

の程度にみられるかを観察した報告がある。Washkoらは、45歳以上の喫煙者2,416例のCT解析により、8%の例で有意な間質性異常影(ILA; interstitial lung abnormalities)を認めた。これらのILA例では肺気腫の合併は他の例より少ないものの、低吸収域を-950 HUで判定した場合は面積比で3%、-910 HUで判定した場合は10%の肺気腫を伴っていた。気流制限は対象全体の50%でみられたが、ILA例では肺気量の低下がみられたと報告した<sup>8)</sup>。図3に間質性異常影が明らかに存在したILA 194例と、間質性異常

影のなかった1,361例の呼吸機能の分布を示した。これらの対象では10~22%に間質性異常影がみられ、喫煙が気腫・気流制限とともに線維化病変の原因であることを示唆していた。ここで624例(全体の24.9%)がCOPDとしてGOLD 2~4の気流制限を有しており、そのうち10%は有意の線維化を示したことは注目すべきであろう。

図4は肺癌で切除された連続例にみられた喫煙関連病変の出現頻度を病理組織学的に検討したものである<sup>4)</sup>。喫煙に起因するとされる小葉中心性肺気腫、呼吸細気管支炎、AEFとともに喫煙が危険因子とされたUIPパターンを取り上げたが、いずれの病変も生涯喫煙量を示す喫煙指数(pack・years)と量反応関係を示し、線維化性病変の代表としてのAEFとUIPパターンが小葉中心性肺気腫ほどの頻度ではないが、喫煙を原因として発生していることが伺われる所見と考えることができる。

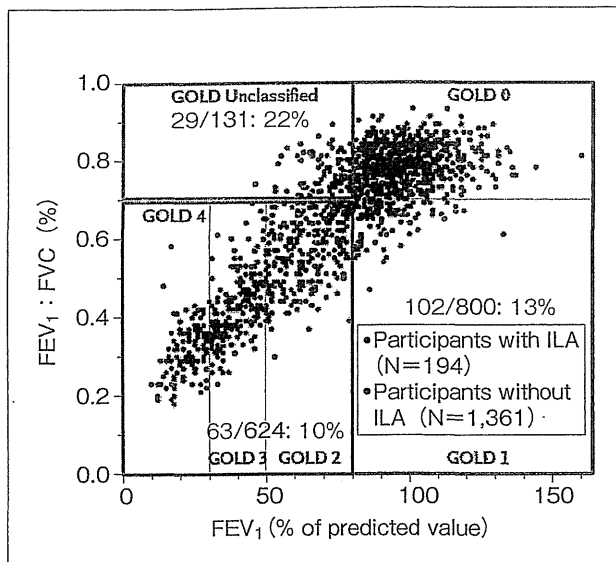


図3 45歳以上の喫煙歴のある人における呼吸機能検査(GOLD分類)と間質性異常影(ILA)の出現(文献<sup>8)</sup>より引用改変)

#### CPFEの画像所見の特徴と定義の試み

わが国で気腫と線維化の合併は古くから認識されており、肺気腫研究会(1962)では「線維化を伴う肺気腫」と定義され、また厚生省肺線維症調査研究班(1992)では「特発性間質性肺炎、非定型例(B群)」とされた。臨床現場で気腫と線維化の合併は、線維化の全くない気腫型COPD例から気腫の全くない特発性間質性肺炎例に至る間に連続的に発現する。このため、CPFEが独立した疾患

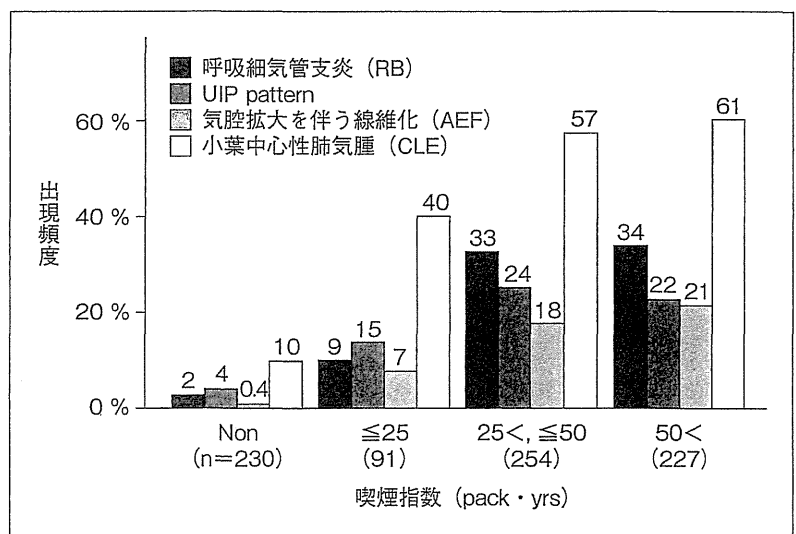


図4 肺癌切除肺にみられた喫煙関連病変の出現頻度(文献<sup>4)</sup>より引用改変)

表1 CPFEの臨床的特徴(文献<sup>1)</sup>より引用改変)

臨床的な特徴	提示された呼吸機能所見(n=61)	
1. 全例重喫煙者	Age, yrs	65±10
2. ほぼ正常な換気機能	Smoking, PY	46±27
3. 肺拡散能の低下	FVC, % pred	90±18
4. ガス交換能の低下	FEV <sub>1</sub> /FVC, %	69±13
特に運動時 SpO <sub>2</sub> 低下	DLco, % pred	37±19
5. 肺高血圧症合併	DLco/VA, % pred	46±19
6. 予後不良	PaO <sub>2</sub> at rest, Torr	63±14
	AaDO <sub>2</sub> , Torr	41±16
	6MWD, m	336±139
	-SpO <sub>2</sub> in 6MWT, %	-8.9±5.7
	PAH(≥45 mmHg), %	47%

とは考えにくい面もある。先の Washko らの報告では<sup>9)</sup>、45歳以上の喫煙者の41%がCOPDでGOLD 2以上の気流閉塞を有していたが、線維化の併存率の高いことを考えるとまだ気流閉塞は過小評価されている可能性が高い。

Cottin らのCPFEの報告ではHRCTにおいて上肺野の気腫と下肺野の線維化を合併したものと定義されたものの、その程度については画像的にも機能的にも定義されていない。ただ、CottinのCPFE例の臨床的特徴と呼吸機能所見の平均値をみると(表1)、これらの症例が気腫と線維化のいずれもがかなり高度に進行した例に限られていることがみてとれる。特にガス交換に関してはDLco, PaO<sub>2</sub>, 運動時のSpO<sub>2</sub>の低下などかなり高度であり、肺高血圧症の合併が多いこともうなずけるレベルである。そのなかにあっても換気機能検査値はほぼ正常と評価され、コホートの平均値として%FVCは90%, FEV<sub>1</sub>/FVCは69%であった。

このような報告を受けてMejiaらはIPFに合併した気腫の程度を定量評価し、病変部において肺気腫が面積比で10%以上認めるものを肺気腫合併IPFとすると、それらの症例はIPFの28%であるとした。いずれも喫煙が関与し、運動時の低酸素血症が著明で、肺高血圧症を合併し、予後が不良であった<sup>9)</sup>。IPFにおける肺気腫10%以上という基準はRyersonらのIPFにおけるCPFEの定義として受け継がれた<sup>10)</sup>。RyersonらのCPFEでも臨床像はCottinらとよく一致していたが、IPF症例のうち8%にあたる29例が



図5 CTスキャン前額像にみる病変の連続性  
上肺の気腫と下肺の線維化は連続している。%VC  
102%, FEV<sub>1</sub>/FVC 60%。

CPFEに該当していた。これらの症例では患者自身もまた主治医もIPFというよりはCOPDと認識し、短時間作用型の吸入β刺激薬や長時間作用型の吸入抗コリン薬で治療されていた。一方肺気腫が10%未満のIPF例では肺気腫のないIPFと同様であったと記載されている。この報告ではさらに上, 中, 下肺野の気腫と線維化のスコアが示されているが、上肺野であっても少なからぬ線維化がみられ、下肺野であっても気腫が存在したことを示している。

図5はわれわれの経験した症例のCTスキャン前額像である。このCTをみると上肺野の気腫優位の部分から連続的に線維化優位の下肺野へと移行しており、嚢胞化した気腫の壁の一部は肥厚している。隣接する肺野にはGGOがみられ、次第に構造改変を伴った線維化病変に変化している。

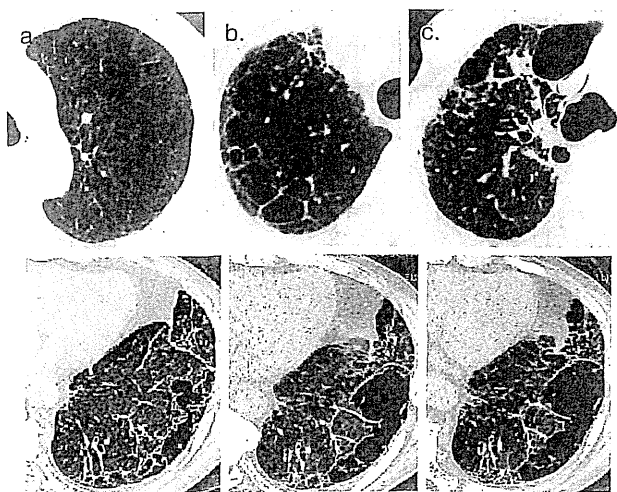


図6 気腫性/嚢胞性病変の特徴

この症例では低吸収域の面積比が高く、RyersonらのCPFEに当てはめれば肺気腫部分が10%をはるかに超えている。この症例では%VC 102%, FEV<sub>1</sub>/FVC 60%と軽度の閉塞性換気障害を示していた。ちなみに%DLcoは30%であった。

機能障害が高度でCPFEと考えられる例の画像所見はCOPDともまた気腫のない特発性間質性肺炎とも異なり、特有の所見を呈する。まず上肺野の気腫もしくは嚢胞性病変であるが、図6aでは高度の肺気腫であっても壁の一部が肥厚したり、残存する肺実質にGGOがみられる。図6bの例では嚢胞の壁がはっきりと肥厚したものを認め、その周囲にやはりGGOや蜂巣肺様の小嚢胞を伴っている。また中間領域には壁のない典型的な小葉中心性肺気腫も認める。図6cはより線維化の強い症例で、縦隔よりの嚢胞は壁が厚く、以前のCTをみると前には傍隔壁型肺気腫であったものである。一方、図6下の3枚は2005~2010年の5年間の経時的変化であるが、両側肺底部で胸膜直下の肺線維化部分の構造破壊が進行し、不整形の巨大嚢胞に進展したものである。このようにCPFEでは上肺野で肺気腫や嚢胞の周囲に間質性のGGOや壁の肥厚があって次第に気腔部分が拡大していくか、線維化の強い下肺野で蜂巣肺などが破壊性に大きな腔を形成し、経過とともに肺構造の破壊が拡大することが特徴と考えられる<sup>11)</sup>。

## CPFEの呼吸機能の特徴

CPFEの呼吸機能の特徴は既に表1に示したが、(1)スパイロメトリーは概ね正常である。(2)肺拡散能力とガス交換は障害されて運動時の低酸素血症が著しく、しばしば呼吸不全となる。(3)肺高血圧症を合併し、身体機能障害が高度で予後が不良であるなどである。スパイロメトリーが正常であることは気腫と線維化が、閉塞性障害と拘束性障害を互いに代償して見かけ上正常化するとの記載が多い。しかし、実態は喫煙が肺の損傷と炎症として作用し、肺基質の生化学的組成と構造を変化させ、そこに力学的要素が加わることによって、単一の個体で上肺の気腫と下肺の線維化を起こした結果と考えられる<sup>12)</sup>。画像で見たように、気腫の周囲まで基質の変性が起こり、気腫による弾性収縮力の低下を補っているための換気機能であろう。

拡散障害と特に運動時の低酸素血症については図7の6分間歩行試験の時のSpO<sub>2</sub>の変化として捉えることができる。一般にCOPDよりも歩行中のSpO<sub>2</sub>低下が大きいことが特徴である。この症例では安静時のSpO<sub>2</sub>は95%と正常であったが、歩行中のSpO<sub>2</sub>の最低値は83%であり、安静時から12%の低下がみられた。図7にはSpO<sub>2</sub>の連続記録と心拍数の測定を示したが、歩行中のSpO<sub>2</sub>はプローベを装着した指を前胸部にあてて動かないようにすると、付属するメモリーにSpO<sub>2</sub>を連続記録することができる。また機種によってはBluetooth通信を使ってタブレットやPCにreal timeで送信し、モニターできる機種もあり、むろんプリントアウトも可能である。運動中のSpO<sub>2</sub>は、患者が恒常状態にあるかの評価が重要であるが、このような記録から平均的な値を読み込むことで、客観性の高い評価が可能である。

運動中のSpO<sub>2</sub>低下に関しては複数の病態生理の変化が関与している(図8)。まず基本にあるのが、①気腔の拡大による気相内拡散の低下と、基質の変性や線維化に伴う拡散膜の肥厚と肺胞面積の低下による、肺拡散能力の低下である。次いで②運動に伴って心拍出量が増加し、肺内毛細管通

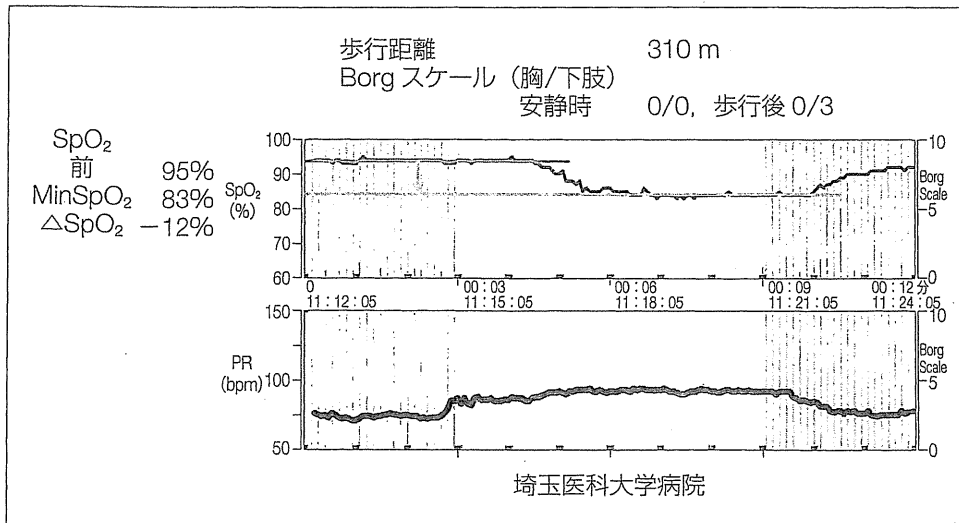


図7 6分間歩行試験の記録

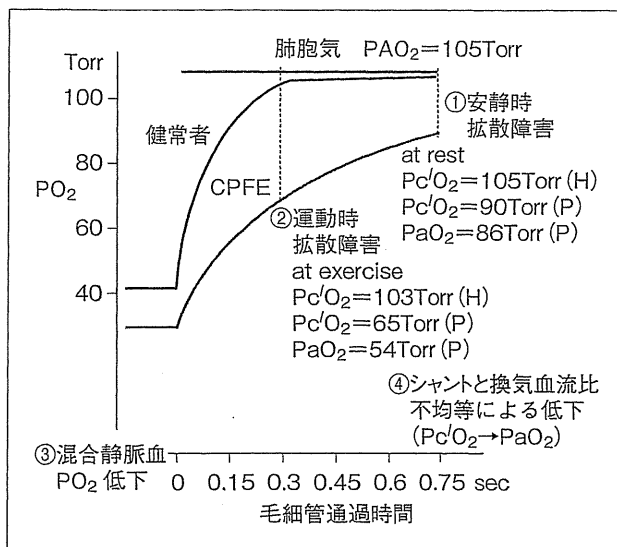


図8 CPFE例における低酸素血症の病態

①安静時拡散障害, ②運動時拡散障害, ③混合静脈血 PO<sub>2</sub>低下, ④シャントと換気血流比不均等による低下 (Pc'O<sub>2</sub>→PaO<sub>2</sub>).

過時間が短縮することによる拡散障害である。図8の(H), (P)はそれぞれ健常者とCPFE患者の値を示しており, Pc'O<sub>2</sub>は血液が肺毛細管を離れるとき (leaving) の値を示している。その後換気血流比の不均等やシャントの影響で Pc'O<sub>2</sub> から PaO<sub>2</sub> となる際に低下する。さらに③運動すると末梢組織で O<sub>2</sub> の摂取量が増加するため混合静脈血の O<sub>2</sub> 含量もしくは分圧は低下し, 肺胞での酸素化は悪化する。加えて④シャントと換気血流比の不均等分布が PaO<sub>2</sub> 低下に影響している。

COPD に比べると CPFE の運動時低酸素血症

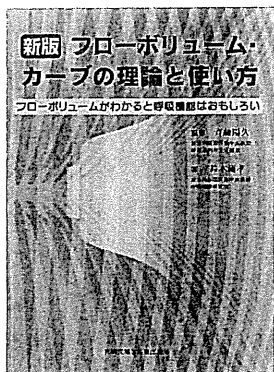
には拡散能力の低下, 線維化と肺高血圧症に関連したシャントや換気血流比の不均等などが大きく作用すると推定される。また間質性肺炎に比べると, 気相内拡散の障害, 肺胞面積の低下などの関与が推定できる。

COPD では肺高血圧症の合併は通常は軽度から中等度であるとされる。一方 CPFE では肺高血圧症を合併することが病態の特徴とされ, また予後因子であるとされる。しかし前述したように欧米での CPFE は呼吸不全に至った重篤な機能障害例に限っているため, 肺高血圧合併もおおのず多いと考えられる<sup>1,9)</sup>。CPFE で特に肺高血圧症が増加する特異的なメカニズムは知られていない。低酸素血症に比例した肺高血圧症であるとするれば, 酸素投与による治療が基本で, 血管拡張薬などによる治療には限界がある。

## 文献

- 1) Cottin V, Nunes H, Brillet PY, et al: Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct under-recognized entity. *Eur Respir J* 26:586-593, 2005
- 2) Stämpfli MR, Anderson GP: How cigarette smoke skews immune responses to promote infection, lung disease and cancer. *Nat Rev Immunol* 9:377-384, 2009
- 3) 白井 裕, 金澤 實: 気腫合併肺線維症 (CPFE). *呼吸* 31:499-507, 2012
- 4) Kawabata Y, Hoshi E, Murai K, et al: Smoking-related changes in the background lung of specimens resected for lung cancer: a semiquantitative study. *Histopathology* 53:707-714, 2008

- 5) Katzenstein AL, Mukhopadhyay S, Zanardi C, et al: Clinically occult interstitial fibrosis in smokers: classification and significance of a surprisingly common finding in lobectomy specimens. Human Pathol 41: 316-325, 2010
- 6) Gauldie J, Kolb M, Ask K, et al: Smad3 signaling involved in pulmonary fibrosis and emphysema. Proc Am Thorac Soc 3: 696-702, 2006
- 7) Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al: An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. Am J Respir Crit Care Med 183: 788-824, 2011
- 8) Washko GR, Hunninghake GM, Fernandez IE, et al: Lung volumes and emphysema in smokers with Interstitial lung abnormalities. N Engl J Med 364: 897-906, 2011
- 9) Mejía M, Carrillo G, Rojas-Serrano J, et al: Idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema: decreased survival associated with severe pulmonary arterial hypertension. Chest 136: 10-15, 2009
- 10) Ryerson CJ, Hartman T, Elicker BM, et al: Clinical features and outcomes in combined pulmonary fibrosis and emphysema in idiopathic pulmonary fibrosis. Chest 144: 234-240, 2013
- 11) Sakai F, Tominaga J, Kaga A, et al: Imaging diagnosis of interstitial pneumonia with emphysema (Combined pulmonary fibrosis and emphysema). Pulm Med 2012: 816541, 2012
- 12) Suki B, Bates JH: Extracellular matrix mechanics in lung parenchymal diseases. Respir Physiol Neurobiol 163: 33-43, 2008



**新版**  
**フローボリューム  
 ・カーブの理論  
 と使い方**

フローボリュームがわかると呼吸機能はおもしろい

監修 **斉藤陽久**  
 総合病院国保旭中央病院呼吸器内科  
 著 **鈴木範孝**  
 総合病院国保旭中央病院診療技術部  
 中央検査科

慢性閉塞性肺疾患 (COPD), 気管支喘息, 特発性肺線維症などの病態把握に重要なフローボリューム曲線を基礎から最新の理論, 臨床実例まで網羅。

B5判・144頁・  
 定価 (本体 4,300 円+税)

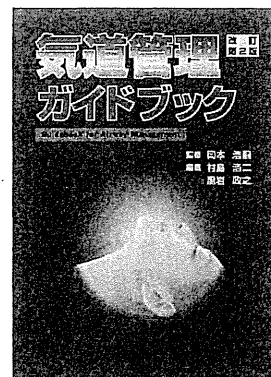
**新刊** **改訂第2版**  
**気道管理  
 ガイドブック**  
 Guidebook for Airway Management

発売中!

監修 **岡本浩嗣**  
 北里大学医学部麻酔科学  
 編集 **村島浩二**  
 九州厚生年金病院麻酔科  
**黒岩政之**  
 北里大学医学部  
 救命救急医学

気道管理学の講義とトレーニングを主体とした AMCA コースのインストラクターが中心になって教科書としてまとめた実践的ガイドブック。時代の進化に対応した器具, 新しい概念に重点を置いて改訂。

B5判・368頁・  
 定価 (本体 6,200 円+税)



〒106-0047 東京都港区南麻布 2 丁目 8 番 18 号  
 電話 (03) 3798-3315 FAX (03) 3798-3096

**真興交易(株)医書出版部**

URL: <http://www.sshinko.com>  
 E-mail: [info@sshinko.com](mailto:info@sshinko.com)

## 多発肺結節影にて発症したmethotrexate (MTX) 関連リンパ増殖性疾患の1例

太田 浩世<sup>1)</sup> 児山 紀子<sup>1)</sup> 中村 篤宏<sup>1)</sup> 松田 昌之<sup>1)</sup>  
山本 佳文<sup>1)</sup> 友田 恒一<sup>1)</sup> 吉川 雅則<sup>1)</sup> 木村 弘<sup>1)</sup>  
榎本 泰典<sup>2)</sup> 大林 千穂<sup>2)</sup>

### 要 旨

70歳，女性．68歳より関節リウマチに対してMTX内服治療を開始された．治療経過中の胸部CTにおいて両側肺に多発する結節影を認めたため，当科を受診した．CTガイド下生検による組織診断と，血中EBV DNA定量が高値であったことから，MTX関連リンパ増殖性疾患と診断した．MTX内服中止により腫瘍縮小効果が得られた．MTX関連リンパ増殖性疾患におけるリンパ節外病変の症例で，本症例のように肺に局限して発生することは稀であるといわれており，一例を報告する．

[日内会誌 102:2676~2678, 2013]

**Key words** MTX関連リンパ増殖性疾患，関節リウマチ，EBV

### 症 例

患者：70歳，女性．主訴：特記事項なし．既往歴：60歳より高血圧，関節リウマチにて治療開始．家族歴：特記事項なし．生活歴：タバコ5本/日 47歳～55歳，アルコール 焼酎1合/日．現病歴：60歳より関節リウマチと診断され，内服治療を開始した．68歳よりmethotrexate (MTX) 8mg/週内服による治療を開始した．定期検査として2011年8月に胸部CTを行ったところ，両側下葉に結節影を複数個認めた．9月末に再検したところ陰影の増大傾向を認めたため，

10月初旬に当科を紹介受診した．来院時現症：身長155cm，体重50kg，体温35.5℃，血圧120/60mmHg，脈拍64回/分，整．一般身体所見に特記事項なし．呼吸音は清．入院時検査所見：血算に異常所見を認めない．CRP 0.2mg/dl，TP 7.5g/dl，AST 24IU/l，ALT 17IU/l，LDH 215IU/l，CK 75IU/l，ALP 168IU/l， $\gamma$ -GTP 32IU/l，UA 6.8mg/dl，BUN 16mg/dl，CRE 0.68mg/dl，KL-6 234U/ml，抗MMP-3抗体130ng/ml，CEA 3.2ng/ml，CA19-9 37U/ml，CA125 13U/ml，sIL2-R 401U/ml，クリプトコッカス抗原陰性，EB抗VCA IgG 640倍，EB抗VCA IgM <10倍，EB抗EBNA抗体40倍，EBV EA-DR

[第197回近畿地方会 (2012/06/09) 推薦][受稿2013/03/27, 採用2013/07/08]

<sup>1)</sup> 奈良県立医科大学内科学第二講座，<sup>2)</sup> 同 病理診断学講座

Case Report ; A case of methotrexate-associated lymphoproliferative disorders caused with multiple lung nodules.

Hiroyo Ota<sup>1)</sup>, Noriko Koyama<sup>1)</sup>, Atsuhiko Nakamura<sup>1)</sup>, Masayuki Matsuda<sup>1)</sup>, Yoshifumi Yamamoto<sup>1)</sup>, Koichi Tomoda<sup>1)</sup>, Masanori Yoshikawa<sup>1)</sup>, Hiroshi Kimura<sup>1)</sup>, Yasunori Enomoto<sup>2)</sup> and Chiho Obayashi<sup>2)</sup> : <sup>1)</sup>Second Department of Internal Medicine, Nara Medical University, Japan and <sup>2)</sup>Pathology Section of Nara Medical University, Japan.

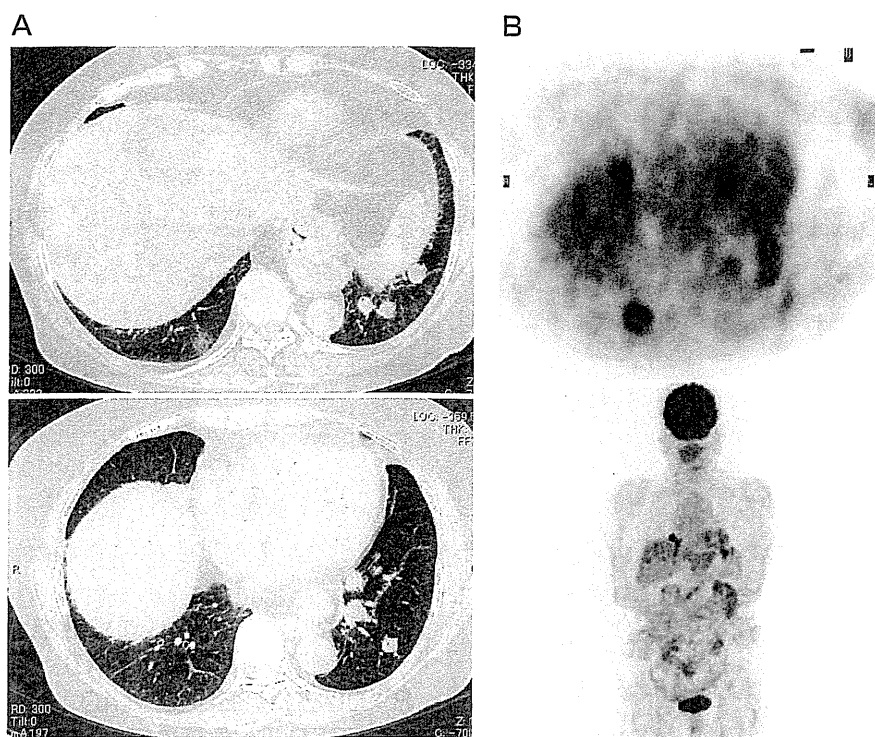


図 1. 画像所見

A : 胸部単純CT肺野条件 : 多発結節 B : FDG-PET : 結節影に一致した  
取り込み亢進

IgG 20 倍, EBV DNA定量  $3.4 \times 10^3$  コピー, 動脈血液ガス分析 (室内気) PaO<sub>2</sub> 70.7 torr, PaCO<sub>2</sub> 35.8 torr, pH7.440.

画像所見では胸部CTにて右中葉, 両下葉に1~2 cm大の造影効果がやや不均一な結節影の多発を認めた (図 1). FDG-PETにおいて肺野の結節影に一致して明瞭なFDGの取り込みを認めた. 肺野以外には明らかなFDGの集積は認めなかった.

### 臨床経過

右下葉の腫瘤影についてCTガイド下生検を施行した. 組織学的に, 形質細胞, 好中球, 好酸球の浸潤とともに小型~中型, 一部大型のリンパ球様細胞の増殖を認めた (図 2). これらのリンパ球様細胞はCD20 陽性, EBER-ISH陽性でありEBV関連リンパ増殖性肺疾患と診断した. ま

た, 血液検査にてEBV-DNAの上昇を認め, 本症例ではMTXの内服歴があることからMTX関連リンパ増殖性疾患と診断した. MTX内服を中止したところ, 3カ月の経過で腫瘤影の消失を認めた.

### 考 察

1991年EllmanらがMTX投与中の関節リウマチ患者に発症したリンパ腫を報告<sup>1)</sup>して以来, 近年MTX関連リンパ増殖性疾患methotrexate-associated lymphoproliferative disorders (MTX-LPD) として注目されている. 本症例の発症機序についてはMTXの投与により免疫抑制状態となり, EBV感染細胞の増殖が起こると考えられ<sup>2)</sup>, 他の免疫抑制薬としてインフリキシマブ, アダリムマブ, エタネルセプトでも同様の病態が発生しうるため, 造血器腫瘍のWHO分類第4版で

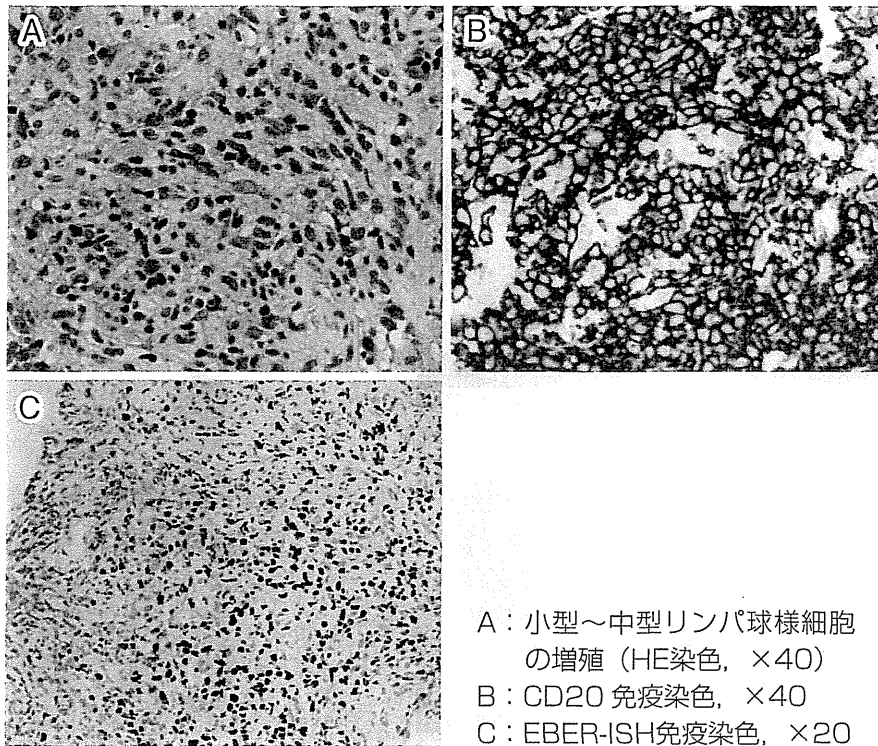


図 2. 肺生検病理所見

は“他の医原性免疫不全関連リンパ増殖性疾患”として分類されることとなった<sup>3)</sup>。MTX-LPDでは節外病変の頻度は40%程度と報告されており<sup>4,5)</sup>、好発部位は皮膚、筋肉、消化管、唾液腺、肝臓など多彩だが、本症例のように肺に局限して発生することは稀である。EBV陽性例では60%、陰性例では40%でMTX中止により自然寛解したとの報告があり<sup>6)</sup>、本症例でもMTX中止後に病変の自然消退を認めた。自然退縮してもその後再燃についての報告<sup>7,8)</sup>もあり、今後引き続き経過観察が必要である。

謝辞：本症例の病理組織学的検討と丁寧なご指導を賜りました、関西医療大学教授中峯寛和先生に深謝いたします。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

1) Ellman MH, et al: Lymphoma developing in a patient with rheumatoid arthritis taking low dose weekly

methotrexate. *J Rheumatol* 18: 1741-1743, 1991.  
 2) 橋本 篤, 他: メトトレキサート投与中の関節リウマチ患者に発症した悪性リンパ腫の2例. *新薬と臨床* 55: 1896-1903, 2006.  
 3) 直江知樹, 他編: WHO血液腫瘍分類~WHO分類2008をうまく活用するために~. 医薬ジャーナル社, 2010.  
 4) Harris NI, et al: Methotrexate-associated lymphoproliferative disorders. *World Health Organization Classification of Tumors, ed. Pathology and genetics of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues*, LARC Press, 2001, 270-271.  
 5) 中峯寛和, 他: リンパ節非腫瘍性疾患のみかたII, 近い将来, 私たちが遭遇する機会が増えると思われる疾患 メトトレキサート (MTX) 関連リンパ増殖性疾患. *病理と臨床* 25: 251-257, 2007.  
 6) 鈴木靖夫, 他: メトトレキサート (MTX) により誘発されるリンパ増殖性疾患. *リウマチ科* 28: 498-506, 2002.  
 7) Kuramoto R, et al: FDG PET/CT in a patient with spontaneous remission of methotrexate-associated lymphoproliferative disorders after interruption of methotrexate. *Clin Nucl Med* 36: 582-583, 2011.  
 8) Minamimoto R, et al: Clinical role of FDG PET/CT for methotrexate-related malignant lymphoma. *Clin Nucl Med* 36: 533-537, 2011.



# 病因・病態生理・併存症・合併症

木村 弘\* 吉川雅則\*

## Summary

COPD 患者ではタバコ煙などの有害物質による気道や肺の炎症反応が増強している。酸化ストレスや過剰なプロテアーゼ、肺胞細胞のアポトーシスなどによって COPD に特徴的な病理学的変化が引き起こされる。基本的病態である気流閉塞と動的肺過膨張、ガス交換障害、気道粘液の産生増加、肺高血圧症が労作呼吸困難や咳、痰などの臨床症状の原因となる。また、肺の合併症だけではなく、さまざまな全身の併存疾患を伴う全身性疾患であることを念頭において病態の評価や管理を行う必要がある。

**Key words** ▶ 酸化ストレス, プロテアーゼ・アンチプロテアーゼ不均衡, 気流閉塞, 動的肺過膨張, 併存症/oxidative stress, proteinase/antiproteinase imbalance, airflow limitation, dynamic hyperinflation, comorbidities

## はじめに

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 4 版<sup>1)</sup>では、最近の知見をふまえたアップデートがなされ、各章の構成にも若干の変更が加えられている。本稿では「病因」, 「病態生理」, 「全身の併存疾患, 合併疾患」, 「肺の合併症」について、第 4 版における内容を紹介し、改訂のポイントおよび Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2012<sup>2)</sup>との比較も交えて記述する。

## 病因

改訂のポイント: 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, 炎症細胞と炎症メディエータの関与に加えて、第 4 版ではアポトーシスの項目が追記されている。近年、肺の血管内皮細胞や上皮細胞のアポトーシスが気腫性病変の形成に関与することが注目されている。GOLD では、COPD と喘息では肺の炎症に関わる細胞や炎症性メディエータが異なり、生理学的な影響、症状、治療反応性に違いが生じること、COPD 患者にも喘息の特徴を伴う例も存在することが記載されている。

\* 奈良県立医科大学内科学第二講座 (〒634-8522 奈良県橿原市四条町 840)

## 1 タバコ煙と COPD

COPD の主な原因物質はタバコ煙である。本来、吸入されたタバコ煙などの有害粒子は肺の炎症を誘発するが、COPD 患者ではこの炎症反応が増強し、慢性化している。さらに、禁煙後も炎症は持続することが明らかにされているが詳細なメカニズムは不明である<sup>3)</sup>。タバコ煙に対する肺の炎症反応の増強には遺伝的素因が関与している。炎症の持続によって惹起される肺胞組織の破壊（肺気腫）、正常な修復・防御メカニズムの阻害に基づく末梢気道の線維化が COPD の発症につながる。酸化ストレスや過剰なプロテアーゼによって COPD に特徴的な病理学的変化が引き起こされる。

## 2 酸化ストレス

酸化ストレスは COPD の重要な発症メカニズムのひとつである。COPD 患者の気道や肺および循環系で、過酸化水素 ( $H_2O_2$ )、一酸化窒素 (NO)、8-イソプロスタンなどの脂質過酸化物質、ニトロチロシンなどのオキシダントや窒素酸化物が増加しており、増悪時には酸化ストレスはさらに増悪する。このような酸化ストレスはオキシダントとアンチオキシダントの均衡が破綻することにより引き起こされる。オキシダントはタバコ煙やほかの吸入粒子により生成され活性化されたマクロファージや好中球などの炎症細胞からも産生される。気道にはオキシダントの作用に拮抗するアンチオキシダントとしてスーパーオキシドジスムターゼ、カタラーゼ、グルタチオンペルオキシダーゼなどが存在する。COPD ではアンチオキシダントが減少、あるいは増

加していても過剰なオキシダントにより不均衡が生じている。その一因としてさまざまなアンチオキシダント遺伝子の発現を促進する転写因子である nuclear factor E2-related factor 2 (Nrf2) の活性低下が考えられている<sup>4)</sup>。

酸化ストレスは炎症性遺伝子の活性化、アンチプロテアーゼの不活化、粘液分泌や血管透過性の亢進などを引き起こす。また、酸化ストレスによるヒストン脱アセチル化酵素 (histone deacetylase : HDAC) の低下は、炎症性遺伝子の発現増強やステロイドの抗炎症作用の抑制に関与している<sup>5)</sup>。

## 3 プロテアーゼ・アンチプロテアーゼ不均衡

COPD 患者ではプロテアーゼとアンチプロテアーゼの均衡が破綻し、プロテアーゼ優位に傾くことによって肺胞の破壊が生じるとする仮説である<sup>6)</sup>。プロテアーゼの生成・活性化の促進とアンチプロテアーゼの不活性化・生成抑制という 2 つの機序が想定される。COPD 患者の炎症細胞や上皮細胞からは種々のプロテアーゼが放出される (表 1)。特にエラスターゼ活性のあるプロテアーゼによりエラスチン (肺胞を構成する主要な結合組織) が破壊されると気腫性病変が形成される。

エラスターゼ活性のあるプロテアーゼには、好中球エラスターゼ、カテプシン、プロテアーゼ 3、マトリックスメタロプロテイナーゼ (matrix metalloproteinase : MMP) などが含まれる。気道や肺にはアンチプロテアーゼである  $\alpha_1$  アンチトリプシン、分泌型ロイコプロテアーゼインヒビター (secretory leuko-protease inhibitor : SLPI)、MMP 阻害物質 (tissue inhibitor of metalloproteinase : TIMP) などが存在するが、プロテアーゼ活性がアン

表 1 COPD に関与するプロテアーゼとアンチプロテアーゼ

プロテアーゼ増加	アンチプロテアーゼ減少
好中球エラスターゼ	$\alpha$ 1 アンチトリプシン
カテプシン G	$\alpha$ 1 アンチキモトリプシン
プロテアーゼ 3	分泌型ロイコプロテアーゼインヒビター (SLPI)
カテプシン B, K, L, S	エラフィン
MMP-8, -9, -12	シスタチン
	MMP 阻害因子 1-4 (TIMP1-4)

〔日本呼吸器学会 COPD ガイドライン第 4 版作成委員会. 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 4 版. 東京: メディカルレビュー社, 2013 より引用〕

チプロテアーゼ活性を凌駕している。

なお, COPD 患者の血中には抗エラスチン抗体が検出されることから, COPD をエラスチンに対する自己免疫疾患とする仮説も提唱されている。

#### 4 炎症細胞と炎症メディエータ

COPD の炎症には好中球, マクロファージ, リンパ球などが関与している<sup>7)</sup>。喫煙者の COPD では CD8<sup>+</sup> リンパ球 (細胞毒性 T 細胞) の増加がみられる。炎症細胞や上皮細胞はケモカイン (LTB<sub>4</sub>, IL-8 など) やサイトカイン (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 など) などの炎症性メディエータを産生して炎症反応を増強するとともに, プロテアーゼやオキシダントを放出して気道や肺を傷害する<sup>8)</sup>。さらに, TGF- $\beta$  などの成長因子を産生して組織のリモデリングの原因となる。

#### 5 アポトーシス

アポトーシスは生体内でコントロールされた細胞死であり, 通常, 肺内ではアポトーシスに陥った細胞をほとんど認めない。1990 年代後半に Aoshiba および Nagai によって, 肺気腫における肺胞細胞のアポトーシスの関与が仮説として初めて提唱され, その後ヒトの

肺で立証された<sup>9)</sup>。血管内皮細胞増殖因子 (vascular endothelial growth factor: VEGF) のレセプターの阻害物質により血管内皮細胞のアポトーシスが惹起され, 肺の炎症を伴わずに肺気腫を呈するラットモデルが報告された<sup>10)</sup>。一方, VEGF の阻害自体が酸化ストレスとなり得ることが報告されている。アポトーシスを引き起こす機序の違い, あるいはアポトーシスに続く炎症細胞浸潤の有無, 基質の破壊など複雑なメカニズムが存在していると考えられる。

### 病態生理

改訂ポイント: COPD の主たる病態生理として, 気流閉塞と動的肺過膨張, ガス交換障害, 気道粘液の産生増加, 肺高血圧症が挙げられる (図 1)。第 4 版においては気流閉塞を伴わない慢性気管支炎, 肺気腫について言及し, COPD とは異なる病態であることを明記している。咳嗽, 喀痰という臨床症状で定義されている「慢性気管支炎」のすべてが COPD ではなく, 定義上 COPD の診断には気流閉塞の存在が必須である。COPD ではない「単純性慢性気管支炎」と COPD である「閉塞性慢性気管支炎」の病態は異なる。「肺気腫」

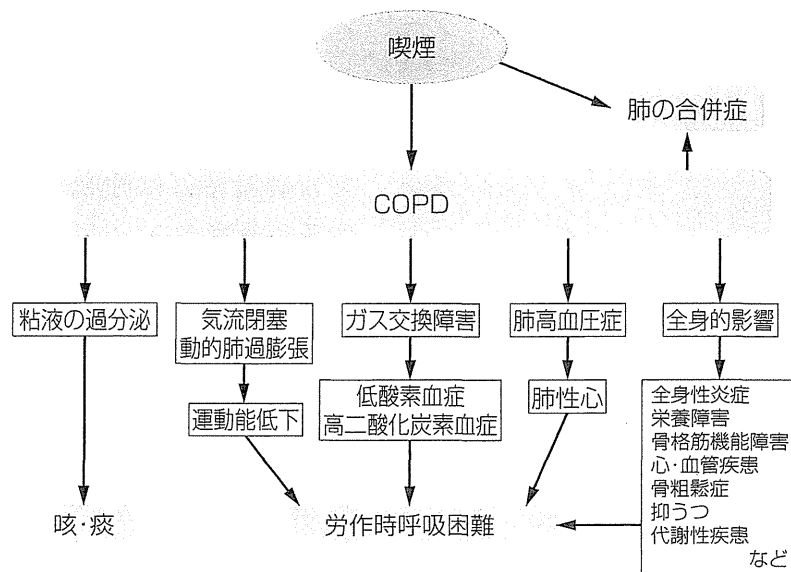


図 1 COPD の病態生理

は解剖学的な定義であり、病理学的に気腔の拡大が認められれば気腫病変があると診断される。高分解能 CT (high resolution CT: HRCT) で気腫病変ないしは嚢胞が認められる場合、すべてが COPD ではない。気流閉塞を伴う場合のみ COPD と診断され、そうでなければ CT 肺気腫ないしは肺嚢胞である。臨床症状により定義されている慢性気管支炎と病理学的に定義されている肺気腫の中で、気流閉塞を伴う場合のみが COPD と診断できる。また、今回の改訂では、合併する肺高血圧症の病因・病態について第 3 版よりも詳述されている。

GOLD では COPD の増悪が病態の悪化に及ぼす影響 (肺過膨張や低酸素血症の増悪) に関して記載している。さらに全身併存症が生活の質 (quality of life: QOL) や生存率に大きな影響をおよぼし、全身性炎症が種々の併存症を引き起こす可能性があることにも言及している。

## 1 気流閉塞と動的肺過膨張

末梢気道病変と気腫性病変の両者が気流閉塞の原因になる。COPD 患者では末梢気道における炎症細胞浸潤、壁の線維化、内腔滲出物および内腔閉塞の程度と 1 秒量との間に逆相関が認められることから<sup>11)</sup>、末梢気道の炎症性狭窄が気流閉塞の主な原因と考えられている。一方、気腫性病変は、末梢気道への肺胞接着の消失 (loss of alveolar attachment) や肺弾性収縮力の低下をもたらし気流閉塞の原因にもなるが、ガス交換障害や呼気時の空気のとらえ込み現象 (air trapping) における役割のほうが大きい。

COPD 患者では呼気時の気道抵抗の増加および肺弾性収縮力の減少により、安静時においても air trapping が生じて肺が過膨張する。肺過膨張は残気量を増加させて最大吸気量 (inspiratory capacity: IC) を減少させる。特に運動時の air trapping は動的過膨張 (dynamic hyperinflation) と呼ばれ、呼気終末肺気量 (end-expiratory lung volume: EELV)

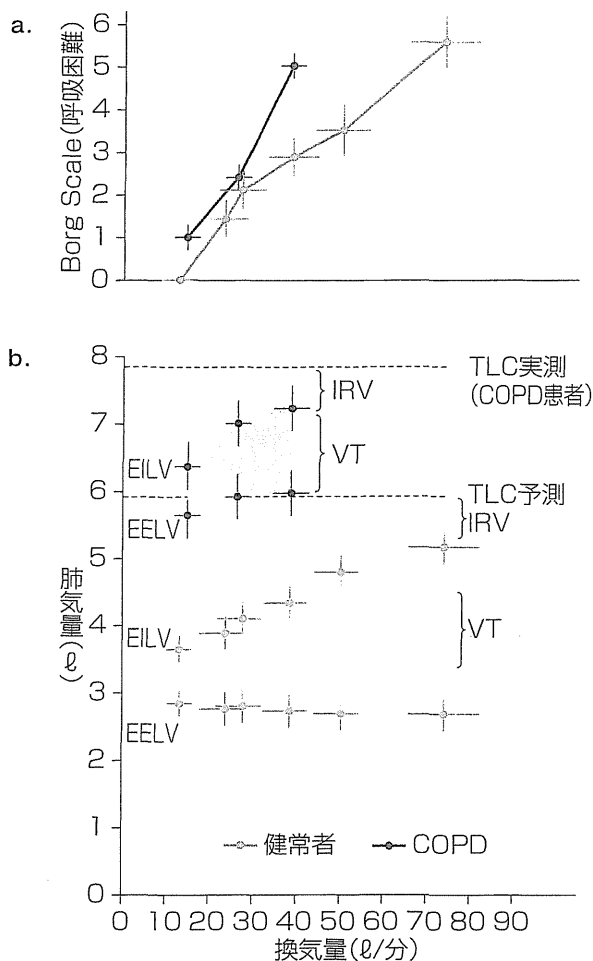


図 2 健康者および COPD 患者の運動負荷時の換気量と呼吸困難および肺気量分画

COPD 患者では健康者と同じ換気量でも呼吸困難の程度が強い (a)。労作時 (b) には呼吸数は増加するが、VT の増加は小さく、EELV が安静時にみられる呼吸器系の力学的な平衡点に達する前に吸気が開始され、健康者に比較して著しく EELV が増加する。

IRV：吸気予備量，EILV：終末吸気肺気量，VT：1 回換気量，EELV：終末呼気肺気量，TLC：全肺気量

(O'Donnell DE, Webb KA. Exertional breathlessness in patients with chronic airflow limitation. The role of lung hyperinflation. Am Rev Respir Dis 1993; 148: 1351-7 より引用)

を増加させて IC を減少させるため、労作時呼吸困難や運動能力の低下の原因になる。COPD 患者では労作時には呼気時における呼吸器系の力学的な平衡点に達する前に吸気が開始されるために、EELV が増加し動的肺

過膨張が生じる (図 2)<sup>12)</sup>。動的肺過膨張は疾患の早期から認められ、COPD の労作時呼吸困難の主たる機序と考えられている。COPD では運動時には呼吸数は増加するが 1 回換気量は健康者ほどには増加せず、逆に呼吸数の増加が呼出時間を短縮させるため、さらに EELV が増加することになる。気管支拡張薬は動的肺過膨張を軽減し、労作時呼吸困難と運動能力を改善する。

## 2 ガス交換障害

気流閉塞の各病期 (COPD の 1 つのステージ) で検討した場合は、換気障害とガス交換異常には強い関連が認められない。しかし、すべての病期を対象とすれば、換気障害が進行すると低酸素血症、高二酸化炭素血症 (肺胞低換気) の程度が悪化する。ガス交換障害の指標である肺胞気動脈血酸素分圧較差 (A-aD<sub>O<sub>2</sub></sub>) も拡大し、換気血流不均等が悪化していると考えられる<sup>13)</sup>。

## 3 気道粘液の産生増加

タバコ煙などの有害物質の刺激により、杯細胞の過形成と気管支粘膜下腺の増大が生じて粘液が過分泌される。粘液の過分泌はすべての COPD 患者にみられる現象ではないが、慢性の咳嗽、喀痰の原因になり、気流閉塞の原因にも一部関連している。粘液過分泌の機序には上皮成長因子受容体 (EGFR)、Th2 サイトカインの活性化など、さまざまなメディエーターやプロテアーゼが関与している<sup>14)</sup>。

## 4 肺高血圧症

COPD 患者に合併する肺高血圧症は、通常、軽度から中等度であり、気流閉塞、低酸

素血症の進行に伴って徐々に進行する。しかし、健常者と比較すると労作時（肺血流増加時）の肺動脈圧の上昇がより顕著にみられるのが特徴である<sup>15)</sup>。COPD の気流閉塞の進行とは独立して、平均肺動脈圧が 40 mmHg 以上の重症肺高血圧症が約 1% に認められる<sup>16)</sup>。COPD における肺高血圧症の病因としては、喫煙に対する血管壁の反応性の増大、肺泡低酸素に対する感受性増大、肺毛細血管床の破壊、肺血管床の組織学的再構築を起こす炎症性要因、特発性肺動脈性肺高血圧症（idiopathic pulmonary arterial hypertension：IPAH）の併存などが挙げられている。一部の肺血管には IPAH と同様の内膜肥厚、平滑筋を含む中膜肥厚などの肺血管壁構築の変化が生じている。肺血管壁では炎症細胞の浸潤がみられ、内皮細胞の機能不全を示唆する所見も得られている。重症肺高血圧症を伴う COPD 患者の生命予後は悪いが、予後を改善する有効な薬物療法は現時点では確立されていない。

## 全身の併存疾患，合併疾患

改訂のポイント：COPD 自体が肺以外にも全身性の影響（systemic effects）をもたらして併存症を誘発する。これらの症状は患者の重症度や QOL に影響を及ぼすことから、併存症も含めた包括的な重症度の評価と管理を行う必要がある<sup>17)</sup>。Systemic effects として、全身性炎症、栄養障害、骨格筋機能障害、心・血管疾患、骨粗鬆症、抑うつなどが挙げられ、今回の改訂から、「病態」の 1 項目としてではなく、「全身の併存疾患，合併疾患」として別個に記載されている。また、糖尿病や

メタボリックシンドロームなどの代謝性疾患が併存疾患として追記されている。

GOLD では心・血管疾患が最も高頻度であり最も重視すべき併存症としている。また、骨粗鬆症および抑うつも健康状態や予後の悪化と関連する主要な併存症であるが過少診断されることが多いと記載されている。また肺癌は軽症 COPD 患者の死因として重要であることや、感染症やメタボリックシンドローム・糖尿病についても言及している。COPD でも認められる症状を示す併存症（息切れでは心不全や肺癌，疲労感や身体活動の低下では抑うつなど）では、見落とされる可能性があることを強調している。

### 1 全身性炎症

COPD における炎症は肺局所のみならず、全身性にも認められる現象である。増悪期だけでなく、安定期の患者においても、血中の TNF- $\alpha$  や IL-6 などの炎症性メディエータや CRP が増加しており、全身性炎症を反映した所見が認められる。全身性炎症は栄養障害、骨粗鬆症、骨格筋機能障害、心・血管疾患のリスクと関連しており（図 3）<sup>1)</sup>、全身性炎症の制御を目的とした治療が必要となる。

全身性炎症の発症機序として、肺で産生された炎症性メディエータの全身への“spill-over”とする説もある<sup>18)</sup>。一方、肺局所と全身での炎症は異なった制御を受けている可能性もあり、現時点では全身性炎症の発症メカニズムは明確ではない。吸入ステロイドや経口ステロイドによる血清 CRP の低下や TNF- $\alpha$  の抑制を目的としたインフリキシマブ投与も報告されている。また、抗炎症作用を有するグレリンの 3 週間投与と呼吸リハ

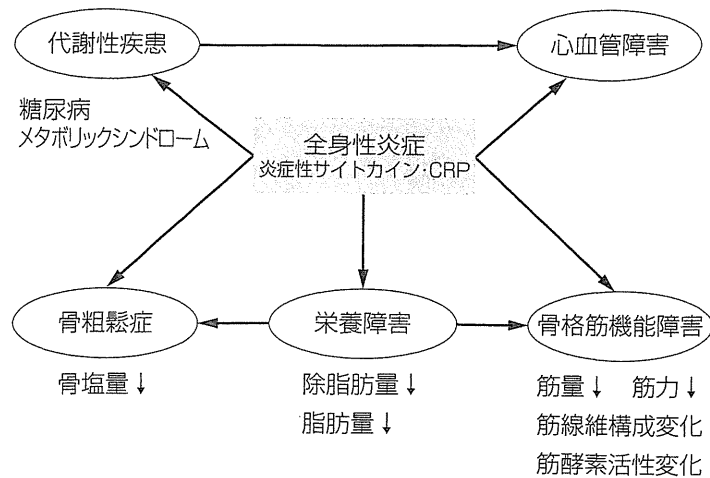


図 3 COPD の全身炎症と systemic effect  
 [日本呼吸器学会 COPD ガイドライン第 4 版作成委員会, COPD (慢性閉塞性肺疾患) 診断と治療のためのガイドライン第 4 版, 東京:メディカルレビュー社, 2013 より引用]

ビリテーションによって、6 分間歩行距離および QOL が改善すると報告<sup>19)</sup>されている。全身性炎症の機序の解明とともに治療法については今後の検討課題である。

## 2 骨粗鬆症

骨粗鬆症は脊椎の圧迫骨折や腰痛などを来し日常生活動作 (activities of daily living: ADL) や QOL を著しく低下させる。最近のメタアナリシス<sup>20)</sup>では COPD 患者の約 35% に合併するとされているが、わが国では十分な評価がなされていない。COPD の骨粗鬆症の原因として、喫煙、低酸素血症、低栄養、骨格筋量の減少、ステロイド投与 (吸入, 経口), カルシウムやビタミン D 不足など多くの要因が関与している。TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 などの炎症性サイトカインは骨におけるコラーゲン産生を抑制し、骨吸収を促進することが知られており、COPD でみられる全身性炎症が骨粗鬆症を惹起する可能性も考えられる。また、骨粗鬆症は気腫化の程度と密接に

関連する<sup>21)</sup>。

COPD 患者では骨粗鬆症の早期診断と骨量の維持や骨折の予防に留意すべきであり、活性型ビタミン D 製剤やビスフォスフォネート製剤などによる薬物治療に加えて栄養治療や運動療法による包括的アプローチが必要となる。

## 3 骨格筋機能障害

COPD では骨格筋の減少や質的变化に基づく骨格筋機能障害が認められる。下肢筋力の低下<sup>22)</sup>や下肢筋量の減少<sup>23)</sup>は運動耐容能の規定因子として重要である。COPD では I 型筋線維 (遅筋線維) の減少と II 型筋線維 (速筋線維) の増加がみられる。骨格筋での好氣的エネルギー産生に必要な酸化酵素活性が低下しており、これが運動早期における動脈血中の乳酸の上昇や運動能の低下と関連している。

血中 IL-6 や IL-8, CRP の上昇が筋力低下や運動能の低下と関連することが報告されて

いる。また、下肢運動筋において誘導型一酸化窒素合成酵素 (iNOS) や nuclear factor kappa B (NF- $\kappa$ B) の発現が亢進しており、それに基づく筋蛋白合成の減少や筋細胞のアポトーシスの誘導がみられる<sup>24)</sup>。すなわち COPD における全身性炎症は骨格筋機能障害の原因となり運動能の低下に関与する可能性がある。

#### 4 心・血管疾患

COPD では虚血性心疾患の合併率が高く、心不全も安定期の COPD 患者の約 30% に合併するとされている<sup>25)</sup>。不整脈の合併も多く、対標準 1 秒量 (%FEV<sub>1</sub>) の低下は心房細動の発症を増加させるとの報告もある。さらに脳血管障害の発症リスクと %FEV<sub>1</sub> の低下との関連も報告されている。CRP の血中濃度の上昇が心・血管疾患の合併や死亡と関連することから、全身性炎症がその原因として重視されている<sup>26)</sup>。欧米の COPD 患者では呼吸器関連の死亡について心・血管疾患が死亡原因の 20~30% を占めており、特に突然死が多い<sup>27)</sup>。心・血管疾患による死亡は軽症、中等症でその傾向が顕著に認められる<sup>28)</sup>。一方、わが国では呼吸不全死が 65~70% を占めている。わが国で心・血管疾患による死亡が少ない機序として、気腫型 COPD が多く、肺過膨張と関連して抗動脈硬化作用や抗炎症作用をもつアディポネクチンの血中濃度が上昇していることが示唆されている<sup>29)</sup>。

#### 5 消化器疾患

COPD 患者では消化性潰瘍の合併頻度が 20~40% と高率であり、その理由として低酸素血症、高二酸化炭素血症、喫煙、低栄養、

治療薬剤 (メチルキサンチン、 $\beta_2$  刺激薬、ステロイド) などの関与が想定されている。肺過膨張による横隔膜の平低化や胸郭拡大、横隔膜筋量の減少などにより下部食道括約筋の機能が低下するため、胃食道逆流症 (gastroesophageal reflux disease: GERD) を合併することがある。GERD 患者における COPD の合併は対照群 (非 GERD 患者) と比較して有意に多いことが報告されている<sup>30)</sup>。GERD の合併が増悪のリスクになる可能性が指摘されている<sup>31)</sup>。

#### 6 抑うつ

COPD 患者では高率に不安や抑うつなどの精神症状を合併する<sup>32)</sup>。その原因として、疾患の進行に伴う機能的障害や呼吸困難による日常生活の制限、さらに社会的な孤立感や疎外感などが挙げられている。不安と抑うつは患者の訴えの増加につながり、QOL を低下させるとともに、過剰な医療機関受診や薬剤使用とも関連する。また、急性増悪や死亡率との関連も報告されている<sup>33)</sup>。さらに近年、COPD と認知機能障害との関連が報告されている<sup>34)</sup>。

#### 7 代謝性疾患

COPD は糖尿病発症の危険因子であり、相対危険率が 1.5 倍との報告がみられる<sup>35)</sup>。また、半数近い COPD 患者が複数のメタボリックシンドローム (MS) の要素を持つことも指摘されている<sup>36)</sup>。全身性炎症は糖代謝異常やインスリン抵抗性を惹起し MS 発症につながるメカニズムとして重視されている。TNF- $\alpha$  の上昇と NF- $\kappa$ B の活性化は相互に炎症や酸化ストレスを増幅し、結果的にインスリン



表 2 COPD と喘息の鑑別

	COPD	喘息
発症年齢	中高年層	全年齢層
要因	喫煙、大気汚染	アレルギー、感染
アレルギー歴 家族歴	-	-~+
気道炎症に 関与する細胞	好中球 CD8 <sup>+</sup> T リンパ球 マクロファージ	好酸球 CD4 <sup>+</sup> T リンパ球
症 持続性 状 出現形態	進行性 労作性	日内変動 発作性
気流閉塞の可逆性	- (~+)	+
気道過敏性	- (~+)	+

〔日本呼吸器学会 COPD ガイドライン第 4 版作成委員会。  
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 4 版. 東京: メディカルレビュー社, 2013 より引用〕

抵抗性を生じる。これらの炎症過程は MS とともに動脈硬化を促進し心血管イベントの発症要因となる。

## 肺の合併症

改訂のポイント: 第 3 版では「病態」のひとつとして喘息の合併についてのみ記載されていたが、今回の改訂では、肺の合併症として独立し、喘息、肺癌、気腫合併肺線維症の 3 疾患について記述されている。

### 1 喘息

典型的な場合は COPD と喘息の鑑別は容易である (表 2)。しかし、高齢者喘息の中には労作時の呼吸困難を主訴とし、気管支拡張薬や高用量吸入ステロイド、経口ステロイドを使用しても常に 1 秒率 (FEV<sub>1</sub>/FVC) が 70%未満の低値を示す場合があり、鑑別は困難である。COPD 患者においても喘息でみられるような気道可逆性を呈することもまれで

はない<sup>37)</sup>。このような観点から喘息のコンポーネント (アトピー素因、発作性呼吸困難、大きな気道可逆性) と COPD のコンポーネント (喫煙歴、労作呼吸困難、不可逆的な気流閉塞) を合併している患者では、どちらとも診断することは困難であり、オーバーラップ症候群と称される<sup>38)</sup>。オーバーラップ症候群の正確な頻度は不明であるが、COPD 患者の 20~40%が喘息を合併しているとされている。オーバーラップ症候群では喘息のない COPD と比較して、QOL が悪く、増悪が高頻度で、死亡率が高く、治療費も高額になる。オーバーラップ症候群は喘息のない COPD と比較して呼吸機能の低下速度も速く、臨床的に重要な病態である<sup>39)</sup>。

### 2 肺癌

COPD における肺癌合併率は約 6~18%と推定されているが、死因の 5~38%を占めており重要な合併症である<sup>40)</sup>。肺気腫が喫煙歴や気流閉塞とは独立した肺癌のリスクと報

告<sup>41)</sup>されているが、特定の肺癌の組織型との関係は明らかにされていない。また、気流閉塞の重症度と肺癌のリスクとの関連は明確ではなく、COPD と肺癌の発症には共通の遺伝的背景や共通の分子レベルでのメカニズムが存在するという報告もみられる。CT による肺癌のスクリーニングは COPD 患者にとって有用である。しかし、肺癌で COPD を合併している場合は、外科手術においても化学療法や放射線療法などの内科的治療においても合併症などの点で問題となることが多い。

### 3 気腫合併肺線維症

気腫合併肺線維症 (combine pulmonary fibrosis and emphysema : CPFE) とは、CT で上肺野の気腫と下肺野の線維化を認めることを特徴とする臨床症候群である<sup>42)</sup>。かなり以前から両者の合併は認識されており、気腫と線維化はいずれも喫煙を外因性危険因子として共有し、それぞれの発症機序を考察するうえでも重要である。CPFE を独立した疾患として取り扱う妥当性については明確ではないが、以下に示すような特徴的な臨床像を呈する。①スパイロメトリーではおおむね正常であり、COPD として診断するうえでは線維化の合併により気流閉塞がマスクされ機能評価がしにくい。②肺拡散能力とガス交換が障害されて運動時の低酸素血症がみられ、しばしば呼吸不全となる。③喫煙と気腫を背景とすることから、感染症や動脈硬化性の生活習慣病の合併が多い。④肺高血圧症を高頻度に合併し、身体機能障害が高度で予後が不良である。⑤肺癌の合併が高頻度にみられる。CPFE のため肺癌の早期発見が困難だけでなく、手術、放射線治療、化学療法などに伴う増悪の

リスクがあり、治療が困難である。

喫煙が気腫・気流閉塞とともに線維化病変の原因であり<sup>43)</sup>、COPD と診断された患者においても下肺野における線維化の有無を確認する必要がある。間質性陰影がある場合には、HRCT や肺拡散能力など CPFE としての臨床検査を行い、肺高血圧症、感染症、肺癌などの合併に留意して診療を進める必要がある。

文献.....

- 1) 日本呼吸器学会 COPD ガイドライン第 4 版作成委員会. 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 4 版. 東京: メディカルレビュー社, 2013.
- 2) Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease, NHLBI/WHO Workshop Report. Bethesda, National Heart, Lung and Blood Institute. April, 2001 (Update 2006). GOLD wsbsite (<http://www.goldcopd.com>), 2012.
- 3) Cosio MG, Saetta M, Agusti A. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2009 ; 360 : 2445-554.
- 4) Suzuki M, Betsuyaku T, Ito Y, et al. Down-regulated NF-E2-related factor 2 in pulmonary macrophages of aged smokers and patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2008 ; 39 : 673-82.
- 5) Ito K, Ito M, Elliott WM, et al. Decreased histone deacetylase activity in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 1967-76.
- 6) Eriksson S. Pulmonary emphysema and alpha 1-antitrypsin deficiency. *Acta Med Scand* 1964 ; 175 : 197-205.
- 7) Sapay E, Stockley JA, Greenwood H, et al. Behavioral and structural differences in migrating peripheral neutrophils from patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2011 ; 183 : 1176-86.
- 8) Curtis JL, Freeman CM, Hogg JC. The immuno-

- pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease : insights from recent research. *Proc Am Thorac Soc* 2007 ; 4 : 512-21.
- 9) Segura-Valdez S, Pardo A, Gaxiola M, et al. Upregulation of gelatinases A and B, collagenases 1 and 2, and increased parenchymal cell death in COPD. *Chest* 2000 ; 117 : 684-94.
  - 10) Kasahara Y, Tudor RM, Taraseviciene-Stewart L, et al. Inhibition of VEGF receptors causes lung cell apoptosis and emphysema. *J Clin Invest* 2000 ; 106 : 1311-9.
  - 11) 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.
  - 12) O'Donnell DE, Webb KA. Exertional breathlessness in patients with chronic airflow limitation. The role of lung hyperinflation. *Am Rev Respir Dis* 1993 ; 148 : 1351-7.
  - 13) Rodríguez-Roisin R, Drakulovic M, Rodríguez DA, et al. Ventilation-perfusion imbalance and chronic obstructive pulmonary disease staging severity. *J Appl Physiol* 2009 ; 106 : 1902-8.
  - 14) Lai H, Rogers DF. New pharmacotherapy for airway mucus hypersecretion in asthma and COPD : targeting intracellular signaling pathways. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2010 ; 23 : 219-31.
  - 15) Kubo K, Ge RL, Koizumi T, et al. Pulmonary artery remodeling modifies pulmonary hypertension during exercise in severe emphysema. *Respir Physiol* 2000 ; 120 : 71-9.
  - 16) Kessler R, Faller M, Weizenblum E, et al. "National history" of pulmonary hypertension in a series of 131 patients with chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ; 164 : 219-24.
  - 17) Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al. 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.
  - 18) Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009 ; 33 : 1165-85.
  - 19) Miki K, Maekura R, Nagaya N, et al. Ghrelin treatment of cachectic patients with chronic obstructive pulmonary disease : a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *LoS One* 2012 ; 7 : e35708.
  - 20) Graat-Verboom L, Wouters EF, Smeenk FW, et al. Current status of research on osteoporosis in COPD : a systematic review. *Eur Respir J* 2009 ; 34 : 209-18.
  - 21) Ohara T, Hirai T, Muro S, et al. Relationship between pulmonary emphysema and osteoporosis assessed by CT in patients with COPD. *Chest* 2008 ; 134 : 1244-9.
  - 22) Gosselink R, Troosters T, Decramer M. Peripheral muscle weakness contributes to exercise limitation in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 ; 153 : 976-80.
  - 23) Yoshikawa M, Yoneda T, Takenaka H, et al. Distribution of muscle mass and maximal exercise performance in patients with COPD. *Chest* 2001 ; 119 : 93-8.
  - 24) Agustí A, Morla M, Sauleda J, et al. NF-kappaB activation and iNOS upregulation in skeletal muscle of patients with COPD and low body weight. *Thorax* 2004 ; 59 : 483-7.
  - 25) Rutten FH, Cramer MJ, Grobbee DE, et al. Unrecognized heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive disease. *Eur Heart J* 2005 ; 26 : 1887-94.
  - 26) Man SF, Connett JE, Anthonisen NR, et al. C-reactive protein and mortality in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2006 ; 61 : 849-53.
  - 27) Celli B, Vestobo J, Jenkins CR, et al. Sex differences in mortality and clinical expressions of patients with chronic obstructive pulmonary disease. The TORCH experience. *Am J Respir Crit Care Med* 2011 ; 183 : 317-22.
  - 28) Mannino DM, Doherty DE, So nia Buist A. Global initiative on Obstructive Lung Disease (GOLD) classification of lung disease and mortality : findings from Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Respir Med* 2006 ; 100 : 115-22.
  - 29) Tomoda K, Yoshikawa M, Itoh T, et al. Elevated circulating plasma adiponectin in underweight patients with COPD. *Chest* 2007 ; 132 : 135-40.

- 30) El-Serag HB, Sonnenberg A. Comorbid occurrence of laryngeal or pulmonary disease of esophagitis in United States military veterans. *Gastroenterology* 1997 ; 113 : 755-60.
- 31) Terada K, Muro S, Sato S, et al. Impact of gastro-oesophageal reflux disease symptoms on COPD exacerbation. *Thorax* 2008 ; 63 : 951-5.
- 32) Kunik ME, Roundy K, Veazey C, et al. Surprisingly high prevalence of anxiety and depression in chronic breathing disorders. *Chest* 2005 ; 127 : 1205-11.
- 33) 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.
- 34) Hung WW, Wisnivesky JP, Siu AL, et al. Cognitive decline among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009 ; 180 : 134-7.
- 35) Mannino DM, Thron D, Swensen A, et al. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J* 2008 ; 32 : 962-9.
- 36) Marquis K, Maltais F, Duguay V, et al. The metabolic syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil* 2005 ; 25 : 226-32.
- 37) Tashkin DP, Celli B, Decramer M, et al. Bronchodilator responsiveness in patients with COPD. *Eur Respir J* 2008 ; 31 : 742-50.
- 38) Gibson PG, Simpson JL. The overlap syndrome of asthma and COPD : what are its features and how important is it? *Thorax* 2009 ; 64 : 728-35.
- 39) Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, et al. Asthma as a risk of factor for COPD in a longitudinal study. *Chest* 2004 ; 126 : 59-65.
- 40) Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, et al. Mortality in COPD : role of comorbidities. *Eur Respir J* 2006 ; 28 : 1245-57.
- 41) Zulueta JJ, Wisnivesky JP, Henschke CI, et al. Emphysema scores predict death from COPD and lung cancer. *Chest* 2012 ; 141 : 1216-23.
- 42) Cottin V, Nunes H, Brillet PY, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema : a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J* 2005 ; 26 : 586-93.
- 43) Washko GR, Hunninghake GM, Fernandez IE, et al. Lung volumes and emphysema in smokers with interstitial lung abnormalities. *N Engl J Med* 2011 ; 364 : 897-906.

**ABSTRACT**
**Pathogenesis, Pathophysiology,  
and Comorbidities of COPD**

Hiroshi KIMURA\*, Masanori YOSHIKAWA\*

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is characterized by an enhanced chronic inflammatory response to noxious particles or gases such as cigarette smoke in the airways and lungs. Oxidative stress, excessive protease levels, and lung cell apoptosis may contribute to the pathogenesis of COPD. The pathophysiology of COPD includes airflow limitation, dynamic hyperinflation, gas exchange abnormalities, mucous hypersecretion, and pulmonary hypertension, and results in the symptoms of breathlessness, cough, and sputum production. COPD is increasingly recognized as a systemic disease with various comorbidities that have a significant impact on prognosis. Therefore, comorbidities should be actively looked for and appropriately treated if present.

(Authors')

\*Second Department of Internal Medicine, Nara Medical University, Kashihara