

## 気管支喘息における CT 画像肺実質障害指標と 呼吸機能の低下

～気管支喘息の病態は気道だけではなく肺にも及ぶ可能性を示唆～

### 【ポイント】

- 気管支喘息において、喫煙の有無、重症度に関わらず、呼吸機能が低下した群では、呼吸機能が保たれている群と比較し、CT 画像上の肺実質障害を反映する指標の変化が有意に強い。
- CT 画像上の肺実質障害反映指標の変化が強い群は、気道病変の重症度・血液中好酸球数とは独立して将来の呼吸機能の低下が大きい可能性がある。

### 【概要】

北海道大学病院内科Ⅰ 清水薫子特任助教、今野哲教授らは、京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学教室 田辺直也助教、平井豊博教授らとの共同研究にて、CT 画像上の肺実質障害を反映する指標の変化が、喘息の重症度・喫煙の有無によるものではなく、呼吸機能の保たれている患者群と比較した場合、呼吸機能が低下した患者群により強く認められ、その CT 指標の変化が顕著であることが将来の呼吸機能低下と関連することを、北海道難治性喘息コホート研究\*1 データを用いて示しました。

気管支喘息は比較的太い気道での炎症、リモデリング（構造改変）が主病態と考えられ、気道の炎症をコントロールする治療薬（吸入ステロイド薬、経口ステロイド薬、生物学的製剤）ならびに気管支拡張薬が用いられます。しかし、様々な抗炎症治療薬を用いても、呼吸機能の低下を呈する群が存在することが知られており、特に難治性喘息において、様々な研究が進められています。

今回の検討で認められた CT 画像上の肺障害を反映する指標の変化は、血液中、あるいは喀痰中の好酸球数とは関連がなく、現行の治療によってコントロールが困難な呼吸機能の低下に関与する一つの因子である可能性があります。今後、気管支喘息において、実質障害のさらなる検証が重ねられた場合、個別化治療における新たな視点が加わる可能性が考えられます。

本研究は、米国アレルギー学会雑誌『*Journal of Allergy and Clinical Immunology*』に 7 月 30 日受理され、8 月 23 日 In-press でリリースされました。

### 【背景】

気管支喘息は病態の主座が中枢気道である疾患と認識されてきました。しかし、より末梢の気道にも病変が存在する可能性が示されてきています。さらに非喫煙喘息を病理・生理学的に見ても、肺実質に肺気腫の存在や肺弾性収縮力の低下の報告が、少ないながら存在します。世界の喘息管理ガイドラインが掲げる目標の一つに呼吸機能の保持があり、中枢気道のみならず、肺実質障害が喘息における呼吸機能低下に関与している可能性に着目しました。

## 【研究手法】

北海道難治性喘息コホート研究に参加し、エントリー時に CT 検査を受け、今回の研究 CT 指標が解析可能であった 189 人を対象としました。今回の研究で用いた肺実質障害指標は、ある CT 値を cut-off 値とした低吸収域 (low attenuation area) の体積の全肺体積比 (LAA%) とその肺低吸収域の自己相似性指標 (フラクタル次元<sup>\*2</sup> D) です。LAA% は肺気腫評価の一般的指標ですが (肺気腫が増加すると LAA% が増加)、肺実質の破壊を伴わない過膨張も反映します。一方、フラクタル次元 D は共同研究施設である京都大学の既報により、肺胞の破壊を伴わない肺胞の膨張では変化せず、肺胞壁の破壊の結果である隣接する肺胞の融合が起こった場合に低下することがコンピューターシミュレーションによって示されており、フラクタル次元の低下が肺胞融合 (肺実質障害) の進行を示します。一時点でのこれらの CT 指標と呼吸機能の関連は重症・非重症喘息を対象とし、CT 指標と 5 年間の呼吸機能の経時的低下との関連は北海道難治性喘息コホートにおいて、追跡研究対象群であった難治性喘息により検討しました。

## 【研究のまとめ・成果】

1 秒率が 70% 未満である固定性気流閉塞を呈する喘息 (fixed airflow obstruction; FAO 喘息) (N=101) は 1 秒率が 70% 以上である non-FAO 喘息 (N=88) と比較し、LAA% は有意に大きく、D は有意に低下しました。この関係は喫煙の有無 (喫煙者 N=119/禁煙者 N=70)、重症度 (重症 N=126/非重症 N=63) で分けたサブ解析においても同様でした。FAO の有無、対標準 1 秒量に対する多変量解析においても、年齢・性別・body mass index (BMI)・重症度・喫煙指標・末梢血好酸球数・アトピーの有無に加え、CT 気道病変指標 (中枢気道壁面積比、気道フラクタル次元) と独立して D、あるいは LAA% が関連していました (D と LAA% は有意に関連するため、多変量解析は統計モデルを別にして解析)。さらに重症喘息において、年齢・性別・BMI・喫煙指標・末梢血好酸球数・アトピーの有無、そして CT 気道病変指標とは独立して、研究エントリー時点の D が将来 5 年間の 1 秒量の低下と関連していました。

喘息の肺実質障害に関する研究は病理学的・生理学的に少数行われてきました。本研究の最大の成果は、肺実質障害を反映しうる CT 指標が、喫煙の有無・重症度に関わらず、気道病変 CT 指標とは独立して、呼吸機能と関連しうることを示したことです。

## 【今後への期待】

今回の検討は CT 画像研究の結果です。その長所は in vivo (生体内) での検討であり、肺実質障害と気道病変をそれぞれ評価できることにあります。一方で、気管支喘息において、肺実質障害 CT 指標の変化が、病理学的にどのような変化を反映しているかは今後の検討課題です。さらにその肺実質障害が喘息という病態のどの時点から存在するのか、どのように変化するのかについても、今後明らかにされることが期待されます。

## 【論文情報】

論文名 Parenchymal destruction in asthma: Fixed airflow obstruction and lung function trajectory (喘息における CT 上の肺実質障害と固定性気流閉塞、経年的呼吸機能低下との関連。)

著者名 清水薫子<sup>1,5\*</sup>、田辺直也<sup>2\*</sup>、小熊 昂<sup>1</sup>、木村孔一<sup>1</sup>、鈴木 雅<sup>1</sup>、横田 勲<sup>3</sup>、牧田比呂仁<sup>1,4</sup>、佐藤 晋<sup>2</sup>、平井豊博<sup>2</sup>、西村正治<sup>1,4</sup>、今野 哲<sup>1</sup>、The Hi-CARAT investigators

\*These two authors contributed equally to the study

1 北海道大学大学院医学研究院呼吸器内科学教室

2 京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学

3 北海道大学大学院医学研究院医学統計学教室

4 北海道呼吸器疾患研究所

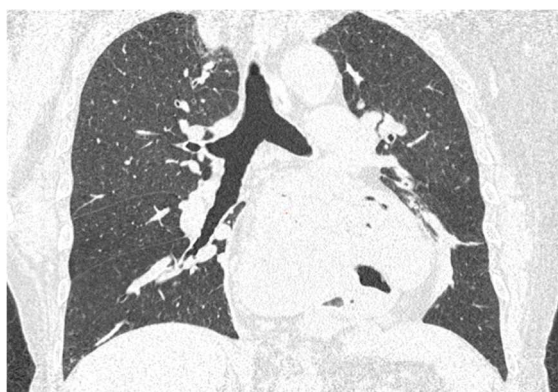
5 北海道大学病院

雑誌名 Journal of Allergy and Clinical Immunology (米国アレルギー学会誌, アレルギー学の専門誌)

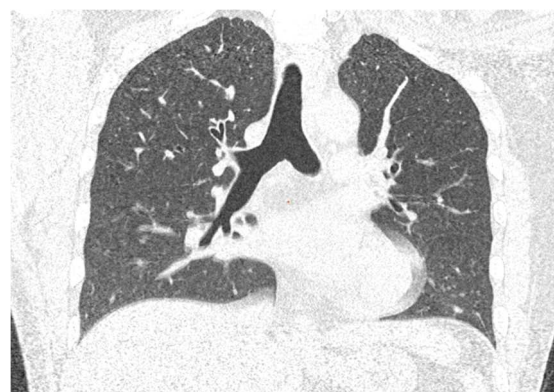
DOI 10.1016/j.jaci.2021.07.042

公表日 2021年8月23日(月)(オンライン公開)

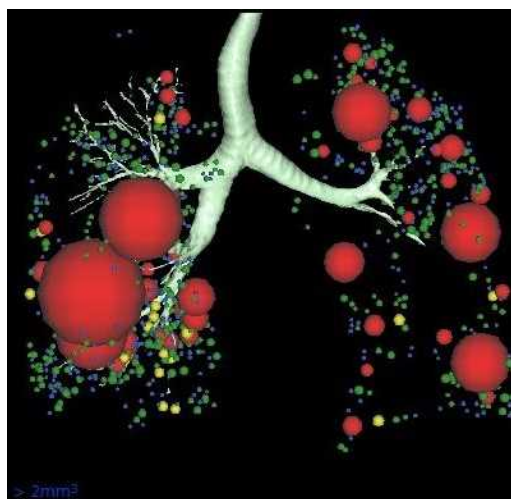
### 【参考図】



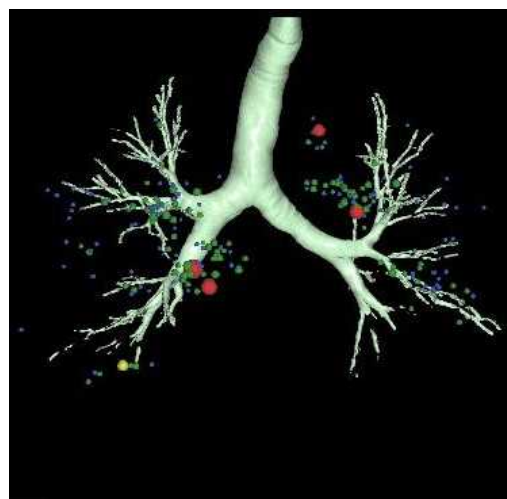
(図1)



(図2)



(図3)



(図4)

固定性気流閉塞(FAO)のある症例(左列、図1、3)、FAOのない症例(右列、図2、4)の症例提示  
上段は両症例のCT画像、下段は3次元画像であり、FAOのある症例(図3)ではFAOのない症例(図4)と比較し低吸収域の大きなクラスターが認められる。

### 【用語の説明】

\* 1 北海道難治性喘息コホート研究:

北海道大学病院内科I、その関連病院施設通院中の喘息患者を対象とした前向き観察研究。

\* 2 フラクタル次元:

事象がフラクタル性を有する場合、その事象は  $Y=K*X-D$  にて示されます。京都大学三嶋理晃先生が CT 上の隣接する低吸収領域 LAA ピクセルをクラスターとして扱ったとき、そのサイズの分布にフラクタル性が存在することを示しました。(Mishima M, et al PNAS 1999).

**お問い合わせ先**

北海道大学病院内科 I 清水 薫子 (しみず かおるこ)

T E L 011-706-5911 F A X 011-706-7899 メール okaoru@med.hokudai.ac.jp

**配信元**

北海道大学病院総務課総務係 (〒060-8648 札幌市北区北 14 条西 5 丁目)

T E L 011-706-7631 F A X 011-706-7627 メール pr\_office@huhp.hokudai.ac.jp