

酸ガス血症の説明にはならなかった。5) CPAP 治療が 80%の症例に有効であったが、CPAP で治療できない症例も認めた。

4) 肥満は睡眠呼吸障害に対する危険因子であるが、肥満症例の一部にのみ低換気が認められる。脂肪細胞由来の循環血漿中レプチンは、BMI に比例して増加している。また、レプチンはマウスでは呼吸刺激作用を有している。そこで、レプチン分泌が睡眠時無呼吸低換気症候群の一部に認められる低換気症候群の病因に関与しているのかどうかを検討するために、eucapnia 症例 (n=88) と hypercapnia 症例 (n=15) の血中のレプチンを測定した。血中レプチンは、hypercapnia 症例の方が高値であった。症例全体として、循環血中のレプチンは、BMI、 PO_2 、睡眠中の平均および最低 SaO_2 値と相関を示した。レプチンと BMI ないしは睡眠中の平均 SaO_2 値の関係は、hypercapnia 症例の方が eucapnia 症例よりも上方に位置していた。循環血中のレプチンは、高炭酸ガス血症を呈する症例の換気刺激にはなっていないことが示唆された。

5) 慢性肺血栓塞栓症の血栓分布のパターンを明らかにし、手術適応を明確にすることを目的とした。自験 115 例 (うち手術例 55 例) の肺動脈造影および造影らせん CT 所見 (1997 年以後 78 例) の血栓の分布を解析し、中枢側血栓の評価として Berjin らの central disease score (CD-score) およびわれわれの開発した各葉ごと (亜区域 0-主肺動脈 3) のスコアを平均する central score (C-score) を用いて、手術成績との関連について検討した。右側では主肺および葉動脈血栓例が 68%であったのに比して、左側では 32%と低かった。自験手術例の CD-score は平均 1.6 と UCSD の 2.5 に比して低く、より末梢血栓例が多かった。CD-score および C-score が高い程、術後肺血管抵抗が低かった。これらの結果より、両スコアは、本邦症例の特徴の解析と血栓部位による手術適応指針の作成に有用と考えられた。

A. 研究目的

1) GOLD のガイドラインにおいては、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、parenchymal destruction である肺気腫病変と、small airway disease と呼ぶ末梢気道病変 (閉塞性細気管支炎 obstructive bronchiolitis) の両者がさまざまな組み合わせで起こるものと説明している。COPD は疾患名であるが、その内容は単一疾患とは言い難く、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、それ自体は COPD の本態である気流閉塞に影響を与えないと判断される。閉塞性換気障害の要因は、肺気腫と閉塞性細気管支炎に分類されるとも考えられる。

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。

2) COPD 患者における気腫性変化の病因には、二つの確立された仮説がある。ひとつは protease-antiprotease 仮説、他方は oxidant-antioxidant 仮説である。また最近の研究では、COPD 患者での肺組織構築の破壊は、血管内皮細胞及び肺胞上皮細胞のアポトーシスがその契機になるとの報告がある。

Tumor necrosis factor (TNF) - α は免疫及び炎症反応の重要な調節因子であり、COPD をはじめ様々な疾患の病態に関与すると考えられている。TNF- α は COPD 患者における気管支肺胞洗浄液、気管支生検、喀痰などで上昇している。また TNF- α は気管支平滑筋の増殖を促進し、平滑筋機能を変化させ、肺胞サーファクタントの構成要素となる phosphatidylcholine の合成を阻害する。これらの研究より、TNF- α は COPD 患者での気道のリモデリングに影響を与え平滑筋の機能に作用することが示唆されている。TNF- α におけるこれらの機能は、COPD の Phenotype の一つである閉塞性細気管支炎の発症に関与してくる可能性がある。

これらの特性に加え、TNF- α は sphingomyelin の加水分解を促進させ、一時的にアポトーシスを誘導する ceramide レベルの上昇を促す。そのため、TNF- α は肺胞上皮細胞のアポトーシスに重要な役割を持つ可能性がある。すなわち、COPD の Phenotype の一つである気腫型の発症にも関与してくる可能性がある。

TNF- α プロモーター領域-308 遺伝子多型は、guanine (G) と adenine (A) の置換である (G allele は 1、A allele は 2 と表記する)。

TNF- α -308*2 は頻度の少ない方の allele であり、TNF- α の高発現とその誘導に関連がある。ある研究では、TNF- α -308*2 allele と、喘息やサルコイドーシスなどの炎症性疾患との関連を指摘している。過去に、台湾人男性での TNF- α -308*2 allele と慢性気管支炎との関連が指摘されている。またわれわれは以前、日本人での TNF- α -308*2 allele と COPD 進展との関連を報告した。

本報告では、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。

3) 睡眠呼吸障害を訴えて病院を受診する患者数が増加の傾向にあることは、経鼻持続陽圧換気療法 (nCPAP) の処方数が増加していることから明らかである。現行では、在宅 nCPAP の適応基準は、無呼吸低呼吸指数 (AHI) ≥ 20 が保険適応実施要領である。

しかしここで、終夜睡眠ポリグラフ (PSG) を実施した上で、AHI が 20 未満の患者さんは治療の適応にならないのかどうかは問題である。重症の睡眠時無呼吸低換気症候群 (Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome : SAHS) 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。本報告では、AHI が 20 未満の患者さんの中で、上気道抵抗症候群と考えられた症例に対する検討を加えた。

4) レプチンは最初、脂肪組織由来のホ

ルモンとして発見された。その受容体は中枢神経系および末梢組織にあり、 VP は体重の制御とエネルギー消費の双方に関与する。主な VP 受容体は視床下部に、特に arcuate nucleus において見いだされており、negative feedback 機構が働いている。循環血漿中の VP は、脂肪組織に蓄積されているエネルギーの量を反映しており、ヒトでは BMI に比例すると報告されている。

閉塞型睡眠時無呼吸低換気症候群 (obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome : OSAHS) において、体重の制御は臨床的に重要であることは十分に認識されている。OSAHS に肥満の合併している症例では、死亡率がかなり高い。それらの症例の一部に、 PaCO_2 の上昇、すなわち肥満低換気症候群が認められる。肥満それ自体が呼吸調節系に影響を及ぼし、肥満による機械的な負荷は肺泡低換気の機序の一部を説明するが、大多数の肥満症例に肺泡低換気は認められない。それ以外に、中枢性の呼吸調節機構の異常が呼吸抑制に関与するとは考えられるが、その詳細な機序は不明である。

VP は呼吸調節系に影響を及ぼしうる。C57BL/6J-Lep^{ob} マウスは VP を欠如しており、著明な肥満、 PaCO_2 の上昇、高炭酸ガス換気応答 (HCVR) の低下を伴っている。一方、このマウスに VP を投与すると、覚醒・睡眠の双方にわたり、呼吸の刺激がおり、HCVR の亢進がもたらされる。 VP がどのような機序で呼吸調節系に影響を及ぼしうるのかは明らかではないが、マウスにおいては、 VP の呼吸に対する影響は、覚醒時よりも睡眠時に顕著である。しかし、この内因性の VP が、ヒトにおいて、OSAHS 症例において、呼吸調節系に影響を及ぼして

いるのかどうかは不明である。

本研究の目的は、OSAHS において、高炭酸ガス血症を伴っている症例とそうでない症例において、血漿 VP 濃度と BMI の関係を検討することである。BMI が高炭酸ガス血症を伴っている症例とそうでない症例において同じであれば、 VP 濃度の低下は高炭酸ガス血症を説明しうる可能性がある。

5) 慢性肺血栓塞栓症 (肺高血圧型) (CTEPH) に対する肺血栓内膜摘除術 (PTE) は、症状および血行動態の著明な改善をもたらすとされ、平成 11 年度に治療選択指針案が呼吸不全研究班より示された。しかしながら、本邦における血栓分布のパターンは明らかでなく、血栓部位と手術成績についての詳細な検討もない。今回われわれは、自験 115 例について、血栓分布のパターンを明らかにし、その特徴や手術成績との関連について検討した。

B. 研究方法

1) 2000 年度の全国疫学二次調査にて集計し得た症例の中で、一秒率が 70% 以下であることが確かめられた症例は 3,186 例であった。内訳は、慢性肺気腫 2,699 例、慢性気管支炎 237 例、混合型 250 例であった。本報告では、慢性肺気腫と判断された症例の中で、胸部 CT による LAA の分布に関して報告のあった 2,081 例を対象例とした。

さらにこの中で、明らかな LAA を認めなかった 114 症例を閉塞性細気管支炎型の COPD とした。また、閉塞性細気管支炎型と対比する目的で、全肺野に LAA を認めた 1,294 症例を肺気腫型とした。

この 2 群において、性別、年齢、喫煙歴、呼吸機能、動脈血液ガス分析値、

喘息の合併、好酸球数、血清 IgE 値等を比較することにより、閉塞性細気管支炎型の臨床的特徴を探った。

2) 対象は、千葉大学病院及び関連病院呼吸器科外来での COPD 患者である。COPD は、American Thoracic Society guidelines により、病歴、理学的所見、画像所見、呼吸機能検査から診断した。慢性気道閉塞の診断は、 $FEV_1/FVC \leq 70\%$ 、 $FEV_1 \leq 80\%$ 予測値とした。特に女性 COPD 症例を集めるために、女性 1: 男性 2 を目標に症例の集積を施行した。同研究は千葉大学医学部倫理審査委員会により承認され、全ての患者は書面にてインフォームドコンセントを受けた。

その結果、139 例の症例が集積され、男性 94 例、女性 45 例であった。平均年齢は 68.5 ± 0.9 歳であった。50 歳以前の若年発症例が 34 例 (男性 16 例、女性 18 例)、非若年発症例が 105 例 (男性 78 例、女性 27 例) であった。遺伝子解析は 91 例 (男性 52 例、女性 39 例) に関して施行した。遺伝子型は PCR-RFLP 法により解析した。遺伝子 DNA は血液リンパ球より抽出され、TNF- α gene の 5' 側 (-331 to 14) を増幅した。PCR 産物は、エタノール沈殿後、NcoI (Nippon Gene, Tokyo, Japan) により制限酵素処理をして、3% NuSieve アガロースゲル (FMC BioProducts, Rockland, State) 上で電気泳動した。TNF 1 allele は二つのフラグメント (325bp 及び 20bp) に切断される一方、TNF 2 allele は切断されず単一のフラグメント (345bp) として確認された。

HRCT は、以下の 3 箇所レベルにて施行した。(1) 動脈弓の上 1cm (upper lung fields) (2) 気管分岐部下 1cm (middle lung fields) (3) 横隔膜

上 3cm (lower lung fields)。データは適切なウインドウ条件 (level: -900 HU; width: 700 HU) で画像化した。気腫性変化による肺胞構築の破壊は、肺野における低吸収領域として同定した。5 段階評価 (0, 正常; 1, 1% - 25% の肺気腫性変化; 2, 26% - 50%; 3, 51% - 75%; 4, 76% - 100%) を用い、気腫性変化を示す肺野領域の割合を評価した。肺気腫のスコアは、3 スライスで左右合わせて 6 領域の合計を算出し、それをスコアとして分類した。そして、この等級 (0-24) の合計を visual score とし、この値から COPD 患者を肺気腫型 (PE 型) (visual score > 6) と閉塞性細気管支炎型 (OB 型) (visual score \leq 6) の群に分けた。PE 型と OB 型の HRCT 画像例を提示する。

グループ間の遺伝子型頻度は、Hardy-Weinberg 平衡検定予測値と比較した。グループ間の遺伝子頻度の差は、 χ^2 独立性検定により統計学的に解析した。

3) 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。今回の患者選択基準は、PSG 検査にて $AHI \leq 5$ 、Arousal index ≥ 5 、Sleep Mean $SpO_2 \geq 90\%$ であり、日中の過度の眠気 (Epworth Sleepiness Score ≥ 10 点) を訴える症例を上気道抵抗症候群とした。

これらの症例の病態生理学的特徴を把握するために、性別、年齢、BMI、AHI、Arousal index、動脈血液ガス分析、睡眠中の低酸素血症の程度、ESS、内臓脂肪 (Visceral Fat) に関して検討を行った。内臓脂肪は、臍の断面で腹部 CT を撮影して評価した。

4) 2001 年 4 月から 2002 年 3 月の間

に polysomnography (PSG) 検査をうけた 103 例の OSAHS 症例すべてを対象とした。すべての症例において、呼吸器感染症、心不全、COPD の合併は認められなかった。高血圧症の合併は 24 例に認めたが、その他の心血管系障害は認められなかった。PSG にて AHI ≥ 5 を OSAHS の診断基準とした。PSG 以外に、呼吸機能検査、動脈血液ガス分析を施行した。血清 γ グロブリンは AM7 時に施行した採血により、RIA により測定した。

5) 対象は、手術例 56 例を含む自験 CTEPH 115 例 (男 32 例、女 83 例、年齢 52 ± 13 [SD] 歳) で、発症から診断までの期間は、 32.8 ± 32.5 ヶ月であった。過去に急性肺血栓塞栓症を認める反復型が 47 例 (41%)、潜伏型が 68 例で、36 例 (31.3%) に深部静脈血栓症が認められた。平均肺動脈圧 (mean Ppa) は、 44.2 ± 10.9 mmHg、心係数 (CI) 2.53 ± 0.60 l/min/m²、肺血管抵抗 (PVR) 834 ± 386 dyn \cdot sec \cdot cm⁻⁵ と著明な肺高血圧症を認め、PaO₂ 59.2 ± 10.5 torr、PaCO₂ 35.1 ± 4.3 torr と低炭酸ガスを伴う低酸素血症を呈した。H-J-II 度が 25 例、III 度が 49 例、IV 度が 36 例、V 度が 5 例であった。全例に肺動脈造影を施行し、1997 年以後の 78 例については、造影らせん CT も施行した。左右の血栓の近位端の分布を亜区域、区域、葉、主肺動脈レベルに分類し解析した。さらに中枢側血栓の評価として、Bergin らの central disease score (左右肺動脈を上葉分岐前の主肺動脈の部位と分岐後の下行枝が下葉区域枝に分岐するまでの部位の計 4 部位にわけて 0-4 までスコア化する)、および我々の開発した central score (各葉ごとに、亜区域動脈 0、区域動脈 1、葉動脈 2、主肺動脈 3 として、5

葉の合計を平均して算出) を用いた。

血栓部位ならびに両スコアと臨床像、手術成績や術後の肺血管抵抗との関連について検討した。統計学的解析としては、paired t test、 χ^2 test を用い、 $p < 0.05$ を有意とした。

手術適応は、従来われわれが報告しているように、UCSD (University of California at San Diego) の適応に準じ、1) mean Ppa 30mmHg 以上または PVR 300 dyn \cdot sec \cdot cm⁻⁵ 以上、2) 原則として H-J III 度以上、3) 血栓の中核側が区域枝またはより近位にあり、外科的にアプローチ可能であること、4) 他の重要臓器に合併症がないこと、5) 本人および家族の強い希望、の 5 つの基準をもって適応とした。52 例が千葉大学付属病院、3 例は国立千葉病院、1 例は国立循環器病センターにて手術を施行した。手術術式は、16 例は外側開胸法にて、40 例は正中切開法で、超低体温間歇的循環停止下に、両側の PTE を施行した。

(倫理面への配慮)

臨床の患者情報を個別に公開することはしないことを明言した。

C. 研究結果

1) 肺気腫型の方が閉塞性細気管支炎型と比較して、10 倍以上の患者数であった。それぞれの群での性差を比較すると、閉塞性細気管支炎型では女性が 15%であり、肺気腫型の 7%と比較して、女性優位であった。非喫煙歴は、閉塞性細気管支炎型は 6%であり、肺気腫型 (2%) と比較すると有意に高率であった。喫煙開始年齢には両群で差は認められなかったが、喫煙指数は肺気腫型が有意に高値であった。推定発症年齢に差は認められなかった。喘息の合併頻度は、閉塞性細気管支炎型で 35%と

有意に高値であった。喘息の合併頻度と関係していると考えられるが、好酸球数・IgE 値は、閉塞性細気管支炎型の方が有意に高値であった。

呼吸機能の比較では、閉塞性細気管支炎型の方が機能低下の程度が小さかった。閉塞性細気管支炎型の方が%FVC・FEV_{1.0}%、%DLco・気道閉塞改善率は高値、RV/TLC は低値であった。FEV_{1.0}%、%DLco の分布をみると、閉塞性細気管支炎型の方が、それぞれ40%以下、60%以下の低値例は少数であった。動脈血液ガス分析では、閉塞性細気管支炎型の方が PaO₂ は高値、PaCO₂ は低値であった。

2) 発症年齢分布は、男性では60歳代がピークであったが、女性では明らかなピークは認めなかった。発症年齢分布と喫煙歴の関係であるが、男性の若年者はすべて喫煙者であった。男性の非若年発症群では喫煙者は89%であった。女性は若年発症群では特に喫煙者は少なく、39%であった。

発症年齢とHRCTでのPE型・OB型の関係を検討した。若年発症群の女性ではOB型の方を多く認めた。非若年発症群では男女共にPE型を多く認めた。

喫煙歴の有無とHRCTでのPE型・OB型の関係を性別で検討した。喫煙歴ありでは、男女共にPE型が主であったが、OB型もその半数くらいには認めた。喫煙歴なしでは、男性はPE型が主であったが、女性ではOB型が主であった。喫煙指数は、男性の方が有意に高値を示していたが、平均値で若年発症の女性でも500くらい、非若年発症の女性でも1000くらいであった。

TNF-2 alleleの出現頻度を性別、喫煙歴の有無により検討した。男性ではcontrol群と比較して、有意にTNF-2 alleleの出現頻度は高値であった(P<

0.05)。TNF-2 alleleの出現した症例の病型を性別の観点から分類してさらに検討した。多型性の有無と病型の関係は必ずしも明らかとはいえなかった。

3) ESS で評価した眠気スコアとArousal ないしはAHI との関係は認められなかった。年齢とBMI の関係を図に示すが、BMI ≥ 25 の肥満症例は46例中22例であり、BMI ≥ 30 の肥満症例は8例であった。PaCO₂ 値と内臓脂肪の指標である、V/S 比およびVisceral Fat (内臓脂肪) の面積との関係を検討したが、高炭酸ガス血症を呈する症例が内臓脂肪蓄積症例とはいえなかった。男性例、女性例ともに、PaCO₂ 値と PaO₂ 値の間には逆相関関係を認めた。PaO₂ 値と睡眠時のLowest SpO₂ 値との間、また睡眠時のAverage SpO₂ 値と睡眠時のLowest SpO₂ 値の間には、女性例でのみ正の相関関係を認めた。

全症例に対して、CPAP 治療を試みて、耳鼻科的治療適応を検討した。実際の治療は、CPAP 有効が37例(80%)、耳鼻科治療有効が4例(9%)、難治例と考えられた症例が5例(11%)であった。

4) 15人の高炭酸ガス血症を呈した症例のうち、12例はBMI 30以上であり、肥満低換気症候群と考えられた。高炭酸ガス血症を呈した症例の方が、血清γ-GTは高値であった。

血清γ-GTは、症例全体としてBMI (r=0.75)、PO₂ (r=-0.38)、睡眠中の最低 SpO₂ (sleep lowest SaO₂) (r=-0.39)、睡眠中の SpO₂ 平均値 (sleep mean SaO₂) (r=-0.48)、AHI (r=0.36) と相関関係を認めた。高炭酸ガス血症を呈していた症例は、炭酸

ガス分圧が正常であった症例と比較して、同じ BMI に対して血清 Vp は高値を呈していた。 Vp と BMI の関係は、高炭酸ガス血症を呈していた症例で上方へシフトしていた。 Vp と PaCO_2 値との関係は、高炭酸ガス血症を呈した症例の方が高値であった。 Vp と $\text{sleep mean SaO}_2 \cdot \text{sleep lowest SaO}_2 \cdot \text{覚醒時の PaO}_2$ 値との関係では、高炭酸ガス血症を呈していた症例の方が上方へ位置していた。 Vp と sleep mean SaO_2 との関係は、高炭酸ガス血症を呈した症例の方が高値であった。

5) 自験例の Central disease score は、score 4 - 3 例、score 3 - 15 例、score 2 - 27 例、score 1 - 34 例、score 0 - 36 例で、平均 1.26 ± 1.11 であった。近位端の血栓部位でみると、主肺動脈 35 例、葉動脈 43 例、区域動脈 36 例、亜区域動脈 1 例で、central score は、 1.48 ± 0.75 であった。また、左右別の比較においては、右側では主肺および葉動脈血栓例が 68% であったのに比して、左側では 32% と低かった。Central disease score 3-4 の例では深部静脈血栓症の頻度が 50% と 2 以下の症例の 27.8% に比して、高い傾向を示した ($P=0.06$)。また、反復型の頻度が 66.7% と 2 以下の症例の 36.1% に比して有意に高かった ($P=0.02$)。DVT の頻度を血栓部位でみると、主肺動脈例では 45.7% と高く、葉動脈例では 20.9% と低く、区域・亜区域動脈例は 29.7% であった。

自験手術例の血栓部位による分布では、Central disease score は平均 1.55 と UCSD の 2.43 に比して低く、より末梢血栓例が多かった。主肺動脈例が 23 例、葉動脈例が 22 例と多かったが、血栓が区域動脈に局限する症例に

においても、11 例に手術が施行された。

手術関連死例が、10 例 (17.9%) に認められたが、手術前後の肺血行動態を測定し得た 41 例においては、術前後で、mean Ppa が 45 ± 7 から 25 ± 9 mmHg、PVR が 788 ± 252 から 316 ± 185 dyn \cdot sec \cdot cm⁻⁵ と著明な改善が認められた。肺血管抵抗改善率 ($\% \Delta \text{PVR} = [\text{術前 PVR} - \text{術後 PVR}] \times 100 / [\text{術前 PVR}]$) は、 $54.2 \pm 23.2\%$ であった。術後の評価が終了していない 3 例を除く 53 例について、手術関連死例 (10 例)、生存例のうち著効例 ($\% \Delta \text{PVR}$ が 30% 以上かつ PaO_2 が 10 Torr 以上改善) 37 例とそれ以外の非著効例 6 例に分けて、術前 PVR を縦軸に、Central score、Central disease score を横軸にとって関係をみると、手術関連死例は術前 PVR が高い症例に多かったが、血栓部位に関する両スコアとの明らかな相関は認められなかった。しかしながら著効例は、Central score、Central disease score とともに 2 以上の症例に多かった。

Central score および Central disease score と術後 PVR との関係をみると、Central score ($r=-0.47$ 、 $p=0.0047$) や Central disease score ($r=-0.41$ 、 $p=0.0047$) が高い程、術後 PVR が低値であった。同様に両スコアと $\% \Delta \text{PVR}$ との関係をみると、Central score ($r=0.43$ 、 $p=0.0051$) や Central disease score ($r=0.48$ 、 $p=0.0043$) が高い程、 $\% \Delta \text{PVR}$ が大きかった。

Central score と術前 PVR を用い、重回帰分析によって術後 PVR の予測を試みると、Central score ($p=0.002$)、術前 PVR ($p=0.002$) とともに有意で、 $[\text{術後 PVR}] = 0.286[\text{術前 PVR}] - 105.26[\text{Central score}] + 294.44$ ($R=0.609$ 、 $R^2=0.371$ 、 $p=0.0002$) と

いう予測式が得られた。同様に、Central disease score と術前 PVR を用いて予測を試みると、Central disease score ($p=0.002$)、術前 PVR ($p=0.002$) とともに有意で、[術後 PVR] = $0.296[\text{術前 PVR}] - 69.4 [\text{Central disease score}] + 212.5$ ($R=0.609$, $R^2=0.371$, $p=0.0002$) という予測式が得られ、両スコアはほぼ同等に術後 PVR の予測に寄与した。

D. 考案

1) GOLD においては、COPD の本態である気流閉塞に関して、parenchymal destruction である肺気腫病変と、末梢気道病変である閉塞性細気管支炎 obstructive bronchiolitis の双方が組み合わさって起こると説明している。この閉塞性細気管支炎は、かつての COPD の初期ないしは前段階の病変としての small airway disease の概念を受け継いでいるとも考えられる。このように、慢性気管支炎という診断名を削除した理由は、それ自体は COPD の本態である気流閉塞に重大な影響を与えていないと判断したことによる。GOLD では、慢性気管支炎の定義である咳嗽・喀痰は、しばしば COPD の先行症状として認められることを指摘する一方で、慢性咳嗽・喀痰のない COPD が存在することを指摘している。慢性咳嗽・喀痰がないことは、肺気腫優位型だけでなく、末梢気道病変優位型による COPD でも起こりうることを指摘している。

いままでの COPD の Phenotype の分類は、肺気腫型・慢性気管支炎型という分類であり、末梢気道病変優位型（閉塞性細気管支炎型）に対する認識は乏しかった。そこで本報告では、閉塞性細気管支炎型の臨床的特徴を明らかにすることを試みた。

COPD では、気腫変化による肺泡破壊が中等度以上になると、肺弾性収縮圧が失われ、呼気の気流制限が出現してくる。さらに、肺泡毛細管領域のガス交換機能を表わす DLco の低下が認められる。一方、細気管支の炎症性病変も、呼気の気流低下を引き起こし、ガス交換障害をもたらさうが、肺泡破壊がなければ、DLco は正常であり、肺弾性収縮圧は正常であるはずである。今回の対象例では、肺弾性収縮圧の測定は行っておらず、DLco の測定のみであるが、閉塞性細気管支炎型の方が高値を示していた。しかし、DLco: $70 \pm 3\%$ であり、必ずしも正常例ばかりとはいえず、これらの症例の病変が細気管支炎のみとはいえないと考えられた。CT の撮影条件がどのようなであったかは明らかではなく、気腫病変も混合していたと考えるほうが妥当であるが、閉塞性細気管支炎型は明らかな LAA は認めなかった症例と考える方がよいかもしれない。

しかし、Gelb らは重症の small airway disease に起因した Pseudophysilogic emphysema の 10 例を報告している。胸部 HRCT にて明らかな気腫病変の認められなかった症例において、TLC、FRC、RV の増加を認め、著明な過膨張を認めている。また、DLco $61 \pm 29\%$ と低下を認めている。さらに、静的弾性収縮圧曲線の異常を全例に認めている。DLco の低下は、閉塞性換気障害による換気の不均等・生理学的死腔の増大によると考えられ、換気の悪い肺泡領域に関係していると推測している。弾性収縮圧低下の機序は明かなではなく、今後の検討課題と考える。

閉塞性細気管支炎型は、非喫煙例の割合が多く、また女性の割合が高値ではあった。しかし、多数は男性喫煙者

であり、喫煙指数も肺気腫型よりも多少低値とはいえ、BIで1000を越えていた。これは、喫煙感受性に関しては、肺気腫型とは別の何かがあることを示唆している。気腫病変ではなく、閉塞性細気管支炎の発症に関与する何らかの遺伝的素因に関する検討は今後必要と考える。

好酸球数高値、血清IgE高値、高い気道閉塞改善率という喘息病態の合併頻度が高かったが、閉塞性細気管支炎の存在自体が気道過敏性を亢進されるのか、病変部位における好酸球の浸潤が強度であるのかは不明であるが、今後検討する必要がある。さらには、閉塞性細気管支炎型では、その発症に喘息遺伝子・気道過敏性遺伝子と共通の遺伝的素因が隠されているのかもしれない。

今回の対象例は、COPDのPhenotypeとしては肺気腫と分類された症例である。しかしその中で、LAAが明らかには認められない症例があることを認識して、今後検討していく必要がある。

2) 昨年までの呼吸不全研究班(栗山班)の研究成果として、女性COPD症例は、男性COPD症例と比較して、より少ない喫煙量でCOPDを発症する、慢性気管支炎型が多い、非喫煙例が多い、特に慢性気管支炎型では喫煙例は30%以下である、CT上明らかなLAAを認めなかった群(閉塞性細気管支炎群)では女性の割合が多かった、ということを確認している。

COPDは少なくともわが国では男性有意の疾患である。女性症例数は少ないが、今後増加してくる可能性もあるため、女性COPD症例に注目して検討した。症例の集積を男性2:女性1を目標にしたため、集積された性別の症例数

は、必ずしもCOPD症例としての性別を表してはいない。しかし、非喫煙にてCOPDを発症する症例は男性よりも女性に多いことを本研究でも確認した。特に若年発症の症例では女性の非喫煙者が目立った。

今回われわれが集積しえた症例数は、HRCTでの型別においても、TNF- α の遺伝子多型に関しても統計学的検定をするには十分な数とはいえ、結論は導き得ない。今後の研究方向を探る意味から結果を提示した。発症年齢別で考えると、若年者では非若年者と比較して、相対的に男性よりも女性例が多く認められている。さらに、女性例の中でも閉塞性細気管支炎型が多く認められた。若年・女性・閉塞性細気管支炎型は、COPDの一つのPhenotypeを現わしている可能性がある。

喫煙歴の観点からみると、男性でも喫煙歴なしでCOPDを発症する症例もあるが、喫煙歴なしは女性例の方に相対的に多く認められている。さらに女性で喫煙歴なしの場合は、閉塞性細気管支炎型が圧倒的に認められている。これらのことより、女性・非喫煙・閉塞性細気管支炎型は一つのPhenotypeとも考えられる。

TNF- α -308*2は稀なalleleであり、その発現とTNF- α -の誘導には関連があることが*in vitro*の転写実験により明らかにされている。このalleleと病態発現との関連性は様々な疾患で評価されてきた。炎症性腸疾患では、TNF- α 遺伝子型がその重症化に影響を及ぼすことが示されている。一方、喘息においてはTNF- α プロモーター領域の遺伝子多型は選択されたHLA alleleとの連鎖不均衡をなすため、機能的な意義はないとの報告もある。*in vivo*では、このalleleの正確な生物学

的影響は示されておらず、血中TNF- α 濃度にはTNF- α -308*1/2は影響しないことが示されている。しかし、TNF- α プロモーター領域遺伝子多型に関する最近の知見では、この多型は無作為には分散されておらず、ある機能的で選択的な効果を持つことを示す解析結果が示されている。

今回の対象症例では、COPD男性例においてTNF- α -308*2 alleleが高頻度に見られた。このことは、TNF- α -308*2 alleleを有する男性COPD患者におけるTNF- α の産生増多が、煙草などの吸入物質の直接暴露により誘導される炎症を促進し、細気管支の炎症・肺胞構築の破壊に至る可能性を示唆しているとも考えられる。喫煙歴の有無からの検討では、TNF- α プロモーター領域遺伝子多型を有している症例では、非喫煙例でも、気道の炎症を惹起しうる何らかの因子が作用して、COPDを発症しうることを示唆している。また、非喫煙例でも肺胞破壊（肺気腫型）が起こりうることを示され、COPDの発症機序を考慮するにあたり、示唆に富む所見かと考える。

TNF- α プロモーター領域遺伝子多型は、第6染色体上でTNF- α -308多型と連鎖不均衡をなす未確認遺伝子が機能的に関与している可能性もある。COPDは単一遺伝子ではその発症を説明できない。喫煙者の10-20%しか有症状のCOPDを発症せず、患者の年間喫煙本数は多岐に渡る。また、非喫煙者でも発症しうる。さまざまなPhenotypeがあり、発症機序も異なることが予想される。

TNF- α で処理されたII型肺胞上皮細胞は、継代培養でアポトーシスが誘導され、アポトーシスは紫外線暴露により促進されることから、TNF- α が肺胞上皮細胞のアポトーシス誘導に関

連していることが示唆される。また、肺胞障害を受けた成人で、II型肺胞上皮細胞が異常増殖しアポトーシスが誘導されることが示されている。さらに最近の研究では、肺線維症の患者から分離された線維芽細胞が、肺胞上皮細胞のアポトーシスを誘導する因子を分泌することが示されている。このような事実からTNF- α は、肺胞障害修復時に幹細胞として機能するII型肺胞上皮細胞のアポトーシスを誘導することで、COPD患者における肺気腫性変化の病因に重要な役割を果たすことが推測されうる。

今回われわれは、TNF- α -308*1/2遺伝子多型がCOPD患者の肺気腫性変化および細気管支病変の進展に重要な役割を果たす可能性を示した。しかし、COPD患者の発症機序・病態は、単一遺伝子の多型のみでは説明不可能であるので、さらなる研究が必要と考えられる。

3) わが国においては、SAHSの有病率は成人男性の3.3%、女性の0.5%とされているが、実際にはもっと多いかもしれない。SAHSは、PSG検査において、無呼吸低呼吸指数が1時間に5以上の時に診断される。われわれの施設で、1999~2002年にPSG検査を受けた336症例の中で、AHI \geq 5のSAHSの診断基準を満たした症例は250例であった。それに対して、上気道抵抗症候群と診断しえた症例は46例であり、約5分の1であった。この数字から単純計算すると、成人男性の0.7%が上気道抵抗症候群ということになり、これはかなりの患者数になるかもしれない。

SAHSを疑いPSG検査を施行しても、SAHSの診断基準に当てはまらない「鼾症」と診断されうる症例が少なくない。これらの症例の中には、明らかな無呼

吸イベントを伴わないにもかかわらず、日中の傾眠、疲労感を訴える症例がある。1993年、Guilleminaultらは、このような症例を上気道抵抗症候群（Upper Airway Resistance Syndrome：UARS）と命名し、新しい疾患概念として提唱した。UARSでは、日中の過度の傾眠を認め、PSG検査では口・鼻の気流低下、酸素飽和度低下を認めないものの、吸気時食道内圧の著しい低下とそれに伴う脳波上の覚醒（呼吸努力関連覚醒反応 Respiratory effort related arousals）を認めるとされている。本症候群は、閉塞型睡眠時無呼吸症候群の一亜型として捉えられると一般には考えられているようである。

本来、UARSの診断には食道内圧の測定が必要条件になる。しかし、食道内圧（胸腔内圧）の測定には、食道バルーンカテーテル / 圧センサーの挿入が必要となり、被検者にとってはかなりの負担になる。そこで今回の検討では、ESS \geq 10点の傾眠を認めることと、AHI \leq 5であり SAHS ではないという診断基準を設定した。

一般に SAHS では、ESS にて評価した眠気スコアと AHI ないしは Arousal index には相関関係があると考えられる。今回の UARS を対象とした検討では、全症例が ESS 10 以上であり、ESS と Arousal / AHI には相関関係が認められなかった。ESS では正確に眠気を評価できないのか、あるいは、ある閾値以上の眠気を呈する症例では Arousal の回数には眠気の程度が関係がなくなるのかもしれない。

BMI で評価した肥満では、BMI \geq 25 の肥満症例は半数以下であり、WHO の基準である BMI \geq 30 の肥満は 20% 以下であった。但し、女性の一部に著明な肥満を認めている。これは、SAHS の大

多数に肥満を伴うのとは対照的であると考えられ、注目すべき結果かもしれない。肥満があれば減量療法が考えられるが、肥満がない UARS では減量療法の適応がなくなり、別の治療法を適応する必要がでてくる。

UAR の一部に高炭酸ガス血症を呈する症例を認めた。脂肪組織は様々なホルモン・サイトカインを分泌する代謝組織と考えられる。その中でも、内臓脂肪は、生活習慣病との関係が注目されてきている。しかし今回の検討では、高炭酸ガス血症と内臓脂肪蓄積の関係は否定的であった。

対象例において PaO₂ 値と PaCO₂ 値との間には負の相関関係を認め、高炭酸ガス血症の一部は肺泡低換気で説明ができると考えられた。睡眠時の低酸素血症の程度は、一例を除き Sleep average SpO₂ が 94% 以上であり、Sleep Lowest SpO₂ で評価した睡眠時の低酸素血症の悪化は一過性であったことが推測される。

Guilleminault らは、UAR の治療として、CPAP 治療、口腔内装具、耳鼻科的処置、減量など様々な治療を試みており、それぞれの方法で一定の効果を認めている。しかし、どの治療法が良いかの結論は得られていない。今回の対象例では、CPAP 治療が有効であった症例が 80% を占めていた。また、耳鼻科治療の有効例も 9% に認めた。しかし、CPAP 治療ができず、耳鼻科治療の適応もなさそうな症例を約 1 割認めており、今後の課題と考えられた。

4) 血中のレプチンは、高炭酸ガス血症を呈した症例では、炭酸ガス分圧が正常であった症例よりも高値を呈していた。血中レプチンは、同じ BMI \cdot PaO₂ 値 \cdot Sleep mean SaO₂ 値 \cdot Sleep lowest SpO₂ 値に対して、高炭酸ガス血症を呈

した症例では、炭酸ガス分圧が正常であった症例よりも高値であった。これらのことより、 νP チンはマウスでは呼吸刺激作用を有していたが、ヒトの OSAHS では肺泡低換気を抑制しえなかったことが示唆される。

血中 νP チン濃度は、肥満者では肥満でないヒトと比較して高値である。この機序として、脂肪組織の量以外のいくつかの要因も、血中 νP チンの増加に関与しているとは思われるが、最も重要な機序は *ob* 遺伝子の誘導である。血中 νP チン濃度は、*ob* 遺伝子発現のレベルに合わせて、脂肪組織量の変化により調節を受けているように思われる。もし、 νP チンが本来の作用を示すのであれば、脂肪細胞が中枢神経系へ脂肪組織の量に関するシグナルを送るのであれば、食欲は減少してエネルギー消費は増加して、体重は減少してくるはずである。しかし、肥満のヒトでは νP チンの血中濃度が高値であることを考慮すると、肥満者では νP チンの耐性になっている可能性が考えられる。マウスにおいては、血中 νP チン濃度と BMI は正の相関を示さないが、ヒトを対象とした本研究では、血中の νP チン濃度は BMI と平行して増加することが認められた。

νP チンを欠如している C57BL/6J-Lep^{ob} マウスは、著明な肥満、肺泡低換気、 PaCO_2 の上昇を示す。このマウスに νP チンを投与すると、特に REM 睡眠において換気は増加する。この動物実験の結果からは、 νP チンは肥満者では低換気を抑制し、 νP チンの欠如は低換気を招くと考えられる。そこで、肥満者では血中 νP チンが低値である時には低換気を呈しているとも考えられる。そうであれば、 νP チン値の低下は OSAHS における低換気の原因を説明できると仮定できる。

他の可能性としては、OSAHS で高炭酸ガス血症を呈している症例は、血中 νP チンレベルは高いが、中枢神経系内のレベルは低い、すなわち中枢と末梢の νP チン比が低下しているという可能性が考えられる。肥満症例では、末梢から中枢神経系への νP チンの輸送システムが飽和状態に達しているということも示唆されている。

中枢神経系内の νP チン感受性が低下していることが低換気を説明しうるかもしれない。これは、 νP チン受容体遺伝子変異マウス (*db/db* マウス) における、 νP チン耐性に似ている現象かもしれない。以上から、OSAHS における低換気の機序として、中枢神経系における νP チンレベルの低下、 νP チン輸送システムの障害、中枢神経系における νP チン感受性の低下が主に考えられる。本研究では、同じ BMI で考えた時、血中の νP チン値は、高炭酸ガス血症を呈した症例では、炭酸ガス分圧が正常であった症例よりも高値を呈していた。このことは、OSAHS における低換気の説明として、中枢神経系における νP チン感受性の低下が一部関与していることを示唆するものである。しかし、ヒトにおける肥満が引き起こす病態は複雑であり、 νP チンの病態生理は、肥満マウスにおけるほど単純ではない可能性が高いと思われる。

血中 νP チンは、同じ覚醒時の PaO_2 値・Sleep mean SaO_2 値・Sleep lowest SpO_2 値に対して、高炭酸ガス血症を呈した症例では、炭酸ガス分圧が正常であった症例よりも高値であった。*Ob/ob* マウスにおける呼吸調節系の検討では、肥満は特に睡眠時において呼吸調節系の抑制を伴っている。本研究では、覚醒時および睡眠時の低酸素血症は共に、 νP チンレベルがすでに高値を呈している高炭酸ガス血症を伴う

OSAHS 症例において、換気刺激は起こしていないように思える。

脳脊髄液 (CSF) と血中の VP フンは指数関数の関係にある。肥満者における、血中から中枢神経系への VP フンの輸送システム能力の低下は、VP フン耐性の一つの機序である。高炭酸ガス血症を呈している症例における VP フンレベルの高値は、これらの症例におけるより高度の VP フン耐性を示唆しているとも考えられる。しかし、VP フン遺伝子の欠損はヒトではまれであり、ヒトにおいては中枢神経系内の VP フン受容体の機能的、構造的異常は知られていない。

本研究では CSF における VP フンレベルは不明である。また、CSF と血中の VP フン比が、高炭酸ガス血症による影響を受けているかどうかも不明である。高炭酸ガス血症の有無で、BMI が同様の症例を検討できれば良かったが、一般的に高炭酸ガス血症を伴っている症例の方が、BMI が高値である。そこで、本研究では、高炭酸ガス血症の有無で、同じ BMI に対する VP フンレベルの検討を施行した。BMI の範囲は、19.4 から 50.2 であり、これは欧米の OSAHS より低めである。日本を含むアジアでは、欧米と比較して、より低い BMI にて OSAS を呈しうると考えられる。

5) CTEPH の血栓の分布に関する報告は、Bergin らの報告のみで、本邦における報告はない。自験 CTEPH においては、Central disease score 0 あるいは、区域、亜区域に限局する末梢血栓例と考えられる症例の頻度が約 3 割であった。手術例の Central disease score は、UCSD の症例に比して低値であり、より末梢血栓例に手術を施行していることが明らかになった。欧米例の非手術症例を含めた血栓の分布は

不明であるが、本邦においては、末梢例が多いことや、片側優位の症例が多い可能性が示唆された。両側中枢血栓例 (Central disease score 3-4) では、DVT の頻度が高く、反復型が多いことから、本邦症例において、DVT の頻度が低く、潜伏型が多いことの要因として肺動脈の血栓分布が欧米と異なる病型が存在することも考えられた。

E. 結論

1) COPD における閉塞性細気管支炎型の臨床的特徴を、肺気腫型との対比において明らかにすることを試みた。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 の遺伝子多型との関係を検討した。女性では、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) 睡眠呼吸障害関連疾患として、AHI ≤ 5 の上気道抵抗症候群の臨床的検討を行った。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 ≥ 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酸ガス血症の説明にはならなかった。5. CPAP 治療が 80% の症例に有効であったが、CPAP で治療できない症例も認められた。

4) 肥満は睡眠呼吸障害に対する危険因子であるが、肥満症例の一部にのみ低換気が認められる。脂肪細胞由来の循環血漿中 V\beta チンは、BMI に比例して増加している。また、 V\beta チンはマウスでは呼吸刺激作用を有している。そこで、 V\beta チン分泌が睡眠時無呼吸低換気症候群の一部に認められる低換気症候群の病因に関与しているのかどうかを検討するために、eucapnia 症例 ($n=88$) と hypercapnia 症例 ($n=15$) の血中の V\beta チンを測定した。血中 V\beta チンは、hypercapnia 症例の方が高値であった。症例全体として、循環血中の V\beta チンは、BMI、 PO_2 、睡眠中の平均および最低 SaO_2 値と相関を示した。 V\beta チンと BMI ないしは睡眠中の平均 SaO_2 値の関係は、hypercapnia 症例の方が eucapnia 症例よりも上方に位置していた。循環血中の V\beta チンは、高炭酸ガス血症を呈する症例の換気刺激にはなっていないことが示唆された。

5) 手術関連死例は、術前 PVR 高値と相関し、血栓部位との相関は認められなかったが、術後の PVR は、Central score や Central disease score が高い中枢血栓例ほど低かった。術前 PVR に Central score や Central disease

score を加えることは、十分とはいえないものの、術後 PVR の予測に有用であった。両スコアは、本邦症例の特徴の解析と血栓部位による手術適応指針の作成に有用と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

Iioka, Y., Tatsumi, K., Sugito, K., Moriya, T., Kuriyama, T.: Effects of insulin-like growth factor on weight gain in chronic hypoxic rats. *J Cardiovasc Pharm* 39: 636-642, 2002.

Iioka, Y., Tatsumi, K., Sugito, K., Moriya, T., Kuriyama, T.: The effect of insulin-like growth factor on nitrogen balance during hypoxic exposure. *Eur Resp J*. 20: 293-299, 2002

Sakao, S., Tatsumi, K., Igari, H., Watanabe, R., Shino, Y., Shirasawa, H., Kuriyama, T. Association of tumor necrosis factor- α gene promoter polymorphism with low attenuation areas on high-resolution CT in patients with COPD. *Chest* 122:416-420, 2002.

Suzuki, Y., Shimazu, T., Sakai, H., Tamaki, M., Koizumi K., Kuriyama, T., Tsuchida, E., Koseki, H., Shirasawa, T.: Model mice for Presbyterian hemoglobinopathy (Asn β 108 \rightarrow Lys) confer hemolytic anemia with altered oxygen affinity and instability of Hb. *BBRC* 295:869-876, 2002.

Tatsumi, K., Takiguchi, Y., Tanabe, N., Uruma, T., Igari, H., Kurosu, K.,

Kasahara, Y., Kuriyama, T. : Effects of long-term oxygen therapy on HRQoL. Proceedings of the 7th Congress of the Asian Pacific Society of Respirology. (Edited by K. T. Luh), Monduzzi Editore, Bologna, Italy pp 61-63, 2002.

田辺信宏、岡田修、吉見誠至、笠原靖紀、潤間隆宏、巽浩一郎、栗山喬之：慢性血栓塞栓性肺高血圧症の長期予後およびQOLについて：末梢および中枢血栓例の比較。臨床呼吸生理 34: 23-26, 2002.

栗山喬之 (2002) 「呼吸不全」研究の展望. HOME CARE TODAY 6: 1-2.

笠原靖紀、田辺信宏、栗山喬之 (2002) 血管新生とアポトーシス. The LUNG perspectives 10: 332-337.

笠原靖紀、巽浩一郎、栗山喬之 (2002) 肺気腫とアポトーシス. 現代医療 34: 2155-2160.

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

肥満低換気症候群の臨床像に関する研究

分担研究者 堀江 孝至
日本大学医学部内科学講座内科一部門

研究要旨

肥満低換気症候群(OHS)の臨床的特徴を、多施設合同調査により検討した。重症の閉塞型睡眠時無呼吸症候群(OSAS)611例中OHSは55例(9%)であった。男性50例、女性5例で、OHSは、非OHSに比し、肥満度が強くて年齢が低く、睡眠時無呼吸が重症で、傾眠傾向が強かった。一般臨床検査では、Hct、血小板数、GOT、GPT、Al-P、TCが有意に高かった。肺機能検査では、%VC、FEV_{1.0}%、PaO₂が有意に低く、PaCO₂は有意に高かった。BMI>30の非OHSと比較すると、上記の有意差は失われ、血小板数と一秒率のみに有意差が認められた。OHS55例で、PaCO₂に関与する因子を検討すると、日中傾眠の指標(ESS)、%VC、一秒率、PaO₂、pHが有意にPaCO₂と相関した。

A. 研究目的

肥満低換気症候群(obesity-hypoventilation syndrome: OHS)は、肥満(BMI>30)と高二酸化炭素血症を伴った重症の閉塞型睡眠時無呼吸症候群(obstructive sleep apnea syndrome: OSAS)であり、通常のOSASに比し、予後不良であることが我が国の検討でも報告されている。そこで、OSASが重症で、nasal continuous positive airway pressure (CPAP)の適応症例について、OHS例を抽出し、その臨床的背景を検討した。

B. 研究方法

睡眠呼吸障害研究会で登録したnasal CPAP症例約2000例のうち、polysomnography (PSG)、血液ガス分析が施行されており、OHSの診断が可能であった611例を対象とした。OHSの診断は、前呼吸不全研究班による診断基準によった。まず、OHS例と非OHSを、その背景因子、OSASの重症度、一

般臨床検査、肺機能検査結果で比較検討した。次に、肥満度を補正して、肥満群での、OHS例と非OHS例とを比較検討した。OHS例において、PaCO₂を規定する因子を検討するために、PaCO₂と各種指標との関連を検討した。(倫理面への配慮)

結果の分析にあたっては、各施設の担当者の了解をとり、各症例のプライバシーが損なわれないように配慮した。

C. 結果

611例中、OHSは55例(男50例、女5例)(9%)に認められた。OHSは、非OHS(534例)に比し、年齢が低く、肥満が高度で、かつOSASがより重症であった。一般臨床検査では、OHS例がヘマトクリット、血小板、GOT、GPT、Al-P、総コレステロールが有意に高値であった。肺機能検査においても、OHS例は、%肺活量、一秒率、PaO₂が有意に低かった。しかし、body mass index

(BMI)>30 の肥満 OSAS 例 117 例と比較すると、OSAS の重症度、一般臨床検査は差がなくなり、肺機能検査でも一秒率と pH だけが有意に低値であった。OHS の 55 例について、PaCO₂ との関連因子を検討すると、OSAS の重症度とは関連せず、日中の傾眠の程度と%肺活量、一秒率、PaO₂、pH などの肺機能と有意の相関を認めた。

D. 考察

OHS は OSAS の最重症例と考えられ、その予後の悪さは我が国の研究でも明らかにされている。本研究では、比較的多数例の重症 OSAS を分析することができたが、その頻度は 9%で、これまでの報告に比し低かった。OHS は、非 OHS と比較すると、当然、OSAS が重症であったが、ヘマトクリット、血小板数が高値、肝機能障害、高コレステロール血症などが認められた。しかし、BMI>30 の肥満例で、OHS と比較すると、これらの差の多くは認められなくなるため、肥満がこれらに大きな影響を及ぼしていると考えられた。唯一、OHS は肥満 OSAS 例に比し閉塞性障害が高度であった。OHS 例で、PaCO₂ と関連したのは、%VC、一秒率、PaO₂ であり、高二酸化炭素血症の発現には、肺機能的な大きな影響を及ぼしていると考えられた。

E. 結論

OHS の頻度はこれまでの報告より低かったが、OHS 例は、OSAS がより重症であるだけでなく、種々の生活習慣病のリスクを伴っていると考えられた。そのもっとも大きな肥満であるが、それ以外には、閉塞性及び拘束性の換気障害が重要であると考えられた。

F. 健康危険情報

高度の肥満を伴ない、日中の眠気を訴える患者に対しては、OHS を疑い、PSG を含む適切な診断と早期の適切な治療が必要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

Tsuneto Akashiba, Seiji Kawahara, Naoko Kosaka, et al: Diurnal hypercapnia in patients with obstructive sleep apnea syndrome. Chest 122:1101, 2002

Tsuneto Akashiba, Seiji Kawahara, Toshiki Akahoshi, et al: Relationship between quality of life (QOL) and mood or depression in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome. Chest 122:861-865, 2002

Tsuneto Akashiba, Seiji Kawahara, Naoko Kosaka, et al: Determinants of chronic hypercapnia in Japanese men with obstructive sleep apnea syndrome. Chest 121: 415-

鈴木良一、赤柴恒人、斉藤 修、堀江孝至: 睡眠時無呼吸症候群のリスクファクターに関する研究-簡易診断機器を用いた多数例の検討-。日本呼吸器学会雑誌 40: 653-659 2002/21, 2002

Tsuneto Akashiba, Naoko Kosaka, Hitoshi Yamamoto, et al: Optimal continuous positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnoea: Role of craniofacial structure. Respiratory Medicine 95:393-397 2001

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

COPD 患者における Impulse oscillation system (IOS) を用いた呼吸抵抗測定の有用性に関する臨床的検討

分担研究者 三嶋理晃
京都大学大学院医学研究科呼吸器病態学 教授

研究要旨：

CT 上、肺気腫病変の指標として LAA%（低吸収領域の肺野全体に対する面積比）、気道病変の指標として右 B¹ の WA%（気道壁の気道全体に対する面積比）を算出した。IOS で測定された中枢気道抵抗を反映すると考えられる R35 が高値をとる群（HighR35）と低値をとる群（LowR35）に群分けた。フローボリューム曲線上の閉塞性障害の指標には 2 群間に有意な差を認めなかった一方で、肺拡散能は HighR35 群が有意に高値を示した。LAA% は HighR35 群が有意に低値であった。R35 と WA% の間に有意な正の相関を認めた。この結果、HighR35 群が LowR35 群に比較して有意に気腫病変が軽度であると考えられた。気道病変の指標としての WA% は、R35 と有意な正の相関を示し、R35 が気道病変を反映する可能性が示された。

A. 研究目的

IOS を用いて中等症から重症の COPD 患者を評価し、その周波数解析により COPD 患者の病変部位の分別が可能であるかどうか検討を行った。

B. 研究方法

安定期 COPD 患者 36 名（74±7 歳：平均年齢±標準偏差）を対象とした 20pack-year 以上の喫煙歴を有する者であった。検討項目は、IOS、各種肺機能検査、胸部 CT 画像解析とした。CT 上、肺気腫病変の指標として LAA%（低吸収領域の肺野全体に対する面積比）、気道病変の指標として右 B¹ の WA%（気道壁の気道全体に対する面積比）を算出した。

C. 研究結果

IOS で測定された呼吸抵抗値で最も高周波成分であり中枢気道抵抗を反映すると考えられる R35 に注目し、そ

の平均値である 0.27kPa/L/s を境に、R35 が高値をとる群（HighR35 群；n=15）と低値をとる群（LowR35 群；n=21）に群分けを行い比較検討した。フローボリューム曲線上の閉塞性障害の指標には 2 群間に有意な差を認めなかった一方で、肺拡散能は HighR35 群が有意に高値を示した（ $p < 0.001$ ）。CT による画像解析は 24 人について施行した。LAA% は HighR35 群が有意に低値（ $p = 0.037$ ）であった。WA% は 2 群間に有意差を認めなかった。しかし、R35 と WA% の間に $r = 0.56$ の有意な正の相関を認めた。

D. 考察

HighR35 群と LowR35 群とでは、患者背景や、フローボリューム曲線上の閉塞性障害の各指標については群間に有意差を認めなかった一方で、気腫性病変の指標である肺拡散能・画像解析における LAA% について群間に有意差

を認めたことより, HighR35 群が LowR35 群に比較して有意に気腫病変が軽度であると考えられた。気道病変の指標としての WA%は, R35 と有意な正の相関を示し, R35 が気道病変を反映する可能性が示された。

E. 結論

IOS 測定による呼吸抵抗の評価により, COPD 患者の分別ひいては個別的な治療法選択などに応用出来る可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

I. 原著

1) Ito I, Ishida T, Hashimoto T, Arita M, Osawa M, Mishima M, Nonoyama S. Hyper-IgM syndrome with systemic tuberculosis. *Scand J Infect Dis.* 34(4): 305-7, 2002.

2) Ito I, Ishida T, Mishima M, Osawa M, Arita M, Hashimoto T, Kishimoto T. Familial cases of psittacosis: possible person-to-person transmission. *Intern Med.* 41(7): 580-583, 2002.

3) Nagao T, Nagai S, Hiramoto Y, Hamada K, Shigematsu M, Hayashi M, Izumi T, Mishima M. Serial evaluation of high-resolution computed tomography findings in patients with idiopathic pulmonary fibrosis in usual interstitial pneumonia. *Respiration* 69(5): 413-9, 2002.

4) Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiuro T, Mishima M. Comparison of the responsiveness of different disease-specific health status measures in patients with asthma. *Chest* 122(4): 1228-1233, 2002.

5) Ito L, Naito J, Kadowaki S, Mishima M, Ishida T, Hongo T, Ma L, Ishii Y, Matsumoto T, Yamaguchi K. Hot spring bath and Legionella pneumonia: an association confirmed by genomic identification. *Intern Med.* 41(10): 859-863, 2002.

6) Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiuro T, Ikeda A, Mishima M. Health status measured with the CRQ does not predict mortality in COPD. *Eur Respir J.* 20(5):1147-1151, 2002.

7) Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Hajiuro T, Sato S, Ikeda A, Hamada C, Mishima M. Longitudinal changes in airflow limitation and airway hyperresponsiveness in patients with stable asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 89(6): 619-625, 2002.

8) Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Hajiuro T, Ikeda A, Mishima M. Relationship between different indices of exercise capacity and clinical measures in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Heart Lung.* 31(5): 374-381, 2002.

II 著書

1) 三嶋理晃. COPD の診断:画像診断. 治療. 84(9): 61-65, 2002.

2) 三嶋理晃. 胸部 CT を用いた COPD における気道病変の解析. 最新医学. 57(10): 36-42, 2002.

3) 陳和夫, 大井元晴. 呼吸不全例の呼吸管理の実際. 「第 7 回 3 学会合同呼吸療法認定士」認定講習会テキスト. 3 学会合同呼吸療法認定士認定委員会, 2002, pp281-293.

Ⅲ総説

- 1) 三嶋理晃、松瀬健、西村正治. 慢性閉塞性肺疾患-21世紀の課題. 現代医療. 34(9), 2114-2117, 2002
- 2) 三嶋理晃. 臨床-研究の周辺から-. 呼吸. 21(4): 305-306, 2002.
- 3) 三嶋理晃. 病態生理と画像との関連. 21(2): 148-153, 2002.
- 4) 三嶋理晃. 呼吸器領域の100年: 在宅酸素療法. 日本内科学雑誌. 91(6): 33-36, 2002.
- 5) 陳和夫, 玉木彰. 肺切除後患者に対する術後呼吸リハビリの現状. 外科診療. 87: 661-662, 2002.
- 6) 陳和夫, 三嶋理晃, 大井元晴, 急性呼吸不全に対するNPPV療法. 特集: 人工呼吸管理の最近の進歩. 日本胸部臨床. 印刷中
- 7) 新実彰男, 松本久子, 上田哲也, 三嶋理晃. CTを用いた閉塞性障害における気道病変の評価. 気管支学. 24(8): 636-641, 2002.

2. 学会発表

- 1) Matsumoto H, Niimi A, Takemura M, Minakuchi M, Mishima M.
Relationship of sputum MMP-9, TIMP-1 levels and their molar ratio with airway wall thickness as assessed by computed tomography. American Thoracic Society 2002, May 22, 2002. Atlanta
- 2) Matsumoto H, Niimi A, Takemura M, Mishima M. Platelet-derived growth factor levels in sputum of patients with asthma. European Respiratory Society 2002, September 17, 2002. Stockholm

G. 知的財産権の出願・登録状況

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