

COPD 最新の話題

座談会

まもなく日本呼吸器学会から『ACO 診断と治療の手引き』改訂版が発刊されます。本座談会では、①日本から発表された簡易な ACO 質問票、②機械学習ツールは喘息、COPD、ACO を正確に診断できるかの検討、③喘息と COPD では好酸球のサブタイプが異なること、④COPD における ICS に治療反応が良好なクラスターの特定、⑤腸管マイクロバイオーームが喘息、COPD の発症予測因子であること、⑥COPD 患者におけるフリーラジカル消去能力の検討、の 6 論文を解説いただきました。今後鑑別診断に役立つ可能性のある、喘息と COPD の病態の特徴が明らかになりました。

喘息、COPD、ACO の 鑑別診断に役立つ 病態のさまざまな相違点

Round Table Discussion

出席者



室 繁郎 先生
奈良県立医科大学
呼吸器内科学講座
教授 [司会]



松本 久子 先生
近畿大学医学部
呼吸器・アレルギー
内科学教室主任教授



小林 哲 先生
三重大学大学院
医学系研究科
呼吸器内科学分野教授



谷村 和哉 先生
奈良県立医科大学
呼吸器内科学講座
助教



ACOはその疾患概念の捉え方、診断・治療法など
まだまだ課題の多い領域ではありますが、
実臨床では多数の患者さんがおられます。
この度日本呼吸器学会から手引きの改訂版を出版するのも
意義のあることだと改めて考えております。

室 喘息とCOPDのオーバーラップ (ACO) について、国際的には、2020年にGOLDがACOとの決別宣言ともとれる「われわれは喘息とCOPDのオーバーラップについてはもはや言及せず、その代わりに、喘息とCOPDはいくつかの共通の症状や臨床的特徴を共有する可能性はあるものの、異なる疾患であることを強調する」と記載しました¹⁾。一方で、GINA2022では依然として「Chapter 5. Diagnosis and initial treatment of adults with features of asthma, COPD and both (‘asthma-COPD overlap’)」という章が設けられています²⁾。しかしいずれにせよ、日本においてACOの診断および治療の目安を示すことが必要なため『ACO診断と治療の手引き』³⁾を日本呼吸器学会で改訂中*です。

このことを踏まえ、今回の論文解説座談会は、ACOを中心テーマとし、ACOの診断に関する論文を2編、喘息およびCOPDの病態に関する論文を3編選びました。

それではまず、ACOを診断する質問票を作成した日本からの報告を、松本先生に解説お願いします。

(*：『喘息とCOPDのオーバーラップ診断と治療の手引き2023』は2024年1月に発刊予定です。)

精度の高いACO質問票 「ACO-Q」

松本 『Allergology International』に掲載された「Questionnaire for diagnosing asthma-COPD overlap in COPD : Development of ACO screening questionnaire (ACO-Q).」⁴⁾を紹介します。

この研究はCOPD患者におけるACOを抽出するためのシンプルな質問票を作成することを目的としています。COPDにおいて喘息を合併しているかを見極めることはICSの要否を決定するために重要ですが、従来の診断基準⁵⁾では呼吸機能検査(気道可逆性)や呼気の検査(FeNO)が求められ、コロナのパンデミック下ではこれらの検査が困難なため、臨床現場では簡便な質問票の確立が求められてきました。

しかし、症状だけをみた場合のACO診断に対する感度・特異度は不明であるため、帝京大学の鈴木有季先生、長瀬洋之先生らが、帝京大学の外来COPD患者106例をエントリーして、実際には100例の解析をされました。COPDはGOLD、ACOは『ACO診断と治療の手引き2018』⁵⁾に基づいて診断されています。

結果ですが、100例中53例(53%)

がACOと診断されました。非ACOのCOPDと比較して、ACOは、BMI、血中総IgE、FeNOが有意に高いという特徴がみられました。薬剤処方については、ACO診断前のICS、ロイコトリエン受容体拮抗薬の使用が有意に多いのですが、それでもICSは37.7%にしか処方されていませんでした。COPD-Q、COPD-PSもACOで有意に高く症状が強いことがわかりました。

質問票の作成ですが、まず3人の呼吸器専門医が喘息やACOのガイドラインに基づいて10項目を抽出しました。①喘息の既往、②アレルギー性鼻炎の既往、③喘息の家族歴、④喘鳴、⑤安静時の呼吸困難感、⑥症状の日内変動、⑦夜間の覚醒、⑧天候や季節による変動、⑨運動誘発性の発作、⑩職業やストレスによる症状、の10項目です。

この10項目について、ACOと非ACOのCOPDで比較したところ、アレルギー性鼻炎の既往以外はすべてACOで有意に陽性率が高いという結果でした。そして、各項目のACO予測力をロジスティック回帰モデルに入れたところ、喘息の既往、喘鳴、安静時の呼吸困難感、夜間の覚醒、天候や季節による変動の5項目が特に有意で、ACOの診断に寄



各項目のACO予測力をロジスティック回帰モデルに入れたところ、
喘息の既往、喘鳴、安静時の呼吸困難感、
夜間の覚醒、天候や季節による変動の5項目が特に有意で、
ACOの診断に寄与する因子として残りました(図1)。

与する因子として残りました(図1)。
なおFeNO $\geq$ 35ppbと関連していた
のは、喘息の既往、喘息の家族歴、
職業やストレスによる症状でした。

残った5項目でACOスクリーニン
グ質問票を作成しました。その際、
喘息の既往がACO診断に対する寄

与度が高かったため2点を付与して
います。その他は1点を付与して、0
から6点の質問票(ACO-screening
questionnaire: ACO-Q)が完成し
ました(表1)。

このACO-Qの診断能ですが、0点
だった36例中33例(91.7%)が非

ACOのCOPDと診断されました。
また3点以上の患者全員がACOと診
断され、ACOの判別能は高いと考
えられました。ROC曲線を求めます
と、AUCはCOPD-PSが0.713、
COPD-Qが0.633であったのに対し、
ACO-Qは0.883(95% CI: 0.806-

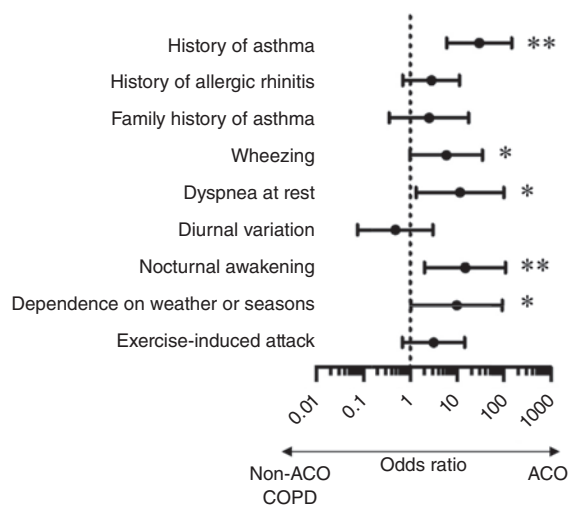


図1 ACO予測因子の多変量解析

(Suzuki Y, et al. Allergol Int. 2023;72(3):394-401.より引用)

表1 ACO-Qのアイテムのスコアリング

Item	Scaled estimate	Adjusted OR	95% CI	p-value	Assigned point
History of asthma	0.217	22.14	5.38-91.04	<0.0001**	2
Wheezing	0.072	6.68	1.36-32.76	0.015*	1
Dyspnea at rest	0.108	10.31	1.58-67.38	0.0073*	1
Nocturnal awakening	0.103	10.65	1.95-58.03	0.0041*	1
Dependence on weather or seasons	0.072	8.32	1.47-47.11	0.013*	1

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

(Suzuki Y, et al. Allergol Int. 2023;72(3):394-401.より引用)



本研究では、安定期COPD患者における
フリーラジカル消去能力の特徴的なプロファイル
明らかにすることができました。
フリーラジカル消去能力のプロファイルは
COPD発症と関連している可能性があります。

0.933)と精度が高いことがわかりました。またFeNOの0.691、血中好酸球数の0.613と比較しても良好でした。

次に各点数をカットオフ値とした場合のACO診断の感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率をみますと、最良のカットオフ値は1点だとのことですが、3点以上である場合、特異度が100%、陽性的中率が100%であり、3点は非常に意味があると考えられました。

この結果は、53例のCOPD患者から成る検証コホートで確認されて再現性が認められ、ROC曲線のAUCは0.904でした。

結論として、この5項目でできたACO-Qにはかなりの診断正確性があり、3点以上の場合ACOと診断してICSによる治療が強く推奨され、1点か2点の場合はさらにFeNOや末梢血好酸球数などのタイプ2炎症指標を参考に確認することを勧めるとしています。その背景には、最終的にACOと診断された患者でも診断前には37.7%しかICSが使用されていなかったという現状に対する懸念があると考えられます。

室 表1の喘息の既往、喘鳴、安静時の呼吸困難感、夜間の覚醒、天候や季節による変動という5項目は、

今回の研究対象となった、すでにCOPDと診断されている患者でなくとも、私たちが喘息の診断をする際に重要視している項目で、その重要性が再確認されたのかと思います。また、喘息の診断をする場合にこの5項目を見落としてはならないというメッセージではないかと思いますが、松本先生、いかがですか。

松本 そのとおりで、これはCOPD患者に限らず喘息を疑う場合に見落としてはならない質問項目だと思います。よい項目が抽出されたと思います。

機械学習ツールは ACOの診断が困難

室 それでは続いて、機械学習ツールの喘息、COPD、ACO診断精度を検討した研究の解説を小林先生をお願いします。

小林 『The Journal of Allergy and Clinical Immunology : In practice』に掲載された「Diagnostic Performance of a Machine Learning Algorithm (Asthma/Chronic Obstructive Pulmonary Disease [COPD] Differentiation Classification) Tool Versus Primary Care Physicians and Pulmonologists in Asthma, COPD, and Asthma/COPD Over-

lap.」⁶⁾を紹介します。

この研究は、喘息、COPD、ACOについて、プライマリケア医 (PCP) および呼吸器専門医と比較したAsthma/COPD Differentiation Classification (AC/DC) ツールの診断精度を検討したものです。

AC/DCは大きなプロジェクトであり、International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) のAC/DC運営委員会には、Alan Kaplan先生やDavid Price先生など著名な方が参加しています。その背景には、喘息とCOPDの診断の誤りやそれによる不適切な治療への危惧があります。機械学習は繰り返しデータを学習させることによって精度を高めていきますが、このプロジェクトの目的はAC/DCツールが喘息とCOPDの診断においてPCPをサポートできるようにすることです。

AC/DC機械学習ベース診断ツールは、35歳以上の400,000例以上の患者の電子医療記録から12のパラメーターを用いて作成しました。①FEV₁、②FEV₁/FVC、③喫煙歴pack-year、④呼吸器疾患発症時の年齢、⑤BMI、⑥呼吸困難、⑦喘鳴、⑧咳嗽、⑨アレルギー性鼻炎の診断、⑩現喫煙、⑪喫煙歴なし、⑫慢性鼻炎の診断、の12項目が最も影響のあ



AC/DC ツールは、35歳以上の
喘息およびCOPD患者の診断をするにあたって、
PCPおよび呼吸器専門医と比較して
優位な診断精度を示しましたが、
ACOは診断できませんでした。

る変数としてAC/DC ツールに使用
されました。

研究の方法ですが、ステップ1と
して、AC/DC ツール作成に参画し
ている3名のPCPと4名の呼吸器専
門医からなる7名のエキスパートパ
ネルが、116例を、喘息 (n=53)、
COPD (n=43)、ACO (n=7)、そ
他 (n=13) に診断し、これを
referenceとしました。ステップ2で
は、9カ国から集められた180名の
PCPと180名の呼吸器専門医が、エ
キスパートパネルの診断した症例を
30症例ずつレビューしました。ステッ
プ3で、AC/DC ツールがすべての
エキスパートパネルの診断症例を評
価し、ステップ4で、喘息、COPD、
ACO 症例の評価におけるAC/DC
ツールと、PCPと、呼吸器専門医の
平均診断精度を比較しました。

喘息、COPD、ACOとエキスパー
トパネルに診断された患者の背景に
特筆すべき点はありませんでした。

結果ですが、平均診断精度は、
AC/DC ツールが73%、呼吸器専門
医が61%、PCPが50%と予想どお
りの順位でした。診断精度の差は、
AC/DC ツール vs PCPはAC/DC
ツールが中央値差24%で優位性でし
た ($p < 0.0001$)。AC/DC ツール vs
呼吸器専門医は12%で非劣性の $p <$

0.0001、優位性の $p = 0.0006$ でした。

次に、喘息、COPD、ACO 診断に
おけるAC/DC ツールとPCPと呼吸
器専門医の感度(再現率)、適合率(陽
性的中率)、F1スコア、陰性的中率、
特異度を検討しています(表2)。ま
ず感度(再現率)ですが、AC/DC ツ
ールは喘息とCOPDについては、PCP
および呼吸器専門医より高い数値を
示していますが、ACOについては1%
とよくありませんでした。適合率(陽
性的中率)については、AC/DC ツ
ールは喘息とCOPDについては、PCP
および呼吸器専門医とほぼ同等です
が、ACOに関しては5%とやはり低
い。F1スコアとは適合率と再現率の
調和平均で計算されるもので数値が
高いほどよいのですが、AC/DC ツ
ールは喘息とCOPDについては高い数
値となっていますが、ACOについ
ては2%とよくありませんでした。

次に、エキスパートパネルが診断
を容易(Easiest)、中等度(Middle)、
困難(Hardest)と判断した症例に対
するAC/DC ツール、PCP、呼吸器
専門医の診断精度をみますと、PCP
や呼吸器専門医は診断が困難になる
につれて診断精度が低下していきま
すが、AC/DC ツールはどの診断難
易度についても69%から78%の高い
診断精度を維持していることがわか

りました。

評価者間の診断の一致をFleiss'
kappa係数で見ますと、呼吸器専門
医は徐々に診断一致率が高くなり
100%に達していますが、PCPでは
そこまで上昇しておらず、AC/DC
ツールは高値のまま横ばいという結
果でした。

エキスパートパネルが診断した際
に、喘息、COPD、ACOと診断され
た患者群を「primary case set」とし、
それ以外の診断をされた患者を含ん
だ群を「exploratory case set」とし
ました。これらの患者群に対する、
AC/DC ツール、PCP、呼吸器専門
医の診断精度をみますと、PCPと呼
吸器専門医では、primary case set
とexploratory case setに対する診
断精度は同様でしたが、AC/DC ツ
ールは、primary case setに対しては
73%と高い診断精度を示したものの、
exploratory case setに対しては診
断精度は51%に低下していました。

最後にエキスパートパネルの診断
と、AC/DC ツール、PCP、呼吸器
専門医の診断一致度を詳細に検討し
た混同行列(confusion matrix)を紹
介します。呼吸器専門医では、喘息、
ACO、COPD、その他と診断したも
のが、かなりエキスパートパネルの
診断と一致しています。PCPではエ

キスパートパネルとの診断一致度は若干低下します。しかし、AC/DCツールでは、喘息とCOPDの診断一致度はかなり高いものの、ACOの診断がほとんどできておらず、COPDと診断してしまっていること

が明らかになりました。

結論として、AC/DCツールは、35歳以上の喘息およびCOPD患者の診断をするにあたって、PCPおよび呼吸器専門医と比較して優位な診断精度を示しましたが、ACOは診

断できませんでした。

本研究のlimitationとしては、35歳未満が検討されていないことと、12項目のうちの⑨アレルギー性鼻炎と⑫慢性鼻炎の区別が患者には難しく、間違っているとACOの診

表2 喘息、COPD、ACO診断におけるAC/DCツールとPCPと呼吸器専門医の感度（再現率）、適合率（陽性的中率）、F1スコア、陰性的中率、特異度

Measures	Asthma* (n = 36)	COPD* (n = 36)	ACO* (n = 7)
Sensitivity (recall) (median [95% CrI])			
AC/DC	74% (65 to 81)	87% (80 to 91)	1% (0 to 6)
PCPs	39% (31 to 48)	62% (54 to 69)	41% (26 to 58)
Pulmonologists	52% (44 to 60)	73% (66 to 80)	47% (31 to 64)
AC/DC vs PCPs	35% (30 to 39)	25% (20 to 30)	− 40% (− 54 to − 25)
AC/DC vs pulmonologists	21% (17 to 26)	13% (10 to 18)	− 46% (− 60 to − 30)
Pulmonologists vs PCPs	13% (9 to 18)	11% (7 to 16)	6% (− 1 to 14)
Precision (positive predictive value) (median [95% CrI])			
AC/DC	88% (81 to 93)	66% (54 to 77)	5% (1 to 24)
PCPs	82% (73 to 89)	74% (63 to 82)	14% (6 to 27)
Pulmonologists	88% (80 to 93)	81% (71 to 88)	22% (10 to 39)
AC/DC vs PCPs	6% (1 to 12)	− 7% (− 12 to − 3)	− 8% (− 17 to 4)
AC/DC vs pulmonologists	1% (− 3 to 5)	− 15% (− 20 to − 10)	− 15% (− 28 to − 3)
Pulmonologists vs PCPs	5% (1 to 10)	7% (4 to 11)	7% (3 to 13)
F1 score (median [95% CrI])			
AC/DC	80% (74 to 85)	75% (66 to 82)	2% (1 to 10)
PCPs	53% (44 to 61)	67% (60 to 73)	21% (10 to 35)
Pulmonologists	65% (58 to 72)	77% (70 to 82)	30% (15 to 46)
AC/DC vs PCPs	27% (22 to 33)	8% (2 to 13)	− 18% (− 31 to − 8)
AC/DC vs pulmonologists	15% (11 to 19)	− 2% (− 7 to 3)	− 27% (− 42 to − 13)
Pulmonologists vs PCPs	13% (8 to 17)	10% (6 to 13)	8% (4 to 14)
Negative predictive value (median [95% CrI])			
AC/DC	81% (71 to 88)	85% (75 to 92)	91% (84 to 96)
PCPs	65% (54 to 74)	72% (61 to 81)	93% (87 to 97)
Pulmonologists	70% (60 to 79)	79% (70 to 87)	94% (89 to 98)
AC/DC vs PCPs	16% (12 to 20)	13% (8 to 18)	− 2% (− 5 to 0)
AC/DC vs pulmonologists	10% (7 to 14)	5% (2 to 10)	− 3% (− 6 to − 1)
Pulmonologists vs PCPs	6% (4 to 8)	7% (4 to 11)	1% (0 to 3)
Specificity (median [95% CrI])			
AC/DC	92% (88 to 95)	63% (53 to 72)	98% (96 to 99)
PCPs	93% (91 to 95)	82% (77 to 85)	77% (74 to 80)
Pulmonologists	94% (92 to 96)	86% (81 to 89)	84% (81 to 87)
AC/DC vs PCPs	− 1% (− 4 to 2)	− 19% (− 27 to − 12)	21% (18 to 24)
AC/DC vs pulmonologists	− 2% (− 5 to 1)	− 23% (− 30 to − 16)	13% (11 to 16)
Pulmonologists vs PCPs	1% (− 1 to 3)	4% (1 to 7)	7% (5 to 10)

* : n には、少なくとも 1 つの多重代入に対して少なくとも 1 つのアルゴリズムによって拒否されなかった喘息、COPD、ACO 患者のみが含まれる。

(Kocks JWH, et al. J Allergy Clin Immunol Pract. 2023 ; 11 (5) : 1463-1474. より引用)

断に影響を与えるだろうという点です。つまりACOについてはまだ診断能力不足なので、さらなるトレーニングが必要な機械学習ツールということになると思います。

室 ACOの診断においては、機械学習はまだ臨床医にかなわないという理解しました。機械学習に用いた指標だけでは、気道疾患に伴う症状を細かく拾い切れていないのでしょうか。

小林 そうですね。これからいろいろデータをたくさん入れていく必要があると思います。ACOのように喘息とCOPDとどちらか判別しにくいという状況の診断においてはまだ能力不足です。これからよいツールに進展していくと思います。

室 ACOはその疾患概念の捉え方、診断・治療法などまだまだ課題の多い領域ではありますが、実臨床では多数の患者さんがおられます。この度日本呼吸器学会から手引きの改訂版を出版するのも意義のあることだと改めて考えております。

喘息とCOPDでは好酸球のサブタイプが異なる

室 次に病態に関する論文に移ります。喘息患者とCOPD患者の末梢血好酸球のサブタイプを比較した研究について、谷村先生に解説をお願いします。

谷村 『American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine』に掲載された「Eosinophil Subtypes in Adults with Asthma and Adults

with Chronic Obstructive Pulmonary Disease.」⁷⁾を紹介します。

まず研究の背景として、好酸球は単なる炎症性細胞ではなく、健常者において、腸におけるIgA応答、粘液の産生、脂肪組織におけるインスリン感受性や褐色脂肪への変換などさまざまな生理学的役割を有していることを挙げています⁸⁾⁻¹⁰⁾。そして好酸球は消化管には多く存在するが、肺は好酸球にとっての自然環境ではないため、肺に好酸球が存在すること自体が、多くの場合、局所的な異常炎症反応を示唆しています。

喘息において、好酸球は重要な役割を果たして、血中好酸球数の上昇はアウトカム不良と関連しております¹¹⁾、喘息エンドタイプの分類に役立ち¹²⁾、さまざまなサイトカインに対するモノクローナル抗体が好酸球数の高い患者の管理に役立っています。

一方COPDにおいては、血中好酸球数は、増悪抑制におけるICSの有効性と直接関係する第一のバイオマーカーであり^{13) 14)}、逆に血中好酸球数が100 cells/ μ L未満であればICSへの反応が乏しいことが示唆されると報告されています¹⁵⁾。そしてIL-5系を標的とした2つのモノクローナル抗体の臨床試験では、増悪歴のあるCOPD患者の血中好酸球数は低下しましたが、増悪発現率、健康状態、呼吸機能への影響はわずかでした^{16) 17)}。

このように喘息患者とCOPD患者では同じ生物学的製剤に対して異な

る反応を示したことから、本研究では、喘息とCOPDでは好酸球のサブタイプが異なるという仮説を立てて検討しました。

フローサイトメトリーと共焦点顕微鏡を用いて、好酸球表面蛋白の違いを特定した既報¹⁸⁾に基づき、血液サンプル中の好酸球を①常在性好酸球(resident eosinophils: rEos, Siglec-8⁺CD62L⁺IL-3R^{lo})と②炎症性好酸球(inflammatory eosinophils: iEos, Siglec-8⁺CD62L^{lo}IL-3R^{hi})に分類しました。rEosはTh2反応を減衰させる恒常性維持機能があり、iEosはIL-5によって招集されてTh2炎症に直接関与します¹⁸⁾。IL-5の受容体も併せて検討されました。

結果ですが、患者背景は、COPD患者(n=10)、COPDのない喫煙者(n=10)、喘息患者(n=10)、健常者(n=10)で比較しており、患者と健常者の間では、年齢、年齢分布、現喫煙、pack-years、%FEV₁、FVC、%FVC、%FEV₁/FVC、好酸球数、増悪、入院、ICSの使用に有意差が認められましたが、COPD患者と喘息患者の間では、年齢と%FEV₁に有意差は認められませんでした。喘息患者では他の群と比較して好酸球数、IgEが高値で、他の3群において差はなく、好酸球数300をカットオフ値として患者の割合を比較したところ、好酸球数>300の患者は、COPD患者で20%、COPDのない喫煙者で10%、喘息患者で56%、健常者で10%であり、喘息患

者は好酸球数の高い患者が多く含まれていました。なお、この喘息患者は生物学的製剤による治療を受けていません。

次に主要な結果である、4群の好酸球サブタイプの違いを示します(表3)。iEosの割合は喘息患者(25.3 ± 15%)において、他の3群(COPD 0.7 ± 1.1%、COPDのない喫煙者 0.1 ± 0.2%、健常者 0.67 ± 1.7%、 $p < 0.001$)と比較して有意に高いことが示されました。健常者、COPDのない喫煙者、COPD患者の間で、iEosおよびrEosについて違いは認められませんでした。観察されたiEos割合の最高値は、COPDで5.6%、COPDのない喫煙者で0.6%、健常者で5%なのに対し、喘息患者では43.1%でした。

好酸球数でマッチさせても、COPDと比較して、喘息患者におけるiEosの割合は高いままであり、iEosの割合が喘息とその他の群で異なるということが本研究における重

要な所見であったといえると思います。

4群のそれぞれの好酸球サブタイプの共焦点顕微鏡像をみると(図2)、好酸球特異的マーカーとされるSiglec-8については4群で発現の差がありませんが、血管から組織への遊走を制御する分子であるCD62Lは喘息患者のiEosで発現が低下しています。IL-5受容体 α であるCD125は喘息患者のiEosで高発現していました。

また、血中好酸球数とiEosの関係をみると、血中好酸球数が増加するにしたがって総iEos数も増加しますが、血中好酸球数が増加してもiEosの割合は変化しないことが示されました。iEosの割合は血中好酸球数に依存しないということです。

これらの結果は、COPD 59例と喘息17例からなる検証コホートでも同様でした。この検証コホートでは、rEosおよびiEosの数は、COPD患者のGOLDグレードを通して同様で

あり、前年の増悪回数、IgE濃度、ICSの使用と関連がないことを確認しました。

Discussion部分に、iEosの存在が呼吸器の好酸球性疾患のさらなる理解につながるのではないかと、iEosが治療反応性を予測しうるとしたら生物学的製剤の処方決定に有用ではないかと、恒常性維持機能を有しているrEosを維持しながらiEosを標的とした研究をデザインできるのではないかなどと述べられていました。

最後にlimitationとして、横断研究のため細胞の縦断的な変化がわからなかったこと、各群が10例と少なかったこと、フローサイトメトリーのために好酸球のいくつかが刺激されてiEosに変化した可能性があることを挙げていました。

室 表面マーカーの異なるrEosとiEosの割合が、喘息とCOPDでは差があることがわかりました。これは将来的にACOも含めた診断に役立つ可能性があるのではないかと

表3 4群の患者における好酸球サブタイプの違い

	Group				COPD Validation Cohort (n = 59)	Asthma Validation Cohort (n = 17)	P Value (Controlling for Sex, Age and FEV ₁ % predicted)
	COPD Matched Group (n = 10)	Smokers without COPD (n = 10)	Patients with Asthma (n = 10)	Healthy Subjects (n = 10)			
Eosinophils, cells/ μ L	200 ± 98	192 ± 135	607 ± 429	203 ± 92	239 ± 181	609 ± 826	< 0.001
≤ 150	3 (30)	4 (40)	—	3 (30)	17 (29)	1 (6)	—
150-299	6 (60)	5 (50)	5 (50)	6 (60)	29 (49)	6 (35)	—
300-499	1 (10)	—	—	1 (10)	8 (14)	6 (35)	—
≥ 500	—	1 (10)	5 (50)	—	5 (8)	4 (24)	—
Eosinophils, %	2.7 ± 1.3	2.6 ± 1.8	8.4 ± 7.5	3.0 ± 1.8	2.9 ± 1.9	7.6 ± 8.5	< 0.001
rEos, %*	99.3 ± 1.1	99.9 ± 0.2	74.4 ± 15.4	99.3 ± 1.7	99.5 ± 1.1	77.1 ± 13.3	< 0.001
iEos, %*	0.70 ± 1.10	0.14 ± 0.24	25.59 ± 15.38	0.67 ± 1.72	0.48 ± 1.1	23.17 ± 13.30	< 0.001

*：喘息と他の群との差。

(Cabrera López C, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2023 ; 208 (2) : 155-162. より引用)

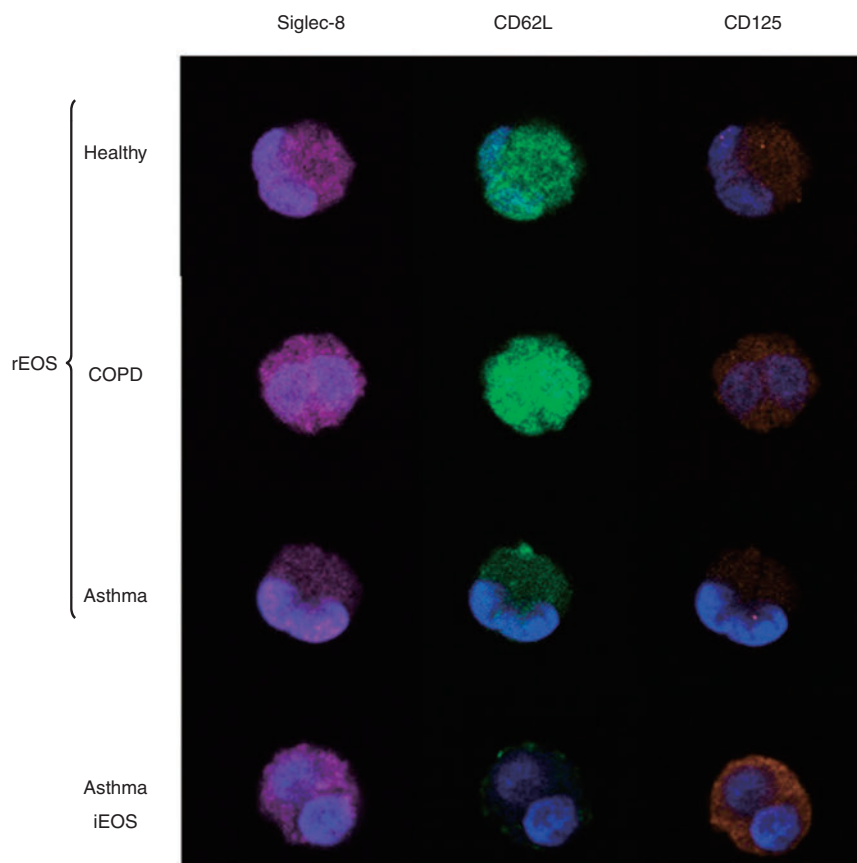


図2 4群の患者における好酸球サブタイプの共焦点顕微鏡像

(Cabrera López C, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2023; 208 (2): 155-162. より引用)

います。

松本 この表面マーカーは『The Journal of Clinical Investigation』¹⁸⁾のマウスでの実験をもとにしたものですね。ヒトでの検討は初めてなのではないかと思いますが、好酸球の表面マーカーの違いによって遺伝子発現なども異なっているのでしょうか。

谷村 この研究は細胞を表面マーカーに基づいて分類されているのみでそれぞれの機能については評価されていません。CD62Lの発現で好酸球を分類し気道平滑筋細胞への影響を評

価した報告¹⁹⁾などみられるものの、ヒト好酸球の表面マーカーの違いによる遺伝子発現の差異についてまだ十分な検討はなされていないと思います。

COPDにおけるICSによる 治療反応が良好なクラスター

室 2型炎症は主に気管支喘息の特徴ではありますが、一部のCOPDにも見られるとされています。次の論文では、COPDにおけるTh2炎症の強いクラスターとICS反応性を検討した研究の解説を松本先生にお願い

します。

松本 『Thorax』に掲載された「Th2 high and mast cell gene signatures are associated with corticosteroid sensitivity in COPD.」²⁰⁾を紹介し

ます。
COPD患者のなかには、喘息の既往がなくても、血中好酸球数の高い好酸球性フェノタイプが存在して、ICSの恩恵を受ける可能性があることが示されています²¹⁾⁻²⁵⁾。実際、著者らのグループは、COPDにおける気管支生検の遺伝子発現プロファイリングはACO患者を特定でき、

Th2炎症プロファイルを反映して、短期および長期のICS治療反応が良好であることを報告しています²⁶⁾。

また、著者らは、U-BIOPRED喘息コホートを用いて、Th2高/高好酸球および非Th2喘息患者の喀痰の発現変動遺伝子の階層的クラスタリングという方法で、3つのTAC (transcriptome-associated clusters) を特定しました²⁷⁾。本研究は、この喘息で得られた遺伝子発現シグネチャーが、ステロイド感受性のあるCOPD患者のサブグループを特定できるかを目的としています。結果としては、COPDにおいてもTAC1に相当するTh2 highの患者群は存在し、ICS反応性を決定する遺伝子はマスト細胞関連遺伝子でありました。

方法ですが、30ヵ月のICS±LABA治療を受けたGLUCOLD研究のCOPD患者46例を対象に、気管支生検のトランスクリプトームにおける3つのTACのenrichment score (ES) の分布をgene set variation analysisを用いて調査しました。同定されたシグネチャーは、治療後の縦断的臨床的変数との関連を調べられました。発現変動遺伝子とcellular convolutionは、重要な調節遺伝子と細胞タイプを特定するのに使用されました。

結果ですが、ベースライン時のCOPD患者の気管支生検は、3つのTACのシグネチャーの広範な発現を示しました。1つ目はIL13/Th2シグネチャーと関連し、これは喀痰好酸球の高いTAC1シグネチャーに相当

しました。2つ目はインフラマソームシグネチャーと関連し、好中球の高いTAC2シグネチャーに相当しました。3つ目はOXPHOSのみでは特徴づけられませんでした。irreversible smoking signatureが高くTAC3に相当しました。

患者背景ですが、いずれのクラスターも男性が80%前後でした。喫煙者はTAC3が100%なのに対し、TAC1は69.2%、TAC2は22.2%でした。%FEV₁はいずれも60%程度でした。

ベースライン時のTACシグネチャーと臨床的変数の関連をみると、%FEV₁および%RV/TLCという呼吸機能とはどのTACも関連していませんでしたが、TAC1は喀痰好酸球数と $\rho=0.3181$ で有意に関連していました。さらに興味深いことにはTAC1は喀痰好中球数とも $\rho=0.5407$ で有意に関連しており、これは喘息とCOPDの違いかと思いました。

TAC1、TAC2、TAC3それぞれの関係をみると、TAC1とTAC3は弱い負の相関がみられ($\rho=-0.3332$, $p=0.0106$)、TAC2とTAC3は正の相関が認められました($\rho=0.4927$, $p<0.0001$)。

各クラスターのICSへの反応性をみるために、ベースライン時から4群に分けて治療を行っています。①プラセボ群 (プラセボ30ヵ月)、②ICS群 (ICS 30ヵ月)、③ICS/LABA群 (ICS + LABA 30ヵ月)、④ICS/プラセボ群 (ICS 6ヵ月後プラセボに

切り替え24ヵ月)で、LABAはあまり遺伝子発現に影響しないため②と③は併せてICS±LABA群として解析されています。

薬剤投与とTAC1、TAC2、TAC3のESの関係をみると、TAC1のESのみがICS±LABA投与によって有意に低下していました(6ヵ月後: $p=0.0031$ 、30ヵ月後: $p<0.0001$ 、)。ICS/プラセボではICS投与中に有意に低下し($p=0.0025$)、プラセボに切り替えると低下は鈍化しています。TAC2およびTAC3のESについては、ICS投与によって有意な変化は認められませんでした。

ICS投与30ヵ月後の気管支鏡生検でTAC1でESが低下したことに寄与する遺伝子は、IL1RL1 (IL-33の受容体、ST2)、TPSB2 (tryptase beta 2)、CPA3 (carboxypeptidase A3、メタロプロテイナーゼの1つ)であることがわかりました()。TARPも検出されましたが、これについてはあまり詳細に記載されていません。

IL1RL1、TPSB2、CPA3の3つがICS反応性と関連する遺伝子としてさらに詳細に検討されています。これらの遺伝子は、シングルセルRNA-seqで、いずれもマスト細胞に集中的に発現していることがわかりました。

そこで気管支生検におけるマスト細胞の割合をみると、ICS±LABA投与で30ヵ月後に有意に低下していました($p=0.0002$)。ICS/プラセボ

では、ICSの投与によって有意に低下 ($p=0.0004$) するものの、プラセボへの切り替えによって回復していました ($p=0.0379$)。マスト細胞のESもマスト細胞数も同じ傾向が認められました。

CPA3とTPSB2はほぼマスト細胞に特異的に発現しますが、IL1RL1はさまざまな細胞に発現しているの、気道上皮細胞をALI法で培養してステロイドを投与すると、やはりIL1RL1は発現低下することが確認されました。

次に、それぞれのTACのESと、好酸球や好中球とその変化、呼吸機能との関係を検討しています。TAC1のESは好酸球および好中球と

正の相関を有していました。変化については、好酸球および好中球がたくさん減った例ほどTAC1のESが高かったことが示されており、炎症が強い例ほどICSの効果がよくみられたということだと思います。TAC3のESはFEV₁の非改善に関連していた一方、TAC1のESが高い例ほどRV/TLCが改善していました。TAC1の集団は好酸球および好中球性炎症によって末梢の気流閉塞が起こっていたのではないかと考えられました。

室 COPDの気管支生検をトランスクリプトーム解析したら、ICS反応性に関連する遺伝子の発現がマスト細胞に集中しているという結果は

たいへん興味深いと思います。かつて、ICS/LABAがCOPD治療に導入された初期に、ICS/LABAがCOPDの気道炎症を抑制するかという研究がありました。その研究でも、総好中球数は低下しませんでした、喀痰総好酸球数とマスト細胞数が低下したという結果²⁸⁾で、本研究の結果との一貫性を感じました。

松本 喘息でもIL1RL1、TPSB2、CPA3は注目されていますが、本研究ほどマスト細胞とは結び付いていません。それが本研究ではマスト細胞との関係が鮮明になりました。

室 今後も慢性気道疾患の病態への関与という視点で、マスト細胞は注目されるでしょうか。

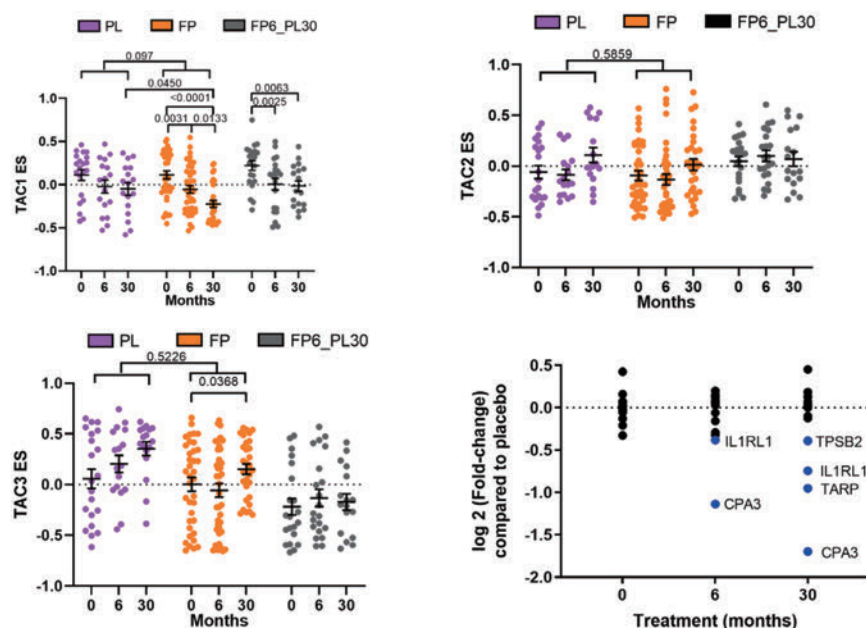


図3 気管支由来のTACシグネチャーとICSの影響との関係

PL: プラセボ群 (プラセボ 30 ヶ月)、FP: ICS ± LABA 群 (ICS ± LABA 30 ヶ月)、FP6_PL30: ICS/ プラセボ群 (ICS 6 ヶ月後プラセボに切り替え 24 ヶ月)

(Faiz A, et al. Thorax. 2023; 78 (4): 335-343.より引用)

松本 喘息においては、マスト細胞は特にIL-6との関係でも注目され続けています。

腸管マイクロバイオーームは喘息・COPD発症の予測因子

室 マイクロバイオーームと疾患との関連は呼吸器分野においても近年話題になっています。本日小林先生にご解説いただくのは、腸管のマイクロバイオーームが喘息やCOPDの発症を予測するかについての研究です。

小林 『Journal of Allergy and Clinical Immunology』に掲載された「The gut microbiome is a significant risk factor for future chronic lung disease.」²⁹⁾を紹介します。

本研究は喘息およびCOPD発症に対する腸管のマイクロバイオーームの関連を検討したものです。喘息およびCOPDは慢性呼吸器疾患の主要なものであり、健康および経済に相当な負荷を引き起こしています。喘息とCOPDは、さまざまなフェノタイプとメカニズムを有するheterogeneousな疾患であり、呼吸機能検査が診断の基本ではあるものの完全に鑑別できるわけではないので、今回腸管のマイクロバイオーームを予測因子に入れたらどうかということで検討が行われました。

もともと細菌は感染症として注目を浴びて培養同定が行われてきたのですが、最近は次世代シーケンサーが登場して、マイクロバイオーーム、ゲノム情報をまとめて解析することができるようになっており、ヒトの

呼吸器および腸管のマイクロバイオーームの特徴づけにより、マイクロバイオーームと慢性呼吸器疾患の関連が認識されるようになりました^{30) 31)}。細菌叢は腸管で最も多いため、現在、gut-lung axis (腸肺軸) ということばが出てきて注目されています^{31) 32)}。

方法ですが、前向きに住民を対象としたコホート (FINRISK02: フィンランドで5年ごとに行われる慢性疾患リスク研究サーベイ: 2002年集積データ、n=7,115成人) からの糞便サンプルにshallow metagenomic sequencingが行われ、ベースライン時から15年間の喘息およびCOPDの発症についての国の行政健康登録簿由来の分類とリンクさせました。一般化線形モデルとCox回帰を用いて、微生物の分類群および多様性と疾患発症との関連を評価しました。予測モデルは勾配ブースティング決定木を備えた機械学習を用いて構築されました。モデルは、分類群の豊富さについて、個別に、または性別・年齢・BMI・喫煙状況を含む他の従来のリスク因子と組み合わせて評価しました。

結果ですが、患者背景は、COPDについて、非患者と比較して患者で男性が多い、年齢が高い、喫煙者が多いなどの特徴がありますが、BMIが非患者と患者で同様なのは日本と異なると思いました。

図4が主な結果となります。Aは門 (phylum) レベルでの腸管マイクロバイオーームのプロファイルを示しており、*Firmicutes*と*Bacteroidota*で

ほとんどを占めていました。Bは20の最も豊富な属 (genus) を示しています。Cは非患者と患者における細菌の多様性を比較したものです。ShannonとPielouとChao1の3つは多様性の指標で、高いほど多様性が維持されていることを示します。喘息については、非患者と比較して患者で多様性が低下していました。COPDについては、非患者と患者で多様性に差はみられませんでした。Dは主成分分析の結果ですが、喘息もCOPDも非患者と患者で分布の差は認められず、マイクロバイオーーム全体としては非患者と患者で差がないことがわかりました。Eは喘息とCOPDの患者において、正の関連のあったトップ10と負の関連のあったトップ10の属を示したものです。喘息とCOPDでは若干異なっており、COPDでは*Pseudomonas*が認められました。

次に、門 (phylum)、綱 (class)、目 (order)、科 (family)、属 (genus)、種 (species) 別に、喘息およびCOPDの発症予測能力をAUCで比較しますと、COPDでは最も細分類である種 (species) で一番予測能力が高かったのですが、喘息ではなぜか科 (family) で一番予測能力が高いという結果でした。

次に、単変量Coxモデルを用いて、性別、年齢、BMI、喫煙、腸管マイクロバイオーームの喘息およびCOPD発症予測能力を比較しました。喘息・COPDとも、他のリスク因子と比較して、腸管マイクロバイオーームスコ

アの予測能力は最も高く、C統計量は喘息が0.623、COPDが0.817でした。さらに統合モデルは発症予測能力を改善しました。喘息については、年齢 + 性別 + BMIのC統計量は

0.567であったのが、喫煙状態を追加すると0.626 ($p < 0.001$)、さらに腸管マイクロバイオーームスコアを追加すると0.656 ($p < 0.001$)に有意に改善しました。同様にCOPDについて

も、年齢 + 性別 + BMIのC統計量は0.735であったのが、喫煙状態を追加すると0.855 ($p < 0.001$)、さらに腸管マイクロバイオーームスコアを追加すると0.862 ($p < 0.01$)に有意

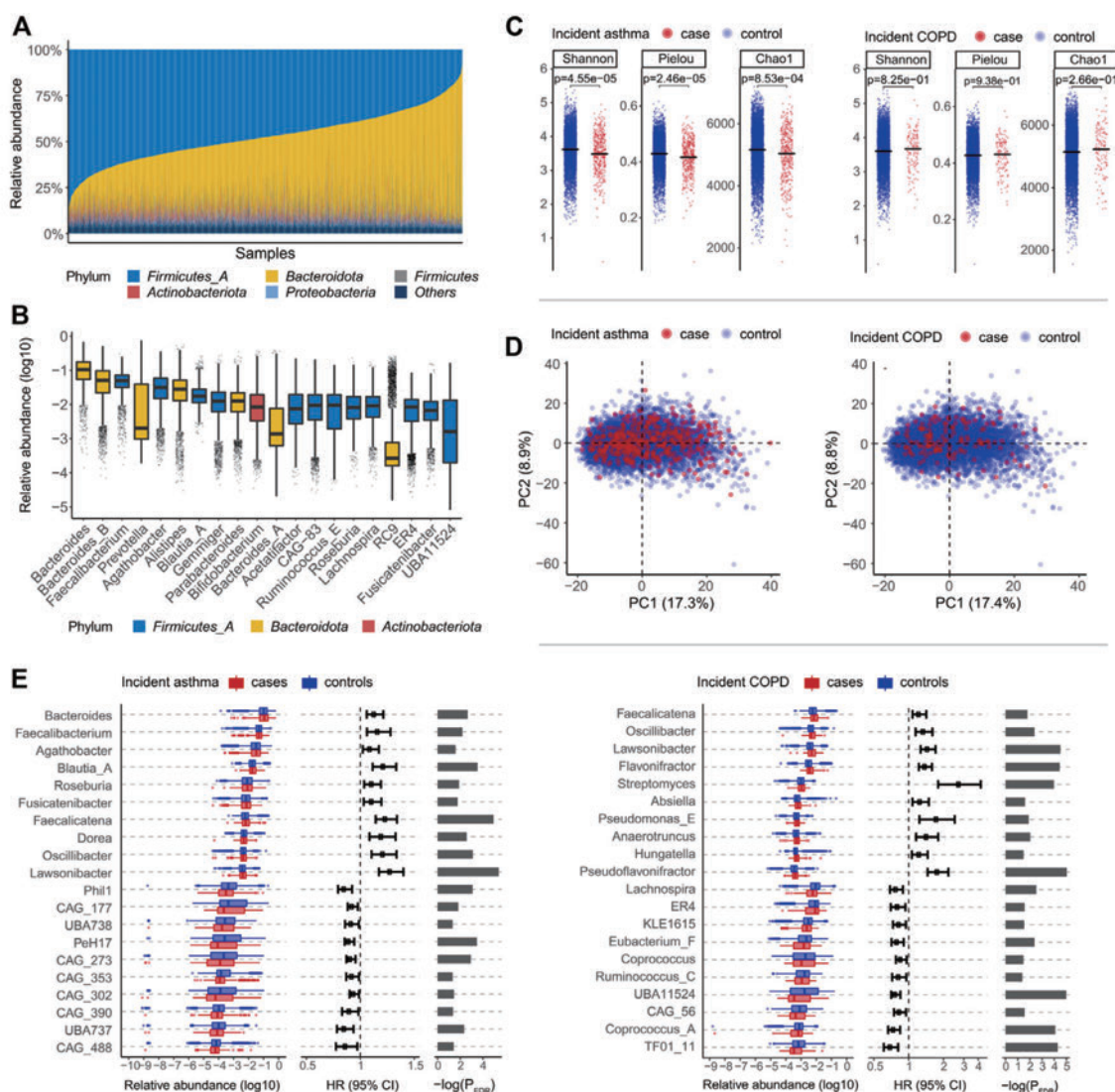


図4 腸管マイクロバイオーームの構成と特徴

A: 門 (phylum) レベルでの腸管マイクロバイオーームのプロファイル、B: 平均相対存在量で分類された最も豊富な 20 属 (genera) のボックスプロット、C: 患者と非患者の間の属 (genus) レベルでの Shannon、Pielou、Chao1 指数 (中央値は水平線で表示)、D: 属 (genus) レベルでの CLR 変換された存在量の主成分分析、E: Benjamini-Hochberg 補正により偽陽性率閾値 5%を超える ($PFDR < 0.05$) 喘息または COPD の発症と関連する属 (genera)、COPD または喘息と正または負の関連を有する最も多く存在する上位 10 の属 (genera) のみ。

(Liu Y, et al. J Allergy Clin Immunol. 2023; 151 (4): 943-952. より引用)

に改善しました。

結論として、腸管マイクロバイオームの様相は、COPDおよび成人発症喘息の発症と関連しており、喘息およびCOPDの従来型のリスク因子からはほぼ独立する予測バイオマーカーとなりうるとしています。

本研究にはlimitationがいくつかあり、1つ目はサンプルサイズは大きいもののフィンランド国内だけのものなので結果を一般化できないこと、2つ目は1人につき1回しか検体を採取していないので縦断的な変化がわからないこと、3つ目は食事や環境曝露の変化による影響が検討できていないこと、4つ目は電子医療記録を診断の基準にしているので疾患のフェノタイピングができていないこと、が挙げられていました。

室 腸管のマイクロバイオーームと15年間における呼吸器疾患との関連を検討する本研究は非常に興味深いと思いますが、精力的にマイクロバイオーームの研究をされている小林先生から見ていかがですか。

小林 本研究で検討しているのは気道ではなく腸管のマイクロバイオーームなので、腸内細菌叢の主なものが検出されています。喘息とCOPDで腸内細菌叢がどのように異なるか詳細な検討があったらよいと思いました。また気道のマイクロバイオーームの比較も必要だと思います。

室 本研究はフィンランドのみが対象でしたので、食生活の違う国ではどのようなデータが出るか興味がありますね。

小林 国ごとに検討するとおもしろいと思います。

室 そうですね。将来的にシンバイオティクスや栄養療法などに応用できるような知見が出てくることを期待したいと思います。

COPDにおける フリーラジカル消去能力

室 それでは最後に、COPD患者における血清フリーラジカル消去能力を検討した研究の解説を谷村先生にお願いします。

谷村 『International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease』に掲載された「Serum Free Radical Scavenging Capacity Profiles of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease」³³⁾を紹介します。

COPDにおける酸化ストレスは炎症反応を増強するメカニズムの1つで、オキシダントがアンチオキシダントを上回ると、脂質や蛋白、核酸への酸化ストレスが生じます。それが気腫性病変の進行や全身徴候に寄与し、予後悪化や頻回増悪につながりますが、オキシダントやアンチオキシダントに関して、正確なCOPD診断や進行のモニタリングに適切なバイオマーカーはまだ特定されていないことが背景として書かれています。

活性酸素種 (ROS) および活性窒素種 (RNS) が外因性酸化ストレスを誘発します。フリーラジカルは反応性が強く、フリーラジカル消去能力が酸化ストレスに抗する防御能と

考えられています。そこで本研究では、COPD患者において、複数のフリーラジカルに対する消去能力を検討し、病態生理、増悪、予後との関連を評価することを目的としました。

方法ですが、フリーラジカルが不安定で測定が困難なため、MULTIS (multiple free-radical scavenging) 法という多種ラジカル消去活性測定法を用いました。37例のCOPD患者を対象に、ヒドロキシルラジカル ($\cdot\text{OH}$)、スーパーオキシドラジカル ($\text{O}_2^{\cdot-}$)、アルコキシルラジカル ($\text{RO}\cdot$)、メチルラジカル ($\cdot\text{CH}_3$)、アルキルペルオキシラジカル ($\text{ROO}\cdot$)、一重項酸素 ($^1\text{O}_2$) の消去能力プロファイルを評価しました。そしてその測定値と、CTで評価した気腫性病変、増悪、死亡率との関係を検討しました。

なお、MULTIS法によるフリーラジカル消去能力の変化の検討は、すでにCKD³⁴⁾や自閉スペクトラム症³⁵⁾で行われており、レーダーチャートで示されています。

結果ですが、37例のCOPD患者の背景は、男性35例で女性2例、平均年齢は70.9 ± 8.9歳、22例 (59%) が軽症から中等症で、15例 (41%) が重症から最重症の気流閉塞を有していました。33例 (89%) がLAMAで、18例 (49%) がLABAで、13例 (35%) がICS/LABAで治療されていました。

表4と図5に健常者とCOPD患者のフリーラジカル消去能力の比較が示されています。図5は健常者のフ

リーラジカル消去能力を100とした場合のレーダーチャートで、COPD患者では、ヒドロキシルラジカル($\cdot\text{OH}$)の消去能力が有意に低下し

ており ($p < 0.05$)、スーパーオキシドラジカル ($\text{O}_2^{\cdot-}$) とメチルラジカル ($\cdot\text{CH}_3$) も低下傾向にありました。一方、アルキルペルオキシラジカ

ル ($\text{ROO}\cdot$) の消去能力はCOPD患者で上昇傾向が認められました。有意差が認められたヒドロキシルラジカル ($\cdot\text{OH}$) の消去能力はCOPDの

表4 フリーラジカル消去能力とCOPD重症度

	Control	COPD	COPD			
			I	II	III	IV
Number	8	37	5	17	9	6
$\cdot\text{OH}$, mM	20.8 ± 14.0	11.9 ± 7.3 *	13.1 ± 1.9	11.5 ± 10.0	12.5 ± 3.0	11.8 ± 5.7
$\text{O}_2^{\cdot-}$, U/mL	1.85 ± 0.63	1.58 ± 0.77	2.18 ± 1.59	1.44 ± 0.54	1.42 ± 0.35	1.74 ± 0.80
$\text{RO}\cdot$, mM	1.34 ± 0.38	1.33 ± 0.41	1.41 ± 0.31	1.23 ± 0.38	1.36 ± 0.53	1.51 ± 0.38
$\text{ROO}\cdot$, mM	1.11 ± 0.41	1.48 ± 0.51	1.32 ± 0.39	1.53 ± 0.70	1.52 ± 0.26	1.41 ± 0.25
$\cdot\text{CH}_3$, μM	2.71 ± 2.95	1.82 ± 2.27	1.15 ± 0.61	2.31 ± 2.72	1.27 ± 1.12	1.73 ± 2.91
$^1\text{O}_2$, mM	22.4 ± 15.6	22.3 ± 12.3	17.4 ± 12.4	19.7 ± 10.3	29.8 ± 14.3	21.1 ± 12.0

測定値は平均 ± SD, * $p < 0.05$ vs control, COPDの重症度は GOLD 分類による。

(Sakaguchi K, et al. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2023 ; 18 : 615-624. より引用)

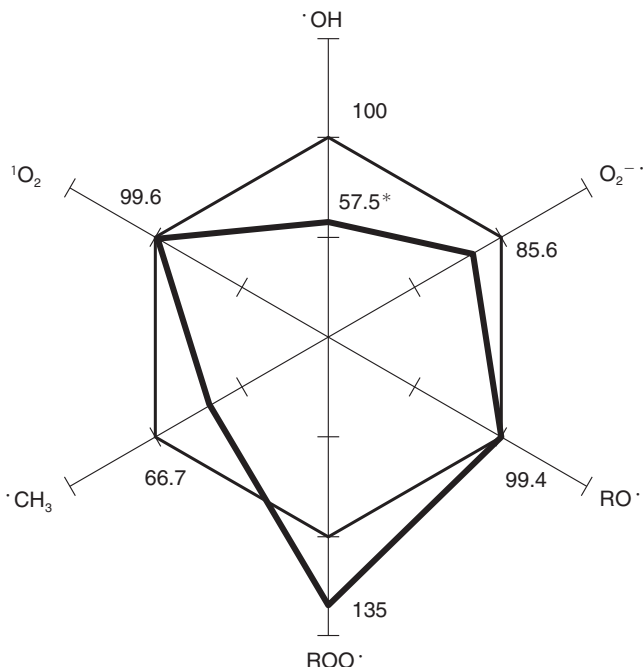


図5 COPD患者のフリーラジカル相対的消去能力のレーダーチャート

$\cdot\text{OH}$: ヒドロキシルラジカル、 $\text{O}_2^{\cdot-}$: スーパーオキシドラジカル、 $\text{RO}\cdot$: アルコキシラジカル、 $\cdot\text{CH}_3$: メチルラジカル、 $\text{ROO}\cdot$: アルキルペルオキシラジカル、 $^1\text{O}_2$: 一重項酸素、* : $p < 0.05$ vs 健常者

(Sakaguchi K, et al. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2023 ; 18 : 615-624. より引用)

重症度で差がなく(表4)、軽症の状態からすでに低下していることがわかりました。

フリーラジカル消去能力と呼吸機能の関係をみますと、ヒドロキシルラジカル($\cdot\text{OH}$)消去能力は%VCと有意な相関がありました($p=0.026$)。さらにアルコキシラジカル($\text{RO}\cdot$)消去能力は%RVと有意に相関していました($p=0.029$)。他のフリーラジカル消去能力は呼吸機能と相関を有していませんでした。

次に、気腫性病変との関連をみますと、中等度と比較して、重度の気腫性病変でアルコキシラジカル($\text{RO}\cdot$)消去能力が有意に上昇していました($p<0.02$)。

増悪頻度との関連をみますと、増悪が0回/年($p<0.05$)および2回/年($p<0.01$)の患者と比較して、1回/年の患者ではアルコキシラジカル($\text{RO}\cdot$)の消去能力が有意に高いという結果でした。

5年間の追跡期間に12例が死亡しましたが、生存例と死亡例では、フリーラジカル消去能力パターンに明らかな違いがみられ、死亡例においては、一重項酸素($^1\text{O}_2$)消去能力が生存例より有意に高くなっていました($p<0.05$)。

Discussionでは、ヒドロキシルラジカル($\cdot\text{OH}$)消去能力が軽症COPD患者においてさえ低下していることから、ヒドロキシルラジカル($\cdot\text{OH}$)消去能力低下は、COPD発症と関連していると示唆されるとしています。また、スーパーオキシド

ラジカル($\text{O}_2^{\cdot-}$)消去能力低下については、スーパーオキシドラジカル($\text{O}_2^{\cdot-}$)は窒素酸化物(NO_x)代謝と関連しており、それがCOPD発症に寄与している可能性があるとしています。また、アルコキシラジカル($\text{RO}\cdot$)消去能力は、重度の気腫性病変のある患者において、脂質過酸化に抗する抗酸化メカニズムとして上昇しているであろうと推測しています。

結論として、本研究では、安定期COPD患者におけるフリーラジカル消去能力の特徴的なプロファイルを明らかにすることができました。フリーラジカル消去能力のプロファイルはCOPD発症と関連している可能性があります。重度の気腫性病変や頻回増悪のあるCOPDの臨床的フェノタイプと関連する特徴的なプロファイルを特定できました。さらに、COPD患者の予後予測するのに有用な特徴的プロファイルも発見できました。

Limitationとしては、サンプルサイズが小さいため検証研究が必要であること、喫煙健常者の評価を行わなかったため喫煙の影響を評価できていないこと、喀痰や呼気凝縮液でのフリーラジカル消去能力が評価できていないことが挙げられていました。

室 フリーラジカルの消去能力によって酸化ストレスを評価した研究ですね。消去能力はCOPDの重症度によって直線的に変化するのではなく、中等症で低下して、重症でまた回復

する場合もあるのが興味深いと思います(表4)。一方で、本研究は、フリーラジカル消去能力をみていますが、フリーラジカル自体が生体に与えている影響はわかりませんね。

松本 今ご解説いただいたさまざまなフリーラジカルは、実際の生体では何と一番関係があるのでしょうか。

小林 スーパーオキシドラジカル($\text{O}_2^{\cdot-}$)はNOと反応するとペルオキシナイトライト(ONOO^-)という非常に組織障害性の強い物質に変化するので、スーパーオキシドラジカル($\text{O}_2^{\cdot-}$)の消去能力が低下していることは、COPDの病態形成に影響しているのではないのでしょうか。

谷村 ヒドロキシルラジカル($\cdot\text{OH}$)やスーパーオキシドラジカル($\text{O}_2^{\cdot-}$)は反応性が高く、さまざまな反応を介して病態形成に関与していると思います。またアルコキシラジカル($\text{RO}\cdot$)は脂質過酸化に関連していると本文で述べられています。

室 フリーラジカル消去能力の経年変化や併存症の影響などが、今後の課題だと思います。

室 本日は、ACOの診断に関する2論文、喘息およびCOPDの病態に関する3論文、そして最後にCOPDにおけるフリーラジカル消去能力をみた1論文を解説いただきました。本座談会の内容が、読者の先生方の知識の整理と診療の向上に役立つことを祈念しています。先生方、どうもありがとうございました。

References

- 1) <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/11/GOLD-2020-REPORT-ver1.1wms.pdf>
- 2) <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf>
- 3) 日本呼吸器学会喘息と COPD のオーバーラップ診断と治療の手引き2023作成委員会(編). 喘息と COPD のオーバーラップ診断と治療の手引き2023. 東京: メディカルレビュー社; 2024.
- 4) Suzuki Y, Nagase H, Toyota H, et al. Questionnaire for diagnosing asthma-COPD overlap in COPD: Development of ACO screening questionnaire (ACO-Q). *Allergol Int.* 2023 Jul; 72(3): 394-401.
- 5) 日本呼吸器学会喘息と COPD のオーバーラップ診断と治療の手引き2018作成委員会(編). 喘息と COPD のオーバーラップ診断と治療の手引き2018. 東京: メディカルレビュー社; 2017.
- 6) Kocks JWH, Cao H, Holzhauer B, et al. Diagnostic Performance of a Machine Learning Algorithm (Asthma/Chronic Obstructive Pulmonary Disease [COPD] Differentiation Classification) Tool Versus Primary Care Physicians and Pulmonologists in Asthma, COPD, and Asthma/COPD Overlap. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023 May; 11(5): 1463-1474.
- 7) Cabrera López C, Sánchez Santos A, Lemmes Castellano A, et al. Eosinophil Subtypes in Adults with Asthma and Adults with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2023 Jul 15; 208(2): 155-162.
- 8) Sugawara R, Lee EJ, Jang MS, et al. Small intestinal eosinophils regulate Th17 cells by producing IL-1 receptor antagonist. *J Exp Med.* 2016 Apr 4; 213(4): 555-67.
- 9) Berek C. Eosinophils: important players in humoral immunity. *Clin Exp Immunol.* 2016 Jan; 183(1): 57-64.
- 10) Marichal T, Mesnil C, Bureau F. Homeostatic Eosinophils: Characteristics and Functions. *Front Med (Lausanne).* 2017 Jul 11; 4: 101.
- 11) Horn BR, Robin ED, Theodore J, Van Kessel A. Total eosinophil counts in the management of bronchial asthma. *N Engl J Med.* 1975 May 29; 292(22): 1152-5.
- 12) Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 Aug 1; 178(3): 218-224.
- 13) Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med.* 2018 May 3; 378(18): 1671-1680.
- 14) Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, et al. Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD. *N Engl J Med.* 2020 Jul 2; 383(1): 35-48.
- 15) Singh D, Agusti A, Martinez FJ, et al. Blood Eosinophils and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Science Committee 2022 Review. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022 Jul 1; 206(1): 17-24.
- 16) Pavord ID, Chanez P, Criner GJ, et al. Mepolizumab for Eosinophilic Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med.* 2017 Oct 26; 377(17): 1613-1629.
- 17) Criner GJ, Celli BR, Brightling CE, et al. Benralizumab for the Prevention of COPD Exacerbations. *N Engl J Med.* 2019 Sep 12; 381(11): 1023-1034.
- 18) Mesnil C, Raulier S, Paulissen G, et al. Lung-resident eosinophils represent a distinct regulatory eosinophil subset. *J Clin Invest.* 2016 Sep 1; 126(9): 3279-95.
- 19) Rimkunas A, Januskevicius A, Vasylye E, et al. Blood Inflammatory-like and Lung Resident-like Eosinophils Affect Migration of Airway Smooth Muscle Cells and Their ECM-Related Proliferation in Asthma. *Int J Mol Sci.* 2023 Feb 9; 24(4): 3469.
- 20) Faiz A, Pavlidis S, Kuo CH, et al. Th2 high and mast cell gene signatures are associated with corticosteroid sensitivity in COPD. *Thorax.* 2023 Apr; 78(4): 335-343.
- 21) van den Berge M, Steiling K, Timens W, et al. Airway gene expression in COPD is dynamic with inhaled corticosteroid treatment and reflects biological pathways associated with disease activity. *Thorax.* 2014 Jan; 69(1): 14-23.
- 22) Hartjes FJ, Vonk JM, Faiz A, et al. Predictive value of eosinophils and neutrophils on clinical effects of ICS in COPD. *Respirology.* 2018 Nov; 23(11): 1023-1031.
- 23) Bafadhel M, Peterson S, De Blas MA, et al. Predictors of exacerbation risk and response to budesonide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a post-hoc analysis of three randomised trials. *Lancet Respir Med.* 2018 Feb; 6(2): 117-126.
- 24) Roche N, Chapman KR, Vogelmeier CF, et al. Blood Eosinophils and Response to Maintenance Chronic Obstructive Pulmonary Disease Treatment. Data from the FLAME Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017 May 1; 195(9): 1189-1197.
- 25) Barnes NC, Sharma R, Lettis S, Calverley PM. Blood eosinophils as a marker of response to inhaled corticosteroids in COPD. *Eur Respir J.* 2016 May; 47(5): 1374-82.
- 26) Christenson SA, Steiling K, van den Berge M, et al. Asthma-COPD overlap. Clinical relevance of genomic signatures of type 2 inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015 Apr 1; 191(7): 758-66.
- 27) Kuo CS, Pavlidis S, Loza M, et al. T-helper cell type 2 (Th2) and non-Th2 molecular phenotypes of asthma using sputum transcriptomics in U-BIOPRED. *Eur Respir J.* 2017 Feb 8; 49(2): 1602135.
- 28) Barnes NC, Qiu YS, Pavord ID, et al. Anti-inflammatory effects of salmeterol/fluticasone propionate in chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006 Apr 1; 173(7): 736-43.
- 29) Liu Y, Teo SM, Méric G, et al. The gut microbiome is a significant risk factor for future chronic lung disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2023 Apr; 151(4): 943-952.
- 30) Budden KF, Shukla SD, Rehman SF, et al. Functional effects of the microbiota in chronic respiratory disease. *Lancet Respir Med.* 2019 Oct; 7(10): 907-920.
- 31) Chotirmall SH, Gellatly SL, Budden KF, et al. Microbiomes in respiratory health and disease: An Asia-Pacific perspective. *Respirology.* 2017 Feb; 22(2): 240-250.
- 32) Dang AT, Marsland BJ. Microbes, metabolites, and the gut-lung axis. *Mucosal Immunol.* 2019 Jul; 12(4): 843-850.
- 33) Sakaguchi K, Yoshikawa M, Fujita Y, et al. Serum Free Radical Scavenging Capacity Profiles of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2023 Apr 19; 18: 615-624.
- 34) Oowada S, Endo N, Kameya H, et al. Multiple free-radical scavenging capacity in serum. *J Clin Biochem Nutr.* 2012 Sep; 51(2): 117-21.
- 35) Hirayama A, Wakusawa K, Fujioka T, et al. Simultaneous evaluation of antioxidative serum profiles facilitates the diagnostic screening of autism spectrum disorder in under-6-year-old children. *Sci Rep.* 2020 Nov 26; 10(1): 20602.