

B. 対象と方法

1) 国立病院機構東京病院、国立病院機構南京都病院および京都大学の関連施設を中心に1990年6月から2007年10月までに長期NPPVを導入した283症例を調査した。症例の内訳は、肺結核後遺症および脊椎後側彎症174例、慢性閉塞性肺疾患(COPD)49例、筋萎縮性側索硬化症(ALS)を主とする神経筋疾患28例、気管支拡張症など14例、心不全によるCheyne Stokes呼吸および肥満肺胞低換気を中心とした睡眠時無呼吸症候群7例、塵肺や肺線維症および外科的外傷後胸郭異常を中心としたその他11例である。急性期導入が116例、慢性期の導入が167例であり、男性患者が160例、女性患者が123例であった。

2) 2003年4月から2004年2月の間に大阪回生病院を受診し、Apnea-hypopnea index (AHI) 20/時間以上でCPAP療法を開始した患者404名について、ESS、CPAPの使用時間、継続期間を調査した。このうち高血圧があり、3年間CPAP療法を継続している患者124名について、血圧の変化を調査した。

ESS 7および11を基準として2群に分け、CPAPの継続率、CPAPの使用時間の変化、血圧の変化を検討した。また、ESSの治療前後における変化が3以上の群、3未満の群別においても同様の検討を行った。

C. 研究結果

1) 長期NPPV開始年齢は68歳、平均NPPV期間は4.0年、平均在宅酸素継続期間は8.7年であった。2007年11月時点で長期NPPVを継続していたのは131例、死亡や気管切開下人工呼吸に移行および改善し中止した中断症例が136例、不明が16例あった。

結核後遺症と脊椎後側彎症174例における長期NPPVの継続率は1年継続率が96%、3年継続率が77%、5年継続率が62%、

7年継続率が48%、9年継続率が37%、11年継続率が32%、13・14年継続率が27%であった。導入時の年齢が高くなってきているにもかかわらず、継続率に差は認められなかった。肺結核後遺症に比較してCOPDの継続率が良くない状況は変わらず、1年継続率が89%、3年継続率が59%、5年継続率が37%、7年継続率が31%、9年継続率が16%であった。

2) ESSによる眠気の重症度群別、眠気の改善度別で、CPAPの継続率、CPAPの使用時間に有意な差は認められなかった。

高血圧を合併したOSAS患者においては、CPAP開始12ヶ月目以降、有意に血圧の低下を認めた。ESSの低い群(<7)においても30ヶ月、36ヶ月目の拡張期血圧の低下は有意であった。ESSの変化の大きい群、小さい群においても有意な血圧の低下を認めた。ただし、これらの血圧低下の傾向は、CPAP使用時間の長い群、降圧剤を内服している群でより顕著であった。

D, E. 考察、結論

1) 肺結核後遺症および脊椎後側彎症の導入時の高齢化が顕著であった。その割には、継続率に変化はなく、女性患者の割合の増加や、もともと長期酸素療法で比較して安定していた患者が高齢に伴いNPPVを必要となってきた可能性が考えられた。女性の継続率が有意に高いことが判明したが、長期酸素療法の治療成績が女性ですぐれていることと共通している可能性がある。いずれにせよ、肺結核後遺症および脊椎後側彎症においては、患者の高齢化に関係なく、長期NPPVには十分な治療効果があると考えられる。

肺結核後遺症に比較してCOPDの継続率が良くない状況(5年継続率37%)は変わっていない。

2) OSASは、最近の睡眠障害の国際分類では、AHIが15回以上であれば、必ずしも自覚症状はなくてもよいとされる。自覚症

状の有無にかかわらず、OSASが予後の悪化因子となると考えられるが、今回の検討ではESSによる眠気の重症度、治療後の改善度でCPAP療法のアドヒアランスを予測することは困難である。また、ESSが低い、もしくは治療後の低下が乏しい高血圧症例でも長期のCPAP治療により降圧効果があると考えられ、今後さらなる検討が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 岡村城志。CPAP継続例で、ESSの変化の少ない症例の検討。第47回日本呼吸器学会総会、2007
2. 若村智子、堀田佐知子、大井元晴：CPAPの血圧に対する効果と眠気、日本睡眠学会第32回定期学術集会、2007

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

L-カルボシステインの呼吸器ウイルス感染抑制効果

研究協力者 山 谷 睦 雄
東北大学病院老年科 准教授

研究要旨

培養ヒト気管上皮細胞におけるインフルエンザウイルス感染およびRSウイルスに対する喀痰調整薬L-カルボシステインの効果を調べた。L-カルボシステインを培養ヒト気管上皮細胞に作用させると、培養液インフルエンザウイルス量やRSウイルス量が減少した。さらに、気道炎症に関与する炎症性サイトカイン、インターロイキン(IL)-1 β やIL-8がウイルス感染後に増加し、L-カルボシステインで減少した。L-カルボシステインのインフルエンザウイルス感染抑制効果、RSウイルス感染抑制効果と気道炎症抑制効果が示唆された。

A. 研究目的

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慢性閉塞性肺疾患（COPD）の急性増悪の原因ウイルスである。RSウイルスは感染を抑制する医薬品が実用化されていない。RSウイルスの細胞側受容体としてsmall GTPase (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。昨年度までバフィロマイシンやエリスロマイシン、クラリスロマイシンなどのマクロライドのRSウイルス感染抑制作用、および血管内皮細胞や気道上皮細胞におけるRho A機能抑制効果を報告した。

本研究班において、喀痰調整薬であるL-カルボシステインが風邪の主因であり、COPD増悪を引き起こすライノウイルス感染抑制効果をこれまで報告してきた。L-カルボシステインはライノウイルス感染受容体の発現を抑制し、ライノウイルスRNA進入経路である酸性エンドゾーム機能を抑制して、気道上皮細胞におけるライノウイルス感染を抑制した。

また、L-カルボシステインがCOPD患者の風邪罹患および増悪回数を減少する効果を有することを、私たちの施設および当研究班の多施設研究で報告した。COPD増悪を引き起こすウイルスはライノウイルスはじめ、インフルエンザウイルス、RSウイルスなど多種が報告されている。

このような背景をもとに、今年度はL-カルボシステインのインフルエンザウイルスおよびRSウイルス感染抑制効果を、気道上皮細胞を用いて検討した。

（倫理面への配慮）

ヒト気管上皮細胞培養について東北大学医学部倫理委員会の承認を得て行なった。

B. 研究方法

ヒト気管上皮細胞を試験管に培養し、A香港型インフルエンザウイルス 10^4 TCID₅₀ units/ml(TCID₅₀; tissue culture infective dose 50)あるいはRSウイルス 10^4 TCID₅₀ units/mlを感染させた。インフルエンザウイルスを感染した気道上皮細胞は、ウイ

ルス感染後33℃で5% CO₂-95% room air インキュベータで静置した。RSウイルスを感染した気道上皮細胞は、ウイルス感染後33℃で回転培養した。ウイルス感染3日前からL-カルボシステイン(10 μM)をヒト気管上皮細胞に作用させた。ウイルス感染前、感染後24時間、72時間および144時間の時点で培養液を回収し、インフルエンザウイルス量およびRSウイルス量を測定した。インフルエンザウイルス量の測定は、10倍希釈した培養液をMDCK細胞に感染させ、50%細胞変性効果を示す希釈倍率(TCID₅₀; tissue culture infective dose 50, units/ml)で求めた。RSウイルス量の測定は、10倍希釈した培養液をHep-2細胞に感染させ、50%細胞変性効果を示す希釈倍率(TCID₅₀ units/ml)で求めた。また、ヒト気管上皮培養液インターロイキン-1β(IL-1β)およびIL-8放出量を測定した。

C. 研究結果

A香港型インフルエンザウイルス10⁴ TCID₅₀ units/mlを感染させた後、ヒト気管上皮細胞の培養液中のインフルエンザ放出量は時間とともに増加した(2.9 ± 0.1 log TCID₅₀ U/ml/24h, day 1; 4.5 ± 0.3 log TCID₅₀ U/ml/24h, day 3; 5.5 ± 0.4 log TCID₅₀ U/ml/24h, day 5)。ヒト気管上皮細胞をL-カルボシステイン(10 μM)で作用させた場合、培養液培養液放出量は減少した。

同様に、ヒト気管上皮細胞をL-カルボシステイン(10 μM)で作用させた場合、培養液RSウイルス培養液放出量は減少した。

さらに、L-カルボシステインは、ヒト気管上皮細胞において、培養液インフルエンザウイルス培養液放出量およびRSウイルス培養液放出量を濃度依存性に減少した。

ウイルスを感染させる前において、L-カルボシステイン(10 μM)はヒト気管上

皮細胞の培養液IL-1βおよびIL-8放出を減少させた。

インフルエンザウイルス感染後IL-1βおよびIL-8は増加した。さらに、L-カルボシステインの処理でインフルエンザウイルス感染後の培養液IL-1βおよびIL-8増加は抑制された。

同様に、RSウイルス感染後IL-1βは増加した。さらに、L-カルボシステインの処理でRSウイルス感染後の培養液IL-1β増加は抑制された。

D. 考 察

本研究班において、喀痰調整薬であるL-カルボシステインが風邪の主因であり、COPD増悪を引き起こすライノウイルス感染抑制効果をこれまで報告してきた。L-カルボシステインはライノウイルス感染受容体の発現を抑制し、ライノウイルスRNA進入経路である酸性エンドゾーム機能を抑制して、気道上皮細胞におけるライノウイルス感染を抑制した。

また、L-カルボシステインがCOPD患者の風邪罹患および増悪回数を減少する効果を有することを、私たちの施設および当研究班の多施設研究で報告した。COPD増悪を引き起こすウイルスはライノウイルスはじめ、インフルエンザウイルス、RSウイルスなど多種が報告されている。

インフルエンザウイルスが受容体に結合した後、酸性エンドゾームを經由してインフルエンザウイルスRNAを細胞質に放出し、ウイルスの複製が始まる。私たちはL-カルボシステインのライノウイルス感染抑制研究において、ライノウイルスRNA進入経路である酸性エンドゾーム機能の抑制を見出している。したがって、本研究におけるL-カルボシステインのライノウイルス感染抑制効果の機序の一つとして、インフルエンザウイルスRNA進入抑制効果が考えられる。

RSウイルスは乳幼児の急性細気管支炎

の原因ウイルスとされていたが、最近になって高齢者の感冒あるいはCOPD急性増悪の原因ウイルスとしての存在が報告されるようになった。RSウイルスの感染はウイルス蛋白として接着蛋白(attachment protein: G蛋白)および細胞融合蛋白(fusion protein: F蛋白)の存在が明らかになっている。また、感染する細胞側の受容体としてヘパラン硫酸およびsmall GTP aseが報告されている。Small GTP aseはsmall GTP-binding protein RhoAとも呼ばれ、細胞骨格を制御する蛋白としての研究がこれまでなされ、呼吸器・循環器領域では血管内皮細胞の透過性に関する報告がなされてきた。活性化されたRhoAは細胞膜に移動してRSウイルスに結合し、RSウイルスの細胞内進入や細胞融合に関係する。RhoAの合成ペプチドは細胞実験においてRSウイルスの感染を抑制することが報告された。抗RSウイルスヒト化モノクローナル抗体(パリビスマブ、製品名シナジス)は発売されているが、RSウイルス感染を抑制する治療薬は開発されていない。

これまでの研究で私たちはRhoAの機能抑制が報告されているマクロライド抗生物質バフィロマイシン、臨床で使用されているマクロライドであるエリスロマイシンおよびクラリスロマイシンがRSウイルス感染を抑制することを明らかにした。また、これらの薬品がRhoAの活性化を抑制していることを、血管内皮細胞および気道上皮細胞を用いて明らかにした。

L-カルボシステインがRhoAの活性化を抑制するかどうか、作用機序に関してさらに検討の予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

Yamaya M, Sasaki T, Yasuda H, Inoue D, Suzuki T, Asada M, Yoshida M, Seki T, Iwasaki K, Nishimura H, Nakayama K. Hochu-ekki-to inhibits rhinovirus infection in human tracheal epithelial cells. *Br J Pharmacol.* 2007; 150: 702-710.

Niimi K, Asano K, Shiraishi Y, Nakajima T, Wakaki M, Kagyo J, Takihara T, Suzuki Y, Fukunaga K, Shiomi T, Ogura T, Sayama K, Yamaguchi K, Natori Y, Matsumoto M, Seya T, Yamaya M, Ishizaka A. Toll-like receptor 3-mediated synthesis and release eotaxin-1/CCL11 from human bronchial smooth muscle cells stimulated with double-strand RNA. *J Immunol.* 2007; 178: 489-495.

He M, Kubo H, Ishizawa K, Hegab AE, Yamamoto Y, Yamamoto H, Yamaya M. The role of the receptor for advanced glycation end-products in lung fibrosis. *Am J Physiol* 2007; 293: L1427-1436.

H. 知的所有権の取得状況

特許申請中

発明の名称：ライノウイルス感染予防剤
出願者：山谷睦雄、安田浩康、佐々木英忠
出願番号：特願2004-98995号

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患者の多面的な予後因子の検討

研究協力者 谷 口 博 之
公立陶生病院呼吸器・アレルギー内科 部長

研究要旨

COPDは近年全身性疾患として捉えられ、BODE Indexでは閉塞性換気障害のみならず、呼吸困難、Body Mass Index (BMI)、6分間歩行距離(6MWD)を加えたスコアが予後に相関すると報告されている。今回当院で多面的な評価をおこなったCOPD症例の予後に寄与する因子を検討する。対象は1997年～2004年に多面的評価を行ったCOPD105例。平均年齢67.7歳、男性94例、女性11例、平観察期間は62ヶ月、全死亡は30例(28.6%)、うち呼吸不全死は19例であった。死亡に寄与する因子について、Coxの比例ハザードを用いて検討した。正常値の明らかでない項目に関しては、Martinezらの方法に従い、結果が不良である群が約20%になるように二群に分けて検討した。単変量解析では、BMI<17.5（ハザード比、全死亡4.450、呼吸不全死4.857）・6MWD<350m（同2.903、4.441）・IC/TLC<25%（同2.308、3.618）・%FEV₁<30%（同2.388、4.641）・FEV_{1s}<29%（同2.780、4.232）で共に有意であった。また、%DLco/VA<45%（ハザード比2.456）で全死亡のみ、PImax<40cmH₂O（同3.873）・%RV>205%（同2.772）は呼吸不全死のみで有意であった。多変量解析では、BMI<17.5（ハザード比、全死亡5.068、呼吸不全死6.834）と6MWD<350m（同2.716、3.178）が共に有意であり、PImax<40cmH₂O（同2.923）・%FEV₁<30%（同3.117）は呼吸不全死のみで有意であった。呼吸困難やQOLは有意な予後因子でなかった。当院のCOPD症例において、全死亡はBMIと6MWDが有意な予後因子であった。また呼吸不全死においては、これに加えPImaxと%FEV₁が有意な予後因子であった。

A. 研究目的

種々のガイドラインで、COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease) の重症度は一秒量の予測値に対する割合で分類されている。一方、以前からCOPDの予後因子としてBMI (Body Mass Index) や呼吸困難感、運動耐容能などが報告されている。Celliらは閉塞性換気障害のみならず、呼吸困難度、BMI、6分間歩行距離6 minuts walk distance : 6MWD)を加えたスコアが一秒量よりもより予後を予測できると報告した。また近年ではCOPDは全

身性疾患として捉えられるようになってきている。本邦においてこの方面の研究は未だ十分とはいえず、今回我々は、肺機能のほか呼吸困難感・健康関連QOL・運動耐容能など多面的に評価した当院のCOPD患者の予後に及ぼす因子について検討した。

B. 研究方法

対象は1997年から2004年に外来通院中のCOPD患者で以下の多面的な評価を行った105例。平均年齢67.7歳、男性94例、女性11例、項目としては、年齢、性別、BMI、

肺機能検査、吸気筋力 (PI max) ・呼気筋力 (PE max) 、血液ガス分析、呼吸困難感の指標としてModified MRC score、Baseline dyspnea Index (BDI)、健康関連QOLとしてSt George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)のsymptom、activity、impact、totalの各スコア、運動耐容能の評価は6分間歩行検査 (6MWD)を用いた。

正常値の明らかでない項目に関しては、Martinezらの方法に従い、結果が不良である群が約20%になるように二群に分けた。多面的評価項目の中で予後に寄与する因子について、単変量Cox's proportional hazards modelを用い、検討した。また、有意と判断された予後因子をさらに多変量Cox's proportional hazards modelを用い解析した。2群の予後の比較はLog-Rank検定を用いた。すべての解析で $p < 0.05$ を統計学的に有意とした。

C. 研究結果

平均観察期間は62ヶ月、全死亡は30例 (28.6%)、呼吸不全死は19例 (18.1%)であった。患者背景を表1に示す。また、多面的な評価の結果を表2に示す

単変量解析による、多面的な評価項目と予後との相関を表3に示す。BMI < 17.5 (ハザード比、全死亡4.450、呼吸不全死4.857) ・6MWD < 350m (同2.903、4.441) ・IC/TLC < 25% (同2.308、3.618) ・%FEV₁ < 30% (同2.388、4.641) ・FEV_{1%} < 29% (同2.780、4.232) で全死亡と呼吸不全死の共に有意な予後因子であった。また、%DLco/VA < 45% (ハザード比2.456) で全死亡のみ、PImax < 40cmH₂O (同3.873) ・%RV > 205% (同2.772) は呼吸不全死のみで有意な予後因子であった。

多変量解析による、多面的な評価項目と予後との相関を表4に示す。BMI < 17.5 (ハザード比、全死亡5.068、呼吸不全死6.834) と6MWD < 350m (同2.716、3.178)

が全死亡と呼吸不全死の共に有意な予後因子であり、PImax < 40cmH₂O (同2.923) ・%FEV₁ < 30% (同3.117) は呼吸不全死のみで有意な予後因子であった。今回の検討では呼吸困難や健康関連QOLの各項目は予後との関連を示さなかった。

BMI (17.5以上と17.5未満)、6MWD (350m以上と350m未満)、PImax (40cmH₂O以上と40cmH₂O未満)、%FEV₁ (30%以上と40%未満) にわけた予後を示す (図1-4)。BMI、6MWD、%FEV₁ は全死亡・呼吸不全死共に、PImaxでは呼吸不全死のみでLog-Rank検定にて群間に有意な差を認めた。

D. 考案

今回当院の外来通院COPD患者で、年齢・性別・BMI・呼吸困難感・健康関連QOL・肺機能検査・運動耐容能を評価した症例について、予後因子を検討した。単変量解析では、BMI < 17.5、6MWD < 350m、IC/TLC < 25%、%FEV₁ < 30%、FEV_{1%} < 29%で全死亡と呼吸不全死の共に有意な予後不良因子であった。また、%DLco/VA < 45%で全死亡のみ、PImax < 40cmH₂O、%RV > 205%は呼吸不全死のみで有意な予後不良因子であった。また多変量解析ではBMI < 17.5と6MWD < 350mが全死亡と呼吸不全死の共に有意な予後不良因子であり、PImax < 40cmH₂Oと%FEV₁ < 30%は呼吸不全死のみで有意な予後不良因子であった。

従来COPDにおいて、一秒量の低下と予後との関連が示され、ガイドラインで重症度の指標とされてきた。一方で、栄養状態や呼吸困難感や運動耐容能などからも予後が予測されることが報告されていた。2004年にCelliらはこれらを統合したBODE indexがよりよく予後を予測できることを報告した。一方Martinezらは609例の検討で、この指標に加え、年齢、酸素の使用、貧血、RV、DLco、CTでの気腫の分布なども独立した予後の指標であることを報告してい

る。今回の我々の検討では、外来通院患者が対象で重度の呼吸困難症例が少なかったため、より強い予後因子であるBMIと6MWDのみが抽出されたのではないかと考えられる。

今回の検討で、多変量解析ではPI_{max}と%FEV₁が呼吸不全死については有意な予後因子であった。このことから呼吸不全死には呼吸機能が独立して影響を及ぼしていることが分かる。COPDは近年全身疾患と捉えられ、欧米の報告ではCOPDの死因は呼吸不全死よりも虚血性心疾患や肺癌によるものが多いと報告されている。一方Miyamotoらは本邦のCOPD患者の死因の2/3は呼吸不全死であると報告している。今回の我々の検討でも、呼吸不全死は全死亡の63%であり、Miyamotoらの報告と一致している。死因の違いから考えると、欧米で報告されている予後予測因子をそのまま本邦のCOPD患者に当てはめるのは注意が必要ではないかと思われる。

E. 結 論

結論として、当院のCOPD症例において、BMI < 17.5と6MWD < 350mが全死亡における有意な予後不良因子であった。また呼吸不全死においては、これに加えPI_{max} < 40cmH₂Oと%FEV₁ < 30%が有意な予後不良因子であった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

著書

1. 渡邊文子, 小川智也, 有菌信一, 谷口博之: 10. 在宅人工呼吸療法 (NPPV) と運動療法 塩谷隆信編著 包括的呼吸リハビリテーションII. 臨床編 新

論文

1. Nishiyama O, Taniguchi H, Kondoh Y, Kimura T, Kato K, Ogawa T, Watanabe F, Arizono S. Dyspnoea at 6-min walk test in idiopathic pulmonary fibrosis: Comparison with COPD. *Respiratory Medicine* 101: 833-838, 2007.
2. 片岡健介, 谷口博之: 急性呼吸不全の終末期医療. *ICUとCCU* 31; 173-181, 2007.
3. 木村智樹, 谷口博之: COPDと鑑別を要する疾患・合併しうる疾患 6. 閉塞性細気管支炎. *COPD Frontier* 6; 166-169, 2007.
4. 近藤康博, 谷口博之, 長谷川隆一: ALI/ARDSの病態と治療 ALI/ARDSにおけるNPPV. *呼吸と循環* 55; 635-640, 2007.
5. 長谷川隆一, 谷口博之, 近藤康博: 第2部 RSTメンバーに必要な呼吸ケアの知識・技術と指導のポイント 第1章 呼吸療法 8 NPPV. *呼吸器ケア 夏季増刊*, 2007.
6. 長谷川隆一, 近藤康博, 谷口博之: 呼吸器診療におけるリスクマネジメント 人工呼吸器(3)非侵襲的人工呼吸法におけるリスクマネジメント(挿管人工呼吸との使い分け). *呼吸* 26; 664-670, 2007.
7. 近藤康博, 谷口博之, 長谷川隆一¹⁾: 人工呼吸管理をめぐって 急性呼吸不全における非侵襲的陽圧換気療法. *呼吸と循環* 55; 1075-1081, 2007.
8. 谷口博之, 近藤康博, 長谷川隆一: 急性呼吸不全に対するNPPV療法. *呼吸器科* 10; 467-473, 2006.
9. 木村智樹, 谷口博之: 在宅呼吸ケア白書」から明らかになった問題点 3. 急性増悪から慢性期へのNPPVへの移行. *呼吸* 25; 1146-1149, 2006.

2. 学会発表

1. 長谷川隆一, 川瀬正樹, 市原利彦, 中島義仁, 谷口博之, 近藤康博: 自発呼吸テスト(SBT)による人工呼吸離脱プロトコールの評価. 第34回日本集中治療医学会学術集会, 2007年3月, 神戸
2. 谷口博之: 病院における喘息治療の現状と課題. 第47回日本呼吸器学会学術講演会, 2007年5月, 幕張
3. 横山裕, 谷口博之, 近藤康博, 木村智樹, 加藤景介, 西山理, 片岡健介, 麻生裕紀, 阪本考司, 横山俊樹, 長谷川隆一: NPPV施行ARDS/ALI症例の背景および予後因子の検討. 第47回日本呼吸器学会学術講演会, 2007年5月, 幕張
4. 有菌信一, 谷口博之, 近藤康博, 木村智樹, 西山理, 加藤景介, 片岡健介, 小川智也, 渡邊文子: 特発性肺線維症患者の運動耐容能に關与する因子 COPD患者との比較. 第47回日本呼吸器学会学術講演会, 2007年5月, 幕張
5. 木村智樹, 谷口博之, 近藤康博, 西山理, 加藤景介, 片岡健介, 麻生裕紀, 阪本考司, 横山俊樹: 成人気管支喘息—評価法、治療、及び長期管理 GINA2006による喘息の治療ステップとコントロール状況の検討. 第19回日本アレルギー学会春季臨床大会, 2007年6月, 横浜
6. 指尾豊和, 近藤征史, 白木晶, 武田直也, 岩田晋, 谷口博之, 西山理, 鈴木隆二郎, 権田秀雄, 松本修一, 平松哲夫, 進藤丈, 安部崇, 岩田勝, 加藤聡之, 久米裕昭: ロイコトリエン受容体の遺伝子多型とモンテルカストの効果との関連. 第19回日本アレルギー学会春季臨床大会, 2007年6月, 横浜
7. 谷口博之, 木村智樹, 近藤康博, 西山理, 加藤景介, 片岡健介, 麻生裕紀, 阪本考司, 横山俊樹: 喘息のコントロール状況に及ぼす因子の検討. 第19回日本アレルギー学会春季臨床大会, 2007年6月, 横浜
8. 木村智樹, 谷口博之, 近藤康博, 西山理, 加藤景介, 片岡健介, 麻生裕紀, 阪本考司: 気管支喘息—治療II 吸入ステロイド療法の再考 高用量よりのステップダウンの長期予後. 第57回日本アレルギー学会秋季学術大会, 2007年11月, 横浜

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

画像呼吸疫学における気腫性病変と細気管支病変の関係に関する検討

研究協力者 丸山 雄一郎
JA長野厚生連 小諸厚生総合病院 放射線科部長

西村 加奈子
大阪大学大学院医学系研究科 機能診断科学（医用物理学）講座

研究要旨

本年度は、喫煙に関連する細気管支病変に関して、画像所見の経時的変化や喫煙・気流制限に関する疫学的な検討から慢性閉塞性肺疾患との関係を検討した。多変量解析による危険因子の検討では喫煙関連細気管支病変は気腫性変化と異なり気流制限に寄与するには至っておらず、画像上喫煙関連細気管支病変所見が見られた26例についての5年間の経過観察では、喫煙を止めた例では病変分布範囲の増加もなく、気腫性変化の出現も1例にとどまったのに対し、喫煙継続者の50%（10例中5例）に画像上気腫性変化が出現した。喫煙関連細気管支病変は喫煙を継続することで気腫性変化の出現を促し、不可逆的变化を呈するに至ることが推察された。

A. 研究目的

喫煙関連細気管支病変に関して、画像所見の経時的変化や喫煙、気流制限に関する疫学的な検討を行い、気腫性変化との関係を推察すること。

B. 研究方法

研究対象は平成15年度に小諸厚生総合病院にてMDCTを用いた肺癌検診を受診した1,045人（男性721人、女性324人；年齢40-79才；平均年齢57.7才）であり、全例にスパイロメトリーを施行した。撮影に使用したCT装置はLightSpeed QX/i（GE Medical Systems）で、管電圧120kVp、管電流10mA、検出器幅2.5mm、ビーム幅10mm、テーブル移動速度7.5mm/回転、0.8秒/回転、ヘリカルピッチ1:0.75（high quality mode）の条件にて撮影した。2

名の胸部放射線診断を専門とする放射線科専門医がそれぞれ独立して、paging法にて観察し、気腫性病変、気管支病変を拾い上げ、喫煙、気流制限との関係を多変量解析を用いて検討した。また5年間の経過観察を行い、上・中・下肺野それぞれの病変分布範囲と重症度を3段階で評価し、禁煙による改善、気腫性変化の合併について検討した。読影者間の再現性は κ 検定で評価した。

C. 研究結果

CT画像上の細気管支病変は1,045例中39例であり、そのうち26例の経過を観察した。多変量ロジスティック回帰分析により、喫煙積算量は気腫性変化のみに有意に影響し、現在喫煙中かどうかはより細気管支病変に影響していた。また、気腫性変化が見られた受診者は健常者に対して呼吸機能低

下（1秒率<70%）のオッズ比が3.64倍であったのに対し、細気管支病変が見られた受診者では有意な影響は見られなかった。細気管支病変の経時観察では、喫煙をやめた過去喫煙者に病変分布範囲の増加はほとんどなく、喫煙継続者では病変分布範囲増加が1/3に見られ、重症度も悪化していた。また、喫煙継続中で初回CTにおいて気腫性変化が見られなかった症例の50%に4年以内に気腫性変化が出現していた。

D. 考 察

細気管支病変は喫煙による影響の早い段階から出現し、この病変の時相で喫煙をやめれば病変分布範囲は増加せず気腫性変化の出現もほとんど見られないが、細気管支病変出現後も喫煙を続けることで病変分布範囲の増加や重症度の悪化が見られ、喫煙積算量の増加が関与して4年以内には50%に気腫性変化が出現する。気腫性変化が見られると3.64倍気流制限をきたすリスクが上がり、不可逆的な変化に至ると説明できる。喫煙による細気管支炎は慢性肺気腫の初期段階であると推察された。また、1例ではあるが、細気管支病変が病理学的にRBILDと診断された症例があることから、喫煙関連細気管支病変とRBILDとの関連について、今後の検討が必要である。

E. 結 論

喫煙関連細気管支病変は慢性肺気腫の初期段階であると推察でき、この病変の時相で早期検出し禁煙することで、気腫性変化の出現や、COPDの発症を予防することが可能であろうと期待される。

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

Nishimura K, Johkoh T, Maruyama Y et al. Epidemiology of COPD with low-dose thin-section CT for lung cancer screening. American Thoracic Society International Conference (ATS' 07). May 18-23, 2007, San Francisco, California, U.S.A.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

平成19年度研究成果の刊行に関する一覧表

平成19年度研究成果の刊行に関する一覧表

雑 誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻 号	ページ	出版年
藤本圭作, 久保恵嗣	【COPDと気管支喘息 接点の問題】 COPD と気管支喘息の生理学的 相違点	THE LUNG - p erspectives	15	296-299	2007
漆畑一寿, 久保恵嗣	【睡眠時無呼吸症候群】 睡眠時無呼吸症候群の 病態・合併症 睡眠時無呼吸症候群と	Mebio	24	60-65	2007
久保恵嗣, 藤本圭作	肺循環 呼吸不全診療の現状 -在宅呼吸ケアを中心に-	呼吸	26	1107-1112	2007
Fujimoto K, Yoshiike F, Yasuo M, Kitaguchi Y, Urushihata K, Kubo K, Honda T	Effects of bronchodilators on dynamic hyperinflation following hyperventilation in patients with COPD	Respirology	12	93-9	2007
Hatayama O, Kobayashi T, Fujimoto K, Kubo K	Utility of single-slice high-resolution CT in upper lung field combined with low-dose spiral CT for lung-cancer screening in the detection of emphysema	Intern Med	46	1519-25	2007
Hayashida M, Seyama K, Inoue Y, Fujimoto K, Kubo K	The epidemiology of lymphangiomyomatosis in Japan: a nationwide cross-sectional study of presenting features and prognostic factors	Respirology	12	523-30	2007
Konno S, Hizawa N, Betsuyaku T, Yasuo M, Yamamoto H, Koizumi T, Nishimura M	Adult Langerhans cell histiocytosis with independently relapsing lung and liver lesions that was successfully treated with etoposide	Intern Med	46	1231-5	2007
Tanabe T, Fujimoto K, Yasuo M, Tsushima K, Yoshida K, Ise H, Yamamya M	Modulation of mucus production by interleukin -13 receptor α 2 in the human airway epithelium	Clinical and Experimental Allergy	38	122-134	2007
Makita H, Nasuhara Y, Nagai K, Itoh Y, Hasegawa M, Betsuyaku T, Onodera Y, Hizawa N, Nishimura M	Characterization of phenotypes based on severity of emphysema in chronic obstructive pulmonary disease	Thorax	62	932-7	2007

Hizawa N, Makita H, Nasuhara Y, Betsuyaku T, Itoh Y, Nagai K, Hasegawa M, Nishimura M	β 2-Adrenergic receptor genetic polymorphisms and short-term bronchodilator responses in patients with COPD	Chest	132	1485-92	2007
Nagai K, Betsuyaku T, Suzuki M, Nasuhara Y, Kaga K, Kondo S, Nishimura M	Dual oxidase 1 and 2 expression in airway epithelium of smokers and patients with mild/moderate chronic obstructive pulmonary disease	Antioxid Redox Sign	10	(in press)	
Suzuki M, Betsuyaku T, Nagai K, Fuke S, Nasuhara Y, Kaga K, Kondo S, Hamamura I, Hata J, Takahashi H, Nishimura M	Decreased airway expression of vascular endothelial growth factor in cigarette smoke-induced emphysema in mice and COPD patients	Inhal Toxicol		(in press)	
Betsuyaku T, Hamamura I, Hata J, Takahashi H, Mitsuhashi H, Adair-Kirk TL, Senior RM, Nishimura M	Bronchiolar chemokine expression is different after single versus repeated cigarette smoke exposure	Respir Res		(in press)	
Shinozuka N, Tatsumi K, Nakamura A, Terada J, Kuriyama T	The 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
赤柴恒人	肺胞低換気症候群	工藤翔二他呼吸器専門医テキスト, 南江堂, 東京		595-598	2007
赤柴恒人	呼吸調節の異常	杉本恒明, 矢崎義雄, 内科学, 朝倉書店, 東京		745-749	2007
赤柴恒人他	睡眠時無呼吸症候群	宮崎滋, 代田浩之 メタボリックシンドロームと循環器合併症, 中外医学社, 東京		83-87	2007
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	1320-1323	2007
赤柴恒人	睡眠時無呼吸症候群(SAS)患者の予後	呼吸と循環	55	789-792	2007
赤星俊樹, 植松昭仁, 清藤晃司, 永岡賢一, 岡本直樹, 桂一仁, 赤柴恒人	肥満と呼吸器	日本胸部臨床	66	1031-1037	2007
Takahashi K, Chin K, Nakamura H, Morita S, Sumi K, Oga T, Matsumoto H, Niimi A, Fukuhara S, Yodoi J, Mishima M	Plasma thioredoxin, a novel oxidative stress marker, in patients with obstructive sleep apnea before and after nasal continuous positive airway pressure	Antioxidants & Redox Signaling	In press		
Nakayama-Ashida Y, Takegami M, Chin K, Sumi K, Nakamura T, Takahashi K, Wakamura T, Horita S, Oka Y, Minami I, Fukuhara S, Kadotani H	Sleep-disordered breathing in the usual lifestyle setting as detected with home monitoring in a Japanese male working population	Sleep	In press		
Tadashi Ohara, Toyohiro Hirai, Michiaki Mishima et al	Longitudinal Study of Airway Dimensions in Chronic Obstructive Pulmonary Disease using Computed Tomography	Respirology	In press		

Mishima M	COPDのCT画像 —phenotyping (肺気腫 病変優位型と気道病変優 位型への弁別)の意義—	Nippon Rinsho	65(4)	648-654	2007
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	104(7)	2361-2365	2007
陳 和夫	在宅呼吸管理の歴史・疫 学・予後	呼吸と循環	55	831-837	2007
陳 和夫	慢性呼吸不全における非 侵襲的陽圧人工呼吸	呼吸と循環	55	1083-1088	2007
陳 和夫	在宅人工呼吸療法の適応	呼吸器疾患最新 の治療2007-200 9.	工藤翔二, 中田紘一 郎, 貫和 敏博 編, 南江堂, 東京	161-163	2007
陳 和夫	在宅人工呼吸療法	包括的呼吸リハ ビリテーション I. 基礎編	塩谷隆信 編, 新興 医学出版 社, 東京	275-279	2007
陳 和夫	睡眠呼吸障害を持つ肥満 患者-疾患別運動処方-症 例を中心に-	呼吸器疾患の運 動療法と運動負 荷テスト	谷本晋一 編, 克誠 堂出版, 東京	243-252	2007
陳 和夫	COPD急性増悪の治療と NPPV	成人病と生活習 慣病	37	1068-1071	2007
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 lymphangiomyomatosis in Japan: a nationwide cross-sectional study of presenting features and prognostic factors	Respirology	12(4)	523-30	2007
Hirama M, Atsuta R, Mitani K, Kumasaka T, Gunji Y, Sasaki S, Iwase A, Takahashi K, Seyama K	Lymphangiomyomatosis diagnosed by immunoc ytochemical and genetic analysis of lymphangio leiomyomatosis cell clusters found in chylous pleural effusion	Intern Med	46(18)	1593-6	2007

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	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	Nov 9	[Epub ahead of print]	2007
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	23-30	2007
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	327-329	2007
吉見格, 瀬山邦明	肺機能検査-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	664-669	2007
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(下) 治療の実際と今後の展望	MMJ	3	504-505	2007
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	416-417	2007
中西宣文	肺高血圧症の治療効果判定	Annual Review 呼吸器	工藤翔二 他編, 中外医学社, 東京	151-154	2007
青柴和徹	COPDの発症メカニズム	別冊医学のあゆみ ver.5, state of arts	北村諭, 工藤翔二, 石井芳樹 編, 医歯 薬出版, 東京	18-20	2007
Aoshiba K, Nagai A	Chronic lung inflammation in aging mice	FEBS Lett	581	3512-3516	2007
青柴和徹	COPDの発症メカニズム-病因・危険因子-肺胞細胞のアポトーシスの病因論的意義	日本臨床	65	629-632	2007
Minematsu N, Nakamura H, Furuuchi M, Nakajima T, Takahashi S, Tsujimura S, Tateno H, Ishizaka A	Common functional polymorphisms in cathepsin S promoter in Japanese subjects; possible contribution to pulmonary emphysema	Respirology		in press	

辻村周子, 仲村秀俊, 佐藤勲, 中村美穂, 高 橋左枝子, 中島隆裕, 中島真人, 石坂彰敏	FG視覚センサーを用い たCOPD患者の呼吸運動 解析	呼吸	26(2Sup pl)	S33-34	2007
白畑 亨, 仲村秀俊, 石坂彰敏	呼吸器 呼吸不全	総合臨床	56(増刊)	1038-1043	2007
佐久間聖仁, 中村真 潮, 中西宣文, 宮原嘉 之, 田邊信宏, 山田典 一, 栗山喬之, 国枝武 義, 杉本恒明, 中野赳, 白土邦男	急性肺塞栓症患者におけ る深部静脈血栓症診断の 現状と問題点	静脈学	18(3)	163-167	2007
佐久間聖仁, 中村真 潮, 中西宣文, 宮原嘉 之, 田邊信宏, 山田典 一, 栗山喬之, 国枝武 義, 杉本恒明, 中野赳, 白土邦男	急性肺塞栓症の診断と治 療-第4回症例登録デー タから-	Ther Res	28(6)	1108-1109	2007
佐久間聖仁, 中村真 潮, 中西宣文, 宮原嘉 之, 田邊信宏, 山田典 一, 栗山喬之, 国枝武 義, 杉本恒明, 中野赳, 白土邦男	下大静脈フィルターによ る急性肺塞栓症治療の現 状	Ther Res	28(6)	1136-1137	2007
Makinodan K, Yos hikawa M, Fukuoka A, Tamaki S, Koya ma N, Yamauchi M, Tomoda K, Hamada K, Kimura H	Effect of serum leptin levels on hypercapnic ventilatory response in obstructive sleep apnea	Reapiration		(in press)	
Tomoda K, Yoshik awa M, Itoh T, Ta maki S, Fukuoka A, Komeda K, Kimura H	Elevated circulating plasma adiponectin in underweight patients with COPD	Chest	132	135-140	2007
米田和之, 濱田 薫, 木村 弘	肺疾患をCTで診る 肺 血管病変 肺循環とCT 急性・慢性肺血栓症 症、特発性肺動脈性肺高 血圧症	Medicina	44	346-350	2007
吉川雅則, 木村 弘	慢性閉塞性肺疾患 (CO PD) 治療と管理 非薬 物療法 包括的呼吸リハ ビリテーション-運動療 法・栄養療法を中心に-	日本臨床	65	702-711	2007

吉川雅則, 福岡篤彦, 友田恒一, 米田和之, 木村 弘	慢性閉塞性肺疾患—最近 の動向—栄養障害の病態 と治療戦略	最新医学社	62	435-441	2007
吉川雅則, 福岡篤彦, 米田和之, 村上伸介, 友田恒一, 木村 弘	呼吸リハビリテーション —運動療法と栄養療法を 検証する—摂食調節因子 とCOPDの栄養障害	呼吸器科	11	233-240	2007
吉川雅則, 友田恒一, 木村 弘	COPDの病態と栄養をめ ぐる新所見	呼吸	26	421-429	2007
吉川雅則, 友田恒一, 福岡篤彦, 木村 弘	栄養療法 慢性閉塞性肺 疾患における選択とその 実際	栄養 評価と治 療	24	272-276	2007
須崎康恵, 木村 弘	全身疾患としてのCOPD —気管支喘息との相違点 —	THE LUNG per spectives	15	314-317	2007
友田恒一, 木村 弘	COPDと栄養—COPDと グレリン・アディポネク チン	日本胸部臨床	66	664-670	2007
吉川雅則, 木村 弘	Bedside teaching : 呼吸 器疾患における栄養管理 の実際	呼吸と循環	55	997-1005	2007
福岡篤彦, 吉川雅則, 友田恒一, 山本佳史, 木村 弘	COPDにおけるQOL評 価—全身性疾患における QOL	COPDFRONTIER	6	234-238	2007
福岡篤彦, 牧之段潔, 山内基雄, 児山紀子, 玉置伸二, 吉川雅則, 木村 弘	閉塞型睡眠時無呼吸症候 群でのCPAP療法の adherenceとQOL、性格 検査に関する検討	Quality of life Journal	8	87-95	2007
吉川雅則, 福岡篤彦, 友田恒一, 山本佳史, 小林真也, 木村 弘	COPD up to date COPD における栄養障害の病態 と対策	成人病と生活習 慣病	37	982-987	2007
福岡篤彦, 吉川雅則, 友田恒一, 山本佳史, 国松幹和, 木村 弘	脇役から主役へ: 食事療 法と栄養療法のエビデ ンス 呼吸不全	EBMジャーナ ル	8	52-57	2007
山本佳史, 吉川雅則, 木村 弘	COPD (慢性閉塞性肺疾 患) の診断と治療 栄養 治療 栄養治療の実際は?	Modern Physician	27	1515-1519	2007
吉川雅則, 福岡篤彦, 木村 弘	呼吸リハビリテーション 実践マニュアル—基礎か ら臨床まで— 呼吸器疾 患の栄養管理	Monthly Book Medical Rehab ilitation	78 (増大号)	120-129	2007
福岡篤彦, 牧之段 潔, 児山紀子, 玉置伸 二, 山内基雄, 吉川雅 則, 国松幹和, 木村 弘	臨床看護に活かすQOL の視点. 睡眠時無呼吸症 候群とQOL	臨床看護	33	1772-1776	2007

友田恒一,木村 弘	どれを選ぶ?類似薬の使い分け—気管支拡張薬の病態に応じた使い分け	レジデントノート	9	847-854	2007
吉川雅則,木村 弘	慢性閉塞性肺疾患 (COPD)	最新栄養予防・治療学	武田英二 長谷部正晴編,永井書店,東京	254-257	2007
吉川雅則,福岡篤彦,友田恒一,木村 弘	経腸栄養剤の基本と応用慢性閉塞性肺疾患 (COPD)	NSTのための経腸栄養実践テクニック	佐々木雅也編,照林社,東京	56-60	2007
吉川雅則,木村 弘	高齢者の栄養管理呼吸不全と慢性閉塞性肺疾患 (COPD)	キーワードでわかる臨床栄養	大熊利忠 金谷節子編,羊土社,東京	283-287	2007
木村 弘,吉川雅則	COPDの栄養障害と対策	別冊 医学のあゆみ-呼吸器疾患	北村 諭, 工藤翔二, 石井芳樹編,医歯薬出版,東京	171-174	2007
木村 弘,宮本謙一	主要症候と身体所見 チアノーゼ	呼吸器専門医テキスト	工藤翔二, 中田紘一郎,永井厚志,大田 健編,南江堂,東京	52-54	2007
吉川雅則,木村 弘	治療輸液および栄養管理	呼吸器専門医テキスト	工藤翔二, 中田紘一郎,永井厚志,大田 健編,南江堂,東京	252-255	2007
吉川雅則,木村 弘	疾患と栄養 呼吸不全 (慢性閉塞性肺疾患)	新臨床栄養学	岡田 正 馬場忠雄 山城雄一郎,編,医学書院,東京	428-433	2007
友田恒一,木村 弘	禁煙のメリット客観的メリット	禁煙指導・支援者のための禁煙科学	吉田 修 富永祐民 中原俊隆 高橋裕子編,文光堂,東京	426-429	2007