

分野：I 小児・成人ぜん息に関する調査研究

調査研究課題名：③ 重症ぜん息患者の増悪予防策

委託業務名：表現型別のぜん息増悪因子の同定と長期予後の解析

研究代表者：長瀬 洋之（帝京大学）

【第13期環境保健調査研究の概要】

ぜん息の表現型には多様性があり、Type 2 ぜん息と、Type 2 low ぜん息とに大別される。表現型の中では、Type 2 low 群で増悪が多かったため、第13期の研究目的は、Type 2 low ぜん息に重点をおいて病態解明と増悪対策を検討することとした。

まず、Type 2 low 群を多く含む新規2020コホートを形成し、表現型別のクラスター解析を行った。Type 2 low ぜん息における重症クラスターが同定され、IL-6 や好中球性炎症の関与が示唆された。Type 2 ぜん息の重症クラスターについては、好酸球性と好中球性の双方の炎症が関与する混合型顆粒球性炎症の存在が示唆された。

また、Type 2 low ぜん息の病態と関連するバイオマーカーの探索を行った。Tenascin-C と IL-6 は、独立した2014コホートと2020コホートで、増悪との関連が検証され、今後のType 2 low ぜん息のバイオマーカーや治療標的としての位置付けが期待される。

さらに、探索的な検討として、HRCTにおけるリモデリング関連指標と表現型やバイオマーカーとの関連を検討し、表現型別にリモデリングへの寄与分子は異なることも明らかになった。

そして、表現型別の長期予後の解析を行い、9年間の経過を追跡した。この間、生物学的製剤の治療対象となったType 2 ぜん息が先行して増悪が減少したが、その後高用量ICS/LAMA/LABA配合剤の普及などにより、Type 2 low ぜん息の増悪も減少した。さらに、COVID-19 蔓延期には社会活動制限による感染症の減少により、世界的にぜん息増悪が減少した。しかし、令和5年の検討では、増悪は増加傾向に転じていた。人類全体に及ぶ感染防御力の低下と、社会活動制限の緩和傾向が相俟って、インフルエンザウイルス感染も増加傾向にあり、ぜん息増悪の動向には今後も注視が必要である。

1 研究従事者（○印は研究代表者）

- 長瀬 洋之（帝京大学内科学講座 呼吸器・アレルギー学 教授）
- 東田 有智（近畿大学病院 病院長）
- 相良 博典（昭和大学病院 病院長）
- 檜澤 伸之（筑波大学大学院人間総合科学研究科 教授）
- 鈴木 真穂（独立行政法人国立病院機構東京病院 喘息・アレルギー・リウマチセンター 医長）
- 斎藤 純平（福島県立医科大学 医学部呼吸器内科 講師）
- 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 教授）
- 原田 紀宏（順天堂大学医学部 呼吸器内科学講座 准教授）
- 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 教授）
- 植木 重治（秋田大学大学院医学系研究科医学専攻 病態制御医学系総合診療・検査診断学講座 教授）
- 小林 このみ（帝京大学医学部内科学講座 呼吸器・アレルギー学 助手）

2 研究目的

ぜん息の予後と関連する因子の同定は、その長期経過を改善するために重要である。ぜん息病態は、血中好酸球数や呼気一酸化窒素濃度 (FeNO) で示される 2 型炎症を有する Type 2 ぜん息と、Type 2 low ぜん息とに大別される。表現型によって病態は異なり、現状の生物学的製剤は Type 2 ぜん息を治療対象としているため、表現型別の管理指針が必要である。

本研究は 2017 年に第 11 期調査研究として開始され、表現型によって増悪の動向や増悪寄与因子が異なることを明らかにし、増悪寄与因子として CRP, TGF- β , Tenascin-C (TNC), IL-6 を同定した。

2021 年は、COVID-19 対応の影響でいずれの表現型でも増悪は減少したが、最も増悪が多く残存した群は Type 2 low 群であった。そこで、第 13 期の研究目的は、Type 2 low 群に重点をおいて病態解明と対策を検討することとした。この目的のために、Type 2 low 群を多く含む新規 2020 コホートを形成し、以下の検討を行うこととした。

1. **Type 2 low ぜん息における多様性の解析:** クラスタ解析による、Type 2 low 群の多様性と背景病態の検討
2. **2020 コホートにおける治療実態の検討**
3. **表現型別の増悪頻度の経年変化:** 2014 コホートにおいて解析してきた表現型別の増悪頻度をさらに追跡し、8 年目、9 年目の動向として解析する。
4. **表現型別の増悪予測因子の検証:** 第 12 期研究で同定した、Type 2 low 群の増悪に関連するバイオマーカーである、TNC, IL-6 の 2020 コホートにおける検証を行う。
5. **長期経過不良に寄与するバイオマーカーの同定:** 2014 コホートにおける、2023 年までの 9 年間にわたる表現型別の増悪頻度、呼吸機能経年低下に寄与するベースラインの因子を同定する。
6. **高分解能 CT (HRCT) 画像所見と表現型やバイオマーカーとの関連:** HRCT におけるリモデリング関連指標とバイオマーカーや表現型との関連を検討する。
7. **呼気硫化水素 (H₂S) の臨床的有用性に関する検討:** Type 2 low ぜん息のバイオマーカー候補である、H₂S の臨床的有用性に関する探索的検討を行う。

3 研究対象及び方法

<研究対象>

- 1) **2020 コホート:** 新規に 592 症例からなるコホートを形成した。令和 4 年度は、2023 年 1 月時点で呼吸機能検査値、血中好酸球数、FeNO の情報が入手できた 375 例を解析対象として中間解析を行った。令和 5 年度には、バイオマーカーを測定し、クラスタのエンドタイピングを行った。クラスタ解析は、生物学的製剤非使用例を対象とした。これまでと同様に、表現型分類は、血中好酸球数 150 / μ l, FeNO 25 ppb を閾値とした。双方高値を Eos/FeNO High 群、双方低値を Type 2 Low 群、好酸球単独高値群を Eos High 群、FeNO 単独高値群を FeNO High 群として分類した。
- 2) **2014 コホート:** 264 症例を、Eos/FeNO High 群 (n=98)、Eos high 群 (n=79)、FeNO High 群 (n=23)、Type 2 Low 群 (n=64) に分類し、増悪の経年変化を解析した。表現型は 2014 コホート形成時の分類を用いた。

〈研究方法〉

1. **Type 2 low ぜん息における多様性の解析**: 2020 コホートで、生物学的製剤を使用していない症例を対象にクラスター解析を行った。Type 2 low 群 (血中好酸球数 $< 150 / \mu\text{l}$ かつ $\text{FeNO} < 25 \text{ ppb}$) と、Type 2 炎症を有する群 (Type 2 群: 血中好酸球数 $\geq 150 / \mu\text{l}$ かつ/または $\text{FeNO} \geq 25 \text{ ppb}$) の 2 群に分けて、コホート登録日から 1 年間の増悪歴、ACT スコアを指標として投入し、Ward 法を用いた階層型クラスター解析を行った。生成された各クラスターの臨床背景を比較する。さらに、血清バイオマーカーを測定し、クラスターのエンドタイプを明らかにする。

2. **2020 コホートにおける治療実態の検討**: 経口ステロイド薬 (OCS) や生物学的製剤の使用頻度を表現型別に調査し、治療実態を解析する。また、生物学的製剤の使用患者と非使用患者で、コントロール状態に違いがあるかを検討する。

3. **表現型別の増悪頻度の経年変化**: 2014 コホートにおいて解析してきた表現型別の増悪頻度をさらに追跡し、8 年目、9 年目の動向として解析する。

4. **表現型別の増悪予測因子の検証**: 2014 コホートを用いた第 12 期研究において同定された、ペリオスチン、CCL18, TNC, IL-6, TGF- β , CRP 等の有用性を、2020 コホートで検証する。ELISA 法を用いて測定し、バイオマーカーと増悪との関連を検討する。また、好酸球関連マーカーとして、好酸球細胞死のひとつである EETosis の際に放出され、シャルコライデン結晶の成分でもある、Galectin-10 (Gal-10) の測定も行う。

(探索的解析)

5. **長期経過不良に寄与するバイオマーカーの同定**: 2014 コホートにおける、既に測定済みのベースラインの因子と、2022 年までの 7 年間にわたる表現型別の増悪頻度、呼吸機能経年低下の関連を解析する。増悪については、7 年間に 1 回以上の増悪 (長期無増悪) と年平均 1 回以上の増悪 (頻回増悪) をアウトカムとして検討した。呼吸機能経年低下は、3 回以上呼吸機能検査を行った症例を対象として、線型近似式の傾きから経年低下量を算出して検討した。

6. **HRCT 画像所見と表現型やバイオマーカーとの関連**: 3D 画像解析ソフト SYNAPSE VINCENT で B1, B10 の III~V 次気管支の WT (Wall Thickness), WT% (WT/Average Outer diameter $\times 100$), WA (Wall Area), WA% (Total Area-Lumen Area/Total Area $\times 100$), LA (Lumen Area) を測定した。これらの指標と、バイオマーカー (FeNO , 血中好酸球数, 血清 IgE 値, 血清 YKL-40, IL-6, GDF-15, ペリオスチン, TGF- β , TNC, CCL18, CRP) との相関を評価した。

7. **呼気 H_2S の臨床的有用性に関する検討**: 共同研究者である斎藤医師が測定を実際に行っている福島県立医大において、測定機器の安定性、作業手順を確認する。本研究における表現型と H_2S 測定値の関連について検討する。

4 研究目標（計画）

【令和4年度】

1. **Type 2 low ぜん息における多様性の解析:** Type 2-low ぜん息群の中にも多様性があり、頻回増悪を呈する群とコントロール良好な群が存在することが経験される。このことを実証するために、クラスター解析によって介入が必要とされる群を同定し、その臨床背景を明らかにする。令和4年度は、臨床情報の収集が完了した375例について、臨床背景について検討する。血清バイオマーカーは令和4年度から測定を開始し、令和5年度にクラスター別に結果をまとめる。
2. **2020 コホートにおける治療実態の検討:** 表現型別にOCSや生物学的製剤の使用頻度を調査し、Type 2 low ぜん息の治療実態を、他の表現型と比較し明らかにする。また、2014 コホート形成時は、オマリズマブのみが使用可能であったが、2020 コホートでは4種の生物学的製剤が使用可能となっている。この実態下で、生物学的製剤の使用頻度と、使用患者と非使用患者でコントロール状態にいかなる違いがあるかを検討する。
3. **表現型別の増悪予測因子の検証:** 2014 コホートを用いた第12期研究において、2型炎症群については血中好酸球数、ペリオスチン、CCL18、非2型炎症群についてはテネイシン-C、IL-6、全表現型に共通な増悪関連マーカーとしてTGF- β 、CRPを同定した。これらの有用性を検証するため、令和4年度は2020 コホートにおけるベースライン値の測定を行う。また、好酸球関連マーカーとして、Galectin-10の測定を、2020 コホートで新規に行う。
4. **表現型別の増悪頻度の経年変化:** 2014 コホートにおいて解析してきた表現型別の増悪頻度を、本年度の増悪状況のデータを用いて8年目の動向として解析する。
6. **CT画像所見と表現型との関連:** 令和4年度は、2014 コホートに組み入れられ、既にCTを撮影している帝京大学症例20例を対象に、種々の血清バイオマーカーと気道所見との関連を探索的に検討する。SYNAPSE VINCENTで気道壁肥厚のパラメーター（B1, B10のⅢ～Ⅴ次気管支のWT, WT%, WA, WA%, LA）を測定し、バイオマーカー（FeNO, 血中好酸球数, 血清IgE値, 血清YKL-40, IL-6, GDF-15, ペリオスチン, TGF- β , TNC, CCL18, CRP）との相関関係を評価する。

【令和5年度】

1. **Type 2-low ぜん息における多様性の解析:** 令和4年度は、臨床情報の収集が完了した375例について解析したが、全592症例の臨床情報の集積を完了し、クラスター解析を完了させる。令和4年度から測定を開始した血清バイオマーカーについて、令和5年度にクラスター別に結果をまとめ、各クラスターのエンドタイプの同定を試みる。
2. **表現型別の増悪予測因子の検証:** 令和4年度から5年度にかけて測定したテネイシン-C、IL-6、TGF- β 、Galectin-10と2020年コホートの登録1年後までの短期増悪頻度との関連を検討し、増悪予測マーカーとしての有用性を検証する。また、2014年と2020年コホートに共通登録され、遠隔の2点で測定可能であった症例でマーカーの安定性を検証する。
3. **表現型別の増悪頻度の経年変化:** 2014 コホートにおいて解析してきた表現型別の増悪頻度を、本年度の増悪状況のデータを用いて9年目の動向として解析する。
4. **長期経過不良に寄与するバイオマーカーの同定:** 2014 コホートにおける、2023年までの9年間にわたる表現型別の増悪頻度、呼吸機能経年低下に寄与するベースラインの因子を同定する。

5. HRCT 画像所見と表現型やバイオマーカーとの関連: リモデリングに寄与する因子を表現型別に同定するために、多施設から CT 画像の DICOM データを収集する。短期増悪と各種画像パラメーターとの関連も検討する。気管支粘液栓と好酸球性炎症との関連も最近報告されているが、気管支 3D 表示を用いて、粘液栓の検出が可能であるかも探索的に検討する。

6. 呼気 H₂S の臨床的有用性に関する検討: 表現型と H₂S 測定値の関連について、複数施設での測定が可能となれば、表現型別の測定値や他のバイオマーカーとの関連を検討する。プロトタイプ機器の準備状況によるが、複数施設での測定が困難な場合、福島県立医科大学内での検討データを解析する。

5 研究成果

【令和 4 年度】

1. Type 2 low ぜん息における多様性の解析

(Q1: Type 2 low ぜん息にはコントロール不良クラスターがあるか、またその臨床的特徴は?)

解析対象全体において、Type 2 low ぜん息は 28.8%を占め、他群と比較して若年で、女性比率、非喫煙率が高かった。増悪は多い傾向であったが、1 秒量は有意に高値であった。

クラスター解析は、増悪有無、ACT スコア、%1 秒量の 3 因子で行った。Type 2、Type 2 low ともに、コントロール良好 (Cluster 2)、ACT 不良・無増悪 (Cluster 1)、ACT 不良・増悪有 (Cluster 3)に分類された。クラスター解析の実行可能性が確認できたため、令和 5 年度に症例数を増やし、さらにエンドタイプを含めたクラスターの特徴づけを行った。

2. 2020 コホートにおける治療実態の検討

(Q2: OCS 連用率、生物学的製剤や LAMA 使用率は?生物学的製剤でコントロールは十分か?)

全体解析では、LAMA の使用率は 30~40%、生物学的製剤の使用率は 18.7%、OCS 連用率は 5~11%であった。クラスター解析対象集団では、LAMA 使用率は、Cluster 3 においても、Type 2 で 38.9%、Type 2 low で 62.5%であった。

生物学的製剤使用例は (Table 1)、有意に若年で、より高率に併存症を有した。生物学的製剤使用によって、FeNO、血中好酸球数ともに、非使用群と有意差を認めなくなっていたが、増悪頻度、ACT や%FEV1 は同等レベルに達していなかった。

	No Biologics		On Biologics		
		321		54	
N					
Age	62.3	± 0.8	57.2	± 2.0	*
Female (%)	63.6		55.6		
BMI	23.7	± 0.2	24.7	± 0.6	0.100
Age of onset	41.6	± 1.2	28.9	± 2.9	**
Never Smoker (%)	57.6		59.3		
Atopic asthma	65.4		67.9		
Exacerbation frequency /y	0.19	± 0.06	0.56	± 0.15	*
Exacerbation ≥ 1/year (%)	8.8		18.5		*
%FEV1	91.8	± 1.2	87.5	± 3.0	
ACT	22.2	± 0.2	20.8	± 0.5	**
Eos/FeNO high	37.7		16.7		
Eos high	18.4		29.6		
FeNO high	15.3		24.1		
Type 2 Low	28.7		29.6		
FeNO(ppb)	37.5	± 2.1	37.4	± 5.1	
Blood eosinophils (/μl)	279	± 17	273	± 40	
Blood neutrophils (/μl)	3794	± 86	4480	± 231	*
Total IgE (IU/ml)	499	± 67	418	± 159	
Perennial Allergic Rhinitis	43.9		46.3		
Pollinosis for cedar pollen	51.0		46.3		
Atopic dermatitis	11.9		25.0		*
AERD	6.8		18.5		**
CRSwNP	6.4		25.0		**
GERD	30.0		38.9		
SAS	3.7		14.8		**
COPD	8.9		14.8		
Psychiatric disorder	8.5		5.6		
ICS dose (FP equivalent)	574	± 17	859	± 42	**
OCS use (%)	5.6		20.4		**

Table 1. Comparison of Patient Characteristics Stratified by Biologics Use

3. 表現型別の増悪予測因子の検証 (Q3: Galectin-10 は増悪予測マーカーとして使えるか?)

Galectin-10 (Gal-10)は、好酸球内に存在し、気道炎症の起点となりうるシャルコライデン結晶を形成する分子である。補正 Gal-10 値 (Gal-10/好酸球数)は有意に増悪に寄与し、寄与は好酸球数より大きかった (Fig. 1)。補正 Gal-10 値は血中好酸球数 150 未満例や、OCS 連用例においても増悪群において高値で、血中好酸球数と異なる増悪関連マーカーである可能性が示唆された。

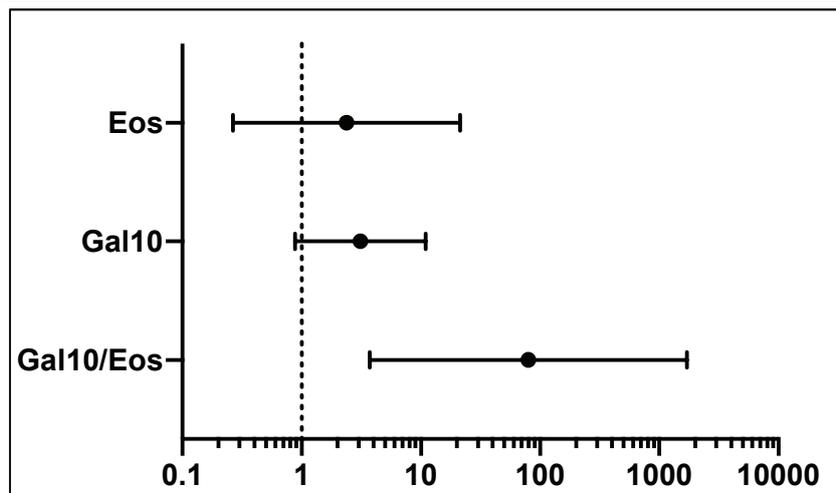


Figure 1. Relationship between Exacerbation and Galectin-10 level

4. 表現型別の増悪頻度の経年変化 (Q4: 増悪はまだ減り続けているか?)

8年目の増悪頻度は0.26回/年、増悪した患者比率は9.1%であった。全体解析、生物学的製剤使用の有無、表現型を問わず、増悪患者率はプラトーに達していた。さらに、令和5年度に9年目の検討を行った。

6. 高分解能CT (HRCT)画像所見と表現型やバイオマーカーとの関連 (Q6: 気道リモデリングと関連する新規分子をHRCTを用いて解析できるか?)

2014 コホートで検索した12種のバイオマーカーのうち、9種はWT、WAと相関がみられ、血清YKL-40がWT/BSAと最も相関係数が高かった。各増悪予測マーカー候補の気道リモデリングへの寄与が示唆され、複数の分子がリモデリングに寄与していることが示唆された。本検討の実行可能性が確認できたため、令和5年度に表現型別の検討を行った。

【令和5年度】

1. Type 2-low ぜん息における多様性の解析:

令和5年度は、Type 2群285例、Type 2 low群111例を対象にクラスター解析を行い、各クラスターにおける血清バイオマーカーの測定も行った。バイオマーカーは、全身性ステロイド薬や生物学的製剤の影響をうけるため、これらの薬剤の非使用例を対象として検討した。登録日から1年間の増悪頻度と、ACTスコアの2因子を用いてクラスター分類を行った。

● Type 2 low 群

クラスター1. 症状不良クラスター (n=46, ACT 19.5, 増悪率 0%)

クラスター2. 良好クラスター (n=55, ACT 24.3, 増悪率 0%)

クラスター3. 症状不良増悪クラスター (n=10, ACT 21.7, 増悪率 100%)

の3群に分類された。その特徴を抜粋してTable 2に示す。

・クラスター3は若年発症で、治療強度が高く、1秒量は低値傾向であった。非喫煙者が90%を占め、喫煙との関連は示唆されない。バイオマーカーとしては、TNCとIL-6が有意に高値であり、好中球数は3群の中では最も多く、好中球性炎症の亢進が想定された。経口ステロイド薬や生物学的製剤使用例を含めた検討でも (n=134)、同様のクラスターが同定され、TNC、IL-6、好中球数高値の特徴を有していた。

・クラスター1は、増悪は認めないものの、ACTスコアが低値であった。喫煙歴とCOPD合併がやや多い傾向にあった。治療強度もクラスター2と3の間に位置し、TNC、IL-6、好中球数はクラスター2と3の間に位置した。中等度の好中球性炎症を有する可能性が想定された。

● Type 2 群

クラスター1. 症状不良クラスター (n=91, ACT 19.6, 増悪率 6.6%)

クラスター2. 良好クラスター (n=187, ACT 24.2, 増悪率 4.3%)

クラスター3. 症状不良増悪クラスター (n=7, ACT 20.3, 増悪率 100%)

・クラスター3はやはり若年発症で、治療強度が高く、1秒量は有意に低値であった。非喫煙者が71.4%を占め、喫煙との関連は示唆されがたい。バイオマーカーとしては、好酸球数と好中球数が高く、TNCとGal-10のいずれも高値であり、混合顆粒型炎症 (mixed granulocytic)の存在が推定された。

・クラスター1は、発症年齢が高めで、喫煙歴やCOPD合併率が最も多かった。バイオマーカーとしては、好中球数とTNCが高値であった。

● まとめ

Type 2 low 群と Type 2 群の双方で、症状不良で増悪を認め、呼吸機能低下を伴うクラスターが同定され、いずれも好中球性炎症の寄与が示唆された。特徴をまとめ、Table 3として示す。

クラスター	Type 2				Type 2 low			
	1	2	3	p	1	2	3	p
症例数	91	187	7		46	55	10	
登録後1年間増悪回数 (回)	0.1 ± 0.1	0.0 ± 0.0	5.1 ± 0.2	<.0001*	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	1.6 ± 0.1	<.0001*
登録後1年目増悪有り (%)	6.6	4.3	100.0	<.0001*	0.0	0.0	100.0	<.0001*
登録時ACT	19.6 ± 0.2	24.2 ± 0.1	20.3 ± 0.7	<.0001*	19.5 ± 0.3	24.3 ± 0.3	21.7 ± 0.7	<.0001*
登録時%FEV1	84.8 ± 2.1	89.9 ± 1.5	75.5 ± 7.5	0.036*	99.5 ± 3.1	97.2 ± 2.9	91.9 ± 6.7	0.57
%V50	65.9 ± 4.8	59.1 ± 3.4	30.7 ± 15.1	0.07	99.6 ± 8.1	76.8 ± 6.4	93.8 ± 15.7	0.09
%V25	43.3 ± 3.8	38.1 ± 2.7	25.5 ± 11.9	0.27	87.8 ± 8.2	57.7 ± 6.5	82.0 ± 15.9	0.016*
登録時年齢	64.2 ± 1.4	65.2 ± 1.0	59.9 ± 5.0	0.51	58.1 ± 2.4	60.2 ± 2.2	52.6 ± 5.1	0.37
女性 (%)	55.0	58.3	71.4	0.65	84.8	80.0	70.0	0.53
登録時BMI	24.3 ± 0.4	23.9 ± 0.3	21.4 ± 1.5	0.16	23.8 ± 0.7	23.0 ± 0.6	23.7 ± 1.5	0.69
発症年齢	41.5 ± 2.2	41.2 ± 1.5	29.9 ± 7.9	0.35	38.0 ± 2.9	41.0 ± 2.7	24.9 ± 6.2	0.06
アトピー型喘息 (%)	67.4	70.8	66.7	0.84	44.4	55.6	50.0	0.55
Current Smoker (%)	6.6	2.1	0.0	0.33	2.2	3.6	0.0	0.58
Ex Smoker (%)	39.6	37.4	28.6		23.9	30.9	10.0	
Never Smoker (%)	53.9	60.4	71.4		73.9	65.5	90.0	
小児発症再発	5.5	11.2	42.9	0.027*	13.0	16.4	20.0	0.80
小児発症持続	12.1	11.8	0.0		10.9	7.3	0.0	
成人発症	82.4	77.0	57.1		76.1	76.4	80.0	
過去ステロイド応用回数	0.6 ± 0.1	0.1 ± 0.1	4.0 ± 0.5	<.0001*	0.1 ± 0.2	0.1 ± 0.2	0.8 ± 1.0	<.0001*
過去増悪あり (%)	25.4	1.4	66.7	<.0001*	5.3	6.4	60.0	<.0001*
登録後2年目増悪回数	0.2 ± 0.1	0.1 ± 0.1	3.0 ± 0.3	<.0001*	0.1 ± 0.1	0.1 ± 0.0	0.8 ± 0.1	<.0001*
総IgE (IU/ml)	616 ± 116	554 ± 81	1155 ± 418	0.36	139 ± 72	225 ± 65	211 ± 154	0.67
FaNO (ppb)	44.5 ± 3.7	43.5 ± 2.6	50.6 ± 13.2	0.86	14.9 ± 0.8	13.9 ± 0.8	11.5 ± 1.8	0.22
血中好酸球数 (count/μl)	354 ± 27	337 ± 19	569 ± 98	0.07	73 ± 6	77 ± 5	77 ± 13	0.89
血中好中球数 (count/μl)	4099 ± 130	3463 ± 90	4077 ± 467	0.0003*	3578 ± 199	3634 ± 182	4265 ± 427	0.34
通年性アレルギー性鼻炎	48.4	51.9	28.6	0.44	45.7	38.2	70.0	0.17
スギ花粉症	46.2	53.5	28.6	0.26	47.8	54.6	50.0	0.79
慢性副鼻腔炎	22.0	28.2	25.0	0.57	15.8	10.0	25.0	0.59
好酸球性副鼻腔炎	15.4	16.1	14.3	0.98	2.2	3.6	10.0	0.48
鼻ポリープ	9.9	9.2	14.3	0.89	8.7	3.6	0.0	0.39
CRSwNP	4.4	6.0	14.3	0.53	2.2	0.0	0.0	0.49
好酸球性中耳炎	2.2	2.2	0.0	0.93	0.0	0.0	0.0	-
アトピー性皮膚炎	11.0	7.0	28.6	0.10	10.9	10.9	20.0	0.69
GERD	26.4	25.4	42.9	0.59	47.8	34.6	30.0	0.32
睡眠時無呼吸症候群	6.6	4.9	14.3	0.51	4.4	5.5	10.0	0.77
COPD	15.4	8.0	0.0	0.11	6.5	3.6	10.0	0.65
AERD	6.6	5.4	0.0	0.74	8.7	5.5	0.0	0.55
精神疾患	8.8	6.0	0.0	0.52	15.2	10.9	20.0	0.67
治療ステップ4 (%)	18.7	7.5	71.4	<.0001*	23.9	10.9	40.0	0.043*
ICS量 (FP相当)	590.4 ± 29.4	471.5 ± 20.7	1107.1 ± 105.9	<.0001*	596.9 ± 41.2	478.2 ± 37.6	780.0 ± 88.3	0.0037*
ICS (%)	96.7	97.8	100.0	0.78	100.0	100.0	100.0	-
LABA (%)	82.4	72.4	85.7	0.16	80.4	83.6	90.0	0.7507
LAMA (%)	29.7	14.6	71.4	<.0001*	34.8	21.8	40.0	0.2566
LTRA (%)	57.1	40.6	85.7	0.0041*	73.9	50.9	90.0	0.011*
テオフィリン (%)	26.4	12.8	42.9	0.0048*	19.6	12.7	50.0	0.021*
マクロライド (%)	8.9	4.3	28.6	0.017*	15.2	3.6	20.0	0.08
Galectin-10	55.6 ± 8.9	47.8 ± 6.3	120.1 ± 31.1	0.07	53.0 ± 10.4	26.7 ± 9.6	15.3 ± 23.4	0.12
Galectin-10/好酸球数	0.3 ± 0.1	0.2 ± 0.0	0.2 ± 0.2	0.73	0.9 ± 0.2	0.5 ± 0.2	0.2 ± 0.5	0.29
Tenascin-C	61.3 ± 3.7	52.0 ± 2.6	76.1 ± 13.0	0.034*	59.0 ± 5.9	50.2 ± 5.5	91.8 ± 12.7	0.013*
TGF-β	39849 ± 1068	38937 ± 748	36118 ± 3742	0.56	37894 ± 1525	36820 ± 1412	35867 ± 3295	0.80
IL-6	1.3 ± 0.6	1.5 ± 0.5	1.8 ± 2.1	0.94	1.4 ± 0.6	1.1 ± 0.5	6.4 ± 1.3	0.0013*

増悪: 全身性ステロイド内服3日以上 or 点滴

Mean ± SEMとして示す

Table 2. 2020 コホートにおけるクラスター解析

クラスター	Type 2			Type 2 low		
	1	2	3	1	2	3
	症状不良	良好	症状不良増悪	症状不良	良好	症状不良増悪
フェノタイプ	成人発症 喫煙 COPD合併含む		若年発症 低呼吸機能			若年発症、非喫煙 低呼吸機能
エンドタイプ	好中球数多め TNC高値傾向		混合顆粒球型炎症か TNC, Gal10, IL-6高値	Gal10, IL-6, TNC高値傾向		好中球性炎症 IL-6, TNC高値
増悪 ACT	少ない 19.6	なし 24.2	全例あり 20.3	少ない 19.5	なし 24.3	全例あり 21.7
%FEV1	やや低い	保たれている	最も低い	保たれている	保たれている	低い
BMI	標準	標準	低い	標準	標準	標準
発症年齢	40才代	40才代	若い(29.9才)	40才前後	40才前後	若い(24.9才)
Never Smoker (%)	53.9	60.4	71.4	73.9	65.5	90.0
血中好酸球数 (/ μ l)	354	337	569	73	77	77
血中好中球数 (/ μ l)	4099	3463	4077 (高め)	3578	3634	4265 (高値)
治療ステップ 4 (%)	18.7	7.5	71.4	23.9	10.9	40.0
Galectin-10	55.6	47.8	120.1 (高値)	53.0 (やや高値)	26.7	15.3
Tenascin-C	61.3 (やや高値)	52.0	76.1 (高値)	59.0 (やや高値)	50.2	91.8 (高値)
IL-6	1.3	1.5	1.8 (高値)	1.4 (やや高値)	1.1	6.4 (高値)

Table 3. 2020 コホートのクラスター解析のまとめ

2. 表現型別の増悪予測因子の検証:

2014 コホートにおいて、増悪との関連が認められたバイオマーカーについて、2020 コホートの新規症例を対象に validation を行った。検討対象症例は、2020 コホートで新規登録された症例で、2014 コホート症例とのオーバーラップはない。今回は、経口ステロイド薬と生物学的製剤を使用していない症例について解析した。

2020 コホートにおいて、令和4年度から5年度にかけて測定した TNC, IL-6, TGF- β , Gal-10 と、登録1年後までの増悪頻度との関連を検討し、増悪ありに対する寄与を検討した。

・ Type 2 ぜん息

好酸球数、FeNO、TGF- β は増悪に対して正の寄与傾向を認めたが、有意には達しなかった (Fig. 2)。一方、2014 コホートでは検討対象外であったが、血中好中球数が有意な寄与を認めた。また、Gal-10 も正の寄与傾向 ($p=0.0592$) を認めた。Gal-10 は、2年目の増悪2回以上とに有意に寄与していた (データ示さず)。

・ Type 2 low ぜん息

TNC と IL-6 の増悪への有意な寄与が認められ、2014 コホートの結果が検証された (Fig. 2)。TNC については、登録後1年目と2年目における2回以上の増悪への有意な寄与を、経口ステロイド薬と生物学的製剤の使用を問わず認めた (データ示さず)。

また、上記とは別の解析として、2014 コホートと2020 コホートの両方に登録された患者で2回測定された TNC の相関を検討したところ、有意な正相関を認め、再現性が示された (Fig. 3, $R^2=0.434$, $p<0.0001$)。前回有意な寄与を認めた TGF- β については、正の寄与傾向を示した。

・ まとめ

Type 2 群では、好酸球数や FeNO、TGF- β の寄与傾向が確認され、Gal-10 や血中好中球数の寄与が新たに示唆された。Type 2 low では TNC と IL-6 の増悪への寄与が検証された。

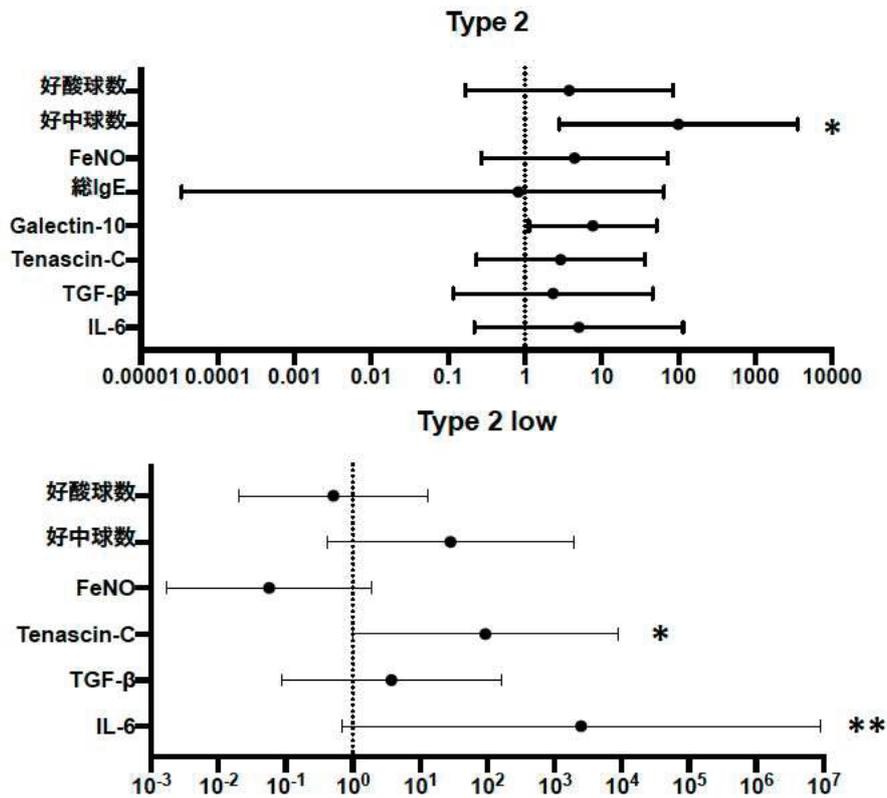


Fig. 2: 2020 コホートにおけるバイオマーカーの増悪への寄与

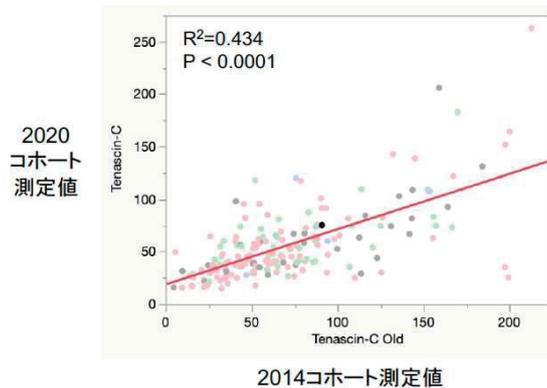


Fig. 3: Tenascin-C 測定値の再現性

3. 表現型別の増悪頻度の経年変化: (Q4: 増悪はまだ減り続けているか?)

2014 コホートにおいて解析してきた表現型別の増悪頻度を、本年度の増悪状況のデータを用いて9年目の動向として解析した。

2014 コホート9年目の増悪頻度は0.29回/年と前年と同頻度であったが、喘息増悪患者率は11.9%で、8年目より増加していた (Fig. 4)。全体解析、生物学的製剤使用の有無、表現型を問

わず、喘息増悪患者率はいずれも増加傾向にあった。2020 コホートも同様に、COVID-19 蔓延1年目と比較し、喘息増悪患者率が増加傾向にあった。

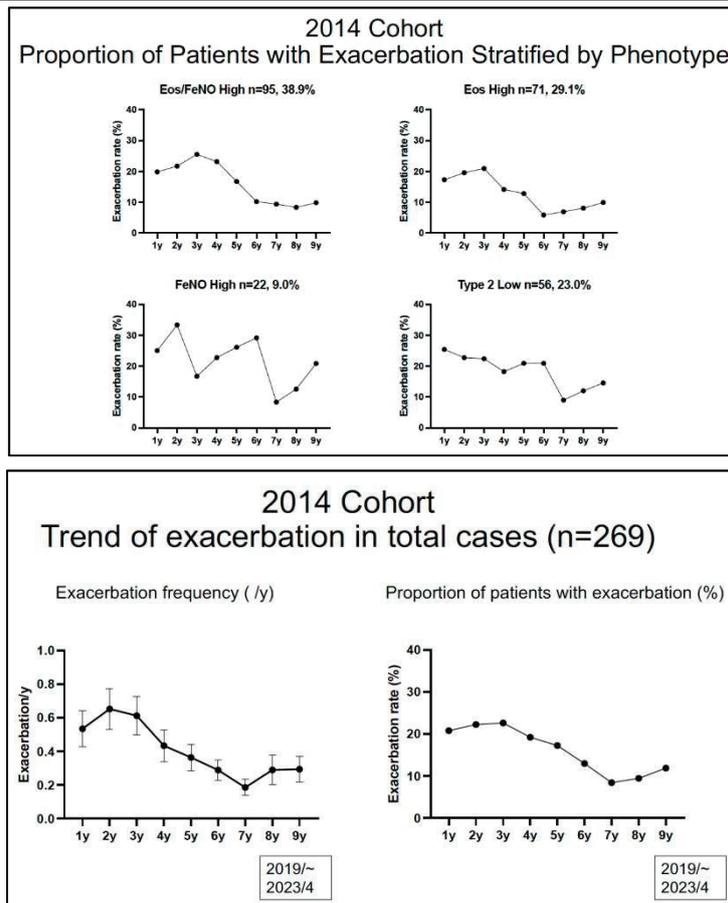


Fig. 4: 表現型別にみたぜん息増悪の時間経過

5. 長期経過不良に寄与するバイオマーカーの同定:

2014 コホートにおける、2023 年までの 9 年間にわたる表現型別の増悪頻度、呼吸機能経年低下に寄与するベースラインの因子を検討した。

・長期間の無増悪に寄与する因子

まず、7 年間で 1 回以上の増悪に寄与する因子を表現型別に検討した (Fig. 5)。

Type 2 では、高齢、女性、長期罹患は増悪に寄与していた。また、ACT 低値、過去増悪、強い治療強度も増悪に寄与していた。バイオマーカーとしては、ペリオスチンや CCL18 高値が有意に寄与し、CRP 高値例では寄与傾向を示した。

Type 2 low では、同様に長期罹患が寄与し、副鼻腔炎合併も寄与していた。Type 2 同様に ACT 低値、過去増悪の寄与が認められた。バイオマーカーとしては IL-6 が寄与していた。

・頻回増悪 (平均増悪回数 1 回/年以上) に寄与する因子

頻回増悪として、平均年 1 回以上の増悪に寄与する因子を検討した (Fig. 6)。

Type 2 では、長期罹患が寄与した。ACT 低値、1 秒量低値、過去増悪、高い治療強度も頻回増悪に寄与した。バイオマーカーとしては、CRP 高値が寄与傾向を示した。

Type 2 low では、Type 2 同様に ACT 低値、過去増悪、高い治療強度が寄与していた。

バイオマーカーとしては CRP、IL-6、補正 Gal-10 値が寄与していた。経口ステロイド非使用例では Tenascin-C も寄与していた (データ示さず)。寄与因子をまとめて、Table 4 として示す。

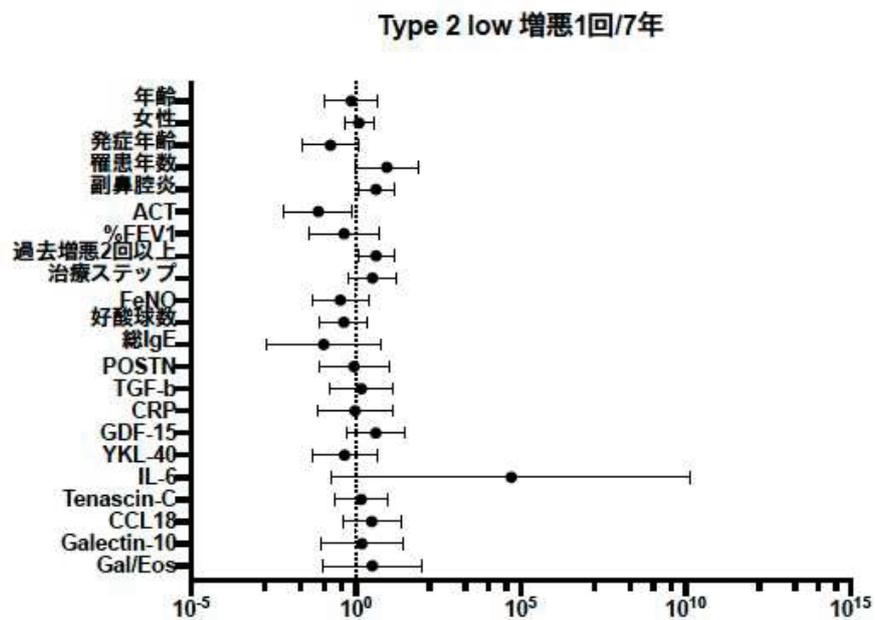
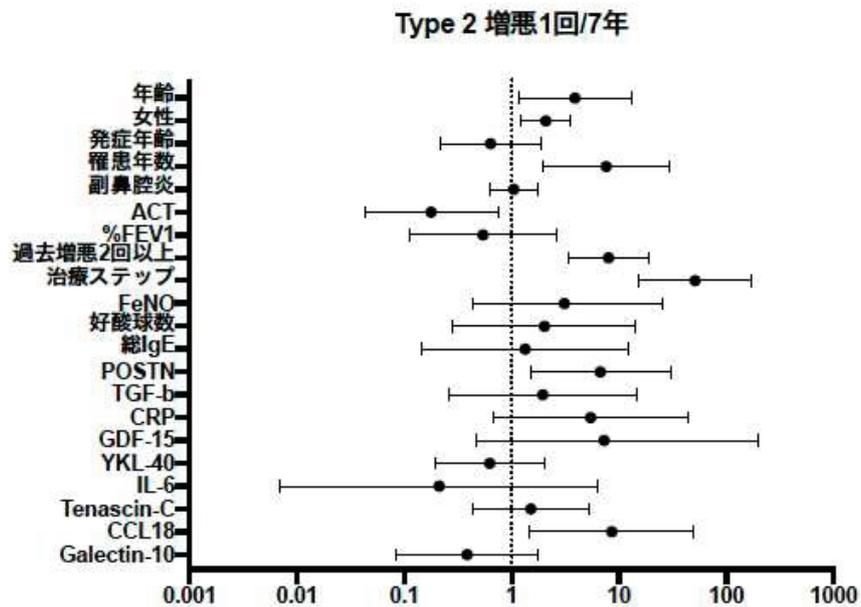


Fig. 5: 7年間で1回以上の増悪に寄与する因子の表現型別の検討

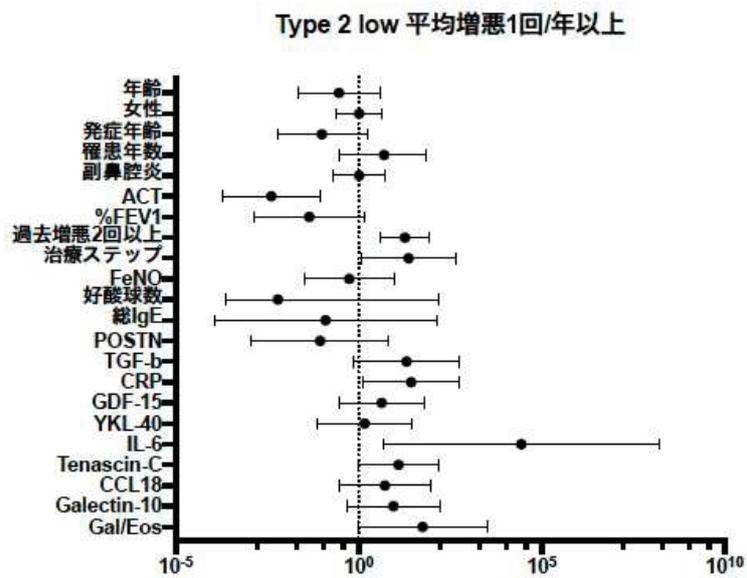
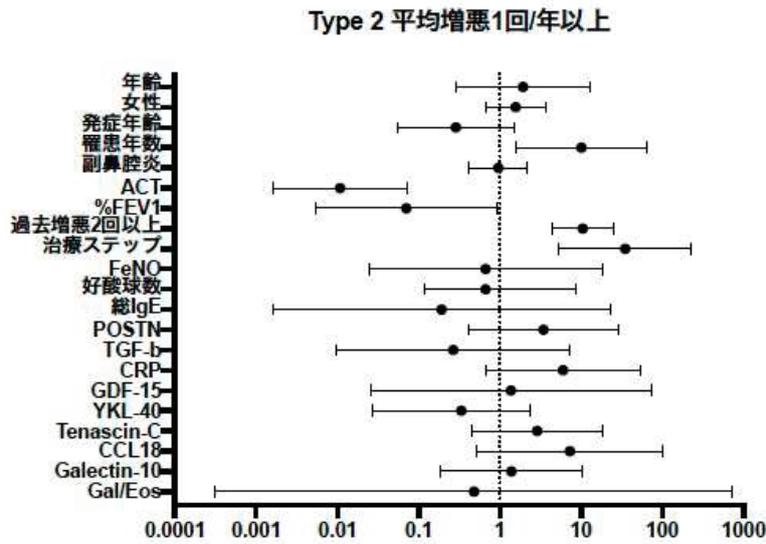


Fig. 6: 平均年1回以上の増悪に寄与する因子の表現型別検討

	Type 2		Type 2 low	
	7年間の増悪1回以上	増悪年平均1回以上	7年間の増悪1回以上	増悪年平均1回以上
年齢	0.0248*	0.4898	0.7336	0.3542
女性	0.0056*	0.2864	0.6883	0.9672
罹患年数	0.0025*	0.0160*	0.0484*	0.2457
副鼻腔炎	0.8672	0.9254	0.0229*	0.962
ACT	0.0156*	<.0001*	0.0187*	<.0001*
%FEV1	0.4441	0.0400*	0.5022	0.0755
過去増悪2回以上 (OCSを要する)	<.0001*	<.0001*	0.0229*	0.0001*
治療ステップ	<.0001*	<.0001*	0.155	0.0207*
FeNO	0.2594	0.8086	0.2742	0.6774
好酸球数 (/μl)	0.4817	0.1169	0.3362	0.0004* (逆寄与)
Periostin	0.0110*	0.2627	0.9098	0.2354
CRP	0.0911	0.1365	0.9681	0.0272*
IL-6	0.3254	0.2739	0.0067*	0.0006*
Tenascin-C	0.5144	0.2671	0.7045	0.0528
CCL18	0.0148*	0.141	0.2766	0.2487
Galectin-10/好酸球数	0.1141	0.8324	0.5075	0.0367*

Table 4: 表現型別の増悪寄与因子のまとめ

・迅速な経年低下に寄与する因子

表現型別の経年低下への寄与を検討した (Fig. 7)。5年以上フォローされ、3回以上の呼吸機能検査が施行されている症例について、1秒量の経年低下量が -50 ml/年以上に寄与する因子を表現型別に検討した。まず両表現型に共通して、1秒量高値は迅速低下のリスクが増加した。

Type 2 では女性や高齢発症の方が迅速低下のリスクは低下した。有意な寄与を示したマーカーは補正ガレクチン値のみであったが、FeNO や GDF-15、CCL18、Gal-10などは正のオッズ比を示し、迅速低下に寄与傾向を示した。

Type 2 low では、Type 2 とは異なり、発症年齢が遅い方が迅速低下のリスクが高かった。また、罹患年数が長い方が迅速低下のリスクは有意に低かった。アトピー型喘息では経年低下のリスクは低下した。オッズ比が正のバイオマーカーとしては、FeNO、IL-6、Gal-10などが挙げられたが、いずれも有意な寄与には達しなかった。

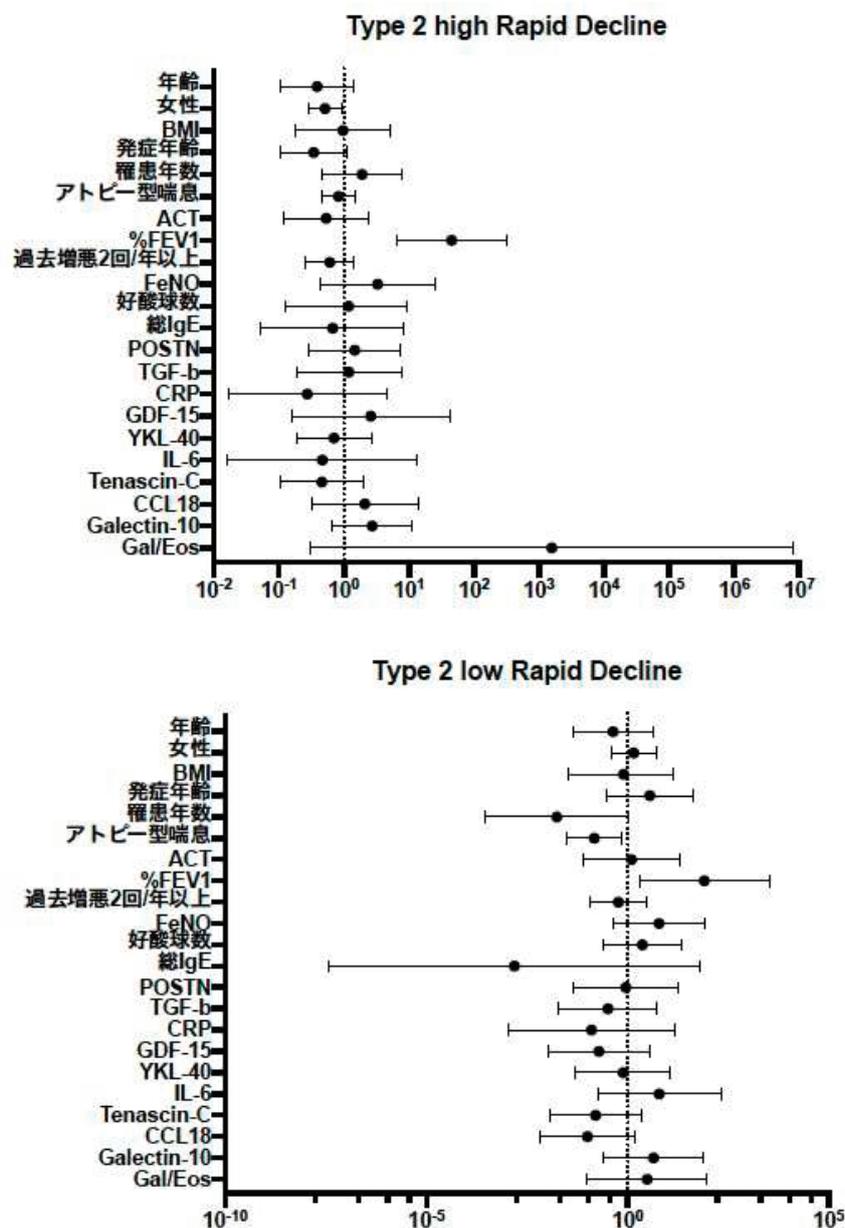


Fig. 7: 1秒量の迅速経年低下 (-50 ml/年)に寄与する因子の表現型別検討

6. HRCT 画像所見と表現型やバイオマーカーとの関連:

リモデリングに寄与する因子を表現型別に同定するために、3D 画像解析ソフト SYNAPSE VINCENT を用いて、安定期に撮像した CT における B1 のⅢ～V 次気管支の気道パラメーターを測定した。WT: Wall Thickness = Average Outer diameter - Average Inner diameter WT% = WT/Average Outer diameter×100, WA: Wall AreaWA% = (Total Area-Lumen Area)/Total Area×100。

Type 2 では、FeNO、ペリオスチン、好酸球、IgE、IL-6 が気道壁肥厚と相関した (Fig. 8)。Type 2 low では、YKL-40, GDF-15 が気道壁肥厚と相関した。

表現型によってリモデリング寄与分子が異なる可能性が示唆された。

Type 2: 気道壁指標と有意な相関があったバイオマーカー

	気道			気道	
		r/p値			r/p値
FeNO	B1-Ⅲ WT%	r=0.403 p=0.0456*	ペリオスチン	B1-Ⅲ WT%	r=0.451 p=0.0235*
	B1-Ⅲ WA%	r=0.444 p=0.0261*		B1-Ⅲ WA%	r=0.480 p=0.0151*
	B1-Ⅳ WT%	r=0.421 p=0.0361*		B1-V WT%	r=0.397 p=0.0497*
	B1-Ⅳ WA%	r=0.398 p=0.0488*	総IgE値	B1-V WT%	r=0.492, p=0.0126*
	B1-V WT%	r=0.793 p=<0.0001**		B1-V WA%	r=0.486, p=0.0137*
	B1-V WA%	r=0.793 p=<0.0001**	TGF-β	B1-Ⅲ WT%	r= - 0.581, p=0.0023**
好酸球数	B1-Ⅲ WT%	r=0.397 p=0.0495*	B1-Ⅲ WA%	r= - 0.561, p=0.0036**	
	B1-Ⅲ WA%	r=0.406 p=0.0441*	B1-Ⅲ WT%	r=0.464 p=0.0196*	
			B1-Ⅲ WA%	r=0.440 p=0.0279*	

Type 2 low: 気道壁指標と有意な相関があったバイオマーカー

	気道	r/p値
YKL-40	B1-Ⅳ WA%	r=0.901 p=0.0056**
GDF-15	B1-Ⅳ WA%	r=0.793 p=0.0334*
ペリオスチン	B1-Ⅲ WT%	r= - 0.757 p=0.0489*
	B1-Ⅲ WA%	r= - 0.757 p=0.0498*

結果のまとめ

	Type 2	Type 2 low
FeNO	**	
ペリオスチン	*	*
好酸球	*	
IgE	*	
TGF-β	**	
IL-6	*	
YKL-40		**
GDF-15		*

Fig. 8: 気道壁肥厚と相関を認めたバイオマーカーの表現型別検討

7. 呼気 H₂S の臨床的有用性に関する検討:

機器の部品調達が困難であり、本期間には検討することができなかった。

6 考察

本研究のまとめを Table 5 に示す。まず、短期増悪や頻回増悪に関連する因子として、現時点までの増悪や ACT スコアが表現型によらず共通して関与している点は重要である。関節リウマチの領域では、将来のリスクと関連する指標を定め、その指標の改善を目指す概念が、T2T (Treat to Target) と称されている。今回の検討からは、増悪と症状 (ACT スコア) は一貫してぜん息の増悪やその持続に寄与していることから、ぜん息における T2T は、増悪と症状であることが明らかとなったといえる。

そして、さらに表現型別のクラスター解析からは、Type 2 low ぜん息において、好中球性炎症との関連が示唆される IL-6 が重症化に関与していることが示唆された。Type 2 ぜん息においても、Type 2 炎症に加えて、IL-6 や TNC も高値であり、好中球性炎症が上乘せされた、混合型顆粒球性炎症の関与が示唆された。これらの知見からは、好中球性炎症への対応の必要性が示唆されている。特に IL-6 は Type 2 low ぜん息において、短期、長期、頻回増悪への寄与が示されている。このような集団に対して、すでに臨床使用されている IL-6 抗体 (トシリズマブ) が奏功する可能性があり、将来の臨床開発の必要性が示唆されたといえる。

	Type 2	Type 2 low
クラスター解析での重症例	若年発症 低呼吸機能 混合顆粒球性炎症か TNC, Gal10, IL-6高値	若年発症, 非喫煙 低呼吸機能 好中球性炎症 IL-6, TNC高値
短期増悪寄与因子	血中好中球数	TNC, IL-6
長期無増悪の阻害因子	長期罹患, 過去増悪, 高治療強度, ACT低値, POSTN, CCL18	長期罹患, 副鼻腔炎, 過去増悪, 高治療強度, ACT低値, IL-6
頻回増悪寄与因子	長期罹患, 過去増悪, 高治療強度, ACT低値, 1秒量低値	過去増悪, 高治療強度, ACT低値, 1秒量低値, CRP, IL-6, TNC
経年低下迅速化寄与因子	1秒量高値, 男性	1秒量高値, 男性, 短期罹患年数
画像的リモデリング (CT)	FeNO, POSTN, 好酸球数, IgE, IL-6	YKL-40, GDF-15

Table 5: 本研究における寄与因子のまとめ

7 総括

本研究は、「表現型別のぜん息増悪因子の同定と長期予後の解析」として、2年間の研究期間を終了した。2020 コホートにおける表現型別のクラスター解析からは、Type 2 low ぜん息における好中球性炎症の関与が示唆され、IL-6 は長期、頻回増悪との関連も示唆され、2020 コホートの新規症例でも増悪への有意な寄与が検証された。さらに、Tenascin-C については、2014 コホートで Type 2 low ぜん息の増悪への寄与が示唆されていたが、2020 コホートの新規症例でも増悪への有意な寄与が検証され、今後のバイオマーカーや治療標的としての位置付けが期待される。

また、表現型別の長期予後の解析を行い、9年間の経過を追跡しえた。この間、生物学的製剤の治療対象となった Type 2 ぜん息が先行して増悪が減少したが、その後 Type 2 low ぜん息の増悪も減少し、突出してコントロール不良な表現型は認められなくなった。高用量 ICS/LAMA/LABA 配合剤等の普及により、表現型間の格差が減少したことが推定される。一方、COVID-19 蔓延期には社会活動制限による感染症の減少により、世界的にぜん息増悪が減少した。しかし、令和 5 年の検討では、増悪は増加傾向に転じている。人類全体に及ぶ、感染防御力の低下と、社会活動制限の緩和傾向が相俟って、インフルエンザウイルス感染も増加傾向にあり、喘息増悪の動向には今後も注視が必要である。

8 期待される成果の活用の方向性

1. Treatable traits を意識した対応方針の解説書の作成

Type 2 low ぜん息では、増悪を有し最も ACT 低値である Cluster 3 は、比較的若年、若年発症、女性優位であり、喫煙歴も少なかった (Table 6)。環境因子によらず発症している可能性があり、遺伝的背景の関与も考えられる。増悪抑制の方策としては、アトピー型ぜん息が 50%, 44.4% (Cluster 3, 1) を占めており、総 IgE 値も一定の高値であり、オマリズマブの適応も考慮できる。また、%FEV1 は比較的保たれているが、LAMA の導入率は 40.0%, 34.8% と十分でなく、追加の余地がある。

Type 2 ぜん息では、増悪はないが、ACT 低値である Cluster 1 は、成人発症、喫煙率高値、COPD 併存率高値であり、ACO を含むと考えられた。増悪抑制の方策としては、これらのクラスターでは、Type 2 炎症が存在し、複数の生物学的製剤の適応がある可能性が高い。また、%FEV1 は低値だが、LAMA 導入率は十分ではない。併存症として GERD と副鼻腔炎が多く、対応を考慮する。

活用の方針としては、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、生物学的製剤が存在すること、その効果は表現型別に異なることを平易に解説し、帝京大学内の HP に掲載してある。

今回の検討から、表現型別に介入可能な因子 (Treatable traits) の候補が同定されつつある (Table 5)。Treatable traits を一覧としてまとめ、各表現型におけるチェックリストとして提示し、改訂したパンフレットに掲載することを想定して準備する。

2. 新規バイオマーカー候補 Tenascin-C と Galectin-10

TNC については、2020 コホートでも Type 2 low ぜん息において、増悪との関連が検証された。気道リモデリングとの関連が分子機能からは推定されているが、ヒトぜん息における知見は殆ど認められない。動物実験での詳細な機能解析、臨床応用するための Cut off 値の検討などが必要である。

Gal-10 については、末梢血好酸球数を超えて組織中の好酸球性炎症を示唆する所見は得られているが、再現性を得るところまでは到達していない。抗 IL-5 標的治療の効果予測因子として活用可能かどうか、現在検討をすすめている。

3. 治療標的としての IL-6

Type 2 low ぜん息では、短期、長期、頻回増悪との関連が認められ、2020 コホートでも 2014 コホートの結果が検証された。IL-6 抗体であるアクテムラ®は、すでに関節リウマチ、ステイル

病、COVID-19 に適応を有している。表現型で選択された患者を対象とした臨床試験の実行が期待される。

Cluster	Type 2ぜん息		Type 2 lowぜん息		対策
	1	3	1	3	
特徴	増悪なし ACT低値 1秒量低値	増悪あり ACT低値 1秒量低値	増悪なし ACT低値 1秒量低値	増悪あり ACT低値 1秒量低値	
頻度	15.2%	8.1%	39.3%	9.0%	
アトピー型 (%)	68.8%	55.6%	55.6%	33.3%	抗IgE抗体検討
現喫煙率 (%)	14.7%	0.0%	3.0%	0.0%	禁煙
Total IgE (IU/ml)	424	784	133	241	生物学的製剤検討
好酸球数 (/ μ l)	355	372	69	74	
好中球数 (/ μ l)	4697	4255	3616	4635	
アレルギー性鼻炎	48.5%	27.8%	36.7%	75.0%	鼻炎治療
GERD	42.4%	22.2%	28.1%	37.5%	GERD治療
SAS	9.1%	5.6%	6.7%	12.5%	夜間睡眠検査
%FEV1	83.9	73.9	85.4	87.8	LAMA使用
LAMA使用率	52.9%	38.9%	31.4%	62.5%	

Table 6: Treatable traits based on Asthma Phenotypes

【学会発表・論文】

1. 小林このみ、長瀬洋之、杉本直也、山田志保、田中明彦、福永興壺、熱田 了、多賀谷悦子、放生雅章、權 寧博. 血清 Galectin -10 値は喘息症状やメボリズムによる症状改善効果と関連する. 第 62 回日本呼吸器学会学術講演会. 京都. 2022. 4.
2. 鈴木有季、豊田光、田中悠太郎、永田真紀、石塚真菜、上原有貴、服部沙耶、竹下裕理、酒瀬川裕一、小林このみ、倉持美知雄、杉本直也、長瀬洋之. 3D 画像解析 SYNPOSE VINCENT で評価した気管支喘息患者の気道変化とバイオマーカーとの相関関係. 第 71 回 日本アレルギー学会学術大会. 東京. 2022. 10.
3. 長瀬洋之. 好酸球標的治療による Clinical Remission への期待. 第 71 回 日本アレルギー学会学術大会. 東京. 2022. 10.
4. 石塚真菜、杉本直也、上原有貴、服部沙耶、鈴木有季、竹下裕理、豊田光、酒瀬川裕一、小林このみ、倉持美知雄、長瀬洋之. 生物学的製剤使用中の重症喘息における臨床的寛解の達成率と達成患者の臨床背景. 第 71 回 日本アレルギー学会学術大会. 東京. 2022. 10.
5. 長瀬洋之. COVID-19 蔓延期を含む喘息表現型別の増悪頻度の年次推移 -環境再生保全機構コホート研究-. 第 71 回 日本アレルギー学会学術大会. 東京. 2022. 10.
6. 小林このみ、長瀬洋之. 喘息増悪予測因子としての Galectin-10 値の有用性の検討第 71 回 日本アレルギー学会学術大会. 東京. 2022. 10.
7. 長瀬洋之. 喘息の臨床的寛解. 第 31 回 国際喘息学会 日本・北アジア部会. 東京. 2022.
8. 田中悠太郎, 鈴木有季, 長瀬洋之ら. HRCT を用いた喘息表現型別の気道リモデリング関連分子の検索. 第 72 回 日本アレルギー学会学術大会. 東京. 2023. 10.
9. 小林このみ, 長瀬洋之ら. COVID-19 蔓延期を含めた喘息表現型別の増悪頻度の年次推移 -環境再生保全機構コホート研究-. 第 72 回 日本アレルギー学会学術大会. 東京. 2023. 10.
10. 長瀬洋之, 田中明彦ら. Type2 low 喘息の多様性-クラスター解析による亜集団の同定-. 第 72 回 日本アレルギー学会学術大会. 東京. 2023. 10.
11. 長瀬洋之, 岩永賢司ら. 喘息の臨床的寛解達成はその後の 1 秒量経年低下抑制と関連しない. 第 72 回 日本アレルギー学会学術大会. 東京. 2023. 10.