

固定性気流閉塞のない喫煙喘息における 呼吸インピーダンスの解析

山崎 明子・志賀 守・出口 亜里沙・横井 達佳
堀口 紘輝・吉田 隆純・加藤 圭介・瀧田 好一郎
堀口 高彦

(藤田保健衛生大学医学部・呼吸器内科学Ⅱ教室)

1. 緒 言

気管支喘息（以下喘息）は慢性の気道炎症を本態とし、本来可逆性の気道閉塞を特徴とする疾患であり、吸入ステロイド薬を中心とした適切な治療により症状の消失と呼吸機能の正常化が可能である。しかし適切な治療を行ってもコントロールが困難な難治性喘息が少なからず存在している。喫煙は難治性喘息のフェノタイプに影響をあたえる因子の一つであり、さらに慢性閉塞性肺疾患（chronic obstructive pulmonary disease；COPD）が併存する状態として、喘息-COPD オーバーラップ症候群（Asthma-COPD Overlap Syndrome；ACOS）が提唱され、難治性喘息のフェノタイプとしても注目されており、様々な検討が行われている。しかし現在 ACOS は固定性気流閉塞を前提とされ、臨床研究の多くは気管支拡張薬吸入後の FEV1/FVC が 0.7 未満の症例を対象としているため、それ以外の症例では不明な点も多い。

そこで本研究では気管支拡張薬吸入後の FEV1/FVC が 0.7 以上の、固定性気流閉塞のない喫煙歴のある気管支喘息（以下喫煙喘息）における呼吸インピーダンスの解析を行った。

2. 対象と方法

当院外来通院中の、10pack/year 以上の喫煙歴を有する、気管支拡張薬投与後の FEV1/FVC が 0.7 以上の、肺気腫を除く器質的呼吸器疾患を有する症例を除外した喘息患者 14 例を対象に（表 1）、背景因子、修正 MRC スケール、末梢好酸球数、スパイロメトリー、肺気量分画、肺拡散能、low attenuation area (LAA) %、呼吸インピーダンスを測定し比較検討した。

スパイロメトリー、肺気量分画、肺拡散能は呼吸機能測定システム（CHESTAC 8800, Chest 社）を用い

て測定した。胸部 HRCT は 64 列 multi-detector raw CT (Brilliance64, PHILIPS 社) を用いて吸気時に撮影した。LAA は -950HU 以下に設定し、自動解析ソフト (Ziostation2, Ziosoft, Inc.) を用いて LAA% を算出した。呼吸 impedance は impulse oscillation system (IOS) (MasterScreen IOS, Jaeger 社) で測定した。統計学的解析は統計ソフト StatFlex ver.6 を用いて行った。2 群間の比較は Mann-Whitney 検定を用いて行った。

3. 結 果

修正 MRC と臨床パラメータの関連性は、body mass index (BMI)、好酸球数、LAA% やスパイロメトリー、肺拡散能と修正 MRC に関連性は認めなかった。呼吸インピーダンスでは、全呼吸相 R5-R20、呼気相 R5-R20、deltaR5-R20、deltaX5 において修正 MRC grade1 に比べ grade3 が有意に高値を示した（表 2、図 1）。

表 1 患者背景

症例	N = 14
年齢	76.5(69.3-78.8)
性別(男性/女性)	11/3
BMI(kg/m ²)	23.2(21.8-24.8)
喫煙歴(喫煙/禁煙)	8/6
mMRC grade 1/2/3/4	9/3/2/0
重症度 Step 1/2/3/4	2/9/2/1
好酸球数(%)	2(1-5)
LAA%(-950 HU)(%)	1.64(0.77-5.31)
VC(% predicted)	101.0(92.9-109.4)
FVC(% predicted)	99.6(86.7-106.5)
FEV1(% predicted)	102.4(79.2-106.6)
FEV1/FVC(%)	80.1(75.5-86.2)
DLCO(% predicted)	86.8(47.0-90.6)

数値は中央値 (25 パーセンタイル-75 パーセンタイル)

表2 修正MRCと臨床パラメータの関連性

mMRC	grade1-2	grade1-3	grade2-3
	P-value		
BMI	0.309	0.814	0.564
好酸球数(%)	0.235	0.238	1.000
LAA%(-950 HU) (%)	0.796	0.317	0.083
VC(% predicted)	0.166	0.637	0.083
FVC(% predicted)	0.166	0.239	0.083
FEV1(% predicted)	0.116	0.059	0.568
FEV1/FVC	0.166	0.076	0.083
DLCO(% predicted)	0.644	0.157	0.564
Whole R5	0.853	0.099	0.083
Whole R20	0.402	0.237	0.076
Whole R5-R20	0.234	0.044	0.083
Ex R5	0.909	0.143	0.083
Ex R20	0.569	0.378	0.077
Ex R5-20	0.564	0.040	0.083
In R5	0.492	0.142	0.083
In R20	0.569	0.380	0.083
In R5-20	0.086	0.143	0.076
Delta R5-R20	0.646	0.039	0.083
Whole X5	0.578	0.099	0.083
Delta X5	0.441	0.037	0.053

R5, R20は5Hz, 20Hzでの気道抵抗, R5-R20はR5とR20の差, X5は5Hzでのリアクタンス, Wholeは全呼気相, INは吸気相, EXは呼気相, Deltaは呼気と吸気の差を示している。

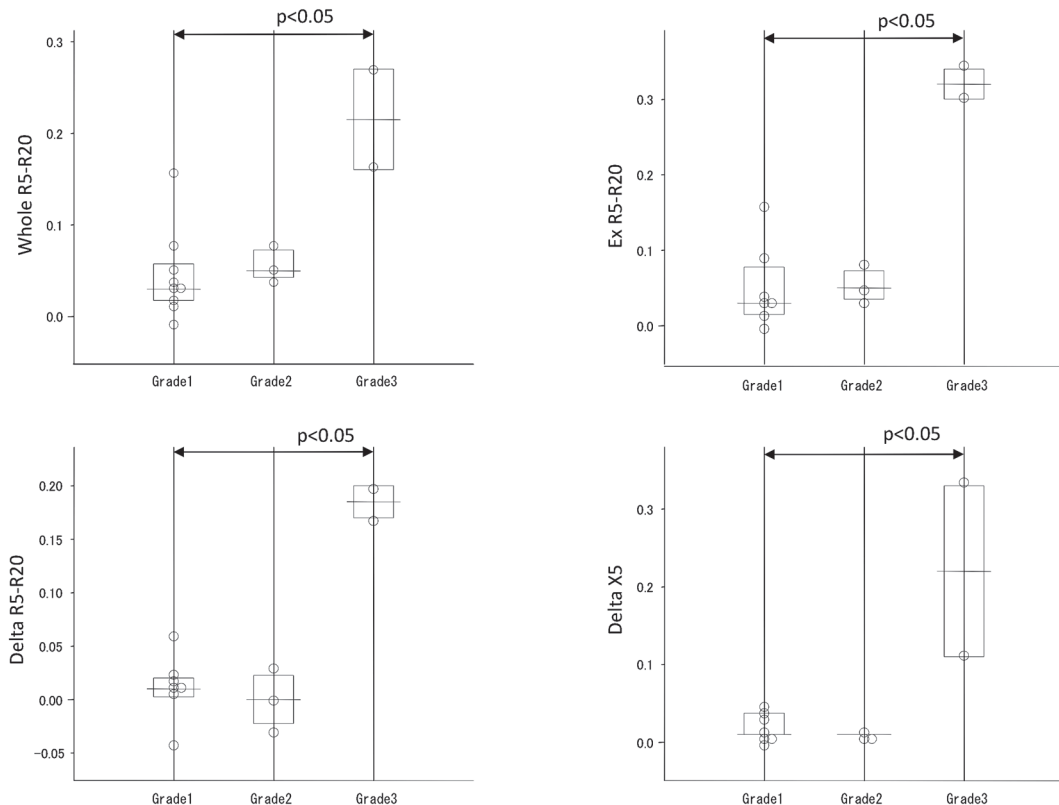


図1 修正MRCとWhole, Ex, Delta R5-R20およびDeltaX5の関連性

表3 DLCO (% predicted) が80%未満の群と80%以上の群における臨床パラメータの関連性

	DLCO(% predicted) <80% n=5	DLCO(% predicted) ≥80% n=9	P-value
BMI	23.0(20.7-24.3)	23.9(21.1-25.3)	p = n.s.
好酸球数(%)	4.0(1.5-10.0)	1.5(1.0-5.0)	p < 0.001
LAA%(-950 HU) (%)	4.12(2.39-14.38)	0.77(0.01-1.01)	p < 0.001
VC(% predicted)	99.4(95.1-104.2)	103.1(89.3-114.9)	p = n.s.
FVC(% predicted)	96.0(88.4-104.3)	103.1(82.9-108.3)	p = n.s.
FEV1(% predicted)	106.6(84.0-136.3)	101.6(74.6-106.5)	p = n.s.
FEV1/FVC	80.2(75.0-89.2)	79.9(76.9-84.9)	p = n.s.
Whole R5	0.18(0.17-0.46)	0.25(0.23-0.31)	p = n.s.
Whole R20	0.13(0.12-0.27)	0.21(0.20-0.26)	p = n.s.
Whole R5-R20	0.05(0.05-0.19)	0.03(0.02-0.08)	p = n.s.
Ex R5	0.22(0.18-0.61)	0.27(0.26-0.40)	p = n.s.
Ex R20	0.14(0.13-0.30)	0.25(0.21-0.38)	p = n.s.
Ex R5-20	0.09(0.05-0.31)	0.03(0.02-0.07)	p < 0.001
In R5	0.17(0.14-0.35)	0.21(0.18-0.28)	p = n.s.
In R20	0.12(0.11-0.23)	0.19(0.17-0.25)	p = n.s.
In R5-20	0.05(0.04-0.12)	0.02(0.01-0.06)	p < 0.001
Delta R5-R20	0.06(0.01-0.18)	0.01(-0.02-0.02)	p < 0.001
Whole X5	-0.12(-0.26- -0.07)	-0.10(-0.16- -0.09)	p = n.s.
Delta X5	0.01(0.01-0.17)	0.01(0.01-0.04)	p < 0.001

中央値 (25パーセンタイル-75パーセンタイル), R5, R20は5Hz, 20Hzでの気道抵抗, R5-R20はR5とR20の差, X5は5Hzでのリアクタンス, Wholeは全呼吸相, INは吸気相, EXは呼気相, Deltaは呼気と吸気の差

また喘息とCOPDの鑑別に有用とされる肺拡散能を用いて、DLCO (% predicted) 80%を基準値とし2群に分けて検討した(表3)。その結果、好酸球数、LAA%は肺拡散能基準値未満群で有意に高値を示した。スパイロメトリーでは有意差は認めなかった。呼吸インピーダンスでは、呼気相R5-R20、吸気相R5-R20、deltaR5-R20、deltaX5において肺拡散能基準値未満群が有意に高値を示した。

4. 考 察

強制オシレーション法は、努力呼出を要せずに呼吸インピーダンスを評価する方法である。安静呼吸で行うため非侵襲的な検査であり、気道閉塞を直接反映し一度に様々なレジスタンスやリアクタンスが測定できる²。また気流閉塞をきたす喘息やCOPDの気道抵抗は呼吸相によって大きく変化し、とくに重症患者でその傾向が強いとされているが、標準的なスパイロメトリーで気道抵抗を呼吸相別に評価するのは困難である。強制オシレーション法は吸気相と呼気相にわけての評価も可能であるため近年呼吸器疾患の病態評価において有用性が報告されている³⁻⁵。呼吸レジスタンスのR5-R20は末梢気道抵抗を、呼吸リアクタンスのX5は、末梢気道病変を反映するとされ、COPD患者の呼吸困難スコアと有意な関連性を示したとの報告がある⁶。本研究でも呼吸困難感が強いほど全呼吸相R5-

R20、呼気相R5-R20が高値を示す傾向を認め、喫煙喘息はCOPDと同様末梢気道に病変の主座が存在する可能性が示唆された。またdeltaX5は呼気の気流制限を示す指標でありCOPDで高値を示すとされている⁷⁻⁹。本研究では呼吸困難感が強いほどdeltaR5-R20、deltaX5が高値を示す傾向を認め、喫煙喘息の呼吸困難感と呼気気流制限の関連性が示唆された。

次に本研究で肺拡散能基準値未満群は基準値以上群に比し末梢血好酸球数が高値を示す傾向を認めた。好酸球性炎症のコントロール不十分な状態が末梢気道病変をより進行させる可能性が示唆された。

また肺拡散能は肺実質の破壊を表すとされ、LAA%は肺拡散能と相関すると報告されているが、本研究でも肺拡散能基準値未満群は基準値以上群に比べLAA%が有意に高値を示した。

COPD患者において肺拡散能と全呼吸相R5-R20は有意な関連性を認めないが、deltaR5-R20は有意な相関を認めたとの報告がある¹¹。本研究で肺拡散能基準値未満群は基準値以上群に比し呼気相および吸気相R5-R20、deltaR5-R20、deltaX5が高値を示す傾向を認めた。喫煙喘息でさらに肺拡散能が基準値以下の場合、COPD類似の呼吸インピーダンスを有している可能性が示唆され、今後症例数を増やして検討する必要があると考えられた。

5. 総 括

喫煙や ACOS は、難治性喘息のフェノタイプに影響をあたえる因子として注目され、様々な検討が行われている。しかし現在 ACOS は固定性気流閉塞を前提としているため、それ以外の症例では不明な点も多い。そこで、固定性気流閉塞のない喫煙喘息患者 14 例における呼吸インピーダンスの解析を行った。

その結果、喫煙喘息は COPD と同様末梢気道に病変の主座が存在する可能性が示唆された。また肺拡散能が低い群で末梢血好酸球数が高値を示す傾向を認め、好酸球性炎症の持続が末梢気道病変をより進行させる可能性が示唆された。また肺拡散能が低い群は、LAA% が有意に高値を示し COPD における報告と同様であった。さらに肺拡散能が低い群は呼気相および吸気相 R5-R20, $\Delta R5-R20$, $\Delta X5$ が高値を示す傾向を認め、喫煙喘息患者の呼吸インピーダンスは COPD に類似した部分を有していることが示唆され、今後さらに検討する必要があると考えられた。

文 献

- 1) Diagnosis of Diseases of Chronic Airflow Limitation : Asthma COPD and Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS). The global strategy for asthma management and prevention and the global strategy for the diagnosis management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2014.
<http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/AsthmaCOPDOverlap.pdf>
- 2) Oostveen E, MacLeod D, Lorino H, Farré R, Hantos Z, Desager K, and Marchal F on behalf of the ERS Task Force on Respiratory Impedance Measurements : The forced oscillation technique in clinical practice : methodology, recommendations and future developments. *Eur. Respir. J.* 2003 ; 22 : 1026 – 1041.
- 3) Cavalcanti JV, Lopes AJ, Jansen JM, and Melo PL : Detection of changes in respiratory mechanics due to increasing degrees of airway obstruction in asthma by the forced oscillation technique. *Respir. Med.* 2006 ; 100 : 2207 – 2219.
- 4) Goldman MD, Carter R, Klein R, Fritz G, Carter B, and Pachucki P : Within- and between-day variability of respiratory impedance, using impulse oscillometry in adolescent asthmatics. *Pediatr. Pulmonol.* 2002 ; 34 : 312 – 319.
- 5) Di Mango AMGT, Lopes AJ, Jansen JM, and Melo PL : Changes in respiratory mechanics with increasing degrees of airway obstruction in COPD : detection by forced oscillation technique. *Respir. Med.* 2006 ; 100 : 399 – 410.
- 6) Stevenson NJ, Walker PP, Costello RW, and Calverley PM : Lung mechanics and dyspnea during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005 ; 172 : 1510 – 1516.
- 7) Paredi P, Goldman M, Alamen A, Ausin P, Usmani OS, Pride NB, and Barnes PJ : Comparison of inspiratory and expiratory resistance and reactance in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2010 ; 65 : 263 – 267.
- 8) Dellacà RL, Santus P, Aliverti A, Stevenson N, Centanni S, Macklem PT, Pedotti A, and Calverley PM : Detection of expiratory flow limitation in COPD using the forced oscillation technique. *Eur. Respir. J.* 2004 ; 23 : 232 – 240.
- 9) Dellacà RL, Duffy N, Pompilio PP, Aliverti A, Koulouris NG, Pedotti A, and Calverley PMA : Expiratory flow limitation detected by forced oscillation and negative expiratory pressure. *Eur. Respir. J.* 2007 ; 29 : 363 – 374.
- 10) Camiciottoli G, Bartolucci M, Maluccio NM, Moroni C, Mascalchi M, Giuntini C, and Pistolesi M : Spirometrically gated high-resolution CT findings in COPD : lung attenuation vs lung function and dyspnea severity. *Chest.* 2006 ; 129 : 558 – 564.
- 11) Hasegawa K, Sato S, Tanimura K, Fuseya Y, Uemasu K, Sato A, Hirai T, Mishima M, and Muro S : Emphysema and airway disease affect within-breath changes in respiratory resistance in COPD patients. *Respirology.* 2015 ; 20 : 775 – 781.

(平成 28 年 9 月 7 日受理)