

COPDの発症機序解明には、遺伝的な分子生物学的なアプローチが必要になる。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、本研究の結果より、多くのプロテアーゼ・アンチプロテアーゼ遺伝子の発現が喫煙者肺で非喫煙者肺よりも亢進しており、肺気腫肺においてはさらに亢進している傾向を認めた。発現増強を認めた遺伝子数、発現増加の程度はプロテアーゼでアンチプロテアーゼよりも顕著であった。このことは直ちにプロテアーゼ・アンチプロテアーゼ不均衡の存在を示唆する所見ではないが、少なくとも進行した肺気腫肺においても、プロテアーゼ遺伝子の発現亢進とこれに伴うアンチプロテアーゼ遺伝子の増強が継続していることが示された。

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。我々は以前よりLaser Capture Microdissection (LCM)法とRT-PCR法を用いて細胞レベルでの検討をおこなってきた。今回、閉塞性障害あるいはCT上気腫性病変を有する患者では、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、これら炎症性ケモカインが、COPDの病態に関与している可能性が示唆された。今回の検討で、肺におけるケモカインの制御は気道上皮や肺マクロファージなど個々の細胞において一様でないこと、慢性喫煙のみでは、気道上皮や肺マクロファージでのケモカイン発現を亢進させないこと、COPDに進展した患者ではこれらのケモカイン発現亢進は、禁煙後も持続していること、IL-8, MCP-1が両者とも発現亢進していることから、COPD発症において両者の役割がそれぞれ存在

するであろうことが示唆された。気道上皮は長期の喫煙曝露により形態学的変化を起こす。よって今後は、気道上皮細胞が分子生物学的にどのように形質変化し、COPDに進展するかについても着目して検討していく必要がある。

Extracellular matrix metalloproteinase inducer (EMMPRIN)/ basiginは27kDaの糖蛋白で、in vitroにおいてmatrix metaroprotease (MMP)-1,2,3,9および14を誘導すること、MMP発現誘導以外にも細胞の分化、組織の発生、再生に関する重要な役割があると推測されていることから、COPDにおける役割が想定された。しかし、BAL液中のEMMPRIN濃度は、現在喫煙中の者では非喫煙者、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。喫煙者肺において、EMMPRIN/basiginの主な産生細胞は細気管支上皮細胞、肺泡マクロファージと考えられる。肺泡マクロファージにおけるEMMPRIN/basigin発現量に統計学的有意差はなかったが、喫煙者においては肺泡マクロファージの数自体が増加することを考慮すると、BAL液中のEMMPRIN/basigin増加に貢献していると考えられる。また、慢性炎症における気道再生上皮に発現が亢進しており、肺における役割については未知の部分が多いが、生理的、病的な状況においてMMP発現を誘導している可能性がある。

細胞老化とは、いかなる増殖刺激によっても細胞がもはや増殖しえない状態と定義されている。本研究では、喫煙刺激が肺泡上皮細胞の細胞老化を誘導すること、ヒト喫煙者および肺気腫患者の肺組織では細胞老化が生

じている可能性が示された。本研究では喫煙による直接刺激が肺胞上皮細胞の細胞老化を誘導することが示されたが、肺気腫患者ではそれ以外の機序によっても細胞老化がもたらされる可能性がある。すなわち1) 肺気腫患者の多くは高齢者であることから加齢に伴う細胞周期の回転が蓄積していること、さらに2) 肺気腫患者では肺胞上皮細胞の細胞死と細胞増殖が繰り返されていることから細胞周期の回転が亢進し、その結果としてテロメア長が短縮している可能性が考えられる。したがって喫煙の直接刺激による細胞老化機序 (stress-induced senescence) 以外にもテロメア長の短縮による細胞老化機序 (replicative senescence) が生じている可能性が考えられる。肺胞壁に老化細胞が蓄積すれば、たとえ細胞死により細胞が消失しても細胞増殖による細胞の補填が行われなため、肺胞壁の細胞数が徐々に減少していくものと想定される。かかる肺気腫の発症仮説における細胞老化という概念の導入は、肺気腫が高齢者に好発し、年余をかけて徐々に進行する理由の一端を説明しうる可能性があると考えられる。

《COPD と喫煙感受性》

COPD の発症要因の一部として、遺伝的な喫煙感受性の亢進の基盤の上に、異常な炎症機転が作用するという可能性がある。また、肺胞構造の破壊、修復機転の障害に関して、アポトーシスが関与している可能性がある。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。TNF-2 allele 頻度は肺気腫の視覚的評価 (visual

score, VS) <11 を示す群と比較して、VS>11 を示す群で有意に高値であった。このことは、TNF-2 allele を有する COPD 患者における TNF- α の産生亢進が、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、肺胞構築の破壊に至る可能性を示唆している。TNF- α は、肺傷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 患者における気腫病変の成立に重要な役割を果たしていることが推測される。この結果は TNF-2 allele が、COPD 患者における気腫性変化進展の危険因子である可能性を示唆している。

一方、VEGF936*1/2 の遺伝子多型の頻度が control 群と有意差を認めなかったことより、この遺伝子多型は COPD の発症に関与していないことが示された。この結果は COPD における気腫性変化の進展における VEGF の重要性を否定しているわけではない。COPD の発症要因を、遺伝子多型の点から考えると、single nucleotide polymorphism (SNP) の重なりが、COPD の早期発症、重症化に関与している可能性も考えられる。TNF- α と VEGF 遺伝子多型の合併は、8.5% (9/106) に認め、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ることを認めた。このことより、TNF- α と VEGF 遺伝子多型が重なった時には、機序は明らかではないが、COPD が重症化ないしは早期発症する可能性が示唆された。今後の研究課題として、喫煙などに刺激された VEGF 産生と、それを制御している遺伝子型の関係が解明されれば、COPD のなりやすさ (遺伝的素因) として、VEGF に関連した機序が明

らかにされると考えられる。病態と遺伝子変異との関連を追求する研究により、VEGF 遺伝子配列上の、COPD の気腫病変成立に関与しうる何らかの機能的変異が明らかになることが期待される。

ヘムオキシゲナーゼ-1 は強力な抗酸化作用を有する。一方、ヘムオキシゲナーゼ-1 の遺伝子発現は5 '上流域に存在する GT 反復配列によって制御され、GT 反復配列数は個人によって長さの異なる多型性を有する。本研究班において、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りやすくなることを報告した。つまり、我々は喫煙者における肺気腫発症の遺伝的背景を、オキシダントを消去しにくい喫煙者が肺の傷害を受けやすく、肺気腫を発症しやすいのではないかという仮定を立てて調査・報告してきた。今回、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 の遺伝子解析をおこなったが違いを認めなかった。したがって、ヘムオキシゲナーゼ-1 の遺伝子多型性は LAA の軽いあるいは 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。このような、LAA の軽いあるいは LAA の認められない COPD の発症における別の遺伝的背景について、今後調査・検討の必要がある。

2. LAM に関する共同研究

本疾患は 1940 年前後から散発的に少数例が報告されているが、有病率や罹患率などの正確なデータは得られていない。今回の全国調査により生存

していると考えられる LAM 患者は 112 人程度であり、回収率から換算すると全国での有病者は 200 人程度またはそれ以上が予想された。今回 TSC-LAM として 1 人の男性が含まれており、男性の発症も否定できないと考えられた。年代別の LAM 診断数はここ 10 年程で急激に増加しており、診断技術の向上や疾患に対する認識が高まったためと考えられた。LAM 肺での病理組織学的所見はびまん性のう胞性変化と非典型的な平滑筋細胞 (LAM 細胞) のびまん性の増殖が特徴的である。その他に主に TSC-LAM で散発的に報告されている所見として II 型肺胞上皮細胞の多巢性、結節性の過形成があり、MNPB あるいは MMPB と呼ばれ、過誤腫性の病変と考えられた。また、LAM 細胞増殖部位に一致して chymase 陰性マスト細胞が有意に増加している事を明らかにし、さらに平滑筋細胞や筋線維芽細胞等の走化性および増殖因子である bFGF を発現している事を明らかにした。LAM の肺組織では LAM 細胞を含めて、増殖する細胞群で FGF receptors を発現していたことから、マスト細胞由来の bFGF が病態形成に関与していることが示唆された。抗 HMB-45 抗体は一定の頻度で LAM 細胞に対して陽性となるが、今回の結果では比較的高い陽性率が得られ、診断における有用性が示唆された。エストロゲンレセプター、プロゲステロンレセプターは正常の肺組織では認められず、LAM 細胞において陽性になることから、これらのホルモンが、LAM 細胞になんらかの影響を与えていることが示唆された。今回の陽性率は 5 割前後であるが、ホルモン治療の反応性との相関などにつき検討を行う必要がある。ホルモン治療に関し、最近の報告では 8 割以上の患者に試みられてい

るが、今回の調査ではホルモン治療の率はそれよりも低く、主に、初期の労作時呼吸困難や低酸素血症が比較的重い患者に行われている印象があった。治療前後での症状の変化や呼吸機能検査は今回のアンケート結果からは評価の難しいものが多かったが、今後選択した患者での治療前後の比較や予後との相関を検討する必要がある。現時点ではLAMに対する有効な治療法は確率されておらず、最終的には肺移植が適応となる。今回の集計ではsporadic LAM死亡20例中、死因の80%が呼吸不全であったのに対して、肺移植の率は非常に低いものと考えられた。肺移植には様々な問題点があり、疾患の重症度と併せ今後の課題としたい。LAMの長期予後に関しては、最近の報告では5年生存率91%、10年79%、15年71%であるが、今回はこれに比べて若干低い生存率であった。しかし、過去の報告と比較すると高い生存率になっており、診断時期が早まったことや、酸素療法などが影響している可能性も考えられた。

3. 睡眠時無呼吸症候群に関する共同研究

AHIを指標としたOSAHSの重症度が高いほど、ESSで評価した傾眠の程度が高いことは、AHIの値の重要性を示唆しているが、OSAHSにおける交通事故発生に關与する危険因子を、ESS・AHI等の客観的指標から推測するのは困難であった。しかしながら、ESSの異常高値、年齢で40歳代、高炭酸ガス血症は交通事故発生の危険因子になりうることを示唆された。高炭酸ガス血症を呈した症例の方が、有意に交通事故発生率は高値であったことは、肥満肺胞低換気症候群(Pickwick症候群)がOSAHSの重症型であり、傾眠傾

向が強いということの現れともいえる。今回の研究では、運転時間の調査は施行しておらず、運転免許を有しているか否かで検討した。そのことが、今回の結果に影響している可能性はある。また、年齢毎の検討で30歳代が最も交通事故発生が高値であったことより、AHI・ESSでは評価しえない別の要素が、交通事故発生率の増加に關与していることが示唆される。問題になるのは、傾眠の指標としてのESSの値に関する妥当性である。ESSの値は、質問者が患者に一つ一つ尋ねる場合と、患者が質問票を読んで自己記入する場合では値が異なる可能性がある。また、初診時のESSでは、患者が自分自身の傾眠の程度を過小評価していることが今回の報告で指摘されている。患者の性格によっても傾眠の程度の評価が異なることも考えられ、ESSの値に影響してくることが予想される。一方、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)もしくは覚醒水準保持機能を調べるmaintenance of wakefulness test(MWT)があるが、いずれも健康保険適用ではなく、本邦において他覚的な眠気の評価を行っている施設は極めて少ない。従って、自覚的な眠気の評価法であるESSが使用される頻度が多いが、ESSとMSLT間の相関係数は高くなく、解離がみられることもすでに認識されており、日中の眠気をESSのみで判断することには大きな問題がある。OSAHSの重要な症状は日中の過度の傾眠であるが、以上のように治療前においては、患者自身の自覚症状が乏しく、ESSのみでは判断できない。しかし、治療後には、如何に過度の眠気があったか再認識する例が多く、新たなOSAHSのスクリーニング法の開発が不

可欠である。今回、背景情報や簡便に測定できる指標を用いた睡眠呼吸障害 (SDB) のスクリーニングツール開発を試みた。その結果、性、年齢、BMI、鼾、血圧と ESS であった。今回、対象とした集団が病院受診群と一般住民群の 2 つの異なる Source Population であり、中等度・重度の SDB でありながらも、自覚症状がなく病院にいていないような対象の背景などがモデルに含まれていない可能性がある。このことから、最終的なターゲット集団である一般成人にこのモデルを当てはめて検討する必要がある。

次に、睡眠呼吸障害を考える上で、加齢と単に BMI だけで判断出来ない肥満との関連を考える必要がある。つまり、加齢には必ず中枢神経系の機能低下を伴う。その一部として、睡眠中枢の老化・上気道支持筋を支配する神経活動の低下などは、睡眠呼吸障害の増悪原因になる。一方、肥満は機能的 (Adipocytokines の増加) にも器質的 (上気道の狭小化、腹部脂肪蓄積による横隔膜の挙上・運動の低下) にも睡眠呼吸障害に影響しうる。また、加齢により肥満者の割合は変化してくる。OSAHS 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。この結果は、国民栄養調査による年齢別の肥満者の割合とは必ずしも一致していない。国民栄養調査では、70 歳まで肥満者の割合は増加し続けるのに対して、OSAHS と診断しえた症例は 50 歳代がピークであった。本研究の対象者は病院に受診して睡眠検査を受けた者である。生産年齢を過ぎて社会的活動が減少した時、OSAHS に伴う傾眠、熟眠感の欠如、集中力の欠如に対する問題意識が薄れている可能

性がある。老年者 OSAHS に対する診断・治療をどうするべきかは未解決の問題である。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、年齢に関係なくより強く認めたが、BMI が 30 を越えると、内臓脂肪よりも皮下脂肪の増加が顕著であった。内臓脂肪は腹壁の内側に蓄積する脂肪であるため、増加に限度があるためと考えられる。老年男性では生産年齢男性と比較して、同じ BMI に対して皮下脂肪面積はほぼ同様であったが、同じ BMI に対して内臓脂肪の蓄積傾向がある可能性がある。症例数を増加しても同様の傾向が得られるようであれば、加齢に伴う動脈硬化性病変・心臓血管系合併症の増加の説明の一部になるかもしれない。

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ただけで睡眠時の上気道閉塞が出現する。この上気道の閉塞機転には、肥満による軟部組織の肥厚・肥大と、先天的な顔面形態の特徴がある。OSAS 患者の頭蓋顔面形態が健常者と異なることはこれまでの多くの研究で明らかにされており、これらの異常が OSAS 発症に関与することは疑いが無い。欧米の OSAS 患者のほとんどが肥満を伴っているのに対し、日本の OSAS 患者では、AHI > 20 の比較的重症患者においても約 20% は肥満 (BMI < 25 kg/m²) を伴っていない。これはわが国に限らず、アジア人種全体に言えることで、BMI あるいは重症度を一致させて、アジア人と白人の Cephalometry を比較すると、骨性因子、軟性因子とも両者は有意に異なっていることが報告されている。Yu らの報告でも、非肥満患者の骨性因子は単純性鼾患者や肥満患者より有意に小さく、これらが非肥満患者の

AHI と有意に相関すること、また、肥満患者では、軟性因子が主として異なることが明らかにされ、非肥満者と肥満者では、OSAS 発症に関与する顔面形態の異常が異なると推測された。しかし、これらの報告では、いずれも非肥満患者と肥満患者の重症度が異なっている (AHI: 40.4/h vs 57.8/h) ため、顔面形態の差異を正確に評価するためには、重症度一致させて検討する必要がある。本研究では AHI は一致させて検討することができた。その結果、非肥満患者と軽度肥満患者の顔面形態は、健常者に比し、骨性、軟性因子とも有意に異なり、重度肥満患者では軟性因子が主として健常者と異なっていた。重症度を一致させた患者群間の比較では、重度肥満患者群は非肥満患者群に比し、骨性の因子の全てで有意差を有していた。この結果は、重度肥満患者の骨性因子は比較的健常者に近く、OSAS の重症度は主として肥満に関与すること、非肥満重症 OSAS 患者の顔面形態は、骨性因子、軟性因子とも健常者、重度肥満患者と異なることを示していると考えられた。睡眠呼吸障害が高血圧、高脂血症、耐糖能異常と密接に関連し、生活習慣病の重要な危険因子であることが再認識されたが、その機序として交感神経活動の亢進や心筋の電気的不安定性、種々の動脈硬化関連因子の関与が示された。TNF- α は血管内皮細胞での接着分子発現の亢進や IL-8、monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) などのケモカインの産生亢進などによって動脈硬化病変の形成を促進する。従って、今回の結果は夜間低酸素再灌流ストレスによって血中 TNF- α が誘導されることを示唆しており、OSAS 患者における動脈硬化発症の一因として関与しうる可能性が考えら

れた。また、動脈硬化病変の形成においては、単球の血管内皮細胞への接着が初期段階として重視されている。E-selectin は TNF- α 依存性に単球の接着を誘導し、ICAM-1 や vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) は接着とともに血管内皮下への遊走を促進するとされている。今回の検討では血清中の sICAM-1 および E-selectin は AHI と相関しており、特に sICAM-1 は低酸素ストレスの指標と強く相関していた。従って、夜間低酸素再灌流ストレスは血管内細胞などにおける接着分子の発現を介して、OSAS 患者の動脈硬化発症に関与すると推測される。脂肪細胞由来のアディポサイトカインであるアディポネクチン (ADPN) は血管内皮細胞における TNF- α 依存性の接着分子発現を抑制し、動脈硬化病変の進展を抑制することが動物実験で証明された。われわれは既に血漿 ADPN と AHI との負の相関を報告している。今回、血漿 ADPN の低下が sICAM-1 および E-selectin の上昇と相関することを明らかにし、これら接着分子の発現亢進に寄与する因子のひとつと考えられた。

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

《原発性肺高血圧症 (PPH)》

今回我々の肺動脈肺高血圧症を対象とした遺伝子検査では、PPH の 51% に BMPR2, ALK1 何れかの遺伝子変異の存在が確認され、特に家族性であることが明らかな PPH 例では 100% に BMPR2 遺伝子変異が検出された。一方、肺動脈肺高血圧症には含まれるが PPH 以外の二次性肺動脈肺高血圧症例では、一例の BMPR2, ALK1 遺伝子変異の存在も確認されなかった。PPH 例には孤発性 PPH と家族性 PPH 例が存在することが

知られ、家族性 PPH の頻度は PPH の約 6~7% と報告されている。今まで家族性 PPH の 60%、孤発性 PPH の 25% 程度に本遺伝子変異が存在することが報告されている。今回我々の結果は従来の報告に比して高頻度に BMPR2 遺伝子変異が存在した。この原因は不明であるが、二次性肺動脈肺高血圧症には一例の BMPR2 遺伝子変異は検出されず、PPH にのみ本遺伝子変異が認められたことは、BMPR2 遺伝子変異が PPH の発症と深く関連している可能性を示すとともに、PPH の発症原因と二次性肺動脈肺高血圧症の発症原因には本質的な差が存在する可能性を示唆するものと考えられた。治療に関しては、Epoprostenol (PGI₂) 長期投与によって原発性肺高血圧症患者の長期 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。今回、原発性肺高血圧症患者において、Epoprostenol の慢性投与下においても一酸化窒素吸入は、平均肺動脈圧、肺血管抵抗を低下させ、心拍出量を増加させ、一酸化窒素吸入により、更なる血行動態の改善が得られたことを示した。原発性肺高血圧症に対する併用療法の可能性はこれまでもいくつか報告されてきており、併用療法の有効性についての知見の集積と共に、併用療法の対象の選択法、併用療法の開始時期（初期からの併用あるいは効果のない場合の併用）、併用薬のベストの組み合わせなどが今後に残された課題である。

《慢性肺血栓塞栓症 (CTEPH)》

本研究において慢性肺血栓塞栓症の予後因子として、ACE の insertion / deletion (I/D) 多型が関与することが示唆された。DD genotype で末梢血栓例の頻度が高かったが、DVT の合併頻度は genotype により差は見られなかった。また、内科症例におい

て DD genotype の予後が不良であることが示されたが、この結果は PPH において DD genotype では右心機能が保たれているという報告とは相反している。一方 van Suylen らは COPD において DD genotype では adaptive な右室肥大が起こりにくいため予後は不良であると示唆している。また金沢らは日本人 COPD 患者において DD genotype では運動負荷時の組織低酸素症が強く、肺動脈圧の上昇が起こるため運動耐用能が低下していることを示しており、慢性肺血栓塞栓症の DD genotype においても同様の運動耐用能低下が存在し、予後に影響している可能性がある。今後さらに慢性肺血栓塞栓症における ACE genotype と運動耐用能、右室肥大および右心機能、治療反応性の関連について検討が必要と思われる。

今回、本邦多施設における胸骨正中切開法による手術症例の血栓部位の特徴と手術成績を初めて明らかにした。手術例においては、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は約 1 割であった。手術関連死例は、PVR1100 dyn · s · cm⁻⁵ 以上と強く関連し、肺血行動態が重症で、また Fractional pulse pressure が低値であった。この指標は、中枢肺動脈における血管抵抗の存在や血管の硬さを示すと考えられており、死亡例は末梢肺動脈の動脈硬化等の関与が大きいと考えられた。最近、術前 PGI₂ 持続静注療法を使用することの有用性の報告もみられ、また血栓が中枢側にあり、かつ肺血管抵抗の高い症例の内科治療例の予後は不良との報告もみられることから、中枢血栓を有する重症例の手術適応については、さらに症例を集積して、手術適応指針を

作成したい。

E. 結論

若年性肺気腫を含む COPD の病態は均一ではなく多様性に富むことが示された。喫煙感受性に関して、肺気腫および気道病変の形成にはそれぞれ機序が異なる可能性があることや、体重減少などの全身への影響に関しても気腫病変の形成と関連していることや、気腫病変と気道病変での炎症のタイプも異なる可能性が考えられた。今後喫煙感受性を含めた病態の解明には、気腫病変、細気管支病変、中枢気道病変に分けて検討する必要性もあるとともに、形態学的あるいは機能的・病態学的 phenotype に応じた治療戦略の再構築が必要と考えられた。また、喫煙感受性の高いハイリスク群や急速悪化群の特徴についての分子生物学的および遺伝子学的検討を推し進め、予後の改善を目指した治療法の開発を目指す必要がある。検診で用いられる低 X 線量ヘリカル CT が肺気腫の早期発見において有用であると同時に、pre COPD の肺気腫が多く存在することが明らかとなり、早期発見、早期禁煙指導の重要性を改めて痛感した。今後、自動解析ソフトの開発を推し進めたい。また、在宅人工呼吸療法が急増する中、様々な現状・問題点が浮上してきた。今後、全国調査をおこないこの点を明らかにしたい。

LAM は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たこともあり、我々研究班において平成 15 年 5 月より全国疫学調査を開始した。未だ中間報告の段階ではあるが、112 例と今までにないまとまった報告ができ、今後さらに例数を増やすとともに、予後因子、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比較と関連する因子について検討していきたい。

SAHS は高血圧・耐糖能異常・高脂血症といった生活習慣病や動脈硬化と密接な関係にあり、脳心血管障害の重要な危険因子であると同時に、日中の過眠から交通事故、労働災害の重要な要因になっている。しかし、患者の自覚症状や病識に乏しく、潜在する患者をスクリーニングし、nCPAP などによる適切な治療を施す必要がある。また、治療の適応をどこまで広げるべきなのか、nCPAP 以外の治療法の適応や妥当性を日本人の特徴に合わせてさらに検討する必要がある。

原発性肺高血圧症の発症にはいくつかの遺伝的変異が重要に関与していることが明らかとなった。今後は遺伝子レベルでの病態の解明をさらに推進し、遺伝子治療を含む新たな治療法の確立を目指す必要がある。今回、Epoprostenol の慢性投与下においても一酸化窒素吸入は、更なる血行動態の改善をもたらした。今後、併用療法の有効性についての知見の集積と共に、併用療法の対象の選択法、併用療法の開始時期、併用薬の組み合わせなどが残された課題である。慢性肺血栓塞栓症の予後規定因子として遺伝的な susceptibility の存在が示唆された。今後、さらに複数の規定因子を探索するとともに、手術適応を含めた治療指針の作成を目指す。

F. 研究発表

1. 論文発表

(信州大学医学部内科学第一講座
久保恵嗣)

Fujimoto K, Yamaguchi S, Urushibata K, Koizumi T, Kubo K. : Sputum

eosinophilia and bronchial responsiveness in patients with chronic non-productive cough responsive to anti-asthma therapy. *Respirology* 8: 168-174, 2003.

Yu X, Fujimoto K, Urushibata K, Matsuzawa Y, Kubo K. : Cephalometric analysis in obese and non-obese patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 124: 212-218, 2003.

Hayashi M, Fujimoto K, Urushibata K, Uchikawa S, Imamura H, Kubo K. : Nocturnal oxygen desaturation correlates with the severity of coronary atherosclerosis in coronary artery disease. *Chest* 124: 936-941, 2003.

Gono H, Fujimoto K, Kawakami S, Kubo K. : Evaluation of airway wall thickness and air trapping by HRCT in asymptomatic asthma. *Eur Respir J* 22: 965-971, 2003.

Honda T, Ota H, Yamazaki Y, Yoshizawa A, Fujimoto K, Sone S. Proliferation of type II pneumocytes in the lung biopsy specimens reflecting alveolar damage. *Respiratory Medicine* 97: 80-85, 2003.

Hanaoka M, Droma Y, Naramoto A, Honda T, Kobayashi T, Kubo K: Vascular endothelial growth factor in patients with high-altitude pulmonary edema. *J Appl Physiol* 94: 1836-40, 2003

Hanaoka M, Droma Y, Hotta J, Matsuzawa Y, Kobayashi T, Kubo K, Ota M: Polymorphisms of the tyrosine hydroxylase gene in subjects susceptible to high-altitude pulmonary edema. *Chest* 123: 54-8, 2003

Haniuda M, Kubo K, Fujimoto K, Honda T, Yamaguchi S, Yoshida K, Amano J: Effects of pulmonary artery remodeling on pulmonary circulation after lung volume reduction surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 51: 154-8, 2003

Ogasawara H, Koizumi T, Yamamoto H, Kubo K: Effects of a Selective Nitric Oxide Synthase Inhibitor on Endotoxin-Induced Alteration in Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction in Sheep. *J Cardiovasc Pharmacol* 42: 521-526, 2003

藤本圭作: COPDをめぐる臨床エビデンス— β 2刺激薬の定期吸入はCOPD患者の予後を改善するか。特集; COPD (慢性閉塞性肺疾患) の治療 *EBMジャーナル* 4 (4): 426-430, 2003.

藤本圭作: COPD安定期および症状増悪期の気道炎症。呼吸 22: 1218-1232, 2003.

藤本圭作: ステロイドが有効なCOPD患者 (steroid-responder) の検出に喀痰を用いた気道炎症の評価が有用である。編集: 福地義之助: 呼吸器診療二頁の秘訣。Pp. 162-163, 金原出版株式会社、東京、2003.

藤本圭作: トピックス、睡眠時無呼吸

症候群と居眠り運転事故。信州医誌 52: 49-50, 2004.

久保惠嗣: 【最新の診断・治療ガイドライン】 呼吸器 呼吸不全. 臨牀と研究 80: 705-709, 2003

久保惠嗣: 呼吸器 慢性呼吸不全の病態 病態に基づいた治療戦略. 日本内科学会雑誌 92: 471-475, 2003.

久保惠嗣: 【先生!ちょっと待って!日常臨床で陥りやすい落とし穴】 呼吸器 酸素療法開始時にはパルスオキシメーターだけでモニターしてはいけない! 治療 85: 1081-1083, 2003.

花岡正幸, 久保惠嗣: 呼吸器疾患関連遺伝子異常 肺循環に関する遺伝子異常. 分子呼吸器病 7: 55-58, 2003.

松沢幸範, 藤本圭作, 久保惠嗣: 【プライマリケアのための検診・人間ドックの構築のコツ】 検診・人間ドックにおける肺機能検査の項目と評価. 治療 85: 2340-2344, 2003.

小泉知展, 山口伸二, 花岡正幸, 藤本圭作, 久保惠嗣, 中井桂司, 滝沢正臣, 村瀬澄夫, 小林俊夫, 鈴岡正博: 在宅慢性呼吸器疾患患者への三元通信システムによる遠隔診療支援の試み. 日本呼吸器学会雑誌 41: 173-176, 2003.

(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) 西村正治)

Betsuyaku T, Tanino M, Nagai K, Nasuhara Y, Nishimura M, Robert M. Senior.: Extracellular matrix

metalloproteinase inducer is increased in smokers' bronchoalveolar lavage fluid. Am J Respir Crit Care Med 168:222-227, 2003.

Yamazaki K, Ogura S, Ishizaka A, Oh-hara T, Nishimura M.: Bronchoscopic microsampling method for measuring drug concentration in epithelial lining fluid. Am J Respir Crit Care Med 168:1304-1307, 2003.

Kobayashi M, Nasuhara Y, Betsuyaku T, Shibuya E, Tanino Y, Tanino M, Takamura K, Nagai K, Hosokawa T, Nishimura M.: Effect of low-dose theophylline on airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. Respirology, (in press).

Takamura K, Nasuhara Y, Kobayashi M, Betsuyaku T, Tanino Y, Kinoshita I, Yamaguchi E, Matsukura S, Schleimer RP, Nishimura M.: Retinoic acid inhibits interleukin-4-induced eotaxin production in a human bronchial cell line. Am J Physiol: Lung Cell Mol Physiol, (in press).

(千葉大学大学院医学研究院加齢呼吸器病態制御学 栗山喬之)

Shirasawa T, Izumizaki M, Suzuki Y, Ishihara A, Shimizu T, Tamaki M, Huang F, Koizumi K, Iwase M, Sakai H, Tsuchida E, Ueshima K, Inoue H, Koseki H, Senda T, Kuriyama T, Homma I.: Oxygen affinity of hemoglobin regulates O₂ consumption, metabolism, and physical activity. J Biol Chem. 278: 5035-5043, 2003.

Suda A, Takiguchi Y, Omori S, Miyazawa H, Sugimoto T, Kurosu K, Tatsumi K, Tanabe N, Kuriyama T, Hiroshima K, Kimura H. : Gene delivery to the lung by means of syngeneic fibroblasts: an experimental model. *Exp Lung Res.* 29: 227- 241, 2003.

Hida W, Okabe S, Tatsumi K, Kimura H, Akasiba T, Chin K, Ohi M, Nakayama H, Satoh M, Kuriyama T. : Nasal continuous positive airway pressure improves quality of life in obesity hypoventilation syndrome. *Sleep Breath.* 7: 3- 12, 2003.

Sakao S, Tatsumi K, Hashimoto T, Igari H Y, Shino Y, Shirasawa H, Kuriyama T. : Vascular endothelial growth factor and the risk of smoking-related COPD. *Chest* 124: 323-327, 2003.

Igarashi N, Tatsumi K, Nakamura A, Sakao S, Takiguchi Y, Nishikawa T, Kuriyama T. : Plasma orexin-A levels in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Chest* 124: 1381-1385, 2003.

日暮浩実、田辺信宏、山中満佳子、矢野利章、小西建治、笠原靖紀、黒須克志、潤間隆宏、滝口裕一、巽浩一郎、栗山喬之 : 若年で発症した慢性肺血栓塞栓症の 2 例. *Therapeutic Research* 24: 552- 554, 2003.

栗山喬之 : 肺血栓塞栓症. 2003 今日の治療指針 (山口徹、北原光夫 総編集) 東京; (株) 医学書院 222-223, 2003.

栗山喬之 : 肺塞栓症. 新臨床内科学. コンパクト版<第 3 版> (高久史磨、尾形悦郎、黒川清、矢崎義雄 監修) 東京; (株) 医学書院, pp: 112-113, 2003.

栗山喬之 : 原発性肺高血圧症. 新臨床内科学. コンパクト版<第 3 版> (高久史磨、尾形悦郎、黒川清、矢崎義雄 監修) 東京; (株) 医学書院, pp: 113- 114, 2003.

栗山喬之: 肺血栓塞栓症. 別冊・医学のあゆみ. 呼吸器疾患-state of arts 2003-2005 (北村論、福地義之助、石井芳樹 編集) 東京; 医歯薬出版株式会社, pp: 528- 531, 2003.

巽浩一郎、栗山喬之 : 3 章症候論. 呼吸パターン異常. ダイナミックメデイシン 1 (下条文武、齋藤康 監修) 西村書店; 東京, pp: 3-132- 3-135, 2003.

巽浩一郎、栗山喬之 : I. 総論 7. 酸素療法. シュミレーション内科 呼吸器疾患を探る. 非腫瘍編 (河野修興 編著) 永井書店; 大阪, pp:32- 38, 2003.

田辺信宏、栗山喬之 : 肺血栓塞栓症. EBM 呼吸器疾患の治療 2003-2004 (永井厚志、吉澤靖之、大田健、江口研二 編集) 東京; (株) 中外医学社, pp: 317- 341, 2003.

巽浩一郎、栗山喬之 : 肺気腫. わかりやすい疾患と処方薬の解説 2003 (佐藤哲男 監修) アークメディア; 東京, pp: 79- 81, 2003.

(日本大学医学部第一内科 堀江孝

至)

堀江孝至:睡眠時無呼吸症候群。日本内科学会雑誌 92:224-229, 2003.

堀江孝至、工藤翔二:社会の中の睡眠時無呼吸症候群。日医雑誌 130:1677-1681, 2003.

堀江孝至:睡眠時無呼吸症候群とのかかわり。Home Care Today 7:77-78, 2003.

赤星俊樹、赤柴恒人、川原誠司、堀江孝至:発症のメカニズム。Pharma Medica 21:21-26, 2003.

(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) 三嶋理晃)
Okamoto T, Niwakawa M, Yasuoka T, Shimizu K, Okuda K, Fukunaga T, Kajinami T, Fujiyama Y, **Mishima M.** :A severe case of Chlamydia pneumoniae pneumonia. Nippon Naika Gakkai Zasshi. 92(10):2025-8, 2003.

Handa T, Nagai S, Ito I, Shigematsu M, Hamada K, Kitaichi M, Izumi T, **Mishima M.** : Cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) exon 1 polymorphism affects lymphocyte profiles in bronchoalveolar lavage of patients with sarcoidosis. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 20(3):190-6, 2003.

Sato S, Nishimura K, Koyama H, Tsukino M, Oga T, Hajiuro T, **Mishima M.** : Optimal cutoff level of breath carbon monoxide for assessing smoking status in patients with asthma and COPD. Chest.

124(5):1749-54, 2003.

Minakuchi M, Niimi A, Matsumoto H, Amitani R, **Mishima M.** : Chronic eosinophilic pneumonia: treatment with inhaled corticosteroids. Respiration. 70(4):362-6, 2003.

Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiuro T, **Mishima M.** : A comparison of the responsiveness of different generic health status measures in patients with asthma. Qual Life Res. 12(5):555-63, 2003.

Niimi A, Matsumoto H, Takemura M, Ueda T, Chin K, **Mishima M.** : Relationship of airway wall thickness to airway sensitivity and airway reactivity in asthma. Am J Respir Crit Care Med. 168(8):983-8, 2003.

Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiuro T, **Mishima M.** : A comparison of the effects of salbutamol and ipratropium bromide on exercise endurance in patients with COPD. Chest. 123(6):1810-6, 2003.

Hamada K, Nagai S, Ono T, Muso E, Nagao T, Shigematsu M, Izumi T, **Mishima M.** : Sarcoidosis complicated with IgA nephropathy. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 20(1):69-73, 2003.

Handa T, Nagai S, Hamada K, Ito I, Hoshino Y, Shigematsu M, Izumi T, **Mishima M.** : Sarcoidosis with bilateral epididymal and testicular

lesions. Intern Med. 42(1):92-7, 2003.

Hamada K, Nagai S, Kitaichi M, Jin G, Shigematsu M, Nagao T, Sato A, **Mishima M.** : Cyclophosphamide-induced late-onset lung disease. Intern Med. 42(1):82-7, 2003.

Niimi A, Matsumoto H, Ueda T, Takemura M, Suzuki K, Tanaka E, Chin K, **Mishima M**, Amitani R. : Impaired cough reflex in patients with recurrent pneumonia. Thorax. 58(2):152-3, 2003.

Mitsunobu F, Ashida K, Hosaki Y, Tsugeno H, Okamoto M, Nishida K, Takata S, Yokoi T, **Mishima M**, Tanizaki Y. : Complexity of terminal airspace geometry assessed by computed tomography in asthma. Am J Respir Crit Care Med. 167(3):411-7, 2003.

(順天堂大学医学部呼吸器内科 福地義之助)

Ohwada A, Tsutsumi-Ishi Y, Yoshioka Y, Iwabuchi K, Nagaoka I, **Fukuchi Y.** : Acid exposure potentiates intercellular adhesion molecule-1 and E-cadherin expression on A549 alveolar lining epithelial cells. Experimental Lung Research 29:389-400, 2003.

Kaga N, Soma S, Fujimura T, Seyama K, **Fukuchi Y**, Murayama K. : Quantification of elastin cross-linking amino acids, desmosine and isodesmosine, in

hydrolysates of rat lung by ion-pair liquid chromatography-mass spectrometry. Analytical Biochemistry 318; 25-29, 2003.

瀬山邦明、福地義之助:わが国のCOPD疫学調査結果(NICE study)から. Home Care Today 7(2):35-39, 2003. メディカルレビュー社

福地義之助:特集 早期発見と診断のポイント COPD患者数の動向(疫学). COPD Frontier 2(1):8-12, 2003. メディカルレビュー社

笠木聡、瀬山邦明、福地義之助:日本人の α_1 -アンチトリプシン欠損症. 臨床検査47(8):894-898, 2003. 医学書院

塩田智美、福地義之助:肺機能検査 Master Screen Impulse Oscillometry(MS-IOS)の信頼性と肺疾患における有用性. 循環器情報処理研究会雑誌 18:21-26, 2003.

児玉裕三、福地義之助: 老年者と発熱性疾患. Current Therapy 21(12):72-76, 2003. ライフメディコム

笠木聡、瀬山邦明、福地義之助:気道炎症にかかわる蛋白分解酵素の関与. 日本臨床 61(12):2113-2118, 2003. 日本臨床社

児玉裕三、瀬山邦明、福地義之助:COPD一現状と将来の方向性. 診断と治療 91(12):2177-2181, 2003.

吉見格、植木純、笠木聡、福地義之助:長期酸素療法の適応と効果. 治療学

37(11):38-41, 2003. ライフサイエンス出版

笠木聡、福地義之助：日常診療におけるGOLDの位置付け. 内科 93(1):5-9, 2004.

(慶応義塾大学医学部内科学教室
山口佳寿博)

Naoki, K., Suzuki, K., Kudo, H., Takeshita, K., Miyao, N., Ishii, M., Sato, N., Suzuki, Y., Tsumura, H. and Yamaguchi, K.: Constitutive isoforms of NOS and COX mediate abnormal microvessel responses to CO₂ and H⁺ in hyperoxia-injured lungs. *Eur. Respir. J.* 20(1):43-51, 2002.

Takeshita, K., Suzuki, Y., Takeuchi, O., Nishio, K., Toda, K., Kudo, H., Miyao, N., Ishii, M., Sato, N., Naoki, K., Aoki, T., Suzuki, K., Hiraoka, R. and Yamaguchi, K.: Hypercapnic acidosis attenuates endotoxin-induced nuclear factor- κ B activation. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 29(1):124-132, 2003.

Minematsu, M., Nakamura, H., Iwata, M., Tateno, H., Nakajima, T., Takahashi, S., Fujishima, S. and Yamaguchi, K.: CYP2A6 deletion polymorphism is associated with smoking habit and development of pulmonary emphysema. *Thorax* 58(7):623-628, 2003.

(東京女子医科大学第一内科学講座
永井厚志)

Aoshiha K, Tsuji T, Nagai A.:
Bleomycin induces cellular

senescence in alveolar epithelial cells. *Eur Respir J* 22:436-443, 2003.

Aoshiha, K., Koinuma, M., Yokohori, N., Nagai, A.: Immunohistochemical evaluation of oxidative stress in murine lungs after cigarette smoke exposure. *Inhal. Toxicol.* 15:101-103, 2003.

Aoshiha, K., Yokohori, N., Nagai, A.: Alveolar wall apoptosis causes lung destruction and emphysematous changes. *Am. J. Respir. Mol. Cell Biol.* 28:555-562, 2003.

Aoshiha K, Nagai A.: Oxidative stress, cell death, and other damage to alveolar epithelial cells induced by oxidative stress. *Tobacco induced Diseases. Tobacco induced Diseases* 1:219-226, 2003.

(国立療養所近畿中央病院 坂谷光則)

Inoue Y, King TE Jr., Barker E, et. al.: Basic Fibroblast Growth Factor and Its Receptors in Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Lymphangiomyomatosis. *Am J Resp Crit Care Med* 166: 765-773, 2002.

Wang T, Fan L, Watanabe Y, McNeill PD, Moulton GG, Bangur C, Fanger GR, Okada M, Inoue Y, Persing DH, Reed SG. L523S, an RNA-binding protein as a potential therapeutic target for lung cancer. *Br J Cancer.* 88:887-94, 2003.

Akira M, Yamamoto S, Inoue Y,

Sakatani M.: High resolution computed tomographic findings in asbestosis and idiopathic pulmonary fibrosis: a comparative study. *AJR*. 181: 163-169, 2003.

藤田悦生、井上義一、田中勲、審良正則、源誠二郎、新井徹、吉田亮、井上康、湊義彰、坂谷光則:慢性肺気腫患者における3D-CTによる気腫化(%LAA)と肺機能検査との比較。臨床放射線 48: 133-136, 2003.

井上義一:びまん性肺疾患の診断、臨床検査。in びまん性肺疾患の臨床。泉孝英監修、坂谷光則、長井苑子、北市正則、井上義一編 pp:29-35 第3版。金芳堂 2003.

井上義一: NSIP。in びまん性肺疾患の臨床。泉孝英監修、坂谷光則、長井苑子、北市正則、井上義一編 pp:82-90, 第3版。金芳堂 2003.

新井徹、井上義一: LIP。in びまん性肺疾患の臨床。泉孝英監修、坂谷光則、長井苑子、北市正則、井上義一編 pp:111-118, 第3版。金芳堂 2003.

井上義一: 間質性肺疾患。In *Nursing selection* 呼吸器疾患。木村謙太郎、松尾ミヨ子監修。pp:134-142, 学研 2003.

井上義一: 肺胞蛋白症の病勢、重症度と血清マーカー。日胸 62: 223-231, 2003.

監修: 泉孝英、編集: 坂谷光則、長井苑子、北市正則、井上義一: びまん性肺疾患の臨床—診断・管理・治療と症例一, びまん性肺疾患の臨床—診

断・管理・治療と症例一. 株式会社金芳堂第3版. 2003. 3

井上義一: ナイスガイを襲う突然の胸痛、呼吸器疾患を探る非腫瘍編. 永井書店. Pp:99-103, 2003.

井上義一: 過敏性肺炎の臨床: 診断と治療. 呼吸器科 Vol.4 No.4 284-293, 2003. 科学評論社

井上義一: 間質性肺炎の診断をどのように進めるか. *MEDICO* Vol. 34, No. 7, pp:240-243, 2003.

井上義一: 特発性間質性肺炎の臨床経過・予後. 日本胸部臨床、増刊号 pp:91-100, 2003. 克誠堂出版株式会社.

井上義一、審良正則、田中勲、西村和英、新井徹、源誠二郎、馬渡秀徳、小林久美、黒川恵理、山本暁、坂谷光則: 三次元 CT による特発性肺胞蛋白症内リポプロテイン様物質定量の試みとその意義。臨床放射線 Vol. 49 101-107, 2004.

(東北大学大学院医学系研究科内科病態学(循環病態学) 白土邦男) Sakuma M, Okada O, Nakamura M, Nakanishi N, Miyahara Y, Yamada N, Fujioka H, Kuriyama T, Kunieda T, Sugimoto T, Nakano T, Shirato K: Recent developments in diagnostic imaging techniques and management for acute pulmonary embolism: multicenter registry by the Japanese Society of Pulmonary Embolism research. *Intern Med* 42: 470-476, 2003.

Osamu Kitamukai, Masahito Sakuma, Tohru Takahashi, Yutaka Kagaya, Jun Watanabe, Kunio Shirato: Incidence and Characteristics of Pulmonary Thromboembolism in Japan 2000. Intern Med 42: 1090-1094, 2003.

(奈良県立医科大学内科学第二講座 木村 弘)

Suzuki T, Nakano H, Maekawa J, Okamoto Y, Ohnishi Y, Yamauchi M, Kimura H: Obstructive sleep apnea and carotid artery intima-media thickness. Sleep in press.

Itoh T, Nagaya N, Fujii T, Iwase T, Nakanishi N, Hamada K, Kangawa K, Kimura H: A combination of oral sildenafil and beraprost ameliorates pulmonary hypertension in rats. Am J Respir Crit Care Med 169:34-38, 2004.

Hida W, Okabe S, Tatsumi K, Kimura H, Tsuneto A, Chin K, Ohi M, Nakayama H, Satoh M, Kuriyama T: Nasal continuous positive airway pressure improves quality of life in obesity hypoventilation syndrome. Sleep and Breathing 7:3-12, 2003.

木村 弘、吉川雅則:肥満症の日常診療 肥満と睡眠時無呼吸. 日医会誌 130:69, 2003.

小林 厚, 吉川雅則, 櫛部圭司, 竹中英昭, 福岡篤彦, 玉置伸二, 木村弘: 肺気腫に対する Lung Volume Reduction Surgery (LVRS) と栄養状態との関連. 日本呼吸器学会雑誌 41:861-867, 2003.

松澤邦明, 新家 興, 塚口勝彦, 岡村英生, 田村猛夏, 木村 弘: Bi-level positive airway pressure で著明な低酸素血症が改善した小児肥満低換気症候群の1例. 日本呼吸器学会雑誌 41:681-684, 2003.

吉川雅則、竹中英昭、福岡篤彦、玉置伸二、友田恒一、木村 弘: 全身性疾患としての COPD. 呼吸器科 4:132-141, 2003.

吉川雅則、竹中英昭、福岡篤彦、玉置伸二、友田恒一、木村 弘: 水・電解質異常—管理の実際 II 症候の評価と治療の実際 (水・電解質管理) 4. 呼吸不全患者. 日内会誌 92:770-776, 2003.

吉川雅則、竹中英昭、福岡篤彦、木村弘: 全身性疾患としての COPD—栄養障害. COPD FRONTIER 4:287-292, 2003.

竹中英昭、吉川雅則、木村 弘: 呼吸調節能の評価法. Annual Review 呼吸器. pp137-142, 2003.

竹中英昭、吉川雅則、福岡篤彦、木村弘: 新世紀のリハビリテーション—栄養管理. COPD FRONTIER 2:214-220, 2003.

竹中英昭、吉川雅則、福岡篤彦、木村弘: 病態別静脈栄養法: 臨床ガイドラインの提案—呼吸器疾患 静脈経腸栄養 18:9-15, 2003.

福岡篤彦、吉川雅則、玉置伸二、竹中英昭、松澤邦明、友田恒一、木村弘: COPD (慢性閉塞性肺疾患) の治療 COPD 診察における EBM の実際—栄養

治療は栄養障害を持つ COPD 患者の予後を改善するか. EBM ジャーナル 4:466-468, 2003.

福岡篤彦、吉川雅則、木村 弘: 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 理解のための基礎と臨床—COPD の栄養管理. 臨床と薬物治療 22:661-665, 2003.

福岡篤彦、牧之段 潔、松澤邦明、玉置伸二、友田恒一、竹中英昭、吉川雅則、木村 弘: 睡眠時無呼吸症候群 (SAS) をめぐって—閉塞型 SAS (OSAS) 病態生理. Pharma Medica 21:27-30, 2003.

(京都大学医学部附属病院 理学療法部 陳 和夫)

Chin K, Fukuhara S, Takahashi K, Sumi K, Nakamura T, Matsumoto H, Niimi A, Hattori N, Mishima M, Nakamura T. :Response shift in perception of sleepiness in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome before and after nCPAP treatment. Sleep, in press

Chin K. : Effects of therapy on the metabolism and humoral factor in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. Sleep and Biological Rhythms in press.

Chin K, Nakamura T, Takahashi K, Sumi K, Ogawa Y, Masuzaki H, Muro S, Hattori N, Matsumoto H, Niimi A, Chiba T, Nakao K, Mishima M, Ohi M, Nakamura T. : Effects of obstructive sleep apnea syndrome on serum aminotransferase levels in obese patients. Am J Med. 114(5):370-6,

2003.

Hida W, Okabe S, Tatsumi K, Kimura H, Akashiba T, Chin K, Ohi M, Nakayama H, Satoh M, Kuriyama T. : Nasal continuous positive airway pressure improve quality of life in obesity hypoventilation syndrome. Sleep Breath 7:3-12, 2003.

(東北大学病院 老年・呼吸器内科 山谷睦雄)

Yamaya M, Sasaki H: Rhinovirus and asthma. Viral Immunol 16: 99-109, 2003.

Yamaya M, Nakayama K, Ebihara S, Hirai H, Higuchi S, Sasaki H: Relationship between microsatellite polymorphism in the haem oxygenase-1 gene promoter and longevity of the Japanese normal population. J Med Genet 40: 146-148, 2003.

Nakajoh M, Fukushima T, Suzuki T, Yamaya M, Nakayama K, Sekizawa K, Sasaki H: Retinoic acid inhibits elastase-induced injury in human lung epithelial cells. Am J Respir Cell Mol Biol 28: 296-304, 2003.

Ohru T, Yasuda H, Yamaya M, Matsui T, Sasaki H. Transient relief of asthma symptoms during jaundice: a possible beneficial role of bilirubin. Tohoku J Exp Med 199: 193-196, 2003.

Hirai H, Kubo H, Yamaya M, Nakayama K, Numasaki M, Kobayashi S, Suzuki S, Shibahara S, Sasaki H:

Microsatellite polymorphism in heme oxygenase-1 gene promoter is associated with susceptibility to oxidant-induced apoptosis in lymphoid cell lines. Blood 102: 1619-1621, 2003.

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

- (東北大学病院 老年・呼吸器内科
山谷陸雄)

国内特許査定：

特許番号 特許第 3491034 号

登録日 平成 15 年 11 月 14 日

発明の名称 慢性肺気腫を発症する
リスクを予測するデータを収集する
方法

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（難治性疾患克服研究事業）
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
信州大学医学部内科学第一講座 教授

研究要旨

1) 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が、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、 PaCO_2 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。今後も症例を増やし検討するとともに、病理学的にも検討を進めたい。

2) 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 O'Donnellらの方法と我々の方法を比較すると共に、動的肺過膨張に対する短時間作動型吸入 β 2 刺激薬および吸入抗コリン薬の効果について検討した。安定期の COPD 患者 38 名を対象とした。動的肺過膨張は 20 回/分、30 回/分および 40 回/分の過呼吸を 30 秒間行い、体プレチス