



Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士 (医学)
報告番号	甲第2015号
学位記番号	第1420号
氏名	伊藤 圭馬
授与年月日	令和6年3月22日
学位論文の題名	Targeting the interleukin-5 pathway improves cough hypersensitivity in patients with severe uncontrolled asthma (抗 IL-5 療法は重症コントロール不良喘息患者の咳過敏を改善する) Annals of Allergy, Asthma & Immunology, 2023; 131(2): 203-208. e1
論文審査担当者	主査: 山崎 小百合 副査: 奥田 勝裕, 小松 弘和

論文内容の要旨

【背景】

近年実用化が進んでいる生物学的製剤は、重症喘息患者の増悪を抑制し、喘息コントロール、喘息関連 quality of life (QoL)、肺機能を改善する。重症喘息に対する大きな治療成績の向上がみられる一方で、“咳”および“咳関連 QoL”に対する生物学的製剤の効果は十分解明されていない。メポリズマブ（抗 IL-5 抗体）は、重症喘息患者の咳モニターで評価した客観的な咳回数を減少させ、喘息コントロールを改善することが報告されている。したがって、現在喘息で使用可能な 5 種類の生物学的製剤のうち、抗 IL-5/好酸球の経路を標的とした治療は、難治性喘息性咳嗽に有効である可能性がある。しかし、好酸球性炎症、気流制限、咳感受性といった喘息性咳嗽に関連する病態のうち、咳の改善に寄与した因子に関しては検討されていない。本研究では、以前の研究コホート (Ito K et al., *Allergol Int* 2023) を用いて、重症コントロール不良喘息患者におけるカプサイシン咳感受性、咳関連 QoL に対する生物学的製剤の有効性を検討した。

【方法】

対象コホートには、2016 年 9 月から 2019 年 8 月までの期間で当院の喘息・慢性咳嗽外来に入院中の喘息患者のうち、生物学的製剤の導入もしくは気管支熱形成術が予定された重症コントロール不良喘息患者 52 名が含まれていた。気管支熱形成術が実施された 17 名および生物学的製剤の開始前後にカプサイシン咳感受性試験が実施されていない 5 名を本研究から除外した。IL-5 経路を標的とした生物学的製剤で治療された 16 名（メポリズマブ 6 名、ベンラリズマブ 10 名：抗 IL-5 療法群）、他の生物学的製剤で治療された 14 名（オマリズマブ 10 名、デュピルマブ 4 名：非 IL-5 療法群）の合計 30 名を解析対象とした。生物学的製剤開始前と開始後 6~12 ヶ月時点での質問票（喘息コントロールテスト：ACT、日本語版レスター咳質問票：J-LCQ）、末梢血好酸球数、好中球数、総 IgE 値、1 秒量 (%FEV₁)、呼気一酸化窒素濃度 (FeNO)、カプサイシン咳感受性を両群間で比較検討した。カプサイシン咳感受性は、咳が 2 回もしくは 5 回以上誘発される吸入カプサイシン濃度（それぞれ C2、C5）で評価した。

【結果】

生物学的製剤開始前の患者背景、臨床指標に関して、両群間で有意な違いはみられなかった。生物学的製剤開始前後での臨床指標を比較すると、喘息コントロール (ACT スコア) は両群とも有意に改善していた (抗 IL-5 療法群; $P < 0.001$ 、非 IL-5 療法群; $P = 0.02$)。咳関連 QoL (J-LCQ スコア) は抗 IL-5 療法群で有意に改善し ($P < 0.001$)、非 IL-5 療法群では改善傾向を示した ($P = 0.06$)。C5 で評価したカプサイシン咳感受性は、抗 IL-5 療法群で有意に改善し ($P < 0.01$)、非 IL-5 療法群では改善がなく ($P = 0.89$)、抗 IL-5 療法群で非 IL-5 療法群よりも有意に改善していた ($P = 0.02$)。また、抗 IL-5 療法群では、カプサイシン咳感受性の改善度と咳関連 QoL の改善度に有意な相関関係を認めた ($r = 0.58$, $P < 0.01$)。一方で、咳関連 QoL の改善度は、両群ともにその他の臨床指標 (末梢血好酸球数、FeNO、FEV₁) の改善度と有意な相関関係を認めなかった。抗 IL-5 療法群においては、生物学的製剤開始前の末梢血好酸球数高値が、抗 IL-5 療法によるカプサイシン咳感受性の改善を予測する独立した因子であった (標準 $\beta = 0.56$, $P = 0.04$)。

【結論】

抗 IL-5 療法は、重症コントロール不良喘息患者のカプサイシン咳感受性の改善を介して咳関連 QoL を改善させた。本研究で得られた知見は、難治性喘息性咳嗽に対する新たな治療戦略を示唆するものである。

論文審査の結果の要旨

【発表の概略】喘息患者の咳症状やカプサイシンなどの咳誘発物質で評価する咳受容体感受性は、喘息のコントロールや増悪に寄与するため、その制御は喘息診療における大きな課題である。しかしながら咳や咳感受性亢進には喘息の基軸治療薬である吸入ステロイド薬が奏功し難いことが知られている。重症喘息患者の新規治療である各種生物学的製剤はその臨床転帰を大きく改善させたが、咳関連指標への有効性の検証は乏しい。最近好酸球の増加や活性化を抑制する抗 IL-5 抗体が重症喘息患者の咳モニターで評価した 24 時間の咳頻度を減少させることが報告された。喘息の咳への好酸球の様々な関与が示唆されていることから、重症喘息に使用可能な生物学的製剤の中で IL-5/好酸球を標的とした治療は難治性の咳に有効な可能性がある。かかる背景から本研究では、重症喘息患者のカプサイシン咳感受性、咳特異的 quality of life (QoL) に対する生物学的製剤の有用性を、IL-5 ひいては好酸球の活性を抑制する薬剤とそれ以外の薬剤とで比較検討した。生物学的製剤が導入された重症喘息患者のうち、IL-5 経路を標的とする製剤で治療された 16 名（抗 IL-5 抗体製剤 6 例、抗 IL-5 受容体 α 抗体製剤 10 例；抗 IL-5 療法群）と他の製剤で治療された 14 名（抗 IgE 抗体製剤 10 例、抗 IL-4 受容体 α 抗体製剤 4 例；その他群）の合計 30 名を後ろ向きに解析した。生物学的製剤開始前と開始後 6~12 ヶ月時点で末梢血好酸球数、呼気一酸化窒素濃度、肺機能 (%1 秒量)、カプサイシン咳感受性、喘息コントロールと咳特異的 QoL 質問票 (Asthma Control Test, Leicester Cough Questionnaire) を評価した。治療により喘息コントロールは両群で有意に改善した（抗 IL-5 療法群； $P < 0.001$ 、その他群； $P < 0.02$ ）。咳特異的 QoL は抗 IL-5 療法群でのみ有意に ($P < 0.001$) 改善した。カプサイシン咳感受性は抗 IL-5 療法群で有意に改善したが ($P < 0.01$)、その他群では改善がなく ($P = 0.89$)、両群間で有意差 ($P < 0.02$) を認めた。抗 IL-5 療法群では、カプサイシン咳感受性の改善度と咳特異的 QoL の改善度の間に有意な相関関係を認めた ($r = 0.58$, $P < 0.01$)。一方で、カプサイシン咳感受性や咳特異的 QoL の改善度は、両群ともにその他の臨床指標（末梢血好酸球数、呼気一酸化窒素濃度、呼吸機能）の変化量と有意な相関関係を認めなかった。以上より、抗 IL-5 療法が重症喘息患者のカプサイシン咳感受性の改善を介して咳特異的 QoL を改善させる可能性が示された。同療法は、好酸球による知覚神経の感作や神経増生、マスト細胞からの咳誘発性物質の放出、気道上皮細胞傷害等を抑制することで咳症状や咳感受性を改善させる機序が推察される。

【審議の内容】第一副査の奥田教授より、①本研究対象患者の背景について、②カプサイシン咳感受性以外の咳の評価方法について、③各生物学的製剤の選択基準について、④抗 IL-5 療法の副作用について、等 5 項目の質問がなされた。第二副査の小松教授より、①患者セレクションにおけるバイアスと結果への影響について、②抗 IL-4 受容体 α 抗体が咳感受性を改善させなかった理由について、等 3 項目の質問がなされた。主査の山崎教授より、①動物実験において抗 IL-5 療法による咳受容体の発現変化や神経構造の変化をみた報告について、②好酸球数の評価は末梢血のみか、③好塩基球の関与について、④アトピー性皮膚炎など合併するアレルギー疾患の影響について、⑤治療期間の設定基準について、⑥個々の感作アレルゲンの関与について、等 8 項目の質問がなされた。いずれの質問に対しても概ね十分な回答が得られ、本研究領域について深く理解するとともに、専攻分野に関する知識を深く習得しているものと判断された。咳感受性や咳特異的 QoL に対する抗 IL-5 療法の有効性を初めて明らかにし、重症喘息患者の咳過敏に対する新しい治療戦略を示した点で有意義な研究であると評価された。よって、本論文の著者には博士 (医学) の学位を授与するに値すると判断した。

論文審査担当者 主査 山崎 小百合 副査 奥田 勝裕、小松 弘和