

TLR4 の発現低下が、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。

4. 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。本検討では、病状安定期における咳嗽反射異常は増悪頻度増加の危険因子であるとの仮説をたて、前向き観察研究により検討を行った。京都大学病院通院中の COPD 患者について、安定期に呼吸機能検査、およびカプサイシン吸入による咳嗽反射感受性試験を施行し、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。logC5 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、対予測値一秒量、血清 CRP, logC5 を因子に、ステップワイズ多変量解析で検討したところ、logC5 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 ($r^2=0.12$)。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。

A. 研究目的

1. 禁煙後の COPD 患者の病態生理に関しては、何らかの炎症の遷延が病気の進行に關与している可能性があるが、そのメカニズムの詳細は不明である。今回は肺気腫モデルマウスを用いて、禁煙後の肺の病理学的変化を検討した。

2. 慢性喫煙暴露を行った C57BL/6 マウスにウイルス感染擬似刺激を経気道的に投与し、COPD 増悪モデルとして病理学的な検索を行う。

3. 安定期 COPD 患者の喀痰細胞中の内因性免疫受容体の発現状況と増悪頻度との関連を前向きに検討する。

4. 病状安定期における咳嗽反射感受性が増悪頻度と関連するか、前向き観察研究により検討を行う。

B. 研究方法

1. 慢性喫煙曝露への肺気腫感受性のある C57BL/6 マウスを用いて 6 ヶ月間喫煙曝露を行い肺気腫を作成した。その後更なる 3 ヶ月間禁煙する群と喫煙続行する群の 2 群に分け検討

した。左肺をホルマリンで伸展固定した後にパラフィン切片を作成し、平均肺胞空間距離 (Lm) と肺野の破壊指標 (DI) を調べた。

2. 慢性喫煙暴露を行った C57BL/6 マウスに合成 2 重鎖 RNA である polyinosine-polycytidylic acid [poly(I:C)] を投与し、肺の炎症、酸化ストレス、プロテアーゼ、アポトーシスを評価した。

3. 外来 COPD 患者において、症状日誌にて 4 週間以上の安定期を確認したのちに問診、呼吸機能検査、誘発痰の採取を施行、その後 12 ヶ月間の増悪回数を症状日誌により観察した。誘発痰については、細菌のグラム染色を行い、また誘発痰中の炎症細胞における TLR2、TLR4、NOD1、NOD2 の発現を RT-PCR 法、免疫染色を用いて検討を行った。

4. 外来 COPD 患者において、安定期にカプサイシン吸入による咳嗽反射感受性試験を施行し、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、その後 12 ヶ月間の増悪回数を症状日誌により観察した。

(倫理面への配慮)

すべての研究は、施設の医の倫理委員会あるいは動物実験施設倫理委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

1. 禁煙群・喫煙続行群それぞれ $n=3$ による検討を行った。体重(g)は禁煙群で喫煙群に比べ有意に高かった (36.3 ± 3.5 vs 29.7 ± 1.5 , $p=0.0394$)。Lm (μm) に関しては禁煙群で有意に低値であったが (53.0 ± 3.6 vs 69.3 ± 3.8 , $p=0.0057$)、DI (%) に関しては 2 群で差を認めなかった (15.3 ± 2.5 vs 16.0 ± 4.6 , $p=0.8360$)。
2. 喫煙と poly(I:C)により、BALF 中の好中球数、カルボニル化蛋白は相乗的に増加した。BAL 中のリンパ球数や肺組織の MMP12(mRNA)では同様な増加を認めなかった。肺の免疫組織化学にて cleaved caspase3、ssDNA 陽性細胞の相乗的増強を認めた。
3. TLR4 遺伝子発現の程度が急性増悪の頻度との間に負の相関を示した。また、TLR4 は喀痰中のグラム陰性桿菌量とも負の相関を示した。喀痰中炎症細胞における TLR4 はマクロファージにおいて強く発現しており、好中球にも若干の発現を認めた。COPD の重症度や吸入ステロイドの使用の有無による TLR4 遺伝子発現の差は認めなかったが、現喫煙者において過去喫煙者よりも発現が低下していた。
4. $\log\text{C5}$ は、1 年間の増悪頻度と負の相関を示し ($r = -0.33$, $95\% \text{CI} = -0.55$ to -0.07 , $p = 0.01$)、血清高感度 CRP とも負の相関を示した ($r = -0.40$, $95\% \text{CI} = -0.62$ to -0.14 , $p = 0.004$)。年齢、対予測値一秒量、血清 CRP、 $\log\text{C5}$ を因子に、ステップワイズ多変量解析で検討したところ、 $\log\text{C5}$ 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 ($r^2=0.12$)。

D. 考察

1. 本検討において、モデルマウスでは、禁煙により 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、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。本モデルは、ヒト COPD の禁煙後の病態進行と類似しており、モデルとしての妥当性があると考えられた。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。
2. 今回の検討では、喫煙暴露したマウスに 2 重鎖 RNA を投与すると、BAL 中の好中球数が相乗的に増加し、酸化ストレスの指標であるカルボニル化蛋白の有意な上昇も認めた。肺の破壊の指標のひとつであるアポトーシスも増強した。poly(I:C)に対する自然免疫応答が喫煙により増強することが近年示されたことと併せて考えると、COPD 患者において増強した自然免疫が、COPD 増悪時のウイルス感染による好中球炎症と酸化ストレスを増幅させ、アポトーシスを介して肺の破壊を促進する可能性が示唆された。
3. 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。今回の結果では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。
4. 咳嗽は下気道の生理学的防御機構である一方で、咳嗽反射感受性は、下気道における感覚神経終末の感受性亢進を反映する。健常人と比して、COPD 症例では咳嗽反射感受性が亢進するか否かに関しては一定の見解は定まっていないが、本検討では、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。

E 結論

慢性喫煙暴露マウスモデルにおいて成立した肺気腫は、喫煙中止によっても改善せず、今後このモデルがヒトにおける禁煙後も遷延する気道炎症のモデルとなると考えられた。

また、喫煙暴露後にウイルス擬似刺激を加えることにより、COPD 増悪モデルを作成した。このモデルを用いて、増悪が COPD の病態に与える影響を詳細に検討することが可能となると考えられる。

ヒトにおいて、気道炎症細胞における TLR4 発現の低下は頻回の COPD 急性増悪と関係していた。今後は、この現象が増悪の結果であるのか、あるいは COPD 増悪の誘引となっているのか、更なる検討が必要である。

咳嗽反射亢進は頻回の COPD 急性増悪と関係していた。全身炎症と咳嗽反射亢進が関連を示したことが興味深く、何らかの遷延する炎症が咳嗽反射を亢進させていると類推され、上述の内因性免疫受容体の発現との関連など、病態解明に興味を持たれる。

F 健康危険情報

なし

G

1. 論文発表

1: Oga T, Chin K, Tabuchi A, Kawato M, Morimoto T, Takahashi K, Handa T, Takahashi K, Taniguchi R, Kondo H, Mishima M, Kita T, Horiuchi H. Effects of Obstructive Sleep Apnea with Intermittent Hypoxia on Platelet Aggregability. *J Atheroscler Thromb.* 2009 Dec 22. [ahead of print].

2: Oga T, Matsuoka T, Yao C, Nonomura K,

Kitaoka S, Sakata D, Kita Y, Tanizawa K, Taguchi Y, Chin K, Mishima M, Shimizu T, Narumiya S. Prostaglandin F(2alpha) receptor signaling facilitates bleomycin-induced pulmonary fibrosis independently of transforming growth factor-beta. *Nat Med.* 2009 Dec;15(12):1426-30.

3: Masago K, Fujita S, Kim YH, Ichikawa M, Hatachi Y, Fukuhara A, Nagai H, Irida K, Mio T, Mishima M. Epidermal growth factor receptor (EGFR) double-activating somatic mutations in exons 19 and 21 in Japanese non-small cell lung cancer patients. *Cancer Genet Cytogenet.* 2009 Dec;195(2):179-82.

4: Handa T, Nagai S, Kitaichi M, Chin K, Ito Y, Oga T, Takahashi K, Watanabe K, Mishima M, Izumi T. Long-term complications and prognosis of chronic beryllium disease. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2009 Jul;26(1):24-31.

5: Osawa M, Ito Y, Ishida T, Imai S, Ichiyama S, Mishima M; Kansai Community Acquired Pneumococcal Pneumonia Study Group. Molecular characterization of quinolone resistance-determining regions and their correlation with serotypes and genotypes among *Streptococcus pneumoniae* isolates in Japan. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2009 Nov 24. [ahead of print].

6: Ichinose M, Seyama K, Nishimura M, Fukuchi Y, Nagai A, Mishima M, Kubo K; for the Beta-2 Agonist Research and Evaluation Committee in COPD (BAREC) Study Group. Additive effects of transdermal tulobuterol to inhaled tiotropium in patients with COPD. *Respir Med.* 2009 Oct 27. [ahead of print].

7: Terada K, Muro S, Ohara T, Kudo M, Ogawa E, Hoshino Y, Hirai T, Niimi A, Chin K, Mishima M. Abnormal Swallowing reflex and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations. *Chest.* 2009 Sep 25. [ahead of print].

8: Takeda T, Oga T, Niimi A, Matsumoto H, Ito I,

- Yamaguchi M, Matsuoka H, Jinnai M, Otsuka K, Oguma T, Nakaji H, Chin K, Mishima M. Relationship between Small Airway Function and Health Status, Dyspnea and Disease Control in Asthma. *Respiration*. 2009 Sep 22. [ahead of print].
- 9: Terada K, Muro S, Ohara T, Haruna A, Marumo S, Kudo M, Ogawa E, Hoshino Y, Hirai T, Niimi A, Mishima M. Cough-reflex sensitivity to inhaled capsaicin in COPD associated with increased exacerbation frequency. *Respirology*. 2009 Nov;14(8):1151-5.
- 10: Kim YH, Mio T, Mishima M. Gefitinib for non-small cell lung cancer patients with liver cirrhosis. *Intern Med*. 2009;48(18):1677-9.
- 11: Imai S, Ito Y, Ishida T, Hirai T, Ito I, Maekawa K, Takakura S, Iinuma Y, Ichiyama S, Mishima M; Kansai Community Acquired Pneumococcal Pneumonia Study Group. High prevalence of multidrug-resistant Pneumococcal molecular epidemiology network clones among *Streptococcus pneumoniae* isolates from adult patients with community-acquired pneumonia in Japan. *Clin Microbiol Infect*. 2009 Nov;15(11):1039-45.
- 12: Tsuboi T, Oga T, Machida K, Chihara Y, Matsumoto H, Niimi A, Sumi K, Ohi M, Mishima M, Chin K. Importance of ventilator mode in long-term noninvasive positive pressure ventilation. *Respir Med*. 2009 Dec;103(12):1854-61.
- 13: Mishima M. Physiological differences and similarities in asthma and COPD-based on respiratory function testing. *Allergol Int*. 2009 Sep;58(3):333-40.
- 14: Masago K, Fujita S, Kim YH, Hatachi Y, Fukuhara A, Nagai H, Irisa K, Ichikawa M, Mio T, Mishima M. Effect of vascular endothelial growth factor polymorphisms on survival in advanced-stage non-small-cell lung cancer. *Cancer Sci*. 2009 Oct;100(10):1917-22.
- 15: Yamaguchi M, Niimi A, Ueda T, Takemura M, Matsuoka H, Jinnai M, Otsuka K, Oguma T, Takeda T, Ito I, Matsumoto H, Hirai T, Chin K, Mishima M. Effect of inhaled corticosteroids on small airways in asthma: investigation using impulse oscillometry. *Pulm Pharmacol Ther*. 2009 Aug;22(4):326-32.
- 16: Matsumoto H, Niimi A, Takemura M, Ueda T, Yamaguchi M, Matsuoka H, Jinnai M, Chin K, Mishima M. Features of cough variant asthma and classic asthma during methacholine-induced bronchoconstriction: a cross-sectional study. *Cough*. 2009 Mar 9;5:3.
- 17: Masago K, Asato R, Fujita S, Hirano S, Tamura Y, Kanda T, Mio T, Katakami N, Mishima M, Ito J. Epidermal growth factor receptor gene mutations in papillary thyroid carcinoma. *Int J Cancer*. 2009 Jun 1;124(11):2744-9.
- 18: Nakatani D, Sakata Y, Mizuno H, Shimizu M, Suna S, Usami M, Ito H, Yasumura Y, Hirayama A, Takeda H, Hori M, Sato H; Osaka Acute Coronary Insufficiency Study (OACIS) Group. Impact of diabetes mellitus on rehospitalization for heart failure among survivors of acute myocardial infarction in the percutaneous coronary intervention era. *Circ J*. 2009 Apr;73(4):662-6.
- 19: Matsuoka H, Niimi A, Matsumoto H, Ueda T, Takemura M, Yamaguchi M, Jinnai M, Otsuka K, Oguma T, Takeda T, Ito I, Chin K, Amitani R, Mishima M. Specific IgE response to trichophyton and asthma severity. *Chest*. 2009 Apr;135(4):898-903.
- 20: Niimi A, Matsumoto H, Mishima M. Eosinophilic airway disorders associated with chronic cough. *Pulm Pharmacol Ther*. 2009 Apr;22(2):114-20.
- 21: Kim YH, Ishii G, Goto K, Ota S, Kubota K, Murata Y, Mishima M, Saijo N, Nishiwaki Y, Ochiai A. Expression of breast cancer resistance protein is associated with a poor clinical outcome in patients with small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2009 Jul;65(1):105-11.

22: Ogawa E, Nakano Y, Ohara T, Muro S, Hirai T, Sato S, Sakai H, Tsukino M, Kinose D, Nishioka M, Niimi A, Chin K, Paré PD, Mishima M. Body mass index in male patients with COPD: correlation with low attenuation areas on CT. *Thorax*. 2009 Jan;64(1):20-5.

23: Ito I, Ishida T, Togashi K, Niimi A, Koyama H, Ishimori T, Kobayashi H, Mishima M. Differentiation of bacterial and non-bacterial community-acquired pneumonia by thin-section computed tomography. *Eur J Radiol*. 2009 Dec;72(3):388-95.

24: Handa T, Nagai S, Hirai T, Chin K, Kubo T, Oga T, Niimi A, Matsumoto H, Ito Y, Takahashi K, Watanabe K, Izumi T, Mishima M. Computed tomography analysis of airway dimensions and lung density in patients with sarcoidosis. *Respiration*. 2009;77(3):273-81.

2. 学会発表

国際学会

1: Otsuka K, Matsumoto H, Niimi A, Takeda T, Muro S, Ito I, Yamaguchi M, Matsuoka H, Jinnai M, Terada K, Oguma T, Nakaji H, Inoue H, Mishima M. Sputum YKL-40 Levels in Asthma and COPD. International Conference of American Thoracic Society (SanDiego, CA) 2009. 5

2: T Takeda, MD, A Niimi, MD, PhD, T Oga, MD, PhD, H Matsumoto, MD, PhD, I Ito, MD, PhD, M Yamaguchi, MD, M Jinnai, MD, K Otsuka, MD, T Oguma, MD, H Nakaji, MD, H Inoue, MD, K Chin, MD, PhD and M Mishima, MD, PhD. Impulse oscillometry findings and health status in cough variant asthma vs mild asthma. International Conference of American Thoracic Society (SanDiego, CA) 2009. 5

3: Masafumi Yamaguchi, Akio Niimi, Hisako Matsumoto, Isao Ito, Makiko Jinnai, Kojiro Otsuka, Tsuyoshi Oguma, Tomoshi Takeda, Hitoshi Nakaji, Hideki Inoue and Michiaki Mishima. Comparative effects of low- and high-dose budesonide and montelukast in patients with cough variant asthma.

International Conference of American Thoracic Society (SanDiego, CA) 2009. 5

4: S. Marumo, MD, Y. Hoshino, MD, PhD, N. Tanabe, MD, A. Sato, MD, PhD, I. Ito, MD, PhD, E. Ogawa, MD, PhD, S. Muro, MD, PhD, T. Hirai, MD, PhD, M. Mishima, MD, PhD, Pathophysiology of Cigarette Smoke Induced Emphysema after Smoking Cessation in a Murine Model. International Conference of American Thoracic Society (SanDiego, CA) 2009.5

5: N. Tanabe, MD, Y. Hoshino, MD, PhD, S. Marumo, MD, I. Ito, MD, PhD, E. Ogawa, MD, PhD, S. Muro, MD, PhD, T. Hirai, MD, PhD, M. Mishima, MD, PhD. Systemic Immune Activation by Polyinosine-Polycytidylic Acid Evokes Lung Inflammation Similar to COPD Exacerbation in Cigarette Smoke-Exposed Mice International Conference of American Thoracic Society (SanDiego, CA) 2009.5

6: K. Otsuka, H. Matsumoto, A. Niimi, S. Muro, I. Ito, M. Yamaguchi, H. Matsuoka, M. Jinnai, K. Terada, T. Oguma, T. Takeda, H. Nakaji, H. Inoue, M. Mishima. Sputum YKL-40 Levels in Asthma and COPD, [Publication Page: A5443] International Conference of American Thoracic Society (SanDiego, CA) 2009.5

7: Y. Nakano, MD, PhD., S. Muro, MD, PhD., S. Saita, PhD., T. Oguma, MD., H. Wada, MD., S. Marumo, MD., M. Kudo, MD., A. Haruna, MD., K. Terada, MD., E. Ogawa, MD, PhD., Y. Hoshino, MD, PhD., T. Hirai, MD, PhD., M. Osawa, MD., T. Nagao, MD, PhD., Y. Kawata, PhD., N. Niki, PhD., M. Mishima, MD, PhD. Three-Dimensional Lobar Distribution of Emphysema Assessed Using Computer Tomographic Data, [Publication Page: A6214] International Conference of American Thoracic Society (SanDiego, CA) 2009.5

8: D. Kinose, MD, E. Ogawa, MD, PhD, S. Muro, MD, PhD, A. Takahashi, MD, H. Sakai, MD, PhD, W.M. Elliott, PhD, J.C. Hogg, MD, PhD, M. Mishima, MD, PhD. Increased NOD1 and NOD2 Gene Expressions in Bronchial

Epithelial Cells in COPD, [Publication Page: A3948] International Conference of American Thoracic Society (San Diego, CA) 2009.5

9: Maekawa K, Ito Y, Imai S, Hirai T, Mishima M. Utility of CT Scoring Method in Evaluation of Pulmonary *Mycobacterium avium-intracellulare* (MAC) Disease. 2009 International Conference of American Thoracic Society, San Diego Convention Center, San Diego, CA, USA 2009.5

10: Matsumoto H, Niimi A, Jinnai M, Nakaji H, Takeda T, Otsuka K, Oguma T, Yamaguchi M, Matsuoka H, Inoue H, Ito I, Hirai T, Mishima M. Association of alveolar nitric oxide levels with peripheral airway dysfunction in asthma. 第 19 回国際喘息学会日本北アジア部会 (東京) 2009.7

11: Otsuka K, Matsumoto H, Niimi A, Takeda T, Muro S, Ito I, Yamaguchi M, Matsuoka H, Jinnai M, Terada K, Oguma T, Nakaji H, Inoue H, Mishima M. Sputum YKL-40 Levels in Asthma and COPD. 第 19 回国際喘息学会日本北アジア部会 (東京) 2009.7

12: Akio Niimi, Hiroyuki Ohbayashi, Hironori Sagara, Kohei Yamauchi, Kazuo Akiyama, Kiyoshi Takahashi, Mitsuru Adachi. A multicenter epidemiological survey of causes of prolonged and chronic cough in Japan. European Respiratory Society Vienna 2009. September 12-16, 2009.

13: Akane Haruna, Emiko Ogawa, Naoya Tanabe, Megumi Kudo, Satoshi Marumo, Daisuke Kinose, Yuma Hoshino, Toyohiro Hirai, Hiroaki Sakai, Shigeo Muro, Michiaki Mishima. Decreased expression of VEGFR-2 mRNA in pulmonary vessels of COPD patients. European Respiratory Society Annual Congress 2009.9

国内学会

1: 伊藤 穰、飯沼由嗣. 肺炎球菌クロン株におけるマクロライド耐性遺伝子含有トランスポゾン解析. 第 82 回日本細菌学会総会、名古屋国際会議場、名古屋 2009.3

2: 半田知宏、長井苑子、伊藤穰、渡辺創、三嶋理晃、泉孝英. 間質性肺炎に伴う肺高血圧症に対するボセンタンの効果, 第 106 回日本内科学会講演会, 東京, 2009.4.

3: 伊藤 穰、今井誠一郎、石田 直、伊藤功朗、前川晃一、高倉俊二、飯沼由嗣、一山 智. 肺炎球菌クロン株におけるマクロライド耐性遺伝子含有トランスポゾンの解析. 2009年4月23-24日. 第 83 回日本感染症学会総会、京王プラザホテル、東京

4: 伊藤功朗, 石田 直, 橋本 徹, 有田真知子, 大澤 真, 橘 洋正, 新実彰男. HRCTを用いた細菌性肺炎と非定型肺炎の鑑別に関する prospective study. 2009年4月23-24日. 第 83 回日本感染症学会総会, 東京.

5: 新実彰男. ランチョンセミナー気管支喘息・慢性咳嗽診療の実際—薬物療法を中心に—. 第 56 回北海道薬学大会 (2009年5月31日、札幌コンベンションセンター)

6: 新実彰男. シンポジウム 11 喘息と耳鼻科領域—病態と優しい管理—喘息, 咳喘息における鼻アレルギー. 第 21 回日本アレルギー学会春季臨床大会 2009年6月4-6日, 岐阜.

7: 新実彰男. イブニングシンポジウム 4 気道炎症とリモデリングの評価と治療. 成人喘息における気道炎症の評価と治療. 第 21 回日本アレルギー学会春季臨床大会 2009年6月4-6日, 岐阜.

8: 新実彰男, 陣内牧子, 藤村政樹, 西村善博, 石原享介, 安場広高, 有田真知子, 郷間 巖, 吉村千恵, 鈴木雄二郎, 田口善夫, 松本久子, 藤枝重治, 三嶋理晃, 東田有智. 頻回の増悪をきたす重症難治性喘息の臨床像と病態に関する多施設共同研究. 第 21 回日本アレルギー学会春季臨床大会 2009年6月4-6日, 岐阜.

9: 伊藤功朗. シンポジウム 7. 「呼吸器専門医の在り方と制度」大学病院における専門医のあり方 (理想像). 2009年6月12-14日, 第 49 回日本呼吸器学会総会, 東京.

10: 伊藤功朗, 長井苑子, 半田知宏, 室 繁郎, 平井豊博, 月野光博, 三嶋理晃. MMP-9 プロモータ遺伝子多型は上肺野優位の肺気腫病変と関連

する。2009年6月12-14日、第49回日本呼吸器学会総会、東京。

11: 伊藤功朗, 石田 直, 橋本 徹, 有田真知子, 大澤 真, 橘 洋正, 新実彰男, 三嶋理晃. HRCTを用いた細菌性肺炎と非定型肺炎の鑑別に関する prospective study. 2009年6月12-14日、第49回日本呼吸器学会総会、東京。

12: 大塚浩二郎, 松本久子, 新実彰男, 竹田知史, 室 繁郎, 伊藤功朗, 山口将史, 松岡弘典, 陣内牧子, 寺田邦彦, 小熊 毅, 中治仁志, 井上英樹, 三嶋理晃. 喘息・COPDにおけるYKL-40の関与: 誘発喀痰による検討. 平成21年6月12-14日、第49回日本呼吸器学会総会、東京。

13: 山口将史, 新実彰男, 松本久子, 伊藤功朗, 陣内牧子, 大塚浩二郎, 小熊 毅, 竹田知史, 中治仁志, 井上英樹, 三嶋理晃. 喘息患者におけるアゴニスト誘発気道平滑筋収縮・弛緩反応への内因性サイトカインの関与. 平成21年6月12-14日、第49回日本呼吸器学会総会、東京。

14: 松本久子, 平田 豊, 大塚浩二郎, 伊藤功朗, 小川恵美子, 室 繁郎, 阪井宏彰, 新実彰男, 越久仁敬, 三嶋理晃. IL-13によるヒト気道平滑筋細胞におけるLTD4誘発性Ca oscillationへの影響. 平成21年6月12-14日、第49回日本呼吸器学会総会、東京。

15: 竹田知史, 新実彰男, 小賀 徹, 松本久子, 伊藤功朗, 山口将史, 陣内牧子, 大塚浩二郎, 小熊 毅, 中治仁志, 井上英樹, 三嶋理晃. 咳喘息患者のimpulse oscillometry (IOS) 所見と健康関連 QOL: 軽症喘息患者との比較検討. 平成21年6月12-14日、第49回日本呼吸器学会総会、東京。

16: 新実彰男. イブニングシンポジウム2「高齢者喘息の病態と治療戦略」高齢者喘息と末梢気道病変. 平成21年6月12-14日、第49回日本呼吸器学会総会、東京。

17: 新実彰男, 陣内牧子, 松本久子, 藤村政樹, 西村善博, 有田真知子, 石原享介, 安場広高, 郷間 巖, 吉村千恵, 鈴木雄二郎, 田口善夫, 三嶋理晃, 東田有智. 頻回の増悪をきたす重症難治性喘息の臨床像と病態. 平成21年6月12-14日、第49回日本呼吸器学会総会、東京。

18: Akio Niimi, International Sympoijum 4 "Spectrum of the interrelationships among inflammation, remodeling and function". Radiological assessment of airway remodeling and its functional consequences in patients with asthma. The 49th Japanese Respiratory Society meeting. 2009.6

19: 半田知宏, 長井苑子, 上田清源, 伊藤 穰, 渡辺 創, 谷澤公伸, 三嶋理晃, 泉 孝英. サルコイドーシスの心病変および肺高血圧症の評価における血清NT-proBNPの有用性. 第49回日本呼吸器学会学術講演会、東京, 2009.6.

20: 谷澤公伸, 半田知宏, 長井苑子, 平井豊博, 陳 和夫, 坪井知正, 小賀 徹, 伊藤 穰, 伊藤功朗, 渡辺 創, 泉 孝英, 三嶋理晃. 間質性肺炎における胸部CT densitometry: 特発性間質性肺炎と膠原病性間質性肺炎の比較. 第49回日本呼吸器学会学術講演会、東京, 2009.6.

21: 小川恵美子 培養細胞実験から臨床へ; COPDにおける免疫機構 第49回日本呼吸器学会学術講演会、東京, 2009.6.

22: 室 繁郎 SABAとLABAの位置づけ. 2009年6月13日 第49回日本呼吸器学会イブニングシンポジウム

23: 前川晃一, 伊藤 穰, 今井誠一郎, 平井豊博, 三嶋理晃. 肺MAC症の胸部CT評価におけるCTスコアリング法の有用性の検討. 第49回日本呼吸器学会総会、東京国際フォーラム、東京都 2009.6

24: 野島 崇樹, 武田 菜穂, 片山 昌紀, 湯川尚一郎, 藤井 隆夫, 今井誠一郎, 伊藤 穰, 飯沼 由嗣, 一山 智. 膠原病および不明熱患者におけるクオンティフェロン_γ-TBを用いた結核症診断に関する研究. 第84回日本結核病学会総会、札幌コンベンションセンター、札幌 2009.7

25: 片山 昌紀, 湯川尚一郎, 藤井 隆夫, 武田 菜穂, 野島 崇樹, 伊藤 穰, 飯沼 由嗣. 活動性SLEに脊髄病変を伴う播種性結核を発症した一例. 第84回日本結核病学会総会、札幌コンベンションセンター、札幌 2009.7

26: 濱本裕美, 伊藤功朗, 伊藤 穰, 新実彰男, 松

本久子, 山下浩平, 三嶋理晃. 発症から約 1 年後に TBLB にて診断された血管内リンパ腫の一例. 2009 年 7 月 18 日 第 73 回日本呼吸器学会近畿地方会, 奈良.

27: 三橋佳奈, 伊藤功朗, 後藤慎平, 新実彰男, 松本久子, 半田知宏, 川端大介, 三森経世, 三嶋理晃. 器質化肺炎の病理像を呈した PR3-ANCA 陽性肺疾患の一例. 2009 年 7 月 18 日 第 73 回日本呼吸器学会近畿地方会, 奈良.

28: 鈴木貴久, 谷澤公伸, 伊藤功朗, 相原顕作, 渡邊 創, 三嶋理晃, 半田知宏, 陳和夫, 真鍋俊明. 典型的な喘息症状を伴わなかったアレルギー性肉芽腫性血管炎 (AGA) の一例. 2009 年 7 月 18 日 第 73 回日本呼吸器学会近畿地方会, 奈良.

29: 新実彰男. ランチョンセミナー「慢性咳嗽の診断と治療」. 第 44 回日本呼吸器学会中国・四国地方会・第 48 回日本肺癌学会中国・四国支部会 (2009 年 7 月 18 日、松江市)

30: 新実彰男. 気管支喘息の治療. 社団法人日本呼吸器学会 第 30 回生涯教育講演会 (呼吸器セミナー). (2009 年 7 月 25 日、名古屋市および 11 月 28 日、仙台市)

31: 室 繁郎. 体質と COPD. 2009 年 7 月 25 日 第 59 回日本体質医学会総会シンポジウム

32: 半田知宏 シンポジウム 間質性肺炎の周術期管理 「間質性肺炎の病態と周術期増悪のメカニズム」 日本麻酔科学会第 56 回学術集会 神戸ポートピアホテル.神戸 (2009.8.17)

33: 室 繁郎. COPD の病態と治療: 喘息との差異. 2009 年 10 月 11 日 日本薬剤師会学術会ランチョンセミナー

34: 新実彰男. シンポジウム 5 「肺診断技術の進歩」. CT 画像で評価した気道リモデリングの機能的意義. 第 46 回日本臨床生理学会総会、盛岡市、2009 年 10 月 22-23 日

35: 半田知宏 長井苑子 シンポジウム 肉芽腫性肺疾患の基礎と臨床 update 「サルコイドーシスの病勢評価と鑑別診断のための血液マーカーの検討」 第 29 回日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会総会 栃木県総合文化センター.宇都

宮 (2009.10.23)

36: Akio Niimi. International Symposium “Eosinophils, other inflammatory cells, and molecules in asthma”. Eosinophilic airway disorders associated with asthma.

59th Annual Conference of Japanese Society of Allergology, International Symposium (Akita, Japan) 2009.10

37: 新実彰男, 三嶋理晃. ワークショップ 3. COPD と気管支喘息—その病態と治療の類似と相違—. CT 画像からみた病態の類似性と相違. 第 59 回日本アレルギー学会秋季臨床大会 秋田 2009 年 10 月 29-31 日.

38: 新実彰男. 教育セミナー20. 慢性咳嗽に潜むアレルギー疾患—咳喘息・喘息. 第 59 回日本アレルギー学会秋季臨床大会 秋田 2009 年 10 月 29-31 日.

39: 新実彰男. イブニングシンポジウム 5. 喘息薬物治療—吸入ステロイド単独でどこまでコントロールは可能か?—. 炎症部位からみた喘息コントロール. 第 59 回日本アレルギー学会秋季臨床大会 秋田 2009 年 10 月 29-31 日.

40: 新実彰男, 大林浩幸, 相良博典, 山内広平, 秋山一男, 高橋 清, 足立 満. 遷延性・慢性咳嗽の原因疾患に関する多施設調査. 第 59 回日本アレルギー学会秋季臨床大会 秋田 2009 年 10 月 29-31 日.

41: 大塚浩二郎, 新実彰男, 松本久子, 伊藤功朗, 山口将史, 松岡弘典, 陣内牧子, 小熊 毅, 竹田知史, 中治仁志, 井上英樹, 三嶋理晃, 青山典仁, 佐々木一彦. 遷延性・慢性咳嗽患者における血漿サブスタンス (SP) 濃度の検討. 第 59 回日本アレルギー学会秋季臨床大会 秋田 2009 年 10 月 29-31 日.

42: 松本久子, 井上英樹, 新実彰男, 伊藤功朗, 山口将史, 陣内牧子, 大塚浩二郎, 竹田知史, 小熊 毅, 中治仁志, 田尻智子, 岩田敏之, 三嶋理晃. 遷延性・慢性咳嗽患者の咳嗽誘発因子と病態との関係. 第 59 回日本アレルギー学会秋季臨床大会 秋田 2009 年 10 月 29-31 日.

43: 松本久子, 平田 豊, 大塚浩二郎, 新実彰男,

伊藤功朗, 小川恵美子, 室 繁郎, 阪井宏彰, 越久仁敬, 三嶋理晃. IL-13 によるヒト気道平滑筋細胞における LTD4 誘発性 Ca oscillation への影響. 第 59 回日本アレルギー学会秋季臨床大会 秋田 2009 年 10 月 29-31 日.

44: 井上英樹, 新実彰男, 松本久子, 伊藤功朗, 大塚浩二郎, 小熊 毅, 竹田知史, 中治仁志, 田尻智子, 岩田敏之, 三嶋理晃. 高齢者喘息の病態生理学的特徴: 非高齢者との比較. 第 59 回日本アレルギー学会秋季臨床大会 秋田 2009 年 10 月 29-31 日.

45: 山口将史, 新実彰男, 松本久子, 伊藤功朗, 大塚浩二郎, 小熊 毅, 竹田知史, 中治仁志, 井上英樹, 三嶋理晃. 低用量・高用量吸入ステロイド薬 (ICS) とロイコトリエン受容体拮抗薬 (LTRA) による咳喘息の短期治療効果. 第 59 回日本アレルギー学会秋季臨床大会 秋田 2009 年 10 月 29-31 日.

46: 清川寛文, 松本久子, 新実彰男, 伊藤功朗, 中治仁志, 竹田知史, 井上英樹, 小熊 毅, 大塚浩二郎, 三嶋理晃. CT にて小葉中心性粒状影を認め Alveolar NO が高値であった, 気管支喘息の 2 例. 第 59 回日本アレルギー学会秋季臨床大会 秋田 2009 年 10 月 29-31 日.

47: 竹田知史, 新実彰男, 井上英樹, 松本久子, 伊藤功朗, 三嶋理晃. Functional MRI による咳の中枢性機序解明の試み. 第 59 回日本アレルギー学会秋季臨床大会 秋田 2009 年 10 月 29-31 日.

48: 田尻智子, 新実彰男, 松本久子, 伊藤功朗, 岩田敏之, 井上英樹, 中治仁志, 大塚浩二郎, 小熊 毅, 竹田知史, 三嶋理晃. 典型的喘息および咳喘息における鼻アレルギーの合併頻度と臨床的意義. 第 59 回日本アレルギー学会秋季臨床大会 秋田 2009 年 10 月 29-31 日.

49: 陣内牧子, 新実彰男, 松本久子, 伊藤功朗, 山口将史, 松岡弘典, 大塚浩二郎, 小熊 毅, 竹田知史, 中治仁志, 井上英樹, 三嶋理晃. 頻回の増悪をきたす重症難治性喘息における喀痰中炎症性メディエーターの検討. 第 59 回日本アレルギー学会秋季臨床大会 秋田 2009 年 10 月 29-31 日.

50: Matsumoto H. . International Symposium "Eosinophils, other inflammatory cells, and molecules in asthma". Altered properties of airway smooth muscle in asthma 59th Annual Conference of Japanese Society of Allergology (Akita, Japan) 2009.10

51: 松本久子. ワークショップ 8 「吸入ステロイド療法の最近の知見と普及に向けて」. 咳喘息と吸入ステロイド治療. 第 59 回日本アレルギー学会秋季学術大会 (秋田) 2009.10

52: 室 繁郎, 寺田邦彦, 三嶋理晃. 胃食道逆流症 (GERD) 症状が慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 増悪に及ぼす影響. 2009 年 11 月 21 日 第 14 回学術集会 GERD 研究会

53: 伊藤功朗. ワークショップ 4. 「肺炎における非定型病原体を考える～診療上、何が問題で、今後何を解決すべきか」 細菌性肺炎と非定型肺炎の鑑別～臨床像からどこまで診断に迫れるか? 2009 年 11 月 27-28 日, 第 57 回日本化学療法学会西日本支部総会, 名古屋.

54: 新実彰男. 気管支喘息の治療. 社団法人日本呼吸器学会 第 30 回生涯教育講演会 (呼吸器セミナー). (2009 年 7 月 25 日, 名古屋市および 11 月 28 日, 仙台市)

55: 藤村貴則, 半田知宏, 清川寛文, 渡辺 創, 谷澤公伸, 相原顕作, 陳 和夫, 三嶋理晃. 空洞形成を伴う肺病変と中枢神経病変を呈したサルコイドーシスの 1 例. 第 104 回日本結核病学会近畿地方会/第 74 回日本呼吸器学会近畿地方会、大阪、2009.12

56: 鈴木茉友, 今井誠一郎, 濱田 哲, 伊藤 穰, 新実彰男, 三嶋理晃. 潰瘍性大腸炎術後に合併した気管支炎の一例. 第 74 回日本呼吸器学会近畿地方会、第 104 回日本結核病学会近畿地方会、大阪国際会議場、大阪、2009.12

57: 室 繁郎. COPD の CT 診断と治療戦略. 第 2 回呼吸機能イメージング研究会学術集会 (2010 年 1 月 30 日) 沖縄コンベンションセンター

58: 春名 茜, 小川恵美子, 佐々田紘久, 阪井彰宏, 室 繁郎, 中野恭幸, 平井豊博, 仁木 登、

三嶋理晃. 喫煙者におけるレプチン受容体の発現と気腫病変の関係. 第 2 回呼吸機能イメージング研究会学術集会 (2010 年 1 月) 沖縄コンベンションセンター

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

なし

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

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

研究要旨

抗コリン薬の1週間吸入効果を深吸気時の3次元気道解析CTにより評価した。気道内腔拡大率と、肺機能検査による1秒量の改善率はよい相関を示した。3~6次分岐気管支の中でより末梢の気道ほど両者の相関の回帰直線の傾きは急なものになり、Good respondersとPoor respondersの差異は中枢よりも末梢気管支の薬物反応性に依存することを明らかにした。

A. 研究目的

COPDは、病型ごとに薬物治療に対する反応性、QOL、自然経過（増悪の頻度、1秒量の経年変化、生命予後、合併症など）の臨床的特徴が異なる可能性がある^{1,2)}。我々は、肺CT画像を用いた3次元の気道解析ソフトを開発した。この解析ソフトを用いると様々な方向に走る肺内の気管支すべてについて、3次分岐（区域気管支）から6次分岐までの気道内径面積（airway luminal area: Ai）を得ることができる³⁾。そして、COPD患者の病型分類や長期追跡、また、気管支拡張薬の効果発現部位の特定にも応用可能である。

現在、COPDの治療において気管支拡張薬の第一選択は抗コリン薬であり、中でもチオトロピウムは最も効果があり、24時間以上効果の持続する長時間作動性吸入用気管支拡張薬である^{4,5)}。本研究では、チオトロピウム吸入前後において、3次元の気道解析により、気道病変の指標である、Aiを、上肺と下肺に分け気管支部位別に評価し、チオトロピウムによる気管支拡張効果を視覚的に捉えることが出来るか否か、もしもそれが可能であれば気道のどのレベルで気管支拡張が起こるかどうか、最後に気管支拡張薬による気道の拡張程度と呼吸機能の改善にどのような関係があるか、について検討した。

B. 研究方法

対象は、中等症から重症のCOPD患者15人（男性13人、女性2人）、平均年齢69.4歳（53歳-83歳）、すべて喫煙者で喫煙歴（61.8±31.8 pack-years）。COPDの診断は日本呼吸器学会のガイドラインに基づき診断した。呼吸器専門医が臨床症状等を確認し、臨床的に明らかな気管支喘息の症例は注意深く除外した。全対象者に研究内容を文

書で説明し同意を得た。また、北海道大学医学部医の倫理委員会の承認を得て行った。同意を取得後、すべての対象者は気管支拡張薬を含むあらゆる呼吸器薬を1週間中止した。初回検査日にCT、呼吸機能検査の順に施行し、検査終了後からチオトロピウムを1週間1日1回吸入し、その後同様にCTおよび呼吸機能検査を施行した。呼吸機能検査ではスパイロメトリーを施行し、さらに肺拡散能力、肺気量分画を測定した。

CTは深吸気位、SOMATOME plus Volume Zoom (Siemens) 140kVp、150mA、4 detector、1 mm collimation、ヘリカルピッチ 7、スライス厚 1.25mmと、Aquilion Multi TSX-101A/HA (Toshiba) 120 kVp、300 mA、0.5 sec/rotation、64 detectors × 0.5 mm collimation、ヘリカルピッチ 41、スライス厚 0.5mmの撮像条件で施行した。

約 0.625mmの等方向性 voxel に再構築したDICOMデータを、ワークステーション(AZE)上で3次元気管支樹枝像を構築。右上葉3本(B1,B2,B3)、右中葉2本(B4,B5)、右下葉3本(B8,B9,B10)を選択し、3次分岐（区域気管支）から6次分岐までのAi（よって1被験者について1回のCT検査で右肺の気道径32ヶ所）を測定した^{3,6)}。

CTでの測定評価項目は気管支拡張薬吸入前後での気道内腔面積の拡大率とした。また測定はそれぞれ患者の臨床データをすべて伏せて測定を行った。なお、チオトロピウム吸入前後での肺容積が異なると気道内腔に影響を与えかねないので、我々のソフトウェアで3次元的にCT撮像時の肺容積を測定した。

スパイロメトリーは、ローリングシール型の測定機器CHESTAC-33(CHEST社)を使用。肺拡散能力1回呼吸法で測定し、血中ヘモグロビン値で補正した後、DLco/VAを対予測値で表し

た。呼吸機能検査はすべて日本呼吸器学会のガイドラインに沿って施行した⁷⁾。

統計解析: 結果は平均値±標準誤差で示した。気管支拡張薬吸入前後での呼吸機能の改善および気道内腔面積の変化については対応のある t 検定を行い、各グループ間では対応のない t 検定を施行した。気道内腔面積拡大率についての分枝ごとの検討ではトレンドテスト(Jonckheere-Terpstra test)を用い、各分枝間の検討には Kruskal-Wallis 検定と 2 群間の統計には Mann-Whitney U 検定を用いた。2 変量の相関には Spearman の順位相関を施行した (SPSS for Windows version 12.0 software (SPSS Japan)。P < 0.05 を統計学的有意とした。

(倫理面への配慮)

北海道大学「医の倫理委員会」に「慢性閉塞性肺疾患の新たな病型分類の特徴と自然経過の解明に関する研究」として審査を申請し、平成 14 年 12 月付けで承認されている。また、すべての患者において、調査開始時に同意説明文章を用いてコホート調査と遺伝子検査の内容を説明し、それぞれ書

面で同意を取得した。

C. 研究結果

チオトロピウム吸入前および 1 週間連日吸入後の呼吸機能検査結果を、表 1 に示す。VC(vital capacity), IC(inspiratory capacity), FVC(forced vital capacity), FEV₁(forced expiratory volume in 1 sec), RV(residual volume), RV/TLC(total lung capacity)はそれぞれチオトロピウム吸入前後で統計学的に有意に改善が見られた。

チオトロピウム吸入前後の curved-MPR 画像と各分枝の短軸像を、図 1 に一例として示す。チオトロピウム吸入による計 32 箇所計測した実際の気道内腔面積の変化では 20 箇所/32 箇所計測した全体での気道面積拡大率は 39.3±7.2 %であった。また分枝ごとの拡大率検討では末梢で大きくなっていたが、統計学的には有意には至らなかった。上葉、中葉、下葉の気管支についてそれぞれ平均した気道内腔面積拡大率に有意差は認めなかった。

表 1

Pulmonary function tests	Baseline		One week after tiotropium bromide inhalation		P-value [†]	
VC, l (%predicted) *	3.41 ± 0.16	(107.8 ± 3.5)	3.80 ± 0.15 [‡]	(120.3 ± 2.9 [‡])	< 0.001	< 0.001
IC, l	2.17 ± 0.13		2.4 ± 0.14 [‡]		0.015	
FVC, l (%predicted)	3.25 ± 0.17	(102.7 ± 3.7)	3.71 ± 0.16 [‡]	(117.4 ± 3.4 [‡])	< 0.001	< 0.001
FEV ₁ , l (%predicted)	1.23 ± 0.11	(53.2 ± 4.2)	1.47 ± 0.13 [‡]	(63.7 ± 5.4 [‡])	< 0.001	< 0.001
FEV ₁ /FVC, %	0.38 ± 0.03		0.40 ± 0.04		0.056	
MMF, l/sec	0.44 ± 0.06		0.57 ± 0.09 [‡]		0.002	
DL _{CO} , ml/min/mmHg (%predicted)	12.5 ± 1.4	(75.9 ± 7.1)	13.0 ± 1.5	(79.6 ± 7.9)	0.199	0.139
DL _{CO} /VA, ml/min/mmHg/l (%predicted)	3.06 ± 0.38	(68.9 ± 8.1)	3.11 ± 0.39	(70.0 ± 8.2)	0.540	0.507
TLC, l (%predicted)	6.51 ± 0.31	(120.1 ± 3.7)	6.61 ± 0.30	(122.2 ± 3.5)	0.120	0.109
FRC, l (%predicted)	4.07 ± 0.26	(124.3 ± 6.2)	3.97 ± 0.26	(121.5 ± 6.4)	0.263	0.286
RV, l (%predicted)	3.12 ± 0.23	(153.9 ± 9.5)	2.82 ± 0.22 [‡]	(139.3 ± 9.1 [‡])	0.004	0.003
RV/TLC, %	47.3 ± 2.1		41.9 ± 1.8 [‡]		< 0.001	

表 2

	Generation of bronchi								Averaged % increase in Ai / lobe, %
	3 rd		4 th		5 th		6 th		
	Baseline	After	Baseline	After	Baseline	After	Baseline	After	
Right upper lobe									
Apical (B1)	21.6 ± 3.0	26.7 ± 3.5 [‡]	10.0 ± 1.1	12.2 ± 1.3 [‡]	6.3 ± 0.7	8.0 ± 0.9 [†]	3.7 ± 0.5	5.2 ± 0.4 [‡]	41.8 ± 7.9
Posterior apical (B2)	17.0 ± 1.6	22.0 ± 1.7 [‡]	8.7 ± 1.0	12.4 ± 1.0 [‡]	5.4 ± 0.7	7.1 ± 0.5	3.2 ± 0.3	4.7 ± 0.4 [‡]	
Anterior apical (B3)	24.2 ± 3.1	29.5 ± 2.9 [‡]	11.8 ± 1.4	15.3 ± 1.4 [‡]	8.2 ± 1.2	9.3 ± 1.0	4.6 ± 0.5	5.7 ± 0.6	
Right middle lobe									
Medial (B4)	11.0 ± 1.0	14.3 ± 1.1 [‡]	5.8 ± 0.5	7.7 ± 0.6 [‡]	3.7 ± 0.3	5.3 ± 0.4 [‡]	2.8 ± 0.3	4.2 ± 0.4 [‡]	39.1 ± 11.6
Lateral (B5)	20.5 ± 2.5	22.3 ± 2.1	11.3 ± 1.3	12.4 ± 1.0	6.9 ± 0.9	8.3 ± 0.7	4.7 ± 0.5	5.6 ± 0.4	
Right lower lobe									
Anterior basal (B8)	12.9 ± 1.9	17.0 ± 1.7 [‡]	7.2 ± 0.9	9.6 ± 1.3 [†]	5.2 ± 0.6	5.8 ± 0.6	3.6 ± 0.4	4.3 ± 0.4 [†]	37.8 ± 9.4
Lateral basal (B9)	13.0 ± 1.5	15.7 ± 1.4 [†]	7.1 ± 1.1	8.3 ± 0.9	4.7 ± 0.7	5.6 ± 0.7	3.0 ± 0.3	4.0 ± 0.4 [†]	
Posterior basal (B10)	15.4 ± 1.3	19.6 ± 1.9 [‡]	10.7 ± 1.4	13.2 ± 1.6 [†]	7.1 ± 0.9	8.2 ± 1.0	4.6 ± 0.6	5.5 ± 0.7	
Averaged % increase in Ai/generation, %	32.5 ± 4.8		38.4 ± 6.4		38.0 ± 9.1		48.0 ± 11.2		39.3 ± 7.2 *

Data are shown as means ± standard error of mean (SEM). [†]p < 0.05 after tiotropium inhalation versus baseline.

[‡]p < 0.01 after tiotropium inhalation versus baseline. *Average of all measurements

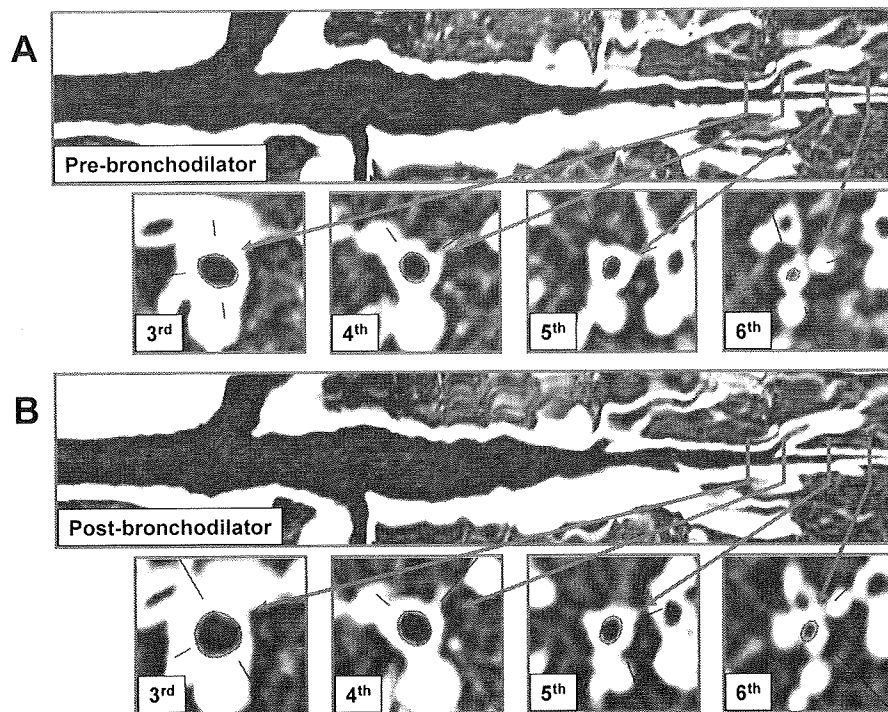


図1. チオトロピウム吸入前後での Curved-MPR 画像と短軸像(3次~6次)

表 3

Pulmonary function tests	r value	p-value
VC	0.675*	0.006
IC	0.575*	0.025
FVC	0.639*	0.010
FEV ₁	0.843*	<0.001
MMF	0.111	0.694
DL _{CO} /V _A	-0.157	0.576
TLC	0.164	0.558
FRC	-0.157	0.576
RV	-0.561*	0.030
RV/TLC	-0.646*	0.009

VC, vital capacity; IC, inspiratory capacity; FVC, forced vital capacity; FEV₁, forced expiratory volume in 1 sec; MMF, maximum mid-expiratory flow rate; DL_{CO}, carbon monoxide diffusing capacity; V_A, alveolar volume; TLC, total lung capacity; FRC, functional residual capacity; RV, residual volume.

呼吸機能指標の改善率と気道内腔面積拡大率の関係を表 3 に示す。VC, IC, FVC, FEV₁, RV, RV/TLC はそれぞれ有意な相関を認めた。なかでもとりわけ 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($r=0.843$, $p<0.001$:図 2)。本研究では異なる CT 機種を 2 種使用しているため、機種別に表示を変えてプロットしたが、2 つの機種の間で大きな差は認めなかった。

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図 3 に示す。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

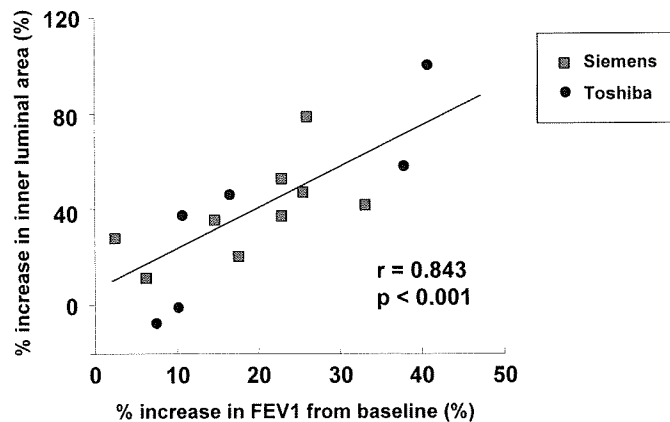


図2. 1 秒量改善率と気道内腔面積拡大率の関係

にかけてはそれぞれ有意な相関が見られた(4 次: $r=0.839$, $p<0.001$, 5 次: $r=0.789$, $p<0.001$, 6 次: $r=0.829$, $p<0.001$ 、図 3)。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, 図 3)。

次に 1 秒量改善率の平均値を参考にして good responders と poor responders に分けて検討を行った(図 4)。Poor responders では 3 次からより末梢にかけて気道内腔面積拡大率が大きくなるのに対して、good responders では末梢気管支ほど内腔面積拡大率が大きくなるのが分かる。また、3 次分枝では poor responders と good responders に拡大

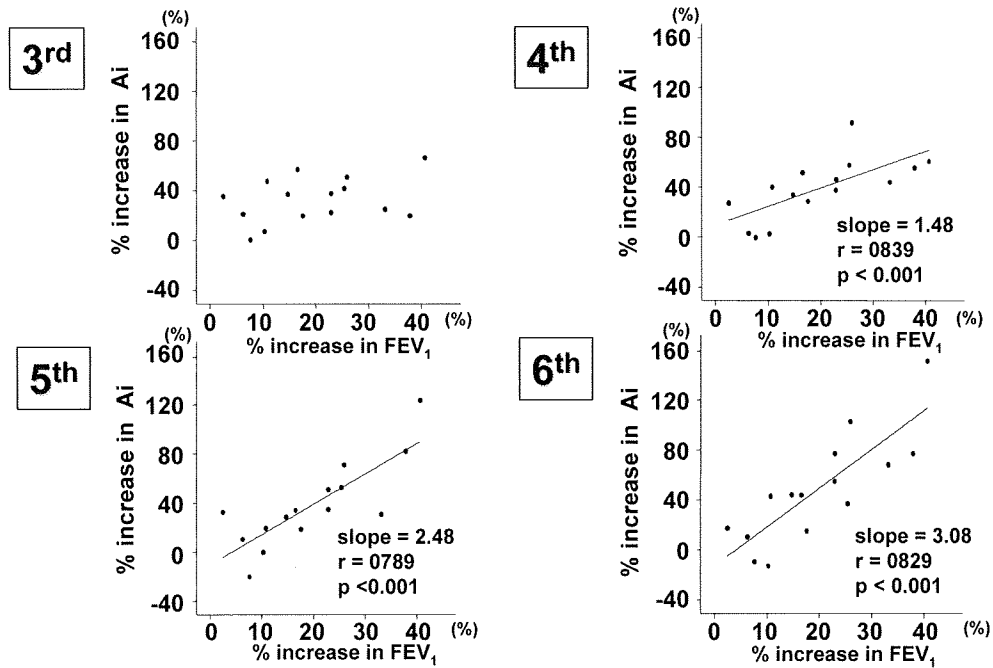


図 3. 分枝ごとにみた 1 秒量改善率と内腔面積拡大率の関係

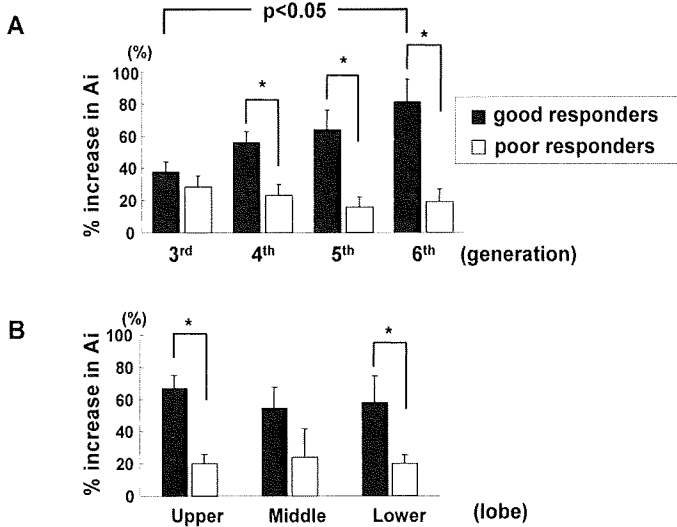


図 4. Good responders と Poor responders の比較

率に差は認めないが、4 次分枝以降では両者の差が有意になり、末梢に行くほど顕著になった ($p < 0.05$)。一方、上葉、中葉、下葉の気管支についてそれぞれ平均すると 3 群間では気道内腔面積拡大率の傾向に差は認めなかった。

チオトロピウム吸入前後での 15 人の平均肺容積はそれぞれ $5.44 \pm 0.35L$ 、 $5.19 \pm 0.38L$ であった。両者は統計学的に有意差が見られた ($p = 0.029$) が、CT での肺容積変化率と気道内腔拡大率の間には有意な相関はみられなかった。

D. 考察

COPD における治療の中心である気管支拡張薬に注目し、チオトロピウムによる気管支拡張効果を 3

次元 CT 解析にて視覚的に捉えることが出来るか否かについて検討を行い、さらに気管支拡張薬による気道内腔の変化と呼吸機能改善との関連について調べた。気道内腔拡大率は呼吸機能検査指標の中でも 1 秒量の改善率と最も良く相関した。静的状態であるチオトロピウム吸入後の気道内腔面積の拡大率と動的状態をも反映する 1 秒量の改善率が最も良い相関が示したという事実は驚くべきことかもしれない。しかし、1 秒量は最大吸気位から最初の 1 秒間で吐き出す空気の量であることを考えれば、吐き始めの時点での気道内腔面積拡大率との相関が良かったのはとても理にかなっていることかもしれない。

1 秒量改善率と気道内腔面積拡大率の関係で、3 次気管支から 6 次気管支にかけて相関の回帰直線の傾きが急峻になったことは、注目すべきことである。コリン作動性筋緊張が同じように気管支作用すると細い気管支の方がより面積拡大率が大きくなるのは当然のように思えるかもしれない⁸⁾。しかしながら、気管支は分岐するごとに 1 本あたりの気管支は小さくなるが、分岐すると逆に各分枝レベルの総面積は大きくなることが知られている⁹⁾。よって拡大率が大きいことを加味すれば、必然的により末梢の気管支の方が拡大率だけではなく拡大実面積も広がっていることが予想されるだろう。これらの事実は、気管支拡張薬の効果の決定部位は中枢ではなくより末梢にあることを示唆する。

さらに本研究では、good responders と poor responders に分けて検討を行ったところ、両者の差はより末梢気管支の反応差であることが明らかにな

った。別の言い方をすれば、poor responders でも3次、4次といった中枢気管支は気管支拡張薬吸入によって good responders と同じ程度に反応しているとも言える。これは、臨床的に非常に重要である。吸入気管支拡張薬の効果をより大きく得ようとするればより末梢の気管支を拡張させることが重要となるからである。そのためには吸入薬の到達に注意を払うべきであり、吸入方法や吸入薬の量や粒子を改良することによりさらなる呼吸機能の改善が期待できることを示唆する。しかしながら、これらはあくまで現時点における推測であり、今後の研究課題である。これまでの古典的な生理学的検討によればβ刺激薬は末梢気管支および中枢気管支を拡張させ、抗コリン薬は中枢気管支のみを拡張させるといった報告が多い^{4,5)}。一見、これらの見解と我々の研究結果は異なって見えるかもしれない。しかしながら我々の研究はあくまで CT で評価できる内径 2mm 程度レベルまでの気管支での議論であり、病理学的検討で用いられている内径 2mm 以下の末梢気道を意味しているわけではない。現在の CT 画像解析では末梢気道を正確に評価することは困難といわざるを得ない。今後画像技術の進歩により生体内で末梢気道が評価できるようになることを期待したい。

また今回の検討での問題点もいくつか挙げられる。第一に、CT 機種を 2 種類使用している点である。最近、CT の機種や撮像条件での違いで CT 値が異なるという報告がある¹¹⁻¹²⁾。しかしながら、我々注意深く 1 人の患者に対しては同一の CT 機器を用いており、さらに CT で評価項目は絶対値ではなく変化率(拡大率)ということに焦点を当てて、CT での実測値自体の比較はしておらずに検討してきているため、大きな支障はないと考えている。第二に CT を撮像する際にスパイロメトリーによる吸気レベルの確認をしていないという点である。スパイロメトリーによる吸気レベルを確認して CT を撮像するような研究もいくつか見られる。また実際に最近の報告で呼吸レベルにより気道の内腔が大きく異なることも明らかになっている¹³⁾。我々の今回の検討では、理由は分からないが、15 人のチオトロピウム吸入前後での CT を撮像する際の平均肺容積を我々のソフトウェアで 3 次元的に測定したところ、有意に減少していた(5.44 ± 0.35L to 5.19 ± 0.38L)。しかしながら、肺容積変化率と気道内腔面積拡大率には全く相関がなく、今回の気道内腔面積拡大率は肺気量の変化のみによるものでなく、気道内腔面積拡大は吸入薬の効果と考えて問題ないものと考えた。一方で、気管支拡張については、個人間および同

一固体内でも不均一性が大きく認められたが、反応の不均一性の検討については今後の研究課題である。

E. 結論

COPD における治療の中心である気管支拡張薬、チオトロピウムによる気管支拡張効果を 3 次元 CT 解析にて視覚的に捉えることが出来た。気道拡大率と 1 秒量の改善率が最も良い相関を示し、分枝ごとに検討した結果、3次から6次分枝においてより末梢ほど両者の相関の回帰直線の傾きは急なものになった。このことは、気管支拡張薬の効果の決定部位は近位ではなくより遠位の気管支にあることを示唆し、COPD おける末梢気道の機能面における重要性を明らかにした。

謝辞

呼吸器疾患コホート研究所:足利秀香、近藤絢子、高木優子、高橋あい

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Hasegawa M, Makita H, Nasuhara Y, et al. Relationship between improved airflow limitation and changes in airway calibre induced by inhaled anticholinergic agents in COPD. *Thorax* 2009; 64: 332-8

2. 学会発表

Masaru Hasegawa, Yasuyuki Nasuhara, Hironi Makita, et al. Relationship between improved airflow limitation and changes in airway calibre induced by inhaled anticholinergic agents in COPD. *European Respiratory Society* 2009

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

参考文献

- 1) 日本呼吸器学会 COPD ガイドライン第 2 版作成委員会(編): COPD (慢性閉塞性肺疾患) 診断と治療のためのガイドライン第 2 版. メディカルレビュー社, 東京, 2004
- 2) Makita H, Nasuhara Y, Nagai K, et al. Characterisation of phenotypes based on severity of emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2007; 62: 932-7.
- 3) Hasegawa M, Nasuhara Y, Onodera Y, et al. Airflow limitation and airway dimensions in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 173):1309-15.
- 4) Hensley MJ, O'Cain CF, McFadden ER Jr, et al. Distribution of bronchodilatation in normal subjects: beta agonist versus atropine. *J Appl Physiol*. 1978; 45: 778-82.
- 5) Ohrui T, Yanai M, Sekizawa K, et al. Effective site of bronchodilation by beta-adrenergic and anticholinergic agents in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Direct measurement of intrabronchial pressure with a new catheter. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 88-91.
- 6) Hasegawa M, Makita H, Nasuhara Y, et al. Relationship between improved airflow limitation and changes in airway calibre induced by inhaled anticholinergic agents in COPD *Thorax* 2009; 64: 332-8
- 7) 日本呼吸器学会肺生理専門委員会:呼吸機能検査ガイドライン-スパイロメトリー、フローボリューム曲線、肺拡散能力- メディカルレビュー社, 東京,2004
- 8) Barnes PJ. Theoretical aspects of anticholinergic treatment. In: Gross NJ, ed. *Anticholinergic therapy in obstructive airway disease*. London, UK: Franklin Scientific Publications; 1993: 88-104.
- 9) David V. Bates, Peter T. Macklem, Ronald V. Christie: THE ANATOMY OF THE LUNG In : David V. Bates, Peter T.Macklem, Ronald V. Christie. *Respiratory Function in Disease*. Philadelphia: W.B. Saunders Company 1971:1-9
- 10) Stoel BC, Vrooman HA, Stolk J, et al. Sources of error in lung densitometry with CT. *Invest Radiol* 1999; 34: 303-9
- 11) Parr DJ, Stoel BC, Stolk J, et al. Influence of calibration on densitometric studies of emphysema progression using computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 883-90
- 12) Yuan R, Mayo JR, Hogg JC, et al. The effects of radiation dose and CT manufacturer on measurements of lung densitometry. *Chest*. 2007; 132: 617-23
- 13) Matsuoka S, Kurihara Y, Yagihashi K, Hoshino M, Nakajima Y Airway dimensions at inspiratory and expiratory multisection CT in chronic obstructive pulmonary disease: correlation with airflow limitation. *Radiology*. 2008; 248:1042-9.

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
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

研究分担者 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

研究要旨

1. COPD では中枢気道、末梢気道、肺泡領域に構築変化をきたすが、肺動静脈およびリンパ管などの肺内脈管系の構築変化に関する情報はまだ限られている。本研究では血管系およびリンパ管系の構築変化から気腫病変の形成機序を探ることを目的とする。病理解剖による病理診断で肺気腫と診断され肺炎や浮腫などの終末期変化に修飾されていない 26 症例（ 73.4 ± 7.1 歳）の肺組織を対象とし、免疫組織染色等にて肺泡毛細血管とリンパ管の分布を観察する。共通に認められた病変は、(1)気道壁および小葉間隔壁の線維化、(2)気腫病変の中心に内腔が閉塞した肺動脈が分布、(3)気腫病変周辺には正常な肺泡壁からなる小葉が近接、などであった。また、小葉間隔壁と気道周囲の線維化の程度は相関し、小葉間隔壁の線維化は高齢者ほど低下していた。これらの結果は気腫病変の形成過程で肺動脈の内腔が閉塞し、その支配領域の肺泡毛細血管が分布する肺泡壁が消失してのう胞が形成されること、および、小葉間隔壁内リンパ管が消失し気道周囲の線維化が亢進している症例では肺泡および気道クリアランスが低下している可能性を示唆している。
2. 本研究は実験的な低酸素環境下において従来見過ごされていた潜在的な呼吸不全患者を検出することを目的としている。努力非依存性であることが特徴である本方法を用いることにより、進行すれば著しい呼吸不全をきたす重症 COPD の予備軍（健常喫煙者、軽症 COPD など）と非喫煙健常者との病態の違いを明らかにし、禁煙への強い動機づけにすることが可能となるものと期待する。対象は健常者（非喫煙者と軽・既喫煙者）と COPD 患者（軽症、中等症）。被検者が低酸素テント内 ($FiO_2=0.15$) に 15 分間入っている間に経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO_2)、脈拍数 (PR)、呼気終末炭酸ガス濃度 ($ET-CO_2$)、呼吸数 (RR) などを連続的に測定する。これまでのところ非喫煙健常者 12 名、既喫煙者 2 名で測定されており、最低 SpO_2 値それぞれ $91.5 \pm 0.5\%$ 、 $88.5 \pm 0.5\%$ であった。また低酸素負荷直後の SpO_2 低下速度はそれぞれ $2.6 \pm 0.7\%/min$ 、 $7.7 \pm 4.3\%/min$ であった。PR、 $ET-CO_2$ 、RR には有意な変化は認めなかった。本研究での低酸素負荷による有害事象は認めていない。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。そのメカニズムとしては換気/血流比不均等分布の顕在化が関与していると考えられ、 $DLco$ よりも鋭敏な指標である可能性がある。

A. 研究目的

1. 本研究は、最近私たちが見出した肺線維症における肺泡毛細血管や小葉間隔壁のリンパ管構築変化、および難治性気管支喘息患者の気道リンパ管などの脈管系の構築変化に基づき、病理組織上肺気腫病変が顕著な剖検肺を対象として、その脈管系の病態、および肺内線維化との関連などを検討することにより、肺気腫病変の病態形成機序を考察することを目的とする。
2. 本研究は実験的な低酸素環境下において、従来見過ごされていた潜在的な呼吸不全患者を検出することを目的としている。本方法は努力非依存性であることが特徴であり、喫煙者と非喫煙健常者との病態の違いを明らかにし、禁煙への強い動機づけにすることが可能となるものと期待する。また COPD 以外にも早期の IPF、罹病期間の長い気管支喘息、マクロライド治療後の DPB などにも応用し、潜在的呼吸不全の病態解明の可能性を探る。

B. 研究方法

1. 1998 年から 2007 年までの 10 年間に石巻赤十字病院病理部病理解剖された全症例において、肺気腫病変が病理診断名として記載された症例 39 例の肺組織切片を対象とし、これらの病理組織切片をあらかじめ Hematoxilin-Eosin (HE) 染色と Elastica-Masson (EM) 染色で観察を行い、肺炎や浮腫などの終末期の変化が著しいものを除外した。その結果、本研究で免疫染色を施して詳細に観察した対象患者検体は 26 症例（平均年齢 73.4 ± 7.1 歳、女性は 2 名のみ、肺癌合併症例は 3 例）であった。病理組織染色は、石巻赤十字病院病理部に保存されている上記剖検肺パラ

フィン標本から連続切片を薄切し、HE 染色、EM 染色、抗ヒト CD34 マウスモノクローナル抗体と抗ヒト podoplanin マウスモノクローナル抗体を用いた免疫組織染色を行った。免疫組織染色には背景として EM 染色を重ね、肺組織構築および線維化病変との関連が明瞭化した。

2. 対象は健常者（非喫煙者と軽・既喫煙者）と COPD 患者（軽症、中等症）。過去に航空機での移動時に体調変化がなかった成人とする。今回の検討では安全面を考慮して重症及び最重症 COPD 患者は対象外とする。事前に肺機能検査・心電図等で異常ないことを確認した被検者に低酸素テント内 ($FiO_2=0.15$) に 15 分間入ってもらう。経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO_2)、脈拍数 (PR)、呼気終末炭酸ガス濃度 ($ET-CO_2$)、呼吸数 (RR) などを連続的に測定する。

(倫理面への配慮)

研究は施設の倫理委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

- 1-1. 観察対象とした 26 症例全例が病的にいわゆる小葉中心性肺気腫 (centrilobular emphysema) に分類されるものであった。リンパ内皮細胞の免疫組織染色を観察すると、のう胞とよばれると気腫病変が小葉間隔壁を介して隣り合うことまた、リンパ管は過度に伸展しあるいは線維化した小葉間隔壁内において退縮傾向を示すことが観察された。また小葉間隔壁を介して隣接する小葉が気腔の拡大のみ認める病変もあることから、これらの気腫病変は肺内に均質に構成されるのではなく、小葉毎の病変形成をしていることが示唆される。これらの気腫病変内ののう胞内腔には、小葉を養っていたとみられる小肺動脈の

断面が島状に分布している。それらの肺動脈周囲には膠原線維が増加し、またその内腔の多くは閉塞している。島状にみられるこれらの内腔が閉塞している小肺動脈は、より近位の肺動脈を含む組織から延長していると考えられるべきであろう。

1-2. COPD 患者肺に伴う気道周囲の線維化は喫煙によってもたらされていると考えられているが、小葉間隔壁に多く線維化病変が亢進していたことに注目した。これは肺気腫の病理上の定義から、顕著な線維化を伴う病変は除外されているとされていることもあって、記載を免れてきた可能性もあろう。しかしこの小葉間隔壁を中心とした線維化は特発性肺線維症患者肺病変に見られる通常型間質性肺炎 (usual interstitial pneumonia, UIP) のパターンと一致する。UIP の場合肺胞壁は残存し、むしろ肺胞毛細血管は拡張して増殖する。肺気腫に見られるのはこの小葉間隔壁で囲まれた小葉内の肺胞壁が消失している。小葉間隔壁と気道周囲の線維化病変の程度をそれぞれ 5 段階で評価した (図 1、図 2)。

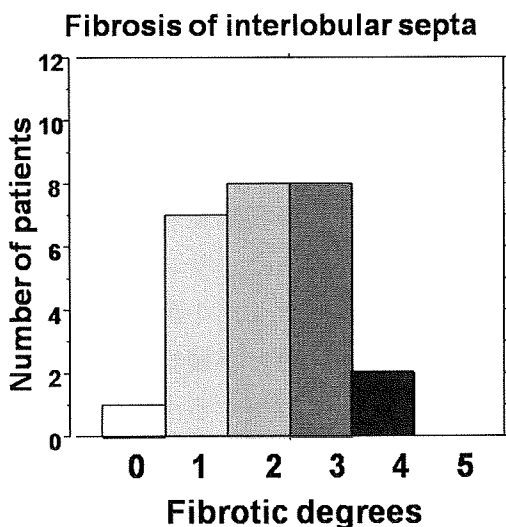


図 1 : 26 症例の小葉間隔壁の線維化の程度

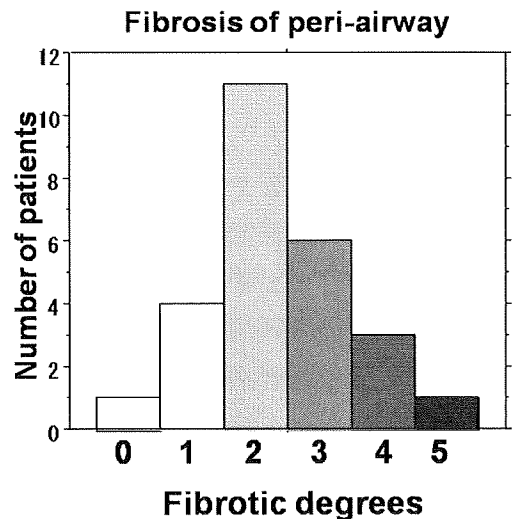


図 2 : 26 症例の気道周囲の線維化の程度

これらの結果から、明らかな線維化病変を含まないことが病理上の定義にもなっているものの、小葉間隔壁の線維化病変の程度は 5 段階中 3 段階以上の線維化病変をもつものが 26 例中 10 例、2 段階の穏やかな線維化病変は 8 例に認め、得られた標本上まったく線維化が確認できなかったものは 1 例のみであった。のう胞近縁には、特発性肺線維症患者肺の蜂巢病変とはことなつて肺胞虚脱もなく、また気腫病変におけるのう胞内に必ず確認される内腔が閉塞した小肺動脈の断片の存在が確認された。高齢者で線維化が認められないこともあり、小葉間隔壁の線維化程度と年齢との相関を検討した。その結果、図 3 に示すように両者の間には負の相関関係があることが示された。この結果は年齢が亢進するほどに線維化の程度は弱まり、気腫化が亢進する臨床病態と一致する (図 3)。

一方気道周囲の線維化は 1-2 段階程度の穏やかな程度のもものがほぼ半数の 17 例であるが、4-5 段階の亢進した症例も 4 例に認める。小葉間隔壁と気道周囲の線維化の関係につき検討した (図 4)。その結果、同じ肺内の異なる部位における線維化の程度が正相関することが示された。

これらの結果は、小葉間隔壁の線維化も気道周囲の線維化も同じ喫煙による影響と考えると理解しやすい。

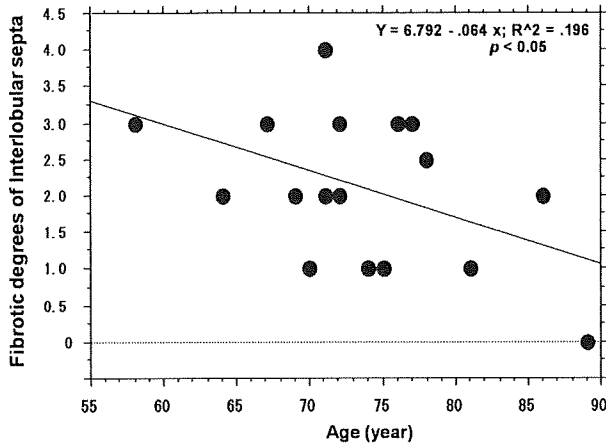


図 3 : 26 症例の小葉間隔壁の線維化程度と年齢とは負の相関がある。

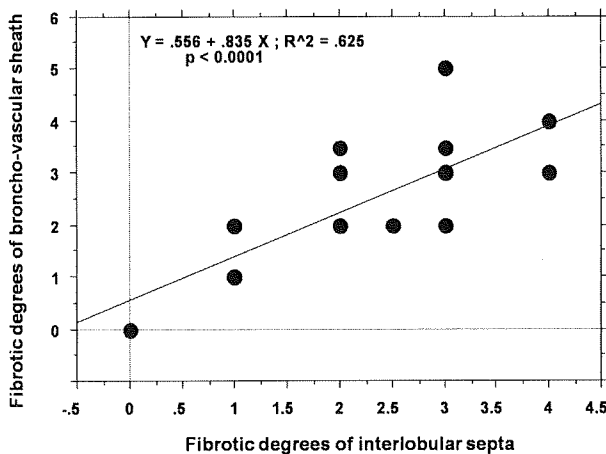


図 4 : 26 症例の小葉間隔壁と気道周囲の線維化の程度には正の相関がある。

2. 非喫煙健常者 12 名 (年齢 26~39 歳、平均 30.3 歳) および既喫煙者 2 名 (年齢 56~61 歳、平均 58.5 歳) で測定を行った。全例男性で、喫煙指数は後者で 205 ± 5 であった。試験開始時の SpO_2 は非喫煙健常者 97.1% に対して既喫煙者では 94.5% と若干低下傾向を認めていた。肺機能検査では、予測肺活量

(%VC) は非喫煙健常者 $118.2 \pm 4.2\%$ 、既喫煙者 77.5% さらに、一秒率は非喫煙健常者 $85.8 \pm 4.4\%$ 、既喫煙者 52.4% と後者で肺機能低下を認めていた。

低酸素テント環境において非喫煙健常者と既喫煙者を SpO_2 の連続測定によるデータから鑑別できる可能性のあるパラメーターとして、①最低 SpO_2 値 (%)、②最低 SpO_2 値までの到達時間 (%)、③入室直後の SpO_2 低下速度 (%/分) の 3 点に関して解析を行った。非喫煙健常者において① $91.0 \pm 0.5\%$ 、② 9.0 ± 1.2 分、③ $2.6 \pm 0.7\%/分$ であったのに対して、既喫煙者では① $88.5 \pm 0.5\%$ 、② 6.5 ± 0.5 分、③ $7.7 \pm 4.3\%/分$ と、後者の方がより容易に呼吸不全に陥りやすい傾向があることが示唆された (図 5)。

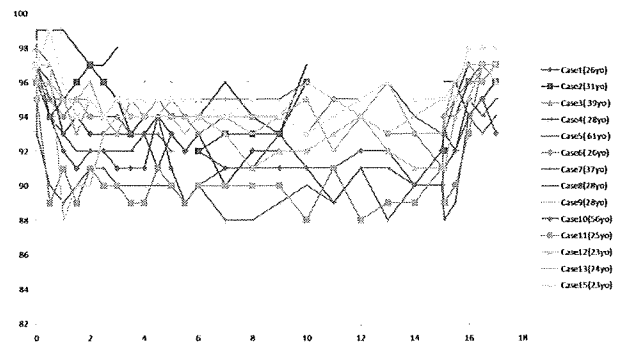


図 5 : 非喫煙者 12 名、既喫煙者 2 名を含む全例の測定結果。既喫煙者である Case 5 および Case 10 は、非喫煙者より容易に低酸素血症に陥りやすい傾向を示していた。

低酸素テントに入っている間に換気量が一定であることを確認するため、呼気終末炭酸ガス濃度 (ET- CO_2) を同時測定した。非喫煙健常者 3 例における検討では ET- CO_2 値に有意な変動は確認されなかった (図 6)。また、呼吸困難、頭痛、意識障害などの低酸素負荷による有害事象は認めなかった。