

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16年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 久保 惠 嗣

平成17(2005)年3月

# 目 次

## 班員名簿

I. 総括研究報告	1
呼吸不全の病態と治療に関する臨床的検討	
II. 分担研究報告	31
呼吸不全の病態と治療に関する臨床的検討	
肺胞マクロファージにおける vascular endothelial growth factor (VEGF) の発現と肺気腫発症の病態における役割	久保 恵嗣
細気管支上皮、肺胞壁における酸化ストレスと解毒機構に関する遺伝子発現と COPD の phenotype の関係	60
肺高血圧症・COPD・睡眠時無呼吸症候群の病態と治療に関する検討	西村 正治
閉塞型睡眠時無呼吸症候群における高感度 CRP 値に及ぼす nasal CPAP の影響	栗山 喬之
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	堀江 孝至
慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者に於ける CT 画像での気管支壁肥厚と気道可逆性との関連	71
老人肺モデルマウスにおける肺加齢関連遺伝子の同定-加齢に伴う発現変化の解析	三嶋 理晃
リンパ脈管筋腫症の進展におけるリンパ管新生の役割	
リンパ脈管筋腫症における吸入気管支拡張剤の有用性について	
当科におけるリンパ脈管筋腫症 42 例の治療経験	
F G 視覚センサーを用いた非接触状態での睡眠時無呼吸症候群の診断	福地義之助
Heat shock protein 誘導薬を用いた COPD に対する新しい治療法の開発	山口佳寿博
本邦肺動脈肺高血圧症例における遺伝子変異に関する研究	永井 厚志
在宅呼吸ケアの現状と課題 (平成 16 年度全国アンケート調査結果)	友池 仁暢
リンパ脈管筋腫症患者の健康関連-Quality of Life 調査 (中間報告)	
COPD 患者におけるシャトルウォーキングテスト	坂谷 光則
肺動脈性肺高血圧症患者の重症度と血行動態指標	98
肺血栓栓症の発症・増悪・死亡と Circadian rhythm および Circannual rhythm との関係についての調査	
COPD の栄養障害における血漿グレリンの意義	白土 邦男
COPD の末梢気道病変、初期病変に対する病理学的検討	
OSAS における動脈硬化病変の形成機序	
閉塞性睡眠時無呼吸症候群患者のどの特性が	木村 弘
1) QOL 面での治療効果, 2) 治療継続性と関連しているか?	110
閉塞型睡眠時無呼吸低呼吸症候群患者における	福原 俊一
心拍数の検討～低酸素とアディポネクチンの影響～	112
COPD の風邪および急性増悪における L-カルボシステインの予防効果	陳 和夫
III. 研究成果の刊行物一覧表	山谷 睦雄
	116
	121

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 呼吸器内科学分野	教授
	白土 邦男	東北大学大学院医学系研究科 内科学病態学(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	日本大学医学部呼吸器内科	教授
	山口佳寿博	佐野厚生総合病院	副院長
	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呼吸器内科学	教授
	友池 仁暢	国立循環器病センター	院長
	坂谷 光則	国立病院機構近畿中央胸部疾患センター	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

總括研究報告

平成 16 年度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

呼吸不全の病態と治療に関する臨床的検討

主任研究者 久保恵嗣 信州大学医学部内科学第一講座 教授

研究要旨

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泡低換気症候群を含む睡眠時無呼吸低呼吸症候群（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・肺気腫の早期発見に関する共同研究・在宅人工呼吸療法の現状・病態生理・発症機序、 2. LAM の全国実態調査・健康関連-Quality of Life 調査・病態・治療に関する共同研究、 3. 睡眠時無呼吸症候群と動脈硬化・心血管危険因子・病態生理・QOL・簡易診断器の開発、 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病型に関する共同研究

分担研究者：

西村正治（北海道大学大学院医学研究科呼吸器内科学分野教授）、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呼吸器内科学教授）、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（佐野厚生総合病院副院長）、永井厚志（東京女子医科大学第一内科学講座教授）、友池仁暢（国立循環器病センター院長）、坂谷光則（国立病院機構近畿中央胸部疾患センター院長）、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）。

A. 目的

（慢性閉塞性肺疾患、COPD）・肺リンパ脈管筋腫症（pulmonary lymphangiomyomatosis, LAM）

lymphangiomyomatosis, LAM)・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. 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をおこなう。病態に基づきEBMに沿った治療法の確立を目指して、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. 結果

### 1) 若年性肺気腫を含む COPD に関する共同研究

#### a. COPD の phenotype、性差、および若年発症と臨床的特徴について

約3年間に各分担研究者より集められた212名のCOPDを対象とし、高分解能コンピューター断層(HRCT)画像より形態学的に①気道病変優位型(ほとんど気腫性病変を認めない)、②肺気腫優位型(気腫性病変のみで気道病変を認めない)、③混合型(明らかな気腫性病変と気管支壁肥厚・拡張といった気道病変を併せ持つ)、④線維症合併型(気腫性病変に肺線維症を合併する)の4つのphenotypeに分類した。肺気腫優位型は42.5%と最も多く、次いで混合型が30.7%、気道病変優位型が22.6%で、4%前後に線維症合併型を認めた。各々のphenotypeに臨床的な特徴を有するが、特に気道病変を有するCOPDでは咳嗽・喀痰・喘鳴といった症状や症状増悪の頻度が高く、好酸球性気道炎症やステロイドに対する反応性良好といった特徴を認めた。また、気管支壁の肥厚を有するCOPDでは、肥厚を示さないCOPDと比較して、中枢および末梢気道両者の気道抵抗がより高値を示し、気管支拡張薬に対する拡張効果が顕著であった。一方、気管支壁肥厚が明らかでないCOPDにおいても末梢気道抵抗は健康人と比較して高値を示し、両群を併せた検討では気流閉塞の程度と末梢気道抵抗との間に有意な正の相関を示した。また、気道病変優位型の中で、気腫病変および中枢気道病変を全く認めず閉塞性細気管支炎を呈するCOPDの一群が存在し、女性症例および非喫煙症例が多く、喘息病態(好酸球数高値、血清IgE高値、高い気道閉塞改善率)の合併頻度が高いといった特

徴があり、喘息のリモデリングや喫煙以外の原因との関連が示唆された。

女性 COPD の特徴については、喫煙歴を有しない症例が多く、また少ない喫煙量で COPD を発症し、喫煙感受性の亢進や受動喫煙の影響が考えられた。HRCT 画像の解析上、phenotype に有意な差はないが、下肺野において、低吸収領域の分布を示すフラクタル次元が女性は男性より有意に大きかった。一方、男性 COPD では喫煙以外にも粉塵暴露歴を有する者が多く、喫煙による COPD の発症を助長している可能性がある。また、肺気腫に線維症を合併したのは全員重喫煙の男性であったこと、傍中隔肺気腫を示す率が男性で高かった点については症例を蓄積してさらに解析する必要がある。

若年発症 COPD は喫煙開始年齢が低く、短期間の重喫煙が関与していると考えられ、症状の増悪頻度も高い。phenotype では肺気腫優位型が多い傾向を示した。

#### b. 肺気腫・COPD の早期発見

世界的に COPD の有病率は増加しており COPD あるいは肺気腫の早期発見、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。わが国は低 X 線量スクリーニング CT を用いた肺癌検診や人間ドックが最も普及している国である。そこで低 X 線量スクリーニング CT を用いて気腫性病変の検出および COPD のスクリーニングが可能かどうかについて検討した。肺野の低吸収域の全肺野に対する割合 (LAA%)、気腫性病変の視覚的評価およびスパイロメトリーを組み合わせることによって自覚症状の無い早期の肺気腫・COPD をスクリーニ

ングすることは可能と思われた。

#### c. 在宅人工呼吸療法の現状

日本における在宅人工呼吸療法 (以下 HMV) の実態を把握するために、無作為抽出した病院を対象に全国アンケート調査を実施した。HOT 実施施設は全体の 71% で、在宅 NPPV 実施施設は 47%、在宅 TPPV 実施施設は 22% と NPPV 実施施設の増加が目立つ。NPPV の対象疾患は COPD が最も多く肺結核後遺症を上回り、TPPV は神経筋疾患の占める割合が 71% と多いのが特徴であった。医師往診は、NPPV 症例で 60%、TPPV 症例で 66% に実施されていた。訪問看護は、訪問看護ステーションを中心に NPPV 症例で 63%、TPPV 症例で 81% に実施されていた。また、慢性呼吸不全急性増悪症例の 34% において、NPPV が急性期からの継続として導入されていた。

#### d. COPD の病態生理に関する研究

##### 《動的肺過膨張》

COPD 患者の労作時息切れおよび運動耐容能の低下に動的肺過膨張が重要に関与しており、末梢気道病変は動的肺過膨張を生じさせる一因ではあるが、むしろ肺野の気腫性病変や肺拡散能力の低下との関連性が強く、肺弾性収縮力の低下による末梢気道の虚脱が重要な要因であることが示唆された。また気管支拡張薬である  $\beta_2$  刺激薬および抗コリン薬はともに動的肺過膨張を軽減させるが、その作用機序が異なる可能性が示唆された。

##### 《粘液産生亢進のメカニズム》

IL-4 は IL-13 と同様に 3 次元培養下の培養ヒト正常気道上皮細胞において杯細胞過形成を引き起こした。この粘液産生細胞、すなわち杯細胞に一致して MUC5AC および  $Ca^{2+}$  activated

chloride channel (CLCA) 1 の遺伝子および蛋白発現が誘導され、これらの遺伝子発現が杯細胞過形成を惹起させると考えられた。また、MUC5AC は杯細胞の粘液顆粒自体に、CLCA1 はその周囲に発現していた。両蛋白陽性の杯細胞の他、MUC5AC 陽性-CLCA1 陰性の杯細胞はみられたが MUC5AC 陰性-CLCA1 陽性の杯細胞はみられなかった。

#### 《COPD と体重減少》

COPD は全身性疾患であり、特に栄養障害は病態や予後と密接に関連する重要な因子である。栄養状態の維持に重要な役割を担っている成長ホルモン分泌促進因子であるグレリンは COPD 患者群で有意に上昇しており、体重減少群ではより高度に上昇していた。血漿グレリン濃度は、総蛋白、アルブミン、プレアルブミンとは関連を認めなかったが、rapid turnover protein のなかで最も半減期の短いレチノール結合蛋白と有意な負の相関を示した。%REE は患者群の 2 群間で有意差を認めなかったが、体重減少群において血漿グレリン濃度は%REE と負の相関傾向を認めた。また、血清 TNF- $\alpha$  および血漿ノルエピネフリンは体重減少群ではコントロール群、正常体重群よりも有意に上昇し、血漿グレリンと正の相関を示した。

#### 《COPD とウイルス感染》

培養ヒト気道上皮細胞におけるライノウイルス感染に対する喀痰調整薬 L-カルボシステインの抑制作用を調べた。L-カルボシステイン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、L-カルボシステイン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、L-カルボシステイン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。実際に L-カルボシステインの臨床効果について検討したところ、L-カルボシステインを内服した慢性閉塞性肺疾患患者では風邪および急性増悪の回数が L-カルボシステインを内服していない患者に比べて有意に減少した。

#### 《COPD の末梢気道病変》

GOLD stage I の軽症 COPD 肺癌手術例の病理学的検討において、胸部 CT 所見と組織学的にみた末梢気道病変の程度とは明らかな一定の関連は認められないが、Goddard 分類でスコアの低い気腫化の目立たない症例のなかに、末梢気道病変の目立つ症例が存在していた。

#### 《発症機序》

- 重症 COPD 患者の血中 vascular epithelial growth factor (VEGF) が低下しており、肺泡マクロファージにおける VEGF mRNA レベルは気腫病変のある喫煙者において有意に低下し、肺拡散能力との間に正の相関を認めた。動物実験においても、肺組織抽出液中の VEGF は喫煙暴露後に一過性の増加を示すが、肺の VEGF、flk-1 陽性マクロファージの割合と平行してむしろ減少を示した。
- 気腫性病変を有する COPD 患者では末梢気道上皮細胞において catalase、HSP70 family chaperons の発現が低下していた。
- 老化促進マウスにおける遺伝子発現の検討では、特に有意に発現が上昇していた遺伝子としては、proteinase 3、elastase、等の serine



protease が同定され、有意に発現が低下していた遺伝子としては heat shock protein が同定された。

■COPD 患者の内、肺動脈圧高値群において、内因性の NO 合成酵素の阻害物質である ADMA の増加が認められた。

■ヒト由来の肺微小血管内皮細胞と肺胞上皮細胞を用いた in vitro の実験では geranylgeranylacetone (GGA) はタバコ煙濃縮液の曝露、過酸化水素水の曝露、増殖因子の除去、細胞外基質の消失 (anoikis) により誘導される細胞死 (アポトーシスとネクローシス) を HSP-60、70、90 の蛋白質発現の増強と共に抑制した。また、モルモットを用いた長期間喫煙曝露実験において GGA の経口投与は気腫病変 (肺胞径の拡大) を 38%抑制した。

## 2) 肺リンパ脈管筋腫症 (LAM) に関する共同研究

### a. 全国疫学調査

平成 15 年 5 月からの全国調査にて 170 症例が集積され、調査票を基に解析をおこなった。16%が TSC-LAM、84%が sporadic LAM、病理診断の得られているものは全体の 83%であった。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観察期間  $6.6 \pm 6.0$  年の全経過で 75%の症例が労作時呼吸困難の症状を呈し、拡散能の低下と閉塞性障害、低酸素血症の進行から、最終的に 38%で在宅酸素療法となっている現状が明らかとなった。ホルモン治療を受けた患者は 56%であるが、有効性は乏しく有効な治療法が無い現状が浮き彫りとなった。肺移植を考慮しているかまたは脳死肺移植登録済みである症例は 12%、移植後は 5 例で内、生体肺移植 3 例、脳死肺移植 2 例であった。予測

生存率は 5 年後 91%、10 年後 76%、15 年後 68%であったが、初期から呼吸不全を呈し予後の悪い群と気胸で発症したものの比較的予後の良い群とが存在することが示唆された。

### b. 健康関連-Quality of Life 調査

本邦での LAM 患者の QOL の現状を理解するために、39 名の LAM 患者を対象として QOL 調査 (SF-36、SGRQ、HADS、クッパーマン指数) をおこなった。患者からの回答と主治医からの回答がともに揃っている 41 例について解析した。その結果 SF-36、SGRQ は LAM 患者の健康関連 QOL の調査票として有用と考えられた。LAM 患者の QOL は全般的に低下していたが、特に身体機能、日常役割機能、全体的健康感、社会生活機能、日常役割機能のサブスケール低下が認められた (SF-36)。身体機能の低下 (SF-36、SGRQ) は呼吸機能の低下を反映していた。心の健康は比較的良好と思われたが、抑うつ、不安を抱いている患者様が多く、全体的健康感が低い理由と考えられた。LAM 患者ではクッパーマン指数の高値例が多かった。またホルモン療法を受けている患者では健康関連 QOL の低下が認められた。

### c. LAM 患者会のサポート

2004 年 10 月 16 日には第 3 回 LAM 勉強会を東京 (順天堂大) で開催し、さらに 2004 年 11 月 13 日大阪で Frank McCormack 博士を招いて LAM 懇話会を開催した。内容は別冊を参照ください。

### d. LAM におけるリンパ管新生

LAM の転移、進展機序を解析するため、免疫組織化学的手法により LAM の病理組織標本におけるリンパ管新生を詳細に検討した。その結果、LAM の

組織学的重症度を示す LHS (LAM histologic score)、リンパ管新生の程度およびリンパ管新生に重要な増殖因子である VEGF-C と VEGF-D の LAM 細胞における発現強度の相互に有意な相関があること、LAM では血清 VEGF-D が高値であり、重症度や進行度のマーカーになる可能性が示唆された。

#### e. LAMとホルモン療法・気管支拡張薬

LAM42 例の診療経験を retrospective に検討し、ホルモン治療を行わなくても経過観察可能な患者が存在し、ホルモン治療を実施した群と比較して、累積生存率は高く、呼吸機能の悪化スピードも遅く、これらの特徴から、ホルモン治療を行うか否かの判別に寄与する予測式を導いた。また、気管支拡張薬の投与が閉塞性換気障害の改善、肺過膨張の改善、自覚症状の改善をもたらし、臨床的に有用であることを示した。

### 3) 肥満低換気症候群・肺泡低換気症候群を含む睡眠時無呼吸低呼吸症候群に関する共同研究

#### a. 閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) と動脈硬化

OSAHS と動脈硬化との関連を調べるために低酸素によって誘導され、動脈硬化と関連し、動脈硬化を促進あるいは抑制する分子である Tissue factor (TF), monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1), high-sensitivity C reactive protein (hs-CRP), heat shock protein-70 (HSP-70), vascular endothelial growth factor (VEGF), hepatocyte growth factor (HGF) の末梢血中レベルを OSAHS 患者において測定した。血清中の hs-CRP, TF, MCP-1 および HSP-70 は OSAS 患者で有意な高

値を示し、hs-CRP, TF および HSP-70 は OSAS の重症度に応じて上昇し、周期的な夜間低酸素と有意な正の相関がみられた。また、血清 HGF は OSAS 全体では有意な上昇を示さなかったが、CT90 と有意な正の相関がみられた。さらに多重回帰分析の結果においても夜間周期的低酸素は hs-CRP, TF, Hsp-70, HGF の重要な決定因子であることが示された。しかし、hs-CRP に関しては9か月間の nCPAP 治療にても有意な変化を示さず、治療前の hCRP は肥満度と最も良好な相関を認めており、OSAHS と hCRP は必ずしも直接的に関連しないかもしれない。OSAHS 患者では夜間低酸素/再灌流ストレスにより、単球からの炎症性サイトカイン・ケモカイン (TNF- $\alpha$ , MMP-9, MCP-1) の産生亢進、単球自身の動的機能の亢進、抗動脈硬化作用を持つアディポネクチンの分泌低下、接着分子の発現が惹起され、動脈硬化病変の形成・進展に関与する可能性が示唆された。これらの変化は長期 n-CPAP 治療で改善を認めた。

#### b. OSAHS における心拍数の検討—低酸素とアディポネクチンの影響—

OSAHS が心拍数に与える影響とアディポネクチンの関連、及び経鼻持続気道陽圧 (nCPAP) の治療効果について検討した。OSAHS 患者において、一日の平均心拍数は経鼻持続気道陽圧 (nCPAP) の治療前後で有意に減少した。治療前の平均心拍数と重症度、低酸素の間には、有意な相関が見られた。更に治療前後の平均心拍数の変化と無呼吸・低呼吸、低酸素の指標の改善との間にも有意な相関が見られた。また治療前の平均心拍数と血中アディポネクチン濃度の間にも有意な負の相関関係が見られた。

### c. OSAHS と leptin

肥満と内臓脂肪は、OSAHS 発症の危険因子であり、肥満の程度に伴い脂肪組織由来の leptin は増えるが、この leptin が OSAHS の一部に見られる低換気の病態に関与しているのかどうかを検討した。血中の leptin は、高炭酸ガス血症群において高値を呈し、ロジスティック解析において、唯一高炭酸ガス血症の存在の予測因子であった。内臓脂肪・皮下脂肪の分布は低換気の病態とは直接関係はないが、leptin の存在は、高炭酸ガス血症群における低換気の病態と関係している可能性が示唆された。一方、肥満のない OSAHS 症例においては、睡眠中の平均 SpO<sub>2</sub> 値、睡眠中の最低 SpO<sub>2</sub> 値は、血中 leptin の説明要因であったが、AHI、BMI、VFA、SFA は説明要因とはなり得なかったことから肥満のない OSAHS 患者においては、脂肪分布は血中 leptin 値の上昇に関与しているが、睡眠時の低酸素血症は血中 leptin の規定要因としてより重要であることが示唆された。

### d. 睡眠時無呼吸症候群 (SAS) の簡便診断

SAS の簡便な診断法の開発を目的として、微量のレーザー光を胸腹部に投射することによって呼吸運動のモニタリングが可能である Fiber Grating [FG] 視覚センサーの有用性について検討した。体位による影響なく、無呼吸タイプの判定は可能であり、PSG との相関は非常に良好であり、FG 視覚センサーによる SAS の重症度判定が可能と考えられた。

### e. QOL に関する研究

AASM (American Academy of Sleep Medicine) の診断基準の自覚症状と治

療前の QOL は強い関連が見られた。CPAP 治療後、QOL の面で効果が得られる患者は、治療前に睡眠中の頻回の覚醒がある患者である可能性が示唆された。また、CPAP 治療の継続性と関連している患者の特性については、CPAP 後の睡眠中最低 SpO<sub>2</sub> が高い患者であることが示唆された。

### 4) 原発性肺高血圧症 (PPH)、慢性肺血栓塞栓症 (CTEPH) に関する共同研究

#### a. 本邦肺動脈肺高血圧症例における遺伝子変異

本院にて診断・加療中の肺動脈肺高血圧症 100 例を対象に、患者の末梢血から genomic DNA を抽出し、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。また Serotonin transporter (5-HTT) 遺伝子多型、Angiotensin Converting Enzyme (ACE) 遺伝子多型についても測定を行った。結果、肺動脈肺高血圧症中の PPH 41.1% に BMPR2 の遺伝子変異が検出され、特に家族性 PPH と診断されている 6 家系 7 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、二次性肺動脈肺高血圧症では膠原病性肺高血圧症 1 例のみ BMPR2 遺伝子変異が発見された。ALK1 遺伝子については PPH の 5.4% に、二次性肺動脈肺高血圧症では先天性心疾患合併肺高血圧症 1 例のみで変異が認められた。5-HTT は LL/L, L, LL/S, L/S, S の 5 種類の遺伝子多型が確認されたが、その頻度は両群間で大きな差は認められず、肺高血圧の成立に関係すると言われる LL 型は低頻度であった。ACE 多型も両群間で差は認められなかつ

た。

#### b. 肺動脈性肺高血圧症患者の重症度と血行動態指標

肺高血圧症患者の重症度に関連する血行動態的指標を検討すること目的とし、肺動脈性肺高血圧症 (PAH) 患者 37 人の NYHA 分類、6 分歩行距離、BNP 値と血行動態指標を検討した。NYHA I/II 度に比較し III/IV 度では、6 分歩行距離は有意に短く、BNP 値は有意に高値であった。心係数、1 回拍出量指数は NYHA I/II 度に比して III/IV 度で有意に低値で、右房圧は III/IV 度で有意に高値であったが、平均肺動脈圧は差がなかった。更に、全肺血管抵抗は III/IV 度で有意に高値、右室仕事量は有意に低値であった

#### c. CTEPH の治療指針確立、発症素因に関する研究

本邦慢性肺血栓塞栓症手術例 (正中切開法) 53 例について、手術所見と摘出血栓から Thistlethwaite による分類を行い、術前の画像所見および手術成績との関係について検討した。本邦手術例は、type 1 : 44 例、type 2 : 4 例、type 3 : 4 例、type 4 : 1 例であった。手術関連死亡率は、type 1 : 13.6%、type 2 : 0%、type 3 : 50%、type 4 : 100% で、type 1、2 の手術成績の向上がみられた。

CTEPH における病型の人種差に、遺伝的要因が関与している可能性を考え、日本人症例における HLA 遺伝子領域の解析を行った。日本人症例において HLA-B\*5201 及び DPB1\*0202 は、それぞれ慢性肺血栓塞栓症への疾患感受性と有意な関連を示し、特に中枢型との関連が強く認められた。これらのアレルのいずれかを有する場合、深部静脈血栓症の頻度は有意に低く、混合

静脈血酸素分圧は B\*5201 陽性例で有意に高値、DPB1\*0202 陽性例で有意に低値であった。日本人症例の臨床像を特徴付けている一因である可能性が考えられた。

#### 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》

COPD は呼吸細気管支より末梢気腔の破壊による肺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・気道病変が様々な割合に絡み合い多様な病態を形成している。これは原因物質の違い、複数の障害因子の関与や障害を受ける宿主側の遺伝的な要因によって障害を受けやすい部位が異なるのではないかと考えられる。COPD と一括するよりはある程度病型を分けて検討することが将来の研究の方向付けや治療戦略に有用であると考えられる。今回、胸部 HRCT 画像所見にて 4 つの phenotype に分類し、臨床的特徴を明らかにした。特に気道病変に関してはいくつかの臨床症状、症状増悪頻度や治療効果と関連することが示唆された。気腫病変に関してはガス交換障害が顕著で、体重減少、若年発症と関連し、動的肺過膨張を来しやすいといった特徴が示された。CT という簡便かつ侵襲の少ないモダリティで評価・分類しその臨床的特徴をとらえ、治療に役立てることができれば非常

に意義深いと考えた。また、気腫病変をほとんど認めず、閉塞性細気管支炎の像を呈するCOPDが存在し、その原因・病態、喫煙感受性についてさらに遺伝子を含めた検討をおこなう必要があると考えられた。COPDにおける末梢気道病変は肺気腫の程度を問わずCOPDの初期から認められる重要な所見であり、気流閉塞に重要に関わる部分である。末梢気道の評価は今のところHRCT画像では不可能であるが、末梢気道抵抗を測定することによりある程度可能ではないかと思われ、今後さらに検討を進める必要がある。

#### 《COPD の病態生理》

- COPD における粘液産生亢進機序の解明と治療薬の開発は重要な問題である。今回の検討から、気道炎症によって産生遊離される Th-2 サイトカインが培養ヒト正常気道上皮細胞において杯細胞過形成を惹起し、MUC5AC および hCLCA1 遺伝子が重要に関与していることが示唆された。今後、COPD の病態と密接な関連がある好中球性気道炎症におけるこれら遺伝子発現の役割を検討したい。
- COPD は全身性疾患であり、特に栄養障害は病態や予後と密接に関連する重要な因子である。今回の検討で栄養状態の維持に重要な役割を担っている血漿グレリンが栄養障害や病態の進行に対して代償的に分泌が亢進していること、TNF- $\alpha$  やノルエピネフリンなどの catabolic factor に対して拮抗的な分泌動態を示すことから、栄養障害を認める COPD 患者に対するグレリン投与の意義が示唆され、今後実用化に向けた検討が必要である。
- COPD 急性増悪は死亡率や予後に重要に関わってくる病態であり、その

多くはウイルスによる気道感染が引き金となる。中でのライノウイルス感染は重要なウイルスであるが、今回の検討により、現在市販されている喀痰調整薬 L-カルボシステインが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、感染抑制効果をもたらすこと、さらに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された。臨床の場合においても、実験結果を裏付けるように L-カルボシステインを内服した慢性閉塞性肺疾患患者の風邪および急性増悪の回数を有意に抑制した。今後さらに臨床の場合でのデータの蓄積が必要と考えられた。

- 肺気腫の発症機序として「細胞死と老化仮説」を提唱してきたが、この仮説に基づいて「肺胞細胞の防御」が肺気腫に対する新しい治療戦略となりうるかについて検討した。細胞実験および動物実験の成績からは、既存の抗潰瘍薬である GGA が肺胞上皮細胞や血管内皮細胞の細胞死を抑制し、喫煙曝露による肺気腫の発症を抑制することが示された。今後、COPD 患者で同様の結果を導き出せるかを検証する必要がある。
- COPD では、比較的初期の段階から肺血管病変が認められる。内因性の NO は内皮細胞依存性の強力な血管拡張物質であり、その阻害物質である ADMA の増加は肺循環障害への進展の一部に関与している可能性が示唆された。また、VEGF は血管内皮細胞の維持と分化に不可欠であるが、重症 COPD の血中では、VEGF は減少していた。これは肺血管床の減少を反映しているだけでなく、肺胞マクロファージにおける VEGF の発現が有意に低下していたことから、マクロファージの機能低下が関与している

可能性が示唆された。喫煙暴露モデルマウスを用いた検討においても、肺気腫への進展に VEGF/flk-1 の抑制が関与することが示され、喫煙暴露により傷害された肺組織の維持、再生に VEGF が重要な役割を持つと考えられた。

■喫煙による酸化ストレスとそれらの処理機構は肺細胞の炎症、再生、apoptosis などに関連している。catalase は細胞内の重要な抗酸化酵素であり、末梢気道上皮における catalase の低下は HSP70 等の chaperons の低下とともに細胞内の酸化ストレスを誘導し、COPD 発症機序に関与している可能性が示唆された。

■老 化 促 進 マ ウ ス (senescence-accelerated mouse; SAM) は、成長後に加齢現象が促進されるマウスとして同定され、特に SAMP1 は自然経過で肺の過膨張、肺弾性収縮力の低下を早期に発し老人肺モデルとなる。SAMP1 では他のマウスに比べて短期間の喫煙により肺気腫が発生することから、肺の老化遺伝子は喫煙感受性遺伝子として重要である。正常老化を示す SAMR1 を対照とし、Code Link Bioarray マウスを用いて約 22,000 遺伝子の経時的变化を検討し、いくつかの肺老化関連遺伝子の同定を試みた。今後は、喫煙条件下で肺における遺伝子発現変化を検討することにより、どのような遺伝子がより老化を背景に持つ状況で COPD 発症に関与するのか絞り込むことが可能であると思われる。

#### 《COPD の早期発見と在宅人工呼吸療法の現状》

世界的に COPD の有病率は増加しており COPD あるいは肺気腫の早期発見、

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。わが国は低 X 線量スクリーニング CT を用いた肺癌検診や人間ドックが最も普及している国である。今回の検討では肺野の低吸収域の全肺野に対する割合 (LAA%)、気腫性病変の視覚的評価およびスパイロメトリーを組み合わせることによって自覚症状の無い早期の肺気腫・COPD をスクリーニングすることは可能と思われ、今後普及のためのマニュアル作りと禁煙指導が課題と考えられる。

在宅人工呼吸療法 (HMV) に対するアンケート調査では、HMV 患者数および実施施設は更に増加し、特に COPD といった呼吸器疾患を中心とする NPPV 症例数が急増している。これに伴い診療所・訪問看護ステーションなどの地域の医療機関の関わりが増加しており、在宅呼吸ケア領域における病診連携の普及が明らかになった。この点を踏まえ、地域医療の充実が重要な課題であると考えられる。また、多くの施設に入院長期人工呼吸症例が存在する実態が明らかになった。これらの症例の中には、経済的問題、介護・診療体制などの支援体制が整備されれば、在宅に移行可能な症例が少なからず存在し、支援体制の更なる充実が緊急の課題である。

#### 2. LAM に関する共同研究

平均観察期間  $6.6 \pm 6.0$  年の全経過で 75% の症例が労作時呼吸困難の症状を呈し、拡散能の低下と閉塞性障害、低酸素血症の進行から、最終的に 38% で在宅酸素療法となっている現状などが明らかとなった。予後に関する検討で、初発症状が労作時呼吸困難であ

る症例と気胸である症例の間で生存率の大きな差を認めた。今回の集計において労作時呼吸困難発症群では気胸発症群に比べて初発年齢の平均が高かったことから、労作時呼吸困難発症群はより進行した病期での発見群との見方もできた。しかし、Coxの比例ハザードを用いた解析により初発年齢とは独立の有意差が得られ、予後の違う群が存在することが示唆された。さらに、呼吸機能検査結果の解析では、労作時呼吸困難発症群では初回の検査から呼吸機能は悪く、その後の低下率も大きいことが示され、2群の間に肺病変の進行速度の違いが存在することが考えられた。これまで病理学的には、のう胞性病変とLAM細胞の浸潤とを合わせたパーセンテージをスコア化し(LAM histologic score; LHS)、これが予後因子となることが報告されている。また、北一らの報告では、病理所見においてのう胞の優位な症例では平滑筋浸潤の優位な症例に比べて予後が悪いという結果が示されている。しかし、これら病理所見が初発症状の違いと関連するかについては不明であり、さらに検討する必要がある。また、リンパ管新生に関する検討ではLAMにおいては活発なリンパ管新生がみられ、リンパ管新生とリンパ流路を介した進展が重要であることが示唆された。LAMにおけるリンパ管新生の詳細な研究は、病態の理解のみならず、重症度や予後の判定や新たな治療法の開発につながる可能性があり、今後の重要な検討課題である。ホルモン治療の効果については否定的な報告が多いが、多くの研究では治療効果の観察期間が短いこと、呼吸機能諸指標の改善を効果判定指標としていること、ホルモン治療の不要な症例の除外がなされていないこと等、問

題点があり、現時点でホルモン治療の役割を否定するだけの根拠も不十分であると思われる。ホルモン治療を行わずに経過観察することが妥当である症例が相当数存在するため、LAMの治療方針を決定するにあたり、本研究で得られた判別式の有用性を今後はprospectiveに検討する必要がある。また、LAM患者の診療において検査結果や身体機能だけではなく、社会心理的な変化を理解し対応することが重要であると考えられ、SF-36、SGRQ、HADS、クッパーマン指数はLAM患者の健康状態をよく反映し、診療、日常管理、治療研究等のアウトカムの一つとして有用であると考えられた。

### 3. 睡眠時無呼吸症候群に関する共同研究

#### 《OSAHSと動脈硬化・心臓血管疾患》

OSAHS患者では、肥満、高血圧、耐糖能異常、尿酸値の上昇といった心臓血管疾患の古典的な危険因子に加えて、動脈硬化や心臓脳血管障害と密接な関連があるとされるCRP、TFおよびMCP-1が有意な上昇を示し、CRP、TFは無呼吸・低呼吸による周期的な低酸素との関連を示した。CRPは動脈硬化や冠動脈疾患の重要な危険因子であり、血管内皮細胞における接着分子の発現やケモカインの産生を誘導する。今回の検討ではCRPは肥満と最も良い相関があり、nCPAP治療では低下せず、単に肥満を反映している可能性もありさらなる検討が必要である。一方、低酸素あるいは低酸素血症はTFの発現や血小板の活性化によって血液凝固の前段階を活性化させることから、OSAHS患者でみられる周期的な低酸素や交感神経活動の亢進による凝固能の亢進が動脈硬化を促進させ、心臓脳血管障害の発症に関わっていると考

えられる。一方、ストレスによって up-regulation される Hsp が OSAS 患者で上昇し、AHI や低酸素と密接に関連していることを示した。Hsp は細胞の修復や生存、正常な細胞機能の維持に重要な役割を果たし、酸化ストレスに対して防御的に働くことから、夜間睡眠中の低酸素、無呼吸による睡眠障害によって Hsp が up-regulation され、酸化ストレスや動脈硬化への進展に対して血管内皮を防御するように働いている可能性が示唆された。HGF に関しては重症度とは相関しないが低酸素血症と有意な相関関係があり、重症な低酸素血症を呈する OSAHS では血管新生に関与している可能性が示唆される。

OSAHS 患者では、末梢血単球からの TNF- $\alpha$ 、MMP-9、MCP-1 産生能および単球の組織浸潤能は亢進し、nCPAP 治療によって改善を示したことから、これらの炎症性サイトカイン、MMPs およびケモカインも、OSAS 患者における動脈硬化発症の一因となる可能性が示唆された。一方、動脈硬化病変の進展を抑制するとされる、脂肪細胞由来のアディポサイトカインである APN は、OSAHS 患者において BMI を一致させた健常者よりも低値であり、また長期間の CPAP 治療により上昇を認めたことから、APN の低下も動脈硬化病変の形成に関与していると考えられた。OSAHS 患者では心拍数を終日増加させ循環器疾患の発症リスクを高めているが、その機序の一つに APN の低下が関与していることが示され、n-CPAP 治療は OSAHS 患者の心拍数を低下させることにより、予後を改善させる可能性が示唆された。以上より、OSAHS と動脈硬化・循環器疾患との間には様々なメディエーターを介して密接な関係があり、nCPAP 治療は自覚症状、QOL

の改善のみならず動脈硬化病変の進展予防にも有効と考えられた。

#### 《OSAHS と leptin》

脂肪組織由来の leptin は肥満に伴い増加し、摂食中枢を抑制し肥満に対してフィードバックとして作用する。肥満のある OSAHS 患者では血中の leptin は高値を示すが、leptin の機能が低下していることが示唆されている。今回この増加した leptin が低換気に寄与している可能性が示され、肥満低換気症候群の病態において重要な役割を果たしている可能性が考えられた。nCPAP 治療はこの増加した leptin の機能を改善させ、血中濃度を低下させることが報告されており、nCPAP 治療が leptin を介して肥満低換気症候群の低換気を改善させる機序が考えられた。一方、肥満のない OSAHS でも BMI を一致させた非 OSAHS より leptin は高値を示し、睡眠時の低酸素血症が関与していると考えられ、肥満のみならず低酸素刺激も leptin を up regulate することが示唆された。

#### 《QOL に関する研究》

米国睡眠学会による OSAHS の診断基準となっている症状と治療前の QOL は強く関連していた。Vitality (VT) においては、熟睡感の欠如、日中の倦怠感、集中力の低下、mental health (MH) においては集中力の低下がある患者は QOL 偏差得点が 5 点以上低下しており、臨床上重要な項目であると考えられた。また、症状 B の数よりも、どの症状があるかが重要である可能性が示唆された。nCPAP 治療後の QOL (VT) の改善については、治療前の睡眠中の頻回の覚醒と関連が見られた。頻回の覚醒を訴えている患者は、積極的に治療をすすめる必要性があると考えられた。nCPAP 治療の継続性については、nCPAP 治療後の睡眠中の SpO<sub>2</sub> 低下の



改善と関連が見られたが、測定できていない未知の要因（健康意識の高さや勤勉さなど）がある可能性があると考えられる。これについては、今後、質的、量的な検討が必要であると思われる。

#### 《SAHSの簡便診断》

近年、睡眠時無呼吸の簡便な診断法の開発が望まれている。微量のレーザー光による呼吸運動の検出を利用したFG視覚センサーによって無拘束・非侵襲的にCPAP療法の適応基準となる無呼吸指数、無呼吸低呼吸指数の判定が可能であると考えられ、近い将来、FG視覚センサーは睡眠時無呼吸症候群を簡便かつ正確に診断する機器として実用可能であると期待された。

#### 4. 原発性肺高血圧症、慢性肺血拴塞栓症に関する共同研究

原発性肺高血圧症（PPH）では高頻度にBMPR2もしくはALK1遺伝子異常が発見され、PPHの発症にBMPR2、ALK1遺伝子異常の存在が強く関与する可能性が示唆された。今回我々の結果は家族性PPHの100%、孤発性PPHでは32.7%と、従来報告に比して高頻度にBMPR2遺伝子変異が存在した。BMPR2とALK1は同じTGFβスーパーファミリーに属するサイトカインの血管内皮に存在する受容体で、細胞内では共通のシグナル伝達系を介して細胞の増殖・分化・アポトーシスなどを制御していることが知られている。今回の結果ではBMPR2、ALK1何れかの遺伝子変異を有する症例は極めて高率となり、細胞内TGF-βシグナル伝達系の破綻がPPH発症の大きな素因となっている可能性が示された。PPHの発症に関与する可能性がある遺伝性素因として5-HTT遺伝子（17q11.2.）多型が報告されている。しかし我々の結果で

はLL/L, LL/S, L型の総計はPPHで0.5%、二次性PAHで0.2%に過ぎず、本邦例では5-HTT遺伝子多型が発症に関与する可能性は低いと考えられた。ACE遺伝子多型にはI型, I/D型, D型の多型が存在し、I/I型遺伝子型は肺動脈平均圧が高いとの報告がある。今回我々の結果では、PPHでも二次性PAHでも、I/I型遺伝子型はそれぞれ全体の46%、45%を占め優位であった。慢性肺血拴塞栓症（CTEPH）においても、日本人CTEPH症例においてHLA-B\*5201及びDPB1\*0202は、それぞれCTEPHへの疾患感受性、及び異なる臨床病態形成に関連することが示唆された。HLA-B\*5201並びにDPB1\*0202は、日本人症例の臨床像を特徴付けている一因である可能性が考えられた。

高い肺血管抵抗と低い右室仕事量はPAH患者の重症度を反映する事が示唆される。過去に行った初回診断時の右室心筋重量との関連では、右室心筋重量は右室仕事量と有意な正の相関を認めたが、全肺血管抵抗については高い全肺血管抵抗に比較して小さい右室心筋重量を示す症例が早期死亡例や、頻回に失神発作を繰り返した症例でみられた。

本邦CTEPH手術例type1, 2の手術成績は向上がみられ、重症例でも手術適応を考慮すべきと考えられた。

#### E. 結論

##### 1) 若年性肺気腫を含むCOPDに関する共同研究

COPDは気腫性病変、細気管支および中枢側気道病変からなり、それぞれの障害の優位性によりいくつかのphenotypeに分けられ、臨床的特徴や治療に対する反応性が異なることや、それぞれの病変部位における病態生理や喫煙感受性が異なることが示唆

され、各々の phenotype に応じた治療戦略を構築する必要性が明らかとなった。また、女性では喫煙以外の原因、受動喫煙、喫煙感受性亢進が COPD の発症に関与すること、若年発症 COPD と喫煙の低年齢化・重喫煙、喫煙感受性亢進が関連していること、病態に関して、オキシダント、プロテアーゼ、血管増殖因子、サイトカインなどが関与し得ることが示され、粘液産生亢進機序や COPD 急性増悪時の気道ウイルスの役割と L-カルボシステインの効果が明らかになった。発症機序に関してプロテアーゼ仮説に加えて、肺気腫の発症機序を説明する仮説として新しく「細胞死と老化仮説」を構築した。これらの病態の解明に伴い、新しい治療薬や治療法の可能性が示された。また、肺気腫モデルマウスの作成により病態解析のみならず、治療や予防研究にも有用となることが示された。在宅人工呼吸療法の全国アンケート調査の結果では在宅呼吸ケアの現状把握と問題点が明らかになった。在宅呼吸ケア症例数および実施施設、特に NPPV 症例が急増しているのが確認でき、入院 TPPV 症例の検討では、診療体制・在宅ケア資源・経済的支援の更なる充実が喫緊の課題と考えられた。今回の検討から、よりよい在宅ケアの実践を痛感している。肺気腫、COPD の早期発見に関して、低 X 線量スクリーニング CT と共にスパイロメトリーを用いることによりより肺癌のみならず早期の肺気腫や COPD をスクリーニングすることは可能であり、禁煙の啓蒙活動に繋げ、肺気腫・COPD の重症化を阻止できると思われた。

## 2) LAM に関する共同研究

LAM の全国アンケート調査によりホルモン療法を含め有効な治療法が無い

現状が浮き彫りとなったことや、初期から呼吸不全を呈し予後の悪い群と気胸で発症したものの比較的予後の良い群とが存在すること、LAM は多様な症例の集団であり、個々の症例に応じた治療方針の決定が必要であることが明らかとなった。また、LAM の進展にリンパ管新生が関与することなど LAM の病態についても病理学的に検討が進み、今後重症度や進行度の判定を含め、新しい診断法や新しい治療法の開発に繋がる可能性を見出すことが出来た。また、患者会を通して、LAM 患者の社会心理学的な包括的な取り組みと患者会等のサポートにより総合的な LAM の克服が可能となると思われた。

## 3) 肥満低換気症候群・肺泡低換気症候群を含む睡眠時無呼吸低呼吸症候群に関する共同研究

閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸症候群 (OSAHS) 患者では動脈硬化の進展、心臓血管疾患と OSAHS の病態との間に密接な関係があること、無呼吸・低呼吸に伴う周期的低酸素や睡眠障害によるストレスが末梢血単球機能およびアディポネクチンの分泌動態の変化、血液凝固能の亢進、動脈硬化関連分子の産生亢進、血管内皮や白血球の接着分子を介した活性亢進による酸化ストレス、交感神経活動亢進や心機能の変化をもたらすことを明らかにした。これらが n-CPAP 治療によって抑制される可能性を示し、治療の意義がより明確になった。また、レプチンが OSAHS 患者における低換気に関わる可能性が示唆され、今後さらに検証する必要がある。OSAHS の症状と QOL は強く関連し、治療による QOL の改善効果や継続性とも関連があり、単に AHI だけで判断するのではなく、QOL も含め

て考慮する必要性を痛感した。睡眠時無呼吸症候群のスクリーニングツールとして FG 視覚センサーを用いた無拘束の簡易診断器の実用化やスクリーニングツールの開発は重要であると思われた。

#### 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) の発症に BMPR2、ALK1 遺伝子変異が関与すること、PPH 以外の肺動脈肺高血圧におけるこれらの遺伝子変異頻度は少ないことが明らかとなった。肺動脈圧と右室負荷との対比は予後の判定に有用であることが示唆された。慢性肺血栓塞栓症に関しては本邦症例の特徴となる発症素因について遺伝子レベルで疾患感受性との関係を明らかにした。また、手術に関しても成績が向上し、中枢側の血栓に対しては積極的に手術を選択すべきであるとの結論が得られた。

#### 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)

久保恵嗣: COPD急性増悪時の評価と入院の適応。救急・集中治療16: 1303 - 1307, 2004.

久保恵嗣: 特集睡眠時無呼吸症候群の診断と治療 III. 病態と合併症 1肺循環障害。日本内科学会雑誌93: 37-42, 2004.

Fujimoto K, Yasuo M, Urushibata K, Hanaoka M, Koizumi T, Kubo K.: Airway inflammation during stable and acutely exacerbated COPD. Eur Respir J (in press).

田名部毅、藤本圭作: 特集; 薬物治療の新展開: 急性増悪時の薬物治療—特に抗菌薬とステロイド薬の位置付け。COPD FRONTIER 3: 136-142, 2004.

松澤幸範、漆畑一寿、藤本圭作、久保恵嗣: 職場における効果的な受動喫煙防止対策について。臨床呼吸生理 36: 45-47, 2004.

藤本圭作: エビデンスとガイドライン: COPDの治療に関する大規模臨床試験とエビデンス。最新医学 59: 626-638, 2004.

山口伸二、平山二郎、藤本圭作、久保恵嗣: 在宅酸素療法の適応と導入患者の特徴について。豊科赤十字病院医報 11: 2-6, 2003.

藤本圭作: COPDの薬物療法の最新の話題;  $\beta$ 2刺激薬—LABA・ $\beta$ 2貼付薬など一。日本胸部臨床 63: 134-143, 2004.

藤本圭作: 気道炎症の評価とその解釈。特集: COPD管理における問題点。呼吸器科 5: 316-323, 2004.

藤本圭作: 心に残るCOPD症例。LVRSを施行した第1例目のCOPD症例。COPD FRONTIER 3: 378-384, 2004.

藤本圭作: VIII COPDの急性増悪; 急性増悪の発症メカニズムについて教えてください。編集: 山口佳寿博、松瀬健、仲村秀俊: COPD診療ガイドランス。pp: 150-153, 2004.

藤本圭作: X I COPDの病型によって治療内容を変更すべきでしょうか。編

集：山口佳寿博、松瀬健、仲村秀俊：  
COPD診療ガイドンス。pp: 201-202,  
2004.

藤本圭作：4. 診断—現況と今後の課題—；鑑別診断の方法とその限界。  
COPDの診断と治療—現状と今後の課題。第25回 呼吸器セミナー 編集  
者代表；貫和敏博。発行者：日本呼吸  
器学会教育委員会。2004年4月3日 発  
行

藤本圭作：呼吸のアセスメント（ベー  
シック編）呼吸機能検査と循環代謝  
指標のアセスメント。田中一正編集  
第3回呼吸ケアセミナー pp: 21-28,  
2004. 日本呼吸ケアネットワーク、東  
京。

（北海道大学大学院医学研究科呼吸  
器内科学分野西村正治）

Nagai K, Betsuyaku T, Ito Y,  
Nasuhara Y, Nishimura M.: Decrease  
of Vascular Endothelial Growth  
Factor in Macrophages from  
Long-Term Smokers. *Eur Respir J* (in  
press).

Fuke S, Betsuyaku T, Nasuhara Y,  
Morikawa T, Katoh H, Nishimura M.:  
Chemokines in Bronchiolar  
Epithelium in the Development of  
Chronic Obstructive Pulmonary  
Disease. *Am J Respir Cell Mol Biol*  
31:405-412, 2004.

Betsuyaku T, Kuroki Y, Nagai K,  
Nasuhara Y, Nishimura M.: Effects of  
aging and smoking on SP-A and SP-D  
levels in bronchoalveolar lavage  
fluid. *Eur Respir J* 24:964-970,  
2004.

Hizawa N, Yamaguchi E, Takahashi D,  
Nishihira J, Nishimura M.:  
Functional polymorphisms in the  
promoter region of macrophage  
migration inhibitory factor and  
atopy. *Am J Respir Crit Care Med*  
169:1014-1018, 2004.

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* 9:249-254,  
2004.

（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）

Tatsumi K, Igarashi N, Kuriyama T.  
(To the Editor): Plasma orexin-A  
levels in obstructive sleep  
apnea-hypopnea syndrome. *Chest*  
125: 1963-1964, 2004.

Amano S, Tatsumi K, Tanabe N, Sakao  
S, Kasahara Y, Kurosu K, Igari H,  
Takiguchi Y, Kasuya Y, Kimura S,  
Kuriyama T.: Polymorphism of the  
promoter region of prostacyclin  
synthase gene in chronic  
thromboembolic pulmonary  
hypertension. *Respirology* 9:  
184-189, 2004.

Tatsumi K, Sakao S, Igari H,  
Kasahara Y, Tanabe N, Takiguchi Y,  
Kuriyama T.: Clinical phenotypes of  
chronic obstructive pulmonary  
disease: Results of a nationwide  
epidemiological survey in Japan.