

主論文の要旨

**Bronchial wall thickening is associated with
severity of chronic rhinosinusitis**

〔 気管支壁肥厚は慢性副鼻腔炎重症度と関連する 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
病態内科学講座 呼吸器内科学分野

(指導：橋本 直純 准教授)

馬嶋 俊

【緒言】

上気道と下気道疾患の関連は、「united airway disease」の概念で広く認知されている。この概念のもと、慢性副鼻腔炎(chronic rhinosinusitis ; CRS)と下気道疾患との関連性についても近年多くの報告がなされている。一方、三次元 CT 画像(3D-CT)による画像解析法により、下気道の気道壁構造を定量化する手法が確立され、3D-CTにて定量化された気管支壁厚と喘息・COPD 患者の肺機能や治療効果との関連性が報告されている。しかし、肺疾患のない症例における気道壁評価の報告は乏しく、CRS 患者の気管支壁厚を評価した報告はみられない。本研究では、CRS の下気道の気道壁構造への影響を調べる目的で、CRS 患者の気管支壁を 3D-CT で評価した。

【対象及び方法】

2011 年 7 月から 2016 年 5 月の期間に、名古屋大学医学部附属病院に通院歴があり、1 年以内に胸部 CT および副鼻腔 CT を撮影した症例を診療録より抽出した。本研究は当院生命倫理委員会の承認の後、後方視的研究として実施した。副鼻腔 CT は、2 名の耳鼻科医師が独立的に読影し、Lund-Mackay score (LMS)にて副鼻腔の評価をした。Intraclass correlation coefficient (ICC)にて副鼻腔 CT 読影検者間信頼性を評価した結果、0.966 ($p < 0.01$)であった。過去の研究より、LMS が 5 点以上の症例を CRS 群、5 点未満を非 CRS 群とした。気道壁構造は厚さ 0.5-1.0mm 間隔で撮影された胸部 CT 画像データを三次元画像解析ソフト (Synapse Vincent version 4.3; Fujifilm Medical Systems, Tokyo, Japan)で解析した。右肺の上葉気管支(B1)と下葉気管支(B10)を選択し、それぞれ第 3 から第 5 気管支分岐部断面を軸位断にて気道径の測定を行った。気道壁の測定項目は、気道壁厚パーセンテージ (wall thickness percentage, WT%)、気道面積パーセンテージ (wall area percentage; WA%)、気管内腔面積/体表面積 (luminal area/body surface area; Al/BSA, mm^2/m^2)、気道壁面積/体表面積 (wall area/body surface area; WA/BSA, mm^2/m^2)の 4 項目とした (FigureS1)。2 名の医師が独立的に読影し、ICCにて胸部 CT 読影検者間信頼性を評価した結果、0.92 ($p < 0.01$)であった。主要評価項目は、CRS 群と非 CRS 群間の気管支壁厚の差異であり、他に各臨床パラメーターと気管支壁厚との関連性も評価した。

【結果】

93 名の CRS 群、79 名の非 CRS 群の、計 172 名の症例を抽出した (Figure 1)。副鼻腔 CT の撮影理由は、CRS スクリーニング目的(122 名、67%)が過半数であったが、胸部 CT の撮影理由は、肺疾患のスクリーニングや診断目的(61 名、35.5%)、悪性腫瘍の全身スクリーニング目的(29 名、16.9%)、または膠原病の全身スクリーニング目的(25 名、14.5%)と多様であった (Table1)。患者背景では、CRS 群が非 CRS 群よりも男性割合と血中好酸球数が有意に高かった以外は明らかな差異は認めなかった (Table2)。気道壁(WA%、WT%)は、CRS 群が非 CRS 群と比較し、上葉下葉共に第 4・5 気管支分岐部で、著明に肥厚していた (Table3)。また気道壁の内腔を評価する Al/BSA では、

上葉第4分岐部と下葉第5分岐部において CRS 群で有意に狭小化を認めた。しかし、中枢側気管支である第3分岐気管支では両群の気道壁に差異を認めなかった。年齢、喫煙歴や胸部症状を調整した多変量解析を行うと、CRS と喘息が気管支壁肥厚に関連する因子であった (Table4、TableS1)。気管支壁厚と各種臨床パラメーターとの関連では、気管支壁厚と LMS に正の相関を認め、気管支壁厚と予測一秒量に負の相関を認めた (Figure2)。また、気管支壁厚と血中好酸球数に有意な正の相関を認める一方で、年齢や喫煙歴、CRP、白血球数などは気管支壁厚と相関を認めなかった (Table5)。

【考察】

3D-CT による画像解析により、非 CRS 群と比較し CRS 群では有意に気管支壁が肥厚していることが示された。また、多変量解析でも CRS は気管支壁厚に関連する因子であった。さらに、LMS は気管支壁厚と正の相関を認め、CRS の重症度と気管支壁肥厚の関連も明らかとなった。本研究では、診療録より連続的に副鼻腔 CT と胸部 CT を受けた患者を抽出・検討していることより、有症状の気道疾患の有無とは関係なく、CRS 自体が下気道に影響を及ぼしているものと考えられた。

3D-CT による画像解析では、非侵襲的な気道壁リモデリングの評価が可能である。COPD 患者では気管支壁肥厚は肺機能の低下や死亡率の高さと関連し、喘息患者では気管支壁肥厚が疾患重症度や罹患年数と関連している。また喫煙と気道壁との観察研究では、喫煙で気管支壁が肥厚し、禁煙で気管支壁肥厚が改善することが示されており、3D-CT による画像解析は気道疾患の重症度のほか、不顕性気道炎症の評価にも有用な手法であると推察されている。

本研究では、気管支壁肥厚と関連する因子として CRS および喘息を認めた。CRS は喘息の主要な併存疾患であり、重症度とも関連している。また、CRS と喘息はいずれも 2 型炎症に基づく病理組織学的変化を認めるという点で類似性がある。本研究では全被験者が呼吸器専門医による診断を受けておらず、被検者の中で喘息が過少診断されている可能性は否定できない。しかし、多変量解析で喘息因子を調整しても CRS は気管支壁肥厚に関連するという結果は、実臨床の現場で喘息と診断されていない CRS 患者においても、下気道に構造的変化がみられるということの意味している。

本研究にはいくつかの制限がある。第一は、単施設のレトロスペクティブ研究という点である。しかしこれは、この研究の強みでもある。本研究では当院で CT を受けた全ての患者を症状や診断の有無にかかわらず連続的に抽出し、副鼻腔 CT と胸部 CT の撮影理由も多様であった。これは、実臨床現場での患者像をより正確に反映するものとする。第二は、全ての対象者が耳鼻科医や呼吸器科医の診察を受けておらず、CRS と下気道疾患の過剰診断または過少診断が生じた可能性である。しかし、耳鼻科医に診断された CRS 患者のみでの検討でも同様の解析結果がみられた (Table S2)。第三は、病態生理学的な観点から上気道と下気道を評価できなかったことである。この点に関しては、今後更なる研究が必要である。

【結語】

CRS 患者の気管支壁は有意に肥厚しており、CRS の重症度が気管支壁肥厚に関与していた。本研究の結果は、胸部症状や気道疾患に関わらず、CRS が下気道構造に強く影響していることを示している。