

G. 研究発表

【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)】

COPD 患者の在宅酸素と在宅人工呼吸療法 第25回呼吸器セミナー

【リンパ脈管筋腫症患者の健康関連-Quality of Life 調査(中間報告)】

1. 論文発表

大家晃子、井上義一、田中勲、小塚健倫、審良正則、前田優華、深水玲子、新井通、林清二、木村謙太郎、坂谷光則。肺リンパ脈管筋腫症の気腫性病変の評価：3次元 computed tomography による試み。臨床放射線 (in press)

2. 学会発表

1) Inoue Y, Ohya A, Akira M, Tanaka I, Arai T, Hayashi S, Kimura K, Sakatani M. Evaluation of pulmonary systic lesions by three-dimensional computed tomography in lymphangiomyomatosis. The LAM Foundation International Research Conference. Cincinnati, OH, Mar. 26-28, 2004

2) 大家あきこ、井上義一、田中勲、小塚健倫、審良正則、深水玲子、馬渡秀徳、新井徹、林清二、岡田全司、木村謙太郎、坂谷光則。肺リンパ脈管筋腫症における肺気腫性病変の3次元CTによる評価。第44回日本呼吸器学会総会、東京、3月31日-4月2日、2004年

【COPD 患者におけるシャトルウォーキングテスト】

これまでになし

H. 知的財産権の出願、登録状況

【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)】

【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】

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

1. 肺動脈性肺高血圧症患者の重症度と血行動態指標
2. 肺血栓塞栓症の発症・増悪・死亡と Circadian rhythm および Circannual rhythm との関係についての調査

分担研究者 白土 邦男
東北大学大学院医学系研究科内科病態学 教授

研究要旨

1. 高い肺血管抵抗と低い右室仕事量は肺動脈性高血圧症患者の重症度を反映する事が示唆される。
2. 人口動態調査に基づく肺血栓塞栓症の日内変動および季節変動を調査する。現在、人口動態調査目的外使用申請中である。

A. 研究目的

1. 治療の選択が増えるにともない、的確に病態や重症度を把握し適切な治療を選択することが重要である。そこで現在における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した。
2. 肺血栓塞栓症の日内変動および季節変動に関して、本邦における大規模の調査はない。人口動態調査に基づくこれらの検討を行う。

B. 研究方法

1. 2000年8月から2004年5月までの間に当院で検査を行った肺動脈性肺高血圧症(PAH)患者37人の、102回のカテーテル検査施行時におけるNYHA分類、6分歩行距離、BNP値と血行動態指標を検討した。
2. 人口動態調査データ・ベースをもとに、死亡場所、死亡時間、死亡日、発病から死亡までの時間およびこれより逆算した発症月を求める。また、気温および湿度との関係を分析することにより、本症のCircadian rhythm およびCircannual rhythm に対するこ

れらの因子の影響を明らかにする。

C. 研究結果

1. 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
2. 現在、人口動態調査の目的外使用について申請中である。

D. 考察

1. 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。

2. 肺血栓塞栓症の発症・増悪・死亡に関し、わが国における Circadian rhythm および Circannual rhythm を明らかにし、かつ、発症時の気温・湿度と関連づけることによって「季節」というあいまいな因子を排除した分析を行い、より正確にその関係进行评估したい。

E. 結論

1. 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。

2. 肺塞栓症の Circadian rhythm および Circannual rhythm について調査中である。

F. 研究発表

1. 論文発表

Sakuma M, Nakamura M, Nakanishi N, Miyahara Y, Tanane N, Yamada N, Fujioka H, Kuriyama T, Kunieda T, Sugimoto T, Nakano T, Shirato K: Inferior vena cava filter is a new additional therapeutic option to reduce mortality from acute pulmonary embolism. *Circ J* 68: 816-821, 2004

Oyama S, Sakuma M, Komaki K, Ishigaki H, Nakagawa M, Hozawa H, Yamamoto Y, Kagaya Y, Watanabe J, Shirato K: Right ventricular systolic function and the manner of transformation of the right ventricle in patients with dilated cardiomyopathy. *Circ J* 68: 933-937, 2004

2. 学会発表

Sakuma M, Nakamura M, Nakanishi N, Miyahara Y, Tanabe N, Yamada N,

Kuriyama T, Kunieda T, Sugimoto T, Nakano T, Shirato K: Medical treatment for acute pulmonary embolism: multicenter registry by the Japanese Society of Pulmonary Embolism Research. 第 68 回日本循環器学会総会 (東京、H16. 3. 27)

Sakuma M, Nakamura M, Nakanishi N, Miyahara Y, Tanabe N, Yamada N, Kuriyama T, Kunieda T, Sugimoto T, Nakano T, Shirato K: Increase in the examination rate of venous thrombosis in patients with pulmonary embolism: multicenter registry by JaSPER. 第 68 回日本循環器学会総会 (東京、H16. 3. 28)

Sakuma M, Totsune K, Takahashi K, Takahashi T, Demachi J, Suzuki J, Nawata J, Shirato K: Plasma urotensin-II in pulmonary hypertension. 第 68 回日本循環器学会総会 (東京、H16. 3. 29)

Sugimura K, Nawata J, Wang H, Kakudoh N, Suzuki J, Sakuma M, Shirato K: Hypertension promotes the phosphorylation of FAK and PYK2 in a pressure dependent manner in rat aorta. 第 68 回日本循環器学会総会 (東京、H16. 3. 27)

Satoh K, Karibe A, Sakuma M, Fukuchi M, Watanabe J, Shirato K: Bone marrow-derived progenitor cells contribute to the pulmonary arterial remodeling in hypoxia-induced pulmonary hypertension. 第 68 回日本循環器学会総会 (東京、H16. 3. 28)

Satoh K, Karibe A, Sakuma M, Fukuchi M, Watanabe J, Shirato K:
Pravastatin reduce the numbers and adhesiveness of circulating Flk-1 positive cells and ameliorate hypoxia-induced pulmonary hypertension. 第68回日本循環器学会総会 (東京、H16. 3. 28)

Demachi J, Sakuma M, Takahashi T, Suzuki J, Nawata J, Kakudo N, Sugimura K, Saji K, Otani H, Oikawa M, Kitamukai O, Ikeda J, Ishide N, Shirato K: Hemodynamics, right ventricular adaptation and the sequential changes after epoprostenol infusion therapy. 100th ATS 2004 International Conference (Orlando, 2004/5/23)

G. 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

1. COPD の栄養障害における血漿グレリンの意義
2. COPD の末梢気道病変、初期病変に対する病理学的検討
3. OSAS における動脈硬化病変の形成機序

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) 患者の栄養障害に対する血漿グレリンの臨床応用へ向けた基礎的研究の一環として、血漿グレリンと栄養・代謝状態との関連および種々の catabolic factor や anabolic factor との関連を検討した。

血漿グレリン濃度の上昇によって、蛋白・アミノ酸代謝異常は是正されないが、代謝亢進を抑制する可能性が示唆された。また、グレリンは tumor necrosis factor (TNF)- α 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して栄養状態の維持に働くと考えられ、栄養障害を認める COPD 患者におけるグレリン投与の意義が示唆された。

(2) COPD では HRCT にて気腫病変が目立たない気道病変優位型の概念が認められている。COPD の末梢気道病変（膜性細気管支レベル）に焦点をあて、生理学的指標、画像所見と組織形態学的所見の関連を検討した。GOLD stage I の軽症例において気腫化が軽度の症例のなかに末梢気道病変が目立つ症例が存在し、比較的早期病変としての末梢気道病変の重要性が示唆された。

(3) 動脈硬化病変の形成に TNF- α などの炎症性サイトカインや macrophage chemoattractant protein (MCP)-1 などのケモカイン、matrix metalloproteinase (MMP)、adiponectin (APN) の関与が解明されつつある。閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) 患者では、夜間低酸素/再灌流ストレスにより末梢血単球の TNF- α 、MMP-9、MCP-1 産生能や浸潤能の亢進および血中 APN の低下を認めたが、長期 CPAP 治療でいずれも改善が認められた。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病変の形成に関与しており、CPAP 治療による進展予防の可能性が示唆された。

A. 研究目的

(1) 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“systemic effect”である。近年、全身性炎症とともに内分泌ホルモンの栄養障害への関与が示唆されている。グレリンは胃組織より分泌される成長ホルモン分泌促進因子であり摂食亢進作用や脂肪の蓄積作用な

ど、栄養状態の維持に重要な役割を担っている。我々は COPD 患者の血漿グレリン濃度は体重減少にともない上昇しており、残気量、残気率と相関することを報告した。今回は、グレリンの臨床応用へ向けた基礎的研究の一環として、栄養・代謝状態との関連および種々の catabolic factor や anabolic factor との関連を明らかに

することを目的とした。

(2) COPD では肺気腫症のみならず CT にて気腫病変が目立たない症例も存在し、その気管支像から気道病変優位型の概念が認められている。本研究では COPD の末梢気道病変（膜性細気管支レベル）に再度焦点をあて、生理学的指標、画像所見と組織形態学的所見の関連を明らかにすることを目的とした。

(3) OSAS 患者に、脳・心血管疾患が高頻度に合併する。TNF- α をはじめとする炎症性サイトカインや接着分子、MCP-1 などのケモカイン、MMP などの動脈硬化病変への関与が解明されつつある。一方、アディポネクチン (APN) は抗動脈硬化作用を持つことが知られている。夜間低酸素ストレスが末梢血単球の TNF- α 、MMP-9、MCP-1 産生能や浸潤能および、血中 APN 濃度に及ぼす影響を検討し、長期 CPAP 治療による効果についても評価した。以上から OSAS 患者での動脈硬化病変の形成機序を明らかにし、さらに CPAP 治療による抑制効果の可能性についても検討することを目的とした。

B. 研究方法

(1) Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) の基準によって診断された外来通院中の安定期 COPD 患者 50 例 (平均年齢 71 \pm 2 歳、男性 46 例、女性 4 例) とコントロール群 15 例 (平均年齢 70 \pm 2 歳、男性 13 例、女性 2 例) を対象とした。患者群においては Body Mass Index (BMI) 20kg/m² をカットオフ値として、正常体重群 24 例と体重減少群 26 例の 2 群に分けて比較検討した。

包括的な臨床栄養評価を行い、血漿グレリン濃度を測定した。catabolic factor として炎症性サイトカインで

は血清 TNF- α と IL-6 を測定し、カテコラミンでは血漿エピネフリン、ノルエピネフリンを測定した。anabolic factor としては血清 insulin-like growth factor (IGF)-1、血漿 dehydro-epiandrosterone sulfate (DHEAS)、血清 testosterone を測定した。尚、採血は早朝空腹時に行った。呼吸機能検査は標準的方法で行い、安静時エネルギー消費量 (resting energy expenditure: REE) は、予測値に対する比率 %REE で評価した。

(2) 対象は当院胸部外科における肺癌手術例 (N0、N1 症例) のなかで GOLD の stage I に分類される COPD で、CT の評価可能な 27 例。全例男性で平均年齢は 72.3 歳。非喫煙者は 2 例で、他は全例 B. I. 500 以上であった。術前の呼吸機能検査結果ならびに CT 所見と合わせて、摘出標本の非癌部を HE 染色ならびにマッソントリクロム染色にて検討した。胸部 CT 上の気腫性病変は Goddard 分類を用いて評価した。末梢気道病変として病理組織学的に、①外径 500~600 μ m レベルの膜性細気管支を各症例 3 カ所ずつ、上皮を除く壁厚を長径、短径それぞれ計測し平均したものと、②視診による膜性細気管支壁の線維性肥厚所見を (+、 \pm 、-) でスコア化したものを検討し、これらの評価と画像所見とを対比した。

(3) 検討 1: 対象は polysomnography (PSG) で診断した OSAS 患者 33 例と健常対照 13 例。患者群は apnea-hypopnea index (AHI) 30 以上の重症群 20 例と 30 未満の軽中等症群 13 例に分類した。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。

PSG 施行後、翌朝 6 時 30 分にヘパリン加採血を行い、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、MCP-1 濃度を ELISA 法で測定した。また、CPAP 治療を 3 ヶ月以上行っている重症群 10 例で同様の検討を行った。

検討 2：対象は OSAS 患者 5 例（男性 5 例、平均年齢 45.2 ± 4.5 歳）で、健常者 4 例（男性 4 例、平均年齢 31.0 ± 6.0 歳）を対照群とした。患者群の AHI は、 42.7 ± 24.5 であった。早朝 6 時 30 分にヘパリン加採血を行い、直ちに単球を分離し、細胞数を $1.0 \times 10^6/\text{ml}$ に調整した。細胞外基質であるマトリゲルでコートした $8 \mu\text{m}$ ポアサイズのセルカルチャーインサートを実験的血管壁モデルとし、上層に単球浮遊液を撒布し、下層に誘因物質として酸化 LDL を加え、 37°C 、 $5\% \text{CO}_2$ 下で 24 時間培養した。酸化 LDL は $1 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $10 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $100 \mu\text{g}/\text{ml}$ の各濃度で比較検討した。メンブレン下面に浸潤した細胞数を浸潤能として評価した。

検討 3：対象は OSAS 患者 34 例（男性 31 例、女性 3 例、平均年齢 49.7 ± 12.4 歳、BMI $28.2 \pm 4.4 \text{kg}/\text{m}^2$ ）で、健常人 22 例（男性 19 例、女性 3 例、平均年齢 38.5 ± 9.4 歳、BMI $26.3 \pm 3.0 \text{kg}/\text{m}^2$ ）を対照群とした。BMI は両群で有意差を認めなかった。PSG 施行後の早朝空腹時に採血し、血清 APN を ELISA 法で測定した。また、CPAP 治療を 3 ヶ月以上行っている重症群 10 例で、同様に血清 APN を測定した。

C. 研究結果

(1) 内臓蛋白ではトランスフェリン、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低下していた。

分枝鎖アミノ酸 (BCAA) は体重減少群ではコントロール群よりも有意に低下していたが、芳香族アミノ酸 (AAA) および BCAA/AAA 比は各群間で有意差を認めなかった。血漿グレリン濃度はコントロール群と比較して、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。血清成長ホルモン濃度は、グレリン濃度と同様に、コントロール群と比較して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。

血清 TNF- α および IL-6 とともに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ていた。血清 TNF- α は血漿グレリンと正の相関を示した。血漿エピネフリンは体重減少群で高値傾向を認めたが有意差はなかった。一方、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ていた。血漿ノルエピネフリンは血漿グレリンと正の相関を認めた。

血清 IGF-1 はコントロール群と比較して、正常体重群で有意に上昇していたが、体重減少群においては上昇を認めなかった。血漿 DHEAS は体重減少群ではコントロール群と比較して有意な低下を認めた。testosterone は各群間で有意差を認めなかった。血漿グレリン濃度はいずれとも有意な相関を示さなかった。

(2)呼吸機能は FEV_1 2148.0 ± 81.6 ml、 $FEV\%pred.$ $96.7 \pm 2.9\%$ 、 FEV_1/FVC $61.3 \pm 1.3\%$ 、 $DLco$ ($\%DLco$) 12.87 ± 1.01 ml/min/mmHg ($55.2 \pm 4.2\%$) (平均 \pm 標準誤差) であった。

胸部 CT 上の気腫病変はスコア 2 から 17 まで分布し、それぞれ 2 (3 例)、3 (1 例)、4 (4 例)、5 (4 例)、6 (3 例)、7 (1 例)、8 (1 例)、9 (2 例)、11 (4 例)、12 (2 例)、14 (1 例)、17 (1 例) であった。スコアと FEV_1/FVC は弱い相関がみられ、 $\%DLco$ とは強い負の相関を認めた。

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が目立たない症例のなかに、末梢気道病変が目立つ症例が存在していた。

(3)検討 1 : OSAS 重症群では末梢血単球の $TNF-\alpha$ 、 $MCP-1$ 産生能は亢進しており、 $MMP-9$ 産生能は患者群全体で亢進していた。また長期間 CPAP 治療を行った 10 例では、すべての産生能が有意に低下した。

検討 2 : 酸化 LDL 濃度を $10 \mu g/ml$ とした場合に浸潤する細胞数が最も多かった。患者群では末梢血単球の浸潤能が有意に亢進していた。

検討 3 : 血清 APN は BMI をマッチさせた健常者よりも有意に低値であった。また、長期間 CPAP 治療を行った 10 例では、血清 APN は有意に上昇していた。特に治療前血清 APN が $4 \mu g/ml$ 以下の低アディポネクチン血症を呈した 4 例は全例で著明に上昇していた。

D. 考察

(1)前回我々は、COPD 患者において血漿グレリン濃度は上昇しており、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可能性を示した。

近年、種々の内分泌ホルモンやサイトカインが anabolic factor および catabolic factor として COPD 患者の栄養状態に関与しており、両者のバランスの不均衡に基づく栄養障害が想定されている。今回は血漿グレリンと栄養状態および各種の catabolic factor や anabolic factor との関連を検討した。

血漿グレリンは、内臓蛋白では最も半減期の短いレチノール結合蛋白とのみ負の相関を示し、その他の指標とは関連を認めなかった。従って、血漿グレリンの分泌は亢進しているものの、蛋白・アミノ酸代謝異常は是正されていないと考えられた。また、少数例ながら体重減少群においては血漿グレリンと $\%REE$ とは負の相関傾向を認め、血漿グレリンが代謝亢進を抑制する可能性が示唆された。

血漿グレリン濃度は IGF-1、DHEAS、testosterone などの anabolic factor とは関連を認めなかったが catabolic factor である $TNF-\alpha$ やノルエピネフリンとは正の相関を示した。以上から、血漿グレリンは catabolic factor に対して拮抗的な分泌動態を示し、栄養状態の維持に働いていると考えられた。今回の成績は、栄養障害を認める COPD 患者におけるグレリン投与の有用性を支持すると考えられる。

(2)生理学的指標から診断される COPD には、画像所見によって気腫型と気道病変優位型とに分けて検討されることがある。COPD の発症、進展に気道の炎症性変化が関与していることは知られているが、特に気道病変優位型の早期の病変についての検討はあまりなされていない。胸部 CT (HRCT) による画像診断において気道病変として評価されているのは比較的中枢気道の区域支、亜区域支の気管支病変であ

る。最近 Hogg らは COPD の進展に対する細気管支病変の関与を示しており、末梢気道の病変にも注目する必要性がある。今回の検討は軽症例といえる GOLD stage I を対象としているためか、気道壁の炎症細胞浸潤や気腔内の分泌物充填像は軽微であったが、壁の肥厚、特に生理学的に影響を示すと考えられる線維性肥厚について評価すると、気腫化が目立たない症例に末梢気道病変がめだつ症例が示された。すなわち、呼吸機能の面から見るとほぼ同じレベルの症例群の中に、気腫化病変による閉塞性換気障害を示す症例と、末梢気道病変による閉塞性換気障害を示す症例が含まれることになる。この段階で末梢気道病変が目立つ症例が、進行した後に中枢気道病変を示すいわゆる気道病変優位型となるかどうかは不明であるが、今回の検討によっても COPD の比較的早期病変としての末梢気道病変の重要性が示唆されたものと考えられる。

(3) 動脈硬化の発症・進展において、多くの炎症性メディエーターの関与が明らかにされ、動脈硬化病変は炎症・免疫反応の場として認識されるようになった。TNF- α は血管内皮細胞での接着分子発現の亢進や IL-8、MCP-1 などのケモカインの産生亢進などによって動脈硬化病変の形成を促進する。また MMP-9 は動脈硬化巣のマクロファージに強く発現しており、内膜の remodeling やプラークの破綻の要因と考えられ、血漿 MMP-9 は心血管イベントの独立した予後規定因子となる。

OSAS 患者においては、血清 TNF- α や、IL-6、高感度 CRP などの炎症マーカーが上昇していることが報告されている。今回の検討では、末梢血単球の TNF- α 、MMP-9、MCP-1 産生能はそれぞれ健常群よりも亢進していた。単

球から産生されるこれらの炎症性サイトカイン、MMPs およびケモカインは、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。

また重症 OSAS 患者では、長期間 CPAP 治療を施行することにより末梢血単球からの TNF- α 、MMP-9、MCP-1 産生能は有意に低下していた。CPAP 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。

動脈硬化病変の形成において、単球の血管内皮への接着、浸潤は重要なステップとなる。今回の酸化 LDL を誘因物質として用いた実験的モデルにより、OSAS 患者の末梢血単球の組織浸潤能は有意に亢進していることが明らかになった。

脂肪細胞由来のアディポサイトカインである APN は、動脈硬化病変の進展を抑制する。われわれは既に、OSAS 患者では低酸素ストレスと関連して血漿 APN が低下し、接着分子の発現も亢進することを報告した。今回の検討では、血中 APN は 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。以上から OSAS 患者では APN の低下が動脈硬化病変の形成に関与しており、長期間の CPAP 治療はそれを抑制する可能性が示唆された。

E. 結論

(1) COPD 患者において血漿グレリンは catabolic factor に対して拮抗的な分泌動態を示して栄養状態の維持に働くと考えられ、栄養障害 COPD 患者に対するグレリン投与の意義が示唆された。

(2) GOLD stage I の軽症 COPD において、気腫化が軽度の症例のなかに末梢気道病変が目立つ症例が存在し、比較的

早期病変としての末梢気道病変の重要性が示唆された。

(3) OSAS 患者では、夜間低酸素/再灌流ストレスにより、末梢血単球による炎症性サイトカイン・ケモカインの産生や単球自身の動的機能の亢進が認められた。これらに加えアディポネクチンの分泌動態に変化が認められた。これらは動脈硬化病変の形成・進展機序となり得るが、CPAP 治療により抑制される可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Yamauchi, M., Nakano, H., Maekawa, J., Okamoto, Y., Ohnishi, Y., Suzuki, T., Kimura, H. : Oxidative stress in obstructive sleep apnea. Chest in press.

Suzuki, T., Nakano, H., Maekawa, J., Okamoto, Y., Ohnishi, Y., Yamauchi, M., Kimura, H. : Obstructive sleep apnea and carotid artery intima-media thickness. Sleep 27 : 129-133, 2004.

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

Itoh, T., Nagaya, N., Murakami, S., Fujii, T., Iwase, T., Ishibashi-Ueda, H., Yutani, C., Yamagishi, M., Kimura, H., Kangawa,

K. : C-Type natriuretic peptide ameliorates monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats. Am J Respir Crit Care Med 170: 1204-1211, 2004.

Miyamoto, K., Iwase, M., Kimura, H., Homma, I. : Central histamine contributes to the inspiratory off-switch mechanism via H₁ receptors in mice. Respir Physiol Neurobiol 144:25-33, 2004.

Murakami, S., Nagaya N., Itoh, T., Fujii, T., Iwase, T., Hamada, K., Kimura, H., Kangawa, K. : C-type natriuretic peptide attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 287:L1172-1177, 2004.

Itoh, T., Nagaya, N., Yoshikawa, M., Fukuoka, A., Takenaka, H., Shimizu, Y., Haruta, Y., Oya, H., Yamagishi, M., Hosoda, H., Kangawa, K., Kimura, H. : Elevated Plasma Ghrelin Level in Underweight Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am J Respir Crit Care Med 170: 870-878, 2004.

Kasahara, K., Maeda, K., Mikasa, K., Uno, K., Takahashi, K., Konishi, M., Yoshimoto, E., Murakawa, K., Kita, E., Kimura H. : Longterm azithromycin therapy for three patients with chronic lower respiratory tract infections. J Infect Chemother 10:42-45, 2004.

Ito, T., Ishikawa, S., Sato, T.,

Akadegawa, K., Yurino, H., Kitabatake, M., Hontsu, S., Ezaki, T., Kimura, H., Matsushima, K. : Defective B1 cell homing to the peritoneal cavity and preferential recruitment of B1 cells in the target organs in a murine model for systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 172:3628-3634, 2004.

Hontsu, S., Yoneyama, H., Ueha, S., Terashima, Y., Kitabatake, M., Nakano A., Ito, T., Kimura, H., Matsushima K. : Visualization of naturally occurring Foxp3+ regulatory T cells in normal and tumor-bearing mice. *Int Immunopharmacol* 4:1785-1793, 2004.

福岡篤彦、吉川雅則、木村 弘、伊藤晴方：COPDの栄養療法での脂肪の役割—臨床で本当に必要か？医学のあゆみ 209:310-314, 2004.

吉川雅則、福岡篤彦、竹中英昭、玉置伸二、牧之段潔、友田恒一、木村 弘：特集：呼吸器疾患と運動 呼吸器疾患の運動と栄養. *臨床スポーツ医学* 21 :335-342, 2004.

吉川雅則、福岡篤彦、木村 弘：安定期 COPD 患者の外来管理：栄養管理はどのようにしたらよいのでしょうか. *COPD 診療ガイドランス* 116-118, 2004.

濱田 薫、玉置伸二、竹中英昭、武田真幸、善本英一郎、吉川雅則、前田光一、辻本正之、木村 弘：難治性気道疾患—呼吸細気管支・細気管支の病態 5 外科的生検にて細気管支病変を難治性気管支喘息の 2 例. *THERAPEUTIC RESEARCH* 25:252-253, 2004.

福岡篤彦、吉川雅則、友田恒一、宮本謙一、伊藤武文、牧之段潔、玉置伸二、木村 弘：エネルギー代謝と栄養—重要な管理の実際—。 *Medical Practice* 21:1871-1875, 2004.

木村 弘、滝口裕一、杉本尚昭、福岡和也、宮澤 裕、尾辻瑞人、長尾啓一、藤澤武彦、栗山喬之：非小細胞肺癌の組織型からみた喫煙と呼吸機能障害の関連. *肺癌* 44:219-224, 2004.

竹中英昭、吉川雅則、福岡篤彦、友田恒一、玉置伸二、長 澄人、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. *栄養—評価と治療* 20 : 63-67, 2004.

吉川雅則、木村 弘：1. 症例に学ぶ疾患別の栄養管理. 慢性呼吸不全. 事例・症例に学ぶ栄養管理 (中村丁次、板倉弘重 編集) 南山堂. 東京. pp112-113, 2004.

泉崎雅彦、木村 弘：老化と COPD—換気調節からみた老化と呼吸. *COPD FRONTIER* 3:40-46, 2004.

2. 学会発表

Yoshikawa M, Tamaki S, Fukuoka A, Makinodan K, Tomoda K, Yamauchi M, Kimura H : Plasma adiponectin levels and hypoxic stress in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). *European respiratory society annual congress*, 2004.

Tamaki S, Fukuoka A, Makinodan K, Tomoda K, Yamauchi M, Kimura H : Production of TNF- α , MMPs and MCP-1 by monocytes and hypoxic stress in patients with obstructive sleep

apnea syndrome (OSAS). European respiratory society annual congress, 2004.

Kimura H: Cardiovascular disease and hypertension in sleep apnea syndrome. 4. Management and prognosis. 第44回日本呼吸器学会総会 International symposium.

福岡篤彦、吉川雅則、牧之段 潔、玉置伸二、松澤邦明、友田恒一、木村 弘、鈴木崇浩、山内基雄、大西徳信: Sleep apnea syndrome の病態生理. 第44回日本呼吸器学会総会シンポジウム, 2004.

吉川雅則、玉置伸二、福岡篤彦、牧之段 潔、松澤邦明、竹中英昭、友田恒一、木村 弘: 閉塞型睡眠時無呼吸症候群における血中アディポネクチンと接着分子の検討. 第44回日本呼吸器学会総会, 2004.

友田恒一、吉川雅則、玉置伸二、福岡篤彦、牧之段 潔、松澤邦明、竹中英昭、木村 弘: 閉塞型睡眠時無呼吸症候群における血清中可溶性レプチン受容体の検討. 第44回日本呼吸器学会総会, 2004.

玉置伸二、福岡篤彦、松澤邦明、牧之段 潔、友田恒一、吉川雅則、木村 弘: 閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) における末梢血単球 MMPs、MCP-1 産生能. 第44回日本呼吸器学会総会, 2004.

牧之段 潔、福岡篤彦、松澤邦明、玉置伸二、友田恒一、吉川雅則、木村 弘、巽 浩一郎、栗山喬之: 閉塞型睡眠時無呼吸症候群患者の

Health-related Quality of Life (HRQoL) についての検討. 第44回日本呼吸器学会総会, 2004.

山内基雄、千崎 香、鈴木崇浩、大西徳信、岡本行功、中野博、木村 弘: 閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) における酸化ストレスの検討. 第44回日本呼吸器学会総会, 2004.

鈴木崇浩、千崎 香、山内基雄、大西徳信、岡本行功、中野 博、木村 弘: 閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) の体位依存性と咽頭形状の検討. 第44回日本呼吸器学会総会, 2004.

玉置伸二、吉川雅則、福岡篤彦、牧之段 潔、松澤邦明、友田恒一、竹中英昭、木村 弘: 閉塞型睡眠時無呼吸症候群における血中アディポサイトカインと接着分子の検討. 第101回日本内科学会総会, 2004.

福岡篤彦、吉川雅則、玉置伸二、牧之段 潔、友田恒一、木村 弘: 呼吸リハビリテーションマニュアル患者教育、栄養指導の作成をめぐって. 栄養指導の位置づけとエビデンス. 日本呼吸管理学会総会ワークショップ, 2004.

友田恒一、福岡篤彦、牧之段 潔、玉置伸二、吉川雅則、木村 弘: Lung volume reduction surgery (LVRS) の QOL および呼吸機能に対する長期効果の検討. 日本呼吸管理学会総会, 2004.

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

閉塞性睡眠時無呼吸症候群患者のどの特性が

1) QOL 面での治療効果, 2) 治療継続性と関連しているか?

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

治療前の QOL と OSAS の症状との関連の検討、QOL において CPAP 治療が QOL の面で有効な患者の特性の検討、CPAP 治療の継続性と関連する患者の特性の検討を行なった。

A. 背景・目的

閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) の患者は、健康関連 QOL (HRQOL) が低下している。しかし、どのような特性をもった患者群でより QOL が低下しているかはわかっていない。さらに、OSAS の標準治療である Nasal CPAP は、QOL の改善に対しても効果が報告されているものの、どのような特性をもった患者群でより顕著な QOL 改善効果や良好な治療コンプライアンスが期待できるかも不明である。本研究の目的は、OSAS 患者において 1) 治療前の QOL と OSAS の症状との関連を検討すること 2) QOL において CPAP 治療が QOL の面で有効な患者の特性を検討すること 3) CPAP 治療の継続性と関連する患者の特性を検討することである。

B. 研究方法

対象は、大阪回生病院睡眠医療センターにて PSG 検査を受けた患者のうち、1) は 1 回目の検査で OSAS と診断された患者、2) は 1 回目の検査で CPAP 治療の適応となり、その後 1 年以上治療が継続した患者、3) は 1) の患者のうち、CPAP 治療の適応となり、1 ヶ月以

上治療を継続した患者とした。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一部縦断的観察研究とした。病院では、医師の診断のもと PSG 検査と患者による自記式質問票調査を実施した。自記式質問票では、鼾、喫煙、運動量、仕事量、職業、家族構成、日中の眠気 (Epworth Sleepiness Scale; ESS) などを測定した。医療スタッフより、性、年齢、既往歴、血圧、BMI、AASM (American Academy of Sleep Medicine) の診断基準の自覚症状、治療の中止日などのデータを収集した。主なアウトカム指標は、治療前、および治療開始 3 か月後の包括的健康関連 QOL (Medical Outcomes Study Short Form-36; SF-36)、CPAP 開始後 1 年以上治療継続の有無とした。

解析は以下のように行なった。1) 説明変数を AASM の症状各項目、アウトカム変数を治療前の SF-36 スコアとした重回帰分析を行った。調整因子は、性、年齢、慢性疾患の有無、AHI

とした。また、アウトカム変数を AASM の症状より、AASM 症状なし、A（日中の眠気）あり、B の 5 項目のうち 2 項目の症状あり、B の 5 項目のうち 3 項目以上の症状ありの 4 群において同様の解析を行った。2) 性、年齢、職業、OSAS の症状などの患者の特性、調整因子を AHI、治療前の SF-36 スコア、結果変数を治療後の SF-36 スコアとした重回帰分析を行った。また、上記の説明変数から変数選択を行った。3) 説明変数を患者の特性、治療前の SF-36 スコア、調整因子を AHI、結果変数を CPAP 治療の 1 年以上継続の有無としたロジスティック回帰分析を行った。

C. 研究結果

SF36 のすべてのドメインで AASM の各項目との関連が見られた。特に、RP、GH、VT、RE、MH では、すべての項目で有意な関連が見られた。VT では、熟睡感の欠如、日中の倦怠感、集中力の低下、MH においては、集中力の低下で国民標準偏差得点の差が 5 点以上あった。AASM の B の 2 項目に症状がある患者では、症状なしの群と有意に低下しているドメインはないのに比べ、日中の眠気がある場合は、すべてのドメインで有意に低下が見られた。また、B で 3 項目以上症状がある患者では、PF 以外のすべてのドメインで症状がない患者に比べ、QOL が有意に低下していた。CPAP 治療による QOL の改善において変数選択の結果残った変数は、VT ドメインにおいて、AASM の B の症状である睡眠中の頻回の覚醒のみであった。また、CPAP の継続と関連する患者特性の検討については、CPAP 装着時の睡眠中の最低 SpO₂ と関連が見られた。

D. 考察

AASM の症状と治療前の QOL は強く関連していた。VT においては、熟睡感の欠如、日中の倦怠感、集中力の低下、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、临床上重要な項目であると考えられた。また、AASM の症状 B の 2 項目では、症状なしの患者と QOL に有意な差が見られなかったことから、現在、症状 B が 2 項目ある患者が OSAS の診断基準とされているが、その数よりも、どの症状があるかが重要である可能性が示唆された。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示唆された。しかしながら、本研究では、治療していない患者の QOL は測定できていないことが課題として残った。CPAP の継続性については、CPAP 後の睡眠中の SpO₂ の低下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。

E. 結論

AASM の診断基準にされている症状と治療前の 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 SpO₂ が高い患者であることが示唆された。

F. 研究発表

なし

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

閉塞型睡眠時無呼吸低呼吸症候群患者における
心拍数の検討～低酸素とアディポネクチンの影響～

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

CASTLE や Framingham などの大規模疫学研究で、心拍数の増加は生命予後を悪化させると報告されている。循環器疾患の発症リスクを軽減するアディポネクチンと心拍数の関連も報告されている。閉塞型睡眠時無呼吸低呼吸症候群 (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) の治療効果を検討した。62 人の OSAHS 患者 (無呼吸低呼吸指数 (AHI) 48.3 ± 15.7 (平均 \pm 標準偏差)) において、一日の平均心拍数は治療前後で 71.8 ± 10.6 から 67.5 ± 9.4 回/分へと有意に減少 ($p < 0.0001$) した。治療前の平均心拍数と AHI、 SpO_2 90% 以下時間の間には、各々有意な相関が見られた ($r = 0.38, p = 0.003, r = 0.34, p = 0.008$)。更に治療前後の平均心拍数の変化と・AHI の変化、 SpO_2 90% 以下時間の変化の間にも、各々有意な相関が見られた ($r = 0.32, p = 0.02, r = 0.56, p < 0.0001$)。また 19 人の OSAHS 患者において、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は有意な負の相関関係が見られた ($r = -0.51, p = 0.032$)。

OSAHS は心拍数を終日増加させ、その機序の一つにアディポネクチンの関与が示唆された。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ある。

A. 研究目的

CASTLE や Framingham などの大規模疫学研究においても、心拍数の上昇により循環器疾患のリスクが増大し予後が悪化すると報告されている。循環器疾患のリスクが高い人は、アディポネクチンの血中濃度が低い傾向にあると報告されている。またその血中濃度が心拍数とも相関するとされている。OSAHS 患者において n-CPAP 治療前後で心拍数に有意な変化が見られると仮説し、心拍数の計測をホルター心電図を使用して行った。また一部の患者ではアディポネクチンも測定し、心拍数との関連を検討した。

B. 対象と方法

n-CPAP 治療の対象となる無呼吸低呼吸指数 (apnea-hypopnea index: AHI) 20 以上の 62 人の OSAHS 患者 (男 60 人・女性 2 人、AHI (平均 \pm 標準偏差) 48.3 ± 15.7 、body mass index $27.7 \pm 4.1 \text{ kg/m}^2$ 、年齢 53.5 ± 12.1 才) を対象とした。全症例において、Holter 心電図検査を n-CPAP 治療前と治療 3~4 日後で二回測定し心拍数を検討した。上記 62 人のうち 15 人においては、これをコントロール症例とし、n-CPAP 治療前に Holter 心電図検査を二回施行した。また、上記 62 人のうち 19 人においては、血清アディポネ

クチン濃度も測定した。統計は全てノンパラメトリック法により行った。

C. 結果

62人の患者において、一日の平均心拍数は、n-CPAP治療前後で 71.8 ± 10.6 拍/分から 67.5 ± 9.4 拍/分へ有意に減少した ($p < 0.0001$)。n-CPAP治療前の一日の平均心拍数とAHIとの間には、有意な正の相関を認め ($r = 0.38$, $p = 0.003$)、睡眠中の SpO_2 90%以下時間との間にも、有意な正の相関を認めた ($r = 0.34$, $p = 0.008$)。n-CPAP治療前後の一日の平均心拍数の変化とn-CPAP治療前後のAHIの変化との間に、有意な正の相関を認め ($r = 0.32$, $p = 0.015$)、n-CPAP治療前後の睡眠中の SpO_2 90%以下時間の変化との間にも、有意な正の相関を認めた ($r = 0.56$, $p < 0.0001$)。

15人のコントロール症例においては、一日目の平均心拍数 (69.3 ± 10.8 拍/分)と二日目の平均心拍数 (69.7 ± 10.4 拍/分)の間に有意差は見られなかった。アディポネクチンを測定した19人の患者において、n-CPAP治療前の一日平均心拍数と血清アディポネクチン濃度との間に、有意な負の相関を認めた ($r = -0.51$, $p = 0.032$)。

D. 考案

今回の検討により、OSAHS患者の心拍数がn-CPAP治療により減少することが示された。治療前の心拍数がAHIや睡眠中の SpO_2 90%以下時間と関連しており、またn-CPAP治療による変化量においても同様の相関が見られることより、AHIおよび低酸素血症とその改善も心拍数の減少に寄与している可能性が示唆される。n-CPAP治療は心拍数を減少させることによってOSAHS患者の循環器疾患発症のリスクを回避している可能性がある。OSAHS

患者において心拍数が高いほど血清アディポネクチン濃度は有意に低かった。従って、低酸素血症に加え血清アディポネクチン濃度の低下も心拍数の上昇を規定する可能性が示唆される。低アディポネクチン血症がOSAHS患者における循環系疾患発症のリスクを上昇させている可能性も示唆された。

E. 結論

OSAHS患者においては、n-CPAP治療によりほぼ終日心拍数が低下した。この心拍数の減少はn-CPAP治療によりOSAHS患者の循環器疾患発症のリスクが軽減する可能性を示唆している。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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;125:2107-2114.
- 2) 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* 2004; 27:490-493.
- 3) Harada M, Taniguchi M, Ohi M, Nakai N, Okura M, Wakamura T, Tamura M, Kadotani H, Chin K. Acceptance and short-term tolerance of nasal continuous positive airway pressure therapy

- in elderly patients with obstructive sleep apnea. *Sleep and Biological Rhythms* 2004; 2:53-56.
- 4) Hattori N, Mizuno S, Yoshida Y, Chin K, Mishima M, Sisson TH, Simon RH, Nakamura T, Miyake M. The plasminogen activation system reduces fibrosis in the lung by a hepatocyte growth factor dependent mechanism. *American Journal of Pathology* 2004; 164:1091-1098.
 - 5) Chin K. Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome and cardiovascular diseases. *Inter Med* 2004; 43:527-528
 - 6) Chin K. Effects of therapy on the metabolism and humoral factor in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Sleep and Biological Rhythms* 2004; 2: 23-27.
 - 7) 陳 和夫、大井元晴。COPDの酸素療法とNPPV療法。日本医師会雑誌 2004; 132:367-370
 - 8) 赤柴恒人、巽浩一郎、陳 和夫、木村弘、西村正治、飛田渉、福原俊一、藤本圭作、三嶋理晃、堀江孝至(委員長)、日本呼吸器学会、睡眠時無呼吸症候群に関する検討委員会。日本呼吸器学会認定施設におけるSAS診療の現状-アンケート調査から- 日本呼吸器学会誌 2004; 42:568-570.
 - 9) 陳 和夫、巽浩一郎、赤柴恒人、木村弘、西村正治、飛田渉、福原俊一、藤本圭作、三嶋理晃、堀江孝至(委員長)、日本呼吸器学会、睡眠時無呼吸症候群に関する検討委員会。閉塞型睡眠時無呼吸低呼吸症候群における眠気評価と運転リスク 日本呼吸器学会誌 2004; 42:571-574.
 - 10) 巽浩一郎、陳 和夫、赤柴恒人、木村弘、西村正治、飛田渉、福原俊一、藤本圭作、三嶋理晃、堀江孝至(委員長)、日本呼吸器学会、睡眠時無呼吸症候群に関する検討委員会。閉塞型睡眠時無呼吸低呼吸症候群における交通事故発生リスクの軽減に関する提言。日本呼吸器学会誌 2004; 42:575-579.
 - 11) 陳和夫。睡眠時無呼吸症候群の診断と治療 III 病態と合併症 4. 肥満と内分泌疾患 日本内科学会誌 2004; 93:1120-1126.
 - 12) 陳和夫。睡眠関連疾患診療のノウハウ、睡眠呼吸障害-呼吸器内科医の立場から 診断と治療 2004; 92:1133-1138.
 - 13) 陳 和夫. Current Opinion in Respiration & Circulation 睡眠時無呼吸症候群、社会的問題と生活習慣病の発症因子を中心として。呼吸と循環 2004; 52:301-305.
 - 14) 陳 和夫. 睡眠中の呼吸機能の評価「換気からみた呼吸機能の評価シリーズ」(2) 呼吸 2004; 23:136-142
 - 15) 陳和夫。急性呼吸不全の呼吸管理、免疫不全、呼吸管理の実際。臨床医 2004; 30:1373-1375.
 - 16) 陳和夫。睡眠時無呼吸症候群と肥満 Progress in Medicine 2004; 24:37-42.
 - 17) 陳 和夫. 睡眠時無呼吸と血圧の関係は? Q&A でわかる肥満と糖尿病。特集-高血圧 肥満と糖尿病 2004; 3:52-54.
 - 18) 陳 和夫. 呼吸管理. 和田洋巳、三嶋理晃編、呼吸器病学総合講座 117-123 メディカルレビュー(2004)
 - 19) 陳和夫. 睡眠時無呼吸症候群.

泉孝英編、ガイドライン外来診療
2004 353-354 日経メディカル
(2004)

20) 陳和夫。肥満と生活習慣病。塩
見利明、菊池哲編著、睡眠医歯学の
臨床、睡眠時無呼吸症候群と口腔内
装置 第4章 SAS の合併症と予防
56-63 ヒョーロン (2004)

21) 陳 和夫. NPPV 塩谷隆信、高橋仁
美編 リハ実践テクニック、呼吸ケ
ア 137-141 メディカルビュー
(2004)

22) 陳 和夫. 肺理学療法(吸入療法
と体位ドレナージ). 今日の治療指
針 2004, 192-194, 医学書院(2004)

2. 学会発表

1. 陳和夫. 睡眠時無呼吸症候群
と肥満関連生活習慣病. 睡眠
障害の治療戦略. 第77回日
本内分泌学会学術総会 ラ
ンチョンセミナー(2004)

2. 陳和夫. Overview-Sleep apnea
syndrome. 第44回日本呼吸
器学会シンポジウム(2004)

3. 陳和夫. 周術期、急性呼吸不
全-NPPV 導入の実際. 第44
回日本呼吸器学会ナイトシ
ンポジウム(2004)

4. Chin K, et al. Response shift
sleepiness in obstructive
sleep apnea-hypopnea
syndrome before and after
nCPAP treatment. 2004
International Conference,
American Thoracic Society.
(2004)

5. 角 謙介、陳 和夫、他。(5
人中2人目) 心拍数に与える
閉塞性睡眠時無呼吸の影響
に関する検討。第101回に本
内科学会講演会 (2004)

6. 角 謙介、陳 和夫、他。(5

人中2人目) 閉塞性睡眠時無
呼吸-低呼吸症候群患者にお
ける、経鼻持続気道陽圧治療
前後の心拍数の変化。第44
回日本呼吸器学会学術講演
会 (2004)

G. 知的所有権の取得状況：

1. 特許取得 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

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

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

研究要旨

(1) 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が示唆された。

(2) 通常の治療薬のほかに 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比較した。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減少した。

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、グルコシルチコイドが ICAM-1 減少を介して、また、エリスロマイシンおよびプロトンポンプ阻害剤であるランソプラゾールが 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。本年度は喀痰調整薬として用いられている L-カルボシステインが気道上皮細胞の ICAM-1 と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。さらに、L-カルボシステインの COPD 患者における風邪および急性増悪予防効果を検討した。

(倫理面への配慮)