

●症 例

好酸球性気道炎症を伴う慢性閉塞性肺疾患の1例

—新たな表現型の可能性—

塚本 敬造 久米 裕昭 西山 理
 岩永 賢司 中島 宏和 東田 有智

要旨：症例は72歳，男性。喫煙歴，肺気腫，喀痰中好酸球比率3%未満，肺機能検査などから慢性閉塞性肺疾患（COPD）のII期と診断し，チオトロピウムを中心とした治療を開始した。しかし，経過中に喘鳴，呼吸困難が出現し，喀痰中好酸球比率が36%と著明に増加し入院となった。気管支喘息の合併を疑いステロイド薬を追加したところ，症状は軽快した。鑑別診断のためアセチルコリン吸入誘発試験を施行したが気道過敏性の亢進は認めなかった。以上より，典型的な気管支喘息の病態は合併せず，好酸球性気道炎症を伴うCOPDという，新たな表現型（臨床病型）である可能性が疑われる。

キーワード：慢性閉塞性肺疾患，好酸球性気道炎症，表現型，誘発喀痰検査，気道過敏性

COPD, Airway eosinophilia, Phenotype, Sputum induction, Airway hyperresponsiveness

緒 言

気管支喘息（以下，喘息）と慢性閉塞性肺疾患（chronic obstructive pulmonary disease：COPD）は異なる疾患と考えられているが^{1)~3)}，高齢者では呼吸困難，喘鳴，咳嗽などの臨床症状，閉塞性肺障害などスパイロメトリーの所見はきわめて類似している場合があるので，臨床的に正確な鑑別診断を下すことが困難な症例が存在する。さらに，これらの疾患は慢性炎症性気道疾患であるにもかかわらず，気道炎症を評価する方法がまだ十分には確立されていない。このような診療の実情からは正確な診断，病態の把握について克服すべき問題が残されている。

最近，COPDと診断した症例に喘鳴を伴う呼吸困難，好酸球性気道炎症の急性増悪が生じ，高齢発症の喘息と鑑別に苦慮した症例を経験した。この症例の鑑別診断を通じて，気道過敏性および気道炎症検索の有用性，COPDの病態における好酸球炎症のかかわり，この疾患に対する吸入ステロイド薬（inhaled corticosteroid：ICS）の投与などについて考察する。

症 例

症例：72歳，男性。

主訴：咳嗽。

既往歴：特記すべきことはない。生来，喘息，アレルギー性鼻炎，喉頭アレルギー，および副鼻腔炎は指摘されていない。

家族歴・既往歴：特記すべきことはない。

喫煙歴：15本/日（20～55歳），26.3 pack-year。

職歴：事務職。

現病歴：2008年7月，含菌性嚢胞の治療のため近畿大学医学部附属病院口腔外科に入院。以前から咳，痰が少し多くなっているため肺機能検査を行ったところ，閉塞性肺障害が検出された。このため，精査，加療の目的で呼吸器・アレルギー内科紹介となった。自覚症状は乏しく，咳，痰がときどき出現するが，労作時の息切れ，喘鳴，胸苦しさは認められなかった。

初診時身体所見：[全身所見] 身長164.1 cm，体重56.7 kg，体温36.2℃，チアノーゼなし，血圧132/74 mmHg，SpO₂ 97%（室内気），意識清明，表在リンパ節触知せず，眼瞼結膜に貧血，黄疸なし，四肢浮腫なし。[胸部] 肺胞呼吸音正常，ラ音聴取せず。心音清明，心雑音なし。心拍数84/min・整。[腹部] 平坦，圧痛なし。神経学的所見なし。

初診時検査所見：[血液検査] 白血球8,700 μ l，好酸球2.4%，IgE 78 IU/ml，Rast score ダニ，ハウスダスト，スギ，ヒノキ，などに陰性。その他にも異常所見は認め

連絡先：久米 裕昭

〒589-8511 大阪府大阪狭山市大野東 377-2

近畿大学医学部呼吸器・アレルギー内科

(E-mail: hkume@med.kindai.ac.jp)

(Received 7 Feb 2012/Accepted 15 Dec 2012)

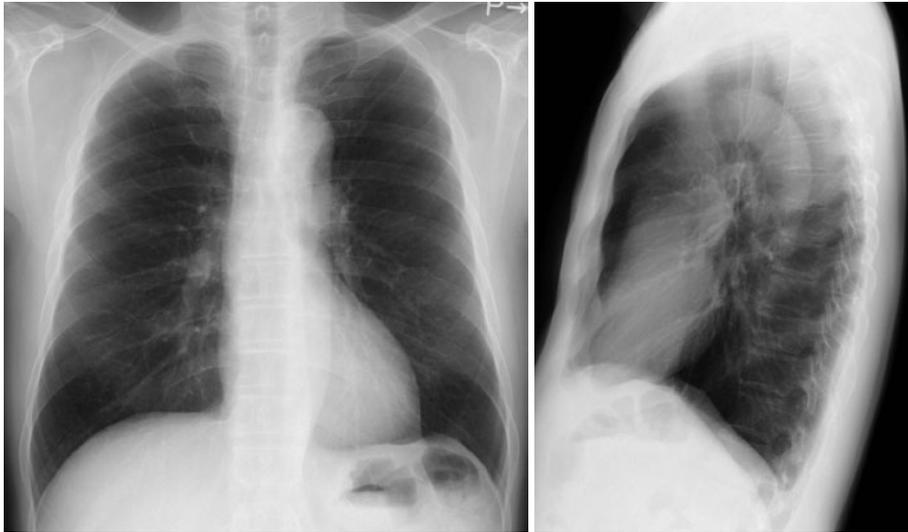


Fig. 1 A chest X-ray film shows no obvious findings.

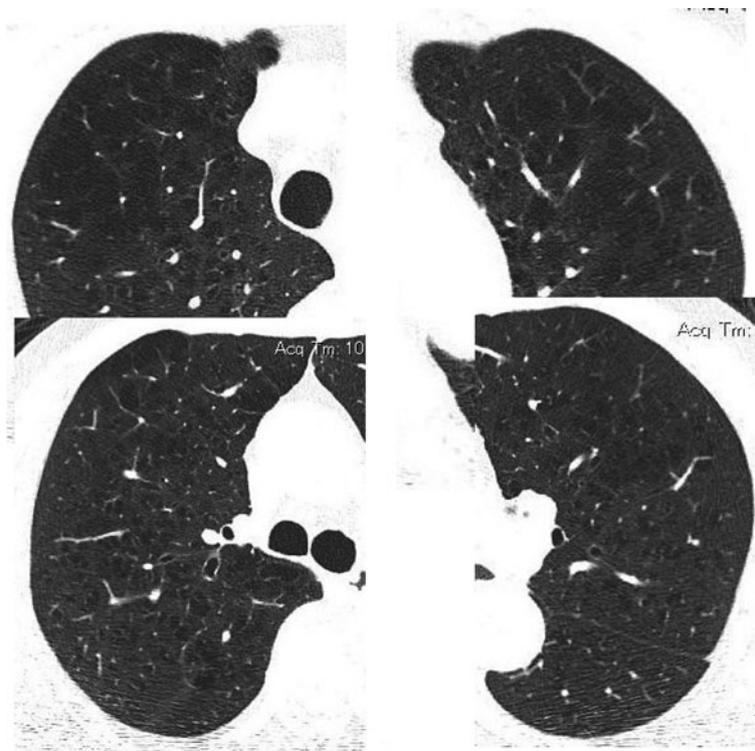


Fig. 2 A high-resolution CT scanning of the chest shows scattered low-attenuation areas in the bilateral upper lobes of the lungs.

られなかった。〔動脈血ガス分析（室内気）〕pH 7.45, PaCO₂ 39.4 Torr, PaO₂ 86.2 Torr, HCO₃⁻ 24.6 mmol/L. 〔肺機能検査〕気管支拡張薬吸入後%VC 94.2%, FEV₁/FVC 55.8%, FEV₁ 1.73 L (63.8%). 気管支拡張薬（短時間作用性β₂刺激薬プロカテロール（procaterol）吸入後, FEV₁は6.3%, 0.11 L増加した（可逆性陰性）。

胸部X線写真：特記すべき所見はみられない(Fig. 1).

胸部HRCT：両側肺上葉優位に気腫化がみられる(Fig. 2).

心電図, 心エコー：特記すべき所見なし.

喀痰検査（自然喀出）：好酸球比率2% (Fig. 3A).

臨床経過 (Fig. 4)：喫煙歴, 肺気腫, 肺機能検査所見から, 我が国におけるCOPD診断と治療のためのガイドラインに遵守して病期分類はII期と判断し³⁾, 2008年

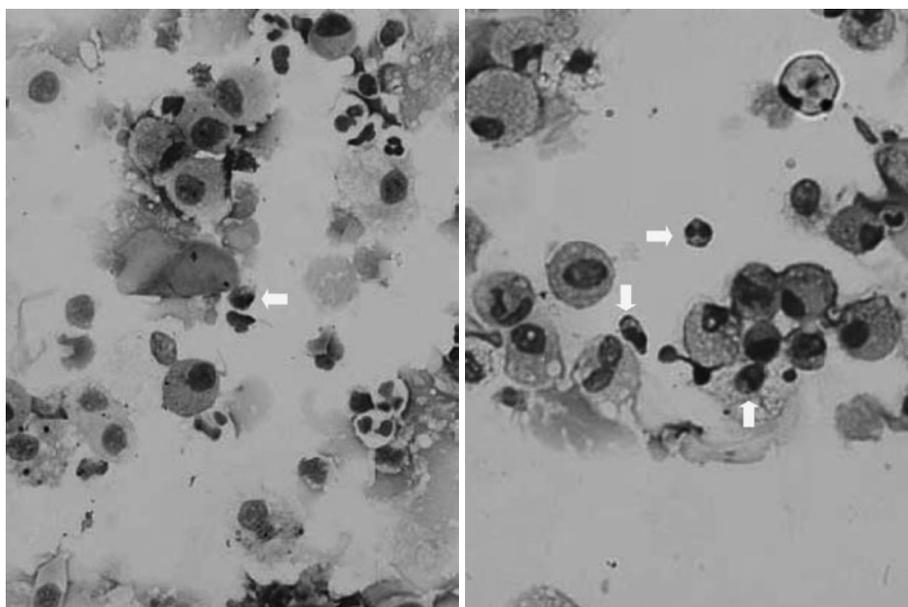


Fig. 3 Spontaneous sputum test. Eosinophils were identified cytologically (Diff-Quick stain, $\times 400$). (A) Stable phase. (B) Exacerbation.

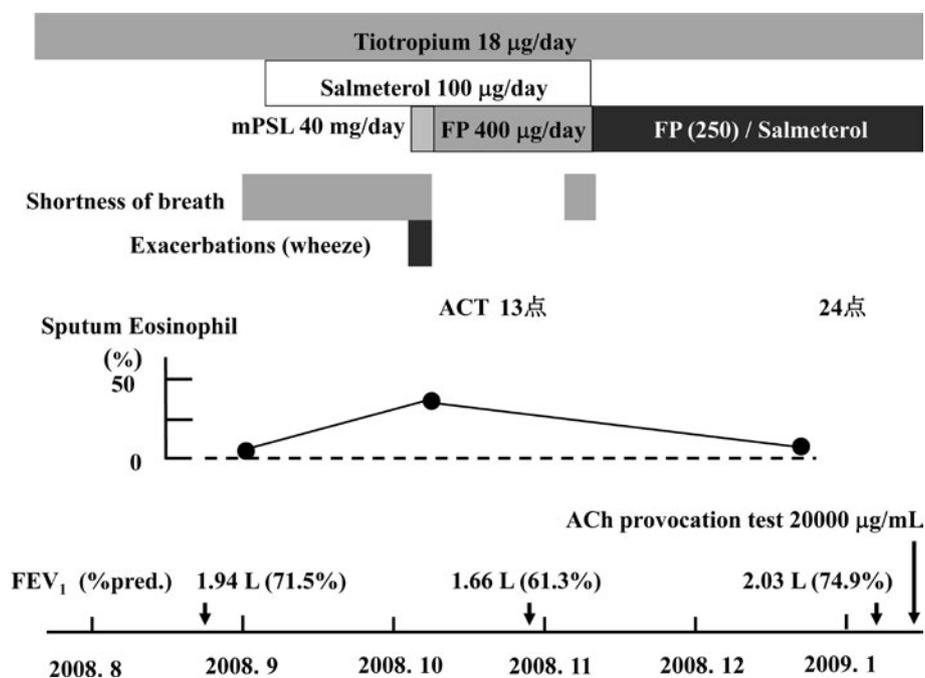


Fig. 4 Clinical course of this case.

7月から長時間作用性抗コリン薬（チオトロピウム（tiotropium））の定期吸入による治療を開始した。咳、痰以外の症状はなかったが、同年9月上旬から早朝時に、週に2回ほどの頻度で胸苦しさが出現するようになったため長時間作用性 β_2 刺激薬（LABA）（サルメテロール（salmeterol））の定期吸入を追加した。しかし、症状の軽快はなく同年10月上旬に喘鳴、呼吸困難を認め入院

となった。その際の自然喀出の喀痰検査では、好酸球比率は安定期の2%から36%に著しく上昇していた（Fig. 3B）。動脈血ガス分析では低酸素血症、高炭酸ガス血症は認められなかった。早朝時の症状、喘鳴、好酸球性気道炎症の増悪などの所見から喘息の発症と考え、ステロイド薬であるメチルプレドニゾン（methylprednisolone：mPSL）40 mg/dayの点滴静注にて治療を開始した。

この時点の Asthma Control Test (ACT) スコアは、13点であった。ステロイド薬を全身性に投与した後は喘鳴、胸苦しさなどの症状はしだいに軽快し、同年10月中旬に退院となった。メチルプレドニゾロンを中止した後は、ICSであるフルチカゾン (fluticasone: FP) 400 $\mu\text{g}/\text{day}$ の定期吸入を追加し、チオトロピウム、サルメテロールの3剤で長期管理を遂行した。同年11月に再び早朝時に胸苦しさを感ずるようになってきたため、フルチカゾンとサルメテロールの配合剤 (フルチカゾン 500 $\mu\text{g}/\text{day}$ /サルメテロール 100 $\mu\text{g}/\text{day}$) に変更した。その後、症状は安定し経過良好であった。2009年1月、喀痰中好酸球比率は3%に低下し ACT スコアは24点に上昇、FEV₁ も2.03 L (74.9%) まで改善した。COPDに喘息が合併していることを診断するため、アセチルコリン (acetylcholine: ACh) 吸入誘発試験を行ったところ、20,000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の吸入においても FEV₁ の低下は20%未満であった。この結果は気道過敏性の亢進は伴っていないことを示している。チオトロピウム、フルチカゾン/サルメテロール配合剤の吸入を中心に加療を継続しているが、症状は安定し、肺炎の併発、急性増悪は生じていない。

考 察

COPD と高齢者喘息との鑑別診断は困難をきわめる場合があるだけでなく、それぞれ独立した疾患と考えられているにもかかわらず、ある程度の頻度で合併することが報告されている⁴⁾。しかし、臨床において客観的な評価に基づいて両者の合併を確認することは、一般的にはあまり行われていないのが実情である。本症例は、安定期の喀痰中に好酸球が存在したが、定量分析では比率が2%であったため有意な好酸球性気道炎症ではないと判断した^{5,6)}。COPD の治療経過中に、喘鳴、呼吸困難など喘息の急性増悪に類似した症状を呈し、喀痰中の好酸球数が著明に増加していたため、高齢発症の喘息の併発である可能性が疑われた。好酸球の気道への浸潤が増悪する以前から使用していた薬物は、すべてその後も投与を継続しているが、好酸球の再上昇が認められない (Fig. 4)。さらに、経過中にその他の薬物の使用歴がないので薬物アレルギーに由来した反応である可能性は否定的と考えられる。

以前の症例報告では、FEV₁ が著明に低値 (1.0 L 未満) のため気道過敏性試験 (アセチルコリン吸入誘発試験) が困難で喘息の鑑別に至らなかった⁷⁾。本症例では FEV₁ が保たれていたため気道過敏性試験を実施した結果、喘息に特徴的な病態である気道過敏性の亢進は認められなかった。それゆえに、少なくとも典型的な喘息の病態が COPD に併発したのではなく、好酸球性気道炎

症を伴う COPD の新たな表現型 (phenotype) と考えられる。

喘息の定義に基づくならば、診断には気道過敏性亢進 (陽性率 99%)、および好酸球性気道炎症 (陽性率 82%) の両者を証明することが最も信頼性が高い⁸⁾。喘鳴などの症状の有無のみで喘息の合併と即断することは信頼性に欠ける。なぜなら、喘息以外の疾患でも喘鳴を生じるからである。さらに、症状が安定し、肺機能の低下がみられない場合でも、好酸球性気道炎症は活性化していることがある⁹⁾。気道閉塞の可逆性は喘息の特徴と考えられていたが、COPD でも有することがあるのでその存在は必ずしも診断の根拠にはならない^{2,3)}。夜間～早朝の胸苦しさ、喘鳴は喘息の特徴的な初期症状であるが、高齢者では気道閉塞が進行し、不可逆性に陥ると典型的な症状から逸脱し労作時の息切れを訴える場合がある。さらに、COPD でも喘鳴を生じることがある。これらのため、高齢者では臨床症状、通常の肺機能検査、および可逆性試験に基づいて両者を鑑別することは必ずしも正確ではない。最終的に、好酸球性気道炎症の存在、および気道過敏性の亢進を検索することが診断の精度をいっそう高める。

気道過敏性試験においてアセチルコリンの吸入を用いた標準法では、健常者と喘息との識別域は、5,000～10,000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と報告されているが¹⁰⁾、両者の閾値にはオーバーラップがあるので境界域の場合は鑑別が困難である。最近、喘息診断におけるメサコリン (methacholine) 吸入誘発試験の有用性が検討され¹¹⁾、その報告、およびその中で引用されている10報の論文に記されている感度、特異度の平均値 (n=11) は、それぞれ 78.3±14.6、80.2±15.9% であった。本症例は、アセチルコリン吸入誘発試験における閾値は 20,000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上で、識別域を大きく超えているので気道過敏性試験は確実に陰性と判定できる。これまでの報告に基づく、本症例が真に喘息ではない確率は 80.2%、喘息であるにもかかわらず検査陰性となった確率は 21.7% と考えられる。これらの点を踏まえると本症例が喘息である可能性は低い。

COPD の病態において、好酸球性気道炎症の役割はいまだ詳細不明である。これまでの報告では、COPD の増悪時に気道への好酸球浸潤が示されている^{12)~14)}。さらに、COPD の安定期にも好酸球が気道に浸潤していることが認められ、喀痰の定量分析では、約 38% の症例に好酸球が有意 (3% 以上) に上昇していることが報告されている¹⁵⁾¹⁶⁾。自験においても、喘息の症状がなく、20 pack-year 以上の喫煙歴があり、画像的に肺気腫を有する COPD (I~III 期) のなかで6ヶ月間以上症状がない38例を対象として喀痰検査を行った結果、22例 (57.9%)

に好酸球が存在し、13例(34.2%)に有意な上昇が認められたが、病期分類(重症度)との有意な相関はなく、アセチルコリン吸入誘発試験が実施できた症例では気道過敏性の亢進は伴っていなかった¹⁷⁾。これらの結果は、COPDには好酸球性気道炎症が病態に関与している phenotype が存在する可能性を示している。

ICSは好中球性気道炎症であるCOPDには基本的に効果が乏しく、COPDのガイドラインでは、III期以上の重症で、急性増悪を繰り返す患者に使用することを推奨している²⁾³⁾。しかしながら、実際の臨床ではガイドラインの概念とは乖離し、比較的多くの症例にICSが投与されている。COPDを対象とした大規模臨床試験であるUPLIFT試験では、登録症例の74%にICSが投与され、46%にICS/LABA配合剤が用いられていた¹⁸⁾。この実情は、COPDにはステロイド薬が有効である症例が、少なからず存在することを示唆している。その機序として、この疾患に潜伏する好酸球性気道炎症が、重要な役割を果たしている可能性が考えられる。COPDでは、重症度が高くなるとステロイド薬が効果的な病態が認められることは報告されていない。そして、上記の報告のようにCOPDの重症度と無関係に好酸球性気道炎症が存在するならば¹⁷⁾、この疾患に対するICSの投与についてガイドラインが示すような、重症度に基づく限定的な使用法は科学的根拠に乏しいので、慎重に再検討する必要がある。さらに、COPDに対する高用量のICSは肺炎を起しやすくする可能性が報告されているので¹⁹⁾、ステロイド薬の投与には客観的な指標を確立することが望まれる。

本症例は、ステロイド薬により症状、肺機能の改善、良好な経過が得られている。喀痰中好酸球比率3%以上のためICSを投与した群と、3%未満であったためICSを投与しなかった群の臨床経過を1年間追跡すると、前者は喀痰中の好酸球比率はほとんど正常範囲内に改善し、観察期間中に増悪は生じなかったが、後者では3例が急性増悪に陥り、胸苦しさ、喘鳴などの症状が出現した。このとき、好酸球性気道炎症の増悪も伴い、喀痰中の好酸球比率が3%未満から20%以上まで著明に増加した¹⁷⁾。この結果は、COPDの好酸球性気道炎症を制御することは長期管理の質を向上させ、それにはICSが有効であることを示している。

気道過敏性試験は、高齢者喘息とCOPDとの鑑別には有用であるが、それほど普及していない。さらに、高齢者では肺機能が低下しているのでその検査ができないことも多い。このような状況下では、正確な鑑別診断を基盤とした診療は期待できない。しかし、好酸球性気道炎症を有するCOPDが存在し、その制御が長期管理の質と安全性を保障させるならば、ICSは好酸球性気道炎

症に効果的であるので、両者の鑑別診断にこだわることはなく、好酸球性気道炎症の検索を行う。そして、その結果に基づいてICS、ICS/LABA配合剤を投与して患者の状態を改善することに主眼を置くことが推奨される。

本症例のように、喘息(特に高齢者喘息)とCOPDの鑑別には好酸球性気道炎症の存在、気道過敏性の亢進の検索が有用である。好酸球性気道炎症を有するCOPDの phenotype が存在することを認識し、気道炎症の検索、およびその制御に焦点を当てた管理を確立する必要がある。

引用文献

- 1) Fabbri LM, Romagnoli M, Corbetta L, et al. Differences in airway inflammation in patients with fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 418-24.
- 2) Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NHLBI/WHO Workshop Report. 2007.
- 3) 日本呼吸器学会 COPD ガイドライン第3版作製委員会(編). COPD(慢性閉塞性肺疾患)診断と治療のためのガイドライン. 東京:メディカルレビュー社. 2009.
- 4) 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.
- 5) Green RH, Brightling CE, McKenna S, et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1715-21.
- 6) 久米裕昭, 武田直也. 肺機能および喀痰検査からみた末梢気道炎症の評価と HFA-134a-BDP (キュバルTM) の治療効果. *アレルギー・免疫* 2005; 12: 484-9.
- 7) 久米裕昭, 辻 清太. 好酸球性気道炎症により急性増悪に陥った COPD の一例 高齢発症の気管支喘息との鑑別. *Int Rev Asthma* 2009; 11: 72-8.
- 8) 杉山公美弥, 相良博典, 足立 満, 他. 気管支喘息の早期診断基準の提言. *アレルギー* 2008; 57: 1275-83.
- 9) 久米裕昭, 武田直也, 池ノ内紀祐, 他. 症状が安定している気管支喘息患者に潜む好酸球性気道炎症 気道炎症と肺機能との乖離. *呼吸* 2007; 26: 481-6.
- 10) 牧野莊平, 池森亨介, 福田 健, 他. 気管支喘息におけるアセチルコリン吸入試験の標準法の臨床的検討. *アレルギー* 1984; 33: 167-75.

- 11) Sumino K, Sugar EA, Irvin CG, et al. Methacholine challenge test: diagnostic characteristics in asthmatic patients receiving controller medications. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 30: 69-75.
- 12) Saetta M, Di Stefano A, Maestrelli P, et al. Airway eosinophilia in chronic bronchitis during exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1646-52.
- 13) Fujimoto K, Yasuo M, Urushibata K, et al. Airway inflammation during stable and acutely exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2005; 25: 640-6.
- 14) Saetta M, Di Stefano A, Maestrelli P, et al. Airway eosinophilia and expression of interleukin-5 protein in asthma and in exacerbations of chronic bronchitis. *Clin Exp Allergy* 2006; 26: 766-44.
- 15) Lacoste JY, Bousequet J, Chanez P, et al. Eosinophilic and neutrophilic inflammation in asthma, chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92: 537-48.
- 16) Leigh R, Pizzichini MMM, Moris MM et al. Stable COPD: predicting benefit from high-dose inhaled corticosteroid treatment. *Eur Respir J* 2006; 27: 965-71.
- 17) 久米裕昭, 辻 清太, 塚本敬造, 他. 慢性閉塞性肺疾患に潜伏する好酸球性気道炎症に対する制御の意義と吸入ステロイド薬/長時間作用性 β_2 刺激薬配合剤の有用性—あらたな臨床病型の可能性—. *アレルギー・免疫* 2010; 17: 2056-65.
- 18) Tashikin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 1543-54.
- 19) Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al; TORCH Investigators. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 775-89.

Abstract

A case of COPD accompanied by eosinophilic airway inflammation

Keizo Tsukamoto, Hiroaki Kume, Osamu Nishiyama, Takashi Iwanaga,
Hirokazu Nakajima and Yuji Tohda

Department of Respiratory Medicine and Allergology, Kinki University Faculty of Medicine

A 72-year-old man, an ex-smoker (26.3 packs a year), had a mild cough for several years. Obstructive lung damage ($FEV_1/FVC < 70\%$, $\% FEV_1 < 80\%$) was shown in the spirometry that was performed because of clinical symptoms and his history of smoking. No obvious findings were seen on a chest roentgenogram; in contrast, low attenuation areas were spread out at the bilateral upper lobes in the lungs on a chest high-resolution chest tomography (HRCT). The number of eosinophils was increased modestly (2%) in the quantitative analysis by using sputum expectorated spontaneously. This case was diagnosed as chronic obstructive pulmonary disease (COPD), stage II, as a result of smoking-induced emphysema. A long-acting anticholinergic agent and a long-acting β_2 -agonist were inhaled daily. However, two months later this case was hospitalized because a wheeze and dyspnea had developed. The percentage of eosinophils had markedly increased to 36%. This exacerbation seemed to be mediated by eosinophilic inflammation in the airways similar to that of bronchial asthma. After an administration of glucocorticoids, the symptoms improved promptly, and the infiltration of eosinophils had roughly returned to normal. To determine whether bronchial asthma is complicated in this case of COPD, we performed an acetylcholine provocation test. The result of this examination indicated no airway hyperresponsiveness. In conclusion, this patient's disease was diagnosed as COPD with eosinophilic airway inflammation, not bronchial asthma. This case may be a novel phenotype of COPD.