

気管支喘息の増加と発症・増悪の危険因子^{*1}

Increase in Asthma Prevalence and Risk Factors for Asthma Development and Exacerbation

(独)国立病院機構 相模原病院 秋山 一男
副院長 臨床研究センター長 医学博士 Kazuo AKIYAMA



1. はじめに

一我が国における気管支喘息の現状一

我が国におけるアレルギー疾患の有病率は人口の30%を超えることが厚生労働省研究班の調査で明らかとなり、国民病とも言われるようになってすでに久しい。なかでも患者さんのQOL^{注1)}の障害及び致死の予後としての喘息死という問題がある気管支喘息については、その有病率の増加は現在も続いているという調査報告が我が国のみならず国際的にもみられる。すなわち気管支喘息有病率は、治療法の進歩にもかかわらず、増加傾向にあり、未だ喘息の発症予防法は確立していない。以前からディーゼル排気等の沿道汚染と気管支喘息発症あるいは増悪との関連については注目されているが、未だ疫学研究・基礎研究等においても現実の臨床状況を説明しうる科学的に明確な因果関係は示されていないのが現状である。

そのような状況の中で、2005年10月に厚生労働省が厚生科学審議会疾病対策部会リウマチアレルギー対策委員会報告書の中で喫緊の課題として、「喘息死ゼロ作戦」を提唱し、国と都道府県との役割分担を明示した。気管支喘息診療に関しては、国際的なガイドライン策定の潮流の中で、1993年に我が国における治療・管理ガイドラインが刊行され、科学的根拠に則った診断・治療・管理法が提唱され、さらに新しいエビデンスを追加しつつ定期的な改訂がなされ、現在の最新のガイドラインとしては、気管支喘息予防・管理のガイドライン2006 (JGL2006)がある。その様な流れの中で、

気管支喘息は気道の慢性アレルギー性炎症であるという病態概念が確立し、治療の第1選択薬としての吸入ステロイド薬の位置づけが確立し、その普及とともに発作による救急受診や発作入院の激減のみならず喘息死の著明な減少が近年明らかになってきた。このような喘息を取り巻く治療・管理状況の進歩にもかかわらず、吸入ステロイド薬に対して治療抵抗性の重症喘息が少なからず存在することも明らかになっている。喘息難治化の機序としてこれまでの多くの基礎・臨床研究から明らかになった病態として「気道のリモデリング」という気道組織の構造変化の関与がある。

2. アレルギー疾患有病率増加と衛生仮説

上述のように我が国人口の3割を超える人が、何らかのアレルギー疾患に罹患しているといわれているが、その根拠となる研究報告は、厚生省アレルギー総合研究事業疫学班（三河春樹班長）による我が国のアレルギー疾患疫学調査（1992～1994年度）である。すなわち、その調査結果によると、我が国総人口の内、何らかのアレルギー疾患（喘鳴、気管支喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎）を有する者は、乳児（1歳未満）で28.9%、幼児（2～5歳）で39.1%、小児（6～15歳）で35.2%、成人（16歳以上）で29.1%ということであった。

アレルギー疾患の発症・増悪因子としては、遺伝素因を含めた個体因子とアレルゲン等への暴露を中心とした環境因子が挙げられる。特に近年の

*1 原稿受理 2008年4月4日

注1 QOL: Quality of Lifeの略。生活の質

アレルギー疾患の有病率の増加の原因としては、環境因子の影響が大きいとされている。アレルギー疾患の病態機序の研究の進歩により、Th1/Th2免疫系バランスのTh2免疫系への偏移によるアレルギー疾患発症説が広く支持されており、近年の衛生状態の向上による各種感染性疾患の減少によるTh1免疫系の低下がTh2免疫系によるアレルギー疾患の増加を来したという“衛生仮説” (hygiene hypothesis) に基づく多くの疫学研究が報告されている。衛生仮説は、「Hay fever (11歳時, 23歳時)の有病率は11歳時の兄弟の数が多いほど低い」というStrachan (BMJ 1989) の疫学調査結果を端緒とし、1997年には、Shirakawaら (Science 1997) による「中学生 (12~13歳) のツ反^{注2)} 程度と血清IgE^{注3)} 値が逆相関し、ツ反陽性群でアトピー疾患有病率が低い」さらには、Krämerら (Lancet 1999) による「幼児期の保育園通園は小児期での喘息、アレルギー性鼻炎発症を減少させる」あるいは、Karmaus (J Epidemiol Community Health 2002) によるmeta-analysisで、「兄弟数とアレルギー疾患の有病率が逆相関 (eczema (湿疹) 9/11, asthma/wheezing 21/31, hay fever 17/17) する」、「農家の子供は、アレルギー性鼻炎、喘息、プリックテスト^{注4)} 陽性率が低い」(Riedlerら, Clin Exp Allergy 2000), 「乳児期の抗生物質使用とアトピー疾患発症とが相関」(Farooqiら, Thorax 1998) 等々、感染症罹患とアレルギー疾患罹患との相反を示す報告が多くみられ、2000年には、Geredaらが、「9~24カ月の乳幼児期における屋内endotoxin^{注5)} 暴露がTh1 immunityを活性化することでアレルギーによる感作に対して防御する」ことを示した (Lancet 2000)。しかしながら、我が国での検証はまだ十分にはされていないため、今後の検討が待たれている。

3. 喘息発症・増悪の危険因子

アレルギー疾患の中でも喘息死という致死的な予後につながる可能性のある気管支喘息については、その発症予防・増悪予防の確立が望まれるが、現時点では、吸入ステロイド薬をはじめとした種々薬剤の登場により増悪予防としての喘息コン

トロールについては、著明な向上が認められるが、発症予防については、まだまだ道のりは遠い。

喘息発症・増悪の危険因子として、我が国の最新のガイドラインであるJGL2006においては、(1) 個体因子、(2) 環境因子 (①発病因子、②増悪因子) に分類している (表1)。

危険因子としての最近のエビデンスとして、JGL2006で新たに追加された事項としては、(2) 環境因子の中で、“喫煙”が①発症因子とともに②増悪因子としても明確に記載され、“肥満”が②増悪因子の中に取り入れられた。

表1 喘息発症・増悪因子

1. 個体因子	2. 環境因子
① 遺伝子要因	① アレルギー
② アレルギー素因	② 大気汚染 (屋外・屋内)
③ 気道過敏性	③ 呼吸器感染
④ 性別	④ 運動ならびに過換気
	⑤ 喫煙
	⑥ 肥満
	⑦ 食品・食品添加物
	⑧ 薬物
	⑨ 激しい感情興奮とストレス
	⑩ 刺激物質 (塵、臭い、水蒸気など)
	⑪ 二酸化窒素
	⑫ 花粉
	⑬ 蚊・蜂
	⑭ 猫・犬
	⑮ アルコール
	⑯ 気候

3.1 喫煙 (能動, 受動)

発症因子としての喫煙については、JGL2006では、「片方の親よりも両親が喫煙するほうが、喘息発病のリスクは増大し、特に母親の受動喫煙に暴露された小児においてリスクが増大する (Sherril DL et al., Am Rev Respir Dis 1992)。また妊婦の喫煙は、胎児へのたばこ暴露をもたらすことから、気道過敏性に影響を与え、出生後の乳児の肺機能にも影響する (Hanrahan JP et al., Am Rev Respir Dis 1992)。本人の喫煙 (能動喫煙) は、喘息発病に関与するとの確証は今のところ得られていない。」となっている。すなわち発症因子としての喫煙の影響は、小児発症喘息に関しては両親特に母親・妊婦の喫煙の影響が大きいことが広く知られている。一方、成人発症喘息に関しての発症因子としての喫煙の影響についての報告は、ほとんど見られなかったが、最近成人発症喘息にかかわる喫煙の影響についての報告が散見されるので、紹介する。受動喫煙の影響に関しては、Skorgeらは、北ノルウェーでの15歳から70歳の2,819人を11年間追跡したところ、この間の喘息発症率は、母親が妊娠中及び小児期に喫煙していた

注2 ツ反：ツベルクリン反応

注3 IgE：アレルギーと深い関係にある抗体

注4 プリックテスト：アレルギー検査法の一つ

注5 endotoxin：細菌の細胞内毒素の総称

場合は、非喫煙に比べてオッズ比^{注6)}が3.0 (95%信頼区間1.6~5.6)と有意に高く、その他の呼吸器症状を含め、妊娠期・出生後の母親の喫煙は、子供の将来の成人発症喘息にも影響を与えると警告している¹⁾。能動喫煙については、Gillilandらは、喘息および喘鳴の罹患歴のない小児(4年生と7年生の2,609人)を高校卒業まで毎年面接調査を行い、喫煙習慣が思春期喘息発症に及ぼす影響を検討したが、常習的喫煙児童(週平均7本/日以上かつ300本/年以上)の非喫煙児童に対する喘息新規発症の相対リスクは、3.9 (1.7~8.5)であり、特にそのリスクは、アレルギーのない児童で高く、また胎児期に母親が喫煙していた児童で非常に高かった²⁾。また、Chinらは、ECRHS (European Community Respiratory Health Survey) 調査の中で、20歳から44歳の3,993人においてメサコリン(気道収縮薬)気道過敏性を喫煙者、非喫煙者、禁煙継続者、喫煙再開者において10年間追跡したところ、喫煙者と喫煙再開者ではその他の群に比べて有意に過敏性の亢進が見られたことから、成人発症喘息にも明らかに喫煙が影響していることを示している³⁾。

一方、増悪因子としての喫煙については、JGL2006では、「喫煙は、喘息患者の肺機能の低下を進行させ、喘息症状の重症度を上げる。また、吸入ステロイド薬の効果を減弱させたり、テオフィリン^{注7)}クリアランスを上昇させるなど、喘息治療に対する反応を低下させることにより、喘息を重症化させる増悪因子となる (Sirox et al., Eur Respir J 2000)。受動喫煙の及ぼす影響により、母親が喫煙者である喘息児のほうが投薬の必要性が高く、救急治療の頻度も高い (Evans et al. Am Rev Respir Dis 1987).」となっている。NC Thomsonらは、喫煙がステロイド薬の効果に及ぼす影響についての一連の研究の中で、①喫煙喘息患者(16名)と非喫煙喘息患者(21名)において二重盲検ランダム化クロスオーバー試験でフルチカゾン1,000 μ g/日とプラセボ^{注8)}を各3週間投与による効果を比較した。非喫煙者群では、プラセボ群、喫煙者フル

チカゾン群と比べて有意に朝のPEF^{注9)}改善が見られたが、喫煙者群では、プラセボとの差は見られなかった⁴⁾(図1)。②軽症持続型喘息患者において、喫煙群と非喫煙群とでベクロメタゾン低用量(400 μ g/日投与)、高用量(2,000 μ g/日投与)12週間の効果を朝のPEF改善度で比較したところ、喫煙群では、低用量では、非喫煙群に比べて有意に改善度が劣っていたが、高用量では、有意な低下は認められなかった⁵⁾。③短時間作用性ベータ刺激薬吸入でFEV1%^{注10)}15%超かつ%FEV1^{注11)}が80%超の改善のある喫煙者群(14名)、過去喫煙者群(10名)、非喫煙者群(26名)間でプレドニゾロン40mgとプラセボの2週間のランダム化プラセボ対照クロスオーバー試験を行い、FEV1及び臨床症状を比較検討したが、非喫煙者では、有意な改善が見られたが、喫煙者、過去喫煙者では、有意な改善が見られなかった⁶⁾(図2)。④未治療の喫煙喘息患者に対して、喫煙継続群(11例)と禁煙実施群(10例)に分け、6週間の試験期間前後での各種パラメーターの比較を行った。禁煙実施群では、喫煙継続群に比べて有意なFEV1の改善、喀痰中の好中球数の減少が見られた。経口ステロイド薬(プレドニゾロン40mgの2週間投与)に対する気道反応(FEV1)では、両群間に有意な差は見られなかったが、禁煙実施群では、局所投与のステロイド薬(ベクロメタゾン塗布)に対する皮膚の血管収縮反応は喫煙継続群と比較して有意に改善した⁷⁾。

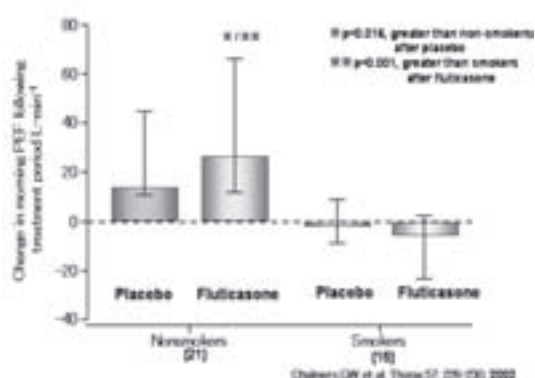


図1 喫煙者は、ICSの効果に乏しい

注6 オッズ比：二つの集団の疾病リスクの比。例えば、非喫煙者に対する喫煙者の肺がん罹患のオッズ比が4であれば、喫煙者の肺がん罹患率が非喫煙者の罹患率より4倍高い事を意味する。相対リスクも同義語

注7 テオフィリン：経口気管支拡張薬の成分

注8 プラセボ：偽薬

注9 PEF：Peak Expiratory Flowの略。気管支の状態を客観的に評価する指標で、はく息の瞬間最大風速

注10 FEV1%：一秒率；努力肺活量(最大吸気位から一気に行えるだけ速く、最大の呼気位まで呼出する量)の何%を1秒間に呼出することができたかを示す(健康なヒトは70%以上)

注11 %FEV1：%一秒量；1秒間に呼出できる量の健康なヒトの平均値との比較(80%以上あれば正常)

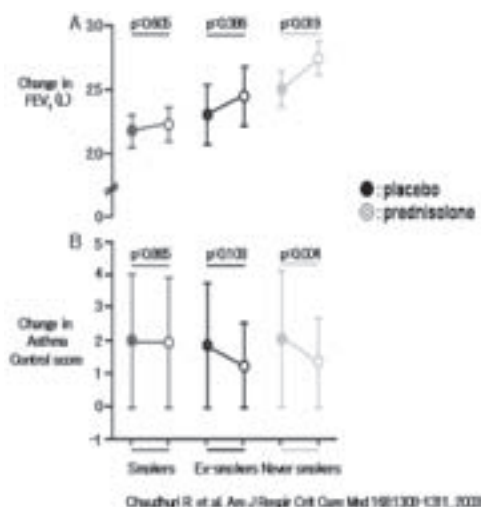


図2 喫煙者は全身ステロイドの効果に乏しい

これらの成績より、喫煙は、明らかに喘息治療の第1選択薬であるステロイド薬の効果を減弱することにより、喘息重症化につながることを示している。喫煙喘息にステロイドの効果が乏しいメカニズムとしては、まだ明確な機序は明らかになっていないが、喫煙喘息患者では、①気道の好中球が多い→ステロイド抵抗性？、②Glucocorticoid β receptor (GCR β) 数の増加→ステロイド抵抗性？、③炎症性サイトカイン^{注12)} (IL-2, IL-4, TNF α 等)が増加→GCR β 発現増強？④タバコの煙に細菌LPS^{注13)} 含有→NF- κ B活性化→ステロイド抵抗性？、⑤histone deacetylase (HDAC) が低下→ステロイドによる抗炎症効果の減弱？等が推定されている。

3.2 肥満

肥満については、JGL2006では、増悪因子として、「直接に因果関係があるのかは不明だが、BMI (body mass index) が高い者ほど、喘息発病のリスクが高いという相関が報告されている (Camargo et al., Arch Intern Med 1999, Ford et al., J Allergy Clin Immunol 2005)。さらに、太った喘息患者が体重を減らすことによって、肺機能 (特にPEFの変動) や症状、罹患率、健康状態が改善することも報告されており、肥満が喘息症状を悪化させ、QOLを低下させる可能性があることと示唆される。」と記載されている。肥満については、喘息治療薬に

注12 炎症性サイトカイン：細胞から産生される炎症に係る生理活性物質

注13 LPS：Lipopolysaccharide；エンドトキシンの本体

対する反応性について、影響があることを示す報告がある。Peter-Goldenらは、3,073例の中等症成人喘息患者を対象としたベクロメタゾン、モンテルカスト、プラセボによる二重盲検4試験 (6~12週投与) を解析した。その結果、プラセボ投与群 (740例)、ベクロメタゾン投与群 (894例) においては、肥満度 (BMI) が高い患者ほど薬剤による治療効果が低いことが明らかになった。一方、モンテルカスト投与群 (1,439例) では、肥満度に関係なく治療効果は一定であった⁸⁾ (図3)。また、小児喘息において、喘息によるQOLの低下が肥満によってさらに低下を増長することを示す報告が最近報告され、小児喘息を診療する臨床医は、喘息を持った肥満児に対して、特別の配慮が必要であると注意を喚起している⁹⁾。

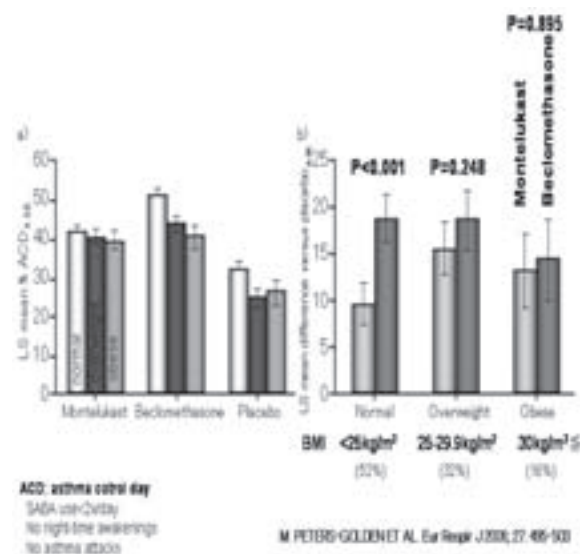


図3 肥満と薬物反応性

発症因子としての肥満についての報告も最近では散見される。Hallstrandらは、ワシントン大学に登録されている同性の一卵性双生児1,001組と二卵性双生児383組のデータをもとに、自己申告による Doctor diagnosed asthmaとBMIとの関連を解析した。その結果、喘息の罹患とBMIとの間には、強い相関 ($p<0.001$) が認められ、肥満に関与する遺伝子の8%が喘息に関与する遺伝子と共通であることが示された。すなわち、喘息と肥満との間には共通の遺伝的危険因子が存在することが示唆された¹⁰⁾ (図4)。また、肥満と喘息発症率との関連は、女性においてより大きいことを示す報告が多い。Chenらは、20~64歳のカナダ人86,133例を対象と

した横断研究で、BMIと喘息との相関性に性別とアレルギー歴が及ぼす影響を検討した。その結果、肥満はアレルギー性喘息よりも非アレルギー性喘息との相関が高く、この相関性は、男性よりも女性において高いことを示した¹¹⁾。さらにChinnらは、ECRHSを含む複数のヨーロッパの調査研究の対象患者9,552例のデータ解析により、喘息の発症率とその増加度は男性よりも女性において大きく、さらに肥満の見られなかった症例よりも継続的に肥満であった症例において有意に大きかった。また、肥満であることが、喘息と診断されることの増加度に及ぼす影響は、男性よりも女性で大きいことが明らかになった¹²⁾。我が国においても厚生労働科学研究班の喘息有病率調査疫学研究報告では、暫定的な結果ではあるが、肥満と喘息有病率との間の関連が認められ、やはり女性においてより有意であることが報告されている。

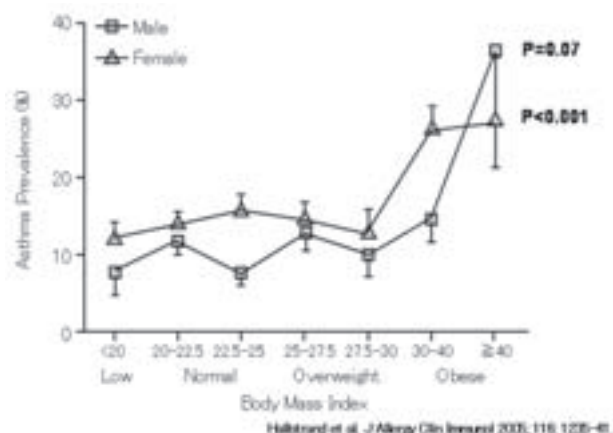


図4 肥満と喘息有病率

4. おわりに

気管支喘息をはじめとするアレルギー疾患は、未だに増加傾向にあることが、多くの疫学調査で明らかになっているが、これまでは、先進国に多く、開発途上国ではまだまだ少ないといわれていた。しかしながら、最近は開発途上国といえども気管支喘息有病率は明らかに増加傾向にあることが示され、衛生仮説もこの事実を裏付けるものとして考えられている。これまでは、気管支喘息の発症に関わる因子として、個体の持つ因子である遺伝素因やアレルギー素因が第1に挙げられてき

たが、近年の多くの疫学データ、臨床研究データにより、受動喫煙やアレルゲンを含む環境汚染や能動喫煙、肥満等の自己コントロールが可能と思われる環境因子の重要性が強調されている。各種新規薬物の登場による喘息管理の向上とともに、適切な環境整備による発症予防法の確立を期待するものである。

参考文献

- 1) Trude Duellien Skorge et al. : The Adult Incidence of Asthma and Respiratory Symptoms by Passive Smoking In Utero or in Childhood, *Am J Respir Crit Care Med* 172, p.61-66 (2005)
- 2) Frank D Gilliland et al. : Regular Smoking and Asthma Incidence in Adolescence, *Am J Respir Crit Care Med* 174, p.1094-1100 (2006)
- 3) Susan Chin et al. : An Increase in Bronchial Responsiveness is Associated with Continuing or Restarting Smoking, *Am J Respir Crit Care Med* 172, p.956-961 (2005)
- 4) Chalmers GW et al. : Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma, *Thorax* 57, p.226-230 (2002)
- 5) Tomlinson JEM et al. : Efficacy of low and high dose inhaled corticosteroid in smokers versus non-smokers with mild asthma, *Thorax* 60 p.282-287 (2005)
- 6) Chaudhuri R, et al. : Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroids in chronic asthma, *Am J Respir Crit Care Med* 168, p. 1308-1311 (2003)
- 7) Chaudhuri R, et al. : Effects of Smoking Cessation on Lung Function and Airway Inflammation in Smokers with Asthma, *Am J Respir Crit Care Med* 174, p. 127-133 (2006)
- 8) Chen Y, Dales R and Jiang Y. : The Association Between Obesity and Asthma Is Stronger in Nonallergic Than Allergic Adults, *CHEST* 130, p.890-895 (2006)
- 9) Chinn S, et al. : Incidence of asthma and net change in symptoms in relation to changes in obesity, *Eur Respir J* 28, p.763-771 (2006)
- 10) Peter-Golden M et al. : Influence of body mass index on the response to asthma controller agents. *Eur Respir J* 27, p.495-503 (2006)
- 11) Gent Rv, et al. : Excessive body weight is associated with additional loss of quality of life in children with asthma, *J Allergy Clin Immunol* 119, p.591-596 (2007)
- 12) Hallstrand TS, et al. : Genetic pleiotropy between asthma and obesity in a community-based sample of twins, *J Allergy Clin Immunol* 116, p.1235-1241 (2005)