

令和 2 年 5 月 10 日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09615

研究課題名(和文) 気管支サーモプラスティの効果予測因子の探索的研究

研究課題名(英文) An exploratory study of predictors of bronchial thermoplasty

研究代表者

小林 和幸 (Kobayashi, Kazuyuki)

神戸大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：50403275

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)：気管支サーモプラスティは、重症喘息患者に対して行われる気管支鏡下の治療手技である。しかしながら、直接的な治療機序の解明はされていない。気管支サーモプラスティは3週おきに 右下葉枝、左下葉枝、両上葉枝の順に計3回に分けて高周波電流治療を施行するため、気管支サーモプラスティ1回目の前、2回目の前、3回目の前、3回目終了6週間後の計4回、喘息コントロールテスト、Xenon肺換気CT検査、呼気NO検査、呼吸機能検査を施行し、改善程度を評価した。4人の患者で、エアトラッピングの程度は治療を行った上下葉のみならず中葉でも改善が見られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、気管支サーモプラスティの作用機序が明らかとなるのみならず、気道平滑筋細胞を介した喘息の制御機構が明らかとなると期待される。基礎研究の面では、呼気凝縮液を利用することで、気管支平滑筋増生の評価や気管支サーモプラスティ療法の適応を決めるバイオマーカーの検索への応用が期待でき、臨床の面では、Xenon吸入によるDual Energy肺換気CTの呼吸器疾患への適応拡大、気道平滑筋細胞由来の炎症性サイトカインや炎症性メディエーターを標的とする新規治療薬の開発に結び付くと期待される。

研究成果の概要(英文)：Bronchial thermoplasty is a bronchoscopic procedure performed in patients with severe asthma. Recent studies have reported that airway hypersensitivity and airway inflammation itself are improved. However, the direct therapeutic mechanism has not been elucidated, and it is not clear whether the improvement of airway stenosis due to bronchial thermoplasty is localized or whether the restriction of air flow in the entire bronchus is improved. Bronchial thermoplasty was performed between January 2017 and April 2018 at Kobe University Hospital, and the asthma control test score was 12.2 ± 5.76 before treatment increased to 20.7 ± 1.92 after treatment ($P < 0.05$). The degree of air trapping was improved not only in the treated upper and lower lobes but also in the middle lobe. On the other hand, the FeNO test and respiratory function test showed no improvement.

研究分野：気管支喘息

キーワード：気管支喘息 気管支サーモプラスティ

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

重症(難治性)喘息患者は喘息患者の5~10%に認められ、呼吸困難に代表される症状から著しいQOLの低下、社会生活の困難を経験しており、未だ喘息死ゼロが実現できない理由は、このような患者への治療法が確立されていないためである。重症喘息の克服こそが、喘息診療における最後に与えられた最大の課題である。難治性喘息患者には、進行性に非可逆性の気道狭窄が認められ、その重要な病態として、気道上皮下の線維化、粘液腺肥大、杯細胞過形成、気道平滑筋肥大などに特徴づけられる気道リモデリングがある。

一方、リモデリングの他の構成細胞である気管支平滑筋細胞についても、血小板由来増殖因子などの遊走因子によって気道上皮側へ遊走し、気道壁リモデリング形成に寄与するだけでなく、IL-8産生による好中球活性化、RANTES (Regulated on Activation, Normal T cell Expressed and Secreted) 等のサイトカイン産生を介した好酸球の気道局所に集積、肥満細胞の生存、遊走、活性化などに関与する stem cell factor (SCF) 産生などが報告されており、気管支平滑筋が気道炎症の遷延化、重症化を惹起し、気道壁のリモデリング形成を進展させることが分かってきた。

難治性喘息における気管支平滑筋をターゲットとした治療として、2016年に保険収載された気管支サーモプラスティ(BT)がある。本治療法は、気管支鏡下に電極バスケット付きのカテーテルを挿入し、気管支に高周波電流を流すことで、リモデリングを生じた気道平滑筋細胞の数を減少させる治療法で、喘息発作を減少や喘息症状のQOL改善に寄与すると報告されている。また、ピークフローの改善や(Am J Respir Crit Care Med. 2006;173:965-9)、気道過敏性の亢進の改善が2つの臨床試験で報告されており、(Am J Respir Crit Care Med. 2006;173:965-9, Thomson NC. et al. BMC Pulm Med. 2011;11:8) 不可逆性と考えられていたリモデリングによる気流制限の改善が期待される治療法である。

11名の重症喘息患者に各3回の気管支サーモプラスティの治療前に気管支肺胞洗浄(BAL)を行い、BAL液中の炎症細胞の分画を測定し、炎症性サイトカインをアレイ解析した近年の報告によると、BAL液中の好酸球数は気管支サーモプラスティにより有意に減少し、BAL液中の transforming growth factor-1 (TGF-1) や RANTES が有意に減少していた(Ann Am Thorac Soc. 2015;12:1302-9)。すなわち、気管支平滑筋の減少は、局所的な気道狭窄を改善させるだけでなく、サイトカイン産生抑制を介した気道炎症制御にも寄与していることが推測され、サイトカイン産生制御を介してBT療法による高周波電流治療を受けていない他の気管支の気道閉塞をも改善している可能性がある。しかし、直接的な治療機序の解明はされておらず、BT療法による気道狭窄の改善も限局的なものか、気管支全体の気流制限の改善が見られるのかも明らかではない。

一方で申請者らは基礎研究のみならず、気管支喘息やCOPDなどの閉塞性肺疾患を対象に、生理学的、画像検査的アプローチによる臨床研究も行ってきた。呼気凝縮液を用いた喘息患者の気道内サイトカインの評価を行い、科研費の補助を得て、Area detector CTを用いたCOPD患者の機能的画像評価の可能性(Eur J Radiol. 2016 Feb;85(2):352-9)、また、喫煙者の気流制限について、モストグラフを用いた生理学的気流制限の評価法を報告してきた(Respir Investig. 2013; 51(3):166-74)。近年ではXenon吸入によるDual Energy肺換気CTを用いて、肺に残存したXenon残留を評価することで、気流制限の程度を区域ごとで評価する試みを行っている。

2. 研究の目的

本研究は、BTの作用機序やリモデリングにおける気管支平滑筋の役割を明らかにすることを目的にしている。

3. 研究の方法

神戸大学医学部附属病院呼吸器内科に通院中の難治性喘息患者のうち、同意を得られた方を対象に、BTのスケジュールに合わせて検査を行う。BT療法は3週おきに右下葉枝、左下葉枝、両上葉枝の順に計3回に分けて高周波電流治療を施行するため、BT療法1回目の前、2回目の前、3回目の前、3回目終了6週間後の計4回、Xenon肺換気CT検査、呼気NO検査、スパイロメトリーを行う。また、BT1回目の前、3回目終了6週間後の計2回、気道過敏性検査(アストグラフ法)とモストグラフ検査を行う。

<各検査の具体的な方法を示す>

・Xenon吸入によるDual Energy肺換気CT(Xenon肺換気CT検査)

被験者の顔面に酸素吸入用フェースマスクを口、鼻が完全にマスクに入る様にしてストラップで固定しXenonガスコントロールシステムにて30%Xe-70%O₂の混合気を調整し、1分間、Xenonガスコントロールシステムから30%Xe-70%O₂混合気を吸入させる(wash-in period)。続けて、2分間Xenonガスコントロールシステムから100%O₂を吸入させる(wash-out period)。呼気終末CO₂濃度とXenonガス濃度をモニターし、Xenonガスが30%となった時と、wash-out periodの開始から約90秒でXenonガスが0%になった時に、2重エネルギー(140、80kVp)の造影ヘリカルCT撮影を行う。2重エネルギーCT画像はスライス間隔が10mmのaxial画像で視覚的に評価を行う。画像評価方法は肺区域ごとに減衰箇所の有無を視覚的に評価する。また、Xenonガスはwash-out periodでは通常、洗い出されているが、肺に残存したXenonで残留区域を評価する。中等症から重症の気管支喘息患者にメサコリン吸入やサルブタモール

吸入を行い Xenon 肺換気 CT で評価した報告(American Journal of Roentgenology 2012;199, 975-981)から、各肺葉(右上葉、中葉、右下葉、左上葉、左下葉)における BT 前の換気欠損領域数および Xe 残留区域数をそれぞれ平均 2 か所程度と推定した。BT2 回目(左下葉)施行後に、BT 未施行である右上葉、中葉、左上葉の換気欠損領域数および Xe 残留区域数が平均 1 か所程度に低下すると見込み、変化量の標準偏差を 1 と仮定、検出力を 0.8、検定回数(換気欠損領域数、残留区域数) \times (右上葉、中葉、左上葉)=6 回を考慮して有意水準を $0.05/6=0.008$ と設定しサンプルサイズを 16 例と計算した。

- ・呼気 NO(一酸化窒素)測定
携帯型(Aerocrine 製 NIOX MINO[®])を、使用説明書の如く使用して、呼気 NO を測定する。
- ・気道過敏性テスト(アストグラフ)

喘息患者の気道過敏性の亢進は BT の前後で改善したとする報告がある一方、変化が見られなかったとする報告もある(N Engl J Med. 2007;356:1327-37, Am J Respir Crit Care Med. 2007;176:1185-91)。そこで、本研究では炎症性サイトカインに対する BT の治療効果と、喘息患者の気道過敏性の亢進に対する BT による改善効果との関係を明らかにするため、BT の 1 回目の治療前と 3 回目の治療後にアストグラフを行う。具体的には、安静換気下に漸増濃度のメサコリンを連続吸入させながら、同時にオシレーション法にて呼吸抵抗を連続的に測定する。気道感受性の指標として呼吸抵抗が上昇し始める時点でのメサコリンの累積投与量、気道反応性の指標として呼吸抵抗の逆数であるコンダクタンスの用量反応曲線の傾きをその初期値で除したものを使用する。

4. 研究成果

・患者背景

この研究には男性 3 人と女性 1 人が含まれていた。すべての患者は、吸入コルチコステロイド、長時間作用型ベータ作動薬、長時間作用型ムスカリン拮抗薬、およびロイコトリエン受容体拮抗薬の最大用量を必要としていた。1 人の患者だけが生物製剤を使用していた。経口コルチコステロイドの連日投与をしていた患者はいなかった。予測値に対する 1 秒の強制呼気量は、すべての参加者で 60%以上であった。

・BT

すべての患者は BT 手順の 3 回を完了した。焼灼の平均回数は、右下葉、左下葉、右上葉、左上葉でそれぞれ 49.2 ± 18.5 、 36.7 ± 7.46 、 35.5 ± 13.2 、 37.7 ± 8.87 であった。

・ACT スコア

ACT スコアは、第一訪問日 (12.2 ± 5.76) から第四訪問日 (20.7 ± 1.92) にかけて有意に改善された ($P < 0.05$)。BT 処置後の増悪のため、患者 4 の第三訪問日での ACT スコアは一時的に低下した(図 1)。

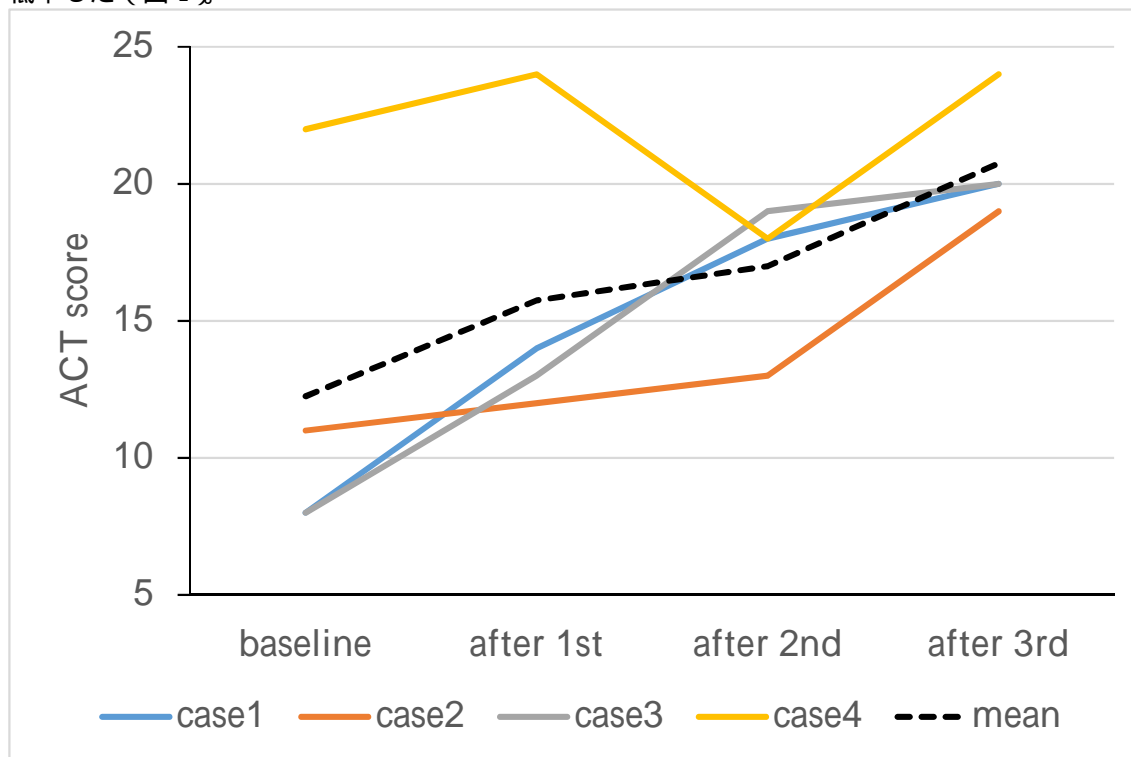


図 1 ACT スコアの変化

・キセノン換気 CT の空気トラッピングスコア

患者 4 を除いて、BT によりエアトラップの減少が観察されました(図 2)。未処理の右中葉も

含めて各葉の平均トラッピングインデックスはBT後に減少しました(図2)

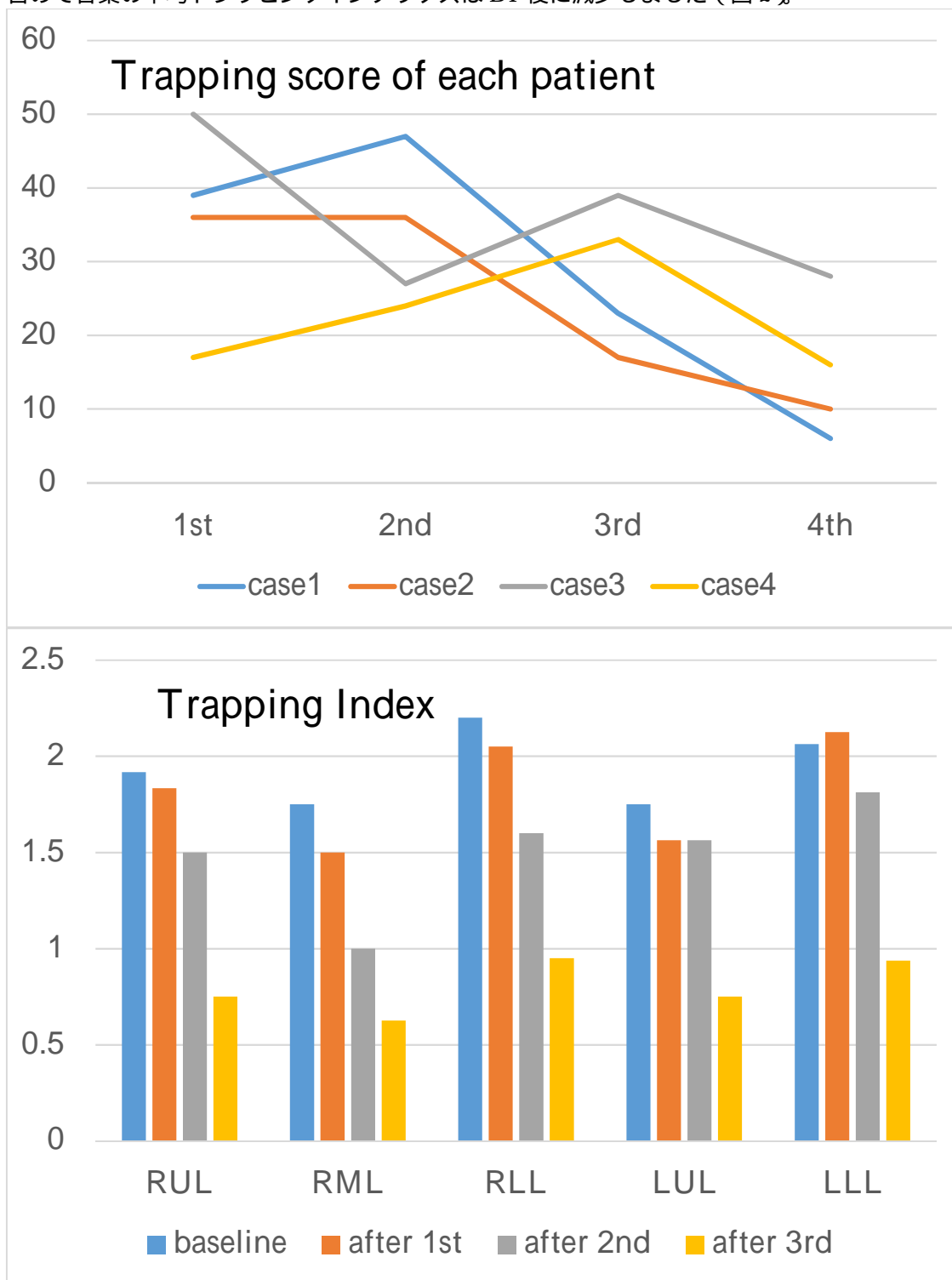


図2 トラッピングスコアとトラッピングインデックス

・肺機能検査と呼気一酸化窒素

1秒の強制呼気量と呼気中の一酸化窒素は、BT処置後も有意に変化しなかった。

・FOTパラメータ

患者1では、気道抵抗(R5およびR20)の値が増加し、リアクタンスが減少した。患者2では、結果は完全に逆の結果であった。患者3および4では、値は変わらなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件(うち招待講演 0件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Ryota Dokuni, Kazuyuki Kobayashi, Yoshiharu Ohno, Tatsuya Nagano, Daisuke Tamura, Kanoko Umezawa, Naoko Katsurada, Kyosuke Nakata, Masatsugu Yamamoto, Motoko Tachihara, Hiroshi Kamiryo, Yoshihiro Nishimura
2. 発表標題 Xenon Ventilation Computed Tomography and Bronchial Thermoplasty for Asthma
3. 学会等名 World Congress of Asthma 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018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
研究分担者	西村 善博 (Nishimura Yoshihiro) (20291453)	神戸大学・医学部附属病院・教授 (14501)	
研究分担者	山本 正嗣 (Yamamoto Masatsugu) (40542139)	神戸大学・医学部附属病院・助教 (14501)	
研究分担者	永野 達也 (Nagano Tatsuya) (80624684)	神戸大学・医学研究科・助教 (14501)	