

Asthma Selected Papers

2023.11~12

論文選定方法

発行時期 : 2023年11~12月の約1ヵ月間([Online ahead of print]も対象としたため、実際には2024年1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

Kumagai J, Kiuchi M, Kokubo K, et al.

The USP7-STAT3-granzyme-Par-1 axis regulates allergic inflammation by promoting differentiation of IL-5-producing Th2 cells.

Proc Natl Acad Sci U S A. 2023 ; 120 (49) : e2302903120.

1

2型ヘルパーT (Th2) 細胞によって誘導される制御不能な2型免疫応答は、難治性アレルギー疾患の原因となっているが、CD4陽性T細胞の相互作用がアレルギー疾患の病態を形成するかどうかはいまだ不明である。われわれは、分化初期にセリンプロテアーゼであるグランザイムAおよびBを産生するTh2細胞サブセットを同定した。グランザイムはプロテアーゼ活性化受容体 (Par) 1を切断して、p38マイトジェン活性化プロテインキナーゼ (MAPK) のリン酸化を誘導し、マウスにおいてもヒトにおいてもTh2細胞からのインターロイキン (IL) -5とIL-13の産生が亢進する。ユビキチン特異的プロテアーゼ7 (USP7) はIL-4によって誘導されるSTAT3のリン酸化を制御し、Th2細胞が分化する際にグランザイムが産生される。Usf7またはGzmaの遺伝子欠失とグランザイムBの薬理的阻害によって、アレルギー性気道炎症は改善した。さらに、PAR-1陽性およびグランザイム陽性Th2

細胞は、好酸球性慢性副鼻腔炎患者の鼻茸に定着していた。以上から、USP7-STAT3-グランザイム-Par-1経路は難治性アレルギー疾患の治療標的となりうることが示唆された。

Hayashi R, Srisomboon Y, Iijima K, et al.

Cholinergic sensing of allergen exposure by airway epithelium promotes type 2 immunity in the lungs.

J Allergy Clin Immunol. 2024 ; 153 (3) : 793-808. e2.

2

【背景】上皮細胞を含む非神経細胞はアセチルコリン (ACh) を産生する。ムスカリン性ACh受容体拮抗薬は、臨床で気管支喘息やその他の内科疾患の治療薬として使用されているが、2型免疫応答におけるAChの役割に関する知見は限られている。【目的】本研究では、アレルギー性免疫応答における上皮のAChの役割を検討した。【方法】*in vitro*で、ヒト気管支上皮 (HBE) 細胞をアレルギー抽出物と培養し、ACh産生とインターロイキン (IL) -33分泌を調査した。*in vivo*での免疫応答を調べるため、ナイーブBALB/cマウスにさまざまなムスカリン性ACh受容体拮抗薬を鼻腔内投与し、その後アレルギーに経鼻曝露させた。【結果】定常状態では、HBE細胞はコリンアセチルトランスフェラーゼや有機カチオントランスポーターなどのACh産生に必要な細胞成分を発現していた。アレルギーに曝露させるとHBE細胞は細胞外培地にAChを急速に放出した。HBE細胞のM3ムスカリン作動性ACh受容体 (M3R) を介してACh産生またはオートクリン作用を薬理的にまたは低分子干渉RNAによって阻害したところ、アレルギーによるATP遊離、カルシウム動員、IL-33の細胞外分泌が抑制された。ナイーブマウスをアレルギーに曝露させると、AChは速やかに気道内腔に放出された。臨床で使用されている一連のM3R拮抗薬は、マウスの気道においてアレルギーによるIL-33分泌および2型自然免疫応答を阻害した。気管支喘息の前臨床マウスモデルでは、ACh受容体拮抗薬はアレルギーによる気道炎症および気道過敏性を抑制した。【結論】アレルギーに曝露すると、AChは速やかに気道上皮細胞から放出され、2型免疫において重要な役割を果たしている。上皮のACh系はアレルギー性気道疾患の治療標的になると考えられる。

Li J, Hong X, Jiang M, et al.

A novel piwi-interacting RNA associates with type 2-high asthma phenotypes.

J Allergy Clin Immunol. 2024 ; 153 (3) : 695-704.

3

【背景】Piwi-interacting RNA (piRNA) は、最大のノンコーディングRNA群であり、転写プロセスを制御することが知られているが、type 2 (T2) -high喘息との関連は不明である。【目的】本研究では、小児喘息におけるpiRNAとT2-high喘息の関連を検討した。【方法】発見コホートとしてChildhood Asthma Management Program (CAMP) の対象者462例、再現コホートとしてGenetics of Asthma in Costa Rica Study (GACRS) の対象者1,165例の血漿検体をシーケンシングした。最初にシーケンシングリードをフィルタリングし、piRNAリードをアノテーションして、正規化した。線形回帰を用いて、小児喘息患者におけるpiRNAと末梢血好酸球数、血清総IgE値および長期喘息増悪の関連を解析した。媒介分析を実施し、効果の方向性を検討した。その後、血中piRNAが喘息患者の気道上皮細胞に存在しているかどうかをGene Expression Omnibus (GEO ; www.ncbi.nlm.nih.gov/geo) の公開データセットで確認した。【結果】CAMPでは15種類のpiRNAが好酸球数と有意に関連し ($p \leq 0.05$)、3種類のpiRNAがGACRSで再現に成功した。11種類のpiRNAがCAMPの総IgEと関連し、このうち1種類のpiRNAがGACRSで再現された。*in vitro*では合計22種類の有意なpiRNAが上皮細胞で特定され、このうち6種類のpiRNAは気管支喘息患者と健康対照との間で発現に差が認められた。14種類のpiRNAは長期喘息増悪と関連し、長期喘息増悪におけるpiRNAの効果は好酸球数および血清IgE値により媒介されていた。【結論】piRNAは、小児喘息において末梢血好酸球および血清総IgEと関連し、T2-high喘息で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

Wechsler ME, Scelo G, Larenas-Linnemann DES, et al.

Association Between T2-related Comorbidities and Effectiveness of Biologics in Severe Asthma.

Am J Respir Crit Care Med. 2024 ; 209 (3) : 262-72.

4

【背景】生物学的製剤の有効性に対する併存疾患の影響についての既報研究は、比較的小規模で期間が短く、生物学的製剤のクラス間で比較が行われていない。【目的】重症喘息（SA）の成人患者を対象に、2型（T2）関連の併存疾患と生物学的製剤の有効性との関連を調べた。【方法】世界21カ国が参加するInternational Severe Asthma Registry（国際重症喘息登録）の2017～2022年のデータを用いて、アレルギー性鼻炎、鼻茸を伴うまたは伴わない慢性副鼻腔炎（CRS±NP）、鼻茸、湿疹/アトピー性皮膚炎（AD）の併存患者と非併存患者を対象に、生物学的製剤投与前後の4つのアウトカム（年間喘息増悪率、%FEV₁、喘息コントロール、長期経口ステロイド薬の1日投与量）の変化を定量的に評価した。【結果】患者1,765例のうち、1,257例、421例、87例がそれぞれ抗IL-5/5R療法、抗IgE療法、抗IL-4/13療法を開始した。全体として、併存疾患の有無にかかわらず、4つのすべてのアウトカムで生物学的製剤の投与前と比較して投与後に改善が認められた。ただし、CRS±NP併存患者はCRS±NP非併存患者と比較して、年間増悪率が23%（95%CI 10-35%、 $p<0.001$ ）低く、生物学的製剤投与後に喘息コントロールが改善するオッズが59%（95%CI 26-102%、 $p<0.001$ ）高かった。NP併存患者でも同様の結果が推定され、NP非併存患者に比べて増悪率が22%低く、生物学的製剤投与後にコントロールが改善するオッズが56%高かった。CRS±NP併存SA患者はさらに%FEV₁が3.2%（95%CI 1.0-5.3%、 $p=0.004$ ）改善し、この傾向はNP併存患者でも認められた。アレルギー性鼻炎またはADの併存の有無は、4つのいずれのアウトカムでも生物学的製剤投与前後の変化と関連しなかった。【結論】SA患者では併存疾患の系統的な評価が重要であり、CRS±NPまたはNPの併存は生物学的製剤の有効性の予測因子となる可能性があることが示唆された。

Chen Y, Checa A, Zhang P, et al.

Sphingolipid classes and the interrelationship with pediatric asthma and asthma risk factors.

Allergy. 2024 ; 79 (2) : 404-418.

5

【背景】スフィンゴ脂質代謝の調節異常は小児喘息のリスクと関連することが指摘されているが、具体的なスフィンゴ脂質分類やこの関連の背景にあるメカニズムはいまだ不明である。本研究ではこの関連を複雑にする、スフィンゴ脂質とその他の既知の喘息リスク因子間の多面的な役割について検討した。【方法】VDAARTとCOPSAC₂₀₁₀の2つのコホートから6歳児997名の血漿を用いて、ターゲットLC-MS/MSベースで77種のスフィンゴ脂質を定量し、これらの血中スフィンゴ脂質と小児喘息、肺機能、3つの喘息リスク因子（ORMDL3における機能的SNP、ビタミンD低値、腸内細菌の成熟抑制）の関連を調査した。コホート間の人種差を考慮して、関連解析を個別に実施した後でメタ解析を実施した。【結果】血中スフィンゴ脂質の増加と喘息フェノタイプおよびリスク因子に関連が認められたが、スフィンゴ脂質分類によって臨床アウトカムやリスク因子との関連が異なっていた。セラミドのリサイクリングおよび異化経路に関与する代謝物の上昇は、喘息および肺機能低下と関連し（メタp値の範囲1.863E-04-2.24E-3）、セラミド値の上昇は喘息リスク因子と関連したが（メタp値の範囲7.75E-5-0.013）、喘息とは関連しなかった。さらに検討した結果、喘息のアウトカムとの関連においてメディエーターとして働くセラミドもあれば、リスク因子と相互作用するセラミドもあった。【結論】スフィンゴ脂質のサブ分類が喘息とそのリスク因子に果たす役割には差があることが明らかになった。スフィンゴ脂質の増加は有害と思われたが、セラミドの増加は喘息リスク因子の増加のみと特異的に関連し、喘息フェノタイプの増加はスフィンゴ脂質のリサイクリングと関連した。喘息リスク因子の修飾がセラミドを介してスフィンゴ脂質のホメオスタシスを調節する上で重要な役割を果たし、喘息に影響を及ぼすと考えられた。機能研究をさらに実施することで、今回観察された関連の妥当性が示される可能性がある。

Mattila T, Vasankari T, Herse F, et al.

Contrasting healthcare costs of COPD and asthma in elderly.

Respir Med. 2023 ; 220 : 107477.

6

【背景】高齢者へのケアは社会に新たな課題をもたらす。閉塞性肺疾患、喘息、特にCOPDは、高齢者における高い罹病率と死亡率、さらに経済負担増大の原因となっている。本研究では、1996～2018年のフィンランドにおける60歳以上の喘息およびCOPD患者の疾病負担の変化を調査した。【方法】Statistics Finland、Care Register for Health Care、Social Insurance Institutionから1996～2018年の全国登録データを収集し、喘息および重症COPDの罹病率、医療・社会サービス・保険適用の吸入薬の利用、社会的費用を推定した。【結果】2018年に60歳以上の患者で、治療薬が保険適用となった喘息の有病率は8%、重症COPDの有病率は0.7%であった。1996～2018年の間に、総費用は喘息では3,300万ユーロから5,800万ユーロに増加し（+57%）、COPDでは3,800万ユーロから3,000万ユーロに減少した（-27%）。患者1人あたりの費用は、喘息では720ユーロから460ユーロに減少し（-57%）、COPDでは変化がなかった（2018年では2,700ユーロ）。損失生存可能年数（PYLL）はCOPDで5,000から6,400に増加し（+28%）、救急外来の受診件数は3,700件から6,000件に増加した（+62%）。【結論】60歳以上の集団では、喘息による総負担は減少するが、COPDでは高いままで変わらず、PYLLと救急外来の受診件数はCOPDで増加していることが明らかになった。

Kyvsgaard JN, Brustad N, Hesselberg LM, et al.

Key risk factors of asthma-like symptoms are mediated through infection burden in early childhood.

J Allergy Clin Immunol. 2024 ; 153 (3) : 684-694.

7

【背景】喘息様症状は感染が引き金となることが多いことから、小児期における喘息様症状のリスク因子は感染負担の増大を介して作用する可能性がある。【目的】本研究では、小児期早期の喘息様症状に関する既知のリスク因子の影響が、一般的な感染症の負担やサブタイプを介して生じるかどうかを検討した。【方法】0～3歳時の症状日誌に感染症が前向きに記録されているCopenhagen Prospective Studies on Asthma in Childhood 2010母子コホートの小児662例を対象とした。喘息様症状の既知のリスク因子と感染負担の関連を疑似ボアソン回帰で解析し、媒介分析を実施して有意なリスク因子を明らかにした。【結果】生後3年間の感染症状の発現回数中央値は16回（四分位範囲12-23回）であった。感染負担は、母親の喘息（媒介される割合36.6%）、妊娠中の抗菌薬（47.3%）、出生時の同胞（57.7%）、喘息増悪のポリジェニックリスクスコア（30.6%）、bacterial airway immune score（80.2%）と喘息様症状の回数との関連を有意に（ $p_{ACME} < 0.05$ ）媒介していた。一方、男性、出生時低体重、短い胎期間、出生後の母親の抗菌薬の使用による症状の発現回数の増加は、感染負担の増大を媒介しないことが明らかになった。この媒介作用を促進する感染サブタイプは、主に感冒、肺炎、胃腸炎、発熱であり、急性中耳炎や急性扁桃炎ではなかった。【結論】小児期早期の喘息様症状のいくつかのリスク因子は、生後3年間は感染負担の増大を介して作用し、感染症状の予防は小児期早期の喘息様症状の負担を軽減する可能性があることが示された。

Wan J, Wang S, Shin DB, et al.

Incident Asthma, Asthma Exacerbations, and Asthma-Related Hospitalizations in Patients With Atopic Dermatitis.

J Allergy Clin Immunol Pract. 2024 ; 12 (2) : 421-430. e1.

8

【背景】アトピー性皮膚炎（AD）は「アトピーマーチ」を介して喘息を誘発すると考えられているが、新規喘息発症や喘息重症度に及ぼす影響は十分には明らかになっていない。【目的】本研究では、AD患者の喘息、喘息増悪、喘息関連入院のリスクを調べた。【方法】1994～2015年に英国の一般診療で得られた電子医療記録データを用いてコホート研究を実施した。小児（18歳未満）および成人（18歳以上）のAD患者と非AD患者を、年齢、診療、指標日でマッチングした。ADの重症度は、治療と皮膚科専門医への紹介に基づいて分類した。アウトカムは、全患者における新規喘息発症と、喘息患者の喘息増悪または入院とした。【結果】小児のAD患者409,341例（軽症93.2%、中等症5.5%、重症1.3%）を非AD患者1,809,029例と比較した結果、小児のAD患者は非AD患者に比べて喘息リスクが2倍であることが明らかになった（HR 1.96、95%CI 1.93-1.98）。成人のAD患者625,083例（軽症65.7%、中等症31.4%、重症2.9%）を非AD患者2,678,888例と比較した結果、成人のAD患者は喘息リスクが38%高かった（HR 1.38、95%CI 1.36-1.40）。さらにADのある喘息患者は、ADのない喘息患者に比べて喘息増悪リスクが21～63%高く、喘息関連入院のリスクも20～64%高かった。喘息、喘息増悪、喘息関連入院のリスクは、小児コホートと成人コホートのいず

れにおいてもADの重症度に用量依存的に上昇した。【結論】AD患者、特に小児で重症度が高い場合は喘息リスクが高くなり、喘息患者における喘息増悪および入院リスクも高くなることが示された。

診断

Beasley R, Hughes R, Agusti A, et al.

Prevalence, Diagnostic Utility and Associated Characteristics of Bronchodilator Responsiveness.

Am J Respir Crit Care Med. 2024 ; 209 (4) : 390-401.

9

【背景】リアルワールドでの気管支拡張薬反応性 (BDR) の陽性率と診断的有用性は不明である。【目的】本研究では、18ヵ国が参加する一次・二次診療で行われた前向きコホート研究 (NOVELTY試験) で、医師によって「喘息」、「喘息とCOPD」、「COPD」と診断された12歳以上の患者を対象に、BDRの陽性率と診断的有用性を調べた。【方法】2005年のERS/ATS基準 (ΔFEV_1 または ΔFVC が12%以上かつ200mL以上) および2021年のERS/ATS基準 (ΔFEV_1 または ΔFVC が予測値の10%超) を用いて、各診断群でBDR検査陽性と判定された患者の割合を算出した。喘息群は3,519例、喘息とCOPD群は833例、COPD群は2,436例であった。BDR陽性率は、2005年の基準を用いた場合は喘息群が19.7%、喘息とCOPD群が29.6%、COPD群が24.7%で、2021年の基準を用いた場合はそれぞれ18.1%、23.3%、18.0%であった。2021年の基準を用いた場合、喘息と診断された患者ではBDRはFeNOの上昇、肺機能の低下、症状負荷の増大、入院頻度の上昇、3剤併用療法・経口ステロイド薬・生物学的製剤の使用増大と関連していた。COPDと診断された患者ではBDR (2021年の基準に基づく) は肺機能低下および症状負荷の増大と関連していた。【結論】慢性気道疾患患者の治療中のBDR陽性率は18~30%であり、2005年の基準と比較して2021年の基準を用いた場合のほうがわずかに低く、肺機能低下および症状負荷の増大と関連していた。以上から、臨床診療における喘息管理の重要な診断ツールまたは喘息の臨床試験における標準的な選択基準としてのBDRの妥当性に疑問が持たれ、むしろBDRは慢性気道疾患の治療可能な特性とみなすべきであると考えられた。

治療

Jackson DJ, Heaney LG, Humbert M, et al.

Reduction of daily maintenance inhaled corticosteroids in patients with severe eosinophilic asthma treated with benralizumab (SHAMAL) : a randomized, multicentre, open-label, phase 4 study.

Lancet. 2024 ; 403 (10423) : 271-281.

10

【背景】重症好酸球性喘息では、高用量の吸入ステロイド薬 (ICS) に対する反応が十分とはいえないにもかかわらず、ICSの段階的な増量が日常的に行われている。生物学的製剤の効果が認められる患者ではICSの減量が推奨されるが、その安全性を裏付けるエビデンスはほとんど存在しない。【方法】4ヵ国の22施設が参加する第Ⅳ相ランダム化非盲検実薬対照試験 (SHAMAL試験) を実施した。重症好酸球性喘息を有し、5項目の喘息コントロール質問票スコアが1.5未満であり、スクリーニング前にベナリズマブが連続3回以上投与された成人患者 (18歳以上) を適格とした。これらの患者を、高用量ICSを中用量、低用量、頓用量に漸減する群 (減量群) と、ICS+ホルモテロール療法を継続する群 (対照群) に3対1の割合でランダムに割り付け、32週間の投与後に16週間の維持投与期間を設けた。主要評価項目は、32週までにICS+ホルモテロールを減量した患者の割合とした。主要評価項目は減量群で評価し、安全性解析はランダムに割り付けられた試験薬を投与されているすべての患者を対象とした。【結果】2019年11月12日~2023年2月16日の導入期に208例をスクリーニングおよび登録し、このうち168例 (81%) を減量群 [125例 (74%)] と対照群 [43例 (26%)] にランダムに割り付けた。全体として、110例 (92%) がICS+ホルモテロールを減量し、このうち18例 (15%) が中用量、20例 (17%) が低用量、72例 (61%) が頓用量への減量であった。113例 (96%) では減量が48週まで維持され、このうち減量群の114例 (91%) では漸減期間中に増悪は認められなかった。有害事象発現率は両群で同程度であり、減量群では91例 (73%)、対照群では35例 (83%) で有害事象が発現した。本研究では17例が重篤な有害事象を発現し、このうち減量群では12例 (10%)、対照群では5例 (12%) であった。本研究中に死亡は認められなかった。【結論】ベンナリズマブ投与患者では、喘息コントロールを維持しながらICSを有意に減量できることが示された。