

水9例、腹水2例)のVEGF-D値は、血清値と比較して有意に高く(平均10,839 vs. 5,098 pg/ml, $p < 0.001$)、血清値と相関していた。従って、LAM細胞が産生するVEGF-Dはリンパ液中に放出され、LAM病態の形成に関与している可能性が示唆される。

[2] 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。マイクロアレイの結果より抽出されたmicroRNAとして、これまで炎症性疾患との関連が報告されているmiR-155やmiR-223が含まれていたことは、COPDの発症メカニズムとの関連を示唆すると考えられ興味深い。また、miR-1, 133a, 133b, 206といった一連のmicroRNAは同一あるいは近位のクラスターとして存在しており、これまでの報告では筋疾患や虚血性心疾患との関連が示唆されている。2011年のGlobal Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)の改訂においても、心疾患をはじめとした併存症の存在をより積極的に考慮すべきとするCOPDの治療管理戦略が強調されている。全身性疾患としてCOPDを捕らえ直してみると、こうしたmicroRNAが病態に関わっている可能性は大いにあると考えられる。

COPDの発症メカニズムについては多方面からのアプローチがなされ、多くの知見が集積している。しかし、COPD患者の損なわれた肺機能を劇的に回復させる治療薬がまだ出現していないことが、最大の臨床的問題点である。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、COPDに関わる可能性のあるmicroRNAについても少しずつ報告されてきている。

E. 結論

[1] (1) 血清VEGF-D値は、肺内病変のみの症例や乳糜漏例において、LAMの病勢と関連している。(2) LAM細胞はVEGF-Dをリンパ液中に放出することで、リンパ管新生やリンパ行性転移を誘導している可能性がある。

[2] 慢性喫煙曝露により、COPDモデル動物であるSMP30-KOマウスと野生型マウスとの肺組織において、microRNA発現プロファイルの明らかな相違を認めた。喫煙によって肺組織での発現が変化するこれらのmicroRNAは、COPDの病態に関与する可能性があると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Tobino K, Hirai T, Johkoh T, et al : Differentiation between Birt-Hogg-Dubé syndrome and lymphangiomyomatosis: Quantitative analysis of pulmonary cysts on computed tomography of the chest in 66 females. *Eur J Radiol* 2012 ; 81 : 1340-6
2. Hayashi T, Koike K, Kumasaka T, et al : Uterine angiosarcoma associated with lymphangiomyomatosis in a patient with tuberous sclerosis complex: an autopsy case report with immunohistochemical and genetic analysis. *Hum Pathol* 2012 ; 43 : 1777-84
3. Ando K, Tobino K, Kurihara M, et al : Quantitative CT analysis of small pulmonary vessels in lymphangiomyomatosis. *Eur J Radiol* 2012 ; 81 : 3925-30
4. Yoshimi K, Ueki J, Seyama K, et al : Pulmonary rehabilitation program including respiratory conditioning for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) : Improved hyperinflation and expiratory flow during tidal breathing. *J Thorac*

Dis. 2012 ; 4 : 259 - 64

5. 瀬山邦明 : リンパ脈管筋腫症. 日本内科学会雑誌 2012 ; 101 : 2757 - 65
6. 林 大久生, 瀬山邦明 : 【最近 10 年で最も進歩した研究分野を検証する】 リンパ脈管筋腫症 (LAM). 呼吸 2012 ; 31 : 840 - 4
7. 小林律子, 中野敏明, 濱本貴子, 他 : 大腿部のリンパ浮腫を契機に診断に至ったリンパ脈管筋腫症の 1 例. 日本皮膚科学会雑誌 2102 ; 122 : 2085 - 90
8. 安藤克利, 瀬山邦明 : リンパ脈管筋腫症 (LAM) の分子病態学. 分子呼吸器病 2012 ; 16 : 47 - 51
9. 安藤克利, 瀬山邦明 : 新しい局面を迎えた LAM 治療. Annual Review 2012 ; 199 - 208
10. 安藤克利, 市川昌子, 瀬山邦明 : リンパ脈管筋腫症とは - COPD との鑑別が重要 -. Medicina 2012 ; 49 : 420 - 3
11. 安藤克利, 星加義人, 瀬山邦明 : リンパ脈管筋腫症の遺伝子異常と新たな治療戦略. 呼吸器内科 2012 ; 21 : 557 - 64
12. 安藤克利, 星加義人, 瀬山邦明 : シロリムスの現状と今後. 呼吸器内科 2012 ; 22 : 139 - 47
13. 安藤克利, 瀬山邦明 : リンパ脈管筋腫症 (LAM) 治療の最前線. 呼吸 2012 ; 31 : 612 - 9
14. 安藤克利, 瀬山邦明 : リンパ脈管筋腫症 (LAM), 希少疾患/難病の診断・治療と製品開発. 技術情報協会, 東京 2012 ; 1082 - 97

2. 学会発表

国際学会

1. Ando K, Seyam K, Sato T, et al : Treatment of Japanese lymphangiomyomatosis patients with low dose sirolimus. American Thoracic Society 2012 May Denver
2. Ando K, Seyama K, Kurihara M et al : Clinical characteristics of lymphangiomyomatosis

(LAM) patients with the age of 50-year-old and more. The 17th Congress of Asian Pacific Society of Respirology 2012 December, Hong Kong

国内学会

1. 高木 陽, 児玉裕三, 小西博広, 他 : 心臓カテーテル検査入院患者における閉塞性換気障害の合併頻度について. 第 52 回日本呼吸器学総会, 2012 年 4 月, 神戸
2. 安藤克利, 瀬山邦明, 星加義人, 他 : シロリムスによる肺リンパ脈管筋腫症の治療経験. 第 52 回日本呼吸器学総会, 2012 年 4 月, 神戸
3. 安藤克利, 瀬山邦明, 星加義人, 他 : エベロリムスによる肺リンパ脈管筋腫症の治療経験. 第 52 回日本呼吸器学総会, 2012 年 4 月, 神戸
4. 安藤克利, 飛野和則, 栗原正利, 他 : シロリムスによるリンパ脈管筋腫症の治療経験. 第 16 回日本気胸・嚢胞性肺疾患学会総会, 2012 年 9 月, 品川
5. 瀬山邦明 : LAM と BHD 症候群における嚢胞の画像上および病理所見の特徴. 第 16 回日本気胸・嚢胞性肺疾患学会総会, 2012 年 9 月, 品川
6. 鈴木一廣, 林 大久生, 瀬山邦明, 他 : 結節性硬化症に見られた reversed halo sign. 日本医学放射線学会秋季臨床大会, 2012 年 9 月, 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

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

研究分担者 赤 柴 恒 人

日本大学医学部睡眠学・呼吸器内科学分野教授

研究要旨

非肥満の OSAS 患者と健常コントロールの内臓脂肪と Mets との関連を検討した。患者群の内臓脂肪面積は AHI と有意に相関し、OSAS が内臓脂肪蓄積に大きな役割を果たしていると考えられた。健常コントロールとの比較では、内臓脂肪面積や血圧、HDL コレステロール、中性脂肪、血糖値に有意差を認めなかった。しかし、Mets の合併率を検討したところ、コントロール群では 1 例も認められなかったのに対し、患者群では 18 例中 7 例（38.9%）と高頻度に認められ、Mets の合併は肥満度や、内臓脂肪とは独立して OSAS に関連する可能性が示唆された。

A. 研究目的

非肥満の OSAS 患者の内臓脂肪が正常者と差があるかどうかはほとんど報告がなく不明である。ごく最近、非肥満の OSAS 患者と健常コントロールの内臓脂肪を検討した研究が報告され男性では内臓脂肪が、女性では皮下脂肪が OSAS 患者で有意に大きいことが報告されている。しかしわが国での検討は未だ報告されていない。そこで非肥満の OSAS 患者と健常コントロールの内臓脂肪を比較検討し、非肥満者における OSAS と Mets との関連を検討することを目的として本研究を行った

B. 研究方法

対象は著明なイビキや日中の眠気などを主訴に日本大学板橋病院睡眠センターを受診し、終夜睡眠ポリグラフィ（Polysomnography: PSG）の結果、 $AHI > 5$ を示し OSAS と確定診断された症例のうち Body mass index (BMI) $< 25 \text{ kg/m}^2$ であった男性 18 例である。外来受診時に安静座位

で血圧を測定し、朝の空腹時に中性脂肪、HDL-Cholesterol、血糖値を測定した。腹部 CT は臍部で測定し、通常の方法で内臓脂肪面積、皮下脂肪面積を算出した。

OSAS 患者と年齢が近似し、 $BMI < 25 \text{ kg/m}^2$ の健常男性 10 例をコントロールとした。全例睡眠中の著明なイビキや日中の眠気など OSAS にもとづく臨床症状を認めなかった。睡眠検査は簡易睡眠モニター機器（日本光電社製 SAS2100）を用いて、2 晩施行し、2 日間の AHI を平均して算出した。コントロール群も早朝空腹時に採血し同様の検査を行い、安静時に座位で血圧を測定した。腹部 CT 検査も同様に検査を行った。

（倫理面への配慮）

被験者には研究の意義を説明し、informed consent を得た。

C. 研究結果

患者群において AHI と内臓脂肪面積はとの有意な相関関係を認めた。しかし、desaturation との関連は認められなかった。

OSAS とコントロール群の比較では、年齢、BMI、ウエスト径は有意差がなく、患者群の AHI が平均 36.0 であったのに対し、コントロール群の平均は 5.0 と有意な差を認めた。SpO₂ の低下の程度も患者群で有意に大きかった。腹部 CT の結果では、内臓脂肪面積、皮下脂肪面積とも両者に差を認めなかった。収縮期血圧、拡張期血圧、HDL コレステロール値も両群間に差を認めなかった。中性脂肪と空腹時血糖は有意な差は認めなかったが、患者群で高い傾向を認めた ($p < 0.1$)。

次に両群における Mets の発症頻度を検討した。内臓脂肪面積 $> 100 \text{ m}^2$ に高血圧、脂質異常、耐糖能異常のうち 2 項目以上を Mets とすると、コントロール群では Mets が一例も認められなかったのに対し、患者群では 18 例中 7 例、38.9% に Mets が認められ、この差は統計学的に有意であった。

D. 考 察

近年、OSAS と糖代謝異常との関連が注目され、OSAS は Mets 発症のリスクファクターであることが明らかになっている。Mets は肥満をベースとした耐糖能異常がその本質として考えられているが、OSAS 患者の多くが肥満していることを考えれば、OSAS に Mets が合併し易いのは当然とも考えられる。しかし、最近の検討では、肥満とは独立して OSAS 自体が耐糖能異常に関与することが明らかになっている。また、Mets の発症には肥満度や腹囲よりも内臓脂肪が直接的に関連することが報告され、OSAS との関連も報告されている。そこで我々は肥満のない比較的重症の OSAS 例に注目し、その内臓脂肪との関連を検討した。AHI は内臓脂肪面積と有意に相関し、非肥満例においても内臓脂肪の存在が OSAS と直接的に関連することが示唆された。しかし、これまでの報告では、OSAS 患者に認められる間欠的な低酸素状態が耐糖能異常を惹起させ糖尿病発症のリスクにつながることを示されている。我々の

結果は、これまでの報告とは一致せず低酸素状態よりも AHI が内臓脂肪の増加に関与した結果であった。肥満がなくとも内臓脂肪の増加に OSAS が関与する可能性が考えられ、今後更なる検討が必要であろう。

本研究の第一の目的は肥満のない健常コントロールと OSAS 患者を比較することである。年齢と肥満度を一致させたコントロール 10 例の AHI は平均 5.0 であり健常コントロールの条件を満たしていた。両者の比較では、内臓脂肪面積、皮下脂肪面積、血圧、コレステロール、中性脂肪、血糖値のいずれにも有意差は認められず、肥満がない場合には、コントロール群と患者群では各指標に差がないと考えられた。最近の報告では、我々と同様に健常者と OSAS 患者の内臓脂肪面積を比較し、男性においては、年齢、肥満度を一致させても患者群の内臓脂肪面積はコントロール群に比較して有意に増大していると述べている。我々も、当初は肥満度を一致させても患者群で内臓脂肪は増加していると考えていたが、本研究の結果では両群間で差がなく非肥満群では、内臓脂肪と OSAS との関連は否定的と考えられた。しかし、両群における Mets の発症頻度を検討してみると、コントロール群には 1 例も認められなかったのに対し、患者群の 18 例中 7 例、38.9% に Mets が認められた。その差は有意であり、患者群では、肥満度、内臓脂肪面積とは独立して、OSAS 自体が Mets の発症に関与する可能性が示唆された。その原因については未だ明らかではなく、今後、更なる検討が必要であろう。

E. 結 論

非肥満の OSAS 患者と健常コントロールの内臓脂肪と Mets との関連を検討した。患者群の内臓脂肪面積は AHI と有意に相関し、OSAS が内臓脂肪蓄積に大きな役割を果たしていると考えられた。健常コントロールとの比較では、内臓脂肪面積や血圧、HDL コレステロール、中性脂肪、血糖値に有意差を認めなかった。しかし、Mets

の合併率を検討したところ、コントロール群では 1 例も認められなかったのに対し、患者群では 18 例中 7 例 (38.9%) と高頻度に認められ、Mets の合併は肥満度や、内臓脂肪とは独立して OSAS に関連する可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ohtsu T, Kaneita Y, Aritake S, Mishima K, Uchiyama M, Akashiba T, Uchimura N, Nakaji S, Munezawa T, Shimada N, Kokaze A, Ohida T: Preferable forms of relaxation for health promotion, and the association between recreational activities and self-perceived health. *Acta Med. Okayama* 66 (1) : 41 - 51, 2012
2. Unosawa S, Sezai A, Akahoshi T, Niino T, Shimura K, Shiono M, Sekino H, Akashiba T : Arrhythmia and sleep-disordered breathing in patients undergoing cardiac surgery. *J. Cardiol.* 60 (1) : 61 - 65, 2012
3. Furihata R, Uchiyama M, Takahashi S, Suzuki M, Konno C, Osaki K, Konno M, Kaneita Y, Ohida T, Akahoshi T, Hashimoto S, Akashiba T : The association between sleep problems and perceived health status: a Japanese nationwide general population survey. *Sleep Medicine* 13 (7) : 831 - 837, 2012
4. 赤柴恒人 : 【睡眠障害にまつわる患者さんの訴えに正しく対処する】睡眠時無呼吸症候群 *Mebio*, 29 (3) : 63 - 69, 2012
5. 瀬在 明, 塩野元美, 赤星俊樹, 赤柴恒人 : 睡眠時無呼吸症候群と心血管リスク 心臓手術患者における睡眠呼吸障害. *日本心臓病学会誌*, 7 (1) : 54 - 58, 2012
6. 赤柴恒人 : 【慢性心不全の非薬物療法】診る睡眠呼吸障害の評価法. *Heart View*, 6 (5) : 450 - 455, 2012
7. 赤柴恒人 : 【目で見える咽喉頭・気管食道の検査】睡眠時無呼吸症候群の検査 睡眠検査. *JOHNS*, 28 (6) : 865 - 869, 2012
8. 赤柴恒人 : 【慢性肺疾患患者の診療における多面的評価】睡眠時無呼吸症候群患者の多面的評価. *日本胸部臨床*, 71 (6) : 548 - 555, 2012
9. 赤柴恒人 : 【知っておきたい内科症候群】呼吸器《呼吸調整の異常》. *内科*, 109 (6) : 1190 - 1193, 2012
10. 赤柴恒人 : 睡眠時無呼吸症候群. *人工呼吸*, 29 (1) : 44 - 49, 2012
11. 赤柴恒人 : 睡眠時無呼吸症候群 (SAS) と合併症. *日本医事新報*, 4610 : 55 - 56, 2012
12. 赤柴恒人 : 呼吸器診療での肺機能, 検査の必要性和その活用 睡眠時無呼吸症候. *呼吸と循環*, 60 (12) : 1243 - 1248, 2012

2. 学会発表

国際学会

なし

国内学会

1. 岡本直樹, 関山晶子, 神津 悠, 伊藝孔明, 関山忠孝, 熊沢文雄, 須金紀雄, 高橋典明, 赤柴恒人, 橋本 修, 片山 久 : 活動性肺結核における喀痰培養陰性までの日数と入院日数に影響する諸因子の検討. 第 87 回日本結核病学会総会, 広島, 2012.3
2. 伊藝孔明, 岡本直樹, 熊沢文雄, 須金紀雄, 高橋典明, 赤柴恒人, 橋本 修 : 抗結核薬治療経過中に耐性を獲得した 2 例. 第 87 回日本結核病学会総会, 広島, 2012.3
3. 清藤晃司, 服部知洋, 永岡賢一, 岡本直樹, 吉澤孝之, 赤柴恒人, 橋本 修 : 簡易肺機能測定機器の禁煙不外来における有用性. 第 109 回日本内科学会講演会, 京都, 2012.4
4. 吉澤孝之, 古市祥子, 石黒俊彦, 吉澤明孝, 岩城 基, 清藤晃司, 赤星俊樹, 赤柴恒人,

- 細川芳文, 橋本 修: プライマリケアにおける COPD 早期発見と治療介入の試み 一般外来と禁煙外来でのスクリーニング. 第 109 回日本内科学会講演会, 京都, 2012.4
5. 永岡賢一, 植松昭仁, 赤星俊樹, 神津 悠, 伊藝孔明, 岡本直樹, 清藤晃司, 桂 一仁, 吉澤孝之, 赤柴恒人, 橋本 修: 簡易肺機能測定機器の禁煙不外来における有用性. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会, 神戸, 2012.4
6. 吉澤孝之, 古市祥子, 岩城 基, 吉澤明孝, 赤柴恒人, 細川芳文, 橋本 修: 慢性呼吸器疾患における終末期ケア-肺がんとの比較検討-. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会,

神戸, 2012.4

7. 岩城 基, 吉澤孝之, 古市祥子, 吉澤明孝, 赤柴恒人, 細川芳文, 橋本 修: 呼吸リハビリテーションにおける CAT の有用性. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会, 神戸, 2012.4

Ⅱ. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

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

COPD 合併肺癌の発見契機

研究分担者 別 役 智 子

慶應義塾大学医学部呼吸器内科教授

研究要旨

COPD の悪性腫瘍の合併率は過去の報告では約 6-18%と推定されているが、COPD の死因としては 5-38%が肺癌とされており、重要な合併症であると考えられる。また 1 秒量の減少が大きいほど肺癌のリスクが高いこと、喫煙量や喫煙期間が長いほど肺癌のリスクが高いことが分かっており、COPD と肺癌の関連性が数多く報告されている。また、COPD 患者の CT による肺癌のスクリーニングの有用性は言われているが、発見契機の違いによる COPD 合併肺癌の特徴の違いを指摘している報告はない。

COPD 合併肺癌の発見契機として、肺癌を診断されてから肺機能検査で COPD を指摘される症例と、COPD として経過観察中に肺癌を診断される症例が考えられる。本研究ではこの 2 通りの経過に注目し、発見契機の違いによる関連を患者背景、臨床症状、肺機能、気腫化の面からレトロスペクティブに評価した。

A. 研究目的

COPD 合併肺癌の発見契機について検討する。

B. 研究方法

「COPD 合併肺癌症例」として、2006 年から 2011 年に当院呼吸器内科で肺癌と診断された症例の中から、

- ① 40 歳以上
- ② 1 秒率 70%未満
- ③ 20pack-year 以上の喫煙歴

の①から③の基準を満たす 104 症例を抽出した。

COPD 合併肺癌症例中、

- A) 肺癌が発見され、その経過で COPD を指摘された症例（肺癌→COPD 発見群）
- B) COPD の経過中に肺癌が発見された症例（COPD →肺癌発見群）

の 2 群に分け、年齢、性別、BMI、喫煙歴、基礎

肺機能、CT 画像での気腫化の程度、肺癌組織型、肺癌病期など比較検討した。気腫化については Goddard 分類に基づいて各肺野についてスコアリングを行った。

（倫理面への配慮）

データベースにおける各患者はナンバリングされ、解析しているデータから個人は識別不可能となっている。同施設の常時施錠されている部屋内にデータは保存する。カルテは中央閲覧室でのみ閲覧が可能であり、データの収集も同室で行う。データ管理は慶應義塾大学医学部呼吸器内科研究室の常時施錠された部屋で管理し、個人情報漏洩防止に必要な安全対策を講じる。本研究は研究対象者に対する侵襲的な検査や処置はなく、レトロスペクティブな研究デザインとなっている。

C. 研究結果

COPD 合併肺癌 104 例のうち男性が 93%、平

均年齢は 71.3 ± 9.3 歳、喫煙歴は 56.6 ± 28.1 pack-year であった。肺機能では閉塞性換気障害の程度が高度（%1秒量が50%未満）の症例が15例（14.4%）と比較的少数であった。組織型の内訳は非小細胞癌が89例（腺癌51例、扁平上皮癌28例、大細胞癌2例、NSCLC-NOS 8例）、小細胞癌が14例、診断時の肺癌病期はI/II期が37例、III/IV期が67例であった。外科的治療が行えた症例は30例（28.8%）であった。COPD合併肺癌症例での組織型と肺癌病期の内訳は当院呼吸器内科で診断された全肺癌患者の割合とほぼ同等であることが分かった。

104症例のうちCOPD合併肺癌の発見契機として、肺癌が見つかった後に肺機能からCOPDと診断された症例（肺癌→COPD発見群）とCOPDの経過観察中に肺癌を診断された症例（COPD→肺癌発見群）の2群に分類した。発見契機では肺癌→COPD発見群は69例、COPD→肺癌発見群は35例であり、肺癌からCOPDを指摘された症例が約2倍の症例数であった。両群間で年齢、BMI、喫煙歴、CTでの肺気腫スコアで差は認めなかったが、肺癌→COPD発見群で閉塞性換気障害の程度（%1秒量）が有意に低かった（73.1% vs 88.4%, t-test, $p < 0.01$ ）。肺癌組織型では肺癌→COPD発見群では非小細胞癌が90%以上を占めていたが、COPD→肺癌発見群は74%に留まり、小細胞癌が20%以上と高率であった。肺癌病期ではCOPD→肺癌発見群において進行肺癌（III/IV期）が有意に多く認められた（chi-square test, $p = 0.05$ ）。さらに、有意差は認められなかったが肺癌→COPD発見群で外科的治療を行えた症例が33%いるのに対し、COPD→肺癌発見群では20%にとどまった。

D. 考察

過去の報告でもCTによる肺癌スクリーニングの有用性は示唆されており、早期からのCOPD診断にCTを用いることや喫煙者のCT検診の実施を勧める研究者もいる。特にCTでの気腫化の

程度はCOPDや肺癌の予後予測因子となっており、肺癌検出以外の目的としても気腫化の画像的評価を行う上でもCTは有用と考えられる。

発見契機の違いでは、年齢、BMI、喫煙歴、気腫化の程度に差は認められなかった。肺癌からCOPDを診断される症例では、有意に閉塞性換気障害の程度が重度であり、肺癌が発見された時にはCOPDが進行していることが考えられた。逆に、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。その理由として、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。その他にも、肺気腫の程度では差は認めなかったが、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。

E. 結論

肺癌の診断後にCOPDを指摘される症例は、閉塞性換気障害の程度が重く、肺癌が診断された時にはCOPDも進行していることが考えられた。逆にCOPDの経過観察中に発生する肺癌は閉塞性換気障害の程度が軽度であるにも関わらず、進行期で発見されることが多く、組織型では小細胞癌がより多く認められた。

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

国際学会

なし

国内学会

1. 田中希宇人, 浅野浩一郎, 加畑宏樹, 上石修史, 宮田 純, 鈴木雄介, 福永興壺, 猶木克彦, 副島研造, 佐山宏一, 別役智子 : COPD 合併肺癌の検討. 第 52 回日本肺癌学会総会, 大阪, 2011.11

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

呼吸不全に関する基礎研究：COPDを中心に

分担研究者 長瀬 隆 英

東京大学大学院医学系研究科教授

研究要旨

COPD, 特発性間質性肺炎, 気管支喘息などは, 呼吸不全を呈する呼吸器疾患であり, 治療の困難さや発症頻度から, 社会的にも極めて重大な疾患群である。これらの疾患の病態機序・治療標的は未だに不明であるため, 画期的な新治療法の開発が急務とされている。本研究では, COPDを中心として発生工学を駆使した基礎研究を遂行することにより, 呼吸不全を呈する難治性肺疾患の病態解明, 治療標的の同定, および新治療法の開発を目指す。その結果, 以下の新知見が得られた。

- 1) 脂質性メディエーターに着目し, 炎症性肺疾患発症との関連を探索した。
- 2) 肺の発生・機能への関与が示唆されている新規転写コアクチベーター TAZ に着目し, 炎症性肺疾患発症との関連を探索した。
- 3) 炎症性肺疾患研究の新たなアプローチとして, 人工的肺・気管支モデルの開発を試み, モデルを確立した。

その結果, 各々のメディエーターが, 肺疾患病態に重要な役割を呈している可能性が示された。本知見は, 呼吸不全を呈する難治性の呼吸器系疾患に対する新しい治療薬・治療法開発の実現化に寄与することが期待される。

A. 研究目的

COPD, 特発性間質性肺炎, 気管支喘息などは, 呼吸不全を呈する呼吸器疾患であり, 治療の困難さや発症頻度から, 社会的にも極めて重大な疾患群である。これらの疾患の病態機序・治療標的は未だに不明であるため, 画期的な新治療法の開発が急務とされている。本研究では, COPDを中心として, 発生工学を駆使した基礎研究を遂行することにより, 呼吸不全を呈する難治性肺疾患の病態解明, 治療標的の同定, および新治療法の開発を目指す。

発生工学を駆使した基礎研究：

COPD, 特発性間質性肺炎, 気管支喘息などは,

呼吸不全を呈する呼吸器疾患である。これらの肺疾患発症に関しては, 種々の化学物質が複雑に関与していると考えられ, $TNF\alpha$, $IL-1\beta$, $IL-6$, $IL-8$ 等のサイトカインなどが関与している可能性が報告されている。しかし, サイトカイン以外のメディエーターとの関連については, 十分な検討がなされていない。また, 治療の標的が不明確であるため, 有効な治療法, 治療薬も存在せず, 画期的な新治療法の開発が急務とされている。本研究では, 近年, その生理学的意義が注目されている脂質性メディエーター, さらに発生への関与が示唆されている転写コアクチベーター TAZ に着目し, 炎症性肺疾患発症との関連を発生工学的手法を駆使して探索する。

脂質性メディエーター：

本研究では、発生工学的手法を応用し、脂質性メディエーターの炎症性肺疾患発症機序における重要性について検討する。特に、COPD、特発性間質性肺炎、気管支喘息などにおける、PAFおよびエイコサノイド関連遺伝子の意義を明らかにする。

脂質性メディエーターであるプロスタグランジン、トロンボキサン、ロイコトリエンなどはエイコサノイドと総称され、アラキドン酸を起点とする代謝経路の代謝産物である。アラキドン酸は、炭素数20よりなる構造をもち、生体ではリン脂質から細胞質型ホスホリパーゼA₂ (cytosolic phospholipase A₂, cPLA₂) によって切り出される。この際に、同時にリゾPAF (lyso-PAF) が生成され、リゾPAFから血小板活性化因子 (platelet-activating factor, PAF) が作られる。アラキドン酸は、図1に示すように、アラキドン酸カスケードと呼ばれる代謝経路を経て様々なエイコサノイドを生成する。その2つの大きな経路が、シクロオキシゲナーゼ (cyclooxygenase, COX) 系および、5-リポキシゲナーゼ (5-lipoxygenase, 5-LO) 系である。プロスタグランジン、トロンボキサンはシクロオキシゲナーゼ系の代謝物であり、ロイコトリエンは5-リポキシゲナーゼ系の代謝物である。

アラキドン酸カスケードの代謝産物であるエイコサノイドは、ごく微量で多彩な生理活性作用を呈するのが特徴である。呼吸器系においても、エイコサノイドは極めて重要な生理的意義を有する

ことが示唆されている。例えば気管支喘息は、気道平滑筋収縮、血管透過性亢進、血管拡張等による気管支収縮を主体とする病態であり、種々の化学物質が複雑に関与していると考えられるが、近年、特にトロンボキサン、ロイコトリエンなどのエイコサノイドが重要な発症因子とされ、有効な治療標的となりつつある。

特にロイコトリエン (LT) 系は、好中球遊走因子としてのLTB₄受容体 (BLT1, BLT2の2種類) や、炎症・免疫関連疾患に関わることが想定されているCysLT受容体 (CysLT1-R, CysLT2-R, の2種類) が発見され (Nature, 1997, 1999), 現在、本グループが遺伝子改変マウスを作成・解析中である。

本研究では、発生工学的手法を応用し、脂質性メディエーターの高齢者肺疾患発症機序における意義を明らかにし、治療薬の開発および実用化を目指す。

転写コアクチベーター TAZ：

転写コアクチベーター TAZ (transcriptional coactivator with PDZ-binding motif) は、14-3-3 proteinをはじめとする、PDZ domainを持つ転写因子と結合しその活性を制御する分子として同定・報告されたものである (EMBO J 19: 6778-91, 2000)。TAZは、WW domainを有しており、PPXYモチーフと結合することにより、転写コアクチベーターとしての機能を発現する。

アラキドン酸カスケード

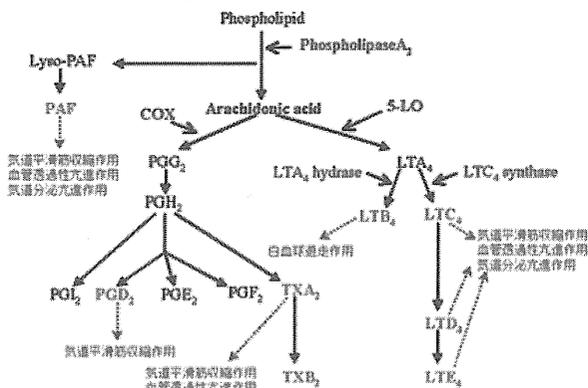


図1. アラキドン酸カスケードの模式図

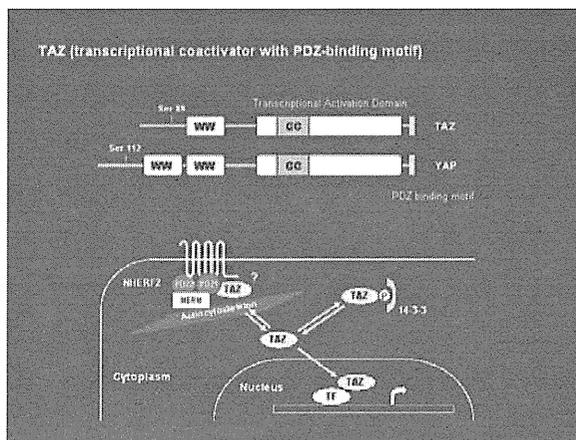


図2. 転写コアクチベーター TAZ は、WW domainを有し、PPXYモチーフと結合して機能を発現する。

また最新の研究により、転写コアクチベーター TAZ が、TTF-1 (thyroid transcription factor-1) や Pax3 と協調的に働くことにより、発生に大きく関与することが明らかにされつつある (*J Biol Chem* 279: 17384-90, 2004) (*Biochem Biophys Res Commun* 339: 533-9, 2006)。

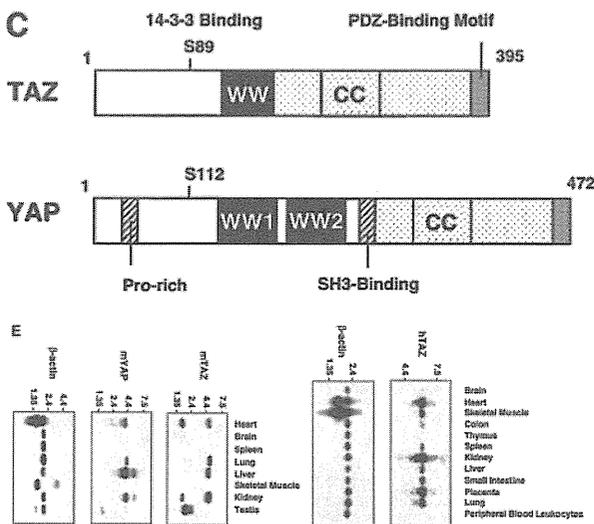


図 3. 転写コアクチベーター TAZ は、Yes-associated protein (YAP) とホモロジーを有する。また、肺にも強く発現している (*EMBO J* 19: 6778-91, 2000)。

また、神経管、神経堤、骨格筋などの発生に重要な役割を持つ Pax3 と協調的に働く因子を探す目的で、酵母 Two hybrid 法により Pax3 に結合する分子をスクリーニングした結果、TAZ タンパクが同定されている。さらに in vitro アッセイの結果、Pax3-TAZ の結合には、Pax3 C 末端側の PPXY モチーフ及び TAZ N 末端側の WW domain が深く関わっていることが示された。TAZ の発現を in situ hybridization で調べると、胎生 10.5 日マウス胚において神経管内側、鰓丘の外胚葉性間葉、体節で発現が見られており、TAZ は Pax3 などの転写因子と相互作用して形態形成に関わっている可能性が考えられる。転写コアクチベーター TAZ は、発見当初より、腎臓および肺において強く発現していることが報告されている。本研究では、転写コアクチベーター TAZ の遺伝子改変マウスを作成し、呼吸器系における病態生理学的

意義および呼吸器疾患発症への関与の可能性を検討する。

In vitro 気道リモデリング：

COPD の病変は、末梢気道および間質における炎症が主因と想定されている。

その炎症進展の機序は、喫煙など外的刺激物質の関与により炎症細胞と生理活性物質が相互反応を繰り返す炎症カスケードであると考えられる。しかしながら COPD 発症の分子機構については未だ解明されていない。今回我々は、COPD の病変を、「異常な線維化による臓器障害」という視点からアプローチすることを試みる。COPD は、肺胞壁・間質における弾性組織の不可逆的な変性・減少を特徴とするが、これは末梢気道および間質における炎症・線維化異常が極まった状態である可能性がある。一方、逆方向の線維化異常の場合は、肺線維症へと向かうものである。

近年、COPD、間質性肺炎、気管支喘息などは、いずれも免疫・炎症を主体とする病態であると想定されている。これらの免疫・炎症性肺疾患発症に関しては、種々の化学物質が複雑に関与していると考えられる。今回、我々は、その機序を解明する手法の一端として、In vitro 気道リモデリング解析法を開発・応用した。これは、1 種類の蛋白質と 1 種類の細胞系よりなる、究極に単純化された人工的肺・気管支モデルであり、Gel contraction 法と呼ばれる。

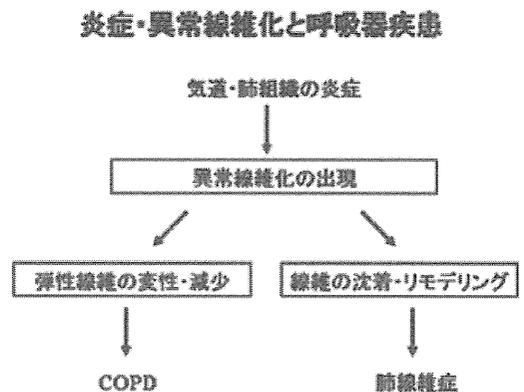


図 4. COPD 病変を、「異常な線維化による臓器障害」として捉える

B. 研究方法

<CysLT2 受容体遺伝子ノックアウトマウスの作成>

LTC₄/D₄/E₄などcysteinyl LTの受容体(CysLT1-R, CysLT2-R)は肺・気管支に豊富に存在し、気管支喘息を含めた呼吸器疾患発症への関与が示唆される。特に、CysLT2-Rは大きく注目されているが、その機能は未だに解明されていない。本研究では、このCysLT2-Rを標的としたKO, Tgマウスの新規作成にも着手する。これらのマウスを用いて、脂質性メディエーターと炎症性肺疾患との関連について評価・検討を加える。

<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し、呼吸器系における病態生理学的意義および呼吸器疾患発症への関与の可能性を探索した。まず、TAZ ノックアウトマウスの作成を行い、次にその解析に着手した。

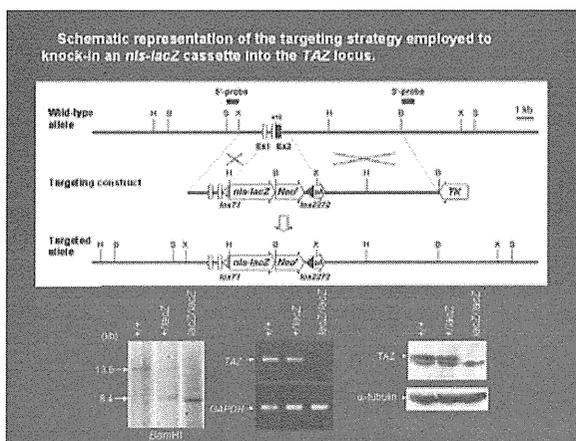


図5. TAZ ノックアウトマウスの作成

In vitro 気道リモデリング：

<Gel contraction 法>

Type I collagen 作成：Rat の Tail から腱を摘出し腱鞘、その他の結合組織を注意深く取り除いた後、0.9% NaCl 10 mM Tris pH 7.5, 50%Ethanol, 75%Ethanol, 95%Ethanol で洗浄する。6 mM HCl 300 ~ 400 ml 4℃で一昼夜 Staring することにより

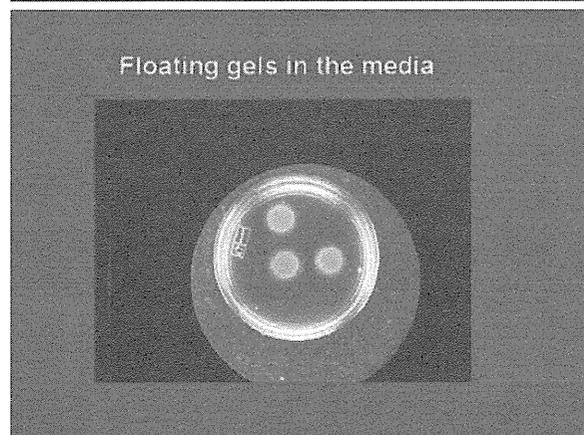
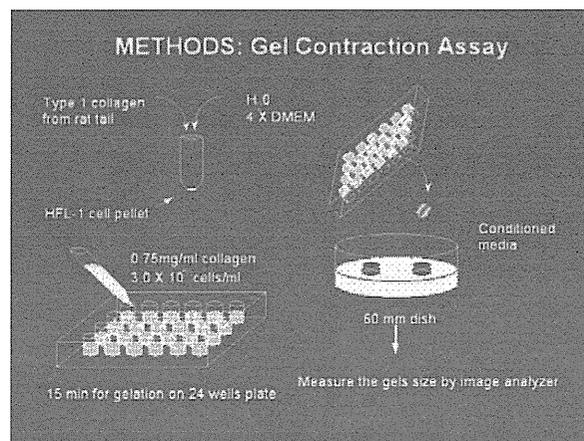
Type I collagen を抽出する。Sodium dodecyl sulfate (SDS)-PAGE で type I collagen 以外の蛋白が混入していないことを確認する。collagen 濃度はそれぞれの lot から乾燥重量を測定して求めた。

<3 次元的培養：>

抽出した Type I collagen を 4 倍濃度の DMEM と蒸留水とで生理的浸透圧に調整する。最終 collagen 濃度を 0.75 mg/ml に調節後 3×10^5 cells/ml 細胞濃度でゲル内に線維芽細胞を加える。24 well プレートで 0.5ml/well になるようゲルを入れ 20 分でゲル化させる。固まったゲルの周囲を plate 壁から切り離し、各種試薬が添加された 6 cm dish (5 ml DMEM) 内に浮遊させる。

<収縮能測定：>

上記方法により線維芽細胞は Type I collagen 内で 3 次元的に培養される。そして線維芽細胞はこのゲルのなかでその収縮能によりゲルを引っ張る。その収縮能はゲルのサイズを計測することにより求めることができる。変化するゲルのサイズは CD カメラでコンピューターに取り込み計測する。



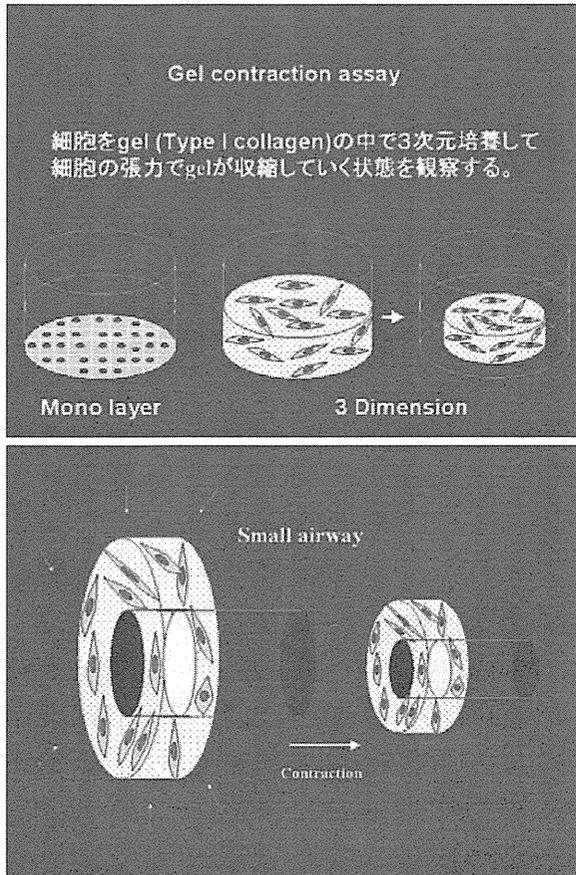


図 6. Gel contraction 法。
線維芽細胞は Type I collagen 内で 3 次的に培養される。

(倫理面への配慮)

本研究では、研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究における危険の排除、説明と理解（インフォームドコンセント）について、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）に基づき、研究を進める。

本研究で行う予定の遺伝子組換え実験は、平成 16 年 9 月 10 日の東京大学医学部組換え DNA 実験安全委員会において承認を受けた生化学分子生物学・細胞情報学講座「脂質メディエーター受容体、合成酵素遺伝子欠損マウスならびにタンパク質過剰発現細胞を用いた脂質メディエーター機能の解明、セマフォリン遺伝子欠損マウスを用いた嗅覚系神経回路形成機構の解明」に含まれており、適切な拡散防止措置がとられる。

C. 研究結果

<CysLT2 受容体遺伝子ノックアウトマウスの作成>

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（図 4）。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。

<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 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。

次に、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組織所見を検討した。その結果、TAZ ノックアウトマウスの肺は、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。

<TAZ ノックアウトマウス肺における遺伝子発現の解析>

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を real time RT-PCR を用いて検討した。その結果、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) が著明に発現していることが明らかになった。

Fig. 6

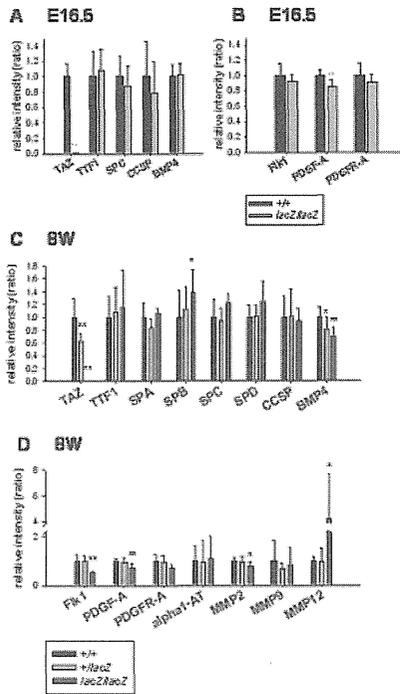


図7. 野生型マウスとTAZ ノックアウトマウスの肺における各種遺伝子発現

次に、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各種遺伝子発現をmicroarray解析を用いて検討した。その結果、TAZ ノックアウトマウスにおいて発現低下が認められた遺伝子を5つ選び、さらに real time RT-

Fig. 7

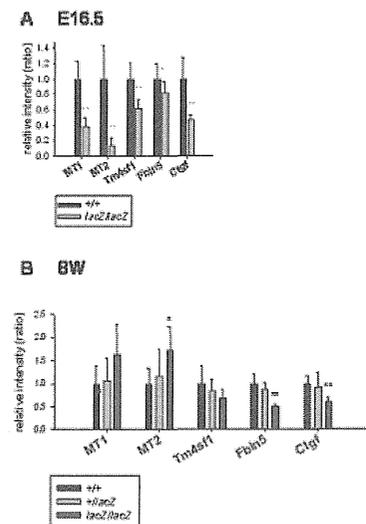


図8. 野生型マウスとTAZ ノックアウトマウスの肺における各種遺伝子発現

PCRを用いて検討した。その結果、2ヶ月令のTAZ ノックアウトマウスの肺では、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。

<TAZ siRNAを用いた検討：培養細胞における遺伝子発現の解析>

次に、培養細胞LA4およびTAZ siRNA (TAZ-994)を用いて、TAZ ノックアウト細胞における各種遺伝子発現を real time RT-PCRを用いて検討した。その結果、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。

Fig. 8

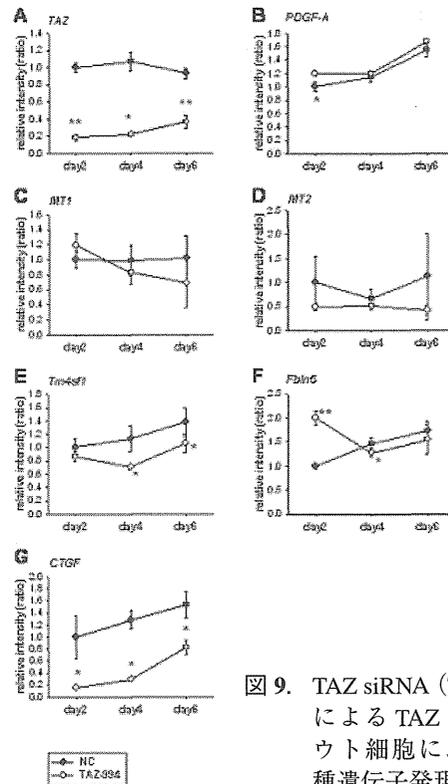


図9. TAZ siRNA (TAZ-994)によるTAZ ノックアウト細胞における各種遺伝子発現

<TAZ ノックアウトマウス肺におけるCTGF発現の解析>

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。その結果、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。

In vitro 気道リモデリング：

Gel contraction 法の開発がなされ、再現性の確認がなされた。

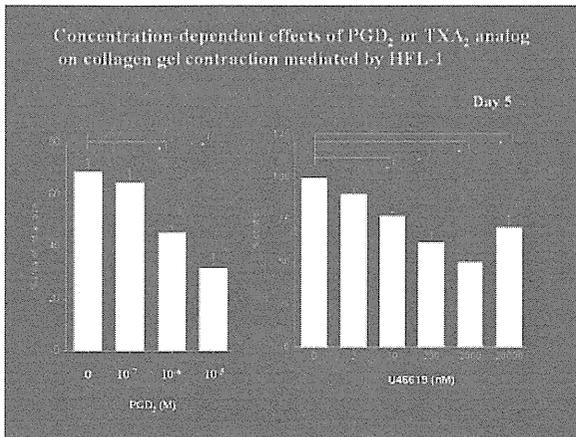


図 10. Gel contraction 法を用いた実験例。Agonist により、Gel モデルが収縮している。

D. 考 察

呼吸不全を呈する炎症性肺疾患は、社会的に極めて重大な疾患となっている。特に、COPD、特発性間質性肺炎は、難治性において他に類をみない程、重篤な疾患であり、治療薬の開発が切実に待たれている。肺炎や気管支喘息は、世界的にも発症頻度、死亡率が増大しつつあり、画期的な治療薬の開発が期待されている。これら炎症性呼吸器疾患の発症分子機構は、極めて複雑であり、より一層の研究が必要である。

COPD は、高齢者における重要な炎症性呼吸器疾患であり、その発症には喫煙など外的刺激物質の関与が想定されている。しかしながら、COPD の発症機序については未解明の部分が多く、その解明には関連遺伝子の探索を含めた研究が必須と考えられる。一方、近年、遺伝子改変マウスが次々と開発されており、疾患関連遺伝子の解明に有用であることが報告されている。

また、呼吸器系において、正常の肺・気管支では、線維芽細胞は炎症後の創部へと遊走し、コラーゲンなどの細胞外器質を産生し欠損部をうめる。さらに創傷治癒の終盤には創部を収縮させて創傷治癒を完成させる。しかし、この過程に異常が生

じた場合は組織修復はうまくいかず、機能障害を引き起こす。とくに末梢気道周囲で過度の収縮が生じた場合は気流制限を引き起こし COPD や気管支喘息の増悪に関与する。今回開発に着手した in vitro 気道リモデリング系は、末梢気道周囲において増加した線維芽細胞とコラーゲンが作り出す収縮について検討できるモデルであると考えられる。

今日まで、COPD の病態を理解するためには呼吸生理学的アプローチが必須であり、その成果は GOLD ガイドラインの作成という形で結実している。一方、まさしく GOLD ガイドラインにあるように、COPD 発症分子機構の解明のためには、多様な学問領域を結集・統合したアプローチを必要とするであろう。

本研究の成果により、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。

E. 結 論

発生工学的手法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において新しい視点を提供する独創的なものであり、本研究の成果は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。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Mikami Y, Yamauchi Y, Horie M, Kase M, Jo T, Takizawa H, Kohyama T, Nagase T : Tumor necrosis factor superfamily member LIGHT induces epithelial-mesenchymal transition in A549 human alveolar epithelial cells. Biochem

Biophys Res Commun 2012 (in press)

2. Yamauchi Y, Kohyama T, Jo T, Nagase T : Dynamic change in respiratory resistance during inspiratory and expiratory phases of tidal breathing in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2012; 7: 259-269.
3. Narumoto O, Matsuo Y, Sakaguchi M, Shoji S, Yamashita N, Schubert D, Abe K, Horiguchi K, Nagase T, Yamashita N : Suppressive effects of a pyrazole derivative of curcumin on airway inflammation and remodeling. Exp Mol Pathol 2012; 93: 18-25.
4. Kawakami M, Narumoto O, Matsuo Y, Horiguchi K, Horiguchi S, Yamashita N, Sakaguchi M, Lipp

M, Nagase T, Yamashita N : The role of CCR7 in allergic airway inflammation induced by house dust mite exposure. Cell Immunol 2012; 275: 24-32.

2. 学会発表

1. Cellular and molecular models of lung diseases. The 17th APSR Meeting, Hongkong. (発表者：長瀬隆英, 招待講演), 2012.
2. 高齢者の慢性閉塞性肺疾患の管理：第54回日本老年医学会総会 (発表者：長瀬隆英, 教育講演), 2012.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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

研究分担者 玉 置 淳

東京女子医科大学第一内科学教授

研究要旨

COPD における慢性的な咳嗽・喀痰は、本疾患の重症度や増悪頻度、予後などを規定するのみならず、疾患自体の発症にも関わる重要な因子である。そこで本研究では、慢性的に咳嗽および喀痰を有する COPD 患者を対象とし、抗コリン薬であるチオトロピウムを6か月投与し、呼吸機能、気道炎症（喀痰中好中球）に対する影響を検討するとともに、上記症状に対する効果について CASA-Q（Cough and Sputum Assessment Questionnaire）質問票を用いた QOL 指標、喀痰の solid composition およびムチン濃度、気道クリアランスなどの評価を行った。その結果、チオトロピウムは 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。

A. 研究目的

咳嗽・喀痰は、労作時息切れと並んで COPD の重要な臨床症状である。とくに“慢性気管支炎”患者では、冬季に上記症状が連続して認められることが特徴的であり診断の条件でもある。通常、COPD でみられる咳嗽は、気道過敏性に由来する喘息の咳とは異なり、気道分泌亢進に付随するもの、すなわち痰を喀出するために生ずる咳であることが多い。これまでに報告されたいくつかの疫学調査によれば、COPD 患者のうち慢性的に喀痰を有する症例では、痰のない症例に比較して COPD 増悪の頻度が高いこと、救急外来受診や入院回数が多いこと、長期的な予後が悪いことなどがわかっており、また病理学的にも末梢気道の気腔における粘液分泌物の占有率と閉塞性換気障害の程度との間に正の相関が認められている。これらの詳細なメカニズムは不明であるが、粘稠な粘液糖蛋白（ムチン）が気管支内腔に滞留するために気道抵抗が増大するとともに、粘液線毛輸送障

害に基づく気道感染が惹起されやすくなるものと想定されている。さらに最近、若年のうちから慢性的に咳嗽・喀痰のある者は、そうでない者よりも将来 COPD を発症する危険が高いことが報告された。したがって、咳嗽および気道分泌亢進は COPD の重症度や増悪を規定するのみならず、本症の発症にも関わる因子である可能性が窺える。このような背景より、上記症状を制御することは、COPD の管理・治療にとどまらず、発症予防の面からも重要と考えられる。そこで本研究では、COPD 患者における咳嗽と喀痰に対する抗コリン薬の効果を明らかにするため、以下の臨床研究を行った。

B. 研究方法

当院の外来通院中の COPD 患者のうち、過去 8 週間以上にわたって継続的に咳嗽および喀痰のある症例を対象とした。臨床試験にはあらゆる重症度の患者を組み入れたが、現在喫煙中の患者、過去 4 週間以内に気道感染に罹患した患者、過去

8週間以内に投薬内容の変更のあった患者、副腎皮質ステロイド薬を服用している患者、マクロライド系抗生物質の少量長期療法を行っている患者は除外した。

観察期間は4週間とし、次いですべての患者にチオトロピウム 18 $\mu\text{g}/\text{day}$ の吸入（ベーリンガーインゲルハイム ジャパン株式会社、東京）を8週間行った。主要評価項目はCASA-Q（Cough and Sputum Assessment Questionnaire）スコアであり、これは咳症状、咳インパクト、痰症状、痰インパクトの4ドメイン、20の質問項目から構成されている。スコアは0～100点であり、スコアが大きいほど軽症と判定される。副次評価項目としては、サッカリンテストと喀痰解析である。前者は、サッカリン粒を患者の下鼻甲介の奥5mmに静置し、サッカリンが線毛運動により咽喉頭に運搬されてゆき被験者が甘味を感じるまでの時間を測定するものである。これを鼻クリアランス時間と規定し、15分以上であれば気道クリアランス障害が示唆される。後者は、喀痰の solid composition（喀痰の乾燥重量/湿重量）であり、これは喀痰中の粘液成分の割合を示す指標である。

（倫理面への配慮）

本研究は東京女子医科大学倫理委員会の許可を得て行われた。

C. 結果

本臨床研究には27名のCOPD患者がエントリーし、観察期間および投薬期間を終了し最終的に解析可能であった症例は22名（男性18名、女性4名）、平均年齢は67歳であった。これらの患者における症状持続期間は、喀痰が 37 ± 10 か月、咳嗽が 45 ± 20 か月、労作時息切れが 28 ± 10 か月であった。また、COPDに合併する疾患としては、喘息が4名、気管支拡張症が2名、慢性副鼻腔炎が2名であった。

チオトロピウム投与前および投与8週後の評価では、CASA-Qスコアの咳症状ドメインは $45 \pm$

14 から 64 ± 16 へ、痰症状ドメインは 47 ± 12 から 64 ± 17 へ有意に改善した（ $P < 0.001$ ）。また、咳インパクトドメインは 44 ± 13 から 54 ± 12 に、痰インパクトドメインは 48 ± 14 から 57 ± 16 へと有意な上昇がみられた（ $P < 0.05$ ）。

サッカリンテストにより測定した鼻クリアランス時間は、チオトロピウム投与前が 34.2 ± 3.4 分であったのが、投与8週間後には 21.6 ± 2.9 分に有意に短縮した（ $P < 0.01$ ）。また、喀痰の solid composition は、チオトロピウム投与により $3.40 \pm 0.23\%$ から $2.63 \pm 0.14\%$ に減少した（ $P < 0.01$ ）。

D. 考察

以上の研究成績より、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。気道における粘液産生細胞には迷走神経支配があり、アセチルコリンによるムスカリン M3 受容体刺激はムチン分泌を促進させることが報告されている。したがって、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。ムチンの分泌が減少すれば気道液の粘稠度は低下し、喀痰喀出が容易となる。したがって咳嗽の頻度・強度も減少するとともに、気道クリアランスが改善するものと思われる。さらに、上記のような症状が軽減すれば、COPDの増悪は抑制され長期予後が改善する可能性も推測される。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。

E. 結論

長時間作用性抗コリン薬はCOPD患者における咳嗽および気道分泌亢進に基づく症状を軽減させ、気道クリアランスの改善をもたらした。また、上記症状を評価するうえで、CASA-Q質問票は優

れたツールの 1 つと思われた。

F. 健康危惧情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 玉置 淳 : 長引く咳にどう対処するか? 迅速な診断と最新の治療について. 都耳鼻会報, 139:9-13, 2012
2. 玉置 淳 : 慢性気道疾患における咳・痰のリスクと治療: 主に COPD 患者の喀痰・咳症状を理解し治療することの意義. Ther Res, 33: 897-904, 2012

2. 学会発表

国際学会

1. Tagaya E, Tamaoki J, Kirishi S, Isono K, Nagaoka M, Kimura N, Kondo M, Nagai A : Effect of tiotropium on mucus hypersecretion

and their impact and nasal mucociliary clearance in patients with COPD. Annual Meeting of The American Thoracic Society. May 2012, San Francisco

国内学会

1. 多賀谷悦子, 切士紗織, 新井尚希, 奥出 梓, 難波麻衣, 近藤光子, 玉置 淳 : COPD 患者における粘液の過剰分泌および粘液線毛クリアランスにおけるチオトロピウムの効果. 第 62 回日本アレルギー秋季学術大会, 2012 年 11 月, 大阪

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし