

分野：（１） 小児・成人ぜん息に関する調査研究

調査研究課題名：②重症ぜん息患者の増悪予防策

委託業務名：成人重症ぜん息における生物学的製剤の治療実態と効果予測因子に関する長期的検討

研究代表者：長瀬 洋之（帝京大学）

【第14期環境保健調査研究の概要】

成人重症ぜん息に使用可能な生物学的製剤（バイオ製剤）は5種まで増加したが、最も高い効果（ベストレスポンス（BR））が得られる薬剤は患者ごとに異なり、複数薬の使用を経る症例が経験される。本研究では、後ろ向き検討によって、BR薬を初回治療前に予測する背景因子を同定する。さらに、治療下での「臨床的寛解（Clinical Remission: CR）」が新たな治療目標となりつつあるが、バイオ製剤によるその持続状況や、CR達成予測因子に関する情報は十分でない。また、気道リモデリングをHRCT画像で詳細に評価可能となったが、バイオ製剤の長期効果については不明な点が多い。本研究では、5年間にわたる前向き観察を行い、CR、呼吸機能、HRCT所見の経時的推移を明らかにし、薬剤の長期的効果を比較検討する。

主要評価項目として、BR薬を予測するための、初回バイオ製剤治療開始前のベースライン因子を同定する。さらに、CR達成状況と、達成に寄与する因子を明らかにする。

副次評価項目として、バイオ製剤の使用シーケンスの実態、BR薬の種類を調査する。また、5年間にわたる長期観察で、CR、呼吸機能、HRCT所見の経時的推移を明らかにする。

探索的項目として、遺伝的背景と、BR薬やCR達成との関連を検討する。

令和6年度は、帝京大学病院症例で後ろ向き検討を行い（n=76）、バイオ製剤の使用シーケンス、BRを得たバイオ製剤の頻度、BRに関連するベースラインの因子、スイッチを要した時点でのCR達成状況に関する中間解析を行い、計画の妥当性が検証された。

令和7年度は10施設から186例まで症例登録を進捗させ、166例について解析した。

1 研究従事者（○印は研究代表者）

● 症例集積施設

○長瀬洋之、井本早穂子、竹下裕理（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、高木弘一（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科・呼吸器内科学）

東田有智、佐野安希子（近畿大学附属病院）

永田 真、中込一之、柚 知行（埼玉医科大学 呼吸器内科）

原田紀宏（順天堂大学医学部呼吸器内科学講座）

田中明彦、宮田祐人（昭和大学医学部内科学講座呼吸器アレルギー内科学）

檜澤伸之、増子裕典（筑波大学医学医療系 呼吸器内科）

槇田広佑、三上 優、三谷明久（東京大学大学院医学系研究科呼吸器内科学）

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）

斎藤純平（福島県立医科大学付属病院呼吸器内科）

● 解析支援施設

中村裕之（金沢大学医薬保健研究域医学系衛生学・公衆衛生学）

植木重治（秋田大学大学院医学系研究科病態制御医学系総合診療・検査診断学）

2 研究目的

成人重症喘息に使用可能なバイオ製剤は5種まで増加したが、最も高い効果（ベストレスポンス（BR））が得られる薬剤は患者ごとに異なり、複数薬の使用を経て最適薬に到る症例が経験される。しかしながら、BR薬の予測因子は確立しておらず、個々の薬剤の効果判定には3ヶ月以上を要することから、その予測因子を確立することは重要である。

さらに近日、バイオ製剤の高い効果を背景として、臨床的寛解（Clinical Remission（CR））が新たな治療目標として世界的に受け入れられつつあり、無増悪、症状コントロール、経口ステロイド薬（OCS）連用なし、呼吸機能最適化の全てを満たすものと定義されている。しかしながら、バイオ製剤によるCRの持続状況や、CR予測因子に関する情報は十分でない。

さらに、重症喘息の気道リモデリングは、HRCT画像の気道壁肥厚や粘液栓で詳細に評価可能となったが、バイオ製剤の長期効果については、不明な点が多い。

そこで、本研究では、以下の点を明らかにすることを目的とした。

主要評価項目として、BR薬を予測するベースライン因子を同定する。さらに、CR達成状況と、達成に寄与するベースライン因子を明らかにする。

副次評価項目としては、バイオ製剤の使用シーケンスの実態、BR薬の種類を調査する。また、5年間にわたる長期観察を行い、CR、呼吸機能、HRCT所見の経時的推移を検討する。

探索的項目として、遺伝的背景と、BR薬やCR達成との関連を検討する。

本検討により、最短期間で最適治療薬を選択し、CRに導く診療体系を樹立できる可能性がある。

また、探索的検討により、新規バイオマーカーの確立や、薬剤の効果の機序や責任細胞に関する新たな知見が得られる可能性がある。

3 研究対象及び方法

- **研究デザイン：** 多機関共同観察研究。研究基準日を設定し、初回バイオ製剤開始時までの臨床情報を後ろ向きに収集し、研究基準日から前向きに経過を追跡する。
- **組入基準：** 18才以上80才以下で、バイオ製剤使用例では、初回製剤治療開始時のベースラインにおける情報を入手できる症例。バイオ製剤非使用例では、最高用量の吸入ステロイド薬と1剤以上の気管支拡張薬を使用している症例。
- **除外基準：** 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、アレルギー性気管支肺真菌症、特発性好酸球增多症、好酸球性肺炎、好酸球性細気管支炎、全身性ステロイド薬や分子標的治療薬を要する膠原病、間質性肺炎などの併存症例、悪性腫瘍の治療中である症例。

- **調査項目、検査項目**

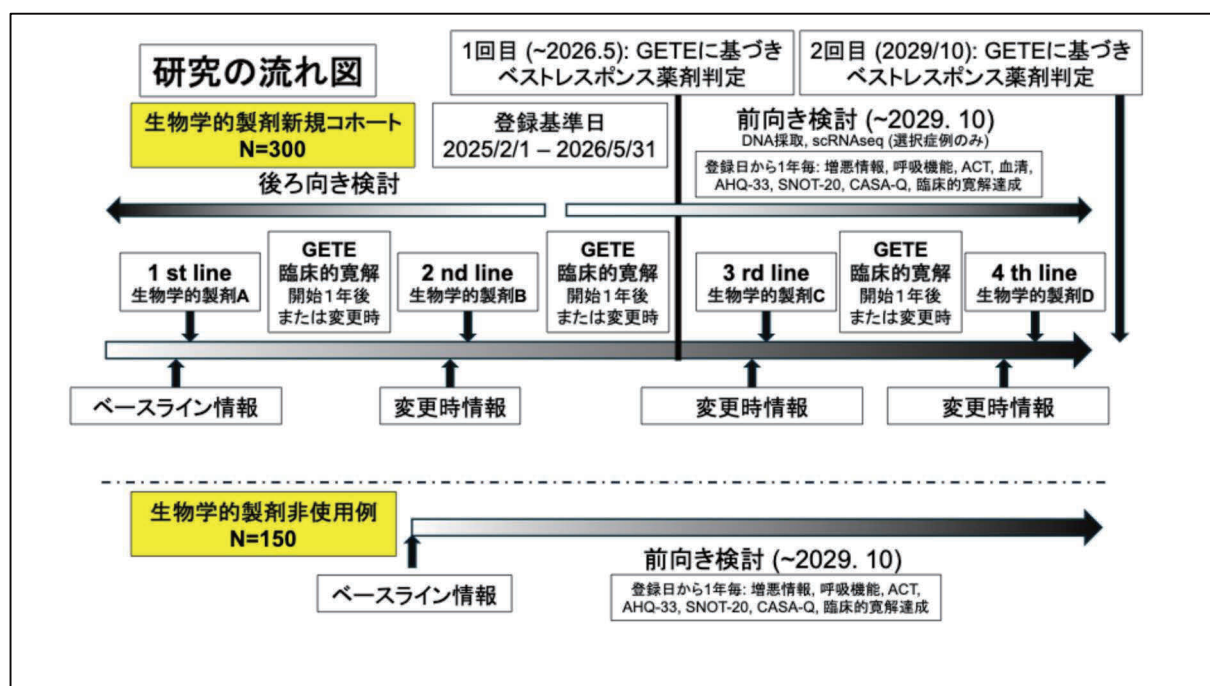
検討対象薬剤はOma（Omalizumab, IgE抗体）、Mepo（Mepolizumab, IL-5抗体）、Benra（Benralizumab, IL-5R α 抗体）、Dupi（Dupilumab, IL-4R α 抗体）、Teze（Tezepelumab: TSLP抗体）である。

- **後ろ向き情報収集：カルテ情報から収集する**
 - ・ 登録基準日の臨床情報

- ・ 初回バイオ製剤開始時（ベースライン）の臨床情報
 - ・ バイオ製剤変更/中止時の調査項目
- エンドポイント：
 - 主要評価項目：
 - ・ BR 薬とベースラインの臨床背景因子との関連
 - ・ BR 薬による CR 達成状況
 - ・ BR 薬による CR 達成に寄与するベースラインの臨床背景因子
 - 副次評価項目：
 - ・ バイオ製剤の使用シーケンス
 - ・ BR を得たバイオ製剤の頻度
 - ・ BR 薬と遺伝子多型との関連
 - ・ CR の達成/非達成と遺伝子多型との関連
- 解析方法
 - BR の定義
 - ・ 治療効果は、GETE（Global evaluation of treatment effectiveness）で評価し、Excellent、Good、Moderate、Poor、Worsening の 5 段階で評価し、Good 以上を「奏効」とする。
 - ・ 初回治療で Good 以上を得た場合は、同薬剤を BR 薬とする。
 - ・ 複数薬剤使用後に Good 以上を得て、それ以前の薬剤が Moderate 以下に止まる場合は、Good 以上を得た薬剤を BR 薬とする。
 - ・ いずれの薬剤も Good 未満の場合は、未到達例とする。
 - ・ 複数の薬剤が奏効した場合は、主治医の総合的判断に基づき、BR 薬を決定する。
 - 臨床的寛解（CR）の定義
 - Component の定義
 - i) 全身性ステロイド薬を要する増悪（評価日から過去 1 年間）
 - ii) OCS 連用なし（評価日から過去 1 年間）
 - iii) ACT $\geq$ 20 点または 23 点以上（評価日から過去 1 年 $\pm$ 6 ヶ月の 1 時点以上）
 - iv) 呼吸機能の正常化（FEV₁/FEV₁ 予測値 $\geq$ 80%），評価日から過去 1 年 $\pm$ 6 ヶ月の 1 時点以上）
 - v) FeNO $<$ 25 ppb かつ、血中好酸球数 $<$ 150 / μ l（評価日から過去 1 年間）
 - 3CR（3-component CR）： i)～iii)を満たす
 - 4CR（4-component CR）： i)～iv)を満たす
 - Biological Remission： i)～v)を満たす（探索的）
 - DNA 抽出および SNP アレイ解析
 - ・ 本研究期間のいずれかの Visit 時に採取した約 2 ml の全血を-80℃で凍結保存し、ゲノム DNA を抽出し、品質および濃度を確認した後に SNP アレイ解析を行う。

- SNP 解析には、東北大学 東北メディカル・メガバンク機構（ToMMo）が構築した全ゲノムリファレンスパネルを基盤として設計されたジャポニカアレイ® NEO を用いる。アレイは、約 65 万の tag SNP を搭載し、インピュテーション解析により、数千万規模の遺伝変異情報取得につながる設計となっている。さらに文献やデータベースに基づき、日本人特有の疾患関連 SNP（約 28,000 以上）も追加搭載されている。
- DNA 抽出およびジェノタイピングは、KURABO バイオメディカルに外部委託する。
- 令和 7 年度は、喘息診断、薬剤反応性、炎症性フェノタイプに関連する既報の SNP を SNP 解析結果から抽出し、CR との関連を検討する。
- さらに、Genome-Wide Association Study (GWAS)を実施する。

● 研究の流れ図



● 本研究の評価項目と報告予定年度

評価項目	CQ	内容	報告予定年度
主要評価項目	Q1	BR 薬の分布とその背景因子の関連	R7, 10
副次評価項目			
臨床的寛解	Q2	生物学的製剤使用例における CR 達成率	R7, 10
	Q3	CR 達成に寄与するバイオマーカーと臨床背景	R8
変更の効果	Q4	生物学的製剤変更の治療シーケンスの実態	R6
	Q5	生物学的製剤変更の効果とその予測因子	R8
中断	Q6	生物学的製剤中断の実態と中断理由、中断後の経過	R9
長期経過 (前向き)	Q7	CR 維持状況、FEV1 経年変化、CT 画像所見の経時的変化	R8-10
	Q8	時系列的变化と関連する背景因子 (ベースライン、登録時)	

【令和 6 年度】

- 帝京大学病院症例 76 例を対象として、以下の項目を検討した。

Q1: BR を得たバイオ製剤の分布とその背景因子の比較

Q4: バイオ製剤変更の治療シーケンスの実態

【令和 7 年度】

- 2025 年 12 月までに 10 施設から集積された 166 症例について中間解析を行った。

Q4: バイオ製剤変更の治療シーケンスの実態

Q1: BR を得たバイオ製剤の分布とその背景因子の比較

Q2: バイオ製剤使用例における CR の達成率

Q3: CR 達成に寄与する遺伝的背景

4 研究成果

【令和6年度】帝京大学症例の検討により（N=76）、以下の知見を得た。

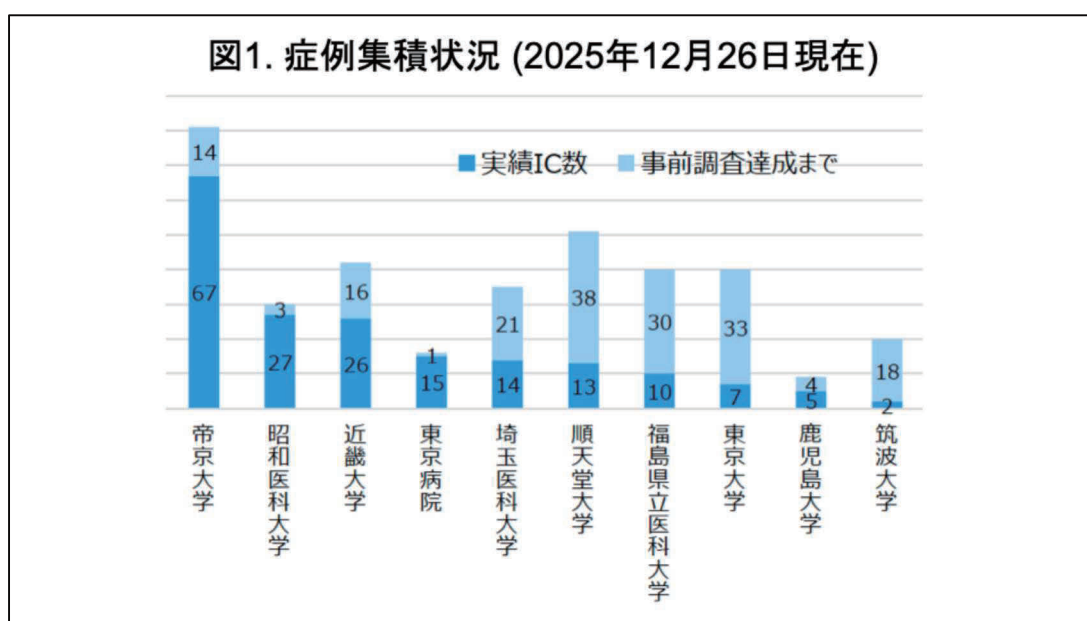
- バイオ製剤は1剤使用が58.0%であった一方、4剤以上使用例も7.4%存在し、1st lineでBRに至った症例は60.3%にとどまった。
- 1st lineでのBR達成率はDupiが最も高く（79.0%）、Omaは低率（17.2%）であり、全経過でのBR薬はDupiが最多であった。
- BR薬別の臨床背景として、Oma：T2-low・FEV₁正常、Mepo/Benra：高齢・低肺機能・好酸球高値、Dupi：若年・T2疾患合併、Teze：成人発症・T2-lowの特徴を有した。
- バイオ製剤のスイッチ時点におけるCR達成率は低く（4CR：3.2%、3CR：12.1%）、管理不十分な状態で最終薬剤へ変更されていた。

【令和7年度】

1. 症例集積状況

2025年12月26日までに、186例から同意を取得し、登録基準日における評価を166症例で完了した（Fig. 1）。昨年度の事前調査では、281症例の登録を見込んでいたが、現時点での登録症例数は当初の想定を下回った。

Fig. 1. 症例集積状況（2025年12月26日現在）



2. 患者背景

登録基準日における患者背景は（Table 1）、平均年齢61.1歳、女性が半数以上を占め、BMIは24.9 kg/m²とやや高値であった。成人発症喘息が全体の約7割を占めた。併存症としては、通年性アレルギー性鼻炎、胃食道逆流症（GERD）、慢性副鼻腔炎（chronic rhinosinusitis：CRS）が、それぞれ2～3割を占めた。

初回バイオ導入前のバイオマーカーとしては（Table 2）、FeNO 52.2 ppb、末梢血好酸球数 434.7 /μLで、Type 2喘息が優勢であったが、登録基準日では、T2マーカーは低値に抑制されていた。

Table 1. 登録基準日における患者背景

Total	N = 166
Age	61.1 ± 12.4
Sex, Female	62.1%
BMI, kg/m ²	24.9 ± 4.7
Smoking index	116.8 ± 281.5
Age of onset, years	33.6 ± 20.0
Adult-onset asthma	71.2%
Atopic asthma	62.7%
FEV ₁ , L	2.17 ± 0.83
FEV ₁ / FVC, %	69.8 ± 15.4
FEV ₁ , %predicted	90.1 ± 26.7
MMF, %predicted	59.5 ± 40.3
FeNO, ppb	27.7 ± 28.1
Blood Eosinophils, μ l	167.8 ± 203.3
Blood Neutrophils, μ l	4085.8 ± 1525.1
Total serum IgE, IU/ml	352.0 ± 1622.5
Comorbidities	
Seasonal Allergic Rhinitis	45.2%
Perennial Allergic Rhinitis	30.1%
GERD	27.1%
SAS	7.2%
CRS (Chronic Rhinosinusitis)	23.5%
Hypertension	22.3%
Atopic Dermatitis	16.2%
ECRS (Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis)	18.1%
AERD (Aspirin Exacerbated Respiratory Disease)	7.2%
Depression	3.6%

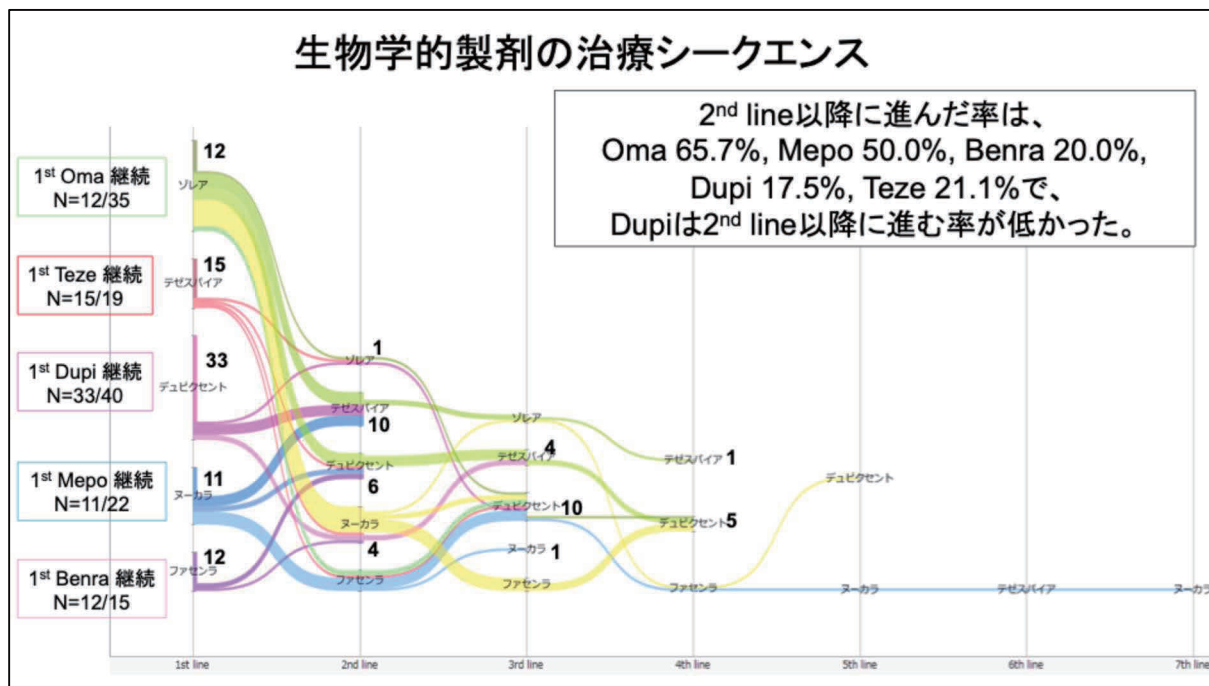
Table 2. 初回バイオ製剤導入前におけるバイオマーカー

FeNO, ppb	52.2 ± 56.1
Blood Eosinophils, μ l	434.7 ± 566.6
Blood Neutrophils, μ l	4670.5 ± 2000.6
Total serum IgE, IU/ml	1212.0 ± 4243.6

3. バイオ製剤変更の治療シーケンスの実態 (Q4)

Fig. 2 に治療シーケンスを表した Sankey diagram を示す。最大で 7th line まで到達していた。2nd line 以降に進んだ率は、Oma 65.7%、Mepo 50.0%、Benra 20.0%、Dupi 17.5%、Teze 21.1%であり、Dupi は 2nd line 以降に進む割合が最も低かった。

Fig. 2. バイオ製剤の治療シーケンス



4. ベストレスポンスを得たバイオ製剤の分布とその背景因子の比較 (Q1)

4-1. ベストレスポンスの到達状況と各バイオ製剤の分布

Fig. 3 に、BR 薬に到達した治療ライン数の分布を示す。1st line で BR が得られた症例は 74 例 (64.9%) にとどまり、4th line 以上を要した症例も 7 例 (6.1%) 存在した。

全治療経過を通じて同定された BR 薬の分布を Fig. 4 に示す。BR 薬として最も多かったのは Dupi で 49 例 (37.1%) を占め、次いで Teze が 25 例 (18.9%)、Benra が 16 例 (12.1%)、Mepo が 13 例 (9.8%)、Oma が 11 例 (8.3%) の順であった。一方、観察期間内に BR に到達しなかった未到達症例は 18 例 (13.6%) 存在した。

Fig. 3. ベストレスポンス薬に至った治療ライン

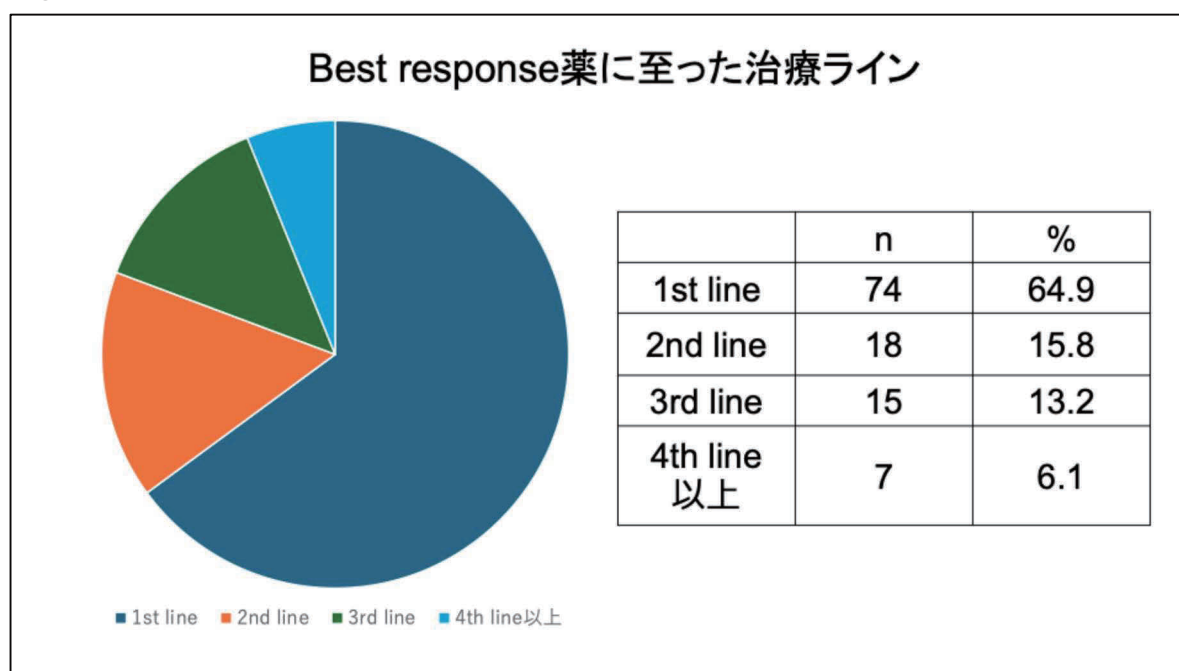
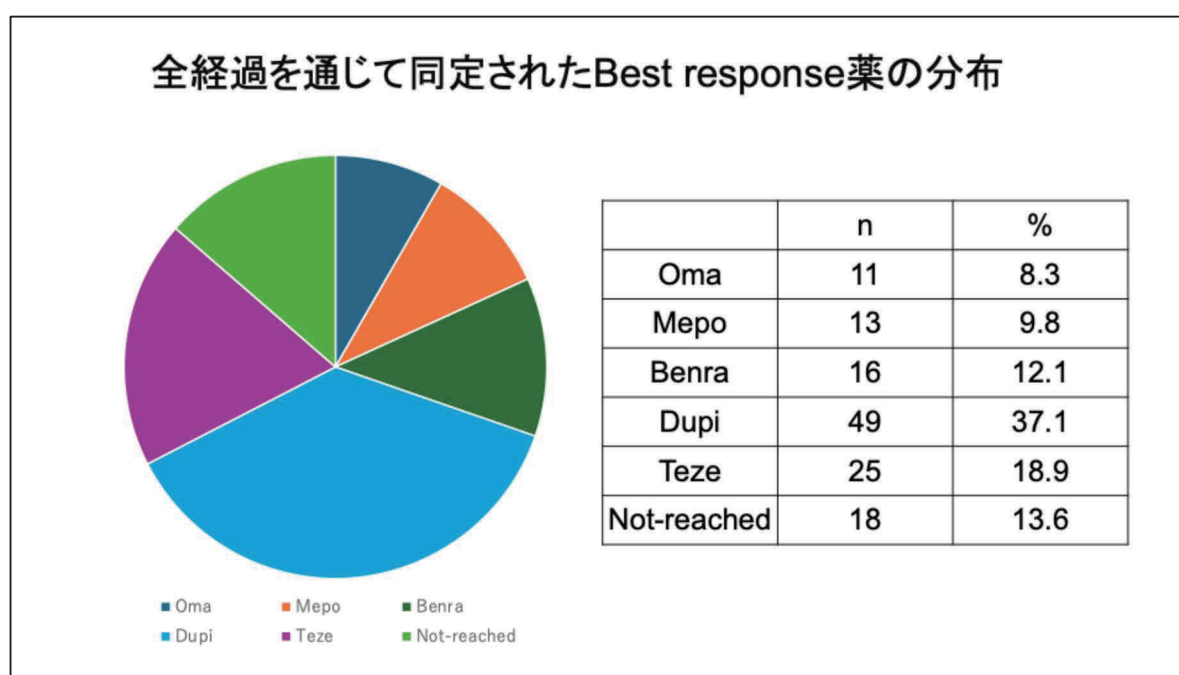


Fig. 4. 全治療経過を通じて同定されたベストレスポンス薬の分布



4-2. ベストレスポンス薬別の患者背景の差異

次に、BR 薬剤別に、初回バイオ投与前の患者背景を比較した

- 年齢：Oma 群で若年症例が多く、Mepo および Benra 群では高齢症例においても BR が得られていた (Table 3)。
- 併存症：CRS は Dupi および Mepo 症例で、ECRS は Mepo、Benra、Dupi 症例に高率に併存していた (Fig. 5, Table 3)。Oma 症例では、AR の合併が多く、ECRS 合併例はなかった。未到達症例で CRS、ECRS の併存はなかったが、GERD 合併率が高かった。
- 呼吸機能検査：Oma 群では FEV_1 が最も高値、Mepo 群では低値で (Fig. 6)、末梢気道指標である $\%V_{25}$ および $\%MMF$ では、その傾向が顕在化していた (Fig. 7)。
- バイオマーカー：Mepo、Benra、Dupi 群では血中好酸球数および FeNO が高値で、Oma 群および Teze 群では低値であった (Fig. 8)。血清 IgE 値は Dupi 群で最も高値であった。Benra 群で血中好中球数が低い傾向が認められた。

以上の結果を Table 4, Fig. 9 にまとめた。

Fig. 5. ベストレスポンス薬剤別の臨床背景の比較

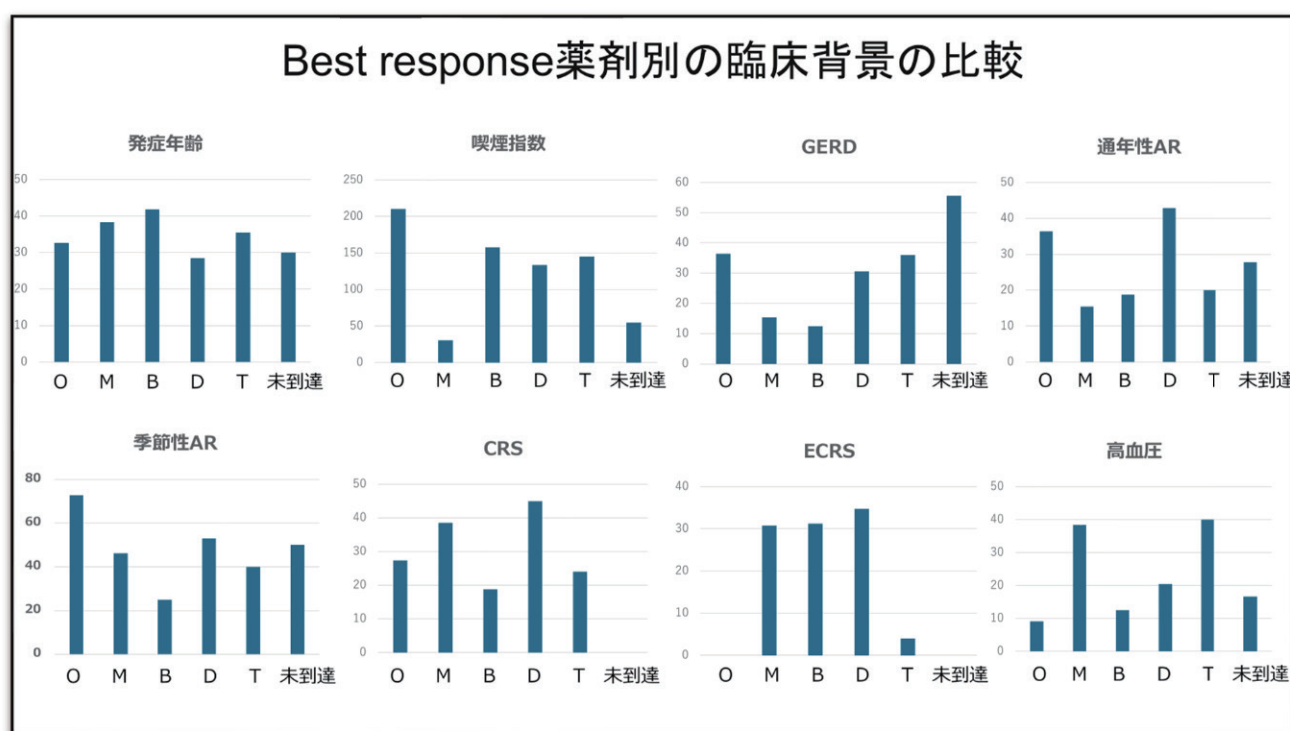


Fig. 6. ベストレスポンス薬剤別の呼吸機能検査値

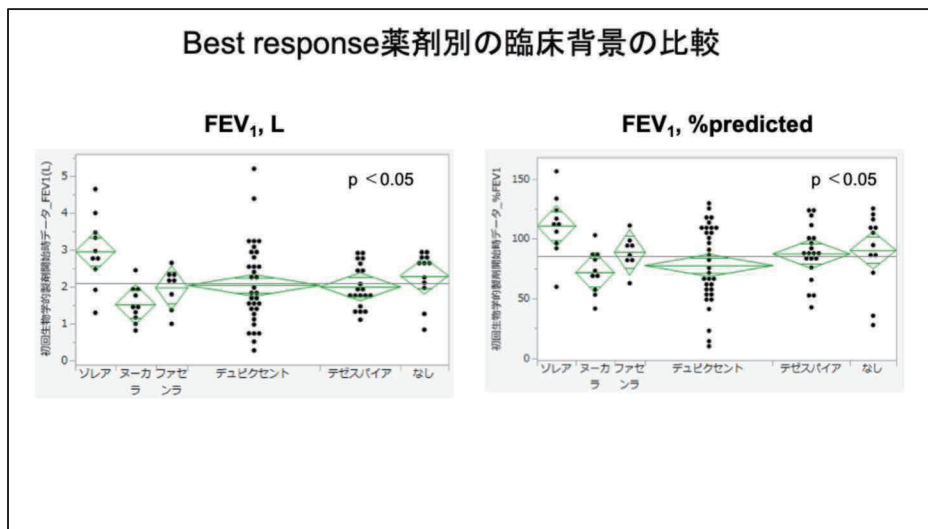


Fig. 7. ベストレスポンス薬剤別の末梢気道指標

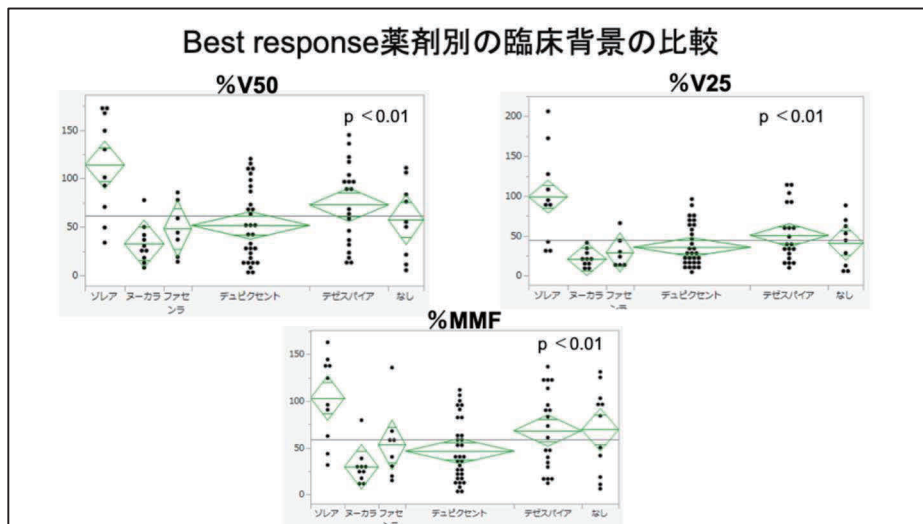


Fig. 8. ベストレスポンス薬剤別のバイオマーカー

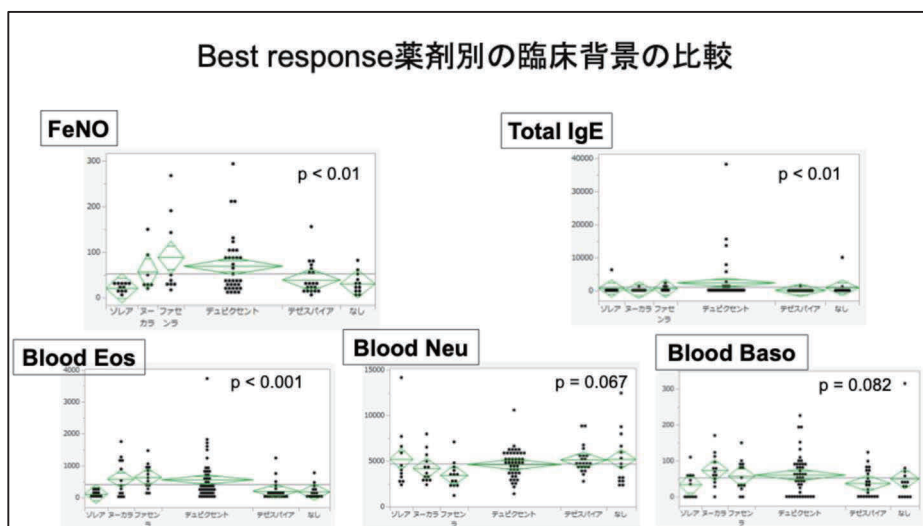


Table 3: ベストレスポンス薬別に分類したベースラインの臨床背景

	Oma	Mepo	Benra	Dupi	Teze	Not-Reached	P
N	11	13	16	49	25	18	
Age	52.4 ± 12.1	67.3 ± 10.4	67.3 ± 9.5	59.7 ± 10.8	59.4 ± 13.1	59.6 ± 12.4	<0.05
Sex, Female	72.7%	69.2%	62.5%	49.0%	76.0%	61.1%	0.27
BMI	24.2 ± 3.9	23.7 ± 4.0	24.5 ± 4.1	25.0 ± 5.1	25.9 ± 5.4	25.3 ± 4.4	0.82
Age of onset	32.6 ± 20.8	38.3 ± 24.7	41.8 ± 17.6	28.4 ± 20.1	35.5 ± 19.6	29.9 ± 22.0	0.28
Duration	20.1 ± 17.5	26.4 ± 15.0	23.6 ± 14.2	29.0 ± 17.3	22.8 ± 13.5	25.9 ± 15.2	0.49
Adult onset	72.7%	69.2%	86.7%	59.2%	84.0%	61.1%	0.22
Smokin Index	772 ± 1133	200 ± 273	393 ± 299	318 ± 230	498 ± 565	163 ± 117	0.70
FEV ₁ , L	2.96 ± 0.97	1.52 ± 0.50	1.98 ± 0.55	2.04 ± 1.11	2.00 ± 0.57	2.30 ± 0.67	<0.05
FEV ₁ , %pred	110.8 ± 26.0	71.8 ± 18.3	88.8 ± 14.3	77.7 ± 32.0	87.4 ± 22.5	90.5 ± 31.5	<0.05
V ₂₅ , %pred	99.2 ± 58.0	20.8 ± 10.2	29.3 ± 19.7	35.9 ± 26.7	50.9 ± 34.9	41.2 ± 29.8	<0.01
MMF, %pred	103.3 ± 45.6	29.7 ± 19.6	53.1 ± 38.6	46.5 ± 33.4	68.5 ± 42.0	69.4 ± 45.9	<0.01
FeNO, ppb	20.5 ± 9.0	56.7 ± 48.4	88.2 ± 90.5	69.2 ± 65.2	38.9 ± 36.8	30.3 ± 23.7	<0.01
Eos, /μl	122 ± 80	588 ± 580	643 ± 387	566 ± 670	210 ± 293	181 ± 203	<0.001
Neu, /μl	5212 ± 3442	4208 ± 1674	3434 ± 1463	4627 ± 1583	5112 ± 1481	5192 ± 2945	0.067
Baso, /μl	33.5 ± 36.9	74.0 ± 44.1	57.9 ± 44.7	60.3 ± 55.6	36.8 ± 37.1	50.0 ± 80.9	0.082
IgE, IU/ml	743 ± 1892	266 ± 303	754 ± 769	2425 ± 6666	190 ± 336	934 ± 2666	<0.01
Comorbidities							
GERD	36.4%	15.4%	12.5%	30.6%	36.0%	55.6%	0.095
Perennial AR	36.4%	15.4%	18.8%	42.9%	20.0%	27.8%	0.18
Seasonal AR	72.7%	46.2%	25.0%	53.1%	40.0%	50.0%	0.20
AD	18.2%	7.7%	12.5%	26.5%	16.0%	27.8%	0.55
CRS	27.3%	38.5%	18.8%	44.9%	24.0%	0.0%	<0.05
ECRS	0%	30.8%	31.3%	34.7%	4.0%	0.0%	<0.01
AERD	0%	0.0%	0.0%	16.3%	8.0%	11.1%	0.20
Depression	0%	0%	6.3%	2.0%	8.0%	5.6%	0.70
HTN	9.1%	38.5%	12.5%	20.4%	40.0%	16.7%	0.13

AR: Allergic rhinitis, AD: Atopic dermatitis, CRS: Chronic Rhinosinusitis, ECRS: Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis, Eos: Eosinophils, GERD: Gastroesophageal reflux disease, HTN: hypertension, Neu: Neutrophils, As for biomarkers, patients not using continuous oral corticosteroids were analyzed.

Table 4. ベストレスポンス薬剤別のベースラインの臨床背景の比較

オマリズマブ (Oma)	比較的若年
	末梢気道指標含め、呼吸機能が保たれている
	T2-low で、FeNO、末梢血好酸球数はいずれも低値
メポリズマブ (Mepo)	高齢でも効果あり
	CRS および ECRS の合併率が高い
	呼吸機能低下例でも効果を期待できる
	T2-high で、FeNO および末梢血好酸球数が高値
ベンラリズマブ (Benra)	高齢でも効果あり
	ECRS の合併率が高い
	T2-high で、FeNO および末梢血好酸球数が高値
	血中好中球数が低い傾向
デュピルマブ (Dupi)	血清 IgE 値が最も高値
	CRS および ECRS の合併率が高い
テゼペルマブ (Teze)	特徴的な患者背景・併存症認めず
	T2 バイオマーカー (FeNO および末梢血好酸球数)は比較的low
未到達群 (Not-reached)	GERD 合併率が比較的高く、T2 鼻疾患合併なし
	T2-low の傾向
	呼吸機能は中間的

Fig. 9. ベストレスポンスと関連するベースラインの患者背景のまとめ

BRと関連するベースラインでの患者背景のまとめ						
	Oma	Mepo	Benra	Dupi	Teze	未到達
比率	8.3%	9.8%	12.1%	37.1%	18.9%	13.6%
患者背景	若年	高齢				
	ECRS非合併	CRS・ECRS合併				CRS非合併
	AR合併			AD合併 AR合併		GERD合併
呼吸機能 (FEV ₁ , MMF)	良好	不良				
バイオマーカー	T2-low 好酸球数/ FeNO低値	T2-high 好酸球数/FeNO高値			T2-low 好酸球数/ FeNO低値	T2-low傾向 好酸球数/ FeNO低値
			好中球低値	総IgE高め		

5. 生物学的製剤使用例における臨床的寛解達成率と経過中の推移 (Q2)

登録基準日 (visit 1) における、バイオ製剤を使用中の患者全体の 4CR 達成率は 22.2%、3CR で 32.4%であった (Fig. 10)。Component 別では ACT 23 点の達成率が 41.9%と最も低かった。

また、バイオ製剤別の CR 達成率 (4CR、3CR) は、Oma (15.4%、23.0%)、Mepo (23.5%、35.3%)、Benra (50.0%、54.5%)、Dupi (28.9%、41.5%)、Teze (6.7%、16.7%) であった (Fig. 11)。バイオ製剤導入後であっても CR に到達しない症例が半数以上存在した。

Fig. 10. 登録基準日における臨床的寛解達成率

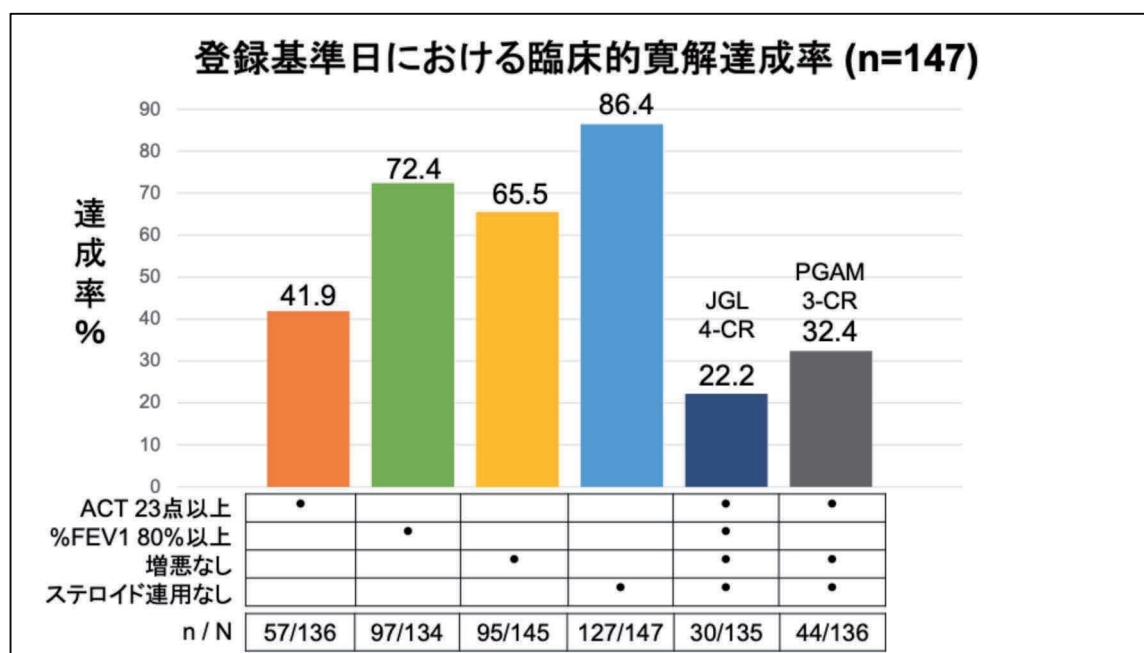
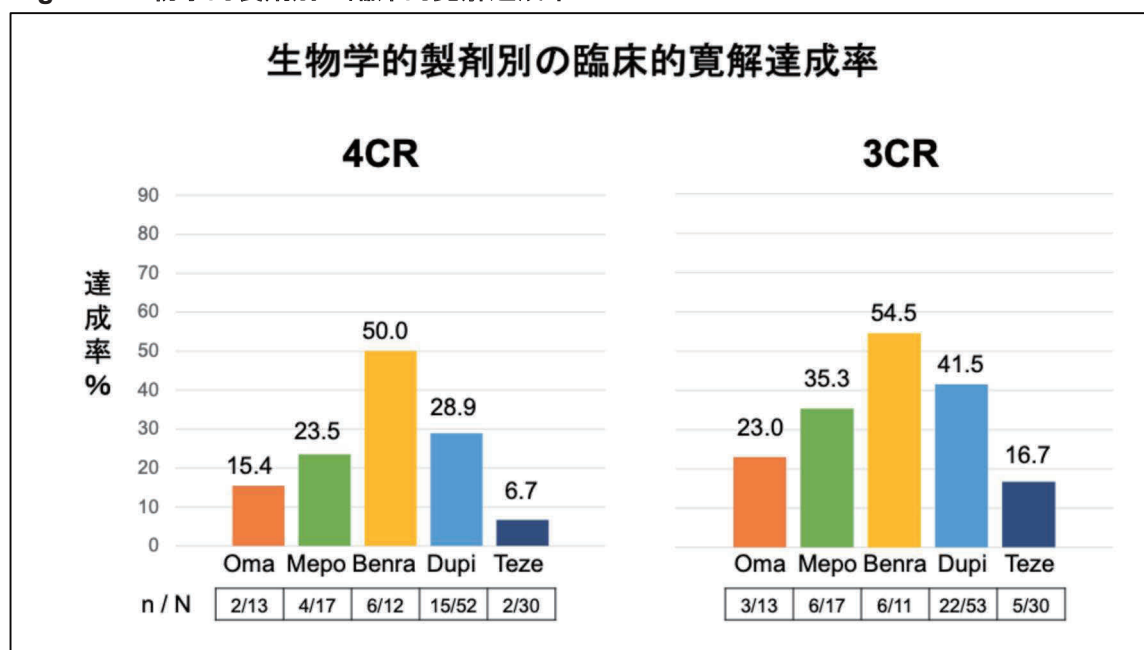


Fig. 11. 生物学的製剤別の臨床的寛解達成率



バイオ製剤をスイッチ後にBR薬に到達した症例を対象として、経過中のCRの達成率を検討した。BR薬到達前のCR達成率は低く、4CRでは4.1%、3CRにおいても8.3%にとどまったが、BR薬到達後は、各々30.3%、36.4%へと上昇した (Fig. 12)。%FEV₁もBR薬到達後に改善した (Fig. 13)。CR達成率はBR薬到達後に初めて増加しており、早期にBR薬に到達する重要性が示唆された。

Fig. 12. 2剤以上を使用し、ベストレスポンスに至った症例の臨床的寛解達成率の推移

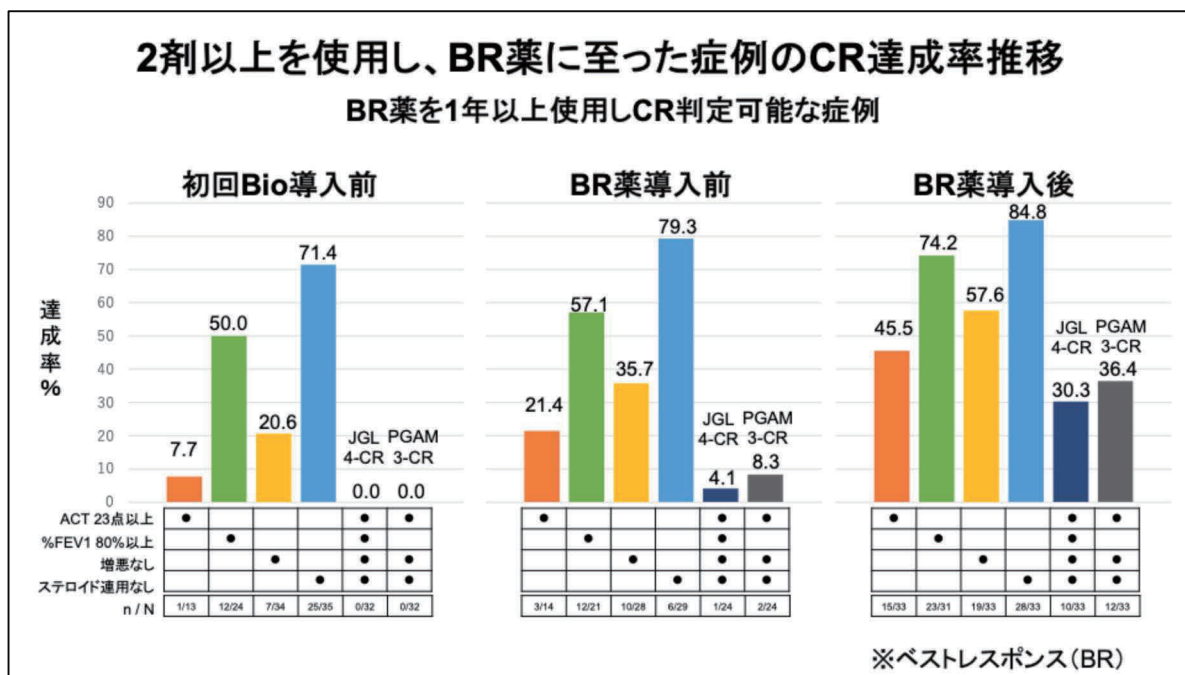
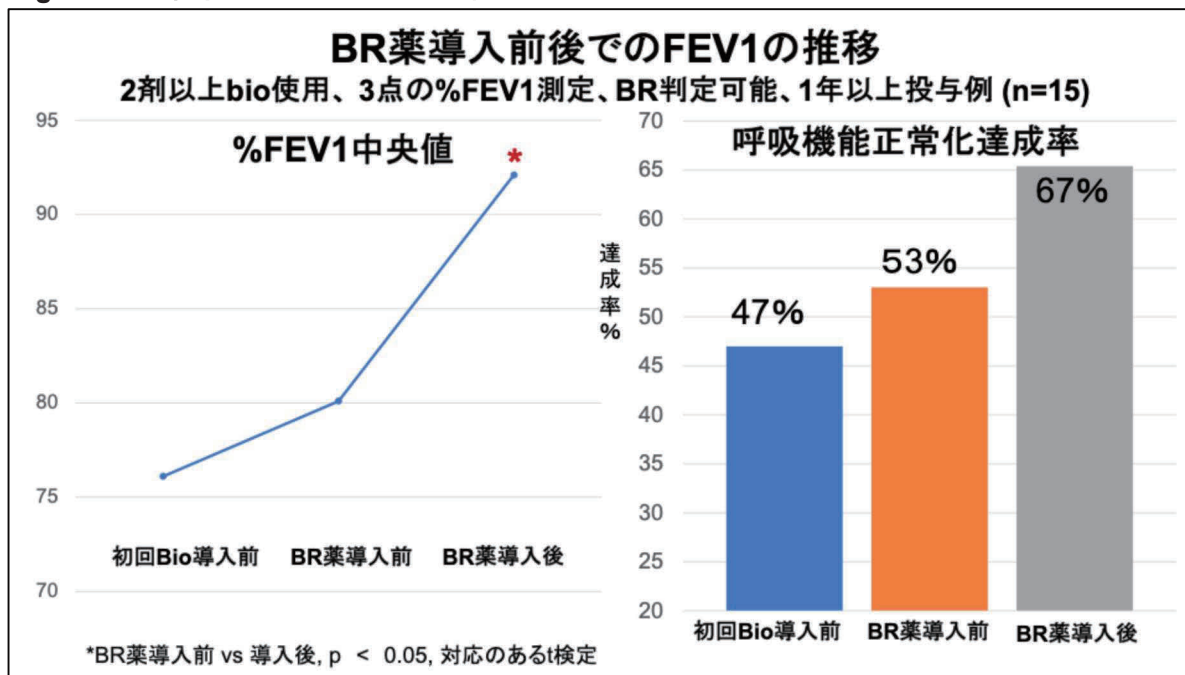


Fig. 13. BR薬導入前後でのFEV₁の推移



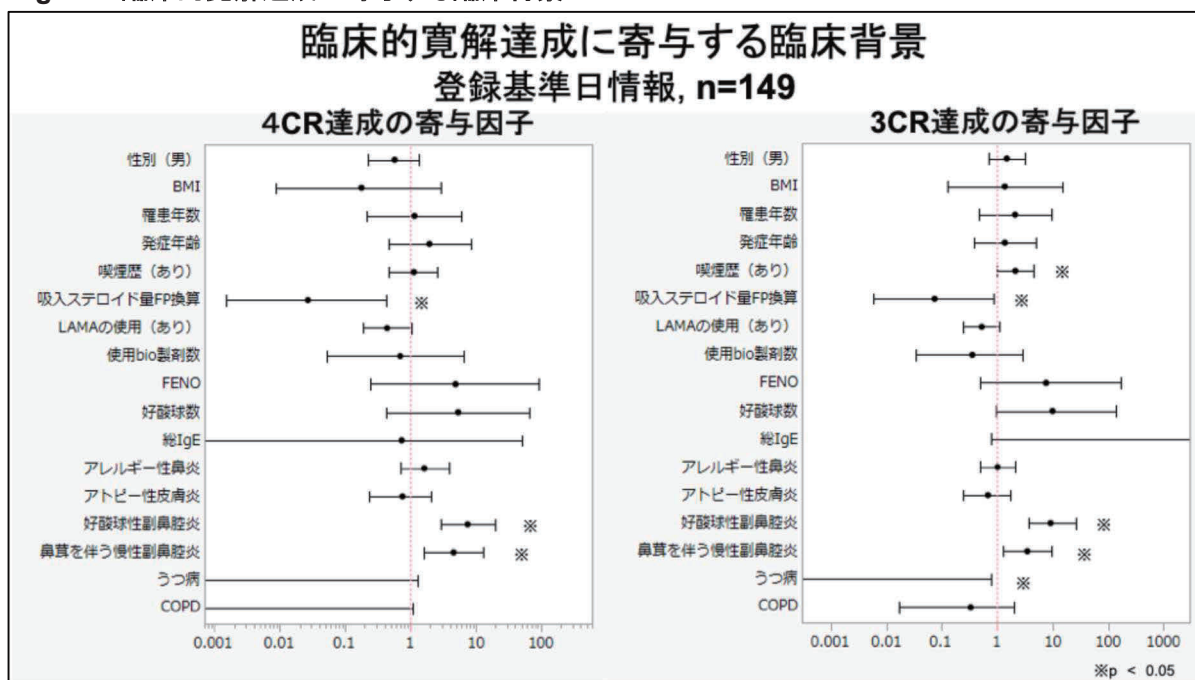
6. 臨床的寛解達成に寄与する臨床背景と遺伝的背景 (Q3)

6-1. 臨床的寛解達成に寄与する臨床背景

CR 達成に寄与する登録基準日 (visit 1)における臨床背景を検討した (Fig. 14)。

4CR および 3CR に共通して、ICS 用量が高いほど CR 達成が困難であった。ECRS の合併は CR の達成に対して正に寄与し、うつ病合併は負に寄与した。

Fig. 14. 臨床的寛解達成に寄与する臨床背景



6-2. 臨床的寛解達成に寄与する遺伝的背景

SNP アレイは数万の SNP 情報を含むが、今回は喘息診断や、薬剤反応性、炎症性フェノタイプに関連する既報の SNP の解析結果を人為的に抽出し、CR との関連を、帝京大学における 48 症例の DNA 検体を対象として解析した。今回は症例数が限られているため、バイオ製剤別の解析ではなく、全症例を対象として検討した。SNP ジェノタイプデータを用いて主成分分析を行ったところ、血縁関係にある可能性が高い 2 検体が認められたため、これらのうち 1 検体を解析対象から除外した。SNP 間で CR や、個別の component の達成・非達成で頻度に有意差があった SNP について、エンドポイント達成に及ぼすオッズ比 (OR) を示す (Table 5)。

Type 2 炎症に関連する分子として、IL-33 やその受容体 ST2、IL-13、TSLP、IgE 受容体に関連する SNP が抽出された。一方で、Non-type 2 炎症に関連する、IL-6 受容体、あるいは気道構築に関連する ADMA33、 β 受容体である ADRB2、酸化ストレス関連の NQO1 なども抽出された。

Table 5. 生物学的製剤の効果と関連する遺伝子多型

Endpoint	分子	rs	Allele	効果	OR 95%CI	p	既報の機能
3CR	ADAM33	rs511898	C/C	+	5.85 (1.578-24.320)	0.0079*	Non-T2, 気道過敏性、 固定性気流閉塞 非好酸球性重症喘息
	ADRB2	rs1042713	G/G	+	4.73 (1.18-21.55)	0.029*	Arg16Gly ミスセンス変異, Gly16 型: 受容体脱感作, IL-5 系効果予測候補
	IL-33 intron	rs11739623	T/T	-	1.512e-9 (- 0.601)	0.017*	IL-33 発現調節に影響
4CR	TSLP	rs1837253	C/C	+	13.5 (1.513-293.605)	0.02*	喘息診断, Torgerson DG. Nat Genet. 43: 887, 2011
	IL-13	rs20541	G/G	-	0.21 (0.029-0.955)	0.043*	Dupi 反応予測候補
	IL-6R	rs7130588	A/A	-	0.15 (0.017-1.06)	0.057	アレルギー性喘息の 危険因子
	NQO1	rs1800566	A/A	+	4.31 (0.975-19.572)	0.054	酸化ストレス耐性低下, 喫煙・PM2.5 感受性
OCS free	FCER1B	rs573790	C/C	-	0.174 (0.03 - 0.84)	0.03*	Oma 反応性候補 Rojo-Tolosa. 2024 review
	IL-33 intron	rs11739623	T/T	-	0.14 (0.019-0.895)	0.039*	IL-33 発現調節に影響
	ST2 (IL1RL1)	rs8832	A/A	+	2.869e+8 (1.428-)	0.024*	mRNA 安定性・発現制御, ST2 シグナル調整
	TSLP 関連	rs2289278	C/G	+	3.122e+8 (1.809-)	0.013*	Teze 反応予測候補 喘息感受性

5 考察

本研究では、多施設データを用いて重症喘息におけるバイオ製剤治療の実態を包括的に解析した。1st line で BR に至る症例は約 3 分の 2 にとどまり、薬剤間で BR 達成率や治療シークエンスに明確な差が認められた。BR 薬別の患者背景は昨年の単施設解析と概ね一致し、多施設データによりその一般化が確認された。さらに、BR 薬への到達が臨床的寛解達成および呼吸機能改善に強く関連することが示された。加えて、Type 2 炎症関連遺伝子のみならず、非 Type 2 経路や気道構築に關与する遺伝的背景が治療反応性に關与する可能性が示唆された。

治療シークエンスに関しては、多施設解析においても 1st line で BR に至る症例は 64.9%にとどまった。2nd line 以降へ進む割合は Oma および Mepo で高い一方、Dupi は 17.5%と最も低く、1st line で BR に至りやすい傾向が再現性をもって示された。全経過を通じた BR 達成率も Dupi で最も高く、Teze は承認後の症例蓄積を反映して一定割合を占めた。一方、BR 未到達症例が一定数存在する点は、今後の治療最適化に向けた重要な課題である。

BR 薬別の臨床背景として、Oma は若年・呼吸機能温存・T2-low 表現型、Mepo および Benra は高齢・低肺機能・好酸球高値の Type 2-high 表現型との関連が明確であった。Dupi は CRS/ECRS 合併に加え、本年は血清 IgE 高値が特徴として抽出された。Teze は明確な併存症を伴わず、T2 バイオマーカー低値例でも BR に至りうる点が特徴的であった。BR 未到達症例では GERD 合併が多く、併存症を考慮した治療選択の重要性が示唆された。

****臨床的寛解 (CR) ****については、4CR 達成率 22.2%、3CR 達成率 32.4%と既報と同程度であり、ACT 達成率が最も低かった。BR 薬到達前の CR 達成率は極めて低値であったが、BR 薬到達後には FEV1 および増悪が有意に改善し、CR 達成率は 30%台に上昇した。これらの結果から、バイオ製剤治療においては、早期に BR 薬へ到達することを治療目標とする重要性が改めて示された。

CR 達成因子については、既報と同様に ICS 高用量が阻害因子、副鼻腔炎合併が促進因子であり、上気道を含めた包括的管理の重要性が示された。今後、症例数をさらに増加させ、介入可能な treatable traits を明確にすることが、CR 達成率向上に寄与すると考えられる。

遺伝的背景に関しては、TSLP、IL-13、IL-33 などの Type 2 炎症関連 SNP が治療反応性と関連する一方、IL-6 受容体、ADRB2、ADAM33、NQO1 など非 Type 2 経路や気道構築に關与する SNP も抽出された。これらは、Type 2 指向性治療が十分に奏効しない症例の存在を説明し得る要因と考えられる。症例数は限定的であるものの、CR や治療反応性と関連する SNP を同定し得た点は意義深く、今後は GWAS を含む網羅的解析により、遺伝的背景に基づく治療反応性の全体像を明らかにする必要がある。

6 次年度に向けた課題

昨年度は、帝京大学症例を用いて研究計画全体の妥当性および潜在的な問題点の検証を行い、研究計画の実効性を確認できた。一方で、今年度の多施設からの症例集積は当初の想定どおりには進捗しなかった。症例集積が停滞した要因として、初回バイオ製剤投与前の臨床情報が 15 年以上前に遡る症例が存在し、情報収集が困難であった点や、EGPA および ABPM を除外基準とした影響が考えられた。特定の治療シークエンス (例: IL-5 系無効→Dupi 有効、Dupi 無効→Teze 有効) に関連する詳細な臨床背景のサブグループ解析を行うためには、さらに症例を増加させることが必須である。300 症例の登録達成に向けて、新たに県立広島病院、新潟大学、佐賀大学、熊本大学の

4 施設より研究参加の承諾を得た。登録期限は 2026 年 5 月 31 日まで延期させていただき、目標の 300 症例への到達を目指したい。

研究基盤としては、帝京大学アカデミックリサーチセンター（TARC）内に構築した EDC は順調に稼働している。SNP 解析についても、帝京大学症例での中間解析を実施することができた。次年度はこれらの基盤を活用して、さらに多数例での解析を進める予定である。

次年度は、バイオ製剤使用患者における登録基準日から 1 年後の各種臨床指標の推移と CR の安定性についての解析に着手する。さらに登録基準日の情報から 1 年後の CR 達成と関連する因子についての解析を行い、縦断的視点からの報告を行う予定である。

7 期待される成果の活用の方向性

環境再生保全機構による公害健康被害予防事業の中で、本調査研究は「重症ぜん息患者の増悪予防策」の確立を主要な目的としている。

1. BR 薬を規定するベースライン因子の同定：本年度の解析から、バイオ製剤の治療選択肢の拡大に伴い、患者ごとに最適な BR 薬が異なり、複数のバイオ製剤を経て最適薬に到達する症例が少なからず存在することがさらに明らかとなった。本研究では、BR 薬を規定するベースライン因子を明らかにし、不要な治療シーケンスを減らすことを主要な成果の一つとして位置づけている。これらの知見が確立されれば、治療選択に携わるぜん息専門医のみならず、多くの重症ぜん息患者を診療する一般診療医に対しても、実践的な治療指針を提供することが可能となる。成果の普及手段としては、学術論文、診療ガイドラインへの反映、学会や講習会での教育的発信に加え、冊子や Web 媒体を活用した情報提供が想定される。

2. BR 薬選択のための遺伝的背景の同定：本研究では探索的課題として、遺伝子多型と BR 薬および CR との関連について検討を行った。遺伝子検査は現時点では喘息診療に実装されていないが、本年度の解析により、症例数は限定的であるものの、Type 2 炎症関連分子に加え、Non-Type 2 経路や気道構築に関与する分子の関与が示唆された点は重要な成果である。

SNP 解析に用いたジャポニカアレイ® NEO パネルは、日本人集団において高頻度に認められる SNP を網羅的に搭載しており、日本人に成果を還元するためのツールとして適切であると考えられる。次年度以降は、さらに unsupervised な GWAS を実施し、網羅的なアプローチを遂行していく。

肺癌では、すでにドライバー遺伝子の網羅的解析による治療選択が実現しているが、多因子疾患であり Gene-Environment の相互作用が関与する喘息でのパネル作成の難易度は極めて高いが、これまで実現されてこなかった、「バイオ製剤選択のための遺伝的背景検討パネル」として実装されることが究極的な目標である。

3. 臨床的寛解の評価とその阻害因子の同定と介入：さらに臨床的寛解「CR」が新たな治療目標として国際的に受け入れられつつある。本年度の結果から、CR は容易に達成されるものではない一方で、BR 薬に到達することで達成率が大きく向上することが示された。CR は患者の QoL と密接に関連することから、その阻害要因を明らかにし、介入可能な要素 (treatable traits) を整理することは、重症ぜん息管理の精密化に直結する成果と考えられる。これらを実装するための方策としては、CR 判定サイト、Treatable traits 判定サイトなどの作成が将来的には考えられる。

これらのアプローチにより、環境再生保全機構が掲げる重症喘息管理の向上という事業目標に貢献することが期待される。

【学会発表・論文】当該研究に関連するものについて

● 第 65 回 日本呼吸器学会 学術講演会, 2025. 4, 東京.

1. 石井 聡, 梶谷 真紀, 喘息における副鼻腔炎の存在は下気道粘液栓と関連する
2. 石塚 眞菜, 杉本 直也, 喘息における臨床的寛解の安定性—10 年間にわたる推移の後ろ向き検討—
3. 井本 早穂子, 鈴川 真穂, T2-low 喘息の多様性と増悪寄与因子の検討
4. 長瀬 洋之, 小林 このみ, メポリズマブのランダム化比較試験の除外基準該当症例：実臨床での臨床背景と効果 —J-Real-Mepo 試験サブグループ解析—
5. 小林 このみ, 長瀬 洋之, メポリズマブによる臨床的寛解達成率と血清バイオマーカーとの関連 —J-Real-Mepo 試験—
6. 長瀬 洋之, 原田 紀宏, JGL2024 における臨床的寛解
7. 竹下 裕理, 小林 このみ, 重症喘息におけるベストレスポンスを得る生物学的製剤の予測因子同定のための研究計画と予備的検討
8. 長瀬 洋之, 重症喘息の治療選択における FeNO（呼気一酸化窒素濃度）の有用性

● 第 74 回 日本アレルギー学会学術大会 2025 年 10 月, 東京

1. 長瀬洋之, One Airway 時代の喘息治療～重症喘息の“ベストレスポンス”を探る～
2. 長瀬洋之, 重症喘息における IL-5 標的治療—好酸球の生物学とリアルワールドデータを含めて—
3. 小林このみ, 長瀬洋之, 10 年間の喘息表現型別の増悪頻度の年次推移と治療の変化—環境再生保全機構コホート研究最終報告—
4. 井本早穂子, 竹下裕理, 喘息での生物学的製剤初回導入前にベストレスポンス薬を予測するための臨床指標の同定
5. 竹下裕理, 井本早穂子, 複数の生物学的製剤を使用した重症喘息におけるベストレスポンス薬による臨床的寛解達成状況
6. 石塚眞奈, 杉本直也, 重症喘息における長期経過後の臨床的寛解達成に寄与する因子の解析（後ろ向き検討）