

- with thromboxane synthase inhibitory activity (ONO-1301) attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005 (in press)
- Suzaki Y, Hamada K, Sho M, Ito T, Kiyamoto K, Akashi S, Kashizuka H, Ikeda N, Nakajima Y, Iwase M, Homma I, Kobzik L, Kimura H: A potent anti-angiogenic factor, endostatin prevents the development of asthma in a murine model. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:1220-1227.
- Murakami S, Nagaya N, Itoh T, Iwase T, Fujusato T, Nishioka K, Hamada K, Kangawa K, Kimura H: Adrenomedullin regenerates alveoli and vasculature in elastase-induced pulmonary emphysema in mice. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:581-589.
- Yamauchi M, Nakano H, Maekawa J, Okamoto Y, Ohnishi Y, Suzuki T, Kimura H: Oxidative stress in obstructive sleep apnea. *Chest* 2005;127:1674-1679.
- Kasahara K, Kita E, Maeda K, Uno K, Konishi M, Yoshimoto E, Murakawa K, Mikasa K, Kimura H: Macrolide resistance of streptococcus pneumoniae isolated during long-term macrolide therapy: difference between erythromycin and clarithromycin. *J Infect Chemother* 2005;11:112-114.
- Kasahara K, Maeda K, Mikasa K, Uno K, Takahashi K, Konishi M, Yoshimoto E, Murakawa K, Kita E, Kimura H: Clonal dissemination of macrolide-resistant and penicillin-susceptible serotype 3 and penicillin-resistant Taiwan 19F-14 and 23F-15 *Streptococcus pneumoniae* isolated in Japan: a pilot surveillance study. *J Clin Microbiol* 2005;43:1640-1645.
- Kasahara K, Fukuoka A, Murakawa K, Okamura H, Mikasa K, Narita N, Kimura H: Tuberculosis peritonitis developing during chemotherapy for pulmonary and intestinal tuberculosis: a case report. *Respirology* 2005;10:257-260.
- Ito T, Hamada K, Suzaki Y, Matsui N, Kita E, Kimura H: Subcutaneous vaccination *Mycobacterium bovis* bacillus Calmette-Guerin attenuates allergic inflammation in a murine model of asthma. *Allergology International* 2005;54:601-609.
- Yoneda K, Morii T, Nieda M, Tsukaguchi N, Amano I, Tanaka H, Yagi H, Narita N, Kimura H: The peripheral blood $\alpha 24+$ NKT cell numbers decrease in patients with hematopoietic malignancy. *Leuk Res* 2005;29:147-152.
- Fujita Y, Kasahara K, Uno K, Konishi M, Maeda K, Yoshimoto E, Murakawa K, Mikasa K, Amano I, Morii T, Kimura H: Amphotericin B-induced nephrogenic diabetes insipidus in a case of cryptococemia. *Intern Med* 2005;44:458-461.
- 小林 厚, 吉川雅則, 木村 弘: COPD

2005—現状と展望 全身性疾患としてのCOPDの管理. *Pharma Medica* 2005; 23:57—60.

山内基雄, 木村 弘: 睡眠呼吸障害と病態生理. *Respiratory Medicine* 2005; 7:306—311.

福岡篤彦, 吉川雅則, 玉置伸二, 牧之段潔, 友田恒一, 山内基雄, 寺西 融, 児山紀子, 米田和之, 木村 弘, 池島幸栄, 岩崎美芳, 蔵敷好美: 第14回日本呼吸管理学会学術集会ワークショップII 「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」—COPDの栄養指導の位置づけとエビデンス—. *日本呼吸管理学会雑誌* 2005; 14:395—403.

福岡篤彦, 吉川雅則, 寺西 融, 友田恒一, 東条 尚, 高濱 誠, 櫛部圭司, 谷口繁樹, 木村 弘: 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者に対する肺容量減少術 (LVRS) と内科治療の長期 (3年) QOLの変化の検討. *Quality of Life Journal* 2005; 3:71—81.

福岡篤彦, 吉川雅則, 玉置伸二, 寺西融, 牧之段 潔, 児山紀子, 鈴木崇浩, 小林 厚, 友田恒一, 木村 弘: 内科医に必要な栄養管理の知識 疾病における栄養管理—慢性呼吸不全とくに慢性閉塞性肺疾患 (COPD) . 診断と治療 2005; 93:118—123.

吉川雅則, 木村 弘: COPD—COPDにおける栄養管理. *化学療法の領域* 2005; 21 (増刊号) : 156—163.

小林 厚, 吉川雅則, 福岡篤彦, 玉置伸二, 友田恒一, 木村 弘: 呼吸器疾患と栄養 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) における栄養障害と病態.

栄養—評価と治療 2005; 22:43—46.

福岡篤彦, 吉川雅則, 玉置伸二, 牧之段潔, 友田恒一, 山内基雄, 寺西 融, 児山紀子, 米田和之, 木村 弘: 呼吸リハビリテーションのガイドラインをめぐって—COPDの栄養管理のエビデンスと実際—. *日本胸部臨床* 2005; 64:234—246.

吉川雅則, 福岡篤彦, 木村 弘: 慢性呼吸不全と栄養—慢性閉塞性肺疾患を中心に—. *呼吸と循環* 2005; 53:279—288.

2. 学会発表

Tamaki S, Yamauchi M, Fukuoka A, Makinodan K, Tomoda K, Yoshikawa M, Kimura H: Hypoxic stress in patients with sleep apnea syndrome (OSAS) activates invasive ability of monocytes.

European respiratory society annual congress, 2005.

Miyamoto K, Iwase M, Kimura H, Homma I: Reduced airway allergic responses in histamine type—1 receptor gene knockout mice. American thoracic society international conference, 2005.

Hamada K, Suzaki Y, Ito T, Miyamoto K, Kimura H: Angiogenesis inhibitor TNP—470 reduces allergic responses in a murine asthma model. American thoracic society international conference, 2005.

Suzaki Y, Hamada K, Ito T, Miyamoto K, Kobzik L, Kimura H: Endostatin prevents the development of asthma in a murine model. American thoracic society international conference, 2005.

Ito T, Hamada K, Suzaki Y, Matsui N, Miyamoto K, Kita E, Kimura H: Low-dose Mycobacterium bovis bacillus Calmette-Guerin (BCG) attenuates allergic inflammation in a murine model. American thoracic society international Conference, 2005.

Tomoda K, Osaki S, Niitsuma K, Kimura H: Determination of orientation of collagen fibers in tissue of human lung with emphysema. 4th World congress of cellular and molecular immunology, 2005.

木村 弘：睡眠時無呼吸症候群と低酸素ストレス. 第45回日本呼吸器学会総会 特別講演, 2005.

木村 弘：肺循環の基礎事項－肺循環を理解するにあたって－. 第26回呼吸器セミナー, 2005.

木村 弘、吉川雅則：COPDにおける栄養障害の病態. 第15回日本呼吸管理学会総会 教育講演, 2005.

木村 弘：膠原病における肺高血圧症の治療. 第55回日本アレルギー学会学術大会 教育講演, 2005.

玉置伸二、山内基雄、福岡篤彦、牧之段 潔、米田和之、寺西 融、児山紀子、友田恒一、吉川雅則、木村 弘：OSASにおける動脈硬化病変の発症・進展機序とその対策. 第45回日本呼吸器学会総会シンポジウム, 2005.

須崎康恵、濱田 薫、伊藤利洋、宮本謙一、木村 弘：生理的抗血管新生因子Endostatinによる喘息発症抑制効果とその機序. 第45回日本呼吸器学会

総会ミニシンポジウム, 2005.

濱田 薫、須崎康恵、伊藤利洋、宮本謙一、木村 弘：呼吸器疾患と環境：喘息と外的環境要因としての大気汚染粉塵. 第45回日本呼吸器学会総会ミニシンポジウム, 2005.

田村猛夏、宮崎隆治、岡本行功、木村弘、成田亘啓、春日宏友、徳山 猛：石綿肺の早期変化について：非喫煙石綿工場従業員における臨床所見の検討. 第45回日本呼吸器学会総会ミニシンポジウム, 2005.

米田和之、吉川雅則、伊藤武文、福岡篤彦、友田恒一、玉置伸二、牧之段 潔、寺西 融、宮本謙一、木村 弘、永谷憲歳、寒川賢治：COPD患者の栄養障害に対するグレリンとレプチンの影響. 第45回日本呼吸器学会総会, 2005.

松尾直樹、米山博之、西脇 徹、甲斐吉郎、巽 浩一郎、木村 弘、栗山喬之、松島綱治：炎症時の気道M細胞の動態に関するマウスを用いた解析. 第45回日本呼吸器学会総会, 2005.

村上伸介、永谷憲歳、伊藤武文、濱田薫、寒川賢治、木村 弘：Cタイプナトリウム利尿ペプチドは抗炎症作用、抗線維化作用によりマウス肺線維症を軽減させる. 第45回日本呼吸器学会総会, 2005.

福岡篤彦、牧之段 潔、山内基雄、児山紀子、玉置伸二、吉川雅則、友田恒一、米田和之、木村 弘：閉塞型睡眠時無呼吸症候群（OSAS）患者でのCPAP療法 adherenceに関する検討. 第45回日本呼吸器学会総会, 2005.

友田恒一、吉川雅則、伊藤武文、玉置

伸二、福岡篤彦、牧之段 潔、寺西融、米田和之、山内基雄、児山紀子、宮本謙一、木村 弘：COPD患者におけるレプチン-レプチン受容体の検討。第45回日本呼吸器学会総会，2005。

吉川雅則、伊藤武文、福岡篤彦、友田恒一、玉置伸二、牧之段 潔、寺西融、米田和之、宮本謙一、木村 弘、永谷憲歳、寒川賢治：COPD患者におけるcatabolic/anabolicバランスと栄養障害。第45回日本呼吸器学会総会，2005。

寺西 融、福岡篤彦、吉川雅則、宮本謙一、伊藤武文、友田恒一、玉置伸二、牧之段 潔、村 弘、東条 尚、高濱誠、谷口繁樹：Lung volume reduction (LVRS) の呼吸機能、QOLに及ぼす長期効果（5年間）の検討。第45回日本呼吸器学会総会，2005。

宮本謙一、岩瀬みち子、本間生夫、木村 弘：高炭酸ガス吸入時の呼吸調節機構におけるヒスタミンの関与。第45回日本呼吸器学会総会，2005。

村上伸介、永谷憲歳、伊藤武文、酒井芳紀、寒川賢治、木村 弘：TXA2合成酵素阻害作用を併せ持つ長時間作用型PGI2アゴニスト（ONO-1301）による肺線維症治療効果の検討。第45回日本呼吸器学会総会，2005。

伊藤武文、永谷憲歳、京谷晋吾、大谷秀雄、坂巻文雄、木村 弘、中西宣文：原発性肺高血圧症における血漿MCP-1濃度の検討。第45回日本呼吸器学会総会，2005。

濱田 薫、須崎康恵、伊藤利洋、宮本謙一、木村 弘：血管新生阻害薬TNP-470によるアレルギー性気道炎症

抑制効果。第45回日本呼吸器学会総会，2005。

牧之段 潔、吉川雅則、福岡篤彦、玉置伸二、友田恒一、山内基雄、児山紀子、木村 弘：閉塞型睡眠時無呼吸症候群（OSAS）患者におけるレプチン分泌動態と換気応答との関連。第45回日本呼吸器学会総会，2005。

玉置伸二、山内基雄、福岡篤彦、牧之段 潔、米田和之、寺西 融、児山紀子、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Monocyte chemoattractant protein-1（MCP-1）およびMacrophage migration inhibitory factor（MIF）の検討。第45回日本呼吸器学会総会，2005。

山内基雄、牧之段 潔、玉置伸二、福岡篤彦、友田恒一、吉川雅則、鈴木崇浩、大西徳信、中野 博、木村 弘：閉塞型睡眠時無呼吸症候群（OSAS）の酸化ストレスに寄与する睡眠呼吸障害因子の検討。第45回日本呼吸器学会総会，2005。

鈴木崇浩、千崎 香、櫻井正樹、上森栄和、大西徳信、前川純子、中野 博、木村 弘：頸部の脂肪分布が閉塞型睡眠時無呼吸症候群（OSAS）に与える影響についての検討。第45回日本呼吸器学会総会，2005。

玉置伸二、福岡篤彦、山内基雄、児山紀子、寺西 融、米田和之、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のTNF- α 、MMP-9、MCP-1産生能。第102回日本内科学会総会，2005。

吉川雅則、伊藤武文、米田和之、福岡篤彦、友田恒一、玉置伸二、牧之段潔、寺西 融、永谷憲歳、寒川賢治、木村 弘：COPDの栄養障害における血漿グレリンの意義.第15回日本呼吸管理学会総会,2005.

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

- 1) 長期NPPV症例の終末期呼吸管理に関する研究
- 2) ESSによる眠気スコアが変化しない閉塞性睡眠時無呼吸症候群患者のnCPAP継続理由

分担研究者 大井元晴
互惠会 大阪回生病院 副院長

研究要旨

- 1) 非侵襲的陽圧人工呼吸（noninvasive positive pressure ventilation, NPPV）は、慢性呼吸不全の急性期および長期在宅人工呼吸として、現在、本邦でも広く用いられているようになってきている。NPPV使用中に原因疾患の進行のために、終末期呼吸管理となるが、今回NPPV長期使用例での死亡状況について調査を行い、44症例（全例死亡）の具体的な呼吸管理方法は、NPPV装着したまま死亡15例、NPPVからO₂に変更後死亡24例、突然死1例、不明（在宅死のため）4例であった。
- 2) 閉塞性睡眠時無呼吸症候群で、経鼻持続気道陽圧（nCPAP）療法を行っているにもかかわらず、眠気の変化しない症例があり、nCPAP症例の約4分の1であり、使用理由は睡眠中の効果35%、日中の症状の効果32%、起床時の効果13%、変化なし20%であった。

A. 研究目的

- 1) 慢性呼吸不全の終末期には、NPPVの使用時間が延長し、ほぼ24時間のNPPVを必要とする症例も増えてきている。長時間のNPPVを必要とする症例で、患者本人や家族がNPPVを中止したいと訴えたときに、いかなる対応が、特に法的に、許されるのかという問題は、今のところ十分な議論が全くなされていないように思われる。最近、誤嚥性肺炎のために挿管人工呼吸中の患者で、家族の要請により人工呼吸を中止し、15分後に死亡した案件で、主治医が殺人の疑いで書類送検されるとの報道がなされている。このように終末期呼吸管理について国民全体のコンセンサスを必要としている。今回は、NPPVでの終末期医療の問題点を整理するために、長期NPPV使用例での死

亡時の状況を調査した。

- 2) 経鼻持続気道陽圧（nCPAP）療法は継続するかどうかは閉塞性睡眠時無呼吸症候群（OSAS）患者が実感する効果の程度に大きく依存している。今回は眠気が初診時と比較して変化が見られない患者に対して、nCPAP療養を継続している理由を明らかにすることを目的として調査を行った。

B. 対象と方法

- 1) 1990年から2005年までに、京都大学呼吸器内科（旧胸部疾患研究所・理学呼吸器科）、国立病院機構東京病院、国立病院機構南京都病院において、長期NPPVを導入した、約200症例のうち、転帰の確認された55症例を対象とした。方法は、患者記録と主治医への面接を通じて、終末期の患者の呼吸

管理方法を調査した。55例の疾患別では、肺結核後遺症35例、COPD 8例、神経筋疾患 6例（ALS 5例）、その他 6例であった。

- 2) K病院睡眠センターにnCPAP治療目的で定期的に受診している患者で、ESSスコアがnCPAP療法導入時と比較してその変化が3以下の患者で調査協力の得られた105人（男性97人、女性8人、平均年齢55.5才、29～82才）を対象とした。受診時に医師から、nCPAPを行うことで感じている効果について質問をした。

C. 研究結果

- 1) 終末期にNoninvasive な治療を選択した44症例（全例死亡）の具体的な呼吸管理方法は、NPPV装着したまま死亡15例、NPPVからO₂に変更後死亡24例、突然死でCPRせず（NPPVもO₂もせず）1例、不明（在宅死のため）4例であった。入院時の死亡でNPPV治療群に属する37症例において、挿管しないことの同意は、患者20例、家族30例、医師36例でとられていた。ほとんどの症例で患者あるいは家族の希望に沿った同意を得ていた。安楽死を目的としたNPPV中止はなかった。なお、O₂に変更後の場合、平均2.6日後に死亡していた。NPPVを装着したまま死亡した15例は、14例が昏睡状態で死亡し、1例がマスクをつけて院内でNPPVをしている状態で発見された死亡症例であった。
- 2) 105人中、効果実感のない群の患者は16人で、効果が実感できた群(n=89)では、症状がないが使用していると答えた群が16%、夜間睡眠中の効果を示す群が35%、起床時の効果を述べていた群が13%、日中の効果を述べていた群は32%であった。使用している理由に「義務感」、「必要性を理

解しているから」、「勧められているから」、「妻が安心するから」、「いびきが減り、妻からうるさくないと言われるから」などの理由があった。夜間睡眠中は、「中途覚醒がない」、「排尿回数の減少」、「上向きに寝られる」などであった。起床時は「気分がよい」、「目覚めがすっきり」、「頭重感の軽減」、日中症状では、「頭痛の改善」、「だるさの軽減」、「運転中・工作中・会議中の眠気が全く違う」、「居眠りの減少」などがあった。

また初診時にESSが3以下の患者のnCPAP継続理由は、全体と比較すると日中の症状改善が占める割合が減少し、逆に夜間睡眠中の症状改善の自覚が占める割合が46%まで上昇していた。

D. E. 考察、結論

- 1) 今後、終末期呼吸管理について多くの患者・家族・医師や倫理問題の専門家等から広く意見を集約していく必要がある。
- 2) 今回のようにESSによる眠気スコアが改善しない患者では、nCPAP療法により日中の眠気の改善以外に睡眠時の質の向上を効果としてとらえている人の割合が多かった。特に初診時にESSが3以下の場合、日中の眠気の改善を意識化することがさらに少なくなり、夜間の効果を意識する人が多くなっていた。これらの結果から、継続理由としてESSでは表出しにくい身体症状の変化や睡眠の質の向上をnCPAP療法の効果としてとらえていることが明らかになった。
nCPAPの効果はESSで代表されるような日中の眠気で評価しがちであるが、AHIが高く重症であるにも関わらず、自覚的には眠気を症状としない患者がいた。nCPAP療法は日中の眠気軽減

よりも、夜間の睡眠の質の充実や、爽快感や集中力向上に代表されるような身体の快感覚などの獲得が治療継続につながっている可能性も考えられ、ESSでは評価しきれない身体感覚の改善がnCPAP療法には示唆された。

今回の結果からESSに代表されるような眠気指標以外に、nCPAP療法の効果を適正に判断するために、OSAS患者の主観症状を的確に評価できる指標を再検討する必要性が考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

大井元晴.NPPVの歴史と現状。大井元晴、鈴川正之編。NPPVマニュアル南江堂東京。2005. pp1-8.

大井元晴.睡眠時呼吸障害。呼吸療法士テキスト。克誠堂出版。東京。2005. pp268-276.

大井元晴.在宅呼吸管理の歴史・疫学2.在宅人工呼吸。日本胸部臨床,64:7-14,2005.

大井元晴.医療事故とスリープヘルス 臨床看護 31:1731-36,2005.

G. 知的所有権の取得状況

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） 分担研究報告

日本語版The Epworth Sleepiness Scale (ESS) の開発・項目選択・検証 ～古典的モデルと項目応答理論を活用して～

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
竹上未紗
同上

研究要旨

主観的な日中の眠気を測定するESSは、国内外ともに睡眠障害の治療評価、診断などに広く用いられている。しかしながら、日本では妥当性が検証されたESS日本語版が開発されていない。本研究の目的は、日本語翻訳版ESSを作成し、その妥当性および信頼性を検討することとした。我々は、順翻訳、逆翻訳といった手続きを踏んでESS日本語翻訳版を作成した。さらに、日本人の生活様式に合致した項目を追加し、日本語版ESS開発のための項目プールを作成した。項目選択は、項目応答理論を用いた。最終的に作成したESSについて、古典的モデルを用いて計量心理学的な検証を行った。

A. 研究目的

- 1) ESSを尺度開発の手続きを踏んで翻訳した上で、日本の文化にあった代替項目を新たに作成して項目プールを作ること
- 2) 項目応答理論 (Item Response Theory:IRT) を活用して項目の選択を行うこと
- 3) 作成した日本語版ESSの妥当性および信頼性を古典的モデルにより検討すること
- 4) 呼吸器学会暫定版と作成した新版ESSとの得点を比較検討すること

B. 研究方法

順翻訳、逆翻訳といった手続きを踏んでESS日本語翻訳版を作成した。さらに、日本人の生活様式に合致した項目を追加し、日本語版ESS開発のための項目プールを作成した。

閉塞性睡眠時無呼吸症候群(OSAS)患者、ナルコレプシー患者、健常者を対象にESS

日本語翻訳版を含んだ自記式質問票調査を実施した。再現性検討のために、上記の対象のうち30名に1週間後に同様の質問票調査を実施した。さらに、反応性検討のために、未治療のOSAS患者の30名に対し、治療後に同様の質問票調査を実施した。また、患者群については臨床医より臨床的データを得た。IRTを用いて、項目プール中の各項目のslope parameter (識別力) と location parameter (困難度) を推定し、その結果を基に項目の性能に関して詳細に検討した後に、項目選択を行った。最終的に選択した項目に対して、古典的モデルを用いて、 α 係数と級内相関係数を用いて尺度の信頼性および再現性を評価し、因子分析、相関係数の算出、治療法の得点比較などにより構成概念妥当性、収束的妥当性、基準関連妥当性を評価した。さらに、呼吸器学会暫定版と新ESSの得点比較を可能にするために等パーセンタイル法を用いた等化を行った。

C. 研究結果

1. 翻訳と項目プールの作成

翻訳過程における最も重要な変更は、表文と回答選択肢の変更であった。呼吸器学会暫定版も含め、今まで日本で使われていたESSは「眠ってしまうこと」を問うものであったが、原作者からdozing offは2～3秒間、またはそれ以上の眠気との指摘を受け、「うとうとする（2～3秒以上眠ってしまう）」とした。回答選択肢については、“how often”を聞いているのではなく、“how likely”を聞いており、眠ってしまう事実ではなく可能性を聞いているとの指摘を受け、「～する可能性がある」とした。

2. IRTモデルによる項目選択

Generalized Partial Credit Model (GPCM) により推定されたslope parameterとlocation parameterの結果から項目1「すわって読書中」(slope=0.80, location=0.38)を項目9の「すわって何か読んでいるとき(新聞、雑誌、本、書籍など)」(slope=1.14, location=0.68)に置き換えた。また、項目8「自動車を運転中、信号や交通渋滞により数分止まっているとき」(slope=0.54, location=2.35)を項目13の「手紙や書類などを書いているとき」(slope=0.75, location=2.05)に置き換えた。項目1と置き換える項目9、項目8と13とも項目反応カテゴリー特性曲線(Item Response Category Characteristic Curve:IRCCC)は非常に似た形状を示していた。さらに、slope parameterが高い項目を選んだことにより、回答選択肢への回答を区別する能力が高くなっており、尺度の精度が高くなっていることが確認できた。

3. 古典的モデルによる尺度の計量心理学的評価

新たに作成した新版ESSのすべての項目の欠損割合は、1.1～2.1%であった。また、

一つの回答選択肢に90%以上の回答が偏っている項目はなかった。ESS総合得点のCronbachの α の値は、0.84、該当項目を削除した場合のCronbachの α は0.81～0.83であり、十分な信頼性を満たした。また、Test-retest法により検証した再現性は、級内相関係数は0.87であり、結果は良好であった。主因子法による因子分析の結果、各項目の因子負荷量は0.63～0.77、因子寄与率は47.5%であった。総合得点と各項目の相関係数は、0.49～0.75であった。これらより、因子的妥当性、収束的妥当性を確認した。PSQIのDaytime dysfunctionの4段階(0～3、得点が高いほど日中の活動に障害がある)で表される。4段階の回答は、量反応関係が見られ、Daytime dysfunctionが悪くなるにつれて有意にESS総合得点が高かったことから、Concurrent validityを満たしていると判断した。Known groups validityの検討のために、健常群とOSAS患者、ナルコレプシー患者の比較を行なったところ、健常群に比べ、OSAS患者、ナルコレプシー患者ともに有意に眠気が強いことが確認できた($p=0.038$, $p<0.001$)。また、それぞれの患者群において、治療群と未治療群の比較を行なったところ、OSAS患者においてのみ、未治療群が治療群に比べて眠気が有意に強かった($p=0.049$)。これらのことから基準関連妥当性が確認できた。

4. 作成した新版ESSと呼吸器学会暫定版との等化

新たに作成した日本語版ESSと呼吸器学会暫定版とにおいて、等パーセントイル法を用いて等化を行なった。暫定版ESSに比べて、新版ESSは全体的に得点が高くなっていた。たとえば、暫定版ESSの総合得点が6点の場合、新版ESSでは7.5点を取ることが明らかとなった。

D. 考 察

本研究では、順翻訳、逆翻訳といった尺度開発の手続きを踏んで日本語版ESSを開発した。作者との協議の中で、いままで日本で独自に作成され、使用されていたESSは、測定している概念が若干異なっていたことが明らかとなった。これは、尺度開発における最も重要な問題であり、尺度開発の際の翻訳過程の重要性が改めて確認された。

最も臨床の場で問題となっていた運転中の眠気を問う項目8については、IRTモデルの活用により、同等の項目の特性を保持しながら日本人が遭遇すると考えられる問いに変更することが可能となった。これにより、欠損割合の改善が期待される。項目8から13への変更は、運転中と手紙や書類を書いているときと大きく語彙が異なるが、IRTの結果から困難度は変わらず、識別力が高くなっており、よい結果であると考えられる。

古典的モデルによる計量心理学的な解析については、内的整合性、再現性、因子的妥当性、基準関連妥当性ともに結果は良好であった。今回の調査では、反応性の検討のために未治療のOSAS患者を追跡し、治療後のESSを測定しているが、これについては現在も調査中である。原版では、ナルコレプシー患者におけるESSを用いてのスクリーニングの有用性を示しているが、我々の今回の調査ではこれに関して調査することができなかった。また、日本で問題となっている交通事故に関する問題についてもESSを用いてそのリスクを評価する場合は、新ESSを用いての検討が必要となる。これらについては、今後の研究が期待される。

今回、等化を行うことにより、呼吸器学会暫定版と新版ESSの得点比較が可能となった。今までの診療で用いていたデータや調査などで集めているデータを有効利用できることが利点である。しかしながら、この得点比較については開発途上であり今後、

呼吸器学会暫定版から新版ESSの得点を推定するアルゴリズムを作成する予定である。

E. 結 論

作成した日本語版ESSは、IRTを用いて項目を変更した結果、原文と測定する内容の同等性を保ちつつ、日本の文化に適合したものとなった。尺度としての信頼性と妥当性が確認されるとともに、臨床的な変化にも対応していた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Suzukamo Y, Oshika T, Yuzawa M, Tokuda Y, Tomidokoro A, Oki K, Mangione CM, Green J, Fukuhara S. Psychometric properties of the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25), Japanese version. *Health Qual Life Outcomes*. 2005 26;3:65.

Yamazaki S, Nitta H, Murakami Y, Fukuhara S. Association between ambient air pollution and health-related quality of life in Japan: Ecological study. *International Journal of Environmental Health Research*, 15(5):383-391, 2005

Morimoto T, Oguma Y, Yamazaki S, Sokejima S, Nakayama T, Fukuhara S. Gender differences in effects of physical activity on quality of life and resource utilization. *Qual Life Res* 2005 (in press)

Morita S, Fukuhara S, Akizawa T, Asano Y, Kurokawa K. Study Design and

- Methods for a Clinical Trial for an Oral Carbonaceous Adsorbent Used to Prevent the Progression of Chronic Kidney Disease (CAP-KD). *Clin Exp Nephrol*, 9:219–227, 2005
- Morita S, Fukuhara S, Akizawa T, Asano Y, Koshikawa S, Koide K, Kurokawa K. Prognostic Factors for a Composite Endpoint of Renal Outcomes in patients with Chronic Kidney Disease. *Ther Apher Dial*. (in press)
- Suzukamo Y, Ohbu S, Kondo T, Kohmoto J, Fukuhara S: Psychological adjustment has a greater effect on Health-related QOL in Parkinson's disease than severity of disease. *Movement Disorders*. 2005 (in press)
- Yamazaki S, Fukuhara S, Green J. Usefulness of five-item and three-item Mental Health Inventories to screen for depressive symptoms in the general population of Japan. *Health and Quality of Life Outcomes*, 3:48, 2005
- Fissell RB, Rush SH, Bragg-Gresham—JL, Levin N, Keen ML, Andreucci VE, Cruz JM, Kurokawa K, Saito A, Fukuhara S, Port FK, Wolfe RA, Young EW. Family History Predicts Cause and Age of ESRD Onset in Incident Hemodialysis Patients: International Findings from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Kidney International*, 2005 (in press)
- Satayathum S, Pisoni RL, McCullough KP, Merion RM, Wikstrom B, Levin N, Chen K, Wolfe RA, Goodkin DA, Pira L, Asano Y, Kurokawa K, Fukuhara S, Held PJ, Port FK. Kidney transplantation and wait-listing rates from the international Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Kidney International*, 68(1):330–337, 2005.
- Fukui T, Rhaman M, Takahashi O, Saito M, Shimbo T, Endo H, Misao H, Fukuhara S, Hinohara S. The Ecology of Medical Care in Japan. *Japan Medical Association Journal*, 48(4):163–167, 2005
- Asai A, Narita Y, Nishigaki E, Bito S, Masano T, Take Y, Miura Y, Itai K, Fukuhara S. Perceptions of interpersonal relationships held by patients with obstinate disease. *Eubios Journal of Asian and International Bioethics*, 15:32–34, 2005
- Fissell RB, Bragg-Gresham—JL, Lopes AA, Cruz JM, Fukuhara S, Asano Y, Brown WW, Keen ML, Port FK, Young EW. Factors associated with "Do not resuscitate" orders and rates of withdrawal from hemodialysis in the international DOPPS. *Kidney International*, 2005 (in press)
- Taji Y, Morimoto T, Fukuhara S, Fukui T, Kuwahara T. Effects of Low Dialysate Calcium Concentration on Health-Related Quality of Life in Hemodialysis Patients. *Clinical and experimental nephrology*, 9:153–157, 2005
- Tarn DM, Meredith LS, Kagawa—Singer M, Matsumura S, Bito S, Oye RK, Liu H, Kahn KL, Fukuhara S, Wenger NS. Trust in One's Physician: The Role of Ethnic Match, Autonomy, Acculturation, and Religiosity Among Japanese and Japanese—Americans. *Annals of Family Medicine*, 2005 (in press)

- Fukuhara S, Nishimura M, Nordyke RJ, Zaher CA, Peabody JW: Patterns of Care for Chronic Obstructive Pulmonary Disease by Japanese Physicians. *Respiratory*, 10:341–348, 2005
- Yamazaki S, Sokejima S, Mizoue T, Eboshida A, Fukuhara S. Health-related quality of life of mothers of children with leukemia in Japan. *Quality of Life Research*, 14(4):1079–1085, 2005
- Yamazaki S, Fukuhara S, Suzukamo Y. Household income is strongly associated with health-related quality of life among Japanese men but not women. *Public Health*, 119(7):561–567, 2005
- Matsumoto H, Niimi A, Takemura M, Tetsuya U, Masayoshi T, Chin K, Tadashi M, Ito Y, Muro S, Hirai T, Morita S, Fukuhara S, Mishima M: Relationship of airway wall thickening to an imbalance between matrix metalloproteinase-9 and its inhibitor in asthma. *Thorax*, 60(4):277–281, 2005
- 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* 15(1):1–9 2005.
- Takahashi N, Kikuchi S, Konno S, Morita S, Suzukamo Y, Green J, Fukuhara S. Discrepancy between disability and the severity of low-back pain: demographic, psychological, and employment-related factors. *Spine*(in press)
- 尾藤誠司、鈴鴨よしみ、福原俊一：入院患者用患者満足度尺度の開発—下位尺度と項目の再設定と再検証：HPSQ-25からHPSQ-13へ—、医療マネジメント学会雑誌、第6巻第2号、2005
- 森田智視、福原俊一：生体15：QOL評価（アウトカム指標として）。臨床透析，21，247–254（2005）。
- 森田智視、福原俊一：予後予測因子としての健康関連QOL. 先端医療シリーズ腎臓病，31，199–200(2005)。
- 林野泰明、東尚弘、福原俊一：糖尿病診療の質と患者アウトカムの測定・改善に関する研究の系統的レビュー、日本医事新報、第4234号、26–32、2005
- 竹上未紗、?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。日本公衆衛生学会誌52(2);137–145, 2005
- 竹上未紗、鈴鴨よしみ、Martin G. Sanda、賀本敏行、並木俊一、荒井陽一、小川 修、福原俊一、笥 善行。Expanded Prostate Cancer Index Composite (EPIC) 日本語版の開発：翻訳と文化的適合。日本泌尿器科学会雑誌96(7);657–669, 2005
2. 学会発表
- Takegami M, Kadotani H, Morita S, Nakayama Y, Minami I, Chin K, Waka-mura T, Fukuhara S. Prevalence of sleep-disordered breathing and its impact on disabled. Second ICOH International Conference on Psychosocial Factors at Work (Okayama, Japan, 2005)
- H. Kadonani, T. Nakayama, I. Minami, M. Takegami, T. Morita, Y. Oka, K. Sumi, K. Takahashi, T. Nakamura, K. Chin, M. Taniguchi, S. Horita, K. Arai,

T. Kyoto sleep and health cohort study
– Ongoing multidisciplinary sleep epidemiological study. East Asia Sleep Respiration Forum(3rd.;Taiwan, (2005)

Oka Y, Miyamoto M, Miyamoto T, Takegami M, Fukuhara S, Chin K, Taniguchi M, Wakamura T, Hotta S, Kadotani H. Validation of the questionnaire for the epidemiological study of restless legs syndrome and the preliminary prevalence data in Japan. APSS 19th Annual Meeting (アメリカ睡眠学会) ; Denver, 2005

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? 日本疫学会 (第15回; 滋賀, 2005)

角谷寛, 竹上未紗, 森田智視, 中山幸代, 南一成, 岡靖哲, 角謙介, 高橋憲一, 中村敬哉, 陳和夫, 若村智子, 堀田佐知子, 新井香奈子, 谷口充孝, 福原俊一, KSHC Study Group 睡眠障害の有病割合と睡眠障害がもたらす影響: 京都睡眠と健康のコホート研究 (KSHS). 日本疫学会 (第15回; 滋賀, 2005)

岡靖哲, 宮本雅之, 宮本智之, 竹上未紗, 福原俊一, 角谷寛
Restless legs症候群の有病率と問診票の有用性の検討. 日本神経学会総会 (第46回; 鹿児島, 2005)

原田優人, 谷口充孝, 大井元晴, 中井直治, 大倉睦美, 岡村城志, 若村智子, 堀田佐和子, 角谷寛, 陳和夫, 竹上未紗, 福原俊一. CPAP導入方法が日中の眠気及び健康関連QOLにおよぼす影響についての検討. 日本睡眠学会定期学術集会 (第30回; 宇都

宮, 2005)

若村智子, 谷口充孝, 原田優人, 中井直治, 大倉睦美, 角谷寛, 岡村城志, 堀田佐和子, 陳和夫, 竹上未紗, 福原俊一, 大井元晴. nCPAP療法が閉塞性睡眠時無呼吸症候群患者のQOLおよび睡眠の質におよぼす影響. 日本睡眠学会定期学術集会 (第30回; 宇都宮, 2005)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

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. 閉塞型睡眠時無呼吸症候群患者における酸化ストレス指標としてのチオレドキシン及びアディポネクチン
2. 1歳未満症例を含む臓器移植後小児例に対するNPPVの有効性の検討

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. 閉塞型睡眠時無呼吸症候群（Obstructive sleep apnea syndrome:OSAS）による低酸素、低酸素からの回復は酸化ストレスとなり、脳心血管障害の要因になると考えられるようになってきた。また酸化ストレスはメタボリックシンドロームの病態の中心となる内臓脂肪細胞の内分泌機能にもかかわっている可能性があり、OSAS患者のメタボリックシンドロームの有病率が高いことが報告されている。酸化ストレスマーカーとしてチオレドキシン（Thioredoxin:TRX）、メタボリックシンドロームの病態に強く関与するアディポネクチンをOSAS患者において測定した。OSAS患者のTRXは健常者に比べ有意に高値でありアディポネクチンは低値であった。経鼻持続気道陽圧療法（nasal continuous positive airway pressure:nCPAP）にてTRXは減少し、アディポネクチンは増加した。OSAS患者における酸化ストレスの指標およびnCPAPの効果判定にTRXは有用である。
2. 臓器移植後含めた免疫不全状態下の肺合併症の予防と治療は予後に関わる重要な問題である。免疫を不全下の非侵襲的陽圧換気（noninvasive positive pressure ventilation:NPPV）療法の有効性は認められているが、小児例に関する検討はほとんどみられない。102例の小児生体肝移植後に1歳未満5例を含む15人に（無気肺、高二酸化炭素血症、低酸素血症、肺炎、大量胸水、抜管後呼吸不全治療のために）数種類の小児用マスクを使用してNPPVが施行された。2歳未満の小児例ではTモードで治療可能であった。6人の高二酸化炭素血症患者のPaCO₂は使用前平均56.9Torrから使用後48時間以内に41.5Torrに低下した（P=0.028）。2名は肺合併症以外で死亡したが、他の13例では諸種の肺合併症の治療にNPPVは有効であった。臓器移植後の小児例の肺合併症の治療にNPPV療法は使用可能で且つ有効であった。

A. 【研究目的】

1. 血中TRXとアディポネクチンを測定し、OSAS患者における酸化ストレスの有無とメタボリックシンドロームへの影響およびnCPAPの治療効果を明らかにする。
2. 肝移植後呼吸器合併症を併発した乳幼児を含む小児に対するNPPVの有効性を

検討する。

B. 【研究方法】

1. OSAS患者27名のnCPAP治療前と治療後1ヶ月に朝絶食採血し、さらに11名の健常者とも比べた。TRX、アディポネクチン、炎症マーカーとして高感度CRP、IL-6などを検討した。

2. 102例の小児生体肝移植後に1歳未満5例を含む15人に(無気肺、高二酸化炭素血症、低酸素血症、肺炎、大量胸水、抜管後呼吸不全治療のために)数種類の小児用マスクを使用してNPPVが施行された。

C. 【研究結果】

1. OSAS患者は健常者に比べTRX ($p=0.002$)とCRP ($p=0.001$)が有意に高く、アディポネクチン ($p=0.002$)が有意に低かった。BMIにて補正するとTRX ($p=0.009$)とアディポネクチン ($p=0.03$)の有意差が残った。無治療にての1ヶ月間は有意な変化が認められなかったにもかかわらず、1ヶ月のnCPAP治療にてTRX ($p=0.02$)、CRP ($p=0.005$)、IL-6 ($p=0.01$)は有意に減少し、アディポネクチン ($p=0.008$)は有意に増加した。TRXはAHIと正の相関 ($p=0.002$)がみられ、アディポネクチンはAHIと負の相関 ($p=0.004$)が認められた。
2. 2歳未満の小児例ではTモードで治療可能であった。6人の高二酸化炭素血症患者のPaCO₂は使用前平均56.9Torrから使用後48時間以内に41.5Torrに低下した ($P=0.028$)。2名は肺合併症以外で死亡したが、他の13例では諸種の肺合併症の治療にNPPVは有効であった。患児の身長は設定圧の目安になった。

D. 【考 察】

1. OSAS患者が高血圧、脳・心血管障害などの生活習慣病発症のリスクが高い機序の一つとして酸化ストレスがあげられる。今回TRXはOSAS患者に有意に高値でありnCPAPにて減少した。これは肥満などの様々な因子に独立しており、TRXはOSAS患者の酸化ストレスやnCPAPの効果のよい指標となる可能性があ

る。アディポネクチンは逆にOSAS患者で低値でありnCPAP治療にて増加した。アディポネクチンは抗動脈硬化作用をもち、肥満者のアディポネクチンの低下がメタボリックシンドロームの病態に強く関与すると考えられている。脂肪細胞にかかる酸化ストレスがアディポネクチン分泌低下の原因とする報告もあり、今回の結果もOSASと酸化ストレスがアディポネクチン濃度に影響を与えている可能性を示唆する。

2. NPPVの術後使用について成人例の報告はみられるが、小児例の報告は極めて少ない。小児特に乳幼児例の少ない理由には、乳幼児の呼吸に同期するNPPV機器の無いことが挙げられていたが、我々は、timedモードを使用して乳幼児の呼吸に同期しなくても高PaCO₂血症の改善、低酸素血症の改善、術後無気肺などにNPPVが有効であることを明らかにした。しかしながら、使用マスクについては今後さらなる改善の必要があると考えられた。

E. 【結 語】

1. OSAS患者は酸化ストレス曝されており、TRXはOSAS患者における酸化ストレスとnCPAPの効果のよい指標になる可能性がある。
2. 臓器移植後の小児例の肺合併症の治療にNPPV療法は使用可能で且つ有効であった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
書 籍

1. 陳和夫・慢性呼吸不全の管理, 山口徹、

- 北原光男、永井厚志編. 2005、今日の治療指針, 医学書院、東京、2005, 235-236.
- 2) 陳和夫。B急性疾患に対するNPPV, 5その他の急性呼吸不全、大井元晴、鈴木正之編, 疾患別NPPV対処法、南江堂、東京、2005, 218-224.
- 3) 陳和夫。閉塞性肺疾患、呼吸不全、睡眠時無呼吸と睡眠時低換気、診断、鑑別診断、酸素療法、呼吸補助療法、工藤翔二編、呼吸器診療のコツと落とし穴、中山書店、2005, 98-99, 182-183.

原 著

- 1) Takahashi K, Chin K, Ogawa K, Kasahara M, Sakaguchi T, Hasegawa S, Tamaki A, Mishima M, Nakamura T, Tanaka K. Living donor liver transplantation with noninvasive ventilation for exertional heat stroke and severe rhabdomyolysis. **Liver Transplantation** 2005;11:570-572.
- 2) Chin K, Uemoto S, Takahashi K, Egawa H, Kasahara M, Fujimoto Y, Sumi K, Mishima M, Sullivan CE, Tanaka K. Noninvasive ventilation for pediatric patients including those under a year undergoing liver transplantation. **Liver Transplantation** 2005;11:188-195.
- 3) Takahashi K, Chin K, Sumi K, Nakamura T, Matsumoto H, Niimi A, Ikai I, Mishima M. Resistant hepatic hydrothorax: a successful case with treatment by nasal continuous positive airway pressure. **Respiratory Medicine** 2005;99:262-264.

総 説

- 1) 陳和夫。睡眠時無呼吸症候群と糖尿病。特集、最近注目されている疾患と糖尿病の関わり。日本糖尿病学会誌。

- 48:231-233, 2005
- 2) 陳和夫。睡眠時無呼吸症候群。医学あゆみ 215:168-173, 2005
- 3) 陳和夫。全身疾患としてのSAS。呼吸 24:30-35, 2005
- 4) 陳和夫。オンディーヌの呪いとは? Q&Aでわかる肥満と糖尿病 4:515-517, 2005
- 5) 陳和夫。睡眠呼吸障害とメタボリックシンドローム。循環器科 58:296-301, 2005
- 6) 陳和夫。睡眠時無呼吸症候群。肥満症-減量により改善する病態。medicina 42:236-238, 2005
- 7) 陳和夫。睡眠時無呼吸症候群(SAS)とメタボリックシンドローム。特集、呼吸器疾患と栄養。栄養評価と治療。22:63-65(2005)
- 8) 陳和夫。睡眠呼吸障害とは。特集/睡眠呼吸障害。呼吸器科7:287-294, 2005.
- 9) 陳和夫。COPDの在宅管理-在宅酸素療法のEBMとその進歩-, Progress in Medicine 25:159-162, 2005.

2. 学会発表

- 1) Chin K. Obstructive sleep apnea syndrome and metabolic syndrome. Topics 5. Sleep apnea syndrome and cardiovascular disease. The 69th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. (2005. 03.20, Yokohama).
- 2) Chin K. Complication of obstructive sleep apnea. International Symposium 1. Sleep disordered breathing. 45th Japanese Respiratory Society 2005(2005.04.14, Makuhari)
- 2) Sumi K, Chin K, Takahashi K, Nakamura T, Mishima M. The effects of hypoxemia and adiponectin on the heart rate throughout the day in patients with obstructive sleep apnea

- ea-hypopnea syndrome. American Thoracic Society 2005 International Conference (2005.05.22, San Diego)
- 3) Takahashi K, Chin K, Sumi K, Nakamura T, Nakamura H, Yodoi J, Mishima M. Increased levels of thioredoxin and decreased levels of adiponectin in patients with obstructive sleep apnea syndrome are inverted by nasal continuous positive airway pressure. American Thoracic Society 2005 International Conference (2005.05.23, San Diego)
- 4) Chin K, Nakamura T, Takahashi K, Sumi K, Mishima M. Falls in blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome after long-term nasal continuous positive airway pressure treatment. European Respiratory Society Annual Congress 2005. (2005.09.18, Copenhagen)
- 5) 角谷寛、角謙介、高橋憲一、中村敬哉、谷口充孝、福原俊一、陳和夫。睡眠時無呼吸症候群の有病率－職域におけるコホート研究から－。ミニシンポジウム10.睡眠時無呼吸症候群と生活習慣病1、第45回日本呼吸器学会、(2005.04.15,幕張)
- 6) 高橋憲一、陳和夫、角謙介、中村敬哉、中村肇、淀井淳司、三嶋理晃。閉塞型睡眠時無呼吸症候群(OSAS)における血中Thioredoxin(TRX)とAdiponectinの検討。ミニシンポジウム10.睡眠時無呼吸症候群と生活習慣病1、第45回日本呼吸器学会、(2005.04.15,幕張)
- 7) 角謙介、陳和夫、中村敬哉、高橋憲一、三嶋理晃。閉塞型睡眠時無呼吸－低呼吸症候群(OSAHS)患者の心拍数に対する経鼻持続気道陽圧(n-CPAP)治療の効果。ミニシンポジウム14.睡眠時無呼吸症候群と生活習慣病2、第45

回日本呼吸器学会、(2005.04.16,幕張)

- 8) 陳和夫、中村敬哉、高橋憲一、角謙介、福原俊一、三嶋理晃。閉塞型睡眠時無呼吸症候群に対する長期経鼻持続気道陽圧療法の降圧効果に関する検討。第30回日本睡眠学会(2005.07.01,宇都宮)

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

慢性閉塞性肺疾患発症因子および呼吸器ウイルス感染抑制薬に関する研究

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

研究要旨

- (1) 培養ヒト気管上皮細胞におけるライノウイルス感染に対する $\beta 2$ -刺激薬である塩酸プロカテロールの抑制作用を調べた。塩酸プロカテロールを培養ヒト気管上皮細胞に作用させると、培養液ライノウイルス量が減少した。細胞接着分子ICAM-1が減少したことより、ライノウイルス感染受容体減少を介して、塩酸プロカテロールがライノウイルス感染抑制効果をもたらすと示唆された。また、培養液炎症性サイトカインも減少することより、塩酸プロカテロールがライノウイルス感染による気道炎症を抑制する可能性が示唆された。
- (2) 培養ヒト気管上皮細胞におけるRSウイルス感染に対する感染受容体RhoA活性化抑制薬N-acetyl-S-geranylgeranyl-L-cysteine (AGGC)およびマクロライド抗生物質の抑制作用を調べた。AGGC、パフィロマイシン、エリスロマイシン、およびクラリスロマイシンを培養ヒト気管上皮細胞に作用させると、培養液RSウイルス量が減少した。また、培養液炎症性サイトカインも減少することより、マクロライドがRSウイルス感染による気道炎症を抑制する可能性が示唆された。
- (3) 既喫煙日本人男性の肺機能の変化(減衰)とHO-1遺伝子多型性について検討した。33回以上のGT反復配列を有するLアリル保持者の年当たり肺機能変化は、Lアリル非保持者のそれに比して、有意に増悪傾向であった。肺機能急速減衰者の割合も、Lアリル保持者ではLアリル非保持者に比して有意に高頻度であった。肺機能急速減衰に対するリスク群の多変量解析でLアリルの保持は有意な危険因子であった。既喫煙日本人男性の肺機能の減衰とHO-1遺伝子多型性の関係が示唆された。

A. 研究目的

- (1) 気管支喘息や慢性閉塞性肺疾患(COPD)はウイルス感染が引き金になって急性増悪し、呼吸不全をきたすことが多い。ライノウイルス、インフルエンザウイルス、RS(Respiratory syncytial)ウイルスなどが同定され、二次性の細菌感染が更に症状を悪化させる。ウイルス感染は気道上皮の剝離脱落や気道壁の浮腫を介して気道内腔を狭窄すると言われている。また、炎症性サイトカイン、ヒスタミンやキニンが気道炎症や気管支平滑筋収縮、

喀痰分泌を生じて気流障害を促すと考えられている。また、ムチン合成は気道炎症で増加し、ライノウイルス感染時の増加が指摘されている。ライノウイルスは血清型が100種類以上もあり、有効なワクチンは開発されていない。また、感染を抑制する抗ライノウイルス薬も実用化されていない。私たちはライノウイルス感染受容体であるICAM-1の発現抑制やライノウイルスRNA細胞内放出の場である酸性エンドゾーム減少を通したライノウイルス感染抑制薬を探求してきた。その結果、グルココルチコイドがICAM

ー1減少を介して、また、エリスロマイシン、プロトンポンプ阻害薬、および喀痰調整薬カルボシステインがICAM-1減少と酸性エンドゾーム減少を介してライノウイルス感染抑制効果を有すると報告してきた。COPDの治療薬として広く用いられているβ2-刺激薬は急性増悪抑制効果が報告されている。本年度はライノウイルス感染を抑制するのではないかと考え、検討した。

(2) RSウイルスは乳幼児の細気管支炎の原因ウイルスであると同時に気管支喘息やCOPDの急性増悪の原因ウイルスである。RSウイルスは感染抑制薬がない。RSウイルスの細胞側受容体としてsmall GTP ase (Rho A)が細胞融合、ウイルス進入に関係すると報告されている。本年度はRho A機能抑制効果が報告されている、マクロライドであるバフィロマイシンを中心にマクロライドのRSウイルス感染抑制作用を検討した。

(3) 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、COPD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COPD発症との関係は不明であった。

ヘムオキシゲナーゼ(HO)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(HO-1)はオキシダントや高酸素による細

表 1

症例	性	疾患	NO吸入期間(日)	併用薬	予後
症例 1	F	IPAH	104	Sildenafil,PGI2	離脱
症例 2	F	IPAH	398	DOA,DOB,NTG,PGI2	離脱
症例 3	F	IPAH	305	DOA,DOB,NTG,PGI2	離脱
症例 4	F	IPAH	86	PGI2	離脱
症例 5	M	IPAH	95	Sildenafil,PGI2	離脱
症例 6	F	IPAH	90	PGI2	離脱
症例 7	F	ES	18	DOA	死亡
症例 8	F	IPAH	9	DOA,DOB,PGI2	死亡
症例 9	F	IPAH	3	DOA,DOB,Milrinone,PGI2	死亡
症例 10	F	PAH	1		死亡
症例 11	F	ES	35	DOA,DOB	死亡
症例 12	F	IPAH	1	DOA,DOB	死亡
症例 13	F	IPAH	49	DOA,DOB,PGI2	死亡

F:女性、M:男性、PAH:肺動脈性高血圧症、IPAH:特発性肺動脈性高血圧症、ES:Eisenmenger症候群
DOA:ドーパミン、DOB:ドブタミン、PGI2:フロラン

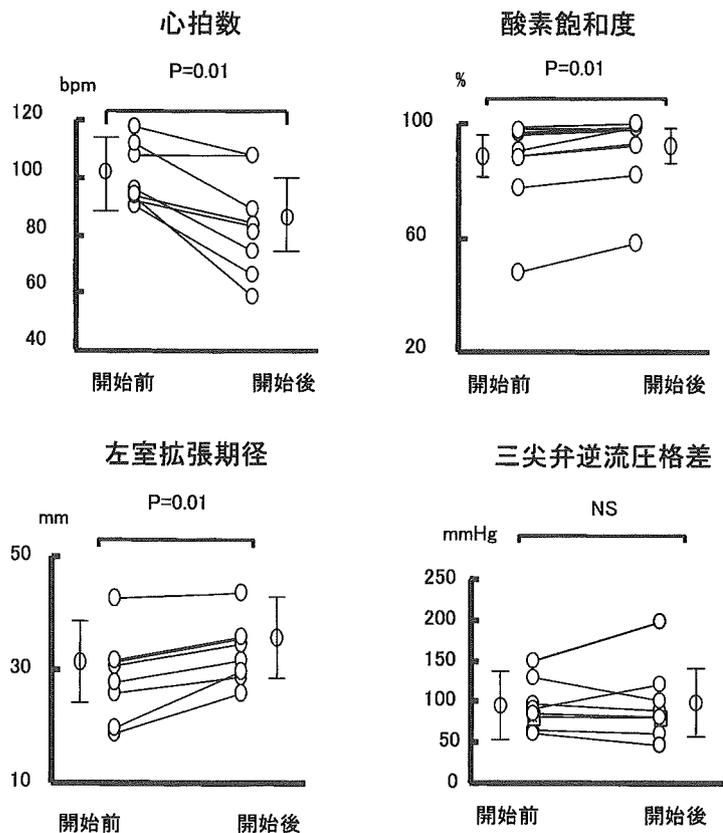


図 1 NO吸入による変化