

分野：Ⅲ 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出した。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関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。第2年度では1) 第1年度で開発した「げんきにこきゅう!」プログラムの効果を検証する予定であったが、委託先の事故のため中止となったが、三重病院のホームページ上で稼働させ、未治療ぜん息児向けの啓発資料として活用していくこととした。2) PDCAでは電子カルテから抽出した多数例の呼吸機能データを解析して、呼吸機能低下例の臨床的特徴を明らかにした。その上で、前向き観察研究のリクルートを行い、今後長期にわたる追跡を可能とした。3) SRBもリクルートを行ったが、評価には長期の追跡が必要であり、今後の継続の基盤をつくった。

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、ゆるやかで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っ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。

(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 例の登録を目指す。

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) 前向き観察研究への登録：Prevent Decline, Control Asthma (PDCA) 研究

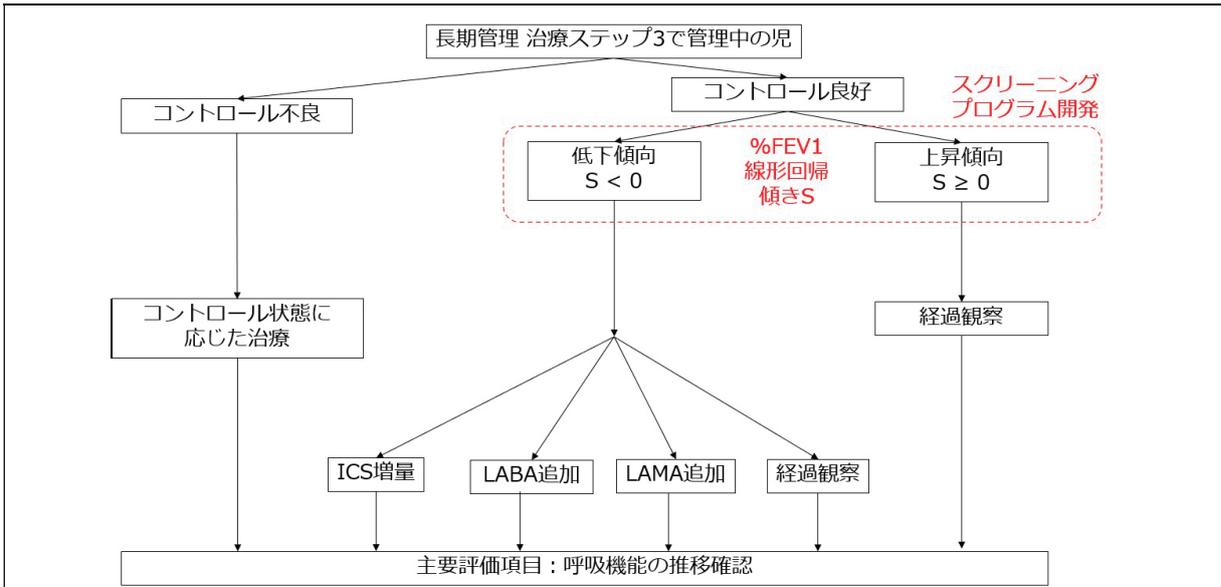
呼吸機能低下例に対する治療介入によって、呼吸機能がどのように変化するかを評価して、治療薬別の効果を明らかにすることを目指す PDCA 研究の説明・同意を行い、登録する。対象は、3 つの臨床型（コントロール不良、コントロール良好だが呼吸機能低下、コントロール良好で呼吸機能低下なし）に分類する、

(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（臨床型分類）を行い、Shared decision making により治療調整を行う。

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または変更する重症ぜん息患者。20例を目標とする。

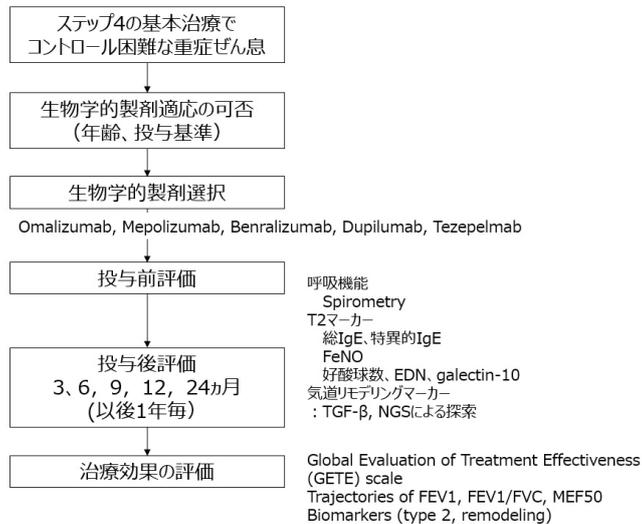
B. 研究方法

(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した。

(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, galectin-10, TGF-β）を測定する。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した。



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。

【令和5年度】

1. 未治療ぜん息に対する介入プログラム

(1) 「げんきにこきゅう！」アプリの普及

初年度に開発したアプリを、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。また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。

(2) アプリの評価

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、アドヒアランスを集計して、アプリの効果を検証する。

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)

(1) 呼吸機能低下に関わる因子の同定

電子カルテおよびスパイロメーターから 2022 年 1-12 月に ICS 投与があり、直近 2 年間に 1 年に 1 回以上、合計 3 回以上の有効な呼吸機能測定が行われた喘息患者（6-15 歳）の呼吸機能データおよび臨床データを抽出し、前年度に開発した呼吸機能推移解析アプリを用いて全例の FEV1 を同定、低下に関連する因子を同定する。分担研究施設の呼吸機能データも提供を受けて、変化の傾向を解析する。

(2) PDCA 研究への登録

ぜん息コントロール状態および呼吸機能変化に基づいて、コントロール不良、コントロール良好であるが呼吸機能低下、コントロール良好かつ呼吸機能低下なし、の 3 つの臨床型に分類、呼吸機能評価を前向きに追跡・観察する PDCA 研究への参加を依頼する。

(3) 評価に基づく治療調整とモニタリング

説明・同意を得て組み入れた患者に対して、担当医が患者の同意にもとづいた治療調整を行う (Shared decision making)。

調整する治療は経過観察、LABA 追加、LAMA 追加、ICS 増量として、今後の治療法別のアウトカム解析に用いることとする。

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を行う。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 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。

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、このアプリにとうろくしてね」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进行を促し、参加したこ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变化させるものである。



きょう 今日の状態 じょうたい
まいにちにゅうりょく 毎日入力してね!

ぜんそくしょうじょう

きょう、せきがでたり、ぜーぜーひゅーひゅーなど喘息症状があったかどうかおしえてね。
てんき しょうじょう せき てんき
天気によって症 状も変わるから天気もいれてね。

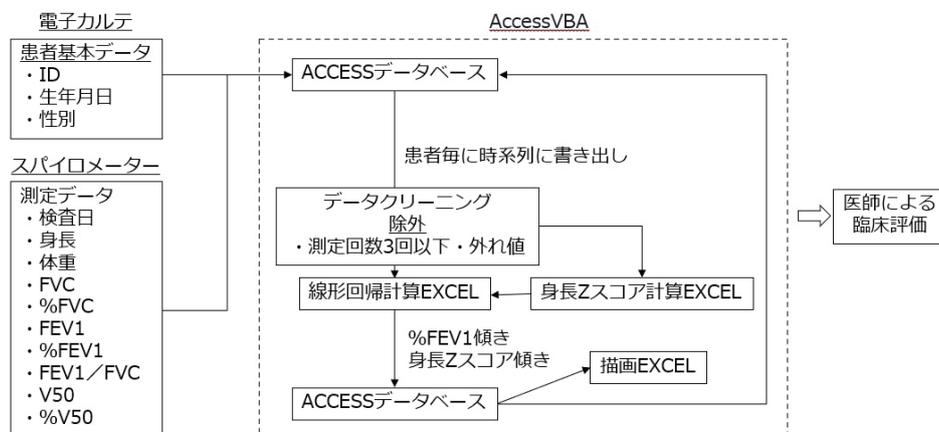
ピークフローもしていたらその数字をいれてね。
すうじ
ぜんそくができるかもどうか予想できるよ。

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

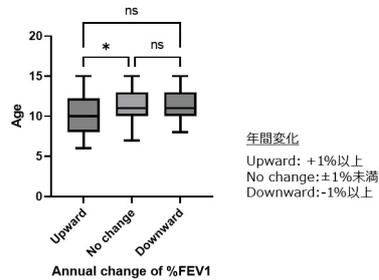


2) 呼吸機能低下例の検出

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	○ [#]	○	○	○	○	○
臨床検査(採血)	○		○		○	○

【令和5年度】

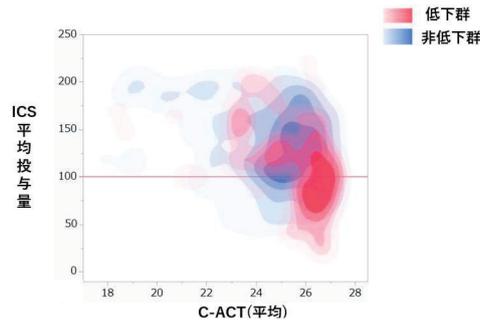
1. 未治療ぜん息に対する介入プログラム

アプリ開発を委託した会社の開発担当者が急死され、サーバーも停止、すべて当該担当者に業務を行わせていた同社は復旧できず（2023年12月現在）、同研究は中止を余儀なくされた。しかし、アプリを復旧することができたので、三重病院のサーバーに移設（国立病院機構本部情報システム統括部の協力を得た）、継続的に稼働させて、未治療ぜん息児の啓発資料として活用していくこととした

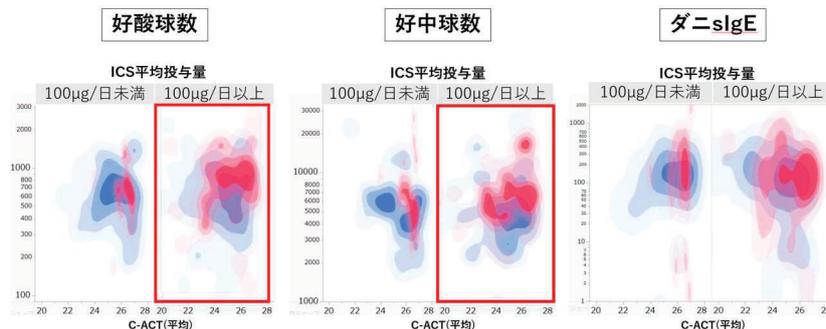
2. ICS 治療中のぜん息児の呼吸機能低下防止プログラム Prevent Decline, Control Asthma (PDCA)

1) 呼吸機能低下に関与する因子

2022年1月-12月にICS投与を行った6-15歳のぜん息患者267名のうち、有効な呼吸測定が行われ、血液検査データがある203名を対象に、%FEV1が年間1%以上低下を呼吸機能低下と定義して、低下例の背景因子を解析した。73例（36%）が低下群であった。性別、年齢、体格、FeNOに非低下群との差はなかったが、低下群ではICS投与量が有意に少なかった。ぜん息コントロールはほとんどがC-ACT>23と良好であったが、その中に呼吸機能低下があるもICS投与量が100 μ g/日以下（低用量）である例が多いことが明らかとなった。

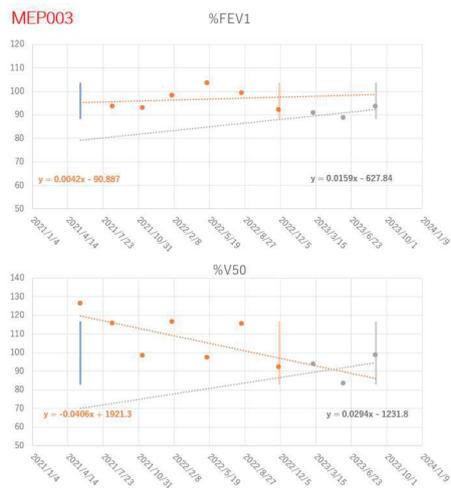


血清IgE、ダニなどの吸入抗原特異的IgEに差はなかったが、好酸球数、好中球数は低下群で有意に高値であった。とくにICS投与量が100 μ g/日以上（非低用量）でその傾向が顕著であった。



2) 前向き観察研究 PDCA

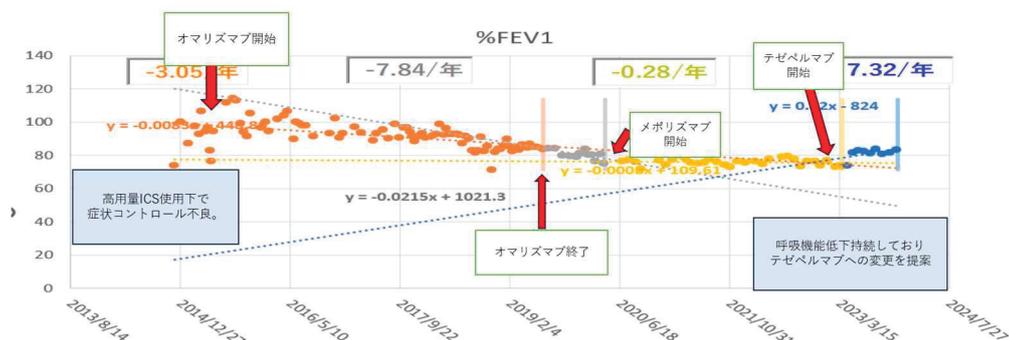
61例を登録した。内訳は過去1年のコントロール不良9例、コントロール良好ながら呼吸機能低下例22例、呼吸機能非低下例30例であった。それぞれshared decision makingによる治療変更は5例、3例、6例であり、現時点では統計学的検討は行っていない。ICS増量例は以下のように低下が上昇に転じたことが確認できた。



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)

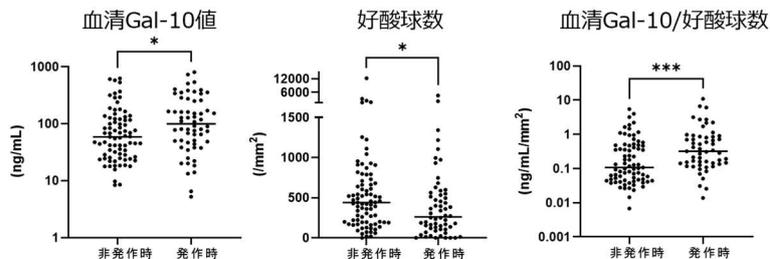
1) 前向き観察研究 SRB

5例が登録された。長期の観察が必要であるため、レジストリーに登録して、追跡を続けている。2種類の生物学的製剤を使用して呼吸機能低下が抑制できなかったが、テゼペルマブに変更して上昇に転じた例を示す。



2) 探索的バイオマーカーの検討

好酸球の新しいバイオマーカーとして成人で検討が行われ、小児ぜん息ではその意義が未だ明らかにされていない Galectin-10 (好酸球マーカー) について基礎検討を行った。喘息増悪時と安定期において比較したところ、Galectin-10/好酸球比が増悪時に有意に高値をとることを確認したので、今後、重症ぜん息のマーカーとして用いることとした。



6 考察

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において 3 つのコホート (ICS 普及期前、ICS 普及後、現在) を対象に検討して、ICS は小児期・思春期の最悪のアウトカムを防ぎ、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。この成果をもとに、今期の研究では長期予後改善のために、ぜん息の自然歴の中でどの位置にあるかによって異なる対策を明らかにすることを目指した。

具体的には 3 つのプログラムを提案、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することである。しかし、未治療ぜん息児を正しい治療に導くウェブアプリは完成したが、委託会社の事故のためにアプリが使用不能となり、本研究期間では検証ができなかった。最低限、ウェブアプリを復活して、三重病院のサーバーで稼働させ、普及を図る予定である。

次に、ICS 治療にもかかわらず呼吸機能が低下していく学童・思春期ぜん息患者に対するアプローチである。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。実際に、まず後方視的に電子カルテから ICS 治療中の患者データを抽出して解析したところ、%FEV1 が年間 1% 以上低下する例が 36% に認められ、その特徴はコントロール良好でも %FEV1 低下する例は ICS 投与量が少ないこと、一方、ICS 量は十分にみえながら %FEV1 低下する例は好酸球数が多いことが明らかとなった。みかけのコントロール状態だけでなく、呼吸機能の推移と炎症マーカーを総合的に判断しながら治療を考慮することが重要と考えられた。これを前向きに検証していく PDCA 研究には 61 例を登録して、呼吸機能推移をモニターする体制を整えた。

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バイオマーカーにも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 総括

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であり、かつぜん息の改善に着実につながるプログラムとなるはずであったが、事故で中止を余儀なくされたことは極めて遺憾である。しかし、三重病院のサーバー(国立病院機構のネットワーク)上で再稼働をさせたので、研究期間終了後も継続的に利用可能として、啓発に利用することとした。

2) ICS 治療中のぜん息児の呼吸機能低下防止プログラム

ICS 治療にもかかわらず、呼吸機能が低下する例の特徴を明らかにすることができた。これらの症例に対する治療のあり方については、前向き観察研究を開始することができたので、今後の長期フォローで新たな知見を得ることとする。

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

新規バイオマーカーGlectin-10 の小児における有用性を明らかにできた。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。これを開始できたので、今後も継続していく予定である。

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った。しかし、本研究班の施設は小児ぜん息の専門施設であり、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参考になると考えられる。そこで、研究で得られた知見も含めて、「小児気管支ぜん息：呼吸機能に着目した長期管理を考える－呼吸機能推移可視化アプリの活用」という小冊子にわかりやすくまとめたので、今後、全国で活用されることを期待する。

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三重病院ウェブサイトが維持するので、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。症例数は決して多くないので、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)

西田敬弘、有馬智之、藤澤隆夫 他 ICS 治療中の小児喘息患者における経年的呼吸機能低下
日本小児臨床アレルギー学会 2023 年 7 月 15 日 福岡

西田敬弘、有馬智之、藤澤隆夫 他 ICS 治療中の小児喘息患者における呼吸機能の後方視的検討
日本小児呼吸器学会 2023 年 10 月 7 日 豊岡

西田敬弘、有馬智之、藤澤隆夫 他 小児ぜん息患者における呼吸機能の長期的観察の必要性
第 72 回日本アレルギー学会 2023 年 10 月 21 日、東京

Takahiro Nishida, Shinobu Tanimura, Rei Kanai, Yosuke Ichigi, Tomoyuki Arima, Takafumi Takase, Fumiko Iwai, Shingo Yamada, Kazuya Sugita, Mizuho Nagao, Takao Fujisawa. Lung function decline is not uncommon in pediatric patients with asthma even with ICS treatment. Asia Pacific Association of Allergy, Asthma and Clinical Immunology (APAAACI)2023, 2023.10.26, Singapore

(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)

Matsunaga M, Sato Y, Nagao M, Ikeda M, Motomura C, Kameda M, Yoshida Y, Terada A, Miyairi I, Fujisawa T. Development and validation of a new asthma questionnaire to help achieve a high level of control in school-age children and adolescents. Allergol Int 2023. (in press)