

平成30年6月27日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2017

課題番号：16K19450

研究課題名(和文)喘息COPDオーバーラップ症候群のフェノタイプ分類とバイオマーカーの探索

研究課題名(英文) Phenotype and biomarkers of the asthma COPD overlap syndrome

研究代表者

長崎 忠雄 (Nagasaki, Tadao)

京都大学・医学研究科・医員

研究者番号：40747862

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：まず、閉塞性気道疾患における1秒量低地に關与する炎症タイプを検討した。未治療過去喫煙喘息例において好酸球性炎症および好中球性炎症の両者の重要性を示した。次に、喫煙喘息例における好酸球性炎症を反映するバイオマーカーを探索した。喫煙喘息例で非喫煙喘息例より黄色ブドウ球菌由来エンテロトキシン(SE)感作率が高いこと、SEへの感作が喫煙喘息例における好酸球性炎症および気流閉塞、治療強度と相関すること、禁煙期間が長いほどSE感作率が低くなることを見出し、報告した。以上より、SEへの感作は閉塞性肺疾患における喫煙および好酸球性炎症に關与し、閉塞性気道疾患病態に關わっている可能性を示した。

研究成果の概要(英文)：At first, the associations of inflammatory cell types and pulmonary function in patients with obstructive airway disease were investigated. We showed that both eosinophilic and neutrophilic inflammation may be associated with airflow limitation in steroid-naïve ex-smokers with asthma. Next, the effects of the biomarkers on clinical indexes, including eosinophilic inflammation and lung function were assessed in smokers with asthma. The frequency of sensitization to SEs was significantly higher in current, ex-, and never smokers, in decreasing order. In current or ex-smokers with asthma, patients with sensitization to SEs exhibited higher blood eosinophil counts, greater airflow limitation, and more severe disease than those without sensitization to SE. A longer smoking abstinence period was associated with serum specific IgE levels to SEs. We showed that sensitization to SEs may be a marker of eosinophilic inflammation and disease severity in obstructive lung diseases.

研究分野：asthma

キーワード：asthma Eosinophilic Smoking Staphylococcal

1. 研究開始当初の背景

喘息のコンポーネント (アトピー素因・Th2/好酸球性炎症、発作的な気道症状、気道可逆性) と COPD のコンポーネント (喫煙歴、Th1/好中球性炎症、不可逆的な気流閉塞、気腫) を合併する患者は Asthma-COPD overlap syndrome (ACOS) と称される。ACOS は純粹の喘息や COPD 例に比し重症化することが知られており、また、閉塞性肺疾患にかかる医療費の多くを占め、その病態を明らかにすることは喫緊の課題である。特に、高齢者の割合が諸外国に比べても多い我が国では、加齢とともに割合が増える ACOS を研究することは重要である。しかしながら、ACOS の診断基準にコンセンサスが得られたものがなかったこともあり、従来の研究は純粹の喘息や純粹の COPD を対象としたものが多く ACOS の既報は少なかった。ACOS は国際的にも注目されており、2014 年に喘息・COPD の国際的指針である GINA, GOLD から ACOS の症候群的アプローチが提唱された。

以前、我々は、過去喫煙が好中球性炎症とともに好酸球/Th2 炎症を増強することを示した^{1,2}。非喫煙喘息例では好酸球性気道炎症³が、喫煙非喘息例では好中球性気道炎症⁴が、気流閉塞と関連する。しかしながら、過去喫煙喘息例における気流閉塞と炎症との関係は不明であった。また、喫煙喘息例における好酸球性気道炎症のメカニズムは十分に解明されていなかった。黄色ブドウ球菌由来エンテロトキシンは、一般人口における現喫煙例や COPD 例でその感作率が高いこと^{5,6}や黄色ブドウ球菌由来エンテロトキシンが Th2/好酸球性炎症^{7,8}や重症喘息⁸⁻¹⁰と関連することが報告されていたが、喫煙喘息例における黄色ブドウ球菌の感作率と好酸球性炎症の関連は不明であった。

2. 研究の目的

過去喫煙喘息例における気流閉塞と好酸球・好中球性炎症との関係を明らかにす

る

喫煙喘息例における黄色ブドウ球菌由来エンテロトキシンの気道炎症および呼吸機能に対する影響を明らかにする

3. 研究の方法

未治療の成人喘息で過去喫煙例および非喫煙例を対象として、血清総 IgE 値、特異 IgE 抗体/末梢血好酸球数・好中球数/呼気中一酸化窒素濃度、肺泡分画呼気一酸化窒素濃度/呼吸機能検査 (スパイロメトリー、IOS) を測定した。傾向スコアを用いてマッチングさせた過去喫煙群および非喫煙群において、臨床データを 2 群間で比較した。それぞれの群で、1 秒量低値に寄与する因子を求めた。

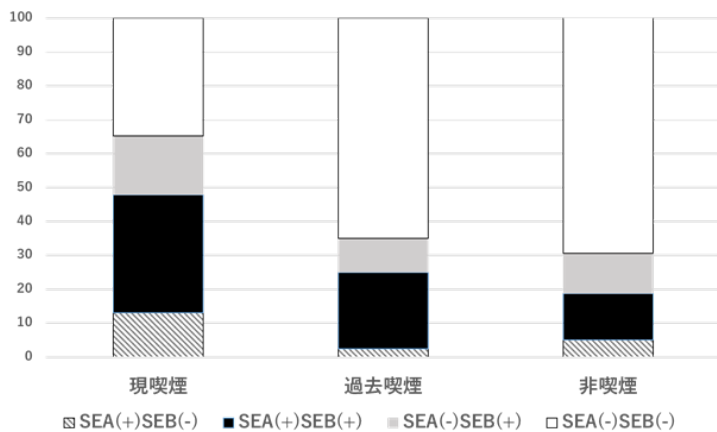
成人喘息患者における黄色ブドウ球菌由来エンテロトキシン感作率を調べた。喫煙喘息例における、黄色ブドウ球菌由来エンテロトキシン感作と好酸球性炎症、気流閉塞、治療ステップとの関連を求めた。臨床指標は初診時データを用い、治療ステップは登録 6 か月後の値を用いた。

4. 研究成果

過去喫煙喘息例において、年齢および性別をマッチさせた非喫煙喘息例に比べ、呼吸機能が低かった。末梢血好酸球数および末梢血好中球数がそれぞれ独立して FEV₁ 低値に寄与した。末梢血好酸球数は FeNO/CANO、FVC、R5-R20/Fres/AX、末梢血好酸球数は FEF_{25-75%} と、有意に相関した。ACOS 病態において、好酸球性炎症および好中球性炎症の両者が呼吸機能低下に関連しうる可能性を示した。

喫煙喘息例で、SE 感作率が非喫煙喘息例に比し高いこと (図)、SE への感作率が喫煙喘息例における好酸球性炎症

および喘息重症度と相関すること、禁煙期間が長いほど SE 感作率が低いことを示した(表 1,2)。以上より、SE への感作は閉塞性肺疾患における喫煙および好酸球性炎症に関与し、ACOS 病態



に関わっている可能性を示した。

<引用文献>

1. Nagasaki T, Matsumoto H, et al. Clin Exp Allergy 2013
2. Nagasaki T, Matsumoto H. Allergol Int 2013
3. Brinke A et al. Am J Respir Crit Care Med 2001
4. Stefano AD, et al. Am J Respir Crit Care Med 1998
5. Tomassen P, et al. Allergy 2013
6. Song WJ, et al. Clin Exp Allergy 2013
7. Bachert C, et al. J Allergy Clin Immunol 2010
8. Song WJ, et al. Clin Exp Allergy 2015
9. Kowalski ML, et al. Allergy 2011
10. Bachert C, et al. J Allergy Clin Immunol 2012

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 1 件)

Tadao Nagasaki, Hisako Matsumoto, Tsuyoshi Oguma, Isao Ito, Hideki Inoue, Toshiyuki Iwata, Tomoko Tajiri, Yoshihiro Kanemitsu,

Yumi Izuhara, Chie Morimoto, Yumi Ishiyama, Hironobu Sunadome, Akio Niimi, Toyohiro Hirai. Annals of Allergy, Asthma & Immunology 119, 2017, 408-414

[学会発表](計 3 件)

長崎 忠雄 他、日本呼吸器学会学術講演会、クラスター解析；方法論から臨床応用まで

T. Nagasaki, et al, American Thoracic Society conference, Both eosinophilic and neutrophilic inflammation were associated with pulmonary function in ex-smokers with asthma

T. Nagasaki, et al, 日本アレルギー学会学術大会、Smoking and Staphylococcus aureus enterotoxin sensitization in adults with asthma

[図書](計 3 件)

— 長崎 忠雄 他、北隆館、アレルギーの臨床

— 長崎 忠雄 他、中山書店、呼吸器疾患診断治療アプローチ

— 長崎 忠雄、最新医学社、最新医学別冊診断と治療のABC135 喘息

6. 研究組織

(1)研究代表者

長崎忠雄 (NAGASAKI, Tadao)
京都大学医学研究科・医員
研究者番号: 40747862

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

(4)研究協力者

表 1	SEA(-), n = 42	SEA(+), n = 21	p value
性別(女/男)	17/25	6/15	0.35
喘息発症年齢、歳	45 ± 25 (0 - 80)	43 ± 20 (3 - 72)	0.63
登録時年齢、歳	59 ± 12 (31 - 84)	57 ± 13 (34 - 77)	0.65
罹病期間、年	14.5 ± 21.1	13.6 ± 14.6	0.55
Pack-years	20 (5.3 - 114)	30 (6.8 - 70)	0.38
禁煙期間、年	12.0 ± 12.7	5.8 ± 11.5	0.01
アレルギー性鼻炎、n (%)	47	45	0.87
アトピー性皮膚炎、%	8	10	0.79
末梢血好酸球, cells/L	338 ± 275	455 ± 566	0.60
末梢血好中球, cells/L	3866 ± 1297	5422 ± 4804	0.17
血清IgE値、IU/mL	83 (5 - 1098)	510 (19 - 11000)	0.0003
かび、%	5	35	0.004
ハウスダスト、%	31	57	0.045
犬皮屑、%	12	43	0.005
雑草、%	0	29	0.0008
FEV ₁ 、%	97.4 ± 22.5	77.4 ± 23.8	0.002
FEV ₁ /FVC、%	74.8 ± 9.5	66.9 ± 12.0	0.006
FEF _{25-75%} 、%	66.7 ± 30.7	44.2 ± 27.7	0.005
気道可逆性、%	4.6 ± 8.4	9.0 ± 13.6	0.12
GINA 治療step 5、%	2	19	0.04

表 2	SEB(-), n = 38	SEB(+), n = 25	p value
性別(女/男)	15/23	8/17	0.55
喘息発症年齢、歳	43 ± 25 (0 - 80)	46 ± 21 (3 - 74)	0.77
登録時年齢、歳	59 ± 12 (31 - 84)	58 ± 13 (34 - 77)	0.93
罹病期間、年	16 ± 22	12 ± 14	0.98
Pack-years	20 (5.3 - 114)	23 (6.5 - 82.3)	0.69
禁煙期間、年	11.3 ± 12.3	7.9 ± 13.0	0.09
アレルギー性鼻炎、n (%)	41	54	0.31
アトピー性皮膚炎、%	6	13	0.64
末梢血好酸球, cells/L	303 ± 281	488 ± 511	0.03
末梢血好中球, cells/L	4435 ± 3564	4307 ± 1981	0.48
血清IgE値、IU/mL	57 (5 - 600)	510 (76 - 11000)	<0.0001
かび、%	3	32	0.002
ハウスダスト、%	29	56	0.03
犬皮屑、%	8	44	0.001
雑草、%	0	24	0.003
FEV ₁ 、%	95.3 ± 23.0	83.9 ± 25.9	0.07
FEV ₁ /FVC、%	74.1 ± 9.7	69.3 ± 12.2	0.09
FEF _{25-75%} 、%	63.7 ± 31.5	52.3 ± 30.5	0.15
気道可逆性、%	3.8 ± 9.7	9.4 ± 10.9	0.04
GINA 治療step 5、%	3	16	0.08