

分野：（１）小児・成人ぜん息に関する調査研究

調査研究課題名：①高齢ぜん息患者の状況に応じた自己管理手法

委託業務名：高齢者ぜん息の状況に応じた自己管理手法

研究代表者：鈴木 真穂（国立病院機構東京病院）

【第 14 期環境保健調査研究の概要】

本邦では急速な高齢化が進んでおり、公害患者を含むぜん息患者も高齢化が進んでいる。本研究班では、これまで本邦における高齢者ぜん息の診療・療養実態を調査し、高齢者ぜん息診療の問題点を明らかにしてきた。また、ぜん息アウトカムに関連する質問項目が、高齢者と非高齢者の間で乖離していることを見出し、新規に「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」を作成した。本環境保健調査研究では、「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」の妥当性と有効性を評価するため、介入研究「新規高齢者喘息質問票の有用性評価を目的とした介入研究」を行う。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。そして「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い、介入開始 1 年後のぜん息関連 QOL 等を介入前と比較する。また、第 12、13 期環境保健調査研究で解明できなかっ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。

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。

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）
新井 徹（国立病院機構近畿中央呼吸器センター）
伊東 亮治（国立病院機構愛媛医療センター）
遠藤 健夫（国立病院機構水戸医療センター）
沖 昌英（国立病院機構名古屋医療センター）
上出 庸介（国立病院機構相模原病院）
上村 光弘（国立病院機構災害医療センター）
北 俊之（国立病院機構金沢医療センター）
高田 昇平（国立病院機構福岡東医療センター）
谷本 安（国立病院機構南岡山医療センター）
玉置 伸二（国立病院機構奈良医療センター）
知花 賢治（国立病院機構沖縄病院）
長瀬 洋之（帝京大学医学部附属病院）
原 丈介（金沢大学附属病院）
兵頭 健太郎（国立病院機構茨城東病院）
三木 真理（地方独立行政法人徳島県鳴門病院）
南方 良章（国立病院機構和歌山病院）
若松 謙太郎（国立病院機構大牟田病院）
高田 和典（東京大学医学部附属病院）
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（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

本邦では急速な高齢化が進んでおり、公害患者を含むぜん息患者も高齢化が進んでいる。本研究班では、これまで本邦における高齢者ぜん息の診療・療養実態を調査し、高齢者ぜん息フェノタイプを同定することで、高齢者ぜん息診療の問題点を明らかにしてきた。また、ぜん息患者の症状、QOL、治療アドヒアランス等を把握するための質問票において、ぜん息アウトカムに関連する質問項目が、高齢者と非高齢者の間で乖離していることを見出し、新規に「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」を作成した。そこで本研究は、「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」の妥当性と有効性を評価することを第一の目的とする。また、第 12、13 期環境保健調査研

究で解明し得なかっ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を第二の目的とする。

3 研究対象及び方法（令和6年度）

第13期環境保健調査研究において、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事業部の指導と協力のもと、以下の研究計画を作成した。本研究計画につき、臨床研究倫理審査委員会で承認を得た上で、調査研究を実施する。

【調査研究計画】



【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ヵ月

予定登録期間：臨床研究倫理審査委員会承認後から4ヵ月

予定観察期間：1年0ヵ月

【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。

【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1年以上通院中の65歳以上の喘息患者（気管支喘息の定義は「喘息予防・管理ガイドライン2021」に準拠、すなわち「気道の慢性炎症を本態とし、臨床症状として変動性を持った気道狭窄（喘鳴、呼吸困難）や咳で特徴付けられる疾患」）
- (2) 登録時、GINA treatment steps 3, 4, 5治療下の患者（中用量以上のICSもしくは、ICS/LABAの定時吸入以上、アニュイティ100[®]も含める）
- (3) 登録前直近1年間の治療内容/治療薬の情報がある患者
- (4) 登録前直近1年間の、喘息急性増悪回数・喘息による入院回数・喘息による予約外受診回数の情報がある患者
- (5) 患者本人の自由意思による文書による同意が得られた患者

【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の患者
- (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) アンケート調査に影響するような精神/神経疾患や身体機能障害のある患者
- (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

【介入研究のスケジュール】

評価項目	登録時 (介入1ヵ月前, Day-30) (X-30日)	介入開始時 (Day1) (X)	介入後2ヵ月 (X+60)	介入後4ヵ月 (X+120)	介入後6ヵ月 (X+180)	介入後8ヵ月 (X+240)	介入後10ヵ月 (X+300)	介入後1年 (X+360)	中止時
許容期間	±14日	—	±14日	±14日	±30日	±14日	±14日	±14日 *±30日	+60日
同意取得	●								

適格基準確認	●								
症例登録	●								
身体所見		●							
血液検査		●							
生理機能検査		●			●			●*	●
診療状況									
レトロスペクティブな情報収集(直近1年間)		●							
合併症		●							
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		●							
療養状況		●							●
新規質問票	●	●	●	●	●	●	●	●	●
AQLQ・ACQ6・VAS		●			●			●*	●
Ask-20		●			●			●*	●
基本チェックリスト・DASC8		●							●

† 必須項目

・身体所見†：身長、体重

・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†、強制オシレーション法

・診療状況†：喘息治療薬、重症度、直近1年間での喘息急性増悪回数・喘息による入院回数・喘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

【評価項目】

目的	評価項目
主要 新規質問票を利用することにより、患者の喘息関連 QOL が改善できるかを明らかにする。	新規質問票使用前と使用後の喘息関連 QOL (AQLQ)
副次的 新規質問票を利用することにより、患者の喘息関連アウトカムが改善できるかを明らかにする。	新規質問票使用前と使用後の喘息関連アウトカム (ACQ6, VAS, 新規質問票)
新規質問票の信頼性を明らかにする	新規質問票への回答の再現性
新規質問票の利用により、呼吸機能が改善できるかを明らかにする	新規質問票使用前と使用後の呼吸機能 (%FVC, FEV1, FEV1%, %FEV1, Fres, ALX, X5, R5-R20, FeNO)
新規質問票を利用することにより、喘息コントロール状況（患者の急性増悪・予約外受診・入院の回数）を改善できるかを明らかにする	新規質問票使用前と使用後の喘息コントロール状況（患者の急性増悪・予約外受診・入院の回数）
（先行研究の結果を用いて、）新規質問票を利用することにより、利用しなかった場合の AQLQ・ACQ6・VAS の 1 年間の変化量が改善できるかを明らかにする	本研究および TNH-Azma 研究の AQLQ, ACQ6, VAS の 1 年間の変化量
<u>年齢や生活機能と、喘息関連 QOL や呼吸機能との関係を明らかにする</u>	<u>登録時の年齢(65-74 歳/75 歳以上)や生活機能(ロバスト/プレフレイル/フレイル)で層別化し、新規質問票使用前の喘息関連アウトカム (AQLQ, ACQ6, VAS, 新規質問票)、呼吸機能 (%FVC, FEV1, FEV1%, %FEV1, Fres, ALX, X5, R5-R20, FeNO)、治療ステップ、コントロール状況（患者の急性増悪・予約外受診・入院の回数）</u>
<u>年齢や生活機能で層別化し、新規質問票の有用性を明らかにする</u>	<u>登録時の年齢(65-74 歳/75 歳以上)や生活機能(ロバスト/プレフレイル/フレイル)で層別化し、新規質問票使用前後における喘息関連アウトカム (AQLQ, ACQ6, VAS, 新規質問票)やコントロール状況（患者の急性増悪・予約外受診・入院の回数）の</u> <u>変化量</u>

- (1) 喘息関連 QOL 調査
AQLQ, ACQ6, VAS の 3 つの QOL 調査票を用いる。
- (2) 呼吸機能検査
%FVC, FEV1, FEV1%, %FEV1, Fres, ALX, X5, R5-R20, FeNO
- (3) 急性増悪
全身ステロイド薬投与を要する（通常全身ステロイドの投与を行われている患者においては、その増量を要する）喘息の増悪とする。
- (4) 喘息コントロール状況

喘息急性増悪回数・喘息による入院回数・喘息による予約外受診回数で評価する

(5) フレイル

ロバスト、プレフレイル、フレイルの生活機能3段階で評価する。

(6) 認知機能/ADL

良好、軽度低下、中等度以上の低下の3段階で評価する。

(7) 研究対象者の状態が変化しないと推定される2時点

・スクリーニング期間と質問票使用開始時

(8) 治療ステップ：GINAの基準を用いる

(9) 吸入ステロイド薬の用量：GINAの基準を用いる

【新規質問票】

【喘息の症状や活動制限について】（目安として、週に1-2回を「時々」、週に3回以上を「頻繁」、毎日を「いつも」とする）

質問1. この1ヶ月で、ゼーゼーしたり胸の不快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

【合併症の症状について】（目安として、週に1-2回を「時々」、週に3回以上を「頻繁」、毎日を「いつも」とする）

質問5. この1ヶ月で、鼻や目の痛み・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

【薬剤管理や心理面について】（目安として、週に1-2回を「時々」、週に3回以上を「頻繁」、毎日を「いつも」とする）

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？

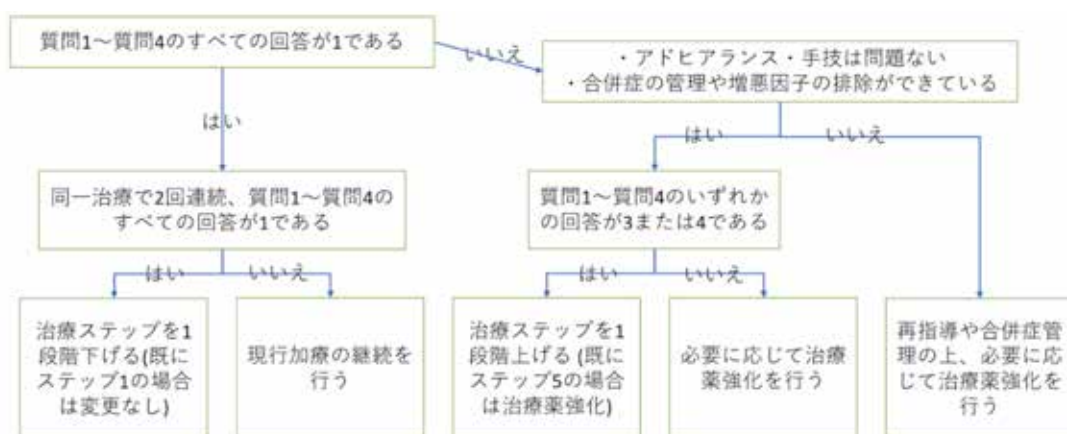
1. まったく無い 2. 時々ある 3. 頻繁にある 4. いつもある

【服薬手技や薬効に関する理解について】

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

【高齢者ぜん息に対する医療提供のためのフロー】



合併症の症状(質問 5)に基づく試験介入のアルゴリズム

回答が2～4のいずれかの場合

アレルギー性鼻炎・アレルギー性結膜炎・副鼻腔炎などの合併症への治療強化を行い、必要であれば各科コンサルトを行う

薬剤管理や心理面について(質問 6)に基づく試験介入のアルゴリズム

回答が2～4のいずれかの場合

- ① 毎日指示通り内服や吸入ができていますか？
② 症状増悪時の手持ちがあるか？

①が「いいえ」の場合

病態や治療法に関する再度の患者教育を行い、定時の吸入回数や内服回数を減らすを試みる

②が「いいえ」の場合

使用方法を説明の上で、SABAや数日分のOCSの追加処方を行う

①も②も「はい」の場合

不安に至る因子の聴取を行い、必要であれば心身医学的治療介入を行う

手技や薬効の理解について(質問 7)に基づく試験介入のアルゴリズム

回答が2～4のいずれかの場合

- ① 薬の使い方を理解しているか？
② 薬の効能を理解しているか？

①が「いいえ」の場合

(介護者がいる場合は介護者も含めて)理解度を確認し、吸入・服薬指導依頼書を用いて薬局へ指導依頼を行う

②が「いいえ」の場合

(介護者がいる場合は介護者も含めて)再度病態・診断・治療法等を説明し、必要であれば薬局に服薬・指導の依頼を行う

服藥指導依賴書

服薬・吸入指導依頼書		
年 月 日		
医療機関名：	科名：	担当医氏名：
TEL：	FAX：	
病名： ☐ 気管支喘息 ☐ COPD ☐ その他() 喫煙歴： ☐ 現喫煙者 ☐ 前喫煙者 ☐ 非喫煙者 介護者の付き添い： ☐ 有 ☐ 無		
●吸入薬の指導 ☐ 要 ☐ 不要		
薬剤名：()		
以下の点を重点的に指導お願いします		
☐ 吸入手技	☐ 薬効説明	☐ 用法 ☐ その他()
スパーサーの必要性： ☐ 要 ☐ 吸入指導時に薬剤師が判断		
残薬の確認： ☐ 要 ☐ 不要		
●内服薬の指導 ☐ 要 ☐ 不要		
薬剤名：()		
以下の点を重点的に指導をお願いします		
☐ 薬効説明	☐ 用量用法	☐ その他()
残薬の確認： ☐ 要 ☐ 不要		
●自己注射薬の指導 ☐ 要 ☐ 不要		
薬剤名：()		
以下の点を重点的に指導をお願いします		
☐ 注射手技	☐ 薬効説明	☐ 用法 ☐ その他()
そのほか、医師からの依頼事項・特記事項 ()		
【患者さんへ】		
この依頼書は、喘息の良いコントロールを目指すために、医療機関から調剤薬局へ患者さんの病名や治療に関する情報を提供し、連携をとって安全で有効な喘息治療を行うためのものです。本依頼書を院外処方箋とともに保険薬局へご提出ください。		

4 研究成果（令和6年度）

(1) 介入研究「新規高齢者喘息質問票の有用性評価を目的とした介入研究」

研究計画書は、2024年7月18日独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター研究倫理審査委員会の承認を得た（承認番号2024-006）。

タブレットを用いた「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」を開発し、EDCを構築した。2024年9月20日に研究のスタートアップミーティングを開催した上で、10月7日から登録を開始した。12月31日現在の登録症例数は32例である。

(2) 論文の投稿

既存のぜん息質問票の有用性が高齢者と非高齢者間で異なること、有用な質問項目が高齢者と非高齢者間で異なることに関し論文としてまとめ、「Differences in the efficacies of commonly used asthma questionnaires in predicting asthma-related outcomes in elderly and non-elderly patients」と題して投稿した。

①方法：

本研究は、NHOM-Asthma (registered in UMIN-CTR; UMIN000027776) で得られた情報を用い、国立病院機構東京病院倫理審査委員会の承認を得て行った。65 歳以上を高齢者と定義し、ACQ 6; Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ), which includes items assessing quality of life; Adherence Starts with Knowledge 20 (ASK-20), which assesses barriers to adherence; and Self-assessment of Allergic Rhinitis and Asthma (SACRA) に対する回答を収集した。登録時の呼吸機能検査、1 年間のぜん息による予定外受診、OCS を要す急性増悪、入院回数を収集した。ぜん息関連アウトカム（呼吸機能、予定外受診回数、急性増悪回数、入院回数）を目的変数とし、各質問項目を説明変数とした線状回帰モデルを用いて単変量解析を行った。単変量解析で p 値 ≤ 0.1 の変数を用いて多変量解析を行った。2 群間比較には Fisher's exact test および Wilcoxon's rank sum test を用いた。質問票の点数とぜん息関連アウトカムの関係には Spearman's correlation coefficients を用いた。

②結果

(i) ベースラインの患者背景は以下の通りであった。

Variables	EA (n=1014)	NEA (n=842)	P value
Age at enrollment (years)	73 (69-78)	51 (42-58)	<0.001
Sex female, %	57.1	65.7	<0.001
BMI (kg/m ²)	23.4 (21.2-25.8)	23.2 (20.7-26.5)	0.831
Age of asthma onset (years)	60 (45-66)	35 (18-47)	<0.001
Asthma duration (years)	13 (5-27)	10 (4-20)	<0.001
Smoking (pack-years)	0 (0-20)	0 (0-7.7)	<0.001
Respiratory Function Test			
FEV1 (mL)	1700 (1350-2110)	2520 (2070-2957.5)	<0.001
FVC (mL)	2510 (2060-3110)	3200 (2730-3827.5)	<0.001
FEV1/FVC (%)	69 (59-76)	79 (71-84)	<0.001
%FEV1 (%) [†]	92 (74-109)	97 (85-108)	<0.001
R5-R20 (cmH ₂ O/L/s)	0.92 (0.56-1.4)	0.68 (0.3-1.16)	<0.001
X5 (cmH ₂ O/L/s)	-0.75 (-1.65 - -0.24)	-0.29 (-0.68 - 0.04)	<0.001
ALX (cmH ₂ O/L)	3.44 (0.79-10.4)	1.01 (0.2-2.95)	<0.001
Fres (Hz)	10.48 (6.71-14.66)	6.83 (4.89-10.16)	<0.001
Questionnaire			
ACQ6	3 (1-7)	3 (0-7)	0.291
AQLQ activities	5.9 (5.2-6.5)	5.9 (5.3-6.6)	0.134
AQLQ symptoms	6.1 (5.5-6.8)	6.3 (5.5-6.8)	0.666
AQLQ emotions	6 (5.4-6.6)	6 (5.4-6.6)	0.745
AQLQ environment	6.3 (5.5-7)	6.3 (5.3-6.8)	0.010
AQLQ overall	6.1 (5.4-6.7)	6 (5.4-6.7)	0.365
ASK-20 score	74 (70-78)	70 (65-75)	<0.001
ASK-20 number of barriers	13 (11-14)	12 (10-14)	<0.001

Continuous data are expressed as median (interquartile range).

[†]%FEV1 was calculated by dividing FEV1 by predicted FEV1.

Abbreviations: ACQ6, Asthma Control Questionnaire 6; ALX, low-frequency reactance area; AQLQ, Asthma Quality of Life Questionnaire; ASK-20, Adherence Starts with Knowledge 20; BMI, body mass index; EA, elderly asthma; FEV1, forced expiratory volume in 1 second; Fres, resonant frequency; FVC, forced vital capacity; NEA, non-elderly asthma; R5-R20,

respiratory resistance at 5 Hz – respiratory resistance at 20 Hz; X5, respiratory reactance at 5 Hz

(ii) 1 年間のぜん息コントロールは以下の通りであった。

	EA (n=382)	NEA (n=290)	P value
No. of unscheduled visits (%)			0.023
0	84.3	77.6	
1	9.4	11.4	
2	2.4	5.2	
3	1.6	2.8	
4	1.1	1.0	
5-9	1.0	2.1	
10-	0.3	0.0	
No. of acute exacerbations (%)			0.108
0	70.7	65.5	
1	16.0	16.6	
2	5.0	5.9	
3	3.4	2.8	
4	0.5	2.4	
5-9	1.8	4.8	
10-	2.6	2.1	
No. of admissions (%)			0.277
0	93.2	95.2	
1	4.7	3.8	
2	1.6	0.7	
3	0.3	0.0	
4	0.0	0.0	
5-	0.3	0.3	

Abbreviations: EA, elderly asthma; NEA, non-elderly asthma

(iii)質問票とぜん息関連アウトカムの相関は以下の通りであった。

ACQ6 score	EA		NEA	
	rho [†]	P-value	rho [†]	P-value
unscheduled visit	0.091	0.086	0.204	<0.001
acute exacerbation	0.187	<0.001	0.301	<0.001
admission	0.111	0.036	0.183	<0.001
%FEV1 [‡]	-0.170	<0.001	-0.209	<0.001
R5-R20	0.098	0.054	0.120	0.016
X5	-0.035	0.497	-0.117	0.019
ALX	0.039	0.443	0.117	0.019
Fres	0.036	0.480	0.120	0.016
AQLQ score	EA		NEA	
	rho [†]	P-value	rho [†]	P-value
unscheduled visit	-0.104	0.086	-0.256	<0.001
acute exacerbation	-0.212	<0.001	-0.314	<0.001
admission	-0.107	0.077	-0.202	0.001
%FEV1 [‡]	0.080	0.043	0.120	0.002
R5-R20	-0.058	0.329	-0.156	0.003
X5	-0.003	0.966	0.086	0.099
ALX	-0.003	0.964	-0.097	0.063
Fres	0.013	0.824	-0.083	0.112
ASK-20 score	EA		NEA	
	rho [†]	P-value	rho [†]	P-value
unscheduled visit	-0.041	0.470	-0.014	0.815
acute exacerbation	0.044	0.431	0.043	0.480
admission	0.050	0.372	-0.044	0.470
%FEV1 [‡]	0.018	0.617	-0.068	0.077
R5-R20	-0.037	0.483	-0.018	0.739
X5	0.062	0.239	-0.179	<0.001
ALX	-0.068	0.199	0.188	<0.001
Fres	-0.063	0.237	0.203	<0.001

[†]Spearman's correlation coefficients were expressed as rho.

[‡]%FEV1 was calculated by dividing FEV1 by predicted FEV1.

Abbreviations: ACQ6, Asthma Control Questionnaire 6; ALX, low-frequency reactance area; AQLQ, Asthma Quality of Life Questionnaire; ASK-20, Adherence Starts with Knowledge 20; EA, elderly asthma; FEV1, forced expiratory volume in 1 second; Fres, resonant frequency; NEA, non-elderly asthma; PRQs, patient-reported questionnaires; R5-R20, respiratory resistance at 5 Hz - respiratory resistance at 20 Hz; X5, respiratory reactance at 5 Hz

(iii)ぜん息関連アウトカムと関連したぜん息症状に関する質問項目は以下の通りであった。

Questionnaire	Question No.	Question item outline	Results (EA)	Results (NEA)
ACQ6	4	Severity of shortness of breath due to asthma (in last week)	The more severe the shortness of breath, the <u>less</u> frequent the acute exacerbation.	The more severe the shortness of breath, the <u>lower</u> %FEV1 [†] .
ACQ6	5	Time of wheezes (in last week)	The longer the wheeze, the <u>more</u> frequent the acute exacerbation.	The longer the wheeze, the <u>lower</u> %FEV1 [†] .
AQLQ	6	Severity of discomfort or distress as a result of chest tightness (in last 2 weeks)	The greater discomfort or distress, the <u>more</u> unscheduled visits.	
AQLQ	8	Frequency of shortness of breath due to asthma (in last 2 weeks)	The more frequent shortness of breath, the <u>more</u> acute exacerbations, but <u>fewer</u> unscheduled visits.	
AQLQ	10	Frequency of wheezes in the chest (in last 2 weeks)		The more frequent wheeze, the <u>higher</u> Fres, <u>higher</u> R5-R20, <u>lower</u> X5, and <u>higher</u> ALX.
AQLQ	14	Frequency of chest heaviness (in last 2 weeks)	The more frequent chest heaviness, the <u>fewer</u> unscheduled visits.	
AQLQ	16	Frequency of feeling the need to clear the throat (in last 2 weeks)		The more frequent feeling the need to clear the throat, the <u>lower</u> Fres, and <u>lower</u> ALX.
AQLQ	20	Frequency of asthma symptoms in the morning (in last 2 weeks)	The more frequent symptoms in the morning, the <u>fewer</u> admission times.	

AQLQ	24	Frequency of waking up at night due to asthma (in last 2 weeks)	The more frequent waking up at night, the <u>more</u> unscheduled visits.	
AQLQ	29	Frequency of asthma interfered with good night's sleep (in last 2 weeks)	The more frequent of interference, the <u>more</u> admissions, but <u>higher</u> %FEV1 [†] .	
AQLQ	30	Frequency of feeling of fighting for air (in last 2 weeks)	The more frequent of feeling of fighting for air, the <u>fewer</u> unscheduled visits, and <u>fewer</u> admissions.	The more frequent of feeling of fighting for air, the <u>fewer</u> unscheduled visits.
SACRA		Asthma symptoms (in last week) (>3 times)	Patients with asthma symptoms (>3 times in last week) have <u>more</u> unscheduled visits.	Patients with asthma symptoms (>3 times in last week) have <u>more</u> acute exacerbations and admissions.
SACRA		Use of rescue inhaler (in last week) (1-2 times)		Patients using rescue inhaler (1-2 times in last week) have <u>more</u> unscheduled visits.
SACRA		Use of rescue inhaler (in last week) (3 times)	Patients using rescue inhaler (>3 times in last week) have <u>more</u> acute exacerbations.	Patients using rescue inhaler (>3 times in last week) have <u>more</u> unscheduled visits, and <u>higher</u> ALX.
SACRA		Watery runny nose for more than one hour almost every day		Patients with watery runny nose for more than one hour almost every day have <u>higher</u> %FEV1 [†] .
SACRA		Stuffy nose for more than one hour almost every day		Patients with stuffy nose for more than one hour almost every day have <u>higher</u> Fres and <u>higher</u> ALX.
SACRA		Itchy nose for more than one hour almost every day	Patients with itchy nose for more than one hour almost every day have	

			<u>higher</u> VAS, but <u>higher</u> %FEV1 [†] .	
SACRA		Rhinitis symptoms for more than 4 days per week		Patients with rhinitis symptoms for more than 4 days per week have <u>higher</u> VAS.
SACRA		Degree of troublesome of rhinitis symptoms	The more troublesome rhinitis symptoms, the <u>higher</u> R5-R20, <u>lower</u> X5, and <u>higher</u> ALX.	

[†]%FEV1 was calculated by dividing FEV1 by predicted FEV1.

Abbreviations: ACQ6, Asthma Control Questionnaire 6; ALX, low-frequency reactance area; AQLQ, Asthma Quality of Life Questionnaire; EA, elderly asthma; FEV1, forced expiratory volume in 1 second; Fres, resonant frequency; NEA, non-elderly asthma; R5-R20, respiratory resistance at 5 Hz – respiratory resistance at 20 Hz; SACRA, Self-assessment of Allergic Rhinitis and Asthma; VAS, visual analogue scale; X5, respiratory reactance at 5 Hz

(v)ぜん息関連アウトカムと関連した活動制限に関する質問項目は以下の通りであった。

Questionnaire	Question No.	Question item outline	Results (EA)	Results (NEA)
AQLQ	1	Severity of limitation in intense activities (in last 2 weeks)	The severer the limitation, the <u>higher</u> Fres.	
AQLQ	11	Frequency of feeling to avoid cigarette smoke (in last 2 weeks)	The more frequent feeling to avoid cigarette smoke, the <u>more</u> acute exacerbations, but <u>lower</u> Fres.	
AQLQ	19	Frequency of feeling to avoid dust (in last 2 weeks)		The more frequent feeling to avoid dust, the <u>more</u> unscheduled visits.
AQLQ	32	Degree of limitation of all activities due to asthma (in last 2 weeks)	The greater the degree of activity limitation, the <u>more</u> admissions.	
SACRA		Breathing symptoms restrict activities		Patients with breathing symptoms in last week have

		in school or work (in last week)		<u>more</u> unscheduled visits.
--	--	-------------------------------------	--	------------------------------------

Abbreviations: AQLQ, Asthma Quality of Life Questionnaire; EA, elderly asthma; Fres, resonant frequency; NEA, non-elderly asthma; SACRA, Self-assessment of Allergic Rhinitis and Asthma

(vi) ぜん息関連アウトカムと関連した心理作用、環境刺激に関する質問項目は以下の通りであった。

Questionnaire	Question No.	Question item outline	Results (EA)	Results (NEA)
AQLQ	21	Frequency of feeling afraid of not having asthma medication available (in last 2 weeks)	The more frequent of feeling afraid of not having medication, the <u>more</u> admissions.	
AQLQ	26	Frequency of asthma symptoms by exposed to strong smells or perfume (in last 2 weeks)		The more frequent of symptoms by strong smells or perfume, the <u>more</u> acute exacerbations.
AQLQ	27	Frequency of feeling afraid of getting out of breath (in last 2 weeks)		The more frequent feeling afraid of getting out of breath, the <u>fewer</u> unscheduled visits.

Abbreviations: AQLQ, Asthma Quality of Life Questionnaire; EA, elderly asthma; NEA, non-elderly asthma

(vii) ぜん息関連アウトカムと関連した ASK-20 の質問項目は以下の通りであった。

Questionnaire	Question No.	Question item outline	Results (EA)	Results (NEA)
ASK-20	1	Forgetting to take medicines some of the time		Patients who forget to take their medicines have <u>lower</u> %FEV1 [†] .
ASK-20	3	Using of alcohol gets in the way of taking medicines	Patients who cannot take medications due to alcohol have <u>more</u> acute exacerbations and <u>more</u> unscheduled visits.	Patients who cannot take medicines due to alcohol have <u>fewer</u> unscheduled visits and <u>lower</u> VAS.
ASK-20	4	Worrying about how medicine will		Patients with anxiety about effect of medicine to sexual

		affect sexual health		health have <u>more</u> acute exacerbations.
ASK-20	6	Feeling sad, down, or blue during the past month	Patients who felt sad have <u>fewer</u> acute exacerbations and <u>fewer</u> unscheduled visits.	
ASK-20	7	Feeling confident that each medicine will help	Patients with no trust in medicine have <u>lower</u> Fres.	
ASK-20	9	Having someone who patients can call with questions about medicines		Patients with someone to talk to about medicines have <u>lower</u> R5-R20.
ASK-20	11	Making decisions with doctor/nurse		Patients who make decisions with doctor/nurse have <u>higher</u> %FEV1 [†] .
ASK-20	13	Feeling inconvenient to take medicines more than once a day	Patients who feel inconvenient taking medicines more than once a day have <u>higher</u> %FEV1 [†] .	Patients who feel inconvenient taking medicines more than once a day have <u>higher</u> Fres and <u>lower</u> X5.
ASK-20	15	Feeling hard to swallow pills		Patients who feel hard to swallow pills have <u>lower</u> VAS.
ASK-20	16	Taking medicine more or less often than prescribed so far		Patients who have taken medicine more or less than prescribed have <u>higher</u> ALX.
ASK-20	19	Skipped, stopped, not refilled, or taken less medicine because of the cost so far	Patients who have taken off medicine due to cost have <u>fewer</u> unscheduled visits.	
ASK-20	20	Not had medicine when it was time to take it	Patients who did not have their medicines at the time to take have	

			higher Fres, lower X5, and higher ALX.	
--	--	--	---	--

†%FEV1 was calculated by dividing FEV1 by predicted FEV.

Abbreviations: ALX, low-frequency reactance area; EA, elderly asthma; FEV1, forced expiratory volume in 1 second; Fres, resonant frequency; NEA, non-elderly asthma; R5-R20, respiratory resistance at 5 Hz – respiratory resistance at 20 Hz; VAS, visual analogue scale; X5, respiratory reactance at 5 Hz

③結果のまとめ

非高齢者においては、既存のぜん息質問票スコアとぜん息関連アウトカムの間に相関を認めた。一方、高齢者においては、既存のぜん息質問票スコアと相関が弱い、相関しないぜん息関連アウトカムが多かった。

各質問項目とぜん息関連アウトカムの解析では、ぜん息症状に関する質問項目は、非高齢者ぜん息においてぜん息関連アウトカムと強く関連した。一方、高齢者ぜん息においては、活動制限に関する質問項目が、ぜん息関連アウトカムとより強く関連した。高齢者ぜん息において、ぜん息治療薬が手近にないことによる不安が、入院回数と関連した。また高齢者ぜん息においては、ぜん息関連アウトカムとしてスパイロメトリーより強制オシレーション法が有用である可能性が示唆された。

(3)学会への抄録登録

昨年度に行った非高齢者から高齢者ぜん息へのフェノタイプ移行について結果をまとめ、第65回日本呼吸器学会学術講演会に演題登録をした。

①演題名：非高齢者ぜん息から高齢者ぜん息へのフェノタイプの移行様式

②背景：過去に、高齢者ぜん息(EA)と非高齢者ぜん息(NEA)は、それぞれ3つのフェノタイプ(EA1:非若年発症/重症度低、EA2:若年発症/重症度中、EA3:最高齢/好酸球性/肥満/重症度高)(NEA1:肥満/コントロール不良、NEA2:長罹患期間/好酸球性/重症、NEA3:低年齢/女性優位/肺機能良好)に分かれることをクラスター解析により報告した。

③目的：NEA から EA へのフェノタイプの移行様式を明らかにする。

④方法：65歳以上のぜん息患者を過去に報告した決定木に基づいてクラスター分類した。さらに、それらのぜん息患者の65歳未満で得られる最も古い時点での情報を後ろ向きに収集した。

⑤結果：82症例が解析対象となった。EA1の79.6%がNEA1から、EA2の75.0%がNEA2から移行していた。一方で、EA3は全体の6.1%と少数で、特定のフェノタイプからの移行は推定できなかった。また、非高齢期での低肺機能や若年発症は、有意にEA2やEA3に移行しやすいことが分かった。

⑥結語：非高齢期から高齢期への喘息フェノタイプの移行様式が一部明らかとなった。さらなる症例の蓄積や長期的な評価が必要である。

(4)論文の公表

ACOとぜん息の鑑別にMMP3、IL1-RAが有用である可能性を見出し、論文として公表した。

(5) ガイドラインへの引用と発刊

喘息予防・管理ガイドライン 2024 の中で「高齢者喘息」を執筆し、本研究班の成果物 Ann Allergy Asthma Immunol. 2023;130(5):607-616 を引用した。

5 考察（令和6年度）

- ・介入研究「新規高齢者喘息質問票の有用性評価を目的とした介入研究」を多施設共同研究として開始できたことは有意義であった。しかしながら、症例登録がやや遅れているため努力する必要がある。本研究成果は本邦における高齢者ぜん息の管理・診療を向上させるのに重要となる。本研究で、新規質問票の妥当性と有効性が示された場合には、日常臨床における汎用性を確保するため、紙資材を作成する。本研究で、耳鼻科医や眼科医による介入が必要と判断された場合には、他科受診の様式も作成する。
- ・既存のぜん息質問票および質問項目とぜん息関連アウトカムの関係が高齢者と非高齢者間で異なることを論文としてまとめた。これは、前述の介入研究の根拠となる重要な知見である。
- ・非高齢者から高齢者ぜん息へのフェノタイプの移行様式について学会へ登録した。これは、高齢者ぜん息の発症予防を考える基盤となる。非高齢者、高齢者間でぜん息の病態形成は連続しており大きな差異は存在しない一方、低肺機能、若年発症の症例は重症化する可能性があるため注意を促す根拠となる。
- ・特に高齢者ぜん息において ACO とぜん息の鑑別に有用なサイトカインが明らかにされたことは、バイオマーカーの開発につながる知見である。
- ・本邦のガイドラインに本研究班の成果が引用された。これにより、本邦の高齢者ぜん息疫学データがアップデートされた。

6 次年度に向けた課題

- ・介入研究「新規高齢者喘息質問票の有用性評価を目的とした介入研究」の症例が順調に集積され、データを明らかにすることが第一の課題である。現段階で症例の登録が若干遅れていることから、さらに登録を加速させる。次年度はフォローアップ期間になるため、貴重なデータを取り損ねることのないよう、注意を払う。また研究が公正に行われるよう、適切に管理する。
- ・ぜん息質問票および質問項目とぜん息関連アウトカムの関係が高齢者と非高齢者間で異なることを示した論文を公表することが第二の課題である。
- ・非高齢者から高齢者ぜん息へのフェノタイプの移行様式について、論文を執筆し、公表することが第三の課題である。

7 期待される成果の活用の方向性

- ・本研究は、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げることを目標とし、高齢者喘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」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、有効性を確認するものである。
- ・本研究で「高齢者ぜん息質問票」の妥当性、有効性が示されれば、既存のぜん息質問票に代わる高齢者に特化した質問票が臨床応用される根拠となる。

- ・本研究で「高齢者ぜん息に対する医療提供のためのフロー」の妥当性と有効性が示されれば、専門医のみならず非専門医でも高齢者ぜん息を適切に管理するためのツールとして臨床応用が期待される。
- ・本研究で、本研究班の第 12、13 期環境保健調査研究で解明できなかっ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されれば、高齢者ぜん息の病態へのさらなる理解、そして高齢者ぜん息患者の管理に有用である。
- ・本研究で、ぜん息質問票および質問項目とぜん息関連アウトカムの関係が高齢者と非高齢者間で異なることが示されれば、介入研究「新規高齢者喘息質問票の有用性評価を目的とした介入研究」の重要な根拠となる。
- ・本研究で、非高齢者から高齢者ぜん息へのフェノタイプの移行様式が明らかにされれば、高齢者ぜん息の発症予防や重症化予防の方策につながる。
- ・本研究で、ACO とぜん息の鑑別に有用なサイトカインが明らかにされたことは、バイオマーカーの開発につながる。
- ・本研究班のデータが、本邦のガイドラインに引用されたことは、本邦の高齢者ぜん息疫学のアップデートにつながった。

【学会発表・論文】

当該研究に関連するものについて

論文

Kazufumi Takada, Maho Suzukawa, Hiroyuki Tashimo, Nobuharu Ohshima, Yuma Fukutomi, Nobuyuki Kobayashi, Masami Taniguchi, Masaki Ishii, Masahiro Akishita, Ken Ohta. Serum MMP3 and IL-1-RA levels may be useful biomarkers for detecting asthma and chronic obstructive pulmonary disease overlap in patients with asthma. World Allergy Organ J. 2023;16(11):100840.

学会発表

- ・高田 和典, 鈴川 真穂, 石井 正紀, 秋下 雅弘, 大田 健. 高齢喘息患者における, 喘息アウトカムに関わる質問項目の検討. 日本老年医学会雑誌 61(Suppl.) 169. 第 66 回日本老年医学会学術集会.
- ・鈴川 真穂, 高田 和典, 田下 浩之, 大田 健. 喘息コントロール質問項目と喘息アウトカムの関係における高齢者と非高齢者の相違に関する研究. 日本呼吸器学会誌 13(増刊) 249. 第 64 回日本呼吸器学会学術講演会.