

28. 藤本圭作：COPDをめぐる臨床エビデンスーβ2刺激薬の定期吸入はCOPD患者の予後を改善するか。特集；COPD（慢性閉塞性肺疾患）の治療 EBMジャーナル 4（4）：426-430, 2003.
29. 藤本圭作、COPD安定期および症状増悪期の気道炎症。呼吸 22：1218-1232, 2003.
30. 藤本圭作：ステロイドが有効なCOPD患者（steroid-responder）の検出に喀痰を用いた気道炎症の評価が有用である。編集：福地義之助：呼吸器診療二頁の秘訣。Pp. 162-163, 金原出版株式会社、東京、2003.
31. 花岡正幸，久保恵嗣：呼吸器疾患関連遺伝子異常 肺循環に関する遺伝子異常。分子呼吸器病 7：55-58, 2003.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 藤本圭作：トピックス、睡眠時無呼吸症候群と居眠り運転事故。信州医誌 52：49-50, 2004.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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診療ガイドランス。pp: 201-202, 2004.
43. 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
44. 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。
- 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）
分担総合研究報告書

慢性閉塞性肺疾患（COPD）の気道病態生理に関する研究

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

研究要旨：COPD の気道病態の評価法はさまざまである。我々は、近年開発された bronchoscopic microsampling (BMS) 法、気管支肺胞洗浄を用い、中枢と末梢気道、肺胞領域それぞれの部位から被覆液を採取し、炎症に差異があるか否かを検討した。また、手術肺検体から、laser capture microdissection (LCM) 法を用いて、末梢気管支上皮を選択的に採取し、末梢気管支上皮における炎症性サイトカイン、酸化ストレス関連因子の相対的発現量が喫煙歴、COPD の病態とどのように関係しているかを検討した。

A. 研究目的

1. 近年開発された bronchoscopic microsampling (BMS) 法を用いて、COPD 患者の中枢、末梢気道の被覆液を採取し気道炎症の評価を行う。
2. 各種マトリックスメタロプロテアーゼを誘導する膜型糖蛋白である extracellular matrix metalloproteinase inducer (EMMPRIN)/basigin の慢性喫煙、COPD の病態との関係を検討する。
3. Laser capture microdissection (LCM) 法を用いてヒト肺組織から細気管支上皮細胞を採取し、抽出した RNA を用いて炎症性サイトカイン、酸化ストレスと解毒機構に関する遺伝子発現と COPD の phenotype の関係を明らかにする。
4. 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を明らかにする。

B. 研究方法

1. BMS 法にて、気管分岐部、亜区域

気管支からそれぞれ被覆液を回収し生理食塩水中に抽出し、上清中の好中球エラスターゼ濃度、Interleukin-8 (IL-8) 濃度を ELISA にて定量する。さらに、好中球 chemotaxis assay、gelatin zymography を施行する。

2. 慢性喫煙者肺、肺気腫肺における EMMPRIN/basigin の発現を免疫染色法にてその局在を検討し、ELISA 法を開発することにより気管支肺胞洗浄液中での定量的解析を行い、喫煙による肺障害における EMMPRIN/basigin の役割と MMPs との関係について検討する。
3. 肺癌にて肺葉切除術を受けた患者を対象に、非癌部肺組織の凍結標本から LCM 法を用いて末梢気道上皮細胞を選択的に採取する。採取した細胞から total RNA を抽出し、遺伝子発現をマクロアレイを用いて検討する。また標的遺伝子に関しては定量的 RT-PCR を用いて比較する。
4. BAL 液中 VEGF 蛋白量は ELISA を用いて定量し、肺胞マクロファ-

ジ VEGF および flt-1 の発現を定量的 RT-PCR 法を用い定量し、VEGF-A の isoform における発現量を検討する。また肺胞マクロファージを 1×10^6 個/mL に調整し、無刺激にて 24 時間培養した後、培養上清中の VEGF および flt-1 蛋白量を測定する。

(倫理面への配慮)

北海道大学「医の倫理委員会」において、マイクロサンプリングを用いる臨床研究の遂行については、「マイクロサンプリングプローブを用いた気道粘液採取による病態解析および薬剤の気道粘液中への移行の検討」として平成 14 年 3 月付けで承認されている。BAL 液中の EMMPRIN/ basigin の検討、肺胞マクロファージにおける VEGF 発現の検討については、「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」として平成 14 年 7 月付けで承認されている。

C. 研究結果

1. 安定期 COPD 患者 15 名(うち喫煙者 3 名)、健常非喫煙者 6 名、喫煙者 8 名を対象とした。BMS 法で採取した気道被覆液中の好中球エラスターゼ、IL-8 は COPD 群では他の 2 群に比べ有意に高値だった。また、好中球 chemotaxis 活性が亢進し、zymography 上 MMP-9、好中球 lipocalin/MMP-9 複合体の多寡が示された。
2. 喫煙者肺、肺気腫病変においては、EMMPRIN/ basigin は集積した肺

胞マクロファージ、細気管支上皮、気管枝腺に強発現が認められた。中高年喫煙者ボランティアを対象に、軽度の肺気腫患者と喫煙歴がある同年齢対象者、および喫煙歴がない 81 名の BAL 液を用いた。BAL 液中の EMMPRIN 濃度は、現在喫煙中の者では肺気腫病変の有無に関わらず高値を示した。肺胞マクロファージにおける EMMPRIN/ basigin の mRNA は喫煙の有無では差がなかった。

3. 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低下がみられた。気腫病変のある中高年喫煙者では VEGF mRNA レベルと %DL_{CO} との間に正の相関を認めた。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。
4. LCM 法は、末梢気道上皮やマクロファージに局在する遺伝子を定量することを可能にする。非喫煙者に比べ閉塞性障害あるいは CT 上気腫性病変を有する患者では、末梢気道上皮細胞における IL-8, MIP-1 α , MCP-1 の発現が有意に高かった。一方、catalase、HSP70 family chaperons の発現が 2 倍以上低下していた。

D. 考察

1. BMS 法は目的の部位の気道 ELF を選択的に採取できるという利点を生かし、今後、COPD における気道の病態生理の解明、治療効果判定等、本法の広範な応用が期待さ

れる。

2. 気道上皮の修復、再生における EMMPRIN/ basigin の役割に注目し、EMMPRIN/ basigin のノックアウトマウスを用いてその役割を検討していく。
3. 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。
4. 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。

E. 結論

低侵襲性の BMS 法を用いることにより、安定期 COPD 患者においては、気道各部位で好中球活性化に差異があることを明らかにした。また、気管支肺胞洗浄を用い、新たに注目した EMMPRIN/basigin の定量、肺胞マクロファージの VEGF の発現と COPD の病態との関係を明らかにした。また、LCM 法を導入し、末梢気道上皮における炎症性サイトカイン、酸化ストレス関連遺伝子発現について初めて定量的評価が可能になり、COPD の病態に関与している可能性を示唆した。

F. 研究発表

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).

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.

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, Tanino M, Nagai K, Nasuhara Y, Nishimura M, Robert M. Senior. : Extracellular matrix metalloproteinase inducer is increased in smokers' bronchoalveolar lavage fluid. *Am J Respir Crit Care Med* 168:222-227, 2003.

Betsuyaku T, Kadomatsu K, Griffin GL, Muramatsu T, Senior RM. Increased basigin in bleomycin-induced lung injury. *Am J Respir Cell Mol Biol* 28: 600-606, 2003.

Tanino M, Betsuyaku T, Takeyabu T, Tanino Y, Yamaguchi E, Miyamoto K, and Nishimura M. : Increased levels of interleukin-8 in BAL fluid from smokers susceptible to pulmonary emphysema. *Thorax* 57: 405-411, 2002.

Betsuyaku T, Takeyabu K, Tanino M, and Nishimura M. : Role of secretory leukocyte protease inhibitor in the

development of subclinical emphysema. *Eur Respir J* 19: 1051-1057, 2002.

Tanino Y, Makita H, Miyamoto K, Betsuyaku T, Ohtsuka Y, Nishihira J, and Nishimura M. Role of macrophage migration inhibitory factor in bleomycin-induced lung injury and fibrosis in mice. *Am J Physiol: Lung Cell Mol Physiol*, 283: L156-162, 2002.

学会発表

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- α -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.

Betsuyaku T, Nagai K, Kuroki Y, Itoh Y, Nasuhara Y, Nishimura M.: Diverse Effects of smoking on lung epithelium by age and its relationship with pulmonary emphysema. American Thoracic Society 2003 International Conference, Seattle, 2003.

Takamura K, Nasuhara Y, Kobayashi M, Betsuyaku T, Tanino Y, Kinoshita I, Yamaguchi E, Nishimura M.: Mechanisms by which retinoids inhibit interleukin-4 induced eotaxin expression in human bronchial epithelial cell line. American Thoracic Society 2003 International Conference, Seattle, 2003.

Nagai K, Betsuyaku T, Fuke S, Kobayashi M, Tanino M, Tanino Y, Nasuhara Y, Ishizaka A, Nishimura M.: Assessment of neutrophil-associated airway inflammation in advanced COPD patients using a newly-developed microsampling method. American Thoracic Society 2003 International Conference, Seattle, 2003.

Fuke S, Betsuyaku T, Suzuki Y, Nasuhara Y, Morikawa T, Katoh H, Nishimura M.: Successful Quantification of Interleukin-8 (IL-8) mRNA in

Human Bronchiolar Epithelium by 5' Exonuclease-Based Fluorogenic PCR Combined with Laser Capture Microdissection (LCM). American Thoracic Society 2003 International Conference, Seattle, 2003.

Betsuyaku T, Tanino M, Nagai K, Nishimura M and Senior RM.: Basigin is increased in smokers' bronchoalveolar lavage fluid. American Thoracic Society 2002 International Conference, Atlanta, 2002.

Tanino Y, Betsuyaku T, Suzuki Y, Nasuhara Y and Nishimura M.: Quantitative gene expression analysis of terminal bronchiolar epithelium using laser capture microdissection after lipopolysaccharide instillation. American Thoracic Society 2002 International Conference, Atlanta, 2002.

Nagai K, Betsuyaku T, Tanino Y, Nasuhara Y and Nishimura M.: Effect of aging and long-term smoking on antioxidant defence system of glutathione in the lungs. American Thoracic Society 2002 International Conference, Atlanta, 2002.

第 43 回日本呼吸器学会総会特別講演 4 「肺気腫の成因—過去・現在・未来—」

西村正治、平成 15 年 3 月、福岡

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 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—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—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

G. 知的財産権の取得状況

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）
分担総合研究報告

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臨床的検討

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

【肺高血圧症】

1) 慢性肺血栓塞栓症の血栓分布のパターンを明らかにし、手術適応を明確にすることを目的とした。自験115例（うち手術例55例）の肺動脈造影および造影らせんCT所見（1997年以後78例）の血栓の分布を解析し、中枢側血栓の評価としてBerjinらのcentral disease score (CD-score) およびわれわれの開発した各葉ごと（亜区域0～主肺動脈3）のスコアを平均するcentral score (C-score) を用いて、手術成績との関連について検討した。右側では主肺および葉動脈血栓例が68%であったのに比して、左側では32%と低かった。自験手術例のCD-scoreは平均1.6とUCSDの2.5に比して低く、より末梢血栓例が多かった。CD-scoreおよびC-scoreが高い程、術後肺血管抵抗が低かった。これらの結果より、両スコアは、本邦症例の特徴の解析と血栓部位による手術適応指針の作成に有用と考えられた。

2) 本邦慢性肺血栓塞栓症手術例の血栓分布のパターンを明らかにし、手術適応を明確にすることを目的として、本邦手術例（正中切開法）65例について、肺動脈造影をもとに血栓の分布を解析し、中枢側血栓の評価としてBerjinらのcentral disease score および昨年本研究班で報告したcentral score を用いて、手術成績との関連について検討した。本邦例のcentral disease scoreは平均1.8とUCSDの2.5に比して低く、より末梢血栓例が多かった。手術関連死亡（12例18.5%）は肺血管抵抗高値と関連したが、central disease scoreが0-1、central score<1.8の末梢型の症例では、死亡例が多かった。

3) アンギオテンシン変換酵素（ACE）遺伝子のinsertion/deletion (I/D) 多型と慢性肺血栓塞栓症（肺高血圧型）（CTEPH）患者の病態、予後との相関を明らかにすることを目的とした。自験CTEPH90名および健康成人97名について、両群間でACE I/D多型におけるgenotypeの頻度を比較した。CTEPH群では、臨床所見、肺循環動態、予後についてgenotypeにより比較検討した。CTEPH群と対照群でgenotypeの頻度に差は見られなかった。CTEPH群内科治療例では、DD genotypeは予後不良な傾向を示し、特に、中枢血栓例で顕著であった。CTEPHの予後因子として、ACEのI/D多型が関与することが示唆された。

4) 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。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。

5) 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。

【COPD】

6) 日本における COPD 患者は圧倒的に肺気腫優位型であると認識されている。しかし、慢性気管支炎の臨床症状を呈さず、胸部 CT 上低吸収領域（Low Attenuation Area : LAA）を呈さない閉塞性細気管支炎型の COPD も存在することは確かである。そこで、COPD の一つの臨床的 phenotype である閉塞性細気管支炎に関して、その臨床的特徴を、2000 年度に施行した呼吸不全調査研究班・疫学調査研究班の共同研究の結果より考察した。閉塞性細気管支炎型においては、肺気腫型との比較において、以下の特徴が認められた。1) 閉塞性細気管支炎型は女性症例の割合が高く、非喫煙率が高く、喫煙指数は低値であった。2) 喘息病態（好酸球数高値、血清 IgE 高値、高い気道閉塞改善率）の合併頻度が高値であった。3) 呼吸機能では、FEV_{1.0%}、%DLco が高値であり、肺気腫型よりも気道病変・肺実質病変共に機能的には軽症であることが示唆された。

7) COPD の Phenotype は肺気腫型と閉塞性細気管支炎型に大別される。TNF- α の COPD 病態への関与は、アポトーシスによる気腫性病変の形成のみならず、炎症を介して閉塞性細気管支炎病変の形成にも関与しうるかもしれない。また、女性 COPD 例は数的には少ないが、今後増加の可能性が考えられる。そこで、COPD の女性例に特に注目をして、性差、喫煙、発症年齢（若年発症 vs 非若年発症）、肺気腫型 vs 閉塞性細気管支炎型の点から臨床的検討を加え、さらにそれらと TNF- α の遺伝子多型の関係を検討した。女性 COPD は、非喫煙例が 3 割以上であった。非若年発症例では、男女共に肺気腫型が多く認められた。若年発症の女性例では、閉塞性細気管支炎型が多く認められた。喫煙歴を有している症例の中にも、閉塞性細気管支炎型を呈する症例を認めた。喫煙歴のない症例でも、TNF- α 遺伝子多型が発症に関与している可能性が示唆された。

8) COPD の発症要因の一部として、遺伝的な喫煙感受性の亢進の基盤の上に、異常な炎症機転が作用するという可能性がある。また、肺胞構造の破壊、修復機

転の障害に関して、アポトーシスが関与している可能性がある。炎症論から考慮した時の COOD 発症機序の一つとして、TNF- α の産生亢進が挙げられる。また、肺胞構造の維持に必要な VEGF の産生低下は、アポトーシス論から考慮した時の COPD 発症機序の一つとして挙げられる。そこで、喫煙歴のある COPD (FEV₁/FVC < 70%) 症例を対象として、TNF- α 遺伝子プロモーター領域-308 の遺伝子多型と VEGF 遺伝子 3' -非翻訳領域 936 の遺伝子多型を検討した。COPD 症例およそ 100 例 (平均年齢 64 歳、喫煙歴 53 pack-years、%FEV₁ 49%、FEV₁/FVC 49%) を対象として、TNF- α 遺伝子多型と VEGF 遺伝子多型を検討した。TNF- α の産生能が高いことが示唆されている TNF-2 遺伝子は、27.4% (29/106) の症例に認められた。VEGF 受容体のシグナル伝達は肺胞構造の維持に必要である。VEGF 遺伝子 936 における C から T への変異 (VEGF 936*2) は、血漿 VEGF の低値を伴うことが示唆されており、VEGF 936*2 遺伝子は、38.9% (44/113) の症例に認められた。これら遺伝子多型の合併は、8.5% (9/106) に認められた。合併例の中で、胸部 CT にて LAA の程度を検索しえた症例では、若年発症で LAA の程度が強く、閉塞性換気障害の程度も強い症例であった。COPD 症例における SNP の重なりは、COPD の早期発症、重症化に関与している可能性が示唆された。

9) 日本における COPD の特徴の一つは、やせである。全身性疾患である COPD において、呼吸器悪液質と呼ばれるこの体重減少は予後決定要因の一つである。この体重減少には、何らかのサイトカインが関与している可能性があるが、必ずしも明らかにはされていない。やせと逆の肥満者では、Leptin 耐性という機序が作用していることが示唆されている。そこで、COPD において、Leptin 受容体遺伝子の異常が、やせに関与しているのかどうかを検討した。COPD 症例 (FEV₁/FVC < 70%) 98 例 (平均年齢 65 歳、FEV₁/FVC 47%、BMI 20.2 kg/m²) を対象として、Leptin 受容体遺伝子の Gln 223 Arg 多型を検討した。BMI および体重は COPD 症例において control 群と比較して、有意に低値であった。Leptin 受容体遺伝子の Gln 223 Arg 多型は、COPD と control 群において有意差を認めなかった (COPD 群 : 0.85/0.15、Control 群 : 0.79/0.21)。COPD 症例における体重減少に関して、Leptin 受容体遺伝子の Gln 223 Arg 多型は、日本人においては関与していないことが示された (odds ratio = 1.55、95% CI = 0.93 ~ 2.59)

10) 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。

11) 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。

【睡眠時無呼吸症候群】

12) 睡眠時無呼吸低換気症候群でないにもかかわらず、日中の傾眠、集中力の低下による作業効率の低下、倦怠感などを訴える睡眠呼吸障害の患者さんに対してどのような対処をするべきかに関する統一見解はない。そこで、日中 ESS \geq 10 の眠気があり、睡眠時 AHI \leq 5 の上気道抵抗症候群と考えられた症例の病態生理学的特徴、治療方法に関して検討した。最近の 4 年間 (1999~2002 年) に PSG 検査を受けた 336 症例の中で、上気道抵抗症候群と考えられた 46 症例を対象とした。1) 上気道抵抗症候群の症例数は SAHS の症例数の約 5 分の 1 であった。2) ESS で評価した眠気の指標と Arousal index の相関は認められなかった。3) BMI \geq 25 の肥満例は約半数にしか過ぎなかった。4) 内臓脂肪の蓄積は高炭酸ガス血症の説明にはならなかった。5) CPAP 治療が 80% の症例に有効であったが、CPAP で治療できない症例も認めた。

13) 睡眠呼吸障害にて過度の眠気を呈する場合は、交通事故発生の一因となりうる。閉塞型睡眠時無呼吸低換気症候群 (OSAHS) の中で、どのような集団が交通事故発生の危険率が高いかが明らかになれば、治療・管理の効率化が図れると考えられる。年齢、BMI、睡眠検査結果、ESS、動脈血液ガス分析値と交通事故発生率の関係を検討した。PSG にて診断し、運転免許を保持している 346 例の OSAHS、男性 327 例、女性 19 例、平均年齢 : 49 歳、AHI : 37.2、BMI : 29.6 の症例を対象とした。交通事故経験者は 52 例 (15%) であった。AHI の増加に伴い、傾眠の指標の一つである ESS の増加がみられたが、AHI の増加は交通事故の発生率増加とは相関しなかった。年齢では、30 歳代の症例が最も AHI が高く、40・50 歳代と比較して交通事故の発生率が高かった。しかし、年齢別の AHI の値と ESS の値とに明らかな相関はなかった。また、ESS 21~24 の症例、高炭酸ガス血症を呈する症例では、交通事故の発生率が高値であった。OSAHS における交通事故発生に関与する危険因子を、ESS・AHI 等の客観的指標から推測するのは困難であったが、ESS の異常高値、年齢で 30 歳代、高炭酸ガス血症は危険因子になりうることが示唆された。

14) 加齢は、睡眠中枢の老化・上気道支持筋力の低下などにより、睡眠呼吸障害の増悪原因になる。一方、肥満は機能的 (液性因子等) にも器質的 (上気道開存性低下) にも睡眠呼吸障害に影響しうる。そこで、肥満が加齢により睡眠呼吸障害にどのような影響を与えるのかを検討した。PSG にて AHI \geq 5 の定義を満たす睡眠時無呼吸低換気症候群 (SHAS) 309 症例を、年齢 (老年者 \geq 65 歳、生産年齢者 $<$ 65 歳) と性別 (男女) により 4 群に分類した。加齢の影響を、1. 加齢と BMI、2. 加齢と AHI、3. 加齢による BMI と体内脂肪分布、4. 加齢によ

る BMI の睡眠呼吸障害に与える影響の観点から検討した。受診した患者は 50 歳代をピークに加齢に伴い減少した。BMI > 30 の肥満症例は、生産年齢者に多く認め、AHI > 50 の重症例も生産年齢者に多く認めた。BMI と体内脂肪分布の相関は、内臓脂肪よりも皮下脂肪との間で、年齢に関係なく強く認めた。一方、老年男性では生産年齢男性と比較して、同じ BMI に対して内臓脂肪の蓄積を認めた。SAHS 老年者では、BMI により評価した肥満の程度は軽度であり、AHI で評価した睡眠呼吸障害の程度も軽度であった。SAHS 老年者における内臓脂肪蓄積は、睡眠呼吸障害の程度とは別に、心血管系イベントとも関係しうる可能性があり、老年者では、AHI のみでの重症度判定では評価しえない部分があることが示唆された。

15) 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。脂肪組織由来のレプチン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、レプチンは OSAHS の一部に見られる低換気の病態に関与しうるのかどうかを検討した。血中のレプチンは、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、血中のレプチンは、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、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。

16) 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レプチン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レプチン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 SpO₂ 値、睡眠中の最低 SpO₂ 値は、血中レプチン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。

A. 研究目的

【肺高血圧症】

1) 慢性肺血栓塞栓症 (肺高血圧型) (CTEPH) における血栓分布のパターンを明らかにし、その特徴や手術成績との関連について検討した。

2) 本邦慢性肺血栓塞栓症手術例の血栓分布のパターンを明らかにし、手術適応を明確にすることを目的とした。

3) アンギオテンシン変換酵素 (ACE)

遺伝子の insertion / deletion (I/D) 多型と慢性肺血栓塞栓症 (肺高血圧型) (CTEPH) 患者の病態、予後との相関を明らかにすることを目的とした。

4) 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。

5) 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。

【COPD】

6) COPD の臨床的 phenotype に関して、全国疫学調査結果より解析をした。

7) COPD の女性例に特に注目をして、性差、喫煙、発症年齢（若年発症 vs 非若年発症）、肺気腫型 vs 閉塞性細気管支炎型の点から臨床的検討を加え、さらにそれらと TNF- α の遺伝子多型の関係を検討した。

8) 喫煙歴のある COPD 症例を対象として、TNF- α 遺伝子プロモーター領域 -308 の遺伝子多型と VEGF 遺伝子 3' -非翻訳領域 936 の遺伝子多型を検討した。

9) 全身性疾患である COPD において、体重減少と Leptin 受容体遺伝子の異常に関して検討した。

10) 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。

11) COPD における肺血管病変を、NO と VEGF の点から検討した。

【睡眠時無呼吸症候群】

12) 上気道抵抗症候群と考えられた症例に対する治療に関して検討した。

13) 閉塞型睡眠時無呼吸低換気症候群 (OSAHS) の中で、どのような集団が交通事故発生の危険率が高いかを検討した。

14) 加齢は、睡眠中枢の老化・上気道支持筋力の低下などにより、睡眠呼吸障害の増悪原因になる。一方、肥満は機能的（液性因子等）にも器質的（上気道閉塞性低下）にも睡眠呼吸障害に影響しうる。そこで、肥満が加齢によ

り睡眠呼吸障害にどのような影響を与えるのかを検討した。

15) 閉塞型睡眠時無呼吸低呼吸症候群において、脂肪蓄積、レプチンと高炭酸ガス血症の関係を検討した。

16) 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レプチンの関係を検討した。

B. 研究方法

【肺高血圧症】

1) 対象は、手術例 56 例を含む自験 CTEPH 115 例で、発症から診断までの期間は、 32.8 ± 32.5 ヶ月であった。平均肺動脈圧 (mean Ppa) は、 44.2 ± 10.9 mmHg、心係数 (CI) 2.53 ± 0.60 l/min/m²、肺血管抵抗 (PVR) 834 ± 386 dyn \cdot sec \cdot cm⁻⁵ と著明な肺高血圧症を認め、PaO₂ 59.2 ± 10.5 torr、PaCO₂ 35.1 ± 4.3 torr と低炭酸ガスを伴う低酸素血症を呈した。全例に肺動脈造影を施行し、1997 年以後の 78 例については、造影らせん CT も施行した。左右の血栓の近位端の分布を亜区域、区域、葉、主肺動脈レベルに分類し解析した。さらに中枢側血栓の評価として、Bergin らの central disease score（左右肺動脈を上葉分岐前の主肺動脈の部位と分岐後の下行枝が下葉区域枝に分岐するまでの部位の計 4 部位にわけて 0~4 までスコア化する）、および我々の開発した central score（各葉ごとに、亜区域動脈 0、区域動脈 1、葉動脈 2、主肺動脈 3 として、5 葉の合計を平均して算出）を用いた。血栓部位ならびに両スコアと臨床像、手術成績や術後の肺血管抵抗との関連について検討した。手術適応は、従来われわれが報告しているように、University of California at San

Diego の適応に準じ、1) mean Ppa 30mmHg 以上または PVR 300 dyn · sec · cm⁻⁵ 以上、2) 原則として H-J III 度以上、3) 血栓の中核側が区域枝またはより近位にあり、外科的にアプローチ可能であること、4) 他の重要臓器に合併症がないこと、5) 本人および家族の強い希望、の 5 つの基準をもって適応とした。手術術式は、16 例は外側開胸法にて、40 例は正中切開法で、超低体温間歇的循環停止下に、両側の PTE を施行した。

2) 本邦手術例 (正中切開法) 65 例について、肺動脈造影をもとに血栓の分布を解析し、中核側血栓の評価として Berjin らの central disease score および central score を用いて、手術成績との関連について検討した。

3) 自験 CTEPH90 名および健康成人 97 名について、両群間で ACE I/D 多型における genotype の頻度を比較した。CTEPH 群では、臨床所見、肺循環動態、予後について genotype により比較検討した。

4) 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。

5) 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 アレルの有無により、臨床像を比較検討した。

【COPD】

6) 2000 年度の全国疫学二次調査にて集計し得た症例の中で、一秒率が 70% 以下であることが確かめられた症例は 3,186 例であった。内訳は、慢性肺気腫 2,699 例、慢性気管支炎 237 例、混合型 250 例であった。本報告では、慢性肺気腫と判断された症例の中で、胸部 CT による LAA の分布に関して報告のあった 2,081 例を対象例とした。さらにこの中で、明らかな LAA を認めなかった 114 症例を閉塞性細気管支炎型の COPD とした。また、閉塞性細気管支炎型と対比する目的で、全肺野に LAA を認めた 1,294 症例を肺気腫型とした。この 2 群において、性別、年齢、喫煙歴、呼吸機能、動脈血液ガス分析値、喘息の合併、好酸球数、血清 IgE 値等を比較することにより、閉塞性細気管支炎型の臨床的特徴を探った。

7) 女性 COPD 症例を集めるために、女性 1 : 男性 2 を目標に症例の集積を施行した。その結果、139 例の症例が集積され、男性 94 例、女性 45 例であった。平均年齢は 68.5 ± 0.9 歳であった。50 歳以前の若年発症例が 34 例 (男性 16 例、女性 18 例)、非若年発症例が 105 例 (男性 78 例、女性 27 例) であった。遺伝子解析は PCR-RFLP 法により 91 例 (男性 52 例、女性 39 例) に関して施行した。気腫性変化による肺胞構築の破壊は、肺野における低吸収領域として同定した。5 段階評価を用い、気腫性気腫性変化を示す肺野領域の割合を評価した。肺気腫のスコアは、3 スライスで左右合わせて 6 領域の合計を算出し、それをスコアとして分類した。そして、この等級 (0-24) の合計を visual score とし、この値から COPD 患者を肺気腫型 (PE 型) (visual score >6) と閉塞性細気

管支炎型 (OB 型) (visual score ≤ 6) の群に分けた。

8) COPD 症例 (FEV₁/FVC $< 70\%$) およそ 100 例 (平均年齢 64 歳、喫煙歴 53 pack-years、%FEV₁ 49%、FEV₁/FVC 49%) を対象として、TNF- α 遺伝子多型と VEGF 遺伝子多型を検討した。

9) COPD 症例 (FEV₁/FVC $< 70\%$) 98 例 (平均年齢 65 歳、FEV₁/FVC 47%、BMI 20.2 kg/m²) を対象として、Leptin 受容体遺伝子の Gln 223 Arg 多型を検討した。

10) 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- α 、IL-1 β 、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、f1k-1 陽性マクロファージ数を検討した。

11) 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 PaO₂、LAA score の関係を検討した。

【睡眠時無呼吸症候群】

12) 最近の 4 年間 (1999~2002 年) に PSG 検査を受けた 336 症例の中で、上気道抵抗症候群と考えられた 46 症例を対象とした。今回の患者選択基準は、PSG 検査にて AHI ≤ 5 、Arousal index ≥ 5 、Sleep Mean SpO₂ $\geq 90\%$ であり、日中の過度の眠気 (Epworth Sleepiness Score ≥ 10 点) を訴える症例を上気道抵抗症候群とした。これらの症例の病態生理学的特徴を把握

するために、性別、年齢、BMI、AHI、Arousal index、動脈血液ガス分析、睡眠中の低酸素血症の程度、ESS、内臓脂肪 (Visceral Fat) に関して検討を行った。内臓脂肪は、臍の断面で腹部 CT を撮影して評価した。

13) PSG にて診断し、運転免許を保持している 346 例の OSAHS、男性 327 例、女性 19 例、平均年齢:49 歳、AHI:37.2、BMI:29.6 の症例を対象とした。交通事故経験者は 52 例 (15%) であった。

14) PSG にて AHI ≥ 5 の定義を満たす睡眠時無呼吸低換気症候群 (SHAS) 309 症例を、年齢 (老年者 ≥ 65 歳、生産年齢者 < 65 歳) と性別 (男女) により 4 群に分類した。加齢の影響を、1. 加齢と BMI、2. 加齢と AHI、3. 加齢による BMI と体内脂肪分布、4. 加齢による BMI の睡眠呼吸障害に与える影響の観点から検討した。

15) 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、血中のレプチンを測定した。

16) 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、血中のレプチンを測定した。BMI をそろえるために、BMI ≤ 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しないことを明言した。

C. 研究結果

【肺高血圧症】

1) 自験例の Central disease score は、score 4 - 3 例、score 3 - 15 例、score 2 - 27 例、score 1 - 34 例、score 0 - 36 例で、平均 1.26 ± 1.11 であった。近位端の血栓部位でみると、主肺動脈 35 例、葉動脈 43 例、区域動脈 36 例、亜区域動脈 1 例で、central score は、 1.48 ± 0.75 であった。また、左右別の比較においては、右側では主肺および葉動脈血栓例が 68% であったのに比して、左側では 32% と低かった。Central disease score 3-4 の例では深部静脈血栓症の頻度が 50% と 2 以下の症例の 27.8% に比して、高い傾向を示した。また、反復型の頻度が 66.7% と 2 以下の症例の 36.1% に比して有意に高かった。DVT の頻度を血栓部位でみると、主肺動脈例では 45.7% と高く、葉動脈例では 20.9% と低く、区域・亜区域動脈例は 29.7% であった。

自験手術例の血栓部位による分布では、Central disease score は平均 1.55 と UCSD の 2.43 に比して低く、より末梢血栓例が多かった。主肺動脈例が 23 例、葉動脈例が 22 例と多かったが、血栓が区域動脈に限局する症例においても、11 例に手術が施行された。

手術関連死例が、10 例 (17.9%) に認められたが、手術前後の肺血行動態を測定し得た 41 例においては、術前後で、mean Ppa が 45 ± 7 から 25 ± 9 mmHg、PVR が 788 ± 252 から 316 ± 185 dyn \cdot sec \cdot cm⁻⁵ と著明な改善が認められた。肺血管抵抗改善率は、 $54.2 \pm 23.2\%$ であった。術後の評価が終了していない 3 例を除く 53 例について、手術関連死例 (10 例)、生存例のうち著効例 (% Δ PVR が 30% 以上かつ PaO₂ が 10 Torr 以上改善) 37 例とそれ以外の非著効例 6 例に分けて、術前 PVR を縦軸に、Central score、Central disease score を横軸にとって関係を

みると、手術関連死例は術前 PVR が高い症例に多かったが、血栓部位に関する両スコアとの明らかな相関は認められなかった。しかしながら著効例は、Central score、Central disease score とともに 2 以上の症例に多かった。

Central score および Central disease score と術後 PVR との関係をみると、Central score や Central disease score が高い程、術後 PVR が低値であった。同様に両スコアと % Δ PVR との関係をみると、Central score や Central disease score が高い程、% Δ PVR が大きかった。

Central score と術前 PVR を用い、重回帰分析によって術後 PVR の予測を試みると、Central score、術前 PVR (ともに有意で、[術後 PVR] = 0.286 [術前 PVR] - 105.26 [Central score] + 294.44 (R=0.609、R²=0.371, p=0.0002) という予測式が得られた。同様に、Central disease score と術前 PVR を用いて予測を試みると、Central disease score、術前 PVR とともに有意で、[術後 PVR] = 0.296 [術前 PVR] - 69.4 [Central disease score] + 212.5 (R=0.609、R²=0.371, p=0.0002) という予測式が得られ、両スコアはほぼ同等に術後 PVR の予測に寄与した。

2) 本邦例の central disease score は平均 1.8 と UCSD の 2.5 に比して低く、より末梢血栓例が多かった。手術関連死亡 (12 例 18.5%) は肺血管抵抗高値と関連したが、central disease score が 0-1、central score < 1.8 の末梢型の症例では、死亡例が多かった。

3) CTEPH 群と対照群で genotype の頻度に差は見られなかった。CTEPH 群内科治療例では、DD genotype は予後不

良な傾向を示し、特に、中枢血栓例で顕著であった。

4) 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。

5) 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。

【COPD】

6) 肺気腫型の方が閉塞性細気管支炎型と比較して、10倍以上の患者数であった。それぞれの群での性差を比較すると、閉塞性細気管支炎型では女性が15%であり、肺気腫型の7%と比較して、女性優位であった。非喫煙歴は、閉塞性細気管支炎型は6%であり、肺気腫型(2%)と比較すると有意に高率であった。喫煙開始年齢には両群で差は認め

られなかったが、喫煙指数は肺気腫型が有意に高値であった。推定発症年齢に差は認められなかった。喘息の合併頻度は、閉塞性細気管支炎型で35%と有意に高値であった。喘息の合併頻度と関係していると考えられるが、好酸球数・IgE値は、閉塞性細気管支炎型の方が有意に高値であった。

呼吸機能の比較では、閉塞性細気管支炎型の方が機能低下の程度が小さかった。閉塞性細気管支炎型の方が%FVC・FEV_{1.0}%、%DLco・気道閉塞改善率は高値、RV/TLCは低値であった。FEV_{1.0}%、%DLcoの分布をみると、閉塞性細気管支炎型の方が、それぞれ40%以下、60%以下の低値例は少数であった。動脈血液ガス分析では、閉塞性細気管支炎型の方がPaO₂は高値、PaCO₂は低値であった。

7) 発症年齢分布は、男性では60歳代がピークであったが、女性では明らかなピークは認めなかった。発症年齢分布と喫煙歴の関係であるが、男性の若年者はすべて喫煙者であった。男性の非若年発症群では喫煙者は89%であった。女性は若年発症群では特に喫煙者は少なく、39%であった。

発症年齢とHRCTでのPE型・OB型の関係を検討した。若年発症群の女性ではOB型の方を多く認めた。非若年発症群では男女共にPE型を多く認めた。

喫煙歴の有無とHRCTでのPE型・OB型の関係を性別で検討した。喫煙歴ありでは、男女共にPE型が主であったが、OB型もその半数くらいには認めた。喫煙歴なしでは、男性はPE型が主であったが、女性ではOB型が主であった。喫煙指数は、男性の方が有意に高値を示していたが、平均値で若年発症の女性でも500くらい、非若年発症の女性でも1000くらいであった。

TNF-2 alleleの出現頻度を性別、喫煙歴の有無により検討した。男性ではcontrol群と比較して、有意にTNF-2 alleleの出現頻度は高値であった。TNF-2 alleleの出現した症例の病型を性別の観点から分類してさらに検討した。多型性の有無と病型の関係は必ずしも明らかとはいえなかった。

8) TNF- α の産生能が高いことが示唆されている TNF-2 遺伝子は、27.4% (29/106) の症例に認めた。VEGF 受容体のシグナル伝達は肺胞構造の維持に必要である。VEGF 遺伝子 936 における C から T への変異 (VEGF 936*2) は、血漿 VEGF の低値を伴うことが示唆されており、VEGF 936*2 遺伝子は、38.9% (44/113) の症例に認めた。これら遺伝子多型の合併は、8.5% (9/106) に認めた。合併例の中で、胸部 CT にて LAA の程度を検索しえた症例では、若年発症で LAA の程度が強く、閉塞性換気障害の程度も強い症例であった。

9) BMI および体重は COPD 症例において control 群と比較して、有意に低値であった。Leptin 受容体遺伝子の Gln 223 Arg 多型は、COPD と control 群において有意差を認めなかった (COPD 群:0.85/0.15、Control 群:0.79/0.21)。

10) 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。

11) 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 PaO₂ 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。

【睡眠時無呼吸症候群】

12) ESS で評価した眠気スコアと Arousal ないしは AHI との関係は認められなかった。BMI \geq 25 の肥満症例は 46 例中 22 例であり、BMI \geq 30 の肥満症例は 8 例であった。PaCO₂ 値と内臓脂肪の指標である、V/S 比および Visceral Fat (内臓脂肪) の面積との関係を検討したが、高炭酸ガス血症を呈する症例が内臓脂肪蓄積症例とはいえなかった。男性例、女性例ともに、PaCO₂ 値と PaO₂ 値との間には逆相関関係を認めた。PaO₂ 値と睡眠時の Lowest SpO₂ 値との間、また睡眠時の Average SpO₂ 値と睡眠時の Lowest SpO₂ 値との間には、女性例でのみ正の相関関係を認めた。

全症例に対して、CPAP 治療を試みて、耳鼻科的治療適応を検討した。実際の治療は、CPAP 有効が 80%、耳鼻科治療有効が 9%、難治例と考えられた症例が 11%であった。

13) AHI の増加に伴い、傾眠の指標の一つである ESS の増加がみられたが、AHI の増加は交通事故の発生率増加とは相関しなかった。年齢では、30 歳代の症例が最も AHI が高く、40・50 歳代と比較して交通事故の発生率が高かった。しかし、年齢別の AHI の値と ESS

の値とに明らかな相関はなかった。また、ESS 21~24 の症例、高炭酸ガス血症を呈する症例では、交通事故の発生率が高値であった。

14) 受診した患者は 50 歳代をピークに加齢に伴い減少した。BMI > 30 の肥満症例は、生産年齢者に多く認め、AHI > 50 の重症例も生産年齢者に多く認めた。BMI と体内脂肪分布の相関は、内臓脂肪よりも皮下脂肪との間で、年齢に関係なく強く認めた。一方、老年男性では生産年齢男性と比較して、同じ BMI に対して内臓脂肪の蓄積を認めた。

15) レプチンは、BMI、VFA、SFA と相関が見られたが、PaO₂、睡眠中の平均 SpO₂ との相関はなかった。BMI、%VC、FEV_{1.0}%、AHI、睡眠中の平均 SpO₂、VFA、SFA は両群間において有意差は見られなかった。血中のレプチンは、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、血中のレプチンは、唯一、高炭酸ガス血症の存在の予測因子であった。

16) レプチンは、BMI、VFA、SFA、AHI、睡眠中の平均 SpO₂ 値、睡眠中の最低 SpO₂ 値と相関が見られた。重回帰分析の結果、睡眠中の平均 SpO₂ 値、睡眠中の最低 SpO₂ 値は、血中レプチン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. 考案および E. 結論

【肺高血圧症】

1) 手術関連死例は、術前 PVR 高値と相関し、血栓部位との相関は認められなかったが、術後の PVR は、Central score や Central disease score が高い中枢血栓例ほど低かった。術前 PVR

に Central score や Central disease score を加えることは、十分とはいえないものの、術後 PVR の予測に有用であった。両スコアは、本邦症例の特徴の解析と血栓部位による手術適応指針の作成に有用と考えられた。

2) 本邦手術例の血栓部位の特徴が明らかとなったが、更なる症例を集積して、手術適応指針を作成したい。

3) CTEPH の予後因子として、ACE の I/D 多型が関与することが示唆された。

4) 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。

5) 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。

【COPD】

6) COPD における閉塞性細気管支炎型の臨床的特徴を、肺気腫型との対比において明らかにすることを試みた。肺気腫型との比較において、以下の特徴が認められた。1. 閉塞性細気管支炎型は女性症例の割合が高く、非喫煙率が高く、喫煙指数は低値であった。2. 喘息病態（好酸球数高値、血清 IgE 高値、高い気道閉塞改善率）の合併頻度が高値であった。3. 呼吸機能では、FEV_{1.0}%、%DLco が高値であり、肺気腫型よりも気道病変・肺実質病変共に機能的には軽症であることが示唆され

た。

7) COPD の女性例に特に注目をして、性差、喫煙、発症年齢（若年発症 vs 非若年発症）、肺気腫型 vs 閉塞性細気管支炎型の点から臨床的検討を加え、さらにそれらと TNF- α の遺伝子多型の関係を検討した。女性では、非喫煙例が 3 割以上であった。非若年発症例では、男女共に肺気腫型が多く認められた。若年発症の女性例では、閉塞性細気管支炎型が多く認められた。喫煙歴を有している症例の中にも、閉塞性細気管支炎型を呈する症例を認めた。喫煙歴のない症例でも、TNF- α 遺伝子多型が発症に関与している可能性が示唆された。

8) COPD 症例における SNP の重なりは、COPD の早期発症、重症化に関与している可能性が示唆された。

9) COPD 症例における体重減少に関して、Leptin 受容体遺伝子の Gln 223 Arg 多型は、日本人においては関与していないことが示された (odds ratio = 1.55、95% CI = 0.93 ~ 2.59)

10) 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。

11) 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。

【睡眠時無呼吸症候群】

12) 睡眠呼吸障害関連疾患として、AHI \leq 5 の上気道抵抗症候群の臨床的検討を行った。1. 上気道抵抗症候群の症例数は SAHS の症例数の約 5 分の 1 であった。2. ESS で評価した眠気の指標と Arousal index の相関は認められなかった。3. BMI \geq 25 の肥満例は約半数にしか過ぎなかった。4. 内臓脂肪の蓄積は高炭酸ガス血症の説明にはならなかった。5. CPAP 治療が 80% の症例に有効であったが、CPAP で治療できない症例も認めた。

13) OSAHS における交通事故発生に関与する危険因子を、ESS・AHI 等の客観的指標から推測するのは困難であったが、ESS の異常高値、年齢で 30 歳代、高炭酸ガス血症は危険因子になりうることを示唆された。

14) SAHS 老年者では、BMI により評価した肥満の程度は軽度であり、AHI で評価した睡眠呼吸障害の程度も軽度であった。SAHS 老年者における内臓脂肪蓄積は、睡眠呼吸障害の程度とは別に、心血管系イベントとも関係しうる可能性があり、老年者では、AHI のみでの重症度判定では評価しえない部分があることが示唆された。

15) 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。

16) 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

Iioka, Y., Tatsumi, K., Sugito, K., Moriya, T., Kuriyama, T. : Effects of insulin-like growth factor on weight gain in chronic hypoxic rats. *J Cardiovasc Pharm* 39: 636-642, 2002.

Iioka, Y., Tatsumi, K., Sugito, K., Moriya, T., Kuriyama, T. : The effect of insulin-like growth factor on nitrogen balance during hypoxic exposure. *Eur Resp J.* 20: 293-299, 2002

Sakao, S., Tatsumi, K., Igari, H., Watanabe, R., Shino, Y., Shirasawa, H., Kuriyama, T. Association of tumor necrosis factor- α gene promoter polymorphism with low attenuation areas on high-resolution CT in patients with COPD. *Chest* 122:416-420, 2002.

Sakao, S., Tatsumi, K., Hashimoto, T., Igari, H., Y., Shino, Y., Shirasawa, H., Kuriyama, T. : Vascular endothelial growth factor and the risk of smoking-related COPD. *Chest* 2003: 124; 323-327.

Igarashi N, Tatsumi K, Nakamura A,

Sakao S, Takiguchi Y, Nishikawa T, Kuriyama T. : Plasma orexin-A levels in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Chest* 2003: 124: 1381-1385.

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

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.

Tatsumi K, Kasahara Y, Kurosu K, Tanabe N, Takiguchi Y, Kuriyama T. : Sleep oxygen desaturation and