

令和 4 年 5 月 20 日現在

機関番号：12501
 研究種目：若手研究
 研究期間：2019～2021
 課題番号：19K20727
 研究課題名（和文）気管支肺胞洗浄の危険性探索とバルーンカテーテルを用いた気管支肺胞洗浄法の開発

 研究課題名（英文）Risk assessment of bronchoalveolar lavage and development of novel bronchoalveolar lavage method using a balloon catheter

 研究代表者
 安部 光洋（Abe, Mitsuhiro）

 千葉大学・医学部附属病院・助教

 研究者番号：10769623
 交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）： 当院における過去のデータでの検討で、PaO₂ 75mmHg未満、BAL中好中球分画7%以上、%DLCO 50%未満、GAP stage III、BAL回収率30%未満が急性増悪発症の危険因子であることが示された。当院における過去のデータでの検討で、男性、65歳以上、左気管支、中葉・舌区以外、FEV1/FVC 80%未満が回収率不良の危険因子であることが示された。バルーンカテーテルを用いてBALを行う前向き臨床試験を行った結果、同方法では回収率の向上は達成できなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

急性増悪発症の危険因子として、PaO₂ 75mmHg未満、BAL中好中球分画7%以上、%DLCO 50%未満、GAP stage III、BAL回収率30%未満が示された。なかでもBAL回収率不良が急性増悪の危険因子であることは世界で初めての知見である。BAL回収率不良の危険因子として、男性、65歳以上、左気管支、中葉・舌区以外、FEV1/FVC 80%未満が示された。バルーンカテーテルを用いても回収率の向上は難しいことが分かった。

研究成果の概要（英文）： (1) We retrospectively revealed that PaO₂ less than 75 mmHg, BAL neutrophil fraction 7% or more, % DLCO less than 50%, GAP stage III, and BAL recovery rate less than 30% are risk factors for the onset of acute exacerbation. (2) We retrospectively revealed that male, 65 years or older, left bronchus, except for middle lobe/lingula, FEV1/FVC less than 80% are risk factors for poor recovery rate of BAL. (3) Our prospective clinical trial revealed that BAL performed using a balloon catheter could not improve the recovery rate.

研究分野：びまん性間質性肺炎

キーワード：気管支肺胞洗浄 バルーンカテーテル 間質性肺炎 急性増悪

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

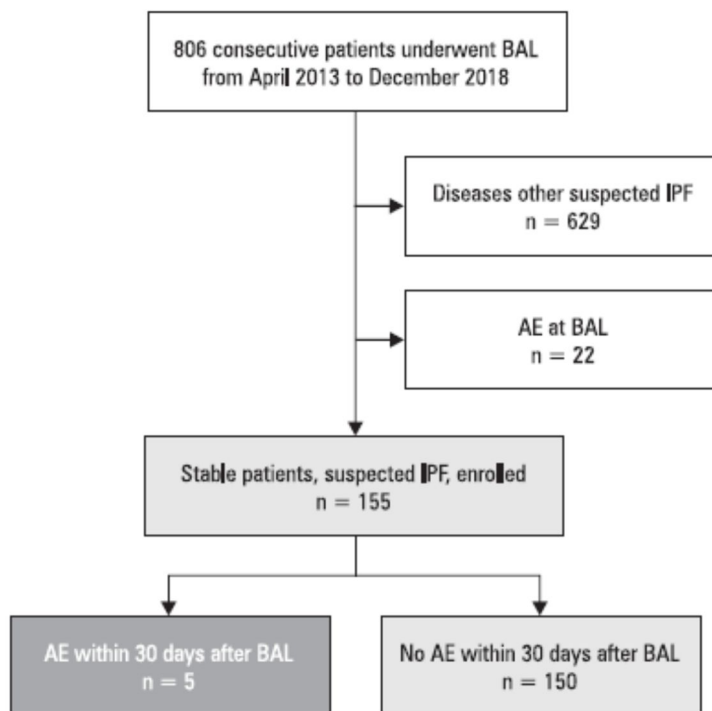
気管支肺胞洗浄(BAL)は間質性肺炎をはじめとしたびまん性肺疾患の診断およびその他の疾患の除外に有用である。一方でBALは間質性肺炎における急性増悪発症の危険因子のひとつとして知られているが、なぜBALが危険因子となるのかの研究はされていない。

2. 研究の目的

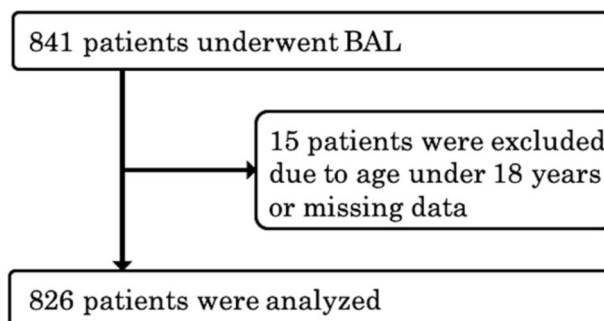
BALによる急性増悪発症の危険因子の探索および洗浄液の回収率をよくなるための新しい手法の確立

3. 研究の方法

(1) 当院で過去に行った806例のBAL患者のデータを後ろ向きに探索し検査後1カ月以内の急性増悪発症危険因子を探索した。



(2) 当院で過去に行った806例のBAL患者のデータを後ろ向きに探索しBALの回収率に影響を与える因子を探索した。



(3) バルーンカテーテルを用いてBALを行うことで回収率をよくなることができるか「侵襲を伴う介入を行う非ランダム化単施設前向き試験」を行った。

< 主要評価項目 > すべての重篤な有害事象発生

< 副次評価項目 >

洗淨失敗の有無（回収率 30%未満）
 検査後 1 か月以内に発生するすべての検査合併症の発症
 検査時間（ファイバー挿入から気管支肺胞洗淨終了までの時間）
 気管支肺胞洗淨液の回収率（回収量/注入量 × 100%）

4. 研究成果

(1) PaO₂ 75mmHg 未満、BAL 中好中球分画 7%以上、%DLCO 50%未満、GAP stage III、BAL 回収率 30%未満が急性増悪発症の危険因子であることが示された。

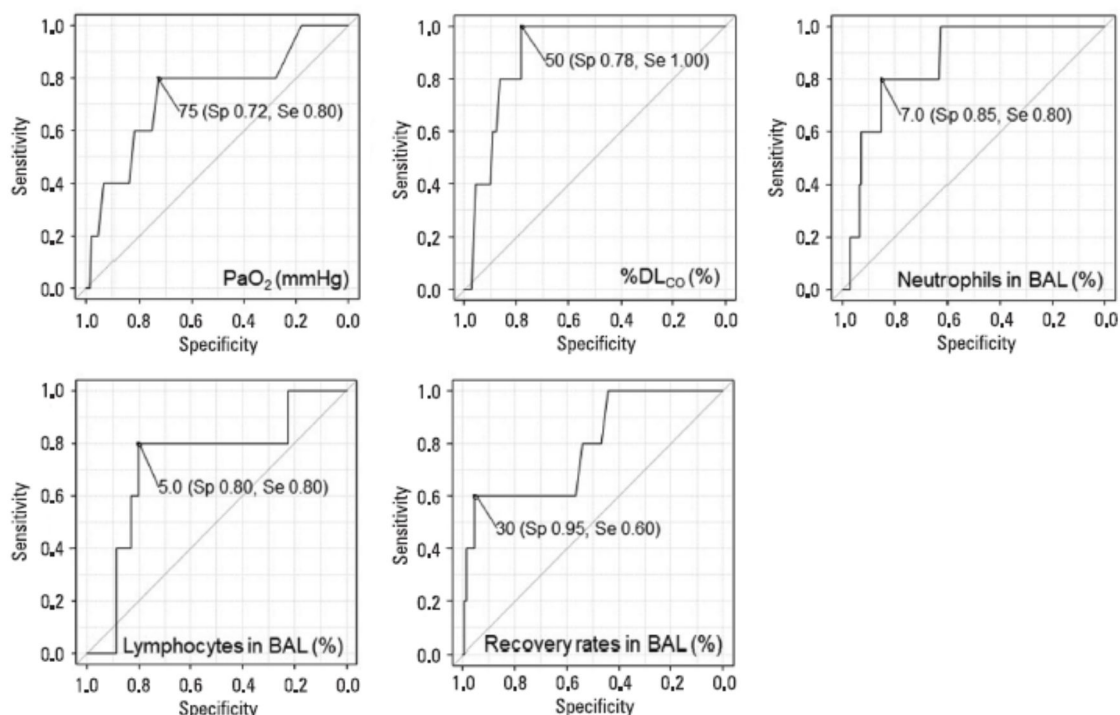


Table 2. Clinical parameters of the AE group and non-AE group

	AE [n = 5]	non-AE [n = 150]	P value
Age [years]	70.0 ± 5.2	68.6 ± 7.1	0.78
HRCT diagnosis (UIP/probable UIP/indeterminate for UIP)	5/0/0	63/56/30	0.14
Confidence level of IPF (confident/high confidence/low confidence/unclassifiable)	5/0/0/0	65/49/20/16	0.14
PaO ₂ [mm Hg]	68.6 ± 15.1	80.9 ± 12.2	0.062
KL-6 [U/mL]	1068 ± 258	1363 ± 1219	0.75
CRP [mg/dL]	1.8 ± 3.7	0.4 ± 0.8	0.10
%FVC [%]	70.4 ± 24.2	75.8 ± 17.7	0.36
%D _{CO} [%]	39.6 ± 9.1	67.9 ± 23.1	0.0074
GAP stage [I/II/III]	0/3/2	87/51/12	0.0086
TCC in BAL [10 ⁵ /mm ³]	1.8 ± 1.0	2.4 ± 2.0	0.62
Neutrophils in BAL [%]	13.1 ± 10.5	4.3 ± 8.6	0.0059
Lymphocytes in BAL [%]	8.3 ± 8.9	18.5 ± 17.3	0.086
Recovery rates in BAL [%]	35.2 ± 17.6	52.0 ± 13.4	0.029
TBLB, n [%]	4 [80%]	127 [85%]	0.57

Data are expressed as mean ± standard deviation. AE — acute exacerbation; HRCT — high-resolution computed tomography; UIP — usual interstitial pneumonia; IPF — idiopathic pulmonary fibrosis; KL-6 — Krebs von den Lungen-6; CRP — C-reactive protein; FVC — forced vital capacity; D_{CO} — diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide; GAP stage — Gender-Age-Physiology stage; TCC — total cell counts; BAL — bronchoalveolar lavage; TBLB — transbronchial lung biopsy

(2) 男性、65歳以上、左気管支、中葉・舌区以外、FEV1/FVC 80%未満が回収率不良の危険因子であることが示された。

TABLE 2 Factors affecting the recovery rate of BALF

Variables		Number of patients (n)	Recovery rate (%)	95%CI	p-value
Average (range)		826	52.4 (9.0-86.0)		
Sex	Male	476	49.7	48.4-50.9	<0.001
	Female	350	56.2	54.7-57.7	
Age	<65 years	333	56.2	54.5-57.6	<0.001
	≥65 years	493	50.0	48.7-51.2	
Smoking status	Non-smoker	321	55.0	53.4-56.5	<0.001
	Ex/current smoker	481	50.7	49.4-51.9	
Disease	CFIP without AE	246	51.0	49.2-52.7	<0.001
	Sarcoidosis	187	57.7	55.7-59.8	
	AE of CFIP/ARDS	36	48.0	43.4-52.7	
	Others	357	51.1	49.7-52.6	
Bronchus laterality	Right	576	53.7	52.5-54.9	<0.001
	Left	235	50.0	47.9-51.6	
Bronchus location	Middle/lingula	630	53.5	52.4-54.6	0.002
	Others	182	49.2	47.2-51.3	
%VC	≥65%	417	53.4	52.1-54.8	0.022
	<65%	129	50.1	47.7-52.6	
FEV1/FVC	≥80%	327	54.8	53.3-56.3	<0.001
	<80%	219	49.4	47.5-51.2	

Abbreviations: AE, acute exacerbation; ARDS, acute respiratory distress syndrome; BALF, bronchoalveolar lavage fluid; CFIP, chronic fibrotic interstitial pneumonia; CI, confidence interval; FEV₁/FVC, forced expiratory volume in 1 s divided by forced vital capacity; VC, vital capacity.

(3) 登録予定 12 例で試験を開始した。9 例終了時点で責任医師判断により試験終了とした。

< 主要評価項目 > 重篤な有害事象の発生： なし

< 副次評価項目 >

洗浄失敗の有無（回収率 30%未満）： 4 例（44.4%）

検査後 1 か月以内に発生するすべての検査合併症の発症： 血圧上昇 1 例

検査時間： 495-1323 秒 中央値 750 秒

気管支肺胞洗浄液の回収率（回収量/注入量×100%）： 1-58% 中央値 32%

主要評価項目である重篤な有害事象の発生はみられなかったが、洗浄失敗患者が 9 例中 4 例おり試験継続はその後の患者への不利益が高いため途中終了とした。

< 引用文献 >

(1) Abe M, Tsushima K, Ishii D, Shikano K, Yoshioka K, Sakayori M, Suzuki M, Hirasawa Y, Ishiwata T, Kawasaki T, Ikari J, Terada J, Tatsumi K; Risk factors for acute exacerbation following bronchoalveolar lavage in patients with suspected idiopathic pulmonary fibrosis: A retrospective cohort study. *Adv Respir Med* 2021; 89: 101-109.

(2) Kohei Shikano, Mitsuhiro Abe, Yuki Shiko, Kenji Tsushima, Keiichiro Yoshioka, Tsukasa Ishiwata, Takeshi Kawasaki, Jun Ikari, Jiro terada, Yohei Kawasaki, Koichiro Tatsumi; What are the factors affecting the recovery rate of bronchoalveolar lavage fluid? *Clin Respir J.* 2022; 16: 142-151.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Abe Mitsuhiro, Tsushima Kenji, Ishii Daisuke, Shikano Kohei, Yoshioka Keiichiro, Sakayori Masashi, Suzuki Masaki, Hirasawa Yasutaka, Ishiwata Tsukasa, Kawasaki Takeshi, Ikari Jun, Terada Jiro, Tatsumi Koichiro	4. 巻 89
2. 論文標題 Risk factors for acute exacerbation following bronchoalveolar lavage in patients with suspected idiopathic pulmonary fibrosis: A retrospective cohort study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Advances in Respiratory Medicine	6. 最初と最後の頁 101～109
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.5603/ARM.a2021.0012	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Hirasawa Yasutaka, Nakada Taka-aki, Shimazui Takashi, Abe Mitsuhiro, Isaka Yuri, Sakayori Masashi, Suzuki Kenichi, Yoshioka Keiichiro, Kawasaki Takeshi, Terada Jiro, Tsushima Kenji, Tatsumi Koichiro	4. 巻 9
2. 論文標題 Prognostic value of lymphocyte counts in bronchoalveolar lavage fluid in patients with acute respiratory failure: a retrospective cohort study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Intensive Care	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s40560-021-00536-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Shikano Kohei, Abe Mitsuhiro, Shiko Yuki, Tsushima Kenji, Yoshioka Keiichiro, Ishiwata Tsukasa, Kawasaki Takeshi, Ikari Jun, Terada Jiro, Kawasaki Yohei, Tatsumi Koichiro	4. 巻 16
2. 論文標題 What are the factors affecting the recovery rate of bronchoalveolar lavage fluid?	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Clinical Respiratory Journal	6. 最初と最後の頁 142～151
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/crj.13462	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 安部 光洋、津島 健司、鹿野 幸平、吉岡 慶一郎、酒寄 雅史、平澤 康孝、石綿 司、川崎 剛、伊狩 潤、寺田 二郎、巽 浩一郎
2. 発表標題 特発性肺線維症疑い患者における気管支肺胞洗浄後の急性増悪発症危険因子 ～洗浄液の回収不良は危険因子となりうるか？～
3. 学会等名 第60回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鹿野幸平、安部光洋、津島健司、吉岡慶一郎、石綿司、川崎剛、伊狩潤、寺田二郎、巽浩一郎
2. 発表標題 気管支肺胞洗浄における洗浄液の回収率に影響する因子の検討
3. 学会等名 第60回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鹿野幸平、安部光洋、津島健司、吉岡慶一郎、石綿司、川崎剛、伊狩潤、寺田二郎、巽浩一郎
2. 発表標題 慢性線維化性間質性肺炎精査に対する気管支肺胞洗浄における洗浄液回収率に影響する因子の検討
3. 学会等名 第43回日本呼吸器内視鏡学会学術集会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------