CORE
Metadata, citation and similar papers at core.ac.uk

東北大学機関リポジトリ
TOUR
Tohoku University Repository

慢性気道閉塞患者に対するステロイド薬の効果 -肺機能ならびに画像診断による検討-

著者	岩崎 正
号	1614
発行年	2000
URL	http://hdl.handle.net/10097/21953

氏　名（本籍）	岩　崎　　正（いわさき ただし）
学位の種類	博　士（医　学）
学位記番号	医博第　1614　号
学位授与年月日	平成 12 年 3 月 23 日
学位授与の条件	学位規則第4条第1項該当
研究科専攻	東北大学大学院医学系研究科 （博士課程）内科学系専攻
学位論文題目	慢性気道閉塞患者に対するステロイド薬の効果 －肺機能ならびに画像診断による検討－

（主　査）

論文審査委員　教授　白土邦男　　教授　高橋昭喜

教授　佐々木英忠

論　文　内　容　要　旨

【研　究　目　的】

気管支喘息（喘息）の治療においてステロイド薬は有用な薬剤であるが，慢性閉塞性肺疾患（COPD）における有用性は不明である。そこで，当科に入院したCOPD患者にステロイド薬を投与し，その効果を肺機能のみならず画像診断を用いて検討した。

【研　究　方　法】

東北大学第一内科に入院した21名の慢性に気道狭窄を有するCOPD患者を対象に，ステロイド治療を行い，治療前と治療開始4週間目の時点で肺機能検査，胸部HRCT，末梢血，喀痰中好酸球検査を行い比較検討した。治療前の検査が全て終了した後，前医の治療薬を全て中止し，まず，デキサメタゾン（DEX）を16mg/dayで5日間，その後8mg/day，4mg/day，2mg/dayを各々2日間投与した後，ベクロメサゾン1000μg/day吸入を行った。その他，テオフィリン血中濃度を10μg/ml前後に維持するようにテオフィリン製剤を投与した。ステロイド治療を開始した時点から4週間後に同様の上記の検査を行った。

HRCTの結果より得られたほぼ正接に切断された気管支について，気道壁の占める割合（%WA）とouter diameterを計測し両者間の回帰直線を算出した。各被験者の治療前後で得られた回帰直線の差をouter diameterについて積分し，面積（S）を求め画像的改善を定量的に評価した。

【研　究　結　果】

(1) ステロイド治療後におけるβ_2刺激薬吸入前の$FEV_{1.0}$値は，治療前と比較して有意な改善が認められた。また，治療前のβ_2刺激薬に対する$FEV_{1.0}$の可逆性と4週間の治療による$FEV_{1.0}$の改善量を比較すると，ステロイド治療による改善量が有意に大きかった。さらに，治療前のβ_2刺激薬吸入後の$FEV_{1.0}$値と治療後の$FEV_{1.0}$値を比較すると，20名中15名でステロイド治療後の$FEV_{1.0}$値が治療前のβ_2刺激薬吸入後の$FEV_{1.0}$値よりも明らかに高値を示した。以上より，COPD患者に対してステロイド治療が有効であった。

(2) 全被験者におけるHRCTで得られた回帰直線では，治療前と比較して%WAが低下する傾向があるが，治療後においてもコントロールである非閉塞患者の回帰直線まで改善した症例は認められなかった。Comparison of two regression interceptsによる検定を行うと，治療前後において%WAが有意に低下した被験者は9名で，有意に低下を示さなかった被験者は11名であっ

た。

(3) ステロイド治療により，%WA が有意に低下する群（＋群）としない群（－群）に分けて比較検討を行うと，治療後の $FEV_{1.0}$ の改善量は，＋群がかった。ステロイド治療後の喀痰中の好酸球（%）において，両群間に統計学的な有意差を認めたが，治療前の各肺機能のパラメータ，ならびに喀痰中と末梢血中の好酸球（%），血清 IgE 値には，いずれも有意差は認められなかった。すなわち，ステロイド治療前のいずれのパラメータからも，ステロイド治療後の%WA の改善は予測できなかった。

(4) ステロイド治療による $FEV_{1.0}$ の改善量と HRCT から得られる改善量（S）を比較すると，回帰直線に有意な相関を認めた。

以上，COPD 患者に対してステロイド治療が有効であることが肺機能で示され，その改善量は HRCT から得られる改善量（S）と相関することが認められた。

本研究で示したように，現在の診断基準では気管支喘息と診断できない COPD 患者にステロイド治療を行い，充分な $FEV_{1.0}$ の改善が得られ，結果的に気管支喘息と診断される症例が存在した。従来よりも多くのステロイド投与量で治療することがこのような COPD 患者に対して有効であり，かつ重篤な副作用も認めないことより，本投与法は臨床的に有用であることが示唆された。

HRCT を用いた評価法は，これまで限定された気道についてのみのものであった。本研究は，ステロイド治療前後の改善量を HRCT からの回帰直線を用いて定量的に評価した。今回用いた方法により，HRCT により気道系全体を定量的に評価できることが示唆された。

審査結果の要旨

慢性閉塞性肺疾患（COPD）は，慢性肺気腫（CPE）や慢性気管支炎（CB），びまん性汎細気管支炎（DPB）などを含む疾患群の総称であるが，これらの疾患基準を満たさないCOPD患者が存在する。一方，気管支喘息（喘息）は，気道炎症による慢性の疾患と定義されるが，治療によって改善しない気道壁リモデリングの存在が注目されている。疾患の定義によれば，COPD患者における気道狭窄は，喘息患者の気道狭窄に比べ，可逆性が少ないとされる。しかし，臨床的にはステロイド薬の全身投与や吸入投与がCOPD患者の気道狭窄を短期的に改善するという報告があり，喘息との鑑別が臨床的にますます重要になっている。そこで本研究では，CPEやCB，DPBの診断基準を満たさない，慢性的に気道閉塞を示す患者にステロイド薬を投与し，本治療に対する反応を，肺機能並びに画像診断を用いて検討した。

本療法により，$FEV_{1.0}$は統計学的に有意に改善し，治療後の$\%FEV_{1.0}$が90%以上を示した患者が10名存在したが，200ml以下の改善しか示さなかった患者が3名存在した。さらに，本療法前のβ_2刺激薬に対する$FEV_{1.0}$の改善量と本療法4週後の$FEV_{1.0}$の改善量を比較すると，両者間に相関はなく，本療法による改善が優れていた。したがって，本療法の有用性が証明された。また，本療法に対する反応が不良な患者では，その原因が気道壁リモデリングの結果であるか否かについては今後の研究を待たねばならない。

近年computed tomography（CT）を用いた非侵襲的な気道系の評価法が検討され，最近ではhigh resolution CT（HRCT）による気道壁の厚さを定量的に評価する試みもなされている。しかしながら，これらの報告はいずれもある特定の気道における評価であり，患者個々の気道全体を評価した報告はなく，また，肺機能との比較検討した報告もない。そこで本研究では，HRCT画像上の気道外径と%Wall areaより回帰直線を求め，本療法前後における回帰直線を，comparison of two regression interceptsという統計学的手法を用いて，同一被験者の治療前後の気道壁面積の変化の比較検討を可能にした点，また両回帰直線を気道外径4mmから10mmで積分し，CT上の改善を定量評価可能にした点は独創的であり，かつ臨床的に意義がある。尚，HRCTより求めた面積は$FEV_{1.0}$の改善量と有意に相関した。

以上，本研究は慢性的に気道狭窄を示す患者に対してステロイド療法が有用であることを肺機能とHRCTを用いた画像上で示すと共に，HRCTでの気道壁解析に新しい評価法を導入したものであり，その臨床的意義は高い。よって本研究は学位論文に値すると考える。