

令和 4 年 5 月 9 日現在

機関番号：10101

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2021

課題番号：20K17206

研究課題名（和文）重症喘息におけるエンドタイプと増悪の関連性についての検討

研究課題名（英文）Examination of the relationship between endotype and exacerbation in severe asthma

研究代表者

木村 孔一（Kimura, Hirokazu）

北海道大学・大学病院・助教

研究者番号：90789330

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：喫煙者を含む、前向き6年間の難治性喘息コホート研究のデータを用いて種々の解析を行った。特に、血液、喀痰、尿中のサイトカインの表現型であるエンドタイプと、増悪の状況との関連性について着目したが、現在のところ有力な結果は得られておらず、今後も解析を継続したい。一方で、末梢血好酸球数高値、好酸球性の気道炎症を反映する呼気中一酸化窒素高値、アトピー素因陽性、の3項目が揃うと、頻回に増悪することが示された。また、呼気中一酸化窒素に関しては、変動が大きいと初回増悪までの期間が短かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では喫煙者を含む集団を対象として、より実臨床を反映している質の高いコホート研究である。吸入ステロイド薬の普及により、多くの喘息患者のコントロールは良くなったが、治療が難しい「難治性喘息」の患者をどのように診療するかは、今なお多くの問題が残っている。難治性喘息患者の中でも、増悪を繰り返しやすい群が存在することがわかってきた。本研究結果からは、この対象を早期に見つけ出して介入することに繋がると考えられる。

研究成果の概要（英文）：Various analyzes were performed using data from a prospective 6-year refractory asthma cohort study, including smokers. In particular, we focused on the relationship between the endotype, which is a phenotype of cytokines in blood, sputum, and urine, and the situation of exacerbation, but no significant results have been obtained so far. We would like to continue the analysis in the future. On the other hand, it was shown that when the three items of high peripheral blood eosinophil count, high exhaled nitric oxide level, which is reflecting eosinophil airway inflammation, and positive atopic status were all present, the exacerbation occurred frequently. Regarding nitric oxide in exhaled breath, the period until the first exacerbation was short when the fluctuation was large.

研究分野：呼吸器内科

キーワード：重症喘息 増悪 エンドタイプ バイオマーカー

1. 研究開始当初の背景

吸入ステロイド薬の普及により、多くの気管支喘息患者のコントロールは良好となり、救急受診を余儀なくされる患者数は減少している。しかし、高用量の吸入ステロイドや経口ステロイドの使用下でもそのコントロールが不良である、いわゆる「難治性喘息」の存在が、現在の喘息診療の最重要課題である。難治性喘息は喘息全体の5~10%にすぎないが、医療資源の半分以上を使っていることもあり、医療経済から見ても大きな問題となっている。喘息の難治化因子は、患者個々で多様であることが知られており、性別(女性)、肥満、非アトピー型喘息、長期罹病、気道リモデリング、喫煙、アスピリン感受性等が挙げられているが、未だにメカニズムが不明な点も多い(喘息予防・管理ガイドライン 2018)。

喘息における気道炎症については、古典的には好酸球、マスト細胞等による浸潤(Bousquet J, et al. N Engl J Med, 1990)(Ohashi Y, et al. Am Rev Respir Dis, 1992)や、IL-4、IL-5、IL-13等のTh2サイトカインによる影響(Woodruff PG, et al. Am J Respir Crit Care Med, 2009)等が特徴的であったが、好中球炎症が主体である病型の報告がされ始め(Moore WC, et al. J Allergy Clin Immunol, 2014)、病態の多様性が指摘されている。これらのことから、近年喘息は単一の疾患ではなく、様々な病型の集合による疾患群であると捉えられており(Wenzel SE, et al. Nat Med, 2012)、病型分類が重要である。特に難治性喘息において、この病型分類に基づいた個別化治療を考慮することが、現在難渋している新規治療薬の開発・発展にも重要であると考えられている。

当施設では、2010年~2018年までの間、127名の難治性喘息患者を対象とした「北海道難治性喘息コホート研究(UMIN ID 000003254)」(Kimura H, et al. Ann Am Thorac Soc, 2017)を行った。本研究においては、実臨床を反映するために喫煙者を含めているということが大きな特徴である(ただし、COPD単独の患者は除外されている)。本邦での喫煙率が欧米よりも高いことを考えると、喫煙者を除外した解析では、難治性喘息患者の一部のみしか当てはまらず、十分な結果が得られないと考えたからである。

申請者は、本コホート研究における増悪についての検討(Kimura H, et al. Clin Exp Allergy, 2018)を行い、3年間にわたって頻回の増悪(年間2回以上の増悪)を繰り返す病型の存在が明らかになり、末梢血好酸球数や、好酸球性気道炎症を反映する呼気中一酸化窒素濃度(FeNO)との関連を見出した。特に、FeNOに関しては、前年の増悪と独立した関連因子であることが示され、いわゆる2型気道炎症の存在が喘息増悪において重要であると考えた。しかしながら、一概に2型気道炎症と言っても、その定義は明確なものではない。古典的には、IL-4、IL-5、IL-13などのTh2サイトカインや、好酸球、IgE等を介したものを指すことが多いが、現在では2型自然リンパ球(ILC2)を中心とした自然免疫の関与も知られており、その病態は多様であることが予想される。近年では、各個人におけるサイトカインなどの表現型であるエンドタイプが注目されているが、今までに重症喘息でのエンドタイプと増悪の状況を検討した報告はなく、これらの検討を行いたいと考えた。

2. 研究の目的

本研究の最終的な目的は、重症喘息患者における増悪の状況とエンドタイプの関連を明らかにすることにより、そのバイオマーカーをターゲットとした新規治療の開発へ繋げることである。

3. 研究の方法

本研究では、北海道難治性喘息コホート研究(UMIN000003254)(Kimura H, et al. Ann Am Thorac Soc 2017)で得られたデータ、検体を使用している。北海道難治性喘息コホート研究は、北海道内各地の呼吸器科専門医のもとで最低1年以上通院している重症喘息患者127名を対象とした最大6年間の前向きコホート研究であり、実臨床を反映するために喫煙者を含めていることが特徴である。実際、本コホート研究に参加した対象においては、現喫煙者が10%、過去喫煙者が49%、非喫煙者が41%という結果であり、喫煙者を除外すると半数以上が不適格とされることになる。

重症喘息の定義は、2000年の米国胸部疾患学会の基準(Proceedings of the ATS Workshop on Refractory Asthma, Am J Respir Crit Care Med 2000)を一部改変したものをを用いている。具体的には、軽症から中等症の持続性喘息に相当するレベルのコントロールを得るために、年間の半分以上の内服ステロイドの使用、または高容量の吸入ステロイド(ブデソニド換算で1200µg/day以上)による治療を必要とし、かつ2ndコントローラーの併用や、短時間作用性刺激薬の使用、持続的な気道閉塞、年間1回以上の救急受診、年間3回以上の経口ステロイドのバースト使用、経口あるいは吸入ステロイドの25%以下の減量で悪化、致死性喘息の既往の小項目を2つ以上満たすものを対象としている。

本コホート研究では、全員がエントリー時に北海道大学病院へ1泊2日で入院をして頂き、詳細な問診や身体診察、血液検査、呼吸機能検査等を含めた諸検査を行っている。その後は最大6年間にわたって、1年ごとに当院外来を受診して頂き、毎年の呼吸機能検査の他、血液検査を0・

1・2・3・6年目に、喀痰採取を0・3・6年目に行っており、検体を保存している。保存検体にて各種タンパクやサイトカインなど(狭義の)バイオマーカーを測定し、すでに測定されている項目も含めて病型分類を試み、増悪状況との解析を行った。

増悪の定義は、3日間以上の全身性ステロイド投与や入院・ICU入室を要したものである。増悪の調査は開始時から3年間行っており、増悪の回数、頻度などを中心に解析を行った。

4. 研究成果

(1) 喘息増悪と関連する新たなエンドタイプの同定

当初の予定では、(狭義の)バイオマーカーについては、ペリオスチン、IL-1、IL-4、IL-5、IL-6、IL-13、IL-17A、IL-25、IL-33、Chitinase 3-like 1 (CHI3L1, YKL-40)、Chemokine C-C motif ligand 18 (CCL18)、Club cell secretory protein (CC16)、オステオポンチン (OPN)、CCL5 (RANTES)、Thymic stromal lymphopoietin (TSLP)などを測定したいと考えていたが、予算の関係もあり、すべての分子を測定できていない。現時点で測定できている範囲内で検索を行った限りでは、増悪と関連する新規の表現型の発見には至らなかった。また、複数のバイオマーカーの組み合わせや、クラスター解析での病型分類も試みたが、やはり増悪と関連するような病型の発見はできなかった。今後も測定、解析を続けていく予定である。

増悪と新規のエンドタイプの関連は見出だせなかったが、既存の2型気道炎症との関連についての解析を継続した。

(2) 2型気道炎症と増悪の関連

2型マーカーのカットオフ値の検討

申請者の過去の報告 (Kimura H, et al. Clin Exp Allergy 2018) の結果から、2型気道炎症と増悪の関連性が強く疑われた。このことから、実臨床に応用することを主な目的として、簡便に広く利用できる項目を選択し、かつカットオフ値を設定することを試みた。日常診療において利用できることを重視し、2型気道炎症の指標として、末梢血好酸球数、FeNO、アトピー素因の3つを選択した。

ROC曲線を用いて、末梢血好酸球数は250 cells/ μ L (AUC = 0.63)、FeNOは31 ppb (AUC = 0.61) をカットオフ値とし、カットオフ値以上のものをTh2 features陽性、と定義した。また、アトピー素因のあるもの(1つ以上の吸入抗原に対する特異的IgE抗体陽性)も、Th2 features陽性と定義した。Th2 features陽性数が多いほど頻回増悪者の割合が多く、特に陽性数が3つの者の群においては、有意に頻回増悪のリスクが高い結果であった (OR 16.8, 95% CI 1.13-247.8)。(Kimura H, et al. Allergol Int 2021)

なお、本検討を行うにあたり、末梢血好酸球数、FeNO、アトピー素因の3項目以外のバイオマーカーを含めた追加解析も行ったが、新たな知見は見いだせなかった。

FeNOの変動と増悪の関連

申請者の過去の報告 (Kimura H, et al. Clin Exp Allergy 2018) から、FeNOが高値であることは増悪に関連することが示されていたが、このFeNOの3年間の変動との関連を解析した。

その結果、3年間にわたって高値 (FeNO \geq 50 ppb) の群は、3年間にわたって低値 (FeNO < 25 ppb) の群と比較して、有意に増悪回数が多かった。それ以外の群に関しては、変動係数が大きい方が初回増悪までの期間が短く (HR 6.01, 95% CI 1.09-29.29) 頻回に増悪する (RR 7.76, 95% CI 2.32-26.15) ことが明らかになった (Abe Y, et al. J Asthma Allergy 2020)。

5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 Kimura Hirokazu, Makita Hironi, Taniguchi Natsuko, Takei Nozomu, Matsumoto Munehiro, Kimura Hiroki, Goudarzi Houman, Shimizu Kaoruko, Suzuki Masaru, Nishimura Masaharu, Konno Satoshi	4. 巻 70
2. 論文標題 Determination of the cutoff values of Th2 markers for the prediction of future exacerbation in severe asthma: An analysis from the Hokkaido Severe Asthma Cohort Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Allergology International	6. 最初と最後の頁 68 ~ 73
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.alit.2020.09.001	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 Abe Yuki, Suzuki Masaru, Kimura Hirokazu, Shimizu Kaoruko, Makita Hironi, Nishimura Masaharu, Konno Satoshi	4. 巻 Volume 13
2. 論文標題 Annual Fractional Exhaled Nitric Oxide Measurements and Exacerbations in Severe Asthma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Asthma and Allergy	6. 最初と最後の頁 731 ~ 741
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2147/JAA.S289592	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0件

〔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
---------	---------