

分野：(3) 気管支ぜん息・COPD の動向等に関する調査

調査研究課題名：①気管支ぜん息の動向等

委託業務名：小児気管支ぜん息の重症化予防と効果的寛解導入を目指す

多層的プログラム開発に関する研究

研究代表者：藤澤 隆夫(国立病院機構三重病院)

【第13期環境保健調査研究の概要】

近年、小児気管支ぜん息治療は格段に向上したが、基本治療薬のICSでコントロール困難な重症例は依然として存在するだけでなく、小児期に呼吸機能が低下した例では成人期までぜん息が持続し、重症化やCOPD発症にもつながる可能性があることが報告されている。私たちは第12期環境保健調査研究で、学童期以降に治療継続を必要としたぜん息患者の一部で呼吸機能が経年的に低下していく例が存在することを見いだした。小児期ぜん息の重症化を防ぎ、長期予後を改善するためには、新たな治療スキームの提案が必要である。

本研究では小児ぜん息を3つのレベル、1) 未治療 2) ICS 治療中 3) ICS でコントロール困難、に分類し、それぞれのニーズに特化した介入プログラムを提案する。具体的には、1) 未治療例に対してのインターネットを利用したガイドライン治療普及プログラム(げんきにこきゅう!)：ぜん息症状があるにもかかわらず標準治療から離れている患者を学校、救急医療機関、呼吸機能健診から「掘り起こし」、実態を明らかにするとともに、適切な治療へと導く。2) 治療中の学童・思春期ぜん息に対する呼吸機能低下防止プログラム(PDCA: Prevent Decline, Control Asthma)：呼吸機能の経年変化を可視化するアプリを開発、低下傾向を認めた例に対して、包括的に再評価、評価結果に基づいて個別に介入を行い、効果を判定する。3) 重症例に対する気道リモデリング予防の生物学的製剤評価プログラムSRB(Stop Remodeling with Biologics)：生物学的製剤を必要とする重症例に対して長期予後に関わる気道リモデリング関連マーカーの変化に着目して解析、生物学的製剤の予後改善につながる使用方法を探求する。本年度は1)「げんきにこきゅう!」プログラム開発を完了した。2) PDCA では電子カルテから簡便に呼吸機能低下例を同定するアプリを開発し、前向き研究計画の倫理委員会承認を経て、スクリーニングした候補患者のリクルートを開始した。3) SRB も同様にリクルート開始した。

1 研究従事者(○印は研究代表者)

○藤澤 隆夫(国立病院機構三重病院)

海老澤 元宏(国立病院機構相模原病院)

大矢 幸広(国立成育医療研究センター)

今井 孝成(昭和大学)

滝沢 琢己(群馬大学)

鈴木 修一(国立病院機構下志津病院)

土生川 千珠(国立病院機構南和歌山医療センター)

小田嶋 博(国立病院機構福岡病院)

本村 千華子(国立病院機構福岡病院)

野上 和剛(札幌医科大学)

石橋 誠二郎(国立病院機構相模原病院)

伊藤 環（国立病院機構相模原病院）  
本多 愛子（昭和大学）  
大谷 祐介（群馬大学）  
石川 史（国立成育医療研究センター）  
武森 渉（国立病院機構福岡病院）  
長尾 みづほ（国立病院機構三重病院）  
有馬 智之（国立病院機構三重病院）  
西田 敬弘（国立病院機構三重病院）  
山田 慎吾（国立病院機構三重病院）  
岩井 郁子（国立病院機構三重病院）  
金井 怜（国立病院機構三重病院）

## 2 研究目的

小児ぜん息の寛解導入、重症化予防と長期予後の改善を目指して、ぜん息の進展レベルとニーズに応じた3つの新しい治療スキーム提案を目指す。

第1は、ICSを必要としながらも適切に治療されず、学校での運動誘発喘息、発作による救急外来受診などを繰り返している例は患者自身が自らのニーズを十分に自覚していない患者を掘り起こし、興味をひきやすいインターネットプログラムで治療の必要性を啓発して正しい治療に導く。第2にICS治療にもかかわらず呼吸機能が低下していく学童・思春期ぜん息患者を同定して、新たな治療の試みを行い、評価を行う。呼吸機能は一定の変動に隠れて、ゆるやかに長期にわたる低下は認識されにくいのでアプリで簡便に検出して、リクルートを行い、前向きに観察する。現在、ガイドラインでも呼吸機能低下に対応する治療選択肢は提示されていないので、個別に治療調整し、これらを集約、解析することで、観察研究の枠組みの中でも新しい治療アルゴリズムを生み出せる可能性がある。第3に、高用量ICSでもコントロール困難な重症例に対しての現在の治療選択は生物学的製剤となったが、これら臨床試験の主要アウトカムは増悪の軽減となっており、長期経過、とくに呼吸機能の推移については未だ十分なデータがない。生物学的製剤の可能性を考慮すると、小児においては単に増悪防止だけでなく、寛解をも視野にいたれた対応が求められる。そこで長期予後に関わる呼吸機能推移とリモデリング関連マーカーに前向きに観察するコホートを立ち上げる。

## 3 研究対象及び方法

### 1. 未治療ぜん息に対する介入プログラム 「げんきにこきゅう！」

#### A. 研究対象

治療を必要としながらコントロールされないまま放置されているぜん息児

= 学校で運動誘発ぜん息をしばしば起こしながら自覚していない例、ぜん息増悪でしばしば救急外来を受診しながら、その場限りの治療で終わっている例、日常生活で症状を頻繁に起こしながら「軽度」であるとして受診しない例など。

## B. 研究方法

### (1) 「げんきにこきゅう！」アプリの開発

未治療のぜん息児が興味をもって、自らの呼吸症状を入力すると、その意味がわかりやすく解説され、受診を促すスマートフォンアプリを開発する。受診後は処方された薬剤の必要性がわかりやすく解説され、アドヒアランスをサポートするだけでなく、症状をモニタリングして、治療効果を体感させるものとする。個人情報の保護に配慮するが、未治療に陥りやすい心理社会的要因も可能な限り、調査する。

### (2) 未治療喘息児の治療誘導とモニタリング

1. 学校：私たちが第11期研究成果として立ち上げた「こどものアレルギー疾患サポートポータル」<https://allergysupport.jp/> は日本学校保健会のホームページにリンク掲載されている。

「げんきにこきゅう！」アプリをここに掲載して、全国の学校へ周知、学校現場から「気づかれにくい」EIA児などへのアプローチを可能とする。

2. 救急医療機関：モデル地区の救急医療機関に依頼して、ぜん息急性増悪で受診した児への「げんきにこきゅう！」アプリへと誘導するチラシを配布する。

### (3) 評価

アプリ使用数、標準治療を受けた人数、ぜん息コントロール、アドヒアランス。

## 2. ICS 治療中のぜん息児の呼吸機能低下防止プログラム Prevent Decline, Control Asthma (PDCA)

### A. 研究対象

本研究班の施設で ICS 治療を受けているぜん息児（学童～思春期）

2年間で50例の登録を目指し、当年度は30例を登録する。

### B. 研究方法

#### (1) 呼吸機能低下検出アプリの開発

過去2年間以上の呼吸機能の推移を評価し、経年低下例を検出、定量的に表示するアプリを開発する。電子カルテよりデータを取り出して、自動的に呼吸機能推移グラフを描画、線形回帰の傾きを算出して、多数の外来患者の中から、研究対象者を容易に同定することを可能とする。

#### (2) 呼吸機能低下例の登録

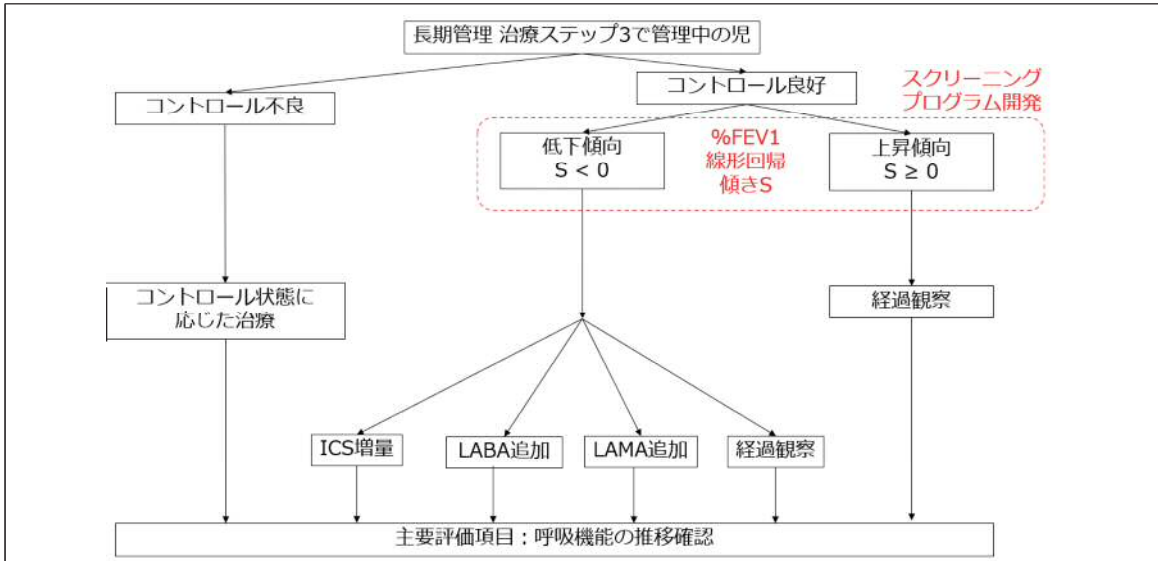
同定された呼吸機能低下例に研究の説明・同意を行い、登録する。

#### (3) 評価に基づく治療調整とモニタリング

担当医がそれぞれ該当患者の評価を行い、治療調整を行う。

調整する治療は5つのグループに分類、治療法別のアウトカム解析に利用する。

（経過観察、LABA追加、LAMA追加、ICS増量）



### 3. 重症ぜん息に対する気道リモデリング予防の生物学的製剤評価プログラム Stop Remodeling with Biologics (SRB)

#### A. 研究の対象及び規模

ステップ4の基本治療でコントロール困難で、生物学的製剤投与を開始する重症ぜん息児2年間で20例を目標とするが、初年度は10例の登録を目指す。

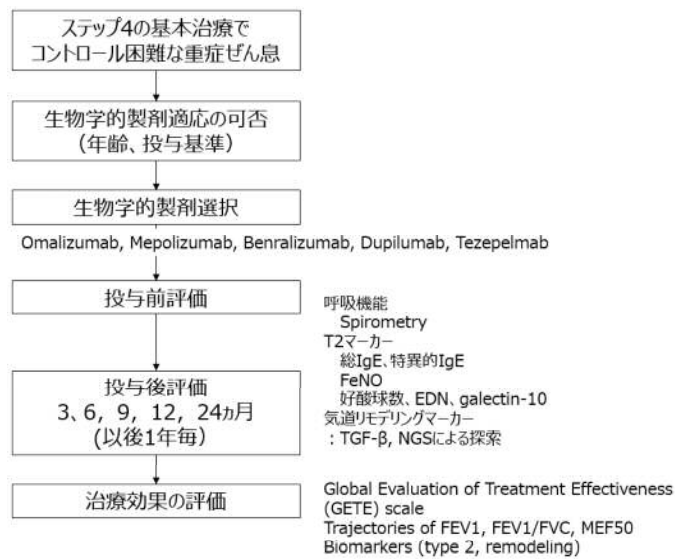
#### B. 研究方法

##### (1) 重症ぜん息患者の登録

対象患者に、研究の説明を行い、同意を得た患者を前向き研究に登録する。

##### (2) 気道リモデリングの評価指標の探索

投与前、3ヵ月後、6ヵ月後にコントロールレベル、呼吸機能など臨床的評価を行うとともに、呼吸機能検査における末梢気道の指標（V50など）、既存バイオマーカー（好酸球数、FeNO）、探索的血清バイオマーカー（EDN; eosinophil-derived neurotoxin、gallectin-10、TGF-β）を測定する。次年度の遺伝子発現解析のために末梢血単核球を採取して凍結保存する。



#### 4 研究目標（計画）

##### 【令和4年度】

##### 1. 未治療ぜん息に対する介入プログラム「げんきにこきゅう！」

未治療ぜん息児が「やってみよう」と思う魅力的なウェブアプリを開発して、学校、救急医療機関に周知を行い、リクルートを開始する。

##### 2. ICS 治療中のぜん息児の呼吸機能低下防止プログラム Prevent Decline, Control Asthma (PDCA)

多数の外来患者から呼吸機能が経年的に低下している患者を検出するアプリを開発して、対象患者のスクリーニングを行う。研究プロトコルを作成して、倫理委員会の承認を得たのち、リクルートを開始する。

##### 3. 重症ぜん息に対する気道リモデリング予防の生物学的製剤評価プログラム Stop Remodeling with Biologics (SRB)

研究プロトコルを作成して、倫理委員会の承認を得た後、対象患者のリクルートを開始する。探索的バイオマーカーの妥当性を検証するため、急性増悪のぜん息患者血清と正常ボランティア血清を用いて、galectin-10 および TGF- $\beta$  の測定を行い、ぜん息の診断、重症度、臨床症状との関連に関して、解析を行う。

##### 【令和5年度】

##### 1. 未治療ぜん息に対する介入プログラム

令和4年度に続き、「げんきにこきゅう！」アプリの学校、救急医療機関での普及を進める。アプリ運用の中で、アプリの機能改善（とくに情報提供機能の強化）を行う。新型コロナウイルス感染症の蔓延が終息していたら、夏休みに「こどもけんこう調査」イベントを実施、こどもの健康チェックの名目でウェブサイトを通じて募集する。以前の研究では100～200名が集まり、未治療のコントロール不良ぜん息児が10～20名程度同定された。介入できた患者に対しては、アウトカムを追跡し、介入の効果を検証し、汎用可能なプログラムとして日本学校保健会などのウェブサイトから研究終了後も利用可能とできるようにして今後の普及に備える。

##### 2. ICS 治療中のぜん息児の呼吸機能低下防止プログラム Prevent Decline, Control Asthma (PDCA)

令和4年度に引き続き、ITAの呼吸機能低下例を同定して、個別の介入を行う。70例の登録を目指す。ステップ3の治療を受けている患者に加え、ステップ4の治療でコントロール良好な患者（コントロール不良は生物学的製剤の対象となるため含めない）も対象とする。観察研究として、介入の割り付けは行わないが、今後のより明確な仮説形成のために、まだ小児では十分なエビデンスがない長時間作用作用性抗コリン薬（LAMA）の効果の観察に重点をおく。呼吸機能低下に至る臨床的背景を明らかにするため、電子カルテの全データから、呼吸機能低下例を抽出、V-V Curve 各パラメーターの推移を可視化するプログラムを開発して、ICS量、併用薬、コントロール状態、IgE、アレルゲン感作など臨床データとの関連を解析する。このプログラムでは身長・体重の推移も同時に可視化して、身体的成長（ICS副作用またはぜん息コントロール不良などの疾患自体の影響）もひとつの因子として検討する。

より長期のフォローアップが必要であるため、レジストリー登録して、次の研究へ引き継ぐが、中間のまとめを行い、「呼吸機能が低下する小児ぜん息への治療の考え方（仮）」小冊子を作成する。

### 3. 重症ぜん息に対する気道リモデリング予防の生物学的製剤評価プログラム Stop Remodeling with Biologics (SRB)

令和4年度に引き続き、リクルートを行うが、より長期のフォローアップが必要であるため、レジストリー登録して、次の研究へ引き継ぐ。得られた検体で探索的バイオマーカーの測定（galectin-10, TGF- $\beta$ 、Ion AmpliSeq RNA Inflammation Response Panel（ThermoFisher）を用いた RNA sequencing）を行う。

## 5 研究成果

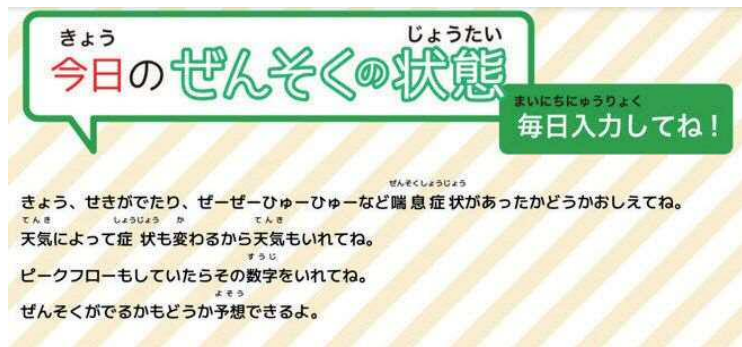
### 【令和4年度】

#### 1. 未治療ぜん息に対する介入プログラム

未治療ぜん息児を正しい治療トラックにのせるために、図のような研究参加を促すチラシを作成した。



ウェブプログラムは、ぜん鳴、咳嗽（とくに運動後）の有無、長引く咳の有無などを問う質問に答えて、疑わしい症状にチェックが入った場合は、「それは、ぜんそくかもしれないよ。おいしゃさんにみてもらおう。お母さん、お父さんと相談してね」と表示、「げんきになるために、このアプリにとよろしくしてね」と参加を促し、同意を取得する。その後は、症状、医療機関での治療内容などの入力を促し、参加した子どもが選択したアバターが、コントロール状況により表情を変化させるものである。

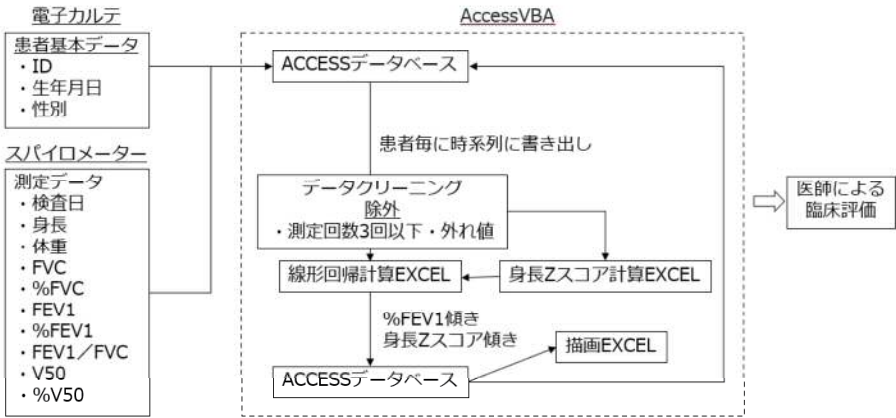


2. ICS 治療中のぜん息児の呼吸機能低下防止プログラム Prevent Decline, Control Asthma (PDCA)

1) 呼吸機能推移可視化プログラムの開発

呼吸機能の長期的推移を評価することは重要なが、外来診療においては、“わずかな変化”は測定データのバラツキに隠れて、検知しにくいことがある。“わずかな変化”が長期間続くことにより重大な呼吸機能の低下に至る可能性がある。そこで、これを迅速、かつ簡便に検出するプログラムを以下のアルゴリズムで開発した。

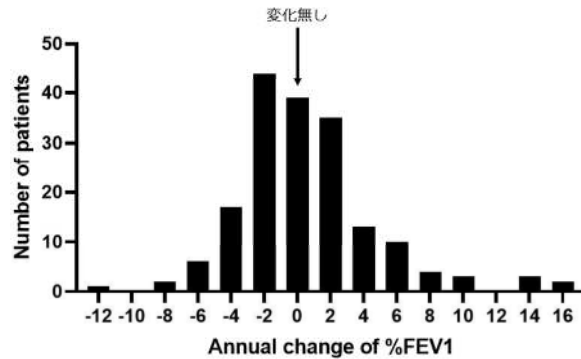
呼吸機能推移可視化プログラム



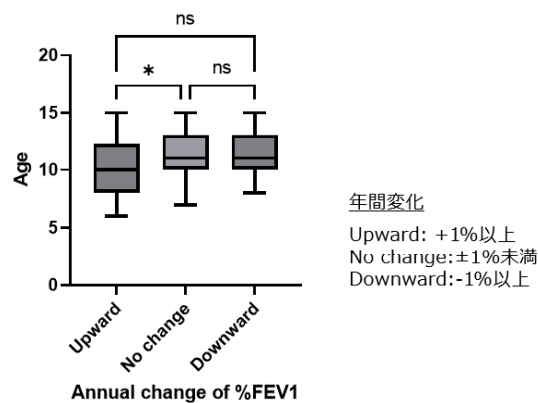
2) 呼吸機能低下例の検出

国立病院機構三重病院において 2022 年にステップ 3 の ICS 治療中で、2 年以上の呼吸機能検

査データがある症例は 179 例であった。上記プログラムを用いて算出した%FEV1.0の年間変化の度数分布は図の通りで、度数分布はやや左（低下）に偏位していた。



年間の変化量が1%以上を上昇（Upward）、±1%未満を変化無し（No change）、-1%以上を低下（Downward）と定義すると、それぞれ 70 例、39 例、70 例で、39%が低下していると考えられた。それぞれの群の年齢を比較すると、上昇群では有意に低年齢であった。



### 3) 呼吸機能低下例に対する介入の前向き観察試験

PDCA 研究（前向き観察研究）のプロトコールが 2022 年 12 月に倫理委員会に承認され、症例登録データベースを構築した上で、スクリーニングプログラムで同定された症例の登録を開始することとした。評価のスケジュールは以下の通りである。



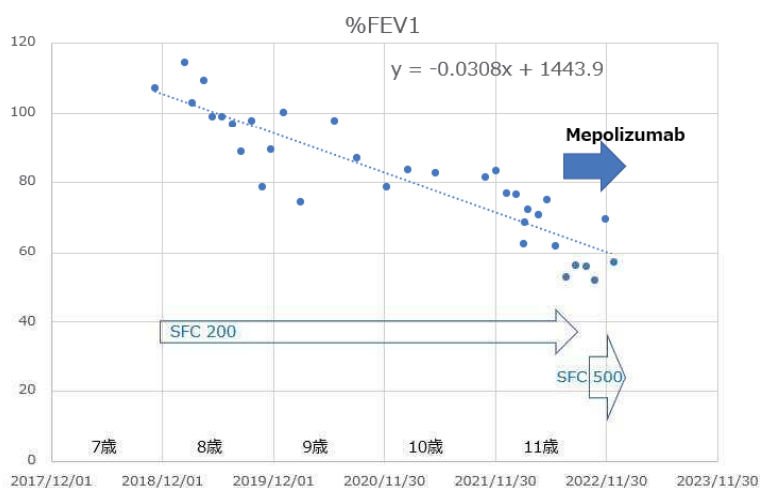
手順	スクリーニング	研究期間				
		3か月後	6か月後	9か月後	12か月後	24か月後
許容範囲		±14日	±14日	±14日	-1か月～ +2か月	-1か月～ +2か月
同意取得	○					
適格基準確認	○					
症例登録	○					
基本情報登録	○					
身体所見	○	○	○	○	○	○
アンケート/問診表	○	○	○	○	○	○
呼吸機能検査	○	○	○	○	○	○
臨床検査(採血)	○		○		○	○

### 3. 重症ぜん息に対する気道リモデリング予防の生物学的製剤評価プログラム Stop Remodeling with Biologics (SRB)

SRB 研究（前向き観察研究）のプロトコールは 2022 年 12 月に倫理委員会の承認を受けて、リクルートを開始した。評価スケジュールは以下の通りである。

手順	生物学的製剤 投与開始前	生物学的製剤投与開始後				
		3か月後	6か月後	12か月後 (1年後)	24か月後 (2年後)	3年、4年、5年後 (以後は長期研究)
許容範囲		±14日	±14日	-1か月～ +2か月	-1か月～+2 か月	-1か月～+2か月
同意取得	○					
適格基準確認	○					
症例登録	○					
基本情報登録	○					
身体所見	○	○	○	○	○	○
アンケート/問診表	○	○	○	○	○	○
呼吸機能検査	○ <sup>#</sup>	○	○	○	○	○
臨床検査(採血)	○		○		○	○

Mepolizumab の投与を開始した症例の呼吸機能の推移を示す。この症例はコントロール不良で FEV1 の経年低下があり、投与開始されたが、現時点では改善の傾向がみられていない。



## 【令和4年度】

吸入ステロイド（ICS）による抗炎症療法で小児気管支ぜん息のコントロールは格段に向上し、ぜん息死はほぼゼロとなった。しかし、ICS でコントロール困難な重症例は依然として存在するだけでなく、小児期に呼吸機能が低下した例では成人期までぜん息が持続し、重症化や COPD 発症にもつながることも明らかにされている。私たちは第 12 期環境保健調査研究で、1) ICS が効果的に投与される前の時代の重症ぜん息の長期予後 2) 幼児期ぜん息の予後 3) ICS など治療中の学童期・思春期ぜん息の呼吸機能の変化を検討して、ICS 治療は小児期・思春期の最悪のアウトカムを防ぐことが可能で、多くの幼児期ぜん息も適切な治療で早期に寛解する一方、学童期以降にも治療継続を必要とする例では症状コントロールを得られても半数は呼吸機能が経年的に低下していくことを見いだした。現在の状況を改善させるためには、ぜん息治療を一律に行うのではなく、レベルと必要に応じたプログラムがあることが望ましい。

そこで本研究では 3 つのプログラムを提案して、その実効性を検証することとした。まず、ICS を必要としながらも適切に治療されず、学校での運動誘発喘息、発作による救急外来受診などを繰り返している例は患者自身が自らのニーズを十分に自覚していない。第 12 期研究で明らかにした前 ICS 時代の著しい重症化と不良な予後を鑑みると、ICS 時代にあつて未治療の患者をけっして残してはいけない。学校や救急病院を介して効果的なプログラムを普及させ、治療の必要性を啓発しなければならない。今年度はこれらのぜん息児を正しい治療トラックにもどすためのウェブプログラムを開発したので、今後その効果を確認していきたい。

次に、第 12 期研究で明らかとなった ICS 治療にもかかわらず呼吸機能が低下していく学童・思春期ぜん息患者に対する新たなアプローチも必要である。通常の外來診療では呼吸機能を測定しながらも、一定の変動に隠れて、ゆるやかで長期にわたる低下は認識されにくい。これを簡便なアプリで客観的に評価して、問題を可視化すれば新たな治療選択につながる。通常、これらの例を多忙な外來診療の中で同定することは必ずしも容易ではないが、本研究では多数例の中から呼吸機能低下例を簡便に同定するプログラムを開発できたので、これを実装して、個別に医師が再評価を行うことにより、適切な治療の変更を行うことができる基盤を確立した。今後、多施設での治療経験を集積することにより、新たな介入研究につながる知見を得ることができることを期待している。

第 3 に、高用量 ICS でもコントロール困難な重症例に対しての現在の治療選択は生物学的製剤となったが、これら臨床試験の主要アウトカムは増悪の軽減となっており、長期経過、とくに呼吸機能の推移については未だ十分なデータがない。生物学的製剤の可能性を考慮すると、小児においては単に増悪防止だけでなく、寛解をも視野にいれた対応が求められる。そこで長期予後に関わる呼吸機能推移とリモデリング関連マーカーに着目した長期の観察研究を開始した。本研究の期間内に多くの結果を得ることはできないが、今後につながる基盤をつくることのできたと考える。

## 7 次年度に向けた課題

今年度は、研究の基盤をつくるための準備に時間を要したため、症例登録数は目標に到達することができなかった。次年度は目標を達成しなければならない。具体的には、以下の点が課題としてあげられる。

### 1) 未治療ぜん息に対する介入プログラム

子どもたちにとって魅力的となるプログラムとして、継続的に改良を加える。日本学校保健会、各地域の教育委員会、研究グループ近隣の救急病院への周知を図る。

### 2) ICS 治療中のぜん息児の呼吸機能低下防止プログラム

呼吸機能低下例の検出を継続的に行い、臨床的に評価した上で、観察研究へのエントリーを推進する。

### 3) 重症ぜん息に対する気道リモデリング予防の生物学的製剤評価プログラム

現在、厚生労働科学研究費による研究グループ（研究代表者：群馬大学 滝沢琢己教授）が、生物学的製剤使用例の後方視的研究を全国レベルで実施中である。前向き観察研究は成人では行われているが、わが国において小児を対象とするものは本研究のみである。そこで、次年度は日本小児アレルギー学会に「協力研究」の申請を行い、全国レベルでの症例集積をめざすこととしたい。

テーマ 2) 3) とともに、2年間の観察研究のみでは、統計学的に解析可能なデータを十分に得ることは困難であると予想される。しかし、本研究班の施設は小児ぜん息の専門施設であるので、本研究にエントリーされた症例に対する治療の考え方、臨床評価のプロセスは広く参考にしていただくことが可能と考えられるので、小児ぜん息の新しい考え方（仮題）として、ケースシリーズの形として成果をまとめることが適切と考える。さらに、研究班施設での全ぜん息患者の呼吸機能推移を可視化、低下例を同定して、低下に関わるリスク因子の同定も行う。

## 8 期待される成果の活用の方向性

小児ぜん息の実態に即した多層的プログラムが提案されることにより、ガイドライン治療がテーラーメイド的に普及、医療の均てん化につながる。

第1に未治療ぜん息児への介入プログラムを研究期間終了後も低コストでウェブサイトが維持できるものとするれば、未治療のまま予後不良となるかもしれないぜん息児を助けるインフラのひとつとして、社会に貢献することができる。

第2に、呼吸機能の低下に着目した新しい治療の試みは、症状のコントロールを治療目標の中心とするガイドラインの治療とは異なる視点でのアプローチとして提案できる可能性がある。また、開発した呼吸機能評価プログラムを普及させることで、全国の施設において、医師が呼吸機能の低下に「早めに」気づき、治療を新しい視点で考慮する機会を提供できる。

第3に、わが国では生物学的製剤を使用する小児重症ぜん息の前向き観察研究は行われてこなかった。症例数は増えて多くないので、エビデンスの形成のためには単施設でなく、全国レベルでの共同研究が求められる。本研究はその端緒となることができたので、今後の研究の発展に貢献できる。

本研究で得られる成果は冊子、ウェブページ、アプリとして公開する予定であり、ソフト 3 事業（健康相談事業における「げんきにこきゅう！」の利用、健康診査事業における呼吸機能経年変化評価プログラムの利用、機能訓練事業における多層的治療プログラム紹介など）に活用することができる。

【学会発表・論文】

(学会発表)

Rei Kanai, Mayumi Matsunaga, Mizuho Nagao, Sankei Nishima, Hiroshi Odajima, Toshiyuki Nishimuta, Hiroko Watanabe, Minako Tomiita, Takao Fujisawa. Adult outcomes of severe childhood asthma in the pre-ICS era. International Congress of Korean Academy of Allergy, Asthma and Clinical Immunology, May 6-7, 2022 (本研究の基盤となった小児ぜん息の長期予後研究)

(論文)

Yamada S, Fujisawa T, Nagao M, Matsuzaki H, Motomura C, Odajima H, Nakamura T, Imai T, Nagakura K, Yanagida N, Mitomori M, Ebisawa M, Kabashima S, Ohya Y, Habukawa C, Tomiita M, Hirayama M. Risk factors for lung function decline in pediatric asthma under treatment: A retrospective, multicenter, observational study. Children 2022; 9: 1516. (本研究の基盤となった呼吸機能の推移に関する研究)