

作成日：西暦 2020 年 3 月 26 日

第2版：西暦 2020 年 6 月 12 日

2014年4月～2019年3月に喘息・咳喘息と診断され、吸入ステロイド薬を含む治療を継続して受け、診断時・治療開始半年後・治療開始1年後に肺機能検査と問診票の記入を行われた方へ
～未治療喘息・咳喘息の方の吸入ステロイド薬の治療反応性に寄与する因子の検討についての説明文書～

臨床研究課題名：

未治療喘息・咳喘息患者における吸入ステロイド薬の治療反応性に寄与する因子の検討

1. この研究を計画した背景

喘息の病態の中心は気道の慢性炎症であり、変動性を持った気道狭窄により喘鳴（ヒューヒュー、ゼーゼー）や呼吸困難、咳などの症状が起こります。気道の慢性炎症が持続すると、気道傷害は悪化し、それに引き続き、気道構造の変化（リモデリング）が起こり、気道閉塞は非可逆性となります。それ故、喘息の方は健康な方と比較して、肺機能が低下する速度が速いと言われています。特に、喘息の発症初期段階では、より著しく肺機能が低下することが知られているため、喘息の方の肺機能の低下を抑制するためには、発症初期段階の治療が極めて重要です。

喘息の方の治療には吸入ステロイド薬が推奨されています。しかし、実臨床では、吸入ステロイド薬を中心とした治療がよく効く方と、あまり効かない方が居ます。今までの研究から、好酸球と呼ばれる血球成分が血液中や喀痰中に多い方や、呼気一酸化窒素（NO）濃度が高値の方は治療効果が高いことがわかっています。しかし、これらの研究は4～8週間という短期間で評価しており、肺機能の改善が平衡に達すると考えられる半年～1年といった中長期的な治療反応性を調べた研究はありません。

喘息における気道の慢性炎症は太い気道（中枢気道と呼びます）のみならず、より細い気道（末梢気道と呼びます）でも起こっていると言われています。中枢気道の炎症を評価する方法として呼気 NO 濃度が広く知られていますが、末梢気道の炎症を評価する方法はまだ確立されていません。その中で、近年、「呼気 NO 濃度の肺胞成分」の有用性が知られるようになりました。しかし、呼気 NO 濃度の肺胞成分と肺機能との改善との関係は未だ不明な点が多いのが現状です。

そこで、今回、私たちは、診断時に未治療であった喘息または咳喘息の方において、吸入ステロイド薬開始1年後の肺機能に影響を与える因子について、呼気 NO 濃度や呼気 NO 濃度の肺胞成分を中心に検討することとしました。

2. この研究の目的

今回、私たちは、診断時に未治療であった喘息または咳喘息の方において、吸入ステロイド薬開始1年後の肺機能に影響を与える因子について検討します。

この研究は、以下の研究者によって本院で実施します。

研究責任者：福光 研介¹⁾

研究分担者：金光 穎寛¹⁾、新実 彰男¹⁾、田尻 智子¹⁾、武田 典久¹⁾、黒川 良太¹⁾、
西山 裕乃¹⁾、鈴木元彦²⁾

1) 呼吸器・免疫アレルギー内科学

2) 高度医療教育センター 耳鼻咽喉科

3. この研究の方法

* 研究の方法

本研究は「後ろ向き観察研究」という方法を採用します。対象の方の今までの検査データなどの臨床情報を診療録上で評価するため、改めて来院していただく必要はありません。

* 研究の対象となる方、除外基準、研究期間

以下のすべての基準を満たす方を本研究の対象としています。

- 1) 2014年4月～2019年3月までに当院の呼吸器・アレルギー内科の喘息・慢性咳嗽外来で初めて喘息・咳喘息と診断され、吸入ステロイド薬を含む治療を1年以上継続して受けている方
- 2) 当院で喘息・咳喘息と診断された際の年齢が20歳以上の方
- 3) 診断時、治療開始半年後、治療開始1年後に肺機能検査と問診票の記入が行われており、診断時と治療開始1年後に呼気NO濃度の肺胞成分を測定できた方
- 4) 1)の期間中に臨床研究課題名「呼気一酸化窒素濃度測定」または「喘息・慢性咳嗽患者における新規バイオマーカー・生理学的指標探索の包括的検討」に文書で同意いただいた方

一方、以下のうち、1つでも該当する方は本研究にご参加いただけません。

- ・以前に喘息・咳喘息と診断され、当院受診時に既に吸入ステロイド薬による治療を受けている方
- ・間質性肺炎や気管支拡張症、肺癌など肺に器質的疾患を有している方
- ・喫煙を継続している方、過去6カ月以内の喫煙歴を有する方、またはプリンクマン指数（1日の喫煙本数×喫煙年数）が200を超える方
- ・研究責任者/分担者が不適当と判断した方

研究期間は倫理審査委員会承認日から2020年7月30日までを予定しています。

*対象者数

本院で107名の方の参加を見込んでいます。

*本研究のプロトコール

当院の呼吸器・アレルギー内科の喘息・慢性咳嗽外来で初めて喘息・咳喘息と診断され、診断時の年齢が20歳以上の方で、吸入ステロイド薬を含む治療（併用薬を問わない）を1年以上継続して受けている方を対象とします。このうち、下表の通り、診断時、治療開始半年後、治療開始1年後に肺機能検査と問診票の記入が行われており、少なくとも診断時と治療開始1年後に呼気NO濃度の肺胞成分を測定できた方を解析します。

検査項目	診断時	治療開始半年後	治療開始1年後
呼気NO濃度	○	○	○
呼気中NO濃度の肺胞成分	◎	△	◎
スパイロメトリー	○	○	○
インパルスオシレーション法	○	△	○
問診票の記入	○	○	○
末梢血好酸球数	○	△	○
非特異的IgEとアレルゲン特異的IgE	△		
耳鼻咽喉科医師の診察	△		

※◎は本研究にエントリーする上での必須項目、○はその他の必須項目です。△は施行できた方のみ解析します。

※検査時期は前後1ヶ月間に行われたものは許容します。すなわち、治療開始半年後の検査は治療開始5~7ヶ月の間に、治療開始1年後の検査は治療開始11~13ヶ月の間に施行したものはデータとして使用します。

以下、各検査項目と問診票について説明します。

・呼気NO濃度と呼気中NO濃度の肺胞成分

NO Analyzer (MODEL-280i NOA, Sievers社) という機器を使用し、座位でマウスピースをくわえ、一定の流量(50mL/秒)で息を吐くことで呼気NO濃度を測定します。続いて、複数の流量(100mL/秒・150mL/秒・200mL/秒)で息を吐き、呼気NO濃度の肺胞成分を測定します。これを診断時、治療開始半年後、治療開始1年後に行い、検査値の経年変化量を算出します。

本機器は保険未収載機器ですが、当院の呼吸器・アレルギー内科では、喘息の方の気道炎症を評価する目的で、日常的に本機器を使用しています。本機器を用いて測定した呼気NO濃度や呼気NO濃度肺胞成分に関しては費用はかかっていません。

- ・スパイロメトリー

CHESTAC-8900 という機器を使用し、座位でマウスピースをくわえ、通常呼吸を行った後、最大まで息を吸い、一気に息を吐き出し、1秒量 (FEV₁) や%1秒量 (%FEV₁) を測定します。喘息・咳喘息の診断時、治療開始半年後、治療開始1年後の測定結果を用い、FEV₁の経年変化量を算出します。

- ・インパルスオシレーション法

マスタースクリーン IOS-J&IOS-TP という機器を使用し、座位でマウスピースをくわえ、安静換気下に呼吸抵抗を測定します。喘息・咳喘息の診断時、治療開始1年後の測定結果を用い、呼吸抵抗の経年変化量を算出します。

- ・問診票

喘息・咳喘息の診断時、治療開始半年後、治療開始1年後に記入していただいた、下記の(ア)～(ウ)の日本語の問診票を用いて、(ア)喘息コントロール、(イ)咳関連QOL (Quality of life)、(ウ)酸逆流症状と機能性ディスペプシア症状を評価します。

- (ア) 喘息コントロールテスト (ACT)

直近の4週間の喘息のコントロール状況を評価するための質問票です。「日中の活動制限」、「息切れ」、「夜間症状」、「短時間作用型気管支拡張剤の使用頻度」、「自己評価」の5項目からなり、各項目の最低点が1点、最高点が5点であり、合計25点満点です。20点以上が喘息コントロール良好と定義されています。

- (イ) レスター咳問診票 (LCQ)

直近の2週間の咳による生活の質を評価するための19項目からなる質問票です。身体面、社会面、精神面の3つのドメインから成ります。各ドメインの最低点が1点、最高点が7点で、合計21点満点の質問票です。点数が高いほど咳関連の生活の質が高いです。

- (ウ) 改訂Fスケール (FSSG)

酸逆流症状と機能性ディスペプシア症状の2つのドメインからなる14項目の質問票です。各項目の最低点が0点、最高点が4点であり、合計70点満点です。合計点が高いほど酸逆流症状と機能性ディスペプシア症状が強いです。

- ・血液検査

喘息・咳喘息の診断時、治療開始1年後に行われた血液検査で測定した末梢血好酸球数をデータとして使用します。

また、喘息はアレルギー疾患であるため、非特異的IgEとアレルゲン特異的IgEを測定できた症例ではアレルギー素因の有無を評価します。尚、非特異的IgEとアレルゲン特異的IgEは当院受診

前に他院で測定した結果があれば、改めて当院で測定することなく、データとして活用させていただきます。

・耳鼻咽喉科医師の診察

喘息にはアレルギー性鼻炎や副鼻腔炎の合併が多いことが知られています。当院の呼吸器・アレルギー内科では、喘息・咳喘息の診断時に鼻汁や鼻閉感を訴える方は耳鼻咽喉科医師に診察を依頼し、アレルギー性鼻炎や副鼻腔炎の有無の評価を受けています。本研究では、耳鼻咽喉科医師に診察を受けた方のみ、その結果をデータとして活用します。

4. この研究に参加しなくても不利益を受けることはありません。

この臨床研究への参加はあなたの自由意思によるものです。この臨床研究にあなたの医療情報を使用することについて、いつでも参加を取りやめることができます。途中で参加をとりやめる場合でも、今後の治療で決して不利益を受けることはありません。

5. あなたのプライバシーに係わる内容は保護されます。

研究を通じて得られたあなたに係わる記録が学術雑誌や学会で発表されることがあります。しかし医療情報などは匿名化した番号で管理されるため、得られたデータが報告書などであなたのデータであると特定されることはありませんので、あなたのプライバシーに関わる情報（住所・氏名・電話番号など）は保護されます。

6. 得られた医学情報の権利および利益相反について

本研究により予想される利害の衝突はないと考えています。本研究に関わる研究者は「厚生労働科学研究における利益相反（Conflict of Interest : COI）の管理に関する指針」を遵守し、研究者の所属機関の規定に従ってCOIを管理しています。

7. この研究は必要な手続きを経て実施しています。

この研究は、公立大学法人 名古屋市立大学大学院 医学研究科長および名古屋市立大学病院長が設置する医学系研究倫理審査委員会（所在地：名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄1）において医学、歯学、薬学その他の医療又は臨床研究に関する専門家や専門以外の方々により倫理性や科学性が十分であるかどうかの審査を受け、実施することが承認されています。またこの委員会では、この研究が適正に実施されているか継続して審査を行います。

尚、本委員会にかかわる規程等は、以下、ホームページよりご確認いただくことができます。

名古屋市立大学病院 臨床研究開発支援センター ホームページ “患者の皆様へ”

<http://ncu-cr.jp/patient>

8. 本研究について詳しい情報が欲しい場合の連絡先

この臨床研究について知りたいことや、ご心配なことがありましたら、遠慮なくご相談ください。

また、この研究にあなたご自身のデータを使用されることを希望されない方は、ご連絡ください。

尚、既に論文化されている場合など、研究の進捗状況によっては、あなたのデータを取り除くことができない場合がありますので、ご了承ください。

名古屋市立大学病院 臨床研究開発支援センター

連絡先 平日（月～金） 8:30～17:00 TEL(052)858-7215