

Glukokinase, Sulfonyl urea receptor 1, L-type channel 1.2 の mRNA 量には変化がなかった。一方、サイクリックADPリボース合成酵素である CD38 mRNA が約 1/3 に減少していた。

#### 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関連を認めた。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。

[2] 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関連していることから、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関連を

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。[3] SAS と糖尿病の関連を明らかにするために今回、膵β細胞の IH 曝露における変化について実験的検討を行った。その結果、IH 曝露によりグルコース刺激に対するインスリン分泌反応の低下を認めた。またその障害の機序について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、細胞外からの  $Ca^{2+}$  流入経路に関する遺伝子の発現低下は認めなかったが、CD38 の発現低下を認めた。CD38 は細胞内  $Ca^{2+}$  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 の合成酵素である。このことから IH 曝露によって CD38 の発現低下がおこり、小胞体から細胞内への  $Ca^{2+}$  放出が低下することによりインスリン分泌反応の障害につながるという機序が推測された。今回の結果より、SAS 患者の夜間の IH は膵β細胞の機能障害をもたらし、糖尿病の発症や悪化の要因となりうることを示唆された。

#### E. 結論

[1] COPD 患者では骨代謝回転が亢進しており、骨密度の規定因子として骨格筋量と血清 ucOC が重要であることが示唆された。  
[2] COPD 患者において血中グレリンは体重減少率やアディポネクチンの分泌動態と関連することが示唆された。  
[3] 間歇的低酸素曝露はブドウ糖刺激によるインスリン分泌不全を引き起こすことが明らかになった。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Yamauchi M, Kimura H, Strohl KP: Mouse models of apnea: strain differences in apnea expression and its pharmacologic and genetic modification. *Adv Exp Med Biol*, 669: 303-307, 2010
2. Kimura H, Toga H, Yamaya M, Mishima M, Nukiwa T, Kudo S: Current Situations and Issues in Respiratory Medicine in Japan. *Japan Medical Association Journal*, 53: 178-184, 2010
3. 友田恒一, 吉川雅則, 木村 弘: 呼吸器慢性炎症における食物繊維の役割. *分子呼吸器病*, 14: 64-65, 2010
4. 吉川雅則, 木村 弘: 包括的リハビリテーション—運動・栄養療法を含めて. *呼吸*, 29: 440-443, 2010
5. 浜崎直樹, 今井照彦, 柴五輪男, 北村友宏, 仲川房幸, 空照洋, 林田幸治, 鴻池義純, 平井都始子, 木村 弘: CPI モードと CHA モードを用いた Sonazoid 造影超音波が腫瘍血流信号描出に有用であった肺扁平上皮癌の1例. *Jpn J Med Ultrasonics*, 37: 25-30, 2010
6. 浜崎直樹, 今井照彦, 鴻池義純, 平井都始子, 木村 弘: 胸部領域への超音波法の応用. *Jpn J Med Ultrasonics*, 37: 251-262, 2010
7. 玉置伸二, 友田恒一, 吉川雅則, 木村 弘: 抗酸菌感染症の免疫学的診断法. *日本臨牀増刊号*, 68: 161-164, 2010
8. 友田恒一, 木村 弘: 急性呼吸不全と慢性呼吸不全. *Medical Practice*, 27: 584-590, 2010
9. 福岡篤彦, 吉川雅則, 友田恒一, 山本佳史, 木村 弘: COPD の栄養管理. *呼吸器&循環器ケア*, 10: 32-36, 2010
10. 吉川雅則, 木村 弘: 喫煙とやせ. *呼吸器内科*, 17: 570-576, 2010
11. 木村 弘, 濱田 薫: 呼吸器領域の新しい薬物療法: 作用機序と使用の実際. *肺高血圧症薬—PDE5 阻害薬—*. *日内会誌*, 99: 31-36, 2010
12. 山内基雄, 木村 弘: 睡眠時無呼吸症候群の発生機序. *日本胸部臨床*, 69: 584-591, 2010
13. 山内基雄, 木村 弘: 睡眠時無呼吸症候群—歴史的展開と研究の最先端—. *The Lung Perspectives*, 18: 14-17, 2010
14. 藤田幸男, 吉川雅則, 木村 弘: 栄養管理—慢性呼吸不全患者・人工呼吸管理中の患者に対して. *Medicina*, 47: 1453-1456, 2010
15. 木村 弘, Hossein A G, 花岡正幸, 田邊信宏: これからの肺高血圧症治療. *Progress in Medicine*, 30: 119-124, 2010
16. 吉川雅則, 木村 弘: 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) における栄養障害の病態と対策. *日本臨床栄養学会雑誌*, 32: 3-10, 2010
17. 木村 弘, 吉川雅則: 全身性疾患としての COPD. *日本医師会雑誌*, 138: 2505-2509, 2010
18. 児山紀子, 山本佳史, 本津茂人, 吉川雅則, 木村 弘: 所在の変わる皮膚および関節の疼痛を訴えた肺トキシカラ症の1例. *Clinical Parasitology*, 20: 49-51, 2010
19. 木村 弘: 原発性肺高血圧症. 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, 263-265, 2010
20. 木村 弘, 吉川雅則: COPD の管理と治療—栄養管理. 橋本 修編. *慢性閉塞性肺疾患 (COPD) のマネジメント改訂版*, 医薬ジャーナル社, 東京, 115-120, 2010
21. 山内基雄, 木村 弘: 睡眠時無呼吸症候群. 泉 孝英編. *今日の診療のために ガイドライン外来診療2010*, 日経メディカル開発, 東京, 415-417, 2010
22. 木村 弘: 肺血栓塞栓症. 貫和敏博, 杉山幸比古, 門田淳一編. *呼吸器疾患最新の治療*, 南江堂, 東京, 375-379, 2010
23. 吉川雅則, 木村 弘: 慢性呼吸不全患者に対する栄養指導. 貫和敏博, 杉山幸比古, 門田淳一編. *呼吸器疾患最新の治療*, 南江堂, 東京, 456-460, 2010

## 2. 学会発表

1. Yamamoto Y, Yoshikawa M, Tomoda K, Yamauchi M, Fukuoka A, Tamaki S, Koyama N, Kimura H: Circulating ghrelin and adipocytokine levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease. American Thoracic Society International Conference, 2010
2. Yamauchi M, Tamaki S, Yoshikawa M, Ohnishi Y, Nakano H, Kimura H: CPAP acceptance and resting awake breathing irregularity in obstructive sleep apnea. American Thoracic Society International Conference 2010
3. Tomoda K, Yoshikawa M, Kubo K, Yamamoto Y, Nakamura A, Yamauchi M, Hamada K, Kimura H. Discontinuous feeding with fiber-free diet accelerates elastase-induced emphysema in rats. American Thoracic Society International Conference, 2010
4. Nakamura A, Hamada K, Sakai Y, Matsumoto K, Kimura H: Oral administration of a new prostacyclin agonist with a thromboxane synthase inhibitory activity improves bleomycin-induced lung fibrosis. European Respiratory Society Annual Congress, 2010
5. Ota H, Tamaki S, Itaya-Hironaka A, Yamauchi A, Sakuramoto-Tsuchida S, Morioka T, Dohi Y, Takasawa S, Kimura H: Intermittent hypoxia-specific expression of CCL2, CXCL9, and CXCL10 genes via NF $\kappa$ B activation in pancreatic beta cells. European Association for the Study of Diabetes, 2009
6. 木村 弘, 山谷陸雄: 呼吸器科勤務医/専門医の現状—呼吸器診療医師の増加策をめざした取り組み. 日本呼吸器学会将来計画委員会特別報告, 第50回日本呼吸器学会学術講演会, 2010
7. 太田浩世, 木村 弘:  $\beta$ 細胞機能と SAS (シンポジウム: 全身性疾患としての睡眠時無呼吸症候群), 第50回日本呼吸器学会学術講演会, 2010
8. 中村篤宏, 桜井正樹, 真貝隆之, 三浦幸子, 高濱潤子, 今井照彦, 吉川雅則, 濱田 薫, 木村 弘: MDCT (multidetected-row CT) による肺高血圧症例の検討. 第50回日本呼吸器学会学術講演会, 2010
9. 須崎康恵, 濱田 薫, 友田恒一, 吉川雅則, 木村 弘: 肺気腫形成に抑制的な機能を有する T 細胞についての検討. 第50回日本呼吸器学会学術講演会, 2010
10. 友田恒一, 吉川雅則, 久保 薫, 山本佳史, 中村篤宏, 濱田 薫, 木村 弘: エラスターゼ誘導肺気腫は繊維除去食および欠食で促進する. 第50回日本呼吸器学会学術講演会, 2010
11. 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50回日本呼吸器学会学術講演会, 2010
12. 吉川雅則, 友田恒一, 山本佳史, 山内基雄, 児山紀子, 玉置伸二, 福岡篤彦, 木村 弘: 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の検討. 第50回日本呼吸器学会学術講演会, 2010
13. 山内基雄, 玉置伸二, 友田恒一, 吉川雅則, 大西徳信, 中野 博, 木村 弘: 混合型睡眠時無呼吸は閉塞型睡眠時無呼吸として扱ってよいのか? 第50回日本呼吸器学会学術講演会, 2010
14. 玉置伸二, 友田恒一, 山本佳史, 児山紀子, 山内基雄, 吉川雅則, 濱田 薫, 木村 弘: 当院における肺非結核性抗酸菌症の検討. 第50回日本呼吸器学会学術講演会, 2010
15. 田村猛夏, 田村 緑, 久下 隆, 岡村英生, 塚口勝彦, 畠山雅行, 徳山 猛, 成田亘啓, 木村 弘: アスベスト検診で発見された肺がん症例の検討. 第50回日本呼吸器学会学術講演会, 2010

16. 太田浩世, 木村 弘: 低酸素における腓膵 $\beta$ 細胞障害 (シンポジウム: SAS と糖尿病). 日本睡眠学会第35回定期学術集会, 2010
17. 大西徳信, 上森栄和, 中井正之, 千崎 香, 伊藤典子, 中野 博, 木村 弘: 睡眠時無呼吸症候群診断後の末端肥大症の合併発見例について. 日本睡眠学会第35回定期学術集会, 2010
18. 山内基雄, 玉置伸二, 吉川雅則, 大西徳信, 中野 博, 木村 弘: CPAP acceptance 予測因子としての覚醒時呼吸不規則性の可能性. 日本睡眠学会第35回定期学術集会, 2010
19. 藤田幸男, 吉川雅則, 山本佳史, 友田恒一, 福岡篤彦, 山内基雄, 児山紀子, 玉置伸二, 木村 弘: 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者の骨塩量と QOL および運動能との関連. 第20回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会, 2010
20. 福岡篤彦, 鴨川浩二, 西林季美, 中森和里, 岩井一哲, 山本夏子, 甲斐吉郎, 国松幹和, 吉川雅則, 木村 弘: 「笑いヨガ」の呼吸リハビリテーションへの応用のための基礎検討. 第20回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会, 2010
21. 鴨川浩二, 福岡篤彦, 中森和里, 西林季美, 岩井一哲, 山本夏子, 甲斐吉郎, 国松幹和, 吉川雅則, 木村 弘: 「笑いヨガ」の COPD 患者の QOL, うつおよび不安状態に及ぼす影響の臨床的検討. 第20回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会, 2010

#### 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

## 薬剤性肺障害における新規バイオマーカーの可能性

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

本研究で細胞外マトリックス蛋白（Extracellular matrix protein）であるペリオスチンが薬剤性肺障害の新規バイオマーカーとなるかを検討した。ブレオマイシン（BLM）投与による薬剤性肺障害で死亡した5名の剖検例より肺組織を得た。またゲフィチニブによる薬剤性肺障害で死亡した1名の剖検例より肺組織を得た。患者の肺組織におけるペリオスチンの発現を免疫染色法で調べた。ペリオスチン蛋白は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た。一方、正常な肺組織にはペリオスチン蛋白はほとんど発現していなかった。薬剤性肺障害の肺病変部で強く発現したペリオスチン蛋白が血清中で増加している可能性が示唆された。

#### A. 研究目的

薬剤性肺障害の病変形成に炎症性サイトカインが関与していることが判明している。薬剤性肺障害は致命的な経過をたどることも少なくない。そのため新規バイオマーカーが求められている。細胞外マトリックス蛋白（Extracellular matrix protein）であるペリオスチンは心筋梗塞の治癒期の線維化や骨髄の線維化に関与することが判明している。最近、我々はUIPやfNSIP患者のペリオスチンの血清中の値が健常者より有意に増加していることを見出している（Okamoto, *European Respiratory Journal* in press）。また、薬剤性肺障害の病因に炎症性サイトカインが関与していることが示唆されている。そこで本研究ではペリオスチンが薬剤性肺障害の新規バイオマーカーとなるかを検討した。

#### B. 研究方法

ブレオマイシン（BLM）投与による薬剤性肺障害で死亡した5名の剖検例より肺組織を得た

（Hoshino, *AJRCMB*, 2009で報告済み）。またゲフィチニブによる薬剤性肺障害で死亡した1名の剖検例より肺組織を得た。患者の肺組織におけるペリオスチンの発現を免疫染色法で調べた。

#### （倫理面への配慮）

本研究は久留米大学の倫理委員会で承認された。

#### C. 研究結果

ペリオスチン蛋白は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た。一方、正常な肺組織にはペリオスチン蛋白はほとんど発現していなかった。

#### D. 考察

薬剤性肺障害の肺病変部で強く発現したペリオスチン蛋白が血清中で増加している可能性が示唆された。

#### E. 結論

我々の研究結果からペリオスチンは薬剤性肺障

害患者の血清中で増加している可能性が示唆された。現在、血清のペリオスチン値が薬剤性肺障害における新規バイオマーカーになるかを検討中である。同時に、薬剤性肺障害患者の予後予測に有用であるかも検討中である。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

#### 英文論文

1. Iwata Y, Okamoto M, Hoshino T, Kitasato Y, Sakazaki Y, Tajiri M, Matsunaga K, Azuma K, Kawayama T, Kinoshita T, Imaoka H, Fujimoto K, Kato S, Yano H, Aizawa H: Elevated levels of thioredoxin 1 in the lungs and sera of idiopathic pulmonary fibrosis, non-specific interstitial pneumonia and cryptogenic organizing pneumonia. *Intern Med*, 49: 2393-400, 2010
2. Matsunaga K, Hirano T, Kawayama T, Tsuburai T, Nagase H, Aizawa H, Akiyama K, Ohta K, Ichinose M: Reference ranges for exhaled nitric oxide fraction in healthy Japanese adult population. *Allergol Int*, 25: 59(4): 363-367, 2010 Aug
3. Kurata S, Ishibashi M, Azuma K, Kaida H, Takamori S, Fujimoto K, Kobayashi M, Hirose Y, Aizawa H, Hayabuchi N: Preliminary study of positron emission tomography/computed tomography and plasma osteopontin levels in patients with asbestos-related pleural disease. *Jpn J Radiol*, 28: 446-452, 2010
4. Imamura Y, Azuma K, Kurata S, Hattori S, Sasada T, Kinoshita T, Okamoto M, Kawayama T, Kaida H, Ishibashi M, Aizawa H: Prognostic value of SUVmax measurements obtained by FDG-PET in patients with non-small cell lung cancer receiving chemotherapy. *Lung Cancer*,

27: [Epub ahead of print], 2010 Apr

5. Kawahara A, Yamamoto C, Nakashima K, Azuma K, Hattori S, Kashihara M, Aizawa H, Basaki Y, Kuwano M, Kage M, Mitsudomi T, Ono M: Molecular diagnosis of activating EGFR mutations in non-small cell lung cancer using mutation-specific antibodies for immunohistochemical analysis. *Clin Cancer Res*, 16: 3163-3170, 2010
6. Kawahara A, Azuma K, Hattori S, Nakashima K, Basaki Y, Akiba J, Takamori S, Aizawa H, Yanagawa T, Izumi H, Kohno K, Kono S, Kage M, Kuwano M, Ono M: The close correlation between 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine and epidermal growth factor receptor activating mutation in non-small cell lung cancer. *Hum Pathol*, 41: 951-959, 2010

#### 和文論文

1. 相澤久道: 気管支喘息の外来診療. 呼吸器内科, 18: 101-106, 2010
2. 相澤久道: 注目の新薬 シムビコート (ブデソニド・ホルモテロール配合剤). 診断と治療, 98(9): 1533-1537, 2010
3. 相澤久道, 澤田昌典, 園部伸恵: 日常診療における COPD 患者の状態評価—COPD アセスメントテスト (CAT) 日本語版の利用—. *International Review of Asthma & COPD*, 12: 39-46, 2010
4. 相澤久道: COPD 急性増悪と喘息急性増悪との違い. アレルギーの臨床, 30: 44-49, 2010
5. 相澤久道, 澤田昌典, 園部伸恵: COPD アセスメントテスト (CAT) 日本語版. 吸入療法, 2: 18-23, 2010
6. 相澤久道, 澤田昌典, 園部伸恵: COPD の重症度と新しくなった薬物療法. 治療, 92: 1811-1816, 2010
7. 相澤久道, 園部伸恵: 喫煙と肺年齢. 呼吸器内科, 17: 482-486, 2010

## 2. 学会発表

### 国際学会

1. Matsunaga K, Kawayama T, Yamaguchi K, Hoshino T, Aizawa H: Different profiles of lung and systemic regulatory T cells in mild asthmatics. European Respiratory Society annual congress, Barcelona, Spain, September 18, 2010
2. Sakazaki Y, Hoshino T, Kawayama T, Imaoka H, Kinoshita T, Sawada M, Oda H, Takenaka S, Kitasato Y, Iwanaga T, Aizawa H: Enhanced expression of IL-18 and increased CD8+ T cells and eosinophils in the airways of asthma death. European Respiratory Society annual congress, Barcelona, Spain, September 18, 2010
3. Oda H, Hoshino T, Takenaka S, Sawada M, Sakazaki Y, Kinoshita T, Aizawa H: Emphysematous change, weight loss, atrophy of the gastrocnemius and cor pulmonale in aging IL-18 transgenic mice: roles of IL-13 in mouse COPD model. European Respiratory Society annual congress, Barcelona, Spain, September 18, 2010
4. Sawada M, Hoshino T, Sakazaki Y, Oda H, Takenaka S, Kawayama T, Aizawa H: Overproduction of IL-18 induces IL-13 producing CD4+ T cells in the lungs, and results in airway hyperresponsiveness and pulmonary inflammation in Balb/c mice. European Respiratory Society annual congress, Barcelona, Spain, September 18, 2010
5. Aizawa H: Various Effects of Nitric Oxide (NO) on Airway Functions. 国際NO学会学術集会, Kyoto, Japan, June 14-18, 2010
6. Sakazaki Y, Hoshino T, Kawayama T, Imaoka H, Kinoshita T, Sawada M, Oda H, Kitasato Y, Iwanaga T, Aizawa H: Severe airway remodeling and increased CD8+ T cells and eosinophils in airways of asthma death. American Thoracic Society international conference 2010, New Orleans, USA, May 16, 2010
7. Kinoshita T, Hoshino T, Sakazaki Y, Sawada M, Oda H, Kawayama T, Aizawa H: Elastase-induced emphysematous change and pulmonary inflammation are attenuated in caspase-1 deficient mice. American Thoracic Society international conference 2010, New Orleans, USA, May 14-19, 2010
8. Sawada M, Hoshino T, Sakazaki Y, Oda H, Kawayama T, Aizawa H: Overproduction of IL-18 in the lungs, and results in airway hyperresponsiveness and pulmonary inflammation. American Thoracic Society international conference 2010, New Orleans, USA, May 14-19, 2010
9. Sekizuka T, Kawayama T, Ishii H, Ito K, Matsunaga K, Hoshino T, Aizawa H: Impairment of glucose tolerance in subjects with COPD in Japan. American Thoracic Society international conference 2010, New Orleans, USA, May 19, 2010
10. Matsunaga K, Toda R, Kawayama T, Tajiri M, Hoshino T, Aizawa H: High prevalence of gastroesophageal reflux in patients with asthma. American Thoracic Society international conference 2010, New Orleans, USA, May 19, 2010
11. Kawayama T, Matsunaga K, Toda R, Hoshino T, Aizawa H: Heterogeneity of plasma brain natriuretic peptide levels and systemic inflammation in COPD with normal cardiac function. American Thoracic Society international conference 2010, New Orleans, USA, May 19, 2010

### 国内学会

1. 相澤久道: 高齢者喘息: 病態の特徴と診断. 第22回日本アレルギー学会春季臨床大会, 京都, 2010.5.8-9
2. 木下 隆, 星野友昭, 坂崎優樹, 澤田昌典, 小田華子, 川山智隆, 相澤久道: Elastase 誘導性気腫における Caspase-1 の役割. 第50回日本呼吸器学会学術講演会, 京都, 2010.4.

23-25

3. 田尻守祐, 岡元昌樹, 川山智隆, 星野友昭, 相澤久道: 当院における皮膚筋炎合併間質性肺疾患, 特発性肺線維症の急性増悪の臨床的検討. 第50回日本呼吸器学会学術講演会, 京都, 20104.23-25
4. Sawada M, Toda R, Sakazaki Y, Kawayama T, Hoshino T, Aizawa H: Detection and evaluation of severity of COPD using IPAG questionnaires: Evaluation of IPAG questionnaires for COPD in Japan. 第50回日本呼吸器学会学術講演会, 京都, 20104.23-25
5. Sakazaki Y, Hoshino T, Sawada M, Oda H, Takei S, Kitasato Y, Yoshida M, Iwanaga T, Kawayama T, Aizawa H: Characteristics of fatal asthma: CD8+ T cells and eosinophils were recruited into airways in fatal asthma. 第50回日本呼吸器学会学術講演会, 京都, 20104.24
6. 相澤久道: COPD Assessment Test (CAT) 日

本語版の作成. 第50回日本呼吸器学会学術講演会, 京都, 20104.23-25

7. 相澤久道: COPD と喘息. 第50回日本呼吸器学会学術講演会, 京都, 20104.23-25
8. 坂崎優樹, 星野友昭, 川山智隆, 木下 隆, 武井仁子, 澤田昌典, 小田華子, 北里裕彦, 岩永知秋, 相澤久道: 非喫煙喘息死患者の気道リモデリングと炎症細胞の解析. 日本内科学会, 東京, 20104.10

#### 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



## 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。2) 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。3) 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 (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。

### A. 研究目的

季節性インフルエンザウイルス感染はライノウイルス等と同様に、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。2009年に流行した新型インフルエンザウイルス (A/H1N1 pdm) 感染は小児の気管支喘息および成年・老年の COPD 患者で重症化を引き起こした。私たちはこれまで、季節性インフルエンザウイルス感染がヒト気管上皮細胞において炎症性サイトカイン等の気道炎症惹起物質を放出することを報告した。本年度は、新型インフルエンザウイルスの細胞傷害性に関して、季節性インフルエンザウ

イルスと比較した。

私たちは、本研究班において、喀痰調整薬である L-カルボシステインおよびマクロライド系抗菌薬であるクラリスロマイシ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。カルボシステインおよびクラリスロマイシンは気管上皮細胞表面のインフルエンザウイルス感染受容体の発現を減少させた。また、ウイルス RNA が細胞質に進入する部位である酸性エンドゾームを減少させ、これらの機序で季節性インフルエンザウイルス感染抑制作用を有する。他方で、酸性エンドゾームから水素イオンがウイルス内に流入した後、セリン・プロテアーゼがヘマグルチニンを開離し、ウイルス構造を変化させて、細胞質内へのウイルス

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。

長時間作用性抗コリン薬は COPD 安定期治療薬の第一選択である。長時間作用性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、長時間作用性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。COPD 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。昨年度は長時間作用性抗コリン薬のライノウイルス感染抑制効果を報告した。本年度は作用機序に関して検討を加えた。

## B. 研究方法

1) ヒト気管上皮細胞を24-ウエルプレートに培養し、7～10日目に実験に使用した。細胞増殖を確認後、新型インフルエンザウイルス (A/H1N1 pdm) および季節性インフルエンザウイルス (A 香港型, A/H3N2) を感染させた。

培養上清を経時的に回収し、ウイルス放出量を測定した。また、感染5日後の IL-6 放出量および感染7日後の浮遊細胞数を計算した。インフルエンザウイルス量の測定は、10倍希釈した培養液を MDCK 細胞に感染させ、50%細胞変性効果を示す希釈倍率 (TCID<sub>50</sub> units/ml) で求めた。

さらに、トラネキサム酸 (トランサミン<sup>®</sup>, 1 μg/ml), シベレスタット (エラスポール<sup>®</sup>, 10 μg/ml), ガベキサート (エフオーワイ<sup>®</sup>, FOY, 10 μg/ml) およびカモスタット (フォイパン<sup>®</sup>, 0.01 μg/ml) を細胞に3日前から作用し、インフルエンザウイルスを感染させた。

2) ヒト気管上皮細胞を試験管に培養し、チオトロピウム (10 μM) をヒト気管上皮細胞に3日間作用させた。細胞核蛋白および細胞質蛋白を抽出し、転写因子 NF-kappa B (NF-κB) を測定した。核蛋白は ELISA 法で p50, p65 および c-Rel 量を

測定した。細胞質蛋白はリン酸化 I-κB-α (p-I-κB-α) および I-κB-α 総量を Western blot 法で測定した。

## (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った。

## C. 研究結果

1) ヒト気管上皮細胞からの新型インフルエンザウイルス放出量は時間経過で増加し、感染5日後前後で最大量を観察した。また、季節性インフルエンザウイルス感染に比較して、放出量の増加を認めた。ただし、感染直後1日目は季節性インフルエンザウイルス放出量が多い現象を認めた。

インフルエンザウイルス感染後、ヒト気管上皮細胞培養液中には剥離した細胞が遊離して浮遊する。この浮遊細胞数はA香港型インフルエンザウイルス感染後に比べて新型インフルエンザウイルス感染後は、さらに増加した。

インフルエンザウイルス感染後、ヒト気管上皮細胞培養液中には炎症性サイトカインのインターロイキン (IL)-6 が増加した。IL-6 放出量はA香港型インフルエンザウイルス感染後に比べて新型インフルエンザウイルス感染後は、さらに増加した。

トラネキサム酸 (1 μg/ml) およびカモスタット (0.01 μg/ml) は、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た。また、上皮細胞内で複製されるウイルス量を減少した。

一方で、シベレスタット (10 μg/ml) およびガベキサート (10 μg/ml) は、新型インフルエンザウイルス放出量を減少させた。

3) 長時間作用性抗コリン薬チオトロピウム (10 μM) 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) 培養液放出量がチオトロピウム (10  $\mu$ M) 添加で減少した。

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 $\beta$  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。

このように、ライノウイルス感染受容体 ICAM-1 発現と炎症性サイトカイン放出をチオトロピウムが抑制することが明らかになった。ICAM-1 および炎症性サイトカインの発現・合成は転写因子 NF- $\kappa$ B が関与するため、チオトロピウムの作用を検討した。その結果、チオトロピウムは核抽出蛋白 p50, p65 および c-Rel 量を減少した。また、チオトロピウムは細胞質蛋白のリン酸化 I- $\kappa$ B- $\alpha$  (p-I- $\kappa$ B- $\alpha$ ) を減少し、逆に I- $\kappa$ B- $\alpha$  量を増加した。

#### D. 考察

1) 2009年に世界的に流行した新型インフルエンザ感染 (A/H1N1 pdm) はメキシコなどの海外における重症例、死亡例が多く報告された。その一方で、わが国では死亡者数が例年の季節性インフルエンザ感染による死亡者数と同じレベルに留まっている。そこで、本年度は新型インフルエンザウイルス感染の、ヒト気管上皮細胞に対する傷害性を検討した。その結果、新型インフルエンザ感染による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気道炎症惹起物質の一つである 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のではないかと考えられた。

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。豚由来のウイルス遺伝子を受け継いでいる新型インフルエンザの特性に関して、今後の検討を予定している。

2) インフルエンザウイルスが気道上皮細胞に感染する際、細胞内にウイルスが進入して酸性エンドゾームに取り込まれる。酸性エンドゾームから水素イオンがウイルス内に流入した後、セリン・プロテアーゼがヘマグルチニンを開離し、ウイルス構造を変化させて、細胞質内へのウイルス 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、セリン・プロテアーゼ阻害作用を有するトラネキサム酸 (トランサミン<sup>®</sup>) およびカモスタット (フォイパン<sup>®</sup>) 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た。また、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 (エラスポール<sup>®</sup>) およびガベキサート (エフオーワイ<sup>®</sup>) は、新型インフルエンザウイルス放出量を減少させた。セリン・プロテアーゼによるウイルス構造の変化は高病原性インフルエンザウイルスの進入経路でも共通するため、抗酵素薬によるウイルス感染抑制は治療薬として将来的に有用と考える。

3) 長時間作用性抗コリン薬は COPD 安定期治療薬の第一選択である。長時間作用性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、長時間作用性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。CODOの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性抗コリン薬の作用は調べられていなかった。このため、昨年度から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抑制効果を検討している。

昨年度に報告の通り、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。

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 $\beta$  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。

本年度は細胞核蛋白および細胞質蛋白を抽出し、転写因子 NF- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) を測定した。核蛋白は ELISA 法で p50, p65 および c-Rel 量を測定した。細胞質蛋白はリン酸化 I- $\kappa$ B- $\alpha$  (p-I- $\kappa$ B- $\alpha$ ) および I- $\kappa$ B- $\alpha$  総量を Western blot 法で測定した。その結果、p50, p65 および c-Rel 量の減少、p-I- $\kappa$ B- $\alpha$  減少および I- $\kappa$ B- $\alpha$  増加を認めた。これらの結果はチオトロピウムの NF- $\kappa$ B 抑制作用を示唆している。この機序も含めて、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と示唆された。

## E. 結論

新型インフルエンザは季節性インフルエンザに比べて、気道上皮傷害作用および気道炎症作用が強いと示唆された。抗酵素薬は季節性および新型

インフルエンザの感染を抑制すると示唆された。また、長時間作用性抗コリン薬チオトロピウムは転写因子 NF- $\kappa$ B の抑制を介して、受容体である ICAM-1 の発現と炎症性サイトカインの合成、放出を抑制すると示唆された。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Yamaya M, Nishimura H, Shinya K, Hatachi Y, Sasaki T, Yasuda H, Yoshida M, Asada M, Fujino N, Suzuki T, Deng X, Kubo H, Nagatomi R: Inhibitory effects of carbocysteine on type A seasonal influenza virus infection in human airway epithelial cells. *Am J Physiol*, 299: L160-168, 2010
2. Yamaya M, Shinya K, Hatachi Y, Kubo H, Asada M, Yasuda H, Nishimura H, Nagatomi R: Clarithromycin inhibits type A seasonal influenza virus infection in human airway epithelial cells. *J Pharmacol Exp Ther*, 333: 81-90, 2010

## H. 知的所有権の取得状況

特許取得

特許証番号：第4593953号

特許確定年月日：平成22年9月24日

発明の名称：ライノウイルス感染予防薬

出願者：山谷陸雄，安田浩康，佐々木英忠

出願番号：特願2004-98995号

出願年月日：平成16年3月30日

## COPD 疫学調査におけるスタチン内服の影響に関する研究

研究分担者 杉 山 幸比古

自治医科大学呼吸器内科教授

### 研究要旨

慢性閉塞性肺疾患（COPD）は全身性炎症性疾患として捉えられており、COPD の併存症の1つである心・血管障害は全身性炎症がその原因として重視されている。一方、スタチンの抗炎症作用などの多面的直接的作用が近年注目され、COPD に対するスタチンの有用性についても種々の報告がある。今回、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閉塞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閉塞出現頻度の違いを認めた。気流閉塞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（ $p = 0.08$ ）。

今回の疫学調査研究は、スタチン内服の有無が気流閉塞の出現頻度に影響を与える可能性をわが国ではじめて指摘したものであり、今後さらなる症例の蓄積が重要であるものと考えられた。

### A. 研究目的

自治医科大学付属病院周辺のプライマリケアを担当する医療機関において COPD 診療以外の目的で受診した患者を対象とし、未診断 COPD 患者の早期スクリーニングを目的に、簡易型スパイロメーターを用いた肺機能検査およびアンケート調査を実施する。アンケートではスタチン内服歴の調査も行い、スタチン使用による気流閉塞の出現頻度の違いについて臨床的検討を行う。

### B. 研究方法

自治医科大学周辺のプライマリケアを担当する16の医療機関における40歳以上の受診者に対し、まず直接対話方式のアンケート調査により今回の

受診理由（治療疾患）、これまでに診断・加療された呼吸器疾患、喫煙歴・職業歴およびその他の既往歴、現在の呼吸器症状（咳、痰、呼吸困難）の有無、現在の薬物療法に関する状況（スタチン、アンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB）およびアンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACEI）の使用）を入手し、担当医に最終確認を行った。次に症状が安定している患者の中で慢性気流閉塞をきたす可能性のある COPD および気管支喘息の既往歴や治療歴のある患者を除外し、スパイロメトリーを行った。スパイロメトリーは1施設に2～3日間同一の肺機能検査に精通した臨床検査技師を派遣し、肺機能検査は GOLD の施行手順と判断基準を用いた。使用機種はすべての医療機関で同一で、Chest 社の HI101 を使用した。3回実施

し、その中の最大測定値の  $FEV_1$  と  $FVC$  から  $FEV_1/FVC$  を算出し70%未満を気流閉塞ありと判断した。

#### (倫理面への配慮)

本疫学調査は、対象者全員に調査研究内容を説明し、文章同意を得た後に実施した。

#### C. 研究結果

アンケートおよびスパイロメトリーを行った853例（男性416例，女性437例，平均年齢 $64.0 \pm 11.3$ 歳）においてデータの不備や欠落はなく，全例で解析可能であった。気流閉塞を認めた患者は81例（9.5%）であった。今回参加した各医療機関でその出現頻度は異なるが，標榜科に関わらず，参加した全ての医療機関で気流閉塞の患者を検出できた。気流閉塞の年齢別および性別出現頻度では，年齢が高くなるに従いその頻度は有意に高くなり，70歳以上の15.7%で気流閉塞を認めた。また，男性は女性と比較し有意に気流閉塞の検出頻度が高く，13.9%で認められた。喫煙状況および喫煙指数別の出現頻度では，非喫煙者では，既喫煙者，現喫煙者と比較しその頻度は有意に低く，喫煙指数の増加に従い気流閉塞の頻度は有意に増加した。背景疾患では，脂質異常症，高血圧，糖尿病の有無ではその頻度に差を認めなかったが，スタチン内服者における気流閉塞は89例中2例（2.3%）のみで，非内服者における出現頻度（609例中64例（10.5%））との比較では約5倍の頻度であった。喫煙状況別のスタチン内服者における気流閉塞の出現頻度では，過去または現在で喫煙歴を有する患者347名では，スタチンを内服している30名において気流閉塞を呈したものはいなかったが，スタチン非内服者317名では47名（14.8%）で気流閉塞を認めた。一方，非喫煙者442名の出現頻度はスタチン内服者で3.4%，非内服者で5.8%であった。ARB および ACEI の内服の有無では，気流閉塞の出現頻度に有意差は認めなかった。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あり，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（ $p = 0.08$ ）。

#### D. 考察

今回，プライマリケアを担当する医療機関受診者における気流閉塞の頻度を明らかとする目的で，アンケートおよびスパイロメトリーを用いた疫学調査を行い，40歳以上の853名中81例（9.5%）で気流閉塞を認めた。これまでのわが国で行われた COPD 罹患率に関する疫学調査（NICE study）では，COPD の有病率は40歳以上で8.5%と報告されており，今回の調査ではその頻度は若干高かったがほぼ同様の結果であった。このことは，今回の調査では肺機能検査実施前に気管支拡張薬の吸入を行っていないため，気流閉塞を呈した患者の中に未診断の気管支喘息などの慢性気流閉塞をきたす患者が含まれている可能性は否定できないが，NICE study とほぼ同程度の頻度であったことからそのほとんどが COPD 患者であると判断してもよいものと思われる。日常診療における潜在的な COPD 患者の頻度は対象とする患者背景（男女比率や喫煙者の比率など）により異なることが報告されており，古賀らは人間ドック受診者で7.4%，プライマリケア医受診者で16.3%，術前肺機能検査受診者で25.8%と報告している。また，プライマリケア医受診者を対象とした同様の検討では，気流閉塞を呈した頻度はそれぞれ27%，30%と報告されている。今回の調査では，これまでの同様の調査と比較しその検出頻度は低かったが，著者らの調査では男女比が416名/437名とほぼ同数であったことや，70歳以上の比率が293名（34.3%）と高齢者の比率が低かったことが関与している可能性が考えられた。

今回の検討では，スタチン内服の有無が気流閉塞の出現頻度に影響を与えるか否かについての検討も行った。その結果，スタチン内服者における気流閉塞の頻度は非内服者と比べ約5倍の出現頻度であり，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。スタチンは高脂血症、動脈硬化性疾患の予防治療において重要な役割を果たしているが、近年、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いる。COPD に対するスタチンの効果についても、最近注目すべきいくつかの報告が散見されるが、スタチンの気流閉塞への影響についても、Keddissi らはスタチンを使用した既喫煙者および現喫煙者215名における FEV<sub>1</sub> の低下速度 (85 ± 171 ml) が、非使用203名の低下速度 (-5 ± 201 ml) と比較し有意に抑制されていることを報告している。また、Alexeeff らは COPD 患者を一部含む高齢男性 (大役軍人) を対象とした追跡研究で、FEV<sub>1</sub> の経年的低下に関し喫煙状況によりその影響に差はあるものの、スタチンが経年的な FEV<sub>1</sub> 低下の抑制をもたらしたと報告している。これらの結果は今回の検討結果を支持するもので、スタチン使用が経年的な FEV<sub>1</sub> 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。

## E. 結 論

今回の疫学調査は、スタチン内服の有無が気流

閉塞の出現頻度に影響を与える可能性をわが国ではじめて指摘したものであり、今後さらなる症例の蓄積が重要であるものと考えられた。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

1. 坂東政司: COPD の早期発見 地域医療への展開—スパイロメトリーの普及を目指して— 第20回日本ケア・リハビリテーション学会学術集会, P 115s, 2010.10.2, 長崎

## 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

## 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

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

地域における COPD 診療に対しては、講演会などの介入だけでは不十分である。

#### A. 研究目的

日本の COPD 患者は約540万人と推計される一方、実際に治療を受けている患者はその一部に過ぎず、わが国における COPD 診療は決して十分とはいえない。そこで医師会と協力して行う種々の啓発活動が、実地医家の COPD に対する意識・行動を変化させるか検証する事とした。

#### B. 研究方法

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、実地医家の意識・行動に変化がもたらされたかを調べるため、2005、2006、2010年の計3回のアンケート調査を行った。

#### C. 研究結果

スパイロメーターの所持率では、第1回、第2回がそれぞれ36.6、38.1%であったが、第3回は63.8%と改善を認めた。しかし、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 $\beta_2$ 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。

#### D. 考察

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。

#### E. 結論

今までのような介入を継続しても、さらなる改善は期待しにくく、異なったアプローチによる介入が必要と考えられる。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Haruna A, Muro S, Nakano Y, Ohara T, Hoshino Y, Ogawa E, Hirai T, Niimi A, Nishimura K, Chin K, Mishima M: CT emphysema predicts mortality in COPD. *Chest*, 138(3): 635-640, 2010



2. Sakai H, Nakano Y, Muro S, Hirai T, Takubo Y, Oku Y, Hamakawa H, Takahashi A, Sato T, Chen F, Sahara H, Fujinaga T, Sato K, Sonobe M, Shoji T, Miyahara R, Okubo K, Bando T, Hirata T, Date H, Mishima M: Age-related changes in the trachea in healthy adults. *Adv Exp Med Biol*, 662: 115-120, 2010
3. Wada H, Nakano Y, Nagao T, Osawa M, Yamada H, Sakaguchi C, Matsumoto T, Tsutamoto T, Ito M, Horie M: Detection and prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in a cardiovascular clinic: evaluation using a hand held FEV<sub>1</sub>/FEV<sub>6</sub> meter and questionnaire. *Respirology*, 15 (8): 1252-1258, 2010
4. Yamada H, Shigemori W, Ryujin Y, Wada H, Oguma T, Osawa M, Nagao T, Nakano Y: Tracheal fistula associated with bevacizumab 20 months after mediastinal radiation. *BMJ Case Reports 2010*, published online 29 November 2010
5. 中野恭幸, 小川恵美子: 栄養障害と肺気腫. *呼吸器内科*, 17(6): 499-503, 2010
6. 中野恭幸: COPD 治療に関する大規模臨床試験. *吸入療法*, 2(2): 24-36, 2010
7. 小川恵美子: COPD における免疫と喫煙. *呼吸器内科*, 17(5): 477-481, 2010
8. 鈴木秀宣, 財田伸介, 河田佳樹, 仁木 登, 大松広伸, 土田敬明, 江口研二, 金子昌弘, 森山紀之, 中野恭幸, 三嶋理晃: 肺がん CT 検診の比較読影のためのスライス対応付け法. *電子情報通信学会技術報告*, 医用画像, 109(407): 385-388, 2010
2. 学会発表
1. 鈴木秀宣, 田仁誠二, 野間和夫, 財田伸介, 河田佳樹, 仁木 登, 宮崎正義, 中野恭幸: 4D-CTを用いた呼吸動態の解析. 第5回京滋呼吸器リサーチフォーラム, 2010.04.03, 京都
2. 和田 広, 瀬戸瑠里子, 榊田 元, 神田理恵, 坂口 才, 山田英人, 大澤 真, 長尾大志, 中野恭幸, 中郷晴規, 鈴木秀宣, 河田佳樹, 仁木 登: 呼吸による気道の変化についての検討. 第5回京滋呼吸器リサーチフォーラム, 2010.04.03, 京都
3. 鈴木秀宣, 田仁誠二, 野間和夫, 財田伸介, 河田佳樹, 仁木 登, 宮崎正義, 中野恭幸: 4次元胸部 CT 画像を用いた呼吸動態の解析. 医用画像研究会, 2010.05.13, 愛知県春日井市
4. 高橋英治, 財田伸介, 河田佳樹, 仁木 登, 中野恭幸, 西谷 弘, 森山紀之: 胸部 CT 画像を用いた骨粗鬆症診断支援アルゴリズム. 医用画像研究会, 2010.05.13, 愛知県春日井市
5. 児玉浩志, 重森 度, 山田英人, 坂口 才, 川口剛史, 坂下拓人, 榊田 元, 神田理恵, 龍神 慶, 和田 広, 小熊哲也, 大澤 真, 長尾大志, 中野恭幸: 栗粒結核にて ARDS を発症した 1 例. 第 8 回滋賀呼吸循環器フォーラム, 2010.07.10, 大津
6. 重森 度, 坂下拓人, 榊田 元, 神田理恵, 龍神 慶, 和田 広, 小熊哲也, 山田英人, 大澤 真, 長尾大志, 中野恭幸: Bevacizumab を投与後, 気管瘻を呈した 1 例. 第8回滋賀呼吸循環器フォーラム, 2010.07.10, 大津
7. 榊田 元, 長尾大志, 坂下拓人, 重森 度, 龍神 慶, 和田 広, 山田英人, 小熊哲也, 大澤 真, 中野恭幸: 肺胞上皮癌に対して Bevacizumab を投与した 1 例. 第 8 回滋賀呼吸循環器フォーラム, 2010.07.10, 大津
8. 榊田 元, 長尾大志, 坂下拓人, 重森 度, 龍神 慶, 神田理恵, 和田 広, 山田英人, 小熊哲也, 大澤 真, 中野恭幸: 肺胞上皮癌 (BAC) に対して Bevacizumab (BV) を投与した 1 例. 第75回日本呼吸器学会近畿地方会, 2010.07.17, 大阪
9. 坂下拓人, 重森 度, 榊田 元, 神田理恵, 龍神 慶, 和田 広, 小熊哲也, 山田英人,

- 大澤 真, 長尾大志, 中野恭幸: 肺コレステリン肉芽腫の1例. 第75回日本呼吸器学会近畿地方会, 2010.07.17, 大阪
10. 上田桂子, 坂下拓人, 重森 度, 榊田 元, 神田理恵, 龍神 慶, 和田 広, 山田英人, 小熊哲也, 大澤 真, 長尾大志, 中野恭幸: FDG-PET で強い集積を認めた *Mycobacterium avium* 症の1例. 第75回日本呼吸器学会近畿地方会, 2010.07.17, 大阪
11. 重森 度, 山田英人, 坂口 才, 川口剛史, 坂下拓人, 榊田 元, 神田理恵, 龍神 慶, 和田 広, 小熊哲也, 大澤 真, 長尾大志, 中野恭幸: 肺腺癌に対し放射線治療後, Bevacizumab 使用中に発症した気管瘻孔を呈した1例. 第75回日本呼吸器学会近畿地方会, 2010.07.17, 大阪
12. 大澤 真, 竹村美和, 茂籠邦彦, 生野芳博, 小泉祐介, 木藤克之, 中野恭幸, 安藤 朗, 藤山佳秀: 炎症性腸疾患の治療中に敗血症性肺塞栓症を併発した1例. 第7回京滋 ICT による院内感染管理研究会, 2010.07.24, 京都
13. 櫻井宏介, 松廣幹雄, 財田伸介, 河田佳樹, 仁木 登, 西谷 弘, 中野恭幸, 大松広伸, 江口研二, 金子昌弘, 森山紀之, 三嶋理晃: マルチスライス CT 画像の肺葉分割法の評価. 第29回日本医用画像工学会大会, 2010.07.30, 神奈川県伊勢原市
14. 立花貴之, 財田伸介, 河田佳樹, 仁木 登, 中野恭幸, 大松広伸, 江口研二, 金子昌弘, 森山紀之, 富永慶暁: マルチスライス CT 画像を用いた気管支壁の定量的解析. 第29回日本医用画像工学会大会, 2010.07.30, 神奈川県伊勢原市
15. 田仁誠二, 野間和夫, 鈴木秀宣, 財田伸介, 河田佳樹, 仁木 登, 宮崎正義, 中野恭幸: 4D-CT を用いた呼吸動態の解析. 第29回日本医用画像工学会大会, 2010.07.30, 神奈川県伊勢原市
16. 松廣幹雄, 財田伸介, 河田佳樹, 仁木 登, 中野恭幸, 大松広伸, 江口研二, 金子昌弘, 森山紀之: マルチスライス CT 画像の胸部構造解析. 医用画像研究会, 2010.09.03, 埼玉県和光市
17. 田仁誠二, 野間和夫, 鈴木秀宣, 財田伸介, 河田佳樹, 仁木 登, 宮崎正義, 中野恭幸: 4D-CT を用いた呼吸動態の解析. 生体医工学シンポジウム2010, 2010.09.10-11, 札幌
18. Wada H, Seto R, Masuda G, Sakaguchi C, Yamada H, Osawa M, Nagao T, Kawata N, Niki N, Nakano Y: The changes of airway dimensions during respiration assessed by CT: European Respiratory Society Annual Meeting, 2010.09.19, Barcelona, Spain)
19. 中野恭幸: 肺の解剖生理, 機能. 第6回滋賀 COPD 管理講習会, 2010.11.07, 彦根
20. 田仁誠二, 野間和夫, 鈴木秀宣, 財田伸介, 河田佳樹, 仁木 登, 宮崎正義, 中野恭幸: 4次元胸部 CT 画像を用いた呼吸動態の解析. 医用画像研究会, 2010.11.15, 京都
21. Ryujin Y, Izumiya S, Shigemori W, Masuda G, Wada H, Yamada H, Oguma T, Osawa M, Nagao T, Nakano Y: Bronchiolitis with Streptococcus Pneumoniae: a case report. 15th Congress of The Asian Pacific Society of Respiriology, 2010.11.22-24, Manila
22. 中野恭幸: 滋賀県における呼吸器疾患・呼吸器疾患診療の現状. 第42回滋賀呼吸不33. 全研究会看護部会, 2010.12.04, 守山
23. 坂下拓人, 和田 広, 重森 度, 榊田 元, 神田理恵, 龍神 慶, 小熊哲也, 山田英人, 山口将史, 長尾大志, 中野恭幸: Cisplatin, Pemetrexed 投与後旧姓腎不全を来した肺腺癌の1例. 第76回日本呼吸器学会近畿地方会, 2010.12.11, 大阪
24. 榊田 元, 重森 度, 山田英人, 坂下拓人, 神田理恵, 龍神 慶, 和田広, 山口将史, 小熊哲也, 長尾大志, 中野恭幸: Leuprorelin

にて薬剤性胸膜炎を認めた1例。第76回日本  
呼吸器学会近畿地方会，2010.12.11，大阪

25. 重森 度，長尾大志，坂下拓人，榊田 元，  
神田理恵，龍神 慶，和田 広，山口将史，  
山田英人，小熊哲也，中野恭幸：両側びまん  
性粒状影を呈した，肺炎球菌性細気管支炎の  
1例。第76回日本呼吸器学会近畿地方会，  
2010.12.11，大阪
26. 山口将史，長尾大志，中野恭幸，塩田哲広，  
小畑利之，高原典子，小西弘樹：低血糖発作  
で発見された SFT の1例。第88回日本呼吸

器内視鏡学会近畿支部会，2010.12.18，大阪

#### 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

## 特発性肺動脈性肺高血圧に関する研究

研究協力者 草野研吾, 三浦 綾, 赤木 達, 中村一文, 伊藤 浩

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科循環器内科

### 研究要旨

IPAH, PVOD, PCH の肺毛細血管の微細構造は著しく異なっている。

#### A. 研究目的

2008年に発表されたダナポイント分類では、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）は group 1 としてまとめられている。しかし微小血管の三次元的構造の違いは詳細には検討されていない。

#### B. 研究方法

IPAH 5 名, PVOD 2 名, PCH 1 名の移植または剖検時に摘出された肺を用い、生理的食塩水にて還流後、肺動脈より樹脂（Mercox）を注入し得られた肺動脈血管の鋳型を走査型電子顕微鏡で観察した。

#### (倫理面への配慮)

当大学の倫理委員会の承認を得て行った。

#### C. 研究結果

正常肺動脈圧の肺（心疾患患者）では、肺毛細血管が蜂巢状のしっかりとしたネットワークを形成していた。IPAH では、細小動脈および毛細血管が部分的に抜け落ちネットワークが粗になっていた。PVOD および PCH では、さらに毛細血管は抜け落ちていたが、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た。

#### D. 考察

近年、IPAH に対する内科的な治療選択が増え、多くの症例で肺高血圧の寛解を得ることができるようになったが、同じ group 1 の PVOD や PCH ではこうした薬剤に抵抗する症例が経験される。今回の検討で肺毛細血管の3次元的な微小構造が明らかとなり、血管拡張薬に対する反応の違いが説明できると考えられた。

#### E. 結論

肺高血圧の違いによって、肺毛細血管の微細構造は著しく異なっている。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Miura A, Nakamura K, Kusano KF, Matsubara H, Ogawa A, Akagi S, Oto T, Murakami T, Ohtsuka A, Yutani C, Ohe T, Ito H: Three-dimensional structure of pulmonary capillary vessels in patients with pulmonary hypertension. *Circulation*, 121(19): 2151-2153, 2010

##### 2. 学会発表

1. American Heart Association Scientific Session