

(3) 気管支ぜん息・COPDの動向等に関する調査

① 気管支ぜん息の動向等

ライフサイクルから考えるぜん息の長期予後と寛解・増悪に関わる因子の解明に関する研究

研究代表者：藤澤 隆夫（国立病院機構三重病院）

共同実施者：福富 友馬（国立病院機構相模原病院）

【第12期環境保健調査研究の概要・目的】

ぜん息の治療は最近の20-30年間に大きく進歩した。もっとも大きな転換点は吸入ステロイド薬を中心とする抗炎症治療の普及であり、ぜん息死の激減、発作入院の減少に結びついた。しかし、現在なおコントロール困難例が存在するだけでなく、最近の研究では小児の重症ぜん息が成人期のCOPDまでつながる可能性も報告されている。したがって、ぜん息の治療は小児期から成人期までの長いライフサイクルを見通して再検討する必要がある。本研究では、第一に、小児ぜん息の長期予後について、いくつかの異なるコホートでの調査を行い、寛解と増悪に関わる因子を明らかにする。第二に成人ぜん息の有病率や治療実態の経年変化を大規模なレセプトデータを用いて調査、とくに長期予後に悪影響を与える合併症について解析する。

具体的には、小児ぜん息では治療の時期と背景、年齢が異なる4つのコホートを設定する。コホート1は1970年代～2000年代に重症小児ぜん息で長期入院治療を受けた患者である。現年齢は30～50才代になるが、現在の状況（症状・肺機能）を調査して、小児期の治療との関連を解析する。コホート2（BIOTOPE）は2012-14年に1～6才でバイオマーカーを基準とした抗炎症治療ランダム化試験に参加した患者である。現年齢は7～13才であり、現在の状況（症状・肺機能）と幼児期のバイオマーカー、治療との関連を解析する。コホート3（IRAM）は2011-12年に2歳未満でぜん息未発症のハイリスク児（アトピー性皮膚炎・食物アレルギー）を登録した前向き観察研究の対象者である。現年齢は8～9才であり、幼児期からの感作の変化とぜん息発症の関連を解析する。コホート4は現ガイドラインに準拠して治療され、5年以上、肺機能が記録されたぜん息患者である。肺機能の変化パターンと臨床症状の関連を解析する。いずれのコホートも同意を得た上でレジストリーに登録、経過を前向きに追跡する。成人ぜん息ではこれまで健康保険組合のレセプト情報を同一手法で調査してきたが、この大規模を用い、長期にわたる有病率と治療内容の変化を明らかにするとともに、治療の副作用や合併症発症に関わる因子を解析する。以上の解析によって、ぜん息の予後を幼児期から成人期まで多面的に解明できる。

1 研究従事者（○印は研究代表者 □は共同実施者）

○藤澤隆夫（国立病院機構三重病院） 長尾みづほ（国立病院機構三重病院）

浜田佳奈（国立病院機構三重病院） 野上和剛（国立病院機構三重病院）

松永真由美（国立病院機構三重病院） 水野友美（国立病院機構三重病院）

村端真由美（三重大学医学部看護学科）

富板美奈子（国立病院機構下志津病院） 渡辺博子（国立病院機構下志津病院）

西牟田敏之（国立病院機構下志津病院）

大矢幸弘(国立成育医療研究センター) 榑島重憲(国立成育医療研究センター)
 山本貴和子(国立成育医療研究センター)
 今井孝成(昭和大学医学部) 岡田祐樹(昭和大学医学部)
 前田麻由(昭和大学医学部) 石川良子(昭和大学医学部)
 海老澤元宏(国立病院機構相模原病院) 永倉顕一(国立病院機構相模原病院)
 柳田紀之(国立病院機構相模原病院) 水戸守 真寿(国立病院機構相模原病院)
 土生川千珠(国立病院機構南和歌山医療センター)
 本村知華子(国立病院機構福岡病院) 小田嶋 博(国立病院機構福岡病院)
 安成大輔(国立病院機構福岡病院) 西間三馨(国立病院機構福岡病院)
 □福富友馬(国立病院機構相模原病院) 谷口正実(国立病院機構相模原病院)
 濱田祐斗(国立病院機構相模原病院) 永山 貴紗子(国立病院機構相模原病院)
 中谷英二(静岡県立総合病院) 岡田千春(国立病院機構本部)

2 令和元年度の研究目的

ぜん息の治療は最近の20-30年間に大きく進歩した。もっとも大きな転換点は吸入ステロイド薬を中心とする抗炎症治療の普及であり、ぜん息死の激減、発作入院の減少に結びついた。しかし、現在なおコントロール困難例が存在するだけでなく、最近の研究では重症の小児ぜん息が成人期のCOPDにつながる可能性も報告されている。したがって、小児ぜん息の治療は小児期から成人期に至るライフスパンを見通して再検討される必要がある。また、成人の重症ぜん息は、発作治療や定期治療として全身性ステロイドが投与されることが多く、ぜん息症状がコントロールされても副作用として糖尿病や心血管障害などの発生が問題となる。ぜん息の長期予後を考える上で、治療に伴う合併症の発症をいかに抑制するかも重要である。

本研究グループは小児ぜん息と成人ぜん息の予後をライフスパンの各ポイントで解析できる5つのコホートを有する。1) 吸入ステロイド普及前の長期入院ぜん息児(現在は30~50歳の成人) 2) 幼児ぜん息の介入研究参加者(現在は学童期前半)、3) ぜん息発症前のハイリスク2歳未満児(現在は学童期後半)、4) 現在治療中の学童~思春期ぜん息患者、5) 6万人以上の健康保険組合の経年的レセプト情報 である。1)~4)は5年~30年以上前に登録された小児ぜん息患者であるが、これらの患者の「現在の状態」を評価することで、本来長期間を要する予後研究を効率的に行うことができる。5)のコホートについては1999年より同一の手法で調査・解析を行っており、長期にわたる有病率の変遷、治療内容の変遷を評価することが可能である。

本研究では、ぜん息の予後を、これら5つの特徴あるコホートからライフスパンにわたって解析して、治療の変遷とも関連させながら、寛解と増悪に関わる因子を明らかにすることを目的とするが、まず、初年度では1)~3)で対象者の現時点での状況調査を行い、調査研究の基盤をつくる。4)については経年的に測定された肺機能データを収集して、クラスター分析による分類を行う。5)は平成30年までのレセプトデータを収集し、解析を行う。さらに、今後の長期追跡のための症例レジストリー作成の準備を行う。

3 令和元年度の研究対象及び方法

1) 重症小児ぜん息の成人期長期予後

【対象】1970年代～2000年代に重症小児ぜん息のため、国立病院機構三重病院、国立病院機構下志津病院、国立病院機構福岡病院に「施設入院療法」で長期入院した患者。現在年齢は30～50才台と推定される。

【方法】一次調査

それぞれの施設の入院台帳等を検索して、候補患者リストを作成する。これらの候補者に、「こどもの頃に、ぜん息またはぜん息の疑いでかかれた可能性のある方に、ご協力をお願いします」と、個人情報可能な限り保護するために、重症であったこと、入院歴があることが判別できない形ではがきを郵送する。セキュリティーを確保して、それぞれの病院ウェブサイトまたは専用ウェブサイトにてアンケートをおき、既存データ二次利用の説明・同意を得た上で、記入を依頼する。協力をされた対象者には500～1000円程度の謝礼をインターネット経由で送付する。アンケートは現在のぜん息の状態のみを記入するものとして、肺機能検査などは次年度以降に予定する。小児期の治療その他の記録と成人期の予後の関連を解析する。とくに、吸入ステロイドによる治療がガイドラインで推奨される前の1970～80年代とガイドラインで推奨され、普及が進んだ1990年代以降という治療状況の差に着目する。

2) 幼児期ぜん息の予後：バイオマーカーに基づく解析 (post BIOTOPE)

【対象】2011～14年に1～6歳でぜん息に対する介入試験 (BIOTOPE 研究^{#1}) に参加した患者92名。

【方法】BIOTOPEは幼児期のバイオマーカー (血清EDN、ダニ感作) によって分類され、介入が行われた多施設共同研究であるが、それぞれの施設より「こどもの頃に、ぜん息またはぜん息の疑いでかかれた可能性のある方に、ご協力をお願いします」と、個人情報可能な限り保護するため、臨床試験参加歴があることが判別できない形ではがきを郵送する。セキュリティーを確保して、それぞれの病院ウェブサイトまたは専用ウェブサイトにてアンケートをおき、既存データ二次利用の説明・同意を得た上で、記入を依頼する。協力をされた対象者には500～1000円程度の謝礼をインターネット経由で送付する。アンケートは現在のぜん息の状態のみを記入するものとして、研究参加施設での肺機能検査を開始する。幼児期のバイオマーカーと学童期の予後の関連を解析する。

#1 Kim et al. Allergy Asthma Immunol Res 2018;10:686-97.

3) ハイリスク乳幼児の予後：ぜん息発症リスク因子 (post IRAM)

【対象】IRAM 研究^{#2}という前向き観察研究に参加した者。2011～12年に2歳未満で、アトピー性皮膚炎または食物アレルギーを有して、ぜん息未発症であった患者である。

【方法】対象者には長期フォローの同意を得ており、登録された304名のうち213名 (70%) が、6年後の定期調査 (ウェブ) を完了している。今年度は肺機能 (スパイロメトリー、呼気NO、モストグラフ等)、アレルギー感作、鼻粘膜検査 (前鼻鏡所見、鼻汁中好酸球) の検査を、同意を得た上で、夏休みなどを利用して、実施する。ハイリスク乳幼児のぜん息の発症と進展を鼻アレルギー、感作との関連で解析する。

#2 Nagao et al. Clin Mol Allergy 2017;15:4.

4) 肺機能の経時的変化パターンの解析

【対象】研究グループで治療を受けている（または受けた）小児・思春期（6～18才）ぜん息患者で、5年以上、肺機能検査の結果が記録された者。

【方法】電子カルテより、スパイロメトリーの記録が5年以上（第1回記録と最終記録、その間に3回以上の記録がある）行われた患者を抽出する。1年間に複数回以上の測定がある場合は最良値を採用する。500例を目標に集積して、Pythonの時系列データ解析ライブラリ「tslearn」を利用して、肺機能の縦断的変化のパターンのクラスタリングを行う。各クラスター別に臨床的背景を解析して、寛解、重症化に関わる因子を明らかにする。後方視的観察研究として、研究計画を公表して、オプトアウト可能とする。

5) ぜん息長期予後レジストリー

【対象】1)～4)の対象の中で、文書で同意を得られた患者

【方法】ウェブベースのデータベースを作成する。匿名化情報として、生年月、性別、発症年齢、初診時/登録時重症度、初診時/登録時血液検査データ（IgE、好酸球数、特異的IgE）、初診時/登録時呼吸機能（スパイロメトリー、呼気NO）、その後は、1年に1度、ウェブアンケートで、経過を追跡できるようにする。

6) 成人ぜん息レセプト及び健診データ解析

【対象】6万人以上の3つの健康保険組合より平成30年度（2018年度）の電子レセプトとメタボ健診の結果を入手する（エム・エイチ・アイ社を介して入手）。

【方法】

- ① 1999年度から2018年度までのぜん息有病率の経年変化、ぜん息患者における平均年間発作回数、各種薬剤の使用率の推移を検証する。
- ② 2011年のレセプト、健診データをもとにぜん息患者のクラスター解析等を行い患者を分類する。臨床亜型ごとの2018年までの累積合併症発生率を算出し、それをグループ間で比較する。評価する合併症は糖尿病、高脂血症、高血圧、心筋梗塞、心不全、脳卒中、骨折、骨粗しょう症、白内障、緑内障等である。

4 令和元年度の研究成果

1) 重症小児ぜん息の成人期長期予後

3施設の入院台帳または入院患者データベースより、2000年代以前に、ぜん息の診断があり、100日以上長期入院をした15才以下の患者を抽出した。その後、カルテを確認して、重症小児ぜん息で施設入院療法を受けた患者を選択、住所を確認して、一次調査用紙を送付した。令和元年12月末現在の集計結果は表1の通りであった。死亡した者は9名であったが、ぜん息による死亡と確認された者は6名であった。現在はまだ、途中経過であり、当時、これら患者の治療に関わった医師に依頼して、さらなる患者発掘を行うこととしている。

現時点では、三重病院の患者の一部が一次アンケートに回答した。40名（男性24名、女性16名）で、現在の年齢は平均42才（31才～54才）、入院時年齢は平均10才（6才～14才）であった。うち、1名はすでに死亡していたため、39名の現在の状況を図1に

示すが、最近1年間にぜん鳴があった者は46%、現在吸入ステロイド（ICS）を使用している者は31%であった。COPDの診断を受けた者は46才の男性1名であった。

表1 1970～2000年代に重症小児ぜん息で施設入院療法を受けた患者

	施設名 (人数)		
	三重病院	福岡病院	下志津病院
入院データベースで確認	331	600+ α	35
住所記録あり	264	未	未
死亡した患者	9 (喘息死 6)	未	未
手紙送付数	264	未	未
返答数	40 (うち1名は喘息死)	未	未
宛先不明で返却	114	未	未
来院可能と答えた数	29	未	未

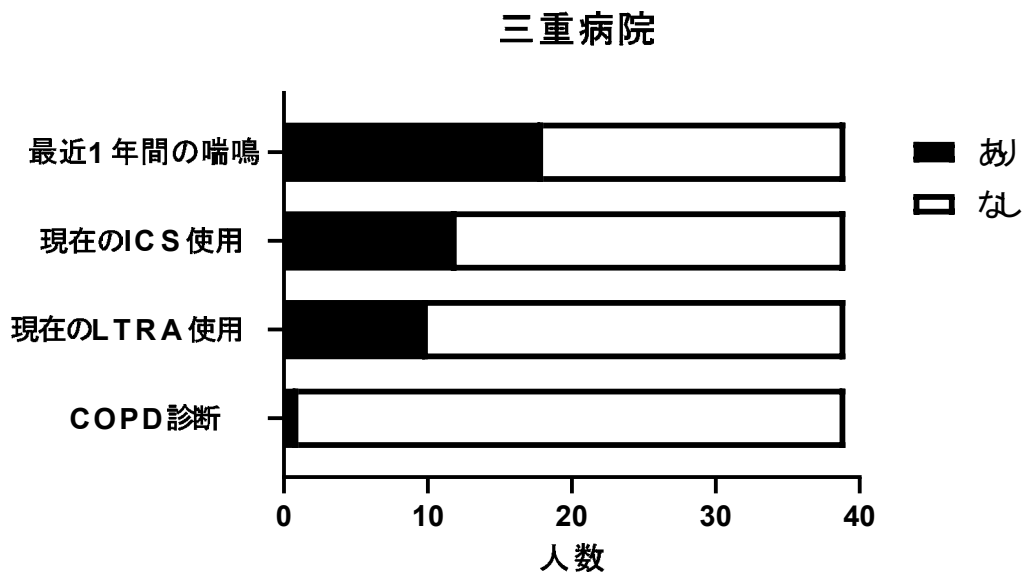


図1 一次アンケート結果 (小児期の施設入院療法を受けた患者の成人期の状態)

2) 幼児期ぜん息の予後：バイオマーカーに基づく解析 (Post BIOTOPE)

幼児期 (1-5才) にぜん息の診断でICSまたはモンテルカストによる介入試験 (BIOTOPE 研究) に参加した参加者94名のうち、令和元年12月末現在で、アンケートに回答した者は43名、うち来院して呼吸機能検査、血液検査を受けた者は18名であった。

アンケート回答者の集計では (図2)、ISAAC 質問表による最近12ヶ月のぜん鳴は35%、

運動誘発ぜん息は 23%であった。アレルギー性鼻炎は 88%、アレルギー性結膜炎は 56%、アトピー性皮膚炎は 42%にみられた。

表 2 アンケート結果 (Post BIPTOPE)

	アンケート回収 (n=43、両親の喘息の既往のみ n=41)
平均年齢__才 (範囲)	9 (7-13)
性別__男児数 (%)	26 (60%)
身長__cm (範囲)	130 (111-151)
体重__kg (範囲)	29 (20-57)
喘鳴の既往__人 (%)	38 (88%)
アトピー性皮膚炎の既往__人 (%)	18 (42%)
アレルギー性鼻炎の既往__人 (%)	40 (93%)
両親いずれかの喘息の既往__人 (%)	20 (49%)

最近12ヶ月のアレルギー疾患症状

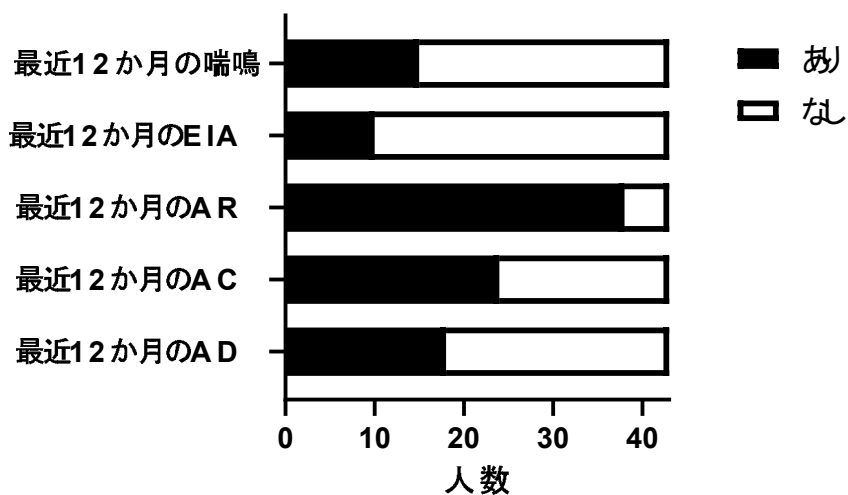


図 2 幼児期にぜん息として治療を受けた患者の学童期のアレルギー疾患

吸入ステロイドによる治療は 8 名 (19%)、ロイコトリエン受容体拮抗薬と合わせて、15 名 (35%) がぜん息長期管理薬の投与を受けていた。ぜん息治療を受けていた例ではぜん息家族歴 (両親) の割合が受けていない例と比べて有意に大きく、エントリー時 (幼児期) の血清総 IgE が有意に高値であった。

今回、学童期に来院した例での検討では、エントリー時にダニ感作を認めた例では、現在（学童期）の血清総 IgE および好酸球数が有意に高値であった。

3) ハイリスク乳幼児の予後：ぜん息発症リスク因子（post IRAM）

IRAM 研究に参加した 304 名のうち 7 年後のアンケートに回答したのが 203 名であった。これらの患者の状況を表 3 に示す。ぜん息の生涯有症率は 40% で、期間有症率は約 20%、その中の 7 割程度が長期管理薬を使用していた。アレルギー性鼻炎の有症率は 70% 程度と高いが、ぜん息症状が一度も無かった例では、アレルギー性鼻炎の合併は 62% であったのに対して、経過 3 年から 7 年まで毎年ぜん息症状があった例は 100% にアレルギー性鼻炎を合併していた。

現在、来院による呼吸機能検査、血液検査を進めているが、令和元年 12 月末現在で、三重病院に 20 名が来院して検査を終了した。多施設共同研究であり、現在、各施設の倫理審査委員会の承認ならびに来院の手続きを進めている。

表 3 2 才未満にアトピー性皮膚炎または食物アレルギーが有り、ぜん息未発症であった小児の学童期の状況

対象人数	203/301 (66.8%)
性別	男 134 名、女 69 名
月齢	8.1 ± 0.49 歳
身長	124.6 ± 5.86 cm
体重	25.1 ± 4.81 kg
ぜん息 (ISAAC 生涯有症率)	82 人 (40.4%)
ぜん息 (ISAAC 期間有症率)	38 人 (18.7%)
長期管理薬の使用	29 人 (14.3%)
ICS	10 人 (4.9%)
LTRA	26 人 (12.8%)
LABA	5 人 (2.5%)
Theo	0 人 (0%)
アレルギー性鼻炎 (ISAAC 生涯有症率)	153 人 (75.4%)
アレルギー性鼻炎 (ISAAC 期間有症率)	142 人 (70.0%)
花粉症	95 人 (46.8%)
アトピー性皮膚炎 (ISAAC)	87 人 (42.9%)
食物アレルギー (何らかの除去食)	82 人 (40.4%)
家族の喫煙	91 人 (44.8%)

4) 肺機能の経時的変化パターンの解析

肺機能の時系列データとして 7 施設から、647 例、16,867 件を集積した (表 4)。そのうち、6 才から 18 才までを 3 つの時期 (6-8 才、9-11 才、12-18 才) に分けて、それぞれの時期に少なくとも 1 回以上の測定がある 3 点のデータが揃った 289 症例、5 つの時期 (6-7 才、8-9 才、10-11 才、12-13 才、14-18 才) に分けて、5 点のデータが揃った 102 症例を用いて、「tslearn」に含まれる、「KShape」を用いてクラスタリングを行った。まず、クラスタ

一数と残差平方和との関係を描画(エルボー法)して最適クラスター数を求めたところ、3点データも5点データも4つのクラスターが適切であることがわかった。そこで、4クラスターのそれぞれで、FEV1%の時系列推移を描画した(図3, 図4)。

表4 肺機能データ症例数

	症例数(人)	呼吸機能検査数(件)
三重病院	343	12822
相模原病院	81	1050
下志津病院	12	53
昭和大学医学部	74	2027
成育医療センター	30	169
福岡病院	101	728
南和歌山医療センター	6	18
合計	647	16867

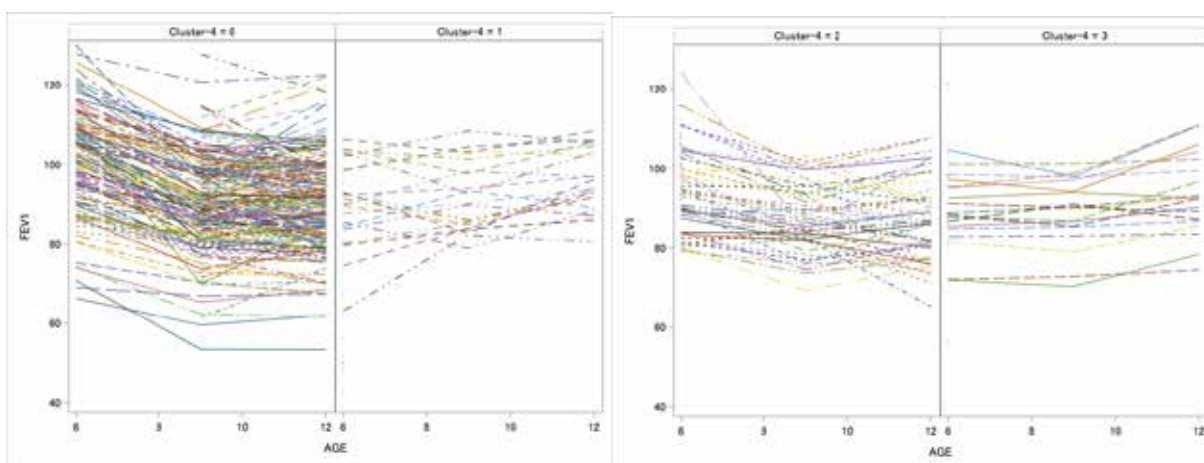


図3 肺機能時系列データのクラスター(3点)

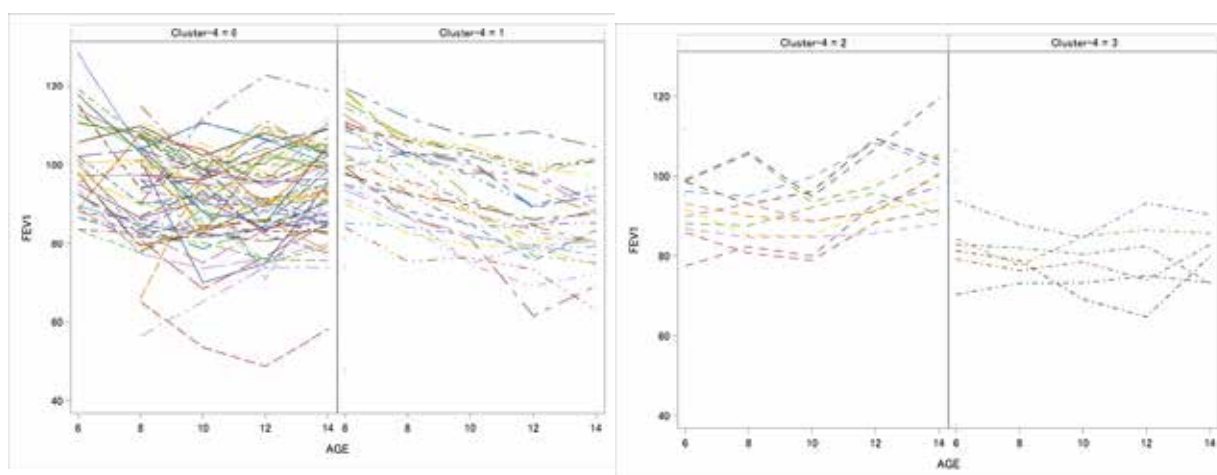


図4 肺機能時系列データのクラスター(5点)

その結果、いずれも類似した経時変化パターンを示し、A. 最初に低下、途中でプラトー(3点、

5点ともクラスター1)、B. 経時的に上昇(3点はクラスター2、5点はクラスター3) C. 経時的に低下(3点はクラスター3、5点はクラスター2) D. 経過を通して変化がない3点、5点ともクラスター4)と考えられた。現在、それぞれのクラスターの臨床的背景を解析中である。

5) ぜん息長期予後レジストリー

本年度はデータベース設計に必要な項目などについて検討を行い、次年度でデータベースを完成して、登録開始の予定である。

6) 成人ぜん息レセプト及び健診データ解析

a) 有病率と治療実態の経年変化

図5に20-59歳における「レセプトぜん息」有病率の経年変化を示す。有病率は概ね右肩上がりが増えてきていることが読み取れる。1999年には1.6%であったが、2018年は4.7%まで増加している。

図6は患者一人あたりの平均発作受診回数を示している。発作受診回数は経年的に低下傾向である。図7に「レセプトぜん息」患者に対するICS処方率を示す。ICS処方率は経年的に増加しており、近年は約80%となっていた。

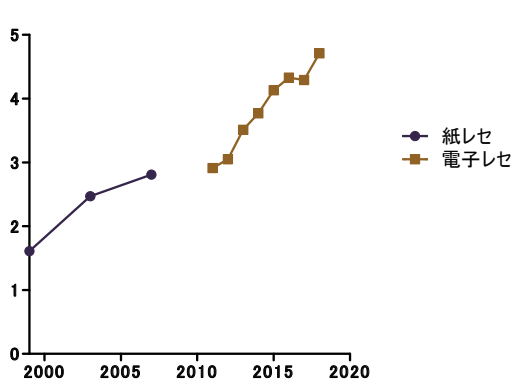


図5 20-59歳における「レセプトぜん息」有病率の経年変化

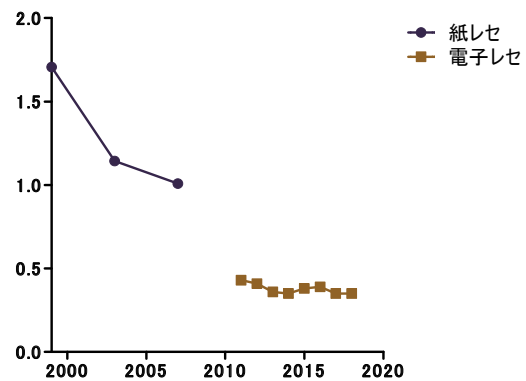


図6 20-59歳における「レセプト喘息」患者一人あたりの平均発作受診回数の経年変化

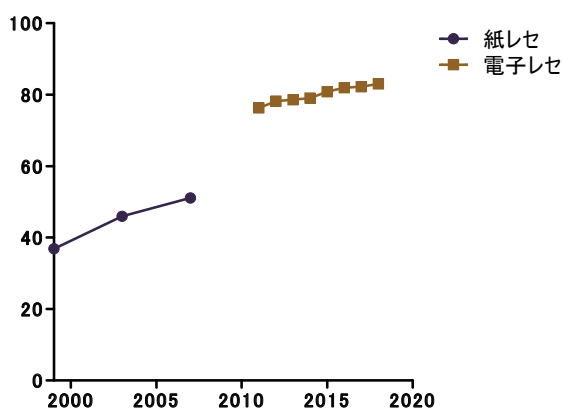


図7 20-59歳における「レセプト喘息」吸入ステロイド(ICS)処方(1本以上/年)の経年変化

b) 合併症の発生を指標にした成人ぜん息の長期予後評価

最初に、解析データの概要を評価するために2011年度データでぜん息の有無と各種合併

症の合併率の違いを横断的に評価した（表 5）。3つの代表的な生活習慣病の中では、高血圧（降圧剤処方で定義）のみがぜん息で有意に頻度が高かったが、糖尿病、高脂血症（いずれも治療薬の処方状況で定義）に関しては有意差を認めなかった。ぜん息患者には 2011 年以前から長期にわたり全身性ステロイドが使用されてきていたはずであり、ステロイド合併症でもあるこのような生活習慣病が 2011 年の横断的検討でもぜん息患者群で多くなっていることを当初期待していた。しかし、表 5 で示したような単純なぜん息と非ぜん息の比較では合併率（処方率）の差が認められなかった理由は「レセプトぜん息」の大半が軽症ぜん息であるためと考えた。

表 5 ぜん息への他疾患の合併状況調査 2011 年度の横断的検討（健保 1, 2, 4 の 20-55 歳）

	レセプトぜん息 なし N=29321	レセプトぜん息 あり N=1090	P value*
投薬状況**			
降圧剤	5.8%	7.9%	<0.001
脂質異常治療薬	4.4%	4.6%	0.713
糖尿病治療薬	1.8%	1.8%	0.922
向精神薬	8.2%	12.6%	<0.001
病名			
AR	22.0%	55.9%	<0.001
心不全	1.4%	2.5%	0.004
心筋梗塞	0.5%	0.5%	1.000
脳梗塞	1.0%	2.0%	0.006

*, Fisher の正確検定 ** , 年間 1 回以上の処方

この問題を解決するため、真に重症なぜん息をレセプト上で同定するためにクラスター解析を試みた。2011-2013 年の 3 年間連続して「レセプトぜん息」の定義を満たす、ある程度持続性の症状を有するぜん息患者 298 名を対象を限定して、この患者群を対象にクラスター解析を行った。表 2 に示したすべての因子を指標に分類を行った。このクラスター解析では特に重症のぜん息であると思われる小さなクラスター 1、2 が見出された（表 6）。クラスター 1 は経口ステロイド処方が多く、外来発作受診が多かった（n=11）。クラスター 2 は、女性優位で ICS やその他ぜん息コントローラーの処方が多く、かつぜん息入院も多かった（n=30）。クラスター 3、4 は大きなクラスターで比較的軽症の群と思われたが、アレルギー性鼻炎合併率が両者で大きく異なっていた。

表 6. 2011 年度のレセプト情報に基づく「レセプトぜん息」の階層的クラスター解析（Ward 法）

クラスター番号	1	2	3	4	
	OCS 投与 重症 (N=11)	重症 持続性 (N=30)	鼻炎なし 非重症 (N=123)	鼻炎合併 非重症 (N=134)	P value
女性, %	64%	77%	45%	54%	0.013
年齢 (平均, 歳)	44.5	40.3	38.3	38.9	0.164
喘息入院回数 (平均, 回/年)	0.18	0.23	0.05	0.00	<0.001
外来受診回数 (平均, 回/年)	6.4	11.3	4.4	5.0	<0.001
外来発作受診回数 (平均, 回/年)	9.8	0.2	0.2	0.5	<0.001
ICS 処方量 (平均, BDP 換算 mg/年)	29	209	72	90	<0.001
LABA 処方日数 (平均, /年)	3	65	10	8	<0.001
LTRA 処方日数 (平均, /年)	83	196	17	40	<0.001
テオフィリン製剤処方日数 (平均, /年)	73	203	7	10	<0.001
経口ステロイド処方日数 (平均, /年)	165	11	2	5	<0.001
吸入β刺激薬 (SABA) 薬剤費 (平均, 円/年)	380	2270	2460	880	0.002
ヒスタミン H1 受容体拮抗薬処方日数 (平均, /年)	80	123	<u>20</u>	94	<0.001
アレルギー性鼻炎病名あり	64%	70%	<u>5%</u>	99%	<0.001

OCS, 経口ステロイド; ICS, 吸入ステロイド; LABA, 長時間作用性β2刺激薬; LTRA, ロイコトリエン受容体拮抗薬; SABA, 短時間作用性β2刺激薬

2011年のクラスター別に、2011年、2017年の治療薬処方状況や合併症病名の有無を表7、8に示した。重症のクラスター2は2011年においても非ぜん息群に比べて顕著に、降圧剤、脂質異常治療薬、糖尿病治療薬の処方が多かった(表7、横断的検討)。この合併症への処方率の差異は、2017年のレセプト追跡調査においても維持されており(表8)、かつ、糖尿病治療薬に関してはその差はさらに開いていた(図8)。すなわち、2011年から2017年にかけて、非ぜん息群の糖尿病治療薬処方率は1.8%から3.9%まで上昇したが、重症ぜん息のクラスター2では10.0%から17.4%と顕著な上昇を示していた(有意な交互作用あり)。また、クラスター3(アレルギー性鼻炎非合併非重症ぜん息)に関しても、糖尿病治療薬処方率がこの6年間で顕著に増加していた(有意な交互作用あり)。心筋梗塞や脳梗塞病名の発生に関しては、そのイベントの数が少なく、サンプル数の観点から詳細な評価は困難であった。

表 7 2011 年のぜん息クラスターと 2011 年の投薬状況と病名の関係 (横断的検討)

2011 年ぜん息クラスター番号	1	2	3	4	非ぜん息 (N=30113)	P value
	OCS 投与 重症 (N=11)	重症 持続性 (N=30)	鼻炎なし 非重症 (N=123)	鼻炎合併 非重症 (N=134)		
2011 年投薬状況						
降圧剤	18.2%	16.7%	10.6%	7.5%	5.9%	0.005
脂質異常治療薬	9.1%	16.7%	1.6%	6.7%	4.3%	0.004
糖尿病治療薬	0.0%	10.0%	3.3%	0.7%	1.8%	0.008
向精神薬	36.4%	26.7%	13.0%	14.2%	8.3%	<0.001
2011 年病名						
心筋梗塞	0.0%	0.0%	0.0%	1.5%	0.5%	0.535
脳梗塞	0.0%	3.3%	1.6%	2.2%	1.1%	0.466

表 8. 2011 年のぜん息クラスターと 2017 年における投薬状況と病名の関係

2011 年ぜん息クラスター番号	1	2	3	4	非ぜん息 (N=16796)	P value
	OCS 投与 重症 (N=8)	重症 持続性 (N=23)	鼻炎なし 非重症 (N=90)	鼻炎合併 非重症 (N=100)		
2017 年投薬状況						
降圧剤	12.5%	30.4%	12.2%	15.0%	12.4%	0.112
脂質異常治療薬	0.0%	21.7%	10.0%	12.0%	8.8%	0.139
糖尿病治療薬	0.0%	17.4%	7.8%	2.0%	3.9%	0.003
向精神薬	12.5%	30.4%	11.1%	17.0%	9.8%	0.002
2017 年病名						
心筋梗塞	0.0%	0.0%	1.1%	0.0%	1.2%	0.812
脳梗塞	12.5%	4.3%	0.0%	0.0%	1.8%	0.047

2017 年度にレセプトが発生している対象者のみに限定した解析

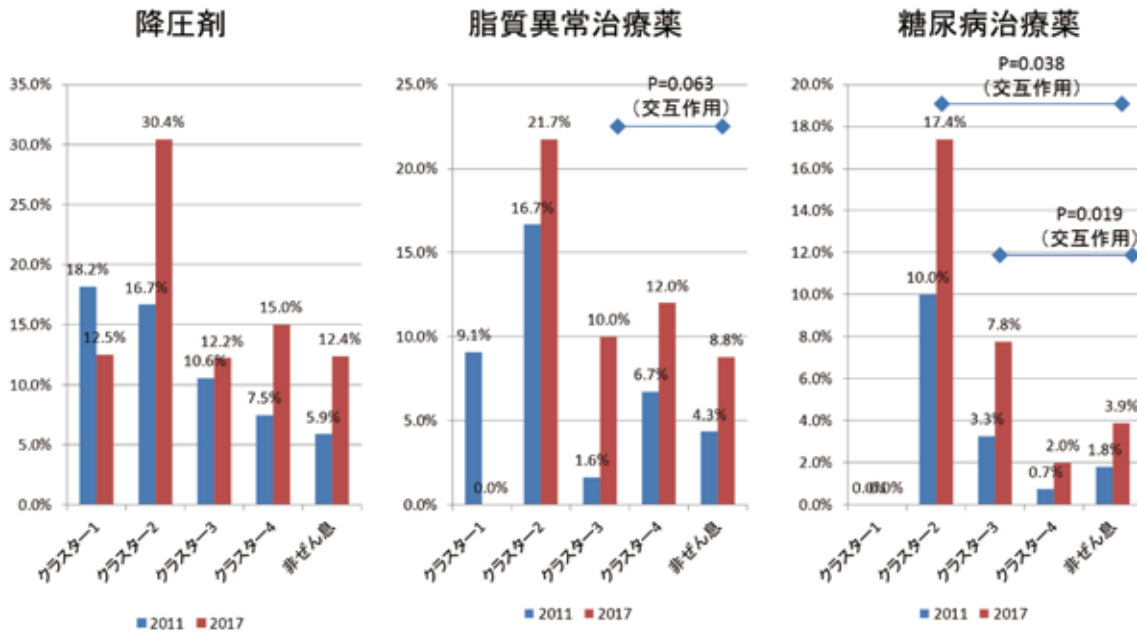


図8 2011年ぜん息クラスター別にみた合併症治療薬処方率の2011年→2017年の変化 (表7, 8をもとに作成)

交互作用の検定は、2017年度にレセプトが発生している対象者のみに限定して行った

5 考察

本研究はぜん息の長期予後を乳幼児期から成人期までライフスパン全体にわたって検討して、寛解、増悪に関わる因子を明らかにすることを目的とした。本来は大規模な前向き研究が望ましいが、現時点から40-50年先まで経過を追跡することは困難であるため、研究者らがこれまでの研究で対象としてきた異なる5つのコホートがそれぞれ長期間を経ていることに着目して、後方視的ながら前方視に匹敵するデータを得られる可能性がある。そして、さらなる長期の前向き研究に向けての基盤をつくることができれば、今回の「中間解析」が生きてくることを期待している。

まず、かつて吸入ステロイドが使用される前の時代は小児も重症ぜん息が多く、これらの患者は旧国立療養所の病院での長期入院、「施設入院療法」を受けていた。抗原回避、身体トレーニングなど非薬物療法に力点がおかれていたが、当時から30年以上が経過しており、現在、中高年の年齢となった患者の現在の状態を知ることで、ぜん息の自然経過に関与する因子を明らかにすることができる。途中経過ではあるが、40例での解析では、最近1年間にぜん息があった者は約半数、現在吸入ステロイド(ICS)を使用している者は3割程度と、比較的寛解する者が多いことがわかった。一方で、死亡例もあり、何が寛解と重症化を分けたのか、今後明らかにされるであろう。

幼児期にぜん息として臨床研究に参加して、現在は平均9才となっている例の解析では最近12ヶ月のぜん息は35%、運動誘発ぜん息は23%、長期管理薬を使用中の例も35%と比較的予後がよいことがわかった。しかし、学童期にぜん息が持続している例ではぜん息の家族歴をもち、幼児期の総IgE値が高値の傾向がみられた。さらに、学童期のIgE高値、好酸球高値は幼

児期にダニ感作があった例であった。このことは、アレルギー素因、IgE、そしてダニ感作が予後に影響を与えることを示唆する。このコホートについても調査継続中であるが、治療経過との関連などを明らかにしていく予定である。

2才未満で、食物アレルギーまたはアトピー性皮膚炎があり、ぜん息が未発症であったコホートでは、7年後にぜん息の有症率は20%であった。ここで明らかになったことは、ぜん息発症例では全員がアレルギー性鼻炎を合併していること、ぜん息非発症例はアレルギー性鼻炎の合併が少ないことであった。乳幼児期の食物アレルギーまたはアトピー性皮膚炎はぜん息のリスク因子であるが、さらにアレルギー性鼻炎も発症していくことがリスクを高めていくと考えられた。

小児ぜん息で治療中の患者における肺機能の推移には、異なるパターンがあることがわかった。海外の既報では、若年成人期以降の肺機能の推移でいくつかのパターンがあることが示されているが、学童期から思春期までの肺機能推移の特徴を明らかにしたのは本研究が初めてである。現在、臨床的背景については解析中であり、今後、肺機能の予後に関わる因子が明らかとなる。

成人ぜん息については、レセプト解析に基づくぜん息有病率は、1999年以降経年的に増加し、吸入ステロイド処方率は増えて、発作回数も減少傾向にあった。しかしながら、最近数年は状況は横ばいとなる傾向にあった。

2011年のぜん息クラスター解析と2017年までのレセプト情報の追跡調査から、一部の重症ぜん息患者は、糖尿病の新規発症が非ぜん息に比べて多い可能性が示唆された。本研究では、クラスター2、3と糖尿病新規発症との関係が示せたが、発症に寄与する要因は明らかにできていない。全身性ステロイド曝露をその第一の要因と想定しているが、特にクラスター3に関しては、ステロイド曝露量はさほど多くないことを考慮すると、その他の要因の寄与も考える必要がある。肥満自体が成人ぜん息の発症と難治化に寄与することは、国際的にも、我々の研究からも示されているため、ベースに存在する肥満が同時に糖尿病発症にも関わっている可能性もある。今後、ぜん息患者における糖尿病の発症に寄与する因子に関して詳細に検討する必要がある。

糖尿病は、心筋梗塞、脳梗塞、腎機能低下、認知症など、種々の疾患発症の危険因子であり、ぜん息患者の長期予後を考える際には、重要性は大きい。ぜん息患者における糖尿病発症に関しては、より強い関心を寄せるべきテーマであると考えられる。

6 次年度に向けた課題

小児ぜん息の3つのコホート、1) 施設入院療法を受けた重症小児ぜん息 2) 幼児期に臨床研究に参加したぜん息児 3) 2才未満でぜん息ハイリスクであった児、それぞれについては追跡データを得るため、継続して対象者にアプローチを行い、夏休みなどを利用して、三重病院または研究協力施設での検査を進めることとする。肺機能の経時変化の解析は分類されたクラスターの臨床的背景を解析して、重要な臨床的因子を抽出、それら因子を含んだ時系列データの解析を実施する。

成人ぜん息では、解析年数を長くしてより正確な解析を行う。さらに、糖尿病の発症のみをアウトカムとして設定して Kaplan-Meier などその他の統計モデルでも本結果が再現性をもって示されるか検証が必要である。

7 期待される成果及び活用の方向性

本研究によって、小児ぜん息の長期予後に関する多面的な解析を開始することができた。最終的なデータを得ることで、小児ぜん息の重症化予防と早期の寛解導入の対策に資することが可能となり、ソフト3事業に活用していける。

成人ぜん息で糖尿病合併との関連を明らかにできたが、糖尿病は、心筋梗塞、脳梗塞、腎機能低下、認知症など、種々の疾患発症の危険因子である。特に高齢化したぜん息患者の長期予後を良好に保つ上で、糖尿病の合併の有無は重要なポイントである。機構がこれまで実施してきたソフト3事業は、気管支ぜん息患者が自己管理する上で、大きな役割を果たしてきた。本研究班により得られた成果は、ソフト3事業の今後の事業内容への重要な資料を提供し、より精度の高い自己管理方法によってぜん息患者の長期予後改善を可能とする研究である。

さらに、今後、構築されるぜん息レジストリーは長期予後のさらなる解明に資する。公害健康被害予防事業におけるぜん息患者への適切な支援、健康回復に役立てる重要な資料となる。

【学会発表・論文】

(論文)

Rydell N, Nagao M, Ekoff H, Sjölander A, Borres M, Fujisawa T. Development of an automated ImmunoCAP research assay for eosinophil derived neurotoxin and its use in asthma diagnosis in children. *Practical Laboratory Medicine* 2019; 17: e00138.

藤澤隆夫. 最新の気管支喘息治療戦略: 小児・成人の喘息治療とその違い. *薬局* 2019; 70: 2070-2077.

Tomita Y, Fukutomi Y, Irie M, Azekawa K, Hayashi H, Kamide Y, Sekiya K, Nakamura Y, Okada C, Shimoda T, Hasegawa Y, Taniguchi M. Acid-suppressive medication as a possible risk factor for late-onset asthma. *Allergy*. 2019 In press

Minami T, Fukutomi Y, Inada R, Tsuda M, Sekiya K, Miyazaki M, Tsuji F, Taniguchi M. Regional differences in the prevalence of sensitization to environmental allergens: Analysis on IgE antibody testing conducted at major clinical testing laboratories throughout Japan from 2002 to 2011. *Allergol Int.* 2019 Oct;68(4):440-449

Tomita Y, Fukutomi Y, Irie M, Azekawa K, Hayashi H, Kamide Y, Sekiya K, Nakamura Y, Okada C, Shimoda T, Hasegawa Y, Taniguchi M. Obesity, but not metabolic syndrome, as a risk factor for late-onset asthma in Japanese women. *Allergol Int.* 2019 Apr;68(2):240-246

福富 友馬 【アレルギー疾患の気づきにくい悪化要因・社会的要因】成人喘息の場合 アレルギーの臨床 2019 39 巻 12 号 p965-968

(学会発表)

Takao Fujisawa Clinical phenotypes of severe asthma in children INTERASMA 2019年5月、韓国、ソウル

Naofumi Suzuki, Mizuho Nagao, Miyuki Hoshi, Ryo Imakiire, Taiga Kobori, and Takao Fujisawa High prevalence of nasal allergy development in infants with atopic dermatitis and/or food allergy: a prospective cohort study European Academy of Allergy and Clinical Immunology, 2019年6月 ポルトガル、リスボン

鈴木尚史 長尾みづほ 星みゆき 今給黎亮 小堀大河 藤澤隆夫 乳児期に食物アレルギーまたはアトピー性皮膚炎で感作がみられた児の鼻症状経過について 第68回日本アレルギー学会 2019年6月 東京

鈴木尚史 松永真由美 野上和剛 星みゆき 浜田佳奈 小堀大河 長尾みづほ 藤澤隆夫 小児気管支喘息の肺機能 trajectory の検討 第56回日本小児アレルギー学会 2019年10月、千葉

小堀大河 松永真由美 濱田佳奈 野上和剛 星みゆき 鈴木尚史 長尾みづほ 藤澤隆夫 舌下免疫療法における小児気管支喘息患者の肺機能の経過について 第56回日本小児アレルギー学会 2019年10月、千葉

Kazutaka Nogami, Mizuho Nagao, Takao Fujisawa. Effect of allergen immunotherapy on respiratory function trajectory in children with asthma. Annual Congress of Asia Pacific Association of Allergy, Asthma and Clinical Immunology 2019年9月、北京

長尾みづほ 藤澤隆夫 オマリズマブを投与した重症喘息例における肺機能の変化について 第52回日本小児呼吸器学会 2019年11月 鹿児島

Yasuhiro Tomita, Yuma Fukutomi, Mari Irie, Kazuhiro Azekawa, Yoichi Nakamura, Chiharu Okada, Terufumi Shimoda, Miku Sano, Katsuyuki Kojima, Yoshinori Hasegawa, Masami Taniguchi. Acid-suppressive medication, a possible risk factor for asthma. KATRD International Conference 2019, The 128th Congress of The Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases 2019年11月 韓国、ソウル (Lotte Hotel World)

Y. Tomita, Y. Fukutomi, M. Irie, K. Azekawa, Y. Nakamura, C. Okada, T. Shimoda, M. Sano, K. Kojima, Y. Hasegawa, M. Taniguchi. Acid-suppressive medication, a possible risk factor for late-onset asthma. World Allergy Congress 2019 2019年11月 フランス、リヨン (Lyon Convention Centre at the Cité Internationale)

富田 康裕, 福富 友馬, 入江 真理, 畦川 和弘, 中村 陽一, 岡田 千春, 下田 照文, 谷口 正実. 成人喘息:疫学・実態調査 胃酸分泌抑制薬と喘息発症の関連. 第 68 回日本アレルギー学会 2019 年 6 月 東京

富田 康裕, 福富 友馬, 入江 真理, 畦川 和弘, 中村 陽一, 岡田 千春, 下田 照文, 谷口 正実. 胃酸分泌抑制薬の使用と喘息発症の関連. 第 59 回日本呼吸器学会学術講演会 2019 年 4 月 東京

富田 康裕(国立病院機構相模原病院), 福富 友馬, 入江 真理, 畦川 和弘, 中村 陽一, 岡田 千春, 下田 照文, 谷口 正実 レセプトデータと特定健康診査の結果を用いた喘息疫学調査 第 116 回日本内科学会総会・講演会 2019 年 4 月 名古屋

富田 康裕、福富 友馬、入江 真理、畦川 和弘、中村 陽一、岡田 千春、下田 照文、小島 克之、谷口 正実 胃酸分泌抑制薬は喘息発症リスクとなりうる 第 28 回国際喘息学会日本・北アジア部会 2019 年 9 月 名古屋