

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

呼吸不全に関する調査研究

平成 15 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 久 保 惠 嗣

平成 16(2004)年 3 月

目 次

班員名簿	
総括研究報告書	1
	久保 惠嗣
呼吸不全の病態と治療に関する臨床的検討	35
	久保 惠嗣
COPD 患者の炎症性サイトカイン発現における細気管支上皮とマクロファージとの相対的役割	60
喫煙者における肺内 EMMPRIN の発現とその役割	
	西村 正治
呼吸不全の病態と治療に関する臨床的検討	64
	栗山 喬之
日本人の重症 OSAS 患者における Cephalometry に関する研究	71
	堀江 孝至
COPD における胸部 CT 画像解析：男性症例と女性症例との比較検討	73
Klotho マウスにおける肺気腫病変のフラクタル性についての検討	
	三嶋 理晃
慢性喫煙曝露による老化促進マウスの肺病変の検討-抗酸化物質の抑制効果-	77
	福地義之助
マイクロアレイ法による肺気腫患者肺におけるプロテアーゼ・アンチプロテアーゼ遺伝子	80
発現の検討	
	山口佳寿博
COPD の細胞老化に関する研究	83
	永井 厚志
肺動脈肺高血圧症例における遺伝子変異に関する研究	87
	友池 仁暢
当院における在宅人工呼吸療法の現状	91
—全国呼吸ケア実態アンケート調査のデザイン構築に向けて—	
COPD データベースによる女性患者と若年性患者の検討	
COPD 患者におけるシャトルウォーキングテストの歩行距離の検討	
肺リンパ脈管筋腫症におけるマスト細胞の役割	
肺リンパ脈管筋腫症をめぐる問題点と今後の展望	
	坂谷 光則
呼吸不全に関する調査研究	99
	白土 邦男
慢性閉塞性肺疾患における血中グレリン濃度の検討	102
閉塞型睡眠時無呼吸症候群におけるサイトカインと接着分子の検討	
	木村 弘
睡眠時無呼吸症候群を中心とした睡眠呼吸障害のスクリーニングツール開発に向けての試み	108
	福原 俊一
閉塞型睡眠時無呼吸低呼吸症候群患者における corrected QT dispersion と心臓交感神経機能	110
閉塞型睡眠時無呼吸症候群患者における response-shift を考慮した nCPAP 治療前後の過眠症状の変化	
	陳 和夫
慢性肺気腫発症あるいは呼吸不全におけるウイルス感染	114
	山谷 睦雄
研究成果の刊行物一覧表	119

呼吸不全に関する調査研究班名簿

区分	氏名	所属	職名
主任研究者	久保 惠嗣	信州大学医学部内科学第一講座	教授
分担研究者	西村 正治	北海道大学大学院医学研究科 分子病態制御学(呼吸器病態内科学)	教授
	白土 邦男	東北大学大学院医学系研究科 内科病態学(循環病態学)	教授
	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
	福地義之助	順天堂大学医学部呼吸器内科	教授
	堀江 孝至	日本大学医学部第一内科	教授
	山口佳寿博	慶応義塾大学医学部内科学教室	助教授
	永井 厚志	東京女子医科大学第一内科学講座	教授
	三嶋 理晃	京都大学大学院医学研究科臨床器官病態学 (呼吸器病態学)	教授
	友池 仁暢	国立循環器病センター	院長
	坂谷 光則	国立療養所近畿中央病院	院長
	木村 弘	奈良県立医科大学内科学第二講座	教授
研究協力者	福原 俊一	京都大学大学院医学研究科 医療疫学分野	教授
	陳 和夫	京都大学医学部附属病院理学療法部	助教授
	山谷 睦雄	東北大学病院老年・呼吸器内科	助教授

総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総括研究報告書

呼吸不全に関する調査研究

主任研究者 久保 惠嗣
信州大学医学部第一内科学講座 教授

研究要旨

呼吸不全関連疾患（若年性肺気腫を含む慢性閉塞性肺疾患（COPD）、肺リンパ脈管筋腫症（pulmonary lymphangiomyomatosis, LAM）、肥満低換気症候群および肺胞低換気症候群を含む睡眠時無呼吸低換気症候群（SAHS）、原発性肺高血圧症、慢性肺血栓塞栓症）を対象として、その病因および病態を探求、究明し、病態に合った治療法の確立を目指した。また、病因・病態の追求および治療法の確立・開発につながる臨床研究課題および原因的治療法を確立するための基礎研究課題をとりあげ、研究を推進した。そのために、対象疾患に対する、臨床的・疫学的・病理学的・分子生物学的および遺伝子学的解析を施行し、病型の分類、疾患の実態調査、発症機序および病態の解明、これに基づきEBMに沿った治療法の確立に関して多方面からのアプローチをおこなった。本年度の研究課題を大別すると、以下の4項目となる。1. 若年性肺気腫を含むCOPDの疫学的調査を基盤とした形態学的病型分類、性差、若年性COPDの臨床的特徴と病態・発症機序・喫煙感受性・治療、肺気腫の早期発見に関する共同研究 2. LAMの全国実態調査の中間結果報告と病態に関する共同研究 3. 肥満低換気症候群を含むSAHSの病態と過眠・交通事故・合併症に関する共同研究 4. 原発性肺高血圧症、慢性肺血栓塞栓症の病態に関する遺伝子学的検討および治療に関する共同研究

分担研究者

西村正治（北海道大学大学院医学研究科分子病態制御学教授）、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）、堀江孝至（日本大学医学部第一内科教授）、三嶋理晃（京都大学大学院医学研究科器管病態学教授）、福地義之助（順天堂大学医学部呼吸器内科教授）、山口佳寿博（慶應義塾大学医学部内科学助教授）、永井厚志（東京女子医科大学呼吸器センター第一内科教授）、友池仁暢（国立循環器病センター）、坂谷光則（国立療養所近畿中央病院）、白土邦男（東北大学大学院医学系研究科内科病態

学教授）、木村 弘（奈良県立医科大学第二内科教授）。

研究協力者

福原俊一（京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻理論疫学分野教授）、陳和夫（京都大学医学部付属病院理学療法部助教授）、山谷睦雄（東北大学病院老年・呼吸器内科助教授）。

A. 研究目的

呼吸不全関連疾患（若年性肺気腫（慢性閉塞性肺疾患）・肥満低換気症候群・肺胞低換気症候群・原発性肺高血圧症・慢性血栓塞栓性高血圧症）を

対象として、その病因および病態を探索、究明し、病態に合った治療法の再構築をおこなうと同時に遺伝子治療を含めた新たな治療法の模索・開発を目指す。また、病因・病態の追求および治療法の確立・開発につながる臨床研究課題および原因的治療法を確立するための基礎研究課題をとりあげ、研究を推進することにある。

B. 研究方法

対象疾患に対する、臨床的・疫学的・病理学的・分子生物学的および遺伝子学的解析を施行し、発症機序および病態の解明、これに基づきEBMに沿った治療法の確立に関して多方面からのアプローチをおこなった。

(倫理面への配慮) 疫学調査においては、文部科学省および厚生労働省からの疫学研究に関する倫理指針に従い、研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益や危険性の無いように配慮し、研究対象者に十分な説明と理解(インフォームドコンセント)を得た。また患者情報に関して、決して個別に公開しないことを明確に述べた。なお、ヒトゲノム・遺伝子解析研究については、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成13年3月29日文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号)を遵守しておこなった。動物実験に関しては、それぞれの研究の実施前に、各施設の動物実験に関する倫理委員会の承諾を得ることを原則とした。

C. 研究結果

1. 若年性肺気腫を含むCOPDに関する共同研究

【COPDのphenotype、性差、および若年発症と臨床的特徴について】

《HRCTによる形態学的phenotype》

COPDは呼吸細気管支より末梢気道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。我々は昨年度より、胸部HRCT画像所見よりCOPD患者を①気腫性病変がない群(気道病変型と呼ぶ)②気管支拡張や気管支壁肥厚といった気道病変がなく、気腫性病変のみを示す群(肺気腫型と呼ぶ)、③気管支拡張や気管支壁肥厚といった気道病変と気腫性病変を併せ持つ群(混合型とする呼ぶ)、④気腫性病変に肺野の線維化を伴う群(線維症合併型と呼ぶ)の4つのsubtypeに分け、臨床的特徴につき検討してきた。今回はこの2年度のまとめとして報告する。対象は研究分担者から送付されたCOPD個人調査票219例の内、HRCT画像のある168名を対象とした。結果:気道病変型は29名、肺気腫型は89名、混合型は43名、線維症合併型は7名と、肺気腫型が最も多かった。気道病変型は肺気腫型と比較して、①体重減少を示す患者は少ない。②アレルギー性疾患の既往や慢性副鼻腔炎合併が多い傾向にある。③喫煙歴のない症例が多く、Brinkmann Indexは低値である。④労作・安静時ともに喘鳴を認める症例が多い。⑤閉塞性障害は軽度から中等度で、肺過膨張および肺拡散能力の低下は軽度である。⑥吸入 β 2刺激薬に対する可逆性は高い傾向にあった。また、気道病変型と混合型の両者において、①喀痰が多く、発作性咳嗽が認められ、喘息合併症例が多い。②ステロイドに対する閉塞性障害の可逆性は高い傾向にあった。③喀痰中の好酸球比率が高い。肺線維症合併型は全例男性で、重喫煙

者で気腫性病変の程度が強い。混合型は気道病変型と肺気腫型の両者の特徴を有するが、最も息切れが強く、PaCO₂が高い。以上より、COPDの約18%に気腫病変の無い気道病変型が存在し、喫煙以外の要因が考えられること、混合型を含め、気管支拡張薬やステロイドに対する可逆性を示す例が多いことが示された。

《性差》

女性と男性の性差についても検討をおこなった。欧米の報告において、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。今回の我々の検討では、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1秒量の経年的減少量は女性で-61.0 ml/year、男性で-94.4 ml/yearとむしろ男性の方が多い傾向にあった。また、HOT開始後の5年生存率は男性患者約46.3%、女性患者44.1%と性別による予後の違いもみられなかった。②女性COPDは、非喫煙例が多く（女性15.6% vs. 男性2.4%）、女性COPDの原因を考える上で、家庭内の間接喫煙暴露（女性39.4% vs. 男性2.6%）や喫煙以外の原因が存在する可能性も示唆された。③女性COPDでは男性と比較しCOPDの重症度に差はなく、気腫病変も有意な差を認めなかった。④コンピュータソフトを用いて、肺野全体に占める低吸収領域の割合（LAA%）、LAA%の上中下肺野の比、連続したLA平均面積（CLAs）、CLAの円形度、LAAの分布に関するフラクタル性について少数例ではあるが検討を行った結果では、男女間で有意な差を認めなかった。⑤HRCTによる形態学的なphenotypeとして、気道病変型（女性20.4% vs. 男性15.4%）、肺気腫型（女性55.1% vs. 男性50.0%）、

混合型（女性24.5% vs. 男性29.2%）、線維症合併型（全例男性）と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。⑥男性では粉塵曝露歴を有する者が多く、誘発喀痰中の好酸球の比率が高く、またステロイドに対する反応性も比較的良好であった。

《若年発症と非若年発症》

症状出現が50歳以下の若年発症COPD 39例（平均年齢：50.8歳）と、60歳以上の非若年発症COPD 71名を比較検討した。若年性の症状出現年齢の平均は43.9歳で、非若年性では69歳であり、以下の特徴を認めた。①喫煙開始年齢が低い。②間接喫煙曝露歴、特に家庭内の曝露が多い。③症状増悪の頻度および入院の頻度は多い傾向にある。④少ない喫煙量にもかかわらず、呼吸機能的には非若年性と同程度に悪い。⑤1秒量の経年的減少に差はみられなかった。⑥ステロイドに対する反応性が悪い。⑦気道病変型はむしろ少なく、ほとんどが肺気腫型であった。⑧5年生存率は60.1%と良好だが、約56歳でHOTが必要となり、ADLは低くHOT導入後の平均生存期間が約5.9年と短命で予後良好とは考えにくく社会的、経済的負荷は最も大きい。

【肺気腫の早期発見】

わが国を含め、世界的にCOPDの有病率は増加しており、今後さらに増加することが予測されており、早期発見、禁煙指導が急務とされる。COPDの診断としてはスパイロメトリーがゴールドスタンダードであるが、肺気腫の早期診断には胸部HRCTが最も優れている。わが国では低X線量スクリーニングCTによる肺癌検診や人間ドックが普及している。この低X線量スクリ

ーニング CT を肺癌のみならず、肺気腫の早期診断に役立てられないかと考え、この低 X 線量スクリーニング CT と low attenuation area (LAA) の解析ソフトを用いてどこまで気腫性病変を検出し得るかを検討した。結果は、健康診断を受診した 2092 名の内、視覚的評価にて肺気腫病変を認めた者は 228 名 (10.9%) で、同時におこなった気管支拡張吸入後のスパイログラムで COPD と診断された者は 44 名 (2.1%) であり、COPD に比較して pre COPD である肺気腫病変を有する者が非常に多く、その検出に有用であることが示された。ほとんどは早期の肺気腫であるが、そのタイプをみると汎小葉性はなく、小葉中心性肺気腫が 50.9%、傍中隔性が 34.2%、両者の混在が 11.8% に認められ、傍中隔性が非常に多く、小葉中心性を含め、喫煙との関連が強かった。次に肺野低吸収域 (LAA) を自動的に検出するソフトを用いて気腫病変の検出を試みた。LAA% \geq 30% を示した者は 117 名 (5.6%) で、Visual score 陽性で、且つ LAA% \geq 30% を示した者は 54 名と低く、逆に visual score 陰性で LAA% \geq 30% を示した者は 63 名であった。LAA% \geq 30% は sensitivity が 23.7%、specificity は 96.6% と sensitivity は低く、検討の余地がある。

【在宅人工呼吸療法の現状】

在宅人工呼吸療法の現状を検討する目的で、近畿中央病院において在宅人工呼吸療法を実施中の患者 60 名を対象にアンケート調査をおこなった。調査内容は、診療体制、介護状況、在宅ケア資源の利用状況、経済状況などである。換気モードは、TPPV23%、NPPV77% で、TPPV 群の基礎疾患は、全

例神経筋疾患であり、NPPV 群では COPD、肺結核後遺症がほとんどを占めた。① 往診：TPPV 症例では全例、NPPV 症例では 11% で実施。② 訪問看護：TPPV 症例では全例で確保されていたが、NPPV 症例では 36% でのみ実施されていた。③ 保健師による訪問指導体制：15% しか確保されていなかった。④ 介護状況：TPPV 群の 70%、NPPV 群の 22% において、介護の人手が足りないとの回答があり、介護支援の必要度における両群間の差異が明らかになった。特に、TPPV 群では人手が足りないとの回答が増加傾向にあり、TPPV 群の介護状況に関しては、ほとんど改善がみられない現状が明らかになった。⑤ 介護保険：利用している症例が 49% で、そのうち介護保険の利用前後で改善が認められた症例は、半数以下の 43% であった。⑥ 社会福祉資源の利用状況：身体障害者手帳を取得している症例が 54% と最も多く、以下特定疾患の認定 18%、障害年金受給 14%、医療券の利用 8%、生活保護を受けている症例 5% であった。⑦ 患者・家族の感想：経済的負担に関しては、何とかしのげるとの回答が 64% と最も多く、以下負担が大きい 13%、余裕がある 10% であった。負担が大きいとの回答は、以前と比べると改善傾向がみられ、その一因として、人工呼吸器のレンタル供給に保険が適用されたことなどがあげられる。⑧ 患者・介護者の在宅人工呼吸に対する満足度：満足している 54%、不安である 30% であった。入院している方がよいとの回答が 2% 認められ、在宅の適応について今一度検討する必要があると思われた。

【COPD の病態生理】

《動的肺過膨張》

COPD 患者における運動時の息切れ

の原因は多元的であるが、中でも労作時における動的肺過膨張が重要な要因の一つとして挙げられる。我々は昨年度より、この動的肺過膨張の評価に体プレチスモグラフィ法を用いた過呼吸法が有効であることを報告してきた。今回は実際に運動負荷したときの動的肺過膨張と比較をするとともに、気管支拡張薬の効果について検討した。COPD患者においては過呼吸法および運動負荷に伴い動的肺過膨張が生じることを確認した。この動的肺過膨張は $\beta 2$ 刺激薬吸入で有意に抑制されたが、抗コリン薬吸入では最大吸気量(IC)の有意な増加を来し、肺過膨張は軽減するものの、過呼吸に伴うICの減少は抑制されず、動的肺過膨張を抑制出来なかった。これは抗コリン薬と比較して $\beta 2$ 刺激薬がより末梢の気道を拡張させる作用に起因するものと思われ、動的肺過膨張に対して、 $\beta 2$ 刺激薬の有用性を示唆するものである。

《粘液産生亢進・のメカニズム》

気道上皮は気管・気管支内腔と気道との間に存在する多種類の細胞で構成される組織であり、気道表面の水分量や粘液成分の調節、粘液分泌および線毛運動からなる気道クリアランスによって外界からの病原体や煙草などの有害物質に対するバリアーとして重要な生体防御システムを形成している。しかし、気道粘液過剰産生は気道のクリアランスを逆に悪化させ、換気およびガス交換障害をきたし、COPDにおいては生命に関わる重症病態を招来しうるが、近年これら疾患の炎症惹起、気道粘液過剰産生や杯細胞過形成においてIL-13が重要な役割を果たしていることが示唆されている。また気道上皮の Cl^- チャンネルを介した Cl^- のトランスポートを制御する蛋

白である Ca^{2+} activated chloride channel (CLCA) familyの気道粘液過剰産生における役割が注目されている。このCLCAファミリーの一つであるCLCA1は大腸・小腸・胃といった消化管のみならず、気管支に広く分布し、粘液の分泌や気道過敏性亢進に関与していることが示唆されている。以前に、我々はCLCA1がCOPD患者の気道上皮に発現し、気道上皮杯細胞過形成および粘液産生亢進に関与していることを報告した。今回我々は培養正常ヒト気道上皮細胞において、IL-13刺激がMUC5ACと共にCLCA1発現のinducerとなり、杯細胞過形成に関与するかを検討した。肺葉切除を受けた患者切除肺から得られたヒト正常気道上皮細胞を気相培養し、至適濃度下でrecombinant human IL-13で刺激をおこなうと、ヒト正常気道上皮細胞は杯細胞過形成を起こし、MUC5AC発現に遅れてhCLCA1遺伝子および蛋白発現が誘導されることが確認された。MUC5ACおよびhCLCA1蛋白発現はPAS陽性細胞、すなわち杯細胞に一致してみられ、IL-13がMUC5ACおよびhCLCA1の発現を介して粘液細胞の過形成、粘液産生亢進をきたすことが判明した。

《COPDとやせ》

近年、オレキシン、レプチンなどの内分泌ホルモンがCOPDの体重減少に密接に関連していることが報告されている。また、グレリンは成長ホルモン(GH)分泌ペプチドであり、その生理活性には、下垂体からのGH分泌促進以外に、摂食促進、脂肪利用の制限などがあり、血漿グレリン濃度が体重減少を伴う心不全や肺癌で上昇していることが示された。そこで、COPDにおいて、Leptin受容体遺伝子の異常あるいはグレリンのup-regulationがCOPDのやせに関与しているかを検討

した。① Leptin 受容体遺伝子の Gln 223 Arg 多型は、COPD と control 群において有意差を認めず、Leptin 受容体遺伝子の Gln 223 Arg 多型は、日本人においては関与していないことが示された。② グレリンは体重減少群で上昇し、重症度に伴い上昇傾向を示した。呼吸機能では肺過膨張指標との相関を認めた。以上より血漿グレリンは栄養障害に対する代償性機序で上昇していることが示唆された。

《COPD とウイルス感染》

胃壁細胞におけるプロトンポンプ阻害作用を持つランソプラゾールやオメプラゾールのウイルス感染抑制作用について検討した。ランソプラゾールおよびオメプラゾールを培養ヒト気管上皮細胞に作用させると、培養液ライノウイルス量および細胞内ライノウイルス RNA が減少した。細胞接着分子 ICAM-1 および酸性エンドソームが減少したことより、ライノウイルス感染受容体減少とライノウイルス RNA 放出抑制を介して、プロトンポンプ阻害薬がライノウイルス感染抑制効果をもたらすと示唆された。また、培養液炎症性サイトカインも減少することより、プロトンポンプ阻害薬がライノウイルス感染による気道炎症を抑制する可能性も示唆された。

【COPD の成因】

《プロテアーゼ・アンチプロテアーゼ不均衡》

肺気腫の成因としてプロテアーゼ・アンチプロテアーゼ不均衡が想定されているが、肺に存在するプロテアーゼ・アンチプロテアーゼの種類は多く、それぞれの因子の役割は明らかになっていない。本研究では、重症肺気腫患者の肺組織を用い、マイクロアレイ

法により、セリンプロテアーゼ、メタロプロテアーゼ、システインプロテアーゼとそのインヒビター、計 57 の遺伝子発現を検討した。喫煙者と非喫煙者間で発現変化は軽微であったが、気腫肺ではエラスターゼ活性を有する MMP-7, 9, cathepsin K, S の発現が喫煙者肺に比べ亢進していた。主要なインヒビター TIMP-1, 2, cystatin C の発現上昇は軽度であった。重症肺気腫肺において、複数のプロテアーゼの発現が亢進し、プロテアーゼ・アンチプロテアーゼ不均衡が存在する可能性が示唆された。

《炎症性サイトカイン発現》

COPD の病態に炎症性ケモカインが関与していることは知られているが、その主たる産生亢進の起源は明らかではない。手術肺検体から、Laser Capture Microdissection (LCM) 法と RT-PCR 法を用いて末梢気道上皮細胞および肺内マクロファージを取り出し、IL-8, MIP-1 α , MCP-1 の3種類のケモカインの発現を定量した。閉塞性障害あるいは CT 上気腫性病変を有する患者では、肺内マクロファージにおいては差を認められなかったが、末梢気道上皮細胞における IL-8, MIP-1 α , MCP-1 の発現が有意に亢進していたことから、末梢気道上皮における炎症性ケモカインの産生亢進が、COPD の病態に関与している可能性が示唆された。

《喫煙者における肺内 EMMPRIN の発現とその役割》

Extracellular matrix metalloproteinase inducer (EMMPRIN) / basigin は 27kDa の糖蛋白で、間葉系細胞に MMP-1, -2, -3 など誘導することから、COPD における役割を検討した。喫煙者肺、肺気腫病変においては、集積した肺胞マクロファージ、細気管支上皮、気管支腺に、強

陽性に染色された。BAL 液中の EMMPRIN 濃度は、現在喫煙中の者では肺気腫病変の有無に関わらず、非喫煙者、および禁煙者に比べ高値を示したが、喫煙者肺において早期気腫病変の有無では差が認められなかった。

《COPD と細胞老化》

これまでの研究成績から肺気腫患者の肺胞壁ではアポトーシスによる細胞死と細胞増殖が生じていることが判明した。今回は、喫煙による細胞老化が肺胞壁における細胞死と増殖の不均衡の原因になるのではないかと考えて検討した。II 型肺胞上皮様 (A549) 細胞と正常ヒト肺胞上皮細胞にタバコ煙濃縮液を曝露すると senescence-associated (SA) β -galactosidase、細胞の巨大・扁平化、リソゾームの増加、細胞周期停止などの老化変化がもたらされた。またマウスにタバコ煙を曝露すると SA β -galactosidase 陽性の II 型上皮細胞がみられた。さらにヒト肺組織を用いた研究では肺気腫患者と喫煙者では非喫煙者に比べて II 型肺胞上皮細胞の p16 蛋白の発現が有意に増加していた。以上の結果から喫煙刺激は細胞老化を誘導することにより、肺胞壁細胞の消失を促進する可能性が示唆された。

《肺気腫モデル》

肺気腫を自然発症する Klotho マウスの肺気腫病変は、成因は不明であるものの、病理標本において気腔の分布にフラクタル性が存在したことは、このモデルマウス肺がヒトの肺気腫と同様な変化を呈し、肺気腫の形態学的モデルとしては適当であることを支持すると考えられ、今後同一系における加齢変化、機能変化を検討していく。自然経過にて肺胞破壊のない気腔拡大を来した老化肺モデルマウスとなりうることで知られる老化促進モデ

ルマウス (SAM: senescence accelerated mouse、SAMP1 ストレイン) を用い、8 週間のタバコ煙曝露実験をおこなったところ、正常加齢を示す対照 SAMR1 マウスに比して平均肺胞径、肺胞破壊指数の増加を認め、肺気腫モデル動物となり得ることが示唆された。また、抗酸化物質であるリコピンを投与しながら同様のタバコ煙曝露を行うと肺胞破壊と気腔拡大が抑制され、タバコ煙による肺気腫発生にオキシダント・アンチオキシダント不均衡の関与が示唆された。

【COPD と喫煙感受性】

《TNF- α および VEGF 遺伝子多型》

炎症論から考慮した時の COPD 発症機序の一つとして、TNF- α の産生亢進が挙げられる。また、肺胞構造の維持に必要な VEGF の産生低下は、アポトーシス論から考慮した時の COPD 発症機序の一つとして挙げられる。そこで、喫煙歴のある COPD 症例を対象として、TNF- α 遺伝子プロモーター領域 -308 の遺伝子多型と VEGF 遺伝子 3' -非翻訳領域 936 の遺伝子多型を検討した。TNF- α の産生能が高いことが示唆されている TNF-2 遺伝子は、27.4% (29/106) の症例に認めた。血漿 VEGF の低値を伴うことが示唆されている VEGF 936*2 遺伝子は、38.9% (44/113) の症例に認めた。これら遺伝子多型の合併は、8.5% (9/106) に認めた。合併例の中で、胸部 CT にて LAA の程度を検索しえた症例では、若年発症で LAA の程度が強く、閉塞性換気障害の程度も強い症例であった。COPD 症例における SNP の重なりは、COPD の早期発症、重症化に関与している可能性が示唆された。

《オキシゲナーゼ 1 遺伝子多型》

日本人の肺気腫患者では GT 反復配

列数の長い遺伝子多型性の割合が高いこと、本遺伝子多型はヘムオキシゲナーゼ-1の遺伝子発現を抑制し、オキシダントによる細胞傷害が起こりやすくなることを報告した。本年度はCT上における低吸収領域の程度が軽いかあるいは低吸収領域の認められないCOPDにおけるヘムオキシゲナーゼ-1の遺伝子解析を行った。ヘムオキシゲナーゼ-1遺伝子発現を抑制する長いGT反復配列を有する割合はCT上で低吸収領域の軽いかあるいは認めない慢性閉塞性肺疾患患者とCOPDのない喫煙者の間で違いを認めなかった。ヘムオキシゲナーゼ-1の遺伝子多型性はLAAの軽いかあるいはLAAの認められないCOPDの発症と関係のないことが示唆された。

2. LAMに関する共同研究

【LAMの実態調査】

肺リンパ脈管筋腫症 (pulmonary lymphangiomyomatosis, LAM) は妊娠可能年齢の女性に好発する稀な疾患で、平滑筋様細胞 (LAM細胞) が肺やリンパ管等で増殖し、肺では多発性のう胞を発生させる。自然気胸を反復することが多く、進行すると呼吸不全に陥るが、現在のところ有効な治療法は確立されていない。本邦においても肺移植適応疾患の一つとしてLAMに対する認識が高まってきているものの、LAMの実態は不明であり、全国的・体系的な調査研究が待たれている。このような現状を踏まえ、LAMが今年度から厚生労働省、特定疾患対策研究事業の難治性疾患克服研究事業の対象疾患に指定され、呼吸不全に関する調査研究班において平成15年5月よりLAMの全国疫学調査を開始した。本報告では平成15年12月現在での中間集計と今後の課題について検討を行

った。平成15年5月15日付けで全国200床以上の1882病院(精神病院を除く)に葉書による一次調査を行った。平成15年8月までに回答のあった747施設中、LAM患者の診察歴があり、より詳細なアンケート調査が可能と返答のあった144施設を対象に二次調査を行ない、平成15年12月8日までに69施設(48%)より142症例(重複を除く)の回答が寄せられた。うち病理診断の得られている118症例を対象とし、sporadic LAM(101例)とTSC-LAM(17例)に分け、それぞれについて調査票の各事項についての集計を行った。30歳前後を中心とした女性に発症し、進行する呼吸不全により発症から平均8.6年で半数に酸素療法が必要となる現状などが明らかとなった。今後、初発症状や呼吸機能検査所見など予想される予後因子の検討、ホルモン療法や気胸に対する治療と予後との関係、急速に進行する症例と比較的安定した症例の有無、またそれに関連する因子について検討を加えたい。

《LAM患者団体》

海外では米国のLAM foundationが中心となり各国のLAM患者団体間の交流が開始され、本邦でも2003年4月に患者団体(J-LAM)が組織された。更に稀少肺疾患の国際研究協力体制も整備されつつある。我々は最近、患者を交えた勉強会を行い、前後して患者の質問、要望を調査し対応した。患者の質問は妊娠、出産、ホルモン療法など実生活にかかわるものも多かった。要望の中で重要なものは標準的な診断治療管理法(ガイドライン)の確立、医療費補助などがあった。

《LAMと肥満細胞》

肺リンパ脈管筋腫症(LAM)における肺の組織学的検討において、LAM細胞の増殖部位に一致して、basic

fibroblast growth factor (bFGF)を
発現した chymase 陰性のマスト細胞が
著増し、マスト細胞が LAM の病態形成
に関与している可能性が示唆された。
(肺リンパ脈管筋腫症におけるマスト
細胞の役割)

3. 肥満低換気症候群を含む SAHS に 関する共同研究

閉塞性睡眠時無呼吸低換気症候群
(obstructive sleep apnea hypopnea
syndrome:OSAHS)により生じる日中の
過眠傾向は、OSAS 関連高血圧、脳・心
血管障害などの生活習慣病発症によ
る医療費の損失とともに、作業ミスや
自動車事故などのため、社会生活にと
って重要な問題である

【睡眠呼吸障害のスクリーニングツ ール開発に向けての試み】

睡眠時無呼吸症候群を中心とした
睡眠呼吸障害(SDB)は、QOL 低下や事故
など個人的・社会的影響が大きく、さ
らに循環器系疾患の発生リスクの面
から二次予防が必要とされる疾患で
ある。SDB は、効果の高い治療が確立
されているにもかかわらず、積極的に
診断されている患者は少ない。SDB の
診断のゴールドスタンダードである
終夜ポリソムノグラフィー(PSG)検査
は、時間とコストがかかる。代替の診
断方法として簡易睡眠時検査が実施
されているが、どちらの検査も時間
的・経済的な負担が大きく、健診な
どに用いるには不向きである。その
ため、本研究では患者の背景情報や
簡易に測定できる指標を用いてSDB
のスクリーニングツールの開発を試
みた。スクリーニング式の作成につ
いては、変数選択後、選択された変
数を説明変数、SDB の有無を結果
変数としたロジスティックモデルを
用いた。また、ROC 曲線により性能
を検討した。変数選択の

結果残った変数は臨床的に重要な
変数とした性、年齢、BMI、鼾、血
圧と日中の眠気の主観的尺度である
ESSであった。

【OSAHS と交通事故】

睡眠障害、特に睡眠呼吸障害は交
通事故発生の一因となることが、平
成の 2.26 事件(平成 15 年 2 月 26
日の新幹線運転手の居眠り事故が
睡眠時無呼吸症候群 Sleep Apnea
Syndrome; SAS によるものである
ことが判明した事件)でさらにク
ローズアップされた。SAS は日本
において交通事故の一因として注
目されてはいるが、睡眠呼吸障害
の中の一部にすぎない。しかし、
SAS は適切な管理により、傾眠の
改善・QOL の改善が認められ、
治療可能な疾患の一つである。
欧米の睡眠障害に関する委員会
の見解では、SAS における交通
事故の発生を現在の客観的な指標
で予測するのは困難といわれている。
日本では、愛知医大の塩見らの
グループが SAS における交通事
故の発生に関して報告しているが、
日本における実態は必ずしも明
らかでない。そこで、われわれの
施設において診断した SAS 症例
において、交通事故発生に
関与する危険因子を解析した。
PSG にて診断し、運転免許を
保持している 346 例の OSAHS、
男性 327 例、女性 19 例、平均
年齢:49 歳、無呼吸低呼吸指数
(AHI):37.2、BMI:29.6 の症例
を対象とした。交通事故経験者は
52 例(15%)であった。AHI の
増加に伴い、傾眠の指標の一つ
である Epworth Sleepiness Scale
(ESS)の増加がみられたが、
AHI の増加は交通事故の発生率
増加とは相関しなかった。OSAHS
における交通事故発生に
関与する危険因子を、ESS・AHI
等の客観的指標から推測するのは
困難であったが、ESS の異常高
値、年齢

で 30 歳代、高炭酸ガス血症は危険因子になりうることが示唆された。

【OSAHS における眠気の評価】

患者の自覚的な眠気の評価する方法として ESS が用いられることが多いが、同程度の OSAHS が存在しても治療前の ESS の点数にはバラツキが存在し、治療後に初めて治療前の症状に気づく患者もみられる。他覚的な眠気の評価法としては、多回睡眠潜時検査 (multiple sleep latency test:MSLT) が用いられることが多いが、ESS と MSLT の間に有意な相関を認めるも、相関係数の値は大きくなく、統計学的または臨床的に関連がみられないとの報告もみられる。重症 OSAHS 患者の半数はアルコールを飲用したコントロール被検者に対して有意に判断力が劣っているとの報告があり、治療前後で自己の眠気に対する response shift がみられる可能性がある。今回の検討では、OSAHS 患者の経鼻持続気道陽圧 (nasal continuous positive airway pressure : nCPAP) 療法前後において、日中の過眠の指標である ESS は明らかに低下した。しかし、nCPAP 治療前の過眠傾向を自覚的に認めなかった群において、治療後初めて治療前の状態が過眠傾向であったことを認識した数は有意であり、response shift が認められた。OSAHS における日中の過度の眠気は重要な問題であり、response shift を考慮した評価が必要である

【日本人の OSAHS 患者の特徴】

OSAHS は、睡眠中の上気道閉塞がその基本的病態生理であり、上気道の形態と機能の異常が複雑にからみ合って睡眠時の上気道閉塞 (閉塞型無呼吸) が出現すると考えられており、中

でも肥満は最も重要なリスクファクターと考えられている。欧米の OSAHS 患者における肥満の合併は極めて高率である。一方、日本人の OSAHS 患者は欧米に比し肥満度は一般的に軽く、比較的重症例でも約 1/4 は非肥満 (BMI < 25 kg/m²) であるとされている。一方、OSAHS 患者では頭蓋顔面形態が健常者と明らかに異なり、これらが OSAHS 発症のリスクファクターとして重要であることが報告されており、アジア人種は明らかに白人種よりも顔面形態上の骨性因子 (hard tissue components) 及び軟性因子 (soft tissue components) が異なっていると報告されている。我々は、重症の OSAHS 患者の Cephalometry を検討し健常者と比較するとともに、患者間の重症度を一致させ、肥満度別に検討を試みた。非肥満と軽度肥満患者の骨性形態は健常者と明らかに異なっていた。重度肥満患者は軟性形態が健常者、非肥満患者と有意に異なっていた。以上より、非肥満重症 OSAHS 患者の顔面形態は明らかに健常者と異なり、特に骨性の顔面形態が OSAHS の発症に関与すると考えられた。

【OSAHS と合併症について】

《SAS と生活習慣病》

OSAHS 患者では脳・心血管疾患による死亡のリスクが増大しており、nCPAP 療法により予後が改善することが知られている。近年の研究により OSAHS は高血圧、高脂血症、耐糖能異常、肝機能障害、心不全、心筋梗塞と密接に関連することが示されており、生活習慣病の重要な危険因子であることが示唆されている。そこで、一泊人間ドックを受けた男性 824 人から無作為に抽出した 30 歳から 76 歳の 207 人を対象とし、簡易型睡眠ポリソムノ

グラフ検査 (Portable II) を用いて夜間の睡眠呼吸障害について調査した。全体の 71% に AHI > 5 の異常を認め、 $15 \leq \text{AHI}$ 以上の中等症以上が 29% に認められた。中等症以上の SDB では BMI ≥ 25 の肥満、高血圧および高コレステロール血症の有病率は正常群に比べ、有意に頻度が高かった。また、収縮期・拡張期血圧、血中コレステロール値、空腹時血糖、HbA1c の値は正常群に比し、有意に高値であった。SDB は本邦でも高い有病率を示し、本邦の SDB には肥満以外の要素の関与が考えられた。SDB 重症化するにつれて高血圧をはじめ高コレステロール血症、耐糖能異常など生活習慣病と大きな関わりをもつことが示された。

《交感神経機能と OSAHS》

心電図の全誘導の QT 間隔の最大値と最小値の差は QT dispersion と呼ばれ、corrected QT dispersion (QTcD) は動脈血ガスの変化や交感神経系の緊張により高値となる。この QTcD が 60 ms 以上の高値であることが心疾患死の独立した危険因子であることが示されている。そこで、OSAHS と QTcD の関連に関して検討をおこなった。OSAHS 患者において、QTcD は睡眠中に高値を示し、無呼吸・低呼吸の重症度および睡眠中の低酸素血症と相関し、nCPAP 療法により睡眠中の QTcD は低下した。また、

^{123}I -metaiodobenzylguanidine (MIBG) 心筋シンチの washout rate は低下を示し、心臓交感神経活動の亢進を示した。心疾患を合併していない OSAHS 患者であっても、OSAHS が QTcD 高値で示される心筋の電氣的不安定性を夜間に引き起こし、心臓交感神経活動の亢進をきたす。その電氣的不安定性および心臓交感神経活動の亢進が nCPAP 療法で改善することが示された。

《OSAHS と動脈硬化》

OSAHS 患者では、動脈硬化病変を背景とした脳血管障害や虚血性心疾患を高頻度に合併し、予後に重大な影響を及ぼす。近年、Interleukin (IL)-1 や tumor necrosis factor- α (TNF- α) などの炎症性サイトカインや接着分子、細胞外マトリックス蛋白分解酵素である matrix metalloproteinases (MMPs) などの動脈硬化病変形成への関与が解明されつつある。さらに脂肪細胞由来のアディポサイトカインは糖・脂質代謝異常や高血圧、動脈硬化の発症・進展に深く関わっていることが明らかにされている。特にアディポネクチン (adiponectin: ADPN) は抗動脈硬化作用を持ち、血中濃度の低下と冠動脈疾患との関連が報告されている。そこで、OSAHS 患者においてこれら動脈硬化関連因子が関与しているかについて検討した。重症 OSAHS 患者では睡眠後、末梢血単球からの TNF- α 産生能は亢進し、血漿 ADPN は低下を示した。この血漿 ADPN の低下は接着分子の発現亢進と相関していた。以上より、OSAHS 患者においては、夜間低酸素/再灌流ストレスが TNF- α の産生亢進と ADPN の低下をきたし、血管内皮細胞での接着分子の発現を介して動脈硬化病変の形成に関与している可能性が示唆された。

【睡眠呼吸障害と加齢、肥満】

加齢は、睡眠中枢の老化・上気道支持筋力の低下などにより、睡眠呼吸障害の増悪原因になる。一方、肥満は機能的 (液性因子等) にも器質的 (上気道開存性低下) にも睡眠呼吸障害に影響しうる。そこで、肥満が加齢により睡眠呼吸障害にどのような影響を与えるのかを検討した。PSG にて AHI ≥ 5 の定義を満たす SHAS 309 症例を、年

齢（老年者 ≥ 65 歳、生産年齢者 < 65 歳）と性別（男女）により 4 群に分類した。加齢の影響を、1. 加齢と BMI、2. 加齢と AHI、3. 加齢による BMI と体内脂肪分布、4. 加齢による BMI の睡眠呼吸障害に与える影響の観点から検討した。受診した患者は 50 歳代をピークに加齢に伴い減少した。BMI > 30 の肥満症例は、生産年齢者に多く認め、AHI > 50 の重症例も生産年齢者に多く認めた。BMI と体内脂肪分布の相関は、内臓脂肪よりも皮下脂肪との間で、年齢に関係なく強く認めた。一方、老年男性では生産年齢男性と比較して、同じ BMI に対して内臓脂肪の蓄積を認めた。SAHS 老年者では、BMI により評価した肥満の程度は軽度であり、AHI で評価した睡眠呼吸障害の程度も軽度であった。SAHS 老年者における内臓脂肪蓄積は、睡眠呼吸障害の程度とは別に、心血管系イベントとも関係しうる可能性があり、老年者では、AHI のみでの重症度判定では評価しえない部分があることが示唆された。

4. 原発性肺高血圧症、慢性肺血栓塞栓症に関する共同研究

【PPH と遺伝子変異】

原発性肺高血圧症（PPH）はこれまで発症頻度は極めて希であるが、原因不明で予後不良の疾患として知られている。1997 年、家族性 PPH 例には 2q31-32 染色体上の遺伝子に変異が存在し、2000 年にはこれが Bone Morphogenetic Protein Receptor 2（BMPR2）遺伝子であることが報告された。しかし、BMPR2 遺伝子変異が PPH に特異的所見か否か、本邦 PPH 例の発症、さらには肺動脈肺高血圧症の発症にどのように関与しているかは明らかでなく、また他の PPH 関連遺伝子変異の有無についての検討も無い。そこ

で我々は肺動脈肺高血圧症 69 例を対象に、肺高血圧症の発症に関連があると報告されている Bone Morphogenetic Protein Receptor 2（BMPR2）及び Activin Receptor Like Kinase 1（ALK1）遺伝子の変異の有無を検討した。肺動脈肺高血圧症中の原発性肺高血圧症（PPH）については 45 例中 21 例（47%）に BMPR2 の遺伝子変異が検出された。また特に家族性 PPH と診断されている 5 家系 6 例については全例に BMPR2 遺伝子変異の存在が確認された。一方、膠原病性肺高血圧症、先天性心疾患合併肺高血圧症、肝疾患合併肺高血圧症などの二次性肺動脈肺高血圧症 24 例中では 1 例の BMPR2 遺伝子変異も発見されなかった。ALK1 遺伝子については PPH 45 例中 2 例（4%）に変異が発見されたが、二次性肺動脈肺高血圧症については ALK1 遺伝子の変異は認められなかった。以上を総合すると肺動脈肺高血圧症中の PPH にのみ 45 例中 23 例（51%）と高頻度に何らかの遺伝子変異が確認され、PPH の発症にはこれらの遺伝子変異が強く関与している可能性が示唆された。

【PPH における併用療法の可能性】

Epoprostenol (PGI₂) 長期投与によって PPH 患者の長期 QOL と生命予後が改善してきているものの未だ不十分である。肺高血圧症に対する併用療法の有効性は動物実験での報告が散見される。しかし、臨床での証明には困難を伴う。今回我々は Epoprostenol を慢性投与している PPH 患者 10 人において、心臓カテーテルによる血行動態モニター下に、一酸化窒素 (NO) を 10 分間吸入させ、その前後での血行動態の変化を測定し、一酸化窒素の急性の付加的効果を評価した。Epoprostenol を慢性投与している原発性肺高血圧

症患者 10 人において、心臓カテーテルによる血行動態モニター下に、一酸化窒素を 10 分間吸入させ、その前後での血行動態の変化を測定し、一酸化窒素の急性の付加的効果を評価した。Epoprostenol と一酸化窒素の併用療法は原発性肺高血圧症の患者の血行動態において Epoprostenol 単独投与に比べ、平均肺動脈圧、平均右房圧、肺血管抵抗を有意に低下させることを示した。

【慢性肺血栓塞栓症の血栓部位と手術成績】

慢性肺血栓塞栓症（肺高血圧型）に対する肺血栓内膜摘除術は、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本研究班より示された。手術アプローチ可能か否かの判断が重要であるが、血栓部位の診断は必ずしも容易とはいえず、昨年本研究班で、血栓部位による病型分類を報告した。今回、本邦手術症例（胸骨正中切開法）65 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。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）、および昨年報告した 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、ただし血栓が主肺動脈に局在し、各葉と不連続の場合は、各葉ごとに 2 以下の score とする）を用いた。本邦例の central disease score は平均 1.8 と UCSD (University of California at San Diego) の 2.5 に

比して低く、より末梢血栓例が多かった。手術関連死亡（12 例 18.5%）は肺血管抵抗高値と関連したが、central disease score が 0-1、central score<1.8 の末梢型の症例では、死亡例が多かった。

【慢性肺血栓塞栓症と遺伝子多型】

アンギオテンシン変換酵素（ACE）遺伝子のイントロン 16 には 287 塩基の nonsense DNA domain の Insertion / Deletion による 3 つの多型（II, ID, DD）が存在する。DD genotype において血中 ACE 濃度および ACE 活性の上昇が認められ、高血圧や心筋症、虚血性心疾患など多くの心血管系疾患との関連が報告されている。また、PPH では DD genotype が肺高血圧症に対して代償的、抑性的に作用しているとの報告もみられる。本研究では ACE 遺伝子多型と慢性肺血栓塞栓症（肺高血圧型）患者（CTEPH）の病態、予後との関連について検討するため、CTEPH 90 名および健康成人 97 名について、ACE 遺伝子多型における genotype の頻度を比較した。CTEPH 群と対照群での genotype の頻度に差は見られなかったが、CTEPH 群内科治療例では、DD genotype は予後不良な傾向を示し、特に、中枢血栓例で顕著であった。CTEPH の予後因子として、ACE の I/D 多型が関与することが示唆された。

D. 考案

本年度の研究課題に対する考案を以下の 4 項目に大別して報告する。今年度の研究により、さらに今後の研究の方向性が明らかとなったが、項目別に今後の研究を展望する。

1. 若年性肺気腫を含む COPD に関する共同研究

《COPD の phenotype》

慢性閉塞性肺疾患 (COPD) は、形態学的にも病態学的にも単一では無く、多様性に富んだ疾患である。形態学的には、気腫性病変がない気道病変型 (17.3%)、気管支拡張や気管支壁肥厚といった気道病変がなく、気腫性病変のみを示す肺気腫型 (53.0%)、気管支拡張や気管支壁肥厚といった気道病変と気腫性病変を併せ持つ混合型 (25.6%)、気腫性病変に肺野の線維化を伴う線維症合併型 (4.2%) の4つの phenotype が存在し、気道病変型では体重減少を示す患者が少ないこと、喫煙歴のない症例が多く、喫煙以外の要因も考えられること、混合型を含め、気道病変を有する群では、アレルギーや喘息様の症状、好酸球性の気道炎症を有する例が多く、気管支拡張薬やステロイドに対する可逆性がある程度みられることといった各々の特徴が示された。男女差に関しては、女性では少ない喫煙量で COPD が発症し、喫煙感受性の存在が示唆されるが、禁煙後の1秒量の経年的減少量や予後に差はみられないこと、女性 COPD には非喫煙例が多く、家庭内の間接喫煙暴露や喫煙以外の原因の可能性が考えられること、線維症合併型は男性で特徴的にみられことなどが示された。若年発症の要因としては、喫煙開始年齢が低いこと、家庭内の間接喫煙曝露歴が多いことに加えて喫煙感受性の亢進が考えられた。また、特徴としてほとんどが肺気腫型であり、ステロイドに対する反応性が悪く、5年生存率は60.1%と良好だが、約56歳でHOTが必要となり、ADLは低く社会的、経済的負担は最も大きい。HOT導入後の平均生存期間が約5.9年と短命で決して予後良好とは考えにくいことが示唆された。以上のように、COPDには種々の

phenotype が存在し、病態や治療を考える上でこの多様性を考慮する必要がある。

《COPD・肺気腫の早期発見》

わが国を含め、世界的に COPD の有病率は増加しており、早期発見、早期禁煙指導が急務と考えられる。COPD の診断としてはスパイロメトリーがゴールドスタンダードであるが、肺気腫の早期診断には胸部 HRCT が最も優れている。わが国では低 X 線量スクリーニング CT による肺癌検診や人間ドックが普及しており、これを活用することは一石二鳥である。今回の検討において、COPD と診断された者が 2.1%であったのに対して、視覚的評価にて肺気腫病変を認めた者は 10.9%と非常に高率で、しかもほとんどが自覚症状を示さず、早期診断の有用性は一目瞭然である。しかし、COPD と診断された者で、気腫病変のない気道病変型も存在し、スパイロメトリーも重要な早期診断のツールであり、両者を同時に併用することが重要である。しかしながら、検診のフィルムを全て人の目でみることは大変な作業であり、自動解析が必要である。今回の自動解析では早期の気腫病変の検出には感度は低いですが、気腫病変の程度を 25%以上にすると感度はかなり向上する。いずれにしてもさらなる検討とソフトの開発が必要である。また今後同一患者において HRCT を施行し、比較検討する必要がある。

《在宅人工呼吸療法の現状》

在宅人工呼吸療法のアンケート調査により、療養者を取り巻く環境が改善されつつあるが、介護力などの在宅ケア資源 (質・量) の不足、介護保険の利用による改善が乏しいなどの問題点が明らかになった。HNV 症例数、特に NPPV 症例数は、全国的にみても

急増傾向にある。今回は近畿中央病院の患者が対象であったが、都市周辺部や、農村、山間部、地域によって、現状は大きく異なると考えられる。今後は、全国規模でアンケート調査をおこなうと共に、客観的な効果・QOLの検証、介護保険の利用状況および導入基準についての検討が必要であると思われる。

《COPDの病態生理》

COPD患者における運動時の息切れの原因は多元的であるが、中でも労作時に生じる動的肺過膨張は、労作時息切れおよび運動耐容能と密接に関係していることが報告されている。今回の検討においても過呼吸法および運動負荷に伴い動的肺過膨張が生じることを確認した。この動的肺過膨張は気道の機械的刺激受容器からの感覚入力に反応して呼気時の力学的平衡に達する前に吸気が開始されることに起因するが、肺気腫に伴う肺弾性収縮力の低下および末梢気道病変による末梢気道の虚脱し易さとも関連すると考えられる。今回、動的肺過膨張は $\beta 2$ 刺激薬吸入で有意に抑制されたが、抗コリン薬吸入では最大吸気量(IC)の有意な増加を来たし、肺過膨張は軽減するものの、過呼吸に伴うICの減少は抑制されず、動的肺過膨張を抑制出来なかった。これは抗コリン薬と比較して $\beta 2$ 刺激薬がより末梢の気道を拡張させる作用に起因するものと思われ、動的肺過膨張に対しては $\beta 2$ 刺激薬がより有用と考えられるが、抗コリン薬はbaselineの肺過膨張を軽減させることが示され、両者の併用効果が期待される。

気道粘液過剰産生は気道のクリアランスを逆に悪化させ、換気およびガス交換障害をきたし、COPDにおいては生命に関わる重症病態を招来しうる。

我々は以前CLCA1がCOPD患者の気道上皮に発現し、気道上皮杯細胞過形成および粘液産生亢進に関与していることを報告した。今回我々は培養正常ヒト気道上皮細胞において、IL-13がMUC5ACおよびhCLCA1の発現を介して粘液細胞の過形成、粘液産生亢進をきたすことを示し、MUC5ACと共にCLCA1がCOPDの病態に重要に関与していることは間違いないものと思われる。また、IL-13は杯細胞化生および気道粘液過剰産生に加え、線毛の変性による気道クリアランス低下も関与していることが示唆された。IL-13刺激によりMUC5AC発現に遅れてhCLCA1が発現することから、発現のpathwayが異なる可能性があり、IL-4、IL-9などのほかのサイトカインや上皮成長因子受容体(EGFR)を含め、IL-13によるMUC5ACおよびhCLCA1発現の経路がどの受容体を介し、どのような経路で起こるのかを解明することは今後の検討課題である。

《COPDとやせ》

日本におけるCOPDの特徴の一つは、やせである。全身性疾患であるCOPDにおいて、呼吸器悪液質と呼ばれるこの体重減少は肺機能とは独立した予後決定要因の一つである。この体重減少には、食事摂取量の減少、代謝の亢進、何らかのサイトカイン(TNF- α 、IL-6)などが「やせ」と関係しているとも考えられているが、必ずしも明らかにはされていない。近年、オレキシン、レプチンなどの内分泌ホルモンがCOPDの体重減少に密接に関与していることが報告されている。Zucker *fa/fa* ラットにおけるLEPR遺伝子変異から46アミノ酸上流にある、レプチン受容体(LEPR)のGln223Arg遺伝子多型は、体組織組成・エネルギー消費に影響しうると考えられている。し

しかし、今回の検討では COPD 症例における体重減少には関係していない、あるいは、レプシンないしは LEPR 遺伝子多型の機能的変化は、機能的には有意ではないことが示唆された。おそらく、別の遺伝子変異が、COPD における「やせ」と関係していると思われる。また、グレリンは摂食促進、脂肪利用の制限などがあり、やせに対して代償性に作用している可能性がある。体重減少を示す COPD では重症度に伴い TNF- α 、IL-6 およびグレリンは上昇し、肺過膨張指標との相関を認めた。以上より COPD の cachexia に対し代償性に胃組織よりグレリンが分泌された可能性が考えられた。

今回、血漿グレリンは肺の過膨張の指標となる%RV および RV/TLC との間に有意な正の相関を認めた。COPD 患者では食事摂取量の低下の一因として肺過膨張による腹部圧迫がいわれている。従って、血漿グレリンの上昇は肺の過膨張による食事摂取量の低下を反映している可能性が考えられる。

《COPD とウイルス感染》

COPD はウイルス感染が引き金になって急性増悪し、呼吸不全をきたすことが多い。ライノウイルス、インフルエンザウイルス、RS ウイルスなどが同定され、二次性の細菌感染が更に症状を悪化させる。ウイルス感染は気道上皮の剥離脱落や気道壁の浮腫を介して気道内腔を狭窄すると言われている。また、炎症性サイトカイン、ヒスタミンやキニンが気道炎症や気管支平滑筋収縮、喀痰分泌を生じて気流障害を促すと考えられている。また、ムチン合成は気道炎症で増加し、ライノウイルス感染時の増加が指摘されている。私たちはライノウイルス感染受容体である ICAM-1 の発現抑制やライノウイルス RNA 細胞内放出の場である酸性

エンドゾーム減少を通じたライノウイルス感染抑制薬を探求してきた。その結果、グルココルチコイドが ICAM-1 減少を介して、また、エリスロマイシンが ICAM-1 減少と酸性エンドゾーム減少を介してライノウイルス感染抑制効果を有すると報告してきた。今回、プロトンポンプ阻害剤であるランソプラゾールおよびオメプラゾールが培養液中ライノウイルス量および細胞内ライノウイルス RNA を減少させ、細胞接着分子 ICAM-1 および酸性エンドゾームが減少したことより、ライノウイルス感染受容体減少とライノウイルス RNA 放出抑制を介して、プロトンポンプ阻害薬がライノウイルス感染抑制効果をもたらすと示唆された。また、培養液炎症性サイトカインも減少することより、プロトンポンプ阻害薬がライノウイルス感染による気道炎症を抑制する可能性も示唆された。ランソプラゾールやオメプラゾールは胃上皮細胞や白血球細胞における ICAM-1 の発現を抑制することが報告されている。また、オメプラゾールがエンドゾームの酸性化に関与する H⁺-ATPase を腎臓尿細管上皮で抑制することも報告されている。したがって、H⁺-K⁺ATPase 抑制以外にもプロトン抑制作用がランソプラゾールに存在して、今回の結果に関与した可能性がある。

《COPD の成因》

COPD の病因として、外因と内因が考えられる。外因は、喫煙とか環境要因である。一方、内因は遺伝的素因である。さらに、外因と内因の相互作用が COPD の発症にはより重要と思われる。中でも、喫煙は最も重要な外因であり、COPD 患者の 80%以上は喫煙者ないしは既喫煙者である。しかし、喫煙者の全てが COPD、肺気腫になるわけではない。