

小児気管支喘息の長期予後

第2報 検査成績, 合併症, 治療法と予後

九段坂病院小児科

丸尾はるみ* 橋本景子 下田恵子 島貫金男

埼玉医科大学小児科

中山 徹 山口博明 椎貝典子 内村公昭

三ツ林隆志 赤坂 徹 前田和一

埼玉県立寄居こども病院

岡田文寿 鈴木五男

1988年に小児気管支喘息の長期予後についてのアンケート調査を行った。1,592名(男1,038, 女554)を対象として検査成績, 合併症, 治療法の影響について検討した。

好酸球数が $1000/\text{mm}^3$ 以上, 血清総IgE値が500(乳児は100)IU/ml以上のものの緩解率が不良であった。皮膚テストやRASTにおける陽性抗原の種類および数と緩解率に一定の関連はなかった。合併する他のアレルギー疾患の数が多いほど緩解率は不良であった。これはアトピー素因や環境整備による原因除去の程度を反映していると考えられ, その不徹底や不適当な対症療法がallergic marchの進展と気管支喘息の難治化に関与していると考えられた。合併症の種類と緩解率に一定の関連はなかった。

減感作療法を受けた者と対症療法のみを受けた者の緩解率は, 抗アレルギー剤を使用したもの, 減感作療法と抗アレルギー剤を併用したものより良好であった。減感作療法の期間が1~5年の症例は, 1年以下の症例と5年以上の症例より緩解率が良好であった。

Key words: bronchial asthma in children — complication — long term follow up study — prognosis — treatment

はじめに

対象と方法

我々は1,592名(男1,038, 女554)の小児気管支喘息患者を対象として, 長期予後と予後に影響を及ぼす因子について検討して第1報で報告した¹⁾。調査時の年齢は平均20歳で, 平均12年間観察したところ, その緩解率は75.6%であり, 発症年齢が2歳以下, 発症から初診まで10年以上経過して, 初診時に重症, 入院の既往があり, 食物アレルギーが関与した症例の予後が不良であることが明らかとなった。今回は, 検査成績, 合併症および治療法と予後の関連性について検討したので報告する。

昭和32年(1958年)から58年(1983年)に九段坂病院小児科を受診した小児期に発症した気管支喘息患者3,957名に対して, 昭和63年(1988年)9月に予後に関するアンケートを送付し, 1,576名(39.8%)から回答を得た。すでに死亡の判明しているものは16名あり, これを加えた1,592名(男1,038, 女554)を対象として検討した。

家族歴, 既往歴は初診時の問診表を参照し, 治療は病歴の記載により確認した。検査結果は原則として初診時, 非発作時のものを採用した。重症度および予後の判定は, 日本小児アレルギー学会の重症度・治療判定基準再検討委員会の判定基準にしたがった²⁾。

なお, 平均値の比較にはt検定を, 百分率の比較には χ^2 検定を用い, 有意水準をpで表した。

*現在, 埼玉医科大学小児科

Received: February 16, 1990

Accepted: May 28, 1990

Abbreviations: IgE immunoglobulin E;

NBAAD nonbronchodilator antiasthmatic drugs;

RTC round the clock

結 果

調査時の年齢は5歳から47歳に渡り, 平均 19.9 ± 6.3 歳, 観察期間は5年から32年に渡り, 平均 12.4 ± 5.6 年であった。

I. 検査所見と予後

好酸球数は $6/\text{mm}^3$ から $4300/\text{mm}^3$ に分布し, 平均±

標準偏差は $737 \pm 482.8/\text{mm}^3$ であった。好酸球数の結果を400, 1000, $2000/\text{mm}^3$ で区分して予後成績を検討した。Fig. 1に示すように, $1000/\text{mm}^3$ 以上の群はそれ以下に比べて緩解率は有意に不良であった。

血清総IgE値は $25\text{IU}/\text{ml}$ から $12000\text{IU}/\text{ml}$ に分布し, 平均±標準偏差は $1391 \pm 1768.9\text{IU}/\text{ml}$ であった。血清総IgE値の結果を500 (乳児は100), 1000, 5000,

Eosinophil count

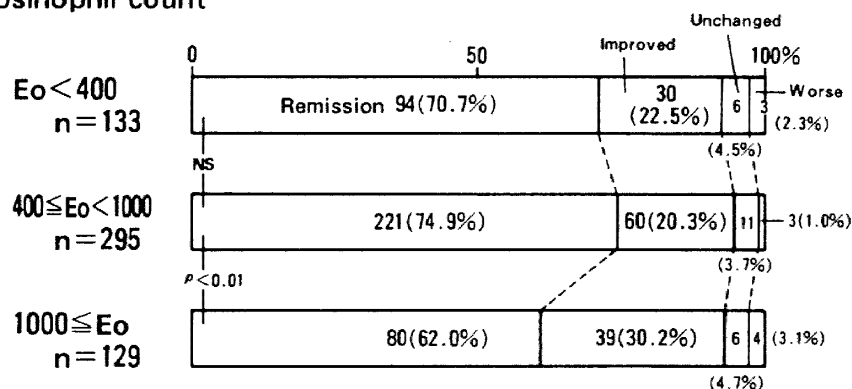


Fig. 1. Prognosis and number of peripheral blood eosinophils in asthmatic children.

Total serum IgE levels

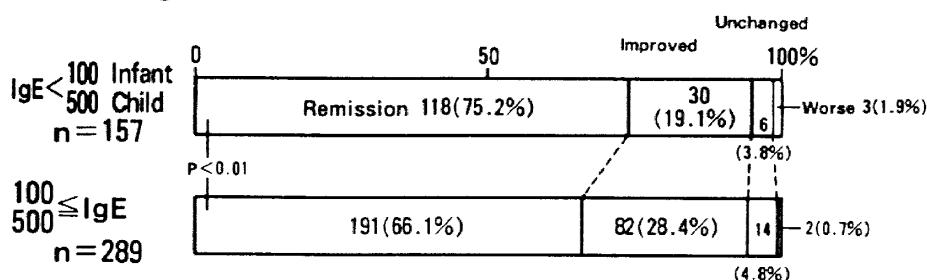


Fig. 2. Prognosis and total serum IgE levels in asthmatic children.

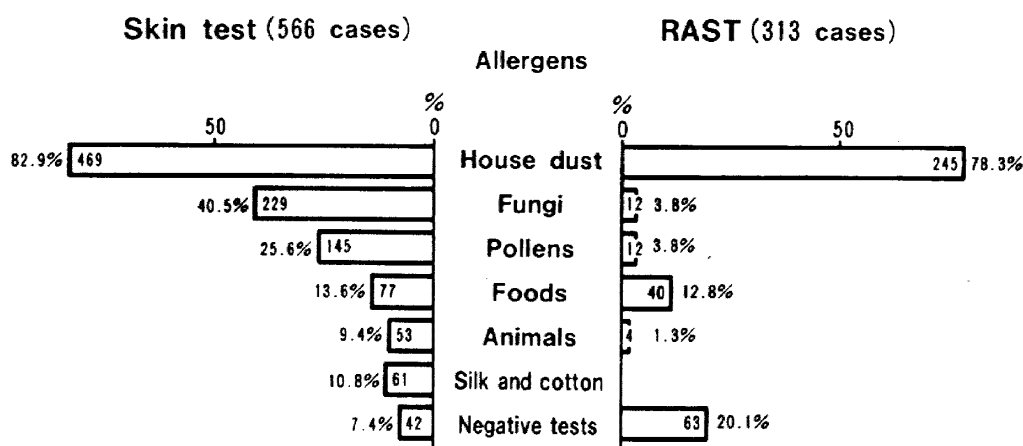


Fig. 3. Incidence of specific antibodies of common allergens by skin test and RAST in asthmatic children.

10000IU/mlで区分して予後成績を検討した。Fig. 2に示すように、500（乳児は100）IU/ml以上の群はそれ以下に比べて緩解率は有意に不良であった。

皮内テストは566名のほぼ全例に40数種の抗原検査が実施され、膨疹の直径9mm以上又は発赤の直径21mm以上を陽性とした。RASTは313名において必要に応じて数個選択して施行され、RAST scoreで2以上を陽性とした。Fig. 3に示すように、皮内テストにおける抗原陽性率は、家塵82.9%、真菌類40.5%、花粉類25.6%、食物13.6%、動物9.4%、陽性抗原のないものが7.4%であった。一方、RASTでは家塵78.3%、真菌類3.8%、花粉類3.8%、食物12.8%、動物1.3%、陽性抗原のないものが20.1%であった。陽性抗原の種類と緩解率、陽性抗原数と緩解率の間には関連は認められなかった。

II. 現在の合併症と予後

他のアレルギー疾患を合併しているものは、68.2%をしめた。Fig. 4に示すように合併症の無い者の緩解率は85.7%で、合併症の数が多いほど緩解率は有意に低下し、合併症を4つ以上持つものの緩解率は53.4%であった。合併症の種類による緩解率の差は認められなかった。

Fig. 5は、調査時の年齢ごとに他のアレルギー疾患の合併率を示した。合併率は5～7歳でもっとも高率で90%近いが、年齢と共に低下し、30歳以上では60%程度であった。疾患別では湿疹は5～7歳で約55%に認

められるが、8～10歳で25%まで減少し、その後は緩やかにやや減少傾向を示した。アレルギー性鼻炎は、30歳代前半まで約半数に認められ、それ以後減少した。アレルギー性結膜炎は、5～7歳で約45%に認められ、年齢と共に漸減した。蕁麻疹は全年齢で2～3%に認められたが、5～7歳でやや高率であった。

III. 治療法と予後

初診年度によって5年ごとに区分し、治療法の推移をFig. 6に示した。減感作療法を施行した症例は、昭和30年代初診の者では約70%であったが、その後は若干減少し、昭和55年以降初診の者では55%程度となっていた。使用された抗原は家塵や花粉などの吸入性抗原が大部分を占めていた。

対症療法以外では、非特異的療法薬としてグリチルリチン（グリチロン®）やヨウ素レシチン（ヨウレチン®）が投与され、今回の検討では抗アレルギー剤としてまとめた。その後、抗アレルギー剤は気管支拡張作用を持たない喘息治療薬（nonbronchodilator antiasthmatic drugs³⁾）として新たに分類されているが、昭和46年（1971年）からdisodium cromoglycate（DSCG）が実地臨床で用いられ、tranilastなどが開発された。それらの投与症例は年々増加しており、昭和55年以降初診の者では減感作療法と同程度で使用されていた。長期間のround the clock（RTC）を施行した症例も約30%までに増加しており、気管支喘息の治療は減感作療法中心であった時代に比べて多様化して

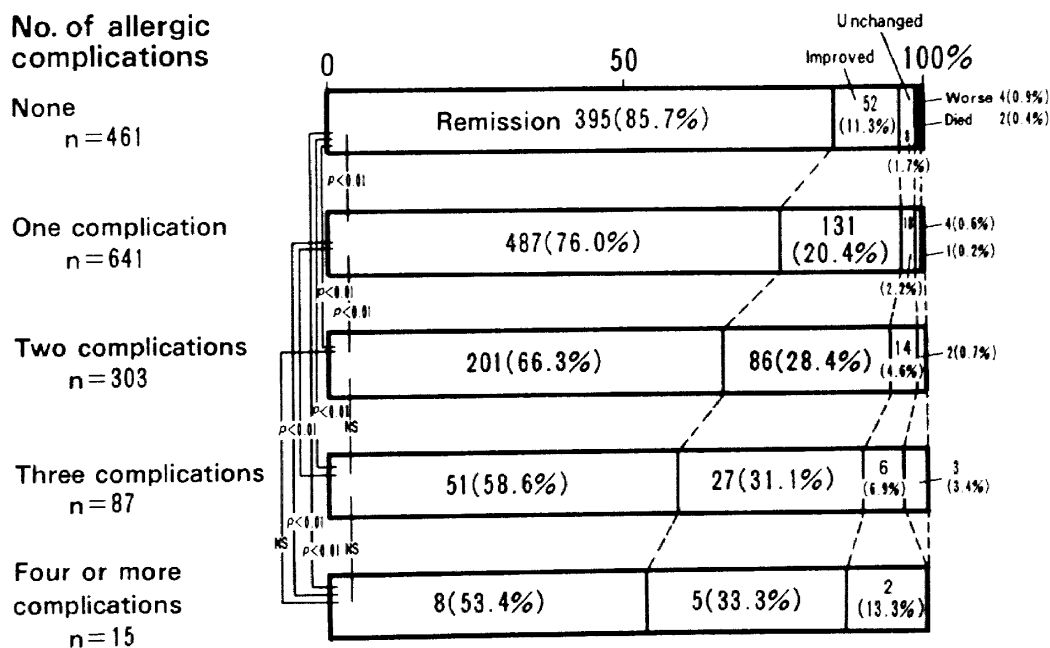


Fig. 4. Prognosis and number of allergic complications in asthmatic children.

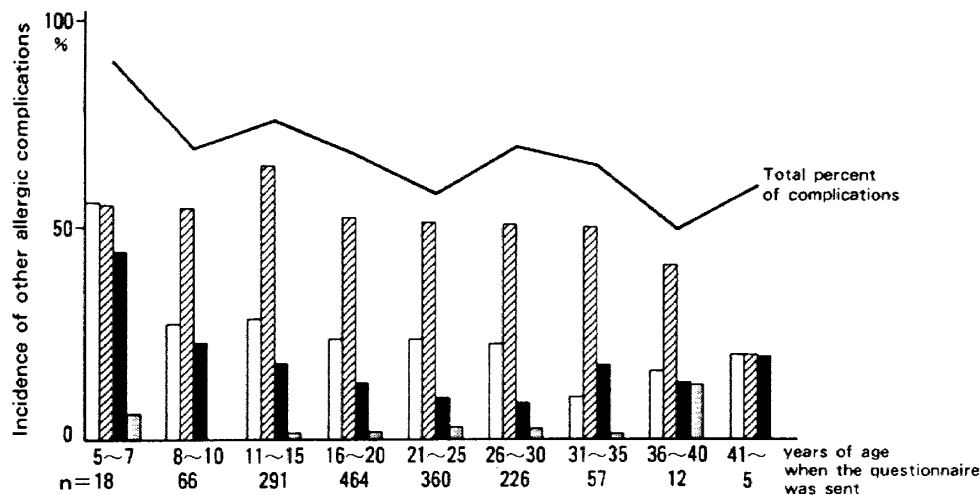


Fig. 5. The incidence of other allergic complications when the questionnaire was sent.

□ Eczema (Atopic dermatitis), ▨ Allergic rhinitis, ■ Allergic conjunctivitis, ▩ Urticaria.

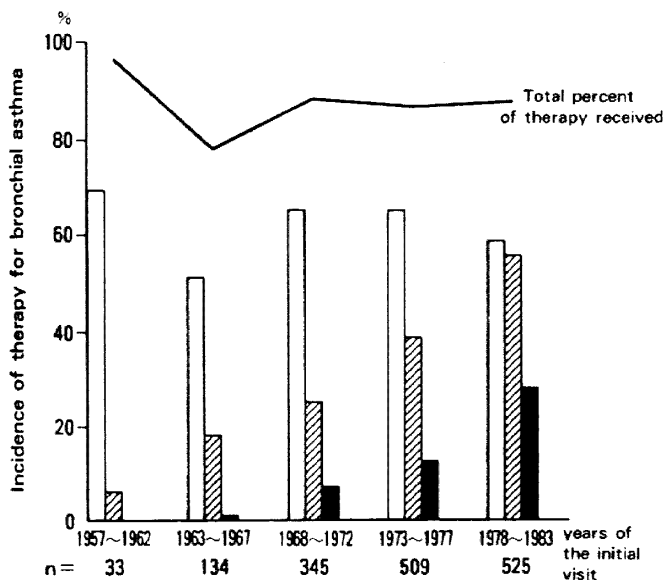


Fig. 6. The changes of therapy for bronchial asthma in children (1957~1983).

□ Hyposensitization, ▨ Non bronchodilator anti asthmatic drug, ■ RTC Theophylline.

いることが示された。

全体では減感作療法は62.0%, 抗アレルギー剤は38.2%, 長期間のRTC投与法は15.1%で行われていた。また初診時重篤な者ほど多種類の治療を受けており、多くの治療を受けているものほど緩解率は低値であった。

治療法により、減感作療法群(減感作群), 抗アレルギー剤使用群, (抗アレルギー群), 減感作+抗アレルギー

剤使用群(併用群), 対症療法群の4群に分けて、抗アレルギー剤が登場した最近15年の予後を比較し、Fig. 7に示した。減感作群では緩解が83.0%, 軽快14.9%, 不変2.1%であり、抗アレルギー群ではそれぞれ、62.7%, 29.9%, 6.7%, 併用群では58.3%, 33.6%, 5.9%, 対症療法群では77.5%, 20.0%, 0%であった。緩解率は対症療法群, 減感作群と抗アレルギー群, 併用群との間に有意差を認め、対症療法群, 減感作群の予後が良好であった。併用群は他の群に比べ、初診時に中等症及び重症例が多かったため、初診時の重症度別に検討したが、いずれの重症度においても対症療法群, 減感作群の予後が良好であった。

またFig. 8に示すように減感作の施行期間で1年未満と5年以上の緩解率を比較すると、それぞれ71.3%, 69.2%で、1年以上5年未満の緩解率の80.6%と比べ有意に低かった。減感作の施行期間が1年, 2年, 3年, 4年, 5年では予後に有意差はなかった。また、Fig. 9に示すように減感作施行期間が5年以上の群では5年以下の群に比べ、初診時の重症例が有意に多かった。

Fig. 10に副腎皮質ステロイド剤の使用と予後の関係を示した。使用したものは11.8%であり、このうち大量(プレドニゾン換算で5mg/日を1カ月以上または200mg/月以上)使用したものは2例のみであった。緩解率は非使用群が74.1%, 使用群が54.3%であり、非使用群が有意に高かった。初診時に重症であった者はステロイド使用群が20.3%で、非使用群の7.6%に比

Therapeutic regimen

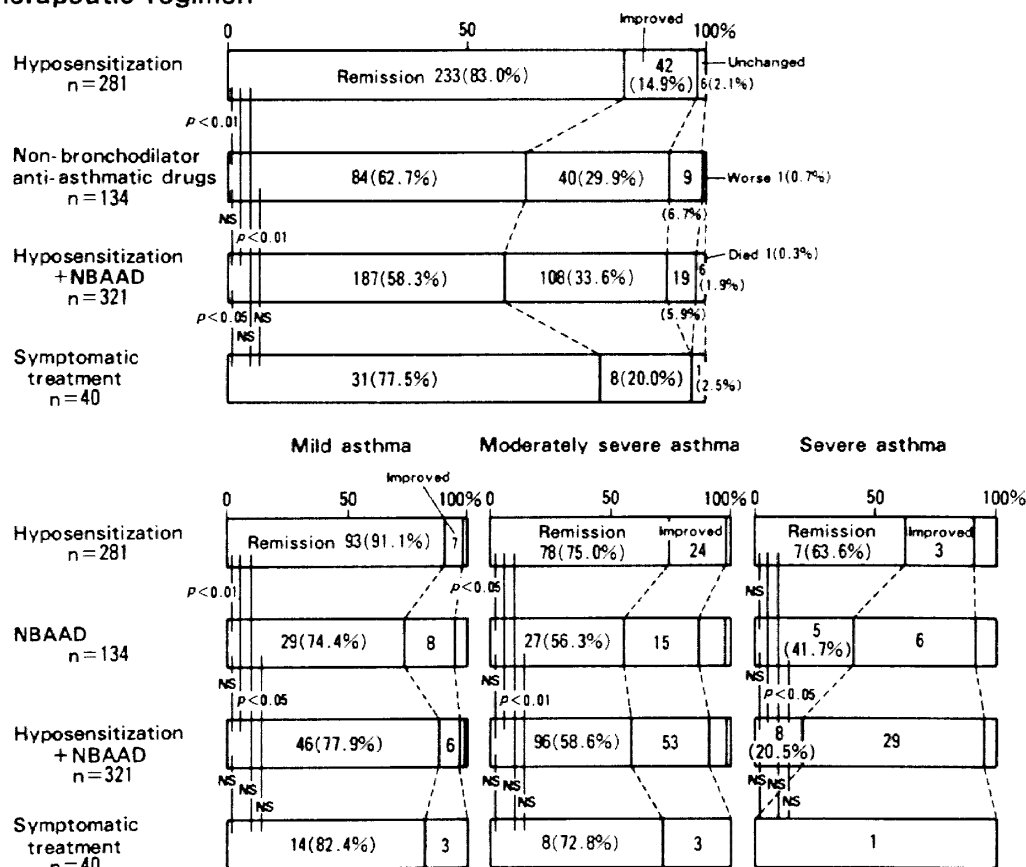


Fig. 7. Prognosis and therapy in asthmatic children with different severity.
NBAAD: non-bronchodilator anti-asthmatic drugs.

Duration of hyposensitization

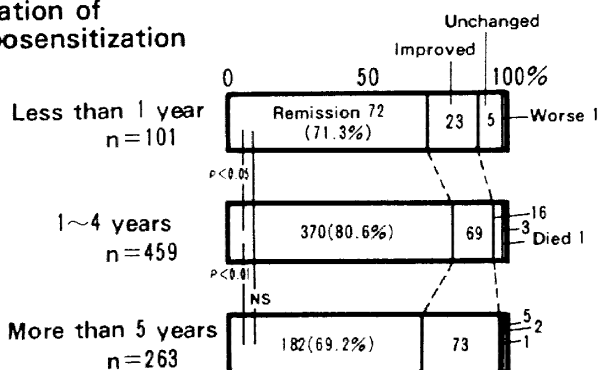


Fig. 8. Prognosis and duration of hyposensitization in asthmatic children.

Duration of hyposensitization

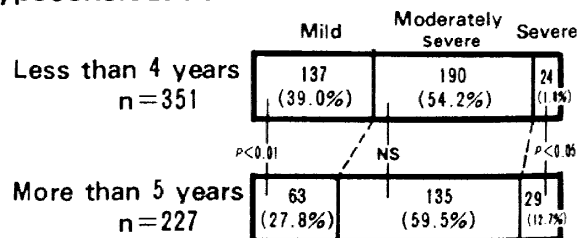


Fig. 9. Duration of hyposensitization and severity of asthmatic children at the initial visit.

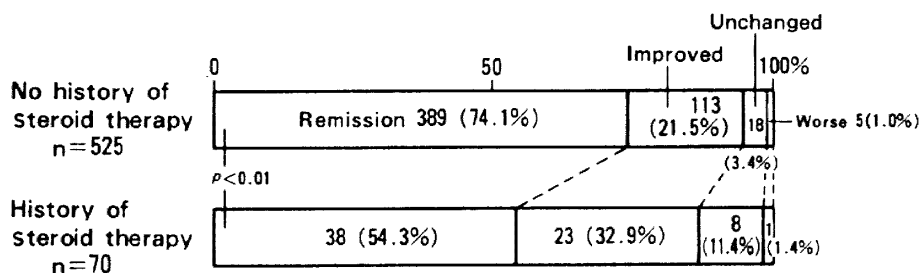


Fig. 10. Prognosis and steroid therapy in asthmatic children.

Table 1 Risk factors in asthmatic children with different clinical courses

	Asthmatic children in remission	Asthmatic children with worse attack	Asthmatic children with relapse
Age of onset (years of age)	2.96±3.0	3.45±2.3	3.27±3.2
	NS	NS	
Age of initial visit (years of age)	6.62±3.9	8.72±7.5	6.76±3.6
	p<0.1	NS	
No. of subjects	1166	13	37
Severity at the initial visit			
Mild asthma	420(50.2%)	6(50.0%)	13(46.4%)
Moderate asthma	380(45.4%)	5(41.7%)	12(42.9%)
Severe asthma	37(4.4%)	1(8.3%)	3(10.7%)
No. of subject	837(100%)	12(100%)	28(100%)
Incidence of food allergy	169(16.8%)	3(27.3%)	8(25.8%)
No. of subject	1006	11	31
History of admission	296(39.8%)←p<0.5	9(90.0%)←p<0.1	18(60.0%)
No. of subject	744	10	30
No. of allergic complications			
None	395(31.4%)	4(30.8%)	9(24.3%)
One	501(43.3%)	4(30.8%)	12(32.5%)
Two or more	261(22.6%)	5(38.4%)	16(43.2%)
No. of subject	1157(100%)	13(100%)	37(100%)

べて有意に多かった。初診時、中等症の緩解率はステロイド使用群が51.3%で非使用群の70.2%と比べて有意差はなかった。

IV. 喘息緩解群，悪化群，再発群の臨床的特徴の比較 (Table 1)

発症年齢は悪化群が3.5歳，再発群が3.3歳で緩解群の3.0歳に比べてやや高かったが有意差はなかった。初診時の年齢は悪化群が8.7歳で緩解群の6.6歳に比べて高い傾向がみられた($p<0.1$)。悪化群の中で初診時に重症であった例は8.3%，再発群の中で初診時に重症であったものは10.7%であった。食物アレルギーがある例は悪化群が27.3%，再発群が25.8%で，いずれも緩解群に比べて多かったが，有意差は認められなかった。入院経験がある緩解群は39.8%で，悪化群の90%($p<0.005$)，再発群の60% ($p<0.05$) に比べ少なかった。その他のアレルギー疾患を2つ以上合併している例は再発群が43.2%で，緩解群の22.6%に比べて多かった($p<0.005$)。

考 察

小児気管支喘息の長期予後を知る目的でアンケート調査を行い，75.6%の症例が緩解を得ていることを第1報で報告した¹⁾。今回は，初診時の検査成績，現在のアレルギー合併症および治療法と予後の関連性について検討した。

アレルギー学的検査として，血中好酸球数，血清総IgE値は共に高値を示したが，緩解率は低値をとるものに比べて不良であった。

皮膚テスト陽性抗原と予後については，皮膚テスト陽性者が予後が良好であるという報告⁴⁾，皮膚テスト陽性の抗原数が多いと予後が悪いという報告⁵⁾⁻⁷⁾，真菌に陽性の場合に予後が悪いという報告⁵⁾⁶⁾もあるが，今回の検討では抗原の種類及び陽性の数による緩解率に差は認められなかった。向山⁸⁾，水谷⁹⁾も皮膚テストは予後に関連を認めないと報告している。

調査時に他のアレルギー疾患を合併している者は，合併症がない者に比べて緩解率が不良であり，向山⁸⁾，

Ryssing⁶¹の報告も同様であった。また、久保¹⁰、松井¹¹、Johnstone¹²、Smith¹³はアレルギー性鼻炎の合併群の予後が不良であると報告しており、向山¹⁴はアトピー性皮膚炎の合併率が予後不良群で高いと報告したが、我々の調査では、特定の合併症で予後不良を示すものはなかった。しかし、合併症の数が多いものほど緩解率は低いという結果が得られた。これはアトピー素因や環境整備による原因除去の程度を反映していると考えられ、その不徹底や不適当な対症療法がallergic marchの進展と気管支喘息の難治化に関与していると考えられた。

治療法と予後に関しては、retrospectiveな予後調査では、治療法(投与経路、剤型など)や患者自身によってもコンプライアンスが異なるため、治療法別の予後成績を直ちに治療効果として判定するのは適切でない。今回の調査では減感作群に比べ抗アレルギー剤群の緩解率が低い結果が得られた。これは、我々の施設で以前から減感作療法を積極的に実施していることとも関与していると思われた。減感作療法を受けたものでは、重症例でも63.6%が緩解しており、減感作療法は重症例も含め気管支喘息の治療に有用であると考えられた。また、減感作療法のため通院している場合、同時に適切な対症療法と生活指導を継続して受けることが可能であり、この要素も緩解率の上昇に寄与していると思われた。減感作施行期間が1年から5年末満の群の予後は、1年末満や5年以上に比べて良好であった。5年以上つづけたものには、重症例が多く含まれており、発作が消失しないために減感作を続けざるを得なかった状況がうかがわれるが、5年以上続けても、長期予後の改善は認められなかった。

気管支喘息の治療は、テオフィリン血中濃度測定の普及によって、RTC療法が安全に施行されるようになり、種々の気管支拡張剤、抗アレルギー剤の登場によって喘息発作のコントロールは容易になった。しかし、治癒年齢には大きな改善が認められず、薬物療法そのものは治癒の機序や気管支喘息の自然史に直接関与しているとは考えられなかった。

離乳食の早期開始などの食生活の変化は気管支喘息の罹患率、特に乳児喘息を増加させ、密閉された家屋構造によって通気性が低下し、チリダニや真菌が増加し、吸入性抗原への暴露は濃厚に、長期間にわたるなど、環境因子は劣悪になっている。これに加えて親子関係や、学業、受験、就職にともなった社会的、心理的な要因が気管支喘息を難治化させているものと考え

られた。

小児の気管支喘息の治療にあたっては、発作時の対症療法のみで終わらず、長期にわたり慢性に経過する疾患と捕らえ、抗原と重症化要因の除去について繰り返し指導していくことが重要と思われた。特にアトピー性素因を有するハイリスク児については、綿密な指導と経過観察の必要があると考えられた。

結 論

1) 初診時の検査結果では、末梢血好酸球数が1000/mm³以上、血清総IgE値が500(乳児は100)IU/ml以上の緩解率が不良であった。皮膚テストやRASTにおける陽性抗原の種類および数と予後に一定の関連はなかった。

2) 合併する他のアレルギー疾患の数がおおいほど緩解率は不良であったが、合併症の種類と予後に一定の関連はなかった。

3) 減感作療法を受けた者と対症療法のみを受けた者の緩解率は、抗アレルギー剤を使用したもの、減感作療法と抗アレルギー剤を併用したものより良好であった。減感作期間が1～5年の症例は、1年末満や5年以上の症例より緩解率が良好であった。

本稿の一部は第1回日本アレルギー学会春季臨床集会(平成元年4月14日、東京都)で報告した。

文 献

- 1) 丸尾はるみ, 橋本景子, 下田恵子, 島貫金男, 中山徹, 他: 小児気管支喘息の長期予後 第1報 予後および予後に影響を与える因子について. アレルギー 39, 621-630, 1990.
- 2) 村野順三, 向山徳子, 三島 健, 船橋 茂, 島貫金男(小児アレルギー研究会小児気管支喘息重症度・治癒判定基準再検討委員会), 他: 小児気管支喘息の発作の程度・重症度・予後判定基準. 日小ア誌 2, 69-72, 1988.
- 3) Bernstein, I.L. (Editor): Report of the American Academy of Allergy and Immunology, task force on guidelines for clinical investigation of nonbronchodilator antiasthmatic drugs. *J. Allergy Clin. Immunol.* 78, 489-546, 1986 (Suppl).

- 4) 中山喜弘, 島貫金男, 三之宮愛雄: 小児気管支喘息の長期予後調査成績, アレルギー 14, 675-681, 1965.
- 5) 富久尾みち代: 小児気管支喘息の長期予後成績, アレルギー 26, 30-40, 1977.
- 6) Ryssing, E. and Flensburg, E.W.: Prognosis after puberty for 442 asthmatic children examined and treated on specific allergologic principles. *Acta Paediatr. Scand.* 52, 97-105, 1963.
- 7) Ryssing, E. and Flensburg, E.W.: Prognosis for asthmatic children who have received specific treatment assessed on the basis of their condition after puberty. *Acta Paediatr. Suppl.* 140, 88-90, 1963.
- 8) 向山徳子, 馬場 実, 北嶋征男, 岩竹邦宣, 松井猛彦, 他: 小児気管支喘息の予後調査成績, 小児科診療 38, 1349-1358, 1975.
- 9) 水谷民子, 藤崎洋子: 小児気管支喘息の実態調査, 小児科臨床 29, 1517-1524, 1976.
- 10) 久保政次, 船橋 茂, 鳥羽 剛, 荻 雪華, 栃木亮太郎, 他: 気管支喘息の経過と予後, 小児科 14, 802-814, 1973.
- 11) 松井猛彦, 向山徳子, 馬場 実: 小児気管支喘息発症15-28年後の長期予後, アレルギー 29, 805-815, 1980.
- 12) Jounstone, D.E.: A study of the natural history of bronchial asthma in children. *Am. J. Dis. Child.* 115, 213-216, 1968.
- 13) Smith, J.M.: A five-year prospective survey of rural children with asthma and hay fever. *J. Allergy* 47, 23-30, 1971.
- 14) 向山徳子: 乳児気管支喘息の予後, 小児気管支喘息より成人への移行の諸問題, 小児内科 16, 2245-2249, 1984.

LONG-TERM FOLLOW UP STUDIES OF BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN

II. Prognosis and Complications, Treatment and Allergic Evaluations

Harumi Maruo, Keiko Hashimoto, Keiko Shimoda and Kanao Shimanuki

Department of Pediatrics, Kudanzaka Hospital

Toru Nakayama, Hiroaki Yamaguchi, Noriko Shiigai, Kimiaki Uchimura, Takashi Mitsubayashi,

Toru Akasaka and Kazuichi Maeda

Department of Pediatrics, Saitama Medical School

Fumihisa Okada and Itsuo Suzuki

Saitama Children's Hospital at Yoroi

A questionnaire on the prognosis of bronchial asthma was sent in 1988 to 1592 patients (1038 males, 554 females) averaging 20 years of age after 12 years' follow up. We reported on the prognosis and risk factors associated with asthmatic children in part I.

The relation between prognosis and other allergic complications, treatment and laboratory data were investigated in this study.

Eosinophil counts of more than 1000/mm³ and/or total serum IgE levels of more than 500 IU/ml (100 IU/ml in infants) indicated poor prognosis. However, the prognosis was not affected either by the allergens themselves or by the number of allergens determined by skin test and RAST. The prognosis was worse for patients with multiple allergic complications than for those without complications. Treatment may alter the natural course of childhood asthma, but it has been difficult to evaluate the effect of each regimen over a long period. We compared the effect of hyposensitization (specific immunization) and nonbronchodilator antiasthmatic drugs (NBAAD), and found that hyposensitization alone gave better results than NBAAD and its combination. We had better results from hyposensitization over a period of 1 to 5 years than for less than 1 year or more than 5 years. We conclude that asthmatic children with risk factors should be kept under strict environmental control and given suitable therapeutic regimens to avoid the development of allergic diseases, the slow down of "allergic march", and to avoid intractable asthma.