

図1 COPD患者における血清骨代謝マーカー

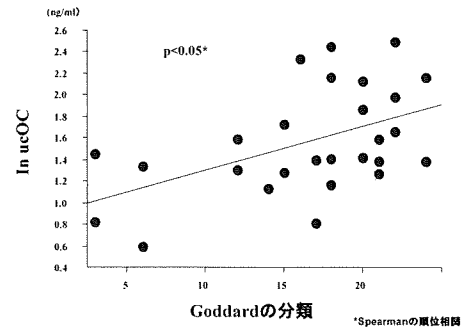


図4 血清ucOCと気腫化との関連

### 3) 全身性炎症

血清 TNF- $\alpha$  と IL-6 は COPD 患者で高値を示し、体重減少群では体重正常群よりも高値を認めた (図 2)。また、血清 TNF- $\alpha$  と IL-6 はいずれの骨代謝マーカーとも相関を認めなかった。

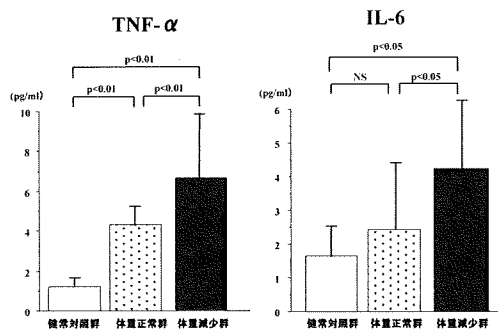


図2 COPD患者における血清サイトカイン

### 4) 骨代謝マーカーと肺機能との関連

血清 ucOC および TRAP-5b は %FEV<sub>1</sub> と相関を認めなかった (図 3)。

### 5) 骨代謝マーカーと気腫化との関連

血清 ucOC は気腫化の程度と有意な相関を認めたが (図 4)、TRAP-5b は関連を認めなかった。

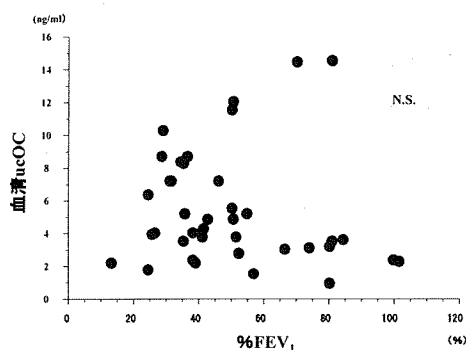


図3 %FEV<sub>1</sub>と血清ucOCとの関連

### 考察

COPD 患者において骨密度の低下が閉塞性障害の重症度や栄養障害と関連することが報告されている。しかし、骨代謝についてはほとんど検討されていない。骨代謝マーカーは骨形成マーカーと骨吸収マーカーに大別される。血清 ucOC は骨形成マーカーに属し、ビタミン K 不足状態では、オステオカルシンとして骨基質に取り込まれず血中に放出される。ucOC の血中濃度の上昇は、骨折のリスクと関連することが大規模なプロスペクティブコホート研究 (EPIDOS study) で明らかにされている<sup>5)</sup>。血清 TRAP-5b は骨吸収マーカーに属し、破骨細胞から特異的に分泌される酸フォスファターゼであり、破骨細胞の機能や骨吸収の状態を反映している。今回の検討では、患者群で ucOC と TRAP-5b の血清中濃度はともに健常群よりも高値を示し、体重減少患者では体重正常患者よりも高値であることが認められた。これらの結果は、COPD 患者では骨代謝回転が亢進しており、体重減少群ではより顕著であることを示唆している。従って、体重減少 COPD 患者では骨折のリスクが高まっており、積極的な治療介入が必要と考えられた。

また、近年、全身性炎症が COPD にみられる併存症の基盤病態と考えられているが<sup>6)</sup>、骨粗鬆症との関連は十分には解明されていない。今回の検討では、炎症性サイトカインである血清 TNF- $\alpha$  と IL-6 は COPD 患者で高値を示してい

たが、骨代謝マーカーとは相関を認めなかったことから、両者は異なるメカニズムによって骨粗鬆症に関与していると推測される。

以前より、閉塞性障害の重症度と骨密度との関連が報告<sup>2)</sup>されているが、今回の検討では骨代謝マーカーと相関を認めなかった。これは骨代謝回転が骨密度とは独立した骨強度を規定する因子であることを支持する結果と考えられる。一方、胸部 HRCT で評価した気腫化の程度と血清 ucOC は正の相関を認めたことから、気腫化の程度が強い COPD 患者ほど骨折のリスクが高いことが示唆された。最近、胸部 CT から計測した椎体の骨密度が、肺気腫の指標である低吸収領域の肺野全体に対する面積比 (LAA%) と相関することが報告されている<sup>7)</sup>。今回の骨代謝マーカーの検討からも、気腫化と骨粗鬆症の密接な関連が示唆された。

## 結論

COPD 患者では骨代謝回転が亢進しており、特に体重減少や気腫化が高度な場合、骨折リスクが高いことが示唆された。

## 参考文献

- 1) Jørgensen NR, Schwarz P, Holme I, et al: The prevalence of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a cross sectional study. *Respir Med* 2007;101:177-185.
- 2) Sin DD, Man JP, Man SF: The risk of osteoporosis in Caucasian men and women with obstructive airway disease. *Am J Med* 2003;114:10-14.
- 3) Papaioannou A, Parkinson W, Ferko N et al: Prevalence of vertebral fractures among patients with chronic obstructive pulmonary disease in Canada. *Osteoporos Int* 2003;14: 913-917.
- 4) 日本骨粗鬆症学会骨粗鬆症診療における骨代謝マーカーの適正使用に関する指針検討委員会：骨粗鬆症診療における骨代謝マーカーの適正使用ガイドライン. *Osteoporosis Japan* 2004;12:191-207.
- 5) Vergnaud P, Garnero P, Meunier PJ et al: Undercarboxylated osteocalcin measured with a specific immunoassay predicts hip fracture in elderly women: The EPIDOS Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:719-724.
- 6) Fabbri LM, Luppi F, Beghé B et al: Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2008;31:204-212.
- 7) Ohara T, Hirai T, Muro S, et al: Relationship between pulmonary emphysema and osteoporosis assessed by CT in patients with COPD. *Chest* 2008; 134:1244-1249.

# 喫煙暴露にウイルス疑似刺激を加えるモデルによる COPD 増悪の病態解明

京都大学呼吸器内科

田辺直也、星野勇馬、清川寛文、丸毛 聡、小川恵美子、室 繁郎、平井豊博、三嶋理晃

## はじめに

ウイルス感染は COPD 増悪の誘因の約 50% を占め、重症化することもしばしば経験されるが、そのメカニズムについては不明な点が多く残されている。またそのための動物モデルも確立されていない。そこで、ウイルス感染による COPD 増悪の病態解明を目的に動物モデルを作成し検討を行った。

## 対象と方法

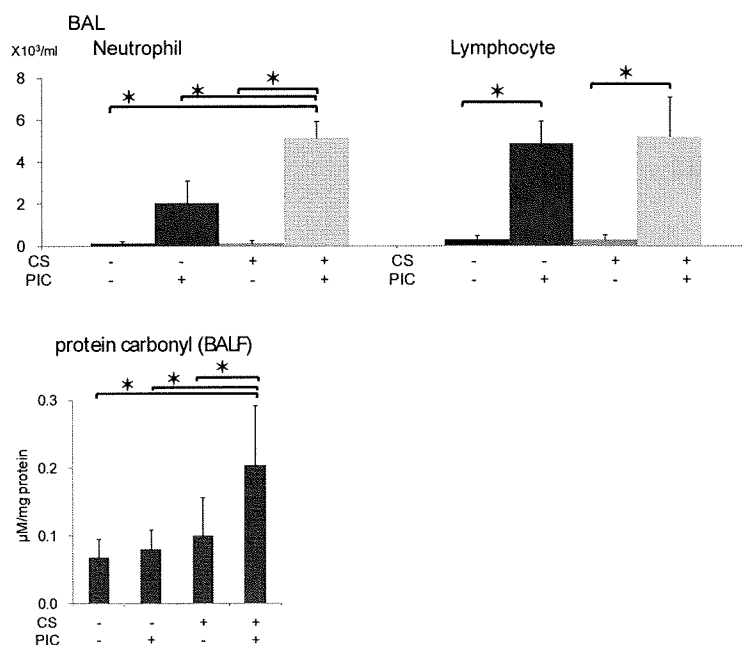
慢性喫煙暴露を行った C57B1/6 マウスに合成 2 重鎖 RNA であり、ウイルス感染に対する自然免疫応答のリガンドである polyinosine-polycytidylic acid [poly(I:C)] を気道内投与した。肺の炎症に関しては、BALF

細胞分画、realtime PCR 法にて MIP2・MMP-12 の mRNA を、酸化ストレスについては BALF 中のカルボニル化蛋白を、アポトーシスに関しては免疫組織染色にて ss-DNA・caspase-3 の陽性細胞を評価した。

## 結果

喫煙暴露したマウスに poly(I:C) を気道内投与すると、BALF 中の好中球数、カルボニル化蛋白は有意に増強した (図 1)。肺組織の MIP2 の mRNA 発現も増強した。BALF 中のリンパ球数や肺組織の MMP12 の mRNA 発現については同様な増強を認めなかった (図 2)。肺の免疫組織化学にて cleaved caspase3、ssDNA 陽性細胞の有意な増加を認めた。(表 1)

図 1



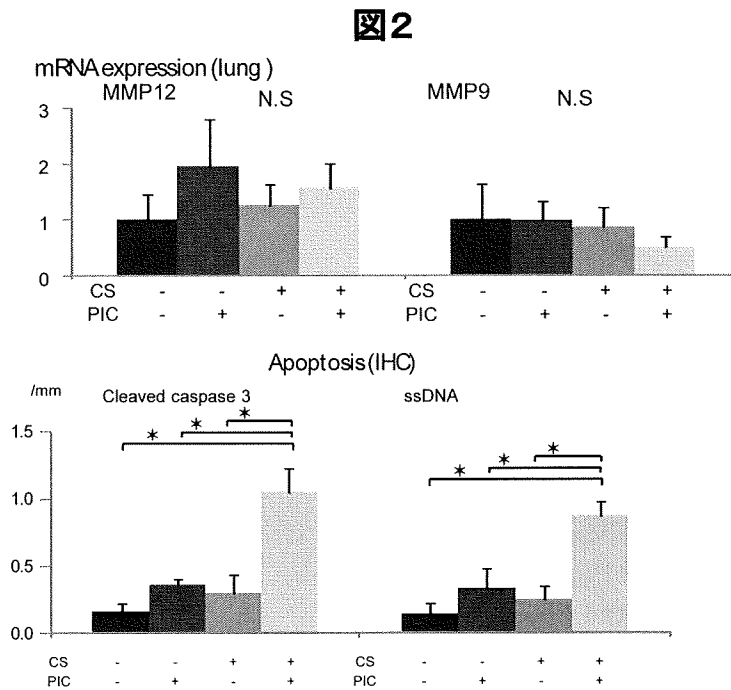


表1 実験結果

	control	Poly(I:C)	CS	CS+poly(I:C)
Inflammation				
BALF neutrophil	0.0±0.1	1.6±1.1	0.1±0.2	6.0±1.3
lymphocyte	0.3±0.2	4.3±0.4	0.2±0.2	4.3±0.9
MIP2(-folds)mRNA	1.0±0.0	2.0±1.3	1.9±1.5	3.0±1.5
Protein carbonyl	0.08±0.03	0.08±0.03	0.09±0.05	0.22±0.09
MMP12(-folds)mRNA	1.0 ±0.1	1.8±0.9	1.4±0.4	1.6±0.5
Apoptosis				
ss-DNA	0.1±0.1	0.3±0.1	0.2±0.1	0.9±0.1
cleaved caspase-3	0.2±0.1	0.4±0.0	0.3±0.1	1.1±0.2

CS; cigarette smoke, n=4, 値はmean±SD

考察

COPD 患者では増悪により COPD の進行が促進されると考えられている。またウイルス感染は増悪の主な原因のひとつである。しかしウイルス感染による COPD 増悪の病態について十分検討されてきたとは言い難い。近年、ウイルス感染に対する免疫応答や合成 2 重鎖 RNA である poly(I:C) に対する自然免疫応答が喫煙により増強することが示された。しかし、これまでの報告では、その増強した自然免疫応答が COPD の病態のどの要素を悪化させ、肺の破壊を促進す

るかについては十分検討されていなかった。今回の検討では、喫煙暴露したマウスに 2 重鎖 RNA を気道内投与したところ、BALF 中の好中球数の有意な増加と肺組織の MIP2 の有意な増強を認めた。また BALF 中の酸化ストレスの指標であるカルボニル化蛋白の有意な上昇も認めた。肺の破壊の指標のひとつであるアポトーシスも増強した。プロテアーゼのひとつである MMP-12 の増強は認めなかった。以上より、ウイルス感染による COPD 増悪では、プロテアーゼや気道リンパ球炎症の増強よりは、気道好中球炎症、酸化ス

トレス、アポトーシスの増強がその主病態であると考えられた。

## 結論

ウイルス感染による COPD 増悪では、好中球炎症、酸化ストレス、アポトーシスの増強がその病態を形成している。

## 参考文献

1. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) updated 2009.
2. Seemungal TAR, Harper-Owen R, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Detection of rhinovirus in induced sputum at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2000; 16: 677-83.
3. Seemungal TAR, Harper-Owen R, Bhowmik A, et al. Respiratory viruses, symptoms and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1618-23.
4. Robbins CS, Bauer CM, Vujicic N, Gaschler GJ, Lichty BD, Brown EG, Stämpfli MR. Cigarette smoke impacts immune inflammatory responses to influenza in mice. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 ;174(12):1342-51.
5. Kang MJ, Lee CG, Lee JY, Dela Cruz CS, Chen ZJ, Enelow R, Elias JA. Cigarette smoke selectively enhances viral PAMP- and virus-induced pulmonary innate immune and remodeling responses in mice. *J Clin Invest*. 2008 ;118(8):2771-84.
6. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2002 ;57(10):847-52.

# Forced Oscillation Technique により喘息と COPD は鑑別可能か？

信州大学医学部 保健学科検査技術科学専攻生体情報検査学講座<sup>1</sup>、内科学第一講座<sup>2</sup>

藤本圭作<sup>1</sup>、神田慎太郎<sup>2</sup>、小松佳道<sup>2</sup>、安尾将法<sup>2</sup>、花岡正幸<sup>2</sup>、久保惠嗣<sup>2</sup>

## 要旨

COPD と固定性の気流閉塞を呈する高齢者喘息との鑑別にしばしば苦慮する。我々は forced oscillation technique, FOT を用いて、両者を区別できるかを検討した。Impulse oscillation system, IOS を用いて 60 歳以上の安定期にある COPD 95 名、喘息 63 名、喫煙歴のない健常人 29 名を対象とし、モストグラフを用いて COPD 24 名、喘息 31 名、喫煙歴のない健常人 20 名を対象として検討をおこなった。IOS およびモストグラフ両者による結果は同じであり、COPD、喘息では低周波数における呼吸抵抗 (Rrs5) の上昇およびリアクタンス (Xrs5) の低下を認め、これらの変化は COPD の重症度に依存していた。一方、喘息では 1 秒率が基準値内であっても呼吸抵抗の上昇や Xrs5 の低下がみられた。また、喘息では 20 Hz での呼吸抵抗 (Rrs20) の上昇もみられた。安静吸気・呼気に分けて解析すると、呼気で Rrs は増加するが、Xrs5 は健常人および喘息群では有意な変化は無く、COPD では呼気でさらに Xrs5 の低下および ALX の増加を示した。IOS と MostGraph との比較では両者間で極めて良好な相関が得られたが、吸気・呼気での変動解析には軽度の解離がみられた。以上より FOT はスパイロメトリーのように努力に依存せず、安静呼吸を 30~60 秒おこなうだけでスパイロメトリーでは検出できない気道のメカニクスを調べることが可能であり、スパイロメトリーでは気流制限を認めない喘息も異常を検知できる。さらに喘息と COPD との鑑別において周波数依存性の抵抗およびリアクタンスのパターンおよび呼吸に伴うリアクタンスの変動が有用である可能性が示唆された。

## 【はじめに】

我々はしばしば固定性の気流制限を来たした喘息と COPD との鑑別に苦慮することがある。

Impulse oscillation system (IOS) はドイツのイエーガー社で開発された強制オシレーション法 (forced oscillation technique, FOT) による呼吸インピーダンスの測定システムの1つであり、日本でも多くの施設で測定がおこなわれている<sup>1-3</sup>。最近東北大学黒澤一先生が日本チェスト株式会社と共同開発された FOT による測定システムであるモストグラフが市販されている。本機器は広いスペクトロの周波数における抵抗とリアクタンスを同時に求めることが可能であり、スパイロメトリーでは評価できない特性を調べることができる。また、IOS とモストグラフでは負荷するオシレーション波が異なり、IOS では矩形のインパルス波形をモストグラフでは様々な周波数の雑音正弦波

(pseudorandom noise signal) を用いる点が大きく異なる。本研究の目的は、IOS とモストグラフを用いて、その周波数依存性の抵抗およびリアクタンスの変化のパターンが喘息と COPD で異なり、両者の鑑別に有用かどうかを検討すること、IOS とモストグラフを比較し、両者の方法で結果に差がないかどうかを検討することにある。

## 【対象と方法】

### 〔対象〕

#### 1. IOS による評価

対象者は全て 60 歳以上の高齢者とし、喫煙歴を有しない健康人ボランティア 29 名 (平均年齢 69.8 ± 1.3 歳、男性 12 名、女性 17 名)、喫煙歴

の無い気管支喘息患者 52 名 (平均年齢 69.8 ± 0.8 歳、男性 24 名、女性 28 名)、安定期にある COPD 患者 95 名 (平均年齢 71.4 ± 0.5 歳、男性 88 名、女性 7 名) である。気管支喘息患者群の平均%FEV<sub>1</sub> は 79.5 ± 2.9 %, FEV<sub>1</sub>/FVC は 69.6 ± 1.2 %, %DLco は 82.1 ± 2.5 % であり、内 25 名は気流制限 (FEV<sub>1</sub>/FVC < 70%) を有し、残りの 27 名は気流制限を認めなかった (FEV<sub>1</sub>/FVC ≥ 70%)。COPD 患者群の平均%FEV<sub>1</sub> は 55.3 ± 2.3 %, FEV<sub>1</sub>/FVC は 51.1 ± 1.2 %, %DLco は 57.7 ± 2.3 % で、重症度分類では Stage I が 16 名、stage II が 39 名、stage III が 28 名、stage IV が 12 名であった。

## 2. モストグラフによる評価 (対象患者は異なる)

対象者は喫煙歴を有しない健常人ボランティア 20 名 (平均年齢は 32.0 ± 2.1 歳 (21 歳 ~ 54 歳)、男性 16 名、女性 4 名)、喫煙歴の無い気管支喘息患者 31 名 (平均年齢は 56.0 ± 2.6 歳 (31 歳 ~ 83 歳)、男性 15 名、女性 16 名)、安定期にある COPD 患者 24 名 (平均年齢は 75.8 ± 1.5 歳 (56 歳 ~ 89 歳)、男性 23 名、女性 1 名) である。気管支喘息患者群の平均%FEV<sub>1</sub> は 83.2 ± 4.1 %, FEV<sub>1</sub>/FVC は 72.5 ± 2.1 % であり、内 16 名は気流制限 (FEV<sub>1</sub>/FVC < 70%) を有し、残りの 15 名は気流制限を認めない (FEV<sub>1</sub>/FVC ≥ 70%)。COPD 患者群の平均%FEV<sub>1</sub> は 66.8 ± 6.2 %, FEV<sub>1</sub>/FVC は 48.1 ± 2.7 % で、重症度分類では Stage I が 6 名、stage II が 9 名、stage III が 9 名、stage IV が 0 名であった。

## 〔方法〕

全ての患者は日々の治療を継続するが、短時間作用性気管支拡張薬は 12 時間前から、徐放性テオフィリン薬は 24 時間前から、長時間作用性 β<sub>2</sub> 刺激薬および長時間作用性抗コリン薬は 48 時間前より中止して測定をおこなった。呼吸機

能の測定は午前 9 時から 12 時の間におこなった。FOT による呼吸抵抗およびリアクタンスの測定および解析は IOS (Masterscreen IOS; Erich Jaeger, Hoechberg, Germany) あるいはモストグラフ (MostGraph, Chest, Tokyo, Japan) を用いて測定をおこなった。測定は 2 ~ 3 回おこない平均した。一部の対象者 (健常人 22 名、喘息 4 名、COPD 4 名、計 30 名) では IOS とモストグラフの両方で測定をおこない比較した。

## 【結果】

### 1. IOS による評価

気管支喘息群では年齢を合わせた健常人と比較して、全周波数における resistance は高値を示し、さらに 5Hz の低周波領域においてさらなる resistance の上昇 (Rrs5) および reactance の陰性化、5Hz と 20Hz での呼吸抵抗の差 (Rrs5-Rrs20) の増加と共振周波数 (fres) の増加を認めた (図 1)。また、スパイロメトリーで気流制限を認めない (FEV<sub>1</sub>/FVC ≥ 70%) 群においても気流制限を認めるサブグループと同様に

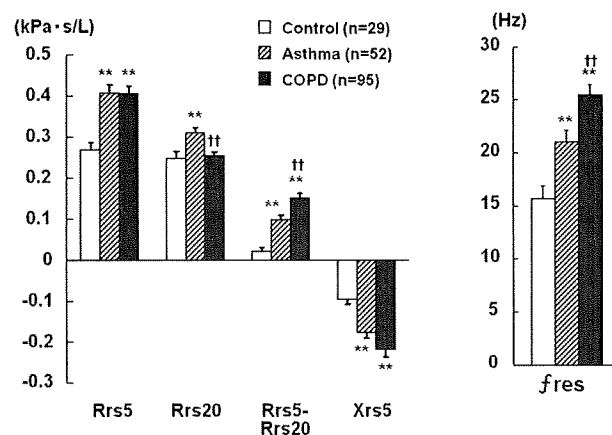


Figure 1. Respiratory resistances at 5-Hz frequencies (Rrs5) and 20-Hz frequencies (Rrs20), Rrs5-Rrs20, respiratory reactance at 5-Hz frequencies (Xrs5) and resonant frequency (fres), which is the frequency at which Xrs crosses zero as measured by an impulse oscillation system (IOS) among healthy never-smokers (control group) and the patients with asthma and COPD. \*\*p < 0.01 vs. Control, ††p < 0.01 vs. Asthma.

Rrs5、Rrs20 および Rrs5-Rrs20 の上昇、5Hz における reactance (Xrs5) 陰性化の増大を認めた (図 2)。気流制限を認める群においてこれらの変化は顕著であったが有意な差は認められなかった。また Rrs5 あるいは Xrs5 と%1 秒量との間には有意な相関は認められなかった ( $r=-0.24$ ,  $r=0.23$ )。しかし気道抵抗との間には有意な相関が得られた ( $r=0.56$ ,  $r=-0.47$ )。

COPD 群では、Rrs20 の増加を示さなかったが、Rrs5 は有意に上昇し、Xrs5 の陰性化の増大を示し、fres は増加を示した (図 1)。これらの変化はスパイロメトリーによる重症度と関連して変化が顕著であり (図 3)、気管支喘息との比較では fres は高値で、Rrs5-Rrs20 の低周波数依存性変化は有意に顕著であった。また Rrs5 および Xrs5 は FEV<sub>1</sub> ( $r=-0.43$ ,  $r=0.43$ ) および気道抵抗 ( $r=0.52$ ,  $R=-0.65$ ) と有意な相関を示した。安静呼吸時の吸気と呼気相における Rrs5 および Xrs5 の変動について検討をおこなった結果、いずれの群においても呼気相で resistance の上昇を認めたが、気管支喘息および COPD 群において健常人と比較して顕著であった (図 4)。

図 2.

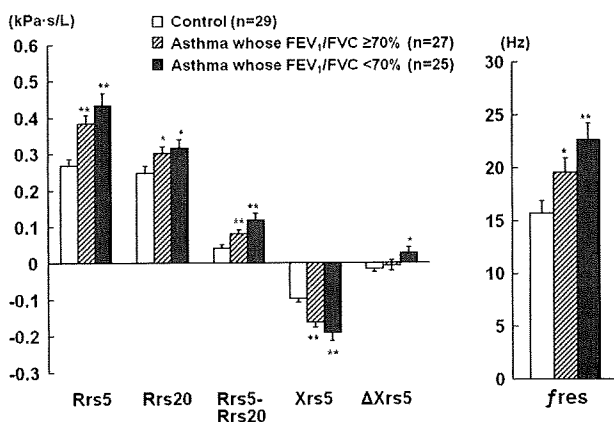


Figure 2. Rrs5 and Rrs20, Rrs5-Rrs20, Xrs5, within-breath changes in Xrs5 ( $\Delta Xrs5$ ), and fres as measured by IOS in asthmatics whose FEV<sub>1</sub>/FVC  $\geq 70\%$  and whose FEV<sub>1</sub>/FVC  $< 70\%$  under no treatment with bronchodilators. \* $p < 0.05$  and \*\* $p < 0.01$  vs. healthy never-smokers (control group)

しかし、Xrs5 は健常人と気管支喘息群では吸気と呼気相で有意な変動は見られず、COPD 群においてのみ、呼気相でさらに Xrs5 は陰性化の増大を示した。重症度でみると FEV<sub>1</sub> が 50%未滿の重症においてその変動 ( $\Delta Xrs5$ ) は顕著で喘息と比較しても有意に大きかった。この呼吸に伴う Xrs5 の変動、 $\Delta Xrs5$  と%FEV<sub>1</sub> および Rrs5 との関

図 3.

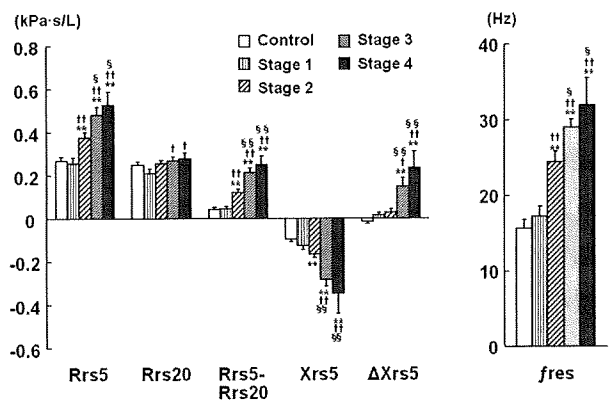


Figure 3. Rrs5 and Rrs20, Rrs5-Rrs20, Xrs5,  $\Delta Xrs5$  and fres as measured by IOS in the four groups of COPD classified according to severity as determined by GOLD guidelines. \* $p < 0.05$  and \*\* $p < 0.01$  vs. healthy never-smokers (Control group); † $p < 0.05$  and †† $p < 0.01$  vs. stage 1 patients with COPD; § $p < 0.05$  and §§ $p < 0.01$  vs. stage 2 patients with COPD.

図 4.

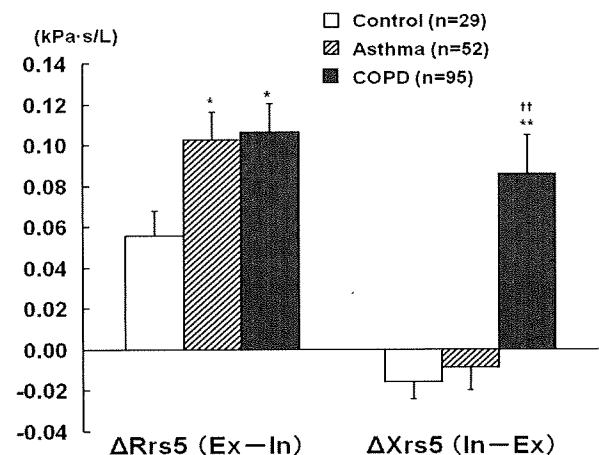


Figure 4. Comparison of within-breath changes in Rrs5 ( $\Delta Rrs5$ ) and Xrs5 ( $\Delta Xrs5$ ) among healthy never-smokers, asthma, and stable COPD. Ex; expiration, In; inspiration. \* $p < 0.05$  and \*\* $p < 0.01$  vs. healthy never-smokers (Control group); †† $p < 0.01$  vs. asthma.



図 5.

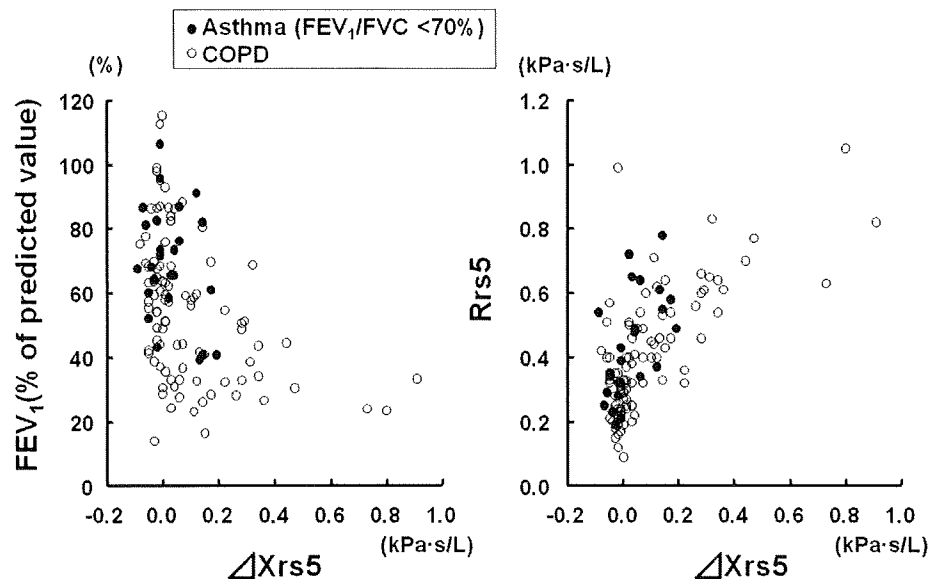


Figure 5. Relationship between the within-breath change in respiratory reactance at 5 Hz ( $\Delta Xrs5$ ) and  $FEV_1$  (left side panel) or  $Rrs5$  (right side panel) in asthmatics whose  $FEV_1/FVC < 70\%$  ( $n = 25$ ) and COPD ( $n = 95$ ).

係をみると、COPD 群では 1 秒量 ( $FEV_1$ ) および  $Rrs5$  との間に有意な相関が得られた ( $r = -0.42$ ,  $r = 0.69$ ) (図 5)。しかし、スパイログラムで気流制限を示した気管支喘息では 1 秒量との間には有意な相関は得られず ( $r = -0.29$ )、 $Rrs5$  との間に相関がみられた ( $r = 0.58$ )。つまり、COPD では重症以上の患者において呼吸に伴う  $Xrs5$  の変動が顕著にみられるが、気管支喘息では 1 秒量による重症度とあまり関係なく呼吸抵抗の上昇と関連してリアクタンスの呼吸による変動が軽度ながらみられるものと考えられる。

## 2. モストグラフによる評価

IOS の結果とほぼ同様であるが、気管支喘息群では健常人および COPD 群と比較して  $Rrs20$  に有意な差が見られなかった。しかし、低周波数依存性の  $Rrs$  の上昇および  $Xrs$  の陰性化、共振周波数の増加は IOS の結果と同様であり、これらの変化は COPD 群で顕著であった (図 6)。また reactance の曲線の陰性部分の面積である ALX は COPD 群で有意に高値を示した。呼吸による変動も同様であり、健常人および気管支喘息

群では呼気時の更なる reactance の陰性化は見られず、COPD 群で顕著に認められた (図 7)。

図 6.

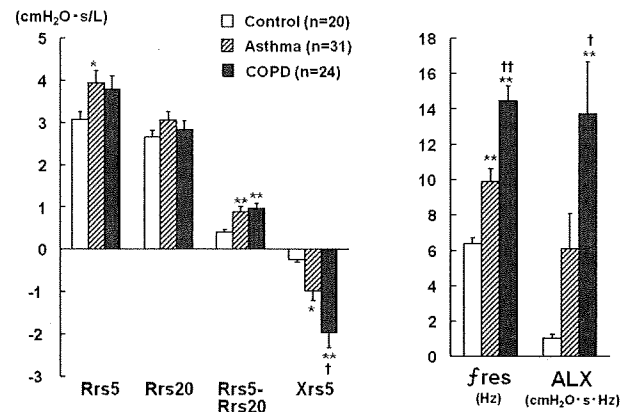


Figure 6.  $Rrs5$  and  $Rrs20$ ,  $Rrs5-Rrs20$ ,  $Xrs5$ ,  $fres$  and ALX which is the negative area of curve of reactance-frequency plots measured by a MostGraph among healthy never-smokers (control group) and the patients with asthma and COPD. \* $p < 0.05$  and \*\* $p < 0.01$  vs. Control, † $p < 0.05$  and †† $p < 0.01$  vs. Asthma.

図 7.

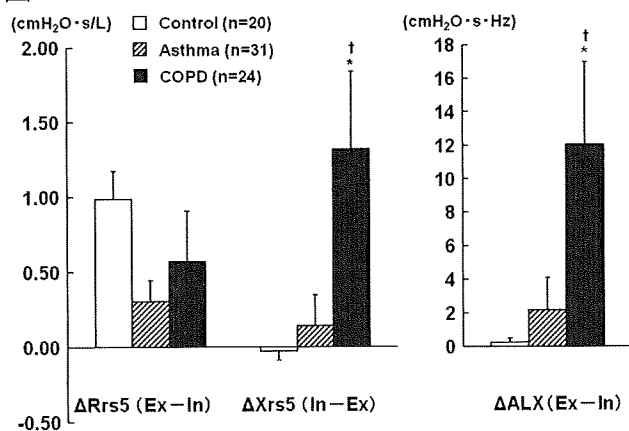


Figure 7. Comparison of within-breath changes in Rrs5 ( $\Delta Rrs5$ ), Xrs5 ( $\Delta Xrs5$ ) and ALX ( $\Delta ALX$ ) measured by a MostGraph among healthy never-smokers, asthma, and stable COPD. Ex; expiration, In; inspiration. \*p < 0.05 vs. healthy never-smokers (Control group); †p < 0.05 vs. Asthma.

### 3. IOS とモストグラフとの比較

IOS とモストグラフを同時に施行した健康人 22 名と喘息 4 名、COPD 4 名の計 30 名で検討をおこなった。Rrs5, Rrs20, Rrs5-Rrs20, Xrs5, 共振周波数, は各々、 $r=0.94$ ,  $r=0.88$ ,  $r=0.92$ ,  $r=0.90$ ,  $r=0.91$  と極めて良好な相関が得られた (図 8)。しかし、呼吸による resistance および reactance の変動に関しては、 $\Delta Rrs5$ :  $r=0.43$ ,  $\Delta Rrs5-Rrs20$ :  $r=0.32$ ,  $\Delta Xrs5$ :  $r=0.60$  と相関はあるものの、他の指標と比較してそれほど良くない結果となった。

図 8.

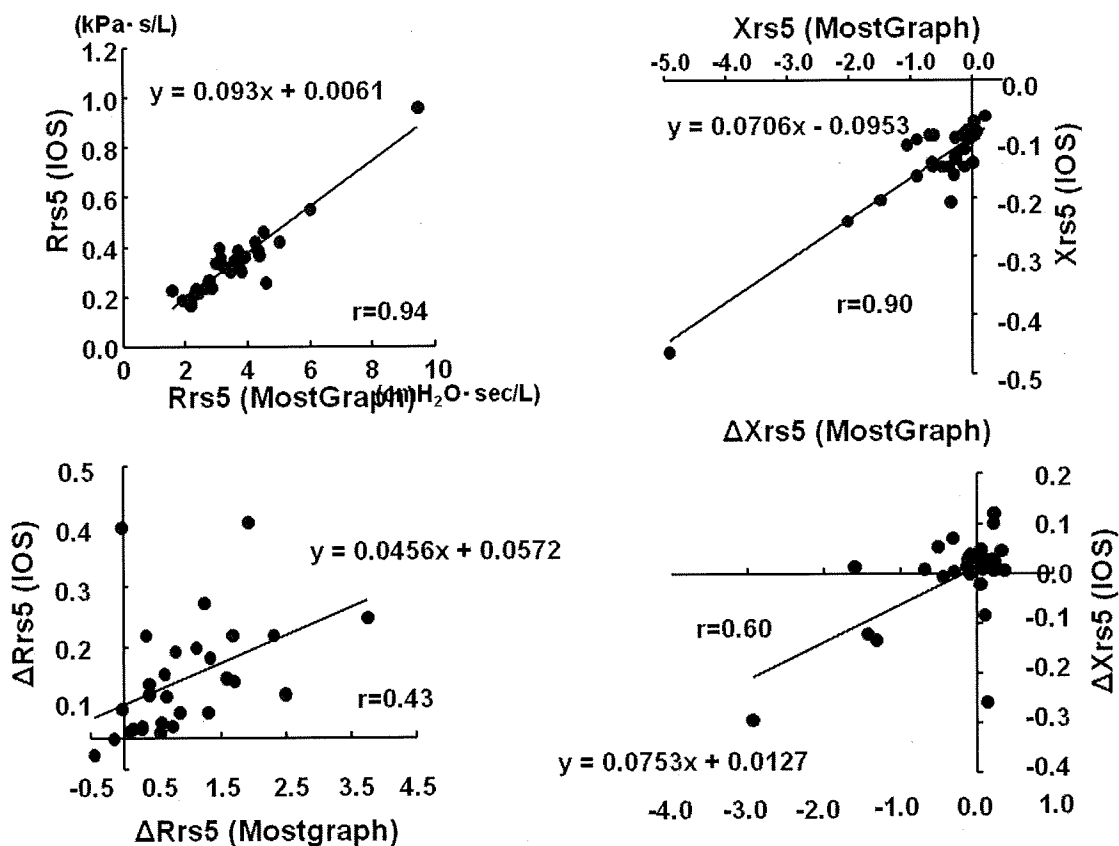


Figure 8. Relationship between Rrs5 and Xrs5, within-breath changes in Rrs5 ( $\Delta Rrs5$ ) and Xrs5 ( $\Delta Xrs5$ ) measured by IOS and MostGraph.

### 【考察】

今回、振動波の負荷の仕方が異なるFOTによる呼吸インピーダンスの解析をおこなったが、結果はほぼ同様であり、IOSおよびモストグラフで測定したRrs, Xrsおよび共振周波数との間には極めて高い相関がみられた。そして両者ともに気管支喘息およびCOPDでは低周波数領域におけるresistanceの上昇とreactanceの陰性へのシフト、共振周波数の増加を示した。この結果は閉塞性肺疾患で従来報告されているパターンと同様の結果である<sup>4</sup>。さらにIOSの解析では喘息において周波数に依存しないresistanceの上昇を認めたが、モストグラフでは同様の結果が得られなかった。これはモストグラフの解析では年齢のマッチングをおこなわず各群で年齢に差を認めたことに起因するのか<sup>5</sup>、あるいは機器の違いによるものなのか今後の検討課題である<sup>6</sup>。しかし、Rrs20はupper airway shuntや上気道の影響を強く受けるので評価には注意を要する<sup>7</sup>。気管支喘息での検討において、スパイロメトリーにて1秒率が70%以上にも関わらず、Rrs5およびRrs5-Rrs20の高値、Xrs5の陰性化、共振周波数の増加といった異常が閉塞性障害を伴う気管支喘息と同様に認められたことは非常に興味がある。COPDではスパイロメトリーによる重症度に相関してFOTでの諸指標に異常が認められたこととは対照的である。しかもIOSおよびモストグラフといった方法の異なるFOTにて同じ結果であったことから間違いの無い結果と思われる。これは、これまでのFOTを用いた検討でも同様の結果が報告されており、気管支喘息ではスパイロメトリーより早期の気道狭窄を検出できることが示唆されている<sup>8-11</sup>。その理由として、喘息では最大吸気からの強制呼出によって気管支平滑筋の筋緊張が低下することが指摘されている<sup>12</sup>。本研究の目的である喘息とCOPDは鑑別可能かという点について、1つはreactanceの呼吸による変動である。これは以前よりCOPDでは呼気時

にreactanceが更に陰性化することが指摘されていたが、他の閉塞性肺疾患、つまり喘息と比較した報告は無かった<sup>13-15</sup>。今回の検討においてIOSおよびモストグラフ共に同様の結果が得られ、resistanceの呼吸性変動は全ての対象者に認められるが、reactanceの呼吸性変動、すなわち呼気時の顕著な陰性へのシフトはCOPDにおいてのみ見られた。一部の喘息患者でも認められたがいずれも喘息リモデリングが進行した症例で顕著なresistanceの増加を伴った。IOSによる解析ではスパイロメトリーで判断されるCOPDの重症以上で有意なreactanceの呼吸性変動が認められた。もう1つの鑑別のポイントであるが、呼吸抵抗とreactanceの呼吸変動を併せて評価をすると、喘息で呼吸抵抗が顕著に増加した症例のみにreactanceの呼吸性変動がみられたのに対して、COPDでは呼吸抵抗がそれ程上昇を示さない症例においても顕著な呼吸性変動を認めることから、この両者のパターンによって鑑別が可能かもしれない。しかし、全てのCOPDがreactanceの呼吸性変動を示すわけではなく、気腫性変化の程度にも影響を受ける可能性があり、今後症例を増やして検討していきたい。では何故COPDにreactanceの呼吸変動がみられるのかという点である。これは呼気時の気道の虚脱、閉塞に起因することが示唆されており呼気時のエアートラッピングが関与していると考えられている<sup>13, 16-18</sup>。呼気時のエアートラッピングはCOPDに特徴的な現象ではないが、安静呼吸で生じる点が特徴ではないかと思われる。COPDでは肺弾性収縮圧の低下、末梢気道を開存させておく張力の減少および末梢気道病変によって重症化とともに安静呼吸下でもエアートラッピングが生じる。この現象が安静呼吸下でのreactanceの呼吸性変動を反映していると考えられる。勿論、リモデリングが進行した喘息でもエアートラッピングが生じるが、これは気道内腔の狭小化が主な原因であり気道抵抗の顕著な上昇を伴

うものと考えられる。モストグラフではこの呼吸によるresistanceおよびreactanceの変化を周波数毎にグラフに色の変化と併せて表示できる。よってこのパターンの違いによってある程度鑑別が容易となるのではと思われる。最後にresistanceおよびreactanceの呼吸性変動に関して、IOSとモストグラフとの間に軽度ではあるが解離が認められた点について、原因は不明だが、吸気相および呼気相における各々の平均の取り方が異なるためかもしれない。今後検討したい。

### 【結論】

FOT はスパイロメトリーのように努力に依存せず、安静呼吸を 30~60 秒おこなうだけでスパイロメトリーでは検出できない気道のメカニクスを調べることが可能である。また、スパイロメトリーでは気流制限を認めない喘息も異常を検知できる。さらに喘息と COPD との鑑別において周波数依存性の抵抗およびリアクタンスのパターンおよび呼吸に伴うリアクタンスの変動が有用である可能性が示唆された。

### 参考文献

1. Pride NB. Forced oscillation techniques for measuring mechanical properties of the respiratory system. *Thorax* 47: 317-320, 1992.
2. Hellinckx J, Cauberghs M, De Boeck K, Demedts M. Evaluation of impulse oscillation system: comparison with forced oscillation technique and body plethysmography. *Eur Respir J* 18: 564-570, 2001.
3. MacLeod D, Birch M. Respiratory input impedance measurement: forced oscillation methods. *Med Biol Eng Comput* 39: 505-516, 2001.
4. Van Noord JA, Clement J, van de Woestijne KP, Demedts M. Total respiratory resistance and reactance in patients with asthma, chronic bronchitis, and emphysema. *Am Rev Respir Dis* 143: 922-927, 1991.
5. Shiota S, Katoh M, Fujii M, Aoki S, Matsuoka R, Fukuchi Y. Predictive equations and the reliability of the impulse oscillatory system in Japanese adult subjects. *Respirology* 10: 310-315, 2005.
6. Hellinckx J, Cauberghs M, De Boeck K, Demedts M. Evaluation of impulse oscillation system: comparison with forced oscillation technique and body plethysmography. *Eur Respir J* 18: 564-570, 2001.
7. Oostveen E, MacLeod D, Lorino H, et al. The forced oscillation technique in clinical practice: methodology, recommendations and future developments. *Eur Respir J* 22: 1026-2041, 2003.
8. Al-Mutairi SS, Shama PN, Al-Deen JS. Impulse oscillometry: an alternative modality to the conventional pulmonary function test to categorise obstructive pulmonary disorders. *Clin Exp Med* 7: 56-64, 2007.
9. Houghton CM, Woodcock AA, Singh D. A comparison of lung function methods for assessing dose-response effects of salbutamol. *Br J Clin Pharmacol* 58: 134-141, 2004.
10. 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* 8: 52, 2007.
11. Vink GR, Arets HG, van der LJ, Ent CK. Impulse oscillometry: a measure for airway obstruction. *Pediatr Pulmonol* 35: 214-219, 2003.
  12. Lutchen KR, Jensen A, Atileh H, et al. Airway constriction pattern is a central component of asthma severity: the role of deep inspirations. *Am J Respir Crit Care Med* 164: 207-215, 2001.
  13. Dellaca RL, Santus P, Aliverti A, et al. Detection of expiratory flow limitation in COPD using the forced oscillation technique. *Eur Respir J* 23: 232-240, 2004.
  14. Dellaca RL, Rotger M, Aliverti A, Navajas D, Pedotti A, Farre R. Noninvasive detection of expiratory flow limitation in COPD patients during nasal CPAP. *Eur Respir J* 27: 983-991, 2006.
  15. Dellaca RL, Duffy N, Pompilio PP, et al. Expiratory flow limitation detected by forced oscillation and negative expiratory pressure. *Eur Respir J* 29: 363-374, 2007.
  16. Dawson SV, Elliott EA. Wave-speed limitation on expiratory flow — a unifying concept. *J Appl Physiol* 43: 498-515, 1977.
  17. O' Donnell DE, Voduc N, Fitzpatrick M, Webb KA. Effect of salmeterol on the ventilatory response to exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 24: 86-94, 2004.
  18. Koulouris NG, Dimopoulou I, Valta P, Finkelstein R, Cosio MG, Milic-Emili J. Detection of expiratory flow limitation during exercise in COPD patients. *J Appl Physiol* 82: 723-731, 1997.

# 肺線維症合併肺気腫の臨床的特徴について

信州大学医学部内科学第一講座<sup>1</sup>、信州大学医学部保健学科<sup>2</sup>  
○北口良晃<sup>1</sup> 藤本圭作<sup>2</sup> 伊東理子<sup>1</sup> 花岡正幸<sup>1</sup> 久保惠嗣<sup>1</sup>

## はじめに

1993年にHiwatariら<sup>1)</sup>は肺気腫152例中、肺線維症合併肺気腫9例を認め、全例男性で、重喫煙者であると報告している。その後、2004年に小谷ら<sup>2)</sup>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14,900症例のうち、肺気腫と特発性間質性肺炎の併存例31例(0.2%)のCT所見について報告している。86%の患者は重喫煙者で、上肺野に気腫性変化が強く、両側下肺野を中心として間質性陰影が見られ、小葉中心性肺気腫が77%に、傍隔壁性気腫が35%に認められている。間質性陰影の特徴は、蜂巣肺(honeycombing)を77%に認め、UIPパターンが多くみられた。さらに、31例の中、13例(41.9%)に肺癌を合併し、組織型としては扁平上皮癌が最も多かったと報告されている。海外においては、2005年にCottinら<sup>3)</sup>が61例の肺線維症合併肺気腫症例を報告し、43%にばち指を認め、気流制限および肺過膨張の程度に比べ、肺拡散能力が低値で、運動負荷時の低酸素血症が顕著であることが特徴的であると報告している。また、心エコー上の三尖弁逆流から推定された肺動脈圧により評価された $\text{TrPG}>47\text{mmHg}$ を肺高血圧ありと判断したところ、61例中29例(47%)に肺高血圧症を認め、予後を規定する重要な因子であると報告している。このように最近肺線維症合併肺気腫症例の特徴について国内外でまとまった報告がなされてきているが、さらにその臨床的特徴を明らかにする必要がある。COPD患者と比較して肺線維症合併肺気腫症例の臨床的特徴につき明らかにすることを目的としている。

## 対象と方法

### 対象

2004年10月～2009年6月に信州大学医学部附属病院呼吸器・感染症内科外来を受診し、肺気腫、肺線維症あるいは肺癌を疑われ胸部CT検査を施行した中で、視覚的評価法によるLAA(Low attenuation area)が25%以上の明らかな気腫性病変と、両側肺野に原因不明の間質性陰影を認める肺線維症合併肺気腫症例56症例を対象としてレトロスペクティブに臨床的検討をおこなった。また、2004年10月～2005年6月の2年間に同外来を受診し、LAAが25%以上の明らかな気腫を認めるが、間質性陰影を認めない、安定期にあるCOPD82症例を対照として臨床的な特徴を比較した。COPDの診断はGlobal Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease(GOLD)の診断基準に基づいている。膠原病、薬剤性肺障害のような他の間質性肺疾患、塵肺、過敏性肺臓炎、肺組織球症、肺リンパ脈管筋腫症、好酸球性肺炎は除外した。

### 画像所見の解析

深吸気位にて胸部CTを撮影し上肺野：大動脈弓直上レベル、中肺野：気管分岐部レベル、下肺野：右横隔膜より1～3cm上方レベルの3部位で過去の文献<sup>4)</sup>に基づいて視覚的評価法を用いてLAAをスコア化した(score 0 - %LAA<5%; score 1 - 5%≤%LAA<25%; score 2 - 25%≤%LAA<50%; score 3 - 50%≤%LAA<75%; score 4 - 75%≤%LAA)。左右・上中下肺野の6肺野のscoreを合計しグレード分類した(grade 0 - total score=0; grade 1 - total scores=1-6; grade 2 - total scores=7-12; grade 3 - total scores=13-18; grade 4 - total scores=19-24)。

Gradeが2~4、すなわちLAAが25%以上の患者を本研究の対象とした。肺線維症の所見については

thick-walled bulla, honeycombing, reticular opacities, ground-glass opacities, consolidation, traction bronchiectasis, peribronchovascular interstitial thickening および architectural distortion についてその有無を評価した。

上記の画像所見の解析、呼吸機能検査、6分間歩行試験を行い、COPDと比較した肺線維症合併肺気腫症例の臨床的特徴についてレトロスペクティブに検討した。この研究は本学の倫理委員会に承認されている。

## 結果

平均年齢は両群間に差はなく、肺線維症合併肺気腫症例では女性の1名を除いて全て男性喫煙者であった (Table 1)。肺線維症合併肺気腫症例において Body Mass Index の低下が少なかった。喫煙以外の粉塵暴露歴が25%で把握され、6名にアスベスト、5名に農薬の暴露歴を認め、COPD群と比較し有意に多くはなかった。肺線維症合併肺気腫症例において56例中26例で肺癌の合併を認め、特に扁平上皮癌が15例と最も多かった。COPD群においては82例中6例のみ肺癌合併を認め、明らかに肺線維症合併肺気腫症例で肺癌の合併率が高いという結果であった。

Table 1

	肺線維症合併肺気腫症例	COPD
number	56	82
年齢, years old	70.2±1.2	70.5±0.7
性別, 女性 / 男性	1/55	8/74
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	22.5±0.4**	20.5±0.3
喫煙歴, packs·year	58.8±3.8	59.4±3.0
粉塵暴露歴あり, n (%)	14 (25.0%)	35 (42.7%)
肺癌の合併, n (%)	26 ** (46.4%)	6 (7.3%)
扁平上皮癌	15 **	3
小細胞癌	2	0
腺癌	7	3
LCNEC	2	0

Values are mean±SEM. \*p<0.05 and \*\*p<0.01 vs. COPD.

画像所見では、肺線維症合併肺気腫症例においてLAA scoreが有意に低かった (Table 2)。傍隔壁型肺気腫が有意に多く、小葉中心性肺気腫が有意に少なかった。LAA scoreは両群ともに上肺野で大きく肺気腫は上肺野優位であった。肺線維症合併肺気腫症例における肺線維症の所見は全例下肺野に、症例によっては中肺野、上肺野にも認められ下肺野優位であることが明らかになった。

Table 2

胸部CT所見	肺線維症合併肺気腫症例 (n=56)	COPD (n=82)
LAA score	13.4±0.8**	18.9±0.7
上肺野	5.6±0.3**	6.7±0.2
中肺野	4.4±0.3**	6.2±0.2
下肺野	3.4±0.4**	5.9±0.3
肺気腫type		
centriacinar, %	16 (28.9%)**	49 (59.8%)
panacinar+centriacinar, %	10 (17.9%)*	26 (31.7%)
paraseptal, %	13 (23.2%)**	7 (8.5%)
paraseptal+centriacinar, %	17 (30.4%)**	0 (0.0%)
間質性肺炎の分布		
上肺野, n	7	NA
中肺野, n	21	NA
下肺野, n	56	NA

Values are mean±SEM. \*p<0.05 and \*\*p<0.01 vs. COPD.

上肺野: 大動脈弓直上レベル  
中肺野: 気管分枝部レベル  
下肺野: 右横隔膜より1~3 cm上方レベル

Honeycombingは73.2%、Reticular opacityは89.3%、Ground glass opacityは60.7%に認められた (Table 3)。直径が2cm以上でかつ壁が1mm以上ある嚢胞が比較的特徴的に見られ57.1%に認められた。肺線維症の組織学的診断がついた症例が8例あり3例でusual interstitial pneumonia、4例でnonspecific interstitial pneumonia、1例でdesquamative interstitial pneumoniaであった。

Table 3

肺線維症の所見について	肺線維症合併肺気腫症例 (n=56)
Thick-walled bulla, n (%)	32 (57.1%)
Honeycombing, n (%)	41 (73.2%)
Reticular opacity, n (%)	50 (89.3%)
Ground glass opacity, n (%)	34 (60.7%)
Consolidation, n (%)	5 (8.9%)
Traction bronchiectasis, n (%)	22 (39.3%)
Peribronchovascular thickening, n (%)	4 (7.1%)
Architectural distortion, n (%)	7 (12.5%)
肺線維症の組織学的診断について (n=8)	
Usual interstitial pneumonia	3
Nonspecific interstitial pneumonia	4
Desquamative interstitial pneumonia	1

呼吸機能検査では、肺線維症合併肺気腫症例において予測 1 秒量(%FEV1)、1 秒率(FEV1/FVC)が有意に高かった (Table 4)。機能的残気量(FRC)、残気量(RV)は有意に低かった。DLco は有意に低かった。気流制限、過膨張が軽度であるが、肺拡散能は著明に低下していることが明らかになった。肺線維症合併肺気腫例では KL-6 が高値を示し、CRP も軽度高値を示した。

Table 4

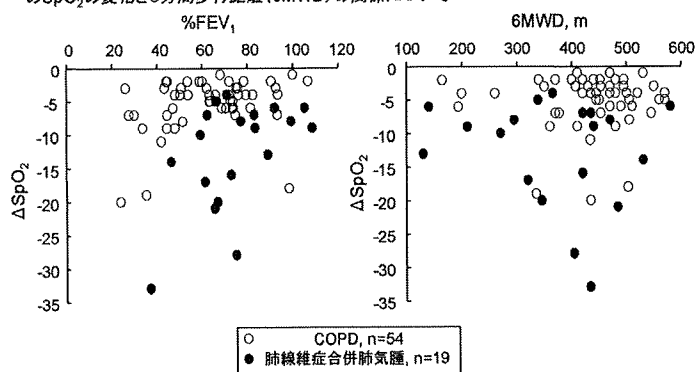
精密肺機能検査 Labo data	肺線維症合併肺気腫症例 (n=56)	COPD (n=82)
%VC, %	94.0±3.1	96.6±2.4
FEV <sub>1</sub> , % of pred.	78.3±3.0**	54.7±2.7
FEV <sub>1</sub> /FVC, %	72.1±1.8**	48.0±1.2
FRC, % of pred.	89.9±5.1**	112.5±2.7
RV, % of pred.	116.5±8.7**	181.7±5.5
RV/TLC, %	38.1±1.6**	50.5±1.1
%DLco, %	40.3±2.4**	57.7±2.2
PaO <sub>2</sub> , torr	68.2±2.1	70.0±1.3
PaCO <sub>2</sub> , torr	39.0±0.8	40.5±0.6
α 1-AT, mg/dl	163±13	190±38
CRP, mg/dl	1.1±0.3	0.5±0.1
KL-6, U/ml	1037±146	-

Values are mean±SEM. \*\*p<0.01 vs. COPD.

6 分間歩行試験をおこなった肺線維症合併肺気腫 19 例と肺線維症合併の無い肺気腫 54 例での SPO<sub>2</sub> の低下度と重症度および 6 分間歩行距離との関係を示した (Table 5)。肺線維症合併肺気腫例では線維症合併の無い群と比較して有意に desaturation が強く、同じ重症度あるいは歩行距離であっても、歩行時の SpO<sub>2</sub> 低下が顕著であった。

Table 5

6分間歩行試験の前後のSpO<sub>2</sub>の変化と予測1秒量(%FEV1)、6分間歩行試験の前後のSpO<sub>2</sub>の変化と6分間歩行距離(6MWD)の関係について



肺線維症合併肺気腫症例に合併した肺癌の特徴を示した (Table 6)。肺癌の原発部位について上葉、中葉、下葉の全部位に認められたが、上葉が最も多いという結果であった。肺気腫と肺線維症の両者が認められる領域に最も多かった。我々は 2004 年 10 月より 2009 年 6 月までに呼吸器疾患を疑われて当科外来を受診した患者を本研究の対象としたが、同期間における当科外来患者総数は 73422 名であった。そのうち肺癌と診断された症例は 858 例 (1.2%)、肺線維症合併肺気腫症例は 56 例 (0.076%)、肺線維症合併肺気腫症例で肺癌を合併した症例は 26 例 (0.035%) であった。

Table 6

肺線維症合併肺気腫症例に合併した肺癌 (n=26) について

#### 病期

stage I: 8例, stage II: 3例, stage III: 12例, stage IV: 3例

#### 原発部位

左上葉: 6例, 左舌区: 1例, 左下葉: 3例

右上葉: 8例, 右中葉: 0例, 右下葉: 8例

肺気腫領域: 9例, 肺線維症領域: 4例, 肺気腫+肺線維症領域: 13例

#### 治療

手術 15例 (葉切除 10例, 部分切除 5例),

放射線化学療法: 1例, 化学療法: 6例, 放射線治療: 1例

最善支持療法: 3例

#### 考察

肺線維症合併肺気腫症例の特徴として、呼吸機能検査では気流制限や肺の過膨張が比較的軽症にもかかわらず、肺拡散能障害が顕著で、労作時の desaturation が顕著であった。気腫性変化は上肺野に優位で傍隔壁性気腫が目立った。間質性陰影は下肺野に優位で、Honeycombing、Reticular opacity、Ground glass opacity および壁が肥厚した気腫性嚢胞を認める症例が多かった。肺癌の合併は極めて多く、半数弱に見られ、扁平上皮癌が最も多いという結果であった。

肺癌合併の頻度であるが、Nakayama<sup>5)</sup>らは COPD の患者の 1.4% に経過中肺癌を合併したと報告している。Araki<sup>6)</sup>らは特発性肺線維症の患者の剖検例において 2.3% に肺癌を合併し



ていたと報告している。本研究において肺線維症合併肺気腫症例の46.4%に肺癌合併を認めた。これらに比較すると本研究の selection bias を考慮する必要があるが、肺線維症合併肺気腫症例における肺癌の合併率は高いことが示唆される。ただし国外の報告で肺線維症合併肺気腫症例に肺癌の合併が多いという報告は検索した限りなく、人種差が影響している可能性がある。日本人は gefitinib による薬剤性肺障害が他のアジア諸国と比較して多いという報告があり<sup>7)</sup>、線維化を来しやすいという素因があると推定され、肺癌合併率の高さに影響している可能性がある。一方で WHO Mortality Database (1960-2000) に基づいた報告<sup>8)</sup> によると日本における肺癌による死亡率は諸外国に比べ特に高くなく日本において肺癌全体の頻度が高いわけではない。いずれにせよ肺癌は患者の臨床経過、予後に大いに影響するため嚴重なフォローアップが必要である。

肺線維症合併肺気腫症例が一定の割合で存在する以上、肺気腫と肺線維症に共通の発症機序が存在する可能性があると言える。1982年にはすでに動物実験で Niewoehner らは両疾患に共通の特徴があり何らかの原因による肺損傷後の修復期の回復機序において何らかの要因で肺気腫になったり特発性肺線維症になることを報告している<sup>9)</sup>。platelet-derived growth factor(PDGF)-B を成長後の肺にだけ過剰発現させたマウスでは炎症と肺気腫病変に加えて線維化病変の混在も観察されている<sup>10)</sup>。同様の現象は tumor necrosis factor(TNF)- $\alpha$  の過剰発現マウスでも報告されており<sup>11)</sup>、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。つまり、これらの報告は肺の炎症や損傷に対する修復機転としての気腫病変と線維化病変の共通基盤を示している可能性がある。IL-13<sup>12)</sup>、TGF- $\beta$ <sup>13)</sup> のトランスジェニックマウスでも、肺の線維化病

変に加えて気腫性病変も生じることが報告されており、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のではないかと考えられる。本研究の結果より肺線維症合併肺気腫症例には肺癌の合併が多いことが示唆され、肺線維症合併肺気腫の発症機序は肺癌のそれと何らかの関係がある可能性があり、今後のさらなる研究が待たれる。

## 結論

肺線維症合併肺気腫は線維化を伴わない肺気腫が優位な COPD 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。

## 参考文献

1. Hiwatari N, Shimura S, Takishima T. Pulmonary emphysema followed by pulmonary fibrosis of undetermined cause. *Respiration* 1993; 60: 354-8.
2. Odani K, Murata Y, Yoshida S. Computed Tomographic Evaluation in the Cases of Coexistence of Pulmonary Emphysema with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Danso Eizo kenkyukai Zasshi* (Japanese Journal of Tomography) 2004; 31: 25-9.
3. Cottin V, Nunes H, Brillet PY, Delaval P, Devouassoux G et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 586-93.
4. Goddard PR, Nicholson EM, Laszlo G, Watt I. Computed tomography in pulmonary emphysema. *Clin. Radiol.* 1982; 33: 379-87.

5. Nakayama M, Satoh H, Sekizawa K. Risk of cancers in COPD patients. *Chest* 2003; 123: 1775-6.
6. Araki T, Katsura H, Sawabe M, Kida K. A clinical study of idiopathic pulmonary fibrosis based on autopsy studies in elderly patients. *Intern. Med.* 2003; 42: 483-9.
7. Sekine I, Yamamoto N, Nishio K, Saijo N. Emerging ethnic differences in lung cancer therapy. *Br. J. Cancer* 2008; 99:1757-62.
8. Marugame T, Yoshimi I. Comparison of cancer mortality (lung cancer) in five countries: France, Italy, Japan, UK and USA from the WHO Mortality Database (1960-2000). *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2005; 35: 168-70.
9. Niewoehner DE, Hoidal JR. Lung fibrosis and emphysema: divergent responses to a common injury? *Science* 1982; 217: 359-60.
10. Hoyle GW, Li J, Finkelstein JB, Eisenberg T, Liu JY et al. Emphysematous lesions, inflammation, and fibrosis in the lungs of transgenic mice overexpressing platelet-derived growth factor. *Am. J. Pathol.* 1999; 154: 1763-75.
11. Lundblad LK, Thompson-Figueroa J, Leclair T, Sullivan MJ, Poynter ME et al. Tumor necrosis factor-alpha overexpression in lung disease: a single cause behind a complex phenotype. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171: 1363-70.
12. Fulkerson PC, Fischetti CA, Hassman LM, Nikolaidis NM, Rothenberg ME. Persistent effects induced by IL-13 in the lung. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2006; 35: 337-46.
13. Lee CG, Cho S, Homer RJ, Elias JA. Genetic control of transforming growth factor-beta1-induced emphysema and fibrosis in the murine lung. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2006; 3: 476-7.

# 重症喘息の機序解明：喘息死の剖検例の検討

久留米大学医学部内科学講座呼吸器・神経・膠原病内科部門

星野友昭 川山智隆 坂崎優樹 武井仁子 澤田昌典 小田華子 相澤久道

## はじめに

喘息死は吸入ステロイドの普及で減少したが未だ 3000 人近くが喘息で死亡している。40 年ほど前の DUNNILL らによる病理学的研究で喘息死においては粘液栓が大気管支 (large bronchi)、小気管支 (small bronchi) から終末細気管支、時には肺胞を塞ぐことが報告されている。この過剰な粘液栓の分泌が無気肺を引き起こすことが示唆されていた。過去の喘息死の研究のほとんどは 1960 年から 70 年代の古い研究である。加えて症例数が少ない、喫煙者を含む、症例の大半が 50 才以上の (比較的) 高齢者であるという特徴を持つ。よって過去の喘息死の研究は COPD 患者を含んでいる可能性が高い。そこで本研究は COPD を除外するため非喫煙者の喘息死患者から肺組織を得て喘息死の検討を行った。

## 対象と方法

昭和 48 年以降に久留米大学及びその関連病院で病理解剖を行った非喫煙者の 12 人の喘息死患者から肺組織を得た。肺癌切除術を施行した非喫煙者の軽症喘息 5 名及び非喫煙者 10 名の肺組織も併せて検討した。

## 結果

1) 喘息死患者の年齢は 5 から 79 才で平均は  $44.4 \pm 7.4$  才であった。興味深いことに 12 名中 5 名が 24 時間以内に死亡していた。喘息の罹患期間は 10 ヶ月から 50 年と大きく差があったが 9 名が 6 年以上の罹患期間を持っていた。14 名中 8 名が死亡時にステロイドの全身投与を受けていた。2 名のみが吸入ステロイド

beclometasone dipropionate (BDP) を使用していた。

2) 喘息死では気道への著明な炎症細胞浸潤がみられ、中枢気道だけでなく末梢気道にも平滑筋の肥大、分泌腺過形成を伴った著明な気道リモデリング、粘液栓による気道の閉塞を認めた。検討した 12 名のすべての症例で著明な気道リモデリングが認められたが、軽症喘息及び非喫煙健常人では気道のリモデリングはほとんど認めなかった。興味深いことに細気管支における著明な気道リモデリング、粘液栓による気道の閉塞といった病理像は重症 COPD 患者の末梢気道における病理像と極めて似ていた。

3) 喘息死患者の気道では非喫煙者に比べ好酸球、リンパ球と好中球が有意に増加していた。

4) 喘息死患者の気道では、CD4 陽性 T 細胞は軽症喘息と同等に非喫煙者より増加していた。一方 CD8 陽性 T 細胞は軽症喘息と非喫煙者に比べ著明に増加していた。その結果 CD4/CD8 比 0.4 と著明な低下を認めた。

## 考案

著明な気道リモデリングと粘液栓による気道の閉塞が喘息死の直接の原因と考えられた。吸入ステロイドの未使用、喘息のコントロール不良、気道への好酸球、CD8 陽性 T 細胞を含む炎症細胞浸潤は喘息死の病因に関与している可能性が示唆された。

## 結論

喘息死の病因には気道リモデリング、好酸球及び CD8 陽性 T 細胞が関与している可能性が考えられた。著明な気道リモデリング、粘液栓に

よる気道の閉塞が喘息死の直接の原因と考えられた。好酸球、CD8 陽性 T 細胞及び炎症性サイトカインは重症喘息の気道リモデリング形成に関与している可能性がある。重症喘息と重症 COPD 患者の末梢気道における気道炎症と気道リモデリング形成には共通する機序の存在が示唆された。

### 謝辞

本研究を遂行するに当たって貴重な検体を提供していただいた国立病院機構 福岡病院院長 岩永知秋先生、吉田誠先生、東福岡医療センター 川崎 雅之先生を始め多数の先生方にこの場を借りてお礼を申し上げます。

### 参考文献

- 1 O'Sullivan S, Cormican L, Faul JL, et al. Activated, cytotoxic CD8(+) T lymphocytes contribute to the pathology of asthma death. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:560-564
- 2 Imaoka H, Hoshino T, Takei S, et al. Interleukin-18 production and pulmonary function in COPD. *Eur Respir J* 2008; 31:287-297