

快人快説

流用

↑地・スミ10%↓

Y50≒H

色70%+スミ30%
指定外の文字は、白スミ

↑99%↓

Y58≒H

62a ロダンEB

↓(X)
64H 色30%

ARDSの サブフェノタイプをどう ドランスレーションするか

Y118≒H

流用

東條 健太郎

TOJO, Kentaro

横浜市立大学医学部 生体制御・麻酔科学

×54.5≒H
Y170≒H

18a 新ゴB (アウトライン+シドシ)

15a 新ゴM
10a 見出しH43
10a 新ゴR

はじめに → 色80%+スミ30%・白スミ

0.2≒H
色80%+スミ30%

近年、急性呼吸促進症候群（ARDS）は一様な疾患ではなく、その中には炎症の強さや病態進行、反応性の異なる多様なサブフェノタイプが存在することがホットトピックとなっている。しかし多くの基礎研究ではこうした「患者の多様性」が十分に考慮されていない。今後は基礎研究においても ARDS のサブフェノタイプの概念を取り入れた実験モデルを構築することで、基礎と臨床の「死の谷」を乗り越えるブレイクスルーに繋がるかもしれない。

14a
ロダンB
↓ベタ
24H
30w誌↑地
スミ10%↓

疾患サブフェノタイプという考え方

「疾患サブフェノタイプ」という言葉を聞いたとき、読者は何をイメージするだろうか。

われわれが日常診療で何らかの診断する際には、個々の患者の臨床像、検査データ、画像所見などを統合しながら、既存の疾患概念や重症度分類といったフレームワークの中に患者を位置づけていることが多い。こうした疾患分類のフレームワークは、過去の臨床経験や研究成果が積み重なって形成された「知の地図」であり、診断や治療選択を行ううえで重要なナビゲーションの役割を果たしてきた。一方で、同じ疾患名で括られている集団は、主として臨床像にもとづいて分類されたものであることが多く、分子メカニズムや病態生理に注目した際には、必ずしも均質な病態から構成されているとは限らない。むしろ、一つの疾患とされている類似した臨床像の背後には、異なる病態メカニズムや生物学的背景をもつ病態が混在している可能性が常に存在する。

近年、データ解析手法、バイオマーカー研究の進展や、遺伝子発現パターン・タンパク質・代謝産物などを網羅的にとらえるオミックス解析技術の発達により、同じ疾患の中に含まれる不均一 (heterogeneous) な病態・表現型の存在が次々と明らかにされている。これらはしばしば「疾患サブフェノタイプ」と呼ばれ、従来の臨床的分類とは異なる軸で患者集団をとらえる新たな視点を提供している¹⁾。重要なのは、この疾患サブフェノタイプという概念が、単なる分類学的な興味にとどまらず、治療反応性の違いや予後の違いと強く結びつくことが示されつつあり、「どの患者に、どの治療が有効か」という臨床の本質的な問いに直結している点である。

一般に、このような疾患サブフェノタイプは、臨床データと患者検体をデータ駆動型解析することで導かれることが多い。しかしながら、それぞれのサブフェノタイプに対する最適な治療戦略を明らかにするためには、臨床で同定されたサブフェノタイプを基礎的な動物実験モデルに落とし込み、その病態を再現・分解しながら治療標的を探索するリバーストランスレーション、そして再び臨床へと戻すトランスレーションという往復の研究プロセスが不可欠となる (図1)。

本稿では、近年急速に発展している 疾患サブ

フェノタイプ」という考え方が、集中治療領域の代表的疾患である急性呼吸促進症候群 acute respiratory distress syndrome (ARDS) において、どのようにトランスレーショナル研究と結びつき、将来的な個別化医療へとつながっていくのかを概説したい。

ARDS トランスレーショナル研究の現状

急性呼吸促迫症候群 (ARDS) は、急性発症の低酸素血症、両側性肺浸潤影、非心原性肺水腫といった、病因によらない共通の臨床的特徴によって定義される症候群である²⁾。病態の根底には、感染や組織障害を契機とした過剰な免疫応答が存在すると考えられており、サイトカインの大量放出、好中球を中心とした炎症細胞の肺への集積、活性化された炎症細胞やメディエータによる肺胞上皮および血管内皮の傷害によって、肺胞-毛細血管バリアの破綻・透過性亢進による肺水腫が生じ、ガス交換障害が引き起こされる。この一連の病態は、臨床観察のみならず、動物モデルを用いた基礎研究によっても詳細に解明されてきた。そして、その知見の一部は、実際に臨床へとトランスレーションされ、ARDS 管理の中核をなす治療戦略の確立に結びついている。

ARDS に対する治療は、大きく二つに分類できる。一つは、人工呼吸管理や体外式膜型人工肺 (ECMO) を含む呼吸不全に対する支持療法であり、もう一つは、炎症や組織修復といった病態そのものを標的とする病態修飾療法である。前者においては、肺保護換気、腹臥位療法、適切な呼吸終末陽圧 (PEEP) 設定といった戦略が、動物実験と臨床研究の往復を通じて確立され、生命予後の改善に大きく寄与してきた。これらは、基礎研究で得られた病態生理の理解と治療法開発が、比較的明確な形で臨床にトランスレーションされた ARDS 研究における代表的な成功例である。一方で、後者の病態修飾療法の開発は必ずしも成功していない。肺サーファクタント補充、スタチン、 β 受容体作動薬、ケラチノサイト増殖因子 keratinocyte growth factor (KGF) 補充など、多くの候補薬が実験モデルでは有望な効果を示したにもかかわらず、大規模臨床試験において明確な有効性を証明するには至らなかった。その結果、現在に至るまで、ARDS に対して予後改善効果が示されている薬物療法は、一定の条件下での低用量ス

テロイド療法のみとされている。

ここに、ARDSのトランスレーショナル研究における最も重要な課題、すなわち、「基礎では効くが、臨床では効かない」というギャップが存在する。

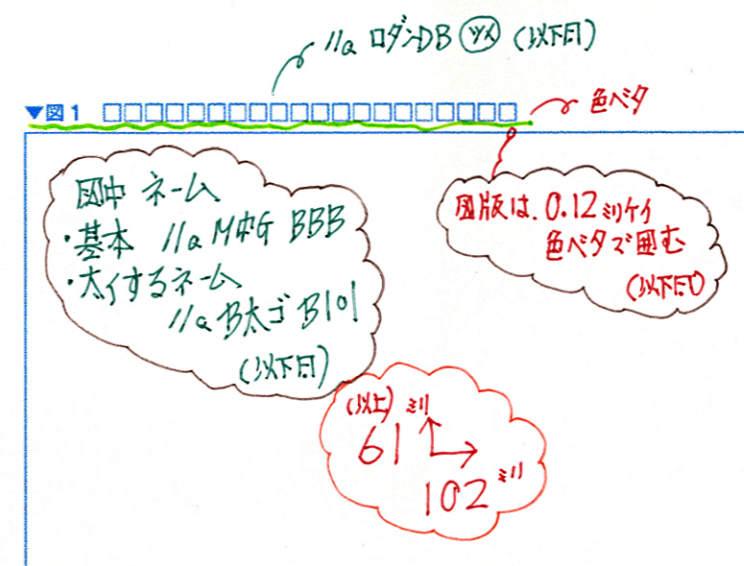
ARDS サブフェノタイプという視点

以上で示したトランスレーショナル研究におけるギャップは、これまで「動物モデルの限界」や「臨床試験デザインの問題」として説明されることが多かった。しかし近年、もう一つの視点が浮かび上がってきている。それが、ARDS という疾患単位の内部に存在する病態の不均一性 (heterogeneity) である。すなわち、ある治療法が有効な患者群と、そうでない患者群が同じ「ARDS」という枠組みの中に混在していた可能性である。この視点こそが、近年注目されている「ARDS サブフェノタイプ」という概念であり、トランスレーショナル研究のギャップを解決する一つのキーになり得ると考えられている。さまざまな研究により、ARDS は単一の疾患単位ではなく、生理学的指標、臨床データ、バイオマーカーを統合すると、複数の異なる集団に分けられる可能性が示されてきた。

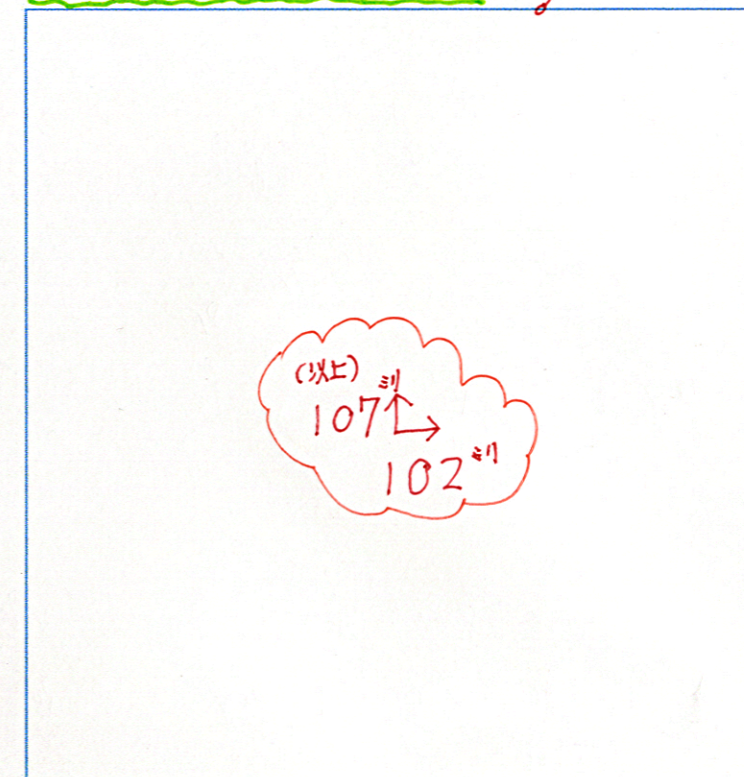
代表的なのが、2014年に Calfee ら³⁾が報告した、過去の大規模 ARDS コホートに潜在クラス解析 latent class analysis (LCA) を適用して同定された “hyperinflammatory 型” と “hypoinflammatory 型” である (図 2)。この研究は、現在の ARDS 生物学的サブフェノタイプ研究の出発点といえる。hyperinflammatory 型は、高い炎症マーカー、循環不全、重篤な臓器障害を特徴とし、予後不良である。一方、hypoinflammatory 型は炎症が比較的軽度で、循環動態も安定しており、転帰が良好であることが示された。重要なのは、この分類が direct/indirect のような病因分類とは独立して存在する点である。すなわち、「同じ direct ARDS の中にも hyper と hypo が存在し得る」ということであり、ARDS をとらえる新たな軸が提示された。

さらに興味深い点は、これらのサブフェノタイプ間で治療反応性が異なる可能性が示された点である。高PEEP³⁾、輸液戦略⁴⁾、スタチン療法^{5,6)}などにおいて、サブフェノタイプと治療効果の間に相互作用 (heterogeneity of treatment effect) が存在することが報告された (図2)。これは、「これまでの臨床試験で効果がみられなかった治療法

快人快説 ◆ ARDSのサブフェノタイプをどうドラッグスレーションするか



▼図2 ARDS コホートへの潜在クラス分析(LCA)) → 色ベタ



が、本当に無効だったのか、それとも効果が出る集団が希釈されていたのか」という根本的な問いを投げかけるものであった。ARDSサブフェノタイプという概念は、個別化医療への道筋を示すと同時に、過去のネガティブな臨床試験結果を再解釈する枠組みを提供している。さらに言えば、基礎研究で有効性が報告されている治療法の多くは、「すべてのARDS」に有効のではなく、「特定の

ARDSサブフェノタイプ」にのみ効果を発揮する可能性がある、という新たな視点をもたらしている。

ARDSに含まれる病態の不均一性は、生物学的サブフェノタイプにとどまらず、画像診断のレベルでも提唱されている。CT画像にもとづく解析から、ARDSには主にfocal型とdiffuse型という異なる分布パターンが存在することが知られている⁷⁾。focal型は限局性の肺障害を特徴とし、比較的肺コンプライアンスが保たれている一方、肺泡のリクルータビリティ recruitabilityは低い。逆にdiffuse型では広範な無気肺と肺水腫により、低コンプライアンスかつ高いリクルータビリティを示す(図3)。この構造的違いは、「すべてのARDSに同じ人工呼吸戦略を適用する」ことに対する疑問を投げかけるものである。すなわち、focal型では高いPEEPによる過膨張のリスクを避け、適度な換気量と腹臥位療法を組み合わせる戦略が理にかなう一方、diffuse型では十分なPEEPで肺を開存させ、低換気量で肺へのストレスを最小化する戦略が有効となり得る。実際に、この仮説にもとづき、画像サブフェノタイプに応じて換気戦略を変えるランダム化比較試験(RCT)としてLIVE trial⁷⁾が行われた。全体解析では有効性は示されなかったが、その主因は画像サブタイプの誤分類であったことが報告されており、正確に分類された群に限った事後解析では、サブフェノタイプに応じた換気管理が生命予後を改善する可能性が示された。依然として課題は残るものの、画像サブタイプにもとづく換気管理は、サブフェノタイプ概念が実際の「臨床的意思決定」に結びつき得る具体例といえる。

ARDSの実験モデルとサブフェノタイプの接点

ここまでのサブフェノタイプの議論をふまえ、次にわれわれが取り組むべきことは何だろうか。臨床データの再解析から、治療反応性が異なるサブフェノタイプの存在は示唆されている。しかし、既存の臨床研究のデータだけでは、サブフェノタイプごとの最適治療を網羅的に導くことは難しく、ましてや新たな治療法の創出には限界がある。したがって、サブフェノタイプを意識したARDS実験モデルを構築・活用し、そこから治療法を見出すというトランスレーショナルアプローチが不可欠となる(図1)。

これまで、ARDSの治療法開発を目的として多様な動物モデルが構築されてきた。リポ多糖 lipopolysaccharide (LPS) 吸入モデル、塩酸(HCl)吸入モデル、機械的過伸展[人工呼吸器関連肺損傷(VILI)]モデル、細菌・ウイルス性肺炎モデルなど、それぞれがARDS病態の側面を再現している。しかし、これらのモデルがARDS全体のどの患者集団、どのサブフェノタイプを反映しているのか、という視点はこれまでほとんど意識されてこなかった。その結果、それぞれのモデルで有効性が示された治療法が、臨床試験では効果を示せなかった可能性は否定できない。さらに言えば、既存の動物モデルで、臨床ARDSの全体像を十分にカバーできているのか、という疑問も生じる。例えば、古典的なdirect/indirect ARDSの動物モデルは、多くが肺に直接傷害を加えるdirect ARDSモデルである。腹膜炎敗血症モデルなども存在するが、そこから生じる肺障害は軽微で、ヒトARDSに相当する病態とは言い難いとする報告もある⁸⁾。

このような背景の中で、まだ数は多くないものの、ARDSサブフェノタイプを明確に意識した基礎研究が徐々に進み始めている。これまでに試みられてきたアプローチは、大きく二つに分けられる。

アプローチ①:

臨床サブフェノタイプを「再現する」モデルを意図的に作る

臨床で同定されたサブフェノタイプを起点とし、その特徴を動物モデルで再現しようとする試みである。炎症誘導の強さや組み合わせを調整することで、hyperinflammatory型とhypoinflammatory型を模倣するモデルを作り分けるといった戦略である。例えば、ヒツジモデルを用い、オレイン酸+LPS投与をhyperinflammatory型、オレイン酸単独をhypoinflammatory型と位置づけ、遺伝子発現解析を行った研究⁹⁾があり、ヒトARDSで報告されているhyper/hypoの遺伝子発現パターンと類似した変化が観察されている。

もちろん、ヒトのサブフェノタイプは病因によって分かれるわけではなく、また治療反応性の観点からも、このモデルが完全に妥当かどうかは検証が必要である。しかし、「サブフェノタイプを再現するモデルを意図的に作る」という発想は、今後の重要な研究ツールになり得る。

色70%
+
スミ20%

アプローチ②:

モデル内部から「サブフェノタイプを見出す」

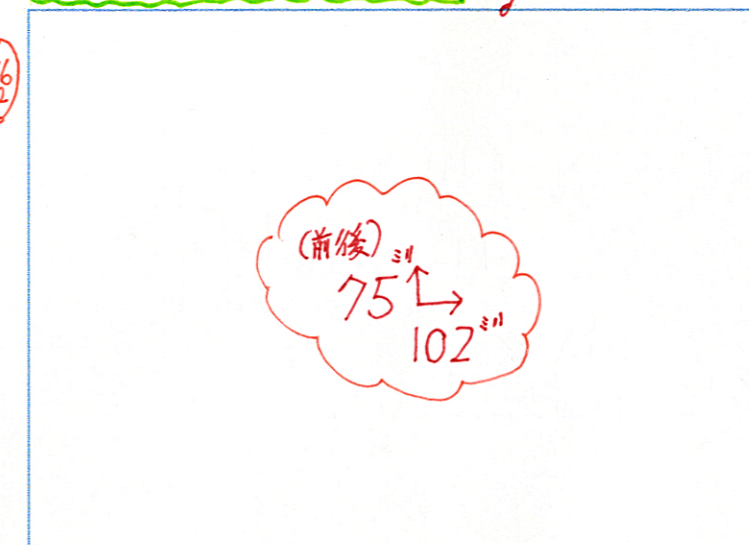
一定の方法で作成した動物モデルに対し、臨床研究と同様のデータ駆動型解析を適用するアプローチである。すなわち、個体ごとのバイオマーカー、遺伝子発現、代謝指標などを用いてクラスタリングを行い、その中にサブフェノタイプ様の集団が自然に出現するかを検証する方法である。敗血症領域では、このアプローチが先行している。古くはOsuchowskiら¹⁰⁾が、盲腸結紮穿孔(CLP)モデルにおいて早期死亡群と晩期死亡群で炎症・抗炎症パターンが大きく異なることを報告した。また、ヒト敗血症のサブフェノタイプ¹¹⁾を提唱したSeymourら¹²⁾は、マウスCLPモデルにおいてもサブフェノタイプが出現し、抗菌薬や輸液のタイミングに対する治療反応性が異なることを示している。ARDS領域ではまだ報告は限られるが、肺炎球菌肺炎モデルに対してヒトARDSと同様にLCAを適用した結果、hyper/hypo様のクラスターが出現することが、妙中らによって報告されている(第52回日本集中治療医学会学術集会)。

この「モデル内部からサブフェノタイプを見出す」アプローチに対しては、「単なる実験誤差をみているだけではないか」という批判もある。しかし、もしサブフェノタイプを数理的な安定状態(attractor)としてとらえるならば、微細な差の積み重ねによって異なる状態へ分岐することは理論的に十分あり得る。例えば、まったく別領域の研究とはなるものの、マイクロバイオーム研究では、同一の培養環境下でも微小な差の蓄積により離散的なサブタイプが出現することが実際に報告されている¹³⁾。さらに言えば、「生存」と「死亡」自体が、多数のパラメータの集積の結果として現れる**連続的なサブフェノタイプ**とみなすこともできる。一方で、LCAのようにサブフェノタイプを**離散的なクラス**としてとらえるのか、あるいは多数のパラメータからなる**連続的な状態空間**の中の分布としてとらえるのかという立場の違いにより、この概念の受け止め方は変わり得る。この点は、今後の基礎研究・数理モデリング・臨床研究をつなぐうえで重要な理論的課題である。

バイオリジカルモジュールに注目した第三のアプローチ

ここで、もう一つの視点を提案したい。それは、サブフェノタイプそのものを厳密に再現しようと

▼図3 CT画像にもとづくサブフェノタイプ分類



するのではなく、「各サブフェノタイプで変動しているバイオリジカルモジュール」に着目するアプローチである。

ARDSサブフェノタイプ研究からみえてきたのは、患者群の違いが、単一の因子ではなく、複数の生物学的機能単位(モジュール)の組み合わせによって規定されている可能性である。例えば、

- ・炎症モジュール[サイトカイン、好中球活性化、好中球細胞外トラップneutrophil extracellular traps (NETs) など]
- ・凝固・血管内皮モジュール[Angiopoietin/Tie2系、von Willebrand 因子(vWF)、微小血栓など]
- ・肺胞上皮障害・修復モジュール[終末糖化産物受容体 receptor for advanced glycation end products (RAGE)、肺サーファクタントタンパク(SP)-D、上皮再生関連経路など]
- ・代謝リプログラミングモジュール(解糖系亢進、ミトコンドリア機能低下など)

といった機能単位が、どの程度、どのタイミングで活性化されているかの違いが、結果としてhyper/hypoといったサブフェノタイプとして観測されている可能性がある。この視点に立てば、動物モデルでヒトと完全に同一のサブフェノタイプを再現することが難しくても、特定のモジュールが過剰に活性化された状態、あるいは抑制された状態を切り出して検証することが可能となる。すなわち、「サブフェノタイプの再現」ではなく、「サブフェノタイプを構成するモジュールの再現」を目指すのである。

さらに、サブフェノタイプは患者に固定された属性ではなく、同一患者においても、病期の進行や治療介入に応じて、hyperinflammatory 様の状態から hypoinflammatory 様の状態へと移行することが報告¹⁴⁾されている。すなわち、サブフェノタイプは時間軸の中で変化する動的な状態ととらえることができる。このような動的变化を考慮すると、個体を「hyper か hypo か」に固定的に分類する発想よりも、各時点でどのモジュールが優位に働いているかというモジュールベースの理解のほうが、臨床の実態と整合性を取りやすい可能性がある。

● ● ● ● ● 50%
ARDS サブフェノタイプという概念は、単なる分類学的な興味にとどまらない。これまで積み重ねられてきた研究成果を再解釈し、これからの治療開発の方向性を示す強力なフレームワークである。ARDS 研究はこれまで、「平均的な ARDS 患者」を対象とした治療戦略の確立を目指してきたが、現在は「適切な患者に、適切な介入を行う」時代へと確実に移行しつつある。その一方で、サブフェノタイプに応じた治療法を実際に開発していくためには、臨床で見出されたサブフェノタイプを基礎研究へと還元し、その機序を分解しながら治療標的を探索し、再び臨床研究へと戻していくという往復型のトランスレーショナル研究が不可欠である。現時点では、ARDS サブフェノタイプと基礎的研究を明確に結びつけた研究はまだ限られている。しかし、この視点は、これまでの「基礎では効くが臨床では効かない」という壁を乗り越えるための重要な手がかりを与えてくれる可能性がある。ARDS サブフェノタイプを軸に据えたトランスレーショナル研究は、今後の ARDS 治療開発において大きな発展性を秘めた分野であるといえる。

12.5a 見込 MB 31

文献 色バタ

1. Reddy K, Sinha P, O'Kane CM, et al. Subphenotypes in critical care : translation into clinical practice. *Lancet Respir Med* 2020 ; 8 : 631-43.
2. Matthay MA, Arabi Y, Arroliga AC, et al. A new global definition of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2024 ; 209 : 37-47.
3. Calfee CS, Delucchi K, Parsons PE, et al. Subphe-

notypes in acute respiratory distress syndrome : latent class analysis of data from two randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2014 ; 2 : 611-20.

4. Famous KR, Delucchi K, Ware LB, et al. Acute respiratory distress syndrome subphenotypes respond differently to randomized fluid management strategy. *Am J Respir Crit Care Med* 2017 ; 195 : 331-8.
5. Calfee CS, Delucchi KL, Sinha P, et al. Acute respiratory distress syndrome subphenotypes and differential response to simvastatin : secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2018 ; 6 : 691-8.
6. Sinha P, Delucchi KL, Thompson BT, et al. Latent class analysis of ARDS subphenotypes : a secondary analysis of the statins for acutely injured lungs from sepsis (SAILS) study. *Intensive Care Med* 2018 ; 44 : 1859-69.
7. Constantin JM, Jabaudon M, Lefrant JY, et al. Personalised mechanical ventilation tailored to lung morphology versus low positive end-expiratory pressure for patients with acute respiratory distress syndrome in France (the LIVE study): a multicentre, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2019 ; 7 : 870-80.
8. Iskander KN, Craciun FL, Stepien DM, et al. Cecal ligation and puncture-induced murine sepsis does not cause lung injury. *Crit Care Med* 2013 ; 41 : 159-70.
9. Wildi K, Hyslop K, Millar J, et al. Validation of messenger ribonucleic acid markers differentiating among human acute respiratory distress syndrome subgroups in an ovine model of acute respiratory distress syndrome phenotypes. *Front Med (Lausanne)* 2022 ; 9 : 961336.
10. Osuchowski MF, Welch K, Yang H, et al. Chronic sepsis mortality characterized by an individualized inflammatory response. *J Immunol* 2007 ; 179 : 623-30.
11. Seymour CW, Kennedy JN, Wang S, et al. Derivation, validation, and potential treatment implications of novel clinical phenotypes for sepsis. *JAMA* 2019 ; 321 : 2003-17.
12. Seymour CW, Kerti SJ, Lewis AJ, et al. Murine sepsis phenotypes and differential treatment effects in a randomized trial of prompt antibiotics and fluids. *Crit Care* 2019 ; 23 : 384.
13. Hayashi I, Fujita H, Toju H. Deterministic and stochastic processes generating alternative states of microbiomes. *ISME Commun* 2024 ; 4 : ycae007.
14. Pensier J, Fosset M, Paschold BS, et al. Temporal stability of phenotypes of acute respiratory distress syndrome : clinical implications for early corticosteroid therapy and mortality. *Intensive Care Med* 2025 ; 51 : 1784-96.