

厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

喘息死に関する研究

研究分担者 相澤久道

久留米大学 呼吸器・神経・膠原病内科部門 教授

星野友昭 久留米大学 呼吸器・神経・膠原病内科部門 講師
川山智隆 久留米大学 呼吸器・神経・膠原病内科部門 講師
坂崎優樹 久留米大学 呼吸器・神経・膠原病内科部門 大学院生
澤田昌典 久留米大学 呼吸器・神経・膠原病内科部門 大学院生

研究要旨： 1971年から1999年まで久留米大学病院及び関連病院で病理解剖を行った15人の喘息死患者の肺病理組織を用い喘息死の病因を検討した。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。CD4/CD8比は約0.4であった。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CD4陽性T細胞、好中球、好酸球はほぼ100%IL-18を産生していた。

A. 研究目的

喘息は気道の慢性炎症と種々の程度の気道狭窄と気道過敏性、臨床的には繰り返して起こる咳、喘鳴、呼吸困難が特徴とされる。病態は好酸球、Tリンパ球、肥満細胞などの炎症細胞と、上皮細胞、分泌腺、線維芽細胞、気管支平滑筋などの気道を構成する細胞が、慢性気道炎症、気道構築変化（リモデリング）気道平滑筋の肥大、過形成、分泌腺過形成、血管新生さらには気道の過敏性によって特徴づけられる。喘息死は喘息の急性増悪における最たるものである。喘息死の病因にCD4陽性T細胞、Th2サイトカインが関与していると考えられるが未だ不明である。過去の研究で以下のことが示唆されている。喘息死に近い病歴を持つ患者では低酸素に対する化学応答の低下と呼吸

苦と感じないことが報告されている。病理学的解析から喘息死では上皮細胞（goblet cell）の過形成、好中球浸潤が関与している。一方、急激な喘息死患者の気道では好酸球浸潤が少ないと考えられている。RVS等のウイルス感染が原因。しかしながらこれまでの研究に用いられた症例数はほとんどが10名にも満たない。かつ症例のうち一部はCOPDを含んでいる可能性が高い。

そこで本研究では以下のことを検討したい。

1. 病変部のT細胞の同定
2. 病変部の炎症細胞の同定、果たして好酸球は少ないのか？
3. 病変部の炎症性サイトカインの発現
4. 喘息死の病変の首座は中枢かそれとも末梢気道（small airway）か？

5. 喘息死と COPD の類似点と相違点

B. 研究方法

1971 年から 1999 年まで久留米大学病院及び関連病院で病理解剖を行った 15 人の喘息死患者の肺病理組織を用いた。報告している。本研究では喘息死患者の肺病変部の CD4、CD8 陽性 T 細胞及び IL-18 産生細胞の検討を行った。1971 年から 1999 年まで久留米大学病院及び関連病院で病理解剖を行った喘息死患者の肺病理組織を用いた。肺病変部における CD4、CD8 陽性 T 細胞の IL-18 産生を 2 重免疫染色法で解析した。好酸球や好中球の解析は蛍光色素 (FITC) を標識した抗 IL-18 抗体を用いて免疫染色し、UV 下で蛍光顕微鏡を用いて解析した。

C. 研究結果

久留米大学病院及び関連病院で病理解剖を行った 15 人の喘息死患者の子細を表 1 に示す。喘息死患者の末梢気道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 (図 1)。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 (図 2)。CD4/CD8 比は約 0.4 であった。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 CD4 陽性 T 細胞、好中球、好酸球はほぼ 100% IL-18 を産生していた (図 3)。この IL-18 産生 CD8 陽性 T 細胞は最重症 COPD の肺病変部で多いことを我々は報告している (ERJ 2008)。加えて喘息死と最重症 COPD の肺病変部は肺気腫の有無の差はあるも非常に相違点が多かった (図 4)。

表 1

1971年(昭和46)からの喘息死患者

番号	年齢	性別	死亡年	治療			
				全身ステロイド	吸入ステロイド	β受容体刺激薬	キサンタン誘導体
1	88	M	1971	—	—	—	—
2	32	M	1973	+	—	—	+
3	52	M	1974	+	—	—	—
4	35	M	1974	—	—	—	+
5	5	M	1977	—	—	—	—
6	67	M	1980	—	—	—	—
7	43	M	1981	+	—	—	—
8	75	M	1982	+	—	—	—
9	18	F	1984	—	—	+	+
10	79	F	1988	+	—	—	—
11	57	M	1988	+	—	—	—
12	14	M	1994	—	—	—	—
13	24	M	1995	+	+(BDP)	+	+
14	68	F	1995	—	+(BDP)	—	—
15	67	F	1999	+	—	—	—
				8/15	2/15	2/15	4/15

図 1

末梢気道の強い炎症細胞浸潤、 気道の粘液栓やリモデリング

52 Y male died in 1974 24 Y male died in 1998
Systemic steroid (+) ICS (-) Systemic steroid (+) ICS (+)

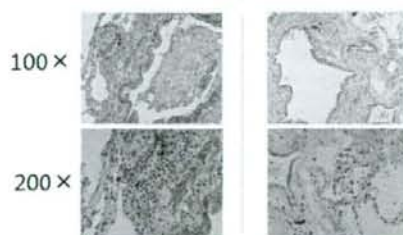


図 2

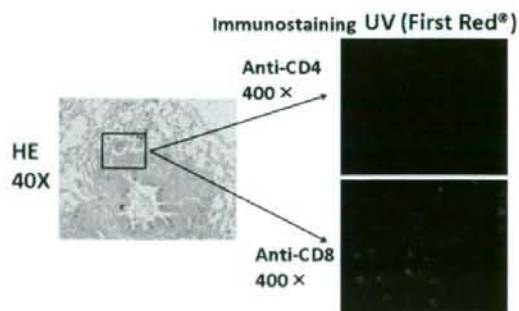


図 3

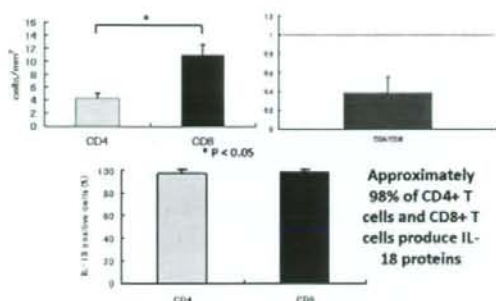
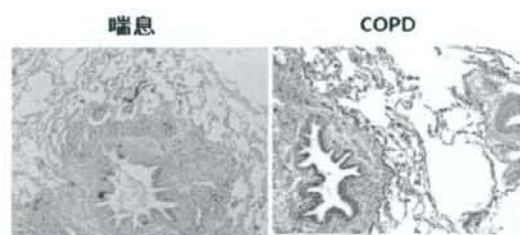


図 4



D. 考察

喘息死及び最重症 COPD の病変部では IL-18 産生 CD8 陽性 T 細胞が多い。また組織学的にも喘息死と最重症 COPD の肺病変部は肺気腫の有無の差はあるも非常に相違点が多い。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。

E. 結論

喘息死の病因に CD8 陽性 T 細胞が好中球、好酸球とともに関与していることが示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

- Hoshino T, Okamoto M, Takei S, Sakazaki Y, Iwanaga T, Aizawa H. Redox-Regulated Mechanisms in Asthma. *ANTIOXIDANTS & REDOX SIGNALING*. 2008;10(4): 769-783
- Imaoka H, Hoshino T, Takei S, Kinoshita T, Okamoto M, Kawayama T, Kato S, Iwasaki H, Watanabe K, Aizawa H. Interleukin-18 production and pulmonary function in COPD. *European Respiratory Journal* 2008;31(2):287-297.
- Inoue H, Hiraoka K, Hoshino T, Okamoto M, Iwanaga T, Zenmyo M, Shoda T, Aizawa H, Nagata K. High levels of serum IL-18 promote cartilage loss through suppression of aggrecan synthesis. *Bone* 2008;42(6): 1102-1110.
- Adachi M, Aizawa H, Ishihara K, Ohta K, Sano Y, Taniguchi H, Nakashima M. Comparison of salmeterol/fluticasone propionate(FP) combination with FP+sustained release theophylline in moderate asthma patients. *Respiratory Medicine*. 2008;102(7):1055-1064.
- Furumoto A, Ohkusa Y, Chen M, Kawakami K, Masaki H, Sueyasu Y, Iwanaga T, Aizawa H, Nagatake T, Oishi K. Additive effect of pneumococcal vaccine and influenza vaccine on acute exacerbation in patients with chronic lung disease. *Vaccine*. 2008;26:4284-4289.
- Kawayama T, Hoshino T, Ichiki M, Tsuda T, Kinoshita M, Takata S, Koga T, Iwanaga T, Aizawa H, Kurume COPD Study Group. Effect of add-on therapy of tiotropium in COPD treated with theophylline. *INTERNATIONAL JOURNAL OF COPD*.

- 2008;3(1):137-147.
7. Kawayama T, Minakata Y, Matsunaga K, Yamagata T, Tsuda T, Kinoshita M, Iwanaga T, Ichinose M, Aizawa H. Validation of symptom-based COPD questionnaires in Japanese subjects. *Respirology*. 2008;13(3):420-426.
8. Minakata Y, Iijima H, Takahashi T, Miura M, Ogawa H, Kimura K, Koga T, Kinoshita M, Tsuda T, Aizawa H, Ichinose M. Efficacy and Safety of Formoterol in Japanese Patients with COPD. *Intern Med*. 2008; 47(4): 217-223.
9. Minami S, Kawayama T, Ichiki M, Nishimura M, Sueyasu Y, Gohara R, Kinoshita M, Koga H, Iwanaga T, Aizawa H. Clinical efficacy of the transdermal tulobuterol patch in patients with chronic obstructive pulmonary disease:a comparison with slow-release theophylline. *Intern Med*. 2008;47(6):503-509.
10. Takeoka H, Koga T, Yano H, Ikeda J, Nishimura M, Kamimura T, Aizawa H. A Hybrid Lesion of Lung Cancer and Aspergillosis. *Clinical Medicine:Oncology*. 2008;2:115-118.
11. Nakao I, Kanaji S, Ohta S, Matsushita H, Arima K, Yuyama N, Yamaya M, Nakayama K, Kubo H, Watanabe M, Sagara H, Sugiyama K, Tanaka H, Toda S, Hayashi H, Inoue H, Hoshino T, Shiraki A, Inoue M, Suzuki K, Aizawa H, Okinami S, Nagai H, Hasegawa M, Fukuda T, Eric D. Green, and Izuhara K. Identification of Pendrin as a Common Mediator for Mucus Production in Bronchial Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *The Journal of Immunology*. 2008; 180: 6262-6269.
12. Takata S, Washio M, Moriwaki A, Tsuda T, Nakayama H, Iwanaga T, Aizawa H, Arai Y, Nakanishi Y, Inoue H. Burden among Caregivers of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease with Long-Term Oxygen Therapy. *International Medical Journal*. 2008;15(1):53-57.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

厚生労働科学研究補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

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

研究協力者 山谷 睦雄
東北大学先進感染症予防学寄附講座 教授

研究要旨 1) 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に対する喀痰調整薬L-カルボシステインの効果を調べ、感染受容体および感染抵抗性を検討した。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 の発現が減少した。さらに、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、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感染受容体発現抑制を介したインフルエンザウイルス感染抑制効果が示唆された。2) プロトンポンプ阻害薬の慢性閉塞性肺疾患(COPD)における風邪罹患および呼吸不全に対する抑制効果を調査した。プロトンポンプ阻害薬は COPD における風邪罹患回数および増悪回数を減少させた。COPD 増悪の長期管理におけるプロトンポンプ阻害薬の有用性が示唆された。

A. 研究目的

インフルエンザウイルス感染はライノウイルスと同様に、慢性閉塞性肺疾患(COPD)増悪を惹起することが報告されてきた。インフルエンザウイルスは気道上皮細胞に感染して細胞傷害や細胞刺激を生じ、気道炎症を引き起こす。私たちはこれまで、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ライノウイルス感染に加えてインフルエンザウイルス感染を抑制することを報告してきた。今年度はインフルエンザウイルス感染抑制機序として、感染受容体発現抑制作用に関して検討を加えた。

さらに、私たちは本研究班においてこれまで、プロトンポンプ阻害薬(PPI)のライ

ノウイルス感染抑制効果および気道炎症効果を報告してきた。この気道上皮細胞における効果は、COPD 患者の風邪罹患および呼吸不全抑制効果を有するL-カルボシステインやマクロライドと同様の作用である。そこで、今年度は COPD 患者の風邪罹患および呼吸不全に対するプロトンポンプ阻害薬の抑制効果を調査した。

B. 研究方法

1) ヒト剖検気管を約1cm x 1cmの大きさに揃え、6-ウエルプレートで培養した。L-カルボシステイン(10 μ M)を加え、24時間培養したのち固定、染色した。ヒト型インフルエンザ感染受容体 SA α 2,6Gal は FITC をラ

ベルした *Sambucus nigra* lectin 方法で染色した。さらに、インフルエンザ感染に対する L-カルボシステインの抵抗性増加作用を調べた。ヒト気管上皮細胞を試験管に培養し、ウイルス感染 3 日前から L-カルボシステイン(10 μ M)をヒト気管上皮細胞に作用させた。その後、A 香港型インフルエンザウイルスを $10^1 \sim 10^4$ TCID₅₀ units/ml(TCID₅₀; tissue culture infective dose 50)の濃度で準備し、1 時間感染させた。インフルエンザウイルスを感染した気道上皮細胞は、ウイルスを除去、洗浄し、培養液で置換した。ウイルス感染後 33°C で 5% CO₂-95% room air インキュベータで静置した。ウイルス感染前、感染後 24 時間、72 時間の時点で培養液を回収し、培養液インフルエンザウイルスを検出できる感染ウイルス量を評価した。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 units/ml)で求めた。

2) 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であるランソプラゾール(30mg)を内服する群と非内服群に分けた。6 名が脱落したため、ランソプラゾール内服群 50 名(平均年齢 75 歳、男性 47 名、女性 3 名)と非内服群 50 名(コントロール群; 平均年齢 75 歳、男性 48 名、女性 2 名)で結果を集積した。風邪罹患回数および増悪回数を 1 年間調査した。風邪罹患は Jackson らの基準、増悪は Anthonisen の基準に従って判定した。

(倫理面への配慮)

ヒト気管上皮細胞培養、およびプロトン

ポンプ阻害薬の COPD における風邪罹患および呼吸不全に対する抑制効果調査は東北大学医学部倫理委員会の承認を得て行なった。

C. 研究結果

1) A 香港型インフルエンザウイルスの感染受容体である SA α 2,6Gal の発現をヒト気管上皮粘膜側に認めた。L-カルボシステイン(10 μ M)添加による気管上皮培養(24 時間)により、受容体の発現は抑制された。

さらに、L-カルボシステイン(10 μ M)を培養ヒト気管上皮細胞に作用させた場合、インフルエンザ感染が成立する感染インフルエンザ量は作用させなかった場合に比較して増加した。

また、インフルエンザウイルス 10^4 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 \pm 0.1 log TCID₅₀ U/ml/24h, day 1; 4.5 \pm 0.3 log TCID₅₀ U/ml/24h, day 3; 5.5 \pm 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 μ M)で作用させた場合、培養液インフルエンザウイルス放出量は減少した。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 μ M)はヒト気管上皮細胞の培養液 IL-1 β 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 β および IL-8 は増加した。さらに、L-カルボシステインを処理した気道上皮細胞においてインフルエンザウイルス感染後の培養液

IL-1 β およびIL-8増加は抑制された。

2) プロトンポンプ阻害薬 (PPI) 内服群と非内服群において、喫煙歴、インフルエンザワクチン接種率、肺機能、病期に差を認めなかった。患者は抗コリン薬、 β 2 刺激薬、メチルキサンチンの治療を受けた。治療内容は両群で差を認めなかった。

風邪罹患回数は PPI 内服群 (1.22 \pm 0.29 回/年) では非内服群 (2.04 \pm 0.43 回/年) に比べて減少傾向にあった。しかし、統計学的有意差 (Student t-test) を認めなかった (P=0.12)。年間に 3 回以上の風邪に罹患した患者数 (12%対 26%) も同様の結果であった。

これに対して、増悪回数は PPI 内服群 (0.34 \pm 0.10 回/年) では非内服群 (1.18 \pm 0.20 回/年) に比べて減少した (P=0.0003)。年間に 1 回以上の増悪を生じた患者数 (24%対 52%) も同様の結果であった。

また、多変量解析において、プロトンポンプ阻害薬は風邪罹患回数および増悪回数を減少させる影響因子となった。逆に、病期の進行は風邪罹患回数および増悪回数を増加させる要因であった。

D. 考察

1) 本研究班において、喀痰調整薬 (去痰薬) 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を抑制する効果があること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する効果を有する。

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。昨年度はインフルエンザウイルスに対する L-カルボシステインの感染抑制効果を報告した。引き続き、本年度は感染抑制の機序を検討した。

ヒト型インフルエンザウイルスは気道上皮細胞膜上の受容体 SA α 2,6Gal に結合した後、細胞質の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 を細胞質内に放出し、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。

さらに、今年度の研究において、ヒト型インフルエンザ感染受容体である SA α 2,6Gal の発現を検討した。感染受容体はヒト気管上皮粘膜側に認められた。L-カルボシステイン (10 μ M) 添加による気管上皮培養 (24 時間) により、受容体の発現は抑制された。したがって、酸性エンドゾーム減少に加えて、受容体発現抑制も L-カルボシステインによるインフルエンザ感染抑制作用に関与している可能性が示唆された。

2) 臨床研究において、調査の対象となっ

た COPD 患者における風邪罹患回数はプロトンポンプ阻害薬 (PPI) 内服群では非内服群に比べて減少傾向にあった。しかし、統計学的有意差 (Student t-test) を認めなかった。これに対して、増悪回数は PPI 内服群では非内服群に比べて減少した。年間に 1 回以上の増悪を生じた患者数 (24% 対 52%) も同様の結果であった。他方、多変量解析において、プロトンポンプ阻害薬は風邪罹患回数および増悪回数を減少させた。

このように、PPI の抑制効果は増悪回数減少に対して強い結果となった。風邪回数も多変量解析で有意に減少したが、抑制効果は増悪に比べて弱い結果となった。違いの理由は現時点において明確でない。本研究における対象者は明らかな胃食道逆流症状を認めない COPD 患者であった。しかし、胃食道逆流現象が気管支収縮や気道分泌、誤嚥による気道炎症に関与し、症状のある COPD 患者では増悪頻度が多いとの報告がされている。PPI による風邪抑制に加えて胃食道逆流の病態抑制の関与も COPD 増悪抑制の機序として考えられる。

PPI は気道上皮細胞におけるライノウイルス感染受容体 ICAM-1 (細胞接着分子) の発現抑制と、ライノウイルス RNA 進入経路である酸性エンドゾームの減少を介してライノウイルス感染を抑制する。さらに、ライノウイルス感染による炎症性サイトカインの放出を抑制する。このように、PPI はライノウイルス感染抑制作用に加えて気道炎症抑制作用を有している。したがって、胃食道逆流による誤嚥あるいは神経反射による気道炎症を抑制し、COPD 増悪抑制に関与している可能性がある。今後、明らかな胃食道逆流症状を有する患者を対象とした調

査も必要と考えられる。

E. 結論

喀痰調整薬 L-カルボシステインはヒト培養気管上皮細胞において、感染受容体発現抑制とウイルス RNA 進入抑制を介したインフルエンザウイルス感染抑制効果を有すると示唆された。プロトンポンプ阻害薬は COPD における風邪罹患回数および増悪回数を減少させた。COPD の長期管理におけるプロトンポンプ阻害薬の有用性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamaya M, Azuma A, Tanaka H, Takizawa H, Chida K, Taguchi Y, Mikasa K, Kadota J, Kudoh S. Inhibitory effects of macrolide antibiotics on exacerbations and hospitalization in COPD in Japan: a retrospective multicenter analysis. *J Am Geriatr Soc* 56: 1358-1360, 2008.
- 2) Nakao I, Kanaji S, Ohta S, Matsushita H, Arima K, Yuyama N, Yamaya M, Nakayama K, Kubo H, Watanabe M, Sagara H, Sugiyama K, Tanaka H, Toda S, Hayashi H, Inoue H, Hoshino T, Nakajima A, Inoue M, Suzuki K, Aizawa H, Okinami S, Nagai H, Hasegawa M, Fukuda T, Green ED, Izuhara K. Identification of pendrin as a common mediator for mucus production in bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Immunol* 180: 6262-6269, 2008.

- 3) Inoue D, Kubo H, Sasaki T, Yasuda H, Numasaki M, Sasaki H, Yamaya M. Erythromycin attenuates MUC5AC synthesis and secretion in cultured human tracheal cells with RV14 infection. *Respirology* 13: 215-220, 2008.
- 4) Inoue D, Kubo H, Watanabe M, Sasaki T, Yasuda H, Numasaki M, Sasaki H, Yamaya M. Submucosal gland cells in human lower airways produce MUC5AC protein. *Respirology* 13: 285-287, 2008.

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）
分担研究報告書

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

研究協力者 中野恭幸
滋賀医科大学呼吸循環器内科 病院教授

研究要旨

COPD は多くの疾患を合併するが、とりわけ循環器疾患の合併が問題となる。そこで、滋賀医科大学循環器内科通院中の患者に PiKo-6 を施行した。FEV₁/FEV₆<70%を気流制限と診断し、循環器内科通院中患者における COPD の合併率について検討した。その結果、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。

A. 研究目的

COPD は多くの疾患を合併するが、とりわけ循環器疾患の合併が問題となる。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した。

パイロメトリーは85人のうち58人に施行でき、PiKo-6のFEV₁、FEV₆とスパイロメトリーのFEV₁、FVCは良好な相関関係を認めた。通院疾患の中では、虚血性心疾患、心不全がやや高い合併頻度を認めた。

B. 研究方法

当院循環器内科通院中の患者に PiKo-6 を施行した。FEV₁/FEV₆<70%を気流制限と診断し、その患者にスパイロメトリーを施行した。

D. 考察

PiKo-6 を COPD 患者スクリーニングに用いることが出来る

(倫理面への配慮)

滋賀医科大学の倫理委員会の承認を得た上で、参加者全員からインフォームドコンセントを得た。また、結果に関しては個人が特定できないように配慮を行った。

E. 結論

当院の循環器内科外来における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。

C. 研究結果

対象患者は770人であった。そのうち、気流制限を認めたのは85人(11%)であった。ス

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Ogawa E, Nakano Y, Mishima M, et al. Body Mass Index in Male Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease; Correlation with Low Attenuation Areas on CT. *Thorax*, 64:20-25. 2009 (Published Online First: 13 October 2008).

2) Patel BD, Nakano Y, et al. Airway wall thickening and emphysema show independent familial aggregation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 178(5):500-5. 2008.

3) Yamada H, Nakano Y, Ogawa Y, et al. In vivo and In vitro Inhibition of Monocyte Adhesion to Endothelial Cells and Endothelial Adhesion Molecules by Eicosapentaenoic Acid. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 28(12):2173-2179. 2008.

4) Ohara T, Nakano Y, Mishima M, et al. Longitudinal study of airway dimensions in chronic obstructive pulmonary disease using computed tomography. *Respirology*, 13(3):372-8. 2008.

5) Wong JC, Nakano Y, et al. The influence of reconstruction algorithm on the measurement of airway dimensions using computed tomography. *Proc. SPIE Medical Imaging*, Vol.6916. 2008.

6) Saita S, Nakano Y, Mishima M, et al. Algorithm of pulmonary emphysema extraction using thoracic 3-D CT images. *Proc. SPIE Medical Imaging*, Vol.6915. 2008.

7) 中野恭幸, 財田伸介, 仁木登. CADによる肺がん以外の胸部病変の診断支援. *呼吸と循環*, 56(5):485-490. 2008.

2. 学会発表

1) Wong J, Nakano Y, et al. The influence of reconstruction algorithm on the measurement of airway dimensions using computed tomography. *SPIE Medical Imaging* (2008.02.16-21 San Diego).

2) Nakano Y, Saita S, Kubo M, Kawata Y, Niki N, et al. New algorithm to quantify emphysematous lesions using chest CT. *The Future of Quantitative and Functional Lung Imaging* (2008.10.02-04 IOWA).

3) Wada H, Nakano Y, et al. The use of Piko-6 and symptom based questionnaires for the detection of airflow limitation in cardiovascular outpatient clinic. *12th Congress of The Asian Pacific Society of Respirology*. (2008.11.19-22 Bangkok).

4) 中野恭幸, 堀江稔, 他. 循環器内科外来に通院中の患者における気流制限の割合. *第48回日本呼吸器学会学術講演会* (2008.06.15-17 神戸).

H. 知的財産権の出願・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

厚生労働省科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)
分担研究報告書

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
2. 肺結核後遺症における長期 NPPV 症例の予後因子の検討

研究協力者 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

研究要旨

1. 本邦の一事業所での男性 275 名(平均は 44 歳、BMI は 23.9kg/m^2)の OSA、Mets と睡眠時間の関連を Type3 の簡易モニターとアクチグラフを使用して検討したところ、OSA の重症度と Mets の発症率は有意な関連($p<0.001$)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 と体重に有意差がみられないにも拘わらず、Mets 患者(68 人)には 16.2%の重症 OSA が存在したが、non-Mets 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かった。Mets 患者の睡眠時間も non-Mets 患者に比し有意に短かった。Mets は重症 OSA を誘導する可能性が示唆された。体重の減量と、重症 OSA の治療に加えて、夜間の睡眠時間の延長が Mets 患者の管理に重要であると考えられた。

2. 非侵襲的人工呼吸 (noninvasive positive pressure ventilation : NPPV) は、慢性呼吸不全の急性期および長期在宅人工呼吸として広く用いられている。患者の呼吸によってトリガーがかかる assisted mode の方が、人工呼吸器が勝手に送気してそれに患者が呼吸をあわせる pure controlled mode より患者により好まれるモードと考えられており一般によく使用されている。我々は 1990 年前後から長期 NPPV を行っており、その臨床的経験を通して pure controlled mode の有効性を実感してきた。今回、肺結核後遺症症例において、長期 NPPV に pure controlled mode を用いた症例で assisted mode を用いた症例より継続率と生存率が高いことを後ろ向きの検討ではあるが統計学的に証明した。

A. 研究目的

1. 本邦の男性の一般人口での OSA と Mets の関連を明らかにして、アクチグラフにより測定した睡眠時間との関連を明らかにする。
2. 肺結核後遺症症例における長期 NPPV の継続率(生存率)に関与する因子について、特に使用した換気モード (assisted mode と pure controlled mode) に関して検討する。

B. 研究方法

1. 本邦の一事業所での男性 275 名の OSA、Mets と睡眠時間の関連を Type3(呼吸曲線、SpO₂、鼻口気流、心電図)の簡易モニターとアクチグラフを使用して明らかにする。
2. 1990 年 6 月から 2007 年 8 月までに、京都大学呼吸器内科および関連施設、国立病院機構東京病院呼吸器科において、長期 NPPV を導入した 184 症例全例を対象とした。184 症例のうち改善し長期 NPPV が離脱でき

た2症例を除く182症例を解析の対象とした。

長期NPPV開始時の年齢、Body mass index (BMI)、%VC、FEV1%(G)、肺内病変の有無、長期NPPV開始前のLTOT歴、長期NPPV開始前1年間の急性期入院回数、長期NPPV開始時の状態(急性期導入か慢性期導入か)、導入施設(京大病院関連施設か東京病院か)、長期NPPV開始時に使用した人工呼吸器の種類(従量式かbilevel PAPか)、長期NPPVにLTOTを併用したかどうか、人工呼吸器の換気モード(assisted modeかpure controlled modeか)、慢性期症例での導入前の血液ガス所見、bilevel PAP使用症例での設定(IPAP、EPAP、サポートプレッシャー、呼吸数)を調査した。

統計解析は、Unpaired t test と Pearson χ^2 検定、単変量解析と多変量解析にはCox proportional hazards regression analysisを用いた。pure controlled mode群とassisted mode群間の長期TPPVに移行した15症例を含む182症例と含まない167症例における生存率の比較にはKaplan-Meier analyses (log rank test)を用いた。

C. 研究結果

1. 275名の年齢の平均は44歳、BMIは23.9kg/m²であった。OSAの重症度とMetsの発症率は有意な関連($p < 0.001$)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と体重に有意差がみられないにも拘わらず、Mets患者(68人)には16.2%の重症OSAが存在したが、non-Mets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かった。Mets患者の睡眠時間もnon-Mets患者に比し有意に短かった。

2. 対象症例は、全体として、著しい拘束性換気障害、著しい高二酸化炭素血症および不安定な臨床像を特徴とした。pure controlled mode群はassisted mode群に比べて、有意に、肺内病変のない症例が少なく、長期NPPV導入前のLTOT歴が長い症例が多く、より重度な高二酸化炭素血症を有していた。

長期NPPVを導入した184症例のうち2症例は高二酸化炭素血症が改善し離脱でき、15症例が長期TPPV(平均期間2.2年)に移行した。85症例が死亡し、2症例が長期TPPV中であり95症例が長期NPPV中であった。

単変量解析ではpure controlled mode・肺内病変のないこと・女性・BMIが高いことが、多変量解析ではpure controlled mode ($p = 0.0001$)・肺内病変のないこと ($p = 0.0015$)・女性 ($p = 0.035$)が有意に長期NPPVの継続率に寄与していた。

長期TPPV移行症例を含んだ場合も含まない場合も、pure controlled mode群で生存率が優れていた($p = 0.0021$ および $p = 0.0074$)。

D. 考察

1. 本研究によりMets患者の16.2%(68人中に11人)に重症(RDI30以上)のOSAが併存しているにも拘わらず、non-Mets207人中5名(2.4%)にのみ重症OSAであることが明らかになった。重症のOSAの約70%がMetsを合併しており、OSAの重症度が増すにつれ、Metsの頻度も有意に上昇したが、体重、年齢を補正すると有意差は消失した。重症OSA、Mets患者とも夜間の睡眠時間が有意に短く、重症OSAでMets(+)患者の睡眠時間が最も短かった。OSA、Mets患者の夜間睡眠時間確保の重要性が認識された。

2. 本研究において、pure controlled mode 群の方 assisted mode 群より、長期 NPPV の継続率および生存率がよいことが判明した。10 年継続率で 3 倍以上となった。女性や肺内病変のない症例でも継続率のよいことがわかったが、これらの因子には医療的な介入はできない。最近、スウェーデンから長期 NPPV を受けている肺結核後遺症患者の生存率が報告されたが、その研究における 5 年および 10 年生存率は、我々の assisted mode 群の継続率にほぼ一致していた。一般に、pure controlled mode は呼吸状態の不安定な呼吸筋の負荷が大きい症例に好まれると考えられているが、実際に、本研究でも pure controlled mode を選択した群でより進行した呼吸不全状態にあったことがうかがわれる。pure controlled mode が臨床的に使用できる可能性、あるいは、より有効な換気モードである可能性については今後さらなる検討が必要である。睡眠中のヒトは、pure controlled mode で一定時間換気してやると、血中の二酸化炭素分圧とは無関係に自発呼吸が 5~10 秒間完全に抑制されることが判明している (non-chemical neuromechanical inhibition)。これは、pure controlled mode でより疲弊した呼吸筋が休息できる可能性を示唆している。

E. 結 論

1. 都会の一企業での調査では Mets 患者の 6 人に 1 人は重症 OSA 患者であったが、non-Mets 患者群においては 40 人に 1 人のみが重症 OSA 患者であった。Mets は重症 OSA を誘導する可能性が示唆された。体重の減量と、重症 OSA の治療に加えて、夜間の睡眠時間の延長が Mets 患者の管理に重要であると考えられた。

2. 肺結核後遺症症例において、長期 NPPV

に pure controlled mode を用いた症例で assisted mode を用いた症例より、継続率と生存率が高いことを初めて証明した。今後、特発性脊椎後側弯症、神経筋疾患、COPD などの疾患においても pure controlled mode の有効性を検討していく必要がある。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Takegami M, Suzukamo Y, Wakita T, Noguchi H, Chin K, Kadotani H, Inoue Y, Oka Y, Nakamura T, Green J, Johns MW, Fukuhara S. Development of a Japanese version of the Epworth Sleepiness Scale (JESS) based on Item Response Theory. *Sleep Medicine* in press

Narita M, Hatano E, Nagata M, Yanagida A, Asechi H, Takahashi K, Ikai I, Uemoto S, Chin K. Prophylactic respiratory management after liver resection with bilevel positive airway pressure ventilation: report of three cases. *Surgery Today* in press.

Takahashi K, Chin K, Akamizu T, Morita S, Sumi K, Oga T, Matsumoto H, Niimi A, Tsuboi T, Fukuhara S, Kangawa K, Mishima M. Acylated ghrelin level in patients with obstructive sleep apnoea before and after nasal CPAP treatment. *Respirology* 2008; 13:810-816.

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* 2008; 10:715-726.

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* 2008; 31:419-425.

2. 学会発表

Chin K, Nakamura T, Takegami M, Sumi K, Takahashi K, Oga T, Nakayama-Ashida Y, Minami I, Horita S, Oka Y, Wakamura S, Fukuhara S, Kadotani H. The influence of sleep-disordered breathing on the occurrence of metabolic syndrome from a Japanese male working population. International Conference of ATS, Tronto, USA, 2008 (2008.5.18)

Chin K. Sleep-disordered breathing in Japan. Symposium: Sleep-disordered breathing in Asia and elsewhere-Diagnosis and Treatment. 13th Congress of The Asian Pacific Society of Respirology. Bangkok, Thailand 2008 (2008.11.21).

陳和夫. NPPV(非侵襲的陽圧換気療法)ガイドライン. 診療ガイドラインセッション. 呼吸管理・睡眠時無呼吸ガイドライン. 第48回日本呼吸器学会 神戸 (2008.6.16)

坪井知正、荏原雄一、小賀徹、高橋憲一、半田知宏、谷澤公伸、町田和子、大井元晴、三嶋理晃、陳和夫。長期NPPVを施行した拘束性胸郭疾患174症例の予後調査。第18回呼吸ケアリハビリテーション学会 松山 (2008.10.25)

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）
分担研究報告書

長期 NPPV 患者の予後に関する検討に関する研究

研究協力者 石原英樹

地方独立行政法人大阪府立病院機構

大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター 部長

研究要旨

慢性安定期患者に対する NPPV 療法による予後に対する効果は不明とされている。このためレトロスペクティブに当院で慢性期 NPPV 療法を実施した患者と LTOT のみを実施した患者の生存曲線を比較することで予後に対する有効性と急性増悪の頻度を検討した。当院で導入した慢性期 NPPV 療法患者、COPD (61 例) 肺結核後遺症 (59 例) における NPPV+LTOT 群の 5 年生存率は、LTOT のみの群と比べると有意な改善がみられた。また急性増悪の頻度も、NPPV 導入後有意な減少を認めた。

地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター¹⁾
国立病院機構近畿中央胸部疾患センター²⁾

○石原英樹¹⁾、松岡洋人¹⁾、宍戸直彦¹⁾、宍戸克子¹⁾、森下裕¹⁾、阪谷和世¹⁾、久原華子¹⁾、松浦由佳¹⁾、三森友靖¹⁾、井上義一²⁾、坂谷光則²⁾

A. 研究目的

NPPV 療法は、増悪時の呼吸管理法としての有用性は認められているが慢性安定期患者の NPPV 療法による予後に対する効果は不明とされている¹⁾⁻⁴⁾。しかし、慢性高二酸化炭素血症を呈する患者において、長期酸素療法単独と比較すると、NPPV を加えることで、二酸化炭素の蓄積に対して効果があり、息切れ感も改善されとの報告がある²⁾⁴⁾。また、COPD に睡眠時無呼吸症候群や低換気

に伴う睡眠呼吸障害の合併が認められる場合、これらの睡眠呼吸障害（睡眠の質も含めて）が NPPV で改善するという報告もある⁴⁾。さらに、再入院の減少や増悪の頻度の減少の可能性も示唆されている⁴⁾。わが国でも在宅 NPPV は急増傾向にある⁵⁾。このため当センターで慢性期 NPPV 療法を実施した患者と長期酸素療法のみを実施した患者の生存曲線を比較することで予後に対する有効性を検討した。

B. 研究方法

1995 年より NPPV を導入し、在宅へ移行した 162 例から COPD、肺結核後遺症患者を診療録より選び出し、長期酸素療法開始後の生存期間を NPPV 療法の有無で生存率を比較した。長期酸素療法単独群の生存率は、当センターで 1980 年から 1998 年までの間に

酸素療法を導入した COPD629 例、肺結核後遺症 415 例のデータを参考にし、生存率は StatView-J 5.0 を用い Kaplan-Meier 法で検討した。また NPPV 導入前後での増悪の頻度についても検討した。増悪の検討では、Anthonisen ら⁶⁾の増悪の定義を用い、NPPV 導入前後 1 年間の増悪入院回数・入院日数を比較検討し、t 検定にて有意差の検討を行った。

C. 研究結果

1. 患者背景

在宅 NPPV 疾患割合は (図 1)、COPD39%、肺結核後遺症 36%であった。

COPD 患者 61 例の患者背景を表 1 に示す。呼吸機能検査結果からの重症度分類では、

図1 基礎疾患

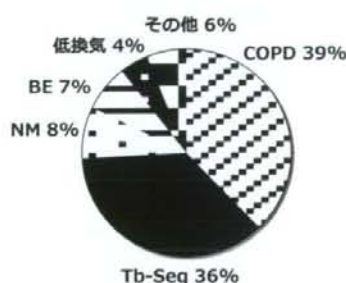


表1 COPD患者背景 (61例)

年齢	69.9±7.4(54-88)
性別(男性/女性)	48/13
導入病態(急性/慢性)	27/34
呼吸機能検査	
FVC	1195±913 (51±17)
FEV1	510±228 (21±8.2)

全例最重症症例であった。

肺結核後遺症 59 例の患者背景 (表 2) では、急性増悪時に NPPV を導入した後、在宅に移行した急性期導入の割合が多いのが特徴であった。

2. 血液ガスの推移 (図 2・3)

NPPV 導入前後および導入後 1-2 年後の、動脈血液ガス二酸化炭素分圧 (PaCO₂) の推移は、導入直後の改善効果が、COPD・肺結核後遺症ともに、少なくとも 1-2 年は持続していた。

3. 増悪の頻度

COPD 群では、NPPV 導入前後で増悪入院の回数・日数とも有意な減少を認めた。肺結核後遺症群も同様に、NPPV 導入前後で増悪入院の回数・日数に有意な減少を認めた。

表2 肺結核後遺症患者背景 (59例)

年齢	67.0±8.4(41-78)
性別(男性/女性)	36/23
導入病態(急性/慢性)	30/29
呼吸機能検査	
FVC	925±380 (33±10)
FEV1	557±156 (23±8.8)

図2 PaCO₂の経過 (COPD)

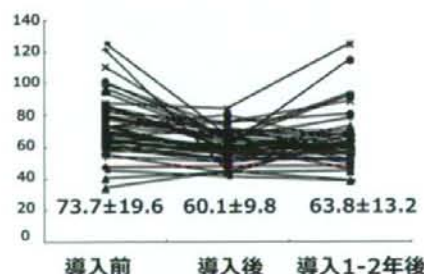


図3 PaCO₂の経過 (肺結核後遺症)

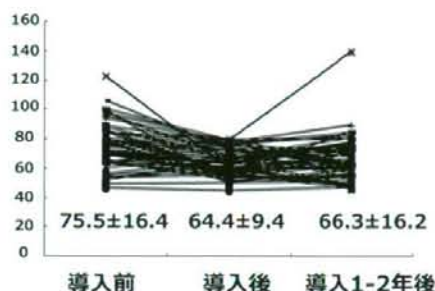
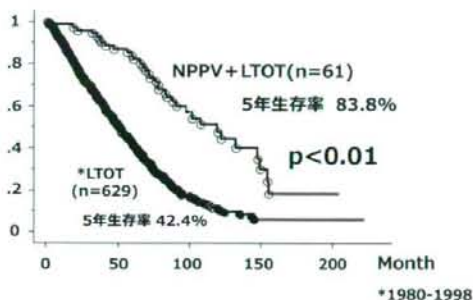


図4 生存率 (COPD)



4. 生存予後 (図4・5)

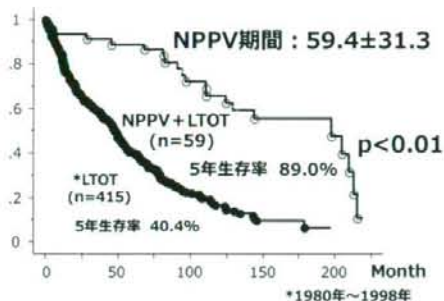
COPD 群の平均 NPPV 期間は 39.9 ヶ月であった。長期酸素療法開始後の生存率の比較では、長期酸素療法単独群の 5 年生存率 42.4% と比べ、長期酸素療法+NPPV 群の 5 年生存率は 83.8% と有意な改善が認められた。肺結核後遺症群の平均 NPPV 期間は 59.4 ヶ月であり、COPD 群と同様に、長期酸素療法+NPPV 群の生存率に有意な改善を認めた。

D. 考察

今回我々が検討した患者は、COPD に関しては、病期分類で全例最重症に分類されていた。肺結核後遺症の病期分類はないが、%FVC33% とこちらもかなり重症患者に NPPV が導入されていた。

血液ガスの検討では、両群とも少なくと

図5 生存率 (肺結核後遺症)



も導入 1-2 年後までは、高二酸化炭素血症の改善効果が持続していた。今後さらに長期的な血液ガス所見の検討が必要であると考えるが、NPPV の設定変更を余儀なくされる症例が多数あるため、単純な比較検討が適切かどうかを検討する必要がある。

増悪の検討では、増悪入院の有意な減少効果が認められたが、今後は増悪入院の減少が、医療経済にどのような効果を及ぼすかの検討も必要であると考ええる。

生存予後の検討では、死亡患者と生存患者間で呼吸機能検査、血液ガス所見に差は見られなかった。両群とも長期酸素療法単独群と比較すると、長期酸素療法+NPPV 群の 5 年生存率に有意な改善を認めた。また平均 NPPV 期間・5 年生存率ともに、COPD 群と比べると、肺結核後遺症群の成績が良好であった。今回の検討は後ろ向き研究であり、エビデンスレベルは低いといわざるを得ない。今後は何らかの前向き研究が必要であると考ええる。

また NPPV 導入時の病態の検討では、両群とも増悪期の導入を経て在宅へ移行している症例が、それぞれ 44%・51% と比較的高率に認められた。今後、増悪時導入群と慢性安定期導入群間で、増悪の頻度・生存率な

どに差異があるかどうかの検討も必要である
と考える。

E. 結論

NPPV の導入により、増悪頻度の減少効果
や生存率改善効果が期待できる。

<謝辞>

本研究の費用の一部は、厚生労働省難治
性疾患克服研究事業「呼吸不全に関する調
査研究」の援助を受けた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

なし

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）
分担研究報告書

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

研究協力者 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

研究要旨

PDGF 刺激による、IPAH 患者由来肺動脈平滑筋細胞の増殖能・遊走能の亢進がシンバスタチンによって抑制された。こうした結果により、PDGF シグナルの抑制が IPAH 治療につながる可能性が示唆された。

A. 研究目的

特発性肺動脈高血圧症（IPAH）は肺動脈平滑筋細胞（PTSM）の異常増殖が病因のひとつと考えられており、既に PDGF 刺激による増殖が正常者のものより亢進していることを我々は報告した（Circulation 2005）。今回 PDGF 刺激による遊走能の変化を検討し、シンバスタチンの抑制効果について検討。

B. 研究方法

6 人の IPAH 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、増殖能とマイクロ樹脂デバイスを用いた Time-lapse microscopy システムによる細胞の遊走能を検討した。

（倫理面への配慮）岡山大学の倫理委員会に承認を得た上で患者様にインフォームド・コンセントを得て行う。

C. 研究結果

PDGF 刺激により亢進した IPAH 患者由来の PASMC への thymidine 取り込みが、低濃度シンバスタチンによって抑制された。遊走能の検討で、PDGF 刺激により IPAH 患者由来の PASMC は正常に比べ有意に遊走が促進され、シンバスタチンはこの遊走を有意に抑制した。免疫蛍光染色にて、シンバスタチンは Rho A の

細胞質から膜への translocation を抑制し、actin fibers の disorganization を引き起こした。

D. 考察

IPAH 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亢進していた。

E. 結論

PDGF シグナルの抑制が今後 IPAH の治療に有効である可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

特記なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

① 特集：肺動脈性肺高血圧症 抗凝固療法
赤木 達、草野研吾

日本臨床 66(11), 2174-2178, 2008

② Long-term follow-up of living-donor single lobe transplantation for idiopathic pulmonary arterial hypertension in a child
Toyooka S, Sano Y, Yamane M, Oto T, Okazaki M, Kusano KF, Date H.
J Thorac Cardiovasc Surg. 2008
135(2):451-2.