

がなく、これらの違いは今後検討が必要と考えられた。

H. 知的財産権の出願・登録状況
特になし

E. 結論

スギ・ヒノキ花粉飛散数はともに小児のアレルギー性鼻結膜炎有症率と正の相関を示し、スギ花粉飛散数は6-7歳の気管支喘息有症率にも影響を与えた。

F. 健康危惧情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yoshida K, Adachi, Akashi M, Itazawa T, Murakami Y, Odajima H, Ohya Y, Akasawa A. Cedar and cypress pollen counts are associated with the prevalence of allergic diseases in Japanese schoolchildren. *Allergy* 68:757-63:2013.
- 2) Higuchi O, Adachi Y, Itazawa T, Ito Y, Yoshida K, Ohya Y, Odajima H, Akasawa A, Miyawaki T. Rhinitis has an association with asthma in school children. *Am J Rhinol Allergy* 27:e22-5:2013

2. 学会発表

- 1) 吉田幸一、足立雄一、明石真幸、古川真弓、佐々木真利、板澤寿子、村上洋子、小田嶋博、大矢幸弘、赤澤晃. スギ花粉・ヒノキ花粉飛散数と小児アレルギー疾患有症率の関係. 第63回日本アレルギー学会秋季学術大会、2013、11.28-30、東京.

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業
(免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業 免疫アレルギー研究分野)
分担研究報告書

小児気管支喘息有症率と親の学歴との関連に関する研究

研究分担者 小田嶋 博 国立病院機構福岡病院 副病院長

研究協力者 本村知華子 国立病院機構福岡病院

研究要旨：小児気管支喘息の有症率と家族の学歴との関係また収入との関連については諸外国では報告があるものの国内での報告は極めて少ない。我々は2002年の international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC) 調査の際に一部の小学校で説得に応じてもらえ、この内容に関する調査を実施することができた。その結果について集計・報告することを目的とした。

その結果、母親の学歴が高いほうが、鼻症状・花粉症・発疹・アトピーの症状が有意にみられた。また、母親の学歴が低い方が、発語障害が出るほどの発作がみられた。それ以外の症状の重症度と母親の学歴は有意差がなかった。

A. 研究目的

小児喘息の有症率と家族の学歴や収入との関連は諸外国では報告があるが国内での報告は極めて少ない。また、このような内容に関する問診票調査は困難である場合が少なくない。我々は2002年の international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC) 調査の際にこの内容に関する調査を実施することを、各学校で交渉したが、ほとんどの学校で拒否された。特に、収入に関しては全く強力は得られなかったが、一部の学校で、説得に応じてもらえ、学歴に関する調査ができた。その結果について報告することを目的とした。

B. 研究方法

2006年に行われた ISAAC 調査時にそのマニュアルに従って調査を実施した。全体の有症率等には既に報告している。今回の対象は11小学校923人の小学生。学歴に関しては、中学校卒業、高等学校卒業、専門学校以上の3種類の選択肢が用意された。喘息、アレルギー疾患の

診断は ISAAC 第3相の診断基準によった。

C. 研究結果

今回の調査では母親で中学校卒業者11名のみであった。高校卒業者は251名、482名が短大以上の卒業であった。そこで、11名の中学卒業者を除いて、高校卒業者と短大以上の卒業者に関して比較検討した。

χ^2 検定による結果：母親の学歴が高いほうが、鼻症状・花粉症・発疹・アトピーの症状が有意にみられた。母親の学歴が低い方が、発語障害が出るほどの発作がみられた。それ以外の症状の重症度と母親の学歴は有意差がなかった。オッズ比による検討：発語障害が出るほどの発作は母親の学歴が低い方が発生率は4.47倍になった。鼻症状は母親の学歴が高い方が発生率は2.22倍になった。花粉症は母親の学歴が高い方が発生率は2.45倍になった。発疹は母親の学歴が高い方が発生率は1.99倍になった。アトピーは母親の学歴が高い方が発生率は1.78倍になった。

D.E. 考察・結論

諸外国の報告では、母親の学歴が低い方が喘息の重症度が高いとするものが多い傾向にある。本邦では、その特殊性から、家族の学歴との関連は調査しにくい。福岡市で行った ISAAC 第 III 相の調査でも、ほとんどの学校でこれに関する問診項目は削除するようと言われ、これを行うのなら調査全体に協力できないという学校も多かった。今回の結果に対する、考察は諸々に考えられるものの、1 つの事実として報告しておきたい。

F. 健康危険情報

今回の検討においては特に存在しない。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 小田嶋 博. 赤澤 晃. 他: 喘息重症度分布経年変推移に関する多施設検討 2012 年度報告、日本小児アレルギー学会誌、27 (1) : 116-123、2013.
2. 西間 三馨. 小田嶋 博. 他: 西日本小学児童におけるアレルギー疾患有症率調査—1992,2002,2012 年の比較—、日本小児アレルギー学会誌第 27 巻第 2 号 ; 149-178、2013.
3. 小田嶋 博: 思春期に至った喘息の特徴、アレルギー免疫、20 ; 9 : 45-54,2013.
4. 小田嶋 博: 子どもの運動誘発喘息 (EIA)、教育と医学 2013、No723、16-24

2. 学会発表

1. 小田嶋 博: 学校保健課題解決支援事業に期待するもの～小児科臨床医の立場から～、福岡県学校保健課題解決支援事業研修会、2013 年 1 月 23 日、福岡
2. 小田嶋 博: 思春期喘息—鼻炎との関連を含めて—、第 7 回広島気道アレルギー研究会、2013 年 5 月 31 日、広島
3. 小田嶋 博: 運動誘発喘息 (小児の臨床から)、

第 23 回国際喘息学会日本・北アジア部会、2013 年 6 月 28 日、東京

4. 本村 知華子. 小野 倫太郎. 綿貫 圭介. 村上 洋子. 田場 直彦. 網本 裕子. 本荘 哲. 小田嶋 博: 副鼻腔炎により気管支喘息は重症になるのか～10 歳未満の検討、ポスター、第 50 回日本小児アレルギー学会、2013 年 10 月 19 日～20 日、パシフィコ横浜
 5. Odajima H, Amimoto Y, Murakami Y, Motomura C : Prevalence of asthma and allergies and family' s education grade in Japan、ERS ANNUAL CONGRESS2013、7-11 September、Spain
 6. Odajima H, Amimoto Y , Motomura C : Serum periostin and exercise-induced asthma、ERS ANNUAL CONGRESS2013 、 7-11 September、Spain
 7. Murakami Y, Amimoto Y, Masumoto N, Odajima H : Utility of salivary cortisol in corticotropin releasing hormone(CRH)test in asthmatics、ERS ANNUAL CONGRESS2013、7-11 September、Spain
 8. 本村知華子、小田嶋 博, 他: 思春期気管支喘息患者における気道過敏性に性別が与える影響、第 63 回日本アレルギー学会秋季学術大会、2013 年 11 月 28～30、東京
 9. 本荘 哲. 村上 洋子. 小田嶋 博. 赤澤 晃, 他: 運動誘発喘息とロイコトリエン受容体拮抗薬及び吸入ステロイド使用との関係、第 63 回日本アレルギー学会秋季大会、2013 年 11 月 28、東京
- ## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)
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 難治性疾患等克服研究事業
(免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業 免疫アレルギー研究分野)
分担研究報告書

Web を用いた継続的疫学調査体制の確立とステロイド忌避の実態を把握する調査票の
開発研究

研究分担者 アトピー性皮膚炎 調査グループ
秀 道広 広島大学大学院医歯薬保健学研究院皮膚科学 教授
大矢幸弘 国立成育医療研究センター・生体防御系内科部アレルギー科 医長
下条直樹 千葉大学大学院医学研究院小児病態学 准教授
研究協力者 田中暁生 広島大学大学院医歯薬保健学研究院皮膚科学 特任助教
森桶 聡 広島大学大学院医歯薬保健学研究院皮膚科学 助教

研究要旨

国際的に通用するアトピー性皮膚炎（AD）の疫学調査を継続するための、Web を用いた調査方法を開発する。さらに、対面または紙媒体の調査では明らかにできないステロイド忌避の実態を把握する方法を開発する。

過去の厚労省研究班で行われた広島大学の全新生を対象にした AD の有症率調査では、紙媒体回答群と比べ、Web 媒体回答群の AD 有症率が高くなることが示された。本年度は、前回に行われた調査方法の問題点について検証し、来年度 4 月の広島大学の全新生を対象にした調査に向けて、Web 調査と紙媒体の調査の違いを検証するために調査方法を改善した。

ステロイド忌避は診療における AD 特有の問題点であり、ステロイド忌避を含む AD 治療の実態の把握が望まれている。今回我々は、ステロイド外用薬に対する患者の認識を調査するための質問項目（TOPICOP©）の日本語版を作成するとともに、ステロイド忌避の実態を把握するための質問項目を作成した。今後、小規模調査でその質問項目の妥当性を検証する。

A. 研究目的

アトピー性皮膚炎（AD）の継続的な疫学調査体制の確立には、国際的に通用する調査用紙の作成とコストパフォーマンスが良いことが不可欠である。これまでの本邦における大規模な AD 有症率の調査は、実際に医師の診察に基づくもの、あるいは郵送や検診の際に患者やその家族がアンケート用紙に記入する方法などが行われてきた。しかし、紙媒体を中心に行う従来の調査では、多大な労力と時間を必要とするのみならず、調査の地域が限られることや各調査でその手法が統一されていないこと、定期的に実施

されていないことなどから AD の全国的な全体像の把握や経年的変化をみるのが困難であった。

今回の研究では国際的に通用する AD の疫学調査を継続するための Web を用いた調査方法を開発する。平成 24 年度に厚労省研究班で施行された広島大学の全新生を対象にした調査では、紙媒体回答群と比べ、Web 媒体回答群の AD 有症率が高くなることが示された。しかし、Web 回答群の回答率が低く、その原因や両者の相違点などを検証するために十分な Web 回答者数を得ることができなかった。本年度は、Web

を用いた調査が紙媒体を用いた調査に比べて有症率が高くなることを検証するとともに、Web 調査に適した質問方法を検討し、対面または紙媒体の調査では明らかにできないステロイド忌避の実態を把握する方法を開発する。

B. 研究方法

AD 有症率の経年比較については、平成 16 年に調査を行った地域で、UK working party(UKWP)の質問票を用いて小学生と 3 歳児の有症率調査を行い、当時のデータと比較検討する。季節によるバイアスを避けるため 1 年間にわたり調査を行う。

Web を用いた調査体制の確立については、Web 媒体による回答と紙媒体による回答の違い、そしてそれぞれの媒体による調査の精度について検証する。具体的には、平成 24 年度の広島大学の全新生を対象にした調査での問題点を見出し、Web 媒体回答群の回答率を上げるための調査方法について検討する。そして、平成 26 年度広島大学新生健診で Web 調査と紙媒体による調査で有症率調査を行い、調査結果と皮膚科医師による検診による診断結果を比較し、調査の精度を検証する。

ステロイド外用薬に対する患者認識の調査については、国際的なステロイド外用薬に対する患者の認識調査尺度 (TOPICOP©) の日本語版と、Web 調査に適した独自の質問票を作成する。また、ステロイド忌避症例の実態把握するために、まずは AD 患者と AD 既往者を対象に、現時点までの AD の経過とステロイド忌避の有無を確認する質問項目を準備し、小規模な Web 調査を行う。その結果をふまえて AD の自然経過、及びステロイド忌避者の長期経過を把握するために必要な母集団の規模を明らかにしつつ、質問項目の再検討を行い、実態把握のための大規模な Web 調査を行う。

慢性蕁麻疹、血管性浮腫の患者 QOL 評価に

については、まずは国際的に標準化されて使用されている質問票である CU-Q2oL (慢性蕁麻疹) と AE-Q2oL(血管性浮腫)をもとに日本語版の質問票を開発する。

(倫理面への配慮)

倫理委員会の審査了解を得るのはもちろん、十分な倫理的配慮と個人情報保護に努める。

C. 研究結果

AD 有症率の経年比較

幼児 AD 有症率については、千葉市の 6 つの保健センターを 3 歳児健康診査で受診する 3 歳児 (年間およそ 8,000 人) を対象に、平成 26 年 2 月からの 1 年間継続的に調査する体制を整えた。現在、調査を実施中である。

Web を用いた AD の疫学調査体制の確立

平成 24 年度の広島大学の全新生を対象にした調査での問題点について検討し、解決策を講じた。平成 24 年度の調査は、紙回答群は検診前に回答することで回答回収率は 100%であったが、Web 回答群は検診後に自宅で回答することでわずか 13.8%の回答回収率であった。また、この調査方法では紙回答群は回答に皮膚科医による検診の影響を受けないのに対し、Web 回答群は回答に検診の影響を受けた可能性がある。そこで我々は、Web 調査群も紙回答群と同様に検診前に回答することで、これらの 2 つの問題点を解消すると考えた。健診会場に iPad を設置して、Web 回答群の全員が検診前に回答する方法を考案し、平成 26 年 4 月の調査実施に向けて関係部署との調整、機器確保などを行った。

ステロイド外用薬に対する患者認識とステロイド忌避の実態把握のための調査

TOPICOP©日本後版は順翻訳と逆翻訳のプロセスを繰り返し、表面妥当性及び翻訳妥当性を確保した。現在、日本後版の Validation study

を行うために、国立成育医療研究センターにおける倫理委員会に研究計画書を提出中である。

ステロイド忌避症例の実態把握については、ステロイド忌避によって、AD の症状がどのような経過をたどり、その後の重症度にどう影響をおよぼすのかを明らかにするための質問を作成した。具体的には、現在の皮疹の重症度評価のための質問（Patient Oriented eczema measure:POEM）に加え、薬剤忌避の有無とその時期、皮疹の経時的変化を明らかにするための質問を作成した。今後、小規模調査でその質問項目の妥当性を検証する。

慢性蕁麻疹、血管性浮腫の患者 QOL の評価

CU-Q2oL、AE-Q2oL は、おのおの質問項目の日本語訳を作成した。CU-Q2oL、AE-Q2oL についてはその翻訳の妥当性を検証するために、現在逆翻訳を行っている。

D. 考察

AD は西欧型のライフスタイルへの変化とともに他のアレルギー疾患と同様にわが国でも増加してきたとされる。しかし、AD の大規模疫学調査は、平成 16 年度に千葉市などで行われた 3 歳児と小学生を対象にした AD 有症率の調査がされて以来、およそ 10 年が経過している。10 年ぶりに AD の有症率調査を行うことで、AD の有症率の現状を把握できることが期待される。

質問のみで AD の有症率を調査する手段として UKWP の質問票が日本でも用いられるが、過去の調査では、UKWP の質問票による AD 有症率は実際の診察による有症率と比べ、1.4-2.4 倍高くなることが分かっている。また、UKWP の質問票を Web で回答する群は紙で回答する群と比べ、さらに高くなる可能性があることが、前回広島大学新生を対象とした調査では示唆されている。今回は前回の調査における両群間のバイアスを解消するとともに、各質問項目に

おける両群間の違いを比較検討するのに十分な母数を得ることが期待できる調査方法に改善し、本年 4 月に広島大学新生を対象として実施予定である。前回の調査では、まず検診を受け、後日インターネットでログインし、各質問に答える方法であったため、新たな生活をスタートさせる新生生にとっては、やや面倒に感じる方法であったと推測される。今回のように検診前に iPad で回答してもらう手法であれば、ほぼ 100%に近い回答率が得られることが期待できる。今回の調査によって、現在用いている UKWP の質問票の Web 調査における問題点が明らかになると同時に、Web 調査から実際の AD 有症率を推測するための係数を決定することができる可能性がある。

AD の治療において、ステロイド外用忌避もしくはステロイド外用への不安を有する患者は多く、そのことが不十分な使用または不適切治療への誘導を招き、本疾患の良好なコントロールを妨げている。ステロイド外用薬に対する患者の認識の調査に関しては、TOPICOP©日本語版を用いた調査によって明らかになる。ステロイド忌避症例の実態把握については、今回作成した、現時点までの AD の経過とステロイド忌避の有無を確認する質問項目について、AD 患者と AD 既往者を対象に小規模な Web 調査を行う。その結果をふまえ、AD の自然経過、及びステロイド忌避者の長期経過を把握するために必要な母集団の規模を明らかにしつつ、質問項目の再検討を行い、実態把握のための大規模な Web 調査を行う。

慢性蕁麻疹、血管性浮腫の患者 QOL 評価については、未だ本邦における実態調査は行われておらず、現在作成中の日本語版 CU-Q2oL（慢性蕁麻疹）と AE-Q2oL（血管性浮腫）によって、両疾患の患者の QOL が明らかになる。

E. 結論

WebによるADの疫学調査方法を検討、改善した。また、Web調査によりステロイド忌避の実態を明らかにし、適切な医療を提供するために必要な疫学的情報を得る方法を提案した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 戸田さゆり、秀道広. アトピー性皮膚炎の評価方法と重症度分類. 薬局 64 (6), 1871-1877, 2013
- 2 金子 栄、各務竹康、澄川靖之、大原直樹、秀道広、森田栄伸. アトピー性皮膚炎患者指導に関する医師および患者を対象としたアンケート調査：両者間でみられた認識の相違. 日本皮膚科学会雑誌 123(11): 2091-2097, 2013

2. 学会発表

1. 中野 泰至, 下条 直樹, 吉田 幸一, 赤澤 晃, 秀道広, 三原 祥嗣, 大矢 幸弘, 河野陽一. 出生月による3歳時のアトピー性皮膚炎有病率の違い. 第25回アレルギー学会春季臨床大会. 2013年5月.
2. 森桶 聡, 三原 祥嗣, 亀頭 晶子, 秀道広, 日山 享, 吉原 正治, 吉田 幸一, 赤澤 晃, 大矢 幸弘, 下条 直樹. Webによる成人アトピー性皮膚炎の有症率調査. 第25回アレルギー学会春季臨床大会. 2013年5月.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

相模原市におけるアレルギー性疾患コホート調査

研究分担者 食物アレルギー調査グループ

海老澤 元宏 国立病院機構相模原病院 臨床研究センター アレルギー性疾患研究部長

研究協力者 杉崎 千鶴子 国立病院機構相模原病院 臨床研究センター アレルギー性疾患研究部

研究要旨

相模原市の乳幼児を対象に 12 年前に実施した乳児湿疹、アトピー性皮膚炎、食物アレルギー、気管支喘息、アレルギー性鼻炎等の経年的な調査の再調査を行い、12 年間の各アレルギー疾患の状況の変化をみることを目的とする。今年度は 4 か月児、8 か月児、1 歳児の調査を前提に準備を進め、2014 年 1 月から 4 か月健診受診者に対して調査を開始した。4 か月児の調査は 2014 年 12 月まで実施予定である。対象者にはその後 8 か月時と 1 歳時に追跡調査を行う。

A. 研究目的

2002 年 1 月から 12 月に相模原市の 4 か月健診を受診した児を対象に、4 か月健診時、8 か月時、1 歳時、3 歳時、5 歳時、7 歳時にアレルギー性疾患に関するアンケート調査を行った。当時は国内で食物アレルギーの罹患率の正確なデータがなかったが、我々の調査により乳児期の罹患率は約 10%であることが明らかになった。今回同様の調査を行い、前回調査結果と比較することで 12 年間での状況の変化をみることを目的とする。

B. 研究方法

2014 年 1 月から 12 月までの 1 年間に相模原市の協力の下、相模原市の 4 か月健診の会場において、乳児の保護者の中で同意を得られた方を対象として栄養状況・湿疹の状態・食物除去の有無・医療機関受診状況・アレルギー検査に関してアンケート調査する。調査に関する説明文書と調査票は相模原市から健診票と共に発送され、4 か月健診の会場において調査員が回収し、対象者にはそ

の後 8 か月時と 1 歳時に追跡調査を行う予定である。4 か月健診における調査は基本項目と乳児湿疹を有する時の割合を明らかにすることを主目的に実施する。調査項目を次頁に示す。2002 年の調査と比較できるようにほぼ踏襲した内容とした。

C. 研究結果

相模原市の人口は約 72 万人、2012 年の年間出生数は 5,843 人であり、国内の出生数の約 0.6%に相当する。

今年度は、1 月からの実施する 4 か月時の調査について調査票や調査方法を相模原市健康企画局保健所と協議し決定した。国立病院機構相模原病院の倫理委員会の承認を 2013 年 12 月に受けた後に調査を開始した。

調査を 2014 年 1 月から開始し、1 月度の健康診査受診者 498 名に対して 378 名分の調査票を回収した (回収率 75.8%)。2014 年 12 月まで健診会場での調査票回収を続ける。

4 か月時調査項目

1) お子さんにかゆみをともなった湿疹はありますか？

- ① その湿疹はどのくらい続いていますか？
- ② どこにその湿疹はできていますか？
- ③ その湿疹に関して医療機関を受診しましたか？
 - ③-1 どの科にかかりましたか？
 - ③-2 その結果はいかがでしたか？
 - ③-3 どの検査を受けましたか？
 - ③-4 陽性と判断された原因物質はどれでしたか？

2) お子さんの栄養は、生後から現在まで次のうちどれにあてはまりますか？

母乳栄養のみ / 人工栄養のみ / 混合栄養 (母乳と人工栄養の両方使用した)

- ① お子さんの現在のアトピー性皮膚炎または食物アレルギーのためにお母さんが除去している食物はありますか？
 - ①-1 どの食物を除去していますか？
 - ①-2 どなたの判断で食物を除去していますか？
- ② 特殊ミルクを使っていますか？
 - ②-1 使用しているミルクの名前に○をつけてください。
 - ②-2 どなたの判断で使用していますか？

3) ご家族でアレルギー性疾患 (喘息・アレルギー性鼻炎 (花粉症も含む)・アトピー性皮膚炎・食物アレルギー) をお持ちの方はいらっしゃいますか？

4) ご自宅に同居している方でタバコを吸う方はいらっしゃいますか？

5) ご自宅またはご実家でペット (イヌまたはネコ) を飼っていますか？

6) お子さんは何番目のお子さんですか？

7) 本日のお子さんの体重と身長をご記入下さい。

D. 考察, E. 結論

前回の調査の回収率 88.3% (5239/5,932 名) と比較すると低率であるが、個人情報保護法施行 (2003 年) 等、時代背景の変化が一因と考えられる。

次年度以降は集積した調査結果を解析し過去のデータと比較して報告する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Ebisawa M, Brostedt P, Sjölander S, Sato S, Borres MP, Ito K. Gly m 2S albumin is a major allergen with a high diagnostic value in

soybean-allergic children. J Allergy Clin Immunol. 2013 ; 132(4) : 976-978

2) M Ebisawa, S Nishima, H Ohnishi, N Kondo. Pediatric allergy and immunology in Japan. Pediatric Allergy and Immunology 2013 ; 24(7) : 704-14

3) Shimizu Y, Kishimura H, Kanno G, Nakamura A, Adachi R, Akiyama H, Watanabe K, Hara A, Ebisawa M, Saeki H. . Molecular and immunological characterization of β '-component (Onc k 5), a major IgE-binding protein in chum salmon roe. Int Immunol. 2013 ; [Epub ahead of print] :

4) F.E.R. Simons, L.R.F. Arduoso, V. Dimov, M. Ebisawa et al. (for the World Allergy Organization) World Allergy Organization Anaphylaxis Guidelines: 2013 Update of the

Evidence Base. Int Arch Allergy Immunol. 2013;162:193-204

- 5) G.W. Canonica, (M. Ebisawa) et al. A WAO - ARIA - GA2LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. WAO Journal. 2013;6:1-17
- 6) 海老澤元宏, 西間三馨, 秋山一男, ルビー・パワンカール. アナフィラキシー対策とエピペン®. アレルギー 2013 ; 62(2) : 144-54
- 7) 海老澤元宏. 保育所(園)・学校における食物アレルギー対応. アレルギー 2013 ; 62(5) : 540-7
- 8) 海老澤元宏. 保育所(園)・学校における食物アレルギー対応. 日本小児科学会雑誌 2013 ; 117(9) : 1389-95

2. 学会発表

- 1) Motohiro Ebisawa : Management of food allergy, EAACI - WAO World Allergy & Asthma Congress. Milan, Italy. 2013.6.22-26
- 2) Sakura Sato : Differences among food allergens, EAACI - WAO World Allergy & Asthma Congress. Milan, Italy. 2013.6.22-26
- 3) Sato S, Kutsuwada K, Ebisawa M : Utility of allergen specific IgE measurements for supporting the diagnosis of hen's egg and cow's milk allergy, EAACI - WAO World Allergy & Asthma Congress. Milan, Italy. 2013.6.22-26
- 4) Koike Y, Sato S, Yanagida N, Iikura K, Okada Y, Ogura K, Shukuya A, Ebisawa M : 3-year follow up after rush oral immunotherapy for cow's milk-induced anaphylaxis, EAACI - WAO World Allergy & Asthma Congress. Milan, Italy. 2013.6.22-26
- 5) Okada Y, Yanagida N, Sato S, Koike Y, Ogura K, Iikura K, Imai T, Shukuya A, Ebisawa M : Is partial intake of hen's egg associated with early tolerance of hen's egg allergy?, EAACI - WAO World Allergy & Asthma Congress. Milan, Italy. 2013.6.22-26
- 6) Asaumi T, Yanagida N, Iikura K, Koike Y, Okada Y, Ogura K, Shukuya A, Ebisawa M : Examination of 47 cases' provocation tests

with food-dependent exercise -induced anaphylaxis, EAACI - WAO World Allergy & Asthma Congress. Milan, Italy. 2013.6.22-26

- 7) Sugizaki C, Ebisawa M : Food allergy prevalence and its sensitization from infancy to 7 years old in Japan, EAACI - WAO World Allergy & Asthma Congress. Milan, Italy. 2013.6.22-26
- 8) Sakura Sato, Noriyuki Yanagida, Motohiro Ebisawa : Changes of basophil activation test by oral immunotherapy for food allergy, The 2013 KAPARD-KAAACI & West Pacific Allergy Symposium Joint International Congress. Seoul, Korea. 2013.5.10-11
- 9) Motohiro Ebisawa : Oral Immunotherapy for Food Allergy, 7th International Summit on Allergic Diseases . Beijing, China . 2013.7.27
- 10) Motohiro Ebisawa : Immunotherapy in respiratory allergy, APAPARI-AAIAT Joint Congress 2013 . Bangkok, Thailand . 2013.10.2-4
- 11) Motohiro Ebisawa : Recent advance in food allergy diagnosis, APAPARI-AAIAT Joint Congress 2013 . Bangkok, Thailand . 2013.10.2-4
- 12) Motohiro Ebisawa : Food allergen immunotherapy, can anyone develop tolerance?, APAPARI-AAIAT Joint Congress 2013. Bangkok, Thailand. 2013.10.2-4
- 13) Motohiro Ebisawa : Use of Allergen Components: A New Era in Allergology, WAO Symposium on Immunotherapy and Biologics 2013. Chicago, USA. 2013.12.13-14

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)

なし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
足立雄一	喘息の発症機序	東田有智、森川昭廣、足立 満、秋山一男、大田 健 編	32 nd 六甲カンファレンス 喘息治療の残された課題	ライフサイエンス出版	東京	2013	3-6

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kiyoshi Sekiya ¹ , Masami Taniguchi ¹ , Yuma Fukutomi ¹ , Kentaro Watai ¹ , Takafumi Minami ¹ , Hiroaki Hayashi ¹ , Jun Ito ¹ , Hidenori Tanimoto ¹ , Chiyako Oshikata ¹ , Naomi Tsurikisawa ¹ , Takahiro Tsuburai ¹ , Maki Hasegawa ¹ and Kazuo Akiyama ¹	Age-Specific Characteristics of Inpatients with Severe Asthma Exacerbation	Allergology International	62	331-336	2013
Kanatani KT, Okumura M, Tohno S, <u>Adachi Y</u> , Sato K, Nakayama T.	Indoor particle counts during Asian dust events under everyday conditions at an apartment in Japan.	Environ Health Prev Med	19	81-88	2014
Kanatani KT, Slingsby BT, Mukaida K, Kitano H, <u>Adachi Y</u> , Haefner D, Nakayama T	Translation and linguistic validation of the Allergy-CONTROL-Score for use in Japan.	Allergol Int	62	337-341	2013
Higuchi O, <u>Adachi Y</u> , Itazawa T, Ito Y, Yoshida K, Ohya Y, Odajima H, Akasawa A, Miyawaki T.	Rhinitis has an association with asthma in school children.	Am J Rhinol Allergy	27	e22-25	2013
Ito Y, <u>Adachi Y</u> , Yoshida K, Akasawa A.	No association between serum vitamin D status and the prevalence of allergic diseases in Japanese children.	Int Arch Allergy Immunol	160	218-220	2013
足立雄一	鼻炎合併小児喘息の治療	臨床免疫・アレルギー科	60	530-534	2013
足立雄一	小児の肥満と喘息	アレルギー・免疫	20	1601-1607	2013
足立雄一	乳幼児喘息と virus-induced wheeze	日本小児科医会会報	45	28-30	2013

足立雄一	気管支喘息(小児)のバイオマーカー	アレルギー	62	124-130	2013
Yoshida K, Adachi Y, Akashi M, Itazawa T, Murakami Y, Odajima H, Ohya Y, Akasawa A.	Cedar and cypress pollen counts are associated with the prevalence of allergic diseases in Japanese schoolchildren.	Allergy	68	757-763	2013
Yoshida K, Adachi Y, Sasaki M, Furukawa M, Itazawa T, Hashimoto K, Odajima H, Akasawa A.	Test-retest reliability of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood questionnaire for a web-based survey.	Ann Allergy Asthma Immunol	112	181-182	2014
Yamada T, Saito H, Fujieda S.	Present state of Japanese cedar pollinosis: The national affliction.	J Allergy Clin Immunol.	133	632-639	2014
戸田さゆり、秀道広	アトピー性皮膚炎の評価方法と重症度分類	薬局	64	1871-1877	2013
金子 栄、各務竹康、澄川靖之、大原直樹、秀道広、森田栄伸	アトピー性皮膚炎患者指導に関する医師および患者を対象としたアンケート調査：両者間でみられた認識の相違	日本皮膚科学会雑誌	123	2091-2097	2013
Ebisawa M, Brostedt P, Sjölander S, Sato S, Borres MP, Ito K	Gly m 2S albumin is a major allergen with a high diagnostic value in soybean-allergic children.	J Allergy Clin Immunol.	132(4)	976-978	2013
M Ebisawa, S Nishima, H Ohnishi, N Kondo	Pediatric allergy and immunology in Japan.	Pediatric Allergy and Immunology	24(7)	704-714	2013
Shimizu Y, Kishimura H, Kanno G, Nakamura A, Adachi R, Akiyama H, Watanabe K, Hara A, Ebisawa M, Saeki H	Molecular and immunological characterization of β' -component (Onc k 5), a major IgE-binding protein in chum salmon roe.	Int Immunol.	Epub ahead of print		2013
F.E.R. Simons, L.R.F. Arduzzo, V. Dimov, M. Ebisawa et al. (for the World Allergy Organization)	World Allergy Organization Anaphylaxis Guidelines: 2013 Update of the Evidence Base.	Int Arch Allergy Immunol.	162	193-204	2013
G.W. Canonica, (M. Ebisawa) et al.	A WAO - ARIA - GA2LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics.	WAO Journal	6	1-17	2013
海老澤元宏, 西間三馨, 秋山一男, ルビー・パワンカール	アナフィラキシー対策とエピペン®	アレルギー	62(2)	144-154	2013
海老澤元宏	保育所(園)・学校における食物アレルギー対応	アレルギー	62(5)	540-547	2013
海老澤元宏	保育所(園)・学校における食物アレルギー対応	日本小児科学会雑誌	117(9)	1389-1395	2013

IV. 研究成果の刊行物・別刷

Age-Specific Characteristics of Inpatients with Severe Asthma Exacerbation

Kiyoshi Sekiya¹, Masami Taniguchi¹, Yuma Fukutomi¹, Kentaro Watai¹, Takafumi Minami¹, Hiroaki Hayashi¹, Jun Ito¹, Hidenori Tanimoto¹, Chiyako Oshikata¹, Naomi Tsurikisawa¹, Takahiro Tsuburai¹, Maki Hasegawa¹ and Kazuo Akiyama¹

ABSTRACT

Background: The characteristics of inpatients with severe asthma exacerbation remain unclear. It is considered that the characteristics of inpatients with severe asthma vary depending on age. However, these are rarely investigated. The objective of this study is to investigate the differences in characteristics among different age groups. We considered that it is necessary to understand the characteristics of each age group so that we can establish strategies in preventing severe asthma exacerbation.

Methods: All asthma inpatients who were hospitalized between 2004 and 2011 with SpO₂ <90% (in room air), were breathless at rest, and showed increased respiratory rate and pulse rate were examined. We compared the characteristics among the young age group, middle age group, and advanced age group.

Results: The total number of patients was 204. In the young age group, the percentages of patients with irregular visits and non visits to a medical institution were high. This group showed high percentages of smokers and pet owners. The percentage of continuous ICS users in this group was 25.9%. The middle age group had high rates of aspirin-intolerant asthma. The percentage of continuous ICS users in this group was 60.2%. In the advanced age group, the percentages of patients with hypertension/heart disease, diabetes mellitus, and COPD were high. This group showed good treatment adherence. The percentage of continuous ICS users in this group was 77.4%.

Conclusions: The characteristics of inpatients with severe asthma vary depending on age. We need to establish countermeasures for asthma exacerbation according to the characteristics of patients depending on age.

KEY WORDS

acute exacerbation, asthma, asthma attack, asthma death, inhaled corticosteroid

INTRODUCTION

Inhaled corticosteroids (ICS) have become the main drugs in the treatment of asthma, because asthma has been recognized as a chronic inflammatory disorder of the airways. Following this recognition, various asthma guidelines were formulated because a comprehensive treatment strategy was required, resulting in asthma control being improved significantly. It was reported that ICS use could decrease the incidence of asthma related death and the number of pa-

tients with asthma exacerbation.¹⁻³ As a result of the spread of the asthma guidelines and ICS use, it was reported that the incidence of asthma related death and the number of patients with asthma exacerbation significantly decreased in the United States,^{4,5} Canada,⁶ and the United Kingdom.⁷ It was reported that there was a decrease in asthma mortality rate in 20 countries in the 5- to 34-year-old group.⁸ In a survey conducted by the Ministry of Health, Labour and Welfare, the numbers of asthma related deaths and inpatients with asthma exacerbation were found to be

¹Clinical Research Center for Allergy and Rheumatology, National Hospital Organization Sagamihara National Hospital, Kanagawa, Japan.

Conflict of interest: No potential conflict of interest was disclosed.
Correspondence: Kiyoshi Sekiya, Clinical Research Center for Allergy and Rheumatology, National Hospital Organization Sagami-

hara National Hospital, 18-1 Sakuradai, Sagamihara, Kanagawa 228-8522, Japan.

Email: k-sekiya@sagamihara-hosp.gr.jp

Received 4 December 2012. Accepted for publication 21 February 2013.

©2013 Japanese Society of Allergology

decreasing in Japan. However, the rate of mortality due to bronchial asthma still remains higher in Japan than in European countries.⁹ In Japan, it was pointed out that the rates of mild type and moderate type asthma associated with death increased, and regarding the circumstances surrounding asthma related deaths, there were many cases of sudden deaths and unstable sudden aggravations.¹⁰ Various factors contribute to asthma related death and near fatal asthma. Asthma-admission-related costs are higher than other medical costs. It was considered that the prevention of asthma related death and near fatal asthma would result in a reduction in medical costs.¹¹ Uncontrolled asthma results in losses for patients, their families, and our society. The precautions against asthma related death and near fatal asthma are very important from various points of view. However, the characteristics of inpatients with severe asthma exacerbation remain unclear. Furthermore, it is considered that the characteristics of inpatients with severe asthma vary depending on age. However, they are rarely investigated. We examined the differences in the characteristics of inpatients with severe asthma exacerbation among different age groups. We considered that it is necessary to understand the characteristics of each age group so that we can establish strategies in preventing severe asthma exacerbation.

METHODS

STUDY POPULATION

We evaluated all asthma inpatients who were hospitalized at Sagami National Hospital, one of the core hospitals for allergic diseases located in central Japan, between January 2004 and December 2011. We conducted a complete survey by a retrospective cohort study. The medical records of the patients were reviewed by their allergists or pulmonologists. Patients with severe asthma exacerbation were defined as those who satisfied the objective findings (SpO₂ <90% in room air, breathlessness at rest, an increased respiratory rate of 30 beats/min and a pulse rate >120/min) in accordance with the severity classification of asthma exacerbation based on GINA guidelines.¹² The exclusion criteria included an abnormal shadow in chest X-ray films, a clear heart failure, severe COPD, bronchiectasis, old tuberculosis, interstitial pneumonitis, and chronic eosinophilic pneumonia. This study was approved by the local ethics committee.

OUTCOME VARIABLES

The evaluated clinical backgrounds were as follows: age, gender, type of asthma, smoking history, pet ownership, history of childhood asthma, onset age, complications, trigger of exacerbation, prehospital severity, status of adherence to asthma treatment, and prehospital treatments. Each item was evaluated on the basis of answers given in a questionnaire and to

specific questions asked by the allergists or pulmonologists. Atopic asthma was defined as positivity for specific IgE antibodies to more than two common environmental allergens (e.g. house dust, mites, environmental fungi, pets). Patients not satisfying this definition were considered non atopic. Prehospital severity was classified on the basis of GINA guidelines, subjective symptoms, and treatments within one month prior to asthma exacerbation onset. The severity of asthma was classified into four categories, namely, intermittent, mild persistent, moderate persistent, and severe persistent, in accordance with the classification of the control level based on GINA guidelines. Regarding the status of adherence to asthma treatment, no visit to a medical institution means that the patient had not visited a medical institution for one year prior to admission, and irregular visits to a medical institution means that the patient had visited only at the time of asthma exacerbation in the year prior to admission. The complications were determined on the basis of responses to a questionnaire. The complications were defined as the diseases that had been diagnosed by medical doctors and treated in the present or the past. Patients were diagnosed as having aspirin-intolerant asthma (AIA) when they developed severe symptoms following the challenge test or internal use of NSAID. In addition, we investigated the age-specific (young age, middle age, advanced age) background characteristics of inpatients with severe asthma exacerbation. The specific criterion for young adults was not available. Wijesinghe used the criterion of less than 35 years of age in his study of asthma mortality rate in 20 countries.⁸ Therefore, we used the criterion of less than 35 years old as the definition of young adult asthma.

STATISTICAL ANALYSES

Data are expressed as arithmetic mean and standard deviation (SD). We used the Mann-Whitney U-test, χ^2 test, and Kruskal-Wallis test to determine statistically significant differences. Analyses were conducted with SPSS 11.0 for Windows (SPSS Japan Inc.). $p < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

BACKGROUND CHARACTERISTICS OF ALL INPATIENTS

The background characteristics of all inpatients with severe asthma exacerbation are shown in Table 1. The total number of patients with severe asthma exacerbation was 204 (85 men and 119 women, mean age of 50.1 years). Atopic-type asthma accounted for 64.2% of the patients, 39.7% were current smokers, 33.3% were pet owners, 38.2% had mild asthma before hospitalization, 21.6% had moderate persistent asthma, and 40.2% had severe persistent asthma. The most frequent trigger of severe asthma exacerbation was infection. The total percentage of patients with

Table 1 Background characteristics of all inpatients

	2004-2011
Total number of severe asthma exacerbations	204
Gender (male, %)	41.7%
Age (years)	50.1 ± 19.1
Type of asthma (atopy, %)	64.2%
Smoking Current smoker (%)	39.7%
Ex-smoker (%)	19.1%
History of childhood asthma (%)	28.9%
Onset of asthma (years)	31.1 ± 21.0
Pet ownership (%)	33.3%
dog	22.1%
cat	10.3%
rabbit	4.4%
Trigger of exacerbation (%)	
infection	64.2%
heavy weather	13.7%
exhaustion or emotional stress	6.4%
NSAIDs	2.0%
others	2.0%
uncertainty	11.8%
Complications	
hypertension/heart disorder	25.0%
allergic rhinitis	27.0%
atopic dermatitis	17.7%
sinusitis	18.1%
diabetes mellitus	7.8%
aspirin-intolerant asthma (AIA)	19.6%
obesity	13.7%
psychiatric disorder	9.8%
COPD	7.8%
Prehospital severity	
severe persistent type	40.2%
moderate persistent type	21.6%
mild persistent type	20.1%
intermittent type	18.1%
Status of adherence to asthma treatment	
regular visits to a medical institution	55.9%
irregular visits to a medical institution	27.5%
none	16.7%
Prehospital treatments (%)	
oral corticosteroid	17.7%
ICS	54.9%
SABA monotherapy as needed	16.7%
no treatment	27.5%
Days of hospitalization (days)	15.8 ± 13.7

unscheduled visits or non visit was 44.2%. The total percentage of patients without treatment and with short-acting inhaled β_2 agonist (SABA) monotherapy as needed was 44.2%. Regular ICS users accounted for 54.9%.

AGE-SPECIFIC BACKGROUND CHARACTERISTICS

The age-specific background characteristics of inpatients with severe asthma exacerbation are shown in Table 2. In the young age group (15-34 years old; 20 men and 38 women; mean age, 27.2 years), 48.2% had mild asthma before hospitalization. This group showed poor treatment adherence (74.1% were patients with unscheduled visits and non visit, and 25.9% were continuous ICS users) and high percentages of smokers and pet owners.

In the middle age group (35-64 years old; 41 men and 52 women; mean age, 52.1 years), 48.4% had severe asthma before hospitalization. This group had high percentages of patients with AIA. The percentage of continuous ICS users in this group was 60.2%.

In the advanced age group (more than 65 years old; 24 men and 29 women; mean age, 75.9 years), high percentages of patients with of hypertension/heart disease, diabetes mellitus, and COPD were observed. This group showed good treatment adherence (79.3% were patients with scheduled visits, and 77.4% were continuous ICS users).

DISCUSSION

The characteristics and risk factors in inpatients with severe asthma vary depending on age. We investigated the characteristics of patients with severe asthma exacerbation in Japan, and compared the characteristics among different age groups. The young age group had significantly high percentages of smokers and pet owners. Smoking and pet ownership are important asthma exacerbation factors.¹³ All pet owners in the young age group showed an IgE antibody level of more than 0.35 IU/ml for each pet allergen. Cat and dog allergens can be found in virtually all homes, but, not surprisingly, homes with pets contain much higher levels of the allergens than homes without pets. Allergic sensitization to furred pet allergens is quite common, and in some populations, more than 60% of children with asthma are sensitized to cat or dog allergens.¹⁴ In animal-allergen-sensitized asthma patients, animal allergen exposure is directly linked to poor asthma outcomes.^{15,16} Smoking causes inflammation and airway remodeling,¹⁷ makes asthma more difficult to control^{18,19} resulting in more frequent admissions,²⁰ and causes a more rapid decline in lung function.^{21,22} Asthma patients who smoke are poorly responsive to ICS^{23,24} and oral steroids.^{25,26} In the medical care of asthma, we considered that the avoidance of exacerbation factors, such as smoking and pet ownership, is very important. Furthermore, the young age group showed poor treatment adherence and included a small number of continuous ICS users. There were many patients without treatment, and there were patients on SABA monotherapy as needed. Some studies have suggested that young patients are associated with nonad-

Table 2 Age-specific background characteristics of inpatients

	15-34 years old	35-64 years old	More than 65 years old	P-value (Kruskal-Wallis)
Total number of severe asthma exacerbations	58	93	53	—
Gender (male, %)	34.5%	44.1%	45.3%	0.4206
Age (years)	27.2 ± 4.9*	52.1 ± 9.0**	75.9 ± 6.1***	<0.0001
Type of asthma (atopy, %)	82.8%	68.9% **	35.9% ***	<0.0001
Current smoker (%)	62.1%	43.1% **	9.4% ***	<0.0001
Onset of asthma (years)	10.8 ± 10.5*	32.8 ± 16.6**	50.4 ± 16.6***	<0.0001
Pet ownership (%)	55.2%	37.6% **	3.8% ***	<0.0001
Complications				
hypertension/heart disorder	0% *	29.0% **	52.8% ***	<0.0001
allergic rhinitis	53.5% *	15.1%	18.9% ***	<0.0001
atopic dermatitis	27.6%	20.4% **	1.9% ***	0.0012
sinusitis	15.5%	18.3%	20.8%	0.7744
diabetes mellitus	0%	9.7% **	22.6% ***	0.0005
aspirin-intolerant asthma (AIA)	3.5% *	29.0%	20.8%	0.0006
psychiatric disorder	5.2%	15.1%	7.6%	0.1141
COPD	0%	4.3% **	20.1% ***	0.0001
Prehospital severity				
Ratio of moderate/severe type (%)	51.7%	62.4%	71.7%	0.0963
severe persistent type	19.0%	48.4% **	49.1% ***	0.0005
moderate persistent type	32.8% *	14.0%	22.6%	0.0240
mild persistent type	17.2%	20.4%	22.6%	0.7741
intermittent type	31.0%	17.2%	5.7% ***	0.0024
Status of adherence to asthma treatment				
Ratio of irregular visits to a medical institution/none (%)	74.1% *	38.7%	20.1% ***	<0.0001
regular visits to a medical institution	25.9% *	61.2%	79.3% ***	<0.0001
irregular visits to a medical institution	39.7%	26.9%	15.1% ***	0.0152
none	34.5% *	11.8%	5.7% ***	0.0001
Prehospital treatments (%)				
oral corticosteroid	0% *	24.7%	22.6% ***	0.0002
ICS	25.9% *	60.2%	77.4% ***	<0.0001
SABA monotherapy as needed	24.1%	19.4%	3.8% ***	0.0105
no treatment	50.0% *	19.4%	17.0% ***	<0.0001
Days of hospitalization (days)	12.2 ± 8.4	16.1 ± 15.9	19.2 ± 13.6***	0.0084

**P* < 0.05; 15-34 years old vs. 35-64 years old.

***P* < 0.05; 35-64 years old vs. more than 65 years old.

****P* < 0.05; more than 65 years old vs. 15-34 years old.

herence.^{27,28} Continuous ICS use is associated with a decreased numbers of emergency department visits²⁹ and asthma related deaths.^{2,30} Treatment adherence in the young age group was poor. However, 31% of patients in the young age group showed intermittent type asthma, which does not always require continuous treatment. Prehospital severity was classified on the basis of GINA guidelines and subjective symptoms and treatments. Patients with intermittent type asthma are not treated by continuous ICS use. We previously examined patients with intermittent asthma diagnosed on the basis of subjective symptoms. The percentage of patients classified into the mild asthma group by all of the results of the three

tests (FEV1 [% predicted], airway hyperresponsiveness to histamine dihydrochloride, and exhaled nitric oxide level) in patients with young adult asthma was only 20.6%.³¹ We showed that asthma severity classified on the basis of subjective symptoms may be underestimated in young adults. The difference in treatment adherence and asthma severity among the groups may be due to this underestimation. SABA monotherapy is related to rebound airway hyperresponsiveness,¹ worsening of asthma,³² and increased risk of asthma related death.³³ In the young age group, we consider that the strategies that remain to be carried out in asthma management are to decrease the numbers of patients without treatment and with

irregular visits to a medical institution, and to highlight the necessity of long-term management with medicines. The middle age group had high rates of aspirin-intolerant asthma. Furthermore, the middle age group had high rates of severe persistent asthma. Many studies have shown that aspirin intolerance is a risk factor for severe asthma.³⁴ In the middle age group, we consider that the problems remaining in asthma treatments are the correct management of risk factors for severe asthma including aspirin-intolerant asthma. It is necessary for us to identify patients with aspirin-intolerant asthma. The advanced age group had high rates of hypertension/heart disease, diabetes mellitus, and COPD. In patients with acute asthma brought to the emergency department, Tsai *et al.* reported that the number of patients with hypertension or diabetes or COPD was significantly higher among more than 55-year-old patients among than among 18-54.9-year-old patients.³⁵ The advanced age group showed good treatment adherence, but had high rates of severe persistent asthma. It was reported that elderly patients do not adhere to medication guidelines.³⁶ Elderly patients are not used to inhaled medications, and it is difficult for them to correctly use inhaled medications. It is necessary for doctors not only to prescribe medications, but also to confirm the correct use of inhaled medications. Moreover, elderly patients with asthma have various complications, and a high percentage of them succumbed to asthma related deaths.

This study has limitations that should be considered when interpreting the findings. There were many patients who did not visit our hospital before admission. Therefore, we were unable to evaluate their pulmonary function and bronchial hyperresponsiveness before admission. We determined prehospital asthma severity on the basis of only subjective symptoms, because no pulmonary function tests were performed. Moreover, Japanese people are a homogenous race. Therefore, racial differences that are generally considered to be aggravating factors are not considered. However, there are individual differences in socioeconomic background. In this study, we were unable to clarify the patient's socioeconomic background. A prospective large-scale clinical trial considering these limitations is essential in the future.

ACKNOWLEDGEMENTS

We thank Mitsui C, MD, Otomo M, MD, Maeda Y, MD and Mori A, MD (Clinical Research Center for Allergy and Rheumatology, National Hospital Organization Sagami National Hospital, Kanagawa, Japan) for helpful advice and discussions.

REFERENCES

1. Suissa S, Ernst P, Benayoun S, Baltzan M, Cai B. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death

from asthma. *N Engl J Med* 2000;**343**:332-6.

2. Ernst P, Spitzer WO, Suissa S *et al.* Risk of fatal and near-fatal asthma in relation to inhaled corticosteroid use. *JAMA* 1992;**268**:3462-4.
3. Donahue JG, Weiss ST, Livingston JM, Goetsch MA, Greineder DK, Platt R. Inhaled steroids and the risk of hospitalization for asthma. *JAMA* 1997;**277**:887-91.
4. Moorman JE, Rudd RA, Johnson CA *et al.*, and Centers for Disease Control and Prevention (CDC). National surveillance for asthma—United States, 1980-2004. *MMWR Surveill Summ* 2007;**56**:1-54.
5. Martinez FD. Trends in asthma prevalence, admission rates, and asthma deaths. *Respir Care* 2008;**53**:561-7.
6. Johnston NW, Sears MR. Asthma exacerbations. 1:epidemiology. *Thorax* 2006;**61**:722-8.
7. Anderson HR, Gupta R, Strachan DP, Limb ES. 50 years of asthma: UK trends from 1955 to 2004. *Thorax* 2007;**62**:85-90.
8. Wijesinghe M, Weatherall M, Perrin K, Crane J, Beasley R. International trends in asthma mortality rates in the 5- to 34-year age group: a call for closer surveillance. *Chest* 2009;**135**:1045-9.
9. Japanese Society of Allergology. [*Asthma Prevention and Management Guideline 2009, Japan*]. Tokyo: Kyowa Kakaku, 2009 (in Japanese).
10. Nakazawa T, Dobashi K. Current asthma deaths among adults in Japan. *Allergol Int* 2004;**53**:205-9.
11. Bahadori K, Doyle-Waters MM, Marra C *et al.* Economic burden of asthma: a systematic review. *BMC Pulm Med* 2009;**19**:9-24.
12. Global Initiative for Asthma (GINA). *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. Revised 2006.
13. Gregory BD, Meredith CM, Nadia NH, Patrick NB, Elizabeth CM. Environmental issues in managing asthma. *Respir Care* 2008;**53**:602-17.
14. Bollinger ME, Eggleston PA, Flanagan E, Wood RA. Cat antigen in home with and without cats may induce allergic symptoms. *J Allergy Clin Immunol* 1996;**97**:907-14.
15. Alemqvist C, Wickman M, Perfetti L *et al.* Worsening of asthma in children allergic to cats, after indirect exposure to cat at school. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;**163**:694-8.
16. Lewis SA, Weiss ST, Platts-Mills TA, Burge H, Gold DR. The roles of indoor allergen sensitization and exposure in causing morbidity in women with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;**165**:961-6.
17. St-Laurent J, Bergeron C, Pagé N, Couture C, Laviolette M, Boulet LP. Influence of smoking on airway inflammation and remodeling in asthma. *Clin Exp Allergy* 2008;**38**:1582-9.
18. Siroux V, Pin I, Oryszcyn MP, Le Moual N, Kauffmann F. Relationships of active smoking to asthma and asthma severity in the EGEA study. *Eur Respir J* 2000;**15**:470-7.
19. Althuis M, Sexton M, Prybylski D. Cigarette smoking and asthma symptom severity among adult asthmatics. *J Asthma* 1999;**36**:257-6.
20. Silverman RA, Boudreaux ED, Woodruff PG, Clark S, Camargo CA Jr. Cigarette smoking among asthmatic adults presenting to 64 emergency departments. *Chest* 2003;**123**:1472-9.
21. Apostol G, Jacobs D, Tsai A *et al.* Early life factors contribute to the decrease in lung function between ages 18 and 40. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;**166**:166-72.
22. Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P, Jensen G. A 15 year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med* 1998;**339**:1194-200.

23. Chalmers GW, Macleod KJ, Little SA, Thomson LJ, McSharry CP, Thomson NC. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. *Thorax* 2002;**57**:226-30.
24. Tomlinson JE, McMahon AD, Chaudhuri R, Thompson JM, Wood SF, Thomson NC. Efficacy of low and high dose inhaled corticosteroid in smokers versus non-smokers with mild asthma. *Thorax* 2005;**60**:282-7.
25. Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, Thomson L, Borland W, Thomson NC. Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroids in chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;**168**:1308-11.
26. Lazarus SC, Chinchilli VM, Rollings NJ *et al*, and National Heart Lung and Blood Institute's Asthma Clinical Research Network. Smoking affects response to inhaled corticosteroids or leukotriene receptor antagonists in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;**175**:783-90.
27. Diette GB, Wu AW, Skinner EA *et al*. Treatment patterns among adult patients with asthma: factors associated with overuse of inhaled β -agonists and underuse of inhaled corticosteroids. *Arch Intern Med* 1999;**159**:2697-704.
28. Adams RJ, Fuhlbrigge A, Guilbert T, Lozano P, Martinez F. Inadequate use of asthma medication in the United States: results of the asthma in America national population survey. *J Allergy Clin Immunol* 2002;**110**:58-64.
29. Williams LK, Pladevall M, Xi H *et al*. Relationship between adherence to inhaled corticosteroids and poor outcomes among adults with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004;**114**:1288-93.
30. Vathenen AS, Knox AJ, Higgins BG, Britton JR, Tattersfield AE. Rebound increase in bronchial responsiveness after treatment with inhaled terbutaline. *Lancet* 1988;**1**:554-8.
31. Sekiya K, Taniguchi M, Fukutomi Y *et al*. Actual control state of intermittent asthma classified on the basis of subjective symptoms. *Intern Med* 2011;**50**:1545-51.
32. Sears MR, Taylor DR, Print CG *et al*. Regular inhaled beta-agonist treatment in bronchial asthma. *Lancet* 1990;**336**:1391-6.
33. Spitzer WO, Suissa S, Ernst P *et al*. The use of beta-agonists and the risk of death and near death from asthma. *N Engl J Med* 1992;**326**:501-6.
34. Wenzel SE, Busse WW. Severe asthma: lessons from the Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol* 2007;**119**:14-21.
35. Tsai CL, Lee WY, Hanania NA, Camargo CA Jr. Age-related differences in clinical outcomes for acute asthma in United States, 2006-2008. *J Allergy Clin Immunol* 2012;**129**:1252-8.
36. Barr RG, Somers SC, Speizer FE, Camargo CA Jr; National Asthma Education and Prevention Program (NAEPP). Patient factors and medication guideline adherence among older women with asthma. *Arch Intern Med* 2002;**162**:1761-8.

1. 喘息の発症機序

富山大学医学部小児科学教室

足立雄一

はじめに

喘息の発症機序については、いまだ明確な答えは得られていない。一方、喘息にはいくつものフェノタイプがあることが明らかとなり、それぞれのフェノタイプによって発症機序が異なる可能性がある。今回は最近注目されている気道ウイルス感染と喘息発症の関係を中心に、小児喘息の発症機序について概説する。

1. 呼吸器感染症による喘息の発症

小児のRSウイルス(RSV)感染と喘鳴との関連については、3歳以下でRSVに感染した場合、その後非反復性喘鳴や反復性喘鳴をきたすリスクは11歳までは増加するが、13歳以降は関係がなくなるとする米国のデータがある¹⁾。わが国では、望月らが、細気管支炎(大部分はRSV感染による)罹患後に気道過敏性が亢進していた児では、亢進していなかった児に比してその後喘息を発症しやすいことを報告している²⁾。最近ではライノウイルス(RV)と喘鳴の関連も報告され、3歳までに喘鳴をきたした児の、6歳時

の喘鳴発症リスクは、RV・RSV陰性群のオッズ比を1とした場合、RSV陽性群では2.6であるのに対して、RV陽性群では9.8とより高値であった³⁾。さらに、3歳までに喘鳴をきたした児の肺機能を経時的にフォローすると、RVによる喘鳴群の1秒量はRVによらない喘鳴群に比して5歳の時点ですでに低値であり、その差は8歳まで継続していたが、RSVによる喘鳴群ではRSVによらない喘鳴群と差がなかった⁴⁾。これらのことから、RSVよりもRVのほうが喘息発症と深く関係している可能性が考えられる。

このようにウイルスの気道感染によって気道が損傷を受けると、図1に示すようなメカニズムで喘息を発症するというストーリーが考えられる。

2. アレルゲン感作による喘息の発症

一方、2歳までにダニ感作があると、ない児に比して12歳時で喘鳴を認めるリスクが有意に高値となり⁵⁾、またダニ特異的IgE抗体値が高いほうがRV感染で喘鳴をきたしやすいという報

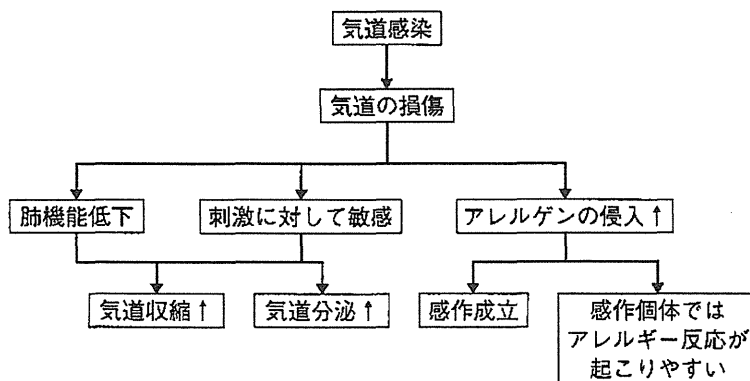


図1 気道感染による喘息発症