

200834039A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

呼吸不全に関する調査研究班

平成 20 年度 研究報告書

研究代表者 三 嶋 理 晃

平成 21 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

呼吸不全に関する調査研究班

平成 20 年度 研究報告書

研究代表者 三 嶋 理 晃

平成 21 年 3 月

厚生労働省科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業
呼吸不全に関する調査研究班
平成 20 年度(2008 年度)研究報告書

目 次

班員名簿

I.	総括研究報告	1
II.	班全体研究報告	31
III.	分担研究報告	
1.	p38MAPK を介した喫煙による肺炎症・障害の病態解析	61
2.	嚥下反射の低下が COPD 患者の QOL に与える影響の横断的研究、および増悪に与える影響についての前向き研究	
3.	COPD 患者における Impulse oscillometry (IOS) による呼吸抵抗と患者報告型アウトカムとの関連	
4.	胸壁の脂肪量と胸部 CT 患者における低吸収領域との関連	
	三嶋理晃	
	COPD の気流制限に及ぼす気道病変と肺気腫病変の相対的関与に関する研究	72
	西村正治	
	潜在的呼吸不全の早期発見における低酸素負荷の有用性に関する研究	77
	貫和敏博	
	慢性肺血栓塞栓症に関する研究	82
	巽浩一郎	
1)	リンパ脈管筋腫症に関する研究	87
1.	胸部 CT 画像の定量的解析を用いた Birt-Hogg-Dubé 症候群とリンパ脈管筋腫症の比較とその鑑別診断	
2.	女性生殖器にみられるリンパ脈管筋腫症－肺外病変と腫瘍進展機構－	
2)	COPD に関する研究	
1.	ビタミン C 欠乏マウス肺の酸化ストレスと形態変化	
	瀬山邦明	
	閉塞型睡眠時無呼吸症候群(OSAS)における Metabolic syndrome (MS)の合併とその検討	93
	赤柴恒人	

1. シンバスタチンによる気道被覆液中サイトカインの減少	101
2. タバコ煙の E-cadherin 発現に対する影響	
	石坂彰敏
呼吸不全に関する基礎・臨床研究：COPD を中心に	104
	長瀬隆英
COPD の病態形成機序に関する研究	114
	永井厚志
1. 肺リンパ脈管筋腫症に関する全国疫学調査 — 第 2 回目全国横断調査 —	117
2. 培養ヒト正常気道上皮における IL-13 α_2 受容体による粘液産生制御	
	久保恵嗣
COPD 患者に対するチオトロピウムの効果に関する多面的検討—運動耐容能を中心に—	126
	谷口博之
睡眠呼吸障害の動物モデルに関する研究	131
	裏出良博
原発性肺高血圧症・慢性肺血栓塞栓症（肺高血圧型）に対する内科的治療の現状と問題点、今後の課題について（第一報：慢性肺血栓塞栓症治療の現状分析）	135
	中西宣文
(1) リンパ脈管筋腫症患者の血清中バイオマーカーの臨床的検討	139
(2) ランゲルハンス細胞組織球症全国疫学調査（共同）	
(3) 集中治療室における急性期呼吸リハビリテーションの効果	
	坂谷光則
睡眠時無呼吸症候群と慢性閉塞性肺疾患の病態解析	143
(1) 慢性閉塞性肺疾患（COPD）の栄養状態および併存症の実態調査	
(2) 喫煙曝露による栄養障害、全身性炎症に対する食物繊維の役割	
(3) 睡眠時無呼吸症候群における薬物治療の可能性—動物モデルを用いて—	
(4) 閉塞型睡眠時無呼吸症候群における VWF 及び ADAMTS13 酵素活性の解析	
	木村弘
喘息死に関する研究	151
	相澤久道
慢性閉塞性肺疾患増悪をもたらす呼吸器ウイルス感染症の検討	155
	山谷睦雄
循環器内科通院中患者における気流制限の割合についての検討	160
	中野恭幸
1. 閉塞型睡眠時無呼吸、メタボリックシンドローム及び睡眠時間との関連	162
2. 肺結核後遺症における長期 NPPV 症例の予後因子の検討	
	陳和夫
長期 NPPV 患者の予後に関する検討に関する研究	166
	石原英樹

IV. 研究報告

1. COPD の気流制限に及ぼす気道病変と肺気腫病変の相対的関与に関する研究	173	西村正治、牧田比呂仁 他
2. 嚥下反射の低下が COPD 患者の QOL に与える影響の横断的研究、および増悪に与える影響につ いての前向き研究	178	三嶋理晃、寺田邦彦、室繁郎 他
3. COPD 患者における Impulse oscillometry (IOS)による呼吸抵抗と患者報告型アウトカムとの関 連	185	三嶋理晃、春名茜、室繁郎 他
4. 慢性閉塞性肺疾患増悪をもたらす呼吸器ウイルス感染症の検討	192	山谷睦雄 他
5. COPD 患者に対するチオトロピウムの効果に関する多面的検討—運動耐容能を中心に—	198	谷口博之 他
6. 循環器内科通院中の患者における気流制限の割合についての検討	204	中野恭幸 他
7. 潜在的呼吸不全の早期発見における低酸素負荷の有用性に関する研究	208	貫和敏博、玉田勉 他
8. 呼吸不全に関する基礎・臨床研究：COPD を中心に	213	長瀬隆英 他
9. COPD の病態形成機序に関する研究	221	永井厚志、青柴和徹 他
10. タバコ煙の E-cadherin 発現に対する影響	225	石坂彰敏、仲村秀俊 他
11. ビタミン C 欠乏マウス肺の酸化ストレスと形態変化	228	瀬山邦明、小池建吾 他
12. 喫煙曝露による栄養障害、全身性炎症に対する食物繊維の役割	234	木村弘、友田恒一 他
13. p38MAPK を介した喫煙による肺炎症・障害の病態解析	238	三嶋理晃、丸毛聡、室繁郎 他
14. 胸壁の脂肪量と胸部 CT における低吸収領域との関連	242	三嶋理晃、小川恵美子、室繁郎 他
15. 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の栄養状態および併存症の実態調査	247	木村弘、吉川雅則 他

16. 高齢者の閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (OSAS):代謝障害との関係	252
	榊原博樹、井水ひろみ 他
17. 閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) における Metabolic syndrome (MS)の合併とその検討	263
	赤柴恒人 他
18. 閉塞型睡眠時無呼吸、メタボリックシンドローム及び睡眠時間との関連	272
	陳和夫 他
19. 肺結核後遺症における長期NPPV症例の予後因子の検討	276
	陳和夫、坪井知正 他
20. 長期NPPV患者の予後に関する検討に関する研究	283
	石原英樹 他
21. 集中治療室における急性期呼吸リハビリテーションの効果	287
	坂谷光則、安藤守秀 他
22. 慢性呼吸不全患者における睡眠の質に関する研究	293
	櫻井滋 他
23. 睡眠時呼吸障害の動物モデルに関する研究	307
	裏出良博、林正裕 他
24. 睡眠時無呼吸症候群における薬物治療の可能性—動物モデルを用いて—	310
	木村弘、山内基雄 他
25. 閉塞型睡眠時無呼吸症候群における VWF 及び ADAMTS13 酵素活性の解析	314
	木村弘、児山紀子 他
26. 胸部 CT 画像の定量的解析を用いた Birt-Hogg-Dubé 症候群とリンパ脈管筋腫症の比較とその鑑別診断	317
	瀬山邦明、飛野和則 他
27. 女性生殖器にみられるリンパ脈管筋腫症—肺外病変と腫瘍進展機構—	322
	瀬山邦明、熊坂利夫、林大久生 他
28. リンパ脈管筋腫症患者の血清中バイオマーカーの臨床的検討	327
	坂谷光則、井上義一 他
29. 培養ヒト正常気道上皮における IL-13 α_2 受容体による粘液産生制御	332
	久保恵嗣、田名部毅 他
30. 喘息死患者の肺病変部における IL-18 の発現	348
	相澤久道、星野友昭 他
31. シンバスタチンによる気道被覆液中サイトカインの減少	349
	石坂彰敏、高橋左枝子 他
32. シンバスタチンは肺動脈高血圧症患者の肺動脈平滑筋細胞の増殖と遊走を抑制する	352
	草野研吾 他

33. 原発性肺高血圧症・慢性肺血栓塞栓症（肺高血圧型）に対する内科的治療の現状と問題点、今後の課題について（第一報：慢性肺血栓塞栓症治療の現状分析）	353
	中西宣文 他
34. 慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者の性差とその臨床的特徴について	357
	巽浩一郎、重田文子 他
V. 研究成果の刊行物一覧表	365

呼吸不全に関する調査研究班名簿

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究代表者	三嶋 理晃	京都大学大学院医学研究科内科学講座呼吸器内科学	教授
研究分担者	西村 正治	北海道大学大学院医学研究科呼吸器内科学分野	教授
	貫和 敏博	東北大学大学院医学系研究科呼吸器病態学分野	教授
	巽 浩一郎	千葉大学大学院医学研究院加齢呼吸器病態制御学	教授
	瀬山 邦明	順天堂大学医学部呼吸器内科	准教授
	赤柴 恒人	日本大学医学部内科学系睡眠学分野	教授
	石坂 彰敏	慶應義塾大学医学部呼吸器内科	教授
	長瀬 隆英	東京大学大学院医学系研究科呼吸器内科学	教授
	永井 厚志	東京女子医科大学第一内科学講座	教授
	久保 恵嗣	信州大学医学部内科学第一講座	教授
	谷口 博之	公立陶生病院呼吸器・アレルギー内科	参事 兼 部長
	伊達 洋至	京都大学大学院医学研究科器官外科学講座呼吸器外科学	教授
	裏出 良博	(財) 大阪バイオサイエンス研究所分子行動生物学部門	部長
	中西 宣文	国立循環器病センター心臓血管内科・肺循環グループ	医 長
	坂谷 光則	国立病院機構近畿中央胸部疾患センター	病院長
	木村 弘	奈良県立医科大学内科学第二講座	教授
	相澤 久道	久留米大学医学部内科学講座呼吸器・神経・膠原病内科部門	教授
研究協力者	櫻井 滋	岩手医科大学医学部臨床検査医学講座	講 師
	山谷 睦雄	東北大学大学院医学系研究科先進感染症予防学寄附講座	教授
	岡田 克典	東北大学加齢医学研究所臓器病態研究部門呼吸器再建研究分野	講 師
	佐藤 誠	筑波大学大学院人間総合科学研究科睡眠医学講座	教授
	榊原 博樹	藤田保健衛生大学医学部呼吸器内科学 I	教授
	中野 恭幸	滋賀医科大学呼吸循環器内科	病院教授
	福原 俊一	京都大学大学院医学研究科医療疫学分野	教授
	陳 和夫	京都大学大学院医学研究科呼吸管理睡眠制御学	教授
	板東 徹	京都大学大学院医学研究科器官外科学講座呼吸器外科学	准教授
	山中 伸弥	京都大学再生医科学研究所再生統御学応用部門再生誘導研究分野	教授
	岩崎 吉伸	京都府立医科大学大学院呼吸器内科	准教授
	大井 元晴	互恵会大阪回生病院	副院長
	石原 英樹	大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター呼吸器内科	部 長
	南 正人	大阪大学大学院医学系研究科外科学講座呼吸器外科学	准教授
	草野 研吾	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科循環器内科	准教授
	大藤 剛宏	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科腫瘍・胸部外科	助 教

總括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総括研究報告書

呼吸不全に関する調査研究

研究代表者 三嶋 理晃
京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学

研究要旨

呼吸不全関連疾患（若年発症肺気腫を含む慢性閉塞性肺疾患（COPD）、肺リンパ脈管筋腫症（LAM）、ランゲルハンス細胞組織球症（LCH）、肥満低換気症候群（OHS）および肺泡低換気症候群（PHS）を含む睡眠時無呼吸症候群、原発性肺高血圧症（PPH）、慢性肺血栓塞栓症（肺高血圧型）（CTEPH）を対象として、病因、病態の解明および治療法の確立を目的に、疫学、生理学、病理学、分子生物学、遺伝子学的な多面的アプローチから、臨床および基礎研究を実施した。これまで当研究班において行われてきた種々の研究を継続し、その実績をさらに発展させるために、分担研究の充実とともに、対象疾患毎の研究や呼吸不全という病態に対する横断的な治療に関して、多施設共同の班全体研究をより強く推進していくことが重要と考え、新たな疫学的調査のための基盤を整備するなど取り組んだので報告する。

研究分担者

西村正治（北海道大学大学院医学研究科呼吸器内科学分野・教授）、貫和敏博（東北大学大学院医学系研究科呼吸器病態学分野・教授）、巽浩一郎（千葉大学大学院医学研究科加齢呼吸器病態制御学・教授）、瀬山邦明（順天堂大学医学部呼吸器内科・准教授）、赤柴恒人（日本大学医学部内科学系睡眠学分野・教授）、石坂彰敏（慶應義塾大学医学部呼吸器内科・教授）、長瀬隆英（東京大学大学院医学系研究科呼吸器内科学・教授）、永井厚志（東京女子医科大学第一内科学講座・教授）、久保恵嗣（信州大学医学部内科学第一講座・教授）、谷口博之（公立陶生病

院・参事 兼 呼吸器・アレルギー内科部長）、伊達洋至（京都大学大学院医学研究科器官外科学講座呼吸器外科学・教授）、裏出良博（(財)大阪バイオサイエンス研究所 分子行動生物学部門・部長）、中西宣文（国立循環器病センター心臓血管内科・医長）、坂谷光則（国立病院機構近畿中央胸部疾患センター・病院長）、木村弘（奈良県立医科大学内科学第二講座・教授）、相澤久道（久留米大学医学部内科学講座 呼吸器・神経・膠原病内科部門・教授）

研究協力者

櫻井滋（岩手医科大学医学部臨床検査医学

講座・講師)、山谷睦雄(東北大学大学院医学系研究科先進感染症予防学寄附講座・教授)、岡田克典(東北大学加齢医学研究所臓器病態研究部門 呼吸器再建研究分野・講師)、佐藤誠(筑波大学大学院人間総合科学研究科睡眠医学講座・教授)、榊原博樹(藤田保健衛生大学医学部呼吸器内科学 I・教授)、中野恭幸(滋賀医科大学呼吸循環器内科・病院教授)、福原俊一(京都大学大学院医学研究科医療疫学分野・教授)、陳和夫(京都大学大学院医学研究科呼吸管理睡眠制御学・教授)、板東徹(京都大学大学院医学研究科器官外科学講座呼吸器外科学・准教授)、山中伸弥(京都大学再生医科学研究所 再生統御学応用部門再生誘導研究分野・教授)、岩崎吉伸(京都府立医科大学大学院呼吸器内科・准教授)、大井元晴(互恵会大阪回生病院・副院長)、石原英樹(大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター・部長)、南正人(大阪大学大学院医学系研究科外科学講座呼吸器外科学・准教授)、草野研吾(岡山大学大学院医歯薬学総合研究科循環器内科・准教授)、大藤剛宏(岡山大学大学院医歯薬学総合研究科腫瘍・胸部外科・助教)

A. 研究目的

本研究は、呼吸不全を来たす難治性呼吸器疾患である7つの疾患群(原発性肺高血圧症(PPH)、慢性肺血栓塞栓症(肺高血圧型)(CTEPH)、若年発症肺気腫(若年発症COPD)、ランゲルハンス細胞組織球症(LCH)、肥満低換気症候群(OHS)、肺泡低換気症候群(PHS)、肺リンパ脈管筋腫症(LAM))を対象とするが、本疾患群を横軸とし、疫学・病態解析・診断・原疾患治療を縦軸とする2次元的発想で、呼吸不全の予防と治療の標準化を目指すものである。

対象疾患はいずれも呼吸不全に移行する可能性があるが、系統的な疫学調査に基づいた各々の疾患に対する理解、病因、治療には比較的共通な部分があり、これらの疾患をまとめて扱うことによって、能率化の向上と新たな発想の転換が期待できる。さらに、呼吸不全にすでに陥った患者に対して、新薬の開発と共に非侵襲的換気・肺移植などの先進医療の標準化を行うことも重要であり、また、若年性COPDにおける喫煙との密接な関連や、肥満低換気症候群を含む睡眠時無呼吸症とメタボリック症候群との相互関連など現在社会的に重要と認識されている生活習慣病にかかわる課題に取り組むことも本研究の目的の一つである。

B. 研究方法

呼吸不全を来たす難治性呼吸器疾患に対して、発症機序、病態の解明や治療法の確立につなげるべく、疫学、生理学、病理学、分子生物学、遺伝子学的な多面的アプローチから臨床および基礎研究を実施した。

(倫理面への配慮) 疫学調査においては、文部科学省・厚生労働省の疫学研究に関する倫理指針に従い、研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益や危険性の無いように配慮した。収集した臨床データは、患者個人を特定できる情報を含まず、個人情報保護の観点から配慮して研究を進めている。ヒトゲノム・遺伝子解析研究については、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成13年3月29日文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号)を遵守する。実験動物に対しても、麻酔導入、実験条件、最終処理などのすべての段階において、苦痛を与えないように厳重な配慮を行う。臨床研究、動物実験共に、それぞれ

の研究の実施前に、各施設に設置されている倫理委員会の承諾を得ることを原則とした。

C. 研究結果

1. 疫学調査システムの構築に関する研究

当研究班において、これまでも全国の疫学調査がなされてきたが、対象疾患の診断や治療、予防方法の開発や標準化を進めていくためには、わが国における疫学調査結果を有効にかつ継続性をもって施行し活用していくことがきわめて重要であり、研究全体の基盤となる事項でもある。そこで、近年のインターネット網の普及に鑑み、これまでの紙媒体での調査ではなく、インターネットを用いた疫学調査システムを構築した。データの保存・管理においては、大学病院医療情報ネットワーク(UMIN インターネットデータセンター)を用い、調査協力医師は、個別の ID、パスワードを用いて患者情報を入力することでセキュリティを高め、横断的な調査のみならず、経時的な追跡調査が可能となるシステムとした。なお、収集するデータには、個人情報保護を遵守して個人を特定する情報は含まれない形式とし、本調査研究の倫理に関しては、京都大学大学院医学研究科 医の倫理委員会に承認済み(受付番号: 第 E-579 番)である。また、本疫学調査に関するホームページを一般公開用

(<http://kokyufuzen.umin.jp/>) と、調査研究者用

(<https://center.umin.ac.jp/islet/kokyufuzen/> : 閲覧には研究者 ID、パスワードが必要) とで開設し、情報を発信していくこととした。

2. 若年発症肺気腫(若年発症 COPD)を含む COPD に関する研究

1) 疫学的研究

① 全国疫学調査

若年発症 COPD に関しては、2006 年から 2007 年にかけて全国疫学調査が当研究班でなされたが、若年であるがゆえの不安、睡眠障害や QOL といった患者の視点にたったアウトカムや長期的な変化については、いまだ明らかにされていない。そこで、調査登録基準を再検討し、調査項目も各種呼吸機能検査、血液検査に加えて、増悪回数、健康関連 QOL など臨床的に重要と考えられるアウトカム・パラメーターを充実させて、追跡調査も可能な Web 登録システムを構築した。これにより次年度から横断的な検討のみでなく、縦断的な検討も行える準備が整った。

② COPD の栄養状態および併存症の実態調査

わが国における COPD 患者の栄養状態の実態を明らかにするとともに、主な併存症の合併頻度や phenotype と体重減少との関連を明らかにすることを目的として、多施設横断的調査を行った。患者群全体の 29.3% に body mass index (BMI) の低下がみられたが、COPD の重症・最重症例では高頻度の体重減少を認めた。併存症としては高血圧症、虚血性心疾患、糖尿病、高脂血症が比較的高頻度に合併しており、高脂血症以外は重症度と合併頻度に関連は認めなかった。気腫優位型では気道病変優位型よりも BMI が低値であった。気道病変優位型では気腫優位型よりも高血圧症、糖尿病、高脂血症、メタボリックシンドロームの合併頻度が高かった。

2) 発症機序に関する研究

① COPD における肺細胞の老化の役割に関する研究

老化肺胞上皮細胞が COPD の中心的病態である肺の炎症の原因となる可能性について、切除肺組織を用いて検討した結果、1) 老化した II 型肺胞上皮様細胞では、NF- κ B が恒常的に活性化し、IL-6、IL-8、TNF α の産生が増加していること、2) COPD 患者の肺組織では II 型肺胞上皮細胞の老化が促進し、老化した II 型肺胞上皮細胞では NF- κ B のリン酸化が生じていることが明らかにされた。

② COPD における酸化ストレスに関する研究

COPD の発症において重要とされる酸化ストレスに関して検討するため、強力な抗酸化物質であるビタミン C (VC) の肺への影響を、VC 合成能の欠損した SMP30 ノックアウト (SMP30KO) マウスを用いて研究した。VC が完全に枯渇した状態では肺内活性酸素 (ROS) が増加し肺気腫を生じたが、VC 含有水を自由接種させた状態では、ノックアウトマウスでも野生型マウスの VC 含有水の自由接種群と同レベルに抑制された。一方、野生型では VC 含有水を自由接種させると野生型通常水接種群より ROS の増加、平均肺胞径の増大があり、VC 過量は老化的変化を起こすことが明らかとなった。

③ タバコ煙の E-cadherin 発現に対する影響

上皮細胞間接着因子 E-cadherin は MMP により分解され可溶性 sE-cadherin が放出されるが、COPD 患者では血漿 sE-cadherin 濃度は健常者に比べ高値である。そこで、気道上皮細胞をタバコ抽出液で刺激し、アポトーシスの誘導過程における E-cadherin の動

態を検討した。10%タバコ抽出液による BEAS2B 細胞の 24 時間刺激により、約 30% の MTT 活性の低下を認めた。また、上清中には sE-cadherin が検出され、その量は細胞の種類、培養条件、細胞密度、タバコ抽出液濃度と刺激時間により大きく異なっていた。

④ 喫煙曝露による栄養障害、全身性炎症に対する食物繊維の役割

食物繊維が喫煙による気道炎症や COPD の発症リスクを軽減する可能性を検討するため、食物繊維であるセルロースが喫煙曝露による影響に対して果たす役割について動物実験モデルを用いて研究した。C57BL/6 マウスを通常食および脱セルロース食で飼育し、喫煙曝露を行ったところ、セルロース除去食では喫煙曝露による体重減少はより高度になることが示唆された。さらに抗酸化ストレス活性はセルロース除去食では非喫煙群でも低下し、喫煙曝露によりさらに低下することが明らかになった。セルロース除去食では喫煙により回盲部内容物のコハク酸濃度が著明に上昇していたが酢酸濃度は減少していた。

3) 病態に関する研究

① COPD における気道病変と肺気腫病変の相対的関与に関する研究

北海道 COPD コホート研究に登録し、胸部 CT 検査を施行した男性 80 名、COPD 症例 70 名を対象として CT 画像解析を用いた検討では、下肺では、肺気腫病変の程度と気道病変の程度とに有意な相関関係があったが、上肺では両病変の間に相関関係はなく、上肺では肺気腫病変は気道病変の進行とは独立に進行していること、また、気道病変がない場合、気流制限に対する上肺の

肺気腫病変の関与は少なく、気道病変がある場合、下肺の肺気腫病変による気流制限への相加的な影響が認められることが明らかとなった。

② COPD における嚥下反射低下の影響に関する研究

COPD 患者において、高齢者に頻度の高い嚥下反射の低下が QOL や増悪頻度に関連するかを検討するために、通院中の COPD 患者を対象に、簡易二段階嚥下誘発試験による嚥下反射の評価、QOL の評価と共に、日誌を用いた症状から安定期および増悪期を判定した。嚥下反射評価後 12 ヶ月間の増悪頻度については、正常例と比して嚥下反射低下群で有意に多かった。また、横断的に評価した SGRQ については、嚥下反射低下例で正常群と比して総 SGRQ score が有意に高く、嚥下反射低下例で QOL が有意に障害されていることが明らかとなった。

③ COPD における呼吸抵抗と患者報告型アウトカムとの関連に関する研究

COPD における呼吸機能障害と患者報告型アウトカムとの関係について検討するために、安定期 COPD 患者 65 人を対象に、呼吸機能、Impulse oscillometry (IOS) を実施し、同時に健康関連 QOL (SGRQ)、呼吸困難 (MRC)、心理状態 (HADS) を評価し、CT により気腫指標 (LAA%) と気道肥厚指標 (WA%) を測定した。IOS の末梢性気道抵抗 (R5-R20) と末梢性リアクタンス (X5) は、SGRQ、MRC と有意に相関した。この相関係数は、他の呼吸機能の指標 (FEV1, RV/TLC, DLCO/VA) や IOS の中枢性気道抵抗 (R20)、CT の指標 (LAA%, WA%) よりも大きかった。HADS はどの指標とも有意な相関はなかった。多変量解析において

R5-R20 または X5 が最も有意に SGRQ、MRC に寄与していた。CT で検討した LAA% と SGRQ や MRC には相関は見られなかった。以上の結果から、末梢気道病変は COPD 患者の健康状態、呼吸困難と有意な関係があると考えられた。

④ COPD における胸壁の脂肪量と肺気腫病変との関連

COPD における体重減少に関与するものとして皮下脂肪量と血清マーカーに注目し、気腫性病変との関係を検討した。COPD 患者 137 名の胸部 CT 画像を解析したところ、胸壁の皮下脂肪面積は BMI と正の相関関係を、また肺野気腫病変 (LAA%) とは負の相関関係を認めた。一方、血清中の総タンパク量、アルブミン、コリンエステラーゼ、総コレステロール値、中性脂肪と BMI 及び LAA% は相関を認めなかった。COPD において、皮下脂肪量と気腫性病変とには有意な相関関係があることが明らかとなった。

⑤ 循環器内科通院中患者における気流制限の割合についての検討

COPD の併存症として、特に循環器疾患は問題となっている。そこで、循環器内科外来通院中の患者における COPD の合併率について検討するために、循環器内科通院中の患者 770 人を対象に PiKo-6 を施行した。FEV1/FEV6 < 70% を気流制限と診断した場合、気流制限を認めた患者は 11% であり、一般的な頻度よりも高い傾向を認めた。

⑥ 重症 COPD と喘息死における肺病変の比較検討

病理解剖を行った喘息死患者 (15 名) の肺病理組織を用いて、肺病変部の CD4、CD8 陽性 T 細胞及び IL-18 産生細胞の検討を行っ

た。喘息死患者の肺病変部は気道平滑筋の肥大、過形成、分泌腺過形成を伴った著明な気道リモデリング、分泌物等による気道の閉塞、好酸球を主体とした炎症細胞浸潤炎症が見られた。これまでの報告と違い CD8 陽性 T 細胞は CD4 陽性 T 細胞に比べ 15 名全例で肺病変部に著明に浸潤していた。また肺胞上皮細胞や炎症細胞は IL-18 を強く産生していた。2 重染色の結果 CD8 陽性 T 細胞はほぼ 100%IL-18 を産生していた。IL-18 産生 CD8 陽性 T 細胞は最重症 COPD の肺病変部でも多く、喘息死と最重症 COPD では病因に類似点があることが示唆された。

⑦ ヒト正常気道上皮を用いた粘液産生の検討

培養ヒト正常気道上皮において IL-13 による粘液過剰産生に対する IL-13 α_2 受容体の関係を検討した。IL-13 刺激により PAS 陽性細胞、杯細胞、MUC5AC 陽性細胞数は増加し、上清中の可溶性 IL-13 α_2 受容体蛋白も有意に増加した。抗 IL-13 α_1 受容体抗体および IL-13 α_2 受容体添加は、IL-13 による PAS 陽性細胞、杯細胞、MUC5AC 陽性細胞数増加および MUC5AC mRNA 発現を抑制し、上清中 MUC5AC 蛋白濃度を低下させ、IL-13 による細胞内 STAT6 リン酸化を抑制した。一方、IL-13 α_2 受容体添加は、IL-4 による粘液産生・分泌、STAT6 のリン酸化を抑制しなかった。

4) 治療に関する研究

① COPD に対するチオトロピウムの効果に関する多面的検討

COPD 患者に対するチオトロピウムの効果を多面的に評価し、特に運動耐容能の評価指標による反応性に着目し検討した。COPD 患者 43 例を対象にチオトロピウム投

与 2 ヶ月の前後で肺機能、運動耐容能 (6 分間歩行試験、シャトルウォーキングテスト、漸増運動負荷試験、定常運動負荷試験)、呼吸困難、健康関連 QOL を評価した。チオトロピウム投与前後において、肺機能、運動耐容能、呼吸困難、健康関連 QOL が改善した。運動耐容能評価においては定常運動負荷試験が最も改善率が高く、反応性が優れていた。定常運動負荷試験の改善と肺機能の改善との関連では、IC・IC/TLC と有意に相関した。

② シンバスタチンによる気道被覆液中サイトカインに対する効果

スタチンには血中脂質低下作用以外に、抗炎症・抗酸化・血管内皮機能改善など多彩な作用があることに着目し、COPD 患者 5 名・喫煙者 11 名に 3 ヶ月間シンバスタチンを投与し、治療前後で気道上皮被覆液を採取して、18 種類の炎症性サイトカイン・ケモカイン・増殖因子濃度を測定することによりスタチンの効果を調べた。シンバスタチン投与後、気道被覆液中 IL-4・IL-6・IL-8・IL-10・GM-CSF・IFN γ ・IL-1 β ・IL-7・IL-12 p70・MCP-1・VEGF (P \leq 0.01)、GCSF (P \leq 0.05) 濃度の低下を認めた。スタチンは喫煙による気道の炎症を抑え、COPD の病態を改善する可能性が示唆された。

③ COPD 増悪をもたらす呼吸器ウイルス感染症に対する治療についての検討

・ L-カルボシステイン

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ことにより、培養液インフルエンザウイルス量および気管上皮細胞における感染受容体 SA α 2,6Gal の発現が減少し、感染成立に必要なインフルエンザウイルス量が増加した。気道炎症に関与す

る炎症性サイトカイン、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。

・プロトンポンプ阻害薬

COPD患者106名をランダムに2群に分け、プロトンポンプ阻害薬(PPI)内服群と非内服群において検討したところ、プロトンポンプ阻害薬内服群は、非内服群より風邪罹患回数および増悪回数が少なかった。

④ 新たな呼吸リハビリテーション法に関する研究

血流制限下レジスタンストレーニング(加圧トレーニング)は、特殊なベルトを四肢の付け根に巻いて適度に血流を制限した状態でレジスタンストレーニングを行う方法で、この加圧トレーニングにより健常人において著明な筋肥大と筋力増大を認めることが知られる。COPD患者の呼吸リハビリテーションにおける加圧トレーニング運動療法のプロトコルを検討した。健常人で報告される低負荷での筋力増強と筋肥大が、COPD患者においてもあり得ること、またQOLの改善もみられることが示された。

⑤ 抗炎症治療としてのp38 MAPK阻害剤の可能性に関する検討

抗炎症治療のターゲットの有力候補と考えられるMAPキナーゼカスケードに着目して、慢性喫煙曝露による肺気腫形成に感受性(C57BL/6)と抵抗性(NZW)の2つの系のマウスに急性喫煙曝露試験を行った。肺の炎症・障害はNZWにおいてはC57BL/6と比較して有意に軽度であり、38 MAPKの活性化に関してもNZWにおいてはC57BL/6と比較して有意に軽度であった。また、選択的なp38 MAPK阻害剤を投与した肺気腫感受性のマウスでは、急性喫煙曝露による

肺の炎症・障害は有意に軽減された。

3. 肺リンパ脈管筋腫症(LAM)に関する研究

1) 疫学調査研究

平成15年度から本事業の対象疾患に指定され、本研究班において同年5月よりLAMの第1回全国横断調査を行ったが、その後3年を経た平成18年11月より追跡調査および第2回目全国横断調査を施行した。第1回疫学調査170例(うち第2回調査対象となった生存症例は139例)のうち81例(72%)につき継続調査を行い、新規症例として109例を登録した。これまで登録に上がったのべ症例数は279例(うち男性2例(いずれも結節性硬化症合併)、TSC-LAM49例)であった。初発症状としては気胸が最も多く、次いで労作性呼吸困難、無症状での胸部異常陰影であり、呼吸機能検査では、肺拡散能の低下が最も高率に見られる所見であった。約半数においてホルモン療法の施行歴があり、約4割において何らかの気管支拡張薬が使用されていた。治療全体の効果については、186例から得られた回答中、「悪化」が44%と最も多く、次いで「不変」27%、「不明」18%、「改善」が最も少なく11%であった。継続症例81例中7例(8.6%)が死亡(死因はいずれも呼吸不全)、新規症例109例中の生存例は103例、死亡例は6例(呼吸不全3例、肺移植後多臓器不全1例、腎不全1例、腎血管筋脂肪腫からの出血1例)であり、5年、10年、15年予測生存率は、それぞれ95%、85%、76%であった。

2) 患者支援

2008年10月11日LAM患者会(J-LAMの会)との共催にて第7回LAM勉強会を東

京にて開催した。LAM とはどんな疾患かという解説から、気胸に対する外科治療、肺移植の現状と展望、シロリムスによる臨床試験に関する講演や質疑応答を通して、患者および家族との理解や交流を深めた。患者、家族、医療関係者あわせ114名の参加を得て、当日の内容をLAM 勉強会抄録集としてまとめ、関係者に配布した。

3) 病態に関する研究

① 胸部 CT 画像による Birt-Hogg-Dubé 症候群とリンパ脈管筋腫症との比較、鑑別診断

気胸、肺嚢胞の臨床像が共通するLAM とBHD 症候群との画像上の特徴を明らかにし、鑑別することができるかを検討するため、胸部 CT 画像を定量的に解析し両者の比較検討を行った。BHD 症候群患者10例とLAM 患者28例を対象とした検討では、BHD 症候群における肺嚢胞はLAM と比較し、より少数で、大きく、円形度が低いこと、肺野における嚢胞の分布は、下肺野・内側の領域における分布が他の領域と比較し有意に高い症例がBHD 群に多く認められ、LAM 群では同様の分布の特徴を示す症例は認められなかったこと、さらに、正常肺野のヒストグラムについては、LAM 群の方がBHDS 群と比較し有意に高値であることが示され、いずれの指標においても両群を高い感度・特異度で鑑別が可能であった。

② リンパ脈管筋腫症患者の血清中バイオマーカーの臨床的検討

リンパ脈管筋腫症(LAM)患者の各種血清中バイオマーカーを測定しその臨床的診断的意義を検討するため、LAM 患者33名の血清中のサイトカイン、増殖因子としてIL-2、IL-4、IL-5、IL-10、IL12(p70)、IL13、GM-CSF、IFN γ 、TNF α 、VEGF-A、bFGF、VEGF-D

を測定し、臨床背景データと比較した。血清中Th2 サイトカイン、bFGF、VEGF-D が有意に増加し LAM 患者の病態に関連していた。血清中 VEGF-D は最も診断に有用であり(800pg/ml 以上)、治療効果判定に利用可能であることが明らかとなった。

③ 女性生殖器にみられるリンパ脈管筋腫症の検討

LAM の肺外病変としての子宮・付属器組織および骨盤腔リンパ節(4手術検体と6剖検例)のLAM 病変の頻度、存在・進展様式を病理学的に検討した。LAM 病変は、7例中6例(85.7%)の子宮、7例中5例(71.4%)の付属器、全例の骨盤腔リンパ節に認められた。また、全例に拡張増殖したリンパ管内に浮遊するLAM 細胞集塊がみられた。子宮 LAM 病変は筋層及び漿膜下層に境界不明瞭かつ、びまん性に広がるびまん型(2例)と漿膜及び漿膜下層を中心として、境界明瞭かつ小結節状に多発する結節型(4例)の2つの増殖様式を呈していた。LAM 細胞は紡錘形あるいは類上皮形を呈しており、びまん型では類上皮形細胞が、結節型では紡錘形細胞が多く認められた。免疫組織学的検討では、びまん型ではLAM 細胞集塊周囲にVEGFR-3陽性となる扁平細胞を少数みる一方で、結節型では多数認められた。

4. ランゲルハンス細胞組織球症(LCH)に関する研究

難治性疾患克服研究事業では、これまで「ヒスチオサイトーシス X」と呼んでいた。これは、Lichtenstein が、組織球の増殖を組織学的特徴とする、好酸球性肉芽腫症(eosinophilic granuloma: EG)、Hand-Schüller-Christian 病(HSC)、

Letterer-Siwe (LS) 病の3疾患をまとめて提唱したことによるが、その後、国際組織球学会は、個々の疾患に連続性があり、増加している細胞は抗原呈示細胞である

Langerhans 細胞と起源が同じと考えられることから、ランゲルハンス細胞組織球症 (Langerhans cell histiocytosis: LCH) と呼ぶことを提唱した。そこで本事業においても LCH と呼ぶ事となった。

本疾患の病態を深く理解するには、成人領域と小児科領域を通した多領域の疫学調査が必要であるが、本調査研究班では、成人の症例を対象にこれまで全国疫学調査を実施し報告し、一方、小児科領域では腫瘍性疾患として別個に疫学調査が実施されてきており、わが国では小児から成人にまたがる疫学調査は実施されてきていないのが現状である。そこで、本調査研究班と小児血液学会 HLH/LCH 委員会との合同調査として、成人領域と小児科領域を通した多領域の LCH の全国調査を行い、分類別あるいは臓器毎の患者数の把握や LCH の肺病変について成人例と小児例との比較検討などを行うこととした。本年度は、まず、疫学情報を継続的に実施可能なように、他の疾患と同様インターネットを用いた疫学調査システムを構築し、次年度以後に調査を実施していく準備を整えた。

5. 肥満低換気症候群 (OHS)、肺泡低換気症候群 (PHS) を含む睡眠時無呼吸症候群に関する研究

1) 疫学調査研究

肥満低換気症候群 (OHS)、肺泡低換気症候群 (PHS) に関して、本研究班でもこれまで疫学調査がなされてきたが、先に述べたようにインターネットを介した調査方法を導

入し、これまでの調査項目を再検討して次年度からの調査実施の準備を行った。

2) 閉塞型睡眠時無呼吸とメタボリックシンドローム (MS) との関連に関する研究

本邦の一事業所での男性 275 名における閉塞型睡眠時無呼吸 (OSA)、メタボリックシンドローム (MS) と睡眠時間の関連に関する検討では、OSA の重症度と MS の発症率は有意な関連がみられたが、年齢と BMI の補正後には有意差は消失した。BMI と体重に有意差がないにも拘わらず、MS 患者 (68 人) には 16.2% の重症 OSA が存在したが、non-MS 患者 (207 人) では重症 OSA 患者は 2.4% のみであった ($p < 0.001$)。重症 OSA の夜間の睡眠時間は他の群に比し有意に短く、MS 患者の睡眠時間も non-MS 患者に比し有意に短かった。

閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) と診断した男性 416 名を対象とした検討では、MS の合併頻度は 53.9% (213/416) であり、AHI で重症度別に分類すると、OSAS が重症になるほど MS の合併は増加した。非肥満 OSAS 群 (101 名) では、内臓脂肪蓄積の必須条件を除く MS 診断項目のうち高血圧 (69.3%)、脂質異常 (42.6%)、耐糖能異常 (19.8%) を認め、このうち 39.6% (40/101) で上記 3 項目のうち 2 つ以上を認めた。同様に、非肥満群でさえも、OSAS が重症になるほど高血圧、高脂血症、高血糖のうち 2 つ以上を認める割合が増加し、重症 OSAS では 55.9% に認めた。

3) 閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) における心血管イベントの発症機序に関する研究

閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) における夜間低酸素ストレスに基づく心血管イベ

ントの発症機序を、血栓止血系へ及ぼす影響から解明する目的で、止血因子でありかつ血管内皮障害の指標でもある von Willebrand factor (VWF) とその切断酵素である ADAMTS13 酵素活性を測定した。早朝の VWF 抗原量は OSAS の重症例ほど減少していた。睡眠前後で変化がない群、睡眠後に高分子 VWF の増加を認める群、睡眠後に高分子 VWF が消失する群の 3 群に分類可能であり、睡眠後に高分子 VWF が消失する群で最も無呼吸低呼吸指数が高値であった。一方、ADAMTS13 活性は 3 群間で変化を認めなかったが、睡眠後の末梢血中の血小板数は有意に減少していた。

4) 睡眠時無呼吸症候群における薬物治療に関する基礎研究

睡眠時無呼吸症候群における薬物療法の可能性について検討するために、C57BL/6J マウスにセロトニン 1A 受容体アゴニストである Buspirone を投与し、低酸素曝露後の再酸素化時における無呼吸を含む周期性呼吸が改善されるかどうかを検討した。セロトニン 1A 受容体アゴニストは再酸素化時におけるマウスの不規則呼吸を改善し、呼吸安定化作用は炭酸ガス換気応答の低下作用と関連することが明らかとなった。

5) 睡眠呼吸障害の動物モデルに関する研究

睡眠呼吸障害の病態を分子、細胞レベルで調べるためには適切な動物モデルが必要であるが、従来のモデルでは、一定の時間間隔でゲージ内に間欠的に低酸素を導入する間欠的低酸素モデルであり、高二酸化炭素ガスに曝露しておらず、ヒトの睡眠時無呼吸症候群とは異なる点が多い。本研究において、マウスの脳波・筋電図を測定しな

がら全自動で継続的に睡眠・覚醒を解析し、睡眠時に特異的に低酸素と高二酸化炭素をゲージ内に導入する実験系の開発に成功した。

6. 原発性肺高血圧症 (PPH)、慢性肺血栓塞栓症 (肺高血圧型) (CTEPH) に関する研究

1) 慢性肺血栓塞栓症の性差に関する研究

慢性肺血栓塞栓症 (CTEPH) の性差とその臨床的特徴を検討することを目的として、CTEPH 患者 150 人 (男 47 人; 女 103 人) を対象に、臨床的背景、肺血行動態、血栓部位、手術成績の結果を男女間で比較した。

臨床的特徴には性差を認め、男性に比べて女性は診断時年齢がより高齢で、深部静脈血栓症 (DVT) 併発が少なく、急性肺血栓塞栓症の既往が少なかった。血行動態においても性差があり、女性はより右心機能が保たれているが、診断時 PaO₂ はより低値であった。血栓部位に関しては、女性は男性より末梢型であった。手術による肺血行動態に対する改善効果では、女性手術例は術後の肺血管抵抗が高く、術後肺血管抵抗改善率が悪い結果であり、女性は男性に比べて手術による血行動態の改善効果が乏しかった。

日本において特徴的な HLA-B*5201 に関する検討では、HLA-B*5201 陽性群の女性 CTEPH は、より心係数が高く右房圧が低く、手術関連死が少ない一方、HLA-B*5201 陰性群の女性 CTEPH は、血栓部位がより末梢型であり、手術による改善が不良であった。また HLA-B*5201 陽性は DVT 陰性に有意な関係があることが示された。

2) 慢性肺血栓塞栓症の内科的治療に関する研究

慢性肺血栓塞栓症に対する内科的治療体系は確立されていない。そこで、現状の実態を調査する目的で、CTEPH 59例（男性19例、女性40例）を対象に治療内容を後向きに検討した。内科治療が必要と判断された症例は、対象35例（59.3%）で、術後例は5例、非手術例32例であった。内科治療薬の第一選択の内訳は、beraprostが23例、beraprost徐放錠が3例、bosentanが7例、epoprostenolが2例であった。beraprostまたはberaprost徐放錠から開始され、後にbosentanが追加された例は12例、さらにsildenafilが加わった例が2例あった。bosentan開始例には2例のepoprostenol追加例が存在した。逆にepoprostenol開始例でbosentan追加例は1例であった。epoprostenol使用例4例はいずれも肺動脈性肺高血圧症に準じた高度重症例で、これらのうち3例は治療にもかかわらず短期間に死亡したことが判明した。

3) 原発性肺高血圧症の治療に関する基礎研究

特発性肺動脈高血圧症患者において、肺移植時の摘出肺から分離した肺動脈平滑筋細胞を用い、細胞の増殖能と遊走能を検討したところ、患者由来の肺動脈平滑筋細胞はPDGF刺激による増殖能と遊走能が正常より亢進しており、またシンバスタチンはこれらを有意に抑制することが明らかとなった。

7. 呼吸不全の診断・治療に関する研究

1) 診断に関する研究

① 潜在的呼吸不全の早期発見における低酸

素負荷の有用性に関する研究

自覚症状の乏しい患者において、潜在的な呼吸不全を早期に発見することを目的に、実験的に低酸素負荷をかける検査の有用性を検討した。非喫煙若年者を対象にした検討で、低酸素テントを用いた低酸素負荷（ $FiO_2=0.15$ （標高2500mに相当）、15分間）検査の安全性が確認された。既喫煙者の結果は、非喫煙健常者例に比し、低酸素負荷による SpO_2 の明らかな低下（それぞれ89.7%、93.7%）を認めた。

2) 治療に関する研究

① 集中治療室における急性期呼吸リハビリテーションの効果

集中治療室における急性期呼吸リハビリテーションの人工呼吸器関連肺炎（VAP）に対する防止効果を検討するために、通常の呼吸管理に急性期呼吸リハを導入する前後でVAPの発生を比較した。年齢、疾患構成に差のない、急性期呼吸リハ導入前の期間（患者1024名）と後の期間（1026名）との比較において、前期ではVAPが25件発生し7例の死亡を認めていたが、後期では1件の発生で死亡例は認めず、VAPおよびVAPによる死亡が、急性期呼吸リハビリテーションによって有意に抑制されることが示された。

② 肺移植適応患者の予後とQOLの調査

重症呼吸器疾患において、薬物治療のみでは疾患管理が困難となった患者に対しては、肺移植による治療が患者の生存率の延長に貢献することが近年証明され、今後も重症呼吸不全をきたす疾患に対する外科的治療の一つとしてますます重要となっていくと考えられる。しかし、移植臓器数が絶対的に不足している現状においては、移植