

(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。

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。40～50才台となった現在の状況（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。7～13才となった現在の状況（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。

成人ぜん息については、1999年から健康保険組合のレセプト情報を解析してきた実績の上に、同一手法を用いてぜん息の有病率や治療実態の長期にわたる変化を明らかにする。さらに、糖尿病や心血管障害などの合併症についても検討する。これら合併症は重症ぜん息への治療薬（全身ステロイド使用など）に起因する場合とぜん息の病態自体に起因する場合が想定されるが、長期予後を左右する因子としてきわめて重要である。本研究班の保有しているレセプト解析データはそのような解析も可能にする。

1 研究従事者（○印は研究代表者 □は協同実施者）

○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) 樺島重憲 (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)
 増本夏子 (国立病院機構福岡東医療センター)
 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)
 富田康裕 (国立病院機構相模原病院)

2 令和2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、合併症として糖尿病や心血管障害などの発生が少なからず起こり、ぜん息のコントロールや予後に悪影響を与える。ぜん息の長期予後を考える上で、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。

今年度は 1) ~3) に対象者を初年度に研究参加を依頼できたので、より詳細な状況調査を行う。4) については初年度で集積できた経年的な肺機能データに対する各種解析を行う。5) は 6 万人以上のレセプト情報を引き続き中長期的に解析し、日本人成人のぜん息有病率とぜん息治療実態の経年的変化を観察する。さらに、喘息と糖尿病の発症の関係に関して、生存時間解析を行う。ベースラインで糖尿病の発症がないぜん息患者に関して、縦断的に調査し、非ぜん息群に比べて糖尿病発症率が高いか否か、もしくは、糖尿病発症に関連するぜん息症例の特徴を

明らかにする。さらに、糖尿病と喘息との関連について、文献検索を実施する。さらに、長期追跡の症例レジストリーを構築するため、データベースを設計する。

3 令和2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、国立病院機構福岡病院、国立病院機構下志津病院に「施設入院療法」で長期入院した患者。現在年齢は40～50才である。

【方法】

① 一次調査（初年度からの継続）

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。さらに、これらのカルテを確認して、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。一次調査用紙は「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、セキュリティーを確保した専用ウェブサイトから現在のぜん息の状況、合併症などについて入力を依頼した。

② 二次調査（本年度より）

同意を得られた患者に、それぞれ入院していた病院または当時の主治医が現在診療をしている病院への来院を依頼、肺機能検査、胸部CT、血液検査（好酸球数、総IgE、特異的IgE、生活病関連項目）を行った。

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は幼児期の喘息患者に対して、バイオマーカー（血清EDN、ダニ感作）で分類の上、介入が行われた多施設共同研究である。この研究の参加者に、それぞれ治療を受けた施設より「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、個人情報を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、セキュリティーを確保した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、記入を依頼した。

アンケートでは現在のぜん息の状態（症状、投薬、合併症など）を尋ねた。その後、それぞれ幼児期に受診した施設で、肺機能検査を行うことを依頼した。

#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】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があり、ぜん息未発症であった患者を前向きに観察するRAM研究^{#2}研究に参加した者。

【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。これらの対象者に肺機能（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) の検査を実施した。

#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

【方法】電子カルテより肺機能検査の結果が、5 年以上にわたり記録され、最低 1 回/年の呼吸機能検査が 2 点以上 (1 年以上の間隔をあけて) 患者データを抽出した。年齢ごとの %FEV1 の推移から線形回帰を行い、各症例の肺機能が上昇 (Elevation: E), 下降 (Decline: D) で分類した。両群の臨床背景を chi square test または Mann-Whitney U test を用いて比較して、肺機能低下のリスク因子をロジスティック回帰解析で探索した。今年度は 6~11 才のデータを解析した。

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】長期経過追跡のためのレジストリーを構築する。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調査した結果を入力するデータベースである。

6) 成人喘息の有病率と治療実態の経年変化

【対象】紙レセプトのデータとして健保組合 A, B から (組合員概数: 2 万人、6 万人)、電子レセプトデータとして健保組合 1, 2, 4 のデータを (組合員概数: 2 万人、2 万人、6 万人、2.5 万人) 入手した。すべてのデータセットは、エム・エイチ・アイ社を介して入手した。

【方法】1999 年度から 2019 年度までの、20-59 歳の組合員における「レセプトぜん息」有病率 (ぜん息該当者/組合員数) の経年変化、「レセプトぜん息」患者における平均年間発作回数、吸入ステロイド (ICS) の使用率の推移を検証した。有病率に関しては、基準人口 (昭和 60 年モデル人口) を用いて標準化した。

「レセプトぜん息」は先行研究と同様に以下二つの条件を満たす者と定義した。

条件 I レセプト上の喘息病名あり

- ・・・レセプト病名において「喘息」、「アレルギー性気管支炎」の記載がある
- ICD-10 疾患コード J45, 46 + 非コード化病名として「喘息」を含む
- 肺気腫のみの診断レセプトは対象から除外

条件 II 発作受診がある or 抗喘息薬の処方がある

- ・・・以下①~⑦のどれか一つを満たす
- ① 年間発作受診 \geq 1 回 (=外来ネブライザー, 抗喘息薬点滴回数 \geq 1)
- ② 年間総 ICS 処方本数 \geq 1 本
- ③ 年間総 LTRA 処方日数 \geq 150 日 (花粉症に対する処方を除外するため)
- ④ 年間総キサントリン製剤処方日数 \geq 30 日

- ⑤ 年間総β-MDI 処方本数 ≥ 1 本
- ⑥ 年間総長時間作用型β刺激薬（経口＋貼付＋吸入） ≥ 30 日
- ⑦ 年間総DCSG 処方日数 ≥ 30 日

7) 合併症の発生を指標にした成人ぜん息の長期予後評価

【対象】2011年度から2018年度の健保組合1, 2, 4の6年間の電子レセプトデータで、2011年において40-64歳で、特定健診を受診しており、糖尿病を有していない7473名

【方法】2018年まで糖尿病の新規発症の有無を評価して、糖尿病新規発症の危険因子を生存時間分析のモデルで解析した。COX 比例ハザードモデルを用いて、ハザード比を推定した。多変量解析では、吸入ステロイド、経口ステロイドを時間依存性変数として、性別、年齢、BMI、喫煙、腹囲増大、高血圧症、精神疾患、睡眠時無呼吸症候群を固定変数として説明変数に含めた。多重代入法により欠損値を補完した。また、Pubmed を用いてぜん息患者における糖尿病発症リスクに関する文献検索を行った。

疾患やパラメータの定義

「糖尿病」：糖尿病に対する治療薬・注射薬の処方があり、ICD-10 コードでE10-E14 に合致
「アレルギー性鼻炎」：点鼻ステロイド薬または抗 LTRA 薬または H1 拮抗薬の処方あり、かつ ICD-10 で J30 に合致
「高血圧症」：降圧剤の処方あり、かつ ICS-10 で I10-I13、I15 に合致
「睡眠時無呼吸症候群」：ICD-10 で G473 に合致
「精神疾患」：不安症、睡眠障害、向精神薬に対する処方あり、かつ ICD-10 で F01-F99 に合致
「腹囲増大」：腹囲が男性 85cm 以上、女性 90cm 以上

4 令和2年度の研究成果

1) 重症小児ぜん息の成人期長期予後

令和2年11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37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。コロナ禍のために、下志津病院の調査は未だ開始できず、三重病院と福岡病院も来院できた患者は半数以下にとどまっており、引き続き、調査を続ける。

中間のまとめではあるが、一次アンケートへの回答154名（死亡例を除く）の平均年齢は45.6才（26-58才）で、最近1年間に喘鳴があった者は79名（51.3%）、喘息治療中で症状がない25名を加えると63.7%が喘息があると考えられた。吸入ステロイド使用中は63名（40.9%）であった。COPDの診断を受けた者は12例（7.8%、男8名、女4名）で、うち9名は現在、吸入ステロイドを使用していた。

54名が現在までに受診したが、12ヶ月以内の症状がなく、喘息治療薬の投与がない例を寛解とすると、17名（31.5%）が寛解と判定された。これらの患者の背景は表1にまとめたが、寛解群と非寛解群を比較すると、入院時年齢、入院日数、性別などに差はなかったが非寛解群で有意にアレルギー性鼻炎合併が多かった。COPDと診断されている者は7名（13%）であった（表1）。呼吸機能および血液検査データについては、さらに解析を進める予定である。

表 1 小児期に施設入院療法を受けた患者の成人期の状態

	合計 n=54	寛解 n=17	非寛解 n=37	P 値
現在年齢 (median, IQR)	45.5 (42.0 - 50.9)	46.4 (40.9 - 51.0)	45.0 (42.6 - 50.9)	ns
入院時年齢 (median, IQR)	7.0 (5.0 - 11)	7.0 (5.0 - 9.0)	8.5 (5.5 - 11.8)	ns
入院日数 (median, IQR)	462 (330 - 730)	448 (336 - 600)	485 (330 - 791)	ns
性別 (男) (%)	28 (51)	12 (70.6)	15 (40.5)	ns
食物アレルギー (%)	15 (27.8)	2 (11.8)	7 (18.9)	ns
アトピー性皮膚炎 (%)	11 (20.4)	3 (17.6)	9 (24.3)	ns
アレルギー性鼻炎 (%)	33 (61.1)	7 (41.2)	28 (75.6)	0.030
現在も喘息治療中 (%)	30 (55.6)	0 (0)	30 (81.1)	0.0003
BMI (median, IQR)	23.0 (20.5 - 26.5)	23.2 (22.2 - 25.3)	23.0 (20.1 - 27.3)	ns
BMI >25, n (%)	20 (37.0)	7 (41.1)	13 (35.1)	ns
高血圧*, n (%)	15 (27.8)	3 (17.6)	12 (32.4)	ns
脂質異常症*, n (%)	23 (41.8)	4 (23.5)	19 (51.4)	ns
糖尿病*, n (%)	3 (5.6)	1 (5.9)	2 (5.4)	ns
精神疾患, n	2 (3.8)	0 (0)	2 (5.4)	ns
喫煙歴, n (%)	18 (33.3)	6 (35.2)	12 (32.4)	ns
労作時呼吸困難, n (%)	14 (26.4)	2 (11.8)	12 (32.4)	ns
慢性呼吸器疾患, n (%)	7 (13.2)	2 (11.8)	5 (13.5)	ns
喫煙歴, n (%)	18 (33.3)	6 (35.2)	12 (32.4)	ns

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 2 年 11 月末現在で、アンケートに回答した者は 54 名、うち来院して呼吸機能検査、血液検査を受けた者は 31 名であった。

アンケート回答者の集計では現在の平均年齢は 9 才 (8-11 才)、男児 32 名 (59%)、食物アレルギーの既往は 39%、アレルギー性鼻炎の既往・合併は 93%であった。最近 12 ヶ月間に喘

鳴がなく、かつ喘息の治療を受けていない者（寛解とする）は30名（56％）であった。そこで、寛解群と持続群で比較すると、両親のいずれかに喘息の既往のある者は持続群で有意に多かった（表2）。多変量解析を行っても、両親いずれかの喘息が、持続する喘息と有意に関連した。幼児期のバイオマーカーとの関連はみられなかった。

表2 幼児期喘息の学童期の予後と背景因子

	寛解 (n=30)	持続 (n=24)	P 値
年齢（歳、中央値：四分位）	9.5（8-11）	8.5（8-10）	0.21
性別（男児人数：％）	17/30（57％）	15/24（63％）	0.78
身長（cm、中央値：四分位）	135（123.5-141.2）	130（122-140.8）	0.35
体重（kg、中央値：四分位）	31（25-34.5）	27.5（24.3-33.5）	0.33
アトピー性皮膚炎の既往（人：％）	9/30（30％）	12/24（50％）	0.17
アレルギー性鼻炎の既往（人：％）	27/30（90％）	23/24（96％）	0.62
両親いずれかの喘息の既往（人：％）	9/28（32％）	16/23（70％）	0.01
出生週数（週、四分位）	39（37.8-40）	38（38-39）	0.26
出生体重（g、四分位）	3070（2730-3464）	2930（2758-3312）	0.50
細気管支炎の既往あり	4/24（17％）	5/22（23％）	0.72
気管支炎/肺炎の既往あり	18/26（69％）	13/23（57％）	0.39
兄弟あり	24/28（86％）	17/23（74％）	0.32
保育園の通園歴	25/28（89％）	17/23（74％）	0.27
動物との接触歴	4/19（21％）	4/15（27％）	>0.99
家族の喫煙	11/27（41％）	11/23（48％）	0.78
BIOTOPE エントリー時のウイルス感染	13/30（43％）	13/24（54％）	0.58

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301名のうち8年後のアンケートに回答したのが197名（65.4％）であった。これまでに喘鳴があった者（生涯有症）は82名（41.6％）で、最近1年の喘鳴がある者（期間有症）は28名（14.2％）であった。これまでの経年的変化では図1のようになった。

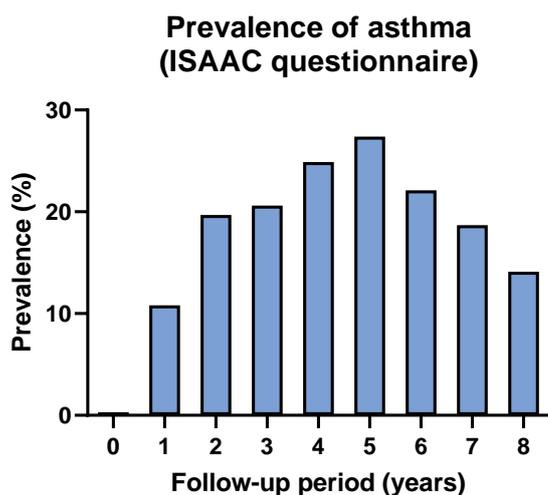


図1 ハイリスク乳幼児でのぜん息有病率の変化

アレルギー性鼻炎の生涯有病率は 77.2%、期間有病率は 75.1%であった。喘息の 86.4%がアレルギー性鼻炎を合併、アレルギー性鼻炎の 46%が喘息を合併していた。これまでに 81 名が現時点での呼吸機能検査などを終了したが、喘息発症例と非発症例を比べると、発症例で喘息の家族歴を有する者が多く、1 秒率と V50 が有意に低値であった。

4) 肺機能の経時的変化パターンの解析

思春期前（6－11 才）における%FEV1 の経年変化を線形回帰分析にて、傾きが正である例を上昇、負である例を低下とした。解析対象は 509 例で、上昇群が 115 例（23%）、低下群が 394 例（77%）であった。

低下群では、食物アレルギーの既往が上昇群より多く、6 才までの ICS 使用が多かった。また身長、BMI が有意に低値であった。これは 2 群間だけでなく、Z 検定にて正常値と比較しても低値であった（図 2）。

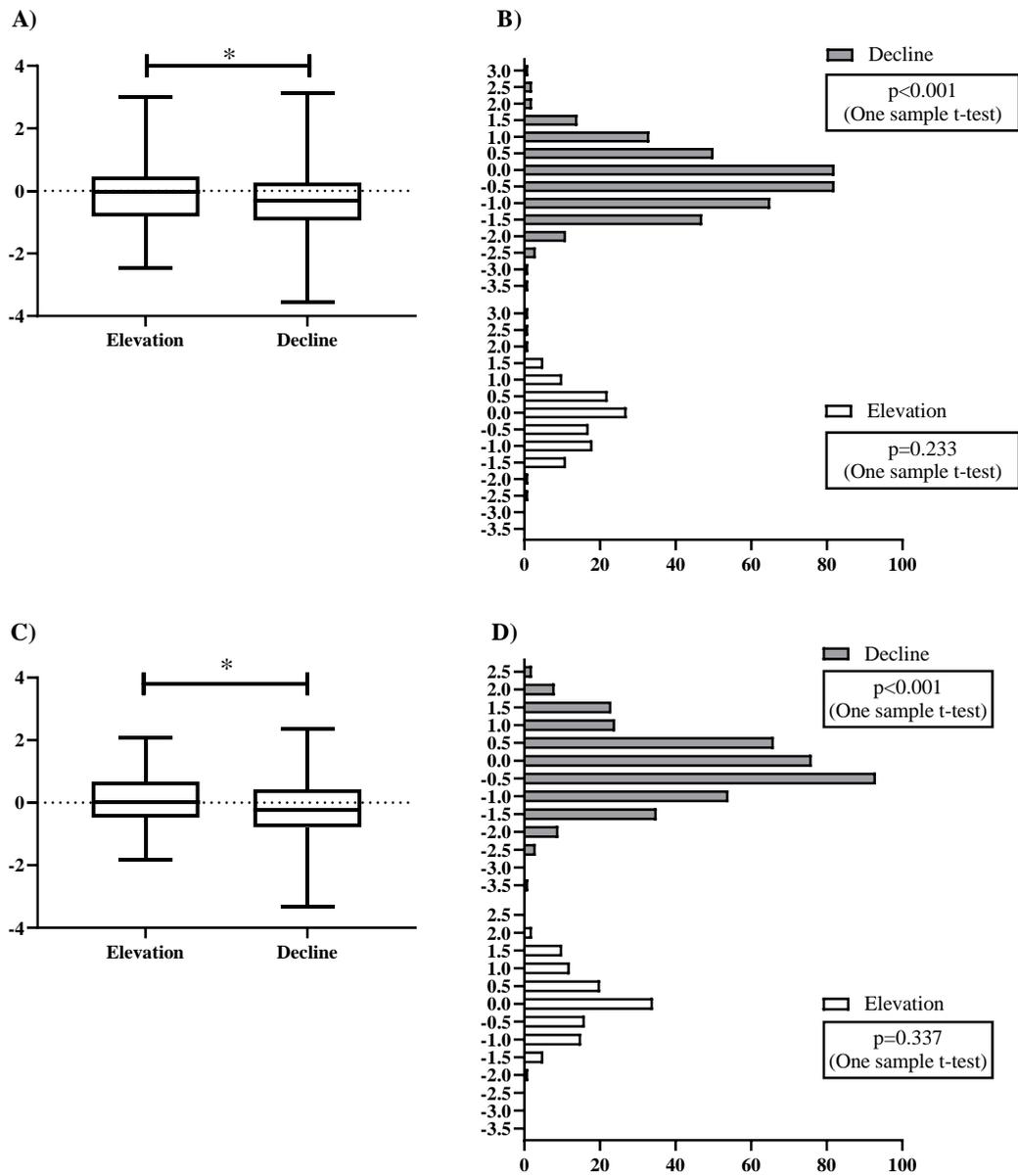


図2 肺機能上昇群 (elevation) と低下群 (decline) の身長 Z スコア (A,B)、BMI Z スコア (C,D)

2 群間で在胎週数、出生体重に差はなく、体格の差は生下時からのものではないと考えられた。

そこで、肺機能低下に関わる要因を明らかにするためにロジスティック回帰解析を行ったところ、6 才までの吸入ステロイドの使用、ダニ特異的 IgE 高値、身長 Z スコア低値が肺機能低下と有意に関連していた (表 3)。

表3 6-11才での肺機能低下と関連する因子（単変量および多変量解析）

	単変量解析			多変量解析		
	OR	95% C. I.	P value	OR	95% C. I.	P 値
男児	0.804	0.526-1.228	0.312	-	-	-
出生体重	1.000	0.999-1.000	0.798	-	-	-
食物アレルギー	1.823	1.186-2.803	0.006	-	-	-
母の喘息	0.951	0.557-1.625	0.855	-	-	-
血清 IgE	1.531	1.057-2.219	0.024	-	-	-
LTRA 使用	1.677	0.991-2.836	0.054	-	-	-
6才までのICS使用	1.682	1.082-2.616	0.020	2.176	1.288-3.676	0.004
ダニ特異的IgE	1.239	0.998-1.554	0.063	1.543	1.191-1.999	0.001
身長Zスコア	0.79	0.630-0.991	0.042	0.747	0.561-0.995	0.046

5) ぜん息長期予後レジストリー

上記、4つのコホートで調査した喘息の予後に関連する項目について、整理を行い、データベースを設計した。すでに得られたデータを入力したが、数年後の再度の長期予後調査参加の同意を取得する予定である。

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

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（図3）。有病率は概ね右肩上がりで増加してきていることが読み取れる。1999年には1.6%であったが、2019年は4.6%まで増加していた。

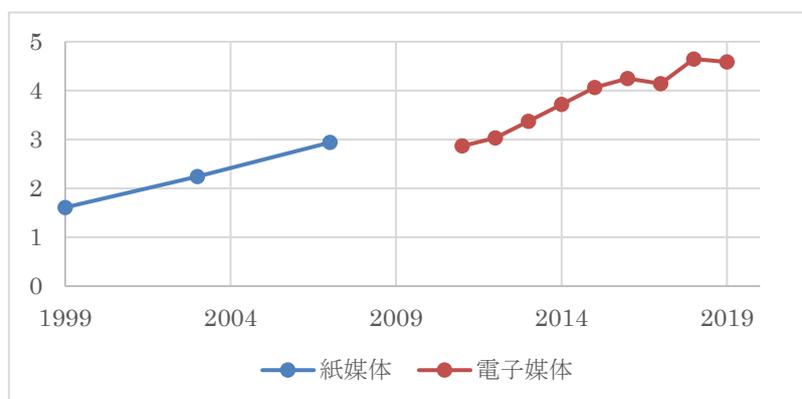


図3 20-59歳における「レセプトぜん息」標準化有病率(%)の経年変化

患者一人あたりの平均発作受診回数を示す(図4)。発作受診回数は経年的に低下傾向である。図5に「レセプトぜん息」患者に対するICS処方率を示した。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4 20-59歳の「レセプトぜん息」患者一人あたりの平均発作受診回数(回/年)の経年変化

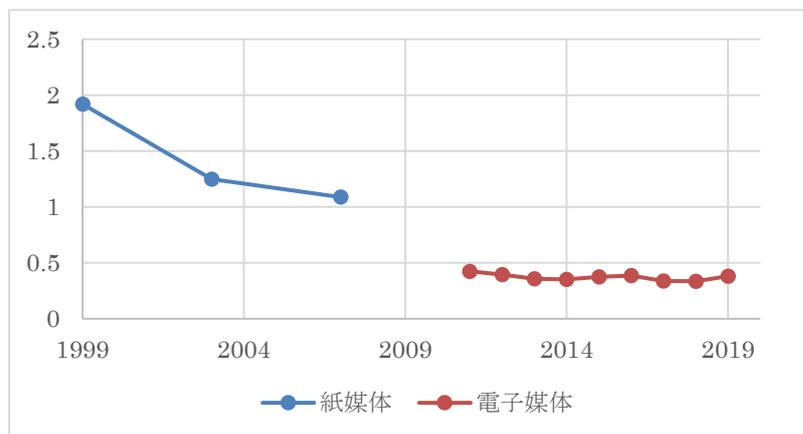
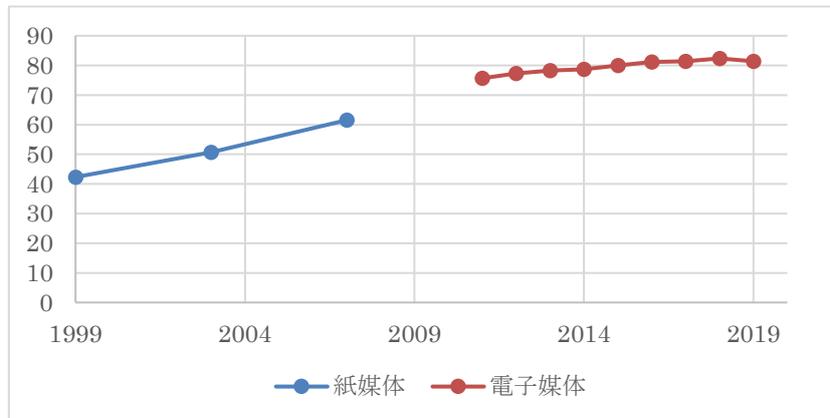


図3 20-59歳の「レセプト喘息」における吸入ステロイド(ICS)処方率(1本以上/年,%)の経年変化



b) 合併症の発生を指標にした成人喘息の長期予後評価

研究対象者の背景を表4に示す。2011年の時点でレセプトぜん息は252名存在した。ぜん息の有無によって年齢以外の背景因子の有意な差異はなかった。レセプト上の糖尿病新規発症をアウトカムにしたCOX比例ハザードモデルによる危険因子解析では、レセプト上のぜん息、男性、BMI高値、現在の喫煙、腹囲増大、高血圧が有意な糖尿病発症危険因子として見いだされた(表5)。経ロステロイドの処方率は180日以上処方、糖尿病発症の有意な危険因子となっていた。レセプト上のぜん息と糖尿病新規発症の関係は、経ロステロイドの処方状況の影響を補正しても有意であった。

表4 解析対象者の背景

	ぜん息なし (N = 7221)	ぜん息あり (N = 252)	P
性別 (男), n (%)	4962 (68.7)	159 (63.1)	0.062
年齢 (years), median (range)	49 [40-65]	47 [40-64]	0.016
BMI (kg/m ²), median (range)	22.7 [14.1-51.3]	22.9 [15.1-35.5]	0.716
BMI (kg/m ²), n (%)			
< 18.5			
≥ 18.5, < 25	5431 (75.2)	193 (76.6)	0.498
≥ 25, < 30	1543 (21.4)	48 (19.0)	
≥ 30	246 (3.4)	11 (4.4)	
現喫煙, n (%)	2370 (31.7)	2303 (31.9)	0.085
腹囲 (cm)	82.0 [55.0-126.8]	81.7 [56.4-108.0]	0.779
腹囲増大, n (%)	2440 (34.2)	86 (34.4)	0.946
高血圧症, n (%)	867 (12.0)	28 (11.1)	0.767
精神疾患, n (%)	341 (4.7)	14 (5.6)	0.545
睡眠時無呼吸症候群, n (%)	50 (0.7)	0 (0.0)	0.416
HbA1c (%), median (range)	5.5 [3.5-14.4]	5.5 [4.4-7.4]	0.923
HbA1c ≥ 5.7%, n (%)	1736 (24.0)	59 (23.4)	0.812

表5 糖尿病発症に関するリスク因子解析(多重代入法により欠損値を補完)

変数	単変量解析		多変量解析	
	ハザード比 † [95%信頼区間]	P	調整済ハザード比 ‡ [95%信頼区間]	P
ぜん息	1.60 [0.84-3.03]	0.154	2.28 [1.11-4.68]	0.027
性別 (男)	3.56 [2.20-5.76]	< 0.001	1.76 [1.04-2.98]	0.037
年齢	1.03 [1.00-1.05]	0.034	1.01 [0.98-1.03]	0.635
BMI (kg/m ²)				
< 25	1		1	
≥ 25, < 30	4.06 [2.85-5.77]	< 0.001	1.66 [1.07-2.58]	0.0236
≥ 30	10.86 [6.94-16.98]	< 0.001	3.38 [1.93-5.90]	< 0.001
現喫煙	1.86 [1.35-2.56]	< 0.001	1.45 [1.04-2.03]	0.031
腹囲増大 (女性, ≥90cm; 男性, ≥85cm)	5.82 [4.02-8.42]	< 0.001	2.25 [1.36-3.70]	0.002
高血圧症	2.33 [1.64-3.31]	< 0.001	1.47 [1.02-2.13]	0.043
精神疾患	0.84 [0.41-1.71]	0.633	0.96 [0.47-1.96]	0.904
睡眠時無呼吸症候群	3.09 [1.15-8.35]	0.027	1.64 [0.59-4.53]	0.346
吸入ステロイド処方本数 ¶				
No use	1		1	
Low use	0.34 [0.05-2.40]	0.279	0.27 [0.04-1.96]	0.197
High use	0.92 [0.34-2.49]	0.872	0.65 [0.21-1.98]	0.445
P for trend		0.573		0.258
経口ステロイド薬処方日数 (days/year) ¶				
0	1		1	
≥ 1, < 30	0.91 [0.48-1.72]	0.761	1.06 [0.55-2.04]	0.852
≥ 30, < 180	2.12 [0.78-5.72]	0.141	2.06 [0.75-5.63]	0.161
≥ 180	3.75 [1.20-11.79]	0.025	4.66 [1.43-15.15]	0.012
P for trend		0.061		0.023

†, unstratified univariate Cox proportional model

‡, stratified multivariate Cox proportional model, stratified on HbA1c (NGSP) ≥ 5.7 (%) or not

¶, time-varying covariates

ぜん息患者における糖尿病発症リスクに関する文献検索を行った。2019年のこのテーマを取り扱った Systematic review が発表されており、これまでに成人におけるぜん息と糖尿病新規発症を扱った研究は4つ存在したと報告されている (Rayner et al. Current Diabetes Reviews 2018, 14)。この4つの報告によるプールされた (変量効果モデル) 調整済みハザード比は、BMI を調整した後であっても 1.37 (95%CI 1.12-1.69; $p < 0.001$) と報告されている。すなわち、この Systematic review により Literature においてもぜん息患者は糖尿病が発症しやすい集団であることが示されていると解釈してよい。しかしながら、これら4つの報告では、ぜん息患者に対する全身性ステロイド使用量は危険因子として調整されていない。

5 考察

【令和元年度】

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。

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、一部の重症喘息患者は、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。肥満自体が成人喘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、喘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。

【令和2年度】

小児ぜん息の予後に関する研究は、前年にひきつづいて、4つのコホート、すなわち、1) 小児期に重症喘息で施設入院療法を受け、現在は40-50才となった患者群 2) 幼児期にぜん息があり、介入研究に参加して、現在は10才前後となった患者群 3) 2才未満でアトピー性皮膚炎または食物アレルギーがあり、ぜん息発症の「ハイリスク」であったが、現在8才前後となった患者群、4) 現在のガイドラインに基づいたぜん息治療を受け、5年以上にわたり肺機能の変化を観察した患者群、である。新型コロナウイルス流行の影響を受けて、研究のための検査に受診することが困難となって、現在も調査を継続中であるが、初年度よりも症例数が増加して、新たな知見を得ることができた。

まず、吸入ステロイドが標準治療となる前の時代に重症であった患者のうち、平均46才でぜん息寛解は37%程度であることが明らかとなった。しかしながら、死亡例もあり、約8%にCOPDの診断がなされていることは問題である。現在は症例を集積中であるが、この予後の悪い患者群の特徴を明らかにしていく必要がある。幼児期にぜん息があったコホートでも約半数が学童期で寛解している可能性があることも興味深い。これらの群は現在の標準治療を受けており、それが予後を改善させたのかもしれない。しかしながら、肺機能の経年変化の検討では、6-11才に77%が肺機能低下していた。これらでは多くは吸入ステロイドが投与され、症状はコントロールされていたにもかかわらず、低下することは肺機能に注目することの重要性を示す。低下に関わる因子としては、6才以前の吸入ステロイドの使用が認められたが、これは幼児期に吸入ステロイドを使用せざるを得ない重症を意味するかもしれないが、逆に吸入ステロイドが肺機能の低下を防ぐ

ことができないことを示唆する。低下例で体格が小さいことも問題であるが、今後さらに検討が必要である。

成人ぜん息について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、最近数年の状況は横ばいとなる傾向にあった。

さらに、昨年度の解析では、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群において、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。今年度の解析の目的は、この現象を異なった統計解析モデルで検証すること、さらには、その現象の要因を検証することであった。今年度の解析では、生存時間分析のモデルによってぜん息患者は糖尿病の新規発症のリスクが有意に高いことが示された。この関係は経口ステロイドの処方日数による影響を調整しても有意であり、ぜん息であること自体が糖尿病新規発症の危険因子である可能性が示唆された。これらの解析結果から、少なくとも本研究対象コホートに関しては、ぜん息患者において糖尿病新規発症が多いことが確認されたと解釈でき、かつ、その現象はぜん息患者に対する全身性ステロイド使用のみでは説明できないと言える。本研究の知見からは、ぜん息が糖尿病発症危険因子である機序は明らかになっていないが、ぜん息と糖尿病に共通した炎症学的な背景が存在する可能性を我々は想定している。ぜん息を対象に使用するステロイド以外の薬剤が糖尿病発症リスクに関与している可能性もある。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、喘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

重症ぜん息コホート、幼児ぜん息コホート、乳幼児ハイリスクコホートいずれも現在の評価のための検査来院を進めていく。春以降にコロナ禍が収束すれば、目標を達成できる可能性がある。肺機能の経年変化の検討では、12-15才の思春期における変化について解析を進め、6-15才を通しての、肺機能低下に関わる要因を明らかにする。

レセプトデータを用いた成人ぜん息の検討では、解析年数を長くしてより正確な解析を行う。糖尿病以外のぜん息合併症をアウトカムとした種々の解析を行い、成人ぜん息患者における種々の合併症発症リスクに関してさらに詳細な検討を行う。さらに、相模原病院の高齢者ぜん息を対象に行った他の研究班の調査データを2次利用することにより、実臨床における経口ステロイド使用量とぜん息合併症との関係を検討し、レセプト解析の結果と比較し考察する。

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した。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。とくに、思春期前に肺機能が低下していく要因については、これまで報告がなく、画期的である。多くの例では症状としてはコントロールされていたが、目に見えない形で肺機能が低下していたことは問題である。将来のCOPD発症を防ぐためにも、今後は肺機能にも注目して小児期からの対策を考えることが重要であることを改めて確認されたので、今後、具体的な予防策のために資するものとなろう。

さらに、成人ぜん息有病率と治療実態の経年変化が明らかになり、予後を規定する合併症の発症状況という視点で、ぜん息の長期予後を評価したことも重要である。ぜん息患者で糖尿病を新たに発症しやすい現象は、現在糖尿病を発症していないぜん息患者に関しても、積極的にその発症予防の介入を行ってゆく必要性を示唆している。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、特に高齢化した喘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となる。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が、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新たな資料を提供し、喘息患者の長期予後の改善につながる。

本研究の成果により、小児から成人までより精度の高い自己管理方法の提唱が可能になる。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】

Shingo Yamada, Mayumi Matsunaga, Kazutaka Nogami, Miyuki Hoshi, Kana Hamada, Keigo Kainuma, Mizuho Nagao, Takao Fujisawa. Longitudinal changes in lung function during childhood and adolescence with asthma. JSA/WAO XXVII World Allergy Congress. 2020.9.17 - 10.20, on the web.

浜田佳奈、松永真由美、山田慎吾、野上和剛、星みゆき、貝沼圭吾、長尾みづほ、藤澤隆夫. 乳幼児喘息の長期予後. 第1回日本喘息学会 2020.8.9, 大阪

Hoshi M, Matsunaga M, Nogami K, et al. Three cases of severe adolescent asthma treated with mepolizumab: lung function trajectories. Asia Pac Allergy. 2020;10(2):e13.

Nakayama M, Konishi M, Akiyama E, Morita Y, Fukutomi Y, Nakayama N, Takamura T, Tamura K, Kimura K. Prognostic role of bronchial asthma in patients with heart failure. Heart Vessels. 2020 Jun;35(6):808-816.

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. 2020 May;75(5):1247-1250.

富田 康裕(公立学校共済組合東海中央病院), 福富 友馬, 入江 真理, 畦川 和弘, 中村 陽一, 岡田 千春, 下田 照文, 佐野 未来, 小島 克之, 谷口 正実. 喘息患者における経口ステロイド薬の使用と糖尿病有病率の関連 レセプトデータによる解析(会議録). 第60回日本呼吸器学会学術講演会 2020年9月