

氏 名 松尾 裕美子

学位の種類 博士 (医学)

学位記番号 博士甲第 864 号

学位授与の要件 学位規則第 4 条第 1 項

学位授与年月日 令和 2 年 3 月 1 0 日

学位論文題目 Novel Respiratory Impedance-Based Phenotypes Reflect Different Pathophysiologies in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients

(COPD 患者において新しい呼吸インピーダンスに基づいたフェノタイプは異なる病態生理を反映する)

審査委員 主査 教授 松浦 博

副査 教授 西 英一郎

副査 教授 辻川 知之

## 論文内容要旨

*整理番号	873	(ふりがな) 氏名	まつお ゆみこ 松尾 裕美子
学位論文題目	Novel Respiratory Impedance-Based Phenotypes Reflect Different Pathophysiologies in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients (COPD患者において新しい呼吸インピーダンスに基づいたフェノタイプは異なる病態生理を反映する)		
<p><b>【研究の目的】</b></p> <p>慢性閉塞性肺疾患 (Chronic obstructive pulmonary disease, 以下 COPD) は、末梢気道病変と気腫性病変が様々な割合で複合的に作用し、気流閉塞をきたす疾患である。従来、気道病変や気腫性病変は吸気 CT 画像を用いた画像パラメーターで評価されてきたが、近年、吸気・呼気 CT を用いた新規画像解析の有用性が期待されている。その一つに、disease probability measure (DPM) があり、gas-trapping 領域、emphysematous 領域の全肺における割合を評価し得る。</p> <p>一方、気流閉塞の評価としてはスパイロメトリーを用いた呼吸機能検査が主軸となる。強制オシレーション法 (Forced oscillation technique, 以下 FOT) は呼吸機能検査とは異なり安静呼吸での評価が可能で、非侵襲的な機能的指標として COPD の分野においても有用性が認められている。FOT は呼吸インピーダンスとして呼吸抵抗 (Rrs) と呼吸リアクタンス (Xrs) の2つのパラメーターを評価できる。</p> <p>これまで、Rrs や Xrs と DPM パラメーターとの関係については明らかにされていない。そこで、今回は Rrs と Xrs を複合的に評価するために、両値に基づいたフェノタイピングを行い、フェノタイプごとの DPM を含めた画像パラメーターや呼吸機能の評価することで、FOT がどのような COPD の病態生理を反映し得るかを検討した。</p> <p><b>【方法】</b></p> <p>滋賀医科大学医学部附属病院呼吸器内科の外来を受診した COPD 患者 (164 名) と、non-COPD 群 (22 名) を対象とし、FOT、呼吸機能検査 (スパイロメトリー)、吸気・呼気 CT を実施した。</p> <p>non-COPD 群の R5 (Rrs at 5Hz) と、X5 (Xrs at 5Hz) 値の各第3四分位数をカットオフとして、COPD 患者を4つのフェノタイプ、R5、X5 共にカットオフ以内の NL 群 (normal group)、R5 だけが高値を示す RD 群 (resistance-dominant group)、逆に X5 が低値を示す XD 群 (reactance-dominant group)、R5 高値かつ X5 低値を示す MIX 群 (mixed group) に分類した。</p>			

- (備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2千字程度でタイプ等を用いて印字すること。
2. ※印の欄には記入しないこと。

定量的 CT 解析は吸気 CT 画像を用いて気腫性病変、気道病変の指標としてそれぞれ LAV% (low attenuation volume)、 $\sqrt{Aaw}$  at Pi10 (the square root of the wall area of a hypothetical airway with an internal perimeter of 10mm) を計測した。また、131名の COPD 患者において、吸気・呼気 CT 画像を用いて DPM を解析し、全肺をボクセルごとに、normal 領域、gas-trapping 領域、emphysematous 領域に分類し、全ボクセルにおける割合をそれぞれ  $DPM_{Normal}$ 、 $DPM_{GasTrap}$ 、 $DPM_{Emph}$  (%) とした。

#### 【結果】

$\sqrt{Aaw}$  at Pi10 は、RD 群、XD 群、MIX 群では、NL 群と比べて有意に高値を示した。XD 群では RD 群と比べてより気流閉塞の程度が強く、呼吸困難の自覚も強かった。DPM は、RD 群と NL 群では有意な差は認められなかったが、XD 群では NL 群より有意に  $DPM_{GasTrap}$  は高値を示した。MIX 群では 4 群の中で最も呼吸困難の程度が強く、LAV% や  $DPM_{Emph}$  も高値を示した。また、気流閉塞の重症度 (GOLD) が同程度であっても、FOT のフェノタイプは様々であることが示された。

#### 【考察】

COPD では気流閉塞に伴い、R5 高値、X5 低値を示すが、今回の研究結果より、RD 群、XD 群といったどちらか一方が目立って変化するフェノタイプが認められた。

LAV%、 $\sqrt{Aaw}$  at Pi10、呼吸機能の結果から、FOT フェノタイプに従来の気道病変優位型、気腫性病変優位型という CT フェノタイプを当てはめるとすると、RD 群は CT フェノタイプの気道病変優位型に相当し、逆に XD 群は、CT フェノタイプの気腫性病変優位型に相当すると考えられる。しかし、XD 群では  $\sqrt{Aaw}$  at Pi10 も高値を示し、さらに DPM も検討すると、 $DPM_{GasTrap}$  が高値となった。このことから、R5 は純粹に気道病変の進行のみを反映しているのに対し、X5 は單純に気腫病変のみを反映するのではないと考えられた。COPD の病態生理をふまえると、末梢気道レベルの細気管支に付着した肺胞実質が破壊されると、非可逆的に気腔が拡大し気腫性変化が生じる。また、気道を広げる力が弱まるため、末梢気道は虚脱して gas-trapping が生じる。X5 はこの複雑な病態を反映していると考えられた。

呼吸機能検査は気流閉塞の程度の評価には有用であるが、その原因となっている病態を推測することは出来ないため、FOT フェノタイプを評価することは、この点で有用性が高いといえる。FOT はスパイロメトリーの代わりとなる機能検査ではなく、異なる視点で有用といえる。

#### 【結論】

FOT のフェノタイピングは、簡便かつ非侵襲的に、気道病変と気腫性病変が様々な割合で複合的に作用する COPD の病態を反映し得る。

これは、今後病態に応じた治療介入を行う上での治療良好反応群を選定できる可能性や、急速に COPD が進行する患者を予見できる可能性を示唆している。

## 学位論文審査の結果の要旨

整理番号	873	氏名	松尾 裕美子
論文審査委員			
<p>(学位論文審査の結果の要旨) ※明朝体 11ポイント、600字以内で作成のこと</p> <p>本研究は、慢性閉塞性肺疾患 (Chronic obstructive pulmonary disease, COPD) の病態について、滋賀医科大学医学部附属病院呼吸器内科を受診した COPD 群 (164 例) と非 COPD 群 (22 例) を対象として、強制オシレーション法 (Forced oscillation technique, FOT) を用いて解析を行った。非 COPD 群の 5 Hz の FOT で得られた呼吸抵抗 (R5) と呼吸リアクタンス (X5) の値でカットオフ値を設定し、COPD 群を、i) R5、X5 共にカットオフ値以内の NL 群、ii) R5 だけが高値を示す RD 群、iii) X5 が低値を示す XD 群、iv) R5 高値かつ X5 低値を示す MIX 群、の 4 群に分類した。その結果、以下の点が明らかとなった。</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1) 気道病変は、RD 群、XD 群、MIX 群では NL 群と比べてより有意であった。</li><li>2) XD 群では RD 群と比べてより気流閉塞の程度が強く、呼吸困難の自覚も強かった。</li><li>3) MIX 群では 4 群の中で最も呼吸困難の程度が強く、気腫性病変も高度であった。</li><li>4) 気道閉塞の重症度が同程度であっても、FOT のフェノタイプは様々であった。</li></ol> <p>本論文は、COPD の病態における FOT によるフェノタイプについて新たな知見を与えたものであり、また最終試験として論文内容に関連した試問を実施したところ合格と判断されたので、博士 (医学) の学位論文に値するものと認められた。</p> <p style="text-align: right;">(総字数 597 字)</p> <p style="text-align: right;">(令和 2 年 1 月 29 日)</p>			