

くる若年性肺気腫や COPD はその発症原因や喫煙感受性が亢進という点でその病態の解明が重要である。そこで我が国における COPD の性差および若年発症肺気腫および COPD の臨床的特徴につき検討をおこなった。

I. 性差について

女性 COPD は 54 例、男性 COPD は 158 例であった、女性では気道病変優位型は 27.8% (男性：20.9%)、肺気腫優位型は 42.6% (男性：41.8%)、混合型は 29.6% (男性：31.6%) と各 phenotype には差を認めなかった。また、気管支壁肥厚や気管支拡張といった気道病変を有する COPD の割合も 40~43% と差を認めず、症状出現年齢や合併症には差はなかったが、以下の特徴を認めた。① 線維症合併型は男性にのみ認められた。② 女性 COPD では喫煙歴を有しない症例が有意に多く、その約 67% は気道病変優位型の COPD であった。また半数は明らかに受動喫煙が原因と考えられた。③ 男女間で COPD の重症度には差がみられなかったが、女性では少ない喫煙量で同等の COPD が発症していた。但し、女性では約半数に受動喫煙歴があり影響を受けている可能性がある。④ 男性 COPD では喫煙以外の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。⑤ 呼吸機能では体格が小さいためか、重症度は同じでも 1 秒量や肺拡散能力は男性と比べ有意に低値であった。⑥ 1 秒量の経年的減少量は女性と比較して男性で有意に大きかった。⑦ 肺気腫のタイプでは傍中隔肺気腫が女性 1 名に対して男性 10 名と男性で多い傾向がみられた。⑧ 肺気腫の程度も全体に男性 COPD で強く、部位では女性と比較して両側下肺野で強かった。

II. 若年性 COPD

症状出現が 50 歳以下を若年性 COPD とすると男性 31 名、女性 5 名の計 36 名が合致した(平均年齢は 51.9 ± 1.6 才)。若年性 COPD とこれ以外の非若年性 COPD (平均年齢： 71.0 ± 0.6 才) とを比較すると、① 若年性 COPD では肺気腫優位型が多い傾向を示し、気道病変を有しない COPD の比率が高い。② 若年性 COPD では喫煙開始年齢が低く、1 日平均喫煙本数が多く、喫煙期間は短いが BI 同等であった。③ 受動喫煙の機会が多い。④ 臨床症状では肺気腫タイプが多いことを反映して喘鳴を有する者が少ない。⑤ 症状の増悪頻度が非若年性 COPD と比較して多い。⑥ 呼吸機能では肺気腫タイプが多いことを反映して残気量が多い。

2. 動的肺過膨張の規定因子

COPD にみられる動的肺過膨張は運動負荷時の息切れや運動耐容能の重要な規定因子である。Bodyplethysmograph を用いた過呼吸法による動的肺過膨張の定量的評価をおこなった。COPD 患者では呼吸数増加に伴い end-expiratory lung volume (EELV) は増加し、inspiratory capacity (IC) は低下を示し動的肺過膨張の存在が確認された。動的肺過膨張は健常喫煙者にも軽度観察された。動的肺過膨張の程度は DLco/VA と有意な負の相関を示した。また HRCT により COPD を phenotype に分けて検討すると、動的肺過膨張は気腫が優位なタイプで顕著であった。Impulse Oscillometry 法を用いて、中枢気道および末梢気道抵抗を測定し比較したが、動的肺過膨張との有意な関連は認められず、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、気腫病変による肺弾性収縮力の

低下に基づく末梢気道の虚脱が重要な要因であることが示唆された。気管支拡張薬に対する検討では、短時間作動性吸入 β_2 刺激薬は呼吸数増加に伴う動的肺過膨張を有意に軽減させた。抗コリン薬は軽減させなかったが、IC全体の増加を来たすことにより肺過膨張を軽減させた。また両薬剤ともに末梢気道抵抗を低下させ、両薬剤の動的肺過膨張に対する効果の相違は単に気道の作用部位が異なるためではないと考えられさらなる検討が必要である。

3. COPDの末梢気道病変

我々はHRCT画像によって気腫性病変および気管支壁肥厚や拡張といった気道病変によりCOPDを4つのphenotypeに分けて検討してきたが、2mm以下の末梢気道の評価は今のところ無理である。そこで安静換気で中枢および末梢気道抵抗を分けて測定が可能なIOS法を用いて末梢気道を評価した。COPD患者では全呼吸抵抗、中枢側呼吸抵抗および末梢気道抵抗の有意な上昇を認め、末梢容量性リアクタンスを示すX5は有意な低値を示し、全呼吸抵抗、末梢気道抵抗は対予測1秒量と有意な負の相関関係を認めた。COPD症例の中でも、胸部CT上明らかな気管支壁肥厚を認める群では気管支壁肥厚を認めない群よりも全呼吸抵抗、中枢側呼吸抵抗および末梢気道抵抗が有意に高値を示し、吸入 β_2 刺激薬に対する反応性をみると、気管支壁肥厚を有する例、すなわち末梢気道抵抗が高値を示す症例では β_2 刺激薬吸入により、その改善が顕著であった。IOS法はCOPDの末梢気道病変の評価および気管支拡張薬の効果判定に有用である可能性が示唆された。

4. 気道上皮細胞の杯細胞過形成に関する研究

COPDの病態において、気道粘液過剰産生は気道のクリアランスを悪化させ、換気およびガス交換障害をきたす。この粘液過剰産生機序の1つとしてMUC5ACやCa²⁺ activated chloride channel (CLCA) 1を介する気道上皮細胞の杯細胞化生および過形成が重要と考えられる。しかし、これらの遺伝子および蛋白がどのような炎症性サイトカインで誘導されるかはよくわかっていない。我々はIL-4、IL-9およびIL-13に注目して、培養ヒト正常気道上皮細胞を用い、Air-Liquid-Interface (ALI) 法による3次元培養にて検討をおこなった。培養ヒト正常気道上皮細胞においてIL-4およびIL-13は各々単独刺激によって杯細胞過形成を惹起したがIL-9では惹起されないことを確認した。また、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を遺伝子、蛋白レベル双方で確認し、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ず、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。MUC5ACに遅れて発現してくるCLCA1の役割についてさらに検討し、粘液過剰産生機序を解明し治療に結びつけたい。

5. 低X線量スクリーニングCTによる肺気腫およびCOPDのスクリーニングに関する研究

世界的にCOPDの有病率は増加しており、2020年には死因の上位に位置するこ

とが示唆され、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、検診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。男性1269名、女性823名を対象とし、multislice CT装置を用い、低X線量CT撮影条件、8mmスライスで撮像した。気腫性病変の定量的評価は-960HU以下の肺野面積の割合 (LAA%) を解析ソフトで自動的に求め、上、中、下肺野の最大値が30%以上を肺気腫ありと判断した。また、視覚的評価もおこないLAA \geq 5%で肺気腫ありと判断した。LAA \geq 30%を示した者は117名 (5.6%) で、visual score陽性者数は228名 (10.9%) であった。Visual score陽性で、且つLAA \geq 30%を示した者は54名と少ないが、visual scoreでgrade 2以上 (LAA \geq 25%) を示した者は全員LAA \geq 30%を満たした。逆にvisual score陰性でLAA \geq 30%を示した者は63名みられた。気管支拡張薬吸入後のスパイロメトリーでCOPDと診断されたのは44名で、内26名がvisual score陽性で、18名が陰性であったが、このvisual score陰性者のうち7名はLAA%が30%以上を示し、残りの11名はvisual scoreおよびLAA \geq 30%ともに陰性でありスクリーニングから漏れてしまう。以上よりLAA \geq 30%のみでは肺気腫およびCOPDのスクリーニングは感度が低く、視覚的評価を加えることによって感度は上昇するが十分ではない。今後さらに精度の高いLAA%解析ソフトの解析とその妥当性について検証しなければいけない。

II. 【肺リンパ脈管筋腫症 (pulmonary lymphangiomyomatosis, LAM)】

1. 肺リンパ脈管筋腫症に関する全国疫学調査

LAMは妊娠可能年齢の女性に好発する稀な疾患で、平滑筋様細胞 (LAM細胞) が肺やリンパ管等で増殖し、肺では多発性のう胞を発生させる。自然気胸を反復することが多く、進行すると呼吸不全に陥るが、現在のところ有効な治療法は確立されていない。2003年5月よりLAMの全国疫学調査を開始し、これまでに170症例のデータが集められた。16%がTSC-LAM、84%がsporadic LAMであった。TSC-LAMの1例のみ男性であった。症状出現年齢は20~35歳にピークがあり、診断年齢は平均33.9歳であった。初発症状は気胸が最も多く42%、次いで労作時息切れ35%であった。ただし、全観察期間中では72%の症例で気胸の発症を認め、1人あたりの平均治療回数は3.0 \pm 2.6回であった。また75%の症例で労作時息切れの訴えがあった。肺外病変としては、腎血管筋脂肪腫が25%、腹部のリンパ節腫大が22%で認められ、乳び腹水、乳び胸水はそれぞれ7%と12%であった。呼吸機能検査では、閉塞性換気障害、肺拡散能およびDLco/V_Aの低下、全肺気量および残気量の増加がみられた。抗Gn-RH、プロゲステロン、タモキシフェンによる抗エストロゲン療法といったホルモン治療を受けた患者は56%、プロゲステロンの使用歴は全体の36%、抗Gn-RHが28%、タモキシフェンと外科的卵巣摘出術がそれぞれ8%であった。在宅酸素療法は全体の38%で、1%で在宅人口呼吸療法も行われていた。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%であった。移植後の症例は5例で、生体肺移植3例、脳

死肺移植 2 例であった。Kaplan-Meier 法による予測生存率は初発症状が労作時呼吸困難であった症例 (n=62) では 5 年生存率 85%、10 年生存率 60%、15 年生存率 47%であったのに対し、初発症状が気胸である群ではそれぞれ 95%、89%、89%であり、症状の出現時期の違いとは独立に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、今後病理学的に検討を加えたい。また今回ホルモン療法を含め有効な治療法が無い現状も浮き彫りとなり、今後新たな治療法の開発に向けて取り組みたい。

Ⅲ. 【睡眠時無呼吸症候群と生活習慣病・動脈硬化】

OSASと動脈硬化および生活習慣病との関係が注目されている。OSASと生活習慣病との関係を調査するため、1泊人間ドックを受診した男性824人から無作為に抽出した30歳から76歳の207人を対象とし、簡易型睡眠ポリソムノグラフ検査を施行した。無呼吸低呼吸指数 (AHI) が15回/時間以上のOSASではOSASの無い群と比較してBMI \geq 25の肥満、高血圧および高脂血症の有病率は有意に高く、収縮期・拡張期血圧、血中コレステロール値、空腹時血糖、HbA1cの値はOSASの無い群に比し有意に高値であった。OSASが重症化するにつれて高血圧をはじめ高脂血症、耐糖能異常など生活習慣病と大きな関わりをもつことが示された。さらにOSAS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)の末梢血中のレベルを測定した。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、AHIや3% oxygen desaturation index (ODI), CT90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、AHIや3% ODI, CT90は喫煙、肥満、高脂血症、高血圧、耐糖能異常といった動脈硬化の危険因子とは独立した因子として、hs-CRP, TF, Hsp-70, HGFの重要な決定因子であることが示された。以上より、OSAS患者で上昇を示したhs-CRP, TF, MCP-1は動脈硬化促進因子として、またHSP-70は逆に抑制する因子として、HGFは血管新生に関わる因子として心臓・脳血管障害への進展に関与していることが示唆された。

A. 研究目的

Ⅰ. 【慢性閉塞性肺疾患、COPD】

1. COPD 個人調査表および胸部 HRCT を用いた慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者の臨床的検討
2. 胸部 HRCT 画像による COPD の phenotype 分類と臨床的特徴

COPD は程度の差はあれ細気管支、気管支病変、気腫性病変が混在する疾患であり、原因物質の相違、複数の障害因子の関与および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ことから、病態は一様ではなく様々な phenotype が存在する。胸部 HRCT 画像所見より形態

学的に COPD を phenotype に分け、臨床的特徴を検討する。

3. 女性および男性 COPD、若年発症 COPD の臨床的特徴

女性は男性に比べ喫煙感受性が高く、COPDを発症しやすいことが示唆されている。この点に関して我が国における女性COPDの原因および病態の特徴および喫煙感受性亢進に関して検討をおこなう。

2. 動的肺過膨張の規定因子

COPD患者に運動負荷をおこなうと呼気終末時の肺容量は増加を示し、これを動的肺過膨張と呼び、COPD患者の労作時息切れおよび運動耐容能の低下に重要に関与している。この動的肺過膨張を運動負荷をおこなわず、段階的に呼吸数を増加させ、最大吸気量 (IC) の減少として評価をおこない、動的肺過膨張を規定する因子について、呼吸機能およびCOPDのphenotypeやIOS法を用いた末梢気道抵抗の評価を含め検討をおこなうとともに、短時間作用性の吸入 β_2 刺激薬と抗コリン薬の動的肺過膨張に対する効果について検討をおこなう。

3. COPD の末梢気道病変

HRCT画像による2mm以下の末梢気道の評価は今のところ無理である。近年、努力に依存せず安静換気で測定することのできる呼吸抵抗測定法としてIOS (Impulse oscillometry) 法が開発、実用化された。このIOS法ではoscillationの周波数を変えることによって全呼吸抵抗および中枢側の気道抵抗を分けて測定が可能であり、その差でもって末梢気道抵抗の測定が可能といわれている。そこでIOS法にてCOPD患者の末梢気道抵抗を測定し、

COPDの各phenotypeとの関係および吸入 β_2 刺激薬に対する反応性について検討する。

4. 気道上皮細胞の杯細胞過形成に関する研究

COPDや気管支喘息の病態において、気道粘液過剰産生は気道のクリアランスを悪化させ、換気およびガス交換障害をきたす。気道粘液過剰産生の一因として気道上皮細胞の杯細胞過形成が重要である。杯細胞過形成にMUC5ACおよび気道上皮のCl⁻チャンネルを介したCl⁻のトランスポートを制御する蛋白であるCa²⁺ activated chloride channel (CLCA) 1の関与が示唆され、これらの遺伝子がどのような炎症性サイトカインによって誘導されるかを、培養ヒト正常気道上皮細胞を用い、Air-Liquid-Interface (ALI) 法による3次元培養下で検討する。

5. 低X線量スクリーニングCTによる肺気腫およびCOPDのスクリーニングに関する研究

わが国を含め、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、検診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する。

II. 【肺リンパ脈管筋腫症 (pulmonary lymphangiomyomatosis, LAM)】

1. 肺リンパ脈管筋腫症に関する全国疫学調査

肺リンパ脈管筋腫症 (pulmonary lymphangiomyomatosis, LAM) は妊娠可能年齢の女性に好発する稀な疾患で、平滑筋様細胞 (LAM細胞) が肺やリンパ管等で増殖し、肺では多発性のう胞を発生させ、進行すると呼吸不全に陥る。LAMはTSC遺伝子という癌抑制遺伝子の異常により発生することなどが明らかとなっているが、現在のところ有効な治療法は確立されていない。本邦においてLAMの実態に関しては不明な点が多く、我国におけるLAMの現状を把握し、問題点および今後の課題について検討するために、LAMの全国疫学調査をおこなう。

III. 【睡眠時無呼吸症候群と生活習慣病・動脈硬化】

睡眠時無呼吸症候群は男性の約4%、女性の2%にみられ、common diseaseとして認識されるようになり、最近では労働中の事故に関連するケースが取り上げられ、社会的にも関心が高まっている。また重症の閉塞性睡眠時無呼吸症候群(OSAS)では約37%が8年間で死亡するという衝撃的な調査結果があり、その死因は心筋梗塞と脳血管障害がほとんどであることが判明した。本研究ではOSASと動脈硬化および生活習慣病との関連を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

I. 【慢性閉塞性肺疾患、COPD】

1. COPD 個人調査表および胸部 HRCT を用いた慢性閉塞性肺疾患(COPD)患者の臨床的検討

【対象】：症状安定期において気管支拡張薬吸入後のFEV₁/FVCが70%未満のCOPD患者を対象とし、肺結核後遺症、

びまん性汎細気管支炎、気管支拡張症など、明らかなCOPD以外の閉塞性肺疾患は除外した。病歴その他から明らかに喘息のみと思われる症例は除外しているが、喘息様症状のあるものや、喘息合併例については含めて解析をおこなった。研究分担者から送付されたCOPD個人調査票316例の内これらの条件を満たし、かつ評価可能なHRCT画像のある212例を対象とした。

【方法】：胸部 HRCT は以下の条件によって撮影した。肺気量位：深吸気位、電圧：120kV、電流：200～250mA、スライス厚：≤3mm、ウインドウレベル：-700～-900HU、ウインドウ幅：800～1000HU、撮影部位：上・中・下肺野(上：大動脈弓上縁付近 中：気管分岐部付近 下：右横隔膜上1～3cm付近)。肺気腫病変については、Goddard の評価法に基づいて左右それぞれ上・中・下肺野の計6部位について視覚的に各肺野の低吸収領域(LAA)の程度を以下の5段階に分類しスコア化した。0点：0%≤LAA<5%、1点：5%≤LAA<25%、2点：25%≤LAA<50%、3点：50%≤LAA<75%、4点：75%≤LAA

これらを合計することにより以下の通りにGrade 0から4の5段階に分類した。Grade 0：合計0点、Grade 1：合計1～6点、Grade 2：合計7～12点、Grade 3：合計13～18点、Grade 4：合計19～24点。気道病変についても Bhalla system に基づいて気管支壁肥厚の程度を視覚的に評価し、以下の通りGrade 0から2の3段階に分類した。Grade 0：なし、Grade 1：軽度～中等度 (<50% 隣接する肺動脈径)、Grade 2：顕著 (≥50% 隣接する肺動脈径)。気管支拡張の程度を以下の通りGrade 0から2の3段階に分類した。Grade 0：なし、Grade 1：軽度～中等度 (=100～200% 隣接する肺動脈径)、Grade 2：

顕著 ($\geq 200\%$ 隣接する肺動脈径)。気道の評価は右 B1・下葉区域枝などの cross section を得られやすい部位で行った。なお HRCT の読影は呼吸器科医師 2 名により臨床情報が一切入らない状況下で独立して行った。これらの分類をもとに COPD 患者を① 気道病変優位型 (気腫性病変が全体の 25%以下 (Grade 0~1) で、気道病変の有無は問わない)、② 肺気腫優位型 (気管支拡張や気管支壁肥厚といった気道病変がなく、Grade 2~4 の気腫性病変のみを示す)、③ 混合型 (気管支拡張や気管支壁肥厚といった気道病変 (Grade 1~2) と Grade 2~4 の気腫性病変を併せ持つ)、④ 線維症合併型 (気腫性病変に肺野の線維化を伴う群) の 4 つの phenotype に分け、COPD 調査票をもとに臨床的特徴につき検討した。

COPD 調査票には、年齢、性別、症状出現年齢、診断時年齢、合併および既往症 (慢性副鼻腔炎、喘息、小児喘息、アレルギー性鼻炎)、喫煙歴 (喫煙開始年齢・喫煙本数・喫煙期間・Brinkman Index・断煙歴)、間接喫煙歴、喫煙以外の粉塵暴露歴、症状 (喀痰・咳嗽・息切れ・喘鳴)、症状増悪 (定期外受診) の頻度、入院を要した症状増悪の頻度、血液学的特徴 ($\alpha 1$ -antitrypsin・白血球数・CRP・好酸球数・好酸球比率・IgE・特異的 IgE)、Body Mass Index、呼吸機能検査 (%VC、%FEV₁、FEV₁/FVC、%RV、RV/TLC、%DLco)、気管支拡張薬 ($\beta 2$ 刺激薬) 吸入に対する反応性、ステロイド治療に対する反応性、1 秒量の経年変化 (Δ FEV₁/ml/year)、誘発喀痰検査 (細胞分画)、気腫性病変のタイプ、肺過膨脹所見の有無、心電図上右室負荷所見の有無、HOT・NPPV 施行の有無、Lung volume reduction surgery 施行の有無

の各項目があり、各研究分担者によって記入された。我々は COPD 調査票に基づき、上記の 4 つの subtype で各項目について検討した。

2. 動的肺過膨張の規定因子

【対象】: 当科外来通院中の症状安定期にある COPD 患者 63 名 (男性 54 名、女性 9 名、平均年齢 70 ± 1 才) を対象とした。胸部画像および呼吸機能で異常を認めず、喘息・アレルギーの既往のない健常人 20 名 (うち喫煙者 (SM) 9 名、非喫煙者 (non-SM) 11 名) を対照とした。

【方法】: 検査前 12 時間以内の抗コリン薬、 β_2 刺激薬の吸入および内服は中止させた上で検査をおこなった。肺気量分画および動的肺過膨張の測定は Med Graphics TM 社製 Body Plethysmography system 1085 を用いて、ボディプレチスモグラフィ法にて測定した。呼吸抵抗は VIASYS 社製、MS-IOS を用いて測定した。

a) 過呼吸法による動的肺過膨張の測定: Body Box 内で呼気・吸気をメトロノームに合わせ、20 回/分の呼吸を 30 秒間行い、体プレチスモグラフィ法を用いて EELV、IC、予備呼気量 (ERV) を測定した。引き続いて 30 回/分、40 回/分と呼吸数を増やし、同様の測定をおこなった。動的肺過膨張の指標として 20 回/分の呼吸時の IC から 30 回/分あるいは 40 回/分過呼吸時の IC を引いた IC の減少量 (各々 Δ IC30 および Δ IC40) で表した。

b) COPD phenotype と動的肺過膨張の比較: 胸部 HRCT 画像より COPD 患者を① 気道病変優位型、② 肺気腫優位型、③ 混合型に分類し、動的肺過膨張を比較した。

c) 短時間作動型吸入 β_2 刺激薬および吸入抗コリン薬の動的肺過膨張に対する効果: 体プレチスモグラフィ

法での動的肺過膨張測定およびIOS法による呼吸抵抗の測定終了後、COPD患者45名においてプロカテロール20 μ gを吸入させ、30分後に、COPD患者31名においてはオキシトロピウム0.2mgを吸入させ、吸入1時間後に再度動的肺過膨張および呼吸抵抗を測定した。

3. COPDの末梢気道病変

【対象】：外来通院加療中のCOPD患者、男性58名および女性4名の計62名を対象とし、呼吸器疾患を持たない10名を対照群とした。

【方法】：MS-IOSを用いて5 Hzおよび20 Hzの周波数での呼吸抵抗をIOS法によって測定し、5 Hzでの呼吸抵抗(R5)を全気道の呼吸抵抗とし、20 Hzでの呼吸抵抗(R20)を中枢気道抵抗とし、両者の差であるR5-R20を末梢気道抵抗として評価した。また、5 HzでのリアクタンスであるX5は末梢肺のコンプライアンスを表す指標として測定した。これらの指標と各種呼吸機能の指標、胸部HRCT画像所見との関係および気管支拡張薬に対する反応性について検討した。

4. 気道上皮細胞の杯細胞過形成に関する研究

【培養細胞】：肺癌などの診断の下、肺葉切除を受けた患者切除肺から区域～亜区域気管支を採取し、0.1%プロテアーゼ(Dispase[®], GIBCO)処理により正常ヒト気道上皮細胞を得た。

【方法】：ヒト正常気道上皮細胞の培養は①細胞増殖、②細胞分化のために各々異なる方法を用いた。①細胞増殖にはtype IV コラーゲン(Cellgen[®], KOKEN)をコーティングした細胞培養用プレートを用い、培養液はLHC-9[®](Biofluid)を用いた。継代時の

細胞密度は $4\sim 7 \times 10^3/\text{cm}^2$ で行った。②細胞分化のためには培養用インサート(Transwell[®], Costar)を同様にtype IV コラーゲンでコーティングしたのち最初の7日間はインサート上面にも培養液をいれ、8日目以降はインサート上面の培養液を取り去る気相培養(Air-liquid-interface (ALI))を用いた。細胞密度は1インサートにつき $3 \times 10^5/\text{cm}^2$ で行った。培養液はDMEM (Sigma): Ham's F-12 (Sigma) = 1:1をベースとし、これにEGF (recombinant human EGF, 0.5ng/ml, GIBCO), ITS-A (GIBCO), Endothelial cell growth supplement (8.34 μ g/ml, UBI), Retinoic acid (10^{-7} M, Wako), Bovine serum albumin (2.0 μ g/ml, ITOHAM FOODS), Hydrocortisone (0.5 μ g/ml, Wako), Triiodothyronine (10ng/ml, ICN), Antibiotic-Antimycotic (1%, GIBCO)を添加して用いた。ALI作成後、14日間培養を行った。また、培地の交換は①および②のALI前までは2日に一回、②のALI以降は毎日行った。尚、この細胞取得および細胞増殖・分化の方法はYamayaら、Grayらの原著を参照した。

a) IL-4, IL-13 刺激：IL-4 (10ng/ml, recombinant human IL-4, PeproTec), IL-13 (10ng/ml, recombinant human IL-13, BIOTEC)を細胞分化用培養液に添加してALI以降14日間刺激した。

b) 細胞解析：杯細胞過形成の有無を検討するため、ALIにて培養したヒト正常気道上皮細胞を20%中性緩衝ホルマリン液で固定した。このPAS染色標本において任意に場所を選択し、250 μ m範囲の細胞核数を異なる5検体で計測し、総細胞核数に占めるPAS陽性細胞数の割合を検討した。

c) RT-PCR：IL-4、IL-13で刺激したヒ

ト正常気道上皮細胞が気道粘液を産生し、MUC5AC および hCLCA1 遺伝子を発現することを確認するために、培養した細胞に ISOGEN (Wako) を加え、添付書に従って RNA 抽出・精製を行った。分光光度計を用いて RNA 量を測定した後、100ng の RNA を用いて cDNA を作製した。各プライマー (MUC5AC, hCLCA1)

(表 1) を用いて遺伝子増幅を行った。アニーリング温度はいずれも 60°C、サイクル数 35 サイクルで行った。PCR 産物は 2% アガロースゲルにて泳動し 0.005% エチジウムブロマイド水溶液にて染色した。

d) 免疫染色: IL-4、IL-13 で刺激したヒト正常気道上皮細胞が MUC5AC 及び hCLCA1 蛋白を発現していることを確認するために免疫染色を行った。1% BSA 含有 PBS を用いて抗体を希釈した。細胞標本を抗 MUC5AC マウス抗体 (1:200, Lab Vision Corporation) および抗 hCLCA1 ウサギ抗体¹⁹⁾ (1:200) を用いて 4°C, overnight でインキュベートした。PBS で洗浄し、MUC5AC は 100 倍希釈した anti-Mouse immunoglobulins / HRP (DAKO) で、hCLCA1 は 200 倍希釈した anti-Rabbit immunoglobulins / HRP (DAKO) を用いて室温で 1 時間インキュベートした。PBS にて洗浄後、この抗体をジアミノベンジン四塩酸塩 (DAB) (Wako) によって発色・可視化し各々の蛋白の発現を観察した。サイトカイン刺激の代わりに PBS を加えたものを無刺激コントロールとした。

e) 蛍光免疫二重染色: 上記2種のサイトカインで刺激したヒト正常気道上皮細胞に発現する MUC5AC および hCLCA1 蛋白の局在と関係を検討するために蛍光免疫二重染色を行った (コントロールは上記に同じ)。一次抗体処理の後、FITC 抗 MUC5AC マウス抗体

(1: 200, Jackson ImmunoResearch laboratories) および Cy3 抗 hCLCA1 ウサギ抗体 (1: 500, Jackson ImmunoResearch laboratories) を用いて二重染色した。尚、核染色は DAPI (Sigma) を用いた。Leica 社レーザー共焦点顕微鏡 (TCS SP2 AOBS) を用いて観察を行った。

5. 低X線量スクリーニングCTによる肺気腫およびCOPDのスクリーニングに関する研究

【対象】: 2003年2月1日から2004年1月31日までに安曇総合病院健康管理科の健康診断を受診した男性1359名、女性888名を対象とした。

【方法】: 胸部CTはオプションであり、患者の自由意志により胸部CTを受診するか判断させ、受診者すべてに対して β_2 吸入薬吸入後15-45分後にスパイロメトリーを施行した。なお、気管支喘息の既往、高度の閉塞性肺疾患を有する気管支拡張症、びまん性汎細気管支炎、肺結核後遺症はこの検討からすべて除外した。CT装置はmultislice CT (東芝製Asteion multi) を使用した。撮影は、低X線量CT撮影で、管電圧120kV、管電流25mA、コリメーション8mm、1回転速度0.75秒、4 multi-slice、テーブルスピード10mm/秒、ピッチ5.5で施行した。胸部CT画像の読影はフィルムレスのシネモードで1名以上の放射線科医ないしは呼吸器科医師により行われた。Low attenuation area (LAA) の評価は全撮影スライスから検査部位として上、中、下肺野 (上: 大動脈弓上縁、中: 気管分岐部付近、下: 右横隔膜上1-3cm付近) でおこなった。気腫性病変の定量的評価方法として、CT閾値が-960HU以下の肺野面積を全肺野面積に対する相対値 (LAA%) で評価した。また、気腫性病変をGoddard

らの方法により視覚的にも評価した。

II. 【肺リンパ脈管筋腫症 (pulmonary lymphangiomyomatosis, LAM)】

1. 肺リンパ脈管筋腫症に関する全国疫学調査

【対象】：平成15年5月15日付けで全国200床以上の1882病院（精神病院を除く）に葉書による一次調査を行った。平成15年8月までに回答のあった799施設中、LAM患者の診察歴があり、より詳細なアンケート調査が可能と回答のあった129施設を対象に二次調査を行った（信州大学医学部倫理委員会承認、受付番号416）。平成16年12月までに84施設（65%）よりアンケート調査回収のあった170症例を対象とした。

【方法】：二次アンケート協力施設にて、以下に示す内容のLAM個人調査票に担当医師により記入、返送していただいた。調査票の各事項についての集計を行い、Kaplan-Meier法を用いて長期予後を算出した。また、予後に関与する因子につき、generalized Wilcoxon's testとCoxの比例ハザードを用いて解析を行った。

a) LAM 個人調査票：1. LAMの診断（sporadic LAM / TSC-LAM）、2. LAMの診断根拠、3. LAM診断の契機となった症状と診断確定時年齢、4. 初発症状と年齢、5. 病理組織学的所見（①MNPHあるいはMMPH、②HMB-45免疫染色、③エストロゲンレセプター、④プロゲステロンレセプター）、6. LAM肺外病変、7. その他の合併症および既往歴など、8. TSC遺伝子解析、9. 治療歴（①無治療、②ホルモン治療、③気管支拡張療法、④ステロイド、⑤気胸に対する治療、⑥その他外科手術、⑦在宅医療、⑧肺移植）、10. 検査結果他お経過（初診時と最新データでの症状、血算・生化学、動脈血ガス、呼

吸機能検査）、11. 治療効果、12. 予後

b) 臨床背景に関連した質問事項：1. LAM診断までの病名、2. 喫煙歴、3. 粉塵吸入歴、4. 職業歴、5. 家族歴、6. 妊娠・出産歴、7. 月経

III. 【睡眠時無呼吸症候群と生活習慣病・動脈硬化】

1. OSASと生活習慣病

【対象】：平成13年12月20日から平成14年6月20日に1泊人間ドックを受けた男性824人から無作為に抽出した30歳から76歳の207人で簡易型睡眠ポリグラフの検査を承諾していただいた207名を対象とした。

【方法】：帝人社製簡易型睡眠ポリグラフ (Portable II) を用い、鼻カヌラを気流のセンサーとして装着し、指にSpO₂モニターをつけて両者を簡易ポリグラフに接続し、約8時間の睡眠をとって、就寝時の無呼吸低呼吸指数 (Apnea Hypopnea Index AHI) と酸素飽和度が90%以下となる時間の睡眠時間に対する割合 (CT90) を測定した。AHIによる重症度分類を、AHI<5回/時間を正常群、5≤AHI<15回/時間を軽症群、15≤AHI<30回/時間を中等症、30≤AHIを重症群とし、それぞれにつきCT90、body mass index (BMI)、高血圧、高脂血症、肝機能障害、耐糖能異常との関連を比較検討した。今回の調査での高血圧とは高血圧の治療をすでに受けている者、あるいは収縮期血圧が140mmHg以上または拡張期血圧が90mmHg以上の者とし、高脂血症は高脂血症の治療を受けている者、コレステロール値が220mg/dl以上、または中性脂肪値が140mg/dl以上の者とした。肝機能障害についてはAST40U/lまたはALT45U/l以上とし、耐糖能異常は糖尿病の治療を受けている者、空腹時血糖

120mg/dl以上あるいはHbA1cが5.8%以上の者とした。

2. OSASと動脈硬化

【対象】：昼間の過眠、傾眠、夜間中途覚醒といった睡眠障害に基づく症状や睡眠中の無呼吸を指摘され、終夜睡眠polysomnography (PSG)検査にてAHIが10回/時間以上の閉塞性睡眠時無呼吸症候群と診断された患者の内女性を除外した男性60名を対象とした。また、研究1の人間ドッグ受診者で、昼間の過眠、傾眠、夜間中途覚醒といった睡眠障害に基づく症状が無く、AHI<5回/時間の30名を対照群(コントロール群)とした。

【方法】：PSG検査終了の早朝6～7時に肘静脈より採血をおこない、血清および血漿分離をおこなった後に-80℃で凍結保存した。血清中の高感度CRP (hs-CRP) はラテックス比濁法により、血清TF、MCP-1、Hsp-70、HGFおよび血漿VEGFはELISA法にて測定した。

(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しないことを明言した。

C. 研究結果

1. 【慢性閉塞性肺疾患、COPD】

1. COPD 個人調査表および胸部 HRCT を用いた慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者の臨床的検討

a) 胸部 HRCT 画像による COPD の phenotype 分類と臨床的特徴

気道病変優位型は48例(22.6%)、肺気腫優位型は90例(42.5%)、混合型は65例(30.7%)、線維症合併型は9例(4.2%)であった。気道病変優位型の内、気腫病変を画像上全く認めないCOPDは28例(13.2%)にみられた。

線維症合併型は例数が少ないため、気道病変優位型、肺気腫優位型、混合型の3群で比較をおこなった。BMIは気道病変型において他の群と比較して有意に高値であった。合併症および既往歴については、喘息合併が肺気腫優位型に比較して気道病変優位型や混合型で多かった。喫煙歴については、気道病変型は他の群と比較して喫煙歴のない症例が有意に多かった。症状については、混合型と比較して、肺気腫優位型において喀痰、咳嗽、喘鳴のない症例が有意に多く、気道病変優位型と混合型において発作性咳嗽や安静時および労作時ともに喘鳴を有する例が多かった。呼吸機能検査では、気道病変優位型において1秒率および肺拡散能力(DLco)は高く、全肺気量(TLC)は低値であった。 β_2 刺激薬に対する可逆性については、有意差が認められなかった。ステロイド投与による気流制限の可逆性は、混合型において肺気腫優位型と比較して有意に高かった。誘発喀痰中の細胞分画では、肺気腫優位型と比較して気道病変優位型および混合型において好酸球の比率が高く、混合型で有意な差を認めた。

次に、気管支壁肥厚・拡張といった気道病変を有するCOPDと有しないCOPDとに分けて検討をおこなった。気道病変を有するCOPDでは以下の特徴を有する。①喘息の合併や既往を有する者が多い。②喀痰、湿性咳嗽および発作性咳嗽、安静時・労作時の喘鳴を有する者が多い。③症状の増悪頻度や入院回数が多い。④CRPが高値。⑤閉塞性障害が強いが肺拡散能は保たれ、肺過膨張も顕著ではない。⑥吸入ステロイド治療に対する1秒量の改善が比較的良好で喀痰中の好酸球が増加を示す例が多い。また、気管支拡

張のみを有する例では慢性副鼻腔炎の合併が多くみられた。

b) 女性および男性 COPD、若年発症 COPD の臨床的特徴 女性 COPD の特徴

女性 COPD は 54 例、男性 COPD は 158 例であった、女性では気道病変優位型は 27.8% (男性：20.9%)、肺気腫優位型は 42.6% (男性：41.8%)、混合型は 29.6% (男性：31.6%) と各 phenotype には差を認めなかった。しかし線維症合併型は 9 名全員が男性であり女性ではみられなかった。また、気管支壁肥厚や気管支拡張といった気道病変を有する COPD の割合も 40~43% と差を認めず、症状出現年齢や合併症には差はなかった。女性 COPD では喫煙歴を有しない症例が 16.7% と男性 COPD の 1.3% に比べ有意に多かった。喫煙歴を有しない 9 名の女性 COPD の内、6 名は気腫病変がほとんどみられない気道病変優位型の COPD であった。また 5 名で明らかに受動喫煙が原因と考えられた。男女間で COPD の重症度 (%FEV1: 女性；50.5±2.9% 対男性；53.7±1.9%) には差がみられないが、女性では喫煙開始年齢が遅く、喫煙本数も有意に少なく、喫煙歴を有する者の平均 Brinkman index は女性で 39.9±4.4 pack×year (平均±SEM) と男性 (57.3±2.5) に比べ有意に低値であった。つまり、少ない喫煙量で男性と同等の COPD を発症していることになる。但し、女性では約半数に受動喫煙歴があり影響を受けている可能性がある。一方男性 COPD では喫煙以外の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。臨床症状や α 1-antitrypsin を含む血液検査では差を認めず、症状増悪の頻度や入院回数

にも差を認めていない。呼吸機能では体格が小さいためか、重症度は同じでも 1 秒量や肺拡散能力は男性と比べ有意に低値であった。 β_2 刺激薬や吸入ステロイドに対する 1 秒量の増加は男女間で有意な差はみられなかったが、1 秒量の経年的な低下は女性で 59.7±15.0 ml/year、男性で 107.8±11.8 ml/year と有意に男性で大きかった。肺気腫のタイプでは paraseptal emphysema が女性 1 名に対して男性 10 名と男性で多い傾向がみられ、肺気腫の程度も全体に男性 COPD で強く、部位では女性と比較して両側下肺野で強かった。

若年性 COPD の特徴

症状出現が 50 歳以下を若年性 COPD とすると男性 31 名、女性 5 名の計 36 名が合致した (平均年齢は 51.9±1.6 才)。若年性 COPD とこれ以外の非若年性 COPD (平均年齢：71.0±0.6 才) とを比較すると、若年性 COPD では気道病変優位型が 22.2% (非若年性：22.7%)、肺気腫優位型が 55.6% (非若年性：39.2%)、混合型が 19.4% (非若年性：33.5%)、線維症合併型が 2.8% (非若年性：4.5%) と肺気腫優位型が多い傾向を示し、気道病変を有しない COPD は 75% と非若年性の 54% と比べ、有意に気道病変を有する COPD が少なく肺気腫タイプが多いという結果となった。若年性 COPD では喫煙開始年齢が平均で 19.2 才と低年齢で喫煙本数が平均 1 日 33.2 本と多く、喫煙期間は短いが BI は有意な差を認めていない。また、受動喫煙の機会が有意に多い。合併症や既往症には差がなく、臨床症状では喘鳴を有する者が少ない。症状の増悪頻度が非若年性 COPD と比較して多い。呼吸機能では肺気腫タイプが多いことを反映して残気量が多い。 β_2 刺激

薬や吸入ステロイドに対する1秒量の増加に関しては有意な差を認めていないし、1秒量の経年的な減少量も差を認めていない。

2. 動的肺過膨張の規定因子

I. COPDにおける動的肺過膨張とその規定因子

COPD患者において、20、30、40回/分で測定されたEELVは非喫煙健常人およびCOPDの無い喫煙群と比較して有意に高値で、ICは有意に低値を示した。COPD患者群および健常喫煙者群(SM群)では過呼吸に伴いEELVの有意な上昇およびICの有意な低下が認められ、動的肺過膨張の存在が示された。しかし、健常非喫煙者群(non-SM群)では変化なく、動的肺過膨張は認められなかった。COPD患者群において、20回/分呼吸でのIC値(IC20)は、これまでの報告と同様に%1秒量と有意な正の相関が認められた($r=0.59$, $p<0.01$)。また、COPD患者群において動的肺過膨張の指標である Δ IC30および Δ IC40は、%DLco/VAと有意な負の相関がみられ($r=0.41$, $r=0.31$, $p<0.01$)、DLco/VAが低値であるほど動的肺過膨張が大きかった。1秒量との関係では Δ IC30とのみ有意な負の相関がみられた($r=0.30$, $p<0.05$)。HRCT画像によるCOPDのphenotypeとの関係を見ると、いずれの群も%1秒量の平均値に差はないが気道病変優位型に比べ、肺気腫優位型において有意に Δ IC40は大きく、動的肺過膨張は顕著であった。また気道病変の有無には差を認めない。

II. 短時間作動型吸入 β_2 刺激薬および吸入抗コリン薬の効果

β_2 刺激薬であるプロカテロール20 μ gの吸入前後でIC20は変化がなかったが、IC30およびIC40は有意に上昇した。さらに過呼吸に伴う動的肺過膨

張を完全に抑制することはできなかったが、IC40の減少量(Δ IC40)は有意に抑制された。一方、吸入抗コリン薬であるオキシトロピウム0.2mg吸入前後ではIC20、IC30およびIC40はいずれも有意に上昇を示した。しかし、過呼吸にともなうIC30およびIC40の減少量は不変であり動的肺過膨張は抑制されなかった。IOSによる呼吸抵抗への効果をみると、 β_2 刺激薬および吸入抗コリン薬いずれの吸入にても全呼吸抵抗および末梢呼吸抵抗を表すR5-R20は有意に抑制された。つまり、拡張部位については薬理的に差を認めなかった。

3. COPDの末梢気道病変

COPD患者では、呼吸器疾患を持たない対照者と比較して全気道抵抗を示すR5、中枢気道抵抗を示すR20、末梢気道抵抗を示すR5-R20の有意な高値を認め、肺エラストランスを示すX5は有意な低値を示した。COPD患者では、%FEV₁とR5、R5-R20の間に有意な負の相関関係を認めた(R5; $r=0.55$, R5-R20; $r=0.68$)。また%FEV₁とX5の間に正の相関関係を認めた($r=0.47$, $p<0.01$)。COPD症例の中でも、胸部CT上明らかな気管支壁肥厚を認める群は気管支壁肥厚を認めない群よりも全気道抵抗を示すR5・中枢気道抵抗を示すR20・末梢気道抵抗を示すR5-R20が有意に高値を示した。吸入 β_2 刺激薬に対する反応性をみると、気管支壁肥厚を有する例、すなわち気道抵抗が高値を示す症例では有意に全気道抵抗および末梢気道抵抗の低下は顕著に現れより有効である可能性が示唆された。

4. 気道上皮細胞の杯細胞過形成に関する研究

IL-9の刺激では培養気道上皮細胞

に変化を認めなかったが、IL-4、IL-13 各々の刺激により著明なPAS陽性細胞の増加が認められ、MUC5AC、hCLCA1 遺伝子・蛋白の発現を惹起することが示された。蛍光免疫二重染色法により、これらの蛋白発現はいずれも過形成を起こした杯細胞にのみ認められ、両者陽性、MUC5AC陽性-hCLCA1陰性の杯細胞はみられたが、MUC5AC陰性-hCLCA1陽性の杯細胞はみられなかった。両者陽性の杯細胞における蛋白の局在については強拡大および共焦点顕微鏡の焦点面を変化させることにより、MUC5AC蛋白は粘液顆粒そのものに陽性所見として観察され、hCLCA1蛋白はその各々のMUC5AC陽性の部分の周囲を取り巻くように発現が認められることが示唆された。以上よりIL-4あるいはIL-13の刺激によって杯細胞過形成が惹起され、この過形成にMUC5ACやCLCA1が重要に関与していることが示唆された。

5. 低X線量スクリーニングCTによる肺気腫およびCOPDのスクリーニングに関する研究

LAA \geq 30%を示した者は117名(5.6%)で、visual score陽性者数は228名(10.9%)であった。Visual score陽性で、且つLAA \geq 30%を示した者は54名(2.6%)と少ないが、visual scoreでgrade 2以上(LAA \geq 25%)を示した者は全員LAA \geq 30%を満たした。逆にvisual score陰性でLAA \geq 30%を示した者は63名(3.0%)みられた。以上よりLAA \geq 30%のみではgrade 2以上の肺気腫のスクリーニングには有用であるかもしれないが全体では感度が23.7%と低くなってしまう。Visual score陰性でLAA \geq 30%を示した者で、実際HRCTを撮った場合にどれだけ肺気腫が存在するか不明

であり、今後の検討課題である。気管支拡張薬吸入後のスパイロメトリーでCOPDと診断されたのは44名で、内26名がvisual score陽性で、18名が陰性であったが、このvisual score陰性者のうち7名はLAA%が30%以上を示し、残りの11名はvisual scoreおよびLAA \geq 30%ともに陰性であった。LAA%のカットオフ値を10%とした場合、感度93.8%、特異度52.9%、20%とした場合、感度72.9%、特異度83.1%、30%とした場合は、感度58.3%、特異度95.7%となった。Visual score(範囲:0-24)では、カットオフ値を1とした場合、感度66.7%、特異度90.1%、2とした場合、感度58.3%、特異度92.2%、3とした場合は、感度47.9%、特異度95.8%であった。LAA%とvisual scoreの組み合わせでLAA%=10陽性あるいはVisual score=1陽性をスクリーニング陽性とした場合、感度97.9%、特異度48.6%、PPV4.0%、NPV99.9%であった。LAA%=20陽性あるいはVisual score=1陽性では、感度87.5%、特異度76.6%、PPV7.6%、NPV99.6%、LAA%=30陽性あるいはVisual score=1陽性では、感度81.3%、特異度87.5%、PPV12.5%、NPV99.5%であった。At risk群は104名(4.6%)であった。このat risk群の予測をLAA \geq 30%あるいはvisual score 1の組み合わせでおこなう場合、有意確率を0.0587とした場合、感度は44.7%、特異度79.8%であった。有意確率0.0387では、感度65.1%、特異度52.2%であった。また、有意確率0.0327では、感度87.4%、特異度33.4%であり、スクリーニングとしては成立しなかった。

II. 【肺リンパ脈管筋腫症 (pulmonary lymphangiomyomatosis, LAM)】

1. 肺リンパ脈管筋腫症に関する全国

疫学調査

診断方法: 全体の82%は病理学的に診断され、胸腔鏡下肺生検が約60%と最も多く、経気管支肺生検と開胸肺生検がそれぞれ20%、剖検によるものが2%であった。症状と呼吸機能検査、胸部CT検査からの臨床診断は13%、肺外病変からの病理診断と臨床像を併せて診断されているものは3%であった。

患者背景: 170例中169例が女性、TSC-LAMの1例のみ男性であった。症状出現年齢のピークは20~35歳で平均年齢は31.6歳であった。診断年齢は平均33.9歳で、症状出現から診断までの期間は平均2.4年であった。妊娠歴は46%、出産歴は43%であった。3人に閉経後の症状出現があり、1人に経口避妊薬、9人にエストロゲン製剤の使用歴があった。

症状: 初発症状は気胸が最も多く42%、次いで労作時息切れ35%、胸部異常陰影12%、腹部腫瘍に関連した症状が5%、その他、胸水、血痰、咳嗽が少数みられた。但し、全観察期間中では72%の症例で気胸の発症を認め、75%の症例で労作時息切れの訴えがあった。肺外病変としては、腎血管筋脂肪腫が25%、腹部のリンパ節腫大が22%で認められ、乳び腹水、乳び胸水はそれぞれ7%と12%であった。

病理組織学的所見: MNPHあるいはMMPH (Multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia)の合併率はTSC-LAMで38%、Sporadic LAMでは8%であった。HMB-45免疫染色は全体の73%、エストロゲンレセプターは41%、プロゲステロンレセプターは61%で陽性であった。

呼吸機能検査: 低酸素血症は全体の63%にみられ、経過中pHの低下、PaCO₂の上昇がみられた。呼吸機能検査では閉塞性換気障害、肺拡散能力および

DLco/V_Aの低下、全肺気量増加および残気量の上昇がみられた。

ホルモン治療: 抗Gn-RH、プロゲステロン、タモキシフェンによる抗エストロゲン療法といったホルモン治療を受けた患者は56%、プロゲステロンの使用歴は全体の36%、抗Gn-RHが28%、タモキシフェンと外科的卵巣摘出術がそれぞれ8%であった。

気胸に対する治療: 全経過で気胸を発症した症例は72%であり、1人あたりの平均治療回数は3.0±2.6回であった。手術または胸腔鏡手術を受けた症例は42%、胸膜癒着術を受けた症例は38%であった。

在宅医療: 在宅酸素療法が開始されたのは全体の38%で、1%で在宅人口呼吸療法も行われていた。

肺移植: 回答のあった症例のうち、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%であった。移植後の症例は5例で、生体肺移植3例、脳死肺移植2例であった。

長期予後と予後因子に関する検討: Kaplan-Meier法による予測生存率は初発症状が労作時呼吸困難であった症例(n=62)では5年生存率85%、10年生存率60%、15年生存率47%であったのに対し、初発症状が気胸である群ではそれぞれ95%、89%、89%であり、症状の出現時期の違いとは独立に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、Coxの比例ハザードを用いて初発年齢も同時に説明変数としたところ、初発年齢とは独立に症状による有意差(ハザード比5.731, p<0.01)を認めた。初回と最終の2回分で記入されている呼吸機能検査結果から、一秒率と一秒量の変化率を算出し、労作時呼吸困難発症例と気胸発症例別に検

討すると両群ともに、一秒率、一秒量のどちらにおいても初回検査で著名に低下している症例ではその後の変化率が小さく下がり止まっている傾向がみられた。労作時呼吸困難発症では気胸発症に比べて有意に初回一秒率が低く（ウィルコクソンの順位和検定、 $p < 0.01$ ）、さらにその後の低下率も大きかった（ $p < 0.05$ ）。同様に一秒量についても労作時呼吸困難発症では気胸発症に比べて有意に初回の値が低く（ $p < 0.01$ ）、その後の低下率も大きかった（ $p < 0.01$ ）。

Ⅲ. 【睡眠時無呼吸症候群と生活習慣病・動脈硬化】

1. OSASと生活習慣病

AHIの重症度分布は正常群48人（23%）、軽症群100人（48%）、中等症45人（22%）、重症群14人（7%）であった。今回は中等症、重症群をまとめ中等重症群とし、正常群・軽症群と比較した。中等重症群のOSASではOSASの無い群と比較してBMI ≥ 25 の肥満、高血圧および高脂血症の有病率は有意に高く、収縮期・拡張期血圧、血中コレステロール値、空腹時血糖、HbA1cの値はOSASの無い群に比し有意に高値であった。OSASが重症化するにつれて高血圧をはじめ高脂血症、耐糖能異常など生活習慣病と大きな関わりをもつことが示された。

2. OSASと動脈硬化

OSAS群の重症度を軽症（ $10 \leq \text{AHI} < 30$ 回/時間）、中等症（ $30 \leq \text{AHI} < 60$ 回/時間）、重症（ $60 \leq \text{AHI}$ ）の3群に分けて検討をおこなった。BMI、高血圧および耐糖能異常を有する頻度、血中HbA1c値および尿酸値はOSAS群で有意に高く、重症群で最も高値を示した。また、重症群では高脂血症を有する頻度、中性脂肪の値はコントロール群と

比較し有意な高値を示した。重症度に応じて3%ODI、CT90は増加を示し、睡眠効率には有意に低下を示した。OSAS患者において、血漿VEGFおよび血清HGFの有意な上昇はみられなかったが、血清中のhs-CRP、TF、MCP-1およびHSP-70は有意な高値を示した。さらにhs-CRP、TFおよびHSP-70はOSASの重症度に応じて上昇を示し、hs-CRPは肥満（ $r=0.65$ ）、3%ODI（経皮的酸素飽和度（ SpO_2 ）が3%以上低下する1時間あたりの回数）（ $r=0.59$ ）、CT90（ SpO_2 が90%未満を占める全睡眠に対する割合）、AHI、高脂血症罹患率、耐糖能異常、総コレステロール値、HbA1c値と有意な正の相関がみられ、BMIに次いで3%ODIが良い相関を示した。TFはAHI（ $r=0.67$ ）、3%ODI、CT90、BMI、高脂血症罹患率と有意な正の相関を示した。MCP-1はいずれの指標とも有意な相関を示さなかった。Hsp-70はAHI（ $r=0.58$ ）、3%ODI、CT90、BMI、睡眠効率（（徐派睡眠+REM睡眠）/全睡眠）と有意な相関を示した。血漿VEGFは高尿酸血症罹患率、HbA1c値、尿酸値と有意な正の相関を示した。血清HGFはBMI、高脂血症罹患率、3%ODI、CT90（ $r=0.47$ ）と有意な正の相関がみられた。各々の血中因子がどのような因子によって規定されているかをmultiple stepwise regression analysisによって解析をおこなった。高感度CRPに関してはBMI、3%ODIが、TFに関してはAHIが、Hsp-70についてもAHIが有意な決定因子であり、いずれも睡眠中の無呼吸低呼吸および周期的な低酸素が独立した決定因子として重要に関与していた。MCP-1に関してはHGFおよび高感度CRPのみが有意な決定因子であった。血漿VEGFについては高尿酸血症、HbA1c値、高脂血症といった従来から言われている動

脈硬化危険因子が有意な決定因子であった。血清HGFについてはコントロール群と有意な差を認めなかったが、MCP-1、高感度CRPに加えてCT90値が有意な決定因子であり、夜間の低酸素が有意な決定因子となっていた。

D. 考案およびE. 結論

I. 【慢性閉塞性肺疾患、COPD】

1. COPD 個人調査表および胸部 HRCT を用いた慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者の臨床的検討

a) 胸部 HRCT 画像による COPD の phenotype 分類と臨床的特徴

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。

b) 女性および男性 COPD、若年発症 COPD の臨床的特徴

女性COPDは喫煙歴を有しない症例が多く、受動喫煙や喫煙以外の原因が考えられた。また女性では少ない喫煙量でCOPDが発症し、喫煙感受性の亢進や受動喫煙の影響が考えられる。さらに女性は体格が小さいため、重症度が

同じでも呼吸機能上は悪く呼吸不全に至りやすい可能性が考えられる。一方、男性COPDでは喫煙以外の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、肺気腫に線維化を合併する率や傍中隔肺気腫を示す率が高く、この点については症例を蓄積して解析する必要がある。1秒量の経年的減少量は女性と比較して男性で有意に大きく、予後を考える上で重要と思われる。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。

2. 動的肺過膨張の規定因子

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 β 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 β 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。

3. COPD の末梢気道病変

COPD患者剖検例や手術摘出肺標本の検討において、COPD患者のほとんどに細気管支の壁肥厚や粘液貯留、細胞浸潤といった細気管支病変を認めているが、IOS法による末梢気道抵抗の評価でも同様の結果であった。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

る可能性が考えられ、症例の蓄積が望まれる。

4. 気道上皮細胞の杯細胞過形成に関する研究

IL-4およびIL-13はヒト正常気道上皮細胞にMUC5ACと同様、hCLCA1発現を誘導し、杯細胞過形成を引き起こし、喘息やCOPDにおける気道粘液過剰産生の重要な機序と考えられた。また、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、CLCA1の役割について受容体やCl⁻ channel、細胞内シグナル伝達を含めさらに検討し治療に結びつけたい。

5. 低X線量スクリーニングCTによる肺気腫およびCOPDのスクリーニングに関する研究

LAA% \geq 30%はLAAが全体の25%以上ある肺気腫ではスクリーニングは可能であるが、さらに程度の軽い肺気腫をスクリーニングする場合そのカットオフ値を下げなくてはならないが特異度が低下してしまう。今のところ視覚的に肺気腫を判断せざるを得ない。しかし、視覚的に気腫がなくても肺野吸収値が低下している場合があり、8mmの低X線量スクリーニングCTでは検出出来ていない気腫あるいは肺の過膨張をLAA%として反映されている場合がある。よってLAA% (LAA%のカットオフ値をいくつにするかは問題ではあるが) と視覚的な気腫の有無、スパイログラムを交えて、早期の肺気腫およびCOPDをスクリーニングすることは今後さらに精度の高いLAA%解析ソフトの解析とその妥当性についての検証の上で可能になると思われる。

II. 【肺リンパ脈管筋腫症 (pulmonary lymphangiomyomatosis, LAM)】

1. 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 \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。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。

III. 【睡眠時無呼吸症候群と生活習慣病・動脈硬化】

本研究において従来から言われているような肥満、高血圧、耐糖能異常、高脂血症、脂肪肝、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がOSAS患者で高頻度でみられ、特に重症な患者で顕著であったことはこれらの因子がOSASにおける動脈硬化の進展に重要に関与していることを示唆している。さらに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古典的な危険因子とは独立した因子として、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. 健康危険情報 特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yu X, Fujimoto K, Urushihata K, Matsuzawa Y, Kubo K. : Cephalometric analysis in obese and non-obese patients with obstructive sleep apnea syndrome. Proceedings of the 7th Congress of the Asian Pacific Society of Respirology. Editor: Kwen-Tay Luh, 2002. pp 173-177, APSR, Taipei, Oct 25-28, 2002.
2. 久保恵嗣：原発性肺高血圧症. 日本内科学会雑誌91：140-145, 2002.
3. 藤本圭作、久保恵嗣：安定期および急性増悪時のステロイド治療。編集：吉田稔、白日高歩編：肺気腫症の診断と治療、pp：45-50, 2002.
4. 松沢幸範、藤本圭作、漆畑一寿、山口伸二、久保恵嗣：職場内に酸素濃縮器を設置した二次性肺高血圧症の1例。日本呼吸管理学会誌 11：450-453, 2002.
5. 藤本圭作、久保恵嗣：臨床：慢性閉塞性肺疾患の治療-ステロイド薬の役割-。現代医療 34：2243-2247, 2002.
6. 宮澤英樹、中塚厚史、倉科憲治、藤本圭作、漆畑一寿、久保恵嗣。：閉塞型睡眠時無呼吸症候群に対するスリープスプリント(SS)治療。信州医誌 50：71-75, 2002.
7. Fujimoto K, Matsuzawa Y, Yamaguchi S, Koizumi T, Kubo K. : Benefits of oxygen on exercise performance and pulmonary hemodynamics in COPD with mild hypoxemia. Chest 122:457-463, 2002.
8. Kaneki T, Koizumi T, Yamamoto H, Fujimoto K, Kubo K, Shibamoto T. : Effects of resuscitation with hydroxyethyl starch (HES) on pulmonary hemodynamics and lung lymph balance in hemorrhagic sheep; comparative study of low and high molecular HES. Resuscitation 52: 101-108, 2002.
9. Droma Y, Hanaoka M, Ota M, Katsuyama Y, Koizumi T, Fujimoto K, Kobayashi T, Kubo K: Positive association of the endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms with high-altitude pulmonary edema. Circulation 106: 826-830, 2002.
10. 中塚厚史、宮澤英樹、倉科憲治、藤本圭作、漆畑一寿、久保恵嗣。：スプリント療法が著効を示した重症閉塞型睡眠時無呼吸症候群の2症例。信州医誌 50：13-18, 2002.
11. 久保恵嗣：慢性呼吸不全の病態 - 病態に基づいた治療戦略 - . 日本内科学会雑誌2：113-117, 2003.
12. 松沢幸範、藤本圭作、久保恵嗣。：特集：検診・人間ドックにおける肺機能検査の項目と評価。治療 85：2340-2344, 2003.
13. 小泉知展、山口伸二、花岡正幸、藤本圭作、久保恵嗣、中井桂司、滝沢正臣、村瀬澄夫、小林俊夫、鈴岡正博。：在宅慢性呼吸器疾患患者への三次元通信システムによる遠隔診療支援の試み。日本呼吸器学会雑誌 41：173-176, 2003.
14. 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.
15. Yu X, Fujimoto K, Urushibata K, Matsuzawa Y, Kubo K. : Cephalometric analysis in obese

- and non-obese patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 124: 212-218, 2003.
16. Hayashi M, Fujimoto K, Urushibata K, Uchikawa S, Imamura H, Kubo K.: Nocturnal oxygen desaturation correlates with the severity of coronary atherosclerosis in coronary artery disease. *Chest* 124: 936-941, 2003.
 17. Gono H, Fujimoto K, Kawakami S, Kubo K.: Evaluation of airway wall thickness and air trapping by HRCT in asymptomatic asthma. *Eur Respir J* 22: 965-971, 2003.
 18. Kondo R, Haniuda M, Yamanda T, Sato E, Fujimoto K, Kubo K., Amano J.: Effects of expiratory pressure on nitric oxide in exhaled breath. Is exhaled nitric oxide really unaffected by pressure? *Respiratory Physiology and Neurobiology* 139: 33-40, 2003.
 19. Haniuda M, Kubo K., Fujimoto K, Honda T, Yamaguchi S, Yoshida K, Amano J.: Effects of pulmonary artery remodeling on pulmonary circulation after lung volume reduction surgery. *Thorac Cardiovasc Surg.* Jun;51(3):154-8, 2003.
 20. 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).
 21. Fujimoto K, Yamaguchi S, Urushibata K, Koizumi T, Kubo K.: Sputum eosinophilia and bronchial responsiveness in patients with chronic non-productive cough responsive to anti-asthma therapy. *Respirology* 8: 168-174, 2003.
 22. Honda T, Ota H, Yamazaki Y, Yoshizawa A, Fujimoto K, Sone S.: Proliferation of type II pneumocytes in the lung biopsy specimens reflecting alveolar damage. *Respiratory Medicine* 97: 80-85, 2003.
 23. Hanaoka M, Droma Y, Naramoto A, Honda T, Kobayashi T, Kubo K.: Vascular endothelial growth factor in patients with high-altitude pulmonary edema. *J Appl Physiol* 94: 1836-40, 2003
 24. Hanaoka M, Droma Y, Hotta J, Matsuzawa Y, Kobayashi T, Kubo K., Ota M: Polymorphisms of the tyrosine hydroxylase gene in subjects susceptible to high-altitude pulmonary edema. *Chest* 123: 54-8, 2003.
 25. 久保恵嗣: 【最新の診断・治療ガイドライン】呼吸器 呼吸不全. *臨牀と研究* 80: 705-709, 2003
 26. 久保恵嗣: 【先生!ちょっと待って!日常臨床で陥りやすい落とし穴】呼吸器 酸素療法開始時にはパルスオキシメーターだけでモニターしてはいけない! *治療* 85: 1081-1083, 2003.
 27. Ogasawara H, Koizumi T, Yamamoto H, Kubo K.: Effects of a Selective Nitric Oxide Synthase Inhibitor on Endotoxin-Induced Alteration in Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction in Sheep. *J Cardiovasc Pharmacol* 42: 521-526, 2003.