



Title	重症喘息の病態と臨床経過に関する多角的な研究
Author(s)	佐々木, 真知子
Description	配架番号 : 2805
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第15645号
Issue Date	2023-09-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k15645
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/90970
Type	doctoral thesis
File Information	SASAKI_Machiko.pdf



学位論文

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)

2023 年 9 月

北海道大学

佐々木真知子

Machiko Matsumoto-Sasaki

学位論文

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)

2023 年 9 月

北海道大学

佐々木真知子

Machiko Matsumoto-Sasaki

目次

要旨.....	3
略語表.....	6
緒言.....	7
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	9
第 1 節 諸言	9
第 2 節 方法	9
第 3 節 結果	12
第 4 節 考察	22
第 5 節 本章の結論.....	25
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	27
第 1 節 諸言	27
第 2 節 方法	29
第 3 節 結果	31
第 4 節 考察	36
第 5 節 本章の結論.....	39
第 3 章 結論.....	40
謝辞.....	41
利益相反.....	43
引用文献.....	44

発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は以下の論文に発表した。

1. Matsumoto-Sasaki M, Suzuki M, Kimura H, et al. Association of longitudinal changes in quality of life with comorbidities and exacerbations in patients with severe asthma. *Allergol Int.* 2022;71:481-9.
2. Matsumoto-Sasaki M, Simizu K, Suzuki M, Kimura H, Nakamaru Y, Ito YM, Honma A, Konno S. Clinical Characteristics of Patients and Factors Associated with Switching Biologics in Asthma. *J Asthma Allergy.* 2022;15:187-95.

本研究の一部は以下の学会に発表した。

1. 佐々木 真知子、鈴木 雅、木村 孔一、清水 薫子、牧田 比呂仁、西村 正治、今野 哲
重症喘息における QoL の経年的変化と併存症および増悪との関連
第 61 回日本呼吸器学会学術講演会
2021 年 9 月、東京
2. Machiko Matsumoto-Sasaki, Masaru Suzuki, Hirokazu Kimura, Kaoruko Shimizu, Hironi Makita, Masaharu Nishimura, Satoshi Konno
Association of longitudinal changes in quality of life with comorbidities and exacerbations in patients with severe asthma
The 25th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology
2021 年 11 月、京都
3. 佐々木 真知子、鈴木 雅、木村 孔一、清水 薫子、牧田 比呂仁、西村 正治、今野 哲
重症喘息における QoL の経年的変化と併存症および増悪との関連
第 95 回閉塞性肺疾患研究会
2022 年 7 月、Web 開催
4. 佐々木 真知子、清水 薫子、松本 宗大、武井 望、山下 優、鎌田 啓佑、中久保 祥、木村 孔一、木村 裕樹、長岡 健太郎、鈴木 雅、今野 哲
当科における重症気管支喘息患者に対する生物学的製剤の使用状況
第 60 回日本呼吸器学会学術講演会
2020 年 9 月、名古屋
5. 佐々木真知子、清水薫子、鈴木正宣、松本宗大、木村孔一、鈴木雅、中丸裕爾、伊藤陽一、今野哲
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

第2回日本アレルギー学会北海道支部地方会

2021年11月、札幌

6. 佐々木真知子、清水薫子、鈴木正宣、松本宗大、木村孔一、鈴木雅、中丸裕爾、伊藤陽一、今野哲

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

第62回日本呼吸器学会学術講演会

2022年4月、京都

要旨

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、各群でみ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に関連した。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関連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。

略語表

本文中および図中で使用した略語は以下のとおりである。

ACT, Asthma Control Test

AERD, aspirin-exacerbated respiratory disease

AQLQ(S), Standardized Asthma Quality of Life Questionnaire

CT, computed tomography

ECRS, eosinophilic chronic rhinosinusitis

ESS, Epworth Sleepiness Scale

FeNO, fractional exhaled nitric oxide

FEV₁, forced expiratory volume in 1 second

FSSG, Frequency Scale for the Symptoms of GERD

FVC, forced vital capacity

GERD, gastroesophageal reflux disease

ICS, inhaled corticosteroids

JESREC, Japanese Epidemiological Survey of Refractory Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis

LABA, long-acting beta2-agonist

QoL, quality of life

SDS, Self-Rating Depression Scale

緒言

気管支喘息は気道の慢性炎症を本態とし、変動性をもった気道狭窄(喘鳴、呼吸困難)や咳などの臨床症状で特徴づけられる疾患である。難治性喘息/重症喘息は、「コントロールに高用量の吸入ステロイド薬 (inhaled corticosteroids: ICS) および長時間作用性 β_2 刺激薬 (long-acting beta2-agonist: LABA)、必要に応じてその他の長期管理薬、IgE、IL-5、IL-4/IL-13、TSLP を標的とした生物学的製剤の投与を要する喘息、またはこれらの治療でもコントロール不能な喘息」かつ「コントロールを不良にさせる因子に充分対応しているにもかかわらず、なおコントロール不良であるか、治療を減少させると悪化する喘息」と定義され、全喘息患者の約 5~10%とされている(難治性喘息診断と治療の手引き 2023)。

Quality of life (QoL) は、喘息患者の健康状態を構成する要素の一つである(Global initiative for asthma (GINA); Juniper et al. 2004)。喘息における QoL と臨床状態の関係に関する研究では、患者の幸福感は臨床結果から推測することはできず、独自に測定・解釈する必要があることが示されている (Juniper et al. 2004)。

また、喘息にはアレルギー性鼻炎や慢性副鼻腔炎、特に好酸球性副鼻腔炎を伴うことが多く、主に喘息と共通する 2 型炎症が原因となっている (Paiva et al. 2019; Tokunaga et al. 2015)。一方、胃食道逆流症 (gastroesophageal reflux disease: GERD)、閉塞性睡眠時無呼吸、抑うつ状態などの非 2 型炎症との併存疾患も重症喘息患者に多く見られ (Barker et al. 2015; Bender et al. 2006; Chan et al. 2011; Harding et al. 1999; Julien et al. 2009; Kahrilas et al. 2016; Knuiman et al. 2006; Luyster et al. 2016; Moussavi et al. 2007; Porsbjerg et al. 2017; Ricciardolo et al. 2004; Teodorescu et al. 2015)、患者の QoL に影響を与えている。したがって、重症喘息の管理には QoL の評価が重要である (Reddel et al. 2009; Holguin et al. 2020)。しかし、これらの併存疾患と QoL との経年的な評価を行った研究はない。また、増悪が QoL の低下に影響を与えていると報告されているが (Fuhlbrigge et al. 2021)、経年的な研究はない。そのため、第一章では、重症喘息の 6 年間の前向きコホート研究のデータを用いて、QoL の経時的变化と観察期間中の併存疾患および/または増悪の関係を明らかにすることとした。

2 型炎症の好酸球性の重症喘息に対しては、炎症性サイトカインやその受容体に対する分子標的薬の使用が増えており、重症喘息の治療において重要な役割を担っている (Pelaia et al. 2020)。本邦では現在、5 種類の生物学的製

剤が使用されているが（難治性喘息診断と治療の手引き 2023）、生物学的製剤の使い分けに関するガイドラインは確立されていない（GINA; Nakamura et al. 2020; Chan et al. 2020; Bousquet et al. 2017）。血中好酸球数、呼気一酸化窒素（fractional exhaled nitric oxide: FeNO）濃度、血清総 IgE 値などの 2 型炎症バイオマーカーが生物学的製剤の選択基準となるが、実際、複数の生物学的製剤の適応となり、また好酸球性副鼻腔炎、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎などの併存疾患を伴うことが多く、どの生物学的製剤を選択するかは臨床医に委ねられる。したがって、一部の患者は中止せざるを得ず、最適な治療を達成するためには他の生物学的製剤に変更せざるを得ない症例が存在する。変更の主な理由となる喘息のコントロール不良に加え、副鼻腔炎などの併存疾患が抗 IL-5 抗体（mepolizumab, reslizumab）、抗 IL-5 受容体 α 鎖抗体（benralizumab）からの切り替え理由となることが報告されている（Eger et al. 2021）。これらの併存疾患は喘息の臨床経過に影響を与える可能性があるが、ほとんどの臨床研究では複数の臓器の反応を複合的に評価するのではなく、生物学的製剤に対する単臓器の反応を評価している。我々は、喘息と好酸球性副鼻腔炎において、生物学的製剤に対する反応が異なる症例があることを報告してきた（佐々木ほか, 2020; 佐々木ほか, 2021）。したがって、喘息患者に個別化された治療を提供するためには、多面的な評価を考慮することが必要であると考える。そのため、第二章では、生物学的製剤の切り替えを必要とする喘息患者の臨床的特徴、および生物学的製剤の切り替えに関連する因子を明らかにすることとした。

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

第 1 節 諸言

QoL の評価は重症喘息の管理において重要であり、併存疾患や増悪が長期的な QoL に影響を与える可能性がある。併存疾患としてはアレルギー性鼻炎や慢性副鼻腔炎、特に好酸球性副鼻腔炎を伴うことが多く、2 型炎症に関連する疾患である。一方、胃食道逆流症、閉塞性睡眠時無呼吸、抑うつ状態など非 2 型炎症との併存疾患も多く、患者の QoL に影響を与える。しかし、QoL の経年的評価やその関連因子に関する報告は少ない。重症喘息患者における QoL の経年的変化と併存症および増悪との関連を明らかにすることを目的とした。

第 2 節 方法

対象

対象は同意取得年齢が 16 歳以上で、北海道難治性喘息コホート研究 (Hi-CARAT) に登録された患者を対象とした。2010 年 2 月から 2012 年 9 月の間に、北海道大学病院および関連病院・診療所 29 施設から重症喘息患者を登録した。初回スクリーニングのために北海道大学病院に 2 日間入院し、その後は 1 年ごとに外来にて評価し、2018 年に全ての患者のフォローアップを終了した。重症喘息の診断は、2000 年に発表されたアメリカ胸部疾患学会 (ATS) の難治性喘息基準をベースに、若干の修正を加えたものである。大項目 (1. 持続的あるいは少なくとも年の半分以上の内服ステロイドの使用、2. 高用量 ICS による治療)、小項目 (1. ICS に加えて長時間作用性 β_2 刺激薬、テオフィリン、ロイコトリエン拮抗薬の併用を要する、2. 短時間作用型 β_2 刺激薬を毎日またはほぼ毎日使用する喘息症状、3. 持続的な気道閉塞、4. 喘息による緊急医療受診が年間 1 回以上、5. 経口ステロイドバーストが年間 3 回以上、6. 経口ステロイドまたは ICS 用量 25%未満減少による急激な悪化、7. Near fatal asthma の既往) のうち、大項目のうち少なくとも 1 つと小項目 2 つ以上を満たすものを重症と定義した。さらに、現在の薬物療法で良好なコントロールが得られている患者 (エントリー時に小基準 2、4、5 のいずれにも該当していない) に対して、過去 1 年以内に現在の薬物の用量を減らした際に、症状の悪化、予定外受診、短時間作用性 β_2 刺激薬の使用などを経験したかどうかを質問した。

調査方法

Hi-CARAT 研究は、難治性気管支喘息患者の背景因子、臨床的特徴に基づく病型分類と臨床経過に関する観察調査で、6 年間の前向きコホート研究である。初回スクリーニング (VE) の後、1 年毎に V1～V6 の visit が行われた。本研究はヘルシンキ宣言に則って実施され、本研究は、北海道大学病院生命・医学系研究倫理審査委員会 (承認番号: 009-0025) により承認された。すべての研究対象者は、書面によるインフォームドコンセントを得た。

QoL の経年変化

喘息関連 QoL は、日本語版 AQLQ(S)を用いて全対象者が年 1 回評価された。AQLQ(S)日本語版の使用は Elizabeth F. Juniper 教授 (McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada) から許可を得て使用した。AQLQ(S)は、活動制限 (11 項目)、症状 (12 項目)、感情機能 (5 項目)、環境刺激への曝露 (4 項目) の 4 カテゴリーからなる 32 項目の質問紙である (Juniper et al. 1999)。患者は、過去 2 週間の喘息関連の健康障害の頻度、意図、重症度について記述するよう求められる。各項目への回答は、1 (最低) から 7 (最高) までの 7 段階で評価され、合計得点は全 32 項目の平均値で表される。スコアが高いほど QoL が良好であることを示している。AQLQ(S)は、VE での入院 1 日目に測定し、その後 1 年に 1 回、同じ季節に病状が安定した状態で測定した。

喘息コントロール状態を評価する Asthma Control Test (ACT) (25 点満点) が 20 以上で「喘息はコントロールされている」とされる。ACT 20 以上の平均 AQLQ(S)は 5.01 ± 0.68 と報告されている (Alpaydin et al. 2012)。GINA 基準によるコントロール不良の喘息患者の平均 AQLQ(S)スコアは 4.4 から 4.7 であった (Bateman et al. 2004)。このことから、AQLQ(S) 5 点を基準とし、症例を「常に 5 点以上：良好維持群」、「常に 5 点未満：不良継続群」、「その他：変動群」の 3 群に分けた。

重症喘息患者 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行われた重症喘息患者 105 例を対象とした。最初の 3 年間 (VE から V3) は、増悪と ACT 評価に関する情報を入手することができた。

併存症の評価

併存症については、抑うつ状態、胃食道逆流症、日中の過度な眠気につい

て評価した。抑うつ状態については、自己評価式抑うつ尺度 (Self-rating Depression Scale: SDS) を用いて評価した。SDS は 20 の質問からなり、スコアが高いほどリスクが高いことを示し (Zung et al. 1965)、スコアが 50 以上で抑うつ状態ありとした。胃食道逆流症については、Frequency Scale for the Symptoms of GERD (FSSG) を用いて評価した。FSSG は 12 問の質問からなり、症状の頻度をスコア化し、高いほどリスクが高いことを示し (Kusano et al. 2004)、スコアが 8 以上で胃食道逆流症ありとした。閉塞性睡眠時無呼吸の主要な症状である日中の過度の眠気の存在は、エプワース眠気尺度 (Epworth Sleepiness Scale: ESS) を用いて評価した。ESS は自記式質問票であり、スコアが高いほどリスクが高いことを示し (Johns et al. 1991; Netzer et al. 2001; Takegami 2009)、スコアが 11 以上で日中の過度の眠気ありとした (Doi et al. 2003; Takegami et al. 2005)。併存疾患に関するアンケートは、VE での入院 1 日目に実施した。

統計解析

連続パラメトリック変数およびノンパラメトリック変数は、それぞれ平均値±標準偏差および中央値と四分位範囲を用いて記述した。連続パラメトリック変数、連続ノンパラメトリック変数、およびカテゴリー変数の群間差は一元配置分散分析、Kruskal-Wallis 検定、カイ二乗検定、および Fisher の正確検定を用いて比較した。ノンパラメトリックな多重比較は Steel-Dwass 検定を用いた。AQLQ(S)と ACT の相関は、Spearman の順位相関係数を用いて解析した。多項ロジスティック回帰モデルを用いて、QoL 持続不良群または QoL 変動群に属することの、QoL 持続良好群に対するオッズ比を算出した。無増悪生存期間は、Kaplan-Meier 法で示し、log-rank 検定で解析した。統計的有意性は $p < 0.05$ とした。統計解析は JMP (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を用いて実施した。

第3節 結果

QoL の経年変化について

6年間の研究期間中に3回以上のAQLQ(S)スコア測定を行った重症喘息患者105名を対象に解析を行った。その中で、53名(50%)がQoL良好維持群、42名(40%)がQoL変動群、10名(10%)がQoL不良継続群の3群に分類された(図1、表1)。QoL評価回数の中央値は7~10回であり、3群間で有意差はなかった。また、各visit時のAQLQ(S)評価の季節も3つのQoL群間で差はなかった。QoL不良継続群では、定期経口コルチコステロイドの使用頻度が最も高く、ACTスコアが最も低く、喘息コントロールが最も悪いことが確認された。

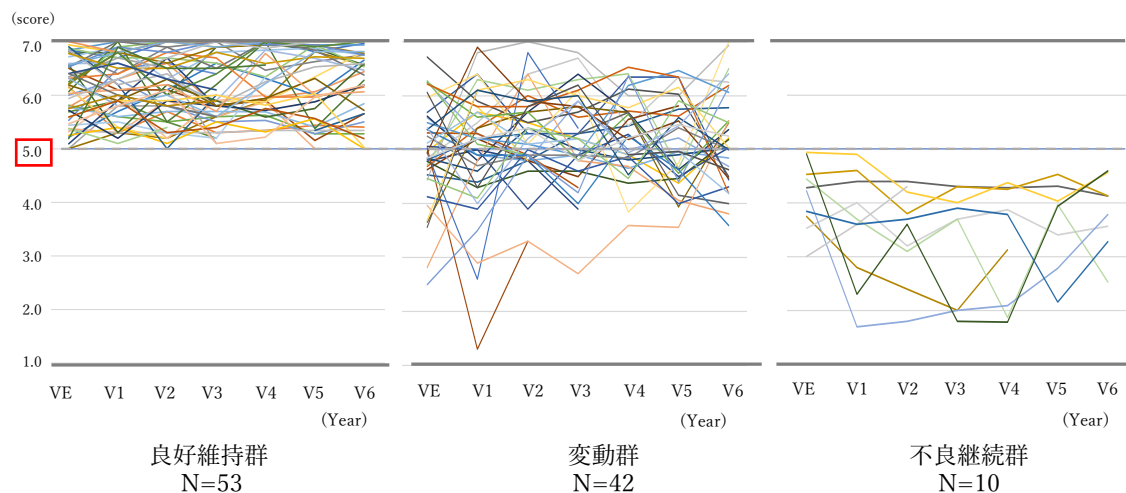


図1. AQLQ(S)スコアの経年的推移

(A) QoL 良好維持群、(B) QoL 変動群、(C) QoL 不良継続群

表 1 QoL の各群毎の臨床背景

	良好維持群	変動群	不良継続群	P-value
	N=53	N=42	N=10	
年齢, 歳	60.0 (54.5-69.5)	47.0 (37.3-59.5)	54.4 (47-66.5)	0.38
女性, N (%)	26 (49.1)	27 (64.3)	7 (70.0)	0.22
喫煙状況 (current/former/never)	7/25/21	1/5/4	4/25/13	0.83
Pack-years	7.0 (0-29.3)	5.0 (0-17.8)	13.6 (0-39.6)	0.71
BMI, kg/m ²	24.4 (22.2-28.1)	26.4 (22.1-28.4)	27.8 (23.8-34.0)	0.16
定期 ICS 量, µg [†]	1612.3 ± 71.6	1693.5 ± 80.5	1550.0 ± 165.0	0.64
定期経口ステロイド, N (%)	15 (28.3)	15 (35.7)	8 (80.0)	0.009
Atopy [‡] , N (%)	34 (64.2)	24 (57.1)	7 (70.0)	0.67
AQLQ(S)	6.2 (5.6-6.6)	5.0 (4.6-5.6)	4.3 (3.7-4.6)	<0.001
ACT	22 (20-24)	20 (16-23)	14 (10-17)	<0.001
バイオマーカー				
総IgE, IU/ml	195 (59-521)	121 (41-338)	201 (55-622)	0.32
血中好酸球数, cells/µl	194 (110-438)	264 (64-554)	193 (54-497)	0.90
呼吸機能				
FEV ₁ , L	2.47 ± 0.10	2.30 ± 0.11	1.95 ± 0.23	0.10
%FEV ₁	94.0 (76.4-103.8)	91.7 (76.3-104.5)	96.1 (66.9-104.3)	0.87
FEV ₁ /FVC	0.66 ± 0.02	0.67 ± 0.02	0.66 ± 0.04	0.80
FeNO, ppb	27.0 (19.0-54.5)	28.0 (15.0-53.5)	29.5 (19.8-55.0)	0.80
各visitの季節, N (春/夏/秋/冬)	14/25/9/5	9/12/10/11	3/4/1/2	0.26

N (%) : カイ二乗検定、平均値±標準偏差 : 分散分析、中央値 (四分位範囲) : Kruskal-Wallis 検定、[†]ブデゾニド換算、[‡]血清総 IgE 値が 30-1500 IU/mL かつ通年性アレルギー特異的 IgE 抗体が陽性

QoL と ACT との関係について

最初の 3 年間 (VE~V3) の各 Visit 時の AQLQ(S)スコアと ACT スコアには相関があった (図 2)。また QoL 不良継続群では喘息コントロール状態が持続的に悪い (ACT 20 点以下) ことが確認された (図 3)。逆に、QoL 良好

維持群の一部の患者では、ACT 20 点を挟んで喘息コントロール状態が変動していた（図 3）。

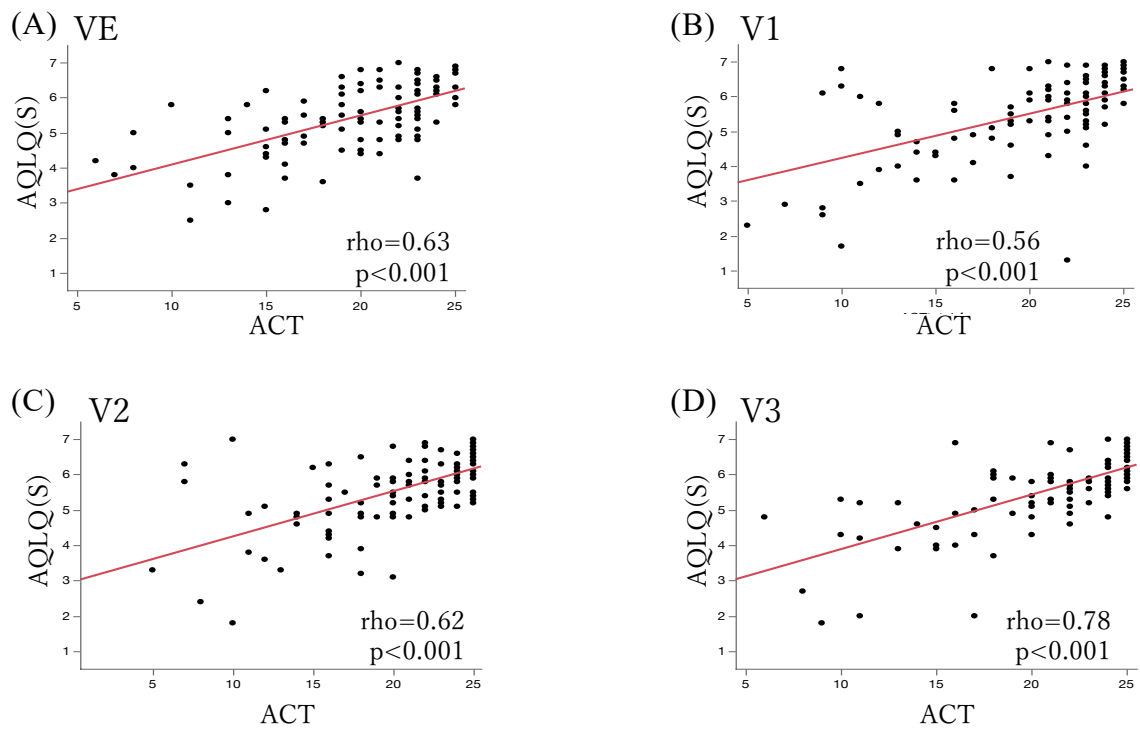


図 2.各 visit における AQLQ(S)スコアと ACT スコアの相関関係

(A) VE、(B) V1、(C) V2、(D) V3

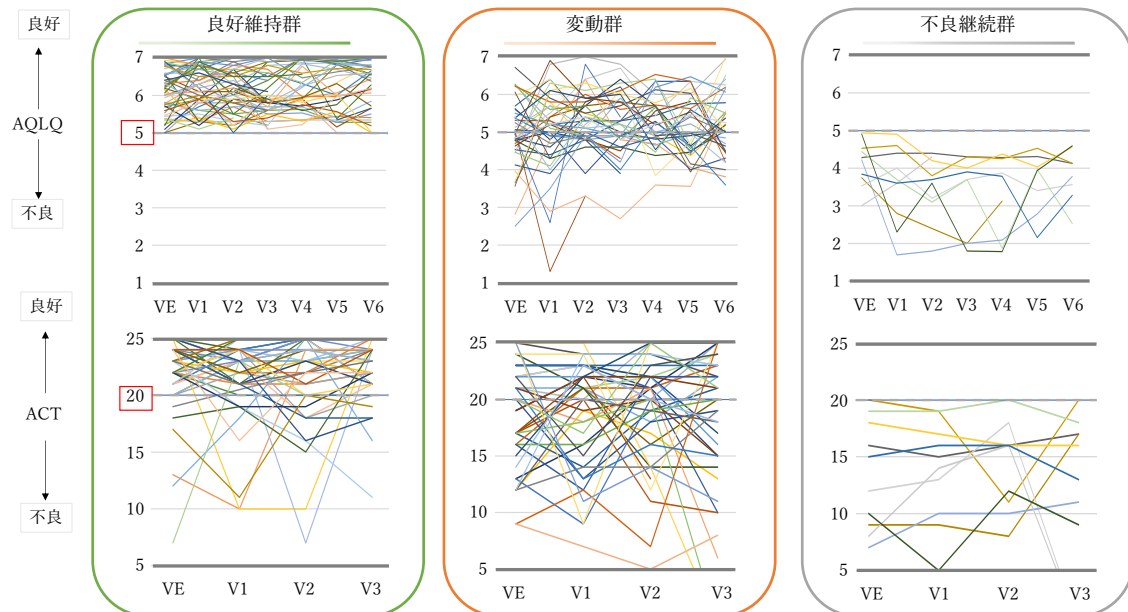
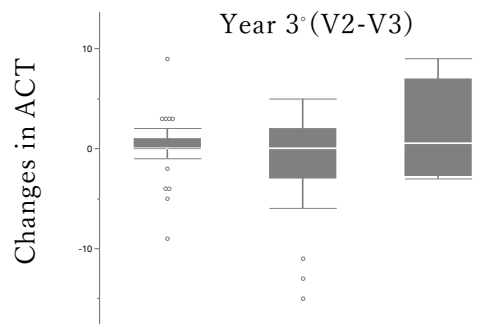
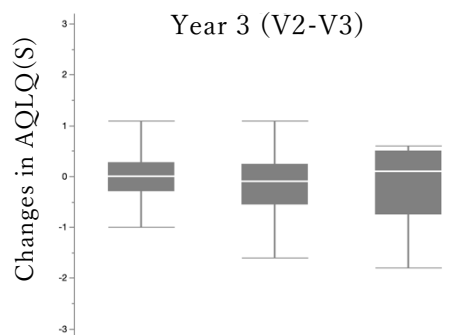
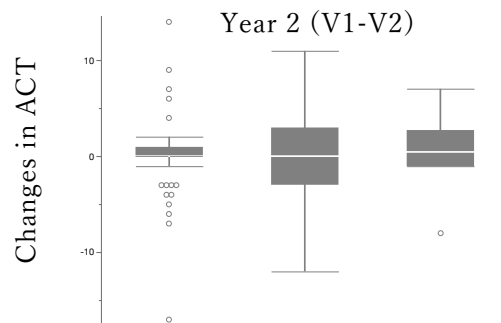
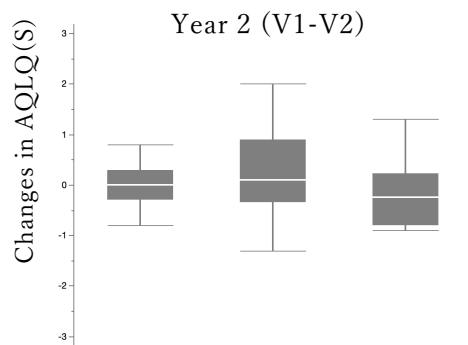
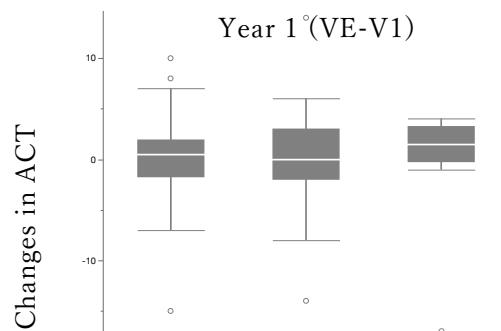
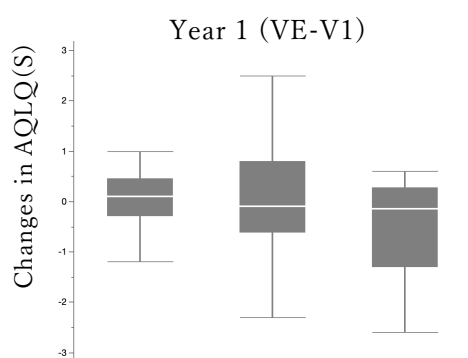


図 3. 各群における AQLQ(S)と ACT との関係 (上段 : AQLQ、下段 : ACT)

QoL と ACT スコアの年次変化の関連性

AQLQ(S)スコアの年次変化については、QoL 良好維持群、QoL 変動群、QoL 不良継続群の間で各年度の差は認められなかった（図 4）。同様に、ACT スコアの年次変化も 3 群間で差は認められなかった（図 5）。また、AQLQ(S)スコアと ACT スコアの年次変化の相関を示す（図 6）。QoL 変動群では、AQLQ(S)スコアと ACT スコアの年次変化に有意な相関が認められたが、弱～中程度の相関であった。一方、QoL 良好維持群と不良継続群では、AQLQ(S)スコアと ACT スコアの年次変化には相関が認められなかった。



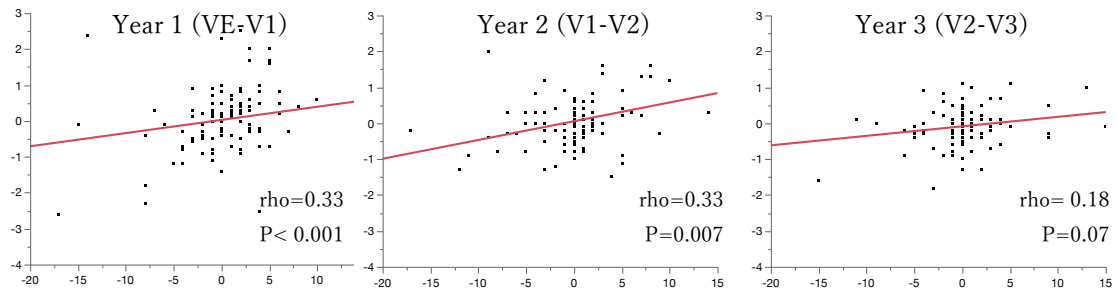
良好維持 変動群 不良継続

図 4. AQLQ(S)スコアの年次変化

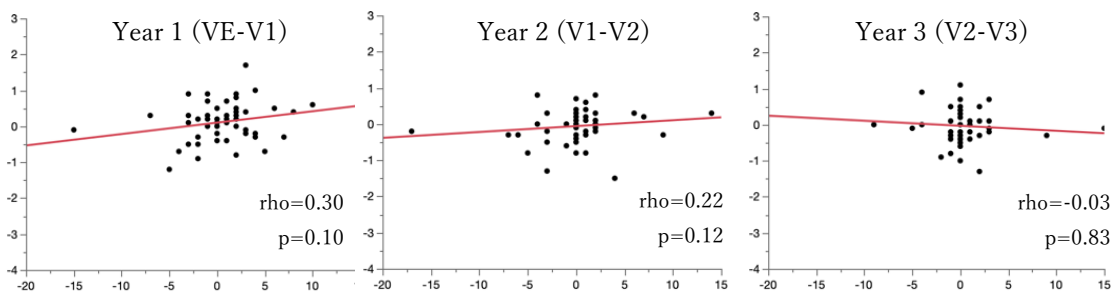
良好維持 変動群 不良継続

図 5. ACT スコアの年次変化

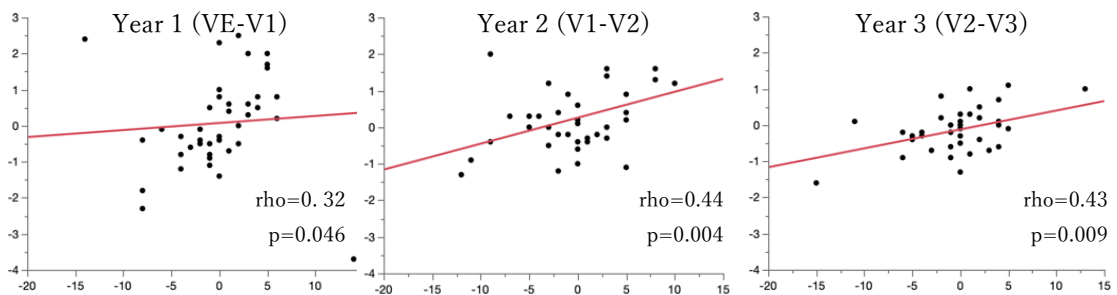
(A) 全症例



(B) QoL良好維持群



(C) QoL変動群



(D) QoL不良継続群

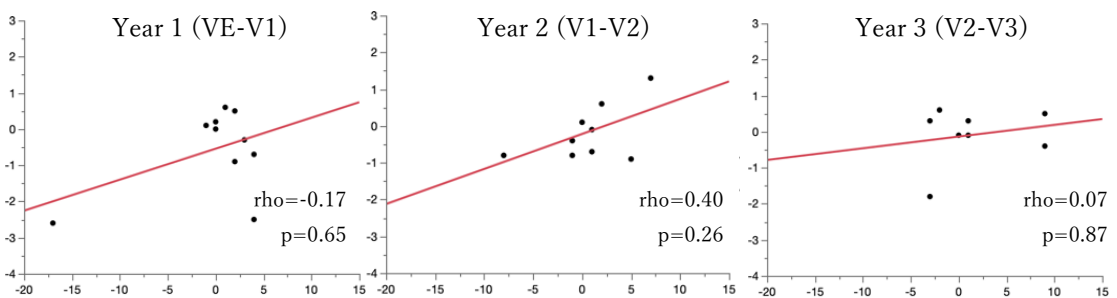


図 6. AQLQ(S)スコア (Y 軸) と ACT スコア (X 軸) の年次変化の相関

各 visit 毎の AQLQ(S)スコアと ACT スコアの不一致率は、QoL 良好持続群で VE 時 23%、V1 時 15%、V2 時 17%、V3 時 10%であり、QoL 変動群では VE 時 38%、V1 時 29%、V2 時 22%、V3 時 24%の割合で不一致 (AQLQ(S) <5 かつ ACT ≥ 20 あるいは AQLQ(S) ≥ 5 かつ ACT <20) である症例が存在した (図 3、表 2)。

表 2. 各 visit 時の AQLQ(S)スコアと ACT スコアの不一致率

(A) AQLQ(S) <5 かつ ACT ≥ 20 または AQLQ(S) ≥ 5 かつ ACT <20

	VE	V1	V2	V3
良好維持群	12 (23)	8 (15)	9 (17)	5 (10)
変動群	16 (38)	12 (29) [†]	9 (22) [†]	9 (24) [‡]
不良継続群	2 (20)	0 (0)	1 (10)	1 (13) [§]

(B) AQLQ(S) <5 かつ ACT ≥ 20

	VE	V1	V2	V3
良好維持群	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
変動群	8 (19)	5 (12) [†]	4 (10) [†]	4 (11) [‡]
不良継続群	2 (20)	0 (0)	1 (10)	1 (13) [§]

(C) AQLQ(S) ≥ 5 かつ ACT <20

	VE	V1	V2	V3
良好維持群	12 (23)	8 (15)	9 (17)	5 (10)
変動群	8 (19)	7 (17) [†]	5 (12) [†]	5 (13) [‡]
不良継続群	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0) [§]

症例数 (%), [†]N=41、[‡]N=38、[§]N=8

併存疾患と経時的評価 QoL との関連性

表 3 は、AQLQ(S)スコアの経時的評価による群に基づく併存疾患の評価である。QoL 不良継続群では、SDS スコアが最も高値であり抑うつ状態の有病率が高く、また FSSG スコアが最も高値であり胃食道逆流症の有病率が高かった。逆に、QoL 変動群では、ESS スコアが最も高値であり日中の過度の眠気の有病率が高かった。併存疾患数は 3 群間で有意に異なり、複

数の併存疾患を持つ患者の割合は QoL 不良継続群で最も高く (60%)、QoL 良好維持群で最も低かった (7.6%)。QoL 不良継続群では、6 名が複数の併存疾患を有しており、5 名 (80%) が胃食道逆流症と抑うつ状態、1 名 (20%) が胃食道逆流症と日中の過度の眠気であった。

表 3. 併存疾患と QoL 経時的評価との関連

	良好維持群 N=53	変動群 N=42	不良継続群 N=10	P-value
抑うつ状態 [†] , N (%)	4 (7.6)	7 (16.7)	6 (60.0)	0.001
SDS score	34 (31-41)	38 (31-46)	52 (41-58) *,**	0.001
胃食道逆流症 [‡] , N (%)	20 (37.7)	25 (59.5)	9 (90.0)	0.002
FSSG score	6 (2-10)	9 (6-16)	12 (10-16)*	0.006
日中の過度の眠気 [§] , N (%)	6 (11.3)	11 (26.2)	1 (10.0)	0.14
ESS score	5 (3-8)	8 (5-11)*	6 (2-9)	0.02
併存症の数				<0.001
0, N (%)	27 (50.9)	15 (35.7)	0 (0)	
1, N (%)	22 (41.5)	13 (31.0)	4 (40.0)	
2, N (%)	4 (7.6)	12 (28.6)	6 (60.0)	
3, N (%)	0 (0)	2 (4.8)	0 (0)	

N (%)：カイ二乗検定または Fisher の正確検定、平均値±標準偏差：分散分析、中央値 (四分位範囲)：Kruskal-Wallis 検定、*p < 0.05 vs. QoL 良好維持群、**p < 0.05 vs. QoL 変動群、[†]SDS score ≥ 50、[‡]FSSG score ≥ 8、[§]ESS score ≥ 11

増悪と経時的評価 QoL との関連性

最初の 3 年間の増悪回数は 3 群間で同等であった (図 6)。また初回増悪までの期間は 3 群間で差がなかった (図 7)。一方、QoL 不良継続群では、他群に比べ増悪による入院までの期間が短かった (図 7)。多項ロジスティック回帰モデルを用いて QoL 変動群および不良継続群に関連する因子を検討した (表 4)。その結果、ベースライン時の AQLQ(S)スコアの低値は、QoL 良好維持群と比較して、QoL 変動群 (OR 0.04, 95% CI 0.01-0.21, p < 0.001)、QoL 不良継続群 (OR 0.07, 95% CI 0.02- 0.21, p < 0.001) のいずれでも有意に寄与する因子であることが明らかとなった。また、日中の過度の眠気存在は変動群の有意な寄与因子であった (OR 2.72, 95% CI 1.14-7.41, p = 0.03)。抑うつ状態の存在 (OR 4.47, 95% CI 1.13-25.34, p = 0.051)、増悪頻度の高さ (OR 1.15, 95% CI 1.01-1.38, p = 0.08) は、QoL 不良継続群と関連している傾向があった。

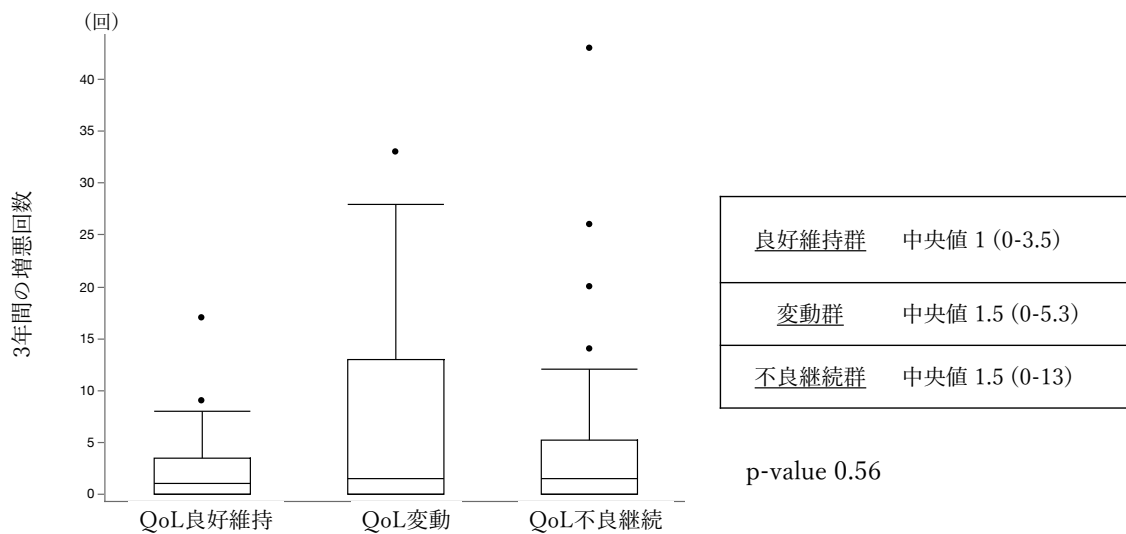


図 6. 3 年間の増悪回数

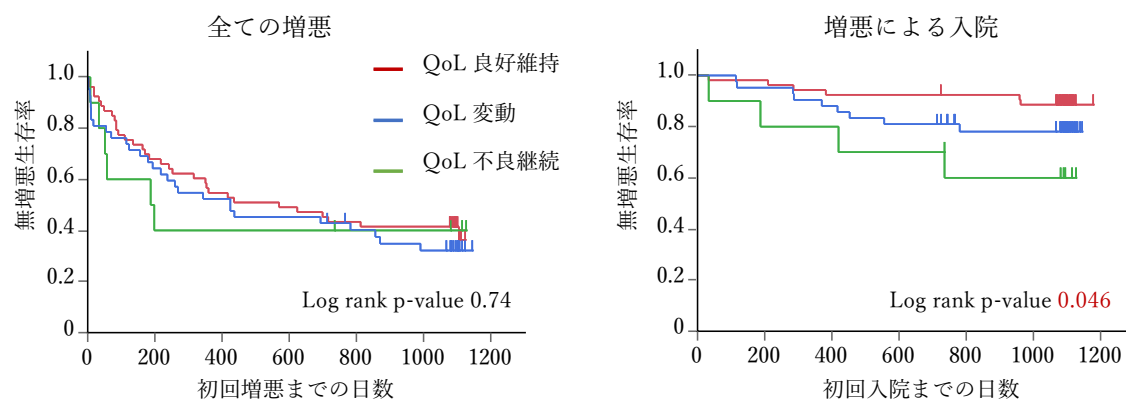


図 7. 無増悪生存率 (Kaplan-Meier 曲線)

表 4. QoL 変動群および不良継続群に対するリスク因子

	QoL 変動群		QoL 不良継続群	
	OR	95%CI	OR	95%CI
年齢, 1歳増加につき	0.95	0.90-1.01	0.98	0.88-1.09
BMI, 1kg/m ² 増加につき	0.87	0.75-1.00	0.97	0.78-1.25
女性	1.49	0.79-2.90	0.79	0.19-2.90
AQLQ(S) at baseline, 1点増加につき	0.07	0.02-0.21	0.04	0.01-0.21
ACT at baseline, 1点増加につき	0.96	0.80-1.14	0.75	0.53-1.01
抑うつ状態 [†]	1.03	0.43-2.51	4.47	1.13-25.34
胃食道逆流症 [‡]	0.69	0.36-1.26	1.49	0.35-9.06
日中の過度の眠気 [§]	2.72	1.14-7.41	1.98	0.35-9.06
増悪回数, 1イベント増加につき	1.09	0.99-1.27	1.15	1.01-1.38

[†]SDS score ≥ 50 , [‡]FSSG score ≥ 8 , [§]ESS score ≥ 11

第4節 考察

本研究では、重症喘息患者において、経年的なQoL状態は必ずしも安定しておらず、特に4割の患者がQoL変動群であることが明らかになった。また、併存疾患の有無や増悪による入院は、縦断的なQoL状態と関連することが明らかになった。

喘息患者における縦断的なQoL変化を評価した研究は少ないが、OgaらはAQLQ (Juniper et al, 1992) で評価した健康状態は喘息患者において5年間臨床的に安定していたと報告している (Oga T et al. 2005)。我々は重症喘息患者の臨床経過においてQoLが変動する可能性があることを明らかにした。このQoLの変動に関する相違は、喘息の重症度の違いに由来すると考えられ、重症喘息の適切な管理には、QoLの状態を定期的に評価することが重要であることが示唆された。

VEからV3までの各visit時のAQLQ(S)スコアはACTスコアで評価した喘息コントロール状態と相関しており (図2)、これまでの報告と一致している (Eilayyan O et al. 2015)。しかし、QoL持続良好群の一部の患者では、喘息コントロール状態がACT 20点を挟んで変動し (図3)、一部の患者ではAQLQ(S)スコアとACTスコアに乖離が見られたことから、重症喘息患者ではQoLと喘息コントロール状態の長期的評価を個別に行うべきことが示唆された。喘息コントロール状態とQoL状態の不一致は、主にこれら2つの測定法で評価される喘息健康状態の構成要素が異なることに起因すると考えられる。また、AQLQ(S)スコアの年次変化とACTスコアの年次変化の間には強い相関がないことが明らかとなった (図6)。患者の健康状態は臨床結果のみから推測することはできず、生活の質は独立して測定し解釈する必要があることは以前から報告されている (Juniper EF et al. 2004)。

QoLと併存疾患の関連については、QoL不良継続群では90%、QoL変動群では45%が複数の併存疾患を有していたのに対し、QoL良好維持群では17%のみであった。この結果より、重症喘息患者のQoLを維持するためには、併存疾患を適切に評価する必要があることが示唆された。検討した併存疾患のうち、SDSスコアで評価した抑うつ状態の存在はQoL不良持続群で最も多く認められ (表3)、多項ロジスティック回帰モデルでは、抑うつ状態の存在はQoLが不良持続群の寄与因子となる傾向があることが示された (表4)。抑うつ状態や不安は、喘息患者における救急外来受診や入院、QoLの低下と関連することが報告されている (Bender BG et al. 2006; Sastre J et al. 2018; Ekici A et al. 2006)。抑うつ状態と不安は重症喘息患者に頻繁に

認められる合併症であり (Azim A et al. 2020)、本研究の結果と一致する。経年的なQoLの不良が継続している背景にも抑うつ状態との関係が明らかとなり、メンタルヘルスの評価と専門医への適切なコンサルトが重要であると考えられる (Sastre et al. J Allergy Clin Immunol Pract 2018)。重症喘息では、胃食道逆流症は肥満とは関連なく、頻度の高い合併症である (Shore et al. 2008; Jacobson et al. 2006)。本研究では、FSSGスコアによって半数の患者が胃食道逆流症と診断され、これはこれまでの報告と一致した (Bor et al. 2010; Shirai et al. 2015)。また、胃食道逆流症の有無は持続的なQoLの低下やQoLの変動と関連していた (表3)。胃食道逆流症は胸やけ、胸痛、空咳などの症状を引き起こし、QoLを低下させると考えられる。咳特異的QoL (Birring et al. 2003) は咳喘息患者において不良であるとされている (Shirai et al. 2015; Niimi et al. 2017)。胃食道逆流症症状は咳喘息患者の咳特異的QoLの独立した予測因子であることが示されている (Kanemitsu et al. 2016)。喘息治療薬である β 2刺激薬やテオフィリンは下部食道括約筋の弛緩を引き起こすため、重症喘息患者の管理においては逆流を示唆する症状のモニタリングがQoLを維持するために重要であると考えられる。

ESSスコアで評価した日中の過度の眠気の有無はQoL変動群で最も多く (表3)、多項ロジスティック回帰モデルにより日中の過度の眠気の有無がQoL変動群の危険因子であることが明らかになった (表4)。日中の過度の眠気の原因である閉塞性睡眠時無呼吸は、中等度喘息患者に比べ、重症喘息患者でより多く認められることが報告されており (Knuiman et al. 2006)、主観的な睡眠の質の低下と閉塞性睡眠時無呼吸は喘息のコントロール不良に寄与している (Mastrorade et al. 2008; ten Brinke et al. 2005)。本研究では、ポリソムノグラフィーを用いた評価はしていないが、ESSスコアを用いた閉塞性睡眠時無呼吸診断の感度は、ESSスコアが10点以上で80%以上と報告されている (Bhat et al. 2016)。したがって、ESSスコアで評価した日中の過度の眠気が一時的に改善したことが、経年的なQoLの改善に寄与している可能性がある。睡眠時無呼吸は迷走神経や他の神経経路の活性化につながり、気管支収縮を増大させる可能性がある (Knuiman et al. 2006)。さらに、閉塞性睡眠時無呼吸患者では胃食道逆流症がしばしば発生し (Payne et al. 2006)、喘息症状やQoLをさらに悪化させる可能性がある。逆に、日中の過度の眠気は本研究のQoL不良継続群とは関連せず、特に抑うつ状態と胃食道逆流症がより強く持続的なQoL低下状態に寄与していることを示した。

増悪による初回入院までの期間の短さはQoL不良継続群と関連している

ことが明らかとなり（図8）、より重度の増悪の発生は、重症喘息患者のQoLレベルを著しく低下させることが示唆された。逆に、すべての増悪頻度および初回増悪までの期間は、経年的なQoLとは関連しなかった。これは、本研究では増悪の頻度が比較的少なかった（3年あたり1.0～1.5回）ためと考えられる。しかし、増悪は喘息患者のQoLに明らかにマイナスの影響を与えるため（Wilson et al. 2012; Fuhlbrigge et al. 2012）、喘息コントロールレベルの維持による増悪の予防は、重症喘息の管理において極めて重要である。その一方で、ウイルス性上気道感染症、花粉、環境因子などの外的要因への曝露は、しばしば増悪の発生と関連しており、花粉曝露は特定の季節に喘息症状を増悪させ、喘息コントロールとQoLを低下させる（GINA; Brożek et al. 2017; Ohta et al. 2019）。本研究では、QoL群間で各visitの季節に差はなかったが、重症喘息患者においてQoLの変化が特定の季節に影響される可能性は考えられる。

本研究にはいくつかのlimitationがある。まず、QoLが良好な場合と不良な場合のAQLQ(S)スコアの閾値を5としたが、これは喘息のコントロール状態とAQLQ(S)の関係に関する少ない過去の研究結果を基にして設定した（Alpaydin et al. 2012; Bateman et al. 2004）。本研究におけるACTスコア20未満の患者のAQLQ(S)スコアの中央値は4.9であり、これは過去の報告と同様の結果であった。第二に、併存疾患の有無は自記式質問票によってのみ定義した。このような質問票を使用する主な欠点は、客観的な測定値ではなく、研究参加者が提供する回顧的で潜在的に非常に主観的な報告に依存することである。しかし、本研究で使用した質問票は検証済みであり、日常臨床で広く使用されている。一方で、睡眠時間が短く、抑うつ状態の患者は、ESSスコアが高くなる可能性がある（Doi et al. 2003; Takegami et al. 2005）。Hi-CARAT研究の各visit時の評価はすべて、visit前の4週間に増悪のない安定した状態で行われたが、夜間喘息症状がコントロールされていない場合、睡眠時間が短くなり、ESSスコアが高くなる可能性が考えられる。最後に、サンプルサイズが小さかった可能性がある。特に、QoL不良継続群は10名と少なく、また、併存疾患の有無とQoL変動群またはQoL不良継続群との間に有意な関連または関連傾向が見られたものの、多項ロジスティック回帰モデル（表4）では95%信頼区間が広がっている。しかし、我々は意図的に呼吸器内科医が管理している重症喘息患者に焦点を当て、全患者を注意深く追跡し、脱落率を低く抑えることができたため、症例数は少ないものの、研究の質は高いものと考えている。

第5節 本章の結論

I 本研究から得られた新知見

- ・ 重症喘息患者の縦断的なQoL状態は必ずしも安定していなかった。
- ・ 経年的なQoLの変化には、複数の併存疾患の存在と増悪による入院が寄与していた。
- ・ QoLの不良が継続している群では、重症の増悪までの日数が有意に短かった。
- ・ QoLの不良が継続している背景には、複数の非2型炎症の併存疾患の存在し、寄与因子として、抑うつ状態と胃食道逆流症が関連していた。
- ・ 一時点では良好に見える患者においてもQoLが変動している患者が存在し、その変動には日中の過度の眠気が関連していた。
- ・ QoLの良好が維持できている症例においてもACTスコアにより喘息のコントロール状態が不良と判断される症例が存在していた。
- ・ ACTスコアとAQLQ(S)スコアは必ずしも相関していなかった。

II 新知見の意義

重症喘息患者のQoLを維持するためには、併存疾患の評価と増悪の予防が重要であると考えられる。

QoLは経年的には良好であるがコントロール不良と判断される症例も存在することが判明した。また、ACTスコアとAQLQ(S)スコアの経年変化量は必ずしも相関していないことが判明し、別々に評価することの重要性が明らかになった。

III 今後どのような研究が展開されうるか

今回の研究結果より、併存疾患の存在が経年的なQoL状態に関わることが明らかとなった。そのため、「喘息のコントロールとともに併存疾患を認識し、治療することが重症喘息患者のQoL向上につながるか」というclinical questionを解決すべく、前向きの介入研究の展開が望まれる。

IV 今後の課題

QoLの変動に関わる因子として日中の過度の眠気が同定されたが、本研究では睡眠時無呼吸の正確な評価ができていない。そのため、アプノモニターや終夜ポリソムノグラフィでの睡眠時無呼吸の評価を行うことが必要

であり、また、治療が必要になった際に持続陽圧呼吸療法を用いた場合にQoLの良好を維持できるかを確認していく必要がある。

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

第1節 諸言

生物学的製剤は重症喘息の選択肢となりうる (Pelaia C et al. 2020)。「治療困難な喘息」とは、中・高用量の吸入コルチコステロイド/長時間作用性 β_2 刺激薬 (ICS/LABA) 治療を受けてもコントロールできない喘息、または十分な症状コントロールを維持し増悪を抑えるために高用量のICS/LABA治療を必要とし、誤った吸入技術、服薬アドヒアランス不良、喫煙、併存疾患、誤診が増悪させることがある喘息である。「重症喘息」は、最大至適療法を順守し、寄与因子を治療してもコントロールできない、あるいは薬剤量を減らすと悪化する、治療困難な喘息のサブセットである (GINA; Chung et al. 2014)。喘息コントロール不良とは、ACTスコアが19点以下と報告されている (Thomas et al. 2009)。症状のコントロール、増悪の頻度、呼吸機能は、生物学的製剤を含む治療の過程で評価する必要がある (GINA)。

本邦では、現在5種類の生物学的製剤が使用されているが (難治性喘息診断と治療の手引き2023)、生物学的製剤の使い分けに関するガイドラインは確立されていない (GINA; Nakamura et al. 2020; Chan et al. 2020; Bousquet et al. 2017)。血中好酸球数、FeNO、血清総IgEなどの2型炎症バイオマーカーが生物学的製剤の選択基準となるが、実際、それらを指標とするといくつかの製剤が適応となりうる。そのため、最終的な判断は担当臨床医の判断に委ねられている。したがって、一部の患者は生物学的製剤の中止、変更に至る症例も少なくない。

生物学的製剤の有効性を評価するために、responderの定義付けが行われてきたが (Kroes et al. 2020)、これらの定義の妥当性は検討されていない。Kavanaghらは、増悪が50%以上減少した患者やプレドニゾロンの用量が50%以上減少した患者を生物学的製剤に対するresponderと定義した (Kavanagh et al. 2020)。一方で、non-responderは臨床像の悪化や症状の増加、1秒量の減少、経口ステロイド使用の増加により生物学的製剤を2年未満で中止した患者と定義されている (Eger et al. 2021)。生物学的製剤を用いた実際の喘息管理において、標準的なresponderとnon-responderの定義が明確になることは重要である。特に、non-responderの特徴を調べるには、新規バイオマーカーや重症喘息の治療による経過を検討する必要がある。その一環として、生物学的製剤の切り替えを必要とする喘息患者の臨床的

特徴、および生物学的製剤の切り替えに関連する因子を明らかにすることを本研究の目的とした。

第2節 方法

対象

本研究はヘルシンキ宣言に則って実施された。本研究は、北海道大学病院生命・医学系研究倫理審査委員会により承認された（承認番号：021-0080）。インフォームド・コンセントは、ウェブサイト上のオプトアウトにより取得した。オマリズマブが導入された2009年3月1日から2021年4月30日までに北海道大学病院で生物学的製剤による治療を受けた重症喘息患者とした。

調査方法

対象患者の診療記録を後方視的に検討した。解析期間は、生物学的製剤として2番目に使用可能となったメポリズマブが日本で発売された2016年6月23日から、2021年4月30日までとした。本研究では生物学的製剤の切り替えに焦点を当てたため、2016年6月23日にメポリズマブが導入される前にオマリズマブを中止した患者を除外した。生物学的製剤の切り替えの観察期間は、1) 2016年6月23日以前にオマリズマブが投与された患者の場合は2016年6月23日から、2) 2016年6月23日以降に生物学的製剤が投与された患者の場合は、生物学的製剤を開始した日からとした。重症喘息の診断は、成人喘息に関するERS/ATSガイドラインに基づき行った (Chung et al. 2014)。本研究では、重症喘息患者を観察期間中に第一選択の生物学的製剤による治療が継続できた群（継続群）と、最初の生物学的製剤を変更を要した群（変更群）に分けた。患者の特徴、血中好酸球数、血清総IgEに関するデータは、診療カルテより収集した。血中好酸球数、血清総IgE、呼吸機能検査、FeNO、および併存疾患のデータは、ベースライン時は観察された生物学的製剤が導入される前のものを用いた。アトピー陽性は、少なくとも1つの吸入アレルゲンに対する特異的IgE検査が陽性であることと定義した。

併存症について

好酸球性副鼻腔炎の定義は、Japanese Epidemiological Survey of Refractory Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis (JESREC) スコアが11点以上であることとした (Tokunaga et al. 2015)。JESRECスコアは、好酸球性副鼻腔炎の診断のための客観的な臨床評価であり、両側の疾患部位、鼻ポリープ、computed tomography (CT) 所見、末梢血好酸球数などから構成されている。Aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD) の定義 (Laidlaw et al.

2016) は、アスピリンを含む非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) による症状の悪化歴、主治医の判断、診療記録などに基づいて診断された。好酸球性中耳炎は喘息と、鼻ポリープを伴った慢性鼻副鼻腔炎と強い関連がある (Lino et al. 2011)。好酸球性中耳炎は大項目である「中耳貯留液中に好酸球が存在する滲出性中耳炎又は慢性中耳炎」、小項目「にかわ状の中耳貯留、治療抵抗性、気管支喘息の合併、鼻茸の合併」より大項目と小項目4項目のうち2項目を満たすと定義した。アレルギー性鼻炎は「花粉症を含む鼻のアレルギーがあるか」という質問に肯定的な回答した場合に併存ありと診断した。

解析方法

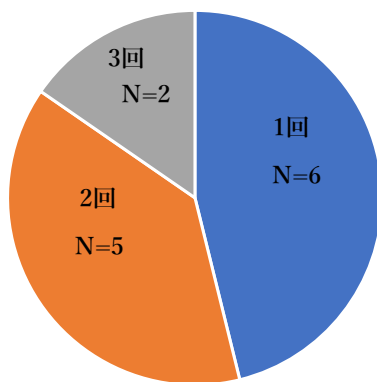
変更群と継続群の差の比較は、連続パラメトリック変数にはStudent's t-testを使用した。ノンパラメトリック変数にはKruskal-Wallis検定、カテゴリー変数にはカイ二乗検定を使用した。2型炎症バイオマーカー、呼吸機能指標については、対標準1秒量 (%FEV₁) は80%を基準とし、また1秒率 (FEV₁/FVC) は70%を基準として、さらにJESRECスコア、AERDの有無とともに、生物製剤の切り替えまでの時間を Kaplan-Meier 法で評価した。生物学的製剤の切り替えのハザード比は、多変量Cox比例ハザードモデルを用いた。調整因子としては、年齢、性別、AERD、対標準1秒量、JESRECスコアが11点以上の5項目を用いた。統計的有意性は $p < 0.05$ とした。統計解析は、JMPソフトウェア (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を用いて行った。

第3節 結果

変更群と継続群の比較

生物学的製剤が導入された45例のうち、メポリズマブ発売前にオマリズマブを完全に中止した3例を除外し、42例が解析対象となった。42例中13例(31%)が生物学的製剤の変更を要した(表1)。ベースライン時の使用薬剤はメポリズマブとベンラリズマブがそれぞれ8例と5例であった。変更群の症例は、ベースライン時の継続群に比べ有意に若年であった。血中好酸球数は継続群に比べ変更群で有意に多かったが、%FEV₁に両群間で差はなく、FEV₁/FVC 70%未満の症例の割合についても両群間で差はなかった。併存疾患については、好酸球性副鼻腔炎とAERDが変更群で多かった。生物学的製剤変更の頻度としては、6例が1回、5例が2回、2例が3回であった(図1a)。変更の理由は、喘息コントロール不良 8例、好酸球性副鼻腔炎 1例、好酸球性中耳炎 1例、蕁麻疹 1例、有害事象 1例、経済的理由 1例であった(図1b)。喘息のコントロールが不良で生物学的製剤を変更した8名の患者の中には、全身性コルチコステロイドの追加投与や予定外の病院受診を必要とした患者もいた。最終的に、解析期間終了時にはオマリズマブ、メポリズマブ、ベンラリズマブ、デュピルマブにそれぞれ1、2、4、6例で変更されていた(表1)。表2は、好酸球性副鼻腔炎に関連する臨床所見を示したものである。鼻ポリープと嗅覚病変の存在は、変更群で有意に多く認められた。

a) 変更回数



b) 変更理由

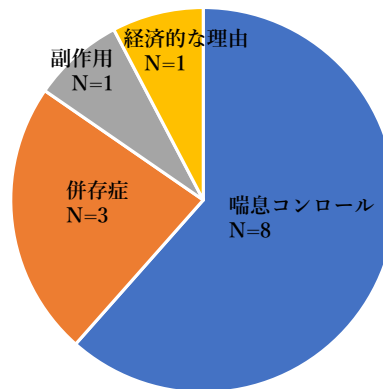


図1. 生物学的製剤の変更回数と変更理由

a) 変更回数、変更理由

表 1. 生物学的製剤変更群と継続群の臨床的背景

	変更群	継続群	P-value
Number of subjects	13	29	
導入時の年齢	51.0 (37.0–65.5)	64.0 (50.5–71.0)	0.04
喘息発症年齢	32.6 (15.3)	43.3 (16.3)	0.05
女性, N (%)	8 (61.5)	22 (75.9)	0.35
総IgE, IU/mL	265 (130–364)	171.5 (97.9–370)	0.44
血中好酸球数, cells/ μ L	706.0 (130.5–1049.5)	298.0 (134.5–517.5)	0.047
アトピー, N (%)	6 (46.2)	13 (44.8)	0.33
呼吸機能検査			
FEV ₁ , L	2.00 (1.69–2.52)	1.58 (1.02–2.07)	0.33
%FEV ₁	76.0 $\pm$ 6.1	76.3 $\pm$ 4.5	0.64
FEV ₁ /FVC < 70, N (%)	8 (61.5)	21 (72.4)	0.49
FeNO (ppb)	62.5 (14.8–106.8)	44.0 (24.0–66.0)	0.17
喘息に対する治療			
吸入ステロイド量, μ g	1800 (1500–2800)	1600 (1500–2320)	0.19
経口ステロイド, N (%)	5 (38.5)	14 (63.6)	0.15
長時間作用性抗コリン薬, N (%)	13 (44.8)	4 (25.0)	0.19
ロイコトリエン受容体拮抗薬, N (%)	12 (75.0)	22 (75.9)	0.95
生物学的製剤 ベースライン (Oma/Mep/Ben/Dup)	0/8/5/0	10/3/11/5	0.001
生物学的製剤 変更後 (Oma/Mep/Ben/Dup)	1/2/4/6	10/3/11/5	0.12
併存症			
アレルギー性鼻炎	4 (26.7)	6 (20.7)	0.77
好酸球性副鼻腔炎	8 (61.5)	8 (27.6)	0.04
好酸球性中耳炎	4 (25.0)	11 (37.9)	0.34
AERD	6 (46.2)	3 (10.3)	0.01

N (%)：カイ二乗検定、平均値 $\pm$ 標準偏差：分散分析、中央値 (四分位範囲); : Kruskal-Wallis検定

生物学的製剤の変更までの時間に関連する要因

生物学的製剤の変更までの平均日数は975日（363-1338日）であり、好酸球性副鼻腔炎を有する患者は有意に変更までの日数が短かった（1053日対1480日、 $P < 0.05$ 、図2a）。また、AERDを有する患者も有意に変更までの日数が短かった（750日対1346日、 $P < 0.05$ 、図2b）。多変量Cox比例ハザードモデルでは、好酸球性副鼻腔炎の併存と年齢が若いことが生物学的製剤の変更までの時間と独立して関連していたが、AERDの有無と%FEV₁は関連していなかった（表3）。

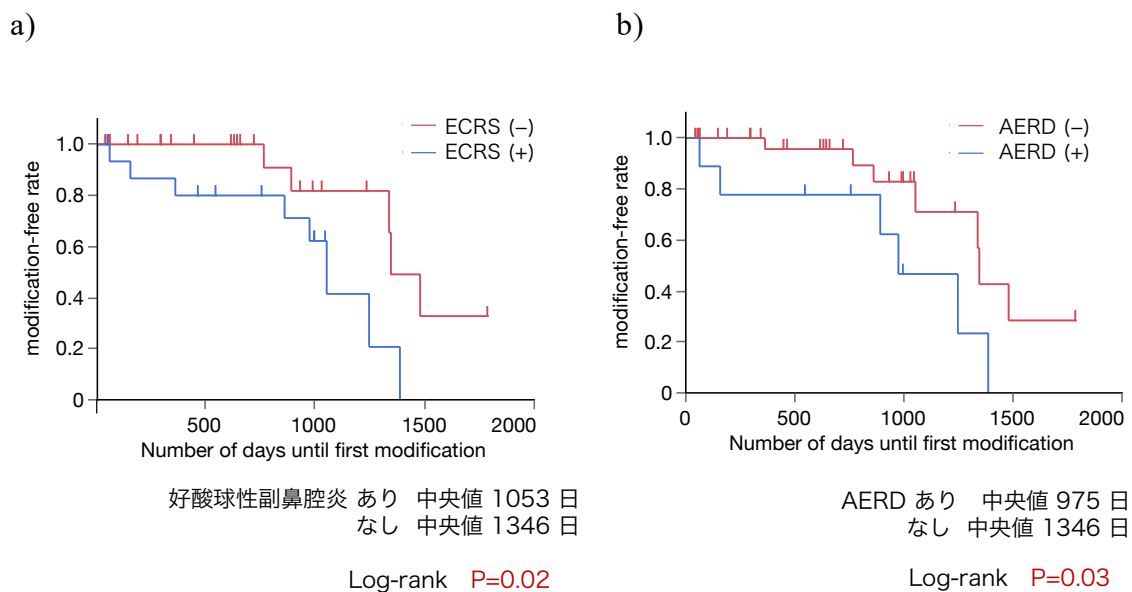


図2. 生物学的製剤の切り替えまでの期間に関するKaplan-Meier曲線

a) 好酸球性副鼻腔炎 (ECRS) の併存の有無による解析

b) AERDの併存の有無による解析

表3. 生物学的製剤変更までの期間に影響を与える因子の検討

	Hazard ratio (95% CI)	P-value
年齢（導入時）	0.91 (0.84–0.96)	0.004
女性, N (%)	0.20 (0.01–2.67)	0.22
%FEV ₁ , ≥80%	1.03 (0.46–1.08)	0.14
好酸球性副鼻腔炎	20.8 (1.78–240.9)	0.02
AERD	0.41 (0.06–2.8)	0.36

第4節 考察

本研究の結果、生物学的製剤の切り替えを必要とした喘息患者は、メボリズムとベンラリズムで治療されており、好酸球性副鼻腔炎（JESRECスコア11以上で定義）またはAERDを有し、若年で、末梢血好酸球数が高いことが特徴であることが明らかになった（表1）。さらに、好酸球性副鼻腔炎またはAERDを有する重症喘息患者は生物学的製剤の変更までの期間が有意に短かった（図2）。多変量解析の結果では、JESRECスコアが11以上であることと若年であることが、生物学的製剤の切り替えの独立した関連因子であることが明らかとなった。このように、生物学的製剤を使用する際には、併存疾患の評価を含めた多角的なアプローチにより、特に抗IL-5抗体による重症喘息の管理において改善することが期待される。

本研究では、すべての生物学的製剤は呼吸器内科医によって喘息コントロール不良のために開始された。生物学的製剤に関するこれまでの研究の主要評価項目は、増悪、喘息症状、呼吸機能、経口ステロイド投与量の減少など、喘息関連のアウトカムのみに焦点が当てられてきた。しかし、重症喘息患者はしばしば好酸球性副鼻腔炎、アレルギー性鼻炎、胃食道逆流症、アトピー性皮膚炎などの併存疾患を有していることが多く、本研究では、好酸球性副鼻腔炎の悪化が生物学的製剤の切り替えの直接的な理由となった症例は1例のみであったが、JESRECスコアで定義される好酸球性副鼻腔炎の存在が生物学的製剤の変更に関連することが明らかとなった（表3）。好酸球性副鼻腔炎と喘息のクロストークが示唆されており、重症喘息における好酸球性副鼻腔炎の評価の必要性が浮き彫りとなっている（Tajiri et al. 2020）。Egarらは、部分奏効者（全対象者の69%）で、副鼻腔の併存疾患が症状の残存で生物学的製剤の変更に至ったことを示している（Eger et al. 2021）。また、赤羽らは、鼻ポリープを伴った慢性鼻副鼻腔炎が第一選択の生物学的製剤を継続した症例よりも変更した症例で併存が多いことを報告している（Akaba et al. 2021）。今回、我々は鼻ポリープを伴った慢性鼻副鼻腔炎の重症の表現型である好酸球性副鼻腔炎を生物学的製剤の変更の関連因子として同定した。JESRECスコアは、副鼻腔CTや血液検査の所見に基づく基準であり、臨床現場でもよく利用されている（Tokunaga et al. 2015; Fujieda et al. 2019）。年齢、性別、AERD、%FEV₁とは関係がなく、JESRECスコアが11点以上であることは生物学的製剤の変更に有意に関連する因子であったことは興味深い結果であり（表3）、これまでの知見を確認し、さらに広げるものとなった。

本研究では、年齢も生物学的製剤の変更の関連因子であり、より若年であることが変更までの期間に影響を与える独立した因子であった（表3）。実際、重症喘息患者において、生物学的製剤変更群では継続群に比べ有意に若年であった（それぞれ51.0歳 [37.0-65.5]、64.0歳 [50.5-71.0]、表1）。過去に、抗IL-5抗体のnon-responderはresponderに比べてベースライン時の年齢が有意に若かったことが報告されている（Bleecker et al. 2018）。したがって、若年層では最適な生物学的製剤を見つけるために、より多くの変更を必要とする可能性があるが、この点については今後の研究で検証する必要がある。

我々は、喘息患者において、生物学的製剤に対する上気道と下気道の反応が異なる症例が存在することを報告し（佐々木ほか, 2020; 佐々木ほか, 2021）、喘息症状はベンラリズマブで良好にコントロールされたが、併存する好酸球性副鼻腔炎はベンラリズマブよりもメボリズマブに良好に反応した症例を経験した（佐々木ほか, 2020）。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いことを予測させる（Bleecker et al. 2018）。ベンラリズマブは、重症好酸球性喘息患者のQoLを改善し、特に鼻ポリープを併発している患者のQoLを改善したと報告されている（Scioscia et al. 2021）。喘息と上気道疾患が併存する患者において、生物学的製剤で上気道疾患がコントロールできない場合に、変更を検討することも可能である。しかし、治療に対する反応の予測因子は解明されていない（Papaioannou et al. 2021）。AERDの有病率は、喘息では5.5～12.4%、重症喘息では14.9%と推定されている（Rajan et al. 2015）。さらに、鼻ポリープを伴った慢性鼻副鼻腔炎を持つ喘息患者の9.7%近くがAERDを有している（Rajan et al. 2015）。AERDは臨床転帰の悪化や難治性喘息の要因の一つであり、オマリズマブはAERDの治療薬の候補として報告されている（Hayashi et al. 2020）。本研究では、AERDは生物学的製剤変更群で多く認められ、これはAERDと好酸球性副鼻腔炎の併存率が高いためと考えられる。このことは、AERDではなく、好酸球性副鼻腔炎が生物学的製剤の切り替え時期に対して独立した関連因子であるという所見に反映されていると考えられる。

生物学的製剤のnon-responderの特徴として、BMIが高い、呼吸器症状が強い、鼻ポリープが少ない、1秒量が低い、経口ステロイドの投与量が多いことが示唆されている（Kavanagh et al. 2020）。抗IL-5抗体に関するこれまでの報告では、対標準1秒量が80%以上と喘息の罹病期間が10年未満であることがsuper responderにおける関連因子であるが、non-responderには臨床

的に特徴のある因子は同定されなかった (Eger et al. 2021)。本研究では、呼吸機能はいずれも生物学的製剤の変更と相関しておらず、喘息コントロールが生物学的製剤の中止の唯一の理由ではないことを示唆している。生物学的製剤以外のベースライン時の定期処方薬については、ICSの投与量や長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、経口ステロイドの使用量に差はなかったこと（表1）、さらに、観察期間中にそれらの薬剤の変更はなかったことは、研究結果を更に強調するものと考ええる。

本研究にはいくつかのlimitationがある。まず、後方視的研究であったため、生物学的製剤治療の中止や変更についての明確な基準は存在しなかった。そのため、生物学的製剤の中止や変更の判断は、主治医の判断に委ねられている。しかしながら、変更の基準が確立されていない現状を考えると、実臨床で得られた知見は価値があると考ええる。第二に、本研究のサンプルサイズは比較的小さかった。このことは、信頼区間の広さに反映されており、結果に影響を与えた可能性がある。第三に、3例の症例は本研究に参加する前に他の生物学的製剤による治療を受けており、治療経過に影響を与えた可能性がある。最後に、本邦において生物学的製剤の承認時期および保険適用疾患が異なっており、本試験の結果に影響を与えた可能性がある。重症喘息以外に、デュピルマブは好酸球性副鼻腔炎とアトピー性皮膚炎に、オマリズマブは季節性アレルギー性鼻炎と特発性慢性蕁麻疹に保険適用があり、メポリズマブとベンラリズマブは重症喘息にのみ保険適用があった。また、オマリズマブは2009年3月から、メポリズマブは2016年6月から、ベンラリズマブは2018年4月から、デュピルマブは2019年3月から、テゼベルマブは2022年11月から重症喘息治療薬として使用できるようになった。したがって、今後の研究では、バイアスの影響を判断し、これらの研究結果を検証する必要がある。

第5節 本章の結論

1 本研究から得られた新知見

JESRECスコア11以上で評価される好酸球性副鼻腔炎が生物学的製剤の変更に関連した。

2 新知見の意義

生物学的製剤による重症喘息治療において、併存疾患を評価することの意義が浮き彫りになった。生物学的製剤の選択と変更は、単臓器にとどまらず、総合的に判断する必要がある。JESRECスコアは臨床的に診断できるものであり、内科においても積極的に使用し、介入していくことが重要である。

3 今後どのような研究が展開されうるか

生物学的製剤の選択は単臓器にとどまらない、総合的な判断が必要がある。また現在の本邦におけるガイドラインが変更となり効果不十分の際にはその他の生物学的製剤を選択していくこととなる。継続できた症例については継続していく期間について、また中止・変更が必要となった症例については変更の基準を明確にして、治療を選択し、前向きに検討していく必要がある。

4 今後の課題

生物学的製剤の導入および変更の基準を明確にし、現在使用可能な生物学的製剤を選択する必要がある。本研究では生物学的製剤の使用が可能となった時期が異なっているため、結果にバイアスが生じていた可能性があるが、現在は5種類の生物学的製剤が上市されており、これらの生物学的製剤の継続および変更についての前向きの解析が必要であると考ええる。

第3章 結論

今回の検討においては北海道難治性喘息コホート研究 (Hi-CARAT)に参加した患者のデータ、および北海道大学病院において重症喘息治療目的に生物学的製剤を使用した患者のデータを用いて、以下に述べる成果を得た。

1. 本研究により、重症喘息患者の縦断的なQoL状態は必ずしも安定しておらず、複数の併存疾患の存在と増悪による入院がこれらの患者の縦断的なQoLの変化に寄与していることが明らかとなった（第1章）。
2. 本研究により、明確な基準がない生物学的製剤の選択において、臨床医の判断では生物学的製剤の変更が必要となる症例が存在し、JESRECスコア11以上で評価される好酸球性副鼻腔炎は、生物学的製剤の変更に関連することが明らかとなった（第2章）。

本研究は、重症喘息患者において、臨床的指標の経年的な変化に主眼におき、それらの指標と臨床経過との関係について検討した。その結果、重症喘息におけるQoLおよび併存疾患の関連、また生物学的製剤治療に関しても併存疾患との関連が明らかになった。以前より喘息における併存疾患の重要性については認識されてきたが、前向きコホート研究によって得られたQoLの経年的な変化にも影響を与えていることを明らかにできた。この点は今後の日常臨床において、経年的に患者の状態を評価すること、および併存疾患の評価と治療が重要であることを明らかとした。日常臨床において喘息の管理は喘息コントロールに重きを置かれている現状があるが、本研究では喘息コントロール状況とQoLは必ずしも一致しない症例が存在することを示した。QoL評価は米国では患者満足度として扱われており、臨床でも重要性が高まっている。本邦においてもQoL改善を目指すことを求められており、その評価は意義があると考ええる。今後の展望として、「喘息のコントロールとともに併存疾患を認識し、治療することが重症喘息患者のQoL向上につながるか」というclinical questionを解決すべく、前向きの介入研究の展開が望まれる。

また、重症喘息の生物学的製剤による治療においても併存疾患の重要性が明らかになった。本研究は後ろ向きのカルテベースの探索的な検討であったため、今後は基準を明確とし、生物学的製剤治療の導入、変更の基準について前向きに検討する必要がある。

謝辞

本研究の機会を与えて頂いた、北海道大学大学院医学研究院呼吸器内科学教室教授である今野哲先生に深謝致します。ならびに、本研究において直接のご指導を賜りました、北海道大学大学院医学研究院呼吸器内科学教室准教授である鈴木雅先生に深謝致します。

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

本研究の立案、研究計画、論文化に際しご助言頂きました北海道大学名誉教授である西村正治先生および牧田病院の牧田比呂仁先生、さらに北海道難治性喘息コホート研究にご尽力いただきました以下に記載する協力施設の皆様、そして研究にご協力いただきましたすべての患者様に感謝の意を表します。

北海道難治性喘息コホート研究（施設名）

北海道大学大学院医学研究院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学教室、KKR札幌医療センター、JR札幌病院、小樽協会病院、牧田病院、北海道中央労災病院、地域医療機能推進機構北海道病院、岩見沢市立総合病院、田代内科呼吸器科クリニック、三上内科呼吸器科クリニック、大道内科・呼吸器科クリニック、おびひろ呼吸器科内科病院、たかはし内科・呼吸器内科クリニック、帯広厚生病院、とくち内科医院、札幌呼吸器科病院、もなみ内科・呼吸器科クリニック、菊地内科・呼吸器科、手稲溪仁会病院、札幌南三条病院、苫小牧市立病院、市立千歳市民病院、ゆきざき循環器内科、たぐち内科クリニック、すがわら内科呼吸器科、札幌厚生病院、札幌東徳洲会病院、札幌医科大学附属病院、エルムの杜内科クリニック、医大前南4条内科、市立旭川病院、砂川市立病院、渡辺一彦小児科医院

北海道難治性喘息コホート研究は、日本学術振興会科学研究費助成事業、日本アレルギー財団、アストラゼネカ、杏林製薬の研究助成により実施された。

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

本研究では、直接のご指導いただいた当科の清水薫子先生、鈴木雅先生、耳鼻咽喉科・頭頸部外科領域においてご指導および外来診療に携わって頂きました鈴木正宣先生、中丸裕爾先生、本間明宏先生、また、研究に

対するご助言、統計解析に携わって頂いた北海道大学病院 データサイエンスセンターの伊藤陽一先生に感謝の意を表します。

また当科の外来診療に携わっていただいた小熊昂先生、阿部結希先生、松本宗大先生、武井望先生、山下優先生、鎌田啓佑先生、中久保祥先生、木村孔一先生、木村裕樹先生、清水薫子先生、鈴木雅先生、今野哲先生に感謝の意を表します。

利益相反

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

佐々木真知子、木村孔一、清水薫子、鈴木雅、牧田比呂仁、今野哲は開示する利益相反状態はない。西村正治は、本研究実施中に日本アレルギー財団、アストラゼネカ、杏林製薬から助成を受けた。

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

今野哲は、アストラゼネカ、杏林製薬、日本ベーリンガーインゲルハイム、ノバルティスから助成金を受け、アストラゼネカと日本ベーリンガーインゲルハイムから講演料の支払いを受けた。その他の著者は、関連する利益相反状態はない。

引用文献

- Abe Y, Suzuki M, Kimura H, Shimizu K, Makita H, Nishimura M and Konno S (2020) Annual Fractional Exhaled Nitric Oxide Measurements and Exacerbations in Severe Asthma. *J Asthma Allergy* 13, 731-741.
- Akaba T, Kondo M, Muramatsu S, Abe K, Kobayashi F, Miyoshi A, Yagi O, Takeyama K and Tagaya E (2021) Clinical characteristics and treatment outcomes of severe asthma patients with a history of multiple biologic drugs use. *Asian Pac J Allergy Immunol*
- Alpaydin AO, Bora M, Yorgancioglu A, Coskun AS and Celik P (2012) Asthma control test and asthma quality of life questionnaire association in adults. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 11, 301-307.
- Azim A, Freeman A, Lavenu A, Mistry H, Haitchi HM, Newell C, Cheng Y, Thirlwall Y, Harvey M, Barber C et al (2020) New Perspectives on Difficult Asthma; Sex and Age of Asthma-Onset Based Phenotypes. *J Allergy Clin Immunol Pract* 8, 3396-3406.e3394
- Barker E, Kölves K and De Leo D (2015) The relationship between asthma and suicidal behaviours, a systematic literature review. *Eur Respir J* 46, 96-106.
- Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA and Pedersen SE (2004) Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med* 170, 836-844.
- Bender BG (2006) Risk taking, depression, adherence, and symptom control in adolescents and young adults with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 173, 953-957.
- Bhat S, Upadhyay H, DeBari VA, Ahmad M, Polos PG and Chokroverty S (2016) The utility of patient-completed and partner-completed Epworth Sleepiness Scale scores in the evaluation of obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 20, 1347-1354.
- Birring SS, Prudon B, Carr AJ, Singh SJ, Morgan MD and Pavord ID (2003) Development of a symptom specific health status measure for patients with chronic cough: Leicester Cough Questionnaire (LCQ). *Thorax* 58, 339-343.
- Bleecker ER, Wechsler ME, FitzGerald JM, Menzies-Gow A, Wu Y, Hirsch I, Goldman M, Newbold P and Zangrilli JG (2018) Baseline patient factors impact on the clinical efficacy of benralizumab for severe asthma. *Eur Respir J* 52.
- Bor S, Kitapcioglu G, Solak ZA, Ertlav M and Erdinc M (2010) Prevalence of gastroesophageal reflux disease in patients with asthma and chronic obstructive

pulmonary disease. *J Gastroenterol Hepatol* 25, 309-313.

Bousquet J, Brusselle G, Buhl R, Busse WW, Cruz AA, Djukanovic R, Domingo C, Hanania NA, Humbert M, Menzies Gow A et al (2017) Care pathways for the selection of a biologic in severe asthma. *Eur Respir J* 50

Chan R, RuiWen Kuo C and Lipworth B (2020) Pragmatic Clinical Perspective on Biologics for Severe Refractory Type 2 Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 8, 3363-3370.

Chan WW, Chiou E, Obstein KL, Tignor AS and Whitlock TL (2011) The efficacy of proton pump inhibitors for the treatment of asthma in adults: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 171, 620-629.

Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, Adcock IM, Bateman ED, Bel EH, Bleecker ER et al (2014) International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 43, 343-373.

Doi Y and Minowa M (2003) Gender differences in excessive daytime sleepiness among Japanese workers. *Soc Sci Med* 56, 883-894.

Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, Olin AC, Plummer AL and Taylor DR (2011) An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med* 184, 602-615.

Eger K, Kroes JA, Ten Brinke A and Bel EH (2021) Long-Term Therapy Response to Anti-IL-5 Biologics in Severe Asthma-A Real-Life Evaluation. *J Allergy Clin Immunol Pract* 9, 1194-1200.

Eilayyan O, Gogovor A, Mayo N, Ernst P and Ahmed S (2015) Predictors of perceived asthma control among patients managed in primary care clinics. *Qual Life Res* 24, 55-65.

Ekici A, Ekici M, Kara T, Keles H and Kocyigit P (2006) Negative mood and quality of life in patients with asthma. *Qual Life Res* 15, 49-56.

Fuhlbrigge A, Peden D, Apter AJ, Boushey HA, Camargo CA, Jr., Gern J, Heymann PW, Martinez FD, Mauger D, Teague WG et al (2012) Asthma outcomes: exacerbations. *J Allergy Clin Immunol* 129, S34-48.

Fujieda S, Imoto Y, Kato Y, Ninomiya T, Tokunaga T, Tsutsumiuchi T, Yoshida K, Kidoguchi M and Takabayashi T (2019) Eosinophilic chronic rhinosinusitis. *Allergol Int* 68, 403-412.

Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2021 update). Available at: <https://ginasthma.org/wp->

content/uploads/2021/05/GINA-Main-Report-2021-V2-WMS.pdf. Accessed October 27, 2021.

Goudarzi H, Konno S, Kimura H, Makita H, Matsumoto M, Takei N, Shimizu K, Suzuki M, Ito YM and Nishimura M (2019) Impact of Abdominal Visceral Adiposity on Adult Asthma Symptoms. *J Allergy Clin Immunol Pract* 7, 1222-1229.e1225.

Hayashi H, Fukutomi Y, Mitsui C, Kajiwar K, Watai K, Kamide Y, Nakamura Y, Hamada Y, Tomita Y, Sekiya K et al (2020) Omalizumab for Aspirin Hypersensitivity and Leukotriene Overproduction in Aspirin-exacerbated Respiratory Disease. A Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 201, 1488-1498.

Holguin F, Cardet JC, Chung KF, Diver S, Ferreira DS, Fitzpatrick A, Gaga M, Kellermeyer L, Khurana S, Knight S et al (2020) Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *European Respiratory Journal* 55, 1900588.

Iino Y, Tomioka-Matsutani S, Matsubara A, Nakagawa T and Nonaka M (2011) Diagnostic criteria of eosinophilic otitis media, a newly recognized middle ear disease. *Auris Nasus Larynx* 38, 456-461.

Jacobson BC, Somers SC, Fuchs CS, Kelly CP and Camargo CA, Jr. (2006) Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women. *N Engl J Med* 354, 2340-2348.

Johns MW (1991) A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 14, 540-545.

Julien JY, Martin JG, Ernst P, Olivenstein R, Hamid Q, Lemi re C, Pepe C, Naor N, Olha A and Kimoff RJ (2009) Prevalence of obstructive sleep apnea-hypopnea in severe versus moderate asthma. *J Allergy Clin Immunol* 124, 371-376.

Juniper EF, Guyatt GH, Epstein RS, Ferrie PJ, Jaeschke R and Hiller TK (1992) Evaluation of impairment of health related quality of life in asthma: development of a questionnaire for use in clinical trials. *Thorax* 47: 76-83.

Juniper EF, Buist AS, Cox FM, Ferrie PJ and King DR (1999) Validation of a standardized version of the Asthma Quality of Life Questionnaire. *Chest* 115, 1265-1270.

Juniper EF, Wisniewski ME, Cox FM, Emmett AH, Nielsen KE and O'Byrne PM (2004) Relationship between quality of life and clinical status in asthma: a factor analysis. *Eur Respir J* 23, 287-291.

Kanemitsu Y, Niimi A, Matsumoto H, Iwata T, Ito I, Oguma T, Inoue H, Tajiri T, Nagasaki T, Izuhara Y et al(2016) Gastroesophageal dysmotility is associated with the impairment of cough-specific quality of life in patients with cough variant asthma. *Allergol Int* 65, 320-326.

Kavanagh JE, d'Ancona G, Elstad M, Green L, Fernandes M, Thomson L, Roxas C, Dhariwal J, Nanzer AM, Kent BD et al (2020) Real-World Effectiveness and the Characteristics of a "Super-Responder" to Mepolizumab in Severe Eosinophilic Asthma. *Chest* 158, 491-500.

Kimura H, Konno S, Makita H, Taniguchi N, Shimizu K, Suzuki M, Goudarzi H, Nakamaru Y, Ono J, Ohta S et al(2018) Prospective predictors of exacerbation status in severe asthma over a 3-year follow-up. *Clin Exp Allergy* 48, 1137-1146.

Kimura H, Konno S, Nakamaru Y, Makita H, Taniguchi N, Shimizu K, Suzuki M, Ono J, Ohta S, Izuhara K et al(2017) Sinus Computed Tomographic Findings in Adult Smokers and Nonsmokers with Asthma. Analysis of Clinical Indices and Biomarkers. *Ann Am Thorac Soc* 14, 332-341.

Knuiman M, James A, Divitini M and Bartholomew H (2006) Longitudinal study of risk factors for habitual snoring in a general adult population: the Busselton Health Study. *Chest* 130, 1779-1783.

Konno S, Taniguchi N, Makita H, Nakamaru Y, Shimizu K, Shijubo N, Fuke S, Takeyabu K, Oguri M, Kimura H et al (2018) Distinct Phenotypes of Smokers with Fixed Airflow Limitation Identified by Cluster Analysis of Severe Asthma. *Ann Am Thorac Soc* 15, 33-41.

Kroes JA, Zielhuis SW, van Roon EN and Ten Brinke A (2020) Prediction of response to biological treatment with monoclonal antibodies in severe asthma. *Biochem Pharmacol* 179, 113978.

Kusano M, Shimoyama Y, Sugimoto S, Kawamura O, Maeda M, Minashi K, Kuribayashi S, Higuchi T, Zai H, Ino K et al (2004) Development and evaluation of FSSG: frequency scale for the symptoms of GERD. *J Gastroenterol* 39, 888-891.

Laidlaw TM and Boyce JA (2016) Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease--New Prime Suspects. *N Engl J Med* 374, 484-488.

Luyster FS, Strollo PJ, Jr., Holguin F, Castro M, Dunican EM, Fahy J, Gaston B, Israel E, Jarjour NN, Mauger DT et al (2016) Association Between Insomnia and Asthma Burden in the Severe Asthma Research Program (SARP) III. *Chest* 150, 1242-1250.

Mastrorade JG, Wise RA, Shade DM, Olopade CO and Scharf SM (2008) Sleep

quality in asthma: results of a large prospective clinical trial. *J Asthma* 45, 183-189.

佐々木 真知子, 清水 薫子, 鈴木 正宣, 鈴木 雅, 中丸 裕爾, 今野 哲 (2020) ベンラリズマブ不応後にメポリズマブへ変更した難治性喘息の1例. *アレルギー* 69, 678-682.

佐々木 真知子, 清水 薫子, 鈴木 正宣, 鈴木 雅, 中丸 裕爾, 今野 哲 (2021) 4 剤の生物学的製剤を使用し上下気道の反応性の違いを観察し得た重症喘息の1例. *アレルギー* 70, 315-320.

Measuremet of Health-Related Quality of life & Asthma Control. http://www.qoltech.co.uk/aqlq_s.html. Accessed January 8, 2022.

Moussavi S, Chatterji S, Verdes E, Tandon A, Patel V and Ustun B (2007) Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. *Lancet* 370, 851-858.

Nakamura Y, Tamaoki J, Nagase H, Yamaguchi M, Horiguchi T, Hozawa S, Ichinose M, Iwanaga T, Kondo R, Nagata M et al (2020) Japanese guidelines for adult asthma 2020. *Allergol Int* 69, 519-548.

Netzer N, Eliasson AH, Netzer C and Kristo DA (2001) Overnight pulse oximetry for sleep-disordered breathing in adults: a review. *Chest* 120, 625-633.

Niimi A (2017) Cough associated with gastro-oesophageal reflux disease (GORD): Japanese experience. *Pulm Pharmacol Ther* 47, 59-65.

Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiro T, Koyama H and Mishima M (2005) Longitudinal changes in patient vs. physician-based outcome measures did not significantly correlate in asthma. *J Clin Epidemiol* 58, 532-539.

Ohta K, Tanaka H, Tohda Y, Kohrogi H, Chihara J, Sakakibara H, Adachi M and Tamura G (2019) Asthma exacerbations in patients with asthma and rhinitis: Factors associated with asthma exacerbation and its effect on QOL in patients with asthma and rhinitis. *Allergology International* 68, 470-477.

Paiva Ferreira LKD, Paiva Ferreira LAM, Monteiro TM, Bezerra GC, Bernardo LR and Piuvezam MR (2019) Combined allergic rhinitis and asthma syndrome (CARAS). *Int Immunopharmacol* 74, 105718.

Papaioannou AI, Fouka E, Papakosta D, Papiris S and Loukides S (2021) Switching between biologics in severe asthma patients. When the first choice is not proven to be the best. *Clin Exp Allergy* 51, 221-227.

Payne RJ, Kost KM, Frenkiel S, Zeitouni AG, Sejean G, Sweet RC, Naor N, Hernandez L and Kimoff RJ (2006) Laryngeal inflammation assessed using the reflux finding score in obstructive sleep apnea. *Otolaryngol Head Neck Surg* 134,

836-842.

Pelaia C, Crimi C, Vatrella A, Tinello C, Terracciano R and Pelaia G (2020) Molecular Targets for Biological Therapies of Severe Asthma. *Front Immunol* 11, 603312.

Porsbjerg C and Menzies-Gow A (2017) Co-morbidities in severe asthma: Clinical impact and management. *Respirology* 22, 651-661.

Proceedings of the ATS workshop on refractory asthma: current understanding, recommendations, and unanswered questions. American Thoracic Society (2000). *Am J Respir Crit Care Med* 162, 2341-2351.

Rajan JP, Wineinger NE, Stevenson DD and White AA (2015) Prevalence of aspirin-exacerbated respiratory disease among asthmatic patients: A meta-analysis of the literature. *J Allergy Clin Immunol* 135, 676-681.e671.

Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, Casale TB, Chanez P, Enright PL, Gibson PG et al (2009) An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med* 180, 59-99.

Ricciardolo FL, Gaston B and Hunt J (2004) Acid stress in the pathology of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 113, 610-619.

Sastre J, Crespo A, Fernandez-Sanchez A, Rial M and Plaza V (2018) Anxiety, Depression, and Asthma Control: Changes After Standardized Treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract* 6, 1953-1959.

Scioscia G, Carpagnano GE, Quarato CMI, Lacedonia D, Santamaria S, Soccio P, Depalo A, Fuso P and Foschino Barbaro MP (2021) Effectiveness of Benralizumab in Improving the Quality of Life of Severe Eosinophilic Asthmatic Patients: Our Real-Life Experience. *Front Pharmacol* 12, 631660.

Shirai T, Mikamo M, Tsuchiya T, Shishido Y, Akita T, Morita S, Asada K, Fujii M and Suda T (2015) Real-world effect of gastroesophageal reflux disease on cough-related quality of life and disease status in asthma and COPD. *Allergol Int* 64, 79-83.

Shore SA (2008) Obesity and asthma: possible mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 121, 1087-1093; quiz 1094-1085.

Tajiri T, Fujita S, Sokai A, Gotoh K, Nakamura Y, Kita H and Niimi A (2020) Effect of endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis on the state of coexisting asthma. *Allergol Int* 69, 279-280.

Takegami M, Sokejima S, Yamazaki S, Nakayama T and Fukuhara S (2005) [An estimation of the prevalence of excessive daytime sleepiness based on age and sex distribution of epworth sleepiness scale scores: a population based survey]. *Nihon Koshu Eisei Zasshi* 52, 137-145.

Takegami M, Suzukamo Y, Wakita T, Noguchi H, Chin K, Kadotani H, Inoue Y, Oka Y, Nakamura T, Green J et al(2009) Development of a Japanese version of the Epworth Sleepiness Scale (JESS) based on item response theory. *Sleep Med* 10, 556-565.

ten Brinke A, Sterk PJ, Masclee AA, Spinhoven P, Schmidt JT, Zwinderman AH, Rabe KF and Bel EH (2005) Risk factors of frequent exacerbations in difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J* 26, 812-818.

Teodorescu M, Barnet JH, Hagen EW, Palta M, Young TB and Peppard PE (2015) Association between asthma and risk of developing obstructive sleep apnea. *Jama* 313, 156-164.

Thomas M, Kay S, Pike J, Williams A, Rosenzweig JR, Hillyer EV and Price D (2009) The Asthma Control Test (ACT) as a predictor of GINA guideline-defined asthma control: analysis of a multinational cross-sectional survey. *Prim Care Respir J* 18, 41-49.

Tojo N, Suga H and Kambe M (2005) [Lung function testing --the Official Guideline of the Japanese Respiratory Society]. *Rinsho Byori* 53, 77-81.

Wilson SR, Rand CS, Cabana MD, Foggs MB, Halterman JS, Olson L, Vollmer WM, Wright RJ and Taggart V (2012) Asthma outcomes: quality of life. *J Allergy Clin Immunol* 129, S88-123.

Zung WW (1965) A SELF-RATING DEPRESSION SCALE. *Arch Gen Psychiatry* 12, 63-70.