

Asthma Selected Papers

2023.5~6

論文選定方法

発行時期 : 2023年5~6月の約1ヵ月間([Online ahead of print]も対象としたため、実際には2023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, Immunology

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, Respir Res

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, J Allergy Clin Immunol Pract

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(大崎市民病院アカデミックセンター監理官)

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)

本資料は、医療関係者からの求めに応じて提供する資料であり、特定の薬剤について紹介するものではありません。
掲載されている薬剤の使用にあたっては各薬剤の添付文書を参照してください。

基礎編

● 病態

Hernandez-Gutierrez A, Majid S, Eberle A, et al.

Phospholipid scramblase-1 regulates innate type 2 inflammation in mouse lungs via CRTH2-dependent mechanisms.

J Clin Invest. 2023 ; 133 : e169583.

1

【背景】過剰な2型免疫応答は、喘息、アレルギー、肺線維症などのさまざまな疾患の病態形成において重要な役割を果たしている。これらの疾患における2型自然免疫応答と2型自然リンパ球(ILC2)の重要性が最近の研究で強調されているが、肺における2型自然免疫応答(IT2IR)の発生およびILC2の動員や活性化を制御するメカニズムは十分には明らかになっていない。【結果】本研究では、肺IT2IRマウスモデルを用いて、細胞膜の内葉-外葉間で行われる双方向性で非特異的なリン脂質輸送に関与するⅡ型膜貫通型蛋白質のリン脂質スクランブラーゼ1(PLSCR1)が、肺におけるIT2IRの重要な調節因子であることを明らかにした。さらに、PLSCR1は、Th2細胞や複数の免疫細胞に発現しILC2の同定に用いられるG蛋白質共役受容体の化学誘引物質受容体一相同分子(CRTH2)と結合して物理的に相互作用すること、ILC2活性化およびIT2IRに対するPLSCR1の作用は、CRTH2依

存的なメカニズムを介して生じることが推察された。【結論】今回の検討により、PLSCR1がILC2応答の病態形成に不可欠な役割を果たしていることが明らかとなった。さらに、生物学的現象および疾患の病態形成を理解するための重要な手がかりが得られ、喘息などの慢性疾患でIT2IRを制御できる可能性のある標的を同定した。

Kanj AN, Kottom TJ, Schaefbauer KJ, et al.

Dysbiosis of the intestinal fungal microbiota increases lung resident group 2 innate lymphoid cells and is associated with enhanced asthma severity in mice and humans.

Respir Res. 2023 ; 24 : 144.

2

【背景】「腸肺軸 (gut-lung axis)」とは、腸内細菌叢の変化が肺の免疫機能に影響を及ぼし得るという概念である。腸内菌共生バランス失調と喘息発症の関係を探索する研究が行われているが、腸内共生真菌が喘息の重症度およびコントロールに及ぼす影響とその根底にある機序にはほとんど解明されていない。【方法】本研究では、野生型マウスにセフォペラゾン投与して腸内細菌を除去してから *Candida albicans* または水を経口投与し、その後、マウスをチリダニ (HDM) に感作させ、肺の免疫応答の変化を分析した。さらに、喘息患者の糞便検体を用いて、*Candida* の存在量と喘息の重症度およびコントロールとの関連を分析した。【結果】*Candida* による腸内菌共生バランス失調がみられるマウスでは、HDMによる気道感作後にTh2応答の増強がみられ、気道の総白血球数と好酸球数が増加し、血清中の総IgE濃度が上昇した。2型自然リンパ球 (ILC2) は、HDM未感作の場合でも *Candida* による腸内菌共生バランス失調がみられるマウスの肺に多く存在していたことから、ILC2はTh2応答の増強に関与する重要なメディエーターである可能性が示唆された。肺において培養またはrtPCRで *Candida* の増加が検出できなくてもこれらの作用が起こったことから、腸肺軸の相互作用が原因であることが示唆された。喘息患者の腸内 *Candida* 量の増加による負荷は、抗菌薬やステロイドの全身投与に関係なく、過去1年間での重症喘息増悪のリスクと関連していた。【結論】*Candida* による腸内菌共生バランス失調は、喘息コントロールを悪化させ、アレルギー性気道炎症を増強させる可能性があり、これにはILC2が潜在的に関与している可能性が考えられた。ヒトにおいて微生物叢のバランス失調が起こることで喘息のコントロールが困難になるかを検討し、その根底にあるメカニズムの理解を深めるためには、さらなる研究が必要である。

Murphy RC, Lai Y, Liu M, et al.

Distinct Epithelial-Innate Immune Cell Transcriptional Circuits Underlie Airway Hyperresponsiveness in Asthma.

Am J Respir Crit Care Med. 2023 ; 207 : 1565-75.

3

【背景】間接的気道過敏性 (AHR) は喘息に特異的な特徴であるが、間接的AHRの促進の根底にあるメカニズムは完全には解明されていない。【目的】本研究では、運動誘発性気管支収縮 (EIB) の病態で間接的AHRの特徴を示す喘息患者から得た上皮擦過検体を用いて、遺伝子発現の違いを調べた。【方法】EIBのある喘息患者 (11例) とEIBのない喘息患者 (9例) 由来の上皮擦過検体を用いてRNAシーケンス解析を実施し、両群間の発現変動遺伝子 (DEG) と気道の生理学的特性、喀痰中炎症マーカー、気道壁の免疫病理学的特性の相関関係が認められた。この関係に基づき、初代気道上皮細胞 (AEC) および特定の上皮細胞由来サイトカインがマスト細胞 (MC) および好酸球 (EOS) に及ぼす影響を検討した。【結果】EIBのある喘息患者とEIBのない喘息患者間で120個のDEGを同定した。ネットワーク解析の結果、これらのDEGのうちIL-33、IL-18、IFN- γ 関連のシグナル伝達が重要な役割を果たしていることが示唆された。IL1RL1発現は上皮コンパートメント内のMCの密度と正相関し、IL1RL1、IL18R1、IFNGは上皮内EOSの密度と正相関していた。その後のex vivoモデリングにより、AECはMCにおける持続的な2型 (T2) 炎症を促進し、IL-33によるT2遺伝子発現を増強することが明らかになった。さらにEOSは、IL-18およびIL-33とAECへの曝露に反応してIFNGおよびIL13の発現を増加させた。【結論】上皮とMCおよびEOSの相互作用に関与する回路は、間接的AHRと密接に関連していた。ex vivoモデリングでは、これらの自然免疫細胞の上皮依存的な調節が、間接的AHRおよび喘息におけるT2炎症、非T2炎症の調節に重要な役割を果たす可能性があることが示唆された。

臨床編

疫学

Rupani H, Kyaly MA, Azim A, et al.

Comprehensive Characterization of Difficult-to-Treat Asthma Reveals Near Absence of T2-Low Status.

J Allergy Clin Immunol Pract. 2023 ; 11 : 2812-21.e4.

4

【背景】喘息は一般的に2型炎症 (T2) high型とT2 low型に分類される。T2の状態を同定することは患者の治療を行う上で重要であるが、難治性重症喘息におけるT2の概念は、実臨床ではまだ十分には理解されていない。【目的】本研究では、複数要素からなる定義を用いて難治性喘息患者におけるT2 high状態の割合を明らかにし、T2 high型とT2 low型の患者で臨床的特性および病態生理的特性を比較した。【方法】英国のWessex Asthma Cohort of difficult asthma (WATCH) 研究に参加した、生物学的製剤による治療歴のない患者388例を評価対象とした。FeNO 20ppb以上、末梢血中好酸球 $150/\mu\text{L}$ 以上、経口ステロイド薬による維持療法が必要な状態、臨床アレルギーにより生じる喘息のうち、少なくともいずれか1つ以上に該当する場合をT2 high型喘息と定義した。【結果】複数要素に基づく評価により、93%の患者 (388例中360例) でT2 high型喘息が同定された。BMI、吸入ステロイド薬の用量、喘息増悪、よくみられる併存疾患にはT2の状態による差は認められなかった。T2 high型患者では、T2 low型患者と比較して気流制限が有意に不良であった (FEV₁/FVC 65.9% vs. 74.6%)。さらに、T2 low型喘息を有すると判断された患者の75%では、過去10年以内で末梢血中好酸球増加が認められており、その結果、T2を示す所見が一度も認められたことのない患者は7例 (1.8%) となった。誘発喀痰のデータが得られた患者117例で複数要素からなる定義に喀痰中好酸球2%以上を組み込んだ場合にも、96% (117例中112例) がT2 high型喘息の基準を満たし、そのうちの50% (112例中56例) で喀痰中好酸球が2%以上であった。【結論】ほぼすべての難治性喘息患者がT2 high型であり、T2を定義する基準に全く該当しない患者は2%未満であった。実臨床においては、難治性喘息患者をT2 low型とみなす前に、T2の状態を包括的に評価する必要があることが浮き彫りにされた。

Tan DJ, Lodge CJ, Walters EH, et al.

Longitudinal Asthma Phenotypes from Childhood to Middle-Age : A population-based Cohort Study.

Am J Respir Crit Care Med. 2023 ; 208 : 132-41.

5

【背景】喘息は多様な病態であり、長期的表現型の解析を行うことでその原因やアウトカムについて新たな知見が得られる可能性がある。【目的】住民を対象としたコホート研究を行い、0歳代から50歳代までの喘息の長期的表現型の特徴を調べた。【方法】TAHS (Tasmanian Longitudinal Health Study) において、被験者が7、13、18、32、43、50、53歳の7時点で呼吸器に関する質問票データを収集した。各時点で喘息現症と喘息既往の状態を判定し、混合軌跡モデリングにより明確な長期的表現型を特徴づけた。線形およびロジスティック回帰モデルを適用し、長期的表現型と小児期の要因および成人期のアウトカムの関連を検討した。【結果】当初の被験者8,583例のうち、1,506例で喘息の既往が報告された。長期的な喘息表現型として、早期に発症して青年期に寛解する表現型 (40%)、早期に発症して成人期に寛解する表現型 (11%)、早期に発症して持続する表現型 (9%)、中高年で発症して寛解する表現型 (13%)、中高年で発症して持続する表現型 (27%) の5つが同定された。中高年で発症して寛解する喘息を除き、いずれの表現型も53歳時点でCOPDを伴った (オッズ比: 早期に発症して青年期に寛解する表現型2.00 [95% CI 1.13-3.56]、早期に発症して成人期に寛解する表現型3.61 [95% CI 1.30-10.02]、早期に発症して持続する表現型8.73 [95% CI 4.10-18.55]、中高年で発症して持続する表現型6.69 [95% CI 3.81-11.73])。中高年で発症して持続する喘息では53歳時点の併存疾患保有率が最も高く、精神健康障害のリスクおよび心血管危険因子が増加した。【結論】2つの新規の寛解型を含め、0歳代から50歳代までの間に5つの長期的な喘息表現型が同定された。これらの表現型は、中年期のCOPDおよび呼吸器疾患以外の併存疾患のリスクに及ぼす影響が異なることが明らかになった。

● 診断

Rognoni C, Milano C, Heffler E, et al.

Economic impact of a more extensive use of FENO testing on the Italian population with asthma.

Respir Res. 2023 ; 24 : 147.

6

【背景】喘息は、世界中で2億6千万人が罹患する一般的な慢性気道炎症であり、大多数の症例ではいわゆる「2型炎症」を特徴とする。呼気中一酸化窒素濃度 (FeNO) 測定は、2型炎症を評価し、喘息管理の向上を図るための非侵襲的な臨床現場での診断機器であり、特定の生物学的製剤治療の適応の可否やその効果を予測できると考えられている。本研究では、イタリア人の喘息患者集団を対象に、FeNO測定の広範な使用による全体的な経済的影響 (検査費用の増加、処方適正化・アドヒアランス向上・増悪頻度低下による支出減など) を推定した。【方法】最初に、疾病費用分析を実施し、イタリアのNational Health Service (NHS) の視点から、GINA (Global Initiative for Asthma) ガイドラインに準拠した標準治療 (SOC) による喘息患者の管理に要する年間の経済的負担を推定した。次に、FeNO測定を診療に組み込むことによる患者管理の経済的負担の変化を評価した。検討した費用項目は、受診/検査、増悪、薬剤、経口ステロイド薬の短期使用による有害事象の管理とした。FeNO測定およびSOCの有効性は文献のエビデンスに基づいている。費用とは、公表データまたは診断別関連群/外来付加保険をさすものとした。【結果】喘息による受診を半年に1回と考えると、イタリアにおける喘息患者の管理の年間総費用は1,599,217,876ユーロ (患者1例あたり409.07ユーロ) である一方、FeNO測定を用いた場合、この数字は1,395,029,747ユーロ (患者1例あたり356.84ユーロ) となった。患者のFeNO測定の利用率を50%から100%に上げることで、SOCの場合と比較してNHSは約1億200万～2億400万ユーロを節減できる可能性がある。【結論】FeNO測定を用いる方針により、喘息患者の管理が改善し、NHSにとって大きな節減につながる可能性がある。

Brunn B, Hapfelmeier A, Jörres RA, et al.

Development of a diagnostic score using FeNO and symptoms to predict asthma.

Respir Med. 2023 ; 215 : 107299.

7

【背景】呼気中一酸化窒素濃度 (FeNO) は喘息の確定診断に有効であることが知られており、FeNOの診断能は臨床徴候・症状 (CSS) と併用することで向上する可能性がある。喘息の確定診断および除外診断のための新たなモデルを考案するため、呼吸器専門医が所属するドイツの3施設で多施設共同診断研究を実施した。【方法】全身プレチスモグラフィーを気管支拡張検査または気管支誘発試験に組み合わせて標準診断法とし、3ヵ月後にフォローアップを実施した。専門委員会が最終診断のために検査結果、症状、疾患経過を評価した。ガイドラインに基づく既知の関連CSSを用いて、判定ルールの組合せ開発を行うことができたようにした。多変量ロジスティック回帰モデルの結果を診断スコアに変換し、10分割交差検証により内的妥当性を検証した。【結果】対象はフォローアップを完了した患者308例 (女性186例、平均44.7歳) で、このうち161例 (52.5%) に喘息がみられた。診断スコアのAUC平均値は0.755 (四分位範囲0.721-0.814) であった。アレルギー性喘息、喘鳴、労作時呼吸困難、夜間の咳発作、息切れによる覚醒を喘息の確定診断のための主症状とし、頻回の咳嗽、頻回の呼吸器感染症を除外診断のための主症状とした。FeNOとCSSの組み合わせにより、最高99%の確率で喘息の確定診断が可能となり、最低9%の検査後確率で除外診断が可能となった。【結論】この診断スコアモデルにより、FeNOとCSSの組合せで診断能が向上することが明らかになった。新たな判定ルールでは高い確実性で喘息の確定診断が可能となり、除外診断の確実性も許容範囲内であった。

Schwartz BS, Pollak JS, Bandeen-Roche K, et al.

Sinus inflammation and chronic rhinosinusitis are associated with a diagnosis of new onset asthma in the following year.

Allergy. 2023 ; 78 : 2659-68.

8

【背景】慢性副鼻腔炎 (CRS) と喘息は併発することが多い。CRS罹患患者がその後の経過中に喘息を新規発症するかどうかを検討するために必要となる大規模な症例数を用いた研究はこれまで行われていない。【方法】CRS罹患の有無 (妥当性が検証済みのテキストアルゴリズムの副鼻腔CTへの適用、または、2回目の診断の2つの方法で同定) と、翌年に新規発症した成人喘息との関連を評価した。2008～2019年のGeisingerの電子健康記録データを使用した。毎年、その年の末までに喘息の所見が認められた個人を除外し、その後、翌年に喘息が新規に診断された個人を同定した。Complementary log-log回帰により交絡変数 (例: 社会人口統計学的特性、医療システムとの接触、併存疾患) を調整し、ハザード比 (HR) と95%信頼区間 (CI) を算出した。

【結果】35,441例が新規発症喘息と診断され、喘息を発症しなかった890,956例と比較した。新規発症喘息患者は、女性（69.6%）および若年（平均45.9±17.0歳）である傾向がみられた。CRSは、いずれの定義でも新規発症喘息と関連し、副鼻腔CTに基づくCRSではHR 2.21（95% CI 1.93-2.54）、2回の診断に基づくCRSではHR 1.48（95% CI 1.38-1.59）であった。副鼻腔に対する手術歴のある患者では、新規発症喘息が認められることは少なかった。【結果】2つの相補的なアプローチで特定されたCRSの既往は、翌年の新規発症喘息の診断と関連した。この知見は、喘息予防に臨床的な意味をもつ可能性がある。

● 治療

Pitzner-Fabrizius A, Dall CH, Henriksen M, et al.

Effect of High-Intensity Interval Training on Inhaled Corticosteroid Dose in Asthma Patients : A Randomized Controlled Trial.

J Allergy Clin Immunol Pract. 2023 ; 11 : 2133-43.e8.

9

【背景】吸入ステロイド薬（ICS）は喘息の基本的な治療薬であるが、副作用があるため、可能な限り用量を減量することが推奨される。運動は喘息コントロールを改善するが、運動によってICSへの依存が軽減するかどうかは不明である。【目的】本研究では、トレーニング未実施の喘息患者が、監視下の高強度インターバルトレーニングを行うことでICSを減量できるかを評価した。【方法】デンマークのコペンハーゲンで評価者盲検単一施設ランダム化比較試験を実施した。症状を伴う喘息を有し、トレーニングを行っていないICS服薬中の成人患者150例を、監視下で週3回の運動を6ヵ月間行う群（運動介入群）と通常通りの生活習慣を行う群（対照群）に2:1の割合でランダムに割り付けた。隔月で症状コントロールに基づく臨床アルゴリズムを両群に適用し、ICSの用量を調節した。主要評価項目は、6ヵ月後にICSの用量が25%以上減量した患者の割合とした。副次評価項目は、ICSの実用量（mg/日）などとした。【結果】2017年10月～2019年12月に、102例が運動介入群（完了例86%）、48例が対照群（完了例85%）に割り付けられた。6ヵ月後の来院時、主要評価項目を達成した患者の割合は運動群63%、対照群50%であった（調整リスク差9.6%、95% CI -3.8-18.8、 $p=0.15$ ）。ICSの1日投与量は、対照群と比較して、運動介入群で大きく減量し、平均差は $-234\mu\text{g}$ （95% CI -391 – -77 、 $p=0.0037$ ）（ベースラインから24%の減量に相当）であった。この効果は12ヵ月後も持続した。介入は安全で忍容性も良好であった。【結論】規則的な運動を6ヵ月間行うことで、喘息コントロールを損なうことなくICSの1日投与量を減量できることが示された。

Hayashi H, Fukutomi Y, Mitsui C, et al.

Omalizumab ameliorates extrarespiratory symptoms in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease.

J Allergy Clin Immunol. 2023 ; 151 : 1667-72.e2.

10

【背景】抗IgE抗体のオマリズマブは、アスピリン喘息（AERD）の呼吸器症状に対して有効である。しかし、AERD患者のなかには呼吸器以外（胸部、胃腸、皮膚）の症状を呈する患者もあり、これらの症状は既存治療には抵抗性を示すが、全身性ステロイド薬によって軽減することができる。【目的】本研究では、AERDに関連する呼吸器以外の症状に対するオマリズマブの有効性を評価した。【方法】研究1では、2009年7月～2019年3月に国立病院機構相模原病院にて最初にオマリズマブを処方されたAERDの連続患者合計27例を後ろ向きに調査した。AERDに関連する呼吸器以外の症状の増悪頻度をオマリズマブ投与前後で比較した。研究2では、AERD患者に対するアスピリン負荷時の過敏症反応に対するオマリズマブの効果を評価した過去のランダム化試験で検討した患者で、アスピリン負荷で誘発された呼吸器以外の症状を伴うAERD症例3例を報告した。アスピリン負荷時に誘発された呼吸器以外の症状をプラセボ期とオマリズマブ期で比較した。【結果】研究1では、オマリズマブ投与により、全身性ステロイド薬の治療に関連する用量減量の状況下でも、胸痛（増悪頻度が年1回以上の患者数 [%]: 6例 [22.2%] vs. 0例、 $p<0.001$ ）、胃腸症状（9例 [33.3%] vs. 2例 [7.4%]、 $p=0.016$ ）、皮膚症状（16例 [59.3%] vs. 2例 [7.4%]、 $p<0.001$ ）の増悪頻度が低下した。オマリズマブは、研究2でのアスピリン負荷時もすべての呼吸器以外の症状を軽減した。【結論】オマリズマブは、ベースライン時（アスピリン曝露なし）およびアスピリン負荷時に呼吸器以外の症状を軽減した。