

2. 学会発表

- ① High-dose Epoprostenol Reverses Pulmonary Hypertension by Inducing Pulmonary Artery Smooth Muscle Cell Apoptosis in Patients with Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension.
Satoshi Akagi, Kazufumi Nakamura, Hiromi Matsubara, Satoshi Nagase, Hiroshi Morita, Kengo Kusano, Tohru Ohe
第 81 回米国心臓病学会、USA
- ② High-dose Epoprostenol Therapy Reverses Pulmonary Hypertension by Inducing Pulmonary Artery Smooth Muscle Cell Apoptosis in Patients with Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension.
Satoshi Akagi, Kengo Kusano et al
ESC congress 2008
- ③ シンバスタチンは肺動脈高血圧症患者の肺動脈平滑筋細胞の増殖と遊走を抑制する
— シンバスタチンによる Platelet-derived growth factor シグナルの抑制効果—
中村一文、池田哲也、赤木達、草野研吾、大江透
第 56 回 日本心臓病学会学術集会、東京
- ④ マイクロパターン付き細胞培養ディッシュを用いた新規マイグレーションアッセイ法の開発
中村一文、三浦大志、三浦綾、赤木聡、草野研吾、大江透 他
第 47 回日本生体医工学会大会、神戸

H. 知的財産権の出願・登録状況:特記なし

(研究協力:岡山大学 中村一文、赤木 達)

研 究 報 告

COPD の気流制限に及ぼす気道病変と肺気腫病変の相対的関与に関する研究

研究者 北海道大学大学院医学研究科呼吸器内科学分野

牧田比呂仁、長谷川大、清水薫子、今野哲、南須原康行、別役智子、西村 正治

はじめに

慢性閉塞性肺疾患 (Chronic obstructive pulmonary disease: COPD) は、呼吸器領域における Common Disease であり、約 500 万人以上の潜在する COPD 患者の存在が推定されている。さらに高齢化社会において COPD 患者数の増加が予想され、高齢者の QOL の観点ばかりではなく、医療経済の観点からも重大な社会的脅威となっている^{1,2)}。

今日、疾患の多様性の観点から適切な病型分類に基づいたより個別化された治療へと関心が向かっている。COPD においては、肺気腫病変と末梢気道病変の相対的関与や気流制限可逆性の大きさによる病型分類に世界的な関心が集まっており、気道病変優位型 COPD と肺気腫病変優位型 COPD は、薬物治療に対する反応性、QOL、自然経過 (増悪の頻度、1 秒量の経年変化、生命予後、合併症など) の臨床的特徴が異なる可能性がある^{3,4)}。

我々は、肺 CT 画像を用いた 3 次元の気道解析ソフトを使用し、様々な方向に走る肺内の気管支すべてについて 3 次分岐 (区域気管支) から 6 次分岐までの気道内径面積、気道壁面積比 (wall area %: WA%) などの気道指標を得ることができる⁵⁾。この解析ソフトを利用し

COPD 対象患者の病型分類や長期追跡、また、気管支拡張薬の効果発現部位の特定にも応用可能である。

本研究では、3 次元の気道解析により、気道病変の指標である、WA% と肺低吸収域容積比 (low attenuation volume %: LAV%) を、上肺と下肺に分け局所ごとに測定し、気流制限に及ぼす相対的関与について検討した。

対象と方法

対象は北海道 COPD コホート研究に登録し⁴⁾、肺 CT 検査を施行した男性 80 名、COPD 症例 70 名 (ステージ 1: 18 名、ステージ 2: 31 名、ステージ 3-4: 21 名)。COPD の診断は日本呼吸器学会のガイドラインに基づき、臨床的診断された気管支喘息、肺癌、肺線維症、気管支拡張症などを除外した。全例喫煙歴を有し、 α_1 アンチトリプシン欠損症例は認めなかった (表 1)。

CT は SOMATOME plus Volume Zoom (Siemens) を使用し、以下の撮像条件で施行した。深吸気位、140kVp、150mA、4 detector \times 1 mm collimation、ヘリカルピッチ 7。

約 6.25mm の等方向性 voxel に再構築した DICOM データを、ワークステーション (AZE) 上で 3 次元的に構築し、3 次分岐 (区域気管支) から 6 次分岐までの気

道壁面積を測定し、気道全体の面積を占める気道壁面積の割合(WA%)で気道病変を評価した⁵⁾。

肺気腫の定量法は、以下のステップで全肺野を抽出し、上、下肺野に分け、その肺野を占める肺低吸収域容積(LAV%)を測定した。

Step 1: 気管内腔にポイントを置き、気道肺野全体を抽出。Step 2: 気管支樹枝構造を抽出した後、気道を含む全肺野より気管支樹枝構造を除外する。Step 3: ある閾値(-950HU)により低吸収域の容積をする。Step 4: 全肺容積における肺低吸収域の割合を、肺低吸収容積比(%)として表す。

右上・下肺で区域気管支(3次分岐)と6次分岐の気道壁面積比と肺低吸収容積(<-950HU)の割合を測定した。

これらの指標の4次交互作用まで含

Table 1 患者背景表

	Mean	SD	SEM
COPD リスク群 (10 名)			
COPD (70 名)			
stage1	18		
stage2	31		
stage3	18		
stage4	3		
対予測1秒量 (% predicted)	68.9	22.8	2.6
対予測1秒量 (θ)	0.52	0.14	0.02
年齢 (歳)	70.1	8	0.9
BMI (kg/m ²)	22.7	2.4	0.3
喫煙歴 (pack year)	61.9	26.3	2.9
DLco / VA (ml/min/mmHg/l)	71.7	21.2	2.4

めたモデルによって、気流制限のモデル化を行った後、気道壁面積の程度別に、肺気腫病変と対予測1秒量の相関関係を検討した。2変量の相関は Pearson で解析した。

結果

肺気腫病変と気道壁面積比との関係を上・下肺にわけて検討した。

下肺では、肺気腫病変の程度の指標である LAV%と、気道病変の指標である WA%に有意な相関関係があった($r = 0.407$, $p < 0.001$, $n = 80$)。一方、上肺では両病変の間に相関関係はなく、上肺では肺気腫病変は気道病変の進行とは独立に進行していた。

これらの結果より、肺気腫病変と気道病変の進行程度は、部位により異なる可能性が示唆され、特に下肺では、気道病変と肺気腫病変が並行に進む可能性が考えられた(図1)。

次に、肺気腫病変と対予測1秒量との関係を気道壁面積比別に検討するために、WA%を60以下の低値群とWA%が70%以上の高値群に分けて検討した。

WA%が低値で気道病変の関与が少ない症例では、上肺、下肺ともに LAV%と対予測1秒量の間に関係はなく、気流制限の進行に及ぼす、肺気腫病変の関与は少ないと考えられた。(図2)

一方、WA%が高値で、気道病変の進行が想定された症例において、上肺では、WA%が低値の場合と同様に LAV%と対予測1秒量の間に関係は認めなかったが、下肺では LAV%と対予測1秒量の間に関係を認めた

($r=-0.623$, $n=31$, $p<0.001$)。(図2)

これらの結果から、気道病変がない場合、上肺の肺気腫病変の関与は少なく、気道病変がある場合、下肺の肺気腫病変による気流制限への相加的な影響が認められることが明らかとなった。

考察

COPD は、気道病変と肺気腫病変が様々な割合で混在して生じる気流制限

を特徴とする疾患であるが、これら両病変の相対的寄与度は症例により異なる¹⁾。

我々は3次元CT画像解析を用い、すべての気道長軸に対して垂直な気道断面を表示することにより、内径2mm以上の正確な気道の短軸像の解析が可能であること、また、3次元CT画像解析による肺低吸収用量測定が肺気腫病変の視覚的評価と、良い相関を示すことを報

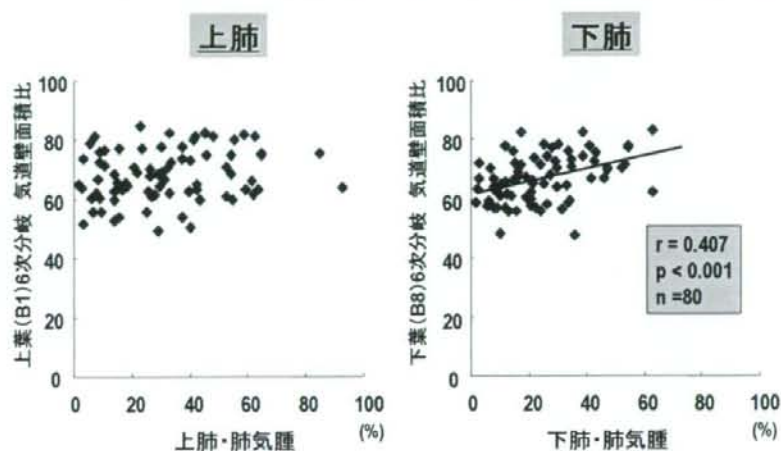


図1. 気腫病変と気道壁面積比との関係 (左):上肺、(右):下肺

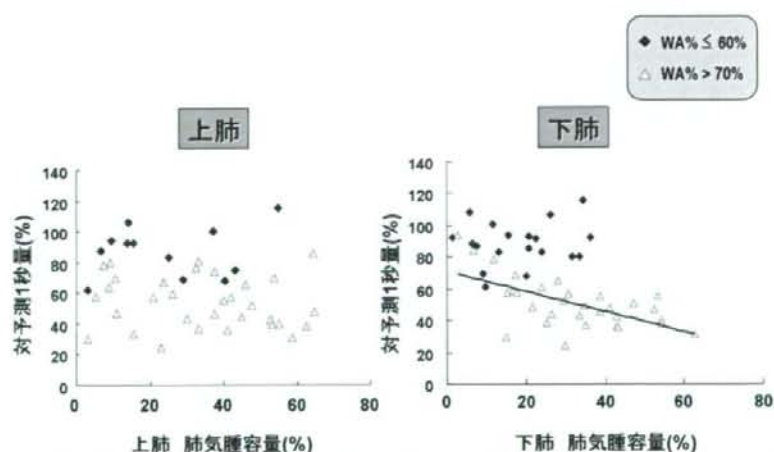


図2. 肺気腫病変と対予測1秒量との関係。気道壁面積比別。(左):上肺、(右):下肺
 \triangle : $WA\% > 70\%$ 、 \blacklozenge : $WA\% \leq 60\%$

告しており、COPD の気道病変と肺気腫病変の両者を定量的に評価している^{4,5)}。

また、北海道 COPD コホート調査では、気流制限の程度が同程度、COPD 病期が同じ症例どうしでさえ、肺気腫病変が重症なタイプの COPD は BMI が低値であり、QOL が悪化していることを報告した⁴⁾。このように気流制限のみならず、気道病変の進行程度や、肺気腫病変の程度による phenotyping の有用性が示唆されており、肺気腫病変と BMI が有意に逆相関すること⁶⁾、気道病変や気腫病変の進行する病態が異なること⁷⁾、家族性に集積することなどの知見が報告されている⁸⁾。

しかし、各々の病変が気流制限に及ぼす相対的寄与度を、肺の各部位に分けて検討した報告はない。

我々は、COPD リスク群 10 名と様々なステージの COPD 症例 70 名の気道解析、肺気腫測定を上肺・下肺別に施行し、対予測 1 秒量に及ぼす気道壁面積比と肺気腫容積の寄与度を、部位別に検討した。初めに、これらの指標の 4 次交互作用まで含めたモデルによって、気流制限のモデル化を行い交互作用も含めた寄与度を検討した。本研究では、モデル化解析の結果を考慮し、WA%の程度により気道病変の少ない症例(WA%≤60%)と、気道病変の進行症例(WA%>70%)の 2 群に分け、それぞれ上肺・下肺で肺気腫病変と気流制限にどのような相関関係があるか検討した。

上・下肺の WA%が低値のときのみ、予測 1 秒量が良好で、対予測 1 秒量への

LAV%の寄与度は小さかった。また、WA%が高値の場合、予測 1 秒量が低値であり、さらに下肺の LAV%が増加することにより予測 1 秒量は低下した。

この結果は、気道病変が軽微な症例では、肺気腫病変の関与は弱く、気道病変が進行した際、気流制限に及ぼす下肺の肺気腫病変の影響が強まることを示している。

今後は気管支病変の解析を進めるとともに、薬物治療に対する気道指標の変化や、気道指標の経年変化に関して検討する計画である。

結論

COPD の気流制限に及ぼす気道病変と肺気腫病変の関与は、肺の部位により異なり、特に気道病変の進行により肺気腫病変の気流制限への相対的関与が強まる。

謝辞

北海道 COPD コホート研究会：
足利秀香、近藤絢子、高木優子

参考文献

- 1) 日本呼吸器学会 COPD ガイドライン 第 2 版作成委員会(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第 2 版。メディカルレビュー社、東京、2004
- 2) Fukuchi Y, Nishimura M, Ichinose M, et al. COPD in Japan: the Nippon Epidemiology study. *Respiration* 2004; 9: 458-65.
- 3) 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: 1102-8.

4) Makita H, Nasuhara Y, Nagai K, et al. Characterisation of phenotypes based on severity of emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2007; 62: 932-7.

5) Hasegawa M, Nasuhara Y, Onodera Y, et al. Airflow limitation and airway dimensions in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 173):1309-15.

6) Ogawa E, Nakano Y, Ohara T, et al. Body Mass Index in Male Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease; Correlation with Low Attenuation Areas on CT. *Thorax*. 2008 Oct 13. [Epub ahead of print]

7) Hogg JC. Lung structure and function in COPD. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008 ;12:467-79.

8) Patel BD, Coxson HO, Pillai SG, et al. Airway wall thickening and emphysema show independent familial aggregation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 178: 500-5.

嚥下反射の低下が COPD 患者の QOL に与える影響の横断的研究、および増悪に与える影響についての前向き研究

京都大学医学部呼吸器内科

寺田邦彦、室 繁郎、工藤恵、春名茜、黄瀬大輔、丸毛聡、平井豊博、
星野勇馬、小川恵美子、三嶋理晃

はじめに

慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease (COPD)) の増悪とは、呼吸器症状の日常の変動を超えた急激な悪化と規定され [1, 2]、呼吸機能 [3]、quality of life (QOL) 低下 [4]、予後の悪化や医療費の増大 [5, 6] の原因となる。COPD 増悪の主因は気道感染である。細菌感染に関して、多くの症例で病状安定期から下気道に細菌が常在しており、50%以上の症例では増悪期に高濃度に増殖していることが報告されている [6]。下気道における細菌感染の主な感染経路は上気道からの不顕性誤嚥であると考えられる。

嚥下反射は、咽頭喉頭・胃内容物の誤嚥による下気道感染を防止する上で重要な防御機構である。嚥下反射の低下は不顕性誤嚥・肺炎の危険因子である [7-9]。COPD 症例では嚥下反射低下が健常人に比して高率であり [10]、さらに COPD 増悪と嚥下反射低下との関連性については、昨年関連性を示す横断的研究が報告された。

しかし、COPD 症例の病状安定期における嚥下反射低下と COPD 増悪頻度との関連性についての前向き研究、QOL 低

下との関連性についての横断的研究については、いまだ報告されていない。今回我々は COPD 病状安定期における嚥下反射低下がその後の増悪頻度の上昇に関与するか、QOL 低下と関連性があるか否かについて検討した。

対象と方法

対象は当科定期通院中の COPD で、他の呼吸器疾患・悪性疾患の合併、全身ステロイド・在宅酸素療法の使用、COPD に関連・嚥下反射に影響する治療内容の変更の何れにも該当しない症例とした。

East London cohort group の基準を用いて [1, 3, 4]、日誌を用いて症状から安定期および増悪期を判定した。頻回増悪は3回/年以上と規定した [4]。まず日誌を導入し安定期を確認後 [3, 4]、横断的に肺機能検査、および QOL、嚥下反射の評価を行った。肺機能検査は、気管支拡張剤吸入後 1 秒量 (forced expiratory volume in 1 s (FEV₁)), 努力性肺活量 (forced vital capacity (FVC)), 肺気量分画および血液ガスを測定した。FEV₁ 予測値は日本呼吸器学会の基準に従って、算出した [11]。嚥下反射は簡易二段階嚥下誘発試験を用いた [12]。すな

わち、被験者を臥位にした上で 0.4 ml (第1段階), 2.0 ml (第2段階)の蒸留水を内径 0.5 mm の経鼻カテーテルを用いて上咽頭にゆっくりと注入(約1秒間)し嚥下運動が生じるまでの時間を肉眼で計測した。注入後3秒以内に嚥下運動が認められた場合正常と判定した。QOL は St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ)を用いて安定期に横断的に検討した。その後、日誌を用いて前向きに12ヶ月間増悪を検出した。

結果

対象は、COPD67 症例(男性64例, 平均年齢73.5 (71.8-75.3)歳, 平均1秒量55.9 (51.6-60.7)%(対予測値)であった(表1)。嚥下反射低下例と正常

例で年齢, 性別, 喫煙歴, Body mass index (BMI), FEV₁, 肺気量分画, 動脈血液ガス所見に差を認めなかった(表2)。

嚥下反射の評価と同時に問診したSGRQについては, 嚥下反射低下例で正常群と比して総SGRQ scoreが有意

表1. 臨床背景

症例数	67
性別 (男性:女性)	64:3
年齢 (歳)	73.5 (71.8-75.3)
喫煙状況 (現喫煙者:既喫煙者)	7:60
BMI (kg/m ²)	22.1 (21.4-22.8)
FEV ₁ (L)	1.42 (1.30-1.53)
FEV ₁ (% predicted)	55.9 (51.6-60.7)

略号の定義: BMI: body mass index; FEV₁: forced expiratory volume in 1 second. データは, 症例数(n), あるいは平均 (95%信頼区間)で表示。

表2. 嚥下反射低下例・正常例での臨床背景の相違

特徴	COPD 症例における嚥下反射		
	正常	異常	p-値
症例数	45	22	
性別 (男性:女性)	42:3	22:0	0.22
年齢 (歳)	72.6 (70.4-74.7)	75.5 (72.4-78.5)	0.23
喫煙状況 (現喫煙者:既喫煙者)	4:41	3:19	0.55
喫煙指数 (pack y/patient)	68.6 (58.4-78.8)	55.2 (40.6-69.8)	0.16
BMI (kg/m ²)	22.3 (21.4-23.1)	21.7 (20.5-22.8)	0.37
FEV ₁ (L)	1.37 (1.23-1.51)	1.51 (1.31-1.71)	0.19
FEV ₁ (% predicted)	54.5 (49.2-59.7)	58.9 (51.4-66.4)	0.37
RV/TLC (%)	44.7 (42.7-46.7)	43.3 (40.5-46.2)	0.35
DL _{CO} /V _A (ml/min/mmHg/L)	2.66 (2.38-2.94)	2.84 (2.43-3.24)	0.64
PaO ₂ (kPa)	9.52 (9.10-9.95)	10.18 (9.56-10.78)	0.12
PaCO ₂ (kPa)	5.38 (5.22-5.53)	5.28 (5.06-5.50)	0.78
吸入ステロイドの使用 (有:無)	18:27	11:11	0.44

略号の定義: RV: residual volume; TLC: total lung capacity; DL_{CO}/V_A: diffusing capacity of the lung for carbon monoxide per alveolar volume; PaO₂: arterial pressure of oxygen; PaCO₂: arterial pressure of carbon dioxide; その他 Table 1 に従う。データは, 症例数(n), あるいは平均 (95%信頼区間)で表示。

に高く、嚥下反射低下例でQOLが有意に障害されていることが明らかとなった(36.4 (30.3-42.5)対26.7 (22.4-31.0), $p = 0.01$)。SGRQの各domainとの関連性では、嚥下反射低下例でimpact scoreが有意に高く(27.8 (22.3-33.4)対16.9 (13.0-20.8), $p = 0.002$)、symptom scoreが高い傾向を示したが(41.7 (33.6-49.8)対32.8 (27.1-38.4), $p = 0.08$)、activity scoreとは関連性がなかった(48.6 (39.5-57.8)対40.5 (34.1-46.9), $p = 0.15$) (表3)。

嚥下反射評価後12ヶ月間の増悪頻度については、正常例と比して嚥下反射低下群で有意に多かった(2.82 (1.92-3.72)対1.56 (0.92-2.19)/年, $p < 0.01$) (図1)。また、嚥下反射低下例では頻回増悪を起こした症例

表3. 嚥下反射とCOPD頻回増悪との関連性

嚥下反射	頻回増悪		
	有	無	計
正常	11	34	45
低下	12	10	22
計	23	44	67

データは症例数を表示。頻回増悪の定義: 3回/年以上。

の比率も有意に多く(相対危険度 = 2.23 (1.18-4.23), $p = 0.01$)、さらに多変量ロジスティック回帰分析にて嚥下反射低下が頻回増悪の関連因子であることが確認された(オッズ比 = 4.86 (1.45-18.43), $p = 0.01$; 表4)。

考察

本研究により、病状安定期における下反射低下がCOPD症例のQOL低下、およびその後12ヶ月間の増悪頻度の

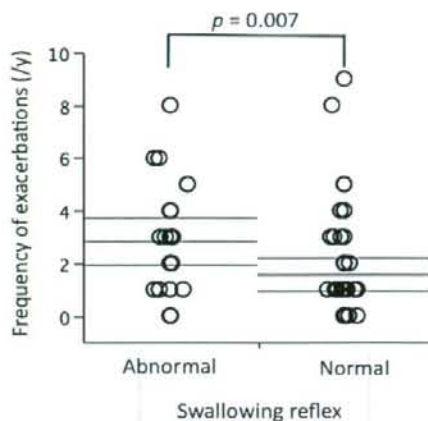


図1. 嚥下反射低下例、正常例におけるCOPD増悪頻度。増悪頻度は平均: 中央線, 95%信頼区間: 上下の線で表示。

増悪頻度は、嚥下反射正常例と比して低下例で有意に高値であった(2.82 (1.92-3.72)/年 対1.56 (0.92-2.19)/年, $p = 0.007$)。

表4. COPD頻回増悪の関連因子: 多変量ロジスティック回帰分析

変数	オッズ比	95%信頼区間	p値
嚥下反射低下	4.86	1.45-18.43	0.01
BMI (kg/m ²)	0.22	0.01-3.73	0.30
喫煙状況 (既喫煙/現喫煙)	0.18	0.01-1.48	0.17
吸入ステロイドの使用 (有:無)	0.56	0.17-1.78	0.33
%FEV ₁ (% predicted)	0.18	0.01-2.81	0.23

略号の定義: 表1および2に従う。

増加に関与することが明らかとなった。昨年、小林らによって嚥下反射低下と COPD 増悪との関連性を示唆する知見が報告された [13]。本研究で改めて両病態の関連性が確認され、日誌を用いて嚥下反射評価時の安定期、前向きに増悪を判定したこと、QOL 評価も行ったことで病状安定期においても嚥下反射の低下による不顕性誤嚥が COPD 症例の QOL 悪化と、増悪頻度の上昇に関与することが示唆された。

嚥下は下気道を消化管から分離するもっとも重要な肺の生理学的防御機構であり、呼吸との正確な協調運動が嚥下障害、誤嚥の予防に必要であり、嚥下障害は QOL の低下、肺炎発症の危険性を上昇させる [12, 14]。健常人では、呼気中に約 1 秒間無呼吸とすることにより嚥下運動が生じるが [15]、頻回に増悪を繰り返す COPD 例では、吸気時を遮る形で嚥下運動が生じ [16]、気流制限を有することにより嚥下障害、誤嚥の危険性が高まることが想定されている。実際、寺本らは COPD 例で健常例に比して嚥下反射の低下が高率に認められることを示し [10]、また別の報告でも頻回増悪を認める重症 COPD 症例では嚥下のうち輪状咽頭運動が低下していることが示されている [17]。同様に本研究でも嚥下反射障害の比率は既報にある健常者と比して高率であったが、嚥下反射の低下した症例の比率と COPD 重症度および FEV₁ とには関連性がなく、気流制限のみにより COPD

の嚥下障害を説明するのは困難であると考えられる。

嚥下障害・誤嚥を生ずる危険因子としては、肺の過膨張 [10]、咽頭筋群の協調運動障害、咽頭喉頭の感覚異常、咳嗽反射の低下、神経伝達物質であるサブスタンス P やドーパミンの低下などが推定されている [8]。COPD は様々な併存症を有することが明らかとなっており [6]、近年 COPD を慢性全身性炎症症候群の肺病変であるとする疾患概念が提唱されている [18]。実際、喫煙など他の因子とは独立して脳卒中中の発症率と FEV₁ 低下とは有意な関連性がある [19-21]。更に、脳血管障害（特に大脳基底核領域）の症例では嚥下障害を高率に合併し、肺炎の危険性が高まることが知られており [22]、サブスタンス P やドーパミンなどの神経伝達物質の分泌低下が病態に関与していることが示唆される。これらの知見をふまえると、COPD 症例における嚥下障害は肺の過膨張による気流制限の他に、慢性全身性炎症症候群による脳血管障害の結果として神経伝達物質の分泌低下を介して生じている可能性がある。カプサイシン [23] や黒こしょう [24] の吸入などにより血中サブスタンス P の上昇を介して嚥下反射が改善することが示されている。これらの治療介入により COPD 増悪を抑制できる可能性があり、今後ランダム化臨床試験などにより検討する必要がある。

本研究では、研究開始前の増悪頻度を日誌で把握できていないこと、

既報で増悪の危険因子とされている現喫煙、FEV₁低下などと増悪との関連性が示されなかったこと、健常コントロールを含めた検討がされていないことが問題点と考えられる。研究開始前の増悪頻度については、検討対象のうち65例で診療録にて医療機関の受診を要した増悪を1年間後ろ向きに検討したが、嚔下反射低下群と正常群で有意差を認めなかった。既知の危険因子と増悪との関連性が本研究で示されなかったことについては、本研究で全身性ステロイドや在宅酸素療法などが処方されている重症例などを除外したことより、既報の増悪頻度(2.5-3.0/年)[3, 4]と比較して本研究の増悪頻度(2.0(1.5-2.6)/年)が少ないことなどが一因と考えられた。健常人との比較検討が行っていないことについては、今後健常コントロール症例の集積を行っていく必要がある。

結論

本研究では、COPD安定期における嚔下反射の低下がQOLの低下と関連すること、さらに増悪頻度の増加と関連することを前向きに示した。嚔下反射の改善を目標とする治療介入により、COPDの増悪頻度を抑制できる可能性がある。

参考文献

1. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CPW, *et al.* Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987;106:196-204.

2. Burge S, Wedzicha JA. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur Respir J* 2003;21:46S-53S.

3. Donaldson GC, Seemungal TAR, Bhowmik A, *et al.* Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002;57:847-52.

4. Seemungal TAR, Donaldson GC, Paul EA, *et al.* Effect of exacerbation on quality of life in subjects with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1418-22.

5. National Heart, Lung, and Blood Institute and World Health Organization Workshop Report. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD): Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. *NIH Publication No. 2701*. Bethesda 2003.

6. Sethi S, Maloney J, Grove L, *et al.* Airway inflammation and bronchial bacterial colonization in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:991-998.

7. El-Solh AA, Brewer T, Okada M, *et al.* Indicators of recurrent hospitalization for pneumonia in

- the elderly. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:2010-5.
8. Ramsey D, Smithard D, Kalra L. Simple aspiration: What do we know? *Dysphagia* 2005;20:218-25.
9. Marik PE. Aspiration pneumonitis and pneumonia: a clinical review. *N Engl J Med* 2001;344:665-72.
10. Teramoto S, Kume H, Ouchi Y, et al. Altered swallowing physiology and aspiration in COPD. *Chest* 2002;122:1104-5.
11. Japanese Respiratory Society. Guideline of respiratory function tests-spirometry, flow-volume curve, diffusion capacity of the lung. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2004;(Suppl 1):1-56.
12. Teramoto S, Matsuse T, Fukuchi Y, et al. Simple two-step swallowing provocation test for elderly patients with aspiration pneumonia. *Lancet* 1999;353:1243.
13. Kobayashi S, Kubo H, Yanai M. Impairment of the swallowing reflex in exacerbations of COPD. *Thorax* 2007;62:1017.
14. McHorney CA, Martin-Harris B, Robbins J, et al. Clinical validity of the SWAL-QOL and SWAL-CARE outcome tools with respect to bolus flow measures. *Dysphagia* 2006;21:141-8.
15. Preiksaitis HG, Mills CA. Coordination of breathing and swallowing: effects of bolus consistency and presentation in normal adults. *J Appl Physiol* 1996;81:1707-14.
16. Shaker R, Li Q, Ren J, et al. Coordination of deglutition and phases of respiration: effect of aging, tachypnea, bolus volume, and chronic obstructive pulmonary disease. *J Appl Physiol* 1992;263:G750-5.
17. Stein M, Williams AJ, Grossman F, et al. Cricopharyngeal dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1990;97:347-52.
18. Fabbri LM, Rabe KF. From COPD to systemic inflammatory syndrome? *Lancet* 2007;370:797-9.
19. Wannamethee SG, Shaper AG, Ebrahim S. Respiratory function and risk of stroke. *Stroke* 1995; 26:2004-10.
20. Hart CL, Hole DJ, Smith GD. Comparison of risk factors for stroke incidence and stroke mortality in 20 years of follow-up in men and women in the Renfrew/Paisley Study in Scotland. *Stroke* 2000; 31:1893-6.
21. Knuiman MW, James AL, Divitini ML, et al. Lung function, respiratory symptoms, and mortality: results from the Busselton Health Study. *Ann Epidemiol* 1999; 9:297-306.

22. Nakagawa T, Sekizawa K, Arai H, *et al.* High incidence of pneumonia in elderly patients with basal ganglia infarction. *Arch Intern Med* 1997;157:321-4.
23. Ebihara T, Takahashi H, Okazaki T, *et al.* Capsaicin troche for swallowing dysfunction in older people. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:824-8.
24. Ebihara T, Ebihara S, Maruyama M, *et al.* A randomized trial of olfactory stimulation using black pepper oil in older people with swallowing dysfunction. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:1401-6.

COPD 患者における Impulse oscillometry (IOS) による呼吸抵抗と患者報告型アウトカムとの関連

京都大学医学部呼吸器内科¹, 呼吸管理睡眠制御学²

春名茜¹, 小賀徹², 室 繁郎¹, 寺田邦彦¹, 工藤恵¹, 黄瀬大輔¹,
丸毛聡¹, 星野勇馬¹, 小川恵美子¹, 平井豊博¹, 陳和夫², 三嶋理晃¹

はじめに

健康状態や呼吸困難、精神状態などは COPD においての重要な患者報告型アウトカムである。健康状態や症状の改善は、Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD) において重要な治療目標とされている [1]。また、これらのアウトカムは 1 秒量と独立した予後関連因子である [2-4]。これまでの報告では、1 秒量と患者報告型アウトカムには弱い相関関係しかないと報告されている [5-7]。Impulse oscillometry (IOS) は気道抵抗やリアクタンスを測定することができ、強制呼吸を必要としないため侵襲が少なく、低肺機能患者でも安全に測定することができる [8-11]。近年 IOS は、COPD [12, 13] や成人の気管支喘息 [14-16] において末梢気道病変を評価するためによく使われている。また、IOS は中枢気道と末梢気道を分けて評価することができる。末梢気道病変は、COPD において気腫病変とともに重要な病態であるが、患者健康状態、呼吸困難、心理状態との関係は明らかではない。我々は、患者報告型アウトカムと IOS で評

価した末梢気道病変に有意な関係があると仮定し、この仮説を証明するため、IOS を用いて中枢/末梢気道を評価し、それらの患者報告型アウトカムとの関係性を評価することとした。

対象と方法

京都大学呼吸器内科通院中の安定期 COPD 患者 65 人を対象に、呼吸機能、IOS、HRCT を実施し、同時に健康関連 QOL (SGRQ)、呼吸困難 (MRC)、心理状態 (HADS) を評価し、それらの関係を検討した。IOS (Erich Jaeger Germany) を用いて、安静呼吸 30 秒間で、5 から 35Hz までのレジスタンス (R) とリアクタンス (X) を測定し、5Hz、20Hz それぞれでの呼吸抵抗 (R5, R20) と 5Hz でのリアクタンス (X5) を用いた。R5 は気道全体の抵抗、R20 は中枢での抵抗を反映するため、R5-R20 は末梢気道抵抗を反映するとされており、その考えを導入した [17, 18]。CT により、low attenuation area % (LAA%) と airway wall area % (WA%) を既報の方法により測定した [19-22]。

表 1. 65 人の COPD 患者の背景

Characteristics	Mean±SD	Range
Age (years)	71±9	46-87
FEV ₁ (L)	1.64±0.64	0.58-3.42
FEV ₁ (%predicted)	58.8±19.7	18.7-100.8
RV/TLC (%)	±	-
DLco/V _A (ml/min/L/mmHg)	2.76±1.06	0.69-5.35
R20 (kPa/L/s)	0.236±0.065	0.13-0.41
R5-R20 (kPa/L/s)	0.089±0.063	-0.02-0.27
X5 (kPa/L/s)	-0.145±0.076	-0.48-0.05
LAA%	20.4±10.2	2.5-44.5
WA%	57.1±5.7	44.9-71.6
SGRQ symptoms (0-100)	35.0±20.5	0-90.6
SGRQ activity (0-100)	41.2±21.9	0-92.5
SGRQ impact (0-100)	20.1±15.9	0-63.2
SGRQ total (0-100)	29.0±16.4	1.6-62.3
MRC (0-4)	1.1±0.8	0-4
HADS anxiety (0-21)	3.3±3.0	0-12
HADS depression (0-21)	3.6±2.9	0-12

Definition of abbreviations: FEV₁ = forced expiratory volume in one second; RV = residual volume; TLC = total lung capacity; DLco = carbon monoxide diffusing capacity; V_A = alveolar volume; R = resistance; X = reactance; LAA = low attenuation area; WA = wall area; SGRQ = St. George's Respiratory Questionnaire; MRC = Medical Research Council; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale.

結果

対象は、COPD 男性患者 65 症例、平均年齢 71±9 歳、平均 1 秒量 58.8±19.7 % (対予測値) であった (表 1)。R20 と R5-R20 は弱い相関があり (r=0.29)、X5 とは関連がなかった。反対に、R5-R20 と X5 には強い相関関係があり (r=-0.87)、これらの二つの指標は同じものを反映していると考えられた (表 2)。IOS の末梢性気道抵抗 (R5-R20) と末梢性リアクタンス (X5) は、SGRQ、MRC と有意に関連した。この相関係数は、他の呼吸機能の指標 (FEV₁, RV/TLC, DLco/VA) や IOS の中枢性気道抵抗 (R20)、CT の指標 (LAA%, WA%) よりも大きかった。HADS はどの指標とも有意な相関はなかつ

た (表 3)。多変量解析において R5-R20 または X5 が最も有意に SGRQ、MRC に寄与していた (表 4)。

表 2. IOS、CT、呼吸機能の関係

	R20	R5-R20	X5
R5-R20	0.29		
X5	-	-0.87	
FEV ₁	-0.29	-0.69	0.61
RV/TLC	-	0.49	-0.54
DLco/V _A	-	-	-
LAA%	-	0.32	-0.37
WA%	-	-	-

Definition of abbreviations: R = resistance; X = reactance; FEV₁ = forced expiratory volume in one second; RV = residual volume; TLC = total lung capacity; DLco = carbon monoxide diffusing capacity; V_A = alveolar volume; LAA = low attenuation area; WA = wall area

表 3. 客観的指標と SGRQ、MRC、HADS の関係

	SGRQ				MRC	HADS	
	symptom	activity	impacts	total		anxiety	depression
FEV ₁	-0.24	-0.41	-0.29	-0.36	-0.37	-	-
RV/TLC	-	0.40	-	0.29	0.46	-	-
DLco/V _A	-	-	-	-	-	-	-
R20	-	-	-	-	-	-	-
R5-R20	0.31	0.49	0.44	0.49	0.51	-	-
X5	-0.27	-0.51	-0.38	-0.46	-0.46	-	-
LAA%	-	0.27	-	-	0.41	-	-
WA%	-	-	-	-	-	-	-

Definition of abbreviations: FEV₁ = forced expiratory volume in one second; RV = residual volume; TLC = total lung capacity; DLco = carbon monoxide diffusing capacity; V_A = alveolar volume; R = resistance; X = reactance; LAA = low attenuation area; WA = wall area; SGRQ = St. George's Respiratory Questionnaire; MRC = Medical Research Council; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale.

(-) は統計的に有意な相関なし

表 4. ステップワイズ法による重回帰解析

Independent variables	SGRQ				MRC
	symptoms	activity	impacts	total	
FEV ₁	-	-	-	-	0.03
RV/TLC	-	0.02	-	-	0.02
DLco/V _A	-	-	-	-	-
R20	-	-	-	-	-
R5-R20	0.09	-	0.19	0.24	0.27
X5	-	0.26	-	-	-
LAA%	-	-	-	-	0.07
WA%	-	-	-	-	0.02
Cumulative r ²	0.09	0.28	0.19	0.24	0.40

Definition of abbreviations: FEV₁ = forced expiratory volume in one second; RV = residual volume; TLC = total lung capacity; DLco = carbon monoxide diffusing capacity; V_A = alveolar volume; R = resistance; X = reactance; LAA = low attenuation area; WA = wall area; SGRQ = St. George's Respiratory Questionnaire; MRC = Medical Research Council.

(-) は統計的に有意な相関なし

考察

IOS によって測定した末梢気道の指標である R5-R20、X5 が健康状態や呼吸困難とよい相関を示したが、精神的状態とは相関がみられなかった。近年 COPD における末梢気道病変の重要性が強調されている [23-25]。1 秒量は COPD における気流閉塞を測定する確立された方法であるが、今回の研究では SGRQ や MRC とは弱い相関関係しかなかった。この理由としては、COPD は全身の炎症性疾患であり、1 秒量ではそのごく一部しか反映することができないからと考えられる。IOS により測定した指標は 1 秒量よりも、SGRQ や MRC とよい相関を示しており、臨床的な役割を果たすと考えられる。気道病変に加えて気腫病変も COPD の重要な病態であり、COPD の重症度と気腫に関連した様々な報告があるが [26-28]、気腫病変と健康状態や呼吸困難の関連はまだはっきりと評価されていない。今回のわれわれの検討では、CT で検討した LAA% と SGRQ や MRC には相関は見られなかった。COPD 患者は不安やうつ程度が高いと報告されているが、これまで FEV₁、動脈血酸素分圧、運動能力などの客観的指標と相関は見られず [29, 30]、それは今回の末梢気道の指標をいれても同様であり、通常の指標とは別に評価すべきものと考えられた。

結論

末梢気道病変は COPD 患者の健康状態、呼吸困難と有意な関係があると考え

られた。COPD の治療ターゲットを考える上でも末梢気道病変が重要であると思われる。

参考文献

1. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:532-55
2. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, et al. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease: Role of exercise capacity and health status. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:544-9
3. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, et al. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest* 2002;121:1434-40
4. Ng TP, Niti M, Tan WC, et al. Depressive Symptoms and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Effect on Mortality, Hospital Readmission, Symptom Burden, Functional Status, and Quality of Life. *Arch Intern Med* 2007;167:60-7
5. Jones PW. Health status

- measurement in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001;56:880-7
6. Hajiro T, Nishimura K, Tsukino M, et al. Analysis of clinical methods used to evaluate dyspnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1185-9
 7. Light RW, Merrill EJ, Despars JA, et al. Prevalence of depression and anxiety in patients with COPD. Relationship to functional capacity. *Chest* 1985;87:35-8
 8. King GG, Salome CM. Multimodality measurements of small airways disease. *Eur Respir J* 2006;27:250-2
 9. Hellinckx J, Cauberghs M, De Boeck K, et al. Evaluation of impulse oscillation system: Comparison with forced oscillation technique and body plethysmography. *Eur Respir J* 2001;18:564-70
 10. Smith HJ RP, Goldman MD. Forced oscillation technique and impulse oscillometry. *Eur Respir Mon* 2005;31:72-105
 11. Goldman MD, Saadeh C, Ross D. Clinical applications of forced oscillation to assess peripheral airway function. *Respir Physiol Neurobiol* 2005;148:179-94
 12. Borrill ZL, Houghton CM, Woodcock AA, et al. Measuring bronchodilation in COPD clinical trials. *Br J Clin Pharmacol* 2005;59:379-84
 13. Borrill ZL, Houghton CM, Tal-Singer R, et al. The use of plethysmography and oscillometry to compare long-acting bronchodilators in patients with COPD. *Br J Clin Pharmacol* 2007;65:244-52
 14. Park JW, Lee YW, Jung YH, et al. Impulse oscillometry for estimation of airway obstruction and bronchodilation in adults with mild obstructive asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;98:546-52
 15. Houghton CM, Lawson N, Borrill ZL, et al. Comparison of the effects of salmeterol/fluticasone propionate with fluticasone propionate on airway physiology in adults with mild persistent asthma. *Respir Res* 2007;8:52.
 16. Mansur AH, Manney S, Ayres JG, et al. Methacholine-induced asthma symptoms correlate with impulse oscillometry but not spirometry. *Respir Med* 2008;102:42-9
 17. Skloot G, Goldman M, Fischler D, et al. Respiratory symptoms and physiologic assessment of ironworkers at the World Trade

- Center Disaster Site. *Chest* 2004; 125: 1248-55
18. Nieto A, Pamies R, Oliver F, et al. Montelukast improves pulmonary function measured by impulse oscillometry in children with asthma (Mio study). *Respir Med* 2006; 100: 1180-5
19. 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;162:1102-8
20. Sakai N, Mishima M, Nishimura K, et al. An automated method to assess the distribution of low attenuation areas on chest CT scans in chronic pulmonary emphysema patients. *Chest* 1994;106:1319-25
21. Ohara T, Hirai T, Sato S, et al. Comparison of airway dimensions in different anatomic locations on chest CT in patients with COPD. *Respirology* 2006;11:579-85
22. Niimi A, Matsumoto H, Amitani R, et al. Airway wall thickness in asthma assessed by computed tomography. Relation to clinical indices. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1518-23
23. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350:2645-53
24. Hasegawa M, Nasuhara Y, Onodera Y, et al. Airflow limitation and airway dimensions in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1309-15
25. Hogg JC, Chu FS, Tan WC, et al. Survival after lung volume reduction in chronic obstructive pulmonary disease: Insights from small airway pathology. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:454-9
26. Boschetto P, Miniati M, Miotto D, et al. Predominant emphysema phenotype in chronic obstructive pulmonary. *Eur Respir J* 2003;21:450-4
27. Boschetto P, Quintavalle S, Zeni E, et al. Association between markers of emphysema and more severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2006;61:1037-42
28. Makita H, Nasuhara Y, Nagai K, et al. Characterisation of phenotypes based on severity of emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2007;62:932-7
29. Janssens JP, Rochat T, Frey JG, et al. Health-related quality of