

## - 1 気管支ぜん息患者の年齢階層毎の長期経過・予後に関する研究

代表者：秋 山 一 男

### [研究内容 1]

#### - 1 - (1) 小児ぜん息の長期経過・予後調査及びその予知法の確立に関する検討

##### 1. 研究従事者

赤澤 晃 (国立成育医療センター) 小田嶋 博(国立療養所南福岡病院)

海老澤元宏(国立相模原病院) 藤澤 隆夫(国立療養所三重病院)

研究協力者： 平野幸子(関東中央病院)

大矢幸弘(国立成育医療センター)

渡辺博子(国立療養所神奈川病院)

小嶋なみ子(国立成育医療センター)

##### 2. 平成 15 年度の研究目的

これまで小児気管支喘息のアウトグロースなわち思春期から青年期にかけての治癒率は 60-80%といわれていた。しかし近年の喘息有症率の増加、難治性喘息の増加、日本人のアレルギー体質の増加、環境の変化から治癒率を低下させる要因が多くなっている。さらに、喘息の病態である慢性気道炎症が解明されてきて不可逆的な変化すなわち気道粘膜のリモデリングが明らかになってきた。喘息治療ガイドラインにおけるステロイド吸入療法は、気道の慢性炎症を早期から治療しリモデリングを予防し治癒することを目標にしている。

こうした、小児気管支喘息を取り巻く環境の変化、治療の進歩によりそのアウトグロース、治癒率は変化していくと予想される。しかし小児気管支喘息患者を長期にわたり継続的に追跡する調査は難しく、これまでほとんど無い。本研究では、健康調査係を設置することにより喘息発症者および喘鳴を経験した乳幼児の 2 群を医療機関で抽出し、その後健康調査係からの郵便、インターネット通信等の手段により定期的に長期間にわたりフォローアップしていくシステムを構築し、運用・分析を行うことを目的とする。

この調査により、小児喘息発症時からの状況を治療内容を含めて、医療機関に受診しなくなった後も継続的に追跡し、要因別に予後を分析することができる。

仮説として、2002 年小児気管支喘息治療・管理ガイドラインに沿った治療を行うことで、喘息治癒率が向上する。すなわち、喘息治療ガイドラインの中で推進している早期介入・早期吸入ステロイド導入による抗炎症療法・徹底した環境整備・患者教育などを実施することによって、短期における喘息の改善が報告されている。これらの治療を実施することによって長期的な喘息治癒率が改善することが予測されるので、本研究では治療内容のガイドラインに対する適合度と喘息治癒率を検証する。

##### 3. 平成 15 年度の研究の対象及び方法

###### 3.1 対象と方法

全国の特定の医療機関において、一定の診断基準に基づいて診断された気管支喘息患

者および喘鳴をともなう乳幼児に任意の同意のもとに、発症要因の調査、治療内容、治療経過について長期間にわたり一定の間隔で健康調査係から調査をおこなうシステムを作成し実施する。

- (1)対象患者：(a)気管支喘息群、(b)喘鳴を伴う乳幼児群
- (2)健康調査係の設置：(a)登録患者の事務手続きを行う事務センターを国立成育医療センター内に設置、(b)事務補助員1名以上、(c)登録患者の管理、定期的調査、調査用紙の回収、集計の実施
- (3)調査協力医療機関：患者の登録は、本調査に協力する医師(調査協力医師)によりその医療機関においておこなう
- (4)対象患者数：(a)気管支喘息群3000人(平成15年度100人、平成16年度1,500人、平成17年度1,400人を登録予定)(b)喘鳴を伴う乳幼児群2000人(平成15年度100人、平成16年度1,000人、平成17年度900人を登録予定。)
- (5)定期的調査：(a)調査協力医師による登録後は、健康調査係から直接患者へ調査用紙の送付、回収をおこなう(b)健康調査係から登録患者への調査頻度の原則；登録から1年までは年4回、3ヶ月ごと、2年目以降年2回、6ヶ月ごと、3年目以降年1回、1年ごと。
- (6)臨時調査  
突発的な事象(自然環境、社会環境等の変化)に関する調査を実施することがある。
- (7)定期的調査の項目：(a)症状調査票、(b)治療内容調査票、(c)検査結果調査票、(d)環境調査票、(e)家族歴調査票、(f)基本情報調査票、(g)QOL調査票
- (8)調査項目に対する拒否権
- (9)検査

(10)調査期間：調査の開始時期(平成15年11月1日から実施)

(11)「喘鳴を伴う乳幼児群」から「気管支喘息群」への移行：喘鳴を伴う乳幼児群の経過観察中、気管支喘息と診断された場合は、気管支喘息群として調査を継続する。

(12)調査機関別の個別検査

(13)統計解析

### 3.2 患者の同意

- (1)説明・同意書の取得、(2)同意を得られなかった場合、(3)同意の撤回、(4)調査継続に対する同意文書の取得、(5)同意書の保管

### 3.3 回答率維持のための方策

### 3.4 個人情報の保護・管理

## 4 . 平成15年度の研究成果

(1)研究計画書詳細の作成：調査目的に基づいて、詳細な計画書を作成した。

(2)倫理委員会の承認：研究計画書に基づいて、国立成育医療センターの倫理委員会の承認を取得した。

(3)各種調査用紙等の作成：(a)説明文書・同意文書、(b)家族歴・既往歴調査票、(c)喘息症状調査票、(d)環境調査票、(e)QOL調査票、(f)服薬調査票、(g)その他事務登録変更等用紙、

(4)個人情報管理システム、管理マニュアルの作成： 研究の性格上個人情報を扱うためその管理に関するシステム、マニュアルを作成した。

(5)調査管理システムの作成： 患者登録、調査票の発行、印刷、郵送、調査票受け取り、調査票入力等をできる限り自動化するコンピュータシステムを開発する。初年度は、患者登録、調査票の定期的発送、受け取り業務、バーコードによる処理システムまで完成した。

(6)患者登録状況： 平成16年2月より患者登録を開始した。喘息群 28名、喘鳴群 10名が登録された。

## 5. 考察

これまでの喘息治療では、気管支粘膜の慢性炎症という概念がなく発作を押さえるために気管支拡張剤を使用する治療が中心におこなわれていた。その結果、慢性炎症が継続し、気道粘膜のリモデリングがおこり治癒率の低下、成人喘息への移行、肺機能の低下を招いていたと考えられる。近年気道の慢性炎症の概念が確立し早期治療によるリモデリングの予防が行われることによりその治癒率、再発率は変化していくことが予想される。

本研究は、吸入ステロイド薬治療を積極的に推進する小児喘息治療管理ガイドライン2002が公表されその治療が一般に滲透していくに従って治癒率が異なっていくことを予想している。

小児気管支喘息の再発あるいは成人喘息の発症を考えると40歳までのフォローアップが不可欠となる。長期にわたる追跡調査であるため、作業の自動化、コンピュータによる作業の自動化、患者負担の軽減、メリットを考慮して作成した。

気管支喘息の経過、予後に関与すると考えられる因子について網羅した。将来他の因子が発見された場合は可能な限り検証していく必要がある。

患者の登録には、分担研究員をはじめ、全国のアレルギー専門医に参加しておこなう予定である。

## 6. 次年度以降の計画

### 登録患者数の確保

目標総数を喘息群、喘鳴群それぞれ3000名としているので、登録できる医師の確保が必要である。分担研究者以外に、協力者を登録し患者登録をおこなう。

具体的には、日本小児アレルギー学会、国立病院ネットワーク研究班、医師会の協力を要請する予定である。

### 調査の継続性の確保

調査の脱落率を抑えるために、調査用紙の記入のしやすさ、事務手続きの簡素化をはかり、調査協力謝礼についても検討する。現在は、調査用紙記入用に、鉛筆、消しゴムを毎回同封している。

## 7. 社会的貢献

気管支喘息の有症率は小児では、5～10%であり、小児の日常生活のQOLの低下、治療費の増大、欠席率の増加等の問題がある。気道の抗炎症治療が推進され、喘息の日常管理がよくなることで上記の因子の改善が診られることが予想される。本研究では抗炎症治療とガイドラインの治療法がその目的を達成できているかを検証することで社会的貢献をおこなう。

### [研究内容2]

#### - 1 - (2) 成人ぜん息の長期経過・予後調査及びその予知法の確立に関する検討

##### 1. 研究従事者

谷口正実(国立相模原病院臨床研究センター)  
岡田千春(国立療養所南岡山病院アレルギー科)  
中村陽一(国立高知病院臨床研究部)  
下田照文(国立療養所南福岡病院臨床研究部)

##### 2. 平成15年度の研究目的

1) 外来レセプトを用いた喘息患者の実態把握(予後改善と医療費減少に寄与する因子の解析): 本邦では、現在まで外来レセプトを用いた本格的臨床研究はなされていない。保険加入事業所に保存中の外来レセプト(現在と5年前)から喘息患者を抽出し、その予後や経過、直接医療費に影響する因子の解析を試みる。今年度は解析可能かつ有益な情報が得られる研究方法の検討と作成を行なった。(全体)

2) 成人喘息患者の長期経過追跡のためのネットワーク構築: 全国規模の予後、疫学調査を可能とするネットワークシステムを国立病院喘息研究グループを中心に構築し、新規受診の喘息患者の経時的追跡を行なう。今年度は、今後解析の基となるコアデータシートを作成し、全国レベルでの解析可能なシステムを構築した。(全体)

3) 成人喘息寛解例のレトロスペクティブ解析: 成人喘息の寛解は少ないが、確実に存在する。その寛解した成人喘息患者の背景因子を解析する。今年度はその抽出を試みた。(全体)

4) 医療施設の症例データベースを用い、最近10年の喘息患者の経過と予後を明らかにする(南岡山)。

5) 喘息長期管理における呼吸機能と気道過敏性の改善に関与する因子を明らかにする(高知)

6) 気道過敏性と気道炎症の関連を誘発痰を用いて明らかにする(南福岡)

7) NSAID 過敏喘息の予後調査をし、発作死につながる NSAID 誤使用防止策を検討する(相模原)

##### 3. 平成15年度の研究の対象及び方法

1) 保険加入事業所に保存中の外来レセプト(現在と5年前)から喘息患者を抽出し、その予後や経過、直接医療費に影響する因子の解析を試みる。今年度は解析可能かつ有益な情報が得られる研究方法の検討と作成を行なった。(全体)

2)全国規模の予後、疫学調査を可能とするネットワークシステムを国立病院喘息研究グループを中心に構築し、新規受診の喘息患者の経時的追跡を行なう。今年度は、今後解析の基となるコアデータシートを作成し、全国レベルでの解析可能なシステムを構築した。(全体)

3)成人喘息の寛解は少ないが、確実に存在する。その寛解した成人喘息患者の背景因子を解析する。今年度はその抽出を試みた。(全体)

4)国立療養所南岡山病院で 1992 年から 2003 年に新患登録された 398 例の喘息患者の経過と予後を検討した。

5)国立高知病院通院中の喘息患者 47 例の長期管理開始前と 1 年後の気道過敏性と肺機能を検討し、それぞれへの寄与因子について明らかにする。

6)国療南福岡病院通院中の喘息患者を対象にして、高調食塩水を用いた誘発痰による気道炎症の評価と気道過敏性検査を喘息軽症例、アウトグロウ例、アトピー有喘息無例、ダニ R A S T 陽性健常人などで行い、気道過敏性亢進の機序を気道炎症の面から検討する。

7)アスピリン喘息と診断を受けながら、NSAID 誤使用した患者の実態調査をおこなう。さらに NSAID 誤使用防止のための指導(パンフレットを用いた指導とアスピリン喘息のカード携帯)を続け、その有効性の検討を prospective に行なう

#### 4. 平成 15 年度の研究成果

1)外来レセプトを用いた喘息患者の実態把握(予後改善と医療費減少に寄与する因子の解析): 6 歳から 69 歳までの、保険加入者(家族加入も含め)における喘息患者を千人抽出し、有病率や 5 年前と現在の状態の比較による予後改善因子を明らかにするための外来レセプトから喘息患者を正確に抽出する基準や、医療コスト計算のマニュアルを作成した。現在レセプト抽出中である。

2)全国規模の予後、疫学調査を可能とするネットワークシステムを国立病院喘息研究グループを中心に構築し、今年度は、今後解析の基となるコアデータシートを作成した。現在、入力を開始し、全国レベルでの症例登録可能なシステムを構築した。

3)成人喘息寛解例の基準の作成をおこなった。現在抽出中である。

4)国立療養所南岡山病院でここ 10 年間で登録された喘息新患 398 例中、340 例は通院を継続していたが、残り 58 例が通院中断したことが判明した。通院中断例は年々増加する傾向を示しているが、その詳細については追跡調査中である。

5)国立高知病院通院中の喘息患者 47 例の長期管理開始前と 1 年後の気道過敏性と肺機能を検討し、それぞれへの寄与因子について明らかにした。治療前後で%ピークフロー値の改善は認められたものの、一秒率、V25/H、Dmin、SGrs/Grs cont の改善は認められなかった。また、各々の呼吸機能および気道過敏性の指標と年齢、罹患年数、吸入ステロイド量、末梢血好酸球、総 IgE 値の間に相関はなかった。一秒率の改善群と非改善群において有意差があったのは V25/H と総 IgE 値であり、他の項目については有意差はなかった。また、治療前後の総 IgE 値の改善は一秒率の改善群のみでみられた。同様の傾向は、V25/H の改善群と非改善群においてもみられた。%ピークフロー値の改善群と非改善群においては、いずれの検討においても他の因子に関する有意差はみられなかった。Dmin の改善群と非改善群においては、治療開始前の呼吸機能のうち一秒率のみで有意差がみられ、改善

群のみで総 IgE 値の改善がみられた SGrS/Grs cont の改善群と非改善群間での検討ではいずれの項目にも有意差はみられなかった。

6) 小児喘息の既往がある out-grow 症例のほとんどは軽症喘息患者と同程度の気道過敏性を有していた。ダニ感作を受けているものでは喘息症状がなくても気道過敏性は陽性であった。また、気道過敏性が陽性であった症例は気道炎症を有しており、気道過敏性亢進の程度は誘発喀痰中の好酸球比率、ECP、TNF $\alpha$  と有意に逆相関し、前炎症性サイトカインである TNF- $\alpha$  と最も高い相関を示した。したがって、気道過敏性の獲得ないし維持には気道炎症がきわめて重要な要素であり TNF- $\alpha$  が重要なサイトカインであると思われた。気道での TNF- $\alpha$  のようなサイトカインの上昇とそれに続く好酸球の浸潤、ECP や MBP による気道上皮の損傷が気道過敏性獲得に関与しているのであろう。我々が検討した out-grow した 2-3 症例では健常人と比し気道過敏性は亢進しており誘発喀痰中の好酸球比率、ECP、TNF- $\alpha$  はいずれも有意の相関を示したので、これらの症例における気道過敏性に関与する気道炎症以外の因子について解析を試みた。その結果、気道炎症以外で気道過敏性と有意の相関を示したのは喘息罹病期間のみであり、罹病期間が長いほど気道過敏性は亢進していた。性別、喘息発症年齢、血中総 IgE、ダニに対する IgE-RAST、そして血中好酸球数と ECP は気道過敏性と有意の相関を示さなかった。

7) アスピリン喘息 55 例のべ 97 件の NSAID 誤使用の実態を解析した結果、患者側要因が 42 件、医療側要因が 55 件であった。そのうち、「ピリンアレルギーと誤解」、「アスピリン単独過敏と誤解」、「内服以外は安全と誤解」、「うっかりミス」、「過敏性が一生つづくことを知らない」が 5 大原因であることが判明した。さらに過去 5 年間で NSAID 誤使用(のべ 43 回)のあった AIA31 例、を、パンフレットで個別指導し、患者カードの呈示を指示した後、2.5 - 4.5 年間(平均 3.4 年)経過観察し、その効果を検証した結果：計 1 回(1 例)の誤使用まで激減した。

## 5. 考察

1) 2) 3) の研究は進行中である。4) の通院中断例の背景は、今後の解析結果待ちである。5) に関しては、a) 呼吸機能の改善と気道過敏性の改善には関連がない。b) ピークフロー値の変動は一秒率や末梢気流制限とは一致しない。c) 年齢や罹患年数は呼吸機能や気道過敏性の改善に関連しない。d) 治療前に一秒率が保たれている場合に気道過敏性の改善が期待できる。e) 総 IgE 値が低いほど呼吸機能の改善が期待でき、総 IgE 値の改善は気道過敏性の改善にも関連する。f) 末梢血好酸球比率は呼吸機能や気道過敏性の改善とは関連がない。等の可能性が示唆された。今後、さらに症例数を増やすと共にさらに詳細な検討をする必要がある。6) に関しては、気道過敏性が陽性であった症例は気道炎症を有しており、気道過敏性亢進の程度は誘発喀痰中の好酸球比率、ECP、TNF $\alpha$  と有意に逆相関し、前炎症性サイトカインである TNF- $\alpha$  と最も高い相関を示した。したがって、気道過敏性の獲得ないし維持には気道炎症がきわめて重要な要素であり TNF- $\alpha$  が重要なサイトカインであると思われた。7) の NSAID 過敏喘息における NSAID 誤使用の実態が明らかになっただけでなく、その防止策を含んだパンフレットや患者カードが作成でき、具体的かつ効果的な指導が可能となった。実際、その効果は中間成績ながら、非常に有効である。

## 6. 次年度以降の計画

1) 外来レセプト 2 - 5 万人分の保険加入者から喘息として治療がなされたケース抽出し(約 1000 人の予定)、日本人の喘息有病率や 5 年前と現在の治療の比較、改善例と否改善例

の比較による予後改善因子などを明らかにする。

2)全国ネットで成人喘息患者の臨床像が集計されることから、さまざまな患者臨床像が明らかとなる。新規受診の喘息患者の経時的追跡をコアデータシートを用いて行なう。それらの中間解析を試みる。また特定の臨床像を有した喘息例の全国集計を行なう。

3)成人喘息長期寛解例の背景因子を解析することで、寛解の機序を探る。

4)通院中断例の背景の解析(アンケート)を行ない、その問題点を明らかにする。

5)今後症例を増やし、一定の結論を導き出す。

6)気道過敏性と気道炎症の関連をさらに明らかにする。とくに軽症例やアウトグロウ例の気道炎症を明らかにし、抗炎症療法の早期導入の必要性を明確にする。

7)NSAID 誤使用防止のための指導(パンフレットを用いた指導とアスピリン喘息のカード携帯)の有効性の前向き検討と本症の予後調査の解析を行ない、結論をだす。

## 7. 社会的貢献

さまざまな観点からの検討により、日本における成人喘息の実態が明らかとなり、その具体的対応法が呈示可能となる。また、予後改善(寛解)につながる因子が明確化し、より有効な治療法の選択が可能となる。これらにより、医療コストの低減も可能と考える。