

200936032A

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

平成 21 年度 研究報告書

研究代表者 三 嶋 理 晃

平成 22 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 21 年度 研究報告書

研究代表者 三 嶋 理 晃

平成 22 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 21 年度 (2009) 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	35
III. 分担研究報告	
1. 喫煙曝露による肺気腫モデルマウスにおける禁煙後の病態生理に関する研究	71
2. 喫煙曝露にウイルス疑似刺激を加えるモデルによる COPD 増悪の病態解明	
3. 気道における内因性免疫受容体発現が COPD 急性増悪発症に与える影響についての検討	
4. COPD 患者の咳感受性と増悪に関する前向き研究	
	三嶋理晃
COPD 症例における抗コリン薬吸入後の気流制限の改善と気道内腔面積変化の関係	82
	西村正治
1. 脈管系からみた肺気腫病変：その病態形成機序に関する研究	88
2. 潜在的呼吸不全の検出方法の確立およびその臨床応用に関する研究	
	貫和敏博
慢性血栓塞栓性肺高血圧症に関する研究	96
	巽浩一郎
1) リンパ脈管筋腫症に関する研究	100
リンパ脈管筋腫症の診断後に妊娠・出産を経験した症例の検討	
2) COPD に関する研究	
SMP30 ノックアウトマウスにおけるビタミン C の肺気腫予防効果の検討	
	瀬山邦明
非肥満 OSAS 症例における内臓脂肪と代謝機能異常との関連	104
	赤柴恒人

1. スタチンによる肺胞上皮再生メカニズムの検討	106
2. COPD 患者気道における soluble E-cadherin 濃度上昇と MMP-7 の関連	
	浅野浩一郎
呼吸不全に関する基礎研究：COPD を中心に	110
	長瀬隆英
COPD の発症機序に関する研究	117
	永井厚志
1. 肺線維症合併肺気腫の臨床的特徴について	120
2. COPD 患者における血中アクロレイン濃度の検討	
	久保惠嗣
COPD における運動耐容能の予測因子に関する研究	127
	谷口博之
1. 企業検診における高血圧と睡眠時無呼吸、睡眠時間、眠気の関係の検討	133
2. 成人生体肝移植後の呼吸器合併症に対する非侵襲的換気療法 200 例の検討	
	陳和夫
睡眠呼吸障害の動物モデルに関する研究	138
	裏出良博
原発性肺高血圧症の予後調査（特に死亡例に関する研究）	142
	中西宣文
1. リンパ脈管筋腫症に関する研究等	145
2. 慢性閉塞性肺疾患患者の 3 次元 CT による気腫定量評価	
3. 集中治療室における急性期肺理学療法の実状	
4. 肺病変を中心としたランゲルハンス細胞組織球症全国調査	
	坂谷光則
慢性閉塞性肺疾患と肺高血圧症の病態解析	150
(1) 慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者における全身性炎症と骨代謝マーカー	
(2) 三次元 CT アンギオグラフィを用いた膠原病性肺高血圧症の検討	
	木村弘
重症喘息の機序解明に関する研究	156
	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	163
	山谷陸雄
腎血管筋脂肪腫を合併したリンパ脈管筋腫症に関する研究	168
	杉山幸比古
喫煙者の 1 秒量経年低下率を予測する因子に関する研究	170
	中野恭幸
特発性肺動脈性肺高血圧に関する研究	174
	草野研吾

IV. 研究報告

1. COPD の発症機序に関する研究 177
永井厚志、青柴和徹 他
2. SMP30 ノックアウトマウスにおけるビタミン C の肺気腫予防効果の検討 181
瀬山邦明、小池建吾 他
3. COPD 患者における血中アクロレイン濃度の検討 186
久保恵嗣、伊東理子 他
4. 喫煙曝露による肺気腫モデルマウスにおける禁煙後の病態生理に関する研究 191
三嶋理晃、丸毛聡、室繁郎 他
5. COPD 患者気道における soluble E-cadherin 濃度上昇と MMP-7 の関連 194
浅野浩一郎、石坂彰敏、峰松直人 他
6. 呼吸不全に関する基礎研究：COPD を中心に 197
長瀬隆英 他
7. 脈管系からみた肺気腫病変：その病態形成機序に関する研究 200
貫和敏博、海老名雅仁 他
8. 喫煙者の 1 秒量経年低下率を予測する因子に関する研究 205
中野恭幸 他
9. COPD 症例における抗コリン薬吸入後の気流制限の改善と気道内腔面積変化の関係 206
西村正治、牧田比呂仁 他
10. 慢性閉塞性肺疾患患者の 3 次元 CT による気腫定量評価 212
坂谷光則、審良正則、井上義一 他
11. COPD 患者の咳感受性と増悪に関する前向き研究 216
三嶋理晃、寺田邦彦、室繁郎 他
12. 気道における内因性免疫受容体発現が COPD 急性増悪発症に与える影響についての検討 219
三嶋理晃、黄瀬大輔、室繁郎 他
13. COPD における運動耐容能の予測因子に関する研究 224
谷口博之 他
14. 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者における全身性炎症と骨代謝マーカー 231
木村弘、吉川雅則 他
15. 喫煙曝露にウイルス疑似刺激を加えるモデルによる COPD 増悪の病態解明 234
三嶋理晃、田辺直也、室繁郎 他
16. Forced Oscillation Technique により喘息と COPD は鑑別可能か? 237
藤本圭作 他
17. 肺線維症合併肺気腫の臨床的特徴について 245
久保恵嗣、北口良晃 他
18. 重症喘息の機序解明：喘息死の剖検例の検討 250
相澤久道、星野友昭 他

19. ウイルス感染誘発 COPD 増悪抑制に関する研究	252
	山谷睦雄 他
20. スタチンによる肺胞上皮再生メカニズムの検討	258
	浅野浩一郎、石坂彰敏、峰松直人 他
21. 潜在的呼吸不全の検出方法の確立およびその臨床応用に関する研究	261
	貫和敏博、玉田勉 他
22. 非肥満 OSAS 症例における内臓脂肪と代謝機能異常との関連	267
	赤柴恒人 他
23. 企業検診における高血圧と睡眠時無呼吸、睡眠時間、眠気の関係の検討	272
	陳和夫 他
24. 成人生体肝移植後の呼吸器合併症に対する非侵襲的換気療法 200 例の検討	276
	陳和夫 他
25. 日本人勤労女性の睡眠呼吸障害および睡眠時無呼吸症候群の有病率	280
	榊原博樹 他
26. 睡眠呼吸障害の動物モデルに関する研究	285
	裏出良博、大石陽 他
27. 集中治療室における急性期肺理学療法の実状	288
	坂谷光則、安藤守秀 他
28. リンパ脈管筋腫症の診断後に妊娠・出産を経験した症例の検討	292
	瀬山邦明、後藤直人 他
29. リンパ脈管筋腫症に関する研究等	298
	坂谷光則、井上義一 他
30. 腎血管筋脂肪腫を合併したリンパ脈管筋腫症に関する研究	301
	杉山幸比古、水品佳子 他
31. 三次元 CT アンギオグラフィを用いた膠原病性肺高血圧症の検討	305
	木村弘、濱田薫 他
32. 特発性肺動脈性肺高血圧に関する研究	307
	草野研吾 他
33. 原発性肺高血圧症の予後調査 (特に死亡例に関する疫学研究)	308
	中西宣文、佐久間聖仁 他
34. 慢性血栓塞栓性肺高血圧症における筋線維芽細胞の過剰増殖について	311
	巽浩一郎、丸岡美貴 他
35. 慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者の基礎病態および併存症が予後に与える影響	315
	巽浩一郎、杉浦寿彦 他
V. 研究成果の刊行物一覧表	319

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
	浅野 浩一郎	慶應義塾大学医学部呼吸器内科	准教授
	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	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
	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
	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
	杉山 幸比古	自治医科大学医学部内科学講座 呼吸器内科学部門	教授
	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
	藤本 圭作	信州大学医学部保健学科検査技術科学専攻 生体情報検査学講	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
	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
	平家 俊男	京都大学大学院医学研究科発生発達医学講座 発達小児科学分	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	互惠会大阪回生病院	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	非がん呼吸器グループ 主任部長
	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
	前倉 亮治	独立行政法人国立病院機構 刀根山病院	副院長
	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	

総括研究報告

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

代表研究者 三嶋 理晃

京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学

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）および肺胞低換気症候群（PAHS）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。特に本年度は、LAMが特定疾患事業として認定され、また原発性肺高血圧症（PPH）、慢性肺血栓塞栓症（肺高血圧型）（CTEPH）は、それぞれ肺動脈性肺高血圧症（PAH）および慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）として認定基準の改定が行われたが、当研究班としては、これら疾患の認定基準案および調査個人票案の新規作成や変更作業に従事し次年度からの疫学調査をはじめとする研究の基盤を整えることができた。その他の疾患に関しても引き続き分担研究の充実とともに、対象疾患毎の研究や多施設共同の班全体研究をより推進させた。

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）、肺胞低換気症候群（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がるべく、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. 疫学調査研究

当研究班の対象7疾患に関する全国疫学調査を行うに際し、まず診断基準集を作成した。診断基準は、LCH、OHSに関しては、平成18年度の全国調査時の診断基準を引用し、若年発症COPDについては、若年発症重症COPDとして基準を作成した。また、今年度特定疾患に新たに認定されたLAM、および認定内容の変更があったPAHとCTEPHについては、それぞれ認定基準を調査の際の診断基準とした。

この基準に基づき、200床以上の全国の医療機関（精神病院を除く）1,816施設に1次調査として、郵送法にて各疾患の通院中および入院中の患者数を調査した。816施設からの有効回答を得ることができた。

2次調査は、昨年度、インターネットを用いた調査方法を導入したが、本年度に、上記7疾患のうち3疾患が特定疾患治療研究事業における追加・変更が行われ2次調査項目の変更を要した。このため、疾患によって進捗状況が異なるが、疫学調査に関する情報を当研究班のホームページ (<http://kokyufuzen.umin.jp/>) 上で提供して調査研究を順次進めている。

また、日本呼吸器疾患患者団体連合の協力を得て、日本呼吸器学会と共に呼吸ケアの実情調査を患者および医療担当者に対して行った。本調査は、「呼吸ケア白書」として平成17年に上梓されたものの5年後の継続調査となる。

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

若年発症重症COPDとして診断基準を作成し、全国疫学調査を行った。有効回答のあった816施設と同じ比率で、全医療機関から回答を得たと仮定して補正をすると、若年発症重症COPDは、559人と推定された。

2) 発症機序に関する研究

① COPDにおける気道上皮細胞の老化の役割に関する研究

マウスモデルにおいて、ナフタレンでクララ細胞を障害したのちに、細胞老化を誘導するBrdUを投与したところ、BrdUを投与したマウスでは、ナフタレンのみを腹腔内注射したマウスに比べて、末梢気道のクララ細胞が老化し（senescence-associated (SA) β -galactosidaseが陽性）、クララ細胞（CC10陽性細胞）の再生が抑制されていた。また、クララ細胞が老化した気道周囲には炎症細胞の浸潤が見られ、クララ細胞のp38-MAPKのリン酸化が観察された。p38-MAPK阻害薬投与により、この炎症細胞浸潤は抑制された。

細胞培養実験では、NCI-H441細胞にテロメラーゼ阻害薬またはBrdUを添加すると、細胞増殖率が低下し、SA β -galactosidaseの高度発現がみられ、細胞老化が誘導された。このとき、老化細胞培養上清中の炎症性サイトカインは非老化細胞に比べて有意に増加しており、同時に老化細胞ではp38-MAPKのリン酸化も観察された。

② COPD における酸化ストレスとアルデヒドと禁煙後の病態に関する研究

前年度の本報告で、強力な抗酸化物質であるビタミン C(VC)の合成能の欠損した SMP30 ノックアウト (SMP30KO) マウスでは、肺内活性酸素 (ROS) が増加し肺気腫を生じることが示されている。今年度は、SMP30KO マウスに VC 少量投与状態では、2 ヶ月間の喫煙で SMP30 KO マウスに肺気腫が生じた事が示された。一方、VC 十分量投与群においては、喫煙負荷によって有意な MLI の増大を認めたと VC 少量投与群と比較すると MLI の変化は軽度で、DI も 10%未満であり、VC を十分量投与することによって、喫煙による肺気腫発生が予防されることが示された。

一方、アクロレインはタバコ煙中に含まれる毒性が強いアルデヒドで、アクロレイン投与動物で肺気腫・慢性気管支炎が惹起されることから、COPD の原因物質の一つと考えられている。ヒト血中アクロレイン濃度を測定すると、COPD 群では Control 群に比してアクロレイン濃度は有意に高かった。また、この関係は禁煙後 2 年以上経過した群においても同様の結果が観察された。血中の酸化ストレスも同様の結果であったが、抗酸化能は有意差がなく、血中アクロレイン濃度が COPD 群で高い原因の 1 つとして、酸化ストレス下で産生される内因性のアクロレインの影響が考えられた。禁煙後の COPD の病態に関しては不明な点が多いが、モデルマウスでは、禁煙により肺泡隔壁間距離 Lm の増加が抑制されることから、肺気腫の進行はある程度抑制されるが、破壊指数 DI の改善を認めないことから、禁煙後も依然遷延する病態の可能性が示唆された。

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、

前年の報告で COPD 患者では血漿 sE-cadherin 濃度は健常者に比べ高値であることが判っている。本年度は、気道での E-cadherin と、それを可溶性に変換する MMP-9 を、COPD 群と Control 群でマイクロサンプリング法を用い、気道被覆液 (ELF) を採取して ELISA で検討した。MMP-7 濃度は COPD 群で有意に高く、また %FEV1.0 と相関傾向を認めた。一方、ELF 中の Soluble E-Cadherin と MMP-7 は強い相関を認めた。末梢気道上皮細胞 (SAEC) をタバコ抽出液 (CSE) で 24 時間刺激すると、濃度依存的に sE-cadherin を遊離した (図 3)。また、SAEC は非刺激でも一定量の soluble form を放出していた。

④ 転写コアクチベーター TAZ ノックアウトマウスの作成と解析

転写コアクチベーター TAZ の遺伝子改変マウスを作成すると、ホモ接合体 TAZ ノックアウトマウスにおいては、外表所見上では重大な奇形を認めないが、9 ヶ月令の肺組織標本において、肺泡の異常が示された。また呼吸生理学的にも、PV カーブにおいて PV カーブの上方移動、コンプライアンス増加を認めた。

⑤ 剖検肺における気腫病変と脈管系・肺内線維化との関連の研究

小葉中心性肺気腫では、肺動脈周囲には膠原線維が増加し、その内腔の多くは閉塞していた。また、小葉間隔壁に多く線維化病変が亢進しており、小葉間隔壁の線維化程度と年齢とは負の相関を認めた。

3) 病態に関する研究

① 喫煙者の 1 秒量経年低下率を予測する因子に関する研究

喫煙者の一部のみが COPD (慢性閉塞性肺疾患) を発症することはよく知られているが、喫

煙者においても、急速に1秒量が低下する人と、そうでない人が存在する。COPDにおける気流制限は、small airwayにおける抵抗の増加と、気腫性変化による肺実質の弾性力低下によって引き起こされるが、この2つの要素は、CT解析により気道病変と気腫性病変として評価することが可能である。肺癌スクリーニング試験 (British Columbia (BC) Cancer Agency lung cancer screening program, the BC-Lung Health Cohort) に参加した143名(年齢45-72歳、男性54%)の喫煙者を、6ヶ月以上の間隔でスパイロメトリーを2回以上施行して検討したところ、1秒量の年間変化率は $-2.3 \pm 4.7\%$ であり、重回帰分析の結果、1秒量の年間変化率はCT解析によるベースラインの過膨張肺の比率、予測1秒量に対する1秒量の比率(%FEV1)、1秒率、性別と相関を持った。

②COPDにおける画像診断と病態評価

薬物治療の効果を、画像解析で評価する試みで、中等症から重症のCOPD症例15名を対象としてCT画像解析を用いた検討したところ、チオトロピウム吸入により、気道面積は平均39.3%拡大していた。また、呼吸機能(VC, IC, FVC, FEV1, RV, RV/TLC)指標の改善率と気道内腔面積拡大率は有意な相関を認め、1秒量の改善率が気道内腔面積拡大率と最も良い相関を示した($r=0.843$, $p<0.001$)。また分枝ごとにみた1秒量改善率と内腔面積拡大率の関係を検討すると、3次分枝では両者の関係に有意な相関は認めないが、4次から6次分枝にかけてはそれぞれ有意な相関を認め、その相関関係の回帰直線の傾きは4次から6次にかけて徐々に急なものになった(4次:slope=1.48, 5次:slope=2.48, 6次:slope=3.08)。

一方、3DCTを用いた気腫の評価では、%FEV1が50%以上の肺機能の比較的良好な患者では、吸気時のMean Lung Density

(MLD)とLow Attenuation Volume (LAV)はFEV1、FEV1/FVCとの間で、呼気時に比べ有意に相関を認めた。それに対し、%FEV1が50%未満の比較的肺機能の悪い患者では、呼気時のMLD、LAVがFEVとRV/TLCとの間で、吸気時に比べてより有意に相関を認めた。GOLDステージ別の-950HUを域値としたLAVの%は深吸気では軽症例の差を良好に反映し、深呼気ではよりステージの重症例の差を反映していた。Visual CT scoreはGOLDの軽症例のGOLDステージの違いを良好に反映し、より重症例では差を反映していなかった。

③ COPDにおける咳嗽反射と増悪に関する研究

京都大学病院通院中のCOPD患者について、安定期にカプサイシン吸入試験を施行し、咳嗽が5回連続し見られた(C5)時点の吸入カプサイシン濃度を測定した。その後12ヶ月間の増悪回数を症状日誌により観察したところ、 $\log C5$ は、1年間の増悪頻度と負の相関を示し、血清高感度CRPとも負の相関を示した。年齢、対予測値1秒量、血清CRP、 $\log C5$ を因子に、ステップワイズ多変量解析で検討したところ、 $\log C5$ のみが増悪頻度を予測する有意な因子として検出された($r^2=0.12$)。

④ COPDにおける気道内内因性免疫受容体の発現と増悪との前向き検討

安定期COPD患者において、誘発痰の採取を施行し、12ヶ月間の増悪回数を症状日誌により観察した。誘発痰にて検討した4つの内因性免疫受容体の中で、TLR4遺伝子発現のみが急性増悪の頻度との間に負の相関を示した。以上のことから、気道炎症細胞におけるTLR4発現低下が、気道の細菌感染や常在をもたらし、急性増悪につながった可能性が示唆された。

⑤ COPD における運動耐容能の予測因子に関する研究

COPD 患者において、DEXA 法(Dual energy X-ray absorption)を用いて、大腿骨頸部および腰椎の骨密度、大腿四頭筋の測定、自転車エルゴメーターによる漸増運動負荷試験、呼吸機能との関連を検討すると、COPD 患者においては、運動耐容能(6分間歩行距離、最大酸素摂取量)は低下しており、一秒量、下肢筋力、大腿骨頸部骨密度が共通の規定因子であることが証明された。

⑥ 全身性炎症と骨代謝マーカーに関する研究

COPD 患者において、骨粗鬆症・椎体骨折が高頻度に合併することが知られている。COPD では全身炎症として、tumor necrosis factor- α (TNF- α) や interleukin-6 (IL-6) などの炎症性サイトカインが上昇していることが報告されており、これらは骨におけるコラーゲン産生を抑制し、骨吸収を促進することから、COPD でみられる全身性炎症が骨粗鬆症を惹起することが想定される。そこで、COPD 患者で骨代謝マーカーを検討したところ、血清 ucOC および血清 TRAP-5b とともに COPD 患者では健常人に比して高値を示し、体重減少群では正常群よりも高値を認めた。また、血清 TNF- α と IL-6 は COPD 患者で高値を示し、体重減少群では体重正常群よりも高値を認めたが、血清 TNF- α と IL-6 はいずれの骨代謝マーカーとも相関を認めなかった。呼吸機能と骨代謝マーカーは関連を持たなかったが、血清 ucOC は気腫化の程度と有意な相関を認めた。

⑦ 増悪に関する研究

慢性喫煙暴露を行った C57Bl/6 マウスに合成 2 重鎖 RNA であり、ウイルス感染に対する自然免疫応答のリガンドである polyinosine-polycytidylic acid [poly(I:C)] を気

道内投与し、増悪モデルとした。BALF 中の好中球数、カルボニル化蛋白は polyIC 投与により、有意に増強した。また、肺組織の MIP2 の mRNA 発現も増強したが、BALF 中のリンパ球数や肺組織の MMP12 の mRNA 発現については同様な増強を認めなかった。肺の免疫組織化学にて cleaved caspase3、ssDNA 陽性細胞の有意な増加を認めた。

⑧ Forced oscillation technique による高齢者喘息と COPD との鑑別に関する研究

固定性の気流閉塞を呈する高齢者喘息においては、症状・呼吸機能が COPD と類似しており、鑑別にしばしば苦慮する。forced oscillation technique, FOT である Impulse oscillation system, IOS と、FOT により肺メカニクスを吸気呼気の相に分けて解析可能な MostGraph を用いて COPD、喘息、喫煙歴のない健常人 2 を対象として検討をおこなった。IOS および MostGraph 両者共に、COPD、喘息では低周波数における呼吸抵抗(Rrs5)の上昇およびリアクタンス(Xrs5)の低下を認めた。これらの変化は COPD においては気流閉塞の重症度に依存していた。一方、喘息では 1 秒率が基準値内であっても IOS において呼吸抵抗の上昇や Xrs5 の低下がみられた。MostGraph で安静吸気・呼気に分けて解析すると、呼気で Rrs は増加するが、Xrs5 は健常人および喘息群では有意な変化は無く、COPD では呼気でさらに Xrs5 の低下および reactance の曲線の陰性部分の面積である ALX の増加を示した。IOS と MostGraph との比較では両者間で極めて良好な相関が得られたが、吸気・呼気での変動解析には軽度の解離がみられた。

⑨ 肺線維症合併肺気腫に関する研究

近年肺線維症合併 COPD が注目を集めてきている。後ろ向き疫学調査の結果では、56 例の肺

線維症合併肺気腫症例において 26 例で肺癌の合併を認め、その中で 15 例が扁平上皮癌であった。線維症を合併していない COPD 群においては 82 例中 6 例のみ肺癌合併を認め、明らかに肺線維症合併肺気腫症例で肺癌の合併率が高率であった。画像所見では、肺線維症合併肺気腫症例において傍隔壁型肺気腫が有意に多く、小葉中心性肺気腫が有意に少なかった。呼吸機能検査では、肺線維症合併肺気腫症例において予測 1 秒量(%FEV1)、1 秒率(FEV1/FVC)が有意に高値であったが、機能的残気量(FRC)、残気量(RV)、DLco は有意に低値であり、気流制限、過膨張の障害に比して、肺拡散能が顕著に低下していることが明らかになった。

⑩ 重症喘息と COPD の類似性に関する研究：病理所見から

喘息死された患者の剖検所見では、気道への著明な炎症細胞浸潤がみられ、中枢気道だけでなく末梢気道にも平滑筋の肥大、分泌腺過形成を伴った著明な気道リモデリング、粘液栓による気道の閉塞を認めた。このような細気管支における著明な気道リモデリング、粘液栓による気道の閉塞といった病理像は重症 COPD 患者の末梢気道における病理像と極めて類似していた。また、喘息死患者の気道では、CD4 陽性 T 細胞は軽症喘息と同等に非喫煙者より増加していた。一方 CD8 陽性 T 細胞は軽症喘息や非喫煙者の手術検体標本での所見に比べ著明に増加していた。その結果 CD4/CD8 比 0.4 と著明な低下を認めた。

4) 治療に関する研究

① ウイルス感染誘発 COPD 増悪抑制に関する研究

L-カルボシステインとチオトロピウムが COPD 増悪を抑制することが報告されている。昨年まで、本研究班では気管培養細胞を用いた

研究では、L-カルボシステイン添加により、A 香港型インフルエンザウイルスあるいは RS ウイルスの培養液放出量および細胞内インフルエンザウイルス RNA の複製は抑制されること、そしてこれが、感染受容体発現の減少および、ウイルス RNA の細胞内進入部位である酸性エンドゾームの減少による結果であることを報告してきた。本年の検討では、これに対して、インフルエンザウイルスの細胞内流入に関与する mRNA 合成量、および RS ウイルスの感染受容体であるヘパラン硫酸の mRNA 合成量は L-カルボシステインの添加によっては変化しなかった。また、チオトロピウム添加により、ライノウイルス感染受容体 ICAM-1、ICAM-1 mRNA 細胞内合成量および可溶性 ICAM-1(sICAM-1) 培養液濃度ともに減少した。また、ライノウイルスが受容体に結合した後、ライノウイルス RNA は酸性エンドゾームから細胞質に放出されるが、チオトロピウムの添加により、細胞内の酸性エンドゾーム数は減少し、酸性エンドゾームから放出される蛍光強度は減少した。さらに、ライノウイルス感染により、培養液中に炎症性サイトカイン (IL-1 β および IL-6) が増加し、チオトロピウムの添加によって減少した。

② スタチンによる肺胞上皮再生メカニズムの検討

C57Bl/6 マウスを喫煙チャンバー内で 6 日間タバコ煙に曝露したところ、proliferating cell nuclear antigen (PCNA)陽性細胞は増加する。これはタバコ煙曝露が気道・肺胞上皮の障害・再生を惹起していることを示している。タバコ煙曝露群にシンバスタチンを投与したところ、PCNA 陽性細胞はさらに 56%増加した (P<0.01)。非曝露群においてはスタチンによる有意な効果はみられなかった。

3. 肺リンパ脈管筋腫症 (LAM) に関する研究

1) 疫学調査研究

本年度、本疾患は、特定疾患治療研究事業として新たに認定された。研究班としては、平成 17 年度に当研究班で作成した診断基準を基に認定基準案を作成し、認定基準として承認された。この新たな認定基準を基に、患者数に関する全国疫学調査（1 次調査）を行った。有効回答のあった 816 施設と同じ比率で、全医療機関から回答を得たと仮定して補正をすると、LAM 患者は、1,053 人と推定された。

2) 患者支援

2009 年 10 月 11 日に LAM 患者会（J-LAM の会）、近畿中央胸部疾患センターと共に第 8 回 LAM 勉強会を大阪にて開催した。LAM に関する基本的な知識の解説から、シロリムスも含めた内科的治療、外科治療としての肺移植、患者支援制度に関する講演や参加者との質疑応答を通して、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 120 名以上の参加を得て、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 リンパ脈管筋腫症の診断後に妊娠・出産を経験した症例の検討

妊娠が LAM の進行度や病状に拘わらず LAM の増悪のリスクになりうるかどうかを検討するため、2001～2009 年の間に LAM と診断された後に妊娠・出産を試みた 8 例（合計 9 回の妊娠出産）を後ろ向きに調査した。7 例 8 回の妊娠は出産し、そのうち 6 回は自然分娩であり、帝王切開は産科的適応によるものであった。4 例 5 回の妊娠に際し、妊娠中に気胸を計 7 回（疑い 2 回を含む）と出産後に 2 回認めたが、8 回は外来管理が可能な軽症のものであった。また、全例、妊娠前に気胸を反復していた症例であった。肺機能、胸部 CT についても妊娠前に肺機能が

良好で CT 上嚢胞性変化が軽い症例では、明らかな病勢の進行は認めなかった。

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

血清中 VEGF-D を中心に各種血清マーカーを測定し、LAM の診断に関する特異性、感度を検討した。LAM 患者 60 名（孤発性 LAM50 名、結節性硬化症 LAM10 名）、他疾患患者 63 名、健常者 51 名を対象とした検討では、血清 VEGF-D 濃度は LAM で比較的特異的に高値を示し、ROC カーブの解析では VEGF-D \geq 800pg/ml で感度 0.68、特異度 1.00 であった。

③ 腎血管筋脂肪腫を合併したリンパ脈管筋腫症に関する研究

LAM と診断された 13 例のうち、腎血管筋脂肪腫を合併した 7 例を対象とした検討では、5 例が両側性の腎血管筋脂肪腫であり、腎破裂は 7 例中 4 例で認め、そのうち 3 例が TSC-LAM であった。自覚症状では、腎血管筋脂肪腫によると思われる症状は 5 例で認めたが、初発症状となったものは 1 例のみであった。

4. ランゲルハンス細胞組織球症（LCH）に関する研究

平成 18 年度の全国調査時の診断基準を引用し、患者数に関する全国疫学調査（1 次調査）を行った。有効回答のあった 816 施設と同じ比率で、全医療機関から回答を得たと仮定して補正をすると、LCH 患者は、303 人と推定された。

昨年度より疫学情報を継続的に実施可能なように、インターネットを用いた疫学調査システムを構築しており、症例を蓄積中である。

5. 肥満低換気症候群（OHS）、肺泡低換気症候群（PAHS）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

平成 18 年度の全国調査時の診断基準を引用し、患者数に関する全国疫学調査（1 次調査）を行った。有効回答のあった 816 施設と同じ比率で、全医療機関から回答を得たと仮定して補正をすると、PAHS 患者は、122 人、OHS 患者は、935 人と推定された。

一施設での予備調査として、CPAP が導入された症例および PSG 検査時に BMI>30 であった症例の調査では、CPAP 導入 124 例中、BMI が 30 以上・PaCO₂ が 45 mmHg 以上・AHI が 30 以上の症例は 6 例 (4.8%)あり、その 6 例で ESS が 13 以上の症例は 2 例 (1.6%)であった。

2 次調査としては、昨年度インターネットを介した調査方法を導入しており、詳細な調査項目に関する疫学調査の症例を蓄積中である。

2) 高血圧と睡眠時無呼吸、睡眠時間、眠気との関係に関する検討

本邦の一事業所での成人男性 275 名を対象として、呼吸障害指数(RDI)を測定し、眠気、睡眠時間とともに心血管系疾患の危険因子である高血圧との関係を検討した。高血圧群では 26.1%が RDI \geq 15 であり、閉塞型睡眠時無呼吸 (OSA) の重症度は睡眠時間と有意な負の関係にあり、さらにこの関係は、平日ではなく、休日の睡眠時間との関係において認められた。また高血圧群では RDI と眠気 (ESS score) とは有意に相関していた($r=0.33$)。

3) 日本人勤労女性の睡眠呼吸障害および睡眠時無呼吸症候群の有病率に関する検討

一般勤労女性における睡眠呼吸障害 (SDB) の有病率に関する検討を行った結果、軽症の SDB 有病率は加齢とともに増大し (60 歳代で 66.7%)、軽症を含む SDB 有病率は閉経に影響され、閉経後が高値であった。

4) 非肥満 OSAS 症例における内臓脂肪と代謝機能異常との関連に関する研究

非肥満男性 OSAS (閉塞型睡眠時無呼吸症候群) 患者 10 例を対象に腹部 CT で内臓脂肪面積 (VFA)を計測し、OSAS の重症度、代謝機能との関連を検討したところ、VFA は無呼吸低呼吸指数(AHI)と覚醒指数とに有意に相関したが(それぞれ $r=0.646$, $r=0.660$, $p<0.05$)、平均 SaO₂、最低 SaO₂、90%>SaO₂ 時間などの低酸素の指標は関連を認めなかった。代謝症候群 (メタボリックシンドローム) の構成要素についての検討では、10 例中 7 例に高血圧と高脂血症、3 例に耐糖能異常を認め、6 例に代謝症候群の 3 要素中 2 要素以上の異常を認めた。

5) 睡眠呼吸障害の動物モデルに関する研究

前年度までに開発した睡眠時無呼吸症候群の病態に近いモデル実験系 (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) を用いて、睡眠を誘発する内因性の物質であるプロスタグランジン (PG) D₂ の、睡眠呼吸障害時における産生の変化を検討した。睡眠呼吸障害を 5 日間曝露後に Tetranor-PGD_M は 71%まで減少し、その減少は 4 日間の回復期間後も継続したのに対し、PGD₂ の異性体である PGE₂ の代謝物と思われる Tetranor-PGEM に関しては、低酸素・高二酸化炭素曝露による変化は観察されなかった。

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) 疫学調査研究

本年度、両疾患は、特定疾患治療研究事業として病名および認定基準の変更がなされた。それぞれ肺動脈性肺高血圧症 (PAH) および慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH) として認定基

準の改定が行われ、当研究班としては、これら疾患の認定基準案および臨床調査個人票案の新規作成や変更作業に従事し、承認された。この新たな認定基準を基に、患者数に関する全国疫学調査（1 次調査）を行った。有効回答のあった 816 施設と同じ比率で、全医療機関から回答を得たと仮定して補正をすると、PAH 患者は 966 人、CTEPH 患者は、1,064 人と推定された。

2) 原発性肺高血圧症の予後に関する検討

PPH 臨床調査個人票の 1995 年から 2007 年までの集計結果と人口動態統計の死因統計結果を用いて、本症の有病者数、年間増加症例数、PPH と関連した死亡例を検討した結果、PPH の年間新規発症例（新規診断例）は約 400 例程度と推定された。また、PPH による死亡と診断された症例は増加傾向にあり、最近の年間死亡例は約 300 例であり、年間有病者数は毎年約 100 例増加していることが確認された。

3) 特発性肺動脈性肺高血圧症の治療に関する研究

特発性肺動脈性肺高血圧症患者 16 名を対象に、高容量エポプロステノール投与前後の血行動態を右心カテーテルで評価し、さらに肺移植時の摘出肺から分離した肺組織を用いて、アポトーシスに及ぼす影響を検討した結果、エポプロステノール投与前に比べ平均肺動脈圧は -26%、肺動脈血管抵抗は -66% と著明な改善を認め、肺組織ではアポトーシス細胞を高容量エポプロステノールが投与された特発性肺動脈性肺高血圧症患者に多く認めることが明らかとなった。

4) 三次元 CT アンギオグラフィを用いた膠原病性肺高血圧症の病態に関する検討

MDCT (multi-detector-row CT) による三次元 CT アンギオグラフィ (CTA) および末梢領域の灌流画像 (perfusion CT) を用いて、膠原

病性肺高血圧症例の病態を評価した結果、CTA では①肺動脈中枢部の漏斗状の急峻な狭窄、②血栓による途絶、狭窄、壁不整、③末梢領域の血管減少を認め、perfusion CT では①蜂窩肺・線維化部分の灌流低下、②血栓塞栓症における楔状欠損、③軽度の間質性変化の部位での灌流低下、④間質性所見に乏しい部位での粗像化が認められた。

5) 慢性肺血栓塞栓症の病態に関する研究

①基礎的研究：慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH) において器質化血栓が維持される機序を検討するため、血栓内膜摘除術により摘出された組織から内皮様細胞 (EL)、筋線維芽細胞 (MFL) を分離培養し、細胞学的特徴を検討した。MFL は増殖能が高く、足場非依存性を示し、高い浸潤性および血清飢餓抵抗性を示した。

②臨床的研究：CTEPH 患者 118 例を対象に基礎疾患が発症や予後に与える影響について検討したところ、凝固異常を除く、腫瘍や炎症性疾患など内科的基礎疾患を 44 例 (37.3%) に認め、内科的基礎疾患のある群の方が、ない群に比し有意に予後不良であった。

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潜在的呼吸不全の検出方法の確立およびその臨床応用に関する研究

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。非喫煙健常者、既喫煙者を対象に、低酸素 TENT を用いた低酸素負荷 ($\text{FiO}_2=0.15$ (標高 2500m に相当)、15 分間) 検査を施行したが、低酸素負荷による有害事象は認められておらず、既喫煙者は非喫煙健常者に対して著しい低酸素血症をきたす傾向が認められた。

2) 治療に関する研究

① 肺移植適応患者の予後と QOL の調査

肺移植適応患者の予後や、生理学的指標、患者報告型指標の長期経過を前向きに調査し、それらの評価意義や、肺移植による効果を検討するため、昨年度調査研究の準備を整え、平成 21 年 5 月より各施設からの本研究登録を開始した。すでに 21 名（基礎疾患：COPD 3 名、IP 4 名、LAM 3 名、閉塞性細気管支炎 6 名など）が登録され症例を蓄積中である。

② 在宅 NPPV 療法中の慢性呼吸不全患者の予後調査

近年においては、在宅 NPPV 療法が、特に高 CO₂血症を伴う慢性 II 型呼吸不全患者において、COPD、肺結核後遺症、後側彎症などの胸郭拘束性疾患、神経筋疾患で広く実施されつつあるが、このような重症の呼吸不全患者の予後や予後因子に関しては、報告が乏しいのが現状である。そこで、本研究班において、多施設共同研究を前向きに実施し、日本における NPPV 療法患者の予後のデータを確立するとともに、予後予測因子を分析することを昨年度計画した。今年度は、各実施施設にて医の倫理委員会の承認を得て、また本研究の臨床試験登録を終え、2009 年 5 月より患者登録を開始し、26 症例を登録した。

③ 成人生体肝移植後の呼吸器合併症に対する非侵襲的換気療法 200 例の検討

移植後呼吸不全などの免疫抑制下の呼吸不全管理における非侵襲的換気療法（NPPV）の有効性を研究するため、生体肝移植後に術後 NPPV が使用された 200 名を対象に NPPV 治療成否を含めた術前後の因子と院内死亡との関連について検討した。院内死亡は NPPV 失敗群が NPPV 成功群に比し有意に多く、院内死亡にお

ける各因子の変数選択的多変量解析の結果、術前 ICU 治療待機・術前感染症合併・術後総ビリルビン高値・NPPV 治療成否が独立した危険因子であった。

④ 集中治療室における急性期肺理学療法に関する研究

集中治療室入室患者に対する急性期呼吸リハビリテーションについて検討するため、呼吸管理に関するリスクファクターの内容と頻度、集中治療室入室後に新たに発生した呼吸器合併症の内容と頻度について調査を行った結果、呼吸管理に関するリスクファクターは多岐にわたり、特に高齢者では複数の基礎疾患を抱えていることが多く、呼吸リハ実施中に新たに発生した呼吸器合併症では無気肺が多く、その他肺炎、再挿管であった。また、呼吸リハビリテーションのコストについては、集中治療全体に占める割合はわずかであった。

D. 考察

1. 疫学調査研究

本研究班の対象疾患に対する全国調査は、平成 18 年に続くものであり、今後は各疾患に対する詳細な疫学調査としてインターネット経由の調査法を用いて継続調査を行っていく計画である。呼吸器学会と協力して慢性呼吸器疾患患者に対する呼吸ケアに関する調査は、集計結果の検討が待たれる。

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

若年発症重症 COPD として診断基準を作成し、1 次調査を終えた。本疾患に関しては、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おらず、今後、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た、追跡調査も可能な Web 登録システムを用いて疫学調査研究を推進していく計画である。

2) 発症機序に関する研究

通常高齢者に発症する COPD が少数例の若年者にも発症する機序は未だ明らかではない。若年発症 COPD は肺移植など高度先端・高額医療の対象となることが往々にしてあり、COPD の発症促進機序を解明することは、厚生労働行政および社会医学的に極めて重要な課題である。本研究班でも基礎実験・臨床研究が継続して取り組まれており、病態解明に関する治験が種々報告されてきている。

加齢については、気道上皮の幹細胞と考えられているクララ細胞の老化が気道の修復反応を抑制するとともに p38-MAPK を活性化して持続性の気道炎症の原因になることが示唆され、COPD の病態形成機序における気道上皮細胞の老化の役割が明らかとなった。酸化ストレスに関しては、抗酸化物質であるビタミン C が不足する状況におかれた SMP30 KO マウスにおいては、一般に野生型マウスに必要なとされる期間の 1/3 である 2 ヶ月間の喫煙で、酸化ストレスの亢進による肺気腫が生じた。これは、VC を十分量投与することによって、酸化ストレスの亢進は抑えられ、肺気腫発症は抑制できたことから、VC 不足は喫煙による肺気腫発症のリスクであり、VC には喫煙による肺気腫発生を予防する効果があることが示唆された。また、ヒト血中アクロレイン濃度の検討から、COPD において禁煙後も進行する病態や、全身性障害の原因の一端が、酸化ストレス下に産生される内因性のアクロレインが担っている可能性が考えられた。モデルマウスにおいても、禁煙後も肺

胞破壊が改善せずに残存することが示され、今後、このモデルに関して炎症・酸化ストレスなどに関して更なる検討が必要であると考えられた。

COPD の最大の危険因子は喫煙であるが、喫煙暴露に関する検討では、COPD 患者気道において、MMP-7 が増加し、E-cadherin の細胞外ドメインの放出に関与する可能性が示唆された。一方、ヒト由来気道上皮細胞のタバコ煙刺激により、培養上清中に sE-cadherin が放出されるのが観察された。この系における MMP-7 の関与については、今後検討を加える必要があるが、タバコ煙が直接 E-cadherin の細胞内動態に影響を与えた可能性に加え、上皮細胞からの MMP-7 産生を増加させた可能性が考えられる。

sE-cadherin は気道上皮細胞において MMP-2, 9 などを誘導し、基底膜等の損傷を惹起する可能性が示唆されている。今後は CSE との相互作用により、こうしたメカニズムが増強されるか否かも検証する予定である。前年度において、COPD 患者の血漿では健常者に比して sE-cadherin が高値であることを報告しており、ヒト COPD においても MMP-7/sE-cadherin 系が病態に大きく関わっている可能性が考えられる。また、転写コアクチベーター TAZ などの異常が気腫形成に関与している可能性が示唆されたが、これらは分子標的治療のターゲットとなりうる可能性があり、今後の治療法・治療薬の開発に大きく寄与すると期待される。

ヒト肺病理像による検討では、肺気腫病変の多くは気道周囲と小葉間隔壁に様々な程度の線維化病変を併せ持ち、その程度が相関することが示された。これらの変化は特発性肺線維症でも観察されることであり、おそらくは喫煙といった因子が両者に共通する病因となっていることを示唆するのかもしれない。本検討で観察された、内腔が閉塞した小肺動脈の断片は、気腫・線維症ともに喫煙炎症により血管障害がまず第

一に生じ、その結果として肺胞障害（線維化ないしは気腫化）といった一連の病態を示唆するものとして興味深い。

3) 病態に関する研究

COPD の若年発症を抑制するためには、喫煙により、呼吸機能が低下する対象を特定し、早期に禁煙を含めた治療介入をすることが極めて重要である。健常喫煙者を対象とした前向き検討では、CT 解析により肺の過膨張が喫煙者の呼吸機能の急速な低下を予測できる可能性が示唆された。

COPD における気流制限の責任部位は末梢気道病変であるといわれている。胸部 CT 画像を用いた、吸入気管支拡張薬による画像的な気道内腔面積拡大は、気流制限の改善と良好に相関し、しかもその相関は末梢気道になるほど良好になることが示唆された。また、比較的重症でない COPD 患者では、吸気時 3DCT による LAV、visual score が、肺機能障害をより反映し、より重症の COPD 患者では呼気時の CT 指標が呼吸器農場の閉塞性障害と良い関連を示した。また、呼吸機能の低下が、CT 解析により予想できる可能性が示唆され、画像指標から 1 秒量の経年低下を予測することが可能かもしれない。また、FOT をもちいることにより、努力非依存性にスパイロメトリーでは検出できない気道のメカニクスを調べることが可能であり、スパイロメトリーでは気流制限を認めない喘息も異常を検知できることがわかった。さらに喘息と COPD との鑑別において周波数依存性の抵抗およびリアクタンスのパターンおよび呼吸に伴うリアクタンスの変動が有用である可能性が示唆された。

日常生活における咳嗽症状は COPD 増悪の関連因子であり、湿性咳嗽は FEV1 低下の予測因子であることが知られている。一方で、咳嗽反射は気道の生理学的防御機構であり、誤嚥の予防・異物喀出を通じて気道感染予防と増悪予

防に寄与していると考えられる。今回の結果では、嗽反射感受性の亢進は、血清 CRP 上昇と関連しており、全身炎症・気道炎症の悪化を反映している可能性があり、頻回増悪の予見因子の一つになりうると推察された。また、TLR4 はグラム陰性菌の菌体成分を認識し、TLR4 knockout mouse では *H. influenza* や *K. pneumoniae* といったグラム陰性桿菌の排除が遅延することが知られている。今回、気道内炎症細胞での TLR4 の発現低下と増悪頻度の増加といった現象が観察され、炎症細胞における TLR4 発現低下が、気道の細菌感染や常在をもたらし、急性増悪につながった可能性が示唆された。

運動耐容能は COPD の予後の規定因子である。今回、呼吸機能・筋力・骨密度のなかで、運動耐容能の規定因子がそれぞれ一秒量、下肢筋力、大腿骨頸部骨密度と特定されたことは、今後の COPD 予後改善に向けた治療標的を定める点で意義深いと考える。骨代謝マーカーの検討から、COPD 患者では骨代謝回転が亢進しており、体重減少群ではより顕著であることが示唆された。近年、全身性炎症が COPD にみられる併存症の基盤病態と考えられているが、今回の検討では、炎症性サイトカインである血清 TNF- α と IL-6 は COPD 患者で高値を示していたが、骨代謝マーカーとは相関を認めなかったことから、両者は異なるメカニズムによって骨粗鬆症に関与していると考えられる。以上の知見は、患者管理においては、体重減少や気腫化が高度な場合、骨折リスクが高いことが示唆され、積極的な検査および治療介入が重要であることが示唆される。

COPD の増悪は病態の進行と予後に関連する重要な事象である。ウイルス感染は増悪の主な原因のひとつであるが、ウイルス感染による COPD 増悪の病態について十分検討されてきたとは言い難い。近年、ウイルス感染に対する免