

令和元年6月5日現在

機関番号：15501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09542

研究課題名(和文) COPDの身体活動性障害における末梢気道由来窒素化ストレスの役割と制御機構の探索

研究課題名(英文) Exploratory research of the role and regulation of alveolar nitric oxide on physical inactivity in COPD

研究代表者

平野 綱彦 (HIRANO, Tsunahiko)

山口大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：00382333

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：閉塞性呼吸器疾患では、身体活動性と関連する肺内外因子を検討した結果、気流閉塞及び肺の過膨張、日常生活で生じる息切れの増加といった肺内因子に加え、生活機能の低下、運動へのモチベーションの低下といった肺外の因子が、身体非活動と関連することも判明した。更にCTイメージングの関係を検討した結果、機能的末梢気道病変やエアトラップは身体非活動と関連することが明らかになり、定量的吸気呼気CTは身体活動のイメージングバイオマーカーとなりうることも判明した。また喘息において、重症化するにつれて、末梢気道炎症による末梢気道の換気不全が運動時低酸素血症をきたし、日常生活の活動制限が生じやすくなることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で使用したシステムは、身体活動性の維持や改善のための的確な治療薬の処方、効果判定や維持量の調節などの閉塞性肺疾患の管理効率の向上に寄与するばかりでなく、閉塞性肺疾患以外の呼吸器疾患の身体活動性障害の制御に応用できる点に学術的意義がある。本研究は閉塞性肺疾患の日常生活の制限からの開放といったQOLの改善はもとより、全身併存症の悪化や増悪抑制による医療費の削減にも貢献できる点に社会的意義がある。

研究成果の概要(英文)：In obstructive lung disease (OLD), it is suggested that physical activity is correlated with not only intra-pulmonary factors such as airflow limitation, pulmonary hyperinflation and breathless in daily behavior but also extra-pulmonary factors such as vital function and active motivation to exercises. Moreover, we showed that function small airway and air trap detected by CT imaging is related with physical activity. The consequence assumed that quantitative inspiratory-to-expiratory CT imaging can be biomarker to detect physical activity levels. Next we assessed the relationship between airway inflammation and physical activity in asthma. The result was that physical inactivity in asthma might be related to the exercise intolerance by small airway inflammation.

研究分野：呼吸器内科

キーワード：身体活動性障害 窒素化ストレス COPD 末梢気道 気管支喘息

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

COPD では、吸入したたばこ煙などの有害粒子が肺の炎症を誘発し、この気道の炎症反応が増強かつ慢性化する。その結果正常な肺組織構造が破壊され、気腫性病変や末梢気道病変をきたし、慢性の咳、痰などの症状が出現する。更にその特徴的な病理学的変化によって、気流制限やエアートラッピングをきたし、肺の静的、動的過膨張に至る。これにより COPD 患者は労作時呼吸困難を感じるため、運動耐容能及び各運動強度での活動時間と身体活動量を指標とした身体活動性が低下し日常生活が制限される。即ち COPD では全身の骨格筋の廃用が進行するため、呼吸困難の増強に伴う原疾患や全身併存症の増悪といった悪循環(ネガティブスパイラル)が生じ、予後の悪化につながる。しかし COPD の身体活動性障害における病態生理学的機序については十分説明されておらず、有効な治療方法もないため、その責任分子や標的分子を解明することで創薬ターゲットとなる新しい分子の発見が望まれている。我々は、健康者のそれと比較して、COPD 患者の身体活動量はウォーキングといった運動強度の強いものほど低下していることを報告しており(Minakata Y. Respiratory investigation 2014)、本邦においても COPD 患者は日常生活の制限をうけていると推察される。よってこのネガティブスパイラルを断ち切り、身体活動量を向上させることが COPD 患者の予後改善につながると考えられ、ガイドラインにも身体活動性の維持が管理目標の一つであると明記されている(COPD:診断と治療のためのガイドライン第 5 版)。更に我々は、通常治療中の COPD 患者に、長時間作用型の気管支拡張薬を投与することによって、身体活動量が改善することを報告した(Minakata Y. Int J COPD 2015)。即ち身体活動性は COPD の予後の重要な規定因子であり、身体活動性障害のネガティブスパイラルの改善が COPD の新たな治療標的になりうることが示唆されている。一方 COPD の病態形成機序の一つとして、オキシダント・アンチオキシダントの不均衡仮説が提唱されている。我々はこの原因物質として強力な酸化力や多彩な生物活性を有する活性酸素種(窒素化ストレス)の過産生が COPD の気道において生じていることを世界に先駆けて報告しており、(Ichinose M. et al. AJRCCM 2000)、窒素化ストレスが HDAC を介して COPD におけるステロイド抵抗性の気道炎症を増強させることが示唆されている(Barnes P.J. et al. Lancet 2004)。更に科学研究費補助金(若手研究 B: 課題番号; 18790543)にて 3-ニトロチロシン(NT)の精密測定システムを独自に開発し、3-NT の定量化技術を用いて、従来では成しえなかった喀痰の蛋白結合 3-NT の精密定量測定を行い、テオフィリンが COPD 気道中の窒素化ストレスを改善させることを見だし、COPD における窒素化ストレスはテオフィリンで制御しうる可能性が示唆された(Hirano T. et al. Thorax 2006)。しかし従来の気道炎症評価法は、侵襲が強く採取も煩雑であるので、COPD の気道中の窒素化ストレスの役割についての日常臨床での詳細な検討は困難であった。これに対し近年、非侵襲的に窒素化ストレスを評価できる方法として呼気 NO 測定が注目されており、呼気 NO を気道の中枢領域由来と末梢気道由来の 2 分画に弁別し測定できること(two compartment model:2CM)も示されている(Tsoukias, N.M. et al. J Appl Physiol 1998)。実際本研究チームは、末梢気道由来の NO(Calv)が COPD の基本病態である末梢気道障害のバイオマーカーとなることを報告した(Hirano T. et al. J Breath Research 2013)。COPD の身体活動性障害において、末梢気道由来の窒素化ストレスが重要な役割を果たしており、この病態が薬剤により介入可能であるとの仮説を立てた。そこで、COPD の身体活動性障害における末梢気道由来の窒素化ストレスの役割を明らかにし、薬剤による制御機構の検討が、COPD の身体活動性障害の機序や制御機構の解明及び治療標的の開発に寄与できると考え、本研究の着想に至った。

なお、加齢に伴う身体機能および免疫機能の変化は、病態の複雑化を招く大きな要因である。高齢者喘息においてもこの病態の複雑化が、診療の難しさを招くとともに、身体活動性障害を通じて患者の予後の悪化に影響を与えたと考えられる。加齢に伴う免疫機能の変化が気道の炎症反応を増強・慢性化させ、特徴的な病理学的変化から気流制限やエアートラッピングをきたし、結果的に労作時呼吸困難からくる身体活動性低下が予後悪化を招くと考える。特に難治性喘息では強力な酸化力や多彩な生物活性を有する活性酸素種(窒素化ストレス)の過産生が気道に生じ(図 1C: Sugiura H. et al. JACI 2008)、前述の COPD 同様窒素化ストレスがヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)を介してステロイド抵抗性の気道炎症を増強させることが示唆されている。これに対し我々は、呼気 NO が高齢者喘息の基本病態である末梢気道障害のバイオマーカーとなることを報告している[Hirano T. et al. Respir Invest 2013]。よって身体活動性と高齢者喘息の病態との相互作用を示すという仮説が肯定される場合には、責任分子や標的分子の解明により診療困難な高齢者喘息への新たな治療の方向性だけでなく、身体活動性の側面から高齢者喘息の状態改善・予防への知見も得られ、高齢者医療における健康寿命の向上への寄与も期待できると考えられ、喘息においても同様の検討を行うに至った。

2. 研究の目的

- (1)身体活動性と関連する肺内外因子を検討すること
- (2)定量的吸気呼気 CT は、身体活動性のイメージングバイオマーカーとなりうるかどうかを明らかにすること
- (3)喘息の運動耐容能及び身体活動性における呼気 NO の役割を明らかにすること

3. 研究の方法

- (1)40 歳以上の外来の閉塞性呼吸器疾患(COPD/喘息)患者 40 名を対象とし、Active style Pro HJA-750C(オムロンヘルスケア株式会社、東京;以下身体活動計)を 2 週間装着し、身体活動

性を測定し、肺内及び肺外因子との関連を評価した。活動性の指標に、各運動強度(METs)での活動時間と身体活動量(METs×活動時間; Exercise 以下 Ex)を用いて肺内及び肺外因子との関連を JMP Pro 13 を用いて解析した。尚、Total-Ex(以下 T-Ex)は 1.5 未満を低活動、1.5 以上を活動性維持と定義した。

(2)47 名(健康者 6 名、安定期喘息 27 名、COPD14 名)を対象として、吸気呼気 CT 撮影、呼吸機能、運動耐容能等を行い、身体活動計を 2 週間装着し、活動性と CT イメージングを含む臨床パラメータの関連を解析した。今回 CT イメージングとして Parametric Response Mapping(PRM)と expiratory/inspiratory mean lung density ratio (E/I)、expiratory/inspiratory mean normal lung density ratio (ND-E/I)を用い、PRM に関して機能的末梢気道病変を PRM^{fSAD}、気腫病変を PRM^{EMPHY}とした。

(3)安定期喘息患者 25 名を対象として、呼吸機能、Multiflow 呼気 NO (NA-623N)、6 分歩行試験を測定し、身体活動計を 2 週間装着し、解析を行った。

4. 研究成果

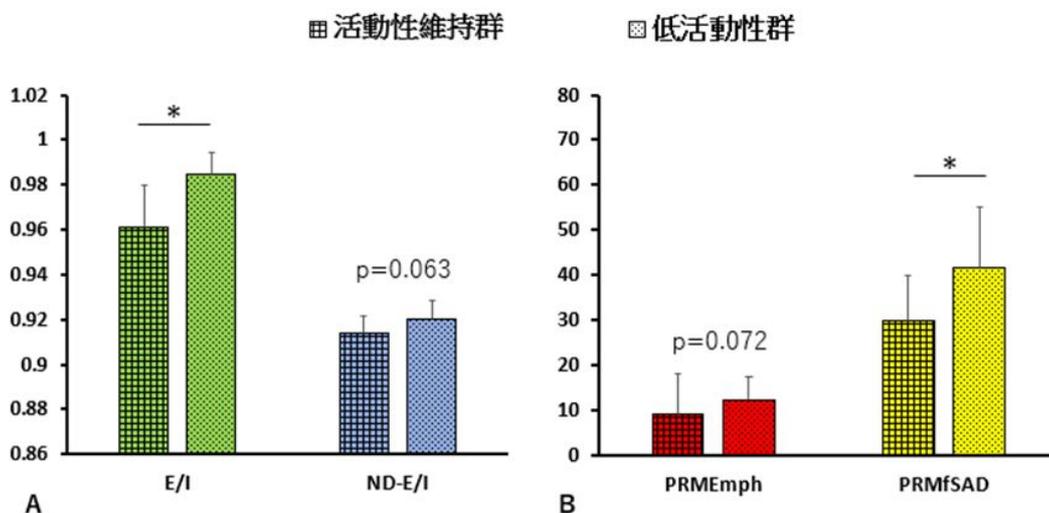
(1) 低活動群は 8 名(COPD4 名/喘息 4 名)、活動性維持群は 32 名(COPD8 名/喘息 24 名)であった。低活動群は活動性維持群と比して、2METs 以上 (199.1v.s.229.1 分 P<0.05)、3METs 以上 (17.7v.s.65.2 分 P<0.05)、4METs 以上 (2.92v.s.15.2 分 P<0.05) のすべての強度の身体活動時間、平均歩数 (2303.3v.s.5282.8 歩 P<0.05)、歩行時間 (43.3v.s.81.5 分 P<0.05) でいずれも有意な低下を示した。また呼吸機能検査では低活動群は FEV1 (1.6v.s.2.2L P<0.05) と IC (1.7v.s.2.2L P<0.05) で有意に低下していた。さらに、日常生活における息切れは朝(4.9v.s.5.7 P<0.05)、食事(4.9v.s.5.8 P<0.05)、外出(3.9v.s.4.9 P<0.05)、夜(4.6v.s.5.2 P<0.05)の活動で有意に高値を示し(図 1)、生活機能(7.0v.s.4.5 P<0.05)や運動へのモチベーション評価として取り入的調整(2.0v.s.1.0)、外的調整(1.8v.s.1.0)でも有意に高値を示した。以上から閉塞性肺疾患では、気流閉塞及び肺の過膨張、日常生活で生じる息切れの増加といった肺内因子に加え、生活機能の低下、運動へのモチベーションの低下といった肺外の因子が、身体非活動と関連することも判明した。

(図 1) 身体活動と日常活動における息切れの関係

		活動性維持群(31名)	低活動群(8名)	P値
日常活動における息切れの程度	朝	5.7±0.5	4.9±1.4	0.033
	食事	5.8±0.6	4.9±1.4	0.0168
	室内	4.8±1.9	4.0±2.2	0.1758
	屋外	5.0±1.6	4.6±1.6	0.228
	外出	4.9±1.2	3.9±1.2	0.0318
	夜	5.2±1.5	4.6±1.2	0.0275

(2)低活動群は 6 名、活動性維持群 41 名であった。低活動群は、活動性維持群と比較して、有意に重喫煙者であり、閉塞性障害の程度が強く、1 秒量が低値で、過膨張であった。また低活動群は、活動性維持群と比較して PRM^{fSAD}(41.6 vs 29.8, p<0.01) 及び E/I (0.985 vs 0.961, p<0.01) が有意に高値であった(図 2)。更に多変量解析の結果、E/I は≥2.0、≥3.0、≥4 METs の各運動強度の活動時間と有意な負の相関を認め(p<0.05, p<0.01, <0.001、各々)、非活動を検出する E/I ratio のカットオフ値は ROC 分析の結果 0.981(AUC=0.86)であった。以上より定量的吸気呼気 CT は身体活動のイメージングバイオマーカーとなりうることが判明した。

(図 2) 身体活動とイメージングバイオマーカーの関係



(3) 安定期喘息患者 25 名において、%FVC ; 106.0%、%FEV1 ; 98.2%、FENO ; 44.0ppb、Calv ; 9.3ppb、6 分歩行試験(歩行距離 ; 449m)、身体活動性 (1METs ; 699 分、2METs ; 233 分、3METs ; 71 分、4METs ; 16 分)(各々平均)であった。2METs の身体活動性は Calv と 6-min walk Desaturation area と有意な負の相関を認め (各々 $\rho = -0.42$ 、 $\rho = -0.46p$; <0.05)、Calv は 6-min walk Desaturation area ([100-SpO₂] × second) とも有意な正の相関を認めた ($\rho = 0.79$, $P < 0.0005$)。高齢喘息において、末梢気道由来 NO の増加は、運動時の低酸素血症を介して身体活動性低下を来し、喘息の重症度が増すにつれてその関係性は強まることが示唆された。

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 6 件)

Hirano T, Matsunaga K: Late-onset asthma: current perspectives. Journal of Asthma and Allergy 11, 19-27, 2018, 査読有 DOI: 10.2147/JAA.S125948.

Hamada K, Oishi K, Hirano T, Shiinoki T, Shibuya K, Matsunaga K: Swyer-James Syndrome. Am J Respir Crit Care Med, 197(1), 130-131, 2018, 査読有 DOI:10.1164/rccm.201708-1691IM.

Hamada K, Oishi K, Uehara S, Suetake R, Yamaji Y, Asami-Noyama M, Edakuni N, Hirano T, Sakamoto K, Matsumoto T, Matsunaga K:

Deep Sternal Wound Tuberculosis with Hypo-gamma-globulinemia.

Intern Med, 57(17), 2563-2566, 2018, 査読有 DOI:10.2169/internalmedicine.0617-17.

Oishi K, Matsunaga K: Three-step algorithm for biological therapy targeted IgE and IL-5 in severe asthma. Immun Inflamm Dis, 6(3), 374-376, 2018, 査読有

DOI:10.1002/iid3.233.

Matsunaga K: Obesity and severe asthma in Japan: Similarities and differences with Western countries. Respir Investig, 56(6), 430-431, 2018, 査読有

DOI: 10.1016/j.resinv.2018.08.001.

Oishi K, Hirano T, Hamada K, Uehara S, Suetake R, Yamaji Y, Ito K, Asami-Noyama M, Edakuni N, Matsunaga K: Characteristics of 2017 GOLD COPD group A: a multicenter cross-sectional CAP study in Japan. International Journal of COPD, 13, 3901-3907, 2018, 査読有 DOI: https://doi.org/10.2147/COPD.S181938

[学会発表] (計 14 件)

Yamaji Y, Oishi K, Uehara S, Hamada K, Suetake R, Ito K, Asami M, Edakuni N, Hirano T, Matsunaga K: Detection of Biomarkers of Steroid Response in COPD (De-Stress Study). American Thoracic Society International Conference 2018, San Diego (USA), 2018

Matsunaga K: Assessment of Type 2 inflammation in obstructive lung disease. Vietnam Respiratory Society 2018, Ha Noi(Viet Nam), 2018

Oishi K, Hirano T, Matsuda K, Hamada K, Uehara S, Suetake R, Yamaji Y, Asami-Noyama M, Edakuni N, Matsunaga K: The prevalence and clinical characteristics of T2-low and T2-high endotype of severe uncontrolled asthma distinguished by combining type-2 biomarkers. 23rd Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology 2018, TAIPEI (TAIWAN), 2018

Suetake R, Asami M, Hirano T, Hamada K, Uehara S, Oishi K, Yamaji Y, Edakuni N, Matsunaga K: Exhaled Nitric Oxide (FeNO) Measurement in the Auxiliary Diagnosis of Late-Onset Asthma. American Thoracic Society International Conference 2018, San Diego (USA), 2018

Oishi K, Hirano T, Hamada K, Uehara S, Suetake R, Yamaji Y, Asami M, Edakuni N, Matsumoto T, Yano M, Matsunaga K: Medication Persistence Rates and Factors of Anti-Fibrotic Agents for Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Real-World Observational Study. American Thoracic Society International Conference 2018, San Diego (USA), 2018

Oishi K, Matsunaga K: A new parallel two-step algorithm for the treatment of COPD. 23rd Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology 2018, TAIPEI (TAIWAN), 2018

松永和人: 鼻副鼻腔炎と喘息の関連機序. 第 36 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会, 下関市(海峡メッセ下関), 2018

平野綱彦: 気道炎症の観点からみた One airway , One disease. 第 36 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会, 下関市(海峡メッセ下関), 2018

松永和人: 増悪リスクのトータルマネジメント. 第 58 回日本呼吸器学会学術講演会, 大阪市(大阪国際会議場), 2018

松永和人: 呼気 NO 測定の意義と解釈 up-to-date. 第 58 回日本呼吸器学会学術講演会, 大阪市(大阪国際会議場), 2018

濱田和希, 大石景士, 上原翔, 末竹諒, 山路義和, 浅見麻紀, 枝國信貴, 平野綱彦, 椎木健裕, 澁谷景子, 松永和人: Multimodal imaging が診断と病態生理の理解に有用と考えられた Swyer-James 症候群の 31 歳女性例. 第 58 回日本呼吸器学会学術講演会, 大阪市(大阪国際会議場), 2018

末竹諒, 浅見麻紀, 平野綱彦, 濱田和希, 上原翔, 大石景士, 山路義和, 枝國信貴, 松永和人

人: 晩期発症喘息の補助診断における呼気 NO 濃度測定. 第 58 回日本呼吸器学会学術講演会, 大阪市(大阪国際会議場), 2018
山路義和, 大石景士, 上原翔, 濱田和希, 末竹諒, 伊藤光佑, 浅見麻紀, 枝國信貴, 平野綱彦, 松永和人: COPD における吸入ステロイド薬の反応性を予測するパラメータの探索. 第 58 回日本呼吸器学会学術講演会, 大阪市(大阪国際会議場), 2018
大石景士, 平野綱彦, 濱田和希, 上原翔, 末竹諒, 山路義和, 浅見麻紀, 枝國信貴, 松本常男, 松永和人: 実臨床における抗線維化薬の治療継続に関する予測因子の検討. 第 58 回日本呼吸器学会学術講演会, 大阪市(大阪国際会議場), 2018

〔図書〕(計 3 件)

松永和人: アレルギー性気管支肺真菌症. 今日の治療指針 私はこう治療している, Vol.60, 2066(809), 医学書院, 2018
遠藤一彦, 黒澤一, 桑平一郎, 滝澤始, 松永和人, 四元秀毅: 呼吸機能とその検査法. 第 23 回 3 学会合同呼吸療法認定士 認定講習会テキスト, 540(77-113), 3 学会合同呼吸療法認定士認定委員会, 2018
山路義和, 松永和人: 治療薬剤 2.吸入ステロイド, 慢性閉塞性肺疾患(COPD)診断と治療の ABC 140, 238(140-146), 最新医学社, 2018

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年:
国内外の別:

○取得状況 (計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年:
国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.kokyuki.med.yamaguchi-u.ac.jp/>

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名: 松永 和人
ローマ字氏名: MATSUNAGA, Kazuto
所属研究機関名: 山口大学
部局名: 大学院医学系研究科
職名: 教授
研究者番号 (8 桁): 20347602

研究分担者氏名: 椎木 健裕
ローマ字氏名: SHIINOKI, Takehiro
所属研究機関名: 山口大学
部局名: 医学部附属病院
職名: 講師
研究者番号 (8 桁): 30610456

(2)研究協力者

なし

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。