

(3) 気管支ぜん息の動向等に関する調査研究

①気管支ぜん息患者の長期経過及び変動要因

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

- 多施設ぜん息コホートの検討から -

研究代表者：長 瀬 洋 之

【第 11 期環境保健調査研究の概要・目的】

(概要)

本調査研究は、既に確立している多施設ぜん息コホートにおけるバイオマーカーを含めた包括的な患者背景情報を活用し、組み入れ後の増悪情報や呼吸機能検査値を追加収集し、患者背景との関連を検討することで、増悪や呼吸機能の迅速低下に関連する因子を同定しようとするものである。

(目的)

1. 既に確立している多施設喘息コホートにおける患者背景情報と、組み入れ後の増悪状況との関連を検討する。バイオマーカーを含めた患者背景から増悪予測因子を同定し、増悪しやすい患者に対する指導に資する情報を同定する。
2. 増悪症例の患者背景について、表現型によるタイプ分けを行い、表現型に応じた層別化指導指針を策定する。
3. 同様に、1 秒量の経年低下への寄与因子も表現型別に同定する。
4. 最終的には、増悪や迅速な呼吸機能の経年低下に寄与する因子と対応する指導内容をまとめた冊子を作成し、環境保全機構のソフト 3 事業に有益な資材として使用できるように整備する。

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・呼吸器内科学）

斎藤純平（福島県立医科大学附属病院呼吸器内科）

鈴川真穂（独立行政法人国立病院機構東京病院呼吸器内科）

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）

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呼吸病態医学分野）

2 平成 30 年度の研究目的

平成 30 年度は、平成 29 年度に収集した 1 年後までの情報に加えて、登録基準日 3 年後までの増悪情報を追加収集し、以下の検討を行うことを目的とした。また、バイオマーカーとして、最近の網羅的解析で、難治性喘息病態への関与が示唆された血清 CCL18 (PARC) と血清 Tenascin C 濃度を測定し、解析項目に追加した。

- 1) 登録 1 年後からの 2 年間ににおける増悪（遠隔増悪）や、登録後 3 年間にわたり毎年 1 回以上増悪を認める頻回増悪に寄与する因子を同定する。
- 2) 平成 29 年度に作成した増悪予測式の有用性を検証する。登録 1 年後の臨床情報を予測式に

代入し、その後の1年間の増悪を予測しうるかどうかと検討し、予測式の妥当性を検証する。

3) 表現型を2型炎症群、非2型炎症群、中間群の3群に分類し、表現型別に増悪関連因子を同定する。登録時の呼気一酸化窒素濃度 (FeNO) 25 ppb と、末梢血好酸球数 150 / μ L を閾値とし、3つの表現型に分類した。

4) 1秒量の経年低下と関連する因子を同定する。経年低下と関連する因子についても、表現型別に検討する。

3 平成30年度の研究対象及び方法

以下に示す、654名からなる多施設ぜん息コホートのベースラインの臨床情報は、2010年3月から2014年4月の間に収集されている (図1)。

図1. 多施設ぜん息コホートで2014年4月までに収集されているベースライン臨床情報

- ・ **患者背景**: 年齢, 性別, BMI, 喫煙歴, 発症経過, 発症年齢, 罹患年数, 家族歴
ペット飼育歴, 病型 (アトピー/非アトピー)
- ・ **併存症**: GERD (FSSG), アレルギー性鼻炎 (SACRA), 副鼻腔炎, COPD,
アスピリン過敏症, 精神疾患
- ・ **治療**: ステップ, ICS量, LABA・LTRA・テオフィリン・抗IgE抗体・経口ステロイド
- ・ **コントロール**: ACT, 治療下重症度, 予定外, 救急受診, 全身ステロイド屯用, 入院
- ・ **呼吸機能**: スパイロメトリー (FEV1/FVC, %FEV1),
強制オシレーション (R5, X5, Mostgraph or Masterscreen IOS)
- ・ **気道炎症**: FeNO, 末梢血好酸球数・比率, 血清ペリオスチン値, 血清TGF- β 値
- ・ **アトピー素因**: 血清総IgE値, HD・ヤケヒョウヒダニ・スギ特異的IgE (クラス)

平成29年度に、登録基準日から1年後までの増悪情報を追加収集したが、平成30年度はさらに登録基準日から3年後までの増悪情報を追加収集した。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。登録後1年目からの2年間における増悪 (遠隔増悪) や、3年間にわたり毎年1回以上増悪を認める頻回増悪の有無別で2群に分類し、2群間で登録時の臨床情報を比較し、増悪と関連する因子を明らかにした。

さらに、登録日以降に呼吸機能検査が3回以上施行された症例での検査値を収集し、1秒量の経年低下量を最小二乗法による回帰直線の傾きから求めた。検査施行条件は各施設内で統一し、気管支拡張薬吸入後または定期治療薬吸入後の検査値を検討した。1秒量の経年低下については、 -40 ml/年より速い群を迅速低下群とし、非迅速低下群との間で、登録時の臨床背景について2群間の比較を行い、迅速低下と関連する因子を同定した。

表現型の分類については、登録時の呼気一酸化窒素濃度 (FeNO) 25 ppb と、末梢血好酸球数 150 / μ L を閾値とし、3つの表現型に分類した。2型炎症群は FeNO 高値かつ末梢血好酸球数高値、非2型炎症群は、FeNO 低値かつ末梢血好酸球数低値、中間群は FeNO 高値または末梢血好酸球数高値として3群に分類し、表現型別に増悪や迅速低下への寄与因子を同定した。

2群間の比較は、t検定またはカイ二乗検定で行い、有意差を認めた項目については、ロジス

ティック回帰分析で単変量解析を行い、さらに単変量解析で有意差を認めた項目から指標を選択し、多変量解析を行った。

さらに、平成 29 年度に作成した予測式に、登録 1 年後の時点での臨床情報を代入し、その後の 1 年間の増悪を予測しうるかどうかを検討し、予測式の妥当性を検証した。

4 平成 30 年度の研究成果

1. コホートのフォローアップ状況

既に形成されていたコホート 654 例中、436 例 (66.7%) について登録 3 年後までの増悪情報を収集可能であった。また、192 例について、3 回以上の呼吸機能検査を施行しており、経年低下量の算出が可能であった。

2. 長期経過における増悪と関連する因子

・遠隔増悪と関連する因子

登録基準日 1 年後からその後の 2 年間に 1 度でも増悪を認めた場合、遠隔増悪ありと定義した。436 例中 26.6%で遠隔増悪を認めた。遠隔増悪群では、女性優位、低喫煙指数、若年発症、長期罹患、高い治療強度、コントロール不良、%FEV1 低値の特徴を認めた。1 秒量の経年低下量は増悪なし群で有意に大きかった。

・頻回増悪と関連する因子

登録基準日からその後の 3 年間に毎年 1 度以上増悪を認めた場合、頻回増悪ありと定義した。436 例中 7.3%で頻回増悪を認めた。頻回増悪群では、女性優位、若年発症、長期罹患、高い治療強度、コントロール不良、%FEV1 低値の特徴を有した。また、アトピー性皮膚炎合併群で増悪率が有意に高く、単変量解析でも有意な寄与を示した。アトピー型ぜん息で頻回増悪率が有意に高く、頻回増悪群では、血清 TGF- β 濃度、血清 CCL18 濃度が有意に高値で、血清テネイシン濃度は高値傾向であった。

・さまざまな増悪についての背景因子のまとめ

短期増悪、遠隔増悪、頻回増悪について、増悪群に共通した患者背景として、女性優位、低喫煙指数、若年発症、長期罹患が抽出され、治療強度が高く、コントロール不良で、1 秒量は低値であり、併存症としては、アトピー性皮膚炎や鼻炎が挙げられた。アトピー型ぜん息で増悪が多い傾向を認めた。一方、無増悪群で、むしろ 1 秒量の経年低下は早かった。バイオマーカーとしては、短期増悪群ではペリオスチン低値、遠隔増悪や頻回増悪群では血清テネイシン C 高値、頻回増悪群では血清 TGF- β と血清 CCL18 が高値であった。

さらにまとめると、若年発症で、長期罹患しており、喫煙も控えてきたが、現在不調で、重い治療を要し、特に鼻炎やアトピー性皮膚炎を合併している場合に増悪が多いといえる。アトピー型、ペリオスチン低値、TGF- β 高値、血清 CCL18 高値などは頻回に増悪しやすいタイプで認められた。

3. 増悪予測式の有用性

平成 29 年度に、登録時の情報と登録 1 年後までの増悪情報から作成した増悪予測式を作成した。本予測式は、一般診療の場面での使用を想定し、バイオマーカーを省いた指標で作成した。

増悪予測スコア = ICS 用量 (フルチカゾン相当 μ g/日) $\div$ 100 + (鼻炎あり) $\times$ 3

+ (経口ステロイド屯用 2 回/年以上あり) $\times$ 10 点

本予測式に、登録後 1 年後の情報を新たに収集して代入し、その後 1 年間の増悪や救急受診・

入院率との関連を検討した結果を示す。

増悪予測スコア	<5	5 ≤ <10	10 ≤ <15	15 ≤
増悪率	7.2%	14.2%	26.3%	54.6%
救急受診・入院率	1.2%	2.1%	5.2%	15.6%

いずれの指標も増悪予測スコアの増加に伴い、該当率が増加しており ($p < 0.001$)、予測式の有用性が示された。

4. ぜん息表現型別にみた臨床背景の多様性

次に、表現型別の臨床背景や臨床指標を比較した。FeNO 25 ppb と末梢血好酸球数 $150/\mu\text{L}$ で分類すると、双方高値の2型炎症群に33.5%、双方低値の非2型炎症群に23.8%、どちらかが高値である中間群に48.7%が属した。

非2型炎症群の特徴として、女性優位、低年齢、コントロール不良で、入院が多く、1秒量は保たれていたが経年低下量が大きく、GERD と精神疾患合併が多く、アトピー性皮膚炎の合併率は低かった。2型炎症群では、発症年齢は高めで、副鼻腔炎合併が多く、1秒量の経年低下も少ないが、1秒量は低値であった。2型炎症群ではペリオスチン、CCL18、総IgE、ダニ特異的IgEが高く、非2型炎症群では、テネイシンが高値傾向にあった。

5. ぜん息表現型別の増悪寄与因子

短期増悪（登録日以降1年間の増悪）への寄与因子につき、表現型別に解析した。増悪頻度は、2型炎症群で25.6%、中間群で21.2%、非2型炎症群で26.7%と有意差を認めなかった。

表現型を問わず増悪群に共通した因子として、女性優位、低発症年齢、長期罹患、鼻炎合併、高い治療強度、コントロール不良、低%FEV1 があげられた。各表現型に特徴的な増悪寄与因子として、2型炎症群ではイヌ飼育、末梢血好酸球高値、非2型炎症群では、低年齢、テネイシン高値があげられた。中間型群と非2型炎症群ではアトピー性皮膚炎合併例で増悪率が高かった。

さらに、頻回増悪について表現型別にバイオマーカーを検討すると、増悪群では、2型炎症群では末梢血好酸球高値、非2型炎症群ではTGF- β 高値、好酸球数低値、テネイシン高値傾向が認められた。中間型群ではCCL18高値であった。好酸球数高値は2型炎症群の、テネイシン高値は非2型炎症群の増悪バイオマーカーとなる可能性が示唆された。

6. 1秒量の経年低下に関与する因子

3回以上呼吸機能検査を施行された192症例について、経年低下量を求め、 -40 ml/年 を超えて低下した群を迅速低下群、超えない群を非迅速低下群とした。35.4%が迅速低下群に相当し、経年変化量は $-104.0 \pm 29.2\text{ ml/年}$ であった。一方非迅速低下群では、 $+29.2 \pm 5.7\text{ ml/年}$ であった。迅速低下群と非迅速低下群の2群間で臨床背景を比較した。

迅速低下群では、女性優位傾向、低喫煙指数、短期罹患年数の特徴を認めたが、%FEV1は有意に非迅速低下群より高値であった (91.6 ± 2.5 vs $83.8 \pm 1.9\%$)。重要な点として、治療強度やコントロール状態については、迅速低下の有無で有意差を認めなかった。病型・バイオマーカーとしては、迅速低下群では非アトピー型優位、末梢血好酸球数低値傾向を示し、末梢血好酸球数低値は単変量、多変量解析でも迅速低下に有意に寄与した。

7. ぜん息表現型別の迅速低下への寄与因子

迅速低下群では、低喫煙指数、短期罹患年数、%FEV1高値の特徴は表現型を問わず共通であった。迅速低下に寄与する因子として特徴的であった点として、非2型炎症群では、非アトピー型、ダニ特異的IgEクラス低値があげられ、アトピー素因や感作を有しないことが迅速低下リ

スクとなっていた。2 型炎症群では末梢血好酸球低値に対して、非 2 型群では高値が迅速低下リスクであった。中間群のみで TGF- β 低値があげられた。

	増悪への寄与因子			迅速低下への寄与因子		
	T2	中間型	NT2	T2	中間型	NT2
患者背景	年齢	年齢	年齢			
	性別 (女性)					
	喫煙指数	喫煙指数	喫煙指数			
	発症年齢					
	罹患年数					
	イヌ飼育	イヌ飼育		イヌ飼育	イヌ飼育	
併存症	アトピー性皮膚炎	アトピー性皮膚炎				
	鼻炎					
治療強度				治療強度		
コントロール 状態				コントロール 状態		
呼吸機能	%FEV1			%FEV1		
	経年低下量	経年低下量	経年低下量			
病型 バイオマーカー				アトピー型		
	末梢血好酸球数	末梢血好酸球数		末梢血好酸球数	末梢血好酸球数	末梢血好酸球数
	血清ペリオスチン	血清ペリオスチン				
	血清テネイシンC		血清テネイシンC			
	血清TGF-β		血清TGF-β	血清TGF-β	血清TGF-β	血清TGF-β
	血清CCL18	血清CCL18	血清CCL18			
				ヤケヒョウヒダニ 特異的IgE		ヤケヒョウヒダニ 特異的IgE

オレンジは増悪群で高値または背景を有する場合に増悪率や迅速低下該当率が高い項目。

ブルーは増悪群で低値または背景を有する場合に増悪率や迅速低下該当率が低い項目。

表 1. 増悪と経年低下に関与する因子のまとめ

8. 増悪と経年低下に関与する因子のまとめ (表 1)

以上をまとめると、増悪と経年低下への寄与因子は大きく異なっていることが明らかとなった。増悪については、高い治療強度や現在のコントロール不良状態、%FEV1 低値、鼻炎合併が寄与し、将来の増悪予測はこれらの因子に準拠すれば困難は少ないと考えられた。一方、迅速低下は現在のコントロール状態とは関連がなく、%FEV1 もむしろ保たれていることから、気づかれないうちに進行するリスクがあり、早期発見のためには、定期的な呼吸機能検査の必要性も示唆された。

表現型別に見ると、増悪寄与因子として、2 型炎症群ではイヌ飼育、末梢血好酸球高値、中間型群と非 2 型炎症群ではアトピー性皮膚炎合併、非 2 型炎症群では、低年齢、テネイシン高値があげられた。好酸球数高値は 2 型炎症群の、テネイシン高値は非 2 型炎症群の増悪バイオマーカーとなる可能性が示唆された。迅速低下寄与因子としては、非 2 型炎症群では、非アトピー型、ダニ特異的 IgE クラス低値があげられ、アトピー素因や感作を有しないことがなっていた。2 型炎症群では末梢血好酸球低値に対して、非 2 型群では高値が迅速低下リスクであった。

5 第 11 期環境保健調査研究の総括

(1) 第 11 期環境保健調査研究における各年度の目標 (計画)

【平成 29 年度】

1. 多施設ぜん息コホートにおける増悪状況の把握

654 名からなる多施設ぜん息コホートは、厚生労働科学研究費補助金 免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業、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 (平成 24~26 年度, 班長 大田 健)において形成された (UMIN000013697)。本コホートの臨床情報は、2010 年 3 月から 2014 年 4 月の間に収集されている (別紙参照)。今回の研究計画についても、全ての共同研究者から承諾を得ている。

収集された臨床情報としては、患者背景 (年齢, 性別, BMI, 喫煙歴, 発症経過, 発症年齢, 罹患年数, 家族歴, ペット飼育歴, 病型 (アトピー/非アトピー)), 併存症 (胃食道逆流症, アレルギー性鼻炎, 副鼻腔炎, COPD, アスピリン過敏症, 精神疾患), 治療内容 (治療ステップ, 吸入/経口ステロイド量, 気管支拡張薬, 抗 IgE 抗体), コントロール状態 (ぜん息コントロールテスト, 治療下での重症度, 予定外/救急受診, 全身ステロイド屯用, 入院), 呼吸機能 (スパイロメトリー, 強制オシレーション法), 気道炎症 (呼気一酸化窒素濃度, 末梢血好酸球数・比率, 血清ペリオスチン値, 血清 TGF- β 値), アトピー素因 (血清総 IgE 値, ハウスダスト・ヤケヒョウヒダニ・スギ特異的 IgE) など、網羅的に収集されている。

まず、コホートに組み入れられた 654 名について、組み入れ 1 年後と 3 年後までの増悪状況に関する情報を収集する。平成 29 年度は、組み入れ 1 年後までの増悪に関する検討を行う。増悪の有無で 2 群に分類し、2 群間で上記の臨床情報を比較し、有意差を認める項目を抽出する。この結果を中間報告としてまとめる。

2. 経年低下に関する研究

増悪とともに、呼吸機能の経年低下が早いことも、将来の喘息コントロールの悪化につながる可能性がある。組み入れ後にも呼吸機能検査が施行された、あるいは施行可能な症例では、1 秒量の経年低下についても検討する。平成 29 年度は、3 回以上呼吸機能検査が施行された症例の情報を収集し、1 秒量の経年低下値を収集する。

3. 新規増悪予測因子の同定

最近の網羅的血清解析によると、血清 CCL18 (PARC) や Tenascin C は難治性喘息において、軽症喘息や健常人よりも有意に高値であることが報告されており (Alam R. J Allergy Clin Immunol. 2017 Feb 3)、前者は炎症細胞集積に、後者は気道リモデリングに関与する事が想定されている。同報告では症例数が 100 例程度と限定的であったため、本コホートにおける保存血清にて血清濃度を測定し、増悪との関連を検討する。

【平成 30 年度】

1. 長期経過における増悪に関連する患者背景因子の同定

前年度の組み入れ 1 年後までの増悪に加えて、組み入れ 3 年後までの増悪状況についても増悪の有無で 2 群に分類し、2 群間で上記の臨床情報を比較し、有意差を認める項目を抽出する。具体的には、登録 1 年後からの 2 年間ににおける増悪 (遠隔増悪) や、登録後 3 年間にわたり毎年

1 回以上増悪を認める頻回増悪に寄与する寄与因子を同定する。そして、有意差を認める項目を変数とした多変量解析を行い、増悪に寄与する因子を順位付けして示し、最終結果とする。また、バイオマーカーとして、最近の網羅的血清解析で、難治性喘息病態への関与が示唆された血清 CCL18 (PARC) と血清 Tenascin C 濃度を測定し、解析項目に追加する。

2. 増悪予測式の有用性を検証する

平成 29 年度に作成した予測式の有用性を検証する。登録 1 年後の臨床情報を予測式に代入し、その後の 1 年間の増悪を予測しうるかどうかと検討し、予測式の妥当性を検証する。

3. 表現型別の増悪寄与因子の同定

表現型は 2 型炎症群、非 2 型炎症群、中間群の 3 群に分類し、表現型別に増悪寄与因子を同定する。表現型に応じた指導指針が策定できる可能性がある。

4. 1 秒量の経年低下に関与する因子の検討

1 秒量の経年低下と関連する因子を同定する。経年低下と関連する因子についても、表現型別に検討する。

5. 増悪や経年低下に寄与する因子と対応する指導内容をまとめた冊子の作成

例えば、増悪関連因子としてアレルギー性鼻炎が抽出された場合は、「くしゃみ、鼻汁、鼻づまりはありませんか。もしあれば、鼻炎治療も喘息コントロールに重要な可能性があるので、担当医と相談してみましょう。」などと具体的な指導内容を含めた冊子を作成し、環境保全機構のソフト 3 事業に有益な資材として使用できるように整備して、全体のまとめとする。

(2) 第 11 期環境保健調査研究における研究成果

【平成 29 年度】

654 名からなるコホートにおいて、平成 26 年 4 月までに気道炎症指標を含むベースラインの臨床情報が収集されている。平成 29 年度は、登録日 1 年後までの増悪情報と、入院または救急外来受診情報を追加収集し、増悪や、入院または救急外来受診の有無で 2 群に分類し、有意差を認める臨床情報を抽出し、以下の結果を得た。

1) 654 例中、登録から 1 年後までの増悪状況は 630 例で、入院・救急外来受診状況は 475 例について把握できた。登録後 1 年間での増悪率は 24%、入院または救急外来受診率は 4%であった。わが国での専門施設での実態が明らかになった。

2) 登録 1 年後までの増悪（短期増悪）群の患者背景として、女性、若年発症、長期罹患、アレルギー性鼻炎合併が抽出された。入院・救急外来受診群では、若年発症、長期罹患、小児発症持越群が抽出された。また、増悪群と入院・救急外来受診群の双方で、1) 治療強度が高く、2) 現在のぜん息コントロールが不良で、3) 過去 1 年間の増悪歴が多かった。

3) 増悪群では、血清ペリオスチン濃度は有意に低値であった。入院・救急外来受診群では、血清ペリオスチン濃度は低値傾向、血清 TGF- β 濃度は高値傾向であった。

4) これらの因子から、多変量解析で重み付けした増悪予測式と入院・救急外来予測パネルを作成したところ、イベントを良好に予測しうることを示唆された。

増悪予測スコア = ICS 用量（フルチカゾン相当 μ g/日） $\div$ 100 + （鼻炎あり） $\times$ 3
+ （経口ステロイド屯用 2 回/年以上あり） $\times$ 10 点

【平成 30 年度】

1. コホートのフォローアップ状況

654 例中、436 例（66.7%）について登録 3 年後までの増悪情報を収集可能であった。また、192 例について、3 回以上の呼吸機能検査を施行しており、経年低下量の算出が可能であった。

2. 長期経過における増悪と関連する因子の検討

登録基準日 1 年後からその後の 2 年間に 1 度でも増悪を認めた場合、遠隔増悪ありと定義した。436 例中 26.6%で遠隔増悪を認めた。また、登録基準日後の 3 年間に毎年 1 度以上増悪を認めた場合、頻回増悪ありと定義した。436 例中 7.3%で頻回増悪を認めた。

短期増悪、遠隔増悪、頻回増悪について、増悪群に共通した背景として、女性優位、低喫煙指数、若年発症、長期罹患が抽出され、治療強度が高く、コントロール不良で、1 秒量は低値であった。すなわち、若年発症、長期罹患で、喫煙も控えてきたが、現在不調で、重い治療を要し、特に鼻炎やアトピー性皮膚炎を合併している場合に増悪が多いといえる。アトピー型、ペリオスチン低値、TGF- β 高値、血清 CCL18 高値などは頻回増悪しやすい特徴であった。

3. 増悪予測式の有用性の検討

平成 29 年度に作成した増悪予測式に、登録後 1 年後の情報を新たに収集して代入し、その後 1 年間の増悪や救急受診・入院率との関連を検討した結果を示す。いずれも増悪予測スコアの増加に伴い、該当率が増加しており（ $p < 0.001$ ）、予測式の有用性が示された。

	<5	$5 \leq$ <10	$10 \leq$ <15	$15 \leq$
増悪率	7.2%	14.2%	26.3%	54.6%
救急受診・入院率	1.2%	2.1%	5.2%	15.6%

4. 喘息表現型別の増悪寄与因子の検討

次に、短期増悪（登録日以降 1 年間の増悪）への寄与因子につき、表現型別に解析した。FeNO 25 ppb と末梢血好酸球数 $150/\mu\text{L}$ で分類すると、双方高値の 2 型炎症群に 33.5%、双方低値の非 2 型炎症群に 23.8%、どちらかが高値である中間群に 48.7%が属し、増悪頻度は、各々 25.6%、21.2%、26.7%と有意差を認めなかった。

表現型を問わず増悪群に共通していた因子として、女性優位、低発症年齢、長期罹患、鼻炎合併、高い治療強度、コントロール不良、低%FEV1 があげられた。各表現型に特徴的な因子として、2 型炎症群ではイヌ飼育、末梢血好酸球高値が。非 2 型炎症群では、低年齢、テネイシン高値があげられた。中間型群と非 2 型炎症群ではアトピー性皮膚炎合併例で増悪率が高かった。好酸球数高値は 2 型炎症群の、テネイシン値は非 2 型炎症群の増悪バイオマーカーとなる可能性が示唆された。

5. 1 秒量の経年低下に関与する因子の検討

192 症例について、 -40 ml/年 を超えて低下した群を迅速低下群、超えない群を非迅速低下群として、2 群間で臨床背景を比較した。迅速低下群には、35.4%が該当し、経年変化量は $-104.0 \pm 29.2\text{ ml/年}$ であった。一方非迅速低下群では、 $+29.2 \pm 5.7\text{ ml/年}$ であった。

迅速低下群では、女性優位傾向、低喫煙指数、短期罹患年数、非アトピー型優位、末梢血好酸球数低値傾向が抽出され、末梢血好酸球数低値は多変量解析でも迅速低下に有意に寄与した。特徴的な結果として、登録時の%FEV1 は有意に迅速低下群で高値であり（ 91.6 ± 2.5 vs $83.8 \pm 1.9\%$ ）、治療強度やコントロール状態は、迅速低下の有無で有意差を認めなかった。

表現型別に経年低下への寄与因子を検討すると、低喫煙指数、短期罹患年数、%FEV1 高値の特

徴は表現型を問わず共通であった。各表現型で特徴的であった点として、非 2 型炎症群では、イヌ飼育が抽出された。また、非アトピー型、ダニ特異的 IgE クラス低値があげられ、アトピー素因や感作を有しないことが迅速低下リスクとなっていた。2 型炎症群では末梢血好酸球低値に対して、非 2 型群では高値が迅速低下リスクであった。中間群のみで TGF- β 低値が寄与していた。

6 期待される活用の方向性

今回の検討から、増悪や 1 秒量の迅速低下と関連する因子を、表現型別に抽出することができた。これらを反映し、増悪や迅速低下を予防することに資する指導冊子を、以下の点に言及しながらわかりやすく作成する。

1. ぜん息には表現型というタイプ分けがあり、タイプによって臨床背景に違いがあることを解説する。また、どの表現型に属するかを判断する方法についても解説する。

2. 増悪については、まず増悪予測式を紹介し、患者がどの程度の増悪リスクを有しているかを解説する。さらに、どのようなタイプで増悪しやすいかを解説する。表現型を問わず増悪群に共通していた因子として、女性優位、低発症年齢、長期罹患、鼻炎合併、高い治療強度、コントロール不良、低%FEV1 があげられた。各表現型に特徴的な増悪寄与因子として、2 型炎症群ではイヌ飼育、末梢血好酸球高値、非 2 型炎症群では、低年齢、テネイシン高値、中間型群と非 2 型炎症群ではアトピー性皮膚炎合併があげられた。

介入可能な因子として、鼻炎、アトピー性皮膚炎、イヌ飼育などが抽出された。これらの因子への介入がぜん息管理の向上に有用であるエビデンスは必ずしも十分ではないが、その対処の潜在的重要性について解説する。

3. 1 秒量の経年低下は、気道リモデリングを反映し、将来の重症化と関連する重要な指標であることを解説する。また、迅速低下と関連する因子として、女性優位傾向、低喫煙指数、短期罹患年数、非アトピー型優位、末梢血好酸球数低値傾向が抽出された。また、低喫煙指数、短期罹患年数、%FEV1 高値の特徴は表現型を問わず共通のリスク因子であった。各表現型で特徴的な点として、非 2 型炎症群では、イヌ飼育、非アトピー型、ダニ特異的 IgE クラス低値、2 型炎症群では末梢血好酸球数高値、中間群では TGF- β 低値があげられた。

今回の検討結果から示唆された重要な点として、迅速低下群では、%FEV1 は保たれており、コントロール不良ではなかった点があげられる。すなわち、現在のぜん息管理状況が良好に見えても、経年低下が潜在的に進行している可能性がある。今回の検討からは、介入可能な寄与因子は少ないため、迅速低下群を早期発見し、十分な治療を促す必要がある。このために、ぜん息患者に、定期的な呼吸機能検査を推奨する必要があるが示唆され、定期的検査の重要性についても解説する。

【学会発表・論文】

2019 年 6 月開催予定の日本アレルギー学会にて、本研究の平成 29 年度の研究成果を発表する予定である。発表予定の抄録を以下に記載する。

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、平塚市民病院、複十字病院

〔目的〕 喘息増悪への寄与因子は複数報告されている。しかし、わが国の実臨床における増悪寄与因子の同定と、その重み付けは十分なされていないため、多施設ぜん息コホートをを用いて検討した。

〔方法〕 コホートは (n=654)、2014 年度までに喘息専門施設に通院中の患者で形成されている。登録 1 年後までの増悪と、患者背景との関連を検討した。

〔結果〕 1 年間の増悪率は 24%、入院または救急外来受診率は 4%であった。増悪群の患者背景として、女性、若年発症、長期罹患、アレルギー性鼻炎合併が抽出された。増悪群では、血清ペリオスチン濃度は有意に低値であった。多変量解析で重み付けした増悪予測式は、増悪予測スコア = (ICS 量 (FP 相当 $\mu\text{g}/\text{日}$)/100) + (鼻炎あり: 3 点) + (過去 1 年の全身ステロイド投与が年 2 回以上: 10 点) となった。15 点以上では 65%の症例で増悪を認めていた。

〔結論〕 喘息増悪には、現治療強度、鼻炎合併、過去の増悪歴の寄与が大きかった。