

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

竹中英昭、吉川雅則、福岡篤彦、友田恒一、玉置伸二、長 澄人、米田尚弘、木村 弘：慢性閉塞性肺疾患患者に対する栄養治療経過の検討. 栄養—評価と治療 20:63-67, 2004.

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

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

2. 学会発表

Fukuoka, A., Takenaka, H., Yoshikawa, M., Tamaki, S., Yoneda, T., Ikuno, M., Kobayashi, A., Tomoda, K., Kimura, H. : Serum antioxidative vitamin level on patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The 3rd international conference of the APCNS, 2002.

Hamada, K., Majima, T., Itoh, T., Suzaki, Y., Tsujimoto, S., Kimura, H., Kobzik, L. : Nerve growth factor (NGF) contributes to airway hyperresponsiveness induced by air pollutant aerosol in mice. American thoracic society international conference, 2002.

Fukuoka, A., Tomoda, K., Yoshikawa, M., Takenaka, H., Tamaki, S., Miyamoto, K., Kimura, H. : Serum antioxidant vitamin levels on patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). American thoracic society international conference, 2003.

Hamada, K., Suzaki, Y., Itoh, T., Kimura, H., Kobzik, L. : Exposure of pregnant mice to air pollutant aerosol increases asthma susceptibility in offspring. American thoracic society international conference, 2003.

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

Tamaki, S., Fukuoka, A., Makinodan, K., Tomoda, K., Yamauchi, M., Kimura, H. : Production of TNF- α , MMPs and MCP-1 by monocytes and hypoxic stress in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). European respiratory society annual congress, 2004.

木村 弘：教育講演—肺高血圧症の病因解明にむけた臨床の場からのアプローチ. 第42回日本呼吸器学会総会, 2002.

吉川雅則、竹中英昭、福岡篤彦、玉置伸二、木村 弘、米田尚弘：シンポジ

ウムー呼吸リハビリテーションの進歩：栄養治療の有効性と継続治療の意義. 第42回日本呼吸器学会総会, 2002.

吉川雅則、竹中英昭、福岡篤彦、玉置伸二、木村 弘、米田尚弘、成田直啓：ワークショップー呼吸器疾患と栄養：COPD患者の栄養障害と病態生理. 第42回日本呼吸器学会総会, 2002.

濱田 薫、須崎康恵、伊藤利洋、真島利匡、玉置伸二、辻本 晋、三笠桂一、木村 弘：大気汚染粉塵(residual oil fish :ROFA) 吸入による気道過敏性亢進. 第42回日本呼吸器学会総会, 2002.

竹中英昭、吉川雅則、福岡篤彦、玉置伸二、生野雅史、小林 厚、斧原康人、森山彰啓、米田尚弘、木村 弘：慢性閉塞性肺疾患(COPD)患者の骨塩量と栄養状態、運動能の関連. 第42回日本呼吸器学会総会, 2002.

福岡篤彦、竹中英昭、吉川雅則、玉置伸二、生野雅史、小林 厚、斧原康人、川口剛史、木村通孝、根津邦基、谷口繁樹、米田尚弘、木村 弘：肺容量縮小術後の運動耐容能を規定する因子に関する検討. 第42回日本呼吸器学会総会, 2002.

山内基雄、千崎 香、鈴木崇浩、大西徳信、岡本行功、前川純子、中野 博、木村 弘：非肥満閉塞型睡眠時無呼吸症候群患者における経口糖負荷試験の検討. 第42回日本呼吸器学会総会, 2002.

鈴木崇浩、千崎 香、山内基雄、大西徳信、岡本行功、前川純子、中野 博、

木村 弘：閉塞型睡眠時無呼吸症候群(OSAS)と頸動脈内膜中膜複合体(IMC)肥厚に関する検討. 第42回日本呼吸器学会総会, 2002.

木村 弘：注目される疾患の病因・病態と治療ー睡眠時呼吸障害と生活習慣病. 第26回日本医学会総会, 2003.

木村 弘：特別講演ー肺高血圧症の病態と治療. 第62回日本呼吸器学会近畿地方会, 2003.

福岡篤彦、吉川雅則、木村 弘、巽 浩一郎、栗山喬之：ワークショップー高齢者閉塞型睡眠時無呼吸症候群(SAS)患者のHealth-related quality of life(HRQoL). 第40回日本臨床生理学会総会, 2003.

吉川雅則、竹中英昭、福岡篤彦、玉置伸二、木村 弘：COPD患者における血清レプチンとTNF- α systemの栄養代謝状態に及ぼす影響. 第43回日本呼吸器学会総会, 2003.

福岡篤彦、吉川雅則、宮本謙一、玉置伸二、竹中英昭、木村 弘、櫛部圭司、高濱 誠、谷口繁樹：Lung volume reduction surgery(LVRS)のQOLに対する長期効果の検討. 第43回日本呼吸器学会総会, 2003.

玉置伸二、福岡篤彦、竹中英昭、吉川雅則、塚口勝彦、木村 弘：閉塞型睡眠時無呼吸症候群における末梢血単球からのサイトカイン、MMP産生能. 第43回日本呼吸器学会総会, 2003.

竹中英昭、吉川雅則、福岡篤彦、玉置伸二、米田尚弘、木村 弘：慢性閉塞性肺疾患患者に対する栄養治療経過

の検討. 第100回日本内科学会総会, 2003.

山内基雄、千崎 香、鈴木崇浩、大西徳信、岡本行功、前川純子、中野博、木村 弘:閉塞型睡眠時無呼吸症候群患者における無呼吸低呼吸イベントに伴う血圧変動—非観血的血圧測定装置を用いて—. 第43回日本呼吸器学会総会, 2003.

鈴木崇浩、千崎 香、山内基雄、大西徳信、岡本行功、前川純子、中野 博、木村 弘:腹部脂肪分布が閉塞型睡眠時無呼吸症候群(OSAS)の酸素飽和度低下速度に与える影響に関する検討. 第43回日本呼吸器学会総会, 2003.

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

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

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

友田恒一、吉川雅則、玉置伸二、福岡篤彦、牧之段 潔、松澤邦明、竹中英昭、木村 弘:閉塞型睡眠時無呼吸症候群における血清中可溶性レプチン

受容体の検討. 第44回日本呼吸器学会総会, 2004.

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

牧之段 潔、福岡篤彦、松澤邦明、玉置伸二、友田恒一、吉川雅則、木村 弘、巽 浩一郎、栗山喬之:閉塞型睡眠時無呼吸症候群患者のHealth-related Quality of Life (HRQoL)についての検討. 第44回日本呼吸器学会総会, 2004.

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

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

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

友田恒一、福岡篤彦、牧之段 潔、玉置伸二、吉川雅則、木村 弘: Lung volume reduction surgery (LVRS) の

QOL および呼吸機能に対する長期効果
の検討. 日本呼吸管理学会総会,
2004.

G. 知的所有権の取得状況

- | | |
|-----------|------|
| 1. 特許取得 | 特になし |
| 2. 実用新案登録 | 特になし |
| 3. その他 | 特になし |

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担総合研究報告

- a) The Epworth Sleepiness Scale (ESS) の一般集団における標準値の測定
- b) 睡眠時無呼吸症候群を中心とした睡眠呼吸障害のスクリーニングツール開発に向けての試み
- c). 閉塞性睡眠時無呼吸症候群患者のどの特性が 1) QOL 面での治療効果, 2) 治療継続性と関連しているか？

研究協力者 福原 俊一
京都大学大学院医学研究科医療疫学分野 教授
同上 竹上 未紗

研究要旨

- a) 日本の一般集団における主観的な日中の眠気について ESS を用いて測定し、EDS (Excessive daytime sleepiness: 過度の眠気) の有病割合を明らかにし、日本における標準化された EDS 有病割合の推定を試みた。
- b) 背景情報や簡便に測定できる指標を用いた睡眠呼吸障害 (SDB) のスクリーニングツール開発を試みた。スクリーニング式の作成については、変数選択後、選択された変数を説明変数、SDB の有無を結果変数としたロジスティックモデルを用いた。また、ROC 曲線により性能を検討した。
- c) 治療前の QOL と OSAS の症状との関連の検討、QOL において CPAP 治療が QOL の面で有効な患者の特性の検討、CPAP 治療の継続性と関連する患者の特性の検討を行なった。

A. 背景・目的

- a) 本研究の目的は、日本の一般集団における主観的な日中の眠気について ESS を用いて測定し、本邦ではこれまで得られていない標準値を得ることである。また、ESS を用いて EDS の有病割合を明らかにし、日本における標準化された EDS 有病割合を推定することを目的としている。
- b) 睡眠時無呼吸症候群を中心とした睡眠呼吸障害 (SDB) は、QOL 低下や事故など個人的・社会的影響が大きく、さらに循環器系疾患の発生リスクの面から二次予防が必要とされる疾患である。SDB は、効果の高い治療が確立されているにもかかわらず、積極的に診断されている患者は少ない。SDB の

診断のゴールドスタンダードである終夜ポリソムノグラフィー (PSG) 検査は、時間とコストがかかる。代替の診断方法として睡眠時のパルスオキシメトリによる検査が実施されているが、どちらの検査も時間的・経済的な負担が大きく、健診などに用いるには不向きである。そのため、本研究では患者の背景情報や簡易に測定できる指標を用いて SDB のスクリーニングツールを開発することを目的としている。

- c) 閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) の患者は、健康関連 QOL (HRQOL) が低下している。しかし、どのような特性をもった患者群でより QOL が低下しているかはわかっていない。さらに、OSAS

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

B. 研究方法

a) 北海道地方の人口約 1 万人のある自治体における 20 歳以上の全住民を対象とし、自記式質問票を用いた悉皆調査を行った。日本版 ESS を含んだ質問票は、2000 年 8 月から自治体の保健推進員によって、訪問配布、回収された。ESS は、1 から 8 までの質問項目がある。5 項目以上回答が得られたものについては、5 つの回答を用いて 8 項目に補正を行った。ESS の各スコアと合計スコアの平均値と標準偏差は、性年齢階級別に多変量分析を行い、差をみるために F 検定を行った。EDS の有病割合は、これまでの研究でよく用いられている ESS の合計スコア 10 点を閾値として推定した。また、この有病割合を国勢調査の人口分布を基準人口として一般化した。

b) 対象は、日本大学付属病院を受診し PSG 検査を受けた患者 110 名、および、北海道地方のある自治体にて生理学的検査を希望した 20 歳以上の住民を対象 175 名とした。研究デザインは横断的観察研究とした。病院では、医師の診断のもと PSG 検査(パルスオキシメトリを含む)と患者による自記式質問票調査(包括的健康関連 QOL:SF-36、日中の眠気:ESS)を実施し

た。また、医師から患者背景情報、臨床情報などを得た。自治体については、パルスオキシメトリによる検査と同様の自記式質問票調査も実施した。本研究では、動脈血酸素飽和度のベースラインより 4%以上の降下を ODI とし、ODI が 1 時間あたり 5 回以上を SDB であると定義した。スクリーニング式に用いる変数の選択については、以下のような 2 つの手順で行った。1) 臨床家と検討を行い、临床上重要な変数を選択した。2) 1) で選択した変数以外の SDB のリスク因子となり得るものについては、統計的に選択した(有意水準は $p < 0.05$)。まず、SDB の有無との関連を単変量解析により検討した。次に、単変量解析で有意となった変数について、結果変数を SDB の有無、説明変数を 1) の临床上重要な変数としたロジスティック回帰分析にそれぞれ加えて解析した。その中で、モデル適合度が最も高くなる変数を選択した。なお、临床上重要な変数は必ず含めることとした。最終的に選択した変数におけるロジスティックモデルにより、スクリーニング式を作成した。SDB である確率(ロジスティックモデルによる予測確率)に基づき ROC 曲線を描き、スクリーニング式の診断特性を評価した。

c) 対象は、大阪回生病院睡眠医療センターにて PSG 検査を受けた患者のうち、1) は 1 回目の検査で OSAS と診断された患者、2) は 1 回目の検査で CPAP 治療の適応となり、その後 1 年以上治療が継続した患者、3) は 1) の患者のうち、CPAP 治療の適応となり、1 ヶ月以上治療を継続した患者とした。対象は、日本大学付属病院を受診し PSG 検査を受けた患者 110 名、および、北海道地方のある自治体にて生理学的検査を希望した 20 歳以上の住民を対象 175

名とした。研究デザインは横断的観察研究と一部縦断的観察研究とした。病院では、医師の診断のもと PSG 検査と患者による自記式質問票調査を実施した。自記式質問票では、鼾、喫煙、運動量、仕事量、職業、家族構成、日中の眠気 (Epworth Sleepiness Scale; ESS) などを測定した。医療スタッフより、性、年齢、既往歴、血圧、BMI、AASM (American Academy of Sleep Medicine) の診断基準の自覚症状、治療の中止日などのデータを収集した。主なアウトカム指標は、治療前、および治療開始 3 か月後の包括的健康関連 QOL (Medical Outcomes Study Short Form-36; SF-36)、CPAP 開始後 1 年以上治療継続の有無とした。

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

C. 研究結果

a) 調査表回収数 6197 名のうち、スコアすべてに回答し合計スコアが得ら

れたものは 3893 名 (62.8%) であった。有効回答者と欠損とされた回答者間において、性別に関しては両集団に差はなかったが、年齢については差がみられた ($P < 0.001$)。欠損していたのが、20-60 代では 22.3-37.1% であるのに対し、70 代では 56.8%、80 歳以上では 67.7% であった。補正後欠損値の有効回答数は 4412 名 (71.2%) であった。結果は図のようであった。男性、女性ともに各年齢階層において差が見られた。補正前欠損値の合計スコアに比べて、男性、女性ともに 40 歳以上は特に、80 歳以上ではより顕著に合計スコアが高くなっていた。ESS の合計スコア 10 点を閾値とした場合の EDS の有病割合は、12.1% であった。昭和 60 年のモデル人口を基準人口として一般化した EDS の有病割合は、11.7% であった。

b) 临床上重要と判断した変数は、性、年齢、BMI、鼾、血圧であった。これらの変数により作成したスクリーニング式の ROC 曲線下面積は 0.90 であった。その他の変数のうち単変量解析において有意であった変数をそれぞれ上記のスクリーニング式に入れ、有意になった変数は ESS、SF-36 の全般的健康観、活力、社会機能であった。そのうち、最終的にスクリーニング式に含まれた変数は ESS のみであった。作成されたスクリーニング式の ROC 曲線下面積は 0.91 であった。

c) SF36 のすべてのドメインで AASM の各項目との関連が見られた。特に、RP、GH、VT、RE、MH では、すべての項目で有意な関連が見られた。VT では、熟睡感の欠如、日中の倦怠感、集中力の低下、MH においては、集中力の低下で国民標準偏差得点の差が 5 点以上あった。AASM の B の 2 項目に症状がある患者では、症状なしの群と有意に低下し

ているドメインはないのに比べ、日中の眠気がある場合は、すべてのドメインで有意に低下が見られた。また、Bで3項目以上症状がある患者では、PF以外のすべてのドメインで症状がない患者に比べ、QOLが有意に低下していた。CPAP治療によるQOLの改善において変数選択の結果残った変数は、VTドメインにおいて、AASMのBの症状である睡眠中の頻回の覚醒のみであった。また、CPAPの継続と関連する患者特性の検討については、CPAP装着時の睡眠中の最低SpO₂と関連が見られた。

D. 考察

a) 本研究では、日本人の一般集団を対象としたESSスコアの平均値とEDS有病割合を提示した。これは、本邦で初めて推定されたものであり、睡眠障害をきたす種々の疾患に対する診療や治療上の評価の面から臨床家に待望されたものである。また、疫学研究において比較する際にも活用されることが期待される。ESSスコアによる日中の眠気が性年齢階級で違いがあることが明らかになった。これについては、加齢、職業などの要因が関係していると考えられ、更なる研究が求められる。

b) 本研究の結果から、簡便に測定できる指標だけでSDBをスクリーニングすることができる可能性が示唆された。変数選択の結果残った変数は臨床的に重要な変数とした性、年齢、BMI、鼾、血圧と日中の眠気の主観的尺度であるESSであった。ESSは日常の診断にもよく用いられており、変数選択の結果は臨床的な観点から見ても妥当であると思われた。また、本スクリーニング式は、通常健診で得られる情報のほかに必要な変数は鼾の有無とESSのみであり、本スクリーニングツ

ールは簡便で実施可能性が高いと思われた。限界としては、対象とした集団が病院受診群と一般住民群の2つの異なるSource Populationであり、中等度・重度のSDBでありながらも、自覚症状がなく病院にいていないような対象の背景などがモデルに含まれていない可能性がある。このことから、最終的なターゲット集団である一般成人にこのモデルを当てはめるValidation Studyが必要である。

c) AASMの症状と治療前のQOLは強く関連していた。VTにおいては、熟睡感の欠如、日中の倦怠感、集中力の低下、MHにおいては集中力の低下がある患者はQOL偏差得点が5点以上低下しており、临床上重要な項目であると考えられた。また、AASMの症状Bの2項目では、症状なしの患者とQOLに有意な差が見られなかったことから、現在、症状Bが2項目ある患者がOSASの診断基準とされているが、その数よりも、どの症状があるかが重要である可能性が示唆された。治療後のQOL(VT)の改善については、治療前の睡眠中の頻回の覚醒と関連が見られた。頻回の覚醒を訴えている患者は、積極的に治療をすすめる必要性が示唆された。しかしながら、本研究では、治療していない患者のQOLは測定できていないことが課題として残った。CPAPの継続性については、CPAP後の睡眠中のSpO₂の低下と関連が見られたが、測定できていない未知の要因(健康意識の高さや勤勉さなど)がある可能性があると考えられる。これについては、今後、質的、量的な検討が必要であると思われる。

E. 結論

a) 本研究で得られたESSの得点分布は、日本で初めて測定されたものであ

り、睡眠障害をきたす種々の疾患の診療、臨床疫学研究や公衆衛生施策に活用されることが期待される。しかしながら、今後、順翻訳・逆翻訳、パイロットテストといった尺度開発の過程を踏んだ日本語版 ESS の開発が必要であると考えられる。また、質問項目の再考も必要である可能性がある。今後、我々は日本呼吸器学会からの委託を受け、ESS の原版開発者である Johns MW 博士とともに日本語版 ESS を開発する予定である。

b) 個人の背景情報や簡易に測定できる指標を用いた睡眠呼吸障害のスクリーニングツールを作成した。睡眠呼吸障害のスクリーニングとして作成したツールが有用である可能性が示唆されたが、地域や職域を対象としたこのツールの妥当性の検証が必要である。

c) AASM の診断基準にされている症状と治療前の QOL は強い関連が見られた。CPAP 治療後、QOL の面で効果が得られる患者は、治療前に睡眠中の頻回の覚醒がある患者である可能性が示唆された。また、CPAP 治療の継続性と関連している患者の特性については、CPAP 後の睡眠中最低 SpO₂ が高い患者であることが示唆された。

F. 研究発表

b) 竹上未紗, 笠島茂, 山崎新, 福原俊一. 日中の過度の眠気の一般集団における標準値の測定: The Epworth Sleepiness Scale (ESS) を用いたスコア分布. (第 13 回 日本疫学会学術総会, 福岡, 2003.)

竹上未紗, 山崎新, 笠島茂, 中山健夫, 福原俊一. 日中の眠気が健康関連 QOL に与える影響. (第 62 回 日本公衆衛生学会総会, 京都, 2003.)

竹上未紗, 陳和夫, 赤柴恒人, 木村弘, 鈴鴨よしみ, 森田智視, 福原

俊一. 睡眠時無呼吸症候群のスクリーニングの項目選択に関する研究.

(第 14 回 日本疫学会学術総会, 山形, 2004.)

Takegami M, Morita S, Chin K, Akashiba T, Kimura H, Suzukamo Y, Fukuhara S. Impact of excessive daytime sleepiness on health-related quality of life in patients with obstructive sleep apnea syndrome. (11th Annual Conference of the International Society for Quality of Life Research, Honkong, 2004.)

竹上未紗, 大井元晴, 陳和夫, 若村智子, 森田智視, 福原俊一. 閉塞性睡眠時無呼吸症候群患者のどの特性が 1) QOL, 2) QOL 面での治療効果, 3) 治療継続性と関連しているか? (第 15 回 日本疫学会学術総会, 滋賀, 2005.)

c) 竹上未紗, 笠島茂, 山崎新, 中山健夫, 福原俊一. The Epworth Sleepiness Scale の性・年齢階級別得点分布と日中の過度の眠気の有症割合の推定: 地域住民を対象とした調査. 日本公衆衛生学会雑誌 2005. (in press)

Yamazaki S, Sokejima S, Nitta H, Nakayama T, Fukuhara S. Living Close to Automobile Traffic and Quality of Life in Japan: A Population-Based Survey. Int J Environ Health Res 2004. (in press)

Alonso J, Ferrer M, Gandek B, Ware JE, Aaronson NK, Mosconi P, Rasmussen NK, Bullinger M, Fukuhara S, Kaasa S, Leple`ge A and the IQOLA Project Group. Health-related quality of life associated with chronic conditions in eight countries: Results from the

International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project. Quality of Life Research, 13(2): 283-298, 2004.

Fukuhara S, Nishimura M, Nordyke RJ, Zaher CA, Peabody JW . Patterns of Care for Chronic Obstructive Pulmonary Disease by Japanese Physicians. Respirology, 10(3): 2004 (in press)

G. 知的所有権
なし

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)
分担総合研究報告

1. 閉塞型睡眠時無呼吸低呼吸症候群(OSAHS)が肥満患者のアミノトランスフェラーゼ値に与える影響
2. 閉塞型睡眠時無呼吸低呼吸症候群患者における corrected QT dispersion と心臓交感神経機能
3. 閉塞型睡眠時無呼吸低呼吸症候群患者における心拍数の検討～低酸素とアディポネクチンの影響～
4. 閉塞型睡眠時無呼吸低呼吸症候群患者における response-shift を考慮した経鼻持続気道陽圧治療前後の過眠症状の変化

研究協力者 陳 和夫
京都大学医学部附属病院理学療法部 助教授

研究要旨

1. 40名の重症OSAHS患者のAST値は前日の午後値に比し睡眠直後の午前中に有意に上昇し、上昇の程度は早朝時のAST値に相関していた。重症OSAHS患者の35%は肝機能異常を示した。ASTの上昇はnCPAP治療により有意に改善した。治療1ヶ月、6ヶ月後にもASTは継続的に改善していた。
2. QTc dispersion (QTcD)は全誘導のQTc間隔の最大値と最小値の差で、心疾患死の危険因子とされ、低酸素血症により増大する。48名のOSAHS患者の治療前と経鼻持続陽圧気道(nCPAP)療法初日にQTcDを測定し、MIBG心筋シンチのwashout rate (WR)との関連を検討した。治療前の睡眠中のQTcD(65.0 ± 14.6 ms)は睡眠前より高値だが、治療時(50.6 ± 11.4 ms)は睡眠前より低値であった。治療前の睡眠中のQTcDとWRはOSAHSの重症度の指標と相関したが、QTcDとWRは相関しなかった。OSAHSにより睡眠中のQTcDは増大し、心臓交感神経機能以外の因子の関与が推測された。
3. OSAHSが心拍数に与える影響とアディポネクチンの関連、及び経鼻持続気道陽圧(nCPAP)の治療効果を検討した。62名のOSAHS患者(無呼吸低呼吸指数(AHI) 48.3 ± 15.7 (平均±標準偏差))において、一日の平均心拍数は治療前後で 71.8 ± 10.6 から 67.5 ± 9.4 回/分へと有意に減少($p < 0.0001$)した。治療前の平均心拍数とAHI、SpO₂ 90%以下時間の間には、各々有意な相関が見られた19名のOSAHS患者において、治療前の平均心拍数と血中アディポネクチン濃度の間には有意な負の相関関係が見られた($r = -0.51, p = 0.032$)。OSAHSは心拍数を終日増加させ、その機序の一つにアディポネクチンの関与が示唆された。n-CPAP治療はOSAHS患者の心拍数を低下させることにより、予後を改善させる可能性がある。
4. 同程度のOSAHSが存在しても治療前の自覚的眠気評価方法(Epworth Sleepiness Scale:ESS)の点数にはバラツキが存在し、治療後に初めて治療前の症状に気づく患者もみられるが(治療によるresponse shiftの存在)、OSAHS患者のnCPAP治療前後のresponse shiftについて検討した報告はみられない。

OSAHS 患者の nCPAP 治療前後において、自覚的な眠気の評価方法としての ESS では、response shift が認められた。治療前の OSAHS 患者の自覚的な眠気の評価には response shift の考慮も必要である

A. 研究目的

1. OSAHS と肝機能について

OSAHS 患者の多くに肥満が存在する、原因不明の肝障害の多くは脂肪肝であるが、OSAHS と肝機能との関連についての報告はみられない。閉塞型睡眠時無呼吸低呼吸が OSAHS 患者の肝機能に与える影響を検討する。

2. OSAHS と corrected QT dispersion
QTc dispersion (QTcD) は全誘導の QTc 間隔の最大値と最小値の差で、心疾患死の危険因子とされ、低酸素血症により増大する。OSAHS 患者は心血管障害が多く、予後悪化因子になっているとの説がある。OSAHS 患者の QTc を測定し、QTc に対する nCPAP の治療効果を検討する。QTc と心臓交感神経機能の関連を評価する。心臓交感神経機能は MIBG 心筋シンチにて評価した。

3. OSAHS と心拍数の検討

CASTLE や Framingham などの大規模疫学研究で、心拍数の増加は生命予後を悪化させると報告されている。循環器疾患の発症リスクを軽減するアディポネクチンと心拍数の関連も報告されている。OSAHS が心拍数に与える影響とアディポネクチンの関連、及び経鼻持続気道陽圧 (nCPAP) の治療効果を検討した

4. nCPAP 治療の response shift を考慮した OSAHS 患者の過眠傾向

閉塞型睡眠時無呼吸低呼吸症候群 (OSAHS) により生じる日中の過眠傾向は、OSAHS 関連脳・心血管障害などの生活習慣病発症による医療費の損失とともに、作業ミスや自動車事故などのため、社会生活にとって重要な問題である。過眠傾向のある OSAHS 患者の

日中の傾眠傾向は通常、経鼻持続気道陽圧 (nCPAP) 療法により改善する。同程度の OSAHS が存在しても治療前の自覚的な眠気評価方法 (Epworth Sleepiness Scale: ESS) の点数にはバラツキが存在し、治療後に初めて治療前の症状に気づく患者もみられるが、OSAHS 患者の nCPAP 治療前後の response shift について検討した報告はみられない。nCPAP 治療前後の OSAHS 患者の自覚的な過眠傾向の変化と response shift を明らかにすることを研究目的とした。

B. 研究方法

1. OSAHS と肝機能について

40 名 (47±12 歳：平均年齢±標準偏差) の経鼻持続気道陽圧 (nasal continuous positive airway pressure: nCPAP) 治療適応の重症 OSAHS を対象とした。全員 BMI 25kg/m² 以上の肥満であった。ポリソムノグラフィ前の午後 3 時 30 分と治療後の翌朝の 8 時 15 分に採血を行い、aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), 血糖, インスリンを測定した。インスリンと血糖により homeostasis model assessment method (HOMA-IR) = ([glucose {mg/dL}] x insulin {μg/ml}) / 405) によりインスリン抵抗性も測定した。AST, ALT などの諸指標を nCPAP 治療 1 ヶ月, 6 ヶ月にも測定した。統計はノンパラメトリック法にて行った。

2. OSAHS と corrected QT dispersion

48 名の OSAHS 患者の治療前と経鼻持続陽圧気道 (nCPAP) 療法初日に QTcD

を測定し、MIBG 心筋シンチの washout rate (WR) との関連を検討した。

3. OSAHS と心拍数の検討

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

4. nCPAP 治療の response shift を考慮した OSAHS 患者の過眠傾向

Respiratory disturbance index (RDI) 54.6 ± 15.2 (平均±標準偏差) の OSAHS 患者 31 名を対象とした。全員が RDI 20 以上の中等、重症 OSAHS 患者であった。治療前 (Pre-1) と治療 1 ヶ月以上経過した時点 (Po-1) で、自覚的な眠気を ESS にて測定した。また、治療後の ESS 測定時に治療前の ESS (Pre-2-Response) を再度測定した。

C. 研究結果

1. OSAHS と肝機能について

NCPAP 治療前には AST は早朝に睡眠前の午後に比し有意に上昇していた。AST と ALT の上昇の程度は nCPAP 治療により有意に改善した。40 名の OSAHS 患者中、14 名 (35%) は AST が正常値の 1.5 倍以上の異常値 ($\geq 49 \text{ IU/L}$) を示していた。HOMA-IR は治療前の AST ($r=0.51$, $p=0.002$), ALT ($r=0.70$, $p=0.0001$) に有意に相関していた。血

中レプチン濃度は nCPAP 初日に有意に低下していた。NCPAP 治療により 1 ヶ月後、6 ヶ月後の AST, ALT も有意に低下していた。

2. OSAHS と corrected QT dispersion

治療前の睡眠中の QTcD ($65.0 \pm 14.6 \text{ ms}$) は睡眠前より高値だが、治療時 ($50.6 \pm 11.4 \text{ ms}$) は睡眠前より低値であった。治療前の睡眠中の QTcD と WR は OSAHS の重症度の指標と相関したが、QTcD と WR は相関しなかった。

3. OSAHS と心拍数の検討

62 人の患者において、一日の平均心拍数は、n-CPAP 治療前後で 71.8 ± 10.6 拍/分から 67.5 ± 9.4 拍/分へ有意に減少した ($p < 0.0001$)。n-CPAP 治療前の一日の平均心拍数と AHI との間には、有意な正の相関を認め ($r=0.38$, $p=0.003$)、睡眠中の SpO_2 90% 以下時間との間にも、有意な正の相関を認めた ($r=0.34$, $p=0.008$)。n-CPAP 治療前後の一日の平均心拍数の変化と n-CPAP 治療前後の AHI の変化との間に、有意な正の相関を認め ($r=0.32$, $p=0.015$)、n-CPAP 治療前後の睡眠中の SpO_2 90% 以下時間の変化との間にも、有意な正の相関を認めた ($r=0.56$, $p < 0.0001$)。15 人のコントロール症例においては、一日目の平均心拍数 (69.3 ± 10.8 拍/分) と二日目の平均心拍数 (69.7 ± 10.4 拍/分) の間に有意差は見られなかった。アディポネクチンを測定した 19 人の患者において、n-CPAP 治療前の一日常平均心拍数と血清アディポネクチン濃度との間に、有意な負の相関を認めた ($r=-0.51$, $p=0.032$)

4. nCPAP 治療の response shift を考慮した OSAHS 患者の過眠傾向

nCPAP 治療により RDI は 2.4 ± 3.7 に減少した。OSAHS 患者の ESS は治療前 (Pre-1) 8.5 ± 3.8 より nCPAP 治療後 (Po-1) 4.3 ± 2.7 と有意 ($p < 0.0001$) に

改善した。Pre-1 と Pre-2-Response (11.1 ± 4.6) を比較したところ、Pre-2-Response が有意に高かった ($p=0.002$)。Pre-1 に ESS 11 点以上の高値を示した患者は 8 名であったが、nCPAP 治療後には 18 名 ($p=0.02$) であった。

D. 考察

1. OSAHS と肝機能について

早朝のアミノトランスフェラーゼ値は睡眠前の前日の午後の値よりも有意に高く、OSAHS が OSAHS 患者の肝機能に影響を与えている可能性が示唆された。また、アミノトランスフェラーゼ値は HOMA 法にて測定したインスリン抵抗性と有意に関連していた。肥満は OSAHS の成因に大きく関与する。肝臓への非アルコール性脂肪浸潤を示す 80% は肥満を示している。従って、肥満者の多くは OSAHS と脂肪肝を併存している可能性がある。

2. OSAHS と corrected QT dispersion

心疾患を合併していない OSAHS 患者であっても、OSAHS が QTcD 高値で示される心筋の電氣的不安定性を夜間に引き起こすことと、その電氣的不安定性が nCPAP 療法で改善することが示された。心臓交感神経系の緊張だけでは QTcD の変化を説明できず、他の因子として、夜間睡眠中の CO_2 貯留、副交感神経活動の変化、肺動脈圧上昇による右室負荷、胸腔内圧変動による心室壁の動揺や静脈還流の変化などが関与している可能性が挙げられる。

3. OSAHS と心拍数の検討

OSAHS 患者の心拍数が n-CPAP 治療により減少することが示された。治療前の心拍数が AHI や睡眠中の SpO_2 90% 以下時間と相関しており、また n-CPAP 治療による変化量においても同様の相関が見られることより、AHI および

低酸素血症とその改善も心拍数の減少に寄与している可能性が示唆される。n-CPAP 治療は心拍数を減少させることによって OSAHS 患者の循環器疾患発症のリスクを回避している可能性がある。OSAHS 患者において心拍数が高いほど血清アディポネクチン濃度は有意に低かった。従って、低酸素血症に加え血清アディポネクチン濃度の低下も心拍数の上昇を規定する可能性が示唆される。低アディポネクチン血症が OSAHS 患者における循環系疾患発症のリスクを上昇させている可能性も示唆された。

4. nCPAP 治療の response shift を考慮した OSAHS 患者の過眠傾向

OSAHS 患者の nCPAP 治療前後において、ESS には明らかな変化がみられた。初回、日中の過眠傾向を自覚的に認めなかった群において、治療後初めて治療前の状態が過眠傾向であったことを認識した数は有意であり、治療前 ESS の評価の困難さが認識された。

E. 結語

1. OSAHS と肝機能について

肥満患者で肝機能異常を示している患者に対しては OSAHS 合併の有無を考慮する必要がある。

2. OSAHS と corrected QT dispersion

OSAHS は心疾患死の危険因子である QTcD を睡眠中増大させていたが、nCPAP 療法により QTcD の増大は改善した。QTcD 増大の機序として心臓交感神経機能緊張以外の因子の関与が推測された。

3. OSAHS と心拍数の検討

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

4. nCPAP 治療の response shift を考慮した OSAHS 患者の過眠傾向

OSAHS 患者の nCPAP 治療前後において、自覚的な眠気の評価方法としての ESS では、response shift が認められた。治療前の OSAHS 患者の自覚的な眠気の評価には response shift の考慮も必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nakamura T, Chin K, Hosokawa R, Takahashi K, Sumi K, Ohi M, Mishima M. Corrected QT dispersion and cardiac sympathetic function in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Chest* 2004;125:2107-2114.
- 2) Chin K, Fukuhara S, Takahashi K, Sumi K, Nakamura T, Matsumoto H, Niimi A, Hattori N, Mishima M, Nakamura T. Response shift in perception of sleepiness in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome before and after nCPAP treatment. *Sleep* 2004; 27:490-493.
- 3) Harada M, Taniguchi M, Ohi M, Nakai N, Okura M, Wakamura T, Tamura M, Kadotani H, Chin K. Acceptance and short-term tolerance of nasal continuous positive airway pressure therapy in elderly patients with obstructive sleep apnea. *Sleep and Biological Rhythms* 2004; 2:53-56.
- 4) Hattori N, Mizuno S, Yoshida Y, Chin K, Mishima M, Sisson TH, Simon RH, Nakamura T, Miyake M. The plasminogen activation system reduces fibrosis in the lung by a hepatocyte growth factor dependent mechanism. *American Journal of Pathology* 2004; 164:1091-1098.
- 5) Chin K. Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome and cardiovascular diseases. *Inter Med* 2004; 43:527-528
- 6) Chin K. Effects of therapy on the metabolism and humoral factor in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Sleep and Biological Rhythms* 2004;2: 23-27.
- 7) 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 aminotransferase levels in obese subjects. *American Journal of Medicine* 2003;114:370-376.
- 8) Hida W, Okabe S, Tatsumi K, Kimura H, Akashiba T, Chin K, Ohi M, Nakayama H, Satoh M, Kuriyama T. Nasal continuous positive airway pressure improve quality of life in obesity hypoventilation syndrome. *Sleep Breath* 2003;7:3-12.
- 9) Shimizu K, Chin K, Nakamura T, Nohara R, Nakao K, Mishima M, Ohi M. Plasma leptin levels and cardiac sympathetic function in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Thorax* 2002; 57:429-434.
- 10) 陳 和夫、大井元晴。COPD の酸素療法と NPPV 療法。日本医師会雑誌 2004;132:367-370.

- 11) 赤柴恒人、巽浩一郎、陳 和夫、木村弘、西村正治、飛田渉、福原俊一、藤本圭作、三嶋理晃、堀江孝至(委員長)、日本呼吸器学会、睡眠時無呼吸症候群に関する検討委員会。日本呼吸器学会認定施設におけるSAS 診療の現状-アンケート調査から- 日本呼吸器学会誌 2004;42:568-570.
- 12) 陳 和夫、巽浩一郎、赤柴恒人、木村弘、西村正治、飛田渉、福原俊一、藤本圭作、三嶋理晃、堀江孝至(委員長)、日本呼吸器学会、睡眠時無呼吸症候群に関する検討委員会。閉塞型睡眠時無呼吸低呼吸症候群における眠気評価と運転リスク 日本呼吸器学会誌 2004;42:571-574.
- 13) 巽浩一郎、陳 和夫、赤柴恒人、木村弘、西村正治、飛田渉、福原俊一、藤本圭作、三嶋理晃、堀江孝至(委員長)、日本呼吸器学会、睡眠時無呼吸症候群に関する検討委員会。閉塞型睡眠時無呼吸低呼吸症候群における交通事故発生リスクの軽減に関する提言。日本呼吸器学会誌 2004;42:575-579.
- 14) 陳和夫。睡眠時無呼吸症候群の診断と治療 III 病態と合併症 4. 肥満と内分泌疾患 日本内科学会誌 2004;93:1120-1126.
- 15) 陳和夫。睡眠関連疾患診療のノウハウ、睡眠呼吸障害-呼吸器内科医の立場から 診断と治療 2004;92:1133-1138.
- 16) 陳 和夫. Current Opinion in Respiration & Circulation 睡眠時無呼吸症候群、社会的問題と生活習慣病の発症因子を中心として。呼吸と循環 2004;52:301-305.
- 17) 陳 和夫. 睡眠中の呼吸機能の評価「換気からみた呼吸機能の評価シリーズ」(2) 呼吸 2004;23:136-142.
- 18) 陳和夫。急性呼吸不全の呼吸管理、免疫不全、呼吸管理の実際。臨床医 2004;30:1373-1375.
- 19) 陳和夫。睡眠時無呼吸症候群と肥満 Progress in Medicine 2004;24:37-42.
- 20) 陳 和夫. 睡眠時無呼吸と血圧の関係は? Q&A でわかる肥満と糖尿病。特集-高血圧 肥満と糖尿病 2004;3:52-54.
- 21) 陳 和夫. 呼吸管理, 和田洋巳、三嶋理晃編、呼吸器病学総合講座 117-123 メディカルレビュー(2004)
- 22) 陳和夫. 睡眠時無呼吸症候群. 泉孝英編、ガイドライン外来診療 2004 353-354 日経メディカル(2004)
- 23) 陳和夫。肥満と生活習慣病。塩見利明、菊池哲編著、睡眠医歯学の臨床、睡眠時無呼吸症候群と口腔内装置 第4章 SAS の合併症と予防 56-63 ヒョーロン (2004)
- 24) 陳 和夫. NPPV. 塩谷隆信、高橋仁美編 リハ実践テクニック、呼吸ケア 137-141 メディカルビュー (2004)
- 25) 陳 和夫. 肺理学療法(吸入療法と体位ドレナージ). 今日の治療指針 2004, 192-194, 医学書院(2004)
- 26) 陳和夫。睡眠呼吸障害の病態と治療-CPAPとBilevel PAPの効果- 日本呼吸管理学会誌 2003;13:287-290.
- 27) 陳和夫。閉塞型 SAS(OSAS)症状と兆候 Pharma Medica 2003;21:31-34.
- 28) 陳 和夫. 睡眠時無呼吸症候群によるQOL障害。ねむりとその異常。日本成人病学会準機関誌-成人病と生活習慣病 2003;33, 1233-1236.
- 29) 陳 和夫. 生活習慣病としての

- OSAHS 睡眠医学-総合的な睡眠診療をめぐって。総合臨床 52, 2003;3047-3053.
- 30) 陳 和夫. SAS と合併症(内分泌・代謝異常)-SAS への取り組み. HOME CARE TODAY 2003;7:96-101.
- 31) 陳 和夫. NPPV は COPD 患者の予後を改善するか-COPD 診療における EBM の実際-COPD(慢性閉塞性肺疾患)の治療 2003;7:74-78.
- 32) 陳 和夫、三嶋理晃、大井元晴. 急性呼吸不全に対する NPPV 療法. 日本胸部臨床 2003;62, 324-332.
- 33) 陳 和夫、大井元晴. 慢性呼吸不全における酸素療法. 呼吸器ケア 2003;1, 87-93.
- 34) 陳 和夫. 睡眠呼吸障害の血液ガス/酸塩基平衡障害-血液ガス異常と酸塩基平衡障害. 基礎と臨床. 臨床医 2003;29:327-330.
- 35) 玉木 彰、陳 和夫. 胸部・腹部手術前後の呼吸理学療法-食道癌症例を中心に-. 田中一正、柿崎藤泰編、呼吸運動療法の理論と技術 225-236, メディカルビュー(2003)
- 36) 陳 和夫、玉木 彰. 呼吸器外科術後の補助呼吸と理学療法(NPPV など). 和田洋巳、オペナーシング 増刊 176-182, メディカ出版(2003)
- 37) 陳 和夫. 過換気を引き起こす病態、兆候、治療. 福地義之助編「呼吸器診療二頁の秘訣」30-31, 金原出版(2003)
- 38) 陳 和夫. 医学大事典(分担執筆). 医学書院(2003)
- 39) 陳 和夫、大井元晴. 呼吸不全例の呼吸管理の実際 3 学会合同呼吸療法「第 8 回 3 学会合同呼吸療法認定士」認定講習会テキスト, 299-311, 認定士認定委員会(2003)
- 40) 陳 和夫、玉木 彰. 肺切除後患者に対する術後呼吸リハビリの現状
外科診療 2002;87, 661-662.
- 41) 陳 和夫. 肥満と睡眠時呼吸障害 睡眠時呼吸障害 Update エビデンス・課題・展望. 山城義広、井上雄一編集 93-100:日本評論社(2002)
- 42) 陳 和夫. Case 77 呼吸器疾患ケーススタディ. 泉 孝英編集, 259-262, 南江堂(2003)
- 43) 陳 和夫、大井元晴. 呼吸不全例の呼吸管理の実際. 3 学会合同呼吸療法「第 7 回 3 学会合同呼吸療法認定士」認定講習会テキスト, 281-293, 認定士認定委員会(2002)

2. 学会発表

招請講演

1. 陳和夫. 睡眠時無呼吸症候群と肥満関連生活習慣病. 睡眠障害の治療戦略. 第 77 回日本内分泌学会学術総会 ランチョンセミナー
2. 陳和夫. 睡眠呼吸障害の病態と治療-CPAP と Bilevel PAP の効果. 第 13 回日本呼吸管理学会教育講演(2003)
3. 陳和夫. 睡眠時無呼吸症候群と循環(生活習慣病). 第 12 回日本気管食道科学会認定医大会公開講座(2002)

シンポジウム

1. 陳 和夫. Overview-Sleep apnea syndrome. 第 44 回日本呼吸器学会シンポジウム(2004)
2. 陳和夫. 周術期、急性呼吸不全-NPPV 導入の実際. 第 44 回日本呼吸器学会ナイトシンポジウム(2004)
3. 陳和夫. 代謝と遺伝-睡眠呼吸障害(閉塞型呼吸)の病態からみた治療効果. 第 28 回日本睡眠学会シンポジウム(2003)
4. Chin K, Nakamura T, Mishima M,

Mishima M, Nakamura T, Ohi M.
Obstructive Sleep
apnea-hypopnea syndrome and
multiple risk factors for
cerebro, and cardiovascular
disease. Cardiovascular
morbidity in sleep apnea
syndrome: cellular and
biochemical mechanisms. 16th
Congress of the European Sleep
Research Society Symposium
(2002)

5. 陳和夫。補助呼吸および液性因子と呼吸困難-「呼吸困難のメカニズムとその対策」第39回日本臨床生理学会シンポジウム(2002)
6. 陳和夫、他。肝移植後の急性呼吸不全小児症例に対する非侵襲的補助換気。第38回日本移植学会シンポジウム(2002)

一般演題

1. Chin K, et al. Response shift sleepiness in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome before and after nCPAP treatment. 2004 International Conference, American Thoracic Society. (2004)
2. Chin K, et al. Noninvasive Ventilation for Treatment of Acute Respiratory Failure in Pediatric Patients Undergoing Living Donor Liver Transplantation. 2003 International Conference, American Thoracic Society. (2003)
3. Chin K, et al. Hyperleptinemia and effects of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome on liver function in obesity. 2002 International Conference, American Thoracic Society. (2002)
1. 角 謙介、陳 和夫、他。(5人中

2人目) 心拍数に与える閉塞性睡眠時無呼吸の影響に関する検討。第101回に本内科学会講演会(2004)

2. 角 謙介、陳 和夫、他。(5人中2人目) 閉塞性睡眠時無呼吸-低呼吸症候群患者における、経鼻持続気道陽圧治療前後の心拍数の変化。第44回日本呼吸器学会学術講演会(2004)
3. 陳 和夫、他。(12人中1人目) 移植後の呼吸器合併症に対する非侵襲的換気療法。第39回日本移植学会総会(2003)
4. 高橋憲一、陳 和夫、他。(8人中2人目) 非侵襲的換気が外科手術後に有効であった6例の検討。第13回日本呼吸管理学会、第25回日本呼吸療法医学会合同学術集会(2003)
5. 玉木 彰、陳 和夫、他。(5人中2人目) 本邦第三例目の脳死両肺移植患者に対する理学療法の経験-術後-退院、そして術後半年までの経過-。第13回日本呼吸管理学会、第25回日本呼吸療法医学会合同学術集会(2003)
6. 陳 和夫、他。(5人中1人目) 臓器移植後の急性呼吸不全小児症例に対する非侵襲的補助換気。第43回日本呼吸器学会総会(2003)
7. 原田優人、陳 和夫、他。(9人中9人目) 高齢 OSAHS 患者における nCPAP 療法の継続性についての検討。日本睡眠学会第28回定期学術集会(2003)
8. 陳 和夫、他。(7人中1人目) 閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸症候群(OSAHS)の肝障害とレプチンとの関連。第42回日本呼吸器学会総会(2002)

- G. 知的所有権の取得状況：
- (ア)特許取得 なし
 - (イ)実用新案登録 なし
 - (ウ)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

慢性肺気腫発症あるいは呼吸不全におけるウイルス感染

研究協力者 山谷 睦雄
東北大学病院老年・呼吸器内科助教授

平成14年度から16年度において次の成果が得られた。(1) 慢性閉塞性肺疾患(COPD)の発症素因を明らかにするために抗酸化作用を持つヘムオキシゲナーゼ-1 遺伝子多型性を中心に解析した。胸部CTにて低吸収領域の認めないあるいは程度の軽いCOPD患者では非COPD患者と比較して遺伝子多型性に違いを認めなかった。(2) これまで不明であった慢性閉塞性肺疾患急性増悪時の気道ウイルスと細菌同時感染について検討し、慢性肺気腫症例においてインフルエンザ感染およびライノウイルス感染と細菌感染を認めた。(3) 気道ウイルス感染による慢性閉塞性肺疾患急性増悪時の喀痰増加の機序とマクロライド喀痰減少作用を明らかにするために、培養ヒト気管上皮細胞および粘膜下腺細胞のムチン合成に対するライノウイルス感染の作用を調べた。培養ヒト気管上皮細胞および粘膜下腺細胞はそれぞれMUC5ACを含む7種類のムチンを合成し、ライノウイルス感染でムチン合成と分泌が促進した。マクロライド抗生物質エリスロマイシンが気管上皮細胞のムチン合成および分泌を抑制した。(4) ライノウイルス感染抑制薬を究明するためにプロトンポンプ阻害薬と喀痰調整薬L-カルボシステインの効果を調べた。プロトンポンプ阻害薬とL-カルボシステインともにライノウイルス受容体抑制およびライノウイルスRNA進入経路である酸性エンドゾーム抑制を介してライノウイルス感染を抑制した。さらに、L-カルボシステインのCOPD患者における風邪および急性増悪予防効果を明らかにした。

A. 研究目的

(1) 慢性肺気腫に代表される慢性閉塞性肺疾患(Chronic Obstructive Pulmonary Disease; COPD)は世界における主要死亡原因の1つであり罹患率・死亡率ともに増加している。喫煙はCOPD発症の最大の危険因子として認められているが、一方で喫煙者の10%前後のみにCOPDが発症するとの報告があり、喫煙に対する感受性を含め、COPDの発症因子・発症機序は不明である。現在、慢性肺気腫の発症機序として2つの仮説、プロテアーゼ・抗プロテアーゼ説およびオキシダント・抗オキシダント説が提唱されてい

る。オキシダント・抗オキシダント説はオキシダントの直接傷害および抗プロテアーゼ抑制作用による肺組織破壊が慢性肺気腫を惹起すると説明しているが、喫煙者の抗オキシダント産生機能と慢性肺気腫発症との関係は不明であった。ヘムオキシゲナーゼはヘムをビリベルジンと鉄に代謝し、一酸化炭素やビリルビン、フェリチンを産生する酵素である。誘導型ヘムオキシゲナーゼはオキシダントや高酸素による細胞破壊を防御する抗オキシダント作用を持ち、生体におけるオキシダント物質とのバランスを保つ働きをしていると考えられている。ヘ