

の患者がホルモン療法を受けており、32%の患者はホルモン療法を受けていないか中止されていた。32%の患者は出産経験あり。71%の患者は在宅酸素療法を施行され、52%の患者が呼吸機能障害1級であった。35%の患者が肺移植を登録済あるいは施行されていた。

D. 考察

a. われわれは多数の院内長期人工呼吸ケアの経験からHMVの必然性を強く意識するようになり、1984年にHMVの第1例を開始した。以後20年間100症例以上の経験を通して本療法の意義を強く認識するに至った。特にここ数年は、NPPVの普及とともに、症例数が増加傾向にあり、NPPVがHMVの77%を占めるに至っている。この傾向は全国的にも同様であり、2001年の全国調査では、NPPVがHMVの76%を占め、TPPVを凌駕していた。また、それに伴い基礎疾患も、神経筋疾患の割合が減少し、逆にCOPDなどの呼吸器疾患の割合が増加傾向にある。この傾向は今後も続くものと予想される。

診療体制に関しては、TPPV群では、全例に医師の往診・訪問看護が確保されていたが、NPPV群では10~30%にしか確保されていなかった。しかし、NPPV群は、ほとんどの症例で外来受診が可能であるため、TPPV群と比べると訪問診療の必要度は低いと考えられる一方、NPPV症例でも、人工呼吸器の作動時間が長い症例では、TPPV群と同様の診療体制の確保が必要になる。以上のことから、診療体制に関しては必要度に応じて確保されており、ここ数年で改善傾向が認められる。

介護・在宅ケア資源（質・量）に関しては、特にTPPV群で不足しており、ここ数年むしろ増悪傾向にある。70%の症例で介護力の不足が明らかにな

っており、早急に改善が望まれる。一方、NPPV症例では、介護の人手が足りないとの回答は22%であった。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。しかし、NPPV群でも人工呼吸器の作動時間が長い症例では、介護力の不足が明らかになっている。介護資源のみならず、社会福祉体制のさらなる充実が緊急の整備課題である。

また、介護保険の利用が49%と予想以上に低率であり、介護保険の利用前後での介護状況・経済的負担の改善も43%と半数以下であった。当院における介護保険の利用および利用前後での状況の変化についてさらなる解析が必要と思われるとともに、今後全国的な介護保険の利用状況、利用前後での介護状況・経済的負担の改善状況について検討する必要がある。

経済的負担の検討では、負担が大きいとの回答に改善がみられた。この一因は、例えば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。

患者・家族の本療法に対する感想の中に、入院している方がよいとの意見が少数ながらあり、在宅の適応について今一度検討する必要がある。

また今後はさらに、客観的なQOL評価が必要であると考えられる。

b. 当科で診療しているCOPD患者ではHOT開始年齢が男性患者約72.3歳、女性患者約71.4歳でHOT開始後の5年生存率は男性患者約46.3%、女性患者44.1%と斉藤らの報告と異なり性別による予後の違いは見られなかった。今回はCOPDでも肺気腫のみの検討であることと斉藤らの報告ではCOPDに気管支喘息が含まれていることの影響かもしれない。また若年性患者は5年生存率は60.1%と良好だが約55.9

歳でHOTが必要となりその後の平均生存期間が約5.9年ではADLは低く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。死因についてはCOPDが関連した呼吸不全が約半数を占め患者にとっても重大な疾患であると思われる。

c. SWTは呼気ガス分析器やトレッドミル、エルゴメーターなどの器具を用いず簡便に実施可能な漸増負荷試験であり、歩行距離は通常の漸増負荷試験で求められた $peakVO_2$ と良好な相関を示し、また同じく簡便な検査法である6分間歩行試験と比べては必要スペースが10mと小さくて済み、再現性、定量性においても劣っていない。今回私たちは年齢・肺機能などを用いてCOPD患者におけるSWDの予測式を重回帰分析によって導いた。この式はSWDの歩行距離の予測の他、結果の解釈においても有用であると考えられた。

d. LAMの肺ではその特徴と言われる、嚢胞性変化を認めると同時に、2型肺胞上皮細胞の増殖とコラーゲン沈着を伴う線維症類似の病理変化も伴っていた。

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。

E. 結論

a. 現在フォロー中のHMV48例を検討

し、HMVの意義を強く認識した。診療体制に関しては、ここ数年で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か明らかになった。HMV症例数、特にNPPV症例数は、全国的にみても急増傾向にあり、今後は、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。

b. 日本たばこ産業株式会社のJT全国喫煙者率調査によれば成年男性の喫煙率は1966年の84%をピークに減少傾向にあるが男性でも若年者の喫煙率の低下は緩やかである。成人女性については喫煙率は15%で変化がないが若年者で増加傾向とされている。このため女性COPD患者の増加や発病の若年化が予想される。また1996年の箕輪らの「未成年者の喫煙行動に関する全国調査報告書」によると未成年の喫煙も高校1年生頃より喫煙習慣ができ高3男子では25%、女子7%になると報告している。このような喫煙の低年齢化はCOPDの発病年齢の低年齢化(若年性患者の増加)を招き女性患者の増加と合わせ経済的、社会的負荷が今後ますます増大することが予想される。

c. COPD患者において年齢、VC、DLcoよりSWDの予測式($SWD = 591.1 - 7.95 * age + 0.074 VC + 17.35 * DLco$)が導かれた。

d. LAMの肺組織ではbFGFを発現するchymase陰性マスト細胞が増加し、またLAM細胞を含む増殖する細胞群でFGF receptorsが発現していた。特にBekはLAM細胞に特異的であった。LAMではマスト細胞が病態形成に関与していることが示唆された。

e. 以上を参考に以下の点が今後展開すべきであると考えられた。

- (1) 疫学調査の解析により、本邦のLAMの現状（頻度、治療、予後等）を早急に明らかにする。移植の適応時期の決定のためにも最新の予後曲線を作成し予後規定因子を明らかにする。
- (2) 重症度分類基準を作成し、国際的に通用するような標準的な診断治療管理指針（ガイドライン）を作成する。管理指針には精神面のサポートを含めることが必要であろう。
- (3) 患者救済、医療費補助などの社会的資源の充実が急務である。
- (4) 病態解明のための研究推進と有効な新たな治療法の開発を行う。患者数が少ないだけに、国内の共同研究体制の確立と国際共同研究体制を確立する。新しい治療法の開発、導入に際しては、あらゆる最新情報（ラパマイシン等の海外で進行中の治験情報）を取り入れて慎重に対応する。
- (5) 臓器移植システムの更なる整備と充実。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

a. b. e 特になし

c. 特になし（第44回日本呼吸器学会学術集会で発表予定）

d. （今回の発表内容の一部は以下で発表）

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 2002; 166: 765-773.

2. 学会発表

a. 非侵襲的換気療法の適応と有用性—急性～慢性、在宅まで— COPD

に対する NPPV

第13回日本呼吸管理学会、第25回日本呼吸療法医学会、合同学術集会ジョイントミーティング

b. c. d. e. 特になし

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

a. b. c. d. e. 特になし

2. 実用新案登録

a. b. c. d. e. 特になし

3. その他

a. b. c. d. e. 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

呼吸不全に関する調査研究

分担研究者 白土 邦男

東北大学大学院医学研究科内科病態学講座循環器病態学分野 教授

研究要旨

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 Epoprostenol 使用下での一酸化窒素の有用性は、単にこれら 2 薬剤の併用に止まらず様々な併用療法の臨床的可能性を示唆する。

A. 研究目的

本研究の目的は、極めて予後不良の疾患とされている原発性肺高血圧症に対する併用療法の可能性を探ることである。Epoprostenol 長期投与によって長期 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が、臨床での証明には困難を伴う。臨床における Epoprostenol と一酸化窒素の、作用の異なる 2 剤の併用における有用性を検討する。

B. 研究方法

原発性肺高血圧症 10 例（男 2 例、女 8 例、年齢 34.7 ± 10.7 歳）を対象とした。心臓カテーテル法、心エコー法、肺スキャン法等により肺塞栓症、膠原病性肺高血圧症、門脈肺高血圧症、Eisenmenger 症候群を含む二次性肺高血圧症を除外する事により確定診断をつけた。心臓カテーテルによる血行動態評価を Epoprostenol (PGI₂)

使用前と使用後の慢性期 (19.1 ± 15.6 ヶ月) に施行した。慢性期の PGI₂ 使用量は平均 32.0 ± 15.8 ng/kg/min であった。慢性期の右心カテーテル法施行下に、一酸化窒素 (NO) を 40ppm で 10 分間持続吸入時にも、同様の血行動態指標を計測した。尚、NO 負荷に関しては、本学の倫理委員会の承認を得、患者全員の書面による同意を得た。

C. 研究結果

PGI₂ 慢性投与下の NO 負荷により、平均肺動脈圧、平均右房圧、肺血管抵抗で有意な低下が認められた ($p < 0.05$)。肺動脈楔入圧の平均値は低下したが、有意な低下は認められなかった。また、心拍出量は有意に増加を示した ($p < 0.05$)。しかし、体循環では平均動脈圧の有意な低下は認められず、体血管抵抗も有意な低下は認めなかった。肺/体血管抵抗比は有意に低下を認め ($p < 0.05$)、この結果から NO の吸入の急性効果では、体血管よりも肺血管に強く拡張作用を現すことを

示した結果が得られた。心拍数には有意な影響は表れなかった。

D. 考案

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(NO)吸入は、平均肺動脈圧(mean PAP)、肺血管抵抗(PVR)を低下させ、心拍出量(C.O)を増加させた。また、肺/体血管抵抗比(PVR/SVR)は有意に低下を認めた。この事は、Epoprostenol の慢性投与下により、Epoprostenol 使用前と比べて既に有意な改善を認めていたが、NO 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ている。

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。

E. 結論

原発性肺高血圧症患者においてエポプロステノール慢性投与下においても一酸化窒素吸入は血行動態の更なる改善を示した。今回の所見は原発性肺高血圧症患者における併用療法の可能性を示唆している。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

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

2. 学会発表

Minako Oikawa, Hiroki Otani, Yutaka Kagaya, Jun Demachi, Tohru Takasashi, Jun Nawata, Osamu Kitamukai, Masahito Sakuma, Kunio Shirato: Application of FDG-PET for assessment of disease severity and the efficacy of treatment in patients with pulmonary hypertension. 第67回日本循環器病学会総会(福岡、H15. 3. 28)

Norikazu Yamada, Mashio Nakamura, Yoshiyuki Miyahara, Masahito Sakuma, Norifumi Nakanishi, Nobuhiro Yanabe, Takayuki Kuriyama, Takeyoshi Kuniea, Kunio Shirato, Tsuneaki Sugimoto, Takeshi Nakano: Risk factors of acute pulmonary thromboembolism in patients hospitalized for medical illness: results of a multicenter registry in JaSPER. 第67回日本循環器病学会総会(福岡、H15. 3. 30)

Mashio Nakamura, Nobuhiro Tanabe, Masahito Sakuma, Yoshiyuki Miyahara, Norifumi Nakanishi, Norikazu Yamada, Takayuki Kuriyama, Takeyoshi Kuniea,

Kunio Shirato, Tsuneaki Sugimoto,
Takeshi Nakano: Incidence of
chronic pulmonary thromboembolism
in Japan: results of a multicenter
registry in Japanese Society of
Pulmonary Embolism Research
(JaSPER). 第67回日本循環器病学会
総会 (福岡、H15. 3. 28)

Satoh K, Karibe A, Fukuchi M, Sakuma
M, Kagaya Y, Watanabe J, Shirato K:
Bone marrow-derived progenitor
cells contribute to the pulmonary
vascular remodeling in
hypoxia-induced pulmonary
hypertension. American Heart
Association (Orland, 2003. 11. 10)

H. 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。

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. 慢性閉塞性肺疾患における血中グレリン濃度の検討
2. 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

分担研究者 木村 弘
奈良県立医科大学内科学第二講座 教授

研究要旨

(1)慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者において摂食促進因子となる血漿グレリン濃度を測定し、栄養状態、重症度、肺機能との関連を検討した。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の栄養障害に対する代償性機序が示唆された。

(2)閉塞型睡眠時無呼吸症候群（OSAS）患者において、夜間低酸素/再灌流ストレスが末梢血単球の Tumor necrosis factor- α （TNF- α ）と matrix metalloproteinase-9（MMP-9）産生能に及ぼす影響および抗動脈硬化作用を有する血漿 adiponectin（ADPN）と可溶性接着分子の関連を検討した。重症 OSAS 患者では睡眠後 TNF- α 産生能は亢進し、また血漿 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、OSAS 患者においては、夜間低酸素/再灌流ストレスが動脈硬化の発症機序のひとつとして関与する可能性が示された。

A. 研究目的

(1) COPD 患者で高率に認められる体重減少は、肺機能とは独立した予後因子として重視されている。近年、一部のサイトカインとともにオレキシン、レプチンなどの内分泌ホルモンが COPD の体重減少と関連することが報告されている。グレリンは GHS-R（growth hormone secretagogue receptor, 成長ホルモン分泌促進因子受容体）の内因性リガンドとして胃組織から単離され、成長ホルモン（GH）分泌、摂食促進作用、脂肪利用の制限などによって栄養状態に関与している。COPD 患者における血漿グレリン濃度を測定し、栄養状態、重症度、肺機能との関連を明らかにすることを目的とした。

(2) OSAS 患者では脳血管障害や虚血

性心疾患の合併が予後に重大な影響を及ぼす。近年、炎症性サイトカインや接着分子などの炎症性メディエーターや脂肪細胞由来のアディポサイトカイン、細胞外マトリックスの分解酵素である matrix metalloproteinases（MMPs）の動脈硬化の発症・進展への関与が解明されつつある。OSAS 患者にみられる夜間低酸素/再灌流ストレスが末梢血単球のサイトカイン産生能に及ぼす影響および ADPN と接着分子との関連を検討し、OSAS 患者での動脈硬化の発症機序を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

(1) Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease（GOLD）の基準を満たす COPD 患者 50 例（男性 46

例、女性 4 例、平均年齢は 71 ± 2 歳) と健常対照群 15 例 (男性 13 例、女性 2 例、平均年齢は 70 ± 2 歳) を対象とした。患者群は体重減少のない群: NW 群 ($BMI \geq 20 \text{kg/m}^2$) と体重減少群: UW 群 ($BMI < 20 \text{kg/m}^2$) の 2 群に分けて検討した。

採血は早朝空腹時に行い、血清および血漿は分離後、測定まで -80°C で保存した。血漿 グレリン、GH、insulin-like growth factor-1 (IGF-1) 濃度は RIA 法にて、血清 TNF- α 、Interlukin (IL) -6 濃度は ELISA 法にて測定した。また、栄養状態の指標として内臓蛋白である総蛋白、アルブミン、トランスフェリン、プレアルブミンを測定した。呼吸機能検査は標準的方法で測定した。

(2) 検討 1: 夜間低酸素/再灌流ストレスが末梢血単球の TNF- α 、MMP-9 産生能に及ぼす影響

対象は polysomnography (PSG) で診断した OSAS 患者 15 例と健常対照 9 例。患者群は apnea-hypopnea index (AHI) 30 以上の重症群 (A 群 10 例) と 30 未満の軽中等症群 (B 群 5 例) に分け、健常群は C 群とした。睡眠時低酸素は AHI、lowest SpO₂ および SpO₂ < 90% の total sleep time (TST) に対する比率 (%time in SpO₂ < 90%) で評価した。第 1 日目午後 8 時に各群でヘパリン加採血 50ml を行い、患者群では PSG を施行後の翌朝 6 時、健常群も翌朝 6 時に同様に採血を行った。検体から直ちに単球を分離し、細胞数を $2.5 \times 10^6/\text{ml}$ に調整後 LPS $10 \mu\text{g}/\text{ml}$ の刺激下で 24 時間培養し、培養上清中の TNF- α 、MMP-9 濃度を ELISA 法で測定した。

検討 2: 血漿 ADPN と接着分子との関連

対象は OSAS 患者 22 例で、PSG 施行後の早朝空腹時に採血し、血漿分離後

測定まで -80°C で保存した。血漿 ADPN は RIA 法、TNF- α は ELISA 法で測定し、接着分子として血清 soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) と soluble E-selectin (sE-selectin) を ELISA 法で測定した。

C. 研究結果

(1) 内臓蛋白である総タンパク、トランスフェリン、プレアルブミン、レチノール結合蛋白は UW 群で有意な減少を認めた。血清 GH および炎症性サイトカインである TNF- α と IL-6 は UW 群で有意な上昇を認めた。血清 IGF-1 は健常対照群と比較して NW 群で有意に上昇していたが UW 群とは差を認めなかった。血漿 グレリンは健常対照群および NW 群と比較して、UW 群で有意に上昇していた。血漿 グレリンは BMI と有意な負の相関を認め、重症度に伴い上昇傾向を示した。また、血漿 グレリンは %RV および RV/TLC と有意な正の相関を認めた。

(2) 検討 1: TNF- α 産生能は、A 群では睡眠前と比較して睡眠後有意な亢進を認めたが、B 群、C 群では明らかな変化を認めなかった。睡眠前 A 群では B 群と比較し産生能が有意に亢進しており、睡眠後 A 群では B 群、C 群よりも有意に亢進していた。MMP-9 産生能は、A 群、B 群、C 群ともに睡眠前後で明らかな変化を認めなかった。睡眠後では、B 群は C 群よりも有意に産生能が亢進していた。また、患者群全体で、睡眠後の TNF- α 産生能は AHI、lowest SpO₂、%time in SpO₂ < 90% と有意な相関を認め、睡眠前よりもより強い相関を示した。

検討 2: 血清 sICAM-1 はすべての睡眠時低酸素ストレスの指標と強い相関を示し、sE-selectin は AHI および%

time in in SpO₂<90%と正の相関を認めた。

sICAM-1、sE-selectinともに血漿ADPNと有意な負の相関を示した。

D. 考察

(1) COPD患者では“pulmonary cachexia”とも言うべき栄養障害が認められ、予後や病態と密接に関連している。COPDのcachexiaには複合的な要因が関与していると考えられるが、一因として炎症性サイトカインの関与が報告されている。今回の検討でも体重減少群においてTNF- α 、IL-6の著明な上昇を認めた。さらに、オレキシン、レプチンなどの内分泌ホルモンの関与も注目されている。今回検討した血漿グレリンは体重減少群で著明な上昇を認め、患者群全体ではBMIと有意な負の相関を認めた。グレリンは蛋白同化作用を有するGHの分泌を刺激することや、GHを介さずに摂食促進、エネルギー代謝改善に働くことから、COPDのcachexiaに対し代償性にグレリンの分泌が亢進している可能性が考えられた。

また、血漿グレリンは肺の過膨張の指標となる%RVとRV/TLCとの間に有意な正の相関を認め、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。以上より、血漿グレリンはCOPD患者の栄養状態と関連することが示唆され、今後、栄養治療への応用も視野にいたした検討を行いたいと考える。

(2) OSAS患者では、動脈硬化病変を背景とした心血管障害の合併が予後に重大な影響を及ぼしている。動脈硬化の発症・進展には多くのサイトカインや接着分子などの炎症性メディエーターが関与している。今回の検討では、夜間低酸素/再灌流ストレスによる血

中TNF- α の誘導が示唆され、OSAS患者における動脈硬化発症の一因と推測される。

血管壁の細胞外マトリックスは主としてMMPsによって分解される。動脈硬化巣のマクロファージにはMMP-1、MMP-3、MMP-9が強く発現し、内膜のremodelingやプラークの破綻の要因と考えられている。今回の少数例での検討では、夜間低酸素/再灌流ストレスと末梢血単球のMMP-9産生能との関連は明らかではなかった。今後MMP-9以外のMMPsも含め、さらに検討する必要がある。

また、動脈硬化病変形成において単球の血管内皮細胞への接着が初期段階として重要とされている。OSAS患者では血清中のICAM-1やvascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1)、L-selectinの上昇が報告されている。今回の検討では、血清中のICAM-1およびE-selectinはAHIと相関しており、夜間低酸素/再灌流ストレスによる血管内細胞などにおける接着分子発現の亢進が推測される。

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する。われわれは血漿ADPNとAHIとの相関を報告したが、今回血漿ADPNの低下がsICAM-1およびsE-selectinの上昇と相関を示し、OSAS患者における接着分子発現の亢進機序のひとつと考えられる。

E. 結論

(1) 血漿グレリンはCOPD患者の栄養障害と病態の進行に対し、代償性に分泌が亢進している可能性が考えられた。
(2) OSAS患者においてTNF- α の産生亢進と血漿ADPNの低下はともに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ことが示唆された。MMPs の関与についてはさらに検討が必要と考えられた。

F. 健康危険情報
なし

G. 研究発表

1. 論文発表

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 2004;169:34-38.

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 2003;7:3-12.

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 2003;130:69.

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 2003;41:861-867

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 2003 41:681-684.

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 2003;4:132-141.

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 2003;92:770-776.

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 2003;4:287-292.

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. 2003; pp137-142.

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 2003;2:214-220.

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 2003;18:9-15.

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 2003;4:466-468.

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 2003;22:661-665.

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 2003;21:27-30.

2. 学会発表

Fukuoka A, Tomoda K, Yoshikawa M, Takenaka H, Tamaki S, Miyamoto K, Kimura H : Serum antioxidant vitamin levels on patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). American thoracic society international conference. 2003.

Hamada K, Suzaki Y, Itoh T, Kimura H, Kobzik L: Exposure of pregnant mice to air pollutant aerosol increases asthma susceptibility in offspring. American thoracic society international conference 2003.

木村 弘：特別講演—肺高血圧症の

病態と治療。第62回日本呼吸器学会近畿地方会，2003.

福岡篤彦、吉川雅則、木村 弘、巽浩一郎、栗山喬之：ワークショップ—高齢者閉塞型睡眠時無呼吸症候群（SAS）患者のHealth-related quality of life (HRQoL)。第40回日本臨床生理学会総会，2003.

吉川雅則、竹中英昭、福岡篤彦、玉置伸二、木村弘：COPD患者における血清レプチンとTNF- α systemの栄養代謝状態に及ぼす影響。第43回日本呼吸器学会総会，2003.

福岡篤彦、吉川雅則、宮本謙一、玉置伸二、竹中英昭、木村 弘、櫛部圭司、高濱 誠、谷口繁樹：Lung volume reduction surgery (LVRS)のQOLに対する長期効果の検討。第43回日本呼吸器学会総会，2003.

玉置伸二、福岡篤彦、竹中英昭、吉川雅則、塚口勝彦、木村弘：閉塞型睡眠時無呼吸症候群における末梢血単球からのサイトカイン、MMP産生能。第43回日本呼吸器学会総会，2003.

竹中英昭、吉川雅則、福岡篤彦、玉置伸二、米田尚弘、木村 弘：慢性閉塞性肺疾患患者に対する栄養治療経過の検討。第100回日本内科学会総会，2003.

山内基雄、千崎 香、鈴木崇浩、大西徳信、岡本行功、前川純子、中野博、木村 弘：閉塞型睡眠時無呼吸症候群患者における無呼吸低呼吸イベントに伴なう血圧変動—非観

血的血圧測定装置を用いて－. 第
43回日本呼吸器学会総会, 2003.

鈴木崇浩、千崎 香、山内基雄、大
西徳信、岡本行功、前川純子、中野
博、木村 弘：腹部脂肪分布が閉塞
型睡眠時無呼吸症候群（OSAS）の酸
素飽和度低下速度に与える影響に
関する検討. 第 43 回日本呼吸器学
会総会, 2003.

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

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

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
同上 竹上 未紗

研究要旨

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。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。

A. 背景・目的

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睡眠時のパルスオキシメトリによる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を開発することを目的としている。

B. 研究方法

対象は、日本大学付属病院を受診しPSG検査を受けた患者110名、および、北海道地方のある自治体にて生理学

的検査を希望した20歳以上の住民を対象175名とした。研究デザインは横断的観察研究とした。病院では、医師の診断のもとPSG検査(パルスオキシメトリを含む)と患者による自記式質問票調査(包括的健康関連QOL:SF-36、日中の眠気:ESS)を実施した。また、医師から患者背景情報、臨床情報などを得た。自治体については、パルスオキシメトリによる検査と同様の自記式質問票調査も実施した。本研究では、動脈血酸素飽和度のベースラインより4%以上の降下をODIとし、ODIが1時間あたり5回以上をSDBであると定義した。スクリーニング式に用いる変数の選択については、以下のような2つの手順で行った。1)臨床家と検討を行い、臨床上重要な変数を選択した。2)1)で選択した変数以外のSDBのリスク因子となり得るものについては、統計的に選択した(有意水準は $p < 0.05$)。まず、SDBの有無との関連を単変量解析により検討した。次に、単変量解析で有意となった変数について、結果変数をSDBの有無、説明変数を1)の臨床上重要な変数としたロジ

スティック回帰分析にそれぞれ加えて解析した。その中で、モデル適合度が最も高くなる変数を選択した。なお、临床上重要な変数は必ず含めることとした。最終的に選択した変数におけるロジスティックモデルにより、スクリーニング式を作成した。SDB である確率(ロジスティックモデルによる予測確率)に基づき ROC 曲線を描き、スクリーニング式の診断特性を評価した。

C. 研究結果

临床上重要と判断した変数は、性、年齢、BMI、鼾、血圧であった。これらの変数により作成したスクリーニング式の ROC 曲線下面積は 0.90 であった。その他の変数のうち単変量解析において有意であった変数をそれぞれ上記のスクリーニング式に入れ、有意になった変数は ESS、SF-36 の全般的健康観、活力、社会機能であった。そのうち、最終的にスクリーニング式に含まれた変数は ESS のみであった。作成されたスクリーニング式の ROC 曲線下面積は 0.91 であった。

D. 考察

本研究の結果から、簡便に測定できる指標だけで SDB をスクリーニングすることができる可能性が示唆された。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。ESS は日常の診断にもよく用いられており、変数選択の結果は臨床的な観点から見ても妥当であると思われた。また、本スクリーニング式は、通常 of 健診で得られる情報のほかに必要な変数は鼾の有無と ESS のみであり、本スクリーニングツールは簡便で実施可能性が高いと思

われた。限界としては、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る Validation Study が必要である。

E. 結論

個人の背景情報や簡易に測定できる指標を用いた睡眠呼吸障害のスクリーニングツールを作成した。睡眠呼吸障害のスクリーニングとして作成したツールが有用である可能性が示唆されたが、地域や職域を対象としたこのツールの妥当性の検証が必要である。

F. 研究発表

第 14 回日本疫学会で発表した。

G. 知的所有権

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：「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」
b：「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」

研究協力者 陳 和夫
京都大学医学部附属病院理学療法部 助教授

研究要旨：

a. OSAHS 患者の睡眠中の QTcD を測定し睡眠中の各種パラメータが QTcD に与える影響を検討した。また QTcD に対する nCPAP 療法の治療効果を検討し、MIBG 心筋シンチにより評価された心臓交感神経機能と QTcD の関連を検討した。48 名の OSAHS 患者を対象とした。nCPAP 療法前後にポリソムノグラフィーを施行し 12 誘導心電図を睡眠前、睡眠中、睡眠後に測定した。nCPAP 療法 1 ヶ月後の朝にも心電図を測定した。MIBG 心筋シンチを治療前と nCPAP 療法 1 ヶ月後の心電図の測定日に施行し、早期像から後期像への washout-rate (WR) を心臓交感神経機能の指標とした。治療前は睡眠中の QTcD は睡眠前より有意に高値であったが、nCPAP 療法中は睡眠中の QTcD は治療前より低値となった。また治療前の睡眠中の QTcD は AHI と相関し、睡眠中の SaO₂90%以下時間とも相関した。OSAHS 患者の朝の QTcD は、治療前でも正常人と有意差を認めず、1 夜および 1 ヶ月の nCPAP 療法により変化しなかった。MIBG 心筋シンチの WR は 1 ヶ月間の nCPAP 療法により有意に低下した。治療前の WR は AHI と相関したが、睡眠中の QTcD とは相関しなかった。OSAHS は心疾患死の危険因子である QTcD を睡眠中増大させていたが、nCPAP 療法により QTcD の増大は改善した。QTcD 増大の機序として心臓交感神経機能緊張以外の因子の関与が推測された。

b. nCPAP 治療前後の OSAS 患者の自覚的な過眠傾向の変化と response shift の関係を検討した。OSAS 患者 31 名を対象とした。治療前 (Pre-1) と治療 1 ヶ月以上経過した時点 (Po-1) で、自覚的な眠気を ESS にて測定した。また、治療後の ESS 測定後に、治療前の ESS (Pre-2-Response) を再度測定した。nCPAP 療法により RDI は治療前より治療後に減少した。OSAS 患者の ESS は治療前 Pre-1 より nCPAP 治療後 Po-1 に有意に改善した。Pre-1 の ESS 値と Pre-2-Response を比較したところ、有意な相関はあるが相関性は乏しく、Pre-2-Response が有意に高かった。Pre-2-Response と Pre-1 の ESS の差は治療前後の RDI、SpO₂90%以下時間などとは有意な関連は示さなかった。ESS が 11 点以上を示した患者は 8 名であったが、nCPAP 治療後には 18 名であった。今回の我々の検討では、OSAS 患者の nCPAP 治療前後において、ESS には明らかな変化がみられた。初回、日中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、治療前 ESS の評価の困難さが認識された。自覚的な眠気の評価方法としての ESS では、nCPAP 治療前後で明らか

な response shift⁶⁾が認められた。OSAS の診断基準に日中の過度の眠気は重要な位置を占めているので、response shift を考慮した評価が必要である

研究目的

- a. OSAHS 患者の睡眠中の QTcD を測定し睡眠中の各種パラメータが QTcD に与える影響を検討した。また QTcD に対する nCPAP 療法の治療効果を検討し、MIBG 心筋シンチにより評価された心臓交感神経機能と QTcD の関連を検討した。
- b. nCPAP 治療前後の OSAS 患者の自覚的な過眠傾向の変化と response shift の関係を検討した。

研究方法

- a. 48 名の OSAHS 患者を対象とした。nCPAP 療法前後にポリソムノグラフィーを施行し 12 誘導心電図を睡眠前、睡眠中、睡眠後に測定した。nCPAP 療法 1 ヶ月後の朝にも心電図を測定した。MIBG 心筋シンチを治療前と nCPAP 療法 1 ヶ月後の心電図の測定日に施行し、早期像から後期像への washout rate (WR) を心臓交感神経機能の指標とした。コントロールとして 26 名の正常人において心電図を朝に測定した。統計はノンパラメトリック法により行った。
- b. 1 時間あたりの Respiratory disturbance index (RDI) の平均が 55 [49-60: 95%CI] の OSAS 患者 31 名を対象とした。治療前(Pre-1)と治療 1 ヶ月以上経過した時点(Po-1)で、自覚的な眠気を ESS にて測定した。また、治療後の ESS 測定後に、治療前の ESS(Pre-2-Response)を再度測定した。

C. 研究結果

- a. 治療前は睡眠中の QTcD は 65.0 ± 14.6 ms で睡眠前の 57.0 ± 13.5 ms より高値であったが($p < 0.0001$)、nCPAP 療法

中は睡眠中の QTcD は 50.6 ± 11.4 ms で治療前より低値となり($p < 0.0001$)、睡眠前の 56.2 ± 13.3 ms より低値であった($p = 0.003$)。また治療前の睡眠中の QTcD は AHI と相関し、睡眠中の SaO₂90% 以下時間とも相関した。OSAHS 患者の朝の QTcD は、治療前でも正常人の QTcD 59.6 ± 16.1 ms と有意差を認めず、1 夜および 1 ヶ月の nCPAP 療法により変化しなかった。MIBG 心筋シンチの WR は 1 ヶ月間の nCPAP 療法により $33.7 \pm 10.2\%$ から $27.8 \pm 11.0\%$ に低下した($p < 0.0001$)。治療前の WR は AHI と相関したが、睡眠中の QTcD とは相関しなかった。

- b. nCPAP 治療により RDI は治療前 55 [49-60] より治療後 2.4 [1.0-3.7] に減少した。OSAS 患者の ESS は治療前 Pre-1 8.5 [7.1-9.9] より nCPAP 治療後 Po-1 4.3 [3.3-5.3] と有意に改善した。Pre-1 の ESS 値 8.5 [7.1-9.0] と Pre-2-Response (11.1 [9.5-12.8]) を比較したところ、有意な相関はあるが相関性は乏しく、Pre-2-Response が有意に高かった ($p = 0.002$)。Pre-2-Response と Pre-1 の ESS の差は治療前後の RDI, SpO₂ 90% 以下時間などとは有意な関連は示さなかった。ESS 11 点以上示した患者は 8 名であったが、nCPAP 治療後には 18 名 ($p = 0.02$) であった。

D. 考察

- a. 今回の検討により、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すことと、その電氣的不安定性が nCPAP 療法で改善することが示された。治療前の夜間の QTcD が AHI や SaO₂90% 以

下時間と相関することから、低酸素血症が OSAHS 患者の QTcD の変化に関与していることが示唆された。MIBG 心筋シンチの WR の変化により 1 ヶ月間の nCPAP 療法は心臓交感神経系の緊張を改善することが示されたが、治療前の WR は睡眠中の QTcD とは相関しなかったため、心臓交感神経系の緊張だけでは QTcD の変化を説明できず、他の因子として、夜間睡眠中の高 PaCO₂ 血症、副交感神経活動の変化、肺動脈圧上昇による右室負荷、胸腔内圧変動による心室壁の動揺や静脈還流の変化などが関与している可能性が挙げられる。

b. OSAS 患者の日中の過度の眠気は OSAS 診断に関与する最も重要な臨床症状である。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)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 4、5)、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。重症 OSAS 患者の半数はアルコールを飲用したコントロール検者に対して有意に判断力が劣っているとの報告がみられており、一部の OSAS 患者の自覚的な評価は治療後変化する可能性が十分考えられる。今回の我々の検討では、OSAS 患者の nCPAP 治療前後において、ESS には明らかな変化がみられた。初回、日中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、治療前 ESS

の評価の困難さが認識された。

E. 結論

a. OSAHS は心疾患死の危険因子である QTcD を睡眠中増大させていたが、nCPAP 療法により QTcD の増大は改善した。QTcD 増大の機序として心臓交感神経機能緊張以外の因子の関与が推測された。

b. 自覚的な眠気の評価方法としての ESS では、nCPAP 治療前後で明らかな response shift⁶⁾が認められた。OSAS の診断基準に日中の過度の眠気は重要な位置を占めているので、response shift を考慮した評価が必要である。

F. 研究発表

1. 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

2. 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.

3. 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.* 2003 Apr 1;114(5):370-6.

4. 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 2003;7:3-12.

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

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

研究協力者 山谷 睦雄
東北大学病院老年・呼吸器内科助教授

(1) 培養ヒト気管上皮細胞におけるライノウイルス感染に対するプロトンポンプ阻害薬の抑制作用を調べた。プロトンポンプ阻害薬の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が示唆された。(2) CT 上で低吸収領域 (LAA) の軽いあるいは LAA を認めない慢性閉塞性肺疾患患者におけるヘムオキシゲナーゼ-1 遺伝子多型性を解析した。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 LAA の軽いあるいは LAA を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。

A. 研究目的

(1) 気管支喘息や慢性肺気腫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。ライノウイルスは血清型が 100 種類以上もあり、有効なワクチンは開発されていない。また、感染を抑制する抗ライノウイルス薬も実用化されていない。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。本年度は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が気道上皮細胞の酸性エンドゾーム減少を介してライノウイルス感染を抑制するのではないかと考え、検討した。(2)ヘムオキシゲナーゼ-1 は強力な抗酸化作用を有する。他方において、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。私たちは今研究班における成果として、日本人の肺気腫患者において、GT 反復配列数の長い遺伝子多型性の割合が高いことをこれまで報告してきた。慢性閉塞性肺疾患(COPD)は CT 上において低吸収領域が明らかに存在する肺気腫と、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症例が存在する。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。

(倫理面への配慮)

COPD の遺伝子解析およびヒト気管上皮細胞培養について東北大学医学部倫理委員会の承認を得て行なった。

B. 研究方法

1. ヒト気管上皮細胞を試験管に培養し、ライノウイルス 14 型を感染させた。ライノウイルス感染 3 日前からランソプラゾール(10 μ M)あるいはオメプラゾール(10 μ M)を上皮細胞に作用させた。ライノウイルス感染前、感染後 24 時間、および 72 時間の時点で培養液を回収し、ライノウイルス量、可溶性 ICAM-1 量およびサイトカイン量を測定した。また、RNA を抽出し、ライノウイルス RNA 量および ICAM-1 mRNA を測定した。 2. 慢性閉塞性肺疾患(COPD)患者 58 名を対象とした。COPD の診断は原則的に「慢性閉塞性肺疾患・気管支喘息の診断と治療指針(日本胸部疾患学会 1995 年)」に従い、肺機能、胸部 X 線、胸部 CT、動脈血ガス等を参考にした。そのうち、今回の研究対象者として、胸部 CT 上の低吸収領域(LAA)の著明でない(25%未満)症例を検討した。これと比較するため、

これまで報告してきた、典型的な LAA を認める肺気腫症例 101 例、および若年発症肺気腫 20 例も検討の対象とした。以上の対象者から末梢血を採取して DNA を抽出した後、これを鋳型として PCR を行なう。2 種のプライマー P1-s と P1-as は、HO-1 遺伝子 5' 上流域の polyGT 領域をはさむ位置とした。PCR 産物は、15%ポリアクリルアミドゲルの電気泳動を行ない、polyGT の長さを比較する。さらに、プライマー P1 をエンドラベルし、PCR 産物のシーケンスを行なった。

C. 研究結果

1. ライノウイルス感染後 day 1 および day 3 における培養液ライノウイルス量がランソプラゾールおよびオメプラゾールで明らかに減少した。また、細胞内ライノウイルス RNA も Real-time RT-PCR 法で減少が認められた。細胞の発現する ICAM-1 mRNA および培養液中可溶性 ICAM-1 濃度がランソプラゾールの処理により、ライノウイルス感染前後で減少した。また、酸性エンドゾームを蛍光顕微鏡で観察すると、ランソプラゾールによって時間依存性に酸性エンドゾーム数および蛍光強度が低下した。さらに、ライノウイルスで増加する培養液中の interleukin (IL)-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α が減少した。

2. ヘムオキシゲナーゼ-1 の遺伝子発現を制御する GT 反復配列のうち、遺伝子発現の弱い長い GT 反復に相当する class L allele の頻度、および class L allele を有する group I subgroup の頻度は喫煙男性コントロール群と比べて、胸部 CT の LAA の軽い COPD において差を認めなかった。同様に、胸部 CT の LAA を認めない COPD 30 症例においても、class L allele