

分野：(3) 気管支ぜん息・COPDの動向等に関する調査研究

研究課題名：① 気管支ぜん息の動向等

調査研究名：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才となった現在の状況(症状・呼吸機能)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・呼吸機能)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、呼吸機能が記録されたぜん息患者である。呼吸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経年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。これらの合併症は重症ぜん息への治療薬(漸新世ステロイドなど)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極めて重要である。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 □は共同実施者)

○藤澤隆夫(国立病院機構三重病院) 長尾みつほ(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)
 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 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ことも重要である。

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) 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)、3) 幼児ぜん息の介入研究参加者(現在は学童期前半)、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(成人ぜん息)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短い期間の中で明らかにすることを目指す。5)のコホートについては、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、同一手法を用いて成人ぜん息の有病率や治療実態の経年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。これらの合併症は重症ぜん息への治療薬(漸新世ステロイドなど)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極めて重要である。

3 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

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

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、呼吸機能検査、胸部 CT、血液検査（好酸球数、総 IgE、特異的 IgE、生活病関連検査）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、呼吸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 IRAM 研究 (#2) 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。これらの対象者に呼吸機能（スパイロメトリー、呼気 NO、モストグラフ等）、アレルゲン感作、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) 呼吸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】電子カルテより呼吸機能検査の結果が、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、各症例の呼吸機能が上昇（Elevation: E）、下降（Decline: D）で分類した。両群の臨床背景をカイ2乗検定またはMann-Whitney U検定を用いて比較して、呼吸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。

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、経過を追跡できることを可能とする。

6) 有病率と治療実態の経年変化

【対象】先行するERCAの研究班で、紙ベースレセプトのデータとして1999年、2003年、2007年度の健保組合A(約2万人)、B(約6万人)のデータを入手してきた。電子レセプトデータとして2011年以降毎年度の健保組合1, 2, 4（併せて約6-6.5万人）のデータを入手してきた。本研究班の実施期間中に2018-2020年度データを新たに入手した。

【方法】1999年度から最新年度までの、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。

「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、条件Ⅱ 発作受診がある or 抗喘息薬の処方がある

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年度から最新年度までの健保組合1, 2, 4の電子レセプトデータ

【方法】2011年度の情報に基づきぜん息患者に対してクラスター解析を行い、2019年度までの各クラスターごとの種々の合併症（高血圧、脂質異常、糖尿病、狭心症、脳梗塞、骨粗しょう症等）の発生状況を検討した。

糖尿病の新規発症に関しては、詳細な解析を追加した。すなわち、2011年の時点で糖尿病を発症していない対象者に限定して、その後の期間における糖尿病の新規発症をアウトカムとして統計解析を行い、ぜん息と糖尿病の新規発症の関係について検討した。

4 研究成果（総括）

1) 重症小児ぜん息の成人期長期予後

入院台帳より998名を抽出、うち31名がすでに死亡、住所不明が349名で、727名に一次調査を行った。令和3年11月末現在で198名から回答を得た（すでに死亡したとの回答4名を除く）。現在の状況は平均年齢46.2歳で、約半数に最近1年間に喘鳴があり、41.8%で吸入ステロイドによる治療が行われていたが、症状無く、吸入ステロイド治療も無い、ほぼ寛解と思われる患者が32.8%であった。一方、COPDと診断されている者が9.5%であった。（表1）

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

	N=198
現在の平均年齢 (範囲)	46.2 (27-59)
男/女	111/78
最近1年間の喘鳴あり	101 (53.4%)
ICS使用中	79(41.8%)
喘鳴なし+吸入ステロイドなし	62(32.8%)
COPDの診断	18 (9.5%)
COPD 男/女	12/6
COPDのうちICS使用	13 (72.2%)

来院して検査を受けることを同意した者は 151 名であったが、コロナ禍のため、令和 3 年 11 月末現在で 95 名のみ完了した。そのうち、現在、寛解していたのは 24 名、持続は 71 名であった。持続群では女性が多く (58%vs31%)、アレルギー性鼻炎合併が有意に多かった (70%vs50%)。呼吸機能では FEV1 に 2 群間で差が認められなかったが、V50、FEF50 は持続群で有意に低値であった。予後と小児期の状態の関連を解析した。喘息による死亡が確認された 19 例を含めて、小児期に入院中の状況を比較した (表 2)。

表2 成人期の予後と小児期入院中の状態

		寛解 n=24	持続 n=71	死亡 n=19	P value
性別(男性%)		19 (79%)	30 (42%)	10 (53%)	0.0075
発症年齢		1.5	2	2	ns
入院時年齢		9	10	9	ns
入院日数		464	576	583	ns
2回以上の長期入院		1	13	8	
長期入院の年代	1970年代	7	20	11	0.0387
	1980年代	10	25	7	
	1990年代	6	23	1	
	2000年代	1	2	0	
入院中の重症度 JPGI2017 基準	軽症	5	8	0	0.0008
	中等症	10	21	1	
	重症	5	36	18	
治療	吸入ステロイド	6 (25%)	36 (51%)	10 (53%)	0.0711
	ステロイド静脈注射	3	17	9	0.0299
GINAによる コントロール レベル	well controlled	1	1	1	0.0007
	Partly controlled	9	22	4	
	Uncontrolled	5	24	10	

寛解例は有意に男性が多く、死亡した者は多くが 70 年代、80 年代の入院であった。表には示さないが、呼吸機能は寛解、持続、死亡の順で低く、とくに退院時でその差は顕著であった。

入院中の症状も持続、死亡例が多かった（GINA コントロール基準で不良）。

2) 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。すなわち、喘鳴有症率は追跡 5 年（約 6 歳）でピークとなるが、その後 9 歳まで低下していくことが明らかとなった。

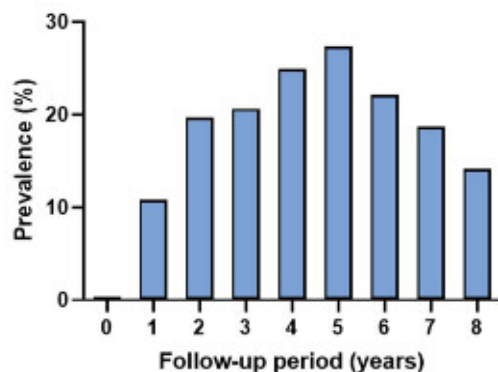


図 1 ハイリスク乳幼児でのぜん息有病率の変化

経過追跡 8 年（約 9 歳）での喘息有症のリスク因子をロジスティック回帰で解析すると、両親いずれかの喘息がオッズ比 3.1 で有意であった。来院した患者の解析では喘息発症者は多抗原に感作された者が有意に多く、%FEV1 が有意に低値であった。

3) 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 3 年 11 月末現在で、アンケートに回答した者は 55 名、うち来院して呼吸機能検査、血液検査を受けた者は 33 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（58%）、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 31 名（56%）、持続は 24 名（44%）であった。そこで、持続のリスク因子を検討すると、両親いずれかの喘息のオッズ比が高値であった。

表 3 幼児期に喘息で治療を受けた児の学童期における喘息持続に関連する因子

変数	単変量解析		多変量解析	
	オッズ比 (95%CI)	P-value	オッズ比 (95%CI)	P-value
血清EDN \geq 53	0.55 (0.179-1.594)	0.409	-	-
ダニ感作あり	4.295 (0.870-21.16)	0.092	-	-
食物アレルギー既往	3.429 (1.031-11.37)	0.047	-	-
アトピー性皮膚炎既往	1.969 (0.640-6.208)	0.366	-	-
細気管支炎既往	3.938 (1.026-13.13)	0.056	-	-
両親どちらかぜん息	4.343 (1.361-14.42)	0.025	3.30 (0.966-11.29)	0.057

来院して呼吸機能検査や血液検査を行った33名においても寛解群と持続群に分けて2群間解析を行ったところ、非特異的IgE (P=0.019)、血中好酸球% (P=0.009) が有意に持続群のほうが値は高く、スギ特異的IgE (P=0.024) も持続群で有意に高かった。ダニ感作は両群とも高い傾向にあり差はなかった。一方、呼吸機能検査は、呼気NOは2群間で有意差はなく、%FEV1.0 (P=0.010) や%PEF (P=0.014) などは喘息群が有意に高い結果となった。

4) 呼吸機能の経時的変化パターンの解析

まず、思春期前6-11歳の呼吸機能の変化に着目した。%FEV1値の線形回帰分析を行い、算出された傾きが負の場合、低下Decline、正の場合を上昇Elevationとすると、それぞれ394名、115名であった。%FEV1の軌跡を図2の通りである。

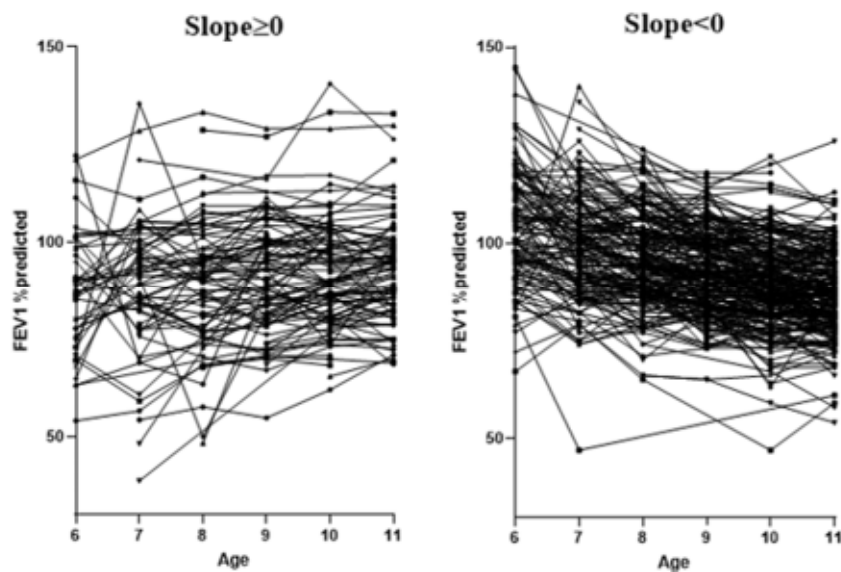


図2 6-11歳の%FEV1の軌跡

そこで、呼吸機能低下に関連する因子を解析した(表4)

表4 6-11歳における%FEV1低下に関連する因子

	Univariate Analysis			Multivariate Analysis		
	OR	95% CI	Pvalue	OR	95% CI	Pvalue
Male sex	0.804	0.526-1.228	0.313	-	-	-
Parental bronchial asthma	0.919	0.542-1.559	0.755	-	-	-
Total IgE, maximum	1.000	1.000-1.000	0.059	-	-	-
Eosinophil, maximum	1.000	0.999-1.000	0.820	0.999	0.999-1.000	0.092
House dust mite specific, maximum	1.001	0.999-1.004	0.269	1.003	1.000-1.006	0.056
ICS administration before 6 years old	1.682	1.082-2.616	0.021	2.131	1.200-3.491	0.003
Food allergy	1.823	1.18602.803	0.006	1.967	1.1743.298	0.010
Z score for BMI, average	0.740	0.586-0.934	0.011	0.742	0.559-0.986	0.040

その結果、有意であったのは、6歳未満でのICS使用、食物アレルギーの既往、そしてBMIの低値であった（図3）。

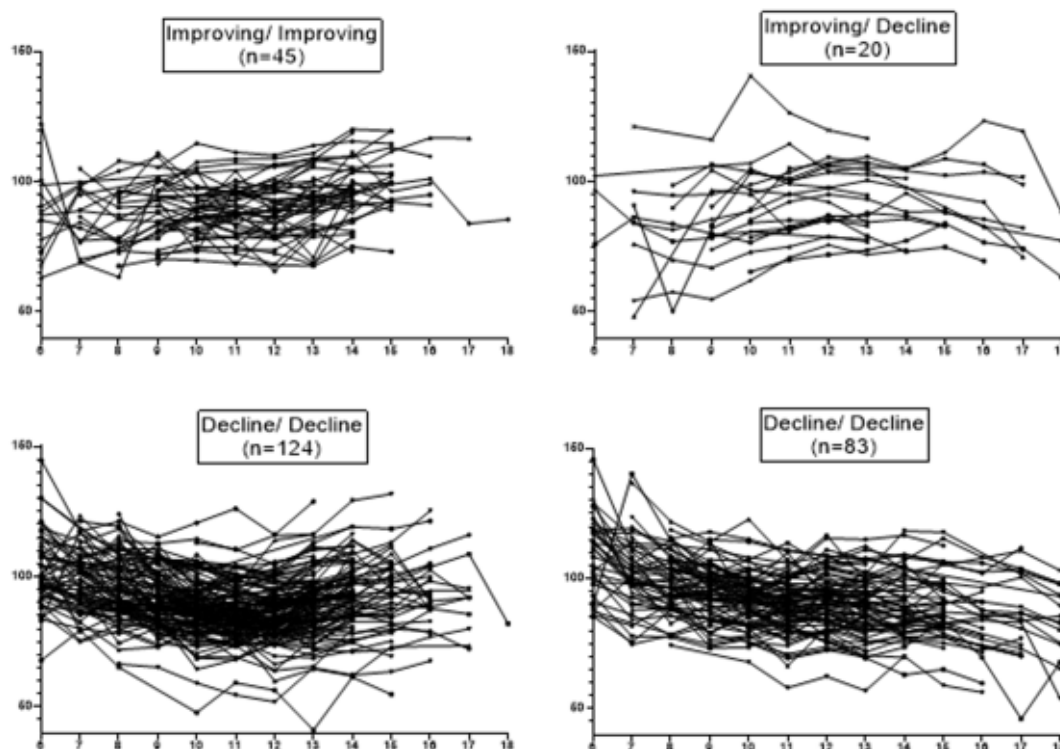


図3 小児期から思春期への肺機能の変化パターン（%FEV1）

さらに、12-18歳までの変化を6-11歳の変化と合わせて分類、低下-低下、低下-上昇、上昇-低下、上昇-上昇の4群で、それぞれ83名（31%）、124名（46%）、20名（7%）、45名（17%）であった。低下-低下（持続的低下）のリスク因子を解析したところ、アトピー性皮膚炎合併、6歳未満でのICS使用、BMI低値がそれぞれ有意であった。（表5）

表5 小児期から思春期への呼吸機能持続的低下に関連する因子

	Multivariate Analysis		
	OR	95% CI	Pvalue
Male sex	-	-	-
Birth body weight	-	-	-
Comorbid food allergy	-	-	-
Comorbid atopic dermatitis	2.886	1.408-5.915	0.004
Maternal bronchial asthma	-	-	-
ICS use before 6 years old	2.426	1.192-4.935	0.014
Maximum of Eosinophils (\log_{10})	0.999	0.998-1.000	0.015
Maximum of Total-IgE (\log_{10})	-	-	-
Maximum of house dust mite specific (\log_{10})	-	-	-
Z score for BMI average between 6 to 11 years	-	-	-
Z score for BMI average between 12 to 18 years	0.570	0.398-0.818	0.002

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) 成人ぜん息の有病率と治療実態の経年変化

「レセプトぜん息」の標準化有病率は概ね右肩上がり増加（図4）、1999年には1.52%であったが、2019年は4.66%であった。一方、2020年の標準化有病率は2.7%まで急峻に低下していた（図には示していない）。これは2020年2月下旬ごろからのコロナ禍に関連した外出自粛の結果と考えられる。2020年度のデータは有病率の経年的な比較には適切ではないと考え、経年変化のグラフからは除外し、以下の解析においても2019年度までのデータで行った。

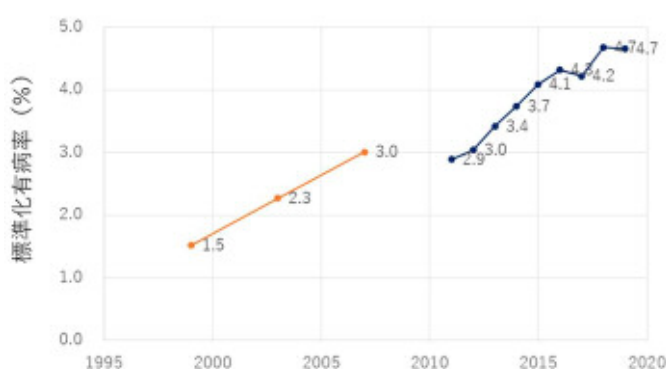


図4 「レセプトぜん息」標準化有病率（%）の経年変化

性別・年齢階級別に解析すると、近年、特に30 - 40代の女性において急峻に有病率の増加傾向がみられた。

発作受診回数は経年的に低下傾向であったがICS処方率は経年的に増加、近年は約80%となっていた。

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

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ところ、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」の大半が比較的軽症のぜん息患者であるためと考えた。

そこで、この問題を解決するため、真に重症の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Ward法による階層的クラスター解析を行った。表6の因子を指標に分類を行ったところ、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）。

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 OCS投与 重症 (N=11)	2 重症 持続性 (N=30)	3 鼻炎なし 非重症 (N=123)	4 鼻炎合併 非重症 (N=134)	P value
女性, %	64%	77%	45%	54%	.013
年齢(平均, 歳)	44.5	40.3	38.3	38.9	.164
ぜん息入院回数(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
内服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	.002
H1受容体拮抗薬処方日数(平均, /年)	80	123	20	94	<0.001
アレルギー性鼻炎病名あり	64%	70%	5%	99%	<0.001

この分類をもとに、2011年から2019年までの治療薬処方状況を検討した。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が、この合併症の有病率の差異は、2019年までのレセプト追跡調査においても維持されており、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。すなわち、2011年から2019年にかけて、非ぜん息群の糖尿病合併率は1.2%から3.0%まで上昇したが、重症ぜん息のクラスター2では10.5%から15.8%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、糖尿病合併率と脂質代謝異常症合併率がこの6年間で顕著に増加していた（有意な交互作用あり）。(図5)

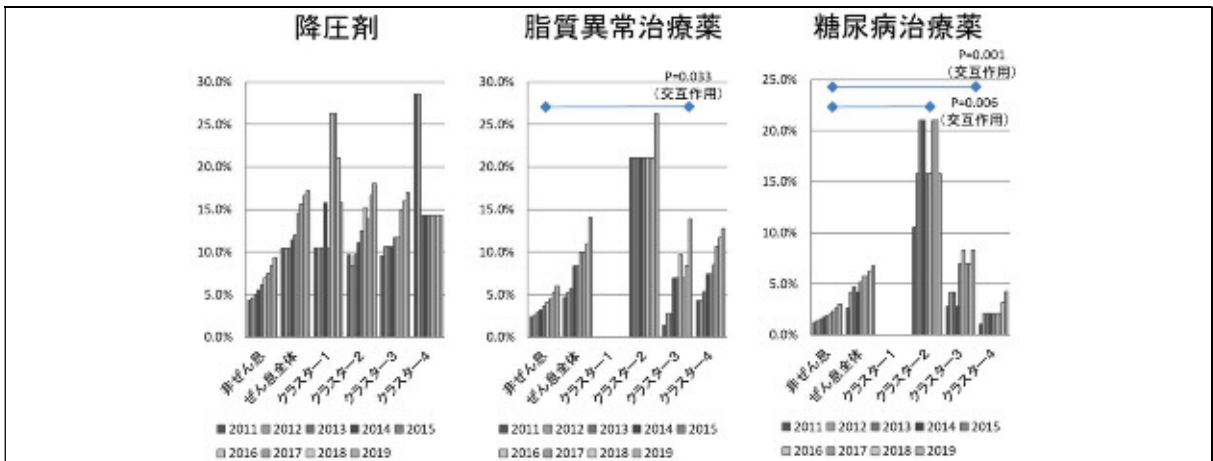


図5 ぜん息クラスター別にみた2011年から2019年度までの合併症治療薬処方率の変化

狭心症や脳梗塞病名の発生に関しては、2019年までの新規の病名発生を評価した。クラスター1の骨折、脳梗塞、白内障、クラスター2の緑内障、クラスター3の狭心症、骨折の新規発生がぜん息に比べて多かった。

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とSABAの使用率が両方で大きく異なっていた。

次に、レセプト調査の解析集団ではなく、別の研究班で解析を行っていた相模原病院の高齢者ぜん息コホートをを用いた解析を行った。生涯の経口ステロイド使用に関して構造化質問票により詳細に聞き出した情報に基づき、累積経口ステロイド内服量のプレドニン換算 mg/year を算出し、それと合併症有病率との関係を解析した。累積経口ステロイド内服量と骨粗しょう症と椎体圧迫骨折の有病率との間に正の関係を認めたが、糖尿病との間には有意な関係は無かった。この知見は、ぜん息患者に対する経口ステロイドの副作用として最も留意しなければならないのは骨折、骨粗しょう症であり、糖尿病に関してはステロイド投与のみで顕著にリスク上昇しているわけではないことを示唆している。これはレセプトを用いた合併症調査において、経口ステロイド使用の多い重症のクラスター1が糖尿病新規発症リスクを増加させず、骨折リスク増加には関係していたこととも合致している。

そこで、ぜん息と糖尿病新規発症の関係に関して、さらに詳細な追加解析を行った。2011年時点で糖尿病の発症がなく経口ステロイドも使用していないものに限定して、これらの症例を前向きに7年間観察するという解析モデルにて解析した (図5)。ポアソン回帰モデルによる解析にて、ぜん息の存在は将来の糖尿病発症の有意な危険因子であることが確認された (表7)。

ぜん息患者における糖尿病発症リスクに関しては、2019年に Systematic review の結果が発表されており、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。我々の結果はこれらの既報と一致するものであったが、我々の解析結果は経口ステロイドの使用の影響を厳密に排除できているという点で優位性があ

る。

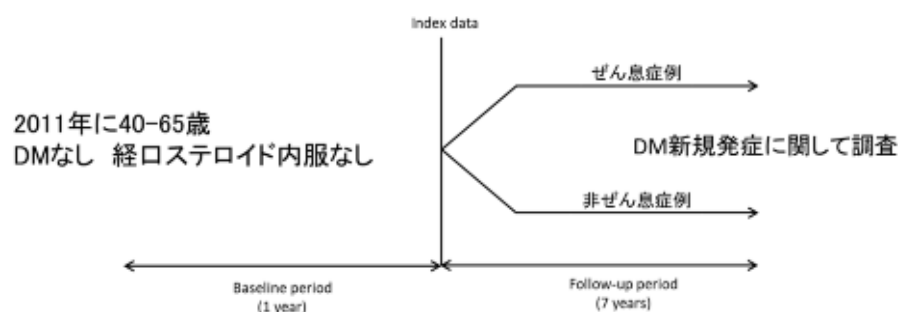


図5 ぜん息と糖尿病新規発症の関連解析モデル

表7 ぜん息と糖尿病新規発症の関係：ポアソン回帰モデル

		ぜん息なし	ぜん息あり	P値
調整前	イベントの数	129	7	0.101
	人年	25287	913	
	1000人年あたりの発生率	5.10	7.67	
	Crude RR (95%CI)	1	1.93 (0.90-4.13)	
調整後	IPW 調整後のRR	1	2.44 (1.04-5.69)	0.039
	PSマッチングによるRR	1	2.59 (1.13-5.95)	0.025

RR：相対危険度、IPW：逆確率重みづけ推定法、PS：プロペンシティスコア。

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】

1) 重症小児ぜん息の成人期長期予後

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を同定するために、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、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が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、現在のぜん息の状態についての一次調査を行う。

2) ハイリスク乳幼児の予後：ぜん息発症リスク因子 (post IRAM)

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の現在の状況（8～9歳）を明らかにするため、ウェブアンケートを行うとともに、次年度に予定する来院しての呼吸機能検査、血液検査の参加の可否を問う。

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

2011～14年に1～6歳でぜん息に対する介入試験（BIOTOPE研究）に参加した患者92名の現在のぜん息アウトカムを明らかにするため、ウェブアンケート（一次調査）を行い、次年度に予定する来院しての呼吸機能検査、血液検査の参加の可否を問う

4) 呼吸機能の経時的変化パターンの解析

研究班で治療中（または治療を受けた）小児・思春期（6～18才）ぜん息患者で、5年以上、呼吸機能検査の結果が記録された者を各施設の電子カルテより抽出する。500例を目標に集積を行う。

5) レセプト解析による成人ぜん息の有病率と治療実態の経年変化

6-6.5万人規模の3つの健康保険組合より2018年度の電子レセとメタボ健診の結果を入手、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。

6) 合併症の発生を指標にした成人ぜん息の長期予後評価

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。評価する合併症は以下の通り。

糖尿病、高脂血症、高血圧、狭心症、心不全、脳卒中、骨折、骨粗しょう症、白内障、緑内障

【令和2年度】

1) 重症小児ぜん息の成人期長期予後

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に対する一次調査結果を集計解析して、成人期の予後を明らかにする。二次調査として、現在の状況についての詳細な解析のために、来院しての検査を進める。

2) ハイリスク乳幼児の予後：ぜん息発症リスク因子 (post IRAM)

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の現在の状況（8～9歳）の一次調査の結果を集計して、学童期のアウトカムを明らかにする。二次調査としての、来院しての呼吸機能検査、血液検査を進める

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

2011～14年に1～6歳でぜん息に対する介入試験 (BIOTOPE 研究) に参加した患者のぜん息アウトカムに関する一次調査結果を集計、二次調査として来院しての呼吸機能検査、血液検査を進める。

4) 呼吸機能の経時的変化パターンの解析

研究班で治療を受け、5年以上、呼吸機能検査の結果が記録された小児・思春期（6～18才）ぜん息患者の呼吸機能および臨床情報を解析して、小児期（思春期前）の呼吸機能低下のリスク因子を明らかにする。

5) ぜん息レジストリーの構築

研究期間終了後にもさらなる長期の予後調査研究の基盤となるデータベースの設計を行う。

6) レセプト解析による成人ぜん息の有病率と治療実態の経年変化

6-6.5万人規模の3つの健康保険組合より2019年度の電子レセとメタボ健診の結果を入手、1999年度から2019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。

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

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。すなわち、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。糖尿病と喘息との関連についての文献検索も実施する。

【令和3年度】

1) 重症小児ぜん息の成人期長期予後

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で一次調査と二次調査が終了した患者およびぜん息による死亡が確認された患者の小児期データを診療録より収集して解析、予後に関わる因子を明らかにする。

2) ハイリスク乳幼児の予後：ぜん息発症リスク因子 (post IRAM)

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の現在の状況(8-9歳)の二次調査(呼吸機能検査、血液検査)を進め、予後に関わる因子解明のための解析を行う。

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

2011～14年に1～6歳でぜん息に対する介入試験(BIOTOPE研究)に参加した患者のぜん息アウトカムに関する二次調査(呼吸機能検査、血液検査)を進め、予後に関する因子を明らかにする。

4) 呼吸機能の経時的変化パターン解析

研究班で治療を受け、5年以上、呼吸機能検査の結果が記録された小児・思春期(6～18才)ぜん息患者の呼吸機能および臨床情報を解析して、思春期(12-18歳)における呼吸機能低下のリスク因子を明らかにする。

5) ぜん息レジストリーの構築

研究期間終了後にもさらなる長期の予後調査研究の基盤となるデータベースの改良とともに、データ入力を開始する。

6) レセプト解析による成人ぜん息の有病率と治療実態の経年変化

6-6.5万人規模の3つの健康保険組合より2020年度の電子レセとメタボ健診の結果を入手、1999年度から2020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。

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

ぜん息臨床亜型と長期的な合併症の発生との関係に関して、統計解析の安定性に関して十分に検証し、英語論文にまとめて国際誌に発表する。全身性ステロイドの累積投与量と合併症発生率との関係についても検討する。

別の研究班でおこなった相模原病院の高齢者喘息を対象とした調査研究のデータを2次利用することにより、喘息に対する全身性ステロイド薬投与と種々の合併症発生との関係を解析し、その結果をレセプト解析の結果と比較し考察する。

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】

1) 重症小児ぜん息の成人期長期予後

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、998名に一次調査用紙を送付した。回収中間段階での解析結果を報告した。

2) ハイリスク乳幼児の予後：ぜん息発症リスク因子 (post IRAM)

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。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。7面目の調査では223名が回答、アレルギー性鼻炎の有症率は70%程度と高かったが、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。

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

2011～14年に1～6歳でぜん息に対する介入試験 (BIOTOPE 研究) に参加した患者94名のうち、43名が回答して、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。最近12ヶ月のぜん息は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。

4) 呼吸機能の経時的変化パターンの解析

呼吸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。これらデータのクリーンアップを行い、複数以上の方法で変化パターンに関する解析を行った。今年度はクラスター解析にて3つのクラスターを同定した。

5) レセプト解析による成人ぜん息の有病率と治療実態の経年変化

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し報告した。

2

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

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い、重症度や薬剤使用状況の異なる4つのクラスターを得た。

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評価した。クラスター2 (重症だが経口ステロイド使用はさほど多くない) 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。この合併症の有病率の差異は、2017年のレセプト追跡調査においても維持されており、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。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、糖尿病合併率がこの6年間で顕著に増加していた。

【令和2年度】

1) 重症小児ぜん息の成人期長期予後

一次調査に154名(死亡例を除く)から回答が得られた。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。寛解群と持続群を比較すると、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。コロナ禍が始まり、二次調査に同意された患者が来院を延期する例が目立った。

2) 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。これまでの喘鳴有症率の経年的変化をまとめると、喘鳴有症率は2歳から7歳にかけて上昇、その後9歳まで低下していくことが明らかとなった。アレルギー性鼻炎の生涯有症率は77.2%、期間有症率は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。

3) 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。

一次調査の集計では、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。

4) 呼吸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。

5) ぜん息レジストリーの構築

ぜん息の長期予後調査研究の基盤となるデータベースを作成した。

6) レセプト解析による成人ぜん息の有病率と治療実態の経年変化

1999年度から2019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し報告した。

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

ぜん息における糖尿病発症に関する文献検索を行った。2019年にRaynerによりぜん息と糖尿病新規発症の関係に関するSystematic reviewの結果がすでに報告されており喘息における糖尿病新規発症に関するプールされた(変量効果モデル)調整済みハザード比は、BMIを制御した後、1.37(95%CI 1.12-1.69; $p < 0.001$)であったと報告されていた。

本研究の対象者における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。経口ステロイドの処方は年間180日以上で、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、経口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。

【令和3年度】

1) 重症小児ぜん息の成人期長期予後

最終的に抽出した998名のうち31名がすでに死亡、住所不明が349名で、727名に一次調査を行い、令和3年11月末現在の回答は198名であった。現在の状況は平均年齢46.2歳で、約半数に最近1年間に喘鳴があり、41.8%で吸入ステロイドによる治療が行われていたが、症状無く、吸入ステロイド治療も無い、ほぼ寛解と思われる患者が32.8%であった。一方、COPDと診断されている者が9.5%であった。

来院して検査を受けることを同意した者は151名であったが、コロナ禍のため、令和3年11月末現在で95名のみ完了した。そのうち、現在、寛解していたのは24名、持続は71名であった。呼吸機能ではFEV1に2群間で差が認められなかったが、V50、FEF50は持続群で有意に低値であった。予後と小児期の状態の関連を解析した。喘息による死亡が確認された19例を含めて、小児期に入院中の状況を比較したところ、小児期の重症度は、死亡、持続、寛解の順で高く、小児期の呼吸機能、入院中のぜん息頻度も多かった。小児期から重症である者が予後が不良と考えられた。当時の治療を詳細に検証したが、吸入ステロイドは使われていても十分な量ではなく、症状はコントロールされていなかった。予後改善のためにはまずは症状のコントロールが重要であることが改めて認識された。

2) ハイリスク乳幼児の予後：ぜん息発症リスク因子 (post IRAM)

IRAM研究に参加者の8年後のデータ解析は前年度で終了したが、引き続き、メールにて経過追跡を継続した。9年目で191名(62.3%)、10年目は途中経過であるが182名(59.9%)の回答を得ている。次期の解析に向けて継続予定である。

3) 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BIOTOPE研究に参加した参加者94名のうち、最終的にアンケートに回答したものは55名(59%)、うち来院して呼吸機能検査、血液検査を受けたものは33名(35%)であった。解析対象の妥当性を検証するため、アンケートに回答した群と回答しなかった群の2群間で患者背景の解析を行ったが、年齢や性別、アレルギー併存症、ダニ感作の有無で2群間では差はなかったが、非回答群で有意に家族内の喫煙が多かった。

学童期におけるぜん息の定義は、長期管理薬を使用 and/or 12か月以内の喘鳴として、学童期に

ぜん息がない寛解群 31 名 (56%)、ぜん息持続が 24 名 (44%) であった。寛解は比較的多いと考えられたが、非回答群で家族内喫煙が多いことから喫煙があれば寛解が少ない可能性も考慮すべきと考えられた。学童期のぜん息と関連する因子は多変量解析にて、両親いずれかのぜん息のみオッズ比 3.30 で有意であった。バイオマーカーでは差は認められなかった。

4) 呼吸機能の経時的変化パターンの解析

%FEV1 値の線形回帰分析を行い、傾きが正なら Elevation、負なら Decline と定義した。小児期、思春期の結果を組み合わせて、Elevation (小児期) /Elevation (思春期) 45 名、Elevation/Decline 20 名、Decline/Elevation 124 名、Decline/Decline 83 名であった。

4 群間においてエントリー時の臨床背景を Kruskal-Wallis 検定で比較すると、小児期、思春期で肺機能の低下を認める DD 群ではアトピー性皮膚炎の合併率 ($p=0.0098$)、食物アレルギーの合併率 ($p<0.0001$) が高く、BMI の Z スコアが小児期 ($p<0.0001$)、思春期 ($P=0.0005$) とともに低かった。Z スコアを利用しているため健常児と比較しても DD 群は有意に低身長であった。

Decline/Decline のリスクファクターを多変量二項ロジスティック解析で検討したところ、アトピー性皮膚炎の合併 (OR, 2.886; $p=0.004$)、6 歳までの ICS 使用 (OR, 2.426; $p=0.014$)、思春期での BMI の Z スコア (OR, 0.570; $p=0.002$; =BMI が低い) が有意であった。

5) ぜん息レジストリーの構築

ぜん息の長期予後調査研究の基盤となるデータベースの運用を開始したが、セキュリティを確保しながらクラウドデータベースとして入力しやすい形式へと改良した。

6) レセプト解析による成人ぜん息の有病率と治療実態の経年変化

1999 年度から 2019 年度までのデータを解析することにより (2020 年度データは 2022 年 1 月に入手予定)、年齢性別の有病率の経年変化が明らかになった。

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

ぜん息臨床亜型と長期的な合併症の発生との関係に関して、2019 年度までのデータにより詳細に解析した。令和 1 - 2 年度に認められた結果と同様の結果が長期に観察できることが確認できた。ぜん息の糖尿病新規発症の関係に関しても、ステロイド非使用者においても、その関係が認められることをさらに厳密な統計解析で確認した。

別の研究班でおこなった相模原病院の高齢者喘息を対象とした調査研究のデータの解析により、経口ステロイドの累積使用と骨粗しょう症や骨折との関係が明らかになった。

7 考察 (総括)

小児ぜん息の予後に関する研究は、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 9 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 9 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た例は少なからずあったが、今後のぜん息の予防治療に資する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、あるいは吸入ステロイドが使用されても現在の基準からは極めて不十分な投与量であった時代に重症であった患者の成人期予後であるが、平

均 46 才となった現在、ぜん息寛解が 33%程度と軽快している者が少なくなかった一方で、初期の患者には思春期、若年成人期に死亡してしまった例があり、生存者の中で、約 9%に COPD の診断がなされていた。ぜん息の非寛解の因子を検討したところ、小児期の入院中により重症であり、肺機能が低下したまま退院、成人期にいたっても有意に肺機能が低値であった。死亡した者はさらに重症であったことも明らかとなった。これらのことから、小児期にぜん息を十分にコントロールすることの重要性が改めて認識された。

幼児期にぜん息があったコホートでは約半数が学童期で寛解していた。ぜん息未発症のハイリスク乳幼児も学齢期前にぜん息有症率は増加するが、学齢期にいたって低下、すなわち寛解していくことも明らかとなった。これらの患者はすべて現在の標準治療を受けており、それが予後を改善させた可能性がある。

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、12 歳以降もさらに低下し続ける者が 4 分の 1 にみられた。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関わらず、低下していたわけであり、症状だけでなく、肺機能の変化にも注目して、治療を組み立て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有意な因子であったが、これは幼児期に吸入ステロイドを使用せざるを得なかったという重症を意味するかもしれない。低下例では、出生時体重が正常であったにもかかわらず、学齢期では体格が小さかったことも問題である。その要因は不明であるが、今後さらに検討を重ねたい。

成人ぜん息では、成人ぜん息患者の長期予後を規定する因子として、種々の合併症の発症に注目した。本研究班の知見から、成人ぜん息では経口ステロイド使用に関連する合併症として骨粗しょう症や骨折を発症しやすい一方で、経口ステロイドの使用と無関係にも糖尿病や脂質代謝異常などのメタボ疾患を発症しやすいという実態が明らかになった。特に糖尿病は、心筋梗塞、脳梗塞、腎機能低下、悪性腫瘍、認知症など、種々な疾患発症の危険因子でもあり、ぜん息の長期予後に多大に影響する重要な疾患であるためより多くの関心を払うべきであると考えた。

8 期待される成果の活用の方向性

本研究で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たぜん息の予後について、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ことを目指した。現在、世界で 50 年に及ぶぜん息の長期コホート研究がいくつか行われているが、残念ながらわが国では出生コホート以外ではぜん息に関する前向きコホートは存在しない。そこで、本研究では限られた研究期間・予算の中で、できるだけ効率的に将来のぜん息予防と治療に役立つデータを得るために、それまでに本研究グループが行ってきた研究成果を生かす形で後方視的研究の手法で解析を試み、いくつかの有用な所見を得ることができた。さらに、今後のさらなる長期経過追跡のためにレジストリーも構築した。

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、すなわち 1) 1970 年代～2000 年代に重症小児ぜん息で長期入院治療を受け、現在は 40～50 才台となった患者、2) 幼児期にぜん息の確定診断の基に治療を受け、現在は学童期に至った患者、3) 2 歳未満でアトピー性皮膚炎・食物アレルギーがあるも（ハイリスク）ぜん息は未発症であった、現在は学童期の患者、4) 最近（10 年以内）に治療を受けていた患者の呼吸機能の推移を解析した。その結果、

1) のコホートは吸入ステロイドが普及する前の時代（使用されていても現在の基準からは不十分）に小児期の治療を受けた重症ぜん息であるが、平均 46 歳の現在、33%は寛解しているものの残りは持続していた。COPD の診断を受けている例が約 10%とわが国のその年代の有病率より明らかに高いと考えられた。ぜん息持続のリスク因子もいくつか明らかになったが、死亡例や持続例は小児期の施設入院中もコントロールが極めて困難であった。また、現在は持続例で多くがアレルギー性鼻炎を合併していた。これらは介入可能な因子と考えられ、今後の治療戦略に役立てられるものである。2)、3) のコホートの予後では、乳幼児期のハイリスク群は 4 割程度が学童期までに何らかのぜん息症状を発症したが学童期には 14%に低下、幼児期に確定診断されたぜん息も約 6 割が学童期で寛解するなど予後は良好であった。持続する例は両親のいずれかのぜん息があり、遺伝的素因が強いが、いずれも現在と同様の標準的治療が行われた例であり、1) のコホートと異なり、早期に適切な治療を行えば軽症化・寛解導入が可能性を示唆している。一方、学童期・思春期にぜん息として、研究グループの専門病院で治療を続けた例は、肺機能は治療にもかかわらず低下していくことが予想外に多かったが、リスク因子としては学齢期前に吸入ステロイド投与があがった。これは早期から重症であることがリスクである可能性を示し、何らかの新しい介入手段が必要かもしれない。また、学童期以降では症状コントロールがされていても肺機能の推移に着目して、低下を防ぐ方策を講じることが重要と考えられた。

成人ぜん息については、レセプトデータや当院の高齢者ぜん息コホートの解析結果から、ぜん息患者における全身性ステロイド使用の副作用としては、骨折や骨粗しょう症の発症が最も問題となっている実態が明らかになり、予想外にステロイド使用の副作用としては糖尿病の発症が問題になっていない実態も明らかになった。一方で、経口ステロイド非使用者における解析において、ぜん息患者には糖尿病の新規発症が有意に多いことが示された。このような知見は、ぜん息患者の長期予後を考えるうえでも重要な知見である。

ぜん息治療としては吸入療法などの比較的副作用の少ない治療法を適切に行い、可能な限り全身性ステロイドを使用する頻度を減らすように努めることの重要性が確認できた。さらに、ステロイド使用がなくでもぜん息患者は糖尿病をはじめとするいわゆる“メタボ疾患”発症のリスクが高い患者群であるので、その長期予後の改善のための予防事業として、ぜん息のみならずメタボ疾患合併症に対する対策も行うことが重要である可能性を示唆している。

我々は先行する ERCA の研究班で肥満が成人ぜん息の重要な危険因子であることを示し報告してきたが、本研究ではぜん息が糖尿病の危険因子となっていることが示された。近年、成人ぜん息、乾癬、アトピー性皮膚炎などの一部のアレルギー疾患が、“メタボ”と強く関連する免疫疾患という意味で、Immunometabolic diseases の一つとして整理されつつある(Hotamisligil et al. *Nature* 542, pages177-185 (2017))。本研究の知見は、成人ぜん息の Immunometabolic diseases としての側面をとらえているものと考えられる。

【学会発表・論文】

- 1) 山田 慎吾, 長尾 みづほ, 藤澤 隆夫, 高瀬 貴文, 安田 泰明, 星 みゆき, 気管支喘息(小児)喘息における学童期の肺機能低下に関わる因子について, 第 70 回日本アレルギー学会 2021 年 9 月
- 2) 米野 翔太, 長尾 みづほ, 松浦 有里, 星 みゆき, 鈴木 尚史, 今給黎 亮, 小堀 大河, 藤澤 隆夫, オマリズマブを投与した小児気管支喘息における呼吸機能の長期経過. 日本小児アレルギー学会誌 34:325-333, 2020
- 3) Hoshi M, Matsunaga M, Nogami K, Hamada K, Kobori T, Kainuma K, Nagao M, Fujisawa T. Three cases of severe adolescent asthma treated with mepolizumab: lung function trajectories. *Asia Pac Allergy* 2020; 10: e13.
- 4) Yamada Y, Nagao M, Takase T, Yasuda Y, Hoshi M, Fujisawa, T. Risk factors for lung function decline in prepubertal children with asthma, *Annual Congress of Asia Pacific Association of Allergy and Clinical Immunology*, 2021 年 10 月 (ウェブ)
- 5) 濱田 祐斗, 福富 友馬, 中谷 英仁, 長浜 誉佳, 永井 克彦, 永山 貴紗子, 富田 康裕, 渡井 健太郎, 上出 庸介, 関谷 潔史, 谷口 正実 レセプト情報から判別した喘息の診断妥当性 (会議録) 第 70 回日本アレルギー学会学術大会 2021 年 10 月
- 6) 濱田 祐斗, 福富 友馬, 中谷 英仁, 渡井 健太郎, 上出 庸介, 関谷 潔史, 谷口 正実, 長尾 みづほ, 藤澤 隆夫 喘息は糖尿病の新規発症のリスク因子か? レセプトデータによる後ろ向きコホート研究(会議録) 第 61 回日本呼吸器学会学術講演会 2021 年 6 月
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 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, 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
- 10) 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(会議録). 第 68 回日本アレルギー学会学術大会 2019 年 6 月