

(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、表現型別に増悪の動向を解析し、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。第12期において、登録5年目にあたる昨年度の2019年までの全体解析では、ぜん息増悪が減少していたが、表現型別にみると、FeNO単独高値群では、減少していなかった。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、この群での効果が期待できるため、令和2年度も引き続き表現型別に検討した。令和2年度の知見としては、FeNO単独高値群でも増悪の減少が認められたが、同群でもアトピー素因のない群では引き続き増悪が減少していなかった。最近の1年間の増悪頻度を表現型で比較すると、FeNO単独高値、非2型ぜん息における増悪頻度がまだ高く、今後の重点的な管理向上が必要である。

また、令和2年度は非2型ぜん息に対する増悪予測マーカーの開発を目指して、血清中の微量CRP、GDF-15、IL-6、YKL-40を測定し、登録1年後までの増悪との関連を表現型別に検討した。全体解析ではCRPとTGF- β が、2型ぜん息では血中好酸球数とTGF- β が、非2型ぜん息ではTenascin-C、TGF- β 、IL-6が有意に増悪に寄与していた。重要な点として、非2型ぜん息では血中好酸球数やペリオスチン等の2型炎症マーカーは増悪に対して有意な逆の寄与をしており、増悪関連マーカーを表現型別に解析する重要性が示唆された。

ぜん息治療は表現型別に異なることから、患者指導においても表現型の理解を促進する必要がある。第11期に、指導パンフレット「ぜん息の悪化を防ぐために」を作成した。患者指導に従事する医療者に、冊子についてアンケートを行ったところ、よりわかりやすい表現や、イラストを用いた理解の促進に工夫の余地があるとのコメントを得た。今後さらに改訂を行っていく。

1 研究従事者（○印は研究代表者）

- 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
- 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
- 鈴木 真穂 独立行政法人国立病院機構東京病院 呼吸器内科
- 斎藤 純平 福島県立医科大学 医学部呼吸器内科
- 相良 博典 昭和大学病院 病院長
- 原田 紀宏 順天堂大学 医学部呼吸器内科学講座
- 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
- 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
- 檜澤 伸之 筑波大学大学院人間総合科学研究科

2 令和2年度の研究目的

ぜん息治療の最近の動向として、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、2018年に抗IL-5受容体 α 抗体、2019年に抗IL-4受容体 α 抗体デュピルマブが承認された。今回の令和2年度の解析では、デュピルマブの普及が想定され、さらに管理が向上していることが期待される。しかしながら、最近の増悪状況の動向について、コホートとして検討された報告は乏しく、令和2年度は、コホート形成後6年目の増悪情報を追加収集し、増悪の動向を検討した。また、令和元年度には、FeNO単独高値群で増悪が減少していないことが示されていた。FeNOは、IL-4やIL-13で産生が調節されており、デュピルマブの効果予測マーカーとなっている。FeNO単独高値群での増悪動向にも注目して検討した。

ぜん息増悪に寄与する因子の同定は、予後改善をはかる上で重要である。ぜん息病態には多様性があることから、増悪予測マーカーは表現型別に検討すべきことは明らかである。これまで、2型炎症マーカーである好酸球数、FeNO、ペリオスチンや、その他にもTenascin-C、CCL-16、TGF- β と増悪との関連を検討してきた。令和2年度は、これらに加えて非2型炎症のマーカーの開発を目指して、血清IL-6、微量CRP、YKL-40、GDF-15を測定し、短期予後との関連を解析した。

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ションについて検討を行った。

- Q1. COVID-19蔓延期直前までの増悪はどう推移したか
- Q2. ぜん息表現型別の増悪減少は維持できているか。
- Q3. FeNO単独高値群の増悪は減少したか
- Q4. 分子標的薬使用は増加しているか
- Q5. 非2型喘息の増悪予測に有用なマーカーは何か

3 令和2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にエントリ一された症例を継続的に解析してきた。このうち、登録6年後まで、304 例の情報収集が可能であったため、対象として解析した（図1）。

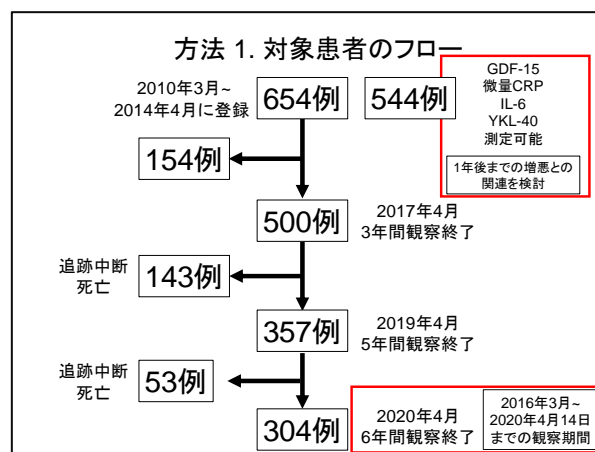


図1. 対象患者のフロー

【方法】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。6年目にあたる2016年3月から2020年4月14日までの6年間の観察期間における、最新の1年間における増悪回数、分子標的薬導入の有無と導入日についての情報を収集した。

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。

(1) 6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。表現型はベースラインの血中好酸球数 $150 / \mu\text{l}$ 、呼気一酸化窒素濃度 (FeNO) 25 ppb を閾値として分類し、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)、血中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と非導入症例に分類して、増悪頻度を解析した。

(3) 血清 IL-6、微量 CRP、YKL-40、GDF-15 は、ベースラインで採取された血清検体 (n=544) を ELISA 法で測定し、その1年後までの増悪との関連を検討した。

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った。統計ソフトは Jmp また Prism を用いた。

(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、帝京大学倫理委員会第13-113として承認され、各研究施設での倫理委員会でも承認されている。本コホートの延長解析に関する研究計画は、帝京大学倫理委員会第20-196号として2020年11月に承認された。検討は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、臨床研究に関する倫理指針に則り、臨床研究実施計画書を遵守して実施する。個人情報保護の配慮として、臨床情報は、データ収集施設により ID を付与され、データ集積施設である帝京大学は、匿名化された情報のみを受け取る。インフォームド・コンセントについては、書面を用いて説明し、書面による承諾を得る。本研究は介入試験ではないため、本研究に起因した有害事象は発生しないと考えられる。

4 令和2年度の研究成果

- Q1. COVID-19 蔓延期直前までの増悪はどう推移したか
- Q2. ぜん息表現型別の増悪減少は維持できているか。
- Q3. FeNO 単独高値群の増悪は減少したか

全体解析では、さらに経年的に増悪頻度は減少した。登録1年後までの増悪頻度は0.56回/年であったが、6年目にあたる最近の一年間は0.25回/年まで減少した（図2）。

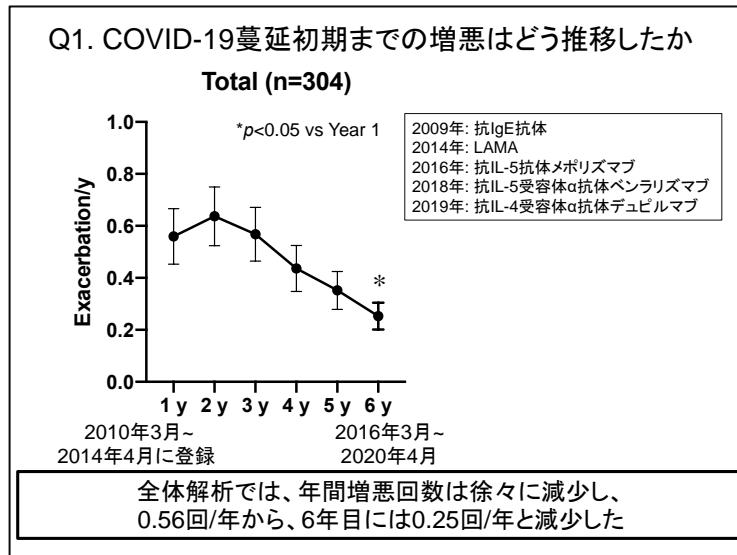


図2. 増悪の時間経過

さらに、表現型別の増悪頻度の推移を検討した。T2群ではさらに減少し、Eos単独高値群とNT2群では減少を維持していた。昨年度までに減少が認められなかったFeNO単独高値群も6年目には減少傾向が認められた（図3）。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（Atopic FeNO群）と有さない群（Pure FeNO群）に分類すると、Atopic FeNO群では増悪が減少したが、Pure FeNO群では減少傾向がないことが明らかとなった（図4）。

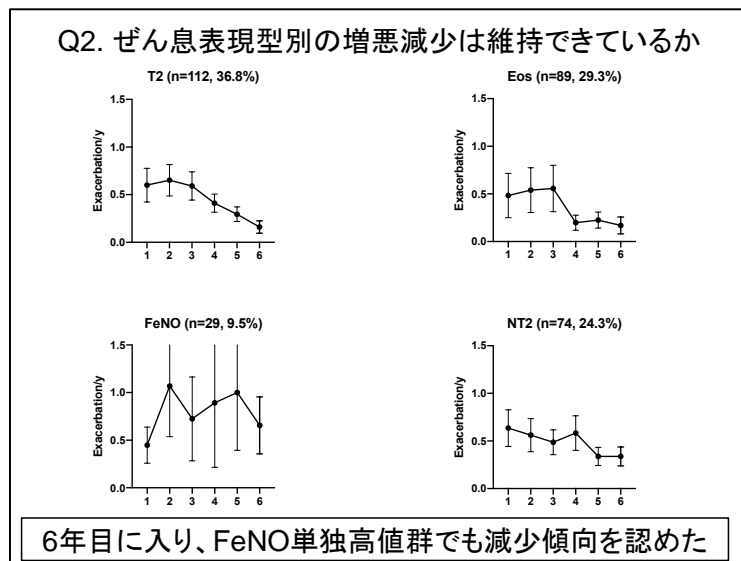


図3. 表現型別の増悪頻度の推移

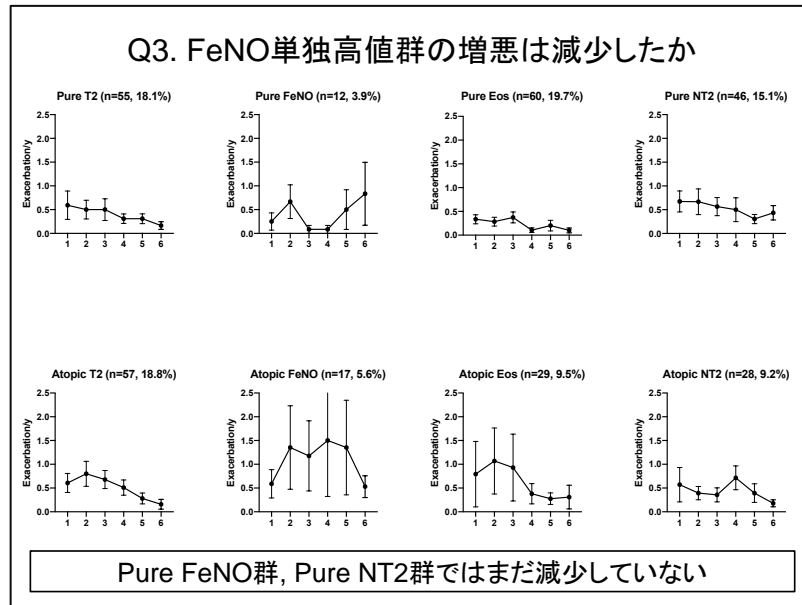


図 4. アトピー素因の有無で分類した表現型別の増悪頻度の推移

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。

6年目における1年間の増悪状況を比較すると、やはり FeNO 単独高値群と非 2 型炎症群の増悪が T2 群や Eos 群より多く、さらなる対応が必要な表現型であることが明らかとなった (図 5)。

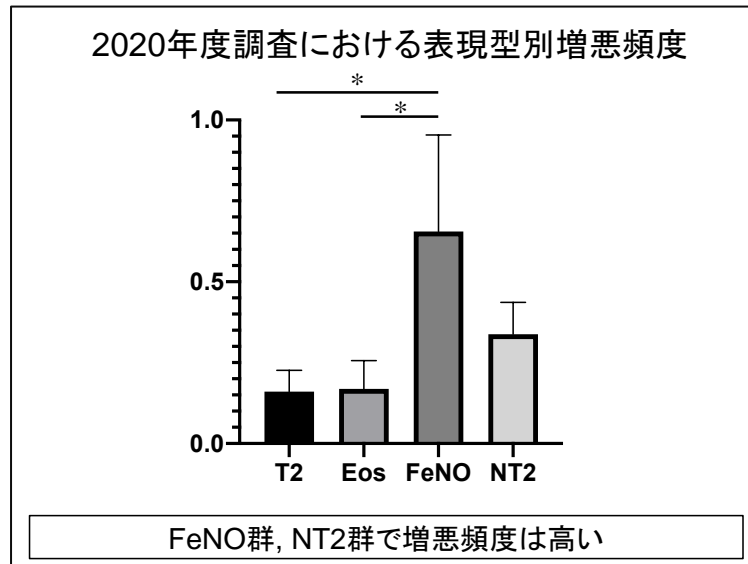


図 5. 2020 年度調査における表現型別増悪頻度

Q4. 分子標的薬使用は増加しているか。

分子標的薬の導入率は2019年の9.2%から、2020年度は11.5%までさらに増加した。分子標的薬の内訳は、オマリズマブ34%、メポリズマブ29%、ベンラリズマブ23%、デュピルマブ14%であり、デュピルマブの比率が増加した(図6)。

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1.788回/年で、6年目には0.971回/年まで減少した(図7)。一方、非導入例における1年目の増悪回数は0.41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0.16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7)。

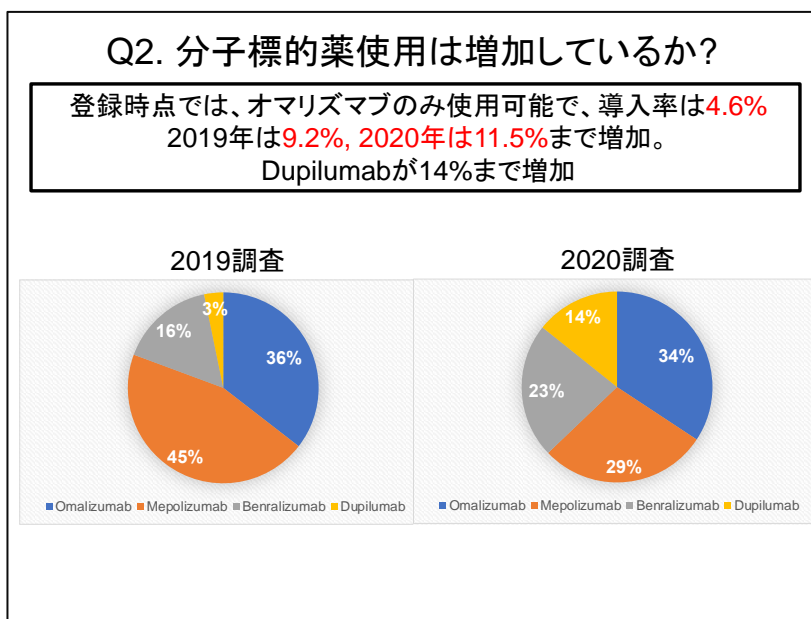


図6. 分子標的薬の内訳

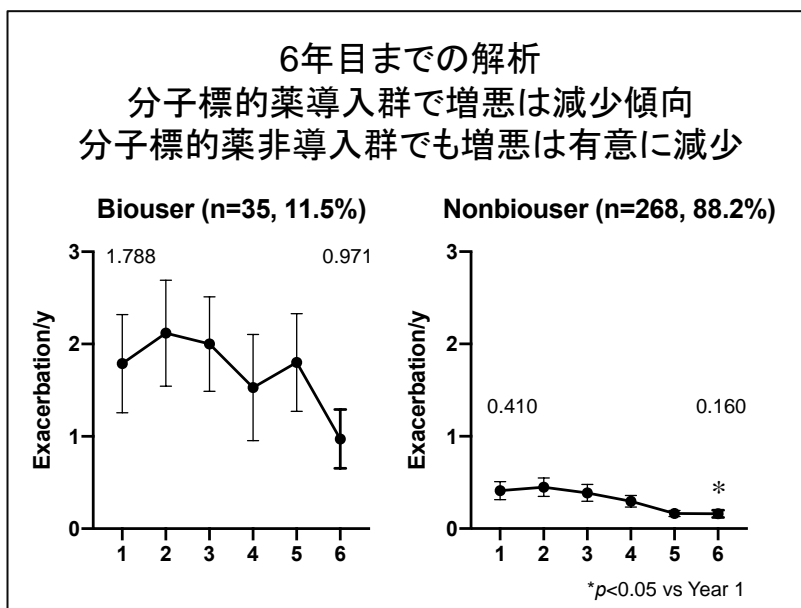


図7. 分子標的薬使用有無別の増悪減少効果

Q5. 非2型喘息の増悪予測に有用なマーカーは何か

今回、非2型ぜん息の増悪予測マーカー候補として血清 IL-6、微量 CRP、GDF-15、YKL-40 濃度を解析した。マーカー同士の相関を検討したところ、相関の強いグループとして、2型マーカー群（好酸球、ペリオスチン、FeNO、IgE）、非2型マーカー群（CRP、テネイシンC、IL-6）、ACOマーカー群（GDF-15、YKL-40）が抽出された（図8）。GDF-15/YKL-40群は喫煙歴、COPD併存と関連し、鼻炎非合併と関連していた。

CCL18とTGF-βは独立した相関関係を有しており、CCL18はどのグループとも相関し、TGF-βはどのグループとの相関も認めなかった（図8）。

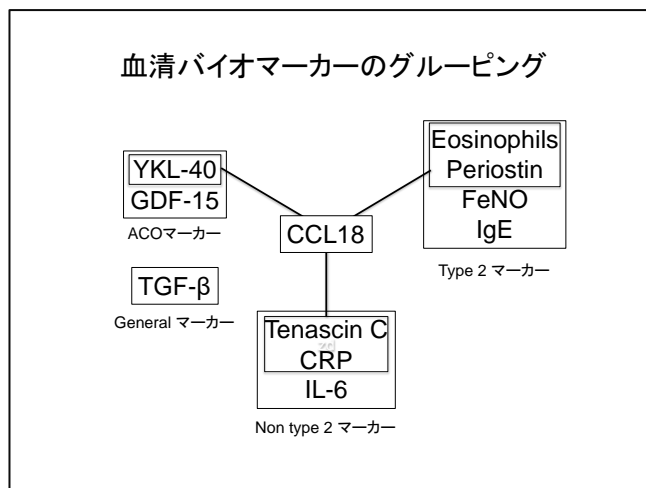


図8. 血清バイオマーカーのグループ

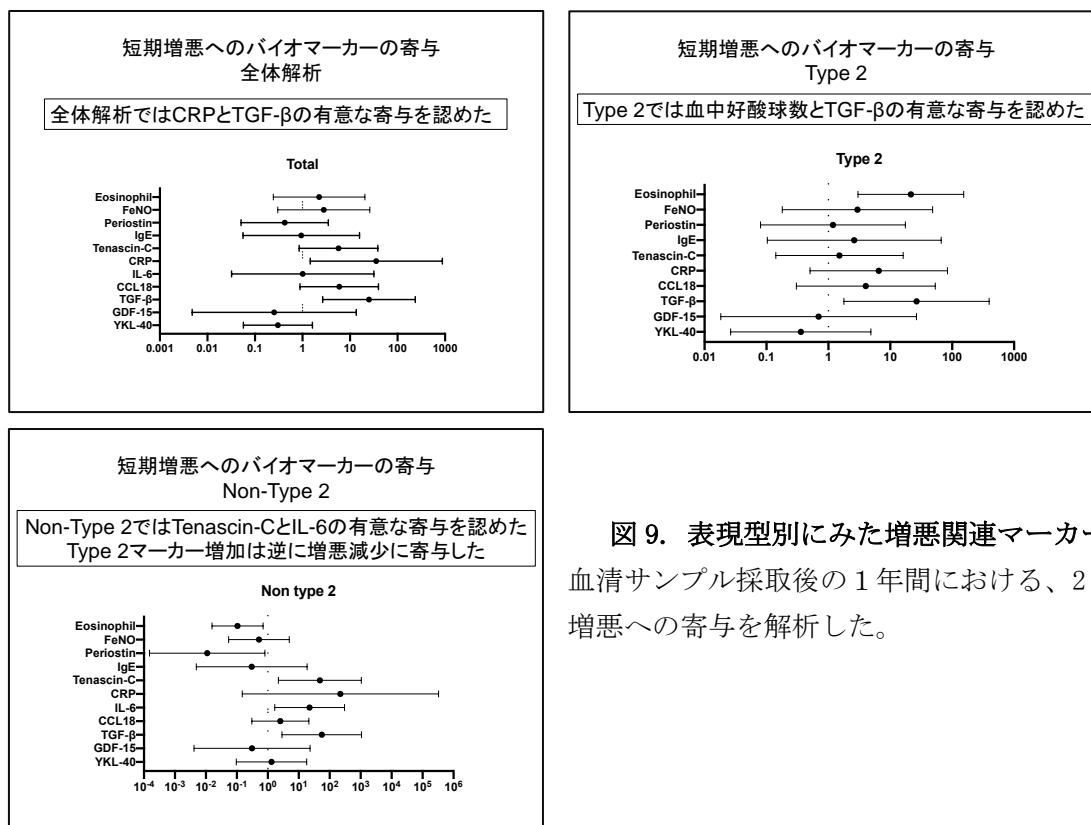


図9. 表現型別にみた増悪関連マーカー

血清サンプル採取後の1年間における、2回以上の増悪への寄与を解析した。

全体解析では、CRP、TGF- β が2回以上の増悪に寄与していた。2型ぜん息では、血中好酸球数とTGF- β が、非2型ぜん息ではTenascin-C、IL-6、TGF- β が有意に2回以上の増悪に寄与していた。重要な点として、非2型ぜん息では血中好酸球数やペリオスチン等の2型炎症マーカーは増悪に対して有意な逆の寄与をしていた。

好酸球単独高値群では、IL-6、CCL18、TGF- β が入院や増悪と関連していた。FeNO単独高値群は症例数が限定的であり、増悪に有意な寄与を示すマーカーは認められなかった。

以上のように、表現型別の増悪予測マーカーが同定された。

5 考察

【令和元年度】

令和元年度は、全体としてはぜん息増悪減少していることが示された。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、使用例では有意に増悪が減少した。一方、非使用例でも増悪は有意に減少しており、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。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。さらに、増悪非減少群では、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年後の遠隔増悪あるいは、5年間にわたる平均ぜん息増悪頻度に寄与するベースラインの臨床背景因子として、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おり、FOTの新たな臨床的意義が示唆された。

【令和2年度】

令和2年度は、さらに1年間の増悪情報を追加し、登録から6年目までの増悪の動向を解析した。全体解析では、さらに経年的に増悪頻度は減少していた（図2）。分子標的薬導入率は令和元年度の9.2%から、2年度は11.5%まで増加し、デュピルマブの比率14%まで増加した。

また、FeNO単独高値群の増悪が減少傾向に転じたが、非アトピー型FeNO単独高値群では減少しておらず、同群では1例しか分子標的薬が導入されていなかった。また非2型炎症群の増悪は減少傾向にあるとはいえ、T2群やEos群より多く、管理向上を必要とする表現型である。

非2型ぜん息ではTenascin-C、IL-6、TGF- β が有意に増悪に寄与していた。重要な点として、非2型ぜん息では血中好酸球数等の2型炎症マーカーは増悪に逆の寄与をしており、2型炎症マーカーは非2型ぜん息に適用できないことが示された。

Tenascin-Cは、重症喘息において有意に濃度が高いことや、血中好中球数との有意な相関を示すことが報告されている。IL-13等の2型サイトカインによって気道上皮細胞から分泌されることが示されているが、血中好酸球数やFeNOとの相関はないとされ、2型炎症マーカーとまでは位置付けられないことが示唆されている。表現型別にTenascin-Cとぜん息病態との関連を検討した報告はなく、今回の検討では非2型ぜん息の増悪予測因子であることが示唆された。

TGF- β は、好酸球からも産生され、気道リモデリングに寄与すると考えられているが、一方で

制御性 T 細胞の分化を誘導し、炎症抑制的に作用する側面も持ち合わせ、複雑な機能を有する分子である。今回は、非 2 型炎症群の増悪予測因子であることが示唆された。

IL-6 も関節リウマチ等の病態に寄与し、好中性球性炎症形成に寄与することが想定され、重症喘息で高値であることが報告されているが、今回の検討では、非 2 型炎症群の増悪予測因子であることが示唆された。

6 次年度に向けた課題

今年度も概ね順調に解析が進行したと考えている。

FeNO 単独高値群の増悪は減少していたが、その中でも非アトピー型の群では、分子標的薬使用が少なく、増悪がまだ減少していない。今回の 6 年目の観察終了期間は 2016 年 3 月~2020 年 4 月に渡っており、必ずしも分子標的薬が全て使用できる状況のデータではない。従って、次年度はさらに分子標的薬の種類が増加した状態となることが想定される。増悪抑制が不十分と考えられる非 2 型ぜん息および FeNO 単独高値群を含めて、次年度はさらに検討をすすめる。

また、COVID-19 の蔓延はぜん息診療にも大きな影響を与えている。感染リスクを懸念し、ICS の使用を控えることによるアドヒアランスの低下も懸念される一方で、ぜん息自体は感染リスクを高めるわけではないことも報告されている。COVID-19 蔓延後の喘息入院が減少していることも報告されているが、次年度の増悪調査では、COVID-19 の影響下で増悪頻度がいかに変化したかが、一部反映されることが想定される。

今年度は、短期増悪について、IL-6, GDF-16, YKL-40, 微量 CRP などの非 2 型炎症マーカーを含めて検討を行なったが、次年度はさらにこれらのマーカーと遠隔増悪や頻回増悪との関連を検討する。

追跡可能患者数は 6 年目においても 300 名を確保しているが、減少傾向もみられており、次年度に向けて新規患者を非 2 型炎症群や FeNO 単独高値群を重点的に追加して、2020 コホートとして形成する準備を行なっている。新たに症例を追加して行う 2020 年コホートについては、帝京大学倫理委員会第 20-197 号として 2020 年 11 月に承認されている。

7 期待される成果及び活用の方向性

ぜん息の治療は表現型別に異なり、分子標的薬の適応も表現型に依存することから、患者が自分のぜん息の表現型を知り、いかなる治療選択肢が存在するのかを知ることは重要である。ぜん息の表現型の理解を促進するために、第11期に「ぜん息の悪化を防ぐために」と題した患者指導パンフレットを作成した(図10)。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、が短期増悪に関与する臨床因子として抽出され、これらの予測因子は、指標としての簡便性も高く、分子標的薬導入の必要性を示唆していることにもなる。この3因子を用いた増悪予測式を指導冊子にも記載した。

第12期には、パンフレットについて、患者指導にあたる職種の医療者に向けた研修会で解説し、アンケートを行った。よりわかりやすい表現や、イラストを用いた理解の促進に工夫の余地があるとのコメントを得た(図11, 12)。今後さらに改訂の準備を行っていく。

図10. 患者指導用パンフレット「ぜん息の悪化を防ぐために」

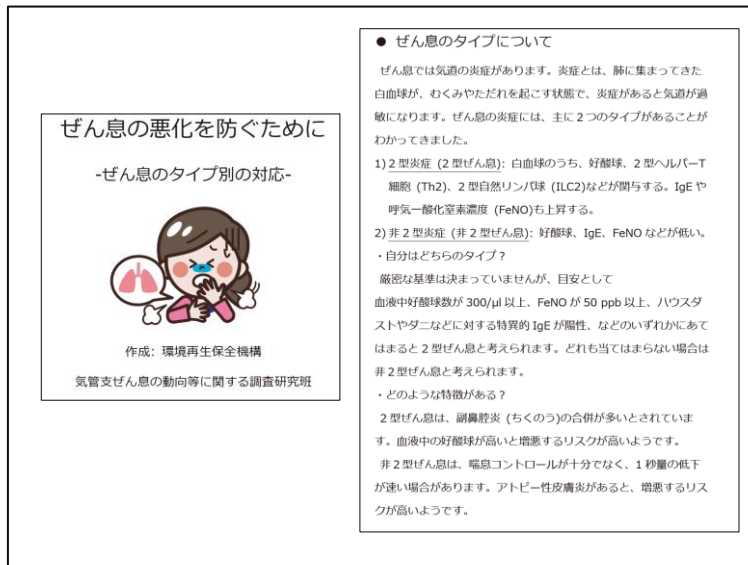
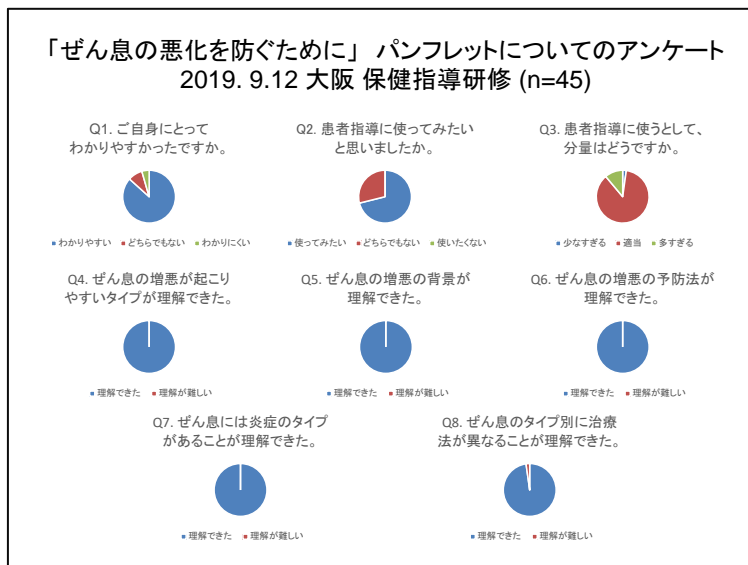


図11. 患者指導用パンフレット「ぜん息の悪化を防ぐために」に対するアンケート



「ぜん息の悪化を防ぐために」パンフレットについてのアンケート
2019. 9.12 大阪 保健指導研修 (n=45)

- 文字が小さい？
- 文字が少し多い気がしました。大切なところは太字や文字を大きくする等の方が分かりやすくなるのではと思いました。
- もう少し挿絵等があると良いと思いました。そうすることで、視覚的にも訴えることができると思います。
- イラストがもう少しあれば分かりやすいかと思います。
- もうすこしイラストがあればと思いました
- ぜん息のタイプについて、2型、非2型の違いが分かりにくい。パンフレットの初めに記載したり、図を入れても良いかと思う。いずれにせよ、口頭の説明があれば分かりやすいため、活用する人の腕にもよると思う。
- 患者にとってはFeNO等の用語が難しいように思います。ご講義ありがとうございました。
- 専門用語が多く、一般の患者さんには理解が難しいのではと思った。
- もう少し簡単な表現の方が、患者さんに理解してもらいやすい、と感じました。
- 市民になじみのない単語を使っている文章が多いと思います。フローチャートにする、箇条書きにする等、見せ方の工夫がもう少しできれば、より使いやすくなるかと思います。
- パンフレットがもう1サイズ小さいものだと使いやすいのかなと思います。ご高齢の方だと、どうしても小さな字は扱いにくくなりますが。ありがとうございました。
- もう少し詳しい資料でもよいと思いました。今日の講義のスライド等で補足するとより分かりやすい指導ができるのではないかと思います。

図 12. 患者指導用パンフレット 「ぜん息の悪化を防ぐために」に対するフリーコメント

【学会発表・論文】

学会発表

1. 長瀬 洋之 (環境再生保全機構), 岩永 賢司, 田中 明彦, 増子 裕典, 斎藤 純平, 鈴川 真穂, 町田 健太郎, 相良 博典, 檜澤 伸之, 中村 裕之, 井上 博雅, 谷口 正実, 東田 有智, 大田 健, 独立行政法人環境再生保全機構喘息の動向等に関する調査研究班. フェノタイプ別の喘息増悪因子の同定 多施設共同前向きコホート研究
日本呼吸器学会 2020. 4. 日本呼吸器学会誌 9 巻増刊 Page282 (2020.08).
2. Nagase H, Tamaoki J, Suzuki T, Nezu Y, Cole A, Yang S, Mu G, Katsumata M, Komatsubara M, Alfonso R. Effectiveness of Mepolizumab in Reducing Asthma Exacerbations in Japan. ERS International Congress. September 2020.

論文

1. Nagase H. Severe asthma in Japan. *Allergol Int.* 2019;68:167-171.
2. Busse WW, Chupp G, Nagase H, Albers FC, Doyle S, Shen Q, Bratton DJ, Gunsoy NB. Anti-IL5 treatments in severe asthma by blood eosinophil thresholds: indirect treatment comparison. *J Allergy Clin Immunol*, 2019;143:190-200.
3. 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*, 2020;69:53-60.
4. Nagase H, Ueki S, Fujieda S. The roles of IL-5 and anti-IL-5 treatment in eosinophilic diseases: Asthma, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, and eosinophilic chronic rhinosinusitis. *Allergol Int.* 2020;69:178-186.
5. Matsunaga K, Adachi M, Nagase H, Okoba T, Hayashi N, Tohda Y. Association of low-dosage systemic corticosteroid use with disease burden in asthma. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2020;30:35.
6. Nakamura Y, Tamaoki J, Nagase H, Yamaguchi M, Horiguchi T, Hozawa S, Ichinose M, Iwanaga T, Kondo R, Nagata M, Yokoyama A, Tohda Y; Japanese Society of Allergology. Japanese guidelines for adult asthma 2020. *Allergol Int.* 2020;69:519-548.