

高齢者における、気管支喘息とCOPDの共通病態の解明

一 両疾患の枠を超えたバイオマーカーの探索 一

北海道大学大学院 医学研究院 呼吸器内科学教室
准教授 今野 哲

はじめに

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に定義され、往々にして異なる研究施設により別個に扱われてきた。多くの喘息研究では喫煙者が除外され、一方COPD研究では喘息患者が除外され、結果として気流閉塞を有する多くの患者が研究対象外となってきた。喫煙率が高く高齢化社会を迎える本邦においてこの事実はとくに重要である。世界的にみても、近年、両疾患の病態を併せ持つ患者を喘息-COPDオーバーラップ症候群（ACO）と称して新たな関心を呼んでいる。本研究は、当科でこれまで蓄積してきた両疾患患者の血液、喀痰上清検体を用い、バイオマーカーの観点から両疾患の枠を超えた病型分類を試みることを目的とする。最終的には、気管支喘息、COPD両疾患の共通病態を明らかにし、新たな病型分類に基づいた新規治療ターゲットの探索を目的とする。

結 果

127人の喫煙者を含む重症気管支喘息患者に対し、血液、呼吸機能検査、呼気中NO濃度（FeNO）測定、副鼻腔CT等を施行した。それらの種々の検査結果を用い、階層的クラスタリング法にて病型分類をおこなった。その結果、重喫煙であり著明な閉塞性障害をきたす2つのクラスターが抽出された（Konno S, et al. Ann Am Thorac Soc）（図1）。しかし、その2群における炎症性バイオマーカーは大きく異なり、一つのクラスター（クラスター3）では、喀痰中のIL-5が高値であり、好酸球数、FeNO、血清IgE値の上昇を認めていたのに対し、もう一つのクラスター（クラスター4）は、IL-6、オステオポンチン（OPN）の上昇、及び、末梢血、喀痰好酸球数、FeNO、血清IgE値の上昇は認めていなかった。つまり、同じく重喫煙、閉塞性障害という共通の特徴を有していても、生体内で起こる反応は患者個々で異なり、喫煙が気道炎症に及ぼす影響は、均一ではないと考えられた。

一方、好酸球性炎症と関連する副鼻腔スコア（LMS）と、気道炎症バイオマーカー（Th2マーカー）、呼吸機能との関連を、軽症～重症を含む気管支喘息患者206人において、全対象を喫煙者と非喫煙者に分けて検討した。その結果、各種バイオマーカーは、喫煙歴に関わらず、副鼻腔スコアと正の相関を認めたのに対し、呼吸機能検査は、非喫煙者のみで関連を認めた（Kimura H, et al. Ann Am Thorac Soc）（図2）。この事実は、図1と同様に、気道炎症が呼吸機能に与える影響の多様性を示す結果と考えられた。

図1

難治性喘息127人におけるクラスター解析の結果

(Konno S, et al. Ann Am Thora Socより引用)

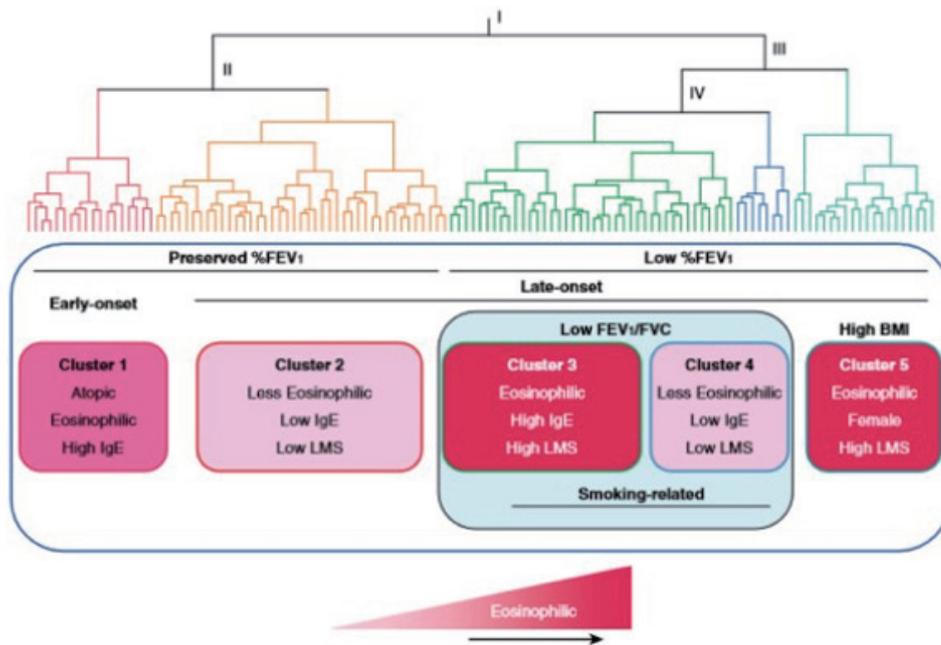
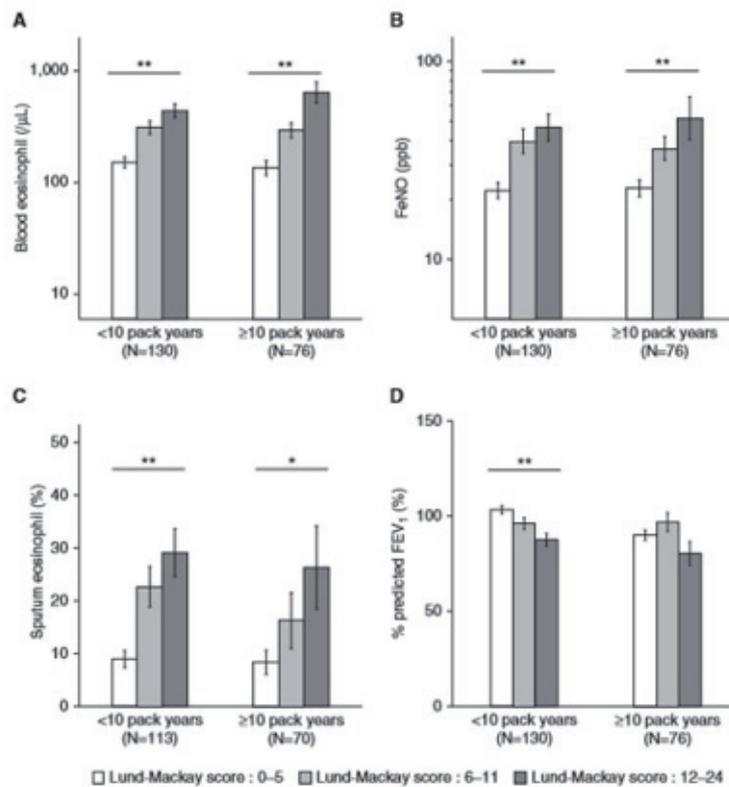


図2

副鼻腔スコア (LMS:Lund-Mackay score) とTh2バイオマーカー、呼吸機能との関連

(Kimura H, et al. Ann Am Thora Socより引用)



考 察

本検討により、気管支喘息とCOPDの共通の要素をきたす患者群は、大きく2つの分子生物学的分類がなされ、各群の治療戦略（標的分子）は異なることが予想された。いわゆる喫煙喘息に対するprecision medicineの方向性を示す、貴重な結果であると考察された。

要 約

喫煙者を含む気管支喘息患者における多様性を検討する目的で、クラスター解析及びTh2バイオマーカーの検討より、呼吸機能との関連を検討した。その結果、閉塞性障害を有する気管支喘息患者 [いわゆる喘息-COPDオーバーラップ症候群 (ACO)] の気道炎症パターンは大きく2つに分類され、その分子生物学的機序は異なる可能性が示された。本検討結果は、最終的には、気管支喘息、COPD両疾患において、新たな病型分類に基づいた新規治療ターゲットの探索に向けた基礎的研究となりうると考えられた。

文 献

1. Kimura H, *Konno S, Nakamaru Y, Makita H, Taniguchi N, Shimizu K, Suzuki M, Ono J, Ohta S, Izuhara K, Nishimura M. Sinus computed tomographic findings in adult smokers and nonsmokers with asthma. Analysis of clinical indices and biomarkers. *Ann Am Thorac Soc.* 2017 14 332 – 341.
2. Kimura H, *Konno S, Makita H, Taniguchi N, Kimura H, Goudarzi H, Shimizu K, Suzuki M, Shijubo N, Shigehara K, Ono J, Izuhara K, Ito YM, Nishimura M. Serum periostin is associated with body mass index and allergic rhinitis in healthy and asthmatic subjects. *Allergol Int.* 2018 67 357 – 363.
3. *Konno S, Taniguchi N, Makita H, Nakamaru Y, Shimizu K, Shijubo N, Fuke S, Takeyabu K, Oguri M, Kimura H, Maeda Y, Suzuki M, Nagai K, Ito YM, Wenzel SE, Nishimura M. Distinct phenotypes of smokers with fixed airflow limitation identified by cluster analysis of severe asthma. *Ann Am Thorac Soc.* 2018 15 33 – 41.
4. Matsumoto M, *Konno S, Kimura H, Takei N, Kimura H, Shimizu K, Goudarzi H, Suzuki M, Hashino S, Nishimura M. Associations of current wheeze and BMI with perennial- and seasonal-allergic rhinitis in young adults. *Int Arch Allergy Immunol.* 2018 176 143 – 149.
5. Kimura H, *Konno S, Makita H, Taniguchi N, Shimizu K, Suzuki M, Kimura H, Goudarzi H, Nakamaru Y, Ono J, Ohta S, Izuhara K, Ito YM, Wenzel SE, Nishimura M. Prospective predictors of exacerbation status in severe asthma over a 3-year follow-up. *Clin Exp Allergy* 2018 in press

6. Shimzu K, Konno S (equally contributed) , Makita H, Kimura H, Kimura H, Suzuki M, Nishimura M. Transfer coefficients (K_{CO}) better reflect emphysematous changes than carbon monoxide diffusing capacity (DLco) in obstructive lung diseases. *J Appl Physiol*. 2018 in press
7. Goudarzi H, *Konno S, Kimura H, Araki A, Miyashita C, Itoh S, AitBamai YA, Kimura H, Shimizu K, Suzuki M, Yoichi M. Ito, Nishimura M Kishi R. Contrasting associations of maternal smoking and BMI with wheeze and eczema in children. *Sci Total Environ*. 2018 15 1601 – 1609.