

20063/008B

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・罹患率および QOL に関する
全年齢階級別全国調査に関する研究

平成 16—18 年度 総合研究報告書

主任研究者 赤澤 晃

平成 19(2007)年 3 月

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・罹患率および QOL に関する
全年齢階級別全国調査に関する研究

平成 16－18 年度 総合研究報告書

主任研究者 赤澤 晃

平成 19(2007)年 3 月

—目次—

I. 総合研究報告

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

II. 分担研究報告

1. (1) 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—
(2) 神奈川県相模原市における成人喘息有症率調査研究
..... 5

2. 成人喘息有病率調査—ECRHS(European Community Respiratory Health Survey)
調査用紙日本語版の作成と妥当性の検証
..... 9

3. 気管支喘息の疫学調査に用いる調査票 ISAAC 日本語版の開発研究
..... 13

4. 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
..... 17

5. 成人気管支喘息患者の発症年齢、横浜市西部地域における受診状況および
静岡県藤枝市における有病率に関する研究
..... 21

6. 成人気管支喘息の有病率調査と環境因子の関与についての解析
..... 25

7. 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
..... 39

8. 北九州市におけるアレルギー疾患疫学調査
..... 43

9. 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
..... 47

II. 資料 53

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 81

IV. 研究成果の刊行物・別冊 85

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

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

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 センター長)

高橋 清 (国立病院機構南岡山医療センター 病院長)

中川武正 (川崎市立多摩病院アレルギー科部長)

小田嶋博 (国立病院機構福岡病院小児科 部長)

小林章雄 (愛知医科大学衛生学 教授)

烏帽子田彰 (広島大学公衆衛生学 教授)

中村裕之 (金沢大学大学院医学系研究科 教授)

足立雄一 (富山医科薬科大学小児科 講師)

大矢幸弘 (国立成育医療センターアレルギー科医長)

西村正治 (北海道大学大学院医学研究科呼吸器内科学分野 教授)

河岸由紀男 (富山大学医学部第一内科 助手)

研究協力者

檜澤伸之 (北海道大学大学院医学研究科呼吸器内科学分野)

明石真幸 (国立成育医療センターアレルギー科)

斎藤暁美 (国立成育医療センターアレルギー科)

小嶋なみ子 (国立成育医療センターアレルギー科)

渡辺淳子 (国立病院機構相模原病院臨床研究センター)

谷本 安 (岡山大学第2内科)

谷口正実 (国立病院機構相模原病院臨床研究センター内科)

駒瀬裕子 (聖マリアンナ医科大学西部病院呼吸器内科)

小山佐恵 (相模原市保健所)

松野京子 (藤枝市健康福祉部保健センター)

石部茂樹 (藤枝市健康福祉部保健センター)

森田博己 (藤枝市健康福祉部保健センター)

渡辺昌徳 (藤枝市健康福祉部保健センター)

赤松康弘 (愛知医科大学医学部衛生学講座)

岩元佐代子 (相模原市保健所)

佐藤 弘 (産業医科大学小児科)

白幡 聡 (産業医科大学小児科)

津田恵次郎 (つだこどもクリニック)

富原明博 (北九州市教育委員会)

西間三馨 (国立病院機構福岡病院)

本村知華子 (国立病院機構福岡病院小児科)

宗田 良 (国立病院機構南岡山医療センター 副院長)

手塚純一郎 (国立病院機構福岡病院小児科)

岡田千春 (国立病院機構南岡山医療センター第1内科)

浅井雅代 (長久手町保健予防係長)

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)

馬場研二 (愛知医科大学呼吸器アレルギー内科)

富樫 辰二 (安芸太田町保健福祉統括センター)

平野 淳 (国立病院機構南岡山医療センター第1内科)

吉川 克子 (安芸太田町保健福祉統括センター)

金廣有彦 (岡山大学医学部血液腫瘍呼吸器内科)

川本 千代美 (安芸太田町保健福祉統括センター)

谷本 安 (岡山大学医学部血液腫瘍呼吸器内科)

曾根啓一 (倉敷市保健所)

足立陽子 (富山大学医学部小児科)

板澤寿子 (富山大学医学部小児科)

岡部美恵 (富山大学医学部)

西 圭司 (安芸太田町保健福祉統括センター)

木村友昭 (広島大学大学院医歯薬学総合研究科)

一町澄宜 (広島大学大学院医歯薬学総合研究科)

研究要旨

EBMに基づいた気管支喘息治療法の開発、国際的治療ガイドラインとの協調がある中で、国際比較を行うこと、国内での地域差、経時的变化を観察していく上で記述疫学統計調査を実施していくが不可欠となってきた。本研究では国際的に使用されているISAAC、ECRHS 調査用紙を日本語化して全国、全年齢にわたる調査を実施した。気管支喘息期間有症率は、6-7歳 13.9%、13-14歳 8.8%、20-44歳 8.1%、20歳以上 9.1%であった。

A. 研究目的

アレルギー疾患の治療法に開発、治療ガイドラインの作成、予防対策を実施していくには、アレルギー疾患の有症率等の記述疫学調査がまず必要である。これまでも国内でいくつもの疫学調査が実施されてきた。

地域、年代、対象、調査方法が異なるために単純に比較することはできないが、気管支喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎は全年齢において増加傾向にあるというのが一般的見解であった。どのような方法で調査を行うのが妥当であるかは様々な議論が

あるところであるが、診断的に妥当性があることはもちろんであるが、継続的に使用できること、経年的比較ができること、国内および国際的に比較ができることが求められてきた。海外では、ATS—DLD(米国胸部疾患学会の調査用紙)から、ECRHS、ISAAC調査へかわり国際的な調査委員会が組織され実施されている。本研究は、今後の日本における気管支喘息の記述疫学調査の基本ができること、今後の疫学調査あり方について提言できることを目的とした。

B. 研究方法

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年計画で実施した。

初年度は、ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood), ECRHS (European Community Respiratory Health Survey)調査用紙の日本語化、妥当性検証と全年齢階級別有症率を電話調査により小規模で実施した。さらに、2年度、3年度計画を作成し実施準備をおこなった。

2年度は、小児領域として、全国47都道府県と特定地域として東京都、世田谷区、富山県、北九州市においてISAAC調査用紙での有症率調査および一部QOL調査を実施した。成人領域として電話調査によるECRHSの聞き取り調査を大規模に実施した。さらに、3年目に向けての成人喘息の实地調査計画を作成した。

3年度は、全国10地域における成人気管支喘息有症率調査と前年度までの調査結果の分析をおこない、将来必要になる継続的な調査方法の基礎作りをおこなった。

1. 調査用紙の選定、日本語化

国際的に使用されている気管支喘息有症率調査用紙である、成人用のECRHS (European Community Respiratory Health Survey)調査用紙と小児用のISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood)の日本語化をおこなった。

2. 全国全年齢気管支喘息有症率調査

初年度にパイロットスタディとして2年度に本調査として実施した。初年度は、対象者を全国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う方

法で実施した。40955コールで3655件の参加者を得た。2年度は23,7647コールで18531名の参加者を得た。

3. 全国小児気管支喘息有症率調査

各都道府県における小中学生それぞれの対象人数が1,200名以上になるように無作為あるいは各県教育委員会の選定の下、対象学校を決定し調査協力を依頼した。小学生は1-2年生を中学生は2-3年生を対象とした。その結果、全国47都道府県の小学1-2年生(6-8歳)64,424人(512校)、中学2-3年生(13-15歳)70,008人(289校)が対象となった。特定地域(東京都、東京都世田谷区、富山県富山市、福岡県北九州市)では、サンプル数を多くとるなど規模を拡大あるいは調査内容を追加して実施した。

4. 特定地域における成人気管支喘息有症率調査

全国10地域を選定し、訪問調査法によりECRHS調査用紙での成人喘息有症率調査を実施した。

地域住民約2,500人以上を無作為抽出あるいは全数の訪問員による訪問調査を実施した。

5. 小児気管支喘息児のQOL調査

小児気管支喘息の養育者のQOLを測定する尺度としてより養育者の視点に基づいたものが必要であり、その開発をおこなった。一次調査で自由記述による項目情報の収集を行い二次調査で選択式質問票での調査を実施した。最終的に24項目から成る三次調査票を作成した

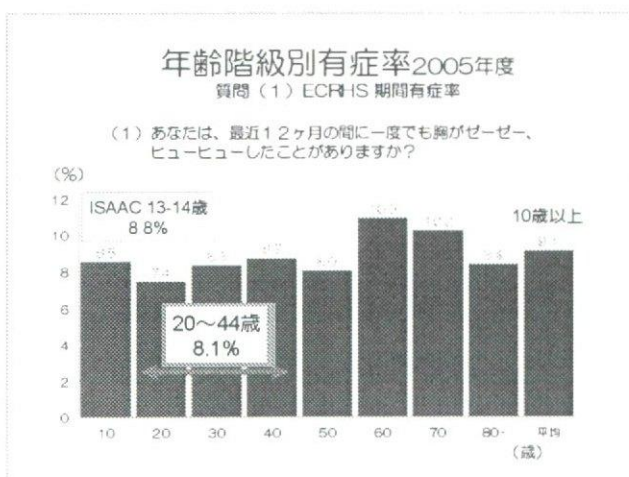
C. 研究結果

1. 調査用紙の選定、日本語

成人用ECRHS、小児用ISAACの日本語化を行った。巻末の資料として添付している。

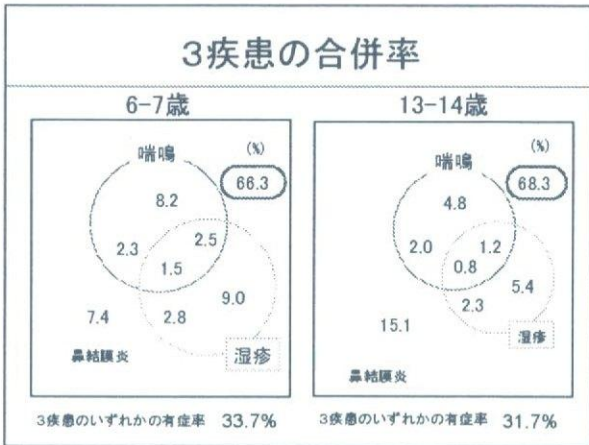
2. 全国全年齢気管支喘息有症率調査

10歳以上の全年齢の期間有症率は、9.1%(男性11.3%、女性8.0%)、ECRHSの対象年齢である20~44歳では、8.1%(男性9.5%、女性7.5%)であった。



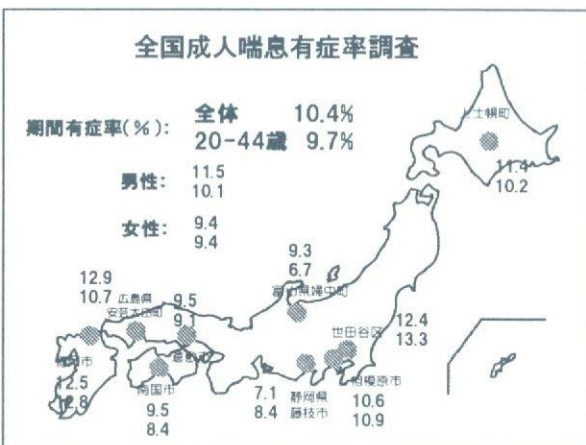
3. 全国小児気管支喘息有症率調査

6-7 歳の期間有症率は、13.9%(男性 16.3%、女性 11.5%)、13-14 歳では 8.8%(男性 9.0%、女性 8.5%)であり、アレルギー性鼻結膜炎、アトピー性皮膚炎との合併は 6-7 歳で 33.7%、13-14 歳で 31.7%であった。



4. 特定地域における成人気管支喘息有症率調査

全国 10 地域を選定し、訪問調査法により ECRHS 調査用紙での成人喘息有症率調査を実施した。神奈川県相模原市(秋山)、静岡県藤枝市(中川)、岐阜県御嵩町(小林)、東京都世田谷区砧町(赤澤)、広島市安芸太田町(烏帽子田)、岡山県倉敷市(高橋)、高知県南国市(中村)、福岡県福岡市(小田嶋)、富山県婦中町神保地区(河岸)、北海道士幌町で実施した。地域住民約 2,500 人以上を無作為抽出あるいは全数の訪問員による訪問調査を実施した。それぞれの地域において、地方自治体の協力体制は異なるが、市町村自治体、保健所、あるいは町内会との協力により調査員の確保、指導を行い被験者への訪問調査を実施した。



20歳以上の期間有症率は、10.4%、20~44 歳では、9.7%であった。

5. 小児気管支喘息児のQOL調査

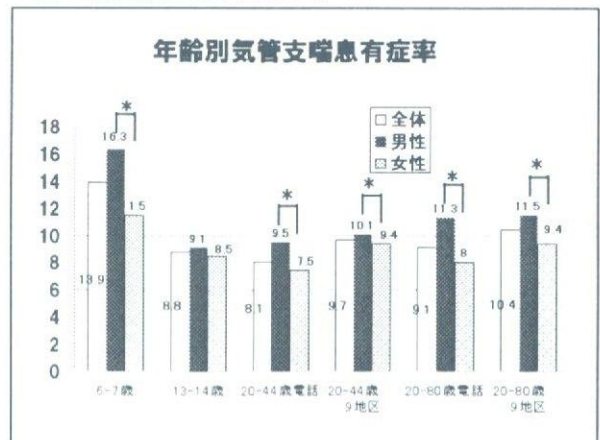
小児気管支喘息の養育者のQOL調査票を新たに開発し、24項目からなる調査票を作成した。

D. 考察

気管支喘息治療がEBMベースで改訂されていくなかで、国際的レベルでの疫学統計の比較が不可欠になってきた。国際的に比較できる疫学統計、横断的にさらに経時的比較することで予防対策、治療ガイドラインの有効性を検証していくことができる疫学統計が必要である。

これまで、国内でのいくつかの疫学調査が実施され、アレルギー疾患の増加の動向、地域差があることはわかっていたが、同一の手法で調査されたものがほとんどなかった。また、調査方法もこれまでの調査用紙の多くがATS-DLDに準拠しているため、医師に診断されたことを根拠にしていた。しかし、昨今の喘息治療の考え方は、喘息の有無を根拠に症状の有無でその疾患があるであろう患者がどれだけいるかを把握しようという方法である。これは喘息を有していても治療をせずに放置していたり、不十分な治療をしている患者が数多くいるということがわかってきたからである。治療ガイドラインや予防対策、喘息死対策が誰を対象にしていけるかを考えればごく自然な変化である。

本研究班では、国際的に比較ができる日本全国のデータを出すこと、さらにこれまでのデータとの整合性もとれつつ将来的に比較できる基礎データとなることを第1に考えて実施した。調査用紙に関しては、現在国際的に使用されている、ISAAC、ECRHSの日本語訳の実施をおこなった。調査対象として、小児は、0歳から20歳までのすべてを調査することはできなかったが、国際的に比較する年齢である6-7歳と13-14歳に関して、全国の教育委員会の協力を得て実施することができた。成人に関しては、調査対象選定が非常に困難であり、RDD法による電話調査と全国10カ所の訪問調査を実施した。



すべての調査結果をまとめたものが上図となる。
ECRHSにより国際比較をする際は、COPDの合併例を除くために年齢を20～44歳限定している。

諸外国のデータと比較する場合実施年が異なるが、小児では過去に実施されたISAAC調査時の福岡県の有症率よりはやや小さい値となっているが国際的な順位にほとんど違いはなく、平均より高いグループに属している。成人は欧米諸国に比べると低い値となっている。

男女に関しては、これまで小児では男児に多く、成人では性差が無いといわれてきたが今回の調査では、ほとんどの年齢で男性が多いという有意な結果が得られた。

今回の調査が我が国の気管支喘息の全国的かつ全年齢に渡る調査であることから、疫学調査として中間点として整理できたことは今後のガイドライン、予防対策の効果を観察していく上で重要である。ガイドラインの改定、予防対策が実施されているなかで、定期的な調査が必要でありさらに、基本的な調査項目に加えて、ガイドラインの有効性を観察できる調査項目に関しても日本独自に追加して実施していくことも検討する必要がある。

E. 結論

国際的に広く使用されている小児、成人喘息調査用紙を日本語化し、全国レベルの調査を実施することができた。文部科学省、都道府県教育委員会の協力体制を作り継続的に実施する必要がある。成人に関しては電話調査法を進化させて行くことが継続的に実施するためには良い方法と考えられた。

また、新たに開発した養育者のQOL調査票は、十分な妥当性信頼性を有していた。

F. 健康危機情報

気管支喘息は、6-7歳で13.9%、13歳以上では8-9%の有症率があることがわかった。喘息死がゼロにならない現在、こうした症状を有する患者に対して十分な啓発活動を実施する必要がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

6. 学会発表

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

「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」

- (1) 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—
- (2) 神奈川県相模原市における成人喘息有症率調査研究

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長

研究協力者 谷口正実 国立病院機構相模原病院臨床研究センター
渡辺淳子 国立病院機構相模原病院臨床研究センター
竹内保雄 国立病院機構相模原病院臨床研究センター
小山佐恵 相模原市保健所中央保健センター成人高齢者保健班
岩元佐代子 相模原市保健所中央保健センター成人高齢者保健班担当課長

研究要旨

(1) 我が国の成人気管支喘息有病率・罹患率の全年齢階級別調査実施のための予備研究として、高齢者喘息有病率を正確に診断するために、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。

(2) 本研究班の最終課題としての ECRHS 調査用紙日本語版を用いての成人喘息有病率調査を相模原市で実施した。神奈川県相模原市は人口 60 万を越える、東京に隣接する中核市である。市内で環境の異なる 2 地区について調査を行った。結果は両地区とも最近 12 ヶ月の喘鳴(期間有症率)は 10.6%で出現し、男性の方が高率であった。年代別に見ると 20・30 歳代の若年層と 60・70 歳代の高年層で男性の有病率が高く、40・50 歳の年齢層で女性の有病率が高くなっていった。鼻アレルギー有病率も特に女性で 50%以上と高率であった。期間有症率の関連因子としては鼻アレルギーと現在の喫煙状況が挙げられたが、女性の BMI も因子の一つとして認められる可能性があった。

A. 研究目的

(1) 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した。

(2) 神奈川県相模原市は人口 60 万人を越える中核市である。日本の都市部の一つとして、市内で環境の異なる 2 地区について、成人喘息有病率を精度の高い研究方法にて推定し、関連要因について検討することを目的とした。

B. 研究方法

(1) 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。

(2) 対象は市内でも開発の進んだ若松地区と最寄駅が単線で昨年度小児喘息有病率調査協力地域であった上溝地区の 2 地域の 20-79 歳の男女とし、国際比較を可能とするために近年ヨーロッパを始め多くの国々で用いられている ECRHS (European Community Respiratory Health Survey) 調査用紙を back translation して妥当性が確認されている日本語版に身長体重やペットの飼育状況などの生活環境調査を加えた研究班

に共通の調査票を用いた。国立病院機構相模原病院倫理委員会による承認を受け、2006 年 9 月に各世帯に郵送し、郵送による回答を依頼した。

(倫理面への配慮) 本研究の対象としての気管支喘息患者や一般住民に対しては、本研究の意義につき十分説明の上、承諾を得てアンケート調査、背景因子の検討のためのカルテ調査等、各種調査研究を実施した。

C. 研究結果

(1) 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。

(2) 相模原市若松地区は 3032 名の対象者中 1817 票の回答があり、有効回答率は 60.6%であった。上溝地区は 3110 名の対象者中 1978 票の回答があり、回答率は 64.0%であった。最近 12 ヶ月の喘鳴の出現率は両地区とも 10.6%であったが、年齢・性別に見ると両地区とも 10・20 歳代の若年層と 60・70 歳代の高年層で男性の有病率が高く、

30・40 歳の年齢層で女性の有病率が高くなっていた。COPD 患者の一部で最近 12 ヶ月に喘鳴を見る者が多いが、残りの喘鳴ありの者は喘息の薬物療法を受けている者と薬物療法は受けずに経過観察中か喘鳴を放置している者に分けられることが考えられる。薬物療法により喘鳴が発生しない者が存在することを考え合わせると、20 歳代—50 歳代の方々では経過観察もしくは放置の者が多々ある可能性があると考えられる。問 7 は花粉症も含めた鼻アレルギーの有無を聞いているが、有病率がかなり高値であった。特に女性は両地区とも 5 割を超えていた。

喫煙経験率は男性が両地区とも 60%台で女性は両地区とも 20%を越えた。最近 12 ヶ月の喘鳴に関する要因については鼻アレルギーの存在と現在の喫煙が有意な因子として挙げられた。ここ最近世界中で議論のある BMI も標準よりやや多い 25.0-29.9 の範囲で有意差が認められ、更に多変量解析を行った (平均 BMI 22.8 ± 6.1)。現在の喫煙状況、鼻アレルギーで補正したところ、男性でも一部で有意となったが、女性の標準以上で有意となった。

D. 考察

(1) 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 の中で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。

(2) 神奈川県相模原市は、人口約 60 万人の首都圏の中核都市であり、我が国の平均的中都市における成人喘息有病率を知るためのよいモデルと思われた。対象地区として市内でも開発の進んだ若松地区と最寄駅が単線で昨年度小児喘息有病率調査協力地域であった上溝地区の 2 地域で調査を行った。今回は、当初は個別訪問法による調査を予定したが、昨今の社会状況、行政との調整の結果、郵送法によるアンケート調査となったため、回収率の低下が危ぶまれたが、結果的には、両地区とも 60%を超える回収率が得られた。また、若松地区と上溝地区での結果は、ほぼ同様の傾向であり、今回の結果は、相模原市の全体像をほぼ代表している考えとしてよいと思われる。10・20 歳代の若年層と 60・70 歳代の高年層で男性の有病率が高く、30・40 歳の年齢層で女性の有病率が高くなっていたことは一般的な他の調査の傾向と類似した。COPD 患者の一部で最近 12 ヶ月に喘鳴ありと回答した者が多いが、その他の喘鳴ありの者は喘息の薬物療法を受けている者と薬物療法は受けずに経過観察中か喘鳴を放置している者に分けられることが考えられる。薬物療法により喘鳴が発生しない者が存在することを考え合わせると、20 歳代—50 歳代の方々では経過観察もしくは放置の者が多々ある可能性があると考えられる。喘鳴の関連因子としてここ数年 BMI(肥満)が世界的に議論になっている。今回は横断調査であるが、いくつかの長期前向き子ホート研究や減量・食事改善による発作回数や重症度の減少を報告した研究も複数存在する。今後のより詳細についての調査が望まれる。

E. 結論

(1) 高齢者喘息といえども、喘息の部分だけを見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。

(2) 神奈川県相模原市内で環境の異なる 2 地区について ECRHS 調査用紙日本語版を用いて成人

喘息有病率調査を郵送法で行った。結果は両地区とも最近 12 ヶ月の喘鳴(期間有病率)は 10.6%で出現し、男性の方が高率であった。年代別に見ると 20・30 歳代の若年層と 60・70 歳代の高年層で男性の有病率が高く、40・50 歳の年齢層で女性の有病率が高くなっていた。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 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

2. 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

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

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
分担研究報告書

「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」

成人喘息有病率調査－ECRHS (European Community Respiratory Health Survey) 調査用紙日
本語版の作成と妥当性の検証

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長
	高橋 清	国立病院機構南岡山医療センター院長
	中川武正	川崎市立多摩病院アレルギー科部長
	大矢幸弘	国立成育医療センターアレルギー科医長
	赤澤 晃	国立成育医療センター総合診療科医長
研究協力者	谷口正実	国立病院機構相模原病院臨床研究センター
	渡辺淳子	国立病院機構相模原病院臨床研究センター

研究要旨

成人喘息有病率の国際比較を可能とするために、GINA (Global Initiative for Asthma) で採用されている ECRHS (European Community Respiratory Health Survey) の調査用紙について日本での使用妥当性検証を行った。高齢者での COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease) による喘息類似の症状出現を考慮し、ECRHS オリジナル調査用紙に 2 つの質問事項を追加した。本研究参加アレルギー呼吸器専門施設において主治医に喘息と診断された患者 370 例、COPD と診断された患者 61 例、非喘息非 COPD (健常群) 134 例に対して今回作成した ECRHS 調査用紙日本語版を用いてアンケート調査を依頼しその結果を比較検討した。過去 12 ヶ月の喘鳴は質問項目中で喘息患者と非喘息健常人との鑑別に最も高い妥当性 (感度+特異度) を認め、喘息期間有病率の国際比較の指標として有用であることが示された。一方、特異度は過去 12 ヶ月の胸のつまりによる寝覚めと息切れ発作による寝覚めで高値であった。高齢者では主治医の診断と本人のアンケート上の回答の不一致が若年者と比較して多かったが、この理由としては、患者自身の疾患についての認識の低さや、本調査が、対面式の回答を確認しながらの調査ではない、自記式アンケート調査によったためと考えられた。本アンケート用紙は、高齢者における精度及び COPD との鑑別の面で問題点は残るも、国際的比較を可能にする点では我が国でも充分使用しうる調査用紙と考えられた。

A. 研究目的

我が国における成人気管支喘息有病率調査は、これまでは限られた職域、地域で実施されたのみであり、我が国全体での有病率調査はみられない。本研究班では、我が国国民の全年齢層にわたり、かつ広域的な調査を実施することを目的として

いる。本研究を始めるに当たり、国際比較を視野に入れ、GINA での有病率比較に採用されている ECRHS 調査用紙の我が国での使用のために和訳調査用紙を作成し本調査用紙の妥当性の検証を目的とした。

B. 研究方法

「ECRHS screening questionnaire」及び「ECRHS stage 1 repeat :The one-page questionnaire」を分担研究者により翻訳し、ECRHS steering committee および日本の翻訳業者に対して back translation を依頼し、翻訳の妥当性を確認した。我が国の実状に合わせ一部改訂した調査用紙(添付資料)を用いて班員施設で気管支喘息と既に診断されている成人喘息患者を対象にアンケート調査を行ない、非喘息対照群と比較し調査用紙の妥当性を検証した。

(倫理面への配慮)本研究の対象としての気管支喘息患者や一般住民に対しては、本研究の意義につき十分説明の上、承諾を得てアンケート調査、背景因子の検討のためのカルテ調査等、各種調査研究を実施した。

C. 研究結果

オリジナルの調査用紙(英語版)の翻訳においては、複数の担当者間での意見の相違はほとんど無く、一部修飾語の取扱で議論があったのみで、ほぼ統一見解が得られた。また、hay fever の表現を我が国で一般的ではない枯草熱ではなく、アレルギー性鼻炎と翻訳した以外には、特に原文にほぼ忠実な翻訳を行ない、2名の steering committee 関係者及び我が国の翻訳業者による back translation によっても翻訳の妥当性が確認された。最終的には「ECRHS screening questionnaire」及び「ECRHS stage 1 repeat : The one-page questionnaire」の両調査用紙に準拠しつつ順序を一部変更した日本語オリジナル版を作成した。本調査用紙を用いて成人喘息関連共同研究者3施設の成人気管支喘息患者370名及び非喘息対照者101名を対象として実施したアンケート調査では、喘息患者と非喘息者と100%鑑別可能な項目は皆無であり、喘息患者群においても喘息の有無に関する質問に対して“なし”あるいは無回答が10%程度あるなど、アンケート調査

の限界と思われた。

D. 考察

ECRHS の調査では調査票の最初の質問である、(1)過去12ヶ月の喘鳴の有無で期間有病率(current asthma)を算出している。今回専門医療施設において既に気管支喘息と診断された患者などに対して本調査票を用いたアンケート調査を実施することで、本邦における ECRHS 調査用紙使用の妥当性を検討したが、日本においてもヨーロッパ同様、過去12ヶ月の喘鳴が質問項目中最も高い Youden's index を示したことによりその妥当性が認められた。しかし気管支喘息の診断を受けている患者でもよくコントロールされている場合には、過去12ヶ月間に症状のない患者が少なからず存在することは、明らかであり、特に最近のガイドラインに則った治療を行っている施設受診の患者を対象に行った本研究で気管支喘息患者の約30%が本質問に否定的に回答したことは、十分理解できることである。すなわち期間有症率をもって期間有病率とすることには、問題があると思われる。Table3においてドイツの感度が比較的低い理由は不明であるが、本研究と同様の理由が考えられる。

年齢階級別調査においては高齢者でのアンケート回答の妥当性が懸念されたが、本研究のように患者の病名が明確となっている呼吸器専門医療施設での調査で、喘息と診断された60歳以上の患者がアンケート上で自身は喘息と診断されていると回答した者は87%であり、13%が喘息と診断されたとは回答していないものの、医師による喘息やCOPDの確認を若年者(20-44歳喘息群の喘息診断肯定率97%、45-59歳で91%)とほぼ同率に認めており、60歳以上の高齢者においても本アンケート調査用紙の信頼性はほぼ確保された。しかし、呼吸器専門施設で基本的に喘息のみ診断された患者でCOPDとも診断されたことがあると回答した患者(60歳以上の喘息群中44%)や、COPDのみ診断された患者で喘息とも診断されたこと

があるという患者(60歳以上のCOPD群中30%)が高齢層で多く見られ、他の施設で診断されたことが過去にあった可能性があるとしてもかなり高率であった。確かに高齢者では喘鳴や息切れを有するものは多いが高齢者における喘息とCOPDの鑑別の困難さとともに本調査における質問及び回答の妥当性には少々疑問が残る。先述のように高齢者では自身の疾患に対する認識が他の年代に比べて低いことや、アンケートが自己記入式であり対面調査ではないため、事実確認に限界があったためと考えられた。

上記のように ECRHS の調査では調査票の最初の質問である、(1)過去12ヶ月の喘鳴の有無で期間有病率(current asthma)を算出され、治療により過去12ヶ月無症状となっている者の数は除外される。一方、COPD群でも喘鳴を症状とする割合が高いことがわかった。特にCOPDの有病率が10%以上とされる60歳以上では過去12ヶ月の喘鳴の有無による喘息有病率算出の際にはCOPDとの鑑別が困難となることが示された。また、COPDの合併が無く喘息のみと診断されている60歳以上の喘息群患者では、44%がアンケート上自身はCOPDとも診断されたことがあると回答している。

13-14歳への調査に用いられるISAAC調査用紙⁹⁾Phase Iでは最初に生涯での喘鳴の有無を問う(生涯有症率)、有るとする者に対して過去12ヶ月の喘鳴を聞いている(期間有症率)。過去12ヶ月の発作回数を聞いている点は、この調査用紙がIUATを参考に作られている点からもECRHSと共通であるが、過去12ヶ月の発作の頻度、会話制限の有無、運動後の喘息の有無、感染症が無いときの乾性咳嗽の有無についてはISAAC特有である。日本でも汎用されている13歳以上の調査に用いるATS-DLD調査用紙¹⁰⁾は咳嗽、喀痰、喘鳴、息切れについて各々5問以上のきめ細かい質問がされていて、喘息患者のスクリーニングとしては他の質問用紙に比べて厳しくなっている。

E. 結論

過去12ヶ月の喘鳴は質問項目中で喘息患者と非喘息健常人との鑑別に最も高い妥当性(感度+特異度)を認め、喘息期間有病率の国際比較の指標として有用であることが示された。一方、特異度は過去12ヶ月の胸のつまりによる寝覚めと息切れ発作による寝覚めで高値であった。本アンケート用紙は、高齢者における精度及びCOPDとの鑑別の面で問題点は残るも、国際的比較を可能にする点では我が国でも充分使用しうる調査用紙と考えられる。今後は本調査用紙によるスクリーニングの二次調査方法を確立し、精度の高い我が国の喘息有病率調査システムを構築することが望まれる。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 渡辺淳子、谷口正実、高橋清、中川武正、大矢幸弘、赤澤晃、秋山一男:成人喘息—European Community Respiratory Health Survey 調査用紙日本語版の作成と検証. アレルギー 55(11)1421-1428, 2006

2. 渡辺淳子、谷口正実、秋山一男:成人喘息の疫学. アレルギーの臨床 341:26(1)32-36, 2005.

2. 学会発表

1. 秋山一男、高橋清、中川武正、大矢幸弘、赤澤晃:成人喘息有病率調査(第1報)—ECRHS調査用紙日本語版の作成と妥当性の検証. 第17回日本アレルギー学会春季臨床大会 2005, 6. 3. 岡山

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

気管支喘息の疫学調査に用いる調査票 ISAAC 日本語版の開発研究

- 分担研究者 大矢幸弘（国立成育医療センター 医長）、秋山一男（国立病院機構相模原病院臨床研究センター センター長）、中川武正（聖マリアンナ医科大学 教授）、高橋清（国立病院機構南岡山医療センター 院長）、小林章雄（愛知医科大学 教授）、烏帽子田彰（広島大学 教授）、中村裕之（金沢大学 教授）、足立雄一（富山医科薬科大学 講師）、小田嶋博（国立病院機構福岡病院 部長）、赤澤 晃（国立成育医療センター 医長）
- 研究協力者 廣田良夫（大阪市立大学大学院 教授）、三宅吉博（福岡大学 助教授）、佐々木敏（東京大学 教授）、西間三馨（国立病院機構福岡病院 院長）、Hywel Williams (Nottingham University Professor)、David Strachan (St. Georges Hospital London University Professor)、Ross Anderson (St. George's Hospital London University Professor)、Afsane Riazi (University College London, senior lecturer)、Jonathan Bachelor (Cambridge University registrar)、明石昌幸、斉藤暁美、成田雅美、野村伊知郎、須田友子、二村昌樹、渡辺博子、井上徳浩、福家辰樹、中谷夏織、萬木晋、後町法子、小嶋なみ子、後藤和美、宮崎晃子、益子育代、喜多寿子 坂本美砂、湊のぶ子（国立成育医療センター）

研究要旨

気管支喘息の有病率・罹患率調査としては国際的には ISAAC 方式が最も多用されており、本研究では ISAAC のプロトコールに従って日本語版の開発研究を行った。ISAAC のステアリングコミッティの協力のもと順翻訳および逆翻訳のプロセスを経て日本語版を作成し、専門医の診断を基準としたときの感度や特異度を調べた。呼吸器に関する質問 1 および 2 に関して、喘息の生涯有病率に関する Positive Predictive Value (PPV) および感度はそれぞれ 90% と高く、期間有病率に関しても共に 80% 以上であった。鼻に関する質問や皮膚に関する質問では特異度が低くなる傾向が見られたが、いずれのアレルギー疾患も感度が高く、専門医の正確な診断よりは若干大きい有病率が検出される可能性はあるものの、喘息と関連疾患の有病率調査票として信頼できる性能を有している。

A. 研究目的

気管支喘息の有病率・罹患率調査には ATS—DLD 方式や医師の診断歴などが用いられてきたが、近年 ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) が国際的な統一基準による調査票を作成してからは、ISAAC 方式が多用されるようになった。そこで、本研究班では ISAAC のプロトコールを入手し、ISAAC の Sterling committee の協力のもとで作成した日本語版の開発研究を完成させることになった。

B. 研究方法

ISAAC には Phase one から Phase three までの manual があるが、このなかで phase one と Phase three manual に共通する Study Instruments for 13/14 years olds および Study Instruments for 6/7 year olds の Core questionnaire for wheezing asthma, Core questionnaire for rhinitis, Core questionnaire for eczema を複数の日本人が日本語に翻訳した。この日本語訳をバイリンガルの英国人 2 名に依頼し逆翻訳を行い ISAAC の sterling committee

にチェックを依頼した。指摘を受けた箇所の日本語の修正と逆翻訳を繰り返し、患者およびその養育者に試用を行い最終的な日本語訳を作成した。この日本語版を国立成育医療センターアレルギー科に通院している患者およびその養育者に配布し記入を依頼した。診察時にアレルギー科の医師が、その患者についての 1. 喘息の診断の有無、2. 喘息の重症度、3. 最近 12 ヶ月における喘息症状の有無、4. アレルギー性鼻炎の診断の有無、5. 最近 12 ヶ月におけるアレルギー性鼻炎症状の有無、6. アレルギー性結膜炎の診断の有無、7. 最近 12 ヶ月におけるアレルギー性結膜炎の症状の有無、8. 花粉症の診断の有無、9. 最近 12 ヶ月における花粉症の症状の有無、10. アトピー性皮膚炎の診断の有無、11. 最近 12 ヶ月におけるアトピー性皮膚炎症状の有無 についてチェックを行った。本研究に用いる調査票の妥当性を調べるために、呼吸器に関する質問の 1、2、6、鼻に関する質問の 1、2、6、および皮膚に関する質問の 1、2、3、6 について 13/14 歳用と 6/7 歳用のそれぞれについて本研究に参加したアレルギー科医師の診断を基準とし

たときの Positive Predictive Value(PPV)、Negative Predictive Value(NPV)、感度および特異度を計算した。

C. 研究結果 (質問票は資料参照)

質問票としての翻訳妥当性および表面妥当性に関しては研究方法にて記述した。以下はアレルギー専門医の診断をゴールドスタンダードとしたときの質問票の PPV, NPV, 感度・特異度についての結果である。

I 呼吸器に関する質問 (13/14 歳用)

問1 専門医の診断を基準としたときの PPV は 90.4%、NPV は 80.0%、感度は 94.3%、特異度は 69.6%であった。

呼吸器 13/14 歳用		医師の確認		合計
		あり	なし	
問1	はい	66	7	73
	いいえ	4	16	20
合計		70	23	93

問2 専門医の診断 (この12ヶ月に喘息発作があった)を基準としたときの PPV は 80.9%、NPV は 70.4%、感度は 82.6%、特異度は 67.9%であった。

呼吸器 13/14 歳用		医師の確認		合計
		あり	なし	
問2	はい	38	9	47
	いいえ	8	19	27
合計		46	28	74

問6 専門医の診断を基準としたときの PPV は 90.3%、NPV は 88.9%、感度は 97.0%、特異度は 69.6%であった。

呼吸器 13/14 歳用		医師の確認		合計
		あり	なし	
問6	はい	65	7	72
	いいえ	2	16	18
合計		67	23	90

II 鼻に関する質問 (13/14 歳用)

問1 専門医の診断 (アレルギー性鼻炎の有無)を基準としたときの PPV は 81.3%、NPV は 50.0%、感度は 88.4%、特異度は 36.4%であった。

鼻 13/14 歳用		医師の確認		合計
		あり	なし	
問1	はい	61	14	75
	いいえ	8	8	16
合計		69	22	91

問2 専門医の診断 (最近12ヶ月におけるアレルギー性鼻炎症状の有無)を基準としたときの PPV は 81.2%、NPV は 57.1%、感度は 94.9%、特異度は 23.5%であった。

鼻 13/14 歳用		医師の確認		合計
		あり	なし	
問2	はい	56	13	69
	いいえ	3	4	7
合計		59	17	76

問6 専門医の診断 (花粉症)を基準としたときの PPV は 68.9%、NPV は 65.4%、感度は 82.4%、特異度は 47.2%であった。

鼻 13/14 歳用		医師の確認		合計
		あり	なし	
問6	はい	42	19	61
	いいえ	9	17	26
合計		51	36	87

III 皮膚に関する質問

問1 専門医の診断 (アトピー性皮膚炎)を基準としたときの PPV は 67.4%、NPV は 68.1%、感度は 67.4%、特異度は 68.1%であった。

皮膚 13/14 歳用		医師の確認		合計
		あり	なし	
問1	はい	31	15	46
	いいえ	15	32	47
合計		46	47	93

問2 専門医の診断 (最近12ヶ月におけるアトピー性皮膚炎症状の有無)を基準としたときの PPV は 67.4%、NPV は 42.9%、感度は 87.9%、特異度は 17.6%であった。

皮膚 13/14 歳用		医師の確認		合計
		あり	なし	
問2	はい	29	14	43
	いいえ	4	3	7
合計		33	17	50

問3 専門医の診断 (最近12ヶ月におけるアトピー性皮膚炎症状の有無)を基準としたときの PPV は 77.8%、NPV は 85.7%、感度は 96.6%、特異度は 42.9%であった。

皮膚 13/14 歳用		医師の確認		合計
		あり	なし	
問3	はい	28	8	36
	いいえ	1	6	7
合計		29	14	43

問6 専門医の診断 (アトピー性皮膚炎の既往)を基準としたときの PPV は 60.9%、NPV は 82.6%、感度は 91.3%、特異度は 41.3%であった。

皮膚 13/14 歳用		医師の確認		合計
		あり	なし	
問6	はい	42	27	69
	いいえ	4	19	23
合計		46	46	92

IV 呼吸器に関する質問(6/7歳用 保護者回答)
問1 専門医の診断(気管支喘息の既往の有無)を基準としたときの PPV は 89.5%、NPV は 100%、感度は 100%、特異度は 73.3%であった

呼吸器6/7歳用	医師確認1		合計
	あり	なし	あり
呼吸器 はい	102	12	114
質問1 いいえ	0	33	33
合計	102	45	147

問2 専門医の診断(最近12ヶ月の気管支喘息発作の有無)を基準としたときの PPV は 73.0%、NPV は 73.9%、感度は 81.8%、特異度は 63.0%であった。

呼吸器6/7歳用	医師確認3		合計
	あり	なし	あり
問2 はい	54	20	74
いいえ	12	34	46
合計	66	54	120

問6 専門医の診断(気管支喘息の既往の有無)を基準としたときの PPV は 92.3%、NPV は 92.7%、感度は 97%、特異度は 82.6%であった。

呼吸器6/7歳用	医師確認1		合計
	あり	なし	あり
呼吸器 はい	96	8	104
質問6 いいえ	3	38	41
合計	99	46	145

V 鼻に関する質問(6/7歳用 保護者回答)
問1 専門医の診断(アレルギー性鼻炎の既往)を基準としたときの PPV は 72.2%、NPV は 85.3%、感度は 94.0%、特異度は 49.2%であった。

鼻6/7歳用	医師確認4		合計
	あり	なし	あり
鼻質問1 はい	78	30	108
いいえ	5	29	34
合計	83	59	142

問2 専門医の診断(最近12ヶ月のアレルギー性鼻炎症状の有無)を基準としたときの PPV は 71.8%、NPV は 84.2%、感度は 96.1%、特異度は 35.6%であった。

鼻6/7歳用	医師確認5		合計
	あり	なし	あり
鼻質問2 はい	74	29	103
いいえ	3	16	19
合計	77	45	122

問6 専門医の診断(花粉症の既往)を基準としたときの PPV は 66.3%、NPV は 78.2%、感度は 82.1%、特異度は 60.6%であった。

鼻6/7歳用	医師確認8		合計
	あり	なし	あり
鼻質問6 はい	55	28	83
いいえ	12	43	55
合計	67	71	138

VI 皮膚に関する質問(6/7歳用 保護者回答)
問1 専門医の診断(アトピー性皮膚炎の既往)を基準としたときの PPV は 73.6%、NPV は 75.6%、感度は 82.1%、特異度は 65.7%であった。

皮膚6/7歳用	医師確認10		合計
	あり	なし	あり
皮膚質 はい	64	23	87
問1 いいえ	14	44	58
合計	78	67	145

問2 専門医の診断(最近12ヶ月のアトピー性皮膚炎症状の有無)を基準としたときの PPV は 67.1%、NPV は 68.8%、感度は 91.7%、特異度は 28.9%であった。

皮膚6/7歳用	医師確認11		合計
	あり	なし	あり
皮膚 はい	55	27	82
質問2 いいえ	5	11	16
合計	60	38	98

問3 専門医の診断(最近12ヶ月のアトピー性皮膚炎症状の有無)を基準としたときの PPV は 72.7%、NPV は 85.7%、感度は 98.2%、特異度は 22.2%であった。

皮膚6/7歳用	医師確認11		合計
	あり	なし	あり
皮膚 はい	56	21	77
質問3 いいえ	1	6	7
合計	57	27	84

問7 専門医の診断(アトピー性皮膚炎の既往)を基準としたときの PPV は 56.7%、NPV は 80.0%、感度は 96.0%、特異度は 17.9%であった。

皮膚6/7歳用	医師確認10		合計
	あり	なし	あり
皮膚質問7 はい	72	55	127
いいえ	3	12	15
合計	75	67	142

D. 考察

気管支喘息の既往に関する PPV と感度は 13/14歳用と 6/7歳用共に非常に高く、特に 6/7歳用では特異度も高いため喘息の生涯有症率を検出する疫学調査票として優れた性能を有している。最近12ヶ月の喘息症状の有無に関しては PPV、感度ともに若干の低下を認めるものの記憶バイアスの範囲内と思われる。アレルギー鼻炎やアトピー性皮膚炎に関しては感度は高いが、特異度が低い傾向が認められた。後者は問2よりも問3を使用すると PPV と NPV が高くなりアトピー性皮膚炎の好発部位の特徴を調査することで精度が高まる。

E. 結論

ISAAC 日本語版は気管支喘息の疫学調査に用いる調査票として国際比較に耐える信頼性と妥当性を有している。

G 以下 主任研究者報告参照

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）

金廣有彦（岡山大学病院呼吸器内科講師）

岡田千春（国立病院機構南岡山医療センター第1診療部長）

谷本 安（岡山大学病院呼吸器内科講師）

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）

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係を予備調査した。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。

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)。

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)。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)。

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)。

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ゲンが侵入し易く、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ゲン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ゲン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