

の蓄積もみられた。同時に在宅酸素療法も高率に行われていた。呼吸機能検査では、閉塞性障害と肺拡散能の低下が著明であり、これまでの報告と一致する結果であった。全肺気量と残気量については、洗い出し法とボディボックス法での結果にずれがあり、気道閉塞のある病態で洗い出し法においては肺気量を過少評価している可能性が考えられた。

ホルモン治療に関して、最近の報告では8割以上の患者に試みられているが、今回のホルモン治療の率はそれよりも低く、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。

全経過での気胸の発症はこれまでの報告では68~69%であり、今回の結果はそれと同程度か幾分高い頻度であった。1人あたりの治療回数もこれまでの報告と大差なかった。診断以前に発症した気胸の率は診断以降に発症した率よりも高く、初期からみられる症状であると考えられた。

現時点ではLAMに対する有効な治療法は確立されておらず、最終的には肺移植が適応となる。今回の集計でsporadic LAMの死亡20例中、死因の80%が呼吸不全であったのに比較して、肺移植の率はまだ低いものと考えられた。肺移植の時期や患者の選択などにも問題点があると思われ、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5年生存率91%、10年79%、15年71%であった。今回はこれに比べて若干低い生存率であったが、それ

以前の報告と比較すると高い生存率になっている。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。

6) 今回の結果ではAHI 5以上のSDBは71%という高い有病率を示した。これはSASと関連の深い中年男性が対象となっていたことも要因と考えられるが、Olsonらが35?69歳の男性247人を対象に簡易型ホームモニターで調査した結果でも78.1%という高い有病率が認められたとの報告があり、欧米と同様に本邦でもかなり高い有病率が推測される。しかし、欧米でみられる肥満(BMI)との関連が今回の結果では認められなかったため肥満でない人のSDBが多くみられることについては、アジア人は欧米人に比べ下顎の後退や狭小といった頭蓋・顔面の形態の人種的特徴が指摘されており要因として関連していることが考えられた。また、高血圧、耐糖能異常、高脂血症も一般にSASと強い関連があるとされているが今回の調査でも深い関連が確認された。一般にSASによって引き起こされている高血圧は、低酸素に引き続く交感神経の緊張と覚醒反応がカテコールアミンの上昇を引き起こし血圧を上昇させ、その毎晩繰り返される交感神経機能の異常な緊張が平滑筋形態にも影響し夜間だけでなく昼間の血圧の上昇に関与し終日の高血圧となると推測されている。また、SASによる低酸素は肝臓でのグリコーゲン分解を促し血糖値を上昇させ、さらにTNF α の産生を刺激しTNF α によるインスリン受容体の障害からインスリン抵抗性がもたらされ、高インスリン血症となる。高インスリン血症が続くと膵臓の β 細胞が疲弊し、インスリン分泌不全、インスリ

ン作用不足から耐糖能異常となると考えられている。今回の調査で高中性脂肪血症との関連は認められなかったが、高コレステロール血症と耐糖能異常には関連が認められた。従来高コレステロール血症や耐糖能異常については関連が示唆されてきたが、今回の結果はこれらが確認された結果となった。

E. 結論

1) COPD は HRCT 画像所見によりいくつかの subtype が存在し、臨床的な特徴を有すると考えられた。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 患者では、肺弾性収縮力の低下および末梢気道病変による気流制限に基づき、呼吸数増加に伴って動的肺過膨張を生じる。Bodyplethysmography 法を用いた過呼吸法は動的肺過膨張の評価法として有用と考えられた。またこの動的肺過膨張は $\beta 2$ 刺激薬吸入で抑制され、抗コリン薬吸入では抑制効果は認められなかった。これは抗コリン薬と比較して $\beta 2$ 刺激薬が、より末梢の気道を主作用部位とすることに起因するものと思われた。

3) 低 X 線量スクリーニング CT を用いて、視覚的評価法では症状のない肺気腫患者を全体の 10.9% に検出し得た。また解析ソフトを用い $LAA\% \geq 30\%$ で評価した肺気腫は 5.6% に検出され、潜在する肺気腫患者が多数存在することが確認された。 $LAA\% \geq 30\%$ は未だ感度および特異度は低いものの、視覚的評価法を併用することにより特異性が増す。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。

4) IL-13 は培養ヒト正常気道上皮において hCLCA1 発現を誘導することが確認された。また、IL-13 刺激による杯細胞過形成の過程において、MUC5AC 発現に遅れて hCLCA1 が発現することが認められた。

5) 今回中間報告として、LAM 患者での臨床的特徴、症状、病理組織学的所見、血液・呼吸機能検査所見、治療の現状、生存率などにつき集計結果を示した。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。アンケート調査の最終的な集計の後に以下のような課題を検討したい。

- ① 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
- ② ホルモン療法や気胸に対する治療と予後との関係
- ③ 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

6) 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る。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、肝機能障害など生活習慣病と大きな関わりをもつことが考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 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.
2. 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.
 3. 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.
 4. 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.
 5. 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.
 6. 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
 7. 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
 8. 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
 9. 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
 10. 藤本圭作: COPDをめぐる臨床エビデンスー 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.
 11. 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
 12. 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.

13. 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.
14. 久保恵嗣：【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
15. 久保恵嗣：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
16. 久保恵嗣：【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
17. 花岡正幸, 久保恵嗣：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
18. 松沢幸範, 藤本圭作, 久保恵嗣：【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
19. 小泉知展, 山口伸二, 花岡正幸, 藤本圭作, 久保恵嗣, 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

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

1. 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
2. 喫煙者における肺内 EMMPRIN の発現とその役割

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

- 1) 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、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における3種類のケモカインの発現を定量し、喫煙、COPD の病態との関連を検討した。
- 2) Extracellular matrix metalloproteinase inducer (EMMPRIN)/ basigin は 27kDa の糖蛋白で、近年、癌細胞で高発現し、周囲の間葉系細胞に MMP-1, -2, -3 などを誘導し浸潤、転移に関与する。我々は、慢性喫煙者における EMMPRIN/ basigin の役割を検討した。

A. 研究目的

- 1) ヒト肺組織から LCM を用いて選択的に末梢気道上皮細胞とマクロファージを採取し 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)、MIP-1 α 、MCP-1 の発現を定量し、全肺における発現量とを比較する。
- 2) 慢性喫煙者肺、肺気腫肺における EMMPRIN/basigin の発現を免疫染色法にてその局在を検討し、ELISA 法を開発することにより気管支肺胞洗浄液中での定量的解析を行い、喫煙による肺障害における EMMPRIN/basigin の役割と MMPs との関係について検討することを目標とする。

B. 研究方法

- 1) 方法：肺癌にて肺葉切除術を受けた喫煙歴のない患者 10 名、喫煙歴があるが閉塞性障害や気腫病変を有さない患者 10 名。喫煙歴があり閉塞性障害あるいは CT 上気腫性病変を有する患者 10 名。非癌部肺組織の凍結標本から LCM にて末梢気道上皮細胞およびマクロファージ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、MIP-1 α 、MCP-1 mRNA を real-time RT-PCR 法にて定量する。
- 2) 免疫組織染色による EMMPRIN の局在：健常非喫煙者肺、健常喫煙者肺、肺気腫肺を対象検体として、その局在を検討する。ELISA による EMMPRIN

定量法：R&D Systems 社製 rabbit polyclonal anti-extracellular domain of EMMPRIN を用いたサンドイッチ法 ELISA を確立し、気管支肺胞洗浄 (BAL) 液の原液で測定する。肺胞マクロファージにおける EMMPRIN/ basigin の mRNA を定量する。

(倫理面への配慮)

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。

BAL 液中の EMMPRIN/ basigin の検討については、北海道大学「医の倫理委員会」に「気管支肺胞洗浄を用いたび慢性肺疾患の病態生理の解明」として審査を申請し、既に平成 12 年 5 月付けで承認されている。

C. 研究結果

- 1) 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 の発現が他の二群に比べ有意に高かった ($p < 0.05$)。肺内マクロファージにおいては喫煙歴や疾患によるケモカイン発現に差は認められなかった。
- 2) 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、気管枝腺に、強陽性に染色された。中高年喫煙者ボランティアを対象に、肺高分解能 CT で検出された早期あるいは軽度の肺気腫患者と、同程度に喫煙歴

がありながら肺気腫病変がない同年齢対象者、および喫煙歴がない対象者、全 81 名の BAL 液を用いた。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。肺胞マクロファージにおける EMMPRIN/ basigin の mRNA は喫煙の有無では差がなかった。

D. 考察

- 1) 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、また集族する細胞の種類、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。今回の検討において、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を示唆する。
- 2) 肺において、EMMPRIIN/basigin は、慢性炎症における気道再生上皮、肺胞マクロファージに発現が亢進している。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 発現を誘導に関与している可能性がある。

E. 結論

LCM 法は、末梢気道上皮やマクロファージに局在する遺伝子を定量することを可能にする。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を示唆する。喫煙者肺において、

EMMPRIN/basigin は、気道再生上皮、肺胞マクロファージに発現が亢進しているが、早期気腫病変の有無では差が認められなかった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

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)

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, Nagai K, Kuroki Y, Itoh Y, Nasuhara Y, Nishimura M.: Diverse Effects of smoking on lung epithelium by age and its relationship with pulmonary emphysema. American Thoracic Society 2003 International Conference, Seattle, 2003

Takamura K, Nasuhara Y, Kobayashi M, Betsuyaku T, Tanino Y, Kinoshita I, Yamaguchi E, Nishimura M.: Mechanisms by which retinoids inhibit interleukin-4 induced eotaxin expression in human bronchial epithelial cell line. American Thoracic Society 2003 International Conference, Seattle, 2003

Nagai K, Betsuyaku T, Fuke S, Kobayashi M, Tanino M, Tanino Y, Nasuhara Y, Ishizaka A, Nishimura M. :Assessment of neutrophil-associated airway inflammation in advanced COPD patients using a newly-developed microsampling method. American Thoracic Society 2003 International Conference, Seattle, 2003

Fuke S, Betsuyaku T, Suzuki Y, Nasuhara Y, Morikawa T, Kato H, Nishimura M. :Successful Quantification of Interleukin-8 (IL-8) mRNA in Human Bronchiolar Epithelium by 5' Exonuclease-Based Fluorogenic PCR Combined with Laser Capture Microdissection (LCM). American Thoracic Society 2003 International Conference, Seattle, 2003

G. 知的財産権の出願・登録状況
なし

厚生科学研究費補助金（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 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) 本邦慢性肺血栓塞栓症手術例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て、本邦手術例（正中切開法）65 例について、肺動脈造影をもとに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 および昨年本研究班で報告した central score を用いて、手術成績との関連について検討した。本邦例の central disease score は平均 1.8 と UCSD 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。本邦手術例の血栓部位の特徴が明らかとなったが、更なる症例を集積して、手術適応指針を作成したい。

2) アンギオテンシン変換酵素（ACE）遺伝子の insertion / deletion (I/D) 多型と慢性肺血栓塞栓症（肺高血圧型）（CTEPH）患者の病態、予後との相関を明らかにすることを目的とした。自験 CTEPH 90 名および健康成人 97 名について、両群間で ACE I/D 多型における genotype の頻度を比較した。CTEPH 群では、臨床所見、肺循環動態、予後について genotype により比較検討した。CTEPH 群と対照群で genotype の頻度に差は見られなかった。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。

3) 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。そこで、喫煙歴のある COPD (FEV₁/FVC < 70%) 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。COPD 症例 (FEV₁/FVC < 70%) およそ 100 例 (平均年齢 64 歳、喫煙歴 53 pack-years、%FEV₁ 49%、FEV₁/FVC 49%) を対象として、TNF- α 遺伝子多型と VEGF 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。VEGF 受容体のシグナル伝達は肺胞構造の維持に必要である。VEGF 遺伝子 936 における C から T への変異 (VEGF 936*2) は、血漿 VEGF の低値を伴

うことが示唆されており、VEGF 936*2 遺伝子は、38.9% (44/113) の症例に認められた。これら遺伝子多型の合併は、8.5% (9/106) に認められた。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。

4) 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予後決定要因の一つである。この体重減少には、何らかのサイトカインが関与している可能性があるが、必ずしも明らかにはされていない。やせと逆の肥満者では、Leptin耐性という機序が作用していることが示唆されている。そこで、COPDにおいて、Leptin受容体遺伝子の異常が、やせに関与しているのかどうかを検討した。COPD症例 (FEV₁/FVC < 70%) 98例 (平均年齢65歳、FEV₁/FVC 47%、BMI 20.2 kg/m²) を対象として、Leptin受容体遺伝子のGln 223 Arg多型を検討した。BMIおよび体重はCOPD症例においてcontrol群と比較して、有意に低値であった。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なかった (COPD群: 0.85/0.15、Control群: 0.79/0.21)。COPD症例における体重減少に関して、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 (odds ratio = 1.55、95% CI = 0.93 ~ 2.59)

5) 睡眠呼吸障害にて過度の眠気を呈する場合は、交通事故発生の一因となりうる。閉塞型睡眠時無呼吸低換気症候群 (OSAHS) の中で、どのような集団が交通事故発生の危険率が高いかが明らかになれば、治療・管理の効率化が図れると考えられる。年齢、BMI、睡眠検査結果、ESS、動脈血液ガス分析値と交通事故発生率の関係を検討した。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、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。年齢では、30歳代の症例が最もAHIが高く、40・50歳代と比較して交通事故の発生率が高かった。しかし、年齢別のAHIの値とESSの値とに明らかな相関はなかった。また、ESS 21~24の症例、高炭酸ガス血症を呈する症例では、交通事故の発生率が高値であった。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ということが示唆された。

6) 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の定義を満たす睡眠時無呼吸低換気症候群 (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

年齢と 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。

A. 研究目的

1) 本邦慢性肺血栓塞栓症手術例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。

2) アンギオテンシン変換酵素 (ACE) 遺伝子の insertion / deletion (I/D) 多型と慢性肺血栓塞栓症 (肺高血圧型) (CTEPH) 患者の病態、予後との相関を明らかにすることを目的とした。

3) 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。そこで、喫煙歴のある COPD (FEV₁/FVC < 70%) 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。

4) 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予後決定要因の一つである。この体重減少には、何らかのサイトカインが関与している可能性があるが、必ずしも明らかにはされていない。やせと逆の肥満者では、Leptin 耐性という機序が作用していることが示唆されている。そこで、COPD において、Leptin 受容体遺伝子の異常が、やせに関与しているのかどうかを検討した。

5) 睡眠呼吸障害にて過度の眠気を呈する場合は、交通事故発生の一因となりうる。閉塞型睡眠時無呼吸低換気症候群 (OSAHS) の中で、どのような集団が交通事故発生の危険率が高いかが明らかになれば、治療・管理の効率化が図れると考えられる。年齢、BMI、睡眠検査結果、ESS、動脈血液ガス分析値と交通事故発生率の関係を検討した。

6) 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 (上気道閉存性低下) 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。

B. 研究方法

1) 本邦手術例（正中切開法）65 例について、肺動脈造影をもとに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 および昨年本研究班で報告した central score を用いて、手術成績との関連について検討した。

2) 自験 CTEPH90 名および健康成人 97 名について、両群間で ACE I/D 多型における genotype の頻度を比較した。CTEPH 群では、臨床所見、肺循環動態、予後について genotype により比較検討した。

3) COPD 症例 ($FEV_1/FVC < 70\%$) およそ 100 例（平均年齢 64 歳、喫煙歴 53 pack-years、 $\%FEV_1$ 49%、 FEV_1/FVC 49%）を対象として、TNF- α 遺伝子多型と VEGF 遺伝子多型を検討した。

4) COPD 症例 ($FEV_1/FVC < 70\%$) 98 例（平均年齢 65 歳、 FEV_1/FVC 47%、BMI 20.2 kg/m²）を対象として、Leptin 受容体遺伝子の Gln 223 Arg 多型を検討した。

5) 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、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。

6) PSG にて AHI ≥ 5 の定義を満たす睡眠時無呼吸低換気症候群 (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。

（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ないことを明言した。

C. 研究結果

1) 本邦例の central disease score は平均 1.8 と UCSD 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。

2) CTEPH 群と対照群で genotype の頻度に差は見られなかった。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。

3) 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。VEGF 受容体のシグナル伝達は肺胞構造の維持に必要である。VEGF 遺伝子 936 における C から T への変異 (VEGF 936*2) は、血漿 VEGF の低値を伴うことが示唆されており、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。

4) BMI および体重は COPD 症例において control 群と比較して、有意に低値

であった。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なかった (COPD 群:0.85/0.15、Control 群:0.79/0.21)。

5) AHI の増加に伴い、傾眠の指標の一つである 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。年齢では、30 歳代の症例が最も AHI が高く、40・50 歳代と比較して交通事故の発生率が高かった。しかし、年齢別の AHI の値と ESS の値とに明らかな相関はなかった。また、ESS 21~24 の症例、高炭酸ガス血症を呈する症例では、交通事故の発生率が高値であった。

6) 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。

D. 考案

E. 結論

1) 本邦手術例の血栓部位の特徴が明らかとなったが、更なる症例を集積して、手術適応指針を作成したい。

2) 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。

3) 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。

4) COPD 症例における体重減少に関して、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 (odds ratio = 1.55、95% CI = 0.93 ~ 2.59)

5) 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を示唆された。

6) 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。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

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. 2003; 278; 5035-5043.

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.* 2003: 29; 227- 241.

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.* 2003: 7; 3- 12.

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* 2003: 124; 323-327.

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* 2003: 124: 1381-1385.

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* 2003: 24: 552- 554.

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 2003: 222-223.

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, 2003: pp: 112- 113.

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, 2003: pp: 113- 114.

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(北村諭、福地義之助、石井芳樹 編集) 東京; 医歯薬出版株式会社, 2003: pp: 528- 531.

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, 2003: pp: 3-132-3-135.

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, 2003: pp:32-38.

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, 2003: pp: 317- 341.

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, 2003: pp: 79- 81.

H. 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（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

日本人の重症 OSAS 患者における Cephalometry 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教授

研究要旨

日本人の重症 obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) 患者の顔面形態を肥満度別に Cephalometry により検討し、健常者との比較検討をおこなった。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 OSAS 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 OSAS の発症に関与すると考えられた。

A 研究目的

日本人の重症 OSAS 患者の顔面形態を Cephalometry を用いて健常人と比較し、その骨性と軟性因子の異常を検討することと、OSAS 患者の重症度を一致させて肥満度別に顔面形態の差異を検討することを目的とした。

B 研究方法

睡眠検査 (PSG) により OSAS と確定診断された 105 例と健常コントロール 37 例に頭部単純規格側面写真 (Cephalometry) をとり、顔面形態の指標として、SNA 角、SNB 角、NSBa 角、NS、MP-H、SNP、PAS を測定した。前 4 者を骨性因子、後 3 者を軟性因子とした。患者群の重症度を一致させ、非肥満群 (BMI < 25 kg/m², n=30)、軽度肥満群 (25 < BMI < 30, n=50)、重度肥満群 (30 < BMI, n=25) に分けて、健常群と比較検討し、患者間でも同様に比較検討した。

(倫理面への配慮)

本研究の内容を十分に説明し、健常者、OSAS 患者とも本研究への参加の了承を得た。

C 研究結果

非肥満群と軽度肥満群は、健常者に比し、SNA、SNB、NSBa の骨性因子が有意に小さく、PNS-P と MP-H の軟性因子が有意に大きかった。重度肥満群は、健常者に比し、SNA が有意に小さく、PNS-P と MP-H が有意に大きかった。患者群の比較で、非肥満群では、重度肥満群に比し、骨性因子のすべてと PAS が有意に小さかった。患者群のすべてで、これらの指標と無呼吸低呼吸指数 (AHI) との相関を検討すると、SNB と MP-H に有意の相関を認めた。

D 考案

日本人は欧米人に比し肥満傾向が小さいにもかかわらず重症の OSAS 患者が認められ、その理由として、アジア人種は顔面形態が欧米人と異なるため OSAS に成り易いと考えられている。これまでの研究でも、非肥満患者と肥満患者では顔面形態が異なることが報告されているが、これらの研究は重症度が異なっているため、正確な評価がなしえない。本研究では、重症度を一致させて Cephalometry の測定

を行い、非肥満の重症 OSAS 患者では、骨性、軟性の因子とも健常者と異なり、重度肥満患者とは主に骨性因子が有意に異なることを証明した。これらの結果は、非肥満患者では、重症化に骨性の顔面形態の異常が関与することを示唆していると考えられる。

E 結論

日本人の重症で非肥満 OSAS 患者は、健常者に比し、骨性、軟性の両方に顔面形態の異常が認められ、また、重度肥満患者に比し、骨性因子の差異が認められた。従って、非肥満者では、顔面の形態異常、特に骨性因子の異常が OSAS の発症、重症化に関与すると考えられる。

F 研究発表

1. 論文発表

1) 堀江孝至。睡眠時無呼吸症候群。

日本内科学会雑誌 2003;92:224-229

2) 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 2003;130:1677-1681

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

4) 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 2003;21:21-26

2. 学会発表

1) Toshiki Akahoshi, Tsuneto Akashiba, Seiji Kawahara, Osamu Saitoh, Takashi Horie: High sensitivity C-reactive protein in obstructive sleep apnea patients.

European Respiratory Society, Viena, Austria, 2003, 9月

2) Toshiki Akahoshi, Tsuneto Akashiba, Seiji Kawahara, Kazihito Katsura, Osamu Saito, Takashi

Horie:Clinical characteristics of obesity-hypoventilation syndrome in Japan Asian-Pacific Society of Respirology, Malasia, 2003, 12月

G 知的所有権の取得状況
なし

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

- 研究題名：a:「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」
b:「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」

分担研究者 三嶋 理晃
京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学 教授

研究要旨：

a. 呼吸不全調査研究班の分担研究施設より送られた COPD 患者の胸部 CT 画像ファイルを解析し、女性症例が、男性症例とは異なる画像上の特徴をもつかどうかについて比較検討した。当科で独自に作成したプログラムを用いて、肺野を自動認識し、各症例について上中下肺野の3スライスずつを解析した。求めた指標は、1) 肺野全体に占める低吸収領域の割合 (LAA%) 2) LAA%の上中下肺野の比、3) 連続した LA 平均面積 (CLAs)、4) CLA の円形度、5) LAA の分布に関するフラクタル性である。いずれの指標とも統計学的に男女差を認めなかった。さまざまな LAA%において男女とも相関係数が高値であり、LAA の分布においてフラクタル性をもつことが示された。フラクタル次元は、LAA%が高まるにつれて低下を示すが、女性症例のこの関係は男性症例と同様の分布を示した。今後は、多数の症例において、COPD の肺野病変のみでなく、気道病変も含めた性差の検討や、同一症例を経時的に観察して、病変の進行の程度に性差がないか、また肺機能との関係などさらなる検討が必要であると考えられる。

b. 肺気腫を自然発症する Klotho マウスの肺病理標本を用いて、従来使用されている指標である LM (mean linear intercept)、DI (Destructive Index) とフラクタル性から気腫性変化を検討した。7 週齢のマウスにおける、 $kl^{+/+}$ 群の Lm は $kl^{-/-}$ 群より有意に低かった。また DI に関しては、 $kl^{+/+}$ 群は $kl^{-/-}$ 群より有意に小さかった。次に気腔のサイズと分布に関して行ったフラクタル次元の検討では、各群において、良好なフラクタル性の存在を示し、乗数 D 値は $kl^{+/+}$ 群に比べて、 $kl^{-/-}$ 群においては有意に低下を認めた。Klotho マウス肺気腫病変は、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る。さらに COPD 患者と同様に D 値の低下を認めたことは、フラクタル次元の低下は肺構造の複雑性が低下していることを示す。CT での検討では LAA の clustering、すなわち末梢気腔の増大を示したと考えたが、今回の検討でも、病理所見にて明らかであり、病理標本における D 値の低下は妥当である。マウス肺におけるフラクタル解析による気腫病変の評価は、マウスにおける肺機能変化を鋭敏に示している可能性が高い。今後、同一系における加齢変化、機能変化を検討していく必要がある。

研究目的

- a. COPD 患者の胸部 CT 画像ファイルを解析し、女性症例が、男性症例とは異なる画像上の特徴をもつかどうかについて比較検討した。
- b. 現在までに様々な肺気腫モデル動物やヒト肺標本における病理変化の定量評価が試みられてきた。しかしながら、肺組織の構造的変化、分布形式についての検討報告はない。今回私共は、肺気腫を自然発症する Klotho マウスの肺病理標本を用いて、従来からの指標 (mean linear intercept : LM, Destructive Index : DI) とフラクタル性とから気腫性変化を検討した。

研究方法

- a. 呼吸不全調査研究班の分担研究施設より送られた、COPD 患者 (男性 5 1 例、女性 1 7 例) の胸部 CT 画像ファイルを解析した。当科で独自に作成したプログラムを用いて、肺野を自動認識し、各症例について上中下肺野の 3 スライスずつを解析した。求めた指標は、1) 肺野全体に占める低吸収領域の割合 (LAA%)、2) LAA%の上中下肺野の比、3) 連続した LAA (continuous LAA; CLA) の平均面積 (CLAs)、4) CLA の円形度、5) LAA の分布に関するフラクタル性 ($Y=kX^D$; Y: LAA cluster の累積度数、X: LAA cluster の面積、k: 定数、D: フラクタル次元) である。
- b. 対象は、C57BL/6 系の 7 週齢の Klotho マウス ($kl^{+/}$) を用い、対照群を 7 週齢 wild mouse ($kl^{+/}$) とした。各個体より麻酔下において肺を摘出し、摘出肺は optimal cutting temperature fluid にて 25cmH₂O 下で 30 分間進展固定後、isopentane で凍結した。凍結標本をクリオスタットを用いて、左肺から矢状断に 5 μ m 切片を 3 枚作製し³⁾、

Diff-Quick 染色して、光学顕微鏡にて観察を行った。染色標本の組織画像 (1280x1024 画素) をパーソナルコンピュータに取り込んで、オリジナルソフトウェアを用いて画像解析を行い、LM、DI、フラクタル次元を計測、算出した。

C. 研究結果

- a. いずれの指標とも統計学的に男女差を認めなかった。さまざまな LAA% において男女とも相関係数が高値であり、LAA の分布においてフラクタル性をもつことが示された。フラクタル次元は、LAA%が高まるにつれて低下を示すが、女性症例のこの関係は男性症例と同様の分布を示した。
- b. 光学顕微鏡所見上、Klotho マウスにおける肺気腫所見の分布はびまん性であり、炎症所見、腫瘍性病変は認めなかった。肺胞、血管内に石灰化所見を呈した。7 週齢のマウスにおける、 $kl^{+/}$ 群の Lm、は $76.8 \pm 2.5 \mu\text{m}$ であり、 $kl^{+/}$ 群は 94.7 ± 5.2 と両群間に有意差を認めた。また、DI に関しては、 $kl^{+/}$ 群は 8.6 ± 1.2 であり、 $kl^{+/}$ 群は 42.4 ± 2.7 と有意差を認めた。気腔の円形度 (circularity) の平均値は、 $kl^{+/}$ 群は 0.239 ± 0.023 であり、 $kl^{+/}$ 群は 0.149 ± 0.073 であった。次に気腔のサイズと分布に関して行ったフラクタル次元の検討では、各群において、気腔のサイズとその気腔より大きいサイズの累積度数の両対数をとると直線関係を示し、相関を表す r 値は、全例で $r > 0.95$ であった。これは $kl^{+/}$ 群、 $kl^{+/}$ 群ともにフラクタル性の存在を示唆するものであり、乗数 D 値は $kl^{+/}$ 群で 0.890 ± 0.070 、 $kl^{+/}$ 群は 0.716 ± 0.016 と $kl^{+/}$ 群において有意に低下を認めた。

D. 考察

この結果は、女性 COPD においても、肺野の気腫病変の形成は、男性症例と

同様な分布を示し、肺の既存構造に依存した病変の成り立ちが推測され、性差による相違は認めないことを示唆している

b. Klotho マウス肺気腫病変は、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。このことは、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る。さらに COPD 患者と同様に D 値の低下を認めた。フラクタル次元の低下は肺構造の複雑性が低下していることを示す。CT での検討では LAA の clustering、すなわち末梢気腔の増大示したと考えたが、今回の検討でも、病理所見にて明らかであり、病理標本における D 値の低下は妥当である。

E. 結論

a. 今後は、多数の症例において、COPD の肺野病変のみでなく、気道病変も含めた性差の検討や、同一症例を経時的に観察して、病変の進行の程度に性差がないか、また肺機能との関係などさらなる検討が必要であると考えられる。

b. マウス肺におけるフラクタル解析による気腫病変の評価は、マウスにおける肺機能変化を鋭敏に示している可能性が強い。今後、同一系における加齢変化、機能変化を検討していく必要がある。

F. 研究発表

1. 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. 2003 Oct 10;92(10):2025-8.

2. 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. 2003 Oct;20(3):190-6.

3. Sato S, Nishimura K, Koyama H, Tsukino M, Oga T, Hajiro T, Mishima M. Optimal cutoff level of breath carbon monoxide for assessing smoking status in patients with asthma and COPD. Chest. 2003 Nov;124(5):1749-54.

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

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

6. 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. 2003 Oct 15;168(8):983-8.

7. Oga T, Nishimura K, Tsukino M,