

# 2

## 気管支サーモプラスティの原理とコンセプト

ここでは、気管支サーモプラスティ(BT)の原理とそのコンセプトについて、基礎実験から動物実験、そして臨床応用までのトランスレーショナルリサーチについて解説する。

### 気管支喘息における気管支平滑筋の役割

気管支喘息(以下、喘息)は、気道炎症に由来するシステインルイコトリエンやプロスタグランジンなどの気管支平滑筋収縮物質が産生・放出されることで、気管支平滑筋の収縮が惹起され気流閉塞が生じる病態である。したがって、治療としては気管支平滑筋の収縮を抑制する $\beta_2$ 刺激薬やテオフィリン薬などの気管支拡張薬と、気道炎症を抑制する吸入ステロイドや抗ロイコトリエン薬などの抗炎症薬が用いられてきた。これらの薬剤を用いてもコントロールが不十分な難治性喘息に対する治療として、「それならば気道収縮の原動力となっている気管支平滑筋を除去したらどうか」という発想の転換が生まれた。

元来、気管支平滑筋は咳の発生など以外に生理学的に重要な役割は持っていない。発生的に、蠕動が必要な胃腸系と同じ前腸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<sup>1)</sup>。しかしながら、喘息になると気管支平滑筋層の肥厚がみられる。この肥厚が気管支平滑筋の肥大(hypertrophy)、あるいは増殖(hyperplasia)のどちらによるものかについては議論がある。最近の研究ではfatal asthmaでもnon-fatal asthmaでもhypertrophyが中枢気道における平滑筋層肥厚の原因となっているが、fatal asthmaではhyperplasiaもみられるという<sup>2)</sup>。

気管支平滑筋は肥大・増殖して気道過敏性を亢進させるだけでなく、細胞外マトリクスの産生や炎症性サイトカイン、ケモカインの産生など、気道炎症や気道リモデリングの形成にも重要な役割を果たしており、喘息の病態進行に悪玉として大きく関わっている。「そのような平滑筋を減少させることができれば喘息は改善するのではないか？」という期待から、BTという着想に至った。

## 温熱による平滑筋減少という着想

それでは、どうやって気管支平滑筋を減少させるのか？

これまで、温熱負荷の医学的治療応用は多くの研究がなされてきた。悪性腫瘍に対する温熱療法のほか、冠動脈狭窄に対する温熱療法、前立腺肥大に対する温熱療法などの研究が行われてきた。悪性腫瘍に対する温熱療法で用いられるような43℃くらいまでの軽度の温熱負荷の場合、heat shock protein (HSP) などの誘導により機能的変化は起こるが、平滑筋の減少は起こらない。一方、生理学的な範囲を超えた温度(45~65℃)で前立腺肥大の治療を行った場合<sup>3~6)</sup>、温熱負荷数週間後には平滑筋が減少し、核のクロマチンの濃染像と反応性の低下がみられた<sup>6)</sup>。温熱負荷の冠動脈疾患への治療応用は“thermal balloon angioplasty”として試みられたことがあり、50~100℃の範囲の温熱が試された<sup>7~12)</sup>。結果として血管反応性は減少し、短期的には機能的効果を認めたものの、長期的には内膜の過形成と線維増殖による再狭窄が引き起こされるため、失敗に終わった。

このような前研究から、喘息の気管支においても温熱負荷によって平滑筋が減少させることができるのではないかという発想が生まれた。

## 気管支平滑筋に対する温熱作用

温熱負荷によって気管支平滑筋がどのように変化するのは、あまり明確になってはいない。ウシの気道平滑筋を用いた温熱負荷の研究では、アセチルコリンによる平滑筋収縮に対する抑制効果は50℃以上の温熱負荷で認められ、55℃で完全に抑制された。しかし、このような作用は急性期だけの反応であり、組織学的に平滑筋のnecrosis(ネクロシス)やapoptosis(アポトーシス)を認めないため、BTの主たる作用メカニズムとは異なる。おそらく、蛋白質変性を介したアクチン-ミオシン連関の破壊によって、平滑筋の機能が急激に喪失することによって考えられている<sup>13)</sup>。

気管支平滑筋を減少させることを目的とした温熱治療の基礎試験は、イヌを用いて行われた<sup>14, 15)</sup>。まず温熱の程度を検討するため、55, 65, 75℃で比較した。高周波による55℃の加熱では気道壁にほとんど変化がなかったが、65℃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(図1)<sup>14)</sup>。高周波電極による加熱の組織への作用は熱損傷であり、すべての気道の細胞は熱によって傷害を受けるが、平滑筋以外の細胞は修復する。上皮が最初に再生し、3~6週間程度で粘液腺の再生を含め改善する。しかし平滑筋の修復は起こらず、12週を超えた時点で処

置部位と非処置部位の違いは平滑筋量の減少のみとなる。瘢痕や収縮は認めなかった(図2)<sup>14)</sup>。メサコリンの気管支内局所投与にて、温熱処置気管支では非処置気管支で見られる収縮はほとんど認めなかった(図3)<sup>16)</sup>。温熱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、良い逆相関を示した(図4)<sup>14)</sup>。

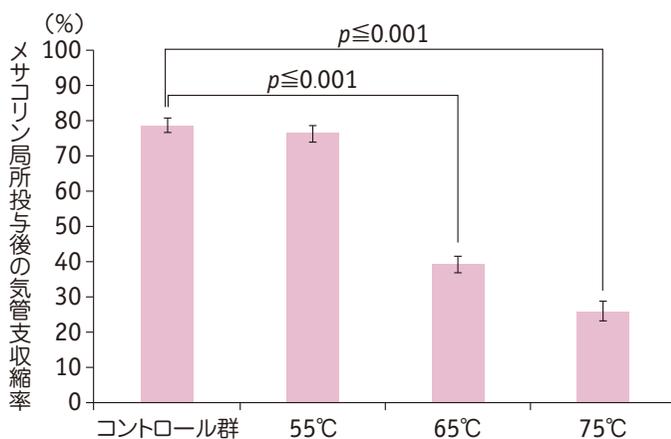


図1 ▶ BT 処置温度別のメサコリン局所投与後の気管支収縮率

BT 処置されたイヌの6カ月後～3年後までの平均値。55°Cでは非処置コントロール群と差がなかったが、65°C、75°Cでは有意な収縮の抑制が認められた。(文献14より引用)

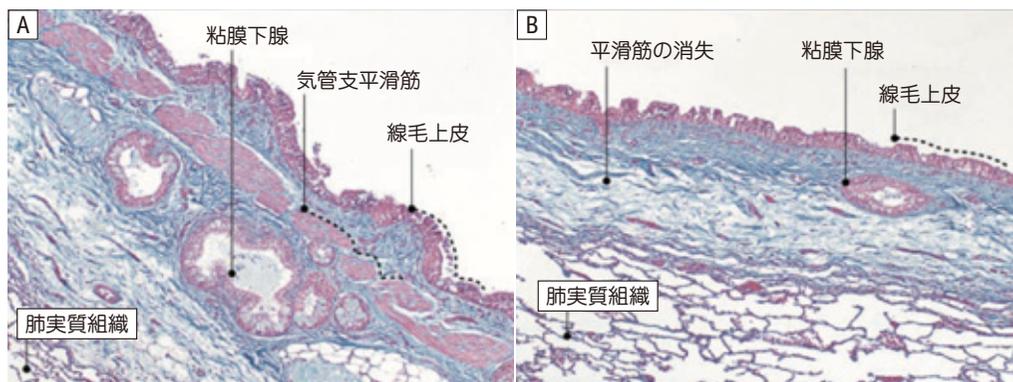


図2 ▶ BT 処置後のイヌ気管支の組織変化 (trichrome stain)

A: 非処置気管支。粘膜下層に気管支平滑筋層 (ASM) を認める。

B: BT 処置気管支, 65°C 処置 12 週間後。気道全周にわたって平滑筋層を認めない。一方, 肺実質組織や, 上皮, 粘膜下腺などには異常を認めない。

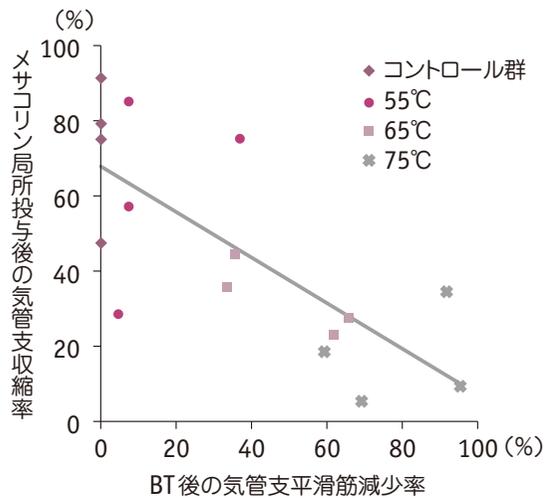
(文献14より転載)



**図3 ▶ BT処置後メサコリン局所投与による気道収縮**

熱処理を施行した気管支はメサコリン局所投与によっても収縮しないが(左)，無処理の気管支は著明に収縮している(右)。

(文献16より転載)



**図4 ▶ BT処置後の気管支平滑筋減少率と気管支収縮率(メサコリン局所投与後)の相関**

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14より引用)

前立腺における平滑筋に対する作用の研究結果から，おそらく apoptosisやオートファジーなどによって平滑筋が減少するものと考えられている。熱損傷によってすべての気道細胞が傷害を受けるが，平滑筋細胞以外は再生する。平滑筋が熱に感受性が高いという考えもあるが，なぜ平滑筋だけが再生してこないのか理由は明らかでない。

## ヒト気管支への温熱治療の効果

動物実験の結果を受けて，ヒトでも安全に施行できるか，またヒトでも動物実験でみられた気管支平滑筋減少効果が認められるのかを検討するための試験が行われた<sup>17)</sup>。肺癌にて3週間以内に肺葉切除予定の患者に対して，Alair™のシステムを用いて切除

# 8

## 手技の実際

気管支サーモプラスティ (BT) の術前準備や術前処置, 麻酔方法, 前処置などの詳細については, それぞれの項目を参照されたい。ここでは, 具体的なテクニック, 主な流れについて述べる。

### 術前の注意点 (※p26)

原則として入院で行う。手技前の3日間, 手技当日, 手技翌日の合計5日間は, プレドニン50mg/日を経口投与する。手技当日, 気管支拡張薬投与後の1秒量 (FEV<sub>1</sub>) を測定し, 平常値の85%を上回ることを確認する。

局所麻酔で行う場合, 咳嗽や体動が手技の成否を左右するので, ミダゾラムなどによる静脈麻酔を行うとともに, 手技前にサルブタモール等のSABAの吸入と鎮咳薬としてフェンタニルを使用しておく。気道分泌物の抑制目的でのアトロピンなどの抗コリン薬の使用の意義は明確でないが, BTの臨床試験では使用されていた。

### 治療スケジュール

両側気管支を処置するためには, 通常, 右下葉, 左下葉, 両側上葉の順に3回のセッションに分けて, 3週間以上の間隔をあけて行う (図1)。

BT治療後, 処置気管支周囲にはthermal injuryという温熱による組織傷害が生じる。治療翌日以降の胸部CTにて, 処置気管支壁の肥厚, 気管支周囲のconsolidation (コンソリデーション), すりガラス陰影, 無気肺がみられる (図2)。このような組織傷害の程度は症例によって異なるが, 処置気管支から末梢肺実質, さらに胸膜面に及ぶ場合もある。しかし, これらのthermal injuryは, しだいに改善し, BT後3週間目のCTでは完全に消失している。したがってBTは, 3週間以上の間隔をあけて行う必要がある。右中葉は気管支が長く狭窄を起こしやすいため, 中葉症候群などの発生の恐れがあるという理由で処置しない。

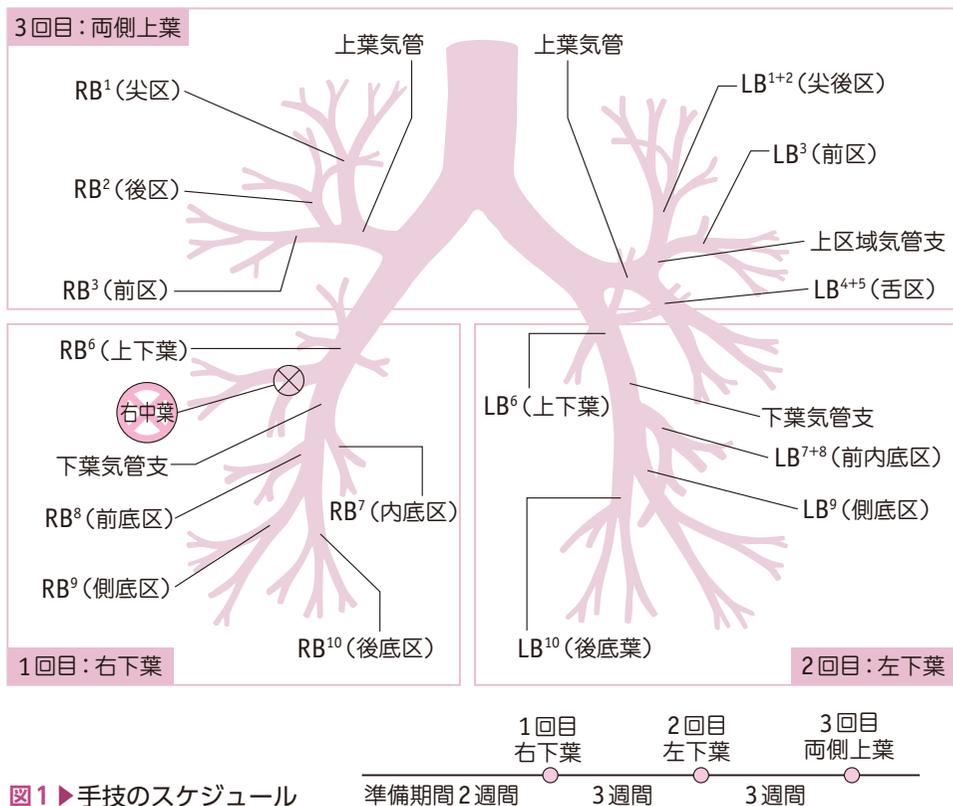


図1 ▶ 手技のスケジュール

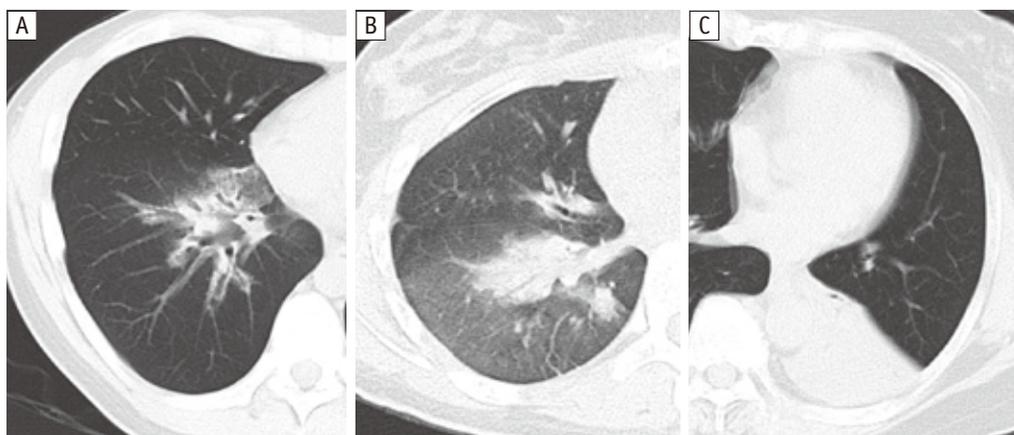


図2 ▶ BT後に認められた thermal lung injury : 自験例

A: 気管支壁肥厚, B: consolidation, C: 無気肺  
これらに加えて、それぞれにすりガラス陰影がみられる。

## 役割分担(表1, 図3)

気管支鏡術者は気管支鏡の操作とプローブの位置決定を行い、周囲の介助者などに指示しながら手技の全体の進行を行う。フットスイッチによる通電操作は、通常、気管支鏡術者が行うが、気管支鏡術者の指示でカテーテル術者が行ってもよい。カテーテル術者は、気管支鏡術者の指示に従ってプローブの開閉操作やカテーテル挿入抜去の補助や管理を行う。気管支鏡術者は処置部位をその都度、記録者に告げ、記録者は処置漏れ部位が残ったり、同じ箇所を二重に処置したりしないよう、気管支マップ(図4)に処置部位を記録する。

表1 ▶ BTでの役割分担

① 熟練した気管支鏡医	<ul style="list-style-type: none"><li>●カテーテルのポジショニング</li><li>●バスケット電極の操作についてカテーテル術者に指示</li><li>●フットスイッチの操作</li></ul>
② カテーテル術者	<ul style="list-style-type: none"><li>●カテーテル挿入・抜去の補助</li><li>●ハンドルを操作してバスケット電極を展開・収縮</li><li>●カテーテルの管理(挿入前後)</li></ul>
③ 記録者	<ul style="list-style-type: none"><li>●手技進行のマッピングを行う担当者(術者との相互確認)</li></ul>



図3 ▶ 局所麻酔下でのBT

A: X線透視装置は必ずしも必要でない。しかし、筆者らの施設では、どの程度末梢側までプローブが挿入されているのか確認する意味で、初期の頃には用いていた。

B: カテーテル位置は、呼吸や咳嗽、体動などで容易にずれることがあるので、気管支鏡術者とカテーテル術者は共同で位置確認を行う。

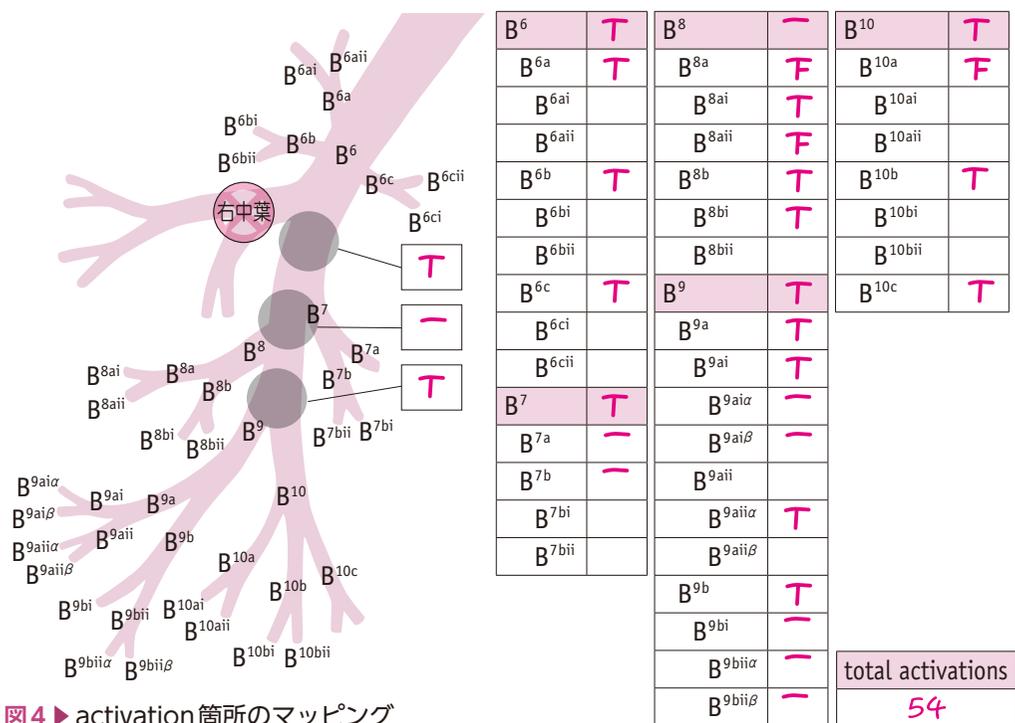


図4 ▶ activation 箇所のマッピング

## 手技の実際

### 気管支鏡の選択

気管支鏡は、口径2mmで絶縁対応があるファイバースコープを用いる。処置可能なすべての気管支に挿入するためには、挿入部回転機能がある細径ファイバーBF-P290が使いやすい。

### 麻酔 (p33, p41)

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が、局所麻酔で非挿管下に行う場合が多い。ミダゾラムなどによる静脈麻酔を使用する。全身麻酔で施行する場合は、体動や咳嗽がなく静穏、迅速に施行できる場合が多い。手術室が確保できない場合、内視鏡室への出張麻酔も施設によっては考慮する(図5)。

通常の内腔観察およびキシロカインによる気管支内腔麻酔を施行後、手技を開始する。