

近藤康博, 木村智樹, 加藤景介, 西山理, 片岡健介. COPD における呼吸リハビリテーションの効果とBMIの関連-低体重群と非低体重群の比較-. 第49回日本呼吸器学会学術講演会 2009・6 東京.

7. 春田良雄, 伊藤さやか, 市橋孝章, 長江宏則, 近藤康博, 谷口博之, 小野薫. 在宅NPPVデータマネージメント-機器データの解析ソフトを利用して-. 第19回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会 2009・10 東京.
8. 有菌信一, 小川智也, 渡辺文子, 寶門玲美, 平澤純, 谷口博之, 近藤康博, 木村智樹, 加藤景介, 片岡健介. 慢性閉塞性肺疾患患者における定常負荷試験を含む運動負荷試験の特徴. 第19回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会 2009・10 東京.
9. 高橋光太, 片岡健介, 多賀収, 加藤景介, 西山理, 木村智樹, 近藤康博, 谷口博之, 長谷川隆一. ICU管理を要し起炎菌が確定した重症市中肺炎症例の検討. 第19回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会 2009・10 東京.

#### 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

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
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

研究分担者 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1事業所での成人男性 275 名(平均年齢 44 歳、BMI 23.9kg/m<sup>2</sup>)に、日常生活下で Type 3 の簡易モニターにて呼吸障害指数(RDI)を測定した。この結果と、高血圧(HT)の有無、ESS による眠気、アクチグラフおよび睡眠日誌による1週間の睡眠時間の関係を検討した。88 人(32.0%)が HT で、これは 40 歳代の日本人男性の高血圧頻度が 35.5%であるという厚生労働省の報告とほぼ同等であった。HT 群では 26.1%が RDI $\geq$ 15 であり、非 HT 群では 18.7%が RDI $\geq$ 15 であった。HT 群では OSA の重症度は睡眠時間と有意な負の関係にあった(P=0.020)。さらに平日と休日各々で解析したところ、この関係は、平日の睡眠時間との関係においては認められなかったが(P=0.29)、休日の睡眠時間との関係において認められた(P=0.0035)。また HT 群では RDI と ESS score は有意に相関していた(r=0.33, P=0.0024)。本邦の一般男性において、OSA と HT の合併頻度は欧米と同等に高く、閉塞型睡眠時無呼吸高血圧合併患者において睡眠時無呼吸と睡眠時間の短縮および日中の眠気の増強が強結びついていた。
2. 肝移植は末期肝障害の治療法として確立しており、本邦においては生体肝移植がその多数を占めている。肝移植後の呼吸器合併症の頻度は高く、院内死亡の危険因子として報告されている。非侵襲的陽圧換気(noninvasive positive pressure ventilation: NPPV)は種々の急性呼吸不全に対する有効な治療法であり、移植後呼吸不全などの免疫抑制下の呼吸不全の管理でその有効性が確認されているが多数例での報告はなく、NPPV 治療成否が院内死亡などの outcome に与える影響を検討した報告もない。当院では 1999 年 8 月～2008 年 7 月に、13 歳以上の 532 名に対し生体肝移植術が施行され 200 名の患者に術後 NPPV が使用された。21 名は呼吸状態に関係なく再手術のため NPPV が中止されていたので、残りの 179 名を解析対象とし、NPPV 治療成否を含めた院内死亡に關与する因子を検討した。179 名中、127 名が NPPV により呼吸器合併症が改善し(成功群) 52 名は改善しなかった(失敗群)。NPPV 失敗群の内訳は再挿管が 36 名、NPPV 合併症による中止が 16 名であった。院内死亡は NPPV 成功群が 127 名中 8 名(6.3%)に対し、NPPV 失敗群は 52 名中 22 名(42.3%)と有意に多かった(P=0.0003)。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。NPPV 使用アドヒランスを増加させる機器やインタフェイスの開発、及びより早期の NPPV 介入などによる NPPV 治療成否の改善が院内死亡の軽減につながる可能性があると考えられた。

## A. 研究目的

1. 閉塞型睡眠時無呼吸 (obstructive sleep apnea: OSA) の約 50% は高血圧 (hypertension: HT)、HT の約 30% は OSA を合併するとされるが、本邦からの疫学報告はない。また、HT と OSA の関係の交絡因子として年齢、body mass index (BMI)、睡眠時間、眠気等が指摘されているがこれらを同時に評価した報告はない。HT、OSA および上記交絡因子は心血管系疾患 (cardiovascular diseases: CVD) の危険因子であり、CVD や mortality 「死亡」の危険性を減らすためにこれらの因子の関係を検討することが重要である。本研究の目的は、前述の関係を都会の一般企業勤務者において日常生活下で検討することである。
2. 非侵襲的陽圧換気 (noninvasive positive pressure ventilation: NPPV) は種々の急性呼吸不全に対する有効な治療法であり、移植後呼吸不全においても挿管率や ICU 死亡率の軽減に寄与したことが報告されている。しかし多数例での報告はなく、NPPV 治療成否が院内死亡などの outcome に与える影響を検討した報告もない。そのため本研究では生体肝移植後に呼吸器合併症を発症し NPPV を使用した患者を対象とし、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。

## B. 研究方法

1. 対象は本邦の 1 事業所での成人男性 275 名であり、日常生活下で Type 3 の簡易モニター (Morpheus: Teijin, Tokyo, Japan) を 2 日間行い呼吸障害指数 (respiratory disturbance index: RDI) を測定した。この結果と、HT の有無、Epworth Sleepiness Scale (ESS) による眠気、アクチグラフ (Actiwatch AW-Light: Mini Mitter, OR,

USA) および睡眠日誌による 1 週間の睡眠時間の関係を検討した。また、 $RDI < 5$ : non-OSA、 $5-14.9$ : mild OSA、 $15-29.9$ : moderate OSA、 $30 \leq$ : severe OSA と考えた。結果は平均標準偏差で示し、有意差は  $P < 0.05$  とした。

2. 当院では 1999 年 8 月～2008 年 7 月に、13 歳以上の 532 名に対し生体肝移植術が施行され 200 名の患者に術後 NPPV が使用された。NPPV 導入基準は 1)  $PaO_2/FiO_2 \leq 250$  2)  $PaCO_2 > 45$  mmHg 3) 呼吸数 25 回/分以上 (努力性呼吸または奇異性呼吸を伴う) 4) 一葉以上の無気肺 5) 胸腔ドレナージ後もコントロール困難な大量胸水 6) その他 (術前より呼吸器合併症あり NPPV 使用していた症例・睡眠時無呼吸・肝性脳症・肝肺症候群・術前低肺機能や長期人工呼吸管理症例など) のうち少なくとも 1 つ以上を満たした場合とした。NPPV 治療成否は、1) 呼吸状態が安定し NPPV 離脱可能になった場合を成功 2) 再挿管した場合あるいは呼吸状態が不安定で NPPV 継続が必要だが NPPV 合併症のため中止した場合を失敗とした。21 名は呼吸状態に関係なく再手術のため NPPV が中止されていたので、残りの 179 名を解析対象とし、NPPV 治療成否を含めた院内死亡に関する因子を検討した。院内死亡と各因子の変数選択的多変量解析では  $P < 0.05$  を有意差ありとした。

## C. 研究結果

1. 全体の 88 人 (32.0%) が HT で、これは 40 歳代の日本人男性の高血圧頻度が 35.5% であるという厚生労働省の報告とほぼ同等であるが、HT 群では非 HT 群と比較して有意に高齢で RDI 高値であった。重症度別 OSA 頻度に関しては、HT 群では 23 人 (26.1%) が  $RDI \geq 15$  であり、NHT 群では 102 人 (54.5%) が  $RDI \geq 5$ 、35 人 (18.7%) が  $RDI \geq 15$  であった。HT 群では OSA の重症度は睡眠時間と有意な負の関係にあった ( $P=0.020$ )。さらに平日と休日各々で解析したところ、この関係は、平日の睡眠

時間との関係においては認められなかったが( $P=0.29$ )、休日の睡眠時間との関係において認められた( $P=0.0035$ )。また HT 群では RDI と ESS score は有意に相関しており( $r=0.33$ ,  $P=0.0024$ )、OSA 重症度と眠気には有意な正の関係を認めた( $P=0.023$ )。本研究対象者中 86 人 (31.4%) が CPAP 適応症例であり、多変量ロジスティック解析では高齢・高体重・短い睡眠時間・強い眠気は有意な CPAP 適応予測因子であった。

2. 179 名中、127 名が NPPV により呼吸器合併症が改善し (成功群) 52 名は改善しなかった (失敗群)。NPPV 失敗群の内訳は再挿管が 36 名、NPPV 合併症による中止が 16 名であった。再挿管の原因は、13 名が肺炎、12 名が喀痰多量によるものであった。院内死亡は NPPV 成功群が 127 名中 8 名 (6.3%) に対し、NPPV 失敗群は 52 名中 22 名 (42.3%) と有意に多かった ( $P=0.0003$ )。NPPV 失敗群のうち再挿管 36 名中 17 名、NPPV 合併症による中止 16 名中 5 名が死亡した。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。

#### D. 考察

1. 企業検診において HT 群の RDI は NHT 群より高く、OSA の頻度 ( $5 \leq RDI$  と  $15 \leq RDI$ ) も含めて、欧米の報告とほぼ同等であった。HT 群では、OSA の重症度は、睡眠時間 (特に平日よりもむしろ休日)、眠気と有意に関係していた。一方、NHT 群では有意な関係は見られなかった。本解析にはアクチグラフを用いた日常生活下での睡眠時間測定が有用であった。また、CPAP 治療の適応がある無治療 OSA が多く存在し、年齢・体重・睡眠時間・眠気が有意に関連していた。
2. 本研究により生体肝移植後の呼吸器合

併症に対し NPPV 治療を受けた患者群において、NPPV 治療成否は独立した院内死亡の危険因子であることが明らかになった。NPPV 失敗群のうち再挿管された患者では、肺炎・喀痰多量といった呼吸器系の問題によるものが大部分 (36 名中 30 名) であった。また、NPPV 合併症により中止した 16 名においてその後、7 名が再挿管となりそのうち 6 名が死亡した。これらのことから、患者の NPPV の認容性が高まる機器、インターフェイスの開発、効果的に喀痰排泄を行う機器の併用 [14-16] 及び早期の NPPV 治療介入などにより、NPPV 成功率を向上させることで、院内死亡率のさらなる軽減を達成できるものと考えられた。

#### E. 結論

1. 本邦の一般男性において、OSA と HT の合併頻度は欧米と同等に高く、高血圧患者における睡眠時間の短縮と日中の眠気の増強は、CPAP 治療適応者つまり CVD のリスク患者の予測に有用であると同時に、睡眠衛生の改善は CVD のリスクを減らすのにも重要である可能性を示唆している。
2. 生体肝移植後呼吸器合併症に対し NPPV 治療を受けた 179 名の患者において、NPPV 治療の成否は院内死亡率に影響を与える要因であった。より早期の NPPV 介入や患者の NPPV 認容性が増す機器やインターフェイスの開発などによる NPPV 治療成績の改善が院内死亡の軽減につながる可能性があると考えられた。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 論文発表

1. Chin K, Oga T, Takahashi K, Takegami M, Nakayama-Ashida Y, Wakamura T, Sumi K, Nakamura T, Horita S, Oka Y, Minami I,

- Fukuhara S, Kadotani H. Associations between obstructive sleep apnea, metabolic syndrome and sleep duration, as measured with an actigraph, in an urban male working population in Japan. *Sleep* 2010;33:89-95.
- Oga T, Chin K, Tabuchi A, Sumi K, Takahashi K, Handa T, Takahashi K, Taniguchi R, Kondo H, Kawato M, Morimoto T, Mishima M, Kita T, Horiuchi H. Effects of obstructive sleep apnea with intermittent hypoxia on platelet aggregability. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis* 2009;16:862-869.
  - 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; 26:24-31
  - 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.* 2010;137:326-332
  - 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.
  - 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; 15: 1426-30.
  - 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;103:1854-1861.
  - Takegami M, Hayashino Y, Chin K, Sokejima S, Kadotani H, Akashiba T, Kumura H, Ohi M, Fukuhara S. Simple four-variable screening tool for identification of patients with-disordered breathing. *Sleep* 2009; 32:939-948.
  - Ogawa E, Nakano Y, Ohara T, Muro S, Hirai T, Sato S, Sakai H, Tsukino M, Kinose D, Nishioka M, Niimi A, Chin K, Pare PD, Mishima M. Body mass index in male patients with chronic obstructive pulmonary disease; correlation with low attenuation areas on CT. *Thorax* 2009; 64:20-25.
  - 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 Med* 2009; 556-565.
  - Narita M, Hatano E, Nagata H, Yanagida A, Asechi H, Takahashi K, Ikai I, Chin K. Prophylactic respiratory management after liver resection with bilevel positive airway pressure ventilation: Report of three cases. *Surgery Today* 2009; 39:172-174.
  - 徳安宏和、原田智也、唐下泰一、河崎雄司、陳和夫、磯和理貴、清水英治。閉塞性睡眠時無呼吸症候群に合併した肺多発性浸潤影を呈した原発性肺クリプトコッカス症の1例。日呼吸会誌 2009; 47:548-552.
  - 陳和夫、渡辺 創、半田知宏。小児呼吸不全に対する NPPV。特集：NPPV。日本呼吸療法医学会誌「人工呼吸」2009;26:37-43.
  - 陳和夫。睡眠呼吸障害と呼吸・循環生理。日本麻酔学会準機関紙 麻酔 2009; 58:S37-S46.
  - 陳和夫。睡眠時無呼吸症候群・肥満低換気症候群 特集 肥満—最新の基礎・臨床研究—日本臨床 2009; 67:350-355.
  - Chin K. Medical evaluation and management of pulmonary complications.: Preoperative management of the recipient. Pulmonary complications: Medical complications: Recipient and donor. Tanaka K, Inomata Y, Uemoto S, Kiuchi T. eds. Evolution of living-donor liver transplantation. Thomson Reuters, Barcelona, 107-110, 261-265, 2008
- 学会発表
- Chin K. Obstructive sleep apnea and metabolic syndrome. APSC-JCS Joint Session: Sleep disordered breathing and cardiovascular disease. 17<sup>th</sup> Asian Pacific Congress of Cardiology (2009, 5.22, International Conference Hall, Kyoto,

Japan)

- 2) Chin K. Association between obstructive sleep apnea, metabolic syndrome and sleep duration with an actigraph in an urban male working population. Session 9. Sleep apnea. THE XI<sup>th</sup> OXFORD CONFERENCE ON MODELING AND CONTROL OF BREATHING-NEW FRONTIERS IN RESPIRATORY CONTROL-(2009, 7.26, Nara Prefectural New Public Hall, Nara, Japan)
- 3) Chin K, Takahashi K, Akamizu T, Oga T, Chihara Y, Harada Y, Handa T Tsuboi T, Mishima M, Kangawa K. Ghrelin levels in patients with obstructive sleep apnea before and after CPAP treatment. 2009 International Symposium on Ghrelin. The 10<sup>th</sup> Anniversary of Discovery of Ghrelin. (2009.11.20. Tokyo International Forum (Hall B5) Tokyo, Japan)
- 4) 陳 和夫. 睡眠呼吸障害と呼吸管理. 第 31 回日本呼吸療法学会学術総会、教育講演 2009(2009 年 7 月 10 日、天童ホテル、天童、山形)
- 5) 陳 和夫. 中枢性睡眠時無呼吸症候群の病態と新規ストラテジー. 第 30 回生涯教育講演会(呼吸器セミナー)、日本呼吸器学会(2009 年 7 月 25 日、名古屋呼吸国際会議場、名古屋、11 月 28 日)
- 6) 陳 和夫 睡眠呼吸障害と呼吸・循環生理. 招待講演 17.日本麻酔科学会第 56 回学術集会. (2009 年 8 月 18 日、神戸ポートピアホテル、神戸)
- 7) 陳 和夫、小賀 徹、原田有香。生活習慣病の発症における睡眠の役割各生活習慣病(高血圧、耐糖能異常、メタボリックシンドロームなど)の疫学も含めて。睡眠と生活習慣病。日本睡眠学会第 34 回定期学術集会(2009 年 10 月 25 日、大阪国際会議場、大阪)

#### H. 知的財産の出願・登録状況(予定を含む)

なし

睡眠呼吸障害の動物モデルに関する研究

研究分担者 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

研究要旨

睡眠時無呼吸症候群は、数%以上の罹患率を示す頻度の高い疾患である。その病態を調べるための動物モデルが必要である。我々は、マウスの脳波・筋電図を測定しながら継続的に睡眠・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導入する実験系を開発した。この実験系を用いて、睡眠呼吸障害をマウスで再現し、自然な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PGD<sub>2</sub>の代謝物を測定し、間接的にPGD<sub>2</sub>の産生量の変化を追跡した。睡眠呼吸障害をマウスで再現し、LC-MS/MS法を用いてPGD<sub>2</sub>代謝物である Tetranor-PGDM を測定したところ、睡眠呼吸障害再現後では尿中 Tetranor-PGDM 量が減少する傾向が見られた。これらの結果は、Tetranor-PGDM が睡眠呼吸障害のマーカーとなる可能性を示唆している。

A. 研究目的

現代社会では、日本人の5人に1人は睡眠障害を抱え、9人に1人が睡眠薬を服用していると言われ、不眠症などの睡眠障害が大きな社会問題になっている。2003年に起きた新幹線運転士の居眠り運転は睡眠障害のひとつである睡眠時無呼吸症候群が原因であった。また、トラック運転手で超過勤務の多い人ほど睡眠障害があるとの調査結果があり、睡眠に関する問題が原因とみられる産業事故の調査・対策ならびに睡眠障害に対する研究が急務となっている。

睡眠時無呼吸症候群（睡眠呼吸障害）は、睡眠中に無呼吸あるいは低呼吸（呼吸の減弱）が起こる疾患であり、数%以上の罹患率を示す頻度の高い睡眠障害である。この疾患の病態を分子、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。現在、一般的に用いられている睡眠時無呼吸症候群の動物モデルは、マウス・ラットなどの齧歯類を対象に、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る。このモデルは簡便か

つ長期的に低酸素状態を起こせるが、睡眠・覚醒状態に関係なく低酸素ガスに曝露するため、睡眠時にのみ低酸素状態になる睡眠時無呼吸症候群とは大きく状況が異なる。しかも、睡眠時無呼吸症候群において覚醒の引き金になるのは低酸素より高二酸化炭素であると考えられるが、従来のモデルでは高二酸化炭素ガスに曝露しておらず、二酸化炭素の睡眠障害への影響は調べられていない。従って、ヒトの睡眠時無呼吸症候群により近いモデルの開発が求められている。

我々は、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開発した（特開2006-014729）。前年度は、この睡眠時無呼吸症候群の病態に近いモデル実験系を用いて、睡眠時の呼吸障害はマウスにおいても、ヒトと同様に高血圧及び高血糖を来すことを報告した。このモデルは睡眠呼吸障害における二次性の高血圧及び糖尿病の発症メカニズムの解明に有効である。

プロスタグランジン (PG) D<sub>2</sub> は、自然な睡眠を誘発する内因性の物質であり、強力な睡眠誘発作用を有する。睡眠呼吸障害においても、この PGD<sub>2</sub> の産生が何らかの影響を受けている可能性が考えられる。従って、本年度は我々が開発した睡眠呼吸障害モデルを用いた、睡眠呼吸障害時における PGD<sub>2</sub> 産生の変化の調査を目的とした。

## B. 研究方法

### (1) 動物

11 週齢の C57BL/6CrSlc 系雄性マウス (体重 27-30 g、清水実験材料株式会社) を使用した。マウスは、温度 22.0±0.5 °C、12 時間の明暗周期で放射線滅菌飼料 (CMF スプラウト、オリエンタル酵母工業株式会社) と水を自由に摂取させた。また、本研究で行う動物実験については、研究機関等における動物実験等の実施に関する基本方針 (H18.6.1) に従い、当研究所の実験動物委員会の審査を受け、承認を得ている。

### (2) 手術及び睡眠解析

ペントバルビタール (50 mg/kg, i. p.) 麻酔下でマウスに脳波・筋電位測定用の電極を埋め込んだ。回復チャンバーにおいて約 10 日間回復させた後、記録用チャンバー内の測定ゲージ (図 1) へ移し、測定ケーブルを接続して数日間馴化させた。脳波・筋電位は、増幅、フィルター

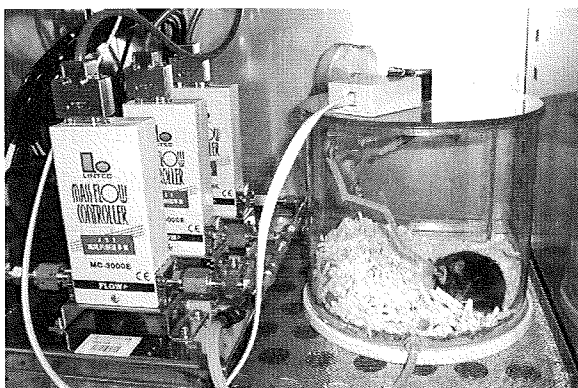


図 1 記録用チャンバー内の測定ゲージ及び混合ガス作製マスフロー

処理後、A/D 変換し記録した。脳波解析は、Linux OS (Debian 社) 上で作製した自作ソフトウェアを用いて 5 秒間のデータを 1 エポックとし、脳波と筋電位の周波数成分・波形によって各エポックを覚醒、ノンレム睡眠及びレム睡眠のいずれかに判定した。また、DVD レコーダー (RD-X4、㈱東芝) を用いて、マウスの行動をモニタリングした。

### (3) 低酸素・高二酸化炭素暴露

混合ガス (窒素 47.48%、二酸化炭素 5%、空気 47.52%) の作製には、マスフローコントローラー (MC-3100E、LINTEC 社) を用いた。窒素と二酸化炭素はガスボンベから直接マスフローコントローラーに送気し、空気はコンプレッサーからエアードライヤー (RAE 3K、ORION 社) とエアフィルター (NAF-102、ANEST IWATA 社) 及びオイルミストフィルター (NAF-602、ANEST IWATA 社) を通した後に、コントローラーに送気した。各ゲージに、毎分 5L で混合ガスを送気した。コントローラーは、自作ソフトウェアで制御し、ノンレム睡眠及びレム睡眠と判定された場合は 70% の確率で混合ガスを送気し、覚醒と判定された場合は 100% の確率で空気を送気した。混合ガスによる睡眠呼吸障害再現は 24 時間とした。

### (4) LC-MS/MS による Tetranor-PGDM の定量

低酸素・高二酸化炭素曝露前、5 日間曝露直後、曝露終了 4 日後に採取した尿について、Tetranor-PGDM および Tetranor-PGEM を LC-MS/MS を用いて定量した。前処理として Sep-Pak Vac C18 cartridge (Waters) を用いた固相抽出を行い、測定用試料とした。内部標準には Tetranor-PGDM-d6 および Tetranor-PGEM-d6 を用いた。HPLC は NANOSPACE SI-2 system (SHISEIDO) を使用し、カラムには Inertsil ODS-3, 2.1x250mm (GL science)、移動相には



0.01%酢酸アセトニトリルのグラジエント溶液を用いた。MS/MS は API3200 (Applied Biosystems)を使用した。イオン化はエレクトロスプレーイオン化法とし、マルチリアクションモニタリングによる検出を行った。モニターイオン(m/z, Q1-Q3)は、Tetranor-PGDM および Tetranor-PGEM については 327.2-143.2、Tetranor-PGDM-d6 および Tetranor-PGEM-d6 については 333.2-149.2 とした。

### C. 研究結果

睡眠呼吸障害をマウスで再現すると、低酸素・高二酸化炭素曝露前と比較して、5日間曝露直後に Tetranor-PGDM 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(図2)。

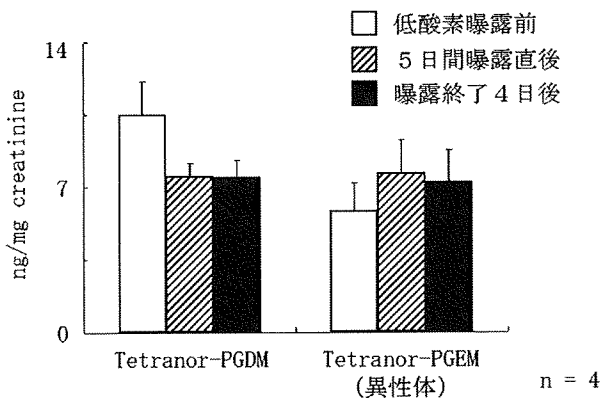


図2 マウス睡眠呼吸障害モデルにおける Tetranor-PGDM の変化  
データは平均値、バーは標準誤差を示す (n=4)。

対照的に、PGD<sub>2</sub>の異性体である PGE<sub>2</sub>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。

### D. 考察

本年度の結果は、睡眠呼吸障害によって、尿中 PGD<sub>2</sub>量が減少する可能性を示唆しており、PGD<sub>2</sub>代謝物である Tetranor-PGDM が睡眠呼吸障害のマーカースとして有用である可能性を示している。今後は、さらに長期間の低酸素・高二酸

化炭素曝露後や、睡眠障害から快復後の Tetranor-PGDM 定量など、詳細な解析を行い、実際に Tetranor-PGDM がマーカースとして使用可能か検証する必要がある。その後、実際の睡眠呼吸障害患者の尿中 Tetranor-PGDM の定量を行う予定である。

### E. 結論

本研究で開発した睡眠時無呼吸症候群モデルにより、睡眠呼吸障害におけるバイオマーカースの候補物質として、睡眠物質 PGD<sub>2</sub>の代謝物である Tetranor-PGDM を見出すことができた。

### F. 健康危険情報

なし。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

- (1) Ikeda M, Hirono M, Sugiyama T, Moriya T, Ikeda-Sagara M, Eguchi N, Urade Y, Yoshioka T. Phospholipase C-beta4 is essential for the progression of the normal sleep sequence and ultradian body temperature rhythms in mice. PLoS One. 2009;4(11):e7737.
- (2) 裏出良博. 不眠の分子機構. 日本臨床. 2009;67(8):1489-93.
- (3) 裏出良博. 睡眠覚醒調節の分子機構. 呼吸と循環. 2009;57(7):711-21.
- (4) Qiu MH, Qu WM, Xu XH, Yan MM, Urade Y, Huang ZL. D(1)/D(2) receptor-targeting L-stepholidine, an active ingredient of the Chinese herb Stephonia, induces non-rapid eye movement sleep in mice. Pharmacol Biochem Behav. 2009;94(1):16-23.
- (5) Han F, Takeda K, Ishikawa K, Ono M, Date F, Yokoyama S, Furuyama K, Shinozawa Y,

Urade Y, Shibahara S. Induction of lipocalin-type prostaglandin D synthase in mouse heart under hypoxemia. Biochem Biophys Res Commun. 2009;385(3):449-53.

## 2. 学会発表

- (1) Hayashi M, Urade Y, Kadotani H. An efficient animal model for sleep apnea syndrome. 9<sup>th</sup> World Congress on Sleep Apnea, Seoul, March 25-28, 2009.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

### 1. 特許取得

角谷寛、南一成、竹川高志：睡眠障害実験システム、特開 2006-014729、平成 18 年 1 月 19 日

### 2. 実用新案登録

なし。

### 3. その他

なし。

原発性肺高血圧症の予後調査（特に死亡例に関する研究）

研究分担者 中西宣文  
国立循環器病センター心臓血管内科 医長

研究要旨 PPH 臨床調査個人票の集計結果より本症症例の年次推移を求め、有病者数と年間増加症例数を算出した。人口動態統計の死因統計結果より PPH と関連した死亡例を抽出し、症例数を算出するとともに性別、年齢の解析を試みた。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。PPH によると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、年間有病者数は約 100 例増加していることが確認された。PPH に対する内科的治療薬が我が国で使用開始された 1999 年以降も本症による死亡例は減少しておらず、死亡症例数からは治療薬による効果は確認できなかった。

#### A. 研究目的

旧来、原発性肺高血圧症（primary pulmonary hypertension: PPH）は極めて予後不良で治療法のない希少疾患として知られてきた。現在、PPH に関して知られている疫学情報は NIH により行われた米国 PPH の登録症例を解析した結果が主で、その予後は平均生存期間が 2.8 年、1 年生存率が 68%、3 年生存率が 48%、5 年生存率が 34%である。しかし PPH の本邦における疫学調査報告は極めて少なく、本症の発症率や有病率、死亡率・死亡者数、人種差の有無、具体的な予後の程度、年齢別死亡率などの詳細な情報などに関して、十分実態が把握されているとは言い難い。

最近 15 年間で PPH に対する内科的治療法は飛躍的に発展し、欧米では 1995 年にはプロスタサイクリン経路（代表的治療薬：エポプロステノール）、2001 年にはエンドセリン経路（代表的治療薬：ボセンタン）、2005 年には一酸化窒素経路（代表的治療薬：シルデナフィル）とそれぞれ作用機序の異なる 3 系統の治療薬の臨床応用が開始され、それぞれ治療薬の肺血行動態や運動能改善の効果と、特にエポプロステノール

とボセンタンに関しては予後改善効果が示されている。しかしこれらの治療薬導入により PPH 例全体の予後がどの程度改善しているかについては十分明らかにされていない。

以上の課題に関し、今回我々は既に公開されている人口動態統計、PPH に関する臨床調査個人票の集計資料を用いて PPH の新規発症者数、死亡者数、これらの経年変化を推定する試みをおこなった。

#### B. 研究方法

公表されている PPH 臨床調査個人票の集計結果より本症症例数の年次推移を求め、有病者数と年間増加症例数を算出した。ついで人口動態統計の死因統計結果より PPH と関連した死亡例を 1990 年以前の例については国際疾患分類 9 版（ICD9）を、1990 年以降の例については国際疾患分類 10 版（ICD10）を用いて抽出し、死亡症例数を算出するとともに性別、年齢の解析を試みた。ICD9 では肺循環疾患は番号 415-417 に割り当てられておりその内 416 が慢性肺性心疾患に、特に 416.0 が PPH に該当する。また ICD10 では肺循環疾患は番号 I26- I28 に割り当てられ

ておりその内 I27 が慢性肺性心疾患に、特に I27.0 が PPH に該当する。また国勢調査結果から該当する年度の総人口を求め、単位人口当たりの死亡率も合わせて算出した。

#### (倫理面への配慮)

今回用いた原資はすでに公表されている人口動態統計や死亡統計などの人口調査資料、PPH に関する臨床調査個人票の集計資料、日本病理剖検輯報などを用いた後ろ向き調査で、治療介入試験ではない。結果には患者個人を同定することが可能な個人情報はいっさい含まれていない。

### C. 研究結果

臨床調査個人票の集計結果では、1995 年から開始され同年の登録数は 83 例であったが 2007 年登録数は 1023 例で、12 年間に毎年約 100 例ずつ増加していることが示された。一方、人口動態統計の死因統計では、1980 年前後に死亡原因が PPH と診断された粗死亡者数は、年間で男性が約 40 例、女性が 50 例、人口 100 万人当たり男性約 0.7 人、女性約 0.9 人であった。しかし以後 PPH による死亡症例数は経年的に増加し、2005 年前後には男性が約 130 例、女性が約 210 例で、人口 100 万人当たり男性約 2.0 人、女性約 3.2 人となったことが明らかになった。但し PPH 死亡例についての死亡時年齢の統計結果は公表されておらず、その実態は明らかにならなかった。PPH の年間推定新規発症者数（新規診断者数）は臨床調査個人票による年間の患者純増数と年間死亡者数の和と仮定することが可能である。そこで今回調査結果をこれに応用すると、2005 年前後の PPH 新規発症者数は約 400 例と推定された。

### D. 考察

以前は治療困難で予後極めて不良の疾患とされてきた PPH に関しては、最近複数の治療薬が

開発された結果、一定の範囲で治療が可能となってきた。またすでに個々の治療薬の PPH に対する短期治療効果については論文発表が行われ、治療効果の評価が進んでいる。また複数の治療薬を用いた併用療法も行われている。しかし、これらの治療が全体として PPH の予後を改善しているのか否かについては未だ不明の点が多い。そこで今回、現在入手可能な疫学調査結果から PPH の新規発症者数・死亡者数の推移に加え、内科治療開始後の死亡者数の推移より、治療薬に本症に対する有用性の検討も行った。

結果、臨床調査個人票による本症例の登録数は経時的に増加しており、本邦における PPH の有病率は増加していることが示された。これは内科的治療により生存例が増加し、この結果登録数が増加していると解釈することが可能であった。しかし人口動態統計の死因統計からは、本症例の死亡数は年々増加し、近年では毎年 300 例前後の死亡例の存在が確認された。また内科的治療が本格化した 2000 年以降において死亡症例数の減少は確認されず、むしろ女性例では増加傾向にあった。内科的治療法の導入により死亡症例数の減少が期待されたが、本統計結果からは内科的治療の効果を確認することは困難であった。ただ死亡例の増加は、近年肺高血圧症に対する理解と診断能の向上により、PPH と認識された例が増加したことが一因である可能性も考えられた。ただ今回の計算上は、推定される年間新規発症患者数は 400 例程度で推移し、大きな変動はなかった。また、この新規発症患者数は従来考えられていたよりも多く、本症例の実態が十分把握できていない可能性を示唆するものであった。本邦における PPH の疫学調査情報はまだまだ不足し、今後の広範囲な検討が必要であると考察された。

近年 PPH の病名は廃され、若干疾患概念が異なる肺動脈性肺高血圧症 (PAH) という病名が導入された。PAH は PPH に加え、膠原病に合併す

る肺高血圧症やEisenmenger 症候群など、より広範囲な肺高血圧を主徴とする疾患群で症例数もPPH より多い。臨床調査個人票による登録は、本来 PPH のみを対象としているが、最近 PPH とは異なる PAH 例を PPH として登録している例が存在することが指摘されている。本年度、呼吸不全班の主導により臨床調査個人票の PPH の定義が改訂され、改めて PAH に対する臨床調査個人票が定められた。本個人票に沿って正確に症例登録が行われれば、今後我が国でもより正確な肺高血圧を呈する症例群の疫学調査が可能となることが期待される。

## E. 結論

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。また近年 PPH によると死亡と診断された症例は増加傾向にあり、最近の年間 PPH 死亡例は約 300 例である。PPH に対する内科的治療薬が我が国で使用開始された 1999 年以降も本症による死亡例は減少しておらず、死亡症例数からは治療薬による効果は確認できていない。但し有病者は年間 100 例増加し、有病率は増加している。

## F. 健康危険情報

なし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 中西宣文 第4回肺高血圧症ワールドシンポジウム報告について 血栓と循環 2009 ; 17, 251-255
- 中西宣文 肺高血圧症、定義と分類の変遷-ダナポイントからのメッセージ 総合臨床 2009 ; 58, 2224 -2229
- 中西宣文 特発性肺動脈性肺高血圧症・家族性（遺伝性）肺動脈性肺高血圧症 呼吸器科 2009 ; 16, 184 -191

### 2. 学会発表

なし

## 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

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

1. リンパ脈管筋腫症に関する研究等
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

研究分担者 坂谷光則  
国立病院機構近畿中央胸部疾患センター 院長

研究要旨

1. リンパ脈管筋腫症（LAM）に関する研究等：①LAMにおける血清バイオマーカーの開発：Vascular endothelial growth factor (VEGF)-D の測定がLAMの診断に有用であることをROCカーブ等で証明した。②看護師によるLAM患者の社会福祉資源の利用状況と要望を調査した。③平成21年10月11日大阪にて第8回LAM勉強会を開催した。
2. 慢性閉塞性肺疾患患者の吸気及び呼気時定量3次元CTを実施した。その結果比較的重症でないCOPD患者では、吸気時3DCTによるLow Attenuation Volume、Visual Scoreが、肺機能障害をより反映し、より重症のCOPD患者では呼気時の値がより気道閉塞性障害を反映していた。
3. 集中治療室における急性期肺理学療法の実状  
大垣市民病院では平成19年4月以降集中治療室に専任理学療法士をおき、呼吸リハビリテーションを基本オプションとし、入室後直ちに開始する体制をしいている。平成19年度1年間では2095名が集中治療室入室し、そのうち905例（外科系患者691例、内科系214例、年齢平均68±19才）に対し呼吸リハを実施した。これらの患者のうち、後期高齢者は382例、挿管人工呼吸症例236例、NPPVが31例、呼吸器基礎疾患を有する者が106例、当初より無気肺を合併していた者が86例あった。理学療法実施期間は平均4.9±6.5日（1-53日）で、経過中に生じた呼吸器合併症では肺炎が9例（うちVAP5例）、無気肺が40例に認められ、再挿管は24例経験した。しかし呼吸器合併症による死亡は認めなかった。
4. ランゲルハンス細胞組織球症（LCH）の肺病変に関する疫学調査を小児血液学会HLH/LCH委員会との共同調査として開始しつつある。

A. 研究目的

1. リンパ脈管筋腫症（LAM）に関する研究等：  
①LAMにおける血清Vascular endothelial growth factor (VEGF)-Dの測定の意義を明らかにする。  
②LAM患者の社会福祉資源の利用状況を明らかにする。  
③LAM勉強会を通して患者との交流を通してLAMを包括的に学ぶ。
2. 慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者で3次元定量CT（3DCT）を用いて吸気呼気の定量評価が病状を

反映しうるか検討した。

3. 集中治療室における急性期の呼吸リハビリテーションはまだ十分確立されていない領域ではあるが、近年早期離床訓練が安全に実施でき、かつ退院時のADL向上などに寄与すること、VAPの発生を防止することなどが報告されており、その有効性が確認されつつある。私たちは平成19年4月以降、理学療法士を集中治療室に常駐させることとし、看護師、呼吸器内科医とともに

にチームを形成して集中治療室において超急性期より積極的に呼吸リハビリテーションを実施することとした。今回はその初年度にあたる平成19年度における急性期肺理学療法の実績と、その間に見いだされた問題点について呈示する。

4. 小児科領域と内科領域にまたがるランゲルハンス細胞組織球症(LCH)の肺病変を中心としたわが国での実態を明らかにする。

#### B. 研究方法

- ①LAM患者60名(孤発性LAM50名、結節性硬化症LAM10名)。疾患コントロール63名、健常コントロール51名の血清中VEGF-DをELISAで測定する。②近畿中央胸部疾患センターの看護研究として、医師と協力し看護師がアンケート調査を実施(上田看護師を中心に)③日時:平成21年10月11日13:00から17:00大阪市第二吉本ビルディングで講演会形式で実施する。
  - 76人のCOPD患者に深吸気呼気時にMDCTを用いて3DCTを実施した。吸気呼気時のmean lung density (MLD)、-910HU未満、-950HU未満のlow attenuationのlung volume (LAV)、呼気/吸気時のMLD比、5<sup>th</sup> percentiles、15<sup>th</sup> percentiles値等、visual score等を計算し、各種肺機能との相関を検討した。
  - 平成19年4月から平成20年3月までに集中治療室に入室した全患者(ICU 1129名 HCU 966名)を調査対象とした。呼吸リハ実施件数およびその背景内訳、平均実施期間、全対象患者において観察された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おこなった。
- 急性期呼吸リハビリテーションはハイリスクと考えられる患者をチェックリストを用いて抽出し、実施した。呼吸リハビリテーションは専任の理学療法士が集中治療室に常駐し、患者入室後できるだけ早期よりポジショニング、排痰、早期離床などを必要に応じて頻回に実施した。

また理学療法士は呼吸器科医と共に毎朝夕回診およびカンファレンスを実施し、リハビリテーションの実施内容について検討を行った。

- 厚生労働省特定疾患調査研究事業 呼吸不全に関する調査研究班と小児血液学会 HLH/LCH 委員会の合同調査として一次調査、二次調査(WEB登録)を実施する。UMINのWEBを利用したアンケート調査とする。小児科領域に対しては紙ベースのアンケートを利用する。

(倫理面への配慮)

IRBでの承認を受け疫学研究指針に従い実施する。

#### C. 研究成果

- ①血清VEGF-Dは他の疾患や健常者に比べ有意に増加していた。800pg/ml以上の患者は全てLAMであった。②LAM患者の生活のつらさや心配事が明らかにされた。
- ③LAM患者、家族、友人、医療関係者120名以上参加して第8回LAM勉強会が盛況に開催された。
- COPD患者では、吸気時3DCTによるLow Attenuation Volume、Visual Scoreが、肺機能障害をより反映し、より重症のCOPD患者では呼気時の値がより気道閉塞性障害を反映していた。
- 平成19年度の集中治療室入室者数は2095例で、そのうち905例(43.2%)に呼吸リハが実施された。実施期間は平均4.9日で、患者内訳では外科系が691例と76.4%を占めた。同時期に観察された呼吸管理に関するリスクファクターでは、75才以上の後期高齢者が382例、うち80才以上が230例を占めた。またCOPDをはじめとした呼吸器系の基礎疾患を有する者が106例みられた。介入時に挿管人工呼吸管理を行っていた患者は236例、NPPVは31例、また緊急手術、大侵襲手術が合わせて322例、上腹

部手術 158 例，胸部手術は 204 例であった。入室時に既に無気肺を生じていた患者は 86 例あったが，その多くが心臓血管外科手術後であった。呼吸リハ実施中に新たに発生した呼吸器合併症は無気肺が 40 例，肺炎が 9 例（内人工呼吸器関連肺炎が 5 例，全例回復），再挿管が 24 例であった。

同時期の急性期呼吸リハは 1 名の理学療法士で実施していた。1 日の実施患者数は約 13 名で，それぞれに少なくとも 1 日 2 回以上のアプローチが為されていた。コストは 1 名の理学療法士の請求限度である 1 日 18 単位がほぼ毎日算定され，施設基準 I による呼吸器リハビリテーション料 170 点，および急性期加算 30 点が 1 単位毎に請求された。これにより 1 年間に約 940 万円のコストが生じた。

4. LCH アンケートの内容が固定され、WEB 画面がほぼ完成した。

#### D. 考察

1. ①血清中 VEGF-D 測定は LAM の診断に有用である。②LAM 患者の悩みは多く、今後とも同様の調査を継続することが望まれる。2009 年、待望の治療費の補助が出ることにより患者の負担が軽減されることが期待される。患者数は少ないものの本解析は貴重な情報であると考えられる。③LAM 患者との交流会を通して共に LAM を学ぶことは、単に患者教育と言う観点だけでなく、極めて得ることの多い活動と考えられ今後力を入れていく予定である。

2. 吸気、呼気の定量 3DCT は、気腫病変、気道閉塞病変の解析に有用であろう。ただし深吸気、深呼気時の判定など方法論的に解決すべき問題が残る。

3. 集中治療室入室患者に対する急性期呼吸リハはまだ確立されていない領域であり、どのような患者を対象とすべきかはまだ明らかにされて

いない。今回私たちは、1) 後期高齢者である、2) 呼吸器疾患の合併や肺機能に異常がある、3) 挿管人工呼吸管理、NPPV 中あるいは 50%以上の高濃度の酸素を吸入している、4) 排痰に介助が必要、5) 嚥下障害あり、6) 無気肺、肺炎などの呼吸器合併症を既に生じている、の 6 項目のうち 1 つでも満たす入室者を対象者としたが、このような基準を用いると集中治療室入室者の半数程度が実施対象者となった。上記リスク因子の中では後期高齢者が多くを占めていた。急性期呼吸リハの実施数は 1 年で 900 例を超えていたが、実施数は同時期の慢性期の呼吸リハと比較して圧倒的に多数であった。また急性期呼吸リハはその対象者の 3/4 が外科系患者であり、慢性期とは異なる対象を持つことが示された。

今回観察されたリスクファクターは多岐にわたるが、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、積極的な介入が必要であると考えられた。また術直後より無気肺の見られる症例が多数認められた。検討期間中 5 例に人工呼吸器関連肺炎が見られたが、全例回復し、死亡例は見られなかった。

急性期呼吸リハビリテーションの実施コストは年間 1 千万円弱であった。これはリハ対象者 1 名あたり 1 万円程度、入室者全体でみれば一人当たり 5000 円弱であり、集中治療室全体のコストに占める割合はわずかであった。

4. LCH アンケートを通じて今後症例集積と解析を実施する。

#### E. 結論

1. ①血清中 VEGF-D 測定は LAM の診断に有用である。②LAM 患者の社会福祉資源の利用状況から患者の負担が明らかにさせた。

2. 吸気、呼気の定量 3DCT は、気腫病変、気道閉塞病変の解析に有用であろう。

3. 集中治療室入室者には多くの呼吸管理上の



リスクが認められ、集中治療室における急性期呼吸リハビリテーションは呼吸管理における重要な位置を占める可能性があると考えられた。

4. LCH アンケートの準備がほぼ整った。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Akira M, Inoue Y, Kitaichi M, Yamamoto S, Arai T, Toyokawa K. Usual interstitial pneumonia and nonspecific interstitial pneumonia with and without concurrent emphysema: thin-section CT findings. *Radiology*. 251(1): 271-9, 2009
2. Akira M, Toyokawa K, Inoue Y, Arai T. Quantitative CT in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Inspiratory and Expiratory Assessment. *AJR*, 192:1-6, 2009
3. H, Trapnell BC, Tazawa R, Inoue Y, Akira M, Kogure Y, Tomii K, Takada T, Hojo M, Ichihata T, Goto H, Nakata K. Comparative Study of High-Resolution CT Findings between Autoimmune and Secondary Pulmonary Alveolar Proteinosis. *Chest*, 136: 1348-1355, 2009
4. 安藤守秀. 呼吸器科医の立場から見た呼吸リハビリテーション. *リハビリテーション医学*, 46:565-571, 2009
5. 井上義一. CASE25. 工務店勤務歴と肺結核の既往があり、労作時呼吸困難を訴えて来院した 64 歳男性. *New 専門医を目指すケース・メソッド・アプローチ 8 呼吸器疾患* P.232~P.243 日本医事新報社 2009

6. 井上義一. 特集からむ痰, うっとうしい咳. 治療 慢性呼吸不全・COPD に去痰薬は有効か? *JIM*. 19: 44-48, 2009.

7. 井上義一, 杉本親寿, 新井徹, 北市正則, 坂谷光則. [特集] 稀少呼吸器疾患をめぐる最近の進歩. *肺ランゲルハンス細胞組織球症*. *呼吸器科*. 15: 404-409, 2009

8. 井上義一. ランゲルハンス細胞組織球症の現状と最近の知見. *呼吸と循環*. 57: 1271-1280, 2009

##### 2. 学会発表

1. 安藤守秀, 伊藤元, 加藤俊夫, 雪田洋介, 古川華子, 他 3 名. 集中治療室における急性期呼吸理学療法の実状. 日本呼吸器学会 (第 47 回, 東京, 2009)
2. 安藤守秀. 呼吸器科医の立場から見た呼吸リハビリテーション. *日本リハビリテーション医学会* (第 46 回, 静岡, 2009)
3. 安藤守秀. 急性期呼吸理学療法の実効性とアウトカム. *日本呼吸療法医学会学術総会* (第 31 回, 山形, 2009)
4. 片岡竹弘, 平山晃介, 安藤守秀. 当院の NPPV 患者における急性期呼吸リハビリの検討. *日本呼吸療法医学会学術総会* (第 31 回, 山形, 2009)
5. 平山晃介, 片岡竹弘, 安藤守秀. 外科術後の挿管人工呼吸管理症例に対する急性期呼吸リハビリテーションの効果. *日本呼吸療法医学会学術総会* (第 31 回, 山形, 2009)
6. 安藤守秀, 片岡竹弘, 平山晃介, 山口均, 白木晶, 他 2 名. 集中治療室における急性期呼吸リハビリテーションの生命予後に対する効果. *日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会* (第 19 回, 東京, 2009)
7. 片岡竹弘, 平山晃介, 安藤守秀. 当院の NPPV 患者における急性期呼吸リハビリの検討. *日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会* (第 19 回, 東京, 2009)

8. 平山晃介, 片岡竹弘, 安藤守秀。外科術後の挿管人工呼吸管理症例に対する急性期呼吸リハビリテーションの効果。日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会(第 19 回, 東京, 2009)

H. 知的財産権の出願, 登録状況

1. 特許取得 特になし
2. 実用新案登録 特になし
3. その他 特になし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告

慢性閉塞性肺疾患と肺高血圧症の病態解析

- (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

研究分担者 木村 弘

奈良県立医科大学内科学第二講座 教授

**研究要旨**

(1) COPD 患者の骨代謝の特徴を明らかにし、骨粗鬆症の発症メカニズムとしての全身性炎症の関与を検討した。さらに骨代謝マーカーと栄養障害や呼吸機能および胸部 CT で評価した気腫化との関連についても検討した。COPD 患者では骨形成マーカーである血清低カルボキシル化オステオカルシン (ucOC) および骨吸収マーカーである血清酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ (TRAP-5b) はいずれも高値を示し、体重減少群では体重正常群よりも高値を認めた。いずれの骨代謝マーカーも血清 tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) および interleukin-6 (IL-6) と相関を認めなかった。骨代謝マーカーは閉塞性障害の重症度とは関連を認めなかったが、血清 ucOC は気腫化の程度と有意な相関を示した。以上から、COPD 患者では骨代謝回転が亢進しており、特に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た。

(2) MDCT (multi-detector-row CT) を用いた三次元 CT アンギオグラフィ (CTA) および末梢領域の灌流画像 (perfusion CT) により膠原病性肺高血圧症例の病態を評価した。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。膠原病性肺高血圧症における肺血管病変は、MDCTによるCTアンギオグラフィおよび灌流画像により評価可能であり、症例の集積によりさらに有用性を確立することが可能と考えられた。

**A. 研究目的**

(1) COPD 患者において、高率な骨粗鬆症の合併や高頻度な椎体骨折が報告されている。また、骨代謝マーカーは主として骨質を反映し、骨密度とは独立した骨折の危険因子となることが知られている。本研究では COPD 患者の骨代謝の特徴を明らかにし、発症メカニズムとしての全身性炎症の関与を検討するとともに、骨代謝マーカーと栄養障害や呼吸機能および胸部 CT で評価した気腫化との関連を明らかにすることを目

的とした。

(2) 膠原病では高率に肺病変を合併することが知られている。強皮症や混合性結合織病では合併する肺高血圧症は予後の規定因子として近年特に注目されている。MDCT (multi-detector-row CT) を用いた三次元 CT アンギオグラフィ (CTA) および末梢領域の灌流画像 (perfusion CT) により膠原病性肺高血圧症例の病態を評価し、両者の有用性を検討した。

## B. 研究方法

(1) 対象は外来通院中の男性 COPD 患者 41 例（年齢：72±8 歳、%FEV<sub>1</sub>：50.7±24.2%）で、年齢をマッチさせた健常対照群 10 例と比較検討した。両群において呼吸機能および栄養状態を評価し、患者群における気腫化の程度は HRCT を用いて Goddard の分類により視覚的に評価した。全身性炎症の指標としては、血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6 を測定した。骨代謝マーカーでは、骨形成マーカーである ucOC および骨吸収マーカーである TRAP-5b の血清中濃度を測定した。

(2) 膠原病に伴う肺動脈性肺高血圧症 7 例、大動脈炎症候群（高安動脈炎）2 例、門脈肺高血圧症 3 例、慢性肺血栓塞栓性肺高血圧症 7 例を対象として 64 列 MDCT を用いた所見を対比確認した。肺高血圧について 19 例中 12 例は右心カテテルで診断した。大動脈炎症候群のうち 1 例は軽度の肺高血圧症（ $\Delta P(\text{TR})=38\text{mmHg}$ ）を呈していた。また、肺高血圧を合併しない間質性肺炎の所見を対比した。

## C. 研究結果

(1) 血清 ucOC および血清 TRAP-5b とともに COPD 患者では高値を示し、体重減少群では正常群よりも高値を認めた。また、血清 TNF- $\alpha$  と IL-6 は COPD 患者で高値を示したが、骨代謝マーカーとは相関を認めなかった。血清 ucOC および TRAP-5b は %FEV<sub>1</sub> と相関を認めなかったが、血清 ucOC は気腫化の程度と有意な相関を認めた。

(2) 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。

## D. 考察

(1) 骨代謝マーカーは骨質を反映し、骨密度とは独立した骨折の危険因子となる。今回の検討では、骨形成マーカーである ucOC と骨吸収マーカーである TRAP-5b はともに血中濃度が上昇しており、骨代謝回転が亢進していることが明らかになった。これらの骨代謝マーカーは、TNF- $\alpha$  および IL-6 と相関を認めず、両者は異なるメカニズムで骨粗鬆症の発症に関与していると考えられた。血清 ucOC 濃度の上昇は、骨折のリスクと関連することが報告されている。今回の検討では、血清 ucOC 濃度は体重減少や胸部 HRCT で評価した気腫化の程度と関連していたことから、体重減少や気腫化が高度な症例では積極的な治療介入が必要であることが示唆された。

(2) 膠原病に合併する肺循環障害の機序として①間質性肺炎・肺線維症に起因する血管床の減少、②中枢または末梢の血栓塞栓症、③血管炎（比較的中枢部の肺動脈炎、末梢領域の血管炎、毛細血管炎）、④血管攣縮などが考えられるが、これらの多彩な病変は、MDCT による CT アンギオグラフィおよび灌流画像により評価可能と考えられる。今後症例を集積して、特に間質性病変と灌流画像所見について検討を進める予定である。これらの成果は日常の診療において有用であると考えられる。

## E. 結論

(1) COPD 患者では骨代謝回転が亢進しており、特に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た。

(2) 膠原病性肺高血圧症における肺血管病変は、MDCT による CT アンギオグラフィおよび灌流画像により評価可能であり、症例の集積によりさらに有用性を確立できると考えられた。

## F. 健康危険情報

なし