

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 6 月 17 日現在

機関番号：23903

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K16146

研究課題名（和文）重症喘息の気道過分泌病態における誘発喀痰中ムチンの臨床的意義

研究課題名（英文）clinical implication of mucin concentration in induced sputum in patients with severe asthma

研究代表者

田尻 智子（TAJIRI, Tomoko）

名古屋市立大学・医薬学総合研究院（医学）・講師

研究者番号：50854569

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 700,000円

研究成果の概要（和文）：申請者は、先行研究で未治療喘息患者の喀痰中ムチン濃度が気道過敏性及び気道の2型/好酸球性炎症に関連することを見出した。また治療下中等症ないし重症喘息患者の喀痰症状が喘息コントロール及び喘息関連QOLと関連することを見出した。今回の研究で治療下重症喘息患者（n=64）のせきと痰に関する質問票（CASA-Q）に基づく喀痰症状及び喀痰インパクトが喘息コントロール及び喘息コントロール不良因子数及び喘息関連Quality of lifeと有意に関連するが、気道炎症及び気流閉塞とは関連しないことを見出した。現在、誘発喀痰中MUC5AC及びMUC5Bとこれら臨床指標との関連を解析中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

抗喘息薬治療中の重症喘息患者において、喀痰症状は残存しやすい症状の一つである。今回の研究では、重症喘息患者における喀痰症状が喘息コントロールや喘息関連QOLの悪化と関連することを見出した。喀痰中ムチン濃度が喘息の主要病態である気道過敏性及び気道の2型/好酸球性炎症と関連する我々の先行研究結果も考慮すると、喀痰症状を標的とした治療の開発と管理は喫緊の課題である。我々は現在進行中の臨床研究で2型炎症に関連するサイトカインを標的とした治療が喀痰症状の管理に有用であることも確認した。重症喘息患者における喀痰症状の臨床的意義を確認した点において、先行研究及び今回の研究成果は社会的に有意義であると考えられる。

研究成果の概要（英文）：We found that sputum mucin levels in corticosteroid-naive patients with asthma were significantly correlated with airway hypersecretion and airway type2/eosinophilic inflammation in our previous study (Allergol Int 2022;71:193-199). Subsequently, sputum symptoms (SPUS) and sputum impact (SPUI) of the Cough and Sputum Assessment Questionnaire were significantly correlated with asthma control and asthma related quality of life (AQLQ) in moderate-to-severe asthmatics on anti-asthma treatment (Allergol Int 2024). In the present study, we confirmed the correlation between SPUS or SPUI and asthma control or AQLQ in severe asthma patients (females 41, mean 59 years). Meanwhile, we did not find correlations between SPUS or SPUI and airway type2/eosinophilic inflammation or airway obstruction in patients with severe asthmatics on treatment (n = 64). Next, we analyze the correlations between sputum MUC5AC or MUC5B levels and clinical indices, including asthma control, in these patients.

研究分野：呼吸器内科

キーワード：喘息 喀痰症状 喘息コントロール 喘息関連QOL 気道炎症 気道過敏性 ムチン

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

高用量吸入ステロイド薬を始めとする多剤治療下でもコントロール不良の重症喘息は喘息死の高リスク群であり、喘息診療における重要な課題である。重症喘息の病態には気道の慢性炎症がもたらす気道構造の変化や気道粘液の過分泌が寄与し、治療標的になり得るが、現時点で有効性の確立された治療法はない。気道粘液の主要な固体成分は糖蛋白質ムチン(ヒト気道における主要なムチンは MUC5AC 及び MUC5B)であり、T ヘルパー-2(Th2)細胞由来のサイトカイン刺激下に気道上皮及び粘膜下腺で産生される。申請者の先行研究で、軽症から中等症の喘息例において健常例に比して誘発喀痰中 MUC5AC が高発現し、MUC5AC 高発現が気道過敏性や 2 型 / 好酸球性気道炎症に寄与することが明らかとなった (Tajiri et al. Allergol Int 2022;71:193-199)。気道過敏性の亢進や遷延する好酸球性気道炎症は喘息の重症化因子でもあり、重症喘息の背景に MUC5AC 高発現と喘息コントロール不良との関連が示唆されるが、既報はない。本研究では、重症喘息例を対象に、気道粘液過分泌の主観的指標である喀痰症状と喘息病態及びコントロール病態との関連を明らかにする。また誘発喀痰中 MUC5AC 及び MUC5B 発現と喘息病態及びコントロール状態との関連を明らかにし、Th2 サイトカインや MUC5AC を標的とする新たな重症喘息治療を確立するための基盤をつくることを目的とする。

### 2. 研究の目的

本研究では、重症喘息例を対象に、気道粘液過分泌の主観的指標である喀痰症状と喘息病態及び喘息コントロール状態との関連を明らかにする。また誘発喀痰中 MUC5AC 及び MUC5B 発現と喘息病態及び喘息コントロール状態との関連を明らかにし、Th2 サイトカインや MUC5AC を標的とする新たな重症喘息治療を確立するための基盤をつくることを目的とする。

### 3. 研究の方法

名古屋市立大学病院において、喘息・慢性咳嗽専門外来を通院中の成人重症喘息患者を対象とした横断的臨床研究を行う予定である。当院を受診する新規の喘息患者は年間約 250 例であり、そのうち 5~10%が重症喘息例であることを踏まえ、今後 2 年間に 50 例の重症喘息例を組入れる予定である。患者組入れ時の喀痰症状と喘息病態及び喘息コントロール状態及び喘息関連 quality of life(QOL)との関連を調べる。また誘発喀痰上清中の MUC5AC 及び MUC5B 発現と、喘息コントロール状態及び喘息関連 QOL との関連を調べる。喀痰症状は「咳と痰に関する質問票 (cough and sputum assessment questionnaire : CASA-Q)(数値が高いほど症状が弱い)」を用いて評価する。喘息コントロール状態は、既報に基づき以下の 4 項目中 1 項目以上を満たす場合と定義し、因子数についても評価する。喘息関連 QOL は質問票 (asthma quality of life questionnaire : AQLQ)(数値が高いほど QOL が良い)を用いて評価する。

症状コントロールが不良である (喘息コントロール質問票 (asthma control questionnaire : ACQ)(数値が高いほどコントロールが良い)スコア 1.5 点または喘息コントロールテスト (ACT)スコア < 20 点)。

組入れ前年に 2 回以上の喘息増悪歴 (3 日間以上の経口ステロイド薬を要する)を有する。

組入れ前年に 1 回以上の喘息入院歴または集中治療歴または人工呼吸器装着歴を有する。

気流閉塞を呈する (気管支拡張薬吸入後の肺機能検査で、対予測 1 秒量 < 80%)

### 4. 研究成果

2021 年 4 月から 2024 年 3 月に重症喘息患者 64 例を組み入れた (Table 1)。

Table 1. Characteristics of patients (n = 64)

	n = 64
Age, years	61 (27-87)
Females n (%)	41 (64)
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	25.4 (20.1-33.7)
Smoking status, never/former/current	42/21/1
Atopic status, atopic (%)	42 (66)
Age of asthma onset, years	44 (4-86)

Duration of asthma, years	11 (0.1–42)
Comorbidities, n (%)	
Chronic rhinosinusitis with nasal polyps	27 (42)
Allergic rhinitis	34 (53)
N-ERD	6 (9)
Psychiatric disorders	6 (9)
Inhaled corticosteroid dose*, µg/day	800 (400–1000)
Concomitant controller medications, n (%)	
Long-acting $\beta_2$ -agonists <sup>†</sup> ,	61 (95)
Leukotriene receptor antagonists	59 (92)
Sustained release theophylline	27 (42)
Long-acting muscarinic antagonists	41 (64)
Anti-allergic medicine	29 (45)
Oral corticosteroids	5 (8)
Fractional exhaled nitric oxide, ppb	23.3 (3.7–230.7)
Prebronchodilator FEV <sub>1</sub> , %predicted	95 (25–139)
Blood eosinophil count, /µL	202 (0–1311)
Serum total IgE, IU/mL	213 (5–10200)
Sputum eosinophil proportion, %	2 (0–83)
Exacerbation in the previous year, times	1.3 ± 4.2
Unscheduled physician's visit, times	1.4 ± 7.0
Hospitalization, times	0.1 ± 0.6

CASA-Q に基づく喀痰症状と喘息病態との関連について、喀痰症状 (sputum symptoms : SPUS) ないし喀痰インパクト (sputum impact : SPUI) と年齢・喘息罹病期間・呼気一酸化窒素濃度・スパイロメトリーで評価した気流閉塞・インパルスオシレーションで評価した呼吸抵抗・末梢血ないし誘発喀痰中好酸球比率に有意な相関を認めなかった (表 2)。SPUS と末梢血好中球比率に正の相関傾向を認めた (表 2)。喀痰症状と喘息コントロールとの関連について、SPUS ないし SPUI スコアと ACT スコア及び AQLQ 総スコア及び喘息コントロール不良因子数とそれぞれ有意な正の相関を認めた (Table 2)。4 因子に基づく喘息コントロール良好群及び不良群における SPUS スコアの比較では、コントロール良好群で高値であった (Figure 1)。

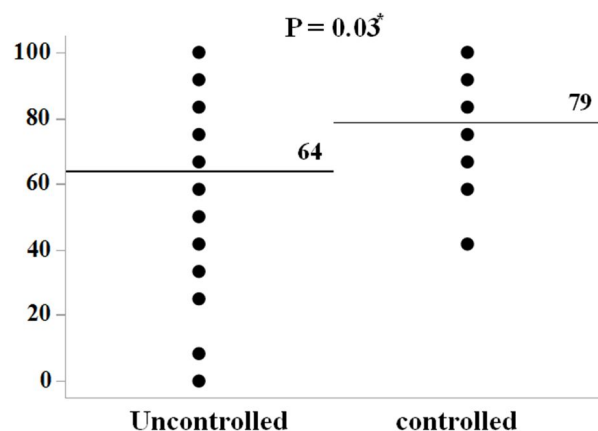
Table 2. Correlation between CASA-Q scores and clinical indices in patients with severe asthma (n = 64)

Characteristics	SPUS vs:		SPUI vs:	
	rho value	p value*	rho value	p value*
Age, year	0.04	0.75	-0.11	0.39
Disease duration, year	-0.02	0.86	-0.08	0.55
FeNO, ppb	-0.17	0.21	0.002	0.99
FVC, % predicted	0.08	0.56	0.17	0.19
FEV <sub>1</sub> , % predicted	0.16	0.21	0.10	0.47
Blood eosinophil, /µL	-0.08	0.54	0.06	0.68
<b>Blood neutrophil, /µL</b>	<b>-0.24</b>	<b>0.06</b>	-0.13	0.34
Sputum eosinophil, %	-0.12	0.39	0.03	0.82

Sputum neutrophil, %	0.11	0.45	-0.10	0.48
R5, kPa/L/s	0.03	0.83	-0.07	0.58
R20, kPa/L/s	0.12	0.36	0.07	0.58
R5-R20, kPa/L/s	-0.07	0.61	-0.16	0.26
Fres				
<b>ACT scores</b>	<b>0.28</b>	<b>0.03</b>	<b>0.36</b>	<b>0.004</b>
Number of factors of asthma control status	-0.29	0.02	-0.18	0.16
<b>AQLQ overall scores</b>	<b>0.47</b>	<b>0.0002</b>	<b>0.48</b>	<b>0.0001</b>
Asthma exacerbation in the previous year	-0.12	0.38	0.01	0.94

Abbreviation: ACT, asthma control test; AQLQ, asthma quality of questionnaire; FeNO, fractional exhaled nitric oxide; FVC, forced vital capacity; FEV1, forced expiratory volume in one second; R5, respiratory resistance at 5 Hz; R20, respiratory resistance at 20 Hz; R5-R20, difference between R5 and R20; Fres resonant of frequency; SPUI, sputum impact; SPUS, sputum symptoms  
\*by Spearman's correlation coefficient.

Figure 1. Comparison of CASA-Q scores between patients with controlled or uncontrolled severe asthma. \*by Wilcoxon rank-sum test



## 5. 結論

重症喘息患者において、質問票を用いた喀痰症状は全身の好中球性炎症及び喘息コントロールの増悪及び喘息関連 QOL の低下に相関する。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Tajiri T, Matsumoto H, Jinnai M, Kanemitsu Y, Nagasaki T, Iwata T, Inoue H, Nakaji H, Oguma T, Ito I, Niimi A	4. 巻 71
2. 論文標題 Pathophysiological relevance of sputum MUC5AC and MUC5B levels in patients with mild asthma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Allergology International	6. 最初と最後の頁 193-199
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.alit.2021.09.003. Epub 2021 Oct 13.	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 該当する

1. 著者名 Tajiri T, Suzuki M, Kutsuna T, Nishiyama H, Ito K, Takeda N, Fukumitsu K, Kanemitsu Y, Fukuda S, Umemura T, Ohkubo H, Maeno K, Ito Y, Oguri T, Takemura M, Yoshikawa K, Niimi A	4. 巻 16
2. 論文標題 Specific IgE Response and Omalizumab Responsiveness in Severe Allergic Asthma	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Asthma and Allergy	6. 最初と最後の頁 149-157
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2147/JAA.S393683. eCollection 2023.	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 該当する

1. 著者名 Tajiri Tomoko, Suzuki Motohiko, Nishiyama Hirono, Ozawa Yoshiyuki, Kurokawa Ryota, Takeda Norihisa, Ito Keima, Fukumitsu Kensuke, Kanemitsu Yoshihiro, Mori Yuta, Fukuda Satoshi, Uemura Takehiro, Ohkubo Hirotsugu, Takemura Masaya, Maeno Ken, Ito Yutaka, Oguri Tetsuya, Izuhara Kenji, Niimi Akio	4. 巻 ahead of print
2. 論文標題 Efficacy of dupilumab for airway hypersecretion and airway wall thickening in patients with moderate-to-severe asthma: A prospective, observational study	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Allergology International	6. 最初と最後の頁 ahead of print
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.alit.2024.02.002	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 該当する

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 田尻智子、鈴木元彦、西山裕乃、伊藤圭馬、武田典久、福光研介、金光禎寛、福田悟史、上村剛大、大久保仁嗣、竹村昌也、前野健、伊藤稯、小栗鉄也、新実彰男
2. 発表標題 慢性副鼻腔炎合併重症喘息に対するdupilumabの臨床効果に関する検討
3. 学会等名 第71回日本アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田尻智子、鈴木元彦、西山裕乃、伊藤圭馬、武田典久、福光研介、金光禎寛、福田悟史、上村剛大、大久保仁嗣、竹村昌也、前野健、伊藤穰、小栗鉄也、新実彰男
2. 発表標題 慢性副鼻腔炎合併喘息におけるdupilumabの臨床効果・臨床的寛解に関する前向き観察研究
3. 学会等名 第72回日本アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Tomoko Tajiri, Motohiko Suzuki, Hirono Nishiyama, Keima Ito, Norihisa Takeda, Kensuke Fukumitsu, Satoshi Fukuda, Yoshihiro Kanemitsu, Takehiro Uemura, Hirotsugu Ohkubo, Masaya Takemura, Tetsuya Oguri, Yutaka Oguri, Akio Niimi
2. 発表標題 Efficacy of dupilumab for cough and sputum in patients with moderate-to-severe asthma
3. 学会等名 International Cough Symposium (国際学会)
4. 発表年 2024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

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関