

回/分時のIC20からの過呼吸に伴う変化量は、治療前では Δ IC₂₀₋₃₀は -0.35 ± 0.06 L, Δ IC₂₀₋₄₀は -0.58 ± 0.13 Lで、治療後では各々、 -0.14 ± 0.04 Lおよび -0.30 ± 0.05 Lと有意に減少を示し、チオトロピウム過呼吸に伴う動的肺過膨張を抑制した。

治療前後で6分間歩行距離は 435.4 ± 16.0 mから 464.9 ± 15.7 mと有意な増加が得られた。SGRQは、Total scoreが 49.7 ± 4.3 から 41.5 ± 3.7 、Symptom scoreは 59.0 ± 4.8 から 49.0 ± 4.1 と有意な改善がみられ、QoLの改善が認められた。このQoLの改善と1秒量の改善との間には有意な相関はみられなかった。

4) 圧力センサシートによる無拘束での睡眠呼吸障害の検出と睡眠時無呼吸症候群スクリーニングツールとしての有用性の検討

SD101との比較をおこなった被検者の最終診断は、正常(無呼吸・低呼吸指数(apnea-hypopnea index, AHI) < 5回/時間)が23名、閉塞型睡眠時無呼吸・低呼吸(obstructive sleep apnea, OSA)が73名、中枢型睡眠時無呼吸・低呼吸(central sleep apnea, CSA)が4名であった。Sleep disordered breathing (SDB)の重症度では、軽症($5 \leq \text{AHI} < 15$ 回/時間)は20名、中等症($15 \leq \text{AHI} < 30$ 回/時間)は25名、重症($\text{AHI} \geq 30$ 回/時間)は32名で、平均AHIは 28.3 ± 2.3 回/時間であった。SD-101の自動解析によるRDIはPSGによって測定された全記録時間(total respiratory time, TRT)に対するAHIと $r=0.90$ と極めて良好な相関が得られた。また、通常SDBの診断基準であるtotal sleep time (TST)に対するAHIとの相関も $r=0.89$ と大差なく良好な相関が得られた。一方、Mpで測定されたRDIとの間にも $r=0.83$ と同様にほぼ良好な相関が得られた。SD-101の場合、PSGでAHIが5回/時間以上の異常を検知できる感度は100%で、特異度は39.1%、AHIが15回/時間以上を検知でき

る感度は98.2%で、特異度は55.8%であった。

D. 考 察

1) COPDとTGF- β 1遺伝子多型

日本人におけるCOPDの発症にTGF- β 1遺伝子多型Rs2241712、Rs1800469およびRs1982073の関与が示唆されCeledon, J.C.らの報告と一致した。しかし保有するallele頻度に関して、彼らの報告と異なり、control群においてRs2241712のA allele, Rs1800469のC allele, Rs1982073のT allele頻度が有意に高かった。つまり、TGF- β 1の産生量が少ない群が保有するalleleをcontrol群において高い頻度で保有しており、TGF- β 1がCOPDの発症を防ぐと推定されている仮説とは逆の結果となった。その原因として以下が考えられる。1つは日本人の一般的なSNPsのallele頻度が白人と異なった可能性がある。control群のnが少ないことも含め、control群が特殊集団である可能性があり、COPD群と一般的日本人の間のSNPsのallele頻度の比較や、年齢・喫煙歴をあわせたcontrol群との比較等更なる検討が必要と考えられる。もう1つは、有意差を認めた3 SNPsがhaplotypeを組んでおり、このhaplotypeに属する他のSNPsがCOPDの発症に関与している可能性がある。さらにTGF- β 1の活性化pathwayが気道病変、肺気腫病変の形成で異なり、気道病変有意型、肺気腫有意型に分けて検討する必要がある。今後、若年発症COPDの発症に関連する遺伝子の解析においてこれらの課題について検討する。

2) IL-13刺激培養ヒト正常気道上皮における粘液産生制御機構の検討と喫煙背景の関与

ヒト気道上皮細胞の気相培養においても、液体培養と同様にIL-13刺激によってIL-13R α 2受容体遺伝子発現の亢進を認め

た。今回我々は、気道上皮細胞を採取した患者の喫煙背景の有無とIL-13刺激によるIL-13 α 2遺伝子発現量が相関することを指摘した。IL-13R α 2受容体発現のメカニズムについて、IL-13、IL-4刺激後IL-13R α 2遺伝子発現まで24~48時間のタイムラグがあることから、IL-13やIL-4の直接的な作用によるものではないとされている。気道上皮細胞内において、STAT6はIL-13や、IL-4が生物活性を生じるための重要な細胞内転写因子であるが、このSTAT6がリン酸化された後、未知の細胞内蛋白や転写因子を介して、IL-13 α 2受容体が惹起されることが明らかとなっている。現在、マイクロアレイを使ったこれらの蛋白、転写因子に対する解析が進められている。今回、我々は、IL-13 α 2受容体中和抗体によってIL-13で惹起されるMUC5AC遺伝子発現の亢進を認めた。これは、decoy receptorであるIL-13 α 2受容体をブロックしたところIL-13シグナルが過剰に細胞内に入り細胞内STAT6のリン酸化を介してMUC5AC遺伝子発現が亢進したことを意味する。IL-13R α 2遺伝子発現もMUC5ACと同様にSTAT6のリン酸化を介することから、IL-13 α 2受容体遺伝子発現の亢進も認めている。これらは、IL-13刺激培養ヒト正常気道上皮における粘液産生制御機構にIL-13 α 2受容体発現が深く関わっていることを示唆する結果である。また今回我々は、喫煙者より取得した気道上皮培養細胞では、非喫煙者から取得した検体よりIL-13刺激による杯細胞の形成が不良であり、MUC5AC遺伝子発現も少ない結果が得られた。これは、喫煙者の気管支組織に多数の杯細胞を認めるという実際の臨床像と、明らかに乖離がある。ひとつの原因として、喫煙者からの検体でDNAに対する直接障害があるのではないかと考え、TUNEL染色を検討したが、TUNEL陽性細胞数に喫煙背景による有意な差を認めなかった。もう一つの要因として、実際の生体内においては、酸化

ストレス、TNF- α 、LPS、好中球エラストラーゼ、TGF- α 、EGF、Th2サイトカインなど、さまざまなムチン産生刺激因子がオーバーラップして作用していることが想定される。また、これらリガンドが接着する受容体は、Th2サイトカイン受容体およびEGF受容体に代表されるが、接着後のシグナル伝達も生体内では同時に複雑に関わり合っている可能性がある。今回の我々の検討は、培養ヒト気道上皮細胞におけるIL-13単独刺激での結果であり、実際の生体内での現象と乖離が生じる原因となっていると思われた。しかし、喫煙者からの培養気道上皮におけるIL-13刺激の検討において、IL-13 α 2受容体発現が非喫煙者に比べ亢進していることは、喫煙者の気道でIL-13 α 2受容体を介した粘液産生に対する生体防御機構の獲得が生じている可能性が考えられる。これまでIL-13 α 2受容体と、喫煙やCOPD、粘液産生との関係に関する報告はなく、今回その一端を報告した。本受容体のリガンドとの高い親和性をもつという特性から、COPD診療においてもその治療の糸口として期待が持てるのではないかと考える。

3) 長時間作用型抗コリン薬チオトロピウムのCOPDに対する臨床効果—動的肺過膨張に対する効果—

今回の我々の検討で、チオトロピウムの投与にて従来の報告と同様に、1秒量の有意な改善、酸素化の改善、運動能力およびQOLの有意な改善が得られた。また、IOSを用いた検討において、チオトロピウムの気管支拡張効果が末梢呼吸抵抗の低下に起因することを示した。COPD患者においては気管支拡張薬の単剤を増量するよりも機序の異なる拡張薬を併用する方が副作用も少なく推奨されている。しかしながら、チオトロピウムとLABAとの併用効果についての長期試験の報告はなく、急性効果をみた報告ではチオトロピウムとサルメテロールを併用した方が単独よりも気管支拡張効

果およびICの増加は顕著であったと報告している。我々の結果においても、併用効果があると思われた。今回の成績では1秒量の改善率は様々で、1秒量の改善とQOLとの間には有意な相関がみられなかった。COPD患者において、1秒量の改善とQOLの改善とが乖離することはしばしばみられることであり、治療効果を判定する場合、スパイロメトリーだけではなく、運動耐容能、息切れ、QOLの改善が重要となる。

COPD患者では過呼吸に伴いICはさらに減少し動的肺過膨張がみられるが、チオトロピウムによる4週間の治療によって、この過呼吸に伴うICの減少量を有意に軽減させた。チオトロピウムの動的肺過膨張に対する効果について、O'Donnellらはチオトロピウムの治療にて肺過膨張所見の改善と共に、運動負荷時のICの減少を抑制し、1回換気量、分時換気量の増加と共に運動持続時間の増加および運動に伴う息切れの軽減をもたらしたと報告されており、今回の成績とも一致する。チオトロピウムのCOPDに対する効果として、単なる気管支拡張効果だけではなく、安静時の肺過膨張および動的肺過膨張を軽減させることによって運動負荷時の1回換気量を増加させ、息切れおよび運動耐容能の改善、さらにQOLの改善に繋がっていると考えられた。

4) 圧力センサシートによる無拘束での睡眠呼吸障害の検出と睡眠時無呼吸症候群スクリーニングツールとしての有用性の検討

既存の簡易検査機器とPSGのAHIとの相関は、約0.7~0.9と報告されている。SD-101は一つのセンサーのみで測定していることから、睡眠障害を正確に診断することはできないと言われているLevel8の検査機器に相当する。しかしSD-101とPSGとの相関はオート解析においても $r=0.90$ と極めて良好な相関であり、Level7に相当するMp以上の結果が得られている。現在多く使用されている簡易検査機器は、

各センサーを体に装着し測定をおこなうために、センサーの装着状態や体動により解析困難や測定不能という場合もある。SD-101はベッドとシーツの間に敷くだけで測定がおこなえるため、無拘束であり侵襲性が全く無く、センサーが外れるといった測定障害はない。体位に関しても高崎らの報告と同様に影響はみられず、自然な睡眠下で検査ができる点から、その有用性は従来簡易検査機器に勝ると考えられた。今後の課題として、AHIが5~15/hの境界から軽症域の患者の識別である。今回の対象患者はSASが疑われた集団であり、SAS患者が多く含まれている。スクリーニング機器としては正常と異常の境界の判別が問題となるわけで、今後、一般住民を対象として、スクリーニング機器としての有用性をさらに検討する必要がある。

E. 結 論

1) COPDとTGF- β 1遺伝子多型

日本人におけるCOPDの発症にTGF- β 1遺伝子多型が関連している可能性が考えられたが、さらに若年発症COPDを含め症例を増やし検討するとともに他のSNPsの解析およびCOPDのphenotypeに分けた解析が必要と考えられた。

2) IL-13刺激培養ヒト正常気道上皮における粘液産生制御機構の検討と喫煙背景の関与

IL13刺激による粘液産生において、IL-13 α 2受容体を介したnegative feedback機構が働いていることが示唆され、喫煙者からの検体で、その傾向が強く認められた。

3) 長時間作用型抗コリン薬チオトロピウムのCOPDに対する臨床効果—動的肺過膨張に対する効果—

チオトロピウムは、海外での報告と同様に呼吸機能、動的肺過膨張、運動能力、疾

患特異的健康関連QoLを改善させ、徐放性テオフィリン製剤や長時間作用型 β 2刺激薬への上乗せ効果も期待できることが示唆された。

4) 圧力センサシートによる無拘束での睡眠呼吸障害の検出と睡眠時無呼吸症候群スクリーニングツールとしての有用性の検討

SD-101はPSGの結果と良好な相関が得られ、無拘束で検査がおこなえる点からもSASスクリーニング検査機器として十分可能性がある優れた機器と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Hayashi M, Fujimoto K, Urushibata K, Takamizawa A, Kinoshita O, Kubo K: Hypoxia-sensitive molecules may modulate the development of atherosclerosis in sleep apnoea syndrome. *Respirology* 11: 24-31, 2006
2. Hayashi M, Fujimoto K, Urushibata K, Imamura H, Kinoshita O, Kubo K: Nocturnal oxygen desaturation as a predictive risk factor for coronary restenosis after coronary intervention—serial quantitative coronary angiography study—. *Circ J* 69: 1320-1326, 2005
3. Fujimoto K, Yasuo M, Urushibata K, Hanaoka M, Koizumi T, Kubo K: Airway inflammation during stable and acutely exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 25: 640-6, 2005
4. Kashima Y, Koizumi T, Yamamoto H, Honda T, Kubo K: Hepatobiliary and pancreatic: Langerhans' cell histiocytosis. *J Gastroenterol Hepatol* 20: 1619, 2005
5. Koizumi T, Takizawa M, Nakai K, Yamamoto Y, Murase S, Fujii T, Kobayashi T, Hatayama O, Fujimoto K, Kubo K: Trial of remote telemedicine support for patients with chronic respiratory failure at home through a multistation communication system. *Telemed J E Health* 11: 481-6, 2005
6. 久保恵嗣, 藤本圭作: 呼吸不全研究の現状. *呼吸* 24: 99-105, 2005
7. 久保恵嗣, 林田美江, 藤本圭作: 【肺LAMを探る 分子生物学から臨床まで】 肺LAM診療をめぐる新しい展開 臨床例, 疫学をみる. *分子呼吸器病* 9: 391-396, 2005
8. 久保恵嗣: COPD臨床Q&A 最近行われた疫学調査, NICE Studyとその結果について教えてください. *COPD FRONTIER* 4: 156, 2005
9. 久保恵嗣: COPD臨床Q&A 気道可逆性の測定方法とCOPD患者における検査の必要性について教えてください. *COPD FRONTIER* 4: 157, 2005
10. 松沢幸範, 藤本圭作, 久保恵嗣: 呼吸器 COPDを見逃さない. *治療* 87: 1113-1116, 2005
11. 高見澤明美, 長沢正樹, 田村克彦, 神田慎太郎, 岡田光代, 久保恵嗣: 腹膜透析患者における睡眠呼吸障害の実態. *日本呼吸管理学会誌* 14: 487-490, 2005
12. 藤本圭作, 久保恵嗣: 【COPD】 COPDをめぐるトピックス 若年発症COPDの臨床像. *化学療法の領域* 21: 188-196, 2005
13. 藤本圭作, 久保恵嗣: 肺循環障害と肺疾患 COPDと肺循環障害. *臨床呼吸生理* 37: 41-46, 2005

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）

分担研究報告

1. 肺気腫病変の程度からみたCOPDの病型分類とその臨床上的特徴
2. 肺リンパ脈管筋腫症（Lymphangiomyomatosis：LAM）における血清中、気管支肺胞洗浄液中マトリックスメタロプロテアーゼの検討

分担者研究者 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

1. 慢性閉塞性肺疾患（COPD）には多くの病型が存在することが知られており、その病型によって肺機能の自然経過、または薬物反応性が異なる可能性がある。本研究では、高分解能CT画像による肺気腫病変の程度、 β 刺激薬による気流制限の可逆性、あるいは、慢性気管支炎症状の有無によって分けた病型の臨床上的特徴を明らかにした。
2. LAMは妊娠可能な年齢の女性に好発し、進行すると呼吸不全に至る疾患である。免疫組織学的に、マトリックスメタロプロテアーゼ（matrix metalloproteinases：MMPs）の中で、IV型コラーゲン分解酵素であるMMP-2（gelatinase A、72kD）やMMP-9（gelatinase B、92kD）がLAM細胞に高発現することがすでに報告されている。本研究では、初めてLAM患者の循環血液中及び気管支肺胞洗浄（BAL）液中でMMP-2、-9が上昇していることを示した。

A. 研究目的

1. 高分解能CT画像による肺気腫病変の程度、 β 刺激薬による気流制限の可逆性、あるいは、慢性気管支炎症状の有無などにより、COPDの病型分類を行い、その臨床上的特徴を明らかにする。
2. 1) Gelatin zymographyを用いたMMP-2、MMP-9の定量法を確立する。2) 血清中MMP-9について、検体処理法による誤差、性周期による生理的変動などについて、基礎的検討を行う。3) LAM患者の血清中及びBAL液中のMMP-2、MMP-9について、健常コントロールと比較する。

B. 研究方法

1. 対象は2003年5月から2005年4月までに登録された40歳以上の臨床的に

安定したCOPD患者270症例（男性25名、女性15名）。全例喫煙歴を有し、 α 1アンチトリプシン欠損症例は認めなかった。本研究は多施設共同コホート調査として計画された。COPDの診断は“GOLD”のガイドラインに従った。スパイロメトリーは、全施設でローリングシール型の測定機器（FUDAC、フクダ社、CHESTAC、チェスト社）を用い、全例スパーサーを用いて測定した。気流制限の可逆性試験は、気管支拡張薬（salbutamol, 0.4mg）吸入前と吸入後30分で呼吸機能検査を施行した。高分解能CT（HRCT）は、140kVp, 150mA, scan time 0.75s, 4 detector, 1 mm collimation, 6-7 helical pitchで撮影した。また、一部の施設においてCT画像解析ソフトウェアを利用したデジタル解析を施行し、肺気腫を表す肺低吸収領域の占

める割合を測定した。

(倫理面への配慮)

すべての患者において、調査開始時に同意説明文章を用いてコホート調査と遺伝子調査の内容を説明し、書面で同意を取得した。

2. 1) gelatin zymographyにおいてGELATINASE ZYMOGRAPHY STANDARD human MMP-2 and human MMP-9 (CHEMIKON CC073) をスタンダードとして用いた。サンプルの最適希釈倍率を検討した。
- 2) 血清は凝固促進剤入りの採血管に血液を採取後、30分から2時間の間4℃で保管したのち遠心分離した。女性の血清MMP-9値が性周期により影響をうける可能性も考慮し、血液採取の時期による血清中MMP-9の変動についても検討した。
- 3) 気管支肺胞洗浄はBAL液上清と細胞成分に分離した後、細胞成分について細胞数、細胞分画を算出した。BALF中のMMP-2, -9蛋白の活性をgelatin zymographyにより測定した。

(倫理面への配慮)

北海道大学「医の倫理委員会」に「気管支肺胞洗浄を用いた慢性肺疾患の病態生理の解明」として審査を申請し、既に平成12年5月付けで承認されている。

C. 研究結果

1. CTスコアと、気流制限の指標である対標準1秒量との関係を見ると、病期別に中等症、重症、最重症COPDでは、気腫の程度が強い症例から弱い症例まで様々の症例が存在することが明らかとなった。この結果は、HRCT所

見上、気腫病変を認めない、あるいは気腫病変が軽度であっても、気流制限が強い症例が存在することを示している。 β 2刺激薬吸入による1秒量の可逆性を、1秒量の改善量、ベースラインの1秒量に対する改善率、予測1秒量に対する改善率の3つの指標で検討した。この3つの指標でみた気管支拡張薬による可逆性は、肺気腫の重症度で分けたCOPDの3群間で有意差は認められなかった。全COPD症例の20%にのみ慢性の咳嗽、または慢性の喀痰症状を認めた。慢性の咳嗽・喀痰症状を有する症例の特徴を検討したところ、これらの症状を有する症例は、肺気腫の程度とは無関係であり、症状を有する症例は症状を有しない症例に比較しQOLが有意に低下していた。

2. 血清の対象は、非喫煙ボランティア女性7名(35±2歳)、LAM患者13名(33±1歳)で検討した。LAM患者の血清中には、gelatinを分解する72kDと92kDの酵素活性が認められ、それぞれproMMP-2とproMMP-9の存在が推測された。血清中のproMMP-9活性は、健常コントロールに比べLAM患者において有意に上昇していた(2154.9±338.2 vs. 296.5±68.2, $p < 0.05$)。一方、血清中proMMP-2は、健常コントロールとLAM患者間において活性に差は認めなかった(33790.2±3720.3 vs. 24716.5±3248.8)。BALを用いた対象は、呼吸器に関する自覚症状がない非喫煙ボランティア男性6名(28±5歳)、LAM患者5名(31±3歳)で検討した。LAM患者のBAL液中にも、gelatinを分解する72kDと92kDの酵素活性が認められ、それぞれproMMP-2とproMMP-9の存在が推測された。BAL液中のproMMP-9はLAM患者において有意に上昇していた(1.1±0.4SE

AU vs. 0.2 ± 0.1 , $p < 0.05$)。一方、BAL液中のproMMP-2は、健常コントロールとLAM患者間においてその活性に差を認めなかった(1.9 ± 0.7 SE AU vs. 0.6 ± 0.3)。

D. 考 察

1. 本研究では肺気腫病変の重症度に着目し、その程度の違いによって分類したCOPDの病型の特徴を検討した。肺気腫の程度により、軽症または非肺気腫群、中等症肺気腫群、重症肺気腫群の3群にCOPDを分類すると、年齢、喫煙指数、慢性の咳嗽・喀痰症状には3群間で有意差を認めなかった。これは、従来の慢性気管支炎優位型 (Blue bloater) あるいは肺気腫優位型 (pink puffer) の概念とは一致しない。また、慢性の咳嗽や喀痰症状を有するCOPDは全体の20%程度であり、さらに両者をともに有する症例は10%に過ぎなかった。また、予想に反して β 刺激薬吸入による気流制限の可逆性の程度は、軽症または非肺気腫群、中等症肺気腫群、重症肺気腫群の3群間で有意差を認めなかった。この結果は気道病変が示唆された非肺気腫群でより薬物効果が高くなく、逆に、薬物効果が期待されない、重症肺気腫群で薬物効果が期待できるとの結果であった。今後、これらの症例をコホート調査を進めることにより、肺気腫の程度による自然経過への影響について検討したい。
2. LAMの病理標本をもちいた免疫染色の検討から、BAL液中で認められたMMP-2, -9は肺LAM細胞に高発現するMMP-2, -9からの放出を反映している可能性が高いと考えられる。近年LAM細胞が、血液、リンパ液管内への侵入、全身に播種するというメカニズムが報告されており、LAM患

者における血清中のMMP-9上昇は、肺組織におけるMMP-9の上昇を反映する可能性のみではなく、全身に循環するLAM細胞におけるMMP-9の高発現を反映している可能性も考えられる。血清、BAL液中MMP-9の高値については、LAMの疾患特異性はなく、診断自体には寄与しないが、病勢や予後を推定するマーカーとなる可能性があると考ええる。今後、血清、BAL液とも対象人数を増やし、LAM患者の臨床的背景、病理学的特徴、予後との関係も検討する。

E. 結 論

1. 肺気腫病変の程度によるCOPD病型分類では、気流制限の可逆性、または慢性の咳嗽・喀痰症状の有無に、肺気腫病変の程度による違いは認めない。
2. 我々は、初めてLAM患者の血清及びBAL液中に、MMP-9が上昇していることを報告した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Ito Y, Betsuyaku T, Nagai K, Nasuhara Y, Nishimura M. Expression of pulmonary VEGF family declines with age and is further down-regulated in lipopolysaccharide (LPS)-induced lung injury. *Exp Gerontol.* 2005;40:315-23.

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. 2005;25:626
-33.

2. 学会発表

南須原康行、別役智子、西村正治 第45回呼吸器学会学術講演会 シンポジウム6 呼吸器疾患と生体内部環境「COPDと喫煙感受性」 千葉, 2005年4月

長井 桂、別役智子、伊藤 洋子、南須原康行、西村正治 第45回呼吸器学会学術講演会 シンポジウム8「気道・肺胞における酸化ストレスと抗酸化機構」 千葉, 2005年4月

長井 桂、別役 智子、伊藤 洋子、西村 正治 第47回日本老年医学学会学術集会「肺胞マクロファージのphosphatidylserine receptor (PSR)とvascular endothelial growth factor (VEGF)発現に対する加齢と喫煙の影響」 東京, 2005年6月

伊藤洋子、別役智子、長井桂、西村正治 第47回日本老年医学学会学術集会「若年、中年、高齢肺におけるVascular Endothelial Growth Factor familyとVEGF receptorsの発現と急性肺障害への関与」東京, 2005年6月

別役智子 西村正治 第45回呼吸器学会学術講演会International Symposium 3 Pathobiology and Pathophysiology of COPD「Pathobiology of COPD」千葉, 2005年4月

福家 聡、別役智子、南須原康行、森川利昭、西村正治 第45回呼吸器学会学術講演会「COPDにおける末梢気道上皮と肺胞領域における酸化ストレス関連遺伝子発現の検討」千葉,

2005年4月

小田島奈央、別役智子、南須原康行、伊藤智雄、福田悠、Senior M. Robert、西村正治 第45回呼吸器学会学術講演会「間質性肺炎におけるbasigin/Extracellular Matrix Metalloprotease Inducer (EMMPRIN)」千葉, 2005年4月

細川剛、古山昭子、別役智子、西村正治、持立克身 第45回呼吸器学会学術講演会「In Vitroにおける新奇基底膜標品上でのラット気管基底細胞から繊毛細胞への分化と組織構築」千葉, 2005年4月

Ito Y., Betsuyaku T., Nagai K., Nasuhara Y., Nishimura M. Pulmonary VEGF Family Expression Declines with Age, and is further Down-Regulated in Lipopolysaccharide (LPS)-Induced Lung Injury. 第45回呼吸器学会学術講演会international Session, 千葉, 2005年4月

Hasegawa M, Nasuhara Y, Makita H, Nishimura M. "Relationship between airflow limitation and airway luminal area measured by computed tomography imagings in COPD" 第45回呼吸器学会学術講演会international Session, 千葉, 2005年4月

Betsuyaku T, Adair-Kirk, T.L., Atkinson J.J., Griffin G.L., Watson M.A., Shapiro S.D., Nishimura M, Senior R.M. "Upregulation of Nrf2-related genes in mouse Clara cells in response to chronic cigarette smoke (CS)" American Thoracic Society 2005 International Conference, San Diego, California, May, 2005

Ito Y., Betsuyaku T., Nagai K., Nasuhara Y., Nishimura M. "Pulmonary VEGF Family Expression Declines with Age, and is further Down-Regulated in Lipopolysaccharide (LPS)-Induced Lung Injury". American Thoracic Society 2005 International Conference, San Diego, California, May, 2005

Fuke S, Miyamoto K, Ohira H, Nishimura M. "Validation Study of the New Transcutaneous PCO₂ Measurement System" American Thoracic Society 2005 International Conference, San Diego, California, May, 2005

Fuke S, Betsuyaku T, Suzuki Y, Nasuhara Y, Morikawa T, Kondo S, Nishimura M. "Site-Specific Decrease of Catalase and Heat Shock Protein (HSP) 70 Family Chaperons in Bronchiolar Epithelium, but not in Alveolar Walls, in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)" American Thoracic Society 2005 International Conference, San Diego, California, May, 2005

Nagai K, Betsuyaku T, Kondo T, Nasuhara Y, Nishimura M. "Age- and Smoking-Related Carbonylation of Proteins and Extracellular Glutathione Peroxidase (eGPx) in Bronchoalveolar Lavage Fluid (BALF)" American Thoracic Society 2005 International Conference, San Diego, California, May, 2005

Hasegawa M, Onodera Y, Makita H, Nasuhara Y, Betsuyaku T, Nishimura M and Hokkaido COPD cohort study group "An Analysis for Rela-

tionship Between Pulmonary Function Test and Airway Luminal Area Measured by 3-D Computed Tomography in COPD" American Thoracic Society 2005 International Conference, San Diego, California, May, 2005

Makita H, Nasuhara Y, Betsuyaku T, Nishimura M and Hokkaido COPD cohort study group "Characterization of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) phenotypes based on the severity of emphysema evaluated by high-resolution computed tomography (HRCT) findings in Japan" American Thoracic Society 2005 International Conference, San Diego, California, May, 2005

Kobayashi M, Betsuyaku T, Nasuhara Y, Nagai K, Kamachi A, Nishimura M. "Basigin/Extracellular Matrix Metalloproteinase Inducer (EMMPRIN) is Increased in Asthmatic Lungs" American Thoracic Society 2005 International Conference, San Diego, California, May, 2005

Odajima N, Betsuyaku T, Nasuhara Y, Itoh T, Fukuda Y, Senior R.M., Nishimura M. "Basigin/Extracellular Matrix Metalloproteinase Inducer (EMMPRIN) in Association with Matrix Metalloproteinases (MMPs) in Human Interstitial Pneumonia" American Thoracic Society 2005 International Conference, San Diego, California, May, 2005

Hosokawa T., Furuyama A, Betsuyaku T, Nishimura M, Mochitate K. "Terminal Differentiation of Tracheal Basal Cells to Ciliated Cells

and Tissue Construction on a Novel Synthesized Basement Membrane Substratum in Vitro” American Thoracic Society 2005 International Conference, San Diego, California, May, 2005

関連遺伝子発現」 盛岡2005年10月

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

別役智子 西村正治 第28回日本呼吸器内視鏡学会総会サテライトシンポジウム2 COPDの薬物治療に関する最近の進歩 「COPDにおける気道炎症の評価」 2005年6月

Makita H, Nasuhara Y, Betsuyaku T, Nishimura M and Hokkaido COPD cohort study group ”Reversibility of airflow limitation is reproducible over a year in clinically stable COPD” European Respiratory Society Annual Congress, Copenhagen, September, 2005

Nasuhara Y, Makita H, Hizawa N, Betsuyaku T, Nishimura M, and Hokkaido COPD cohort study group. ”Determinants for the reversibility of airflow limitation in COPD” European Respiratory Society Annual Congress, Copenhagen, September, 2005

Onodera Y, Hasegawa M, Makita H, Nishimura M, ”The dynamic lung volume analysis in chronic obstructive pulmonary disease (COPD)” European Respiratory Society Annual Congress, Copenhagen, September, 2005

別役智子 西村正治 第55回日本アレルギー学会秋季学術大会 シンポジウム13 慢性気道炎症における気道上皮細胞の役割 「COPDの病態における細気管支上皮の抗酸化機構、炎症

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告

臨床個人調査票を使用した治療給付対象疾患である肺高血圧症に関する研究

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

呼吸不全に関する調査研究班の対象疾患であり、厚生労働省の治療給付対象疾患である原発性肺高血圧症（PPH）および慢性肺血栓塞栓症（CTEPH）に関して、臨床調査個人票の解析により、平成17年度における日本の実態を調査した。全国のPPH患者登録数は758人であり、全国平均の有病率は、人口100万人あたり5.93人となった。各都道府県別到有病率を算出してみると、近畿、北陸、四国といった西日本では、有病率が全国平均より上回っていた。臨床調査個人票を用いた集計成績は、現在通院もしくは入院中の最新の症例であり、かつ全国をくまなく網羅した調査成績でもあり、その臨床的有用性は高いものと思われた。CTEPHに関しては、平成12年度に実施した調査と同様に、女性に優位な発症を示していること、明らかな急性肺血栓塞栓症やDVTの既往は少ないものの、突然の呼吸困難や胸痛の既往、下肢の腫脹および疼痛の既往の頻度が高いことが明らかになった。また、手術例の血液ガス、NYHA、日常生活レベルが内科例に比して良いことが明らかになった。

A. 研究目的

呼吸不全に関する調査研究班の対象疾患であり、厚生労働省の治療給付対象疾患である原発性肺高血圧症（PPH）および慢性肺血栓塞栓症（CTEPH）に関して、臨床調査個人票の解析により、平成17年度における日本の実態を調査した。

B. 研究方法

1) PPH臨床個人調査票による解析

PPHに関しては、平成17年10月1日までの、36都道府県（76.6%）より送られてきた匿名化された臨床調査個人票データを対象とした。個人票に記載されているデータをもとに、臨床症状の出現頻度、診断に必要とされる検査項目の実施率を算出し、これを平成12年度に行った調査成績と比較検討した（厚生省特定疾患呼吸不全調査

研究班 平成12年度研究報告書 pp196-199、2001）。また、平成16年度の人口統計を用い、人口100万人あたりの有病率を各都道府県別に算出し、地域による差があるかどうか検討した。

2) CTEPH臨床個人調査票による解析

CTEPHに関しては、平成17年3月末時点での治療給付対象CTEPH 611例中記入票が匿名化され入力済みの347例（新規67例、更新280例、年齢61±13歳）を対象とした。臨床調査個人票記入項目より、重症度、社会活動状況の現状、診断法、治療法の現況について解析し、さらに、平成12年度調査97例（新規94例、更新3例）との比較を行なった。

倫理面への配慮

特定疾患研究事業における臨床調査個人票の研究目的利用に関する取り扱い要綱

(平成16年10月29日付け)を厳守し、匿名化済みの患者情報を使用し、個々の患者は特定されず、プライバシーの保護については十分な配慮をした。また、臨床調査個人票のデータ開示にあたっては、既に臨床調査個人票提出時に各患者毎に文書による同意を得ている。

C. 研究結果

1) PPH臨床個人調査票による解析

平成16年度のPPH総登録症例数は758例であり、このうち444例(58.6%)の臨床調査個人票データが送付され、今回の解析対象とした。新規例が65例、更新例が379例であった。全444例の平均年齢は41.9±19.5歳であり、これらは平成12年度に行った調査例にみる平均年齢は40.8±19.0歳より1.1歳ほど高齢化していた。年齢分布としては10歳代から60歳代までほぼ同程度の発症数を示していた。15歳以下の小児例は21例(4.8%)であり、逆に65歳以上の高齢者は26例(5.9%)であった。男女比は1:2.94と女性優位の発症を示し、特に高齢になるにつれて女性優位となる傾向が認められた。

NYHA機能分類では、I度33例(7.9%)、II度183例(43.8%)、III度172例(41.1%)、IV度30例(7.2%)とII、III度が大半をしめた。家族歴では、家族性肺高血圧症と考えられる家族内同病者がいる症例が新規65例中に3例(4.6%)みられた。

主な臨床症状としては、息切れありが90.9%、易疲労感ありが94.3%と高率に認められ、平成12年度に行った調査と同様であった。また胸痛は29.5%、失神は15.9%と低率であり、平成12年度に行った調査より減少していた。胸部X線写真上での有所見としては、左第II弓の突出(80.6%)が最も多く、次が右肺動脈下行枝拡大(52.7%)であった。また心電図上の有所見では、右軸偏位が59.2%、胸部誘導V1

(63.5%)およびV5での右室肥大所見が46.8%、肺性Pが44.4%の症例で認められていた。6分間歩行距離は平均363±151m(4~990m、中央値382m)であり、BNP値は平均186±318pg/ml(1.9~3470pg/ml、中央値72.7pg/ml)であった。

平成16年度の人口統計をもとにした全国平均の有病率は、人口100万人あたり5.93人となった。各都道府県別に有病率(人口100万人あたり)を算出してみると、関東地方が4.70人と最も低値であり、次が東海地方の5.48人、東北・北海道の5.73人であった。一方、近畿、北陸、四国といった西日本では、有病率が全国平均より上回っていた。平成12年度に行った調査では有病率は、人口100万人あたり1.77人であり、登録数の増加にともなって増加していた。西日本で有病率が全国平均より上回っている点は同様であった。

治療は、PGI₂持続静注投与(エポプロステノール)と経口PGI₂投与(ベラプロスト)が主であった。PGI₂持続静注投与を受けている者が150名おり、そのうち10名は経口PGI₂製剤を併用していた。シルデナフィルを併用していた者も9名いた。経口PGI₂製剤投与のみで治療されている者が159名おり、シルデナフィルのみを内服していた者が6名、経口PGI₂製剤とシルデナフィルを併用していた者は2名であった。その他の治療として治験としてボセンタン®を投与された者が6名、カルシウム拮抗薬を投与された者が11名、ACE阻害薬を投与された者が2名であった。

2) CTEPH臨床個人調査票による解析

治療給付対象患者数は611例で、平成8年度の推計患者数450例(95%信頼区間360~530例)よりやや多かった。わが国の症例は女性に多く(男113:女234)、平成12年度の報告と同様であった。年齢は61±13歳(20~89歳)であった。NYHA分類は、II度~III度の症例が多く、平均肺動脈圧(新規のみ)41±11mmHg、PaO₂は66±

13torrであった。平成12年度の報告に比して、NYHA IからII度の症例が多く、血液ガスが有意に良好であったが、新規例に限ると以前と差がみられなかった。生活状況としては、社会活動においては、就労・就学が19%、家事労働31%、在宅療養43%、入院・入所が6%であった。日常生活は、正常16%、やや不自由であるが独力で可能64%、部分介助19%、全面介助1%であった。基礎疾患としては、深部静脈血栓症の頻度は33.3%、急性肺血栓症の既往のある者は21.2%で、血液凝固異常7.6%、心疾患7.6%、骨盤内手術7.5%、悪性腫瘍6.0%であった。しかしながら、症状としては、突然の呼吸困難や胸痛などの急性例にみられる臨床症状が47.2%、下肢の腫脹および疼痛の既往が46.2%と基礎疾患の記載との不一致を認めた。診断に必須とされているH-J II度以上の労作時呼吸困難が記載例の87.5%と平成12年度の報告の94.8%に比して少なかった。聴診上何らかの肺高血圧所見が76.7%に認められ、肺血管雑音が15.9%に認められた。記載無し例を除く70例(21%)で手術が施行されており、内科治療例267例に比して、年齢が若く、男性に多く、フィルター挿入率が80%と高率であった。また、血液ガス所見、NYHA、三尖弁収縮期圧較差が有意に良好であった。手術施行例では、在宅療養や入院中の患者の頻度が38%と、内科治療例の52%に比して有意に($p=0.025$)低く、部分介助および全面介助者の頻度が13%と、内科治療例の21%に比して低かった。

D. 考 察

1) PPH臨床個人調査票による解析

平成9年度に厚生省呼吸不全調査研究班と疫学調査研究班が共同でPPHの全国疫学調査を行い、その成績を報告している。この調査では、全国より97例のPPH症例が収集され、これをもとにした全国の患者

数は230人(95%信頼区間200~260人)と推定されている(橋本修二、巽浩一郎、岡田修、他 呼吸不全における特定疾患の全国推計患者数 日呼吸会誌 36: 1006-1010, 1998)。平成12年度に行った調査では、222例であったが、今回、全国47都道府県より集計された総患者数は758人であり、この推定患者数より多数であった。また、平成16年度の人口統計をもとにした有病率では、全国平均で人口100万人あたり5.93人となり、欧米での成績では人口100万人あたり1~2人であり、高い有病率であった。しかしこの登録のなかに、他疾患が除外されていない肺高血圧症患者が含まれている可能性があり、診断根拠があきらかでないPPHが登録されているものと思われた。

本症への診断の糸口となる胸部X線写真での有所見としては、左第6弓の突出が約9割の症例で認められており、最も重要な所見と思われた。また、心電図では右軸偏位、胸部誘導V1およびV5での特徴的所見が約2/3の症例で認められており、心電図所見として見落としははいけない重要なポイントといえた。

この研究で平成16年度における治療の現況が明らかになった。現在はボセンタンが市販されており、より選択枝が広がっているものと思われる。しかし、PGI₂持続静注療法を積極的にこなって多くの症例をもつ宮城県や大阪府からの個人票の送付が未着であることなどから、全例の調査を正確に行うことができなかった。また、特に小児例で登録症例が少ない要因の1つに、小児特定疾患などの認定によりすでに医療費の公的補助を受けている場合も多く、新たに特定疾患として認定を受けるメリットがないことも影響しているものと思われた。

臨床調査個人票は、特定疾患として医療費の公的補助を受ける際には必ず提出しなければならない書類である。したがって、この個人票を用いた統計は、全国の症例をくまなく網羅したものであり、PPH症例

の現状を正確に反映したものといえる。PPHはその発症数が少ないことから多施設による共同研究によって、治療効果を評価していくことが好ましいと思われる。今後、臨床調査個人票を用いた経年的な追跡調査をおこない、予後に関する登録システムを構築することによって、予後が反映される調査をおこなうことが検討課題と思われた。

2) CTEPH臨床個人調査票による解析

今回の臨床調査個人票によるCTEPHの解析結果を要約すると、平成12年度に実施した調査と同様に女性に優位な発症を示していること、明らかな急性肺血栓塞栓症やDVTの既往は少ないものの、突然の呼吸困難や胸痛の既往、下肢の腫脹および疼痛の既往の頻度が高いことが明らかになった。また、手術例の血液ガス、NYHA、日常生活レベルが内科例に比して良いことが明らかになった。

問題点としては、第1に611例の治療給付対象症例中、347例しか厚生労働省に調査票が送付されておらず、手術例が21%と少ないことが挙げられる。手術症例が多いと考えられる大阪府の症例等が今回の検討に含まれていないことが手術例の少ない原因とも考えられた。

第2に診断基準に必須とされるH-J II度以上の息切れを有さない例が12.5%と増加したことが挙げられる。その要因としては、手術後にH-J II度に改善した症例が多く含まれていること大きいと考えられるが、急性例で改善した例が含まれている可能性もあり、心エコーの所見等による厳密な診断が必要と考えられた。

第3に以前の報告と同様深部静脈血栓症の既往は少ないものの、過去に血栓症を示唆する臨床症状の既往を有する頻度が高いことが挙げられる。この成績は、平成12年度の報告と同様であり、また、PallaらのCTEPH症例では、全症例で過去に何らかの診断されずに見過ごされた病歴をもったという報告を支持するものといえる。い

まなお、急性肺血栓塞栓症や深部静脈血栓症を過去に見過ごされている症例が多いことを示唆し、日常臨床で静脈血栓塞栓症を疑う事の重要性が再認識された。

第4に、今回の症例は、平成12年度の症例に比して動脈血液ガスやNYHAが良く、軽症であった。しかしながら、新規例に限ると以前の報告と差がなく、更新例に手術例が多く含まれているためと考えられる。手術例は、内科治療例に比して社会活動や日常生活レベルも良好であることから、手術可能な症例を見逃さず、治療していく必要があると考えられた。

第5に、現在では検討不能である非更新症例が手術によって改善したのか死亡したのかが不明である点が挙げられる。今後わが国の本症をはじめとする治療給付疾患の診断、治療の妥当性、予後を検討する上で、今回個人票の収集ができなかった都道府県のデータを含めた解析、ならびに症例の経年変化についての解析に加え、非更新例の理由、予後などの症例登録システムの確立が必要と考えられた。

E. 結 論

1) PPH臨床個人調査票による解析

臨床調査個人票による全国のPPH患者登録数は758人であり、全国平均の有病率は、人口100万人あたり5.93人となった。各都道府県別に有病率を算出してみると、近畿、北陸、四国といった西日本では、有病率が全国平均より上回っていた。臨床調査個人票を用いた集計成績は、現在通院もしくは入院中の最新の症例であり、かつ全国をくまなく網羅した調査成績でもあり、その臨床的有用性は高いものと思われた。

2) CTEPH臨床個人調査票による解析

今回の臨床調査個人票によるCTEPHの解析結果を要約すると、平成12年度に実施した調査と同様に女性に優位な発症を示していること、明らかな急性肺血栓塞栓症

やDVTの既往は少ないものの、突然の呼吸困難や胸痛の既往、下肢の腫脹および疼痛の既往の頻度が高いことが明らかになった。また、手術例の血液ガス、NYHA、日常生活レベルが内科例に比して良いことが明らかになった。問題点としては、第1に611例の治療給付対象症例中、347例しか厚生労働省に調査票が送付されておらず、手術例が21%と少ないことが挙げられる。手術症例が多いと考えられる大阪府の症例等が今回の検討に含まれていないことが手術例の少ない原因とも考えられた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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.
2. Tatsumi K, Kasahara Y, Kurosu K, Tanabe N, Takiguchi Y, Kuriyama T.: Sleep oxygen desaturation and circulating leptin in obstructive sleep apnea—hypopnea syndrome. *Chest* 127: 716—721, 2005.
3. 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 31P—MRS. *Respirology* 10: 164—170, 2005.

4. Tanabe N, Kimura A, Amano S, Okada O, Kasahara Y, Tatsumi K, Takahashi M, Shibata H, Yasunami M, Kuriyama T.: Association of clinical features with HLA in chronic pulmonary thromboembolism. *Eur Respir J.* 25 :131—8, 2005.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業） 分担研究報告

閉塞型睡眠時無呼吸低呼吸症候群(OSAHS)における血清BNP値の検討

分担研究者 赤 柴 恒 人
日本大学医学部呼吸器内科 助教授

研究要旨

OSAHSの心血管障害の評価に血清BNPの測定が有用か否かを検討するため52例のOSAHS患者のBNPを測定してOSAHSの重症度との関連を検討し、さらに6か月間のnasal CPAP治療がBNPに及ぼす影響を検討した。BNP値はOSAHSの重症度と関連せず、治療後にも有意な変化を示さなかった。BNPはOSAHS患者の心血管障害の評価には有用ではなかった。

A. 研究目的

閉塞型睡眠時無呼吸低呼吸症候群(OSAHS)患者は心血管イベントを起こし易いことが知られており、OSAHSは心血管イベントの独立した危険因子と考えられている。血清BNP値は、心筋から分泌されるナトリウム利尿ペプチドであり、血行動態の変化に伴う心筋の過進展刺激や酸素需要の増大により分泌が亢進し、心不全のマーカーとして汎用されている。OSAHSでは、睡眠中の上気道閉塞により胸腔内圧は著明に陰圧化し、圧・容量負荷による心室壁の過進展に加え心筋の酸素需要の増大を生じさせる。このような夜間にくり返す血行動態の変化はBNPの産生に影響を及ぼすと考えられるが、OSAHSとBNPとの関連に関してはいまだ一定の見解が得られていない。そこで、両者の関連を検討し、かつ、nasal CPAP治療が血清BNPに及ぼす影響についても検討することを目的とした。

B. 研究方法

対象は睡眠検査で無呼吸・低呼吸指数(apnea-hypopnea index; AHI) > 20の比較的重症なOSAHS患者でnasal CPAP治

療の適応とされた52例である。このうち、測定BNPの上昇がなくOSAHSのみの27例(1群)、BNPの上昇がみられた17例(2群)、BNPが上昇して心血管疾患を有する17例(3群)の3群に分け、OSAHSとBNPとの関連を検討した。BNPの測定は早朝に、高感度immunoradiometric assayで行った。その後、全例に、nasal CPAP治療を行い、自宅で5日/週以上、4時間/日以上施行するように指導し、毎月外来でfollow-upし、治療の継続を確認した。6か月後に、同様に、BNP値を含めた検査を行った。

(倫理面への配慮)

被検査者には、事前に本研究の主旨を十分に説明し本研究への参加の同意をえた。

C. 研究結果

平均年齢は、1群、2群、3群で各々48.2歳、58.2歳、58.6歳と1群でやや若かったが、body mass indexは差がなく、AHIも、各々平均48.3、55.6、52.4と有意差を認めなかった。Desaturationの程度も3群で差がなかった。総コレステロール値、中性脂肪、空腹時血糖、尿酸値などの一般臨床検査値で異常は認めなかった。

1群と2群の心電図は正常範囲で高血圧も認めなかった。3群中5例に冠動脈疾患を認め、1例に脳硬塞の既往があり、2例に心房細動を認めた。治療前の血清BNPの平均値は、1群で2.4 pg/ml、2群で21.0、3群で85.4であった。全体で血清BNP値とOSAHSの重症度（AHI、平均SaO₂、最低SaO₂）との相関を検討したがいずれも有意な相関を認めなかった。Nasal CPAP治療6か月後のBNP値は、各々、1.9 pg/ml、20.9、80.9と治療前と有意な変化を認めなかった。また、血圧も治療後に有意な変化を認めなかった。

D. 考 察

OSAHSは、睡眠時に頻発する上気道閉塞により血行動態を変化させ、また、同時に惹起される低酸素血症のために心筋からのBNPの産生が亢進すると考えられるが、これまでの報告では両者の関連について一定の見解が得られていなかった。本研究では、心血管系合併症のない重症OSAHS患者、心血管合併症を有するOSAHS患者の両者においても、BNPとの直接的な関連は認められなかった。また、比較的長期のNasal CPAP治療を行っても、血清BNP値は変化しなかったことから、OSAHSそのものは、BNPの産生に関与しないと考えられた。同じナトリウム利尿ホルモンでも、ANPが明らかにOSAHSにより変動を示すことと対照的な結果であった。

E. 結 論

血清BNP値は、OSAHSとは直接的に関連せず、また、適切な治療によっても変化しないことから、OSAHS患者の心血管障害のマーカーにはなり難いと考えられた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yoshitaka Kaneita, Takashi Ohida, Makoto Uchiyama, Shinji Takemura, Kazuo Kawahara, Eise Yakoyama, Takeo Miyake, Satoru Harano, Kenshu Suzuki, Yuko Yagi, Akiyo Kaneko, Takako Tsutsumi, Tsuneto Akashiba: Excessive daytime sleepiness among the Japanese general Population. *Journal of Epidemiology* 15: 1-8, 2005.
2. Seiji Kawahara, Tsuneto Akashiba, Toshiki Akahoshi, Takashi Horie: Nasal CPAP improves quality of life and lessens depressive symptom in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Internal Medicine* 44: 422-427, 2005.
3. Tsuneto Akashiba, Toshiki Akahoshi, Seiji Kawahara, Toru Majima, Takashi Horie: Effects of long-term nasal continuous positive airway pressure (CPAP) on C-reactive protein (CRP) in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). *Internal Medicine* 44: 899-900, 2005
4. 川原誠司、赤星俊樹、赤柴恒人：簡易睡眠モニター。呼吸と循環 53: 419-425 2005.
5. 赤柴恒人：睡眠時無呼吸症候群の病態と治療。東京内科医会誌 21: 10-17 2005.
6. 赤柴恒人：「成人の睡眠時無呼吸症候群：診断と治療のためのガイドライン」のポイント。日本医事新報 4248: 1-6 2005.
7. 赤柴恒人：睡眠時無呼吸症候群の診断と展望。Clinical Practice 8: 827-832 2005
8. 赤柴恒人：睡眠時無呼吸症候群。（山口徹、北原光夫編）今日の治療指針医

- 学書院 東京 pp226-227 2005.
9. 赤柴恒人：睡眠時無呼吸症候群。NP
PVマニュアル（大井元晴、鈴木正之
編） 南江堂 東京 pp176-180 2005.

H. 知的財産権の出願、登録状況

特になし。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告

- a : 「Klothoマウスにおける肺気腫形成に関する形態学的検討」
b : 「COPDの胸部CT画像における気道病変の経年変化に関する検討」

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. 肺気腫モデルであるKlothoマウスの4週齢の肺組織の形態計測を7週齢の結果と比較し、さらにコンピューター上で2種類のモデルシミュレーションを行うことによって、Klothoマウスにおける肺気腫形成に関する形態学的検討を行った。その結果、Klothoマウスの肺気腫の形成が、局所的な肺実質の破壊を繰り返す不均一なプロセスによるというより、均一な破壊によるものであることが推測された。

A. 研究目的

- a. 私共は、慢性閉塞性肺疾患（COPD）において、胸部CT画像を用いて、肺気腫病変を反映する肺野低吸収領域（low attenuation area:LAA）を定量的に評価し、その分布形式がフラクタル性をもつこと、また、健常者と同程度のLAAをもつCOPD患者においても、フラクタル次元が健常者より低値を示すことを示し、フラクタル解析の有用性を報告してきた。そこで本研究では、肺気腫モデルであるKlothoマウスの4週齢の肺組織の形態計測を同様に行って7週齢の結果と比較し、さらにコンピューター上でモデルシミュレーションを行うことによって、Klothoマウスにおける肺気腫形成に関する形態学的検討を行った。
- b. 胸部CT画像は気道病変と肺気腫病変の両方を評価できる有用な検査であり、胸部CT上の評価項目は呼吸機能との相関があることも知られている。そこで本研究では当施設にて行われた胸部CT画像と呼吸機能検査を解析し、気道病変、肺気腫病変、呼吸機能の経年

的評価を行った。

B. 研究方法

- a. 4週齢と7週齢のKlothoマウス(kl^{-/-})を対象とした。各個体より麻酔下において肺を摘出し、私共で開発したソフトウェアを用いて画像解析を行った。画像解析の指標として、mean linear intercept (Lm)に加えて、気腔の数、各気腔の面積と周囲長から末梢気腔のフラクタル次元（気腔の形に関する次元(Dsp)と気腔の大きさの分布に関する次元(Dsn))を求めた。Destructive Index (DI)は、既報に従い目視によるpoint countingによって求めた。次に4週齢の肺組織画像を用いて、コンピューター上で2種類のモデルシミュレーションを行い、4週齢から7週齢にいたる気腫形成過程を形態学的に検討した。
- b. 京大病院通院中の男性COPD患者83例を対象とした。CTの撮影には、同一の機器を用いてはいるが、CT機器の経年的変化によるCT値の変動を補正するために、患者本人から得られた気