

令和 3 年 6 月 25 日現在

機関番号：20101

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2019～2020

課題番号：19K23610

研究課題名(和文)慢性気道疾患におけるインパルスオシロメトリーシステムを用いた診断法の開発

研究課題名(英文)Development of diagnostic method using impulse oscillometry system in chronic airway disease

研究代表者

横山 早織(Yokoyama, Saori)

札幌医科大学・医学部・助教

研究者番号：80843515

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文):我々はインパルスオシロメトリーシステム(IOS)による気管支喘息(BA)の亜型分類と吸入ステロイド(ICS)の治療効果の関連性を証明するために本研究を行った。粒子径が異なるFP、MF、Budで治療した患者をIOS値から中枢/末梢優位型、正常圧型に分け、治療効果を喘息QOL調査票(AHQ)と喘息コントロールテスト(ACT)で評価した。結果、中枢優位型でAHQはMF群、ACTはFP群が高く、末梢優位型でFP群のAHQが高く、ACTが低かった。以上から、BAではICSの粒子径とIOS亜型分類が治療効果と関係し、IOSがBA表現型の評価とICSの選択において効果的なツールである可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

BAの臨床的・病態生理的特性から亜型分類がされているが、病理学的特徴、臨床パターンあるいは治療に対する反応性など、強い相関は認められておらず、臨床的に有用な喘息の表現型分類が必要とされている。IOSは、喘息において炎症部位を特定できる臨床的に有用な検査法と考えられるが、今までの報告では、IOSは喘息コントロール状況の判定に有用とされるが、喘息におけるIOSは重要視されてこなかった。本研究では、IOSを用いて喘息患者を炎症部位から3つの亜型に分類し、治療戦略として標的部位に応じて、粒子径に基づいたICSを選択することが可能となる可能性を示したことで、IOSの有用性を示すことができたと考えられる。

研究成果の概要(英文):In this study, we investigated the relationship between the subtype classification of bronchial asthma (BA) by the impulse oscillometry system (IOS) and the therapeutic effect of inhaled corticosteroids(ICS). The group of patients treated with fluticasone propionate (FP), mometasone furoate(MF), and budesonide (Bud) were divided into central predominant type, peripheral predominant type, and resistless type based on the IOS results. The treatment effects were assessed using the Asthma Health Questionnaire (AHQ) and the Asthma Control Test (ACT). As a result, in central predominant type the AHQ was higher in the MF group, and the ACT score was higher in the FP group. In peripheral predominant type, in the FP group the AHQ was high and the ACT score was low. This study revealed that the particle size of ICS and IOS subtype classification are related to therapeutic effect in BA treatment, and IOS may be an effective tool in the selection of ICS and the evaluation of BA phenotype.

研究分野：呼吸器内科

キーワード：インパルスオシロメトリー IOS 気管支喘息

1. 研究開始当初の背景

気管支喘息(BA)は気道の慢性炎症を特徴とする多様な疾患であり、変動する気流制限を伴い、喘鳴、呼吸困難、胸部不快感、咳嗽などの呼吸器症状を有する。

喘息は多様な病像を示し、その臨床的・病態生理的特性から分類し、‘asthma phenotype’ と呼ばれる。しかしながら、特異的な病理学的特徴と臨床パターンあるいは治療に対する反応性に強い相関は認められておらず、臨床的に有用な喘息の表現型分類が必要とされている。

喘息の慢性炎症は、中枢気道から末梢気道まで広範囲に存在するとされているが、炎症の主座については様々な報告がある。例えば、Carrollらは、喘息患者の剖検病理組織でリンパ球と好酸球浸潤を末梢気道と中枢気道に一樣に認めたと報告している。一方で Hamid らは喘息患者の外科手術肺の病理組織の解析にて中枢気道より末梢気道に活性好酸球が多いと報告し、また別な報告では末梢気道が治療・コントロールと関連があり、その臨床的重要性を指摘している。さらに、末梢気道より中枢気道に IL-5 の発現を多く認めたとの報告や、High resolution computed tomography(HRCT)の評価で中枢気道の気管支壁肥厚と FEV₁、好酸球数に相関を認め、など中枢気道の関与を重要視する報告もある。これらの報告を総合して考えると、どの部位の炎症が喘息病態に大きく関与しているかは controversial であり、個々の喘息患者において炎症の主座を特定することが臨床的に重要であると考えられる。

インパルスオシロメトリー (IOS) は、呼吸インピーダンスを解析するオシレーション法を用いて、安静呼吸で非侵襲的に、中枢気道と末梢気道の成分に分けて解釈できる。喘息においても炎症部位を特定するために、臨床的に有用な検査法と考えられる。しかし、今までの報告では、IOS は喘息コントロール状況の判定に有用とされるが、FEV₁ をはじめとする呼吸機能と必ずしも相関しないと報告されており、喘息における IOS は重要視されてこなかった。

2. 研究の目的

慢性気道疾患における IOS を用いた診断法の開発として、先行研究として、咳喘息に対する IOS による亜型分類が吸入ステロイド薬 (ICS) 粒子経による治療効果と密な相関を示すことがわかっていたが (Sugawara et. al. Resp Res 2019)、今回 IOS が気管支喘息などの慢性気道疾患の診断・治療に有用なツールであることを証明する目的に研究を行った。

本研究では、IOS を用いて喘息患者を炎症部位から 3 つの亜型に分類し、呼吸機能・治療との相関および QOL の変化について検討し、喘息における IOS の有用性を示し、臨床的に効果的な喘息治療を模索したい。

3. 研究の方法

IOS で分類された喘息亜型における吸入ステロイド (ICS) の治療効果について検討した。患者は 2017 年 4 月から 2019 年 6 月までにすがわら内科呼吸器科を初診し、喘鳴、息切れ、胸部圧迫感、咳などの呼吸器症状の病歴と、呼気の制限の時間と強度が変化することによって定義され、FEV₁ および FEV₁ / FVC が低下した可変気流制限、および 4 週間の抗炎症治療後の肺機能の有意な増加から喘息と診断された患者群を、フルチカゾン (FP)、モメタゾン (MF) またはブデソニド (Bud) でランダムに治療された最終的に 108 例を対象にした。

治療内容として FP は平均粒子サイズ 4.4 μm で粗粒子、MF は平均粒子サイズ 2.0 μm で微粒子、また BUD は平均粒子サイズ 2.4 μm 中程度粒子とした。ICS 治療に加えて、すべての患者をサルメテロールまたはホルモテロール (長時間作用型ベータ 2 アゴニスト、LABA) およびモンテルカスト (ロイコトリエン受容体アンタゴニスト、LTRA) で治療しました。

IOS の予測値から R₂₀ が高く R₅-R₂₀ が低い中枢型、R₂₀ が低く R₅-R₂₀ が高い末梢型、R₂₀ が高く R₅-R₂₀ が高い混合型、R₂₀ が低く R₅-R₂₀ が低い正常圧型に分類し、さらに中枢優位型 (中枢型 + R₂₀ 優位混合型) 34 例、末梢優位型 (末梢型 + R₅-R₂₀ 優位混合型) 58 例、正常圧型 16 例の 3 つの亜型間における ICS 治療効果を、ベースライン、治療後 2 週間および 4 週間での喘息 QOL 調査票 (AHQ) とベースラインおよび治療 4 週間後における喘息コントロールテスト (ACT) で評価した。

[IOS および肺機能の測定]

IOS 測定値は、市販の IO デバイス (Master Screen IOS、Jaeger、Germany) を使用して、製造元の推奨に従って評価されました。5Hz の抵抗 (R₅: 気道抵抗の合計を示す) 20 Hz の抵抗 (R₂₀: 中央気道抵抗の概算) R₅ と R₂₀ の差 (R₅-R₂₀: 小さい気道の指標と見なす) 5Hz でのリアクタンス (X₅: コンプライアンスに関する) 共振周波数 (F_{res}) 低域の積分面積頻数 X (AX) 値が示された。F_{res} と AX は、呼気流量制限の検出を提案している。

IOS 測定後、MasterScreen IOS-Jaeger (ドイツ) を使用して肺活量測定を施行した。強制肺活量の割合 (%FVC)、1 秒間の強制呼気容量の割合 (%FEV₁)、FEV₁ / FVC 比、最大呼気中流量の割合 (%MMEF) およびピーク呼気流量 (%PEF) が得られた。

IOSのパラメーターの予測値(PV)は、Vogel et al. によって報告された方程式を使用して計算された。

[AHQ および ACT]

すべての喘息患者は、ベースライン、治療の2週間、4週間後の喘息健康アンケート(AHQ)、ベースラインおよび治療の4週間後の喘息コントロールテスト(ACT)を実施しました。AHQは日本人向けに開発されたもので、疾患に特有の健康関連の生活の質に関するアンケートです。AHQは臨床的に有効であることが示されており、識別目的で信頼性が高く有効です。AHQには6つのサブスケール(喘息症状、感情、日常活動、症状を悪化させる要因、社会活動、および経済学)があり、合計32項目(0から4段階)、およびフェイススケール(1段階から1段階)から構成されます。AHQのスコアが高いほど、これらの33項目に関する健康状態が悪いことを反映しています。

喘息コントロールテスト(ACT)は、活動制限、息切れ、夜間、症状、レスキュー薬の使用、および喘息コントロールの患者全体の評価を評価する5つの質問で構成され、喘息コントロールの尺度です。質問は1(最悪)から5(最高)で採点され、ACTスコアは回答の合計であり、最高の最高スコアは25です。19のACTスコアはROC曲線の下で最も高い面積を示し、20以上のスコアは、過去4週間にわたってよく制御された喘息を定義する最適なカットオフポイントです。

[FeNO およびバイオマーカーの測定]

FeNO測定は、米国胸部学会の2011年勧告に従って、肺活量測定の前に、その値を変更しないように実行されました。呼気流量が50 mL / sに維持され、アコースティックエミッション信号によって制御されるポータブルアナライザー-Niox®VERO (Circassia AB、スウェーデン)が使用されました。

アトピーは、血中の血清総IgEおよび好酸球の測定により評価されました。

4. 研究成果

スクリーニングされた気管支喘息患者245人のうち、137人は、治療歴(n = 33)、喘息とCOPDのオーバーラップ(n = 10)、難治性喘息(n = 3)、乾燥粉末吸入以外のICS(n = 50)、およびドロップアウト(n = 41)であり、最終的に合計108人の患者がこの研究に登録された。これらの患者は、方法で説明したIOSの結果に基づいて3つのサブタイプに分けられた。中枢優位型(n = 34)、末梢優位型(n = 58)、および正常圧型(n = 16)。また、これらの患者は、ICSの治療効果を比較するために、ICS(FP、MF、またはBUD)をランダムに処方された。中枢優位型の患者34人(FP : 15、MF : 9、BUD : 10)、末梢優位型の患者58人(FP : 19、MF : 17、BUD : 22)、正常圧型の患者16人(FP : 6、MF : 4、BUD : 6)。

[肺機能とIOSに対する治療効果]

IOS値による分類が治療前後の臨床データに関連しているかどうかを調べた。FeNOは喘息の診断と治療効果の判定に役立つが、この分析では治療によりFeNOも改善されたが、3つのグループに違いは見られなかった。呼吸機能検査値は、IOSに比較的近い臨床指標であり、IOSによる治療と同様の挙動を示したが、治療前後の3つのグループの差はわずかでした。IOS値自体はすべてのグループで治療により大幅に改善されたが、呼吸機能検査値とは異なり、治療後も3つのグループ間で差が残っており、IOSは気道狭窄をより鋭く反映している可能性がある。IOS値と呼吸機能検査をすべての参加者で互いに比較すると、ほとんどの項目で相関が見つかった。ただし、中央気道の指標であるR20はほとんど相関せず、%PEFのみがIOS値との相関を示した。これは、%PEFが喘息の中央気道狭窄を比較的反映していることを示しているように考えられた。

中枢優位型では、MFグループのAHQスコアはFPグループ(15.4対3.6、 $p < 0.01$)およびBUDグループ(15.4対8.8、 $p < 0.05$)よりも有意に高かった。FP群のACTスコアは、治療後4週間で、MF群およびBUD群のACTスコアよりも有意に高かった(それぞれ24.3対21.7、22.3、 $p < 0.05$)。末梢優位型では、FPグループのAHQスコアはMFグループのAHQスコアよりも有意に高かった(14.1対3.4、 $p < 0.05$)。FP群のACTスコアは、治療後4週間でMF群およびBUD群のACTスコアよりも低かった(それぞれ22.8対24.6、24.4、 $p < 0.01$)。

その結果からの結論として、BAのICS治療では、ICSの粒子径とIOS亜型分類が治療効果と関係している。つまり、粗粒子ICSは中枢気道抵抗の患者に効果的であり、微粒子ICSは末梢気道抵抗の患者に効果的です。また、IOSは気道機能障害の多様性を検出でき、中枢および末梢気道の病変部位を考慮した治療を提供できることを示しています。したがって、ICS管理の前に、BA患者におけるIOS施行を推奨できると考える。そのようにIOSがBA表現型の評価とそれによるICSの選択において効果的なツールである可能性があることを示した(Sugawara et. al. Resp Res 2020)。

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 0件）

| |
|---|
| 1. 発表者名 菅原洋行 |
| 2. 発表標題 インパルスオシロメトリーで分類された気管支亜型の吸入ステロイド治療効果の比較 |
| 3. 学会等名 日本呼吸器学会 |
| 4. 発表年 2020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 |
|---------|---------|
|---------|---------|