

circulating leptin in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. Chest 127:716-721, 2005.

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）  
分担総合研究報告

- 1) 肥満低換気症候群の臨床像に関する研究
- 2) 日本人の重症 OSAS 患者における Cephalometry の検討
- 3) 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

- 1) 肥満低換気症候群 (OHS) の臨床的特徴を、多施設合同調査により検討した。重症の閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) 611 例中 OHS は 55 例 (9%) であった。男性 50 例、女性 5 例で、OHS は、非 OHS に比し、肥満度が強くて年齢が低く、睡眠時無呼吸が重症で、傾眠傾向が強かった。一般臨床検査では、Hct、血小板数、GOT、GPT、Al-P、TC が有意に高かった。肺機能検査では、%VC、FEV<sub>1.0</sub>%、PaO<sub>2</sub> が有意に低く、PaCO<sub>2</sub> は有意に高かった。BMI>30 の非 OHS と比較すると、上記の有意差は失われ、血小板数と一秒率のみに有意差が認められた。OHS55 例で、PaCO<sub>2</sub> に関与する因子を検討すると、日中傾眠の指標 (ESS)、%VC、一秒率、PaO<sub>2</sub>、pH が有意に PaCO<sub>2</sub> と関連した。
- 2) 日本人の重症 obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) 患者の顔面形態を肥満度別に Cephalometry により検討し、健常者との比較検討をおこなった。非肥満と軽度肥満患者の骨性形態は健常者と明らかに異なっていた。重度肥満患者は軟性形態が健常者、非肥満患者と有意に異なっていた。以上より、非肥満重症 OSAS 患者の顔面形態は明らかに健常者と異なり、特に骨性の顔面形態が OSAS の発症に関与すると考えられた。
- 3) 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 の重症度と関連したが、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

1) 肥満低換気症候群 (obesity-hypoventilation syndrome: OHS) は、肥満 (BMI>30) と高二酸化炭素血症を伴った重症の閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (obstructive sleep apnea syndrome: OSAS) であり、通常の OSAS に比し、予後不良であることが我が国の検討でも報告されている。そこで、

OSAS が重症で、nasal continuous positive airway pressure (CPAP) の適応症例について、OHS 例を抽出し、その臨床的背景を検討した。

2) 日本人の重症 OSAS 患者の顔面形態を Cephalometry を用いて健常人と比較し、その骨性と軟性因子の異常を検討することと、OSAS 患者の重症度を一致させて肥満度別に顔面形態の差異

を検討することを目的とした。

3) 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

1) 睡眠呼吸障害研究会で登録した nasal CPAP 症例約 2000 例のうち、polysomnography (PSG)、血液ガス分析が施行されており、OHS の診断が可能であった 611 例を対象とした。OHS の診断は、前呼吸不全研究班による診断基準によった。まず、OHS 例と非 OHS を、その背景因子、OSAS の重症度、一般臨床検査、肺機能検査結果で比較検討した。次に、肥満度を補正して、肥満群での、OHS 例と非 OHS 例とを比較検討した。OHS 例において、PaCO<sub>2</sub> を規定する因子を検討するために、PaCO<sub>2</sub> と各種指標との関連を検討した。

2) 睡眠検査 (PSG) により OSAS と確定診断された 105 例と健常コントロール 37 例に頭部単純規格側面写真 (Cephalometry) をとり、顔面形態の指標として、SNA 角、SNB 角、NSBa 角、NS、MP-H、SNP、PAS を測定した。前 4 者を骨性因子、後 3 者を軟性因子とした。患者群の重症度を一致させ、非肥満群 (BMI < 25 kg/m<sup>2</sup>, n=30)、軽度肥満群 (25 < BMI < 30, n=50)、重度肥満群 (30 < BMI, n=25) に分けて、健常群と比較検討し、患者間でも同様に比較検討した。

3) 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)

本研究の内容を十分に説明し、健常者、OSAS 患者とも本研究への参加の了承を得た。

## C. 結果

1) 611 例中、OHS は 55 例 (男 50 例、女 5 例) (9%) に認められた。OHS は、非 OHS (534 例) に比し、年齢が低く、肥満が高度で、かつ OSAS がより重症であった。一般臨床検査では、OHS 例がヘマトクリット、血小板、GOT、GPT、Al-P、総コレステロールが有意に高値であった。肺機能検査においても、OHS 例は、%肺活量、一秒率、PaO<sub>2</sub> が有意に低かった。しかし、body mass index (BMI) > 30 の肥満 OSAS 例 117 例と比較すると、OSAS の重症度、一般臨床検査は差がなくなり、肺機能検査でも一秒率と pH だけが有意に低値であった。OHS の 55 例について、PaCO<sub>2</sub> との関連因子を検討すると、OSAS の重症度とは関連せず、日中の傾眠の程度と %肺活量、一秒率、PaO<sub>2</sub>、pH などの肺機能と有意の相関を認めた。

2) 非肥満群と軽度肥満群は、健常者に比し、SNA、SNB、NSBa の骨性因子が有意に小さく、PNS-P と MP-H の軟性因子が有意に大きかった。重度肥満群は、

健常者に比し、SNA が有意に小さく、PNS-P と MP-H が有意に大きかった。患者群の比較で、非肥満群では、重度肥満群に比し、骨性因子のすべてと PAS が有意に小さかった。患者群のすべてで、これらの指標と無呼吸低呼吸指数 (AHI) との相関を検討すると、SNB と MP-H に有意の相関を認めた。

3) 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  $26.9 \pm 5.1 \text{ kg/m}^2$  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、 $0.18 \pm 0.29 \text{ mg/dl}$  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  $0.18 \pm 0.29 \text{ mg/dl}$  が  $0.19 \pm 0.28 \text{ mg/dl}$  と変化した有意差を認めなかった。

#### D. 考察

1) OHS は OSAS の最重症例と考えられ、その予後の悪さは我が国の研究でも明らかにされている。本研究では、比較的多数例の重症 OSAS を分析することができたが、その頻度は 9% で、これまでの報告に比し低かった。OHS は、非 OHS と比較すると、当然、OSAS が重症であったが、ヘマトクリット、血小板数が高値、肝機能障害、高コレステロール血症などが認められた。しかし、BMI > 30 の肥満例で、OHS と比較すると、これらの差の多くは認められなくなるため、肥満がこれらに大きな影響を及ぼしていると考えられた。唯一、OHS は肥満 OSAS 例に比し閉塞性障害が高度であった。OHS 例で、PaCO<sub>2</sub> と関連したのは、%VC、一秒率、PaO<sub>2</sub> であり、高二酸化炭素血症の発現には、肺機能

的な大きな影響を及ぼしていると考えられた。

2) 日本人は欧米人に比し肥満傾向が小さいにもかかわらず重症の OSAS 患者が認められ、その理由として、アジア人種は顔面形態が欧米人と異なるため OSAS に成り易いと考えられている。これまでの研究でも、非肥満患者と肥満患者では顔面形態が異なることが報告されているが、これらの研究は重症度が異なっているため、正確な評価がなしえない。本研究では、重症度を一致させて Cephalometry の測定を行い、非肥満の重症 OSAS 患者では、骨性、軟性の因子とも健常者と異なり、重度肥満患者とは主に骨性因子が有意に異なることを証明した。これらの結果は、非肥満患者では、重症化に骨性の顔面形態の異常が関与することを示唆していると考えられる。

3) 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

1) OHS の頻度はこれまでの報告より低かったが、OHS 例は、OSAS がより重症であるだけでなく、種々の生活習慣病のリスクを伴っていると考えられた。そのもっとも大きな肥満であるが、それ以外には、閉塞性及び拘束性の換気障害が重要であると考えられた。

2) 日本人の重症で非肥満 OSAS 患者は、健常者に比し、骨性、軟性の両方に顔面形態の異常が認められ、また、重度肥満患者に比し、骨性因子の差異が認められた。従って、非肥満者では、顔面の形態異常、特に骨性因子の異常が OSAS の発症、重症化に関与すると考えられる。

3) 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) Tsuneto Akashiba, Seiji Kawahara, Naoko Kosaka, Daisuke Ito, Osamu Saito, Tohru Majima, Takashi Horie: Determinants of chronic hypercapnia in Japanese men with obstructive sleep apnea syndrome. Chest 121: 415-421, 2002

2) Tsuneto Akashiba, Seiji Kawahara, Toshiki Akahoshi, Chiharu Omori, Osamu Saito, Tohru Majima, Takashi Horie: Relationship between quality of life (QOL) and mood or depression in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome. Chest 122:861-865, 2002

3) Tsuneto Akashiba, Seiji Kawahara, Naoko Kosaka, Daisuke Ito, Osamu Saito, Tohru Majima, Takashi Horie: Diurnal hypercapnia in patients with obstructive sleep apnea

syndrome. Chest 122:1101, 2002

4) 赤星俊樹、赤柴恒人、堀江孝至: 睡眠時無呼吸症候群における Cardio-Pulmonary Sleep Study の臨床的有用性の検討。日本呼吸器学会雑誌 40: 845-850 2002

5) 鈴木良一、赤柴恒人、斉藤 修、堀江孝至: 睡眠時無呼吸症候群のリスクファクターに関する研究-簡易診断機器を用いた多数例の検討-

日本呼吸器学会雑誌 40: 653-659 2002

6) 堀江孝至。睡眠時無呼吸症候群。日本内科学会雑誌 2003 ;92 :224-229

7) 堀江孝至。工藤翔二。社会の中の睡眠時無呼吸症候群。日本医師会雑誌 130: 1677-1681、2003

8) 堀江孝至。睡眠時無呼吸症候群とのかかわり。Home Care Today 2003; 7: 77-78、2003

9) 赤星俊樹、赤柴恒人、川原誠司、堀江孝至。発症のメカニズム。Pharma Medica 21: 21-26、2003

10) 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

11) 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

### 2. 学会発表

1) Toshiki Akahoshi, Tsuneto Akashiba, Seiji Kawahara, Osamu Saito, Takashi Horie: High sensitivity C-reactive protein in obstructive sleep apnea patients. European Respiratory Society, Viena, Austria, 2003, 9月

2) Toshiki Akahoshi, Tsuneto Akashiba, Seiji Kawahara, Kazihito Katsura, Osamu Saito, Takashi Horie: Clinical characteristics of obesity hypoventilation syndrome in

Japan Asian-Pacific Society of  
Respirology, Malasia, 2003, 12月

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

a: 「COPD における肺気腫病変のフラクタル解析」、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、および c: 「COPD 患者における Impulse oscillation system (IOS) を用いた呼吸抵抗測定の有用性」

分担研究者 三嶋 理晃  
京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学 教授

研究要旨：

- a. 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
- c. IOS で測定された中枢気道抵抗を反映すると考えられる R35 が高値をとる群 (HighR35) と低値をとる群 (LowR35) に群分けた。フローボリューム曲線上の閉塞性障害の指標には 2 群間に有意な差を認めなかった一方で、肺拡散能は HighR35 群が有意に高値を示した。LAA% は HighR35 群が有意に低値であった。R35 と WA% の間に有意な正の相関を認めた。この結果、HighR35 群が LowR35 群に比較して有意に気腫病変が軽度であると考えられた。気道病変の指標としての WA% は、R35 と有意な正の相関を示し、R35 が気道病変を反映する可能性が示された。

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。

c. IOS を用いて中等症から重症の COPD 患者を評価し、その周波数解析により COPD 患者の病変部位の分別が可能であるかどうか検討する。

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、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  $FEV_1$  は気管支拡張剤吸入前と、イプラトロピウム 80  $\mu\text{g}$  とサルブタモール 400  $\mu\text{g}$  吸入 15 分後に計測した。可逆性は  $(FEV_{1\text{post}} - FEV_{1\text{pre}}) / FEV_{1\text{pre}} \times 100$  (%)として算出した。c. 安定期 COPD 患者 36 名 (74 $\pm$ 7 歳: 平均年齢 $\pm$ 標準偏差) を対象とした 20pack-year 以上の喫煙歴を有する者であった。

c. 検討項目は、IOS、各種肺機能検査、胸部 CT 画像解析とした。CT 上、肺気腫病変の指標として LAA% (低吸収領域の肺野全体に対する面積比)、気道病変の指標として右 B<sup>1</sup> の WA% (気道壁の気道全体に対する面積比) を算出した。

### C. 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。

c. IOS で測定された呼吸抵抗値で最も高周波成分であり中枢気道抵抗を反映すると考えられる R35 に注目し、その平均値である 0.27kPa/L/s を境に、R35 が高値をとる群 (HighR35 群; n=15) と低値をとる群 (LowR35 群; n=21) に群分けを行い比較検討した。フローボリューム曲線上の閉塞性障害の指標には 2 群間に有意な差を認めなかった一方で、肺拡散能は HighR35 群が有意に高値を示した ( $p < 0.001$ )。CT による画像解析は 24 人について施行した。LAA% は HighR35 群が有意に低値 ( $p = 0.037$ ) であった。WA% は 2 群間に有意差を認めなかった。しかし、R35 と WA% の間に  $r = 0.56$  の有意な正の相関を認めた。

### DE. 考察・結論

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へ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。

c. HighR35 群と LowR35 群とでは、患者背景や、フローボリューム曲線上の閉塞性障害の各指標については群間に有意差を認めなかった一方で、気腫性病変の指標である肺拡散能・画像解析における LAA% について群間に有意差を認めたことより、HighR35 群が LowR35 群に比較して有意に気腫病変が軽度であると考えられた。気道病変の指標としての WA% は、R35 と有意な正の相関を示し、R35 が気道病変を反映する可能性が示された。IOS 測定による呼吸抵抗の評価により、COPD 患者の分別については個別的な治療法選択などに応用出来る可能性がある。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表 (原著)

1. Shimizu K, Chin K, Nakamura T, Masuzaki H, Ogawa Y, Hosokawa R, Niimi A, Hattori N, Nohara R, Sasayama S, Nakao K, Mishima M, Nakamura T, Ohi M. Plasma leptin levels and cardiac sympathetic function in patients with obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome. *Thorax*. 57(5): 429-434, 2002.
2. Ito I, Ishida T, Hashimoto T, Arita M, Osawa M, Mishima M,

Nonoyama S. Hyper-IgM syndrome with systemic tuberculosis. *Scand J Infect Dis*. 34(4): 305-7, 2002.

3. Ito I, Ishida T, Mishima M, Osawa M, Arita M, Hashimoto T, Kishimoto T. Familial cases of psittacosis: possible person-to-person transmission. *Intern Med*. 41(7): 580-583, 2002.
4. Nagao T, Nagai S, Hiramoto Y, Hamada K, Shigematsu M, Hayashi M, Izumi T, Mishima M. Serial evaluation of high-resolution computed tomography findings in patients with idiopathic pulmonary fibrosis in usual interstitial pneumonia. *Respiration* 69(5): 413-9, 2002.
5. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiuro T, Mishima M. Comparison of the responsiveness of different disease-specific health status measures in patients with asthma. *Chest* 122(4): 1228-1233, 2002.
6. Ito L, Naito J, Kadowaki S, Mishima M, Ishida T, Hongo T, Ma L, Ishii Y, Matsumoto T, Yamaguchi K. Hot spring bath and Legionella pneumonia: an association confirmed by genomic identification. *Intern Med*. 41(10): 859-863, 2002.
7. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiuro T, Ikeda A, Mishima M. Health status measured with the CRQ does not predict mortality in COPD. *Eur Respir J*. 20(5):1147-1151, 2002.
8. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Hajiuro T, Sato S, Ikeda A, Hamada C, Mishima M. Longitudinal changes in airflow limitation and airway

- hyperresponsiveness in patients with stable asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 89(6): 619-625, 2002.
9. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Hajiuro T, Ikeda A, Mishima M. Relationship between different indices of exercise capacity and clinical measures in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Heart Lung.* 31(5): 374-381, 2002.
10. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiuro T, Ikeda A, Mishima M. Health status measured with the CRQ does not predict mortality in COPD. *Eur Respir J.* 20(5): 1147-1151, 2002.
- 11: Okamoto T, Niwakawa M, Yasuoka T, Shimizu K, Okuda K, Fukunaga T, Kajinami T, Fujiyama Y, Mishima M. A severe case of Chlamydia pneumoniae pneumonia. *Nippon Naika Gakkai Zasshi.* 2003 Oct 10;92(10):2025-8.
- 12: Handa T, Nagai S, Ito I, Shigematsu M, Hamada K, Kitaichi M, Izumi T, Mishima M. Cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) exon 1 polymorphism affects lymphocyte profiles in bronchoalveolar lavage of patients with sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2003 Oct;20(3):190-6.
- 13: Sato S, Nishimura K, Koyama H, Tsukino M, Oga T, Hajiuro T, Mishima M. Optimal cutoff level of breath carbon monoxide for assessing smoking status in patients with asthma and COPD. *Chest.* 2003 Nov;124(5):1749-54.
14. Minakuchi M, Niimi A, Matsumoto H, Amitani R, Mishima M. Chronic eosinophilic pneumonia: treatment with inhaled corticosteroids. *Respiration.* 2003 Jul-Aug;70(4): 362-6.
15. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiuro T, Mishima M. A comparison of the responsiveness of different generic health status measures in patients with asthma. *Qual Life Res.* 2003 Aug;12(5):555-63.
16. Niimi A, Matsumoto H, Takemura M, Ueda T, Chin K, Mishima M. Relationship of airway wall thickness to airway sensitivity and airway reactivity in asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003 Oct 15;168(8):983-8.
17. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiuro T, Mishima M. A comparison of the effects of salbutamol and ipratropium bromide on exercise endurance in patients with COPD. *Chest.* 2003 Jun;123(6):1810-6.
18. Hamada K, Nagai S, Ono T, Muso E, Nagao T, Shigematsu M, Izumi T, Mishima M. Sarcoidosis complicated with IgA nephropathy. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2003 Mar;20(1):69-73.
19. Chin K, Nakamura T, Takahashi K, Sumi K, Ogawa Y, Masuzaki H, Muro S, Hattori N, Matsumoto H, Niimi A, Chiba T, Nakao K, Mishima M, Ohi M, Nakamura T. Effects of obstructive sleep apnea syndrome on serum aminotransferase levels in obese patients. *Am J Med.* 2003 Apr 1;114(5):370-6.

20. Handa T, Nagai S, Hamada K, Ito I, Hoshino Y, Shigematsu M, Izumi T, Mishima M. Sarcoidosis with bilateral epididymal and testicular lesions. Intern Med. 2003 Jan;42(1):92-7.
21. Hamada K, Nagai S, Kitaichi M, Jin G, Shigematsu M, Nagao T, Sato A, Mishima M. Cyclophosphamide-induced late-onset lung disease. Intern Med. 2003 Jan;42(1):82-7.
22. Niimi A, Matsumoto H, Ueda T, Takemura M, Suzuki K, Tanaka E, Chin K, Mishima M, Amitani R. Impaired cough reflex in patients with recurrent pneumonia. Thorax. 2003 Feb;58(2):152-3.
23. Mitsunobu F, Ashida K, Hosaki Y, Tsugeno H, Okamoto M, Nishida K, Takata S, Yokoi T, Mishima M, Tanizaki Y. Complexity of terminal airspace geometry assessed by computed tomography in asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2003 Feb 1;167(3):411-7.
24. 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.
25. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Hajiuro 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.
26. Sato S, Nishimura K, Tsukino M, Oga T, Hajiuro 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.
27. Tabuena RP, Matsumoto H, Mio T, Nagata Y, Mishima M. Metastatic tumor in right atrium Intern Med. 2004 May;43(5):445-6.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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 (海外)

### 2002. 5. 17-22. ATS / ATLANTA

1. Long-term follow-up of idiopathic NSIP and NSIP associated with systemic sclerosis. Nagai S, Kitaichi M, Myer J, Colby TV, Itoh H, Izumi T, Mishima M, Kyoto Symposium

2. Hyperleptinemia and effects of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome on liver function in obesity. Chin K, Nakamura T, Miyaoka F, Muro S, Mishima M, Ohi M, Nakamura T

3. Vitamin D binding protein polymorphism in patients with COPD. Ito I, Nagai S, Hoshino Y, Muro S, Nishimura K, Tsukino M, Mishima M

4. Airway sensitivity and reactivity in asthma: relationship with airway wall thickness as assessed using computed tomography. Niimi A, Matsumoto H, Takemura M, Mishima M

5. Relationship of sputum MMP-9, TIMP-1 levels and their molar ratio with airway wall thickness as assessed by computed tomography. Matsumoto H, Niimi A, Takemura M, Minakuchi M, Mishima M

### 2002. 9. 14-18 ERS / STOCKHOLM

6. Analysis of the ability of different health status and dyspnoea measures to predict 5-year mortality in COPD. Oga T, Nishimura

K, Tsukino M, Sato S, Hajiro T, Mishima M

7. Platelet-derived growth factor levels in sputum of patients with asthma. Matsumoto H, Niimi A, Takemura M, Mishima M

### 2002. 10. 26. APSR

8. EFFECTS OF NCPAP THERAPY ON QT DISPERSION IN PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA-HYPOPNEA SYNDROME. T Nakamura, K Chin, K Shimizu, M Ohi, M Mishima

### 2003. 5. 16-21. ATS / SEATTLE

9. Clinical-Radiological-Pathological Features of Lung Diseases in Patients with Primary Sjogren Syndrome. Ito I, Nagai S, Kitaichi M, Nicholson AG, Kim DS, Handa T, Mishima M

10. Sputum levels of inflammatory mediators in classic asthma with wheezing and cough variant asthma. Takemura M, Niimi A, Matsumoto H, Ueda T, Mishima M

11. Prognostic factors of cough variant asthma. Matsumoto H, Niimi A, Takemura M, ueda T, Nishiyama H, Chin K, Mishima M

12. Prospective analysis of asymptomatic idiopathic interstitial pneumonia. Sato AJ, Ito I, Muro S, Mishima M, Sato A

13. Noninvasive ventilator for treatment of acute respiratory failure in pediatric patients undergoing living donor liver transplantation. Chin K, Takahashi K, Sumi K, Nakamura T, Mishima M, Tanaka K, Nakamura T,

2003. 9. 27-10. 1. ERS / Vienna

14. Evaluation of airway lesions using impulse oscillometry in patients with chronic obstructive pulmonary disease. S. Sato, T. Hirai, M. Tsukino, Y. Nakano, S. Muro, A. Sato, M. Mishima

15. Bronchial Dilatation in Asthma: Relation to Clinical and Sputum Indices. Takemura M, Niimi A, Minakuchi M, Matsumoto H, Ueda T, Chin K, Mishima M

2004. 5. 21-26. ATS / ORLAND

16. 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

17. 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

18. 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

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

20. 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

21. 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.

22. 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

23. 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

24. Causes of chronic cough in Japan: results from university and private hospitals. Niimi A, Matsumoto H, Takemura M, Ueda T, Ooga K, Mishima M

25. 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

26. 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

27. Sensitized allergens in cough  
variant asthma (CVA) and classic  
asthma with wheezing (WA). Takemura  
M, Niimi A, Matsumoto H, Ueda T,  
Mishima M

28. 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）  
分担総合研究報告

- 1) 慢性閉塞性肺疾患 COPD のモデルマウスを用いた研究  
-COPD 発症の背景因子として加齢因子の解析-
- 2) リンパ脈管筋腫症 LAM の病因・病態に関する包括的研究

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

### 研究要旨

1) 高齢者に多く発症する慢性閉塞性肺疾患 COPD は喫煙感受性のある個体に発症するとされるが、加齢因子の役割を解析する目的で各年度毎の異なる視点から検討した。平成14年度には、加齢指標蛋白質（Senescence Marker Protein-30；SMP30/）に着目し、マウス肺における SMP30 発現の局在と加齢変化、SMP30 ノックアウトマウスの肺病理所見を検討し、さらに2ヶ月間という短期間の喫煙により肺気腫を誘導できることを確認した。平成15年度には、成長後に加齢現象が促進し老人肺モデルとされる自然発生マウスである老化促進マウス(SAM: senescence accelerated mouse、SAMP1 ストレイン)を用い、SMP30 ノックアウトマウス同様に短期間に肺気腫を誘導できること、抗酸化剤投与により喫煙による肺気腫発生を予防できること、SAMP1 が喫煙による肺気腫の予防や治療実験に有用なツールとなりうることを明らかにした。平成16年度にはマイクロアレイを用いて SAMP1 における肺の遺伝子発現を網羅的に検討し、正常加齢変化をしめす SAMR1 対照マウスと比較することにより、肺の老化は約2%の遺伝子発現の相違に基づいて生じている可能性を明らかにした。

2) リンパ脈管筋腫症 (LAM) の基礎研究においては、LAM の転移、進展機序を解析するため、免疫組織化学的手法により LAM の病理組織標本におけるリンパ管新生を詳細に検討した。その結果、LAM の組織学的重症度を示す LHS (LAM histologic score)、リンパ管新生の程度、リンパ管新生に重要な増殖因子である VEGF-C と VEGF-D の LAM 細胞における発現強度、の相互に有意な相関があることを明らかにした。さらに LAM 患者の血清中 VEGF-C と VEGF-D を測定し、LAM では VEGF-D が高値であり、重症度や進行度のマーカーに成る可能性が示唆された。LAM の臨床研究においては、気管支拡張剤の投与が気流制限の改善、静的肺気量分画の改善、自覚症状の改善効果があり、臨床的に有用であることを示した。また、LAM42 例の診療経験を retrospective に検討し、①ホルモン治療を行わず経過観察可能な LAM の表現型が存在し、ホルモン治療を実施した群とは累積生存率、呼吸機能の悪化スピードに差があること、②ホルモン治療を行うか否かの判別に寄与する予測式を導いた。

A. 研究目的  
1) COPD 発症の背景因子としての加齢 の重要性を検討する。また、従来の肺気腫モデル動物はタンパク質分解酵

素を経気道的に投与して作成されていたが、ヒトにおける COPD と同様に喫煙により肺気腫を作成する系を確立し、COPD の予防実験や治療実験に応用しうるモデルを確立する。特に、多くの研究グループは、マウスにおいて 6 ヶ月間の喫煙期間により肺気腫モデルを確立しているが、加齢因子を背景に有する 2 種類のマウスを用いる事により喫煙期間を短縮可能か否か、さらには短期間で再現性よく肺気腫を作成できるかどうかを検討する。最後に、加齢肺において発現変化している遺伝子群をマイクロアレイにより網羅的に解析する。

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。臨床面では、LAM の主たる呼吸機能障害である気流制限について、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。また、自験例の診療経験のレトロスペクティブ解析により、LAM の臨床病型の特徴とホルモン治療の有効性に関して検討する。

## B. 研究方法

1) 加齢指標蛋白質 (Senescence Marker Protein-30 ; SMP30) の肺における機能を検討するため、C57BL/6 マウスでの SMP30 遺伝子発現の加齢変化を定量的リアルタイム RT-PCR 法、免

疫染色により評価する。SMP30 ノックアウトマウスを作成し、タバコ煙暴露 (1.5%タバコ煙、30 分/日、5 日/週、8 週間継続) させることにより肺気腫を再現性良く誘導できるか否かを、肺病理組織像において平均肺胞径 (MLI、mean linear intercept)、肺胞破壊指数 (DI、destructive index) を計測し検討した。同様の喫煙実験は、自然発生の老化モデルマウスである老化促進マウス (SAM: senescence accelerated mouse、SAMP1 ストレイン) を用いても実施する。

喫煙による肺気腫モデルマウスを確立できた後には、タバコ煙曝露と同時に抗酸化物質であるリコピン (トマトジュースの含有量 5 mg/100g) を投与し、肺気腫発生を予防できるか否かの介入実験を行う。

肺の加齢に関与する遺伝子群の同定は、SAMP1 および正常老化を示す対照マウス (SAMR1) 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 遺伝子の経時的变化を検討した。

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 LHS により評価した。

気管支拡張剤に対する反応性は、LAM10 症例を対象とし、抗コリン剤 (臭化オキシトロピウム 200  $\mu$ g をスプレーを用いて吸入) と  $\beta_2$  刺激薬 (硫



酸サルブタモール吸入液 2.5 mg をアストールネブライザーを用いて吸入)の吸入試験を異なる日に施行した。スパイロメトリーはミナト医科製 system-9 を、ボディプレチスモグラフィはミナト医科製 BX-9 を、それぞれ用いて測定した。気管支拡張剤吸入前後の息切れは VAS スコアを計測して評価した。

LAM 自験 42 例を対象としたレトロスペクティブ解析では、ホルモン治療開始群 (A 群) および非治療群 (B 群) の 2 群に分け、発症時および治療方針決定時年齢、治療方針決定時の呼吸機能検査や画像所見、治療方針決定後の呼吸機能の経時変化率 ( $\Delta$ FEV<sub>1</sub>,  $\Delta$ FEV<sub>1</sub>%,  $\Delta$ %FEV<sub>1</sub>,  $\Delta$ %DLco/VA)、HRCT 上の LAA% の変化率、ホルモン治療の種類と効果、を retrospective に検討した。

### C. 研究結果

1) SMP30 遺伝子は 1 カ月齢で発現を認め、6 カ月齢以降増加し、12 ヶ月齢をピークにその後減少した。免疫組織染色では主として気道上皮細胞が染色された。平均肺胞径は 1, 3, 6 ヶ月齢において野生型マウスに比べて SMP30 ノックアウトマウスで有意な拡大を認めたが肺胞破壊指数は増加が無く、SMP30 ノックアウトマウスは加齢肺モデルとなりうることを示唆された。SMP30 ノックアウトマウスに 8 週間タバコ煙に暴露させることにより有意に MLI は拡大し、肺気腫を発生させることが出来た。

同様に SAMP1 (対照は SAMR1) に 8 週間のタバコ煙曝露を行った結果、SAMP1 では SAMR1 に対して MLI (SAMP1 vs. SAMR1,  $86.4 \pm 1.4 \mu\text{m}$  vs.  $75.2 \pm 1.7 \mu\text{m}$ ,  $p < 0.05$ )、DI ( $14.3 \pm 1.9\%$  vs.  $6.5 \pm 0.8\%$ ,  $p < 0.05$ ) 共に有意な増加

を認め、SAMP1 が 2 ヶ月間のタバコ煙曝露で肺気腫発症モデルマウスとなり得ることが示唆された。またリコピン投与群に関しては、喫煙に伴う MLI の増加が認められなかったことより、抗酸化物質の投与により肺気腫発症が抑制されることが示唆された。

正常老化を示す SAMR1 では、遺伝子発現パターンは 12 のクラスターに分類可能であった。また、平均発現比率を検討した結果、加齢に伴い有意に発現が上昇していた 443 遺伝子と、有意に発現が低下していた 6 遺伝子が同定された。即ち、約 2% の遺伝子の発現変化が加齢肺の表現に重要であることが示唆された。有意に発現が上昇していた遺伝子としては、proteinase 3、elastase、等の serine protease が同定され、有意に発現が低下していた遺伝子としては heat shock protein が同定された。

2) 肺および肺外 LAM 病変において豊富なリンパ管新生を認めるが、血管新生は LAM 病変中にわずかに認めるのみであった。LAM 細胞は免疫染色により 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 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。

気流制限の可逆性は、オキシトロピウム吸入では 60% に、サルブタモール吸入では 33% に、それぞれ認められた。VAS スコアで評価した息切れの度合いは、ほぼ全例で改善が認められた。静的肺気量分画は、オキシトロピウム吸入後では %VC が有意に増加したが ( $P = 0.0109$ )、IC、RV、TLC、FRC の変化には有意差を認めなかった。一方、

サルブタモールについては、ICの増加に有意差 ( $P=0.0357$ ) を認めたが、VC、RV、TLC、FRCについては有意な変化は認めなかった。

42例中17例にホルモン療法が開始され (A群)、27例では無治療での経過観察が選択された (B群)。方針決定後の経年的呼吸機能の変化率はA群で有意に  $\Delta FEV_1$ 、 $\Delta FEV_1\%$ 、 $\Delta \%FEV_1$  が悪化し、累積生存率もA群で不良であった。解析可能であった症例数は5例と少ないが、ホルモン治療の前後の呼吸機能変化率を検討すると、気管支拡張剤併用時の  $\Delta FEV_1\%$  の有意な改善が得られ、 $\Delta FEV_1$ 、 $\Delta \%FEV_1$ 、 $\Delta \%DLco/VA$  も改善の傾向を認めた。多変量解析では年齢、 $\%FEV_1$ 、 $\%DLco/VA$  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。

#### D. 考察

1) SMP30 は抗アポトーシス、抗酸化ストレス作用があり細胞庇護機能を示す多機能蛋白質であることが示されつつあり、喫煙や有害微粒子吸入による呼吸器疾患への関与が推測される。実際、SMP30 ノックアウトマウスは加齢肺と同様に経時的に気腔の拡大が観察され、8週間という短期間の喫煙期間で肺気腫が作成できた。同様に、他の老化モデルマウスであるSAMP1でも8週間の喫煙で肺気腫を作成できた。両モデルは、前者はC57/BL6系統、後者はAKR/J系統、と遺伝的背景も異なり、着目している老化因子も異なるが、ともに他の研究施設で喫煙させている6ヶ月間よりも1/3の短期間で肺気腫を作成できたことは、COPD発症における加齢因子の重要性

を示していると考えられる。一方、SAMP1において抗酸化剤を喫煙と同時に投与した肺気腫の予防実験では、肺気腫発生を防ぐことができた。従って、SAMP1マウスにおける喫煙による肺気腫では酸化ストレスの役割が大きいこと、本モデルが喫煙による肺気腫の予防やひいては治療介入実験に有用である可能性を示唆する。マイクロアレイを用いた肺加齢関連遺伝子群の検討では、同系統のマウスでありながら、正常加齢変化を示すSAMR1とSAMP1の肺において合計449遺伝子 (解析遺伝子の2%) に経時的発現変化が観察された。今後は、喫煙条件下での肺での遺伝子発現変化を検討することにより、どのような遺伝子がより老化を背景に持つ状況でCOPD発症に関与するのか絞り込むことが可能であると思われる。

2) LAM細胞は、悪性腫瘍のような病理形態学的特徴を示さないにもかかわらず、転移することが示唆されている。腫瘍の増殖・進展において血管新生の重要性が認識され活発な研究が行われているが、LAMにおいては活発なリンパ管新生が確認され、病態の進展とも相関があり、リンパ管新生とリンパ流路を介した進展が重要であることが本研究で示唆された。LAMにおけるリンパ管新生の詳細な研究は、病態の理解のみならず、新たな治療法の開発につながる可能性があり、今後の重要な検討課題である。一般に、COPDでは抗コリン剤のほうが $\beta_2$ 刺激薬より気流制限の改善効果が高く、一方、気管支喘息ではその逆であると報告されているが、本研究の結果では、検討症例数に限りがあるものの、抗コリン剤に対して気流制限の可逆性を示した症例数の方が $\beta_2$ 刺激薬の場合よ

り多く、少なくとも LAM において抗コリン剤は  $\beta_2$  刺激薬と同等かそれ以上の改善効果を示すと期待される。今後は、動的肺過膨張、運動負荷時の肺気量変化、運動耐容能等に関する影響を検討する必要がある。LAM は個人差の大きい臨床経過を示す疾患であり、この点を常に認識して研究を行う必要がある。ホルモン治療の効果については否定的な報告が多いが、多くの研究では治療効果の観察期間が短い、呼吸機能諸指標の改善を効果判定指標としている、本研究で明らかとなったようにホルモン治療の不要な症例の除外がなされていない、等々の様々な点で問題点があり、現時点でホルモン治療の役割を否定するだけの根拠も不十分であると思われる。本研究で明らかとなったようにホルモン治療を行わずに経過観察することが妥当である症例が相当数存在するため、LAM の治療方針を決定するにあたり、本研究で得られた判別式の有用性を今後は prospective に検討する必要がある。

#### E. 結論

1) SMP30 ノックアウトマウス、SAMP1 マウスは、ともにタバコ煙曝露実験系は有用な肺気腫モデルマウス系であり、病態解析のみならず、治療や予防研究にも有用である。このうち、自然発生の老化モデルマウスである SAMP 1 の肺での経時的な遺伝子発現を網羅的に解析することは、ヒトにおける COPD の病態解明や治療、予防研究に非常に有用となると思われる。

2) LAM はリンパ管新生により特徴づけられる疾患である。LAM は呼吸機能の悪化率や予後の異なる多様な症例の集団であり、個々の症例に応じた治療方針の決定が必要である。また、ホ

ルモン治療の有効性を明らかにするには、この点をふまえて症例を選択した臨床研究を行う必要がある。閉塞性換気障害を示す LAM において、気管支拡張剤の投与により呼吸困難の改善がほぼ全例で認められ、治療上有用であると考えられる。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

Sato T, Seyama K, Fujii H, Maruyama H, Setoguchi Y, Iwakami S, Fukuchi Y, Hino O. : Mutation analysis of the TSC1 and TSC2 genes in Japanese patients with pulmonary lymphangiomyomatosis. J Hum Genet 47:20-28, 2002.

Ohwada A, Tsutsumi-Ishi Y, Yoshioka Y, Iwabuchi K, Nagaoka I, Fukuchi Y. : Acid exposure potentiates intercellular adhesion molecule-1 and E-cadherin expression on A549 alveolar lining epithelial cells. Experimental Lung Research 29:389-400, 2003.

Kaga N, Soma S, Fujimura T, Seyama K, Fukuchi Y, Murayama K. : Quantification of elastin cross-linking amino acids, desmosine and isodesmosine, in hydrolysates of rat lung by ion-pair liquid chromatography-mass spectrometry. Analytical Biochemistry 318: 25-29, 2003.

Ohwada A, Yoshioka Y, Iwabuchi K, Nagaoka I, Dambara T, Fukuchi Y. : VEGF regulates the proliferation of acid-exposed alveolar lining epithelial cells. Thorax 58(4):328-

332, 2003.

Mori T, Ishigami A, Seyama K, Onai R, Kubo S, Shimizu K, Maruyama N, Fukuchi Y.: Senescence marker protein-30 knockout mouse as a novel murine model of senile lung. *Pathology International* 54:167-173, 2004.

Yoshioka Y, Kumasaka T, Ishidoh K, Kominami E, Mitani K, Hosokawa Y, Fukuchi Y.: Inflammatory response and cathepsins in silica-exposed Hermansky-Pudlak syndrome model pale ear mice. *Pathology International* 54:322-331, 2004.

Kumasaka T, Seyama K, Mitani K, Sato T, Souma S, Kondo T, Hayashi S, Minami M, Uekusa T, Fukuchi Y., Suda K.: Lymphangiogenesis in Lymphangiomyomatosis: Its Implication in the Progression of Lymphangiomyomatosis. *Am J Surg Pathol* 28(8):1007-1016, 2004.

Sato T, Seyama K, Kumasaka T, Fujii H, Setoguchi Y, Shirai T, Tomino Y, Hino O, Fukuchi Y.: A patient with TSC1 germline mutation whose clinical phenotype was limited to lymphangiomyomatosis. *J Intern Med.* 256:166-173, 2004.

石井健男, 寺本信嗣, 宮下明, 鈴木基好, 石ヶ坪良明, 桑平一郎, 植木純, 大内尉義, 福地義之助, 松瀬健.: 内科標榜医師の高齢者慢性閉塞性肺疾患(COPD)の治療についての実態調査—日本呼吸器学会のCOPD診断と治療のためのガイドラインの普及・施行状

況を中心に—. *日本呼吸器学会雑誌* 40(2):113-122, 2002.

瀬山邦明, 福地義之助.: わが国のCOPD疫学調査結果(NICE study)から. *Home Care Today* 7(2):35-39, 2003. メディカルレビュー社

福地義之助.: 特集 早期発見と診断のポイント COPD患者数の動向(疫学). *COPD Frontier* 2(1):8-12, 2003. メディカルレビュー社

笠木聡, 瀬山邦明, 福地義之助.: 日本人の $\alpha_1$ -アンチトリプシン欠損症. *臨床検査* 47(8):894-898, 2003. 医学書院

塩田智美, 福地義之助.: 肺機能検査 Master Screen Impulse Oscillometry(MS-IOS)の信頼性と肺疾患における有用性. *循環器情報処理研究会雑誌* 18:21-26, 2003.

児玉裕三, 福地義之助.: 老年者と発熱性疾患. *Current Therapy* 21(12):72-76, 2003. ライフメディコム

笠木聡, 瀬山邦明, 福地義之助.: 気道炎症にかかわる蛋白分解酵素の関与. *日本臨床* 61(12):2113-2118, 2003. 日本臨床社

児玉裕三, 瀬山邦明, 福地義之助.: COPD—現状と将来の方向性. 診断と治療 91(12):2177-2181, 2003.

吉見格, 植木純, 笠木聡, 福地義之助.: 長期酸素療法の適応と効果. *治療学* 37(11):38-41, 2003. ライフサイエンス出版