

---

 ◎原 著
 

---

## 年齢から見た気管支喘息症例の臨床的特徴

御船 尚志, 高田 一郎, 横田 聡, 梶本 和宏,  
光延 文裕, 貴谷 光, 谷崎 勝朗

岡山大学医学部附属病院三朝分院内科

**要旨:** 高齢気管支喘息症例の病態を解明するために30才以降の気管支喘息症例について年齢層別に臨床的特徴を検討した。

- 1) 60才以上の高齢気管支喘息症例は全体の41.1%を占めており, 年齢層別では50-59才, 60-69才の症例が多く認められた。
- 2) ほとんどの症例が成人発症喘息であり, 高齢気管支喘息では92.3%が中高年発症型気管支喘息であった。
- 3) 加齢に伴って細気管支閉塞型気管支喘息の増加が認められた。
- 4) 血清IgE値は50-59才で再増加し, histamine release, LTC<sub>4</sub>産生は40-49才で高値であった。
- 5) 40-69才の年齢層でステロイド依存性難治性喘息が多く認められた。

以上高齢気管支喘息症例は中高年発症型喘息の病態の特徴を有しており, 中高年発症型気管支喘息の病態の解明が必要と考えられた。

**索引用語:** 高齢気管支喘息, 中高年発症型喘息, 臨床病態, ステロイド依存性重症難治性喘息, ケミカルメディエーター

**key words:** bronchial asthma in elderly, late onset asthma, clinical types of asthma, steroid dependent intractable asthma, chemical mediator

### はじめに

近年気管支喘息を含めたアレルギー疾患は増加傾向にあると言われている。さらに最近の高齢者人口の増加に伴い, 気管支喘息においても高齢気管支喘息患者が増加しつつある。気管支喘息の主要な発症病態として IgE 抗体に mediate されるアレルギー反応の関与が示唆されているが<sup>1) 2)</sup>, 典型的な症例は小児喘息でしばしば観察される。一方, 成人型喘息では, IgE 抗体の関与は明らか

にし得ないような症例も多く, IgE 抗体の関与の有無や程度においても, 小児喘息とはかなり異なる面を持っていると考えられる。また, 成人喘息も加齢によりその発症病態や気道反応がかなり変化してくることも示唆されている<sup>3) 4)</sup>。今回我々は高齢気管支喘息患者の病態を明らかにするために年齢層別の臨床的特徴について検討したので, その概略を報告する。

対象と方法

30才以上の気管支喘息患者145名（男性78例，女性67例）を対象とし症例を30-39才，40-49才，50-59才，60-69才，70-79才の5群に分類し，以下の項目を検討した。

①発症年齢：各群における発症年齢の分布を10才ごとの年齢層によって分類し検討した。

②臨床病型：症例を発作時の臨床的特徴により，Ia：単純性気管支攣縮型（発作時の呼吸困難が主として単純な気管支攣縮で生じるもの），Ib：過分泌型（発作時に気管支攣縮に加え，1日100ml以上の喀痰分泌を伴うもの），II：細気管支閉塞型（発作時の呼吸困難が主として細気管支閉塞によるもの）の3型に分類し，各群における臨床病型を検討した<sup>5)-8)</sup>。

③ステロイド依存性重症難治性喘息：2年以上にわたり，ステロイド剤の投与を必要としたステロイド依存性重症難治性喘息症例の各群における比率を検討した。

④血清 IgE値：各群における血清 IgE値を検討した。IgE値は RIST法（radioimmunosorbent test）によって測定した。

⑤アトピー，非アトピー症例における血清 IgE値：IgE が大きく発症機序に関与すると考えられるアトピー性喘息症例と，IgE 以外の機序の関与が推測される非アトピー性喘息症例では血清 IgE 値が大きく異なる。このため，各群における症例をアトピー性，非アトピー性に分類し，両者の血清 IgE値を検討した。血清 IgE値が100IU/ml以上，あるいは吸入抗原に対する陽性 RAST を認めるものをアトピー性とし，それ以外を非アトピー性とした。

⑥末梢白血球ヒスタミン遊離率，ロイコトリエン産生能：JE-B rotor（Beckmann）を用いた counterflow centrifugal elutriation法<sup>9)</sup>により，末梢血より basophil rich fraction および eosinophil-neutrophil rich fraction を分離し，細胞数を  $5 \times 10^6 / ml$  に調整した後，Ca ionophore A 23187  $1 \mu g$  を添加し，basophil rich fraction からのヒスタミン遊離率，

eosinophil-neutrophil rich fraction からの LTC<sub>4</sub> 産生能を測定した<sup>10)</sup>。

結果

1. 対象症例の年齢構成

対象症例145例の年齢構成は30-39才 20例，40-49才 21例，50-59才 44例，60-69才 42例，70-79才 18例であった（Fig. 1）。

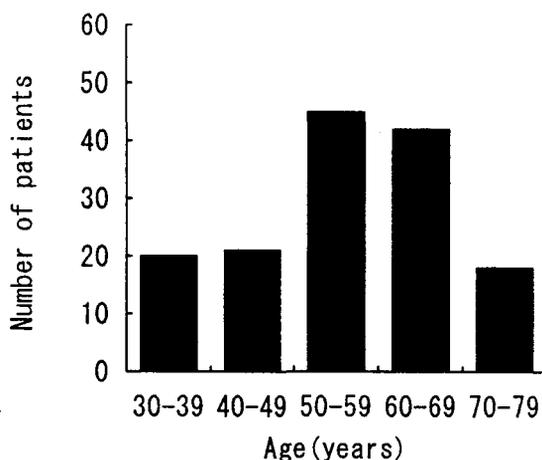


Fig. 1. Number of patients with bronchial asthma in relation to age.

2. 対象症例の発症年齢

各群における発症年齢について検討すると，小児期に発症した症例はわずかであり成人期以降に発症した症例が大半を占めた。30-39才および40-49才の群では，30代で発症した症例が最多でそれぞれ61.1%，47.6%であった。これに対し50才以上の群では40才以降の発症の頻度が増加し，50-59才の群では80%，60-69才の群では89.4%，70-79才の群では100%であった（Table 1）。

Table 1. Age at onset in 145 patients with asthma

age (years)	Age at onset (years)								
	0-9	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	
30-39	1	3	4	11					
40-49	2	2	2	10	5				
50-59	1	3	1	3	10	22			
60-69	1	1	1	2	5	21	16		
70-79					1	3	10	4	

3. 臨床病型の年代別頻度

各群における臨床病型は30-39才の群では Ia：気管支攣縮型が52.6%，Ib：過分泌型が47.4%，II：細気管支閉塞型が0%であった。40-49才の群では，II型が認められるようになり，Ia型：58.8%，Ib型：29.4%，II型11.8%であった。II型の比率は年齢とともに増加し，50-59才で17.6%，60-69才で29.2%，70-79才で37.5%であった (Fig. 2)。

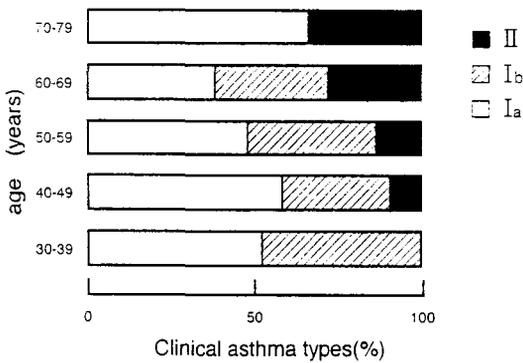


Fig. 2. Frequency of clinical asthma type of bronchial asthma.

4. ステロイド依存性重症難治性喘息の年代別頻度

30-39才におけるステロイド依存性重症難治性喘息の頻度は21.1%で最も低かった。40-49才，50-59才，60-69才の各群ではその比率は増加し，50%以上となっていた。一方，70-79才の群では頻度は33.3%であった (Fig. 3)。

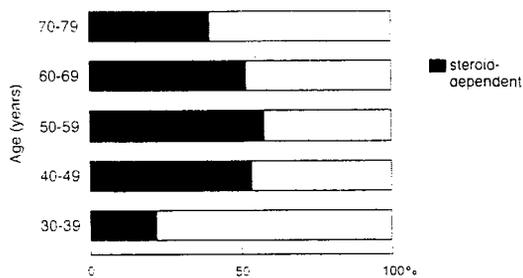


Fig. 3. Frequency of steroid dependent intractable asthma.

5. IgE抗体の検討

IgE 抗体は50-59才の群を除くと，加齢とともに減少する傾向が認められた。50-59才の群では血清 IgE 値は549.4±776.3であり、30-39才の群の695.9±964.2に次ぐ値であった (Fig. 4)。アトピー群について見ると，血清 IgE値はやはり50-59才の群で増加し，802.3±845.9IU/mlであった。一方非アトピー群では IgE値は加齢とともに減少する傾向が認められた (Fig. 5)。

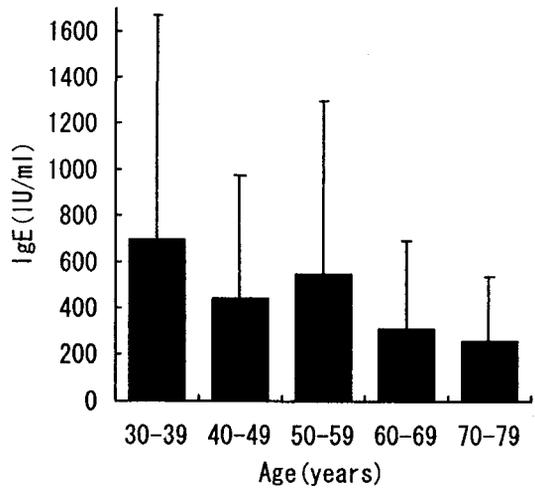


Fig. 4. Serum IgE level in relation to patient age.

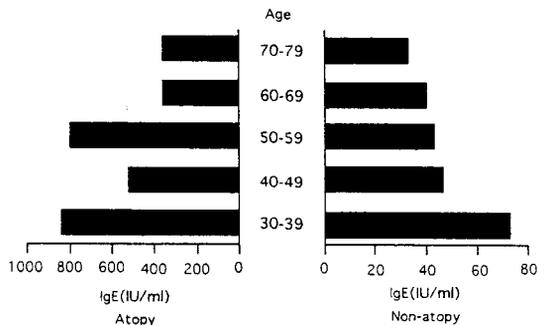


Fig. 5. Serum IgE level in atopic and non-atopic asthmatics.

6. 末梢白血球ヒスタミン遊離率, ロイコトリエン産生能

ヒスタミン遊離率は, 30-39才の群で $19.3 \pm 8.7\%$ , 40-49才の群で $44.5 \pm 3.5\%$ , 50-59才の群で $36.7 \pm 27.3\%$ , 60-69才の群で $17.6 \pm 13.4\%$ であり, 40-49才の群で30-39才の群, 60-69才の群と比べ有意に高値であった ( $P < 0.05$ )。40-49才の群および50-59才の群では有意な差は認められなかった。LTC<sub>4</sub>産生は30-39才の群で $32.9 \pm 14.5 \text{ ng} / 5 \times 10^6 \text{ cells}$ , 40-49才の群で $83.9 \pm 40.2 \text{ ng} / 5 \times 10^6 \text{ cells}$ , 50-59才の群で $45.1 \pm 31.6 \text{ ng} / 5 \times 10^6 \text{ cells}$ , 60-69才の群で $23.3 \pm 25.4 \text{ ng} / 5 \times 10^6 \text{ cells}$ と40-49才の群で高値を示したが他群との間に有意な差は認められなかった。なお, 70-79才の群は測定数が少なかったため ( $n = 1$ ), 検討しなかった (Fig. 6)。

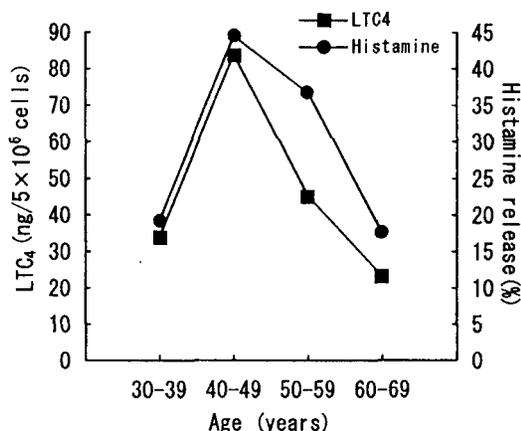


Fig. 6. Histamine release (%) and release of leukotriene C<sub>4</sub> from peripheral leukocytes.

考 察

わが国の成人喘息の有症率は, 1950年代から1960年代前半は1.2%と報告されていたが<sup>11)</sup>, 1986年には3.14%と増加している<sup>12)</sup>。60才以上の高齢気管支喘息患者について見ると成人喘息の約30%を占め<sup>13)</sup>, 今後の高齢人口の増加に伴い更に増加するものと考えられる。今回検討した30才以上の気管支喘息症例145例では, 50-59才の群が30.8%と最も多く, 続いて60-69才の群, 40-49才の

群であり, 60才以上の高齢気管支喘息患者は全体の41.1%を占めていた。当院における1982-91年の入院症例では, 1986年以降60才以上の入院症例が増加し50%以上の症例が60才以上となっている<sup>14)</sup>。

成人発症喘息は成人喘息の60~80%を占めると報告されている<sup>13), 15), 16)</sup>。今回の発症年齢の検討でも, 各年齢群とも成人発症喘息がほとんどであり, 20才以下に発症した小児喘息がその後成人喘息に移行した症例は9.6%のみであった。一方40才以降に発症した中高年発症型は全症例の66.4%を占め, 年代が上昇するに従ってその頻度は増加していた。特に60才以降の高年齢気管支喘息患者ではその92.3%が中高年発症型喘息であった。今回の成人発症喘息の占める割合は従来の報告より高値であるが, 過去の報告では年代別の詳細な報告はされていないため, 対象症例の分布が異なる可能性がある。また, 高齢気管支喘息患者における発症年齢の分布も明らかではなく, 高齢気管支喘息患者の発症年齢に関してはもう少し検討する必要がある。

一般に IgE の産生は年齢とともに低下することが知られているが<sup>17), 18), 19)</sup>, 今回の検討では50-59才の群で再上昇が認められた。これをアトピー群, 非アトピー群で検討すると, 非アトピー群では年齢とともに IgE は減少していたが, アトピー群では50-59才の群で IgE値が増加していた。

臨床病型では, 加齢とともにII:細気管支閉塞型の病型が増加していくのが特徴的であり, 30-39才の群ではIa:気管支攣縮型が最も多く, ついでIb:過分泌型であり, 細気管支閉塞型の症例は認められなかった。40-49才の群より細気管支閉塞型は増加し, 70-79才の群では37%の症例が細気管支閉塞型となっていた。細気管支閉塞型の症例では気管支肺胞洗浄液中の好中球比率が高く<sup>20)</sup>, また高齢気管支喘息患者の重症例では好中球が増加している<sup>21)</sup>ことが報告されており, 好中球が高齢気管支喘息症例の臨床病態に関与している可能性が示唆される。ステロイド依存性に関しては40-49才, 50-59才, 60-69才の群においてその比率が高く50%を越えており, これらの年代

においては喘息のコントロールが困難であることが推測される。成人喘息症例において経口ステロイド剤の常時使用者は31.4%と報告されている<sup>13)</sup>。ステロイド依存性重症難治性喘息の頻度は報告によりかなり異なるが、著者らの今回対象とした症例は、全国各地から当院を受診した重症難治例が多く含まれており、その頻度は通常よりもかなり高いものと考えられる。

抗IgE抗体によるHistamine releaseは、年齢とともに減少するとされるが<sup>20)</sup>、今回の検討では、40-49才の群でhistamine releaseは増加していた。抗IgE抗体とCa ionophoreとの相違によるものとも考えられるが、やはり40-49才の群において、強力な気管支収縮物質であるLTC<sub>4</sub>産生が増加していること、前述したように40-69才の年齢にステロイドを必要とする難治性症例が多いこと、40才以降の中高年発症型喘息が多く認められることなどにより、40才周辺で若年にはなかった免疫アレルギー学的変化が生じている可能性が考えられる。

60才以上の高齢気管支喘息症例では、肺気管支の解剖学的変化に加え、中高年以降に発症する症例が多数占めるという特徴をもっており若年症例と異なる病態を持っている可能性があり、病態解明のためには中高年発症型難治性喘息<sup>20)</sup>の病態の検討が必要と考えられる。

## 文 献

- 1) Ishizaka T: Analysis of triggering events in mast cells for immunoglobulin E-mediated histamine release. *J Allergy Clin Immunol* 67: 90-96, 1961.
- 2) Tanizaki Y, Komagoe H, Morinaga H, Kitani H, Goda Y and Kimura I: Allergen- and anti-IgE-induced histamine release from whole blood. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 73: 141-145, 1984.
- 3) 谷崎勝朗, 周藤真康, 貴谷 光, 河内和久, 御船尚志, 奥田博之, 高橋 清, 木村郁郎: 老年者気管支喘息の臨床状態—気道遊走細胞による検討. *日老医誌* 27: 589-594, 1990.
- 4) 谷崎勝朗, 貴谷 光, 岡崎守宏, 御船尚志, 光延文裕: 老年者アトピー型喘息におけるヒスタミンおよびロイコトリエン遊離と気道過敏性. *日老医誌* 30: 59-63, 1993.
- 5) Tanizaki Y, Komagoe H, Sudo M, Morinaga H, Shiota Y, Tada S, Takahashi K and Kimura I: Classification of asthma based on clinical symptoms: Asthma type in relation to patient age and age at onset of disease. *Acta Med Okayama* 38: 471-477, 1984.
- 6) 谷崎勝朗: 気管支喘息の臨床分類とその問題点. *臨床と研究* 62: 3923-3926, 1985.
- 7) 谷崎勝朗, 周藤真康, 貴谷 光, 河内和久, 御船尚志, 竹山博泰, 厚井文一, 多田慎也, 高橋 清, 木村郁郎: 気管支喘息の臨床分類とその気道細胞反応の特徴. *アレルギー* 39: 75-81, 1990.
- 8) 谷崎勝郎, 貴谷 光, 岡崎守宏, 御船尚志, 光延文裕, 浅海 昇: 気管支喘息の臨床分類とその問題点(2)—胸部聴診所見を中心に—. *臨床と研究* 68: 2049-205, 1991.
- 9) Tanizaki Y, Sudo M, Kitani H, Kawauchi K, Mifune T, Takahashi K and Kimura I: Release of heparin-like substance and histamine release from basophil leukocytes separated by counterflow centrifugation elutriation. *Jpn J Med* 29: 356-361, 1990.
- 10) Tanizaki Y, Kitani H, Okazaki M, Mifune T, Mitsunobu F and Kimura I: Changes in the proportions of bronchoalveolar lymphocytes, neutrophils and basophilic cells and the release of histamine and leukotrienes from bronchoalveolar cells in patients with steroid-dependent intractable asthma. *Int. Arch. Allergy Immunol* 101: 196-202, 1993.
- 11) 石崎 達: 気管支喘息の疫学. 気管支喘息とその周辺(宮本昭正, 植田穰編), 東京, 医歯薬出版, 1983, p.19.
- 12) 中川武正, 伊藤幸治, 奥平博一, 森田 寛,

- 太田 健, 中田重俊, 高石敏昭, 滝沢 始, 小林伸之, 庄司俊輔, 灰田美智子, 木谷誠一, 石井 彰, 山下直美, 宮本昭正, 中沢浩二, 山下 晃, 清沢治夫: 静岡県藤枝市における成人気管支喘息の有症率調査. 日胸疾会誌 25 : 873-879, 1987.
- 13) 秋山一男, 饗庭三代治, 柳川 洋, 吉良枝郎, 三上理一郎: わが国における成人気管支喘息の実態. 日胸疾会誌 29 : 984-992, 1992.
- 14) Tanizaki Y, Kitani H, Mifune T, Mitsunobu F, Ochi K, Harada H and Kimura I: Ten-year study on spa therapy in 329 patients with bronchial asthma. *J.J.A.Phys. M.Baln. Clim.* 57 : 142-150, 1994.
- 15) 石崎 達, 横張龍一, 荒木英斉, 広瀬俊一, 宮本昭正: 喘息およびじんましの疫学的研究 (2). 患者統計よりみた気管支喘息とその要因. *アレルギー* 11 : 343-348, 1962.
- 16) 秋山一男, 三上理一郎, 可部順三郎, 江頭洋祐, 岩田猛邦, 田口善男, 赤木克巳, 竹山博泰, 羽間収治, 浜野三吾, 河田兼光, 信太隆夫, 三島 健, 長谷川真紀, 前田裕二, 永井一成, 工藤宏一郎, 佐野靖之, 荒井康男, 柳川 洋, 須藤守夫, 坂東武志, 平賀洋明, 上田暢男, 宮城征四郎, 中村 晋: 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* 41 : 727-738, 1992.
- 17) Delespesse G, De Maubeuge J, Kennes B, Nicaise R and Govaerts A: IgE mediated hypersensitivity in ageing. *Clin. Allergy* 7 : 155-160, 1977.
- 18) Hanneuse Y, Delespesse G, Hudson D, DeHalleux F and Jacques JM: Influence of ageing on IgE-mediated reactions in allergic patients. *Clin. Allergy* 8 : 165-174, 1978.
- 19) Barbee RA, Halonen M, Lebowitz M and Burrows B: Distribution of IgE in a community population sample; correlations with age, sex, and allergen skin test reactivity. *J. Allergy Clin. Immunol.* 68 : 106-111, 1981.
- 20) 谷崎勝朗, 貴谷 光, 岡崎守宏, 御船尚志, 光延文裕, 杉本啓介, 横田 聡, 平松順一, 宗田 良, 多田慎也, 高橋 清, 木村郁郎: 成人気管支喘息の臨床病態の特徴-臨床分類と関連して-. *岡山医学界雑誌*, 105 : 569-574, 1993.
- 21) Tanizaki Y, Kiatni H, Mifune T, Mitsunobu F, Kajimoto K, Sugimoto K, Yokota S, Hiramatsu J, Nakagiri Y, Harada H and Kimura I: Airway inflammation in elderly patients with bronchial asthma. Different airway inflammatory cell response related to disease severity. *Annual Reports of Misasa Medical Branch, Okayama University Medical School*, 64 : 83-88, 1993.
- 22) Mitsunobu F, Kitani H, Okazaki M, Mifune T and Tanizaki Y: Effects of aging on onset mechanism of bronchial asthma. *Annual Reports of Misasa Medical Branch, Okayama University Medical School*, 63 : 142-147, 1992.
- 23) 木村郁郎: 喘息の病型とその本質論. -中高年発症型難治性喘息の独立性-. *日胸疾会誌* 21 : 181-182, 1983.

### Clinical feature of bronchial asthma in relation to patient age

Takashi Mifune, Ichiro Takata, Satoshi Yokota, Kazuhiro Kajimoto, Fumihiro Mitsunobu, Hikaru Kitani and Yoshiro Tanizaki Division of Medicine, Misasa Medical Branch, Okayama University Medical School

To examine clinical characteristics of asthma in elderly (over 60 years), age at onset, clinical asthma types, glucocorticoid therapy, serum IgE levels and release of chemical mediators (histamine and leukotriene C<sub>4</sub>) were examined in 145 asthmatics over 30 years and divided into five age groups: 30-39, 40-49, 50-59, 60-69, 70-79 years.

1. The frequency of asthmatics was 13.7% in age group between 30 and 39, 14.4% between 40 and 49, 30.8% between 50 and 59, 28.8% between 60 and 69, 12.3% between 70 and 79 years, respectively. The frequency of elder asthmatics (over age 60)

was 41.1%.

2. The frequency of adult onset asthma (over 20 years) was 90.3% of all subjects, and the frequency of late onset asthma (over 40 years) was 92.3% of elderly subjects over age 60.
3. Numbers of asthmatics with bronchiolar obstruction type show a tendency to increase with aging.
4. Serum IgE level was increased in subjects aged 50-59 years. Histamine release (%) and release of leukotriene C<sub>4</sub> from peripheral leukocytes were higher in age group between 40 and 49 compared to those in the other age groups.
5. Number of patients with steroid-dependent intractable asthma was increased in age group between 40 and 69.

These results suggest that elderly asthmatics show the characteristics of late onset asthma, and further examinations of late onset asthma is important to clarify the pathogenesis of asthma in elderly.