

●原 著

成人発症喘息の重症度と発症年齢の関連について

月岡 一治¹⁾ 鳥谷部真一²⁾ 赤澤 宏平³⁾

要旨：背景・目的：成人発症喘息の重症度と発症年齢の関連については、十分に検討が行われていない。方法：16歳以上で発症した喘息患者4,161名（男性1,578名）を発症年齢によって、16～19歳で発症した群（A群）、20～39歳で発症した群（B群）、40～59歳で発症した群（C群）、60歳以上で発症した群（D群）に分け、その重症度を群間で比較した。また、重症度と関連が強い患者の背景因子を解析した。結果：発症年齢が高い成人発症喘息患者ほど重症度が高く、逆に重症度が高い成人発症喘息患者ほど発症年齢が高いことが明らかになった。多変量解析の結果からは、罹病期間、総IgE値、喫煙と並んで、発症年齢は独立した因子として重症度と関連していた。結語：成人発症喘息は、発症年齢が高いほど重症化する傾向がみられた。

キーワード：成人発症喘息、発症年齢、喘息重症度

Adult onset asthma, Age at onset, Asthma severity

緒 言

気管支喘息（以下喘息）患者の肺機能は、健常者よりも経年的な低下が著しいことが知られている^{1)~3)}。また喘息の罹病期間が長いほど、重症化することが報告されている⁴⁾⁵⁾。したがって、発症年齢が若く、罹病期間が長く、患者が高齢化するほど、喘息は重症化すると推測される。しかし、高年齢で発症し、罹病期間も短い喘息患者の重症度については解析結果の報告が少ない。そのため、成人発症喘息の発症年齢と重症度との関係は十分に検討されていない。

今回、16歳以上で発症し本院を受診した喘息患者において、成人発症喘息の発症年齢と重症度の関係を検討した。

研究対象・方法

1. 対象

1997年から2005年の間に当院を受診した患者のうち、発症年齢が16歳以上の患者4,161名（男性1,578名、女性2,583名）を対象とした。秋山らが提唱した成人喘息の分類⁶⁾⁷⁾で、①成人再発喘息（20歳以下で発症し、一旦良くなったが（最低2年以上無治療で発作がない状態）その後また再発した場合）の一部と、②思春期発症

喘息（16～19歳に発症し、そのまま続いている場合）、③成人発症喘息（20歳以後に発症し、そのまま続いている場合）を含むことになる。今回の検討では対象を、発症年齢によって16～19歳で発症した群（A群）、20～39歳で発症した群（B群）、40～59歳で発症した群（C群）、60歳以上で発症した群（D群）の4群に分けた。罹病期間の算定は発症年齢から当院初診時年齢までの経過年数により行った。対象患者の75%は発症後1カ月以内に受診しており、喘息は未治療であった。残る25%では吸入ステロイド薬（inhaled corticosteroid, 以下ICS）の使用がなされていないか、「アレルギー疾患 診断・治療ガイドライン2007」[Japanese Guideline for The Diagnosis and Treatment of Allergic Diseases 2007, 以下JGL2007]⁸⁾の推奨量よりも少ないICS量であり、他に経口テオフィリン薬、経口・吸入β₂刺激薬、抗ロイコトリエン薬による治療が行われていた。

2. 喘息の診断と重症度判定

喘息の診断と重症度の判定はJGL2007⁸⁾に従った。重症度の判定は「喘息の重症度は喘息症状の強度、頻度、および日常のPEF値、1秒量とその日内変動、日常の喘息症状をコントロールするのに要した薬剤の種類と量により判断され、軽症間欠型（ステップ1：S1）、軽症持続型（ステップ2：S2）、中等症持続型（ステップ3：S3）、重症持続型（ステップ4：S4）に分類される。初診時にすでに長期管理薬を用いられている場合は、現在の治療ステップ下で認められる症状から重症度を判定する」という判定基準に従った。この分類はJGL2009でも同様に採用されており、Global Initiative for Asthma

〒950-2022 新潟市西区小針4-4-1

¹⁾新潟アレルギー疾患研究所・月岡内科医院

²⁾新潟大学医歯学総合病院医療安全管理部

³⁾新潟大学医歯学総合病院医療情報部

（受付日平成22年4月30日）

Table 1 Characteristics of subjects stratified by age at onset

	Age at onset, y				p-value *	p-value **
	A (16-19)	B (20-39)	C (40-59)	D (60-)		
No. of patients	188	1,913	1,337	723		
Sex ratio (M/F)	69/119 (0.58)	681/1,232 (0.55)	565/772 (0.73)	263/460 (0.57)	0.001	0.003
Age (y, mean \pm SD)	21.8 \pm 9.4	32.4 \pm 8.0	50.8 \pm 7.3	68.5 \pm 6.0	<0.001	<0.001
Age at onset (y, mean \pm SD)	17.4 \pm 1.1	29.8 \pm 5.3	48.8 \pm 5.9	67.3 \pm 5.8	<0.001	<0.001
Duration of asthma (y, mean \pm SD)	4.3 \pm 9.2	2.6 \pm 6.5	2.1 \pm 4.7	1.2 \pm 2.5	0.030	0.204
AIA (%)	3/188 (1.6)	26/1,908 (1.4)	13/1,332 (1.0)	4/723 (0.6)	0.286	0.053
AR (%)	84/187 (44.9)	689/1,900 (36.3)	406/1,334 (30.4)	124/719 (17.2)	<0.001	<0.001
AD (%)	41/187 (21.9)	220/1,900 (11.6)	54/1,334 (4.0)	12/719 (1.7)	<0.001	<0.001
AC (%)	23/187 (12.3)	239/1,900 (12.6)	103/1,334 (7.7)	30/719 (4.2)	<0.001	<0.001
Total IgE (IU/ml, mean \pm SD)	759.8 \pm 1,395	481.2 \pm 1,577.4	328.9 \pm 714.5	298.7 \pm 791.7	<0.001	<0.001
Mite-IgE positive (%)	71/107 (66.4)	744/1,356 (54.9)	296/1,039 (28.5)	96/634 (15.1)	<0.001	<0.001
Cedar-IgE positive (%)	36/96 (37.5)	550/1,246 (44.1)	314/932 (33.7)	77/599 (12.9)	<0.001	<0.001
Candida-IgE positive (%)	9/103 (8.7)	124/1,309 (9.5)	85/1,001 (8.5)	59/624 (9.5)	0.855	0.895
Atopic asthma (%)	81/107 (75.7)	933/1,362 (68.5)	498/1,043 (47.7)	169/634 (26.7)	<0.001	<0.001
Eosinophil (/mm ³ , mean \pm SD)	495.7 \pm 532.8	280.0 \pm 260.4	248.1 \pm 232.8	220.0 \pm 247.3	<0.001	<0.001
JGL step (mean \pm SD)	2.2 \pm 0.6	2.2 \pm 0.6	2.3 \pm 0.7	2.4 \pm 0.7	<0.001	<0.001
%PEF (mean \pm SD)	87.0 \pm 18.4	87.9 \pm 57.2	88.6 \pm 42.2	85.0 \pm 20.1	0.222	0.344
Smoking status						
Current smoker (%)	27/170 (15.9)	582/1,528 (38.1)	309/1,109 (27.9)	80/638 (12.5)	<0.001	<0.001
Former smoker (%)	4/170 (2.4)	102/1,528 (6.7)	113/1,109 (10.2)	106/638 (16.6)	<0.001	<0.001
Never smoker (%)	139/170 (81.8)	844/1,528 (55.2)	687/1,109 (61.9)	452/638 (70.8)	<0.001	<0.001

* Differences in the distribution of continuous and discrete variables between groups were tested using the Kruskal-Wallis test and chi-square test, respectively.

** Trend analyses were performed by using the Jonckheere-Terpstra test or Cochran-Armitage test.

JGL step: Asthma severity was based on the Japanese Guidelines for The Diagnosis and Treatment of Allergic Diseases 2007 (JGL 2007), and was classified as intermittent (step 1), mild persistent (step 2), moderate persistent (step 3), or severe persistent (step 4). Cedar: Japanese cedar pollen; AR: allergic rhinitis; AC: allergic conjunctivitis; AD: atopic dermatitis; AIA: aspirin-induced asthma; PEF: peak expiratory flow.

(以下GINA) 2002⁹⁾とほぼ同じ判定基準である。患者の初診時の喘息重症度をJGLステップ1~4に判定し、このステップ値を解析した。COPDは「COPD(慢性閉塞性肺疾患)診断と治療のためのガイドライン第3版」¹⁰⁾に従って診断した。COPD合併患者はこのたびの検討から除外した。

3. ピークフロー測定

ピークフロー(Peak expiratory flow, 以下PEF)値はミニライト(ATIS目盛り)PEFメーター(英国,クレメントクラーク社製)を用い,日本人健常者のPEF標準値¹¹⁾¹²⁾より%PEFを求めた。

4. 喫煙

喫煙は1日の喫煙本数を問わず現在喫煙しているものを喫煙者,1年以上禁煙しているものを喫煙経験者,全く喫煙歴のないものを非喫煙者とした。

5. 血清検査

血清総IgE値はCAP RIST FEIA (fluoroenzyme im-

munoassay, 以下FEIA)(スウェーデン, ファディア社)法で,ダニ(ヤケヒョウヒダニ, Dermatophagoides pteronyssinus), スギ花粉, カンジダ特異IgE抗体はCAP RAST FEIA (スウェーデン, ファディア社)法で測定した。

6. アトピー型喘息の診断

CAPRASTスコア2以上を陽性とし,1種以上の陽性者をアトピー型と診断した。

7. 統計学的検討

多群間の連続量の分布の比較には, Kruskal-Wallis検定(多重比較補正にはHolmの方法を併用)を,比率の比較には χ^2 乗検定(多重比較補正にはRyanの方法を併用)を用いた。傾向性の検定には,それぞれ, Jonckheere-Terpstra検定及びCochran-Armitage検定を用いた。重症度に関連する因子を検索するために重回帰分析を行い,変数の選択にはステップワイズ法を用いた。全ての検定で $p < 0.05$ を有意とした。

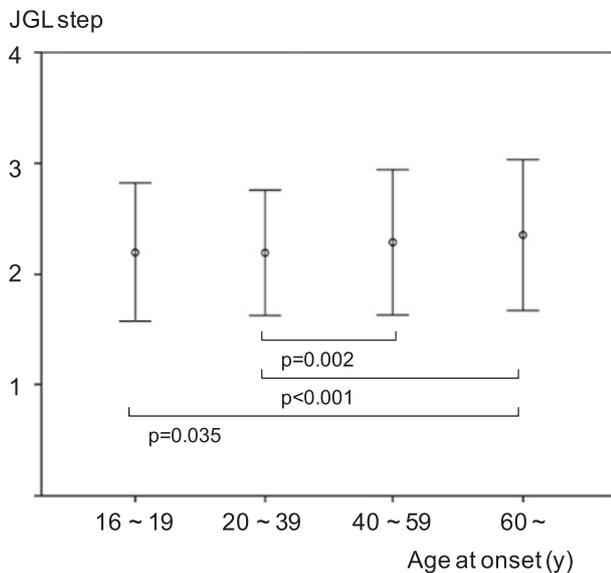


Fig. 1 Relationship between age at onset of asthma and asthma severity. The severity of asthma rose with increasing age at onset. Severity of asthma was compared with age at onset of asthma using the Kruskal-Wallis test followed by the Holm correction. Asthma severity was based on the Japanese Guidelines for The Diagnosis and Treatment of Allergic Diseases 2007 (JGL 2007), and was classified as intermittent (step 1), mild persistent (step 2), moderate persistent (step 3), or severe persistent (step 4).

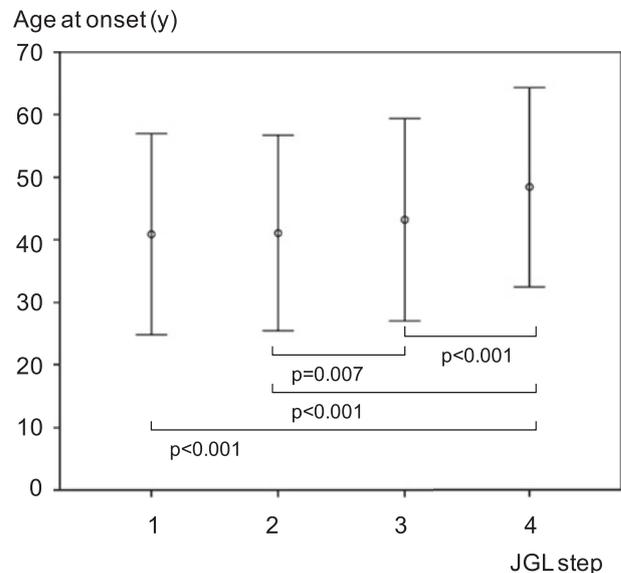


Fig. 2 Relationship between asthma severity and age at onset of asthma. Age at onset was positively associated with asthma severity. Age at onset of asthma was compared between severity groups by using the Kruskal-Wallis test followed by the Holm correction. Asthma severity was based on the Japanese Guidelines for The Diagnosis and Treatment of Allergic Diseases 2007 (JGL 2007), and was classified as intermittent (step 1), mild persistent (step 2), moderate persistent (step 3), or severe persistent (step 4).

結 果

1. 発症年齢と臨床的特徴

A, B, C, D の各群の人数は、それぞれ、188 名、1,913 名、1,337 名、723 名だった (Table 1)。性別では、C 群が他群に比べて男性が多かった。発症年齢が高いほど現在の年齢も高くなり、逆に罹病期間は短くなる傾向がみられた。アレルギー性疾患(アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、アレルギー性結膜炎)の合併ないし既往率、総 IgE 値、ダニおよびスギ花粉特異的 IgE 抗体 CAP RAST スコア 2 以上の陽性者の割合は、発症年齢が高いほど少なくなる傾向がみられた。発症年齢が高いほど重症度も高くなる傾向がみられた (Fig. 1)。喫煙者は、A 群を除けば、B から D の順に喫煙者が少なくなる傾向がみられた。

2. 重症度と臨床的特徴

重症度が高い群ほど男性が多くなる傾向がみられた (Table 2)。重症度が高い群ほど、高齢で、発症年齢も高く (Fig. 2)、罹病期間も長い傾向がみられた。また、AIA の合併率も高かった。アレルギー性疾患の合併ないし既往率には一定の傾向がみられなかったが、総 IgE 値、ダニおよびカンジダ特異的 IgE 抗体 CAP RAST ス

コア 2 以上の陽性者の割合、好酸球数は重症度が高い群ほど高値を取る傾向がみられた。重症度が高い群ほど喫煙率が高かった (Table 2)。

3. 前治療の影響

初診時、対象の 25% に喘息治療が行われていた。その影響を A~D 各群について検討した (Table 3)。A~D 群のどの群においても、前治療があった患者はそうでなかった患者よりも重症であった。A 群では前治療があった患者の割合が少なく、そのために A 群は他の群よりも軽症だった可能性は否定できない。しかし、他の B~D 群においては前治療があった患者の割合は同等であることから、前治療の有無が B~D 群の重症度の群間の差異に影響しないと考えられた。

4. 重症度と関連がある項目

Table 1 および 2 に示した各項目のうち、どれが最も重症度と関連があるかを調べるために、重症度を従属変数、Table 1 の項目を独立変数として、重回帰分析をおこなった。変数の選択にステップワイズ法を併用した。Table 4 に示す通り、罹病期間、発症年齢、総 IgE 値、喫煙者が最も重症度と関連が強かった。

Table 2 Characteristics of subjects stratified by asthma severity

	JGL step				p-value *	p-value **
	1	2	3	4		
No. of patients	226	2,834	908	184		
Sex ratio (M/F)	73/153 (0.48)	1,044/1,790 (0.58)	363/545 (0.67)	92/92 (1.00)	<0.001	<0.001
Age (y, mean ± SD)	42.5 ± 16.6	42.6 ± 15.7	47.0 ± 16.3	54.9 ± 15.0	<0.001	<0.001
Age at onset (y, mean ± SD)	40.9 ± 16.1	41.1 ± 15.6	43.2 ± 16.2	48.4 ± 15.9	<0.001	<0.001
Duration of asthma (y, mean ± SD)	1.8 ± 6.3	1.6 ± 4.1	3.8 ± 7.5	6.6 ± 9.9	<0.001	<0.001
AIA (%)	1/225 (0.4)	15/2,826 (0.5)	23/907 (2.5)	7/184 (3.8)	<0.001	<0.001
AR (%)	60/225 (26.7)	893/2,821 (31.7)	305/901 (33.9)	45/184 (24.5)	0.029	0.759
AD (%)	21/225 (9.3)	238/2,821 (8.4)	59/901 (6.5)	8/184 (4.3)	0.065	0.008
AC (%)	16/225 (7.1)	291/2,821 (10.3)	80/901 (8.9)	7/184 (3.8)	0.012	0.066
Total IgE (IU/ml, mean ± SD)	211.7 ± 412.1	332.4 ± 1,094.2	538.1 ± 1,359.6	660.4 ± 1,668.8	<0.001	<0.001
Mite-IgE positive (%)	24/84 (28.6)	745/2,025 (36.8)	367/843 (43.5)	67/176 (38.1)	0.002	0.004
Cedar-IgE positive (%)	20/76 (26.3)	653/1,861 (35.1)	256/765 (33.5)	45/163 (27.6)	0.109	0.232
Candida-IgE positive (%)	3/78 (3.8)	151/1,955 (7.7)	96/823 (11.7)	26/173 (15.0)	<0.001	<0.001
Atopic asthma (%)	33/84 (39.3)	1,058/2,033 (52.0)	491/845 (58.1)	94/176 (53.4)	0.001	0.003
Eosinophils (per mm ³ , mean ± SD)	243.6 ± 239.4	212.9 ± 204.7	339.9 ± 339.1	439.8 ± 330.3	<0.001	<0.001
%PEF (mean ± SD)	98.8 ± 9.9	95.9 ± 56.8	74.5 ± 11.2	49.5 ± 10.2	<0.001	<0.001
Smoking status						
Current smoker (%)	41/205 (20.0)	648/2,308 (28.1)	254/761 (33.4)	51/163 (31.3)	<0.001	<0.001
Former smoker (%)	29/205 (14.1)	183/2,308 (7.9)	77/761 (10.1)	35/163 (21.5)	<0.001	0.001
Never smoker (%)	135/205 (65.9)	1,477/2,308 (64.0)	430/761 (56.5)	77/163 (47.2)	<0.001	<0.001

* Differences in the distribution of continuous and discrete variables between groups were tested using the Kruskal-Wallis test and chi-square test, respectively.

** Trend analyses were performed by using the Jonckheere-Terpstra test or Cochran-Armitage test.

JGL step: Asthma severity was based on the Japanese Guidelines for The Diagnosis and Treatment of Allergic Diseases, 2007 (JGL 2007) and classified as intermittent (step 1), mild persistent (step 2), moderate persistent (step 3), or severe persistent (step 4).

Cedar: Japanese cedar pollen; AR: allergic rhinitis; AC: allergic conjunctivitis; AD: atopic dermatitis; AIA: aspirin-induced asthma; PEF: peak expiratory flow.

考 察

今回の結果から、発症年齢が高い成人発症喘息患者ほど重症度が高く、逆に重症度が高い成人発症喘息患者ほど発症年齢が高いことが明らかになった。様々な因子が患者の重症度に関連していたが、多変量解析の結果からは、罹病期間、総IgE値、喫煙と並んで、発症年齢は独立した因子として重症度と関連していた。

成人発症喘息の重症度と発症年齢の関連が検討され、報告されている。高齢発症喘息は罹病期間が短くても若年発症喘息より肺機能が有意に低下していることが報告されており¹³⁾、今回の検討結果と一致する。高齢発症喘息の方が若年発症者よりも平均70カ月後の予後が重症であったことが報告されている¹⁴⁾。65歳以上で発症する喘息はしばしば重症である¹⁵⁾。

高齢発症喘息の頻度も増加しつつある。1972年に60歳以上発症喘息例が報告されて以来¹⁶⁾60~65歳以上で発症する喘息について多くの研究がなされ、その後高齢での喘息発症はありふれたことと思われるようになって

た¹⁵⁾。更に著者らは成人発症喘息の女性の発症年齢が近年上昇傾向にあることを報告している¹⁷⁾。

発症年齢が高いほど重症化する機序としては、第一に高齢発症喘息の診断の遅れとそれに伴う不十分な治療が考えられる。その原因として高齢者は罹病期間が長いほど息切れ、呼吸困難の感知力、自覚症状が乏しいことが挙げられている⁴⁾¹⁸⁾。次にCOPDの合併が考えられる¹⁹⁾。更に高齢者は健常者でも肺機能の低下が若年者より大きく^{1)~3)}、高齢発症喘息は若年発症喘息よりも発症初期から重症となることが考えられる。しかしこのたびの検討ではCOPD合併例は除外されている。

成人喘息の重症度に影響を与える主要な因子としては今回明らかになった発症年齢¹³⁾、罹病期間⁴⁾⁵⁾、血清総IgE高値²⁰⁾、喫煙²¹⁾²²⁾が挙げられている。血清総IgE高値は、喘息重症度の予測因子である²⁰⁾。今回の検討では重症度が高い群ほど喫煙率が高かった (Table 2)。喫煙は中、高年発症喘息を重症化させる²¹⁾²³⁾。喫煙は血清総IgE値を上昇させて^{17)24)~26)}、喘息を重症化させることが考えられる。65歳以上の高齢者に対し、血清総IgEと喫煙は

Table 3 Patient characteristics according to pretreatment status

Group	A	B	C	D	p-value *1	p-value *2
No.	188	1,913	1,337	723		
Pretreatment -	179 (95.2%)	1,398 (73.0%)	968 (72.4%)	567 (78.4%)	<0.001	0.439
Pretreatment +	9 (4.8%)	515 (26.9%)	369 (27.5%)	156 (21.5%)	<0.001	0.439
Females						
Pretreatment -	114 (63.6%)	904 (64.6%)	555 (57.3%)	369 (65.0%)	<0.001	0.224
Pretreatment +	5 (55.5%)	330 (64.0%)	218 (59.0%)	92 (58.9%)	<0.001	0.784
p-value *1	0.889	0.854	0.606	0.190		
					p-value *3	p-value *4
Age (y, mean ± SD)						
Pretreatment -	21.7 ± 9.6	30.3 ± 5.4	48.9 ± 6.4	67.8 ± 6.6	<0.001	<0.001
Pretreatment +	22.9 ± 5.1	38.1 ± 10.7	55.7 ± 8	70.5 ± 5.3	<0.001	<0.001
p-value *5	0.036	<0.001	<0.001	<0.001		
Age at onset (y, mean ± SD)						
Pretreatment -	17.4 ± 1.1	30.1 ± 5.2	48.8 ± 5.9	67.8 ± 6	<0.001	<0.001
Pretreatment +	17.9 ± 0.9	28.8 ± 5.4	48.7 ± 5.9	65.7 ± 5.1		
p-value *5	0.182	<0.001	0.732	<0.001		
Duration of asthma (y, mean ± SD)						
Pretreatment -	4.4 ± 9.4	0.2 ± 0.3	0.2 ± 0.3	0.2 ± 0.3	<0.001	0.619
Pretreatment +	3.9 ± 3.1	9.3 ± 9.9	7.1 ± 6.8	4.8 ± 3.6	<0.001	<0.001
p-value *5	0.025	<0.001	<0.001	<0.001		
Total IgE (IU/ml, mean ± SD)						
Pretreatment -	744.7 ± 1,417.5	453.6 ± 1,667.5	297.6 ± 698.6	288.2 ± 800.5	<0.001	<0.001
Pretreatment +	1,017.0 ± 988.8	541.6 ± 1,343.7	398.0 ± 743.9	333.0 ± 763.9	<0.001	<0.001
p-value *5	0.271	<0.001	0.001	0.007		
Eosinophils (/mm ³ , mean ± SD)						
Pretreatment -	495.7 ± 532.8	271.7 ± 268.9	214.0 ± 209.5	200.5 ± 193.0	<0.001	<0.001
Pretreatment +	-	303.1 ± 232.1	355.0 ± 267.4	283.0 ± 369.2	0.033	0.316
p-value *5	-	0.045	<0.001	0.307		
JGL step (mean ± SD)						
Pretreatment -	2.2 ± 0.6	2.1 ± 0.5	2.2 ± 0.6	2.3 ± 0.6	<0.001	<0.001
Pretreatment +	2.7 ± 0.7	2.4 ± 0.7	2.6 ± 0.8	2.7 ± 0.7	<0.001	<0.001
p-value *5	0.024	<0.001	<0.001	<0.001		
%PEF (mean ± SD)						
Pretreatment -	86.9 ± 18.4	90.0 ± 64.0	90.5 ± 46.3	84.8 ± 18.9	0.268	0.634
Pretreatment +	-	80.8 ± 17.7	81.8 ± 20.6	85.5 ± 23.8	0.433	0.230
p-value *5	-	0.013	0.028	0.809		

The significance of difference was assessed by chi-square test and Kruskal-Wallis test (*1), and significance of trend was tested by Cochran-Armitage test and Jonckheere-Terpstra test.

Abbreviations: IgE, immunoglobulin E; JGL, Japanese Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Allergic Diseases; PEF, peak expiratory flow; SD, standard deviation. *1 Chi-square test *2 Cochran-Armitage trend test *3 Kruskal-Wallis test *4 Jonckheere-Terpstra test *5 Wilcoxon rank sum test

Table 4 Factors associated with asthma severity

	Unstandardized coefficient	Standard error	Standardized coefficient	t	p-value
Duration (y)	0.022	0.002	0.206	11.074	<0.001
Onset age (y)	0.102	0.014	0.134	7.131	<0.001
High total IgE	0.197	0.026	0.140	7.474	<0.001
Current smoker	0.140	0.028	0.094	5.047	<0.001
Constant	1.940	0.044		44.038	<0.001

Factors associated with asthma severity were analyzed using multiple regression analysis. Factors that were significantly associated with asthma severity were selected using a stepwise method. Asthma duration, total serum IgE, smoking status, and age at onset were markedly associated with asthma severity. Age at onset was independently associated with asthma severity.

相乗作用で気道閉塞を惹起する²⁷⁾。そのほかに、アスピリン感受性 (AIA)²⁸⁾、重症の副鼻腔炎、再発性呼吸器感染症、胃食道逆流疾患、心理的障害などが頻繁な喘息増悪のリスクファクターとして報告されている²⁹⁾。

喘息患者の肺機能の経年的低下は、アトピー型よりも非アトピー型喘息のほうがより明らかであるという報告がある²⁾。今回の検討では重症度が高い患者群ほど総 IgE 値が高い傾向がみられ、この報告とは一見矛盾する結果となった。しかしアトピー型の重症喘息は軽症喘息に比べ特異的 IgE 抗体産生が有意に亢進しているとする報告がある³⁰⁾。65 歳以上発症喘息は 72% がアレルギー性で、主な抗原はダニと花粉であったと報告されている¹⁹⁾。これらは今回の検討結果と一致するものである。

16~19 歳発症群が他の発症年齢群より軽症である理由の一つに、急激な肺機能の上昇がみられる年齢での発症であることが考えられる^{12)31)~34)}。

本研究にはいくつかの限界がある。第一にコホートを設けた縦断的研究ではなく横断的研究であることから、発症から重症度決定までの期間(罹病期間)が患者によって異なる。第二に、発症年齢の違いは重症度を決定する際の患者背景と関連がある。例えば、発症年齢が高いほど、重症度を決定する際の患者の年齢も高かった。したがって、解析を行う際には、重症度に影響する可能性がある項目において、項目間相互の関連を配慮する必要がある。本研究では、このような項目間相互の関連の影響を最小限にするため、多変量解析を行った。その結果、発症年齢は罹病期間、総 IgE 値、喫煙状態と並んで、独立して重症度に関連する因子であることが明らかになった。

このたびの検討で得られた A 群と D 群の重症度の差は必ずしも顕著ではない。しかし高齢者になるほど呼吸困難、喘鳴などの自覚症状が低下するため⁴⁾¹⁸⁾、高齢者ほど本人と専門医の喘息重症度の診断が解離する。その高齢者の自覚症状と、気道狭窄の客観的指標である %PEF その他の所見を総合してなされた医師の重症度判定が高齢になるほど有意に上昇していることは、例えわずかな傾向であっても注目すべきだと考えられる。

結論として、成人発症喘息は発症年齢が高まるほど重症化する傾向が見られた。

引用文献

- 1) Peat JK, Woolcock AJ, Cullen K. Rate of decline of lung function on subjects with asthma. *Eur J Respir Dis* 1987; 70: 171—179.
- 2) Ulrik CS, Backer V, Dirksen A. A 10 year follow up of 180 adults with bronchial asthma: factors important for the decline in lung function. *Thorax* 1992; 47: 14—18.
- 3) Lange P, Parner J, Vestbo J, et al. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Eng J Med* 1998; 339: 1194—1200.
- 4) Weiner P, Magadle R, Waizman J, et al. Characteristics of asthma in the elderly. *Eur Respir J* 1998; 12: 564—568.
- 5) 月岡一治, 鳥谷部真一, 赤澤宏平. 気管支喘息の罹病年数と喘息重症度の関連について. *日呼吸会誌* 2010; 48: 475—481.
- 6) 秋山一男, 三上理一郎, 可部順三郎, 他. 成人気管支喘息の新しい分類の提唱—小児発症喘息, 成人発症喘息, 成人再発喘息—. *アレルギー* 1992; 41: 727—738.
- 7) 秋山一男. 総括報告 我が国の気管支喘息患者の実態調査 (小児喘息及び成人喘息) に関する研究. 国立病院治療共同研究・国立療養所中央研究 研究報告書. 我が国の気管支喘息患者の実態調査—小児喘息及び成人喘息—. 1998; 1—14.
- 8) 「アレルギー疾患 診断・治療ガイドライン 2007」作成委員会. *アレルギー疾患 診断・治療ガイドライン 2007* (社団法人 日本アレルギー学会). 協和企画, 東京, 2007; 15.
- 9) Global Initiative for Asthma Management and Prevention. NHLBI/WHO Workshop Report. National Institutes Heart, Lung, and Blood Institute. Publication Number 02-3659, 2002.
- 10) 日本呼吸器学会 COPD ガイドライン第 3 版作成委員会. COPD (慢性閉塞性肺疾患) 診断と治療のためのガイドライン第 3 版 (社団法人 日本呼吸器学会). *メディカルレビュー社*, 東京, 2009; 32—67.
- 11) 月岡一治監修・著. 日本人のピークフロー値. 協和企画通信, 東京, 1995; 73.
- 12) 月岡一治, 牧野荘平, 宮本昭正, 他. 日本人健常者のピークフロー標準値. *アレルギー* 1996; 45: 442—450.
- 13) Hsu J-Y, King S-L, Kuo BI-T, et al. Age of onset and the characteristics of asthma. *Respirology* 2004; 9: 369—372.
- 14) Rönmark E, Lindberg A, Watson L, et al. Outcome and severity of adult onset asthma—Report from the obstructive lung disease in northern Sweden studies (OLIN). *Respiratory medicine* 2007; 101: 2370—2377.
- 15) Bauer BA, Reed CE, Yunginger JW, et al. Incidence and outcomes of asthma in the elderly. A population-based study in Rochester, Minnesota. *Chest* 1997; 111: 303—310.
- 16) Lee HY, Stretton TB. Asthma in the elderly. *BMJ* 1972; 4: 93—95.

- 17) 月岡一治, 鳥谷部真一, 小葉祐子, 他. 成人発症喘息の女性の発症年齢は上昇傾向にある. アレルギー 2009; 58: 1591—1601.
- 18) Connolly MJ, Crowley JJ, Charan NB, et al. Reduced subjective awareness of bronchoconstriction provoked by methacholine in elderly asthmatic and normal subjects as measured on a simple awareness scale. *Thorax* 1992; 47: 410—413.
- 19) Ariano R, Panzani RC, Augeri G. Late onset asthma clinical and Immunological data: importance of allergy. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1998; 8: 35—41.
- 20) de Marco R, Marcon A, Jarvis D, et al. Prognostic factors of asthma severity: A 9-year international prospective cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 1249—1256.
- 21) Siroux V, Pin I, Orszczyn MP, et al. Relationships of active smoking to asthma and asthma severity in the EGEA study. *Epidemiological Study on the Genetics and Environment of Asthma. Eur Respir J* 2000; 15: 470—477.
- 22) O'Connor GT, Sparrow D, Segal MR, et al. Smoking, atopy, and methacholine airway responsiveness among middle-aged and elderly men. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 1520—1526.
- 23) Althuis MD, Sexton M, Prybylski D. Cigarette smoking and asthma symptom severity among adult asthmatics. *J Asthma* 1999; 36: 257—264.
- 24) Jarvis D, Chinn S, Luczynska C, et al, for the European Community Respiratory Health Survey. The association of smoking with sensitization to common environmental allergens: Results from the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 934—940.
- 25) Jensen EJ, Pedersen B, Schmidt E, et al. Serum IgE in nonatopic smokers, nonsmokers, and recent exsmokers: Relation to lung function, airway symptoms, and atopic predisposition. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 224—229.
- 26) Omenaas E, Bakke P, Elsayed S, et al. Total and specific serum IgE levels in adults: relationship to sex, age and environmental factors. *Clinical and Experimental Allergy* 1994; 24: 530—539.
- 27) Dow L, Coggon D, Campbell MJ, et al. The interaction between immunoglobulin E and smoking in airflow obstruction in the elderly. *Am Rev respir Dis* 1992; 146: 402—407.
- 28) Mascia K, Haselkorn T, Deniz YM, et al. Aspirin sensitivity and severity of asthma: Evidence for irreversible airway obstruction in patients with severe or difficult-to-treat asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 970—975.
- 29) Brinke AT, Sterk PJ, Masclee AAM, et al. Risk factors of frequent exacerbations in difficult-to-treat asthma. *Eur respir J* 2005; 26: 812—818.
- 30) Tunnicliffe WS, Fletcher TJ, Hammond K, et al. Sensitivity and exposure to indoor allergens in adults with differing asthma severity. *Eur respir J* 1999; 13: 654—659.
- 31) Rosenthal M, Bain SH, Cramer D, et al. Lung function in white children aged 4 to 19 years: I—Spirometry. *Thorax* 1993; 48: 794—802.
- 32) Rosenthal M, Cramer D, Bain SH, et al. Lung function in white children aged 4 to 19 years: II—Single breath analysis and plethysmography. *Thorax* 1993; 48: 803—808.
- 33) de Marco R, Locatelli F, Sunyer J, et al. Differences in incidence of reported asthma related to age in men and women. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 68—74.
- 34) 月岡一治, 宮澤正治, 田辺直仁, 他. 日本人健常者(6~18歳)のピークフロー標準値. *日児ア誌* 2001; 15: 297—310.

Abstract**Relationship between asthma severity and age at onset in Japanese adults**Kazuharu Tsukioka¹⁾, Shinichi Toyabe²⁾ and Kouhei Akazawa³⁾¹⁾Niigata Allergic Disease Research Institute/Tsukioka Clinic for Internal Medicine²⁾Department of Patient Safety, Niigata University Medical and Dental Hospital³⁾Department of Medical Informatics, Niigata University Medical and Dental Hospital, Niigata University

Background : The relationship between age at onset of adult asthma and asthma severity has not been comprehensively investigated. **Methods :** A total of 4161 patients with asthma (1578 men) aged 16 years or older were classified into 4 groups according to their age at asthma onset: group A (16–19 years), group B (20–39 years), group C (40–59 years), and group D (>60 years). We examined the relationship between the age at onset and severity of asthma among the 4 groups and analyzed factors associated with asthma severity. **Results :** The severity of asthma rose with increasing age at onset, and vice-versa. Factors associated with severity of adult onset asthma were analyzed using multiple regression analysis. Asthma duration, total serum IgE level, smoking status, and age at onset were strongly associated with asthma severity. Age at onset was independently associated with the severity of adult-onset asthma. **Conclusion :** Our findings indicate that asthma severity is positively associated with age at onset in patients with adult-onset asthma.