

Asthma Selected Papers

2023.10~11

論文選定方法

発行時期 : 2023年10~11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12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

Wang H, Yip KH, Keam SP, et al.

Dual inhibition of airway inflammation and fibrosis by common β cytokine receptor blockade.

J Allergy Clin Immunol. 2023 Nov 4 : S0091-6749 (23) 01394-5. [Online ahead of print]

1

【背景】重症喘息では好酸球性の2型(T2)炎症、好中球性炎症、あるいは混合型炎症がみられ、これらは気道リモデリングと増悪を促進し、治療上の課題となっている。共通 β (common β c)受容体は、3種類のサイトカイン(GM-CSF、IL-5、IL-3)のシグナルを伝達し、T2炎症と好中球性炎症を総合的に誘導する。【目的】本研究では、重症喘息における β c受容体を介した炎症およびリモデリングの病態形成を明らかにするとともに、混合型の顆粒球性気道疾患の治療戦略としての β c拮抗作用について検討した。【方法】軽症~中等症および重症喘息患者から得た気管支生検検体を用いて β c遺伝子の発現を解析した。室内塵ダニ抽出物(HDM)およびAspergillus fumigatus抽出物(ASP)モデルを用いて、ヒト β cトランスジェニックマウスで喘息様病態および気道リモデリングを確立した。肺組織の遺伝子発現をRNAシーケンシングで解析した。 β cの共通のサイトカイン結合部位を標的とするモノクローナル抗体CSL311を用いて、 β cシグナル伝達を遮断した。【結果】重症喘息患者では β cの遺伝子発現が増加していた。CSL311は、肺の好中球・好酸球・間質マクロファージを大きく減少させ、ステロイド抵抗性の急性

HDMモデルで気道病態と肺機能を改善した。ASPを長期的に鼻腔内曝露することで気道炎症・気道線維化・肺機能低下が引き起こされたが、これらはCSL311によって抑制された。CSL311は、ASPによって誘導される線維化関連の細胞外マトリックス遺伝子発現ネットワークを正常化し、肺の細胞炎症シグネチャーを強く抑制した。【結論】 β cサイトカインは、ステロイド抵抗性の混合型の骨髄系細胞による気道炎症と気道線維化を促進すること、さらに抗 β c抗体であるCSL311はT2/好中球性の混合型炎症および重症喘息様の病態を抑制し、一般的な環境アレルゲンへの曝露によって誘導される線維化の遺伝子シグネチャーを抑制することが示された。

Sohail A, Hacker J, Ryan T, et al.

Nasal polyp antibody-secreting cells display proliferation signature in aspirin-exacerbated respiratory disease.

J Allergy Clin Immunol. 2023 Oct 28 : S0091-6749 (23) 01380-5. [Online ahead of print]

2

【背景】鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（CRSwNP）は鼻閉と嗅覚障害を引き起こす。アスピリン喘息（AERD）は、CRSwNP・喘息・COX-1阻害剤に対する呼吸反応を3主徴としており、鼻腔中のIL-5濃度が上昇し、鼻茸組織中の形質細胞や形質芽細胞などの抗体分泌細胞 [antibody-secreting cells (ASC)] が増加する。さらに、鼻茸中のIgE濃度は鼻茸の疾患重症度や再発と相関している。【目的】本研究では、AERD患者およびCRSwNP患者の鼻茸ASCのトランスクリプトームプロファイル、活性化マーカー、IL-5R α 発現および機能の差を調べた。【方法】AERD患者およびCRSwNP患者から鼻茸組織を採取して単一細胞懸濁液を調製し、鼻茸細胞の蛋白発現をマスマイクロメトリーで測定した。IL-5R α の機能については、形質細胞を精製し、IL-5添加または非添加条件で*in vitro*培養し、バルクRNAシーケンシングで分析した。【結果】CRSwNP患者から得た鼻茸組織に比べて、AERD患者から得た鼻茸組織のほうがASCを有意に多く含んでおり、ASCにおけるIL-5R α 発現が強かった。AERD患者由来のASCは、B細胞活性化および調節マーカー（CD40、CD19、CD32、CD38）と増殖マーカーであるKi-67の蛋白発現量が多かった。さらにAERD患者由来のASCは、CRSwNP患者由来のASCに比べてIL5RA・IGHE・細胞周期および増殖関連の転写物（CCND2、MKI67、CDC25A、CDC25B）の発現量も多かった。AERD患者の形質細胞をIL-5で刺激すると重要な細胞周期関連遺伝子（CCND2、PTP4A3）が誘導されたのに対し、CRSwNP患者由来のASCをIL-5で刺激してもトランスクリプトームの変化はほとんど認められなかった。【結論】AERD患者由来の鼻茸組織中のASCでは、CRSwNP患者由来のASCに比べて、機能的なIL-5R α と細胞周期および増殖に関連するマーカーの発現量が増加することが示された。

臨床編

疫学

Chaiwong W, Deesomchok A, Pothirat C, et al.

Impact of the new European respiratory (ERS) /American Thoracic Society (ATS) pulmonary function test interpretation guidelines 2021 on the interpretation of bronchodilator responsiveness in subjects with airway obstruction.

Respir Med. 2023 ; 220 : 107460.

3

【背景】肺機能検査の判定に関する欧州呼吸器学会 (ERS) /米国胸部医学会 (ATS) の2021年の新ガイドラインが気道閉塞患者の気管支拡張薬反応性 (BDR) の判定に及ぼす影響はまだ明らかになっていない。そこで本研究では、BDRの判定に関する2005年と2021年のERS/ATS基準の一致度を明らかにするとともに、2つの基準間の気管支拡張薬反応性陽性 (BDR+) の不一致に影響を及ぼす因子を調べた。【方法】2つの基準間のBDR+の判定の一致度をカッパ (κ) 係数で評価し、BDR+判定の一致率を算出した。さらに、2つの基準間のBDR+の不一致に影響を及ぼす因子を解析した。【結果】500名 (平均60.5±15.6歳、男性62.2%) を対象とした。2つの基準間のBDR+判定の一致度は良好で、 κ 係数は0.782であり、BDR+判定の一致率は90.6%と高かった。2つの基準間のBDR+の不一致に影響を及ぼす因子は男性であることのみであった。【結論】2005年の基準と2021年の基準のBDR+判定の一致度は良好であり、どちらのBDRの基準も区別せず使用することができるが、2つの基準間のBDR+の不一致は性別の影響を受ける可能性があることが示された。

Valencia-Hernández CA, Del Greco MF, Sundaram V, et al.

Asthma and incident coronary heart disease : an observational and Mendelian randomization study.

Eur Respir J. 2023 ; 62 (5) : 2301788.

4

【背景】喘息は冠動脈疾患 (CHD) のリスク因子であり、性別がそのリスクを修飾することがいくつかの観察研究で示されているが、これらの研究には方法論的限界が存在する可能性がある。この点を克服するため、本研究では、異なるバイアスが予想される複数の研究手法を導入 (トライアングレーションアプローチ) することで、研究結果の信頼性を高める試みを行った。【方法】最初に、英国の医療記録を用いて観察研究を実施し、年齢・性別・総合診療医 (GP) 受診頻度に基づいて喘息患者と一般集団を1:1でマッチングした。最小限かつ十分な調整として、モデル1で喫煙・BMI・経口ステロイド薬・アトピー・貧困、モデル2でさらに受療行動 (GP受診頻度) で調整し、喘息と新規発症CHD (心筋梗塞: 入院/死亡) の関連を測定した。次に、UK Biobank、Trans-National Asthma Genetic Consortium (TAGG) およびCoronary Artery Disease Genome-wide Replication and Meta-analysis consortium (CARDIoGRAM) のデータを用いて、メンデルランダム化 (MR) 解析を実施した。喘息に関する64の一塩基多型を用いて、逆分散法によるメタアナリシスおよび多面発現性を調整した方法でCHDに対する喘息の影響を推定した。【結果】観察研究 (1,522,910名) では、喘息はCHDリスクの6%上昇と関連することが明らかになったが (モデル1: HR 1.06、95%CI 1.01-1.13)、受療行動で調整後は関連が認められなくなった (モデル2: HR 0.99、95%CI 0.94-1.05)。喘息の重症度はこの関連を修飾しなかったが、性別はこの関連を修飾した (女性: HR 1.11、95%CI 1.01-1.21、男性: HR 0.91、95%CI 0.84-0.98)。MR解析 (589,875名) では、喘息とCHDに関連は認められず (OR 1.01、95%CI 0.98-1.04)、性別による修飾は認められなかった。【結論】喘息はCHDのリスク因子ではないことが示唆された。これまでの研究には、検出バイアスまたは残余交絡が存在していた可能性があると考えられた。

Hansen S, Søndergaard M, von Bülow A, et al.

Clinical Response and Remission in Patients With Severe Asthma Treated With Biologic Therapies.

Chest. 2023 Nov 3 : S0012-3692 (23) 05695-7. [Online ahead of print]

5

【背景】重症喘息に対する新たな分子標的生物学的製剤の開発によって、寛解が実現可能な治療目標となってきた。【目的】本研究では、生物学的製剤治療によって臨床的寛解が得られる重症喘息患者の割合と、治療効果の予測因子を検討した。【方法】デンマークで重症喘息に対して生物学的製剤治療を受けた成人患者全例が登録されている全国規模の登録簿であるDanish

Severe Asthma Registryを用いて観察的コホート研究を実施した。12ヵ月後に増悪の50%以上減少または経口ステロイド薬維持用量（必要な場合）の50%以上減量が認められた場合を、治療による「臨床的改善」と定義した。12ヵ月間の投与後に増悪が消失し、維持用量の経口ステロイド薬の服用がなく、肺機能が正常化し（%FEV₁>80%）、Asthma Control Questionnaire (ACQ) -6のスコアが1.50以下となった場合を「臨床的寛解」と定義した。【結果】生物学的製剤未治療の患者501例に対する12ヵ月間の投与後、104例（21%）では治療による改善が得られなかったが、397例（79%）では臨床的改善が得られた。臨床的改善例のうち、97例（24%）が臨床的寛解の基準を満たし、これは全体集団の19%に相当した。生物学的製剤治療を受けた患者全例からなる全体集団において、罹病期間が短いこととBMIが低いことが寛解の予測因子となった。【結論】生物学的製剤を12ヵ月間投与した成人患者の多くで臨床的改善が得られ、19%は臨床的寛解が得られたことが明らかになった。生物学的製剤治療による臨床的寛解の長期的アウトカムを評価するには、さらなる研究が必要である。

McDowell PJ, McDowell R, Busby J, et al.

Clinical remission in severe asthma with biologic therapy : an analysis from the UK Severe Asthma Registry.

Eur Respir J. 2023 ; 62 (6) : 2300819.

6

【背景】新たな生物学的製剤の登場によって重症喘息の治療は大きく変わり、今まで以上に意欲的な治療目標を立てられるようになっている。本研究では、大規模なリアルワールドの重症喘息患者コホートを対象に、治療目標とされた臨床的寛解の定義を分析し、臨床的寛解に関連する特性について検討した。【方法】UK Severe Asthma Registryに登録され、生物学的製剤に関する英国の厳しい使用基準を満たした重症喘息患者を対象に後ろ向き解析を実施した。登録患者は、生物学的製剤投与前のベースライン評価と毎年の検査を受けていた。適用された臨床的寛解の主要な定義としては、Asthma Control Questionnaire (ACQ) -5スコアが1.5未満であること、疾患管理において経口ステロイド薬が使用されていないこと、FEV₁が基準値下限 (LLN) 以上であるまたはベースラインからの変化量が-100mL以下であることなどがあった。【結果】臨床的寛解の主要な定義を満たした患者の割合は18.3%であった。生物学的製剤治療による寛解の調整オッズは、2型 (T2) バイオマーカー高値の患者で7.44倍高かった (95%CI 1.73-31.95)。寛解の調整オッズは、女性患者 (OR 0.61、95%CI 0.45-0.93)、肥満患者 (OR 0.49、95%CI 0.24-0.65)、生物学的製剤投与前のACQスコア1.5以上の患者 (OR 0.19、95%CI 0.12-0.31) で低かった。寛解率は罹病期間が10年長くなるごとに14%低下した (95%CI 0.76-0.97)。臨床的寛解を達成した患者の割合は、適用される定義に応じてコホートの12~20%と幅があり、寛解を達成しなかった患者のほとんどは複数の基準を満たしていなかった。【結論】臨床的寛解の主要な基準を満たした患者の割合は18.3%であり、寛解率はT2バイオマーカー高値の患者で、罹病期間が短く、併存疾患が少ないほど高いことが明らかになった。重症喘息に対して生物学的製剤の投与を開始する最適な時期については今後の研究が必要である。

Okubo H, Nakayama SF, Ohya Y, et al.

Periconceptional maternal diet quality and offspring wheeze trajectories : Japan Environment and Children's Study.

Allergy. 2024 ; 79 (2) : 393-403.

7

【背景】出産前からの母親の食生活が子どもの喘鳴とその後の喘息リスクに及ぼす影響は明確になっていないが、これには喘鳴のフェノタイプが多様であることも一因である可能性がある。本研究では、乳幼児期の喘鳴の推移パターンを明らかにし、妊娠前後の母親の食生活の質との関連を検討した。【方法】本邦で子どもの健康と環境に関する全国調査 (エコチル調査) に参加した単生児の母子70,530組のデータを解析した。International Study of Asthma and Allergies in Childhoodの質問票改良版を用いて、1~4歳まで年1回、保護者が子どもの喘鳴を報告し、その報告から集団軌跡モデルを用いて推移パターンを求めた。妊娠初期の前年の母親の食生活を、妥当性が確認されている食事摂取頻度調査票を用いて評価し、全体的な食生活の質を食事バランスガイドに基づく食事バランススコアを用いて判定した。多項ロジスティック回帰モデルのベイズ推定を行い、母親の食生活の質と乳幼児期の喘鳴の推移パターンとの関連を検討した。【結果】喘鳴の推移パターンとして、「症状なし/低頻度」(69.1%)、「乳幼児期発症」(6.2%)、「一過性」(16.5%)、「持続性」(8.2%)の4つが特定された。交絡因子で調整後、母親の食事バランススコアの高い四分位群に属するほど、「症状なし/低頻度」の推移パターンに比べて「一過性」および「持続性」の推移パターンに属するリスクが低くなり、いずれも差は10%であった。母親の食事バランススコアは、「乳幼児期発症」の推移パターンに属することと関連しなかった。妊娠前の母親の食生活の質の改善は、乳幼児期の特定の喘鳴フェノタイプを減少させる可能性があることが示唆された。

Baastrop Soendergaard M, Hansen S, Bjerrum AS, et al.

Tobacco Exposure and Efficiency of Biologic Therapy in Patients With Severe Asthma : A Nationwide Study From the Danish Severe Asthma Register.

J Allergy Clin Immunol Pract. 2024 ; 12 (1) : 146-155. e5.

8

【背景】コントロール不良の重症喘息を対象とした生物学的製剤の無作為化試験では、累積タバコ曝露が10 pack-yearsを超える患者は除外されているため、重症喘息に対する生物学的製剤の臨床効果に喫煙が及ぼす影響は十分に明らかになっていない。しかし、多くの喘息患者が現喫煙者または過去喫煙者であることから、タバコ曝露が生物学的製剤の治療効果に及ぼす影響を検討することは临床上重要である。【目的】本研究では、実臨床の重症喘息患者を対象に、喫煙歴およびタバコ曝露が生物学的製剤治療の有効性に及ぼす影響を検討した。【方法】生物学的製剤の投与を受けている重症喘息患者からなる全国規模の完全コホートであるDanish Severe Asthma Register (DSAR) のデータを用いた。喫煙歴と累積タバコ曝露に基づいて患者を群分けし、生物学的製剤の投与開始前および投与から12ヵ月後のデータを解析した。【結果】DSARから生物学的製剤未治療の患者724例を特定し、そのうち非喫煙者は398例 (55%)、過去喫煙者は316例 (44%)、現喫煙者は10例 (1%) であった。現喫煙者と過去喫煙者を合わせた患者群のうち、タバコ曝露が1~9 pack-yearsの患者は37%、10~19 pack-yearsの患者は26%、20 pack-years以上の患者は37%であった。タバコ曝露のある患者とタバコ曝露が0 pack-yearsの患者は、増悪回数の減少・長期管理薬としての経口ステロイド薬の使用の減少・喘息症状の改善度が同程度であった。【結論】喫煙歴および生涯のタバコ曝露は、重症喘息患者における生物学的製剤の有効性に影響を及ぼさないと考えられた。

● 治療

Sverrild A, Cerps S, Nieto-Fontarigo JJ, et al.

Tezepelumab decreases airway epithelial IL-33 and T2-inflammation in response to viral stimulation in patients with asthma.

Allergy. 2023 Oct 17. [Online ahead of print]

9

【背景】呼吸器ウイルス感染は喘息増悪を引き起こす主な要因である。抗TSLPモノクローナル抗体のテゼベルマブは喘息患者の増悪を抑えるが、TSLPを阻害した場合にウイルス感染に対する宿主上皮の抵抗性や耐性にどのような影響が生じるかは不明である。【目的】本研究では、喘息患者においてTSLP阻害が宿主抵抗性 (IFN β 、IFN λ 、ウイルス量) およびウイルス曝露に対する気道上皮の炎症反応に及ぼす影響を検討した。【方法】テゼベルマブ (13例) またはプラセボ (13例) を12週間投与されたコントロール不良喘息患者から、投与前後に気管支肺胞洗浄液 (BALF) 39検体と気管支上皮細胞 (BEC) を採取した。BECは *in vitro* で培養し、ウイルス模倣体であるpoly (I : C) またはライノウイルス (RV) で刺激した。刺激前後にRT-qPCRおよびマルチプレックスELISAを用いて、アラミン・T2サイトカイン・炎症促進性サイトカイン・IFN β ・IFN λ ・ウイルス量を分析した。【結果】12週間のテゼベルマブ投与後、刺激前のBECのIL-33発現とBALF中のIL-33蛋白質量が減少した。さらに、poly (I : C) で刺激したBECでは、テゼベルマブ投与後にIL-33遺伝子および蛋白質発現量が減少したが、TSLP遺伝子発現に影響はみられなかった。Poly (I : C) で誘導したBECからのIL-4、IL-13、IL-17Aの放出もテゼベルマブ投与によって減少したのに対し、IFN β およびIFN λ の発現量とウイルス量に変化はみられなかった。【結論】*in vivo* で喘息患者のTSLPをテゼベルマブで阻害した結果、ウイルス曝露に対するIL-33およびT2サイトカインを含めた気道上皮の炎症反応が抑制されたが、ウイルスに対する宿主抵抗性に影響はみられなかった。本研究の結果から、TSLPを阻害すると、呼吸器系ウイルスに対する気管支上皮の免疫応答が安定すると推察された。