

平成 30 年 6 月 25 日現在

機関番号：34419

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26461171

研究課題名(和文) 気管支喘息における呼吸困難と脳活動に関する研究

研究課題名(英文) Prefrontal cortex activation is associated with dyspnea during methacholine bronchial provocation tests

研究代表者

東本 有司 (HIGASHIMOTO, Yuji)

近畿大学・医学部・講師

研究者番号：70316115

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：気道過敏性検査時の呼吸困難と脳皮質活動の関係を検討した。気管支喘息患者(気道過敏性陽性)13名と健常人6名を対象とし、脳皮質の活動は、光トポグラフィ装置を用いて計測した。気管支喘息患者で脳皮質の活性化と呼吸困難感とが相関がみられた。ピーク時の呼吸困難は健常者に比べて喘息患者で強かったが、脳皮質の活性化は喘息患者の方が有意に低値であった。さらに、喘息患者では、喘息の罹患期間とピーク時の脳活動とに負の相関がみられた。したがって、気管支喘息患者では呼吸困難に伴う脳皮質活動が低下しており、罹患期間に関連していることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：We previously reported that exertional dyspnea was related to activation (oxygenation) of the prefrontal cortex in COPD patients and control subjects. However, it is unknown which activated brain area is associated with this symptom in patients with bronchial asthma. To investigate the activation of cortical areas associated with dyspnea during methacholine bronchial provocation tests. Thirteen asthma patients and six control subjects underwent methacholine bronchial provocation tests. Cerebral hemodynamics and oxygenation were determined by near-infrared spectroscopy (NIRS). Changes from baseline recordings of cortical oxyhemoglobin (Oxy-Hb) concentrations were measured. Increased oxy-Hb (oxygenation) was assumed to reflect cortical activation. Results: Cortical activation was detected in the right prefrontal area in all subjects during their sensation of dyspnea. Prefrontal cortex activation is associated with dyspnea during methacholine bronchial provocation tests.

研究分野：呼吸器内科学

キーワード：呼吸困難感 気管支喘息 気道過敏性検査 脳皮質活動

## 1. 研究開始当初の背景

呼吸困難感は複合的な感覚で、心理的な要因(不安感や不快感)と感覚的な要因が複雑に関連している感覚である。その感覚は最終的に脳皮質で認識される<sup>1</sup>。炭酸ガス負荷や、呼吸抵抗負荷で呼吸困難感を惹起する研究により、脳における呼吸困難感知の中樞は大脳辺縁系、傍大脳辺縁系、島皮質、及び扁桃体であることが分かっている<sup>2</sup>。しかし、実際の呼吸器疾患患者が感じる呼吸困難に関連する脳活動の研究はほとんど進んでいないのが現状である。その原因として、いままで主に使用されてきた functional MRI(以下 fMRI)による計測に限界があることも考えられる。fMRI は測定時に絶対安静が必要な上、測定に時間がかかり経時的な変化をとらえることができない。一方、最近開発され、精神科領域で実用化されている Near-infrared spectroscopy (NIRS)装置(光トポグラフィー)は脳皮質活動を経時的に測定でき、労作時にも測定できるのが特徴である<sup>3</sup>。我々は、この NIRS を用いて慢性閉塞性肺疾患(以下 COPD)の労作時呼吸困難が前頭前野領域の活性化と関連があることを明らかにして報告し、fMRI でも同様の結果を得た(2011-2013 年度基盤研究(C) 研究課題番号 23591128)<sup>4</sup>。気管支喘息患者の呼吸困難感と脳活動に関する研究はほとんど報告がない。気管支喘息重篤発作を経験した患者では低酸素や高炭酸ガス血症に対する反応が低下しており、呼吸困難感自体も低下していることが報告されている<sup>5</sup>。

## 2. 研究の目的

気管支喘息患者は発作時に呼吸困難を自覚するが、重篤発作を経験した患者や罹病期間の長い患者では呼吸困難に対する脳の反応が低下するとの報告がある。このような患者では、喘息発作があっても自覚に乏しく、治療が不十分となる恐れがある(コンプライアンスの低下)。本研究の目的は、脳皮質のどの部位が喘息発作時の呼吸困難感と関連しているのかを明らかにする。どのような喘息患者で呼吸困難に対

する脳活動の“反応性”が低下するのかを明らかにする

## 3. 研究の方法

**対象:** 当院通院中の気管支喘息患者 13 名と、呼吸器疾患を有しないコントロール患者 6 名

- A) 気管支喘息患者のクライテリア: 気管支喘息治療管理ガイドライン(日本アレルギー学会)にそって診断。気道過敏性検査が陽性である患者のみを対象とした。
- B) 非呼吸器疾患患者のクライテリア: 呼吸器症状及び、心疾患、脳血管疾患、精神疾患の既往がなく、他疾患で当院通院中の患者で呼吸機能が正常で 1 秒量予測値%80%以上の患者。

## 方法:

1. **気道過敏性検査と呼吸機能検査:** 気管支喘息患者及び、コントロールとも全例に呼吸機能検査を実施した。次にメサコリン(0.049, 0.098, 0.195, 0.39, 0.781, 1.563, 3.125, 6.25, 12.5, 25, and 50 mg/ml)を低濃度から順に2分間ネブライザー吸入させ、1 秒量を測定する。25mg/ml 以下の濃度で 1 秒量が前値の 20%以上低下した場合に気道過敏性陽性とした。

2. **脳活動計測:** 脳皮質活動の計測は、光トポグラフィー(NIRS)システム(日立社製 WOT-100、及び ETG-7100: 図1)を使用した。光トポグラフィーは頭皮から近赤外線レーザーを照射し、その散乱光を検出プローブで検出する。これにより、脳皮質表面の酸素化ヘモグロビン濃度(oxy-Hb)及び還元ヘモグロビ

ン濃度(deoxy-Hb)の計測ができる。Oxy-Hb 濃度の増加あるいは deoxy-Hb 濃度の低下があれば、その部分の脳皮質活



図 1

動が活性化していると考えられる。

### 参考文献

- 1) O'Donnell DE, Banzett RB, Carrieri-Kohlman V, et al.: Pathophysiology of dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease: A roundtable. Proc Am Thorac Soc 2007;4:145-168.
- 2) Evans KC, Banzett RB, Adams L, et al.: Bold fmri identifies limbic, paralimbic, and cerebellar activation during air hunger. J Neurophysiol 2002;88:1500-1511.
- 3) Gervain J et al. The neonate brain detects speech structure. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008 ;105 :14222-7.
- 4) Higashimoto Y, Honda N, Yamagata T, et al.: Activation of the prefrontal cortex is associated with exertional dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease. Respiration 2011;82:492-500.
- 5) Kikuchi Y, Okabe S, Tamura G, et al.: Chemosensitivity and perception of dyspnea in patients with a history of near-fatal asthma. N Engl J Med 1994;330:1329-1334.

### 4. 研究成果

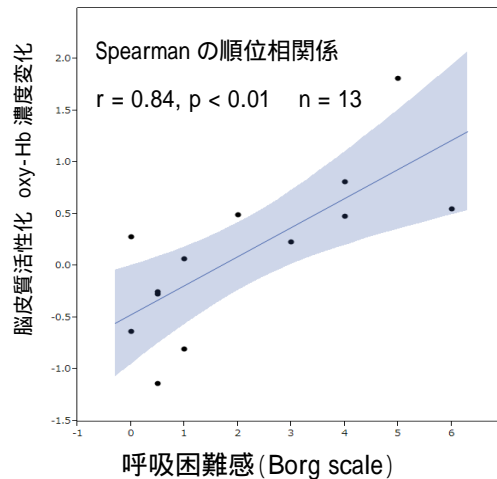
気管支喘息患者では前頭前野前頭極領域皮質の活性化とBorg scaleによる呼吸困難感とが相関がみられた(図2)。ピーク時の呼吸困難は健常者に比べて喘息患者で強かったが、前頭前野皮質の活性化は喘息患者の方が有意に低値であった(図3)。さらに、喘息患者では、喘息の罹患期間とピーク時の脳活動とに負の相関がみられた(図4)。

### まとめ

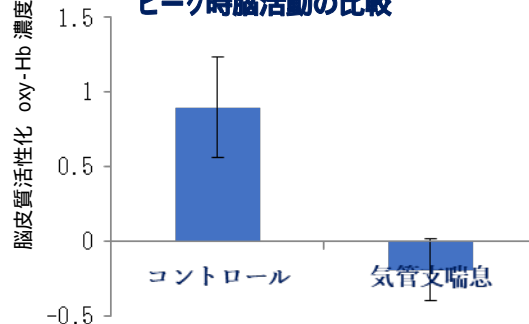
1. 気道過敏性検査時の呼吸困難は前頭前野領域の皮質脳活動と相関していた
2. 喘息患者における呼吸困難ピーク時の脳皮質活動は健常者に比して低値であった
3. ピーク時の脳皮質活動は喘息罹患期間

が長いほど低下していた

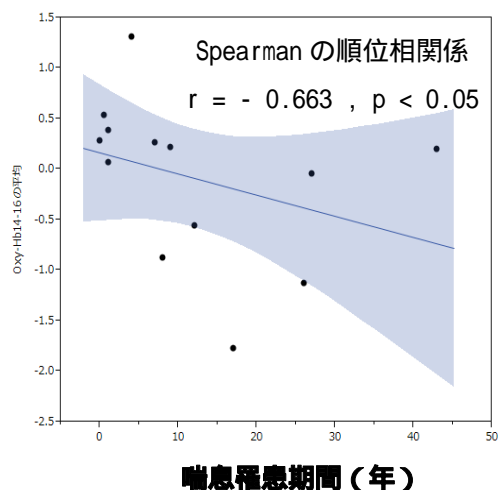
**図2 喘息患者の呼吸困難感と前頭極領域皮質活性化の関係**



**図3 健常者と気管支喘息患者のピーク時脳活動の比較**



**図4 気管支喘息患者罹患期間と脳活動**



## 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18件)

1. Nishiyama O, Yamazaki R, Higashimoto Y (合計7名, 5番目) et al. Physical activity in daily life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Respiratory investigation. 2018;56:57-63. DOI10.1016/j.resinv.2017.09.004 (査読有)
2. 東本 有司. [息切れのリハビリテーション] 慢性閉塞性肺疾患の息切れの機序とそれに対するリハビリテーション. The Japanese Journal of Rehabilitation Medicine. 2017;54:965-8 <http://search.jamas.or.jp/link/ui/RC26090007> (査読有)
3. 東本 有司, 東田 有智. [花粉症研究の進歩] 咳, 下気道に関する研究. アレルギー・免疫. 2017;24:350-5 <http://search.jamas.or.jp/link/ui/2017135591>. (査読無)
4. Nishiyama O, Yamazaki R, Higashimoto Y (合計7名, 5番目) et al. Fat-free mass index predicts survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Respiriology. 2017;22:480-5. DOI10.1111/resp.12941 (査読有)
5. Kanao K, Shiraishi M, Higashimoto Y (合計11名, 3番目) et al. Factors associated with the effect of pulmonary rehabilitation on physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Geriatrics & gerontology international. 2017;17:17-23. DOI 10.1111/ggi.12656 (査読有)
6. 東本 有司, 東田 有智. [高齢者のアレルギー性疾患の治療と管理] 加齢と呼吸生理機能 アレルギー疾患との関連. アレルギーの臨床. 2016;36:931-5 <http://search.jamas.or.jp/link/ui/2016401563>. (査読無)
7. 東本 有司, 東田 有智. [喘息-慢性閉塞性肺疾患症候群:Bench to Bedside] ACOS の概念と診断. 臨床免疫・アレルギー科. 2016;66:465-9 <http://search.jamas.or.jp/link/ui/2017034365>. (査読無)
8. 東本 有司. [LAMA/LABA配合剤ウルティプロによる新たなCOPD治療戦略] COPD の身体活動量の向上にむけて. 吸入療法. 2016;8:15-20 <http://search.jamas.or.jp/link/ui/2016109303>. (査読無)
9. Yamazaki R, Nishiyama O, Higashimoto Y (合計7名, 5番目) et al. Clinical Features and Outcomes of IPF Patients Hospitalized for Pulmonary Infection: A Japanese Cohort Study. PloS one. 2016;11:e0168164. DOI 10.1371/journal.pone.0168164 (査読有)
10. Nishiyama O, Yamazaki R, Higashimoto Y (合計7名, 5番目) et al. Pulmonary Hemodynamics and Six-Minute Walk Test Outcomes in Patients with Interstitial Lung Disease. Canadian respiratory journal. 2016;2016:3837182. DOI 10.1155/2016/3837182 (査読有)
11. Nishiyama O, Yamazaki R, Higashimoto Y (合計7名, 3番目) et al. Prognostic value of forced expiratory volume in 1 second/forced vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. Chronic respiratory disease. 2016;13:40-7. DOI 10.1177/1479972315603714. (査読有)
12. Maeda K, Higashimoto Y (合計14名, 2番目), Honda N, et al. Effect of a postoperative outpatient pulmonary rehabilitation program on physical activity in patients who underwent pulmonary

- resection for lung cancer. *Geriatrics & gerontology international*. 2016;16:550-5. DOI 10.1111/ggi.12505 (査読有)
13. Higashimoto Y(合計11名, 1番目), Yamagata T, Maeda K, et al. Influence of comorbidities on the efficacy of pulmonary rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Geriatrics & gerontology international*. 2016;16:934-41. DOI 10.1111/ggi.12575 (査読有)
  14. 白石 匡, 東本 有司(合計11名, 2番目), 本田 憲胤, et al. 外来呼吸リハビリテーションを実施したCOPD患者の身体活動量の変化とうつスコアとの関連. *日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌*. 2015;25:384-8  
<http://search.jamas.or.jp/link/ui/2016137239>. (査読有)
  15. 東本 有司, 東田 有智. [外来で出会う呼吸器common疾患] 呼吸器系のcommon疾患 気管支喘息 診断と外来でのマネジメント. *Medicina*. 2015;52:1538-41  
<http://search.jamas.or.jp/link/ui/2015306915>. (査読有)
  16. 杉谷 竜司, 大城 昌平, 東本 有司(合計10名, 3番目), et al. 慢性閉塞性肺疾患患者における低酸素血症が高次脳機能と脳血流反応に及ぼす影響の検討. *日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌*. 2015;25:457-61  
<http://search.jamas.or.jp/link/ui/2016137252>. (査読有)
  17. Higashimoto Y(合計11名, 1番目), Honda N, Yamagata T, Sano A, Nishiyama O, Sano H, et al. Exertional dyspnoea and cortical oxygenation in patients with COPD. *The European respiratory journal*. 2015;46:1615-24. DOI 10.1183/13993003.00541-2015 (査読有)
  18. 岡島 聡, 東本 有司(合計10名, 2番目), 本田 憲胤 et al. 慢性呼吸器疾患患者の高次脳機能障害の検討. *日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌*. 2014;24:246-51  
<http://search.jamas.or.jp/link/ui/2015021006>. (査読有)  
(学会発表)(計104件)
  1. 東本 有司(合計8名, 1番目), 山縣 俊之, 西山 理, et al. 後期高齢者COPD患者に対する呼吸リハビリテーション効果の検討. *日本呼吸ケア・リハビリテーション学会総会 2016年*
  2. 東本 有司(合計9名, 1番目), 沖本 奈美, 山縣 俊之 et al. 慢性閉塞性肺疾患患者の身体活動量に対する外来呼吸リハビリテーションの効果と鬱スコアとの関連. *日本呼吸器学会総会 2016年*.
  3. 東本 有司(合計7名, 1番目), 浦上 理恵, 大洞 佳代子, et al. 慢性閉塞性肺疾患患者に対する短期入院包括的呼吸リハビリテーション効果の検討. *日本リハビリテーション医学会総会 2016年*.
  4. 東本 有司. 当院における短期入院包括呼吸リハビリテーションの効果の検討. *日本老年医学会総会 2016年*
  5. 東本 有司(合計9名, 1番目), 本田 憲胤, 杉谷 竜司 et al. COPD患者の運動時脳皮質酸素化と呼吸困難感の関連. *日本呼吸ケア・リハビリテーション学会総会 2016年*
  6. 東本 有司(合計8名, 1番目), 岸本 恵美理, 大洞 佳代子, et al. 慢性閉塞性肺疾患の呼吸リハビリテーションの効果に影響する因子の検討. *日本リハビリテーション学会総会2015年*.
  7. 東本 有司(合計9名, 1番目), 沖本 奈美, 山縣 俊之, et al. COPD患者における運動時脳皮質酸素化と呼吸困難の関連. *日本呼吸器学会総会2015年*
  8. 東本 有司. 慢性閉塞性肺疾患の呼吸リハビリテーションの効果に対する背景因子と加齢の影響. *日本老年医学会総会2015年*

〔図書〕(計 2件)

1. 気管支肺胞洗浄(BAL)法の手引き 改訂第3版日本呼吸器学会びまん性肺疾患学術部会,厚生労働省難治性疾患政策研究事業びまん性肺疾患に関する調査研究班編,分担執筆 好酸球性肺炎(東本有司,東田有智)113~118ページ 克誠堂,東京,2017年
2. イチから知りたいアレルギー診療 領域を超えた総合対策 谷口正実,秋山一男編,分担執筆 成人喘息(東田有智,東本有司)110~114ページ 全日本病院出版会,東京,2014年

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

取得状況(計 0件)

6. 研究組織

(1)研究代表者

東本 有司(HIGASHIMOTO, Yuji)

近畿大学・医学部・講師

研究者番号:70316115

(2)研究分担者

本田 憲胤(HONDA, Noritsugu)

公益財団法人田附興風会・その他・研究員

研究者番号:10724156

(3)連携研究者

東田 有智(TOHDA, Yuji)

近畿大学・医学部・教授

研究者番号:50167524