

●原 著

後期高齢者気管支喘息における慢性閉塞性肺疾患合併症例の検討

多賀谷悦子 切士 紗織 玉置 淳 永井 厚志

要旨：臨床的に喘息と診断されている75歳以上の後期高齢者において、喫煙歴、重症度、HRCTを用いた気腫病変の評価、呼吸機能検査について検討した。気腫病変の合併率は、全体で56%、男性71%、女性28%で、男性に有意に高かった。8割は喫煙の既往があり、気腫病変合併例では重症持続型が最も多かった。%FEV₁は気腫病変の存在を予測する指標にはならなかった。重症例では、気腫病変の有無による可逆性の相違は認められなかったが、肺拡散能は、中等症持続型、重症持続型の気腫合併例で有意に低下しており、慢性閉塞性肺疾患の合併を検索する指標と考えられた。治療として気腫合併例に抗コリン薬を併用した結果、1秒量の改善が認められた。以上の結果より、後期高齢者の喘息では、HRCTでの気腫化の評価および肺拡散能測定が有用と考えられ、気腫合併例では抗コリン薬の追加によりコントロールが改善する可能性が示唆された。

キーワード：高齢者喘息、慢性閉塞性肺疾患、オーバーラップ症候群

Bronchial asthma in older people, COPD, Overlap syndrome

緒 言

気管支喘息と慢性閉塞性肺疾患（COPD）は、ともに気道の炎症性疾患で、気流制限を特徴とする。喘息は好酸球性炎症、COPDは好中球性炎症を基本とし、おのおの独立した疾患であるが¹⁾、気道炎症の病態や病理所見について類似点も指摘されており²⁾³⁾、特に重症喘息では喀痰中に好中球が増加し、IL-8、TNF- α の存在や酸化ストレスの増加、ステロイド反応性の低下など、炎症反応はCOPDに類似することもあり、鑑別が難しくなる。

近年、吸入ステロイド（ICS）を主体とする抗炎症療法の普及により、喘息の長期管理は向上し、我が国における喘息死は減少してきた。一方で、高齢発症喘息や60歳以上の高齢者の喘息死の増加が問題となっている。難治性喘息の中には、COPDを合併している症例があり、特に高齢者喘息においてCOPDの合併の影響が重要視されている。

そこで我々は、喘息と診断されている75歳以上の後期高齢者において、肺の高分解能CT（HRCT）にて気腫病変の合併を調査し、COPD合併症例の検討を行った。

研究対象、方法

研究対象は、症状（繰り返し起こる咳、喘鳴、呼吸困難）、胸部聴診所見、肺機能検査所見から総合的に判断し気管支喘息と診断され、過去6ヶ月以上にわたって東京女子医科大学呼吸器センターで外来診療を受けている75歳以上の後期高齢者患者52例で、男性34例、女性18例、平均年齢は79歳、平均罹病期間は26年、%FEV₁の平均は73%であった。調査項目は、喫煙歴、喘息重症度、アトピー素因、呼吸機能、治療薬の内容、ステロイドの使用状況などで、呼吸機能はCHESTAC-9800（チェスト社、日本）を用い、スパイログラム、 β_2 刺激薬（サルブタモール硫酸塩）吸入投与前、30分後に閉塞性換気障害の可逆性検査を行い、また肺拡散能を測定し解析した。2群間の有意差検定に関してはunpaired Student t-testを用い、 $p < 0.05$ 以下を有意差ありとした。また、全症例にHRCTを施行し、Berginらの方法⁴⁾に基づいて気腫病変の評価を行った。なお本研究は、院内倫理委員会にて後ろ向き研究として承認を得たうえで行った。

成 績

後期高齢者気管支喘息患者の52例における重症度の内訳は、JGL2009のガイドラインで⁵⁾、軽症間欠型15%、軽症持続型23%、中等度持続型35%、重症持続型27%であった。

連絡先：多賀谷 悦子

〒162-8666 東京都新宿区河田町8-1

東京女子医科大学第1内科

(E-mail: e-tagaya@zc4.so-net.ne.jp)

(Received 12 Oct 2011/Accepted 24 Apr 2012)

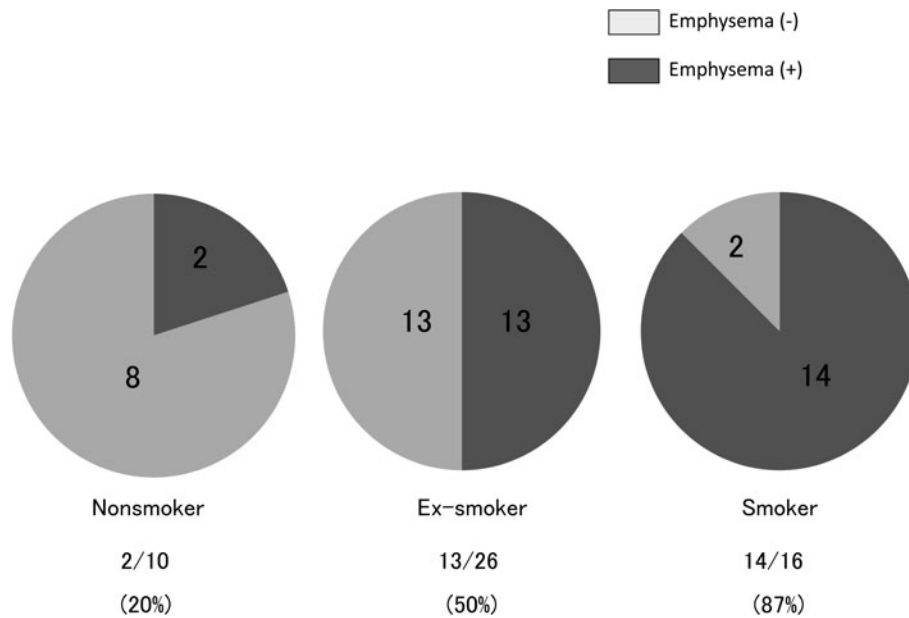


Fig. 1 Relationship between smoking and the presence of emphysematous lesions in asthma patients of older adults. Most emphysema (+) patients (27 of 29 subjects) were either ex-smokers or current smokers.

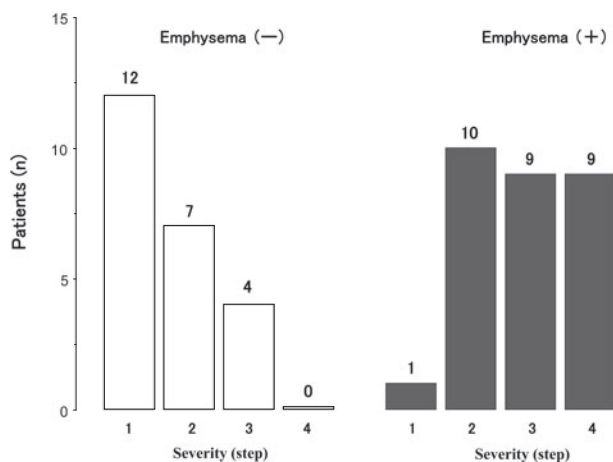


Fig. 2 Relationship between severity of asthma and the presence of emphysematous lesion in asthma patients among older adults.

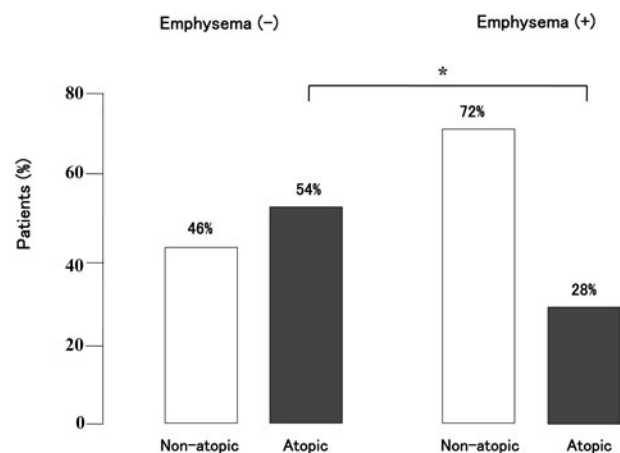


Fig. 3 Relationship between atopic factor and the presence of emphysematous lesion in asthma patients among older adults.

HRCTにて気腫化が認められた患者は、52例中29例、56%であり、気腫化合併の割合は、男性で71%、女性は28%と男性で優位であった ($p < 0.01$)。気腫病変の部位は、上葉が68%で、中葉が49%、下葉が60%で、上葉優位の患者数が多い傾向にあった。

喫煙との関連では、非喫煙者では、気腫病変を合併する症例は20%にすぎなかったが、既喫煙者では半数、現喫煙者では87%の症例で気腫病変がみられた (Fig. 1)。喫煙率は、気腫病変のない群では、既喫煙者と現喫煙者が65%で、非喫煙者は35%であったのに対し、気腫病

変がある群では、現喫煙者と既喫煙者を足した割合が93%と高率であった。

また、喘息の重症度は、気腫病変のない症例ではJGL2009治療ステップ1、2の軽症~中等症が8割を占めていたが、気腫病変のある症例ではステップ2以上がほとんどで、重症例が多かった (Fig. 2)。

次に、気腫病変の有無とアトピー素因との関連を検討した結果、アトピーの素因のある症例は、気腫病変がない群では54%、気腫病変がある群では28%と、気腫病変がない群でアトピー素因を有する症例が有意に多かつ

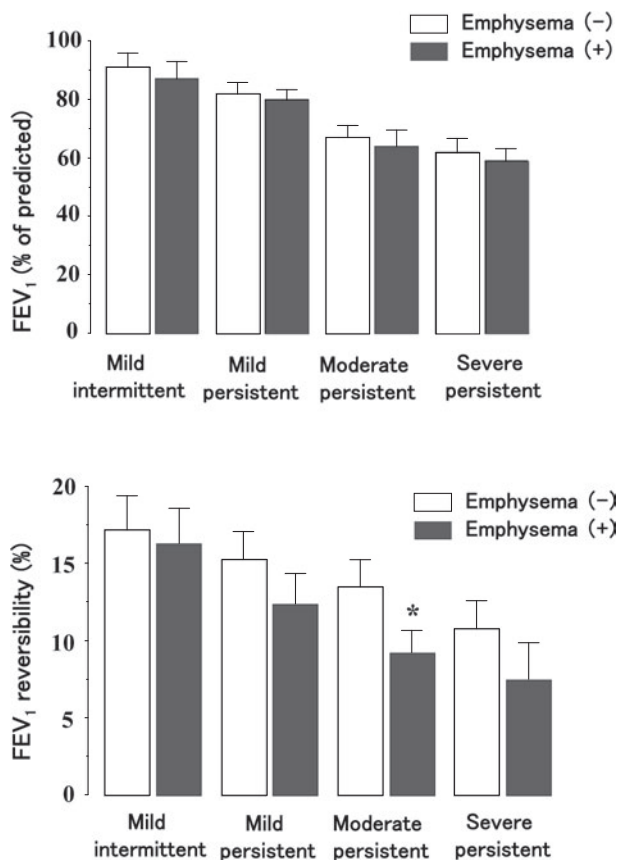


Fig. 4 Upper panel: FEV₁ values in emphysema (-) and emphysema (+) patients with various asthma severities. The presence of emphysema did not significantly affect the magnitude of airflow obstruction. Lower panel: FEV₁ reversibility in emphysema (-) and emphysema (+) patients with various asthma severities. *p < 0.05, significantly different from corresponding values for emphysema (-) patients.

た (Fig. 3).

呼吸機能検査では、%FEV₁は気腫病変の有無による違いはみられなかった (Fig. 4, upper panel). また、FEV₁の可逆性との関連を重症度別に検討した結果、中等症持続型においてのみ、気腫病変のある群のほうがない群よりも可逆性が低下していたが、その他の重症度においては両群間で可逆性の相違は認められなかった (Fig. 4, lower panel). 肺拡散能との関連を検討したところ、中等症持続型と重症持続型では、気腫病変を有する症例において%DL_{CO}が有意に低下していた (Fig. 5).

治療内容について調べた結果、テオフィリンに関しては気腫病変のない群よりもある群でより多く処方されていたが、ICSや経口ステロイドを含め、その他の薬剤については両群間で有意差は認めなかった。

また、今回の研究では、罹病期間と、β₂刺激薬吸入後のFEV₁そしてFEV₁可逆性との関連を検討したところ、

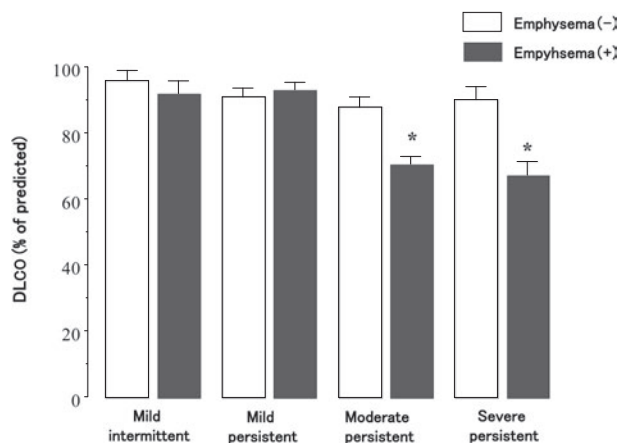


Fig. 5 Diffusing capacity of the lung in emphysema (-) and emphysema (+) patients with various asthma severities. *p < 0.05, significantly different from corresponding values for emphysema (-) patients.

罹病期間が長いほど post bronchodilator FEV₁は低く、可逆性も減少していた (Fig. 6, upper panel). 次に、気道閉塞可逆性に対するステロイドの影響について、ステロイド総用量とFEV₁可逆性との関連を検討した結果、β₂刺激薬吸入後のFEV₁あるいはFEV₁可逆性はステロイドの使用による明らかな影響を受けなかった (Fig. 6, lower panel).

最後に、薬物治療についての検討を行った。中等症持続型で気腫病変がある9例と、重症持続型で気腫病変がある9例に、チオトロピウム (tiotropium bromide) を追加した結果、投与8週間後には1秒量が平均136 ml増加した (Fig. 7).

考 察

今回対象とした75歳以上の後期高齢者喘息患者では、JGL2009のガイドライン⁵⁾における重症度に基づいて分類すると、重症持続型が27%であった。一方、2005年に行われた全国喘息患者実態電話調査 (AIRJ) による結果では⁶⁾、軽症間欠型62.5%、軽症持続型11.3%、中等症持続型が8.5%、重症持続型が17.7%であった。したがって、通常の喘息重症度別患者構成に比較して、高齢者では軽症が少なく重症喘息が多い傾向が認められた。

HRCTで気腫化が認められた患者は52例中29例 (56%) であり、合併率は男性で有意に高率であった (男性71%、女性28%)。2003年に行われた平均年齢49歳を対象とした永井らの報告では、37%に気腫病変の合併を認めており⁷⁾、また高齢者での検討としては、2005年の厚生労働省「気管支喘息の有病率・罹患率およびQOLに関する全年齢階級別全国調査」でCOPD合併喘息の

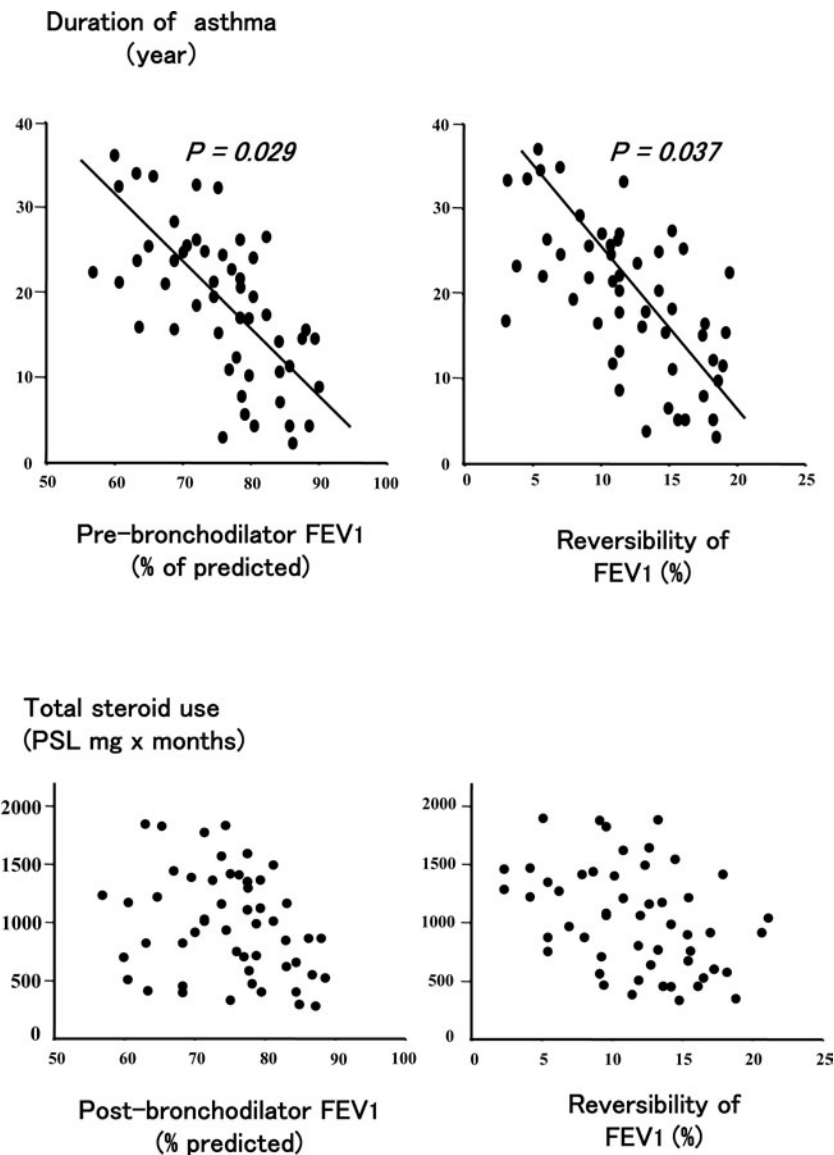


Fig. 6 Upper panel: Relationship between pulmonary function and duration of asthma. A longer disease duration was significantly associated with lower postbronchodilator FEV₁ and smaller FEV₁ reversibilities. Lower panel: Relationship between pulmonary function and total amounts of steroid used. There were no significant correlations between these measures.

頻度は、65歳以上で24.7%、2007年度研究報告概要版では、28%前後と報告されている。さらに、2008年に行われたインターネットWeb調査では、65歳以上の高齢喘息患者のCOPD合併率は48.4%と、約半数に併存していた⁸⁾。最近の報告では⁹⁾、閉塞性肺疾患で2つ以上の疾患がオーバーラップしている症例は、年齢とともに増加することが指摘されており、70歳以上では60%以上との報告がみられたことから、今回は調査対象を後期高齢者に絞ったことにより、より高率になった可能性が考えられた。

喫煙に関する検討では、75歳以上の喘息患者で喫煙

をしている人は52人中16人、30%で、既喫煙者と現喫煙者を合わせると80%と高率であった。喘息患者が喫煙すると、健康人が喫煙した場合に比べFEV₁の経年低下が大きいことが報告されている¹⁰⁾。また、タバコ煙由来のオキシダントは、ヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)活性を抑制することにより、ステロイドの抗炎症作用を減弱させる可能性が指摘されており、喘息の難治化の要因として問題となっている。

また、本研究では、気腫化の有無と程度をHRCTで解析した結果、既喫煙者の半数、現喫煙者の87%で気腫病変が認められたことから、「喘息」と診断されてい

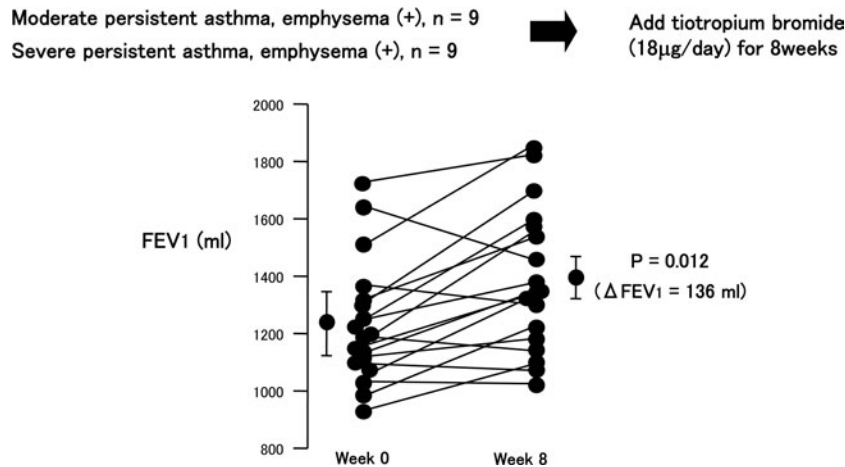


Fig. 7 Effects of tiotropium bromide on FEV₁ in emphysema (+) patients with moderate and severe asthma. An addition of tiotropium to the treatment significantly increased FEV₁.

る患者でも、既喫煙者や現喫煙者では HRCT を行うと肺胞壁の破壊を検出することができる可能性が高いと考えられた。さらに、喫煙していない症例でも 20% に気腫化の合併がみられたことから、高齢喘息患者では喫煙歴がなくても HRCT を行う意義があるものと思われた。非喫煙者の気腫化合併に関しては、喫煙以外の要因や senile lung¹¹⁾ などが示唆された。

JGL 治療ステップ 3 では、7 割が気腫性変化を認め、ステップ 4 はすべてが気腫病変がある症例で、重症度が増すにつれて気腫病変合併率が高くなり、これは Harmanci らの報告と同様であった¹²⁾。またアトピー素因との関連では、気腫病変がある群では、ない群に比べて、アトピー素因を有する症例が少なかった。近年、難治性喘息の特徴を調査した TENOR Study¹³⁾ において、アトピー素因を有することが、喘息の難治化の抑制因子の一つになっていることが報告されており、アトピー素因は気腫病変の形成の過程においても、抑制的に働いている可能性も推測され、今後症例を増やして検討すべき課題と考えられた。

呼吸機能検査では、%FEV₁ は気腫病変の有無による違いはなく、FEV₁ から気腫病変の存在を予測することは困難と思われた。また、重症喘息で気腫化の有無による可逆性の有意差が出なかったのは、喘息の罹病期間が長くなるに伴い、気道のリモデリングが進展している可能性や、気腫化を合併している可能性も推測された。喘息と診断された症例でも非可逆性の気流制限を示すものが 30% との報告もあり¹⁴⁾、今回の結果からも、可逆性の程度により必ずしも COPD が合併しているとは判断できないこと、また、可逆性の程度により気管支喘息、COPD、両者の合併を鑑別することは難しいことがわ

かった。また、中等症持続型と重症持続型では、気腫病変を有する症例において肺胞の破壊の指標となる DL_{CO} が有意に低下しており、胸部 HRCT 所見で線維化の関与の否定およびスパイロメトリーの結果から、DL_{CO} が予測値の 80% 未満であれば、気腫病変の合併を示唆するものと考えられた。

本研究では、中等症持続型および重症持続型で気腫病変がある 18 例に、チオトロピウムを追加したところ、投与 8 週間後には FEV₁ が平均 136 ml 増加し、このように気腫病変がある症例においてはチオトロピウムの追加投与が有効であることが示唆された。このような、いわゆるオーバーラップ症候群は、喘息、COPD の単独よりも QOL が低いことが報告されている¹⁵⁾。また近年、ICS と長時間作用性β₂ 刺激薬 (LABA) で治療中の高齢者喘息で、チオトロピウムの追加により、肺機能の改善ばかりでなく QOL の改善が認められたことが報告されている¹⁶⁾。高齢者喘息で気腫化を伴う症例の治療として、副作用に注意しつつ、抗コリン薬を導入することも検討されるべきと考えられた。

今回、喘息と診断されている後期高齢者患者に HRCT を施行した結果、56% の症例で気腫病変を認めた。気腫病変の合併は、男性、喫煙者、非アトピー性、重症喘息で高く、ステロイド使用との関連性はみられなかった。気腫病変を有する症例では肺拡散能障害が強く、気流閉塞の程度や可逆性からは気腫病変の存在を予測することは困難であった。そして、気腫病変合併例には抗コリン薬の追加により FEV₁ の改善がみられ、有用と考えられた。

後期高齢者喘息では、肺拡散能検査、HRCT を行うことにより気腫性病変の合併の早期発見につながる可能

性が示唆され、治療方針の検討に有用であると考えられた。

本論文の要旨は第51回日本呼吸器学会総会(2011年4月, 東京)で発表した。

引用文献

- 1) Barnes PJ. Against the Dutch hypothesis: asthma and chronic obstructive pulmonary disease are distinct diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 240-4.
- 2) Stankiewicz W, Dabrowski MP, Chcialowski A, et al. Cellular and cytokine immunoregulation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma. *Mediators Inflamm* 2002; 11: 307-12.
- 3) Jeffery PK. Remodeling in asthma and chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: S28-38.
- 4) Bergin C, Müller N, Nichols DM, et al. The diagnosis of emphysema. A computed tomographic-pathologic correlation. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 541-6.
- 5) 日本アレルギー学会. アレルギー疾患診断・治療ガイドライン 2009, 東京:協和企画. 2009.
- 6) 足立 満, 大田 健, 森川昭廣, 他. 本邦における喘息のコントロールと管理の変化:2000年度と2005年度の喘息患者実態電話調査(AIRJ)より. *アレルギー* 2008; 57: 107-20.
- 7) 永井厚志, 玉置 淳. 喘息重症化要因としてのCOPD合併症例. *アレルギーの臨床* 2003; 23: 154-8.
- 8) 足立 満, 松永和人, 一ノ瀬正和. 本邦における高齢者喘息の現状と課題. *アレルギー・免疫* 2009; 16: 248-59.
- 9) 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.
- 10) James AL, Palmer LJ, Kicic E, et al. Decline in lung function in the Busselton Health Study: the effects of asthma and cigarette smoking. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 109-14.
- 11) Verbeke EK, Cauberghs M, Mertens I, et al. The senile lung. Comparison with normal and emphysematous lungs. 1. Structural aspects. *Chest* 1992; 101: 793-9.
- 12) Harmanci E, Kebapci M, Metinatas M, et al. High-resolution computed tomography findings are correlated with disease severity in asthma. *Respiration* 2002; 69: 420-6.
- 13) Lee JH, Haselkorn T, Borish L, et al. Risk factors associated with persistent airflow limitation in severe or difficult-to-treat asthma: insights from the TENOR study. *Chest* 2007; 132: 1882-9.
- 14) Kesten S, Rebuck AS. Is the short-term response to inhaled β -adrenergic agonist sensitive or specific for distinguishing between asthma and COPD? *Chest* 1994; 105: 1042-5.
- 15) Kauppi P, Kupiainen H, Lindqvist A, et al. Overlap syndrome of asthma and COPD predicts low quality of life. *J Asthma* 2011; 48: 279-85.
- 16) 平田一人. 気管支喘息における吸入療法:気管支喘息における抗コリン薬の意義. *日呼吸管理会誌* 2006; 15: 605-11.

Abstract**Clinical characteristics of the overlap syndrome of asthma and COPD in older adults**

Etsuko Tagaya, Saori Kirishi, Jun Tamaoki and Atsushi Nagai

First Department of Medicine, Tokyo Women's Medical University

Limited information is available about the overlapping diagnoses of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD), sometimes known as overlap syndrome, in older people with asthma. In 52 outpatients with physician-diagnosed asthma, aged 75 years and older, we performed chest high-resolution computerized tomography and assessed the presence of pulmonary emphysema (low-attenuation area). For the pulmonary function test, we measured pre- and postbronchodilator forced expiratory volume (FEV₁), peak expiratory flow (PEF), and carbon monoxide diffusing capacity of the lung (DL_{co}). The efficacy of adding tiotropium bromide to the treatment was also examined. Of 52 patients, 29 had emphysema; the frequency was higher in men than in women (71% vs. 28%). The values for FEV₁ were not different between patients with or without COPD, but COPD (+) patients with moderate and severe asthma had significantly lower DL_{co} and reversibility of FEV₁ compared with COPD (-) patients. The duration of asthma was not related to FEV₁ or PEF, but inversely correlated with postbronchodilator FEV₁ ($p=0.029$) and with reversibility of FEV₁ ($p=0.037$). Treatment with tiotropium bromide for 8 weeks increased FEV₁ by 136 ± 29 ml. In conclusion, in our patient group, aging and asthma duration resulted in "fixed" or irreversible airflow obstruction, and the addition of an anticholinergic agent to the treatment should be considered.