

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 20 日現在

機関番号：10101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24790796

研究課題名(和文) 気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患におけるCT 3次元気道解析

研究課題名(英文) Airway dimensions and emphysema measured by Three-dimensional Computed Tomography in Bronchial asthma and Chronic obstructive pulmonary disease

研究代表者

清水 薫子 (Shimizu, Kaoruko)

北海道大学・大学病院・医員

研究者番号：40399853

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)：慢性閉塞性肺疾患(COPD)における吸入作用型 2刺激薬/ステロイド薬であるsalmeterol fluticasone propionate combination (SFC)の気管支拡張効果は中枢気道(内径が2mm以上の気管支)の全てである可能性があり、中枢気道においてはより遠位の気管支が効果発現の重要な部位であったtiotropiumの結果と異なる可能性が示唆された。COPDでは呼吸運動に伴う気道の虚脱も疾患特異的な病態であり、吸気・呼気CTの解析からはより遠位の中枢気道、葉別では下葉、重症度ではより重症な患者で気道が虚脱していることが示された。

研究成果の概要(英文)：Our study has shown that the determinant of bronchodilator response in salmeterol fluticasone propionate combination might be the 3rd to the 6th generation of bronchi in COPD, which was different from the determinant that we have previously reported in tiotropium. The collapsibility of bronchi is one of the characteristics in COPD. From full inspiration to expiration, the airway luminal area shrinks more at the distal airways compared with the proximal airways and in the lower lobe compared with the other lobes. Generally, the airways shrink more as COPD severity progresses.

研究分野：呼吸器内科学

キーワード：3次元気道解析 慢性閉塞性肺疾患 気管支拡張薬 気腫 気道の虚脱

1. 研究開始当初の背景

肺 CT 画像による気道病変の解析は当初 2 次元 CT が用いられた。しかし、2 次元 CT を用いた場合、撮像スライスに対して直行する気道断面しか評価できない、あるいは、肺野末梢では気道分枝を特定できないなどの欠点があった。そこで、当該施設では気道の長軸走行に対し直行する短軸像を得ることができる 3 次元気道解析ソフトを開発した。その解析ソフトを用いて、当該施設では COPD では 3 次～6 次の気管支分岐でみると気道内腔面積は末梢分岐ほど対予測 1 秒量との相関が高いこと (Hasegawa M, et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2006)、長時間作用型抗コリン薬による気管支拡張効果も末梢ほど大きいこと (Hasegawa M, et al. *Thorax* 2009) を報告した。その後、研究代表者は気管支喘息患者では 3 次～6 次の気管支分岐で分岐間の有意差は認めないこと (Shimizu K, et al. *Respir Med* 2010) (Figure 1)、同程度の閉塞性換気障害を呈する気管支喘息と COPD 患者を比較すると前者のほうが気道リモデリングは顕著であることを報告した (Shimizu K, et al. *Respir Med* 2011) (Figure 2)。

これらの研究を通じて、研究代表者は、① COPD 患者において、異なる気管支拡張薬によって気管支拡張部位が異なる可能性はないか、② 難治性気管支喘息において、気道病変は軽症喘息例や COPD 重症例と比較してどのような違いがあるか、そして、③ COPD および難治性気管支喘息の両者において、疾患の重症度や進行とともに気道病変の肺内不均一性 (Heterogeneity) はどのように表現されているかに興味を持つに至った。

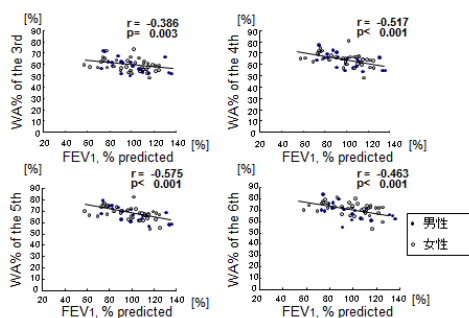


Figure 1

気管支喘息患者における 3 次～6 次分岐病変と気流閉塞との関連

3 次～6 次まで同様の関連を認めた。

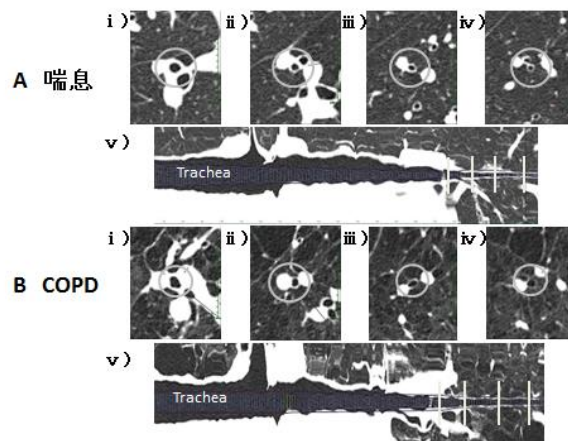


Figure 2

A 気管支喘息患者 (1 秒量 63.2%, 1 秒率 52.4%)

B COPD 患者 (1 秒量 62.9%, 1 秒率 49.8%)

i)～iv) それぞれ 3 次～6 次分岐

v) multiplanar reconstruction (MPR) 画像

2. 研究の目的

上記の背景から下の①から③を命題とし、研究計画を立てた。

- (1) COPD において気管支拡張薬による気管支拡張効果が薬剤の種類によって異なるかを検討する。
- (2) 難治性喘息における気道リモデリングの程度や部位は軽症例や COPD 症例とことなるかを検討する。
- (3) COPD および難治性喘息において、疾患の進行や重症度に伴い気道リモデリングがどのように進行するか、特にリモデリングの肺内不均一性 (Heterogeneity) に注目し検討する。

3. 研究の方法

- (1) 我々は以前 COPD 患者において、吸入用抗コリン薬の呼吸機能改善効果決定部位は 3 次～6 次気管支の中でより末梢側にあることを報告した (*Thorax*, 2009)。長時間作用型 β_2 刺激薬/吸入ステロイド薬 (salmeterol/fluticasone: SFC) を用いて同様の検討を行い、抗コリン薬と同様に CT でみた気管支拡張効果は FEV1 の改善と最も良い相関を示すが、SFC の気管支拡張効果決定部位は 3～6 次すべての気管支分岐にあることが予想されている。(Figure 6)

SFCとTiotropiumによる気管支拡張効果の比較

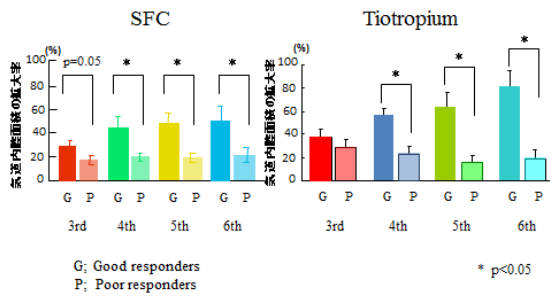


Figure 6

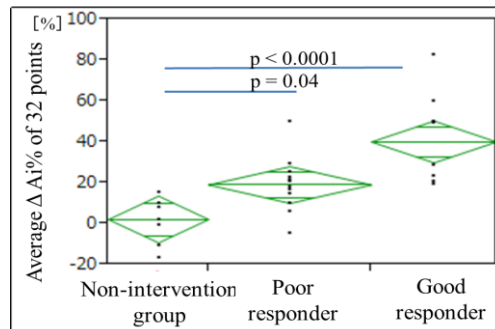
COPDにおける気管支拡張薬（長時間作用型β2刺激薬/吸入ステロイド薬（SFC）,長時間作用型抗コリン薬（tiotropium））の作用部位の比較

SFCではGood responderはFEV1の改善率が12%以上、TiotropiumのGood responderは15%以上の症例

- 気管支喘息患者においては3次～6次の気管支分岐で分岐間の有意差は認めないこと（Shimizu K, et al Respir Med 2010）が明らかとなったが、対象の対標準1秒量の平均値が87.1%であり気流閉塞の程度が重症である症例は含まれていなかった。そのため、得られた結果がより重症な喘息患者においても当てはまるかどうかについては未解決である。気管支喘息の病態が進行することにより、COPDで見られたような遠位気道（5,6次分枝）での強い関連を認める可能性もある（Figure 7）。当施設の前向き研究として2010年2月より開始し、現在95症例のエントリーを得ている難治性喘息研究（UMIN ID:000003254）ではエントリー時に通常の治療下にCTを撮像し、同日に短時間作用型β2受容体刺激薬を用いて気道可逆性を測定している。分枝ごと、薬ごとの気道病変を測定することが可能であるため、リモデリング部位と気道可逆性に関する検討が可能である。
- 気管支喘息、COPDにおいてもも気道病変に不均一性が存在することが言われているが、その不均一性と気流閉塞の関連は明らかではない。また、気管支喘息、COPDともに病期が進行するにつれて、その不均一性がどのように変化するか、また両者の相違点に関して検討した報告は認めず、気管支を分枝、薬ごとに詳細に検討する我々のソフトウェアを用いてその問題を解決することを目標とする。

4. 研究成果

- 吸入作用型β2刺激薬/ステロイド薬であり salmeterol fluticasone propionate combination (SFC)をCOPD患者23人において1週間使用した結果、3次から6次気管支の気道内腔面積の拡張の程度は1秒量の改善の程度と有意に相関した。またSFC使用後、SFC使用前の1秒量に対し、12%以上改善した群をgood responder 12%未満の改善の群をpoor responderとしたところ、3次～6次分枝の全ての気管支においてその拡張の程度は2群間で有意な差を認めた。これは3次気管支の拡張効果ではgood, poor responderの2群で有意差を認めなかったtiotropiumの結果と異なる可能性が示唆された。1年後の1秒量の変化が50ml以下であった北海道COPDコホート研究参加者を非介入群として、その同日に撮像されたCT画像を用いて気道内腔面積の変化を仮のコントロールとして用いた。そうしたところgood responderのみならず、poor responderの気管支拡張効果と有意な差を認めた。（Figure 7）これは当科のソフトウェアを用いた気管支拡張効果の様々なvariabilityを超えた気管支拡張効果を検出し得たことを意味し、本ソフトウェアの3次から6次分枝におけるCOPD気管支拡張薬の測定感度を証明し得たと考えられる。この結果は2015年にEuropean Journal of Radiology誌に掲載された。（5. 主な発表論文等に詳細記載）



【Figure 7】

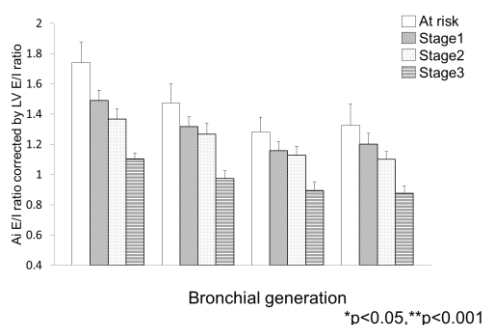
本研究結果からCOPDにおける吸入抗コリン薬とSFCの気管支拡張効果が異なる可能性が示唆され、現在滋賀医大との共同研究でindacaterolとglicopirioniumを用い、それぞれの気管支拡張効果、ならびに追加効果を部位別に検討中である。

- 3次元気道解析ソフトウェアを用いて測定した難治性喘息患者における気道病変と様々な患者背景、採血、喀痰中の各種バイオマーカーとの関連などを検討予定だが、現在CTを用いた肺内末梢血

管の測定に関する報告が認められており (Am J Respir Crit Care Med. 2010)、主に COPD 患者における肺高血圧症評価での有用性が検討されてきた。一方気管支喘息において気道リモデリングの一環として気管支壁の血管増生が認められることが報告されており、喘息患者における肺内末梢血管病変の程度を患者背景含め検討中であり、2016 年度のアレルギー学会、米国胸部学会にて発表予定である。

- (3) 気管支喘息、COPD における気道リモデリングの肺内不均一性は病態ならびに気流閉塞を説明する上で重要な特性である。COPD では呼吸運動に伴う気道の虚脱も疾患特異的な病態であり、重症度別、部位別の詳細な検討はされていなかった。そのため、北海道 COPD コホート研究へ参加され、吸気・呼気 CT の撮像に同意された症例において、吸気、呼気時の気道内腔面積を測定し、ならびにその変化の程度を計算した。

結果、3 次と比較し、より遠位の 5、6 次の気道の変化は有意に大きく、また葉別に検討すると下葉がほか 2 葉と比較し有意に大きな変化を認めた。より重症な群で吸気、呼気での肺気量の変化は小さいため、重症度による気道の虚脱の違いは肺気量の変化率を同程度に補正した後に明らかとなった。本結果は 2014 年に PLOS ONE 誌に掲載された。



【Figure 8】

現在北海道 COPD コホート研究の気道・気腫・肺血管の経年変化を解析中であり 2016 年日本呼吸器学会、米国胸部学会にて発表予定である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 3 件)

- ① Shimizu K, Makita H, Hasegawa M, Kimura H, Fuke S, Nagai K, Yoshida T, Suzuki M, Konno S, Ito Y, Nishimura M Regional

bronchodilator response assessed by three-dimensional computed tomography in chronic obstructive pulmonary disease Eur J Radiol. Jun;84(6): 1196-201, 2015 doi: 10.1016/j.ejrad.2015.02.022. Epub 2015 Mar 9. 査読あり

- ② Kambara K, Shimizu K (Equally contributed), Makita H, Hasegawa M, Nagai K, Konno S, Nishimura M. Effect of lung volume on airway luminal area assessed by computed tomography in chronic obstructive pulmonary disease. PLoS One. Feb 28;9(2):e90040, 2014 doi: 10.1371/journal.pone.0090040. eCollection 2014., 査読あり
- ③ 清水薫子, 今野 哲, 西村正治: 閉塞性肺疾患における CT3 次元気道解析 アレルギーの臨床 No441 33, 81-6, 2013, 査読なし

[学会発表] (計 4 件)

- ① Shimizu K Makita H Suzuki M Nagai K Konno S Nguyen Van Tho Ogawa E Nakano Y Nishimura M Longitudinal Progression of Emphysema Assessed by Computed Tomography in COPD Patients Who Displayed Variable Annual Changes in FEV1 over 5 years American Thoracic Society International conference 99, 2013.5.17-2013.5.22 Pennsylvania Convention Center (Philadelphia USA)
- ② 清水薫子, 牧田比呂仁, 鈴木 雅, 長井桂, 今野 哲, Nguyen Van Tho, 小川恵美子, 中野 恭幸, 西村 正治 COPD 患者における 1 秒量経年変化と 肺 CT 画像所見の推移. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会 2013 年 4 月 19 日-2013 年 4 月 21 日 東京国際フォーラム (東京)
- ③ Shimizu K, Kambara K, Makita H, Hasegawa M, Nagai K, Konno S, Nishimura M. Effect of lung volume on airway luminal area assessed by computed tomography in chronic obstructive pulmonary disease. American Thoracic Society International conference 98, 2012.5.18-2012.5.23 Moscone center (San Francisco, USA)
- ④ Shimizu K Hasegawa M Makita H Nasuhara Y Konno S Nishimura M Changes in airway caliber with inhaled long-acting β 2 agonist/ corticosteroids assessed by computed tomography (CT) in chronic obstructive

pulmonary disease. 第 52 回日本呼吸器
学会学術講演会 2012 年 4 月 20 日-2012
年 4 月 22 日 神戸国際会議場 (神戸市)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

清水 薫子 (SHIMIZU KAORUKO)
北海道大学・北海道大学病院・医員
研究者番号 : 40399853

(2) 研究分担者

なし