

京都大学	博士（医学）	氏 名	山口 将史
論文題目	Effect of inhaled corticosteroids on small airways in asthma:investigation using impulse oscillometry (喘息における吸入ステロイド薬の末梢気道病変改善効果：インパルスオッシロメトリーによる検討)		
(論文内容の要旨)			
気管支喘息（以下喘息）は慢性的な気道炎症とそれに伴って亢進する気道過敏性で特徴付けられる。気道炎症は中枢気道から末梢気道にまで及んでおり、後者においてより顕著であることが報告されている。喘息に対する薬物治療は、気道炎症、特に好酸球性炎症が疾患の基本病態であるため、吸入ステロイド薬が第一選択薬となる。しかし高用量の吸入ステロイド薬を用いても症状が持続する患者は少なくない。その原因の一つとして、吸入ステロイド薬が到達しにくい末梢気道の炎症の制御が不十分となる可能性も想定されている。 近年の病理学的・生理学的研究の成果から喘息における末梢気道の重要な関与が注目されているが、末梢気道病変を非侵襲的かつ鋭敏に評価し得る簡便な方法は確立されていない。近年開発されたインパルスオッシロメトリー（Impulse Oscillometry: IOS）は安静呼吸で非侵襲的に呼吸機能が測定でき、反復測定も容易である。本法では呼吸抵抗を全気道（R5）・中枢気道（R20）・末梢気道（R5-R20）に分けて測定可能であり、末梢気道病変を反映し得る低周波でのリアクタンスの積分値（AX）も同時に評価できる。一方 Hydrofluoroalkane-134a beclomethasone dipropionate (HFA-BDP) は従来の薬剤に比し平均粒子径が 1.1 μ m と小さく、高い肺内送達度と末梢気道沈着率を特徴とする吸入ステロイド薬である。 本研究では喘息の末梢気道病変に対する HFA-BDP の有用性を IOS を用いて検討した。当科外来を受診した軽症から中等症の非喫煙未治療患者 48 例を無作為に HFA-BDP 投与群と対照薬の chlorofluorocarbon (CFC)-BDP（平均粒子径 3.5 μ m）治療群に 2:1 に割り付けた。治療前と 4, 8, 12 週後に IOS と従来からの呼吸機能検査であるスパイロメトリーの一秒量（FEV₁）と中間呼気流量（MMF）（後者は相対的に末梢気道を優位に反映）、治療前と 12 週後に症状スコア（喘鳴・呼吸困難・睡眠障害）と気道過敏性（気道感受性の指標 Dmin）を評価した。 気道感染による増悪などで 10 例が脱落し、最終的に HFA-BDP 投与群 26 例と CFC-BDP 投与群 12 例を解析した。2 群間で治療前の背景因子や呼吸機能の指標に有意差は認めなかった。R5-R20, AX と MMF や肺気量分画検査における末梢気道指標の間に中等度の相関関係を認めた。投与前と 12 週後の比較で、症状スコアは両治療群で同程度に改善した。IOS 指標は HFA-BDP 群では全指標、CFC-BDP 群では R5-R20 以外が有意に改善した。R5-R20, AX の改善度は HFA-BDP 群で CFC-BDP 群に比し有意に大であった。FEV₁ と MMF は両群で同等に改善した。両群で R20, FEV₁, MMF の改善は 4 週でプラトーに達したが、R5-R20, X5, AX は HFA-BDP 群でのみ 12 週まで改善し続ける傾向があり、R5-R20 と AX の改善度は 12 週で初めて CFC-BDP 群に比し有意に大となった。Dmin は HFA-BDP 群でのみ有意に改善し、その改善度と AX の改善度は有意に相関した。 結論として、微細な粒子径を有する HFA-BDP は CFC-BDP と比較して優れた			

末梢気道病変改善効果を有することが示された。また末梢気道病変の改善を介して気道過敏性の減弱をもたらす可能性も示され、HFA-BDP が喘息の有用な治療薬であることが示唆された。更に IOS は末梢気道病変をより鋭敏に反映する検査として有用と考えられた。 （論文審査の結果の要旨） 喘息の末梢気道病変に対する微細粒子径吸入ステロイド薬Hydrofluoroalkane-134a beclomethasone dipropionate（BDP）（H;平均粒子径$1.1\mu\text{m}$）の有用性を、インパルスオッシロメトリー（IOS）を用いて検討した。患者をH投与群と対照薬のchlorofluorocarbon-BDP（C;平均粒子径$3.5\mu\text{m}$）投与群に割り付け、治療前と4,8,12週後にIOSの諸指標とスパイロメトリーの一秒量（FEV₁）と中間呼気流量（FEF_{25-75%}）、治療前と12週後に気道過敏性の指標Dminを評価した。 12週後のIOSのR5-R20、AX（いずれも末梢気道病変を反映）の改善度は、H群でC群に比し有意に大きかったが、IOSのR5（全気道抵抗）とR20（中枢気道抵抗）およびスパイロメトリー指標の改善度は同等であった。両群ともR20,FEV₁,FEF_{25-75%}の改善は4週でプラトーに達したが、R5-R20,AXはH群でのみ12週まで改善し続け、その改善度は12週で初めてC群に比し有意に大となった。DminはH群でのみ有意に改善し、その改善度とAXの改善度は有意に相関した。Hは優れた末梢気道病変改善効果によって気道過敏性の減弱をもたらす可能性があり、抗喘息薬として有用と考えられる。 以上の研究は、喘息治療の将来的な発展に寄与するところ大きい。したがって、本論文は博士(医学)の学位論文として価値あるものと認める。 なお、本学位授与申請者は、平成21年4月30日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。			
要旨公開可能日： 年 月 日 以降			