

Asthma Selected Papers

2023.9~10

論文選定方法

発行時期 : 2023年9~10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11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

Herrera-Luis E, de la Rosa-Baez C, Huntsman S, et al.

Novel insights into the whole blood DNA methylome of asthma in ethnically diverse children and youth.

Eur Respir J. 2023 ; 62 (6) : 2300714.

1

【背景】アフリカ系アメリカ人とヒスパニック系/ラテン系アメリカ人は喘息の罹患率が極端に高いが、この両集団における喘息のエピジェネティックな機構はこれまでほとんど研究されていない。本研究では、民族的に多様な小児・青年を対象に、喘息の状態別に全血中のDNAメチル化 (DNAm) パターンの異なるマーカー、領域、プロセスを明らかにし、それが機能に及ぼす影響を評価した。【方法】アフリカ系アメリカ人またはヒスパニック系/ラテン系アメリカ人1,226名を対象に、Infinium EPICまたはHumanMethylation450 BeadChipアレイを用いてDNAmレベルのプロファイルを解析し、CpGまたは領域 (DMR) レベルで喘息の状態によるメチル化の差異を評価した。民族的に多様な小児・青年から採取した血液および鼻上皮を用いて、新たな関連の妥当性を検証した。特定されたマーカーの機能的および生物学的意義は、研究参加者のエピジェノミクスをトランスクリプトミクスと組み合わせることで検討した。【結果】多重検定補正後、128のCpGおよび196のDMRでメチル化に差異が認められ、

それぞれ92.3%および92.8%の新たな関連を含んでいた。41のCpGは他のヒスパニック系/ラテン系アメリカ人で再現され、cg17647904 (NCOR2) とcg16412914 (AXIN1) が喘息のDNAmマーカーとして優先された。有意なDNAmマーカーは、喘息、呼気一酸化窒素 (FeNO) 濃度、細菌感染、免疫調節または好酸球増多に関する従来の関連で濃縮された。機能アノテーションにより、コルチコステロイド反応、宿主防御および免疫調節に関与する、エピジェネティックに制御される遺伝子ネットワークが明らかになった。TNNC1やNDUFA12を含むいくつかの関与遺伝子は、既承認薬または開発段階の薬剤の標的とされている。今回の研究で、これまでに喘息と関連付けられてきた多くのメチル化可変部位の妥当性が確認された。【結論】われわれは喘息の病態生理の重要なプロセスの背景にある新規の全血中DNAmマーカーを報告し、これまでの喘息とDNAmとの関連を民族的に多様な集団に外挿可能であることを確認した。

Vultaggio A, Accinno M, Vivarelli E, et al.

Blood CD62L^{low} inflammatory eosinophils are related to the severity of asthma and reduced by mepolizumab.

Allergy. 2023 ; 78 (12) : 3154-3165.

2 【背景】好酸球は、CD62Lの発現に基づき、異なる表現型を示す亜集団に分けられる。好酸球の表現型と喘息の臨床的重症度との相関や、これらの細胞に対する抗IL-5療法の影響に関するデータは得られていない。本研究では、血中CD62L^{low}炎症性好酸球 (iEos) と重症好酸球性喘息 (SEA) の臨床的重症度との相関を検討し、iEosに対するメポリズマブの影響を評価した。【方法】SEA患者112例を生物学的製剤未投与群 (51例) と既投与群 (61例) に分け、未投与群は投与前に解析し (A群)、51例中19例についてはメポリズマブ100mgを4週間皮下注投与してその前後に縦断的に解析した (B群)。残り32例は他の生物学的製剤で治療されていたため除外した。血中好酸球をFACSで解析し、臨床スコアとの相関を検討した。CD62L発現に対してIL-5およびメポリズマブが及ぼす影響を*in vitro*で評価した。【結果】未投与群では、血中CD62L^{low}細胞と、喘息・鼻茸の臨床スコアおよび過去1年間の喘息増悪回数に有意な相関が認められた。縦断的解析を行った患者では、CD62L^{low}細胞の顕著な減少とCD62L^{bright}細胞の割合の増加が観察され、喘息コントロールの臨床的改善と関連していた。*in vitro*では、好酸球のCD62L発現はIL-5および抗IL-5によって調節された。【結論】鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎を合併したSEA患者のベースラインの臨床像とCD62L^{low} iEosの間には正の相関が認められた。さらにメポリズマブは、SEA患者において好酸球表現型間の健全なバランスを回復することが示された。

Xu Z, Forno E, Sun Y, et al.

Nasal epithelial gene expression and total IgE in children and adolescents with asthma.

J Allergy Clin Immunol. 2024 ; 153 (1) : 122-131.

3 【背景】若年者の鼻上皮における遺伝子発現と総IgEについてはほとんど知られていない。【目的】本研究では、若年者の鼻上皮での発現が総IgEによって異なる遺伝子を特定し、それらの遺伝子を、気道上皮細胞の種類との対応付けが可能なモジュールにグループ化することを目的とした。【方法】Epigenetic Variation and Childhood Asthma in Puerto Ricans (EVA-PR) 研究に参加した9~20歳のプエルトリコ人469名を対象に、全被験者と喘息被験者 (喘息群) に分け、総IgEに関するトランスクリプトームワイド関連解析を実施した。次に、3つのコホートのデータを用いて、各解析の主な知見の再現を試みた。EVA-PR研究においてBenjamini-Hochberg法で調整したp値が0.05未満の遺伝子、および1つ以上の再現コホートにおいて関連の方向性が同一のp値が0.05未満の遺伝子を、発現変動遺伝子 (DEG) とみなした。喘息群の総IgEのDEGを共発現解析によってさらに遺伝子モジュールへ分け、公開されている単一細胞RNAシーケンシングデータを用いてこれらのモジュールを特定の気道上皮細胞の種類に対応付けた。【結果】同定された総IgEのDEG数は喘息群 (DEG数1,179個) が全被験者 (DEG数631個) に比べて多かった。喘息群では、DEGは11個の遺伝子モジュールに対応付けられた。総IgEと正の相関を示す最上位のモジュールは、下気道上皮の筋上皮細胞および粘液分泌細胞に対応付けられ、IL-4、IL-5、IL-13、IL-33によって制御されていた。このモジュール内では、ハブ遺伝子としてCDH26、FETUB、NTRK2、CCBL1、CST1、CST2が含まれていた。さらにエンリッチメント解析では、シナプス形成、IL-13、フェロトシスに関するシグナル伝達経路の遺伝子の過剰発現が示され、インターロイキンによって誘導される反応とアセチルコリンによって誘導される反応の相互作用が裏付けられた。【結論】鼻上皮の遺伝子発現に関する今回の知見は、喘息を有する若年者における神経系と免疫系による総IgEの同時調節を裏付けていると考えられた。

臨床編

疫学

Kankaanranta H, Viinanen A, Ilmarinen P, et al.

Comorbidity Burden in Severe and Nonsevere Asthma : A Nationwide Observational Study (FINASTHMA) .

J Allergy Clin Immunol Pract. 2024 ; 12 (1) : 135-145. e9.

4

【背景】喘息は、全世界で3億3000万人以上が罹患しており、疾病率、死亡率、社会経済的コストが高い疾患である。【目的】本横断研究では、重症喘息患者における併存疾患の疾病負担を非重症喘息患者と比較解析し、併存疾患のリスクに対するステロイド投与の役割についても検討した。【方法】フィンランドの全国医療登録から2014～2017年に喘息（ICD-10コードJ45.x）と診断された18歳以上の全成人患者を特定し、2018年までのデータを収集した。喘息は、吸入ステロイド薬（ICS）および経口ステロイド薬（OCS）の1年間の処方量と入院回数に基づいて、「継続的に重症」、「一時的に重症」、「非重症」と定義した。【結果】特定された成人喘息患者193,730例のうち、86.3%が「非重症」、8.1%が「一時的に重症」、5.6%が「継続的に重症」の喘息患者であった。年齢と性別で調整後、「継続的に重症」患者（22%）と「一時的に重症」患者（14%）で「非重症」患者と比較して肺炎の超過有病率（excess prevalence）が観察された。白内障、骨粗鬆症、肥満、心不全、心房細動も重症喘息患者で頻度が高かった。ICSやOCSの投与は、いくつかの併存疾患、特に肺炎、骨粗鬆症、心不全、心房細動のリスクに用量依存的に寄与した。高用量OCSの投与と併存疾患の存在は医療資源の利用増加と関連した。【結論】重症喘息患者は、併存疾患、特に肺炎による疾病負担が大きく、併存疾患の多くはICSおよびOCSの投与と用量依存的な強い関連を示していることから、ステロイドの用量は医療現場では慎重に評価する必要があることが示唆された。

Gerstein E, Bierbrier J, Whitmore GA, et al.

Impact of Undiagnosed Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Asthma on Symptoms, Quality of Life, Healthcare Use, and Work Productivity.

Am J Respir Crit Care Med. 2023 ; 208 (12) : 1271-1282.

5

【背景】COPDや喘息があっても診断がついていない人はかなりの割合で存在する。【目的】本研究では、未診断のCOPD・喘息患者を対象に、症状、QOL、医療利用状況、労働生産性を既診断者および健康対照者と比較評価した。【方法】本研究は、地域住民を対象とする多施設共同症例探索研究として、肺疾患の診断歴はないが呼吸器症状を有する成人をランダム・ディジット・ダイアリング方式によりカナダの17施設から無作為に募集した。Asthma Screening QuestionnaireまたはCOPD Diagnostic Questionnaireで症状の閾値を超えた参加者を対象に、気管支拡張薬投与前後にスパイロメトリーを実施し、COPD・喘息の診断基準を満たすかどうかを判断した。呼吸器症状のない健康群とCOPD・喘息と診断されたことのある有症群の2つの対照群も同様に募集した。【結果】有症者26,905名に聞き取り調査を行い、4,272名が適格とされた。このうち2,857名が気管支拡張薬投与前後のスパイロメトリーを完了し、595名（21%）がCOPD・喘息の診断基準を満たした。未診断のCOPD・喘息患者は、健康対照者に比べて健康状態および日常活動に対する症状の影響が大きく、疾患特異的および全般的QOLが不良であり、医療利用が多く、労働生産性が低いと報告した。未診断の喘息患者は喘息と診断された患者に比べて症状、QOL、医療利用の負担は同程度であったが、未診断のCOPD患者はCOPDと診断されたことのある患者に比べて日常生活への支障が少なかった。【結論】未診断のCOPD・喘息は、医療システムに対して計り知れない大きな負担を課し、健康状態を不良にし、労働生産性に対して悪影響を及ぼすことが示唆された。

He LX, Deng K, Wang J, et al.

Clinical Subtypes of Neutrophilic Asthma : A Cluster Analysis From Australasian Severe Asthma Network.

J Allergy Clin Immunol Pract. 2023 Sep 29 ; S2213-2198 (23) 01054-1. [Online ahead of print]

6

【背景】炎症マーカーによって定義される喘息サブタイプの臨床像は多様であるが、好中球性喘息（NA）の多様性はまだほとんど明らかになっていない。【目的】本研究では、NAのクラスターとその安定度を検討した。【方法】Australasian Severe Asthma NetworkのNA患者を対象に多次元的評価を実施した。その後、これらの被験者に12ヵ月の縦断的コホート研究に参加してもらった。

た。階層的クラスター解析を用いて潜在的なクラスターを探索し、特定されたクラスターにおいて将来的な喘息増悪のリスクの差異の妥当性を検証した。さらに、どのクラスターに所属するかを予測するための決定木分析法を開発した。最後に、予測されたクラスターの安定度を1ヵ月以内に検討した。【結果】NA患者149例で3つのクラスターが特定された。クラスター1（99例、66.4%）はNAが良好にコントロールされている女性主体の非喫煙者、クラスター2（16例、10.7%）はNAのコントロールが不良で不安・抑うつ症状が併存する者、クラスター3は遅発性のNAを有する高齢男性喫煙者であった。クラスター2は他の2つのクラスターに比べて、重症化（ $p=0.005$ ）、入院（ $p=0.010$ ）、予定外受診（ $p=0.013$ ）が認められた被験者の割合が高く、救急診療部受診（ $p=0.039$ ）の件数が多かった。決定木分析法による所属の判定は被験者の92.6%で正しかった。クラスター2の被験者のほとんど（87.5%、7例）はNAのフェノタイプが安定していたが、クラスター1および3の被験者のフェノタイプにはばらつきがみられた。【結論】NAの臨床クラスターを3つ特定し、そのうちクラスター2はコントロール不良で安定しており増悪リスクの高いNAサブタイプを表していることが明らかになった。今回の結果は、NAの管理において臨床的意義があると考えられた。

Kim BG, Lee H, Yeom SW, et al.

Increased Risk of New-Onset Asthma After COVID-19 : A Nationwide Population-Based Cohort Study.

J Allergy Clin Immunol Pract. 2024 ; 12 (1) : 120-132. e5.

7 【背景】呼吸器ウイルス感染症は喘息の新規発症と関連する可能性があることがこれまでの研究で指摘されているが、COVID-19が喘息の新規発症のリスク上昇と関連するかどうかは不明である。【目的】本研究では、最近のCOVID-19が喘息の新規発症リスクを上昇させるかどうか、そしてCOVID-19ワクチンの接種によってこのリスクを低減させることができるかどうかを検討した。【方法】Korean Health Insuranceの保険請求データベースを用いて、研究1:COVID-19と診断された被験者（COVID-19群）およびそれとマッチングした対照者、研究2:COVID-19ワクチンの接種を受けた被験者（ワクチン接種群）およびそれとマッチングした対照者、研究3:COVID-19と診断された被験者を除く、ワクチン接種群およびそれとマッチングした対照者、の3種類の研究デザインを構築した。【結果】研究1では、COVID-19群の1.6%とマッチング対照者の0.7%が喘息を新規に発症し、発生割合は1000人年あたりそれぞれ31.28人および14.55人であった（ $p<0.001$ ）。COVID-19群はマッチング対照者と比較して喘息の新規発症リスクが高かった（調整HR 2.14、95%CI 1.88-2.45）。研究2では、ワクチン接種群はマッチング対照者と比較して喘息の新規発症リスクが低かった（調整HR 0.82、95%CI 0.76-0.89）。しかし、研究3において、COVID-19と診断されていない被験者では、COVID-19ワクチン接種は喘息の新規発症リスクの低下と関連しなかった（調整HR 0.95、95%CI 0.87-1.04）。サブグループ解析を行ったところ、喘息の新規発症リスクは、ワクチン接種が完了した被験者ではそうでない被験者に比べて有意に低く、高齢者および糖尿病を有する被験者ではそうでない被験者に比べて高かった。【結論】COVID-19は喘息の新規発症率上昇と関連しており、喘息の新規発症はCOVID-19ワクチンの接種によって防げる可能性があることが示唆された。

Winsa-Lindmark S, Stridsman C, Sahlin A, et al.

Severity of adult-onset asthma-a matter of blood neutrophils and severe obesity.

Respir Med. 2023 ; 219 : 107418.

8 【背景】成人発症喘息は治療効果が不良である。本研究では、成人発症喘息における臨床的特徴、喘息コントロール、治療の関連を検討した。【方法】2019～2020年に集団ベース研究であるObstructive Lung Disease in Northern Sweden研究（OLIN）に参加した被験者に対して、構造化面接、スパイロメトリー、呼気一酸化窒素（FeNO）濃度測定、皮膚ブリックテスト、採血を含む臨床診察を依頼した。合計251例で成人発症喘息（15歳を過ぎてから発症）が特定された。コントロール不良喘息の定義はERS/ATS、治療ステップの定義はGINA（2019）に従った。【結果】コントロール不良喘息患者（34%）ではコントロール良好喘息患者に比べて、重度肥満（16.3% vs. 7.9%、 $p=0.041$ ）および血中好中球数増加〔平均血中好中球数（ $4.25 \times 10^9/L$ vs. $3.67 \times 10^9/L$ 、 $p=0.003$ ）、 $4 \times 10^9/L$ 以上の割合（49.4% vs. 33.3%、 $p=0.017$ ）、 $5 \times 10^9/L$ 以上の割合（32.1% vs. 13.7%、 $p<0.001$ ）〕が多く認められた。GINA治療ステップ1～5の項目を追加すると、治療ステップ4～5でコントロール不良の喘息を有する患者は、好中球数 $5 \times 10^9/L$ 以上の割合（45.5%）、重度肥満（BMI 35以上）の割合（26.1%）、呼吸困難（mMRC 2以上）の割合（34.8%）、最も著しい呼吸機能低下〔%FEV₁/FVCが80%未満（42.9%）、FEV₁がLLN未満（47.6%）、%FVCが80%未満（42.9%）、FVCがLLN未満（38.1%）〕を示す割合が最も高かった。血中好酸球、FeNOまたはアレルギー感作に関しては、喘息コントロールと治療との間に関連は認められなかった。【結論】成人発症喘息では、主に肥満や血中好中球などの非2型の特性は喘息コントロール不良および吸入ステロイド薬（ICS）の増量と相関することが示された。

Carsin AE, Garcia-Aymerich J, Accordini S, et al.

Spirometric patterns in young and middle-aged adults : a 20-year European study.

Thorax. 2024 ; 79 (2) : 153-162.

9

【背景】人生のさまざまな段階における異常なスパイロメトリーパターンの自然経過を理解することは、予防対策を明確にしてその最適化を図るのに重要となる。本研究では、40歳未満（若年発症）および40～61歳（中年発症）に認められる拘束性および閉塞性パターンのスパイロメトリー所見の特性および危険因子を明らかにすることを目的とした。【方法】European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) の集団ベースコホートのデータを用いて、気管支拡張薬投与前のFEV₁とFVCを、ベースラインである1993～1994年（ECRHS1）とその20年後の2010～2013年（ECRHS3）で縦断的に評価した。スパイロメトリーパターンは、FEV₁/FVCがLLN以上でFVCが10パーセンタイル未満の場合を拘束性パターン、FEV₁/FVCがLLN未満の場合を閉塞性パターン、それ以外を正常パターンと定義した。拘束性/閉塞性パターンが一度も認められていない（正常）か、ベースライン時に拘束性/閉塞性パターンが認められたか（若年発症）、最終フォローアップ時に拘束性/閉塞性パターンが認められたか（中年発症）によって、5つのスパイロメトリーパターンを抽出した。これらのパターンに関連する特性と危険因子を明らかにし、年齢・性別・被験者（無作為に抽出された被験者または症状のある被験者）・施設で調整後、マルチレベル多項ロジスティック回帰分析で評価した。【結果】参加者3,502名 [ECRHS1時点で平均30.4歳 (SD 5.4歳)、ECRHS3時点で平均50.4歳 (SD 5.4歳)] のスパイロメトリーパターンは、2,293名（65%）が正常、371名（11%）が若年発症拘束性、301名（9%）が若年発症閉塞性、187名（5%）が中年発症拘束性、350名（10%）が中年発症閉塞性であった。小児期および若年成人期のやせ/低体重はスパイロメトリーが若年発症拘束性パターンを示すことと関連し [相対リスク比 (RRR) はそれぞれ1.61 (95%CI 1.21-2.14) および2.43 (95%CI 1.80-3.29)]、5歳未満での呼吸器感染症も同様の関連を示した (RRR 1.48、95%CI 1.05-2.08)。若年での閉塞性パターン、中年期の拘束性パターン、中年期の閉塞性パターンの主な決定因子は、それぞれ喘息、肥満、喫煙であった。【結論】若年期と中年期に発現するスパイロメトリーパターンは、関連する特性と危険因子が明確に異なることが示された。

● 診断

Staggers KA, Minard C, Byers M, et al.

Metabolic Dysfunction, Triglyceride-Glucose Index, and Risk of Severe Asthma Exacerbation.

J Allergy Clin Immunol Pract. 2023 ; 11 (12) : 3700-3705. e2.

10

【背景】代謝性疾患は喘息を悪化させる可能性がある。喘息のアウトカムと関係がある代謝異常の複合バイオマーカーを定義することが求められている。【目的】本研究では、メタボリックシンドロームとインスリン抵抗性のバイオマーカーであるトリグリセリド・グルコース指数 (TyG) と、重症喘息増悪リスクとの関連を検討した。【方法】2015年1月1日～2019年12月31日に米国Veterans Health Administrationで診療を受けていた喘息患者からなる5年間の後ろ向きコホートを構築した。空腹時TyG値を抽出した。患者を追跡し、重症喘息増悪（喘息に伴うステロイド処方または喘息による緊急受診もしくは入院と定義）の有無を確認した。増悪の既知の危険因子を考慮し、調整モデルによりTyG高値を伴う増悪の相対ハザードを推定した。【結果】合計108,219例の患者が研究の基準を満たした。286,343人年の追跡期間中、21,467件の増悪が特定され、増悪の未調整発生率は100人年あたり7.5件となった。探索的解析の結果、高値と定義されるTyG 8.3で閾値効果が認められた。完全調整モデルでは、TyG高値の患者は、好酸球数、喫煙、肥満、喘息治療の強度に関係なく、重症喘息増悪のハザードが6% (95%CI 3-10%) 高かった。【結論】TyG高値は、従来の予測因子に関係なく重症喘息増悪の危険因子であった。TyGの上昇は、喘息治療の強化を必要とする患者や、喘息罹患率の改善を目的とした代謝介入を行う将来の臨床試験の参加候補となる患者の特定に可能性を持つ。