

伸二、米田尚弘、成田亘啓、木村 弘：
慢性閉塞性肺疾患(COPD)患者の急性
増悪予測における栄養状態の重要性。
栄養－評価と治療 18：557-561,
2001.

(東北大学医学部附属病院老人科
山谷睦雄)

Suzuki T, Yamaya M, Sekizawa K,
Hosoda M, Yamada N, Ishizuka S,
Yoshino A, Yasuda H, Takahashi H,
Nishimura H, Sasaki H: Erythromycin
inhibits rhinovirus infection in
cultured human tracheal epithelial
cells. *Am J Respir Crit Care Med* 165:
1113-1118, 2002.

Hosoda H, Yamaya M, Suzuki T, Yamada
N, Kamanaka M, Sekizawa K,
Butterfield JH, Watanabe T,
Nishimura H, Sasaki H: Effects of
rhinovirus infection on histamine
and cytokine production by cell
lines from human mast cells and
basophils. *J Immunol* 169: 1482-1491,
2002.

Yasuda H, Yamaya M, Yanai M, Ohru
T, Sasaki H: Increased blood
carboxyhaemoglobin concentrations
in inflammatory pulmonary diseases.
Thorax 57: 779-783, 2002.

Yamaya M: Pathogenesis and
management of virus
infection-induced exacerbation of
senile bronchial asthma and chronic
pulmonary emphysema.
Tohoku J Exp Med 197: 67-80, 2002.

**Yamaya M, Hosoda M, Suzuki T, Yamada
N, Sasaki H**: Human airway epithelial

cell culture. *Methods in Molecular
Biology* 9-26, 2002.

Nakayama K, Jia YX, Hirai H,
Shinkawa M, Yamaya M, Sekizawa K,
Sasaki H: Acid stimulation reduces
bactericidal activity of surface
liquid in cultured human airway
epithelial cells. *Am J Respir Cell
Mol Biol* 26: 105-113, 2002.

Matsui T, Yamaya M, Ohru T, Arai H,
Sasaki H: Sitting position prevent
aspiration in bed-bound
patients. *Gerontology* 48: 194-195,
2002.

Nakamura M, Matsui T, Ohru T, Kida
K, Yamaya M, Sasaki H: Gender
crossover of lung function. *Geriatr
Gerontol Internat* 2: 127-130, 2002.

Yamaya M, Ohru T, Kubo H, Ebihara
S, Arai H, Sasaki H: Prevention of
respiratory infections in the
elderly. *Geriatr Gerontol Internat*
2: 115-121, 2002.

Sasaki H, Yamaya M, Ohru T, Kubo H,
Ebihara S, Arai H: Characteristics
of respiratory diseases in older
people. *JMAJ* 45: 231-236, 2002.

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 特になし
2. 実用新案登録 特になし
3. その他 特になし

分 担 研 究 報 告 書

厚生労働科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）
分担研究報告書

呼吸不全の病態と治療に関する臨床的検討

分担研究者 久保恵嗣
信州大学医学部第一内科 教授

研究要旨

1) 我が国における女性 COPD の原因および病態の特徴および喫煙感受性亢進に関して詳細に検討することを目的とする。呼吸不全研究班関連施設の COPD 患者を対象とし、詳細な COPD 患者個人調査票および胸部高分解能 CT (HRCT) 画像により評価をおこなった。今回の報告はその中間報告であり、男性 81 例、女性 31 例、計 114 例を対象とした。結果として、① 女性では少ない喫煙量で COPD が発症することが示唆され、喫煙感受性亢進が示唆された。しかし禁煙後の 1 秒量の経年的減少量には男女間で差を認めなかった。② 女性 COPD の原因を考える上で、間接喫煙暴露や喫煙以外の原因が存在する可能性が示唆された。③ 女性 COPD では男性と比較し気流制限の程度に差はないが、気腫病変が軽度であり、肺気腫および気道病変の形成に性差が関与する可能性が示唆された。④ HRCT による形態学的な phenotype として、paraseptal emphysema や気腫に肺線維症を合併した線維症合併型は男性 COPD で特徴的にみられることが示唆された。以上より、COPD の発症原因や喫煙感受性、病態学的特徴に性差による特徴が存在すると考えられ、今後症例を増やして検討したい。

2) COPDは呼吸細気管支より末梢気腔の破壊による気腫病変と細気管支および中枢側の気道病変を併せ持つ疾患と考えられており、均一の疾患ではなく気腫性病変・気道病変が様々に絡み合い多様な病態を形成している。我々は、研究 1) で集積した症例の内、胸部HRCTがある97名を対象とし、画像所見によるCOPD患者の形態学的な分類を試み、臨床的特徴につき検討した。結果として、気腫病変が5%未満の気道病変型、画像上気管支壁肥厚や拡張を認めず5%以上の気腫病変を示す気腫型、気腫病変と気道病変の両者を有する混合型、気腫病変に加えて明らかな間質の繊維化病変を伴う線維症合併型の4つのphenotypeに分類できた。4つの病型の比率は各々18.6%, 39.2%, 29.9%, 12.4%と肺気腫型が最も多かった。気道病変型は、他のphenotypeと比較して若年発症例・慢性副鼻腔炎の合併・喫煙歴のない症例が多く、Brinkman indexが低値であることが示唆された。また、女性に多い傾向がみられた。線維症合併型は全例男性で気腫性病変を伴っていた。肺機能検査においては、気道病変型は気腫型、混合型に比べ、気流閉塞および肺過膨張は軽症で%DLcoは有意に高値を示した。気道病変型および混合型で喀痰中の好酸球比率が多い傾向にあった。今後症例を増やして検討しそれぞれの病態の特徴を明らかにする必要がある。

3) COPD 患者の労作時息切れの原因として様々な要因が報告されているが、中でも運動負荷時の動的肺過膨張 (dynamic hyperinflation) は重要な運動耐容能の制限因子である。我々は運動負荷をおこなわなくても過呼吸にてもこの動的肺過膨張が生じるか否かを COPD 患者 32 名とスパイロメトリーが正常域にある喫煙者 (SM) および非喫煙健常人 (NSM) を対象にして bodyplethysmograph 法にて検討し、さらにこの動的肺過膨張に対する β_2 刺激薬吸入の効果についても検討した。NSM 群では過呼吸に伴う EELV (end-expiratory lung volume) の増加および IC (inspiratory capacity) の減少は認めなかったが、COPD 群では 30, 40 回/分の過呼吸にて呼吸数依存性に EELV の有意な増加および IC の有意な減少が認められ、動的肺過膨張を表していると考えられた。SM 群においても COPD に比べ程度は軽度であったが、EELV は 30, 40 回/分の過呼吸にて有意に増加し、IC は 40 回/分の過呼吸にて有意に減少を示し、スパイロメトリーが正常範囲の喫煙者においても軽度ながら動的肺過膨張が存在すると考えられた。また動的肺過膨張と気流閉塞の程度や肺過膨張の指標との間には有意な相関は認められなかったが、Air-trapping Index (ATI) の間には有意な正の ($r=0.45$, $p<0.01$)、そして %DLco との間には有意な負の相関 ($r=-0.36$, $p<0.05$) が認められた。この動的肺過膨張は β_2 刺激薬吸入により有意に軽減した。以上より、体プレチズモグラフィ法を用いた過呼吸法による動的肺過膨張の評価は有用であり、 β_2 刺激薬吸入による労作時息切れの軽減に動的肺過膨張の軽減が寄与していることが推測された。

4) 高脂血症治療薬であるスタチンは、脂質低下作用以外に血管内皮機能改善、炎症の作用、酸化ストレスの抑制、血栓形成の抑制などのいわゆる pleiotropic effects を示すことが報告されている。我々は、肺高血圧の進展に炎症が関与する、ラットにおけるモノクロタリン (MCT) 誘発肺高血圧症に対するプラバスタチンの効果を検討した。S-D ラットを 3 群に分け、そのうちの 2 群には MCT 40mg/kg を皮下投与し、他の 1 群を正常対照群とした。MCT を投与した 1 群には翌日より 3 週間プラバスタチン 400mg/kg/日を飲水投与し、他の 1 群にはプラセボを投与した。3 週後の平均肺動脈圧、生存率は、プラセボ群で 32.0mmHg、42%であったのに対して、プラバスタチン群では 12.1mmHg、92%と有意に改善した。また、プラバスタチン群では、プラセボ群で認められた肺血管のリモデリング、右心不全は著しく抑制された。血清総コレステロール値は 3 群間で差がみられなかった。免疫組織学的検討により、プラバスタチン群では、プラセボ群で見られた肺血管内皮における P-selectin の発現の増強、CD45 及び増殖細胞核抗原陽性白血球の著しい増加並びに肺血管内皮、肺組織における eNOS の発現の著明な低下が抑制された。プラバスタチン経口投与は、コレステロール値に影響を与えず、ラットの MCT 誘発肺高血圧症及び生存率を改善した。これらの効果には、肺血管、肺組織における抗炎症作用、細胞増殖抑制作用、抗血小板作用並びに血管内皮機能改善作用が関与していると考えられた。

A. 研究目的

だに高い喫煙率と高齢化社会の到来

1) 女性 COPD の特徴について。: 未 により、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) は

増加の一途を辿っている。日本では喫煙率を反映して、COPD の約 9 割は男性で残り 1 割が女性である。しかしながら男性の喫煙率は低下傾向にあるが、女性では若年層を中心に増加の一途を辿りつつあり、女性 COPD が増加する懸念がある。一方、欧米の報告であるが女性は男性に比べ喫煙感受性が高く、COPD を発症しやすいことが示唆されている。女性における COPD 有病率は非喫煙者では 2.1%、過去に喫煙歴を有する者では 2.7%、喫煙者では 8.2%であり、男性では各々 0.8%、2.9%、3.5%と女性では男性より高い有病率であったと報告されている(4)。また、喫煙量に応じた症状の発現、1 秒量 (FEV1)、努力性肺活量 (FVC) および最大呼気中間流量 (MMF) の低下、 Δ N₂ の上昇においても、男性に比べ女性で顕著であったと報告されている(5-8)。さらに 10 名の女性においても、喫煙が肺の成長 (呼吸機能) に及ぼす影響は男性と比べて顕著である(9, 10)。しかしながら、喫煙感受性はおそらく遺伝的な要因によって決定されると考えられ、日本人の場合欧米と同様であるとは限らない。この点に関して日本人を含め、東洋人における報告はない。当呼吸不全に関する調査研究班のアンケート調査では、女性では男性と比べ、より少ない喫煙量で COPD を発症すること、慢性気管支炎タイプが多いこと、喫煙歴を有する者が少なく、特に慢性気管支炎タイプでは喫煙歴を有する者が 30%以下であったこと、胸部 CT 上、明らかな低吸収域 (LAA) を認めない群で、女性の割合が多かったことが報告されている(2)。以上の報告より、女性 COPD の特徴として、欧米と同様に喫煙感受性が高い可能性、喫煙以外の原因が存在する可能性および病型の特徴が存在す

る可能性が示唆され、我が国における女性 COPD の原因および病態の特徴および喫煙感受性亢進に関して、さらに詳細に検討することを目的とする。そこで平成 14 年 7 月より(1)、(2)を含む目的として、呼吸不全研究班関連施設の COPD 患者を対象として、より詳細な COPD 患者個人調査票および胸部高分解能 CT (HRCT) 画像により評価をおこなった。今回の報告はその中間報告である。

2) COPD 患者の CT 画像による分類と特徴について: GOLD のガイドライン(1)においては、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) とは完全に可逆的ではない気流制限を特徴とする疾患であり、喫煙をはじめとする有害物質の長期吸入暴露による気道の炎症に起因し、その気流制限は進行性である。また著しい胸膜肥厚、陳旧性肺結核病変を有している肺結核後遺症やびまん性汎細気管支炎、気管支拡張症など、明らかな COPD 以外の閉塞性肺疾患は除外すると定義されている。その本態である気流閉塞は、呼吸細気管支より末梢気腔の破壊により特徴付けられる気腫病変と small airway disease と呼ばれる末梢気道病変に起因すると述べられている。さらに気道病変は末梢気道から中枢気道病変まで及ぶと考えられ、その病態の組み合わせは様々である。従来において COPD は大きく肺気腫、慢性気管支炎と大別されていた。肺気腫は病理学的に定義された疾患名であるが、慢性気管支炎は咳嗽・喀痰の増加という気道分泌物の増加状態、すなわち症状で定義されており、病理学的な分類に基づいてはいない。日本における COPD 患者は圧倒的に肺気腫優位型であると認識されている(2)が、慢性気管支炎の臨床症状を呈

さず、胸部 CT 上低吸収領域 (Low Attenuation Area : LAA) を呈さない COPD も存在することは確かである(3)。また、COPD は不可逆性の気流閉塞を特徴とするとあるが、COPD の中には、気流制限が正常にまで改善する事はないが、気管支拡張剤やステロイド治療にてある程度可逆性を示す例や喘息様の症状を有する例も存在する。よって COPD は単一の病態とは言い難く、形態学的な phenotype や気道炎症、ステロイド反応性、原因物質、性差および喫煙感受性の相違による病態的 phenotype が存在すると考えられ、各々の phenotype や病態に応じた治療ガイドラインの見直しが必要である。そこで我々はこの様々な病態が混在した COPD を HRCT 画像により、形態学的に分類することを試みた。

3) 体プレチスモグラフィ法による動的肺過膨張の評価——吸入 β_2 刺激薬の効果を含めて： COPD 患者の労作時息切れの原因として様々な要因が報告されているが中でも運動負荷時の動的肺過膨張 (dynamic hyperinflation) は重要な運動耐容能の制限因子である。この動的肺過膨張とは、労作による換気増大反応に伴い、呼気延長のために呼気が終了する前に吸気が開始され、空気が肺にトラップされ過膨張を来たす状態である。このような状態になると、横隔膜はさらに下方に押し下げられ、吸気筋としての働きは低下する。また最大吸気量の減少に伴い呼吸仕事量は増大し、呼吸困難を来たす。この動的肺過膨張は息切れの原因になるだけでなく、胸腔内圧の上昇に伴う肺動脈圧の上昇にも繋がる。動的肺過膨張は患者に運動負荷を加えこの時の最大吸気量で評価する方法が提唱されている。しかし運

動負荷中にスパイログラムをおこなうことは患者への負担が大きく、また同じ負荷を加えても患者によって換気増大反応が異なるため、定量的な評価が困難である。そこで我々は運動負荷をおこなわなくても過呼吸にても動的肺過膨張が生じるか否かを bodyplethysmograph 法にて検討し、さらにこの動的肺過膨張に対する β_2 刺激薬吸入の効果についても検討した。

4) プラバスタチンはコレステロール値に影響を与えず、ラットにおけるモノクロタリン誘発肺高血圧症及び生存率を改善する：高脂血症治療薬であるスタチンは、脂質低下作用以外に血管内皮機能改善、炎症の作用、酸化ストレスの抑制、血栓形成の抑制などのいわゆる pleiotropic effects を示すことが報告されている。我々は、肺高血圧の進展に炎症が関与する、ラットにおけるモノクロタリン (MCT) 誘発肺高血圧症に対するプラバスタチンの効果を検討した。

B. 研究方法

【対象】

研究 1) 、 2)

選択基準は症状安定期において、気管支拡張剤吸入後の 1 秒率 (FEV_1/FVC) が 70%未満の COPD 患者で、喘息様症状のあるものも含む。また、著しい胸膜肥厚、胸郭形成術施行など明らかな呼吸機能障害を来たすほどの陳旧性肺結核病変を有している肺結核後遺症やびまん性汎細気管支炎、気管支拡張症など、明らかな COPD 以外の閉塞性肺疾患患者は除外する。以上の選択基準に基づいて呼吸不全に関わる調査研究班の主任および分担研究施設に受診した COPD 患者を対象とした。今回は中間報告として、研究 1) では平

成 14 年 7 月から同年 12 月までに各研究分担者から送付された COPD 個人調査票 127 例の内、1 秒率<70%を示した COPD 患者男性 81 例、女性 31 例、計 114 例を対象とした。また研究 2) では上記の条件に加え、HRCT 画像のある 97 名を対象とした。

研究 3)

当院において外来通院加療中の症状安定期にある COPD 患者 32 名を対象とした。全例喫煙歴を有し、気管支拡張薬吸入後の FEV₁/FVC が 70%未満であり、予測 1 秒量に対する 1 秒量(%FEV₁) が 80%未満の患者を無作為に選択し、インフォームドコンセントが得られた患者である。COPD 以外の肺疾患や重篤な心疾患および全身性疾患を有する者、呼吸機能障害を来たすほどの胸郭変形を伴う患者、筋骨格系疾患合併例は除外した。その内訳は日本呼吸器学会 COPD ガイドラインで定義されている軽症から中等症(50%≤%FEV₁) が 21 名、重症(35%≤%FEV₁<50)が 5 名、最重症(%FEV₁≤35%)が 6 名である。対照群として気管支喘息やアレルギー疾患の既往がなく、呼吸機能が正常の健常者 22 名(喫煙者 13 名、非喫煙者 9 名)を対照とした。

【方法】

研究 1)、2)

以下に示す COPD 個人調査票に記入すると共に、胸部 HRCT 画像のコピーを事務局に送付していただき、解析をおこなった。尚、HRCT 画像の解析は HRCT 読影技能に精通した医師 1 名でおこない、COPD 個人調査票の内容を告知されていない状態でおこなった。

《COPD 個人調査票》

調査票により、①職歴、②労作時息切れの出現および COPD 診断時年齢、

③慢性副鼻腔炎、喘息を含む既往症、合併症、④間接喫煙暴露を含む喫煙歴、⑤喫煙以外の粉塵暴露歴、⑥症状、⑦血液検査所見、⑧気管支拡張薬吸入による閉塞性障害の可逆性テストを含む呼吸機能検査所見、⑨動脈血ガス分析、⑩胸部 HRCT 画像の解析、⑪肺性心および右心不全の有無、⑫薬物治療および非薬物療法歴、以上を必須項目とし、以下の項目は任意の項目として施行された症例のみ記載とした。⑬ステロイドに対する反応性、⑭1 秒量の経年変化、⑮気道過敏性検査、⑯誘発あるいは自然痰中の炎症細胞分画の分析、⑰右心カテーテル検査あるいは心臓超音波検査による肺動脈圧の測定。

《胸部 HRCT 画像の解析》

HRCT 撮影条件として、①肺気量位：深吸気位、②電圧：120kV、③電流：200~250mA、④スライス厚：≤3mm、⑤ウインドウレベル：-700~-900 HU、⑥ウインドウ幅：800~1000 HU、⑦撮影部位：上・中・下肺野（上：大動脈弓上縁付近、中：気管分岐部付近、下：右横隔膜上 1~3 cm 付近）、でおこなった。気腫性病変の評価として、Goddard らの視覚的評価法に基づいておこなった。すなわち、左右それぞれに上・中・下肺野の計 6 部位について視覚的に各肺野の気腫性病変(低吸収域(LAA))の程度を次の 5 段階に分類した：0 点；肺気腫病変なし(LAA<5%)、1 点；5%≤LAA<25%、2 点；25%≤LAA<50%、3 点；50%≤LAA<75%、4 点；75%≤LAA。さらに各肺野の点数を合計し、次の如く Grade 分類した：Grade 0；合計 0 点、Grade 1；合計 1~6 点、Grade 2；合計 7~12 点、Grade 3；合計 13~18 点、Grade 4；合計 19~24 点。気道病変の視覚的評価法として、Bhalla system を一部改変して次

の如く気管支壁肥厚・拡張を各々視覚的3段階に分類し評価した。気管支壁肥厚に関して：Grade 0；なし、Grade 1；軽度～中等度（<50%隣接する肺動脈径）、Grade 2；顕著（ \geq 50%隣接する肺動脈径）に分類。気管支拡張に関して：Grade 0；なし、Grade 1；軽度～中等度（=100～200%隣接する肺動脈径）、Grade 2；顕著（ \geq 200%隣接する肺動脈径）に分類した。

研究3)

Body box (Med Graphics TM Body Plethysmography System 1085) 内でメトロノームに合わせて、一定のリズムで20回/分の呼吸を30秒間行い、体プレチスモグラフィ法を用いて呼気終末肺気量 (EELV) および最大吸気量 (IC: inspiratory capacity) を測定した。30回/分、40回/分の過呼吸条件でも同様の測定を行い、過呼吸に伴う IC の減少量 Δ IC および減少率 Δ IC/IC を動的肺過膨張の指標とした。COPD 患者群では1回呼吸法での DLco 測定も行い動的肺過膨張との関係を検討した。また、同日の上記検査後に β_2 刺激薬 (プロカテロール 2 吸入 (20 μ g)) を吸入し、20分後に同様の測定を行い、動的肺過膨張に対する効果についても検討した。

研究4)

S-D ラットを3群に分け、そのうちの2群には MCT 40mg/kg を皮下投与し、他の1群を正常対照群とした。MCT を投与した1群には翌日より3週間プラバスタチン 400mg/kg/日を飲水投与し、他の1群にはプラセボを投与した。
(倫理面への配慮)

臨床の患者情報を個別に公開しないことを明言した。

C. 研究結果

研究1)

1. 症状出現年齢、合併症、既往症、喫煙歴、喫煙以外の粉塵暴露歴について

年齢、Body mass index (BMI)、症状出現年齢および労作時息切れ症状の出現が50歳以下の若年性 COPD 患者の頻度には男女間で差を認めなかった。慢性副鼻腔炎の合併あるいは既往を有する例が比較的多く認められたが男女間で差がなく、喘息の合併・既往頻度にも差はみられなかった。アレルギー性鼻炎の合併・既往は男性のみに認めた。喫煙歴に関しては、喫煙歴を有しない例が女性で7名、男性で2名認め、その頻度は有意に女性で高かった。また、喫煙歴を有する例において、女性では男性と比較して有意に喫煙開始年齢は高く、喫煙本数および期間、Brinkman index (BI) は低値であった。間接喫煙暴露歴に関しては、女性の68.8%にみられ、有意に男性と比較し頻度は高く、主に自宅での暴露が多かった。喫煙以外の粉塵暴露歴は男性で39.5%、女性で24.0%と効率にみられたが、その頻度に有意な差はみられなかった。その内訳は室内暴露として鋳物、溶接、金属の研磨にみられる浮遊塵や有機溶媒が多く、室外暴露として排気ガス、土・石の粉が多かった。

2. 症状

喀痰を認めない症例は26～29%で、喀痰の多い症例の頻度も含めて男女間で有意な差を認めなかった。咳嗽に関しても、男女間で有意な差はなく、約40%前後で訴えは無く、訴えのある症例の殆どは湿性咳嗽であった。喘鳴に関しても男女間で差はなく、約50%の症例で喘鳴を認めた。内、約33%の

症例で安静時にも喘鳴を認めている。息切れの程度は Hugh-Jones 分類で評価したが、男女間で有意な差は認めず、症状増悪（定期外受診）や入院の頻度に差を認めなかった。

3. 呼吸機能および血液検査所見

安定期の呼吸機能検査においては、%1 秒量（1 秒量/予測 1 秒量）が 50%以上の軽症から中等症症例は男性 47 名、女性 11 名、35~50%の重症症例は男性 20 名、女性 12 名、35%以下の最重症例は男性 16 名、女性 8 名と男性において有意に軽症~中等症症例の比率が多かった。女性 COPD では男性と比較して、1 秒率、肺拡散能力（DLco）および動脈血ガス分析に差を認めなかったが、有意に 1 秒量は低値であり、残気率は高値を示した。 β_2 刺激薬吸入による 1 秒量の可逆性および男性 46 例、女性 14 例で検討した 1 秒量の経年的減少量は男女間で有意な差を認めず、むしろ男性で 1 秒量の経年的減少量は多い傾向にあった。血液検査所見では男性 COPD 群で末梢血好酸球増多を示す症例およびアトピー素因を有する症例の頻度が多い傾向にあったが、有意な差を認めていない。

4. ステロイドに対する反応性および誘発喀痰中の炎症細胞分画

ステロイド反応性はプレドニゾン 20mg/日、2 週間投与あるいは吸入ステロイド（Fluticazone 400 μ g/day）、3~6 ヶ月間投与のプロトコールで男性 26 名および女性 5 名で検討された。1 秒量の改善量は男性で 277 ± 65 ml、女性で 122 ± 81 ml と男性において多い傾向がみられた。またステロイド治療により 1 秒量が 200ml 且つ 15%以上改善した例を Responder とすると、

Responder は女性 2 名（40%）、男性 14 名（53.8%）で差を認めなかった。いずれにしても例数が少なく統計処理は困難である。誘発喀痰中の総炎症細胞数および細胞分画について男性 31 名、女性 7 名で検討された。男性 COPD においては好酸球の比率が高く、女性では男性と比較して好中球比率が高い結果となった。

5. 胸部 HRCT 画像解析

肺気腫タイプ：肺気腫のタイプを気腫なし、小葉中心性、汎小葉性、小葉中心性と汎小葉性の混合および傍中隔の 5 つに分類すると、汎小葉性のみのタイプは 1 例もなく、傍中隔のタイプは 7 例すべて男性であった。気腫病変を全く認めなかった例は男性で 7 例（9.9%）、女性で 5 例（19.2%）と女性でその頻度が高い傾向にあった。小葉中心性単独および汎小葉性の混合タイプの頻度は各々約 45%および 35%で、男女間に差を認めなかった。

肺気腫の程度：肺気腫病変が 5%未満の殆ど気腫病変を認めない例は女性で 24%、男性で 16.4%と女性で多い傾向がみられた。一方、肺気腫病変が 75%以上の重症肺気腫例の頻度は女性で 16%、男性で 41.1%と有意に男性に多く、視覚的気腫病変のグレードの平均値は男性で 2.53 ± 0.18 、女性で 1.88 ± 0.27 と有意に男性で高値であった。

気管支壁肥厚・拡張の比較：気管支壁肥厚・拡張が認められたのは約半数で、男女間で差はみられず、顕著に肥厚した例は女性で多い傾向がみられた（男性：5.3%、女性：11.5%）。

HRCT 画像上の形態学的分類：HRCT 画像にて、気腫病変が 5%未満の気道病変型、画像上気管支壁肥厚や拡張を認めず 5%以上の気腫病変を示す気腫型、気腫病変と気道病変の両者を有する

混合型、気腫病変に加えて明らかな間質の繊維化病変を伴う線維症合併型の4つのphenotypeに分けて検討をおこなった。気道病変型は女性で24%、男性で16.4%と女性に多い傾向がみられたが有意な差は得られなかった。肺気腫型および混合型の比率は男性で各々38.4%、28.8%、女性では各々48%、28%と男女間で差はみとめられず、線維症合併型12例は全例男性であった。

6. 喫煙歴と COPD 重症度および肺気腫重症度

BIと%FEV₁および肺気腫のgradeとの間には有意な相関は認められなかったが、女性は男性と比較して、BIが低値にもかかわらず気流制限および肺気腫の程度は重症であった。そこでBIが40pack・year未満と40以上のheavy smokerに分けて検討を試みた。Heavy smokerは女性で少なく比較できないが、heavy smoker以外の検討では、女性は有意にBIが低値であるにもかかわらず有意に1秒量、1秒率は低値で、残気率は高値を示した。

研究2)

HRCT画像上上記の如く4つのphenotypeに分類した。すなわち、気腫病変が5%未満の気道病変型、画像上気管支壁肥厚や拡張を認めず5%以上の気腫病変を示す気腫型、気腫病変と気道病変の両者を有する混合型、気腫病変に加えて明らかな間質の繊維化病変を伴う線維症合併型は各々18.6%、39.2%、29.9%、12.4%と肺気腫型が最も多かった。気道病変型は、気腫型に対し有意に若年発症例が多く(33.3%)、女性に多い傾向がみられた。また慢性副鼻腔炎の合併が多く(37.5%)、喫煙歴のない症例(27.8%)が多かった。線維症合併型は全例気腫病変を認め

るが、他の群に比べBIは高値であり、全例男性であった。症状に関しては有意な差は認めていないが、気腫型において喀痰・咳嗽のない例が各々40.5%、51.4%と最も多かった。また気腫型においてその62.2%に喘鳴の訴えがなく、最も喘鳴の頻度が少なかった。安静時の喘鳴を訴える者は気道病変型で53%、混合型で41.4%、気腫型で27%、線維症合併型で41.7%と気腫型で最も少なく、気道病変型や気管支壁肥厚・拡張を有する混合型で多かった。息切れの程度は混合型で最も多かったが、症状増悪頻度や入院頻度に差はみられなかった。肺機能検査においては、気道病変型は気腫型、混合型に対しFEV₁%が有意に高値を示し、気腫型に対し%RV、%TLCが有意に低値を示した。さらに気道病変型では他のいずれの型と比較しても有意に%DLcoが高値を示した。DLcoが正常範囲内(≥80%)である症例は気腫型で10.5%、混合型で10.3%、線維症合併型で0%であるのに対し、気道病変型では50%にみられ、有意に多かった。β₂刺激薬吸入による可逆性および1秒量の経年的減少量について例数は少ないが有意差は認められなかった。ステロイドに対する反応性および誘発喀痰中の炎症細胞分画については未だ例数が少なく、統計処理は困難であるが、線維症合併型はステロイド治療による1秒量の増加は少なく、気道病変型および混合型で喀痰中の好酸球比率が多い傾向にあった。

研究3)

COPD患者群の1秒率、%FEV₁、%RV、RV/TLC、%DLcoの平均は各々48.4±2.1%、58.0±4.0%、181.6±8.8%、51.1±1.3%、59.0±3.9%であった。健常喫煙者13名(SM群)および喫煙者9名(NSM群)の年齢は37.9±4.3歳と39.4

±5.5 歳であった。1 秒率の平均は各々 $82.6 \pm 2.4\%$ と $84.0 \pm 1.3\%$ であり両群間に有意差は認めなかった。20 回/分呼吸下での呼気終末時の肺気量 (end expiratory lung volume, EELV=FRC) は COPD 群で SM および NSM 群と比較して高値であり、最大吸気量 (IC) は低値であった。NSM 群では過呼吸に伴う EELV の増加および IC の減少は認めなかったが、COPD 群では 30, 40 回/分の過呼吸にて呼吸数依存性に EELV の有意な増加および IC の有意な減少が認められ、動的肺過膨張を表していると考えられた。SM 群においても COPD に比べ程度は軽度であったが、EELV は 30, 40 回/分の過呼吸にて有意に増加し、IC は 40 回/分の過呼吸にて有意に減少を示し、スパイロメトリーが正常範囲の喫煙者においても軽度ながら動的肺過膨張が存在すると考えられた。また呼吸数 30 回/分および 40/分での IC の減少率 ($\% \Delta IC(30)$ および $\% \Delta IC(40)$) は COPD において NSM, SM 群と比較し有意に高値であり、20 回/分での IC と有意な負の相関がみられた ($r = -0.39$, $p < 0.05$)。また、COPD において、40/分での IC の減少率 ($\% \Delta IC(40)$) と Air-trapping Index (ATI) の間には有意な正の ($r = 0.45$, $p < 0.01$)、そして $\% DL_{co}$ との間には有意な負の相関 ($r = -0.36$, $p < 0.05$) が認められた。しかしながら、気流閉塞の程度 (i.e. $FEV_1\%$: $-r = 0.29$, $\%FEV_1$: $r = -0.27$) や肺過膨張の指標 ($\%RV$: 0.05 , RV/TLC : $r = 0.11$) との間には有意な相関は認められなかった。

この動的肺過膨張に対する吸入 β_2 刺激薬の効果について述べる。COPD 群において、 β_2 刺激薬吸入により 20 回/分時の FRC および IC には有意な変化を示さなかったが、30, 40 回/分時

の過呼吸に伴う FRC の増加および IC は有意に減少し、動的肺過膨張は軽減した。しかし、40 回/分時の FRC および IC は未だ 20 回/分時の IC より有意に低値であり、動的肺過膨張は残存していた。

研究 4)

3 週後の平均肺動脈圧、生存率は、プラセボ群で 32.0 mmHg 、42% であったのに対して、プラバスタチン群では 12.1 mmHg 、92% と有意に改善した。また、プラバスタチン群では、プラセボ群で認められた肺血管のリモデリング、右心不全は著しく抑制された。血清総コレステロール値は 3 群間で差がみられなかった。免疫組織学的検討により、プラバスタチン群では、プラセボ群で見られた肺血管内皮における P-selectin の発現の増強、CD45 及び増殖細胞核抗原陽性白血球の著しい増加並びに肺血管内皮、肺組織における eNOS の発現の著明な低下が抑制された。

D. 考察

研究 1)

本調査研究により、女性 COPD では喫煙歴のない症例の頻度が高く、男性 COPD と比較してより少ない喫煙量で COPD が発症していること、さらに少ない喫煙量にもかかわらず COPD は重症であることが示された。喫煙量に応じた症状の発現、呼吸機能の低下は欧米において、男性に比べ女性で顕著であったと報告されており、また、前年度までの当呼吸不全に関する調査研究班のアンケート調査においても、女性では男性と比べ、より少ない喫煙量で COPD を発症することが報告され、今回の調査結果と同様であった。以上より、

女性では男性に比べ喫煙感受性が高いことが考えられる。しかしながら、1秒量の経年的変化量をみると、例数が少なく断定的なことは言えないが、少なくとも COPD の進行は男性と比較し速くはないと考えられた。この成績は全て禁煙後の成績であり、この点を考慮する必要がある。女性における喫煙感受性亢進のメカニズムについては未だ不明である。一方、喫煙による気道過敏性亢進の惹起頻度は男性と比べ、女性で多く、また気道過敏性亢進を示す喫煙者においては経年的な1秒量減少が顕著であると報告されている (Burney P, Eur Respir J 7:954-960, 1994)。喫煙による気道過敏性亢進は気道の炎症によるものである。一方、COPD は喫煙等有害物質の長期間吸入により惹起される気道の炎症に起因すると考えられていることから、女性では喫煙によって気道の炎症が惹起されやすいという可能性が考えられる。今回、誘発喀痰法により気道炎症の評価をおこなった。例数が少なく断定的なことは言えないが、口腔および気道上皮以外の総炎症細胞数および好中球数は女性において多い傾向にあるが男女間で差を認めなかった。逆に男性 COPD では好酸球の比率が高く好酸球性の気道炎症の存在が示唆された。以上の結果からは気道炎症が女性で強いとは言えない。また今回は気道過敏性を検討し得た症例は殆どなく、気道過敏性亢進と喫煙感受性については検討できなかった。女性における喫煙感受性を考える場合、間接喫煙の影響を考えなくては行けない。本調査においても喫煙歴を有さない3名において明らかに自宅での間接喫煙が原因と考えられる肺気腫症例を経験した。また、女性 COPD の 68.8%に間接喫煙暴露歴を有してお

り、実際の喫煙量よりも多くのたばこ煙を吸入していた可能性がある。つまり見かけ上男性よりも少ない喫煙量で COPD が発症した要因にこの間接喫煙暴露が関わったことは否定できない。一方、喫煙暴露以外の原因について粉塵暴露歴を調査した。男性 COPD の 39.5%、女性 COPD の 24.0%に喫煙以外の粉塵暴露歴も有していた。中でも、COPD を来たすと報告されている TDI を含む有機溶媒吸入暴露歴が5名に認められたことは興味深い。有機溶媒以外にも排気ガス、建築業・土木作業・解体業などに関連した塵埃、鋳物・溶接・金属加工に伴う金属の粉など吸入有害物質の暴露が認められた。これらが直接 COPD 発症に関わったかどうか不明であるが、今後さらに検討する必要がある。

GOLD のガイドライン¹⁾においては、COPD は完全に可逆的ではない気流制限を特徴とする疾患と定義され、その本態である気流閉塞は、呼吸細気管支より末梢気腔の破壊による気腫病変と small airway disease と呼ばれる末梢気道病変に起因すると述べられている。さらに気道病変は末梢気道から中枢気道病変まで及ぶと考えられ、その病態の組み合わせは様々である。従来は大きく肺気腫、慢性気管支炎と大別されていた。しかし、咳嗽・喀痰の増加という気道分泌物の増加状態で定義される慢性気管支炎は病理学的な分類に基づいてはいない。我々はこの様々な病態が混在した COPD を HRCT 画像により、形態学的に分類することを試み、形態学的 phenotype と女性 COPD との関係を検討した。気腫病変を殆ど認めない COPD は 18 例、18.4%にみられ、その頻度は女性に多い傾向がみられたが有意な差を認めなかった。巽らの報告では有意に女性で多い

結果であったが、恐らく気腫なしと判定した基準の違いによるのかもしれない。また、男性 COPD では女性と比較し有意に重症の気腫例が多く、視覚的 grade 評価においても有意に男性で顕著であった。気道病変に関しては気流制限を来たす末梢気道の評価は本方法では不可能であり、径が 2mm 以上の比較的中枢側の気道しか評価できないが、男女間で差はなく約 50% の症例に気管支壁肥厚あるいは拡張所見をみとめた。気腫病変にこの気道病変を伴う混合型と気道病変を認めない気腫型に分けて検討したが男女間で差を認めていない。一方、気流制限の程度は男女間で差がなく、むしろ女性 COPD の方が強い傾向にあることと HRCT 画像所見とを合わせて考えると、男性 COPD における気流制限は主に気腫病変に起因し、女性 COPD における気流制限は主に HRCT では検出できない末梢気道病変に起因するのではないかと推測される。すなわち女性では末梢気道病変をきたしやすく、男性では気腫病変をきたしやすいという特徴が存在する可能性が示唆された。また、今回の HRCT 画像分析で新たに興味ある所見として、気腫病変に肺線維症を合併した症例が 12 例にみられ、全例喫煙歴を有する男性であったことである。明らかな肺線維症の原因となるものはみられず特発性肺線維症と考えられる。IIP の頻度は人工 10 万対 3 で、男女比は 1.5:1 あるいは 2:1 と報告されていること (Fulmer JD, Katzenstein AA. The interstitial lung disease. In: Pulmonary Disease and Critical Care Medicine Vol 2, part M, pp: 1-15, 1992) から、明らかに男性 COPD で頻度が高い。これは肺線維症の原因として喫煙が関与し、しかも男性に特異的であることを表

していると考えられた。また、傍中隔型の気腫が 7 例にみられ、これも全例男性であり男性に特異的なものかもしれない。今後さらに症例を蓄積して検討する必要がある。また、これらの phenotype について病理学的なアプローチが必要と考えられた。

研究 2)

今回我々は 4 つの phenotype に分け検討したところ気道病変型は、他の phenotype と比較して肺機能的には気道病変・肺実質病変ともに軽症であることが示唆された。また若年発症例・慢性副鼻腔炎の合併・喫煙歴のない症例が多く、Brinkman index が低値であるという結果から他の phenotype とは異なる何らかの機序が働いている可能性がある。線維症合併型は全例男性で気腫性病変を伴っていた。多くの症例で肺気腫は上肺野優位、肺線維症は下肺野優位で見られた。肺気腫は教科書的には呼吸細気管支より末梢の気腔が拡大し、肺胞壁の破壊を伴うが明らかな線維化は認められない病態と定義されているが、今回 92 例中 12 例線維化の所見を認め必ずしもこの定義が当てはまらないと言えそうである。Hiwatari らは 9 例の肺気腫・肺線維症合併例について全例男性で、ヘビースモーカーであったと報告している。今回我々の検討においても全例男性で、統計学的に有意差は出なかったが、Brinkmann index は他の phenotype と比較して高値を示し、症例数が増えると有意差が出る可能性がある。ステロイドに対する反応性が他の群と比較し有意に低かったことの病的意義は不明であるが、可逆性が消失する機序が存在する可能性がある。特発性肺線維症と COPD は現時点では全く別の病態であると考えられ

ているが、動物実験ではこれらの疾患の病理学的解析にて共通点があるとの報告がある。肺線維症は肺胞マクロファージの活性化とそれに伴う化学走化性因子の放出によって導かれた好中球浸潤による肺障害および肺胞間質の線維化によって特徴づけられる。一方で肺気腫は喫煙により好中球や肺胞マクロファージが気道や肺胞腔に誘出増加し、これらの蛋白分解酵素によって肺胞破壊が生じるという説が成因の一つとして有力視されており、この両疾患は同様の障害過程を経ている可能性が指摘されている。今回我々が集積し得た症例数は統計学的検定をするのに十分な数とは言えず、今後さらに症例を蓄積して検討する必要がある。今後も症例を増やして検討しそれぞれの病態の特徴を明らかにしていきたい。また病理学的所見との対比も今後の検討課題である。今回気腫性病変・気道病変の評価に視覚的評価法を用いたが、今後三嶋らが提唱しているコンピューターソフトを用いた自動解析法の導入を検討したい。

研究3)

健常人においては、運動時の換気量の増加に対して1回換気量と呼吸数を増加させる。1回換気量の増加に伴い呼気終末における肺気量(EELV)は減少する。一方、COPD患者では呼気時に気流閉塞があるために労作時においては、1回換気量はあまり増加せず、呼吸数のみが主に増加する。そして呼気時には呼吸数の増加と相まって十分な呼出が得られる前に気道の感覚受容器からの刺激に反応して吸気が開始されてしまうことにより、EELVは逆に上昇の方向に転じる。その結果FELVは増加し、これが動的肺過膨張と

呼ばれている。ここで、労作による全肺気量は大きな変化を示さないため、最大吸気量(IC)はEELVの鏡面像として減少を示す。O'Donnellらは運動負荷に伴う動的肺過膨張の評価にこのICの減少が最も有用であると報告している。さらに、この運動負荷に伴うICの減少は再現性が高く、息切れの程度と有意な相関を示すと報告されている。しかしながら、運動負荷をおこなわないながらスパイログラムをおこなうことは患者への負担が大きく、また同じ負荷を加えても患者によって換気増大反応が異なるため、定量的な評価が困難である。今回我々は、過呼吸によっても運動時と同様に動的肺過膨張が生じると仮説を立てた。その結果過呼吸に伴い、非喫煙健常人ではEELVおよびICは変化を示さなかったが、COPD患者では呼吸数に依存してEELVは増加、ICは有意な減少を示し、運動時と同様に動的肺過膨張が生じたと考えられた。動的肺過膨張は気流閉塞に起因していると考えられたが、今回の検討においては動的肺過膨張の指標であるICの減少率は1秒率や%FEV₁とは有意な相関が得られず、air-trapping index (VC-FVC/VC)と正の相関を示した。これは動的肺過膨張が末梢気道のcollapsibilityと強く関連していることを示している。また、1秒率が正常範囲内の喫煙者においても軽度ではあるが過呼吸に伴う有意なICの減少が認められたことから、動的肺過膨張は喫煙によるsmall airway diseaseに伴う早期のair-trapを検出するにおいても有用であると考えられた。この過呼吸にともなうICの減少はβ₂刺激薬吸入により有意に抑制された。Michaelらもβ₂刺激薬吸入はプラセボと比較し動的肺過膨張を減少させ、吸気努力と瞬時

に対応する肺気量の変化との対応 (neuroventilatory coupling) を改善させることによって息切れを改善させたと報告している。また抗コリン薬の吸入にても同様に動的肺過膨張を軽減させることが報告されている。今後は従来の運動負荷中の IC 減少と本方法による IC の減少を比較し、有用性を明らかにすると共に、息切れや運動耐容能との関係および抗コリン薬の効果についても検討する。

E. 結論

研究 1)、2)

我が国における女性 COPD の原因、喫煙感受性亢進および病態の特徴に関して、さらに胸部 HRCT にて形態学的に 4 つの phenotype に分類したときの特徴について COPD 患者個人調査票および胸部 HRCT 画像により評価をおこなった。

- 1) 女性では少ない喫煙量で COPD が発症することが示唆され、喫煙感受性亢進が示唆された。しかし禁煙後の 1 秒量の経年的減少量には男女間で差を認めなかった。
- 2) 女性 COPD の原因を考える上で、間接喫煙暴露や喫煙以外の原因が存在する可能性が示唆された
- 3) 女性 COPD では男性と比較し、気流制限の程度に差は無いが気腫病変が軽度であり、肺気腫および気道病変の形成に性差が関与する可能性が示唆された HRCT による形態学的な phenotype として、paraseptal emphysema や気腫に肺線維症を合併した線維症合併型は男性 COPD で特徴的にみられることが示唆された。気道病変型は、他の phenotype と比較して呼吸機能的には軽症であり、肺拡散能が

正常域にある例が多い。また若年発症例・慢性副鼻腔炎の合併・喫煙歴のない症例が多く、Brinkmann index が低値であることが示唆された。

今後も症例を増やして検討しそれぞれの病態の特徴を明らかにする必要がある。

研究 3)

体プレチスモグラフィ法を用いた過呼吸法による動的肺過膨張の評価は有用であり、 β_2 刺激薬吸入による労作時息切れの軽減に動的肺過膨張の軽減が寄与していることが推測された。

研究 4)

プラバスタチン経口投与は、コレステロール値に影響を与えず、ラットの MCT 誘発肺高血圧症及び生存率を改善した。これらの効果には、肺血管、肺組織における抗炎症作用、細胞増殖抑制作用、抗血小板作用並びに血管内皮機能改善作用が関与していると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yu X, Fujimoto K, Urushihata K, Matsuzawa Y, Kubo K.
Cephalometric analysis in obese and non-obese patients with obstructive sleep apnea syndrome. Proceedings of the 7th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology. Editor: Kwen-Tay Luh, 2002. pp 173-177, APSR, Taipei, Oct 25-28, 2002.
- 2) 藤本圭作、久保恵嗣：安定期および急性増悪時のステロイド治療。

- 編集：吉田稔、白日高歩編：肺気腫症の診断と治療、pp: 45-50, 2002.
- 3) Kaneki T, Koizumi T, Yamamoto H, Fujimoto K, Kubo K, Shibamoto T. Effects of resuscitation with hydroxyethyl starch (HES) on pulmonary hemodynamics and lung lymph balance in hemorrhagic sheep; comparative study of low and high molecular HES. *Resuscitation* 2002; 52: 101-108.
 - 4) Fujimoto K, Matsuzawa Y, Yamaguchi S, Koizumi T, Kubo K. Benefits of oxygen on exercise performance and pulmonary hemodynamics in COPD with mild hypoxemia. *Chest* 2002; 122:457-463.
 - 5) Droma Y, Hanaoka M, Ota M, Katsuyama Y, Koizumi T, Fujimoto K, Kobayashi T, Kubo K: Positive association of the endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms with high-altitude pulmonary edema. *Circulation* 2002; 106: 826-830.
 - 6) 松沢幸範、藤本圭作、漆畑一寿、山口伸二、久保恵嗣： 職場内に酸素濃縮器を設置した二次性肺高血圧症の1例。日本呼吸管理学会誌 2002; 11: 450-453.
 - 7) 藤本圭作、久保恵嗣： 臨床：慢性閉塞性肺疾患の治療-ステロイド薬の役割 現代医療 2002; 34:2243-2247.
 - 8) 宮澤英樹、中塚厚史、倉科憲治、藤本圭作、漆畑一寿、久保恵嗣。閉塞型睡眠時無呼吸症候群に対するスリープスプリント (SS) 治療 信州医誌 2002; 50: 71-75.
 - 9) 中塚厚史、宮澤英樹、倉科憲治、藤本圭作、漆畑一寿、久保恵嗣。スプリント療法が著効を示した重症閉塞型睡眠時無呼吸症候群の2症例。信州医誌 2002; 50: 13-18.
 - 10) Hanaoka M, Tanaka M, Ge RL, Droma Y, Ito A, Miyahara T, Koizumi T, Fujimoto K, Fujii T, Kobayashi T, Kubo K: Hypoxia-induced pulmonary blood redistribution in subjects with a history of high-altitude pulmonary edema. *Circulation* 2000; 101:1418-22.
 - 11) Kubo K, Ge R, L., Koizumi T, Fujimoto K, Yamada T, Haniuda M, Honda T: Pulmonary artery remodeling modifies pulmonary hypertension during exercise in severe emphysema. *Respir Physiol* 2000; 12:71-9.
- G. 知的所有権の取得状況
- | | |
|-----------|------|
| 1. 特許取得 | 特になし |
| 2. 実用新案登録 | 特になし |
| 3. その他 | 特になし |

厚生労働科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）
分担研究報告書

慢性閉塞性肺疾患（COPD）の気道病態生理に関する研究

分担研究者 西村 正治
北海道大学医学部第一内科 教授

研究要旨

好中球は COPD の気道病態生理において重要な役割を示しており、その遊走活性化因子のひとつである interleukin-8(IL-8)の役割が注目されている。今回我々は、近年開発された Bronchoscopic microsampling(BMS)法を用い、中枢と末梢気道、それぞれの局所から気道被覆液を採取し、好中球に関する炎症に差異があるか否かを検討した。また、手術肺検体から、Laser Capture Microdissection (LCM)法を用いて、末梢気管支上皮を選択的に採取し、末梢気管支上皮における IL-8mRNA の相対的発現量が喫煙歴、COPD の病態とどのように関係しているかを検討した。

西村 正治
北海道大学医学部第一内科
教授

A. 研究目的

1) 近年開発された BMS 法を用いて、COPD 患者の中枢、末梢気道の被覆液を採取し気道炎症の評価を行う。
2) ヒト肺組織から LCM を用いて選択的に末梢気道上皮細胞を採取し RNA を抽出し、mRNA の定量を行う方法を確立した後、Real-time RT-PCR を用いて interleukin-8(IL-8)の発現を定量し、全肺における IL-8 発現量とを比較する。

B. 研究方法

1) BMS 法にて、気管分岐部、亜区域気管支からそれぞれ被覆液を回収し生理食塩水中に抽出し、上清中の好中球エラストラーゼ濃度、Interleukin-8(IL-8)濃度を ELISA にて定量する。さらに、好中球 chemotaxis assay、gelatin

zymography を施行する。

2) 非癌部肺組織の凍結標本から LCM にて末梢気道上皮細胞を選択的に採取する。採取した細胞、および全肺の切片から total RNA を抽出し、IL-8 mRNA を real-time RT-PCR 法にて定量する。

（倫理面への配慮）

マイクロサンプリングを用いる臨床研究の遂行については、「マイクロサンプリングプローブを用いた気道粘液採取による病態解析および薬剤の気道粘液中への移行の検討」として審査を申請し、既に平成 14 年 3 月付けで承認されている。LCM を用いた、末梢気道上皮の機能解析については、「び慢性肺疾患の病態解析」として北海道大学の倫理委員会に審査を申請し、既に平成 14 年 7 月 15 日付けで承認されている。

C. 研究結果

1) 安定期 COPD 患者 15 名(うち喫煙者 3 名)、健常非喫煙者 6 名、喫煙者 8 名を対象とした。COPD 群では他の 2 群に比べ、好中球エラスターゼ、IL-8 が有意に高値だった。(p<0.05)。また、好中球 chemotaxis 活性が亢進し (p<0.05)、zymography 上 MMP-9、好中球 lipocalin/MMP-9 複合体の多寡が示された。

2) COPD 患者を含む過去喫煙者においては、全肺組織に比べ、末梢気道上皮において有意に IL-8 発現が高値を示した(p<0.05)。しかし、喫煙歴により全肺、末梢気道上皮における IL-8 の発現に差は認められなかった。

D. 考察

気管支肺胞洗浄 (bronchoalveolar lavage ; BAL) は肺における細胞学のおよび生化学的評価のため臨床、研究の場に広く用いられている(1)(2)。しかし、進行した肺気腫患者においては回収率と合併症の点で適応は限られてきた。その代用として、誘発および自発喀痰が主に気道被覆液 (epithelial lining fluid ; ELF) を反映するサンプルとして用いられている。しかし、喀痰には肺内の広い範囲の ELF が混在しており、鼻咽頭あるいは口腔内の分泌物も混入することもあり、定量性にも問題が多いとされている。BMS 法は目的の部位の気道 ELF を選択的に採取できるという利点を生かし、今後、COPD における気道の病態生理の解明、治療効果判定等、本法の広範な応用が期待される。

数十種類の異なる細胞で構成される肺という臓器において、また集簇する細胞の種類、数も異なるび慢性肺疾患においては、肺全体としてではなく、細胞特異的、局在的遺伝子発現の解析

がさらに望まれている。複雑な組織から目的とする細胞集団だけを顕微鏡下に取り出し、in vivo での発現情報を得ることを可能にしたのが Laser capture microdissection (LCM) 法である。今回、2 名の COPD 患者を含む過去喫煙者において全肺組織と比較して、LCM 法を用いて特異的に採取した末梢気道上皮細胞では、細胞あたりの IL-8 の発現が有意に高値を示したことは、喫煙に伴う末梢気道上皮細胞の機能的変化を示唆し、COPD の病態における IL-8 の産生細胞である可能性を示唆している。

E. 結論

低侵襲性の BMS 法を用いることにより、安定期 COPD 患者においては、気道各部位で好中球活性化に差異があることを明らかにした。末梢気道上皮における IL-8 産生亢進が、COPD の病態に関与している可能性を示唆する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Tanino M, Betsuyaku T, Takeyabu T, Tanino Y, Yamaguchi E, Miyamoto K, and Nishimura M : Increased levels of interleukin-8 in BAL fluid from smokers susceptible to pulmonary emphysema. *Thorax* 57: 405-411, 2002

Betsuyaku T, Takeyabu K, Tanino M, and Nishimura M : Role of secretory leukocyte protease inhibitor in the development of subclinical emphysema. *Eur Respir J* 19: 1051-1057, 2002

Tanino Y, Makita H, Miyamoto K,

Betsuyaku T, Ohtsuka Y, Nishihira J, and Nishimura M. Role of macrophage migration inhibitory factor in bleomycin-induced lung injury and fibrosis in mice. *Am J Physiol: Lung Cell Mol Physiol*, 283: L156-162, 2002

2. 学会発表

第43回日本呼吸器学会総会特別講演4「肺気腫の成因—過去・現在・未来—」西村正治、平成15年3月、福岡

第43回日本呼吸器学会総会「マイクロサンプリング法 (bronchoscopic microsampling:BMS)を用いた COPD 患者の気管支被覆液における好中球活性化の検討」長井 桂、別役智子、福家 聡、小林基子、谷野美智枝、谷野功典、南須原康行、石坂彰敏、西村正治、平成15年3月、福岡

第43回日本呼吸器学会総会「Laser Capture Microdissection(LCM)法を用いた末梢気道上皮細胞の interleukin-8(IL-8) mRNA 発現の定量的解析」福家 聡、別役智子、南須原康行、森川利昭、加藤紘之、西村正治、平成15年3月、福岡

Betsuyaku T, Tanino M, Nagai K, Nishimura M and Senior RM. : Basigin is increased in smokers' bronchoalveolar lavage fluid. *American Thoracic Society 2002 International Conference*, Atlanta, 2002

Tanino Y, Betsuyaku T, Suzuki Y, Nasuhara Y and Nishimura M. : Quantitative gene expression

analysis of terminal bronchiolar epithelium using laser capture microdissection after lipopolysaccharide instillation. *American Thoracic Society 2002 International Conference*, Atlanta, 2002

Nagai K, Betsuyaku T, Tanino Y, Nasuhara Y and Nishimura M. : Effect of aging and long-term smoking on antioxidant defence system of glutathione in the lungs. *American Thoracic Society 2002 International Conference*, Atlanta, 2002

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

厚生労働科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）
分担研究報告書

呼吸不全の病態と治療に関する臨床的検討

分担研究者 栗山 喬之

千葉大学大学院医学研究院加齢呼吸器病態制御学 教授

研究要旨

1) 日本における COPD 患者は圧倒的に肺気腫優位型であると認識されている。しかし、慢性気管支炎の臨床症状を呈さず、胸部 CT 上低吸収領域（Low Attenuation Area : LAA）を呈さない閉塞性細気管支炎型の COPD も存在することは確かである。そこで、COPD の一つの臨床的 phenotype である閉塞性細気管支炎に関して、その臨床的特徴を、2000 年度に施行した呼吸不全調査研究班・疫学調査研究班の共同研究の結果より考察した。閉塞性細気管支炎型においては、肺気腫型との比較において、以下の特徴が認められた。1) 閉塞性細気管支炎型は女性症例の割合が高く、非喫煙率が高く、喫煙指数は低値であった。2) 喘息病態（好酸球数高値、血清 IgE 高値、高い気道閉塞改善率）の合併頻度が高値であった。3) 呼吸機能では、FEV1.0%、%DLco が高値であり、肺気腫型よりも気道病変・肺実質病変共に機能的には軽症であることが示唆された。

2) COPD の Phenotype は肺気腫型と閉塞性細気管支炎型に大別される。TNF- α の C $\cdot\cdot\cdot$ 病態への関与は、アポトーシスによる気腫性病変の形成のみならず、炎症を介して閉塞性細気管支炎病変の形成にも関与しているかもしれない。また、女性 COPD 例は数的には少ないが、今後増加の可能性が考えられる。そこで、COPD の女性例に特に注目をして、性差、喫煙、発症年齢（若年発症 vs 非若年発症）、肺気腫型 vs 閉塞性細気管支炎型の点から臨床的検討を加え、さらにそれらと TNF- α の遺伝子多型の関係を検討した。女性 COPD は、非喫煙例が 3 割以上であった。非若年発症例では、男女共に肺気腫型が多く認められた。若年発症の女性例では、閉塞性細気管支炎型が多く認められた。喫煙歴を有している症例の中にも、閉塞性細気管支炎型を呈する症例を認めた。喫煙歴のない症例でも、TNF- α 遺伝子多型が発症に関与している可能性が示唆された。

3) 睡眠時無呼吸低換気症候群でないにもかかわらず、日中の傾眠、集中力の低下による作業効率の低下、倦怠感などを訴える睡眠呼吸障害の患者さんに対してどのような対処をするべきかに関する統一見解はない。そこで、日中 ESS \geq 10 の眠気があり、睡眠時 AHI \leq 5 の上気道抵抗症候群と考えられた症例の病態生理学的特徴、治療方法に関して検討した。最近の 4 年間（1999~2002 年）に PSG 検査を受けた 336 症例の中で、上気道抵抗症候群と考えられた 46 症例を対象とした。1) 上気道抵抗症候群の症例数は SAHS の症例数の約 5 分の 1 であった。2) ESS で評価した眠気の指標と Arousal index の相関は認められなかった。3) BMI \geq 25 の肥満例は約半数にしか過ぎなかった。4) 内臓脂肪の蓄積は高炭