

氏名	山崎明子
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	甲第1119号
学位授与の日付	平成29年3月12日
学位論文題名	Analysis of respiratory function and respiratory impedance in elderly patients with fixed airflow obstruction 「固定気流障害を有する高齢者における呼吸機能および呼吸impedanceの解析」 Fujita Medical Journal(in press)
指導教授	堀口高彦
論文審査委員	主査 教授 今泉和良 副査 教授 外山宏 教授 星川康

論文内容の要旨

【背景】 閉塞性換気障害を示す代表的な呼吸器疾患に気管支喘息と慢性閉塞性肺疾患(COPD)があり、さらに近年Asthma-COPD Overlap Syndrome(ACOS)が注目されているが、病態に不明な点も多い。

本研究では、閉塞性換気障害を示す病態解析の試みとして、疾患単位ではなく固定性気流閉塞を呈する喫煙者の呼吸機能および呼吸インピーダンスの解析を行った。

【対象と方法】 10pack/year以上の喫煙歴を有し、気管支拡張薬投与後の1秒率が70%未満の固定性気流閉塞を呈し、肺気腫を除く器質的呼吸器疾患を除外した症例を対象に呼吸機能、呼吸インピーダンスを測定し、さらに肺拡散能(DLCO(% predicted))と気管支拡張薬吸入に対する気道反応性で以下の4つのフェノタイプに分類し比較検討を行った。気道反応性は気管支拡張薬(短時間作用性 β 2刺激薬)吸入後のFEV1、PEF、 $V \cdot 25/Ht$ 、MMFのいずれかが12%以上改善したものを気道反応性ありとした。群1: DLCO(% predicted) < 80%・気道反応性なし、群2: DLCO(% predicted) < 80%・気道反応性あり、群3: DLCO(% predicted) \geq 80%・気道反応性なし、群4: DLCO(% predicted) \geq 80%・気道反応性あり。

本研究は藤田保健衛生大学疫学・臨床研究倫理審査委員会(HM16-023)で承認され、全例に文書で同意を得た。

【結果と考察】症例数は38例(男性36例、女性2例)で、喫煙25例、禁煙13例、疾患の内訳は、本研究前の主治医診断で喘息7例、COPD 24例、ACOS 7例であった。FEV1(% predicted)とR5、R20、R5-R20に有意な相関を認め、R20に比しR5、R5-R20でより強い相関を認めた。COPDと同様に病変の主座が末梢気道にある可能性が示唆された。またFEV1(% predicted)と呼気気流制限の指標とされる $\Delta X5$ に有意な相関を認め、特に末梢気道でのエアートラッ

ピングの影響が示唆された。

フェノタイプ別の比較検討で、拡散能は低値であるが気道反応性を有する群2の、FEV1/FVCや $\Delta X5$ が他の群に比し悪化している傾向を認めた。ACOS症例は喘息やCOPD単独症例に比べて、重症度が高く、肺機能の悪化速度も速いとされており、群2のCOPD症例の中にACOSが多数混在している可能性が示唆された。この結果より、群2は群1と比較して、気道反応性があり喘息素因を有しているものの吸入ステロイド薬(ICS)が十分量投与されていない、治療不十分な状態である可能性が示唆された。この考察をもとに、群2症例にICSを追加・増量し治療効果を検討した。同意が得られた3症例にICSを追加・増量の治療介入前と8週間後の肺機能および呼吸インピーダンスを比較検討した。本研究前の診断は全例COPDで、介入前にICSが投与されていたのは症例3のみであった。ICS追加・増量後に、FEV1や呼吸impedanceの改善する症例を認め、本研究前の診断がCOPDとされていた症例が、実はACOSであり、ICSに反応が見られた可能性が示唆された。国際的なガイドランでもACOSに対してICSによる積極的な治療が推奨されており、今後症例を増やして検討する必要があると考えられた。また本研究の対象は高齢者であり、成人一般に適用されるかどうかは不明である。今後は対象年齢層を広げ、罹病期間も考慮した検討も必要と考えられた。

【結語】 固定性気流閉塞症例を様々なアプローチで検討することは、その病態のさらなる解明に有用であると考えられた。

論文審査結果の要旨

固定性気流閉塞をきたす代表的な疾患に、COPD、重症喘息、ACOSがあるが、鑑別は困難な場合が多い。さらに、第一選択となる治療薬や治療のステップアップ方法も異なるため、治療計画に難渋することもしばしばである。

本研究は、気流閉塞を呈する喫煙者の病態を、疾患単位ではなく固定性気流閉塞という病態単位で呼吸機能、呼吸インピーダンスの解析から解明することを目的としている。その結果、FEV1(% predicted)とR5-R20でより強い相関を認め、さらに $\Delta X5$ と有意な相関が認められたことから、本疾患群は末梢気道に病変の主座があり、特にエアートラッピングが気流閉塞に関係している可能性が示唆された。今後の治療ターゲットとして末梢気道の重要性を考慮する必要がある。

また、肺拡散能と気道反応性により4つのフェノタイプに分類し比較検討している。拡散能は低値であるが気道反応性を有する群2の、FEV1/FVCや $\Delta X5$ が他の群に比べ悪化している傾向が示された。そこで群2の3症例にICSを追加、増量した結果、FEV1や呼吸インピーダンスが改善する症例が認められ、群2は喘息素因を有するが治療が不十分であった可能性が考えられた。フェノタイプを考慮した病態の把握は、治療方針を決定するうえで有用である可能性が示唆された。

本研究は、固定性気流閉塞を病態単位で多角的なアプローチによって考察したもので、今後のCOPD、重症喘息、ACOSの病態解明、治療方針の決定に多大な貢献を及ぼすものと考えられ、学位論文として十分に値するものと評価した。