

201024024A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

呼吸不全に関する調査研究

平成22年度 研究報告書

研究代表者 三 嶋 理 晃

平成23年3月

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

呼吸不全に関する調査研究

平成22年度 研究報告書

研究代表者 三 嶋 理 晃

平成23年 3 月

呼吸不全に関する調査研究

平成22年度研究報告書

目 次

班員名簿

I. 総括研究報告

呼吸不全に関する調査研究…………… 三嶋 理晃…… 1

II. 分担研究報告

酸化ストレスがヒト気道上皮細胞における IL-32 発現に与える影響
喫煙暴露にウイルス疑似刺激を加えるモデルによる COPD 増悪の病態解明（続報）
血清菌周病抗体価と慢性閉塞性肺疾患（COPD）増悪との関連性
胸部 CT での気腫化病変と COPD 患者の予後との関連…………… 三嶋 理晃…… 33

COPD 患者の気管支拡張反応に与えるアドレナリン受容体遺伝子（*ADRB2*）
多型の意義に関する研究…………… 西村 正治…… 47

気腫合併肺線維症患者肺における Rtp801 発現からみる気腫病変と線維化病変の
病態形成
低酸素 TENT を用いた潜在的呼吸不全症例の検出…………… 海老名雅仁…… 50

シロリムスによるリンパ脈管筋腫症の第Ⅲ相国際共同臨床試験 MILES trial・中田 光…… 59

慢性血栓塞栓性肺高血圧症，肺動脈性肺高血圧症に関する研究…………… 巽 浩一郎…… 66

リンパ脈管筋腫症に合併する下肢リンパ浮腫 8 例の検討…………… 瀬山 邦明…… 71

睡眠時無呼吸症候群患者の内臓脂肪に対する CPAP 治療の影響…………… 赤柴 恒人…… 74

スタチンの喫煙暴露肺上皮細胞再生効果の検討
日本人肺動脈性肺高血圧症患者の *BMP2* 遺伝子解析研究…………… 浅野浩一郎…… 78

呼吸不全に関する基礎研究：COPD を中心に…………… 長瀬 隆英…… 81

COPD の発症機序に関する研究…………… 永井 厚志…… 88

タバコ抽出液によるラット肺気腫におけるカルボシステインの効果
COPD 肺における Hypoxia Inducible Factor-1 α (HIF-1 α)-Vascular Endothelial
Growth Factor (VEGF) シグナルの位置づけに関する検討
COPD と MPO 遺伝子多型との関連…………… 久保 恵嗣…… 91

COPD assessment test (CAT) の寄与因子に関する研究	谷口 博之	101
“肺移植適応患者の予後と QOL の調査”に関する研究	伊達 洋至	106
肝肺症候群患者の周術期呼吸管理における非侵襲的陽圧換気の効果 閉塞型睡眠時無呼吸と肥満, 構造的因子, 機能的因子の関係の検討 肥満低換気症候群 (obesity hypoventilation syndrome: OHS) の疫学調査	陳 和夫	111
舌筋と舌下神経核の活動におけるオレキシンの役割に関する研究	裏出 良博	118
慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対するカテーテル治療の試み	中西 宣文	121
リンパ脈管筋腫症における血清 Vascular Endothelial Growth Factor-D 経時的 測定の意義 急性期呼吸リハビリテーションの無気肺の予防・解除に対する効果 ランゲルハンス細胞組織球症39例の臨床的検討 (第4回大阪呼吸器 シンポジウム第1報) 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 (共同) (小児血液学会 HLH/LCH 委員会との共同調査)	井上 義一	125
慢性閉塞性肺疾患と睡眠時無呼吸症候群の病態解析 ・慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者における骨密度と骨代謝マーカー ・慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者における血中グレリンとアディポサイトカイン ・間歇的低酸素による膵 β 細胞障害	木村 弘	130
薬剤性肺障害における新規バイオマーカーの可能性	相澤 久道	136
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	山谷 陸雄	140
COPD 疫学調査におけるスタチン内服の影響に関する研究	杉山幸比古	144
滋賀県における禁煙と COPD への5年間にわたる取り組みとその効果に関する研究	中野 恭幸	147
特発性肺動脈性肺高血圧に関する研究	草野 研吾	151

III. 研究報告

COPD 患者の気管支拡張反応に与えるアドレナリン受容体遺伝子 (<i>ADRB2</i>) 多型の 意義に関する研究	西村 正治	153
COPD と MPO 遺伝子多型との関連	伊東 理子, 花岡 正幸, 安尾 将法, 他	155
胸部 CT での気腫化病変と COPD 患者の予後との関連	室 繁郎, 春名 茜, 工藤 恵, 他	158
COPD assessment test (CAT) の寄与因子に関する研究	谷口 博之, 木村 智樹, 桑原真梨子, 他	161

慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者における骨密度と骨代謝マーカー	吉川 雅則, 藤田 幸男, 山本 佳史, 他.....	168
慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者における血中グレリンとアディポサイトカイン	吉川 雅則, 友田 恒一, 山本 佳史, 他.....	171
滋賀県における禁煙と COPD への 5 年間にわたる取り組みとその効果に関する研究	中野 恭幸, 龍神 慶, 折田 雄一.....	174
COPD 疫学調査におけるスタチン内服の影響に関する研究.....	坂東 政司, 杉山幸比古.....	177
COPD の発症機序に関する研究.....	青柴 和徹, 周 方, 辻 隆夫, 他.....	182
スタチンの喫煙暴露肺上皮細胞再生効果の検討	中鉢正太郎, 仲村 秀俊, 峰松 直人, 他.....	186
酸化ストレスがヒト気道上皮細胞における IL-32 発現に与える影響	工藤 恵, 小川恵美子, 黄瀬 大輔, 他.....	188
血清歯周病抗体価と慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 増悪との関連性	室 繁郎, 高橋 珠紀, 工藤 恵, 他.....	190
喫煙暴露にウイルス疑似刺激を加えるモデルによる COPD 増悪の病態解明 (続報)	田辺 直也, 星野 勇馬, 清川 寛文, 他.....	193
ウイルス感染誘発 COPD 増悪抑制に関する研究	山谷 睦雄, 西村 秀一, 安田 浩康, 他.....	196
COPD 肺における Hypoxia Inducible Factor-1 α (HIF-1 α)-Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) シグナルの位置づけに関する検討	安尾 将法, 野村 弥生, 伊東 理子, 他.....	202
タバコ抽出液によるラット肺気腫におけるカルボシステインの効果	花岡 正幸, 野村 弥生, 池川香代子, 他.....	209
呼吸不全に関する基礎研究 : COPD を中心に	長瀬 隆英, 幸山 正, 三谷 明久, 他.....	213
低酸素 TENT を用いた潜在的呼吸不全症例の検出に関する研究	玉田 勉, 海老名雅仁, 貫和 敏博.....	216
薬剤性肺障害における新規バイオマーカーの可能性	星野 友昭, 川山 智隆, 坂崎 優樹, 他.....	220
在宅 NPPV 療法中の慢性呼吸不全患者の予後調査 (平成22年度研究報告).....	小賀 徹, 陳 和夫.....	222
在宅 NPPV 療法中の慢性呼吸不全患者の予後調査 (平成20年度~22年度総合研究報告).....	小賀 徹, 陳 和夫.....	227

急性期呼吸リハビリテーションの無気肺の予防・解除に対する効果	安藤 守秀, 中島 治典, 白木 晶, 他.....	234
肺炎症候群患者の周術期呼吸管理における非侵襲的陽圧換気の効果	陳 和夫, 荏原 雄一, 江川 裕人, 他.....	241
睡眠時無呼吸症候群患者の内臓脂肪に対する CPAP 治療の影響	赤柴 恒人, 永岡 賢一, 伊芸 孔明, 他.....	244
閉塞型睡眠時無呼吸と肥満, 構造的因子, 機能的因子の関係に関する研究	陳 和夫, 相原 顕作, 小賀 徹, 他.....	247
間歇的低酸素による膵 β 細胞障害	太田 浩世, 山内 基雄, 児山 紀子, 他.....	250
舌筋と舌下神経核の活動におけるオレキシンの役割に関する研究	黄 志力, 裏出 良博.....	252
リンパ脈管筋腫症に合併する下肢リンパ浮腫 8 例の検討	瀬山 邦明, 星加 義人, 佐藤佳代子, 他.....	255
リンパ脈管筋腫症における血清 Vascular Endothelial Growth Factor-D 経時的測定の意義.....	井上 義一, 広瀬 雅樹, 岩城 洋子, 他.....	258
MILES 試験における臨床研究体制とデータ解析について.....	中田 光.....	261
ランゲルハンス細胞組織球症39例の臨床的検討 (第4回大阪呼吸器シンポジウム 第1報)	井上 義一, 杉本 親寿, 審良 正則, 他.....	264
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 (共同) (小児血液学会 HLH/LCH 委員会との共同調査)	井上 義一, 石井 榮一, 森本 哲, 他.....	268
特発性肺動脈性肺高血圧に関する研究.....	草野 研吾, 三浦 綾, 赤木 達, 他.....	270
日本人肺動脈性肺高血圧症患者の BMPR2 遺伝子解析研究	浅野浩一郎, 加畑 宏樹, 片岡 雅晴, 他.....	271
Rho キナーゼ阻害薬による優性阻害型骨形成因子 II 型受容体 (BMPRII) 発現マウスに生じる肺高血圧の治療.....	安田 直史, 多田 裕司, 田邊 信宏, 他.....	273
肺高血圧症における, 320列 CT の有用性の評価—右室左室容積比と 血行動態との相関についての検討—.....	杉浦 寿彦, 田邊 信宏, 川田奈緒子, 他.....	276
慢性血栓塞栓性肺高血圧症の肺動脈造影における胸膜下領域血流の意義に 関する研究.....	田邊 信宏, 杉浦 寿彦, 重田 文子, 他.....	279
慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対するカテーテル治療の試み	宮地 克維, 高木弥栄美, 佐久間聖仁, 他.....	281
IV. 平成22年度研究成果の刊行に関する一覧表.....		285

呼吸不全に関する調査研究班名簿

区分	氏名	所属等	職名	
研究代表者	三嶋 理晃	京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学	教授	
研究分担者	西村 正治	北海道大学大学院医学研究科呼吸器内科学分野	教授	
	海老名雅仁	東北大学大学院医学系研究科呼吸器病態学分野	准教授	
	中田 光	新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センター	教授	
	巽 浩一郎	千葉大学大学院医学研究院呼吸器内科学	教授	
	瀬山 邦明	順天堂大学医学部呼吸器内科	前任准教授	
	赤柴 恒人	日本大学医学部内科系呼吸器内科学分野	教授	
	浅野浩一郎	慶應義塾大学医学部呼吸器内科	准教授	
	長瀬 隆英	東京大学大学院医学系研究科呼吸器内科学	教授	
	永井 厚志	東京女子医科大学第一内科学講座	教授	
	久保 恵嗣	信州大学医学部内科学第一講座	教授	
	谷口 博之	公立陶生病院呼吸器・アレルギー内科	部長	
	伊達 洋至	京都大学大学院医学研究科器官外科学講座呼吸器外科学	教授	
	陳 和夫	京都大学大学院医学研究科呼吸管理睡眠制御学	教授	
	裏出 良博	(財)大阪バイオサイエンス研究所分子行動生物学部門	部長	
	中西 宣文	国立循環器病センター心臓血管内科肺循環科	特任部長	
	井上 義一	国立病院機構近畿中央胸部疾患センター	部長	
	木村 弘	奈良県立医科大学内科学第二講座	教授	
	相澤 久道	久留米大学医学部内科学講座呼吸器・神経・膠原病内科部門	教授	
	研究協力者	櫻井 滋	岩手医科大学医学部臨床検査医学講座	准教授
		山谷 陸雄	東北大学大学院医学系研究科先進感染症予防学寄附講座	教授
岡田 克典		東北大学加齢医学研究所呼吸器外科学分野	准教授	
杉山幸比古		自治医科大学医学部内科学講座呼吸器内科学部門	教授	
佐藤 誠		筑波大学大学院人間総合科学研究科睡眠医学講座	教授	
藤本 圭作		信州大学医学部保健学科検査技術科学専攻生体情報検査学講座	教授	
榊原 博樹		藤田保健衛生大学医学部呼吸器内科学	教授	
中野 恭幸		滋賀医科大学呼吸器内科	病院教授	
福原 俊一		京都大学大学院医学研究科医療疫学分野	教授	
板東 徹		京都大学大学院医学研究科臓器機能保存学講座	准教授	
平家 俊男		京都大学大学院医学研究科発生発達医学講座発達小児科学分野	教授	
山中 伸弥		京都大学再生医科学研究所再生統御学研究部門再生誘導研究分野	教授	
岩崎 吉伸		京都府立医科大学大学院呼吸器内科	教授	
大井 元晴		互惠会大阪回生病院	副院長	
石原 英樹		大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター呼吸器内科	主任部長	
南 正人		大阪大学大学院医学系研究科外科学講座呼吸器外科学	准教授	
前倉 亮治		独立行政法人国立病院機構刀根山病院呼吸器感染症グループ	副院長	
草野 研吾		岡山大学大学院医歯薬学総合研究科循環器内科	准教授	
大藤 剛宏		岡山大学大学院医歯薬学総合研究科腫瘍・胸部外科	講師	

総括研究報告

呼吸不全に関する調査研究

研究代表者 三 嶋 理 晃

京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学

研究要旨

呼吸不全関連疾患（若年発症肺気腫（若年発症 COPD）、リンパ脈管筋腫症（LAM）、ランゲルハンス細胞組織球症（LCH）、肥満低換気症候群（OHS）、肺胞低換気症候群（PAHS）、肺動脈性肺高血圧症（PAH）、慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）を対象として、病因、病態の解明および治療法の確立を目的に、疫学、生理学、病理学、分子生物学、遺伝子学的な多面的アプローチから、臨床および基礎研究を実施した。昨年度特定疾患事業として認定された LAM をはじめ新規治療法に関する知見もみられ始めてきており、これまで当研究班において行われてきた種々の研究を継続、さらに発展させて、分担研究の充実とともに、対象疾患毎の研究や呼吸不全という病態に対する横断的な治療に関して、多施設共同の班全体研究もより強く取り組んだ。

A. 研究目的

本研究は、呼吸不全を来たす難治性呼吸器疾患である7つの疾患群（肺動脈性肺高血圧症（PAH）、慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）、若年発症肺気腫（若年発症 COPD）、ランゲルハンス細胞組織球症（LCH）、肥満低換気症候群（OHS）、肺胞低換気症候群（PAHS）、リンパ脈管筋腫症（LAM））を対象とするが、本疾患群を横軸とし、疫学・病態解析・診断・原疾患治療を縦軸とする2次元的発想で、呼吸不全の予防と治療の標準化を目指すものである。対象疾患はいずれも呼吸不全に移行する可能性があるが、系統的な疫学調査に基づいた各々の疾患に対する理解、病因、治療には比較的共通な部分があり、これらの疾患をまとめて扱うことによって、能率化の向上と新たな発想の転換が期待できる。さらに、呼吸不全にすでに陥った患者に対して、新薬の開発と共に非侵襲的換気・肺移植などの先進医療の標準化を行うことも重要であり、また、若年性 COPD におけ

る喫煙との密接な関連や、肥満低換気症候群を含む睡眠時無呼吸症とメタボリック症候群との相互関連など現在社会的に重要と認識されている生活習慣病にかかわる課題に取り組むことも本研究の目的の一つである。

B. 研究方法

呼吸不全を来たす難治性呼吸器疾患に対して、発症機序、病態の解明や治療法の確立につなげるべく、疫学、生理学、病理学、分子生物学、遺伝子学的な多面的アプローチから臨床および基礎研究を実施した。

（倫理面への配慮）

疫学調査においては、文部科学省・厚生労働省の疫学研究に関する倫理指針（平成19年文部科学省・厚生労働省告示第1号）に従い、研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益や危険性のないように配慮した。収集した臨床データは、患者個人を特定できる情報を含まず、個人情報保護の観点から配

慮して研究を進めている。ヒトゲノム・遺伝子解析研究については、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成16年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号）を遵守した。実験動物に対しても、麻酔導入、実験条件、最終処理などのすべての段階において、苦痛を与えないように厳重な配慮を行った。臨床研究、動物実験共に、それぞれの研究の実施前に、各施設に設置されている倫理委員会の承諾を得ることを原則とした。

C. 研究結果

1. 疫学調査研究

当研究班の対象7疾患に関する全国疫学調査として、インターネットを用いた調査方法を導入し、症例の登録および蓄積を行った。なお、疫学調査に関する情報は、本研究班のホームページ (<http://kokyufuzen.umin.jp/>) を通して広く発信した。

また、日本呼吸器疾患患者団体連合の協力を得て、日本呼吸器学会と共に在宅呼吸ケアの実情調査を患者および医療担当者に対して行い、その集計結果を「在宅呼吸ケア白書2010」として7月に刊行した。

2. 若年発症肺気腫（若年発症 COPD）を含む COPD に関する研究

研究結果

1) 診断・疫学的研究

①診断基準に則り、全国の医療機関に呼び掛け、平成22年9月25日（土）に平成22年度呼吸不全に関する調査研究班 若年発症重症 COPD 症例検討会を開催した。若年発症重症 COPD 43例、若年性のう胞性肺疾患2例（26歳男性、27歳男性）が報告され、症例検討を行った。診断基準に合致する症例の報告症例の診断時年齢は中央値で49歳（46.1歳 \pm 8.30（平均 \pm SD）；以下同）、男性41例、女性4例であった。喫煙開始年齢は16歳から25歳、中央値20歳（19.4 \pm 1.9）、非喫煙者1名であった。喫煙指数は7.8~150、中央値33

（42.9 \pm 34.6）、診断時 %FEV₁ 28.4%（30.2 \pm 10.1）であった。症例毎に症状・背景・検査所見・経過は多彩であった。

② COPD 疫学調査におけるスタチン内服の影響に関する研究

COPD 診療以外の目的で受診した患者を対象とし、簡易型スパイロメーターを用いた肺機能検査およびスタチン内服歴に関するアンケート調査を実施し、スタチン使用による気流制限の出現頻度の違いについて臨床的検討を行った。対象は853例で、気流閉塞を81例（9.5%）で認めた。スタチン内服者における気流閉塞は89例中2例（2.3%）で、非内服者における出現頻度（609例中64例（10.5%））の約5倍で、喫煙歴を有する群でのみスタチン内服の気流制限出現頻度への関与を認めた。気流制限に関与する諸因子の多変量解析では、年齢、喫煙指数、現在の呼吸器症状の数が有意な因子で、スタチン内服の有無について気流閉塞に関与する傾向を認めた（ $p=0.08$ ）。

③禁煙・COPD の啓発活動の効果に関する研究
滋賀県医師会の協力のもと、2005年から2010年の5年間に、COPD をテーマとした講演会の開催、スパイロメトリーの実習など COPD に関する啓発活動を行った。その結果、スパイロメーターの所持率は36.6%から63.8%に上昇したが、使用する医師の割合は減少する傾向にあった。処方薬剤に関する質問では、去痰剤や経口キサンチン製剤、貼付型 β_2 刺激剤を選択する医師が多数であったが、長時間作用型吸入抗コリン剤や ICS/LABA の使用率は上昇した。

④胸部 CT 検査と呼吸機能検査を施行した251名を平均8年間、追跡調査し、予後を検討したところ、死亡例79例（31.5%）であった。Cox の比例ハザードの単変量解析では、全死亡および呼吸不全関連死亡の予後因子として、年齢、FEV₁、DL_{CO}、RV/TLC、BMI、LAA% が有意な因子であった。多変量解析では、全死亡においては年齢、BMI、LAA% が、呼吸不全関連死亡においては、年齢と LAA% が独立した予後因子であっ

た。

2) 発症機序に関する研究

① COPD における肺胞細胞の DNA 障害に関する研究

肺容量減少術時に採取された COPD 患者の肺組織、末梢性肺癌の切除時に採取された非喫煙者および喫煙者の肺組織で検討したところ、COPD 患者の肺組織では対照喫煙者や非喫煙者に比べて、肺胞壁細胞（I 型細胞、II 型細胞、血管内皮細胞）1) の DNA 障害が増加していること；2) DNA 障害が高度な肺組織ではアポトーシス、細胞老化、炎症の程度も高度であること；3) DNA 障害が高度な肺胞壁細胞ではアポトーシスと細胞老化が進行し、炎症性サイトカインの産生も高度であること；4) DNA 障害の原因には酸化ストレスが関与していることを見いだした。以上の結果から、慢性炎症、アポトーシス、老化の異常には共通して肺胞細胞の DNA 障害が関与していることが示された。COPD では DNA 障害が生じているために肺病変が慢性化し、禁煙後も病態が進行する原因になると考えられた。

② COPD 肺における Hypoxia Inducible Factor-1 α (HIF-1 α)-Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) シグナルの位置づけに関する検討

COPD 患者の切除肺における、HIF-1 α および VEGF 発現と各種因子との関係について検討したところ、① severe COPD 群では HIF-1 α 、VEGF 蛋白発現が低下していた。HIF-1 α 蛋白発現は Histone deacetylase (HDAC) 2 発現と正の相関を認めた。② HIF-1 α 蛋白と VEGF 遺伝子との間にも正の相関を認めた。③ HIF-1 α 蛋白発現は % FEV₁ とも正の相関を認めたが、喫煙歴、年齢との間には相関がなかった。④ no COPD 群と比較して、severe COPD 群で HIF-1 α 免疫染色陽性細胞数の有意な低下が認められた。以上のことから、HIF-1 α の低下とそれに伴う VEGF 低下が COPD における肺組織構造維持の破綻に重要な影響を及ぼしている要素の一つであると考えられた。

③ COPD と MPO 遺伝子多型との関連

内因性のアクロレイン産生が COPD に関与している可能性が考えられる。Myeloperoxidase (MPO) は酸化ストレス下においてスレオニンから内因性にアクロレインを産生する酵素である。MPO の遺伝子多型と COPD の関連について検討した。COPD 群、コントロール群で MPO の血漿中濃度、遺伝子多型の頻度に有意差を認めなかった。また、血漿中 MPO 濃度、COPD の重症度と MPO 遺伝子多型との間に関連を認めなかった。

④ 転写コアクチベーター TAZ ノックアウトマウスの作成と解析

転写コアクチベーター TAZ の遺伝子改変マウスを作成すると、ホモ接合体 TAZ ノックアウトマウスにおいては、胎生期においては、ほぼ正常の発育であるが、生後 5 日以降には気腔の拡張が認められていた。胎生期から成体までの、野生型マウスと TAZ ノックアウトマウスの肺における各種遺伝子発現検討した結果、肺の発達・成長に必須とされる TTF-1 の発現が、TAZ ノックアウトマウスにおいても野生型と変わらないことが示された。一方、2ヶ月令の TAZ ノックアウトマウスの肺では、MMP 12 (macrophage elastase) が著明に発現しており、Fbln5 と CTGF の発現が有意に低下していることが明らかになった。また、TAZ ノックアウト細胞では、CTGF の発現が有意に低下していることが明らかになった。

⑤ 剖検肺における気腫病変と脈管系・肺内線維化との関連の研究

喫煙者における肺気腫形成の必須の因子として最近報告された mTOMTOR 抑制因子 Rtp801 の発現を、小葉中心性肺気腫患者肺と気腫合併肺線維症患者肺および非喫煙者の間質性肺炎の肺組織における分布から比較検討した。これらの肺において Rtp801 の発現は肺胞マクロファージ、気道上皮細胞、II 型肺胞上皮細胞に高発現していると同時に線維化病変周囲にも発現細胞の集簇を認めた。また非喫煙者肺間質性肺炎患者肺における線維化病変においても Rtp801 発現細胞の集簇を観

察した。

3) 病態に関する研究

①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

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。培養ヒト気管上皮細胞における新型インフルエンザウイルス感染の細胞傷害性および気道炎症惹起物質放出作用を調べた。新型インフルエンザウイルス感染は季節性A香港型インフルエンザウイルス感染に比べて、培養液中の剥離細胞数およびインターロイキン (IL)-6 量が増加した。新型インフルエンザウイルス感染の細胞傷害性および気道炎症惹起物質放出作用が季節性インフルエンザウイルス感染に比べて強いことが示唆された。また、インフルエンザウイルス RNA が細胞質に進入する際にウイルス構造が変化する。このウイルス構造変化に作用するセリン・プロテアーゼを阻害する酵素のうち、トラネキサム酸およびカモスタットがヒト気管上皮細胞から培養液に放出される季節性A香港型インフルエンザウイルス量と細胞内ウイルス RNA 複製量を減少した。さらに、シベレスタット、およびガベキサートは、新型インフルエンザウイルス放出量を減少させた。次に、COPD 安定期管理薬の一つ、長時間作用性抗コリン薬チオトロピウムのライノウイルス感染受容体 ICAM-1 の発現抑制、炎症性サイトカイン減少作用における機序を検討するため、転写因子 NF-kappa B に対する作用を検討した。チオトロピウムの NF-kappa B 活性化抑制効果が示唆された

② IL-32 は proinflammatory サイトカインであり、COPD 患者の肺において増加している。今回の検討では、ヒト気道上皮細胞における IL-32 発現は IFN γ によって増加し、H₂O₂ を加えることで相乗的に増加することを示した。機序としては、1) c-JunがH₂O₂ の作用を受けてリン酸化され、IFN γ 刺激が加わることでプロモーターに結合。2) CREB は IFN γ によりリン酸化されると

ともにプロモーターへの結合も誘導される。3) c-Jun, CREB の両転写因子が IL-32 発現の誘導に必須であることが考えられた。

③喫煙暴露したマウスに合成2重鎖 RNA : poly (I : C) をウイルス疑似刺激として径気道投与すると、気道炎症、酸化ストレス、アポトーシスが增強し、COPD 増悪モデルとして有用である。このモデルにデキサメサゾン (DEX) を投与したところ、リンパ球増加は容量依存的に抑制されたが、好中球増加およびアポトーシスは高容量の DEX でのみ有意に減少した。酸化ストレスは高容量 DEX (1.0 mg/kg) でも抑制できなかった。

④ COPD は、喫煙関連疾患をはじめ様々な合併症を有する症例が多い。今回歯周病の合併により COPD 増悪リスクが増加するとの仮説を立てて1年間の前向きに検証を行った。予想に反し、歯周病に対する抗体価陽性群で有意に増悪の程度が減少し、Pg FDC381, Pg SU63 に対する抗体価陽性は増悪回数減少と関連がみられた。

⑤ COPD assessment test (CAT) の寄与因子に関する研究

COPD アセスメントテスト (以下 CAT) は健康関連 QOL (SGRQ) との関連性が報告されている。今回、COPD 患者30人を対象に、CAT と健康関連 QOL・肺機能検査・呼吸困難感・運動耐容能・精神心理学的因子との相関を検討した。男性29人、女性1人、平均年齢72.4歳、CAT 総合点の平均18.4。CAT は SGRQ と Symptom (R = 0.659, p < 0.0001), Activity (R = 0.583, p = 0.0005), Impact (R = 0.636, p < 0.0001), Total (R = 0.711, p < 0.0001) の各ドメインで相関を認めた。肺機能検査では、%FEV₁ (R = -0.448, p = 0.0122), 呼吸困難感では、MMRC (ρ = 0.443, p = 0.0171), BDI (ρ = -0.492, p = 0.0081), 6MWT 終了時の Borg Score (ρ = -0.582, p = 0.0017), 運動耐容能では、6MWT (R = -0.426, p = 0.0179), VO₂ max (R = -0.544, p = 0.0034), 精神心理学的因子の HADS では不安 (ρ = 0.719, p = 0.0001), 抑うつ (ρ = 0.427, p = 0.0214) で

有意な相関関係を認めた。

⑥ COPD における骨密度と骨代謝マーカーに関する研究 COPD 患者の骨密度と栄養状態および骨代謝マーカーを評価し、骨密度を規定する因子を検討した。約30%の患者で骨粗鬆症の合併を認めた。骨代謝マーカーの結果から体重減少患者では体重正常患者や健常対照群よりも骨代謝回転が亢進していることが示唆された。多変量解析の結果から、腰椎骨密度の規定因子として骨格筋量、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) が重要と考えられた。

⑦ COPD 患者における血中グレリンとアディポサイトカインとの関連およびこれらの血中濃度と長期的な体重変化との関連を検討し、両者の栄養代謝状態における意義を検討した。血漿グレリン濃度は血清アディポネクチンと関連していたが、血清レプチンとは関連を認めなかった。縦断的検討では1年間の体重減少率が大きいほど血漿グレリン濃度は高値であった。以上から、血漿グレリン濃度は体重減少にともない代償的に上昇し、アディポネクチンの分泌動態とも関連することが示唆された。

4) 治療に関する研究

①タバコ抽出液によるラット肺気腫におけるカルボシステイン (CMC) の効果
オスSDラットを、①コントロール群、②タバコ抽出液 (cigarette smoke extract; CSE) CSE 群、③CSE + CMC (125 mg/kg/day) 群、④CSE + CMC (250 mg/kg/day) 群の4群 (各群とも n=6) に分けた。CSE は週1回腹腔内投与し、CMC は経食道的に連日投与した。3週後に肺を摘出し、肺組織における mean linear intercept (MLI) および destructive index (DI) の計測、抗酸化力の測定、TUNEL 染色、matrix metalloproteinase (MMP)-2 および MMP-9 活性の測定を行った。CMC は CSE による肺気腫、すなわち肺胞気腔の拡大と破壊を有意に抑制した。さらに、CMC 投与群では CSE 群と比較し、肺および血清中の抗酸化力が保持され、アポトーシスが減少し、MMP-2 お

よび MMP-9 の活性化が抑制された。カルボシステインが CSE による肺気腫の発症を抑制する機序として、カルボシステインの抗酸化作用と、それに続くアポトーシスの抑制および MMP 活性の低下が関与する可能性が示唆された。

② ADRB2 遺伝子多型 (Arg16Gly) と β 2 刺激薬と抗コリン薬に対する反応性を検討したところ、両者は統計学的に有意に正の相関を認めるものの ($r=0.36$, $P<0.001$)、一方の薬剤に優位な反応を示す個体が存在することがわかった。Arg16Gly 多型と両薬剤の優位性 [Δ FEV₁(OX) - Δ FEV₁(SA)] との関連を検討したところ、ArgはOXに、GlyはSAに優位性を示した ($0.001<P<0.05$)。

③スタチンの喫煙暴露肺上皮細胞再生効果の検討

C57Bl/6 マウスを喫煙チャンバー内で5日間タバコ煙に曝露したところ、proliferating cell nuclear antigen (PCNA) 陽性細胞は増加するが、シンバスタチン投与によりさらに増加した。PCNA 陽性細胞のほとんどが proSP-C 陽性であり、II型肺胞上皮と考えられた。BALF 中の総細胞数およびマクロファージ数は喫煙により増加したが、シンバスタチン投与では変化を認めなかった。BALF 中 IL-1 β , IL-6, VEGF 濃度はシンバスタチン投与喫煙群で増加した。BrdU 染色でもシンバスタチン投与群で陽性細胞が増加する傾向が見られた。

3. リンパ脈管筋腫症 (LAM) に関する研究

1) 患者支援

2010年10月9日に LAM 患者会 (J-LAM の会) と共に第9回 LAM 勉強会を東京にて開催した。乳糜や気胸に対する対応の解説から、呼吸リハビリテーションの実際、そして、LAM の臨床治験の現状報告、外科治療としての肺移植についての解説、療養の公的制度に関する講演が行われた。さらに、肺移植の体験談をはじめ、参加者との質疑応答を通して、患者および家族との理解や交流を深めた。参加者は回を重ねるごとに増加傾向にあり、今回は患者、家族、医療関係者あわせて

160名以上の参加となった。なお、当日の内容は、「第9回 LAM 勉強会記録集」として刊行し、関係者に配布した。

2) 病態に関する研究

①リンパ脈管筋腫症に合併する下肢リンパ浮腫の検討

本疾患の合併症の一つである下肢リンパ浮腫に関する検討を行った。LAM 患者228例の検討では、8例(3.5%)に下肢リンパ浮腫の合併を認め、うち6例(75%)でリンパ浮腫がLAMの初発症状であり、部位は右下肢2例(25%)、左下肢4例(50%)、両下肢2例(25%)であった。リンパ浮腫は肺の重症度との関連性はなかったが、後腹膜・骨盤・鼠径部の体軸リンパ流路の lymphangi leiomyoma を全例で認めた。治療は全例で脂肪制限食、リンパマッサージが行われ、3例で GnRH 療法が行われていたが、全例でリンパ浮腫の軽減を認め、8例中6例でリンパ浮腫はほぼ改善を示した。

②リンパ脈管筋腫症患者の血清 VEGF-D の経時的測定に関する検討

LAM 患者17例を対象に経時的に血清 vascular endothelial growth factor (VEGF)-D を測定し臨床所見と比較した。血清 VEGF-D は、病状の進行とともに上昇しなかったが、乳び胸水、腹部 Lymphangi leiomyoma を認める患者で高値を示し、ラパマイシン投与で著明に低下する症例を認めた。

3) 治療に関する研究

免疫抑制剤シロリムスの第Ⅲ相国際共同臨床試験(MILES trial)が実施され、当班からは、新潟大学医歯学総合病院、近畿中央胸部疾患センターが参加し、本邦からは26名が登録された。2010年9月に試験は終了したが、1年間のシロリムス内服群は、偽薬群より1秒量の変化が有意に良好であった(実薬群1ml/月増加、偽薬群12ml/月減少)。また、有害事象は、皮疹、口内炎など軽度のもは実薬群で有意に多かったが、重症の有害事象は両群では差がなく、LAMに対するシロリ

ムス治療の有効性と安全性が示された。

4. ランゲルハンス細胞組織球症(LCH)に関する研究

疫学調査では、平成18年度の全国調査時の診断基準を用い、調査項目については、小児血液学会 HLH/LCH 委員会との共同調査として、インターネットを介した登録システムを介して症例を蓄積中である。

LCH 39例の臨床的検討では、単一臓器型27例、多臓器型12例であり、喫煙歴は32例にあり、中央値38.4ヶ月(0.3~414.1)の観察期間で増悪8例、死亡4例であった。

5. 肥満低換気症候群(OHS)、肺泡低換気症候群(PAHS)を含む睡眠時無呼吸症候群に関する研究

1) 肥満低換気症候群(OHS)に関する疫学調査研究

前向き試験として新規に持続気道陽圧(CPAP)療法を導入する患者を登録し、332名を検討した結果、BMI 30 kg/m²以上、PaCO₂ 45 Torr以上の症例は13名(3.9%)であった。また、この13例中9例においてCPAP治療6ヶ月以上経過して再検したところ、PaCO₂は有意(p<0.05)に低下しており、5名はPaCO₂ 45 Torr未満に改善していた。

2) 閉塞型睡眠時無呼吸と肥満、構造的因子、機能的因子の関心の検討

閉塞型睡眠時無呼吸(OSA)の発症において、肥満に加えて、顎顔面形態を中心とした解剖学的構造の異常や、肺気量分画や気道抵抗などの機能的な異常とがどのような相互関係を保ちつつOSAの病態に関わっているかを明らかにするため、男性OSA患者134名を対象として検討した結果、body mass index (BMI)、セファロ分析での下顎平面舌骨間距離、臥位の呼吸抵抗(R20)が無呼吸低呼吸指数(apnea/hypopnea index: AHI)の有意な決定因子であることが明らかになった。また、OSAの重症度で分別した群別解析では、中等症~重症OSA(AHI ≥ 15)ではBMIと臥位

R20 が、正常～軽症 OSA (AHI <15) では年齢と舌面積が有意な AHI の決定因子であり、さらに、患者の肥満度で分別した群別解析では、肥満者 (BMI \geq 25) では BMI, 下顎平面舌骨間距離と臥位 R20 が、非肥満者 (BMI <25) では年齢のみが有意な AHI の決定因子であった。

3) 睡眠時無呼吸症候群患者の内臓脂肪に対する CPAP 治療の影響に関する検討

睡眠時無呼吸症候群 (SAS) 患者において、SAS に対する最も有効な治療法である nasal CPAP 治療の代謝機能および内臓脂肪に及ぼす影響を検討した結果、平均1.5ヶ月の治療では、血圧、中性脂肪、空腹時血糖、HbA1c や、腹部 CT による全脂肪、内臓脂肪、皮下脂肪に治療前と比し有意な変化は認められなかった。

4) 睡眠時無呼吸症候群 (SAS) 患者における糖尿病の合併機序に関する基礎的研究

睡眠時無呼吸症候群 (SAS) 患者における糖尿病の合併機序を明らかにするために、ハムスター膵 β 細胞とラット分離ラ氏島に、間歇的低酸素曝露を行った結果、低酸素曝露群ではインスリン分泌の抑制が認められ、さらに、インスリン分泌に関する種々の遺伝子発現を検証したところ、細胞内 Ca^{2+} 遊離によるインスリン分泌に関連する細胞内情報伝達物質 cADPR の合成酵素 (CD38) の mRNA が約 1/3 に減少したことが認められた。

5) 睡眠呼吸障害の動物モデルに関する研究

オレキシン欠損マウスはレム睡眠中に無呼吸発作を起こすことが知られているが、オレキシンの呼吸制御における役割は不明であることから、オレキシンの舌筋と舌下神経核の活動調整における役割を検討した。ラットを用いてオレキシン A を舌下神経核に投与すると舌筋の活動が増加し、またこの効果はオレキシン A 受容体拮抗剤の前処理により減衰することがわかり、オレキシン A が、舌下神経核において舌筋の活動を促進する可能性が示された。

6. 肺動脈性肺高血圧症 (PAH) および慢性血栓性肺高血圧症 (CTEPH) に関する研究

1) 肺高血圧症における 320 列 CT の有用性に関する研究

肺高血圧症患者 42 名 (PAH 16 例, CTEPH 26 例) を対象に、心電図同期下造影 320 列 CT を行い、右心カテーテル検査結果と比較したところ、CT で求めた収縮期右左容積比は、肺血管抵抗と強い相関関係を認め、320 列 CT が肺高血圧症において血行動態を評価するのに有用である可能性が示唆された。

2) 肺動脈性肺高血圧症の病態、治療に関する研究

① 特発性肺動脈性肺高血圧症における肺毛細血管の微細構造の検討

ダナポイント分類では、group 1 としてまとめられている特発性肺動脈高血圧症 (IPAH)、肺静脈閉塞症 (PVOD) および肺毛細血管腫症 (PCH) における肺毛細血管の微細構造を比較検討した結果、IPAH では、細小動脈および毛細血管が部分的に抜け落ち肺毛細血管のネットワークが粗になっていたのに対し、PVOD および PCH では、さらに毛細血管は抜け落ちて、前者には静脈系の障害による毛細血管の著明なうっ血像が、後者は毛細血管の複層化が認められ、3 次元的な肺毛細血管の微細構造は著しく異なっていることが明らかとなった。

② 肺動脈性肺高血圧症の BMPR2 遺伝子解析

特発性・家族性肺動脈性肺高血圧症の原因遺伝子として同定されている BMPR2 遺伝子について、日本人の肺動脈性肺高血圧症患者 (家族性 7 家系, 特発性 41 名) を対象に、BMPR2 遺伝子再構成の頻度も含め検討した。BMPR2 遺伝子変異の頻度は、家族性 PAH で 43%、特発性 PAH で 29% であり、遺伝子再構成の頻度は、定量 PCR 法で 5 例、8.6% (家族性 1 例, 特発性 4 例) 同定され、MLPA 法ではそのうち 2 例のみが確認された。

③ 肺動脈性肺高血圧症の治療に関する基礎研究

優性阻害型 BMPR II 発現による肺高血圧モデルマウスを用いて Rho キナーゼ阻害薬の有効性

を検討した結果、Rho キナーゼ阻害薬投与群は、対照群に比し、有意な右心室圧の低下と、右心肥大の改善を認め、有意に肺動脈筋性化が抑制され、肺血液灌流の改善を認めた。

3) 慢性血栓塞栓性肺高血圧症の病態、治療に関する研究

①慢性血栓塞栓性肺高血圧症の肺動脈造影における胸膜下領域血流に関する研究

CTEPH 104例を対象として、左右肺動脈造影の胸膜下領域毛細血管相の血流の程度と、重症度、手術成績、予後との関連について検討した結果、胸膜下領域血流不良またはなし群は、良好群に比して、平均肺動脈圧や肺血管抵抗、右房圧が高く、また、胸膜下領域の血流不良は、手術関連死の危険因子で、術後の肺血管抵抗高値に関連すること、内科治療例においても予後不良因子であることが明らかとなった。

②慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対するカテーテル治療に関する研究

末梢型CTEPHに対してカテーテルを用いて血管形成を行う治療法（経皮的肺動脈形成術（Pulmonary balloon angioplasty : BPA））を試み、その有用性と問題点を検討した。本治療法により、肺動脈圧、肺血管抵抗の改善を認め、治療の有効性が示されたが、術後再灌流性肺水腫が発症し厳格な呼吸管理が必要であることも明らかとなった。

7. 呼吸不全の診断・治療に関する研究

1) 診断に関する研究

①潜在的呼吸不全の検出方法の確立およびその臨床応用に関する研究

自覚症状の乏しい患者において、従来の検査法では検出が困難と思われる潜在的な呼吸不全を早期に発見することを目的に、実験的に低酸素負荷をかける検査の有用性を検討した。非喫煙健常者、喫煙健常者を対象に、低酸素 TENT を用いた低酸素負荷 ($FiO_2 = 0.15$ (標高 2,500 m に相当)、15分間) 検査を施行したところ、経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO_2) は両群において低下したが、呼

気終末炭酸ガス濃度 (ET- CO_2) は喫煙群においてのみ有意な低下を示した。喫煙指数の多い症例にこの傾向が顕著であり、長期間の喫煙歴によって肺機能検査で異常が検出できない程度の健常喫煙者においても、低酸素負荷をかけると潜在的な低酸素血症が顕在化してくることが示された。

②薬剤性肺障害における新規バイオマーカーに関する研究

疾患治療中に呼吸不全状態に陥る一つの原因として薬剤性肺障害があげられるが、ペリオスチン蛋白が薬剤性肺障害患者の肺組織の線維化が進行している部位の線維芽細胞に強く発現していることが明らかになった。

2) 治療に関する研究

①肺移植適応患者の予後と QOL の調査

肺移植適応患者の予後や、生理学的指標、患者報告型指標の長期経過を前向きに調査し、それらの評価意義や、肺移植による効果を検討するため、平成21年5月より各施設からの本研究登録を開始し、3施設より計46名の登録が得られた。基礎疾患は、閉塞性細気管支炎12名、間質性肺炎10名、COPD 6名、気管支拡張症6名、LAM 5名などである。うち18名に1年目の追跡調査を終えており、18名のうち5名に移植治療が実施された。

②在宅 NPPV 療法中の慢性呼吸不全患者の予後調査

近年、在宅 NPPV 療法が、COPD、肺結核後遺症、後側彎症などの胸郭拘束性疾患、神経筋疾患等を基礎疾患として、特に高炭酸ガス血症を伴う慢性II型呼吸不全患者において、広く実施されつつあるが、このような重症の呼吸不全患者の予後や予後因子に関しては、報告が乏しいのが現状である。そこで、本研究班において、多施設共同研究を前向きに実施し、日本における NPPV 療法患者の予後のデータを確立するとともに、予後予測因子を分析することを実施した。今年度は、各実施施設にて医の倫理委員会の承認を得て、実施施設数を12まで増加し、計43例（男性25例、女性18例）の症例登録を終え、1年後の追跡調査も8

例まで実施した。

③肝肺症候群患者の周術期呼吸管理における非侵襲的陽圧換気の効果に関する検討

肝肺症候群は肝疾患、肺内血管拡張、低酸素血症をきたす症候群で、重症例では肝移植が唯一の治療法となるが、術前 PaO₂ 60 mmHg 以下の症例は周術期の呼吸不全管理に難渋することが多く移植後の死亡率も高い。しかし、このような重症肝肺症候群における肝移植後の呼吸器不全に対する非侵襲的換気療法 (NPPV) の効果について検討した報告はなく、今回2003～2009年に経験した5例について検討を行ったところ、移植後呼吸管理のため抜管後早期にNPPVを導入したことにより、再挿管・術後感染症・院内死亡といった合併症を併発せず退院することが可能であったことが明らかとなった。

④急性期呼吸リハビリテーションの無気肺の予防・解除に対する効果に関する研究

集中治療室入室患者2047例を対象として急性期呼吸リハビリテーションによる無気肺の予防およびその解除について検討した。人工呼吸症例では、急性期呼吸リハビリテーションによって新たな無気肺の発生は有意に減少 ($p=0.0221$) し、また無気肺の解除に成功した症例も有意に増加 ($p=0.0195$) し、さらに人工呼吸器関連肺炎 (VAP) の減少を認めた。

D. 考 察

1. 疫学調査研究

本研究班の対象疾患に対する全国疫学調査は、今後もインターネット経由の調査法を用いて継続調査を行っていく計画である。特に、2009年10月より、LAM が特定疾患事業として新規に認定され、また、PAH および CTEPH が認定基準、臨床調査個人票の改訂が行われており、広く一般に周知していくことがより重要となっており、今後も本研究班のホームページを通して情報発信を継続して行っていく必要がある。

日本呼吸器学会と協力して実施した、慢性呼吸

器疾患患者に対する在宅呼吸ケアに関する調査は、平成17年に実施した調査の5年後の継続調査でもあり、「在宅呼吸ケア白書2010」として刊行することができた。本調査も継続して行っていくことで本邦の呼吸不全の実態に即した施策を考慮する上でも重要な貢献をしていくと思われる。

2. 若年発症肺気腫 (若年発症 COPD) を含む COPD に関する研究

1) 診断・疫学的研究

①若年発症重症 COPD に関する疫学調査を行うための、登録基準の見直し、調査項目の再検討を行い、先に記したWeb登録方法を用いた調査システムを作成した。平成22年9月25日 (土) に開催した症例検討会では43例の症例報告があり、若年発症重症 COPD の実態が明らかになりつつある。臓器の移植に関する法律が改正され、2010年7月17日からは、本人の臓器提供の意思が不明な場合にも、家族の承諾があれば臓器提供が可能となった。このことにより、若年発症重症 COPD 患者への移植例が増加しつつあり、今後ますます実態調査と病態解明の重要性が増してくると思われる。

②プライマリケアを担当する医療機関における疫学調査において、スタチン内服者における気流閉塞の出現頻度は非内服者約5分の1であり、とくに既・現喫煙者においてその傾向が強かった。また、多変量解析では有意差を認めなかったが、気流閉塞に影響を及ぼす因子の可能性が示唆された。スタチンには、LDL-コレステロール低下作用とは独立した抗炎症作用、抗線維化作用、内皮機能改善作用などの多面的直接的作用 (pleiotropic effect) を有することが報告されており、今回の検討結果では、スタチン使用が経年的な FEV₁ の低下速度を抑制することにより、スタチン内服者で気流閉塞の出現頻度が低かった可能性が考えられた。

③滋賀県では、地域において、5年間にわたり種々の啓発活動を行い、その後の意識・行動様式の変化についてアンケートによる評価を行った

が、スパイメーターの所持率や処方行動の一部に変化が認められたものの、全体としては大きな改善は見られなかった。COPD 診断率向上のためには、より多面的なアプローチを考慮する必要があると考えられる。

④気腫病変の重症度が COPD における独立した予後因子であることが示され、病型に関わらず、気腫病変を特異的に定量することが病態評価には重要であると考えられた。また、気腫病変が全身状態と関連しているという既報とあわせて考慮すると、気腫自体が、COPD の生命予後と関連する systemic effect を反映しており、全死亡と関連した可能性も想定される。

2) 発症機序に関する研究

① COPD の肺組織における慢性炎症、アポトーシス、細胞老化の程度が肺胞壁細胞の DNA 障害と強く関連していることが明らかにされた。炎症、アポトーシス、細胞老化と DNA 障害の間の相関関係は、肺組織レベルだけではなく、個々の細胞レベルでも観察された。このような DNA 障害の原因には酸化ストレスの関与が考えられた。近年の研究から、DNA 障害 (double-strand breaks) はアポトーシス、細胞老化の原因となり、炎症性サイトカインの産生を刺激することが知られている。本研究の結果からは肺胞壁細胞の DNA 障害が COPD の病態を形成するアポトーシス、細胞老化、炎症の共通原因である可能性が示唆された。COPD の本態を、DNA 障害が修復されずに細胞に固定化された状態と理解するならば、禁煙後も続く COPD の病態進行を説明することが可能と思われる。

②ヒト COPD (肺気腫優位型) 肺を用いて、VEGF と同様に HIF-1 α 蛋白も有意に発現が低下しており、またこの低下と VEGF 遺伝子との間に相関関係を認めたことで、実際に“Lung structure maintenance program”における VEGF の上流の因子として HIF-1 α が位置することを証明し得た。また、我々の今回の検討はまた、既報である重症 COPD 肺での HDAC2 蛋白発現の低下

を支持するものであった。この HDAC2 蛋白の発現と HIF-1 α の蛋白と遺伝子いずれもが正の相関関係であったことと、HIF-1 α 蛋白と遺伝子発現との間にも正の相関があったことは、これまで考えられてきた HIF-1 α 蛋白の分解による活性制御の他に、HIF-1 α 遺伝子発現による HIF-1 α シグナル伝達の経路の存在を示唆する所見として興味深いと思われた。また、HIF-1 α 蛋白発現の程度は COPD の重症度を規定する要素である一秒量との間に相関関係が認められたが、一方で喫煙歴や年齢との間には相関関係が認められなかった。このことは COPD 肺における HIF-1 α 蛋白の発現は喫煙歴や年齢とは独立した COPD の重症度予測因子であるといえよう。

③アクロレインは、グルタチオンによって代謝されるが、この反応は glutathione-S-transferases (GSTs) によって触媒される。GSTs には多くの isoform があり、GST の活性度が異なることが知られている。GSTM1 を保有しない喫煙者は、GSTM1 を保有する喫煙者と比較し、有意に DNA ダメージの頻度が高かったことが報告されている。内因性のアクロレインが COPD の病態に関連しているとすれば、MPO を介したアクロレインの産生ではなく、GST を介したアクロレインの代謝の相違が COPD の病態に関連している可能性が考えられた。

④転写コアクチベーター TAZ ノックアウトマウスでは気腔が拡大していることを見出し、脂質性メディエーター、転写コアクチベーター TAZ などをはじめとして、炎症抑制治療の標的を明確にした場合、有効な治療法・治療薬の開発および実用化は近いことが期待される。

⑤ Rtp801 の発現亢進は、気腫合併肺線維症のみならず、特発性肺線維症患者肺、さらには喫煙歴のない膠原病関連間質性肺炎患者肺組織においても観察された。このことは Rtp801 が喫煙に限らず、さまざまな組織障害因子によって惹起され、それが NF-kappa B による炎症反応を引き起こし、それが肺胞壁の炎症を解して線維化病変ま

で引き起こす可能性を示唆している。

3) 病態に関する研究

①培養ヒト気管上皮細胞に新型インフルエンザを感染させると、培養液中に剥離した上皮細胞数が、季節性A香港型インフルエンザウイルス感染に比較して増加した。また、培養液ウイルス放出量やIL-6の放出量が増加した。これらの結果より、新型インフルエンザウイルスの感染は季節性インフルエンザに比べて細胞傷害性や炎症惹起能力が高いと思われた。他方で、感染1日目のウイルス放出量は季節性インフルエンザで多かった。今回の実験では33°Cで、ウイルス感染後に細胞を培養した。この低温に対するウイルス増殖性の違いが、新型と季節性インフルエンザであるのではないかと示唆された。インフルエンザウイルスが気道上皮細胞に感染する際、セリン・プロテアーゼが関与するため、種々のセリン・プロテアーゼ阻害薬を用いて、インフルエンザウイルス感染抑制作用を検討した。その結果、トラネキサム酸、カモスタットがヒト気管上皮細胞から培養液に放出される季節性A香港型インフルエンザウイルス量を減少し、上皮細胞内で複製されるウイルス量を減少した。さらに、シベレスタットおよびガベキサートは、新型インフルエンザウイルス放出量を減少させた。また、COPD安定期治療薬の第一選択である長時間作用性抗コリン薬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。感染抑制機序として、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。細胞培養実験でも、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NF-kappa B抑制を介して抑制する作用を有している可能性も示唆された。

②急性増悪あるいは感染に伴って増加するサイトカイン(IFN γ など)により、気道上皮細胞の

IL-32発現は誘導され、酸化ストレスが加わることでさらに発現が亢進することが示唆された。その機序として、c-JunがH₂O₂の作用を受けてリン酸化され、IFN γ 刺激が加わることでプロモーターに結合し、CREBはIFN γ によりリン酸化されるとともにプロモーターへの結合も誘導される。また、c-Jun、CREBの両転写因子がIL-32発現の誘導に必須であることが考えられた。このシグナル経路は、COPDを含むIL-32が関与する炎症性疾患においても、遺伝子発現に関与している可能性があり、発現制御のターゲットの1つとなりうると考えられた。

③COPD増悪の重要な原因としてウイルス感染があげられ。ウイルス疑似刺激を用いたCOPD増悪モデルマウスにおいて、比較的容易に制御できたリンパ球炎症に比べ、好中球炎症はより高容量の全身性ステロイドでないと抑制しえず、また酸化ストレスに対してはすべての容量で抑制効果を認めなかった。さらに肺の破壊の指標である肺アポトーシスが高容量のステロイドでのみ抑制されることは、副作用などを考慮して比較的低用量、低期間にとどめられやすい増悪時のステロイド療法が、症状コントロールには有用であったとしても肺の破壊や肺機能低下の促進を抑制しえないことを示唆していると考えられた。

④歯周病抗体価陽性群で増悪頻度が低いことは、抗体価陽性群は感染に対する抗体産生能自体が高く、増悪の原因となる感染に対しても重症化する前に改善してしまうかもしれないということが考えられる。また、本検討では増悪が多い患者で血清IL-4が高値となる傾向が見られた。IL-4は液性免疫・好酸球性炎症に関与すると考えられるが、実際に増悪時の反応が異なるのかどうかについては今後さらに検討を進める予定である。

⑤COPD assessment test (CAT)はSGRQと良好な相関がみられ、CATは簡便な質問票であるが健康関連QOLを良く反映していると思われる。運動耐容能・呼吸困難感・日常生活、不安・抑うつなど、種々の因子がCATに関連していると考え

えられるが、今回は症例数が少ないため単相関のみの検討であり、独立した寄与因子を確認するには症例数を増やして多変量解析を行う必要があると考えられる。

⑥骨代謝マーカーは骨質を反映し、骨密度とは独立した骨強度の指標となる。今回の結果から COPD 患者では骨代謝回転が亢進しており、体重減少群ではより顕著であることが示唆された。また、骨密度と閉塞性障害の重症度との関連が報告されているが、今回の検討では肺拡散能とのみ相関を認めた。この結果は肺胞の破壊と骨密度の低下が密接に関連していることを示唆しているが、その機序に関してはさらなる検討を要する。従来、骨密度の低下と体重減少との関連が報告されているが、今回の検討では BMI よりも FFM との関連が強く認められた。多変量解析では、FFMI と血清 ucOC が骨密度の規定因子として重要であることが明らかになった。この結果から DXA 法で評価すべき骨密度が、これらの指標を用いることによって、ある程度予測可能であると考えられた。

⑦グレリン、レプチン、アディポネクチンは体重の維持に重要な役割を担っている。今回の横断的検討から、これらの血中濃度の変化は体重減少に対する代償的な反応と考えられる。しかし、縦断的な検討では、グレリンのみが体重減少率と相関していることから、COPD 患者ではグレリンの分泌動態が体重減少に対してより重要な意義を持つと推測される。一方、血漿グレリンと血清アディポサイトカインはいずれも 1 年後の体重変化とは関連を認めなかったことから、体重維持に対してこれらの生理活性が実際には十分な代償機能を発揮していないと考えられた。グレリン投与による脂肪量の増加は、グレリンの末梢における脂肪細胞に対する直接的な作用であることが報告されている。今回の検討ではグレリンはアディポサイトカインのなかでアディポネクチンとは相関を認めたが、レプチンとは関連を認めなかった。この結果はアディポネクチンを主として産生する内

臓脂肪とレプチンを主として産生する皮下脂肪に対して、グレリンが異なる作用を及ぼしている可能性が推測されるが、今後さらに検討を要する。

4) 治療に関する研究

①CMC は喀痰調整薬として広く臨床応用されている薬剤である。2008年に発表された PEACE study では、COPD の増悪抑制効果が示された。近年の様々な基礎研究は、CMC の抗酸化作用を実証しており、特に肺に特異的に作用する可能性を示唆している。本研究では、CMC の抗酸化作用と、それに伴うアポトーシスの抑制およびプロテアーゼ活性の低下により、CSE による肺気腫が防止された。CMC は副作用が少ない安価な薬剤である。今後は、抗酸化作用に焦点をあてた臨床応用に期待がかかる。CMC が COPD、特に肺気腫の進行抑制薬として注目を集める可能性もある。

②ADRB2 遺伝子多型 (Arg16Gly) が抗コリン剤と $\beta 2$ 刺激剤への反応性の差異に関連するという結果は、COPD の治療において、遺伝学的背景の観点からも、両薬剤の併用効果の意義を示唆する結果と考えられた。

③短期喫煙暴露マウスモデルにおいてスタチンは II 型肺胞上皮細胞の増殖を促進し、タバコ煙による傷害に対し肺胞上皮細胞の再生を促進している可能性が示唆された。その機序の一つとして VEGF の産生亢進が考えられた。

3. リンパ脈管筋腫症 (LAM) に関する研究

1) 患者支援

患者および家族、医療従事者の参加する LAM 勉強会は、第9回を終え、参加者は回を重ねるごとに増加傾向にある。特に昨年度本疾患が特定疾患に新規認定されたことや、新規治療薬の治験結果がわかりはじめてきている状況から、患者や家族の情報提供に関するニーズも高まってきている。今後もこのような患者や家族との直接の意見交換や交流は難病対策事業として有用であり、次年度からも患者参加型の勉強会を継続して企画・開催していくことが望まれる。