

201231040A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業
(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24年度 研究報告書

研究代表者 三 嶋 理 晃

平成25年3月

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業
(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24年度 研究報告書

研究代表者 三 嶋 理 晃

平成25年3月

呼吸不全に関する調査研究
平成 24 年度 (2012 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. 班全体研究報告

リンパ脈管筋腫症, 特定疾患臨床調査個人票 (2009 ~ 2012 年度) 集計解析報告………… 19

リンパ脈管筋腫症に対するシロリムスの安全性確立のための医師主導治験
Multicenter Lymphangiomyomatosis Sirolimus Trial for Safety (MLSTS)………… 23

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)
中間報告: 病型と臓器分布, 予後………… 27

肥満低換気症候群 (obesity hypoventilation syndrome: OHS) に関する疫学調査について………… 31

在宅 NPPV 療法中の慢性呼吸不全患者の予後調査………… 33

肺移植適応患者の予後と QOL の調査に関する研究………… 37

III. 分担研究報告

[1] 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者における気腫病変の分布と呼吸機能変化との関連
[2] 早期の COPD における VEGFR2 と肺機能, 気腫性変化との関連
[3] COPD 患者における血液ガスと肺機能についての包括的解析
[4] 喫煙マウスモデルに対する Poly (I:C) 投与が, 骨に及ぼす影響…………三嶋 理晃………… 39

北海道 COPD コホート研究からみた COPD 患者の QOL の推移…………西村 正治………… 43

リンパ脈管筋腫症に対するシロリムスの安全性確立のための医師主導治験
Multicenter Lymphangiomyomatosis Sirolimus Trial for Safety (MLSTS)…………中田 光………… 51

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………… 57

[1] リンパ脈管筋腫症患者における血清・乳糜液中 VEGF-D 値と臨床像の検討	
[2] 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の発症と病態に關与する microRNA - SMP30 ノックアウトマウスを用いた解析 -	瀬山 邦明…… 69
非肥満の閉塞型睡眠時無呼吸症候群におけるメタボリックシンドロームの検討	赤柴 恒人…… 75
COPD 合併肺癌の発見契機.....	別役 智子…… 79
呼吸不全に関する基礎研究：COPD を中心に.....	長瀬 隆英…… 83
COPD 随伴症状としての慢性咳嗽および気道過分泌の病態に関する研究.....	玉置 淳…… 91
[1] COPD の全身性炎症と酸化ストレス, アクロレインの關与	
[2] COPD と <i>HIF1A</i> 遺伝子多型との關連.....	久保 惠嗣…… 95
呼吸器疾患に伴う肺高血圧症に関する研究.....	谷口 博之…… 103
“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…… 113
[1] 小児肝移植術後の呼吸器合併症における非侵襲的換気療法の使用 (術後再挿管率の減少に対する効果)	
[2] Flex タイプと従来の Auto-CPAP のアドヒランスに関する検討.....	陳 和夫…… 119
舌筋と舌下神経核の活動調節におけるオレキシシンとアデノシンの役割.....	裏出 良博…… 123
慢性血栓塞栓性肺高血圧症における経皮的肺動脈拡張術の適応と手技確立のための研究	大郷 剛, 中西 宣文…… 129
[1] リンパ脈管筋腫症 (LAM) における各種血清バイオマーカーの検討	
[2] LAM に対するシロリムスの安全性確立のための医師主導治験 (共同)	
[3] 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) 中間報告：病型と臓器分布, 予後	
[4] リスクを有する肺炎患者に対する早期呼吸リハビリテーションの効果	井上 義一…… 131
COPD 地域連携パスの構築に関する研究.....	中野 恭幸…… 135
慢性閉塞性肺疾患と睡眠時無呼吸症候群の病態解析	
[1] わが国の COPD 患者を対象とした BODE index の妥当性	
[2] COPD アセスメントテスト (CAT) と Mini Nutritional Assessment (MNA) [®] による栄養評価との關連	
[3] 閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) における心血管イベントの発症機序の解明： 間歇的低酸素 (IH) 曝露による臍帯静脈血管内皮細胞 (HUVEC) からの von Willebrand factor (VWF) の放出.....	木村 弘…… 139

低肺機能と腹部内臓脂肪炎症の関係に関する研究	横山 彰仁	147
うつおよび睡眠障害が COPD の QOL および予後に及ぼす影響に関する研究	星野 友昭	151
III, IV 期の COPD の予後と換気系, ガス交換系, 循環系因子との関係に関する研究	渡辺憲太郎	157
ウイルス感染誘発慢性閉塞性肺疾患増悪抑制法の検討	山谷 陸雄	163
肺静脈閉塞性疾患/肺毛細血管腫症に対するエポプロステノールの効果	草野 研吾	169

IV. 研究報告

1. 呼吸不全に関する基礎研究：COPD を中心に	長瀬 隆英, 山内 康宏, 他	171
2. 低肺機能と腹部内臓脂肪炎症の関係に関する研究	河瀬 成穂, 宮本真太郎, 他	175
3. COPD アセスメントテスト (CAT) と Mini Nutritional Assessment (MNA) [®] による 栄養評価との関連	友田 恒一, 吉川 雅則, 他	179
4. COPD 地域連携パスの構築に関する研究	中野 恭幸, 龍神 慶, 他	181
5. 修正 MRC スケールと CAT と乖離した COPD 症例の検討	中山 雅之, 坂東 政司, 他	183
6. 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者における気腫病変の分布と呼吸機能変化との関連	室 繁郎, 田辺 直也, 他	187
7. COPD 患者における血液ガスと肺機能についての包括的解析	室 繁郎, 高橋 珠紀, 他	189
8. わが国の COPD 患者を対象とした BODE index の妥当性 (中間報告)	吉川 雅則, 友田 恒一, 他	191
9. III, IV 期の COPD の予後と換気系, ガス交換系, 循環系因子との関係に関する研究	白石 素公, 渡辺憲太郎	195
10. 北海道 COPD コホート研究からみた COPD 患者の QOL の推移	長井 桂, 牧田比呂仁, 他	201
11. ウイルス感染誘発慢性閉塞性肺疾患増悪抑制法の検討	山谷 陸雄, 西村 秀一, 他	209
12. COPD 合併肺癌の発見契機	田中希宇人, 別役 智子	217

13. COPD の全身性炎症と酸化ストレス, アクロレインの関与
安尾 将法, 花岡 正幸, 他..... 221
14. COPD と *HIF1A* 遺伝子多型との関連.....堀内 俊道, 花岡 正幸, 他..... 227
15. 早期の COPD における VEGFR2 と肺機能, 気腫性変化との関連
室 繁郎, 高橋 珠紀, 他..... 231
16. 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 増悪が骨密度に及ぼす影響
室 繁郎, 清川 寛文, 他..... 233
17. 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の発症と病態に關与する microRNA
 - SMP30 ノックアウトマウスを用いた解析-佐藤 匡, 三井 亜樹, 他..... 235
18. COPD 随伴症状としての慢性咳嗽および気道過分泌の病態に関する研究:
 CASA-Q 質問票を用いた検討.....近藤 光子, 山田 武, 他..... 241
19. うつおよび睡眠障害が COPD の QOL および予後に及ぼす影響に関する研究
星野 友昭, 岡元 昌樹, 他..... 245
20. 高分解能 CT 所見による強皮症合併間質性肺障害の長期予後予測
星野 友昭, 岡元 昌樹, 他..... 247
21. リンパ脈管筋腫症患者における血清・乳糜液中 VEGF-D 値と臨床像の検討
安藤 克利, 瀬山 邦明, 他..... 249
22. リンパ脈管筋腫症における各種血清バイオマーカーの検討
井上 義一, 広瀬 雅樹, 他..... 255
23. 非肥満の閉塞型睡眠時無呼吸症候群におけるメタボリックシンドロームの検討
赤柴 恒人, 永岡 賢一, 他..... 259
24. 舌筋と舌下神経核の活動調節におけるオレキシンとアデノシンの役割
黄 志力, 裏出 良博..... 263
25. 閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) における心血管イベントの発症機序の解明:
 間歇的低酸素曝露による臍帯静脈血管内皮細胞 (HUVEC) からの von Willebrand factor の放出
児山 紀子, 吉川 雅則, 他..... 267
26. 小児肝移植後の呼吸器合併症に対する非侵襲的換気療法 (NIV) の効果の検討
陳 和夫, 村瀬 公彦, 他..... 269
27. Flex タイプと従来の Auto-CPAP のアドヒランスに関する検討
陳 和夫, 荊原 雄一, 他..... 273

28. リスクを有する肺炎患者に対する早期呼吸リハビリテーションの効果	安藤 守秀, 中島 治典, 他.....	277
29. 千葉県における臨床調査個人票を用いた肺動脈性肺高血圧症の予後調査	笠原 靖紀, 田邊 信宏, 他.....	281
30. エンドセリン受容体拮抗薬およびフォスホジエステラーゼ5阻害薬承認後の, 日本における 肺動脈性肺高血圧症の生命予後の検討.....	坂尾誠一郎, 田邊 信宏, 他.....	283
31. 呼吸器疾患に伴う肺高血圧症の検討.....	谷口 博之, 八木 光昭, 他.....	285
32. 肺静脈閉塞性疾患/肺毛細血管腫症に対するエポプロステノールの効果	草野 研吾, 三浦 綾, 他.....	293
33. 千葉県における臨床調査個人票に基づく慢性血栓塞栓性肺高血圧症の予後に関する研究	田邊 信宏, 笠原 靖紀, 他.....	295
34. 曲率による心室中隔圧排の評価と血行動態との相関についての検討 慢性血栓塞栓性肺高血圧症における320列CTの有用性の評価	杉浦 寿彦, 田邊 信宏, 他.....	297
35. 慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者より摘出された白色血栓から分離された肉腫様細胞の検討	重城 喬行, 坂尾誠一郎, 他.....	301
36. 慢性血栓塞栓性肺高血圧症における経皮的肺動脈拡張術の適応と手技確立のための研究	大郷 剛, 中西 宣文.....	303
V. 研究成果の刊行物一覧表.....		305

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	
	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	順天堂大学大学院医学研究科呼吸器内科学	准教授	
	赤柴 恒人	日本大学医学部内科学系呼吸器内科学分野	教授	
	別役 智子	慶應義塾大学医学部呼吸器内科学教室	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	
	玉置 淳	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	(公財)大阪バイオサイエンス研究所分子行動生物学部門	特任部長	
	中西 宣文	国立循環器病センター研究所肺高血圧先端医療学研究部	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	
	中野 恭幸	滋賀医科大学呼吸循環器内科	病院教授	
	木村 弘	奈良県立医科大学内科学第二講座	教授	
	横山 彰仁	高知大学医学部医学科血液・呼吸器内科学講座	教授	
	星野 友昭	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	
	渡辺憲太郎	福岡大学医学部呼吸器内科	教授	
研究協力者	櫻井 滋	岩手医科大学医学部睡眠医療学科	准教授	
	山谷 睦雄	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	東北大学大学院医学系研究科呼吸器外科学分野	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生命システム医学専攻睡眠医学	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	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	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	互恵会大阪回生病院睡眠医療センター	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	国立病院機構刀根山病院	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	准教授	
	名嘉村 博	名嘉村クリニック	院長	
	事務局	平井 豊博	京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学 〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54 TEL: 075-751-3830 FAX: 075-751-4643	准教授
	経理事務担当者	有井 秀幸	京都大学大学院医学研究科・経理研究協力室 TEL: 075-753-4685 FAX: 075-753-4348 e-mail: igakukenkyo@mail2.adm.kyoto-u.ac.jp	掛長

総括研究報告

呼吸不全に関する調査研究

代表研究者 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（若年発症肺気腫を含む慢性閉塞性肺疾患（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）および肺胞低換気症候群（PAHS）を含む睡眠時無呼吸症候群、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。若年発症 COPD に対しては、症例検討や動物実験をはじめとする基礎研究など病因論・病態論に関する様々な研究を行い、LAM については新規治療に対する医師主導治験を実施中である。LCH は、小児も含めた全国疫学調査を実施し、OHS については、実態調査を基に診断基準の改訂を検討した。PAH、CTEPH については治療や予後に関する解析を行い、また肺移植をはじめとして呼吸不全の治療に関する研究についても実施した。このように新規薬剤の開発、前向き臨床試験の充実やガイドラインの作成など厚生労働行政の施策への貢献に繋がる研究を推進させた。

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（PHS）、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次元発想で、呼吸不全の予防と治療の均てん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や、医療経済学的な利点も期待でき

る。対象疾患に対する新規薬剤の開発、前向き臨床試験の充実、ガイドラインの作成や、呼吸不全に対する非侵襲的換気・肺移植といった先進医療の標準化などを進め、厚生労働行政の施策への貢献に繋がる研究を行う。

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無いように配慮

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13年3月29日文科科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号）を遵守する。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う。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は、これまでに確立したWeb形式での登録を継続して実施した。また、特定疾患であるLAM, PAH, CTEPHの3疾患については、臨床調査個人票を用いた疫学調査解析も実施した。今年度は特にランゲルハンス細胞組織球症（LCH）に対して、小児血液学会HLH/LCH委員会との共同調査において、1次調査で症例ありと回答のあった施設への2次調査の依頼を強化し、より多くの症例の収集に努めた。今後も疫学調査に関する情報を当研究班のホームページ（<http://kokyufuzen.umin.jp/>）上でも提供してわが国の真の実態把握に努めていく予定である。

2. 若年発症肺気腫（若年発症COPD）を含むCOPDに関する研究

1) 疫学的研究・自然歴・予後

1. 認知度上昇・登録システム

UMINを用いた登録システムより2010年5月から2012年4月までに、14施設から42例の登録があった。そのうち患者背景の入力が完了している症例は28症例であった。登録時の平均年齢は 44.8 ± 8.2 歳で、喫煙歴を有する患者は28名中27人、うち現喫煙が20人（74.0%）であった。患者全体の平均BMIは $18.7 \pm 2.4 \text{ kg/m}^2$ で、平均

一秒量は $1.29 \pm 0.21 \text{ L}$ 、平均一秒率は $36.7 \pm 9.4\%$ であった。また動脈血液ガス分析（室内気吸入下）では PaO_2 $67.9 \pm 16.1 \text{ mmHg}$ 、 PaCO_2 $43.5 \pm 8.9 \text{ mmHg}$ 、 pH 7.41 ± 0.03 であった。以上のことから、若年でありながら既にいるいそう状態であり、低酸素血症を来している患者背景があきらかになった。

健康日本21にCOPDが取り上げられ、未だに認知度の低いCOPDの理解が社会に浸透していく必要性が重要視されている。認知を浸透させていくために、滋賀県では地域連携パスを用いた。地域医師会の協力のもと、患者にとって必要不可欠なものは残しながら、開業医や病院におけるパスに伴う作業を可能な限りシンプルなものとし、患者、開業医、病院のすべてにとってのメリットを追求した結果、開業医がCOPDを疑う患者を地域連携パスにて病院に紹介する新バージョンによって地域連携パスへの導入が増え、2012年11月15日現在125名の患者がエントリーが行われた。

2. 自然歴・予後

COPDにおいて、1秒量低下に寄与する因子として、観察開始時の1秒量高値、継続喫煙、全肺の気腫化が強いといった因子が知られている。気腫の頭尾方向の分布を検討することにより、より均一に分布する気腫性病変の存在が1秒量低下に寄与することがしめされた。また、北海道コホートにより、COPDの1秒量が急速に低下する群では、SGRQで評価したQOLも有意に低下し、ドメインのなかでは活動性の低下が主体であることが示された。一方、1秒量が維持される群では症状を主体にQOLはむしろ有意に改善することが判明し、COPDのheterogeneityが明らかとなった。COPDが多様で呼吸機能で予後予測が困難であることを踏まえ、多元的な予後因子としてB: BMI, O: 対標準1秒量（%FEV₁）、D: MMRCスケール、E: 6分間歩行距離からなるBODE indexが提唱されている。本邦のOPD患者においても、はBODE indexが欧米と同様に予後予測因子とし

て有用であるか否かを検討するために現在多施設共同前向きコホート研究が進行中であり、106 例がエントリーされている。今回の検討では BMI が 21 kg/m^2 以下の症例が 47% と高率で、欧米の COPD との差異が明らかになりつつある。

多面的評価の一環として安定期 COPD 患者において COPD アセスメントテスト (CAT) と Mini nutritional assessment short form (MNA[®]-SF) による評価を対比したところ、CAT で評価した健康状態と MNA[®]-SF による栄養評価とは関連を認めず、両者には独立した意義があると考えられた。また、MNA[®]-SF の評価は増悪の予測因子として有用であることが示唆された。

国際的ガイドラインの GOLD では、治療適応の指標として、修正 MRC スケールあるいは上記 CAT を用いることを提唱している。修正 MRC が低値 (1 以下) で CAT 高値 (10 以上) と GOLD2011 分類から乖離した症例を検討すると、過去の増悪頻度、運動耐容能において MRC・CAT とともに低値である群に近い特徴を示していた。

COPD の予後因子は様々あり、重症の COPD は予後が閉塞性障害のみに依存しないといわれている。III, IV 期の COPD の予後と換気系、ガス交換系、循環系因子との検討をおこなったところ、 $\text{VO}_2/\text{w peak}$ は予測値の 43% と運動耐用能の低下を認めたが予後に影響しなかった。また、 $\% \text{FEV}_1$ 、 VE は予後に影響しなかった。が、 DLco と $\text{O}_2 \text{ pulse}$ が予後と関連した。

3. 併存症・合併症

併存症は COPD の経過に大きな影響を及ぼす。COPD は健常人と比較して、うつおよび睡眠障害併存率は、それぞれ 7.6 (1.0-56, $p=0.0303$) と 1.8 (1.0-3.2, $p=0.0419$) と高率であった。また、うつ併存 COPD 患者は年間の増悪および入院回数が有意に高く ($p<0.01$)、早期に増悪や入院を来す ($p<0.01$) ことが示された。肺癌は COPD の予後と密接に関連する重要な合併症であるが、肺癌発見時に COPD を発見された群では非小細胞癌が 90% 以上を占めていたが、COPD 経過中に肺癌を発症した群では、小細胞癌が 20% 以上と高率であった。

呼吸器疾患に伴う肺高血圧症は慢性閉塞性肺疾患 (COPD) において予後と関連している。COPD では PaO_2 と $\% \text{DLco}$ が MPAP の独立した予測因子であった。

骨粗鬆症も COPD の予後に関わる重要な併存症であるが、マウスモデルにおいて、増悪が骨に与える影響を検討した。増悪による全身炎症の増強が、破骨細胞を活性化することが示唆された。

2) 発症機序に関する研究

2) 発症機序に関する研究

①ノックアウトマウスを用いた研究

1. CysLT2 受容体遺伝子ノックアウトマウスの作成を目指し、キメラマウスの中で、germ line にノックアウト DNA コンストラクトが移行したのを選び、ヘテロ接合体を得た。このヘテロ接合体からさらにホモ接合体ノックアウトマウスが得られた。ホモ接合体 CysLT2-R ノックアウトマウスは、胎内死亡および周産期死亡を呈さず、生育も野生型マウスと差異を認めていない。

2. 転写コアクチベーター TAZ ノックアウトマウスの作成に着手した。キメラマウスの中で、germ line にノックアウト DNA コンストラクトが移行したのを選び、ヘテロ接合体を得た。このヘテロ接合体からさらにホモ接合体 TAZ ノックアウトマウスが得られた。なお外表所見上では重大な奇形を生じていないが、9ヶ月令 TAZ ノックアウトマウス個体の肺の組織標本において、肺胞の異常が示された。本マウスにおいては、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、その後、気腔の拡張が増大していた。

3. TAZ ノックアウトマウス肺における遺伝子発現の解析では、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

いることが明らかになった。胎生期の、野生型マウスと TAZ ノックアウトマウスの肺における CTGF の発現を免疫組織染色を用いて検討した結果、TAZ ノックアウトマウスの肺では、CTGF の発現が低下していることが明らかになった。本現象は、TAZ ノックアウト細胞においても、CTGF の発現が有意に低下していることが再現された。

4. SMP30-KO マウスは COPD モデル動物であるが、慢性喫煙曝露により肺組織における microRNA 発現プロファイルは、野生型マウスと明らかな相違を認めた。miR-155 は野生型マウスで、タバコ煙曝露により有意に発現が低下し、SMP30-KO マウス肺ではその傾向がみられなかった。一方、miR-1, 133a, 133b, 206 の各 microRNA は、野生型マウスにおいてタバコ煙曝露により発現が亢進することが明らかとなり、miR-206 と miR-133b については統計学有意差を認めた。

②ヒト肺組織・血液サンプルを用いた検討

1. 血漿中アクロレインは健常喫煙者に比して、COPD 群で有意に高値であった。肺組織中アクロレインは健常喫煙者群と COPD 群で同等であった。COPD 患者血漿および肺組織中アクロレインは活性酸素代謝物 (dROMs) と相関を認めた。一方、COPD 患者血漿中アクロレインは喫煙歴と相関したが、肺組織中アクロレインは喫煙歴と相関を認めなかった。

2. HIF1A 遺伝子配列内の 7 か所の単塩基多型 (rs1951795, rs10129270, rs1957757, rs966824, rs2301113, rs4902080, rs6573399) について、TaqMan プローブとリアルタイム PCR システムを用いて遺伝子型のタイピングを行い、その遺伝子頻度を比較したところ、COPD 群と健常喫煙者群で、1 か所の単塩基多型 (rs4902080) の発現頻度に有意差 ($p=0.0145$) を認めた。

3. ヒト肺組織において、COPD の初期病変として、VEGFR-2 発現の減少が気腫の進行と関連している可能性が示唆された。

3) 病態と治療に関する研究

①慢性的に咳嗽および喀痰を有する COPD 患者を対象に、抗コリン薬であるチオトロピウムを 6 か月投与すると、チオトロピウムは CASA-Q (Cough and Sputum Assessment Questionnaire) 質問票を用いた QOL 指標 CASA-Q における咳嗽および喀痰のスコアを改善させるとともに、喀痰の粘液分泌を減らし気道クリアランスを改善させることが明らかとなった。

② COPD の全身炎症に脂肪組織が関与する可能性を考え、手術検体を用い、皮下および内臓脂肪組織中の炎症細胞を解析した。対象例の内臓脂肪中のマクロファージは、高感度 CRP と有意な正の相関関係にあった。また、閉塞性換気障害あるいは 1 秒率と有意な関連はなかったが、肺活量 (% SVC) とは有意な負の相関関係を認めた。以上より、内臓脂肪炎症は閉塞性換気障害ではなく、肺活量の低下と関係しており、進行した COPD においては全身性炎症の起源となりうると考えられた。また、皮下脂肪中の細胞数は少なく、脂肪炎症の指標としての検討には適していないと考えられた。

③喀痰調整薬アンブロキシソールおよび貼布型長時間作用性 $\beta 2$ 刺激薬であるツロブテロールはライノウイルス感染受容体の ICAM-1 の発現抑制およびウイルス RNA 進入経路である酸性エンドゾームの減少を介してライノウイルス感染を抑制していることが示唆された。また、炎症性サイトカインの減少作用も認めた。

3. リンパ脈管筋腫症 (LAM) に関する研究

1) 疫学調査研究

本疾患は、2009 年に特定疾患治療研究事業として新たに認定されたことから臨床調査個人票を用いた疫学調査が可能となった。今回、2009～2012 年度における全国からの臨床調査個人票を対象に解析を実施したところ、35 都道府県から 385 人の患者が登録され、総計 646 件の個人票データが得られた。全例女性であり、新規申請に限ると、平均年齢は 2009 年度 40 ± 9 歳、2010 年度 42 ± 9 歳、2011 年度 44 ± 10 歳と徐々に高齢とな

る傾向を認め、在宅酸素療法が導入されている割合は 2009 年度 33%、2010 年度 21%、2011 年度 14%と徐々に重症者の登録が減少している傾向があった。1 年間以上の間隔をおいて 2 回分の個人票データが得られ、かつ肺移植後の 16 人を除外した 153 人に対して経時的な観察研究を行ったところ、年齢が高いほど%DLco の低下率は小さく、胸膜癒着術を受けている人ほど%DLco の変化率は大きい結果であった。また、ホルモン療法と呼吸機能との相関は認めなかったが、気管支拡張療法が行われているほど%DLco 変化率は大きく、気胸との関係では若年ほどあるいは過去の気胸歴があるほど気胸発症を認める傾向があった。

2) 患者支援

平成 24 年 10 月 7 日 LAM 患者会(J-LAM の会)と共に第 11 回 LAM 勉強会を東京にて開催した。LAM に関する基本的な知識の解説、シロリムス医師主導治験の現状、気胸や AML (腎血管筋脂肪腫) といった合併症に対する治療や呼吸リハビリテーションに関する講演と共に、参加者から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。患者、家族、医療関係者あわせ 140 名を超える参加者を得て、当日の内容を LAM 勉強会抄録集としてまとめ、関係者に配布した。

3) 病態に関する研究

① LAM における各種血清バイオマーカーの検討

LAM における vascular endothelial growth factor (VEGF-D) の意義を明らかにすることを目的に、VEGF-D 高値を示しながら、LAM と診断出来なかった症例 (2 例) と、予後不良例 (死亡例 5 例) における血清バイオマーカーの変動を検討した。前 2 症例は肺嚢胞症とシェーグレン症候群に伴う間質性肺炎の症例であり、予後不良例での経過では、VEGF-D は病状の悪化にも係わらず、高値で持続しており、また AML の破裂時に増加する事が認められた。

② LAM 患者における血清・乳糜液中 VEGF-D 値と臨床像の検討

血清 VEGF-D 値が 800 pg/ml 以上 (117 例) と

未満 (41 例) の 2 群に分けて検討した結果、前者は後者に比べ、胸郭外病変で発症する例、乳糜漏を有する症例、後腹膜・骨盤内のリンパ節腫大を有する症例が多く、気胸を契機に診断された症例は後者に多かった。血清 VEGF-D 値は、乳糜漏を有する例で最も高く、次いで肺外病変例、肺内病変のみの症例の順で有意に低くなった。乳糜液と血清中の VEGF-D を測定できた 11 例では、全例で乳糜液の方が血清より高値であった。

4) 治療に関する研究

シロリムスの安全性確立のための医師主導治験

日米加共同第Ⅲ相臨床試験 (MILES 試験) により LAM に対する免疫抑制剤シロリムスの有効性が初めて確認されたが、国内でのシロリムス実用化に向けては、長期投与の安全性の課題がある。そこで、長期投与の安全性を確認する第Ⅱ相医師主導治験を全国 9 施設共同で実施する準備を行い、9 月 5 日より患者登録を開始した。

4. ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH) に関する研究

肺病変を中心に成人領域と小児科領域の LCH の実態を明らかにするために、小児血液学会 HLH/LCH 委員会との共同で全国疫学調査を昨年度に開始した。今年度は、1 次調査で患者ありの施設に対して詳細な項目に関する 2 次調査の依頼を行い、計 87 例 (成人 64 例、小児 23 例) の登録を得た。成人では男女比は 2 : 1 で男性に多かったが、小児では男女差を認めなかった。成人の現・既喫煙者は 98% にみられ、肺病変を認める患者は年齢 30 ± 17 歳であったが、若年と成人にピークを認めた。胸膜病変、気胸は 28 ± 17 歳であった。予後については、7 例 (8%) が死亡し、死亡時年齢の中央値は 57 歳 (9 ~ 80 歳)、死因は呼吸不全 4 例、肺癌 1 例、脳血管障害 1 例、腫瘍性病変化学療法関連 1 例であった。

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

1) 疫学調査研究

OHS に対する多施設共同の前向き疫学調査研

究を継続した。平成20年からの症例を検討できた一施設での結果では、新規にCPAPを導入した症例628例中、OHS症例は18例(2.9%)認め、別の施設では、BMI $\geq 30\text{kg/m}^2$ の524例中、PaCO₂ $\geq 45\text{mmHg}$ は69例であった。これらを集計すると、BMI $\geq 30\text{kg/m}^2$ のOHS: 13.0%、低酸素血症(PaO₂ $< 70\text{mmHg}$)を伴うOHS: 5.6%、BMI $\geq 35\text{kg/m}^2$ のOHS: 23.3%、低酸素血症を伴うOHS: 12.5%であった。また、BMI $\geq 30\text{kg/m}^2$ の症例では、94.5%がOSA(AHI $\geq 5/\text{h}$)、58.7%が重症OSA(AHI $\geq 30/\text{h}$)であり、BMIが増すほどOHSの割合も増すことが明らかとなった。

2) 非肥満の閉塞型睡眠時無呼吸症候群におけるメタボリックシンドロームの検討

非肥満のOSAS患者と健常コントロールにおいて内臓脂肪やメタボリックシンドロームとの関連を検討したところ、患者群においてAHIと内臓脂肪面積とに有意な相関関係を認めしたが、健常者群との比較では、内臓脂肪面積、皮下脂肪面積とも差を認めなかった。一方、メタボリックシンドロームの発症頻度は、患者群の方が健常者群より有意に高いことが示された。

3) 閉塞型睡眠時無呼吸症候群(OSAS)における心血管イベントの発症機序に関する研究

OSAS患者で高率に合併する心血管イベントの発症機序を検討するため、血管内皮細胞から放出される血管内皮障害のマーカーである von Willebrand factor (VWF) に着目して間歇的低酸素曝露(inertmittent hypoxia: IH)による影響を調べた。ヒト臍帯静脈血管内皮細胞(HUVEC)をnormoxia下とIH下に培養し、培養上清中のVWFならびに炎症性メディエーターを測定したところ、IH群でVWF抗原量の増加率、IL-6の有意な上昇が認められた。

4) 睡眠時無呼吸患者の治療法に関する研究

持続気道陽圧(continuous positive airway pressure: CPAP)療法は、アドヒランスの良否が重要である。そこで、3種類のCPAP機器(気道開放圧

が自動的に変化するAuto-CPAP(APAP)の機種と、APAPに吸気と呼気に特殊な気流型を示す2種類のFlex機構を有した機種: APAP+C-Flex, APAP+A-Flex)での有効性について検討を行ったところ、CPAP療法開始3か月後のアドヒランスはAPAP+C-Flex群が有意に良好であり、ESS, PSQI, SAQRIで改善を認めた。

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から、睡眠呼吸障害の動物モデルとなる可能性があるが、オレキシンの呼吸制御における役割は明らかでない。そこで、オレキシンとアデノシンの舌筋と舌下神経核の活動調節における役割を検討したところ、オレキシンAを舌下神経核に投与すると定常時と呼吸反応性のいずれの舌筋電位も用量依存的に増加する一方、オレキシン-1受容体拮抗薬(SB 334867)の投与は、呼吸反応性の舌筋電位を抑制し、オレキシン-2受容体拮抗薬(TCS OX229)は、舌筋の定常電位と呼吸反応性電位を共に抑制すること、また、オレキシン-2-サポリンを用いて外側視床下部のオレキシン受容体発現神経を両側性に破壊すると、舌筋の呼吸反応性の筋電位と舌下神経核の神経活動が顕著に障害されること、舌下神経核の運動神経のpatch-clamp記録の結果、アデノシンおよびアデノシンA1受容体作動薬が膜電位を抑制することが明らかとなった。

6. 肺動脈性肺高血圧症(PAH)、慢性血栓塞栓性肺高血圧症(CTEPH)に関する研究

1) 疫学調査研究

両疾患は、2009年に特定疾患治療研究事業として病名および認定基準の変更がなされ、新しい基準の下に臨床調査個人票を用いた解析が可能となった。今回は、転帰についての調査にも協力を得られた千葉県において、臨床調査個人票を用いて肺動脈性肺高血圧症(PAH)および慢性血栓塞栓性肺高血圧症(CTEPH)の予後の検討を行った。2006年から2011年の5年間にPAH106例、CTEPH69例が新規登録され、PAHのサブグルー

プ分類では、特発性または遺伝性 PAH が 64.0% と多く、先天性シャント性心疾患に伴う PAH が 20.9%、膠原病に伴う PAH が 7.0%、門脈圧亢進症に伴う PAH が 7.0% であった。PAH の背景因子は全国症例とほぼ同様で、5 年生存率は 89.0% であった。一方、CTEPH は全国例に比して、下大静脈フィルターの使用頻度が高かったが、5 年生存率 87% (手術例 90.9%、内科治療例 85.2%) であった。

2) エンドセリン受容体拮抗薬 (ERAs) およびフォスフォジエステラーゼ 5 阻害薬 (PDE5-I) 承認後の PAH 患者の生命予後の検討

ERA および PDE-5I 承認の PAH における予後改善効果を調査するため、1983 年から 2012 年に診断した PAH 103 例を解析し、1983～2004 年または 2005～2012 年に診断された 2 群、および ERAs および/または PDE-5I を使用した群と未使用群の 2 群を比較検討した結果、近年の症例の生存率は高い傾向 (5 年生存率: 70.1% vs. 44.8) ($p < 0.05$) にあり、また、ERAs および/または PDE-5I を使用した群は、未使用群に比し生存率に改善が見られ (5 年 66.7% vs. 39.0%, $p < 0.05$)、治療薬の予後改善効果が明らかとなった。

3) 呼吸器疾患に伴う肺高血圧症の検討

呼吸器疾患に対して右心カテーテル検査で肺高血圧症の評価を行った 756 例を対象として検討した結果、平均肺動脈圧 (MPAP) が 25 mmHg 以上の症例は 114 例 (15.1%) であり、疾患別には間質性肺疾患 53 例 (IPF 26 例 (13.1%)、膠原病関連間質性肺炎 7 例 (7.9%)、その他 20 例 (6.6%))、COPD 41 例 (36.9%)、肺結核後遺症 7 例 (46.7%) であった。多変量解析にて間質性肺疾患では PaO₂、FEV₁/FVC と %DLco が、膠原病関連間質性肺炎では PaO₂、FEV₁、%DLco が、また COPD では PaO₂ と %DLco が MPAP の独立した予測因子であった。

4) 肺静脈閉塞性疾患 (PVOD)/肺毛細血管腫症 (PCH) における治療に関する研究

PVOD/PCH は、特発性肺動脈高血圧症 (IPAH)

と異なり薬物治療抵抗性であるが、今回 PVOD 6 例、PCH 2 例に対するエポプロステノール前後の臨床的・血行動態的效果を後ろ向きに検討した。最も心係数が高かった平均 24.4 ng/kg/min (投与後平均 164.1 ± 79.7 日) における評価では、NYHA クラスは 5 名が II、3 名が III に改善し、6 分間歩行距離や BNP 値も有意に改善した。血行動態指標の検討では、心係数は改善していたが、肺動脈圧や右房圧には変化は認められなかった。

5) 慢性血栓塞栓性肺高血圧症における肺血行動態の非襲的評価に関する検討

CTEPH44 名において肺動脈圧の非侵襲的評価を可能にするため、320 列 CT にて測定した心室中隔の圧排の程度と右心カテーテル検査によって得られた血行動態との比較検討をした結果、心室中隔の曲率と収縮期肺動脈圧及び平均肺動脈圧は、共に強い負の相関が認められ、有用な評価法と考えられた。

6) 慢性血栓塞栓性肺高血圧症の病因解明のための研究

CTEPH の病因解明のため、手術時摘出白色血栓から分離された培養細胞のうち、肉腫様細胞 (Sarcoma like cell : SCL) に着目して検討した結果、SCL は足場非依存性増殖、血清非依存性増殖を示し腫瘍細胞の特徴を有しており、PCR アレイで Matrix metalloproteinase (MMP)-14、MMP-2 の発現増加を認めた。更に SCL は、MMP 抑制薬 Batimastat で増殖能、浸潤能、三次元培養での管腔形成などが有意に抑制されたことから、CTEPH の病態に MMPs が関与している可能性が示唆された。

7) 慢性血栓塞栓性肺高血圧症における経皮的肺動脈拡張術に関する研究

手術不能と診断された CTEPH 患者において経皮的肺動脈拡張術 (BPA) を施行した効果を検討したところ、自覚症状は 22 人中 17 人が WHO 機能分類で 1 度以上改善し、血行動態については平均肺動脈圧が平均 46 ± 9 mmHg から BPA 治療直後で 30 ± 7 mmHg に改善 ($p < 0.01$) し、3 か

月後では 26 ± 3 mmHg にまで改善 ($p < 0.01$) していた。合併症では死亡例はなく、15%に治療部位に局所的な肺浸潤陰影を認めたが、著明な酸素化増悪も認めず数日の経過で改善するものであった。

7. 呼吸不全の治療に関する研究

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 月より新規の脳死および生体成人肺移植適応患者 (16 歳以上) を対象に各施設からの本研究登録を開始した。平成 24 年 12 月現在 104 名 (男性 51 名, 女性 53 名, 平均年齢 44 歳) の登録が得られた。基礎疾患は、COPD 8 名, 間質性肺炎 42 名, LAM 7 名, 肺高血圧症 5 名, 骨髄移植後肺障害 24 名などであった。登録患者のうち 40 名の移植が実施され, 死亡例は 27 名であった。

② 在宅 NPPV 療法中の慢性呼吸不全患者の予後調査

在宅 NPPV 療法実施中の重症呼吸不全患者の予後に関しては、世界的に報告は乏しく、死亡予測因子として、低呼吸機能、低 QoL、低運動能力などが挙げられているものの、特にわが国においては体系だった前向きな検討は実施されていない。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進めている。2009 年 5 月より患者登録を開始し、2012 年 6 月をもって新規登録を終了して、COPD 患者 22 例、肺結核後遺症患者 30 例など 61 名が登録された。患者背景として、 FEV_1 0.64 ± 0.26 L (対予測値 $30.8 \pm 11.3\%$)、 FVC 1.23 ± 0.68 L (対予測値 $44.8 \pm 18.8\%$) と重症の呼吸機能障害が認められ、COPD と肺結核後遺症患者との比較では、後者の方が有意に高齢で (70.4 ± 8.3 歳 vs 75.5 ± 6.7 歳, $p = 0.018$)、努力肺活量は著明に低下していた ($56.2 \pm 23.2\%$ vs

$38.0 \pm 11.2\%$, $p < 0.001$) が、呼吸困難、不安うつ、睡眠の質、眠気、健康関連 QoL スコアにおいては、有意な差を認めなかった。

③ 小児肝移植後の呼吸器合併症に対する非侵襲的換気療法の効果に関する研究

非侵襲的換気療法 (noninvasive ventilation: NIV) は小児・成人患者を含めた様々な呼吸不全を来たす場面で有効であるとの報告がなされているが、小児の腹部術後の呼吸器合併症における NIV の有効性を多数例で検討した報告はない。12 歳以下の小児肝移植後 251 症例のうち 94 症例を術後抜管時の状態から再挿管のリスクが高かった症例として抽出し検討した。47 症例で ICU 在室中に NIV が用いられ、NIV を用いていた症例群で再挿管率は有意に低かった。

NIV を用いるに至った原因の最も多かったものは、抜管後の無気肺の悪化であり、NIV を用いることで抜管後に発生する無気肺の発生・悪化を防止し呼吸状態を安定させることが可能であることが明らかとなった。

④ リスクを有する肺炎患者に対する早期呼吸リハビリテーションの効果に関する研究

高齢者肺炎を中心としたリスクを有する肺炎患者に対する早期呼吸リハビリテーションの効果を検討したが、死亡者、退院時 ADL、入院日数、酸素投与期間などで有意な効果を認めなかった。高齢者の肺炎においてはその背景因子が様々であることなどが関与していると考えられた。

⑤ iPS 細胞研究

iPS 細胞の肺胞上皮細胞への分化誘導について、京都大学において研究した。当班の対象 7 疾患に対する iPS 細胞を用いた、病態の解析・新規薬剤の開発・再生医療の促進に向けては、平成 23 年 12 月京都大学医学部附属病院に開設された「iPS 細胞診療開発部」において登録が開始されている。

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調査は、我が国の病態を明らかにし、難病対策にも有用な研究の基盤をなすものである。今年度は特に LCH に注力し、肺病変を中心として小児領域も含めた調査を実施した。また、特定疾患の 3 疾患においては、臨床調査個人票を用いた解析も継続できた。今後は各疾患に対する詳細な疫学調査としてインターネット経由の調査法も併用して継続した追跡調査を行っていく予定である。

2. 若年発症肺気腫（若年発症 COPD）を含む COPD に関する研究

1) 疫学的研究・自然歴・予後

UMIN 登録システムを用いた全国的な若年発症重症 COPD 登録システムや、シンプルな地域連携パスを用いたアプローチをとることにより、今後ますます増加する COPD 患者に対して、患者、開業医、病院、研究機関の win-win-win-win の関係を築くことが可能ではないかと考えられる。

気腫の進行は COPD の根源的な変化であるが、均一な気腫形成に関わる因子（遺伝子多型など）の解明により、急速に進行する COPD 患者を同定することが可能になるかもしれないと考えられた。また、COPD の自然歴において QOL の経年変化を見た論文は少ないが、SGRQ スコアの症状スコアと死亡率には相関を認めず、4 ポイント以上の活動スコアもしくはインパクトスコアの悪化が相関を認めたという報告がある。北海道コホートで、一秒量の急速低下群での活動スコアの悪化は顕著であることから、活動スコアの結果を重視する必要があるかもしれない。SGRQ に影響を与える因子として併存症も重要であるが、今回は解析に含まれておらず、今後の検討課題と考える。COPD の多面的評価として BODE index があるが、わが国では体重減少の頻度が欧米と比較して高率である。今回の検討でも BMI が 21 kg/m² 以下の症例が 47% と高率であり、BMI のカットオフ値

やスコアリングの妥当性を検討する必要性が示唆された。CAT は COPD の簡易 QOL 測定法として確立しているが、今回の検討では簡便な栄養評価のツールである MNA[®]-SF や BMI は CAT スコアとは関連を認めず、CAT と MNA[®]-SF が独立した意義を持つことを示唆しており、COPD の健康状態を評価する上で CAT のみならず栄養評価も同時に行うべきと考えられた。また、MNA[®]-SF は増悪の頻度が高いほど低値を認め、増悪の予測因子として有用であることが示唆された。また、CAT 日本語版は本邦の COPD 患者 QOL を評価する妥当性が示されているが、GOLD2011 のカテゴリーに分類するために用いる CAT と修正 MRC のそれぞれのカットオフ値は、本邦と欧米の COPD 患者で異なる可能性があり、今後検討する必要があると考えられた。

COPD は健常人と比較して、うつおよび睡眠障害併存率が高率であり、COPD に対する精神衛生面の管理は重要であると考えられた。また、COPD として経過観察中に肺癌が指摘された症例においては、閉塞性換気障害の程度が軽度であるにも関わらず、肺癌病期の進行期で発見される症例が多く存在した。理由は不明であるが、COPD として経過を見ている患者に小細胞癌の発生が多く、肺癌が発見される際にすでに進行している症例が多く存在することが考えられた。また、COPD として経過観察されている症例は比較的気腫化の程度が強く、CT 上での気腫化の存在は肺癌の診断を遅らせることや肺癌の進行が速いことなどが考えられた。悪性疾患のみならず、骨粗鬆症のような良性疾患も COPD の予後に関連する。喫煙マウスに対する気道へのウイルス疑似感染刺激が炎症性サイトカインの増強を引き起こし、破骨細胞の分化促進など骨に対する全身性の影響を引き起こしていることが示唆。このモデルにおける破骨細胞への影響を検討すること等で COPD 患者における骨密度低下の要因や増悪が全身に与える影響を解明できると考えられる

III, IV 期の COPD の予後と換気系、ガス交換

系、循環系因子との検討においては、換気系の重症度よりも、ガス交換系や循環系の低下が予後に影響することが示唆され、肺循環の重要性が浮き彫りになった。また COPD では、心エコー検査を用いた Fayersh らの報告によると、年齢と %FEV_{1.0} が肺高血圧症の有意な予測因子であったが、本年度の右心カテーテルを用いた検討結果では、PaO₂ と %DLco が肺高血圧症の有意な予測因子であった。また Scharf らの報告では、多変量解析で %DLco, PCWP, %FEV₁ が MPAP の予測因子で、PaO₂ は予測因子とはならなかったが、%FEV_{1.0} が 27% の重症 COPD を対象としているため、今回の我々の検討とは異なる結果となった可能性が考えられる。

2) 発症機序に関する研究

遺伝子改変マウス、細胞といった発生工学的手法や培養系を用いたアプローチは、難治性炎症性肺疾患の病態解明および未知の遺伝子機能解析を通じて、呼吸不全を呈する肺疾患治療の展開に重要な寄与をなすものと考えられる。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。

SMP30 ノックアウトマウスを用いた解析では、COPD モデルマウスの肺組織において、野生型マウスとの間で microRNA の発現プロファイルが大きく異なることが明らかとなった。COPD の症例ごとの多様性、さらには同一個体内における病変の多様性を鑑みるに、エピジェネティックな調節機構が COPD 発症において重要な役割を担っている可能性がある。DNA メチル化やヒストン修飾といったエピジェネティクス制御に加え、microRNA による制御が注目されており、今後も COPD に関わる可能性のある microRNA について解明が進むことを期待する。

ヒトを対象とした検討では、血漿中アクロレイン濃度は COPD 患者において健常喫煙者よりも有意に高値であり、COPD の重症度が高いほどア

クロレイン濃度も高値になる傾向が初めて明らかになった。また、血漿中で有意に上昇しているアクロレインは血漿中酸化ストレス負荷の指標である dROMs と相関関係にあり、COPD の全身性疾患としての側面にアクロレインが関与していると推測された。一方、肺組織蛋白抽出液中のアクロレイン濃度は非喫煙者と比較すると健常喫煙者、COPD 患者ともに高値であったが、健常喫煙者と COPD 患者との間には有意差を認めなかった。酸化ストレス負荷の指標とされる dROMs とアクロレインとの相関においては血漿中では COPD 患者において良好な相関がみられたのに対して、COPD 患者肺でアクロレインと dROMs との間に全く相関がない理由については、COPD 患者肺では酸化ストレス制御などに対する肺の構造保持に係る恒常性維持の破綻が病因として考えられており、個々の酸化ストレス惹起物質に対する適切な制御ができていない可能性がある。今回の結果は、アクロレインをはじめとした酸化ストレス惹起物質に対する酸化ストレス制御の破綻が COPD の病因であることを示唆する。HIF-1 α は正常酸素圧下では速やかに分解されてしまうが、細胞が低酸素状態に陥ると安定化し、核内において転写因子として VEGF やエリスロポエチンなどの産生を促進する。COPD 患者では HIF-1 α 活性が健常者よりも低下していることが知られており、健常喫煙者群と COPD 患者群で HIF1A 遺伝子の SNPs を比較したところ、rs4902080 において有意差を認め、COPD 群で allele T を保持する割合が健常喫煙者群と比較して有意に高かった。COPD 患者では、HIF-1 α 蛋白によって制御される VEGF の産生が低下することで、血管内皮細胞のアポトーシスが惹起され、肺気腫を誘導する仮説がある。今回の検討においても、COPD 患者群の CT 画像で評価した気腫の程度と前記の SNP が関連していることは興味深く、今後さらに解析をしていく予定である。

肺組織において、COPD 患者では、VEGFR-2 発現は全肺で減少していたが、DLCO/VA と正の

相関を示した。対象となった患者は軽症 COPD/肺気腫であり、VEGFR-2 発現の減少が早期 COPD 患者における拡散能の低下と気腫の進行と関連している可能性があると考えられた。前述のように、閉塞性変化の初期から肺高血圧を来す症例が少ないながら存在すること、重症例においては換気障害よりもガス交換・循環系と予後との関連が重要視されることとあわせ、COPD と循環・血管系との関係解明が重要と考えられる。

3) 病態と治療に関する研究

抗コリン薬であるチオトロピウムは、COPD 患者の慢性咳嗽と気道分泌亢進を軽減し、気道クリアランスを改善させることが明らかとなった。迷走神経トーンの高い COPD 患者においては粘液の産生が増加しているものと考えられ、チオトロピウムはその過程を抑制することが期待される。また、COPD における喀痰や咳嗽の重症度や、それらが患者の日常生活に及ぼすインパクトを評価するうえで、本研究で使用した CASA-Q の有用性は高いと考えられた。

全身炎症の一環として、脂肪組織の関与を検討した研究では、閉塞性換気障害と腹部内臓脂肪炎症は関連せず、COPD の全身性炎症の起源として内臓脂肪の関与は乏しいと考えられた。一方、低肺機能 (%VC の低下) と内臓脂肪マクロファージは関連しており、本研究の対象症例に重症 COPD は含まれていないが、COPD の進行例では脂肪炎症が関与する可能性が考えられた。肺活量の低下が脂肪炎症を生じる機序を明らかにする必要があると考えられる。

ライノウイルスや respiratory syncytial (RS) ウイルス、インフルエンザウイルスなどの呼吸器ウイルス感染は慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の増悪の重要な原因である。本年度の研究より、既報の L-カルボシステインと同様に、アンブロキソールとツロブテロールがヒト気管培養上皮細胞においてライノウイルスの感染を抑制し、炎症性物質の放出を減少させることが明らかとなった。機序としては、受容体である ICAM-1 の発現抑制が示

された。また、ライノウイルス RNA の細胞質進入経路である酸性エンドゾーム数の減少およびアルカリ化もライノウイルス感染抑制の機序と考えられた。

これまでの報告では長時間作用性 $\beta 2$ 刺激薬のライノウイルス感染に伴う炎症性物質の気道上皮継代細胞からの放出に関しては抑制作用がないと報告がなされていた。結果の違いの原因は不明であるが、研究に使用した細胞が継代細胞でなく、初代培養細胞であったこと、および培養液の違いが考えられる。本研究により、長時間作用性 $\beta 2$ 刺激薬の COPD 増悪抑制機序として、ライノウイルス感染抑制と気道炎症抑制が関与していることが明らかとなった。

3. リンパ脈管筋腫症 (LAM) に関する研究

1) 疫学調査研究

年齢と %DLco 変化率との間に正の相関を認めただが、年齢が高いほど初診時の呼吸機能検査値 (%FEV₁, %DLco) は低い相関を認め、高齢になるにつれ、あるいは閉経に伴って病勢が弱まる傾向があるかどうかは、ホルモン療法との関係も含め今後の検討が必要であると思われた。過去の呼吸不全班独自の全国疫学調査結果と異なり、今回の臨床調査個人票での結果では初発症状と呼吸機能変化率には相関を認めず、以前の調査に比して早期診断例や、比較的進行速度が遅い場合の長期経過例なども多く含まれるようになった背景が考えられた。

気管支拡張療法は約 4 割で行われており、比較的進行例に使用されていると考えられるが、低い %DLco 低下率と相関しており、治療効果の可能性が考えられた。胸膜癒着術と肺機能との関係や、血管筋脂肪腫と気胸発症との因果関係などは今後の検討課題と思われる。

2) 患者支援

LAM 患者会との勉強会も 11 回を迎え、年々参加者も多くなっている。特に国内でもシロリムスによる医師主導治験が開始され、新規治療法に対する期待が高まってきている。今後、治療指針