 The result of a questionnaire

[1] 薬（経口または吸入）を		
(1) 全く服用（常用，頓服ともに）せず，	117 [114]	(27.2 [26.5] %)
①過去5年以上発作がない	70 [67]	(16.3 [15.6] %)
②過去3-5年以上発作がない	19 [19]	(4.4 [4.4] %)
③過去1-3年以上発作がない	13 [13]	(3.0 [3.0] %)
④過去1年以内に発作がある	15 [15]	(3.5 [3.5] %)
	([] : 減感作療法, 変調療法なし)	
(2) 服用（常用，頓服ともに）して，	246	(57.5%)
①過去5年以上発作がない	70	(16.3%)
②過去3-5年以上発作がない	24	(5.6%)
③過去1-3年以上発作がない	45	(10.5%)
④過去1年以内発作がある	107	(24.9%)
(3) その他	67	(15.6%)
①死亡（内喘息死）	42 [2]	(9.8 [0.5] %)
②不明	25	
[2] 減感作療法, 変調療法を		
①している	23	(5.3%)
②していない	315	(73.3%)
③不明	92	(21.4%)
[3] 現在定期的に病（医）院を		
①受診している	191	(44.4%)
②受診していない	185	(43.0%)
③不明	54	(12.6%)
[4] 当科を受診しなくなった理由		
①発作がなくなったため	152	(35.3%)
②他院受診中のため	77	(17.9%)
③その他	142	(33.0%)

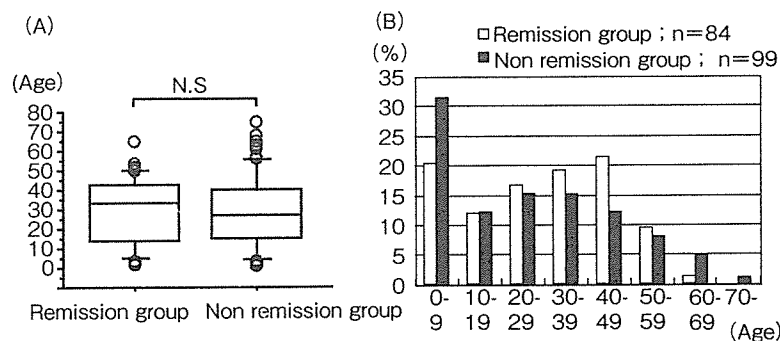


Fig. 1. (A) The comparison of age of onset in remission group and nonremission group. (B) The distribution of age of onset in adults asthmatics.

(B)). さらに発症年齢から小児期から寛解のない小児発症，成人発症，成人再発の3つに分類すると，成人発症は寛解群 65.5%，非寛解群 45.5% であり寛解群が多かった。非寛解群では小児発症および成人再発と合わせると 54.5% と半数以上を占めている。このことから非寛解群では小児喘息の既往を有する症例が多いこ

とが明らかである。発症から初診までの期間は寛解群平均 7.4 年，非寛解群平均 8.0 年と寛解群で早期受診していた ($p=0.021$, Fig. 2 (A)). しかも，ヒストグラムでは寛解群の半数近くは 1 年以内に受診していた (Fig. 2(B)). 通院期間では寛解群平均 11.4 年，非寛解群平均 11.9 年とほぼ同じであった (Fig. 3 (A)). ヒス

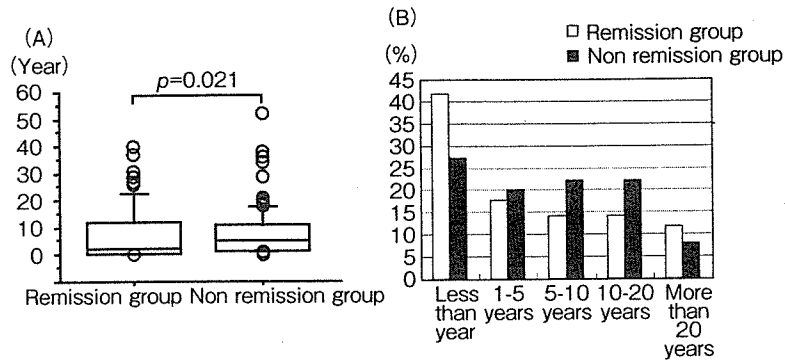


Fig. 2. (A) The comparison of the period from onset of asthma to the first hospital visit in remission group and non remission group. (B) The distribution of the period from onset of asthma to the first hospital visit.

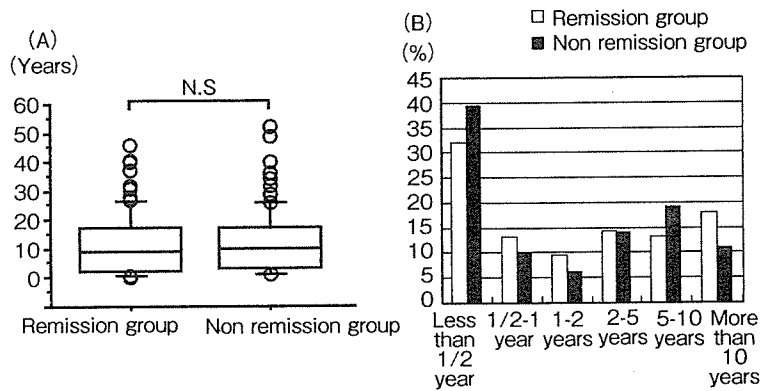


Fig. 3. (A) The comparison of the period under the hospital care in remission group and non remission group. (B) The distribution of a period under the hospital care.

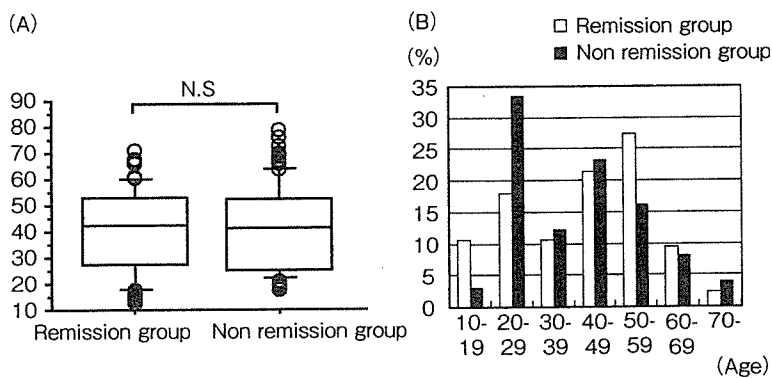


Fig. 4. (A) The comparison of the age of the last hospital visit in remission group and non remission group. (B) The distribution of age of the last hospital visit.

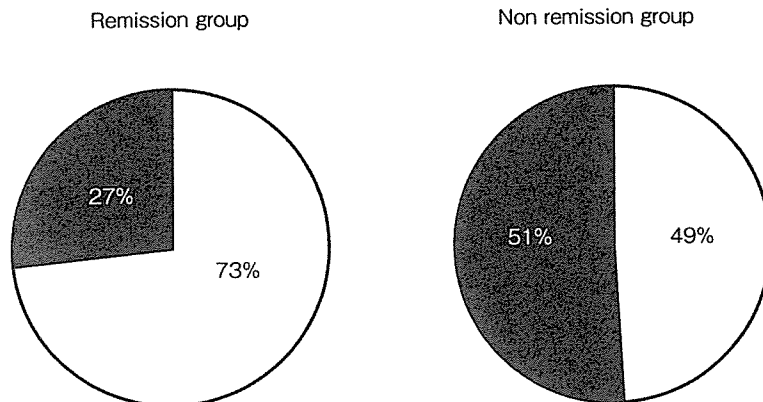


Fig. 5. The comparison of family history of atopic disease in remission group and non remission group. □ Positive family history ■ Negative family history

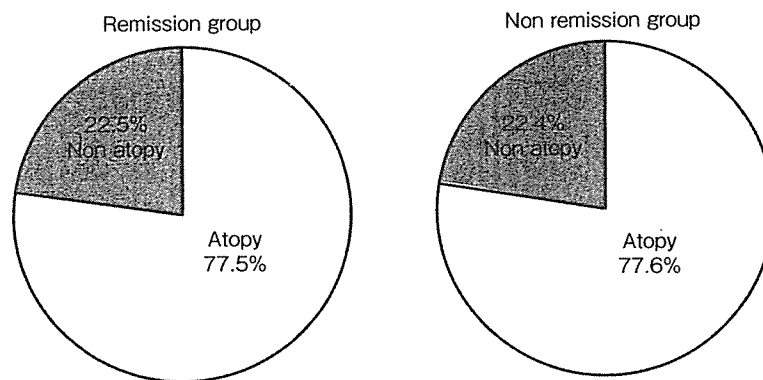


Fig. 6. The type of bronchial asthma. The comparison between remission group and non remission group.

トグラムでは寛解群, 非寛解群ともに差はなく, 寛解群, 非寛解群ともに半年以内の短期間の通院症例が多かった (Fig. 3 (B)). 最終受診年齢は寛解群平均 41.1 歳, 非寛解群 40.3 歳と差を認めず (Fig. 4 (A)), ヒストグラムでは非寛解群では 20 歳代が多く, 寛解群では 50 歳代が多かった (統計学的有意差はない.) (Fig. 4 (B)). 20 歳代での非寛解群が多いのは主に転勤やそれに伴う転居, また学生の就職などであり, その中には転医も含まれている. また家族歴では寛解群では家族歴ありとする症例は 73% と多い ($p < 0.01$) が, 非寛解群では家族歴には差は認めなかった (Fig. 5). 病型に関する検討では皮内反応の結果によりアトピー型, 非アトピー型に分類し寛解群, 非寛解群を比較した. 両群ともに 78% がアトピー型であり有意差は認めなかつ

た (Fig. 6). 平成 7 年度の国病国療調査⁴⁾における一般頻度ではアトピー型 30.2%, 混合型 30.1%, 感染型 37.1% であり, 当院ではアトピー型が若干多い傾向があると考えられる. 初診時重症度では寛解群は軽症が 89.3% と圧倒的に多かったが重症は 0% であった ($p < 0.01$) (Fig. 7). ここでの重症度判定は日本アレルギー学会に基づくものであるが喘鳴, 呼吸困難を症状の程度に用いている. 咳が主体の喘息, いわゆる咳喘息の頻度はこの分類上明らかではないが, 実際に存在していた可能性はある. 一方, 非寛解群は軽症が 52.6% と半数以上存在するものの, 重症が 14.1% と寛解群と比較して多かった ($p < 0.01$). また一般喘息の重症度は軽症 43.5%, 中等症 37.8%, 重症 10.2% であり寛解群, 非寛解群ともに軽症が多い傾向が認められた. 初診時