

Asthma Selected Papers

2019.6~7

論文選定方法

発行時期 : 2019年6~7月の約1ヵ月間([Online ahead of print]も対象としたため、実際には2019年7月以降に発刊されたものも含まれます)

対象雑誌 :

基礎系 : Nature, Cell, Science, Nat Genet, Nat Immun, EMBO J, Am J Respir Cell Mol Biol, Am J Physiol, Proc Natl Acad Sci, Nat Med

臨床系 : Immunity, J Clin Invest, Nat Commun, J Exp Med, Lancet, N Engl J Med, JAMA, BMJ, Ann Intern Med, Lancet Respir Med

学会誌 : Chest, Thorax, Eur Respir J, Respir Med, Am J Respir Crit Care Med, Respirology, Ann Am Thorac Soc, J Allergy Clin Immunol, Allergy

1. 対象雑誌に掲載された「Asthma」に関する原著論文より、本コンテンツ編集委員である一ノ瀬正和先生・井上博雅先生・長瀬洋之先生が、医療関係者にとって有益であるという観点から約10論文を厳選します。
2. 掲載論文は、「病態」「疫学」「診断」「治療」のカテゴリーに分け、井上博雅先生・長瀬洋之先生には「病態」カテゴリーから、一ノ瀬正和先生には「疫学」「診断」「治療」カテゴリー(「病態」以外)のなかから論文をそれぞれ4~5編を推薦いただいています。
3. 掲載論文はメディカルレビュー社編集部にて抄訳を付します。
4. 抄訳は一ノ瀬正和先生・井上博雅先生・長瀬洋之先生のご監修を経て、掲載決定となります。

編集委員

一ノ瀬 正和 先生(東北大学大学院医学系研究科呼吸器内科学分野教授)
井上 博雅 先生(鹿児島大学大学院医歯学総合研究科呼吸器内科学教授)
長瀬 洋之 先生(帝京大学医学部内科学講座呼吸器・アレルギー学教授)

記載された薬剤の使用にあたっては添付文書をご参照下さい。

基礎編

● 病態

Dimitrova D, Youroukova V, Ivanova-Todorova E, et al.

Serum levels of IL-5, IL-6, IL-8, IL-13 and IL-17A in pre-defined groups of adult patients with moderate and severe bronchial asthma.

Respir Med. 2019 ; 154 : 144-154.

1 【背景】気管支喘息(BA)は持続的な炎症を特徴とする疾患である。呼気一酸化窒素濃度(FeNO)および血中好酸球数(b-Eos)は喘息における2型エンドタイプのバイオマーカーである。【目的】中等症から重症の喘息において、FeNOおよびb-Eosで集団を定義し、各集団における種々の血清インターロイキンおよび総IgE値を解析した。【方法】血清IL-5、IL-6、IL-8、IL-13、IL-17Aレベルを、30例の健常コントロール(HC)および80例の成人喘息患者でELISAを用いて測定した。喘息患者は次の4群に分けられた:低FeNO/低b-Eosの第1群(23例、28.8%)、低FeNO/高b-Eosの第2群(17例、21.3%)、高FeNO/低b-Eosの第3群(15例、18.8%)、高FeNO/高b-Eosの第4群(25例、31.3%)。【結果】すべてのインターロイキンおよび総IgE値は、HCと比較して喘息患者で有意に高かった。IL-5が最も高いのは第2群であった($p < 0.05$)。IL-6、IL-13、IL-17Aは、HCに比べて、第2、3、4群で上昇していた($p < 0.05$)。IL-8高値は、喫煙と関連した。IL-17Aは、頻回増悪、コントロール不良および重症である2型優勢群で最も高値であった。【結論】FeNOとb-Eosは頻回増悪を伴う重症の2型サブグループの識別に有用である。IL-5、IL-6、IL-13、IL-17Aは、中等症から重症の喘息患者でみられる持続的な2型免疫応答に関与している。実臨床において、重症2型/IL-17A高値というパターンが同定された。

Vieira Braga FA, Kar G, Berg M, et al.

A cellular census of human lungs identifies novel cell states in health and in asthma.

Nat Med. 2019 Jul ; 25 (7) : 1153-1163.

2

【抄録】効率的なガス交換を可能としている人間の肺は、環境との境界面を形成し、これは、感染性因子に対する防御のための粘膜免疫によって形成されている。構築細胞と免疫細胞との間の厳密に制御された相互作用が肺の恒常性維持に必要である。本研究では、single-cellトランスクリプトミクスを用いて、健常肺の上気道・下気道および肺実質、および喘息肺における下気道細胞の全貌を解析した。気道上皮細胞の活性化状態が部位依存性であることや、組織に常在するメモリーT細胞の新規サブセットの存在が明らかとなった。喘息患者の下気道においては、粘液細胞の過形成は、杯細胞過形成と同様に、粘液繊毛細胞から生じることが新たに示された。また、喘息肺において、pathogenic effector Th2の存在が示され、上皮細胞の変化を維持する2型サイトカインについてのエビデンスが明らかとなった。細胞間相互作用のバイアスなき解析により、気道構築細胞間の相互作用において、健常肺から喘息肺におけるTh2優位のインタラクトームへのシフトが明らかになった。

Säfholm J, Manson ML, Bood J, et al.

Mannitol triggers mast cell-dependent contractions of human small bronchi and prostacyclin bronchoprotection.

J Allergy Clin Immunol. 2019 ; 144 (4) : 984-992.

3

【背景】運動誘発性気道収縮 (EIB) は、マスト細胞に対する高浸透圧刺激により惹起されることが、臨床研究で示唆されている。この反応はマンニトール吸入により模倣可能であるが、単離した気道でマンニトールの作用機序を再現することは今まで不可能であった。【目的】ヒト細気管支におけるEIBの*ex vivo*モデルの確立を試みた。【方法】48例から得た、健常ヒト肺組織由来の細気管支 (内径0.5~2mm) を、オーガンバスに取り付けた。高浸透圧性マンニトール (850 mOsm) の投与後に気道収縮およびメディエーターの放出を解析した。【結果】10分間のマンニトール曝露により惹起された小さな初期収縮 (最大時の12%±1%) に続き、マンニトールがすでにウォッシュアウトされた状況下で、はるかに大きい2回目の収縮 (最大効果 [Emax] 47%±5%) が生じた。2回目の収縮はマスト細胞安定剤のクロモリンにより抑制され (Emax 27%±3%)、インドメタシン存在下で、抗ヒスタミン薬とシステニルロイコトリエン拮抗薬との併用で消失した。マンニトールは、マスト細胞由来メディエーターであるPGE₂ (6.3倍) およびプロスタサイクリン代謝産物6-ケトPGF_{1a} (5.7倍) と同様にヒスタミン (9.0倍)、システニルロイコトリエン (4.5倍) およびプロスタグランジン (PG) D₂ (5.4倍) の放出も増加させた。一方、インドメタシンの単独投与は気道収縮を促進した (Emax 68%±6%)。同様に、PGE₂受容体拮抗薬 (EP₂, EP₄) およびプロスタサイクリン (IP) もマンニトール誘発気管支収縮を促進した (Emaxはそれぞれ 67%±5%、66%±4%、68%±3%)。また、カルバコールにより事前に収縮させた気管支では、IP受容体アゴニストであるシカプロストの投与が深い気道弛緩を誘発した。【結論】この新たなプロトコルを用いて、単離したヒト気管支におけるEIB研究用*in vitro*モデルを確立した。また、IP受容体は喘息治療の新たな標的になる可能性が示唆された。

McCauley K, Durack J, Valladares R, et al ; National Institute of Allergy and Infectious Diseases-sponsored Inner-City Asthma Consortium.

Distinct nasal airway bacterial microbiotas differentially relate to exacerbation in pediatric patients with asthma.

J Allergy Clin Immunol. 2019 ; 144 (5) : 1187-1197.

4

【背景】乳児において、特定の鼻咽頭細菌叢が、急性気道感染および小児喘息の発症と重症度に関連する。【目的】われわれは、喘息を伴う小児にも特定の鼻咽頭細菌叢が存在し、臨床経過に関連すると仮定した。【方法】オマリズマブ (抗IgE抗体) の臨床試験に登録された小児喘息患者 (6~17歳、413例) から、ランダム化後、秋季に採取された鼻汁検体 (n=3,122) について、16S rRNAプロファイリングを実施した。増悪を主要評価項目、ライノウイルス感染および呼吸器疾患罹患を副次評価項目とし、統計解析を行った。また、A549上皮細胞を用い、鼻咽腔から分離した*Moraxella*属、*Staphylococcus*属および*Corynebacterium*属の上皮障害および炎症反応に及ぼす影響について評価した。【結果】*Moraxella*属・*Staphylococcus*属・*Corynebacterium*属・*Streptococcus*属・*Alloicoccus*属・*Haemophilus*属がそれぞれ優勢菌種である6つの鼻咽頭細菌叢が確認された。*Moraxella*属と*Staphylococcus*属が優勢である細菌叢は、検出される頻度が最も高かった。*Moraxella*属が優勢である鼻咽頭細菌叢は増悪リスクの上昇および好酸球の活性化と関連していた。*Staphylococcus*属または*Corynebacterium*属が優勢の細菌叢は、呼吸器疾患罹患および増悪イベントの減少と関連したが、*Streptococcus*属が優勢の細菌叢は、ライノウイ

ルス感染リスクを増加させた。ウイルス感染や増悪の間、鼻咽頭細菌叢は比較的安定していたが、優勢属 (genera) 中の少数の群 (taxa) のみ変動を示した。In vitro実験の結果、*Moraxella catarrhalis*は、ほかの菌種と比較して、有意に大きな上皮障害および炎症性サイトカイン (IL-33、IL-8) 産生を誘発した。【結論】秋季中の小児喘息患者の特定の鼻咽頭細菌叢は、増悪、ライノウイルス感染および呼吸器疾患罹患の可能性と関連する。

臨床編

疫学

Sharma A, Laxman B, Naureckas ET, et al.

Associations between fungal and bacterial microbiota of airways and asthma endotypes.

J Allergy Clin Immunol. 2019 ; 144 (5) : 1214-1227.e7.

5

【背景】喘息、アトピーおよびその基礎となるタイプ2 (T2) の気道炎症の関係は複雑である。喘息患者間で気道細菌叢の構成が異なることが知られているが、喘息およびアトピーのT2-high (好酸球性) とT2-low (好中球性/混合性炎症) を区別する真菌・細菌マーカーはまだまだ十分に同定されていない。【目的】この研究の目的はT2炎症、アトピーおよび主要な臨床的パラメーターに関連する、喘息患者の気道の真菌叢構成を実証することである。【方法】喘息患者39例と健康な被験者19例の気管支擦過 (EB) 及び気管支肺泡洗浄液 (BAL) サンプルを収集した後、16S遺伝子および内部転写領域に基づく微生物叢シーケンシングを行った。微生物シーケンスは完全配列変異体に分類された。T2フェノタイプは、300cells/ μ Lの閾値で血中好酸球数を用い定義された。【結果】T2-low炎症の患者と比較して、T2-high炎症の患者のEBサンプルでは、真菌多様性が有意に低下しており、主要な真菌属には*Trichoderma*属が豊富に含まれていたが、アトピー患者では*Penicillium*属が豊富であった。BAL液サンプルでは、*Cladosporium*属、*Fusarium*属、*Aspergillus*属および*Alternaria*属が優勢であった。一般化線形モデルを用い、特定の真菌の完全配列変異体と、FEV₁・FeNO値・BAL液中細胞数およびコルチコステロイドの使用との有意な関連を同定した。(細菌-真菌間の) 菌界横断的共発生パターンの検討では、喘息患者と対照の健康な被験者との間に、異なる発生パターンの形態が明らかになった。真菌分類のランダムフォレストモデルでは、BALサンプルの75%の精度とEBサンプルの80%の精度で喘息の状態を予測した。【結論】喘息関連フェノタイプによって細菌および真菌の微生物叢が明確に異なることを証明した。今回の研究により、喘息のフェノタイプを決定する際に微生物叢の特徴を考慮するための付加的支援を提示した。

Lee EY, Oh SS, White MJ, et al.

Ambient air pollution, asthma drug response, and telomere length in African American youth.

J Allergy Clin Immunol. 2019 ; 144 (3) : 839-845.e10.

6

【背景】テロメア長 (TL) は、喘息のような慢性的な酸化ストレスおよび炎症と関連する状態の潜在的なバイオマーカーとしての役割を果たす可能性がある。大気汚染は酸化ストレスを誘発する可能性がある。TL、喘息および大気汚染の関係を理解することは、小児の不健全な老化の一因となるリスク因子を同定するために重要である。【目的】アフリカ系アメリカ人の小児および思春期児童における大気汚染への曝露とTLとの関連を調査し、アフリカ系の家系、喘息の状態およびステロイド薬使用がこの関連を変えるのかを検討した。【方法】既存の喘息を対象としたケースコントロールスタディに参加している小児1,072例の横断解析における、絶対TL (aTL) と推定された年間平均住居オゾン (O₃) および2.5 μ m径以下の微小粒子物質 (PM_{2.5}) 曝露との関連を検討するため、線形回帰モデルを使用した。アフリカ系の家系・喘息の状態・ステロイド薬使用は、効果修飾因子として検討した。【結果】参加者のaTLは、定量化PCRを用いて測定した。O₃およびPM_{2.5}の年間平均曝露量の1-ppbおよび1 μ g/m³の増加は、それぞれ37.1キログラム対 (kb) (95% CI -66.7-7.4kb) および57.1kb (95% CI -118.1-3.9kb) のaTL短縮と関連していた。アフリカ系の家系および喘息は効果修飾因子ではなかったが、ステロイド薬への曝露はTLと大気汚染との関連を修飾していた。ステロイド薬を使用していない患者においては、過去のO₃およびPM_{2.5}への曝露が、より短いTLsと関連していた。【結論】大気汚染への曝露は、非喘息の小児および思春期児童のより短いTLsと関連していた。これは、グループとしての小児喘息患者の場合ではなく、ステロイド薬を使用していない患者と比較して、使用している患者ではTLsの短縮が少ないということである。小児期の大気汚染への曝露の減少は、TL維持の助けとなる可能性がある。

Kirjavainen PV, Karvonen AM, Adams RI, et al.

Farm-like indoor microbiota in non-farm homes protects children from asthma development.

Nat Med. 2019 ; 25 (7) : 1089-1095.

7

喘息の有病率は都会化に伴い蔓延しているが、今日でも伝統的な農場での成長は喘息からの防御を提供する。農場の喘息防御効果は、豊富なハウスダスト微生物叢と関連していると考えられ、健康を増進する屋内微生物叢のモデル化に用いられた。本研究では、フィンランド出生コホートの農場家庭と非農場家庭間のハウスダスト微生物叢の構成の違いをモデル化することによって、非農場家庭で成長した小児でも、家庭細菌の微生物叢構成が農場家庭のものと同様増加するに従って、喘息リスクが減少することを示した。屋外関連の細菌分類群と比較して、喘息を防御する微生物叢ではレンサ球菌科の菌残存量が低かった。喘

息の防御効果は、豊富さや総細菌量とは独立しており、*ex vivo*における細菌の細胞壁構造に対する炎症誘発性サイトカイン応答の減少と関連していた。ドイツの農村部の小児を対象とした研究において、今回の発見を再現でき、フィンランドの農場家庭により類似した屋内微生物菌叢を持つドイツの非農場家庭に住む小児では喘息リスクが減少していることを示した。ハウスダスト微生物叢構成は、定義可能かつ再現可能な喘息リスクの予測マーカーであり、喘息予防における潜在的な修飾可能な標的であるように考えられる。

● 診断

Janson C, Malinowski A, Amaral AFS, et al.

Bronchodilator reversibility in asthma and COPD : findings from three large population studies.

Eur Respir J. 2019 ; 54 (3). pii : 1900561.

8
気管支拡張薬反応性 (BDR) テストは、閉塞性気道疾患の診断法として用いられている。本研究の目的は、喘息およびCOPD患者のBDRを測定するためのさまざまな方法を比較し、BDRが症状の負荷およびフェノタイプの特性に関連する程度を検討することである。3つの大規模国際人口研究から抽出した16歳以上の35,628例において、サルブタモール200 μ gの投与前および投与15分後のFEV₁およびFVCを測定した。症例は以下の3グループに分類した：現喘息 (2,833例)、COPD (1,146例)、気道病変なし (31,649例)。気流に関連した可逆性 (FEV₁の上昇) の3つの定義、および、肺容量に関連した可逆性 (FVCの上昇) の3つの定義を用いた。FEV₁の12%以上かつ200mL以上の上昇として表される気管支拡張薬可逆性は、気道病変なし群で5.1%で認め、喘息群、COPD群ではそれぞれ17.3%、18.4%で認めた。喘息群では、気管支拡張薬可逆性は、喘鳴 (OR 1.36、95% CI 1.04-1.79)、アトピー (OR 1.36、95% CI 1.04-1.79)、および、FeNO高値と関連していたが、COPD群では、気流関連・肺容量関連の気管支拡張薬可逆性は気管支拡張薬投与前FEV₁で補正した後、症状の負荷・増悪または健康状態のいずれとも関連していなかった。気管支拡張薬可逆性は、少なくとも喘息群と同程度にCOPD群でも認められた。このことは、本人口研究において、可逆性の測定が喘息とCOPDを区別するには限界のある指標であることを示している。しかし、喘息においては、気管支拡張薬可逆性がフェノタイプのマーカーとなる可能性がある。

● 治療

Boonpiyathad T, Capova G, Duchna HW, et al.

Impact of High Altitude Therapy on Type-2 Immune Responses in Asthma Patients.

Allergy. 2019 Jul 3. [Online ahead of print]

9
【背景】喘息患者はタイプ2エンドタイプが優勢の、明確な免疫学的プロファイルを示す。本研究の目的は、喘息の臨床的および免疫学的反応に対する高地 (高度が高い場所) 治療の影響を検討することである。【方法】21日間高地の施設に入院させた26例の喘息患者 [好酸球性アレルギー (EA) 9例、非好酸球性アレルギー (NEA) 9例、非好酸球性非アレルギー (NN) 8例] および健康な対照9例を研究に登録した。フローサイトメトリーを用いて、末梢血から好酸球、T細胞、制御性T細胞 (Tregs) および自然リンパ球 (ILC) を評価した。【結果】高地治療後のEA患者では、好酸球数 (安静時および活動時の両方) およびCRTH2発現CD4⁺・CD8⁺T細胞が有意に減少していた。21日間の高地治療後、EA患者では、CRTH2⁺Tregsの頻度は喘息のすべてのフェノタイプにおいて有意に減少し、同様にILC2の頻度も有意に減少していた。21日間の高地治療後、CRTH2発現ILC2、CD4⁺およびCD8⁺T細胞およびTregsは、外因性PGD2への反応性の減衰を示した。さらに、CRTH2を介したPGD2シグナリングは、高地治療の間に部分的に正常化されたCRTH2⁺Tregsの抑制機能を低下させていた。喘息コントロールの改善は、アレルギー性喘息患者で特に顕著に認められ、EA患者におけるCRTH2⁺Treg細胞の発現頻度の減少と相関していた。ベースライン値の高い喘息患者において、血清IL-5およびIL-13は、気候療法を行っている間に減少していた。【結論】高地における喘息治療は2型免疫反応を低下させ、CRTH2発現の増加およびその調節不全を正常化した。