

Table 2 : relations between MIF levels in induced sputum and other parameters

	bronchial asthma		COPD
	steroid naive (n=12)	steroid treated (n=10)	(n=22)
<b>symptoms</b>			
clinical severity (for asthma only)*	NS	NS	—
cough and sputum (for COPD only)**	—	—	NS
dyspnea***	—	—	NS
<b>serum MIF levels</b>	NS	NS	NS
<b>exhaled NO concentration</b>	NS	NS	NS
<b>Parameters in induced sputum</b>			
cell counts			
%eosinophil	NS	NS	NS
%neutrophil	NS	NS	NS
ECP levels	NS	NS	p<0.05 (r=0.48)
NE levels	NS	NS	p<0.05 (r=0.44)

\*analyzed by ANOVA and by Spearman's correlation coefficient

\*\*Comparison of MIF levels between those who satisfied the criteria for chronic bronchitis and those did not

\*\*\*Among the 4 groups classified by the Fletcher Hugh Johnes criteria, we compared MIF levels using ANOVA or by Spearman's correlation coefficient.

3. 誘発喀痰中 MIF 濃度と他のパラメータとの関係 (Table 2) : 気管支喘息、COPD 両群で自覚症状、血清 MIF 濃度は喀痰中 MIF 濃度と関連はなかった。呼気中 NO 濃度はス剤非投与の喘息群で上昇していたが、同群およびその他の群を含めて喀痰中 MIF 濃度と相関はなかった。誘発喀痰中のパラメータでは好酸球比率、ECP は喘息群で、好中球比率は COPD 群で、さらに NE は気管支喘息、COPD 両群で増加していたが MIF との有意な相関は COPD 群の ECP 濃度および NE 濃度でのみ弱く認めただのみだった (ECP :  $r = 0.48$ ,  $p < 0.05$ . NE :  $r = 0.44$ ,  $p < 0.05$ )。4. 免疫染色 : MIF は気道炎症の有無に関わらず 3 例いずれでも気道上皮で染色された。肺胞マクロファージでは染色はないか弱く、好中球、好酸球は用いた検体では評価が困難だった (Fig 3, 4, 5)。



Figure 3 : immunostaining of airway wall obtained from a patient who had no inflammatory airway diseases (anti-MIF antibody, x200)



Figure 4 : immunostaining of airway wall obtained from a steroid-treated patient with bronchial asthma (anti-MIF antibody, x200)



Figure 5 : immunostaining of airway wall obtained from a patient who had given a diagnosis of COPD (anti-MIF antibody, x200)

## 考案・結論

本報告はユニークな炎症性サイトカインとして知られるMIFの産生が気管支喘息、COPDいずれの症例においても気道局所で亢進していることを示す最初の報告である。また免疫染色では気道上皮でのMIFの産生があきらかに示された。ただし今回の研究ではMIFの気道炎症における役割、ス剤との関係については不明点が残され、さらに今後の検討が必要である。

血清MIF濃度は気管支喘息症例のス剤投与群のみが健常者よりも有意に高かった。仮説としてこの上昇が気道局所におけるMIF産生亢進の反映と考えることも可能だが、しかし同群の喀痰中MIF濃度はコントロール群を除く他群よりむしろ低く、さらに血清MIF濃度と喀痰中MIF濃度との間に有意な相関は認めなかった。加えて、血中に存在するMIFは脳下垂体や腎臓あるいはT細胞などに由来すると一般に考えられていることから<sup>1)</sup>、比較的重症の喘息あるいはス剤の投与下では肺に限らない臓器・組織のMIF産生が増加しているとの推測も可能である。これについては症例数を増やすとともに、他のパラメータとの関連のより詳細な検討が必要と考えられる。

一方、誘発喀痰中のMIF濃度は気管支喘息群（ス剤非投与群、投与群）、COPD群いずれも健常者より有意に高値だった。これはMIFがすでに報告のある気管支喘息の病態に関わっている可能性を支持すると共に、従来全く報告のなかったCOPDに伴う気道炎症にも関与することを示した。しかし喀痰中MIF濃度と好酸球あるいは好中球性気道炎症を反映するパラメータとの間の関連はないか弱いもので、また両疾患でのMIF濃度にも有意な差を認めなかった。これらはMIFが両者の炎症機転に共通する比較的基本的な部分に関与するか、あるいはC-reactive proteinのような非特異的な炎症の指標であることを示すとも考えられる。本研究では検討しなかったがTNF $\alpha$ や他のサイトカインなどとの関係を見ることで、気道におけるMIF産生の役割をより明らかにすることが可能になると考えられる。

MIFの持つユニークな作用として、ス剤の抗炎症作用に対する抑制効果が報告されている<sup>2)</sup>。本研究では吸入ス剤非投与群と投与群とに分けて検討したが、血清・誘発喀痰いずれでもMIF濃度に有意な差はなかった。ただし今回の検討ではス剤吸入投与症例のみを対象としているため、内服あるいは点滴による高用量のス剤投与を受けた症例も対象に加えることでス剤とMIFとの関連をよりあきらかにすることが可能と考えている。

近年気道炎症に対する新しい指標として呼気中NOのモニタリングが注目されている<sup>3)</sup>。呼気中NO濃度は非侵襲的に測定が可能で、その値の上昇は特に気管支喘息の際の気道炎症を反映する。今回の測定結果も気管支喘息患者、特にス剤非投与症例のみで呼気中NO濃度が濃度が上昇していたが、しかしその結果は誘発喀痰中のMIF濃度が喘息の二群とCOPD群いずれでも上昇していたのとあきらかに異なっていた。呼気中NO濃度、喀痰中MIF濃度はいずれも気道炎症を反映する非侵襲的なパラメータといえるが、両者の性質は異なると考えられる。なお、最近MIFとNOの関係に関しては、マクロファージによる細胞内殺菌作用に対するMIFの増強効果が誘導型NO合成酵素を介することが報告されている<sup>4)</sup>。

まとめとして、今回我々は誘発喀痰中MIF濃度は気管支喘息およびCOPD症例で上昇しており、MIFが気管支喘息以外のヒトの慢性気道炎症に関与していることを示した。その由来やそれぞれの病態への関わり、さらにス剤との関係からステロイド抵抗性喘息の病態解明と治療に結びつくことなどが今後の成果として期待される。

## 参考文献

- 1) Bloom BR and Bennet B: Mechanism of a reaction in vitro associated with delayed-type hypersensitivity. *Science* 1966; 153: 80-82.
- 2) David J: Delayed hypersensitivity in vitro: its mediation by cell-free substances formed by lymphoid cell-antigen interaction. *Proc Natl Acad Sci USA* 1966; 56: 72-77.
- 3) Bernhagen J, Calandra T, Bucala R et al: MIF is a pituitary-derived cytokine that potentiates lethal endotoxaemia. *Nature* 1993; 365: 756-759.
- 4) Calandra T, Bernhagen J, Bucala R et al: MIF as a glucocorticoid-induced modulator of cytokine production. *Nature* 1995; 377: 68-71.
- 5) Bacher M, Meinhardt A, Lan HY et al: Migration inhibitory factor expression in experimentally induced endotoxemia. *Am J Pathol* 1997; 150: 235-246.
- 6) Donnelly SC, Haslett C, Reid PT et al: Regulatory role for macrophage migration inhibitory factor in acute respiratory distress syndrome. *Nature Med* 1997; 3: 320-323.

- 7) Makita H, Nishimura M, Miyamoto K, et al: Effect of anti-macrophage migration inhibitory factor antibody on lipopolysaccharide-induced pulmonary neutrophil accumulation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 573-579.
- 8) Rossi AG, Haslett C, Hirani M, et al: Human circulating eosinophils secrete macrophage migration inhibitory factor (MIF). *J Clin Invest* 1998; 101: 2869-2874.
- 9) 西平順: 組織損傷におけるMIFの発現と機能. *The lung perspectives* 1997; 49: 380-386.
- 10) Kharitonov SA, Yates D, RA Robbins, et al: Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Lancet* 1994; 343: 133-35.
- 11) Juttner S, Bernhagen J, Metz CN, et al: Migration inhibitory factor induces killing of *Leishmania major* by macrophages: Dependence on reactive nitrogen intermediates and endogenous TNF-alpha. *J Immunol* 1998; 161: 2382-2390.

# 喫煙に起因する肺野病変の縦断的検討 - HRCT 諸指標の経年変化 -

山口佳寿博\* 副島 研造 竹下 啓 伊藤 洋子

## はじめに

喫煙は慢性閉塞性肺疾患 (COPD) を惹起する最も重要な原因である。喫煙に伴う肺機能の低下あるいは禁煙による肺機能低下の抑制に関しては十分なる知見が集積されつつある<sup>1-4)</sup>。しかしながら、喫煙を続行することによって肺野気腫性病変あるいは末梢気道病変がどのような時間的経過で変化するかを形態学的に直接検証した報告は存在しない。さらに、禁煙によって肺機能、特に一秒量の減少率が緩和されることが明らかにされたが<sup>4-6)</sup>、この緩和をもたらす形態学的変化については殆ど検討されていない。本研究では、非喫煙健常成人、喫煙続行者、禁煙者を対象として精密肺機能ならびに高分解能CT (HRCT) 所見の変化を縦断的に長期間観察し、以下の諸点を明らかにすることを試みた。1) 非喫煙健常成人の加齢変化はHRCTの形態学的指標のうち如何なるものに反映されるか。2) 現喫煙者においてHRCT所見はどのように変化するか。また、その経年変化量はどの程度か。3) 禁煙することによってHRCT所見の如何なる指標が改善するか。4) 以上の各群におけるHRCT諸指標の経年変化より、喫煙は如何なる部位の気腫性病変あるいは末梢気道病変を増悪させるか、さらには、5) 禁煙によって如何なる形態病変が緩和し、その結果として肺機能が改善するかを解析した。

## 対象と方法

慶應義塾大学病院の呼吸循環器内科外来を1991年から1994年の4年間に受診した40歳以上の症例のうち、初診時の諸検査で明確な肺病変、他臓器障害を有しないと判定された計263名を対象とした。これらの対象症例のうち、精密検査によって有意な肺疾患を有さないことが確認され、本研究に参加することを同意した105名を5年

間の経過観察対象として最終的に選択した。これらの対象者うち、36名は非喫煙健常成人 (NS群)、35名は観察開始時に生涯喫煙歴がブリンクマン指標で400以上であり、5年間の経過観察中に禁煙出来なかった喫煙続行症例である (CS群)。12名は生涯喫煙量が400以上であるが、観察開始時点で禁煙に成功していた症例であり、5年間の観察期間中にも禁煙を遵守した症例である (PS群)。初めに選択した105名のうち、22名は観察期間中に禁煙に成功したり、喫煙を再開した症例であり最終解析から除外した。NS、CS、PS群の背景データをTable 1に示す。

Table 1. Background characteristics of subjects studied

	Nonsmoker	Current smoker	Past smoker
Age (years)	56 ± 12	58 ± 10	60 ± 16
Height (m)	1.6 ± 0.1	1.7 ± 0.1	1.7 ± 0.1
Weight (kg)	61 ± 12	59 ± 11	60 ± 13
Cigarette consumption ((cigaretts/day). year)	0 ± 0	791 ± 575	1089 ± 682

Values are mean ± SD.

PS群の平均禁煙期間は観察開始時点で5.0 ± 2.8年であった。これらの症例に対して1年毎に5年間にわたり精密肺機能、HRCTを施行した。

肺機能としては、スパイログラム、呼気気速・気量曲線、呼吸インスピラント、肺気量分画、動脈血ガス、一回呼吸法肺拡散能力 (DLco) を測定した。

HRCTはGE横川社製ProSeedを用いて撮影した。上肺野、中肺野、下肺野において2 mm間隔で1 mm厚スライス画像を5枚ずつ撮像した。呼吸停止位置は深吸気位と深呼気位とした。HRCT画像の定量的指標として、各スライスの平均CT密度値 (MLD)、CTヒストグラムで最大の出現頻度を示すCT値 (HIST)、ならびに-912 HU以下のCT密度を有するピクセルの相対面積を低密度領域 (% LAA) として求めた<sup>6)</sup>。

慶應義塾大学医学部内科学教室

\* 「呼吸不全」調査研究班 分担研究者

## 結果

### 1) 肺機能の経年変化

NS、CS、PS 各群の観察開始時点における肺機能諸値ならびに5年間の縦断的経過観察より算出した経年変化量を Table 2 に示す。種々の肺機能指標にあって有意な経年変化を示したものは一秒量のみであり、他の指標に関しては5年間の経過観察期間で統計的に有意な経年変化を認めなかった。NS群における一秒量の平均経年変化量

は $-0.02$  L/yearであったのに対しCS群のそれは $-0.06$  L/yearであり、喫煙続行群の一秒量低下量は非喫煙健康成人群の約3倍を示した。禁煙を続けた群 (PS群) における一秒量の経年変化量は $-0.03$  L/yearであり、非喫煙群のそれと有意差を認めなかった。

### 2) HRCT の経年変化

呼気位で撮影したHRCT画像においては如何なる部位で得られた定量指標においても有意な経年変化を認めなかった (Figs. 1 and 2)。吸気位で得られた上肺野MLD

Table 2. Pulmonary function parameters at entry to the study and annual changes

	Nonsmokers		Current smokers		Past smokers	
	Initial	Change	Initial	Change	Initial	Change
FVC	$3.5 \pm 1.2$	$-0.03 \pm 0.05$	$3.3 \pm 1.0$	$0.01 \pm 0.07$	$3.1 \pm 1.3$	$-0.01 \pm 0.04$
FEV <sub>1</sub>	$2.7 \pm 1.9$	$-0.02 \pm 0.01$	$2.2 \pm 2.1$	$-0.06 \pm 0.02^{*}$	$1.8 \pm 2.2$	$-0.03 \pm 0.03^{+}$
FEV <sub>1</sub> %	$81 \pm 9$	$0.01 \pm 0.4$	$64 \pm 19^{*}$	$1.2 \pm 1.0$	$52 \pm 20^{*}$	$0.6 \pm 0.3$
FRC	$3.3 \pm 1.1$	$0.01 \pm 0.03$	$3.7 \pm 0.8$	$0.03 \pm 0.05$	$4.1 \pm 1.1$	$-0.02 \pm 0.03$
RV/TLC	$32 \pm 6$	$-0.6 \pm 0.7$	$40 \pm 11$	$-0.1 \pm 0.3$	$44 \pm 13^{*}$	$0.3 \pm 2.3$
D <sub>LCD</sub> /V <sub>A</sub>	$5.5 \pm 1.2$	$-0.07 \pm 0.03$	$4.5 \pm 1.5$	$0.07 \pm 0.07$	$3.6 \pm 1.8^{*}$	$0.07 \pm 0.07$
$\dot{V}_{25}$	$1.3 \pm 0.7$	$-0.003 \pm 0.01$	$0.7 \pm 0.6$	$0.03 \pm 0.03$	$0.5 \pm 0.6$	$0.01 \pm 0.02$
PaO <sub>2</sub>	$89 \pm 12$	$0.3 \pm 0.9$	$81 \pm 11$	$0.1 \pm 0.6$	$80 \pm 10$	$0.4 \pm 0.7$
PaCO <sub>2</sub>	$40 \pm 2$	$-0.07 \pm 0.4$	$40 \pm 4$	$-0.4 \pm 0.2$	$43 \pm 5$	$-0.3 \pm 0.1$

Values are mean  $\pm$  SD. Initial: values at entry to the study. Change (/year): annual changes obtained for the 5-year observation period. +: differing from zero. \*: differing from values for nonsmokers.

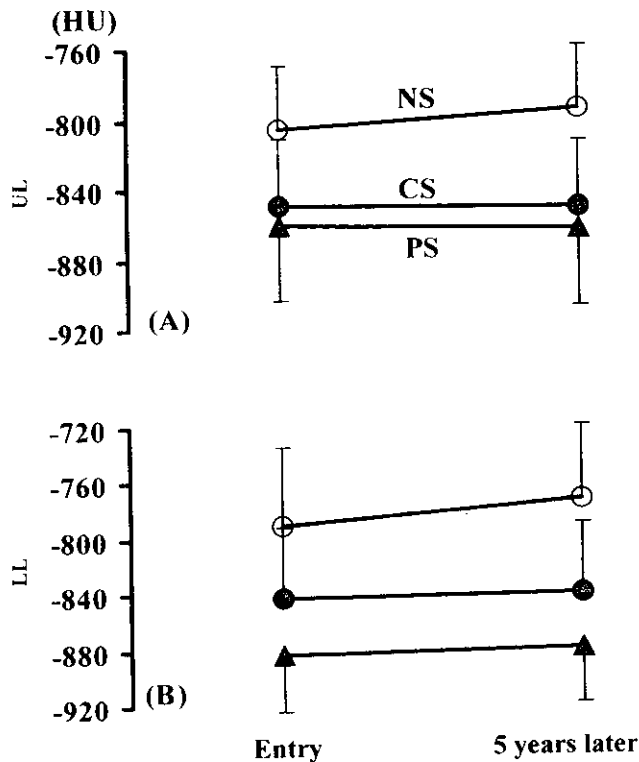


Fig. 1. Longitudinal changes in expiratory MLD for upper (UL) and lower (LL) lung fields during 5-year follow-up period. NS (○): nonsmokers. CS (●): current smokers. PS (▲): past smokers. Values are mean  $\pm$  SD.

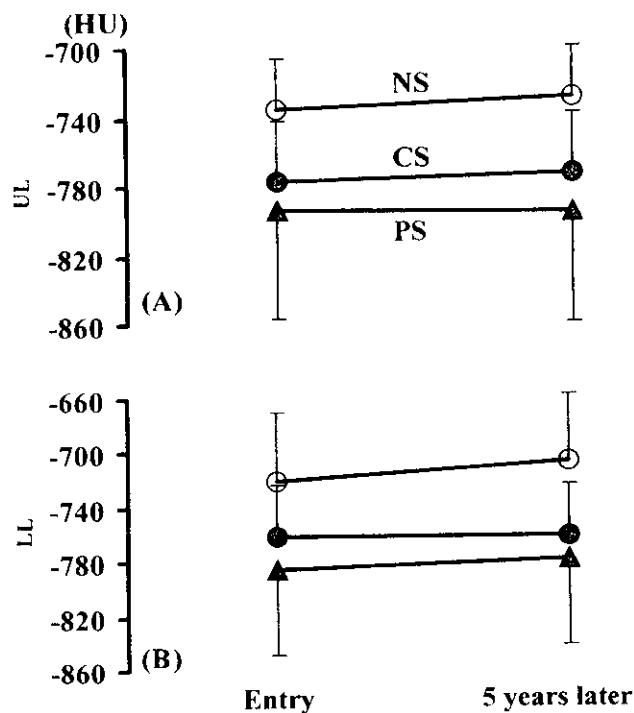


Fig. 2. Longitudinal changes in expiratory HIST for upper (UL) and lower (LL) lung fields. NS (○): nonsmokers. CS (●): current smokers. PS (▲): past smokers. Values are given as mean  $\pm$  SD.

は解析の対象としたどの群にあっても経年変化を示さなかったが、中肺野のMLDは5年間の経過観察でCS群でより正の方向に、PS群にあってはより負の方向に推移した (Fig. 3)。PS群の中肺野で観察された傾向は下肺野においても認められた。NS群にあっては上、中、下肺野何れの部位でも吸気MLDは有意な経年変化を示さなかった。

吸気位で得られたHISTの経年変化に関する傾向はMLDと質的に同様であった (Fig. 4)。

NS群の%LAAは中肺野、下肺野において5年間の経過観察で有意に増加したが上肺野では経時的に変化しなかった (Fig. 5)。CS群の%LAAは上、中、下肺野の全ての部位で経時的に増加したが、上肺野での増加が他部位に比べて大きかった。PS群の%LAAも全ての部位で経時的に増加し、驚くべきことにその増加の程度はCS群のそれと統計学的に同等であった。

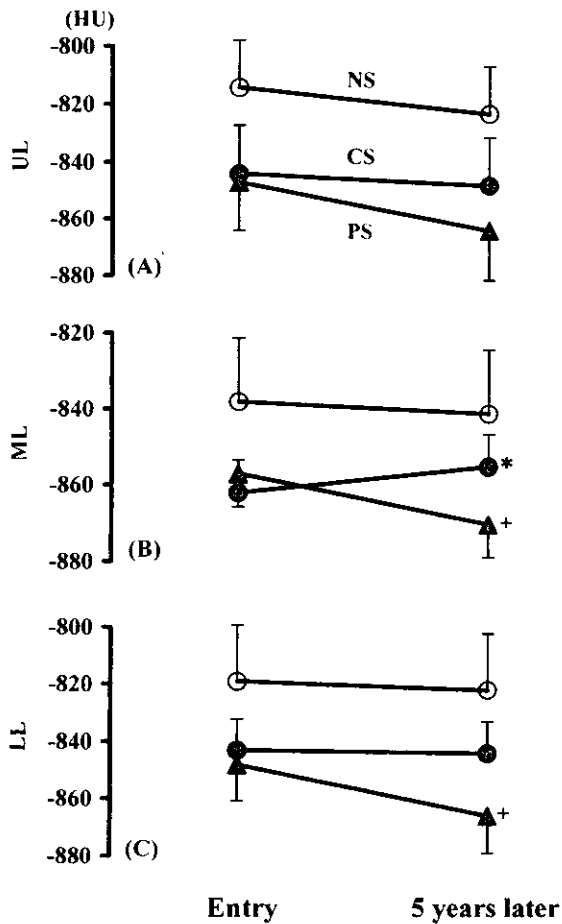


Fig. 3. Longitudinal changes in inspiratory MLD for upper (UL), middle (ML), and lower (LL) lung fields during 5-year follow-up period. NS (○) : nonsmokers. CS (●) : current smokers. PS (▲) : past smokers. Values are mean  $\pm$  SD. \* : significant increase over 5 years. + : significant decrease over 5 years.

## 考案・結論

HRCTの定量指標にあつて、%LAAは加齢に伴う気腔の拡大あるいは気腔破壊を伴う病的気腫性変化による低密度領域を反映する形態指標と仮定できる<sup>6-8)</sup>。一方、MLDは肺野の平均密度を示すので低密度領域に加え末梢気道閉塞あるいはその周辺の微細線維化に起因する高密度領域によっても変化する形態指標と考えられる<sup>9)</sup>。HISTはMLDと質的に同様の形態指標と考えることができる。非喫煙健常成人 (NS群) におけるHRCT指標の変化は中肺野、下肺野の%LAAのみに認められた (Fig. 5)。これらの所見は加齢による気腔拡大は主として中肺野、下肺野に発生し、上肺野は他の部位に較べて加齢現象に対して抵抗性であることを示唆する。

喫煙続行群 (CS群) にあつては種々のHRCT定量指標が経年的に増悪した (Figs. 3, 4 and 5)。%LAAは

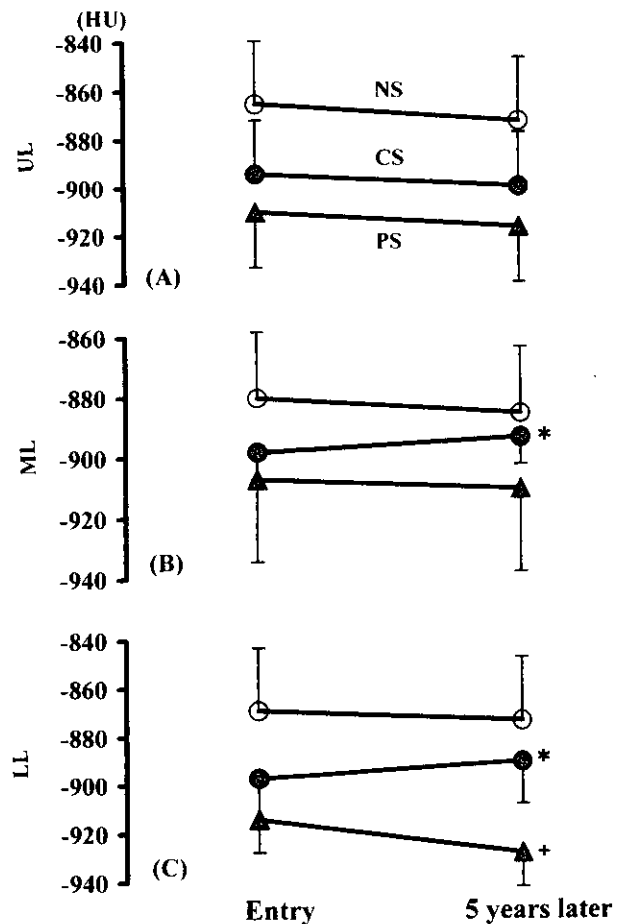


Fig. 4. Longitudinal changes in inspiratory HIST for upper (UL), middle (ML), and lower (LL) lung fields during 5-year follow-up period. NS (○) : nonsmokers. CS (●) : current smokers. PS (▲) : past smokers. Values are mean  $\pm$  SD. \* : significant increase over 5 years. + : significant decrease over 5 years.

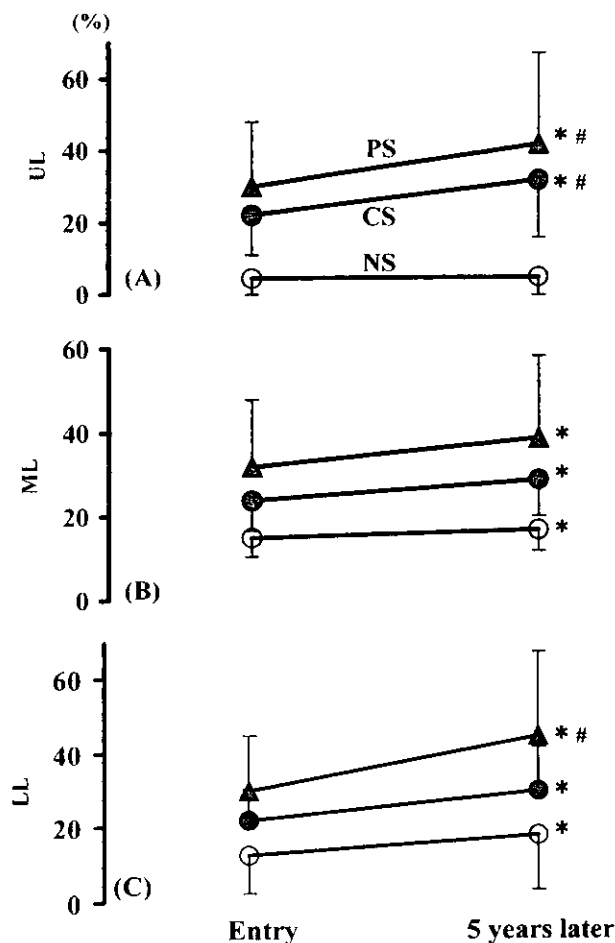


Fig. 5. Longitudinal changes in %LAA for upper(UL), middle(ML), and lower(LL) lung fields. NS(○) : nonsmokers. CS(●) : current smokers. PS(▲) : past smokers. Values are mean  $\pm$  SD. \* : significant increase over 5 years. # : the slope is larger than that for nonsmokers.

全肺野で増悪したが上肺野での増加程度が最も大きかった (Fig. 5)。一方、吸気時で得られたCS群のMLD、HISTは経過観察中に中肺野、下肺野で正の方向に移動した (Fig. 3 and 4)。CS群における%LAAとMLDあるいはHISTの動態は一見矛盾した所見に見えるが、そうではない。MLD、HISTは気腫化に起因する低密度領域の増加によって負の方向に移動するが、末梢気道閉塞/微細線維化に伴う高密度領域の増加によって正の方向に移動するはずである。即ち、CS群の解析結果は、喫煙の続行によって上肺野を中心に気腫化が増悪するのに加え、中肺野、下肺野を中心に微細線維化を含む末梢気道病変が増悪することを示唆する。

禁煙群 (PS群) において最も特記すべき所見は、全肺野の%LAAが喫煙続行群と同様に経年的に増加を示したことである (Fig. 5)。PS群では禁煙を確実に遵守して

いたので、この群における%LAAの増加は気腫病変が増悪したためではなく加齢に伴う気腔拡大の病的増加と考えるべきであろう。即ち、長期の喫煙は肺実質の加齢に起因する気腔拡大に対する感受性を病的に増加させ、この感受性の増加はたとえ禁煙しても5年以内には消失しないことを意味する。一方、PS群にあってCS群と質的に異なる所見は、中肺野、下肺野のMLD、HIST値が経過観察中に負の方向に移動したことである (Figs. 3 and 4)。この結果は喫煙の続行は中肺野、下肺野における末梢気道病変/微細線維化を増悪させるのに対し禁煙はそれを改善させることを示唆する。禁煙群にあって一秒量の経年低下量が抑制されたが、これは末梢気道病変が可逆的に改善した結果と考えることができる (Table 2)。

#### 参考文献

- 1) Xu X., D.W. Dockery, J.H. Ware, F.E. Speizer, and B.G. Jr. Ferris. 1992. Effects of cigarette smoking on rate of loss of pulmonary function in adults: a longitudinal assessment. *Am. Rev. Respir. Dis.* 146 : 1345-1348.
- 2) Tashkin D.P., R. Detels, M. Simmons, H. Liu, A.H. Coulson, J. Sayre, and S. Rokav. 1994. The UCLA population studies of chronic obstructive respiratory disease: XI. Impact of air pollution and smoking on annual change in forced expiratory volume in one second. *Am. Rev. Respir. Dis.* 149 : 1209-1217.
- 3) Sherrill D.L., C.J. Holberg, P.L. Enright, M.D. Lebowitz, and B. Burrows. 1994. Longitudinal analysis of the effects of smoking onset and cessation on pulmonary function. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 149 : 591-597.
- 4) Anthonisen N.R., J.E. Connett, J.P. Kiley, M. D. Altose, W.C. Bailey, A.S. Buist, W.A. Jr. Conway, P.L. Enright, R.E. Kanner, P. O'Hara, G.R. Owens, P.D. Scanlon, D.P. Tashkin, and R.A. Wise. 1994. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV<sub>1</sub>. The lung health study. *J. Am. Med. Assoc. (JAMA)* 272 : 1497-1505.
- 5) Burchfiel C.M., E.B. Marcus, J.D. Curb, C.J. Maclean, W.M. Vollmer, L.R. Johnson, K. Fong, B.L. Rodriguez, K.H. Masaki, and A.S. Buit. 1995. Effects of smoking and smoking cessation

- on longitudinal decline in pulmonary function. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 151 : 1778-1785.
- 6) Soejima, K., K. Yamaguchi, E. Kohda, K. Takeshita, Y. Ito, H. Matsubara, T. Oguma, T. Inoue, Y. Okubo, K. Amakawa, H. Tateno, and T. Shiomi. Longitudinal follow-up study of smoking-induced lung-density changes by high-resolution computed tomography. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2000, in press.
- 7) Gevenois, P.A., V. de Maertelaer, P. de Vuyst, J. Zanen, and J.C. Yernault. 1995. Comparison of computed density and macroscopic morphometry in pulmonary emphysema. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 152 : 653-657.
- 8) Gierada D.S., R.M. Slone, K.T. Bae, R.D. Yusen, S.S. Lefrak, and J.D. Cooper. 1997. Pulmonary emphysema : comparison of preoperative quantitative CT and physiological index values with clinical outcome after lung volume reduction surgery. *Radiology.* 205 : 235-242.



# CTによるCOPDの肺気腫と気道病変の計測

三嶋 理晃<sup>1)\*</sup> 中野 恭幸<sup>2)</sup> 室 繁郎<sup>2)</sup> 阪井 宏彰<sup>1)</sup>  
 平井 豊博<sup>3)</sup> 月野 光博<sup>2)</sup> 西村 浩一<sup>2)</sup> 伊藤 春海<sup>4)</sup>  
 宮岡 史代<sup>1)</sup> 清水 孝一<sup>2)</sup> 中村 敬哉<sup>2)</sup> 陳 和夫<sup>1)</sup>  
 中村 孝志<sup>1)</sup>

## はじめに

COPD (慢性閉塞性肺疾患) は肺気腫病変と気道病変による気流制限が特徴である。CTでの低吸収領域の肺野に対する面積比 (LAA %) は肺気腫病変の程度を反映するとされている<sup>1,2)</sup>。しかし、CTを用いたCOPDにおける気道病変に関する報告はない。そこで私共は気道dimensionを評価するプログラムを作成してCOPD群と正常群の比較をし、さらに肺機能に対してLAA %と気道dimensionがどのような相互依存性を持つかを検討した。

## 対象と方法

対象はCOPD群94例と正常群20例であった。COPD群はATSの診断基準<sup>3)</sup>を満たすもので1秒率 (Gaensler) が70%以下のものとした。また正常例は呼吸器症状がなく、%肺活量および%1秒量が共に80%以上のものとした。表-1に患者背景を示す。両群共、全例男性であり、喫煙歴を有していた。喫煙歴・年齢は両群に差を認めなかった。解析対象は、解剖学的に同定しやすく、断面が直角に切られる右B<sup>1</sup>気管支とした。Helical CTを用いて、撮像条件は電圧120KV・電流50mA・ビーム幅3mm・移動速度3mm/rotation・画像再構成幅2mmとした。気道内腔面積 (Ai)、気道壁厚 (T) を求め、これより、気道壁厚 (T) の気道外径 (D) に対する比 (T/D ratio) および、気道壁面積の気道全断面積に対する百分率 (WA %) を求めた。LAA %の算出にはHRCTを用い、日本呼吸器病学会のガイドラインに準じた撮像条件で、上・中・下

表-1 対象の背景

	COPD (n = 94)	Normal (n = 20)	p value
	Mean ± SD	Mean ± SD	
Age (years)	68.6 ± 6.8	63.6 ± 16.5	N.S.
Smoking Index (pack · year)	73.5 ± 42.6	58.3 ± 44.5	N.S.
Height (cm)	161.3 ± 6.3	165.6 ± 7.5	0.0163
Weight (kg)	55.2 ± 7.4	64.0 ± 7.6	< 0.0001
BSA (m <sup>2</sup> )	1.59 ± 0.11	1.72 ± 0.13	< 0.0001
VC (% pred)	90.1 ± 21.1	113.6 ± 14.5	< 0.0001
FEV <sub>1</sub> (% pred)	43.6 ± 17.1	111.1 ± 8.8	< 0.0001
FEV <sub>1</sub> /FVC (%)	37.9 ± 10.9	74.5 ± 8.3	< 0.0001
PEFR (% pred)	58.0 ± 21.2	106.3 ± 26.1	< 0.0001
DLCO/VA	3.67 ± 1.26	4.47 ± 0.85	0.0017

肺野の平均をとした<sup>4)</sup>。

## 結果

図-1にCOPD群と正常群における内腔面積 (Ai) と気道壁厚 (T) を各々BSA (体表面積)、BSA<sup>0.5</sup>で正規化した後の比較を示す。COPD群では正常群に比して有意にAi/BSAが小さく、T/BSA<sup>0.5</sup>が大きかった (P < 0.05)。図-2にT/D ratioとWA %の結果を示すが、両指標共、COPD群では正常群に比して有意に大きかった。表-2に全症例におけるCT指標と肺機能との相関を示す。初めの2項は、LAA %・WA %と肺機能との単相関を示す。3項目にはmultiple regression analysisの結果を示し、LAA %にWA %という情報を追加したときに相関がどうなるかを示している。DLCO/VAでは、WA %を付加しても相関係数が改善されないのに対してFEV<sub>1</sub>、FEV<sub>1</sub>/FVC、PEFRなどの気流制限を示す指標では、LAA %にWA %を付加すると有意に相関が改善されることが示された。

1) 京都大学医学部付属病院理学療法部  
 2) 同呼吸器内科  
 3) 滋賀成人病センター呼吸器外科  
 4) 福井医科大学放射線科  
 \* 「呼吸不全」調査研究班 分担研究者

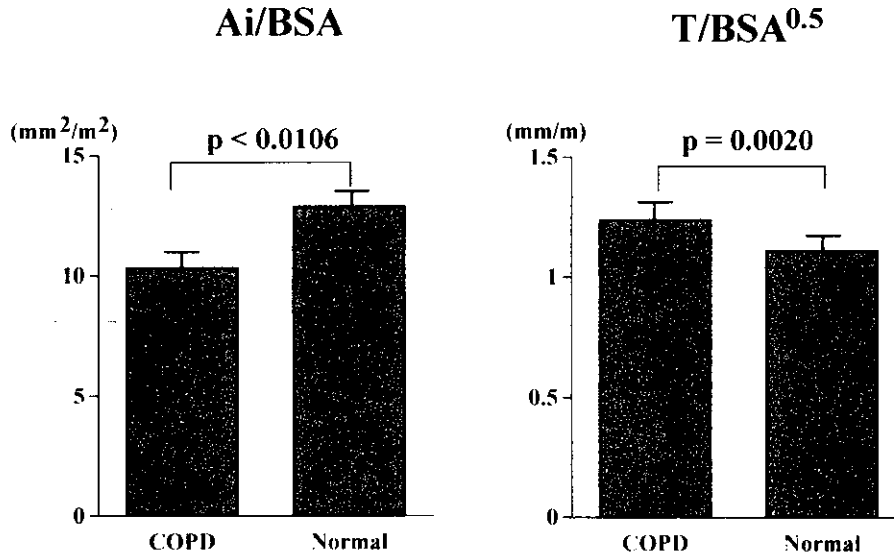


図-1 COPD群と正常群におけるAi/BSAとT/BSA<sup>0.5</sup>の比較 (バーはSEを示す)

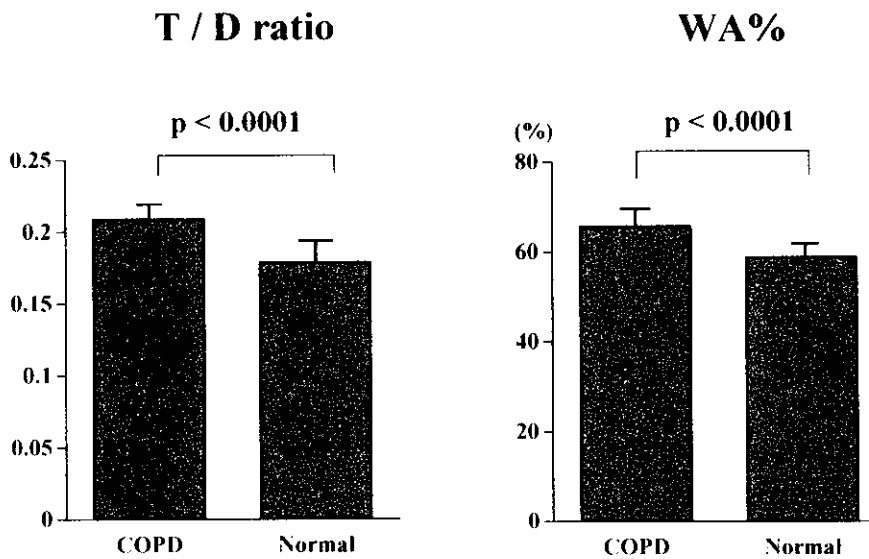


図-2 COPD群と正常群におけるT/D ratioとWA%の比較 (バーはSEを示す)

表-2 全症例におけるCT指標と肺機能の相関

	Univariate regression Analysis		Multiple regression analysis
	LAA %	WA %	LAA % and WA %
FEV <sub>1</sub> (% predicted)	-0.529 *	-0.338 *	0.659 *
FEV <sub>1</sub> /FVC (%)	-0.650 *	-0.192 †	0.700 *
PEFR (% predicted)	-0.395 *	-0.487 *	0.660 *
DLCO/VA (ml/min/mmHg/l)	-0.683 *	0.030 †	N.A.

\* :  $p < 0.001$ , † : not significant.

N.A.; Stepwise multiple regression analysis showed no additional predictive value of including WA %

## 考案

COPDは肺気腫と慢性気管支炎とで構成されるが、前者は肺胞領域の破壊を特徴とする病理学的診断であり、後者は気道病変に伴う喀痰の増加を特徴とする症候学的診断であるために両者を同じ観点で論じる事は困難であった。これに対して最近のCTの著しい進歩により、CT画像で肺気腫病変は低吸収領域として捕らえられるようになり、一方気管支病変は気道の内径や気道壁の厚みの変化として捕らえられる可能性が出てきた。今回の検討で、COPDは正常に比して気道内径が狭く、気道壁厚が増大していること、またその結果としてWA%の増大していることが分かった。これは、COPDの中の気管支病変が存在する患者における、気管支の炎症にもとづく、気道平滑筋の肥厚や粘液腺の肥厚などのremodellingを反映しているものと考えられる。肺気腫病変の程度を示すLAA%に気道病変の指標であるWA%の情報を追加しても肺のガス交換面積を反映するDLCO/VAとの相関に改善が認められなかったことは、肺気腫の評価にはLAA%が必要十分である事を示している。一方、COPD全体の特徴である気流制限を示す肺機能の指標において、LAA%にWA%を追加する事により肺機能との相関が改善された事は、LAA%とWA%が肺気腫病変・気管支病変を各々反映する事により、相補的にCOPDの気流制限すなわち閉

塞性障害を説明できる事を示している。このことは、CTを用いてCOPDにおける肺気腫病変と気管支病変を弁別できる可能性を示唆しており、COPDの病因の解明・治療法の選択などに有用であると考えられた。

## 文献

- 1) Sakai N, Mishima M, Nishimura K, et al: An automated method to assess the distribution of low attenuation area on CT scans in chronic pulmonary emphysema. Chest 1994; 106 (5): 1319-1325.
- 2) Mishima M, Hirai T, Itoh H, et al: Complexity of terminal airspace assessed by lung CT in normal subjects and patients with chronic obstructive pulmonary disease. Proc Natl Acad Sci 1999; 96: 8829-8834.
- 3) ATS Statement: Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: S77-S83.
- 4) 日本呼吸器病学会 COPDガイドライン作成委員会編: COPD (慢性閉塞性肺疾患) 診断と治療のためのガイドライン. メディカルレビュー社. 1999; pp14-pp18.

# 当院の肺気腫患者の臨床的検討 - HRCT の視覚的評価法を中心に

児玉 昌身 木村謙太郎\* 石原 英樹 長谷川克子  
田村 慶朗 相谷 雅一 川幡 誠一

## はじめに

肺気腫患者の診断における HRCT の意義はすでに確立され CT 値を用いた評価法や視覚的評価法により重症度の分類が試みられている。CT 値を用いた評価法は施設により実施不可能な場合があり今回我々は特別な設備のいない視覚的評価法を用い一般臨床で用いられる疾患評価因子との関連によりその有用性を検討した。

## 対象と方法

1998 年 11 月から 1999 年 11 月までに当科を受診した初診患者で HRCT と精密呼吸機能検査を実施した 46 名（男性 43 名、女性 3 名）に 1997 年より当科で作成している肺気腫患者データベースより HRCT と精密呼吸機能検査を実施している女性肺気腫患者 44 名（平均年齢 72.5 歳、非喫煙者 3 名）と若年発症肺気腫患者 29 名（平均年齢 61.7 歳、非喫煙者 3 名）を加えた 110 名を対象とした。

精密肺機能検査にて Flow-volume curve、spirogram、肺拡散能を測定した。このうち FEV<sub>1.0</sub>、VC、RV/TLC、% DLco、DLco/VA と HRCT による指標との相関を検討した。Hugh-Jones score と HRCT による指標との相関についても検討した。動脈血酸素分圧、動脈血二酸化炭素分圧と HRCT による指標との相関も検討した。HRCT 検査は SIEMENS 社 Somatom plus と Somatom plus 4 を用いウインドーレベル 700HU、ウインドー幅 1200HU、ビーム幅 1mm、120KV、200mA で行った。撮影は背臥位、深吸気の状態で行った。HRCT の評価は Goddard らによる 5 段階視覚的評価法を用いスコア化した。（左右上中下肺野について 0 点から 4 点の 5 段階にスコア化しその合計点数を visual score (VS) とした。）VS は患者背景を全く知らない当科の医師 2 名により決定した。

解析は、対象患者の基礎データは unpaired t-test を用い VS と評価因子との関係は単相関分析を行い Fisher の r の z 変換により p 値を算出した。p 値は 0.05 以下を有意とした。

## 結果

### (1) 患者背景 (表 1)

全体の平均年齢は 68.9 歳で女性患者群が平均 72.5 歳と高齢者が多かった。若年発症型の喫煙者は平均 61.1 歳と有意に若かった。Hugh-Jones score は若年型非喫煙者群で全体と女性患者群より低かった。PCO<sub>2</sub>、PO<sub>2</sub> に関しては各群に差は認められず準呼吸不全から呼吸不全の状態であった。VS も各群間に差はなかった。FEV<sub>1.0</sub> は若年型喫煙者群で全体と女性患者群より有意に低値であった。VC は女性患者群で有意に小さく若年型喫煙群で大きかった。RV/TLC は各群間に差はなかった。% DLco と DLco/VA は女性患者群に比して若年型非喫煙者群で高かった。（表 1）

### (2) VS との相関 (表 2)

Hugh-Jones score は患者全体では p 値 0.0173 と有意であったが各群での相関は認めなかった。FEV<sub>1.0</sub> では全体と女性患者群で p 値 0.0003 と有意であった。女性患者群で r = -0.509 と相関を認めた。（図 1）VC と RV/TLC は各群で相関は見られなかった。% DLco では p 値は全体 < 0.0001、女性患者群 0.0087、若年発症型患者群 0.0013 と有意で若年発症型患者群で r = -0.607 と相関を認めた。（図 2）DLco/VA では p 値は全体 < 0.0001、女性患者群 0.0003、若年発症型患者群 < 0.0001 と有意であり全体 r = -0.537、女性患者群 r = -0.569、若年発症型患者群 r = -0.729 と各群で相関を認めた。（図 3）

大阪府立羽曳野病院

\* 「呼吸不全」調査研究班 分担研究者

(表1) 対象患者の基礎データ

	全体 (n = 110)		女性 (n = 44)		若年型 (n = 29)			
					喫煙者 (n = 26)	非喫煙者 (n = 3)		
年齢	68.9 ± 9.8	(n = 110)	72.5 ± 8.7	(n = 44) *	61.1 ± 10.0	(n = 26) *	1.33 ± 0.58	(n = 3) ***
Hugh Jones	3.06 ± 0.98	(n = 110)	3.27 ± 0.79	(n = 44)	3.00 ± 1.02	(n = 26)	67.2 ± 1.8	(n = 3)
PCO <sub>2</sub>	43.3 ± 9.1	(n = 82)	44.9 ± 10.7	(n = 41)	42.7 ± 7.3	(n = 20)	38.9 ± 5.7	(n = 3)
Visual score	68.8 ± 11.9	(n = 82)	67.1 ± 12.8	(n = 41)	68.9 ± 13.9	(n = 20)	66.1 ± 8.6	(n = 3)
PO <sub>2</sub>	13.1 ± 5.9	(n = 110)	13.4 ± 5.7	(n = 44)	13.5 ± 5.8	(n = 26)	13.0 ± 3.6	(n = 3)
FEV <sub>1.0</sub> %	41.3 ± 11.9	(n = 110)	40.9 ± 9.9	(n = 44)	35.4 ± 11.3	(n = 26) ***	39.4 ± 11.7	(n = 3)
VC	2.62 ± 0.90	(n = 105)	1.92 ± 0.58	(n = 42) *	3.05 ± 0.86	(n = 26) ***	2.17 ± 0.59	(n = 3)
RV/TLC	48.7 ± 11.3	(n = 86)	53.3 ± 11.2	(n = 35) *	47.7 ± 10.5	(n = 21)	55.1 ± 7.6	(n = 3)
%DLco	62.7 ± 24.9	(n = 86)	56.5 ± 22.2	(n = 35)	63.4 ± 21.5	(n = 21)	86.1 ± 24.4	(n = 3) **
DLco/VA	2.81 ± 1.14	(n = 86)	2.57 ± 0.95	(n = 35)	2.88 ± 1.11	(n = 21)	4.06 ± 1.36	(n = 3) **

平均±標準偏差 (S.D)

\* : p &lt; 0.05 vs 全体

\*\* : p &lt; 0.05 vs 女性

(表2)

	全体 (n = 110)		女性 (n = 44)		若年型 (n = 29)	
	相関係数	p 値	相関係数	p 値	相関係数	p 値
Hugh Jones	0.226	0.0173	-0.097	0.5325	0.24	0.2112
FEV <sub>1.0</sub> %	-0.263	0.0054	-0.509	0.0003	-0.339	0.072
VC	-0.166	0.09	-0.262	0.0941	-0.148	0.4473
RV/TLC	0.208	0.0532	0.267	0.1156	0.061	0.7805
%DLco	-0.47	< 0.0001	-0.433	0.0087	-0.607	0.0013
DLco/VA	-0.537	< 0.0001	-0.569	0.0003	-0.729	< 0.0001

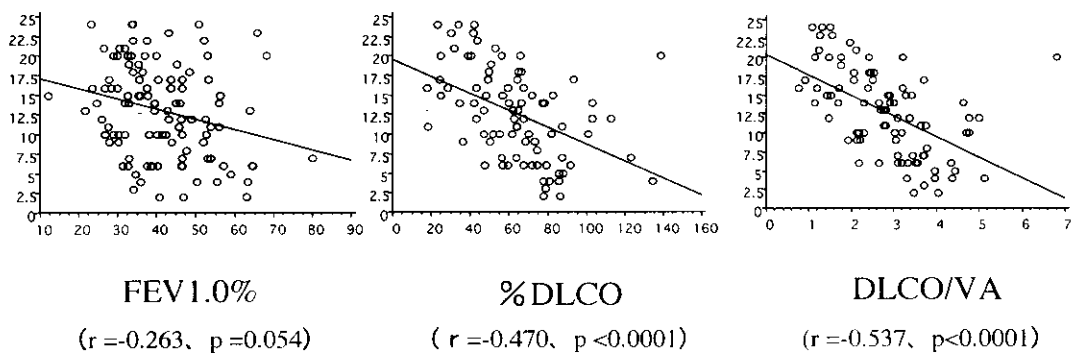


図1. 患者全体の評価因子とvsの相関

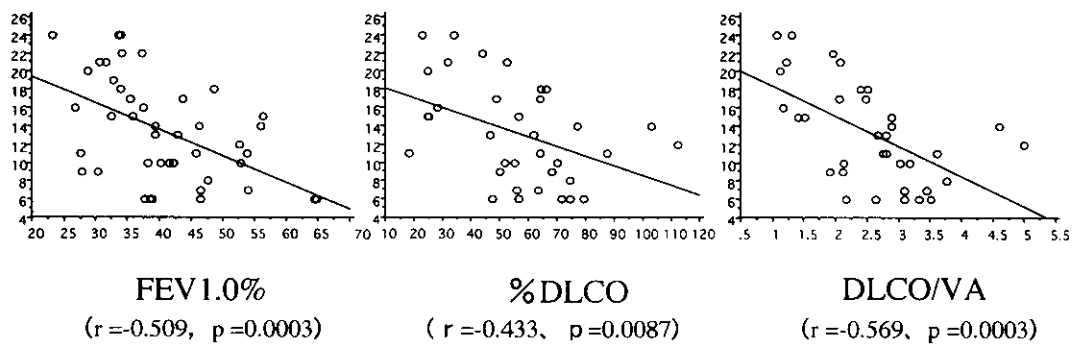


図2. 女性患者の評価因子と vs の相関

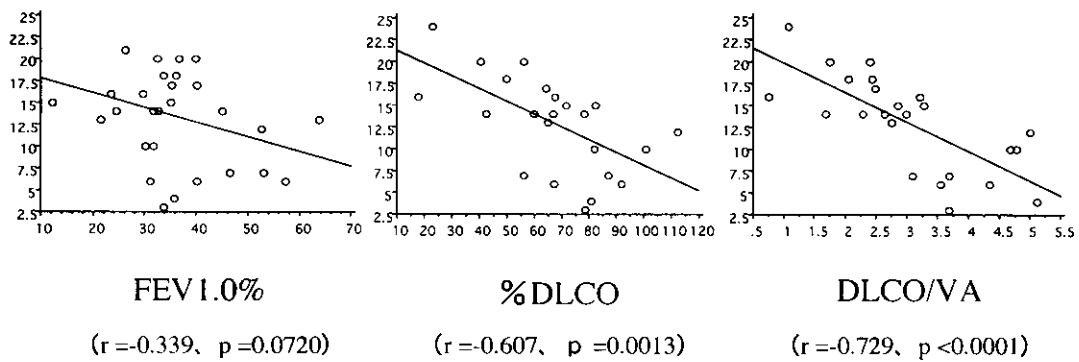


図3. 若年発症患者の評価因子と vs の相関

## 考察

以前からHRCTの評価についてはCT値を用いた重症度評価と Visual scoreによる重症度評価の有用性について検討されてきたが再現性や客観性の点からCT値を用いた重症度評価法がより評価されてきた。我々は今回簡便に用いることのできる視覚的評価法の有用性を検討するため臨床評価因子との関連を検討した。全体ではFEV<sub>1.0</sub>との相関は認められるが弱くDLco/VAとは強い相関を認めた。一方女性患者だけに限定するとFEV<sub>1.0</sub>と強い相関を認めた。若年発症患者ではFEV<sub>1.0</sub>との相関は認められないが%DLcoやDLco/VAと非常に強い相関を認めた。RV/TLCに関しては相関がなかった。このことは、VSは肺泡破壊は良く反映するがair flow limitationの評価には不十分であることを示しているのかもしれない。基本的には既に報告されている結果とほぼ同じであったが、若年発症型や女性患者に分け各々解析したところ異

なった評価因子と相関が見いだされた。このことは肺気腫の病理学的変化との関連などを疑わせ非常に興味深い。

## 参考文献

- 1) Goddard PR, Nicholson EM, Laszo G, et al, Computed tomography in pulmonary emphysema. Clin Radiol 33: 379-387, 1992.
- 2) 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10年研究報告書: 1-5、1998.
- 3) 中野 博、櫻田祐一、川村治子他: X線CTの肺気腫診断における有用性-肺気腫、SABとの対比 日胸疾会誌 26: 602-611、1988.
- 4) 江田清一朗、久保恵嗣、小林俊夫他: 肺気腫のヘリカルCT所見と肺機能の相関 厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班、平成7年研究報告書: 63-66、1995.

# 呼吸リハビリテーションの効果と今後の課題に関する研究

宮川 哲夫\*

## 研究要旨

呼吸リハビリテーションの効果には、①呼吸器症状（呼吸困難感、咳、痰など）の緩和、②運動耐容能や達成能力の改善、③ADL・HRQLの改善、④呼吸器疾患やその管理に関する知識の増加、⑤病態の安定、⑥入院頻度・期間や医療費の減少、⑦延命効果、（心理社会的症状の改善などがあげられる。一般に、運動療法を中心とした欧米の呼吸リハビリテーションでは、呼吸機能や動脈血ガスは改善しないが、呼吸筋機能、運動耐容能は改善している。それに比べ、我々の研究では、呼吸機能、動脈血ガス、呼吸筋機能、運動耐容能においても改善を認めた。その理由として、呼吸筋力、胸郭可動域の改善に伴う肺メカニクスの改善と、それに伴う運動耐容能の改善をあげることができる。また、呼吸リハビリテーションの効果は栄養状態に関連していることが示唆され、包括的呼吸リハビリテーションプログラムの中では呼吸理学療法、栄養療法が重要な構成要素であると思われ、我が国における呼吸リハビリテーションガイドラインの確立が必要である。

## はじめに

呼吸リハビリテーションの効果には、①呼吸器症状（呼吸困難感、咳、痰など）の緩和、②運動耐容能や達成能力の改善、③ADL・HRQLの改善、④呼吸器疾患やその管理に関する知識の増加、⑤病態の安定、⑥入院頻度・期間や医療費の減少、⑦延命効果、⑧心理社会的症状の改善などがあげられる。しかし、運動療法を中心とした欧米の呼吸リハビリテーションでは、呼吸機能や動脈血ガスは改善しないが、呼吸筋機能、運動耐容能は改善すると報告されている。我々の呼吸理学療法を中心とした呼吸リハビリテーションプログラムを用いて、1)慢性呼吸不全を対象とした呼吸リハビリテーションの効果、2)慢性気管支喘息を対象とした呼吸リハビリテーション

の効果、3)呼吸リハビリテーションの効果と栄養の関連について検討したので報告する。

## 対象および方法

1)慢性呼吸不全57例（肺気腫43例、結核後遺症7例、肺線維症5例、気管支拡張症2例）を対象に外来を中心とした6週間の呼吸リハビリテーションを行った。そのプログラムには呼吸理学療法を中心に、①リラクゼーション、②腹式呼吸と口すぼめ呼吸（1kgの砂のうを使用し1日2回（朝、夜）10分間施行）、③日常生活に呼吸法を活かす方法の指導、④胸郭可動域訓練として呼吸筋ストレッチ体操を1~3回/日、棒体操を3~5回/日、肋骨の捻転法、⑤運動療法として上肢筋トレーニング、下肢筋トレーニング、歩行訓練（6分間歩行距離から歩行スピードを処方し、20~30分/日）、⑥パニックコントロール、⑦排痰法、⑧日常生活指導を行った。施行前後で、呼吸機能、呼吸筋力、動脈血ガス、胸郭拡張差、6分間歩行距離（6MD）、HRQL（Gyatteの慢性呼吸器疾患質問票（CRQ））を測定した。さらに重症度からみた効果を知るためにHugh-Jonesの息切れの分類を用いて比較検討した。2)慢性気管支喘息17例を対象に同様の呼吸リハビリテーションを施行した。いずれも薬物療法を受けているにもかかわらず、個人のpeak flow値がpersonal bestに達していない症例である。施行前後で、呼吸機能、呼吸筋力、胸郭拡張差、6分間歩行距離、HRQL（可部による気管支喘息QOLに関する調査アンケート）を測定した。3)慢性呼吸不全25例（肺気腫10例、結核後遺症9例、びまん性汎細気管支炎2例、気管支喘息2例、後側彎症1例）を対象に同様の呼吸リハビリテーションを行い、その長期効果と栄養状態を比較した。栄養状態のパラメータには%IBW、クレアチニン身長係数（CHI）、予後栄養指標（PNI）を用いた。

## 結果

1)呼吸リハビリテーション施行前後で、①呼吸機能ではFVC、FEV<sub>1.0</sub>、%VC、PFR、FRCは有意に改善したが、FEV<sub>1.0</sub>%、V<sub>25</sub>は改善しなかった（表1）。②呼

昭和大学医療短期大学理学療法学科

\*「呼吸不全」調査研究班 分担研究者

吸筋力においてはPImax、PEmaxとも改善した(表1)。  
 ③ 動脈血ガスではPaO<sub>2</sub>は改善したが、PaCO<sub>2</sub>は改善しなかった(表2)。  
 ④ 6分間歩行距離は有意に増加した(表2)。  
 ⑤ 胸郭拡張差は有意に増加した(表2)。  
 ⑥ HRQLに関しては息切れ、疲労、感情、克服において有意に改善した(表3)。  
 ⑦ 重症度からみると呼吸機能や6MDなどの機能的なものの改善はⅢ度、Ⅱ度、Ⅳ度の順に改善がみられたが、HRQLの改善はⅢ度、Ⅱ度、Ⅳ度の順であった(表4)。

2) 呼吸リハビリテーション施行前後で、①呼吸機能ではFVC、FEV<sub>1.0</sub>、%VC、PFR、FRCは有意に改善したが、FEV<sub>1.0</sub>%、V<sub>25</sub>、呼吸抵抗は改善しなかった(表5)。  
 ② 6例のPFRはpersonal bestに達した。  
 ③ 呼吸筋力においてはPImax、PEmaxとも改善した(表6)。  
 ④ 6分間歩行距離は有意に増加した(表6)。  
 ⑤ 胸郭拡張差は有意に増加した(表6)。  
 ⑥ HRQLに関しては発作の頻度、息切れ、精神的緊張、満足度、気分、社会生活の改善を認めた(表7)。

表1：呼吸機能と呼吸筋力の変化 (n = 57)

	前	後	p value
FVC (ℓ)	1.90 ± 0.93	2.11 ± 0.94	0.0001
FEV <sub>1.0</sub> (ℓ)	0.95 ± 0.51	1.02 ± 0.51	0.02
% VC (%)	64.8 ± 26.3	71.8 ± 25.9	0.0001
FEV <sub>1.0</sub> % (%)	55.0 ± 20.9	53.4 ± 19.7	NS
FRC (ℓ)	4.90 ± 1.01	4.79 ± 1.21	0.0001
PFR (ℓ/sec)	2.45 ± 1.76	2.74 ± 1.87	0.0001
V <sub>25</sub> (ℓ/sec)	0.24 ± 0.30	0.26 ± 0.34	NS
PImax (cmH <sub>2</sub> O)	45.3 ± 21.1	58.7 ± 23.5	0.0001
PEmax (cmH <sub>2</sub> O)	57.6 ± 28.4	70.0 ± 31.3	0.0001

表2：動脈血ガス、6分間歩行距離、胸郭拡張差の変化 (n = 57)

	前	後	p value
PaO <sub>2</sub> (Torr)	70.3 ± 11.9	76.7 ± 12.8	0.0001
PaCO <sub>2</sub> (Torr)	48.1 ± 9.4	46.6 ± 10.0	NS
6MD (m)	257.5 ± 150.2	335.2 ± 149.2	0.0001
胸郭拡張差 (cm)			
腋窩部	2.9 ± 1.0	3.8 ± 1.1	0.0001
剣状突起部	3.6 ± 1.1	4.6 ± 1.4	0.0001
第10肋骨部	3.8 ± 1.4	5.1 ± 1.5	0.0001

表3：HRQLの変化 (n = 57)

Chronic Respiratory Disease Questionnaire			
	前	後	p value
息切れ (点)	16.5 ± 6.6	22.5 ± 6.6	0.0001
疲労 (点)	15.8 ± 5.6	20.0 ± 4.8	0.0001
感情 (点)	30.0 ± 10.2	36.2 ± 9.4	0.0001
支配感 (点)	16.5 ± 7.2	21.0 ± 5.8	0.0001

表5：呼吸機能の変化 (n = 15)

	前	後	p value
VC (ℓ)	2.52 ± 0.58	2.77 ± 0.71	0.05
% VC (%)	93.9 ± 16.7	99.6 ± 18.1	0.05
FVC (ℓ)	2.39 ± 0.61	2.53 ± 0.67	0.01
FEV <sub>1.0</sub> (ℓ)	1.52 ± 0.57	1.60 ± 0.60	0.05
FEV <sub>1.0</sub> % (%)	62.6 ± 11.9	60.4 ± 12.7	NS
FRC (ℓ)	3.50 ± 0.63	3.36 ± 0.52	0.05
MEFR (ℓ/s)	0.99 ± 0.68	1.03 ± 0.79	NS
PFR (ℓ/s)	4.03 ± 1.69	4.49 ± 1.87	0.05
V <sub>25</sub> (ℓ/s)	0.40 ± 0.29	0.41 ± 0.32	NS
R <sub>AW</sub> (cmH <sub>2</sub> O/ℓ/s)	6.95 ± 1.78	7.23 ± 1.49	NS

表4：Hugh-Jonesの息切れの分類からみた効果

	Ⅱ度 (n = 19)		Ⅲ度 (n = 25)		Ⅳ度 (n = 13)	
	前	後	前	後	前	後
FVC (ℓ)	2.89 ± 0.67*	3.11 ± 0.66	1.58 ± 0.62*	1.84 ± 0.62	1.07 ± 0.29**	1.19 ± 0.26
% VC (%)	88.5 ± 20.0*	94.2 ± 19.0	59.9 ± 21.2*	69.2 ± 20.9	39.9 ± 8.3**	43.9 ± 7.8
PImax (cmH <sub>2</sub> O)	62.1 ± 19.2*	75.7 ± 25.1	41.7 ± 16.0*	54.2 ± 19.1	27.6 ± 13.8*	42.6 ± 11.1
6MD (m)	406 ± 66*	479 ± 65	255 ± 81*	364 ± 64	46 ± 17*	94 ± 30
PaO <sub>2</sub> (torr)	75.1 ± 6.6*	80.0 ± 6.6	70.0 ± 13.7*	78.7 ± 14.3	64.3 ± 12.2*	68.3 ± 13.3
第10肋骨部胸郭拡張差 (cm)	4.1 ± 1.6*	5.8 ± 1.5	3.8 ± 1.2*	5.1 ± 1.4	3.3 ± 1.3*	4.2 ± 1.1
CRQ	99.2 ± 3.3*	114.3 ± 4.0	78.6 ± 6.4*	98.6 ± 6.3	49.5 ± 5.6*	80.3 ± 7.0

(\* p < 0.001 ; \*\* p < 0.005 )

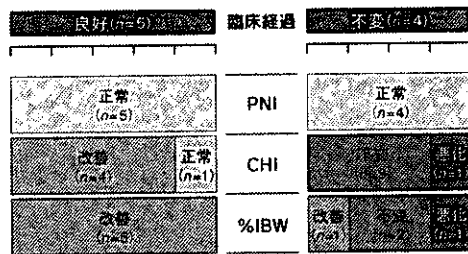


表6：呼吸筋力及び6分間歩行距離の変化

	前	後	p value
PImax (cmH <sub>2</sub> O)	71.7 ± 26.0	81.6 ± 28.8	0.05
PEmax (cmH <sub>2</sub> O)	69.2 ± 24.0	85.2 ± 29.5	0.005
6MD (m)	313.3 ± 65.0	348.7 ± 71.9	0.0001
胸郭拡張差 (cm)			
腋窩部	4.3 ± 1.2	5.4 ± 1.8	0.01
剣状突起部	4.2 ± 1.6	5.9 ± 1.7	0.001
第10肋骨部	3.7 ± 2.0	6.2 ± 2.0	0.001

3) 呼吸リハビリテーションを施行し長期にわたる臨床経過を呼吸リハビリテーション継続9例(8~36ヶ月、平均23.6 ± 10.4ヶ月)と中止15例(0~13ヶ月、平均3.5 ± 3.7ヶ月)に分けて比較してみると、①臨床経過が良好であった12例は%IBW、CHI、PNIが良好に保たれていた(図1)。②臨床経過が悪化した3例では%IBW、CHIは悪化しており、PNIは変わらなかった(図1)。③臨床経過に変化がなかった7例では%IBW、CHIが悪化したものは2例で、PNIは変わらなかった(図1)。

呼吸リハビリテーション継続例(n=9)



呼吸リハビリテーション中止例(n=13)

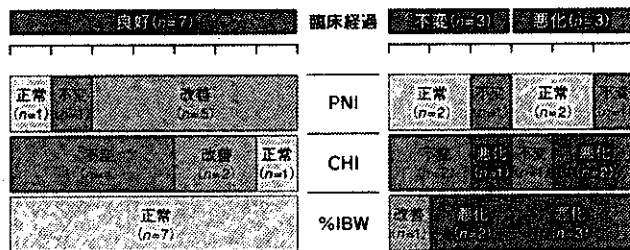


図1：臨床経過と栄養状態

## 考察

欧米の呼吸リハビリテーションプログラムと我々のプログラムの違いは胸郭可動域訓練として呼吸筋ストレッチ体操、棒体操、肋骨の捻転法など胸郭に対するアプローチを含んでいることである。それにより胸郭可動域が有

表7：気管支喘息QOLに関する調査アンケートの変化

① 発作の頻度の低下	7例
② 息切れの改善	7例
③ 精神的緊張の改善	5例
④ 満足度の改善	4例
⑤ 気分の改善	3例
⑥ 社会生活の改善	2例

意に改善し、胸郭のstiffness、呼吸筋力、換気効率が改善し、呼吸機能、運動耐容能、HRQLを改善させるものと思われる。呼吸機能ではvolumeや努力依存性のは改善するが、気道閉塞は改善していない。

肺気腫の肺気量減少療法(LVRS)により吸気仕事量が低下し最大換気能を改善させ、運動耐容能が増大し息切れが改善する生理学的背景には、肺の精弾性が増加し最大呼気流量が増加することと、肺過膨張が減少し横隔膜機能が改善し吸気筋力が増加することの2点が大きい理由としてあげられる<sup>1)</sup>。このLVRSによる機序と我々の呼吸リハビリテーションによる効果の生理学的背景には共通点が認められる。現在、全米肺気腫治療トライアル(NETT)は中等度から重度のCOPDを対象に6~10週間の呼吸リハビリテーションを行った後、LVRSを行う群と行わない群に無作為化した17の多施設研究を、1998年1月から1250人ずつ合計2500人を目標に4~5年間かけて施行しているところである<sup>2)</sup>。これには共通の対象のクライテリア、治療プログラム、生存率や運動耐容能を含んだアウトカムの評価項目を用いている。これにより、LVRSは術後何年間で有効性が継続するかどうか、最も適切な術式は何か、術後数ヶ月のアウトカムをみる最もよい指標は何か、最も有効な対象を決定することが可能かどうかなど、呼吸リハビリテーションとLVRSの効果についての明確な回答が得られるものと思われる。我が国においてもNETTのように共通のクライテリア、評価基準、治療プログラムによる多施設間の無作為化比較対象試験を行うことは必須のことである。

呼吸リハビリテーションの効果と重症度に関してはMedical Research Council(MRC)による息切れの分類で比較してみると、中等度の息切れのあるⅢ度およびⅣ度(FEV<sub>1.0</sub>は0.95 ± 0.32ℓ)では6分間歩行距離は増加するが、重度の息切れのあるⅤ度(FEV<sub>1.0</sub>は0.87 ± 0.41ℓ)では改善していない<sup>3)</sup>。また、CRQにおいてもⅢ度およびⅣ度での改善がⅤ度に比し大きい。しかし、この報告ではⅢ度およびⅣ度は外来で行い、Ⅴ度は在宅

で施行しているの、在宅では多職種によるチームアプローチや患者グループによる教育が不十分であり、motivationが低くなる可能性があげられる。また、V度ではⅢ度およびⅣ度に比しトレーニング強度が低かったことは効果に差が現われた原因と推測することができる<sup>9)</sup>。重症度をstage I：軽度 (FEV<sub>1.0</sub>は基準値の50%以上)、stage II：中等度 (FEV<sub>1.0</sub>は基準値の35~49%)、stage III：重度 (FEV<sub>1.0</sub>は基準値の35%以下) に分類し12週間の呼吸リハを行った結果、6分間歩行距離はstage Iで200.5フィートの増加に対し、stage IIでは238.3フィート、stage IIIでは112.1フィートの増加であった。しかし、CRQでは3群において同じ改善を示し、呼吸リハは重症度に関係なく有効であると報告している<sup>10)</sup>。COPDの障害度は呼吸機能との相関は低いが、MRCの息切れの分類のⅢ度からV度との相関は高く、簡単な障害度の評価に適している<sup>6)</sup>。我々の重症度と呼吸リハの効果に関してはHugh-Jonesの分類でみると、呼吸機能、血液ガス、運動耐容能の改善に関してはⅢ度、Ⅱ度、Ⅳ度の順に改善が大きく、呼吸筋力の改善については3群で差はなく、HRQLの改善に関してはⅣ度、Ⅲ度、Ⅱ度の順に改善が大きかった。この結果から機能的なものの改善は、Ⅲ度が最も効果が現れやすく、Ⅳ度では重症過ぎて改善しにくいと思われる。機能的な改善は少ないものの、HRQLの改善は重症のⅣ度において大きく、軽症のⅡ度で最も改善が少ないのはmotivationが低いことによるものと思われる。すなわち、呼吸リハビリテーションは重症症例においても適応になると思われ、より軽症症例を対象に十分な教育に基づく予防的呼吸リハビリテーションの必要性が考えられる。

COPDの骨格筋の特徴について、筋力および耐久力、酸化酵素活性、筋代謝、筋組成などの面から検討されており、運動耐容能、低栄養、低酸素血症、年齢、呼吸機能、呼吸筋機能、ステロイド、蛋白同化ホルモン、筋トレーニング、運動などとの関連について報告されている<sup>7)</sup>。それによれば一般に、COPDは同年齢の健常人に比べ、骨格筋の筋力低下を認め、その特徴として大胸筋や広背筋などの上肢筋の筋力低下は少なく、大腿四頭筋や下腿三頭筋などの下肢筋の筋力低下が著しい。COPDの骨格筋代謝障害の主な因子は運動不足によるdeconditioningと低酸素血症により形成されている。運動耐容能の低下と呼吸機能障害の相関は低いが、四肢筋の機能障害と運動耐容能の低下の関連は強いとされている。また、低体重のCOPDではクレアチニン身長係数や除脂肪体重は運動耐容能に相関を認め、栄養療法と運動療法の併用は体重の増加のみでなく呼吸筋力や機能の改善を認め、体重増加とbody mass indexの改善、呼吸筋力の増加は予後

予測に強く影響している。下肢筋および上肢筋の筋力強化により筋力とbody mass index、運動耐容能が増加している。さらに、有酸素運動だけを行うよりも有酸素運動と筋力強化の併用により筋力と筋量はより増加していると報告されている<sup>8)</sup>。我々の長期呼吸リハビリテーションの効果と臨床経過及び栄養状態は関連していることが示唆され、包括的呼吸リハビリテーションプログラムの中では呼吸理学療法と栄養療法が重要な構成要素であると思われる。

我が国の呼吸リハビリテーションの取り組みが遅れた理由には、①呼吸リハビリテーションの保険点数がないこと、②呼吸リハビリテーションの実践者が不足していたこと、③専門医の呼吸リハビリテーションの有用性に関するコンセンサスが得られなかったことが主な原因であると思われる。

今後、我が国の呼吸リハビリテーションの課題として、①呼吸リハビリテーションによる長期効果（再入院、医療費、生存率）の検討、②呼吸リハビリテーションの基本的構成要素には呼吸理学療法、教育、心理社会的な支持、栄養指導などの中で何が必要か、③適切な運動処方の方法、④呼吸筋の休息 (NPPV) とトレーニングの併用の効果、⑤長期間持続させる方法、⑥最も効果的な対象患者の選択、⑦non-COPD、小児呼吸器疾患に対する方法論の確立、⑧予測改善因子の決定、⑨色々な医療チームによるクリティカル・パスによる多施設間の無作為化比較対象試験を行うこと、⑩我が国のガイドラインの作成、⑪呼吸リハビリテーションの保険点数化などが必須であると思われる。

## 文献

- 1) Marchand E, Gayan-Ramirez, De Leyn P, et al: Physiological basis of improvements after lung volume reduction surgery for severe emphysema: where are we? Eur Respir J 13: 686-696, 1999
- 2) The national emphysema treatment trial research group: Rationale and design of the national emphysema treatment trial. Chest 116: 1750-1761, 1999
- 3) Wedzicha JA, Bestall JC, Garrod R et al: Randomized controlled trial of pulmonary rehabilitation in severe chronic obstructive pulmonary disease patients, stratified with the MRC dyspnoea scale. Eur Respir J 12: 363-369, 1999

- 4) Morgan MDL : The prediction of benefit from pulmonary rehabilitation : setting, training intensity and the effect of selection by disability. *Thorax* 54 (Suppl2) : 53-57, 1999
- 5) Berry Mj, Rejeski WJ, Adair NE et al : Exercise rehabilitation and chronic obstructive pulmonary disease stage. *Am J Respir Crit Care Med* 160 : 1248-1253, 1999
- 6) Bestall JC, Paul EA, Garrod R et al : Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 54 : 581-586, 1999
- 7) A Statement of American Thoracic Society and European Respiratory Society : Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 159 : S1-S40, 1999
- 8) Bernard A, Whittom F, Leblanc P et al. Aerobic and strength training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 159 : 896-901, 1999

# 安定期慢性肺気腫患者に対するステロイド治療の有効性について

藤本 圭作 山口 伸二 五野 光 山本 洋  
松沢 幸範 久保 惠嗣\*

## はじめに

症状安定期にある慢性閉塞性肺疾患 (COPD) に対する吸入を含むステロイド治療の有効性に関しては未だ一致した見解は得られていない。しかしながら、喘息症状を伴わない安定期肺気腫患者の20%前後において短期的な経口ステロイドが有効で閉塞性障害のある程度の改善がみられる<sup>1-3)</sup>。しかしながら、ステロイドが有効である患者 (Responder) であるか否か (Non-responder) の予測は困難であり、実際に投与してみなければ分からないのが現状である。一方、COPDの病態には気道での好中球、好酸球、マクロファージ、Tリンパ球等、多くの炎症細胞が関与し、COPDは気道の慢性炎症性疾患であると考えられる<sup>4,5)</sup>。特にprotease anti-protease imbalanceによる組織障害の関与は以前より注目されている<sup>6)</sup>。我々はこの気道炎症に着目し、ステロイドに対する responder と non-responder では気道炎症に差があるのではないかと考えた。そこで誘発喀痰法を用いて気道炎症を評価し、短期ステロイド治療に対する閉塞性障害改善効果との関係および気道炎症に対するステロイドの効果について検討した。

## 対象と方法

### 対象

30 pack-years以上の喫煙歴があり、喫煙が原因と考えられる慢性肺気腫患者の内、症状安定期にありFEV<sub>1</sub>% < 70% ; % FEV<sub>1</sub> < 70%の不可逆性の閉塞性障害を示す24名を対象とした (Table 1)。肺気腫の診断は病歴、肺機能検査、胸部HRCTでおこなった。また気管支喘息の合併を除外するため、喘息の既往のある患者あるいは喘息様症状を伴う患者、さらにβ<sub>2</sub>刺激剤吸入にて1秒量が予測1秒量の10%以上の改善を示す患者は除外した。

Table 1. Demographic Characteristics of Subjects.

Age, yr	69 ± 1	(54-77)*
Sex, M/F ratio	24 / 0	
Smoking, pack-yr	60 ± 6	(30-138)
% VC, %	84.7 ± 3.4	(60.0-114.7)
% FEV <sub>1</sub> , %	40.5 ± 3.2	(19.2-69.7)
FEV <sub>1</sub> %, %	40.5 ± 2.1	(22.0-57.5)
% RV, %	225.2 ± 10.6	(144.4-342.4)
% DLco/VA, %	55.1 ± 3.3	(26.7-76.9)
PaO <sub>2</sub> , mmHg	64.1 ± 1.8	(52.6-83.7)
PaCO <sub>2</sub> , mmHg	42.0 ± 1.2	(32.6-58.9)

Values are mean ± SEM. \* (range).

また、対象患者は吸入を含むステロイドの治療を受けたことが無く、全例6ヶ月以上の抗コリン剤の吸入もしくはβ<sub>2</sub>刺激剤吸入と徐放性テオフィリン製剤の投与を受けている。研究期間中はこの治療は継続とした。9名の喫煙歴およびアレルギー疾患歴の無い健常人を対照コントロールとした。

### 方法

ステロイドの投与を行う直前に全例、β<sub>2</sub>刺激剤吸入による可逆検査を含む肺機能検査・誘発喀痰法による喀痰の採取を行い、翌日よりprednisolone 20 mg/dayを2週間投与し、その最終日に再度スパイロメーターの測定と誘発喀痰の採取を行った。検査は前日よりステロイド以外の投薬は中断して行った。誘発喀痰の採取はβ<sub>2</sub>刺激剤吸入後、3.5%の高張食塩水を超音波ネブライザーにて10~15分間吸入させ採取した。採取した喀痰の一部に等量の1mM dithiothreitolを加え、粘液を溶解した後に総細胞数の算定および細胞のスマアをサイトスピンにて作成した。残りの喀痰に3倍量の生食を加え上清を分離し、上清中のalbumin, Eosinophil cationic protein (ECP), 好中球エラスターゼ (NE-α<sub>1</sub>-PI)、IL-8を測定した。