

Asthma Selected Papers

2023.6~7

論文選定方法

発行時期 : 2023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2023年8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

Zeng X, Qing J, Li CM, et al.

Blood transcriptomic signature in type-2 biomarker-low severe asthma and asthma control.

J Allergy Clin Immunol. 2023 ; 152 : 876-86.

【背景】2型(T2)サイトカイン低値の重症喘息患者は、ステロイド薬でT2炎症が抑えられていても持続性の症状を示すことが多い。【目的】本研究では、T2バイオマーカー高値/低値の重症喘息患者の738検体から得た全血トランスクリプトームを解析し、トランスクリプトームシグネチャーとT2バイオマーカーおよび喘息症状スコアの関連を検討した。【方法】重症喘息を対象としたステロイド最適化に関するランダム化比較試験に登録された被験者301例から得た血液検体(ベースライン、24週目、48週目)について、バルクRNAシーケンスデータを作成した。教師なしクラスタリング、遺伝子発現差異解析、パスウェイ解析を実施した。T2バイオマーカーおよび症状に基づいて患者を層別化し、臨床的特徴と、バイオマーカーおよび症状レベルに関連する発現変動遺伝子(DEG)との関連を検討した。【結果】教師なしクラスタリングによって2つのクラスターが特定され、クラスター2の患者は血中好酸球数低値/症状レベル高で、経口ステロイド薬(OCS)を服用している割合が高かった。これらのクラスターの遺伝子発現差異解析の結果、OCSで層別化した場合には2,960個のDEG、OCSで層別化しなかった場合には4,162個のDEG

が特定された。2,960個の遺伝子のうち、OCSシグネチャー遺伝子を除くことによってOCSで調整した後も残った遺伝子は627個であった。パスウェイ解析の結果、dolichyl-diphosphooligosaccharide生合成およびRNAポリメラーゼII複合体の会合が有意に濃縮された経路であることが判明した。安定したDEGはT2バイオマーカー低値の患者の高い症状レベルとは関連しなかったが、症状レベルに関係なくすべての時点で発現が増強している15個を含め、多くのDEGがT2バイオマーカー高値と関連した。【結論】OCSは全血トランスクリプトームに大きな影響を及ぼしており、遺伝子発現差異解析ではT2バイオマーカーの明らかなトランスクリプトームシグネチャーが明らかになった。ただし、いずれのシグネチャーにおいても症状負荷が大きい患者を含めT2バイオマーカー低値の患者との関連は認められなかった。

臨床編

●疫学

Ho T, Shahzad A, Jones A, et al.

Examining the effect of the COVID-19 pandemic on community virus prevalence and healthcare utilization reveals that peaks in asthma, COPD and respiratory tract infection occur with the re-emergence of rhino/enterovirus.

Thorax. 2023 Jul 9 : thorax-2022-219957. [Online ahead of print]

2

【背景】気道疾患の増悪と呼吸器ウイルスの蔓延は循環的な関係にある。COVID-19のパンデミック下では気道疾患の増悪が減少しており、これは公衆衛生対策がCOVID-19以外の呼吸器ウイルスにも影響を及ぼしていることと関係があると考えられる。本研究では、カナダのオンタリオ州で、パンデミック下でのCOVID-19以外の呼吸器ウイルスの保有状況をパンデミック以前と比較するとともに、喘息、COPD、呼吸器感染症に関連する医療利用状況を調査した。【方法】2015～2021年にオンタリオ州で行われた呼吸器ウイルス検査の結果、救急外来（ED）受診例、入院例に関して住民を対象とした後ろ向き解析を行った。週ごとのウイルス検査データを用いて、COVID-19以外のすべての呼吸器ウイルスの保有状況を推定した。各ウイルスの陽性率とウイルス数の観測値および予測値をプロットし、パンデミックの影響を可視化した。Poisson回帰モデルと2項ロジスティック回帰モデルを用いて、パンデミック下の陽性率、ウイルス陽性例数、医療利用状況を推定した。【結果】COVID-19以外の呼吸器ウイルスの保有率は、パンデミック下ではパンデミック以前と比較して劇的に低下していた。両期間を比較した場合の陽性例の発生率比（IRR）は、アデノウイルスおよびライノウイルス/エンテロウイルスを除き、COVID-19以外の呼吸器ウイルスの減少率として90%超に相当した。喘息関連のED受診および入院の減少率はそれぞれ57%（IRR 0.43 [95% CI 0.37-0.48]）と61%（IRR 0.39 [95% CI 0.33-0.46]）であった。COPD関連のED受診および入院の減少率はそれぞれ63%（IRR 0.37 [95% CI 0.30-0.45]）と45%（IRR 0.55 [95% CI 0.48-0.62]）であった。呼吸器感染症によるED受診および入院の減少率はそれぞれ85%（IRR 0.15 [95% CI 0.10-0.22]）と85%（IRR 0.15 [95% CI 0.09-0.24]）であった。パンデミック下では、疾患状態の通常のピークではなく、ライノウイルス/エンテロウイルスがピークに達した10月に医療利用がピークに達した。【結論】パンデミック下ではCOVID-19以外のほぼすべての呼吸器ウイルスの保有率が低下し、それに伴ってED受診および入院も顕著に減少したこと、医療利用はライノウイルス/エンテロウイルスの再出現に伴って増加したことが明らかになった。

Bal C, Pohl W, Milger K, et al.

Characterization of Obesity in Severe Asthma in the German Asthma Net.

J Allergy Clin Immunol Pract. 2023 ; 11 : 3417-24.e3.

3

【背景】喘息はさまざまなエンドタイプを特徴とする多様な疾患であるとの認識が高まりつつあり、肥満は明確な表現型のひとつであるだけでなく重症喘息の危険因子である。【目的】肥満と重症喘息の関連パラメータ（喘息コントロール、疾病負荷、肺機能を含む）との関連を明らかにした。【方法】長期追跡データを持つ多施設国際共同実臨床レジストリであるGerman Asthma Netに参加した患者2,213例（平均52±16歳、女性58%、BMI 30kg/m²以上の肥満患者29%、年間増悪回数4.2±4.3回）を対象とした。主要解析では、単変量検定とその後の多重回帰モデルによってBMIと各変数の関係を評価した。副次評価項目では、臨床的に重要な変数を体重グループと関連付けた。【結果】肥満のある患者は、女性が多く、うつ病および胃食道逆流を有する割合が高く、喘息コントロールが不良で、QOLが低く、静的肺気量が少なく、低酸素血症が顕著で、血中好中球数が多かった（いずれも統計的有意差あり）。血中好酸球、呼気中一酸化窒素濃度、総IgEは肥満との関連は認められなかった。多重回帰分析の結果、肥満は、胃食道逆流およびうつ病の頻度増加、静的肺気量の減少、高齢、喘息コントロール不良、長時間作用型抗コリン薬使用と有意に関連し、気管支拡張および非喫煙状態と逆相関を示した。【結論】German Asthma Netのコホートをを用いた今回の検討によって、肥満は著しく大きな疾病負荷と関連し、2型炎症の一連のマーカーは肥満患者と非肥満患者で同様であることが同定された。そのため、肥満患者はこれらの疾患エンドタイプを標的とする生物学的製剤が同様に適応となると考えられた。

Kim HS, Lee SW, Kim JT, et al.

Fetal growth rather than prematurity determines lung function in children with asthma.

Respirology. 2023 ; 28 : 841-50.

4

【背景・目的】一般集団では、早産または胎児期の発育が小児期の呼吸機能低下や喘息と関連することが知られている。本研究では、安定期の喘息患児において、早産や胎児期の発育が呼吸機能や肺症状に重大な影響を及ぼすかを調べた。【方法】Korean childhood Asthma Studyコホートに参加した安定期の喘息患児を対象とした。喘息症状は喘息コントロールテスト (ACT) で判定し、FEV₁、FVC、FVCの25%～75%での努力呼気流量 (FEF_{25-75%}) など、気管支拡張薬 (BD) 投与前後の呼吸機能の対標準値を測定した。早産の既往および在胎期間別出生体重ごとに呼吸機能および肺症状を比較した。【結果】研究対象は小児566例 (年齢5～18歳) で、早産児と正常産児で呼吸機能およびACTに有意差はみられなかった。全被験者を在胎期間別出生体重ごとに比較した結果、ACTに有意差はみられなかったが、BD投与前後のFEV₁、BD前後のFVC、BD投与後のFEF_{25-75%}に有意差がみられた。二元配置ANOVAの結果、早産よりも在胎期間別出生体重がBD投与前後の呼吸機能の有意な決定因子であることが明らかになった。回帰分析後も、在胎期間別出生体重はBD投与前後のFEV₁およびBD投与後のFEF_{25-75%}の有意な決定因子であった。【結論】早産よりも胎児期の発育が安定期の喘息患児の呼吸機能に有意な影響を及ぼすと考えられた。

● 治療

Baydur A, Barbers R, May D.

Effect of bronchial thermoplasty on static and dynamic lung compliance and resistance in patients with severe persistent asthma.

Respir Med. 2023 ; 217 : 107341.

5

【背景】気管支サーモプラスティ (BT) を行うと重症持続性喘息患者の気管支収縮と各種症状の重症度・頻度を軽減できるが、スパイロメトリーの測定項目は通常は変化しない。スパイロメトリー以外には、BT後の肺の構造的変化に関するデータはほとんどない。【目的】重症喘息患者を対象に、BT施行前後の静的肺コンプライアンス (Cst,L) および動的肺コンプライアンス (Cdyn,L) と静的肺抵抗 (Rst,L) および動的肺抵抗 (Rdyn,L) を、食道バルーン法を用いて評価した。【方法】Rdyn,LとCdyn,Lは、患者7例を対象に、3回の一連のBTの施行直前と施行終了12～50週後に食道バルーン法を用いて最大145bpm (呼吸/分) の呼吸数で測定した。【結果】BT施行終了後数週以内には、すべての患者で症状改善が認められた。BT施行前、すべての患者で肺コンプライアンスに呼吸数依存性がみられ、平均Cdyn,Lが最大呼吸数で63%まで低下した。BT施行後、Cst,LにはBT施行前値からの有意な変化がみられなかったが、Cdyn,LはCst,Lの62%まで低下した。患者7例中4例では、BT施行後のCdyn,Lが呼吸数の範囲にわたってBT施行前値よりも一貫して高かった。7例中4例では、安静呼吸時および呼吸数が高い時点でのR_LはBT施行後に低下した。【結論】重症持続性喘息患者では、安静時の肺抵抗の増加および肺コンプライアンスの呼吸数依存性がみられるが、その程度はBT施行後に一部の患者で軽減され、肺抵抗の呼吸数依存性の変動性の変化を伴うことが明らかになった。これらの結果は、喘息の重症度に関連するものであり、気道平滑筋モデリングおよびBTに対する反応の多様性と変動性に関係している可能性がある。

Ten Have L, Visser E, Meulmeester FL, et al.

Long-Term Weight Changes After Starting Anti-IL-5/5Ra Biologics in Severe Asthma : The Role of Oral Corticosteroids.

J Allergy Clin Immunol Pract. 2023 ; 11 : 2748-56.e3.

6

【背景】重症喘息患者の多くは過体重や肥満であるが、これは経口ステロイド薬 (OCS) の副作用としての意図しない体重増加が原因である場合が多い。抗IL-5/5R α 抗体の使用はOCSの使用量の大幅な減少につながるが、体重への長期的な影響は不明である。【目的】①治療開始時の維持療法としてのOCSの投与に基づく部分集団における抗IL-5/5R α 抗体投与開始2年後までの体重変化と、②治療前のOCSの累積使用量または治療中のOCSの使用量の変化が体重変化と関連するかを検討した。【方法】抗IL-5/5R α 抗体の開始前および開始の少なくとも2年後に、Dutch Registry of Adult Patients with Severe asthma for Optimal Disease managementに組み入れられた成人から得た体重およびOCS累積投与量の実臨床データを、線形混合モデルおよび線形回帰分析を用いて検討した。【結果】対象患者389例 (女性55%、平均BMI 28 $\pm$ 5kg/m²、OCS維持療法施行患者58%) の平均体重減少量は-0.27kg/年 (95% CI -0.51-0.03、p=0.03) であり、体重減少量はOCS維持療法施行患者 (-0.87kg/年、95% CI -1.21-0.52、p<0.001) が非施行患者 (+0.54kg/年、95% CI 0.26-0.82、p<0.001) よりも多かった。2年後の体重減少量増加は、抗IL-5/5R α 抗体投与開始前2年間のOCS累積投与量が高いことと関連し (β = -0.24kg/g、95% CI -0.38-

0.10、 $p < 0.001$ ）、経過観察中のOCS累積投与量の減量幅が大きいことも独立して関連した（ $\beta = 0.27 \text{ kg/g}$ 、95% CI 0.11-0.43、 $p < 0.001$ ）。【結論】抗IL-5/5R α 抗体は長期の体重減少と関連しており、治療開始前のOCS投与量が多い患者や治療中にOCS使用量を減らすことができた患者では、特に関連が認められた。ただし、その効果は小さく、すべての患者に当てはまるわけではないため、体重の変化が求められる場合には追加の介入が必要になると考えられた。

Kostikas K, Maspero JF, Chapman KR, et al.

Efficacy of mometasone/indacaterol/glycopyrronium in patients with inadequately controlled asthma with respect to baseline eosinophil count : Post hoc analysis of IRIDIUM study.

Respir Med. 2023 ; 217 : 107334.

7 【背景】治療介入前の患者背景は喘息治療の判断材料となる可能性がある。本研究では、コントロール不十分の喘息患者において、治療介入前の好酸球数がモメタゾン/インダカテロール/グリコピロニウム (MF/IND/GLY) の有効性に影響するかを評価した。【方法】IRIDIUM試験の事後解析として、高用量MF/IND/GLY (160/150/50 μg 1日1回) と高用量MF/IND (320/150 μg 1日1回) および高用量フルチカゾン/サルメテロール (FLU/SAL [500/50 μg 1日2回]) の有効性の比較評価と、MF/IND/GLY統合 (160/150/50 μg および80/150/50 μg) とMF/IND統合 (320/150 μg および160/150 μg) の有効性を、ベースラインの血中好酸球数が300/ μL 未満の患者群と300/ μL 以上の患者群で比較検討した。【結果】全体で3,065例の患者を対象とした。26週時点で、高用量MF/IND/GLYは高用量MF/INDと比較してトラフFEV₁の改善を示し ($\Delta 78 \text{ mL}$ [300/ μL 未満]、 $\Delta 54 \text{ mL}$ [300/ μL 以上])、FLU/SALと比較してもトラフFEV₁の改善を示した ($\Delta 112 \text{ mL}$ [300/ μL 未満]、 $\Delta 98 \text{ mL}$ [300/ μL 以上])。MF/IND/GLY統合も同様に、MF/IND統合と比較してトラフFEV₁の改善を示した ($\Delta 75 \text{ mL}$ [300/ μL 未満]、 $\Delta 68 \text{ mL}$ [300/ μL 以上])。52週間にわたる年間喘息増悪率は、高用量MF/IND/GLYでは高用量MF/INDと比較して、好酸球数が300/ μL 未満の患者群と300/ μL 以上の患者群で、中等度/重度増悪ではそれぞれ23%および10%低下、重度増悪では31%および15%低下、すべての増悪では33%および10%低下した。FLU/SALとの比較では、中等度/重度増悪に関してはそれぞれ33%および41%低下、重度増悪では45%および42%低下し、すべての増悪では42%および39%低下した。同様に、MF/IND/GLY統合ではMF/IND統合と比較して、上記同様の各部分集団において、中等度/重度増悪がそれぞれ22%および8%減少、重度増悪では21%および7%減少、すべての増悪では27%および8%減少した。【結論】MF/IND/GLYは、治療介入前の好酸球数に関係なくMF/INDおよびFLU/SALを上回る呼吸機能改善効果と喘息増悪抑制効果を示した。コントロール不十分の喘息患者では、好酸球数はMF/IND/GLYの有効性に影響を及ぼさないことが示唆された。