

分野：Ⅰ 小児・成人ぜん息に関する調査研究

調査研究課題名：② 高齢ぜん息患者の療養状況に関する問題点の解明とその改善のための効果的な治療法の策定

委託業務名：高齢ぜん息患者の療養状況に関する問題点の解明とその改善のための効果的な治療方法の策定

研究代表者：鈴川 真穂（国立病院機構東京病院）

【第13期環境保健調査研究の概要】

本調査研究班は、高齢者ぜん息の治療・指導のための方策が必要な現状を踏まえ、高齢者ぜん息に的確な医療を提供するために効果的な「高齢者ぜん息質問票」を作成し、その実用化を目指し、妥当性を検討するための臨床研究を計画した。まず、第12期環境保健調査研究成果を英文学術誌に公表し、日本アレルギー学会、日本老年医学会へ働きかけ、国内でも公表した。次に、第12期環境保健調査研究成果を踏まえ、「高齢者ぜん息質問票」および「高齢者ぜん息に対する医療提供のためのフロー」を作成した。そして「高齢者ぜん息質問票」およびその回答に基づいた「高齢者ぜん息に対する医療提供のためのフロー」の妥当性を検討するための非ランダム化単群介入試験「高齢者喘息を対象とした新規高齢者喘息質問票に基づく医療提供の試み（非ランダム化単群介入試験）」を国立病院機構 名古屋医療センター 臨床研究センター 臨床研究支援室のご協力のもとで計画した。本研究には、高齢者ぜん息の身体活動性（フレイルを含む）、認知機能を含めた生活機能について評価することも含めた。最後に、高齢者ぜん息の起源を明らかにし発症予防につなげるために、「非高齢者喘息フェノタイプから高齢者喘息フェノタイプへの移行様式に関する研究」を開始し、症例登録を進めている。なお本研究は、公害健康被害補償法施行後1974年以降に指定された41地域の第1種地域を中心に実施しており、公害健康被害者の高齢化が進む現状下において、公害健康被害者の保護につながる調査研究である。

1 研究従事者（○印は研究代表者）

○鈴川 真穂（国立病院機構東京病院）

小山田 吉孝（国立病院機構東京医療センター）

三木 真理（地方独立行政法人徳島県鳴門病院）

井上 義一（国立病院機構近畿中央呼吸器センター）

杉山 温人（国際医療センター病院）

上村 光弘（国立病院機構災害医療センター）

田下 浩之（国立病院機構東京病院）

橋本 大我（名古屋市立大学病院臨床研究開発支援センター）

関水 匡大（国立病院機構名古屋医療センター・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）

2 研究目的

- 本研究は、第 12 期環境保健調査研究に引き続き高齢者ぜん息の療養状況の問題点を明らかにした上で、高齢者ぜん息に的確な医療を提供するために効果的な、「高齢者ぜん息質問票」および「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」を作成することを目的とする。
- 作成した「高齢者ぜん息質問票」および「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」の臨床的な実用化を目指すため、それらの妥当性を検討するための介入研究を第 13 期中に計画することを第二の目的とする。
- 第三の目的として、高齢者ぜん息の起源を明らかにし発症予防につなげるために、非高齢者ぜん息期のフェノタイプ を明らかにするためのレトロスペクティブ研究を計画する。

3 研究対象及び方法

論文公表

第 12 期環境保健調査研究から得られた以下の結果を、「本邦における高齢者ぜん息の実態とフェノタイプ」として英文学術誌に公表する。

- 本邦における高齢者ぜん息の特徴：成人発症が大多数であり、非高齢者ぜん息と比較して男性が多く、BMI が低い。喫煙歴が多く、慢性閉塞性肺疾患、高血圧、糖尿病、心疾患、脳卒中、関節炎、骨粗鬆症などの併存症が多い一方、アトピー素因が少ない。FEV1 が低く、オシレーション法による Fres が高い。
- 本邦における高齢者ぜん息診療の特徴：非高齢者ぜん息と比較して、中用量 ICS の使用が多く、抗アレルギー薬とアレルギー免疫療法の使用が少ない。ぜん息による予定外受診が少ない一方で、入院回数が多い。症状スコアである ACQ スコア、治療アドヒアランス低下を反映する ASK-20 総スコアが高い。
- 本邦における高齢者ぜん息フェノタイプの特徴：①高齢発症、非重症、アドヒアランス不良、②若年発症、長罹病期間、低肺機能、③高齢発症、COPD 合併、炎症が強く最重症、と 3 フェノタイプに分類された。特に①のフェノタイプが最も多かった。フェノタイプの特徴に応じた医療提供が可能と考えられる。
- 本邦における非高齢者ぜん息フェノタイプの特徴：①若年発症、長罹病期間、男性優位、アドヒアランス低下、アトピー型、②最若年、非重症、女性優位、アトピー型、③肥満、睡眠時無呼吸症候群、胃食道逆流症、生活習慣病、精神疾患合併優位、と 3 フェノタイプに分類された。非高齢者から高齢者ぜん息へ進展していくため、フェノタイプ毎の管理により進展の抑制や発症予防に繋がる可能性が考えられる。

「高齢者ぜん息質問票」の作成

第12期環境保健調査研究から得られた結果をもとに、高齢者ぜん息に特化したぜん息質問票を作成する。特に、高齢者ぜん息では治療アドヒアランスが劣る点が非高齢者と大きく異なる。また、高齢者ぜん息の療養環境の実態と問題点に関する結果を踏まえ、アドヒアランスや療養環境に関する項目も含めた質問票の作成を想定している。適切な調査実施方法を決め、スコア化できる質問票の策定を目指す。

「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」の作成

第12期環境保健調査研究から得られた3つの高齢者ぜん息フェノタイプ、および今後明らかになる高齢者ぜん息の療養環境をもとに、高齢者ぜん息フェノタイプ分類のためのフローと各フェノタイプの特徴に応じた医療提供のフローを作成し、基準を示す。

日本アレルギー学会、日本老年医学会への働きかけ

第12期環境保健調査研究成果のガイドラインへの追記の可能性につき、上記学会に働きかける。そのため、まずは早期の論文公表を目指す。論文が英文学術誌に掲載された際には、ガイドラインへの論文の引用の可否を含め、両学会の理事、ガイドライン作成委員に働きかけを行う。

臨床研究の計画、倫理審査申請

令和4年度に作成した「高齢者ぜん息質問票」の妥当性を検討するための観察研究を計画し、倫理審査委員会へ審査を申請する。同時に、高齢者ぜん息の認知機能、ADL、心理状況进行评估する。現段階では、以下の通り計画している。

研究デザイン：「高齢者ぜん息質問票」および他の認知機能、ADL、心理状況に関する質問票を用いた観察研究

研究資金：本環境保健調査研究及び国立病院機構ネットワーク共同研究に応募する

研究テーマ：高齢者ぜん息に対する新規「高齢者ぜん息質問票」の妥当性の検討

対象：研究実施医療機関に1年以上通院している65歳以上のぜん息患者

目標症例数：統計家と相談予定（約100-200例予定）

症例登録期間：1年間

観察期間：1年間

総研究期間：3年間

評価項目：「高齢者ぜん息質問票」および他の認知機能、ADL、心理状況に関する質問票の結果とぜん息の臨床指標（呼吸機能検査、急性増悪回数、入院回数、既存の患者報告アウトカム）の関連

データセンター：国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター

統計解析：未定

また、高齢者ぜん息の起源を明らかにし発症予防につなげるためには、非高齢者ぜん息フェノタイプから的高齢者ぜん息フェノタイプへの進展様式を明らかにする必要がある。そのため、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し、倫理審査委員会へ審査を申請する。

研究デザイン：レトロスペクティブ研究

研究資金：本環境保健調査研究に応募予定

研究テーマ：本邦の非高齢者ぜん息から高齢者ぜん息への移行様式に関する研究

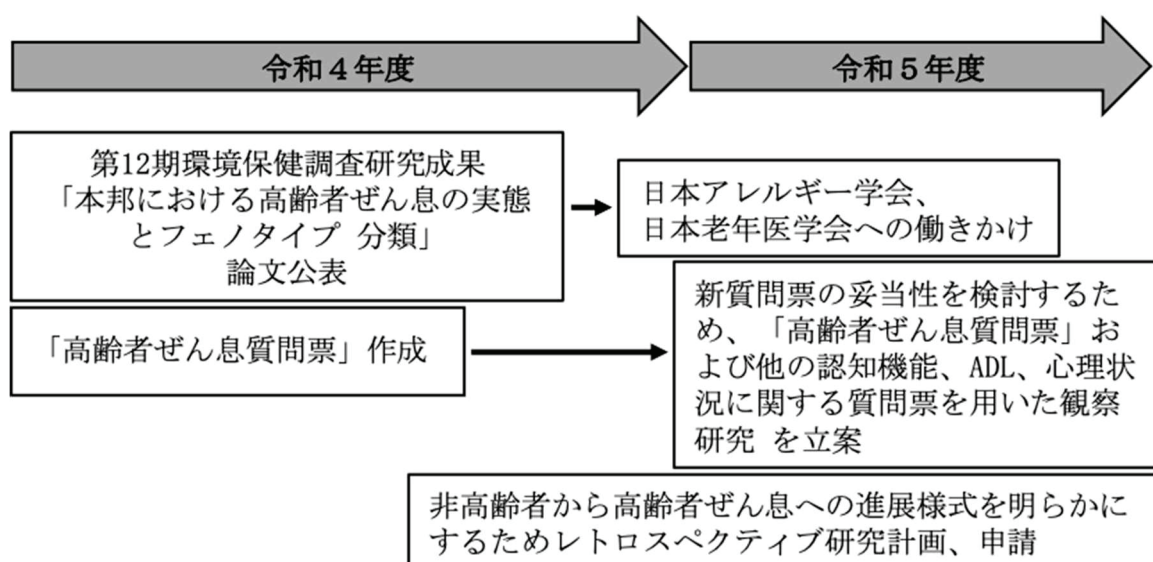
対象：研究実施医療機関通院中の 65 歳以前にぜん息を発症した患者、かつ 65 歳以上のぜん息患者

目標症例数：統計家と相談予定

症例登録期間：1 年間

総研究期間：2 年間

主要評価項目：高齢者ぜん息フェノタイプと該当症例の 65 歳未満時における非高齢者ぜん息フェノタイプの関係



4 研究目標（計画）

【令和4年度】

論文公表：第12期環境保健調査研究から得られた以下の結果を「本邦における高齢者ぜん息の実態とフェノタイプ」として英文学術誌に公表する。

「高齢者ぜん息質問票」の作成：第12期環境保健調査研究から得られた結果をもとに、高齢者ぜん息に特化したぜん息質問票を作成する。特に、高齢者ぜん息では治療アドヒアランスが劣る点が非高齢者と大きく異なる。また、高齢者ぜん息の療養環境の実態と問題点に関する結果を踏まえ、アドヒアランスや療養環境に関する項目も含めた質問票の作成を想定している。適切な調査実施方法を決め、スコア化できる質問票の策定を目指す。

「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」の作成：第12期環境保健調査研究成果から得られた3つの高齢者ぜん息フェノタイプ、および今後明らかになる高齢者ぜん息の療養環境をもとに、高齢者ぜん息フェノタイプ分類のためのフローと各フェノタイプの特徴に応じた医療提供のフローを作成し、基準を示す。

日本アレルギー学会、日本老年医学会への働きかけ：第12期環境保健調査研究成果のガイドラインへの追記の可能性につき、上記学会に働きかける。そのため、まずは早期の論文公表を目指す。論文が英文学術誌に掲載された際には、ガイドラインへの論文の引用の可否を含め、両学会の理事、ガイドライン作成委員に働きかけを行う。

【令和5年度】

臨床研究の計画、倫理審査申請：

- ① 令和4年度に作成する「高齢者ぜん息質問票」の妥当性を検討するための観察研究を計画し、倫理審査委員会へ審査を申請する。同時に、高齢者ぜん息の認知機能、ADL、心理状況を評価する。現段階では、以下の通り計画している。
 - ・研究デザイン：「高齢者ぜん息質問票」および他の認知機能、ADL、心理状況に関する質問票を用いた観察研究
 - ・研究資金：本環境保健調査研究及び国立病院機構ネットワーク共同研究に応募予定
 - ・研究テーマ：高齢者ぜん息に対する新規「高齢者ぜん息質問票」の妥当性の検討
 - ・対象：研究実施医療機関に1年以上通院している65歳以上のぜん息患者
 - ・目標症例数：約100-200例予定
 - ・症例登録期間：1年間
 - ・観察機関：1年間
 - ・総研究期間：3年間
 - ・評価項目：「高齢者ぜん息質問票」および他の認知機能、ADL、心理状況に関する質問票の結果とぜん息の臨床指標（呼吸機能検査、急性増悪回数、入院回数、既存の患者報告アウトカム）の関連
- ② 高齢者ぜん息の起源を明らかにし、発症予防につなげるため、非高齢者ぜん息フェノタイプからの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、倫理審査委員会への審査を申請する。
 - ・研究デザイン：レトロスペクティブ研究
 - ・研究資金：本環境保健調査研究に応募予定
 - ・研究テーマ：本邦の非高齢者ぜん息から高齢者ぜん息への移行様式に関する研究
 - ・対象：研究実施医療機関通院中の65歳以前にぜん息を発症した患者、かつ65歳以上のぜん息患者
 - ・目標症例数：105例
 - ・症例登録期間：1年間
 - ・総研究期間：2年間
 - ・主要評価項目：高齢者ぜん息フェノタイプと該当症例の65歳未満時における非高齢者ぜん息フェノタイプの関係

5 研究成果

【令和4年度】

1) 第12期環境保健調査研究成果の論文公表

第12期環境保健調査研究成果“Characterization and cluster analyses of elderly asthma in comparison with non-elderly asthma patients in Japan”がAnnals of Allergy, Asthma & Immunologyに掲載された(Ann Allergy Asthma Immunol. 2023;130(5):607-616)。

2) 「高齢者ぜん息質問票」の作成

方法：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) および医師主導研究(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) において収集した全ての質問票の質問項目につき、高齢者と非高齢者に分けた上でぜん息アウトカムとの関連性につき解析した。呼吸機能検査値やモストグラフ結果、急性増悪回数、入院回数などのアウトカムと関連性のあるぜん息質問票の項目を探索するため、線形回帰モデルによる単変量解析および線形回帰モデルによる多変量解析を行った。

・単変量解析

目的変数：%FEV1、モストグラフ結果(R5-R20、X5、ALX、Fres)、急性増悪回数、入院回数、予定外受診回数、SACRA のVAS 値

説明変数：ACQ6、AQLQ、Ask-20、SACRA、LCQ、療養環境質問票の各項目

統計モデル：線形回帰モデル

推定値：回帰係数、回帰係数の95%信頼区間

検定：Wald 検定

・多変量解析

単変量解析で p 値が 0.1 以下だったすべての変量を説明変数に取り入れた多変量のモデルを構築した。赤池情報量基準（AIC）に基づいた変数減少法で変数選択を行い、最終的なモデルを決定した。

以下に多変量解析の結果をまとめて示す。

	高齢者で関連した質問	非高齢者で関連した質問	考察
急性増悪	ゼーゼーがある場合 息切れを感じる場合 タバコを避けなくてはならないと思う場合 (抑鬱になると急性増悪少ない) 発作止め3回以上使用する場合 薬の理解ができていない場合 ピークフローメーターを持っていたとしても使っていない場合	匂いや臭気で喘息が出る場合 薬の性生活への影響が心配な場合 喘息症状が1週間に3回以上の場合 タバコを避けなくてはならないと思う場合	高齢者は喘息症状に応じて急性増悪が多い 高齢者は薬の理解ができていないと急性増悪が多い 非高齢者は匂い、臭気、タバコの影響があると急性増悪が多い
予定外受診	胸が重たくて苦しかったり不快な場合 夜間覚醒がある場合 (抑鬱になると予定外受診少ない) 薬の費用負担のため薬を減量/中止する場合 喘息症状が週3回以上の場合 同居家族人数が多い場合 開業医に通っている場合	ほこりをさけなくてはならないと思う場合 (呼吸に対する不安が少ない場合) (空気を吸おうと努力することがない場合) (飲酒で服薬ができないと予定外受診少ない) 活動が制限される呼吸障害がある場合 発作治療薬使用が多い場合 手近に喘息薬がないことが不安な場合 薬を信用していない場合 (薬のせいで体調が悪くなり中断していると予定外受診少ない) (鼻炎症状で睡眠障害があると予定外受診少ない) 塗料や煙で咳き込む場合 水泳をしている場合	高齢者は症状、家族人数が多いこと、開業医通院中で予定外受診が多い 非高齢者はほこり、煙や塗料の影響があると予定外受診が多い 非高齢者は治療薬がないことが不安だったり薬に対する不信が予定外受診に繋がっている（非高齢者の予定外受診はアウトカムとしての確か？）
入院回数	喘息薬がなくて不安な場合 喘息で睡眠ができない場合 活動が難しくなる場合 (薬の服用を忘れると入院回数が下がる) 大学病院に通院している場合	喘息症状3回以上の場合 薬の理解ができていない場合 発作止め使用1~2回の場合 (水様性鼻汁があると入院回数減る) ピークフローメーターを調子が悪い時だけ使用している場合	高齢者は不安、睡眠障害、活動障害が入院回数と関連 非高齢者は症状、薬の理解不足、自己管理不足が入院回数と関連

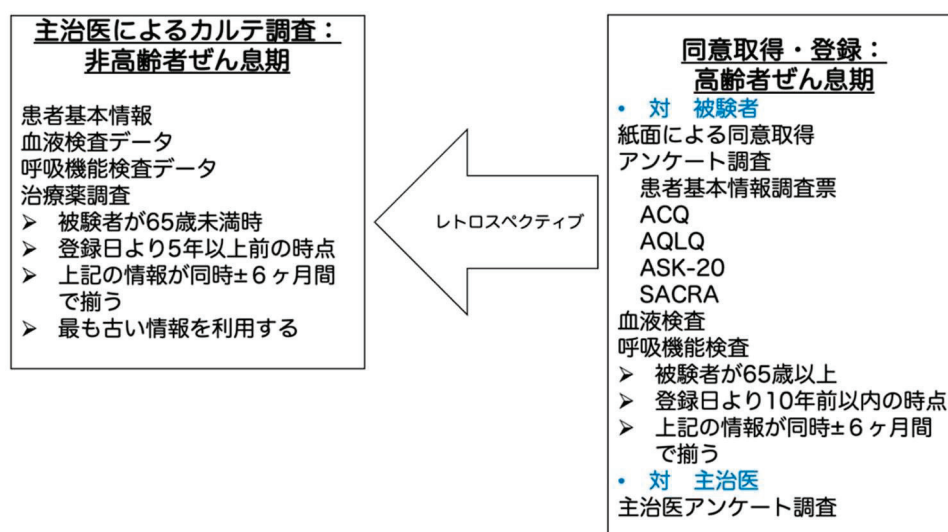
	高齢者で関連した質問	非高齢者で関連した質問	考察
VAS	鼻の痒みがある場合 (錠剤が飲みづらいとVAS低い=煩わしくない) 目の症状がある場合 呼吸器科に通院しているとVAS低い ピークフローメーターをいつも使っている場合	(飲酒で服薬できないとVAS低い) (錠剤が飲みづらいとVAS低い) 鼻炎症状が週に4日を超える場合 (薬の性生活への影響が心配だとVAS低い) (話し合って服薬を決めているとVAS低い) 鼻炎症状が4週間を超える場合 服薬が本人管理だとVAS低い=煩わしくない 大学病院に通院している場合	高齢者は目、鼻症状が喘息症状と関連 非高齢者も鼻症状が喘息症状と関連
%FEV1	(ぐっすり眠れないと%FEV1が高い) 1日2回の服薬が面倒であると%FEV1が高い (鼻の痒みがあると%FEV1が高い) 適度な活動が難しい場合%FEV1が低い (仕事に難しいほど%FEV1が高い) (薬が性生活に及ぼす影響が心配だと%FEV1が高い) 喘息症状が3回以上ある場合%FEV1が低い (鼻炎症状が週に4回を超えると%FEV1が高い) 呼吸器科に通院している場合%FEV1が低い	息切れを感じる場合%FEV1が低い ゼーゼーある場合%FEV1が低い 薬を服薬するのを忘れる場合%FEV1が低い 話し合っ決めていない場合%FEV1が低い (水様性鼻汁がある場合%FEV1が高い) 夜間覚醒多いと%FEV1が低い (夜間覚醒多い場合%FEV1が高い) (薬が性生活に及ぼす影響が心配な場合%FEV1が高い) 喘息症状が1~2回あると%FEV1が低い 活動制限されるほどの息切れがある場合%FEV1が低い (睡眠が妨げられない場合%FEV1が低い) ヨガをしている場合%FEV1が高い	高齢者は%FEV1と関連する指標に整合性を欠く場合が多い 高齢者は活動制限と%FEV1低値が関連 非高齢者は呼吸症状と%FEV1低値が関連
Fres(肺胞の虚脱と関連)	激しい活動が難しい場合 (タバコの煙を避けたいとFres低い) 薬を信じている場合 薬を持ち合わせていなかったことがある場合 症状がある場合 (頻繁に胸が重苦しいとFres低い) (学業や仕事に支障をきたす鼻炎があるとFres低い) 咳をコントロールできているとFres低い	症状が全くない場合Fres低い (咳払いが全くない場合Fres高い) 1日2回以上の服薬が面倒な場合 鼻閉がある場合 (息苦しさを覚える場合Fres低い) 空気を吸おうとして努力することがある場合 発作止め使用が週1~2回の場合 (咳で生活が楽しめない場合Fres低い) アレルギー科受診している場合Fres低い ピークフローメーターをいつも使っている場合	高齢者はFresと症状、活動制限が関連 非高齢者は症状とFres高値が乖離している印象

以上の結果をもとに、新規「高齢者ぜん息質問票」を作成した。外来での汎用性を鑑みて質問項目は7問とし、ぜん息症状につき2問、眼・鼻症状、夜間症状、活動制限、薬の理解、薬の管理・不安につき1問ずつ設問を設定した。質問対象となる症状の期間については、発作等急性変化の影響を受けにくい期間が理想的であり、また外来受診頻度は1ヶ月に1回の場合が多いと考え、1ヶ月間に設定した。質問票の利便性を考えて各質問は4段階評価とし、点数が高いほど悪くなるように、以下の通り設定した。

この1ヶ月で、ゼーゼーしたり胸の不快感を感じることはどれくらいありましたか？	1.まったく無い	2.時々ある	3.頻繁にある	4.いつもある
この1ヶ月で、息切れや苦しさを覚えることはどれくらいありましたか？	1.まったく無い	2.時々ある	3.頻繁にある	4.いつもある
この1ヶ月で、鼻や目の痒み・わずらわしさはどれくらいありましたか？	1.まったく無い	2.時々ある	3.頻繁にある	4.いつもある
この1ヶ月で、喘息の症状のせいで夜眠れない・夜中に目が覚めることはどれくらいありましたか？	1.まったく無い	2.時々ある	3.頻繁にある	4.いつもある
この1ヶ月で、喘息の症状のせいで日常や仕事の活動に制限が出ることはどれくらいありましたか？	1.まったく無い	2.時々ある	3.頻繁にある	4.いつもある
処方された喘息薬の使い方や効能を理解できていますか？	1.完全に理解している	2.ほとんど理解している	3.少し理解している	4.まったく理解していない
この1ヶ月で、喘息薬が服用時間に手元にないことや、それによる不安はどれくらいありましたか？	1.まったく無い	2.時々ある	3.頻繁にある	4.いつもある

3) 高齢者ぜん息を対象としたレトロスペクティブ研究の計画

非高齢者から高齢者ぜん息フェノタイプへの進展様式を明らかにすることを目的とし、高齢者ぜん息の登録時データおよび被験者が非高齢期のデータを用いて、レトロスペクティブ研究を以下の概要の通り立案した。



デザイン：観察研究(後ろ向きコホート研究)

対象：発症後1年以上の65歳以上のぜん息患者

評価項目：被験者の高齢期、非高齢期それぞれのフェノタイプを推定し、非高齢期から高齢期へのフェノタイプの推移割合を推定する。

高齢者ぜん息フェノタイプ（クラスター1, 2, 3）に関連する非高齢者ぜん息の要因を、患者基本情報、血液検査結果、呼吸機能検査結果、治療薬調査結果から探索する。高齢者ぜん息フェノタイプごとに血清バイオマーカーの分布を推定し、フェノタイプ間での分布の違いがあるかどうか探索する。

【令和5年度】

1) 日本アレルギー学会、日本老年医学会への働きかけ

第12期環境保健調査研究成果を主要な英文学術誌に公表したため（Ann Allergy Asthma Immunol. 2023;130(5):607-616）、それを基に日本アレルギー学会、日本老年医学会へガイドラインへの追記を働きかけた。第65回日本老年医学会学術集会では教育講演の機会を与えられ、「本邦における高齢者喘息の診療実態」を発表し、日本アレルギー学会からは「高齢者喘息の特徴と管理」の題目でe-learning教材を作成する機会を、またJGL2024改定の際には「高齢者喘息」を執筆する機会を与えられた。

2) 非高齢者から高齢者ぜん息への進展様式を明らかにするためのレトロスペクティブ研究の実施

高齢者ぜん息の起源を明らかにし、発症予防につなげるための「非高齢者喘息フェノタイプから高齢者喘息フェノタイプへの移行様式に関する研究」の計画書および同意説明文書は、2023年5月31日東京病院臨床研究倫理審査委員会で承認され（第230007号）、2023年8月1日から参加施設20病院において症例の登録を開始した。11月末現在、目標症例数105症例のうち77症例が登録され、今後は12月31日までの登録期間と、2024年2月29日までの総研究期間を予定している。

3) 「高齢者ぜん息質問票」およびその回答に基づいた「高齢者ぜん息に対する医療提供のためのフロー」の妥当性を検討するための非ランダム化単群介入試験の計画

計画では「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」を作成し、介入に用いる予定であったが、第12期環境保健調査研究成果を論文公表する過程において、①高齢者ぜん息フェノタイプが、非高齢者ぜん息フェノタイプと病的に大きな差異がなかったこと、②決定木によるフェノタイプ分類に既存の質問票であるACQ6が大きな位置を占めることとなったが、本研究ではACQ6に代わる高齢者ぜん息用の質問票を作成する予定であり、ACQ6をフローに組み込むことが不適切と考えたこと、③高齢者ぜん息で重要なことはぜん息病態ではなく、むしろ病態を修飾する因子、即ち認知機能、ADL、心理状況の加齢性変化、療養状況に、非高齢者との違いがあることと考えられたため、「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」の作成が困難と判断した。そこで、「高齢者ぜん息質問票」に対する回答に基づいた「高齢者ぜん息に対する医療提供のためのフロー」を作成し、それらを利用した介入試験「高齢者喘息を対象とした新規高齢者喘息質問票に基づく医療提供の試み（非

ランダム化単群介入試験)」を、国立病院機構 名古屋医療センター 臨床研究センター 臨床研究支援室のご協力のもとで計画した。その中には、第 12、13 期環境保健調査研究で残されていた高齢者ぜん息の問題点、すなわち身体活動性(フレイルを含む)、認知機能を含めた生活機能について評価することも含めた。研究計画概要は以下の通りである。

【新規質問票】

質問1. この1ヶ月で、ゼーゼーしたり胸の不快感を感じることはどれくらいありましたか？

1. まったく無い 2. 時々ある 3. 頻繁にある 4. いつもある

質問2. この1ヶ月で、息切れや苦しさを感じることはどれくらいありましたか？

1. まったく無い 2. 時々ある 3. 頻繁にある 4. いつもある

質問3. この1ヶ月で、喘息の症状のせいで夜眠れない・夜中に目が覚めることはどれくらいありましたか？

1. まったく無い 2. 時々ある 3. 頻繁にある 4. いつもある

質問4. この1ヶ月で、喘息の症状のせいで日常や仕事の活動に制限が出ることはどれくらいありましたか？

1. まったく無い 2. 時々ある 3. 頻繁にある 4. いつもある

質問5. この1ヶ月で、鼻や目の痒み・わずらわしさはどれくらいありましたか？

1. まったく無い 2. 時々ある 3. 頻繁にある 4. いつもある

質問6. この1ヶ月で、喘息薬が服用時間に手元にないことや、それによる不安はどれくらいありましたか？

1. まったく無い 2. 時々ある 3. 頻繁にある 4. いつもある

質問7. 処方された喘息薬の使い方や効能を理解できていますか？

1. 完全に理解している 2. ほとんど理解している 3. 少し理解している 4. まったく理解していない

【デザイン概要】非ランダム化単群介入研究

【目標登録症例数】200 例 (65-74 歳 : 100 例、75 歳以上 : 100 例)

【研究期間】

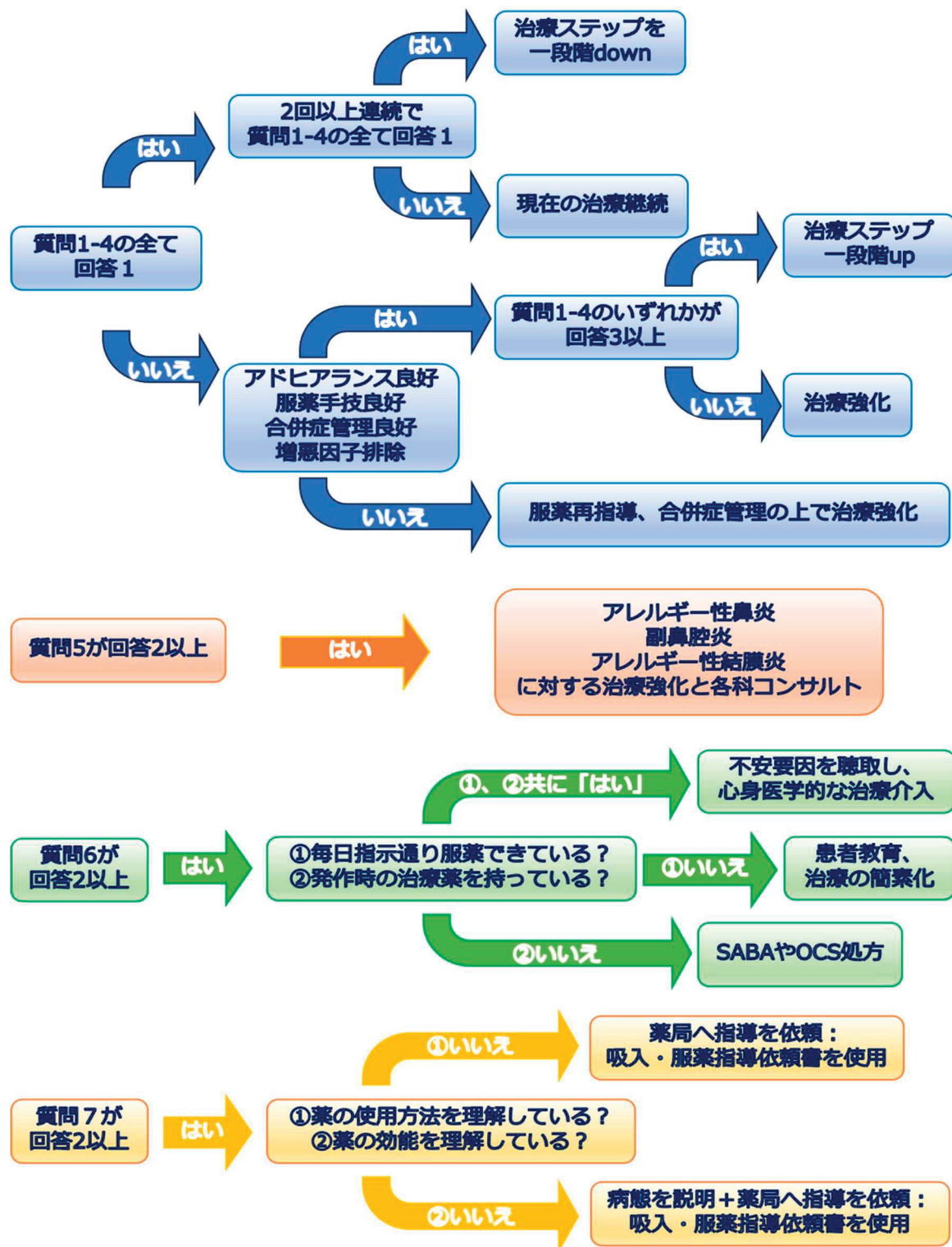
予定総研究期間:3 年 0 ヶ月

予定登録期間:臨床研究倫理審査委員会承認後から 4 ヶ月

予定観察期間: 1 年 0 ヶ月

【研究方法】高齢者ぜん息患者から同意を取得した後、1 年間の追跡を行い、2 ヶ月毎に「高齢者ぜん息質問票」による調査を行う。「高齢者ぜん息質問票」に対する回答をもとに「高齢者ぜん息に対する医療提供のためのフロー」に則り、医療提供の介入を行う。介入開始 1 年後のぜん息関連 QOL 等を介入前と比較する。

【高齢者ぜん息に対する医療提供のためのフロー】



【介入研究のスケジュール】

評価項目	スクリーニング (登録前1ヶ月±2週間)	登録時	追跡	登録後1年
同意取得、適格基準確認、登録	●			
身体所見、血液検査		●		
生理機能検査		●	●*	●
診療状況				
登録前1年間の情報収集		●		
重症度/治療内容(治療ステップ)		●	●**	●
急性増悪/入院/予約外受診(直近1年間)		●		●
患者アンケート				
罹患年数/家族歴/喫煙歴/合併症		●		
新規「高齢者喘息質問票」	●	●	●**	●
AQLQ・ACQ6・VAS		●	●*	●
ask-20		●	●**	●
療養環境、基本チェックリスト、DASC8		●		●

*6 か月毎(±前後2週間)

**2 か月毎(±前後2週間)

血液検査：

血液学的検査項目：白血球数、白血球分画、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数

血液生化学的検査項目：アルブミン、T-Cho、総IgE値

生理学的検査：スパイロメトリー、呼気NO値

診療状況：ぜん息治療薬の内容、重症度、直近1年間でのぜん息急性増悪回数・ぜん息による入院回数・ぜん息による予約外受診回数

患者アンケート：年齢、性別、既往歴、喫煙歴、家族歴、療養状況、ACQ、AQLQ、ask-20、VAS、基本チェックリスト、DASC8

【対象】

以下の基準を全て満たす患者とする。

- (1) 研究実施医療機関に通院中の65歳以上のぜん息患者
- (2) 同医療機関にぜん息の診断で1年以上通院している患者
- (3) 組み入れ1年前の治療内容/治療薬のデータがある患者
- (4) 組み入れ前直近1年間の、ぜん息増悪回数・予約外受診回数・入院回数のデータがある患者
- (5) 組み入れ時、GINA treatment step3以上の患者

【除外基準】

以下のいずれかに該当する患者は本研究に組み入れないこととする。

- (1) 喘息・COPD 以外の慢性呼吸器疾患をもつ患者
- (2) 生理機能検査に影響するような手術歴/疾患のある患者
- (3) アンケート調査に大きく影響するような精神疾患のある患者
- (4) その他、研究責任者/分担者が適切でないと判断した患者

【評価項目】

	目的	評価項目
主要	「高齢者ぜん息質問票」および「高齢者ぜん息に対する医療提供のためのフロー」により、高齢者ぜん息のぜん息関連QOLが改善できるか明らかにすること	介入前後のぜん息関連QOL (AQLQ, ACQ6, VAS) の差異
副次的	「高齢者ぜん息質問票」の信頼性を明らかにすること	スクリーニング時と登録時における質問票への回答の再現性
	「高齢者ぜん息質問票」および「高齢者ぜん息に対する医療提供のためのフロー」により、呼吸機能が改善できるか明らかにすること	介入前後の呼吸機能の差異
	「高齢者ぜん息質問票」および「高齢者ぜん息に対する医療提供のためのフロー」により、急性増悪・予約外受診・入院回数を減少できるか明らかにすること	介入前後の年間急性増悪・予約外受診・入院の回数の差異
	(先行研究の結果を用いて、) 「高齢者ぜん息質問票」および「高齢者ぜん息に対する医療提供のためのフロー」により、高齢者ぜん息のぜん息関連QOLが改善できるか明らかにすること	NHOM-AsthmaやTNH-Azma研究と本研究介入群との間のぜん息関連QOL (AQLQ, ACQ6, VAS) の差異
	高齢者ぜん息の身体機能・認知機能を明らかにすること	登録時の高齢者ぜん息患者の基本チェックリスト、DASC8の記述統計

【研究管理】

本研究では研究計画書および以下のものに従って実施する：

世界医師会ヘルシンキ宣言

人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針

個人情報保護に関する法律

当該研究の実施、研究計画書の作成・改訂および研究責任者の変更にあたっては、中央倫理審査委員会での承認後、各実施医療機関の長の許可を必要とする。なお、国立病院機構病院以外の施設が実施医療機関である場合は、各実施医療機関に設置する倫理審査委員会(もしくは審査を委託している倫理審査委員会)での承認を得るものとする。

研究責任者は、以下の点について責任を有する。

年に1回進捗状況を、また研究が実施医療機関にて終了・中止した際にその旨を、中央倫理審査委員会での審議のため当該実施医療機関の長へ報告する。

研究計画書および全ての適用される規制要件に従って当該実施医療機関にて研究を遂行する。

【実施体制】

研究代表者

独立行政法人国立病院機構東京病院 喘息・アレルギー・リウマチセンター 鈴川 真穂

統計解析

独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター 臨床研究センター 生物統計研究室 橋本 大哉

予定実施医療機関および研究責任者

金沢大学附属病院 原 丈介

地方独立行政法人徳島県鳴門病院 三木 真理

独立行政法人国立病院機構茨城東病院 兵頭 健太郎

独立行政法人国立病院機構愛媛医療センター 伊東 亮治

独立行政法人国立病院機構大牟田病院 若松 謙太郎

独立行政法人国立病院機構沖縄病院 知花 賢治

独立行政法人国立病院機構金沢医療センター 北 俊之

独立行政法人国立病院機構近畿中央呼吸器センター 新井 徹

独立行政法人国立病院機構災害医療センター 上村 光弘

独立行政法人国立病院機構相模原病院 上出 庸介

独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター 沖 昌英

独立行政法人国立病院機構奈良医療センター 玉置 伸二

独立行政法人国立病院機構福岡東医療センター 高田 昇平

独立行政法人国立病院機構水戸医療センター 遠藤 健夫

独立行政法人国立病院機構南岡山医療センター 谷本 安

独立行政法人国立病院機構和歌山病院 南方 良章

6 考察

- 第12期環境保健調査研究成果を公表し、国内でも様々な場面で公表できたことにより、高齢者ぜん息の現状、問題点、課題を広く周知し得た。本研究成果が広く知られれば、高齢者ぜん息の理解につながるものと思われる。今回、JGL2024改定の際に「高齢者喘息」を執筆する機会を与えられたが、今後は記載した内容が利用されているか追跡し、修正の必要性についても検討を重ねる必要がある。

- 第12期環境保健調査研究では、高齢者ぜん息と非高齢者ぜん息の明確な違いを認め、ぜん息臨床で頻用されているぜん息質問票とは別に、高齢者ぜん息に特化した質問票が必要と考えられた。本研究で行った多変量解析により、高齢者ぜん息アウトカムと関連する質問項目を明確にし、「高齢者ぜん息質問票」を作成できたことは、将来的に高齢者ぜん息の診療と管理に役立つと思われる。特に、高齢者は非高齢者と異なり、薬の理解ができていないと急性増悪が多いこと、不安、睡眠障害、活動制限があると入院回数が多いこと、目、鼻症状がVASに寄与していることが特徴的であったため、その点を質問票に取り入れ、医療提供のためのフローにつながるようにしたため、効果が期待される。
- 本研究では、ぜん息アンケートの全質問項目に対し、高齢者と非高齢者ぜん息アウトカムとの関連性について解析した結果、高齢者と非高齢者の間で、ぜん息アウトカムと関連する質問項目が異なることを明らかにした。結果は、論文として投稿できる状況にあり、新規「高齢者ぜん息質問票」の根拠となり得る。
- 「高齢者ぜん息質問票」に対する回答をもとに医療提供する「高齢者ぜん息に対する医療提供のためのフロー」を作成し、それらの妥当性を検討するための非ランダム化単群介入計画を計画し得た。当該研究により「高齢者ぜん息質問票」と、「高齢者ぜん息に対する医療提供のためのフロー」の妥当性が示されれば臨床応用につながり、将来的には高齢者ぜん息個々の状況に応じた医療提供と自己管理が可能となる。
- 本研究では、約1年間かけて介入研究を計画してきた。国立病院機構 名古屋医療センター臨床研究センター 臨床研究支援室のご指導を受け、臨床家だけではなく研究者、統計家と綿密に計画しており、さらに一連の研究に協力してくださっている Zenbe さんのご支援もいただき、質問票やフローと言ったツールの電子化を通じて実用化を目指す。
- 新たな介入研究の中で、高齢者ぜん息の身体活動性（フレイルを含む）、認知機能を含めた生活機能について評価することは、世界に先駆けて高齢化が進む本邦に課された課題であり、本研究成果は世界的にも重要な知見となる。また高齢者ぜん息の新たな問題点を見出すことにつながり、将来的には高齢者ぜん息の診療と管理に役立つことが期待される。
- 非高齢者から高齢者ぜん息フェノタイプへの移行様式を明らかにできれば、高齢者ぜん息の発症予防につながることを期待される。研究結果は2024年度中に論文を作成し投稿する予定である。
- 本調査研究には公害健康被害補償法施行後1974年以降に指定された41地域の第1種地域を含んでおり、公害健康被害者の高齢化が進む現状下において、公害健康被害者の保護につながる調査研究である。

7 総括

- 本研究で公表した第12期環境保健調査研究の成果は国内で重要なデータとなり、学会、学術誌、ガイドライン、学会ホームページで公表され、今後も引用されることが期待される。ガイドラインの利用状況を追跡し、随時修正を検討する。
- 本研究で明らかにした、ぜん息アウトカムと関連する質問項目における高齢者と非高齢者の相違点は、次期に論文公表を予定しており、新規「高齢者ぜん息質問票」の根拠となり得る。

- 本研究は、高齢者ぜん息の治療・指導のための方策が必要な現状をふまえ、高齢者ぜん息に的確な医療を提供するために効果的なツールを作成し、その実用化を最終目標としている。本研究ではデータに基づいて「高齢者ぜん息質問票」を作成し、「高齢者ぜん息に対する医療提供のためのフロー」を考案したが、次期の介入研究でこれらの妥当性が示されれば、高齢者ぜん息の診療と管理に有用なツールとなるため、実用化を目指す。
- 本研究で開始した「非高齢者喘息フェノタイプから高齢者喘息フェノタイプへの移行様式に関する研究」は、症例登録が順調に進んでいるため、次期に論文公表を予定しており、高齢者ぜん息の発症予防につながることを期待される。

8 期待される成果の活用の方角性

- 本邦においては、急速に高齢化が進んでおり、2036年には65歳以上の高齢者が全人口に占める割合は33.3%と3人に1人になることが見込まれている（日本の将来推計人口・平成29年推計、国立社会保障・人口問題研究所）。全人口の高齢化に伴い、公害患者を含むぜん息患者の高齢化が想定される。またぜん息死の9割以上が高齢者であることから、特に高齢者ぜん息に対する治療・指導のための方策が必要な現状がある。
- 本研究は、第12期環境保健調査研究に引き続き高齢者ぜん息の療養状況の問題点を明らかにした。これは本邦のみならず世界的にも重要なデータであり、ガイドライン等に引用される可能性がある。
- 本研究では、高齢者ぜん息に的確な医療を提供するために効果的な「高齢者ぜん息質問票」および「高齢者ぜん息に対する医療提供のためのフロー」を作成した。これらの妥当性が示されれば、高齢者ぜん息の診療と管理に有用なツールとなる。
- 本調査研究には公害健康被害補償法施行後1974年以降に指定された41地域の第1種地域を含んでおり、公害健康被害者の高齢化が進む現状下において、公害健康被害者の保護につながる調査研究である。

【学会発表・論文】

国際学会発表

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

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

JSA/WAO XXVII World Allergy Congress (WAC 2020) conjoint with the APAPARI 2020 Congress 2020 年 9 月 (ポスター)

国内学会発表

- ・ 本邦における高齢者喘息フェノタイプ の研究：JFGE-Asthma 研究

鈴川 真穂、橋本 大哉、小山田 吉孝、三木 真理、小河原 光正、

井上 義一、齋藤 明子、大田 健、NHOM-Asthma Study Group

第 71 回 日本アレルギー学会学術大会 2022 年 10 月 (ポスター)

- ・ 高齢者喘息の診療実態

鈴川真穂

第 56 回日本老年医学会学術集会 2023 年 6 月 (教育講演)

英文論文

- ・ Characterization and cluster analyses of elderly asthma in comparison with non-elderly asthma patients in Japan.

Maho Suzukawa, Ken Ohta, Hiroya Hashimoto, Yoshitaka Oyamada, Mari Miki, Mitsumasa Ogawara, Yoshikazu Inoue, Akiko M. Saito, Yuma Fukutomi, Nobuyuki Kobayashi, Masami Taniguchi, and NHOM-Asthma study group.

Annals of Allergy, Asthma & Immunology. 2023;130(5):607-616.