

主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：西田 皓平

専攻分野：内科学（呼吸器内科）

指導教授：峯下 昌道

主論文の題目：

Relationships Among Bronchodilator Reversibility, the Fraction of Exhaled Nitric Oxide, and the Parameters of the Forced Oscillation Technique in Adult Asthma Treated with Inhaled Corticosteroids and Long-Acting $\beta 2$ Agonists Combination

（吸入コルチコステロイドと長時間作用型 $\beta 2$ アゴニストの併用療法を受けた成人喘息患者における気管支拡張薬の可逆性、呼気一酸化窒素、強制オシレーション法のパラメータとの関係）

共著者：

Takahiro Tsuburai, Yuko Komase, Hajime Tsuruoka, Baku Oyama, Hiromi Muraoka, Ayano Tsukune Usuba, Naoya Hida, Takeo Inoue, Masamichi Mineshita

緒言

気管支喘息患者は、好酸球性気道炎症と気道可逆性 (Broncho dilator Reversibility 以下 BDR) の両方の評価と治療が必要である。治療は Inhaled Corticosteroids と Long-Acting $\beta 2$ Agonist (以下 ICS-LABA) の合剤が中心となるが、治療が適しているかどうかの評価が不可欠である。BDR 検査は原則治療を中止して行うため、治療を中止しない普段の状況での BDR や FENO に基づく評価については知見が不足している。また、閉塞性呼吸機能障害の評価方法として強制オシレーション法 (Forced Oscillation Technique 以下 FOT) があり、安静時の気道抵抗や肺の力学を評価するために臨床現場で使用されているが、FOT 値が FENO および BDR とどのように関連しているかについては知見が不足し

ている。今回、治療中の患者の喘息コントロールの評価に使えるかを検証するため、ICS-LABA 治療中で症状が安定している症例に関して普段の治療状況における可逆性や気道炎症の評価が、FENO、BDR、FOT で評価できると仮説を立て、調査を行った。

方法・対象

後ろ向きの横断的な研究であった。対象者は、2017年7月から9月の間に聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院を受診し、喘息治療の要件としてBDR検査を受けた87名（男性25名、女性62名）であった。対象者においてFENO、FOT、BDR検査を行った。パラメータ間の相関関係はスピアマン順位相関係数(r)で、 $p < 0.05$ を持って統計的に有意とみなした。2群間の比較はMann-Whitney U検定を用いて、 $p < 0.05$ を持って統計的に有意とみなした。多変量解析は Δ FEV1%との関係を調べるために使用した。検査はICS-LABA併用療法を中止せずに実施した。聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会第3894号の承認を得たものである。

結果

87名の患者を評価した。 Δ FEV1%(1秒量変化率)はFENO ($r=0.278$ 、 $p=0.009$)と正の相関を示した。FOTのパラメータの中では Δ FEV1%は、X5 ($r=0.263$ 、 $p=0.014$)と負の相関を、Fres ($r=0.292$ 、 $p=0.006$)、AX ($r = 0.245$ 、 $p = 0.024$)と正の相関を示した。FENOはベースラインFEV1/FVCおよび%FEV1と負の相関を示した。FENOは、いかなるFOTの指標とも相関しなかった。多変量解析の結果、FENO、Fres、ベースライン時の%FEV1は、年齢、アトピー素因、Body Mass Index (以下BMI)の影響とは無関係に、 Δ FEV1%と関連していた。日本人におけるFENOの上限値をカットオフライン(36ppb)としてFENO高値群と低値群に分けて比較したところ、FENO高値群では%FEV1 ($p=0.005$)、 Δ FEV1% ($p<0.001$)が高かったが、FOT値には群間差は認められなかった。FENO低値群では、

Δ FEV1%は Fres ($r=0.255$ 、 $p=0.034$)と正の相関を示し、 Δ FEV1%は X5 ($r=-0.259$ 、 $p=0.032$)と負の相関を示した。

考察

ICS-LABA 併用療法を受けている安定した喘息患者を対象に、FENO、FOT と BDR の関係を検討した。安定期の気管支喘息を正確に評価することは難しく、見かけ上安定している喘息患者の中には、将来重症化や発作のリスクがあり、すでに有用性が示されている追加治療を必要としている例がありうる。喘息治療の評価においてガイドラインでは気管支拡張薬を中止するが、通常の状態を把握し治療に対する追加治療の可能性の評価のために従来とは異なり ICS-LABA を中止せずに検査を行った。

ICS-LABA による治療中の Δ FEV1%は FENO、ベースライン FEV1、%FEV1、X5、Fres、AX と相関していた。これらの相関関係は、気管支喘息が増悪した場合、症状がなくても気道炎症の増悪と気道狭窄が起きていることが考えられる。FOT のパラメータは、気道狭窄の程度をスパイロメトリーよりも鋭敏に反映していると考えられており、FENO と FOT をみることでスパイロメトリーで検出しにくい変化を抽出できる可能性がある。BDR 検査と FOT パラメータの関係については、過去に未治療の軽症喘息患者と非喘息患者の比較をされており、矛盾しない結果が得られた。

ベースライン時の FENO、Fres、%FEV1 は、年齢、アトピー素因、BMI の影響とは無関係に、 Δ FEV1%と関連していた。このことから、BDR には気道狭窄だけでなく、気道炎症や換気の不均一性も含まれている可能性が示される。

高 FENO 群は%FEV1、 Δ FEV1%は低 FENO 群と比較して高かったが、FOT 値には差は認められなかった。低 FENO 群では Fres と X5 が Δ FEV1%と相関を示した。FENO 値は好酸球性気管支炎の程度を反映しており、FOT の各測定値は気道狭窄を反映しているが、FENO と FOT 値の間に単純な相

関関係は見られない。この二つは喘息の異なる要素を反映していると考えられる。FENO、FOT 両者を組み合わせることでより正確な喘息評価が可能になると考えられた。

本研究の限界は (1) 後ろ向き研究であり、単一病院で実施されたものであること、(2) ICS-LABA 療法を中止しなかったためガイドラインに沿った検査が行われておらず、先行研究との単純比較ができないこと、(3) 追加治療が有効であったかが不明であること、が挙げられる。今後多施設で前向き評価が行われることが望ましい。

結論

ICS/LABA 療法で安定した気管支喘息患者を対象に、治療継続した普段の状態での BDR 試験の結果を FENO および FOT の結果と比較した。ベースライン時の FENO、Fres、%FEV1 値は Δ FEV1% と独立に相関していた。これらの結果は、FENO、呼吸機能検査、FOT は喘息の異なる側面を反映しており、これらを組み合わせて総合的に評価すべきであることを示唆している。