論　文　内　容　要　旨

Correlations of forced oscillometric bronchodilator response with airway inflammation and disease duration in asthma

（喘息患者における強制オッシレーション法による気道可逆性と気道炎症および罹病期間の相関）

The Clinical Respiratory Journal , 2020, in press.

主指導教員：服部　登教授
（医系科学研究科　分子内科学）
副指導教員：田中　純子教授
（医系科学研究科　疫学・疾病制御学）
副指導教員：　濱田　泰伸教授
（医系科学研究科　生体機能解析制御科学）

檜垣　直子
（医歯薬保健学研究科　医歯薬学専攻）

気管支喘息における重要な生理学的特徴の一つとして、気道炎症により引き起こされる種々の程度の気道閉塞がある。喘息患者の気道閉塞は自然経過あるいは薬剤により改善をみる可逆性を有する。気道可逆性を示すことは喘息の診断において非常に重要であり、スパイロメトリーは気道閉塞やその可逆性を評価する標準的な検査法であるが、最大限の努力呼吸を要するため、正確に測定するために患者の理解と協力が必須であり、測定が困難な場合がある。

Impulse oscillometry（IOS）は短時間の安静換気により呼吸インピーダンスを測定できる検査法として、臨床の場に普及している。器機のラウドスピーカから出力される様々な周波数のインパルス波の圧力とフローから、気道の粘性抵抗とリアクタンスを算出する。周波数 5Hz における粘性抵抗（Resistance at 5Hz: R5）は全気道抵抗、20Hz における粘性抵抗（Resistance at 20Hz: R20）は中枢気道抵抗を反映すると考えられている。

喘息患者において、IOS は気道閉塞や薬剤による治療効果を鋭敏に評価することができる検査法であることが既に報告されている。しかし、成人喘息患者における IOS を用いた気道可逆性検査の報告は少なく、喘息の治療状況に応じた気道可逆性検査の特徴や気道炎症、罹病期間などの背景因子との関係性は明らかではない。

本研究は、未治療の喘息患者および治療中の喘息患者の IOS による気道可逆性検査の測定値と気道炎症の程度や罹病期間などの背景因子との相関を解析し、その特徴を明らかにすることを目的とした。

本研究の対象者は、本学においてスパイロメトリーと IOS の測定を行った吸入ステロイドやロイコトリエン受容体拮抗薬による治療を行っている軽症から中等症の非喫煙喘息患者 30 例、未治療喘息患者 25 例、非喘息対照者 29 例とし、スパイロメトリーおよび IOS による気道可逆性検査の結果と背景因子を解析した。喘息の主に中枢気道の炎症の指標である FeNO を気管支拡張薬吸入前に測定した。気道可逆性検査は短時間作用性気管支拡張薬であるサルブタモール 400μg の吸入前後でスパイロメトリーと IOS の測定を実施した。

まず、気管支拡張薬吸入前後での各パラメータの改善率を 3 群間で比較した。R5 と R20 は未治療、治療下の喘息患者ともに対照群より大きく改善しており、IOS によって喘息患者の気道可逆性を検出することが可能であった。

次に背景因子と気道可逆性検査における改善率の相関を解析した。未治療の喘息患者においては呼気一酸化窒素(FeNO)の測定値と R20 の改善率に負の相関を認めた(r_s=-0.621, $p<0.001$)。治療下の喘息患者においては同様の相関を認めなかった。未治療の喘息では中枢気道の炎症が可逆性の気道収縮の病態に関与しており、抗炎症治療により中枢気道の炎症と気道収縮の病態が改善することと関連が示唆された。

さらに治療下の喘息患者においては罹病期間の長さと R20 の改善率に正の相関を認め(r_s=0.441, $p<0.05$)、罹病期間がより長い患者は R20 の改善に乏しかった。そこで治療下の喘息患者について罹病期間 10 年以上と 10 年未満の 2 群に分けて気道可逆性検査における粘性抵抗の改善率を比較した。罹病期間の長い群は気管支拡張薬吸入後の R5、R20 が罹病期間の短い群より有意に高値であり、R20 の改善に乏しかった。治療下の喘息患者において、気道閉塞の可逆性が少ないことは、部分的には喘息の治療が奏功し、気道閉塞が改善した状態であることが示唆される。しかし、罹病期間が長い喘息患者において気管支拡張薬吸入後の R20 が罹病期間の短い喘息患者より有意に高値であることは、気道上皮基底膜の肥厚や気道平滑筋の増生、粘膜下腺の過形成などの気道構造の変化すなわち気道のリモデリングに起因している可能性が示唆された。

本研究において、未治療喘息においては中枢気道における気道炎症と可逆性気道閉塞の関連が示され、治療を受けている喘息患者においては抗炎症治療による効果や長期罹患に伴うリモデリングが示唆される変化が認められた。喘息における気道閉塞を評価する方法として IOS を用いた気道可逆性検査は臨床的な意義があるものと考えられた。