

(3) 気管支ぜん息・COPDの動向等に関する調査研究

① 気管支ぜん息の動向等

表現型別のぜん息増悪因子の同定と長期予後の解析

- 非2型炎症を有するぜん息病態の検討を含めて -

研究代表者：長瀬 洋之（帝京大学）

【第12期環境保健調査研究の概要・目的】

本研究班の研究目的は、表現型別に長期予後を解析し、ぜん息増悪因子を同定することである。本研究のコホートが形成された2010~2014年以降、複数の分子標的薬が承認されたが、ここ数年間の増悪状況の変化については十分検討されていない。今回の検討では、全体としては、登録5年目にあたる、2014年以降のぜん息増悪が減少していた。分子標的薬使用率は2014年の3.9%から、2019年には8.4%まで増加し、使用例では増悪が減少していた。一方、非使用例でも増悪は減少しており、新規吸入薬、吸入指導を重視した診療体系の普及が寄与したことも推定された。表現型別では、FeNO単独高値群以外は、全て増悪は減少傾向であった。FeNO単独高値群は、全体の9.8%を占め、呼吸機能低値でコントロール不良である。2019年に適応となったデュピルマブは、FeNOの濃度依存的に増悪抑制効果がみられるため、この群での効果が期待できる。増悪非減少群では、喫煙指数や既喫煙者が多かったことから、早期禁煙の重要性も示唆された。

また、登録から5年後の遠隔増悪に寄与するベースラインの因子を検討し、短期増悪でも寄与が大きかった鼻炎合併、ICS量、経口ステロイド頓用年2回以上、の3因子が表現型によらず大きく寄与していた。安静呼吸で検査可能な強制オキシレーション法（FOT）の指標で、呼気気流制限を反映するFresも、遠隔増悪に大きく寄与していた。FOTの新たな臨床的意義が示唆された。

5年間の平均増悪頻度に関連する因子は、同様に鼻炎合併、ICS量、経口ステロイド頓用年2回以上、の寄与が大きかった。また、ペリオスチンとCCL16は2型炎症を有する群の、またTGF- β は非2型炎症を有する群の増悪頻度と関連した。増悪頻度と関連するバイオマーカーは表現型別に異なっており、表現型別に有用性が異なることを認識する重要性が示唆された。

1 研究従事者（○印は研究代表者、以降施設50音順）

○長瀬 洋之（帝京大学医学部内科学講座呼吸器・アレルギー学）

町田 健太郎、井上 博雅（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科・呼吸器内科）

中村 裕之（金沢大学医薬保健研究域医学系環境生態医学・公衆衛生学）

岩永 賢司、東田 有智（近畿大学医学部内科学講座呼吸器アレルギー内科部門）

鈴川 真穂（独立行政法人国立病院機構東京病院臨床研究部）

原田 紀宏（順天堂大学医学部呼吸器内科学講座）

田中 明彦、相良 博典（昭和大学医学部内科学講座呼吸器・アレルギー内科学）

増子 裕典、檜澤 伸之（筑波大学大学院人間総合科学研究科疾患制御医学専攻
呼吸病態医学分野）

斎藤 純平（福島県立医科大学医学部呼吸器内科）

2 令和元年度の研究目的

ぜん息治療体系はこの10年でさらに進歩した。最近の動向としては、2009年の抗IgE抗体の導入に加えて、本研究のコホートが形成された2010~2014年以降、2014年に長時間作用性抗コリン薬、2016年に抗IL-5抗体メボリズマブ、2018年に抗IL-5受容体 α 抗体ベンラリズマブ、2019年に抗IL-4受容体 α 抗体デュピルマブが承認された。これらによりぜん息管理が向上していることが期待されるが、最近の増悪状況の変化について、コホートとして検討された報告はないため、表現型別に検討した。分子標的薬使用状況についても調査し、増悪減少効果を解析した。

また、ぜん息の長期予後に寄与する因子の同定は、予後改善をはかる上で重要と考えられる。ぜん息病態には多様性があり、表現型別の診療方針を確立することが、さらにコントロールを改善する可能性がある。本調査研究では、第11期環境保健調査研究「バイオマーカーを含めたぜん息増悪因子の同定と層別化指導指針の策定」で3年間の経過を検討し、直近の増悪を予測する因子を同定し、予測式を作成したが、第12期では、さらに長期にわたる増悪寄与因子を表現型別に明らかにすることを目的とした。

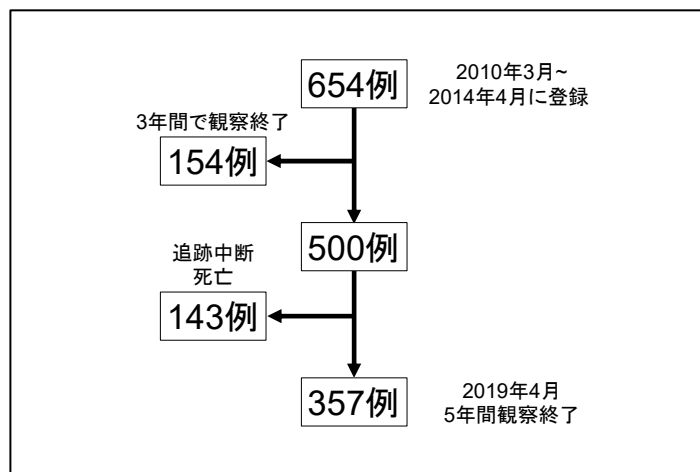
以上の背景に基づき、令和元年度は、以下のクリニカルクエスチョンについて検討を行った。

- Q1. ぜん息増悪は減少しているか。
- Q2. 分子標的薬使用は増加しているか。
- Q3. 分子標的薬で増悪は減少しているか。
- Q4. ぜん息表現型によって増悪減少の程度は異なるか。
- Q5. ぜん息増悪減少群と非減少群の臨床背景に差異はあるか。
- Q6. 5年後のぜん息増悪（遠隔増悪）に寄与する因子は何か。
- Q7. ぜん息増悪頻度と関連する因子は何か。

3 令和元年度の研究対象及び方法

【研究対象】 厚生労働科学研究事業「気管支喘息に対する喘息死の予防や自己管理手法の普及に関する研究（班長 大田 健）」における、654症例からなる多施設ぜん息コホートを基盤として解析した。このうち、単一施設からの154例は、登録後3年で情報収集を終了している。それ以外の500例のうち、死亡例2例を含む受診中断例、増悪状況不明例を除外し、登録後5年目までの情報収集が可能であった357例を対象として検討した（図1）。

図1. 対象患者のフロー



コホートの初回登録日は2010年3月で、最終登録日は2014年4月である。5年目にあたる2019年4月以降に5年目までの情報を収集した。

[方 法] 増悪の定義は、3日間以上の経口ステロイド内服（定期内服時は、維持量の2倍以上を3日間以上）、または1回以上の点滴静注を要した症状の悪化とした。今回の調査項目は、登録日以降4年目と5年目の増悪回数、分子標的薬導入の有無と導入日、5年後の経口ステロイド薬内服の有無、ぜん息コントロールテストスコア（ACT）、呼吸機能検査値とした。

[解 析]

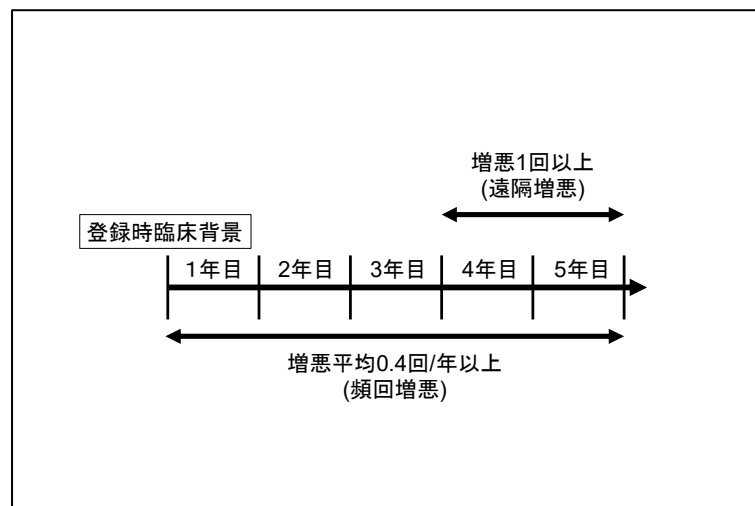
(1) 5年間にわたる経年的な増悪頻度の変化を表現型別に解析した。表現型は末梢血好酸球数 $150/\mu\text{l}$ 、呼気一酸化窒素濃度（FeNO）25 ppb で、双方高値の2型炎症群（T2群）、双方低値の非2型炎症群（NT2群）、どちらか高値の中間型群（INT群）に分類した。一部の解析では、INT群を末梢血好酸球数単独高値群（Eos群）、FeNO単独高値群（FeNO群）に分類して解析した。

(2) 登録日以降に分子標的薬を導入された症例で、導入前後の増悪頻度を比較した。

(3) 登録時のベースライン臨床情報を用いて、i) 登録3年後から5年後の間（4年目と5年目）における、1回以上の増悪への寄与因子（遠隔増悪）、および、ii) 5年間の平均増悪回数0.4回/年（四分位点）以上（頻回増悪）への寄与因子を検討した（図2）。

統計解析は増悪有無の2群間で群間比較を行い、有意差を認める項目について、増悪への寄与について単変量解析を行い、 $p < 0.1$ の項目を中心にロジスティック回帰分析により多変量解析を行った。統計ソフトはJmp また Prism を用いた。

図2. 増悪寄与因子の解析



（倫理的配慮）厚生労働科学研究事業「気管支喘息に対する喘息死の予防や自己管理手法の普及に関する研究」における、多施設ぜん息コホートについては、国立病院機構東京病院倫理委員会にて2013年7月24日に第130024号として承認されている。同プロトコルでは、病態関連の新規分子について、追加項目として解析することが承認されている。また、前向きに増悪などを検討することも承認されており、本研究の解析は、同研究プロトコルの範囲内で遂行されている。

4 令和元年度の研究成果

Q1. ぜん息増悪は減少しているか。

Q2. 分子標的薬使用は増加しているか。

Q3. 分子標的薬で増悪は減少しているか。

まず、増悪頻度の経年変化を調査した。全体解析では、年間増悪回数は登録後1年目から4年目にかけては、平均0.5回/年で推移してきたが、5年目には0.32回/年と減少した（図3左）。

図3. 増悪の時間経過

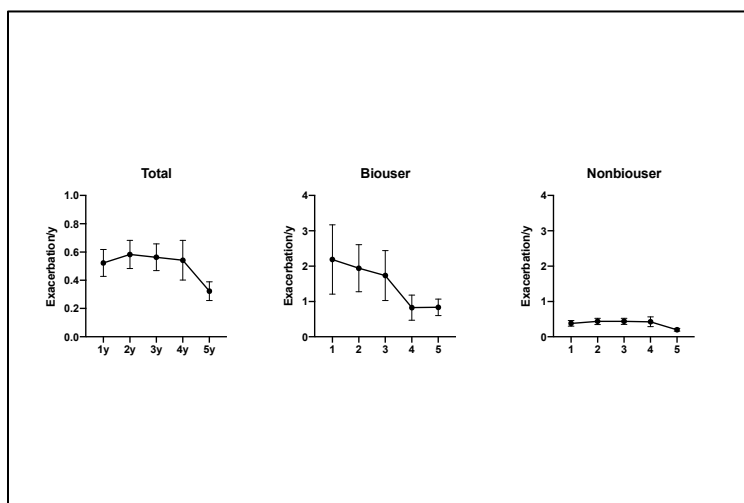
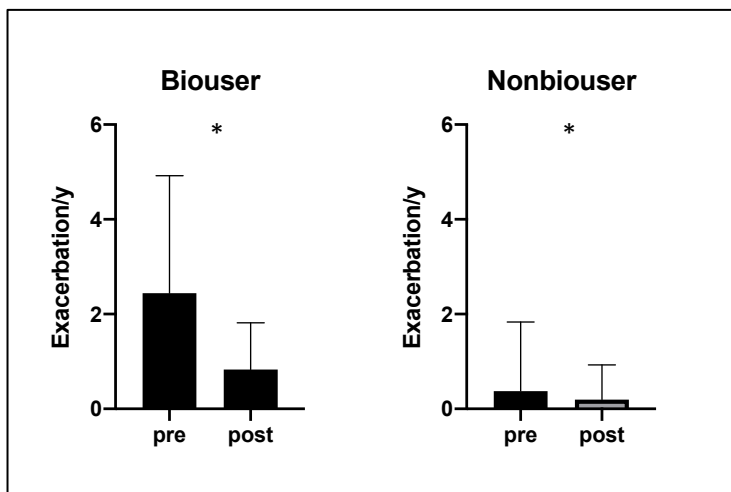


図4. 分子標的薬使用有無別の増悪減少効果



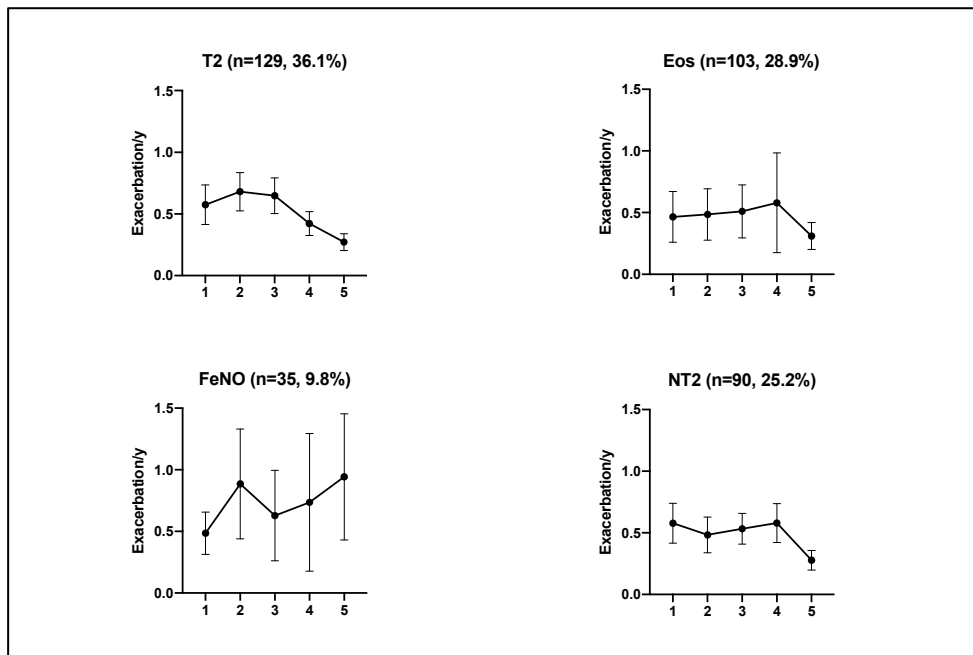
次に、分子標的薬の導入状況の推移を調査した。登録時点では、オマリズマブのみが使用可能であり、導入率は3.9%であったが、2019年の調査では8.4%まで有意に増加していた。内訳は、メポリズマブ15例、オマリズマブ11例、ベンラリズマブ6例、デュピルマブ1例であった。T2群での導入率は9.3%、NT2群では7.8%、FeNO単独高値群では14.7%、Eos単独高値群では5.8%であった。

増悪減少に及ぼす分子標的薬の導入の影響を検討するために、導入例と非導入例にわけて増悪頻度の推移を検討した。導入例では、1年目の増悪回数は2.19回/年で、5年目には0.83回/年まで減少した（図3中）。分子標的薬導入直前の増悪回数と5年目の増悪回数を比較すると、導入例では2.44回/年から0.83回/年に有意に減少した（図4左）。一方、非導入例における1年目の増悪回数は0.38回/年で、導入例に比較して少なかったが、非導入例においても0.20回/年まで有意に減少しており、導入の有無に関わらず増悪頻度は減少していた（図3右、図4右）。

Q4. ぜん息表現型によって増悪減少の程度は異なるか。

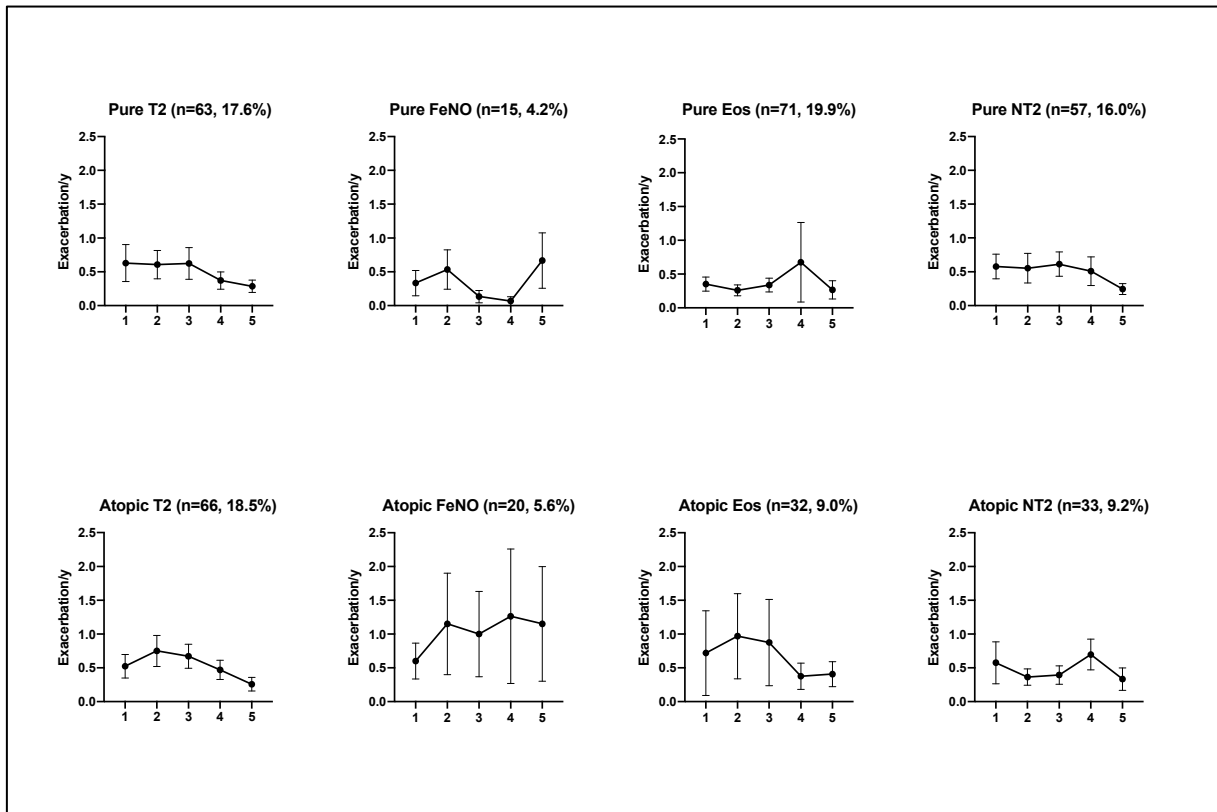
表現型別の増悪頻度の推移を検討した。T2群（0.57→0.27回/年）とNT2群（0.58→0.28回/年）の双方で、増悪回数は減少していた（図5）。INT群では（0.47→0.47回/年）減少がみられなかったため（グラフ示さず）、Eos単独高値群とFeNO単独高値群に分類して検討すると、Eos群では減少していたが（0.47→0.31回/年、図5右上）、FeNO群（0.49→0.94回/年）では増加していた（図5左下）。

図5. 表現型別の増悪頻度の推移



さらにFeNO単独高値群の中でも、オマリズマブの適応を有する群（n=20）と有さない群（n=15）に分類すると、オマリズマブの適応を有するアトピー型群（Atopic FeNO群）で増悪が減少しておらず、非アトピー型FeNO単独高値群（Pure FeNO）でも一貫した減少傾向がないことが明らかとなった（図6下段）。

図 6: アトピー素因の有無で分類した増悪頻度の推移



好酸球数 $150 / \mu\text{l}$ と FeNO 25 ppb で T2, FeNO, Eos, NT2 に分類した各表現型の中で、オマリズマブの適応に相当する、総 IgE 値 30 IU/ml 以上かつ通年性吸入抗原特異的 IgE 陽性、を満たす群を Atopic、満たさない群を Pure として示した。

FeNO 単独高値群の臨床背景としては、若年発症アトピー型ぜん息で、喫煙歴は少なく、罹患年数が長かった。治療強度は高く、分子標的薬使用頻度も最も多い。5 年目の入院と救急外来受診は最も多く、%FEV1 が最も低値で、Fres、R5-R20 も最も高く、コントロール不良であることが示唆された。中でも、アトピー型 FeNO 単独高値群 (Atopic FeNO 群) は、より若年発症で、罹患年数が長く、%FEV1 が低値であった。

Q5. ぜん息増悪減少群と非減少群の臨床背景に差異はあるか。

1, 2 年目の増悪回数平均と 5 年目の増悪回数を比較し、増悪が減少した群と増加した群 (32.2%) の臨床背景を比較した。増悪減少群の男性比率は 21.4%であったが、増加群では 40%と有意に高率であった。また、増加群では喫煙指数が有意に高値であった (262.5 vs 121.1, $p < 0.05$)。

Q6. 5 年後のぜん息増悪 (遠隔増悪) に寄与する因子は何か。

Q7. ぜん息増悪頻度と関連する因子は何か。

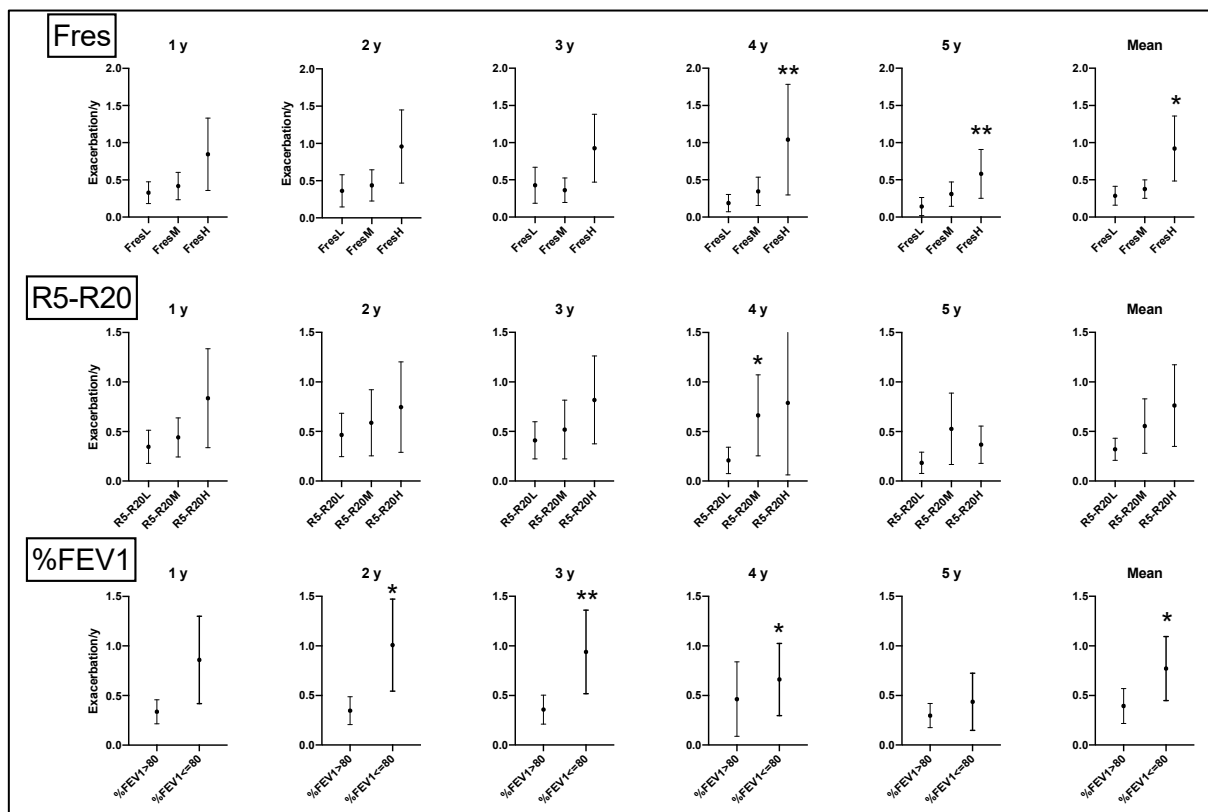
以下、多変量解析で有意な寄与を認めた因子 ($*p < 0.05$, $**p < 0.01$) を中心に述べる。

遠隔増悪: 4~5 年目の 1 回以上の増悪に対する、登録時のベースラインにおける背景因子の寄与を検討した。全体解析では、鼻炎合併*、ICS 量**、経口ステロイド頓用年 2 回以上**、が有意に寄与しており、以前作成した短期増悪予測因子式に含まれる項目と同様であった。表現型別に

みても、鼻炎合併は T2*と NT2 で、ICS 量は INT**で、経口ステロイド頓用年 2 回以上は、T2*、INT、NT2 で、寄与あるいは寄与傾向を示した。

興味深い結果として、呼吸リアクタンス指標である Fres は、全体解析**、T2**、INT*で有意な寄与を示したが、%FEV1 は、いずれも有意な寄与を示さなかった。また、%FEV1<80%群では 2, 3, 4 年目の増悪が有意に多かったが、Fres 高値群では、4, 5 年目で増悪が有意に多く、関連する時期が異なっていた (図 7)。これらのことから、Fres は遠隔増悪のマーカーとなることが示唆された。バイオマーカーで有意な寄与を示す項目は、T2 における好酸球数のみであった。

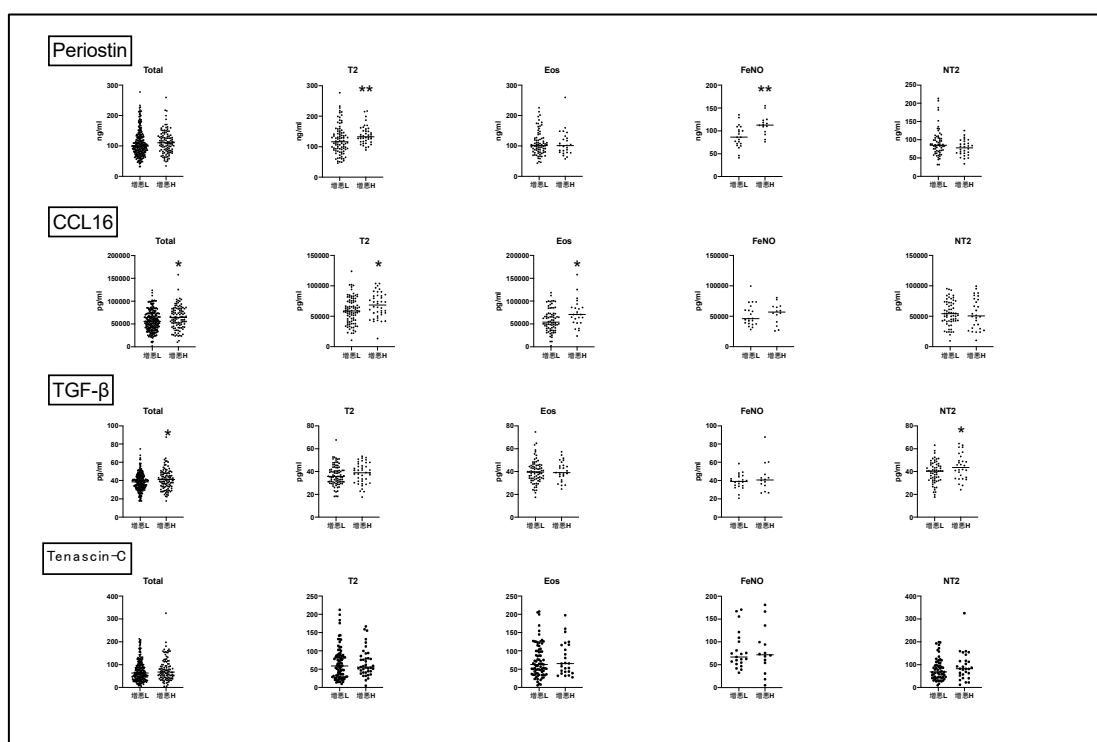
図 7. 強制オシレーション指標及び%FEV1 と時期別年間増悪との関連



平均増悪回数 0.4 回/年以上: 次に頻回増悪に寄与する因子を検討した。全体解析では、同様に鼻炎合併**、ICS 量**、経口ステロイド頓用年 2 回以上**、が有意に寄与しており、ICS 量、経口ステロイド頓用年 2 回以上は、いずれの表現型でも有意に寄与した。鼻炎合併は NT2**のみで有意な寄与を認めた。そのほかにも、全体解析**と T2**で女性、%FEV1 の有意な寄与を認めた。NT2*でのみ、ACT が有意に寄与した。

バイオマーカーでは、全体解析で FeNO*、TGF-β*、CCL18*が有意に寄与していた。また、ペリオスチンは、T2 群**、FeNO 単独高値群**において、頻回増悪群で有意に高値であった (図 8)。CCL16 も、T2 群*、Eos 単独高値群*で有意に高値であり、これらは 2 型炎症を有する群の増悪予測マーカーであることが示唆された。一方、TGF-β は NT2*における頻回増悪群で有意に高値であり (図 8)、非 2 型炎症を有する群の増悪予測マーカーであることが示唆された。Tenascin はいずれの群間でも有意差を認めなかった (図 8)。

図 8. 表現型別にみた増悪有無別のバイオマーカー値



5 考察

全体としては、特に登録時から5年目にあたる2014年以降からぜん息増悪が減少していることが明らかとなった。分子標的薬使用率は2014年の3.9%から、2019年には8.4%まで増加しており、使用例では有意に増悪が減少していた(図4)。一方、非使用例でも増悪は有意に減少しており(図4)、分子標的薬のみならず、抗コリン薬やpMDI製剤あるいは1日1回吸入のICS/LABAの導入、そして吸入指導やアドヒアランスを重視した診療体系の普及が、増悪減少に寄与したことも推定された。

表現型別にみると、FeNO単独高値群では増悪が減少していなかったが、他の表現型では、全て減少傾向であった(図5)。FeNO単独高値群は、全体の9.8%を占める最少の表現型であるが、呼吸機能低値で入院や救急外来受診が多い群である。好酸球数低値であることから、IL-5標的薬であるメポリズマブやベンラリズマブの適応外であったことが、増悪が減少しなかったことと関連している可能性がある。しかし、2019年にぜん息に適応となったデュピルマブは、FeNOの濃度依存的に増悪抑制効果がみられることが報告されており、FeNO単独高値群の増悪を減少できる可能性がある。さらに、全体解析として増悪が減少しなかった群の臨床背景を調査したが、非減少群では、喫煙指数が高く、既喫煙者が多かったことから、早期の禁煙の重要性が示唆された。

登録時から5年後の遠隔増悪に寄与するベースラインの因子については、短期増悪でも寄与が大きい鼻炎合併、ICS量、経口ステロイド頓用年2回以上が大きく寄与していた。また、強制オキシレーション法(FOT)のリアクタンス指標で、呼気気流制限を反映するFresが、遠隔増悪に大きく寄与していた。これまで、通常の呼吸機能検査の指標で末梢気道閉塞を反映するMMFやV25などと、長期経過でのコントロール不良との関連が報告されているが、安静呼吸で検査可能なFOTの有用性が示唆され、FOTの新たな臨床的意義が示唆されたことになる。

5年間にわたる、平均ぜん息増悪頻度に関連する因子は、同様に鼻炎合併、ICS量、経口ステロイド頓用年2回以上の寄与が大きかった。また、ペリオスチンとCCL16は2型炎症を有する群の、またTGF- β は非2型炎症を有する群の増悪頻度と関連した。増悪頻度と関連するバイオマーカーは表現型別に異なっており、バイオマーカーも一律に用いるのではなく、表現型別に有用性が異なることを認識する重要性が示唆された。

6 次年度に向けた課題

今年度は概ね順調に解析が進行したと考えている。当初、分子標的薬の適応から外れる頻度が高い、NT2群の予後が改善していない可能性を想定していたが、予想に反して増悪減少傾向が認められた。この背景として、FeNOと好酸球数で定義したNT2群に、アトピー素因を要し、オマリズマブの適応となる症例が約30%存在し（Atopic NT2: NT2 90例中33例）、実際3例でオマリズマブ、1例でデュピルマブが使用されていた。現時点で全く分子標的薬の適応がないと考えられるのは、オマリズマブの適応がないPure NT2（57例、全体の16%）であるが、この群でも増悪は減少傾向であった。一方、今回明らかとなった点は、FeNO単独高値群で増悪が減少していないことである。この群は、呼吸機能低値で増悪頻度が高く、コントロール不良と考えられる群である。NT2および、FeNO単独高値群を含めて、次年度は症例を追加してさらに検討をすすめる必要がある。

また、増悪頻度と関連する因子として、2型炎症を有する群でのペリオスチンとCCL16、非2型炎症群でのTGF- β の有用性が示唆されたが、さらにIL-6、GDF-16、YKL-40、微量CRPなどの非2型炎症マーカーについて、測定を継続する。

7 期待される成果及び活用の方向性

短期増悪予測としては、第11期の検討で、ICS量、経口ステロイド頓用年2回以上、鼻炎合併が抽出された。特に前2者は、今回検討した5年後の遠隔増悪や5年間の平均増悪頻度にも、表現型をこえて、共通に寄与が大きいことが示された。上記の3点の予測因子は、分子標的薬導入の必要性を示唆していることにもなり、指標としての簡便性も高いことから、活用が望ましいと考えられる。この目的で、この3因子を用いた増悪予測式を記載した指導冊子を第11期に作成した。本冊子を患者啓発・指導に従事する職種を対象としたぜん息講演会で提示し、感想をアンケート調査し、改訂の準備を行っているところである。

今回明らかになった点は、FeNO単独高値群のコントロール状況が不良であり、いまだに増悪が減少していないということである。FeNOは、気道のNO合成酵素であるiNOS活性で調節されているが、この活性はIL-4/13で制御されている。従って、FeNOは、IL-4/13を阻害する抗IL-4受容体 α 抗体であるデュピクセントの良い効果予測マーカーとなっている。すなわち、FeNO高値であればデュピクセントの効果が期待できるため、FeNO単独高値群においても増悪減少が期待できる。重症患者には、FeNOと末梢血好酸球数を測定することを推奨し、分子標的薬の適応を検討する機会につなげることが重要である。分子標的薬は高価であり、使用されない背景には経済面の影響も考えられる。今回の検討では、4~5年目に増悪した86例における分子標的薬使用率は25.6%であり、適応を有するにも関わらず、使用を躊躇している症例が存在することも推測される。奏功例では欠勤が減り、収入増につながる症例も経験される。経済面の心配についての相談体制を形成することも重要な課題である。

さらに、今回 FOT 指標のなかで、呼吸リアクタンスを示す Fres が 5 年後という遠隔期の増悪予測に有用であることが示唆された。Fres は、呼気時の気流閉塞を反映するとされており、COPD のようなエアトラッピングの病態を反映しているとされている。これまで、通常の呼吸機能検査における末梢気道閉塞の指標である MMF と、10 年以上先のコントロール不良との関連が報告されている。しかし、従来の呼吸機能検査では、呼気努力が不十分な場合、結果の信頼性が低下する懸念があり、特に実地医家での施行においては、呼気努力の声がけが不十分な状況が散見されてきた。FOT は安静換気で測定できることが大きな特徴であり、結果が呼気努力に依存しないため、高齢者や呼吸機能検査に負担を感じる患者でも施行可能である。ぜん息診療における FOT の役割は、ぜん息ガイドラインでも、現時点では明確に定まっていない。今後の活用方向として、長期予後予測因子としての Fres の有用性をさらに検討する必要がある。第 12 期は登録 7 年後までの検討を予定しており、さらに長期増悪との関連を明らかにする予定である。

バイオマーカーについては、増悪の有無で有意差を認める項目はあるが、オーバーラップも大きく、増悪予測因子としてカットオフ値を設定することは困難な可能性が高い。しかし、表現型によって、増悪と関連するマーカーは異なっており、病態を反映していることは確認できている。他の活用法は、分子標的薬の効果予測因子としての可能性である。本研究従事者に、メボリズマブ、ベンラリズマブ、デュピルマブについて、国内で臨床研究を行うグループに所属している研究者がいることから、効果予測マーカーとしての有用性の検証を提案することもひとつの活用法である。今後 CCL16 や TGF- β に加えて、非 2 型炎症マーカーである IL-6, YKL-40 などの増悪との関連を解析し、次年度に報告する。さらに、経年低下とバイオマーカーとの関連も最終年度に予定している。

最後に、次年度報告予定の内容は、IL-6, GDF-16, YKL-40, 微量 CRP と短期・遠隔増悪、平均増悪頻度との関連、指導冊子の使用感調査のまとめ、の 2 点である。また、現在、NT2 や FeNO 単独高値群を増加させることを目的として、追加患者エントリーを行っているため、新規患者を含めた患者背景について報告する。引き続き、全患者について、増悪状況と検査値の年次調査を継続していく。

【学会発表・論文】

学会発表

長瀬 洋之, 岩永 賢司, 田中 明彦, 増子 裕典, 斎藤 純平, 鈴川 真穂, 町田 健太朗, 釣木澤 尚実, 小泉 佑太, 杉本 直也, 井上 博雅, 相良 博典, 檜澤 伸之, 谷口 正実, 中村 裕之, 東田 有智, 大田 健, 環境再生保全機構気管支喘息の動向に関する調査研究班. 多施設喘息コホートにおける喘息増悪因子の同定と増悪予測スコアの作成. アレルギー 2019. 05. 68:4-5:514 (第 68 回日本アレルギー学会学術大会 ミニシンポジウム)

論文

1. Nagase H. Severe asthma in Japan. *Allergol Int.* 2019;68:167-171.
2. Nagase H, Adachi M, Matsunaga K, Yoshida A, Okoba T, Hayashi N, Emoto K, Tohda Y. Prevalence, disease burden, and treatment reality of patients with severe, uncontrolled asthma in Japan. *Allergol Int.* 2019; in press.