

いて上昇し、低酸素血症の程度と有意に相関することが報告されている。我々の検討においては低酸素血症とも有意な関係が得られなかった。この原因については明らかではないが、血清と血漿と試料の違いが考えられる。血清では血漿と比較して VEGF は高値を示す。これは血小板由来の VEGF が血液の凝固に伴い遊離されるからである。OSAS の患者では凝固能が亢進しており、この影響を反映している可能性がある。一方、HGF に関しては OSAS 重症度とは相関しないが CT90 と有意な相関関係があり ( $r=0.46$ ,  $p<0.01$ )、重症な低酸素血症を呈する OSAS では上昇し、血管新生に関与している可能性が示唆される。

## E. 結論

### 1) 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の phenotype と臨床的特徴

COPD は HRCT 画像上 4 つの phenotype に分けることが可能であり、画像上でわかる細気管支より中枢側の気管支壁の肥厚や拡張といった気道病変を有しない肺気腫型が最も多く、次いで気腫と気道病変を併せ持つ混合型が多い。気腫病変が目立たない気道病変優位型は全体の 22.6%であった。また、4%前後で両側下肺野を中心とする線維化を合併する者がみられた。各々の phenotype に臨床的な特徴を有するが、気道病変を有する COPD では咳嗽・喀痰・喘鳴といった症状が多く、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喘息様の特徴を有するものが多いと考えられる。今後、これらの phenotype に応じた治療戦略を考える必要がある。

### 2) Impulse Oscillometry (IOS) 法による COPD 患者末梢気道抵抗の

### 評価と COPD phenotype との関係

IOS法による呼吸抵抗測定は、COPD における重症度や病型、気管支拡張剤による治療効果をみるひとつの指標となり得る。今後も COPD や他の呼吸器疾患での症例の蓄積が望まれる。

### 3) COPD の phenotype と 動的肺過膨張

COPD 患者において、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、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  $\beta 2$  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ことが示唆された。しかしそのメカニズムに関しては単に作用部位が異なるためではないと考えられ、長時間作動性の  $\beta 2$  刺激薬や長時間作動性の抗コリン薬である tiotropium でさらに検討する必要がある。

### 4) ドック検診で行われる低 X 線胸部 CT による COPD 患者の検出

統計学的手法を用いて、人間ドック受診者の問診項目と肺癌スクリーニングに用いた低 X 線量胸部 CT 画像および簡易肺機能検査から COPD スクリーニングおよび stage 0 のうちより risk の高い群の検討が可能ではないかと思われた。

### 5) Th2 サイトカイン刺激培養ヒト正常気道上皮細胞における MUC5AC と hCLCA1 の関係

IL-4 および IL-13 は培養ヒト正常気道上皮において MUC5AC と同様、hCLCA1 発現を誘導することが遺伝子、蛋白レベル双方で確認された。また、IL-4 および IL-13 刺激による杯細胞過形成の過程において、MUC5AC 蛋白発現に遅れ

てhCLCA1蛋白が発現する可能性が示唆された。

#### 6) 肺リンパ脈管筋腫症に関する全国疫学調査

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±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。また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。また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可能性が示唆され、今後両群間の予後の相違について病理学的に検討するとともに、新たな治療法の開発に向けて取り組みたい。

#### 7) 低酸素により誘導される動脈硬化関連分子と睡眠時無呼吸症候群との関連について

低酸素によって誘導され得る高感度CRP、TF、MCP-1はOSAS患者における動脈硬化を促進させる因子として、Hspは動脈硬化への進展を抑制する因子として、HGFは重症な低酸素血症を呈する患者において血管新生に関わる因子としてOSASの病態において重要に関与していることが示唆された。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. 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.
2. 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.

3. 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).
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 藤本圭作：COPDの薬物療法の最新の話；β2刺激薬—LABA・β2貼付薬など。日本胸部臨床 63：134-143, 2004.
9. 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.
10. 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.

11. 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診療ガイドンス。pp: 150-153, 2004.
12. 藤本圭作：ⅩⅠ 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.
13. 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
14. 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。

#### G. 知的所有権の取得状況

1. 特許権取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
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

1. 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
2. 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

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) vascular epithelial growth factor (VEGF)は血管内皮細胞の維持と分化に不可欠であり肺気腫との関連も注目されている。肺内で VEGF は、上皮細胞、血管内皮細胞、肺胞マクロファージなど多彩な細胞で産生されることが知られているが、加齢、長年に及ぶ慢性喫煙の影響と、肺気腫の病態における各細胞における VEGF 発現の役割はまだ明らかではない。今回我々は特に肺胞マクロファージに注目して、VEGF の産生およびその receptor の発現と気腫化の関係を明らかにする。
- 2) 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。細気管支上皮細胞、および肺胞壁構成細胞それぞれにおいて、酸化ストレス、解毒機構、細胞増殖・死に関する遺伝子のプロファイルを相対的に比較することにより、画像的、生理学的に異なる COPD の phenotype と関係を検討する。

A. 研究目的

- 1) 肺胞マクロファージにおける VEGF と VEGF receptor-1 (flt-1) の発現を年齢、喫煙歴、肺気腫病変の有無で群分けされた 5 群間において比較する。
- 2) Laser capture microdissection (LCM) 法を用いて細気管支上皮細胞を、顕微鏡下で手動的に肺胞壁構成細胞それぞれ採取し、抽出した RNA を用いて酸化ストレス、解毒機構、細胞増殖・死に関する遺伝子のプロファイルを相対的に比較する。

B. 研究方法

- 1) ①BAL 液中 VEGF 蛋白量：ELISA を用いて定量。②肺胞マクロファージ VEGF および flt-1 の発現を 5' exonuclease-based fluorogenic RT-PCR 法を用いて定量し、VEGF-A の isoform における発現の違いを検討する。また肺胞マクロファージを  $1 \times 10^6$  個/mL に調整し、培養上清中の VEGF および flt-1 蛋白量を測定する。
- 2) 対象：肺癌にて肺葉切除術を受けた患者。喫煙歴のない群、喫煙歴はあるが閉塞性障害や気腫病変を有さない群、喫煙歴があり CT 上明らかな気腫

性病変を有する群、喫煙歴があり閉塞性障害を有するがCT上明らかな気腫性病変がない群、の4群に分け比較対照する。方法：非癌部肺組織の凍結標本から laser capture microdissection (LCM) を用いて末梢気道上皮細胞、または肺胞壁を選択的に採取する。採取した細胞から total RNA を抽出し、遺伝子発現をマイクロアレイを用いて検討する。またいくつかの標的遺伝子に関しては定量的 RT-PCR を用いて各群間で比較検討する。

#### (倫理面への配慮)

肺胞マクロファージにおける VEGF と VEGF receptor-1(flt-1) の発現の検討については、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。

LCM を用いた、末梢気道上皮の機能解析については、「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。

### C. 研究結果

1) 肺胞マクロファージの VEGF mRNA レベルは中高年者においては、非喫煙者に比べ気腫病変の無い中高年喫煙者で有意に低下していた。さらに気腫病変のある喫煙者は、非喫煙者だけでなく気腫病変の無い喫煙者と比べても有意に

VEGF mRNA レベルの低下がみられた。それに対し、若年者では非喫煙者と喫煙者間に VEGF mRNA レベルの差は認めなかった。気腫病変のある中高年喫煙者では VEGF mRNA レベルと%DL<sub>CO</sub> との間に正の相関を認めた。

2) 喫煙歴があり CT 上明らかな気腫性病変を有する COPD 患者では非喫煙者と比較し、末梢気道上皮においてのみ catalase、HSP70 family chaperons の発現が2倍以上低下していた。肺胞領域細胞においては喫煙歴や疾患による差は認められなかった。catalase については、定量的 RT-PCR 法にて定量にてアレイと同様の結果を示した。

### D. 考察

1) 健常者の肺胞マクロファージにおける定常状態での VEGF の発現は、その機能を維持する上で重要であると推測される。我々は喫煙者における肺胞マクロファージの VEGF およびそのレセプターである Flt-1 の発現が年齢、喫煙歴によって異なることを初めて明らかにした。若年者においては、慢性喫煙により、肺胞マクロファージの VEGF の発現低下は無く、Flt-1 の発現亢進が見られることから喫煙刺激に対して耐性があると考えられる。一方、中高年者においては、喫煙者は肺胞マクロファージの VEGF 発現の低下と Flt-1 の発現亢進の欠如が見られた。気腫病変のある喫煙者では、同年齢の気腫病変のない喫煙者に比べ、さらに肺胞マクロファージの VEGF mRNA が有意に低下しており、%DL<sub>CO</sub> との間に正の相関が見られた。このことは早期の肺

気腫病変での肺胞破壊と肺胞マクロファージの VEGF 発現の低下との間に関連があることを示唆する。

2) 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。Goblet 細胞の増加、Clara 細胞の減少、気道壁の炎症や線維化、扁平上皮化生が起こるといった報告がある。LCM で採取した末梢気道上皮細胞における遺伝子発現は、細胞の形質変化を反映したものである可能性がある。catalase は喫煙曝露による気道上皮の remodeling を抑制する働きがあると報告されている。catalase 低下による酸化ストレス過多の状態が、気道上皮細胞に傷害を与え、炎症の惹起、アポトーシスを誘導し、COPD 発症の病態に関与していると考えられる。

#### E. 結論

1) 肺胞マクロファージにおける VEGF の発現は中高年喫煙者特に肺気腫のある喫煙者で有意に低下しており、マクロファージの機能低下が肺気腫の病態に関与している可能性がある。

2) 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ある。

#### F. 健康危険情報 なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

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.

#### 2. 学会発表

第 44 回呼吸器学会シンポジウム各種呼吸器疾患の発症のメカニズムから治療への展開—COPD—「COPD の発症のメカニズムにおける細気管支上皮の役割」

別役智子、西村正治、平成 16 年 3 月、東京

第 44 回呼吸器学会 International program 3 English Poster Discussion

「The role of vascular endothelial growth factor (VEGF) in the development of pulmonary emphysema」長井 桂、別役智子、南須原康行、西村正治、平成 16 年 3 月、東京

第 44 回呼吸器学会 International program 3 English Poster Discussion 「Effect of salbutamol on TNF-alpha-induced eotaxin production in airway epithelial cells」小林基子、南須原康行、別役智子、谷野功典、山口悦郎、西村正治、平成 16 年 3 月、東京

第 101 回日本内科学会総会 「Laser Capture Microdissection (LCM) 法を用いた末梢気道上皮細胞および肺マクロファージの IL-8, MIP-1 $\alpha$ , MCP-1 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 16 年 4 月、東京

第 16 回日本アレルギー学会春季臨床大会シンポジウム 1 気道のリモデリングー炎症細胞と組織細胞の相互作用「気道リモデリングにおける上皮の役割ーレーザーキャプチャーマイクロダイセクションを用いた遺伝子解析」別役智子、西村正治、平成 16 年 5 月、前橋

Betsuyaku T, Nishimura M.: LASER CAPTURE MICRODISSECTION (LCM) FOR ANALYSIS OF CELL-SPECIFIC GENE EXPRESSION. American Thoracic Society 2004 International Conference, Sunrise Seminar, Orlando, 2004.

Fuke S, Betsuyaku T, Suzuki Y, Nasuhara Y, Morikawa T, Katoh H, Nishimura M.: Quantification of IL-8, MIP-1 Alpha, and MCP-1 mRNA in Bronchiolar Epithelial Cells and Lung Macrophages Using Laser Capture Microdissection in COPD. American Thoracic Society 2004 International Conference, Orlando, 2004.

Kobayashi M, Nasuhara Y, Betsuyaku T, Tanino Y, Yamaguchi E, Nishimura M.: Effect of Salbutamol on TNF- $\alpha$ -Induced Eotaxin Production in Airway Epithelial Cells. American Thoracic Society 2004 International Conference, Orlando, 2004.

Nagai K, Betsuyaku T, Suzuki Y, Nasuhara Y, Nishimura M.: Role of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) in the Development of Pulmonary Emphysema. American Thoracic Society 2004 International Conference, Orlando, 2004.

G. 知的財産権の出願・登録状況  
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

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

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。術前に、central disease score 2 以上の症例（主肺ならびに下行枝、あるいは両側中枢に血栓あり）は、すべて type 1、2 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%であった。最近の 17 例（肺血管抵抗  $1100\text{dyn. s. cm}^{-5}$  以上 5 例）中 16 例は type 1 または 2 で全例生存、type 4 の 1 例が死亡した。以上の結果より、type 1、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。

2) 慢性肺血栓塞栓症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、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。

3) 喫煙暴露モデルマウスを用いて、喫煙による肺の病理学的変化および肺組織中のサイトカインを経時的に検討した。肺組織の維持、再生に VEGF が重要な役割を持つと考えられることから、喫煙による肺障害の発生には、慢性暴露時における VEGF/flk-1 の抑制が関与する可能性が示唆された。

4) 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、肺高血圧症の進展を抑制しうる。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。ADMA の増加が肺高血圧症の原因の一因であるのか、結果の一部であるのかは不明であるが、NO は肺循環障害の病因の一部に関与していることが示唆された。

重症 COPD の血中では、肺血管床の減少を反映して、VEGF が減少している可能性がある。そこで、34 例の COPD 症例を対象として、血中の VEGF を測定した結果、低酸素刺激は存在しても、VEGF 産生部位が低下すると、循環血中の VEGF は低下すること、また、COPD 症例において肺は VEGF の産生臓器として重量であることが示唆された。



5) 肥満と内臓脂肪は、閉塞型睡眠時無呼吸低呼吸症候群 (OSAHS) 発症の危険因子であり、OSAHS の一部は低換気を呈している。脂肪組織由来のVp<sup>+</sup>Chは肥満の程度の増加に伴い増える。そこで、内臓脂肪・皮下脂肪の分布が低換気と関係するのか、Vp<sup>+</sup>Chは 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Vp<sup>+</sup>Chは、高炭酸ガス血症群において高値を呈していた。ロジスティック解析において、血中のVp<sup>+</sup>Chは、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の関係はないが、Vp<sup>+</sup>Ch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。

6) 閉塞型睡眠時無呼吸低呼吸症候群 (OSAHS) の病態的特徴は、繰り返す低酸素血症である。肥満のない (BMI ≤ 27) OSAHS 症例において、睡眠中の低酸素血症は血中のVp<sup>+</sup>Chレベルに影響するのか、内臓脂肪・皮下脂肪の分布は血中のVp<sup>+</sup>Chレベルに影響するのかどうかを検討した。重回帰分析の結果、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Vp<sup>+</sup>Ch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。肥満のない OSAHS 患者においては、脂肪分布は血中Vp<sup>+</sup>Ch値の上昇に関与しているが、睡眠時の低酸素血症は血中Vp<sup>+</sup>Chの規定要因としてより重要であることが示唆された。

#### A. 研究目的

- 1) 慢性肺血栓塞栓症治療指針確立に関して、摘出血栓部位から検討した。
- 2) 慢性肺血栓塞栓症において HLA と臨床像との相関を検討した。
- 3) 喫煙暴露モデルマウスにおいて、肺組織内 VEGF の検討をした。
- 4) COPD における肺血管病変を、NO と VEGF の点から検討した。
- 5) 閉塞型睡眠時無呼吸低呼吸症候群において、脂肪蓄積、Vp<sup>+</sup>Chと高炭酸ガス血症の関係を検討した。
- 6) 閉塞型睡眠時無呼吸低呼吸症候群において、睡眠時低酸素血症とVp<sup>+</sup>Chの関係を検討した。

#### B. 研究方法

- 1) 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。
- 2) 日本人症例 105 例を対象とした。

HLA-A、B、DPB1、DRB1 座につき DNA タイピングを行い、更にマイクロサテライト (MS) マーカーを用い疾患感受性遺伝子をマッピングした。慢性肺血栓塞栓症と有意な関連を示した HLA アリルの有無により、臨床像を比較検討した。

3) マウス (C57BL/6J) に 1 日、1、4、24 週間の喫煙暴露を行った。組織抽出液にて VEGF、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 の変化と、組織学的変化を調べた。また免疫染色を用い、各週齢でのマクロファージ数、VEGF 陽性マクロファージ数、flk-1 陽性マクロファージ数を検討した。

4) COPD 血清の ADMA、血漿 L-Arginine を測定し、逆流波からの肺動脈収縮期圧測定を含めて、三尖弁逆流 (TR) の有無との関連を検討した。また、血清 VEGF を PaO<sub>2</sub>、LAA score の関係を検討した。

5) 106 名の炭酸ガス分圧が正常の群と、79 名の高炭酸ガス血症を呈した群

において、内臓脂肪 (VFA)・皮下脂肪 (SFA) を CT スキャンで評価し、血中の  $\text{Vp}$  を測定した。

6) 96 名の OSAHS 群と、BMI をそろえた 52 名の non-OSAHS 群において、内臓脂肪 (VFA)・皮下脂肪 (SFA) を CT スキャンで評価し、血中の  $\text{Vp}$  を測定した。BMI をそろえるために、BMI  $\leq 27$  の OSAHS 症例を選択した。

(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) 本邦慢性肺血栓塞栓症手術例は、type 1: 44 例、type 2 : 4 例、type 3 : 4 例、type 4 : 1 例であった。術前に、central disease score 2 以上の症例 (主肺ならびに下行枝、あるいは両側中枢に血栓あり) は、すべて type 1、2 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%であった。最近の 17 例 (肺血管抵抗  $1100 \text{ dyn. s. cm}^{-5}$  以上 5 例) 中 16 例は type 1 または 2 で全例生存、type 4 の 1 例が死亡した。

2) 慢性肺血栓塞栓症は、B\*5201 及び DPB1\*0202 と有意な関連を示し、これらの HLA アリルは日本人集団で連鎖不平衡になく、それぞれ独立した危険因子であると考えられた。MS マーカーによるマッピングでは、HLA-B 遺伝子から IKBL 遺伝子近傍、及び DPB1 遺伝子近傍に、疾患と関連する領域を認めた。B\*5201、DPB1\*0202 との関連は、中枢型に特に強く認められた。これらのアリ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。

3) 喫煙暴露マウスの 1 週後の変化で

は、マクロファージ数および肺組織抽出液中の VEGF はともに増加を示した。その後減少を示したが、暴露 24 週後ではマクロファージは非喫煙暴露群に比べ、依然、増加を示し、一方で VEGF は非喫煙暴露群に比べ減少を示した。喫煙暴露マウス肺の VEGF、flk-1 陽性マクロファージの割合は、1 週後に増加したが、4 週以降は減少した。

4) 39 症例の COPD において、TR あり 21 例、TR なし 18 例であった。血漿 L-Arginine 値は TR のあり・なし群で有意差はなかったが、三尖弁逆流 (TR) あり群の方が ADMA は高値であった。また、TR あり群の中で、ADMA 値と推定肺動脈収縮期圧は正の相関を示した。また、血清 VEGF と  $\text{PaO}_2$  値には、正の相関関係が見られた。また、血清 VEGF と LAA score には、負の相関関係が見られた。

5)  $\text{Vp}$  は、BMI ( $r = 0.56$ )、VFA ( $r = 0.24$ )、SFA ( $r = 0.47$ ) と相関が見られたが、 $\text{PaO}_2$ 、睡眠中の平均  $\text{SpO}_2$  との相関はなかった。BMI、%VC、 $\text{FEV}_{1.0\%}$ 、AHI、睡眠中の平均  $\text{SpO}_2$ 、VFA、SFA は両群間において有意差は見られなかった。血中の  $\text{Vp}$  は、高炭酸ガス血症群において高値を呈していた。ロジスティック解析において、血中の  $\text{Vp}$  は、唯一、高炭酸ガス血症の存在の予測因子であった ( $b = 0.21$ ,  $P < 0.01$ )。

6)  $\text{Vp}$  は、BMI ( $r = 0.30$ )、VFA ( $r = 0.44$ )、SFA ( $r = 0.28$ )、AHI ( $r = 0.48$ )、睡眠中の平均  $\text{SpO}_2$  値 ( $r = 0.59$ )、睡眠中の最低  $\text{SpO}_2$  値 ( $r = 0.37$ ) と相関が見られた。重回帰分析の結果、睡眠中の平均  $\text{SpO}_2$  値 ( $P < 0.01$ )、睡眠中の最低  $\text{SpO}_2$  値 ( $P = 0.03$ ) は、血中  $\text{Vp}$  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。

#### D. 考察 および E. 結論

1) 本邦慢性肺血栓塞栓症手術例 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。

2) 日本人慢性肺血栓塞栓症症例において 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、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。

3) 肺組織の維持、再生に VEGF が重要な役割を持つと考えられることから、喫煙による肺障害の発生には、慢性暴露時における VEGF/flk-1 の抑制が関与する可能性が示唆された。

4) 内因性の NO 合成酵素阻害は、肺高血圧症と関係がある可能性が示唆された。循環血中 ADMA の値が肺高血圧症の原因の一因であるのか、結果の一部であるのかは不明であるが、NO は肺循環障害の病因の一部に関与していることが示唆された。また、低酸素刺激は存在しても、VEGF 産生部位が低下すると、循環血中の VEGF は低下すること、また、COPD 症例において、肺は VEGF の産生臓器として重量であることが示唆された。

5) 内臓脂肪・皮下脂肪の分布は低換気の病態とは直接の関係はないが、レプチンの存在は、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。

6) 肥満のない OSAHS 患者においては、脂肪分布は血中レプチン値の上昇に関与しうるが、睡眠時の低酸素血症は血中レプチンの規定要因としてより重要で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

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

2) 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.

3) 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. *Respirology* 9: 331-336, 2004.

4) Shimura R, Tatsumi K, Nakamura A, Kasahara Y, Tanabe N, Takiguchi Y, Kuriyama T. : Fat accumulation, leptin and hypercapnia in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Chest* 127: 543-549, 2005.

5) Tatsumi K, Kasahara Y, Kurosu K, Tanabe N, Takiguchi Y, Kuriyama T. : Sleep oxygen desaturation and circulating leptin in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Chest* 127: 716-721, 2005.

6) Hamaoka T, Tatsumi K, Saito Y, Arai Y, Horie Y, Masuyama S, Tanabe N, Takiguchi Y, Ikehira H, Obata T,

Sasaki Y, Syuzi Tanada S, Kuriyama  
T. : Metabolic activity in skeletal  
muscles of patients with chronic  
obstructive pulmonary disease  
studied by <sup>31</sup>P-MRS. *Respirology*  
( in press )

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

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

分担研究者 堀江 孝至  
日本大学医学部呼吸器内科 教授

研究要旨

閉塞型睡眠時無呼吸症候群(OSAS)の心循環合併症の原因として、炎症性マーカーである高感度 CRP (hCRP)が、長期の nasal CPAP (NCPAP)により改善するか否かを検討した。9 か月間の治療により、hCRP は有意な変化を認めなかった。治療前の hCRP は、OSAS の重症度と相関したが、肥満度と最も良好な相関を認めた。OSAS と hCRP は必ずしも直接的に関連しないと考えられた。

A. 研究目的

近年、hCRP は心循環障害の原因となる慢性の炎症性マーカーとして注目されており、OSAS 患者においても両者の直接的な関連が報告されている。そこで、OSAS の hCRP を測定し、OSAS の重症度との関連を検討するとともに、長期の NCPAP 治療が hCRP に及ぼす影響を検討することを目的とした。

B. 研究方法

著明な鼾、日中を過眠を主訴に来院し、睡眠検査 (polysomnography: PSG) の結果、比較的重症 (apnea-hypopnea index; AHI>20)と診断され、かつ、NCPAP 治療の継続を了承した 34 例である。NCPAP 治療前に一般臨床検査、心電図、呼吸機能検査、日中過眠検査 (Epworth sleepiness scale: ESS)、hCRP を測定した。その後、titration study を行い至適圧を設定した。原則的に毎晩 4 時間以上 NCPAP を使うように指導し月に 1 回外来で follow-up した。6 か月以上治療を継続させ、感染徴候がないことを確認したうえで hCRP を含めた前述した検査を再度

行った。

(倫理面への配慮)

本研究の対象となった患者には、本研究の内容を十分に説明し、informed consent を得た。

C. 研究成果

対象は全例男性で、平均年齢は  $56.0 \pm 10.0$  歳、平均 body mass index (BMI) は  $26.9 \pm 5.1$  kg/m<sup>2</sup>であった。PSG では、平均 AHI が  $53.2 \pm 12.5$ 、平均 SaO<sub>2</sub> が  $93.0 \pm 3.1\%$ 、最低 SaO<sub>2</sub> が  $74.9 \pm 11.8\%$ と重症の OSAS が認められた。治療前の hCRP 値は、 $0.18 \pm 0.29$  mg/dl とやや高値で、AHI、平均 SaO<sub>2</sub>、最低 SaO<sub>2</sub> と有意な関連を認めたが、BMI ともっとも良好な相関を認めた。9.0 ± 3.0 か月の治療で BMI は治療前後で全く差を認めず、hCRP も、治療前の  $0.18 \pm 0.29$  mg/dl が  $0.19 \pm 0.28$  mg/dl と変化したが無意味差を認めなかった。

D. 考案

hCRP が心循環障害のマーカーとして有用であることが近年報告されており、OSAS においても両者の直接的な関連が示唆されているが、

NCPAP 治療が OSAS 患者の hCRP を改善させるかどうかは明らかではない。最新の報告では少数例の検討ではあるが、NCPAP 治療は hCRP を変化させないとされている。今回の検討でも、9 か月間の比較的長期の NCPAP 治療後において hCRP は全く変化せず hCRP と OSAS との直接的な関連は否定的であった。hCRP が体重(BMI)の影響を強く受けることはすでに報告されており、今回の検討でも、治療前の hCRP は BMI ともっとも良好な関連が得られた。従って、OSAS 患者における hCRP の値は必ずしも OSAS と直接的に関連するものではなく、むしろ BMI と関連すると思われた。今後は、さらに多数例の検討が必要と考えられる。

#### E. 結論

OSAS 患者における hCRP の値は OSAS と関連せず、むしろ BMI と関連する可能性が考えられた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 堀江孝至。睡眠時無呼吸症候群の診断と治療。日本内科学会雑誌 93 : 1-2, 2004.
- 2) 堀江孝至、北村聖。良質の医療を求めて。司会者の言葉。日本内科学会雑誌 93 : 157-190, 2004.

#### 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

- 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」および  
b: 「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」

分担研究者 三嶋 理晃  
京都大学大学院医学研究科呼吸器病態学 教授

研究要旨：

a. 本研究では、当施設でこれまで用いてきた画像解析手法を発展させ、呼吸不全調査研究班の分担研究施設より送られた、女性 COPD 患者の胸部 CT 画像ファイルを解析した。その結果、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いことが判明した。b. COPD 患者における気道肥厚と気道の可逆性や反応性との関連は明らかでない。そこで、今回私どもは CT によって定量される気道病変と気腫化病変の指標と、気道可逆性の関係を評価した。その結果、気道壁厚の指標と気道可逆性の間には、有意な正の相関を認めた。しかしながら、気腫化病変の指標と気道可逆性の間には、有意な相関を認めなかった

A. 研究目的

a. 本研究では、当施設でこれまで用いてきた画像解析手法を発展させ、呼吸不全調査研究班の分担研究施設より送られた、女性 COPD 患者の胸部 CT 画像ファイルを解析し、男性症例と比較することで、女性症例のもつ画像上の特徴について検討する。

b. COPD 患者における気道肥厚と気道の可逆性や反応性との関連は明らかでない。そこで、今回私どもは CT によって定量される気道病変と気腫化病変の指標と、気道可逆性の関係を評価する。

B. 研究方法

a. 女性 COPD 患者 25 例と、男性 COPD 患者 63 例を対象とした。胸部 CT の撮影条件は、日本呼吸器学会 COPD ガイドライン<sup>6)</sup>によった。当科で独自に作成したプログラムを用いて、肺野および気道の両者について画像解析を

行った。肺野病変の評価は、1) 肺野全体に占める低吸収領域の割合 (LAA%)、2) 連続した LAA (continuous LAA; CLA) の円形度、3) LAA の分布に関するフラクタル次元 (D) をもとめた。気道病変の評価は、まず、気管に関して<sup>8)</sup>、1) tracheal index (気管内腔の水平径と垂直径の比)、2) 気管内腔の円形度を求め、気管支に関しては、1) 気管支壁面積の気道全体に占める割合 (WA%)、2) 気管支壁厚 (T)、3) 気道径 (D) に対する気道壁の厚さの割合 (T/D 比) を求めた。

b. 安定期 COPD 患者で、%1 秒量が 80% 以下の患者を対象とした。一秒量 FEV<sub>1</sub> は気管支拡張剤吸入前と、イプラトロピウム 80 μg とサルブタモール 400 μg 吸入 15 分後に計測した。可逆性は (FEV<sub>1</sub>post - FEV<sub>1</sub>pre) / FEV<sub>1</sub>pre x 100 (%) として算出した。

C. 研究結果

a. 男女両群間で体格および喫煙指数の差を認めた他は、年齢、%VC、1秒率には有意な差を認めなかった。上中下肺野の3スライス平均でみると、LAA%、フラクタル次元、LAA clusterの円形度とも男女間に有意な差を認めないが、肺野毎の比較では、下肺野で女性症例のフラクタル次元が有意に男性より高値を示した。気道に関するCT画像指標については、両群間に有意な差を認めなかった。

b. WA%、T/D ratioと気道可逆性の間には、有意な正の相関を認めた。しかしながら、LAA%と気道可逆性の間には、有意な相関を認めなかった。

#### D. 考察

a. 今回の結果は、女性では、同程度の気腫病変(LAA cluster)が肺野に占めていても、その分布形式が男性とは異なることを示しており、特に下肺野においてその分布形式の差を認め、このことが、1秒率といった肺機能との相関に相違をもたらしていると考えられた。本研究で、肺気腫病変の形成過程が男女で異なることが示唆され、今後経年変化を調べることでより明らかになると推測される。女性症例では男性症例より少ない喫煙量であるにもかかわらず、LAA%は同程度であり、喫煙に対する感受性の差など何が気腫の形成の性差に起因するのか今後の課題と考えられた。

b. 今回の結果は、COPD患者の気流制限の責任部位と考えられている末梢気道の気管支拡張薬に対する反応を間接的に観察した可能性がある。今回の結果により、COPD患者において、気道病変優位群が気管支拡張療法のよい適応である可能性が示唆されたが、気管支拡張薬吸入による1秒量の改善が必ずしも、体動時呼吸困難の緩和を予想しないとされてお

り、今回の結果が臨床的に意義のあるものかどうか、さらに検討する必要があると考えられる。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表 (原著)

1. Niimi A, Matsumoto H, Takemura M, Ueda T, Nakano Y, Mishima M. Clinical assessment of airway remodeling in asthma: utility of computed tomography. Clin Rev Allergy Immunol. 2004 Aug; 27(1): 45-58.

2. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Hajiro T, Sato S, Ikeda A, Hamadas C, Mishima M. Longitudinal changes in health status using the chronic respiratory disease questionnaire and pulmonary function in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. Qual Life Res. 2004 Aug;13(6):1109-16.

3. Sato S, Nishimura K, Tsukino M, Oga T, Hajiro T, Ikeda A, Mishima M. Possible maximal change in the SF-36 of outpatients with chronic obstructive pulmonary disease and asthma. J Asthma. 2004; 41(3): 355-65.

4. Tabuena RP, Matsumoto H, Mio T, Nagata Y, Mishima M. Metastatic tumor in right atrium Intern Med. 2004 May;43(5):445-6.

5. Nakamura T, Chin K, Hosokawa R, Takahashi K, Sumi K, Ohi M, Mishima M. Corrected QT dispersion and cardiac sympathetic function in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. Chest. 2004 Jun;125(6):2107-14.

6. 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 treatment with nasal CPAP. *Sleep*. 2004 May 1;27(3):490-3.

7. Niimi A, Matsumoto H, Amitani R, Nakano Y, Sakai H, Takemura M, Ueda T, Chin K, Itoh H, Ingenito EP, Mishima M. Effect of short-term treatment with inhaled corticosteroid on airway wall thickening in asthma. *Am J Med*. 2004 Jun 1;116(11):725-31.

8. Takemura M, Niimi A, Minakuchi M, Matsumoto H, Ueda T, Chin K, Mishima M. Bronchial dilatation in asthma: relation to clinical and sputum indices. *Chest*. 2004 Apr; 125(4): 1352-8.

9. Ito I, Nagai S, Hoshino Y, Muro S, Hirai T, Tsukino M, Mishima M. Risk and severity of COPD is associated with the group-specific component of serum globulin 1F allele. *Chest*. 2004 Jan;125(1):63-70.

## 2. 学会発表

2004. 5. 21-26. ATS / ORLAND

1. SMALL AIRWAYS INVOLVEMENT IN ASTHMA ASSESSED USING INSPIRATORY AND EXPIRATORY COMPUTED TOMOGRAPHY (CT)

Tetsuya Ueda, Akio Niimi, Hisako Matsumoto, Masaya Takemura, Rollin Tabuena, Kazuo Chin, Toyohiro Hirai, Kyo Itoh, Michiaki Mishima

2. Morphological study of emphysematous lesion in klotho mice using fractal analysis

Atsuyasu Sato, Toyohiro Hirai, Shigeo Muro, Naoko Kita, Akihiro Imura, Yo-ichi Nabeshima, Michiaki Mishima

3. B7 gene polymorphisms do not affect the disease susceptibility, but affect the disease activity of Japanese patients with sarcoidosis. T. Handa, S. Nagai, I. Ito, R. Tabuen, M. Shigemats, K. Hamada, M. Kitaichi, T. Izumi, T. Aoyama, J. Toguchida, M. Mishima

4. Response shift sleepiness in obstructive sleep apnea syndrome before and after nCPAP treatment  
Chin K et al

5. Changes in heart rate in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome following nasal continuous positive airway pressure therapy

K. Sumi, K. Chin, A. Niimi, H. Matsumoto, K. Takahashi, T. Nakamura, M. Mishima

6. Coughing and wheezing during bronchoconstriction induced by methacholine in patients with cough variant asthma and classic asthma  
Matsumoto H, Niimi A, Takemura M, Ueda T, Tabuena R, Mishima M.

7. Airway wall thickening in Patients with cough variant asthma and non-asthmatic chronic cough  
Rollin Tabuena, Hisako Matsumoto, Akio Niimi, Masaya Takemura, Tetsuya Ueda, Yasutaka Nakano, Kazuo Chin<sup>3</sup>, Michiaki Mishima

2004. 9. 4-8 ERS / GLASGOW

1. Bronchoalveolar lavage fluid cell profile (BALF) as a predictor of the prognosis in Japanese patients

with idiopathic pulmonary  
fibrosis/usual interstitial  
pneumonia (IPF/UIP)

Tabuena R, Nagai S, Tsutumi T, Handa  
T, Shigematsu M, Hamada K, Izumi T,  
Mishima M

2. Causes of chronic cough in Japan:  
results from university and private  
hospitals

Niimi A, Matsumoto H, Takemura M,  
Ueda T, Ooga K, Mishima M

3. Utility of impulse oscillometry  
in prediction of annual decline of  
pulmonary function in patients with  
COPD

Sato S, Hirai T, Tsukino M, Muro S,  
Sato A, Nishioka M, Mishima M

4. Air space distribution and  
mechanical properties of the  
emphysematous lung in klotho mouse

Sato A, Hirai T, Muro S, Imura A,  
Nabeshima Y, Mishima M

5. Sensitized allergens in cough  
variant asthma (CVA) and classic  
asthma with wheezing (WA)

Takemura M, Niimi A, Matsumoto H,  
Ueda T, Mishima M

6. Diurnal variation and serial  
changes of peak expiratory flow in  
adult patients with cough variant  
asthma

Matsumoto H, Niimi A, Takemura M,  
Ueda T, Tabuena R, Chin K, Mishima  
M

#### G. 知的所有権の取得状況

##### 1. 特許権取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

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

- 1) 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-
- 2) リンパ脈管筋腫症の進展におけるリンパ管新生の役割
- 3) 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
- 4) 当科におけるリンパ脈管筋腫症 42 例の治療経験

分担研究者 福地 義之助  
順天堂大学医学部呼吸器内科 教授

A. 研究要旨

1) 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來し老人肺モデルとなる。COPD は高齢者で発症し、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、CodeLink Bioarray を用いて約 22,000 遺伝子の経時的変化を検討し、肺老化関連遺伝子の同定を試みた。

2) リンパ脈管筋腫症 (LAM) の肺病理標本を用いて、リンパ管内皮細胞 (LEC) のマーカーである抗 VEGFR-3、LEC の増殖因子である VEGF-C および VEGF-D を染色した。LAM 病変ではリンパ管新生が顕著であり、LAM 細胞は VEGF-C、VEGF-D 陽性に染色され、リンパ管新生の程度、VEGF-C および VEGF-D の染色強度、および lymphoangiomyomatosis histologic score (LHS) との間に強い相関を認めた ( $p < 0.001$ )。また、血清中の VEGF-D が高値を示す症例があり、重症度や進行度のマーカーになる可能性が示唆された。

3) LAM 10 症例において、拡張剤吸入前後 (臭化オキシトロピウム 200  $\mu$ g あるいは硫酸サルブタモール 2.5 mg の吸入) での、気流制限の改善度、ならびに、肺気量分画、VAS スケール (息苦しさ改善) を検討した。気流制限の可逆性は、臭化オキシトロピウムで 60%、硫酸サルブタモールで 33%、の症例に各々認められた。また、VAS スケールで評価した息苦しきの改善についても、両群ともにほぼ全例で観察された。 $\beta_2$  刺激薬あるいは抗コリン薬の吸入は、LAM 症例の気流制限や自覚症状の改善において有用であると考えられた。

4) LAM の臨床経過は多彩であるが、臨床経過や予後を予測するパラメーターは不明である。自験 42 例を retrospective に検討し、どのような因子を根拠として診断後の治療方針を決定してきたのかを解析した。LAM の診断時、42 例中 17 例にホルモン療法が開始され (治療群)、27 例では無治療での経過観察が選択

された（無治療群）。両群では治療方針決定後の累積生存率と呼吸機能諸指標の経年的変化に有意差が認められた。多変量解析では年齢、%FEV<sub>1</sub>, %DLco/VA および発見動機（気胸発症か否か）が、治療方針決定に有意に寄与したことが判明し、これらをもとに診断時にホルモン療法を開始するか否かの判別式を導いた。

#### A. 研究目的

1) 慢性閉塞性肺疾患は平均発症年齢が60歳代の高齢者に発症し、生理的現象である加齢と共に発症、進展する疾患と考えられ、老化はCOPD発症の重要な背景因子の一つである。本研究では老化促進マウスの加齢に伴う肺での遺伝子発現の経時的変化をマイクロアレイを用いて網羅的に解析することにより、COPD発症に寄与する肺加齢関連遺伝子の同定を試みる。

2) リンパ脈管筋腫症（LAM）の病因は、癌抑制遺伝子である *TSC1* あるいは *TSC2* 遺伝子変異により細胞増殖に異常を来したLAM細胞が生じ、何らかの機序により肺内外に不連続性の病変を形成すると考えられる。腫瘍性病変の増殖・進展には血管新生が精力的に研究されているが、LAMではリンパ管新生が重要であると考え、リンパ管新生の評価と病態との関連性を検討する。

3) LAMの主要症状は労作時の呼吸困難であり、呼吸機能検査では閉塞性換気障害を特徴とする。気管支拡張剤の吸入は、気管支喘息のみならず、気流制限が非可逆的要因の強い慢性閉塞性肺疾患でも自覚症状の改善、運動耐用能の改善が報告され、治療として汎用されている。LAMは気道炎症により特徴づけられる疾患ではないが、気管支拡張剤吸入の有効性を期待し、 $\beta_2$  刺激薬あるいは抗コリン剤の吸入前後での自覚症状と呼吸機能の変化を

評価する。

4) LAMの臨床像は症例毎に多様性があり、無治療のまま経過観察しても良好な経過を示す症例もあれば、比較的短期間に呼吸不全に至る症例もある。しかし、治療方針の判断基準や、診断後の臨床経過や予後を予測するパラメーターは現時点では不明である。これらの問題点を明らかにする目的で、自験例の治療経過をretrospectiveに解析する。

#### B. 研究方法

1) SAMP1 および SAMR1 マウスを用い、1、3、6、12ヶ月齢において両系統4匹ずつ肺よりRNAを抽出し、CodeLink Bioarrayを用い約22,000遺伝子の経時的変化を検討した。経時的な遺伝子発現パターンをクラスターに分類し、SAMR1の遺伝子に対するSAMP1の平均発現比率（ $\log_2$  mean expression ratio）を測定し、どのクラスターに分類されるか、また有意な発現変化を来す遺伝子の同定を行った。

2) 1985年1月から2004年3月までに順天堂大学附属順天堂医院呼吸器内科を受診したLAM症例計44例より分離した保存血清を用いてVEGF-A、VEGF-C、VEGF-Dの各々の濃度を測定した。また、13例において抗CD31抗体、抗VEGFR-3抗体、抗VEGF-C抗体、抗VEGF-D抗体を使用して肺病理組織標本を用いて免疫染色しリンパ管新生を評価した。LAMの組織学的重症度は