

主論文の要旨

**Respiratory mechanics measured by forced
oscillation technique in rheumatoid arthritis-related
pulmonary abnormalities: frequency-dependence,
heterogeneity and effects of smoking**

〔 関節リウマチ関連肺病変における強制オシレーション法による
肺メカニクス評価：周波数依存性、多様性、喫煙の影響 〕

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

(指導：長谷川 好規 教授)

祖開 理紗

【緒言】

関節リウマチ (RA) において、間質性肺炎 (IP) や気道病変といった肺合併症は生命予後に関わる重要な関節外病変である。従来 RA 患者の肺病変評価には胸部 CT や肺機能検査が使用されてきた。強制オシレーション法 (FOT) による呼吸インピーダンス (Zrs) 測定法は、安静呼吸時の呼吸機能を評価する新たな検査法として近年普及しつつある。しかし RA の肺合併症に対する使用知見は十分ではない。本研究では、RA の肺合併症の FOT、肺機能検査や CT との関連、さらに呼吸メカニクスにおける周波数依存性と呼吸動態を検討した。

【対象と方法】

2010年7月から2012年11月の間に名古屋大学医学部附属病院呼吸器内科を受診した RA 患者のうち、FOTによる Zrs 測定、肺機能検査、胸部 CT 検査を施行した 69 人を対象とし、後方視的に検討した。正常コントロールとして 24 歳から 59 歳の同病院職員 10 名の Zrs 測定結果を用いた。Zrs 測定は、4Hz から 36Hz までの 4Hz 毎に呼気相、吸気相、全呼吸相の測定値を用いた。胸部 CT の画像所見は胸部放射線科医が読影し既報に従い異常所見を点数化した。それらを気道病変優位型、IP 優位型、気道病変 IP 混合型、その他に分類した。これらの検査結果と RA 患者の臨床情報を抽出し、RA 患者の Zrs 値の特徴を検討した。

【結果】

対象者 69 人の平均年齢は 65.5 歳、男性 27 人、女性 42 人であった。88.2% が抗 CCP 抗体陽性、86.3% が RF 陽性であった (Table 1)。胸部 CT 検査結果では、66 人に何らかの異常所見を認めた。これらを分類した結果、気道病変優位型は 27 症例 (39.1%)、IP 優位型は 23 症例 (33.3%)、混合型は 5 症例 (7.2%) であり、異常所見のない症例は 3 症例 (4.3%) であった。気道病変優位型と IP 優位型を比較すると KL-6 は IP 優位型で高値であり、呼吸機能検査では %DLco、RV/TLC が気道病変優位型で高値、%FEF₂₅₋₇₅ が低値であった。RA 患者のうち 37 人 (53.6%) が既喫煙者であったが、気道優位型と IP 優位型で喫煙歴に有意差は認めなかった (Table 1, 2)。

RA 患者の Zrs の解析では、レジスタンス (Rrs) においては全呼吸相、吸気相、呼気相に有意な周波数依存性を認め、吸気相と呼気相の比較では、呼気値が吸気値より有意に高値であった。リアクタンス (Xrs) においても全呼吸相、呼気相、吸気相に有意な周波数依存性を認め、Xrs では呼気値が吸気値より有意に低値であった (Fig. 1)。

正常コントロール群での検討では、Rrs においては全呼吸相、呼気相、吸気相の周波数依存性は認めなかった。呼気相の Rrs は吸気相に比較してほとんどの周波数で有意に高値であった。Xrs においては全呼吸相、吸気相、呼気相で周波数依存性を認めしたが、呼気値と吸気値の間に有意差は認めなかった (Fig. 2)。

Zrs 測定値を RA 群、正常コントロール群で比較したところ、Rrs の曲線は両群間で有意な交互作用を認めた。Xrs 測定値は RA 群でコントロール群に比較して有意に低

値であった。 ΔXrs は有意差は認めなかった (Fig. 3)。

気道優位型と IP 優位型の検討では、両群とも Rrs 、 Xrs で有意な周波数依存性を認め、 Rrs 、 Xrs 測定値は両群間で有意差は認めなかった。 ΔXrs も同様に有意差を認めなかった (Fig. 4)。

RA 患者の Zrs と肺機能検査の相関を検討した結果、 $R4$ 、 $R20$ 、 $R36$ 、 $X4$ 測定値は肺機能検査の複数のパラメータと有意な相関があり、その中でも $X4$ は VC 、 $\%VC$ 、 FVC 、 $\%FVC$ 、 FEV_1 、 $\%FEV_1$ 、 FEF_{25-75} 、 $\%FEF_{25-75}$ 、 TLC 、 $\%TLC$ と多くの項目において有意な正の相関関係を認め、 $\Delta X4$ は $\%FVC$ 、 $\%FEV_1$ 、 $\%TLC$ と負の相関関係を認めた (Table 3)。 $\Delta X4$ は IP 優位型でも $\%FVC$ と負の相関関係を認めた (Fig. 5)。

【考察】

正常者においては Xrs は周波数依存性がある一方、 Rrs は周波数依存性を認めないことが知られている。今回我々の RA における検討により、RA 全群、気道優位型、IP 優位型での Rrs と Xrs に周波数依存性が存在することが見いだされた。 Rrs の周波数依存性は、COPD に代表される閉塞性肺障害や、間質性肺疾患にみられる拘束性肺障害の不均等換気を反映しているとされ、今回の Rrs の周波数依存性は、RA の気道病変や間質病変を示唆している可能性がある。

RA 患者の Rrs では呼気時が吸気時より高値、 Xrs は呼気時が吸気時より低値であったが、 Rrs 、 Xrs 、 ΔXrs は気道優位型、IP 優位型で差はなかった。低周波における ΔXrs は、COPD 患者の呼気流量制限の検出に有用であるとされており、IP の吸気相の $X5$ は呼気相の $X5$ より低値であったという報告がある。本研究では Rrs 、 Xrs 、 ΔXrs は気道優位型と IP 優位型の間で有意差は認めなかった。その理由として RA に関連した肺合併症の特徴である複数の肺病変の混在と多様性によるものである可能性が考えられた。

また、 $\Delta X4$ は $\%FVC$ と $\%TLC$ との間に負の相関関係を認め、 $X4$ は VC 、 $\%VC$ 、 FVC 、 $\%FVC$ 、 TLC 、 $\%TLC$ との間に有意な相関関係を認めた。これらより FOT 測定が肺容量や拘束性障害を検出するのに有用である可能性が示唆された。

【結論】

RA 肺病変において、 Rrs の周波数依存性の存在と、呼吸インピーダンス値と肺機能検査値、CT 所見との関連が認められた。今後 FOT は RA 患者において有用な呼吸機能評価法となる可能性が示唆された。