

G. 研究発表

1. 論文発表

Tamaki S, Yamauchi M, Fukuoka A, Makinodan K, Koyama N, Tomoda K, Yoshikawa M, **Kimura H**: Production of inflammatory mediators by monocytes in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Intern Med* 2009;48:1255-1262.

Tamaki S, Yamauchi M, Fukuoka A, Makinodan K, Koyama N, Tomoda K, Yoshikawa M, **Kimura H**: Nocturnal hypoxic stress activates invasive ability of monocytes in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Respirology* 2009;14:689-694.

Takegami M, Hayashino Y, Chin K, Sokejima S, Kadotani H, Akashiba T, **Kimura H**, Ohi M, Fukuhara S. Simple four-variable screening tool for identification of patients with sleep-disordered breathing. *Sleep* 2009; 32: 939-948.

Kumamoto M, Nishiwaki T, Matsuo N, **Kimura H**, Matsushima K: Minimally-cultured bone marrow mesenchymal stem cells ameliorate fibrotic lung injury. *Eur Respir J* 2009;34:740-748.

木村 弘:肺血栓塞栓症. 山口 徹, 北原光夫, 福井次矢編. 今日の治療指針, 医学書院, 東京, 2009;236-238.

木村 弘, 福岡篤彦, 吉川雅則:呼吸器疾患. 山東勤弥, 保木昌徳, 雨宮照祥編. NST のための臨床栄養ブックレット 4, 文光堂, 東京, 2009;2-10.

吉川雅則, **木村 弘**:COPD と栄養障害. 工藤翔二,

土屋了介, 金澤 実, 大田 健編. Annual Review 呼吸器, 中外医学社, 東京, 2009;96-104.

吉川雅則, **木村 弘**:栄養治療のエビデンス. 塩谷隆信, 高橋仁美編. 現場の疑問に答える Q & A 呼吸リハビリ徹底攻略, 中外医学社, 東京, 2009;151-157.

吉川雅則, **木村 弘**:慢性閉塞性肺疾患. 日本病態栄養学会編. 病態栄養専門医テキスト, 南江堂, 東京, 2009;152-159.

吉川雅則, **木村 弘**:呼吸器障害の栄養療法の実際. 合田文則編. よくわかる臨床栄養管理実践マニュアル, 全日本病院出版会, 東京, 2009;242-247.

吉川雅則, 福岡篤彦, **木村 弘**:在宅人工呼吸療法. 木田厚瑞, 久保恵嗣, 木村 弘編. チーム医療のための呼吸ケアハンドブック, 医学書院, 東京, 2009;154-172.

玉置伸二, **木村 弘**:SAS と全身性炎症. 本間栄 編. 睡眠時無呼吸症候群, 克誠堂出版, 東京, 2009;82-87.

木村 弘, 桂 秀樹, 中野恭幸, 吉川雅則:呼吸器疾患と栄養管理. *呼吸* 2009;28:20-32.

木村 弘:第 77 回 閉塞性肺疾患研究会ミニシンポジウム るいそう (栄養障害、内分泌障害) 骨粗しょう症. *呼吸* 2009;28:423-445.

木村 弘, 梅 博久, 山谷睦雄, 三嶋理晃, 貫和敏博, 工藤翔二:わが国における呼吸器診療の現状と問題点 *日医雑誌* 2009;138:984-988.

木村 弘, 濱田 薫: 肺高圧症治療ガイドライン: 私の活用術. 呼吸器科 2009;15:215-222.

木村 弘, 吉川雅則: 非薬物療法の重要性 (呼吸リハビリテーション・患者教育・栄養管理) COPD Frontier 2009; 8:68-74.

三嶋理晃, 長瀬隆英, 木村 弘, 藤本圭作: COPD 診療の現状と展望. 治療学 2009;43:1001-1008.

吉川雅則, 友田恒一, 福岡篤彦, 玉置伸二, 木村 弘: 栄養障害の病態と対策. 日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌 2009;18:108-113.

吉川雅則, 木村 弘: 第 78 回閉塞性肺疾患研究会ミニシンポジウム. 肺リハビリテーションガイドライン. 呼吸 2009; 28:1024-1026.

吉川雅則, 友田恒一, 山本佳史, 山内基雄, 福岡篤彦, 木村 弘: COPD 患者に特徴的な栄養障害. 呼吸器ケア 2009;7:812-818.

吉川雅則, 木村 弘: 病因・併存症. 治療学 2009;43:933-939.

吉川雅則, 木村 弘: COPD の治療 - 栄養療法臨床と研究 2009;86: 171-176.

吉川雅則, 友田恒一, 福岡篤彦, 山本佳史, 木村 弘: 新しい栄養療法 - グレリンの臨床応用臨床栄養 2009;114:268-272.

山内基雄, 木村 弘: 内分泌疾患と睡眠呼吸障害. Modern Physician 2009;29:1149-1151.

山内基雄, 木村 弘: 睡眠時無呼吸の薬物療法

と新薬の展開. 最新医学 2009;64:89-93.

小林真也, 本津茂人, 木村 弘: 呼吸器症候群 (第 2 版) III - その他の呼吸器疾患を含めて - ポリプ状炎症性偽腫瘍. 別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ 2009; 10:301-303.

濱田 薫, 木村 弘: 呼吸器症候群 (第 2 版) III - その他の呼吸器疾患を含めて - Recklinghausen 病. 別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ 2009; 10: 598-601.

玉置伸二, 児山紀子, 甲斐吉郎, 小林真也, 田崎正人, 本津茂人, 友田恒一, 前田光一, 木村通孝, 東条 尚, 吉川雅則, 濱田 薫, 木村 弘: 経過中に肺癌を合併した肺非結核性抗酸菌症の 2 例. 気管支学 2009;31:237-242.

中村篤宏, 木村 弘: 肺血栓塞栓症および静脈血栓塞栓症. サーキュレーションアップ・トウ・デート 2009; 4:540-545.

山本佳史, 吉川雅則, 木村 弘: COPD の併存症とその対策. 呼吸器科 2009;16:112-119.

福岡篤彦, 甲斐吉郎, 新井正伸, 岩井一哲, 国松幹和, 吉川雅則, 山本佳史, 友田恒一, 木村 弘: 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) ガイドラインにおける栄養治療の位置づけと実際. 栄養-評価と治療 2009;26:124-127.

2. 学会発表

Kimura H: Pathophysiology and therapeutic strategy for nutritional depletion in COPD. The 6th International Symposium on Respiratory Disease in Shanghai, 2009.

Tomoda K, Yoshikawa M Kubo K, Asahagra T,

Nomoto K, Yamamoto Y, Kobayashi S, **Kimura H**: Cellulose free diet suppresses antioxidant activity and accelerates a decrease in body weight gain during exposure to cigarette smoking in mice. European Respiratory Society Annual Congress, 2009.

Yamauchi M, Tamaki S, Yoshikawa M, Ohnishi Y, Nakano H, Strohl K, **Kimura H**: Should mixed apnoea be classified with obstructive apnea?. European Respiratory Society Annual Congress, 2009.

Ota H, Tamaki S, Itaya-Hironaka A, Yamauchi A, Sakuramoto-Tsuchida S, Morioka T, Dohi Y, Takasawa S, **Kimura H**: Intermittent hypoxia-specific express of CCL2, CXCL9, and CXCL10 genes via NF kappaB activation in pancreatic beta cells. European Association for the Study of Diabetes, 2009.

Yamauchi M, Strohl K, **Kimura H**: Should mixed apnoea be classified with obstructive apnea? The 11th Sleep and Breathing International Conference, 2009.

Tomoda K, Yoshikawa M, Kubo K, Kobayashi S, Yamamoto Y, **Kimura H**: Impact of cigarette smoke on plasma levels of adipocytokines. The 14th congress of the Asian Pacific Society of Respirology, 2009.

Tomoda K, Yoshikawa M, Kubo K, Kobayashi S, Yamamoto Y, **Kimura H**: Impact of cigarette smoke on plasma levels of ghrelin, leptin and adiponectin in rats. International Symposium on Ghrelin, 2009.

木村 弘: イブニングシンポジウムー呼吸器内科医が診る肺高血圧症. 肺高血圧の診断, 評価, 治療. 第 49 回日本呼吸器学会学術講演会, 2009.

小林真也, 友田恒一, 山本佳史, 吉川雅則, 濱田 薫, **木村 弘**: 喫煙曝露による体重減少とアディポサイトカインの分泌動態. 第 49 回日本呼吸器学会学術講演会, 2009.

友田恒一, 吉川雅則, 久保 薫, 朝原 崇, 野本康二, 山本佳史, 小林真也, 山内基雄, 濱田 薫, **木村 弘**: 喫煙曝露による栄養障害・全身性炎症に対する食物繊維の役割. 第 49 回日本呼吸器学会学術講演会, 2009.

山本佳史, 吉川雅則, 友田恒一, 福岡篤彦, 山内基雄, 玉置伸二, 児山紀子, 小林真也, **木村 弘**: COPD の栄養代謝状態の評価-代謝亢進と全身性炎症との関連- 第 49 回日本呼吸器学会学術講演会, 2009.

福岡篤彦, 吉川雅則, 友田恒一, 山本佳史, 玉置伸二, 児山紀子, 山内基雄, 小林真也, 新井正伸, 甲斐吉郎, 国松幹和, **木村 弘**: 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者の骨塩量と QOL との関係. 第 49 回日本呼吸器学会学術講演会, 2009.

中村篤弘, 櫻井正樹, 伊藤武文, 山本佳史, 小林真也, 児山紀子, 山内基雄, 玉置伸二, 友田恒一, 吉川雅則, 濱田 薫, 西本優子, **木村 弘**: 3 次元 CT アンギオグラフィ (64 列-MDCT) による膠原病関連肺高血圧症の評価. 第 49 回日本呼吸器学会学術講演会, 2009.

児山紀子, 早川正樹, 櫻井正樹, 山内基雄, 玉置伸二, 友田恒一, 吉川雅則, 濱田 薫, **木村 弘**, 松本雅則, 藤村吉博: 臍帯静脈血管内皮細

胞における間歇的低酸素曝露による von Willebrand factor の変化の検討. 第 49 回日本呼吸器学会学術講演会, 2009.

玉置伸二, 吉川雅則, 福岡篤彦, 児山紀子, 山内基雄, 友田恒一, 太田浩世, 森岡 崇, 久保惠嗣, **木村 弘**: 閉塞型睡眠時無呼吸症候群/肥満低換気症候群におけるメタボリックシンドローム合併症例の検討. 第 49 回日本呼吸器学会学術講演会, 2009.

濱田 薫, 須崎康恵, **木村 弘**: 妊娠中の室内大気汚染曝露が次世代の喘息発症に及ぼす影響. 第 49 回日本呼吸器学会学術講演会, 2009.

山内基雄, Strohl Kingman, **木村 弘**: Spontaneous apnea と Post-sigh apnea に対するセロトニン 1A 受容体アゴニストの効果. 第 49 回日本呼吸器学会学術講演会, 2009.

田村猛夏, 久下 隆, 米田和之, 塚口勝彦, 徳山 猛, 成田亘啓, **木村 弘**: アスベスト検診とその後の経過観察について. 第 49 回日本呼吸器学会学術講演会, 2009.

藤田幸男, 田村猛夏, 徳山 猛, 長 澄人, **木村 弘**: 石綿曝露者検診での血清 N-ERC/Mesothelin 濃度測定 of 臨床的有用性の検討. 第 49 回日本呼吸器学会学術講演会, 2009.

徳山 猛, 田村猛夏, 濱田 薫, 藤田幸男, 北田裕陸, 宮高和彦, 東口隆一, **木村 弘**: 石綿肺の血清 SP-D, KL-6 の検討. 第 49 回日本呼吸器学会学術講演会, 2009.

本津茂人, 小林真也, 須崎康恵, 田崎正人, 大田正秀, 濱田 薫, **木村 弘**: Cisplatin+Vinorelbine を用いた化学放射線同

時併用療法が奏功した肺多形癌の 2 例. 第 49 回日本呼吸器学会学術講演会, 2009.

山本佳史, 吉川雅則, 友田恒一, 福岡篤彦, 玉置伸二, 小林真也, 児山紀子, 山内基雄, **木村 弘**: COPD 患者における骨塩量と栄養状態および運動耐容能、健康関連 QOL との関連: 第 106 回日本内科学会講演会, 2009.

山本佳史, 吉川雅則, 山内基雄, 友田恒一, 福岡篤彦, 玉置伸二, 児山紀子, 三嶋理晃, **木村 弘**: 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の栄養状態および併存症の実態調査. 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.

H. 知的所有権の取得状況

- | | |
|-----------|------|
| 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 |

重症喘息の機序解明に関する研究

研究分担者 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

研究要旨

喘息死は吸入ステロイドの普及で減少したが未だ 3000 人近くが喘息で死亡している。しかしながら肺病変部における T 細胞を含む炎症細胞の解明は殆ど行われていない。そこで本研究では喘息死患者の気道リモデリングと気道の炎症細胞の解析を喘息死患者の摘出肺を用いて行った。1973 年以降に久留米大学及びその関連病院で病理解剖を行った 12 人の非喫煙の喘息死患者から肺組織を得た。肺切除術を施行した軽症喘息 5 名及び非喫煙健常人 10 名の肺組織も併せて検討した。喘息死患者の気道は平滑筋の肥大、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。一方軽症喘息及び非喫煙健常人では気道のリモデリングはほとんど認めなかった。喘息死では気道への著明な炎症細胞浸潤がみられた。メイ・ギムザ染色の結果、好酸球とリンパ球は有意に増加していたが、好中球と好塩基球は軽症喘息と比べて有意な増加は認めなかった。喘息死の気道では、CD4 陽性 T 細胞は軽症喘息と同等に健常人より増加していた。一方 CD8 陽性 T 細胞は軽症喘息に比べ著明に増加しており、CD4/CD8 比 0.4 と著明な低下を認めた。この CD8 陽性 T 細胞は様々な炎症性サイトカインを産生していた。

喘息死の病因には気道リモデリング、好酸球及び CD8 陽性 T 細胞が関与している可能性が考えられた。著明な気道リモデリング、粘液栓による気道の閉塞が喘息死の直接の原因と考えられた。好酸球、CD8 陽性 T 細胞及び炎症性サイトカインは重症喘息の気道リモデリング形成に関与している可能性がある。重症喘息と重症 COPD 患者の末梢気道における気道炎症と気道リモデリング形成には共通する機序の存在が示唆された。

A. 研究目的

古くから気管支喘息（以下喘息）の病因に Gell Coombs らが提唱した IgE を介した I 型アレルギーが関与していることが知られている。これまでの研究で喘息の病態の主体は中枢気道中心の慢性気道炎症であることが判明している。気道炎症には好酸球、肥満細胞、抗原提示細胞、CD4 陽性 T 細胞、またおそらく NKT 細胞や制御性 T 細胞も関与している。これらの炎症細胞が活性化し産生される生理活性物質、Th2 サイトカイン、炎症性サイトカイン、ケモカインが複雑な

ネットワークを形成している。長期にわたる気道炎症は非可逆性の気道リモデリングを起こし、喘息の重症化に伴い中枢気道のリモデリングが進行することが知られている。

喘息死は吸入ステロイドの普及で減少したが未だ 3000 人近くが喘息で死亡している。40 年ほど前の病理学的研究で喘息死においては粘液栓が大気管支 (large bronchi)、小気管支 (small bronchi) から終末細気管支、時には肺泡を塞ぐことが報告されている。この過剰な粘液栓の分泌が無気肺を引き起こすことが示唆されていた。

一方、chronic obstructive pulmonary disease (COPD)の病態の主体は末梢気道中心の慢性気道炎症であることが判明している。加えて、重症のCOPDの気道にも好酸球やCD8陽性T細胞が増加することが知られている。過去の喘息死の研究のほとんどは1960年から70年代の過去の研究である。加えて症例数が少ない、喫煙者を含む、症例の大半が50才以上の(比較的)高齢者であるという特徴を持つ。よって過去の喘息死の研究はCOPD患者を含んでいる可能性が高い。そこで本研究はCOPDを除外するため非喫煙者の喘息死患者から肺組織を得て喘息死の検討を行った。

B. 研究方法

1) 対象

昭和48年以降に久留米大学及びその関連病院で病理解剖を行った非喫煙者の12人の喘息死患者から肺組織を得た。明らかな感染症、COPD、心不全を合併した患者は除外した(Table 1)。肺切除術を施行した肺ガン患者の非喫煙者の軽症喘息5名及び非喫煙健常人10名の肺組織も併せて検討した。

2) 組織学的解析

Table 1

No.	Age	Sex	Year at autopsy	Therapy						Duration from onset
				Systemic steroid	ICS	Beta2-agonist	Theophylline	Anti-leukotriens	Ventilation	
1	32	M	1973	+	-	-	+	-	-	75 min
2	52	M	1974	+	-	-	-	-	-	5 days
3	5	M	1977	-	-	-	-	-	+	36 hrs
4	67	M	1980	-	-	-	-	-	-	60 days
5	43	M	1981	+	-	-	-	-	-	< 24hrs
6	75	M	1982	+	-	-	-	-	-	20 min
7	16	F	1984	-	-	+	+	-	-	DOA* (6 hrs)
8	79	F	1986	+	-	-	-	-	+	7days
9	57	M	1986	+	-	-	-	-	-	unknown
10	14	M	1994	-	-	-	-	-	-	DOA* (13 days)
11	24	M	1998	+	+	+	+	-	-	4 days
12	68	F	1998	-	+	-	-	-	+	7 days

*DOA: Death on arrival

摘出肺はホルマリン固定し、パラフィンブロックを作製した。パラフィンブロックから連続切片を作製しHE染色、メイ・ギムザ染色、PAS染色、EVG染色を行った。メイ・ギムザ染色した切片は400X下で鏡検し好酸球、好塩基球、好中球、リンパ球を手動でカウントしmm²あたりの細胞数を算出した。

3) 免疫染色法

抗CD4、CD8モノクローナル抗体(ダコ製)、当教室で作製した抗IL-18モノクローナル抗体を用いた。LSAB2 kit/HRP(ダコ製)を用いて2重免疫染色を行った。発色の基質は3-3'-diaminobenzidine-4HCl (DAB), First Red®(ダコ製)を用いた。蛍光顕微鏡を用いてUV下でFirst Redを検出した。顕微鏡画像はCCDカメラ(DXM1200, Nikon Co.)を用いてコンピュータに取り込みNikon ACT-1(Nikon Co.)を用いて解析を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は久留米大学の倫理委員会の承認を得て行われた。

C. 結果

1) 喘息死患者の臨床的特徴

喘息死患者は1973年から1998年に死亡し、患者の年齢は5から79才で平均は44.4 ± 7.4才であった。興味深いことに12名中5名が24時間以内に死亡していた。喘息の罹患期間は10ヶ月から50年と大きく差があったが9名が6年以上の罹患期間を持っていた。14名中8名が死亡時にステロイドの全身投与を受けていた。2名のみが吸入ステロイド beclometasone dipropionate (BDP)を使用していた。喘息死患者の肺機能は不明であった。

非喫煙者の軽症喘息及び非喫煙健常人の平均年齢はそれぞれ66.8 ± 4.1、62.5 ± 4.9才であった。軽症喘息の5名中3名が吸入ステロイド fluticasone propionate (FP)を服用していた。非喫煙者の軽症喘息ではFEV1/FVC %が低下していた。

2) 喘息死患者の病理学的特徴

我々は喘息死患者の10mm以下の細気管支を検討した。喘息死では気道(細気管支)への著明な炎症細胞浸潤がみられた。喘息死患者の気道は平滑筋の肥大、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。検討した12名のすべての症例で著明な気道リモデリングと炎症細胞浸潤が認められた。また明らかな感染症は認められなかった。Figure 1は5才の男の子の喘息死の肺組織であるがこの症例でも気道の著明な炎症細胞浸潤、気道リモデリング、粘液栓による気道の閉塞を認めている。一方軽症喘息及び非喫煙健常人では気道のリモデリングはほとんど認めなかった。メイ・ギムザ染色により喘息死患者の気道に好酸球とリンパ球が増加していたことが判明した。炎症細胞を計測したところ喘息死患者の気道では好酸球とリンパ球は軽症喘息及び非喫煙健常人に比べ有意に増加していたが好塩基球は有意

な増加は認めなかった。好中球は喘息死患者の気道では非喫煙健常人に比べ有意に増加していた(Figure 2)。

3) 喘息死患者の肺病変部ではCD8陽性T細胞は軽症喘息に比べ著明に増加
喘息死の気道では、CD4陽性T細胞は軽症喘息と同等に健常人より増加していた。一方CD8陽性T細胞は軽症喘息に比べ著明に増加しており、CD4/CD8比0.4と著明な低下を認めた。このCD8陽性T細胞は炎症性サイトカインIL-18をほぼ100%産生していた。

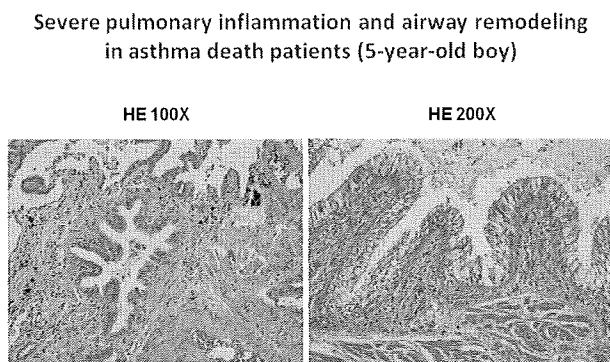


Figure 1

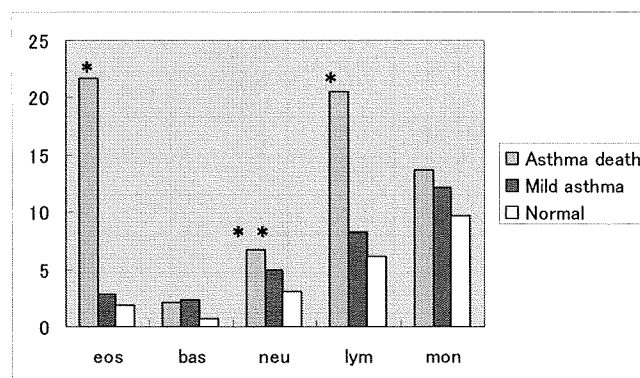


Figure 2

*: P < 0.05 vs. mild asthma, normal controls
**: P < 0.05 vs. normal controls

D. 考察

この研究の興味深い発見は全喘息死患者で著明な気道リモデリングと炎症細胞浸潤が認められたことと思われる。我々が検討した 12 名の喘息死患者はすべて 1998 年以前の症例であったため、そのほとんどが日本における吸入ステロイドの普及以前の症例であった。死亡時には 12 名中 7 名がステロイドの全身投与を受けており、2 名のみ吸入ステロイド beclometasone dipropionate (BDP) を使用していた。一方、軽症喘息及び非喫煙健常人では気道のリモデリングはほとんど認めなかった。軽症喘息の 5 名すべてコントロールが良好で、3 名が吸入ステロイド fluticasone propionate (FP) を服用していた。

これらの結果は 1) 喘息死の病因に気道のリモデリングが関与し 2) 吸入ステロイドは気道のリモデリングを抑制することが示唆された。12 名中 5 名が 24 時間以内に死亡していた。この結果は IgE、肥満細胞や好塩基球を介した I 型アレルギー、即時型アレルギーの関与を示唆する。肥満細胞や好塩基球から放出された生理活性物質が急激な気道攣縮を起こし致死的な気道閉塞を来した可能性がある。現在この点について検討中である。

喘息の罹患期間は 10 ヶ月から 50 年と大きく差があったが 9 名が 6 年以上の罹患期間を持っていた。これらの結果は気道リモデリングの樹立には比較的長い罹病期間が必要と考えられる。しかしながら症例 4 の 5 歳児は 2 年の罹病期間しかないが肺病変部には著明な気道リモデリングが認められた。小児の場合は比較的短い時間で気道リモデリングが樹立する可能性がある。さらなる検討が必要である。

本研究では、比較的末梢の 10mm 以下の細気管支について検討した。過去の報告で、喘息は一般的に中枢気道の炎症、リモデリングが特徴とさ

れているが、今回の検討で、喘息死では比較的末梢の気道においても著明な気道炎症、リモデリングがみられることが示唆された。

喘息死の気道では CD4 陽性 T 細胞が健常人より増加していた。しかしながら CD4 陽性 T 細胞の増加は軽症喘息と同等の増加であった。しかしながらこれまでの研究報告と違い喘息死の気道では CD8 陽性 T 細胞は著明に増加しており、CD4/CD8 比 0.4 と著明な低下を認めた。この CD8 陽性 T 細胞は炎症性サイトカイン IL-18 を産生していた。これまでの研究で重症の COPD の末梢気道は気道リモデリングが著明で、好酸球や CD8 陽性 T 細胞が増加することが知られている。我々の最近の研究で重症 COPD の末梢気道の CD8 陽性 T 細胞は炎症性サイトカイン IL-18 を産生することが判明した。難治性喘息と重症 COPD ではステロイドの治療に抵抗するといった共通点がある。また以上の結果は喘息死の気道に増えている CD8 陽性 T 細胞は気道リモデリング形成に関与していることが示唆される。

E. 結論

喘息死の病因には気道リモデリング、好酸球及び CD8 陽性 T 細胞が関与している可能性が考えられた。著明な気道リモデリング、粘液栓による気道の閉塞が喘息死の直接の原因と考えられた。好酸球、CD8 陽性 T 細胞及び炎症性サイトカインは重症喘息の気道リモデリング形成に関与している可能性がある。重症喘息と重症 COPD 患者の末梢気道における気道炎症と気道リモデリング形成には共通する機序の存在が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

英文論文

- 1) Izuhara K, Ohta S, Shiraishi H, Suzuki S, Taniguchi K, Toda S, Tanabe T, Yasuo M, Kubo K, Hoshino T, Aizawa H. The mechanism of mucus production in bronchial asthma. *Curr Med Chem.* 2009;16:2867-75.
- 2) Kitasato Y, Tao Y, Hoshino T, Tachibana K, Inoshima N, Yoshida M, Takata S, Okabayashi K, Kawasaki M, Iwanaga T, Aizawa H. Comparison of *Aspergillus galactomannan* antigen testing with a new cut-off index and *Aspergillus* precipitating antibody testing for the diagnosis of chronic pulmonary aspergillosis. *Respirology.* 2009;14:701-8.
- 3) Yokoyama T, Toda R, Kimura Y, Mikagi M, Aizawa H. Addison's disease induced by miliary tuberculosis and the administration of rifampicin. *Intern Med.* 2009;48:1297-300.
- 4) Kashihara M, Azuma K, Kawahara A, Basaki Y, Hattori S, Yanagawa T, Terazaki Y, Takamori S, Shirouzu K, Aizawa H, Nakano K, Kage M, Kuwano M, Ono M. Nuclear Y-box binding protein-1, a predictive marker of prognosis, is correlated with expression of HER2/ErbB2 and HER3/ErbB3 in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2009;4:1066-74.
- 5) Hoshino T, Toda R, Aizawa H. Pharmacological treatment in asthma and COPD. *Allergol Int.* 2009;58:341-6.
- 6) Imaoka H, Hoshino T, Okamoto M, Sakazaki Y, Sawada M, Takei S, Kinoshita T, Kawayama T, Kato S, Aizawa H. Endogenous and exogenous thioredoxin 1 prevents goblet cell hyperplasia in a chronic antigen exposure asthma model. *Allergol Int.* 2009;58:403-10.
- 7) Okamoto M, Azuma K, Hoshino T, Imaoka H, Ikeda J, Kinoshita T, Takamori S, Ohshima K, Edakuni N, Kato S, Iwanaga T, Aizawa H. Correlation of decreased survival and IL-18 in bone metastasis. *Intern Med.* 2009;48:763-73.
- 8) Toda R, Hoshino T, Kawayama T, Imaoka H, Sakazaki Y, Tsuda T, Takada S, Kinoshita M, Iwanaga T, Aizawa H. Validation of "lung age" measured by spirometry and handy electronic FEV1/FEV6 meter in pulmonary diseases. *Intern Med.* 2009;48:513-21.
- 9) Inoue Y, Kawayama T, Iwanaga T, Aizawa H. High plasma brain natriuretic peptide levels in stable COPD without pulmonary hypertension or cor pulmonale. *Intern Med.* 2009;48:503-12.
- 10) Fukuyama S, Nakano T, Matsumoto T, Oliver BG, Burgess JK, Moriwaki A, Tanaka K, Kubo M, Hoshino T, Tanaka H, McKenzie AN, Matsumoto K, Aizawa H, Nakanishi Y, Yoshimura A, Black JL, Inoue H. Pulmonary suppressor of cytokine signaling-1 induced by IL-13 regulates allergic asthma phenotype. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179:992-8.
- 11) Hoshino T, Okamoto M, Sakazaki Y, Kato S, Young HA, Aizawa H. Role of Proinflammatory Cytokine IL-18 and IL-1{beta} in Bleomycin-induced Lung Injury in Humans and Mice. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2009; 41, 6611-70.
- 12) Azuma K, Sasada T, Kawahara A, Hattori S, Kinoshita T, Takamori S, Ichiki M, Imamura Y, Ikeda J, Kage M, Kuwano M, Aizawa H. Expression of ERCC1 and class III beta-tubulin in non-small cell lung cancer patients treated with a combination of cisplatin/docetaxel and concurrent thoracic irradiation. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2009 ;64:565-73.

和文論文

- 1) 相澤久道, 関塚友美, 石井秀宣: 治療 主要疾患の予防・治療・管理 喘息. 日本臨牀. 2009;67(11):2115-2119.
- 2) 相澤久道: ミニシンポジウム「最新のガイドラインをめぐって」 1.ACP (American College of Physicians) ガイドライン. 呼吸. 2009;28(10):1022-1023.
- 3) 大森久光, 岩崎 榮, 福地義之助, 工藤翔二, 山門 實, 相澤久道: 日本人間ドック学会会員施設における呼吸機能検査に関する実態調査. 人間ドック 2009;23(5):44-49.
- 4) 相澤久道: 最新の COPD 治療-大規模臨床試験の結果から サルメテロール/フルチカゾン配合剤の大規模臨床試験-TORCH 試験などの結果. 医学のあゆみ 2009;231(4):277-281.
- 5) 相澤久道, 御鍵麻記子, 時任高章: 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. 成人病と生活習慣病 2009;39(6):667-670.
- 6) 相澤久道, 名取宏記, 御鍵麻記子: 呼吸機能検査ガイドライン 活用法. 呼吸器科 2009;15(3):255-260.
- 7) 相澤久道: Q&A 高齢者喘息の鑑別のポイント. 日本医事新報 2009;4429:94-95.
- 8) 相澤久道, 末友仁, 武岡宏明, 松岡昌信: 吸入ステロイド/ β_2 刺激薬合剤の意義と使いかた. Medical Practice 2009;26(3):461-463.
- 9) 相澤久道: 呼吸の生理 ⑩臨床的な肺機能検査の応用. 呼吸 2009;28(2):144-150.
- 10) 相澤久道: COPD の免学と病態. 臨床画像 2009;25(2):6-12.
- 11) 相澤久道: 安定期の喘息と COPD の類似点と相違点. 呼吸と循環 2009;57(2):135-140.
- 12) 相澤久道: ガス交換の仕組みから見た呼吸の機能. 呼吸器疾患診察マニュアル 2009;137(2):30-31.
- 13) 相澤久道: 呼吸機能の年齢変化と疾患による異常. 呼吸器疾患診察マニュアル 2009;137(2):34-35.
- 14) 相澤久道: 呼吸器系への喫煙の影響. 呼吸器疾患診察マニュアル 2009;137(2):36-37.
- 15) 相澤久道: 「肺年齢」スクリーニングの役割. 呼吸器疾患診察マニュアル 2009;137(2):134.
- 16) 相澤久道: COPD(肺気腫、慢性気管支炎). 呼吸器疾患診察マニュアル 2009 ; 137(2):218-222.

2. 学会発表

国際学会

- 1) K. Matsunaga, T. Kawayama, R. Toda, Y. Imamura, T. Hoshino, H. Aizawa. Effects of fluticasone and ciclesonide on pulmonary function and airway inflammation in stable mild asthmatics. European Respiratory Society Annual Congress 2009, Vienna, Austria, September 12-16, 2009.
- 2) M. Sawada, R. Toda, Y. Sakazaki, T. Kawayama, T. Hoshino, H. Aizawa. Detection and evaluation severity of COPD by ipag questionnaires: evaluation of ipag questionnaires in COPD in Japan. European Respiratory Society Annual Congress 2009, Vienna, Austria, September 12-16, 2009
- 3) T. Hoshino, M. Okamoto, Y. Sakazaki, M. Sawada, H. Imaoka, T. Kinoshita, R. Toda, T. Kawayama, H. Aizawa. Role of proinflammatory cytokines IL-18 and IL-1 β in bleomycin-induced lung injury in humans and mice. European Respiratory Society Annual Congress 2009, Vienna, Austria, September 12-16, 2009
- 4) Y. Sakazaki, T. Hoshino, M. Sawada, T. Kawayama, Y. Kitasato, S. Takata, M. Yoshida, S. Kato, H. Aizawa. Characteristics of fatal asthma: CD8 positive T cells producing IFN- γ and IL-18

were recruited into small airways in fatal asthma.
European Respiratory Society Annual Congress
2009, Vienna, Austria, September 12-16, 2009

国内学会

- 1)相澤久道:What's 肺年齢?-呼吸状態の理解に役立つ新しいキーワード-. 第22回日本臨床内科医学会学術集会, 長崎市, 2008. 9. 15
- 2)木下 隆、東 公一、岡元昌樹、今村陽平、池田二郎、藤本公則、相澤久道: 当院における間質性肺炎合併肺癌の予後と治療検討. 第49回日本肺癌学会総会, 北九州市, 2008. 11. 13-14
- 3)相澤久道: 成人喘息の立場から-難治病態の解析-. 第58回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京, 2008. 11. 27
- 4)相澤久道: 高齢者喘息の病態および合併症-COPD をふまえて-. 第58回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京, 2008. 11. 28
- 5)太田昭一郎、岡元昌樹、内田 賢、星野友昭、白石裕士、大島孝一、相澤久道、出原賢治: 特発性間質性肺炎における細胞外マトリクス分子 periostin 発現解析の意義. 第55回日本臨床検査医学会学術集会, 名古屋市, 2008. 11. 27-30
- 6)中尾栄男、東 公一、枝國信貴、池田二郎、川山智隆、相澤久道: ゲフィチニブ投与歴のある非小細胞肺癌に対するエルロチニブ投与に関する第II相試験. 第49回日本呼吸器学会総会学術講演会, 2009. 6. 12
- 7)木下 隆、川山智隆、池堂ゆかり、坂崎優樹、今村陽平、星野友昭、相澤久道: COPD 診断における呼気吸気胸部単純X線の有用性. 第49回日本呼吸器学会総会学術講演会, 2009. 6. 12-14
- 8)戸田玲子、富岡竜介、向野達也、木下 隆、坂崎優樹、澤田昌典、川山智隆、星野友昭、相澤久道: 一般市民を対象とした肺年齢と IPAG 質問票の有用性の検証. 第49回日本呼吸器学会総会学術講演会, 2009. 6. 12-14
- 9)枝國信貴、戸田玲子、関塚友美、中村雅之、平原奈奈、藤本公則、相澤久道: CT ガイド下気管支鏡検査による肺病変の診断: CT ガイド下肺生検法、テレビ透視下気管支鏡との比較. 第49回日本呼吸器学会総会学術講演会, 2009. 6. 12-14
- 10)相澤久道: COPD の最新治療戦略-大規模臨床試験のエビデンス-. 第50回日本人間ドック学会学術大会, 東京, 2009. 9. 3
- 11)相澤久道: 概念・ガイドラインから-『ガイドラインに基づく喘息と COPD の診療』. 第59回日本アレルギー学会秋季学術大会, 秋田市, 2009. 10. 29

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

特記なし

慢性閉塞性肺疾患増悪をもたらす呼吸器ウイルス感染症の検討

研究協力者 山谷 睦雄

東北大学先進感染症予防学寄附講座 教授

研究要旨 1) 培養ヒト気管上皮細胞における季節性インフルエンザウイルス感染に対する喀痰調整薬L-カルボシステインの抑制効果に関する機序のうち、ヘマグルチニンを活性化するセリン・プロテアーゼに対する作用を調べた。L-カルボシステインはセリン・プロテアーゼ合成を変化させなかった。2) 培養ヒト気管上皮細胞におけるRSウイルス感染に対するL-カルボシステインの抑制効果に関する機序のうち、感染受容体の一つヘパラン硫酸の発現を調べた。L-カルボシステインはヘパラン硫酸の発現を変化させなかった。3) COPD 安定期管理薬の一つ、長時間作用型抗コリン薬チオトロピウムのライノウイルス感染抑制効果を調べた。チオトロピウムは培養液ライノウイルス放出量を減少させた。チオトロピウムはライノウイルス感染受容体ICAM-1の発現を抑制し、RNA進入部位である細胞内酸性エンドゾームを減少した。さらに、気道炎症に関与する炎症性サイトカイン、インターロイキン(IL)-1 β やIL-6がウイルス感染後に増加し、チオトロピウム処理で減少した。チオトロピウムの感染受容体発現抑制およびRNA進入抑制を介したライノウイルス感染抑制効果が示唆された。

A. 研究目的

インフルエンザウイルス感染はライノウイルスと同様に、慢性閉塞性肺疾患(COPD)増悪を惹起することが報告されてきた。インフルエンザウイルスは気道上皮細胞に感染して細胞傷害や細胞刺激を生じ、気道炎症を引き起こす。私たちはこれまで、本研究班において、喀痰調整薬であるL-カルボシステインがライノウイルス感染に加えて季節性インフルエンザウイルス感染を抑制することを報告してきた。セリン・プロテアーゼはヘマグルチニンを開離し、細胞内へのウイルスRNA流入に関与すると報告されている。このため、本年度はL-カルボシステインのセリン・プロテアーゼ発現抑制作用に関して検討を加えた。本研究班において、喀痰調整薬であるL-カルボシステインがRSウイルス感染を抑制することも報告してきた。RSウイ

ルスの感染受容体としてヘパラン硫酸が報告されている。本年度はL-カルボシステインのヒト気管上皮細胞におけるヘパラン硫酸発現抑制作用に関しても検討を加えた。

長時間作用型抗コリン薬はCOPD安定期治療薬の第一選択である。長時間作用型抗コリン薬は気管支拡張作用を介して1秒量の増加や咳・痰、息切れの改善、QOLの改善をもたらす。さらに、長時間作用型抗コリン薬は増悪回数を減少して生存率を向上する作用を有する。増悪にはライノウイルス感染などの呼吸器ウイルス感染に伴う気道炎症や喀痰増加が関連する。このため、本年度は長時間作用型抗コリン薬のライノウイルス感染抑制効果を検討した。

B. 研究方法

1) ヒト気管上皮細胞を6-ウエルプレートに培

養し、7~10日目に実験に使用した。さらに、培養液に L-カルボシステイン(10 μ M)を添加して細胞を3日間培養した。細胞から RNA を抽出して、transmembrane protease, serine 2 (TMPRSS2) および transmembrane protease, serine 11 (TMPRSS11; = HAT, human airway trypsin-like protease)の mRNA 発現を測定した。

2) ヒト気管上皮細胞を6-ウェルプレートに培養し、7~10日目に実験に使用した。さらに、培養液に L-カルボシステイン(10 μ M)を添加して細胞を3日間培養した。その後、細胞剥離液を用いて細胞を単離した。細胞を一次抗体 (Monoclonal anti-heparan sulfate)と二次抗体 (goat anti-mouse IgM-FITC)で処理し、フロー・サイトメトリーを用いて細胞表面のヘパラン硫酸発現量を測定した。

3) ヒト気管上皮細胞を試験管に培養し、ウイルス感染3日前からチオトロピウム(10 μ M)をヒト気管上皮細胞に作用させた。その後、ライノウイルスを 10^5 TCID₅₀ units/ml (TCID₅₀: tissue culture infective dose 50) の濃度で準備し、1時間感染させた。ライノウイルスを感染した気道上皮細胞は、ウイルスを除去、洗浄し、培養液で置換した。ウイルス感染後 33°C で回転培養した。ウイルス感染前、感染後24時間、72時間の時点で培養液を回収し、ウイルス量を評価した。ライノウイルス量の測定は、10倍希釈した培養液をヒト胎児線維芽細胞に感染させ、50%細胞変性効果を示す希釈倍率(TCID₅₀ units/ml)で求めた。

(倫理面への配慮)

ヒト気管上皮細胞培養は東北大学医学部倫理

委員会の承認を得て行なった。

C. 研究結果

1) L-カルボシステイン(10 μ M)添加による気管上皮細胞培養により、A 香港型インフルエンザ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 の複製は抑制された(これは昨年度までにすでに報告している)。

昨年度まで、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を報告した。これに対して、TMPRSS2 および TMPRSS11 のいずれも、L-カルボシステイン(10 μ M)添加による気管上皮細胞培養(24時間)により、mRNA 合成量は変化しなかった。

2) L-カルボシステイン(10 μ M)添加による気管上皮細胞培養により、RS ウイルスの培養液放出量および細胞内 RNA ウイルス RNA の複製は抑制された(これは昨年度までにすでに報告している)。昨年度まで、報告されている受容体のうち、細胞接着分子(ICAM-1)の発現の減少を報告してきた。これに対して、ヘパラン硫酸の細胞表面における発現量は L-カルボシステイン(10 μ M)添加では変化しなかった。

3) 長時間作用型抗コリン薬チオトロピウム(10 μ M)添加による気管上皮細胞培養により、ライノウイルスの培養液放出量は減少した。チオトロピウムによるライノウイルス感染抑制効果を検討するため、ライノウイルス感染受容体 ICAM-1 発現に及ぼす影響を調べた。その結果、ICAM-1 mRNA 細胞内合成量および可溶性 ICAM-1(sICAM-1)培養液濃度ともにチオトロピウム(10 μ M)添加で減少した。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。酸性エンドゾームは蛍光色素によって緑色顆粒状に染色される。チオトロピウムの 3 日間の添加により、細胞内の酸性エンドゾーム数は減少した。さらに、酸性エンドゾームから放出される蛍光強度を測定すると、チオトロピウムの 3 日間の添加により、蛍光強度は明らかに減少した。ライノウイルス感染により、培養液中のインターロイキン(IL)-1 β および IL-6 など、炎症性サイトカインは増加した。チオトロピウムの添加によって、これらのサイトカインが減少した。

D. 考察

1) 本研究班において、喀痰調整薬（去痰薬）である L-カルボシステインが風邪の主因であり、COPD 増悪を引き起こすライノウイルス感染を抑制する効果があることをこれまで報告してきた。L-カルボシステインはライノウイルス感染受容体の発現を抑制し、ライノウイルス RNA 進入経路である酸性エンドゾーム機能を抑制して、気道上皮細胞におけるライノウイルス感染を抑制する効果を有する。

また、L-カルボシステインが COPD 患者の風邪罹患および増悪回数を減少する効果を有することを、私たちの施設および当研究班の多施設研究で報告がなされている。COPD 増悪を引き起こすウイルスはライノウイルスはじめ、インフルエンザウイルス、RS ウイルスなど多種が報告されている。

昨年度まで、インフルエンザウイルス感染に対する L-カルボシステインの抑制効果と機序について報告してきた。ヒト型インフルエンザウイルスは気道上皮細胞膜上の受容体 SA α 2,6Gal に結合した後、細胞質の酸性エンドゾームを経由してインフルエンザウイルス RNA を細胞質内に放出し、ウイルスの複製が始

まる。私たちは L-カルボシステインのライノウイルス感染抑制研究において、ライノウイルス RNA 進入経路である酸性エンドゾーム機能の抑制を見出している。したがって、本研究における L-カルボシステインのライノウイルス感染抑制効果の機序の一つとして、インフルエンザウイルス RNA 進入抑制効果が考えられる。

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

さらに、インフルエンザウイルス感染において、セリン・プロテアーゼはヘマグルチニンを開離し、細胞内へのインフルエンザウイルス RNA 流入を促す。本年度は L-カルボシステインのセリン・プロテアーゼ発現抑制作用に関して検討を加えた。その結果、セリン・プロテアーゼの細胞内 mRNA 合成に関して、L-カルボシステインは影響を及ぼさないことが明らかとなった。

2) 昨年度まで、RS ウイルス感染に対する L-カルボシステインの抑制効果を報告してきた。すなわち、ヒト気管上皮細胞の培養液中の RS ウイルス放出量は L-カルボシステインで処理された細胞において減少した。この感染抑制の機序を今年度は検討した。主な RS ウイルス感染受容体として、ヘパラン硫酸および活性化 RhoA が存在する。他方で、これまで、私たちはマクロライドの RS ウイルス感染抑制作用の機序として活性化 RhoA に対する抑制作用を報

告してきた。しかし、L-カルボシステインの RhoA に対する作用に関しては次年度に検討の予定としている。本年度において、フロー・サイトメトリーを用いて細胞表面のヘパラン硫酸の発現を測定した。その結果、L-カルボシステインはヘパラン硫酸の発現に影響を及ぼさなかった。現在のところ、L-カルボシステインは RS ウイルス感染受容体としても作用する細胞接着分子 ICAM-1 の発現を抑制すると報告してきたが、この ICAM-1 発現抑制が RS ウイルス感染抑制にも関与する可能性がある。活性化 RhoA に対する効果に関しても、次年度に明らかにする予定である。

3) 長時間作用型抗コリン薬は COPD 安定期治療薬の第一選択である。長時間作用型抗コリン薬は気管支拡張作用を介して 1 秒量の増加や咳・痰、息切れの改善、QOL の改善をもたらす。さらに、長時間作用型抗コリン薬は増悪回数を減少して生存率を向上する作用を有する。増悪にはライノウイルス感染などの呼吸器ウイルス感染に伴う気道炎症や喀痰増加が関連する。これまで、ライノウイルス感染やウイルス感染誘発の気道炎症に対する長時間作用型抗コリン薬の作用は調べられていなかった。このため、本年度は長時間作用型抗コリン薬チオトロピウム
のライノウイルス感染抑制効果を検討した。

本研究において、チオトロピウムは気管上皮細胞から培養液に放出されるライノウイルス量を減少させた。このことから、チオトロピウムのライノウイルス感染抑制効果が示唆される。感染抑制機序として、感染受容体発現とウイルス RNA 浸入部位である酸性エンドゾームに対するチオトロピウムの効果を測定した。その結果、チオトロピウムによるライノウイルス感染受容体 ICAM-1 発現抑制作用を認めた。さらに、

チオトロピウムによる酸性エンドゾーム減少効果を認めた。これらの結果より、感染受容体発現抑制および RNA 進入抑制を介したチオトロピウムのライノウイルス感染抑制作用が示唆された。

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。したがって、チオトロピウムがライノウイルス感染による気道炎症を抑制する作用を有している可能性も示唆された。

E. 結論

喀痰調整薬 L-カルボシステインはヒト培養気管上皮細胞において、感染受容体発現抑制とウイルス RNA 進入抑制を介したインフルエンザウイルス感染抑制効果を有するが、ヘマグルチニンを活性化するセリン・プロテアーゼ活性には影響しないと示唆された。また、L-カルボシステインの RS ウイルス感染抑制効果には感染受容体であるヘパラン硫酸制御は関与しないと示唆された。長時間作用型抗コリン薬チオトロピウムは感染受容体発現抑制とウイルス RNA 進入抑制を介したライノウイルス感染抑制効果を有すると示唆された。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Asada M, Yoshida M, Suzuki T, Hatachi Y, Sasaki T, Yasuda H, Nakayama K, Nagatomi R, Kubo H, Yamaya M. Macrolide antibiotics inhibit respiratory syncytial virus infection in human airway epithelial cells. *Antiviral Res* 83: 191-200, 2009.

- 2) Sasaki T, Nakayama K, Yasuda H, Yoshida M, Asamura T, Ohrai T, Arai H, Araya J, Kuwano K, Yamaya M. A randomized, single-blind study of lansoprazole for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in older patients. *J Am Geriatr Soc* 57: 1453-1457, 2009.
- 3) Yoshida M, Nakayama K, Yasuda H, Kubo H, Kuwano K, Arai H, Yamaya M. Carbocysteine inhibits oxidant-induced apoptosis in cultured human airway epithelial cells. *Respirology* 14: 1027-1034, 2009.
- 4) Yamaya M, Fujino N, Kubo H, Arai H. Effects of pneumococcal vaccination on hospitalization and exacerbations in elderly Japanese COPD patients. *Geriatr Gerontol Int* 9: 206-209, 2009.
- 5) Yasuo M, Fujimoto K, Imamura H, Ushiki A, Kanda S, Tsushima K, Kubo H, Yamaya M, Kubo K. L-carbocysteine reduces neutrophil elastase-induced mucin production. *Respir Physiol Neurobiol* 167: 214-216, 2009.

H. 知的所有権の取得状況

特許申請中

発明の名称：ライノウイルス感染予防剤

出願者：山谷睦雄、安田浩康、佐々木英忠

出願番号：特願 2004-98995 号

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

研究協力者 杉山幸比古 自治医科大学呼吸器内科 教授

研究要旨：リンパ脈管筋腫症の重要な合併症である腎血管筋脂肪腫について臨床的検討を行った。

A.研究目的

今回著者らは、1977年から2008年までに自治医科大学呼吸器内科に入院歴のあるリンパ脈管筋腫症（Lymphangiomyomatosis:LAM）13例のうち、腎血管筋脂肪腫（Renal angiomyolipoma;R-AML）を合併した7例について臨床検討を行った。

B.研究方法

LAMと診断された13例のうち、R-AMLを合併した7例を対象とし、レトロスペクティブに検討した。LAMの診断は、厚生労働省難治性疾患克服研究事業呼吸不全に関する調査研究班によるLAM診断基準(2005年)により、組織診断確実例・組織診断ほぼ確実例・臨床診断ほぼ確実例のいずれかに分類した。

C.研究成果

LAM 13例の診断時年齢は平均 38.6 歳(29-58 歳)で、7例で R-AML を合併していた。結節性硬化症(Tuberous sclerosis complex; TSC) の合併は 13 例中 4 例で認め、いずれも R-AML を合併していた。孤発性 LAM (sporadic LAM; S-LAM)9 例では 3 例に R-AML を合併していた。R-AML は 7 例(TSC-LAM 4 例・S-LAM 3 例)中 S-LAM 2 例を除きいずれも両側性だった。腎破裂は 7 例中 4 例で認め、3 例が TSC-LAM であった。初発症状としては、5 例が呼吸器症状(労作時呼吸困難 3 例、気胸 2 例)であった。R-AML 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症例 13 の 1 例のみであった。

D.考察

R-AML は TSC-LAM の約 93%と S-LAM の 30~50%に合併するとされているが、当科における LAM 13 例のうち TSC-LAM 4 例全例(100%)および S-LAM 9 例中 3 例(33.3%)で R-AML を合併していた。自覚症状では、R-AML によると思われる症状を 5 例で認めたが、R-AML の症状が初発となったものは 1 例のみであり、LAM の臨床経過を考える上で重要な点であると考えられた。S-LAM では片側性、小型で単発であることが多く、一方で TSC-LAM では両側性でより大型で、肝臓や脾臓など他臓器も含めて多発し、出血しやすい傾向がある。今回の検討でも、経年的に左 R-AML の増大傾向を認め、さらに当初は認めなかった右 R-AML が経過で出現した症例を認めており、特に青年期では当初超音波検査や CT で AML を認めなくても定期的な確認が重要である。発見が遅れた場合には、両側腎摘出術を行い、維持血液透析導入に至る症例も認めることから、R-AML の早期診断が重要であると考えられた。

E.結論

R-AML が LAM の初発症状となる症例は稀であるが、LAM の臨床経過において R-AML は極めて重要な併存症であり、LAM の管理においては肺病変のみならず、R-AML の早期発見、定期的な画像評価および適切な治療によって、腎摘出術を最大限回避し、腎機能温存をはかることが重要であると考えられた。

F.健康危険情報

特になし

G.研究発表

2. 学会発表

水品佳子、杉山幸比古他：腎血管筋脂肪腫を合併したリンパ脈管筋腫症の臨床的検討. 第 49 回日本呼吸器学会総会、2009 年 6 月 12 日～14 日、東京.

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

研究協力者 中野 恭幸
滋賀医科大学呼吸器内科 病院教授

研究要旨

COPD 発症へとつながる急速な1秒量の低下は、早期の気腫性変化と関係している

A. 研究目的

COPD 発症へとつながる急速な1秒量の低下は、早期の気腫性変化と関係しているか否かの検証を行った。

B. 研究方法

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%）を対象とし、CT解析により導き出された指標と、その他のベースラインでの指標を加え、重回帰分析を行った。

（倫理面への配慮）

倫理委員会での承認、全ての参加者からインフォームドコンセントの取得を行った。

C. 研究結果

1秒量の年間変化率は $-2.3 \pm 4.7\%$ であった。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。

D. 考察

今回の研究より、急速な1秒量の低下を示すrapid declinerはCT解析により予測できる可能性がある。また、今回のデータよりの外挿では、

rapid declinerは年間68mlの1秒量の低下が予測される。

E. 結論

CT解析による過膨張肺の評価により、喫煙者における経年的1秒量低下率を予測できる可能性がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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(1):20-5.
2. Akashi K, Saita S, Kubo M, Kawata Y, Niki N, Nakano Y, Nishitani H, Ohmatsu H, Eguchi K, Kaneko M, Moriyama N. Bronchial Wall Regions Extraction Algorithm using Multi Slice CT Images. *Proceedings of SPIE* 2009; Volume: 7258.
3. Nakano Y, Van Tho N, Yamada H, Osawa M, Nagao T. Radiological approach to asthma and COPD-the role of computed

- tomography. *Allergol Int* 2009; 58(3):323-31.
4. Yuan R, Hogg JC, Pare PD, Sin DD, Wong JC, Nakano Y, McWilliams AM, Lam S, Coxson HO. Prediction of the rate of decline in FEV(1) in smokers using quantitative Computed Tomography. *Thorax* 2009; 64(11):944-9.
 5. 山田英人, 田中都, 菅波孝祥, 中野恭幸, 小川佳宏. 【肥満と呼吸器疾患】基礎医学とのダイアログ 肥満遺伝子産物レプチンの炎症誘起作用. *THE LUNG-perspectives* 2009; 17(1):67-71.
 6. 和田広, 中野恭幸, 河田佳樹, 仁木登. 【呼吸器疾患診断の進歩—形態と機能の系統的評価】胸部 CT 画像診断. *呼吸と循環* 2009; 57(4):339-347.
 7. 西尾智尋, 羽白高, 長尾大志, 伊藤まさみ, 坂口才, 中野恭幸. 研修医が呼吸器内科を専門分野に選択するプロセスの質的研究. *日本呼吸器学会雑誌* 2009; 47(6):462-465.
 8. 木村弘, 桂秀樹, 中野恭幸, 吉川雅則. 呼吸器疾患と栄養管理. *呼吸* 2009; 28(1):20-32.
 9. 中野恭幸, 長尾大志, 大澤真, 手塚則明, 永谷幸裕, 新田哲久, 高橋雅士, 村田喜代史. 左下肺動脈大動脈起始症の一例. *THE LUNG-perspectives* 2009; 17(3), 223.
 10. 和田広, 中野恭幸. 【COPD】診断 2 画像診断. *治療学* 2009; 43(9):943-946.
 11. 松廣幹雄, 財田伸介, 河田佳樹, 仁木登, 中野恭幸, 高橋雅士, 西谷弘, 大松広伸, 江口研二, 金子昌弘, 森山紀之. マルチスライス CT 画像の肺葉・肺区域分割法. *MEDICAL IMAGING TECHNOLOGY* 2009; 27:1-4.
 12. 松廣幹雄, 財田伸介, 河田佳樹, 仁木登, 中野恭幸, 高橋雅士, 西谷弘, 大松広伸, 江口研二, 金子昌弘, 森山紀之. マルチスライス CT 画像の肺葉・肺区域分割法. *電子情報通信学会技術研究報告*. 2009; 109(123):13-15.
 13. 中野恭幸. 体型と呼吸機能 栄養障害と肺気腫. *日呼吸会誌* 2009; 47: 29.
 14. 中野恭幸. 【呼吸器症候群(第 2 版)】アレルギー性肺疾患 喘息、気道疾患 Churg-Strauss 症候群. *日本臨床* 2009; 9-13.
 15. 栗原美香, 長尾大志, 仲川満弓, 丈達知子, 中西直子, 岩川裕美, 和田広, 坂口才, 大澤真, 中野恭幸, 小松龍史, 佐々木雅也, 田中俊宏. COPD 患者における食後代謝の検討. *静脈経腸栄養* 2009; 24(1):142.
 16. 松廣幹雄, 財田伸介, 久保満, 河田佳樹, 仁木登, 中野恭幸, 高橋雅士, 西谷弘, 大松広伸, 江口研二, 金子昌弘, 森山紀之. マルチスライス CT 画像の肺葉・肺区域分割法. *CT 検診* 2009; 16(1):55.
 17. 中野恭幸. アレルギー性肺疾患 喘息、気道疾患 Churg-Strauss 症候群. *日本臨床【呼吸器症候群(第 2 版)】* 2009; 9-13.
2. 学会発表
 1. Akashi K, Saita S, Kubo M, Kawata Y, Niki N, Nakano Y, Takiguchi Y, Kawata N, Tanabe N, Ohmatsu H, Eguchi K, Kaneko M, Moriyama N. Bronchial Wall Regions Extraction Algorithm using Multi Slice CT Images. *International Forum on Medical Imaging in Asia 2009 (2009.01.19-21 Taipei)*.
 2. Matsuhira M, Saita S, Kubo M, Kawata Y, Niki N, Nakano Y, Takahashi M, Nishitani H, Ohmatsu H, Eguchi K, Kaneko M, Moriyama N. Classification method of pulmonary vein and artery based on multi-slice CT images.