

~~~~~  
綜 説  
~~~~~

我が国における気道閉塞疾患 —COPD とその周辺疾患をめぐるいくつかの問題点について—

京都大学胸部疾患研究所第2内科

西 村 浩 一

はじめに

慢性の喀痰・咳嗽や労作時の呼吸困難を症状として肺機能検査で閉塞性障害を呈する疾患は、鑑別診断が容易でないことから、慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD あるいは chronic obstructive lung disease, COLD) としてまとめられてきた¹⁾。これに対して、我が国では、気道閉塞を伴う比較的頻度の高い疾患にびまん性汎細気管支炎 (diffuse panbronchiolitis, DPB) がある^{2)~4)}。我々は現在 DPB は COPD として包括される病態とは別の独立した疾患あるいは病態としてとらえている^{5)~7)}。しかし、これとは異なる見解から、気道閉塞を示す病態全てを含めて COPD として記載し、DPB もこれに含めて取り扱うグループが現在我が国において存在することも事実である⁷⁾⁸⁾。本稿では、我々の理解に基づいて、1982年4月から1990年3月の間の自験例を中心として、我が国において気道閉塞を伴う疾患にはどのような疾患が存在するかについて考え、どのような患者にどのような病名があたえられるべきかについて述べることにしたい。

欧米においては、1950年代からこれらの疾患についての検討が行われ、1959年には Ciba Guest Symposium の結果が報告されている⁹⁾。その後、英国ロンドンの Fletcher と米国シカゴの Burrows の間で共同研究が行われ、1964年に

は COLD は、Type A (肺気腫型) と Type B (気管支炎型) に分類して報告された¹⁰⁾¹¹⁾。今日米国では Type B は見られなくなったとされ¹²⁾、23年後1987年の論文で Burrows は、CAO (chronic airway obstruction) を喘息性気管支炎型 (asthmatic bronchitis) と肺気腫型 (emphysematous form) に分けている¹³⁾。さらに、肺機能検査と臨床症状や病理形態所見との相関を検討した多くの研究の結果から、喀痰の喀出という症状や太い気管支壁の病理学的な炎症所見は、気道閉塞とほとんど相関しないことが明らかとされ^{14)~20)}、今日では肺気腫を伴わない慢性気管支炎のみの症例が、COPD の中に占める役割は少ないと考えられるようになった。これらの理解の変遷を反映して、米国胸部疾患学会 (ATS) では、現在まで数回これらの疾患の概念や定義をめぐる見解を発表しているが^{21)~24)}、1987年には学会の official statement として長期間改善しない expiratory flow の異常を COPD として定義している²⁴⁾。

I. 気道閉塞とは？

1. 気道閉塞の定義

気道閉塞を定義する指標とその基準について一致した見解はなく、研究の目的や臨床上の目標によって、各施設でまちまちに使用されている。

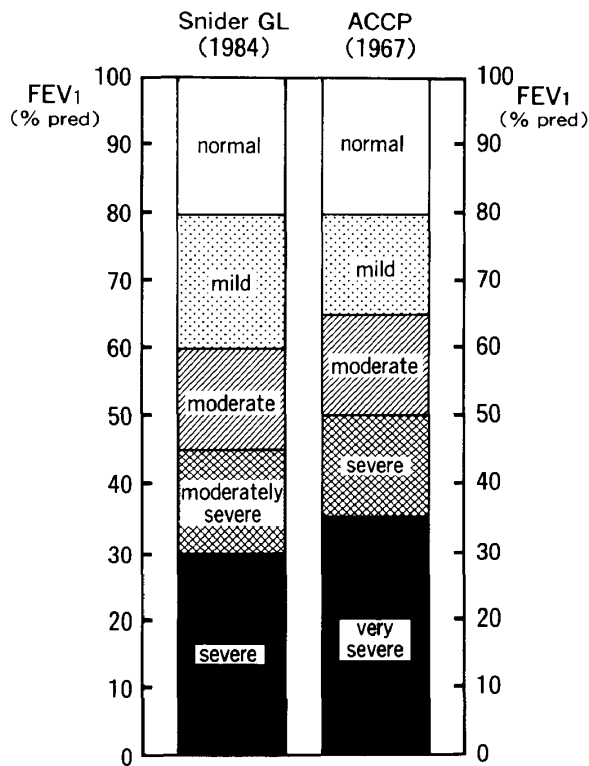


図1. FEV_1 (%pred) による気道閉塞の重症度分類

気道閉塞の有無を判定するためには FEV_1/FVC が、重症度を判定するためには FEV_1 (%pred) が優れている。欧米では、軽症または重症の気道閉塞といてもある程度の共通の認識が存在している。(文献26・27より改変)

一般に、気道閉塞の有無を判定するための指標としては、 FEV_1/FVC が優れており、重症度の判定のためには FEV_1 % pred が適している²⁵⁾。我が国では、Gaensler の1秒率 (FEV_1/FVC) (時に Tiffneur の1秒率, FEV_1/VC) が70%以下を閉塞性障害とする基準がもっともしばしば使用されている。個々の症例の1秒量の予測値に対する割合は、% FEV_1 あるいは FEV_1 % pred などとして表記され、欧米では好んで使用されている。しかし、何%でカットするかについては様々であり、60~80%以下の症例を閉塞性障害ありとしていることが多い。この背景として、欧米では、日常的に FEV_1 によって気道閉塞の重症度を分類している²⁶⁾²⁷⁾。“重症のCOPD、”といえ、医師の間では比較的共通な認識が存在している(図1)。種々の研究においてどのような基準を使用して、対象とする気道閉塞症例をまとめているかについては、同一の発表者や施設からの報告においてさえ、実に様々である。例えば、気道閉塞の基準が緩やかであれば、対象に含まれる喘息症例の比率が高

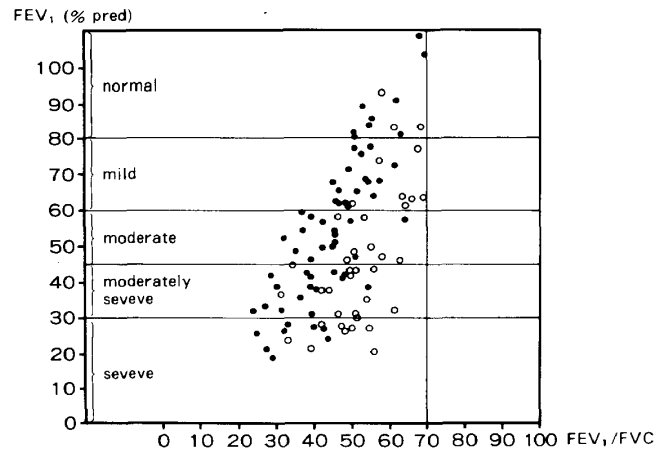


図2. 自験例における FEV_1/FVC と FEV_1 (%pred) の関係

我が国では $FEV_1/FVC < 70\%$ という基準が普及しており、この基準で気道閉塞症例が集められることが多い。しかし、 $FEV_1/FVC < 70\%$ であっても FEV_1 (%pred) は実に様々な分布を示して、中には図1のSnider GL (1984) の重症度の分類では正常と判定される症例も存在する。(●: 肺気腫、○: DPB)

まるように、基準によって、対象とする症例が異なってくる。

FEV_1/FVC と FEV_1 % pred の関係を明らかにするために、我々の施設で FEV_1/FVC が70%以下の症例について、両者の関係を図2に示した。 FEV_1/FVC が70%以下であっても、 FEV_1 % pred がまちまちで軽症から重症まで様々な症例が含まれることが理解できる。気道閉塞を呈する患者を対象とする目的であれば、 FEV_1/FVC が70%以下という基準を使用するのは1つの方法ではあるが、薬剤の治療効果や予後の判定を目的とする場合は重症度をそろえるために FEV_1 % pred の基準を使用して症例を選択する必要がある。

FEV_1 % pred を求めるために使用される FEV_1 の予測値についての報告は多い。我々は年齢、性別、身長から求める Berglund の式を使用している²⁸⁾。日本人を対象とした検討から決定された予測値がいくつか報告されているが、十分に普及していないのが現状である²⁹⁾³⁰⁾。

FEV_1/FVC 自体も加齢とともに低下する事実が知られており、一部の高齢者では、病変がないと考えられる症例でも、 FEV_1/FVC が70%以下という基準を満たすことがある(症例1)。また、 FEV_1/FVC が50%程度の低値にもかかわらず、 FEV_1 % pred は100%前後の肺気



図 3. 症例 2 の SAB 所見

FEV₁/FVC は 63.0% と低下していたが、FEV₁ 92.8% pred と正常であった。SAB では、典型的な小葉中心性肺気腫が認められた。

量が大きい早期の肺気腫もしばしば経験する (症例 2)。

〔症例 1〕77 歳，男性。右肺尖の孤立性結節影の精査のため入院。ex-smoker。喀痰・咳嗽あるが，労作時呼吸困難はなし。VC 3.14l，%VC 105.0%，FEV₁ 1.96l (104.8% pred)，FEV₁/FVC 66.9%，DLco 94.1% pred。metaproterenol 吸入前後で，FEV₁ 2.05l → 1.95l。SAB はほぼ正常で，肺泡破壊像は見られなかった。

まとめ：FEV₁/FVC 66.9% < 70% で，軽度の肺気腫があるかと予測されたが，SAB や CT，DLco は正常で，気腫の存在を裏付ける所見なし。FEV₁ > 100% pred で，この指標からでは気道閉塞の存在は否定的な症例であった。

〔症例 2〕72 歳，男性。軽度の労作時呼吸困難。current smoker。VC 3.57l，%VC 109.5%，FEV₁ 2.18l (92.8% pred)，FEV₁/FVC 63.0%，DLco 15.2ml/min/torr (63.4% pred)，DLco/V_A 2.70ml/min/torr/l。metaproterenol 吸入前後では，FEV₁ 2.02l → 2.17l。SAB では典型的な小葉中心性肺気腫の所見であった。(図 3)。

まとめ：FEV₁/FVC は低下しているが，FEV₁ 2.18l (92.8% pred) で，FEV₁% pred の指標では気道閉塞なしと判定される。しかし，軽度の自覚症状が存在し，SAB では明瞭な気腫が認められた。

肺機能検査が実施される際の治療はその結果に大きな影響を与える。Burrows が Tucson (Arizona) で行った検討の多くは general population sample であり¹³⁾，治療を受けていない対象であるが，もし治療を受けていたならば結果は大きく影響された可能性が推察される³¹⁾。気管支拡張剤 (主として β_2 -agonist) 吸入やステロイド剤の投与によって改善する気道閉塞は，喘息性の要素として把握され，より固定した気道閉塞診断のためには，これらの薬剤による治療後の検査成績を使用する方が好ましい。

いずれにしても，単一の指標で気道閉塞の有無や重症度を決定することはできない。目的によってその基準を設定しなければならず，我が国での現状のように FEV₁/FVC が 70% 以下を一律に気道閉塞ありと診断する現状には問題が残されている。

2. 気道閉塞の原因

1950 年代の英国は石炭暖房に基づくスモッグに悩まされ，喀痰・咳嗽を呈する多くの患者が社会問題となっていた。当時は，外的な刺激物質が気管支を刺激することが慢性の気管支炎の原因と考えており³²⁾，“British hypothesis”と呼ばれた。これに対して，オランダのグループはアレルギーの素因と気道の過敏性が慢性気管支炎の原因と考えて³³⁾，“Dutch hypothesis”と呼ばれた。当時のこれらの考えは主として慢性の気管支炎を対象としたものであって，気道閉塞や肺気腫の病変を対象としたものではなかった。

Fletcher らの膨大な疫学調査から明らかとされたように，heavy smoker の 10～15% が，将来 COPD となる³²⁾。喫煙は，非可逆性の気道閉塞の最大の原因である肺気腫の発症における最大のかつ唯一既知の原因である。我々のほとんどの COPD 症例もまた current or ex-smoker である。我が国では国民 1 人あたりのたばこ消費量は米国より少ないが，現在たばこ消費量が

減少しつつある米国と比較して、我が国では増加しつつある状況を考慮すると、今後 COPD 患者はさらに増加するとも考えられる。

しかしながら、“Dutch hypothesis”として知られる喘息患者あるいは気道過敏性の亢進やアトピー素因が COPD の発症にどのように関与しているかについては今なお十分な結論が出された訳ではない^{34)~36)}。COPD の患者には、しばしば長い間の喘息の病歴やアトピーの体質を有する症例が見られ、これらの人々が喫煙を重ねて行く内に COPD として非可逆性の病変が形成される場合があり得る。しかし、喘息患者は将来肺気腫になり易いのかという単純な質問に対しても十分満足する解答は得られていない。

このような喫煙と COPD という関係と対照的な事実として、我が国におけるもう 1 つの代表的な気道閉塞を呈する疾患であるびまん性汎細気管支炎においては、内的な素因として副鼻腔炎を有する体質がある。COPD (特に肺気腫) が喫煙という外因によってもっとも強く影響を受けるとすれば、DPB は内因としての副鼻腔炎の存在に強く影響を受けているといえよう。副鼻腔炎は DPB のみならず多くの副鼻腔気管支症候群として理解される病態をもたらす³⁷⁾、これは我が国における 1 つの特徴であると考えられる。

II. 我が国に見られる気道閉塞疾患 (表)

1. 気管支喘息

気管支喘息の診断は、寛解期や治療による改善後にはほぼ症状が消失または閉塞性の呼出障害は見られなくなる時期がある症例に対して使用されるのが原則である。しかし、これらの症例と臨床像が明瞭に区別できないにも拘わらず、長時間にわたって気道閉塞が改善しない症例が存在し、この場合は COPD の範疇に含まれる³⁸⁾。閉塞性障害が気管支拡張剤やステロイド剤に反応してほぼ正常まで改善する症例は気管支喘息と診断され、改善が十分でない症例は COPD として把握される。

Tucson (Arizona) における Burrows の研究によれば、COPD は肺気腫型と喘息性気管支炎

型に分けられている¹³⁾。Burrows に対して、喘息性気管支炎型の COPD 患者とはどのような症例を指しているのかを質問したところ、臨床的には単に“喘息”という診断になるであろうという見解であった。これは対象が general population sample による研究であり、喘息が対象に含まれるため、この結果 COPD に never smoker の症例が含まれることになる。

2. COPD

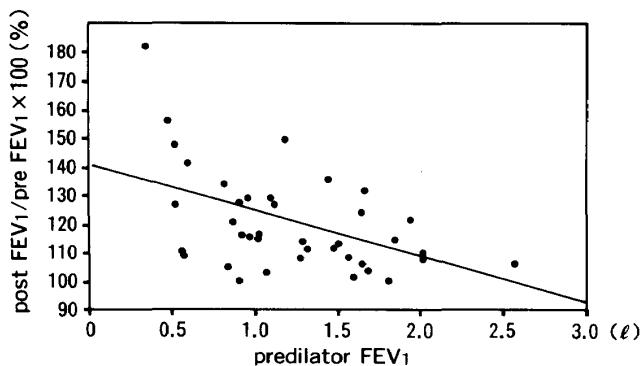
(1) COPD に合併する喘息性要素の診断

COPD と喘息、あるいは健常人と喘息を特定の検査で分離しようとする試みはこれまで多数行われてきた。しかし、これらの病変はもともと連続して存在するものであり、どの検査法を使用しても分離することは不可能ある。病理学的に明らかとされた肺気腫でも喘息発作様の症状を呈することがあり、またアトピーを伴うことがしばしばある。肺気腫には喘息様の要素をしばしば合併するため個々の COPD 症例において、肺気腫の病変を臨床的に把握するためには喘息性の因子をいかに除外するかが問題となる。この目的のために、今日まで、気管支拡張剤やステロイド剤に対する可逆性、非特異的刺激に対する気道過敏性、気道閉塞の日内変動などが検討されてきた。

β_2 -agonist の吸入によって、気道閉塞が可逆性であるかについての検討の報告は多い^{39)~45)}。個々の COPD 患者において、 β_2 -agonist に対する効果は一定ではない。気道閉塞が全く消失する症例は喘息と呼ばれるべきであるが、気道閉塞はなお残存するも著しく改善する症例から全く反応しない症例までまちまちである。これらの β_2 -agonist に対する反応性は連続的なものであって、一定の線で反応あり、反応なしと分類できる性質のものではない。気管支拡張剤に対する反応性の指標としては、種々の測定値の中で FEV₁ がもっとも優れており、次に FVC も参考になる^{46)~50)}。しかし、FEV₁ を指標とする場合においても、どの方法で反応性を定量するかは議論がある。もっともしばしば使用されているのは、post FEV₁-pre FEV₁/

表 我が国における固定した気道閉塞を示す疾患

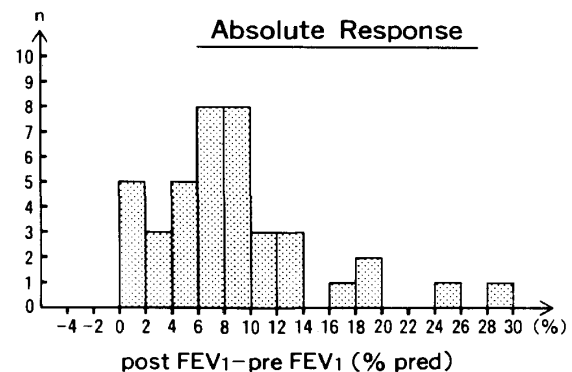
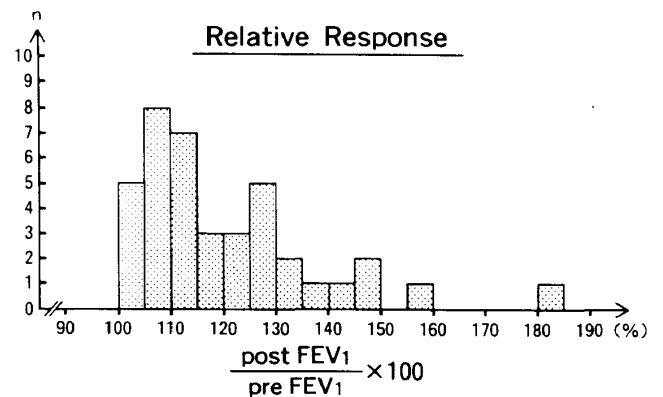
気管支喘息
COPD
肺気腫
肺気腫＋喘息性要因
Peripheral airways disease?
DPB
DPBには含まれない副鼻腔気管支症候群
閉塞性細気管支炎
肺リンパ脈管筋腫症

図4. predilator FEV_1 と $post\ FEV_1/pre\ FEV_1 \times 100(\%)$ の関係

自験肺気腫症例における metaproterenol 吸入の急性効果の検討成績を示した。気管支拡張剤の効果判定の指標である $post\ FEV_1/pre\ FEV_1 \times 100(\%)$ (Anthonisen の relative response) は、気管支拡張剤使用前の FEV_1 (predilator FEV_1) に大きく影響される。即ち、前値が悪ければ反応性が良く表現される。

$pre\ FEV_1$ または $post\ FEV_1/pre\ FEV_1$ であり、Anthonisen は後者を“relative response”と呼んでいる⁴¹⁾。しかし、この指標はベースラインの FEV_1 ($pre\ FEV_1$) によって大きく影響され、ベースラインの FEV_1 が小さいほど反応性が大きく表現される (図4)。また、Anthonisen が“absolute response”と呼ぶ $post\ FEV_1 - pre\ FEV_1 (\% \text{ pred})$ は、ベースラインの FEV_1 が大きいほど反応性が大きくなる⁴¹⁾。従って、喘息と比較するとベースラインの FEV_1 が低い COPD を喘息と比較して、これらの指標のみで両者を区別するには困難を伴う。

我々の施設で、current or ex-smoker で、画像診断で気腫性病変が明らかであった COPD を対象とした β_2 -agonist の急性効果を、“relative response”と“absolute response”

図5. 肺気腫における β_2 -agonist 吸入による急性効果

SAB や CT で診断した肺気腫を対象とし、実施した metaproterenol 吸入の成績を示した。Anthonisen は、 $post\ FEV_1/pre\ FEV_1 \times 100(\%)$ を relative response、 $post\ FEV_1 - pre\ FEV_1 (\% \text{ pred})$ を absolute response と呼んだ。いずれの指標を使用しても、反応性がないものから良好なものまで、連続して存在している。

として図5に示した。比較的明瞭な肺気腫を対象とした場合でも、 FEV_1 が著しく改善する症例があることが理解できる。

[症例3] 71歳、男性。労作時呼吸困難、喀痰、咳嗽。ex-smoker。発作性呼吸困難はない。末梢血好酸球 $150/\text{mm}^3$, IgE $65\text{IU}/\text{mL}$, 喀痰中好酸球 70%。気管支拡張剤を使用した入院時のルーチンの検査では、VC 3.57l , %VC 117.0%, $FEV_1\ 1.52\text{l}$ (76.4% pred), $FEV_1/FVC\ 48.9\%$, $DLco\ 9.61\text{ml}/\text{min}/\text{torr}$ (42.8% pred), $DLco/V_A\ 2.37\text{ml}/\text{min}/\text{torr}/\text{l}$, 気管支拡張剤を中止後に実施した metaproterenol 吸入前後では、 $FEV_1\ 1.19\text{l} \rightarrow 1.78\text{l}$, $FVC\ 3.23\text{l} \rightarrow 3.45\text{l}$ 。 FEV_1 の“relative response”は 150.0%, “absolute response”は 29.6%。SAB や CT では気腫性病変が明らかであった。

まとめ：画像診断や $DLco$ の低下から肺気腫の存在は確実と考えられたが、 β_2 -agonist に対する FEV_1 の反

応は良好であった。喀痰中好酸球増多を除いて、臨床的にこれを予測することは困難であった。

気道過敏性の亢進は気管支喘息の病態の中心的役割であると考えられているが、多くのCOPDにおいても非特異的刺激に対する気道過敏性は亢進して認められる^{35)36)51)~54)}。これは、気道閉塞が存在すると薬剤がその作用部位である中枢側気管支による多くに沈着する、COPDでは気道径が小さいため太い気道と比較すると同じ平滑筋の収縮であっても大きく気道抵抗を増加せざる、COPDでは総気道抵抗に占める末梢気道の抵抗の割合が大きいため末梢気道抵抗に対する影響が大きく表現される、肺気腫によるelastic recoilの減少のため同じ気道平滑筋の収縮によっても気道が容易に虚脱する、などの理由で説明されている³⁵⁾。

我々の施設では、ドシメーター法を使用し、メタコリンを吸入させて気道過敏性を測定している⁵⁵⁾。この場合、連続した濃度のメサコリン吸入でFEV₁が前値の20%の低下を示すメサコリン濃度を、PD₂₀FEV₁として指標とする。PD₂₀FEV₁はベースラインのFEV₁によって強く影響され、COPDではベースラインのFEV₁が小さいため、PD₂₀FEV₁は高く気道過敏性が大であると判定される(図6)。

喘息治療の指標に使用されるピークフロー(peak expiratory flow rate, PEFR)は健常人においても日内変動を示す^{56)~58)}。英国の一地

方でgeneral population sampleを対象とした検討では、PEFRの日内変動では健常人と喘息は完全には分離できない。しかし、理論的に計算された健常人のPEFRが20%以内の日内変動であることを部分的に実証する成績が得られている⁵⁸⁾。これは喘息の治療目標の指針として、variabilityが20%以内として示されていることを裏付けている⁵⁹⁾。COPDの多くの症例は、固定した気道閉塞のためPEFRは20%以下の日内変動を示すが、中にはその他の検査では喘息性の要素が少ないと考えられるにもかかわらず、軽度のmorning dipが見られる症例が存在する(図7)^{60)~63)}。

安定期のCOPDの全ての症例に対してステロイド剤をトライアルすべきかについての議論がある。ステロイド剤に対して著しく改善を示す症例があることが知られているが^{64)~70)}、どの症例にステロイド剤が有効であるかについてを、あらかじめ予測することは容易ではない。 β_2 -agonistに対する反応が良好な症例や末梢血および喀痰中の好酸球増多を認める症例では、ステロイド剤が有効であることが多いと考えられ^{66)~68)70)}、一般的にステロイド剤は喘息性の因子に対して有効と考えられる。従来、prednisolone30mgでトライアルするものが多かったが、最近欧米では40mgを使用する方が主流となった。ステロイド剤の効果はおおよそ8~14日目にピークに達するため、10日間から2週間試験

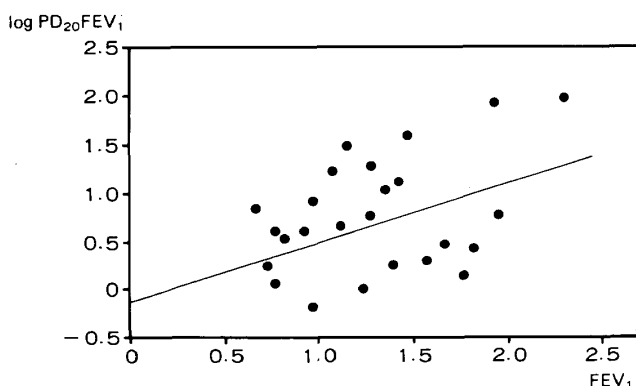


図6. 肺気腫におけるFEV₁(前値)とPD₂₀FEV₁の関係
肺気腫やCOPDにおける気道過敏性の亢進(PD₂₀FEV₁の低下)はベースラインのFEV₁が低いと説明される。メタコリン吸入によるドシメーター法で、FEV₁が前値の20%以上低下するメタコリン濃度をPD₂₀FEV₁として表している。

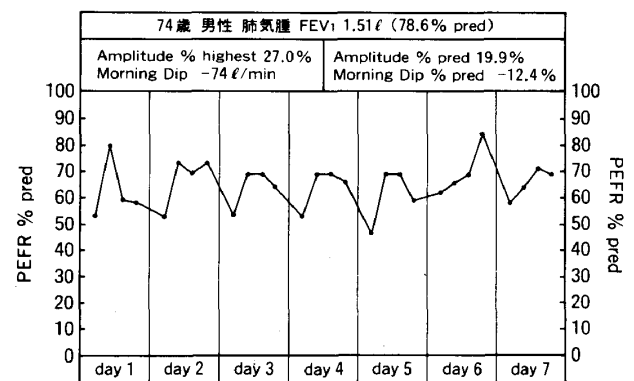


図7. 肺気腫症例におけるPEFRの日内変動

肺気腫症例において気管支拡張剤を中止後、1週間PEFRを記録した。本例では喘息を比較すると変動は小さいが、morning dipが明らかである。

的に投与される⁷¹⁾⁷²⁾。効果の判定は、FEV₁またはFVCが優位に改善を示せば、これらを指標としてステロイド剤を継続減量する（症例4）。改善が明らかでなければ直ちに中止する。吸入ステロイド剤は、体内へほとんど吸入されず、全身的な副作用の点では影響が少ない。ステロイド剤が有効な症例に対しては、経口のステロイド剤の減量を目的として積極的に使用が勧められる。また、上記のprednisoloneのトライアルに代わって、吸入ステロイド剤でトライアルできないかどうかの検討も行われている^{73)~76)}。[症例4] 58歳、男性。喀痰、咳嗽、労作時呼吸困難。ex-smoker。白血球8000/mm³、好酸球640/mm³、IgE 95 IU/ml。喀痰は、多いときで100ml/日に及ぶが細胞成分はほとんど好酸球であった。VC 4.66l、%VC 128%、FEV₁ 1.94l (64.7% pred)、FEV₁/FVC 42.1%、DLco 22.7ml/min/torr (84.4% pred)、DLco/V_A 3.90ml/min/torr/l。metaproterenol 吸入前後では、FEV₁ 1.94l → 2.36l、“relative response”は121.6%、“absolute response”は14.0%。SABでは気腫性病変が明らかであった。プレドニン30mgのトライアルで、FEV₁ 1.94l → 2.82lと著しい改善が見られ、また1日喀痰量は100ml → 10mlと減少した。

まとめ：本例では、SABで気腫性病変が明らかであった点を除けば慢性気管支炎と理解される可能性がある。末梢血と喀痰中好酸球増多や β_2 -agonistに対する部分的な反応性など強い喘息性の因子が見られた。プレドニンのトライアルによってFEV₁は著しく改善し、steroid responderと考えられた。しかし、ステロイド剤によっても改善せず固定した気道閉塞の部分が存在し、これはSABで明らかとされた肺気腫の病変の存在によると推察された。

上記の検討を踏まえて、最大限のステロイド治療（例えば、プレドニン30mg毎日2週間）と気管支拡張剤によっても、改善しない固定した閉塞性障害は、ほとんど大部分が肺気腫と考えて良いであろう。また、日常診療においては、正確な検査を実施するのは繁雑でもあり、ステロイド剤のトライアルを含めて最大限に治療した場合のFEV₁を治療前のFEV₁と比較し、どのような治療が個々のCOPD患者にもっとも効果的であるかを考えて治療にあたることが必

要である。

(2) 肺気腫の診断

①診断のためのアプローチ

肺気腫は、病理組織学的に線維化を伴わずに肺胞壁の断裂により終末細気管支より末梢の気腔が異常にかつ恒常的に拡張した病態として定義されている⁷⁷⁾。この定義から気腫そのものの診断は病理学的方法でのみ可能とされるが、病理学的气腫病変と対応させることによって画像診断や機能検査によって肺気腫の診断が可能ではないかと検討され続けている。

肺気腫の病理診断は、多くの腫瘍性病変のように部分的に存在する特徴的な組織所見の存在で診断されるall or noneの診断ではない。ほとんど正常と考えられる肺に存在する気腫性病変と、慢性肺気腫のためボロボロになった肺に見られる病変との違いは、気腫性病変の量的な差であり、この点は他の多くの肺の病理診断とは異なる点を念頭においておかなければならない。

肺気腫の病理学的な重症度の評価はThurlbeckらによって確立されている^{15)18)~20)78)~80)}。特に肺気腫の病理学的検討のために使用される剖検または切除肺は経気管支的に一定の圧で伸展固定されていなければならない。もっともしばしば用いられる方法はpaper mountain section法による全肺のスライスを0から100までの標準のパネルと肉眼的に比較してgradingする方法である。また、無作為に抽出した領域の肺胞隔壁の距離を計測したmean linear interseptal (MLI)などの定量的な評価方法が使用される。これらの方法を使用して各種の臨床所見と剖検肺や切除肺との対応により、各種の検査法の位置づけが可能となった。

実際我々の施設では、DPBを除いた、current or ex-smokerでFEV₁/FVCが70%以下の症例にSABやX線CTを撮影するとほとんどの症例で気腫性病変が観察される。画像診断では一部の症例で気腫性病変を明らかとすることができず、その気道閉塞が何によ

ってもたらされているかは病理学的な検討が必要である。

②胸部X線写真

我が国ではルーチンに撮影されることが多く、スクリーニングとして過大評価されている傾向がある。肺気腫の胸部X線所見には、肺野の透過性亢進、肺血管影（肺紋理）の減少、過膨張所見などが認められる^{81)~84)}。過膨張の判定の基準としては、横隔膜低位および平低化、傍胸骨腔の拡大、肺の高さの増大、心臓郭比の減少などがあげられ、これらの判定のために側面写真が有用である。

しかし、肺気腫の診断における胸部X線所見の信頼度はそれほど高いものではない。Thurlbeck らは422例の剖検肺との対比において、比較的重症以上の肺気腫症例の41%が、重症以上の肺気腫の約2/3が胸部X線所見から肺気腫と診断され、肺の高さの増大と横隔膜低位の所見がもっともよく肺気腫の程度と相関を示し、次に傍胸骨腔の拡大があげられたと報告している⁸²⁾。

胸部X線所見と肺機能検査との相関は良好ではない。過膨張所見は、TLC と相関するが、胸部X線写真から FEV₁ や FEV₁/FVC を推察することは困難であって、集団検診などに際して COPD のスクリーニングとしての意義は少ない。

③X線 CT

肺気腫は低濃度領域の存在として CT に描出される。CT において、気腫を評価する方法には、視覚的な方法と^{85)~89)}、CT 値を使用した定量的な方法があるが^{90)~92)}、両者ともに剖検肺や手術肺における気腫性病変と対応することが知られている。通常の CT 装置を使用して 1 cm 厚スライスでスキャンした場合には、径 3 mm 以上の気腫腔が、高分解能 CT を使用して 1.5 mm 厚スライスで撮影した場合は径 1 mm 以上の気腫腔が検出可能である⁹³⁾。しかし、Miller らは 1.5 mm 厚スライスで撮影した場合でさえ、径 0.5 cm 以下の病変は見逃されることがあり、早期の肺気腫診断における限界を指摘している⁸⁸⁾。実際 centriacinar emphysema

における気腫腔は大きさが比較的多様であり、これらの内ある程度の大きさを有する気腫腔から CT でとらえられるのであろうが、さらに実際に肺気腫の肺標本に認められる多数の顕微鏡学的な肺胞の破壊は CT には描出させず、これは panacinar emphysema に代表されるように、大きな気腫腔を形成せずにびまん性の病変が主体である肺気腫症例の診断においては X 線 CT による診断に限界があることを示している⁹³⁾。

④選択的肺胞気管支造影 (Selective alveolo-bronchography, SAB)

気腫性病変に造影剤を流入させて観察しようとする SAB は、我が国の東北大学のグループによって開発された技法である⁹⁴⁾。末梢肺にみられる造影剤のプーリング (ring shadows) は健常肺では肺胞管に対応するが、気腫によって破壊された気腔に造影剤が流入して形成される ring shadows の径は著しく大きい⁹⁵⁾ (図 3・8)。従来気腫があるなしの all or none の診断となりがちであったが、定量的な判定方法も報告されている⁹⁵⁾⁹⁶⁾。確かに、造影された限られた領域の中で典型的な肺胞破壊像がいくつか観察された場合は、肺気腫の診断自体に疑問はないであろう。

SAB による気腫性病変の描出は、確かに鋭

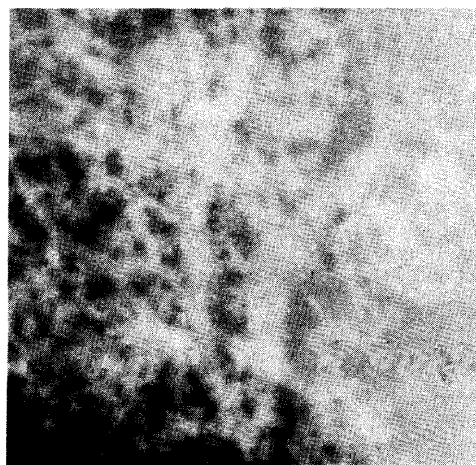


図 8. 症例 6 の SAB 所見

FEV₁ 33.3% pred, FEV₁/FVC 28.8% の比較的重症の気道閉塞にもかかわらず、喫煙歴がなく、また喘息としては改善が十分でない症例であった。SAB はほぼ正常で、気腫性病変は否定的であった。

敏で、理解も容易であるが、肺泡領域まで流入した造影剤は組織学的には高率に障害を生じることが知られているように侵襲的であることや、現在では海外では気管支造影さえほとんど実施されていない現況から評価がほとんど得られていないことを考えて、その適応には慎重である必要がある。これは、臨床研究を目的として実施する以外には COPD の患者において気腫の存在を確認することがどれだけ臨床的に患者に還元される有用性もっているかという重要な問題点につながっている。

⑤肺機能検査

Nagai, Thurlbeck らはいわゆる COPD42 例の剖検肺を検討し、この大部分が慢性肺気腫であり、閉塞性障害の重症度もまた肺気腫の程度ともっとも良く相関することを報告した。これらの対象例には細気管支病変が見られたが、これは同時に存在する肺気腫に伴った 2 次的な変化と理解した方が良いとの見解を示している。中枢側の太い気管支の病理学的な指標は、気腫の病変や細気管支の病変と相関を示さなかったばかりか、気道閉塞と関係したあらゆる肺機能検査所見とも関係が見られなかった¹⁸⁾。この検討から、少なくとも重症の気道閉塞は気腫によってもたらされることはほぼ間違いないであろう。

我が国の肺気腫研究会では、肺気腫の診断のためにきつい基準とあまい基準を示している⁹⁷⁾。前者には FEV_1/FVC が 55% 以下という項目が示され、我々もこの基準を満足する COPD 症例では、SAB や CT でほぼ肺気腫の存在が確認されると考えている。

DLco の低下、TLC の増大、静肺コンプライアンス増加、肺圧量曲線の偏位など慢性肺気腫にしばしば見られる肺機能検査の特徴的所見があるが、肺気腫の診断能力という点ではいずれも優れているとはいえない。

(3) COPD をめぐる問題点

①慢性気管支炎をどう位置付けるか？

Fletcher や BMRC による慢性気管支炎の診断基準は³²⁾⁹⁸⁾、喀痰の喀出という臨床症状

のみによっているため、肺気腫、DPB あるいは喘息のどの疾患でも満足する症例がある。この診断基準から得られる慢性気管支炎は、特異的な病名とはいえない⁹⁹⁾。さらに、喀痰の過剰分泌という臨床的な指標や粘液腺肥大や気管支壁の炎症性病変などの中枢側の太い気管支の病理学的な指標は、気道閉塞とはほとんど相関しないことが明らかとされた^{14)~20)}。慢性気管支炎として定義される病態のみでは、気道閉塞を定義としてまとめられた COPD として包括される対象の病態に含まれない。気道閉塞を示す場合は、気腫や細気管支病変などの何らかの慢性気管支炎以外の病変を伴っているはずである。歴史的に、慢性気管支炎の名称の下に多くの研究を行ってきた Fletcher 自身は、気道閉塞に関与する病変は細気管支領域に存在すると考えて、慢性気管支炎に代わって、chronic obstructive bronchiolitis の名称を提唱している¹⁰⁰⁾。

しかし、気道閉塞という枠組みをはずすと、慢性の喀痰を症状とする症例は存在する。これらの原因の 1 つは喫煙であり、喫煙者の約 20% は慢性の喀痰を有するとする報告がある。これらの喫煙者における喀痰や咳嗽は禁煙によって可逆性であることが多い。

我々は、副鼻腔炎を伴うが DPB や気管支拡張症としての病像が明らかでなく、気道閉塞を伴わず、多量の喀痰を喀出する例をまれに経験することがある(症例 5)。また、喘息にともなって多量の膿性でない喀痰を伴う例はしばしば経験され、bronchorrea と呼ばれステロイド治療の適応として知られている。[症例 5] 32 歳、女性。喀痰、咳嗽あり。労作時呼吸困難は認められず。副鼻腔炎あり。never smoker。喀痰は 100ml/日。喀痰中の細胞成分はほとんど好中球で、好酸球は認めず。VC 2.66l, %VC 94.3%, FEV_1 1.99l (75.1% pred), FEV_1/FVC 73.4%, DLco 19.2ml/min/torr (78.7% pred), DLco/ V_A 6.30ml/min/torr/l。metaproterenol 吸入前後で、 FEV_1 2.05l → 1.94l。胸部 X 線写真や CT は正常で、粒状影や気管支拡張所見はなし。

まとめ： FEV_1/FVC 73.4% > 70%, FEV_1 75.1%

pred<80%で、軽度の気道閉塞が存在するかどうかのボーダーラインである。喘息性の因子は認められないが、多量の喀痰があり、気道閉塞が明らかでない慢性気管支炎という診断になるのであろうか？ しかし、副鼻腔炎を伴い、副鼻腔気管支症候群の中に含まれる病態として理解できる。

② small airways disease および細気管支病変について

末梢気道の病変が注目されるようになったのは、Macklem が外径約 2 mm の逆行性カテテルを使用して、末梢気道の生理学的な検討を行ったことに始まる^{101)~103)}。その後、径 2 mm 以下の末梢気道が small airways と呼ばれるようになり、主として手術肺に見られる病変と肺機能検査の対応の研究が行われた^{104)~108)}。FEV₁ が正常で、気道閉塞が明らかでない症例において、肺標本に見られるこれらの病変がより鋭敏な肺機能検査によって検出可能であることが報告された。これらの早期の末梢気道病変を検出する肺機能検査として動肺コンプライアンスの周波数依存性や He フローボリュームカーブ (He・flow-volume curve)、さらには不均等分布の指標である closing volume や ΔN_2 などが上げられ、“small airways test” と呼ばれるようになった。

明らかな気道閉塞を伴わない時期に見られるような早期の末梢気道病変が将来 COPD に進展するであろうとの見解から、このような small airways disease が提唱された。その後これらの肺機能検査上の鋭敏な指標が、早期の閉塞性病変を検出しているのか、重要な意味を持たない平均からの偏位にすぎないのかについて検討が続けられてきた。しかし、現在では、small airways test の異常を示す個々の症例が将来 COPD になるとは言えないとする見解が強い^{109)~111)}。

Nagai, Thurlbeck らの検討成績では、気道閉塞にもっとも強く相関する病変は気腫性病変であり、ほとんどの症例では共存する気腫によって気道閉塞がもたらされていると考えられる。彼らの成績では末梢気道病変は存在

するもののこれは気腫性病変に付随して存在すると考えた方がよいと結論している¹⁸⁾。これに対して細気管支の病変が気道閉塞に平行するとした成績があるが、肺標本の細気管支の病変のみを評価して、肺気腫の病変を評価していない研究が多い。さらに対象の FEV₁ がかなり低下しているような重症の COPD ではなく、肺癌の切除肺などかなり軽度の気道閉塞を対象としている場合が多い。

しかし一方では、まれではあるが生前には強い気道閉塞が見られたにも拘わらず、剖検肺において肺気腫はほとんど見られず、高度の細気管支病変が見られた症例が報告されている^{112)~114)}。病理学的には非呼吸細気管支周囲の細胞浸潤や線維化、goblet cell metaplasia などがあげられるが、DPB の病理組織像とは明らかに異なるものである。我々の経験ではこのような症例の剖検所見に遭遇したことがない。しかし、強い気道閉塞が存在するにも拘わらず、喘息性要素や副鼻腔炎が存在せず、当然肺気腫が存在すると考えて実施した SAB や CT において気腫性病変が明らかでない症例がまれにあり、今後の症例の積み重ねを必要とする (症例 6)。

[症例 6] 68歳、男性。労作時呼吸困難、喀痰、咳嗽。never smoker。父、妹、娘に喘息の病歴あり。副鼻腔炎なし。末梢血好酸球 140/mm³、IgE 313IU/ml。喀痰は、10~20ml/日で、好酸球増多なし。VC 2.16l、%VC 72.0%、FEV₁ 0.64l (33.3% pred)、FEV₁/FVC 28.8%、DLco 19.7ml/min/torr (89.1% pred)、DLco/V_A 4.80ml/min/torr/l。metaproterenol 吸入前後では、FEV₁ 1.04l → 1.24l で、“relative response”は119.2%、“absolute response”は10.4%。SAB では肺泡破壊像なく、ほぼ正常であった (図 8)。まとめ：FEV₁が33.3% pred と比較的重症の気道閉塞を示すにもかかわらず、喫煙歴はなく、DLco はほぼ正常で SAB では肺気腫を裏付ける所見は見られなかった。家族歴や β_2 -agonist に対する部分的な反応性など喘息性の因子がみられたが、強い気道閉塞を説明できるほどではない。peripheral airways disease とは、このような症例を呼んでいるのではないかという我々の推察である。

small airways diseases の名称は、上記のような気道閉塞が明らかでなくより鋭敏な指標でのみとらえられる早期の細気管支病変をさす場合と、強い気道閉塞を示す末梢気道病変をさして使用する場合とがあり、混同を避けるためにも後者の病態を呼ぶ場合には、1987年のATSによる peripheral airways disease の名称を使用することが推奨される²⁴⁾。

3. びまん性汎細気管支炎

本間、山中、谷本らによって提唱されたDPBは、我が国では広く分布していることが明らかとされている^{4)~7)}。元来組織学的な所見に基づいて提唱された疾患であるが²⁾、実際は厚生省研究班の診断の手引きに基づいて臨床診断されているのが大部分である。診断の手引きにはFEV₁/FVCが70%以下の項目が採用されているように、DPBは慢性の気道閉塞と気道感染との2つの病態で特徴づけられる¹¹⁵⁾。しかし、どの病変が気道閉塞の原因であるかは明らかにはされていない。谷本は強制呼出時における中枢側気道の虚脱を指摘しているが¹¹⁶⁾、多くは細気管支病変が主な原因と推察される。

DPBとして臨床診断される症例やその周辺の病態が存在することは臨床的に明らかである。全例に副鼻腔炎が合併することやエリスロマイシンの長期投与によって著しく改善する症例があることは、かつてCOPDのtype Bとされた症例は現在米国では見られないということを考え合わせても、DPBを喫煙を背景とするCOPDと同じ範疇で取り扱うのは正しくない^{5)~7)}。

現在DPBと気管支拡張症との関連がもっとも問題とされている¹¹⁷⁾¹¹⁸⁾。DPBのほとんどの症例が多かれ少なかれ気管支・細気管支拡張所見を備えている。また、胸部X線写真やX線CTで限局した領域に粒状影や小葉中心性結節性病像が見られ¹¹⁹⁾、副鼻腔炎を有するが、気道閉塞が明らかでない例を10例以上経験している(症例7)。

[症例7] 38歳、女性。喀痰、咳嗽で来院。労作時呼吸困難なし。副鼻腔炎あり。never smoker。coarse cra-



図9. 症例7の胸部X線CT所見

DPBのCTに見られる小葉中心性小結節性病像と分岐線状像が右下葉に限局して認められた。

ckles聴取。VC 2.67l, %VC 97.8%, FEV₁ 2.12l (85.1% pred), FEV₁/FVC 80.6%, DLco 18.1ml/min/torr (82.3% pred), DLco/V_A 5.2ml/min/torr/l。胸部X線所見では、右下葉に限局して多数の小粒状影があり、CTでは、右下葉のみDPBと同様の所見であった(図9)。気管支造影では、他の領域と比較すると、右下葉の気管支はやや径が大きい。しかし末梢まで造影されており、典型的な拡張所見とは異なる(図10)。

まとめ：右下肺の所見はDPBとよく類似している。気道閉塞は見られない。気管支拡張症か、あるいは初期のDPB様疾患か、診断名の決定に戸惑う。病変がびまん性であれば、気道閉塞が見られるようになり、DPBになるのではないかと推察される。

そこで、病名にこだわらずにこれまで当科で気管支造影によって気管支拡張所見が確認された51症例を、副鼻腔炎の有無、X線CT上の小葉中心性結節性病像(図9)¹¹⁹⁾によって分類した結果を図11・12に示した。その結果、気管支拡張所見が存在する症例において、X線CT上の小葉中心性結節性病像がびまん性に見られる症例では他の群と比較すると気道閉塞を伴うことが確認された。これは言い換えれば、気道閉塞を伴う気管支拡張を臨床的にDPBと呼んでいる可能性を指摘している。組織診断されたDPB症例と臨床診断DPB症例に満足する一致が得られないという問題を含めて気管支拡張症との関係は今後の重要な検討課題である。

工藤らによって報告されたエリスロマイシン治療は、症例によっては著しい効果が見られ気

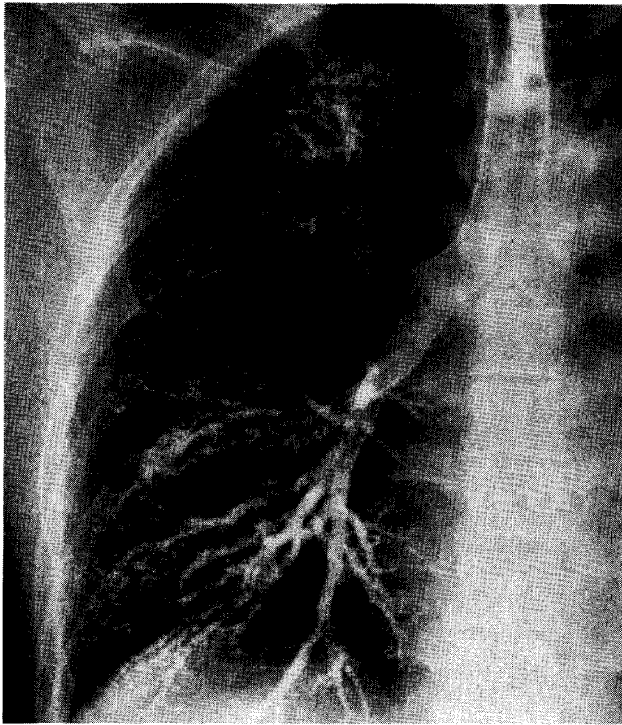


図10. 症例8の右気管支造影所見

右下葉の気管支は、右上中葉の気管支と比較すると拡張して認められる。しかし、典型的な気管支拡張症と比較すると、末梢の気道まで造影剤はよく流入している。

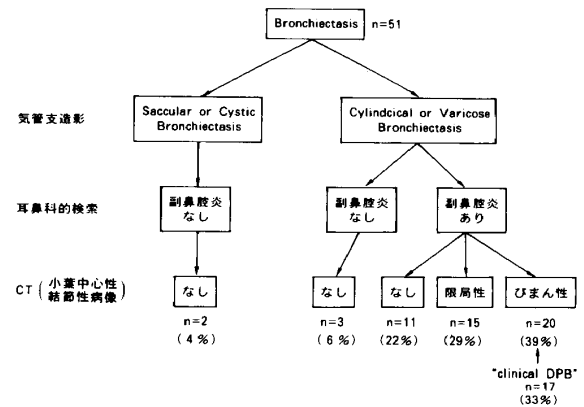
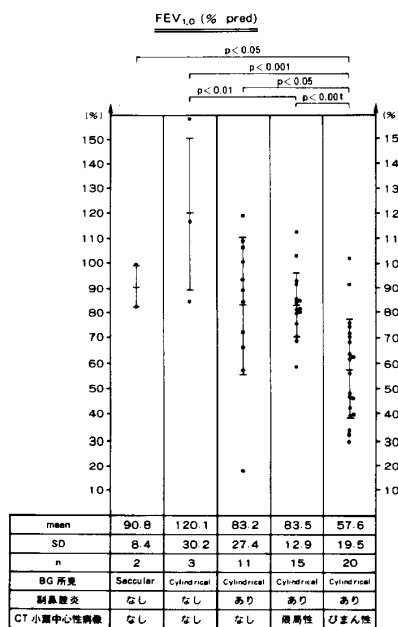


図11. 気管支造影で気管支拡張所見から明らかであった症例の検討

気管支造影で拡張所見が確認された51例を、耳鼻科的検査による副鼻腔炎の有無、肺野のCT所見から分類した。cylindricalな拡張で、副鼻腔炎を伴ってびまん性に小葉中心性結節性病変を認める症例の多くは clinical DPB として合致する所見であった (図12参照)。

図12. 気管支拡張所見と副鼻腔炎の有無、CT 上の小葉中心性結節像と FEV₁ (%pred) の関係

副鼻腔炎に伴う cylindrical な気管支拡張所見が見られる症例の中で、CT 上の小葉中心性結節像の存在は気道閉塞と関係が見られる (図11)。これは、気道閉塞を伴う気管支拡張所見を示す症例を clinical DPB として取り扱っている可能性がある。

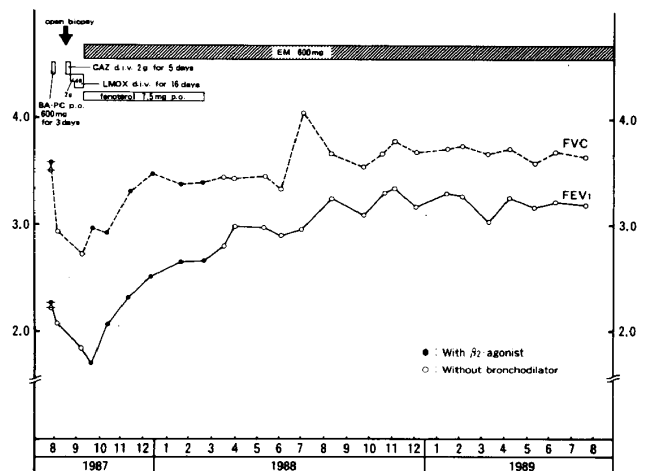


図13. DPB におけるエリスロマイシン治療

開胸肺生検で、組織学的に DPB と診断された症例におけるエリスロマイシン治療による FEV₁ と FVC の経過を示した。開胸肺生検後、一過性にやや低下した FEV₁、FVC はエリスロマイシン投与開始後ゆっくりと改善して、ほぼ正常にまで回復した。

道閉塞が全く消失したという症例も見られる(図13)¹²⁰⁾。ただ、DPBの持つ気道感染と気道閉塞の指標が同時に推移して改善せず、効果の判定があいまいになりがちな傾向を否定できない¹¹⁵⁾。我々の施設では20例以上の臨床診断DPBにおけるエリスロマイシン治療の症例の中で、投与前には明らかでなかった喘息性発作の出現を認め、改めてDPBとは何かという疑問に立ち返らされた。

4. その他の気道閉塞性肺疾患

(1) 閉塞性細気管支炎 (Bronchiolitis obliterans, BO)

終末細気管支より高位の細気管支を中心として、内腔を肉芽組織によって閉塞される疾患であり、強い気道閉塞による呼吸困難を呈する¹²¹⁾。胸部X線所見では過膨張所見が著明で、DPBに認められるような粒状影は見られない。特発性 (cryptogenic) のものと慢性関節リウマチ (RA) などの膠原病に伴うもの、骨髄移植後に発症するものなどが知られている¹²²⁾。本症はまれな疾患で診断のためには組織診断を必要とする。我々のグループでは、まだ経験はない。

(2) 肺リンパ脈管筋腫症 (Pulmonary lymphangiomyomatosis, LAM)

妊婦可能な年齢の女性の肺に異型性を有する平滑筋が異常に増殖するびまん性肺疾患である(症例8)¹²³⁾¹²⁴⁾。原因は不明であるが、嚢胞形成の傾向が強く、壁を有さず肺気腫と同様の外観を呈することが多い。

[症例8] 37歳、女性。労作時呼吸困難。喫煙歴はごくわずか(3~5本/日×5年間)。VC 2.57l, %VC 88.6%, FEV₁ 0.66l (23.9% pred), FEV₁/FVC 35.3%, DLco 27.9% pred, DLco/V_A 1.60ml/min/torr/l。胸部X線所見は過膨張所見のみで、CTでは多数の低濃度域が主体であった。開胸肺生検ではLAMの診断であった。

まとめ：肺標本の肉眼所見では、肺気腫が主体で、臨床的にも検査所見は慢性肺気腫との区別は困難であった。若い女性であること、喫煙歴が少ないことなどが慢性肺気腫との相異点であった。

本症の肺機能検査所見は、FEV₁やFEV₁/FVCの低下に示されるような閉塞性の換気障

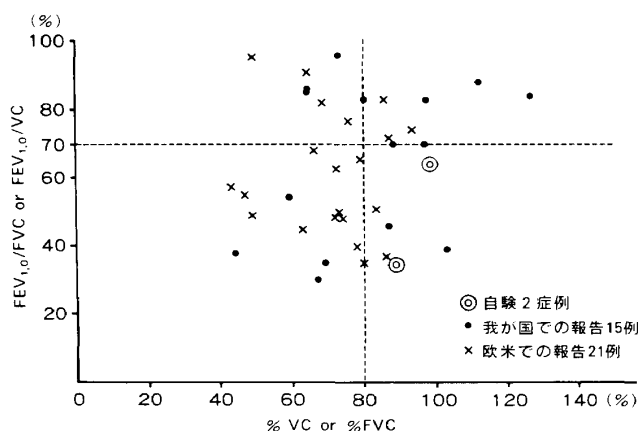


図14. 肺リンパ脈管筋腫症における肺機能検査

これまで報告された症例および自験2症例の肺機能検査成績を示した。%VCまたは%FVCを80%、FEV₁/FVCまたはFEV₁/VCを70%までを正常と考えた場合、やはり閉塞性障害を示す症例の頻度が高いことが理解できる。

害が多いとされ、Soboyaらは、本症に見られる気道閉塞は気腫性病変によってもたらされていることを報告している¹²⁵⁾。これまでの報告で記載されている肺機能検査成績を図14に示した。必ずしも閉塞性障害を呈するとは限らず、拘束性障害や混合性障害など様々である。しかし他の間質性肺疾患と比較すると気道閉塞を示す症例の割合が多いことは事実である。

おわりに

我が国において、慢性的に気道閉塞所見を示す疾患としては、気管支喘息の一部の症例、肺気腫を中心とするCOPD、DPBとその関連疾患、その他の比較的稀な疾患に大別される。これらの疾患の構成割合は、種々の因子によって影響される。DPBは我が国において比較的頻度が高い気道閉塞性疾患ではあるが、欧米ではほとんど報告がなく、これは民族差や人種差が関与していると推察される。欧米では、かつて多かった喫煙習慣を反映して、肺気腫を中心とするCOPDが大きな社会問題となっているが、現在我が国ではそれほど頻度は高くない。吸入ステロイド剤をはじめとする喘息治療の進歩は、喘息による気道閉塞の頻度を減少させている。

“1秒率が70%以下である、というだけの理由で、これらの疾患を全てCOPDとしてひとまとめにしてしまうことは、医学のレベルでも医療のレベルでも妥当とは言い難いものである。

本稿においては気道閉塞を示す疾患の鑑別診断を中心に記載したが、各疾患において治療や予後についても重要な臨床的課題が残されている。欧米には、閉塞性肺疾患についての多くの論文が報告され、成書化されている。しかし、欧米と我が国では疾患の構成や頻度にやや異なる点があるため、我が国においても症例の積み重ねとともに、これらの疾患の臨床情報の整理の必要性を強調したい。

謝辞 御指導、御校閲いただいた泉孝英教授に感謝いたします。

文 献

- 1) Williams MH Jr and Seriff NS: Chronic obstructive pulmonary disease. An analysis of clinical, physiologic and roentgenologic features. *Am J Med* 35: 20-30, 1963.
- 2) 山中 晃, 斎木茂樹, 田村静夫, 他: 慢性気管支閉塞性疾患の病理 慢性気管支閉塞性疾患の問題点—特にびまん性汎細気管支炎について, *内科*, 23: 442-451, 1969.
- 3) Homma H, Yamanaka A, Tanimoto S, et al: Diffuse panbronchiolitis—a disease of the transitional zone of the lung—. *Chest* 83: 63-69, 1983.
- 4) 本間日臣: びまん性汎細気管支炎, *日内会誌*, 75: 1348-1364, 1986.
- 5) 泉 孝英, 西村浩一, 北市正則: Current topics. びまん性汎細気管支炎の独立性をめぐって, *medicina*, 22: 1864-1873, 1985.
- 6) 泉 孝英: 閉塞性肺疾患をめぐる用語の混乱をめぐって—慢性気管支炎とその周辺および関連疾患の概念・定義, 疾患間の関連性, わが国ではどのような閉塞性肺疾患があるのか, について考える——, *日胸*, 48: 704-712, 1989.
- 7) 西村浩一, 泉 孝英: 慢性細気管支炎, *現代医療*, 20: 1405-1410, 1988.
- 8) 滝島 任: 気管・気管支・細気管支の炎症, 山村雄一, 吉利和 監修, *内科学書 新訂第三版 第2巻* 中山書店, 1987, p.809-814.
- 9) Terminology, definition, and classification of chronic pulmonary emphysema and related conditions. A report of the conclusion of a Ciba guest symposium. *Thorax* 14: 286-299, 1959.
- 10) Burrows B, Niden AH, Fletcher CM, et al: Clinical types of chronic obstructive lung disease in London and in Chicago. A study of one hundred patients. *Am Rev Respir Dis* 90: 14-27, 1964.
- 11) Jones NL, Burrows B, Fletcher CM: Serial studies of 100 patients with chronic airway obstruction in London and Chicago. *Thorax* 22: 327-335, 1967.
- 12) 泉 孝英: Airway obstructive diseases and diffuse panbronchiolitis. —ツーンソンにパロー教授を訪ねて—, *呼吸*, 6: 1285-1287, 1987.
- 13) Burrows B, Bloom JW, Traver GA, et al: The course and prognosis of different forms of chronic airways obstruction in a sample from the general population. *N Engl J Med* 317: 1309-1314, 1987.
- 14) Mitchell RS, Stanford RE, Johnson JM, et al: The morphologic features of the bronchi, bronchioles, and alveoli in chronic airways obstruction: a clinicopathologic study. *Am Rev Respir Dis* 114: 137-145, 1976.
- 15) Thurlbeck WM: Chronic airflow obstruction in lung disease. Philadelphia. W. B. Saunders Co, 1976.
- 16) Berend N, Woolcock AJ, Marlin GE: Correlation between the function and structure of the lung in smokers. *Am Rev Respir Dis* 119: 695-705, 1979.
- 17) Jamel K, Cooney TP, Fleetham JA, et al: Chronic bronchitis. Correlation of morphologic findings to sputum production and flow rates. *Am Rev Respir Dis* 129: 719-722, 1984.
- 18) Nagai A, West WW, Thurlbeck WM: The National Institutes of Health Intermittent positive - pressure breathing trial: Pathology studies II. Correlation between morphologic findings, clinical findings, and evidence of expiratory-airflow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 132: 946-953, 1985.

- 19) Thurlbeck WM: Chronic airflow obstruction. Correlation of structure and function. In "Chronic obstructive pulmonary disease" edited by Petty TL. 2nd ed. Marcel Dekker, Inc. NY, 1985. p.129-203.
- 20) Thurlbeck WM: Chronic airflow obstruction. In "Pathology of the lung" edited by Thurlbeck WM. Thieme Medical Publishers, Inc., NY, 1988. p.519-575.
- 21) Chronic bronchitis, asthma, and pulmonary emphysema. A statement by the committee on diagnostic standards for nontuberculous respiratory disease. Am Rev Respir Dis 85: 762-768, 1962.
- 22) Chronic obstructive pulmonary disease. A statement of committee on therapy. Am Rev Respir Dis 92: 513-518, 1965.
- 23) Pulmonary terms and symbols. A report of the ACCP-ATS joint committee on pulmonary nomenclature. Chest 67: 583-593, 1975.
- 24) Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS board of directors, November 1986. Am Rev Respir Dis 136: 225-244, 1987.
- 25) Burrows B: Chronic airways diseases. In "Textbook of Medicine" edited by Wyngaarden JB and Smith LH. 16th ed. W. B. Saunders, Philadelphia, 1982, p.363-371.
- 26) Snider GL, Kory RC, Lyons HA: Grading of pulmonary function impairment by means of pulmonary function tests. Recommendations of the committee on pulmonary physiology. American college of chest physicians. Dis Chest 52: 270-271, 1967.
- 27) Snider GL: Chronic bronchitis. In "Current therapy of respiratory disease. 1984-1985" edited by Cherniack RM. B. C. Decker Inc. Philadelphia 1984 p.127-134.
- 28) Berglund E, Birath G, Bjure J, et al: Spirometric studies in normal subjects. I. Forced expirograms in subjects between 7 and 70 years of age. Acta Med Scand 173: 185-191, 1963.
- 29) Yokoyama T and Mitsufuji M: Statistical representation of the ventilatory capacity of 2,247 healthy Japanese adults. Chest 61: 655-661, 1972.
- 30) 荒井 孝: 閉塞性障害の早期検出にかんする検討とくに flow-volume 曲線 ($\dot{V}_{max}$) の意義と正常値について, 日内会誌, 67: 379-388, 1978.
- 31) Burrows B: Course and prognosis in advanced disease. In "Chronic obstructive pulmonary disease" edited by Petty TL 2nd ed. Marcel Dekker, Inc. NY, 1985. p.31-42.
- 32) Fletcher CM, Peto R, Tinker CM,: The natural history of chronic bronchitis and emphysema. Oxford: Oxford University Press; 1976.
- 33) Orie NG, Sluiter HJ, DeVries K, et al. The host factor in bronchitis. In: Orie NG, Sluiter HJ, eds. Bronchitis, an international symposium. Assen, Netherlands: Royal Vangorcum, 1961. p. 43-59.
- 34) Weiss ST: Atopy and airways responsiveness in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 317: 1345-1346, 1987.
- 35) O'Connor GT, Sparrow D and Weiss ST.: The role of allergy and nonspecific airway hyperresponsiveness in the pathogenesis chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis 140: 225-252, 1989.
- 36) Weiss ST and Sparrow D. "Airway responsiveness and atopy in the development of chronic lung disease." Raven Press, NY. 1989.
- 37) 三上理一郎: 副鼻腔と呼吸器疾患, 特にびまん性汎細気管支炎の病因について, 日内会誌, 76: 1378-1384, 1987.
- 38) Snider GL.: Changes in COPD occurrence. Chronic obstructive pulmonary disease: A definition and implications of structural determinations of airflow obstruction for epidemiology. Am Rev Respir Dis 140: S3-S8, 1989.
- 39) Sourk RL and Nugent KM: Bronchodilator testing: confidence intervals derived from placebo inhalations. Am Rev Respir Dis 128: 153-157,

- 1983.
- 40) Eliasson O and Degraff JrAC : The use of criteria for reversibility and obstruction to define patient groups for bronchodilator trials. Influence of clinical diagnosis, spirometric, and anthropometric variables. *Am Rev Respir Dis* 132 : 858-864, 1985.
- 41) Anthonisen NR, Wright BC, and the IPPB Trial Group : Bronchodilator response in chronic obstructive pulmonary disease *Am Rev Respir Dis* 136 : 814-819, 1986.
- 42) Tweeddale PM, Alexander F, McHardy GJ : Short term variability in FEV₁ and bronchodilator responsiveness in patients with obstructive ventilatory defects. *Thorax* 42 : 487-490, 1987.
- 43) Dales RE, Spitzer WO, Tousignant P, et al : Clinical interpretation of airway response to a bronchodilator. Epidemiologic considerations. *Am Rev Respir Dis* 138 : 317-320, 1988.
- 44) Berger R and Smith D : Acute postbronchodilator changes in pulmonary function parameters in patients with chronic airways obstruction. *Chest* 93 : 541-545, 1988.
- 45) Meslier N, Racineux JL, Six P, et al : Diagnostic value of reversibility of chronic airway obstruction to separate asthma from chronic bronchitis : a statistical approach. *Eur Respir J* 2 : 497-505, 1989.
- 46) Light RW, Conrad SA, and George RB : The one best test for evaluating the effects of bronchodilator therapy. *Chest* 72 : 512-516, 1977.
- 47) Ramsdell JW and Tisi GM : Determination of bronchodilation in the clinical pulmonary function laboratory. Role of changes in static lung volumes. *Chest* 76 : 622-628, 1979.
- 48) Pennock BE, Rogers RM, and McCaffree DR : Changes in measured spirometric indices. What is significant? *Chest* 80 : 97-99, 1981.
- 49) Girard WM and Light RW : Should the FVC be considered in evaluating response to bronchodilator? *Chest* 84 : 87-89, 1983.
- 50) Snider GL : Criteria for the assessment of reversibility in airways obstruction. Report of the committee on emphysema. American College of Chest Physicians. *Chest* 65 : 552-553, 1974.
- 51) Barter CE and Campbell AH : Relationship of constitutional factors and cigarette smoking to decrease in 1-second forced expiratory volume. *Am Rev Respir Dis* 113 : 305-314, 1976.
- 52) Ramsdell JW, Nachtwey FJ and Moser KM : Bronchial hyperreactivity chronic obstructive bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 126 : 829-832, 1982.
- 53) Engel T, Heinig JH, Madsen O, et al : A comparison of airway responsiveness in smokers with chronic bronchitis and in asthmatic subjects. *Eur Respir J* 2 : 929-934, 1989.
- 54) Greenspon LW and Parrish B : Inhibition of methacholine-induced bronchoconstriction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 137 : 281-285, 1988.
- 55) Chai H, Farr RS, Froehlich LA, et al : Standardization of bronchial inhalation challenge procedures. *J Allergy Clin Immunol* 56 : 323-327, 1975.
- 56) Hetzel MR and Clark TJH : Comparison of normal and asthmatic circadian rhythms in peak expiratory flow rate. *Thorax* 35 : 732-738, 1980.
- 57) Hetzel MR : The pulmonary clock. *Thorax* 36 : 481-486, 1981.
- 58) Higgins BG, Britton JR, Chinn S et al : The distribution of peak expiratory flow variability in a population sample. *Am Rev Respir Dis* 140 : 1368-1372, 1989.
- 59) Hargreave FE, Dolovich J, and Newhouse MT : The assessment and treatment of asthma : a conference report. *J Allergy Clin Immunol* 85 : 1098-1111, 1990.
- 60) Dawkins KD and Muers MF : Diurnal variation in airflow obstruction in chronic bronchitis. *Thorax* 36 : 618-621, 1981.
- 62) Mitchell DM, Gildeh P, Dimond AH et al : Value of serial peak expiratory flow measurements in

- assessing treatment response in chronic airflow limitation. *Thorax* 41 : 606-610, 1986.
- 63) Ramsdale EH, Morris MM, Hargreave FE.: Interpretation of the variability of peak flow rates in chronic bronchitis. *Thorax* 41 : 771-776, 1986.
- 64) Franklin W, Michelson AL, Lowell FC, et al : Bronchodilators and corticosteroids in the treatment of obstructive pulmonary emphysema. *N Engl J Med* 258 : 774-778, 1958.
- 65) Beerel F, Jick H, Tyler JM : A controlled study of the effect of prednisone on airflow obstruction in severe pulmonary emphysema. *New Engl J Med* 268 : 226-230, 1963.
- 66) Shim C, Stover DE, Henry williams JrM : Response to corticosteroids in chronic bronchitis. *J Allergy Clin Immunol* 62 : 363-367, 1978.
- 67) Sahn SA : Corticosteroids in chronic bronchitis and pulmonary emphysema. *Chest* 73 : 389-396, 1978.
- 68) Mendella LA, Manfreda J, Warren CPW, et al : Steroid response in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 96 : 17-21, 1982.
- 69) Mitchell DM, Gildeh P, Rehahn M et al : Effects of prednisolone in chronic airflow limitation. *Lancet* 2 (8396),193-195, 1984.
- 70) Nisar M, Walshaw M, Earis JE, et al : Assessment of reversibility of airway obstruction in patients with chronic obstructive airways disease. *Thorax* 45 : 190-194, 1990.
- 71) Webb J, Clark TJH, and Chilvers C : Time course of response to prednisolone in chronic airflow obstruction. *Thorax* 36 : 18-21, 1981.
- 72) Weir DC, Robertson AS, Gove RI, et al : Time course of response to oral and inhaled corticosteroids in non-asthmatic chronic airflow obstruction. *Thorax* 45 : 118-121, 1990.
- 73) Harding SM and Freedman S : A comparison of oral and inhaled steroids in patients with chronic airways obstruction : features determining response. *Thorax* 33 : 214-218, 1978.
- 74) Wardman AG, Simpson FG, Knox AJ, et al : The use of high dose inhaled beclomethasone dipropionate as a means of assessing steroid responsiveness obstructive airways disease. *Br J Dis Chest* 82 : 168-171, 1988.
- 75) Engel T, Heinig JH, Madsen O, et al : A trial of inhaled budesonide on airway responsiveness in smokers with chronic bronchitis. *Eur Respir J* 2 : 935-939, 1989.
- 76) Weir DC, Gove RI, Robertson AS, et al : Corticosteroid trials in non-asthmatic chronic airflow obstruction : a comparison of oral prednisolone and inhaled beclomethasone dipropionate. *Thorax* 45 : 112-117, 1990.
- 77) Snider GL, Kleinerman J, Thurlbeck WM, et al : The definition of emphysema. Report of a national heart, lung, and blood institute, division of lung disease workshop. *Am Rev Respir Dis* 132 : 182-185, 1985.
- 78) Thurlbeck WM : Internal surface area and other measurements in emphysema. *Thorax* 22 : 483-496, 1967.
- 79) Thurlbeck WM, Dunnill MS, Hartung W, et al : A comparison of three methods of measuring emphysema. *Human pathology* 1 : 215-226, 1970.
- 80) Thurlbeck WM : Overview of the pathology of pulmonary emphysema in the human. *Clinics in Chest Medicine* 4 : 337-350, 1983.
- 81) Simon G : Radiology and emphysema. *Clin Radiol* 15 : 293-298, 1964.
- 82) Thurlbeck WM and Simon G : Radiographic appearance of the chest in emphysema. *AJR* 130 : 429-440, 1987.
- 83) Sutinen S, Pääkko P and Lahti R : Postmortem inflation, radiography, and fixation of human lungs. A method for radiological and pathological correlations and morphometric studies. *Scand J Resp Dis* 60 : 29-35, 1979.
- 84) Pugatch RD : The radiology of emphysema. *Clinics in Chest Medicine* 4 : 433-442, 1983.
- 85) Foster Jr WL, Pratt PC, Roggli VL, et al : Centrilobular emphysema : CT-pathologic correlation. *Radiology* 159 : 27-32, 1986.

- 86) Bergin C, Müller N, Nichols DM, et al: The diagnosis of emphysema. A computed tomographic-pathologic correlation. *Am Rev Respir Dis* 133: 541-546, 1986.
- 87) Hruban RH, Mezziane MA, Zerhouni EA, et al: High resolution computed tomography of inflation-fixed lungs. Pathologic-radiologic correlation of centrilobular emphysema. *Am Rev Respir Dis* 136: 935-940, 1987.
- 88) Miller RR, Müller NL, Vedal S, et al: Limitations of computed tomography in the assessment of emphysema. *Am Rev Respir Dis* 139: 980-983, 1989.
- 89) Kuwano K, Matsuba K, Ikeda T, et al: The diagnosis of mild emphysema. Correlation of computed tomography and pathology scores. *Am Rev Respir Dis* 141: 169-178, 1990.
- 90) Gould GA, Macnee W, Mclean A, et al: CT measurements of lung density in life can quantitate distal airspace enlargement-an essential defining feature of human emphysema. *Am Rev Respir Dis* 137: 380-392, 1988.
- 91) Müller NL, Staples AC, Miller RR, et al: "Density mask" an objective method to quantitate emphysema using computed tomography. *Chest* 94: 782-787, 1988.
- 92) Biernacki W, Gould GA, Whyte KF, et al: Pulmonary hemodynamics, gas exchange, and the severity of emphysema as assessed by quantitative CT scan in chronic bronchitis and emphysema. *Am Rev Respir Dis* 139: 1509-1515, 1989.
- 93) 西村浩一, 北市正則, 泉 孝英, 他: 特集—びまん性肺疾患の画像診断, 末梢気道疾患, 臨床画像, 4: 70-84, 1988.
- 94) Nakamura T, Takizawa T, Takishima T, et al: Selective alveolo-bronchography in chronic pulmonary emphysema. *Tohoku J. exp Med* 99: 207-223, 1969.
- 95) Aoki T, Inoue H, Sasaki H, et al: Relation between selective alveolo-bronchograms and pulmonary function tests in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 129: 465-472, 1984.
- 96) Sasaki H, Okayama H, Aikawa T, et al: Central and peripheral airways as determinants of ventilatory function in patients with chronic bronchitis, emphysema, and bronchial asthma. *Am Rev Respir Dis* 134: 1182-1189, 1986.
- 97) 中村 隆, 滝島 任: 肺気腫の臨床的概念—総論一, 肺疾患研究の進歩, 36: 1~7, 1964.
- 98) Definition and classification of chronic bronchitis for clinical, and epidemiologic purposes. A report to the medical research council by their committee on the aetiology of chronic bronchitis. *Lancet* 1: 775-779, 1965.
- 99) Openshaw PJM and Turner-Warwick M: Observation on sputum production in patients with variable airflow obstruction; Implications for the diagnosis of asthma and chronic bronchitis. *Respiratory Medicine* 83: 25-31, 1989.
- 100) Fletcher CM and Pride NB: Definition of emphysema, chronic bronchitis, asthma, and airflow obstruction: 25 years on from the Ciba Symposium. *Thorax* 39: 81-85, 1984.
- 101) Macklem PT and Mead J: Resistance of central and peripheral airways measured by a retrograde catheter. *J Appl Physiol* 22: 395-401, 1967.
- 102) Macklem PT, Thurlbeck WM, Fraser RG: Chronic obstructive disease of small airways. *Ann Intern Med* 74: 167-177, 1971.
- 103) Macklem PT: Obstruction in small airways—a challenge to medicine. *Am J Med* 52: 721-724, 1972.
- 104) Hogg JC, Macklem PT, Thurlbeck WM: Site and nature of airway obstruction in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med* 278: 1355-1360, 1968.
- 105) Niewoehner DE, Kleinerman J, Rice DB: Pathologic changes in the peripheral airways of young cigarette smokers. *N Engl J Med* 291: 755-758, 1974.
- 106) Cosio M, Ghezzi H, Hogg JC, et al: The rela-

- tions between structural changes in small airways and pulmonary-function tests. *N Engl J Med* 298: 1277-1281, 1977.
- 107) Cosio MG, Hale KA, Niewoehner DE: Morphologic and morphometric effects of prolonged cigarette smoking on the small airways. *Am Rev Respir Dis* 122: 265-271, 1980.
- 108) Wright JL, Lawson LM, Paré PD, et al: The detection of small airways disease. *Am Rev Respir Dis* 129: 989-994, 1984.
- 109) Solomon DA: Are small airways tests helpful in the detection of early airflow obstruction? *Chest* 74: 567-569, 1978.
- 110) Van de Woestijne KP: Are the small airways really quiet? *Eur J Respir Dis* 63 (suppl.): 19-25, 1982.
- 111) Stănescu DC, Rodenstein DO, Hoeven C, et al: "Sensitive tests" are poor predictors of the decline in forced expiratory volume in one second in middle-aged smokers. *Am Rev Respir Dis* 135: 585-590, 1987.
- 112) Simpson T, Heard B, Laws JW: Severe irreversible airways obstruction without emphysema. *Thorax* 18: 361-370, 1963.
- 113) Hentel W, Longfield AN, Vincent TN, et al: Fatal chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 87: 216-227, 1963.
- 114) Thurlbeck WM, Henderson JA, Fraser RG, et al: Chronic obstructive lung disease. *Medicine* 49: 81-145, 1970.
- 115) 西村浩一: DPBに対するエリスロマイシンの有効性をめぐって 1. 効果の判定方法をめぐって, *Therapeutic Research*, 11: 823-826, 1990.
- 116) 谷本普一, 中田紘一郎, 荒井信吾, 他: Cinebronchography によるびまん性汎(呼吸)細気管支炎の気道動態の研究, 呼吸と循環, 29: 487-491, 1981.
- 117) 山本正彦: びまん性汎細気管支炎とその周辺疾患—とくに慢性気管支炎および気管支拡張との関連, 医学のあゆみ, 141: 289-291, 1987.
- 118) 泉 孝英: 気管支・細気管支拡張症, 現代医療, 21: 179-183, 1989.
- 119) 西村浩一, 北市正則, 泉 孝英, 他: びまん性汎細気管支炎の X線 CT 像と伸展固定肺標本との比較検討, 臨放, 34: 773-782, 1989.
- 120) 工藤翔二, 植竹健司, 萩原弘一, 他: びまん性汎細気管支炎にたいするエリスロマイシン少量長期投与の臨床効果に関する研究—4年間の治療成績, 日胸疾会誌, 25: 632-642, 1987.
- 121) Turton CW, Williams G and Green M: Cryptogenic obliterative bronchiolitis. *Thorax* 36: 805-810, 1981.
- 122) Wyatt SE, Nunn P, Hows JM et al: Airways obstructive associated with graft versus host disease after bone marrow transplantation. *Thorax* 39: 887-894, 1984.
- 123) Corrin B, Liebow AA, Friedman PJ: Pulmonary lymphangiomyomatosis. A review. *Am J Path* 79: 348-382, 1975.
- 124) Flint A, Colby TV: Surgical pathology of diffuse infiltrative lung disease. Orlando Grune & Stratton, Inc. 1987, p.215-219.
- 125) Sobonya RE, Quan SF, Fleishman JS: Pulmonary lymphangiomyomatosis: Quantitative analysis of lesions producing airflow limitation. *Hum Pathol* 16: 1122-1128, 1985.