

特 集

気管支喘息およびCOPDの気管支鏡的治療

獨協医科大学 内科学 (呼吸器・アレルギー), 呼吸器内視鏡センター

石井 芳樹

気管支喘息およびCOPDはともに気道が狭窄し呼吸困難をきたす閉塞性呼吸器疾患である。通常、治療は、気管支拡張剤と吸入ステロイドなど内科的薬物療法が主体となるが、最近、画期的な発想によってそれぞれの疾患に対して異なるアプローチで気管支鏡治療が開発された。いずれも海外での臨床治験が進行中であり、本邦では導入されていないが、今後、重要な位置を占めるものと期待される。

1. 気管支喘息治療としての Bronchial thermoplasty

1) 気管支喘息の病態と治療

気管支喘息は、種々のアレルゲンによる抗原抗体反応やウイルスなどの刺激による気道の炎症とケミカルメディエーター放出による気管支平滑筋収縮によって気道狭窄をきたす疾患である。気道炎症の進展によって杯細胞増殖や粘膜下腺の増殖による分泌物増加、気道粘膜の血管増生や浮腫、線維化、さらに平滑筋の増生といったいわゆる気道リモデリングも気流閉塞の原因であるが、肥大增殖した気管支平滑筋の収縮こそが気流閉塞の最も中心的要因である。したがって、気管支喘息の治療は、β2刺激薬やキサンチン薬などの気管支拡張薬と吸入ステロイドやロイコトリエン受容体拮抗薬など抗炎症薬の併用が基本となっている。さらに最近では、抗IgE抗体などの新規治療法も導入されている。このような喘息薬物療法の進歩により、多くの喘息のコントロールは良好となり、発作による救急外来受診者や喘息による死亡者は減少してきた。しかし、いまだに、薬物療法ではコントロールが十分でない難治性喘息も多く問題となっている。薬物療法以外で喘息をメカニカルに治療しようと考えたとき、気道収縮のマシナリーである気道平滑筋をなくしてしまえば良いという発想が生まれたものと思われる。元来、気管支平滑筋は、咳の発生など以外は生理学的に重要な役割は持っておらず、発生学的に蠕動が必要な胃腸系と同じ由来であるため平滑筋を有するが、虫垂や男性の乳房と同じような遺残物であるという意見もある。

2) Bronchial thermoplasty とは

bronchial thermoplasty (BT) の基本的な前提は、喘息気道では気管支平滑筋が増殖しており、その収縮によって気道狭窄が起こるという事実である。高周波を用いて気道粘膜に一定の温熱を加えると気道平滑筋がアポトーシスを起こして減少する。BTは、気管支平滑筋の volume を減少できれば、気道収縮が減少できるだろうという仮説に基づいている。気管支平滑筋は、細気管支より中枢の気管支に存在するが、喘息の発作時にどの部位の気管支が収縮するかについては明確な証拠がない。形態学的には、内径2mmより太い導管気管支に抵抗が存在すると考えられているが、中枢気管支も収縮するし、気道抵抗の末梢成分も上昇する。平滑筋の存在するすべての気管支に処置を施すことは不可能であるため可視可能でプローブ挿入可能な亜区域支や区域支が主として治療のターゲットとして用いられている。

方法は、局所麻酔下あるいは全身麻酔下で通常の気管支鏡手技で行う¹⁾。拡張式の4極高周波電極のついたカテーテル (Fig. 1) を気管支鏡の鉗子孔より挿入し、区域気管支レベル以降の気管支内で電極プローベを開大して気管支粘膜に接触させ、高周波発生装置から通電して温熱をかける (Fig. 2, 3)。処置部位は、直視可能でかつプローベの挿入可能な内径3mmから10mm程度の気管支すべてであり、末梢気管支から中枢気管支にむかって順次処置を行う。両側気管支を処置するためには、通常3回のセッションに分けて、3週間以上の間隔を開けて行う。1回のセッションは、通常30-45分程度で1-2葉を処置する。

3) 動物実験の成績

BTの基礎試験は犬を用いて行われた^{2,3)}。まず温熱の程度を検討するため、55, 65, 75度で比較した。高周波による55度の加熱では、気道壁にほとんど変化がなかったが、65度の加熱では50%程度まで平滑筋量が減少することが確認され、その効果は3年まで持続した²⁾ (Fig. 4)。高周波電極による組織への効果は、熱損傷であり、すべての気道の細胞は熱によって傷害を受けるが、

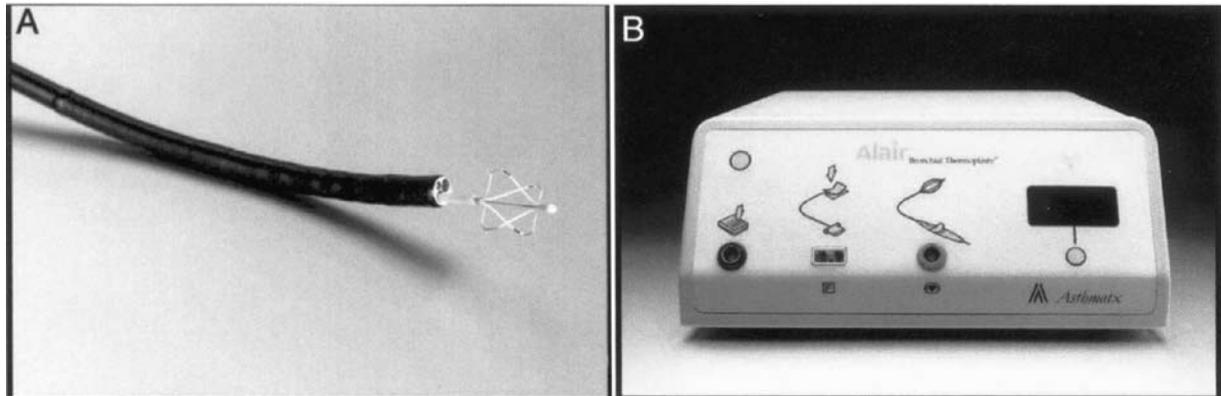


Figure 1 拡張式の4極高周波電極カテーテル (A) と高周波発生装置 (B).
文献9) より引用.

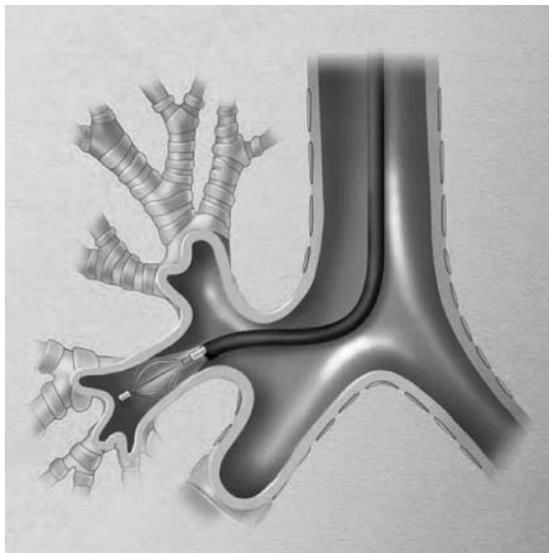


Figure 2 気管支鏡を通してラジオ波プローブが気管支内に挿入されている. 文献4) より引用.



Figure 3 亜区域支内に挿入されたプローブを拡張し熱処理を施行. 文献9) より引用.

平滑筋以外の細胞は修復する。上皮が最初に再生し、3-6週程度で粘液腺の再生を含め改善する。12週を越えた時点で、処置部位と非処置部位の違いは平滑筋量の減少のみである。瘢痕や収縮は認めなかった (Fig. 5)。メサコリンの気管支局所投与にて、BT非処置気管支は、BT処置気管支に対して著明に収縮した⁴⁾ (Fig. 6)。BT処置した気管支内平滑筋量の減少程度とメサコリン局所投与に対する気道過敏性 (気管支収縮程度) は、良好な逆相関を示した²⁾ (Fig. 7)。

4) 臨床試験の成績

動物実験の結果を受け、ヒトでも安全に試行できるか、動物実験でみられた気管支平滑筋減少効果がヒトでも認められるのかを検討するために、8例の手術予定の肺癌

患者に対し、切除予定の肺葉の区域支を用いてBTが試行された⁵⁾。手技に伴う合併症は認めず、施行後5日目と13日目に2例の4気管支で、気道の狭窄と粘液の増加がみられたが、2週間目では試行部位に軽度の発赤と浮腫を認める程度で、それ以降は、瘢痕などの異常も認めなかった。切除肺の組織所見では、症例によって変動があるものの平均して気管支全周の50%に気道平滑筋の減少が確認された。

その後、気管支喘息症例については、16例の軽症から中等症に対する効果が検討された⁶⁾。BTは、葉気管支以降の気管支鏡で到達しうる内径3mmより太い気管支に対して末梢から中枢の順に行い、一回のセッションで両側下葉を処置し、3週以上開けて2回目のセッションで両側上葉に対して施行した。BT試行後12週でメサ

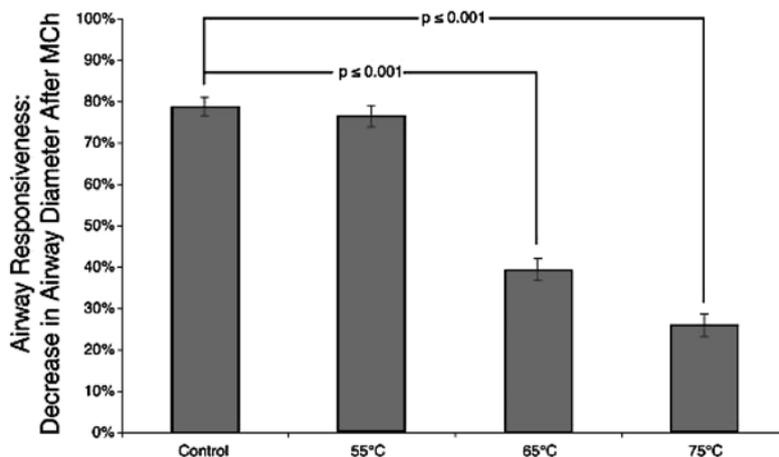


Figure 4 BT処置温度別のメサコリン局所投与後の気管支収縮率.

BT処置されたイヌの6ヶ月後から3年後までの平均値. 55°Cでは, 非処置コントロールと差がなかったが65°C, 75°Cでは, 有意な収縮の抑制が認められた. (文献2) より引用.

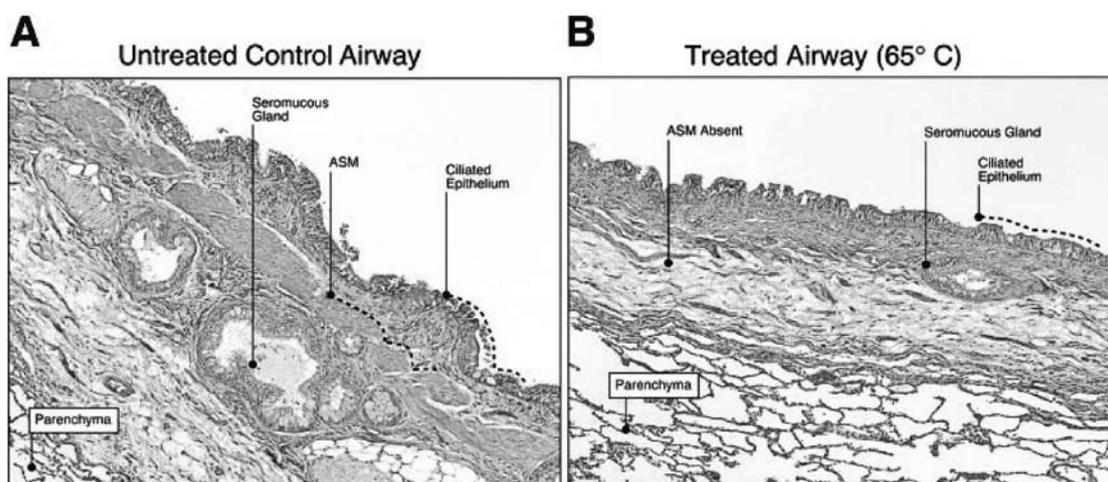


Figure 5 BT処置後のイヌ気管支の組織変化 (trichrome stain).

非処置気管支 (A) では粘膜下層に気管支平滑筋層 (ASM) を認めるが, BT処置気管支 (B) 65°C処置12週間後) では, 気道全周に渡って平滑筋層を認めない. 一方, 肺実質や, 上皮, 粘液腺などには異常を認めない. (文献2) より引用.

コリンに対する気道過敏性 (PC₂₀) が0.92 mg/mlから4.75 mg/mlまで約5倍に増加し, その改善は, 2年後まで維持された (Fig. 8). 症状なしの日数, 朝夕のピークフロー値もベースライン値に比較し有意に改善した.

さらに, 110例の中等症から重症の喘息患者を対象としたRCTであるAsthma Intervention Research (AIR) Trialが行われた⁷⁾. この試験では, 吸入ステロイドと長時間作動型β₂刺激薬 (LABA) の併用でコントロールされているが, LABAを中止すると悪化する症例を対象とし, BT群とコントロール群を比較した. BT群において軽症悪化の頻度が有意に少なかった. 1年後における朝のピークフロー値, 症状なし日数の比率,

QOLスコア, 症状スコアなどに改善が見られた. しかし, 気道過敏性 (PC₂₀) やFEV₁は2群で差が見られなかった. この試験で気道過敏性に差が認められなかった理由は明らかでない. 最も問題となったのは, ブラインド試験でないためのプラセボ効果が除外できない点であり, 今後, 模擬操作を対象としたコントロール試験の必要性が求められる結論となった.

AIR試験と平行して症状を有する重症喘息に対する試験であるResearch in Severe Asthma (RISA) trialも行われた⁸⁾. フルチカゾン750 μg/day相当の吸入ステロイドとLABAなどの治療によっても症状を改善できない症例を対象にBT群15例とコントロール群17例で比較

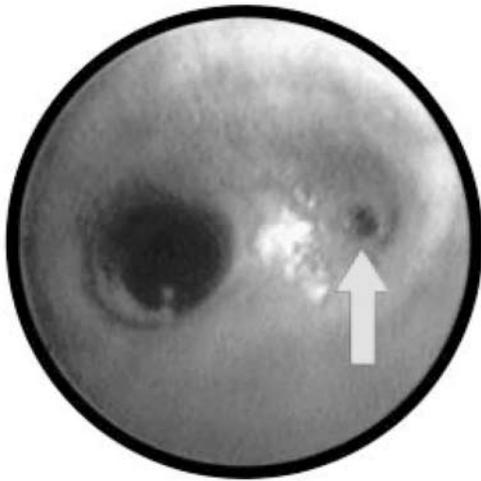


Figure 6 メサコリン局所投与による気管支収縮に対する熱処理の効果.

熱処理を施行した左側の気管支はメサコリン局所投与によっても収縮しないが、無処理の右側の気管支は著明に収縮している。文献4)より引用。

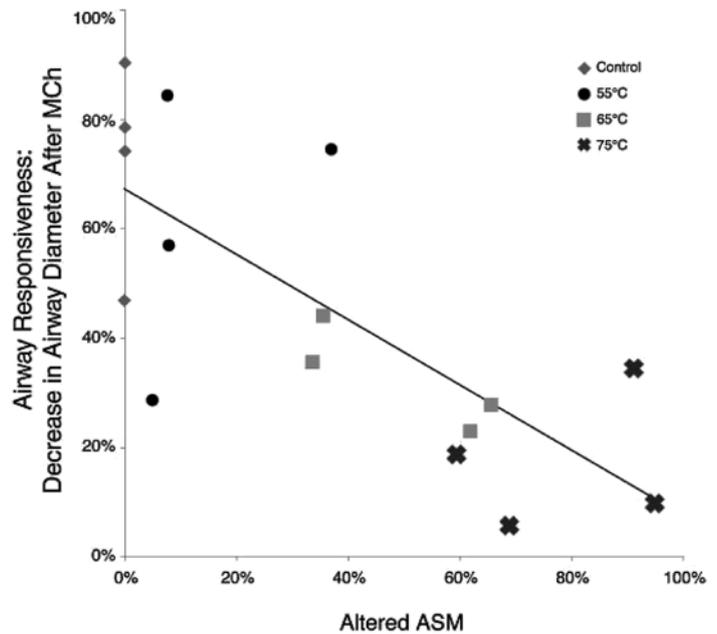


Figure 7 BT処置後の平滑筋の減少した気管支ほど気道過敏性は低下した。文献2)より引用。

した。両群とも約半数の症例で経口ステロイドが使用されていた。BT群では、3週以上の間隔で3回の治療が行われたが、この治療期間においては有意に喘息悪化をはじめとする呼吸器合併症が多く見られた。しかし、これらの合併症は、多くの場合、BT施行1日以内に起こり1週間以内には消失した。BT治療期間以降は、合併症の増加は見られなかった。22週後の時点で、BT群ではコントロール群と比較しSABAのレスキューユースが有意に少なく症状アンケートスコアも良好であった。これらの効果は52週後でも同様に認められた。22週の時点では、気管支拡張薬投与前の%FEV1も16%と有意に改善していたが、52週の時点では差が認められなかった (Fig. 9)。

5) 問題点と今後の課題

これらの臨床試験を通して、BT治療は、重篤な合併症は認めず、比較的安全に施行できることは明らかとなった。効果面では、症状スコアなど主観的評価にはある程度改善がみられるものの気道過敏性の改善や呼吸機能の改善といった客観的な効果が必ずしも一定して得られていないという問題点がある。これについては、複数回の気管支鏡手技自体のプラセボ効果が自覚症状の改善を引き起こしている可能性が指摘されており、これを除外するため、コントロール群に対しても気管支鏡を施行し、模擬操作を同時間、同回数繰り返すsham controlを設

定した試験が現在進行中である (Asthma Intervention Research 2 (AIR2) Trial, <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00231114?order=1>)。

また、これまでの臨床試験の報告には、どのレベルの気管支を何カ所処置したかについて具体的な報告が全くされていない。論文の方法にもこの点は明記されていない。これらの報告をまとめた総説⁹⁾には、前述したように内径3mmから10mmのすべての可視可能でプローブ挿入可能な気管支に処置したと書いてあるものの、気管支のサイズに個体差があるので通常は、1区域あたり1-2の亜区域しか処置できなかったと記載されている。今後、処置範囲と効果の関連についても明確にしていく必要があると思われる。

2. COPDの気管支鏡治療

1) COPDの病態と治療法

COPDは、主としてタバコ煙を原因として気道炎症による気管支狭窄と肺胞破壊による肺気腫をきたし、気流閉塞によって労作時の呼吸困難を呈する疾患である。肺胞破壊による肺胞の弾性収縮力低下、気管支周囲の肺胞付着の断裂に伴う牽引力低下、気道炎症による気管支狭窄の3つの機序によって気流閉塞が生じる。気流閉塞が高度になると呼出に時間がかかるため、呼出が完了しないうちに次の吸気が開始してしまい、次第に肺内に空気が捉えこまれてしまう。これをエアートラッピングとい

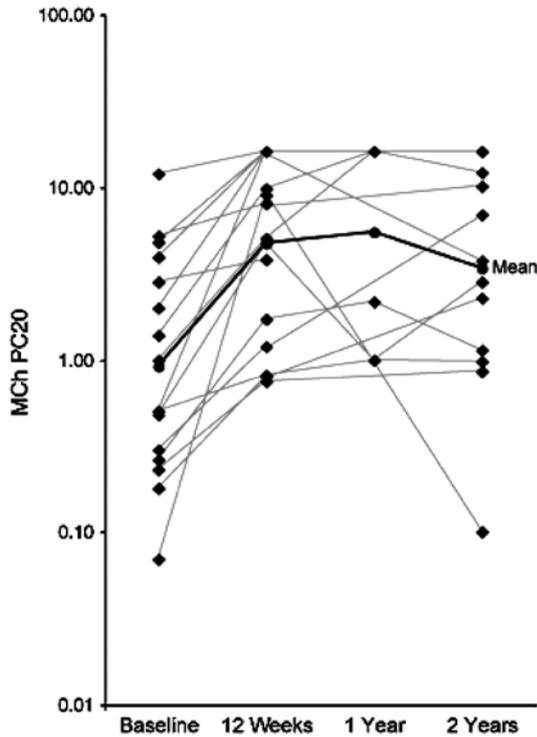


Figure 8 BT後の気道過敏性(メサコリンPC20)の変化。太線は平均値。文献6)より引用。

う。特に労作時に呼吸数が増加するとそれが顕著になる。肺内に空気が捉えこまれると、肺は過膨張し、十分な呼吸ができなくなるため呼吸困難を生じる。COPDの薬物療法としては気管支拡張薬が用いられるが、その効果は、部分的であるため、気流閉塞が完全に解消できるわけではない。

そこで考えられたのがlung volume reduction surgery (LVRS)である^{10,11)}。エアートラッピングの強い部分の肺を部分的に切除することによって肺の容積を減少させ胸腔内に吸気の余地を作り出すという方法である。1990年代に盛んに行われたが、侵襲が大きく合併症も多いわりに効果が一時的であり、次第に行われなくなった。その後、考えられたのが、気管支鏡的にvolume reductionを行う方法(bronchoscopic lung volume reduction; BLVR)である。その一つは、気腫化の強い部位へ通じる気管支を物理的に完全に閉塞して、その部位を虚脱させvolume reductionの効果をしようというもので、さらにそこに一方向弁を付けたものが用いられている。最近では、気管支壁に穴をあけ、そこに一方向弁を植え込むことで肺内にバイパスを作成してトラップされた空気を外に排出するairway bypassという試みがなされている。

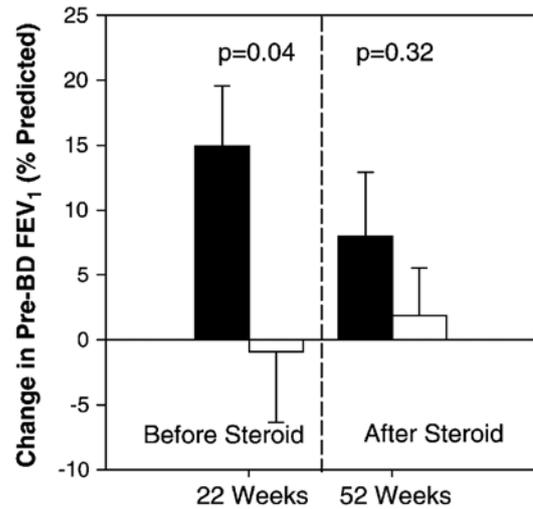


Figure 9 気管支拡張薬投与前の予測1秒率のベースラインからの変化。

22週後のステロイド減量前と52週のステロイド減量後。黒いカラムはBT施行群で、白いカラムはコントロール群。文献8)より引用。

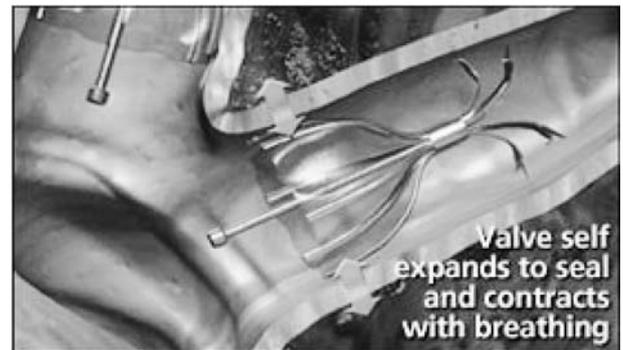


Figure 10 Spiration umbrella

2) 気管支閉塞による気管支鏡的 volume reduction

シリコンバルーン¹²⁾ やシリコン塞栓物¹³⁾、ファイブリン糊など様々な物質^{14~16)} で気管支を塞栓する試みがなされたが、気管支を塞栓しても側副換気が存在するので必ずしも末梢肺が無気肺には陥らないことや気道分泌物の排出ができないため閉塞性肺炎の合併が見られることなど問題も多く、普及は難しい状態にある。

3) 気管支内バルブ (Intrabronchial valve, IBV)

気管支鏡的に留置および除去が可能ないように設計された一方向弁であり、これを気腫化病変の強い肺の区域支や亜区域支内腔に留置して、その末梢部分の容積減少を狙うものである。現在臨床評価が行われているものには、Spiration umbrellaとEmphasys one-way valveの2種類がある¹⁷⁾。Spiration umbrella (Fig. 10) は、ニチノ

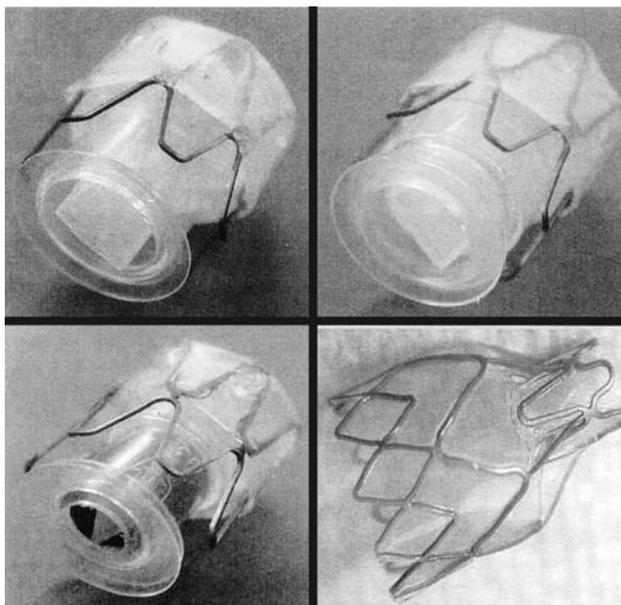


Figure 11 Emphasys valve

ール製の半開きの傘状の構造物で傘の先端には、位置がずれないようにアンカーが付いており、先端を末梢に向けて留置する。吸気時には傘が開いて空気の末梢への進入をブロックするが、呼気時には傘はややすほみ周囲から空気や気道分泌物が中枢方向へ排出される。位置の修正や除去は、傘の柄の部分で鉗子で把持して引っ張ることで可能である。この装置の治療としての可能性を見るための multicenter trial が30例の重症COPDを対象に行われ、有効性については評価できなかったが安全性については確認された¹⁸⁾。一方のEmphasys valve (Fig. 11) は、内部にシリコン製一方向弁が内蔵されたニチノール製ステント様構造物であり、いくつかの小規模の臨床試用の報告がなされているがプロトコルやクライテリアも統一しておらず一定した成績は得られていない。現時点で、IBVは、比較的安全に施行でき、気道分泌物が排出可能である点や留置、除去が簡単である点などから単なる気管支閉塞より良い方法と考えられるが、治療対象者の選択条件、留置場所や個数など解決すべき問題が多くあり、今後の検討が必要である。

4) エアウェイ・バイパスによるCOPD治療

気腫化肺では、トラップされた空気を気管支から排出するより側副経路から逃がしたほうが抵抗が少ないことが知られている¹⁹⁾。最も簡単な発想は、肺実質の空気を胸壁を通して排出させるルートを作ることであるが²⁰⁾、臨床的には維持管理が不可能であるため、区域支と肺実質をバイパスするルートを作成するエアウェイ・バイパ



Figure 12 Bronchus Technologies社のExhale Airway Stents for Emphysema (EASE) システムに用いられる小型のシリコンでカバーされた拡張型薬剤溶出性ステント。

ス法が考案された²¹⁾。現在、最も研究が進行しており、有効な成績が得られているのがBronchus Technologies社のExhale Airway Stents for Emphysema (EASE) システムである (Fig. 12)。

気腫化肺と接する区域支の壁にラジオ波プローブを用いて小穴をあけ、そこに小型のシリコンでカバーされた拡張型ステントを挿入してバイパスルートを作成する (Fig. 13)。当初、このバイパスは2-3週間後に閉塞してしまっただけで、現在は、閉塞を防止するためにpaclitaxelが溶出するステントが用いられている。38例の重症COPDを対象にした実現可能性評価試験では、合併症として縦隔気腫が2例、COPDの増悪および気道感染がそれぞれ約30%に、気道出血による死亡が1例認められた²²⁾。しかし、過膨張の改善効果は見られるようであり (Fig. 14)、現在、double-blinded randomized sham-controlled trialが進行中である。

5) BLVRの問題点と今後の展望

LVRsは、適切な症例を選択すれば有用であることがいくつかの臨床試験で証明されているものの、対象が高度に進行した症例であるため手術死亡率も高く、合併症も多いわりに効果は少ない。これに対して、BLVRはより安全であるため有効性が確立すれば、このような重症例に対し、LVRsに代わって選択される可能性がある。また、以前に開胸手術の既往がある症例や胸膜癒着があるためLVRsが試行できない症例にも有用と考えられる。

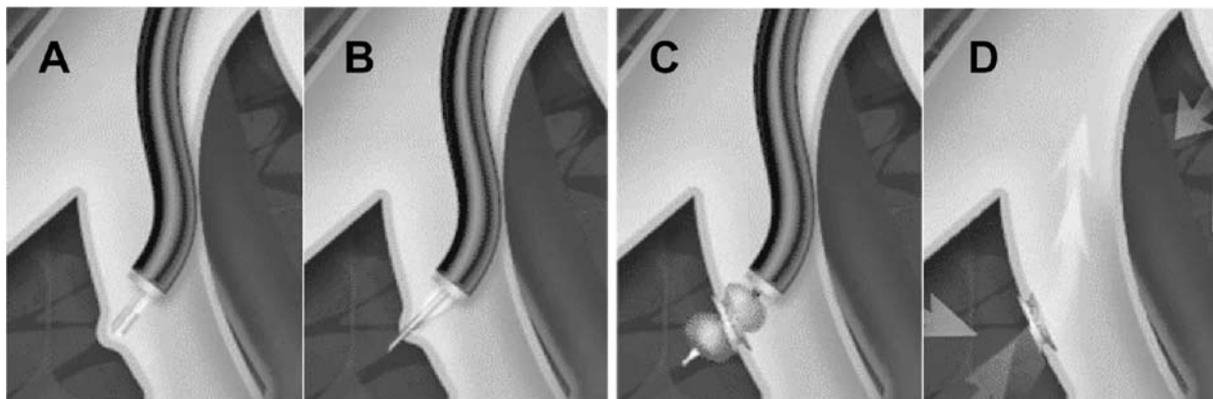


Figure 13 Exhale Airway Stents for Emphysema (EASE) システム.

ドップラープローブで airway bypass 施行部位に血管がないか確認する (A). 針で気管支に穴をあける (B). ステントがセットされたバルーンを穴に挿入し、拡張してステントを気管支壁に留置する (C). airway bypass を通して気腫化部位にトラップされた空気は排出される (D).

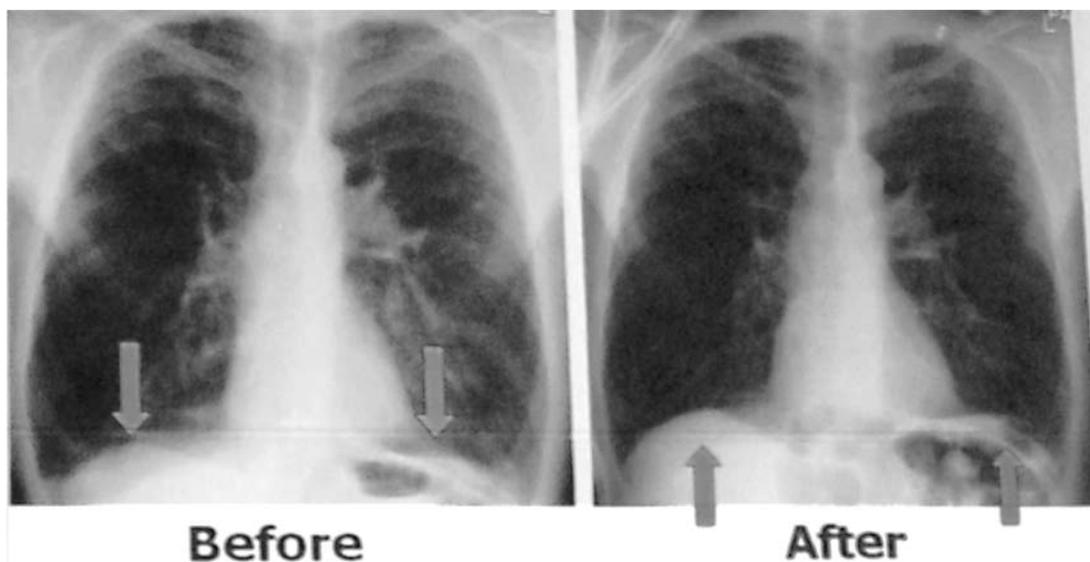


Figure 14 Airway Bypass 施行前後の胸部X線写真.
施行後には施行前に見られた横隔膜平低下所見は改善している.

文 献

- 1) Mayse M, Laviolette M, Rubin AS : Clinical pearls for bronchial thermoplasty. *J Bronchol* **14** : 115-123, 2007.
- 2) Danek CJ, Lombard CM, Dungworth DL, Cox PG, Miller JD, Biggs MJ, Keast TM, Loomas BE, Wizeman WJ, Hogg JC, Leff AR : Reduction in airway hyperresponsiveness to methacholine by the application of RF energy in dogs. *J Appl Physiol* **97** : 1946-1953, 2004.
- 3) Brown RH, Wizeman W, Danek C, Mitzner W : Effect of bronchial thermoplasty on airway distensibility. *Eur Respir J* **26** : 277-282, 2005.
- 4) Cox PG, Miller J, Mitzner W, Leff AR : Radiofrequency ablation of airway smooth muscle for sustained treatment of asthma : preliminary investigations. *Eur Respir J* **24** : 659-663, 2004.
- 5) Miller JD, Cox G, Vincic L, Lombard CM, Loomas BE, Danek CJ : A prospective feasibility study of bronchial thermoplasty in the human airway. *Chest* **127** : 1999-2006, 2005.
- 6) Cox G, Miller JD, McWilliams A, Fitzgerald JM, Lam S : Bronchial thermoplasty for asthma. *Am J Respir Crit Care Med* **173** : 965-969, 2006.
- 7) Cox G, Thomson NC, Rubin AS, Niven RM, Corris PA, Siersted HC, Olivenstein R, Pavord ID, McCormack D, Chaudhuri R, Miller JD, Laviolette M ; AIR Trial

- Study Group : Asthma control during the year after bronchial thermoplasty. *N Engl J Med* **356** : 1327-1337, 2007.
- 8) Pavord ID, Cox G, Thomson NC, Rubin AS, Corris PA, Niven RM, Chung KF, Laviolette M : RISA Trial Study Group : Safety and efficacy of bronchial thermoplasty in symptomatic, severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* **176** : 1185-1191, 2007.
 - 9) Wechsler ME : Bronchial thermoplasty for asthma : a critical review of a new therapy. *Allergy Asthma Proc* **29** : 365-370, 2008.
 - 10) Cooper JD, Trulock EP, Triantafyllou AN, Patterson GA, Pohl MS, Deloney PA, Sundaresan RS, Roper CL : Bilateral pneumectomy (volume reduction) for chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* **109** : 106-116 : discussion 116-119, 1995.
 - 11) Fishman A, Martinez F, Naunheim K, Piantadosi S, Wise R, Ries A, Weinmann G, Wood DE : National Emphysema Treatment Trial Research Group : A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* **348** : 2059-2073, 2003.
 - 12) Sabanathan S, Richardson J, Pieri-Davies S : Bronchoscopic lung volume reduction. *J Cardiovasc Surg (Torino)* **44** : 101-108, 2003.
 - 13) Watanabe Y, Matsuo K, Tamaoki A, Kamoto R, Hiraki S : Bronchial occlusion with endobronchial Watanabe spigot. *J Bronchol* **10** : 264-267, 2003.
 - 14) Ingenito EP, Reilly JJ, Mentzer SJ, Swanson SJ, Vin R, Keuhn H, Berger RL, Hoffman A : Bronchoscopic volume reduction : a safe and effective alternative to surgical therapy for emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* **164** : 295-301, 2001.
 - 15) Ingenito EP, Berger RL, Henderson AC, Reilly JJ, Tsai L, Hoffman A : Bronchoscopic lung volume reduction using tissue engineering principles. *Am J Respir Crit Care Med* **167** : 771-778, 2003.
 - 16) Ingenito EP, Wood DE, Utz JP : Bronchoscopic lung volume reduction in severe emphysema. *Proc Am Thorac Soc* **5** : 454-460, 2008.
 - 17) Sahi H, Karnak D, Meli YM, Machuzak M, Gildea TR, Mehta AC : Bronchoscopic approach to COPD. *COPD* **5** : 125-131, 2008.
 - 18) Wood DE, McKenna RJ Jr, Yusem RD, Sterman DH, Ost DE, Springmeyer SC, Gonzalez HX, Mulligan MS, Gildea T, Houck WV, Machuzak M, Mehta AC : A multicenter trial of an intrabronchial valve for treatment of severe emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* **133** : 65-73, 2007.
 - 19) Terry PB, Traystman RJ, Newball HH, Batra G, Menkes HA : Collateral ventilation in man. *N Engl J Med* **298** : 10-15, 1978.
 - 20) Macklem PT : Collateral ventilation. *N Engl J Med* **298** : 49-50, 1978.
 - 21) Lausberg HF, Chino K, Patterson GA, Meyers BF, Toeniskoetter PD, Cooper JD : Bronchial fenestration improves expiratory flow in emphysematous human lungs. *Ann Thorac Surg* **75** : 393-397, 2003.
 - 22) Cardoso PF, Snell GI, Hopkins P, Sybrecht GW, Stamatias G, Ng AW, Eng P : Clinical application of airway bypass with paclitaxel-eluting stents : early results. *J Thorac Cardiovasc Surg* **134** : 974-981, 2007.