

# 中高年慢性気道疾患に対する個別化医療を 目指したディープフェノタイピング

北海道大学大学院医学研究院 呼吸器内科学教室  
准教授 鈴木 雅

(共同研究者)

北海道大学大学院医学研究院 呼吸器内科学教室 教授 今野 哲  
北海道大学病院 男女共同参画推進室 特任助教 清水 薫子

## はじめに

喫煙を主な誘因とする慢性閉塞性肺疾患（COPD）とアレルギー性疾患の気管支喘息はともに慢性の気道炎症と閉塞性換気障害を特徴とする頻度の高い慢性気道疾患である。歴史的には別個の疾患として扱われてきたが、近年、両者の合併病態（喘息-COPD オーバーラップ：ACO）がより重症で予後不良な患者群として注目されている。一方でACOの中にも異なる臨床表現型が存在することも推測されており、実際に申請者らは臨床的に喘息と診断されていないCOPD患者において複数の喘息様検査所見（気道可逆性、末梢血好酸球増多、アトピー素因）を有することが良好な生命予後と関連することを報告した<sup>(1)</sup>。この結果はCOPDと喘息の合併は予後不良な病態とされてきたこれまでの見解に一石を投じるものである。特に中高年者においては慢性気道疾患の正確な診断はしばしば困難となるため、至適な個別化治療を実現するためにも、これまでの病名にとらわれない慢性気道疾患の再整理が強く求められている。

上記の課題に取り組む目的で、COPDと喘息を含む慢性気道疾患を有する患者を広く対象とした3年間の前向きコホート研究である「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）」を計画し、2018年より患者登録を開始した。このPIRICA studyではPhase I調査として55歳以上の中高年慢性気道疾患患者を広く登録し、Phase II調査として一定の基準に従って喘息-COPD オーバーラップ（ACO）が疑われる患者については、より詳細な臨床情報と良質な臨床検体を得るために、同意の上で北海道大学病院にて精査を行う計画となっている。その中で、ACOと考えられる患者の臨床背景を明らかにし、またその中に含まれるフェノタイプを同定する目的で、2018年4月～2020年9月までにPIRICA研究に参加した患者（756名）を対象として、喘息とCOPD両者の特徴を有し北海道大学病院で精査を行った症例160名（A群）、および同じ選択基準を満たし、その他の参加施設で精査を行った症例121名（B群）の各群において、初回検査時の臨床的特徴に基づく階層的クラスター解析を試みたので、報告する。

## 結 果

我々が以前、難治性喘息患者のクラスター解析<sup>(2)</sup>に用いた変数(年齢、性別、罹病期間、BMI、末梢血好酸球数、呼気中一酸化窒素濃度、血清総IgE値、吸入抗原特異的IgE陽性、対予測1秒量、1秒率、肺拡散能(%Kco)、喫煙状況、喫煙指数(pack-years))を用い、Ward法による階層的クラスター解析を施行した。A群160名の解析で、5つのクラスター(低2型炎症・呼吸機能良好群、早期発症・喫煙関連群、高2型炎症・非喫煙群、高2型炎症・喫煙関連群、低2型炎症・喫煙関連・呼吸機能低下群)が同定され(図1)、全てのクラスターにおいて主治医診断名が喘息、COPD、ACOの患者が含まれていた。B群121名での解析でも、A群と類似した5つのクラスターが同定された(図2)。

図1

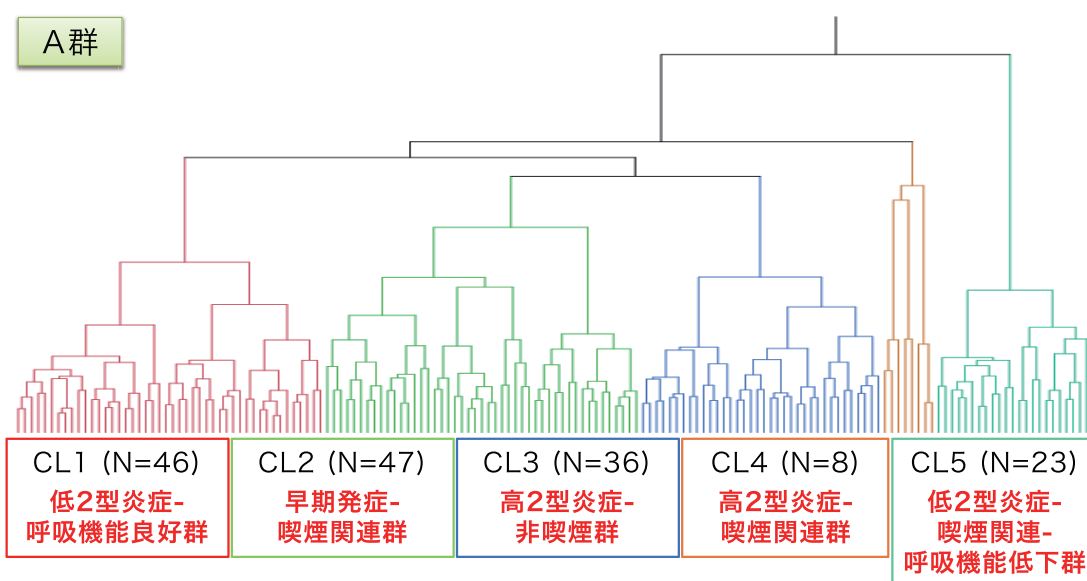
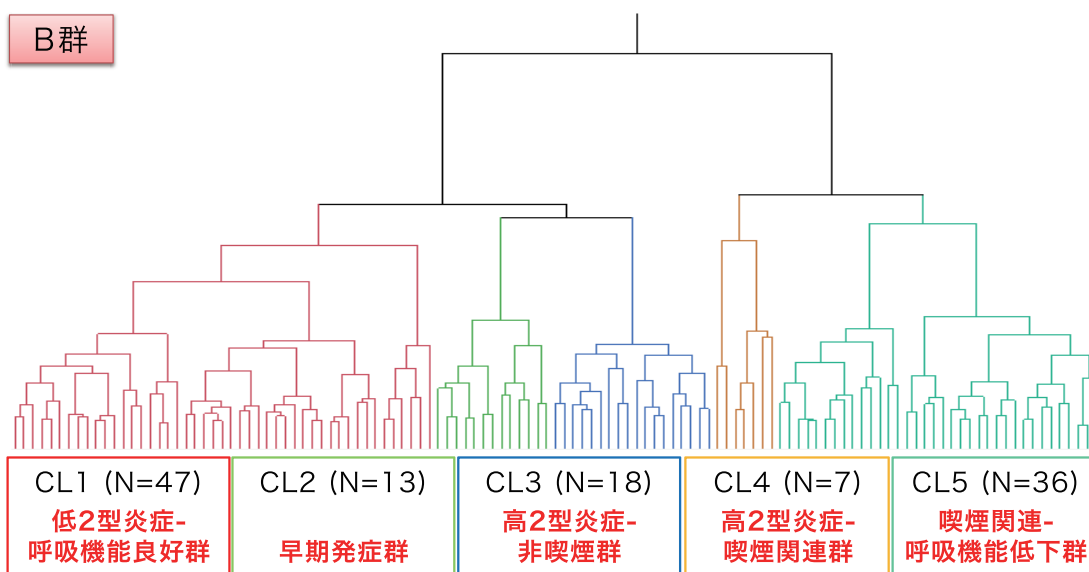
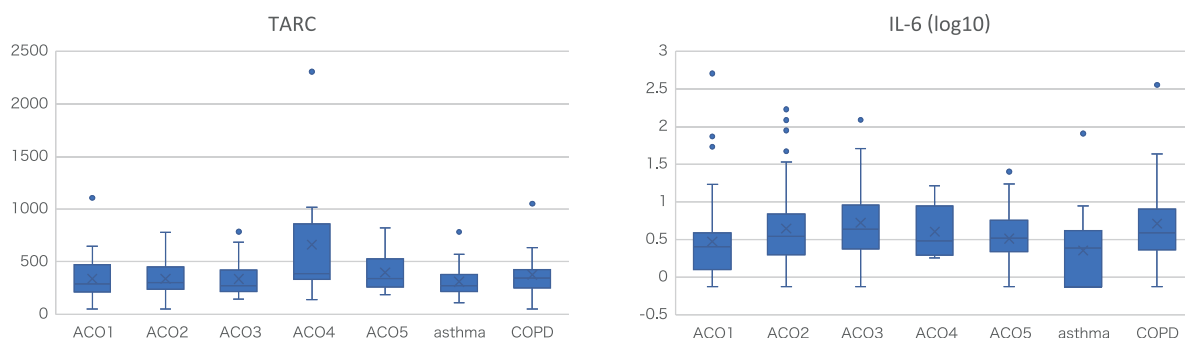


図2



次に、A群の患者および他疾患合併のないCOPD患者と喘息患者において、COPDにおいて急速な1秒量低下と関連があると報告されたTh2炎症マーカーである血清TARC/CCL17<sup>(3)</sup>および好中球遊走に関わるサイトカインである血清IL-6を測定した(図3)。その結果、高2型炎症・喫煙関連群であるクラスター4(ACO4)において血清TARC値が高値である傾向にあった。また、血清IL-6はCOPD患者の方が喘息患者よりも有意に高値であったが、ACOでも高値を示す患者が認められた。

図3



## 考 察

今回の結果より、喘息とCOPDの臨床的特徴を同時に有する患者は、異なった臨床的特徴を持つクラスターに分類され、北海道大学病院で精査された群(A群)とその他の参加施設で精査が行われた群(B群)での解析で再現された。この結果は、ACOは予後不良あるいは予後良好とする、相反する既報が存在する理由の一つとなると考える。また、各クラスターは臨床的表現型が大きく異なるにも関わらず、その全てに主治医によりACOを診断された患者が含まれており、診断名のみでは患者の臨床的特徴を弁別しがたい現状を示している。よって、ACOと分類・診断することに主眼を置くのではなく、慢性気道疾患患者に存在する病態メカニズムやバイオマーカーを考慮し、適切な治療方針を選択することが重要と考えられる。

PIRICA研究は、喘息、COPD、ACOを含む中高年慢性気道疾患患者を同時に集積したコホート研究であり、今後も前向きに臨床経過を追跡し、既存の診断名を超えた検体検査・遺伝子・画像検査に基づくエンドタイプの探索を行う。今回同定されたACOと判断される患者に同定された各クラスターの患者群についても、増悪発症、呼吸機能変化、生命予後などの前向きなデータを集積し、より詳細に臨床的特徴を捉えていくことが必要となる。

## **要 約**

中高年慢性気道疾患患者において、喘息とCOPDの臨床的特徴を同時に有する患者は異なる臨床的特徴を持つ5つのクラスターに分類され、既存の診断名のみでは区別できない複数のフェノタイプが含まれる。PIRICA研究は、既存の診断名を超えた検体検査・遺伝子・画像検査に基づくエンドタイプの探索を行うとともに、慢性気道疾患の患者の前向き臨床経過を追跡することを展望としている。

## **謝 辞**

本研究に対しまして研究助成をいただきました公益財団法人大和証券ヘルス財団に心より感謝申し上げます。

## **文 献**

1. Suzuki M, Makita H, Konno S, Shimizu K, Kimura H, Kimura H, Nishimura M; Hokkaido COPD cohort study investigators. Asthma-like features and clinical course of chronic obstructive pulmonary disease. An analysis from the Hokkaido COPD cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:1358-1365.
2. 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; HiCARAT investigators. Distinct phenotypes of smokers with fixed airflow limitation identified by cluster analysis of severe asthma. *Ann Am Thorac Soc* 2018;15:33-41.
3. Machida H, Inoue S, Shibata Y, Kimura T, Sato K, Abe K, Murano H, Yang S, Nakano H, Sato M, Nemoto T, Sato C, Nishiwaki M, Yamauchi K, Igarashi A, Tokairin Y, Watanabe M. Thymus and activation-regulated chemokine (TARC/CCL17) predicts decline of pulmonary function in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Allergol Int* 2021;70:81-88.