

(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：鈴木 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、国立病院機構（NH0）ネットワーク共同研究（NH0M-Asthma）で構築された NH0 病院通院中ぜん息患者 1925 症例の臨床情報を二次利用し、高齢者ぜん息の問題点解明のための実態調査を行う。
- 本調査研究の第二部は、医師主導研究（TNH-Azma）で収集したぜん息患者 1741 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。
- 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。

〈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）

○鈴木 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（地方独立行政法人徳島県鳴門病院 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2年度の研究目的

令和元年度には高齢者ぜん息および比較対象として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得た。そこで令和2年度は、本邦における高齢者喘息の詳細な特徴を明らかにするため、Ward法に基づく階層クラスター解析を行い、高齢者が含まれるクラスターの特徴を明らかにする。また、高齢者ぜん息、非高齢者ぜん息においてクラスター解析を実施し、その相違を明らかにする。

また、高齢者ぜん息の療養状況を明らかにするため、第二の先行研究である医師主導研究（TNH-Azma）に療養状況に関する追加調査票を加え、情報を収集する。

3 令和2年度の研究対象及び方法

令和2年度の研究対象は、令和元年度に引き続き先行研究の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 先生 複十字病院院長、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1925症例である。1925症例のうち60歳以上が1217症例となっており、高齢者を多く含む。

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、サーモプラスティ)、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・比率)、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である。

令和元年度は高齢者ぜん息および比較対象として非高齢者ぜん息実態を比較し、高齢者ぜん息の特徴を明らかにした。そこで、令和2年度はNHOM-Asthma全解析対象集団、高齢者ぜん息、非高齢者ぜん息においてWard法に基づく階層クラスター解析を実施し、フェノタイプ分類を行い、その相違を明らかにする。クラスター解析によって得られたフェノタイプ分類毎に臨床指標の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、それぞれのフェノタイプ間の比較を行い、考察を加える。

4 令和2年度の研究成果

NHOM-Asthma全解析対象集団、65歳以上の高齢者、65歳未満の非高齢者に分けて、表1に示す変数を用いて、Ward法に基づく階層クラスター解析を実施し、フェノタイプ分類を行った。

表1 クラスター解析に用いた変数一覧

No.	変数名	変数タイプ	分類
1	年齢	連続	—
2	性別	二値	男性、女性
3	BMI	連続	—
4	病型	二値	アトピー、非アトピー
5	喘息発現時年齢	連続	—
6	喘息罹患年数	連続	—
7	喫煙歴	二値	Current/Ex、Never
8	家族歴	二値	あり、なし/不明
9	副鼻腔炎	二値	あり、なし/不明
10	アレルギー性鼻炎	二値	あり、なし/不明
11	アトピー性皮膚炎	二値	あり、なし/不明

12	花粉症	二値	あり、なし/不明
13	COPD (COPD または肺気腫)	二値	あり、なし/不明
14	GERD	二値	あり、なし/不明
15	SAS	二値	あり、なし/不明
16	高血圧	二値	あり、なし/不明
17	アスピリン喘息 (解熱鎮痛薬による喘息発作/アスピリン喘息・不耐症)	二値	あり、なし/不明
18	中耳炎	二値	あり、なし/不明
19	精神疾患	二値	あり、なし/不明
20	%FEV1	連続	—
21	好酸球数	連続	—
22	吸入ステロイド用量	連続	—
23	コントローラー数 (吸入 β 2 刺激薬、テオフィリン、LAMA、LTRA、抗アレルギー薬、貼付/内服 β 2 刺激薬をカウント)	連続	—
24	経口ステロイド有無	二値	あり、なし
25	バイオ (オマリズマブ、メポリズマブのいずれか使用)	二値	あり、なし/不明
26	ACQ sum6	連続	—

まず、NHOM-Asthma 全体(A)のクラスター解析のデンドログラムを図1に、クラスター解析結果を表2に、その要約を表3に示す。全体のクラスター解析では、5つのクラスターに分類された。クラスター間で年齢分布が明らかに異なり、高齢者がクラスターA1～3に、非高齢者がクラスターA4、5に分類される傾向を認め、フェノタイプを規定する因子として年齢が重要であることが明らかになった。さらに高齢者のクラスターA1～3は、高齢発症で罹病期間が短く比較的軽症であるクラスターA1、若年発症で罹病期間が長くアトピー素因有りのクラスターA2、COPDを高率に合併し最重症であるクラスターA3にほぼ均等に分類され、それぞれ合併症、生理機能検査所見、血液検査所見、使用されている喘息治療薬、アンケート調査によるACQ6、AQLQ、ASK-20スコア、喘息コントロール状況に関して特徴を示した。また血清中バイオマーカーについては、アトピー素因の強いクラスターA2でIL-4、MCP-1が高値であること、最重症型のクラスターA3でIL-1RA、IL-6、MMP、TIMPsが高値であることが特徴的であった。一方、非高齢者が優位であるクラスターA4、5は、若年発症でアトピー素因があり比較的軽症であるクラスターA4が大多数を占め、それと別に肥満や生活習慣病、精神疾患の合併が多い重症型クラスターA5が分類された。アトピー素因の強いクラスターA4は血清IL-4に加えIL-33、IL-7、TNF- α 、MMP12が高値であり、合併症が多く重症のクラスターA5は血清IL-1RA、IL-6、TIMP1に加えleptinが高値であることが特徴的であった。

図1 NHOM-Asthma 全体のデンドログラム

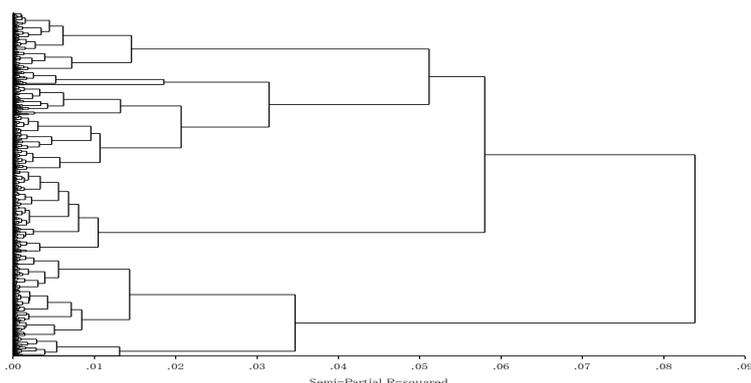


表2 全体 (A) のクラスター解析結果

項目	A1 (n=313)	A2 (n=216)	A3 (n=375)	A4 (n=314)	A5 (n=72)	P 値
【患者背景】						
n	313	216	375	314	72	
年齢 [歳]	67.8±8.9	70.4±8.9	69.6±10.9	44.4±10.9	49.9±12.0	<0.001
高齢者の割合 (≥65歳)	214/313 (68.4%)	165/216 (76.4%)	278/375 (74.1%)	15/314 (4.8%)	8/72 (11.1%)	<0.001
男性	105/313 (33.5%)	91/216 (42.1%)	180/375 (48.0%)	100/314 (31.8%)	25/72 (34.7%)	<0.001
BMI [kg/m ²]	23.6±3.6	23.0±3.3	24.3±3.8	21.8±2.8	33.8±5.0	<0.001
喘息発症年齢 [歳]	59.8±10.2	31.3±17.8	53.0±18.3	25.0±16.1	30.5±20.6	<0.001
経過						
小児発症 持越	0/313 (0.0%)	28/213 (13.1%)	6/375 (1.6%)	32/312 (10.3%)	6/72 (8.3%)	<0.001
小児発症 再燃	0/313 (0.0%)	26/213 (12.2%)	16/375 (4.3%)	79/312 (25.3%)	18/72 (25.0%)	
成人発症	313/313 (100.0%)	159/213 (74.6%)	353/375 (94.1%)	201/312 (64.4%)	48/72 (66.7%)	
喘息罹患年数	8.0±6.5	36.9±16.2	15.3±12.3	12.3±10.7	12.9±11.3	<0.001
喘息家族歴あり	86/313 (27.5%)	69/216 (31.9%)	104/375 (27.7%)	92/314 (29.3%)	20/72 (27.8%)	0.810
喫煙歴						
Current	10/313 (3.2%)	6/216 (2.8%)	17/375 (4.5%)	20/314 (6.4%)	9/72 (12.5%)	<0.001
Ex	112/313 (35.8%)	79/216 (36.6%)	185/375 (49.3%)	99/314 (31.5%)	26/72 (36.1%)	
Never	191/313 (61.0%)	131/216 (60.6%)	173/375 (46.1%)	195/314 (62.1%)	37/72 (51.4%)	
喫煙指数	475±395	479±352	637±713	278±303	353±298	<0.001
n	117	81	197	112	35	
【併存症】						
副鼻腔炎	130/310 (41.9%)	91/212 (42.9%)	167/372 (44.9%)	127/314 (40.4%)	20/72 (27.8%)	0.106
アレルギー性 鼻炎	79/313 (25.2%)	47/216 (21.8%)	82/375 (21.9%)	132/314 (42.0%)	30/72 (41.7%)	<0.001
アレルギー性 結膜炎	17/313 (5.4%)	16/216 (7.4%)	25/375 (6.7%)	51/314 (16.2%)	17/72 (23.6%)	<0.001
アトピー性皮 膚炎	15/313 (4.8%)	11/216 (5.1%)	22/375 (5.9%)	59/314 (18.8%)	9/72 (12.5%)	<0.001

花粉症	100/313 (31.9%)	65/216 (30.1%)	100/375 (26.7%)	153/314 (48.7%)	31/72 (43.1%)	<0.001
食物アレルギー	14/313 (4.5%)	16/216 (7.4%)	29/375 (7.7%)	37/314 (11.8%)	5/72 (6.9%)	0.019
薬物アレルギー	34/313 (10.9%)	24/216 (11.1%)	38/375 (10.1%)	41/314 (13.1%)	6/72 (8.3%)	0.708
アナフィラキシー	10/313 (3.2%)	21/216 (9.7%)	22/375 (5.9%)	16/314 (5.1%)	4/72 (5.6%)	0.033
蕁麻疹	30/313 (9.6%)	27/216 (12.5%)	40/375 (10.7%)	39/314 (12.4%)	9/72 (12.5%)	0.758
慢性閉塞性肺疾患 (COPD)	13/298 (4.4%)	15/203 (7.4%)	57/357 (16.0%)	7/306 (2.3%)	1/71 (1.4%)	<0.001
胃食道逆流症 (GERD)	60/313 (19.2%)	44/216 (20.4%)	75/375 (20.0%)	40/314 (12.7%)	13/72 (18.1%)	0.091
睡眠時無呼吸症候群 (SAS)	24/313 (7.7%)	18/216 (8.3%)	26/375 (6.9%)	15/314 (4.8%)	17/72 (23.6%)	<0.001
高血圧	114/313 (36.4%)	79/216 (36.6%)	141/375 (37.6%)	16/314 (5.1%)	32/72 (44.4%)	<0.001
糖尿病	33/313 (10.5%)	27/216 (12.5%)	46/375 (12.3%)	9/314 (2.9%)	12/72 (16.7%)	<0.001
心疾患	23/313 (7.3%)	19/216 (8.8%)	28/375 (7.5%)	7/314 (2.2%)	3/72 (4.2%)	0.010
脳卒中	5/313 (1.6%)	3/216 (1.4%)	7/375 (1.9%)	1/314 (0.3%)	2/72 (2.8%)	0.361
関節炎	14/313 (4.5%)	9/216 (4.2%)	23/375 (6.1%)	5/314 (1.6%)	3/72 (4.2%)	0.064
骨粗鬆症	31/313 (9.9%)	23/216 (10.6%)	45/375 (12.0%)	4/314 (1.3%)	0/72 (0.0%)	<0.001
中耳炎	31/313 (9.9%)	27/216 (12.5%)	56/375 (14.9%)	68/314 (21.7%)	12/72 (16.7%)	0.001
アスピリン喘息・不耐症	16/300 (5.3%)	17/203 (8.4%)	26/356 (7.3%)	16/302 (5.3%)	2/71 (2.8%)	0.335
精神疾患	26/305 (8.5%)	12/205 (5.9%)	36/361 (10.0%)	50/303 (16.5%)	22/72 (30.6%)	<0.001
【呼吸機能検査】						
n	313	216	375	314	72	
FEV1 [mL]	2200±587	1770±535	1679±609	2781±680	2436±635	<0.001
FEV1/FVC [%]	75±9	66±11	65±14	80±10	79±8	<0.001
%FEV1 [%]	108±18	87±21	79±23	100±16	93±18	<0.001
【強制オシレーション法検査】						
n	179	104	174	205	38	
Fres mean [Hz]	9.47±4.58	10.88±5.39	11.73±5.72	6.97±3.02	11.48±5.33	<0.001
【呼気NO検】						
n	244	149	271	274	64	
濃度 [ppb]	32.0±27.2	39.9±35.0	45.6±44.2	33.0±35.5	33.4±31.3	<0.001
【血液検査】						
n	313	216	375	314	72	
白血球数 [μL]	5821±1574	6053±1737	6824±2001	5975±1567	7087±2234	<0.001
好酸球数 [μL]	259±253	227±175	346±434	218±204	225±190	<0.001
好中球 [μL]	3725±1557	3629±1542	4295±1848	3637±1464	4560±2288	<0.001
総IgE [IU/ml]						
n	299	211	365	301	69	

Mean±SD	363.3±1279.6	591.5±1023.9	550.1±1252.2	414.6±876.9	476.9±954.0	0.104
特異的 IgE (class)						
HD	70/313 (22.4%)	119/216 (55.1%)	99/375 (26.4%)	184/314 (58.6%)	37/72 (51.4%)	<0.001
ヤケヒョウヒダニ	74/313 (23.6%)	123/216 (56.9%)	116/375 (30.9%)	188/314 (59.9%)	42/72 (58.3%)	<0.001
コナヒョウヒダニ	14/313 (4.5%)	21/216 (9.7%)	26/375 (6.9%)	35/314 (11.1%)	6/72 (8.3%)	<0.001
スギ	148/313 (47.3%)	129/216 (59.7%)	164/375 (43.7%)	205/314 (65.3%)	42/72 (58.3%)	<0.001
ヒノキ	68/313 (21.7%)	63/216 (29.2%)	69/375 (18.4%)	93/314 (29.6%)	19/72 (26.4%)	0.003
ブタクサ	30/313 (9.6%)	34/216 (15.7%)	32/375 (8.5%)	49/314 (15.6%)	8/72 (11.1%)	0.049
ハルガヤ	25/313 (8.0%)	26/216 (12.0%)	22/375 (5.9%)	42/314 (13.4%)	6/72 (8.3%)	0.014
カモガヤ	47/313 (15.0%)	42/216 (19.4%)	44/375 (11.7%)	74/314 (23.6%)	17/72 (23.6%)	0.005
アスペルギルス	26/313 (8.3%)	43/216 (19.9%)	45/375 (12.0%)	41/314 (13.1%)	3/72 (4.2%)	0.003
アルテルナリア	10/313 (3.2%)	14/216 (6.5%)	13/375 (3.5%)	31/314 (9.9%)	2/72 (2.8%)	0.001
カンジダ	32/313 (10.2%)	50/216 (23.1%)	79/375 (21.1%)	48/314 (15.3%)	14/72 (19.4%)	<0.001
トリコフィトン	11/313 (3.5%)	16/216 (7.4%)	18/375 (4.8%)	13/314 (4.1%)	4/72 (5.6%)	<0.001
イヌ	19/313 (6.1%)	35/216 (16.2%)	15/375 (4.0%)	50/314 (15.9%)	7/72 (9.7%)	<0.001
ネコ	15/313 (4.8%)	29/216 (13.4%)	18/375 (4.8%)	75/314 (23.9%)	12/72 (16.7%)	<0.001
ゴキブリ	21/313 (6.7%)	35/216 (16.2%)	37/375 (9.9%)	36/314 (11.5%)	11/72 (15.3%)	0.051
ガ	48/313 (15.3%)	62/216 (28.7%)	68/375 (18.1%)	83/314 (26.4%)	16/72 (22.2%)	0.001
ハンノキ	21/313 (6.7%)	34/216 (15.7%)	31/375 (8.3%)	36/314 (11.5%)	7/72 (9.7%)	0.002
病型 (アトピー/非アトピー)						
アトピー	143/313 (45.7%)	166/216 (76.9%)	201/375 (53.6%)	239/314 (76.1%)	47/72 (65.3%)	<0.001
【治療薬】						
吸入ステロイド用量						
低用量	101/313 (32.3%)	57/216 (26.4%)	58/375 (15.5%)	87/314 (27.7%)	17/72 (23.6%)	<0.001
中間用量	153/313 (48.9%)	96/216 (44.4%)	182/375 (48.5%)	145/314 (46.2%)	21/72 (29.2%)	
高用量	59/313 (18.8%)	63/216 (29.2%)	135/375 (36.0%)	82/314 (26.1%)	34/72 (47.2%)	
吸入短時間作用性β2刺激薬	22/313 (7.0%)	32/216 (14.8%)	70/375 (18.7%)	42/314 (13.4%)	15/72 (20.8%)	0.002
吸入長時間作用性β2刺激薬	3/313 (1.0%)	3/216 (1.4%)	10/375 (2.7%)	3/314 (1.0%)	2/72 (2.8%)	0.291

スマート療法	22/313 (7.0%)	12/216 (5.6%)	41/375 (10.9%)	29/314 (9.2%)	5/72 (6.9%)	0.170
貼付β2刺激薬	5/313 (1.6%)	4/216 (1.9%)	9/375 (2.4%)	7/314 (2.2%)	2/72 (2.8%)	0.681
内服β2刺激薬	3/313 (1.0%)	6/216 (2.8%)	5/375 (1.3%)	1/314 (0.3%)	1/72 (1.4%)	0.176
LTRA	112/313 (35.8%)	108/216 (50.0%)	254/375 (67.7%)	179/314 (57.0%)	48/72 (66.7%)	<0.001
テオフィリン	35/313 (11.2%)	60/216 (27.8%)	131/375 (34.9%)	85/314 (27.1%)	15/72 (20.8%)	<0.001
LAMA	12/313 (3.8%)	19/216 (8.8%)	108/375 (28.8%)	29/314 (9.2%)	9/72 (12.5%)	<0.001
抗アレルギー薬	27/313 (8.6%)	35/216 (16.2%)	86/375 (22.9%)	82/314 (26.1%)	22/72 (30.6%)	<0.001
オマリズマブ	1/313 (0.3%)	9/216 (4.2%)	19/375 (5.1%)	10/314 (3.2%)	3/72 (4.2%)	0.057
メボリズマブ	4/313 (1.3%)	4/216 (1.9%)	18/375 (4.8%)	8/314 (2.5%)	0/72 (0.0%)	0.096
経口ステロイド1日量 [PSL mg]	0.1±0.9	0.2±1.1	1.0±3.4	0.4±1.6	0.3±1.5	<0.001
アレルゲン免疫療法	5/313 (1.6%)	9/216 (4.2%)	3/375 (0.8%)	13/314 (4.1%)	0/72 (0.0%)	0.021
サーモプラスティ	0/313 (0.0%)	0/216 (0.0%)	2/375 (0.5%)	2/314 (0.6%)	0/72 (0.0%)	0.491
バイオ製剤	5/313 (1.6%)	12/216 (5.6%)	37/375 (9.9%)	17/314 (5.4%)	3/72 (4.2%)	<0.001
コントローラ ー数						
0	47/313 (15.0%)	19/216 (8.8%)	9/375 (2.4%)	26/314 (8.3%)	4/72 (5.6%)	<0.001
1	143/313 (45.7%)	65/216 (30.1%)	85/375 (22.7%)	92/314 (29.3%)	12/72 (16.7%)	
2	87/313 (27.8%)	73/216 (33.8%)	99/375 (26.4%)	87/314 (27.7%)	28/72 (38.9%)	
3	32/313 (10.2%)	41/216 (19.0%)	93/375 (24.8%)	73/314 (23.2%)	22/72 (30.6%)	
4	4/313 (1.3%)	15/216 (6.9%)	66/375 (17.6%)	27/314 (8.6%)	3/72 (4.2%)	
5	0/313 (0.0%)	3/216 (1.4%)	23/375 (6.1%)	8/314 (2.5%)	3/72 (4.2%)	
6	0/313 (0.0%)	0/216 (0.0%)	0/375 (0.0%)	1/314 (0.3%)	0/72 (0.0%)	
【QOL調査】						
ACQ sum6						
n	313	216	375	314	72	<0.001
Mean±SD	2.4±2.7	2.2±2.7	7.9±5.6	3.4±3.8	4.6±4.1	
AQLQ(S) 生活 の質全体						
n	264	176	274	282	67	<0.001
Mean±SD	6.2±0.7	6.2±0.7	5.3±1.1	6.0±0.8	5.8±0.9	
ASK-20 総スコア						
n	281	183	327	297	66	<0.001
Mean±SD	74.5±6.8	73.2±7.0	72.2±7.9	69.5±7.3	69.0±7.9	
ASK-20 障壁数						
n	281	183	327	297	66	<0.001
Mean±SD	13.2±2.2	12.7±2.3	12.3±2.5	11.6±2.4	11.7±2.5	

【登録前一年間の状況】						
喘息予定外受診						
0	166/209 (79.4%)	103/133 (77.4%)	142/213 (66.7%)	156/228 (68.4%)	33/51 (64.7%)	0.005
1	26/209 (12.4%)	9/133 (6.8%)	27/213 (12.7%)	27/228 (11.8%)	7/51 (13.7%)	
2	6/209 (2.9%)	6/133 (4.5%)	17/213 (8.0%)	13/228 (5.7%)	3/51 (5.9%)	
3	1/209 (0.5%)	6/133 (4.5%)	9/213 (4.2%)	9/228 (3.9%)	2/51 (3.9%)	
4	4/209 (1.9%)	1/133 (0.8%)	4/213 (1.9%)	6/228 (2.6%)	1/51 (2.0%)	
5~9	5/209 (2.4%)	6/133 (4.5%)	6/213 (2.8%)	13/228 (5.7%)	5/51 (9.8%)	
10~	1/209 (0.5%)	2/133 (1.5%)	8/213 (3.8%)	4/228 (1.8%)	0/51 (0.0%)	
喘息入院回数						
0	172/184 (93.5%)	105/123 (85.4%)	144/204 (70.6%)	178/196 (90.8%)	40/49 (81.6%)	<0.001
1	8/184 (4.3%)	11/123 (8.9%)	35/204 (17.2%)	11/196 (5.6%)	7/49 (14.3%)	
2	2/184 (1.1%)	2/123 (1.6%)	14/204 (6.9%)	4/196 (2.0%)	1/49 (2.0%)	
3	2/184 (1.1%)	2/123 (1.6%)	5/204 (2.5%)	2/196 (1.0%)	0/49 (0.0%)	
4	0/184 (0.0%)	1/123 (0.8%)	2/204 (1.0%)	1/196 (0.5%)	1/49 (2.0%)	
5~9	0/184 (0.0%)	1/123 (0.8%)	3/204 (1.5%)	0/196 (0.0%)	0/49 (0.0%)	
10~	0/184 (0.0%)	1/123 (0.8%)	1/204 (0.5%)	0/196 (0.0%)	0/49 (0.0%)	
【血清学的検査】						
n	94	91	216	131	31	
ペリオスチン [ng/mL]	349±1.59	392±1.52	358±1.59	301±1.53	260±1.41	<0.001
TGF-β [ng/mL]	16.7±1.35	16.5±1.50	17.3±1.40	19.5±1.33	19.5±1.30	<0.001
IL-33 [pg/mL]	8.23±2.43	8.17±2.50	8.86±2.79	13.02±3.01	11.59±2.83	<0.001
IL-25 [pg/mL]	97.3±1.37	95.1±1.35	96.6±1.32	105.2±1.61	106.3±1.60	0.108
YKL40 [ng/mL]	63.2±2.58	71.9±2.13	63.2±2.30	25.8±1.99	47.7±2.75	<0.001
Eotaxin [pg/mL]	138±1.95	153±1.88	152±1.96	136±1.92	122±1.82	0.236
TARC [pg/mL]	608±1.89	634±1.79	669±2.17	545±1.96	532±1.90	0.067
IFN-γ [pg/mL]	25.9±2.32	27.0±2.38	28.7±2.71	35.6±2.95	35.4±3.16	0.079
IL-1ra [ng/mL]	1.16±1.35	1.25±1.45	1.30±1.44	1.08±1.40	1.39±1.47	<0.001
IL-2 [pg/mL]	35.7±3.64	36.2±3.62	33.4±3.90	51.6±4.88	34.7±4.12	0.075
IL-4 [pg/mL]	21.0±3.43	22.7±3.20	18.5±3.21	28.1±3.61	17.3±3.46	0.029
IL-5 [pg/mL]	2.38±1.64	2.0±1.55	2.50±1.75	2.43±1.60	2.16±1.29	0.462
IL-6 [pg/mL]	2.48±1.59	2.45±1.60	2.72±1.67	2.29±1.39	2.79±1.71	0.010
IL-7 [pg/mL]	13.9±1.56	14.9±1.62	13.7±1.65	16.9±1.64	15.6±1.58	0.002
IL-8 [pg/mL]	9.69±2.07	10.04±1.98	10.86±1.93	9.33±2.04	9.44±1.86	0.308
IL-12p70 [pg/mL]	76.5±2.94	76.5±2.62	69.5±2.30	105.1±3.24	105.9±3.12	0.002
IL-13 [pg/mL]	169±1.83	169±1.73	175±1.66	193±1.98	180±1.90	0.405
IL-18 [pg/mL]	158±1.72	163±1.65	174±1.89	147±1.74	186±1.61	0.062
IP-10 [pg/mL]	16.6±1.48	19.0±1.59	17.7±1.56	13.5±1.40	17.4±1.43	<0.001
MCP-1 [pg/mL]	354±1.43	388±1.38	363±1.72	310±1.47	380±1.21	0.002
MIP-1α [pg/mL]	66.0±1.87	74.6±1.98	66.3±1.87	70.6±2.10	68.3±2.01	0.644

MIP-1 β [pg/mL]	189 \pm 1.72	206 \pm 1.79	197 \pm 1.73	203 \pm 1.73	218 \pm 1.60	0.693
PDGF-BB [ng/mL]	6.43 \pm 1.56	6.44 \pm 1.54	7.11 \pm 1.62	8.17 \pm 1.49	8.12 \pm 1.38	<0.001
RANTES [ng/mL]	28.8 \pm 1.72	27.3 \pm 1.63	28.4 \pm 1.69	31.4 \pm 1.58	32.6 \pm 1.59	0.165
TNF- α [pg/mL]	3.75 \pm 1.87	3.76 \pm 1.74	3.80 \pm 1.73	4.65 \pm 2.27	4.27 \pm 1.97	0.030
ST2/IL-1R4 [ng/mL]	7.79 \pm 1.56	8.04 \pm 1.63	8.01 \pm 1.66	6.56 \pm 1.68	7.85 \pm 1.47	0.004
Leptin [ng/mL]	20.9 \pm 2.20	19.3 \pm 1.98	23.3 \pm 2.19	17.0 \pm 2.14	50.7 \pm 1.63	<0.001
TIMP1 [ng/mL]	129 \pm 1.22	136 \pm 1.26	138 \pm 1.23	129 \pm 1.20	137 \pm 1.18	0.010
MMP-1 [ng/mL]	3.53 \pm 1.61	4.09 \pm 1.78	4.37 \pm 1.88	3.99 \pm 1.77	3.35 \pm 1.69	0.016
MMP-2 [ng/mL]	258 \pm 1.32	252 \pm 1.30	260 \pm 1.33	254 \pm 1.29	242 \pm 1.27	0.616
MMP-3 [ng/mL]	19.6 \pm 1.71	23.3 \pm 1.92	23.6 \pm 1.89	20.7 \pm 1.82	16.6 \pm 1.94	0.007
MMP-8 [ng/mL]	0.99 \pm 2.08	0.91 \pm 2.04	1.26 \pm 2.11	1.07 \pm 2.03	1.15 \pm 1.98	0.003
MMP-12 [pg/mL]	22.0 \pm 2.45	22.2 \pm 2.26	24.6 \pm 2.47	30.9 \pm 2.87	29.8 \pm 2.88	0.027
【尿検査】						
n	94	90	215	132	31	
尿中LTE4 [pg/mg creatinine]	90 \pm 2.00	98 \pm 1.94	115 \pm 2.40	99 \pm 2.19	106 \pm 2.26	0.110
【登録後一年間の状況】喘息急性増悪回数						
0	69/89 (77.5%)	62/86 (72.1%)	116/199 (58.3%)	82/120 (68.3%)	17/30 (56.7%)	0.001
1	17/89 (19.1%)	12/86 (14.0%)	37/199 (18.6%)	17/120 (14.2%)	6/30 (20.0%)	
2	3/89 (3.4%)	3/86 (3.5%)	11/199 (5.5%)	12/120 (10.0%)	2/30 (6.7%)	
3	0/89 (0.0%)	4/86 (4.7%)	9/199 (4.5%)	1/120 (0.8%)	2/30 (6.7%)	
4	0/89 (0.0%)	0/86 (0.0%)	6/199 (3.0%)	2/120 (1.7%)	1/30 (3.3%)	
5~9	0/89 (0.0%)	3/86 (3.5%)	9/199 (4.5%)	6/120 (5.0%)	2/30 (6.7%)	
10~	0/89 (0.0%)	2/86 (2.3%)	11/199 (5.5%)	0/120 (0.0%)	0/30 (0.0%)	

表3 全体のクラスター解析要約

クラスター	A1	A2	A3	A4	A5
人数	(n=313)	(n=216)	(n=375)	(n=314)	(n=72)
要約	高齢発症短罹病 軽症高齢者	長罹病アトピー 型高齢者	高齢発症 COPD 合併最重症高齢 者	アトピー型若年 者	肥満重症若年者
基本情報	高齢 高齢発症、短罹 患	高齢 男性多め 若年発症、長罹 患	高齢 男性多め 高齢発症 喫煙歴	若年 若年発症	若年 BMI 高値 喫煙歴
合併症	高血圧	高血圧、糖尿病、 心疾患	COPD 高血圧、糖尿病 骨粗鬆症	アレルギー性鼻 炎、皮膚炎、花粉 症、中耳炎	アレルギー性鼻 炎、皮膚炎、花粉 症 睡眠時無呼吸症 候群、高血圧、糖 尿病、精神疾患

生理機能		低肺機能 FeNO 高値	最低肺機能、 Fres 高値、FeNO 高値		Fres 高値
血算			白血球数多 好酸球数多 好中球数多		白血球数多 好中球数多
特異的 IgE		RAST(ダニ、スギ、ヒノキ、ブタクサ、ハルガヤ、カモガヤ、アスペルギルス、トリコフィトン、イヌ、ガ、ハンノキ)	RAST(カンジダ)	RAST(ダニ、スギ、ヒノキ、ブタクサ、ハルガヤ、カモガヤ、アルテルナリア、イヌ、ネコ、ガ、ハンノキ)	RAST(ダニ、スギ、カモガヤ、カンジダ)
病型		アトピー		アトピー	
治療薬		アレルギー免疫療法	高用量 ICS SABA、LTRA、テオフィリン、LAMA OCS、バイオ	アレルギー免疫療法	高用量 ICS SABA LTRA 抗アレルギー薬
調査票		ASK-20 高値	ACQ6 高値 AQLQ 低値		
コントロール			予定外受診多 入院回数多 急性増悪回数多		予定外受診多 急性増悪回数多
血清サイトカイン値		ペリオスチン YKL40 IL-4 IP-10 MCP-1 ST2 MMP3	ペリオスチン IL-1RA IL-6 ST2 TIMP1 MMP1 MMP3 MMP8	TGF- β IL-33 IL-4 IL-7 IL-12p70 PDGF-BB TNF- α MMP12	TGF- β IL-1RA IL-6 IL-12p70 MCP-1 PDGF-BB Leptin TIMP1

次に高齢者ぜん息(E)に限定し先述の変数を用いてクラスター解析を行った。デンドログラムを図2に、結果を表4に、結果の要約を表5に示す。若年発症長罹病期間でアトピー素因のある中等症クラスターE2、最高齢で肥満合併、最重症のクラスターE3、および高齢発症短罹病軽症のクラスターE1に分類された。軽症のクラスターE1が大多数を占める一方、クラスターE3は比較的少なく全体の約14%であった。最重症のクラスターE3は末梢血好酸球数、好中球数が多く、血清のIL-5、IL-8、IP-10、IL-1RA、MMP3が高い特徴を示した。

図2 高齢者のデンドログラム

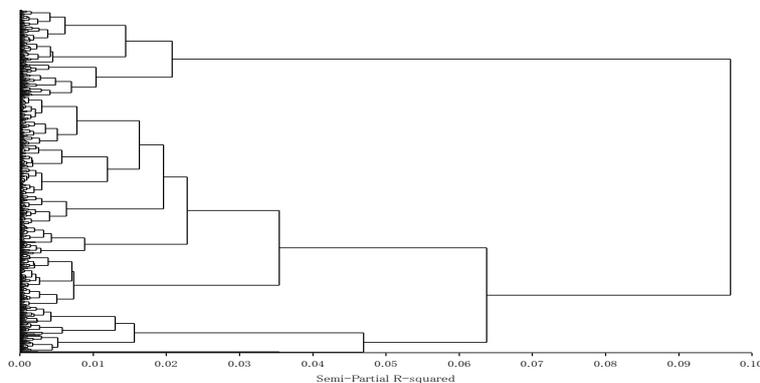


表4 高齢者 (E)のクラスター解析結果

項目	E1 (n=416)	E2 (n=171)	E3 (n=93)	P 値
【患者背景】				
n	416	171	93	
年齢 [歳]	72.5±5.8	74.3±6.0	77.5±6.2	<0.001
男性	159/416 (38.2%)	81/171 (47.4%)	43/93 (46.2%)	0.077
BMI [kg/m ²]	23.4±3.5	23.4±3.3	24.5±4.5	0.024
喘息発症年齢 [歳]	61.9±10.2	29.4±17.7	58.6±14.6	<0.001
経過				
小児発症持ち越し	0/416 (0.0%)	15/169 (8.9%)	0/93 (0.0%)	<0.001
小児発症再燃	1/416 (0.2%)	35/169 (20.7%)	1/93 (1.1%)	
成人発症	415/416 (99.8%)	119/169 (70.4%)	92/93 (98.9%)	
喘息罹患年数	10.5±8.1	37.9±16.5	18.7±14.0	<0.001
喘息家族歴あり	118/416 (28.4%)	56/171 (32.7%)	22/93 (23.7%)	0.281
喫煙歴				
Current	11/416 (2.6%)	7/171 (4.1%)	1/93 (1.1%)	0.108
Ex	162/416 (38.9%)	69/171 (40.4%)	49/93 (52.7%)	
Never	243/416 (58.4%)	95/171 (55.6%)	43/93 (46.2%)	
喫煙指数	646±614	554±693	505±526	0.296
n	170	72	48	
【併存症】				
副鼻腔炎 (蓄膿症)	169/413 (40.9%)	89/168 (53.0%)	23/91 (25.3%)	<0.001
アレルギー性鼻炎	85/416 (20.4%)	32/171 (18.7%)	15/93 (16.1%)	0.615
アレルギー性結膜炎	10/416 (2.4%)	11/171 (6.4%)	6/93 (6.5%)	0.032
アトピー性皮膚炎	14/416 (3.4%)	11/171 (6.4%)	2/93 (2.2%)	0.140
花粉症	115/416 (27.6%)	41/171 (24.0%)	26/93 (28.0%)	0.635
食物アレルギー	19/416 (4.6%)	9/171 (5.3%)	4/93 (4.3%)	0.918
薬物アレルギー	34/416 (8.2%)	16/171 (9.4%)	11/93 (11.8%)	0.526
アナフィラキシー	11/416 (2.6%)	17/171 (9.9%)	2/93 (2.2%)	<0.001
蕁麻疹	37/416 (8.9%)	20/171 (11.7%)	14/93 (15.1%)	0.177
慢性閉塞性肺疾患 (COPD)	42/394 (10.7%)	15/163 (9.2%)	13/90 (14.4%)	0.432
胃食道逆流症 (GERD)	63/416 (15.1%)	46/171 (26.9%)	15/93 (16.1%)	0.003
睡眠時無呼吸症候群 (SAS)	21/416 (5.0%)	19/171 (11.1%)	5/93 (5.4%)	0.024
高血圧	163/416 (39.2%)	74/171 (43.3%)	46/93 (49.5%)	0.168
糖尿病	53/416 (12.7%)	25/171 (14.6%)	13/93 (14.0%)	0.818
心疾患	34/416 (8.2%)	19/171 (11.1%)	8/93 (8.6%)	0.522
脳卒中	6/416 (1.4%)	4/171 (2.3%)	5/93 (5.4%)	0.065
関節炎	19/416 (4.6%)	11/171 (6.4%)	8/93 (8.6%)	0.265
骨粗鬆症	61/416 (14.7%)	21/171 (12.3%)	12/93 (12.9%)	0.721
中耳炎	39/416 (9.4%)	24/171 (14.0%)	16/93 (17.2%)	0.054
解熱鎮痛薬による喘息発作	12/395 (3.0%)	10/163 (6.1%)	5/89 (5.6%)	0.191
アスピリン喘息・不耐症	16/396 (4.0%)	19/162 (11.7%)	6/90 (6.7%)	0.003
精神疾患	21/402 (5.2%)	8/164 (4.9%)	6/90 (6.7%)	0.821
【呼吸機能検査】				
n	416	171	93	
FEV1 [mL]	1843±544	1624±537	1534±617	<0.001
FEV1/FVC [%]	69±12	64±12	65±14	<0.001
%FEV1 [%]	96±24	85±24	82±28	<0.001
【強制オシレーション法検査】 (任意)				
n	221	80	36	
Fres mean [Hz]	10.90±5.41	12.11±5.28	12.96±5.58	0.044
【呼気NO検査】 (任意)				
n	316	117	61	

濃度 [ppb]	36.5±32.0	38.9±40.4	45.7±44.9	0.180
【血液検査】				
n	416	171	93	
白血球数 [μL]	6020±1574	6390±2098	7106±2116	<0.001
好酸球数 [μL]	270±261	245±210	376±656	0.007
好中球 [μL]	3795±1517	4012±1959	4420±1853	0.045
総IgE [IU/ml]				
n	397	169	91	
Mean±SD	434.5±971.6	471.6±794.2	502.0±823.2	0.779
特異的IgE (class)				
HD	105/416 (25.2%)	76/171 (44.4%)	19/93 (20.4%)	<0.001
ヤケヒョウヒダニ	114/416 (27.4%)	76/171 (44.4%)	25/93 (26.9%)	<0.001
コナヒョウヒダニ	29/416 (7.0%)	13/171 (7.6%)	5/93 (5.4%)	0.661
スギ	198/416 (47.6%)	82/171 (48.0%)	39/93 (41.9%)	0.443
ヒノキ	94/416 (22.6%)	41/171 (24.0%)	21/93 (22.6%)	0.586
ブタクサ	44/416 (10.6%)	20/171 (11.7%)	11/93 (11.8%)	0.137
ハルガヤ	42/416 (10.1%)	12/171 (7.0%)	4/93 (4.3%)	0.120
カモガヤ	62/416 (14.9%)	19/171 (11.1%)	13/93 (14.0%)	0.428
アスペルギルス	47/416 (11.3%)	30/171 (17.5%)	13/93 (14.0%)	0.170
アルテルナリア	11/416 (2.6%)	10/171 (5.8%)	6/93 (6.5%)	0.266
カンジダ	69/416 (16.6%)	39/171 (22.8%)	22/93 (23.7%)	0.178
トリコフィトン	23/416 (5.5%)	11/171 (6.4%)	6/93 (6.5%)	0.647
イヌ	24/416 (5.8%)	14/171 (8.2%)	5/93 (5.4%)	0.624
ネコ	26/416 (6.3%)	6/171 (3.5%)	4/93 (4.3%)	0.215
ゴキブリ	42/416 (10.1%)	15/171 (8.8%)	8/93 (8.6%)	0.952
ガ	82/416 (19.7%)	35/171 (20.5%)	17/93 (18.3%)	0.995
ハンノキ	36/416 (8.7%)	21/171 (12.3%)	11/93 (11.8%)	0.351
病型 (アトピー/非アトピー)				
アトピー	220/416 (52.9%)	110/171 (64.3%)	47/93 (50.5%)	0.024
【治療薬】				
吸入ステロイド用量				
低用量	115/416 (27.6%)	40/171 (23.4%)	7/93 (7.5%)	<0.001
中間用量	203/416 (48.8%)	75/171 (43.9%)	49/93 (52.7%)	
高用量	98/416 (23.6%)	56/171 (32.7%)	37/93 (39.8%)	
吸入短時間作用性β2刺激薬	31/416 (7.5%)	26/171 (15.2%)	26/93 (28.0%)	<0.001
吸入長時間作用性β2刺激薬	7/416 (1.7%)	2/171 (1.2%)	5/93 (5.4%)	0.049
スマート療法	37/416 (8.9%)	6/171 (3.5%)	12/93 (12.9%)	0.066
貼付β2刺激薬	7/416 (1.7%)	2/171 (1.2%)	4/93 (4.3%)	0.375
内服β2刺激薬	4/416 (1.0%)	4/171 (2.3%)	3/93 (3.2%)	0.405
LTRA	207/416 (49.8%)	85/171 (49.7%)	77/93 (82.8%)	<0.001
テオフィリン	79/416 (19.0%)	53/171 (31.0%)	42/93 (45.2%)	<0.001
LAMA	43/416 (10.3%)	20/171 (11.7%)	42/93 (45.2%)	<0.001
抗アレルギー薬	52/416 (12.5%)	20/171 (11.7%)	29/93 (31.2%)	<0.001
オマリズマブ	6/416 (1.4%)	7/171 (4.1%)	8/93 (8.6%)	0.007
メボリズマブ	9/416 (2.2%)	4/171 (2.3%)	8/93 (8.6%)	0.022
経口ステロイド1日量 [PDL換算mg]	0.3±1.7	0.4±1.7	1.2±3.1	<0.001
アレルギー免疫療法	4/416 (1.0%)	6/171 (3.5%)	0/93 (0.0%)	0.105
サーモプラスティ	1/416 (0.2%)	0/171 (0.0%)	0/93 (0.0%)	0.866
バイオ製剤	15/416 (3.6%)	9/171 (5.3%)	16/93 (17.2%)	<0.001
コントローラー数				
0	42/416 (10.1%)	13/171 (7.6%)	1/93 (1.1%)	<0.001
1	151/416 (36.3%)	54/171 (31.6%)	8/93 (8.6%)	
2	123/416 (29.6%)	57/171 (33.3%)	21/93 (22.6%)	
3	70/416 (16.8%)	35/171 (20.5%)	28/93 (30.1%)	
4	27/416 (6.5%)	9/171 (5.3%)	24/93 (25.8%)	

	5	3/416 (0.7%)	3/171 (1.8%)	11/93 (11.8%)	
【QOL 調査】					
ACQ sum6					
n		416	171	93	<0.001
Mean±SD		3.2±3.2	3.4±3.7	12.0±5.7	
AQLQ(S) 生活の質全体					
n		319	130	66	<0.001
Mean±SD		6.1±0.7	6.0±0.9	4.6±1.1	
ASK-20 障壁数					
n		353	145	82	0.090
Mean±SD		13.0±2.4	12.7±2.2	12.4±2.7	
【登録前一年のコントロール状況】					
喘息予定外受診					
0		193/250 (77.2%)	74/94 (78.7%)	33/53 (62.3%)	0.031
1		26/250 (10.4%)	10/94 (10.6%)	5/53 (9.4%)	
2		11/250 (4.4%)	2/94 (2.1%)	6/53 (11.3%)	
3		4/250 (1.6%)	2/94 (2.1%)	3/53 (5.7%)	
4		4/250 (1.6%)	1/94 (1.1%)	2/53 (3.8%)	
5~9		8/250 (3.2%)	4/94 (4.3%)	1/53 (1.9%)	
10~		4/250 (1.6%)	1/94 (1.1%)	3/53 (5.7%)	
喘息入院回数					
0		205/230 (89.1%)	79/94 (84.0%)	27/52 (51.9%)	<0.001
1		17/230 (7.4%)	9/94 (9.6%)	12/52 (23.1%)	
2		6/230 (2.6%)	1/94 (1.1%)	5/52 (9.6%)	
3		2/230 (0.9%)	2/94 (2.1%)	3/52 (5.8%)	
4		0/230 (0.0%)	1/94 (1.1%)	2/52 (3.8%)	
5~9		0/230 (0.0%)	1/94 (1.1%)	2/52 (3.8%)	
10~		0/230 (0.0%)	1/94 (1.1%)	1/52 (1.9%)	
【血清学的検査】 (重症例)					
n		163	78	66	
ペリオスチン [ng/mL]		369±1.59	403±1.51	404±1.62	0.227
TGF-β [ng/mL]		16.4±1.38	16.8±1.49	16.1±1.52	0.776
IL-33 [pg/mL]		8.06±2.56	7.94±2.35	8.46±2.82	0.914
IL-25 [pg/mL]		95.5±1.33	94.2±1.21	95.3±1.21	0.910
YKL40 [ng/mL]		66.7±2.28	78.5±2.17	91.3±2.35	0.027
Eotaxin [pg/mL]		155±2.12	154±1.72	159±1.78	0.956
TARC [pg/mL]		633±1.92	688±1.78	686±2.12	0.560
IFN-γ [pg/mL]		26.7±2.56	25.9±2.16	28.1±2.61	0.855
IL-1ra [ng/mL]		1.19±1.38	1.34±1.53	1.31±1.44	0.030
IL-2 [pg/mL]		33.2±3.75	33.4±3.46	27.3±3.99	0.555
IL-4 [pg/mL]		18.9±3.21	26.1±3.17	21.6±2.86	0.119
IL-5 [pg/mL]		2.34±1.59	2.23±1.45	2.74±1.93	0.030
IL-6 [pg/mL]		2.53±1.69	2.70±1.73	2.85±1.67	0.277
IL-7 [pg/mL]		13.2±1.53	14.2±1.77	14.1±1.63	0.483
IL-8 [pg/mL]		10.12±1.92	10.71±1.95	12.87±1.95	0.045
IL-12p70 [pg/mL]		69.7±2.53	67.7±2.35	63.5±2.10	0.763
IL-13 [pg/mL]		167±1.69	173±1.65	174±1.68	0.787
IL-18 [pg/mL]		164±1.71	162±1.54	163±2.53	0.987
IP-10 [pg/mL]		17.7±1.46	18.6±1.62	20.9±1.68	0.038
MCP-1 [pg/mL]		368±1.58	362±1.52	347±1.76	0.677
MIP-1α [pg/mL]		68.4±1.92	70.4±1.88	60.4±1.70	0.285
MIP-1β [pg/mL]		199±1.73	202±1.73	179±1.59	0.304
PDGF-BB [ng/mL]		6.33±1.52	6.92±1.58	6.67±1.74	0.351
RANTES [ng/mL]		27.7±1.70	26.7±1.66	28.0±1.80	0.826
TNF-α [pg/mL]		3.61±1.71	3.71±1.59	3.90±1.77	0.601

ST2/IL-1R4 [ng/mL]	8.11±1.67	7.99±1.58	8.66±1.65	0.583
Leptin [ng/mL]	20.8±2.18	18.1±2.02	21.2±2.32	0.351
TIMP1 [ng/mL]	131±1.22	143±1.26	142±1.24	0.002
MMP-1 [ng/mL]	3.73±1.70	4.84±1.93	4.49±2.07	0.005
MMP-2 [ng/mL]	258±1.33	259±1.26	273±1.32	0.358
MMP-3 [ng/mL]	20.3±1.73	25.7±2.04	26.2±1.90	0.003
MMP-8 [ng/mL]	1.06±2.16	1.13±2.07	1.07±2.38	0.850
MMP-12 [pg/mL]	22.4±2.40	21.0±1.97	22.6±2.49	0.821
【尿検査】（重症例）				
n	164	76	66	
尿中LTE4 [pg/mg creatinine]	105±2.05	105±2.26	102±2.40	0.968
【登録後一年間の状況】喘息急性増悪回数				
0	115/153 (75.2%)	49/72 (68.1%)	31/62 (50.0%)	<0.001
1	26/153 (17.0%)	10/72 (13.9%)	11/62 (17.7%)	
2	4/153 (2.6%)	7/72 (9.7%)	5/62 (8.1%)	
3	5/153 (3.3%)	2/72 (2.8%)	4/62 (6.5%)	
4	0/153 (0.0%)	0/72 (0.0%)	2/62 (3.2%)	
5~9	0/153 (0.0%)	3/72 (4.2%)	4/62 (6.5%)	
10~	3/153 (2.0%)	1/72 (1.4%)	5/62 (8.1%)	

表5 高齢者クラスター解析のまとめ

クラスター	E1	E2	E3
人数	(n=416)	(n=171)	(n=93)
要約	高齢発症短罹病軽症型	若年発症中等症アトピー型	最高齢肥満最重症型
基本情報	最若年、高齢発症罹病期間短	若年発症長罹病	最高齢BMI高値
合併症		アナフィラキシー GERD、SAS、AERD	
生理機能	肺機能良	1秒率低値	1秒量低値、Fres高値
血算			白血球多 好酸球多 好中球多
特異的IgE		ダニ	
アトピー素因		アトピー	
治療薬	ICS低用量		ICS高用量 SABA、LAMA、LTRA、テオフィリン、LAMA、抗アレルギー薬 OCS、バイオ
調査票			ACQ6高値 AQLQ低値
コントロール状況			予定外受診多 入院回数多 増悪回数多
血清サイトカイン値		IL-1RA TIMP1 MMP1	YKL40 IL-1RA IL-5 IL-8 IP-10 TIMP1 MMP3

最後に、非高齢者ぜん息(NE)に限って行ったクラスター解析のデンドログラムを図3に、結果を表6に示す。肥満、SAS、GERD、生活習慣病および精神疾患を合併するクラスターNE1と、アトピー素因の強いクラスターNE2、3に分類された。クラスターNE1はACQ6が高く、AQLQが低く、血清Leptinが高い特徴があった。若年発症長罹病重症アトピー型のクラスターNE2は、男性が優位であり、COPDおよび心疾患、AERDの合併を認め、多くの治療薬を使われているが、アドヒアランスが有意に劣り、血清IL-18、YKL40、尿中LTE4が高値であった。最若年輕症アトピー型のクラスターNE3は、女性が優位であり、血清IL-4高値を示した。

図3 非高齢者デンドログラム

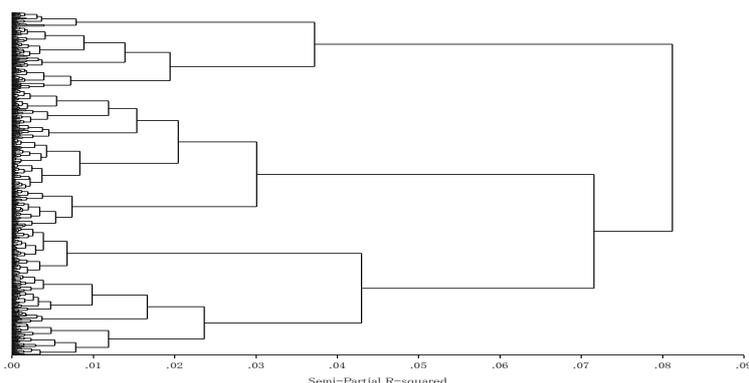


表6 非高齢者 (NE) クラスター解析結果

項目	NE1 (n=227)	NE2 (n=136)	NE3 (n=247)	P 値
【患者背景】				
N	227	136	247	
年齢 [歳]	53.8±8.2	56.3±6.2	41.0±9.6	<0.001
男性	88/227 (38.8%)	57/136 (41.9%)	73/247 (29.6%)	0.026
BMI [kg/m ²]	26.6±6.0	24.4±4.4	21.7±2.9	<0.001
喘息発症年齢 [歳]	43.8±15.2	23.2±17.0	24.6±15.4	<0.001
経過				
小児発症持ち越し	4/227 (1.8%)	31/135 (23.0%)	22/245 (9.0%)	<0.001
小児発症再燃	17/227 (7.5%)	26/135 (19.3%)	59/245 (24.1%)	
成人発症	206/227 (90.7%)	78/135 (57.8%)	164/245 (66.9%)	
喘息罹患年数	8.1±7.3	29.5±14.1	10.4±8.5	<0.001
喘息家族歴あり	56/227 (24.7%)	45/136 (33.1%)	74/247 (30.0%)	0.195
喫煙歴				
Current	18/227 (7.9%)	9/136 (6.6%)	16/247 (6.5%)	0.051
Ex	96/227 (42.3%)	51/136 (37.5%)	74/247 (30.0%)	
Never	113/227 (49.8%)	76/136 (55.9%)	157/247 (63.6%)	
喫煙指数	424±389	388±343	239±268	<0.001
N	112	57	83	<0.001
【併存症】				
副鼻腔炎 (蓄膿症)	101/226 (44.7%)	53/135 (39.3%)	100/247 (40.5%)	0.520
アレルギー性鼻炎	76/227 (33.5%)	52/136 (38.2%)	110/247 (44.5%)	0.047
アレルギー性結膜炎	37/227 (16.3%)	18/136 (13.2%)	44/247 (17.8%)	0.508

アトピー性皮膚炎	21/227 (9.3%)	18/136 (13.2%)	50/247 (20.2%)	0.003
花粉症	89/227 (39.2%)	52/136 (38.2%)	126/247 (51.0%)	0.012
食物アレルギー	23/227 (10.1%)	14/136 (10.3%)	32/247 (13.0%)	0.571
薬物アレルギー	26/227 (11.5%)	23/136 (16.9%)	33/247 (13.4%)	0.336
アナフィラキシー	14/227 (6.2%)	15/136 (11.0%)	14/247 (5.7%)	0.118
蕁麻疹	21/227 (9.3%)	18/136 (13.2%)	35/247 (14.2%)	0.236
慢性閉塞性肺疾患 (COPD)	10/216 (4.6%)	9/130 (6.9%)	4/242 (1.7%)	0.035
胃食道逆流症 (GERD)	60/227 (26.4%)	22/136 (16.2%)	26/247 (10.5%)	<0.001
睡眠時無呼吸症候群 (SAS)	37/227 (16.3%)	9/136 (6.6%)	9/247 (3.6%)	<0.001
高血圧	64/227 (28.2%)	27/136 (19.9%)	8/247 (3.2%)	<0.001
糖尿病	21/227 (9.3%)	10/136 (7.4%)	5/247 (2.0%)	0.003
心疾患	7/227 (3.1%)	10/136 (7.4%)	2/247 (0.8%)	0.002
脳卒中	2/227 (0.9%)	1/136 (0.7%)	0/247 (0.0%)	0.352
関節炎	9/227 (4.0%)	5/136 (3.7%)	2/247 (0.8%)	0.068
骨粗鬆症	3/227 (1.3%)	2/136 (1.5%)	4/247 (1.6%)	0.965
中耳炎	36/227 (15.9%)	24/136 (17.6%)	55/247 (22.3%)	0.188
解熱鎮痛薬による喘息発作	13/218 (6.0%)	23/128 (18.0%)	14/239 (5.9%)	<0.001
アスピリン喘息・不耐症	13/217 (6.0%)	12/127 (9.4%)	11/240 (4.6%)	0.181
精神疾患	49/219 (22.4%)	15/131 (11.5%)	47/240 (19.6%)	0.038
【呼吸機能検査】				
N	227	136	247	
FEV1 [mL]	2479±561	2035±600	2924±652	<0.001
FEV1/FVC [%]	78±9	67±11	82±9	<0.001
%FEV1 [%]	97±17	81±20	102±15	<0.001
【強制オシレーション法検査】				
N	122	80	161	
Fres mean [Hz]	8.42±3.87	9.95±5.17	6.63±2.84	<0.001
【呼気NO検査】				
N	190	104	214	
濃度 [ppb]	36.2±32.1	43.0±36.4	33.1±40.7	0.081
【血液検査】				
N	227	136	247	
白血球数 [μ L]	6416±1907	6303±1687	6087±1809	0.139
好酸球数 [μ L]	223±181	373±358	218±223	<0.001
好中球 [μ L]				
N	88	66	103	0.689
Mean±SD	3990±1710	3999±1525	3804±1874	
総IgE [IU/ml]				
N	217	135	236	0.010
Mean±SD	427.0±1428.3	804.9±1658.8	393.1±953.4	
特異的IgE (class)				
HD	88/227 (38.8%)	77/136 (56.6%)	144/247 (58.3%)	<0.001
ヤケヒョウヒダニ	94/227 (41.4%)	82/136 (60.3%)	152/247 (61.5%)	<0.001
コナヒョウヒダニ	16/227 (7.0%)	7/136 (5.1%)	32/247 (13.0%)	<0.001
スギ	121/227 (53.3%)	93/136 (68.4%)	155/247 (62.8%)	0.058
ヒノキ	50/227 (22.0%)	35/136 (25.7%)	71/247 (28.7%)	0.293
ブタクサ	19/227 (8.4%)	18/136 (13.2%)	41/247 (16.6%)	0.120
ハルガヤ	17/227 (7.5%)	14/136 (10.3%)	32/247 (13.0%)	0.286
カモガヤ	43/227 (18.9%)	25/136 (18.4%)	62/247 (25.1%)	0.351
アスペルギルス	13/227 (5.7%)	29/136 (21.3%)	26/247 (10.5%)	<0.001
アルテルナリア	7/227 (3.1%)	14/136 (10.3%)	22/247 (8.9%)	0.006
カンジダ	31/227 (13.7%)	29/136 (21.3%)	33/247 (13.4%)	0.246

トリコフィトン	7/227 (3.1%)	7/136 (5.1%)	8/247 (3.2%)	0.008
イヌ	19/227 (8.4%)	25/136 (18.4%)	39/247 (15.8%)	0.029
ネコ	25/227 (11.0%)	30/136 (22.1%)	58/247 (23.5%)	0.008
ゴキブリ	24/227 (10.6%)	24/136 (17.6%)	27/247 (10.9%)	0.178
ガ	39/227 (17.2%)	41/136 (30.1%)	63/247 (25.5%)	0.040
ハンノキ	16/227 (7.0%)	13/136 (9.6%)	32/247 (13.0%)	0.001
病型 (アトピー/非アトピー)				
アトピー	131/227 (57.7%)	103/136 (75.7%)	185/247 (74.9%)	<0.001
【治療薬】				
吸入ステロイド用量				
低用量	60/227 (26.4%)	24/136 (17.6%)	74/247 (30.0%)	0.081
中間用量	95/227 (41.9%)	66/136 (48.5%)	109/247 (44.1%)	
高用量	72/227 (31.7%)	46/136 (33.8%)	64/247 (25.9%)	
吸入短時間作用性β2刺激薬	32/227 (14.1%)	33/136 (24.3%)	33/247 (13.4%)	0.012
吸入長時間作用性β2刺激薬	2/227 (0.9%)	2/136 (1.5%)	3/247 (1.2%)	0.871
スマート療法	21/227 (9.3%)	12/136 (8.8%)	21/247 (8.5%)	0.960
貼付β2刺激薬	2/227 (0.9%)	4/136 (2.9%)	8/247 (3.2%)	0.196
内服β2刺激薬	0/227 (0.0%)	4/136 (2.9%)	1/247 (0.4%)	0.007
LTRA	114/227 (50.2%)	85/136 (62.5%)	133/247 (53.8%)	0.073
テオフィリン	42/227 (18.5%)	49/136 (36.0%)	61/247 (24.7%)	<0.001
LAMA	25/227 (11.0%)	25/136 (18.4%)	22/247 (8.9%)	0.020
抗アレルギー薬	45/227 (19.8%)	35/136 (25.7%)	71/247 (28.7%)	0.076
オマリズマブ	6/227 (2.6%)	10/136 (7.4%)	5/247 (2.0%)	0.026
メボリズマブ	3/227 (1.3%)	4/136 (2.9%)	6/247 (2.4%)	0.379
経口ステロイド1日量 [PDL換算 mg]	0.3±2.3	1.0±3.3	0.4±1.5	0.022
アレルギー免疫療法	4/227 (1.8%)	5/136 (3.7%)	11/247 (4.5%)	0.216
サーモプラスティ	1/227 (0.4%)	0/136 (0.0%)	2/247 (0.8%)	0.385
バイオ製剤	9/227 (4.0%)	14/136 (10.3%)	11/247 (4.5%)	0.024
コントローラー数				
0	14/227 (6.2%)	11/136 (8.1%)	24/247 (9.7%)	0.010
1	78/227 (34.4%)	29/136 (21.3%)	77/247 (31.2%)	
2	69/227 (30.4%)	37/136 (27.2%)	67/247 (27.1%)	
3	50/227 (22.0%)	31/136 (22.8%)	47/247 (19.0%)	
4	13/227 (5.7%)	21/136 (15.4%)	21/247 (8.5%)	
5	3/227 (1.3%)	7/136 (5.1%)	10/247 (4.0%)	
6	0/227 (0.0%)	0/136 (0.0%)	1/247 (0.4%)	
【QOL調査】				
ACQ sum6				
N	227	136	247	<0.001
Mean±SD	5.5±5.4	3.8±3.9	3.3±3.8	
ACQ 総スコア				
N	227	136	247	<0.001
Mean±SD	6.5±5.7	6.0±4.9	3.9±4.1	
AQLQ(S) 生活の質全体				
N	201	122	225	<0.001
Mean±SD	5.6±1.1	5.9±0.8	6.0±0.8	
ASK-20 総スコア				
N	217	124	233	<0.001
Mean±SD	70.8±7.1	72.0±7.7	69.0±7.4	
ASK-20 障壁数				
N	217	124	233	0.002
Mean±SD	12.1±2.3	12.3±2.5	11.5±2.4	
【登録前一年間のコントロール状況】				

喘息予定外受診				
0	102/157 (65.0%)	73/97 (75.3%)	125/183 (68.3%)	0.261
1	24/157 (15.3%)	8/97 (8.2%)	23/183 (12.6%)	
2	8/157 (5.1%)	6/97 (6.2%)	12/183 (6.6%)	
3	6/157 (3.8%)	5/97 (5.2%)	7/183 (3.8%)	
4	4/157 (2.5%)	0/97 (0.0%)	5/183 (2.7%)	
5~9	10/157 (6.4%)	4/97 (4.1%)	8/183 (4.4%)	
10~	3/157 (1.9%)	1/97 (1.0%)	3/183 (1.6%)	
喘息入院回数				
0	117/140 (83.6%)	66/84 (78.6%)	145/156 (92.9%)	0.003
1	14/140 (10.0%)	11/84 (13.1%)	9/156 (5.8%)	
2	6/140 (4.3%)	4/84 (4.8%)	1/156 (0.6%)	
3	1/140 (0.7%)	2/84 (2.4%)	1/156 (0.6%)	
4	1/140 (0.7%)	1/84 (1.2%)	0/156 (0.0%)	
5~9	1/140 (0.7%)	0/84 (0.0%)	0/156 (0.0%)	
【血清学的検査】 (重症例)				
N	88	66	102	
ペリオスチン [ng/mL]	276±1.49	324±1.50	298±1.52	0.057
TGF-β [ng/mL]	18.5±1.28	19.6±1.33	19.9±1.31	0.157
IL-33 [pg/mL]	9.75±2.58	11.56±3.09	13.85±3.10	0.080
IL-25 [pg/mL]	100.4±1.46	100.8±1.49	108.5±1.69	0.418
YKL40 [ng/mL]	40.2±2.24	44.8±2.12	23.3±1.99	<0.001
Eotaxin [pg/mL]	124±1.94	137±1.66	137±1.99	0.470
TARC [pg/mL]	558±1.97	658±2.40	520±1.95	0.123
IFN-γ [pg/mL]	28.2±2.35	37.1±3.30	36.9±3.12	0.157
IL-1ra [ng/mL]	1.28±1.36	1.28±1.42	1.05±1.42	<0.001
IL-2 [pg/mL]	43.4±3.89	38.6±4.23	56.3±4.89	0.231
IL-4 [pg/mL]	15.9±3.53	21.5±3.53	29.2±3.70	0.006
IL-5 [pg/mL]	2.33±1.63	2.47±1.62	2.50±1.66	0.588
IL-6 [pg/mL]	2.41±1.48	2.57±1.46	2.31±1.42	0.211
IL-7 [pg/mL]	15.3±1.54	15.2±1.70	17.4±1.66	0.108
IL-8 [pg/mL]	9.65±1.88	9.29±1.99	8.92±2.16	0.740
IL-12p70 [pg/mL]	94.0±2.81	89.2±3.03	112.6±3.36	0.355
IL-13 [pg/mL]	173±1.80	181±1.80	202±2.07	0.235
IL-18 [pg/mL]	169±1.69	182±1.49	149±1.80	0.042
IP-10 [pg/mL]	15.8±1.44	15.7±1.48	12.9±1.39	<0.001
MCP-1 [pg/mL]	378±1.49	381±1.41	296±1.46	<0.001
MIP-1α [pg/mL]	67.5±1.85	77.7±2.08	68.9±2.18	0.436
MIP-1β [pg/mL]	196±1.60	225±1.93	200±1.78	0.291
PDGF-BB [ng/mL]	7.62±1.45	7.98±1.62	8.26±1.47	0.393
RANTES [ng/mL]	32.5±1.55	31.2±1.59	30.2±1.61	0.567
TNF-α [pg/mL]	3.93±1.86	4.13±2.00	4.98±2.40	0.073
ST2/IL-1R4 [ng/mL]	7.53±1.48	6.72±1.69	6.63±1.69	0.162
Leptin [ng/mL]	30.9±2.02	24.7±2.23	17.4±2.17	<0.001
TIMP1 [ng/mL]	134±1.18	136±1.24	125±1.19	0.008
MMP-1 [ng/mL]	3.74±1.69	4.19±1.68	3.82±1.76	0.394
MMP-2 [ng/mL]	255±1.29	246±1.33	248±1.31	0.664
MMP-3 [ng/mL]	20.1±1.77	21.2±1.87	20.4±1.91	0.868
MMP-8 [ng/mL]	1.16±1.95	1.17±1.95	1.07±2.01	0.594
MMP-12 [pg/mL]	28.6±2.58	26.1±2.83	33.9±2.98	0.248
【尿検査】 (重症例)				
N	87	66	103	
尿中LTE4 [pg/mg creatinine]	97±2.23	129±2.35	92±2.17	0.022

【登録後一年間の状況】喘息急性増悪回数				
0	54/85 (63.5%)	38/61 (62.3%)	59/91 (64.8%)	0.782
1	16/85 (18.8%)	9/61 (14.8%)	17/91 (18.7%)	
2	4/85 (4.7%)	2/61 (3.3%)	9/91 (9.9%)	
3	2/85 (2.4%)	3/61 (4.9%)	0/91 (0.0%)	
4	4/85 (4.7%)	2/61 (3.3%)	1/91 (1.1%)	
5~9	2/85 (2.4%)	6/61 (9.8%)	5/91 (5.5%)	
10~	3/85 (3.5%)	1/61 (1.6%)	0/91 (0.0%)	

また令和2年度は、TNH-Azmaの登録後1年のアンケート調査に療養状況に関する追加質問票を加え、配布および回収を行った。現時点で596部回収済みであり、令和3年度中に解析を行う予定である。

5 考察

令和元年度の調査研究から、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、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、肺機能が低いこと、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、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いこと、服薬アドヒアランスが悪いことを明らかにした。その上で、令和2年度は高齢者ぜん息の詳細な特徴を明らかにするため、クラスター解析を行った。

NHOM-Asthma全体(A)のクラスター解析では、高齢者と非高齢者が比較的明確に分類され、高齢者ぜん息は明確な特徴を持つことが推測された。その中では高齢者優位のクラスターが3つ分類され、この3つのクラスターは高齢者ぜん息に限った(E)クラスター解析で生じた3つのクラスターと類似しており、高齢者ぜん息の3つクラスターは保存的に分類されることが示唆された。

アトピー素因を持つクラスターA2、E2が明瞭に分類された。A2およびE2は、若年発症で罹病期間が長くFEV1が低いことから、長罹病期間により気道リモデリングが生じ、肺機能が低下している可能性が考えられる。この仮説と合致するように、クラスターA2およびE2の血中サイトカイン値は、リモデリングに関わるペリオスチン、TIMP1やMMP1,3が高値であった。また、長罹病期間によるものか、A2は有意にアドヒアランスが悪いため、高齢者ぜん息の診療においてアドヒアランスを向上させるために積極的に働きかけるべきクラスターであると考えられる。アトピー素因が高率に認められ、アレルギー免疫療法の導入率が高く、引き続きアトピー素因に対する治療介入も検討されるべきである。

一方、高齢発症で最重症型のクラスターA3およびE3は肺機能が最も低く、A3はCOPDの合併が高率に認められた。Fresが高く、FeNOが高値であり、末梢血白血球、好酸球、好中球が多いことから炎症が強いことが推測される。実際血中バイオマーカーとして複数の炎症性サイトカイン値が高値を示した。また、アンケート調査によるACQ、QOLが悪く、予定外受診、入院回数、急性増悪回数が多いことから臨床的にも最重症の病態であると言える。吸入ステロイド薬の使用は高用量が多く、経口ステロイド薬の使用も多かった。バイオ、LAMAを含め、併用薬剤の使用頻度も最も高いが、コントロール状況が最も悪いため、これらのクラスターにおいてより良いコントロールを得るためにはさらなる治療法の開発が期待される。最重症であることから、バイオ剤の適切な使用も求められるため、専門施設での治療推進を行うべきクラスターであると考えられる。

高齢発症軽症型で罹病期間が短いクラスターA1およびE1については非高齢期から高齢期への

移行前後に発生するクラスターの可能性が考えられる。呼吸機能はそれほど低下しておらず、吸入ステロイド薬も低用量～中用量の使用率が高く、管理・治療には大きな問題がなさそうであったが、母数が多いため留意する必要がある。小児発症よりむしろ高齢発症であることから、発症予防を実現するためにも発症機序の解明が期待される。

高齢者ぜん息(E)および非高齢者ぜん息(NE)のクラスター解析を比較すると、両者に共通する部分があった。高齢者、非高齢者とも、クラスターを規定する重要な因子としてアトピー素因が挙げられ、アトピー素因を持つクラスターは、E2、NE2、NE3であった。そのうち非高齢者ぜん息(NE)のクラスター、NE2とNE3の大きな違いは重症度であり、NE2は重症、NE3は軽症であった。NE2は発症様式として小児発症持ち越しが多く、総IgE値が有意に高いこと、NE3は小児発症再燃が多く軽症であった。この非高齢者ぜん息(NE)のクラスター、NE2とNE3が高齢化するとアトピー素因有りの高齢者クラスターであるA2、E2に移行する可能性が考えられる。特にE2は低肺機能、服薬アドヒアランス不良という特徴があるため、非高齢期における治療介入により肺機能の低下が抑制される可能性、患者指導によりアドヒアランスが保てる可能性を検討する必要がある。

また肥満により特徴付けられるクラスターA5、E3、NE1は非アトピー型であり重症ぜん息という共通点があり、血中の炎症性サイトカイン値や白血球数が高いため、さらなる治療介入、および新規治療法の開発が期待される。これらのクラスターに対する治療を強化することで、肺機能の低下、ぜん息増悪回数が抑えられる可能性がある。

今回得られた非高齢者ぜん息の経過を高齢期まで追跡することで、非高齢者ぜん息の中のどのような症例が、高齢期にどのクラスターに移行するか検証することが可能であり、高齢期の重症化を防ぐ手段を考察するデータとして有用かもしれない。

文献的には高齢者ぜん息のクラスター解析は限られており、特に全年齢層のクラスター解析や非高齢者ぜん息のクラスター解析と比較を行った報告は見当たらなかった。2015年Park HWらの報告では(Ann Allergy Asthma Immunol. 2015;114(1):18-22)、高齢者ぜん息872例のクラスター解析により、①長罹病期間、気流制限の強い群、②呼吸機能が保たれ女性優位の群、③低肺機能で喫煙男性優位の群、④BMIが高く呼吸機能は境界域の群に分かれ、クラスターを規定するのに重要な項目は、%FEV1および喫煙歴であった。また、2018年Baptist APらの報告では(J Allergy Clin Immunol Pract. 2018;6(1):244-249)、高齢者ぜん息180例のクラスター解析により、①高齢発症短罹病期間の群、②呼吸機能が保たれている群、③長罹病期間でアトピー素因を持つ群、④最重症で併存症が多い群に分かれ、クラスターを規定するのに重要な項目は、%FEV1、BMIおよび罹病期間であった。本研究においてもこれら先行研究と同様に、罹病期間や肺機能が重要な因子であり、本邦においても高齢者ぜん息に明確なクラスターが存在することが示唆された。本研究ではさらに非高齢者との相違や全体の中での高齢者ぜん息クラスターの位置付けを明らかにできたことが重要である。また、本邦は世界的に長寿大国であること、固有の人種背景があることから、本研究データは本邦のぜん息診療に役立つことが期待され、本研究成果を基にして、「高齢者ぜん息治療・管理ガイドライン」を策定することを最終目標としている。

以上、令和2年度は本邦における高齢者ぜん息のクラスター解析を行い、全年齢層のクラスター解析および非高齢者ぜん息のクラスター解析と比較検討を行なった。高齢者ぜん息のクラスターは3つに分類され、それぞれのクラスターが異なる特徴を示したため、クラスター毎に異なる治療選択および診療体制の構築が必要である。

6 次年度に向けた課題

最終年度の研究対象は、2 つ目の先行研究である医師主導研究（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）（研究代表者 鈴川 真穂、UMIN 試験 ID 000033971）に登録された症例である。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質問票から、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、および追加質問票をもとに、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

TNH-Azma の追加質問票の情報を、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。

さらに令和 3 年度には、3 年間の研究成果をまとめる。その上で、「高齢者ぜん息治療・管理ガイドライン」を策定するのに必要な方策をまとめる。本研究の延長線上には「高齢者ぜん息治療・管理ガイドライン」の策定およびその妥当性を検証するための臨床研究を予定しているため、準備を行う。

7 期待される成果及び活用の方向性

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、最終年度に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。特に最終年度は、高齢者の療養状況をまとめる予定としており、本邦における高齢者ぜん息の実態の全貌が明らかにされる。

これまでの結果から、本邦における高齢者ぜん息診療の実態および問題点が次第に明らかにされつつあるが、ガイドライン策定まではまだ残された課題も多く、最終年度には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」）を策定するための実質的な計画をまとめ、将来的には「高齢者ぜん息治療・管理ガイドライン」の策定と、そ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いる。

【学会発表・論文】なし