

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 口頭発表

#### [睡眠時無呼吸症候群の研究]

1. 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、堀田佐知子、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および睡眠の質に及ぼす影響，日本睡眠学会第30回定期学術集会、2005
2. 堀田佐知子、谷口充孝、若村智子、鶴山治、大井元晴：睡眠時無呼吸症候群(SAS)患者の睡眠に関連した生活習慣の調査，日本睡眠学会第30回定期学術集会、2005
3. 大井元晴。経鼻陽圧療法の効果と限界。第46回日本呼吸器学会総会、2006
4. 若村智子、堀田佐知子、大井元晴：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，日本睡眠学会第31回定期学術集会、2006
5. 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
6. 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

### 論文発表

#### [非侵襲的換気療法の研究]

1. 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。
2. 大井元晴。在宅呼吸管理の歴史・疫学。在宅人工呼吸。日本胸部臨床,64:7-14,2005。
3. 坪井 知正, 陳 和夫, 町田 和子, 大井 元晴。肺結核後遺症における急性期NPPVの治療成績 日呼吸会誌2006;44: 160-167。

#### [睡眠時無呼吸症候群の研究]

1. 大井元晴。医療事故とスリープヘルス 臨床看護 31:1731-36,2005
2. 大井元晴。メタボリックシンドロームに合併する疾患 睡眠時無呼吸症候群。最新医学2006;61:1382-1392。

3. 大井元晴。睡眠時無呼吸・低呼吸症候群 治療選択の方法論。立花直子編。睡眠医学を学ぶために。pp225-235. 永井書店2006。

## H. 知的所有権の出願・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） 分担総合研究報告

## 慢性閉塞性肺疾患増悪と呼吸器ウイルス感染の 抑制効果の研究

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

- (1) 培養ヒト気管上皮細胞において、 $\beta$ 2刺激薬塩酸プロカテロールは培養液ライノウイルス量を減少した。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た、塩酸プロカテロールのライノウイルス感染抑制効果が示唆された。気道炎症を抑制する可能性も示唆された。他方で、コリン性作動薬メサコリンは培養液ライノウイルス量を変化しなかった。メサコリンは気道におけるライノウイルス感染に影響しないことが示唆された。
- (2) 培養ヒト気管上皮細胞において、RSウイルス感染受容体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は培養液RSウイルス量を減少した。さらに、マクロライドは培養ヒト臍帯静脈内皮細胞において、LPA (lysophosphatidic acid)によるRhoA活性化を抑制した。受容体抑制によるマクロライドのRSウイルス感染抑制効果が示唆された。喀痰調整薬L-カルボシステインは培養液RSウイルス量を減少した。さらに、気道炎症に関与する炎症性サイトカインを減少した。L-カルボシステインの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。
- (3) インフルエンザウイルスの細胞内進入・脱殻部位である酸性エンドゾームにおけるpH上昇作用を有する薬品の、インフルエンザウイルス感染抑制作用を検討した。マクロライド、プロトンポンプ阻害薬、およびアマンタジンはMDCK細胞において、培養液A香港型インフルエンザウイルス放出量を減少した。さらに、マクロライドおよび喀痰調整薬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A香港型インフルエンザウイルス放出量と炎症性サイトカイン放出量を減少した。酸性エンドゾームpH上昇作用を有する薬品のインフルエンザ感染抑制効果と気道炎症抑制効果が示唆された。
- (4) 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、有意に減少の程度が大きくなる傾向にあった。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. 慢性閉塞性肺疾患(COPD)や気管支喘息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介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-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 $\beta$ 2刺激薬や抗コリン薬は急性増悪抑制効果が報告されている。この3年間において、 $\beta$ 2刺激薬のライノウイルス感染抑制効果を検討した。また、コリン薬作動性薬のライノウイルス感染に及ぼす効果を検討した。

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活性化small GTP ase (RhoA)が細胞融合、ウイルス進入に関係すると報告されている。この3年間において以下の検討を行なった。1) 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。2) これらの薬品のRho A機能抑制効果を検討した。3) 喀痰調整薬L-カルボシステインのRSウイルス感染抑制作用を検討した。

3. インフルエンザ感染はライノウイルスと同様、特に冬季における気管支喘息やCOPDの急性増悪に関与する。インフルエンザワクチンはCOPDの急性増悪による死亡率を低下させる。また、ノイラミニダーゼ阻害薬やアマンタジンはインフルエンザ治療薬として使用されている。他方で、インフルエンザウイルスの感染初期段階として、細胞接着とエンドゾームへのウイルス取り込みがある。インフルエンザウイルスはエンドゾームの酸性化によりRNAを細胞質に放出する。しかし、エンドゾームの機能を抑制するインフルエンザ治療薬は開発されていない。私たちはこれまで、マクロライドやL-カルボシステイン、プロトンポンプ阻害薬などのヒト気管上皮細胞のエンドゾーム内pH上昇を報告したが、この3年間においてこれらの医薬品のインフルエンザウイルス感染

抑制効果を検討した。

4. 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胞破壊を防御する抗オキシダント作用を持ち、生体におけるオキシダント物質とのバランスを保つ働きをしていると考えられている。ヘムオキシゲナーゼの誘導はヘムオキシゲナーゼ遺伝子上流に位置するGT反復配列で制御され、長いGT反復配列ほど抑制作用が強いことが最近報告された。これらの知見から、私たちは気腫優位型COPD(慢性肺気腫)では喫煙中のオキシダントに対する防御能力が弱いのではないかと考え、慢性肺気腫におけるGT反復配列の遺伝子多型性を解析した。この結果、慢性肺気腫の患者において、長いGT反復配列の遺伝子多型性を報告してきた。また、末梢白血球からlymphoblastoid cell line (LCL)を作成し、オキシダントによる細胞障害性が長いGT反復配列を有するLCL細胞で生じやすいことを明らかにしてきた。HO-1の遺伝子多型性は更に、2型糖尿病における冠状動脈疾患が報告され、私たちも健康長寿から早期に脱落するリスク、日本人喫煙男性における肺腺癌のリスク等を報告してきた。一方、人種によるCOPDの遺伝子的リスクに違いがあることも報告されており、HO-1の遺伝子多型と白人における肺機能減衰は有意な関連は認められなかったとの報告がなされた。しかし、邦人における、HO-1の遺伝子多型性と肺機能減衰の関係は未だ検討されていない。このような背景より、私たちは、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。

(倫理面への配慮)

COPDの遺伝子解析および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

1. ヒト気管上皮細胞およびヒト気管上皮粘膜下腺細胞を試験管に培養し、ライノウイルス14型を感染させた。ライノウイルス感染3日前から塩酸プロカテロール(0.1  $\mu$ Mおよび1  $\mu$ M)をヒト気管上皮細胞に作用させた。ライノウイルス感染前、感染後24時間、および72時間の時点で培養液を回収し、ライノウイルス量、可溶性ICAM-1量およびサイトカイン量を測定した。

また、ライノウイルス感染3日前からメサコリン(10  $\mu$ M)をヒト気管上皮細胞およびヒト気管粘膜下腺細胞に作用させた。ライノウイルス感染前、感染後24時間、および72時間の時点で培養液を回収し、ライノウイルス量および可溶性ICAM-1量を測定した。

2. ヒト気管上皮細胞を試験管に培養し、RSウイルスを感染させた。RSウイルス感染3日前からパフィロマイシン( $10^{-8}$  M)、エリスロマイシン(10  $\mu$ M)、クラリスロマイシン(10  $\mu$ M)を上皮細胞に作用させた。RSウイルス感染前、感染後24時間、72時間および120時間の時点で培養液を回収し、RSウイルス量を測定した。また、培養液サイトカイン量に対するエリスロマイシン(10  $\mu$ M)の効果を測定した。さらに、血管内皮細胞におけるRhoA抑制効果が報告されているN-acetyl-S-geranylgeranyl-L-cysteine(AGGC) (1  $\mu$ M)の培養液RSウイルス放出量に対する効果を測定した。

ヒト臍帯静脈内皮細胞をシャーレに培養し、パフィロマイシン( $10^{-8}$  M)、エリスロマイシン(10  $\mu$ M)、クラリスロマイシン(10  $\mu$ M)を24時間内皮細胞に作用させた。さらに、LPA (lysophosphatidic acid)を内皮細胞に24時間作用させ、活性化RhoAをRhoA-GTPアッセイ法で測定した。

L-カルボシステイン(10  $\mu$ M)をヒト気管上皮細胞に作用させた。RS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、RSウイルス量を測定した。また、培養液IL-1 $\beta$ を測定した。

3. インフルエンザに感受性のあるMDCK細胞、および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 $10^4$  TCID<sub>50</sub> units/ml(TCID<sub>50</sub>; tissue culture infective dose 50)を感染させた。インフルエンザウイルス感染3日前からパフィロマイシン( $10^{-8}$  M)、エリスロマイシン(10  $\mu$ M)、クラリスロマイシン(10  $\mu$ M)、アマンタジン(10  $\mu$ M)をMDCK細胞およびヒト気

管上皮細胞に作用させた。また、プロトンポンプ阻害薬ランソプラゾール(10  $\mu$ M)、オメプラゾール(10  $\mu$ M)をMDCK細胞に、L-カルボシステイン(10  $\mu$ M)をヒト気管上皮細胞に作用させた。インフルエンザウイルス感染前、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(TCID<sub>50</sub>; tissue culture infective dose 50, unit s/ml)で求めた。また、ヒト気管上皮培養液IL-1 $\beta$ 、IL-6およびIL-8放出量を測定した。

4. HO-1遺伝子多型性と肺機能変化の関係を調べるために、101名の既喫煙者(年齢:46-85歳)をインフォームドコンセントを得た上で登録した(2001年1月から12月)。参加者は全員既喫煙者(現喫煙者は除く)の日本人男性であり、禁煙後6ヵ月以上は経過している。活動期の肺炎や喘息、悪性疾患の患者は除外した。一方、高血圧、糖尿病や高脂血症等コントロール良好の慢性疾患患者は含むこととした。登録の時点で、末梢血採血により参加者全員のHO-1遺伝子多型性を解析し、またスパイロメトリーによる肺機能検査を施行した。HO-1遺伝子多型性に関しては、染色体DNAを抽出後、GT反復配列を含む断片をPCRで増幅し、DNA sequencerにてその反復回数を解析した。GT反復の頻度は大きく3峰性の度数分布を示し、3つのClassに分類される。今回は、特に反復回数33以上のアリルをClass Lアリルとして、Lアリル保持者とLアリル非保持者に関して肺機能の変化に対するリスクを評価した。肺機能検査に関しては、初回以降毎年1回行い3年以上フォローした。この際、検査前に気管支拡張薬の吸入を行なった。肺機能の変化としては一秒量の予測値に対する%(FEV1% pred)の年当たりの変化を指標とした。特に、年当たりFEV1% predが3.0以上減衰する場合を、肺機能急速減衰者(Rapid decliner)とした。それ以外は肺機能非急速減衰者(non-Rapid decliner)とした。

## C. 研究結果

1. ライノウイルス感染後day 1およびday 3における培養液ライノウイルス量が塩酸プロカテロールで明らかに減少した。細胞培養液可溶性ICAM-1濃度が塩酸プロカテロールの処理により、ライノウイルス感染前後で減少した。一方で、塩酸プロカテロールによって時間依存性に酸性エンドゾーム数および蛍光強度は変化しなかった。

さらに、ライノウイルスで増加する培養液中のIL-1 $\beta$ 、IL-6が減少した。

ライノウイルス感染後day 3におけるヒト気管上皮細胞およびヒト気管上皮粘膜下腺細胞の培養液ライノウイルス量はメサコリン(10 $\mu$ M)刺激で変化しなかった。さらに、細胞培養液可溶性ICAM-1濃度もメサコリン(10 $\mu$ M)刺激で変化しなかった。

2. パフィロマイシンはRSウイルス感染後day 1、day 3およびday 5における培養液RSウイルス量を明らかに減少した。エリスロマイシンおよびクラリスロマイシンはRSウイルス感染後day 3およびday 5における培養液RSウイルス量を明らかに減少した。また、N-acetyl-S-geranylgeranyl-L-cysteine (AGGC)はRSウイルス感染後day 1、day 3およびday 5における培養液RSウイルス量を明らかに減少した。さらに、エリスロマイシンRSウイルス感染前の培養液IL-1 $\beta$ およびIL-6を減少させた。RSウイルス感染は培養液IL-1 $\beta$ およびIL-6を増加した。エリスロマイシンはRSウイルス感染で増加した培養液IL-1 $\beta$ およびIL-6を減少させた。

パフィロマイシン、クラリスロマイシン、エリスロマイシンはLPA(lysophosphatidic acid)刺激によるヒト臍帯静脈内皮細胞の活性化RhoA (RhoA-GTP)の量を減少させた。

同様に、ヒト気管上皮細胞をL-カルボシステイン(10 $\mu$ M)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RSウイルス感染後の培養液IL-1 $\beta$ 増加を抑制した。

3. A香港型インフルエンザウイルス10<sup>4</sup> TCID<sub>50</sub> units/mlを感染させた後、MDCK細胞および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。MDCK細胞をパフィロマイシン(10<sup>-8</sup> M)で作用させた場合、培養液放出量は減少した。さらに、MDCK細胞をエリスロマイシン(10 $\mu$ M)、クラリスロマイシン(10 $\mu$ M)、ランソプラゾール(10 $\mu$ M)、オメプラゾール(10 $\mu$ M)、アマンタジン(10 $\mu$ M)で作用させた場合、培養液放出量は減少した。インフルエンザウイルス放出量減少の程度はアマンタジンが最も減少の程度が強く、ウイルス量は1/1000であった。次がパフィロマイシンで、ウイルス量は1/100であった。エリスロマイシン、クラリスロマイシン、ランソプラゾール、オメプラゾールによる減少の程度は弱かったが、1/10に減少させた。ヒト気管上皮細胞をパフィロマイシン(10<sup>-8</sup> M)で作用させた場合も培養液放出量は減少した。さらに、ヒト気管上皮細胞をエリスロマイシン(10 $\mu$ M)、クラリスロマイ

シン(10 $\mu$ M)、L-カルボシステイン(10 $\mu$ M)、アマンタジン(10 $\mu$ M)で作用させた場合、培養液放出量は減少した。インフルエンザウイルス放出量減少の程度はアマンタジンとパフィロマイシンが強く、ウイルス量は1/10000であった。エリスロマイシン、クラリスロマイシン、L-カルボシステインによる減少の程度は弱かったが、1/10-1/100に減少させた。

インフルエンザを感染させる前において、パフィロマイシン、エリスロマイシン、クラリスロマイシンはヒト気管上皮細胞の培養液IL-6放出量を減少させた。しかし、アマンタジンは培養液IL-6放出量を変化させなかった。インフルエンザウイルス感染24時間後、培養液IL-6放出量は増加した。これに対して、パフィロマイシン、エリスロマイシン、クラリスロマイシンを処理したヒト気管上皮細胞ではウイルス感染のみの細胞に比較して、培養液IL-6放出量が減少した。アマンタジンはインフルエンザウイルス感染後も、培養液IL-6放出量を減少させなかった。

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 $\mu$ M)はヒト気管上皮細胞の培養液IL-1 $\beta$ 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-1 $\beta$ 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-1 $\beta$ およびIL-8増加は抑制された。

4. HO-1遺伝子多型性解析の結果、Lアリル保持者は28名、Lアリル非保持者は73名であった。両者間において、登録時の年齢・性別・喫煙状態・肺機能・基礎疾患に有意な違いは認められなかった。Lアリル保持者の年当たり肺機能変化(change in FEV1 % predicted per year)は、Lアリル非保持者のそれに比して、有意に減少の程度が大きくなる傾向にあった[2.74% (6.45)の減少に対し0.57% (7.57)の増加, P=0.044]。また、肺機能急速減衰者の割合も、Lアリル保持者では12名(42.9%)であり、Lアリル非保持者の13名(17.8%)に比して、有意に高頻度であった(P=0.009)。

さらに肺機能急速減衰に対するリスク群の多変量解析を行なった。年齢、喫煙状況(Pack year)、初期FEV1.0% pred、およびLアリルの保持をリスクとして、肺機能急速減衰に関するロジスティック解析を行なった。今回は全員男性であるので、性別はリスク解析には含めなかった。その結果、年齢、喫煙状況(Pack year)、初期FEV1.0% predは有意なリスクとは評価されなかった。一方、Lアリルの保持は有意な危険因子であり(P=0.008)、相

対危険度は3.9 (95%信頼区間: 1.4-10.8)であった。

## D. 考 察

1. ライノウイルスは風邪の主要原因であり、かつ、COPDや気管支喘息の急性増悪を惹起すると広く知られているが、これまで、ライノウイルスワクチンや抗ライノウイルス薬は開発されていない。私たちはこれまで、グルココルチコイドやエリスロマイシン、プロトンポンプ阻害薬、喀痰調整薬など、いくつかの薬品がライノウイルス感染抑制効果を持つことを発表してきた。またエリスロマイシンおよび喀痰調整薬の風邪予防効果を発表してきた。ライノウイルスのMajor typeは細胞接着分子ICAM-1を感染受容体として気道上皮細胞に感染する。感染後、一部のライノウイルスRNAは細胞表面から細胞内に放出されるが、他のライノウイルスは細胞内の酸性エンドゾームに取り込まれて、ここでRNAを放出する。私たちはICAM-1の発現抑制と酸性エンドゾームをアルカリにすることでライノウイルス感染抑制効果が出ると報告してきた。今回、私たちはCOPDの治療薬として広く用いられている $\beta$ 2刺激薬の急性増悪抑制効果に着目し、塩酸プロカテロールの抗ライノウイルス作用を期待して、ヒト気管上皮細胞初代培養細胞を用いたin vitro系で実験した。これらの結果から、塩酸プロカテロールが感染受容体であるICAM-1を減少することによって、ライノウイルス感染抑制効果をもたらすことが示唆された。また、炎症性サイトカインやICAM-1の減少は、ライノウイルス感染でもたらされる気道炎症を抑制する作用を塩酸プロカテロールが有している可能性が示唆された。 $\beta$ 2刺激薬による気道上皮細胞あるいは血管内皮細胞におけるICAM-1あるいは炎症性サイトカインの合成抑制効果が報告されており、今回の結果と類似している。塩酸プロカテロールを含めて $\beta$ 2刺激薬がCOPDの急性増悪を引き起こす風邪を抑制するかどうか明らかになっていない。今後の研究課題として残っている。塩酸プロカテロールのライノウイルス感染抑制効果、炎症性サイトカインやICAM-1の減少効果は $\beta$ 2刺激薬の急性増悪抑制効果に関連していることが示唆された。

また、COPD安定期管理に広く用いられている抗コリン薬に関連して、コリン作動性薬であるメサコリンをヒト気管上皮細胞および粘膜下腺細胞に処理して、ライノウイルス感染に対する影響を調べた。その結果、メサコリンはライノウイルス感染に影響を与えなかった。また、ライノウイルス感染受容体のICAM-1の培養液可溶性成

分である可溶性ICAM-1を測定したが、変化を認めなかった。従って、コリン作動性薬それ自体ではライノウイルス感染に影響を与えないことが示唆された。抗コリン薬はCOPD急性増悪予防効果が報告されているが、ライノウイルス感染とは別の機序が働いていると考えられる。

2. 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与する報告がなされてきた。RhoAはRSウイルスの細胞内進入やRSウイルスの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ウイルスヒトモノクローナル抗体(パリピスマブ、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。

今回の研究で私たちはRhoAの機能抑制が報告されているマクロライド抗生物質パフィロマイシン、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。同様にRhoAの活性化を抑制し、血管内皮透過性を調節するAGGCのRSウイルス感染抑制効果を明らかにした。また、これらの薬品がRhoAの活性化を抑制していることを、血管内皮細胞を用いて明らかにした。

私たちは、これまで、マクロライドやL-カルボシステインのCOPDにおける風邪罹患回数および増悪回数減少効果を報告してきた。これらの抑制効果はライノウイルスに加えてRSウイルス感染抑制効果およびRSウイルス感染による気道炎症抑制効果も関与している可能性がある。

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。

3. この3年間で、これまでの研究で検討してきたライノウイルスやRSウイルスのほかに、インフルエンザウイルスの感染抑制効果も検討した。インフルエンザウイルスのうち、これまで大流行してきたA香港型を用いた。

インフルエンザ感染抑制薬としては、アマンタジンやノイラミニダーゼ阻害薬が臨床ですでに用いられている。アマンタジンはA型インフルエンザウイルスのM2蛋白で構成されるイオンチャネルの働きを阻害してウイルスの細胞進入、あるいは脱殻を阻害する。また、ノイラミニダーゼ阻害薬はウイルスの細胞外放出に際して必要なノイラミニダーゼを阻害する。他方で、インフルエンザウイルスの進入から複製、放出までの過程において、インフルエンザウイルスの感染初期段階として、細胞接着とエンドゾームへのウイルス取り込みがある。インフルエンザウイルスはエンドゾームの酸性化によりRNAを細胞質に放出する。しかし、エンドゾームの機能を抑制するインフルエンザ治療薬は開発されていない。バフィロマイシンのエンドゾームの酸性化抑制を介したインフルエンザ感染抑制効果は、今回の研究でも使用したMDCK細胞で明らかにされていた。しかし、ヒト気道上皮細胞における検討はなされていなかった。私たちはバフィロマイシンのエンドゾームの酸性化抑制を介したライノウイルス感染抑制効果をすでに報告した。本研究では、それに加えて、MDCK細胞、ヒト気管上皮細胞いずれにおいてもバフィロマイシンのインフルエンザ感染抑制効果が認められた。さらに、これまで私たちがエンドゾーム内pH上昇を報告してきたエリスロマイシンやクラリスロマイシン、L-カルボシステイン、プロトンポンプ阻害薬などの医薬品においても、インフルエンザ感染抑制効果が認められた。これらの医薬品のインフルエンザウイルス放出抑制効果はバフィロマイシンやアマンタジンに比べて弱いものであった。しかし、インフルエンザ感染抑制に加えて、炎症性サイトカインであるIL-1 $\beta$ やIL-6の放出を抑制した。したがって、インフルエンザ感染抑制効果に加えて、気道炎症抑制効果も期待できると考える。エリスロマイシンやクラリスロマイシン、L-カルボシステイン、プロトンポンプ阻害薬などが感染受容体発現など、インフルエンザウイルス感染の他の経路で抑制効果を有するかどうか、今後の検討課題である。

4. 従来、COPDの発症原因としてプロテアーゼ・抗プロテアーゼの不均衡が提唱され、発現遺伝子として $\alpha$ 1-アンチトリプシン欠損症が明らかにされてきた。最近、これに加えて、オキシダント・抗オキシダントの不均衡がしてきされている。これまで我々は、抗オキシダント作用を有する酵素であるHO-1の発現が慢性肺気腫で低下しているという仮説をたて、HO-1遺伝子G T反復配列多型性と慢性肺気腫との関連について検討してきた。

結果、日本人喫煙男性の慢性肺気腫患者においてG T反復回数33以上の長いアリル(Class Lアリル)を持つ人の割合が有意に高く、その相対危険度は2.4倍であった。また、遺伝子導入実験によって、Lアリルが他のより短いアリルに比して、HO-1の転写活性が低いことが示された。これにより、日本人喫煙男性において、HO-1遺伝子のLアリルはHO-1の遺伝子発現を抑制し、慢性肺気腫発症の危険因子であると結論された。一方、近年白人種における、抗オキシダント遺伝子と肺機能変化(肺機能が急速に減衰するか否か)に関する研究において、HO-1の遺伝子多型性と白人における肺機能減衰は有意な関連は認められなかったとの報告がなされた。今回私たちが、日本人男性のHO-1の遺伝子多型性と肺機能減衰との関係を検討した結果、Lアリルの保持は肺機能急速減衰に対して約4倍のリスクを持つことが示された。この結果の差異は、おそらくは人種の違いによることが考えられる。例えば、これまでの報告でIL-1 $\beta$  -31T/C: +3954C/TのハプロタイプとCOPDの発症リスクを解析し、このIL-1 $\beta$ ハプロタイプは、エジプト人においてはCOPDの発症リスクとして関与するが、日本人の場合は無関係であり、人種による遺伝的リスクファクターの関与の違いがあることが明らかにされている。HO-1自体に関しても、白人と黒人におけるLアリルの頻度は7%と35%であり、一方、日本人、台湾人等アジア人では10-12%の出現頻度である。人種間でHO-1Class Lアリルの出現頻度が大きく異なるのは、その重要性やリスクが異なっている可能性も考えられる。その中で、日本人男性においては、HO-1遺伝子多型性(Class Lアリル)は喫煙男性肺腺癌のリスク、健康長寿から早期に脱落するリスク等が報告されており、重要であると考えられる。

## F. 健康危険情報研究発表

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 150: 702-710, 2007.

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* 178: 489-495, 2007.
- 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* 293: L1427-1436, 2007.
- Yasuda H, Yamaya M, Sasaki T, Inoue D, Nakayama K, Tomita N, Yoshida M, Sasaki H. Carbocysteine reduces frequency of common colds and exacerbations in COPD patients. *J Am Geriatr Soc* 54: 378-380, 2006.
- Yamaya M, Suzuki T, Ishizawa K, Sasaki T, Yasuda H, Inoue D, Kubo H, Nakayama K, Nishimura N, Sekizawa K. COPD and macrolide JMAJ 49: 158-166, 2006.
- Inoue D, Yamaya M, Sasaki T, Hosoda M, Kubo H, Numazaki M, Tomioka Y, Yasuda H, Sekizawa K, Nishimura H, Sasaki H. Mechanisms of mucin production by rhinovirus infection in cultured human tracheal surface epithelium and submucosal glands. *Respir Physiol Neurobiol* 154: 484-499, 2006.
- Yasuda H, Yamaya M, Sasaki T, Inoue D, Nakayama K, Yamada M, Suzuki T, Sasaki H. Carbocysteine inhibits rhinovirus infection in human tracheal epithelial cells. *Eur Respir J* 28: 51-58, 2006.
- Nakayama K, Kikuchi A, Yasuda H, Ebihara S, Sasaki T, Ebihara T, Yamaya M. Heme oxygenase-1 gene promoter polymorphism and the decline in lung function in Japanese male subjects. *Thorax* 61: 921, 2006.
- Ishizawa K, Suzuki T, Yamaya M, Jia YX, Kobayashi S, Ida S, Kubo H, Sekizawa K, Sasaki H. Erythromycin increases bactericidal activity of surface liquid in human airway epithelial cells. *Am J Physiol* 289: L565-L573, 2005.
- Sasaki T, Yamaya M, Yasuda H, Inoue D, Yamada M, Nishimura H, Sasaki H. A proton pump inhibitor lansoprazole inhibits rhinovirus infection in cultured human tracheal epithelial cells. *Eur J Pharm* 509: 201-210, 2005.
- Yasuda H, Yamaya M, Sasaki H, Inoue D, Ebihara S, Takahashi H, Nemoto M, Asada M, Sasaki H. Increased arterial carboxyhemoglobin concentrations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 171: 1246-1251, 2005.
- Asada M, Yamaya M, Ebihara S, Yasuda H, Tomita N, Kubo H, Sasaki H. Interleukin-1 $\beta$  gene polymorphisms associated with COPD. *Chest* 128: 1072-1073, 2005.
- Yasuda H, Suzuki T, Zayasu K, Ishizuka S, Kubo H, Sasaki T, Nishimura H, Sekizawa K, Yamaya M. Inflammatory and bronchospastic factors in asthma exacerbations caused by upper respiratory tract infections. *Tohoku J Exp Med* 207: 109-118, 2005.
- Kubo H, Nakayama K, Yanai M, Suzuki T, Yamaya M, Watanabe M, Sasaki H. Anticoagulant therapy for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 128: 1475-1482, 2005.
- Takahashi H, Ebihara S, Okazaki T, Asada M, Sasaki H, Yamaya M. Differential inhibition of vascular endothelial growth factor-induced tumor angiogenesis and heparanase among unfractionated heparin, dalteparin and danaparoid. *Brit J Pharmacol* 146: 333-343, 2005.
- Ebihara S, Okazaki T, Ebihara T, Ohru T, Yamaya M, Asada M, Yasuda H, Yamazaki M, Seki M, Toida I. Molecular differentiation of Mycobacterium Tuberculosis complex on the basis of genetic deletions. *Res Adv in Microbiology* 35-45, 2005.
- Yamaya M, Shibahara S. Heme oxygenase in human diseases. *Heme Oxygenase in Biology and Medicine*, edited by Otterbein LE, and Zuckerbraun B. Nova Science Publishers, Inc, New York 1-40, 2005.

## 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） 分担総合研究報告

- 1) COPD患者に対する呼吸リハビリテーションの長期効果— 健康関連QOL改善の維持に関わる因子の検討 —
- 2) COPDの急性増悪における急性期NPPV施行症例の短期および長期成績に関する研究
- 3) 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

1) 呼吸リハビリテーションプログラムを終了したCOPD患者のうち、1年後まで継続評価可能であった53名を対象にその長期効果を検討し、さらに健康関連QOL (SGRQ)の長期維持に関わる因子を検討した。プログラム後1年において、開始前と比較して有意な改善が維持されていた項目は呼吸筋力と6分間歩行距離のみであった。SGRQのTotalスコアがMinimal clinically important difference (MCID) 以上の改善を維持していた症例を改善維持群 (n=18, 34.0%)、その他を非維持群 (n=35, 66.0%) として比較すると、改善維持群において有意にベースラインのFVC、IC、TVが低値でPaCO<sub>2</sub>が高値、そして健康関連QOLの障害が強いという結果であった。さらに、改善維持群で維持プログラムへの参加の頻度が高かった。多項目解析では、ベースラインのPaCO<sub>2</sub>のみが、健康関連QOL改善の長期維持に関して唯一の予測因子であった。結論として、ベースラインのPaCO<sub>2</sub>が高値であることが、健康関連QOL改善の長期維持に関わる因子であり、さらに維持プログラムへの参加の頻度も予測因子であった。

2) COPD急性増悪に対し急性期NPPVを初回導入した症例における患者背景と急性期NPPV効果、その後の長期効果を検討した。症例は62例で、NPPV成功は58例(93%)と良好な成績であった。生存60例のうち退院後1年以上の経過観察が可能な55例の長期成績は、再入院までの中間期間7.4ヶ月、再度急性期NPPV導入までの中間期間21.7ヶ月、中間生存期間は79.5ヶ月と良好であった。COPD急性増悪における急性期NPPV療法は、挿管回避および救命に有効である。急性期および慢性期NPPV療法の充実がCOPDの長期予後を改善する可能性がある。

3) 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、平均観察期間は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)・%FEV<sub>1</sub><30% (同2.388、4.641)・FEV<sub>1</sub>%<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<40cmH<sub>2</sub>O (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<40cmH<sub>2</sub>O (同2.923)・%FEV<sub>1</sub><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%FEV<sub>1</sub>が有意な予後因子であった。

## A. 研究目的

1) COPD患者に対する呼吸リハビリテーションの有効性はすでに確立されたものであり、非薬物療法としては在宅酸素療法とならぶ代表的なinterventionであるといえる。GOLDのガイドラインにおいてもすでにエビデンスAのランクとされている。

しかし、効果の長期維持に関しては様々な報告がなされている。時間の経過とともに呼吸リハビリテーションで得られた効果は消失すると報告されてきた一方、効果は数年にわたって持続するという報告が近年欧米を中心になされてきている。しかしわが国においてはこういった報告はまだ少なく、本研究では、COPD患者に対する呼吸リハビリテーションの長期効果を検討し、さらに健康関連QOLの長期維持に関わる因子を検討した。

2) COPDの急性増悪における急性期非侵襲的様圧人工換気療法 (non-invasive positive pressure ventilation: 以下NPPV) の有効性は、多くの臨床研究により証明され、Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)では、挿管の回避、挿管人工呼吸管理に伴う肺炎を中心とする院内感染の減少、死亡率の減少に有効な推奨療法と結論付けられている。しかしながら、本邦においてはCOPDの急性増悪における多数例での検討はなされておらず、長期成績については国際的にもその検討は限られている。

今研究ではCOPDの急性増悪における急性期NPPVの有効性と、その後の長期成績について検討する。

3) 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 minuets 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

1)

### 対象患者

当院にて1997年4月より2003年3月の間に、呼吸リハビリテーションプログラムを開始し終了したCOPD患者のうち、1年後まで継続、評価可能であった53名を対象とした。在宅酸素療法を施行している患者は除外した。この期間に実際は58名の患者が呼吸リハビリテーションを受けたが、5名は一年間のフォローができなかったため(2名は急性増悪、3名は悪性疾患の発症)、53名での評価となった。

### 評価

呼吸リハビリテーションプログラムの前後で、肺機能検査、動脈血液ガス分析、呼吸筋力、運動耐容能、呼吸困難感、健康関連QOLを評価した。運動耐容能は6分間歩行距離を測定し、呼吸困難感はbaseline dyspnea index (BDI)を用いて評価した。健康関連QOLはSt. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)を用いて評価した。

### 呼吸リハビリテーションプログラム

呼吸リハビリテーションプログラムの内容は、運動療法を中心とし、上下肢筋力訓練、呼吸筋訓練を行い、呼吸筋ストレッチ、胸郭可動域訓練、呼吸指導なども組み合わせて施行した。運動療法は初期に評価した最大運動量の80%の運動強度を目標とし、自転車エルゴメーターまたはトレッドミルを用いた。運動時間はwarming upとcooling downを含め12分とした。上下肢筋力訓練は重錘バンドを用い、上肢は挙上運動、下肢は膝伸展運動を20分程度行った。呼吸筋トレーニングとしては、Threshold等を用い最大吸気筋力(Pimax)の30%から開始し、15分間施行した。呼吸筋トレーニングは1日2回自宅でも行うよう指導した。以上の内容のプログラムを10週間、週2回の頻度で行った。

### 統計

各数値は平均±標準偏差で示した。Baseline、および呼吸リハビリテーション後、1年後の各生理学的測定値の比較は、repeated measure ANOVAを用いた。1年後においてもSGRQのTotalスコアがベースラインと比較してminimal clinically important difference (MCID)である4ポイント以上の改善を維持していた症例を改善維持群、4ポイント未満の群を改善非維持群として改善維持群と改善非維持群の比較はunpaired t-testを用いた。SGRQ total scoreの長期維持の予測因子の検討では多項

目ロジスティック解析を用いた。

2)

#### 対象患者

1996年4月1日より2005年3月31日の9年間に、COPD急性増悪により、公立陶生病院呼吸器内科病棟および病棟併設RCUにて急性期NPPVを初回導入した症例を対象とした。

#### 評価

患者背景の検討に加え、急性期NPPV導入時の、血液ガスや呼吸数、呼吸困難度 (Borg scale) の推移、挿管回避率、生存率を検討した。また、生存例においては、退院後の長期経過を検討した。急性期NPPVの導入基準は、GOLDの基準に準じ、1)呼吸補助筋の使用と奇異性呼吸を伴う呼吸困難、2)pH<7.35かつPaCO<sub>2</sub>>45mmHgを満たす呼吸性アシドーシス、3)呼吸回数>25回/分で、通常を上回る中等度から高度な呼吸困難、の2項目以上を満たす場合とした。NPPVには、専用機種を用い可能な限りモニター機能が充実しFIO<sub>2</sub>設定が可能なBiPAP Visionを使用した。

#### 統計

群間の有意差検定はMann-Whitney U検定を、生存曲線はKaplan-Meier法を、その群間比較にはLog-rank testを用いた。

3)

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 (PImax) ・呼気筋力 (PEmax) 、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

1) 対象患者は53名で、肺機能に関してはプログラム終了後FVC、RV/TLCで有意な改善が認められたが、その他の項目では有意な改善は認められなかった。肺機能以外の項目ではPImax、PEmax、BDI、6MWDにおいて有意な改善が認められた。SGRQに関してはSymptoms、Impactsの項目およびTotalにおいて有意な改善が認められた。

プログラム後1年での評価では、プログラム開始前と比較して有意な改善が維持されていた項目はPImax、PEmax、6MWDのみであった。10週間のプログラム後に有意な改善が認められたFVC、RV/TLC、BDI、SGRQの各スコアに関しては長期の改善は維持されておらず、前値と有意な差は認められなかった。FEV<sub>1</sub>、FEV<sub>1</sub>/FVC、PaO<sub>2</sub>はプログラム前と比較して有意に悪化していた。

1年後においてもSGRQのTotalスコアがMCIDである4ポイント以上の改善を維持していた症例を改善維持群、4ポイント未満の群を改善非維持群として分類すると、維持群18例 (34.0%)、非維持群35例 (66.0%)であった。この2群について最初のプログラム開始前の背景を比較すると、改善維持群において有意にFVC、IC、TVが低値、PaCO<sub>2</sub>が高値、そしてSGRQのImpactsとTotalスコアが高い (悪い) という結果であった。多項目解析を施行すると、PaCO<sub>2</sub>のみが長期のQOL改善維持を予測する因子であった。初期のプログラム (10週間) でのSGRQ total scoreの改善は、長期改善維持群で有意に大きかった。これとは対照的に、10週から1年にかけての悪化は、長期改善非維持群で有意に大きかった。改善維持群および非維持群における維持プログラムへの参加の頻度の比較では、改善維持群において有意に維持プログラムへの参加回数が多かった。初期プログラム終了後の急性増悪回数の比較では、両群に有意な差は認められなかった。

2)

#### 初回急性期NPPV導入成績

症例は62例で、患者背景は、年齢74.5±8.0歳、男性45例、女性17例、body mass index (BMI) 19.5±4.3 kg/m<sup>2</sup>、気管支拡張剤吸入後%FEV<sub>1</sub> 36.6±14.7%、MMRC score 3.8±0.8、在宅酸素療法は19例 (30.6%) に施行されていた。急性増悪入院時の病態では、脈拍99.9±17.1回/分、呼吸数28.4±7.6回/分、収縮期血圧148±24

mmHg、pH  $7.29 \pm 0.07$ 、PaO<sub>2</sub>  $82.6 \pm 66.2$  mmHg、PaCO<sub>2</sub>  $71.5 \pm 15.9$  mmHgで、意識障害は10例に認められた。NPPV導入前と2時間後の比較検討では、IPAP  $12.5 \pm 3.0(8-20)$ cmH<sub>2</sub>O、EPAP  $4.6 \pm 0.9(3-8)$  cmH<sub>2</sub>OのNPPVの設定で、pHは $7.295 \pm 0.068$ から $7.329 \pm 0.062$  ( $P < 0.0001$ )へ、PaCO<sub>2</sub>は $71.5 \pm 15.9$  mmHgから $66.0 \pm 14.9$  mmHg ( $P < 0.0001$ )へ、呼吸数 $28.4 \pm 7.8$ 回/分から $22.6 \pm 4.8$ 回/分 ( $P < 0.01$ )へと有意に改善した。NPPV成功は58例(93%)で、NPPV装着期間は $5.4 \pm 3.4$ 日であった。NPPV失敗は4例で、平均年齢 $76.5 \pm 10.8$ 才、男性3例/女性1例、BMI  $17.6 \pm 4.2$  kg/m<sup>2</sup>、気管支拡張剤後%FEV<sub>1</sub>  $29.3 \pm 10.8\%$ 、MMRC score  $4.0 \pm 0.8$ 、在宅酸素療法1例で、急性増悪時のpHは $7.33 \pm 0.08$ 、PaCO<sub>2</sub>は $65.3 \pm 18.2$  mmHg、呼吸数 $30.5 \pm 3.0$ 回/分と、背景および増悪時データで成功例との間に有意差を認めなかった。失敗4例のNPPV装着期間は $18.0 \pm 18.2$ 日、2例が挿管に移行し生存、2例が挿管拒否にて、挿管に移行せず死亡した。

#### 長期成績

生存60例のうち退院後1年以上の経過観察は55例で可能であった(Figure 2)。退院時の患者背景は、年齢 $74.2 \pm 7.8$ 才、男性41例、女性14例、BMI  $19.8 \pm 4.2$  ( $14.5-33.3$ ) kg/m<sup>2</sup>、在宅酸素療法20例、pH  $7.40 \pm 0.04$  ( $7.32-7.49$ )、PaCO<sub>2</sub>  $48.7 \pm 8.1$  ( $33.5-71.8$ ) mmHg、PaO<sub>2</sub>  $74.1 \pm 12.5$  ( $52.4-105.6$ ) mmHg、%FEV<sub>1</sub>  $35.9 \pm 14.8$  ( $15.6-72.0$ )%、MMRC score  $1.8 \pm 0.8$  ( $0-3$ )。再入院までの中間期間7.4ヶ月、再度急性期NPPV導入までの中間期間21.7ヶ月、中間生存期間(MST)は79.5ヶ月であった。在宅NPPVの導入は16例で、初回急性増悪後平均25ヶ月で導入されており、導入群のMSTは73.4ヶ月で非導入群と生存期間に有意差を認めなかった。在宅NPPV導入からの中間生存期間 $57.0 \pm 22.0$ ヶ月であった。

3) 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  $< 350$ m (同2.903、4.441)・IC/TLC  $< 25\%$ (同2.308、3.618)・%FEV<sub>1</sub>  $< 30\%$  (同2.388、4.641)・FEV<sub>1</sub>%  $< 29\%$  (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、%DL<sub>co</sub>/VA  $< 45\%$ (ハザード比2.456)で全死亡のみ、Plmax  $< 40$  cmH<sub>2</sub>O (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  $< 350$ m (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、Plmax  $< 40$ cmH<sub>2</sub>O (同2.923)・%FEV<sub>1</sub>  $< 30\%$  (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)、Plmax (40cmH<sub>2</sub>O以上と40cmH<sub>2</sub>O未満)、%FEV<sub>1</sub> (30%以上と40%未満)にわけた予後を示す(図1-4)。BMI、6MWD、%FEV<sub>1</sub>は全死亡・呼吸不全死共に、Plmax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. 考察

1) COPD患者に対する呼吸リハビリテーションの有効性はすでに確立されたものであり、その一般的な短期効果は、呼吸困難感、運動耐容能、健康関連QOLの改善である。本研究においても初期プログラム終了後これらの指標はすべて有意に改善を示しており、その有効性が伺える結果であった。一般的に呼吸リハビリテーションを施行しても肺機能の改善は得られないと理解されているが、本研究ではFVC、RV/TLCといった肺機能に関しても有意な改善を示していた。わが国におけるプログラムに特有の胸郭稼動域訓練や、その他呼吸筋力トレーニングといったプログラムが、過膨張を改善させ肺機能の改善をもたらした可能性が考えられる。

プログラム終了後1年の検討では、初期プログラムにおいて改善が得られた肺機能や呼吸困難感、健康関連QOLの改善はすべて消失しほぼ前値に復していた。6分間歩行距離に関しては1年後においてもプログラム開始前と比較して有意な改善を保ってはいたがその改善は縮小傾向であった。呼吸リハビリテーションで得られた効果を長期間にわたって維持することは困難であると推察させる結果であるが、SGRQのTotalスコアのMCID 4ポイントを基準にすると1年後においても健康関連QOLの改善が保たれていた症例が35.8%存在し、約1/3の例では長期にわたってQOLの改善が維持されていたといえる。その改善維持群において有意にFVC、IC、TVが低値、PaCO<sub>2</sub>が高値、そしてSGRQのImpactsとTotalスコアが高い(悪い)という結果であった。リハビリテー

ションの効果がより長期まで維持されやすいのは、より小さい呼吸をしておりそのためにPaCO<sub>2</sub>が貯留傾向にある患者、そしてより健康関連QOLが障害されている患者であるといえる。

ICに関しては近年運動耐容能のより有効な指標と考えられてきている。ICが低値の患者でより長期の健康関連QOLの改善維持が可能であったことから、運動耐容能がもともと低い患者でQOLがより改善し維持される可能性が伺えるが、6分間歩行距離で評価した運動耐容能においては両群で有意な差は見出せなかった。しかしQOL長期改善維持群で6分間歩行距離が短い傾向にあることは確かで、ICがより鋭敏であるということが言えるのかもしれない。6分間歩行距離はsubmaximalの運動能の評価法であり、最大酸素摂取量などにより最大に近い運動耐容能を評価すれば違った結果が得られた可能性はあると考えられる。

多項目解析でPaCO<sub>2</sub>がQOL長期改善維持の唯一の予測因子であったことは興味深い。長期改善維持群で初期のPaCO<sub>2</sub>値が高値であるが、高炭酸ガス血症といえるほどの高値ではない。言い換えれば、PaCO<sub>2</sub>値が低い群で、QOL改善が長期維持されないとと言える。PaCO<sub>2</sub>値が高いことは、FVC、TV、ICが小さく低換気の結果である可能性が考えられ、この低換気が筋疲労の発現を遅らせたため呼吸リハビリテーションへの反応が良好であった可能性も示唆される。さらにFVC、TV、ICの改善（統計学的に有意ではないが）が、HRQoLの長期改善維持に関与したのかもしれない。しかし、本研究の対象患者は中等度の重症度のCOPDであり、PaCO<sub>2</sub>が45 mmHg以上といった重症患者にそのまま適応することはできない。重症COPD患者に関しては、今後の研究が必要である。

COPD患者に対する呼吸リハビリテーションの効果の維持に関して、維持プログラムを行わなくても1-2年はその効果が維持されるという報告が近年あいついでなされている。しかし、これらの報告の多くはリハビリテーションを行わないコントロールと比較しての効果維持であるため、本研究において前値と比較しての長期効果が維持されていなくても、一概に呼吸リハビリテーションの長期効果がないと結論づけることはできない。また維持プログラムについても、まだ一般的には行うことがすすめられていることが多いようであるが、本研究でも長期改善維持群でより維持プログラムへの参加頻度が高かった。維持プログラムへの参加がHRQoLの悪化を防いだ可能性が考えられる。

健康関連QOLに関しても、本研究では35.8%の患者が1年後もMCIDを超える改善を示したが、対象を思いればさらに多くの患者が呼吸リハビリテーションの恩恵を長期にわたって受けていると考えられる。COPDに関しては急性増悪の頻度が健康関連QOLに影響を与えることが分かっているが、本研究においては長期改善維持群と非改善維持群の間で初期プログラム以後の急性増悪の頻度に有意な差は認められなかった。初期プログラム以降、急性増悪をきたした症例が比較的少なかったことが関連している可能性は否定できず、さらに長期間観察し得れば、急性増悪の頻度が健康関連QOLの長期改善に影響してくる可能性は十分に考えられる。

肺機能で分類したすべての重症度のCOPD患者において、呼吸リハビリテーションの有効性は確立されていると考えられる。しかし、健康関連QOLに関してその長期効果を考えると、本研究の結果より、FVC、IC、TVがより低値、PaCO<sub>2</sub>がより高値、そして健康関連QOLがより障害されている患者では長期効果が期待でき、このなかでもPaCO<sub>2</sub>が最も重要であるといえる。我々が知る限り、本研究が呼吸リハビリテーションの長期効果の予測因子を明らかにした最初の報告である。本研究では、アウトカムとして最も総合的な指標と考えられるHRQoLを採用したが、運動耐容能、呼吸困難感、入院回数など他のアウトカムに関する解析も今後必要であろう。

2) 今回のわれわれの検討では、急性期NPPVの挿管回避率は94%と欧米の成績と遜色ない良好な成績といえよう。

今回のわれわれの検討では、失敗例が4例のみと少ないため統計学的NPPVの成功の予測因子の検討はな差を認められなかった。

急性期NPPV施行例のその後の長期経過のわれわれの検討では、再入院までの中間期間は7.4ヶ月、再度急性期NPPVまでの中間期間は21.7ヶ月、MSTは79.5ヶ月と、従来の報告と比べ極めて良好な成績であった。また、経過中在宅NPPVは平均25ヶ月で16例(29%)に導入されており、在宅NPPV例の初回NPPV導入急性増悪退院後からのMSTは73.4ヶ月と、在宅NPPV非導入例と生存期間で有意差を認めず、在宅NPPV導入後のMSTも57.0ヶ月と、良好であった。われわれの施設では、急性増悪入院時にも積極的にリハビリテーションを導入し、外来においてもリハ。ビリテーションを行うよう努めている。在宅NPPVについては、急性期NPPV離脱困難例、頻回の急性増悪入院、高炭酸ガス血症による自覚症状を認め

る症例に対してのみ導入されている。今回の良好な長期成績は、急性期NPPVの高い挿管回避率に加え、安定期に、リハビリテーションや、在宅NPPVの導入、繰り返し充実した急性期医療を受けられる保険制度の影響等が考えられる。

3) 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%、%FEV<sub>1</sub><30%、FEV<sub>1</sub>%<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、P<sub>lmax</sub><40cmH<sub>2</sub>O、%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、P<sub>lmax</sub><40cmH<sub>2</sub>Oと%FEV<sub>1</sub><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つたため、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P<sub>lmax</sub>と%FEV<sub>1</sub>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

1) ベースラインのPaCO<sub>2</sub>が高値であることが、呼吸リハビリテーション後の健康関連QOL改善の長期維持に関わる因子であり、さらに維持プログラムへの参加の頻度も予測因子であった。

2) COPD急性増悪における急性期NPPV療法は、挿管回避および救命に有効である。急性期および慢性期NPPV療法の充実がCOPDの長期予後を改善する可能性がある。

3) 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P<sub>lmax</sub><40cmH<sub>2</sub>Oと%FEV<sub>1</sub><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

著書

1. 谷口博之監修、近藤康博編著：ナースが取り組むCOPDチームケアガイド メディカ出版 大阪 2006
2. 西山理, 谷口博之：肺炎・インフルエンザワクチンの接種. 福地義之助 編 高齢者診療のツボ COPD 克誠堂出版 東京 2006 130-133
3. 西山理, 谷口博之：QOLの改善 福地義之助 編 高齢者診療のツボ COPD 克誠堂出版 東京 2006 135-137
4. 近藤康博、谷口博之：呼吸不全 Medical Practice 編集委員会 編 内科外来診療実践ガイド—個別診療を重視したこれからの診療のすべて 縮刷版 文光堂 東京 2006 63-67
5. 谷口博之：ARDS. 永井厚志編 呼吸ケア 実践ハンドブック 南江堂 東京 2005 82-88
6. 大井元晴、赤柴恒人、石川悠加、石原英樹、落合亮一、小山田吉孝、金子泰之、木村謙太郎、近藤康博、神野進、鈴川正之、高崎雄司、竹田晋浩、谷口博之、陳和夫、坪井知正、成井浩司、長谷川伸之、町田和子 (日本呼吸器学会NPPVガイドライン作成委員会)：日本呼吸器学会NPPVガイドライン作成委員会 編 NPPV(非侵襲的陽圧換気療法)ガイドライン 南江堂 東京 2006

7. 宮本顕二、一和多俊男、桂秀樹、神津玲、塩谷隆信、谷口博之、松尾ミヨ子（日本呼吸管理学会酸素療法ガイドライン作成委員会）：日本呼吸器学会肺生理専門委員会、日本呼吸管理学会酸素療法ガイドライン作成委員会 編 酸素療法ガイドライン メディカルレビュー社 東京 2006
  8. 渡邊文子、小川智也、有蘭信一、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 新興医学出版社 東京 2007 92-96
1. 論文発表
1. Nishiyama O, Taniguchi H, Kondoh Y, Kimura T, Ogawa T, Watanabe F, Arizono S.: Factors in Maintaining Long-term Improvements in Health-related Quality of Life after Pulmonary Rehabilitation for COPD. Qual Life Res. 2005 ; 14: 2315-2321.
  2. 有蘭信一、小川智也、渡邊文子、寶門玲美、近藤康博、木村智樹、西山理、千住秀明、谷口博之。運動誘発性低酸素血症を認めない慢性閉塞性肺疾患患者の運動耐容能に対する酸素投与の影響。理学療法学 32: 110-114, 2005
  3. 小野薫、谷口博之、近藤康博、西山理、木村智樹。終末期呼吸不全の管理 慢性呼吸不全のNPPV療法 訪問看護の現状と課題。日本呼吸管理学会誌 14: 442-447, 2005
  4. 谷口博之。【COPD】 COPDの急性増悪とは。化学療法の領域 21巻増刊: 171-176, 2005.05
  5. 加藤景介、谷口博之、近藤康博、木村智樹、西山理。【NPPV(非侵襲的陽圧換気法) 最近の動向と今後の展開】 慢性呼吸不全とNPPV. ICUとCCU 29: 179-188 2005
  6. 木村智樹、谷口博之。在宅酸素・NPPV療法導入への取り組み。COPD FRONTIER 4: 267-270, 2005
  7. 近藤康博、野間聖、谷口博之：在宅TIPPVの現状・適応基準・効果。日本胸部臨床64: S104-S111, 2005.
  8. 近藤康博、長谷川隆一、谷口博之：喘息患者の急性増悪時の人工呼吸と集中ケア。救急・集中治療17: 1266-1272, 2005.
  9. 野間聖、西山理、岩木舞、阪本考司、麻生裕紀、進藤有一郎、加藤景介、木村智樹、近藤康博、谷口博之：禁煙にて軽快を示した肋骨原発Langerhans cell histiocytosisの1例。日本呼吸器学会雑誌 44: 43-47, 2006.
  10. 加藤勝洋、長谷川隆一、勝田知也、谷口博之、近藤康博、木村智樹、西山理、加藤景介、野間聖、岩木舞、阪本考司、麻生裕紀、横山俊樹：High frequency oscillatory ventilation (HFOV) が有効であったARDSの1例。日本呼吸器学会雑誌 44: 732-737, 2006.
  11. 有蘭真一、小川智也、渡邊文子、寶門玲美、近藤康博、木村智樹、西山理、加藤景介、谷口博之：慢性閉塞性肺疾患患者の運動耐容能に対する高強度の運動療法の長期効果。理学療法学33: 69-75, 2006
  12. 近藤康博、谷口博之：急性呼吸不全に対するNPPV療法の成功要因。呼吸器科9: 387-391, 2006.
  13. 長谷川隆一、谷口博之：人工呼吸療法の適応。呼吸器科9: 432-440, 2006.
  14. 長谷川隆一、近藤康博、谷口博之：COPDの人工呼吸療法。Clinical Engineering17: 378-382, 2006.
  15. 近藤康博、谷口博之：COPDとは。呼吸器&循環器ケア6: 22-30, 2006.
  16. 木村智樹、近藤康博、谷口博之：患者管理の要点。呼吸器&循環器ケア6: 31-35, 2006.
  17. 渡邊文子、小川智也、有蘭信一、近藤康博、谷口博之：ベッドサイドで行う呼吸理学療法。呼吸器&循環器ケア6: 41-49, 2006.
  18. 長谷川隆一、近藤博之、谷口博之：NPPV導入時のポイント。呼吸器ケア4: 1162- 1173, 2006.
  19. 近藤康博、谷口博之：慢性呼吸不全の急性増悪。成人病と生活習慣病36: 1027-1030, 2006.
  20. 近藤康博、岩木舞、加藤景介、西山理、木村智樹、谷口博之：HOT適応基準。日本呼吸管理学会誌15: 514-519, 2006.
  21. 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.
  22. 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
  23. 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.
  24. 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.

25. 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.
  26. 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ージメント 人工呼吸器(3)非侵襲的人工呼吸法におけるリスクマネージメント(挿管人工呼吸との使い分け). 呼吸 26; 664-670, 2007
  27. 近藤康博, 谷口博之, 長谷川隆一: 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.
  28. 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.
  29. 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. Nishiyama O, Taniguchi H, Kondoh Y, Kimura T, Katoh K: Relationship between Dyspnea and Desaturation during Functional Exercise in IPF - In Comparison with COPD. American Thoracic Society 2005 International Conference, 2005.
  2. Taniguchi H, Kondo Y, Kimura T, Nishiyama O, Kato K, Hasegawa R, Kawase M: 「Acute Care of Exacerbation of COPD: New Approach」 Management of Acute of Exacerbation of Chronic Obstructive Disease. The 13th Congress of Asia Pacific Association for Respiratory Care, 2005.
  3. Taniguchi H, Kondo Y, Kimura T, Nishiyama O, Kato K, Hasegawa R, Kawase M: 「NPPV: Acute and Chronic Respiratory Failure」 The Efficacy of Noninvasive Positive Pressure Ventilation (NPPV) in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) and Acute Lung Injury (ALI). The 13th Congress of Asia Pacific Association for Respiratory Care, 2005.
  4. Watanabe F, Ogawa t, Arizono S, Taniguchi H, Kondoh Y, Kimura T, Nishiyama O, Kato K: Pulmonaryrehabilitation and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Stage. The 13th Congress of Asia Pacific Association for Respiratory Care, 2005.
  5. 谷口博之: [特別講演] COPDの臨床. Nagoya COPD Forum-COPDの現状と未来-, 2005
  6. 近藤康博, 谷口博之, 木村智樹, 西山理, 加藤景介, 岩木舞: [シンポジウム: HOT20年 過去・現在・未来] HOT適応基準 第15回日本呼吸管理学会学術集会 2005・7 仙台
  7. 岩木舞, 谷口博之, 近藤康博, 木村智樹, 西山理, 加藤景介, 横山俊樹: 当院において在宅酸素療法を導入した慢性呼吸不全症例の検討. 第15回日本呼吸管理学会学術集会, 2005.
  8. 有蘭信一, 小川智也, 渡辺文子, 寶門玲美, 谷口博之, 近藤康博, 木村智樹, 西山理, 加藤景介: COPD患者の呼吸リハビリテーションによる Endurance Time の改善に関する因子. 第45回日本呼吸器学会学術講演会, 2005
  9. 小川智也, 渡辺文子, 有蘭信一, 寶門玲美, 西村正士, 谷口博之: 肺葉切除術患者における呼吸理学療法の介入効果. 第32回日本集中治療医学会学術集会, 2005.
  10. 有蘭信一, 小川智也, 渡辺文子, 寶門玲美, 西村正士, 谷口博之: 肺葉切除術後患者における呼吸理学療法の効果-介入頻度の比較-. 第32回日本集中治療医学会学術集会, 2005.
  11. 渡辺文子, 小川智也, 有蘭信一, 谷口博之, 近藤康博, 木村智樹, 西山理, 加藤景介: [シンポジウム: 症例から学ぶ包括的呼吸ケアの実際] 慢性呼吸不全患者に対するNPPV併用下の呼吸リハビリテーション. 第15回日本呼吸管理学会学術集会, 2005.
  12. 茂木律子, 小野薫, 大矢なぎさ, 西山理, 加藤景介, 木村智樹, 近藤康博, 谷口博之: 急性期NPPVのウィーニングプロトコールの実践. 第15回日本呼吸管理学会学術集会, 2005.
  13. 木村智樹, 近藤康博, 谷口博之, 長谷川隆一, 川瀬正樹: 呼吸器内科病棟における急性期NPPV管理の現状と問題点. 第33回日本集中治療医学会学術集会 2006・3 大阪
  14. 長谷川隆一, 川瀬正樹, 市原利彦, 味噌正純, 近藤康博, 谷口博之: ICUにおける経管栄養と人工呼吸管理 第33回日本集中治療医学会学術集会 2006・3 大阪 2006
  15. 木村智樹, 谷口博之: [イブニングシンポジウム] 喘息治療における吸入ステロイド薬の新たな展開 3.成人喘息に関して. 第18回日本アレルギー学会春季臨床大会 2006・5 東京



16. 谷口博之, 近藤康博, 長谷川隆一: [イブニングシンポジウム] 非侵襲的人工呼吸管理 (NPPV). 第46回日本呼吸器学会学術講演会 2006・6 東京
17. 長谷川隆一, 谷口博之, 近藤康博, 木村智樹, 西山理, 加藤景介: "Rescue therapy"としてのhigh frequency oscillatory ventilation (HFOV) の効果. 第46回日本呼吸器学会学術講演会 2006・6 東京
18. 有蘭信一, 小川智也, 渡辺文子, 近藤康博, 木村智樹, 西山理, 加藤景介, 谷口博之: COPD患者の重症度別による1年間の呼吸リハビリテーションの効果. 第46回日本呼吸器学会学術講演会 2006・6 東京
19. 村田直彦, 加藤景介, 西山理, 木村智樹, 近藤康博, 谷口博之: 意識障害を伴う重症呼吸性アシドーシス症例に対する急性期NPPVの効果. 第46回日本呼吸器学会学術講演会 2006・6 東京
20. 岩木舞, 谷口博之, 近藤康博, 木村智樹, 西山理, 加藤景介, 西村浩一, 久米裕昭: 吸入ステロイド療法中の気管支喘息患者における救急外来受診に関する因子の検討. 第46回日本呼吸器学会学術講演会 2006・6 東京
21. 谷口博之: [イブニングシンポジウム] 非侵襲的人工呼吸管理 (NPPV). 第46回日本呼吸器学会学術講演会 2006・6 東京
22. 谷口博之: [教育ワークショップ] 酸素療法ガイドライン—理論と実践 急性呼吸不全への対応方法. 第16回日本呼吸管理学会学術集会 2006・7 札幌
23. 谷口博之: [イブニングセミナー] 呼吸管理における非侵襲的モニタリング NPPVにおけるモニタリング. 第16回日本呼吸管理学会学術集会 2006・7 札幌
24. 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
25. 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
26. 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
27. 有蘭信一, 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, 渡辺文子: 特発性肺線維症患者の運動耐容能に関する因子 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
28. 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
29. 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
30. 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
31. 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I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） 分担総合研究報告

## 低線量薄層CTを用いた COPD画像疫学調査に関する研究

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

1. 我々は平成17年度の研究において人間ドック受診者1,045例を対象とした低線量全肺薄層CT画像を解析し、気腫性変化と気管支病変の有病率及び多変量解析を用いた危険因子の再検討を行った。2名の胸部放射線診断を専門とする放射線科専門医が独立してpaging法にて観察した結果、10万人対比15,400名にCT画像上、気腫性変化が合併していることがわかり、気流制限（スパイロメトリーによるFEV1/FVC<70%）の10万人対比9,040名に比べ1.7倍であることが分かった。危険因子に関しては、薄層CT画像上の気腫性変化が主に積算喫煙量（オッズ比=2.100,95%信頼区間:1.627-2.717）に影響されるのに対し、気流制限の主な危険因子は年齢（オッズ比=2.089,95%信頼区間:1.654-2.639）であった。

2. 平成18年度には、低線量薄層CTが施行された同居する喫煙者の夫と非喫煙者の妻の集団、夫婦100組において、非喫煙者に喫煙関連肺病変が認められるかを解析することで、受動喫煙の影響を推察した。副流煙等の危険因子の影響を検討したところ低線量薄層CTにおける気腫性変化あるいは気道病変の有無、スパイロメトリー全てに対して、配偶者の喫煙量、喫煙状況はいずれも有意な影響は認められなかった。また、今回の検討の対象とした3群間（夫婦とも非喫煙者／夫：喫煙者、妻：非喫煙者／夫婦とも喫煙者）にも有意な差は見られなかった。

3. 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

1. 低線量薄層CT画像上の気腫性変化から有病率・危険因子を再検討し、薄層CTがスパイロメトリーと比較して早期COPDをどの程度検出できるか評価すること。

2. 同居する喫煙者の夫と非喫煙者の妻の集団において、非喫煙者に喫煙関連肺病変が認められるかを解析することで、受動喫煙の影響を検討すること。

3. 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

1. 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た。読影者間の再現性は $\kappa$ 検定で評価した。

今回の検討においては、GOLDの定義「FEV1/FVC<70%で末梢気道病変と肺気腫により閉塞性換気障害を呈する慢性非特異性肺疾患」を満たすものをCOPD、低線量薄層CT画像上、気腫性変化と気管支病変の少なくともどちらか陽性であったものを、“COPD”と定義した。直接法を用いて日本人口に標準化したそれぞれの調整有病率を算出し、多変量ロジスティック回帰分析を用いて性別、年齢、喫煙状況(現在喫煙・過去喫煙・非喫煙)、喫煙積算量(Brinkman Index)の危険因子のオッズ比と95%信頼区間を求めた。

2. 1.の1045例のうち、同居している夫婦100組を対象とした。夫婦とも非喫煙者であるのが26組、夫が喫煙者で妻が非喫煙者であるのが70組、夫婦ともに喫煙者であるのが4組であった。多変量解析にて非喫煙者に対する配偶者の喫煙状況、喫煙積算量の影響を調べた。

3. 1.の1045例から気腫性病変の合併に加え、細気管支病変を疑わせる所見の有無を調査し、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。

## C. 研究結果

1. CT画像上の気腫性変化である“COPD”は10万人当たりの調整有病率は15,400人であった。一方、気流制限で定義されるCOPDは9,040人であった。また、“COPD”の主要な危険因子は喫煙積算量(オッズ比=2.100, 95%

信頼区間: 1.627-2.717)であり、COPD(気流制限)の主な危険因子は年齢(オッズ比=2.089, 95%信頼区間: 1.654-2.639)であった。

読影者間の再現性は良好であった(気腫性病変:  $\kappa$  = 0.967, 気管支病変:  $\kappa$  = 0.951)。

2. 非喫煙者への配偶者の喫煙状況、喫煙積算量の影響は多変量解析の結果、いずれも有意でなかった。今回の検討の対象とした3群間(夫婦とも非喫煙者、夫が喫煙者で妻が非喫煙者、夫婦ともに喫煙者)にも、有意な差は見られなかった。

3. 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

1. 低線量薄層CTではスパイロメトリーによる気流制限に比べ1.7倍高く検出できることが分かった。また、危険因子の結果から、喫煙の影響を反映した形態変化として表れ、画像上で早期に検出されていると考えられる。再現性も非常に高い。一方、スパイロメトリーによる気流制限は年齢が主要危険因子となっており、高齢者が正しく検査を行えていない等の再現性の低さも危惧される。低線量薄層CTは気腫性変化、気管支病変を弁別できる上に喫煙の影響を受けた肺の形態変化をより早期に検出できる。

2. 非喫煙者の切除肺標本において、炭粉沈着などが認められることはよく知られており、これは受動喫煙の影響と推察されているが、今回の検討で、家庭内での受動喫煙では、CT画像上あるいは肺機能上に現れるほどの変化は生じないのではないかと考えられた。しかし本研究の対象者は長野県東部地域の比較的農村部の一戸建て住宅に居住しており、都市部の狭い居住環境での曝露による影響との比較も必要と思われる。今回は喫煙者が非

喫煙者と同一室内で喫煙しているか否かの調査はできておらず、喫煙者の衣服を介した低濃度のタバコ粉じん曝露だけの可能性もある。喫煙者の中には、人前では喫煙しない者もあり、家庭内でどのように喫煙しているかも調査する必要がある。

3. 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

1. 低線量薄層CTは喫煙の影響を受けた肺の形態変化をより早期に検出できる。
2. 女性非喫煙者のCOPD罹患率と配偶者の喫煙量・喫煙状況との関係において、統計学的に有意な関係は見られなかった。家庭内での受動喫煙は、非喫煙者の肺にCOPDを発症させる、あるいはCT画像上、気腫性変化を生じさせるほどの影響はないと考えられた。
3. 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

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし