

COPD患者における体格と気腫化病変の関連

京都大学医学部附属病院呼吸器内科

小川恵美子 室 繁郎 大原 直 佐藤 晋

平井 豊博 三嶋 理晃

滋賀医科大学呼吸循環器内科

中野 恭幸

京都大学医学部附属病院呼吸器外科

阪井 宏彰

彦根市立病院呼吸器科

月野 光弘

はじめに

慢性閉塞性肺疾患(COPD)は肺の気腫化に伴う弾性力の低下と気道リモデリングによる気道狭窄よりおこる気流制限がその特徴である[1]。これらの病理学的変化は今や、CT画像を用いて気腫性病変は低吸収領域(LLA)を測定することで、また気道病変は気道壁厚を測定することで定量化することが可能となっている。私共は、これらの指標を用いるとCOPDは気道病変優位群及び気腫性病変優位群、混合病変群、正常群(CT画像上機種病変も気道壁肥厚も顕著でない群)の4つのphenotypeに分けられることを提唱してきた[2,3]。

近年COPDは全身性疾患であるとの認識が高まっており、COPD患者には痩せが認められることが知られている。古典的に“pink-puffer”と称される気腫病変が優位なCOPD患者では痩せの傾向が強いことが知られていたが[4]、それに関する検証はこれまでにはない。

今回私共は、体格がCOPDの病態に影響を及ぼすとの仮説をたて、201名のCOPD患者を対象に検討を行った。

対象と方法

対象：当科外来を受診し、GOLDの診断基準に基づいてCOPDと診断された201名の男性COPD患者を対象とした。対象者は総て肺機能検査と胸部単純CT撮影を行った。

体表面積(BSA)とbody mass index(BMI):BSAはMostellerの式を用いて計算した。BMIは体重(kg)/身長(m)²

の式を用いて計算した。

肺機能検査(PFT)：肺機能検査はChestac-65V(チェスト社 日本)を用い施行した。努力肺活量(FVC)、1秒量(FEV₁)、ヘリウム希釈法による残気量(RV)、全肺気量(TLC)、1回呼吸法による肺拡散能検査(DLCO/V_A)を測定した。FEV₁の予測値(%FEV₁)は日本呼吸器学会の推奨する方法にて算出した[5]。DLCO/V_Aは実測値を用いてその比を算出した。

CT画像：総てのCT画像は仰臥位にて、東芝X-Vigorを用いて撮像した。CTは深吸気位にて撮像した。これらのCT画像データはパーソナルコンピューターに移行され、既報のソフトウェアを用いて解析された[2]。

気腫性病変の評価：LAAは当施設の既報に基づき、既報のソフトウェアを用いてHRCTデータの上中下肺野3スライスずつを解析した。気腫性病変はCT画像上の肺野全体に占める低吸収領域の割合(LAA%、閾値-960HU)で示した[2,6-8]。

気道病変の評価：気道病変の評価は当施設の既報に基づき、既報のソフトウェアを用いて右肺尖枝(B1)の気管支壁を測定した[2]。気管支壁厚は気管支壁面の気道全体に対する割合(WA%)で示した[2]。

統計解析：解析結果は、Tableにmean±SDで示した。群間比較解析は、Mann-Whitney U test 及びANOVA、Bonferroni/Dunn correctionを用いた。BMIとは肺機能及びCT画像解析の結果の関連を明らかにするために、単回帰分析と重回帰分析を用いた。

結果

Table 1に201名の患者背景を示した。これまでの報告[3]に基づき、CT画像解析の結果からLAA%とWA%をそれぞれ32%と68%をカットオフとして、201名のCOPD患者を正常群(Normal; LAA%とWA%が共に低値群)及

Table 1 201名の COPD 患者背景 (mean ± SD)

	COPD (n=201)
Age (years)	71 ± 7
Smoking Index (pack-year)	71 ± 38
Height (cm)	162 ± 6
Weight (kg)	57 ± 9
BMI (kg/m ²)	21.6 ± 3.0
BSA (m ²)	1.60 ± 0.13
%FEV ₁ (%)	46 ± 18
FEV ₁ /FVC (%)	43 ± 12
RV/TLC (%)	47 ± 9
DL _{CO} /VA (ml/min/mmHg/l)	3.10 ± 1.28

BMI = body mass index, BSA = body surface area,

Table 2 4群の患者背景とCT画像データ (mean ± SD)

	Normal (n=32)	AD (n=21)	ED (n=69)	Mixed (n=16)
Age (years)	70 ± 7	70 ± 9	71 ± 7	71 ± 6
Smoking Index (pack-year)	73 ± 46	76 ± 46	69 ± 30	81 ± 58
Height (cm)	162 ± 6	160 ± 16	163 ± 7	160 ± 6
Weight (kg)	61 ± 7	59 ± 9	55 ± 9*	52 ± 6*
BMI(kg/m ²)	22.8 ± 2.1	22.9 ± 2.7	20.4 ± 3.0*†	20.3 ± 2.2*†
BSA (m ²)	1.61 ± 0.17	1.59 ± 0.13	1.59 ± 0.13	1.56 ± 0.13
%FEV ₁ (%)	51 ± 17	44 ± 17	44 ± 19	35 ± 13*
RV/TLC (%)	46 ± 9	49 ± 12	48 ± 9	51 ± 7
DL _{CO} /VA (ml/min/mmHg/l)	3.92 ± 1.21	4.60 ± 1.29	2.56 ± 0.90†	2.72 ± 0.62*†
WA% (%)	62.5 ± 3.8	73.8 ± 4.2*	60.8 ± 4.6†	71.9 ± 3.9*†
LAA% (%)	20.0 ± 7.0	19.0 ± 6.6	46.2 ± 10.5*†	46.8 ± 6.6*†

BMI = body mass index, BSA = body surface area, WA% = percentage of the wall area,

LAA% = percentage of the low attenuation area to the corresponding lung area.

*p<0.0083; p values were significant versus Normal

†p<0.0083; p values were significant versus AD

*p<0.0083; p values were significant versus ED

Table 3 BMI及びLAA%と患者背景、肺機能データとの相関関係 (r/p values)

	BMI	LAA%
Age (years)	n.s.	n.s.
Smoking Index (pack-year)	n.s.	n.s.
Height (cm)	-	n.s.
Weight (kg)	-	-0.438/<.0001
BSA (m ²)	-	-0.35/<.0001
FEV ₁ (l/s)	0.268/<.0001	-0.298/<.0001
%FEV ₁ (%)	0.296/<.0001	-0.282/<.0001
FEV ₁ /FVC	0.351/<.0001	-0.504/<.0001
RV/TLC (%)	-0.183/.0094	0.165/.0189
DL _{CO} /VA (ml/min/mmHg/l)	0.372/<.0001	-0.605/<.0001
WA% (%)	n.s.	-0.232/0.0062
LAA% (%)	-0.537/<.0001	-

BSA = body surface area, WA% = percentage of the wall area,

LAA% = percentage of the low attenuation area to the corresponding lung area,

n.s. = not significant.

び気道病変優位群(AD; 低LAA%で高WA%群)、気腫性病変優位群(ED; 高LAA%で低WA%群)、混合群(Mix; 高LAA%で高WA%群)の4群に分けた(Table 2)。WA%の計測に関しては、適切な画像が撮像されていないという理由で、41症例で測定が不可能であった。その結果、4群間の比較やWA%との有意相関は、138名を対象に行うこととした(Table 2及びFigure 1)。

Table 2に示しているように、年齢や喫煙歴、身長、BSAは4群で差は認められなかった。しかしながら、体重とBMIはED群とMix群で有意に低値であった。%FEV₁はMix群で有意に低値であったが、AD群とED群間に差は認めなかった。これまでの報告と同様、DL_{CO}/VAはLAA%の高いED群とMix群で有意に低値であった[3]。

LAA%の高いED群とMix群でBMIが有意に低値であったことから、BMIとLAA%を含む他の因子について単回帰分析を施行した。その結果、Table 3に示すように、BMIの低下は年齢や喫煙歴とは相関しないが、肺機能の悪化と有意に正の相関関係を認めた。また、BMIの低下

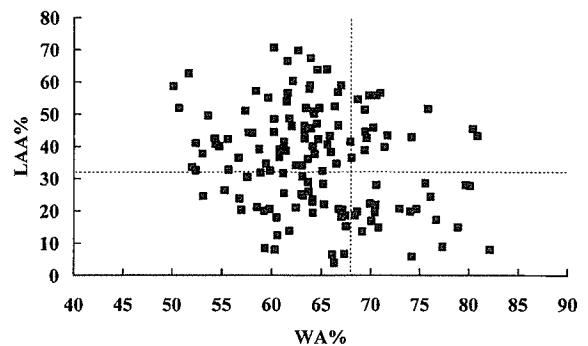


Figure 1

WA%とLAA%に基づく138名のCOPD患者分布。各々WA%が68%とLAA%が32%の線を点線で示している。このカットオフを用いて正常群(Normal; LAA%とWA%が共に低値群)及び気道病変優位群(AD; 低LAA%で高WA%群)、気腫性病変優位群(ED; 高LAA%で低WA%群)、混合群(Mix; 高LAA%で高WA%群)の4群に分けた。n=138

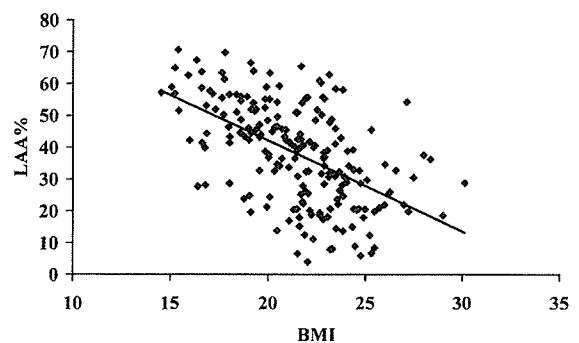


Figure 2

BMIとLAA%の相関関係。BMIはLAA%と負の相関関係を認めた($r = -0.537, p < 0.001$)。n=201

とLAA%は負の相関関係($r = -0.537, p < 0.001$)を認めた (Table 3及びFigure 2)。しかしながら、BMIの低下とWA%には相関を認めなかった。またデータは示していないが、WA%は体重やBSAとも相関を認めなかった。

上記に示したように%FEV₁はBMIと有意な相関を認めたが、AD群とED群間では%FEV₁に有意な差がないにも関わらずBMIが有意にED群で低値であった。次にBMIに及ぼす、%FEV₁とLAA%の影響を検討するため、多重回帰分析を行った。その結果、%FEV₁とLAA%は独立してBMIに影響していることが明らかとなった ($BMI = 23.756 - 0.092x(LAA\%) + 0.026x(\%FEV_1), r = 0.557$)。一方、LAA%に対するBMIと%FEV₁の影響を検討したところLAA%もこれら2因子が独立して影響していることが明らかとなった ($LAA\% = 100.195 - 2.656x(BMI) - 0.120x(\%FEV_1), r = 0.552$)。

考 察

COPDの病態は、気道病変と肺実質の破壊からなり、それらの病変は混在しており、その程度は症例によって異なる。その為COPDの古典的な分類である、Pink pufferとBlue bloaterと言う概念は、COPDの複雑な病態が明らかになればなるほどCOPDの病態を正しく反映していない分類のように見える。その一方で、臨床の現場では、痩せの強い患者とそれほど強くない患者が認められることから、体型の差異はCOPDの病態の一側面を反映していると考えられる。これまで、私共はCT画像データを用いて、気腫性病変と気道病変を評価することでCOPDを4群(気腫性病変も気道病変も顕著でない群、気腫性病変優位群、気道病変優位群、気腫性病変及び気道病変も顕著な群)に分類することを提唱してきた。本研究では、患者の体格に注目し、4群の群間比較からBMIは気腫性病変と有意に相関するが、気道壁肥厚とは相関を認めなかったことを示し、phenotypingの有用性を明らかにした。更には、BMIとLAA%との相関を示すことで気腫性病変と痩せの関係を明らかにした。

これまでもCOPDと体重減少に関する報告が数多くされている。現在、COPD患者の痩せは、重症COPD患者における基礎代謝量の増加[9]やエネルギーの消費の増加と摂取の低下[10]がその原因と考えられている。痩せは、死亡率と関連する独立した因子であることから[11]、COPD患者に対する栄養指導をはじめ、世界的にも様々な介入試験が行われていることも特筆すべきことで

ある[12,13]。このことは、COPDが単に肺のみの疾患に留まらず、全身疾患であることを示している。

一方で、今回私共が示したように、気腫性病変と気道病変に注目して、4群に分類した結果、気腫性病変の強いLD群とMix群でBMIが有意に低く、痩せが強かった。興味深いことには、ED群とLD群には%FEV₁に有意差がないにも関わらず、LD群でのみBMIが低値であった。また、LAA%とBMIの相関、及び重回帰分析の結果から、以下の可能性が示唆される。即ち、既報と同様にCOPDの病態が痩せの原因となるが、特に気腫性病変が気道病変とは独立した異なる機序で全身性の代謝、エネルギー消費へ影響を及ぼしている。またはBMIの低下が単独で気腫化病変の危険因子となる。後者に関連した報告としては、第二次世界大戦中に飢餓で死亡した人の解剖結果から肺気腫様の変化が認められたこと[14]、神経性無食欲症の患者では、BMIと気腫性病変に相関があった[15]などがある。

Pink pufferとBlue bloaterと言う概念は、ある意味臨床像を正しく捉えているといえる。COPD患者に対する栄養指導などによる治療の効果は明らかではないが、神経性無食欲症で認められた様にCOPD患者においても低体重が肺胞の破壊に関連する可能性がある。体重は外来で最も簡単に経過観察の出来る指標の1つであり重症COPD患者のみならず、栄養指導はCOPD発症リスクのある人や初期患者に対する介入としても有効となる可能性がある。

以上の結果は、これまで私共が提唱してきたCOPDのphenotypingの有用性と、COPDが単に呼吸器に局限した疾患ではなく全身疾患であることを認識することが病態解明及び治療を行う上で重要であることを示唆している。低栄養が肺に及ぼす影響については、今後もその病態の解明と介入研究を施行予定である。

参考文献

1. Pare PD, Brooks LA, Bates J, et al.: Exponential analysis of the lung pressure-volume curve as a predictor of pulmonary emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1982;126(1):54-61.
2. Nakano Y, Muro S, Sakai H, et al.: Computed tomographic measurements of airway dimensions and emphysema in smokers. Correlation with lung function. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(3 Pt 1):1102-8.
3. Nakano Y, Muller NL, King GG, et al.: Quantitative

- assessment of airway remodeling using high-resolution CT. *Chest* 2002;122(6 Suppl):271S–275S.
4. Blue bloater: pink puffer. *Br Med J* 1968;2(5606):677.
 5. Standards of pulmonary function tests for Japanese. *The Japanese Journal of Thoracic Diseases* 1993;31.
 6. Mishima M, Hirai T, Itoh H, et al.: Complexity of terminal airspace geometry assessed by lung computed tomography in normal subjects and patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96(16):8829–34.
 7. Nakano Y, Sakai H, Muro S, et al.: Comparison of low attenuation areas on computed tomographic scans between inner and outer segments of the lung in patients with chronic obstructive pulmonary disease: incidence and contribution to lung function. *Thorax* 1999;54(5):384–9.
 8. Sakai N, Mishima M, Nishimura K, Itoh H, Kuno K: An automated method to assess the distribution of low attenuation areas on chest CT scans in chronic pulmonary emphysema patients. *Chest* 1994;106(5):1319–25.
 9. Hugli O, Schutz Y, Fitting JW: The daily energy expenditure in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153(1):294–300.
 10. Decramer M, De Benedetto F, Del Ponte A, Marinari S: Systemic effects of COPD. *Respir Med* 2005;99 Suppl B:S3–10.
 11. Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al.: The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350(10):1005–12.
 12. Ferreira IM, Brooks D, Lacasse Y, Goldstein RS: Nutritional support for individuals with COPD: a meta-analysis. *Chest* 2000;117(3):672–8.
 13. Steiner MC, Barton RL, Singh SJ, Morgan MD: Nutritional enhancement of exercise performance in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Thorax* 2003;58(9):745–51.
 14. Stein J FH: Pathological anatomy of hunger disease. In: Winick M. *Hunger disease: studies by the Jewish physicians in the Warsaw Ghetto: current concepts in nutrition*. New York: John Wiley & Sons, 1979.
 15. Coxson HO, Chan IH, Mayo JR, Hlynsky J, Nakano Y, Birmingham CL: Early emphysema in patients with anorexia nervosa. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(7):748–52.

受動喫煙が非喫煙者の肺に及ぼす影響についての 低線量薄層CTを用いた画像的解析

JA長野厚生連小諸厚生総合病院 放射線科

丸山雄一郎

大阪大学大学院医学系研究科 機能診断科学（医用物理学）講座

西村加奈子 上甲 剛

【はじめに】

1960年代以降、タバコ販売量や消費量が増加し、これに約20年遅れて慢性閉塞性肺疾患（COPD）による死亡率は増加している。本邦における大規模な疫学調査であるNICE study¹⁾では、スパイロメトリーのデータからCOPD有病率は8.6~10.9%と報告され、われわれは、平成17年度の難治性疾患克服研究事業「呼吸不全に関する調査研究班」研究において、人間ドック受診者を対象とした低線量薄層CT画像を解析し、10万人対比15400名にCT画像上、気腫性病変が合併していること示した²⁾。一方、1980年代より欧米を中心に、環境たばこ煙による非喫煙者の健康に及ぼす影響が研究され³⁾、受動喫煙による健康障害の報告は枚挙に暇がない。しかし、環境タバコ煙の受動喫煙による喫煙関連肺疾患の発生頻度については、これまで報告はない。そこで、今回われわれは、同居する喫煙者の夫と非喫煙者の妻の集団において、非喫煙者に喫煙関連肺病変が認められるかを解析することで、受動喫煙の影響を推察することを目的とし、研究を行なった。

【対象と方法】

研究対象は平成15年度に小諸厚生総合病院にてMDCTを用いた肺癌検診を受診した1,045人（男性721人、女性324人；年齢40-79才；平均年齢57.7才）のうち、同居している夫婦100組である。夫婦とも非喫煙者であるのが26組、夫が喫煙者で妻が非喫煙者であるのが70組、夫婦ともに喫煙者であるのが4組である。撮影に使用したCT装置はLightSpeed QX/i(GE Medical Systems)で、管電圧120kVp、管電流10mA、検出器幅2.5mm、ビーム幅10mm、テー

ブル移動速度7.5mm/回転、0.8秒/回転、ヘリカルピッチ1:0.75(high quality mode)の条件にて撮影した。2名の胸部放射線診断を専門とする放射線科専門医がそれぞれ独立して、paging法にて観察し、気腫性病変、気管支病変を拾い上げた。読影者間の再現性はκ検定で評価した。また、全例にスパイロメトリーを施行した。

今回の検討においては、GOLDの定義「FEV₁/FVC < 70%で末梢気道病変と肺気腫により閉塞性換気障害を呈する慢性非特異性肺疾患」を満たすものをCOPD、低線量薄層CT画像上、気腫性変化と気管支病変の少なくともどちらか陽性であったものを、“COPD”と定義した。

【結果】

ロジスティック回帰分析で、低線量薄層CTにおける気腫性病変あるいは気道病変の有無、スパイロメトリーとも、年齢、喫煙量、喫煙状況のいずれも有意な影響は認められなかった（Table.1）。また、今回の検討の対象とした3群間にも、ロジスティック回帰分析で優位な差は見られなかった（Table.2）。

Table 1
喫煙者の夫と同居する非喫煙者の妻のCOPD罹患の有無

独立変数	COPD群		“COPD”群	
	OD	(95% CI)	OD	(95% CI)
年齢	0.957	(0.302-3.034)	1.917	(0.460-7.986)
喫煙量	0.367	(0.035-3.866)	8.978	(0.753-107.087)
喫煙状況	0.968	(0.184-5.104)	0.063	(0.001-3.365)

Table 2
妻：非喫煙者、夫：非喫煙者/妻：非喫煙者、夫：喫煙者/妻：喫煙者、夫：喫煙者の3群間の差

独立変数	COPD群		“COPD”群	
	OD	(95% CI)	OD	(95% CI)
年齢	1.004	(0.320-3.145)	2.005	(0.481-8.353)
3群間の差	0.333	(0.048-2.328)	0.604	(0.062-5.891)

【考 察】

非喫煙者の切除肺標本において、炭粉沈着などが認められることはよく知られており、これは受動喫煙の影響と推察されているが、今回の検討で、家庭内での受動喫煙では、CT画像上あるいは肺機能上に現れるほどの変化は生じないのではないかと考えられた。しかし本研究では、女性対象者のうち、COPDが4例、“COPD”が3例と、サンプル数が少ないことが、結果に影響を与えている可能性があり、多数例での解析が必要であろう。さらに本研究の対象者は長野県東部地域の比較的農村部の一戸建て住宅に居住しており、都市部の狭い居住環境での曝露による影響との比較も必要と思われる。今回は喫煙者が非喫煙者と同一室内で喫煙しているか否かの調査はできておらず、喫煙者の衣服を介した低濃度のタバコ粉じん曝露だけの可能性もある。喫煙者の中には、人前では喫煙しない者もあり、家庭内でどのように喫煙しているかも調査する必要がある。

環境たばこ煙による非喫煙成人の呼吸器症状の発現や慢性肺疾患に関しては、Robbinsら⁴⁾やLeuenergerら⁵⁾が、小児および成人の環境たばこ煙曝露が閉塞性肺疾患の発症に関連していることを報告している。米国公衆衛生局と環境庁は健康人に対する慢性的な環境たばこ煙曝露の影響は能動喫煙と比較すると小さく、それ自体によって臨床的に有意な慢性呼吸器疾患に罹患する可能性は低いとしながらも、職業性の粉じん曝露や大気汚染物質などと相乗して、慢性呼吸機能障害の発現に参与する可能性を示唆している³⁾。今回のわれわれの結果でも、環境タバコ煙曝露と成人非喫煙者のCT画像上の気腫性変化には直接的な関連は認められておらず、画像的にも変化を及ぼすほどの影響はないと考えられる。

結 語

女性非喫煙者のCOPD罹患率と配偶者の喫煙量・喫煙状況との関係において、統計学的に有意な関係は見られなかった。家庭内での受動喫煙は、非喫煙者の肺にCOPDを発症させる、あるいはCT画像上、気腫性変化を生じさせるほどの影響はないと考えられた。

【参考文献】

- 1) Yoshinosuke F, Masaharu N, Masakazu I, Mitsuru A, Atsushi N, Takayuki K, Keiji T, Koichi N, Shinichi I, Hisamichi A. COPD in Japan: the Nippon COPD Epidemiology study. *Respirology* (2004)9, 458–465
- 2) 丸山雄一郎、西村加奈子 上甲剛他. 低線量薄層CTを用いたCOPD画像疫学調査に関する研究. 呼吸不全調査研究班, 平成17年度研究報告書2006; 102–105
- 3) Smoking and Tobacco Control Monograph 10: Health Effects of Exposure to Environmental Tobacco Smoke. 185–264, 1999 (<http://cancercontrol.cancer.gov/tcrb/monographs/10/>)
- 4) Robbins, A.S., Abbey, D.E., Lebowitz, M.D. Passive smoking and chronic respiratory disease symptoms in non-smoking adults. *International Journal of Epidemiology* 22:809–817, 1993.
- 5) Leuenerger, P., Schwartz, J., Ackermann-Liebrich, U., Blaser, K., Bolognini, G., Bongard, J.P., Brandli, O, Braun, P., Bron, C., Brustsche, M. Passive smoking exposure in adults and chronic respiratory symptoms (SAPALDIA Study). *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 150:1222–1228, 1994.

肺線維症合併肺気腫の臨床的特徴

信州大学内科学第一講座

藤本 圭作 北口 良晃 久保 恵嗣

要 旨

喫煙暴露は肺に気腫病変だけでなく線維化も引き起こすことが示唆されているが、両者が併存している症例を散見する。我々はこの肺線維症合併肺気腫の臨床的特徴を明らかにするために2004年10月より2006年9月までに当科外来を受診し、胸部CT検査にて%LAA \geq 25%および両側肺野に明らかな肺の線維化を認める25名の肺線維症合併肺気腫症例と%LAA \geq 25%の気腫性変化が認め、かつ肺線維症の所見を認めない安定期のstage II COPD患者90名とを比較した。肺線維症合併肺気腫の全例が男性であり、傍隔壁型肺気腫が有意に多かった。肺癌の合併が極めて多く半数以上の症例で認められた。肺線維症の所見は全例下肺野優位であり、中でもReticular shadow、Ground glass opacity、Honeycombingは特に高率に認められた。呼吸機能では過膨張の程度は軽く、肺拡散能力の低下が顕著であった。以上より、肺線維症合併肺気腫患者は、線維化を伴わない肺気腫COPD患者とは異なった臨床的特徴を有し、特に肺癌の合併には注意を払うべきと考えられた。

【はじめに】

頻度は少ないが、肺気腫に特発性肺線維症を含む原因不明の間質性肺炎を合併する症例を経験する。1993年にHiwatariら¹⁾は肺気腫例152例中、肺線維症合併9例を報告し、臨床的特徴として全員男性で重喫煙者であると報告した。最近では2005年にCottinら²⁾は61例の肺線維症合併肺気腫症例を報告し、後ろ向き試験でその臨床的特徴につき考察している。すなわち、男性は61例中60例で、気腫性病変を上肺野、線維化病変を下肺野に優位に認めた。閉塞性障害や肺過膨張の程度に比べ、ガス交換障害は顕著であり、47%に肺高血圧を認め、予後を規定する重要な因子であると報告している。本研究班においても、COPD phenotypeの1つとして7例報告した³⁾。そこで、わが国における肺線維症合併肺気腫症例の臨床的特徴を検討するために、我々の施設を過去4年間に受診した肺気腫症例の内、retrospectiveに肺線維症合併症例を抽出して臨床的特徴について検討した。

【対象と方法】

対 象

2002年9月より2006年10月までの4年間に信州大学医

学部内科学第一講座を受診し、胸部HRCT検査にてgrade 2 (%LAA \geq 25%)以上の気腫性変化と原因不明の肺線維症の所見が併存している患者の臨床的特徴を検討した。気腫性変化の評価は以下に示す条件下で撮影された胸部HRCTを視覚的に評価し、emphysema scoreの合計が7以上の明らかな気腫性変化を認め、両側肺野にび慢性に明らかな間質影を伴う症例25名 (combined pulmonary fibrosis and emphysema、Emphysema + Fibrosis群)を対象とした。

2002年9月から2004年9月の2年間に信州大学医学部内科学第一講座を受診し、grade 2 (%LAA \geq 25%)以上の気腫性変化を認め、肺線維症の所見を認めないstage II以上の安定期COPD患者90名 (COPD (Emphysema type)群)を対照として比較した。

方 法

【評価項目】身体所見、既往歴、合併症、喫煙歴、粉塵暴露歴、症状、呼吸機能検査、血液検査、動脈血ガス分析、HRCT画像所見

【胸部HRCT】

HRCTの撮影条件：深吸气位で撮影。電圧：120kV、電流：200～250mA、スライス幅：1 mm、window level：-700～-900 HU、width：800～1000 HU。

気腫の評価：LAAの評価はGoddard⁴⁾の評価法を用い、

それぞれの肺野（左右、上、中、下）を視覚的に評価し score化した。Score 0 : no emphysema < 5%, 1 : 5% ≤ LAA < 25%, 2 : 25% ≤ LAA < 50%, 3 : 50% ≤ LAA < 75%, 4 : 75% ≤ LAA。scoreを合計しgrade分類した。Grade 0: total 0 score, Grade 1: total 1~6 scores, Grade 2: total 7~12 scores, Grade 3: total 13~18 scores, Grade 4: total 19~24 scores。また肺気腫を小葉中心性、小葉中心性+汎小葉性、傍隔壁型、傍隔壁型+小葉中心性の各タイプに分類した。

気管支壁肥厚の評価：隣接する肺動脈と比較する方法を用い以下のように視覚的に評価を行った^{5),6)}。Grade 0: none, Grade 1: slightly~mediate (30% ≤ adjacent pulmonary artery diameter < 50%, Grade 2: highly (≥ 50% adjacent pulmonary artery diameter)。

気管支拡張の評価：Grade 0: none, Grade 1: slightly~mediate (= 100~200% adjacent pulmonary artery diameter), Grade 2: highly (≥ 200% adjacent pulmonary artery diameter)。

線維症の評価：肺線維症およびその随伴する所見については、胸部HRCT画像上 bulla, honeycombing, reticular shadow, ground glass opacity, consolidation, traction bronchiectasis, peribronchovascular interstitial thickening, architectural distortionの所見の有無を評価した。

【呼吸機能検査】

スパイロメトリーおよびDL_{co}の測定をATSの診断基準に基づき呼吸機能検査装置(Chestac-55V; Chest Co. Ltd., Tokyo, Japan)によって行った。機能的残気量の測定はボディーボックス法(Medgraphic, Ann Arbor, MI)を用いた。

【データ分析】

図中の値は平均値±標準誤差で示した。検定法はMann-Whitney U検定を用い、P値が0.05未満を有意差ありと判定した。ソフトウェア(Stat Flex version 5.0, Artech Ltd., Osaka, Japan)を用いて解析した。

【結 果】

(臨床像)

Emphysema + Fibrosis群とCOPD群の年齢に有意差は認められなかった(表1)。性差に関してはEmphysema + Fibrosis群では全例男性、COPD群では90例中8例が女性であったが、有意差は認められなかった。Body mass indexはEmphysema + Fibrosis群で有意に高値であった。合併症については肺癌がCOPD群で90例中5例、5.6%に

表 1. 臨床像の特徴

	Emphysema + Fibrosis	COPD (Emphysema type)	
number	25	90	
年齢, yr	70.6 ± 1.6	70.6 ± 0.7	NS
性別, 女性/男性	0/25	8/90	NS
Body mass index, kg/m ²	22.6 ± 0.6	20.5 ± 0.3	p < 0.01
症状出現年齢, yr	63.3 ± 2.4	63.3 ± 0.9	NS
喫煙歴, packs·yr	62.5 ± 6.7	61.8 ± 3.0	NS
喫煙開始年齢, yr	21.2 ± 1.1	20.7 ± 0.4	NS
喫煙本数, 本/day	30.0 ± 3.4	29.8 ± 0.4	NS
喫煙期間, yr	42.5 ± 2.1	41.6 ± 0.9	NS
喫煙以外の粉塵・有毒ガスの暴露歴有り, n (%)	10 (40.0%)	36 (40.0%)	NS
肺癌の合併, n (%)	12 (48.0%)	5 (5.6%)	p < 0.01

値: 平均±標準誤差。

表 2. 症状

	Emphysema + Fibrosis (n=25)	COPD (Emphysema type) (n=90)	
喀痰 なし, %	48.0	25.6	p < 0.05
少し, %	28.0	50.0	NS
多い, %	24.0	24.4	NS
咳嗽 なし, %	52.0	56.7	NS
湿性咳嗽, %	8.0	13.3	NS
乾性咳嗽, %	40.0	30.0	NS
喘鳴 なし, %	88.0	48.9	p < 0.01
労作時のみ, %	8.0	15.6	NS
労作時+安静時, %	4.0	35.5	p < 0.05
息切れ (F-H-J)	2.7 ± 0.2	3.0 ± 0.1	NS

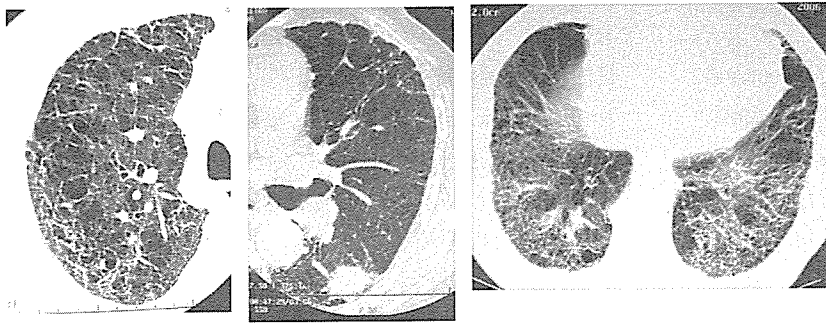
表 3. HRCT画像所見

	Emphysema + Fibrosis (n=25)	COPD (Emphysema type) (n=90)	
Emphysema type			
centriacinar, %	36.0	54.4	NS
panacinar+centriacinar, %	20.0	38.9	NS
paraseptal, %	28.0	6.7	p < 0.01
paraseptal+centriacinar, %	16.0	0.0	p < 0.01
LAA grade	2.6 ± 0.8	3.4 ± 0.8	p < 0.01
Bronchial wall thickening			
%	4	35.6	p < 0.01
grade	0.0 ± 0.0	0.4 ± 0.1	p < 0.01
Bronchiectasis			
%	36.0	23.3	NS
grade	0.4 ± 0.5	0.3 ± 0.5	NS

Values are mean ± SEM.

認められたのに対して、Emphysema + Fibrosis群で25例中12例、48%にみられ、肺癌の合併率が有意に高かった。肺癌の組織型に関しては、Emphysema + Fibrosis群では腺癌4名、扁平上皮癌4名、小細胞癌2名、未分化癌1名、COPD群では腺癌3名、扁平上皮癌2名であり、Emphysema + Fibrosisに特徴的な組織型はみられなかった。喫煙歴、粉塵暴露歴では有意な差はみられなかった。症状については、Emphysema + Fibrosis群はCOPD群に比較して息切れの程度については有意差を認めなかったが、喀痰、喘鳴は有意に少ない(表2)。(胸部HRCT画像)

図1. 線維症合併肺気腫症例で左S6に肺癌を併発した症例の胸部CT画像



Emphysema + Fibrosis群はCOPD群に比較して傍隔壁型肺気腫の頻度が高く、LAAのgradeが低く、気管支壁肥厚の頻度が低いという結果であった(表3)。

Emphysema + Fibrosis群における肺線維症の所見について表4に示す。特にHoneycombing、Reticular shadow、Ground glass opacityの頻度が高かった。これらの所見の分布としては下肺野に全例認められ、中肺野、上肺野はそれぞれ8例、3例と明らかに下肺野優位であった。図1に線維症合併肺気腫症例で肺癌を併発した症例のHRCT画像を提示する。両側上肺優位に顕著な気腫性変化と両側下肺野に間質性変化を認め、左S6に腫瘍性病変を認める。

(呼吸機能、動脈血ガス分析、血液検査)

呼吸機能検査、血液ガス分析および血液検査の結果を

> Bulla, n (%)	10 (40.0%)
> Honeycombing, n (%)	18 (72.0%)
> Reticular shadow, n (%)	24 (96.0%)
> Ground glass opacity, n (%)	21 (84.0%)
> Consolidation, n (%)	3 (12.0%)
> Traction bronchiectasis, n (%)	8 (32.0%)
> Peribronchovascular interstitial thickening, n (%)	3 (12.0%)
> Architectural distortion, n (%)	6 (24.0%)
Localization of these findings	
Upper lung field, n (%)	3 (12.0%)
Middle lung field, n (%)	8 (32.0%)
Lower lung field, n (%)	25 (100%)

表5. Pulmonary function test and laboratory data

	Emphysema + Fibrosis (n=25)	COPD (Emphysema type) (n=90)	
%VC, %	101.1±5.2	94.1±2.2	NS
FEV ₁ , % of pred.	70.6±7.7	50.0±2.2	p<0.01
FEV ₁ /FVC, %	66.1±2.6	46.4±1.3	p<0.01
RV/TLC, %	36.2±2.2	51.1±1.1	p<0.05
%DLco, %	42.7±2.9	57.3±2.2	p<0.01
PaO ₂ , torr	72.2±2.4	69.2±1.3	NS
PaCO ₂ , torr	38.8±1.6	41.3±0.6	p<0.01
α ₁ -AT, mg/dl	168.1±12.7	182.0±33.1	NS
P. Eosinophil, /mm ³	193.4±37.3	232.1±27.2	NS
ESR, mm/h	33.2±7.0	17.4±2.9	p<0.05
CRP, mg/dl	1.2±0.5	0.4±0.1	NS
LDH, IU/L	234.9±14.6	-	
KL-6, U/ml	1171.9±309.7	-	

Values are mean±SEM.

表5に示す。肺活量は有意差を認めないが、Emphysema + Fibrosis群はCOPD群と比較して、1秒量、1秒率の低下や肺過膨張所見は軽度にもかかわらず、肺拡散能力は低値を示した。血液ガス分析ではPaO₂に差はみられなかったが、Emphysema + Fibrosis群でPaCO₂が有意に低値であった。また、血液検査所見ではEmphysema + Fibrosis群で赤沈の有意な亢進とCRP

が高値を示す傾向にあった。

COPD群では測定しておらず比較にはならないが、Emphysema + Fibrosis群では間質性肺炎のマーカーであるKL-6およびLDHの上昇がみられ、KL-6については高値を示した者は18名で6名は正常範囲であった。LDHについては同様に高値を示しているが7名は正常範囲であった。腫瘍マーカーは高い肺癌合併率を反映し、CEA13.6±7.4ng/mlと高値を示した。ただしCA-19-9およびSCCは各々41.7±17.1 U/ml、1.2±0.6ng/mlと正常範囲内にとどまっている症例が多かった。

考 察

肺線維症合併肺気腫については過去に検討した報告がいくつかある。1993年のHiwatariら¹⁾の報告では、肺気腫例152例中に肺線維症合併例9例を報告し、その臨床的特徴として全員男性で重喫煙者であったと報告している。また、Odaniら⁷⁾は過去5年間に高知医科大学にて胸部CT検査を施行した14900症例中、肺気腫と特発性間質性肺炎の併存例31例のCT所見について検討し、内13例(41.9%)に肺癌を合併したと報告している。我々の検討においても48%に肺癌を合併し、ほぼ同様の結果であった。ただしこの数字は現時点での有病率を見たものでありいわゆる横断的解析である。発生率については今後検討する必要がある。本症例に肺癌の合併が多い機序については解明されていない。特発性肺線維症で肺癌の併発頻度は高く、高齢者を対象とした剖検例では特発性肺線維症の23%に肺癌を合併し、同年代のコントロールの約2倍と報告されている⁸⁾。しかし、線維症合併肺気腫症例ではさらに2倍と圧倒的に肺癌の合併率が高い。喫煙による気腫病変と肺の線維化の両者を併発しやすいsusceptibilityと関連する遺伝的要因が肺癌の発症に関連している可能性が示唆される。しかし肺癌の組織型に特徴的な偏倚はみられず、今後この3つの病態の因果関

係を明らかにしたい。何れにしても、肺線維症合併肺気腫症例は肺癌早期発見のためにも厳重な経過観察が必要と考えられる。

海外の報告では2005年にCottinら²⁾がretrospectiveに解析した肺線維症合併肺気腫症例61例中、男性が60例と男性が圧倒的に多く、87%に聴診上cracklesを聴取し、43%にばち指を認めている。我々の症例ではばち指の合併はそれほど多くはないが、全員男性であり性差が存在する可能性はある。呼吸機能検査の特徴として、我々の報告と同様に肺過膨張所見に乏しく、DL_{co}低下が顕著と報告されており、歩行時のdesaturationが強いことも指摘している。肺気腫における肺過膨張は肺弾性収縮力の低下による肺コンプライアンスの上昇に加えて気管支壁肥厚などの末梢気道病変と末梢気道のcollapsibilityによるエアートラップによるとされる。線維症合併肺気腫では線維化が加わることによって肺コンプライアンスは低下し、肺過膨張および気流制限は相殺され軽減されることが考えられ、喘鳴が少ないことと関連があるかもしれない。しかしガス交換障害は線維化が加わることによってさらに増強し、肺拡散能力の顕著な低下と労作時desaturationの増悪を引き起こす^{2),9)}。この低酸素が影響しているのか、Cottinら²⁾は心臓超音波検査にて47%と高率に肺高血圧の併発を認めており、肺高血圧を併発している症例では、肺高血圧を伴わない症例と比較して明らかに予後が不良であったと報告している。またGrubsteinら¹⁰⁾も両側上肺野に顕著な気腫と気腫性嚢胞があり、両側中・下肺野に間質性肺炎を伴った8例を報告しているが、殆ど全ての症例で心エコー上の肺高血圧症を合併していたことを報告しており、この点については今後検討していきたい。

胸部HRCT画像所見では、線維症合併のない肺気腫と比較して傍隔壁型の気腫病変、特に気腫性のう胞を伴う症例が有意に多く、特に下肺野では線維症による蜂巢肺なのか気腫性嚢胞なのか判別の困難な症例も存在した。しかし、傍隔壁型肺気腫は喫煙と密接に関係のある気腫のタイプであり、特に線維化があまり見られない上肺野に顕著である点は喫煙に伴う気腫性病変で矛盾は無い。気管支拡張については有意差を認めなかったが、気管支壁肥厚に関しては線維症の合併の無い肺気腫と比較して気管支壁肥厚を示す症例が有意に少なかった。我々は以前に気管支壁肥厚を示す症例では喀痰や喘鳴を訴える患者が多いことを報告した¹¹⁾が、線維症合併例では気管支壁肥厚を示す症例が少ないことを反映して有意に喀痰および喘鳴は少なかった。何故間質の線維化を伴うのに

気管支壁肥厚が少ないのか今後検討したい。喫煙と関連する間質性肺疾患にはランゲルハンス細胞ヒストサイトーシス（ヒストサイトーシスX）、細気管支関連間質性肺炎（respiratory bronchiolitis associated interstitial lung disease;RB-ILD）、剝離性間質性肺炎（desquamative interstitial pneumonia;DIP）、特発性肺線維症（idiopathic pulmonary fibrosis,IPF）がある^{12),13)}。DIPのHRCT所見の特徴は、両側下肺野優位に胸膜直下や肺底部にスリガラス状陰影を示し、網状影はスリガラス状陰影を伴うが、蜂巢状陰影を伴うことは極めて稀であるとされる¹⁴⁾。RB-ILDのHRCT所見の特徴は、上肺野優位に小葉中心性結節影（淡く周辺境界不鮮明な陰影）、多中心性のスリガラス状陰影、気管支壁肥厚である。蜂巢肺形成は病理組織学的にも認められないとされる¹⁵⁾。我々の症例では、両側上肺野に気腫が顕著で、気腫性のう胞隔壁も薄壁であり、細気管支炎を思わせる辺縁の淡い小結節影も無く、画像上ヒストサイトーシスXやRB-ILDと思われる症例は認められないと思われる。間質性肺炎に関しては、25例中18例に両側下肺野の外殻領域に蜂巢状陰影が認められ、網状陰影、スリガラス状陰影が混在し、usual interstitial pneumonia (UIP)のパターンを示した。残りの7名は網状影、スリガラス影が斑状に認められ、DIPやNSIPが疑われた。しかしながら、画像所見だけでは判別は困難であり病理組織学的検討が必要である。今回の我々の検討症例の中で、赤沈やCRPが高値を示す症例が存在し、膠原病の合併やANCA関連血管炎による間質性病変という可能性があり、今後検討する必要がある。アスベストーシスも間質性肺炎および効率に肺癌を合併することから鑑別に上げられるが、今回は全例アスベストの暴露歴は無く、HRCTでもアスベストーシスを示唆する画像所見も認めなかった。いずれにしても、間質性病変に関しては画像のみでは判断は困難であり、今後積極的に組織学的に検討をおこないたい。

喫煙と肺気腫および肺線維症との関連について、1982年にNiewochnerら¹⁶⁾は両疾患に共通の特徴があると述べている。喫煙および喫煙によって引き起こされる炎症によって肺が損傷を受け、その修復過程において、何らかの要因で肺気腫になったり線維症になることを示唆している。また、特発性肺線維症の発症の原因として喫煙があげられている¹²⁾。肺の線維化に重要に関与していることが示唆されているPlatelet-derived growth factor (PDGF)- β を過剰発現させたtransgenic mouseでは肺の炎症細胞浸潤と共に、巣状の線維化病変に加えて気腫

性病変が生じることが報告されている¹⁷⁾。同様の現象はtumor necrosis factor(TNF)- α の過剰発現マウスでも報告されており、ある研究者は肺線維症モデルとして報告し、別の研究者は肺気腫モデルとして報告している¹⁸⁾。また、組織障害、炎症と修復において重要な役割を果たす多機能を有する成長因子であるtransforming growth factor- β_1 (TGF- β_1)はCOPDおよび肺線維症患者の組織レベルで発現が増強している。このTGF- β_1 を肺に過剰発現させたtransgenic mouse modelにおいて、Balb/cマウスでは軽度の線維化病変をとまなう気腫病変を引き起こし、アポトーシスとmetalloprotease-12の強発現と関連するが、C57BL/6マウスでは顕著な線維化と蜂巣肺を引き起こし、lysyl oxidaseとcystein rich proteinの発現増強と関連していることが報告された¹⁹⁾。つまり、肺の炎症や損傷に対する修復機転の過程において気腫性病変と線維化病変の両者が生じる可能性があり、アポトーシスの誘導、蛋白分解、線維化のいずれが主体であるかによって生じる病態が異なることを示唆している。そこには、固体の遺伝的な要因が重要に関与すると考察されている。以上より、喫煙という組織障害に対して気腫病変の形成と線維化病変が同時に生じ混在する症例があっても何ら不思議はないと考えられる。今後、どのような背景で両者が混在して生じえるのか、遺伝的要因も含めて検討したい。

結 論

肺線維症合併肺気腫患者は、線維化を伴わない肺気腫患者とは異なった臨床的特徴を持っており、特に肺癌の合併には注意を払うべきである。

文 献

- Hiwatari N, Shimura S, Takishima T. Pulmonary emphysema followed by pulmonary fibrosis of undetermined cause. *Respiration* 60:354-358, 1993.
- Cottin V, Nunes H, Brillet PY, Delaval P, Devouassoux G, Tillie-Leblond I, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct under recognized entity. *Eur Respir J* 26:586-593, 2005.
- Fujimoto K, Kitaguchi Y, Kubo K, Honda T: Clinical analysis of chronic obstructive pulmonary disease phenotypes classified using high-resolution computed tomography. *Respirology* 11, 731-740, 2006.
- Goddard PR, Nicholson EM, Laszlo G, et al. Computed tomography in pulmonary emphysema. *Clinical Radiology* 33:379-387, 1982.
- Roberts HR, Wells AU, Milne DG, et al. Airflow obstruction in bronchiectasis correlation between computed tomography features and pulmonary function tests. *Thorax* 55:198-204, 2000.
- Copley SJ, Wells AU, Muller NL, et al. Thin-section CT in obstructive pulmonary disease: discriminatory value. *Radiology* 223:812-819, 2002.
- 小谷敬太ら 肺気腫と特発性肺線維症の併存症例における胸部CT像の評価。断層映像研究会雑誌 31: 25-29, 2004
- Araki T, Katsura H, Sawabe M, Kida K. A clinical study of idiopathic pulmonary fibrosis based on autopsy studies in elderly patients. *Intern Med* 42: 483-489, 2003.
- Mura M, Zompatori M, Pacilli AMG, et al. The presence of emphysema further impairs physiologic function in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Care* 51:257-265, 2006.
- Grubstein A, Bendayan D, Schactman I, Cohen M, Shitrit D, Kramer MR. Concomitant upper-lobe bullous emphysema, lower-lobe interstitial fibrosis and pulmonary hypertension in heavy smokers: report of eight cases and review of the literature. *Respir Med* 99:948-954, 2005.
- Fujimoto K, Kitaguchi Y, Kubo K, Honda T. Clinical analysis of chronic obstructive pulmonary disease phenotypes classified using high-resolution computed tomography. *Respirology* 11:731-740, 2006.
- Ryu JH, Colby TV, Hartman TE, Vassallo R. Smoking-related interstitial lung diseases: a concise review. *Eur Respir J* 17:122-132, 2001.
- Desai SR, Ryan SM, Colby TV. Smoking-related interstitial lung diseases: histopathological and imaging perspectives. *Clin Radiol* 58:259-268, 2003.
- Hartman TE, Primack SL, Swensen SJ, Hansell D, McGuinness G, Muller NL. Desquamative interstitial pneumonia: thin-section CT findings in 22 patients. *Radiology* 187:787-90, 1993.
- Holt RM, Schmidt RA, Godwin JD, Raghu G. High resolution CT in respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease. *J Comput Assist Tomogr* 17:46-50, 1993.

16. Niewoehner DE Hoidal JR. Lung fibrosis and emphysema: divergent responses to a common injury? *Science* 23:359–60, 1982.
17. Hoyle GW, Li J, Finkelstein JB, Eisenberg T, Liu J–Y, Lasky JA, Athas G, Morris GF, Brody AR. Emphysematous lesions, inflammation, and fibrosis in the lungs of transgenic mice overexpressing platelet–derived growth factor. *Am J Pathol* 154:1763–75, 1999.
18. Lundblad LKA, Thompson–Figueroa J, Leclair T, et al. Tumor necrosis factor– α overexpression in lung disease. A single cause behind a complex phenotype. *Am J Respir Crit Care Med* 171:1363–1370, 2005.
19. Lee CG, Cho S, Homer RJ, Elias JA. Genetic control of transforming growth factor– β_1 –induced emphysema and fibrosis in the murine lung. *Proc Am Thoracic Soc* 3:476–477, 2006.

COPDの形成機序における細胞老化についての研究

東京女子医科大学 第一内科
青柴 和徹 辻 隆夫 永井 厚志

【はじめに】

COPDは高齢者に好発する疾患であることから、その発症機序においては老化との関連性が示唆される。本邦においても人口の高齢化に伴い、COPDの罹患率はますます増加することが予測されるが、老化とCOPD発症との因果関係を明らかにすることは、厚生労働行政の観点からも重要な課題である。

個体や細胞の老化がCOPDの原因になるという成績はこれまでには得られていないが、1961年にHayflickが細胞の分裂寿命が有限であることを発見して以来(1)、細胞老化によりもたらされた細胞分裂の停止や細胞機能の異常が個体の老化や高齢者疾患の発症を促進するという研究成績が公表されてきた。例えば、肝硬変患者では肝細胞のテロメア長が短縮していることや動脈硬化の病変部では老化した血管内皮細胞が蓄積していることなどが明らかにされている(2, 3)。したがってCOPDの主病態である肺気腫においても個体の老化に密接に関連した細胞老化がその発症機序に関与している可能性がある。

一方、最近では肺気腫の発症仮説として肺胞細胞のアポトーシスが注目されている。ヒト肺組織を用いた検討では、肺気腫患者では健常者に比べて肺胞上皮細胞や血管内皮細胞のアポトーシスが增加していることが見出され、マウスの肺胞上皮細胞や血管内皮細胞にアポトーシスを誘導すると肺気腫病変が形成されることから、肺胞細胞の過剰なアポトーシスが肺気腫の成因に関与するものとみなされている(4, 5)。しかしながら気腫肺では同時に細胞増殖の亢進もみられることから、肺気腫における細胞動態は、アポトーシスによる肺胞細胞の死が一方向的に進行するのではなく、アポトーシスに対する肺胞細胞の再生が常に繰り返されている病態であることが理解される。そこで私どもは肺気腫の発症が高齢者に多いことを考慮し、肺気腫患者では細胞老化のために肺胞細胞の増殖能が低下してアポトーシスに対する肺胞細胞の再生ができないのではないかと仮説をたてた。今年度

の研究においては、ヒトの気腫化肺組織と健常肺組織における細胞老化の程度を比較検討し、肺気腫病変の形成機序における細胞老化の役割を明らかにすることを目的とした。

対象と方法

厚生省特定疾患「呼吸不全に関する調査研究班(栗山班)」協力施設にて行なわれた肺気腫に対する肺容量減少術により切除された気腫化肺組織を対象とした(肺気腫群13例:男性13例、全例過去に喫煙歴あり)。対照肺組織としては末梢性肺癌の切除時に採取された健常部分の肺組織を用いた(対照喫煙群10例:男性9例、女性1例;対照非喫煙群11例;男性3例、女性8例)。組織の採取にあたっては事前に患者より文書で同意を得た。手術により採取された肺組織断片は注射器に入れて陰圧で拡張し、10%ホルマリン中で固定後パラフィン包埋したのちに3 μ mの薄切切片を作製した。

肺組織における細胞老化は免疫組織染色法、Fluorescence in situ hybridization (FISH)法およびポフスチン染色法により評価した。免疫組織染色法においては、標本切片に一次抗体として抗p16^{INK4a}抗体と抗p21^{CIP/WAF/Sdi1}抗体を添加して反応させた。二次抗体としてペルオキシダーゼポリマー標識抗IgG抗体を用いDAB溶液を加えて茶色に発色させた。続いて抗surfactant protein-A (SP-A, II型肺胞上皮細胞マーカー)抗体または抗CD31(血管内皮細胞マーカー)抗体と反応させた後に、二次抗体としてアルカリフォスファターゼポリマー標識IgG抗体を加えNBT/BCIP溶液反応により青紫色に発色させた。顕微鏡観察下に10視野を無作為に選び、II型肺胞上皮細胞および肺胞血管内皮細胞におけるp16^{INK4a}とp21^{CIP/WAF/Sdi1}の陽性率を求めた。

FISH法によるテロメア長の測定のためには標本にCy3で標識したテロメア特異的PNAプローブ(Dako社)を反応させたのちに、一次抗体として抗SP-A抗体または

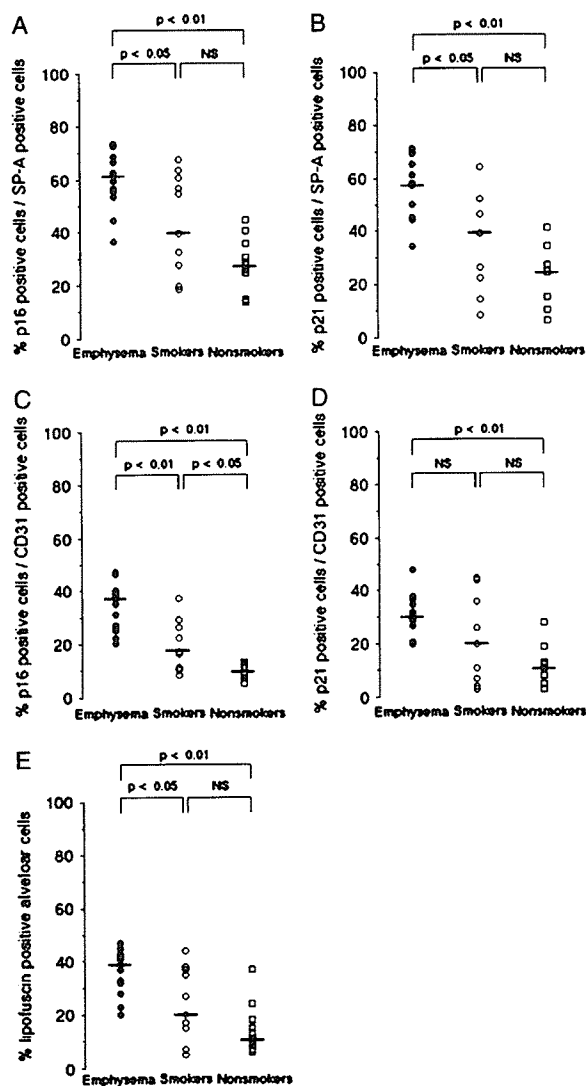


図1. 肺気腫患者、対照喫煙者、対照非喫煙者のII型肺胞上皮細胞 (A, B)、肺胞血管内皮細胞 (C, D)、肺胞細胞 (D) におけるp16INK4a (A, C) p21CIP/WAF/Sdi1 (B, D)、リポフスチン (E) の陽性率。図中の水平線は中央値を示す。文献6より引用。

抗CD31抗体を加え、次いでAlexa Fluor 488標識抗IgG抗体と反応させた。DAPI核染色を施した後に蛍光顕微鏡下で観察しII型肺胞上皮細胞および肺胞血管内皮細胞におけるテロメア長をCy3の蛍光強度として測定した。

標本のリポフスチン染色はSchmorl反応により行なった。

得られたデータの多群間の統計解析にはANOVA法およびpost-hoc Scheffe法を用い、相関関係の解析にはSpearman rank correlation法を用いた。p < 0.05の時に有意差ありと判定した。

結果

肺気腫患者群では対照喫煙者群および対照非喫煙者群に比べてII型肺胞上皮細胞と肺胞血管内皮細胞におけるp16INK4aとp21CIP/WAF/Sdi1の陽性率が増加し、肺胞細胞におけるリポフスチン陽性率も有意に増加していた (図1)。またFISH法で測定したII型肺胞上皮細胞と肺胞血管内皮細胞のテロメア長は肺気腫患者群では対照非喫煙者群に比べて有意に減少していた (図2)。以上の結果から肺気腫患者ではII型肺胞上皮細胞と肺胞血管内皮細胞の老化が促進していることが知られた。

同一標本に抗PCNA抗体による免疫染色を行なって細胞増殖を評価した私どもの過去の成績 (4) を含めて解析を行なったところ、II型肺胞上皮細胞と肺胞血管内皮細胞におけるp16INK4a陽性率とPCNA陽性率の間には負の相関がみられた ($r = -0.66 \sim -0.44$, $p < 0.05$)。

さらに細胞老化と肺機能検査値との関係を解析したところ、II型肺胞上皮細胞と肺胞血管内皮細胞におけるp16INK4aとp21CIP/WAF/Sdi1の陽性率はFEV₁ (%pred) 値と負に相関し ($r = -0.76 \sim -0.61$, $p < 0.01$)、テロメア長とは正に相関していた ($r = 0.35 \sim 0.39$, $p < 0.05$)。

考察

肺気腫患者では対照者に比べてII型肺胞上皮細胞と肺胞血管内皮細胞の細胞老化が促進していることが明らかにされた。また細胞老化の程度は細胞増殖の程度と負に相関していたことから、細胞老化により肺胞細胞の再生が妨げられていることが示された。さらに細胞老化の程度は閉塞性換気障害の程度と正に相関していたことから、肺気腫病変が進行する機序に細胞老化が関与していることが示された。

以上の結果から肺気腫病変の形成機序についての新しい考え方として細胞老化説を提唱した (図3)。すなわち肺気腫患者では、喫煙刺激による肺胞細胞のアポトーシスに対する代償的増殖と加齢に伴う細胞周期回転により細胞増殖が反復するためにテロメア長が短縮した結果、細胞老化 (テロメア依存性老化) が生じる。さらに喫煙刺激はオキシダントストレスの負荷によっても細胞老化 (テロメア非依存性老化) をもたらす。老化した細胞では増殖能が失われているために、アポトーシスによる肺胞細胞の死を代償的に再生することができずに肺胞が徐々に消失していくものと考えた。このような細胞老化説によれば、なぜ肺気腫が高齢者に多いのか、なぜゆっくり

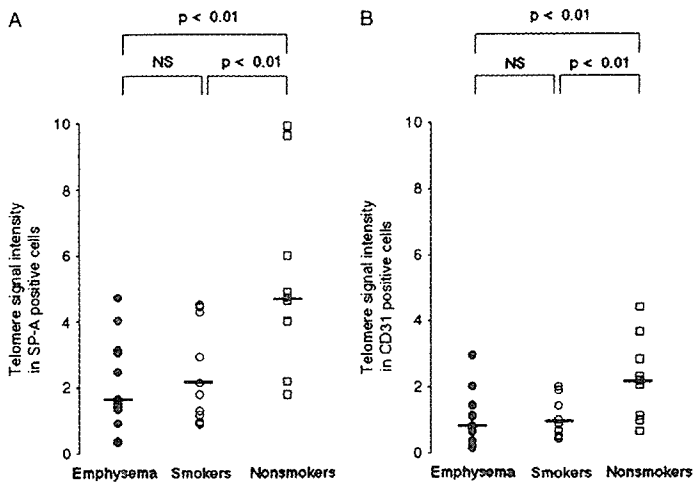


図 2. 肺気腫患者、対照喫煙者、対照非喫煙者のII型肺胞上皮細胞 (A) と肺胞血管内皮細胞 (B) におけるテロメア長。図中の水平線は中央値を示す。文献 6 より引用。

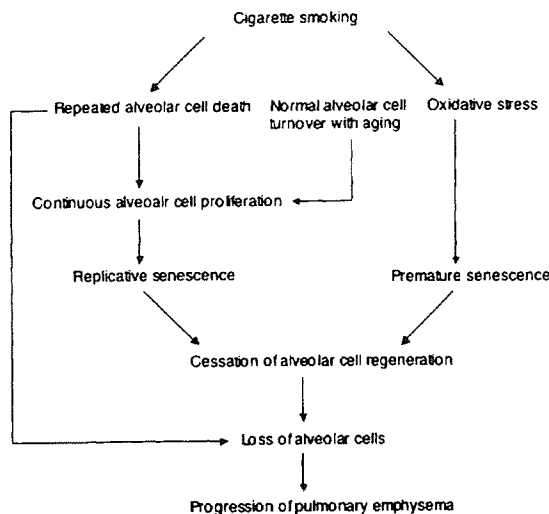


図 3. 肺気腫病変の形成機序における細胞老化仮説。文献 6 より引用。

と発症するのか、そしてなぜ禁煙後にも進行するのかについて一定の説明が可能になると思われる。さらに最近の研究では老化細胞からは炎症性サイトカインが産生されている可能性が報告されている。したがって細胞老化は肺気腫患者における肺胞細胞の再生を妨げるのみではなく、炎症を持続させる原因である可能性が考えられる。

結 論

肺気腫病変の形成機序には細胞老化が関与していることが示された。細胞老化は肺胞細胞の増殖を停止させることにより肺胞の再生を妨げて肺気腫病変の形成を促進

させるものと考えられた。

参考文献

1. Hayflick L, Moorehead PS. The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp Cell Res* 1961;25:585-621
2. Wiemann SU, Satyanarayana A, Tsahuridu M, et al. Hepatocyte telomere shortening and senescence are general markers of human liver cirrhosis. *FASEB J* 2002;16:935-942
3. Minamino T, Miyauchi H, Yoshida T, et al. Endothelial cell senescence in human atherosclerosis: role of telomere in endothelial dysfunction. *Circulation* 2002;105:1541-1544
4. Yokohori N, Aoshiba K, Nagai A. Increased levels of cell death and proliferation in alveolar wall cells in patients with pulmonary emphysema. *Chest* 2004;125:626-32.
5. Aoshiba K, Yokohori N, Nagai A. Alveolar wall apoptosis causes lung destruction and emphysematous changes. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003;28:555-562
6. Tsuji T, Aoshiba K, Nagai A. Alveolar cell senescence in patients with pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:886-893.

COPD患者気道被覆液ならびに血漿中蛋白の プロテオーム解析

慶應義塾大学医学部呼吸器内科

中村 美穂 辻村 周子 白畑 亨 佐山 宏一

石坂 彰敏

東京電力病院内科

仲村 秀俊

川崎市立川崎病院内科

中島 隆裕 高橋左枝子

はじめに

COPDの罹患率と死亡率は全世界的に増加傾向にある。本邦では喫煙率はいまだに高く、在宅酸素療法、非侵襲的陽圧換気療法等の高額医療を要する呼吸器疾患患者の多くはCOPD患者となっている。

COPDの病因として酸化ストレス、プロテアーゼ・アンチプロテアーゼ不均衡、アポトーシスなどの関与が考えられている。しかしながら、気道炎症のメカニズムは複雑で臨床上有用なバイオマーカーも限られている。炎症をターゲットとした有効な治療薬の開発が望まれる。また、COPDには気道病変優位型、気腫優位型などの異なる病型が存在すると考えられ、それぞれが異なる治療を要する可能性もある。

COPD患者は低肺機能のため気管支鏡下に気管支肺胞洗浄や肺生検を行うことは困難であり、病態解明の障害となってきた。近年石坂らは気管支鏡下に非侵襲的に気道被覆液を採取するマイクロサンプリング法を開発した^{1, 2)}。さらにプロテオーム解析の技術の進歩により、微量の検体から網羅的な蛋白の検出が可能となってきた。

本研究ではマイクロサンプリングプローブにより採取したCOPD患者末梢気道被覆液および血漿を用い、プロテオーム解析を行う。蛋白発現パターンと臨床所見との関連を解析し、喫煙の影響ならびにCOPDの病態との関連を検討する。これらの解析により重要と判断された蛋白を同定し、COPDの病態への関与とバイオマーカーとしての有用性を検証する予定である。将来的には本研究の成果が、COPDの新規治療薬の開発につながることを期待される。

対象と方法

(検討1) COPD患者3名、対照喫煙者1名、非喫煙者1名において、気管支鏡下に末梢気道より気道被覆液を採取し、バイオラド社(旧サイファージェン社)製プロテインチップ(Q10, CM10, H50)を用い、プロテオーム解析を行った。COPD患者1名、対照非喫煙者1名では比較のため血漿を用いた解析も行った。

(検討2) 10pack-years以上の喫煙歴を有するCOPDおよびハイリスク患者238名のうち、%FEV_{1.0}が最大の21名(喫煙抵抗群、平均108%)と最小の20名(喫煙感受性群、平均25%)を抽出し、CM10を用いて血漿蛋白のプロテオーム解析を行った。

本研究プロトコールは慶應義塾大学医学部倫理委員会において承認済みである。

結果

(検討1)

3種類のプロテインチップにより、気道被覆液、血漿ともに異なる蛋白発現パターンがみられた。CM10では気道被覆液中蛋白の吸着がやや不良であった。

同一症例において、同じ種類のチップを用いた解析により、気道被覆液と血漿では異なる発現パターンとなることが確認された(Q10, CM10, H50のいずれの場合も)。

Q10を用いた気道被覆液中蛋白の症例間比較では、COPD患者3例と対照2例でそれぞれに特異的と思われるピークが検出された(図1)。H50での気道被覆液中蛋白の比較でも、COPD患者と対照例に特異的な可能性

のあるピークが検出された（図2）。

COPD患者1例と非喫煙者1例のみでの血漿蛋白の比較では、3種類のチップともに複数のピーク発現に違いがみられた。

（検討2）

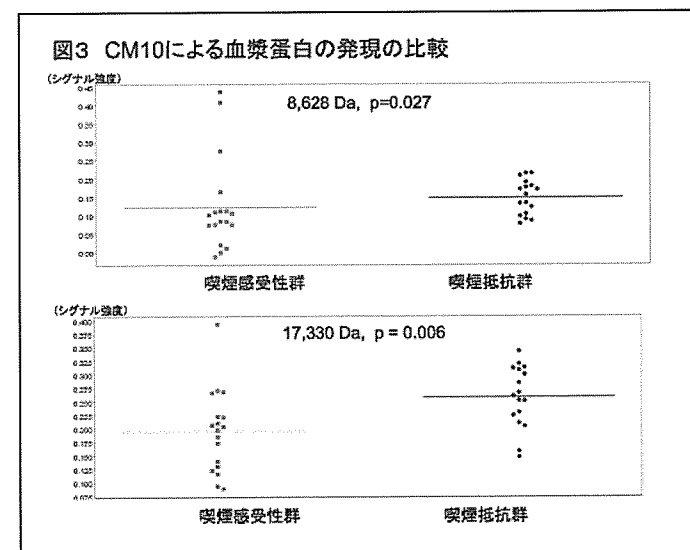
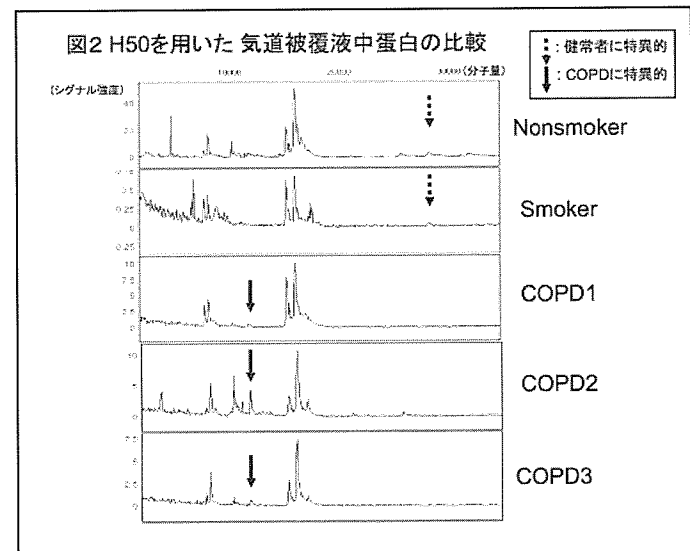
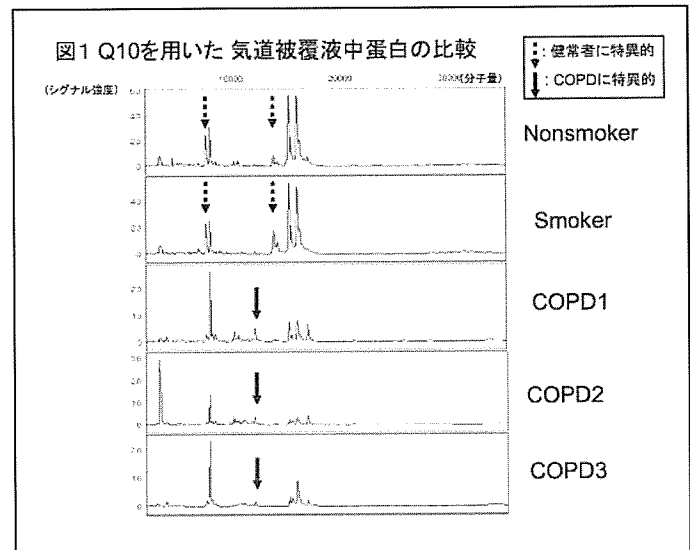
分子量1500-70000の間の全シグナルを用いた補正により、normalization factor 2.5以上を除外した抵抗群17名、感受性群18名の血漿蛋白の解析により37のピークが検出された。このうち分子量17330 ($p < 0.01$)、8628、17461、8973 ($p < 0.05$) の4種類の蛋白が喫煙抵抗群で感受性群に比べ発現が増加していた（図3）。

考 察

COPDはその気道炎症の多様性のため、近年普及しつつあるプロテオーム解析によるバイオマーカー研究の格好のターゲットと考えられる。しかしながら、COPD患者は低肺機能であるため、気管支肺胞洗浄や肺生検でサンプリングを行うことは困難である。近年分担者らが開発したマイクロサンプリングプローブは、非侵襲的に任意の部位から気道被覆液の採取が可能である³⁾。この方法を応用し、末梢気道病変の炎症メカニズムを解明することを本研究の目的とした。また、マイクロサンプリングと平行した血漿のサンプリングは、より大きなサンプルサイズでの統計解析を可能とし、気道被覆液中蛋白との比較対照の意味からも重要と考えられる。近年、MerkelらはCOPD患者10名の気管支肺胞洗浄液を用いたプロテオーム解析の結果を報告した⁴⁾。8名ずつの健常喫煙者、非喫煙者をコントロールとした小規模な研究であるが、プロテインチップによるスクリーニングを出発点として、蛋白発現パターンの比較とその結果着目した蛋白の同定が可能であることが示された。本研究では末梢気道の気道被覆液を対象としており、肺胞領域の蛋白が主体と考えられるMerkelらの報告とは異なる結果が期待される。

本年度の検討1の結果より、複数の種類のプロテインチップを用い、気道被覆液と血漿の両方を解析の対象とすることの意義が確認された。また、いまだ少数例での比較ではあるが、気道被覆液、血漿の各々において、COPD患者と健常者に特異的に発現する複数のバイオマーカーが検出される可能性が示唆された。

検討2の結果からは、約20例程度の2群間比較によ



り、バイオマーカー検索が統計的に可能であることが確認された。今回焦点をあてた気流制限については、4種類の蛋白の発現が喫煙感受性群で喫煙抵抗群に比べ低下しており、これらの中に、喫煙抵抗性を規定する因子が含まれている可能性がある。今回の検討では、比較した2群間の年齢、喫煙状況などが必ずしもマッチしていない。また、気腫化の程度など、他の因子により層別化を行うことも可能である。異なる性質のチップでの実験を含め、さらなる検討が必要と考えられる。

プロテインチップではマイクロサンプリングプローブにより採取した気道被覆液のごく一部を用いるだけで解析が可能である。一方で、これまでの報告にもあるように、プロテインチップで検出される蛋白は分子量5万以下の低分子がほとんどであり、その数も多くない（おおよそ100種類以下）。この欠点を補うため、少なくとも複数の異なるチップを用いる必要があると考えられる。また、一部の症例では2次元電気泳動など、他の方法も併用する必要があると考えられる。

今後は症例数を増やし、データを集積した上で、病態と関連する重要な蛋白について同定を試みる予定である。一方、血漿を用いた複数のマーカーによる統計的な手法により、必ずしも蛋白を同定しなくとも、診断上有用なアルゴリズムを構築できる可能性もある⁵⁾。

今年度の検討で、COPD患者気道被覆液と血漿を用いたプロテインチップ解析により、COPDに特異的なバイオマーカーの検出が可能になるものと考えられた。

参考文献

- 1) Ishizaka A, Watanabe M, Yamashita T, Ogawa Y, Koh H, Hasegawa N, Nakamura H, Asano K, Yamaguchi K, Kotani M, Kotani T, Morisaki H, Takeda J, Kobayashi K, Ogawa S. New bronchoscopic microsampling probe to measure the biochemical constituents in epithelial lining fluid of patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2001, 29: 896-898.
- 2) 石坂彰敏、田坂定智：経気管支鏡的マイクロサンプリング法による気道・肺胞の病態の評価 *呼吸* 2004, 23: 623-630。
- 3) 渡辺真純、石坂彰敏、仲村秀俊、神谷一徳、神山育男、佐和貞治、小林紘一：末梢小型肺腺癌の診断に

おける気管支鏡下マイクロサンプリング法の意義
腫瘍マーカー解析からプロテオーム解析へ *気管支学* 27: 296-301, 2005.

- 4) Merkel D, Rist W, Seither P, Weith A, Lenter MC. Proteomic study of human bronchoalveolar lavage fluids from smokers with chronic obstructive pulmonary disease by combining surface-enhanced laser desorption/ionization-mass spectrometry profiling with mass spectrometric protein identification. *Proteomics* 2005, 5: 2972-2980.
- 5) Lin YW, Lai HC, Lin CY, Chiou JY, Shui HA, Chang CC, Yu MH, Chu TY. Plasma proteomic profiling for detecting and differentiating in situ and invasive carcinomas of the uterine cervix. *Int J Gynecol Cancer* 2006, 16: 1216-1224.

COPD患者における全身性炎症と アディポネクチンの分泌動態

奈良県立医科大学内科学第二講座

友田 恒一 吉川 雅則 福岡 篤彦 玉置 伸二
米田 和之 児山 紀子 牧之段 潔 木村 弘

はじめに

アディポネクチン (adiponectin: APN) は脂肪細胞から分泌され、抗炎症作用、抗糖尿病作用、抗動脈硬化作用をもつことが報告され、メタボリックシンドロームにおいて重要な役割を果たすことが報告されている¹⁾。

慢性閉塞性疾患 (chronic obstructive pulmonary disease: COPD) は近年、全身性炎症性疾患として認識されている²⁾。気腫優位型のCOPD患者に多く見られる体重減少は、全身性炎症と深く関連していると考えられている³⁾。

今回われわれはCOPD患者における血中APN濃度を測定し、COPDの病態、特に栄養状態、呼吸機能、全身性炎症との関連性について検討した。

対象と方法

当科外来来院中の安定期のCOPD患者31名 (平均年齢71歳、FEV₁ %pred. 45.1±3.2%) と対照群として年齢をマッチさせた健常者12名 (平均年齢69歳、FEV₁ %pred. 93.0±3.9%) を対象とした。

早朝絶食にて採血を行い、血漿、血清を分離し測定まで-80度にて凍結保存した。血漿中APN濃度はELISAキット (Quantikine[R&D System]) を用いて測定した。COPDの病態評価として以下の測定を行った。

- 1) 栄養状態: Body Mass Index (BMI); 体重、身長を測定し、BMIを算出した。
- 2) 呼吸機能検査
- 3) 全身性炎症: 血清中のTNF- α 、IL-6濃度をELISAキット (Quantikine HS[R&D System], TFB kit) を用いて測定した。

統計学的処理は、2群間の比較にはStudent-t検定、相関の検定はPearsonの相関係数を求め、 $p < 0.05$ 以下を有意とした。

結果

1) 患者背景

COPD患者をBMI20kg/m²以上の正常体重群と、20kg/m²未満の低体重群の2群に分けて検討をおこなった。FEV₁は有意差を認めなかったが、RVは低体重群で正常体重群に比して有意に高値であった (表1)。

表1 患者背景

	Control	COPD	
		Normal weight	Underweight
年齢	69.3±1.6	71.6±1.3	70.5±1.9
男女	12/0	12/0	19/0
Body mass index (kg/m ²)	24.3±0.6	23.8±0.5	17.7±0.4**
Pulmonary function			
FEV ₁ (% predicted)	93.0±3.9	45.6±5.7*	44.0±3.8*
RV (% predicted)		128.4±9.4	161.3±9.3†
RV/TLC (%)		48.8±2.9	53.8±2.0
DLco (% predicted)		43.9±6.4	30.6±3.2

* : $p < 0.01$ vs controls † : $p < 0.05$, ‡ : $p < 0.01$ vs normal weight

- 2) COPD患者における血中APN濃度 COPD患者の血中APN濃度は対照群に比して有意に高値であった (図1)。

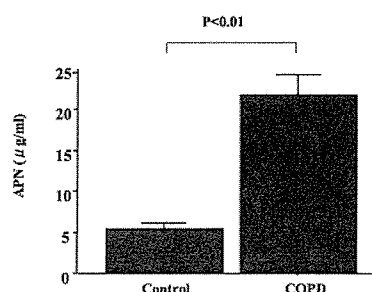


図1 COPD患者における血中APN濃度

- 3) COPD患者における血中APN濃度とBMIとの関連 血中APN濃度とBMIは有意な負の相関を認めた (図2)。

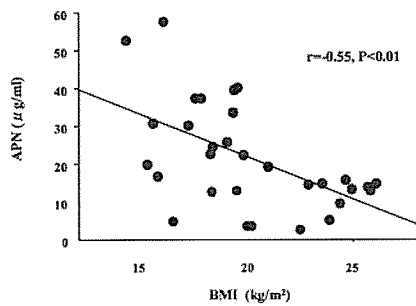


図2 COPD患者における血中APN濃度とBMIとの関連

- 4) 正常体重COPD患者における血中APN濃度
 正常体重COPD患者だけに限ってみても血中APN濃度は対照群に比して有意に高値であった(図3)。
 5) COPD患者における血中APN濃度とRVとの関連(図4)

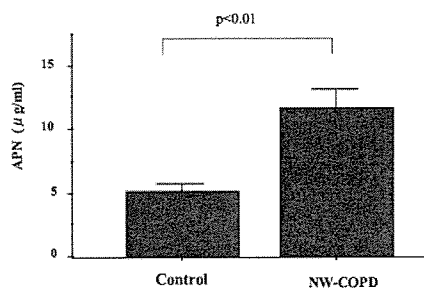


図3 正常体重のCOPD患者における血中APN濃度

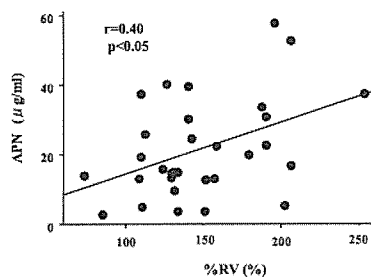


図4 COPD患者における血中APN濃度とRVとの関連性

呼吸機能検査のなかではRVが血中APN濃度と有意な正の相関を認めた。

他の呼吸機能検査の指標とは相関を認めなかった。

- 6) COPD患者における血中炎症性サイトカイン
 TNF- α は対照群に比して、正常体重群および低体重群ともに高値であった。一方、IL-6は低体重群のみ対照群に比して高値であった(表2)。
 7) COPD患者における血中APN濃度とTNF- α 濃度との関連性TNF- α が5 pg/ml以上の患者群において血中APNと有意な正の相関を認めた(図5)。なおAPN濃度とIL-6との間には関連を認めなかった。

表2 血清中炎症性サイトカイン

	Control	COPD	
		Normal weight	Underweight
TNF- α (pg/ml)	1.4 \pm 0.2	4.4 \pm 0.3†	6.8 \pm 0.9*
IL-6 (pg/ml)	1.6 \pm 0.3	1.4 \pm 0.2	3.7 \pm 0.7*‡

* : p < 0.01, † : p < 0.05 vs controls ‡ : p < 0.01 vs normal weight

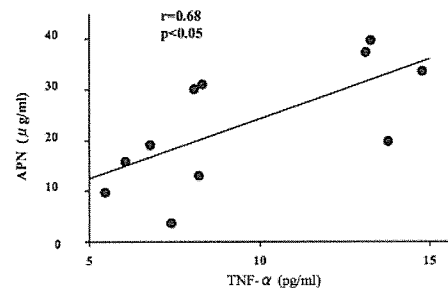


図5 COPD患者におけるAPN濃度とTNF- α 濃度との関連

考 察

COPD患者における血中APN濃度は上昇を認め、COPDの病態と密接な関連が認められた。

BMIと有意の負の相関を認めた。メタボリックシンドロームなどの肥満患者ではAPN濃度はBMIの増加とともに低下することが報告されている¹⁾。今回のわれわれの検討ではCOPD患者ではBMIの減少ともなってAPN濃度が上昇することが明らかになった。

興味深いことに、正常体重COPD患者群でも対照群と比べてAPN濃度が有意に高値であった。COPD患者では体重以外の要因でもAPN濃度を上昇させる可能性が考えられた。

そこで呼吸機能とAPNの関連性についての検討したところ、APN濃度はRVと有意の相関を認めた。気流制限ではなく過膨張がAPNの上昇と関連していると考えられた。過膨張は横隔膜の機能低下を招き、呼吸筋の運動負荷を増加させることが知られている⁴⁾。運動やダイエットにより肥満患者で認められるAPNの低下が改善することが報告されており⁵⁾、過膨張に起因する呼吸運動の過負荷がAPNの上昇を招くと考えられた。

さらに、全身性炎症の指標である血中TNF- α およびIL-6との関連について検討したところ、TNF- α が高値の患者においてAPN濃度と有意な正の相関を認めた。APNが全身性炎症の亢進と関連して上昇していると考えられた。