

分野：(1) 小児・成人ぜん息に関する調査研究

研究課題名：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

調査研究名：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。

1. 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。
2. 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）で収集したぜん息患者 1739 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。
3. 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。
4. 本研究終了後には、策定したガイドラインの効果を検討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ため、最終年度に前向き臨床試験の計画をたてる。

〈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（名古屋市立大学病院 臨床研究開発支援センター）

### 2 研究目的

令和3年度は、2つ目の先行研究 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

2) 高齢者ぜん息の1秒量の経年低下に關与する因子の検討

3) 高齢者ぜん息のコントロール状況に關与する因子の検討

さらに令和3年度には、3年間の研究成果をまとめ、「ガイドライン」または「手引き」を策定するための計画をたてる。

### 3 研究対象及び方法

#### 1) 研究の対象及び規模

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)（研究代表者 鈴川 真穂、UMIN 試験 ID 000033971）では、全国51施設において、ぜん息症例1739例の登録を終え、臨床情報および遺伝子、血清を収集している。NHOM-Asthmaと一部対象症例が重複するものの、NHOM-Asthma同様に網羅的な臨床情報を1年毎に3年間収集している。

#### 2) 研究方法

令和3年度は、倫理審査委員会での承認を経て、TNH-Azmaの1年後アンケートに患者の療養環境および健康増進活動情報に関する質問票を追加して収集した。収集したTNH-Azmaの1年後までの臨床情報および追加アンケートをもとに、以下の3項目について検討した。

##### 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、高齢者ぜん息とコントロール群（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秒量の経年低下に關与する因子の検討

TNH-Azmaでは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關する臨床的背景因子を同定する。

##### 3. 高齢者ぜん息のコントロール状況に關与する因子の検討

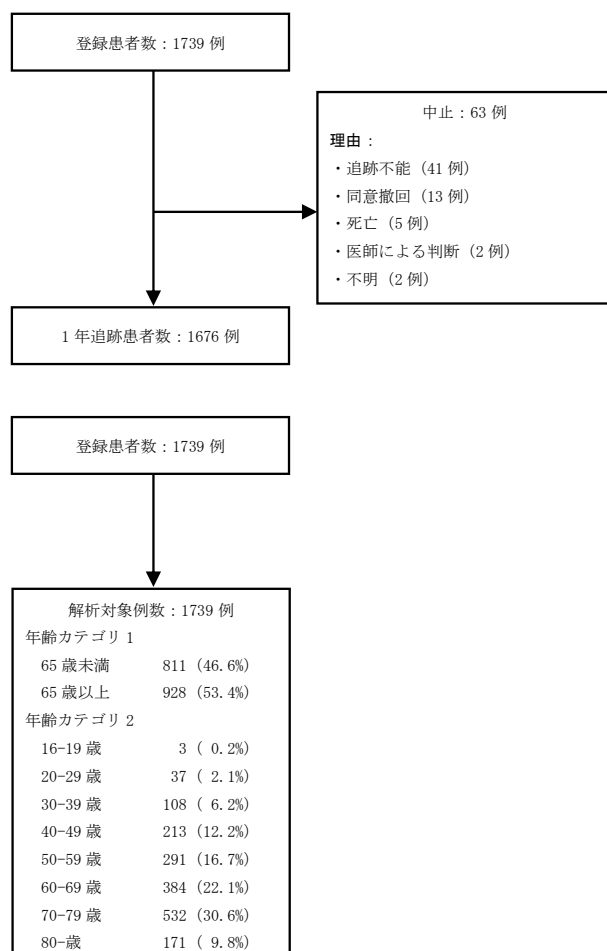
TNH-Azmaでは登録後1年間のコントロール状況を収集している。そこで、高齢者ぜん息において喘息コントロール状況を反映する臨床的背景因子を同定する。

### 4 研究成果（総括）

#### 1. 高齢者ぜん息の療養環境の実態

TNH-Azmaで登録された対象患者のフローを図1に示す。

図1 対象患者



各都道府県の登録症例につき、図 2 に示す。関東近郊、愛知県、近畿地方で非高齢者の割合が、北関東、北陸、沖縄県などで高齢者の割合が比較的高い分布であり、地域により高齢者ぜん息の占める割合が異なる可能性が示唆された。

図 2 都道府県毎の対象患者数



TNH-Azma の追加質問票から、高齢者ぜん息とコントロール群（非高齢者ぜん息）の療養環境の実態を比較し（表 1）、さらに 10 歳毎年年齢層の間で比較した（表 2）。

- 住居環境はほとんどが自宅であったが、80 歳以上ではサービス付き高齢者向け住宅、介護療養型医療施設の場合があった。
- 高齢者ぜん息は有意に同居家族人数が少なく、特に 80 歳以上の高齢者では平均 1.4 人と少なかった。そのため、症状の把握が困難である可能性、療養環境や治療の管理が困難である可能性がある。
- 高齢者ぜん息の喘息治療薬管理者は、非高齢者と比較して本人管理が少なく、配偶者、子供が比較的多く含まれていた。特に 70 歳以上では子供が治療薬管理をする場合があり、60 歳以上では入所施設の従業員、介護・医療スタッフが管理する場合も存在した。ただし、80 歳以上でも 88%以上が本人管理であり、本人の状況によりぜん息治療薬管理に問題が生じる可能性がある。
- 通院している医療機関は、非高齢者ぜん息で大学病院が多く、高齢者ぜん息はその他の病院が多かった。また 50 歳未満では診療所、クリニックが多く認められた。高齢者ぜん息は入院設備を備えた病院へ通院している可能性がある。
- 通院している診療科は、高齢者ぜん息では呼吸器科が多く、非高齢者ではアレルギー科が比較的多かった。また、高齢者ぜん息の中には一般内科、内科・耳鼻科以外の診療科へ通院している場合もあった。高齢者ぜん息の中には他の呼吸器疾患を合併する症例が多い可能性、逆に非高齢者の中には他のアレルギー疾患を合併する症例が含まれる可能性がある。80 歳以上と 50 歳未満では一般内科への通院が多く認められた。専門性には欠くものの、通院の利便性から近隣施設への通院例が含まれる可能性がある。
- 健康管理について、高齢者ぜん息は、水泳、散歩、ウォーキング、呼吸体操、腹式呼吸、音楽教室を健康管理に取り入れている割合が多かった。非高齢者ぜん息は、自転車・サイクリング、ヨガを多く取り入れていた。このように分布が異なったことは、身体能力の差に起因する可能性がある。
- 年齢層別の検討では、80 歳以上で高齢者ぜん息の特徴が際立った。即ち、自宅療養が少な

い、同居家族人数が少ない、ぜん息治療薬の本人管理が少ない、病院への通院が多い、呼吸器科、一般内科への通院が多い、水泳、散歩、ウォーキング、呼吸体操、腹式呼吸、音楽教室による健康管理が多かった。本邦では、70歳代まではぜん息療養状況に大きな差異がない可能性がある。

表 1	全体	高齢者	非高齢者	P 値
	(n=1739)	(n=928)	(n=811)	
<b>【住居環境】</b>				
自宅	1330/1334 (99.7%)	675/678 (99.6%)	655/656 (99.8%)	0.433
住宅型有料老人ホーム	1/1334 (0.1%)	0/678 (0.0%)	1/656 (0.2%)	
サービス付高齢者向け住宅	2/1334 (0.1%)	2/678 (0.3%)	0/656 (0.0%)	
介護療養型医療施設	1/1334 (0.1%)	1/678 (0.1%)	0/656 (0.0%)	
<b>【同居家族人数(本人以外)】</b>				
n	1413	744	669	<0.001
Mean	1.7	1.6	1.8	
SD	1.3	1.4	1.2	
Median	1	1	2	
IQR	1-2	1-2	1-3	
Range	0-12	0-12	0-7	
<b>【喘息治療薬の管理者】</b>				
本人	1431/1489 (96.1%)	756/794 (95.2%)	675/695 (97.1%)	
家族	34/1489 (2.3%)	20/794 (2.5%)	14/695 (2.0%)	
配偶者	31/1489 (2.1%)	22/794 (2.8%)	9/695 (1.3%)	
子供	12/1489 (0.8%)	10/794 (1.3%)	2/695 (0.3%)	
孫	0/1489 (0.0%)	0/794 (0.0%)	0/695 (0.0%)	
きょうだい	2/1489 (0.1%)	1/794 (0.1%)	1/695 (0.1%)	
親	2/1489 (0.1%)	0/794 (0.0%)	2/695 (0.3%)	
その他	0/1489 (0.0%)	0/794 (0.0%)	0/695 (0.0%)	
入所施設の従業員	2/1489 (0.1%)	1/794 (0.1%)	1/695 (0.1%)	
介護スタッフ、医療スタッフ	3/1489 (0.2%)	2/794 (0.3%)	1/695 (0.1%)	
<b>【いつも通院している医療機関】</b>				
大学病院	545/1489 (36.6%)	262/794 (33.0%)	283/695 (40.7%)	
病院 (200床以上)	749/1489	415/794	334/695	

	(50.3%)	(52.3%)	(48.1%)	
病院 (20~199床)	131/1489 (8.8%)	77/794 (9.7%)	54/695 (7.8%)	
診療所、クリニック	130/1489 (8.7%)	68/794 (8.6%)	62/695 (8.9%)	
<b>【医療機関の診療科】</b>				
呼吸器科	1246/1489 (83.7%)	674/794 (84.9%)	572/695 (82.3%)	
アレルギー科	224/1489 (15.0%)	113/794 (14.2%)	111/695 (16.0%)	
耳鼻咽喉科	134/1489 (9.0%)	71/794 (8.9%)	63/695 (9.1%)	
一般内科(上記以外)	187/1489 (12.6%)	104/794 (13.1%)	83/695 (11.9%)	
内科、耳鼻咽喉科以外	67/1489 (4.5%)	39/794 (4.9%)	28/695 (4.0%)	
専門領域なし	5/1489 (0.3%)	3/794 (0.4%)	2/695 (0.3%)	
<b>【ピークフローメーターに使用頻度】</b>				
いつも使っている	163/1419 (11.5%)	89/746 (11.9%)	74/673 (11.0%)	0.384
調子がよくないときだけ使っている	68/1419 (4.8%)	33/746 (4.4%)	35/673 (5.2%)	
持っているが、ほとんど使っていない	80/1419 (5.6%)	37/746 (5.0%)	43/673 (6.4%)	
持っているが、全く使っていない	107/1419 (7.5%)	51/746 (6.8%)	56/673 (8.3%)	
持っていない	1001/1419 (70.5%)	536/746 (71.8%)	465/673 (69.1%)	
<b>【健康管理】</b>				
水泳	36/1489 (2.4%)	24/794 (3.0%)	12/695 (1.7%)	
散歩、ウォーキング	832/1489 (55.9%)	496/794 (62.5%)	336/695 (48.3%)	
自転車、サイクリング	135/1489 (9.1%)	70/794 (8.8%)	65/695 (9.4%)	
ヨガ	61/1489 (4.1%)	20/794 (2.5%)	41/695 (5.9%)	
呼吸体操	71/1489	52/794	19/695	

	(4.8%)	(6.5%)	(2.7%)	
腹式呼吸	216/1489 (14.5%)	131/794 (16.5%)	85/695 (12.2%)	
呼吸教室	3/1489 (0.2%)	2/794 (0.3%)	1/695 (0.1%)	
音楽教室(合唱、吹奏楽など)	53/1489 (3.6%)	36/794 (4.5%)	17/695 (2.4%)	

表 2	全体	-39 歳	40-49 歳	50-59 歳	60-69 歳	70-79 歳	80 歳-	P 値
	(n=1739)	(n=148)	(n=213)	(n=291)	(n=384)	(n=532)	(n=171)	
<b>【住居環境】</b>								
自宅	1330/1334 (99.7%)	104/104 (100.0%)	170/170 (100.0%)	245/245 (100.0%)	317/318 (99.7%)	388/388 (100.0%)	106/109 (97.2%)	0.001
住宅型有料 老人ホーム	1/1334 (0.1%)	0/104 (0.0%)	0/170 (0.0%)	0/245 (0.0%)	1/318 (0.3%)	0/388 (0.0%)	0/109 (0.0%)	
サービス付 高齢者向け住 宅	2/1334 (0.1%)	0/104 (0.0%)	0/170 (0.0%)	0/245 (0.0%)	0/318 (0.0%)	0/388 (0.0%)	2/109 (1.8%)	
介護療養型 医療施設	1/1334 (0.1%)	0/104 (0.0%)	0/170 (0.0%)	0/245 (0.0%)	0/318 (0.0%)	0/388 (0.0%)	1/109 (0.9%)	
<b>【同居家族人 数(本人以 外)】</b>								
n	1413	104	178	250	335	433	113	<0.001
Mean	1.7	2.0	2.0	1.6	1.7	1.6	1.4	
SD	1.3	1.1	1.4	1.2	1.4	1.3	1.3	
Median	1	2	2	1	1	1	1	
IQR	1-2	1-3	1-3	1-2	1-2	1-2	1-2	
Range	0-12	0-4	0-7	0-7	0-12	0-7	0-7	
<b>【喘息治療薬 の管理者】</b>								
本人	1431/1489 (96.1%)	105/107 (98.1%)	177/184 (96.2%)	254/260 (97.7%)	337/348 (96.8%)	444/461 (96.3%)	114/129 (88.4%)	
家族	34/1489 (2.3%)	2/107 (1.9%)	5/184 (2.7%)	3/260 (1.2%)	7/348 (2.0%)	11/461 (2.4%)	6/129 (4.7%)	
配偶者	31/1489 (2.1%)	0/107 (0.0%)	4/184 (2.2%)	2/260 (0.8%)	7/348 (2.0%)	12/461 (2.6%)	6/129 (4.7%)	
子供	12/1489 (0.8%)	0/107 (0.0%)	1/184 (0.5%)	0/260 (0.0%)	2/348 (0.6%)	4/461 (0.9%)	5/129 (3.9%)	
孫	0/1489	0/107	0/184	0/260	0/348	0/461	0/129	

	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	
きょうだ い	2/1489 (0.1%)	0/107 (0.0%)	0/184 (0.0%)	1/260 (0.4%)	1/348 (0.3%)	0/461 (0.0%)	0/129 (0.0%)	
親	2/1489 (0.1%)	1/107 (0.9%)	1/184 (0.5%)	0/260 (0.0%)	0/348 (0.0%)	0/461 (0.0%)	0/129 (0.0%)	
その他	0/1489 (0.0%)	0/107 (0.0%)	0/184 (0.0%)	0/260 (0.0%)	0/348 (0.0%)	0/461 (0.0%)	0/129 (0.0%)	
入所施設の 従業員	2/1489 (0.1%)	0/107 (0.0%)	0/184 (0.0%)	0/260 (0.0%)	1/348 (0.3%)	0/461 (0.0%)	1/129 (0.8%)	
介護スタッ フ、医療スタ ッフ	3/1489 (0.2%)	0/107 (0.0%)	1/184 (0.5%)	0/260 (0.0%)	0/348 (0.0%)	2/461 (0.4%)	0/129 (0.0%)	
【いつも通院 している医療 機関】								
大学病院	545/1489 (36.6%)	45/107 (42.1%)	75/184 (40.8%)	109/260 (41.9%)	122/348 (35.1%)	159/461 (34.5%)	35/129 (27.1%)	
病院（200 床以上）	749/1489 (50.3%)	51/107 (47.7%)	78/184 (42.4%)	132/260 (50.8%)	186/348 (53.4%)	227/461 (49.2%)	75/129 (58.1%)	
病院（20～ 199床）	131/1489 (8.8%)	8/107 (7.5%)	17/184 (9.2%)	16/260 (6.2%)	28/348 (8.0%)	50/461 (10.8%)	12/129 (9.3%)	
診療所、ク リニック	130/1489 (8.7%)	13/107 (12.1%)	23/184 (12.5%)	16/260 (6.2%)	26/348 (7.5%)	42/461 (9.1%)	10/129 (7.8%)	
【医療機関の 診療科】								
呼吸器科	1246/1489 (83.7%)	83/107 (77.6%)	146/184 (79.3%)	213/260 (81.9%)	310/348 (89.1%)	383/461 (83.1%)	111/129 (86.0%)	
アレルギー 科	224/1489 (15.0%)	24/107 (22.4%)	25/184 (13.6%)	44/260 (16.9%)	47/348 (13.5%)	65/461 (14.1%)	19/129 (14.7%)	
耳鼻咽喉科	134/1489 (9.0%)	10/107 (9.3%)	11/184 (6.0%)	26/260 (10.0%)	34/348 (9.8%)	43/461 (9.3%)	10/129 (7.8%)	
一般内科 (上記以外)	187/1489 (12.6%)	16/107 (15.0%)	25/184 (13.6%)	28/260 (10.8%)	37/348 (10.6%)	60/461 (13.0%)	21/129 (16.3%)	
内科、耳鼻 咽喉科以外	67/1489 (4.5%)	5/107 (4.7%)	8/184 (4.3%)	9/260 (3.5%)	18/348 (5.2%)	21/461 (4.6%)	6/129 (4.7%)	
専門領域な し	5/1489 (0.3%)	1/107 (0.9%)	1/184 (0.5%)	0/260 (0.0%)	0/348 (0.0%)	3/461 (0.7%)	0/129 (0.0%)	
【ピークフロ ーメーター使 用頻度】								



いつも使っている	163/1419 (11.5%)	5/105 (4.8%)	20/175 (11.4%)	34/252 (13.5%)	39/337 (11.6%)	46/425 (10.8%)	19/125 (15.2%)	0.472
調子がよくないときだけ使っている	68/1419 (4.8%)	5/105 (4.8%)	8/175 (4.6%)	13/252 (5.2%)	16/337 (4.7%)	23/425 (5.4%)	3/125 (2.4%)	
持っているが、ほとんど使っていない	80/1419 (5.6%)	8/105 (7.6%)	11/175 (6.3%)	15/252 (6.0%)	14/337 (4.2%)	25/425 (5.9%)	7/125 (5.6%)	
持っているが、全く使っていない	107/1419 (7.5%)	9/105 (8.6%)	14/175 (8.0%)	24/252 (9.5%)	22/337 (6.5%)	32/425 (7.5%)	6/125 (4.8%)	
持っていない	1001/1419 (70.5%)	78/105 (74.3%)	122/175 (69.7%)	166/252 (65.9%)	246/337 (73.0%)	299/425 (70.4%)	90/125 (72.0%)	
<b>【健康管理】</b>								
水泳	36/1489 (2.4%)	0/107 (0.0%)	6/184 (3.3%)	3/260 (1.2%)	8/348 (2.3%)	14/461 (3.0%)	5/129 (3.9%)	
散歩、ウォーキング	832/1489 (55.9%)	41/107 (38.3%)	80/184 (43.5%)	133/260 (51.2%)	216/348 (62.1%)	279/461 (60.5%)	83/129 (64.3%)	
自転車、サイクリング	135/1489 (9.1%)	11/107 (10.3%)	16/184 (8.7%)	31/260 (11.9%)	24/348 (6.9%)	42/461 (9.1%)	11/129 (8.5%)	
ヨガ	61/1489 (4.1%)	9/107 (8.4%)	14/184 (7.6%)	16/260 (6.2%)	7/348 (2.0%)	11/461 (2.4%)	4/129 (3.1%)	
呼吸体操	71/1489 (4.8%)	2/107 (1.9%)	6/184 (3.3%)	9/260 (3.5%)	11/348 (3.2%)	33/461 (7.2%)	10/129 (7.8%)	
腹式呼吸	216/1489 (14.5%)	8/107 (7.5%)	27/184 (14.7%)	32/260 (12.3%)	45/348 (12.9%)	83/461 (18.0%)	21/129 (16.3%)	
呼吸教室	3/1489 (0.2%)	0/107 (0.0%)	1/184 (0.5%)	0/260 (0.0%)	0/348 (0.0%)	1/461 (0.2%)	1/129 (0.8%)	
音楽教室 (合唱、吹奏 楽など)	53/1489 (3.6%)	1/107 (0.9%)	3/184 (1.6%)	7/260 (2.7%)	12/348 (3.4%)	22/461 (4.8%)	8/129 (6.2%)	

## 2. 高齢者ぜん息の1秒量の経年低下に關与する因子の検討

TNH-Azma で得られた登録時および登録後1年の呼吸機能検査を用い、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を解析する予定であった。しかしながら、1年後の呼吸機能検査ではほとんど低下を認めず、むしろ増加している症例も散見され、また気道可逆性試験と一般の呼吸機能検査が混在したため、1秒量の経年低下がほとんど認められなかった。そのため、TNH-Azma において3年後まで追跡調査した後に解析するのが望ましいと考えられた。

### 3. 高齢者ぜん息のコントロール状況に關与する因子の検討

TNH-Azma では登録後1年間のコントロール状況を収集している。そこで、高齢者ぜん息の急性増悪に寄与する背景因子を同定するため、単変量解析(表3)、多変量解析(表4)を行った。

高齢者ぜん息において急性増悪のリスク因子を単変量解析で検討したところ、女性、小児発症持ち越し、長罹病期間、アトピー性皮膚炎合併、精神疾患合併、FEV1、FEV1%、Fres、末梢白血球数、好中球数、高用量ICS、他のコントローラー使用、OCS、治療ステップ4、重症持続型、ACQ6高値、AQLQ低値、予定外受診回数、入院回数などが関連した。高齢者ぜん息において急性増悪のリスク因子を多変量解析で検討したところ、ACQ6が高いことが最も関連性が高かった。リスクを持つ症例は特に留意して治療を行う必要があると考えられた。

表3	単位または区分	リスク比 (95%信頼区間)	P値
<b>【基本情報】</b>			
年齢	10歳	1.04 (0.70 ~ 1.57)	0.833
性別	F	1.78 (1.08 ~ 2.91)	0.023
	M	1.00 (reference)	
<b>【体格】</b>			
身長	10cm	0.71 (0.55 ~ 0.91)	0.007
体重	10kg	1.16 (0.96 ~ 1.41)	0.126
BMI		1.11 (1.05 ~ 1.18)	<0.001
<b>【患者背景】</b>			
喘息発症年齢	10歳	0.85 (0.74 ~ 0.98)	0.027
経過	小児発症再燃	0.14 (0.02 ~ 0.82)	0.029
	成人発症	0.37 (0.10 ~ 1.36)	0.135
	小児発症持ち越し	1.00 (reference)	
喘息罹患年数	10年	1.29 (1.10 ~ 1.50)	0.001
喘息家族歴			
喘息家族歴	あり	0.84 (0.49 ~ 1.45)	0.531
	なし	1.00 (reference)	
両親の喘息既往	両親ともあり	1.06 (0.08 ~ 13.81)	0.967
	父のみ	0.66 (0.30 ~ 1.42)	0.285
	母のみ	0.92 (0.38 ~ 2.25)	0.861
	両親ともなし	1.00 (reference)	

喫煙歴	Current	0.52 (0.10 ~ 2.86)	0.454
	Ex	1.14 (0.70 ~ 1.88)	0.595
	Never	1.00 (reference)	
喫煙歴 2	Current または EX	1.10 (0.68 ~ 1.80)	0.692
	Never	1.00 (reference)	
喫煙指数		1.00 (1.00 ~ 1.00)	0.677
ペット	あり	1.16 (0.62 ~ 2.16)	0.652
	なし	1.00 (reference)	
副鼻腔炎 (蓄膿症)	あり	0.98 (0.60 ~ 1.61)	0.940
	なし	1.00 (reference)	
副鼻腔炎 (蓄膿症) 罹患期間	10 年	0.99 (0.83 ~ 1.17)	0.899
アレルギー性鼻炎	あり	1.29 (0.73 ~ 2.28)	0.375
	なし	1.00 (reference)	
アレルギー性結膜炎	あり	2.74 (0.99 ~ 7.57)	0.052
	なし	1.00 (reference)	
アトピー性皮膚炎	あり	2.63 (1.00 ~ 6.92)	0.051
	なし	1.00 (reference)	
他のアレルギー疾患	あり	0.61 (0.16 ~ 2.31)	0.467
	なし	1.00 (reference)	
他のアレルギー疾患 (2)	あり	0.79 (0.44 ~ 1.40)	0.417
	なし	1.00 (reference)	
慢性閉塞性肺疾患 (COPD) または 肺気腫	あり	1.01 (0.48 ~ 2.12)	0.989
	なし	1.00 (reference)	
COPD または肺気腫罹患期間	10 年	0.53 (0.19 ~ 1.49)	0.231
胃食道逆流症 (GERD)	あり	1.29 (0.73 ~ 2.26)	0.382
	なし	1.00 (reference)	
睡眠時無呼吸症候群 (SAS)	あり	1.34 (0.57 ~ 3.16)	0.500
	なし	1.00 (reference)	

アスピリン喘息・不耐症 (2)	あり	1.40 (0.60 ~ 3.29)	0.439
	なし	1.00 (reference)	
精神疾患	あり	2.73 (1.16 ~ 6.45)	0.022
	なし	1.00 (reference)	
<b>【呼吸機能検査】</b>			
FEV1	100mL	0.92 (0.88 ~ 0.96)	<0.001
FVC	100mL	0.96 (0.93 ~ 0.99)	0.005
FEV1 予測値	100mL	0.96 (0.92 ~ 1.00)	0.061
FEV1/FVC	1%	0.98 (0.96 ~ 1.00)	0.034
%FEV1	1%	0.99 (0.98 ~ 1.00)	0.063
<b>【強制オシレーション法検査】</b> (任意)			
Fres mean	1Hz	1.07 (1.01 ~ 1.14)	0.025
<b>【呼気NO検査】</b> (任意)			
濃度	1ppb	1.01 (1.00 ~ 1.01)	0.098
<b>【血液検査】</b>			
白血球数	1000/ $\mu$ L	1.34 (1.15 ~ 1.56)	<0.001
好中球比率	1%	1.02 (1.00 ~ 1.04)	0.046
好中球数	1000/ $\mu$ L	1.33 (1.13 ~ 1.57)	<0.001
好酸球比率	1%	0.99 (0.94 ~ 1.05)	0.763
好酸球数	1000/ $\mu$ L	1.26 (0.55 ~ 2.89)	0.580
<b>【アレルギー検査】</b>			
総 IgE	1IU/ml	1.00 (1.00 ~ 1.00)	0.391
特異的 IgE (class)			
ダニ	陽性	0.84 (0.50 ~ 1.43)	0.527
	陰性/未検	1.00 (reference)	
花粉	陽性	0.80 (0.49 ~ 1.30)	0.363
	陰性/未検	1.00 (reference)	
カビ	陽性	1.32 (0.77 ~ 2.25)	0.310

	陰性/未検	1.00 (reference)	
動物	陽性	0.86 (0.40 ~ 1.84)	0.696
	陰性/未検	1.00 (reference)	
昆虫	陽性	0.94 (0.54 ~ 1.64)	0.836
	陰性/未検	1.00 (reference)	
病型 (アトピー/非アトピー)	アトピー	0.92 (0.55 ~ 1.53)	0.738
	非アトピー	1.00 (reference)	
<b>【治療薬】</b>			
吸入ステロイド	あり	2.69 (0.53 ~ 13.62)	0.232
	なし	1.00 (reference)	
吸入ステロイド用量2	低用量	1.27 (0.26 ~ 6.35)	0.767
	中用量	2.04 (0.42 ~ 9.90)	0.377
	高用量	5.31 (1.09 ~ 25.94)	0.039
	なし	1.00 (reference)	
LABA (合剤含む)	あり	2.95 (1.35 ~ 6.40)	0.006
	なし	1.00 (reference)	
LAMA (合剤含む)	あり	3.99 (2.41 ~ 6.61)	<0.001
	なし	1.00 (reference)	
経口ステロイド	あり	4.85 (2.38 ~ 9.88)	<0.001
	なし	1.00 (reference)	
経口ステロイド	PDL 換算 1mg/日	1.19 (1.07 ~ 1.31)	0.001
バイオ	あり	3.77 (1.85 ~ 7.68)	<0.001
	なし	1.00 (reference)	
喘息コントローラー数	1 剤	1.85 (1.59 ~ 2.14)	<0.001
ロイコトリエン受容体拮抗薬 (LTRA)	あり	2.37 (1.46 ~ 3.83)	<0.001
	なし/不明	1.00 (reference)	
テオフィリン (キササンチン誘導体)	あり	3.74 (2.25 ~ 6.22)	<0.001
	なし/不明	1.00 (reference)	

抗アレルギー薬	あり	2.38 (1.37 ~ 4.13)	0.002
	なし/不明	1.00 (reference)	
アレルギー免疫療法	あり	0.61 (0.03 ~ 14.86)	0.762
	なし/不明	1.00 (reference)	
サーモプラスチック	あり	4.49 (0.26 ~ 78.05)	0.303
	なし/不明	1.00 (reference)	
<b>【治療ステップと重症度】</b>			
治療ステップ	1	0.00 (0.00 ~ .)	1.000
	3	5.23 (2.81 ~ 9.71)	<0.001
	4	11.73 (6.08 ~ 22.63)	<0.001
	2	1.00 (reference)	
治療ステップ	3	6.48 (3.52 ~ 11.91)	<0.001
	4	14.53 (7.59 ~ 27.79)	<0.001
	1, 2	1.00 (reference)	
治療下の重症度	軽症間欠型相当	2.65 (1.48 ~ 4.73)	0.001
	軽症持続型相当	3.04 (1.50 ~ 6.18)	0.002
	中等症持続型相当	2.86 (1.33 ~ 6.16)	0.007
	重症持続型相当	17.95 (8.72 ~ 36.94)	<0.001
	コントロールされた状態	1.00 (reference)	
<b>【QOL 調査】</b>			
	ACQ6 (総スコア)	1.16 (1.11 ~ 1.21)	<0.001
	ACQ7	1.10 (0.97 ~ 1.25)	0.140
AQLQ(S) 活動における難しさ		0.95 (0.92 ~ 0.97)	<0.001
AQLQ(S) 症状		0.95 (0.93 ~ 0.97)	<0.001
AQLQ(S) 感情面での作用		0.88 (0.84 ~ 0.92)	<0.001
AQLQ(S) 環境上の刺激を受けること		0.90 (0.84 ~ 0.97)	0.006
AQLQ(S) 生活の質全体		0.98 (0.97 ~ 0.99)	<0.001
ASK-20 総スコア	1	1.00 (0.97 ~ 1.04)	0.957

ASK-20 障壁数	1	0.99 (0.89 ~ 1.11)	0.918
LCQ 身体面スコア	1	0.55 (0.42 ~ 0.72)	<0.001
LCQ 精神面スコア	1	0.62 (0.50 ~ 0.77)	<0.001
LCQ 社会面スコア	1	0.57 (0.44 ~ 0.74)	<0.001
LCQ 総スコア	1	0.82 (0.75 ~ 0.89)	<0.001
<b>【登録前一年間のコントロール状況】</b>			
喘息による予定外受診	1回	1.89 (1.42 ~ 2.52)	<0.001
喘息による救急外来受診	1回	1.88 (1.10 ~ 3.22)	0.020
ステロイド全身投与を要す喘息急性増悪回数	1回	1.55 (1.31 ~ 1.82)	<0.001
喘息による入院回数	1回	2.07 (1.11 ~ 3.85)	0.021
喘息によるICU入院回数	1回	6.33 (0.46 ~ 86.67)	0.167
喘息による欠勤、欠席回数	1回	1.01 (0.85 ~ 1.19)	0.928
<b>【療養状況】</b>			
ピークフローメーターの使用頻度	いつも使っている	1.95 (0.94 ~ 4.05)	0.072
	調子がよくないときだけ使っている	1.05 (0.31 ~ 3.59)	0.932
	持っているが、ほとんど使っていない	1.29 (0.42 ~ 3.99)	0.655
	持っているが、全く使っていない	1.02 (0.37 ~ 2.80)	0.964
	持っていない	1.00 (reference)	
都市在住	都市部在住	1.25 (0.77 ~ 2.04)	0.364
	その他在住	1.00 (reference)	
喘息治療薬の管理者	本人以外	2.36 (0.82 ~ 6.80)	0.112
	本人	1.00 (reference)	
いつも通院している医療機関			
大学病院	あり	0.67 (0.39 ~ 1.14)	0.139
	なし	1.00 (reference)	

病院 (200 床以上)	あり	1.31 (0.80 ~ 2.15)	0.286
	なし	1.00 (reference)	
病院 (20~199 床)	あり	0.61 (0.25 ~ 1.49)	0.282
	なし	1.00 (reference)	
診療所、クリニック	あり	0.92 (0.38 ~ 2.25)	0.859
	なし	1.00 (reference)	
医療機関の診療科			
呼吸器科	あり	0.60 (0.31 ~ 1.15)	0.123
	なし	1.00 (reference)	
アレルギー科	あり	1.22 (0.61 ~ 2.43)	0.580
	なし	1.00 (reference)	
耳鼻咽喉科	あり	1.50 (0.65 ~ 3.43)	0.340
	なし	1.00 (reference)	
一般内科 (上記以外)	あり	1.60 (0.80 ~ 3.22)	0.187
	なし	1.00 (reference)	
内科、耳鼻咽喉科以外	あり	0.71 (0.21 ~ 2.35)	0.575
	なし	1.00 (reference)	
専門領域なし	あり	3.54 (0.10 ~ 128.89)	0.490
	なし	1.00 (reference)	
健康管理			
水泳	あり	1.18 (0.29 ~ 4.83)	0.822
	なし	1.00 (reference)	
散歩、ウォーキング	あり	0.65 (0.40 ~ 1.08)	0.097
	なし	1.00 (reference)	
自転車、サイクリング	あり	0.33 (0.12 ~ 0.94)	0.038
	なし	1.00 (reference)	
ヨガ	あり	0.52 (0.09 ~ 3.01)	0.465
	なし	1.00 (reference)	
呼吸体操	あり	1.54 (0.59 ~ 3.98)	0.377



	なし	1.00 (reference)	
腹式呼吸	あり	0.86 (0.44 ~ 1.70)	0.671
	なし	1.00 (reference)	
呼吸教室	あり	0.00 (0.00 ~ .)	1.000
	なし	1.00 (reference)	
音楽教室 (合唱、吹奏楽など)	あり	0.77 (0.23 ~ 2.64)	0.680
	なし	1.00 (reference)	

表 4	単位または区分	$\beta$ (95%信頼区間)	P 値
切片		0.03 (0.00 ~ 0.24)	0.001
吸入ステロイド用量 2	高用量	8.30 (0.87 ~ 79.24)	0.066
	中用量	4.73 (0.50 ~ 45.07)	0.177
	低用量	0.90 (0.08 ~ 9.89)	0.932
	なし	1.00 (reference)	
ACQ6 (総スコア)		1.12 (1.06 ~ 1.19)	<0.001
喘息による入院回数	1 回	1.82 (0.85 ~ 3.88)	0.122

## 5 第12期環境保健調査研究における各年度の目標 (計画)

### 【令和元年度】

先行研究の NHO 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) で収集した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審議を経たのち、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する。

### 【令和2年度】

ぜん息患者全体、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、特に高齢者ぜん息のフェノタイプ の特徴を明らかにし、その全体、非高齢者ぜん息フェノタイプ と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。

### 【令和3年度】

2 つ目の先行研究 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
- 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
- 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

さらに令和 3 年度には、3 年間の研究成果をまとめ、「高齢者ぜん息治療・管理ガイドライン」を策定する。本研究終了後には「高齢者ぜん息治療・管理ガイドライン」の妥当性を検討するための臨床研究を予定しているため、実施に向けた研究計画書、同意説明文書の作成、倫理審査への提出を含め、準備を行う。

## 6 第 12 期環境保健調査研究における各年度の研究成果

### 【令和元年度】

NHOM-Asthma では、1925 症例が登録された。そのうち除外 1 症例を除く 1924 症例を解析対象症例とした。

1. 65 歳未満 887 症例 (46.1%)、65 歳以上 1037 症例 (53.9%) であった。
2. 年齢別では、16-19 歳 7 (0.4%)、20-29 歳 37 (1.9%)、30-39 歳 127 (6.6%)、40-49 歳 248 (12.9%)、50-59 歳 285 (14.8%)、60-69 歳 505 (26.3%)、70-79 歳 509 (26.5%)、80-歳 206 (10.7%) であった。
3. 患者背景：高齢者群は非高齢者群と比較して有意に男性が多く、BMI 低値、発症年齢高値、喫煙指数高値、ペット飼育が少なく、アレルギー疾患の合併が低頻度、COPD 合併が高頻度、アトピー性が低頻度であった。
4. ぜん息治療：両群において ICS/LABA および ICS 単剤の使用率、1 日あたりの経口ステロイド薬使用量および治療ステップに有意差はなかった。高齢者群は非高齢者群と比較して有意に抗アレルギー薬、アレルギー免疫療法の使用率が低かった。
5. コントロール状況：高齢者群は非高齢者群と比較して有意に予定外受診が少ない一方で、ぜん息による入院回数は有意に高頻度であった。
6. 生理機能検査：高齢者群は非高齢者群と比較して有意に FEV1.0 低値、FEV1/FVC 低値、%FEV1 低値、R5-R20 高値、X5 低値、Fres 高値、ALX 高値である一方で、FeNO 値に有意差を認めなかった。
7. アンケート調査：高齢者群は非高齢者群と比較して有意に ACQ 総スコアが高値である一方、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に差を認めなかった。高齢者群は、ASK-20 総スコア、障壁数共に有意に高値であった。

### 【令和 2 年度】

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、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。

1. 全体 (A) のクラスター解析では、以下の 5 つのクラスターに分類された。
  - ① 高齢発症短罹病軽症高齢者
  - ② 長罹病アトピー型高齢者
  - ③ 高齢発症 COPD 合併最重症高齢者

- ④ アトピー型若年者
- ⑤ 肥満重症若年者
- 2. 高齢者（E）のクラスター解析では、以下の3つのクラスターに分類された。
  - ① 高齢発症短罹病軽症型
  - ② 若年発症中等症アトピー型
  - ③ 最高齢肥満最重症型
- 3. 非高齢者（NE）のクラスター解析では、以下の3つのクラスターに分類された。
  - ① 肥満重症型
  - ② 低アドヒアランス COPD 合併重症アトピー型
  - ③ 若年軽症アトピー型
- 4. ぜん息患者全体（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、高齢者優位の3つのクラスターは、高齢者ぜん息だけ（E）のクラスター解析で発生した3つのクラスターと類似しており、高齢者のぜん息は明確な特徴を持つことが推察された。
- 5. E1 高齢発症短罹病軽症型については、母数が多いため留意する必要がある。
- 6. E2 若年発症中等症アトピー型については、長罹病期間が影響して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あり、注意が必要である。
- 7. E3 最高齢肥満最重症型は炎症が強いタイプと考えられ、さらなる治療法の開発が課題として残される。

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。

#### 【令和3年度】

TNH-Azma では1739症例が登録された。

##### 1. 高齢者ぜん息の療養状況の特徴

- 同居家族人数が少ない
- 治療薬の本人管理が少ない
- 大学病院へ通院している患者が少なく、病院へ通院している患者が多い
- 呼吸器科、一般内科、内科や耳鼻科以外の診療科へ通院している患者が多い
- 健康管理には、水泳、散歩、ウォーキング、呼吸体操、腹式呼吸、音楽教室の利用が多く自転車、サイクリングやヨガは少ない
- 年齢層別で比較すると、80歳以上で高齢者ぜん息の特徴が際立った

##### 2. 高齢者ぜん息における急性増悪のリスク因子

女性、小児発症持ち越し、長罹病期間、アトピー性皮膚炎合併、精神疾患合併、低FEV1、低FEV1%、高Fres、末梢血白血球数多、好中球数多、高用量ICS、他のコントローラー使用多、OCS多、治療ステップ4、重症持続型、高ACQ6、低AQLQ、予定外受診回数、入院回数に関連

## 7 考察（総括）

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、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。第二に、本邦における高齢者ぜん息、非高齢者ぜん息のクラスター解析から、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。最後に、本邦における高齢者ぜん息の療養状況、増悪リスクの特徴が明らかにされた。以上、本調査研究により、本邦における高齢者ぜん息の診療実態が明らかにされ、問題点が明らかになりつつある。

次のステップとして、実用化に向けた取り組みが必要である。まず、これまでの研究成果を世界的な学術誌に公表し、日本アレルギー学会、日本老年医学会へ本邦の高齢者ぜん息の実態をガイドラインへ追記してもらえるよう働きかけて行く予定である。

次に本調査研究により、高齢者と非高齢者ぜん息の相違点が明確になったため、高齢者ぜん息に特化した「高齢者ぜん息質問票」を作成する予定である。特に多彩な合併症、治療アドヒアランスや療養状況の問題点が高齢者に特有であるため、それらを含めた質問票が必要と考えられる。

また、本調査研究により、高齢者ぜん息フェノタイプを明らかにしたため、「高齢者ぜん息フェノタイプ分類に即した医療提供のためのフロー」を作成する予定である。

そして、新しく作成する「高齢者ぜん息質問票」と「高齢者ぜん息フェノタイプ分類に即した医療提供のためのフロー」の妥当性を検討するためのランダム化介入試験を計画している。

一方、高齢者ぜん息の発症予防の観点からは、非高齢者から高齢者へ移行する段階で発症する患者が存在することを見出したため、その発症要因を明らかにし発症予防に繋げるために、高齢者ぜん息を対象としたレトロスペクティブ研究を計画している。

## 8 期待される成果の活用の方向性

- 研究成果を世界的な学術誌に公表する。
- 研究成果に関し、日本アレルギー学会、日本老年医学会へ本邦のガイドラインへの追記を働きかける。
- 高齢者ぜん息に特化した「高齢者ぜん息質問票」を作成する。
- 「高齢者ぜん息フェノタイプ分類に即した医療提供のためのフロー」を作成する。
- 上記「高齢者ぜん息質問票」と「高齢者ぜん息フェノタイプ分類に即した医療提供のためのフロー」の妥当性を検討するためのランダム化介入試験を計画する。
- 高齢者ぜん息の発症予防のため、高齢者ぜん息を対象としたレトロスペクティブ研究を計画する。

### 【学会発表・論文】

JSA/WAO Joint Congress 2020, Poster Presentation

Maho Suzukawa, Hiroya Hashimoto, Hiroyuki Tashimo, Yoshitaka Oyamada, Mari Miki, Mitsumasa Ogawara, Yoshikazu Inoue, Akiko Saito, and Ken Ohta.

Analysis of elderly asthma in Japan using NHOM-Asthma data.