

Asthma Selected Papers

2023.8~9

論文選定方法

発行時期 : 2023年8~9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10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

Jia M, Fu H, Jiang X, et al.

DEL-1, as an anti-neutrophil transepithelial migration molecule, inhibits airway neutrophilic inflammation in asthma.

Allergy. 2023 Sep 8. [Online ahead of print]

1

【背景】気道への好中球遊走は好中球性喘息における重要なプロセスの1つである。細胞外マトリックス蛋白質である developmental endothelial locus-1 (DEL-1) は、好中球性炎症を減弱する好中球接着阻害因子である。【方法】喘息患者の呼気凝縮液 (EBC) および血清中のDEL-1濃度をELISAで測定した。また、*in vitro* 共培養モデルを用いて、好中球の接着および上皮間隙遊走のDEL-1による調節を検討した。さらにマウスを用いて、アデノウイルスベクターによるDEL-1過剰発現が卵白アルブミン/リポリサッカライド (OVA/LPS) 誘発好中球性喘息に及ぼす影響を *in vivo* で検討した。【結果】DEL-1は、主にヒト気道上皮細胞に発現し、喘息患者で減少していた。血清中のDEL-1濃度は、健常被験者と比較して重症喘息患者で低く (567.1 ± 75.3 pg/mL vs. 276.8 ± 29.36 pg/mL, $p < 0.001$)、血中好中球 ($r = -0.2881$, $p = 0.0384$) および好中球/リンパ球比 (NLR) ($r = -0.5469$, $p < 0.0001$) と負の相関を示した。重症喘息患者のEBC中のDEL-1濃度 (113.2 ± 8.09 pg/mL) は、同じく健常被験

者 (193.0±7.61 pg/mL、 $p<0.001$) に比べて低く、喘息コントロールテスト (ACT) スコア ($r=0.3678$ 、 $p=0.0035$) と正の相関を示し、喘息患者のEBC中のIL-17 ($r=-0.3756$ 、 $p=0.0131$)、ミエロペルオキシダーゼ ($r=-0.5967$ 、 $p=0.0055$) および好中球エラスターゼ ($r=-0.5488$ 、 $p=0.0009$) 発現と負の相関を示した。喘息患者における好中球の接着および上皮間隙遊走はLFA-1のICAM-1との結合と関連し、DEL-1によって阻害された。ヒト気道上皮細胞におけるDEL-1のmRNAおよびタンパク発現はIL-17によって調節された。外因性DEL-1は、IL-17によって増強した好中球の接着および遊走を阻害した。好中球性喘息マウスモデルの気道では、DEL-1発現が減少すると好中球浸潤が増加し、この現象はDEL-1の過剰発現によって抑制された。【結論】 DEL-1の発現減少は、気道上皮細胞を通過する好中球遊走を招き、喘息における好中球性気道炎症と関連することが示唆された。

Alvarado-Vazquez PA, Mendez-Enriquez E, Salomonsson M, et al.

Circulating mast cell progenitors increase during natural birch pollen exposure in allergic asthma patients.

Allergy. 2023 ; 78 (11) : 2959-2968.

2

【背景】マスト細胞 (MC) は末梢血中のまれなMC前駆細胞 (MCp) 集団から発生する。本研究では、花粉シーズンにシラカバ花粉に感作された喘息患者における血中MCpの出現頻度が、花粉シーズン外に比べて変化するかどうかを検討した。【方法】喘息患者を対象に、4月下旬～6月上旬 (5月) のシラカンバ花粉のシーズンと11月～1月の花粉シーズン外の両時点で、スパイロメトリー測定、喘息・アレルギー関連症状、喘息コントロール質問票 (ACQ)、喘息コントロールテスト (ACT) を評価した。MCpの出現頻度は、シラカンバ花粉特異IgE陽性の喘息患者からFicoll分離法によって得た血液検体を用いてフローサイトメトリーで測定し、基本パラメーターおよび疾患パラメーターと関連付けて分析した。【結果】MCpの出現頻度は11月よりも5月のほうが高く ($p=0.004$)、特に女性で高かった ($p=0.009$)。中等症～重症の喘息症状 ($p<0.0001$)、鼻症状 ($p=0.02$)、眼症状 ($p=0.01$)、喘息コントロール悪化 (ACQ高値) ($p=0.01$) を認めた患者では、認めない患者と比較して5月のMCpの出現頻度が高かった。この関連は、性別およびBMIによる調整後も有意であった。5月の喘息コントロールの変化とACTスコアの低下に伴い、MCpの出現頻度が増加した ($p=0.006$ 、 $\rho=0.46$)。【結論】MCpの出現頻度は症状のあるアレルギー性喘息患者で増加すると考えられた。今回の結果は、喘息症状と循環MCpの関連を明らかにするものであり、MCの増殖に対するアレルギー曝露の影響を知る新たな手がかりとなる。

Fitzpatrick AM, Mohammad AF, Huang M, et al.

Functional immunophenotyping of blood neutrophils identified novel endotypes of viral response in preschool children with recurrent wheezing.

J Allergy Clin Immunol. 2023 ; 152 (6) : 1433-1443.

3

【背景】反復性喘鳴を呈する就学前児は、呼吸器ウイルス感染症に対してさまざまな反応を示す。好中球は宿主防御に欠かせないが、その機能はこの集団では検討されていない。【目的】反復性喘鳴を呈する就学前児52例 (空中アレルギー感作群16例、非感作群36例) から分離した血中好中球の機能的な免疫表現型を検討した。【方法】血中好中球を分離して純化し、ウイルス類似の刺激因子としてポリイノシン酸-ポリシチジル酸 [poly (I : C)] で刺激した。好中球について、Reactomeパスウェイ解析による次世代シーケンシングを実施し、サイトカイン分泌、アポトーシス、ミエロペルオキシダーゼ (MPO)、細胞外DNA放出を分析した。CD14⁺単球も好中球培養上清で処理し、M1およびM2活性化マーカーを分析した。【結果】空中アレルギー感作群と非感作群を比較すると、主に自然免疫系および好中球脱顆粒に関連する合計495の遺伝子の発現に差が認められた。機能的には、空中アレルギー感作群では好中球の脱顆粒および細胞外トラップ形成が亢進し (すなわち、MPOおよび細胞外DNAの増加)、炎症性サイトカイン分泌が減少していた。また、好中球は空中アレルギー感作群ではCD14⁺単球をより抗炎症性の強い (すなわちM2) 表現型へと分化させ、非感作群ではより炎症促進性の強い (すなわちM1) フェノタイプへと分化させた。いずれの患児群でもウイルス感染による増悪がみられたが、予定外受診を要する年間増悪率は、空中アレルギー非感作群で高かった。【結論】ウイルス感染による全身の好中球反応はアレルギーのフェノタイプによって異なり、アレルギー性炎症のみられない就学前児では治療の有効性が低い可能性があることが示唆された。吸入ステロイド薬やtype-2 highの炎症を標的とした他の治療で良好な治療効果が得られないことが多いこの集団を対象に、さらなる好中球機能について、研究を進める必要がある。

Elesela S, Arzola-Martínez L, Rasky A, et al.

Mucosal IgA immune complex induces immunomodulatory responses in allergic airway and intestinal Th2 disease.

J Allergy Clin Immunol. 2023 ; 152 (6) : 1607-1618. e1.

4

【背景】免疫グロブリン (Ig) Aは、粘膜表面に最も豊富に存在するIgである。粘膜免疫の調節におけるIgAの役割は完全には解明されていないが、その存在はアレルギー性疾患の発症抑制と関連することが知られている。【目的】粘膜のアレルギー反応に対する治療応用のためのIgA免疫複合体の役割を検討した。【方法】トリニトロフェノール (TNP) を結合させた卵白アルブミン (OVA) を用いてマウスに全身感作を行い、TNP特異的IgA免疫複合体を気道および腸管粘膜表面に投与し、アレルギー誘発反応を検討した。肺と腸管の病理所見と免疫反応を評価した。【結果】肺・腸管の粘膜にIgA免疫複合体を投与した結果、TNP-OVAによるTh2によるアレルギー反応としては、Th2サイトカイン産生、肺の粘液産生と下痢および腸管温度低下が抑制され、IL-10および制御性T細胞数が増加した。IgA-OVA免疫複合体はピーナッツアナフィラキシーに変化をもたらさず、抗原特異性が示された。OVA特異的DO.11のIL-4レポーターマウス由来のTh2系細胞を用いた移入実験では、粘膜のIgA免疫複合体処理によってTh2細胞の増殖が抑制され、制御性T細胞数が増加した。作用メカニズムを明らかにする目的で、骨髓由来樹状細胞をIgA免疫複合体に曝露させたところ、TGF- β とIL-10産生が誘導された。樹状細胞に誘導されたこの制御性フェノタイプは、OVA特異的アッセイでT細胞を介した一次応答に変化をもたらしたと推察された。【結論】アレルギー特異的IgAが制御シグナルを生み出し、肺と腸管のアレルギー反応形成を抑制するメカニズムが示された。

臨床編

疫学

von Bülow A, Hansen S, Sandin P, et al.

Severe asthma trajectories in adults : findings from the NORDSTAR cohort.

Eur Respir J. 2023 ; 62 (3) : 2202474.

5

【背景】重症喘息に至る経路に関するエビデンスは少なく、現時点でわれわれは喘息の進行を効果的に予測することができない。本研究では、全国規模の重症喘息患者集団を対象に、重症喘息に至るまでの長期的な軌跡を調べ、喘息の進行に至る前の臨床事象を明らかにすることを目的とした。【方法】NORdic Dataset for aSThMA Research (NORDSTAR) 共同研究プラットフォームのスウェーデンのデータを用いて観察研究を実施した。欧州呼吸器学会/米国胸部疾患学会の定義に従って2018年に重症喘息の成人患者を特定し、潜在クラス分析を用いて2018年から遡って10年間における喘息重症度の軌跡を明らかにした。【結果】喘息患者169,128例のうち、重症喘息患者は4,543例であった。重症喘息の4つの軌跡を特定し、軌跡1「一貫して重症の喘息」(389例 [8.6%])、軌跡2「徐々に発症した重症喘息」(942例 [20.7%])、軌跡3「間欠型の重症喘息」(1,685例 [37.1%])、軌跡4「突然発症した重症喘息」(1,527例 [33.6%])、に分類した。「一貫して重症の喘息」は、他の軌跡と比較して吸入ステロイド薬の1日投与量が多く、骨粗鬆症の有病率が高かった。「徐々に発症した重症喘息」および「突然発症した重症喘息」の患者は、重症喘息の発症と同時に2型炎症関連の併存疾患を発症した。後者の群では、併存疾患は主に重症喘息発症前1～3年以内に発症した。【結論】重症喘息には明確に異なる4つの軌跡があり、喘息重症度の進行パターンが異なることが明らかになった。このことは、最終的に重症喘息に対する予防管理策の改善につながると考えられた。

Kim T, Choi H, Lee H, et al.

Impact of Allergic Disease on the Risk of Mycobacterial Disease.

J Allergy Clin Immunol Pract. 2023 ; 11 (9) : 2830-2838. e4.

6

【背景】アレルギー性疾患と抗酸菌症のリスクとの関連は不明である。【目的】本研究では両疾患の関連性を評価した。【方法】抗酸菌症の既往がなく、2009 National Health Screening Examに参加した3,838,680例を対象とする集団ベースコホート研究を行った。アレルギー性疾患（喘息、アレルギー性鼻炎またはアトピー性皮膚炎）のある参加者となない参加者の抗酸菌症（結核または非結核性）の発生率を評価した。抗酸菌症の診断日、追跡不能、死亡、または2018年12月までコホートを追跡した。【結果】中央値8.3年（四分位範囲8.1-8.6年）の追跡期間中、0.6%の参加者が抗酸菌症を発症した。抗酸菌症の発生率は、アレルギー性疾患のない参加者と比較して、ある参加者で有意に高く（1,000人-年あたり1.0 vs. 0.7、 $p < 0.001$ ）、調整HRは1.13（95%CI 1.10-1.17）であった。喘息（調整HR 1.37、95%CI 1.29-1.45）とアレルギー性鼻炎（調整HR 1.07、95%CI 1.04-1.11）は抗酸菌症のハザードを上昇させたが、アトピー性皮膚炎はそれを上昇させなかった。アレルギー性疾患と抗酸菌症のハザードとの関連は、高齢（65歳以上、交互作用の $p = 0.012$ ）および肥満（BMI 25kg/m²以上、交互作用の $p < 0.001$ ）の参加者で顕著であった。【結論】喘息およびアレルギー性鼻炎を含むアレルギー性疾患は抗酸菌症のリスク上昇と関連したが、アトピー性皮膚炎でそのような関連はみられないことが示された。

診断

Michils A, Akset M, Haccuria A, et al.

The Impact of Airway Obstruction on Feno Values in Asthma Patients.

J Allergy Clin Immunol Pract. 2023 Aug 25 : S2213-2198 (23) 00949-2. [Online ahead of print]

7

呼気中一酸化窒素濃度（FeNO）は、2型気道炎症のマーカーとして喘息管理に用いられている。気道負荷試験を用いた研究では、気道内径が減少するとFeNOが低下することが示されている。【目的】日常診療において喘息患者で自然に生じる気道内径の減少がFeNOに及ぼす影響を評価した。【方法】本研究は事後解析であり、成人喘息患者120例（来院回数1,073回）の各来院時にFeNO、FEV₁、喘息コントロール質問票（ACQ）スコアを記録した。血中好酸球は断続的に測定した。FeNOとFEV₁の個人内関連を線形混合モデルによって評価した。FEV₁の個々の平均値、吸入ステロイド薬の投与量、ACQスコア、血中好酸球を組み込んだステップワイズ多変量線形モデルを用いて、FeNOの個々の平均値の決定因子を測定した。【結果】さまざまな時点における個人内のFeNO-FEV₁の負の関連の変動は、FEV₁の個々の平均値が有意な決定因子となっていた。75パーセンタイル値

に該当する四分位数より上の患者と25パーセンタイル値に該当する四分位数より下の患者では、この関連は成立しなかった。FeNOの個々の平均値に対する最良の説明変数は、FEV₁ (+4.3ppb/10% pred) および血中好酸球数 (100 / μ Lあたり+1ppb) であった。【結論】パターンが一樣でない気道炎症がさまざまな程度で存在する中、気道内径は喘息患者で測定した場合にFeNOの独立した有意な決定因子であることが示された。われわれは、FEV₁が予測値の100%から10%低下するごとに、FeNOの実測値に対して補正係数として+4ppbを適用することを提案する。これにより、FEV₁の低い患者における2型炎症の指標としてFeNOの厳密な判定が向上すると考える。

Moll M, Sordillo JE, Ghosh AJ, et al.

Polygenic risk scores identify heterogeneity in asthma and chronic obstructive pulmonary disease.

J Allergy Clin Immunol. 2023 ; 152 (6) : 1423-1432.

8

【背景】喘息とCOPDの遺伝的特徴と臨床的特徴は、異なる部分と重複する部分がある。【目的】喘息の遺伝子リスクスコア (PRS) (PRS_{Asthma}) およびスパイロメトリー値 (FEV₁およびFEV₁/FVC) のPRS (PRS_{Spiro}) は、喘息、COPD、喘息とCOPDのオーバーラップ (ACO) で差があるという仮説を検証した。【方法】2種類の喘息PRSを開発して検証し、性能が高いPRS_{Asthma}と既報のPRS_{Spiro}を、スパイロメトリー値を検討した研究コホート (Genetic Epidemiology of COPD study、Childhood Asthma Management Program) および電子健康記録に基づくコホート (Mass General Brigham Biobank、Genetic Epidemiology Research on Adult Health and Aging [GERA]) に適用した。PRSとCOPDおよび喘息との関連を修正変数効果および2値効果メタ解析を用いて評価し、特定のコホートについてはPRSとACOおよび喘息増悪との関連を評価した。モデルは交絡因子と遺伝的祖先で調整した。【結果】参加者102,477例を対象としたメタ解析の結果、PRS_{Asthma} (1SDあたりのOR 1.16、95%CI 1.14-1.19) およびPRS_{Spiro} (1SDあたりのOR 1.19、95%CI 1.17-1.22) のどちらでも喘息を予測することができた。PRS_{Spiro}ではCOPDを予測することができた (1SDあたりのOR 1.25、95%CI 1.21-1.30)。しかし、結果にはコホートによって差がみられた。PRS_{Spiro}は、GERAおよびMass General Brigham BiobankではCOPDと関連しなかった。Genetic Epidemiology of COPD studyでは、PRS_{Asthma} (1SDあたりのOR 白人1.3、アフリカ系アメリカ人1.2) およびPRS_{Spiro} (1SDあたりのOR 白人2.2、アフリカ系アメリカ人1.6) はいずれもACOと関連した。GERAでは、PRS_{Asthma}は白人において喘息増悪と関連し (OR 1.18)、PRS_{Spiro}は白人、ラテンアメリカ系、東アジア系の参加者において喘息増悪と関連した。【結論】喘息およびスパイロメトリー値のPRSは、いずれもACOおよび喘息増悪と関連し、遺伝的予測性能には研究コホートと電子健康記録に基づくコホートで差がみられることが示された。

● 治療

Thomas D, McDonald VM, Stevens S, et al.

Biologics (mepolizumab and omalizumab) induced remission in severe asthma patients.

Allergy. 2023 Aug 25. [Online ahead of print]

9

【背景】喘息の寛解が治療目標として注目されつつある。今回、喘息の寛解達成におけるメポリズマブとオマリズマブの有効性を評価した。【目的】本研究は観察研究であり、Australian Mepolizumab Registry (AMR) とAustralian Xolair Registry (AXR) の2つのリアルワールド医薬品レジストリに登録されている重症喘息患者453例 (男性41%、平均55.7 $\pm$ 14.7歳) を対象とした。複合アウトカムとして、12ヵ月時点の評価で過去6ヵ月間に増悪および経口ステロイド薬の使用がなく、12ヵ月時点の5項目の喘息コントロール質問票 (ACQ-5) スコアが1以下であることを臨床的寛解と定義した。また、臨床的寛解に加え、12ヵ月時点の呼吸機能の最適化 (気管支拡張薬投与後のFEV₁が80%以上の状態) または安定化 (気管支拡張薬投与後のFEV₁のベースラインからの低下が5%以下の状態) も評価した。感度分析を行い、ACQ-5/FEV₁スコアのさまざまなカットオフ値を調べた。さらに臨床的寛解の予測因子も特定した。【結果】AMRコホートの29.3% (249例中73例) とAXRコホートの22.8% (162例中37例) が臨床的寛解の基準を満たした。呼吸機能の基準を追加したところ、寛解率はそれぞれ25.2%および19.1%まで低下した。感度分析の結果、寛解率はAMRコホートでは18.1~34.9%の範囲、AXRコホートでは10.6~27.2%の範囲であることが明らかになった。呼吸機能改善、BMI低下、軽症であること、併存疾患 (肥満、うつ病、骨粗鬆症など) がないことが臨床的寛解達成のオッズの予測因子であった。【結論】メポリズマブまたはオマリズマブによる重症喘息に対する生物学的製剤治療は、一部の患者で喘息の寛解をもたらすことが示された。治療中の寛解は達成可能な治療目標となる可能性があり、今後の研究では寛解を評価項目の1つとするのが望ましいと考えられた。