

Workshop on Advanced Image Technology. (2012. 01. 09-10 Hochiminh)

2. Takahashi E, et al: Computer aided diagnosis for osteoporosis based on spinal column structure analysis. *Proc. SPIE Medical Imaging. (2012. 02. 09-14 Florida)*
3. Niki N, et al: Computer-aided diagnosis based on computational anatomical models: progress overview FY2011. *The 3rd International Symposium on the Project 'Computational Anatomy'. (2012. 03. 03-04 Fukuoka)*
4. Kinose D, et al: Increased TLR3 Gene Expression In Epithelial Cell Of COPD Patients. *ATS2012. (2012. 05. 18-23 San Francisco)*
5. Tho N. V, et al: Airway Wall Area Differs Between Lobes In Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *ATS2012. (2012. 05. 18-23 San Francisco)*
6. Takahashi T, et al: Correlation Of Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2 With Pulmonary Function And Emphysematous Change In Early Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *ATS2012. (2012. 05. 18-23 San Francisco)*

国内学会

1. 細川拓也, 他: 放射光 CT 画像による肺 2 次小葉の構造解析. 医用画像研究会. (2012.1.19-20 沖縄)
2. 松廣幹雄, 他: マルチスライス CT 画像の胸部構造解析. 医用画像研究会. (2012.1.19-20 沖縄)
3. 和田 広, 他: COPD 患者における葉別の気腫性変化と Inspiratory capacity との関係についての検討. 第 4 回呼吸機能イメージング研究会学術集会. (2012.02.10-11 大津)
4. 山口将史, 他: 気胸を契機に診断された Erdheim-Chester 病の 1 例. 第 4 回呼吸機能イメージング研究会学術集会. (2012.02.10-11 大津)
5. Tho NV, et al: RELATIONSHIP OF AIRWAY DIMENSIONS DERIVED FROM 3-DIMENSIONAL COMPUTED TOMOGRAPHY ANALYSIS BETWEEN LOBES WITHIN THE LUNGS IN COPD PATIENTS. 第 4 回呼吸機能イメージング研究会学術集会. (2012.02.10-11 大津)
6. 龍神 慶, 他: 肺血流シンチグラムが診断に有用であった肝肺症候群の 1 例. 第 4 回呼吸機能イメージング研究会学術集会. (2012.02.10-11 大津)
7. 和田 広, 他: FDG-PET/CT にて集積を認めた肺コレステリン肉芽腫の 1 例. 第 4 回呼吸機能イメージング研究会学術集会. (2012.02.10-11 大津)
8. 中野恭幸: 呼吸機能イメージングと CT. 第 4 回呼吸機能イメージング研究会学術集会. (2012.02.10-11 大津)
9. 中尾俊哉, 他: 4 次元 CT 画像を用いた呼吸動態解析. 第 4 回呼吸機能イメージング研究会学術集会. (2012.02.10-11 大津)
10. 立花貴之, 他: マルチスライス CT を用いた COPD の定量的評価. 第 4 回呼吸機能イメージング研究会学術集会. (2012.02.10-11 大津)
11. 田辺直也, 他: COPD 患者における増悪感受性, 継続喫煙の肺気腫病変進行に与える影響. 第 4 回呼吸機能イメージング研究会学術集会. (2012.02.10-11 大津)
12. 松廣幹雄, 他: マルチスライス CT 画像の胸部構造解析. 第 4 回呼吸機能イメージング研究会学術集会. (2012.02.10-11 大津)
13. 鈴木秀宣, 他: 肺がん CT 検診のコンピュータ支援診断システム. 第 4 回呼吸機能イメージング研究会学術集会. (2012.02.10-11 大津)
14. 櫻井宏介, 他: マルチスライス CT 画像を用いた気腫性病変の定量的解析. 第 19 回日本 CT 検診学会学術集会. (2012.2.17-18 長野)
15. 高橋英治, 他: 胸部マルチスライス CT 画像を用いた骨粗鬆症診断支援アルゴリズム. 第 19 回日本 CT 検診学会学術集会. (2012.2.17-18 長野)

16. 和田 広, 他: FDG の集積亢進が見られた肺
コレステリン肉芽腫の 1 例. 第 35 回日本呼
吸器内視鏡学会学術集会. (2012.05.31 東京)
17. 中野恭幸, 他: *Mycobacterium abscessus* 肺感
染症の一例. 第 109 回日本結核病学会・第
79 回日本呼吸器学会/近畿地方会. (2012.06.30
京都)
18. 吉橋彩子, 他: 両側胸水と著名な全身浮腫で
発症した全身性エリテマトーデスの一例. 第
109 回日本結核病学会・第 79 回日本呼吸器
学会/近畿地方会. (2012.06.30 京都)
19. 高槻信夫, 他: EWS およびフィブリン糊の
併用により気管支鏡下に治癒した癌性胸膜
炎合併難治性気胸の一例. 第 91 回日本呼吸
器内視鏡学会近畿支部会. (2012.07.21 大阪)
20. 岩井宏治, 他: 慢性呼吸器疾患患者に対す
る運動耐容能評価としての 30 秒椅子立ち
上がりテストの有用性. 第 22 回日本呼吸
ケア・リハビリテーション学会学術集会.
(2012.11.23-24 福井)

Ⅱ. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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関連

[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

研究分担者 木村 弘

奈良県立医科大学内科学第二講座

研究要旨

[1] BODE index がわが国の慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者においても、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。特に、body mass index（BMI）のカットオフ値やスコアリングの妥当性に注目して解析する。さらに、BMI のみならず除脂肪体重（fat-free mass：FFM）の評価を加えることによって、新たな多角的予後指標の開発を試みる。現時点で 106 例が登録されており、登録後 3 年間の経過観察を行う。

[2] 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、両者の関連を検討するとともに MNA[®]-SF の意義を明らかにすることを目的とした。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。

[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を目的とし、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）の放出を検討した。12 時間の IH 曝露により培養上清中の VWF、IL-6 の増加が認められ、これらは OSAS 患者における心血管イベントの発症機序の一つと考えられた。

A. 研究目的

[1] 多角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。本研究では BODE index が、わが国の COPD

患者においても、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。特に、BMI のカットオフ値やスコアリングの妥当性に注目して解析する。さらに、体重のみならず FFM の評価を加えることによって、新たな多角的予後指標の開発を試みる。

[2] CATはCOPDが健康状態や日常生活に及ぼす影響を簡便に評価するツールとして利用されている。COPD患者の栄養障害は予後の悪化やQOLの低下と関連することが知られている。近年、簡便な高齢者用の栄養アセスメントツールとしてMNA[®]-SFが使用されつつある。本研究では安定期COPD患者においてCATとMNA[®]-SFによる評価を対比し、両者の関連を検討するとともにMNA[®]-SFの意義を明らかにすることを目的とした。

[3] OSAS患者で心血管イベントが高率に合併することは疫学的に明らかにされている。その機序についてはIHによる全身性炎症や止血・凝固因子の亢進など様々な病態の関与が考えられている。本研究では、血小板の粘着・凝集において重要な役割を持つ止血因子であり血管内皮障害のマーカーでもあるVWFの関与について検討する。

B. 研究方法

[1] 当科あるいは当科関連病院および西日本COPD臨床研究推進機構：CRP-LoW(代表世話人：京都大学三嶋理晃教授)の参加施設において通院中のCOPD患者を対象とし、多施設共同前向きコホート研究を行う。患者登録時BODE indexの各項目、FFM、併存症、治療内容等を評価し、3年間の経過観察を行う。体重、FFM、呼吸機能は1年毎に実施し、経過観察中における増悪回数や死亡した場合は死因を記録する。登録目標症例数は600例とし、登録期間は平成25年3月31日までとする。

[2] 外来通院中のCOPD患者60例(男性58例、女性2例、年齢：72±9歳、%FEV₁：61.4±24.1%)を対象とし、呼吸機能、労作時呼吸困難(MMRCスケール)、Body mass index (BMI)、CAT、MNA[®]-SFを評価した。さらに、CATとMNA[®]-SF評価後1年間における増悪頻度(0回、1回、2回以上)と両者との関連を前向きに検討した。

[3] ヒト臍帯静脈血管内皮細胞(HUVEC)をIH下

およびnormoxia下に12時間培養し、培養上清中のVWFおよび接着分子であるP-selectin、ICAM-1、炎症性サイトカインであるIL-6をELISA法で測定した。

C. 研究結果

[1] 現時点で106例(男性98例、女性8例)が登録され、96例が解析対象となった。年齢：71.5±7.4歳、BMI：21.4±3.3kg/m²、%FEV₁：63.5±25.1%、BODE indexでは、0：17例(18%)、1：11例(11%)、2：23例(24%)、3：13例(14%)、4：11例(12%)、5：6例(6%)、6：4例(4%)、7：6例(6%)、8：4例(4%)、9：0例(0%)、10：1例(1%)であった。オリジナルの層別化では、Quartile 1：49例(51.0%)、Quartile 2：26例(27.1%)、Quartile 3：10例(10.4%)、Quartile 4：11例(11.5%)であった。体成分では%AMC：96.5±10.0%、%TSF：78.2±30.2%であり、AMCおよびTSFの低下率は各々28.3%、78.3%であった。併存症では高血圧症(40.6%)と骨粗鬆症(26.3%)が高率に認められた。

[2] CATスコアではlow impact 22例(37%)、medium impact 23例(38%)、high impact 12例(20%)、very high impact 3例(5%)を認めた。MNA[®]-SFでは栄養状態良好31例(52%)、低栄養のリスクあり23例(38%)、低栄養6例(10%)を認めた。CATスコアおよびMNA[®]-SFはMMRCスケールおよび%FEV₁と有意な関連を認めた。MNA[®]-SFはBMIと相関を認めたが、CATスコアはBMIと関連を認めなかった。また、CATスコアはMNA[®]-SFと関連を認めなかった。増悪頻度とMNA[®]-SFは関連を認めたが、CATとは関連を認めなかった。

[3] VWF抗原量の増加率はnormoxia群(N群)で2.2±0.1倍、IH群で2.7±0.2倍であり、IH群の増加率が有意に高値であった。P-selectin、ICAM-1については増加率に有意差を認めなかった。IL-6はN群78.8±5.2pg/ml、IH群122.1±6.5pg/mlでありIH群で有意な上昇を認めた。

D. 考 察

[1] わが国の COPD 患者を対象とした BODE index の有用性は確立されていない。特に、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。FFM は体重よりも有用な予後因子として注目されており、FFM を加味することによって、新たな多元的予後指標を開発できる可能性がある。

また、併存症としては高血圧症と骨粗鬆症が高率に認められた。欧米の報告と比較し、高血圧症が高率である一方、虚血性心疾患の合併は低率であった。わが国における特徴を明らかにするために、今後さらなる症例の集積が必要と考えられる。[2] CAT は呼吸リハビリテーションの効果判定にも有用であることが報告されている。しかし、CAT が予後や QOL の規定因子である栄養状態を反映するかどうかは明らかにされていない。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なかった。これは 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。

今回の検討では増悪の頻度と CAT スコアとは関連を示さなかったが、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。

[3] 持続的低酸素曝露 (sustained hypoxia : SH) のみならず、IH 曝露でも HUVEC からの VWF 放出の増加が確認された。我々は OSAS 患者の血中 VWF 抗原量測定およびマルチマー解析を行い、重症の OSAS では早朝の高分子量 VWF マルチマーの減少を認めた。今回の結果は重症 OSAS における早朝の高分子量 VWF マルチマーの減少は、pre-clinical な血小板血栓形成により消費性減

少を来したという我々の考察を支持する結果と考えられる。

また IH 曝露による HUVEC からの IL-6 の産生亢進が確認された。これは IH 曝露が NF- κ B の活性化を介して TNF- α 、IL-6、CRP などの冠動脈疾患の risk factor を増加させることを示唆している。

E. 結 論

[1] わが国の COPD 患者を対象とした BODE index の評価において、BMI のカットオフ値やスコアリングを再検討する必要があると考えられた。併存症では高血圧症と骨粗鬆症が高率に認められた。今後さらに症例登録をすすめる予定である。

[2] COPD 患者において 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。

[3] IH 曝露においても SH 曝露と同様に HUVEC から放出される VWF、IL-6 の増加を認めた。これらは OSAS 患者における心血管イベントの発症機序の一つと考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Ota H, Tamaki S, Itaya-Horinaka A, Yamauchi A, Sakuramoto-Tsuchida S, Morioka T, Takasawa S, Kimura H: Attenuation of glucose-induced insulin secretion by intermittent hypoxia via down-regulation of CD38. Life Sciences. 90 : 206 - 211, 2012
- Tomoda K, Kubo K, Nisii Y, Yamamoto Y, Yoshikawa M, Kimura H: Changes of ghrelin and leptin levels in plasma by cigarette smoke in

- rats. *J Toxicol Sci.* 39 : 131 – 138, 2012
3. Tomita K, Sano H, Iwanaga T, Ishihara K, Ichinose M, Kawase I, Kimura H, Hirata K, Fujimura M, Mishima M, Tohda Y: Association between episodes of upper respiratory infection and exacerbations in adult patients with asthma. *J Asthma.* 49 : 253 – 259, 2012
 4. Okada H, Hontsu S, Miura S, Asakawa I, Tamamoto T, Katayama E, Iwasaki S, Kimura H, Kichikawa K, Hasegawa M: Changes of tumor size and tumor contrast enhancement during radiotherapy for non-small-cell lung cancer may be suggestive of treatment response. *J Radia Res.* 53 : 326 – 332, 2012
 5. Hasegawa K, Kimura H, Bando YK, Takahashi Y, Wada H, Fujita M: Tobacco, cardiopulmonary vascular disease, and aging. *Anti-aging Med.* 9 : 51 – 60, 2012
 6. Tomoda K, Kubo K, Asahara T, Nomoto K, Nishii Y, Yamamoto Y, Yoshikawa M, Kimura H: Suppressed anti-oxidant capacity due to a cellulose-free diet declines further by cigarette smoke in mice. *J Toxicol Sci.* 37: 575 – 585, 2012
 7. Morita K, Nakamine H, Inoue R, Takano M, Takeda M, Enomoto Y, Kasai T, Nonomura A, Tanaka H, Amano I, Morii T, Kimura H: Autopsy case of primary myelofibrosis in which myeloid sarcoma was the initial manifestation of tumor progression. *Pathol Int.* 62 : 433 – 7, 2012
 8. Koyama N, Matsumoto M, Tamaki S, Yoshikawa M, Fujimura Y, Kimura H: Reduced larger VWF multimers at dawn in OSA plasmas reflect severity of apneic episodes. *Eur Respir J.* 40 : 657 – 664, 2012
 9. Miki K, Maekura R, Nagaya N, Nakazato M, Kimura H, Murakami S, Ohnishi S, Hiraga T, Miki M, Kitada S, Yoshimura K, Tateishi Y, Arimura Y, Matsumoto N, Yoshikawa M, Yamahara K, Kangawa K: Ghrelin treatment of cachectic patients with chronic obstructive pulmonary disease: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *PLoS One.* 7 : e35708, 2012
 10. Yamauchi M, Jacono FJ, Fujita Y, Yoshikawa M, Ohnishi Y, Nakano H, Campanaro CK, Loparo KA, Strohl KP, Kimura H: Breathing irregularity during wakefulness associates with CPAP acceptance in sleep apnea. *Sleep Breath* 2012 in press
 11. Tomoda K, Kimura H, Osaki S. Distribution of collagen fiber orientation in the human lung. *The Anatomical Record* 2012 in press
 12. 熊本牧子, 木村 弘: 呼吸器疾患に伴う肺高血圧症. *医学のあゆみ*, 東京: 医歯薬出版, 90–94, 2012
 13. 木村 弘: 肺循環の異常 2. 肺高血圧症. *カラー版 内科学*, 東京: 西村書店, 813–817, 2012
 14. 福岡篤彦, 吉川雅則, 木村 弘: 慢性呼吸不全に対する栄養管理. *新呼吸療法テキスト*, 東京: (株)アトムス, 336–341, 2012
 15. 山内基雄, 木村 弘: 呼吸の制御. *新呼吸療法テキスト*, 東京: (株)アトムス, 16–20, 2012
 16. 吉川雅則, 木村 弘: 呼吸器疾患 慢性閉塞性肺疾患 (COPD). *ビジュアル栄養療法*, 丸山千寿子, 中屋 豊編, 東京: 南江堂, 95 – 104, 2012
 17. 児山紀子, 笠井孝彦, 木村 弘: IgG4 陽性の形質細胞による肺病変を認めた多中心性キャッスルマン病. *びまん性肺疾患の臨床診断・管理・治療と症例 第4版*, びまん性肺疾患研究会 編, 京都: 金芳堂, 490–493, 2012.
 18. 木村 弘: 肺高血圧症. *びまん性肺疾患の臨床診断・管理・治療と症例 第4版*, びまん性肺疾患研究会 編, 京都: 金芳堂, 389–396, 2012
 19. 吉川雅則, 木村 弘: 呼吸不全 (慢性閉塞性

- 肺疾患). 新臨床栄養学 第 2 版, 馬場忠雄, 山城雄一郎 編, 東京: 医学書院, 494-501, 2012
20. 吉川雅則, 木村 弘: Bedside Teaching 呼吸器疾患における栄養療法のエビデンス. 呼吸と循環, 60: 189-197, 2012
 21. 吉川雅則, 木村 弘: 病態別経腸栄養法 呼吸器疾患 (慢性呼吸不全). 静脈経腸栄養, 27: 683-688, 2012
 22. 吉川雅則, 木村 弘: COPD (慢性閉塞性肺疾患) の栄養管理. 日本医事新報, 4610: 71-77, 2012.
 23. 山本佳史, 吉川雅則, 木村 弘: COPD. Medical Practice, 29: 1582-1856, 2012
 24. 山本佳史, 吉川雅則, 木村 弘: COPD と全身併存症. 臨牀と研究, 89: 16-19, 2012
 25. 福岡篤彦, 吉川雅則, 木村 弘: 在宅での栄養管理. MB Medical Rehabilitation, 147: 67-72, 2012
 26. 福岡篤彦, 坂口和宏, 鶴山広樹, 岩井一哲, 山本夏子, 甲斐吉郎, 国松幹和, 谷口道幸, 菊谷勇仁, 坂本裕嗣, 友田恒一, 吉川雅則, 木村 弘: Pseudo-scimitar syndrome の 1 例. 日本胸部臨床, 71: 500-505, 2012
 27. 山内基雄, 木村 弘: 睡眠呼吸障害の呼吸調節, 呼吸異常 (呼吸パターンを含む) の最近の話題. 睡眠医療, 6: 9-13, 2012
 28. 吉川雅則, 木村 弘: COPD 診断と治療の進歩. 合併症: 栄養障害. 日内会誌, 101: 1562-1570, 2012
 29. 木村 弘, 吉川雅則: 全身性炎症としての COPD. 抗加齢学会雑誌, 8: 534-539, 2012
 30. 吉川雅則, 木村 弘: 増悪の予防と対応. クリニシアン, 612: 951-959, 2012
2. 学会発表
 1. Yamauchi M, Fujita Y, Yoshikawa M, Kimura H: The Effects of light vs. dark environment on sleep disordered breathing in healthy subjects. American Thoracic Society International Conference, 2012
 2. Fujita Y, Yamauchi M, Yoshikawa M, Kimura H: Breathing irregularity during wakefulness associates with daytime sleepiness in OSAS. American Thoracic Society International Conference, 2012
 3. Tomoda K, Yoshikawa M Kubo K, Koyama N, Yamamoto Y, Kimura H: Effect of cigarette smoke on branched chain amino acids levels in plasma and skeletal muscles in rats. American Thoracic Society International Conference, 2012
 4. 熊本牧子, 吉川雅則, 太田浩世, 山本佳史, 藤田幸男, 児山紀子, 須崎康恵, 友田恒一, 濱田 薫, 木村 弘: 皮膚筋炎に合併した巨大肺嚢胞の 1 例. 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術集会, 2012
 5. 濱田 薫, 須崎康恵, 吉川雅則, 友田恒一, 木村 弘: 妊娠中の喫煙は次世代の喘息発症を促進する. 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術集会, 2012
 6. 吉川雅則, 木村 弘: COPD における栄養障害と増悪. 第 22 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会, 2012
 7. 山本佳史, 吉川雅則, 小山友里, 藤田幸男, 中村篤宏, 熊本牧子, 児山紀子, 山内基雄, 友田恒一, 木村 弘: 気腫合併肺線維症 (CPFE) における併存症. 第 22 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会, 2012
 8. 藤田幸男, 吉川雅則, 山本佳史, 大屋貴広, 友田恒一, 山内基雄, 児山紀子, 福岡篤彦, 木村 弘: COPD 患者における Mini Nutritional Assessment (MNA)[®]-SF を用いた栄養評価の意義. 第 22 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会, 2012
 9. 山本佳史, 吉川雅則, 藤田幸男, 友田恒一, 山内基雄, 児山紀子, 福岡篤彦, 木村 弘: 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者における腰椎骨密度の関連因子. 第 109 回日本内科学会

- 総会・講演会, 2012
10. 天野逸人, 田中晴之, 星野 永, 田中志津, 長谷川淳, 森井武志, 木村 弘: 固形腫瘍に対する同種免疫効果の臨床的検討. 第 109 回日本内科学会総会・講演会, 2012
 11. 新田祐子, 小山友里, 吉川雅則, 山本佳史, 中村篤宏, 藤田幸男, 児山紀子, 山内基雄, 友田恒一, 三浦幸子, 吉川公彦, 木村 弘: 肺気腫合併肺線維症 (CPFE) における呼吸機能の検討. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会, 2012
 12. 小山友里, 新田祐子, 吉川雅則, 山本佳史, 中村篤宏, 藤田幸男, 児山紀子, 山内基雄, 友田恒一, 三浦幸子, 吉川公彦, 木村 弘: 肺気腫合併肺線維症 (CPFE) の臨床的検討. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会, 2012
 13. 熊本牧子, 児山紀子, 田中晴之, 友田恒一, 吉川雅則, 濱田 薫, 神野正敏, 笠井孝彦, 野々村昭孝, 木村 弘: IgG4 陽性の形質細胞による肺病変を認めた Multicentric Castleman 病の 2 例. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会, 2012
 14. 松田昌之, 熊本牧子, 藤田幸男, 山本佳史, 本津茂人, 児山紀子, 山内基雄, 田中晴之, 須崎康恵, 友田恒一, 天野逸人, 森井武志, 吉川雅則, 木村 弘: 経気管支生検にて診断した悪性リンパ腫の 3 症例. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会, 2012
 15. 茨木敬博, 本津茂人, 山本佳史, 大田正秀, 中村篤宏, 太田浩世, 大屋貴広, 熊本牧子, 藤田幸男, 児山紀子, 山内基雄, 須崎康恵, 友田恒一, 吉川雅則, 濱田 薫, 森田剛平, 笠井孝彦, 野々村昭孝, 木村 弘: 器質化肺炎 (OP) 様の画像所見を呈し診断に苦慮した悪性胸膜中皮腫の一例. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会, 2012
 16. 田村猛夏, 久下 隆, 田村 緑, 芳野詠子, 玉置伸二, 岡村英生, 徳山 猛, 成田旦啓, 木村 弘: 中皮腫症例とアスベスト検診について. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会, 2012
 17. 山本佳史, 吉川雅則, 藤田幸男, 友田恒一, 山内基雄, 児山紀子, 福岡篤彦, 木村 弘: 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者における骨密度の規定因子. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会, 2012
 18. 本津茂人, 須崎康恵, 児山紀子, 大田正秀, 木村 弘: 後期高齢者切除不能 3 期非小細胞肺癌に対する化学放射線療法, 放射線単独療法の有効性, 安全性の検討. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会, 2012
 19. 児山紀子, 中村篤宏, 大屋貴広, 太田浩世, 大田正秀, 熊本牧子, 藤田幸男, 山本佳史, 本津茂人, 山内基雄, 須崎康恵, 友田恒一, 吉川雅則, 濱田 薫, 木村 弘: 肺血栓塞栓症合併原発性肺癌に対する IVC フィルター留置症例の検討. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会, 2012
 20. 大屋貴広, 吉川雅則, 山本佳史, 友田恒一, 藤田幸男, 山内基雄, 児山紀子, 福岡篤彦, 木村 弘: 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. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会, 2012
 21. 須崎康恵, 本津茂人, 児山紀子, 山本佳史, 大田正秀, 木村 弘: 進行期肺癌化学療法の迅速な導入を目指した地域連携パス運用の試み. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会, 2012
 22. 友田恒一, 大崎茂芳, 吉川雅則, 木村 弘: ヒト肺における二次元方向での力学異方性. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会, 2012
 23. 中村篤宏, 茨木敬博, 太田浩世, 伊藤武文, 山本佳史, 山内基雄, 友田恒一, 吉川雅則, 濱田 薫, 木村 弘: 肺高血圧症症例における右心カテーテルと心エコー所見の対比. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会, 2012
 24. 太田浩世, 玉置伸二, 広中安佐子, 山内晶世,

- 土田澄代, 山内基雄, 吉川雅則, 高沢 伸,
木村 弘: 睡眠時無呼吸症候群に伴う間歇的
低酸素曝露によるインスリン分泌障害. 第
52 回日本呼吸器学会学術講演会, 2012
25. 藤田幸男, 山内基雄, 中村篤宏, 太田浩世,
大屋貴広, 熊本牧子, 山本佳史, 本津茂人,
児山紀子, 須崎康恵, 友田恒一, 吉川雅則,
木村 弘: CPAP アドヒアランス予測因子と
しての呼吸不規則性の可能性. 第 52 回日本
呼吸器学会学術講演会, 2012
26. 山内基雄, 吉川雅則, 牧之段潔, 福岡篤彦,
藤田幸男, 児山紀子, 玉置伸二, 山本佳史,
友田恒一, 木村 弘: 『肥満低換気症候群は稀
少疾患として位置づけるべきか?』- 肥満度と
呼吸調節機構からみた OSAS との差異 -. 第
52 回日本呼吸器学会学術講演会, 2012
27. 木村 弘: 呼吸器疾患による肺高血圧症. 第
52 回日本呼吸器学会学術講演会, 2012
28. 駒瀬裕子, 國近尚美, 別役智子, 木村 弘:
呼吸器診療に携わる女性医師支援策の提言.
第 52 回日本呼吸器学会学術講演会, 2012

Ⅳ. 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

低肺機能と腹部内臓脂肪炎症の関係に関する研究

研究分担者 横山 彰 仁

高知大学医学部血液・呼吸器内科学教授

研究要旨

慢性閉塞性肺疾患（COPD）は喫煙を主因とする肺局所の炎症性疾患であるが、全身性炎症性疾患としての側面もある。本研究の目的は、この全身性炎症の起源として、内臓脂肪が関与しているか否かを明らかにすることである。当院消化器外科で腹部の手術を受け、皮下および内臓脂肪採取の文書同意を取得した79例（うち23例が閉塞性換気障害あり）を対象とし、術前肺機能を含めた背景と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が、腹囲とは関連しなかった。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（%VC）とは有意な負の相関関係を認めた。皮下脂肪中の細胞数は内臓脂肪より少なかった。以上より、内臓脂肪炎症と閉塞性換気障害の有無は関連しないが、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、脂肪炎症の指標として皮下脂肪の検討は適していないと考えられた。

A. 研究目的

慢性閉塞性肺疾患(Chronic Obstructive Pulmonary Disease: COPD)はタバコ煙などの有害物質を長期間吸入することで生じる肺の炎症性疾患である。しかし、COPDは喫煙者の20-30%にしか発症しないために、タバコ煙などの外的要因のみならず、患者自身の内的要因も関与していると考えられる。また、COPDは喫煙とは独立して心血管疾患、糖尿病などの全身の併存症の合併頻度や重症度と関連することが報告されている。このように、COPDは全身性炎症性疾患であり併存症も含めた管理が必要である。

COPDの全身性炎症は気道に生じた炎症が漏れ出し、全身に波及すると考えられている。近年、マクロファージの浸潤を伴う腹部内臓脂肪の慢性炎症がメタボリックシンドロームの基盤病態のひとつと考えられるようになってきており、脂肪炎

症がCOPDに関与する可能性も考えられる。そこで本研究では、COPDの全身性炎症の起源として内臓脂肪炎症が関与するか否かを明らかにすることを目的に、閉塞性換気障害と内臓脂肪炎症およびアディポサイトカインとの関係について検討した。

B. 研究方法

2011年1月から2012年5月までに当院消化器外科で腹部の手術を受け(腹腔に影響する進行癌、腹膜炎症例は除外)、皮下および腹部の脂肪採取と、血清保存の文書同意を取得した79例を対象とした。術中に採取した脂肪組織は回収後、ハサミでペースト状にし、10%FCS加HBSS溶液にcollagenaseを添加して37℃で2時間インキュベートした。RBC lysing bufferで赤血球を除去し濾過後、遠心分離し細胞を回収した。細胞数を測定し、サイトスピン標本を作製し各種染色を行った。内

臓脂肪炎症の指標としては脂肪組織中のマクロファージ (CD68 陽性細胞; %) を用いた。また、リンパ球数, CD4/8 比なども測定した。

術前に肺機能, 身長, 体重, 喫煙歴, 腹囲, 基礎疾患などをデータベース化し解析した。また, 血清中のアディポネクチン, レプチン, IL-6, TNF α , 高感度 CRP などを測定した。

統計解析は JMP 統計解析ソフトウェア Ver. 7.0.1 (SAS Institute Inc. Cary, North Carolina) を用いて行った。個々のグループ間の比較は Mann-Whitney U test, もしくは Kruskal-Wallis test を用いて行った。相関関係については, Spearman の順位相関係数を用いた。p < 0.05 を有意とした。

(倫理面への配慮)

各症例はナンバリングしてデータベースに登録し, 個人情報特定できないように管理した。本研究は高知大学医学部倫理委員会にて承認済みである。

C. 研究結果

研究対象とした 79 例のうち, 閉塞性換気障害を有する症例は 23 例であった。閉塞性換気障害の有無で, 内臓脂肪マクロファージの差は認めなかった。また, FEV1% と内臓脂肪マクロファージは有意な相関を認めなかったが, %VC とは有意な負の相関が認められた。肺機能正常例に限定しても後者の関係は有意であった (p = 0.024)。しかし, 閉塞性換気障害を有する症例では有意な関係は認められなかった。

BMI, 腹囲は肺機能とは有意な相関は認めなかった。内臓脂肪マクロファージは BMI と有意な相関関係にあったが, 腹囲とは有意な関係を認めなかった。また, 重回帰分析を行うと, %VC と内臓脂肪マクロファージは BMI, 腹囲とは独立して関係する因子であった。

皮下脂肪を採取できた症例 (n = 17) は少なかったが, 皮下脂肪においては内臓脂肪よりも有意に細胞数が少なく, また, 皮下脂肪と内臓脂肪中のマクロファージには有意な相関は認めなかった。

炎症の指標としては内臓脂肪がより適していると考えられた。

一方, 患者血清中のアディポネクチン, レプチン, IL-6, TNF α , 高感度 CRP を測定すると, 高感度 CRP は内臓脂肪マクロファージと有意な正の相関を認めた (p = 0.022)。しかしながら, これらのアディポサイトカイン, CRP は肺機能とはいずれも有意な相関関係を認めなかった。閉塞性換気障害の有無で比較すると, 閉塞性換気障害を有する例では有意に IL-6 が高値であった (p = 0.012)。また, 喫煙歴の有無で比較すると, 喫煙者は非喫煙者と比較して血清中の TNF α が有意に高値であった (p = 0.007)。

D. 考察

本研究では, COPD の全身性炎症の起源として内臓脂肪が関与するか否かを明らかにするため, 閉塞性換気障害と腹部内臓脂肪炎症, アディポサイトカインとの関連について検討した。

結果として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。

肺活量と脂肪炎症の関連は興味深い。一般に, 内臓肥満が高度となると %VC は低下すると考えられるが, そのこととは独立して内臓脂肪炎症が肺活量と関係すると考えられた。内臓脂肪マクロファージは, BMI とは正の相関を示したが, 内臓肥満の指標とされる腹囲とは相関を認めず, BMI 25 以下の症例に限っても内臓脂肪マクロファージは %VC と有意な負の相関を認めている。また, 高感度 CRP は内臓脂肪マクロファージと相関しており, 少なくとも内臓脂肪炎症の指標としてのマクロファージの妥当性が示されたと考えられる。

アディポサイトカインと閉塞性換気障害の関連

については、唯一 IL-6 のみが関係していた。また、喫煙に関しては TNF α の関連が認められた。喫煙者における TNF α の上昇、COPD 症例における IL-6 の上昇についてはすでに報告があり、本研究の結果と合致している。

昨年度報告したように、我々の検討では、肺活量が prediabetes の発症と関連していた。今回の肺活量と内臓脂肪炎症の関係は、この肺活量と prediabetes の関係を説明する基盤になる可能性がある。これまでに、肺活量の低下は種々の疾患の発症と関連し、寿命との関連もあると報告されている。今後、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。

E. 結 論

COPD の全身性炎症の起源として内臓脂肪炎症は関与しない。ただし、進行例では肺活量の低下に伴い、内臓脂肪炎症が関与する可能性がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Horimasu Y, Hattori N, Ishikawa N, Kawase S, Tanaka S, Yoshioka K, Yokoyama A, Kohno N, Bonella F, Guzman J, Ohshimo S, Costabel U: Different MUC1 gene polymorphisms in German and Japanese ethnicities affect serum KL-6 levels. *Respir Med* 106 : 1756-1764, 2012
- Kitahara Y, Hattori N, Yokoyama A, Yamane K, Sekikawa K, Inamizu T, Kohno N: Cigarette smoking decreases dynamic inspiratory capacity during maximal exercise in patients with type 2 diabetes. *Hiroshima J Med Sci* 61 : 29-36, 2012
- Ishikawa N, Hattori N, Yokoyama A, Kohno N: Utility of KL-6/MUC1 in the clinical management of interstitial lung diseases. *Respir Investig* 50 : 3-13, 2012
- Obase Y, Kanehiro A, Tanimoto Y, Miyahara N, Oka M, Eda R, Kubota T, Yokoyama A, Wakabayashi K, Takeyama H, Okada C, Kimura G, Soda R, Takahashi K, Tanimoto M: The relationships between the peak inspiratory flow and the characteristics factors in the asthmatics with inhaled corticosteroid - a multicenter study in Chugoku Shikoku area. *Arerugi* 260 : 1621-1629, 2012
- Tanaka S, Hattori N, Ishikawa N, Horimasu Y, Deguchi N, Takano A, Tomoda Y, Yoshioka K, Fujitaka K, Arihiro K, Okada M, Yokoyama A, Kohno N: Interferon (alpha, beta and omega) receptor 2 is a prognostic biomarker for lung cancer. *Pathobiology* 79 : 24-33, 2012
- Tanaka S, Hattori N, Ishikawa N, Shoda H, Takano A, Nishino R, Okada M, Arihiro K, Inai K, Hamada H, Yokoyama A, Kohno N: Krebs von den Lungen-6 (KL-6) is a prognostic biomarker in patients with surgically resected nonsmall cell lung cancer. *Int J Cancer* 130 : 377-87, 2012
- 大西広志, 横山彰仁 : 【気管支喘息・実地診療の最前線】治療/具体的な診療上の問題点にどう対処するか 手術前コントロールと妊婦の管理のすすめかた. *Medical Practice* 29 : 667, 2012

2. 学会発表

国際学会

- Sakai M, Kubota T, Yamane T, Shiota N, Ohnishi H, Yokoyama A : Analysis Of Lung Injury Models By Using Human MUC1 Transgenic Mice. American Thoracic Society International Conference, San Francisco, 2012
- Ohnishi H, Togitani K, Sakai M, Taniguchi A, Ikezoe T, Kubota T, Yokoyama A : Pulmonary complications in patients with hematologic disease. European Respiratory Society Annual Congress, Vienna, 2012

国内学会

1. 横山彰仁：ガイドラインセッション4. 薬剤性肺障害の手引きについて. 薬剤性肺障害のピットフォール. 第52回日本呼吸器学会学術講演会, 2012
2. 酒井 瑞, 窪田哲也, 大西広志, 横山彰仁：ヒトMUC1トランスジェニックマウスを用いた肺障害モデルの解析. 第52回日本呼吸器学会学術講演会, 2012
3. 大西広志, 山根 高, 濱田典彦, 金月 恵, 穴吹和貴, 荒川 悠, 酒井 瑞, 塩田直樹, 窪田哲也, 横山彰仁：COPDにおける肺胞上皮マーカーの検討. 第52回日本呼吸器学会学術講演会, 2012
4. 横山彰仁：気管支喘息と鼻・副鼻腔疾患. 第62回日本アレルギー学会秋季学術大会,

2012

5. 宮本真太郎, 春田吉則, 杉山 文, 中川三沙, 岩本博志, 村井 博, 服部 登, 横山彰仁, 河野修興：成人気管支喘息におけるサルメテロール/フルチカゾン配合剤中等量治療からのステップダウンの長期観察. 第62回日本アレルギー学会秋季学術大会, 2012

Ⅱ. 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

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

研究分担者 星 野 友 昭

久留米大学医学部内科学講座呼吸器・神経・膠原病内科教授

研究要旨

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。うつ併存 COPD 患者は有意にやせがあり、低肺機能状態で、呼吸困難感が強く、QOL が低かった。COPD 患者の前向き観察では、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たす ($p<0.01$) ことが示された。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。

A. 研究目的

我が気になにおける COPD 患者のうつ状態や睡眠障害の併存率について検討し、前向き観察試験においてうつおよび睡眠障害併存が COPD 患者予後に及ぼす影響に関する研究を行った。

B. 研究方法

COPD 患者 85 名と健常者 46 名 (非喫煙者 28 名, 喫煙者 18 名) を対象にうつおよび睡眠障害併存率を検討した (表 1)。ただし、睡眠時無呼吸症候群患者は除いた。COPD の診断および重症度は

表 1. 被験者背景

| Parameters | COPD (n = 85) | Control (n = 46) | p value |
|------------------------------------|-------------------|-------------------|---------|
| Age, yr (% male) | 70.0 ± 7.9 (90.6) | 67.3 ± 9.6 (73.9) | NS |
| Body mass index, kg/m ² | 21.1 ± 3.7 | 23.0 ± 2.6 | NS |
| Smoking status, Non/Ex/Cu, n | 0/61/24 | 28/7/11 | |
| Smoke index, pack*yr | 57.2 ± 31.0 | 16.5 ± 24.7 | <0.0001 |
| Lung function test | | | |
| Pre-bronchodilator | | | |
| FVC, L | 3.3 ± 0.9 | 3.3 ± 0.8 | NS |
| FEV ₁ , L | 1.5 ± 0.7 | 2.6 ± 0.6 | <0.0001 |
| Post-bronchodilator | | | |
| FVC, L | 3.3 ± 0.9 | 3.4 ± 0.8 | NS |
| FEV ₁ , L | 1.6 ± 0.7 | 2.6 ± 0.5 | <0.0001 |
| FEV ₁ /FVC, % | 47.1 ± 13.9 | 78.0 ± 6.2 | <0.0001 |
| Arterial blood analysis | | | |
| PaO ₂ , mmHg | 75.2 ± 10.3 | 88.6 ± 7.6 | <0.0001 |
| PaCO ₂ , mmHg | 41.2 ± 4.8 | 41.4 ± 3.2 | NS |
| MRC dyspnea scale | 1.9 ± 1.4 | 0.1 ± 0.5 | <0.0001 |
| SGRQ Total score, units | 33.6 ± 20.0 | 10.5 ± 9.9 | <0.0001 |
| Symptom score, units | 42.4 ± 21.5 | 23.0 ± 15.2 | <0.0001 |
| Activity score, units | 44.5 ± 27.7 | 9.9 ± 13.5 | <0.0001 |
| Impact score, units | 22.3 ± 19.2 | 6.9 ± 9.6 | <0.0001 |

GOLD に従った。

COPD はうつおよび睡眠障害併存の有無で、QOL や運動耐容能の違いや1年間の前向きに増悪や入院の観察を行った。

うつおよび睡眠障害は Center for epidemiologic studies depression と Pittsburgh sleep quality index を用い、それぞれ 16 点以上および 5.5 点以上をカットオフ値とした。QOL と運動耐容能はそれぞれ St. George's Respiratory Questionnaire と MRC スコアを使用した。

(倫理面への配慮)

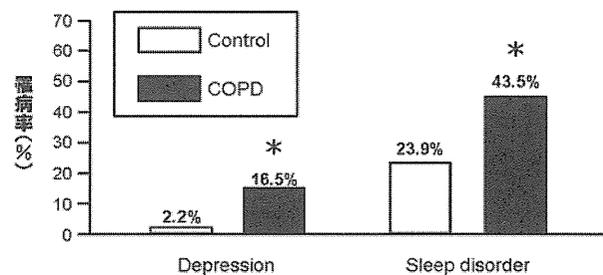
本研究を行う前に、研究計画を久留米大学倫理委員会に提出し、承認を得た。被験者には、研究同意説明書をもとに研究参加への意志を確認した上で、署名による同意を得た。さらに、質問票記入は被験者本人による記載をしてもらい、個人情報保護に努めた。

C. 研究結果

COPD は健常人と比較して、うつおよび睡眠障害併存率 (OR, 95% CI, p value) は、それぞれ 7.6

(1.0-56, $p=0.0303$) と 1.8 (1.0-3.2, $p=0.0419$) であった (図 1)。

COPD 患者では、非うつおよび睡眠障害 ($n=46$)、睡眠障害併存 ($n=25$) およびうつ併存群 ($n=14$) の 3 群に分けた場合、うつ併存群は、他の 2 群に比較して、有意にやせがあり、低肺機能状態で、呼吸困難感が強く、QOL の低下が認められた (表 2)。



| Parameter | COPD (n = 85) | Control (n = 46) | Relative ratio | 95% CI | p value |
|---------------------|----------------|------------------|----------------|--------------|---------|
| CES-D ≥ 16 , n | 14 | 1 | 7.58 | 1.03 to 55.8 | 0.0303 |
| Mean CES-D, pts | 12.5 \pm 6.8 | 8.7 \pm 4.5 | - | - | 0.0002 |
| PSQI > 5.5, n | 37 | 11 | 1.82 | 1.03 to 3.22 | 0.0419 |
| Mean PSQI, pts | 5.5 \pm 3.3 | 4.1 \pm 2.6 | - | - | 0.0076 |

図 1. 健常人と COPD 患者におけるうつおよび睡眠障害の併存率

表 2. 非うつおよび睡眠障害、睡眠障害併存およびうつ併存群の 3 群の患者背景

| Parameters | COPD without depression and sleep disorder (n = 46) | COPD with sleep disorder alone (n = 25) | COPD with depression (n = 14) |
|------------------------------------|---|---|-------------------------------|
| Age, yr (% male) | 67.8 \pm 8.4 (91.3) | 78.3 \pm 6.3 (96.0) | 70.4 \pm 6.5 (78.6) |
| Body mass index, kg/m ² | 22.8 \pm 3.7 | 22.1 \pm 2.9 | 19.7 \pm 4.1* |
| Smoking status, Ex/Cu, n | 33/13 | 17/8 | 10/4 |
| Smoke index, pack*yr | 63.6 \pm 33.1 | 47.9 \pm 26.1 | 52.7 \pm 28.7 |
| Lung function test | | | |
| Pre-bronchodilator | | | |
| FVC, L | 3.5 \pm 0.8 | 3.3 \pm 0.8 | 2.6 \pm 1.1** |
| FEV ₁ , L | 1.7 \pm 0.7 | 1.5 \pm 0.6 | 1.2 \pm 0.8* |
| Post-bronchodilator | | | |
| FVC, L | 3.5 \pm 0.8 | 3.3 \pm 0.8 | 2.6 \pm 1.2***# |
| FEV ₁ , L | 1.7 \pm 0.7 | 1.6 \pm 0.6 | 1.2 \pm 0.8* |
| FEV ₁ /FVC, % | 48.8 \pm 13.5 | 46.6 \pm 13.6 | 42.2 \pm 15.3 |
| Artery blood analysis | | | |
| PaO ₂ , mmHg | 78.1 \pm 8.2 | 73.0 \pm 10.1 | 69.9 \pm 13.6* |
| PaCO ₂ , mmHg | 39.7 \pm 4.1 | 40.7 \pm 3.7 | 46.3 \pm 9.8***# |
| MRC dyspnea scale | 1.6 \pm 1.2 | 1.9 \pm 1.3 | 3.0 \pm 1.7***# |
| SGRQ Total score, units | 29.4 \pm 16.4 | 28.7 \pm 15.9 | 56.1 \pm 23.0***### |
| Symptom score, units | 38.7 \pm 20.7 | 39.5 \pm 21.5 | 59.5 \pm 16.5***# |
| Activity score, units | 39.7 \pm 23.9 | 40.8 \pm 24.5 | 67.3 \pm 34.6***### |
| Impact score, units | 20.7 \pm 14.4 | 18.4 \pm 13.3 | 48.6 \pm 24.2***### |

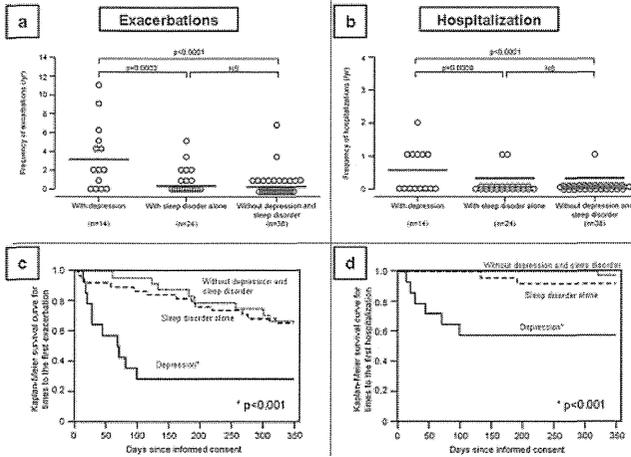


図 2. 非うつおよび睡眠障害、睡眠障害併存およびうつ併存群における 1 年間の前向き観察研究

ただし、うつ併存の 14 例のうち 12 例は睡眠障害を有していた。

COPD 患者の前向き観察では、うつ併存 COPD 患者は早期に増悪や入院を経験し ($p < 0.01$)、うつや睡眠障害併存 COPD 患者は年間の増悪 (図 2a) および入院回数 (図 2b) が有意に高かった (両、 $p < 0.01$)。また、うつ併存群は、他の 2 群に比較して、早期に増悪 (図 2c) および入院 (図 2d) を来すことが示された (両、 $p < 0.01$)。

多変量解析結果からうつは、睡眠障害と異なり、COPD 患者における入院の独立した危険因子であることがわかった (表 3)。

表 3. COPD 患者におけるうつや睡眠障害が増悪や入院に及ぼす影響

| Univariate | Exacerbation | | Hospitalization | |
|--|---------------------|---------|----------------------|----------|
| | RR (95% CI) | p value | PR (95% CI) | p value |
| Depression | 4.88 (1.37 to 17.4) | 0.0098 | 14.8 (3.07 to 70.9) | < 0.0001 |
| Sleep disorder | 1.66 (0.66 to 4.18) | NS | 4.59 (0.88 to 23.7) | 0.0517 |
| Body mass index, < 20kg/m ² | 3.43 (1.16 to 10.1) | 0.0220 | 4.73 (1.12 to 20.0) | 0.0242 |
| GOLD stage, III and IV | 5.00 (1.86 to 13.4) | 0.0023 | 14.3 (1.69 to 1.21) | 0.0025 |
| PaO ₂ , < 70 mmHg | 1.78 (0.99 to 3.16) | 0.0918 | 5.66 (1.20 to 26.6) | 0.0238 |
| PaCO ₂ , > 45 mmHg | 1.69 (0.89 to 3.20) | NS | 9.00 (2.45 to 33.0) | 0.0037 |
| Requirement for LTOL or NPPV, n | 15.3 (1.80 to 1.30) | 0.0018 | 19.7 (3.75 to 10.3) | 0.0002 |
| Regular use of ICS, n | 4.86 (1.75 to 13.4) | 0.0026 | 4.70 (1.07 to 20.7) | 0.0288 |
| Multivariate | RR (95% CI) | p value | PR (95% CI) | p value |
| Depression | 1.85 (0.40 to 8.21) | NS | 34.8 (3.66 to 10.09) | 0.0076 |
| GOLD stage, III and IV | 3.36 (0.94 to 12.2) | 0.0622 | 2.86 (0.28 to 38.9) | NS |
| PaO ₂ , < 70 mmHg | NA | — | 1.08 (0.08 to 14.2) | NS |
| PaCO ₂ , > 45 mmHg | NA | — | 25.6 (1.90 to 8.75) | 0.260 |

D. 考察

COPD 患者のうつおよび睡眠障害併存率は健常人に比較して有意に高かった。うつは COPD 患者の QOL や運動耐容を低下させ、増悪や入院の危険因子となり得る。COPD 患者の管理においてうつや睡眠障害などの精神衛生面の管理は重要になると思われる。

E. 結論

COPD はうつや睡眠障害の危険因子で、うつや睡眠障害は、COPD 患者の QOL 低下や予後不良因子として重要である。

F. 健康危険情報

今回、われわれの研究において自殺の患者は存在しなかった。しかし、COPD 患者でうつを併存していると疑われてもその 80% は専門医受診を拒むという事実もあった。今後は、精神神経科や心療内科との病一診連携を強固にする必要があると思われる。また、家族や社会環境などの周囲への啓発も重要であると思われる。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Takei S, Hoshino T, Matsunaga K, Sakazaki Y, Sawada M, Oda H, Takenaka S, Imaoka H, Kinoshita T, Honda S, Ida H, Fukuda TA, Aizawa H: Soluble interleukin-18 receptor complex is a novel biomarker in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 13 : R52, 2011
2. Sakazaki Y, Hoshino T, Takei S, Sawada M, Oda H, Takenaka S, Imaoka H, Matsunaga K, Ota T, Abe Y, Miki I, Fujimoto K, Kawayama T, Kato S, Aizawa H: Overexpression of chitinase 3-like 1/ykl-40 in lung-specific il-18-transgenic mice, smokers and copd. *PLoS One* 6 : e24177, 2011
3. Okamoto M, Hoshino T, Kitasato Y, Sakazaki Y, Kawayama T, Fujimoto K, Ohshima K, Shiraishi H, Uchida M, Ono J, Ohta S, Kato S, Izuhara K, Aizawa H: Periostin, a matrix protein, is a novel biomarker for idiopathic interstitial pneumonias. *Eur Respir J* 37 : 1119 – 1127, 2011
4. Imaoka H, Gauvreau GM, Watson RM, Smith SG, Dua B, Baatjes AJ, Howie K, Hoshino T, Killian KJ, Aizawa H, O'Byrne PM: Interleukin-18 and interleukin-18 receptor-alpha expression in allergic asthma. *Eur Respir J* 38 : 981 – 983, 2011
5. Uchida M, Shiraishi H, Ohta S, Arima K, Taniguchi K, Suzuki S, Okamoto M, Ahlfeld SK, Ohshima K, Kato S, Toda S, Sagara H, Aizawa H, Hoshino T, Conway SJ, Hayashi S, Izuhara K: Periostin, a matricellular protein, plays a role in the induction of chemokines in pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 46 : 677 – 686, 2012
6. Tsuda T, Suematsu R, Kamohara K, Kurose M, Arakawa I, Tomioka R, Kawayama T, Hoshino T, Aizawa H: Development of the japanese version of the copd assessment test. *Respir Investig.* 50 : 34 – 39, 2012
7. Juliana FM, Nara H, Onoda T, Rahman M, Araki A, Jin L, Fujii H, Tanaka N, Hoshino T, Asao H: Apurinic/apurimidinic endonuclease1/redox factor-1 (ape1/ref-1) is essential for il-21-induced signal transduction through erk1/2 pathway. *Biochem Biophys Res Commun.* 420 : 628 – 634, 2012
8. Ito K, Kawayama T, Shoji Y, Fukushima N, Matsunaga K, Edakuni N, Uchimura N, Hoshino T : Depression but not sleep disorder is an independent factor affecting exacerbations and hospitalization in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology.* 17 : 940 – 9, 2012
9. Azuma K, Kawahara A, Hattori S, Taira T, Tsurutani J, Watari K, Shibata T, Murakami Y, Takamori S, Ono M, Izumi H, Kage M, Yanagawa T, Nakagawa K, Hoshino T, Kuwano M : Ndrp1/cap43/drg-1 may predict tumor angiogenesis and poor outcome in patients with lung cancer. *J Thorac Oncol.* 7 : 779 – 789, 2012
10. Kinoshita T, Azuma K, Sasada T, Okamoto M, Hattori S, Imamura Y, Yamada K, Tajiri M, Yoshida T, Zaizen Y, Kawahara A, Fujimoto K, Hoshino T: Chemotherapy for non-small cell lung cancer complicated by interstitial pneumonia. *Oncol Letters.* 2012 (in press)
11. Zaizen Y, Azuma K, Kurata S, Sadashima E, Hattori S, Sasada T, Imamura Y, Kaida H, Kawahara A, Kinoshita T, Ishibashi M, Hoshino T: Prognostic significance of total lesion glycolysis in patients with advanced non-small cell cancer receiving chemotherapy. *Eur J Radiology.* 2012 (in press)

2. 学会発表 国際学会

1. Matsunaga K, Kawayama K, Miki Y, Hoshino T: Biomarkers in the patients with depressive COPD. ATS International conference 2012 2012.5.19 San

Francisco, CA, US

2. Kaku Y, Sakazaki Y, Imaoka H, Takei S, Sawada M, Oda H, Takenaka S, Matsunaga K, Kawayama T, Hoshino T : Overexpression Of Chitinase 3-Like 1/YKL-40 In Lung-Specific IL-18-Transgenic Mice, Smokers And COPD. ATS International conference 2012 2012.5.19 San Francisco, CA, US
3. Imaoka H, Kawayama K, Hoshino T : Sputum inflammatory cells and allergen-induced airway responses in allergic asthmatic subjects. The 22nd Congress of Interastma Japan/North Asia 2012.6.6 Fukuoka, Japan

国内学会

1. 田尻守祐, 川山智隆, 今岡治樹, 御鍵麻記子, 今井伸恵, 中村信也, 松山真理, 西村繁典, 豊福美菜子, 星野友昭 : 非喫煙における閉塞性換気障害の 2 例の検討. 第 21 回呼吸リハビリテーション学会総会, 2011.11.3, 松本市
2. 今岡治樹, 武井仁子, 坂崎優樹, 澤田昌典, 小田華子, 竹中慎一, 加來庸一郎, 本多 靖, 井田弘明, 星野友昭, 福田孝昭 : 関節リウマチにおける可溶化 IL-18 受容体複合体の検討. 第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 2011.11.10, 東京
3. 内藤佳子, 田尻守祐, 吉田つかさ, 山田一彦, 枝国信貴, 東 公一, 川山智隆, 星野友昭 : Rotor 症候群合併肺がんに対し, CBDCA + PTX が安全に投与し得た一例. 第 67 回呼吸器九州地方会, 2011.11.18, 福岡市
4. 宮原亜希, 田尻守祐, 吉田つかさ, 枝国信貴, 山田一彦, 東 公一, 川山智隆, 星野友昭 : 人間ドックの呼吸機能検査が受診の契機となった Seronegative MG の一例. 第 67 回呼吸器九州地方会 2011.11.18 福岡市
5. 内藤佳子, 田尻守祐, 山下文恵, 貴田浩志, 頼田章子, 佐野 謙, 綾部光芳, 川山智隆, 星野友昭, 谷脇考恭 : 急激に呼吸不全を呈し重症筋無力症と診断し得た 1 例. 第 95 回内

科学会九州地方会, 2011.11.20, 佐賀市

6. 伏見 崇, 田尻守祐, 渡辺 恵, 高田恵理子, 田中侑哉, 内藤佳子, 山下文恵, 吉田つかさ, 川山智隆, 星野友昭 : コンドロイチン・ヒアルロン酸が原因と考えられた薬剤誘起性肺炎の 1 例. 第 95 回内科学会九州地方会, 2011.11.20, 佐賀市
7. 岡山雄亮, 田尻守祐, 北里裕彦, 財前圭晃, 内藤佳子, 山下文恵, 吉田つかさ, 川山智隆, 星野友昭 : 健康補助食品が原因と考えられた薬剤誘起性肺炎の 2 例. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会, 2012.4.20, 神戸市
8. 松永和子, 川山智隆, 星野友昭 : うつ状態および睡眠障害が COPD 患者の予後に与える影響. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会, 2012.4.20, 神戸市
9. Imaoka H, Sehmi R, Gauvreau G, Kawayama T, O'Byrne P, Hoshino T : Increased Lung homing of Endothelial Progenitor Cells in Asthmatic Subjects Following Allergen Inhalation Challenge. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会, 2012.4.20, 神戸市
10. Imaoka H, Sehmi R, Gauvreau G, Kawayama T, O'Byrne P, Hoshino T : 気管支喘息患者における Endothelial Progenitor Cells (EPC) の関与. 第 24 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 2012.5.12, 大阪市
11. 最所知佳, 田尻守祐, 内藤佳子, 坂本 暁, 宮本真希, 川山智隆, 星野友昭 : 腫瘍随伴性天疱瘡に合併し閉塞性細気管支炎との鑑別を要したニューモシスチス肺炎の 1 例. 第 297 回内科学会九州地方会, 2012.5.12, 福岡市
12. 野原正行, 田尻守祐, 岡山雄亮, 宮本真希, 最所知佳, 坂元 暁, 松本恵太, 向野達也, 川山智隆, 星野友昭 : 肺原発悪性リンパ腫 BALT lymphoma の 1 例. 第 68 回日本呼吸器学会九州地方会, 2012.6.30, 福岡市
13. Yamada K, Natori H, Imaoka H, Tajiri M,

Edakuni N, Azuma K, Hoshino T : Feasibility
reevaluation of 75mg/m² dose of docetaxel in
Japanese patient with previously treated non-
small cell lung cancer. 第10回日本臨床腫瘍
学会学術集会, 2012.7.27, 大阪市

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。)

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

研究分担者 渡 辺 憲太郎
福岡大学呼吸器内科学講座教授

研究要旨

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。本研究では 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。1996 年 4 月から 2000 年 3 月までに当院へ LVRS 目的にて入院し, 同意を得た III, IV 期 COPD 患者 36 人に対してトレッドミルによる漸増式運動負荷試験を行い, 呼気ガス分析を行った。換気系因子は %FEV1, 最大運動時の VE, ガス交換系因子は %DLCO, 循環系因子は最大運動時の O₂ pulse, 運動耐用能は VO₂/w peak を指標とし, 2010 年 3 月までの予後を Kaplan-Meier 法にて検討した。癌 (5 名), 脳梗塞 (1 名), 不明 (2 名) による死因を除いた 28 名 (呼吸不全 22 名, 肺炎 2 名, 生存 4 名) の予後を検討した。5 年生存率は 58%であった。VO₂/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。%FEV1, VE は予後に影響しなかった。%DLCO と O₂ pulse は予後へ影響した。III, IV 期の COPD で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た。

A. 研究目的

換気系, ガス交換系, 循環系因子が III 期, IV 期 COPD の予後と関連するかを検討する。

B. 研究方法

対象は 1996 年 4 月から 2000 年 3 月までの間, 当院に肺容量減少術 (Lung volume reduction surgery, LVRS) 目的にて入院し, 運動負荷試験の同意を得た III, IV 期 COPD 患者 36 人。男性 35 人, 女性 1 人。年齢は 65 ± 8 歳, 身長は 163 ± 5.5cm, 体重は 51 ± 9.6kg, BMI は 19.2 ± 3.1, ブリックマンインデックスは 1300 ± 830。

①呼吸機能検査

安静時に呼吸機能検査 (FVC, FEV1, DLCO) を行った。FVC, FEV1 は気管支拡張剤 (procaterol

20 μg) を吸入し 15 分後に測定した (表 1)。

②運動負荷試験

トレッドミルを用いた漸増式運動負荷試験を行い, 同時に呼気ガス分析を行った。トレッドミルによる漸増法は 3 分毎の漸増法とした。最初の 3

表 1.

【対象】

1996 年 4 月から 2000 年 3 月の間に当院に LVRS 目的にて入院し同意を得た III, IV 期 COPD 患者 36 人。
男性 35 人, 女性 1 人, 年齢 65 ± 8 歳, 身長 163 ± 5.5cm, 体重 51 ± 9.6kg, BMI 19.2 ± 3.1kg/m², ブリックマンインデックス 1300 ± 830

呼吸機能

FVC 2610 ± 810 mL, %FVC 79 ± 22%
FEV1 810 ± 310 mL, %FEV1 29 ± 7%
%DL_{CO} 53 ± 27%

BODE index

6: 4 人,
7-10: 32 人