

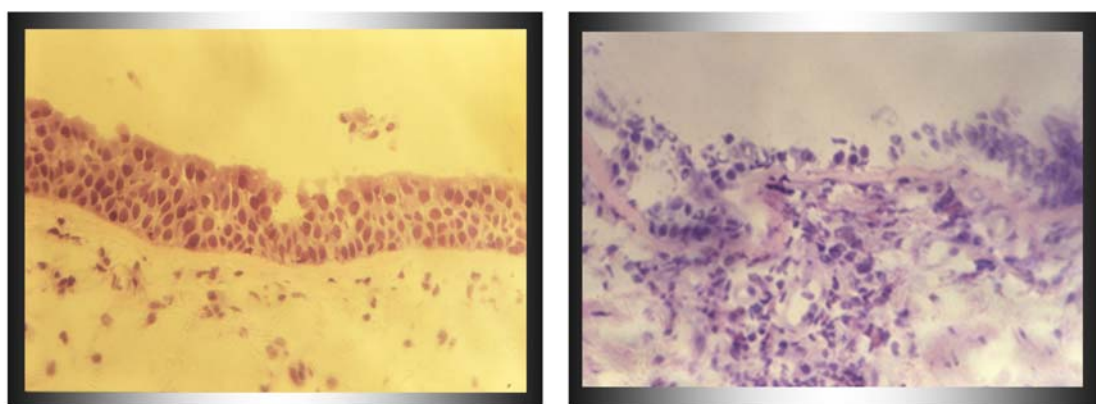
**資料** 喘息の疾患としての特徴 (医療関係者向け資料)

喘息死ゼロ作戦の実行にあたっては、喘息がどのような特徴をもつ疾患であるかを知っておくことが必要である。そのような観点から、まず喘息の病態、喘息死を含む疫学、喘息の臨床について概説する。

1. 喘息の病態

喘息は古代ギリシャ、ヒポクラテスの時代(BC4-5世紀)からすでに記載のある古い疾患である。発作性の喘鳴(ゼーゼーヒューヒュー)、呼吸困難などの症状が特徴であり、場合によっては死につながる程の重い発作を起こす可能性があるため油断の出来ない疾患として位置付けられる。これまでは、呼吸機能検査の結果から、薬物治療や自然経過で気道が閉塞している状態が正常化する可逆性の気道閉塞と種々の刺激により気道の閉塞が起こり易い状態である気道過敏性が喘息の特徴とされてきた。しかし、近年気管支鏡により喘息の気道粘膜を生検し検討したところ、喘息の気道には、症状はなくても慢性に炎症という状態が気道に存在することが明らかになった(図10)。炎症には多くの細胞と液性因子が関与して気道粘膜を傷害しており、とくに喘息の炎症では赤く染まる顆粒をもつ好酸球が多くみられるのが特徴とされている。つまり喘息の病態は、可逆性の気道閉塞、気道過敏性と慢性の気道炎症から成り立っている。

**図10 気管支粘膜生検像**



**正常**

**喘息**

では、気道炎症はどのように惹起されるのであろうか。喘息の患者にアレルギーの検査をすると、約70%で室内塵(ハウスダスト)の主成分であるチリダニに対して陽性の結果が得られる。すなわちチリダニに対する免疫グロブリンE(IgE)抗体が陽性で、チリダニによりアレルギー反応が誘導される状態にある。したがって、喘息になる要素の1つとして、アレルギー体質と生活環境におけるチリダニをはじめとする喘息の原因物質(抗原)への曝露が挙げられる。次に喘息を発症する要因として、気道が過敏性になり易い体質も重要である。IgE抗体があってもアレルギー反応が起こっても、気道が閉塞しなければ喘息の症状は出ない。喘息に結びつくアレルギーの発症には、生まれた直後から乳幼児期にかけての生活環境の衛生状態と感染の有無も後天的な要素として関与し、むしろ不衛生な環境への曝露が予防的という仮説も唱えられ、注目されている。喘息は、遺伝子と環境を背景に発症する疾患であると考えられる。

## 2. 喘息の疫学

喘息の気道には慢性の炎症が存在していることが明らかになったが、幸いにも喘息を診断する上で決め手となるのは、これまで通り呼吸生理学的な検査であり、症状としては呼吸困難、喘鳴、咳嗽であることに変わりはない。つまり、喘息の概念に慢性の気道炎症が組み込まれる以前と以後とで、同一の質問表による疫学的なデータの比較が可能である。

### 1) 喘息の有症率

小児喘息の疫学調査は、同一地域の小学生を対象に定期的な定点観察が可能であり、経年的な変化を反映している。例えば福岡市での検討では、1981-1983年が5.7%に対して1993-1995年は7.7%と有意な増加を示している。一方、成人喘息では、異なる研究グループによる各地域での単回調査の結果が報告されている。その結果をみると、喘息の有症率は、1960年代は1-1.2%、1970年代後半から1980年代前半は1-2%となっており、1985年の静岡県藤枝市の調査結果が3.14%であることから、有症率の増加が示された。さらに我々が1998年に静岡県藤枝市で行った住民に対するアンケート調査から有症率4.14%が得られ、全国の罹患者数は400-500万人に達している可能性もある。

また厚生労働省では、受療率や総患者数により罹患者総数の推計を試みている。すなわち、3年に一度10月中旬の1日を指定して、その日に調査対象となる医療機関を受療した患者の傷病、入院・外来の種別、外来の場合は前回診療日などについて、病院票を配布して調査している。そしてその集計から、各疾患について、調査日の入院患者数と外来患者数を加えて推計患者数としている。

さらに平成 5 年の調査からは、総患者数が推計され、公表されている。総患者数とは、入院・外来・通院継続中の患者数すべてを合わせたものの推計で、総患者数＝入院患者数＋初診外来患者数＋再来患者数×平均診療間隔×調整係数(6/7)で計算される。この結果、喘息の受療率・推計患者数は増加し、総患者数は1987年が76万6千人、1990年が85万4千人、1993年が106万6千人、1996年が114万6千人と推計された。そしてこれまでの所、ほぼ100万人前後で推移している。

患者数の増加には、住宅環境の変化(アルミサッシ、絨毯、空調設備)によるチリダニの増加、衛生状態の過剰な改善(無菌化)、食生活、喫煙、大気汚染など種々の因子が関与していると考えられる。そして、疫学調査では、人口密度が有病率と最も密接な相関を示した。また厚生労働省により報告された有病率をみると、喘息の死亡率とともに都道府県により較差がみられており(図3、3頁)、有病率に較差を来たす背景因子を検討することは、発症のメカニズムや発症を予防する方法を解明する上で有用と考えられる。当面の課題とは言えないが、今後の課題としては重要である。各都道府県で地域の代表的な基幹病院を数カ所選定し、現在受診中の患者を対象にした調査と、その地域全体の調査とを組み合わせることが方法として考えられる。そして、例えば、住宅環境として絨毯の使用、建築歴、家族構成と喫煙者の有無、ペットの有無と種類、掃除の回数、市街地か郊外かなど、家族歴として喘息やアレルギー疾患の有無などを含む統一した質問表を用いた調査を施行し、各都道府県で分析し、全国的に比較検討する。一方で文化的背景として特徴が明らかで、喘息の発症に関係する可能性が考えられる事柄については、仮説を立てて検証するのも別の方法として推奨される。

## 2) 喘息の臨床像

小児喘息は、乳児期に多く発症する。一方、成人喘息では、1989年の厚生労働省の実態調査によると、年齢構成のピークは50歳代で24%、次いで60歳代23%、40歳代20%となり、発症年齢は40歳代19%、50歳代18%、30歳代17%の順であった。また、発症時の男女比は、乳児期(生後1カ月から1年未満)で2.8、幼児期(満1歳から5歳)で1.5、10歳以後では1.0以下で、喘息患者全年齢での男女比はほぼ1であった。

喘息の病型は、環境アレルギーに対する特異的IgE抗体が存在するものをアトピー型、IgE抗体が存在しないものを非アトピー型とすると、アトピー型が成人喘息では約70%、小児喘息では90%以上となる。

### 3) 喘息死

喘息死の動向は、厚生労働省人口動態調査により知ることができる。死亡診断書をもとに喘息死とほぼ正確に判定される 5～34 歳の年齢階級喘息死亡率は、1995 年には 10 万人当たり 0.7 人であったが、1996 年以降減少し始め 2001 年には 0.3 人にまで減少し、好ましい傾向にある。また、全年齢における喘息の死亡数は、1995 年 7,253 人とピークを示した後 1996 年 5,926 人と減少し、1998 年 5,080 人、2000 年 4,427 人、2001 年 4,014 人、2004 年 3,283 人と順調に減少し、2006 年は 2,778 人とさらに減少し、5～34 歳の年齢階級喘息死亡率と同様の減少傾向を示している(図 1、1 頁)。また、喘息死を小児と成人に分けると、2004 年の 3,283 人のうち小児は 40 人、成人は 3,243 人で、しかも成人の 90%近くが 60 歳以上の高齢者となっている。

さらに喘息の死亡率を都道府県別に示すと、有病率でもみられたように、都道府県毎に大きなばらつきがみられている(図 3、3 頁)。

喘息死は、まだまだゼロには程遠い数字であるが、上述のように 1995 年のインフルエンザの流行によると思われるピークを境に経年的に減少している。この喘息死の低下には、1992 年に初版が作成され、2006 年に最新版が発刊された「喘息予防・管理ガイドライン」が大いに貢献していると考えられる。したがって、喘息死ゼロ作戦の戦略として 2006 年の新しいガイドライン、JGL2006 に沿った治療を広めて実行することが、妥当であると考えられる。後述するように、喘息は発作時あるいは症状のある時に治療するだけでなく、慢性の気道炎症を念頭にした長期の管理が重要である。JGL2006 で推奨する吸入ステロイド薬を第一選択薬とする長期管理は、多くのエビデンスで支えられている。例えばある報告では、吸入ステロイドを使用していない患者では、吸入ステロイドの使用が 1 年に一本増える毎に喘息死のリスクが 21%ずつ減少するという推計結果が示されている(図 2、2 頁)。

## 3. 喘息の臨床

喘息の臨床の規範として JGL2006 を用いるにあたり、喘息死ゼロ作戦の理解を深めるために、とくに成人喘息についてその内容の要点を解説する。

### 1) 診断

発作中に来院すれば、喘息の診断は比較的容易であるが、非発作時や他の呼吸器疾患、とくに慢性閉塞性肺疾患(COPD)を合併する場合には、診断が困難なこともある。

喘息の診断基準は、公式には確立されていないが、JGL2006の「成人喘息での診断の目安」は、診断への指針として簡便で有用である(表2)。この表の項目1、2、5を満足すれば喘息の診断が強く示唆され、また非発作時の場合で1秒量(FEV<sub>1</sub>)やピークフロー(PEF; peak expiratory flow)が正常で可逆性気道閉塞が検出できない時は、1、3、5を満足しても診断を支持すると考えられる。ただし気道過敏性試験が、喘息で例外なく陽性とは限らないこと、またどこの施設でもできる検査ではない点で、さらに別の指標を考案する余地を残している。

表2 成人喘息での診断の目安

1. 発作性の呼吸困難、喘鳴、咳(夜間、早朝に出現しやすい)の反復
2. 可逆性気道閉塞: 自然に、あるいは治療により寛解する。PEF 値の日内変動 20%以上、 $\beta_2$  刺激薬吸入により1秒量が12%以上増加かつ絶対量で200ml以上増加
3. 気道過敏性の亢進: アセチルコリン、ヒスタミン、メサコリンに対する気道収縮反応の亢進
4. アトピー素因・環境アレルゲンに対するIgE抗体の存在
5. 気道炎症の存在: 喀痰、末梢血中の好酸球数の増加、ECP高値、クレオラ体の証明、呼気中NO濃度上昇
6. 鑑別診断疾患の除外: 症状が他の心肺疾患によらない

a) 症状(表2の項目1)

臨床症状として、喘鳴、咳、呼吸困難(息切れ)、胸苦しさ(chest tightness)、喀痰などがみられる。また、しばしば鼻炎、副鼻腔炎、鼻茸やアトピー性皮膚炎の合併をみる。喘息の呼吸器症状には発作性の消長がみられ、夜間から早朝にかけて出現することが多い。

b) 呼吸機能検査(表2の項目2と3)

スパイロメトリーによる 1 秒量、努力性肺活量(FVC; forced vital capacity)、フローボリューム(FV; flow-volume) 曲線が有用である。

i) 可逆性気流制限

1 秒量は、気道閉塞を評価するゴールドスタンダードであり、FV 曲線は、末梢気道の状態を把握する良い指標となる。また PEF は、1 秒量とともに気道閉塞を検出することができ、喘息の日常管理に有用である。

ii) 気道過敏性の亢進

気道の過敏性の評価には、アセチルコリンやその誘導体のメサコリン、あるいはヒスタミンといった気道収縮薬による気道過敏性試験を施行する。方法は、気道収縮薬の吸入により、1 秒量の低下を指標とする標準法と、呼吸抵抗の上昇を指標とするアストグラフ法が用いられている。標準法では、1 秒量が 20%以上の低下を示す気道収縮薬の最低濃度(閾値)か、反応曲線から 1 秒量を 20%低下させる濃度である PC20 を求めて評価する。喘息患者では気道過敏性試験でより低濃度の閾値、あるいは PC20 を示すことになる。特に咳のみや胸痛のみを主訴とする cough variant asthma や chest pain variant asthma の診断には、必須の検査である。

c) その他の検査所見(表 2 の項目 4、5、6)

i) アトピー素因

アトピー型では、血清総 IgE 値の上昇がみられ、同時に抗原特異的 IgE 抗体も陽性である。抗原特異的 IgE 抗体は、皮膚反応試験(プリックテスト、皮内テストなど)か、血清反応試験(RAST; radioallergosorbent test や CAP 法、MAST 法など)により検出される。感度の点では皮膚反応試験が優れているが、最近は、より簡便な血清を用いた検査が好まれる傾向にある。問診においては、アレルギー疾患の家族歴や既往歴、生活環境として住宅環境、本人や同居者の喫煙、室内環境(空調、掃除、カーペット、建築年数、間取りや日当たりなど)、ペットの有無、職業と職場環境などが重要である。最も頻度の高い抗原は、吸入性抗原の室内塵(HD; house dust)やヒョウヒダニ(dermatophagoides)、通称チリダニ(house dust mite)である。また職業性喘息が疑われる場合には、抗原特異性 IgE 抗体の検索を症例毎に疑わしい抗原を用いて(時には研究室で調整して)行なう必要がある。

ii) 気道炎症の存在

気道炎症を臨床的にモニターするための指標は、十分に確立されていない。血算では、好酸球の増多( $500/\text{mm}^3$  以上)のみられることが多い。喀痰は通常漿液性で気泡に富み、好酸球の増多や剥離した気道上皮からなるクレオラ体を認める。喀痰がでない場合には、高張食塩水による誘発喀痰を採取して

検査することも有用である。また、将来的に普及することが予想される呼気中一酸化窒素 (NO) の測定では、NO の上昇を認める。

d) 鑑別診断疾患の除外

最初から喘息と決めつけることなく、他の疾患の可能性を考慮し、鑑別診断を行なうことが重要である(表3)。

高齢化社会を迎え、うっ血性心不全による心臓喘息といわれる状態との鑑別、またその原因として、急性心筋梗塞の有無にまで思いを巡らす必要がある。また中年以降の喫煙者では、慢性閉塞性肺疾患(COPD)との鑑別、あるいは合併の有無を明らかにする。急性発症の呼吸困難と言う点では、緊急な対応を必要とする気胸と肺血栓塞栓症を見逃してはならない。また喘息には気道感染の併発が高率にみられることも考慮することが必要である。喘息を合併するアレルギー性呼吸器疾患では、通常の喘息治療でコントロールされ難い場合が多く、副腎ステロイド薬の全身投与を必要とする難治性喘息では特に、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症やアレルギー性肉芽腫性血管炎(Churg-Strauss 症候群)などとの鑑別が必要である。

**表3 鑑別すべき疾患**

- 
1. 上気道疾患：喉頭炎、喉頭蓋炎、vocal cord dysfunction(VCD)
  2. 中枢気道疾患：気管内腫瘍、気道異物、気管軟化症、気管支結核、サルコイドーシス
  3. 気管支～肺胞領域の疾患：COPD、びまん性汎細気管支炎、肺線維症、過敏性肺炎
  4. 循環器疾患：うっ血性心不全、肺血栓塞栓症
  5. アンギオテンシン変換酵素阻害薬などの薬物による咳
  6. その他の原因：自然気胸、迷走神経刺激症状、過換気症候群、心因性咳嗽
  7. アレルギー性呼吸器疾患：アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、アレルギー性肉芽腫性血管炎(Churg-Strauss症候群)、好酸球性肺炎