

中山人間科学振興財団活動報告書 2023

国際交流助成（海外渡航）

<研究テーマ>

進行性線維化を伴う間質性肺疾患（PPF）における呼吸器オシロメトリーの臨床応用についての研究

<氏名>

沼倉 忠久（Clinical Research Fellow）

<所属>

Division of Respiriology, Department of Medicine, University of Toronto
Toronto General Hospital
University Health Network
(Toronto, Canada)

【背景】

呼吸機能検査（PFT）では、スパイロメトリーや肺拡散能検査が広く用いられている。スパイロメトリーは努力呼吸を要するため実施には患者協力が必須で、小児や高齢症例、妊婦、疾患進行例などでは実施が困難なことも多い。さらに肺拡散能は実施可能施設が高度専門医療機関に限られる。以上から、呼吸機能検査の実施に地域格差が生じ、疾患の診断・管理の障壁となっている可能性がある。

呼吸器オシロメトリー法は、定常呼吸に対して広域周波オシレーションを行い、生理学的指標として呼吸インピーダンス（Zrs）を測定する。Zrsは呼吸抵抗（Rrs）と呼吸リアクタンス（Xrs）の2つの呼吸機能指標に工学的に分離される(1)。安静換気下で行う非侵襲的な呼吸機能検査であり再現性も高く、小児・高齢者も容易に実施可能であることからクリニックでも実施可能である。オシロメトリーは、慢性閉塞性肺疾患、喘息のコントロール、肺移植後の急性拒絶反応の早期診断など多岐にわたる疾患においてスパイロメトリーなどの従来の肺機能検査に比して高い検出能を有することが報告されているが、一般人口コホートにおいても呼吸器症状や呼吸器疾患を高感度に検出可能であることが報告された(2)。呼吸器オシロメトリー法ではSpectral法（従来法：5–37Hzの高周波を用いた方法）とIntra-breath法（10Hzの単周波を用いた方法）がある。呼吸サイクルにおけるRrsの平均値あるいはXrsの平均値を出力するSpectral法に比して、Intra-breath法では呼吸サイクルにおける吸気終末あるいは呼気終末のRrs・Xrsを測定することが可能なため、より高い時間分解能を有することが報告されているが、Intra-breath法を用いた病態解析の報告はまだ少ない。

進行性肺線維化を伴う間質性肺疾患（PPF）は、特発性肺線維症（IPF）以外の線維性の間質性肺疾患（ILD）患者において、過去1年間に3つの基準（症状の悪化、放射線画像的進行、呼吸機能の悪化）のうち少なくとも2つが合致するものと定義されており、非IPF-ILD全体の15~25%を占める(3)。ILDにおけるオシロメトリーの適応により、PPFの早期の診断や適切な疾患管理に有用である可能性があるが、報告は現在までのところ限られている。

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）後では、少なくとも10%の症例で症状が遷延しLong COVIDと呼称され、医学的のみならず社会経済的問題となっている(4)。過去の報告では、重症ほど症状遷延および拘束性換気障害や肺拡散能低下、運動耐容能低下を呈する頻度が高いことが報告されている(5)。一方で、入院を要さない軽症例でも症状が遷延する頻度は重症例と同程度であることが報告されている(6)。過去の報告では、COVID-19感染後の呼吸機能異常は経時的に改善することが指摘されているが、Long COVID症例の多くでは呼吸機能検査と呼吸器症状の程度に乖離がみられ、従来の呼吸機能検査では同定が困難な呼吸機能異常が潜在している可能性が考えられている(7)。本検討では、COVID-19感染後の呼吸機能異常をオシロメトリーによって明らかにする。

【研究目的】

以下の2点を研究目的とした。

<研究1> PPFにおける呼吸器オシロメトリーの役割解明

呼吸器オシロメトリーによりPPFの呼吸機能異常の特性を明らかにすることを目的とし、オシロメトリーの臨床応用により間質性肺疾患の診断・管理における地域格差解消に役立てることを目標とする。

<研究2> COVID-19後の呼吸機能異常についての検討

呼吸器オシロメトリーにより、従来の呼吸機能検査では同定困難なCOVID-19感染後の呼吸機能異常の特性を明らかにすることを目的とし、COVID-19感染後遺症の診断・管理における地域格差解消に役立てることを目標とする。

【研究方法】

<研究1>

対象：トロント総合病院に通院しているILD患者を組み込み、前向きに以下のデータを集積し、匿名化の上解析する。

評価項目：1) Spectralオシロメトリー：5HzにおけるRrs (R5) , 19HzにおけるRrs (R19) , 5HzにおけるXrs (X5) , 19HzにおけるXrs (X19) , Fres (共振周波数) , AX (area of reactance) , R5-19 (5Hzと19Hzの呼吸抵抗の差) . 2) Intra-breathオシロメトリー：10Hzにおける呼気終末Rrs (ReE) とXrs (XeE) , 10Hzにおける吸気終末Rrs (ReI) およびXrs (XeI) , ReE-ReI (10Hzにおける呼気終末と吸気終末のRrsの差) , XeE-XeI (10Hzにおける呼気終末と吸気終末のXrsの差) . 3) スパイロメトリー：一秒量 (FEV1) , 努力肺活量 (FVC) , 肺拡散能 (DLCO) , 肺気量分画. 3) 高分解能CT (HRCT)：線維化, 蜂巣肺および気道数, 蜂巣肺面積, 気道径をCALIPER (Computer-Aided Lung Informatics for Pathology Evaluation and Rating)にて解析・取得したAI画像情報. 4) 電子カルテ情報：発症時年齢, 自覚症状, 臨床経過, 薬物治療歴, 血清マーカー, 合併症, 急性増悪, 死亡あるいは肺移植.

<研究2>

対象：COVID-19感染後, University Health Network (トロント総合病院と関連病院)にてフォロー中の患者を対象とした. COVID-19 感染の重症度により3群に分けて検討した. 人工呼吸管理のため集中治療室 (IUC)に入院加療を要した患者 (ICU群) , またICU入室には至らない重症度であったが酸素需要があり入院加療を要した患者 (一般病床入院群) , 入院を要さず外来管理を行った患者 (軽症非入院群) である. 患者は感染後経時的に (6, 9, 12か月後) COVID-19 に関連する症状の聴取, 呼吸困難感の評価, 6 分間歩行試験, スパイロメトリーおよびオ

シロメトリーを施行した。既往歴・生活歴などの基本的な患者情報や臨床データは診療録やアンケートを用いて収集した。そのうち本研究では、感染後6か月時点のデータを用いて解析を行った。

評価項目：スパイロメトリー（FVC, FEV₁, FEV₁/FVC）、オシロメトリーSpectral法の測定値として、R5, R5-19, X, AX, Fres, オシロメトリーIntra-breath法の測定値として、ReE, XeE, ReI, XeI, ReE-ReI, XeE-XeIを測定する。肺機能検査はAmerican Thoracic Society（米国胸部学会）や European Respiratory Society（欧州呼吸器学会）のガイドラインに準じて解釈を行った。前述のごとく、本研究では感染後 6か月時点のデータを用いて解析を行った。

【現時点での成果と今後の展望】

現段階で留学期間中のため本研究は途中段階であり、データ収集と解析を並行して継続している。そのため、記載内容はこれまでの研究の中間進捗報告にとどまる。

<研究1>

研究機関では、現段階で約 400 名の間質性肺疾患（ILD）患者を登録している。これまで集積したIPF患者 89 名を対象としたパイロット研究（8）では、Intra-breath法におけるXeE値とXeI値は、FVC値とDLCO値と強い相関があった。高解像度CT（HRCT）画像を用いた 26 名の患者において、XeI値と肺血管量（PVV）および線維化領域との間にも強い相関が見られた。これらの結果から、PPF患者の進行と転帰を評価するために、HRCTと従来のPFTの補助としてオシロメトリーが有用である可能性が示唆されている。進行性線維化の評価のために、より長い追跡期間を必要とすることから、引き続きオンタリオ州全域からより多くの患者を登録し、少なくとも1年以上の追跡を行い、並行して解析を進めている段階である。

<研究2>

前任留学者（H. K. 氏）の研究を継承する形で本研究を継続している。現状では、2020 年 8 月～2022 年 3 月までに約 550 名の COVID-19 感染後の患者が登録されている。そのうち、今回、COVID-19 感染から6か月時の肺機能データを有する 246 名（ICU 群：32 名、一般病床入院群：36 名、軽症非入院患者群：177 名）に関してSpectral法およびIntra-breath法での評価を行った結果の一部を提示した。各時点における 3 群間の比較は Kruskal-Wallis検定 または Fisher検定を用いた。性別では 3 群差を認めICU群で軽症非入院群に比して有意に男性が多かった（ $p < 0.01$ ）。感染年齢は 3 群差を認め非入院群で最も低年齢であった（ $p < 0.001$ ）。

結果1. 6か月時点での呼吸器症状と6分間歩行距離およびBorgスコア。

コホート全体で、37.1%に息切れ、47.9%に全身倦怠感を認めた。これら症状は、3群間に有意差は認めなかったものの、COVID-19感染重症度に従い高頻度になる傾向にあった。6分間歩行距離は、3群間に有意差を認め、軽症非入院群に比して一般病床入院群 ($p < 0.001$)、ICU入院群 ($p < 0.05$) でそれぞれ有意に短縮した。Borgスコアでは、6分間歩行試験後の呼吸困難症状で3群間に有意差を認め、軽症非入院群に比してICU群で有意に悪化した ($p < 0.01$)。

結果2. 6か月時点におけるスパイロメトリーでの呼吸機能評価。

コホート全体における呼吸機能異常 (<正常下限) の頻度は、FVC値で13.3%、FEV1値で14.7%であり、既報に合致し正常範囲の呼吸機能を有するものが大半であった。しかしこれら異常頻度は、軽症非入院群に比して一般病床入院群 ($p < 0.05$)、ICU群 ($p < 0.01$) でそれぞれ有意に増加した。

結果3. 6か月時点におけるオシロメトリーによる呼吸機能評価 (図1)。

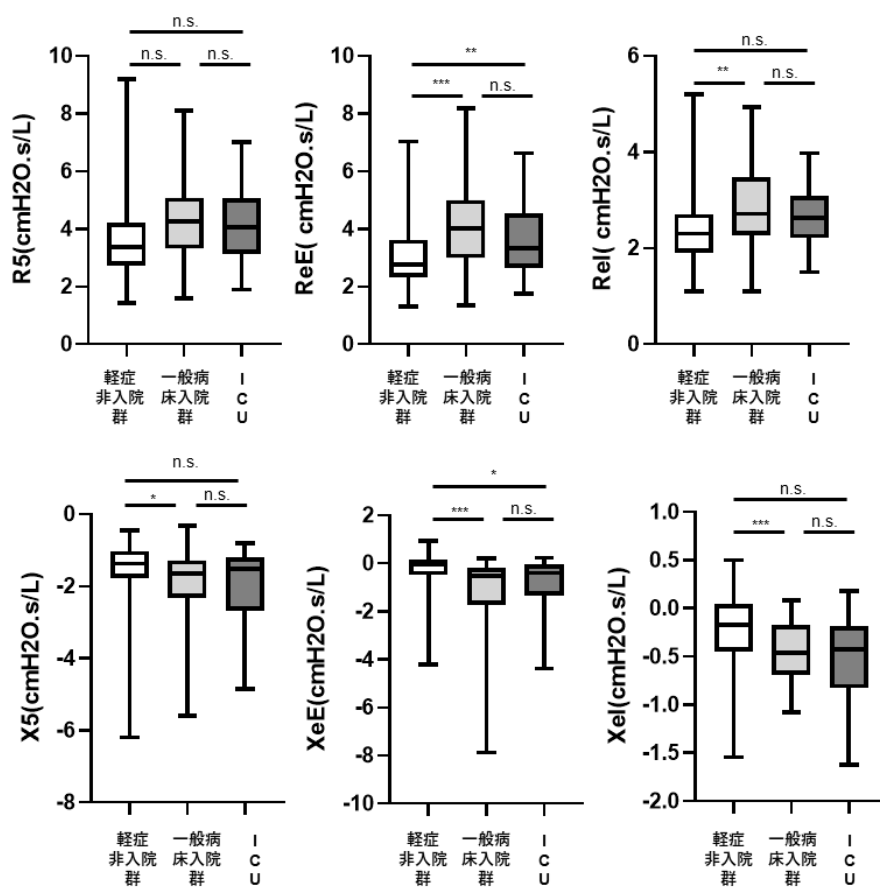
Spectral法では、コホート全体の43.6%、軽症群の36.7%でR5-19値およびAX値の異常所見 (>正常上限) を認め、その頻度は重症度に従い増加した ($p < 0.001$)。R5値は3群間に有意な差を認めなかった。Intra-breath法では、ReE値およびReI値において、軽症群に比して一般病床群、ICU群で有意に測定値が増加した。XeE値およびXeI値においても同様に3群差を検出した。この結果はSpectral法におけるX5値の結果と一致した。

Spectral法では、スパイロメトリーに比して高頻度にCOVID-19感染後の呼吸機能異常を検出した。また、気道抵抗に関してはSpectral法ではR5値で3群差が検出されなかったが、Intra-breath法ではReE値とReI値において重症度に応じた呼吸メカニクスの差異を検出することが可能であった。以上より、呼吸器オシロメトリーはCOVID-19感染後の呼吸機能異常を検出するのに有用である可能性が示唆された。現在、Intra-breath法に着目し、臨床アウトカムとして呼吸器症状、6分間歩行試験 (歩行距離およびBorgスケール) との相関解析、スパイロメトリーやSpectral法との比較、放射線画像所見との関連も含めた病態解析を十分検討した上で論文投稿を予定している。

【謝辞】

今回の留学に際しまして、海外渡航助成をご支援くださいました中山人間科学振興財団の皆様にご心より御礼を申し上げます。また、今回の留学において直接のご指導をいただいておりますChung-Wai Chow先生 (Division of Respiriology, Department of Medicine, University of Toronto)、同研究室の方々、そして東北大学大学院医学系研究科呼吸器内科学分野の杉浦久敏教授をはじめ医局の先生方に心より感謝致します。

【図 1】 <研究2> 新型コロナウイルス感染症後6か月時点における呼吸機能:オシロメトリーによる測定 (Spectral法およびIntra-breath法)



R5値とX5値はSpectral法, ReE値とReI値ならびにXeE値とXeI値はIntra-breath法による測定値である. 箱ひげ図は, 中央値 (最大値, 最小値) を示している. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$.

【参考文献】

1. Kaminsky DA, et al. Clinical significance and applications of oscillometry. *Eur Respir Rev* 2022; 31: 210208
2. Veneroni C, et al. Diagnostic Potential of Oscillometry: A Population-based Approach. *Am J Respir Crit Care Med*. 2024 Feb 15;209(4):444-453.
3. Raghu G, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022 May 1;205(9):e18-e47.
4. Cutler DM. The Costs of Long COVID. *JAMA Health Forum*. 2022 May

6;3(5):e221809.

5. Wu X, et al. 3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalisation: a prospective study. *Lancet Respir Med.* 2021 Jul;9(7):747-754.
6. O'Mahoney LL, et al. The prevalence and long-term health effects of Long Covid among hospitalised and non-hospitalised populations: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine.* 2022 Dec 1;55:101762.
7. Lo PC, et al. Long COVID symptoms after 8-month recovery: persistent static lung hyperinflation associated with small airway dysfunction. *Respir Res.* 2024 May 15;25(1):209.
8. Wu JKY, et al. Correlation of respiratory oscillometry with CT image analysis in a prospective cohort of idiopathic pulmonary fibrosis. *BMJ Open Respir Res.* 2022 Apr;9(1):e001163.