

慢性閉塞性肺疾患の増悪・進展の臨床的研究

京都大学結核胸部疾患研究所 内科学第二（主任：教授 辻 周介）

京都市立病院 呼吸器科

日 置 辰 一 朗

1.

最近、慢性閉塞性肺疾患（以下 COLD と略す）は呼吸器疾患の重要な部門を占める様になって来た。例えば、京都市立病院の呼吸器科外来専門診に受診した患者実数を調べると、昭和43年4月1日から44年12月31日までに来院した患者実数は総数1,716人で、肺結核及びその疑いの患者が697例で最も多いが、次は COLD（後に述べる本論文で取り扱う範囲の疾患群）が571例で全体の1/3を占めている。尚その他では肺癌及びその疑い113例、肋膜貯水101例が多い疾患である。

さて COLD の実地臨床に於て、疾患の増悪・進展の像を理解し予後を考え治療と進展防止の実際的な処置を行なう段階になると、COLD と一括した形で考えることは困難で、自然にその中の詳細な分類と病型とを考えて処置することになる。そこで私共は¹⁻³⁾ COLD の分類を試み、その分類による個々の疾患群の特徴をつかまえ、更にその分類の試みを検討しつつ疾患を理解し、それによって臨床的処置に直接役立つ疾患の整理を試みた。又一方この分類を入り口として疾患成立の理論的な検討と研究に進みたいと考えている。更にそれらを基礎として疾患の増悪と進展についての経時的な臨床観察を継続検討しているので、追加報告する。

周知の如く1959年のCiba guest symposium⁴⁾で肺気腫という病名・定義が論議され、従来肺気腫と呼んだ疾患は不可逆性閉塞性肺疾患と呼ぶべきだとされたが、この時同時に気道内慢性感染のある慢性気管支炎と、可逆性閉塞性障害のある喘息とを加えて chronic non-specific lung

disease として一括する考えが出された。この様に一括すると病名の診定に迷う場合に極めて安易であるので広く使われることになったと考えられる。併しその疾患の予後を考え治療や進展の防止に対するめやすをつける場合には、かえって困難を加え混乱を感じさせることになる。

B. Burrows 等は chronic obstructive lung disease^{5,6)} という言葉を題名に使うに論文を発表し、その頃から日本でも COLD という言葉が広く使用されて来たと思われるが、彼等は COLD と一応一括しながら、ある場合⁷⁾には London の chronic bronchitis, Chicago の emphysema というふうに、診断名はその地方の習慣によって決定されるとして余り病名の表現にはこだわっていない。又一方彼等は COLD の病因的機作の複雑性を述べて COLD には感染の要素の大小があるが、それは閉塞それ自体以外の他の疾患の因子であるとして、結局は bronchitic type, emphysematous type 等と分けて症例の検討を行ない、最後には1種の分類型⁸⁾を提称したのである。

2.

以上の如く COLD の増悪・進展の臨床的検討を行なうには、COLD と一括される疾患群を細分して分類を行なう必要がある。その方法として我々の試みたのは、先づ予診を注意して聴取し疾患のはじまり方症状のおこり方から分類の位置を考えるのが実際的であろうと考え、**第1表**に示す11の疾患群に分類した。

表1 慢性閉塞性肺疾患 (COLD)

chronic obstructive lung disease	
A	気管支喘息にはじまるもの
1.	気管支喘息・型 (繰り返すもの)
2.	気管支喘息+気管支炎・型
3.	気管支喘息+肺気腫・型
4.	気管支喘息+気管支炎+肺気腫・型
B	繰り返えず気管支炎にはじまるもの
5.	慢性気管支炎・型
6.	気管支炎+肺気腫・型
7.	気管支炎+肺気腫+所謂喘息・型
C	老令になりいつのまにか肺気腫になるもの
8.	慢性肺気腫・型
D	びまん性肺線維症の目立つもの
9.	広汎な気管支拡張症・型
(10.	塵肺症・型)
11.	その他のびまん性肺線維症・型

ここで“肺気腫”という言葉は、日本では古くから一般に使われ1つの概念が自然に出来ていることと、肺気腫研究会⁹⁾でもそのまま使っているので、Ciba guest symposium の勧告には反するが簡単な言葉であるのでこの分類では使うことにする。

第1表に示す様にCOLDを先ず一般に行なわれている様に大きく3,4群に分ける。が、それは疾患のはじまり方を考慮に入れる。即ち気管支喘息から始まるものと、気管支炎を繰り返して始まるもの、及び老令になって病因不明で何時の間にか肺気腫になっている型、及び、広汎な気管支拡張症などを含めて胸部X線写真上肺の線維症像の著明なものを別の型に分けてみた。

それらの下の分類も同様に疾患の経過・症状の進み方を考慮に入れて分ける。例えば繰り返えず気管支喘息に感染が加わるものは気管支喘息+気管支炎-型とし、気管支喘息を繰り返えして発作のない時にも閉塞性障害の残るものは気管支喘息+肺気腫-型という様に示す。以下表に示した通りである。

先ずこれらの各病型の分類が適当かどうかを検討する為に、なるべく典型的な症状の明らかな症例によって検討したいと考えたので、とにかく慢性あるいは繰り返えず息切れのある患者

を350例余り集め、その中から局所性の疾患と考えられた肺結核・肺癌その無気肺、又肋膜貯水などの症例と、心疾患のあるもの、心因性と考えられるもの等100例余りを除外して、びまん性の呼吸器障害による症例を約250例得た。これを先の第1表の各群に分けてみると、余り困難も感ぜずに各分類型に分配可能である。第2表は呼吸困難の訴え方を集めたものである。

表2 呼吸困難の訴え方

息苦しい。息切れ。胸がつまる。空気が胸の奥まで入らない様で苦しくなる。喉がしめられる様で息がつまる。密閉した室にいると呼吸が難くなる。部屋の窓を開けたい感じがする。坂を登ると息切れがして休み休みになる。じっとしているとよいが動くとしんどい。針の穴の様な細いところから息をしている様に息の出入りが苦しくなる。口笛が吹けなくなった。		
息切れ以外に訴える自覚症状		
咳 72%	痰 55%	喘息様発作 33%
動悸 16%	全身倦怠感 10%	
体重減少 8%	チアノーゼ 10%	
胸痛 10%		

3.

第1図の如き調査用紙を用い各症例について、年令・性・職歴・環境・タバコその他の習慣・自覚症状・発症の誘因・季節との関係・発病からの期間・治療の効果を聴取記入する一方身長・体重及び胸部X線写真による胸廓の計測と肺野の所見からのX線像の類型を検討する。即ち胸部X線像から肺野の高さ、横の中、前後径、及び心臓影の中従ってCTRを出す。又横隔膜の下降は右側で第11肋骨以下かどうか、横隔膜の扁平化、肋骨横隔膜角にも注目する。肺野の所見としては一般的な透過性と部分的な不均等性と共に肺内のびまん性陰影の位置と拡がり密度を観察し記入する。

臨床諸検査成績を経過的に検討するが、特に呼吸機能検査・末梢血液像・CRP・ASLO・RAテスト・赤沈値、血清蛋白量、血清蛋白分画値、血清免疫グロブリン亜分画値等を測定し、皮膚

図 1

呼吸困難を伴う慢性疾患の症例 (記載)19' 記.
 患者氏名 () (登録番号0 . . . 号) (京大胸部研 {ぜんそく外来} / 京都市立病院 {その他})
 (住所) 京都市内・郊外・不明 (特殊なもの)) 生年月日
 (職歴) {知的労働 特殊なもの M T S 年 月 日 男 才
 {肉体的労働 " 具体的な職業名 (年間) 女 才
 {不明 " }
 臨床診断名 ()
 初診時 {肺気腫・慢性気管支炎・気管支拡張症・喘息 (アトピー性・感染性・混合性・不明)
 {肺線維症・硅肺・肺結核・肺癌・サルコイドーシス・COLD
 自覚症 (主訴) 息切れ・動悸・咳・痰・喘息様発作・体重減少
 呼吸困難の程度・Hugh-Jones Grade I. II. III. IV
 (経過) 気管支喘息 (反復発作) + 気管支炎 (感染) + 慢性閉塞性 (増悪時有効な処置)
 発症増悪進展の順序を→で示す {慢性気管支炎 + 喘息様発作 + 慢性閉塞性 ①抗生剤 著効 有効 無効 増悪 嫌悪
 {慢性肺気腫 (老令で何時のまにか閉塞性) dry case, wet case ②ステロイド ++ + ÷ - ×
 {その他 ③IPPB ++ + + - ×
 ④気拡剤 ++ + ÷ - ×
 ⑤強心剤 その他
 病 因 {感染, 腫瘍, 物理化学的因子, 循環障害, 血液疾患, 全身系統的疾患, その他
 増悪の要素 { () (たばこ 本/d 才から)
 呼吸困難の性質 {発作性 (間欠的) {誘因 () 季節との関係
 {非発作性 (恒常性) {有り: 春・梅雨・夏・秋・冬
 {なし
 {不明

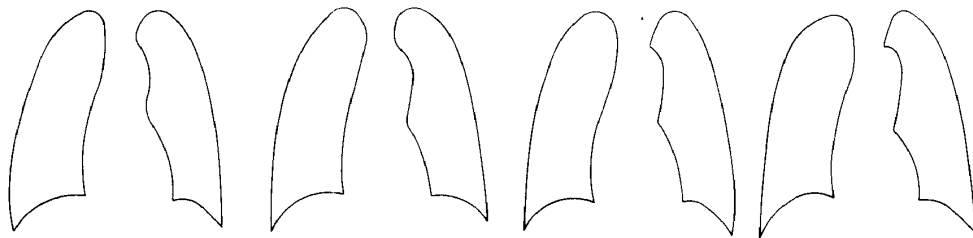
検査項目	VC	FEV _{1.0}	MVV	RV/TLC	DLco	血液ガス			赤血球数	白血球数	RA	血沈	日 脳
	%VC	FEV ₁ %	%	%	HeET	PaO ₂	PaCO ₂	pH	ヘマトクリット	エオジノン%	ASLO	CRP	Widal
検査月日													

反応としてはツベルクリン・テスト，気管支喘息に対する市販の各種アレルギー・エキス及び人ふけ抽出エキス¹⁰⁾の皮内テスト等を行なって，各疾患群を比較し分類の検討を行なう。
 尚血清の各種の検査成績を検討するので，その成績に影響の大きいと考えられる肝障害や高度の貧血を合併する症例は今回検討した症例からは一応除外した。又塵肺症も整理の都合で除いたので症例数は221例となった。

4.

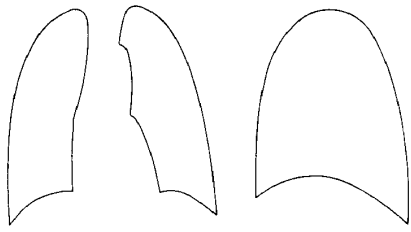
第3表は各群毎の症例数・性別・年齢分布を示す。症例の内男は152例，女は69例で，男性は女性の倍になる。その内特に肺気腫及び肺気腫を合併している病型群の症例数を合計すると95例で内男76，女19，男は女の4倍になる。
 年齢は一般に肺気腫群は高年齢者が多く，特に初めから肺気腫として発症した第8群の平均年齢は最も高い。逆に気管支喘息-型には若い

胸部 X 線像(スケッチ)



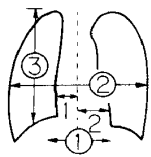
増悪時(年 月)

X.P.



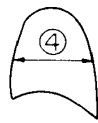
最終時点(年 月 日)

1. 胸廓の変形(細長型・樽型・なし)
心臓影の変化(滴状心・心肥大なし) C-T-R()
横隔膜{低位・扁平化・肋骨横隔膜角・なし}
 {XIR 以下・4.5cm 以下・45°以上}
2. 肺野の変化 局所的浸潤(大・中・小) 陳旧性病変のみ
一般透過性増大・部分的不均等著明・ブラ
肺門影鋭化・胸骨後腔開大・心後腔開大
3. 肺内びまん性変化
 {拡がり—主として—{周辺型(前方型
 {中心型(後方型・下方型
 性質 点状, 斑点, 線状, 索状



① 1 + 2 (心の中) = cm
② 正面肺野の中 = cm
①/② = CTR = %

③ 肺野の高さ = cm
④ 前後径 = cm



病理所見(別紙)

⑤ 身長 = cm
⑥ 体重 = kg
⑦ 上膊 = cm
開

{ 生検
解剖
なし

血 清				免疫グロブリン			皮 膚 反 応			その他	PAS-PAT	カンヂダ	ダンダ	MD
蛋白質	A1	$\alpha_1/\alpha_2/\beta$	γ	IgA	IgM	IgG	ツ反	Kveim	HD	アルゲレン 特に出るもの				抗体

人も多く、平均年齢は低い。

身長・体重などから体型あるいは栄養状態を検討すると、一般に呼吸困難の強い症例は小柄で体の貧弱なものが多い印象を受ける。が、病型別に区分すると、その間の差は少く本回の表には表示しない。予後の悪い重症化の進む型では栄養が衰えるし、又逆に栄養の衰える型は予後が悪い。

第3表の右半は肺換気機能検査成績を示す。

%VC については各群共余り目立った異常値を示さなかったので表示しないが、FEV₁%は肺気腫型とした病型群で著明に減少し、又この型では残気率が高い。このことはもともと閉塞性の症例を集めたのであり病型を分ける際即ち診断をつける際に考慮に入れる症状であるので当然のことであるが、かなり高度の閉塞性換気障害を示すものが多く、その程度は各群で多少の差のあることが示される。これらの臨床検査成

表 6

血清免疫グロブリン 成分画 病 型	IgM mg/dl		IgA mg/dl		IgG mg/dl		血 蛋 白 量 g/dl	血 清 蛋 白 分 画 γ-グロブリン		
	—35—	—130—	—150—	—350—	—1050—	—1580—		量 g/dl	%	A/G
1 気管支喘息型	●●●●●●●●	●●●●●●●●	●●●●●●●●	●●●●●●●●	●●●●●●●●	●●●●●●●●	7.5	1.27	16.8	1.84
2 喘息+気管支炎型	●●●●●●●●	●●●●●●●●	●●●●●●●●	●●●●●●●●	●●●●●●●●	●●●●●●●●	7.5	1.10	16.2	1.77
3 喘息+肺気腫型	●●●●●●●●	●●●●●●●●	●●●●●●●●	●●●●●●●●	●●●●●●●●	●●●●●●●●	7.8	1.34	17.2	1.75
4 喘息+気腫+気管支炎	●●●●●●●●	●●●●●●●●	●●●●●●●●	●●●●●●●●	●●●●●●●●	●●●●●●●●	7.1	1.05	15.8	2.03
5 慢性気管支炎型	●●●●●●●●	●●●●●●●●	●●●●●●●●	●●●●●●●●	●●●●●●●●	●●●●●●●●	7.6	1.32	17.5	1.75
6 気管支炎+肺気腫型	●●●●●●●●	●●●●●●●●	●●●●●●●●	●●●●●●●●	●●●●●●●●	●●●●●●●●	7.4	1.53	20.0	1.48
7 気管支炎+気腫+喘息	●●●●●●●●	●●●●●●●●	●●●●●●●●	●●●●●●●●	●●●●●●●●	●●●●●●●●	7.4	1.38	19.2	1.42
8 慢性肺気腫型	●●●●●●●●	●●●●●●●●	●●●●●●●●	●●●●●●●●	●●●●●●●●	●●●●●●●●	7.3	1.09	15.0	1.98
9 広汎気管支拡張症	●●●●●●●●	●●●●●●●●	●●●●●●●●	●●●●●●●●	●●●●●●●●	●●●●●●●●	8.1	2.17	27.8	1.25
10 びまん性肺線維症	●●●●●●●●	●●●●●●●●	●●●●●●●●	●●●●●●●●	●●●●●●●●	●●●●●●●●	7.8	1.45	18.6	1.56

績の比較はすべて今回は症例が安定した鎮静期に測定した値で各群の比較を行なったので、可逆性症例では増悪期に閉塞性が強くても表示の時期には閉塞性の小さい値で示されているものもある。He 平衡時間の延長も亦大体これらと平行するが、これは又胸部X線像の肺野の透過性の不均等とも平行し、換気ガス分布の不均等を示すものでもある。

動脈血ガスの測定値を検討すると、換気機能がある程度悪いと動脈血ガスのO₂分圧の低下が認められるものが多い。肺気腫群のうちでもdry case (我々の分類の気管支炎を加えない病型即ち喘息+肺気腫型及び慢性肺気腫-型)ではCO₂の蓄積が余り認められない。それに較べて我々の分類の気管支炎を加えた病型即ちwet case では増悪時にCO₂の分圧の上昇することも多く、そういう型が肺性心に移行し易く、又O₂を使用してIPPB療法をうまく行なえると症状の寛解に有効であるものが多い。勿論この型には抗生剤の使用が大変有効で、感染による増悪を繰り返えず患者の中には、痰が切れ難く息切れの強い時に、患者自身の方から『息切れのあの“特効薬”を下さい』というように抗生剤を覚えていて要求する人もある位である。

第4表は末梢血液像を示す。好酸球は鎮静期でも喘息型に増加の残っているものが多いのは当然である。併し赤沈値の促進、CRPの陽性、白血球数の増加等は炎症増悪時に認められても鎮静期の各病型の比較では著明な差を認めない。

い。

第4表の右側は皮膚反応の成績を示す。気管支喘息或いは喘息様発作のある症例を中心として各種の市販アレルギー・エキスによる皮膚反応を行なった他、京大皮膚科でアトピー性湿疹のテストに試用する為に作成した人ふけ抽出エキスの皮膚反応¹⁰⁾も試みたが、その即時反応が、我々の第1・2・3・4群の喘息にはじまる型に著明に陽性率の高いことを認めた。この反応が喘息症例でなくて陽性であったものを調査すると、その人には他にアトピー性体質が証明出来ることが多く、逆にアトピー性体質のないものに陽性者は殆んどない(第5表)ので喘息体質・アトピー性体質の1つの興味ある反応として役立つ様である。ところが例えばCOLDの他の型で喘息様症状を示す第7型の場合にアトピーの関与があるかどうかは興味のあるところであるが、この型の症例にはこの皮膚反応陽性を示すものは殆んどなく、従ってこの型の喘息様症状は、別の要因によるものと考えられる。

5.

第5表は血清蛋白計による血清総蛋白量とcellulose acetate 膜電気泳動法による蛋白分画の%値を示す。各分画表示の下の数字は%でその中央の値が、我々の病院の検査室の正常値を示す。黒点は症例を示すので、中央の正常帯からはみ出した黒点が異常値の症例を示すことになる。異常値の症例の多く見られる病型は第

表 4

病 型	白血球数	好酸球%	赤血球数 (平均・単位万)		皮膚反応陽性率			
			男	女	人ふけエキス	市販のアレルギー・エキス H.D.	アレルギー・エキス かび類及 PASPAT	RW その他も含めて計
1 気管支喘息型	6000	8.2	525	432	18/20	17/37	33/37	35/37
2 喘息+気管支炎型	7900	7.8	525	444	5/8	5/15	9/15	11/15
3 喘息+肺気腫型	6600	5.8	530	445	5/8	2/8	7/8	7/8
4 喘息+気腫+気管支炎	7500	5.4	475	475	4/5	2/7	4/7	4/7
5 慢性気管支炎型	7400	2.5	489	430	0/6	0/6	0/6	0/6
6 気管支炎+肺気腫型	6900	2.8	465	468	1/5	1/7	1/7	1/7
7 気管支炎+気腫+喘息	7200	3.1	500	437	1/5	2/15	5/15	6/15
8 慢性肺気腫型	6200	3.2	528	475	0/5	0/5	0/5	0/5
9 広汎気管支拡張症	7900	5.7	525	465	1/6	0/6	3/6	3/6
10 びまん性肺線維症	7200	2.0	475	428	0/5	0/5	0/5	0/5

表 7

病 型	性 比 ♂/♀	年 令 (平均)	有効治療		横膈膜 型下降	FEV ₁ %	%RV	血清蛋白分画			免疫グロブリン亜分画			皮膚反応	
			ステロイド	抗生剤				TP	γG1	A/G	IgM	IgA	IgG	人ふけエキス	市販各種アレルギー
1 気管支喘息型	2	39	++		-									++	++
2 喘息+気管支炎型	1	43	++	+	-	↓								++	++
3 喘息+肺気腫型	4	52	++	+	+	↓↓	↑							++	++
4 喘息+気腫+気管支炎	3	52	++	+	+	↓↓	↑							++	++
5 慢性気管支炎型	1	51		++	-	↓	↑						↑	-	-
6 気管支炎+肺気腫型	3	64		++	+	↓↓↓	↑↑↑		↑	↓	↑	↑↑	↑↑	+	-
7 気管支炎+肺気腫+喘息	8	61	+	++	+	↓↓↓	↑↑↑		↑	↓		↑↑↑		+	-
8 慢性肺気腫型	5	66		+	+	↓↓↓	↑							-	-
9 広汎気管支拡張症	2	47	+	++	-	↓	↑	↑	↑↑	↓↓		↑↑↑	↑	+	-
10 びまん性肺線維症	1	57	+	+	-	↓			↑	↓		↑	↑	-	-

6・7・9型だけである。血清蛋白量は第9型に増加の傾向があり、γグロブリンの増加・相対的にアルブミン分画の減少は6・7・9型即ち気管支に感染を何度も繰り返えし、且疾患全体として経過の長い病型に異常値が多く見られる。

第6表は、血清の免疫グロブリン亜分画の値を示す。これは Hyland の Immuno-plate による胸部研での測定値で、この表でも表示の中央の細かい点々の中の値が各亜分画についての正常値¹⁾の範囲を示す。症例は黒点で表示してある。

IgA の値が最も多く正常範囲からはずれて、第2・3・4・5・6・7・9・10の各病型が皆、正常範囲内の症例の数よりも値の高い症例の数の方が多く、特に9・6・7・5型に著しい。これらの病型は皆、感染を常に繰り返えして気管支の分泌の多い病型である。IgG についても亦大体同様の傾向が認められる。

6.

第7表に臨床成績を一括して表示した。我々の試みた分類の各病型に於て、各種の臨床検査成績は一定の傾向類型を示すことが多く、一応こういう分類に従って疾病を考えることが疾病の増悪・進展の理解・予想に役立つと考えられる。経過的・経時的観察が未だ不十分であるの

で引き続いて検討を行なっているが、この方向・方法により疾病の予後の見通し、従って進展防止に対する方途が得られると考える。又それらからこの疾患群の感染を繰り返えす病因、喘息様発作、或いは閉塞性換気障害の進展、及び肺の線維組織が異常に増殖する起因になるようなびまん性肺組織の破壊が起る原因などについての検討を更に進めたいと考えている。

文 献

- 1) 辻周介他：呼吸困難を伴う慢性疾患にかんする臨床的研究（第1報）分類にかんする予備的検討（会），日内会誌，57，p. 880（1968）
- 2) 辻周介他：同上（第2報）（会）日内会誌，58，p. 841（1969）
- 3) 口置辰一郎他：慢性閉塞性肺疾患群の血清蛋白分画と免疫グロブリン亜分画（会）日胸疾会誌，8，（1970）
- 4) A report of the conclusions of a Ciba guest symposium：Terminology, definitions and classification of chronic pulmonary emphysema and related conditions. Thorax, 14, 286（1959）
- 5) Burrows, B. et al.：Chronic obstructive lung disease 1, Clinical and physiologic findings in 175 patients and their relation-ship to age and sex. Amer. Rev. Resp. Dis., 91, 521（1965）

- 6) Burrows, B. et al. : Chronic obstructive lung disease 2. Relationship of clinical and physiologic findings to the severity of airways obstruction. *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 91, 665 (1965)
- 7) Fletcher, C.M. et al. : American emphysema and British bronchitis : A standardized comparative study. *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 90, 1 (1964)
- 8) Burrows, B. et al. : Clinical types of chronic obstructive lung disease in London and Chicago. A study of 100 patients. *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 90, 14 (1964)
- 9) 中村隆他 : 慢性肺気腫, *日胸臨*, 19, 673 (昭35)
- 10) Berrens et al. : Studies on the Human Dandruff Allergen. *Dermatologica*, 128, 3-15 (1964)
- 11) 泉 : サルコイドーシス について 3. 免疫学的立場から, *(会)結核*, 44, 339 (昭44)