

## 実地医家における喘息治療・管理状況の変遷

— 1998年～2004年の新潟県内アンケート調査結果から —

長谷川隆志・鈴木 栄一

新潟大学医歯学総合病院医科総合診療部

### Changes in Management and Treatment of Asthma

— Based on Questionnaire Survey in Niigata Prefecture from 1998 to 2004 —

Takashi HASEGAWA and Eiichi SUZUKI

Department of General Medicine,

Niigata University Medical and Dental Hospital

#### 要 旨

実地医家における喘息管理・治療状況の検討は不十分な現状である。1998年から成人気管支喘息症例に対してアンケートによる喘息管理・治療状況の調査を毎年行った。この調査を基に気管支喘息の管理・治療状況の変遷について検討を加えた。吸入ステロイド薬使用率が上昇、抗炎症療法は着実に浸透している。朝・夜の喘息症状出現率と睡眠障害率の減少など良好なコントロール状況が認められ、その改善の限界が疑われる。これらの状況を現行のガイドラインなどの治療指針に反映させるとともに今後の変化についても慎重な検討が必要と思われる。

キーワード：気管支喘息，アンケート調査，吸入ステロイド

#### 緒 言

近年、気管支喘息の病態に関する知見、すなわち、気管支喘息の本態が、好酸球やリンパ球などの様々な炎症細胞を主体とする気道炎症であることが示されている<sup>1)2)</sup>。この気道炎症の結果として、気道過敏性の亢進や気道閉塞が惹起され、喘

息症状が出現、さらに炎症の遷延化により、気道リモデリングと称される非可逆的な気道閉塞をきたすこととなる<sup>3)4)</sup>。このような気管支喘息の病態理解の結果、吸入ステロイド療法を主体とする抗炎症療法が推奨されるようになっている。近年は、吸入ステロイド療法を基本とし、喘息の中等症、重症の症例に対し、長時間作動型 $\beta$ 刺激薬や

Reprint requests to: Takashi HASEGAWA  
Department of General Medicine  
Niigata University Medical and Dental Hospital  
1-754, Asahimachi-dori,  
Niigata 951-8510 Japan

別刷請求先：〒951-8510 新潟市旭町通り1-754  
新潟大学医歯学総合病院医科総合診療部  
長谷川隆志

抗ロイコトリエン薬などの併用療法の優れた効果が報告されており<sup>5)6)</sup>, 各国の喘息管理ガイドラインもこれらの成果をふまえて変更されている<sup>7)8)</sup>.

喘息はいわゆる common disease であり, 場合によっては死の原因になり得ることを踏まえれば<sup>9)10)</sup>, 実際の医療現場での喘息の実態を把握していくことは極めて大切な事である. また, このことが喘息管理ガイドラインに反映されていくこととなる. 事実, 欧州にて施行された喘息の実態調査, AIRE により, 欧州諸国では, ガイドラインで奨励されている喘息管理状況が実際とは大幅に異なることが示されている<sup>11)</sup>. 日本に於いては, ガイドラインが広く普及しているとの報告も散見されるが<sup>12)</sup>, その逆の報告もあり<sup>13)</sup>, 実地医家における喘息管理・治療状況の検討は不十分と言わざるを得ない.

これらを踏まえ, 新潟県内では, 成人気管支喘息患者とその主治医に対して, アンケートによる喘息管理・治療状況の調査が行われた. これらは, 1998年から2002年まで毎年, さらに2004年にも行われ, 一回の調査で2500~3000以上の回答を得ている. 今回は, これらの調査を基に, 新潟県内の気管支喘息の管理・治療状況の変遷について検討を加え報告する.

### 症例と研究方法

この調査は, 1998年から2002年まで毎年連続, そして一年置いた2004年にヘルシンキ宣言に基づいて行われた. 喘息の季節性変動の影響を除外するために, 調査は, 毎回9月と10月の2ヶ月間にのみ施行された. 新潟県内の調査参加施設に通院している成人気管支喘息患者(16才以上)を対象として, アンケート調査をお願いした. 賛同を得た患者から, 原則として患者自身が, 回答をアンケート用紙に記載した.

喘息コントロール状況については, 調査時前1年間の喘息発作の状況や調査時前2週間の喘息発作の有無により評価した. 同時に, 喘息に関連した咳嗽や喀痰の有無といった内容や, 夜間の睡眠障害についても調査を行い, 喘息コントロール

の指標とした. 回答を得た患者の主治医からは, 喘息治療の状況や喘息の型や重症度(日本アレルギー学会重症度分類による)等の項目に関する回答を得た.

## 結 果

### 症例の背景とその変化

年度別のアンケート回答数, 平均年齢, 男女比, 平均罹病期間を表1に示した. 回答数は概ね2500~3300であり, 平均年齢は53~55才, 平均罹病期間は10~15年であった. アンケート施行当初の男女比はほぼ同じであったが, 近年は女性が男性を明らかに上回った. ピークフローメーターの使用率は, アンケート当初から3年目までは0.8%, 34.8%, 40.3%と有意に増加したが, その後は減少傾向が認められ, 2002年39.3%となり, 2004年は有意な使用率の低下が認められた. 年度別の気管支喘息重症度の変化は, 重症の割合は10.0%から6.9%へと経時的に明らかに減少した. 一方, 中等症は1998年41.0%から2002年49.8%と増加したが, 2004年は42.9%と2002年に比して減少した. 軽症の割合は中等症の動向と反対の動向を示し, 1998年48.8%から2002年40.1%と減少し, 2004年47.3%と2002年に比し増加した.

### 喘息発作・症状の状況とその変化

長期間の喘息コントロールの状況を検討するために, 調査時前1年間の喘息発作の状態を検討したが, 年間を通じて発作が認められると回答した症例は1998年22.4%から2002年10.3%と明らかに低下した(図1-a). 一年間殆ど発作なしと回答した症例は, 1998年37.9%から2002年54.6%と増加した. ところが, 2004年では, 年間を通じた発作の症例は12.2%と増加し, 一方, 一年間殆ど発作のない症例は53.6%と減少した. 喘息の長期的コントロールは2002年までは改善しているが, その後はその傾向に頭打ちの状況が疑われた. 図1-bに, 調査時前2週間の喘息発作がなかった症例の割合(無発作率), その期間の朝

表1 症例の背景とその変化

実施年	アンケート総数	年齢 (平均±SD)	男性/女性比	罹病期間 (平均±SD)
1998	3347	54.4±17.6	0.998	11.5±12.0
1999	3224	53.9±17.6	1.039	10.9±11.9
2000	3069	55.8±16.7	0.966	15.9±18.4
2001	3269	55.3±17.5	0.939	12.1±12.8
2002	2593	56.0±16.8	0.859	12.7±13.7
2004	2865	56.9±17.3	0.898	13.6±13.4

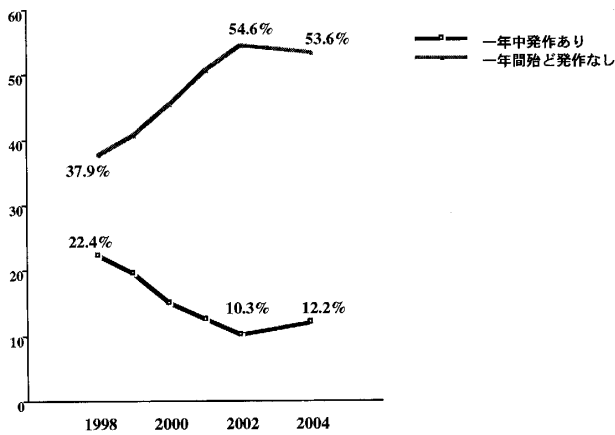


図1-a 調査時前一年間の自己評価の経年変化

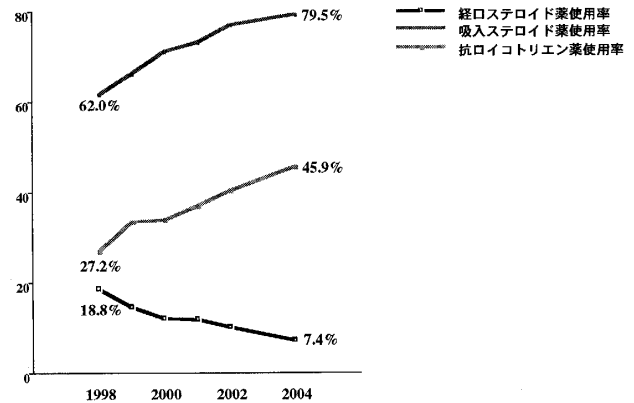


図2-a 抗炎症薬使用率の経年変化

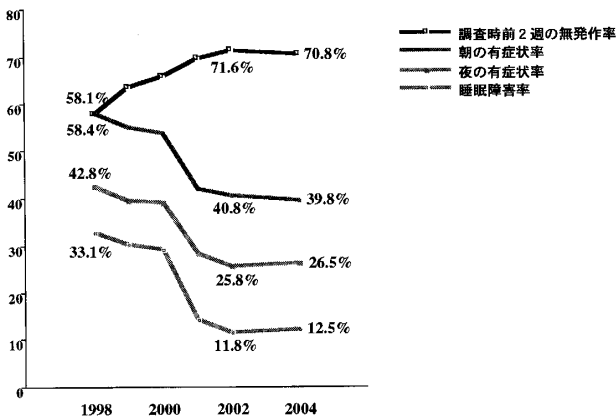


図1-b 調査時前2週間の症状の経年変化

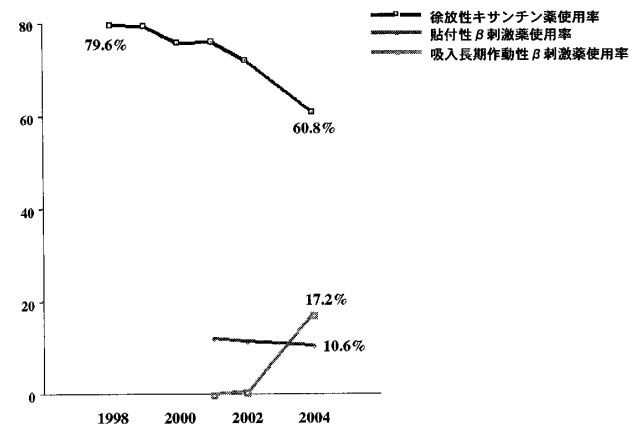


図2-b 気管支拡張薬使用率の経年変化

と夜間の咳嗽・喀痰, 呼吸困難といった喘息に関連した症状の出現した症例の割合(有症状率), そして夜間の睡眠障害が存在した症例の割合(睡眠障害率)のそれぞれの経年的変化をまとめた。2002年までは無発作率は1998年58.1%から71.6%と経時的に上昇し, 朝および夜の有症状率, 睡眠障害率は1998年58.4%, 42.8%, 33.1%から40.8%, 25.8%, 11.8%と経年的に低下した。ところが, 2004年では無発作率は70.8%と若干低下し, また夜の有症状率, 睡眠障害率はそれぞれ26.5%, 12.5%と軽度上昇した。調査時点での喘息発作や喘息コントロールの状況は, 喘息の長期的コントロールと同様の傾向を示していると思われた。

#### 喘息治療状況とその変遷

吸入ステロイド療法をはじめとした抗炎症薬の使用率は, 1998年の調査開始時は, 吸入ステロイド使用率62.0%, 抗ロイコトリエン薬使用率27.2%から経年的に増加し, 2004年では, それぞれ79.5%, 45.9%までに増加した(図2-a)。一方, 経口ステロイド薬の使用率は, 逆に18.8%から7.4%までに低下した。気管支拡張薬の使用率については, 徐放性キサンチン薬が1998年79.6%から2004年60.8%と経年的に減少し, 代わって, 2003年から使用が可能になった吸入長期作用型 $\beta$ 刺激薬使用率が2004年17.2%と上昇を示した(図2-b)。

#### 考 察

気管支喘息の本態とされる気道炎症のメカニズムが現時点では不明である以上, 吸入ステロイドを中心とした抗炎症療法が気管支喘息治療の中心であることはいうまでもないことである。日本を含めた各国の気管支喘息管理・治療ガイドラインに則り, 吸入ステロイド療法を喘息症例に導入し, 導入された患者自身がその療法を遵守すれば, 副作用出現症例を除けば, ほぼ例外なく画期的に良好な喘息コントロールが得られることは, 今までの諸家の報告例から明らかである。しかし,

電話による調査のレベルではあるものの, 欧州や日本の喘息治療の報告からは<sup>11)13)</sup>, 期待される成果とあまりにかけ離れた現実であるといわざるを得ない。気管支喘息治療に携わる医療人は, 日本における吸入ステロイド療法導入率12%など, この報告をそのまま認めるのであろうか。これに対し, 我々の行った調査は, あくまで実際定期的に通院している喘息と診断されている対象に対して行われた, 実地医家のレベルでの評価を行っており, 吸入ステロイド療法の普及率の推移などの点から, 気管支喘息治療にたずさわる医療人にとって, きわめて常識的な喘息管理・治療の評価であろうと思われる。

症例背景とその変化に関して注目すべき点は, ピークフローメーターの使用率とその年度別推移である。ガイドラインでその使用が推奨されているにもかかわらず, 使用率は30-40%の範囲で推移している。細かい動きとしては, 調査開始3年目までは使用率が10%上昇したが, その後低下に転じている。当初はガイドラインの普及によってピークフローメーターが導入されたものの, その後導入に対する抑制的な作用が働いていると解釈すべきであろう。一つは, 導入とその管理・維持のコスト面での配慮が, 制度的に不十分である点が揚げられる。また, 近年, 喘息・管理上のマーカーが, 気道閉塞, すなわち呼吸機能のモニターを主体とすることに加え, 自覚症状やQOL, 炎症を対象としたものまで広がってきたこと<sup>14)15)</sup>も, その原因の一つと考えられる。一方, 喘息重症度とその推移については, 重症の割合が減少しているのは, 治療内容での経口ステロイド薬使用率の減少と同様に, 喘息コントロールが正に向上していることを表していると思われる。2002年まで軽症が減少し中等症が増加した点は, 重症度判定に吸入ステロイド使用が関与するため, 吸入ステロイド使用率の上昇を示すものと考えられるが, 2004年になり喘息コントロール向上の要素が, この重症度判定により反映されてきたと考えられる。

一方, 喘息発作の有無や自覚症状からの喘息コントロール状態のパラメーターの変化は, 重症度

の動きとやや異なるニュアンスを持つと考えられる。比較的長期的な喘息コントロールの状態を示す（いわゆる通年性喘息）調査時前1年間の喘息発作の状態，調査時点短期的コントロールを示す調査時前2週間の無発作率，そして発作以外の喘息症状の出現率，睡眠障害率，何れも2002年までは著しく改善している（図2）しかしながら，2002年から2004年にかけては，これらは殆ど改善していない。従って，発作の有無や自覚症状といったパラメーターからは，喘息コントロールは，いわゆる頭打ちの傾向にあると推定されるが，これが一時的か継続的かは，今後の課題であろう。

喘息治療内容については，吸入ステロイドと抗ロイコトリエン薬の使用率が1998年からほぼ直線的に増加し，6年間で双方とも約18%上昇している。これは，ガイドラインをはじめとする喘息管理・治療の概念が，急速に且つ広範に普及していることを端的に示していると思われる。少なくとも，定期的に医療機関に通院している気管支喘息患者に対する抗炎症療法の普及のとしては，電話調査法の結果<sup>11)13)</sup>よりも，より現状を反映しているものと考えたい。これに対して，我が国で従来から伝統的に使用されていた徐放性キサンチン薬の使用率が，抗炎症療法の普及と呼応するかの様に直線的に減少し，使用率では吸入ステロイド薬より低率となっている。欧米各国では，血中濃度が治療域と中毒域に余り差がないことも相まって，徐放性キサンチン薬は，抗ロイコトリエン薬や吸入長時間作動型 $\beta$ 刺激薬ほど，吸入ステロイド薬との併用効果としての検討は行われていないようである。吸入長時間作動型 $\beta$ 刺激薬使用率が今回の調査で17%程の普及率を示しているが，前述した欧米の状況のように，徐放性キサンチン薬を超えて広範に使用されるのか，もしくは，徐放性キサンチン薬自体も吸入ステロイド薬との併用効果を持つこと<sup>17)</sup>から，ある程度頻用されるのか，今後の検討課題の一つである。

1998年から2004年まで施行された新潟県内の成人気管支喘息アンケート調査を基にして，近年の気管支喘息の状況とその変化を検討した。いわゆる通年性喘息の減少といった良好な長期コント

ロール状況，調査時前2週間の無症状率の増加，朝・夜の喘息症状出現率と睡眠障害率の減少といった良好なコントロール状況が認められるが，いずれも改善の限界が疑われる。喘息治療内容では，吸入ステロイド薬使用率・抗ロイコトリエン薬使用率が上昇し，抗炎症療法は着実に浸透し続けているが，薬物療法の主役であった徐放性キサンチン薬は，吸入ステロイド薬にその座を譲り，気管支拡張薬として徐放性キサンチン薬が減少した以上に吸入長時間作動型 $\beta$ 刺激薬が使用されている。これらの状況を現行のガイドラインなどの治療指針に反映させるとともに，今後どのように変化していくか，慎重な検討が必要と思われる。

#### 参考文献

- 1) Mattoli S, Mattoso VL, Soloperto M, Allegra L and Fasoli A: Cellular and biochemical characteristics of bronchoalveolar lavage fluid in symptomatic nonallergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 87: 794-802, 1991.
- 2) Bentley AM, Menz G, Storz C, Robinson DS, Bradley B, Jeffery PK, Darham SR and Kay AB: Identification of T lymphocytes, macrophages, and activated eosinophils in the bronchial mucosa in intrinsic asthma. *Am Rev Respir Dis* 146: 500-506, 1992.
- 3) James AL, Pare PD and Hogg JC: The mechanics of airway narrowing in asthma. *Am Rev Respir Dis* 139: 242-246, 1989.
- 4) Djulanovic R: Airway inflammation and repair in asthma. *Allergology Int* 50: 281-294, 2001.
- 5) Woolcock A, Lundback B, Ringdal N and Jacques LA: Comparison of addition of salmeterol to inhaled steroids with doubling of the dose of inhaled steroids. *Am J Respir Crit Care Med* 153: 1481-1488, 1996.
- 6) Tamaoki J, Kondo M, Sakai N, Nakata J, Takemura H, Nagai A, Takizawa T and Konno K: Leukotrien antagonist prevents exacerbation of asthma during reduction of high-dose inhaled corticosteroid. The Tokyo Joshi-Idai Asthma Research Group. *Am J Respir Crit Care Med* 155:

- 1235 - 1240, 1997.
- 7) National Asthma Education and Prevention Program. Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma - Update on Selected Topics 2002. National Institute of Health; 2002.
  - 8) Makino S, Furusho K, Miyamoto T and Ohta K: Asthma Prevention and Management Guidelines. 1998, Japan (JGL) : English version. *Int Arch Allergy Immunol* 121 (suppl 1): 1 - 78, 2000.
  - 9) Sly RM and O'Donnell R: Stabilization of asthma mortality. *Ann Allergy Asthma Immunol* 78: 347 - 354, 1997.
  - 10) Scheffer AL: Death due to asthma. *Allergology International* 45: 67, 1996.
  - 11) Rabe KF, Vermeire PA, Soriano JB and Maier WC: Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *Eur Respir J* 16: 802 - 807, 2000.
  - 12) Makino S: Present status of asthma management in Japan. *Allergology Int* 50: 5 - 14, 2001.
  - 13) Adachi M, Morikawa A and Ishihara K: [Asthma insights & reality in Japan (AIRJ)] *Arerugi* 51: 411 - 420, 2002.
  - 14) Laforest L, Pacheco Y, Bartsch P, Vincken W, Pietri G, Ernst P, Berard A and Van Ganse E: Correlates of quality of life in patients with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 94: 473 - 479, 2005.
  - 15) Barck C, Lundahl J, Hallden G and Bylin G: Total eosinophil cationic protein levels in induced sputum as a marker of changes in eosinophilic inflammation in a patient with allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 95: 86 - 92, 2005.
  - 16) Juniper EF, Jenkins C, Price MJ and James MH: Impact of inhaled salmeterol/fluticasone propionate combination product versus budesonide on the health - related quality of life of patients with asthma. *Am J Respir Med* 1: 435 - 440, 2002.
  - 17) Evans DJ, Taylor DA, Zetterstrom O, Chung KF, O' Connor BJ and Barnes PJ: A comparison of low - dose inhaled budesonide plus theophylline and high - dose inhaled budesonide for moderate asthma. *N Engl J Med* 337: 1412 - 1418, 1997.
-