

するものとみなされている。しかしながら気腫肺では同時に細胞増殖の亢進もみられることから、肺気腫における細胞動態は、アポトーシスによる肺胞細胞の死が一方向的に進行するのではなく、アポトーシスに対する肺胞細胞の再生が常に繰り返されている病態であることが理解される。そこで私もは肺気腫の発症が高齢者に多いことを考慮し、肺気腫患者では細胞老化のために肺胞細胞の増殖能が低下してアポトーシスによる細胞死を補填できないのではないかと仮説をたて、その検証を行なってきた。これまでの研究成績からは、1) COPD患者の肺組織では上皮細胞が老化していること、2) 慢性的な喫煙刺激が上皮細胞の老化をもたらすこと、3) 上皮細胞の老化はCOPDの病態だけではなく、肺線維症の動物モデルにおいても観察されることが見いだされた。これらの成績からはCOPDを始めとする高齢者の慢性肺疾患においては細胞老化のために上皮が再生できなくなり、その結果、傷害が慢性化して組織のリモデリングが促進される機序が推測された。

今年度の研究においては、細胞老化が上皮の再生障害だけではなく、炎症性サイトカインの放出に関わることにより複合的に肺組織の炎症やリモデリングの持続に関わる可能性について検討した。

B. 研究方法

1) 動物実験

3ヶ月齢（若齢）および24ヶ月齢（高齢）の雌Balb/cマウスの肺を摘出後、右肺をホモジェネートしてmRNAを抽出した。得られたサンプルをTOYOBO社製のDNAマイクロアレイシステム（GeneNavigator cDNA array system）を用いて解析し、炎症関連遺伝子（538遺伝子）の発現を網羅的に検索した。3ヶ月齢マウスに比べて24ヶ月齢マウスで3倍以上の発現量の増加がみられた遺伝子についてはリアルタイムRT-PCR法（TOYOBO社製）

を用いて定量的に評価を行なった。左肺については50%OCTコンパウンドを経気道的に注入した後、液体窒素中で凍結し3 μ mの薄切切片を作製した。その後、抗マウスCD4抗体、抗マウスCD8抗体、抗マウスマクロファージ抗体を用いて免疫染色を行い、顕微鏡観察下に単位肺胞壁長、単位気道壁面積、単位肺動脈壁面積に浸潤した炎症細胞数を測定した。

2) 細胞実験

老化細胞から炎症性サイトカインが産生されるかについての実験を行なった。すなわちヒトII型肺胞上皮様（A549）細胞を培養し、テロメラーゼ阻害薬（2.6-bis[3-(N-Piperidino)propionamido]-9,10-dione, 1 μ M）の存在または非存在下に5日間隔で2週間継代培養を繰り返した。継代時の培養上清液を採取し、ELISA法（Biosource社）を用いてTNF α 濃度を測定し、細胞数による補正を行なった。細胞成分についてはsenescence-associated β -galactosidase活性を測定し、細胞老化の指標とした。

C. 研究結果

1) 動物実験

cDNAアレイにより検索した538個の炎症関連遺伝子のうち9遺伝子（CD20, Bcl2, CXCR-3, Pim-2, CD72, IL-8RB, C-Fgr, I κ B- ϵ , and CD8 β ）については、若齢マウスに比べて高齢マウスの肺におけるmRNAの発現量が3倍以上に増加していた。リアルタイムRT-PCR法においてもこれらの遺伝子の発現増加が確認された。肺の免疫組織学的な検討を行ったところ、高齢マウスでは若齢マウスに比べて、肺胞領域のCD8細胞数とB細胞数、気道壁のB細胞数とマクロファージ数、肺動脈壁のCD4細胞数、CD8細胞数、マクロファージ数が有意に増加していた。以上の結果からは、高齢マウスでは若齢マウスに比べて肺

組織における炎症性遺伝子の発現および炎症細胞の浸潤が増加していることが知られた。

2) 細胞実験

A549細胞をテロメラゼ阻害薬 (2,6-bis[3-(N-Piperidino)propionamido]-9,10-dione) の存在下で継代培養を繰り返すと、2週間後には細胞増殖が停止し、老化の指標であるsenescence-associated β -galactosidase活性が増加した。テロメラゼ阻害薬を添加して老化させたA549細胞では、老化させない細胞比べて、培養上清液中のTNF α 濃度が有意に増加していた。以上の結果から、老化した肺胞上皮細胞から炎症性サイトカインが放出されることが知られた。

D. 考察

今年度の研究からは、1) 高齢マウスでは若齢マウスに比べて気道・肺組織における炎症性遺伝子の発現と炎症細胞の浸潤が増加していること、2) 老化した肺胞上皮細胞からはTNF α が産生されることが知られた。これらの研究成績から、個体および細胞の老化が気道・肺組織の炎症を促進する要因であることが明らかにされた。

COPDは喫煙を主因とする気道・肺の慢性炎症性疾患であるが、その頻度は加齢とともに増加することから、老化との密接な関連性が指摘されている。個体や細胞の老化が気道・肺組織の炎症を促進することを示した今年度の研究成績は、老化がCOPDの発症促進因子であることを示唆するものであり、COPDが高齢者に好発する原因の一部を説明するものと考えられる。前年度の研究からは、1) 喫煙刺激が肺胞上皮細胞の老化をもたらすこと、2) ヒトの気腫化肺組織では肺胞細胞の老化が促進していることが明らかされたことから、私どもは細胞老化のために細胞増殖が停止し、アポトーシスによる肺胞細胞の消失を補填でき

なくなるというCOPDの発症仮説を提案したが、今年度の研究成績は、さらに細胞老化が炎症を促進することによりCOPDの発症を促進する複合的な役割を有することを示唆している。

E. 結論

細胞老化が上皮の再生障害だけではなく、炎症性サイトカインの放出を刺激することにより気道・肺組織の炎症を持続させて、COPDの発症を促進する可能性が指摘された。私どもの研究成績は、なぜ高齢者においてCOPDや間質性肺炎などの慢性炎症性気道・肺疾患が好発するかについて、一定の説明をうる可能性がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

青柴和徹 上皮細胞の老化と気道・肺組織の炎症・リモデリング 第35回日本アレルギー学会秋季学術大会シンポジウム 2005.10.21 盛岡

H. 知的財産権の出願・登録状況

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）

分担研究報告

肺動脈性肺高血圧症に対するendothelin受容体拮抗薬（bosentan）の 使用経験（第一報）

分担研究者 友池 仁 暢

国立循環器病センター 院長

研究要旨

本院で治療/経過観察中のEisenmenger症候群を中心とする、先天性心疾患に合併する肺高血圧症例（CHD-PAH）11例を対象として、2005年6月に保険適応となったendothelin受容体拮抗薬bosentanの短期治療効果を検討した。Bosentanの投与量は可能な限り標準的に推奨されている62.5mg 4錠を朝夕2回投与としたが、頭痛・火照り等の副作用により増量が不可能な症例は2錠を2回投与とし、約2～3週間経過観察を行った。治療前、治療後に6分間歩行テスト、動脈血ガス分析、血中BNPに加え各種血液生化学検査を行い、治療効果を判定した。6分間歩行距離は投与前平均 350 ± 114 mから投与後 408 ± 128 mと有意（ $P < 0.05$ ）に増加した。PaO₂は投与前平均 53.2 ± 17.7 Torrから投与後 58.9 ± 17.1 Torrと増加傾向を示したが、この変化は統計学的には有意ではなかった。BNPは投与前 197 ± 180 pg/kg/minから投与後 126 ± 77 pg/kg/minへと減少した。尿酸（UA）は投与前 7.1 ± 1.5 mg/mLから投与後 5.9 ± 1.25 mg/mLへと、またT Bilも投与前 1.48 ± 0.75 mg/mLから 0.93 ± 0.295 mg/mLへと有意（ $P < 0.05$ ）に減少した。ALT/AST値は、経過観察中には正常値を脱し上昇した症例は存在しなかった。Bosentanは運動耐用能を有意に改善し、全身の代謝状態や右心不全を改善した。また統計学的には有意でなかったが動脈血ガス分析値とBNPも改善傾向を示した。本薬剤はこれまで内科的治療法の無かったCHD-PAHの治療薬となり得る可能性が示された。

A. 研究目的

原発性肺高血圧症（Primary Pulmonary Hypertension：PPH）はこれまで予後不良で有効な治療薬は無く、肺移植が唯一の治療法である疾患として知られてきた。また2003年に開催された第3回目の世界肺高血圧症専門家会議では、膠原病に合併する肺高血圧症（CTD-PAH）や先天性心疾患に合併する肺高血圧症例（CHD-PAH）、HIV合併肺高血圧症などは、臨床症状や予後、薬剤に対する反応性などがPPHと類似することから、PPHを含むこれらの疾患を一括して肺動脈性肺高血圧症（Pulmonary Arterial Hypertension：PAH）と

呼称することとなった。PAHに属する疾患は長い間有効な内科的治療薬が開発されず、放置された状態が続いてきた。しかし近年epoprostenol、beraprost、bosentan、sildenafilなどの薬剤が相次いで臨床応用されるようになり、欧米では徐々にその有効性に関する成績が蓄積されつつあり、2004年にはこれらの薬剤を用いたPAH例に対する治療ガイドラインが発表されるまでに至った。しかし本邦では最近までPAHに対する治療薬としてはepoprostenol、beraprostしか認められておらず、2005年6月になってようやくbosentanが保険適応となった。我々は2005年7月よりPAHに属する疾患の適応と思われる例に対し積

極的にbosentan治療を開始しているが、今回は特にCHD-PAHに対する本薬剤の短期治療効果について検討することを目的とした。

B. 研究方法

対象：本院で治療/経過観察中のPAH中で特にCHD-PAH 11例を対象とした。対象例は未手術のEisenmenger症候群例と先天性心疾患術後の高度肺高血圧残存例が含まれ、Eisenmenger症状群の原疾患はASD 4例、VSD 1であった。また手術例は、ASD-術後肺高血圧症 3例、VSD-術後肺高血圧症 2例、ECD-術後肺高血圧症 1例であった。男女比は2：9、平均年齢は41±12歳であった。対象例の肺血行動態は肺動脈平均圧 (PAm) は平均63±15 mmHg、全肺血管抵抗 (TPR) は平均23.4±10.2単位と高度肺高血圧を呈していた。Eisenmenger例の肺体血流量比 (Qp/Qs) は平均0.60±0.23と極めて高度の逆シャントが存在した。

方法：Endothelin受容体拮抗薬であるbosentanの投与を、まず1錠 (62.5mg) を経口投与し、3時間程度の観察にて自覚症状と血行動態に特に問題が無いことを確認後、1日2錠 (分2) の投与を開始した。同量で1週間観察を行い、特に低血圧や頭痛・火照り感などの副作用を認めず、また肝機能などの血液生化学検査で問題無い症例については投与量を1日4錠 (分2) まで増量し維持量とした。投与開始後2週間前後で特に投与中止/投与薬減量が必要な状況で無いことを確認し退院とした。Bosentan治療開始直前に運動耐容能 (6分間歩行距離) の測定と動脈血ガス分析を行い、以後週に一度、血液検査にて総ビリルビン (TBil)、尿酸 (UN)、BNP、白血球、赤血球、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリットなどの検血・血液生化学検査を行った。さらに退院直前に6分間歩行距離と動脈血ガス分析を再検し、ボセンタン投与後のC

HD-PAHにおける短期効果を評価した。

C. 研究結果

6分間歩行距離：6分間歩行距離は投与前平均350±114 mから投与後408±128 mと有意 (P<0.05) に増加した。

動脈血ガス分析：PaO₂は投与前平均53.2±17.7 Torrから投与後58.9±17.1 Torrと増加傾向を示した。しかしこの変化は統計学的には有意ではなかった。

血液生化学変化：BNPは投与前197±180 pg/kg/minから投与後126±77 pg/kg/minへと減少した。UAは投与前7.1±1.5 mg/mLから投与後5.9±1.25 mg/mLへと、またTBilも投与前1.48±0.75 mg/mLから0.93±0.295 mg/mLへと有意 (P<0.05) に減少した。ALT/AST値は経過観察中は正常値を脱し上昇した症例は存在しなかった。

D. 考察

今回我々はベニス肺高血圧症の臨床分類における1群、PAH中のCHD-PAH 11例に対して新しく本邦で認可されたbosentanを投与し、運動耐用能の有意な増加、血中UN値、TBil値は有意に減少する所見を得た。また統計学的には有意でないが、多くの症例でPaO₂、BNPの改善傾向も確認した。Bosentanは、本剤がこれまで有効な治療薬が皆無であったCHD-PAHの治療薬として有用であることが示された。

近年PAHの成因に関しては多くの知見が集積しつつあるが未だその本態が十分解明された訳ではない。現在本症の病態に関しては、肺動脈における血管拡張物質と収縮物質の不均衡によるとの説が一つの大きな考え方である。そして実際にPAH患者では血中prostacyclinやprostacyclin synthase、nitric oxideの減少とthromboxane A₂、serotonin、endothelinの増加が報告されている。Endothelinは1988年

に本邦で発見された最も強力な肺血管収縮物質で、その作用時間は他の血管作動薬に比して長いことを大きな特徴としている。1990年代になってendothelinは種々の肺高血圧症患者で増加していることが確認され、これに対する拮抗薬は肺高血圧症の治療薬となり得ることが期待されてきた。Bosentanは1994年の合成されたendothelin受容体A及びBの拮抗薬で、2001年にFDAがPPHに対する治療薬として承認し、現在欧米ではPPH以外のPAHおよび血栓塞栓性肺高血圧症に対する知見が進行中である。

現在先天性心疾患は新生児の1%弱の頻度で生じているとされている。多くの症例は小児期に発見され治療を受けるが、ASDは身体所見が少なく、診断は青年期～成人期になって行われることが多い。肺高血圧症は成人先天性疾患における最も重大な予後規定因子であり、ASDの10%、VSDの20%程度に合併する。これらの症例がEisenmenger化する頻度は高くないが、一旦本症が発症するとこれまでは有効な治療法は無く、特に若年の重症例は肺、心肺移植の対象となり、それ以外の症例は在宅酸療法や対症的に心不全治療がなされるのみであった。

今回我々の結果では、通常肺高血圧症の臨床試験で効果判定の指標として用いられることの多い6分間歩行距離テストでは、投与前値 350 ± 114 mから投与後 408 ± 128 mと平均58m、約20%増加し、著明な運動耐用能の改善が得られた。また、組織へ効率良く酸素輸送が行われているか否かの指標である血中UA値も有意に改善し、肺高血圧症・右心不全の結果と考えられるT Bil値も速やかに改善した。さらにこれまでの治療薬では見られることの少なかったPaO₂も統計学的には有意でないが、増加する傾向が認められたことは注目すべき所見と思われた。一方他の肺高血圧治療薬では6分間歩行距離テストで有効性を示す薬剤の多くは血中BNP値も有意に減少することが

多いが、bosentanでは今回は有意な減少が得られなかった。これは従来の治療薬と異なる結果で、今後この理由の更なる検討が必要であると思われた。

Bosentanにはこれまで、肝機能障害や、貧血などの副作用が出現する可能性が指摘されている。今回我々の結果では投薬の中止を必要とする程の検査異常値は確認できなかった。しかし今回の経過観察期間は最大3週間までであり、本薬剤の副作用発現期間は約2ヶ月とされている。そこで今後も定期的に肝機能を含め血液検査を継続し、十分に既知・未知の副作用の発現に注意する必要があると考えられた。

E. 結 論

今回の結果からは、従来有効性が確認されていたPPHに加え、CHD-PAH症例でもbosentanは肺高血圧・右心不全に対する有効な治療薬となりえる可能性が示唆された。しかし未だ肺血行動態の慢性期検査も終了しておらず、副作用発現の有無も明確ではない。今後さらなる慎重な経過観察と病態評価が必要と思われた。

F. 研究危険情報

なし

G. 研究発表

なし

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）
分担研究報告

BODE indexによる当院のCOPD患者の検討
呼吸障害による身体障害者3級の認定基準として妥当な指標は何か
LAM患者のQOL調査—苦悩や負担のデータベース化研究—

分担研究者 坂谷 光 則
国立病院機構近畿中央胸部疾患センター 院長

研究要旨

【BODE indexによる当院のCOPD患者の検討】

基幹病院を受診するCOPD患者はすでに疾患が進行し感冒などの増悪因子により急速に呼吸不全が悪化し生命の危機にさらされる重症患者が多い。臨床診療において正確な予後を予測し患者に情報として提供することは治療を円滑にし患者のQOLを高めることになると考えられる。しかしながら現在まで主に用いられてきた重症度分類は気流制限だけで分類されてきたため死亡の危険度を正確に評価できていなかった。Bartolome Rらは多因死によるBODE indexを提唱しGOLDの病期分類より有用であると警告した。今回我々は当院の患者のBODE indexによる生存率の比較で有用性を検討した。呼吸器学分類では病期の進行と生存率の相関が見られなかったがBODE indexでは病期進行により生存率が下がる傾向が見られた。死亡患者は高齢が多くBODE indexでは年齢を危険因子として考慮していなかったのが追加し検討し直した。改変BODE indexでは統計学的に有意差を持って重症度と生存率に相関が見られた。少数ではあるが女性患者のみで検討を行ったところ重症度の分類と生存率には全く関係が無く今後の検討課題となった。以上よりBODE indexは重症患者においても有用な病期分類であり年齢を危険因子に加えることでさらに有用性が高まると考えられた。

【呼吸障害による身体障害者3級の認定基準として妥当な指標は何か】

COPD、非COPD患者計204例の臨床データを用いて身体障害者3級に相当するADLレベルを判別する指標について検討を行った。結果、ADL判別の指標としてMRC scaleの4以上および酸素の使用の有無および6分間歩行距離が判別に有用であることが示された。6分間歩行距離の50%の判別のラインはCOPDで270m、非COPDでも255mと大差なく、これを用いれば従来等級判定において不利が言われてきた非COPD患者も含めて公平に患者のADLレベルを判別できる可能性があると考えられた。

【LAM患者のQOL調査—苦悩や負担のデータベース化研究—】

LAM患者の苦痛、苦悩に関するデータベース作成調査を、患者バイアスを可能な限り少なくする手法を用いて行い、LAM患者の苦悩、負担の現状を調査した。LAM患者の身体的、心理的、社会的、スピリチュアルな（全人的な）苦悩、負担の実態が明らかとなった。先行調査、本調査を踏まえ、LAM患者は心身両面にわたる健康度の低下や全人的な苦悩や負担があり、日常診療においては、心理社会的側面に配慮した医療・相談体制の確立が望まれる。今後、LAM患者に特異的、高感度なQOL調査法の開発や心理社会的苦悩や負担に関する支援法の開発を検討していく予定である。

A. 研究目的

【BODE indexによる当院のCOPD患者の検討】

2004年にBartolome RらがCOPD患者の予後を予測するためBODE indexを提唱しFEV_{1.0}による重症度分類よりも予後予測指標として有用であると報告した。基幹病院を受診する患者はすでに疾患が進行していることが多く当院の以前の検討では初診時のGOLD重症度分類はII B期以上の重症患者が多かった。臨床診療上これらの既にFEV₁が低下した患者の死亡危険度を予測することは重要なことである。このため気流制限が進行した患者でのBODE indexの有用性を検討した。

【呼吸障害による身体障害者3級の認定基準として妥当な指標は何か】

身体障害者福祉法施行規則において呼吸器機能障害の3級は「呼吸器の機能障害により家庭内での日常生活が著しく制限されるもの」と定義されている。この定義に基づき昭和59年に同級の認定基準として以下の項目が定められ、現在はこれに基づき認定作業がおこなわれている。

- 指数 (FEV₁/predVC) が20を超え30以下のもの
- 動脈血酸素分圧が50Torrを超え60Torr以下のもの
- またはこれに準ずるもの (実用的にはMRC scaleでgrade 4の呼吸困難がある状態を用いている)

しかしこれらの基準はあくまで経験的な尺度であり、実際のADLと正しく対応するかどうかについての科学的吟味は十分行われていない。そこで呼吸機能障害者の3級認定基準としてどのような基準が望ましいかを検討した。

【LAM患者のQOL調査－苦悩や負担のデータベース化研究－】

LAM患者の苦悩、負担を明らかにする。

B. 研究方法

【BODE indexによる当院のCOPD患者の検討】

当院を受診しているCOPD患者のうち1994年1月から1999年12月の期間に酸素導入を検討のため呼吸器リハビリテーションで6分間歩行試験を実施した患者92名を対象とし2005年9月30日まで観察した。BODE indexはBritish Medical Research Council (MRC) 質問表をFletcher-Hugh-Jones (FHJ)分類を代用した。6MDは労作でSpO₂が低下するため酸素吸入を行い実施している場合150m以上歩行できた症例については1点付加した。改変したBODE indexで分類した重症度と日本呼吸器学会による病期分類 (以下学会分類と略す。) で生存率を検討した。また性別のBODE indexに対する影響を検討するため性別を分け重症度分類を行い生存率を検討した。高齢患者が多いため年齢因子をBODE indexに追加し検討した。生存率はStatView-J 5.0を用いKaplan-Meier法で検討した。

【呼吸障害による身体障害者3級の認定基準として妥当な指標は何か】

藤田保健衛生大学および芥見診療所で平成7年6月から平成14年2月までに行われた6分間歩行試験の記録より、検査当時臨床診断の確定していた一連の慢性呼吸器疾患患者204例 (COPD111例, 非COPD93例－肺結核後遺症61例, 間質性肺炎19例, 気管支拡張症6例, 塵肺4例, DPB3例) の記録を抽出し、検討対象とした。

対象をCOPD群, 非COPD群に分けた上で、以下の指標についてretrospectiveに臨床記録よりデータを収集した。

- 年齢, 身長, 体重, BMI
- MRCscaleによる呼吸困難度
- 酸素使用の有無
- 肺機能検査値 (肺活量 (VC), 1秒量 (FEV₁))
- 血液ガス
- 6分間歩行距離

6分間歩行試験は30mの直線の廊下および24mのサーキットを用いて標準化された説明と激励によって実施した、酸素吸入者は処方量で酸素を吸入した状態で検査を実施した、Spo2<80%で歩行を中止とした。

ADLについてはSpector-KatzのIndexを使用して評価を行った。このIndexはADL-Instrumental ADL (IADL)を6つの標準動作で評価するもので、自立して可能な場合をそれぞれ1、依存-不可能を0として6点満点で評価している。身体障害者の等級3はこのIndexを用いた場合には、スコア4以下の状態（身辺活動はある程度自立しているが自立した屋外活動がほぼ不可能な状態）であると考えられた。

上記指標についてパラメトリックな指標についてはロジスティック単回帰を、またノンパラメトリックな指標については分割表分析を用いてADL-IADLスコア4以下と5以上に対する判別性を検討した。さらに選択された各指標の比重についてロジスティック多変量解析を用いて検討した。

（倫理面への配慮：本研究を行うに当たり患者へは研究成果が発表されることについて同意を受けた）

【LAM患者のQOL調査-苦悩や負担のデータベース化研究-】

対象：平成16年3月より平成17年10月までの期間に、近畿中央胸部疾患センターにて診療中の患者及びJ-LAMの会を通じて、LAM-QOL調査票を送付された患者合計80名で、調査書が回収できた55名を今回の解析対象者とした。

方法：配布したLAM-QOL調査票の内容は、「日頃不安に考えていることをお答えください」という教示した自由記述項と身体症状の項目別不安についてである。回収されたLAM-QOL調査票の自由記載アンケートの記述内容をすべて抽出。その内容を代表するように適切にカテゴリー化（大、小項目）を行い、全ての記述内容にカテゴリーを付与し、カテゴリーの出現頻度順に分類整理した。また身体的不安につ

いては項目別に整理した。いずれの内容も個人が特定できない形で集計した。

なお本調査は、近畿中央胸部疾患センター臨床研究審査委員会にて承認され、文書にてインフォームド・コンセントを取得して行なわれた。

C. 研究結果

【BODE indexによる当院のCOPD患者の検討】

対象患者は92名で57名が観察期間内に死亡した。死亡患者群で年齢が高く6MDは短くBMIも低かったが%FEV1に差はなかった。学会分類では64.1%の患者がⅣ期に分類されBODE indexでも89%がQuartile 3,4に分類された。学会分類でⅣ期に分類された患者でもBODE index分類ではQuartile 2に分類される患者もみられ二つに分類間に関連はなかった。学会分類ではⅡ期患者の死亡率が高かった。2000日の生存率はⅡ期で38%、Ⅲ期で66%、Ⅳ期で55%だった。BODE index分類では2000日の生存率はQuartile2で64%、Quartile3で62%、Quartile4で50%だったが有意差は認められなかった。Bartolome Rらの対象患者と比較すると我々の対象患者は高齢で死亡率の高かったⅡ期に分類された患者は他の病期の患者よりBMIが低く高齢であった。年齢はCOPDの重症度と独立した死亡の危険因子であると考えられるためBODE indexに年齢因子を追加して検討した。年齢因子を追加したBODE indexではQuartile2に15名、Quartile3に49名、Quartile4に28名が分類された。2000日の生存率はQuartile 2で72%、Quartile3で55%、Quartile4で50%だった。性別による検討では女性患者が19名含まれ10名が死亡した。男性患者と比し女性患者はFEV1は低いが%FEV1に有意差はなかった。喫煙指数は女性患者で低かった。女性患者の生存患者と死亡患者の予後因子に違いは無かった。学会分類では2000日の生存率はⅢ期で60%、Ⅳ期

で82%だった。BODE index分類ではQuartile 2で50%、Quartile3で68%、Quartile4で80%と重症度と生存率に相関はなかった。男性患者での2000日の生存率は学会分類のII期で30%、III期で70%、IV期で58%だった。BODE index分類のQuartile2で68%、Quartile3で60%、Quartile4で48%だったが有意差は認められなかった。年齢因子を追加したBODE indexでの検討でも女性では重症度と生存率に相関はなかったが男性患者のみでは2000日に生存率がQuartile2で75%、Quartile3で51%、Quartile4で38%と優れていた。

【呼吸障害による身体障害者3級の認定基準として妥当な指標は何か】

COPD群(111例)、非COPD群(93例)のうち、COPD患者はGOLD stage III、IVが中心で重症以上が多くを占めていた。非COPD群は年齢、BMI、%FEV₁、MRC scaleおよび6分間歩行距離においてCOPD群と似通ったレベルにあった。今回の検討では酸素吸入は室内気のPaO₂が60Torr未満の患者を対象に行われていた。ADL-IADLについてはCOPD群、非COPD群とも外来患者が中心であったこともあり肺機能の割にADLの自立した者が多くを占めていた。

COPD群ではパラメトリックな指標のうちBMI、PaCO₂、%VC、%FEV₁、FEV₁指数がADLスコアと有意の相関を示したが、いずれもR²は0.1以下と相関は弱いものであった。またFEV₁指数の30%、20%はともにADL4以下、5以上を判別するラインとなっていなかった。それに対し6分間歩行距離はR²=0.2378の有意の相関を示し、270mで50%の患者がADLスコア4以下となるラインを引くことができた。ノンパラメトリックな指標(MRC scale、酸素の有無、GOLDのstage)のうちでは、MRC scale 3以下/4以上および酸素の有無とADL-IADLスコア4以下/5以上との間に有意の関連が認められた。以上より、COPD患者のADL-IADLスコア4以下/5

以上の判別に有用な指標として、1) 6分間歩行距離(270m ≤ / 270m >)、2) 酸素使用の有無、3) MRC scale (1-3 / 4-5)の3つの指標が、今回検討に用いた指標の中では選択された。上記3指標についてそれぞれの比重を多変量のロジスティック回帰を用いて検討したところ各指標の比重はMRCが1.246、6分間歩行距離が0.803、酸素の有無が2.617であり、3指標の比重には大差が無いことが示された。

非COPD群ではパラメトリックな指標のうちPaO₂、PaCO₂がADLスコアと有意の相関を示したが、いずれもR²は0.1以下であった。FEV₁指数の30%、20%はやはりともにADL4以下、5以上を判別するラインとはなっていなかった。それに対し6分間歩行距離はR²=0.1710の有意の相関を示し、255mで50%の患者がADLスコア4以下となるラインを引くことができた。ノンパラメトリックな指標(MRC scale、酸素の有無)では、MRC scale 3以下/4以上および酸素の有無とADL-IADLスコア4以下/5以上との間に有意の関連が認められた。以上より非COPD患者のADL-IADLスコア4以下/5以上の判別に有用な指標として、1) 6分間歩行距離(255m ≤ / 255m >)、2) 酸素使用の有無、3) MRC scale (1-3 / 4-5)の3つの指標が、今回検討に用いた指標の中では選択された。COPDの場合と同様に上記3指標についてそれぞれの比重を多変量のロジスティック回帰を用いて検討したところ各指標の比重はMRCが2.650、6分間歩行距離が0.801、酸素の有無が1.083であり、やはり3指標の比重に大差が無いことが示された。

【LAM患者のQOL調査-苦悩や負担のデータベース化研究-】

LAM患者の苦悩や負担は、279内容表現が抽出され、6つの大カテゴリーと27の小カテゴリーに分類整理することが出来た。それらをカテゴリーの出現頻度順に分類整理すると、1) 家族周囲との関係67、

2) 診断、治療に関すること66、3) 就労、経済的問題50、4) 不安などの心の問題47、5) 病気について41、6) 医療者との関係14の順であった。

また身体的不安に関しては、息苦しさ、胸の痛み、咳、痰が頻度が高いが、その他全身の種々の症状が挙げられた。

D. 考 察

【BODE indexによる当院のCOPD患者の検討】

今回我々が検討した患者は日本呼吸器学会の病期分類とBODE indexの両方で重症に分類される患者が大半を占めていた。死亡患者と生存患者間で%FEV₁に差が見られなかったが死亡患者は高齢で歩行可能距離が短くBMIも低かった。学会分類での生存率の比較ではII期患者の死亡率が高いため重症度と生存率が相関しなかったがBODE indexでは統計学的有意差は無かったものの重症患者の生存率が低い傾向は認められた。このことはGOLDは気流閉塞以外の死亡の危険因子を加えた重症度分類を推奨しているように多因子で分類するBODE indexは有用性であること示しているものと考えられる。Bartolome Rらの対象患者でも生存患者の平均が66歳で死亡患者の平均年齢が70歳と死亡患者が高齢であったように我々の対象患者でも死亡患者が有意に高齢であった。高齢者人口の増加による高齢患者の増加の中疾患の重症度とは独立した死亡の危険因子と考えられる年齢についてBODE indexでは考慮されていなかった。そこでBODE indexに予後因子として年齢を加えた検討したところ重症度と生存率に相関が認め年齢を有用な予後因子であると考えられた。

Bartolome Rらの対象患者に含まれていなかった女性患者が19名(20.7%)含まれているという特徴があった。女性患者はどちらの分類でも重症度と生存率に相関は見られなかった。男女間での予後因子の違

いは認められず女性患者内での生存患者と死亡患者の比較でも予後因子に違いは見られなかった。このことは症例数が少ないことも一つの原因かもしれないが今回検討した予後因子以外に重要な因子がある可能性を示しているのかもしれない。

【呼吸障害による身体障害者3級の認定基準として妥当な指標は何か】

身体障害者福祉法は医学的な原因によってADLの障害された人達を救済することを主旨としており、給付の基準は現状のADLレベルにあり、従ってその等級の判定基準は実際のADLを正しく判定でき、かつ簡便で定量的な指標で組み立てられていることが望まれる。呼吸器領域においては等級の判定基準として従来、臨床的呼吸困難度、血液ガス値およびFEV₁指数(FEV₁/predicted VC)の3つの指標の組み合わせが用いられてきたが、この基準には科学的根拠が示されておらず、また疾病の進行によってFEV₁が減少するCOPD患者と必ずしもそうではない非COPD患者との差異をくみ取ることもできない。

今回の私たちの検討ではADL判別の指標として、MRC scaleの4以上、酸素の使用の有無(適応が厳密であればPaO₂<60 Torrと同義)および6分間歩行距離がCOPD、非COPD群共通して選択された。6分間歩行距離の50%の判別のラインはCOPDで270m、非COPDで255mと大差なく、また上記3指標のそれぞれの重みもCOPD、非COPD群共に同等であった。

現行の判定基準と比較して、上記3指標のうちMRC scaleと酸素吸入の有無に関しては内容的に一致すると思われたが、現行の基準の一つであるFEV₁指数はCOPD、非COPDとも3級相当のADLの判別に必ずしも有用でなく、それに代わって6分間歩行距離を基準に含めることが有用であることが示された。また上記3指標がCOPD、非COPD群に共通することから、これらを用いれば従来等級判定において不利が言われていた非COPD患者も含めて公平に患者

のADLレベルを判別できる可能性があると考えられた。

【LAM患者のQOL調査－苦悩や負担のデータベース化研究－】

- 1) 本調査では、患者バイアスを可能な限り少なくする手法を用いて、LAM患者の苦悩、負担の現状を調査した。
- 2) LAM患者の身体的、心理的、社会的、スピリチュアルな（全人的な）苦悩、負担の実態が明らかとなった。
- 3) 先行調査、本調査を踏まえ、LAM患者は心身両面にわたる健康度の低下や全人的な苦悩や負担があり、日常診療においては、心理社会的側面に配慮した医療・相談体制の確立が望まれる。
- 4) 今後、LAM患者に特異的、高感度なQOL調査法の開発や心理社会的苦悩や負担に関する支援法の開発を検討していく予定である。

E. 結 論

【BODE indexによる当院のCOPD患者の検討】

BODE indexはすでに疾患が進行した患者においても有用な病期分類であると思われる。また高齢化の進んだ日本においては年齢を指標に加えることで有用性が増すと考えられた。

【呼吸障害による身体障害者3級の認定基準として妥当な指標は何か】

COPD, 非COPD患者計204例の臨床データを用いて身体障害者3級に相当するADLレベルを判別する指標について検討した結果、ADL判別の指標としてMRC scaleの4以上および酸素の使用の有無、および6分間歩行距離が有用であることが示された。従来の基準のうち1秒量指数はCOPD, 非COPDとも3級相当のADL判別に有用とはいえなかった。以上より呼吸機能障害による身体障害者3級の認定には従来の指標に加え、6分間歩行距離を何らかの形で判定の指標に加えることが望ましいと考え

られた。

【LAM患者のQOL調査－苦悩や負担のデータベース化研究－】

LAM患者は身体的、心理的、社会的、スピリチュアルな全人的な苦悩、負担を持っていることが明らかとなった。日常診療においては、心理社会的側面に配慮した医療・相談体制の確立が望まれる。

F. 健康危機情報

【BODE indexによる当院のCOPD患者の検討】

【呼吸障害による身体障害者3級の認定基準として妥当な指標は何か】

【LAM患者のQOL調査－苦悩や負担のデータベース化研究－】

特になし

G. 研究発表

【BODE indexによる当院のCOPD患者の検討】

これまでになし

【呼吸障害による身体障害者3級の認定基準として妥当な指標は何か】

これまでになし

【LAM患者のQOL調査－苦悩や負担のデータベース化研究－】

所 昭宏、大家晃子、井上義一、LAM患者のQOLと心身医学的アプローチ－QOL調査の分析とケアの実際－, 第4回LAM勉強会, 2005, 11, 大阪

H. 知的財産権の出願, 登録状況

【BODE indexによる当院のCOPD患者の検討】

【呼吸障害による身体障害者3級の認定基準として妥当な指標は何か】

【LAM患者のQOL調査－苦悩や負担のデータベース化研究－】

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

- a. 一酸化窒素吸入療法での肺動脈高血圧症治療に関する研究
- b. 日本における原発性肺高血圧症の死亡率に関する研究
—フローラン治療開始前後における変化—
- c. 肺血栓塞栓症の発症・増悪・死亡とCircadian rhythmおよびCircannual rhythmとの関係についての調査

分担研究者 佐久間 聖 仁
東北大学大学院循環器病態学分野 講師

研究要旨

- a. 目的：NO吸入療法の臨床的有効性について検討する。

当院において13例の肺高血圧症症例についてNO吸入療法を施行した。

5例はNO吸入療法より離脱することができ、5例はカテコールアミン、 PGI_2 を併用したが救命できなかった。NO吸入開始直後より心拍数の低下、酸素飽和度の上昇を有意に認めた。心臓超音波における左室拡張末期径は有意に増大したがTRPGは変化を認めなかった。

PGI_2 とシルデナフィルと併用することで離脱も可能であった症例を提示する。症例は特発性肺動脈性高血圧症の22歳女性(肺動脈圧(PAP)181/85(118)mmHg)と23歳男性(PAP 105/53(69)mmHg)で、咯血と排便を機に右心不全増悪をきたしたためにNO吸入を開始した。続いてシルデナフィル経口投与と PGI_2 持続静注療法を開始し PGI_2 を漸増することでNO吸入から離脱することができた。今回の結果は、重症PH症例に対しての PGI_2 導入の際にNO吸入とシルデナフィル経口投与が有効である可能性を示唆している。今後、NO吸入療法の適応、離脱方法、時期などさらに検討を重ねる。

- b. 目的：原発性肺高血圧症の死亡に対する PGI_2 持続静注療法が与えた影響を明らかにする。

背景： PGI_2 持続静注療法は本症の予後を改善することが報告されている。しかし、本邦において PGI_2 持続静注療法が本症の死亡率に及ぼした影響は明らかにされていない。

方法：人口動態調査をもとに原発性肺高血圧症においてその人口動態調査を再分析する。分析項目は、年齢、性別、死亡場所、死亡日、発症から死亡までの時間およびこれより逆算した発症年月日とする。以上から本邦においての本症の死亡率の PGI_2 持続静注療法開始前後における変化・ PGI_2 療法が与えた影響を推定する。

- c. 目的：肺血栓塞栓症の発症・増悪・死亡とCircadian rhythmおよびCircannual rhythmとの関係について明らかにする。

背景：我々はこれまで本症の疫学的特長を明らかにしてきた。しかし、本症とCircadian rhythmおよびCircannual rhythmとの関係については分析されていない。その発症・増悪・死亡に関する特性を理解することは、その一次予防に有用であり、その分析が急がれる。

方法：人口動態調査 肺塞栓症症例全例においてその人口動態調査を再分析する。分析項目は、死亡場所、死亡時間、死亡日、発症から死亡までの時間およびこれより逆算し

た発症月とする。肺血栓塞栓症死亡におけるCircadian rhythmが本邦でも認められる場合には、上記項目と合致する地域・日および月・時間の気温および湿度（アメダスデータベースより）との関係を分析することより、本症のCircadian rhythmおよびCircannual rhythmに対するこれらの因子の影響を明らかにする。

A. 研究目的

a. PGI₂持続注入療法は肺高血圧症の予後の改善をもたらしたが、いまだ重症例の予後は不良である。一酸化窒素(NO)吸入療法は血管拡張作用に肺血管選択性が高く、心拍出量を増加させ肺動脈圧を低下させることから肺高血圧症治療に有効性を示す。しかし、離脱に伴うリバウンド現象など問題が存在することも確かである。今回我々の施設でNO吸入療法を行った13例についてまとめて報告する。

b. 原発性肺高血圧症（PPH）は難治性の稀少疾患であることは良く知られている。1991年のD`Alonzoらの報告では平均生存年数2.8年で1年、3年、5年生存率はそれぞれ68%、48%、34%と予後不良である。フローランはFDAにより1995年に初めて認可され、以来多くのPPH患者に使用されてきた。いままでの血管拡張薬に比較しフローランの予後改善効果は明らかであり、現在のPH治療の中心である。日本においては1999年6月から厚生労働省によりフローランの認可がなされたが、その効果の評価を行った統計学的な研究はなされていない。今回我々は人口動態調査（死亡診断書）のデータを使用し、国内でPGI₂使用可能となった1999年前後におけるPPHの死亡率の推移からPGI₂持続受注療法のPPH全死亡への影響を明らかにすることを目的として研究を行う。

c. 急性肺血栓塞栓症は死亡率14%と報告されているように、高い死亡率を示す重篤な疾患である。本邦においては比較的稀な疾患であると言われてきたが、近年では増加傾向があることが疫学に示されている。しかし、本症とCircadian rhythmおよびCircannual rhythmとの関係については

分析されていない。その発症・増悪・死亡に関する特性を理解することは、その一次予防に有用であり、その分析が急がれる。肺血栓塞栓症の発症・増悪・死亡とCircadian rhythmおよびCircannual rhythmとの関係について明らかにすることを目的に本研究を行う。

B. 方法

a. NO吸入療法を行う適応は①これまでの肺高血圧治療に抵抗性で早急な治療が必要である重症肺高血圧症 ②重症肺高血圧症でPGI₂または他の血管拡張剤の導入も難しく、より早急な治療が必要な症例の二つと考える。NO吸入開始直前と直後の血圧、脈拍(HR)、酸素飽和度(SpO₂)、心臓超音波検査(UCG)における左心室拡張期径(LVDD)、収縮率、右心室拡張径、三尖弁逆流圧格差(TRPG)について比較した。NO吸入療法はすべて本人と家族の同意を得て個室にて行っている。在宅酸素療法にて用いられる酸素供給機を利用し吸気に同期させNO吸入を行った。ダブルルーメンのネーザルカニューレにて酸素とNOを投与した。このシステムを利用し室内と呼気ガス中に有意なNO_xの増加がないことは以前報告されている。

b. 平成1年1月より平成17年6月の期間の死亡診断書から死亡原因がICD-10コード：I270 原発性肺高血圧症の診断名である全症例の性別、年齢、死因、死亡時間、死亡日を明らかにし死亡率の推移を明らかにする。

c. 人口動態調査 肺塞栓症症例全例においてその人口動態調査を再分析する。分析項目は、死亡場所、死亡時間、死亡日、発症から死亡までの時間およびこれより逆算

した発症月とする。肺血栓塞栓症死亡におけるCircadian rhythmが本邦でも認められる場合には、上記項目と合致する地域・日および月・時間の気温および湿度（アメダスデータベースより）との関係を分析することより、本症のCircadian rhythmおよびCircannual rhythmに対するこれらの因子の影響を明らかにする。

C. 研究結果

a. 症 例

疾患は特発性肺動脈高血圧症(IPAH)が10人、Eisenmenger症候群(ES)2人であった。PGI₂は9人に使用した。6例は離脱可能であったが7例は救命できなかった。ES症例2例は一時的に離脱可能であったが最終的には救命できなかった。

NO吸入療法の効果

TRPG、右心室拡張期径の改善は得られなかったがLVDDは有意に拡大した。以上からNO吸入療法は早急な効果を認めたと考えられる。以下に2症例を提示する。

症例1：22歳 女性。主訴：失神。既往歴・家族歴：特記すべきことなし。現病歴：2004年9月1日自転車乗っているときに失神し近医に救急搬送された。UCGにて肺高血圧症を疑われ2004年9月17日当院紹介となった。身体所見：身長155cm 体重53kg 血圧108/80mmHg 脈拍102/回

呼吸数12/回 胸骨左縁に収縮期雑音聴取 肝1横指触知 浮腫なし。UCG：LVDD28mm TRPG91mmHg。血液ガス検査：pH7.472 PO₂54.2 PCO₂32.2 HCO₃23.1。血液生化学検査：WBC7200 RBC4.89×10⁶ Hb14.4 Ht42.6 Plt257×10⁴ Tbil0.8 AST22 ALT34 LDH522 BUN10 Cr0.6 Na143 K4.3 Cl106 CRP0.1 PT78 APTT38.3 D-dimer0.2 BNP178。経過：2004年9月17日に入院し、精査を行っていた。2004年10月1日喀血より肺高血圧の増悪を来しUCGにて心房中隔に右-

左シャントを認めた。低酸素血症が著しいためNO吸入療法を開始した。喀血が改善するのを待ち、シルデナフィル25mgの内服、PGI₂持続静注を開始し徐々に増量を行った。10月20日の心臓カテーテル検査では平均肺動脈圧(mPAP)118mmHgと著しい肺高血圧を認めた。2004年12月24日の心臓カテーテル検査ではmPAP100mmHg、肺血管抵抗2057と改善を認めた。2005年1月14日にNO吸入療法から離脱した。

症例2：23歳 男性。主訴：息切れ。既往歴：8歳時より甲状腺機能低下症。15歳時に気胸。家族歴：父が突然死。現病歴：2004年1月頃より息切れが出現。近医にて肺高血圧症を疑われ2005年4月14日当院紹介となった。身体所見：身長170cm 体重48kg 血圧106/68mmHg 脈拍82/回

呼吸数12/回 胸骨左縁に収縮期雑音聴取、6pの亢進あり 肝1横指触知 浮腫なし。UCG：LVDD32mm TRPG111mmHg。血液ガス検査：pH7.370 PO₂82.0 PCO₂35.3 HCO₃20.6。血液生化学検査：WBC6000 RBC3.38×10⁶ Hb13.8 Ht40.7 Plt263×10⁴ Tbil0.9 AST25 ALT29 LDH389 BUN30 Cr1.1 Na142 K4.8 Cl108 CRP0.3 PT75.5 APTT30.8 D-dimer1.8 BNP762。経過：2005年4月14日入院、4月23日排便に伴い失神を認めた。より早急な治療が必要であると判断しNO吸入下にPGI₂を導入し、慎重に増量した。6月29日NO吸入下にPGI₂10ng/kg/分の時点で血行動態評価の目的にて心カテを行ったが、PVRで-20%の改善あるもののNO吸入の中止に伴いPHの増悪、呼吸困難間の増悪を認めたため、7月7日よりシルデナフィルを12.5mgから開始した。7月26日シルデナフィル50mg PGI₂1.3ng/kg/分の時点でNOから離脱が可能であった。その後、8月18日に肺出血を認めたため、NO再開したが5日で離脱、9月7日に再度肺出血を認めたが、右心不全の増悪はなかった。現在はPGI₂19ng/kg/分、シルデナフィル50mg内服中で6分間歩行距

離400mと経過は良好で、9月30日の心カテではmPA-16% CO48% PVR-45%の改善が認められている。

b. 指定統計調査票使用申請書を厚生労働省大臣官房統計情報部の担当官に提出し人口動態調査の使用許可が下りるのを待っている。

c. 指定統計調査票使用申請書を厚生労働省大臣官房統計情報部の担当官に提出し人口動態調査の使用許可が下りるのを待っている。

D. 考 察

a. NO吸入療法は肺血管選択性の高い血管拡張作用を示し、早急な効果が期待できる。しかし、離脱に伴うリバウンド現象など問題点もある。当院においてNO吸入療法を13症例において行った。NO吸入により速やかにHR、SpO₂、LVDDの改善を認めた。重症肺高血圧症においてもNO吸入療法は有効であると考えられる。NO吸入からの離脱に伴うリバウンド現象にはエンドセリンやeNOS活性の低下などが関与していると報告されている。13症例中6症例は救命出来なかったが一時的な症例を含めるとPGI₂やシルデナフィルを併用することで8症例がNO吸入から離脱することができた。今後、NO吸入療法の導入、離脱時期、方法など併用薬を含め更なる検討を積み重ねる必要がある。

E. 結 論

a. NO吸入療法は重症肺高血圧症においても有効である。NO吸入からの離脱にシルデナフィルやPGI₂の併用は効果的である可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

a. b. c. なし。

G. 研究発表

a. b. c. なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

a. b. c. 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

慢性閉塞性肺疾患と睡眠時無呼吸症候群の病態解析

- (1) 『肥満低換気症候群およびメタボリックシンドローム合併症例』に関する調査
- (2) 閉塞型睡眠時無呼吸症候群（OSAS）における動脈硬化病変の形成機序
—低酸素ストレスとNF- κ B発現との関連—
- (3) エラスターゼ注入肺気腫モデルにおけるリンパ球の関与

分担研究者 木村 弘
奈良県立医科大学内科学第二講座 教授

研究要旨

- (1) 本研究班の班研究として肥満低換気症候群（obesity hypoventilation syndrome : OHS）とメタボリックシンドローム（metabolic syndrome : MS）の合併症例に関する調査を行う。本調査によって現時点でのOHS患者数を推計し、診断基準を見直すとともにMSの合併頻度を明確にして合併症としてのMSを念頭においた治療指針を作成する。
- (2) 閉塞型睡眠時無呼吸症候群（OSAS）患者では夜間低酸素/再灌流ストレスによるtumor necrosis factor- α （TNF- α ）などの炎症性サイトカインの産生亢進が動脈硬化病変の形成を促進する。これらの産生を制御する転写因子であるnuclear factor- κ B（NF- κ B）の末梢血単球中での発現は亢進しており、転写因子活性レベルにおいても動脈硬化病変の形成過程が調節されていることが示唆された。
- (3) 肺気腫の形成過程におけるリンパ球の役割は明らかにされていない。成熟したT細胞やB細胞を持たないRag1-KOマウスではエラスターゼ注入による気腫病変の形成が高度であった。またリンパ球の移入により気腫病変の形成が抑制されることからリンパ球がエラスターゼ誘発肺気腫の形成に防御的な役割を果たすことが示唆された。

A. 研究目的

- (1) OHSは、高度の肥満と肺泡低換気の特徴とする病態であり、しばしば重篤な心血管系合併症をきたし、予後不良であることから注目されている。既に、呼吸不全調査研究班平成9年度研究報告においてOHSの診断基準が示され、それに基づく患者数が全国で180名と推計されたが、過小評価している可能性がある。さらに、近年、肥満者の増加とともに睡眠時無呼吸症候群に対する社会的・医学的認識が急速に広まり、患者数の著しい

増加が認められる。また、本年に診断基準が発表されたメタボリックシンドローム（metabolic syndrome : MS）は内臓脂肪型肥満を根幹として、高脂血症、高血圧、高血糖を呈する疾患概念であり、動脈硬化病変による心血管イベントの原因となる。以上より、現時点でのOHS患者数を推計し、診断基準を見直すとともにMSの合併頻度を明確にし、合併症としてのMSを念頭においた治療指針を作成することを目的とした。

- (2) OSAS患者において、夜間低酸素/再灌流ストレスがTNF- α をはじめとす

る炎症性サイトカインや接着分子、monocyte chemoattractant protein (MCP)-1などのケモカイン、matrix metalloproteinase (MMP)などの産生亢進を介して動脈硬化病変の形成を促進することが報告されている。また、NF- κ Bは炎症性サイトカインの制御に中心的な役割を果たしていることが知られている。OSAS患者における、夜間低酸素ストレスに起因する末梢血単球からのTNF- α 産生の亢進とNF- κ B発現の変化との関連を明らかにすることを目的とした。

- (3) COPD患者の気道にはリンパ球、とりわけCD8⁺Tリンパ球、マクロファージ、好中球等の炎症細胞が集積していると報告されているが、それらの細胞がCOPD患者でみられる肺や気道の形態学的変化に及ぼす役割は不明である。今回はリンパ球に着目し、リンパ球がCOPDの代表的な形態学的変化である肺気腫の形成に重要な役割を果たすか否かをマウスモデルを用いて明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

- (1) 前向き調査として、平成17年10月以降の1年間においてPSG施行症例のうちでOHSの診断基準項目 1) body mass index $\geq 30\text{kg}/\text{m}^2$ 、 2) 日中における高度の傾眠、 3) 慢性の高炭酸ガス血症 ($\text{PaCO}_2 \geq 45\text{mmHg}$) を満たす新規の連続(無作為)症例において調査用紙を用いて以下の項目について調査する(新規症例群)。身体計測(身長、体重、BMI、ウエスト周囲径、頸部周囲径)、動脈血ガス分析、血圧、血液検査(空腹時血糖、中性脂肪、総コレステロール、HDLコレステロール、空腹時IRI、HbA1c)、PSG、呼吸器学会暫定ESS、心不全(肺高血圧症)の合併の有無、治療法について調査する。

さらにCPAPを3か月以上継続処方し

た症例を対象とし、引き続き1年後の追跡調査を行う(新規症例追跡調査群)。調査項目は、身体計測(身長、体重、BMI、ウエスト周囲径、頸部周囲径)、動脈血ガス分析、血圧、血液検査(空腹時血糖、中性脂肪、総コレステロール、HDLコレステロール、空腹時IRI、HbA1c)、呼吸器学会暫定ESSとする。

横断的調査として、PSG診断の時点において、OHSの診断基準項目1)2)3)に加えて4)睡眠時呼吸障害の程度が重症以上、を満たし、平成17年10月以降の3ヶ月間に受診したCPAPにて継続治療している症例数を調査する(横断的調査群)。同時に、過去1年間のPSG施行症例数、そのうちのSAS診断症例数についても調査する。

調査は本研究班班員・研究協力者の施設とその他の協力施設(藤田保健衛生大学呼吸器内科アレルギー科、虎の門病院睡眠センター、名嘉村クリニック、天理市立病院内科)に依頼した。

- (2) PSGで診断したOSAS患者12例と健常群10例を対象とした。末梢血単球を分離後Nuclear Extract Kitを用いて核抽出物を作成後NF- κ B (p65)活性をTrans AM Kitで定量測定した。また単球をLPS刺激下で24時間培養し上清中のTNF- α 濃度をELISA法にて測定した。患者群では睡眠前と早朝およびCPAP治療後に、健常群では早朝に評価した。
- (3) 8週齢のWild-type BALB/c (WT) マウスおよびBALB/c-Rag1^{tm1}Mom (Rag1-KO) マウスにPorcine Pancreas Elastase (PPE) 25 μg をリン酸緩衝生理食塩水(PBS)溶液として気管内に注入し、エラストラーゼ誘発肺気腫モデルを作成した。コントロールとしてはPBSのみを気管内に注入した。
- PPE投与4週間後に肺組織標本を製し、ヘマトキシリン・エオジン染色(HE染色)及びCD4, CD8の免疫染色を

施行した。肺胞腔の拡大は、HE染色を施行した組織標本を用いて肺胞隔壁間隔 (Mean Linear Intercept, Lm) を測定することにより数値化した。

肺機能はPPE投与4週間後に、実験動物用呼吸機能測定装置 (flexiVent; Scireq社) を用いて麻酔下・ベンチレーション管理下で肺のレジスタンス、コンプライアンスを測定した。

次にWTマウスより採取した脾細胞 (1×10^7 cells) を Rag1-KOマウスに経静脈的に投与し、翌日にPPE (25 μ g) を気管内注入し、4週間後に上記と同様に組織学的、生理学的に肺気腫病態の評価を行った。

C. 研究結果

- (1) 新規症例群は平成18年10月初旬、新規症例の追跡調査群は平成19年10月初旬、横断的調査群は平成18年1月中旬に調査票を回収する予定である。
- (2) OSAS重症群では健常群と比較し、末梢血単球のTNF- α 産生能は亢進していたが、長期CPAP治療により有意に低下した。また、NF- κ Bの発現は、OSAS群で有意に亢進していたが、CPAP titration後に低下が認められた。
- (3) PPE投与4週間後では、WTマウス、Rag1-KOマウスともに肺胞腔の拡大と肺胞壁の破壊を認めたが、Rag1-KOマウスでより著明であった。肺機能の評価においても、PPE投与後のRag1-KOマウス群では、WTマウス群と比べ有意な肺コンプライアンスの上昇を認めた。これらの肺機能評価の結果は、組織学的評価の結果と良い相関を示した。

脾細胞移入群、すなわちRag1-KOマウスに欠損しているリンパ球を養子移入した群では、非移入群と比べ肺胞腔の拡大や肺胞壁の破壊が著明に抑制された。

D. 考察

- (1) 呼吸不全調査研究班平成9年度研究報告において、OHSの診断基準が示され、それに基づく患者数が全国で180名と推計されたが、過小評価している可能性がある。今回実施する横断的調査によって、現時点でのOHS患者数を推計することが可能と考えられる。また、従来 of 診断基準を見直す必要があると考えられ、特に、睡眠時呼吸障害の重症度についての診断項目を中心に検討する。OHS患者の死亡頻度はSAS患者の4.6倍と高率であり、死因は心循環器疾患に起因することが報告されている。MSは内臓脂肪型肥満に基づくアディポサイトカインの分泌異常を基盤とする疾患概念である。一方、OSASにおける低酸素/再灌流ストレスがアディポサイトカインの分泌に影響を及ぼすことが解明されつつある。OHSでは高度の肥満を呈することからMSの合併が予後の悪化に関与していることが予測される。今回の調査によってMSの合併頻度を明確にすることが可能であるとともに、合併症としてのMSを念頭においた治療指針を作成する基礎資料になりうると考えられる。
- (2) 動脈硬化の発症・進展過程における種々の炎症性メディエーターの関与が明らかにされ、動脈硬化病変は炎症・免疫反応の場として認識されるようになった。TNF- α は血管内皮細胞における接着分子の発現亢進やIL-8、MCP-1などのケモカインの産生亢進などを介して動脈硬化病変の形成を促進する。
OSAS患者では、血清TNF- α 、IL-6、高感度CRPなどの炎症マーカーが上昇していることが報告されている。われわれはOSAS患者では低酸素/再灌流ストレスによって末梢血単球のTNF- α 、MMP-9、MCP-1産生能や単球自身の遊走浸潤能が亢進することを報告した。一方、転写因子であるNF- κ Bは炎症

性サイトカインの制御に中心的役割を果たしているが、OSASにおける検討はほとんどされていない。今回の検討では、末梢血単球におけるTNF- α 産生能の亢進とともにNF- κ Bの発現亢進も認められたが、CPAP治療によりいずれも低下していた。以上から、夜間低酸素ストレスに起因する単球からのTNF- α 産生の亢進は、NF- κ Bの発現と並行して生じる可能性が示唆され、転写活性レベルにおいても動脈硬化病変の形成過程が調節されていると考えられた。今後さらにNF- κ Bと炎症性サイトカインの発現亢進機序を持続的低酸素および間歇的低酸素曝露実験によって明らかにする予定である。

- (3) COPDの主要な組織学的変化である肺気腫の発症、進展に関与する免疫学的機序を明らかにすることは、喫煙によるCOPD発症に対する感受性の違いを解明することにもつながる。本実験においてわれわれは、成熟T細胞およびB細胞がなく獲得免疫の欠損しているRag1-KOマウスが、エラストラーゼ誘発肺気腫に対し高い感受性を持つこと示した。様々な炎症メディエーター欠損モデルを用いたこれまでの報告より、今回用いたような低容量のPPEでは、PPEの直接的な蛋白分解作用からではなく、主としてPPEにより惹起された炎症が肺気腫形成に重要な役割をはたすと考えられている。本実験の結果からは、Rag1-KOマウスにてPPEの蛋白分解作用に対抗する抗蛋白分解酵素の活性が低下している可能性やRag1-KOマウスのマクロファージや好中球、NK細胞等の自然免疫を担う炎症細胞の活性が増強し、それらが肺気腫形成の感受性を高めている可能性も否定はできない。しかしながら、Rag1-KOマウスにWTマウスの脾細胞を移入した実験で、肺気腫形成の増強が抑制された結果は、PPEにより惹起され、後に肺胞壁破壊をもたらす様な炎症の抑制

にリンパ球が重要な役割をはたすことを示唆している。今後、どのサブセットのリンパ球が、どの時期の病態に影響を及ぼすことで肺気腫形成を抑制し得るのかを明らかにする予定である。また、自然免疫を担う炎症細胞の活性増強が、リンパ球欠損と相加・相乗的に働き肺気腫形成を増強する可能性についても検討を行う予定である。

E. 結 論

- (1) 肥満低換気症候群およびメタボリックシンドローム合併症例に関する調査を実施し、現時点でのOHS患者数を推計するとともに診断基準の見直しを検討する。また、MSの合併頻度を明確にし、合併症としてのMSを念頭においた治療指針を作成する。
- (2) OSAS患者における夜間低酸素ストレスに起因する単球からのTNF- α 産生の亢進は、NF- κ Bの発現と並行して生じる可能性が示唆され、転写活性レベルにおいても動脈硬化病変の形成過程が調節されていると考えられた。
- (3) 組織学的、生理学的な評価より、Rag1-KOマウスはエラストラーゼ誘発肺気腫形成に感受性が高いことが示された。リンパ球がエラストラーゼ誘発肺気腫の形成に防御的な役割をはたす可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Murakami S, Nagaya N, Itoh T, Kataoka M, Iwase T, Horio T, Miyahara Y, Sakai Y, Kangawa K, Kimura H: A prostacyclin agonist