

令和 2 年 5 月 24 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(A)（一般）

研究期間：2016～2019

課題番号：16H02652

研究課題名（和文）閉塞性肺疾患の多様性の理解と個別化治療に向けた探索的研究

研究課題名（英文）Understanding the heterogeneity of chronic airway diseases and their potential treatment strategies based on phenotypes

研究代表者

西村 正治（Masaharu, Nishimura）

北海道大学・医学研究院・名誉教授

研究者番号：00208224

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 36,200,000円

研究成果の概要（和文）：北海道難治性喘息コホート研究：初回登録時のデータを用い、内臓脂肪と喘息症状との関連、肺拡散能と喫煙喘息との関連について報告をおこなった。現在は、前向き観察研究の結果を用い、呼吸機能の経年変化に影響する因子の解析が進行している。

気管支喘息とCOPDの合併病態に焦点を当てた慢性気道疾患患者の包括的前向きコホート研究（PIRICA study）：気管支喘息、COPD、肺気腫、慢性気管支炎のいずれかと医師により診断された55歳以上の患者を対象に広く登録し、前向き観察研究が展開中である。約700例の症例登録が完了し、今後目標数は1150例の登録完了を目指す。

研究成果の学術的意義や社会的意義

慢性気道炎症、気流閉塞を特徴とする気管支喘息と慢性閉塞性肺疾患（COPD）は、独自の定義と異なる研究施設により別個に扱われてきた。喘息研究では喫煙者が除外され、COPD研究では喘息症状を有する患者が除外され、高い喫煙率を有し高齢化社会を迎える本邦において、閉塞性障害を有する大半の患者が研究対象外となっている。近年、両疾患の共通病態を示す群が注目され、喘息-COPDオーバーラップ（ACO）という疾患概念が提唱された。本研究では前向き観察研究の結果を元に、気管支喘息とCOPDの共通病態及び閉塞性肺疾患の多様性の理解に向け、実臨床に還元すべくエビデンスを構築することを目的とする。

研究成果の概要（英文）：Hokkaido Severe Asthma Cohort Study: Abdominal visceral and subcutaneous fat were assessed by computed tomography (CT) scan in 206 asthmatic subjects. We demonstrated that only abdominal visceral fat was associated with low AQLQ, higher gastroesophageal reflux disease (GERD) and depression scores.

We have been analyzing the factors associated with annual decline in FEV1 for 6 years follow-up and will present the data this year. PIRICA study: Now a total of 700 subjects were enrolled to this study. The final goal of the number of subjects will be 1150, and will be completed by the end of this year.

研究分野：呼吸器病学

キーワード：気管支喘息 COPD コホート

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

本申請者を中心として、これまで2つの大規模な前向き観察研究が展開されてきた。北海道大学病院と9つの関連病院で開始した北海道 COPD コホート研究 (COPD 患者 279 名) は、2015 年に 10 年目の追跡調査を終え、この間、初回登録データを用いた COPD の臨床病型の多様性 (Thorax 2007)、5 年時まで COPD の自然歴 (1 秒量の経年変化 AJRCCM 2012 および増悪 Eur Respir J 2014)、更には、自然歴に關与する血中バイオマーカーの探索 (Ann Am Thorac Soc 2014) に関する報告をおこなった。今後は、10 年時までの COPD 患者の生命予後及びその関連因子についての論文化を予定している。また、北海道大学病院と 17 の関連病院で開始した北海道難治性喘息コホート研究は、2010 年 2 月より患者登録を開始し、既に 206 人の気管支喘息患者 (重症 127 人、軽症・中等症 79 人) の登録を完了し、現在フォローアップ期間に入っている。この研究で特記すべき点の対象者に喫煙者あるいは COPD 合併例・境界例も含めたことにあり、実臨床における喘息患者全体に還元できる結果が得られ、また、喫煙が喘息病態に与える影響の検討が可能である。実際これまで、喫煙及び COPD の併存が喘息病態に及ぼす多様な影響を解明する目的で、登録時の種々の臨床的指標を用いてクラスター解析を試み、高い喫煙指数かつ固定性気流閉塞を特徴とする群が、好酸球性炎症/高 IgE を特徴とする群 (Cluster 2) と、非好酸球性炎症/低 IgE を特徴とする群 (Cluster 3) の 2 群に分類されることを報告した (Ann Am Thorac Soc 2015)。この結果は、本申請者らの仮説 (喫煙が喘息病態に及ぼす多様な影響) を支持するものであり、多様性のある閉塞性肺疾患の病態解明に向けた、更なるコホート研究展開の必要性を考えさせるきっかけとなり、このたび北海道 ACO コホート研究を着想した。

2. 研究の目的

共に慢性の気道炎症、気流閉塞を特徴とする気管支喘息と慢性閉塞性肺疾患 (COPD) は、歴史的にそれぞれ独自の定義と、往々にして異なる研究施設により別個に扱われてきた。また、これまで多くの喘息研究では喫煙者が除外され、一方で COPD 研究では喘息症状を有する患者が除外され、特に高い喫煙率を有し、高齢化社会を迎える本邦において、実臨床において閉塞性障害を有する大半の患者が研究対象外となっている。近年、両疾患の共通病態を示す群が注目され、喘息-COPD オーバーラップ (ACO) という疾患概念が提唱され、これまで研究対象外であった患者群の臨床的特徴の解明と各種治療薬に対するエビデンスの蓄積が緊急の課題とされている。

本研究では前向き観察研究の結果を元に、気管支喘息と COPD の共通病態及び閉塞性肺疾患の多様性の理解に向け、実臨床に還元すべくエビデンスを構築することを目的とする。

3 . 研究の方法

本研究は、北海道難治性喘息コホート研究の継続による、疾患自然史を加味した臨床病型の確立とその意義づけ 閉塞性肺疾患全体の病型分類を目指した ACO コホート研究の開始 臨床病型、薬物効果に関するバイオマーカーの新規検索 臨床病型分類に基づいて得られた患者検体を用いた網羅的解析、等々のアプローチからなる。難治性喘息研究においては、病型に基づいた新規治療法の探索と新規治療薬の開発、特に喫煙が喘息病態に及ぼす多様性の解明を目標とし、また ACOS コホート研究では、これまで多くの臨床研究で対象外とされてきた、気管支喘息と COPD の共通の病態を有する患者群に焦点を当て、その多様性の病態を解明することを目的とする。

4 . 研究成果

北海道難治性喘息コホート研究：初回登録時のデータを用い、内臓脂肪と喘息症状との関連、肺拡散能と喫煙喘息との関連について報告をおこなった (Goudarzi H, et al. J Allergy Clin Immunol Pract 2019)。現在は、前向き観察研究の結果を用い、呼吸機能の経年変化に影響する因子の解析が進行している。また、COPD コホート研究においては、前向き観察 10 年間の呼吸機能に関する報告をおこなった(Suzuki M, et al. Sci Rep 2019)。

気管支喘息と COPD の合併病態に焦点を当てた慢性気道疾患患者の包括的前向きコホート研究 (PIRICA study)：気管支喘息、COPD、肺気腫、慢性気管支炎のいずれかと医師により診断された 55 歳以上の患者を対象に広く登録し、前向観察研究が展開中である。約 700 例の症例登録が完了し、今後目標数は 1150 例の登録完了を目指す。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Kimura H, Nishimura M, et al.	4. 巻 14
2. 論文標題 Sinus Computed Tomographic Findings in Adult Smokers and Nonsmokers with Asthma. Analysis of Clinical Indices and Biomarkers	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Ann Am Thorac Soc	6. 最初と最後の頁 332-341
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1513/AnnalsATS.201606-4630C	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kimura H, Nishimura M, et al	4. 巻 14
2. 論文標題 Sinus Computed Tomographic Findings in Adult Smokers and Nonsmokers with Asthma. Analysis of Clinical Indices and Biomarkers.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Ann Am Thorac Soc	6. 最初と最後の頁 :332-341
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi: 10.1513/AnnalsATS.201606-4630C.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shimzu K, Nishimura M, et al	4. 巻 119
2. 論文標題 Computed tomography (CT)-assessed bronchodilation induced by inhaled indacaterol and glycopyrronium/indacaterol in COPD.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Respir Med	6. 最初と最後の頁 70-77
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi: 10.1016/j.rmed.2016.08.020	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Suzuki M, Nishimura M, et al	4. 巻 194
2. 論文標題 Asthma-like Features and Clinical Course of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. An Analysis from the Hokkaido COPD Cohort Study.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Am J Respir Crit Care Med	6. 最初と最後の頁 1358-1365
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） DOI: 10.1164/rccm.201602-03530C	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takei N, Nishimura M, et al	4. 巻 10
2. 論文標題 Serum Alpha-1 Antityupsin Levels and the Clinical Course of Chronic Obstructive Disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Chron Obstruct Pulmon Dis	6. 最初と最後の頁 2885-2893
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/COPD.S225365	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Suzuki M, Nishimura N, et al	4. 巻 14
2. 論文標題 Annual change in FEV1 in elderly 10-year survivors with established chronic obstructive pulmonary disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 2073
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-38659-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Goudarzi H, Nishimura N, et al.	4. 巻 7
2. 論文標題 Impact of Abdominal Visceral Adiposity on Adult Asthma Symptoms	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Allergy Clin Immunol Pract	6. 最初と最後の頁 1222-1229
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaip.2018.11.014	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件(うち招待講演 0件/うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Kimura H, et al
2. 発表標題 Sinus Computed Tomographic Findings in Adult Smokers and Nonsmokers with Asthma. Analysis of Clinical Indices and Biomarkers.
3. 学会等名 Am Thorac Soc International meeting (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Suzuki M, et al
2. 発表標題 Asthma-like Features and Clinical Course of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. An Analysis from the Hokkaido COPD Cohort Study.
3. 学会等名 Am Thorac Soc International meeting (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Kimura H, Nishimura M, et al.
2. 発表標題 Determination of cut-off value of Th2 markers for prediction of future exacerbation in severe asthma
3. 学会等名 American Thoracic Society meeting
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小熊 昴、西村正治ら
2. 発表標題 COPDにおける呼吸機能のパラメータと胸郭内/外気道内腔体積実測値ならびに肺容量に対する比との関連
3. 学会等名 日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 牧田比呂仁、西村正治ら
2. 発表標題 北海道COPDコホート研究における死亡原因からみたCOPDの自然史
3. 学会等名 日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	鈴木 雅 (Suzuki Masaru) (10374290)	北海道大学・大学病院・助教 (10101)	
研究分担者	今野 哲 (Konno Satoshi) (20399835)	北海道大学・医学研究院・教授 (10101)	
研究分担者	清水 薫子 (Shimizu Kaoruko) (40399853)	北海道大学・大学病院・特任助教 (10101)	
研究分担者	牧田 比呂仁 (Makita Hironi) (70533537)	北海道大学・医学研究院・客員研究員 (10101)	