

結果

禁煙群・喫煙続行群それぞれ n=3 による検討を行った。体重は禁煙群 36.3 ± 3.5 g で喫煙続行群 29.7 ± 1.5 g に比べ有意に高かった。Lm に関し

ては禁煙群 $53.0 \pm 3.6 \mu\text{m}$ で喫煙続行群 $69.3 \pm 3.8 \mu\text{m}$ に比し有意に低値であったが、DI に関しては 2 群で差を認めなかった（禁煙群 $15.3 \pm 2.5\%$ 、喫煙続行群 $16.0 \pm 4.6\%$ ）（表、図 2）。

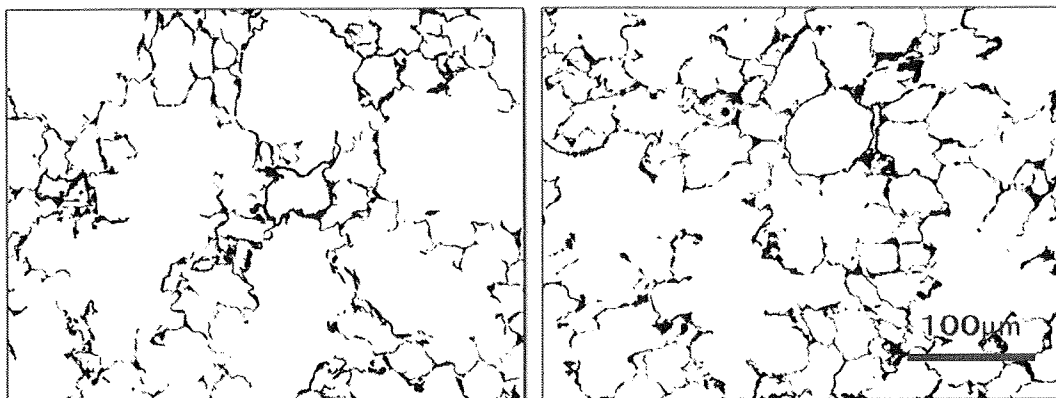
表（値は mean \pm SD）

	禁煙群 (n=3)	喫煙続行群 (n=3)	p 値
体重 (g)	36.3 ± 3.5	29.7 ± 1.5	0.0394
Lm (μm)	53.0 ± 3.6	69.3 ± 3.8	0.0057
DI (%)	15.3 ± 2.5	16.0 ± 4.6	0.8360

図 2

喫煙続行群

禁煙群



考察

モデルマウスにおいて、禁煙により Lm の開大の進行が抑制されたことから、禁煙により肺気腫の進行はある程度抑制されると考えられた。しかしながら、DI は喫煙継続群と有意差がなく、禁煙後も依然遷延する病態の可能性が示唆された。ヒトにおいては、完成した気腫は非可逆的であると考えられ、また禁煙後も気道炎症が継続することが示されているため、喫煙マウスおよび、喫煙後の禁煙モデルは、ヒト COPD のモデルとしての妥当性があると考えられた。今後、このモデルに関して炎症・酸化ストレスなどに関して更なる検討が必要であると考えられた。

参考文献

- 1) Rutgers SR, et al. Ongoing airway inflammation in patients with COPD who do not currently smoke. *Thorax*. 2000 Jan;55(1):12-8.
- 2) Guerassimov A, Hoshino Y, Cosio MG. The development of emphysema in cigarette smoke-exposed mice is strain dependent. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 974-980.
- 3) Viegi G et al, Definition, epidemiology and natural history of COPD. *Eur Respir J*. 2007 Nov;30(5):993-1013.

- 4) Fletcher C, Peto R, The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J.* 1977 Jun 25;1(6077):1645-8.
- 5) Kanner RE, Connett JE, Williams DE, Buist AS. Effects of randomized assignment to a smoking cessation intervention and changes in smoking habits on respiratory symptoms in smokers with early chronic obstructive pulmonary disease: the Lung Health Study. *Am J Med.* 1999 Apr;106(4):410-6.
- 6) Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, Altose MD, Bailey WC, Buist AS, Conway WA Jr, Enright PL, Kanner RE, O'Hara P, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. *JAMA.* 1994 Nov 16;272(19):1497-505.
- 7) Soejima K, Yamaguchi K, Kohda E, Takeshita K, Ito Y, Mastubara H, Oguma T, Inoue T, Okubo Y, Amakawa K, Tateno H, Shiomi T. Longitudinal follow-up study of smoking-induced lung density changes by high-resolution computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 Apr;161(4 Pt 1):1264-73.
- 8) Retamales I, Elliott WM, Meshi B, Coxson HO, Pare PD, Sciruba FC, Rogers RM, Hayashi S, Hogg JC. Amplification of inflammation in emphysema and its association with latent adenoviral infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Aug 1;164(3):469-73.
- 9) Agustí A, MacNee W, Donaldson K, Cosío M. Hypothesis: does COPD have an autoimmune component? *Thorax.* 2003 Oct;58(10):832-4.
- 10) Hodge S, Hodge G, Holmes M, Reynolds PN. Increased airway epithelial and T-cell apoptosis in COPD remains despite smoking cessation. *Eur Respir J.* 2005 Mar;25(3):447-54.

COPD 患者気道における soluble E-cadherin 濃度上昇と MMP-7 の関連

慶應義塾大学医学部呼吸器内科¹、日野市立病院内科²、東京電力病院内科³

峰松直人^{1,2}、仲村秀俊³、白畑 亨¹、中鉢正太郎¹、高橋左枝子¹、吉田秀一¹、続 敬之¹、辻村周子¹、中村美穂¹、舘野博喜¹、佐山宏一¹、石坂彰敏¹、浅野浩一郎¹

はじめに

cadherin は分子量 120-135kDa の細胞間接着因子であり、Ca²⁺ 依存性の細胞間接着を担い、形態形成・維持・創傷治癒・アポトーシスに関与する。cadherin は superfamily を形成し、気道上皮には E-cadherin が存在する。その動態はたえず調整されており、転写レベルの制御、局在の変化、すなわち細胞内（エンドソーム）⇄細胞表面（接着部位）間の輸送システム、細胞間接着活性の細胞内ドメインへの結合による調節、MMP(特に MMP-3, 7)などによる細胞外からの cadherin 分解¹、などの機序が知られている。また、cadherin が細胞表面で分解され、放出された約 80 kDa の可溶性断片(soluble form) は上皮系癌細胞における MMP-2, 9, 14 の発現亢進と細胞浸潤促進機能を有すると報告されている²。

しかし、COPD や喫煙による E-cadherin の動態変化に関する報告は少ない。動物および培養細胞実験で、タバコ煙により気道上皮細胞表面の E-cadherin 蛋白発現の減少、細胞質内蛋白の増加、気道上皮にアポトーシス細胞の増加が認められ、E-cadherin の mRNA レベルは不変であったとする報告がみられるのみである^{3, 4}。

我々のこれまでの検討により、COPD 患者の血漿 sE-cadherin 濃度は健常喫煙者、非喫煙者に比べ上昇していた。また、気道上皮細胞由来の cell line(BEAS2B)において、タバコ抽出液(cigarette smoke extract: CSE)刺激により、培

養上清中の sE-cadherin 濃度が上昇していた。

これらの所見より、我々は E-cadherin による細胞間接着の調節はタバコ煙刺激後の上皮細胞の傷害、アポトーシス、再生に深く関与すると考えた。タバコ煙刺激により、細胞表面 E-cadherin の細胞内への輸送増加、MMP-7 の産生を介した可溶性断片の分解亢進、細胞内から細胞表面への E-cadherin 輸送の障害などが惹起される可能性がある。MMP-7 については、気道上皮系の細胞から産生されることが知られているが、COPD の病態への関与は明らかになっていない。

本年度の研究では、COPD 患者および対照患者の気道被覆液中 sE-cadherin ならびに MMP-7 濃度を測定し、病態への関与について検討した。また、ヒト由来気道上皮細胞からの CSE 刺激による sE-cadherin の遊離についても検討した。

対象と方法

1、臨床研究

Control 症例(12名)と COPD 患者(14名)より気管支鏡下マイクロサンプリング法により気道被覆液(epithelial lining fluid: ELF)を採取した。ELF 中の sE-cadherin (R&D), MMP-7 (Boster) 濃度を ELISA 法で測定した。

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。

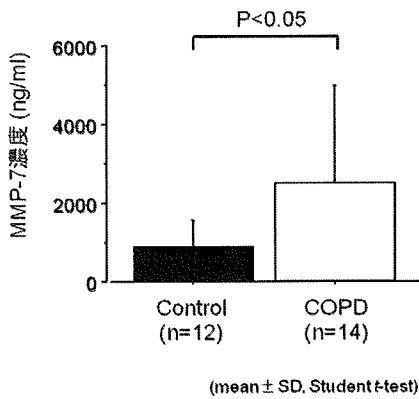
2、細胞実験

Small airway epithelial cells (SAEC, Lonza) を 0, 2, 5, 10% CSE で 24h 刺激し、培養上清中の sE-cadherin 濃度を測定した。

結果

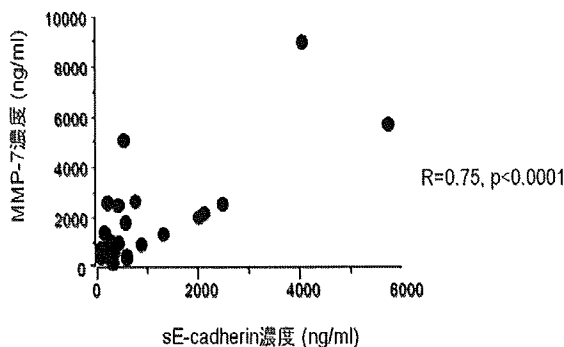
1、COPD 群(14 名：平均年齢 71 歳、FEV_{1.0}% = 58)では、Control 群(12 名：平均年齢 66 歳、FEV_{1.0}% = 80)と比べ ELF 中 MMP-7 濃度は有意に高かった (図 1)。

図 1 気道上皮被覆液中MMP-7濃度



また、%FEV_{1.0}と相関傾向を認めた(r=0.14)。一方、ELF 中の Soluble E-Cadherin と MMP-7 は強い相関を認めた(r=0.75, p<0.0001) (図 2)。

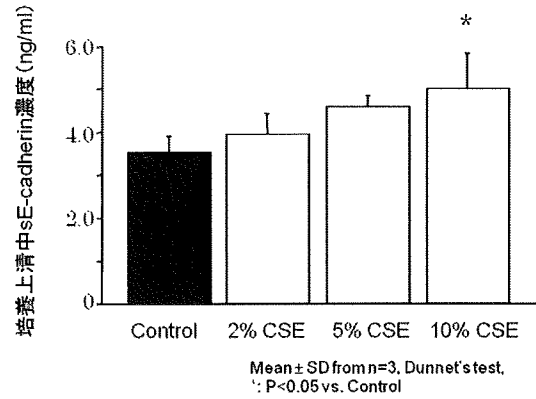
図 2 気道上皮被覆液中MMP-7濃度とsE-cadherin



2、SAEC は 24 時間の CSE 刺激により、濃度依存的に sE-cadherin を遊離した (図 3)。また、SAEC は非刺激でも一定量の soluble form を放

出していた。

図 3 CSE刺激small airway epithelial cell (SAEC)からのsoluble E-cadherin遊離



考察

本研究の結果、COPD 患者気道において、MMP-7 が増加し、E-cadherin の細胞外ドメインの放出に關与する可能性が示唆された。一方、ヒト由来気道上皮細胞のタバコ煙刺激により、培養上清中に sE-cadherin が放出されるのが観察された。この系における MMP-7 の關与については、今後検討を加える必要があるが、タバコ煙が直接 E-cadherin の細胞内動態に影響を与えた可能性に加え、上皮細胞からの MMP-7 産生を増加させた可能性が考えられる。

sE-cadherin は気道上皮細胞において MMP-2, 9 などを誘導し、基底膜等の損傷を惹起する可能性が示唆されている。今後は CSE との相互作用により、こうしたメカニズムが増強されるか否かも検証する予定である。詳細なメカニズムについては検討を要するが、本研究により、MMP-7 及び E-Cadherin が COPD の病態と密接に関わっている可能性が示唆された。

参考文献

1. McGuire JK, Li Q, Parks WC. Matrilysin(Matrix Metalloproteinase-7)

- mediates E-cadherin ectodomain shedding in injured lung epithelium. *Am J Pathol.* 2003, 162: 1831-43.
2. Nawrocki-Raby B, Gilles C, Polette M, Bruyneel E, Laronze JY, Bonnet N, Foidart JM, Mareel M, Birembaut P. Upregulation of MMPs by soluble E-cadherin in human lung tumor cells. *Int J Cancer.* 2003, 105(6):790-5.
 3. Liu L, Yuan Y, Li F, Liu H. Relationship between apoptosis and E-cadherin expression in bronchial epithelium of smoking mouse. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 2003;23(3):216-8.
 4. Wang X, Wu R, Hao T, Chen F. Effects of cigarette smoke extract on E-cadherin expression in cultured airway epithelial cells. *J Tongji Med Univ.* 2000;20(1):32-5.

呼吸不全に関する基礎研究：COPDを中心に

東京大学大学院医学系研究科 呼吸器内科学¹、細胞情報学²

長瀬隆英¹、幸山 正¹、石井 聡²

はじめに

COPD、ARDS、特発性間質性肺炎、気管支喘息などは、呼吸不全を呈する呼吸器疾患であり、治療の困難さや発症頻度から、社会的にも極めて重大な疾患群である。これらの疾患の病態機序・治療標的は未だに不明であるため、画期的な新治療法の開発が急務とされている。本研究では、COPDを中心として発生工学を駆使した基礎研究を遂行することにより、呼吸不全を呈する難治性肺疾患の病態解明、治療標的の同定、および新治療法の開発を目指す。

呼吸不全を呈する呼吸器疾患群の中でも、慢性閉塞性肺疾患（COPD）は患者数 500 万人以上と推定される社会的に極めて重大な疾患である。根本的治療がないために、多くの患者が死に至るまでの長期間にわたり、呼吸困難などの症状およびそれに伴う ADL の制限と QOL の低下に苦しんでいる。

さて、呼吸不全を呈する呼吸器疾患発症に関しては、種々の化学物質が複雑に関与していると考えられ、TNF α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8 等のサイトカインなどが関与している可能性が報告されている。しかし、サイトカイン以外のメディエーターとの関連については、十分な検討がなされていない。また、治療の標的が不明確であるため、有効な治療法、治療薬も存在せず、画期的な新治療法の開発が急務とされている。本研究では、近年、その生理学的意義が注目されている各種メディエーターなどに着目し、呼吸不全を呈する呼吸器疾患発症との関連を探索する。

対象と方法

<CysLT2 受容体遺伝子ノックアウトマウスの作成>

LTC₄/D₄/E₄ など cysteinyl LT の受容体 (CysLT1-R, CysLT2-R) は肺・気管支に豊富に存在し、気管支喘息を含めた呼吸器疾患発症への関与が示唆される。特に、CysLT2-R は大きく注目されているが、その機能は未だに解明されていない。本研究では、この CysLT2-R を標的とした KO、Tg マウスの新規作成にも着手する。これらのマウスを用いて、脂質性メディエーターと炎症性肺疾患との関連について評価・検討を加える。

<転写コアクチベーターTAZ ノックアウトマウスの作成と解析>

転写コアクチベーターTAZ の遺伝子改変マウスを作成し、呼吸器系における病態生理学的意義および呼吸器疾患発症への関与の可能性を探索する。まず始めに、TAZ ノックアウトマウスの作成と解析に着手する。

(倫理面への配慮)

本研究では、研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究における危険の排除、説明と理解 (インフォームドコンセント) について、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 (平成 16 年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号) に基づき、研究を進める。

本研究で行う予定の遺伝子組換え実験は、平成 16 年 9 月 10 日の東京大学医学部組換え DNA

実験安全委員会において承認を受けた生化学分子生物学・細胞情報学講座「脂質メディエーター受容体、合成酵素遺伝子欠損マウスならびにタンパク質過剰発現細胞を用いた脂質メディエーター機能の解明、セマフォリン遺伝子欠損マウスを用いた嗅覚系神経回路形成機構の解明」に含まれており、適切な拡散防止措置がとられる。

結果

<CysLT2 受容体遺伝子ノックアウトマウスの作成>

キメラマウスの中で、germ line にノックアウトDNAコンストラクトが移行したのを選び、ヘテロ接合体を得た(図1)。このヘテロ接合体からさらにホモ接合体 CysLT2-R ノックアウトマウスが得られた。ホモ接合体 CysLT2-R ノックアウトマウスは、胎内死亡および周産期死亡を呈さず、生育も野生型マウスと差異を認めていない。目下、バッククロスによる遺伝的純化が完了し、疾患モデルを用いた解析が進行中である。

Targeted Disruption of Mouse CysLT₂ Gene in C57BL/6 ES Cells

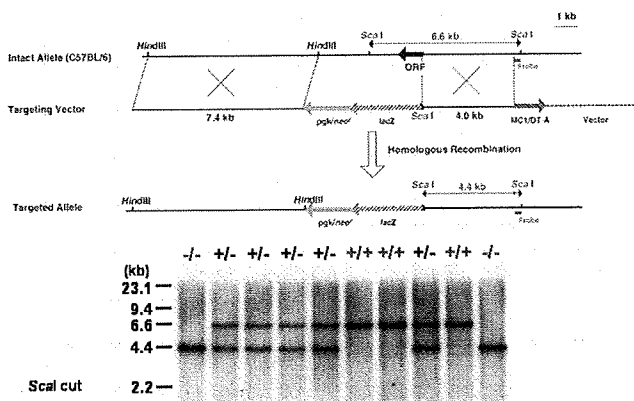


図1 CysLT2 受容体ノックアウトマウスの作成

<転写コアクチベーターTAZ ノックアウトマウスの作成と解析>

転写コアクチベーターTAZ ノックアウトマウスの作成に着手した。キメラマウスの中で、germ line にノックアウトDNAコンストラクトが移行したのを選び、ヘテロ接合体を得た。このヘテロ接合体からさらにホモ接合体TAZノックアウトマウスが得られた。なお外表所見上では重大な奇形を生じていないが、**9ヶ月令TAZ ノックアウトマウス個体の肺の組織標本**において、**肺胞の異常が示された(図2)**。

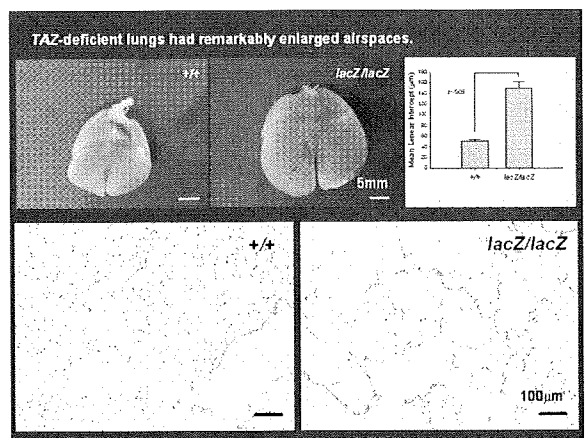


図2 野生型マウスと、TAZ ノックアウトマウスの肺組織所見

また呼吸生理学的にも、TAZ ノックアウトマウスでは、PV カーブにおいて典型的な「肺気腫」型の所見(PV カーブの上方移動、コンプライアンス増加)を認めた(図3)。

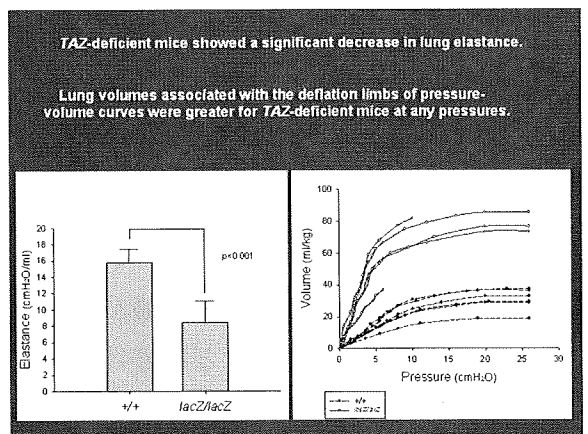


図3 野生型マウスと、TAZ ノックアウトマウスの肺生理学的解析

次に、胎生期から成体までの、野生型マウスと TAZ ノックアウトマウスの肺組織所見を検討した。その結果、TAZ ノックアウトマウスの肺は、胎生期においては、ほぼ正常の発育であるが、生後 5 日以降には気腔の拡張が認められ、その後、気腔の拡張が増大していた。

考察

呼吸不全を呈する炎症性肺疾患は、社会的に極めて重大な疾患となっている。特に、COPD、ARDS、特発性間質性肺炎は、難治性において他に類をみない程、重篤な疾患であり、治療薬の開発が切実に待たれている。肺炎や気管支喘息は、世界的にも発症頻度、死亡率が増大しつつあり、画期的な治療薬の開発が期待されている。これら炎症性呼吸器疾患の発症分子機構は、極めて複雑であり、より一層の研究が必要である。

COPD は、高齢者における重要な炎症性呼吸器疾患であり、その発症には喫煙など外的刺激物質の関与が想定されている。しかしながら、COPD の発症機序については未解明の部分が多く、その解明には関連遺伝子の探索を含めた研究が必須と考えられる。一方、近年、遺伝子改変マウスが次々と開発されており、疾患関連遺伝子の解明に有用であることが報告されている。

今日まで、COPD の病態を理解するためには呼吸生理学的アプローチが必須であり、その成果は GOLD ガイドラインの作成という形で結実している。一方、まさしく GOLD ガイドラインにあるように、COPD 発症分子機構の解明のためには、多様な学問領域を結集・統合したアプローチを必要とするであろう。

本研究の成果により、脂質性メディエーター、転写コアクチベーター TAZ などをはじめとして、炎症抑制治療の標的を明確にした場合、有効な治療法・治療薬の開発および実用化は近いことが期待される¹²⁾。

結論

発生工学的手法を用いたアプローチは、難治性炎症性肺疾患の病態解明および未知の遺伝子機能解析において新しい視点を提供する独創的なものであり、本研究の成果は呼吸不全を呈する肺疾患治療の展開に重要な寄与をなすものと考えられる。

謝辞

本研究は、厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）の助成によりなされたものである。

参考文献

- 1) Makita R, Uchijima Y, Nishiyama K, et al. Multiple renal cysts with concentration defects and pulmonary emphysema in mice lacking TAZ. *Am J Physiol* 2008; 294: F542-53
- 2) Mitani A, Nagase T, Fukuchi K, et al. Transcriptional coactivator with PDZ-binding motif is essential for normal alveolarization in mice. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 326-338.

脈管系からみた肺気腫病変：その病態形成機序に関する研究

東北大学大学院医学系研究科 呼吸器病態学¹、石巻赤十字病院 病理部²

海老名雅仁¹、高橋徹²、柴田道子¹、玉田勉¹、太田洋充¹、久田修¹、大河内眞也¹、貫和敏博¹

はじめに

COPD では中枢気道、末梢気道、肺泡領域、および肺動脈に構築変化をきたす⁽¹⁾。このうち肺泡領域には「終末細気管支より末梢の気腔がそれを構成する壁の破壊を伴いながら非可逆的に拡大した肺で、明らかな線維化病変は見られない」と定義された気腫性病変が観察される⁽¹⁾。しかし肺動静脈およびリンパ管などの肺内脈管系の構築変化に関する情報はまだ限られている。また、喫煙の影響と思われる気道周囲のみならず、Combined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE) と呼ばれる肺気腫病変と肺内線維化病変の合併発症機序も近年注目されているが、その発症機序についての情報も少ないのが現状である。本研究は、最近私たちが見出した肺線維症における肺泡毛細血管⁽²⁾や小葉間隔壁のリンパ管構築変化⁽³⁾、および難治性気管支喘息患者の気道リンパ管⁽⁴⁾などの脈管系の構築変化に基づき、病理組織上肺気腫病変が顕著な剖検肺を対象として、その脈管系の病態、および肺内線維化との関連などを検討することにより、肺気腫病変の病態形成機序を考察することを目的としている。

対象と方法

1. 対象患者肺

1998年から2007年までの10年間に石巻赤十字病院病理部病理解剖された全症例において、肺気腫病変が病理診断名として記載された症例39例の肺組織切片を検討した。これらの病理組織切片をあらかじめHematoxylin-Eosin (HE) 染色とElastica-Masson (EM) 染色で観察を行い、肺炎や浮腫などの終末期の変化が著しいものを除

外した。その結果、本研究で以下の免疫染色を施して詳細に観察した対象患者検体は26症例(平均年齢73.4±7.1歳、女性は2名のみ、肺癌合併症例は3例)であった。

2. 病理組織染色

石巻赤十字病院病理部に保存されている上記剖検肺パラフィン標本から連続切片を薄切し、HE染色、EM染色、抗ヒトCD34マウスモノクローナル抗体と抗ヒトpodoplaninマウスモノクローナル抗体を用いた免疫組織染色を行った。免疫組織染色には背景としてEM染色を重ね、肺組織構築および線維化病変との関連が明瞭化した⁽²⁾。

結果

1. 気腫病変における脈管系の構築変化

観察対象とした26症例全例が病的にいわゆる小葉中心性肺気腫(centrilobular emphysema)に分類されるものであった。

リンパ内皮細胞の免疫組織染色を観察すると、のう胞とよばれると気腫病変が小葉間隔壁を介して隣り合うことが明らかになった(図1)。

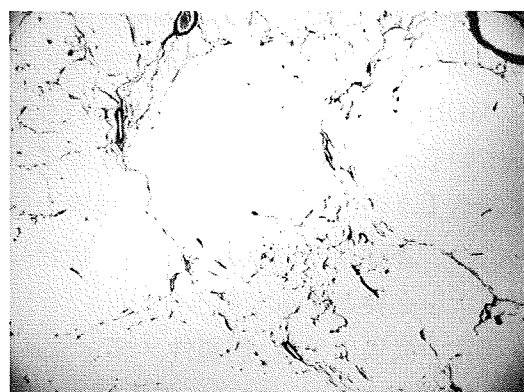


図1：89歳男性。死因は心筋梗塞。のう胞は小葉間隔壁で仕切られている。のう胞内には内腔が閉塞した小肺動脈が島状あるいは管状に分布する。EM染色。40倍。

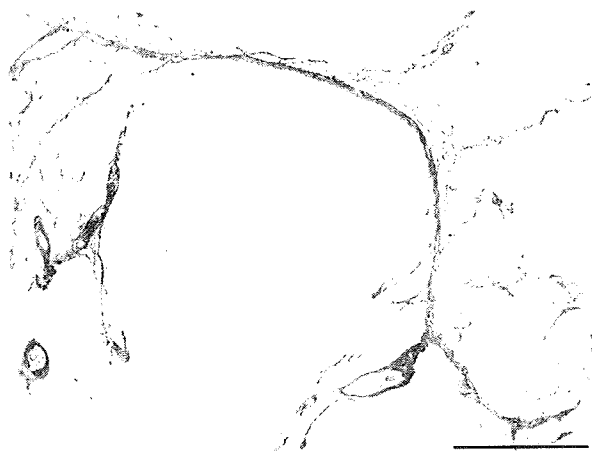


図 2 : 74 歳男性。死因は胃癌。のう胞の壁を構成する小葉間隔壁は線維化している。EM 染色。400 倍。



図 3 : 67 歳男性。死因は食道癌。のう胞の壁を構成する小葉間隔壁に線維化が亢進し (上段、EM 染色 100 倍)、リンパ管内皮細胞を示す染色では線維化した小葉間隔壁にあってリンパ管は損傷している (下段、免疫染色、100 倍)

しかもこのリンパ管は過度に伸展し (図 2)、あるいは線維化した小葉間隔壁内において退縮傾向を示す (図 3)。また小葉間隔壁を介して隣接する小葉が気腔の拡大のみ認める病変もあることから、これらの気腫病変は肺内に均質に構成されるのではなく、小葉毎の病変形成をしていることが示唆される (図 4)。

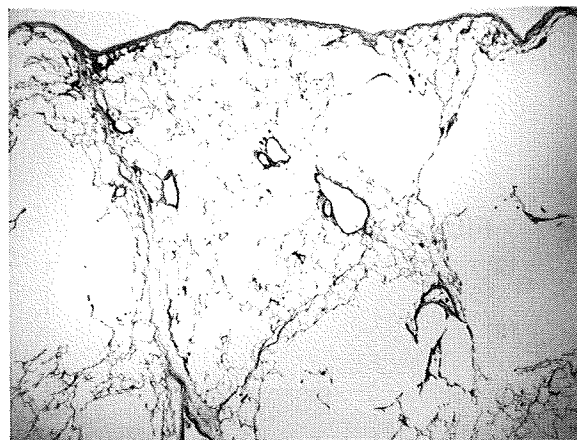


図 4 : 70 歳男性。死因は気管支肺炎。のう胞病変に隣接した小葉では内部に一部肺胞の破壊が伴うが多くの肺胞構造は保持されている。

これらの気腫病変内ののう胞内腔には、小葉を養っていたとみられる小肺動脈の断面が島状に分布している。それらの肺動脈周囲には膠原線維が増加し、またその内腔の多くは閉塞している。島状にみられるこれらの内腔が閉塞している小肺動脈は、もちろんのう胞内の空間内で漂っていることはありえず、より近位の肺動脈を含む組織から延長していると考えられるべきであろう。実際の近位組織から突出したこれらの途絶した小動脈をのう胞腔内に認める (図 1-4)。

2. 小葉間隔壁と気道周囲の線維化の関係

COPD 患者肺に伴う気道周囲の線維化は喫煙によってもたらされていると考えられているが、小葉間隔壁に多く線維化病変が亢進していたことに注目した。これは肺気腫の病理上の定義から、顕著な線維化を伴う病変は除外されているとされていることもあって、記載を免れてきた

可能性もあろう。しかしこの小葉間隔壁を中心とした線維化は特発性肺線維症患者肺病変に見られる通常型間質性肺炎 (usual interstitial pneumonia, UIP) のパターンと一致する。UIP の場合肺胞壁は残存し、むしろ肺胞毛細血管は拡張して増殖する⁽²⁾。肺気腫に見られるのはこの小葉間隔壁で囲まれた小葉内の肺胞壁が消失している。

小葉間隔壁と気道周囲の線維化病変の程度をそれぞれ5段階で評価した (図5、6)。

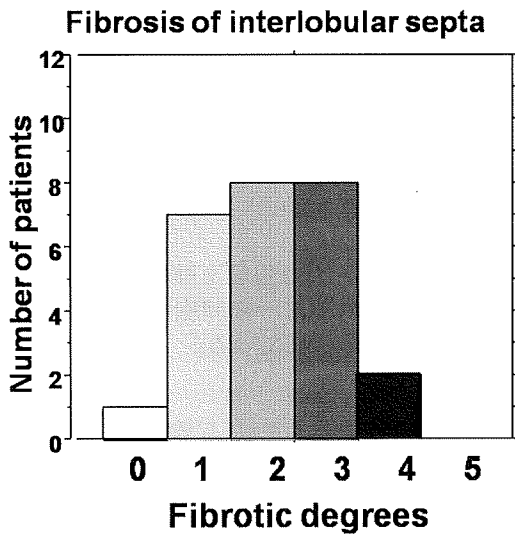


図5：26症例の小葉間隔壁の線維化の程度

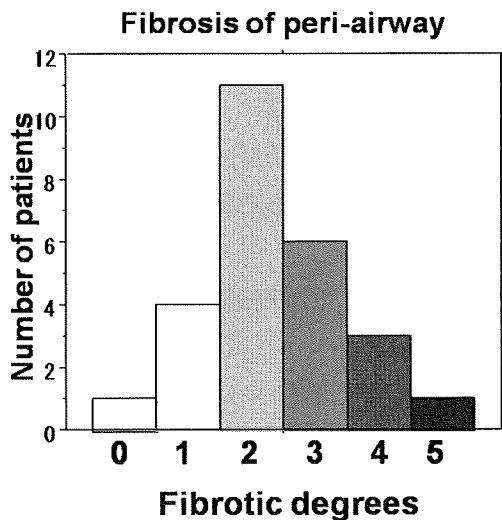


図6：26症例の気道周囲の線維化の程度

これらの結果から、明らかな線維化病変を含まないことが病理上の定義にもなっているものの、小葉間隔壁の線維化病変の程度は5段階中3段階以上の線維化病変をもつものが26例中10例、2段階の穏やかな線維化病変は8例に認め、得られた標本上まったく線維化が確認できなかったものは1例のみであった。ちなみにこの症例は検討した26例中最も高齢であった89歳男性であり、その肺病変は図1で示している。線維化が亢進していた2例はいずれも肺癌合併例であり、その1例を図7に示す。興味深いことに肺胞壁の線維化も伴ったためか、小葉間隔壁付近の肺胞構造が保たれており、小葉中心部からのう胞が形成されていく過程が示されている (図7)。同様の傾向は図4で示した症例でも確認しうる。これらのう胞近縁には、特発性肺線維症患者肺の蜂巣病変とはことなっており、肺胞虚脱もなく、また気腫病変におけるう胞内に必ず確認される内腔が閉塞した小肺動脈の断片の存在が確認された。

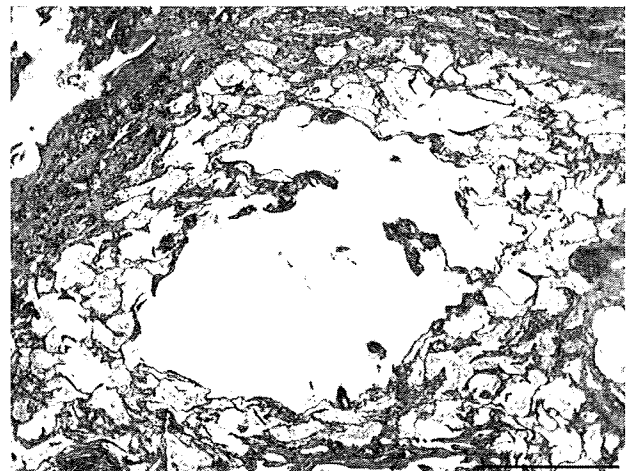


図7：小葉間隔壁に線維化が亢進した症例
76歳男性の肺扁平上皮合併症例。周囲の線維化で肥厚した小葉間隔壁で囲まれた小葉内には線維化が肺胞壁に至った部分が残存し、う胞が小葉中心に形成され始めていることを示す。その内腔には内腔が閉塞した肺動脈断片を確認する (EM染色、scale bar; 100µm)。

高齢者で線維化が認められないこともあり、小葉間隔壁の線維化程度と年齢との相関を検討した。その結果、図 7 に示すように両者の間には負の相関関係があることが示された。この結果は年齢が亢進するほどに線維化の程度は弱まり、気腫化が亢進する臨床病態と一致する。

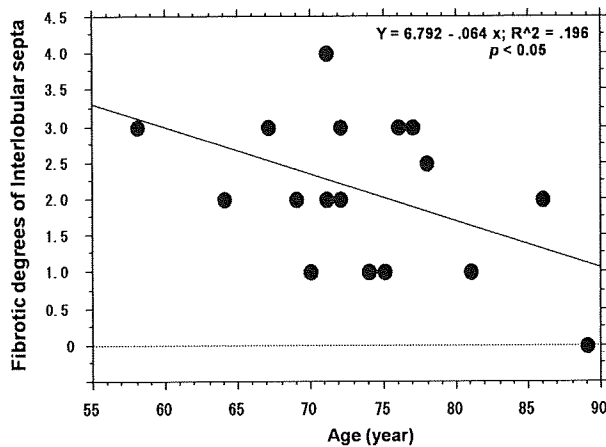


図 7 : 26 症例の小葉間隔壁の線維化程度と年齢とは負の相関がある。

一方気道周囲の線維化は 1-2 段階程度の穏やかな程度のものがほぼ半数の 17 例であるが、4-5 段階の亢進した症例も 4 例に認める。小葉間隔壁と気道周囲の線維化の関係につき検討した (図 8)。その結果、同じ肺内の異なる部位における線維化の程度が正相関することが示された (図 8)。

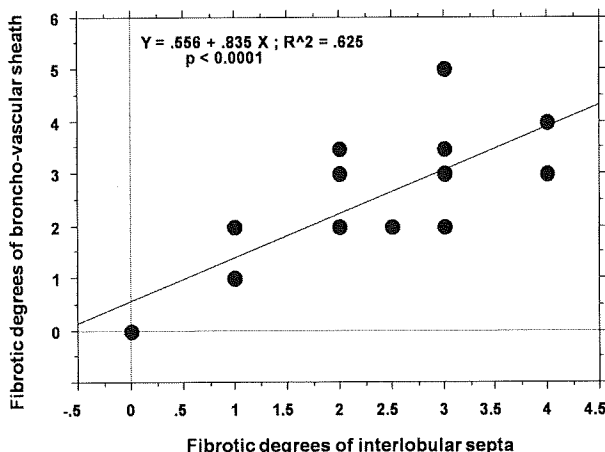


図 8 : 26 症例の小葉間隔壁と気道周囲の線維化の程度には正の相関がある。

これらの結果は、小葉間隔壁の線維化も気道周囲の線維化も同じ喫煙による影響と考えると理解しやすい。

考案と結論

今回検討した症例はすべて剖検肺に病的に気腫病変をもつことが確認された症例であり、肺機能所見や CT 画像所見を欠く。しかし臨床情報から COPD 患者の病理所見にアプローチすることは最近ではほとんど不可能であることからすると、肺気腫病変はこうした他疾患が死因となっている剖検肺組織標本か、肺癌摘出手術標本内に見出される気腫病変を検討することが実際的である。その結果、従来示されてきたような肺気腫による呼吸困難で亡くなった患者の肺にみられるような広範に進行した肺気腫病変とは異なって、より軽症な様々な段階の肺気腫病変を観察することができた。

従来の気腫病態の病態形成に関する研究は、破壊される肺胞構造における肺胞上皮細胞の病態や、喫煙によってもたらせられる気道上皮細胞の病態の発症機序を説明するものが多くを占めてきた。しかしこれらの慢性炎症や酸化ストレスといった要因は肺気腫病変形成とおそらくは全く異なる病態の肺線維症の病態発症機序とも重なる要因でもある。このことは最近欧米で話題になっている Combined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE) という疾患概念、そしてそれは 20 年近くも前から日本においてはすでに肺線維症と肺気腫の合併症例として分類されていた HPII 型の病態、を説明することが期待される。

本研究における観察で、肺気腫病変の多くは気道周囲と小葉間隔壁に様々な程度の線維化病変を併せ持ち、その程度が相関することが示された。これらの変化は特発性肺線維症でもよく観察されることであり、それぞれ同一の要因が、そしておそらくは喫煙による病態と考えれば理

解しやすい。

しかし、肺気腫病変は特発性肺線維症や線維性非特異性間質性肺炎 (fibrosing non-specific interstitial pneumonia, f-NSIP) と異なって、その病変の場を小葉の中心にもつ。それが最も頻繁に観察される小葉中心性肺気腫 (centrilobular emphysema) である。慢性の粉塵吸入による過敏性肺炎を考えると、その変化はやはり末梢気道の末端にあり線維化する。呼吸細気管支炎関連間質性肺炎 (respiratory bronchiolitis-interstitial lung disease, RB-ILD) は多くの喫煙者に自覚症状も少なく発症しているが、それは末梢気道周囲の褐色マクロファージの集簇と気道周囲の肺胞壁の線維化病変を特徴とする。今回の病理的な検討から、肺気腫が小葉の内部から肺胞壁の破壊が始まり、最終的には小葉間隔壁に至ることが示唆された。それではなぜ肺気腫病変では呼吸細気管支近傍の肺胞が破壊されるのだろうか。

これを解く鍵はやはり気腫病変ののう胞内にはかならず確認しうる内腔が閉塞した小肺動脈の断片ではないだろうか。末梢気道の閉塞はほとんど確認されず、むしろ多くの細気管支が拡張していることからするとこの変化はむしろ末梢血管内腔から始まっていることを示唆している。小葉内でも肺胞壁の破壊によるのう胞形成が一部分にのみ示されているものからすると、その小肺動脈の閉塞は末梢域に生じていると考えられる。少なくとも肺胞腔内の気流の変化は同様と考えられる同一小葉内部にあってもこのような差が出るとすればやはり末梢肺動脈の血管病変が気腫病変ののう胞を形成するものと考えざるを得ない。

肺気腫病変を肺動脈病変から説明する研究報告は Tuder RM らのグループがすでに活発に報告している^(5, 6)。中でも肺胞毛細血管を養う小肺動脈内皮細胞が VEGF 産生能を失うことによって肺胞構造が破壊されるという彼らの説は、

本研究の観察結果とよく一致して興味深い。しかし、そもそもなぜ血管に病変が生じるのかに関する機序はまだ解明されていない。そこに様々な肺気腫モデルで示されてきたような酸化ストレスの機序⁽⁷⁾ や種々の炎症性サイトカイン、あるいは末梢肺動脈血管のスパズムなどの機序が関与してくる可能性があるのではないだろうか。肺気腫の病態のより深層の本態を解明することによる新しい治療法、あるいは発症予防の開発は、おそらくタバコが消失する近未来においても需要は高まることが予想される。

参考文献

1. 日本呼吸器学会 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3版 メディカルレビュー社 2009
2. Ebina M, Shimizukawa M, et al. Heterogeneous Increase of CD34-positive alveolar capillaries in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004 169:1203-8.
3. 海老名雅仁 慢性炎症性呼吸器疾患におけるリンパ管の構築変化. *呼吸* 28: 341-347, 2009.
4. Ebina M. Remodeling of airway walls in fatal asthmatics decreases lymphatic distribution; beyond thickening of airway smooth muscle layers. *Allergol Int.* 57:165-74, 2008
5. Kasahara Y, Tuder RM, et al. Inhibition of VEGF receptors causes lung cell apoptosis and emphysema. *J Clin Invest* 106; 1311-1319, 2000.
6. Tuder RM, Yoshida T, et al. Cellular and molecular mechanisms of alveolar destruction in emphysema. *Proc Am Thorac Soc* 3; 503-511, 2006.
7. Sussan TE, Rangasamy T, et al. targeting Nrf2 with the triterpenoid CDDO-imidazolide attenuates cigarette smoke-induced emphysema and cardiac dysfunction in mice. *PNAS* 106; 250-256, 2009.

喫煙者の1秒量経年低下率を予測する因子に関する研究

滋賀医科大学呼吸器内科¹、University of British Columbia²

中野恭幸¹、R Yuan²、JC Hogg²、PD Pare²、DD Sin²、JC Wong²、AM McWilliams²、S Lam²、HO Coxson²

はじめに

喫煙者の一部のみが COPD (慢性閉塞性肺疾患) を発症することはよく知られている事実である。また、同じ喫煙者であっても、急速に1秒量が低下する人 (rapid decliner) と、そうでない人が存在する¹。一方、COPD における気流制限は、small airway における抵抗の増加と、気腫性変化による肺実質の弾性力低下によって引き起こされる。この2つの要素は、CT 解析により気道病変と気腫性病変として評価することが可能である²。そこで、COPD 発症へとつながる急速な1秒量の低下は、早期の気腫性変化と関係しているとの仮説を立て、CT 解析を用いて検証を行った。

対象と方法

対象は肺癌スクリーニング試験 (British Columbia (BC) Cancer Agency lung cancer screening program, the BC-Lung Health Cohort) に参加した143名 (年齢45-72歳、男性54%)である。この対象者は喫煙歴 >30 pack years、%FEV1 ≥ 80%、FEV1% ≥ 70%で、6ヶ月以上の間隔でスパイロメトリーを2回以上施行している。CT 解析により以下の指標を算出した。

1. %overinflation (TLC と体重の予測式より肺の maximal lung inflation を算出し、その値を超える肺の容量を計算)、2. %LAA (-950HU 以下の肺の容量の割合)、3. Cluster analysis (D for power-low analysis)、4. Upper Zone predominance、5. Ai (気道内腔の面積)、6. WA% (気道壁の気道に占める割合)、7. Aaw at Pi10 (気道周囲径10mm における気道壁面積のルート)。その他のベースラインでの指標をこれらの CT 画像解析

指標に加え、重回帰分析を行った。

結果

1秒量の年間変化率は $-2.3 \pm 4.7\%$ であった。重回帰分析の結果、1秒量の年間変化率はCT 解析によるベースラインの過膨張肺の比率、予測1秒量に対する1秒量の比率(%FEV1)、1秒率、性別と相関を持った。

考案

今回の研究より、rapid decliner はCT 解析により予測できる可能性がある。また、今回のデータよりの外挿では、rapid decliner は年間68mlの1秒量の低下が予測される。

結論

CT 解析による過膨張肺の評価により、喫煙者における経年的1秒量低下率を予測できる可能性がある。

参考文献

1. Fletcher CM. Letter: Natural history of chronic bronchitis. *BMJ* 1976;1:1592-3.
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 Sep;162(3 Pt 1):1102-8.

COPD 症例における抗コリン薬吸入後の気流制限の改善と 気道内腔面積変化の関係

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) は世界保健機構 (World Health Organization: WHO) の統計によれば現在すでに世界の死亡原因の第 4 位にランクされ、さらに 2020 年には第 3 位になると推測されている。本邦においても社会の高齢化と高い喫煙率のために患者数の増加は顕著であり、死亡者もすでに年間 1 万 5 千人を越えている^{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開発した。この解析ソフトを用いると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腔面積 (airway luminal area: Ai) を得ることができる⁵⁾。そして、COPD 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。

現在、COPD の治療において気管支拡張薬の第一選択は抗コリン薬であり、中でもチオトロピウムは最も効果があり、24 時間以上効果の持続する長時間作動性吸入用気管支拡張薬である^{6,7)}。

本研究では、チオトロピウム吸入前後において、3 次元の気道解析により、気道病変の指標である、Ai を、上肺と下肺に分け気管支部位別に評価し、チオトロピウムによる気管支拡張効果を視覚的に捉えることが出来るか否か、もしもそれが可能であれば気道のどのレベルで気管支拡張が起こるか、最後に気管支拡張薬による気道の拡張程度と呼吸機能の改善にどのような関係があるか、について検討した。

対象と方法

対象は、中等症から重症の COPD 患者 15 人 (男性 13 人、女性 2 人)、平均年齢 69.4 歳 (53 歳-83 歳)、すべて喫煙者で喫煙歴 (61.8 ± 31.8 pack-years)。COPD の診断は日本呼吸器学会のガイドラインに基づき診断した。呼吸器専門医が臨床症状等を確認し、臨床的に明らかな気管支喘息の症例は注意深く除外した。全対象者に研究内容を文書で説明し同意を得た。また、北海道大学医学部医の倫理委員会の承認を得て行った。同意を取得後、すべての対象者は気管支拡張薬を含むあらゆる呼吸器薬を 1 週間中止した。初回検査日に CT、呼吸機能検査の順に施行し、検査終了後からチオトロピウムを 1 週間 1 日 1 回吸入し、その後同様に CT および呼吸機能検査を施行した。呼吸機能検査ではスパイロメトリーを施行し、さらに肺拡散能力、肺気量分画を測定した。

CT は深吸気位、SOMATOME plus Volume Zoom (Siemens) 140kVp、150mA、4 detector、1 mm collimation、ヘリカルピッチ 7、スライス厚 1.25mm と、Aquilion Multi TSX-101A/HA (Toshiba) 120 kVp、300 mA、0.5 sec/rotation、64 detectors × 0.5 mm collimation、ヘリカルピッチ 41、スライス厚 0.5mm の撮像条件で施行した。

約 0.625mm 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 次元気管支樹枝像を構築。右上葉 3 本 (B1, B2, B3,)、右中葉 2 本 (B4, B5)、右下葉 3 本 (B8, B9, B10) を選択し、3 次分岐 (区域気管支) から 6 次分岐までの Ai (よって 1 被験者について 1 回の CT 検査で右肺の気道径 32 ヶ所) を測定した^{5,8)}。

CT での測定評価項目は気管支拡張薬吸入前後での気道内腔面積の拡大率とした。また測定はそれぞれ患者の臨床データをすべて伏せて測定を行った。なお、チオトロピウム吸入前後での肺容積が異なると気道内腔に影響を与えかねないので、我々のソフトウェアで 3 次元的に CT 撮像時の肺容積を測定した。

スパイロメトリーは、ローリングシール型の測定機器 CHESTAC-33 (CHEST 社) を使用。肺拡散能力 1 回呼吸法で測定し、血中ヘモグロビ

ン値で補正した後、DL_{co}/VAを対予測値で表した。呼吸機能検査はすべて日本呼吸器学会のガイドラインに沿って施行した⁹⁾。

統計解析:結果は平均値±標準誤差で示した。気管支拡張薬吸入前後での呼吸機能の改善および気道内腔面積の変化については対応のある t 検定を行い、各グループ間では対応のない t 検定を施行した。気道内腔面積拡大率についての分枝ごとの検討ではトレンドテスト(Jonckheere-Terpstra test)を用い、各分枝間の検討には Kruskal-Wallis 検定と 2 群間の統計には Mann-Whitney U 検定を用いた。2 変量の相関には Spearman の順位相関を施行した (SPSS for Windows version 12.0 software (SPSS Japan)。P < 0.05 を統計学的有意とした。

結果

チオトロピウム吸入前および 1 週間連日吸入後

表1

Pulmonary function tests	Baseline		One week after tiotropium bromide inhalation		P-value [†]	
VC, l (%predicted) *	3.41 ± 0.16	(107.8 ± 3.5)	3.80 ± 0.15 [‡]	(120.3 ± 2.9 [‡])	< 0.001	< 0.001
IC, l	2.17 ± 0.13		2.4 ± 0.14 [‡]		0.015	
FVC, l (%predicted)	3.25 ± 0.17	(102.7 ± 3.7)	3.71 ± 0.16 [‡]	(117.4 ± 3.4 [‡])	< 0.001	< 0.001
FEV ₁ , l (%predicted)	1.23 ± 0.11	(53.2 ± 4.2)	1.47 ± 0.13 [‡]	(63.7 ± 5.4 [‡])	< 0.001	< 0.001
FEV ₁ /FVC, %	0.38 ± 0.03		0.40 ± 0.04		0.056	
MMF, l/sec	0.44 ± 0.06		0.57 ± 0.09 [‡]		0.002	
DL _{co} , ml/min/mmHg (%predicted)	12.5 ± 1.4	(75.9 ± 7.1)	13.0 ± 1.5	(79.6 ± 7.9)	0.199	0.139
DL _{co} /VA, ml/min/mmHg/l (%predicted)	3.06 ± 0.38	(68.9 ± 8.1)	3.11 ± 0.39	(70.0 ± 8.2)	0.540	0.507
TLC, l (%predicted)	6.51 ± 0.31	(120.1 ± 3.7)	6.61 ± 0.30	(122.2 ± 3.5)	0.120	0.109
FRC, l (%predicted)	4.07 ± 0.26	(124.3 ± 6.2)	3.97 ± 0.26	(121.5 ± 6.4)	0.263	0.286
RV, l (%predicted)	3.12 ± 0.23	(153.9 ± 9.5)	2.82 ± 0.22 [‡]	(139.3 ± 9.1 [‡])	0.004	0.003
RV/TLC, %	47.3 ± 2.1		41.9 ± 1.8 [‡]		< 0.001	

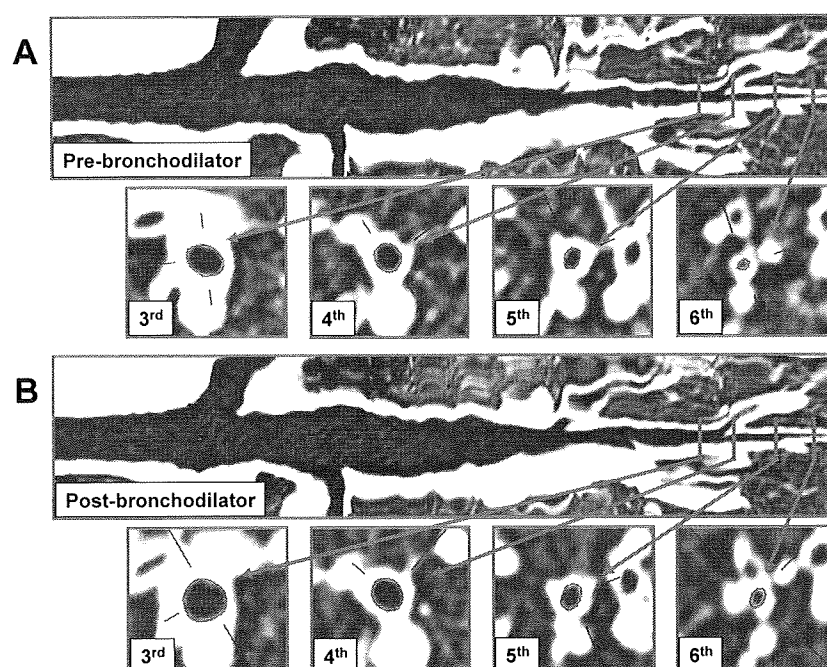


図1. チオトロピウム吸入前後での Curved-MPR 画像と短軸像(3次～6次)

表 2

	Generation of bronchi								Averaged % increase in Ai / lobe, %
	3 rd		4 th		5 th		6 th		
	Baseline	After	Baseline	After	Baseline	After	Baseline	After	
Right upper lobe									
Apical (B1)	21.6 ± 3.0	26.7 ± 3.5 [‡]	10.0 ± 1.1	12.2 ± 1.3 [‡]	6.3 ± 0.7	8.0 ± 0.9 [†]	3.7 ± 0.5	5.2 ± 0.4 [‡]	41.8 ± 7.9
Posterior apical (B2)	17.0 ± 1.6	22.0 ± 1.7 [‡]	8.7 ± 1.0	12.4 ± 1.0 [‡]	5.4 ± 0.7	7.1 ± 0.5	3.2 ± 0.3	4.7 ± 0.4 [‡]	
Anterior apical (B3)	24.2 ± 3.1	29.5 ± 2.9 [‡]	11.8 ± 1.4	15.3 ± 1.4 [‡]	8.2 ± 1.2	9.3 ± 1.0	4.6 ± 0.5	5.7 ± 0.6	
Right middle lobe									
Medial (B4)	11.0 ± 1.0	14.3 ± 1.1 [‡]	5.8 ± 0.5	7.7 ± 0.6 [‡]	3.7 ± 0.3	5.3 ± 0.4 [‡]	2.8 ± 0.3	4.2 ± 0.4 [‡]	39.1 ± 11.6
Lateral (B5)	20.5 ± 2.5	22.3 ± 2.1	11.3 ± 1.3	12.4 ± 1.0	6.9 ± 0.9	8.3 ± 0.7	4.7 ± 0.5	5.6 ± 0.4	
Right lower lobe									
Anterior basal (B8)	12.9 ± 1.9	17.0 ± 1.7 [‡]	7.2 ± 0.9	9.6 ± 1.3 [†]	5.2 ± 0.6	5.8 ± 0.6	3.6 ± 0.4	4.3 ± 0.4 [†]	37.8 ± 9.4
Lateral basal (B9)	13.0 ± 1.5	15.7 ± 1.4 [†]	7.1 ± 1.1	8.3 ± 0.9	4.7 ± 0.7	5.6 ± 0.7	3.0 ± 0.3	4.0 ± 0.4 [†]	
Posterior basal (B10)	15.4 ± 1.3	19.6 ± 1.9 [‡]	10.7 ± 1.4	13.2 ± 1.6 [†]	7.1 ± 0.9	8.2 ± 1.0	4.6 ± 0.6	5.5 ± 0.7	
Averaged % increase in Ai/generation, %	32.5 ± 4.8		38.4 ± 6.4		38.0 ± 9.1		48.0 ± 11.2		39.3 ± 7.2 *

Data are shown as means ± standard error of mean (SEM). [†]p < 0.05 after tiotropium inhalation versus baseline.

[‡]p < 0.01 after tiotropium inhalation versus baseline. *Average of all measurements

呼吸機能指標の改善率と気道内腔面積拡大率の関係を表 3 に示す。VC, IC, FVC, FEV₁, RV, RV/TLC はそれぞれ有意な相関を認めた。なかでもとりわけ 1 秒量の改善率が気道内腔面積拡大率と最も良い相関を示した(r=0.843, p<0.001; 図 2)。本研究では異なる CT 機種を 2 種使用しているため、機種別に表示を変えてプロットしたが、2 つの機種の間で大きな差は認めなかった。

また分枝ごとにみた 1 秒量改善率と内腔面積拡大率の関係を図 3 に示す。3 次分枝では両者の関係に有意な相関は認めないが、4 次から 6 次分枝にかけてはそれぞれ有意な相関が見られた(4 次:r=0.839, p<0.001, 5 次:r=0.789, p<0.001, 6 次:r=0.829, p<0.001、図 3)。その相関関係の回帰直線の傾きは 4 次から 6 次にかけて徐々に急なものになった(4 次:slope=1.48, 5 次:slope=2.48, 6 次:slope=3.08, 図 3)。

次に 1 秒量改善率の平均値を参考にして good responders と poor responders に分けて検討を行った(図 4)。Poor responders では 3 次からより末梢にかけて気道内腔面積拡大率が大きくなるのに対して、good responders では末梢気管支ほど内腔面積拡大率が大きくなるのが分かる。また、3 次分枝では poor responders と good responders に拡大率に差は認めないが、4 次分枝以降では両者の差が有意になり、末梢に行くほど顕著になった(p<0.05)。一方、上葉、中葉、下葉の気管支についてそれぞれ平均すると 3 群間では気道内腔面積拡大率の傾向に差は認めなかった。

チオトロピウム吸入前後での 15 人の平均肺容積はそれぞれ 5.44 ± 0.35L、5.19 ± 0.38L であった。両者は統計学的に有意差が見られた

(p=0.029)が、CT での肺容積変化率と気道内腔拡大率の間には有意な相関はみられなかった。

表 3

Pulmonary function tests	r value	p-value
VC	0.675*	0.006
IC	0.575*	0.025
FVC	0.639*	0.010
FEV ₁	0.843*	<0.001
MMF	0.111	0.694
DL _{CO} /V _A	-0.157	0.576
TLC	0.164	0.558
FRC	-0.157	0.576
RV	-0.561*	0.030
RV/TLC	-0.646*	0.009

VC, vital capacity; IC, inspiratory capacity; FVC, forced vital capacity; FEV₁, forced expiratory volume in 1 sec; MMF, maximum mid-expiratory flow rate; DL_{CO}, carbon monoxide diffusing capacity; V_A, alveolar volume; TLC, total lung capacity; FRC, functional residual capacity; RV, residual volume.

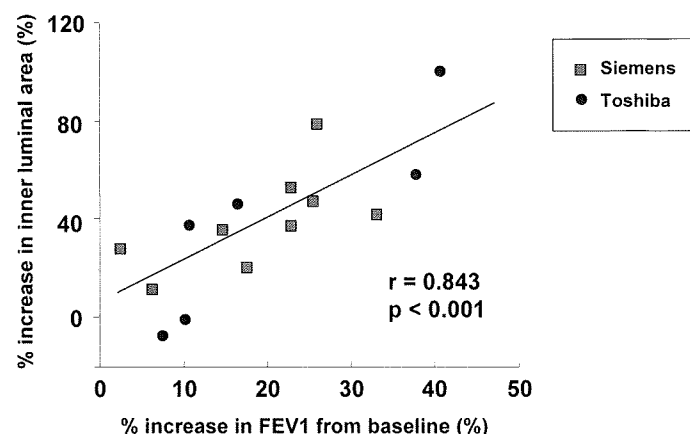


図2. 1 秒量改善率と気道内腔面積拡大率の関係

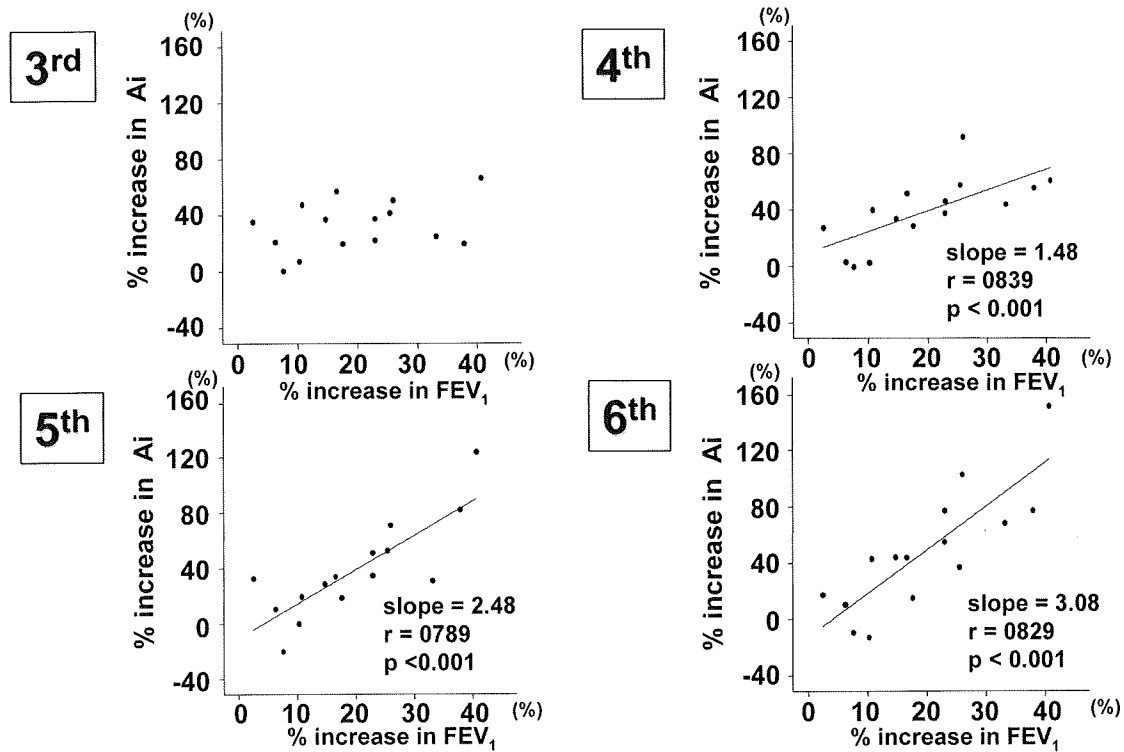


図 3. 分枝ごとにみた 1 秒量改善率と内腔面積拡大率の関係

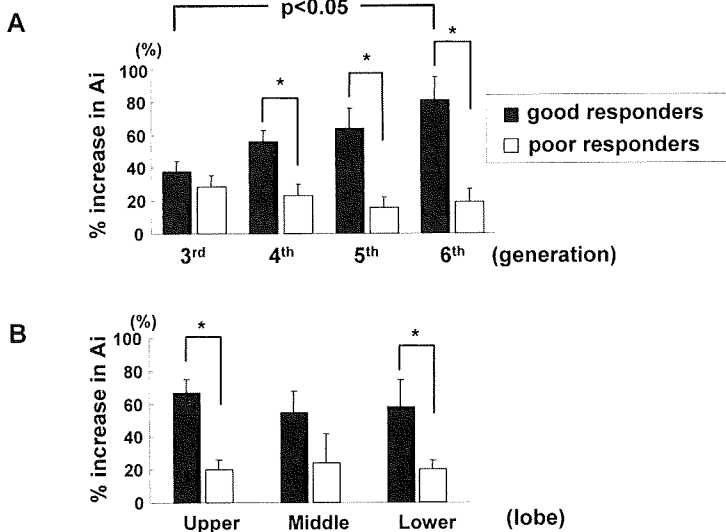


図 4. Good responders と Poor responders の比較

考察

COPD における治療の中心である気管支拡張薬に注目し、チオトロピウムによる気管支拡張効果を 3 次元 CT 解析にて視覚的に捉えることが出来るか否かについて検討を行い、さらに気管支拡張薬による気道内腔の変化と呼吸機能改善との関連について調べた。気道内腔拡大率は呼吸機能検査指標の中でも 1 秒量の改善率と最も良く相関した。静的状態であるチオトロピウム吸入後の気道内腔面積の拡大率と動的状態をも反映する 1 秒量の改善

率が最も良い相関が示したという事実は驚くべきことかもしれない。しかし、1 秒量は最大吸気位から最初の 1 秒間で吐き出す空気量であることを考えれば、吐き始めの時点での気道内腔面積拡大率との相関が良かったのはとても理にかなっていることかもしれない。

1 秒量改善率と気道内腔面積拡大率の関係で、3 次気管支から 6 次気管支にかけて相関の回帰直線の傾きが急峻になったことは、注目すべきことである。コリン作動性筋緊張が同じように気管支作用すると細い気管支の方がより面積拡大率が大きくなるのは当然のように思えるかもしれない¹⁰⁾。しかしながら、気管支は分岐するごとに 1 本あたりの気管支は小さくなるが、分岐すると逆に各分枝レベルの総面積は大きくなる¹¹⁾。よって拡大率が大きいことを加味すれば、必然的により末梢の気管支の方が拡大率だけではなく拡大実面積も広がっていることが予想されるだろう。これらの事実は、気管支拡張薬の効果の決定部位は中枢ではなくより末梢にあることを示唆する。

さらに本研究では、good responders と poor responders に分けて検討を行ったところ、両者の差はより末梢気管支の反応差であることが明らかになった。別の言い方をすれば、poor responders でも 3 次、4 次といった中枢気管支は気管支拡張薬吸入によって good responders と同じ程度に反応しているとも言える。これは、臨床的に非常に重要である。

吸入気管支拡張薬の効果をより大きく得ようとするればより末梢の気管支を拡張させることが重要となるからである。そのためには吸入薬の到達に注意を払うべきであり、吸入方法や吸入薬の量や粒子を改良することによりさらなる呼吸機能の改善が期待できることを示唆する。しかしながら、これらはあくまで現時点における推測であり、今後の研究課題である。これまでの古典的な生理学的検討によればβ刺激薬は末梢気管支および中枢気管支を拡張させ、抗コリン薬は中枢気管支のみを拡張させるといった報告が多い^{6,7)}。一見、これらの見解と我々の研究結果は異なって見えるかもしれない。しかしながら我々の研究はあくまでCTで評価できる内径2mm程度レベルまでの気管支での議論であり、病理学的検討で用いられている内径2mm以下の末梢気道を意味しているわけではない。現在のCT画像解析では末梢気道を正確に評価することは困難といわざるを得ない。今後画像技術の進歩により生体内で末梢気道が評価できるようになることを期待したい。

また今回の検討での問題点もいくつか挙げられる。第一に、CT機種を2種類使用している点である。最近、CTの機種や撮像条件での違いでCT値が異なるという報告がある¹⁰⁻¹²⁾。しかしながら、我々注意深く1人の患者に対しては同一のCT機器を用いており、さらにCTで評価項目は絶対値ではなく変化率(拡大率)ということに焦点を当てて、CTでの実測値自体の比較はしておらずに検討しているため、大きな支障はないと考えている。第二にCTを撮像する際にスパイロメトリーによる吸気レベルの確認をしていないという点である。スパイロメトリーによる吸気レベルを確認してCTを撮像するような研究もいくつか見られる。また実際に最近の報告で呼吸レベルにより気道の内腔が大きく異なることも明らかになっている¹³⁾。我々の今回の検討では、理由は分からないが、15人のチオトロピウム吸入前後でのCTを撮像する際の平均肺容積を我々のソフトウェアで3次元的に測定したところ、有意に減少していた(5.44 ± 0.35L to 5.19 ± 0.38L)。しかしながら、肺容積変化率と気道内腔面積拡大率には全く相関がなく、今回の気道内腔面積拡大率は肺気量の変化のみによるものでなく、気道内腔面積拡大は吸入薬の効果と考えて問題ないものと考えた。一方で、気管支拡張については、個人間および同一固体内でも不均一性が大きく認められたが、反応の不均一性の検討については今後の研究課題である。

結論

COPDにおける治療の中心である気管支拡張薬、チオトロピウムによる気管支拡張効果を3次元CT解析にて視覚的に捉えることが出来た。気道拡大率と1秒量の改善率が最も良い相関を示し、分枝ごとに検討した結果、3次から6次分枝においてより末梢ほど両者の相関の回帰直線の傾きは急なものになった。このことは、気管支拡張薬の効果の決定部位は近位ではなくより遠位の気管支にあることを示唆し、COPDにおける末梢気道の機能面における重要性を明らかにした。

謝辞

呼吸器疾患コホート研究所: 足利秀香、近藤絢子、高木優子、高橋あい

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) Hensley MJ, O'Cain CF, McFadden ER Jr, et al. Distribution of bronchodilatation in normal subjects: beta agonist versus atropine. *J Appl Physiol*. 1978; 45: 778-82.
- 7) Ohrui T, Yanai M, Sekizawa K, et al. Effective site of bronchodilation by beta-adrenergic and anticholinergic agents in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Direct measurement of intrabronchial pressure with a new catheter. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 88-91.
- 8) Hasegawa M, Makita H, Nasuhara Y, et al. Relationship between improved airflow limitation and changes in airway calibre induced by inhaled anticholinergic agents in COPD *Thorax* 2009; 64: 332-8
- 9) 日本呼吸器学会肺生理専門委員会:呼吸機能検査ガイドライン-スパイロメトリー、フローボリューム曲線、肺拡散能力- メディカルレビュー社, 東京,2004
- 10) Barnes PJ. Theoretical aspects of anticholinergic treatment. In: Gross NJ, ed. *Anticholinergic therapy in obstructive airway disease*. London, UK: Franklin Scientific Publications; 1993: 88-104.
- 11) David V. Bates, Peter T. Macklem, Ronald V. Christie: THE ANATOMY OF THE LUNG In : David V. Bates, Peter T.Macklem, Ronald V. Christie. *Respiratory Function in Disease*. Philadelphia: W.B. Saunders Company 1971:1-9
- 12) Stoel BC, Vrooman HA, Stolk J, et al. Sources of error in lung densitometry with CT. *Invest Radiol* 1999; 34: 303-9
- 13) Parr DJ, Stoel BC, Stolk J, et al. Influence of calibration on densitometric studies of emphysema progression using computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 883-90
- 14) Yuan R, Mayo JR, Hogg JC, et al. The effects of radiation dose and CT manufacturer on measurements of lung densitometry. *Chest*. 2007; 132: 617-23
- 15) Matsuoka S, Kurihara Y, Yagihashi K, Hoshino M, Nakajima Y Airway dimensions at inspiratory and expiratory multisection CT in chronic obstructive pulmonary disease: correlation with airflow limitation. *Radiology*. 2008; 248:1042-9.