

と思われた。またこれらの薬剤を併用している症例が41例あり、平成16年度の調査では併用例は2例のみであったので、併用例もかなり増加していた。PGI<sub>2</sub>持続静注投与を受けている群と経口PGI<sub>2</sub>投与を受けている群との比較では、経口群の方が必ずしも軽症とはいえない結果であり、重症例でも経口薬のみで加療されている症例が少なくないものと思われた。

今回の調査ではPPH患者の平均年齢は46.0±19.6歳であり、平成16年度に行った調査より4.1歳ほど高齢化していた。年齢分布では40歳以上の患者の増加が目立ち、とくに65歳以上の高齢者は69例から147例と倍増していた。治療の進歩により肺高血圧症の生存率が高くなったことや、高齢で診断される症例が増えていると思われた。

65歳以上の高齢者群の検討では、NYHA機能分類や血漿BNP値、6分間歩行距離は高齢者群が20歳以上50歳未満の若年者群より重症であったにも関わらず、高齢者群ではPGI<sub>2</sub>持続静注投与を導入されている症例は5.5%のみであった。PGI<sub>2</sub>持続静注療法は煩雑な管理が必要であり、導入したくても現実には導入できない症例が少なくないものと思われる。今後、高齢者のPPHをどのように治療していくか検討が必要と思われる。また在宅で高齢者のPGI<sub>2</sub>持続静注療法の管理を支援している体制を確立していく必要があるものと思われる。

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。しかし回収できた臨床調査個人票は平成17、18年度の2年間をあわせて全体の68%にあたる症例にとどまった。都道府県の協力を得て、回収率を高めることが今後の課題と思われる。

## 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、女性に優位な発症を示していることが明確となり、症状や各種検査所見の異常所見の頻度が明らかとなった。また、非手術例の更新例は、新規例に比して、検査所見が改善傾向を認めた。手術例は、年齢が若く、男性に多いこと、血液ガス所見、NYHA、三尖弁収縮期圧較差、生活状況が内科治療例に比して有意に良好であったが、手術症例の占める割合は、前回調査と不変であった。

問題点としては、第1にわが国の症例が女性に多い点が挙げられる。この傾向は、前回調査よりも顕著であった。この理由として、今回の症例における深部静脈血栓症の頻度は女性で27.2%、男性で45.2%と有意に(P=0.03)に女性に少なく、下肢の腫脹および疼痛の既往も女性38.7%、男性54.1%と有意に(p=0.002)に女性に少なかった。われわれは、わが国の症例には、女性優位でDVTと関連しないHLA-B\*5201や-DBB1\*0202と関連する群があることを報告している。今回HLAの検討はされてはいないが、女性では、DVTと関連しない症例が多いことが明らかになった。

第2に、非手術症例において、更新例で、検査所見の改善がみられる点が挙げられる。慢性例の急性増悪などが登録され、抗凝固療法で改善したこと、重症例が死亡し脱落したこと、も考えられるが、詳細は不明である。

第3に手術例における検査所見、日常生活の改善は明らかであったが、わが国における手術例の頻度の増加がみられないことが挙げられる。非手術例は女性に多く、DVTの頻度も低いことから、手術対象外の末梢型が多かったことも考えられるが、今回の検討に、手術例の頻度が高いことが予測される大阪府、の症例が1例、東京都の症例が6例しか含まれていなかったこと、手術によって症状が改善し、更新しなかつ

たり、更新が認められなかった例があった、ことも考えられる。

第4に平成18年度800例の治療給付対象症例中、平成17-18年度に520例しか厚生労働省に調査票が送付されていなかった。前回調査で、大阪府の症例が含まれていないことが問題となったが、今回調査では、東京都の症例も極めて少なかった。多くの治療給付対象疾患、膨大な項目の入力が必要なことも、調査票入力が進まない原因とも考えられる。

さらに、前回報告と同様、現在の個人票による検討では解析しえない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も問題点として挙げられる。

## 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961人であり、全国平均の有病率は、人口100万人あたり7.52人であった。65歳以上の高齢者の増加が著しかった。高齢者ではPGI<sub>2</sub>持続静注を導入されている症例が少なく、経口薬で治療されている症例が多かった。治療薬の選択肢が増えて、PGI<sub>2</sub>持続静注療法やベラプロスト内服に加えて、ボセンタンやシルデナフィルを投与されている症例が増加していた。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、かつ全国を網羅した調査成績でもあり、PPHの実態を把握するのに有用と思われた。

### 2) CTEPH臨床個人調査票による解析

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、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る。医師による臨床調査個人票の入力をコンピューター化し登録し、非更新理由を入力することも試みる価値があるのでは、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

Shinozuka N, Tatsumi K, Nakamura A, Terada J, Kuriyama T. A traditional herbal medicine, Hochuekkito, improves systemic inflammation in patients with COPD. *J Am Geriatr Soc* 55: 313–314, 2007

Kono M, Tatsumi K, Saibara T, Nakamura A, Tanabe N, Takiguchi Y, Kuriyama T. Obstructive sleep apnea syndrome is associated with some components of metabolic syndrome. *Chest*. 131: 1387–92, 2007

Sakao S, Laimute Taraseviciene—Stewart L, Cool CD, Tada Y, Kasahara Y, Kurosu K, Tanabe N, Takiguchi Y, Tatsumi K, Kuriyama T, Voelkel NF. VEGF—R blockade causes endothelial cell apoptosis, expansion of surviving CD34+ precursor cells and transdifferentiation to smooth muscle—like and neuronal—like cells. *FASEB J*. 21: 3640–52, 2007

Iesato K, Tatsumi K, Saibara T, Nakamura A, Terada J, Tada Y, Sakao S, Tanabe N, Takiguchi Y, Kuriyama T. Decreased lipoprotein lipase in obstructive sleep apnea syndrome. *Circ J* 71: 1293–1298, 2007

Kawata N, Tatsumi K, Terada J, Tada Y, Tanabe N, Takiguchi Y, Kuriyama T. Daytime hypercapnia in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*. 132:1–8, 2007

Tatsumi K, Fukuchi Y. Carbocisteine improves quality of life in patients with COPD. J Am Geriatr Soc 55: 1884–1886, 2007

#### 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

## 重症SAS患者に対する長期nasal CPAP療法のコンプライアンスに関する研究

分担研究者 赤 柴 恒 人  
日本大学医学部内科学系睡眠学分野 教授

### 研究要旨

5年以上前にnasal CPAP治療を導入された290例の睡眠時無呼吸症候群(SAS)患者にアンケート表を送付し、生存の有無、治療継続の有無、治療の問題点などを調査した。回答は195例から得られ、回収率は67%であった。死亡例は12例(6.2%)、治療継続は147例(75.4%)、治療中止は36例(18.4%)であり、nasal CPAP長期治療のコンプライアンスは比較的良好と考えられた。

#### A. 研究目的

nasal CPAP(NCPAP)療法<sup>1)</sup>は閉塞型睡眠時無呼吸症候群(OSAS)治療の第一選択として広汎にもちいられ、その有効性、安全性とも認められている<sup>2)</sup>。特に、最近、予後に対する有効性<sup>3)</sup>が大規模研究で明らかになり、その重要性はますます高まっていると言える。NCPAPは有効な圧力で施行されれば、ほぼ完全に睡眠中の上気道閉塞（無呼吸）を予防することができ劇的な効果を発揮する。しかし、通常の薬物療法などとは異なり、本治療法は毎晩鼻マスクを装着し大量の空気を吸入しながら就寝しなくてはならないという問題がある。気管支喘息治療において吸入ステロイド薬は極めて有効であることが証明されているにもかかわらず、その治療コンプライアンスは約50%に留まることが報告されており、治療上の大きな問題点とされている。NCPAPは、薬物を吸入するという行為よりはるかに煩わしさが大きい治療法であり、かつ、鼻マスクを介して大量の空気を吸入しなければならない。従って、この治療を長期にわたって継続するのは決して容易ではないと考えられる。NCPAP治療の長期コンプライアンスに関する検討は、これまでに幾

つか報告<sup>4)-10)</sup>されているが、せいぜい6~12か月のコンプライアンスを検討した成績だけである。そこで、比較的重症OSAS患者におけるNCPAP療法の長期（5年以上）コンプライアンスを明らかにし、治療の継続を困難にする因子を特定するため本研究をおこなった。

#### B. 研究方法

研究プロトコルを表1に示す。対象は、1989年から2001年の間に、polysomnography (PSG)で重症のOSASと確定診断され、NCPAPを適応された315例である。PSG上でapnea-hypopnea index (AHI) > 20で、かつ日中の過眠など明らかな臨床症状を有する例をNCPAP治療の適応とした。CPAPの設定はマニュアルで行って最適圧を決定し、固定圧によりNCPAP治療を継続させた。このうち、2007年6月の時点で所在が確認されている290例に対し、表2に示すようなCPAP治療の継続の有無を中心としたアンケートを郵送した。返信があったのは182例で回収率は62.5%であった。返信のなかった108例中、13例とは電話で連絡が可能でアンケートを得ることができた。従って、結果が得られたのは195例で

最終的な回収率は67.2%であった。回答が得られた195例を検討の対象として、治療継続の有無、中止の場合はその原因、継続群と中止群の差異、副作用や合併症出現の有無などを統計学的に検討した。また、生存の有無を確認し、死亡例の場合は家族から死亡の原因や状況などを聴取した。

(倫理面への配慮)

アンケート郵送時に本研究の意義を説明した書類を付記し協力を要請した。このアンケートに答えなくともなんら不利益は生じないことを明記し、本研究に同意した場合にのみ回答を依頼した。

### C. 研究結果

検討対象となった195例の臨床像を表3に示す。男性187例、女性8例で平均年齢は51.2歳であった。Body mass index(BMI)の平均は29.3 kg/m<sup>2</sup>、PSG上のapnea-hypopnea index(AHI)の平均は62.3、最低SaO<sub>2</sub>の平均は66.0%であった。眠気の指標であるEpworth sleepiness scale(ESS)<sup>11)</sup>は平均11.8であった。

回答のまとめを図1に示す。死亡が確認できたのは12例(6.2%)で、その内訳は表4に示すとおりである。悪性腫瘍が3例、急性心筋梗塞が3例、脳出血が2例、突然死2例、不明2例であった。

5年以上にわたってNCPAPを継続していると答えたのは147例(75.4%)で、中止例は36例(18.4%)であった。継続例147例中115例(78.2%)は、ほぼ毎晩5時間以上使用しているregular userであった。継続群と中止群のbaseline characteristicsの比較検討を表5に示す。両群間において、年齢、肥満度、SASの重症度、眠気の程度とも有意な差を認めなかった。NCPAPを中止した理由は、図2に示すように、鼻マスクの不快感が44.4%と最も多く、次いで、減量による自覚症状の改善、鼻・喉など上気道症状、症状が改善しないためなどであった。NCPAP治療の副作用、合併症

は図3に示すように、口、喉の乾燥、鼻症状など上気道症状が7割近くを占めた。他に、器械の騒音、皮膚症状などが認められたが、全く問題がない例も3割に認められた。

最後にNCPAP治療の満足度について聞いてみたが、図4に示すように十分満足と満足を含めると約9割がその治療に満足しているとの回答が得られた。

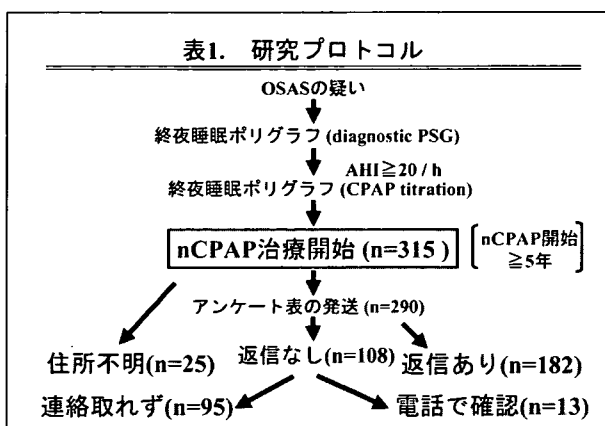
### D. 考察

Nasal CPAPは、1981年にSullivanら<sup>1)</sup>によりOSAS治療にはじめて導入されて以来、全世界的に応用され現在ではOSAS治療の第一選択とされている<sup>2)</sup>。本治療法の有効性はrandomized controlled trial<sup>12)-14)</sup>においても立証されており、さらに最近では、重症のOSAS患者の予後を改善することが明らかとなっている<sup>3)</sup>。しかし、本法の特殊性を考えると、この治療法を永続的に継続することにはかなりの困難を伴うと考えられる。どんなに優れた治療法でも、それが適切に行われなければ意味がない。例えば、気管支喘息治療の第一選択とされるステロイドの吸入療法の治療コンプライアンスは50%にすぎないとされている。NCPAPは吸入療法と比較しても患者には負担の大きい治療法であり、長期コンプライアンスの低下が懸念される。しかし、これまでのNCPAPの長期コンプライアンスを検討した報告では、せいぜい6か月から3年前後<sup>4)-10)</sup>であり、5年、10年の報告は未だ見当たらない。特に若年者においては治療を5年、10年にわたって継続する必要がある、長期治療の実態を調査することは意義があると考えられる。本研究では290例の5年以上(5~15年)の使用例について調査を行い、195例から回答を得た。回収率は67%であり十分評価に耐えうる成績と考えられる。その結果は147例(75.4%)が5年以上にわたって治療を継続していた。これまでのコンプライアンスを検討した報

告では180~874日間で69~95%と報告されており、これらと比較しても75.4%という数字は比較的良好と考えられる。しかも、満足度については、十分満足と満足を合わせると90%近くがその効果に満足していると言う結果であった。使用されているCPAPの平均圧力は10.1±2.7 cmH<sub>2</sub>Oであり、この圧力をうみだす空気の流量は毎分40Lにも達するはずである。この大量の空気を吸入することの不快感は想像に難くないが、現実にはほとんどの症例で、その効果に満足しているという結果が得られたのは意外であった。

本研究の大きな問題点は、あくまで聞き取り調査であり、客観的な治療コンプライアンスを評価できていない点であろう。現在のCPAP器機には、実際に使用した時間を記録できる装置が内蔵されているので、実際の使用頻度、使用時間を客観的に知ることができる。本研究の対象は、未だこれらの装置が内蔵される以前に使われはじめた器機がほとんどであったため、客観的な評価をなし得なかった。患者の申告と客観的データとは有意に異なり、申告がしばしば過大申告されがちであることが報告されているため、今回の結果で長期使用患者のコンプライアンスは比較的良好と言い切ることにには問題があろうが、少なくともほぼ毎晩使用していると答えている例の場合には治療継続の意志は強いと考えられる。前述したように、気管支喘息患者の吸入ステロイドのコンプライアンスが50%に過ぎないことを考えれば、極めて満足のいく結果であったと考えられる。

一般的に、SAS自体が重症で、日中の過眠症状などの自覚症状の強い例程CPAPの効果を自覚できるためコンプライアンスが良好となると考えられたが、表3に示すように、年齢、肥満度、SASの重症度、眠気の程度、圧力の大きさなど、全ての項目で有意な差が認められなかつ



**表2. アンケート**

CPAP治療は続けていますか?  
a. はい b. いいえ (←“いいえ”と答えた方は次の質問2へお進みください。)

質問1. “はい”と答えた方のみお答えください。  
①どのくらいの頻度でCPAPを使用していますか?  
②1回あたりのCPAPの使用時間をお答えください。  
③CPAP治療の副作用についてお答えください。  
④CPAP治療開始後に発症・増悪した疾患はありますか?  
⑤CPAP治療中におこったこと、症状などで困っていることがあったらお答えください。  
⑥CPAPの効果に満足していますか?  
⑦体重は減りましたか?  
⑧CPAPの治療費は高いと思いますか?  
⑨CPAP機器の問題点はありますか?  
⑩今後のCPAP治療の継続についてどう考えていますか?

質問2. “いいえ”と答えた方のみお答えください。  
①治療はどれくらいで中止にしましたか?  
②CPAP治療を中止にした理由をお答えください。  
③CPAP治療中止後はどうしましたか?

**表3. 対象の背景**

	Mean ± SD
n	195
Sex, M:F	187:8
Age, yrs	51.2 ± 11.5
BMI, kg/m <sup>2</sup>	29.3 ± 5.4
AHI, /hour	62.3 ± 23.7
Lowest SaO <sub>2</sub> , %	66.0 ± 9.5
Pressure, cmH <sub>2</sub> O	10.1 ± 2.7
PaO <sub>2</sub> , mmHg	77.5 ± 12.8
PaCO <sub>2</sub> , mmHg	43.9 ± 5.8
ESS, point	11.8 ± 4.9

BMI: body mass index. AHI: apnea hypopnea index.  
ESS: Epworth sleepiness scale.

**表4. 死亡例の患者背景**

Patient	Age	BMI	AHI	PaO <sub>2</sub>	PaCO <sub>2</sub>	Therapeutic pressure	Death
O.Y.*	42	58.1	47.0	62.0	48.0	15	Cerebral hemorrhage
Y.S.*	60	29.3	113	86.0	42.0	15	Sudden death
S.K.	59	25.5	55.0	63.6	43.9	12	Lung cancer
Y.M.	50	39.1	75.0	67.6	43.1	17	Unknown
H.I.*	54	44.9	74.9	60.9	61.9	20	Sudden death
S.T.	61	33.6	85.2	80.5	42.2	9	AMI
T.I.	49	29.8	72.8	72.4	45.3	11	Cerebral infarction
H.G.*	50	31.2	65.7	74.8	45.2	9	Lung cancer
Y.S.*	66	30.9	61.3	85.7	43.7	9	Lung cancer
T.O.	54	26.5	67.1	70.7	49.6	10	AMI
H.Y.	75	24.8	78.6	84.2	43.2	10	AMI
M.F.	58	32.1	51.0	78.0	41.0	7.5	unknown

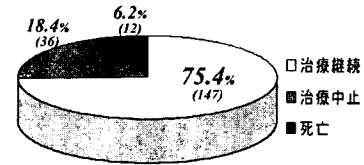
\*: Obesity hypoventilation syndrome (OHS) \*: Noncompliant

表5. NCPAP継続例と中止例の背景因子の比較

	Compliant	Mean ± SD Non-compliant
n	147	36
Sex, M:F	139:6	34:2
Age, yrs	51.0 ± 11.8	50.4 ± 10.3
BMI, kg/m <sup>2</sup>	28.7 ± 4.5	29.1 ± 4.4
AHI, /hour	61.0 ± 24.8	65.2 ± 19.7
Lowest SaO <sub>2</sub> , %	65.9 ± 9.6	65.9 ± 9.2
Pressure, cmH <sub>2</sub> O	9.8 ± 2.6	10.7 ± 2.6
PaO <sub>2</sub> , mmHg	77.9 ± 12.9	77.1 ± 13.9
PaCO <sub>2</sub> , mmHg	44.1 ± 5.3	42.1 ± 7.5
ESS, point	11.6 ± 4.8	12.8 ± 4.3

BMI: body mass index. AHI: apnea hypopnea index.  
ESS: Epworth sleepiness scale

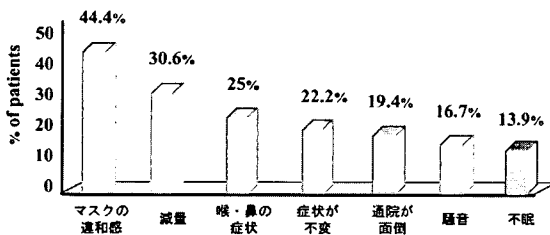
図1. 回答のまとめ



(n = 195)  
アンケート返信例  
(電話での確認例を含む)

図2. NCPAP中止の理由

(複数回答)



その他: 耳鼻科的手術、下垂体摘出、圧の違和感  
喘息の悪化、目の乾きなど

図3. NCPAP治療の副作用

(複数回答)

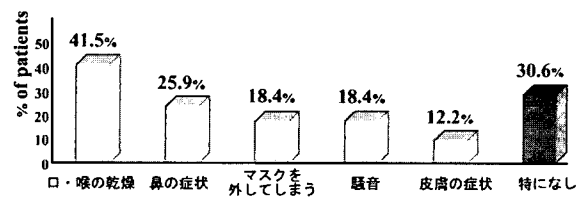
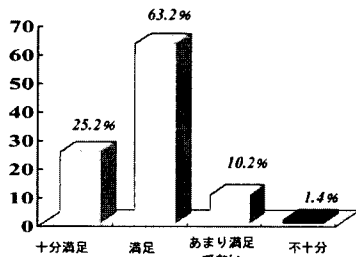


図4. CPAP治療の満足度



たため、長期の継続を左右する要因を特定できなかった。しかし、CPAP治療中止例からの報告を見ると、その理由として、鼻マスクの違和感、不快感が44%と最多を占めたが、約30%の例が減量により症状が消失したためと答えていた。鼻マスクの不快感がネガティブな中止要因とすれば、減量による中止はポジティブな中止要因と言える。減量によるCPAPコンプライアンスの低下はむしろ歓迎すべきことかも知れない。しかし、これらの減量成功例でも、減量後

にPSGをとり、SASの軽減を確認しておく必要があると考えられる。減量により眠気などの自覚症状が軽快したとしても、SAS自体が改善していなければ、生命予後の危険は残存したままになる可能性がある。中止例に関しても十分なフォローアップが必要と考えられる。他の中止の原因としては、鼻・喉などの上気道症状が25%を占めた。大量の空気を吸入することで生ずる上気道症状は患者に大きな不快感を及ぼし継続を困難にする大きな要因と考えられる。特に、冬期においてはしばしば継続を断念させるような症状が出現する可能性が高い。適切な点鼻薬の使用や加温・加湿器の併用である程度軽減させることも可能だが、冬期における適切な対処が長期コンプライアンスを維持するうえで重要と考えられる。

CPAP治療がSAS患者に対して健康保険の適応をうけたのは1998年である。その後CPAP療法は急速に全国的に広まったが、当科においても保険適応前は患者に自費で

器機を購入してもらっていたため、1989?1997年の間の例数は108例に過ぎない。1998年以降急速に例数が増加し2001年までに207例が加わったことになる。本研究の対象例195例中68例は健康保険適応前の症例であり、保険適応後の症例は127例であったが、コンプライアンスは前者で72%、後者で76%とほぼ同様の結果であった。健康保険適応患者は毎月の定期的通院が義務づけられているのに対し、それ以前の症例には義務的な通院が課せられない。そのため、古い症例は住所の確認が困難なことが多かったが、確認が可能であった症例は使用機間が長期（10年以上）にわたるにもかかわらず70%という高いコンプライアンスが得られた。これは、初期の症例には自費で器機を購入しても良いといったモチベーションが高い症例が多かったためかもしれない。一方、保険適応後の症例は毎月の通院が義務付けられるため、follow-upがし易く、種々の問題点に早期に対処できるためコンプライアンスは良好になりやすいと考えられる。毎月1回の通院を義務付ける我が国の方法は、医療側、患者側の負担を大きくし評判が悪いシステムではあるが、コンプライアンスを保つと言う意味では良い制度かも知れない。いずれにしても、今回の調査で得られた良好のコンプライアンスの要因の一つにわが国の健康保険制度が寄与していると考えるのは不自然ではない。

調査が可能であった195例中12例に死亡例が認められた。重症SASの無治療例の予後の報告や治療による死亡率の改善<sup>3)15) - 18)</sup>は最近の報告で散見されるが、CPAP治療例における死亡例の詳細な検討は未だなく、特にわが国においてはCPAP治療の歴史が浅いこともあり、ほとんど報告されていない。今回の調査で1989年~2001年で12例(6.2%)が死亡していた。家族からの聞き取りによると、全例CPAPを使用していたとのことであった。肺癌による死亡が3例あり、これと全く状況が不明な2例を除く7例中、3例が心筋梗塞、2例が脳卒

中、2例が夜間の突然死であった。死亡例12例中7例が心循環系合併症による可能性が無視できないため、CPAPの治療効果が十分であったかどうか問題となろう。この内の3例は肥満が著しい例であり肥満肺胞低換気症候群を否定できない症例であった。CPAP治療の限界を示唆する結果とも考えられる。

## E. 結 論

5年以上の長期にわたってnasal CPAPを行っている195例の治療コンプライアンスを検討したところ、死亡が12例(6.2%)、治療中止が36例(18.4%)、治療継続が147例(75.4%)であった。nasal CPAP治療は毎晩器機を装着して就寝しなくてはならない厄介な治療法にもかかわらず、その長期の治療コンプライアンスは良好であった。

## F. 健康危険情報

特になし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

赤柴恒人、川原誠司、赤星俊樹：睡眠呼吸障害の治療指針。medicina 44(7): 1320-1323 2007

川原誠司、赤星俊樹、植松昭人、清藤晃司、永岡賢一、岡本直樹、桂 一仁、赤柴恒人：閉塞型睡眠時無呼吸低呼吸症候群。日本胸部臨床 66: 1031-1037 2007

赤柴恒人：睡眠時無呼吸症候群患者の予後。呼吸と循環 55: 789-792 2007

### 2. 学会発表

川原誠司、赤星俊樹、赤柴恒人：長期CPAP症例における問題点の検討 第47回日本呼吸器学会講演会 東京 2007年 5月  
赤星俊樹、川原誠司、赤柴恒人：睡眠時無呼吸症候群と代謝機能異常 第32回日本



睡眠学会 東京 2007年 11月  
植松昭仁、野村奈津子、伊芸孔明、岡本直樹、清藤晃司、川原誠司、服部知洋、赤星俊樹、桂 一仁、赤柴恒人：長期CPAP症例におけるコンプライアンスと問題点の検討。

第17回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会 東京 2007年11月

## H. 知的財産の出願・登録状況

特になし。

## 参考文献

- 1) Sullivan CE, Issa FG, Bartho—Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981;1: 862—5.
- 2) Loube DI, Gay PC, Strohl KP et al. Indications for positive airway pressure treatment of adult obstructive sleep apnea patients. A consensus statement. *Chest* 115: 863—866, 1999
- 3) Marin JM, Carrizo S, Vicente E, et al: Long—term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005; 365: 1046—1053
- 4) Waldhorn RE, Herrick TW, Nguyen MC, O’Donnell AE, Sodero J, Potolicchio SJ. Long—term compliance with nasal continuous positive airway pressure therapy of Obstructive sleep apnea. *Chest* 1990; 97: 33—38
- 5) Hoffstein V, Viner S, Mateilka S, Conway J. Treatment of obstructive sleep apnea with nasal continuous positive airway pressure. *Patient compliance, perception of benefits, and side effects. Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 841—845
- 6) Rauscher H, Formanek D, Popp W, Zwick H. Self—reported vs measured compliance with nasal CPAP for obstructive sleep apnea. *Chest* 1993; 103: 1675—1680
- 7) Reeves—Hoche MK, Meck R, Zwillich CW. Nasal CPAP: an objective evaluation of patients compliance. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 149—154
- 8) Engleman HM, Asgari—Jirhandeh N, McLeod AL, Ramsay CF, Deary IJ, Douglas NJ. Self—reported use of CPAP and benefits of CPAP therapy: a patient survey. *Chest* 1996: 109: 1470—1476
- 9) Popescu G, Latham M, Allgar V, Elliott MW. Continuous positive airway pressure for sleep apnoea/hypopnoea syndrome: usefulness of a 2 week trial to identify factors associated with long term use. *Thorax* 2001; 56: 727—733
- 10) Krieger J. Long—term compliance with nasal continuous positive airway pressure (CPAP) in obstructive sleep apnea patients and nonapneic snorers. *Sleep* 1992; 15 (6 Suppl): S42—46
- 11) Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness 栓 *Sleep* 1991; 14: 540—545
- 12) Jenkinson C, Davis RJ, Mullins R et al. Comparison of therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised prospective parallel trial. *Lancet* 356(9171): 2100—2105, 1999

- 13) Pepperell JC et al. Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised parallel trial. *Lancet* 359(9302): 204–210, 2002
- 14) Faccenda JF, et al. Randomized placebo–controlled trial of continuous positive airway pressure on blood pressure in the sleep apnea–hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 163: 344–348, 2001
- 15) He J, Kryger MH, Zorick FJ, et al. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. *Chest* 1988; 94:9–14
- 16) Marti S, Sampol G, Munoz X et al: Mortality in severe sleep apnoea/hypopnoea syndrome patients: impact of treatment. *Eur Respir J* 2002; 20: 1511–1518
- 17) Pecker Y, Hedner J, Norum J, et al: Increased incidence of cardiovascular disease in middle–aged men with obstructive sleep apnea. A 7–year follow–up. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 159–165
- 18) Campos–Rodriguez F, Pena–Grinan N, Reyew–Nunes N, et al: Mortality in obstructive sleep apnea–hypopnea patients treated with positive airway pressure. *Chest* 2005; 128: 624–633

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：「COPDにおける気腫病変と椎体骨密度との関係－胸部CT画像による検討－」、  
b：「閉塞型睡眠時無呼吸と持続陽圧呼吸の血小板凝集への効果の検討」

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：COPD患者における骨粗鬆症の要因としては、体格指数（BMI）、一秒量（FEV<sub>1</sub>）、喫煙、動脈血酸素分圧（PaO<sub>2</sub>）などが知られているが、肺気腫病変の程度と骨粗鬆症との関係は明らかにされていない。本研究では胸部CT画像を解析し、両者の関係を定量的に評価した。男性COPD患者65例を対象として、呼吸機能検査および胸部CT検査を施行した。CT画像解析により、肺野に占める低吸収領域の割合（LAA%）、椎体（胸椎、腰椎）のCT値を求めた。胸椎のCT値は、腰椎のCT値と良好な相関を示した。胸椎CT値は年齢、BMI、FEV<sub>1</sub>、PaO<sub>2</sub>、LAA%と有意な相関を示したが、重回帰解析では、LAA%およびBMIのみが説明変数として選択された。胸部CT検査によりCOPDにおける肺気腫の程度と骨密度との有意な関係が明らかとなった。
- b：閉塞型睡眠時無呼吸（OSA）は、心血管疾患発症の危険因子であるが、その機序は明らかではない。OSAにおいて心血管障害の原因となる血小板凝集能を測定した。124人のOSA患者と健常人に対し、夜間3%ODI（酸素飽和度低下指数）を測定し、血小板凝集能をADP付加法とコラーゲン付加法にて測定検討した。nCPAP治療開始4日、30日、90日後の血小板凝集能を23人の患者に関して追跡した。中～重症OSA患者はADP付加血小板凝集能が亢進しており（ $p=0.029$ ）、多変量解析では3%ODIが有意に凝集能に寄与していた（ $p=0.013$ ）。また、喫煙、高血圧、糖尿病、高脂血症の心血管疾患危険因子のある59人の患者の多変量解析では、3%ODIが血小板凝集への強く有意な寄与因子であり（ $p<0.01$ ）、SpO<sub>2</sub>が90%未満になる時間比率は有意な因子ではなかった。nCPAP治療開始後、ADP付加血小板凝集は30日後では一時的に有意に悪化し（ $p=0.035$ ）、90日後では改善回復した。OSA患者では血小板凝集能が亢進しており、その機序には間欠的低酸素と再酸素化の程度が有意に関与していることを示した。

## A. 研究目的

- a. 慢性閉塞肺疾患（COPD）は、肺疾患としてだけでなく、肺外の異常をきたす全身性疾患としても知られ、骨粗鬆症はその代表的なものの一つである。COPD患者における骨粗鬆症の要因としては、体格指数（BMI）、一秒量（FEV<sub>1</sub>）、喫煙、動脈血酸素分圧（PaO<sub>2</sub>）などが知られているが、肺気腫病変の程度と骨粗鬆症との関係は明らかにされていない。本研究では胸部CT画像を解析し、両者の関係を定量的に評価した。
- b. 閉塞型睡眠時無呼吸（OSA）は、心血管疾患発症の危険因子であるが、その機序は明らかではない。OSAにおいて心血管障害の原因となる血小板凝集能を測定した。

## B. 研究方法

- a. 男性COPD患者65例を対象として、呼吸機能検査および胸部CT検査を施行した。CT画像解析により、肺野に占める低吸収領域の割合 (LAA%)、椎体 (胸椎、腰椎) のCT値を求めた。b. 124人のOSA患者と健常人に対し、夜間3%ODI (酸素飽和度低下指数) を測定し、血小板凝集能をADP付加法とコラーゲン付加法にて測定検討した。nCPAP治療開始4日、30日、90日後の血小板凝集能を23人の患者に関して追跡した。

## C. 結果

- a. 胸椎のCT値は、腰椎のCT値と良好な相関を示した。胸椎CT値は年齢、BMI、FEV<sub>1</sub>、PaO<sub>2</sub>、LAA%と有意な相関を示したが、重回帰解析では、LAA%およびBMIのみが説明変数として選択された。
- b. 中～重症OSA患者はADP付加血小板凝集能が亢進しており ( $p=0.029$ )、多変量解析では3%ODIが有意に凝集能に寄与していた ( $p=0.013$ )。また、喫煙、高血圧、糖尿病、高脂血症の心血管疾患危険因子のある59人の患者の多変量解析では、3%ODIが血小板凝集への強く有意な寄与因子であり ( $p<0.01$ )、SpO<sub>2</sub>が90%未満になる時間比率は有意な因子ではなかった。nCPAP治療開始後、ADP付加血小板凝集は30日後では一時的に有意に悪化し ( $p=0.035$ )、90日後では改善回復した。

## D. 考察

- a. 胸部CT検査によりCOPDにおける肺気腫の程度と骨密度との有意な関係が明らかとなった。
- b. OSA患者では血小板凝集能が亢進しており、その機序には間欠的低酸素と再酸素化の程度が有意に関与していること

を示した。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 論文発表 (原著)

1 : Yamaguchi M, Niimi A, Minakuchi M, Matsumoto H, Shimizu K, Chin K, Mishima M. Corticosteroid-induced myopathy mimicking therapy-resistant asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007 Oct; 99(4):371-4.

2 : Ito Y, Osawa M, Isozumi R, Imai S, Ito I, Hirai T, Ishida T, Ichiyama S, Mishima M; Kansai Community Acquired Pneumococcal Pneumonia Study Group. Pneumococcal surface protein A family types of *Streptococcus pneumoniae* from community-acquired pneumonia patients in Japan. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2007 Oct; 26(10):739-42.

3 : Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiro T, Mishima M. Analysis of longitudinal changes in the psychological status of patients with asthma. *Respir Med.* 2007 Oct; 101(10):2133-8.

4 : Chin K, Takahashi K, Ohmori K, Toru I, Matsumoto H, Niimi A, Doi H, Ikeda T, Nakahata T, Komeda M, Mishima M. Noninvasive ventilation for pediatric patients under 1 year of age after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007 Jul; 134(1):260-1.

- 5 : Hoshino Y, Nakamura T, Sato A, Mishima M, Yodoi J, Nakamura H. Neurotropin demonstrates cytoprotective effects in lung cells through the induction of thioredoxin-1. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2007 Oct;37(4):438-46.
- 6 : Tabata C, Tabata R, Kadokawa Y, Hisamori S, Takahashi M, Mishima M, Nakano T, Kubo H. Thalidomide prevents bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice. *J Immunol.* 2007 Jul 1;179(1):708-14.
- 7 : Handa T, Nagai S, Miki S, Ueda S, Yukawa N, Fushimi Y, Ito Y, Ohta K, Mimori T, Mishima M, Izumi T. Incidence of pulmonary hypertension and its clinical relevance in patients with interstitial pneumonias: comparison between idiopathic and collagen vascular disease associated interstitial pneumonias. *Intern Med.* 2007;46(12):831-7.
- 8 : Matsumoto H, Niimi A, Tabuena RP, Takemura M, Ueda T, Yamaguchi M, Matsuoka H, Jinnai M, Chin K, Mishima M. Airway wall thickening in patients with cough variant asthma and nonasthmatic chronic cough. *Chest.* 2007 Apr;131(4):1042-9.
- 9 : Mishima M. [CT imaging of COPD — importance of phenotyping (emphysema dominant and airway disorder dominant)] *Nippon Rinsho.* 2007 Apr;65(4):648-54. Review. Japanese.
- 10 : Osawa M, Ito Y, Hirai T, Isozumi R, Takakura S, Fujimoto Y, Iinuma Y, Ichiyama S, Tanaka K, Mishima M. Risk factors for invasive aspergillosis in living donor liver transplant recipients. *Liver Transpl.* 2007 Apr;13(4):566-70.
- 11 : Isozumi R, Ito Y, Ishida T, Osawa M, Hirai T, Ito I, Maniwa K, Hayashi M, Kagioka H, Hirabayashi M, Onari K, Tomioka H, Tomii K, Gohma I, Imai S, Takakura S, Iinuma Y, Ichiyama S, Mishima M; Kansai Community Acquired Pneumococcal Pneumonia Study Group. Genotypes and related factors reflecting macrolide resistance in pneumococcal pneumonia infections in Japan. *J Clin Microbiol.* 2007 May;45(5):1440-6.
- 12 : Sato A, Hirai T, Imura A, Kita N, Iwano A, Muro S, Nabeshima Y, Suki B, Mishima M. Morphological mechanism of the development of pulmonary emphysema in klotho mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007 Feb 13;104(7):2361-5.
- 13 : Matsumoto H, Niimi A, Takemura M, Ueda T, Yamaguchi M, Matsuoka H, Jinnai M, Chin Kugh in the Japanese population. Cough, Mishima M. Prevalence and clinical manifestations of gastro-oesophageal reflux-associated chronic co. 2007 Jan 8;3:1.

#### 国際学会発表

*International Conference of American Thoracic Society (May 2007, San Francisco CA, USA)*

1. Chin K, Sumi K, Horiuchi H, Oga

T, Takahashi K, T.Nakamura, Kita T, Mishima M.

Increased platelet aggregability in obstructive sleep apnea hypopnea syndrome patients is improved by nasal continuous positive airway pressure treatment.

2. Kinose D, Ogawa E, Nishioka M, Hoshino Y, Hirai T, Muro S, Mishima M.

Corticosteroid suppressed LPS induced NOD2 gene expression in airway epithelial cells.

3. Sato A, Muro S, Sato S, Nishioka M, Hoshino Y, Ogawa E, Hirai T, Nakamura H, Yodoi J, Mishima M.

Arterial Hypoxia Correlated with the Inflammatory Profile in Induced Sputum from COPD Patients.

4. Kinose D, Ogawa E, Nishioka M, Hoshino Y, Hirai T, Muro S, Mishima M.

Corticosteroid Suppressed LPS Induced NOD2 Gene Expression in Airway Epithelial Cells.

5. Sato A, Hoshino Y, Takenaka M, Muro S, Nakamura H, Yodoi J, Mishima M.

Thioredoxin Suppressed Cigarette Smoke Induced Emphysema in Mice.

6. Matsumoto H, Moir LM, Oliver GG B, Burgess KJ, Roth M, Black JL, McParland BE.

Comparison of gel contraction mediated by asthmatic and non-asthmatic airway smooth muscle cells.

7. Matsumoto H, Niimi A, Takemura M, Ueda T, Yamaguchi M, Matsuoka

H, Jinai M, Oguma T, Takeda T, Otsuka K, Chin K, Mishima M.

Long-term changes of airway wall thickness on computed tomography in asthmatic patients.

8. Ito I, Asai K, Sumi Y, Soussi-Gounni A, Fixman E, Martin JG, Hamid Q.

TGF-beta and PDGF modulate expressions of MMPs/TIMPs and migratory function of human airway smooth muscle cells.

9. Matsuoka H, Niimi A, Matsumoto H, Ueda T, Takemura M, Yamaguchi M, Jinnai M, Minakuchi M, Otsuka K, Oguma T, Takeda T, Mishima M.

Induced Sputum in Asthma: Patient's Characteristics Associated with Successful Induction.

10. Niimi A, Ueda T, Matsumoto H, Chung KF, Mishima M. Geographic Difference in Chronic Cough Etiology: Comparison of Japan with the UK.

11. Yamaguchi M, Niimi A, Matsumoto H, Ueda T, Takemura M, Matsuoka H, Jinnai M, Mishima M.

Dynamic Property of Central Airway Walls as Assessed by Computed Tomography (CT): Correlation with Asthma Pathophysiology.

*The 5<sup>th</sup> World Congress of the World Federation of Sleep Research and Sleep Medicine Societies (September 2007, Cairns, Australia)*

12. Chin K, Nakamura T, Takegami M, Sumi K, Takahashi K, Oga T, Nakayama-Asida Y, Minami I, Horita S, Oka Y, Wakamura T, Fukuhara S, Kadotani H.

The influence of sleep—disordered breathing on the occurrence of metabolic syndrome from the population based study.

*47<sup>th</sup> Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (September 2007, Chicago IL, USA)*

13. Imai S, Ito Y, Ishida T, Hirai T, Ito I, Osawa M, Isozumi R, Maekawa K, Takakura S, Iinuma Y, Ichiyama S, Mishima M.

High prevalence of the Pneumococcal Molecular Epidemiology Network (PMEN) clones among Streptococcus pneumoniae isolates from adult patients with community—acquired pneumonia (CAP) in Japan.

*Annual Fall Meeting of Biomedical Engineering Society (September 2007, Los Angeles CA, USA)*

14. Sato S, Hirai T, Moro S, Mishima M.

Respiratory Resistance In COPD Patients Using Impulse Oscillometry.

15. Hirai T, Sato A, Muro S, Imura A, Nabeshima Y, Mishima M.

Morphological Mechanism of the Development of pulmonary Emphysema in Klotho Mice.

*17<sup>th</sup> Annual Conference of European Respiratory Society (September 2007, Stockholm, Sweden)*

16. Jinnai M, Niimi A, Matsumoto H, Ueda T, Yamaguchi M, Matsuoka H, Otsuka K, Oguma T, Takeda T, Ito Y, Mishima M.

Induced sputum concentrations of mucin in patients with asthma and chronic cough.

17. Yamaguchi M, Niimi A, Ueda T, Takemura M, Matsuoka H, Jinnai M, Otsuka K, Oguma T, Takeda T, Matsumoto H, Mishima M.

Effect of hydrofluoroalkane—134a beclomethasone dipropionate (HFA—BDP) on small airways involvement in asthma: assessment using impulse oscillometry system (IOS).

18. Matsuoka H, Niimi A, Matsumoto H, Ueda T, Takemura M, Yamaguchi M, Jinnai M, Otsuka K, Oguma T, Takeda T, Mishima M.

Inflammatory subtypes in cough variant asthma: assessment using induced sputum.

19. Session 353: Airway regulation, provocation and monitoring — III — Tuesday, 18.09.2007 — 12:50:00—14:40:00 — Hall C—19

Terada K, Muro S, Niimi A, Ogawa E, Hoshino Y, Sato S, Ohara T, Kinose D, Haruna A, Marumo S, Mishima M.

Impacts of gastro—oesophageal reflux symptoms on exacerbations of COPD.

#### 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

- 1) GnRH療法の呼吸機能および血清VEGF-D値に対する影響
- 2) 胸部HRCT像によるリンパ脈管筋腫症（LAM）の肺野および気道病変の解析

分担研究者 瀬山 邦明  
順天堂大学医学部呼吸器内科 准教授

## 研究要旨

- 1) リンパ脈管筋腫症（LAM）は、LAM細胞の増殖とリンパ管新生により特徴づけられる稀な疾患で、進行性の拡散障害と閉塞性換気障害を生じる疾患である。1985年から現在までの期間に、順天堂大学医学部附属順天堂医院を受診したLAM症例のうち、GnRH治療を施行して2年以上経過し、呼吸機能検査値が得られている19例を検討対象とした。診断時年齢は平均 $33.1 \pm 5.7$ 歳であった。7例は数年間の無治療での経過観察期間中に%FEV1、%DLco/VAなどの呼吸機能検査値に悪化を認めたため、経過途中でGnRH治療を開始し（A群）、3例には経年的悪化率の減少或いは安定化を認めた。一方、12例は診断時より高度の呼吸機能障害を認めたため、診断後間もなくGnRH治療を開始し（B群）、7例では安定した経過が得られた。リンパ管新生に対するGnRHの効果は、血清VEGF-D値を1年以上の経過で反復測定した14例を評価したが、7例ではGnRH治療後に低下あるいは低下傾向を認めた。
- 2) LAMでは嚢胞性肺病変と気道病変が認められる。当科で経験したLAM30症例の胸部HRCTについて、コンピューターソフトを用い低吸収領域（low attenuation area : LAA）占める面積の割合（LAA%）と気管支壁の厚さを定量的に解析し、肺機能検査値との関係について検討した。その結果、中下肺野のLAA%が高い症例が多く認められ、上肺野のLAA%が高いと報告されているCOPDとは病態が異なることを示していると考えられた。また、LAA%とFEV1/FVC、%DLCO/VAが強い負の相関を示すこと、中下肺野におけるLAA%が上肺野のそれと比べてより強く肺機能検査値と相関することが認められ、この点においてはCOPDと同様であった。気管支壁はnormal controlと比しLAM症例の群で肥厚している傾向が認められ、肺胞障害を示すLAA%と中枢気道障害を示すWA%が相補的にLAMの閉塞性障害を説明できることが示唆された。

### A. 研究目的

- 1) LAMは進行性の呼吸機能障害を生じる疾患である。本邦で最も多く実施されているホルモン治療のひとつであるGnRH治療の肺機能およびリンパ管新生の指標と考えられる血清VEGF-D値に対する効果を検討する。
- 2) LAMの胸部CTに関しては多くの検討

がなされているが、嚢胞性肺病変の分布を定量的に検討した報告は少ない。また、LAMでは気道病変が認められるが、CTで気道病変を定量的に検討した報告はない。そこで、胸部HRCTでLAAと気管支壁の厚さを定量的に解析し、肺機能検査値に与える影響について検討を行う。



## B. 研究方法

1) 1985年から現在までの期間に、順天堂大学医学部附属順天堂医院を受診したLAM症例115例 (sporadic LAM 100例、TSC-LAM 15例) のうち、GnRH療法 (leuporelin acetate 1.88mg/4週毎、あるいはgoserelin acetate 1.8mg/4週毎) を施行して2年以上経過し、呼吸機能検査値が得られている19例を検討対象とした。診断時年齢は平均 $33.1 \pm 5.7$ 歳であった。7例は数年間の無治療での経過観察期間中に%FEV1 (FEV1 % predicted)、%DLco/VA (DLco/VA % predicted) などの呼吸機能検査値に悪化を認めため、経過途中でGnRH療法を開始した (A群)。一方、12例は診断時より高度の呼吸機能障害を認めため、診断後間もなくGnRH療法を開始した (B群)。両群での呼吸機能検査値の経年的推移を解析した。一方、血清VEGF-D値は1年以上の経過で反復測定した14例を評価した。血清は採取後-70度に保存し、ELISAキットを用いて測定した (11)。

2) 2000年1月1日から2006年10月30日の間に当科を受診し、胸部HRCTと肺機能検査を施行しているLAM 30症例 (全例sporadic LAM) を対象とし、retrospectivelyに検討した。コンピューターソフトを用いて胸部HRCTの各スライスのLAA%と右下葉区域枝の気管支壁の厚さを定量的に解析後、肺野を上・中・下肺野に3分割し、LAA%の肺野間の比較、各肺野のLAA%と肺機能検査値の相関、気管支壁の厚さと肺機能検査値の相関について検討した。

## C. 研究結果

1) 経年的肺機能の推移に対するGnRH治療の効果について%FEV1と%DLco/VAを指標として検討した。%FEV1の経年的悪化の軽減はA群で3例、B群では7例にGnRH療法開始後に認められた。しかし、B群ではGnRH治療前の経過が不明であり、安定化

した経過がGnRH治療によるものか、自然経過であるのか不明である。一方、%DLco/VAの推移については両群ともGnRH治療後は比較的安定化した推移を示していた。血清VEGF-Dの推移に対するGnRH治療の効果を検討したところ、14例中7例で治療後に低下あるいは低下傾向、4例で不変、3例で増加、が認められた。

2) 全肺野のLAA%の平均値と肺機能検査値の相関を検討した結果、過去の報告と同様、FEV1/FVC ( $r = -0.75$ ,  $p < 0.001$ )、%DLco/VA ( $r = 0.713$ ,  $p < 0.001$ ) と強い負の相関を示した。肺野間のLAA%を比較した結果、中下肺野のLAA%が高い症例が75%を占めていた。各肺野のLAA%と肺機能検査値の相関を検討した結果、FEV1/FVCは中下肺野と強い負の相関を示し (中肺野;  $r = -0.739$ ,  $p < 0.001$ 、下肺野;  $r = -0.704$ ,  $p < 0.001$ )、%RV/TLCは下肺野のみと有意な相関を認め ( $r = 0.378$ ,  $p = 0.043$ )、%DLco/VAは中肺野と最も強い相関を示した ( $r = -0.768$ ,  $p < 0.001$ )。気管支壁の厚さを示すパラメーター (T/D ratio、WA%) についてnormal controlと比較した結果、LAM群において高値を示す傾向が認められた。T/D ratio、WA%と肺機能検査値の相関について検討した結果、WA%がFEV1/FVCについて弱い相関を示すのみであった。LAA%と肺機能検査値の相関が、LAA%にWA%を付加した時に改善されるかどうかを検討したところ、FEV1/FVCにおいて良好な改善が認められた。

## D. 考察

1) GnRH治療の有用性を明らかにするには、一定の患者選択基準、評価基準にもとづいておこなう前向き研究が必須であるが、①疾患の稀少性、経過の多様性、等の疾患自体の特殊性、②たとえ何らかの治療効果が期待されるにしてもLAMの進行を防止し肺機能を改善する効果がないことは明か

である、という治療法のメリットの少なさ、の2点から実施は困難である。最近、NIHグループは11例の閉経前LAM症例に対してtriptorelinというGnRHを用いた3年間の治療を行い肺機能への効果を検討したが、有意な効果を得られなかったと報告している。一方、イタリアのグループは肺機能を指標とした評価ではなく生存率に関して考察し、ホルモン治療の有効性を示唆している。10年以上の慢性的経過をたどる疾患に対する治療効果を数年間の呼吸機能指標の推移のみで評価することの困難さを示しているわけであるが、観点を変えればLAMに対するホルモン治療は有効性の高い治療ではないことと表裏一体であることを示している。ラパマイシンなどのより有効性の期待される新規治療の開発が望まれるが、それまでの代替治療としてGnRH療法には一定の役割があることを、後ろ向き研究ではあるが、本研究成果は示していると考えられる。

2) LAMの胸部HRCTについては多くの検討がなされており、嚢胞性病変の分布は均一であるとされてきたが、定量的に検討した報告はほとんどない。LAA%と肺機能検査値の相関についてはいくつかの報告があるが、肺野別に検討したものはなく、気道病変について検討した報告もない。今回の検討の結果、LAMでは中下肺野を中心に嚢胞性病変が分布する症例が多く、これは上肺野に優位に気腫性病変を認めるCOPDとは異なる所見であった。中下肺野は生理学的に血流・組織間液が上肺野よりも多い部位であることから、LAMはLAM細胞が血流やリンパ経路により転移し進展していく病態であることが示唆された。

気管支の検討については、症例数の問題から統計学的有意差は認められなかったものの、LAMの中枢気道病変はHRCT上も確認できると考えられた。今後の症例数の追加、病理学的所見との対比、末梢気道病変との対比などが課題である。

嚢胞性病変の占める割合と肺機能検査値

が有意な相関を示すこと、中下肺野における嚢胞性病変の割合が上肺野のそれと比べてより強く肺機能検査値と相関すること、肺胞障害を示すLAA%と中枢気道障害を示すWA%が相補的にLAMの閉塞性障害を説明できることが確認され、これらの点は過去にCOPDについて報告された事柄と同様であった。LAMとCOPDの病態は異なるが、嚢胞性病変と気道病変が成立した後の呼吸生理学的な表現型としては同様であることが示唆された。

今回は横断的な検討のみであり、今後縦断的にLAAや気道病変の検討を行い、病態の解明に役立てたいと考えている。

## E. 結 論

1) GnRH治療には昨年報告した乳糜胸腹水への効果に加え、肺機能の経年的悪化率の軽減や血清VEGF-D値の低下など、効果の規模の問題はあるにせよ、反応を認める症例があることは事実である。新規治療法の開発までは、昨年に呼吸不全調査研究班がまとめた「治療と管理の手引き」に準じてGnRH治療を行うことは妥当であると考えられる。

2) LAMは嚢胞性肺病変が中下肺野に多く存在する点でCOPDと異なり、これは病態の違いを表していると考えられた。また、CTで下葉の区域気管支壁が健常者と比べて肥厚している傾向が確認され、これはLAMの気道病変を表しているものと考えられた。画像解析結果と肺機能検査値の相関の検討から、中下肺野の嚢胞性病変が肺機能検査値により大きく影響し、さらに気道病変を加えて検討することで、特に閉塞性障害との相関が改善することが確認され、これはCOPDで既に報告されている事柄と同様であった。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Hayashida M, Seyama K, Inoue Y, Fujimoto K, Kubo K; Respiratory Failure Research Group of the Japanese Ministry of Health, Labor, and Welfare. The epidemiology of lymphangioliomyomatosis in Japan: a nationwide cross-sectional study of presenting features and prognostic factors. *Respirology*. 2007 Jul; 12(4):523-30.
2. Hiramama M, Atsuta R, Mitani K, Kumasaka T, Gunji Y, Sasaki S, Iwase A, Takahashi K, Seyama K. Lymphangioliomyomatosis diagnosed by immunocytochemical and genetic analysis of lymphangioliomyomatosis cell clusters found in chylous pleural effusion. *Intern Med*. 2007;46(18):1593-6.
3. Mori H, Nose T, Ishitani K, Kasagi S, Souma S, Akiyoshi T, Kodama Y, Mori T, Kondo M, Sasaki S, Iwase A, Takahashi K, Fukuchi Y, Seyama K. PDE4 inhibitor (GPD-1116) markedly attenuates the development of cigarette smoke-induced emphysema in senescence accelerated mice P1 strain. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2007 Nov 9; [Epub ahead of print]
4. 林田美江, 藤本圭作, 久保恵嗣, 瀬山邦明, 井上義一. わが国におけるLAMの疫学. *日本胸部臨床* 65; Page113-119, 2006.
5. 熊坂利夫, 瀬山邦明, 三谷恵子, 相馬早苗, 林大久生, 柏木聡子, 佐藤輝彦. LAMにおけるリンパ管新生とLAM細胞の転移メカニズム. *日本胸部臨床*65; 129-141, 2006.
6. 瀬山邦明, 熊坂利夫. リンパ脈管筋腫症 TSC遺伝子解析からLAMの進展機序への展開. *日本内科学会雑誌*95; Page1048-1057, 2006.
7. 瀬山邦明, 熊坂利夫, 三谷恵子, 佐藤輝彦, 林大久生, 郡司陽子. LAMは腫瘍か?. *呼吸* 26; Page23-30, 2007.
8. 八戸敏史, 瀬山邦明. 肺疾患をCTで診る その他のびまん性肺疾患 リンパ脈管筋腫症. *Medicina* 44; Page 327-329, 2007.
9. 吉見格, 瀬山邦明. スパイロメトリーによるスクリーニング検査および呼吸機能精密検査. *日本臨床*65; Page664-669, 2007.
10. 瀬山邦明. チェックポイント 見落としやすい病気の話 リンパ脈管筋腫症 治療の実際と今後の展望. *MMJ* 3; Page 504-505, 2007.
11. 瀬山邦明. チェックポイント・見落としやすい病気の話 リンパ脈管筋腫症(中)LAM確定診断には病理検査を推奨. *MMJ* 3; Page 416-417, 2007.

## H. 知的財産の出願・登録状況 (予定を含む)

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

COPD患者における気道被覆液ならびに血漿バイオマーカーの検索

分担研究者 石坂 彰 敏  
慶應義塾大学医学部呼吸器内科 教授

## 研究要旨

COPDの気道炎症のメカニズムは複雑で臨床上有用なバイオマーカーは限られている。本研究ではマイクロサンプリングプローブにより採取したCOPD患者末梢気道被覆液ならびに血漿を用い、プロテオーム解析を行った。COPDと対照群の比較により、8170, 31902Daの気道被覆液中蛋白は対照群で発現が増強し、11207DaではCOPD群で発現が増強していた。一方、気腫優位型で発現が低下した2種類の血漿蛋白と気腫病変が軽微な群で発現が増加していた1種類の血漿蛋白が検出された。さらに、上皮細胞間接着分子の可溶型sE-cadherinはCOPD群(376 ng/ml)およびCOPDリスク群(350 ng/ml)で喘息群(295 ng/ml)、健常群(269 ng/ml)に比べ血漿濃度が有意に高く、COPD関連バイオマーカーとして有用と考えられた。

### A. 研究目的

COPDの罹患率と死亡率は全世界的に増加傾向にある。本邦では在宅酸素療法、非侵襲的陽圧換気療法等の高額医療を要する呼吸器疾患患者の多くはCOPD患者となっている。

COPDの病因として酸化ストレス、プロテアーゼ・アンチプロテアーゼ不均衡、アポトーシスなどの関与が考えられているが、気道炎症のメカニズムは複雑で臨床上有用なバイオマーカーも限られている。また、COPDには気道病変優位型、気腫優位型などの異なる病型が存在すると考えられ、それぞれが異なる治療を要する可能性もある。

COPD患者は低肺機能のため気管支鏡下に気管支肺胞洗浄や肺生検を行うことは困難であり、病態解明の障害となってきた。近年石坂らは気管支鏡下に非侵襲的に気道被覆液を採取するマイクロサンプリング法を開発した。さらにプロテオーム解析の技術の進歩により、微量の検体から網羅的な蛋白の検出が可能となってきた。

本研究ではマイクロサンプリングプローブにより採取したCOPD患者末梢気道被覆液および血漿を用い、プロテオーム解析を行う。蛋白発現パターンと臨床所見との関連を解析し、COPDの病態との関連を検討する。これらの解析により重要と判断された蛋白を同定し、COPDの病態への関与とバイオマーカーとしての有用性を検証する予定である。さらに今年度は、気道上皮細胞間接着分子E-cadherinの可溶型であるsE-cadherinのCOPDバイオマーカーとしての可能性についても検討を加えた。

### B. 研究方法

（検討1）COPD患者15名、対照患者12名において気管支鏡下にマイクロサンプリングプローブを用い、末梢気道より気道被覆液を採取し、バイオラド社製プロテインチップ（Q10）を用い、プロテオーム解析を行った。

（検討2）10pack-years以上の喫煙歴を有するCOPDおよびCOPDハイリスク患者