

(1) 小児・成人ぜん息に関する調査研究

② 高齢者を含む成人ぜん息患者の個別化治療を目指した治療実態の把握及び効果的な治療・療養方法の策定

高齢者を含む成人ぜん息患者の個別化治療を目指した治療実態の把握及び効果的な治療・療養方法の策定

研究代表者：鈴川 真穂（国立病院機構東京病院）

【第12期環境保健調査研究の概要・目的】

〈概要〉

本研究の概要は以下の通りである。

- 本調査研究の第一部は、既に国立病院機構（NHO）ネットワーク共同研究（NHOM-Asthma）で構築されたNHO病院通院中ぜん息患者1925症例の臨床情報および試料を二次利用し、高齢者ぜん息の問題点解明のための実態調査を行う。NHOM-Asthmaは本邦のぜん息診療実態を明らかにすることおよび本邦の重症ぜん息患者をフェノタイプ分類することを目的としている一方、本調査研究の中で行うNHOM-Asthmaデータの解析は、高齢者ぜん息と非高齢者ぜん息を比較することが主たる目的であり、目的も解析内容も異なる。
- 本調査研究の第二部は、現在症例登録中である医師主導研究（TNH-Azma）で収集中のぜん息患者2500症例の臨床情報に加え、高齢者ぜん息の療養状況に関する追加調査票を用いて、より詳細な高齢者ぜん息の実態調査を行う。TNH-Azmaはぜん息フェノタイプ間の予後を比較することを目的としている一方、本調査研究の中で行うTNH-Azmaデータの解析は、高齢者を取り巻く社会的環境等も含め高齢者ぜん息の療養状況を明らかにすることを目的としており、目的も解析内容も異なる。
- 上記2つの研究から、高齢者ぜん息特有の問題を解決しつつ、的確な医療を提供するための効果的な治療・指導方法（高齢者ぜん息治療・管理ガイドライン）を策定する。
- 本研究終了後になるが、策定したガイドラインの効果を検証するための前向き臨床試験の実施を行うことを視野に入れている。

〈目的〉

本調査研究の目的は、本邦における高齢者ぜん息の特徴および問題点を明らかにし、高齢者ぜん息特有の問題を解決しつつ、的確な医療を提供するための効果的な治療・指導方法（「高齢者ぜん息治療・管理ガイドライン」）を策定することである。

1 研究従事者（○印は研究代表者）

○鈴川 真穂（国立病院機構東京病院 臨床研究部）

小山田 吉孝（国立病院機構東京医療センター 呼吸器科）

三木 真理（国立病院機構大阪刀根山医療センター 呼吸器内科）

小河原 光正（国立病院機構大阪医療センター 呼吸器内科）

井上 義一（国立病院機構近畿中央呼吸器センター 臨床研究センター）

齋藤 明子（国立病院機構名古屋医療センター 臨床研究センター）

橋本 大哉（国立病院機構名古屋医療センター 臨床研究センター）

2 令和元年度の研究目的

令和元年度は、本邦における高齢者ぜん息の診療実態を把握し、非高齢者ぜん息と比較して高齢者ぜん息の特徴を明らかにすることを目的とする。そのため、先行研究である国立病院機構（NH0）ネットワーク共同研究（NHOM-Asthma）で既に構築されたNH0 病院通院中ぜん息患者 1925 症例の臨床情報および試料を二次利用し、高齢者ぜん息の問題点解明のための実態調査を行う。NHOM-Asthma は本邦のぜん息診療実態を明らかにすることおよび本邦の重症ぜん息患者をフェノタイプ 分類することを目的としている一方、本調査研究の中で行う NHOM-Asthma データの解析は、高齢者ぜん息と非高齢者ぜん息を比較することが主たる目的であり、目的も解析内容も異なる。

3 令和元年度の研究対象及び方法

本研究の研究対象は、先行研究のNH0 ネットワーク共同研究「喘息診療の実態調査と重症喘息を対象としたクラスター解析によるフェノタイプ・エンドタイプの同定」（NHOM-Asthma）（研究代表者 大田 健 国立病院機構東京病院名誉院長、UMIN 試験 ID 000027776）に登録された症例である。NHOM-Asthma は、2018 年 9 月末にぜん息患者 1925 症例の登録を終了し、2019 年 9 月末に重症症例の 1 年間フォローアップ期間も終了した。結果、日本全国から重症症例 38%を含む 1925 症例の臨床情報が収集された。そして、登録症例の年齢分布上、1925 症例のうち 65 歳以上が 1037 症例であり、高齢者を半数以上含む結果となった。

収集された臨床情報は、患者背景（年齢、性別、BMI、喫煙歴、発症年齢、罹患年数、家族歴、ペット飼育歴）、併存症（胃食道逆流症、アレルギー性鼻炎、副鼻腔炎、COPD、アスピリン過敏症、精神疾患、他）、治療内容（治療ステップ、吸入/経口ステロイド量、気管支拡張薬、抗アレルギー薬、抗 IgE 抗体、抗 IL-5 抗体、サモプラスティ、他）、コントロール状況（治療下での重症度、予定外/救急受診、急性増悪回数、入院回数）、呼吸機能（スパイロメトリー、強制オシレーション法）、気道炎症（呼気一酸化窒素濃度、末梢血好酸球数）、アトピー素因（血清総 IgE 値、特異的 IgE）、血清 43 サイトカイン値、患者アンケート調査と、網羅的に収集された。

以上のデータを用い、令和元年度は NHOM-Asthma の臨床情報の二次利用に関して研究計画書を提出し、倫理審査委員会による承認を経たのち、高齢者ぜん息および比較対象群（非高齢者ぜん息）の実態を比較し、高齢者ぜん息の特徴を明らかにした。一般的には 65 歳以上が高齢者とされるため、まずは 65 歳以上と 65 歳未満の間で比較を行ったが、20-29 歳、30-39 歳、…と 10 歳間隔に区切った群間での比較も行った。連続データでは 2 標本 t 検定または Jonckheere-Terpstra 検定を、カテゴリデータでは Fisher の直接確率検定または Cochran-Armitage 検定をそれぞれ用いた。

4 令和元年度の研究成果

NHOM-Asthma の登録者数 1925 症例のうち、本研究の対象者は図 1 のようになった。

患者背景を表 1 に示す。高齢者ぜん息は非高齢者ぜん息と比較して有意に男性が多く、BMI が低かった。高齢者ぜん息は、発症年齢が高く、成人発症が 92.5%と大多数を占めた。高齢者ぜん息は current smoker が少なく、ex-smoker が多かった。高齢者ぜん息はペット飼育が少なく、他のアレルギー疾患の合併が少ない一方で、慢性閉塞性肺疾患の合併は多かった。高齢者ぜん息は、高血圧、糖尿病、心疾患、脳卒中、関節炎、骨粗鬆症などの併存症が有意に多く、逆に中

耳炎、解熱鎮痛薬によるぜん息発作、精神疾患の合併は少なかった。

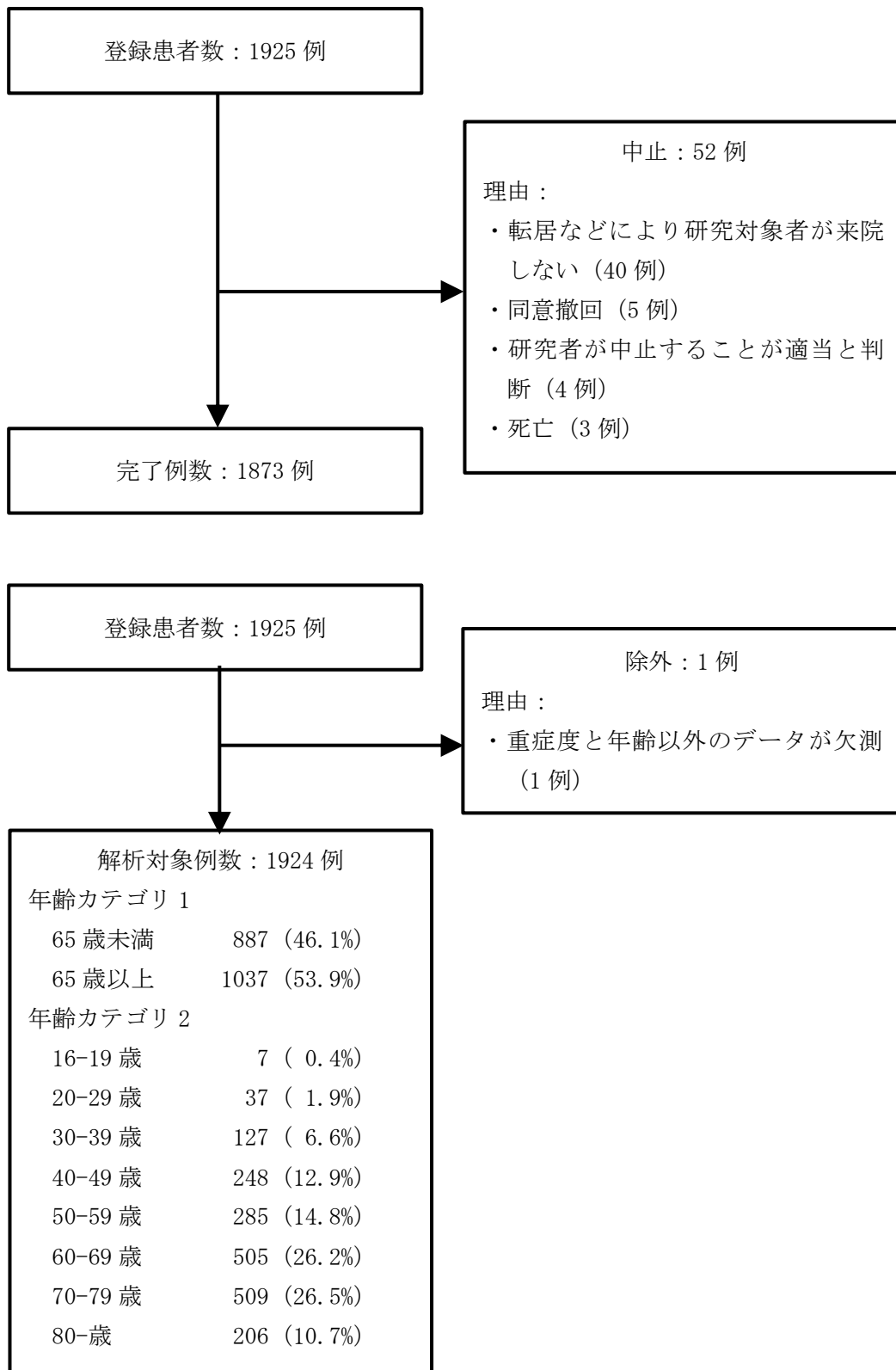


図 1. 対象患者

表1 ぜん息診療状況、コントロール状況の要約 - 非高齢者（65歳未満）と高齢者（65歳以上）の比較

項目	全体 (n=1924)	非高齢者 (n=887)	高齢者 (n=1037)	P 値
【基本情報】				
登録時の年齢 [歳]				
n	1924	887	1037	<0.001
Mean±SD	62.5±15.1	49.2±10.8	73.9±6.2	
性別				
男性	39.2% (754)	34.6% (307)	43.1% (447)	<0.001
【体格】				
BMI [kg/m ²]				
n	1919	886	1033	0.015
Mean±SD	24.0±4.4	24.2±5.1	23.7±3.6	
【患者背景】				
重症／非重症				
非重症ぜん息	61.7% (1187)	63.5% (563)	60.2% (624)	0.145
ぜん息発症年齢 [歳]				
n	1661	764	897	<0.001
Mean±SD	43.7±21.4	32.2±18.2	53.4±18.9	
経過				
小児発症持ち越し	5.7% (99)	9.4% (76)	2.5% (23)	<0.001
小児発症再燃	10.4% (180)	16.5% (134)	5.0% (46)	
成人発症	83.9% (1455)	74.1% (600)	92.5% (855)	
ぜん息罹患年数				
n	1682	782	900	<0.001
Mean±SD	16.2±15.0	13.6±12.6	18.4±16.6	
ぜん息家族歴				
両親のぜん息既往				
両親ともあり	1.0% (15)	1.5% (11)	0.5% (4)	0.108
父のみ	10.7% (161)	9.4% (69)	11.9% (92)	
母のみ	11.3% (170)	11.7% (86)	10.9% (84)	
両親ともなし	77.0% (1161)	77.4% (569)	76.7% (592)	
きょうだいの有無				
なし	7.4% (138)	6.9% (58)	7.9% (80)	<0.001
あり	71.4% (1327)	78.7% (663)	65.3% (664)	
不明	21.2% (394)	14.4% (121)	26.8% (273)	

ぜん息既往のある きょうだいの有無				
なし	60.7% (805)	70.0% (464)	51.4% (341)	<0.001
あり	22.2% (295)	19.8% (131)	24.7% (164)	
不明	17.1% (227)	10.3% (68)	23.9% (159)	
喫煙歴				
Current	5.2% (95)	7.1% (60)	3.5% (35)	<0.001
Ex	37.8% (694)	34.9% (293)	40.2% (401)	
Never	57.0% (1048)	58.0% (487)	56.3% (561)	
喫煙指数				
n	753	334	419	<0.001
Mean±SD	500±525	333±336	633±605	
ペット				
あり	24.4% (446)	30.4% (253)	19.4% (193)	<0.001
ペット (イヌ)				
あり	14.5% (270)	17.9% (151)	11.7% (119)	<0.001
ペット (ネコ)				
あり	7.9% (146)	10.3% (87)	5.8% (59)	<0.001
ペット (その他)				
あり	3.2% (59)	4.9% (41)	1.8% (18)	<0.001
【併存症】				
副鼻腔炎 (蓄膿症)				
あり	41.1% (755)	42.0% (352)	40.4% (403)	0.505
副鼻腔炎 (蓄膿症) 罹患期間 [年]				
n	673	311	362	<0.001
Mean±SD	24.6±20.4	18.2±15.7	30.1±22.4	
アレルギー性鼻炎				
あり	27.7% (515)	38.8% (327)	18.5% (188)	<0.001
アレルギー性結膜炎				
あり	9.5% (176)	16.5% (139)	3.6% (37)	<0.001
アトピー性皮膚炎				
あり	8.9% (166)	15.6% (131)	3.4% (35)	<0.001
花粉症				
あり	33.2% (617)	42.5% (358)	25.5% (259)	<0.001
食物アレルギー				
あり	7.9% (146)	11.4% (96)	4.9% (50)	<0.001

薬物アレルギー				
あり	10.5% (195)	12.4% (104)	8.9% (91)	0.018
アナフィラキシー				
あり	6.0% (111)	7.1% (60)	5.0% (51)	0.062
蕁麻疹				
あり	11.4% (211)	12.0% (101)	10.8% (110)	0.463
慢性閉塞性肺疾患 (COPD) または肺気腫				
あり	7.7% (136)	3.8% (31)	11.1% (105)	<0.001
COPD				
あり	2.7% (51)	1.7% (15)	3.5% (36)	0.016
COPD 罹患期間 [年]				
n	51	15	36	0.339
Mean±SD	7.4±7.5	5.8±6.8	8.0±7.8	
胃食道逆流症 (GERD)				
あり	17.6% (327)	16.6% (140)	18.4% (187)	0.328
睡眠時無呼吸症候群 (SAS)				
あり	7.3% (136)	7.7% (65)	7.0% (71)	0.592
高血圧				
あり	29.4% (547)	17.0% (143)	39.7% (404)	<0.001
糖尿病				
あり	10.5% (195)	6.9% (58)	13.5% (137)	<0.001
心疾患				
あり	6.3% (118)	3.0% (25)	9.1% (93)	<0.001
脳卒中				
あり	1.3% (25)	0.4% (3)	2.2% (22)	<0.001
関節炎				
あり	4.9% (91)	2.6% (22)	6.8% (69)	<0.001
骨粗鬆症				
あり	8.2% (153)	1.4% (12)	13.9% (141)	<0.001
中耳炎				
あり	15.3% (284)	19.1% (161)	12.1% (123)	<0.001
解熱鎮痛薬によるぜん息発作				
あり	5.5% (96)	7.7% (62)	3.6% (34)	<0.001
アスピリンぜん息・不耐症				
あり	5.7% (100)	6.3% (51)	5.1% (49)	0.303
精神疾患				

あり	11.0% (196)	18.1% (147)	5.1% (49)	<0.001
----	-------------	-------------	-----------	--------

直近1年間の医療費を図2に示す。高齢者ぜん息の月単位の医療費は、5000円未満が多いものの、無料の割合は非高齢者ぜん息の方が多かった。

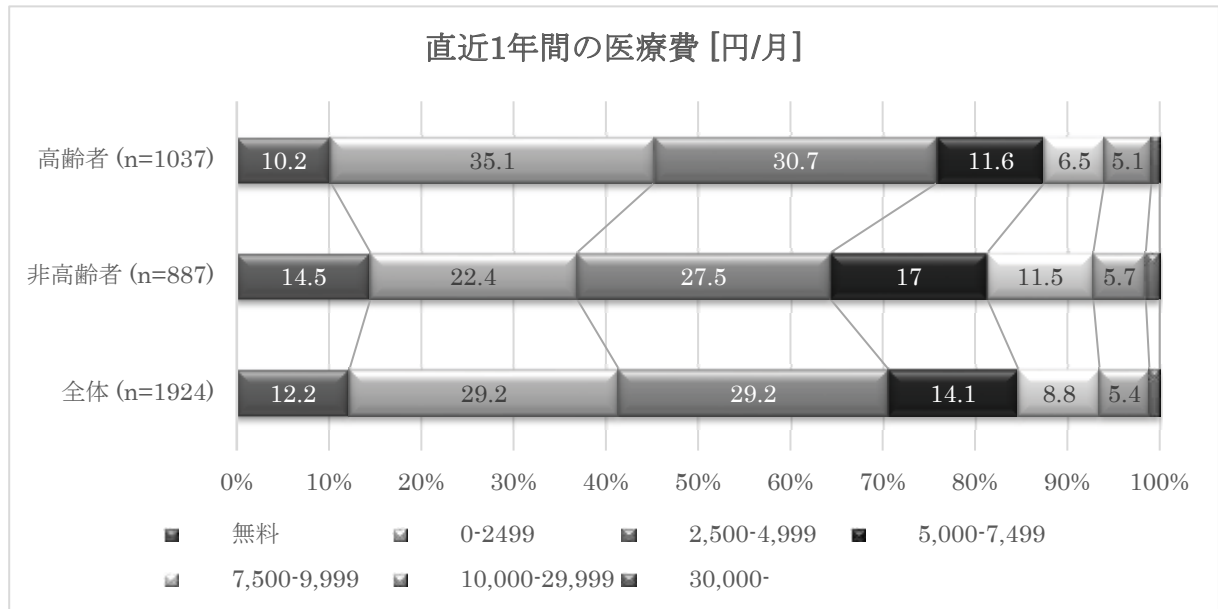


図2. 医療費

特異的 IgE の陽性率を図3に示す。HD、ダニ、スギ、ヒノキ、ブタクサ、カモガヤ、アルテルナリア、イヌ、ネコ、ガの特異的 IgE 陽性率は、高齢者ぜん息より非高齢者ぜん息で有意に高かった。アトピー型ぜん息の割合は、高齢者ぜん息で46.7%、非高齢者ぜん息で62.1%と、非高齢者ぜん息が有意に高かった。

ICS/LABA 合剤使用率を図4に、用量を図5に示す。使用率に関しては、高齢者ぜん息と非高齢者ぜん息の間に有意差を認めなかった。高齢者ぜん息において、ICS/LABA 用量は中用量が多かった。

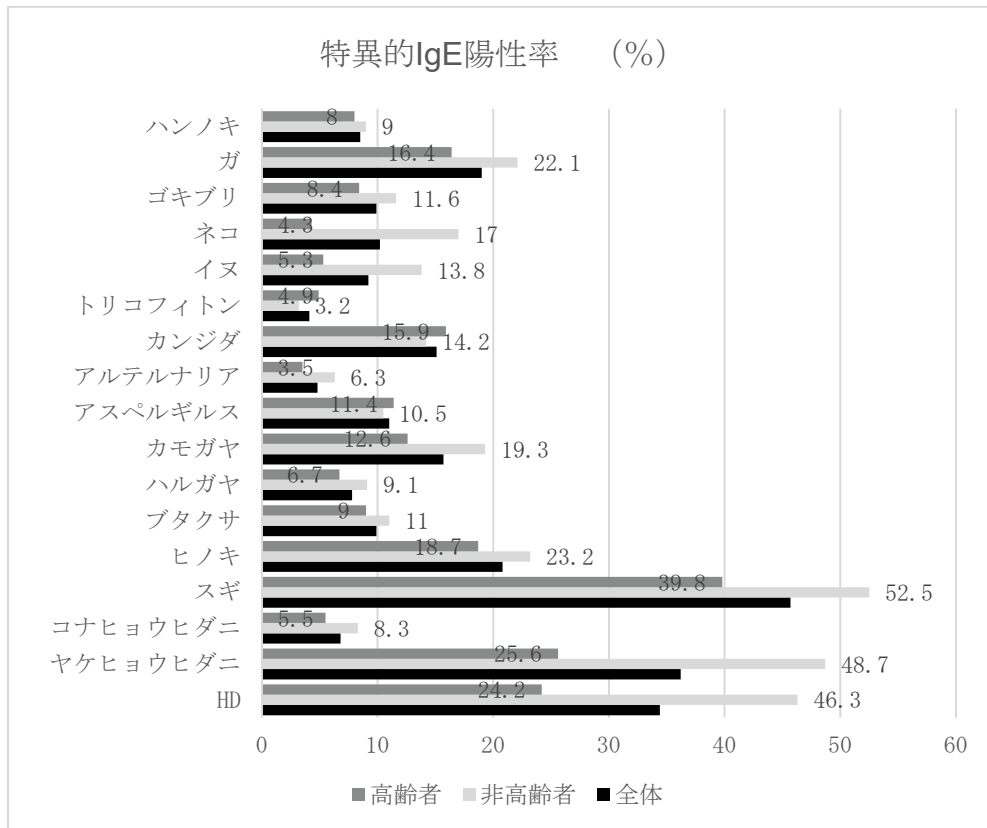


図3. 特異的 IgE 陽性率



図4. ICS/LABA 合剤使用率

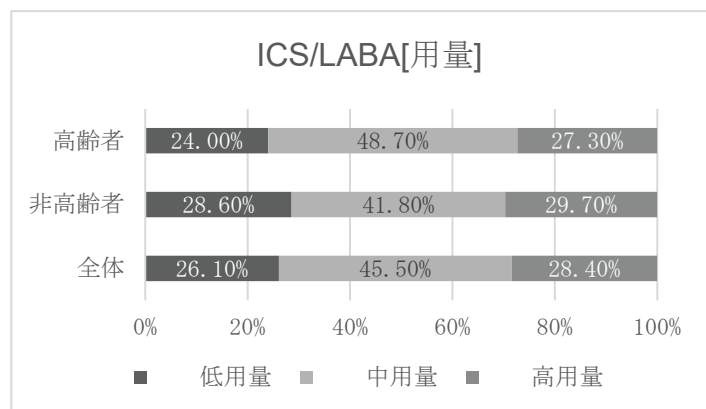


図5. ICS/LABA 用量

他のぜん息治療薬の使用率を図 6 に示す。高齢者ぜん息は非高齢者ぜん息と比較して、抗アレルギー薬とアレルゲン免疫療法の使用率が有意に低かった。

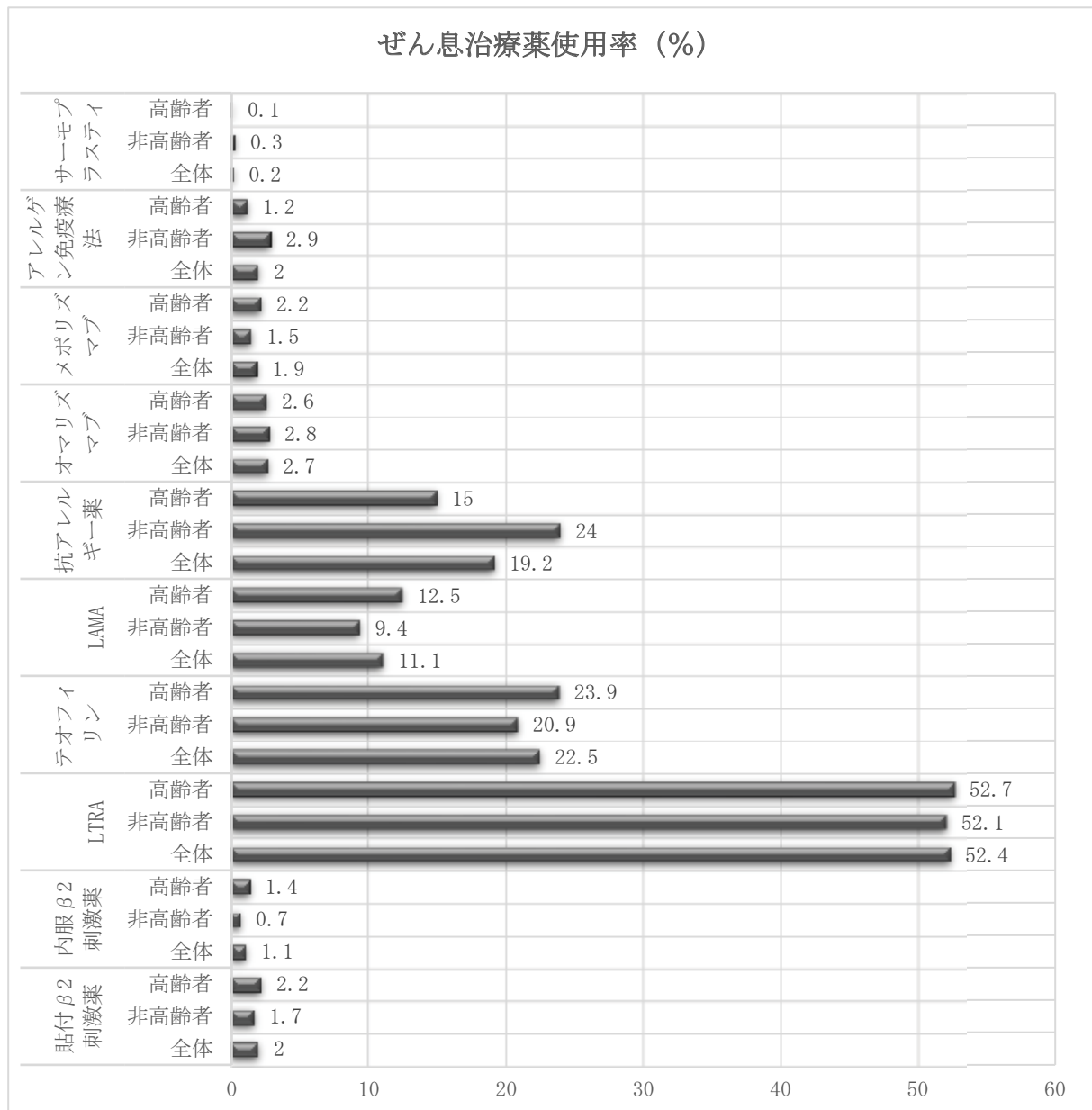


図 6. ぜん息治療薬使用率

治療ステップを図 7、治療下の重症度を図 8 に示す。高齢者ぜん息と非高齢者ぜん息の間で治療ステップに有意差は認めなかったが（図 7）、高齢者の方が医師記入の治療下の重症度が低かった（図 8）。

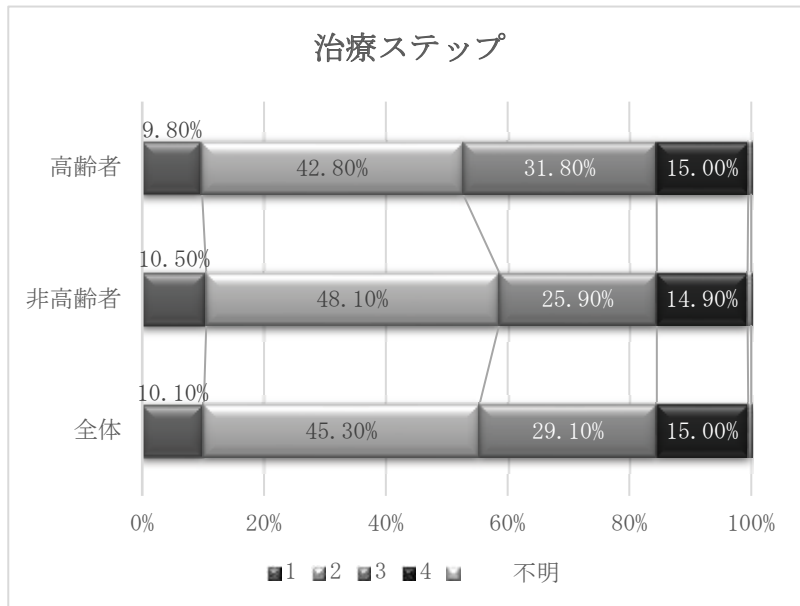


図 7. 治療ステップ

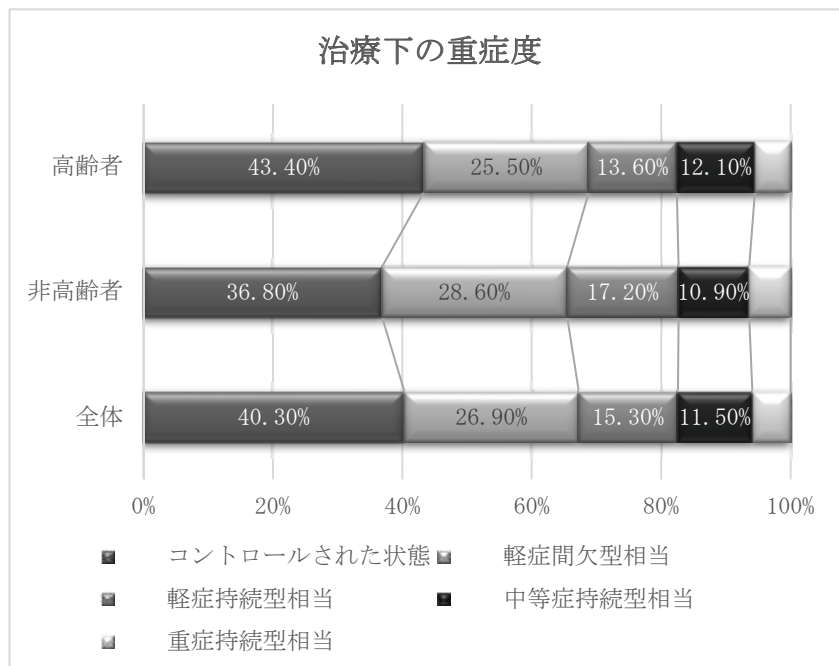


図 8. 治療下の重症度

ぜん息による予定外受診を図 9、ぜん息による入院回数を図 10 に示す。高齢者ぜん息は非高齢者ぜん息と比較して、予定外受診が少ない一方で、入院回数が多かった。

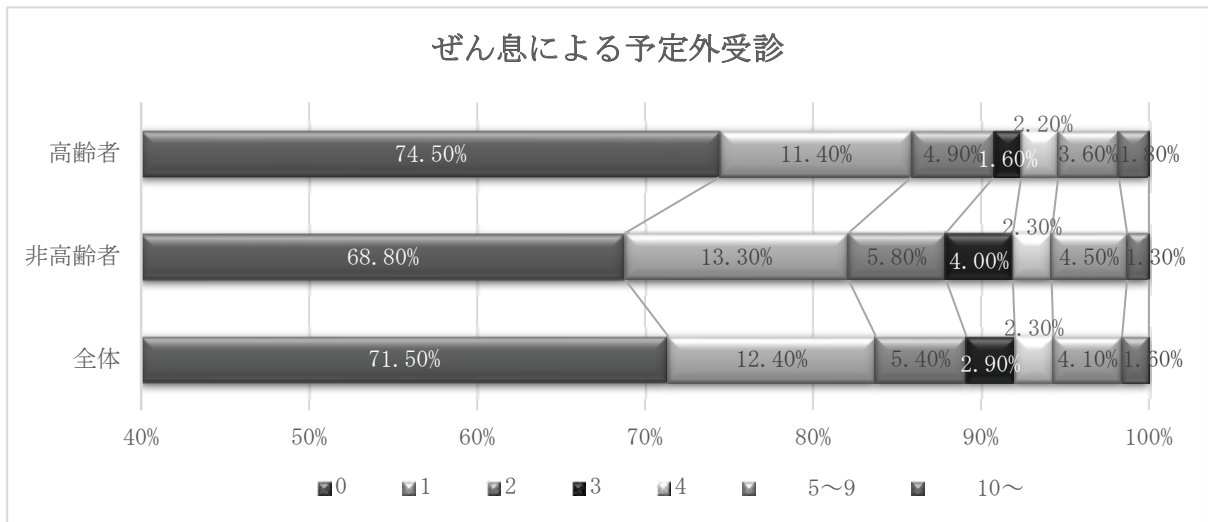


図 9. 予定外受診

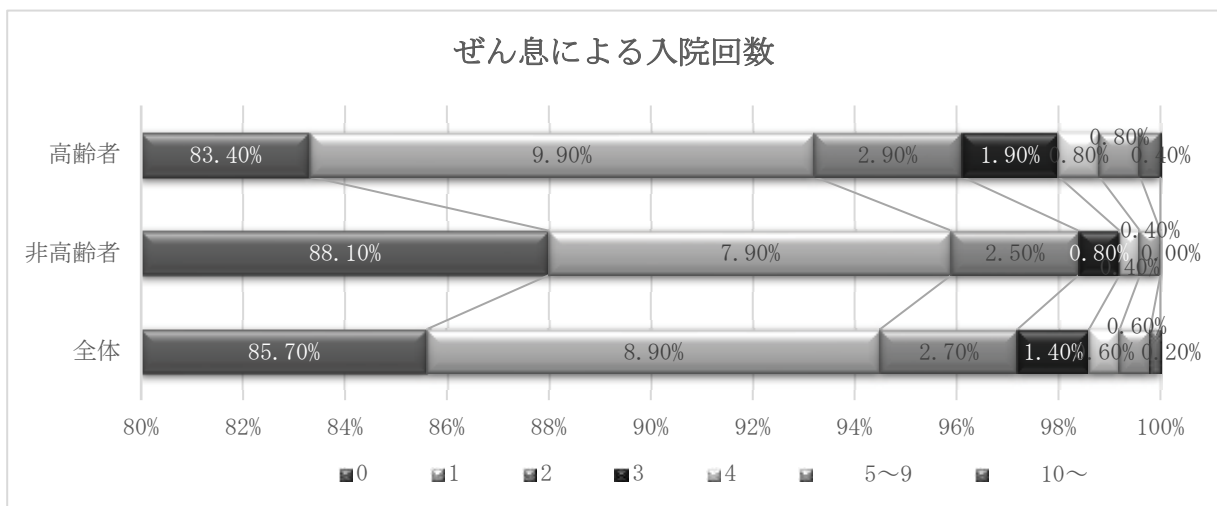


図 10. ぜん息による入院回数

呼吸機能検査結果を図 11 に示す。高齢者ぜん息は 1 秒量、予測値に対する 1 秒量、1 秒率全てにおいて非高齢者ぜん息より低かった。一方、拡散能は同等であり、オシレーション法による Fres は高齢者ぜん息が有意に高かった。

呼気 NO 値を図 12、末梢血中好酸球数を図 13 に示す。呼気 NO 値、末梢血中好酸球数ともに両群間に有意な差を認めなかった。

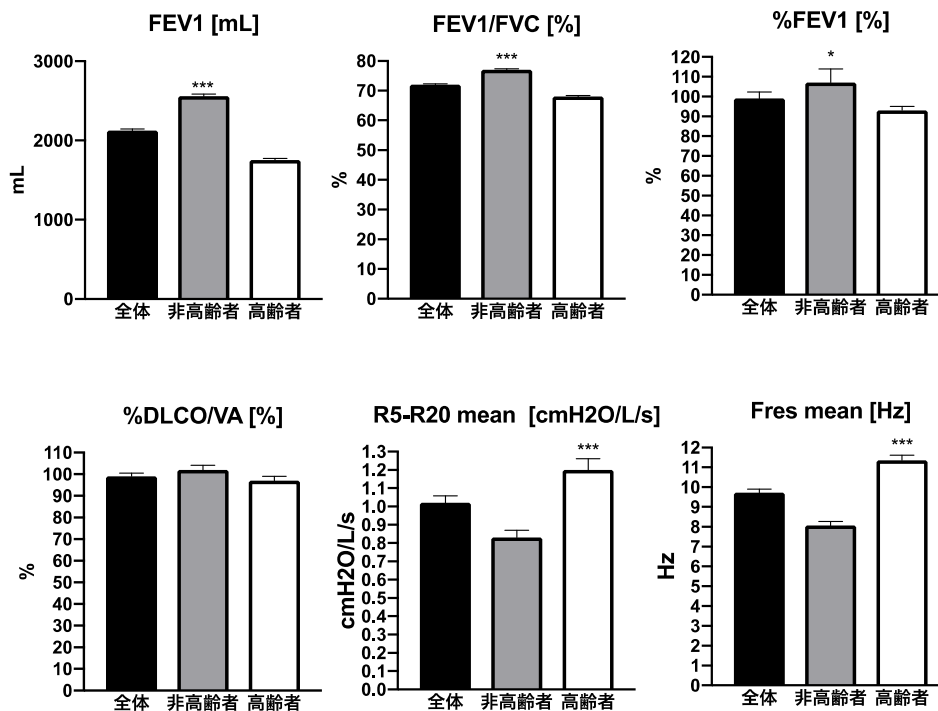


図 11. 呼吸機能検査

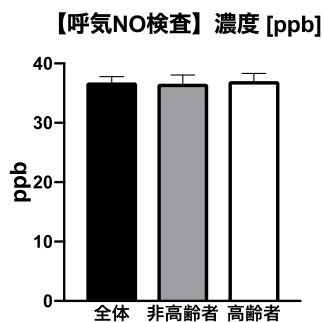


図 12. 呼気 NO 検査

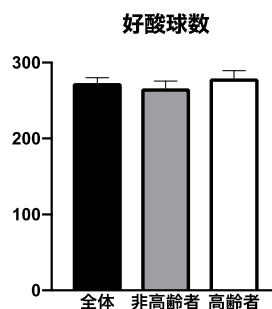


図 13. 末梢血好酸球数 (/l)

患者アンケート調査による ACQ 総スコア、AQLQ スコア、ASK-20 総スコアを図 14 に示す。高齢者ぜん息は非高齢者ぜん息と比較して ACQ スコアおよび ASK-20 総スコアが有意に高かったが、AQLQ スコアでは差を認めなかった。

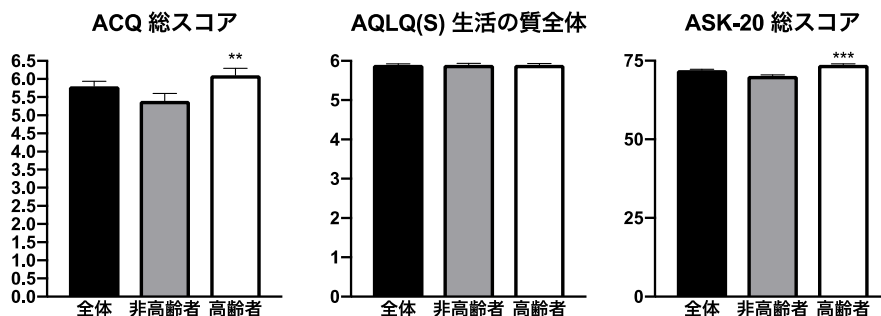


図 14. アンケート調査

5 考察

高齢者ぜん息は成人発症ぜん息が多く、アトピー素因が少ないこと、他のアレルギー疾患の合併が少ないことは既報と一致しており、2017-2018年における本邦の高齢者ぜん息にも合致することが示唆された。さらに、1995年、2006年のNHOネットワーク共同研究の結果も同様であった。またそのことに起因すると思われるが、高齢者ぜん息のぜん息治療薬使用の特徴として、抗アレルギー薬やアレルギー免疫療法の使用が少ないことが判明した。高齢者ぜん息はアトピー素因が少ないことから、高齢者ぜん息の特に重症例においては既存の生物製剤が効きにくい可能性がある。

高齢者ぜん息において、COPD、GERD、SAS、生活習慣病、脳卒中、関節炎、骨粗鬆症などの併存症が多いことは既報と一致しており、2017-2018年における本邦の高齢者ぜん息にも合致することが示唆された。他方、中耳炎、解熱鎮痛薬によるぜん息発作、精神疾患は高齢者ぜん息において、より少なかった。この結果から、高齢者ぜん息は多くの併存症により、診断および管理治療が難しくなっている可能性があり、より専門的な診療が必要と考えられる。

高齢者ぜん息は、肺機能が低いことは既報と一致しており、2017-2018年における本邦の高齢者ぜん息にも合致することが示唆された。この結果から、高齢者ぜん息はより重症化しやすい可能性がある。一方で、FeNO、末梢血総IgE、末梢血好酸球数は同等であり、これまで指標とされてきたこれらぜん息のバイオマーカーが高齢者ぜん息と非高齢者ぜん息を区別するマーカーとして有用ではないことが示唆された。

高齢者ぜん息の治療ステップは非高齢者ぜん息と同等で、ICS/LABAの使用率も同等であった。予想に反し、医師が判定した治療下の重症度に関し、高齢者ぜん息がよりコントロール良好となっていた。また、高齢者ぜん息は予定外受診が少ない一方で、ぜん息による入院回数が非高齢者ぜん息よりも多かった。これらの結果から、高齢者は症状を訴えにくい可能性、ぜん息症状に対して忍耐強い可能性、ぜん息以外の症状によりぜん息症状がマスクされている可能性などが考えられ、より重症化してから受診し入院となる頻度が高い可能性がある。

患者アンケートからは、高齢者ぜん息はACQ総スコアおよびASK-20総スコアが高い一方で、AQLQ総スコアおよびSACRA質問票を用いたぜん息コントロール、VASは非高齢者と同等であった。この結果から、高齢者ぜん息の症状を鋭敏に捉えるのにACQが有用である可能性と、高齢者ぜん息はアドヒアランスが悪い可能性が示唆された。したがって、高齢者ぜん息の診療には、非高齢者とは異なるケアが必要と考えられる。

以上、本研究から2017-2018年の本邦における高齢者ぜん息の特徴が明らかにされた。今回の結果から、高齢者ぜん息は非高齢者ぜん息とは区別して診断・治療・管理を行う必要性が再確認された。

6 次年度に向けた課題

次年度以降は 2 件目の先行研究、医師主導研究（アストラゼネカ社医師主導研究支援）「Three-year prognosis of clinical and molecular phenotypes among Japanese asthma patients (TNH-Azma)」の臨床情報の二次利用および療養状況に関する追加アンケート実施に関して TNH-Azma の研究計画書を改定し、倫理審査委員会による審議を経たのち、TNH-Azma の 1 年後アンケート（2019 年 10 月－2020 年 12 月に回収予定）に追加質問票を追加し、患者の療養環境および健康増進活動情報を収集する。

収集した TNH-Azma の 1 年後までの臨床情報と試料、および追加アンケートをもとに、以下の 3 項目について検討する。

1) 高齢者ぜん息の療養環境の実態

前年度の臨床情報では収集していない追加質問票（上記）の情報を、連続データでは要約統計量を、カテゴリデータでは度数と割合を算出し、高齢者ぜん息と比較対象群（非高齢者ぜん息）、およびそれぞれの年齢層の間で比較する。

2) 高齢者ぜん息の 1 秒量の経年低下に関与する因子の検討

TNH-Azma で登録時および登録後 1 年の呼吸機能情報が得られる。そこで、高齢者ぜん息において呼吸機能の経年低下値と相関する臨床的背景因子およびバイオマーカー（TNH-Azma の血清を二次利用）を同定する。

3) 高齢者ぜん息のコントロール状況に関与する因子の検討

TNH-Azma で登録後 1 年間のコントロール状況を収集している。そこで、高齢者ぜん息においてぜん息コントロール状況を反映する臨床的背景因子およびバイオマーカー（TNH-Azma の血清を二次利用）を同定する。

また、今年度実施できなかった高齢者ぜん息のクラスター解析を行い、高齢者ぜん息のフェノタイプを明らかにする予定である。

7 期待される成果及び活用の方向性

既に先行の 2 研究の患者登録は終了し、TNH-Azma では 1741 症例が登録され、来年度以降も大規模な臨床情報および貴重な試料を使用することが可能である。本研究では、特に高齢ぜん息患者を特徴付ける臨床指標およびマーカー、また合併症や生活環境等についても、非高齢ぜん息患者を比較対象群として比較しつつ明らかにしうる。このように高齢者特有の問題点を明らかにした上で、的確な医療を提供できる効果的な治療や患者指導方法（「高齢者ぜん息治療・管理ガイドライン」）を策定することが本研究の目的である。そして本研究終了後には「高齢者ぜん息治療・管理ガイドライン」の効果を検証するための臨床試験の実施を視野に入れており、最終年度には前向き臨床試験の計画を行う予定とする。

【学会発表・論文】

なし。