

分野：(3) 気管支ぜん息・COPDの動向等に関する調査研究

研究課題名：① 気管支ぜん息の動向等

調査研究名：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、ぜん息増悪関連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2014年以降、複数の生物学的製剤が承認され、令和2年からは、COVID-19の蔓延が治療環境を一変させた。本研究の第1の目的は、この間の増悪の動向を検討することであった。ぜん息増悪は、経年的に順調に減少した。全体解析では、増悪回数は4年目までは、平均0.5回/年で推移したが、6年目には0.25回/年、COVID-19蔓延後の7年目には、0.19回/年まで減少した。表現型別にみると、2型炎症群、好酸球単独高値群、非2型炎症群で先行して増悪が減少し、FeNO単独高値群は遅れて減少した。令和3年の時点で、最も増悪頻度の多い群は非2型炎症群であり、今後の重点課題となる表現型と考えられた。増悪減少の背景としては、マスク着用や人的接触機会の減少による、ウイルス感染やアレルゲン吸入の減少の関与が推定された。FeNO単独高値群では、デュピルマブが減少に寄与したことも示唆された。

また、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。本研究の第2の目的は、増悪や呼吸機能の経年低下に寄与する因子を、表現型別に同定することである。表現型によらない、普遍的な増悪寄与因子として、現在の治療強度、ぜん息コントロール状態、1秒量低値などが同定された。一方、バイオマーカーについては、2型炎症群では、血中好酸球数、ペリオスチン、FeNOが、非2型炎症群では、テネイシン-C、CRP、IL-6などが同定され、表現型別に寄与が異なっていた。バイオマーカーは表現型特異的に適応することが重要と考えられた。呼吸機能の経年低下には、全体としてFeNOが寄与していた。

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期に作成した指導パンフレット「ぜん息の悪化を防ぐために」について、第12期ではWebに公開し、使用感調査を行った。さらにわかりやすい啓発ツールとして改訂を行っていく。

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 研究目的

ぜん息治療の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2014年以降、複数の新規薬剤が承認された。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抗体などの生物学的製剤が承認された。しかしながら、わが国における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存在しない。さらに、本調査研究の開始時には全く想定されていなかった、新型コロナウイルス感染症の蔓延が治療環境を一変させた。本研究の第1の目的は、このような治療体系や、社会環境の変化の中、ぜん息増悪の動向を経時的に検討することである。さらに、生物学的製剤は、ぜん息の表現型を選択して適用する必要がある、現状では全て2型炎症を有するぜん息に適応がある。従って、表現型別に増悪の動向を検討することも重要である。

また、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。本研究の第2の目的は、増悪や呼吸機能の経年低下に寄与する因子を同定することである。2型炎症マーカーである血中好酸球数、FeNO、ペリオスチンに加えて、非2型炎症などのマーカーの候補として、テネイシン-C、IL-6、微量CRP、YKL-40、GDF-15、CCL-16、TGF-βなどの血清濃度を測定し、その後の増悪頻度や呼吸機能の経年低下との関連を検討した。

3 研究対象及び方法

【研究対象】

1. ぜん息増悪の動向：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ーされた症例を継続的に解析した。このうち、登録7年後まで290例の情報収集が可能であり、対象として解析した（図1）。
2. ぜん息増悪関連因子の同定：登録後1年後までの短期増悪については、登録時のバイオマーカーの測定が可能であった544例、遠隔増悪（4年後からの2年間に一度でも増悪あり）、頻回増悪（登録時から5年間の平均増悪頻度が、0.4回/年以上）、5年間における無増悪（登録時から5年間に増悪が1度もなし）、については追跡可能であった304例を対象に検討した。

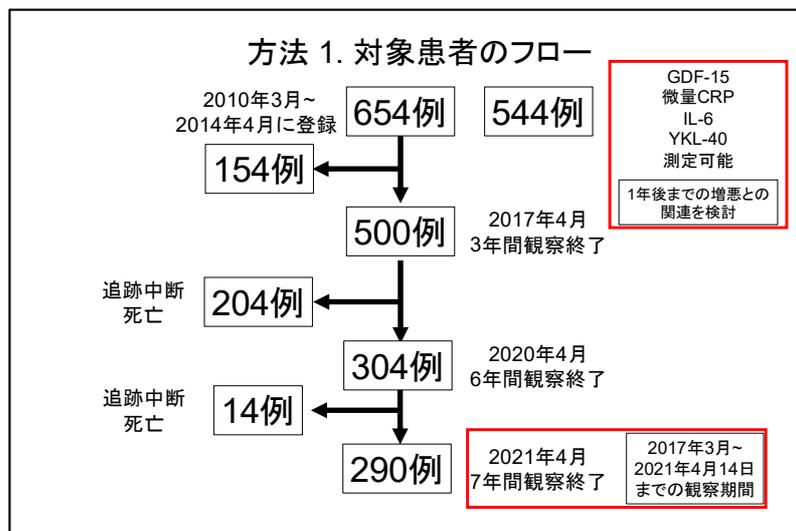


図 1. 対象患者のフロー

[方 法]

1. ぜん息増悪の動向: 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。7年目にあたる2017年3月から2021年4月14日までの7年間の観察期間における、増悪回数を経年的に収集した。また、生物学的製剤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。

また、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 / μ 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. ぜん息増悪関連因子の同定: 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年後までの短期増悪、4-5年後における遠隔増悪、5年間の平均増悪回数、5年間における無増悪との関連を検討した。

3. 呼吸機能の経年低下に寄与する因子の同定: 呼吸機能検査を2回以上施行している症例について、FEV₁の経年低下量を、Excel の SLOPE 関数を用いて、回帰直線の傾きとして算出した。

4. 統計ソフトは Jmp また Prism を用いた。増悪への寄与については、単変量解析を行った。

5. 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 研究成果（総括）

1. ぜん息増悪の動向：

ぜん息増悪は、経年的に順調に減少していた。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。6 年目にあたる直近の 1 年間は 0.25 回/年、7 年目にはさらに 0.19 回/年まで減少した（図 2）。

生物学的製剤使用率は 2014 年の 3.9%から、2018 年度には 8.4%、令和元年度（2019 年度）9.2%、令和 2 年度 11.5%まで増加し、令和 3 年度は 11.2%と使用率が維持されていた。令和 3 年度における薬剤の内訳は、オマリズマブ 29.4%、メボリズマブ 35.3%、ベンラリズマブ 20.6%、デュピルマブ 14.7%であった。生物学的製剤を導入された例では、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。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。

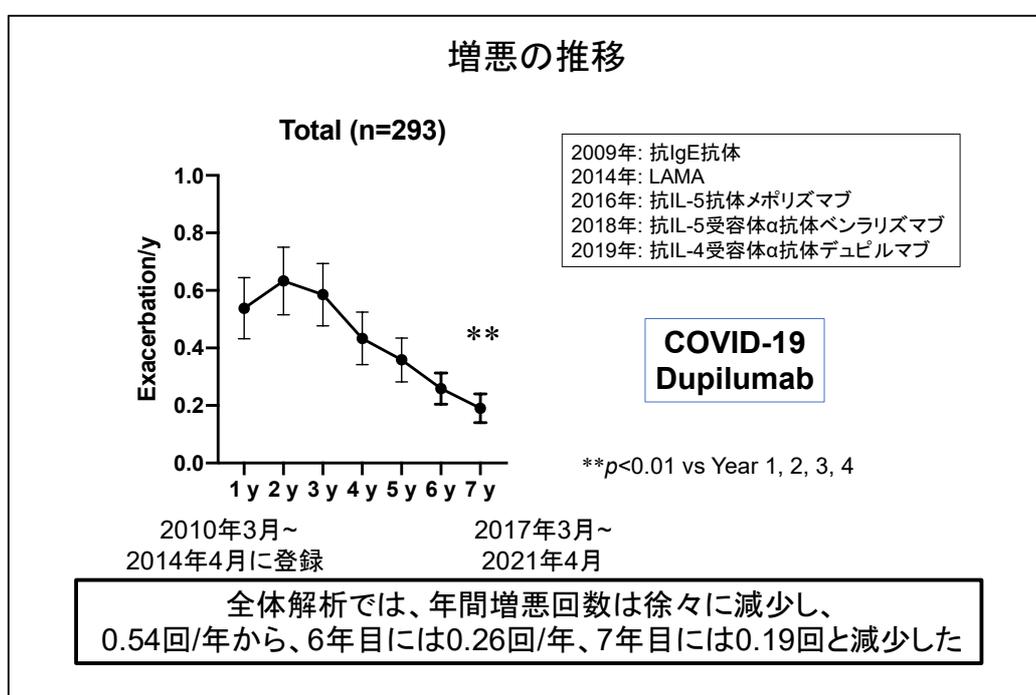


図 2. ぜん息増悪の経年的推移

表現型別にみると、登録後 5 年目（令和元年度）の時点で T2 群、NT2 群、Eos 群ではすでに増悪が減少し、その後の増悪回数は維持か微減を示した。一方、FeNO 単独高値群では増悪がむしろ増加したが、6 年目には減少傾向に転じ、7 年目（令和 3 年度）に 0.72→0.16 回/年と大きく減少した（図 3）。この結果、令和 3 年度に最も増悪頻度が多い群は、NT2 群となった（図 4）。

このように、生物学的製剤の承認に従って、まず 2 型炎症と好酸球性炎症を有するぜん息患者の増悪が減少した。令和 3 年度の検討でさらに増悪が減少した背景には、COVID-19 の蔓延によるマスク着用や人的接触機会の減少による、ウイルス感染の減少やアレルゲン吸入の減少も関与したことが推定されるが、FeNO 単独高値群では特に増悪の減少が大きかったことから、デュピルマブが増悪減少に寄与したことが示唆された。

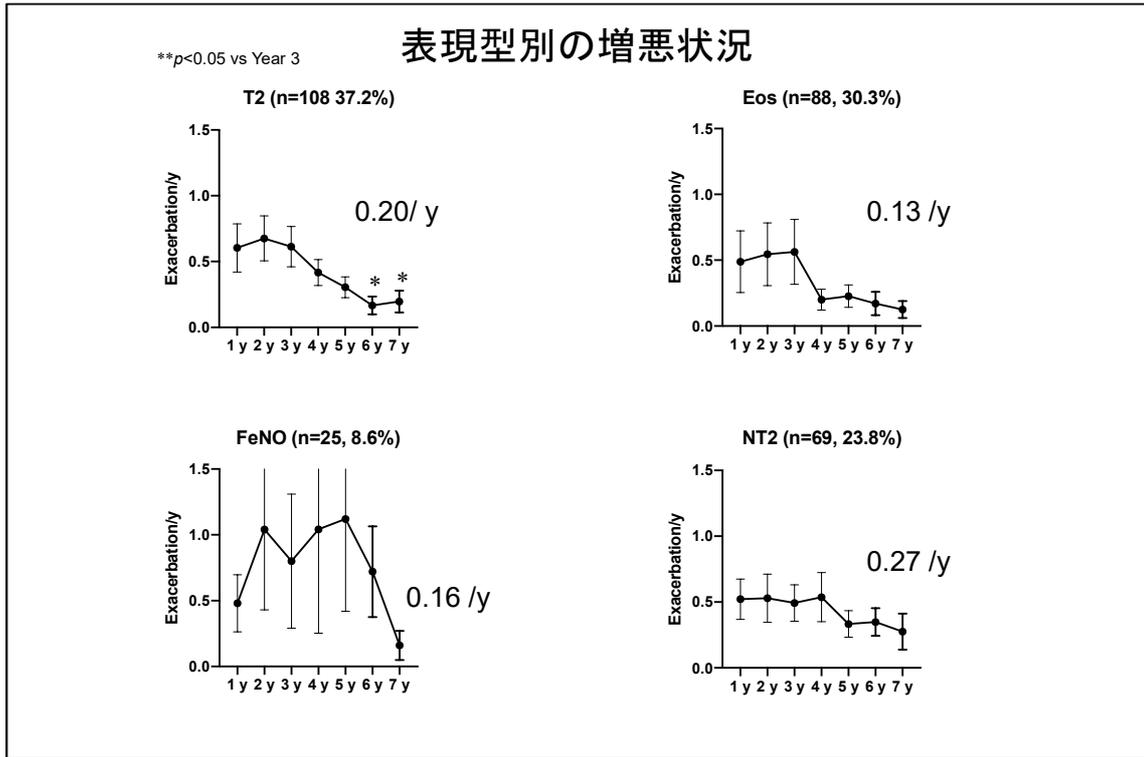


図 3. 表現型別のぜん息増悪の経年的推移

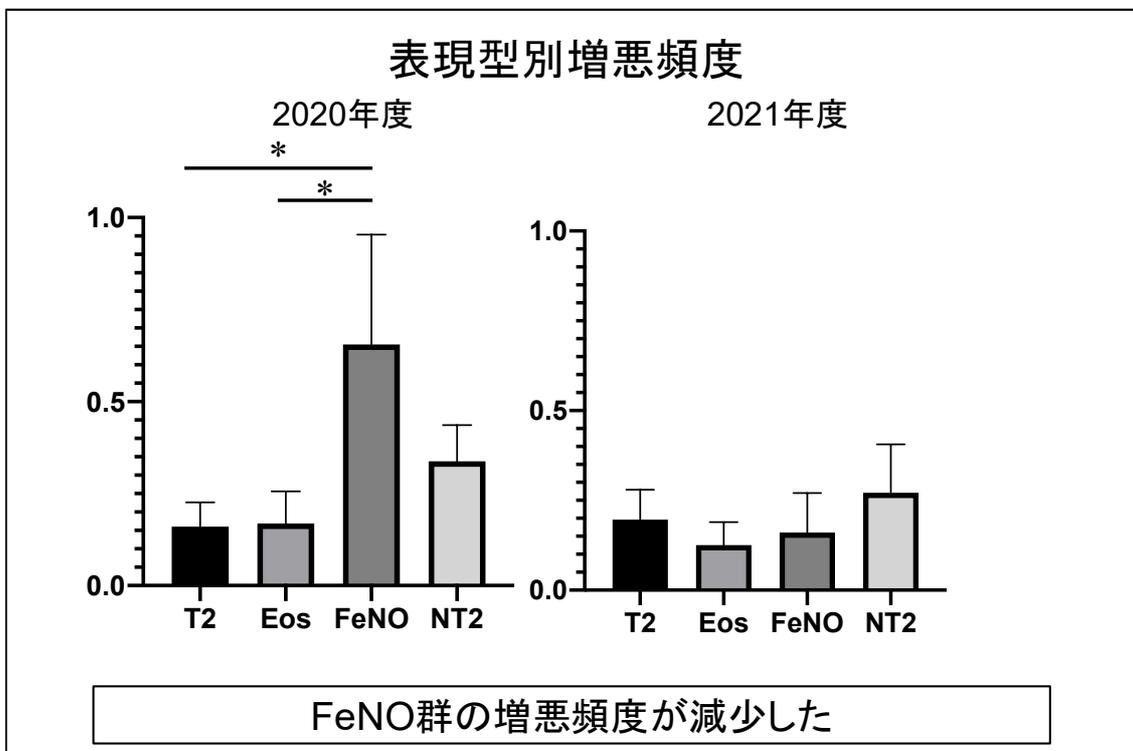


図 4. 表現型別のぜん息増悪回数

2. ぜん息増悪関連因子の同定:

1) 短期増悪への寄与因子:

登録後 1 年間の増悪に寄与するバイオマーカーを検討した。全体解析では CRP, TGF- β が、2 型ぜん息では、血中好酸球数と TGF- β が (図 5)、非 2 型ぜん息ではテネイシン-C、IL-6、TGF- β が (図 6)、短期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 型炎症マーカーは逆の寄与をしており、2 型炎症マーカーは非 2 型ぜん息の増悪予測には、適用できないことが示された。

テネイシン-C は、重症ぜん息において有意に血清濃度が高いことや、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。表現型別にテネイシン-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、好中球性炎症形成に寄与することが想定され、重症ぜん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。

短期増悪へのバイオマーカーの寄与
Type 2

Type 2では血中好酸球数とTGF- β の有意な寄与を認めた

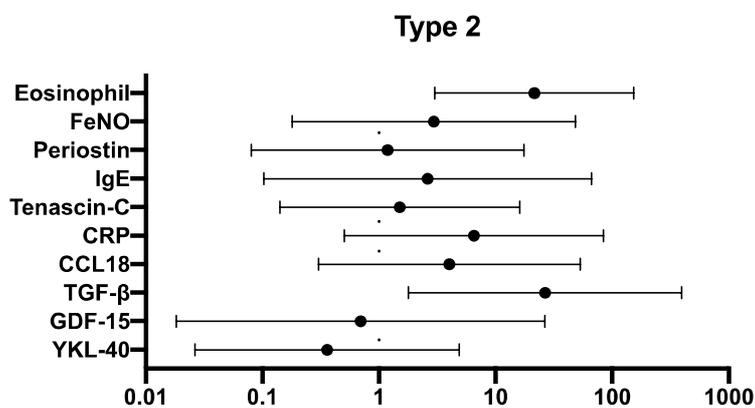


図 5. 2型ぜん息の増悪に寄与するバイオマーカー

短期増悪へのバイオマーカーの寄与
Non-Type 2

Non-Type 2ではTenascin-CとIL-6の有意な寄与を認めた
Type 2マーカー増加は逆に増悪減少に寄与した

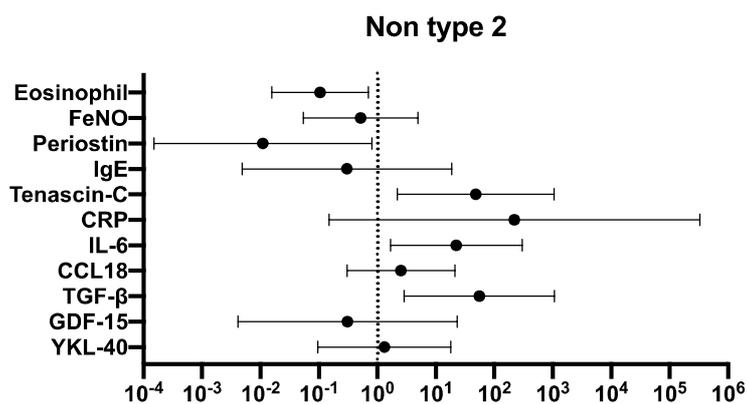


図 6. 非2型ぜん息の増悪に寄与するバイオマーカー

2) 遠隔増悪への寄与因子

登録時から4~5年目の1回以上の増悪に対する、登録時のバイオマーカーの寄与を検討した。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、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群で遠隔増悪に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。

バイオマーカーとしては、全体解析では、CRPが有意に寄与していた。表現型別にみると、Type 2/Eos/FeNO群では、CRPとペリオスチンが有意に寄与し、FeNO(p=0.056)、血中好酸球数(p=0.0674)と、CCL18(p=0.0783)が寄与傾向を示した。NT2群では、血中好酸球数は逆に低値が遠隔増悪に寄与傾向(p=0.0618)を示した。

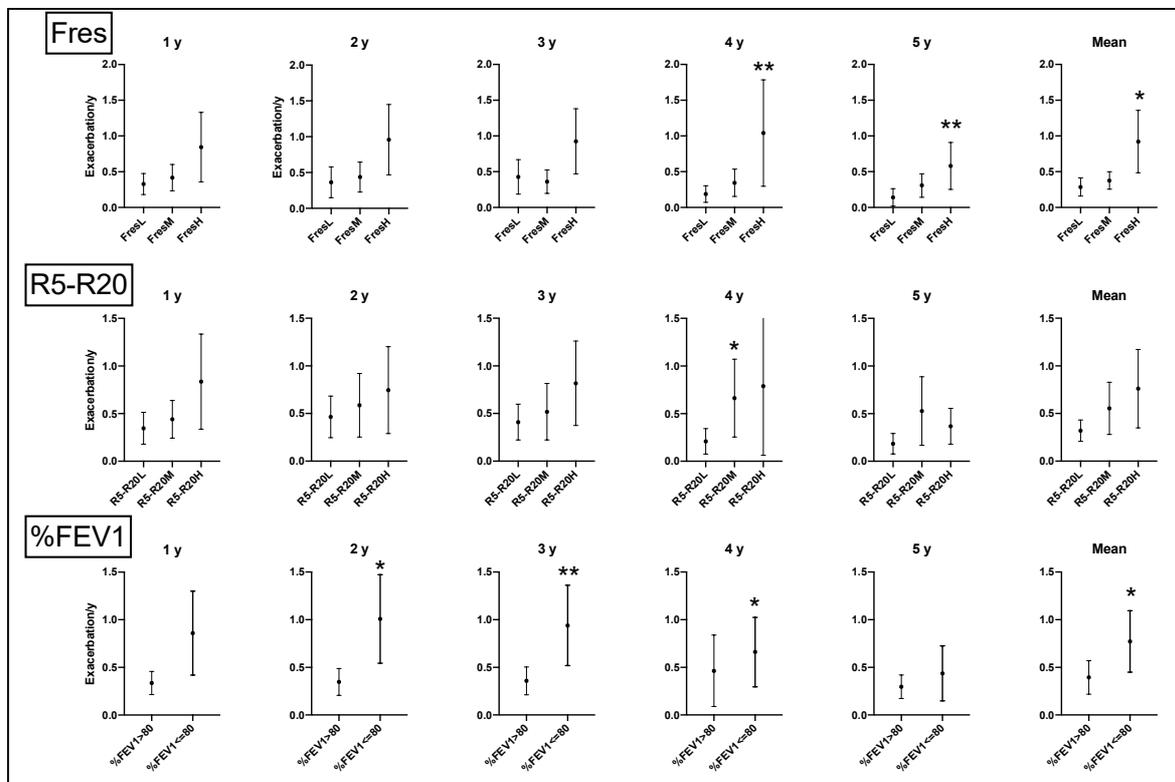


図7. 強制オシレーション指標及び%FEV₁と時期別年間増悪との関連

3) 頻回増悪への寄与因子: 平均増悪 0.4回/年以上に寄与する因子を検討した(図8)。

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、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。そのほかに、全体解析とT2群で女性、%FEV₁の有意な寄与を認めた。

バイオマーカーでは、全体解析では、CRP, CCL18, TGF-βが有意に頻回増悪に寄与していた。表現型別にみると、Type 2/Eos/FeNO群では、FeNO, ペリオスチン, CRP, CCL18が有意に寄与していた。一方、NT2群ではTGF-β, CRPが有意に寄与しており、表現型によって寄与する分子は異なっていた。

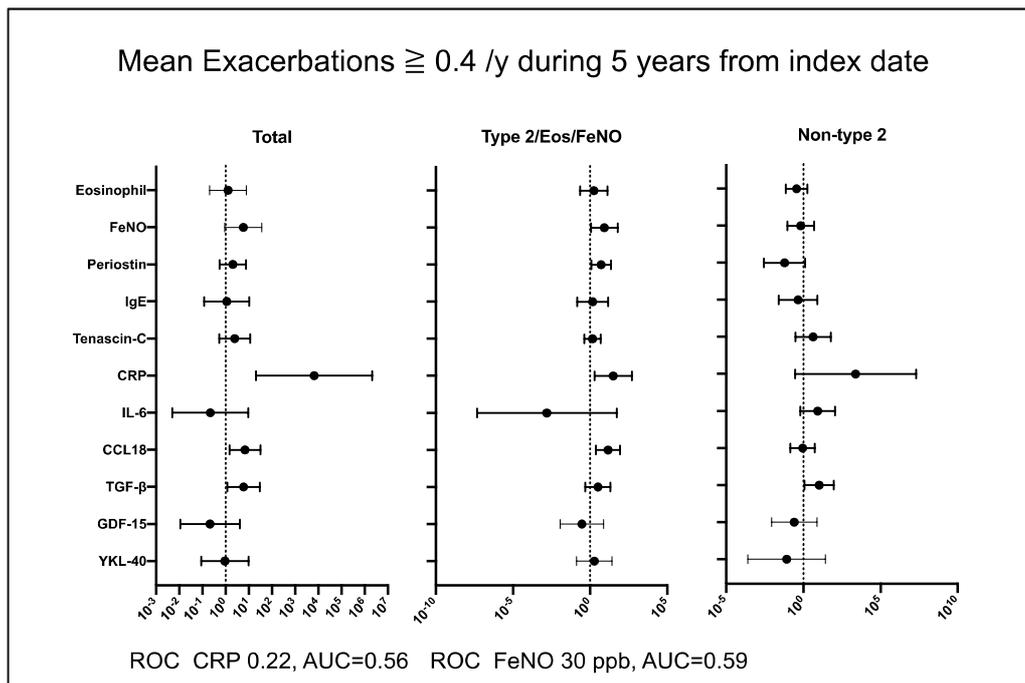


図 8. 頻回増悪 (平均増悪 0.4 回/年以上)に寄与する因子

4) 長期無増悪への寄与因子: 5 年間で 1 回以上の増悪に寄与する因子を検討した。全体解析と Type 2/Eos/FeNO 群では、CRP が寄与していた。Type 2/Eos/FeNO 群では、ペリオスチン、CCL18 も寄与しており、これらの因子が高値の場合、長期無増悪を達成できないリスクが高いと考えられた。

3. 呼吸機能の経年低下への寄与因子:

FEV₁ の経年低下が 35 ml/年以上を迅速低下群とした。

全体解析では、前年の増悪が 2 回以上あった場合、その後の迅速低下のリスクが有意に低かった。またイヌ飼育は迅速低下に有意に寄与していた。Type 2/Eos/FeNO 群では、年齢、罹患年数、前年の増悪 2 回以上が迅速低下に対して逆に寄与し、%FEV₁ も迅速低下に対して逆に寄与する傾向を認めた (p=0.0565)。NT2 群では ICS 量は逆の寄与を示した。

バイオマーカーとしては (図 9)、全体解析では、YKL-40 (p=0.08)、FeNO (p=0.10) が寄与傾向を示した。Type 2/Eos/FeNO 群では、FeNO が迅速低下に有意に寄与していた (p=0.048*)。ROC 解析では、FeNO 47 ppb が迅速低下のカットオフ値であった (AUC=0.51)。

4. まとめ

増悪と経年低下に寄与する因子を、(図 10)にまとめた。増悪に関する全体解析では CRP、TGF- β 、T2/Eos/FeNO 群では、好酸球数、FeNO、ペリオスチン、CCL18 などの 2 型炎症マーカーが寄与していた。NT2 群では、テネイシン-C、IL-6 などのバイオマーカーが寄与する一方で、好酸球数などの 2 型炎症マーカーは逆の寄与をしており、NT2 群では、これらのマーカーは適用できないことが明らかとなった。経年低下との関連では、FeNO の寄与が重要であることが示唆された。

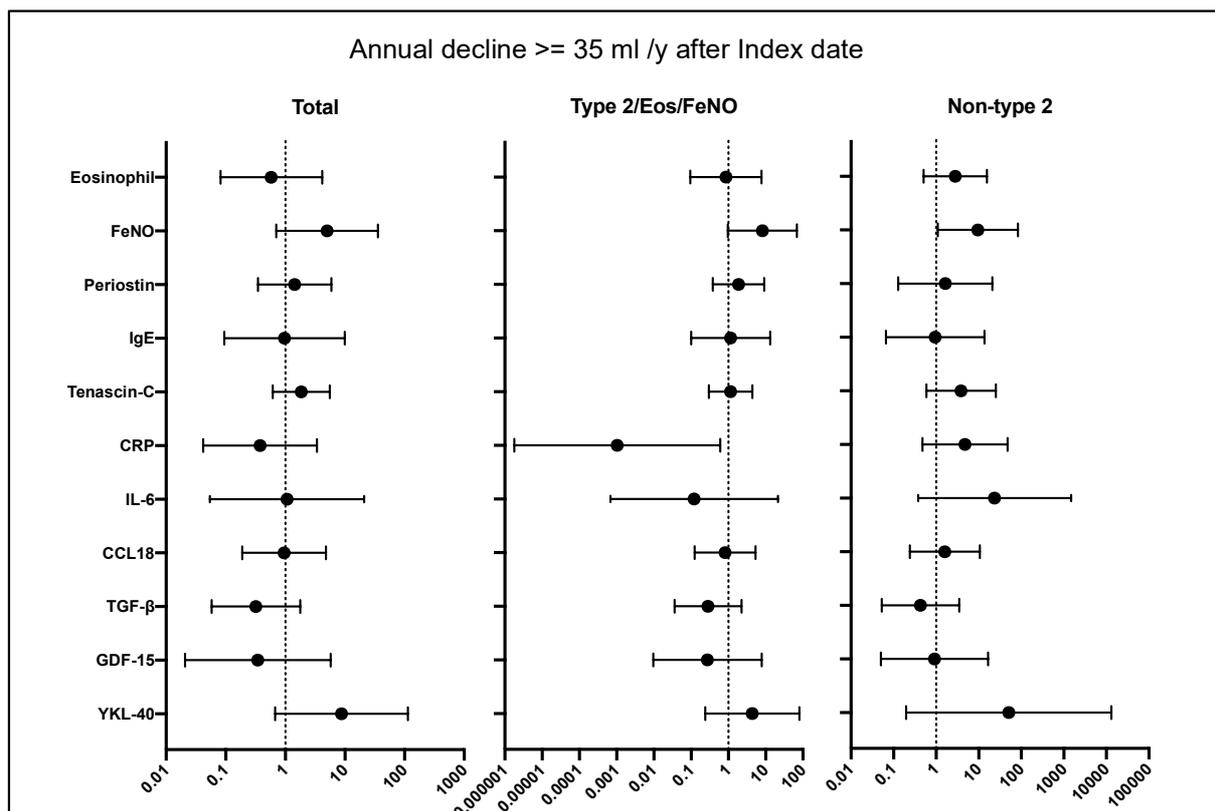


図 9. FEV₁ の迅速低下 (35 ml/年以上)への寄与因子

	全体		T2/Eos/FeNO		NT2	
	臨床背景	バイオマーカー	臨床背景	バイオマーカー	臨床背景	バイオマーカー
短期増悪	治療強度 コントロール状態 鼻炎合併 1秒量	CRP TGF-β	治療強度 コントロール状態 1秒量	好酸球数 TGF-β	治療強度 コントロール状態	テネascin-C IL-6 TGF-β <i>好酸球数</i>
遠隔増悪	治療強度 コントロール状態 鼻炎合併 Fres	CRP	ND	ペリオスチン CRP FeNO 好酸球数 CCL18	ND	<i>CRP</i> <i>好酸球数</i>
頻回増悪	治療強度 コントロール状態 鼻炎合併	CRP TGF-β CCL18	ND	ペリオスチン CRP FeNO CCL18	ND	CRP TGF-β IL-6 <i>ペリオスチン</i>
無増悪	ND	<i>CRP</i> <i>ペリオスチン</i> <i>CCL18</i>	ND	<i>ペリオスチン</i> <i>CRP</i> <i>CCL18</i> <i>FeNO</i>	ND	-
呼吸機能 経年低下	<i>増悪歴</i> イヌ飼育	FeNO YKL-40	<i>増悪歴</i> イヌ飼育	FeNO CRP	<i>ICS量</i>	FeNO IL-6 YKL-40

太字は有意な寄与 (p<0.05), 細字は寄与傾向 (p<0.1), 赤字 (斜体)は逆の寄与

図 10. 増悪と呼吸機能の経年低下への寄与因子に関するまとめ

5 第12期環境保健調査研究における各年度の目標（計画）

【令和元年度】

1. ぜん息増悪の動向: 令和元年度におけるぜん息治療体系は、2009年の抗IgE抗体の導入に加えて、2014年に長時間作用性抗コリン薬、2016年に抗IL-5抗体メポリズマブ、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状態であった。調査期間は、2019年4月までであり、全ての生物学的製剤の治療状況は反映されない状態であったが、その時点でのぜん息増悪の動向を調査した。

2. ぜん息増悪関連因子の同定: 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で3年間の経過を検討し、短期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。令和元年度は、5年後までの遠隔増悪や平均増悪頻度と、登録時の臨床情報との関連を検討した。

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. 生物学的製剤使用は増加しているか。
- Q3. 生物学的製剤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。

【令和2年度】

1. ぜん息増悪の動向: 令和2年度の解析では、生物学的製剤の種類が増加したことが、増悪の動向に反映されている可能性が想定された。登録後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注目して検討した。

2. ぜん息増悪関連因子の同定: 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、その他にもテネイシン-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、IL-6、微量CRP、YKL-40、GDF-15を測定し、短期増悪との関連を解析した。

令和2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. 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. 生物学的製剤使用は増加しているか
- Q5. 非2型ぜん息の増悪予測に有用なマーカーは何か

【令和3年度】

1. ぜん息増悪の動向: 令和2年度の解析では、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いなかった。また NT2 群の増悪は減少傾向にあるとはいえ、T2 群や Eos 群より多かった。

令和 3 年度は、登録後 7 年目の増悪情報を追加収集し、さらに増悪の動向を検討した。令和 3 年度の解析では、デュピルマブ普及の影響が想定されたため、FeNO 単独高値群において、さらに増悪が減少していることが期待された。また、調査対象期間に COVID-19 が蔓延したため、その影響も念頭に検討を行った。

2. ぜん息増悪関連因子の同定: 令和 2 年度の検討では、非 2 型ぜん息ではテネイシン-C, IL-6, TGF- β が有意に短期増悪に寄与していた。令和 3 年度は、登録 4-5 年後における遠隔増悪、登録後 5 年間の平均増悪回数で示される頻回増悪、登録後 5 年間の無増悪との関連を検討した。

3. 1 秒量の経年低下と関連する因子の同定: 7 年間に蓄積された呼吸機能検査値から 1 秒量の経年低下量を算出し、登録時のバイオマーカーや臨床情報との関連を検討した。

令和 3 年度は、下記のクリニカルクエスチョンを設定し、表現型別に検討した。

- Q1. COVID-19 蔓延期を経て表現型別の増悪頻度はどう推移したか
- Q2. FeNO 単独高値群の増悪は減少したか
- Q3. 遠隔増悪 (4-5 年目の 1 回以上の増悪) に寄与する因子は何か
- Q4. 頻回増悪 (平均増悪 0.4 回以上) に寄与する因子は何か
- Q5. 呼吸機能の経年低下に寄与する因子は何か

6 第 12 期環境保健調査研究における各年度の研究成果

【令和元年度】

1. ぜん息増悪の動向: 全体としてはぜん息増悪は減少していることが示された。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。

生物学的製剤使用率は 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。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。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。生物学的製剤のみならず、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。T2 群 (0.57→0.27 回/年)、NT2 群 (0.58→0.28/年)、Eos 群 (0.47→0.31 回/年) では減少していたが、FeNO 群 (0.49→0.94 回/年) では増加していた。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。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。

2. ぜん息増悪関連因子の同定: 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、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群で遠隔増悪に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。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。

【令和2年度】

1. ぜん息増悪の動向: 令和2年度は、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。登録1年後までの増悪頻度は0.56回/年であったが、6年目にあたる直近の1年間は0.25回/年まで減少した。生物学的製剤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は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ことが示された。

2. ぜん息増悪関連因子の同定: 全体解析ではCRP, TGF-βが、2型ぜん息では、血中好酸球数とTGF-βが、非2型ぜん息ではテネイシン-C, IL-6, TGF-βが短期増悪に有意に寄与していた。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型ぜん息の増悪予測には、適用できないことが示された。

テネイシン-Cは、重症ぜん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。表現型別にテネイシン-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、好中球性炎症形成に寄与することが想定され、重症ぜん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。

【令和3年度】

生物学的製剤は304例中34例(11.2%)で使用されていた。内訳は、オマリズマブ29.4%、メポリズマブ35.3%、ベンラリズマブ20.6%、デュピルマブ14.7%であった。令和3年度の解析対象は290例で、令和3年度に増悪を認めたのは、24例であった。

1. ぜん息増悪の動向:

全体解析では、年間増悪回数は徐々に減少し、0.54回/年から、6年目には0.26回/年、7年目にはさらに0.19回/年と減少した。6年目と7年目で表現型別に比較すると、T2群では0.17→0.20回/年と微増、Eos群では0.17→0.13回/年と減少、NT2群では0.35→0.27回/年と減少していた。前年度に最も増悪が多かったFeNO群では、0.72→0.16回/年と大きく減少した。この結果、最も増悪頻度の多い群はNT2群となった。

2. ぜん息増悪関連因子の同定:

・遠隔増悪: 4~5年目の1回以上の増悪に対する、登録時のバイオマーカーの寄与を検討した。

全体解析では、CRP が有意に寄与していた。表現型別にみると、Type 2/Eos/FeNO をあわせた 2 型炎症を有する群では、CRP とペリオスチンが有意に寄与し、FeNO ($p=0.056$)、血中好酸球数 ($p=0.0674$)と、CCL18 ($p=0.0783$)が寄与傾向を示した。NT2 群では、血中好酸球数は逆に低値が遠隔増悪に寄与傾向 ($p=0.0618$)を示した。

・頻回増悪: 平均増悪 0.4 回/年以上に寄与する因子を検討した。令和 3 年度の解析対象は 290 例で、このうち 145 例が登録後 5 年間に 1 回以上の増悪を認め、うち 89 例が 0.4 回/年以上の増悪を認めた。全体解析では、CRP, CCL18, TGF- β が有意に頻回増悪に寄与していた。表現型別にみると、Type 2/Eos/FeNO 群では、FeNO, ペリオスチン, CRP, CCL18 が有意に寄与していた。一方、NT2 群では TGF- β , CRP が有意に寄与しており、表現型によって寄与する分子は異なっていた。

・長期無増悪: 5 年間で 1 回以上の増悪に寄与する因子を検討した。全体解析と Type 2/Eos/FeNO 群では、CRP が寄与していた。Type 2/Eos/FeNO 群では、ペリオスチン, CCL18 も寄与しており、これらの因子が高値の場合、長期無増悪が達成できないリスクが高まると考えられた。

3. 呼吸機能の経年低下への寄与因子:

FEV₁ の経年低下が 35 ml/年以上を迅速低下群とした。

全体解析では、前年の増悪が 2 回以上あった場合、その後の迅速低下のリスクが有意に低かった。またイヌ飼育は迅速低下に有意に寄与していた。Type 2/Eos/FeNO 群では、年齢、罹患年数、前年の増悪 2 回以上が、迅速低下に対して逆に寄与し、%FEV₁ も迅速低下に対して逆に寄与する傾向を認めた ($p=0.0565$)。NT2 群では ICS 量は逆の寄与を示した。

バイオマーカーとしては、全体解析では、YKL-40 ($p=0.08$), FeNO ($p=0.10$)が寄与傾向を示した。Type 2/Eos/FeNO 群では、FeNO が迅速低下に有意に寄与していた ($p=0.048^*$)。

7 考察 (総括)

本研究で得られた成果の第 1 点目として、ぜん息増悪は、全体として経年的に順調に減少し、表現型別にみると、2 型炎症群、好酸球単独高値群、非 2 型炎症群で先行して増悪が減少し、FeNO 単独高値群は遅れて減少したことを明らかにした。令和 3 年の時点で、最も増悪頻度の多い群は非 2 型炎症群であり、今後の重点課題となる表現型と考えられた。今後、これまで生物学的製剤の治療対象とならなかった非 2 型炎症群に対して、TSLP や IL-33 といった、アラミンと称される分子を標的とした治療開発が継続されており、有望な結果も得られている。特に TSLP 抗体であるテゼペルマブの承認が近い。これらの新規薬剤が、実際に重症非 2 型炎症群の増悪を減ずるかを、モニターしていくことが必要である。

また、増悪が減少した背景としては、COVID-19 への社会的対応として、マスク着用や人的接触機会の管理の寄与が示唆された。今後の COVID-19 の流行状況を問わず、特に秋季から冬季にかけてのぜん息患者の生活指針として、今回の経験を活かすことが重要である。具体的には、社会状況に応じて、啓発資材をアップデートしていくことで、患者管理の維持、向上につなげていきたい。

また、第 2 点目として、表現型によらない、普遍的な増悪寄与因子として、現在の治療強度、ぜん息コントロール状態、1 秒量低値などが同定された。一方、バイオマーカーについては、2 型炎症群では、血中好酸球数、ペリオスチン、FeNO が、非 2 型炎症群では、テネイシン-C、CRP、IL-6 などが同定され、表現型別に寄与が異なっていた。バイオマーカーは表現型特異的に適応す

ることが重要と考えられた。呼吸機能の経年低下には、全体として FeNO が寄与していた。今後の課題としては、ペリオスチン、テネイシン-C、CRP、IL-6 などの測定を臨床応用していくためには、さらに症例数を増やした検討が必要と考えられる。その具体的枠組みを臨床検査会社、試薬メーカー、厚生労働省などから情報を収集し、いかなる臨床試験が必要かを含めて、具体的な方向性を策定していきたい。

8 期待される成果の活用の方向性

1. ぜん息増悪の動向に関する研究成果から

増悪回数は徐々に減少し、登録時の 0.54 回/年から、7 年目には 0.19 回/年と減少した。さらに、表現型別に解析しても、全ての表現型で増悪が減少した。この背景としては、2 点の要因が考えられ、生物学的製剤の導入と、COVID-19 蔓延による生活様式の変化が想定された。

生物学的製剤は、主に 2 型炎症を標的としており、わが国では 2 型炎症を有する患者比率が高い。本研究でも、76.2%の患者は、血中好酸球数か FeNO のどちらか、あるいは双方が高値であった。NT2 群は少数派ではあるが、生物学的製剤の適応とならない患者が存在し、令和 3 年度の結果では、NT2 群の増悪頻度が最も高いことが明らかとなった。今後は NT2 群のぜん息管理をさらに改善していく必要がある。そこで、本コホート (2014 コホート) に続いて、新たに 2020 コホートを構築しつつある。2020 コホートでは、非 2 型ぜん息の治療実態や病態について、さらに検討を重ね、最適な管理に向けての知見を集積したい。具体的には非 2 型ぜん息のクラスター解析を行い、病態の多様性の有無と、管理を改善すべき対象患者像を明らかにしたい。TSLP 抗体薬は 2021 年に発表された第 3 相試験で、有意な増悪抑制効果が証明されており、非 2 型ぜん息への効果も期待されている。非 2 型ぜん息患者において、2020 コホートを用いて TSLP 抗体薬の効果を検討する意義があると考えている。

2. ぜん息増悪予測因子に関する研究成果から

本研究では、ぜん息に普遍的な増悪関連因子と、表現型特異的な増悪関連因子を同定した。普遍的な因子としては、現在のコントロール状態、呼吸機能、過去の増悪歴、必要とする治療の強度などを同定した。一方、表現型特異的な因子としては、2 型ぜん息では、血中好酸球数、FeNO、ペリオスチン、CCL18 を、また非 2 型ぜん息では、テネイシン-C、IL-6 を、また全表現型に共通な増悪関連マーカーとして TGF- β を同定した。また、呼吸機能の経年低下に寄与する因子として、FeNO や YKL-40 を同定した。

活用方法としては、血中好酸球数や FeNO は、実臨床で検討可能である。2 型ぜん息の治療強化の指標として活用することで、予後を改善できる可能性がある。また、研究レベルでしか測定できない CCL18、テネイシン-C、IL-6、TGF- β は、実臨床での応用可能性について、さらに検証をすすめる必要がある。非 2 型ぜん息では、血中好酸球数や FeNO は増悪予測マーカーとして活用できないことが明らかとなったため、実臨床では有用なバイオマーカーが確立しておらず、これらのマーカーの検証は重要である。2020 コホートでも検証を予定し、再現性が認められれば、臨床応用に向けて、さらなる大規模な臨床試験を行う必要がある。

3. 研究成果をぜん息患者に伝える方策

ぜん息の治療は表現型別に異なり、生物学的製剤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わか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。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。今後さらに改訂の準備を行っていく。

現在、帝京大学内、および環境再生保全機構のWebサイトに、本パンフレットを公開している。

<http://www2.med.teikyo-u.ac.jp/respiratory/?p=220>

<https://www.erca.go.jp/yobou/zensoku/investigate/library/11.html>

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、生物学的製剤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。現在はpdf形式での公開であるが、web上で、増悪リスクをより簡便に評価できるデザインへの変更も考慮している。また、本資料を用いたWeb上の啓発活動も計画したい。

【学会発表・論文】

● 学会発表

1. 喘息表現型別の増悪頻度の年次推移 多施設共同前向きコホート研究

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 健太郎, 相良 博典, 檜澤 伸之, 井上 博雅, 中村 裕之, 東田 有智, 大田 健, 環境再生保全機構喘息の動向等に関する調査研究班. 日本呼吸器学会誌 10 巻増刊 Page203 (2021.04).

2. 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

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. 日本呼吸器学会誌 9 巻増刊 Page282 (2020.08).

3. 成人喘息:疫学・実態調査 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

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 健太郎, 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. アレルギー68 巻 4-5 号 Page514 (2019.05).

4. 気管支喘息(成人)疫学 気道炎症指標を含めた喘息重症度別クラスター解析

長瀬 洋之, 釣木澤 尚実, 岩永 賢司, 田中 明彦, 谷田貝 洋平, 斎藤 純平, 鈴川 真穂, 東元 一晃, 井上 博雅, 棟方 充, 檜澤 伸之, 相良 博典, 東田 有智, 秋山 一男, 出原 賢治, 中村 裕之, 大田 健, 厚生労働科学研究喘息死の予防や自己管理手法の普及に関する研究班. アレルギー65 巻 4-5 号 Page536 (2016.05).

5. 気管支喘息の Phenotype 成人喘息のクラスター解析の現状と展望 厚生労働科学研究の知見を含めて

長瀬 洋之, 釣木澤 尚実, 岩永 賢司, 田中 明彦, 谷田貝 洋平, 斎藤 純平, 鈴川 真穂, 東元 一
晃, 井上 博雅, 棟方 充, 檜澤 伸之, 東田 有智, 秋山 一男, 出原 賢治, 中村 裕之, 大田 健. ア
レルギー64 巻 3-4 号 Page291 (2015.04).

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.