

京都大学	博士（ 医 学 ）	氏 名	井 上 英 樹
論文題目	Pathophysiological characteristics of asthma in the elderly: a comprehensive study (高齢者喘息の病態生理学的特徴に関する包括的検討)		
(論文内容の要旨)			
<p>【背景】吸入ステロイド薬を中心とする治療の進歩により、本邦での喘息による死亡は年々減少している。しかし高齢者喘息死の減少度は鈍く、65 歳以上の高齢者が喘息死の90%近くを占めるに至っている。種々の合併症の存在、治療薬への反応性低下など高齢者特有の問題も数多くあることから、高齢者喘息の適切な病態把握と治療管理は重要な臨床的課題である。加齢に伴い、肺弾性収縮力の低下に伴う末梢気道の虚脱や免疫学的な「老化」が生じることなどが健常人で知られるが、高齢者喘息の病態については未だ不明な点が多い。本研究では、スパイロメトリー、CT 画像、インパルスオシロメトリー(Impulse Oscillometry: IOS)などの手法を用い、中枢気道及び末梢気道病変の評価を中心に高齢者喘息の病態生理学的特徴を包括的に検討した。</p> <p>【方法】京都大学呼吸器内科喘息外来に通院中の喘息患者のうち選択基準(CT 画像あり、喫煙歴がない/わずか、吸入ステロイド治療下に病状が安定、など)を満たした 112 名を後方視的に解析した。世界保健機構の提唱に基づき、65 歳を超える患者を高齢者喘息、65 歳以下を非高齢者喘息と分類し比較した。スパイロメトリーでは、1 秒量(FEV₁)、1 秒率(FEV₁/FVC)、末梢気道の閉塞指標である最大中間呼気流量(FEF₂₅₋₇₅)を測定した。FEV₁、MMF の比較には性、年齢、身長から算出した予測値に対する割合を用いた。CT では、中枢気道指標として吸気時の右肺尖区域気管支及び右後肺底区域気管支の連続断面の気管支壁厚、末梢気道病変の指標として air-trapping を反映する吸気時および呼気時の肺野の低吸収域領域の比率(LAA%)及び平均肺野濃度(MLD)を自動解析した。IOS では、全呼吸抵抗の指標として R5(5Hz における呼吸抵抗)、中枢気道機能指標として R20(20Hz における呼吸抵抗)、末梢気道機能指標として R5-R20(5Hz から 20Hz へかけての抵抗の減少)、X5(5Hz におけるリアクタンス)、低周波数でのリアクタンスの積分値(AX)及び共振周波数(Fres)をそれぞれ用いた。また年齢や体格の影響を除外するため、R5-R20 を R5 で除した値(R5-R20/R5)も末梢気道機能の指標として解析に加えた。その他、呼気一酸化窒素濃度、誘発喀痰および末梢血の細胞分画(好酸球、好中球比率)、気道過敏性、血清総 IgE 値及び抗原特異的 IgE 抗体も比較検討した。</p> <p>【結果】非高齢者喘息と比較して、高齢者喘息では FEV₁、FEV₁/FVC、FEF₂₅₋₇₅ が有意に低値であった。CT では、高齢者喘息において中枢気道壁厚高値に加えて、呼気時の LAA%高値、MLD 低値、LAA%および MLD の呼気値/吸気値の高値もそれぞれ有意に認められ、中枢・末梢気道病変がともにより高度であった。IOS では、高齢者喘息において R5、R5-R20、AX 及び R5-R20/R5 が有意に高値、X5 が有意に低値であり、末梢気道病変がより顕著であることが重ねて確認された。呼気一酸化窒素濃度、喀痰・末梢血細胞分画、気道過敏性は両群間に有意差は認めなかった。高齢者喘息において血清総 IgE 値、抗原特異的 IgE 抗体の陽性率は非高齢者に比べて有意に低値であった。</p> <p>【結語】高齢者喘息では、中枢気道病変と末梢気道病変の両者が非高齢者喘息と比較してより顕著であることが明らかとなった。高齢者喘息では、IgE 値でみたアトピー傾向が非高齢者喘息に比し弱いことが既報と同様に確認されたが、気道炎症や気道過敏性には差異は見いだされなかった。</p>			

(論文審査の結果の要旨)
加齢に伴い呼吸機能の低下、気道・肺間質の組成及び免疫学的変化などが生じる。喘息においても、喘息死における高齢者の占める割合は高く、高齢者喘息の病態解明が必要である。本研究ではその病態を検討した。
吸入ステロイド剤にて治療中の安定期成人喘息患者 112 例を対象とし、65 歳より高齢を高齢者喘息 (45 例)、65 歳以下を非高齢者喘息 (67 例) に分け、比較検討した。中枢・末梢気道病変の評価を、スパイロメトリー、胸部 CT、インパルスオシロメトリー (IOS) を用いて行った。他、気道過敏性、血清総 IgE 値、抗原特異的 IgE 抗体、呼気一酸化窒素濃度、誘発喀痰・末梢血細胞分画も測定した。
高齢者喘息は、非高齢者喘息に比し、FEV ₁ 、FEV ₁ /FVC、FEF ₂₅₋₇₅ が有意に低値であった。胸部 CT では、中枢気道壁肥厚に加え、末梢気道病変が高齢者喘息でより強く認めた。IOS でも、高齢者喘息において末梢気道病変がより顕著であることが示された。また高齢者喘息において、血清総 IgE 値、抗原特異的 IgE 抗体の陽性率が非高齢者に比べ低値であったが、他の測定項目に高齢・非高齢で差はなかった。
高齢者喘息では、中枢気道病変に加えて末梢気道病変が強く、IgE の関与が低い「非アトピー型」が多いことが示された。
以上の研究は高齢者喘息の病態生理学的特徴を明らかにし、高齢化社会で増加すると予想される高齢者喘息の診療に寄与するところが多い。
したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。
なお、本学位授与申請者は、平成 2 7 年 2 月 1 3 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。