



Title	重症喘息の病態と臨床経過に関する多角的な研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	佐々木, 真知子
Description	配架番号 : 15645
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第15645号
Issue Date	2023-09-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/90956
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	SASAKI_Machiko_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 佐々木真知子

学位論文題名

重症喘息の病態と臨床経過に関する多角的な研究

(Multifaceted research on the pathophysiology and clinical course of severe asthma)

重症喘息の臨床経過での管理において、喘息のコントロール状態を良好に保つこと共に、Quality of Life (QoL) の改善を目指すことは重要である。しかしながら、重症喘息の QoL の評価や経年的変化に着目した研究は乏しい。また治療においては、現在、重症喘息に対して使用可能な薬剤を用いてもなお、コントロール状態が不良となる患者が存在する。そのため重症喘息の臨床経過においての問題点に着目し、多角的な方面から研究することは今後の臨床管理において重要である。そこで第 1 章として、QoL の経年的変化に着目し、その変化に影響を与える因子について、さらに第 2 章として、生物学的製剤の治療に影響する因子についての検討を行うこととした。

第1章 重症喘息患者の QoL 変化に影響を及ぼす因子の検討

【背景と目的】 QoL は健康の心理的指標であり、喘息治療は症状のコントロールのみではなく、QoL 改善を目指すことも喘息管理において重要である。また、併存疾患や増悪は長期的な QoL に影響を与える可能性がある。しかし、重症喘息患者における QoL とその関連する因子との経年的な評価を行った研究は乏しい。重症喘息患者の経年的な QoL の変化と、観察期間中の併存疾患や増悪との関係を明らかにすることを目的とした。

【方法】北海道難治性喘息コホート研究 (Hi-CARAT) のデータを用いて行った。QoL は標準化された喘息 QoL 質問票 (Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire: AQLQ(S)) を用いて毎年評価した。重症喘息 127 例中 6 年間の追跡期間中に 3 回以上の QoL 評価が行われ、かつ 3 年間の増悪の評価がなされた重症喘息 105 例を対象とした。既報から喘息のコントロールが保っている時の AQLQ(S) の指標の報告より、AQLQ(S) 5 点を基準 (7 点満点) とし、症例を「常に 5 以上：良好維持群」、「常に 5 未満：不良継続群」、「その他：変動群」の 3 群に分けた。併存症については、抑うつ状態は Self-rating Depression Scale (SDS) にて 50 点以上、胃食道逆流症 (gastro-esophageal reflux disease: GERD) は Frequency Scale for the Symptoms of GERD (FSSG) で 8 点以上、閉塞性睡眠時無呼吸を示唆する日中の過度な眠気は Epworth Sleepiness Scale (ESS) で 11 点以上を各併存症ありと定義した。

【結果】重症喘息 105 例中 53 名 (50%) が QoL 良好維持群、42 名 (40%) が QoL 変動群、10 名 (10%) が QoL 不良継続群に分類された。QoL 不良継続群では定期的な経口ステロイドの内服割合が高く、Asthma Control Test (ACT) スコアが最も低い値であった。ベースライン時から 3 年間の各年の評価は AQLQ(S) と ACT は有意な相関関係を認めているが、各群で見ると良好維持群では相関関係はなく、変動群では弱い相関関係であった。併存症に関しては、QoL 不良継続群は SDS スコアが最も高く、抑うつ状態の有病率、FSSG スコア、胃食道逆流症の有病率が高かった。逆に QoL 変動群では ESS スコアが最も高く、日中の過度の眠気を有している割合が最も高かった。複数の併存症を持つ割合は QoL 不良継続群が 60% で最も高く、良好維持群が 7.6% と少なかった。増悪に関して、総増悪回数は各群間で差はないが、増悪による入院までの期間は QoL 不良継続群において良好維持群、変動群と比較して短かった。多項ロジ

スティック回帰モデルを用いて、QoL 良好維持群に対する変動群および不良継続群に関連する因子を検討した。ベースライン時の AQLQ(S)の低さは両群ともに独立した関連因子であった。併存症は変動群において日中の過度の眠気が独立した関連因子であった。抑うつ状態であることや増悪頻度の高さは不良継続群に関連する傾向にあった。

【考察】既報では、喘息患者において QoL は 5 年間安定的に推移することが示されていたが、重症喘息を対象とした本研究では QoL が経年的に変動・不良が継続している群が存在していた。増悪は QoL に影響を与える喘息患者の転帰の一つである。実際、本研究では増悪による入院は QoL の低下が継続していることと関連していた。喘息と個々の併存疾患との関係はこれまでも報告されている。本研究においては、複数の併存疾患の存在は持続的に低い QoL や変動する QoL と関連していた。さらに、日中の過度の眠気は変動する QoL の独立した因子であった。患者の健康状態は喘息コントロールなどの臨床経過のみから推測することはできず、QoL は独立して測定し解釈する必要がある。本研究においても AQLQ(S)の経年変化とスコアには強い相関がないことがわかり、特に良好維持群においても両者を別々に評価することが重要であると考えられた。

【結論】重症喘息患者の QoL は経年的に変化しており、併存症および増悪による入院が関連した。QoL の維持には併存症の評価や増悪の予防が重要である。

第2章 重症喘息における生物学的製剤の変更に影響する因子の検討

【背景と目的】生物学的製剤は重症喘息の選択肢となりうるが、生物学的製剤の切り替えを含めた選択・中止のためのガイドラインはこれまで確立されていない。推奨される 2 型炎症バイオマーカーや併存する疾患によるフェノタイプによる分類を用いると、同一症例であっても複数の生物学的製剤が候補にあがる症例も少なくない。初回から症例ごとに最適な分子標的療法を選択できるのが望ましいが、実際には変更せざるを得ない症例も経験する。重症喘息における生物学的製剤変更に影響する因子を明らかにすることを目的とした。

【方法】2009 年 3 月から 2021 年 4 月に生物学的製剤を使用した 42 名を変更新群と継続群に分け、臨床背景を後方視的に比較した。また背景因子、2 型炎症バイオマーカー、呼吸機能、併存症の有無と生物学的製剤の変更までの期間との関連を Kaplan–Meier 法および Cox 比例ハザードモデルを用いて検討した。

【結果】31%の重症喘息患者が生物学的製剤の変更を要し、変更新群において好酸球性副鼻腔炎を評価する Japanese Epidemiological Survey of Refractory Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis (JESREC) スコアが 11 点以上の割合が高かった。生物学的製剤の変更に要する期間は JESREC スコアが 11 点以上の群は 11 点未満の群より、また aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD) がある群はない群よりも有意に短かった。性別、対標準 1 秒量、AERD と独立して、導入時の年齢がより若年であることと JESREC スコアが 11 点以上であることが変更までの期間に関連した。

【考察】抗 IL-5 抗体薬の non-responder は responder に比べてベースライン時の年齢が有意に若いと報告されており、若年者では最適な生物学的製剤を見つけるために、より多くの変更を要する可能性がある。鼻ポリープのある慢性副鼻腔炎の合併は、第一選択の生物学的製剤の変更が必要であった症例に多く、抗 IL-5 抗体での部分奏功では併存する副鼻腔炎に伴う残存する症状によって生物学的製剤の変更を要したとされる。一方、鼻ポリープの併存は、ベンラリズマブへの反応性が良好であることの予測因子であると報告されている。生物学的製剤の好酸球性副鼻腔炎における治療反応性の予測因子は確立されていない。単臓器での評価に留まらない、全関連臓器における治療反応性を加味した評価が望まれる。

【結論】導入時の年齢がより若年であることとともに、JESREC スコアに基づく好酸球性副鼻腔炎の臨床診断が製剤変更までの期間に関連した。生物学的製剤の切り替えにアレルギー性の合併する病態が重要である可能性が示唆された。