

肺容量減少手術施行例における生命予後の検討

黒澤 一 飛田 渉 菊池 喜博 岡部 慎一
田畑 雅央 Ye Tun 北室 知己 安達 哲也
白土 邦男*

はじめに

昨年、私共は、肺気腫に対する外科療法である肺容量減少術 (Lung Volume Reduction Surgery; LVRS) の当院での術後3年経過中の肺機能結果と生存率を報告した¹⁾。この際、適切な比較対象がなく、生存率の善悪を明確に判断することはできなかつた。今回、retrospective にはあるが、手術施行症例群と比較しうる対照群を設定し、手術施行群と生存率の比較検討を行ったので、最新の手術群の生存曲線と合わせて報告することにしたい。

対象と方法

東北大学第一内科では定期的に種々の肺機能検査を組み合わせた精密肺機能検査を、紹介患者などの新患で中等症以上の肺疾患をもつ症例を中心にルーチンに施行している。また、LVRSが本学第二外科で開始されて以来、術前肺機能評価としても施行されるようになり、外科側の依頼患者の他、内科側で診断された肺気腫もLVRSへの適応がルーチンに検討されるようになった。1993年5月、初めての胸腔鏡によるLVRSが施行されたが、この最初の患者は同年4月に術前検査として精密肺機能検査を受けていた。この時点を開始点とし、以後1998年2月までに同検査を受けた肺気腫症例を登録したところ205症例にのぼった。このうち、LVRSが施行された症例は73例あり、これをLVRS群とした。手術を受けなかった残りの132症例のうち、呼吸困難度が軽度の患者 (Fletcher-Hugh-Jones IまたはII度) とH-J III度と判定されても一秒量 (FEV1) が1.25L以上の例を合わせた61例は軽症群として除き、残った71例を非手術対照群とした。

生存率はKaplan-Meier法によって計算した。各症例の生存起算日について、非手術群では精密肺機能検査施行日とし、LVRS群では手術日とした。LVRS群で精密肺機能検査をしてから手術に至るまで平均65日かかっており、両群で起算日が異なることになる。しかし、通例として手術患者の生存率は手術日からの起算であり、これらの臨床的意義を優先した。有意差検定にはlogrank検定を用いた。

生存確認は1998年10月に一斉に205例全部にわたって調査された。調査方法は外来通院の確認や電話などを使った。転居、不在続きなどで連絡不能の場合、最後の外来通院日を最後の生存確認日とし、以後脱落とした。死亡例については死因を確認するか状況を聞き取り、記録した。生存率計算では死因に関わらず死亡数をカウントした。

結果

各群の男女比はLVRS群で71:1、非手術対照群で67:6であった。平均年齢はそれぞれ66.7y ± 7.2 (mean ± SD)、67.5y ± 8.2であり、FEV1及びVCは、0.74L ± 0.30及び2.42L ± 0.69、0.75L ± 0.21及び2.42L ± 0.65であった。これらの背景因子に有意差は認められなかつた。Body mass index (BMI) はそれぞれ、18.7 ± 2.5、19.9 ± 2.9であり、LVRS群で若干ではあるが低く統計学的に有意にであった (P < 0.05)。

LVRS群では73例中死亡症例が14例あり、内訳は呼吸不全死8、手術関連死3、脳血管障害2、癌死1であった。非手術対照群では死亡症例が17例あり、内訳は呼吸不全死10、癌死4、心筋梗塞1、突然死1、自殺1、であった。1998年10月現在の生存状況を基にした計算された生存曲線によれば、LVRS群の1年生存率は93.1%、3年生存率は82.4%であったのに対し非手術対照群ではそれぞれ92.8%、64.2%であった。1年生存率で両群間に差はないが、3年生存率は両群間の差は統計学的に有意であった (p < 0.05)。

東北大学医学部 第一内科

*「呼吸不全」調査研究班 分担研究者

考案・結論

LVRSは本来、呼吸困難改善を主旨とする治療法であり²⁾、生命予後を良くすることは本来の意図とは異なる。しかしながら、COPDの生命予後の最大の決定因子は観察開始時点での1秒量の程度であることは周知に事実であり^{3,4)}、LVRSでFEV1が改善する事実から、生命予後の改善も付随する可能性が以前から指摘されていたが、確かめられてはいなかった。本研究の結果、1年生存率は対照群とほとんど同じであったが、3年生存率には大きな開きがあり、有意にLVRS群の生存率が良好であり、これらの仮説がある程度裏付けられる結果となった。

LVRSは短期的には有効な手段であることは、いままで報告してきたが⁵⁾、長期的にみてどのような経過をたどるかは非常に重要な課題であるため⁶⁾、その一端として、昨年は、術後3年までの肺機能成績と手術後の生存率を報告している⁷⁾。今回の更新された生存率成績では、術後3年の生存率は83%であり、昨年とほぼ同じであったが、この生存率はBurrowsなどによるCOPDの生存曲線⁸⁾よりも明らかに良好であり、呼吸不全調査研究班の成績をもとにした成績⁹⁾と比べても明らかにLVRS群の生存率の方が良好である。しかし、これらは他施設でのデータであり、多くのファクターが結果に関与していると当然考えるべきで、統計学的には好ましい比較とはいえない。LVRSの効果というためには、適切な対照群が必要と考えられ、昨年の課題であった。

本研究で用いた対照群の特徴は以下の点である。まず第一に、呼吸困難度の軽い症例は除外したため、結果的ながらLVRS群と対照群の両群とも、肺機能と年齢の背景がほぼ同じ症例群となった。肺機能（特にFEV1）と年齢は非常に重要な予後決定因子であるが、これらのバイアスの問題は小さくできたと思われる。年齢や肺機能指標の両群内部のばらつきが異なる分の若干のバイアスが残っている可能性は否定できない。第二は、同一施設での成績である点である。治療や手術手技などの医療背景に関するバイアスが小さいと考えられる。また、患者の居住地の分布はほぼ全国的であるが、両群とも東北地方を中心とした分布であり、冬期間の寒冷度の違いなどの地理的要因に起因するバイアスも少ないと考えられる。逆に、一施設であるがため、母集団規模が各群70例あまりと揃っているものの、まだまだ小さく、さらに検討を進めるためには多施設にわたった研究が必要と思う。

対照群との生存率の有意差が1年では認められず、3年で認められた。1年で差がない理由は、LVRS術後の改善効果で引き上げられた分と術後の短期的死亡が生存曲線

を下げた分とが同程度であったからではないかと思われる。術後急性期を切り抜けた症例は、術後のリスク因子がなくなった分、LVRSの効果のため生存率が上がり、それが3年生存率の2群間の差に表れたのではないかと思われる。ここでいうLVRSの効果とは生存曲線に関していえばFEV1が上昇したことであるといえるかもしれない。仮に、軽症群も含めた非手術群全体から、FEV1がLVRS群の術前平均より平均0.3Lだけ高い症例群を設定して生存曲線を求めると、手術後のLVRS群の生存曲線とはほぼ同じ経過を辿ることが認められた。

本研究においては、3年経過までの生存率を問題にし、LVRSが肺機能改善ばかりでなく、生命予後も改善する可能性が示唆された。今後も継続して症例を追跡し、さらに長期の成績を肺機能の結果と共に明らかにしていくことが必要と思われる。また、今後、術後の悪化の個人差がより顕著になってくる可能性があり、肺機能悪化に関わる要因を明らかにすることが臨床的に重要と思われる。

参考文献

- 1) 黒澤一、飛田渉、岡部慎一、他：肺容量減少手術施行例における3年経過後の成績。厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班 平成9年度研究報告書 1998；48-50。
- 2) American Thoracic Society. Lung volume reduction surgery. *Am J Respir Crit Care Med* 1996；154：1151-1152.
- 3) Burrows B. Course and prognosis in advanced disease. In: Petty TL, eds, *Chronic Obstructive pulmonary disease*. Marcel Dekker: New York, 1978；23-33.
- 4) American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995；152：S77-S121.
- 5) 三木祐、飛田渉、三浦元彦、他：呼吸機能成績からみた肺気腫の胸腔鏡とレーザーによる治療効果。厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班 平成6年度研究報告書 1995；145-148.
- 6) Weinmann GG, Hyatt R. Evaluation and research in lung volume reduction surgery. *Am J Respir Crit Care Med* 1996；154：1913-1918.
- 7) Aida A, Miyamoto K, Nishimura M, et al: Prognostic value of hypercapnia in patients with chronic respiratory failure during long-term oxygen therapy. *Am J respir Crit care Med* 1998；158：188-193.

慢性肺気腫症への volume reduction surgery

—各術式の術後成績の比較—

白日 高歩* 岩崎 昭憲 吉永 康照

はじめに

肺気腫は不可逆性疾患として従来は内科的保存的治療のみで管理されていた。しかし肺気腫が臨床応用されるに伴い、両肺移植で重症肺気腫を治療する事が可能となった。米国セントルイスを中心に多くの肺気腫症例が移植の恩恵にあずかる事となった。しかしその後 donor 肺の提供が不足化するに伴い、別種の治療手段が求められる状況となった。カリフォルニアの若林³⁾、セントルイスの Cooper²⁾等は各々独自の方法で肺気腫の外科的治療に取り組み、前者は YAG レーザー ablation 法を、後者は胸骨正中開胸による volume reduction surgery を考案、推進した。この2つの方法は世界的に多くの施設で追試され^{3, 4)}、その優越性についても討議されたが、結果的に volume 減少の確実性、術後1秒量の増加といった点で後者 (volume reduction surgery = VRS) の方が前者 (YAG レーザー) に優るという判断が下された。しかし胸骨正中開胸法は侵襲の面で問題があり、以上の点の改善という観点から胸腔鏡による VRS、すなわち胸腔鏡下 VRS が考案され^{3, 4)}、今日に至っている。肺気腫の手術にはそれ以外に lung plication 法があり、これは気腫化した肺を切除せず、特殊な器具で折りたたみ人工的に無気肺化する形で肺容量の減少を狙うものである。今回上記術式の中、胸骨正中開胸下法と、胸腔鏡下法の2種についてそれらの術後短期の成績と、長期 follow-up の現況を中心に検討した。

対象・方法

胸腔鏡下 VRS を 41 名、胸骨正中開胸下 VRS を 15 名に実施した。前者では 25 名に 1 側胸腔鏡下 VRS を、16 名に両側胸腔鏡下 VRS を実施した。術前の臨床データでは年齢の平均が 1 側胸腔鏡下 VRS で 69.2 歳、両側胸

腔鏡下 VRS で 67.4 歳、胸骨正中開胸下 VRS で 67.2 歳であった。1 秒量の平均は 1 側胸腔鏡下 VRS 810 ml、両側胸腔鏡下 VRS 710 ml、胸骨正中開胸下 VRS 810 ml であった。1 秒量 (平均) は各々 30.7%、31.1%、32.7% であった (表 1)。その他 VC、TLC、RV、動脈血ガス (PaO₂、PaCO₂) の術前平均値を表 1 に示した。

表 1. Patient characteristics at evaluation

	Uni. thoracoscopy	Bil. thoracoscopy	Med. sternotomy (Bil)
No. of patients	25	16	15
Mean age	69.2 ± 7.0	67.4 ± 8.2	67.2 ± 6.5
VC (L)	2.89 ± 0.81	2.92 ± 0.69	2.91 ± 0.81
FEV _{1.0} (L)	0.81 ± 0.42	0.71 ± 0.25	0.81 ± 0.40
FEV _{1.0} % (%)	30.7 ± 9.8	31.1 ± 5.5	32.7 ± 8.2
TLC (L)	6.87 ± 1.06	6.82 ± 1.01	6.98 ± 1.20
RV (L)	3.79 ± 1.00	3.80 ± 1.17	3.60 ± 1.46
PaO ₂ (torr)	68.7 ± 9.6	71.4 ± 8.6	66.8 ± 14.2
PaCO ₂ (torr)	44.6 ± 7.1	41.6 ± 6.6	45.7 ± 10.2

VC, Vital capacity; FEV_{1.0}, Forced expiratory volume in 1 second; TLC, Total lung capacity; RV, residual volume
Values are expressed as the mean ± SD.

以上の症例中、若年者肺気腫 (喫煙者で 60 歳以下) は 6 名存在していたが、1 例が 40 歳台、5 例が 50 歳台であった。Hugh-Jones 分類では III 度 2 例、IV 度 4 例であった。1 秒量は 500 ml から 1250 ml に分布していた。

結果

術後 3 カ月時点で測定した肺機能検査の結果を表 2~4 に示した。1 側胸腔鏡下 VRS では 1 秒量は平均 1120 ml で術前に比し 310 ml の増量であった (P < 0.005)。その他 Hugh-Jones 指数、1 秒率、TLC で術後 3 カ月値は術前に比して有意に改善した。両側胸腔鏡下法では術後 3 カ月の 1 秒量は平均 1010 ml で 300 ml の増加であった。1 秒率は 31.1% から 37.0% に改善した。その他 Hugh-Jones

指数、TLC、FRC、FRC (%)、RVで術後有意な改善がみられた。胸骨正中開胸下法では1秒量は術後3カ月で

表2. Results of pulmonary function studies after surgery

Med. sternotomy	pre op.	post op. (after 3M)	P-value
H-J	3.92 ± 0.49	2.58 ± 0.90	< 0.005
VC (L)	2.91 ± 0.81	3.05 ± 0.52	NS
FEV _{1.0} (L)	0.81 ± 0.40	1.20 ± 0.56	< 0.005
FEV _{1.0} (%)	32.7 ± 8.1	43.9 ± 14.4	NS
FRC (L)	5.15 ± 1.25	4.24 ± 1.06	< 0.05
FRC (%)	152.1 ± 38.6	128.7 ± 37.1	NS
TLC (L)	6.98 ± 1.20	6.17 ± 0.94	< 0.05
RV (L)	3.60 ± 1.46	2.98 ± 0.60	< 0.05
RV/TLC (%)	55.5 ± 10.8	49.6 ± 7.14	NS
DLCO	8.06 ± 4.11	6.26 ± 4.95	NS
PaO ₂ (torr)	66.8 ± 14.2	78.4 ± 34.7	NS
PaCO ₂ (torr)	45.7 ± 10.2	42.2 ± 9.90	NS

H-J, Fletcher Hugh-Jones classification; VC, Vital capacity; FEV_{1.0}, Forced expiratory volume in 1 second; FRC, Functional residual capacity; TLC, Total lung capacity; RV, residual volume; DLCO, diffusing capacity for carbon monoxide Values are expressed as the mean ± SD. NS, Not significant

表3. Results of pulmonary function studies after surgery

Bil. thoracoscopy	pre op.	post op. (after 3M)	P-value
H-J	3.67 ± 0.72	2.09 ± 0.54	< 0.0005
VC (L)	2.92 ± 0.69	3.13 ± 0.47	NS
FEV _{1.0} (L)	0.71 ± 0.25	1.01 ± 0.35	< 0.005
FEV _{1.0} (%)	31.1 ± 5.54	37.0 ± 13.0	< 0.05
FRC (L)	5.05 ± 1.06	4.46 ± 0.94	< 0.0005
FRC (%)	148.8 ± 31.1	136.5 ± 25.9	< 0.0005
TLC (L)	6.82 ± 1.01	6.38 ± 0.97	< 0.0005
RV (L)	3.79 ± 1.17	3.18 ± 0.83	< 0.05
RV/TLC (%)	55.5 ± 9.93	50.5 ± 7.11	NS
DLCO	7.05 ± 2.86	8.91 ± 3.89	NS
PaO ₂ (torr)	71.4 ± 8.65	76.7 ± 9.87	NS
PaCO ₂ (torr)	41.6 ± 6.60	39.0 ± 3.69	NS

H-J, Fletcher Hugh-Jones classification; VC, Vital capacity; FEV_{1.0} Forced expiratory volume in 1 second; FRC, Functional residual capacity; TLC, Total lung capacity; RV, residual volume; DLCO, diffusing capacity for carbon monoxide Values are expressed as the mean ± SD, NS, Not significant

1200 ml となり、術前に比して平均390 ml の増量であった。1秒率は32.7%から43.9%に増加した。その他、他術式同様Hugh-Jones指数の改善ならびにFRC、TLC、RV等が有意な改善を示した。若年者肺気腫6例に対する手術結果では全例にHugh-Jones指数の改善がみられた。また1秒量では4例が改善、1例が不変、1例が減少の結果であった。1秒率の改善度を観察すると100%、83.3%と著明改善が2例、60%の中等度改善が1例、30.4%の軽度改善が1例であった(表5)。術後2年迄の長期follow-upを胸腔鏡下VRS(1側または両側)法で10例、胸骨正中開胸下VRSで7例に実施したが、それらの3カ月、6カ月、12カ月、24カ月時点での肺機能成績を図1、図2に示した。1秒量、1秒率とも術前値より上昇した値が維持されていた。他の機能検査(VC、FRC、TLC、RV)等も改善傾向はそのまま維持されていた(図1、図2)。しかし2年後経過した若干名の観察では減少傾向がみられており、術後上昇した値がそのまま長期維持される結果とはなっていない。

表4. Results of pulmonary function studies after surgery

Uni. thoracoscopy	pre op.	post op. (after 3M)	P-value
H-J	3.65 ± 0.75	2.50 ± 0.53	< 0.005
VC (L)	2.89 ± 0.81	3.14 ± 0.64	NS
FEV _{1.0} (L)	0.81 ± 0.42	1.12 ± 0.57	< 0.005
FEV _{1.0} (%)	30.7 ± 9.84	32.8 ± 8.18	< 0.05
FRC (L)	5.03 ± 1.07	4.60 ± 0.90	NS
FRC (%)	150.6 ± 27.9	139.8 ± 27.3	NS
TLC (L)	6.87 ± 1.06	6.45 ± 0.82	< 0.05
RV (L)	3.79 ± 1.00	3.30 ± 0.96	NS
RV/TLC (%)	54.9 ± 9.75	50.8 ± 10.6	NS
DLCO	9.16 ± 4.20	9.48 ± 1.53	NS
PaO ₂ (torr)	68.7 ± 9.64	72.6 ± 8.94	NS
PaCO ₂ (torr)	44.6 ± 7.07	41.1 ± 4.83	NS

H-J, Fletcher Hugh-Jones classification; VC, Vital capacity; FEV_{1.0} Forced expiratory volume in 1 second; FRC, Functional residual capacity; TLC, Total lung capacity; RV, residual volume; DLCO, diffusing capacity for carbon monoxide Values are expressed as the mean ± SD, NS, Not significant

表5. 若年者肺気腫に対する両側VRS症例

	Age	H-J	FEV _{1.0} (%)	Imp.(%)	VC	TLC	RV
1.	48	IV/II	660(25)/1210	83.3	2.64/3.75	6.58/6.42	4.08/2.67
2.	53	III/II	720(32)/700	-2.7	2.42/3.04	6.40/5.64	3.84/3.02
3.	56	III/II	500(27)/800	60	2.28/3.15	8.39/7.44	6.17/4.29
4.	58	IV/II	780(23)/1560	100	3.35/3.52	8.14/6.39	4.33/3.52
5.	58	IV/II	560(37)/730	30.4	2.15/3.19	8.20/7.53	6.60/4.33
6.	59	IV/III	1250(31)/1250	0	4.69/3.86	8.52/7.45	3.97/3.59

preop./postop.

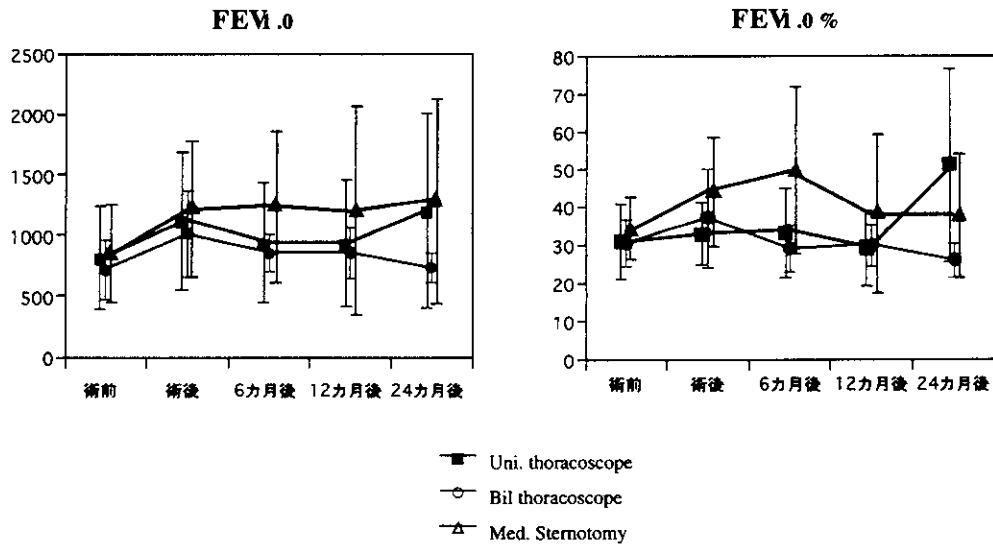


図1. 術式別LVRS術後経時的呼吸機能の変化

Lung Volume Reduction Surgery 前後のFEV_{1.0}及びFEV_{1.0}%の経時的变化:いずれも24カ月間の観察で全体的に改善は維持されているが、両側胸腔鏡下VRSの値は術前値に近づいている

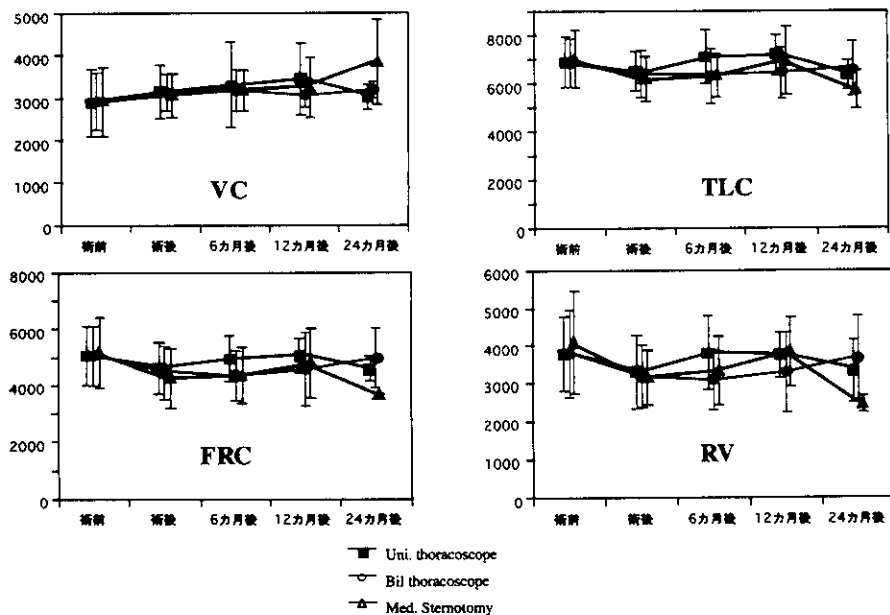


図2. 術式別LVRS術後経時的呼吸機能の変化

考察

我が国における肺気腫の多くは、70歳前後の高齢者で占められ、大部分が長期の喫煙によって生じた組織変化である。肺気腫は形態的に気腫化が扁平性に生ずるいわゆるcentrilobular typeと、びまん性に生ずるpanacinar typeに分けられるが、このうちvolume reductionの

対象となるのは前者の方である¹²⁻¹⁸⁾。その他、遺伝性に全肺野にびまん性気腫化が進行するいわゆるアルファ1アンチトリプシン欠損型肺気腫が存在するが、本疾患は日本では見られる事は少なく外科療法の対象とはならない¹²⁻¹⁸⁾。肺気腫としての術前診断は形態学的に画像診断、また生理学的に肺機能検査で確認される必要がある。画像診断の主体はCTであるが、conventional CTによらずhigh

-resolution CTでの判断が望ましい。肺機能検査では通常のスパイログラムのみならず、body plethysmogramを利用した精密肺機能検査の実施が必要である¹³⁾。心機能チェックの為に心エコー、右心カテーテル検査も症例によっては実施される必要がある。VRSの適応については国内各施設で若干の差がみられるが、原則的な部分ではほぼ一致している。表6、7は福岡大学第二外科教室における現行適応基準ならびに禁忌基準である。肺気腫は悪性疾患ではない事から、時を争って手術する必要があるもの

表6. 肺気腫外科治療の適応基準

1. 画像所見

胸部CT、換気・血流シンチグラムで不均等な気腫性変化が認められる
2. 機能的所見
 - 1) FEV_{1.0}% ≤ 55%で気管支拡張剤吸入により有意の改善を認めない
 - 2) TLC ≥ 120%, RV/TLC ≥ 50%
 - 3) 静ハイコンプライアンス ≥ 0.31/cmH₂O
 - 4) % DLCO ≤ 60%, DLCO/VA ≤ 3.0ml/min/mmHg
3. 症状

内科的治療によってもFletcher-Hugh-Jones III度以上の労作性呼吸困難を認める
4. 以上の3項目を参考にし、手術の危険性を理解した上で患者本人が手術を強く希望する場合

表7. 肺気腫外科治療の適応基準

以下の項目が1項目でも認められた場合

1. 全身状態により手術困難な症例
 - 1) 80才以上
 - 2) 著しいいらいそう
 - 3) 心肺以外の重篤な臓器傷害
 - 4) 治療困難な精神障害
2. 本治療の対象として好ましくない症例

禁煙のできない症例
3. 心肺機能上手術が困難と思われる症例
 - 1) 著しい高CO₂血症
 - 2) 治療管理が困難な気管攣縮および喘息発作
 - 3) 難治療の肺気道感染症
 - 4) 著しい肺高血圧症（酸素吸入による反応性を参考）
4. 手技的に困難な症例
 - 1) 高度の胸膜癒着
 - 2) 高度の胸郭、胸椎の変形

ではない。また手術実施によって逆に全身状態、局所肺機能の悪化を来すようでは逆効果である。禁煙指導はその意味からも徹底すべきであろう。手術術式として通常、胸骨正中開胸下VRS^{2,10)}、胸腔鏡下両肺VRS^{5,6,10)}、胸腔鏡下1側VRS^{3,7)}のいずれかが選択される。胸骨正中開胸VRSの利点は直接病変を確認し、切除範囲を決定しうる点で、胸腔鏡下法のような遷延性のエアリークが少ないのが特徴である。しかし胸骨正中開胸に伴う出血量は胸腔鏡下法よりも多く、その点で胸腔鏡下法より侵襲がやや強くなる。また左背側S6等に存在する病変切除がやや困難である。胸腔鏡下法はポート孔を適正な位置に設置する事により胸腔内のあらゆる病変の切除が可能である。しかし胸骨正中開胸のような直接的切除ではない事から、術後の遷延性エアリークの存在が大きな欠点である¹²⁾。胸腔鏡下VRSには1側のみの片側VRSと両側実施の両側VRSが存在するが、気腫性変化が片側に強い場合、あるいは1側が高度に癒着している場合は、片側胸腔鏡下VRSが実施される。両側実施に比しても1秒量の改善は遜色なく^{3,7,8)}、呼吸苦改善の一助となりうる。若年者肺気腫症はQOL改善の為に何らかの観血的手段が施されるべきであるが、全ての症例にVRSが適応されるとは限らない。我々が実施した6例では2例において極めて顕著な呼吸不全の改善が得られた（1例のみ逆の結果となったが理由は不明である）。VRS不可能な症例の大部分は気腫化が全肺に及んだいわゆるpanacinar typeの肺気腫で根本的治療手段としての肺移植が考慮されねばならない。図3は肺移植（Lung Transplantation = LTX）を治療手段として組み入れた肺気腫症の治療体系を示している。

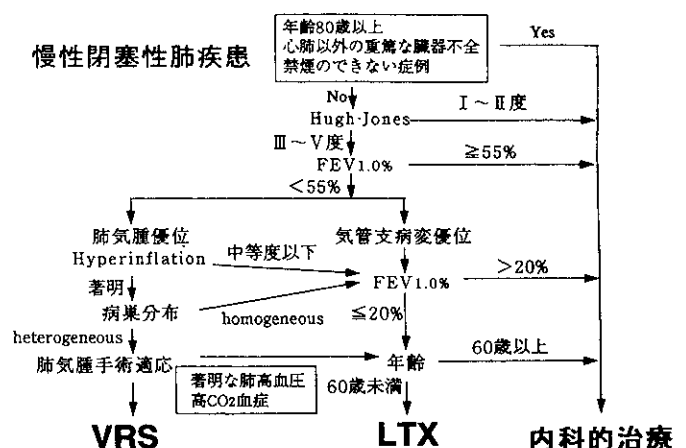


図3.

Lung Volume Reduction Surgery (VRS) ならびに Lung Transplantation (LTX) を選択枠とした慢性閉塞性肺疾患治療のフローチャート

文献

- 1) Wakabayashi A : Thoracoscopic laser pneumoplasty in the treatment of diffuse bullous emphysema. *Ann Thorac Surg* 60 : 936 - 942, 1995
- 2) Cooper JD, Patterson GA, Sundaresan RS, et al : Results of 150 consecutive bilateral lung volume reduction procedures in patients with severe emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 112 : 1319 - 1330, 1996
- 3) Keenan RJ, Landreneau RJ, Sciurba FC, et al : Unilateral thoracoscopic surgical approach for diffuse emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 111 : 308 - 316, 1996
- 4) Brenner M, Kayajeh RA, Milne EN, et al : Thoracoscopic laser ablation of pulmonary bullae. *J Thorac Cardiovasc Surg* 107 : 883 - 890, 1994
- 5) McKenna RJ, Brenner M, Belb AF, et al : A randomized prospective trial emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 111 : 317 - 322, 1996
- 6) Keller CA, Ruppel G, Hibbett A, et al : Thoracoscopic lung volume reduction surgery reduces dyspnea and improves exercise capacity in patients with pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 156 : 60 - 67, 1997
- 7) Nauheim KS, Keller CA, Krucylak PE, et al : Unilateral video-assisted thoracic surgical lung reduction. *Ann Thorac Surg* 61 : 1092 - 1098, 1996
- 8) McKenna RJ, Brenner M, Fischel RJ, et al : Should lung volume reduction for emphysema be unilateral or bilateral? *J Thorac Cardiovasc Surg* 112 : 1331 - 1339, 1996
- 9) Roue C, Mal H, Sleiman C, et al : Lung volume reduction in patients with severe diffuse emphysema. *Chest* 110 : 28 - 34, 1996
- 10) Kotloff RM, Tino G, Bavaria JE, et al : Bilateral lung reduction surgery for advanced emphysema, a comparison of median sternotomy and thoracoscopic approaches. *Chest* 110 : 1339 - 1406, 1996
- 11) Argenziano MA, Moazami N, Thomashow B, et al : Extended indication for emphysema be unilateral or bilateral? *J Thorac Cardiovasc Surg* 112 : 1331 - 1339, 1996
- 12) 岩崎昭憲, 桑原元尚, 吉永康照, 他 : 肺気腫に対する胸腔鏡下 volume reduction surgery - 胸骨正中切開 volume reduction surgery と比較して *JSES* 2 : 211 - 216, 1997
- 13) 岩崎昭憲, 白日高歩 : Volume reduction surgery - 肺気腫への治療効果 - *医学のあゆみ* 180 : 660 - 661, 1997
- 14) Shirakusa T, Iwasaki A, Yoshida M : Experience with surgery for chronic lung disease in Japan, Rehabilitation of the patient with respiratory disease, edited by cherniack NS, McGraw Hill, New York, 529 - 534, 1998
- 15) 白日高歩 : びまん型肺気腫に対する volume reduction surgery - 胸骨正中開胸下法と胸腔鏡下法との比較. *日胸疾学誌* 35 : 117 - 120, 1998
- 16) 白日高歩, 岩崎昭憲 : 肺気腫に対する Lung Volume Reduction Surgery - 胸骨正中切開法と胸腔鏡下法との対比. *日胸臨床* 57 : 196 - 203, 1998
- 17) Shirakusa T : Video-assisted thoracoscopic surgery for pulmonary emphysema and bullous lung disease, *Asian Med J* 40 : 513 - 518, 1997
- 18) 白日高歩 : 慢性肺気腫の外科療法とその適応. *総合臨床*, 46 : 2799 - 2800, 1997

本邦における重症肺気腫の肺容量減少手術 (LVRS)、 薬物療法・呼吸リハビリテーションの現状 —全国アンケート調査のまとめ—

植木 純¹⁾ 高橋 英気¹⁾ 町田 和子²⁾ 毛利 昌史²⁾
福地義之助¹⁾ *

はじめに

Lung Volume Reduction Surgery (LVRS)^{1) 2) 3)}の登場により重症肺気腫に対する内科的治療は急速な改変を迫られている。1995年よりCOPDの管理に関するガイドラインが欧米を中心に相次いで発表されたが^{4) 5) 6)}、LVRSを視野にいたした重症肺気腫に対する最大限の包括的内科治療のガイドラインはなく、その治療方針の決定は各施設の経験に依存している。一方、安定期COPDのステロイド療法や呼吸リハビリテーションの役割が注目されており、欧米においては吸入ステロイド療法の大規模なprospective trialが展開中、または結果の解析段階にある⁷⁾。

本邦における重症肺気腫のLVRS、薬物療法、呼吸リハビリテーションの現状を解析し、最大限の包括的内科治療のガイドラインに関する検討を行う目的で全国医師アンケート調査を施行した。

対象と方法

1秒量 (FEV_{1.0}) < 1000mL または % FEV_{1.0} < 35% の肺気腫を対象の重症肺気腫とした。呼吸不全班の関連施設および500床以上の医療施設を中心に重症肺気腫のLVRS、薬物療法、呼吸リハビリテーションに関するアンケートを作製し、郵送法で1998年1月から2月の間アンケート調査を施行した。

結果

1. 送付総数は203通で有効回答数は142 (回収率70%)であった。
2. Lung Volume Reduction Surgery (LVRS) : 現在施行中が34.5%、未施行だが近い将来に予定あり24.7%、未施行で施行予定なし38.1%、回答なし2.1%であった。現在施行49施設における累積症例数は、10例未満が77.5%、10例から29例が8.2%、30例から49例が4.1%、50例以上が8.2%、回答なしが2.0%であった。

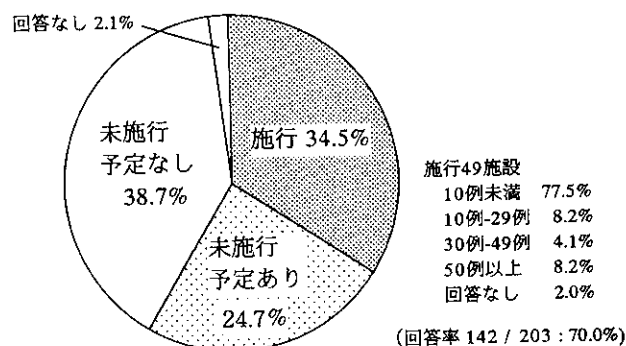


図1 本邦における Lung Volume Reduction Surgery (LVRS)

3. 重症肺気腫の薬物療法：気管支拡張剤 (複数回答可、図2)

重症肺気腫に投与する気管支拡張剤は、抗コリン剤吸入 (定期的) が98.6%、抗コリン剤吸入 (必要時) 21.8%、 β_2 刺激剤吸入 (定期的) 43.7%、 β_2 刺激剤吸入 (必要時) 78.2%、 β_2 刺激剤内服 59.9%、キサンチン製剤内服 98.6%であった。

薬剤選択の優先順位は (表1)、第1選択として抗コリン剤吸入 (定期的) 67.1%、キサンチン製剤内服

1) 順天堂大学 呼吸器内科

2) 国立療養所東京病院 呼吸器科

* 「呼吸不全」調査研究班 分担研究者

25.7%、第2選択ではキサンチン製剤内服40%と最も多く、第3選択ではβ₂刺激剤吸入(必要時)が37.8%と最も多かった。

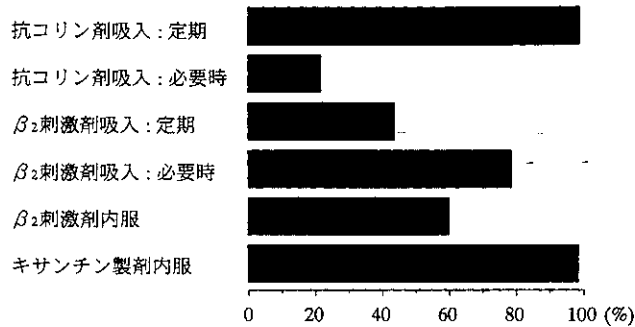


図2 重症肺気腫の薬物療法(気管支拡張剤)

表1 重症肺気腫に投与する気管支拡張剤の優先順位

	1	2	3
抗コリン剤吸入(定期)	67.1%	20.0%	8.9%
抗コリン剤吸入(必要時)	2.1%	3.6%	5.2%
β ₂ 刺激剤吸入(定期)	0.7%	12.8%	12.6%
β ₂ 刺激剤吸入(必要時)	2.1%	14.3%	37.8%
β ₂ 刺激剤内服	2.1%	9.3%	14.0%
キサンチン製剤内服	25.7%	40.0%	21.5%

4. 重症肺気腫の薬物療法: 吸入、経口ステロイド剤[喘息合併例は除外](図3)

a) 急性増悪期

ステロイド療法を施行が34.7%、一部の症例で施行54.9%、施行しない10.4%であった。投与方法は(複数回答可)、点滴77.1%、内服48.6%、吸入20.8%であった。

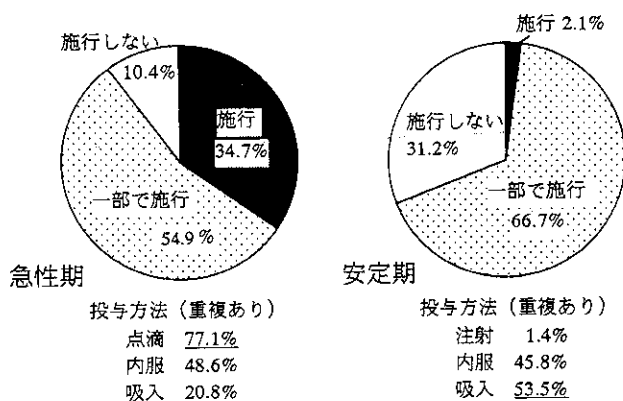


図3 重症肺気腫におけるステロイド療法

b) 安定期

ステロイド療法を施行が2.1%、一部の症例で施行66.7%、施行しない31.2%であった。投与方法は(複数回答可)、注射1.4%、内服45.8%、吸入53.5%であった。

5. 重症肺気腫の包括的呼吸リハビリテーション(図4)

重症肺気腫の包括的呼吸リハビリテーションを現在施行中の施設は54.3%、施行していない施設が45.1%であった。施行中の77施設における対象範囲は入院および外来症例が53.2%、入院のみ41.6%、外来のみ2.6%、回答なし2.6%であった。

呼吸リハビリテーションプログラムの内容(上記77施設中回答70施設、複数回答可: 図5): 現在施行しているプログラムは患者教育が94.3%、禁煙指導91.4%、呼吸訓練97.1%、呼吸筋訓練97.1%、リラクゼーション55.7%、気道浄化法57.1%、上下肢・体幹筋力訓練50%、ADLアップ42.9%、歩行訓練71.4%、自転車エルゴ訓練10%、トレッドミル訓練15.7%、在宅酸素療法92.9%、精神的サポート34.3%であった。

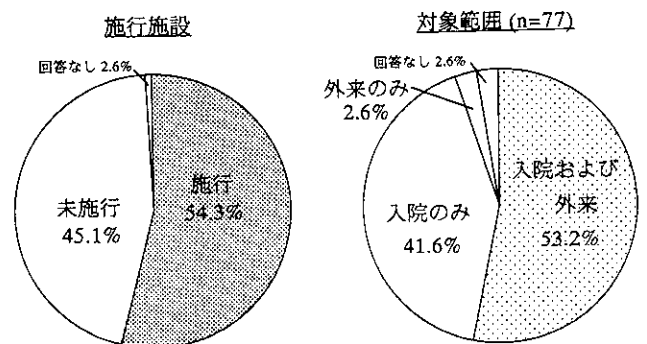


図4 重症肺気腫の包括的呼吸リハビリテーション

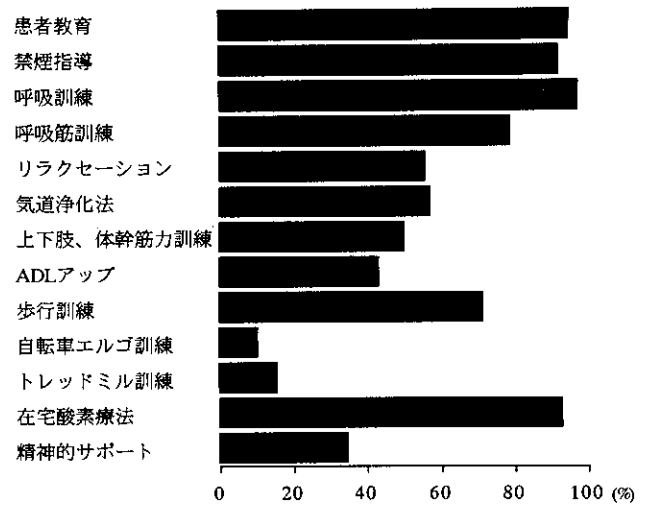


図5 重症肺気腫の呼吸リハビリテーションプログラムの内容

6. 重症肺気腫の運動強度の指標（回答82施設、複数回答可：図6）

運動強度の指標としてパルスオキシメーターの使用が93.9%、Borgスケール52.4%、心拍数51.2%、呼吸数25.6%、その他4.9%であった。

運動を中止する基準として、パルスオキシメーター（回答51施設）でSpO₂が80~95%と施設間で差があったが、SpO₂ 90%で中止が60.8%、SpO₂ 85%が15.6%、SpO₂ 88%が13.7%であった。心拍数（回答18施設）も予測最大心拍数の50~120%と施設間で差があり、80%で中止が27.7%と最も多かった。呼吸数（回答8施設）は20~40回/分で、30回/分で中止が62.5%と最も多かった。

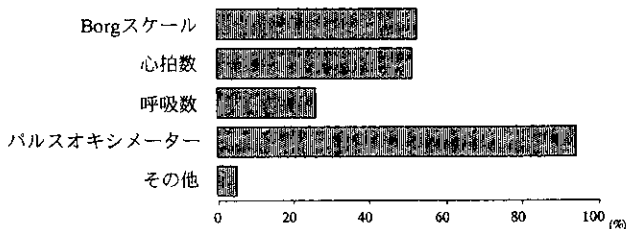


図6 重症肺気腫の運動療法における運動強度の指標

7. 重症肺気腫の呼吸筋訓練法（回答64施設、複数回答可）

砂のう使用が84.4%、徒手法65.5%、トリフロー32.8%、ピーフレックス25%、スレシヨールド23.4%、その他9.4%であった。

8. 重症肺気腫の気道浄化法として重視する項目（回答84施設、複数回答可）

禁煙が91.7%、吸入療法（定量噴霧器・超音波ネブライザー・モーターネブライザー）83.3%、感染予防70.2%、体位ドレナージ33.3%、軽打法・振動法22.6%、器具の使用21.4%（フラッター12/18：66.7%）であった。

9. 重症肺気腫の患者教育（複数回答可：85施設）、呼吸訓練・運動療法の担当者（回答81施設、複数回答可）

a) 患者教育の担当者は医師が95.3%、看護婦74.1%、理学療法士57.6%、呼吸療法士15.3%、その他3.5%であった。医師のみの関与が7.1%存在した。教育は個別で施行が75.6%、集団6.1%、個別および集団18.3%であった。

呼吸訓練・運動療法の担当者は医師が74.1%、看護婦55.6%、理学療法士74.1%、呼吸療法士21.0%、その他1.2%であった。医師か看護婦、またはその両者の

みの関与が13.6%存在した。

10. 重症肺気腫の在宅人工呼吸療法（回答140施設）

現在実施している施設は21.4%であった。実施施設における症例数は1~5例が73.3%、6~10例6.7%、11例以上13.3%、回答なし6.7%であった。実施していない78.6%の施設において、将来予定しているが28.2%、予定していないが興味はある59.1%、全く予定していない12.7%であった。

考察

1991年Wakabayashiら、1995年CooperらがLVRSの有用性を報告した後、欧米を中心にLVRSが急速に普及してきた¹⁾²⁾³⁾。ただし、LVRS適応決定前における最大限の包括的内科治療の施行は不可欠で、その包括的内科治療のガイドライン、外科内科の協体制が必要とされる。

LVRSに関しては、現在施行中および施行予定の施設が59%と過半数を占め本邦におけるその関心の高さが注目される。現在施行中の49施設では、現在までの累積症例数50例以上が8.2%と一部の施設で多くの症例が経験されている一方、77.5%の施設は現在までの累積症例数が10例未満であり、多くの施設においてLVRSが開始段階にあることが示された。

薬物療法（気管支拡張剤）では抗コリン剤の定期吸入およびキサンチン製剤内服がほぼ全例で、必要時のβ₂刺激剤吸入が78.2%の症例で行われていた。優先順位では他国COPDガイドラインに比し抗コリン剤の第1選択（67.1%）が本邦の特徴と思われた。気管支喘息合併例を除く重症肺気腫のステロイド療法には、急性増悪期では必ず施行と一部で施行が89.6%と大半を占め、投与方法は点滴が77.1%であった。LVRSが適応となる安定期のステロイド療法に関してはその有用性に関して欧米を中心にprospectiveに検討中、または結果の解析中にあるが、本邦の現状は一部で施行が66.7%と過半数を占めた。投与方法は内服45.8%、吸入53.5%と2群に分かれた。今後本邦においても、肺気腫を対象としたステロイドの有用性の検討が必要と思われた。特にLVRSが適応となる重症肺気腫の薬物療法においては、stepwiseの増量ではなく短期的にステロイドを含む最大限の投与を試みてその有用性の有無を評価する必要があると思われる。

包括的呼吸リハビリテーションは54.3%の施設で施行されていたが、施行施設間で施行状況に差があり、プログラム内容の充実、標準化が必要と思われる。今回アンケート調査の対象とした呼吸器専門医療施設の70~80%で包括的呼吸リハビリテーションが十分に施行されてい

表2 最大限の薬物療法+呼吸リハビリテーション

薬物療法		
内服	プレドニゾロン	0.5 mg/kg. BW
	キサンチン徐放剤	400mg 1 x
	[去痰剤 (ambroxol)]	3T 3 x]
吸入	抗コリン剤 (oxytropium bromide)	2 puff x 4
	β2刺激剤 (procaterol)	1-2 puff x 2
呼吸リハビリテーション		
1	呼吸時の姿勢、運動パターンの改善、リラクゼーション	
2	呼吸訓練 (口すぼめ、上部胸式、腹式、歩行時)	
3	呼吸筋訓練 (徒手的、Threshold、Triflow II)	
4	四肢体幹筋力増強訓練	
5	歩行訓練、階段歩行訓練	
6	ADLアップ	

入院で施行(2週間)、順天堂大学呼吸器内科

ない背景には、多くの専門職が医療チームにかかわる場合の低い経済効率やマンパワーの不足が背景に存在すると思われる。

今までに順天堂大学で施行した重症肺気腫の包括的内科治療のプロトコルを表2に示した。禁煙、抗コリン剤投与の後に入院し、2週間のコースでプレドニゾロン0.5mg/kg. BWと気管支拡張剤を最大限に投与、同時に呼吸リハビリテーションを施行した。治療前後でのFEV_{1.0}を図8に示した。FEV_{1.0}は治療前761 ± 268 (mean ± SD) mLから治療後959 ± 268mLと平均198mLの増加を認めた (n = 12)。増加量は20~450mLと症例間で差を認めたが3例が300mL以上の増加を示した。

結論

現在、本邦では重症肺気腫のLVRSが急速に普及しつつある。LVRSの適応基準の決定とともに重症肺気腫における最大限の包括的内科治療のコンセンサスを早急に確立する必要がある。

謝辞：今回のアンケート調査に御協力頂いた担当医師の方々に心より感謝いたします。

文献

1 Wakabayashi A, Brenner M, Wilson AF, et al. Thoracoscopic Carbon dioxide laser treatment

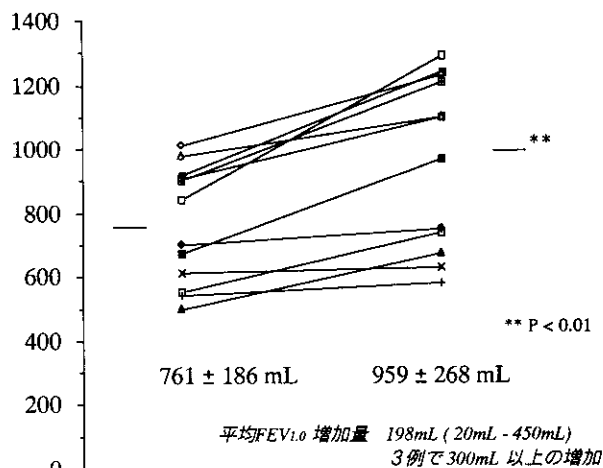


図8 重症肺気腫の最大限の薬物療法+呼吸リハビリテーション前後におけるFEV_{1.0}

of bullous emphysema. Lancet 337:881-883, 1991.

2 Cooper JD, Trulock EP, Triantafillou AN, et al: Bilateral pneumonectomy (volume reduction) for chronic obstructive pulmonary disease. J Thorac Cardiovasc Surg 109:106-119, 1995.

3 Fein AM, Branman SS, Casaburi R, et al: Lung volume reduction surgery. Am J Respir Crit Care Med 154:1151-1152, 1996

4 Celli BR et al: Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 152:S77-S120, 1995

5 Siafakas NM et al: Optimal assessment and management of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 8:1398-1420, 1995

6 Pearson MG et al: BTS guidelines for the management of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 52 (Supp5):S1-S28, 1997

7 Wedzicha JA: Inhaled corticosteroids in COPD, awaiting controlled trials. Thorax 48:305-307, 1993.

大阪府立羽曳野病院における肺気腫患者の データベースの構築（第二報）

森下 裕 宍戸 直彦 児玉 昌身 井上 昭
長谷川克子 石原 英樹 相谷 雅一 川幡 誠一
木村謙太郎*

はじめに

大阪府における呼吸器疾患の診療基幹病院として位置付けられている当院の呼吸器疾患患者の実態は、主として大阪府南部を中心とする医療圏の呼吸器諸疾患のデモグラフィを反映する蓋然性が非常に高いと考えられる。特に呼吸不全の基礎疾患として大きな割合を占める肺気腫は一病院としては患者数が多く、しかも画像、検査や呼吸器科の医師が診断するなど多くの患者を比較的同一の条件で判断ができるという特徴がある。従って当院の肺気腫患者実態をデータベース化して検討することは、本症への臨床的・病因論的アプローチに寄与するものと考えられる。その基礎資料を作成することを目的に昨年度からこの集計作業を開始しているが、今回は報告できなかった $\alpha 1$ アンチトリプシンや治療内容等も含め、更に検討を加えた上で状況を報告する。

対象と方法

昨年度に報告した大阪府立羽曳野病院呼吸器科の外来及び入院で診療した肺気腫患者308例に加え、1997年10月から1998年10月までの約1年間の患者を追加した合計350例を対象とした。肺気腫の診断は平成8年度に当研究班で申し合わせた若年性肺気腫の診断基準¹⁾から年齢の基準を除外したものを基本とした。これは1) 労作時等の呼吸困難感を訴えるもの、2) 呼吸機能検査所見にて一秒率が70%以下の閉塞性障害を認める等肺気腫の所見に合致するもの、3) 画像、特にHRCT (High resolution CT) で広範囲のLAA (Low attenuation area) の分布が認められる、の3項目²⁾であり、これらの所見を持った患者に対して呼吸器科の主治医が総合的に判断をして

このデータベースに加えた。この中には肺気腫以外に肺結核後遺症、気管支喘息等の呼吸器系疾患を合併もしくは続発していると考えられる患者も敢えて含めている。これらの患者に対して性別、発症年齢、喫煙歴、息切れの程度、合併症、在宅酸素療法や人工呼吸歴の有無及び現時点での治療内容等診療録に記載された実態と、血液ガス所見、呼吸機能検査所見、 $\alpha 1$ -アンチトリプシンの検査所見やCT (HRCT) 等の画像をリストアップし検討を加えている。また推計上の有意差の検定はStudent's t test および Chi-square 検定を用い、P valueは<0.05以下を有意とした。

結果

1. 患者背景

昨年度から継続して集計を行っているが、この一年間に登録された350例のうち死亡例が20例、来院しなくなった症例が29例認められ、現在生存しかつ通院中もしくは入院中である者は301例となっている。これら350例のうち診断に非常に有用と考えられるHRCTを撮影した者は277例で、また人工呼吸歴のある者は26例(7.4%)となっている。

まず一秒率と患者の分布を示す(図1)。かなり広範囲に分布しているが、ピークは30~40%付近の137例(39.1%)である。また一秒率が55%以下の著明な閉塞性障害を認めるものは310例(88.6%)である。

次に発症年齢と性別及び喫煙歴の有無の関連を示す(図2)。喫煙歴は全例で確認ができており、喫煙者が344例(98.3%)と圧倒的多数を占めている。また非喫煙者6名に関してもうち2名で家族の喫煙は確認できており、これが関与している可能性もある。

性別では男性が300例(85.7%)、女性が50例(14.3%)と男性が多数を占める。発症年齢は発症のピークは61~65歳で84例(24.0%)となっており、60歳以下に発症

大阪府立羽曳野病院呼吸器科

*「呼吸不全」調査研究班 研究協力者

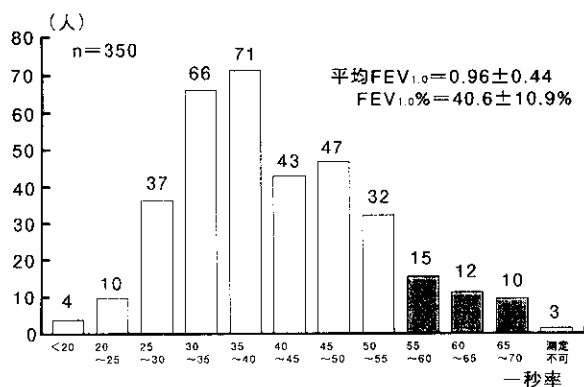


図1 一秒率の分布

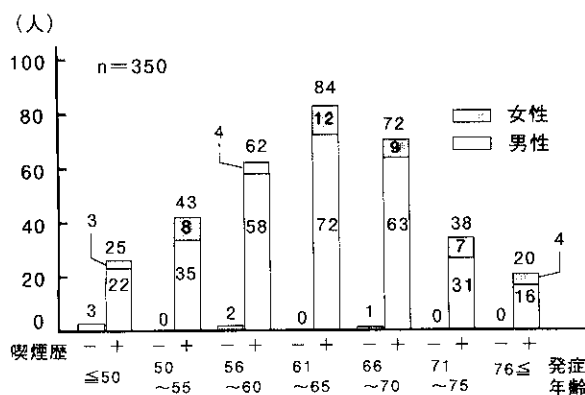


図2 発症年齢別の喫煙歴

している患者はかなり多く、今回の場合は350例中135例(38.6%)に達している。しかし当研究班における若年性肺気腫の定義である「喫煙者は50歳以下、非喫煙者は60歳以下の発症」に該当する者は30例(8.6%)であり、それらの男女比は25:5であった。昨年度の報告では32例であったが、その後特に画像所見などに関して検討を加え2例を削除している。

初診時のH-J分類に関してはⅢ度が171例(48.9%)と多数を占めている。Ⅳ及びⅤ度は急性肺炎等の感染や気胸等で呼吸困難が急に増強した症例も入っていると考えられる。一方、度の症例は健診や他疾患で受診時に偶然に発見された者や、咳嗽や喀痰等呼吸困難以外の症状で受診した者が含まれているが、現在ではそれらの症例も呼吸困難感が存在しており診断基準には合致する。

α1-アンチトリプシンに関しては150例で測定できており、当院での正常下限値である94mg/dl未満の症例は認められなかった。

2. 治療内容

治療薬別の使用頻度及び在宅酸素療法、換気補助、呼吸理学療法の実施実態に関して検討した。処方されている患者数が多いものはキサンチン誘導体であり244例(69%)を占めている。次は抗コリン薬吸入(166例、47%)であり、以下去痰薬内服(144例、41%)、交感神経刺激薬内服(130例、37%)となっている。また在宅酸素療法施行例は154例で44%を占めている。呼吸理学療法を施行している症例も166例(47%)にのぼっている。人工呼吸例も気管切開下での長期人工呼吸例は1例で、NPPVを継続使用しているものは1例となっている。ただし最近当院では急性増悪時に一時的にNPPVを使用する症例がかなり増加してきている。

内服や吸入薬に関しては、通常はこれらを単独で使用する事は少なくむしろ複数の組み合わせで使うことが多い。ATSのCOPDガイドラインに記載されていた段階的薬物療法に準じてその組み合わせと使用頻度を示した(図3)。最も多いものがβ2刺激薬内服とその他の薬剤の併用であり108例(30.9%)である。次に多いものがステロイド剤の内服もしくは吸入である。ガイドラインからは外れるが抗コリン薬の吸入は行わずにキサンチン誘導体の内服のみというものも56例(16.0%)に認められた。

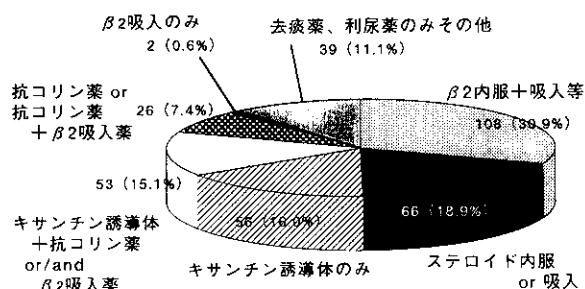


図3 治療薬の割合

3. 発症年齢別での比較

若年発症30例と非若年発症320例の比較を行った(表1)。若年と非若年発症における男女比は統計上有意差を認めない。また全症例350例中在宅酸素療法を施行されている患者154例中、若年発症で在宅酸素療法を開始されている患者は14例であった。したがってこの割合も有意差を認めない。しかし若年発症の患者で喫煙例の割合がやや低めになっている(30例中25例、83.3%)。なお60歳以下で在宅酸素療法を開始した患者も14例(9.1%)確認できたが、これは一昨年当院より発表した結果の356例中30例(8.4%)とほぼ同様の結果と考えられる³⁾。

表1. 若年発症と非若年発症の比較

	全症例 (n = 350)	若年発症 (n = 30)	非若年発症 (n = 320)
発症年齢	62.9 ± 8.6	47.5 ± 6.3	64.6 ± 7.1
性別 (男:女)	300 : 50	25 : 5	275 : 45
初診年齢	66.8 ± 8.1	54.2 ± 6.6	68.3 ± 7.1
HOT 施行 (%)	154 (44.0)	14 (46.7)	140 (43.8)
喫煙例 (%)	344 (98.3)	25 (83.3)	317 (99.7)
喫煙指数 (本/日×年)	1668	1115	1711

また呼吸機能検査を測定している若年発症29例では、FVC 2.44 ± 0.86L、%FVC 72.5 ± 19.6%、FEV_{1.0} 80 ± 0.28L、FEV_{1.0}% 34.2 ± 8.9%、FEV_{1.0}/VCp 24.2 ± 7.7%であり、非若年発症と比較してFVC以外が有意に低値であった。一方DLco/VAは若年発症例が有意に高値であった(表2)。血液ガス所見は初診時もしくはそれに比較的近い時期に室内空気吸入下において採取したものであるが、これらには有意差は認められなかった。

表2. 発症年齢と呼吸機能

	全症例 (n = 347)	若年発症 (n = 29)	非若年発症 (n = 318)
FVC	2.37 ± 0.75	2.44 ± 0.86	2.34 ± 0.74
(%FVC)	(75.2 ± 20.1)	(72.5 ± 19.6)	(75.4 ± 20.1)
FEV _{1.0}	0.96 ± 0.44	0.80 ± 0.28	0.97 ± 0.45
(FEV _{1.0} %)	(40.6 ± 10.9)	(34.2 ± 8.9)	(41.2 ± 10.9)
FEV _{1.0} /VCp	30.8 ± 13.0	24.2 ± 7.7	31.4 ± 13.2
DLco/VA	2.51 ± 0.94	3.15 ± 1.11	2.45 ± 0.90

4. 「合併」疾患を伴う例

肺気腫のみではなく肺結核後遺症、気管支喘息等呼吸器系の他疾患の合併もしくは続発が認められる症例も今回の調査では対象に含めており、発症年齢及び検査結果で比較を行った(表3、4)。なお昨年度の報告で含めていた肺癌合併例は、今回は合併疾患からは除外した。いわゆる合併疾患を持たない症例248例に比較して、肺結核後遺症や気管支喘息の合併疾患を持つ症例は若年発症の割合が有意に多いことがわかる(表3)。呼吸機能所見や血液ガス所見ではいずれも統計上は有意差は認められなかった(表4)。

考察

昨年度に引き続き肺気腫症例の集計を行ったが、比較的短期間であるために発症年齢や初診時の症状等による予後の解析は施行し得なかった¹⁾。しかし単一病院で短期間に350例を越える肺気腫及び肺気腫と他疾患の合併している症例が抽出でき、しかもそのうち8.6%に若年発症の症例を認め比較検討し得たことは、今後の肺気腫自体の解析に影響を及ぼすものと考えられる。

表3. 発症年齢と「合併」疾患

	n = 350	なし	TB-Seq	BA	TB-Seq + BA
全症例	248	33	21	5	
若年発症	15 (6.0%)	5 (15.2%)	5 (23.8%)	0 (0.0%)	
非若年発症	233 (94.0%)	28 (84.8%)	15 (76.2%)	5 (100.0%)	

表4. 「合併」疾患と呼吸機能

「合併疾患」	なし (n = 245)	TB-Seq (n = 33)	BA (n = 21)	TB-Seq (n = 5)
FVE	2.39 ± 0.78	2.35 ± 0.63	2.35 ± 0.71	2.09 ± 0.65
(%FVC)	(76.5 ± 20.9)	(73.1 ± 16.4)	(79.3 ± 20.1)	(69.5 ± 19.5)
FEV _{1.0}	0.99 ± 0.47	0.98 ± 0.45	0.88 ± 0.39	0.74 ± 0.21
(FEV _{1.0} %)	(40.8 ± 11.1)	(41.1 ± 11.8)	(38.1 ± 11.9)	(37.0 ± 8.4)
FEV _{1.0} /VCp	31.6 ± 13.5	30.5 ± 13.2	30.5 ± 14.0	24.7 ± 5.9
DLco/VA	2.45 ± 0.88	2.65 ± 1.30	2.98 ± 1.04	2.85 ± 1.25

これらの症例には純粋な肺気腫のみの患者だけではなく、いわゆる合併呼吸器疾患を併発または続発しているものも敢えて含めた。その根拠はこれら非典型例をERSやATSの新しいガイドライン⁹⁾¹⁰⁾に示されるようなCOPDという範疇に含めるのか、もしくは合併や続発等と考えるべきなのか詳細な検討が必要であり、そのことを通じて肺気腫に対する今後の臨床的、病因論的アプローチに寄与できるものと考えたからである。

また新たな症例を追加する一方で以前に登録された症例の厳密な検討を行った。これにより呼吸機能所見では閉塞性障害を、また単純レ線では過膨張所見を認め、症状などからも肺気腫に合致すると考えられたが、CTやHRCTを施行することによりLAAを認めず肺気腫ではないと診断された症例が数例認められ、データベースから除外されている。これらの症例がどのような範疇に含まれる疾患であるかは今後の検討を要するであろうが、少なくとも典型的な肺気腫の診断に際しては、単純レ線や呼吸機能検査等のみではなく画像特にCT (HRCT)の重要性が再認識された。今後は気腫性変化の指標になると言われている⁷⁾ HRCT上でのLAAの範囲や分布と症状や発症年齢、呼吸機能等との関連の調査が必要になると考えられる。またある程度長期にわたる追跡により予後の解析を行うことも課題として挙げられる。

結論

1. 当院での調査では発症年齢が喫煙者は50歳以下、非喫煙者は60歳以下の若年発症肺気腫の定義に該当するものは、全患者350名に対して30名、8.6%であった。
2. 発症時期の違いで呼吸機能上有意差を認めるが、合併疾患の有無では有意差は認められない。
3. 肺結核後遺症や気管支喘息などの合併症例も多く、これらの合併もしくは続発の可能性のある肺気腫の診断基準について、今後の検討を要する。

文献

- 1) 栗山喬之、若年性肺気腫診断基準、総括報告、厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班、平成8年度研究報告書：1-9、1997.
- 2) 吉田稔、慢性閉塞性肺疾患、診断と治療の進歩I、診断と病態 1.CPODの診断基準、日内会誌：84：681-686、1995.
- 3) 三輪敏郎、香取美知子、石原英樹、合屋将、長谷川克子、木田 博、相谷雅一、川幡誠一、木村謙太郎、若年発症(60歳以下)肺気腫患者の実態と予後、厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班、平成8年度研究報告書：34-36、1997.
- 4) 舩谷仁丸、木村謙太郎、HOTを施行した60歳以下の肺気腫患者の予後と実態、厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班平成4年度研究報告書：38-41、1994.
- 5) Bartolome R. Celli, Gordon L. Snider, John Heffner, Brian Tjep, Irwin Ziment, Barry Make, Sidney Braman, Gerald Olsen, Yancy Phillips, Standards for the diagnosis and care of patient with chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit Care Med. : Vol. 152, No5, Part2, Nov. 1995.
- 6) N. M. Siafakas, P. Vermerire, N. B. Pride, P. Paoletti, J. Gibson, P. Howerd, J. C. Yernault, M. Decramer, T. Higenbottam, D. S. Postma, J. Rees, Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), Eur. Respir. J. : 8, 1398-1420, 1995.
- 7) 山口佳寿博、副島研造、松原弘明、小熊剛、井上 卓、島田尚登、森 正明、鈴木孝司、甲田英一、気腫性変化を反映する各種CT指標の正常予測値に関する検討、日胸痰会誌、35：1060-1066、1997.

年齢からみた喫煙による肺気腫性変化の縦断的検討

井上 卓¹⁾ 金沢 実²⁾ * 森 正明³⁾ 松原 弘明¹⁾
 小熊 剛¹⁾ 竹下 啓¹⁾ 甲田 英一⁴⁾ 山口佳寿博¹⁾

はじめに

喫煙による肺の気腫性変化の形態的な進展を経時的に検討した報告は少ない。我々は平成7年度、平成8年度の呼吸不全研究班の研究報告において、高分解能CT (HRCT) が喫煙による肺構造変化の検出に有用であることを報告した。今回、3年間以上にわたり精密肺機能検査とHRCT検査により経過観察できた対象を年齢によって2群に分け、比較的若年者の喫煙者の気腫性変化の進行の特徴を機能と画像の両面から検討したので報告する。

対象と方法

慶應病院内科外来通院中の患者で精密肺機能検査と高分解能CT検査をほぼ1年ごとに受け、少なくとも3年以上経過観察できた患者29例を対象とした(表1)。

表1 対象

指標	非喫煙者 (n=8)	60歳未満喫煙者 (n=9)	60歳以上喫煙者 (n=12)
男:女	6:2	9:0	11:1
年齢(歳)	54±13	45±11	68±5*#
Brinkman Index	0±0	763±730*	1020±690*
平均観察年数(年)	3.8±1.0	3.7±0.8	4.3±1.1

(Mean±SD *p<0.05 vs 非喫煙者, #p<0.05 vs 60歳未満喫煙者)

患者を非喫煙者、観察開始時60歳未満の喫煙者(60歳未満喫煙者)および観察開始時60歳以上の喫煙者(60歳以上喫煙者)の3群に分類した。

肺機能についてはスパイログラム、肺気量分画、呼気

気速・気量曲線、呼吸抵抗、1回呼吸法一酸化炭素肺拡散能力および動脈血液ガスについて測定した。

HRCT検査は横河メディカルシステム社製HRCT装置「ProSead」を用いて施行した。撮影条件は全症例で一定とし、ピクセルサイズ512×512、ウィンドウレベル-500HU、ウィンドウ幅1500HUとし、上肺野は胸郭内気管中間部、中肺野は気管分岐部直下、下肺野は横隔膜直上1cmと定め、それぞれ吸気位で1mm厚のthin sliceを10枚ずつ撮影した。肺野ごとに-910HU以下の領域のそのスライス面における右肺野総断面積に対する相対面積を%LAAとした。

各指標値は非喫煙者、60歳以上喫煙者、60歳未満喫煙者それぞれについて、初年度、一年目、二年目、三年目あるいはそれ以上の値から近似直線を求め、変化率を算定し、初年度の値と変化率(経年変化)を比較検討した。統計学的検討は、各群間の比較は分散分析で行い、多重比較検定はScheffe's F testを用いた。また経年変化にはpaired t-testで検定を行い、p<0.05をもって有意差ありと判定した。

結果

初回検査時の精密肺機能検査についてはRV/TLCにおいて非喫煙者、60歳未満喫煙者と60歳以上喫煙者との間で有意差を認めなかった(表2)。DLco/VAは初年度の値で3群間で有意差を認めた。しかし近似直線から求めた1年あたりの経年変化ではいずれの指標も非喫煙者、60歳未満喫煙者および60歳以上喫煙者の間に有意差を認めなかった(表3)。

HRCTによる%LAAにおける初年度の値での比較では下肺野で非喫煙者、60歳未満喫煙者と60歳以上喫煙者の間に有意差を認めた(図1)。また、近似直線による経年変化から求めた初回検査時と5年後の比較では上肺野では3群とも有意な変化を認めなかったが、中肺野では非喫煙者では有意な変化を認めないものの60歳未満喫煙者と60歳以上喫煙者で有意な変化を認め、下肺野では3群とも有意な変化を認めた(図2~4)。

1) 慶應義塾大学医学部 内科
 2) 埼玉県立循環器・呼吸器病センター
 3) 慶應義塾大学 保健管理センター
 4) 慶應義塾大学医学部 放射線科
 *「呼吸不全」調査研究班 研究協力者

表2 初回肺機能検査

指標	非喫煙者 (n = 8)	60歳未満喫煙者 (n = 9)	60歳以上喫煙者 (n = 12)
FEV1.0 (l)	2.91 ± 1.04	3.19 ± 1.16	2.03 ± 1.06
FEV1.0% (%)	76.9 ± 16.9	72.14 ± 12.3	63.8 ± 19.6
RV (l)	2.05 ± 0.67	2.12 ± 0.38	2.41 ± 0.82
RV/TLC (%)	33.9 ± 6.5	32.9 ± 7.3	43.2 ± 11.5 **
DLco/VA (ml/min·Torr·l)	5.6 ± 1.1	4.4 ± 1.1 *	3.2 ± 1.0 **
\dot{V}_{25} (l/sec)	1.0 ± 0.6	1.1 ± 0.8	0.6 ± 0.5
PaO ₂ (torr)	84 ± 13	86 ± 9	79 ± 12

(Mean ± SD * p < 0.05 vs 非喫煙者, # p < 0.05 vs 60歳未満喫煙者)

表3 肺機能諸指標の経年変化 (変化量/年)

指標	非喫煙者		60歳未満喫煙者		60歳以上喫煙者	
	初年度	経年変化	初年度	経年変化	初年度	経年変化
FEV1.0 (l)	2.91	-0.003	3.19	-0.048	2.03	-0.045
RV (l)	2.05	-0.021	2.12	0.031	2.41	0.045
RV/TLC (%)	33.9	-0.20	32.9	0.55	43.2	-0.023
DLco/VA (ml/min·Torr·l)	5.58	0.013	4.40	0.093	3.20	0.003
V ₂₅	1.08	0.020	1.13	0.031	0.58	0.60
PaO ₂ (torr)	83.9	1.600	85.8	0.722	78.5	-0.946

3群とも経年変化量に有意な変化を認めなかった。

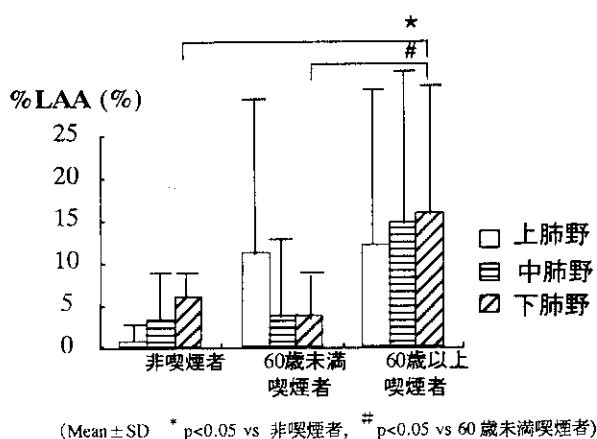


図1 初回時HRCTによる%LAAの比較

初回時HRCTにおいて下肺野の%LAAで60歳以上喫煙者では非喫煙者,60歳未満喫煙者と有意差を認めた。

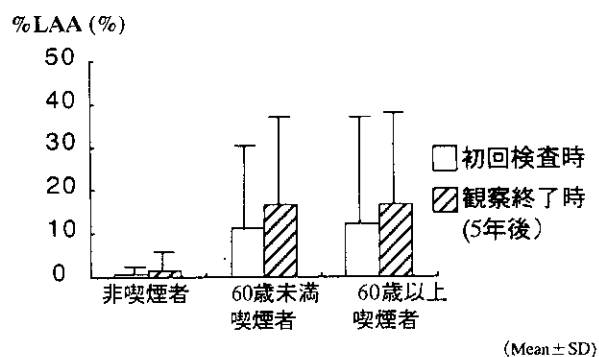


図2 初回時と観察終了時の上肺野%LAAの比較

3群ともに上肺野では経時的な%LAAの増加は認められなかった。

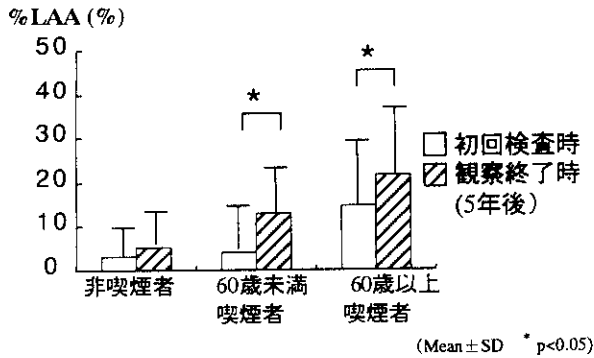


図3 初回時と観察終了時の中肺野%LAAの比較

非喫煙者では中肺野の経時的な%LAAの増加は認められなかった。60歳未満喫煙者、60歳以上喫煙者では経時的に有意な増加を認めた。

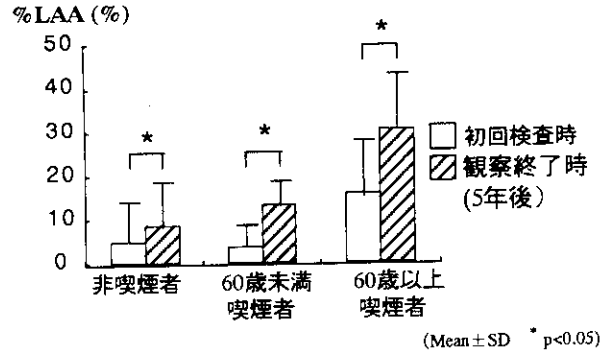


図4 初回時と観察終了時の下肺野%LAAの比較

非喫煙者、60歳未満喫煙者、60歳以上喫煙者の全ての群で下肺野%LAAは経時的に有意な増加を認めた。

考察・結論

精密肺機能検査およびHRCT検査を用いて非喫煙者、初回検査時60歳未満の喫煙者、60歳以上の喫煙者の3群で3年以上最高6年までの縦断的検討を行った。

喫煙が肺機能に及ぼす影響については、これまでも多くの検討がなされている¹⁾²⁾。FletcherらはFEV_{1.0}が正常人でも低下するが肺気腫患者で大きく、喫煙者では正常人と肺気腫患者の間であることを示した³⁾。その経年変化率は非喫煙者で約30ml/年、喫煙者で約50ml/年としているものが多い。また、Bandeらは7123人を対象としてFEV_{1.0}の変化を検討し、喫煙者と非喫煙者のFEV_{1.0}の差は30歳ごろより認め、40歳でその差が有意になると報告している⁴⁾。

我々の検討では3群間で観察開始時にFEV_{1.0}の有意な差は認めず、経年変化では非喫煙者で3ml/年、60歳未満の喫煙者で48ml/年、60歳以上の喫煙者で45ml/年であり、非喫煙者と喫煙者と比べれば喫煙者で経年変化が大きい傾向であったが、有意差を示さなかった。FEV_{1.0}の年低下量を評価するには最低5年間は必要とされ、早期診断のスクリーニングには適さないと考えられており、今後さらなる経過観察が必要と考えられた。

肺気量分画の変化は一般に肺胞壁の破壊による肺弾性収縮力の低下に伴うものであり比較的進行した肺気腫で認められる。今回の検討では観察開始時において60歳以上の喫煙者で有意に残気率(RV/TLC)が高値であり、60歳以上の喫煙者ではすでに肺胞破壊がかなり進行してしまっていることが示唆されたが、有意な経年変化をとらえる感度は有さなかった。

喫煙者において初期の構造変化は末梢気道に認められ、

TattersallやKnudsonらは気流・気量曲線における \dot{V}_{25} が末梢気道病変に対する最も有用な指標であると報告している⁵⁾⁶⁾。また肺拡散能は喫煙者で非喫煙者より6%から20%低下しているという報告が多い。肺拡散能は再現性が悪く、気腫化を早期に検出できる指標とする報告は少ないが、EnjetiらのようにN₂単一呼出曲線の各指標で有意差のなかった喫煙者と非喫煙者をDLcoが有意に弁別したとの報告もあり⁷⁾その有用性は今後さらに検討が必要である。我々の検討では \dot{V}_{25} は観察開始時に有意差を認めず、その経年変化も有意な変化を検出する感度は認めなかったが、DLco/VAは経年変化に有意は認めなかったものの、観察開始時に3群間で有意を認めており、喫煙者の中でも比較的若年者より異常を弁別しうる可能性があることが示唆された。

一方、HRCT検査における%LAAはこれまでの報告から病理学的な肺の気腫性病変とよく相関するとされている⁸⁾。今回の検討では60歳以上の喫煙者においては観察開始時にすでに下肺野の%LAAが非喫煙者、60歳未満の喫煙者との間で有意に増加していることが示され、残気率と同様に60歳以上の喫煙者ではすでに肺胞破壊がかなり進行してしまっていることが示唆された。また経年変化を示す指標として3群で下肺の%LAAは経時的に増加が認められ、加齢による気腫性変化の増加を反映していると思われた。また、今回の検討では上肺野の%LAAは3群で経時的に増加は認められず喫煙の影響を直接反映することは示されなかった。しかし中肺野の%LAAは非喫煙者で経時的に増加が認められなかったが、喫煙者では60歳未満、60歳以上の年齢に関係なく経時的に増加が認められ、喫煙の影響を直接反映する指標になりうると考えられた。%LAAの肺内分布からは年齢による特徴を

検出することはできなかった。

以上の結果から60歳未満の喫煙者の肺気腫性変化の進行は60歳以上と同様に精密肺機能検査では検出できないが、HRCTにより検出する可能性が示唆された。

参考文献

- 1) 副島研造、山口佳寿博、森 正明、松原弘明、小熊剛、甲田英一：喫煙が構造変化に及ぼす影響のCTによる縦断的検討。厚生省特定疾患、呼吸不全調査研究班、平成7年度研究報告書、1997。
- 2) 副島研造、山口佳寿博、森 正明、松原弘明、小熊剛、甲田英一、金沢 実：喫煙による肺構造変化の縦断的検討—高分解能CTを用いて—、厚生省特定疾患、呼吸不全調査研究班、平成8年度研究報告書、1998。
- 3) Niewoehner D.E. : Clinical aspects of chronic obstructive pulmonary disease, Textbook of Pulmonary Disease, ed. by Baum G.L., Wolinsky E., Little Brown, pp995 - 1027, 1994.
- 4) Bande J., Clement J., Van de Woestijne K. P. : The influence of smoking habits and body weight on vital capacity and FEV_{1.0} in male air force personnel : a longitudinal and cross-sectional analysis. Am Rev Respir Dis 122 : 781 - 790, 1980.
- 5) Tattersall S.F., Benson M.K., Hunter D., Mansell A., Pride N.B. and Fletcher C.M. : The use of tests of peripheral lung function for predicting future disability from airflow obstruction in middle-aged smokers. Am Rev Respir Dis 118 : 1035 - 1050, 1978.
- 6) Knudson R.J., Burrows B., Lebowitz M.D. : The maximal expiratory flow-volume curve : its use in the detection of ventilatory abnormalities in a population study. Am Rev Respir Dis 114 : 871 - 879, 1976.
- 7) Enjeti S, Hazelwood B, Permutt S, Menkes H, Terry P : Pulmonary function in young smokers : male-female differences. Am Rev Respir Dis 118 : 667 - 676, 1978.
- 8) Bergin C., Müller N., Nichols D.M., Lillington G., Hogg J.C., Mullen B., Grymalosky R., Osborne S. and Pare P.D. : The diagnosis of emphysema. A computed tomographic-pathologic correlation. Am Rev Respir Dis 133 : 541 - 546, 1986.

早期肺気腫病変形成における好中球関与の新しい証拠

西村 正治* 別役 智子 竹藪 公洋
谷野美智枝 川上 義和

はじめに

肺気腫発症の機序を説明する有力な仮説は喫煙によりもたらされるエラスターゼ・アンチエラスターゼ不均衡が肺胞壁エラスチンの不可逆的破壊を引き起こすというものである¹⁾。エラスチン分解能を有する蛋白分解酵素の多くは、喫煙によって誘導されるマクロファージや好中球などの炎症細胞から放出されるが、どちらの細胞が主に気腫病変形成に寄与しているかについては長年論争が続いている。我々はこれまでに、自覚症状のない中高年者を対象に気管支肺胞洗浄 (bronchoalveolar lavage: BAL) を行ない、肺CT検査で気腫病変のある喫煙者では気腫病変のない喫煙者に比べてBAL液中の好中球エラスターゼ・ $\alpha 1$ アンチトリプシン複合体量 (neutrophil elastase- $\alpha 1$ protease inhibitor complex: NE- $\alpha 1$ -PI complex) が多いこと²⁾、NE- $\alpha 1$ -PI complex量はエラスチン分解産物であるelastin-derived peptide量と有意に相関することを報告した³⁾。また、気腫病変のある喫煙者のBAL液中では好中球遊走因子であるinterleukin-8 (IL-8) 値も高く、NE- $\alpha 1$ -PI complex量と高い相関があることも示した⁴⁾。これらの結果はいずれも肺気腫病変形成における好中球の役割を示唆している。しかし、これら早期の肺気腫患者ではBAL液中好中球数は増えてはいない。そこで本年度は、気腫病変形成における好中球の関与をさらに確かめる目的で、過去の一連の研究と同様の手法を用いて新たに下記の因子に着目した研究を行った。①好中球2次顆粒に存在する好中球特異的蛋白、human neutrophil lipocalin (HNL) 濃度の測定。②好中球由来のmatrix metalloproteinases (MMPs) であるgelatinase B (MMP-9) とneutrophil collagenase (MMP-8) 濃度の測定。③Gelatin zymographyとHNLのWestern blotによるHNL-MMP-9複合体の存在の確認。もしも、この複合体の存在が確

かめられれば、BAL液中MMP-9の少なくとも一部は好中球由来である証拠となる。

対象と方法

対象は肺気腫検診を目的として当科を受診した65名の中高年者 (男性62名、女性3名)。平均年齢 58 ± 11 SD歳。問診、身体所見、血液生化学検査、肺機能検査により明らかな肺疾患や他の内科疾患を除外した。気腫病変の有無は肺高分解能CTにより評価し、わずかでも病変ありと3人の専門医が一致して診断した場合に肺気腫ありと判定した。対象はすべて喫煙者で、現在喫煙者44名と1年以上の禁煙者21名。現在喫煙の有無と気腫病変の有無により、4群に分類した。各群の呼吸機能を表1に示す。BALはこれまでと同様の方法で行い²⁾、BAL液上清を -70°C で保存した。一部の被験者では肺胞マクロファージを分離後、無血清下で24時間培養し、その上清を -70°C で保存した。非濃縮BAL液中のHNL濃度をELISA法にて測定した⁵⁾。さらに一部の検体で抗HNL抗体を用いたWestern blotを施行した。MMP-9濃度の測定には富士薬品製EIAキットを使用し、簡易濃縮器 (Ultrafree-PI filter units, 日本ミリポア) を用いて濃縮したBAL液と肺胞マクロファージ24時間培養液を検体とした。さらに一部の検体でgelatin zymographyを行った⁶⁾。MMP-8濃度の測定は富士薬品製EIAキットを用い、検体は遠沈型簡易濃縮器 (Centricon filters, Amicon) で濃縮した。上記の各群の結果はすべて平均値 \pm 標準誤差で示した。統計は4群間の検定にANOVAを用い、有意差があった場合の各群間の検定にはFisherの方法を用いた。2つの指標の相関は単相関あるいはSpearmanの順位相関による検定を行なった。BAL液中のMMP-9とMMP-8の濃度に関してはそれぞれ中間値と範囲で表示し、検定にはKruskal-WallisおよびMann-WhitneyのU-testを用いた。いずれの場合も $p < 0.05$ を有意とした。

結果

BAL液中好中球数は4群間で有意差がなかった (表2)。

北海道大学医学部第一内科

* 「呼吸不全」調査研究班 分担研究者