

**厚生労働科学研究費補助金循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業
分担研究報告書**

**久山町中高年住民における喘息、COPD および気流閉塞変動の大きい
COPD の有病率の検討**

研究分担者 松元幸一郎 九州大学病院呼吸器科 講師
清原 裕 九州大学大学院医学研究院環境医学分野 教授

研究要旨

慢性閉塞性肺疾患（COPD）は全世界的に患者が増加しており、健康対策上の大きな脅威となっている。COPD の診断では喘息などとの鑑別も含めて呼吸機能検査が必須であり、また、近年 COPD と喘息の合併例（オーバーラップ症候群）の存在が注目されている。オーバーラップ症候群では気流閉塞の不可逆性に加えて大きな気流閉塞の変動で特徴づけられる。我が国の保健行政や公衆衛生の方策を適切に決定していく過程で我が国の一般人口における COPD および類縁疾患の有病率を正確に把握することは重要である。福岡県久山町は年齢別人口構成と産業別就労人口比率が我が国の標準値とほぼ一致した状態が 40 年以上にわたって持続しており、我が国の標準的地域社会の典型例といっても過言ではない。我々は平成 20 年から久山町の中高年住民を対象とした健診に呼吸機能検査を導入し、検討を続けてきた。この度、平成 20 年の健診呼吸機能データおよびその後数年間にわたる呼吸器専門施設での二次精査データを解析することによって喘息、COPD および気流閉塞変動の大きい COPD についての有病率を推計した。今回の調査研究において久山町中高年住民における喘息、COPD および気流閉塞変動の大きい COPD の有病率は各々 2.0%、8.4%、0.9%であり、3 つの合計は 11.3%、COPD および気流閉塞変動の大きい COPD を合わせた有病率は 9.3%であった。従来の我が国の一般人口を対象とした COPD 有病率と比較しやや高いことから超高齢化社会を迎えつつある我が国での有病率の上昇を反映している可能性がある。また、気流閉塞変動の大きい COPD はその年齢別有病率が一般的な COPD のそれと同一でないことから、亜群として取り扱う臨床的意が考えられる。

研究協力者 中西 洋一 九州大学大学院医学研究院附属胸部疾患研究施設 教授

A. 背景と研究目的

慢性閉塞性肺疾患（COPD）は喫煙や炭化燃料ガスの長期にわたる吸入によって発症し、我が国で 2000 年に実施された

大規模疫学研究（NICE study）（Fukuchi et al. *Respirology* 2004）によれば有病率が 40 歳以上の人口の 8.6%（約

530 万人) に達する。COPD は疾患進行にともなって息切れや喀痰が増強し QOL を著しく障害する。重症例では呼吸不全に陥り、在宅酸素療法や頻回の増悪による入院によって莫大な医療費を要する。我が国は世界に先んじて超高齢化社会が進行しており、加齢と関連の深い COPD の有病率も増加している可能性があるが、その実態は明らかでない。我が国の保健行政や公衆衛生の方向付けを行う上で COPD およびその類縁疾患の有病率を正確に把握することが重要である。

COPD 診断には喫煙歴や問診に加えて気管支拡張薬を吸入前後での呼吸機能検査が必須である。特に早期では自覚症状に乏しく呼吸機能検査でしか検出できない。COPD と鑑別を要する疾患として喘息があり、最近では喘息と COPD の両者が合併した病態がオーバーラップ症候群として注目されている。オーバーラップ症候群は一般的な COPD よりも病状の進行が速く、治療抵抗性である可能性が示されている。高齢者の COPD の半分を占めるといふ報告もあるが、我が国における実態はまだ明らかでない。

福岡県久山町は年齢別人口構成と産業別就労人口比率が我が国の標準値とほぼ一致した状態が 40 年以上にわたって持続しており、我が国の標準的地域社会の典型例といっても過言ではない。九州大学が主体となり、福岡県久山町住民健診を利用した 40 歳以上の中高年住民を前向きコホートとして続けてきた疫学研究(久山町研究)は 50 年の歴史を誇り、その精度の高さから、我が国における生活習慣病の実態について多大な学術的貢献

を成し遂げてきた。我々は平成 20 年から久山町研究に参画し、呼吸機能検査を主体に検討を続けてきた。この度、平成 20 年(2008)の健診呼吸機能データおよびその後数年間にわたる二次精査データを解析することによって喘息、COPD および気流閉塞変動の大きい COPD についての有病率を推計した。

B. 研究方法

研究対象: 2008 年 4 月 1 日の時点で久山町に住民登録している 40 歳以上の全住民に対し、久山町(行政)が住民健診の案内をおこない、受診を希望した住民を研究対象とした。

研究期間: 平成 20 年 6 月から同年 8 末までの平日および日祭日に健診日を設定し、受診者を予約登録した。

研究実施会場: 久山町公有の健康推進施設であるヘルス C&C センターに設営した健診会場において実施した。

研究方法: 健診スケジュールに呼吸機能検査を組み入れ、Body Mass Index (BMI)を含む身体測定記録、および喫煙の有無や最近数カ月における呼吸器症状の有無についての質問票の記載内容を確認したうえで呼吸機能検査を実施した。検査にはチェスト社の電子スパイロメーター (HI-105) を 5 台使用した。各スパイロメーターの操作は臨床検査技師の資格を有する担当者が九州大学大学院医学研究院附属胸部疾患研究施設に所属する複数名の呼吸器内科医の監督のもとにおこなった。測定項目は肺活量測定と強制呼出における一秒量および一秒率とした。各受診者において最低 3 回繰り返し測定

し、最良値をもって記録値とした。繰り返し操作によっても安定した測定値が得られなかった受診者データは解析対象から除外した。予測値に対する強制肺活量が80%未満(拘束性換気障害)の受診者、または一秒率が70%未満(閉塞性換気障害)の受診者、あるいはいずれにも該当する(混合性換気障害)受診者については、紹介状を作成し九州大学病院呼吸器科あるいは国立病院機構福岡東医療センター呼吸器内科での二次精査を勧めた。その後の数年間で対象住民の一部が両施設のいずれかで二次精査を受けたことを確認している。二次精査では原則として気管支拡張薬吸入前後での呼吸機能検査が実施された。すなわち噴霧式気管支拡張薬(一般名:サルブタモール, 短時間作用型₂刺激剤、グラクソスミスクライン社)を吸入補助器(ポリユーマチックソフト、グラクソスミスクライン社)を用いて吸入させ、吸入から15分後に再度、呼吸機能検査を実施した。吸入後の一秒率が70%未満であった場合を完全に正常化しない気流閉塞と定義し、吸入後に一秒量が前値の12%以上かつ絶対量で200ml以上増加した場合は気流閉塞変動の大きな例(気道可逆性)と定義した。

平成24年までに両施設のいずれかを受診した住民の診療録をもとに気管支拡張薬吸入前後の呼吸機能検査結果や病歴、画像検査所見などを確認し、呼吸器専門医(松元、福山:いずれも九州大学病院呼吸器科の医師で呼吸器学会専門医の資格あり)が単盲検的に喘息、COPDおよび気流閉塞変動の大きいCOPD、他の呼吸器疾患、もしくは正常例の5群に分類

判定した。気管支喘息は発作性の呼吸困難や深夜から早朝にかけての症状などの臨床症状を有し、拡張薬吸入後に気流閉塞が消失(一秒率が70%以上)となった場合に診断した。COPDは完全に正常化しない気流閉塞を示し、他の閉塞性疾患が除外できる例を診断した。気流閉塞の大きいCOPDは気流閉塞は正常化しないが上記の基準を満たす気流閉塞の変動を伴う例で他の閉塞性疾患が除外できる例を診断した。なお、同様の呼吸機能検査所見であるが、喘息に典型的な症状の病歴を長期有している場合は気道リモデリングの進行した喘息として診断した。

喘息、COPDおよび気流閉塞変動の大きいCOPDの3群について性別、喫煙の有無、年齢、呼吸機能検査結果について比較検討し、受診者数の基本データから久山町中高年住民における各々の有病率を推計した。各受診者のデータはマイクロソフト社のExcelに入力し、最終的に匿名化、個人照合不可能な形式で解析した。

C. 結果

平成20年に該当年齢総住民の43.4%にあたる2100名の受診者で適切な呼吸機能検査データが得られた。そのうち455名で強制肺活量が80%未満または一秒率が70%未満のいずれかに該当した。それら受診者に上記の二次精査を勧める紹介状を渡し、平成24年末までに九州大学病院呼吸器科と国立病院機構福岡東医療センター呼吸器内科のいずれかを190名が受診した。そのうち174名の診療録を確認し、喘息16名、COPDが67名、気流

閉塞変動の大きい COPD は 7 名と診断判定した。喘息の診断を受けた受診者で健診前に喘息と診断されていたのは 6 名 (37.5%)、COPD および気流閉塞変動の大きい COPD と診断された受診者で健診前に COPD を診断されていたのは 13 名 (17.5%) に過ぎず、多くが未診断であった。残り 84 名は他の呼吸器疾患が 43 名、正常例が 41 名であった。なお、二次精査結果を解析できた 174 名と、解析できなかった 16 名および 2 次解析を受診しなかった 265 名を合わせた 281 名との 2 群で性別、喫煙の有無、年齢、健診での呼吸機能検査データに有意な差異はみられなかった。これらの結果から中高年住民における喘息、COPD、気流閉塞変動の大きい COPD の有病率は各々、2.0%、8.4%、0.9%と推計した。喘息では女性の比率が高く、COPD および気流閉塞変動の大きい COPD では男性の比率が高かった。喘息では非喫煙者の比率が高く、COPD および気流閉塞変動の大きい COPD では喫煙者の比率が高かった。世代別の解析では COPD では高齢になるほど有病率が高くなる傾向がみられたが、喘息や気流閉塞変動の大きい COPD ではそのような傾向はみられなかった。

平成 25 年度も、久山町住民健診において呼吸機能検査を実施した。

D. 考察

今回の調査研究において久山町中高年住民における喘息、COPD および気流閉塞変動の大きい COPD の有病率は各々 2.0%、8.4%、0.9%であり、3 つの合計は 11.3%、COPD および気流閉塞変動の大きい

い COPD を合わせた有病率は 9.3%であった。我が国における先行研究としては年齢、性別を考慮した電話リクルートにより我が国の一般人口構成に一致した 40 歳以上のボランティア 2343 名を対象として 2000 年に呼吸機能検査を実施した NICE study が良く知られており、一秒率 70%未満の比率は 10.9%のうち問診票で喘息を示唆する項目に「あり」とした喘息疑い例を除いた有病率は 8.6%と報告されている。我々の今回の調査結果はやや高い有病率であるが、これは NICE study が実施されてから 8 年経過した時点で我々の調査が行われており、高齢化の進行により COPD の有病率がさらに上昇していることを示唆しているものと考えることができる。また、COPD と気流閉塞変動の大きい COPD を合わせた有病率が気流閉塞変動の大きい COPD の有病率が占める割合は 0.9/9.3 であり 10%未満であった。これは従来の欧米の研究では高齢者 COPD におけるオーバーラップ症候群の割合が半分を占めるという結果と比べて著しく低い。従来の報告は診療所や病院ベースの調査研究であるのに対して、我々のは健診をうけた一般住民ベースの調査研究であり、母集団の違いがこのような比率の違いとしてあらわれているものと考えらえる。

一部の研究者は気流閉塞の変動幅が COPD 患者群でヒストグラムで正規分布を示すことから気流閉塞変動の大きさに基づいて COPD に亜群を設定し治療内容の決定に適用することに疑問を示している。しかし、我々の結果では COPD では高齢になるほど有病率が高くなる傾向が

みられたが、気流閉塞変動の大きい COPD ではそのような傾向はみられなかった。気流閉塞変動の大きさが正規分布するのであれば気流閉塞変動の大きい COPD でも高齢者で有病率が高くなるはずであり、その関連性がないことは気流閉塞変動の大きい COPD を COPD の亜群として取り扱うことの臨床的意義を残している。オーバーラップ症候群は一般的な COPD よりも病状の進行が速いことも懸念されており、亜群としての意義は引き続き多面的に検証されていくことがもとめられる。

本研究には幾つかの限界性がある。一つは健診に基づく調査研究であるため健診非受診者における各疾患の有病率が同様であるかどうか判らない点である。住民健診や人間ドックの受診者は、もともと健康な人々が多いうえに健康意識が高く、非受診者は逆の傾向を示すことが知られている。非受診者ではやや有病率が高い可能性は否定できない。もう一つは我々が設定した「気流閉塞変動の大きい COPD」が従来のオーバーラップ症候群と同一かどうか確定的でない点である。大きな気流閉塞変動はオーバーラップ症候群を特徴づける重要な生理学的特性の一つであるが、副次的特性として気道過敏性や好酸球性気道炎症、アトピー素因などがある。我々の今回の調査ではこれらの特性を検討しておらず、オーバーラップ症候群として議論することを控えざるを得なかった。そもそも、オーバーラップ症候群の概念自体が研究者間で一致しておらず、国際的なコンセンサスの確立が希求されている。

E. 結論

今回の調査研究において久山町中高年住民における喘息、COPD および気流閉塞変動の大きい COPD の有病率は各々 2.0%, 8.4%, 0.9%であり、3 つの合計は 11.3%, COPD および気流閉塞変動の大きい COPD を合わせた有病率は 9.3%であった。従来の我が国の一般人口を対象とした COPD 有病率と比較しやや高いことから超高齢化社会を迎えつつある我が国での有病率の上昇を反映している可能性がある。また、気流閉塞変動の大きい COPD はその年齢別有病率が一般的な COPD のそれと同一でないことから、亜群として取り扱う臨床的意義が考えられる。

F. 健康危惧情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1). Matsumoto K, Inoue H: Viral infections in asthma and COPD. *Respir Investig* 52(2):92-100, 2014

2. 学会発表

- 1). Nanae S, Tonai K, Hamano S, Hirai H, Noda N, Nakano T, Fukuyama S, Matsumoto K, Takata S, Inoue H, Nakanishi Y. Prevalence of asthma, COPD, and COPD with variable airflow obstruction in a general Japanese population: The Hisayama Study. 18th Congress

of the Asian Pacific Society of
Respirology 2013 (2013 年 11 月)
Yokohama

H. 知的所有権の取得状況

(予定を含む)

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
なし