

-631.7) pg/ml と比べ有意に高値であることが認められた (p 値は, それぞれ $p < 0.0001$)。また, 女性患者において 800pg/ml 以上は全て LAM 患者であった。

経過: 血清 VEGF-D 値は他の腫瘍マーカーと異なり, 経過と共に常に上昇しなかった。

治療反応性: シロリムスの治療前, 治療 6, 12 ヶ月後の血清 VEGF-D 値を評価した結果, 投薬により有意に減少した ($p < 0.05$)。また, ホルモン療法 (GnRH) の治療前後における血清 VEGF-D 値の顕著な変動は今回の評価において認めなかった。

D. 結論と考察

VEGF-D 測定の意義について検討した。非喫煙者, 女性で, 典型的な HRCT 所見を認め, 血清中 VEGF-D > 800 pg/ml である場合, LAM の診断的価値がある。他疾患, 非典型例では, 慎重を要する。

E. 健康危険情報

特記事項無し。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Swigris JJ, Lee HS, Cohen M, Inoue Y, Moss J, Singer L, Young LR, McCormack FX. St : George's Respiratory Questionnaire has Longitudinal Construct Validity in Lymphangiomyomatosis. Chest, 143 (6) : 445 - 452, 2013
2. Young LR, Lee HS, Inoue Y, Moss J, Singer LG, Strange C, Nakata K, Barker AF, Chapman JT, Brantly ML, Stocks JM, Brown KK, Lynch JP 3rd, Goldberg HJ, Downey GP, Swigris JJ, Taveira-Dasilva AM, Krischer JP, Trapnell BC, McCormack FX : Serum VEGF-D concentration as a biomarker of lymphangiomyomatosis severity and treatment response: a prospective

analysis of the Multicenter International Lymphangiomyomatosis Efficacy of Sirolimus (MILES) trial. Lancet Respiratory Medicine. 1 (6): 445 - 452, 2013

3. 井上義一: リンパ脈管筋腫症. 呼吸器疾患最新の治療, 2013 - 2015, 334 - 227, 2013

2. 学会発表

国際学会

1. Hirose M, Matsumuro A, Arai T, Sugimoto C, Kohashi Y, Tachibana K, Kitaichi M, Akira M, Okada M, Inoue Y : PS203. Retrospective Analysis Of The Patients With Lymphangiomyomatosis, 18th Congress of the Asian Pacific Society of Respirology Final Program, Yokohama, Japan, 2013/11/11
2. Inoue Y, Hirose M, Matsumuro A, Arai T, Sugimoto C, Kohashi Y, Matsuda Y, Takeuchi N, Hirooka A, Tachibana K, Kitaichi M, Akira M, Okada M, Hayashi S : Outcome of patients with lymphangiomyomatosis treated with sirolimus, 16th Annual the LAM Foundation International Research Conference 2013, Cincinnati, OH, 2013/4/12
3. Hirose M, Matsumuro A, Arai T, Sugimoto C, Kohashi Y, Tachibana K, Kitaichi M, Akira M, Okada M, Inoue Y : Serial evaluation of serum biomarkers in the fatal cases with lymphangiomyomatosis, 16th Annual the LAM Foundation International Research Conference 2013, Cincinnati, OH, 2013/4/12
4. Nakata K, Inoue Y, Seyama K, Tazawa R, Takada T, Mikami A, Yoshizawa H, Nagai K, Tamada T, Hayashida M, Hirai T, Hattori N, Watanabe N : Multicenter Lymphangiomyomatosis Sirolimus Trial for Safety (MLSTS) in Japan, 16th Annual the LAM Foundation International Research Conference 2013, Cincinnati, OH, 2013/4/12

国内学会

1. 広瀬雅樹, 松室昭子, 新井 徹, 杉本親寿,

小橋保夫, 橋 和延, 北市正則, 審良正則, 林 清二, 岡田全司, 井上義一: リンパ脈管筋腫症死亡症例における各種血清バイオマーカーの検討. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会, 東京国際フォーラム, 2013/4/19 -21

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
特記事項なし
2. 実用新案登録
特記事項なし
3. その他
特記事項無し

[3] 特定健診を用いた COPD 検診による COPD 患者の早期発見の試み

A. 研究目的

大垣市民病院および岐阜県西濃地域の各地区医師会を母体として西濃 COPD 対策委員会を組織し特定健診に COPD 検診を IPAG-COPD 質問票による一次検診とスパイロメトリー検査の組み合わせを用いて実施した。COPD 検診事業の成果を検証するとともに、この検診方法の問題点についても検討する。

B. 研究方法

1. 平成 24 年度大垣市特定健診事業について

大垣市特定健診は大垣市が運営主体となり、大垣市在住の平成 24 年 4 月 1 日現在の国保加入者で、40 才から 74 才までの人 29435 人を対象とし実施。平成 24 年度からは IPAG 質問票を用いた COPD のスクリーニング検査を実施。

2. COPD 検診について

IPAG 質問票は受診案内票に同封して健診対象者に送付された。集計結果は一覧表の形で健診医療施設に報告され、施設医によって判定 (17 点

以上は要精査) が行われた。IPAG で要精査とされた者は他の要精査項目と同様に原則健診実施施設で医療保険を用いての二次検査を受けることとした。

3. スパイロメトリー実施施設の確保

平成 24 年 5 月 19 日に指定医療機関を対象としてスパイロメトリー講習会を実施した。37 施設で実施。

4. 特定健診受診状況

受診率は 25.6% と例年 (30 前後%) と比較してやや低調であった。

5. 検討項目

健診委託業者のもとに集約された一次検診の IPAG 調査表の集計結果と各地区保健センターに集められた二次検査のスパイロメトリー結果を retrospective に調査し、一次検診受診者数、受診率、一次検診陽性者数、二次検査受診者数とその判定結果、COPD 患者の発見数と事後指導内容について検討を行った。

(倫理面への配慮)

岐阜県医師会治験審査 (倫理) 委員会および大垣市民病院治験審査委員会の承認を得て実施。研究参加については文書による同意を得た。

C. 研究結果

一次検診の結果

特定健診受診者中の IPAG 回答者数は 6306 人 (男性 2516 人, 女性 3790 人) で、健診受診者の 83.6% に COPD 検診への参加が得られた。このうち IPAG の得点が 17 点以上の陽性者は 4420 人で、IAPG 回答者の 70.1% であった。

二次検査の実施状況

スパイロメトリー検査層実施数は 712 件で、IPAG 陽性者の 16.1% に対して実施。検査は大垣市内特録施設 37 施設中 34 施設と市外 3 施設で行われていた。気管支拡張剤吸入は 461 例 (64.7%) で実施されていた。

COPD の発見状況

スパイロメトリー検査によって COPD と判定

されたものは137名で、軽度の気道閉塞が66名、中等度が55名、高度以上が16名であった。これを先に示した期待発見数（stage I 460人、stage II 290人、stage III以上 35人の計約790人）と比較すると、発見率はstage Iで14.4%、stage IIで18.8%、stage III以上で45.7%、全体では17.3%であった。

事後指導の状況

二次検診で異常とされた者の事後指導の内容を見ると、軽度の気道閉塞ではほぼ方針が遵守されていたが、中等度の気道閉塞では18例（33%）、高度の気道閉塞では8例（50%）で対処不十分であると思われた。

IPAG陽性者は40-49才、50-59才では明らかに喫煙者が多いが、60-69才ではその差は小さくなり、非喫煙者でも高率に陽性となった。70-74才では喫煙、非喫煙でIPAG陽性率に差がなく、いずれも95%を超える症例でIPAGが陽性。

D. 考察

COPD早期発見のためのCOPD検診システムとしては2008年に呼吸器学会から特定健診においてIPAG-COPD質問票によるスクリーニングを行い、二次検査で肺機能検査を実施する方法が提言されている。しかしこの提言は実際の検証を欠いており、このシステムによるCOPD検診が可能であるのか、そしてどの程度有効であるのかはまだ確かめられていない。そこで今回私たちは日本呼吸器学会の提言に従って総人口16万人の地方都市で特定健診と結びつけてのCOPD検診の実施を試みた。

今回の検診では、IPAGは特に60才以上の年齢層では喫煙の有無と関係なく殆どで陽性であり、一次スクリーニングツールとして十分機能していなかった。IPAG質問票によるスクリーニングの高年齢層での特異度の低さ（偽陽性率の高さ）については川山らが既に指摘をしており、これはIPAGの配点において年齢点が60-69才で8点、70才以上で10点と高く、さらに我が国の高

齢者のほとんどがBMI<25.4（点数5）であることが大きく影響していると思われた。この問題はIPAGの日本人におけるROCのAUCが0.7台と小さいことに起因していると思われる。もともとIPAGは欧米人の平均年齢50才台、BMIの平均も25以上の群を対象として作成され、信頼性、妥当性が検証されており、我が国のCOPDの年齢層、体格には適合していない。従ってカットオフ値の操作のみではこの感度、特異度の問題は解決され得ないものと思われる。このようにIPAGのスクリーニングツールとしての診断上の特異度が低かったために、今回の検診では陽性判定に対する現場医師の信頼感の低下が広く認められた。このことが医師による二次検査対象者の恣意的な選別（多くの医師が改めて症状を聴取してそれをスパイロ実施の参考にしたと証言している）につながり、結果的に16.1%という低い二次検査受診率と軽症者の発見率の低下に繋がったと思われる。本来検診は軽症者の早期発見を主旨とするものであり、軽症者をも十分な信頼性をもって選別できなければスクリーニングツールは意味を成さない。そうした意味で、特に高齢女性が受診者の多くを占める特定健診の場ではIPAGの使用は適切でないと考えられた。今回の検診は重症者と比べて軽症、中等症のCOPD患者の発見率が低く、COPDの早期発見については不十分な結果であった。このことは既に述べたようにIPAGのスクリーニング機能の問題もあると思われるが、検診担当医の間で無症状、あるいは症状の軽度のCOPDに対する意識がまだ十分でなかったことも原因のひとつであったと思われた。特定健診受診者はそのほとんどがかかりつけ医のもとで検診を受けており、実際にIPAGが高得点であってもかかりつけ医の判断で（恐らく自覚症状が軽いために）スパイロメトリー検査が見送られたケースも見受けられた。COPDに対する現場医師の認識の問題は同様に事後指導においても認められ、中等度あるいは高度以上の気道閉塞を認めたケースでも積極的な加療が見送られたケースが一定の割合で認

められた。軽症から中等症レベルの COPD 患者の多くは症状に乏しい、という認識は重要であり、呼吸器学会の COPD ガイドライン第 4 版でも新たに COPD の定義に「症状に乏しいこともある」という一節が付け加えられている¹⁶⁾。ただし大垣市内には呼吸器を専門とする実地医家は現状では一軒もなく、この問題は今後時間をかけて克服せねばならないと思われた。

今回の試みは一般健診と組み合わせた COPD 検診が研究レベルではなく実地医療においても十分実施可能なものであることを示すものであり、これを受けて実際に近隣市町村でも同じ形の COPD 検診を取り入れる動きが既に始まっている。

今後も大垣市における COPD 検診は継続されるが、IPAG より精度の高いスクリーニングツールを用いる事、またスパイロ実施施設をさらに増やすこと、発見された COPD 患者を地域として見守るための病診連携体制を確立すること、医師および一般の COPD 認識率をより高める努力を行うことがこれからの課題であると思われた。

E. 結 論

私たちは、特定健診と結びつけた IPAG による一次スクリーニングとスパイロメトリーによる二

次検査によって構成された COPD 検診を自治体と地元医師会の協力の下に人口 16 万人の地方都市において実施した。比較的高齢で女性の多い受診者層において、IPAG は有効なスクリーニングツールとして機能しておらず多数の擬陽性者を出したが、700 名を超える対象者に二次検査が行われ、137 名の COPD 患者が新たに発見された。発見された COPD 患者が重症者に偏るなどまだ課題が認められたが、こうした形式の COPD 検診は低いコストでかつ十分な精度で実施可能であると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

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

COPD assessment test (CAT) と各種呼吸機能検査との関係に関する検討

研究分担者 中野 恭幸

滋賀医科大学呼吸器内科学 病院教授

研究要旨

COPD Assessment Test の個々の質問項目のいくつかは呼吸機能検査値と有意な相関を認めたが、総合点との相関は乏しく、より包括的な評価ツールである可能性が示唆された。

A. 研究目的

COPD assessment test (CAT) は COPD 患者の状態評価を目的とした開発された自己記入式の評価ツールであるが、既存の呼吸機能評価の指標との関係については不明な点も多い。

B. 研究方法

2011年5月1日から2013年8月31日までに大津市 COPD 連携パスにエントリーした症例を対象に、CAT の評価と呼吸機能検査、呼吸抵抗測定、胸部 CT 撮像を同一日に行い、その関係について検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は滋賀医科大学倫理委員会の承認を事前に受け、また全ての参加者から個別に文書による同意を得た。

C. 研究結果

上記期間内にエントリーした COPD 患者は 106 名であった。平均年齢は 74.0 歳、男性 100 名/女性 6 名で、現喫煙者は 17 名、既喫煙者は 89 名であった。CAT を構成する質問のうち、「息切れ」は FEV_1 や FEV_1/FVC と有意な相関（それぞれ $p < 0.0001$, $p < 0.05$ ）を認めた。しかし、総合点は MRC とは有意な相関を認めるものの (p

< 0.0001)、呼吸機能検査との相関は乏しかった。また定量的 CT 解析から得られた $Pi10$ 及び%LAV はいずれも CAT の総合点と有意な関係は認めなかった。

D. 考察

CAT の総合点と有意な相関を認めたものは MRC であったのに対し、「息切れ」の項目は各種呼吸機能検査値との相関も認められた。COPD はその診断率の低さが問題となっているが、こうした各項目の点数が、スクリーニングテストとして有用である可能性が示唆された。

E. 結論

CAT は呼吸機能検査と比較してより包括的な評価ツールである可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Matsumoto M, Nakano Y, et al : Extraction method of interlobar fissure based on multi-slice CT images. *Proc SPIE 8670, Medical Imaging 2013 : Computer-Aided Diagnosis*

2. Kawata Y, Nakano Y, et al : Stochastic tracking of small pulmonary vessels in human lung alveolar walls using synchrotron radiation micro CT images. *Proc SPIE 8672, Medical Imaging 2013 : Biomedical Applications in Molecular, Structural, and Functional Imaging*
 3. Kanemitsu Y, Nakano Y, et al : Increased periostin associates with greater airflow limitation in patients receiving inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol.* 132 (2) ; 305-312. e3, 2013
 4. 中野恭幸, 河田佳樹, 仁木 登 : CT 画像を用いた肺微細構造解析. *呼吸*, 32 (1) : 74-81, 2013
 5. 中野恭幸 : 大津市医師会 COPD 地域連携パス～バージョンアップの詳細とその運用について～. *大津市医師会誌*, 36 (1) : 33-36, 2013
 6. 中野恭幸, 神田理恵 : CT 画像と機能の関係. *医学のあゆみ*, 244 (11) : 973-976, 2013
 7. 野口哲男, 小熊哲也, 山口将史, 中野恭幸 : 吸入指導における薬剤師会と連携した全県レベルでのシステム作り. *滋賀医学*, 35 : 28-32, 2013
 8. 高橋英治, 中野恭幸, 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システム. *電子情報通信学会論文誌 D*, J96-D (4) : 892-900, 2013
 9. 松廣幹雄, 中野恭幸, 他 : 胸部マルチスライス CT 画像における葉間裂抽出法. *電子情報通信学会論文誌 D*, J96-D (4) : 834-843, 2013
 10. 中野恭幸, 神田理恵 : 画像所見からみた COPD. *医学のあゆみ*, 245 (2) : 159-163, 2013
 11. 後藤健一, 中野恭幸 : COPD の画像. *最新医学* 6, 68 (6) : 50-55, 2013
 12. 中野恭幸 : 呼吸器疾患の在宅医療について《HOT・NPPV・呼吸リハビリ》. *大津市医師会誌*, 6 (6) : 11-12, 2013
 13. 中野恭幸, 三嶋理晃, 永井厚志, 吉本大輔, 吉川日出雄, Gerry W Hagan : プライマリケア施設における喫煙歴があり気道感染症を繰り返し経験した 40 歳以上の COPD 未診断の日本人を対象とした COPD 実態調査. *日本医師会雑誌*, 142 (5) : 1093-1098, 2013
 14. 小川恵美子, 中野恭幸 : COPD の CT 所見. *Modern Physician*, 33 (11) : 1387-90, 2013
2. 学会発表
国際学会
1. Ryujin Y, Nakano Y, et al : Relationship Between COPD Assessment Test Score And Pulmonary Function Tests In Japanese COPD Patients. *American Thoracic Society (ATS) 2013. (2013. 5. 17-22 Philadelphia, USA)*
 2. Shimizu K, Nakano Y, et al : Longitudinal Progression Of Emphysema Assessed By Computed Tomography In COPD Patients Who Displayed Variable Annual Changes In Fev1 Over 5 Years. *American Thoracic Society (ATS) 2013. (2013.05.17-22 Philadelphia, USA)*
 3. Takahashi T, Nakano Y, et al : The Expression Of Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2 In Peripheral Airway Epithelial Cells And Vessels In Early Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Thoracic Society (ATS) 2013. (2013. 5.17-22 Philadelphia, USA)*
 4. N. V. Tho, Nakano Y, et al : Airway Wall Area Derived From Upper Lobe Represents For Whole Lung In Smokers. *American Thoracic Society (ATS) 2013. (2013. 05.17-22 Philadelphia, USA)*
 5. Ryujin Y, Nakano Y, et al : Relationship between COPD Assessment Test score and pulmonary function tests or quantitative CT analysis in Japanese COPD patients. *European Respiratory Society Annual Congress 2013. (2013.09.07-11 Barcelona, Spain)*
 6. N. V. Tho, Nakano Y, et al : Relative Contribution of CT-based Emphysema And Airway Wall

Area In Predicting Airflow Limitation In COPD. *18th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology. (2013.11.11-14 Yokohama, Japan)*

7. Ryujin Y, Nakano Y, et al : Repeated Educational Campaigns About Chronic Obstructive Pulmonary Disease For General Practitioners And Their Effectiveness. *18th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology. (2013.11.11-14 Yokohama, Japan)*
8. Yoshimoto D, Nakano Y, et al : The Relationship Between COPD Assessment Test (CAT) Score and Airflow Limitation In Japanese Patients Aged Over 40 With Smoking History. *18th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology. (2013.11.11-14 Yokohama, Japan)*
9. Nakano Y, Mishima M : Fractal analysis of alveolar destruction in COPD. *6th International Workshop for pulmonary Functional. (Wisconsin, USA 2013.07.18-20)*

国内学会

1. 中尾俊也, 中野恭幸, 他 : 4次元 CT 画像を用いた呼吸動態の解析. 第 5 回呼吸機能イメージング研究会学術集会 (2013.1.12-13 徳島)
2. 栗田康博, 中野恭幸, 他 : 呼気・吸気 CT 画像を用いた気道病変の定量的解析. 第 5 回呼吸機能イメージング研究会学術集会 (2013.1.12-13 徳島)
3. 高橋珠紀, 中野恭幸, 他 : 早期 COPD における VEGFR-2 と肺機能, 気腫性変化についての検討. 第 5 回呼吸機能イメージング研究会学術集会 (2013.1.12-13 徳島)
4. 龍神 慶, 中野恭幸, 他 : COPD assessment test (CAT) と各種呼吸機能検査値との経時変化の関連. 第 5 回呼吸機能イメージング研究会学術集会 (2013.1.12-13 徳島)
5. 樋口真志, 中野恭幸, 他 : 放射光 CT 画像を用いた造影肺標本のミクロ構造の解析. 第 5 回呼吸機能イメージング研究会学術集会 (2013.1.12-13 徳島)
6. 松廣幹雄, 中野恭幸, 他 : 3次元マルチスライス CT 画像における胸部構造解析法. 第 5 回呼吸機能イメージング研究会学術集会 (2013.1.12-13 徳島)
7. 櫻井宏介, 中野恭幸, 他 : 肺がん CT 検診における肺気腫の経年解析. 第 20 回日本 CT 検診学会学術集会 (2013.02.15-16 東京)
8. 松廣幹雄, 中野恭幸, 他 : 3次元マルチスライス CT 画像における胸部構造解析法. 第 20 回日本 CT 検診学会学術集会 (2013.02.15-16 東京)
9. 高橋英治, 中野恭幸, 他 : 胸部マルチスライス CT 画像を用いた骨粗鬆症のコンピュータ支援診断. 第 20 回日本 CT 検診学会学術集会 (2013.02.15-16 東京)
10. 野口哲男, 小熊哲也, 山口将史, 中野恭幸 : 薬剤師会と連携した全県レベルでの吸入指導連携の取り組み. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会 (2013.04.19-21 東京)
11. 小熊哲也, 中野恭幸, 他 : 滋賀県全域での吸入療法を中心とした医療連携について. 第 25 回日本アレルギー学会春季臨床大会 (2013.05.11-12 横浜)
12. 水口竜治, 中野恭幸, 他 : 肺がん CT 検診における肺気腫の経年解析. 電子情報通信学会医用画像研究会 (2013.7.18-19 仙台)

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] 喫煙曝露肺気腫モデルラットにおける骨粗鬆症の解析

[3] 睡眠時無呼吸症候群の CPAP アドヒアランス予測因子としての呼吸不規則性

研究分担者 木 村 弘

奈良県立医科大学内科学第二講座 教授

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 193 例が登録されており、登録後 3 年間の経過観察を行う。

[2] 慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者において骨粗鬆症は重要な併存症であり、骨強度には、骨量だけでなく骨質も関与している。FTIR イメージング法および顕微ラマン分光法を用いて、喫煙曝露肺気腫モデルラットにおける骨質の変化について検討した。骨密度の低下とともに、石灰化度や結晶化度の低下、炭酸塩含有量の増加など骨質の変化も認められた。

[3] 閉塞性睡眠時無呼吸症候群（OSAS）における CPAP アドヒアランスの予測因子として CPAP 装着下での呼吸不規則性に着目して検討を行った。CPAP 装着下での覚醒時安静呼吸不規則性、なかでも一呼吸毎の一回換気量の変動係数が CPAP アドヒアランスの独立した予測因子であると考えられた。

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] COPD 患者において骨粗鬆症は重要な併存症であり、骨粗鬆症に起因した骨折は ADL の低下をもたらす。骨強度には、骨量だけでなく骨質も関与していることが知られている。COPD 患者における骨病変の特徴を明らかにするために、FTIR イメージング法および顕微ラマン分光法を用いて、喫煙曝露肺気腫モデルラットにおける骨質の変化について検討を行った。

[3] OSAS では CPAP が標準治療とされているが CPAP の拒否や中断が約 25-50% に認められる。

CPAP アドヒアランスには複合的要因が関与するといわれているが、確立した予測因子は存在しない。そこで、CPAP 装着下での呼吸不規則性に着目し、初回 CPAP 装着時の覚醒時安静呼吸不規則性により CPAP アドヒアランスが予測できるかどうかを検討した。

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 26 年 3 月 31 日までとする。

[2] 10 週齢雄 SHR ラットを特殊給餌（繊維除去食を非連続的に給餌）で飼育し、8 週間の喫煙曝露により肺気腫モデルを作成した。大腿骨を摘出し、X 線撮影および DXA による骨密度と骨塩量測定を行った。さらに、FTIR イメージング測定ならび顕微ラマン測定で骨質（石灰化度、炭酸塩含有量、結晶化度）についても検討した。

[3] 対象は終夜睡眠ポリグラフ (PSG) で OSAS と診断され、CPAP の適応となった連続症例 79 例。最初の 36 例を CPAP アドヒアランスの予測因子のカットオフ値を検出する開発群とし、その後の 43 例を開発群で検出した予測因子の妥当性を検証する Validate 群とした。

CPAP の導入時に覚醒下での呼吸を respiratory inductance plethysmography を用いて約 15 分間モニタリングを行った。全対象において CPAP 圧は 5cmH₂O とした。得られた呼吸波形から一呼吸毎の吸気時間 (inspiration time: Ti), 呼気時間 (expiration time: Te), 一回呼吸時間 (Ti + Te: Ttot), 一回換気量 (tidal volume: V_T) の変動係数を算出し、CPAP 下覚醒時呼吸不規則性指標とした。また、Epworth

Sleepiness Scale (ESS), Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) スコアを評価した。約 1 ヶ月後の初回外来受診時に、1 ヶ月間の CPAP 使用状況を CPAP 内蔵メモリから抽出し、CPAP アドヒアランスと CPAP 装着下呼吸不規則性との関連を検討した。アドヒアランスは 1) 使用日数 70% 以上かつ使用日の平均使用時間 4 時間以上、2) 問診で確認した実睡眠時間の 80% 以上の CPAP 使用の 1), 2) 両者を満たすものをアドヒアランス良好群、それ以外をアドヒアランス不良群とした。

C. 研究結果

[1] 現時点で 193 例が登録され、185 例（男性 171 例、女性 14 例）が解析対象となった。年齢：72.8 ± 7.4 歳、BMI：21.3 ± 3.3 kg/m²、%FEV₁：56.9 ± 22.8%、BODE index では、0:33 例 (18%)、1:25 例 (14%)、2:28 例 (15%)、3:29 例 (16%)、4:24 例 (13%)、5:16 例 (9%)、6:10 例 (5%)、7:10 例 (5%)、8:5 例 (3%)、9:2 例 (1%)、10:3 例 (2%) であった。オリジナルの層別化では、Quartile 1:87 例 (47.0%)、Quartile 2:52 例 (28.1%)、Quartile 3:26 例 (14.1%)、Quartile 4:20 例 (10.8%) であった。体成分では %AMC：95.4 ± 10.9%、%TSF：75.4 ± 44.2% であり、AMC および TSF の低下率は各々 30.5%、75.3% であった。併存症では高血圧症 (36.2%) と骨粗鬆症 (21.0%) が高率に認められた。

[2] X 線像では大腿骨頭で骨密度の著明な低下、DXA では骨密度と骨塩量の低下を認めた。また、骨質の評価では、リン酸塩含有ハイドロキシアパタイト (PO₄³⁻)、コラーゲン (Amide)、炭酸塩含有ハイドロキシアパタイト (CO₃²⁻) の分布はいずれも減少していた。石灰化度は海綿骨で低下し、結晶化度は皮質骨および海綿骨で低下していた。炭酸塩含有量の割合は皮質骨で増加していた。

[3] 開発群では CPAP アドヒアランス良好群は 18 名、不良群は 18 名であった。両群間では年齢、BMI、AHI および、ESS、HADS、PSQI、併存症

に差は認めなかったが、アドヒアランス不良群で女性が多かった。CPAP 下覚醒時呼吸不規則性指標となる T_i , T_e の変動係数は両群間で差を認めなかったが、 T_{tot} , V_T の変動係数は CPAP アドヒアランス不良群で有意に高値を示した。ROC 曲線から求めた CPAP アドヒアランスを分ける V_T の変動係数のカットオフ値は 34.0 であり (AUC 0.84, $p = 0.001$), 感度は 0.78, 特異度は 0.83 であった。

Validate 群は開発群と患者背景には差を認めなかった。CPAP アドヒアランス良好群は 28 名, 不良群は 15 名であった。CPAP アドヒアランス良好 28 名中 V_T の変動係数 34.0 以上は 9 名, 34.0 未満は 19 名, CPAP アドヒアランス不良 15 名中 V_T の変動係数 34.0 以上は 10 名, 34.0 未満は 5 名であり, 統計学的に有意差を認めた ($p = 0.03$)。

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ことが報告されている。今回の検討でも BMI が 21 kg/m^2 以下の症例が 44.9% と高率であり, $\text{BMI} < 18.5 \text{ kg/m}^2$ の低体重が 20% に認められたことから, 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, 新たな多角的予後指標を開発できる可能性がある。

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, 今後さらに症例の集積が必要と考えられる。

[2] 骨質は①構造, ②骨代謝, ③骨疲労, ④石灰化度, ⑤骨基質などから規定される。特殊給餌下の喫煙曝露肺気腫モデルラットでは, 石灰化度や結晶度の低下を認める一方で, 炭酸塩含量の増加

が認められた。これらの骨質の変化には腎不全モデルにおける骨質の変化とは異なる点が認められることから, 肺気腫における骨病変は, 他疾患で見られる骨病変とは異なる機序・病態である可能性もあり, 今後さらなる検討が必要と考えられた。[3] 導入時 CPAP 装着下での覚醒時安静呼吸不規則性が CPAP アドヒアランスの予測因子となりうることが示された。覚醒時安静呼吸が不規則なフェノタイプは, 呼吸制御システムが不安定, すなわち, ループゲインが高い群と考えられる。そのため, 上気道狭窄を気道内陽圧で防ぐ治療である CPAP の有効性が低く, CPAP アドヒアランスが不良となった可能性が考えられた。

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。今後さらに中等症, 重症症例を中心に症例登録をすすめるとともに予後との関連を検討する予定である。

[2] 特殊給餌下 (繊維除去食の非連続的給餌) の喫煙曝露肺気腫モデルラットでは, 骨密度や骨塩量の低下だけでなく骨質も変化しており, 肺気腫における骨病変の特徴を示唆している可能性が考えられた。

[3] CPAP 装着下での覚醒時安静呼吸不規則性, なかでも一呼吸毎の一回換気量の変動係数が CPAP アドヒアランスの独立した予測因子であると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yoshikawa M, Yamauchi M, Fujita Y, Koyama N, Fukuoka, A Tamaki S, Yamamoto Y, Tomoda

- K, Kimura H : The impact of obstructive sleep apnea and nasal CPAP on circulating adiponectin levels. *Lung* 2013 in press
2. Yamamoto Y, Yoshikawa M, Tomoda K, Fujita Y, Yamauchi M, Fukuoka A, Tamaki S, Koyama N, Kimura H : Distribution of bone mineral content is associated with body weight and exercise capacity in patients with COPD. *Respiration* 2013, in press
 3. Ota H, Itaya-Hironaka S, Yamauchi A, Sakuramoto-Tsuchida S, Miyaoka T, Fujimura T, Tsujinaka H, Yoshimoto K, Nakagawara K, Tamaki S, Takasawa S, Kimura H : Pancreatic β cell proliferation by intermittent hypoxia via up-regulation of Reg family genes and HGF gene. *Life Sci* 93 : 664-672, 2013
 4. Kyotani Y, Ota H, Itaya-Hironaka A, Yamauchi A, Sakuramoto-Tsuchida S, Zhao J, Ozawa K, Nagayama K, Ito S, Takasawa S, Kimura H, Uno M, Yoshizumi M : Intermittent hypoxia induces the proliferation of rat vascular smooth muscle cell with the increases in epidermal growth factor family and erbB2 receptor. *Exp Cell Res* 319 : 3042-3050, 2013
 5. Nakamura A, Nagaya N, Obata H, Sakai K, Sakai Y, Yoshikawa M, Hamada K, Matsumoto K, Kimura H : Oral administration of a novel long-acting prostacyclin agonist with thromboxane synthase inhibitory activity for pulmonary arterial hypertension. *Circ J* 77 : 2127-2133, 2013
 6. Tomoda K, Kimura H, Osaki S : Distribution of collagen fiber orientation in the human lung. *Anat Rec (Hoboken)* 296 : 846-850, 2013
 7. 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* 17 : 845-852, 2013
 8. 吉川雅則, 木村 弘 : 栄養管理. 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) のマネジメント改訂3版. 橋本 修 編, 大阪 : 医薬ジャーナル社, 225-233, 2013
 9. 吉川雅則, 木村 弘 : 慢性閉塞性肺疾患(COPD)の栄養管理. 医学のあゆみ state of arts Ver.6. 東京 : 医歯薬出版 北村 諭・巽 浩一郎・石井芳樹 編, 136-139, 2013
 10. 熊本牧子, 木村 弘 : 肺性心・肺高血圧症. 臨床病態学. 北村 聖 編, 東京 : ヌーヴェルヒロカワ, 318-320, 2013
 11. 山内基雄, 木村 弘 : 睡眠時無呼吸症候群 (SAS). 生活習慣病改善指導士ハンドブック. 宮崎 滋 編, 大阪 : コネット, 108-111, 2013
 12. 太田浩世, 児山紀子, 中村篤宏, 松田昌之, 山本佳史, 友田恒一, 吉川雅則, 木村 弘, 榎本泰典, 大林千穂 : 多発肺結節陰影にて発症した methotrexate (MTX) 関連リンパ増殖性疾患の1例. *日本内科学会雑誌*, 102 : 2676-2678, 2013
 13. 木村 弘, 吉川雅則 : 日本呼吸器学会 COPD ガイドライン第4版をめぐって-病因・病態生理・併存症・合併症. *日本胸部臨床*, 72 : 1189-1200, 2013
 14. 福岡篤彦, 吉川雅則, 木村 弘 : Current Opinion : COPDと栄養. *呼吸と循環*, 61 : 484-490, 2013
 15. 藤田幸男, 吉川雅則, 木村 弘 : COPD - その病態と最新治療. *COPDの病因と病態. COPDと栄養. カレントセラピー*, 31 : 13-18, 2013
 16. 吉川雅則, 木村 弘 : 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) - 病態解明から治療まで - 全身の併存疾患・合併疾患. *最新医学*, 68 : 1092-1097, 2013
 17. 友田恒一, 吉川雅則, 木村 弘 : 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) ~ 全身性疾患として捉えた治療と管理 ~. *MEDICAMENT NEWS*, 2129 :

- 14-15, 2013
18. 熊本牧子, 木村 弘: 1. 診断・疫学関連: IIPs における肺高血圧症. 日本胸部臨床, 72: 30-35, 2013
 2. 学会発表
 1. Tomoda K, Kubo K, Yamamoto Y, Nakamura A, Yoshikawa M, Kimura H: Discontinuous feeding with fiber-free diet accelerates emphysema, malnutrition and osteoporosis by cigarette smoke in rats. American Thoracic Society International Conference, 2013
 2. Yamauchi M, Fujita Y, Yoshikawa M, Kimura H: The differences between individuals in the decrease of ventilation during the transition from wakefulness to sleep associates with the difference in apnea hypopnea indices between NREM and REM sleep. American Thoracic Society International Conference, 2013
 3. Fujita Y, Yamauchi M, Yoshikawa M, Kimura H: Breathing irregularity during wakefulness associates with daytime sleepiness in OSAS. American Thoracic Society International Conference, 2013
 4. Yoshikawa M, Tomoda K, Kimura H: Workshop: early onset COPD in Asia. Case presentation 1: A patient with early onset, nonemphysematous COPD followed up over 10 years. The 18th congress of the Asian Pacific Society of Respiriology, 2013
 5. Yamamoto Y, Yoshikawa M, Fujita Y, Tomoda K, Yamauchi M, Koyama N, Fukuoka A, Kimura H: Mini nutritional assessment short-form (MNA[®]-SF) can predict exacerbation in COPD independently of COPD assessment test (CAT). The 18th congress of the Asian Pacific Society of Respiriology, 2013
 6. Tomoda K, Kimura-Suda H, Kubo K, Yoshikawa M, Kimura H: Analysis of bone quality in rats with emphysema by FTIR imaging and Raman spectroscopy. The 18th congress of the Asian Pacific Society of Respiriology, 2013
 7. Koyama N, Matsumoto M, Fujita Y, Yamauchi M, Tomoda K, Yoshikawa M, Fujimura Y, Kimura H: Intermittent hypoxic exposure enhances the release of Von Willebrand factor from human umbilical vein endothelial cells. The 18th congress of the Asian Pacific Society of Respiriology, 2013
 8. Tomoda K, Kubo K, Yamamoto Y, Yoshikawa M, Kimura H: Decreased ant-oxidant capacity with fiber-free diet during exposure to cigarette smoke was related with changes in proportion of cecal organic acids in mice. European Respiratory Society Annual Congress, 2013
 9. Koyama N, Matsumoto M, Tamaki S, Yoshikawa M, Fujimura Y, Kimura H: Reduced larger VWF multimers at dawn in OSA plasmas reflect severity of apnoeic episodes. European Respiratory Society Annual Congress, 2013
 10. 木村 弘: 肺高血圧症の診断と治療. 日本内科学会第 61 回東北支部主催生涯教育講演会, 2013
 11. 木村 弘: 在宅酸素療法から呼吸不全と肺高血圧症を学ぼう (コーヒーブレイクセミナー). 第 23 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会, 2013
 12. 木村 弘: 肺高血圧治療の新展開(教育講演). 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会, 2013
 13. 児山紀子, 木村 弘: 重症睡眠時無呼吸症候群と血栓形成病態 (シンポジウム). 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会, 2013
 14. 友田恒一, 久保 薫, 山本佳史, 中村篤宏, 吉川雅則, 木村 弘: ホエイペプチド含有補助食はエラストラーゼ誘発肺気腫を抑制する. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会, 2013
 15. 須崎康恵, 本津茂人, 児山紀子, 山本佳史, 藤田幸男, 熊本牧子, 大田正秀, 木村 弘: 進行肺癌に対するシスプラチン併用後ペメ

- トレキシド継続維持療法の検討. 第53回日本呼吸器学会学術講演会, 2013
16. 山内基雄, 藤田幸男, 熊本牧子, 吉川雅則, 大西徳信, 中野 博, 木村 弘: 覚醒から入眠に伴う換気量変化と睡眠呼吸障害イベント分布との関連について. 第53回日本呼吸器学会学術講演会, 2013
 17. 本津茂人, 須崎康恵, 児山紀子, 山本佳史, 藤田幸男, 熊本牧子, 大屋貴広, 大田正秀, 木村 弘. 切除不能3期非小細胞肺癌に対するカルボプラチン, パクリタキセル併用放射線療法における線量増加の検討. 第53回日本呼吸器学会学術講演会, 2013
 18. 山本佳史, 吉川雅則, 友田恒一, 藤田幸男, 山内基雄, 児山紀子, 熊本牧子, 大屋貴広, 中村篤宏, 木村 弘: 慢性閉塞性肺疾患(COPD)患者における骨粗鬆症とQOLおよび予後との関連. 第53回日本呼吸器学会学術講演会, 2013
 19. 藤田幸男, 山内基雄, 中村篤宏, 大屋貴広, 熊本牧子, 山本佳史, 本津茂人, 児山紀子, 須崎康恵, 福岡篤彦, 友田恒一, 吉川雅則, 木村 弘: Withdrawal法を用いた低酸素化学感受性の評価. 第53回日本呼吸器学会学術講演会, 2013
 20. 中村篤宏, 熊本牧子, 伊藤武文, 山本佳史, 児山紀子, 山内基雄, 友田恒一, 吉川雅則, 濱田薫, 木村 弘: 呼吸器疾患合併肺高血圧症の背景病態に関する検討. 第53回日本呼吸器学会学術講演会, 2013
 21. 熊本牧子, 児山紀子, 片山公実子, 小口展生, 大屋貴広, 藤田幸男, 山本佳史, 本津茂人, 須崎康恵, 友田恒一, 吉川雅則, 木村 弘: 気腫合併肺線維症(CPFE)に合併した肺癌症例の臨床的検討. 第53回日本呼吸器学会学術講演会, 2013
 22. 小口展生, 児山紀子, 熊本牧子, 中村篤宏, 大屋貴広, 藤田幸男, 山本佳史, 本津茂人, 須崎康恵, 友田恒一, 吉川雅則, 木村通孝, 川口剛史, 東条 尚, 笠井孝彦, 大林千穂, 木村 弘: VATSにて診断し得た細気管支肺胞上皮癌(BAC)の2例. 第53回日本呼吸器学会学術講演会, 2013
 23. 甲斐吉郎, 米山博之, 友田恒一, 若松恭子, 藤井庄人, 吉川雅則, 木村 弘: エラスターゼ誘導性肺気腫モデルにおけるコンドロイチン硫酸プロテオグリカン(CSPG)の役割. 第53回日本呼吸器学会学術講演会, 2013
 24. 村瀬公彦, 赤柴恒人, 巽浩一郎, 井上雄一, 佐藤 誠, 櫻井 滋, 榊原博樹, 塩見利明, 木村 弘, 宮崎総一郎, 津田 徹, 別所和久, 吉田和也, 陳 和夫: 肥満残存高血圧合併閉塞性睡眠時無呼吸(OSA)患者に対する防風通聖散及び大柴胡湯の治療効果の比較. 第53回日本呼吸器学会学術講演会, 2013
 25. 田邊信宏, 谷口博之, 辻野一三, 坂巻文雄, 江本憲昭, 中村篤宏, 宮地克維, 高村 圭, 木村 弘, 西村正治, 巽 浩一郎: 呼吸器疾患に伴う重症肺高血圧症の病態, 予後について. 第53回日本呼吸器学会学術講演会, 2013
 26. 浜崎直樹, 北村友宏, 今井照彦, 寺本正治, 柴五輪男, 長 敬翁, 坂口和宏, 茨木敬博, 鴻池義純, 木村 弘: 胸膜下病変に対するSonazoid造影超音波検査の有用性. 第53回日本呼吸器学会学術講演, 2013
 27. 田村猛夏, 玉置伸二, 久下 隆, 田村 緑, 徳山 猛, 長 澄人, 成田亘啓, 木村 弘: 石綿肺と肺音. 第53回日本呼吸器学会学術講演会, 2013
 28. 片山公実子, 山本佳史, 大屋貴広, 藤田幸男, 小山紀子, 本津茂人, 熊本牧子, 中村篤宏, 田中晴之, 友田恒一, 森井武志, 吉川雅則, 木村 弘: びまん性肺陰影を呈し呼吸不全にて発症した悪性リンパ腫の2例. 第53回日本呼吸器学会学術講演会, 2013
 29. 藤田幸男, 山内基雄, 熊本牧子, 山本佳史, 児山紀子, 友田恒一, 吉川雅則, 木村 弘:

- 閉塞性睡眠時無呼吸症候群における覚醒時呼吸不規則性と眠気の関連について. 第 110 回日本内科学会講演会, 2013
30. 長 敬翁, 小口展生, 大田正秀, 熊本牧子, 藤田幸男, 山本佳史, 本津茂人, 児山紀子, 友田恒一, 前田光一, 吉川雅則, 木村 弘: 気管憩室の 2 例. 第 36 回日本呼吸器内視鏡学会学術集会, 2013
31. 木村 弘: 最近息切れを感じてるあなた, 肺高血圧症という病気を知っていますか? (市民公開講座) 第 1 回日本肺高血圧学会学術集会, 2013
32. 吉川雅則, 中村篤宏, 熊本牧子, 伊藤武文, 長 敬翁, 山本佳史, 児山紀子, 山内基雄, 友田恒一, 木村 弘: 集学的治療で長期生存が得られた特発性肺動脈性肺高血圧症の一例. 第 1 回日本肺高血圧学会学術集会, 2013
33. 鶴山広樹, 中村篤宏, 熊本牧子, 伊藤武文, 山本佳史, 山内基雄, 長 敬翁, 友田恒一, 吉川雅則, 木村 弘: 重症肺高血圧症を呈した COPD の一例. 第 1 回日本肺高血圧学会学術集会, 2013
34. 須崎康恵, 本津茂人, 児山紀子, 山本佳史, 藤田幸男, 熊本牧子, 田崎正人, 木村 弘, 竹澤祐一, 杉村裕子, 小林真也, 田村猛夏, 玉置伸二, 徳山 猛: 進行非扁平上皮非小細胞肺癌に対するシスプラチン併用後のペメトレキセド+ベバシズマブ継続維持療法の検討. 第 54 回日本肺癌学会総会, 2013
35. 本津茂人, 須崎康恵, 浅川勇雄, 児山紀子, 田崎正人, 大田正秀, 玉本哲郎, 長谷川正俊, 木村 弘: 第 54 回日本肺癌学会総会, 2013
36. 吉川雅則, 木村 弘: 急性呼吸不全における栄養管理－人工呼吸患者を中心に (教育講演). 第 23 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会, 2013
37. 山本佳史, 吉川雅則, 友田恒一, 藤田幸男, 山内基雄, 児山紀子, 熊本牧子, 中村篤宏, 木村 弘: 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者における骨粗鬆症関連因子と予後との関連. 第 23 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会, 2013
38. 福岡篤彦, 有山 豊, 岩井一哲, 甲斐吉郎, 国松幹和, 鴨川浩二, 西林季美, 今田千鶴, 鶴山広樹, 木村 弘: 「笑いヨガ」は COPD 患者の心理的 QOL を改善する. 第 23 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会, 2013

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
慢性閉塞性肺疾患の予防または治療用組成物
(2013 年 3 月 31 日特許実用出願中)
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

COPD の全身性炎症に関する研究

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

これまでに我々は、より早期の COPD ではすでに潜在性の動脈硬化が存在すること、一方で、糖尿病はより進行した COPD で生じやすい併存症と考えられることを明らかにしてきた。このような併存症は全身性炎症に関連するといわれているが、その全身性炎症が生じる機序は明らかではない。そこで本研究では、全身性炎症の起源として、内臓脂肪炎症に焦点を絞って、呼吸機能との関連を明らかにすることを目的とした。当院消化器外科で腹部の手術を受け、内臓脂肪採取の文書同意を取得した 120 例を対象とした。術中に採取された内臓脂肪を処理し、マクロファージ数などを解析し、肺機能との関連について検討した。また、脂肪組織の炎症と血清中の炎症マーカーとの関連について検討した。120 例中 34 例 (28.3%) で閉塞性換気障害を認めた。内臓脂肪マクロファージは閉塞性換気障害の有無で差を認めなかった。また FEV_1/FVC とも有意な関係を認めなかったが、 $\%VC$ とは有意な負の相関関係を認めた。多変量解析にて、 $\%VC$ は独立した内臓脂肪マクロファージに関わる因子であった。内臓脂肪炎症は、閉塞性換気障害の有無とは関連しないが、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得ると考えられた。

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 などの閉塞性肺疾患において、心血管疾患や糖尿病との関連が指摘されている。肺は外界に開いた臓器であり、肺胞腔内に多数の肺胞マクロファージが存在し、明らかな呼吸器疾患がなくても炎症の場でありうると考えられている。COPD では肺局所での炎症が漏れ出し全身性炎症と関連していることが示唆されている。ただ、この全身性炎症が生ずる機序に関しては不明な点

が多い。

これまでに我々は、より早期の COPD ではすでに潜在性の動脈硬化が存在すること、一方で、糖尿病はより進行した COPD で生じやすい併存症と考えられることを明らかにしてきた。このような併存症は全身性炎症に関連するといわれている。

明らかな呼吸器疾患がない対象においても、肺機能は高感度 CRP と関連があると考えられており、正常人の肺機能と CRP との逆相関関係は喫煙や、メタボリック症候群の因子、心肺持久力とは独立したものであることが報告されているが、肺機能低下と CRP が関連する理由は明らかではない。

そこで本研究では、COPD の全身性炎症の起源として、内臓脂肪炎症に焦点を絞り、呼吸機能と

の関連を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

2011年1月から2013年10月までに当院消化器外科で腹部の手術を受け、腹部の脂肪採取と血清保存の文書同意を取得した204例のうち、腹腔に影響する進行癌、腹膜炎症例を除外したため、最終的に120例を対象とした。

術中に採取した脂肪組織は回収後、ハサミでペーパースト状にし、10% FCS 加 HBSS 溶液に collagenase を添加して 37°C 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 ELISA 法で測定した。

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、Pearson 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され、個人情報特定できないように管理した。また、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 120 例のうち、閉塞性換気障害を有する症例は 34 例 (28.3%) であった。FEV1% と高感度 CRP の間には有意な相関を認めなかったが、%VC との間には有意な負の相関関係を認めた (p=0.039)。血清 TNF α 、IL-6 は FEV1%、%VC

とは有意な相関を認めなかったが、閉塞性障害を有する症例では血清 IL-6 が有意に高値であった (p=0.037)。

一方、内臓脂肪マクロファージについて検討したところ、閉塞性換気障害の有無で内臓脂肪マクロファージには差を認められなかった。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 (p=0.014)。内臓脂肪マクロファージは BMI と有意な正の相関関係にあった (p=0.013) が、腹囲とは有意な関係を認めなかった。

内臓脂肪マクロファージに関わる因子を検討するために単変量解析、多変量解析を行った。重回帰分析を行うと、%VC は BMI、腹囲とは独立して内臓脂肪マクロファージに関係する因子であった。

D. 考察

本研究では、COPD の全身性炎症の起源として腹部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。健常人から腹部内臓脂肪を採取することは倫理的に問題があるため、当院で腹部手術が行われた症例から腹部内臓脂肪を採取し検討した。このため、内臓脂肪に影響しない病期の癌を対象とし、進行癌症例や内臓脂肪に影響しうる薬剤を使用していた症例は除外した。

本研究では閉塞性障害の指標ではなく、肺の容量を示す指標と内臓脂肪炎症関係することを明らかにした。すなわち、%VC が低い群ではより内臓脂肪にマクロファージが浸潤していた。また内臓脂肪マクロファージ浸潤は BMI とも関係するが、これとは独立した因子であった。このことは肺機能低下時に認められる CRP 上昇の由来のひとつとして、内臓脂肪が関係することを示している可能性がある。

肥満は肺機能低下と関係する。本研究では、肺機能、内臓脂肪マクロファージと腹囲は関係が乏

しかつたが、BMI とは関係していた。肥満と肺機能低下はそれぞれ独立した CRP 増加因子と考えられているが、本研究でも両者とも内臓脂肪炎症と関係しており、両者の存在が内臓脂肪炎症をより増強し、CRP 上昇と関連しているのかもしれない。

肺機能の正常内での低下は preclinical な肺疾患である可能性がある。例えば長く続く潜在的な COPD などがある。病気の無い健常人の肺機能は若年での肺の発達と関連する可能性がある。いくつかの研究により、出生体重と関連する可能性が指摘されている。これらの研究によれば出生体重が低いと成人してからの肺機能がより低下することが言われている。出生体重は糖尿病をはじめとした様々な生活習慣病の発症頻度と関係することが報告されており、Barker 仮説と呼ばれている。本研究は、Barker 仮説の細胞学的な証拠を提供するものかもしれない。

E. 結 論

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が認められた。本研究の対象症例に重症 COPD は含まれていないが、肺活量が低下した COPD の進行例では、低肺機能と脂肪炎症が関連する可能性が考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yamane T, Yokoyama A, Kitahara Y, Miyamoto S, Haruta Y, Hattori N, Yamane K, Hara H, Kohno N : Cross-sectional and prospective study of the association between lung function and prediabetes. *BMJ Open* 2013 ; 3 : e002179

2. Sakai M, Kubota T, Ohnishi H, Yokoyama A : A novel lung injury animal model using KL-6-measurable human MUC1-expressing mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2013 ; 432 : 460 - 465

2. 学会発表

国際学会

1. Kawase S, Miyamoto S, Ohnishi H, Kubota T, Namikawa T, Hanazaki K, Yokoyama A : Low Lung Volume Is Associated With Adipose Tissue Inflammation. American Thoracic Society International Conference, Philadelphia, 2013
2. Kawase S, Takaoka M, Miyamoto S, Ohnishi H, Kubota T, Namikawa T, Hanazaki K, Yokoyama A : Low lung volume is associated with visceral adipose tissue inflammation. European Respiratory Society Annual Congress, Barcelona, 2013
3. Yokoyama A : COPD : Phenotyping of COPD beyond spirometry: Assessment of comorbidities in COPD. 18th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology, Yokohama, 2013
4. Ohnishi H, Togitani K, Sakai M, Taniguchi A, Ikezoe T, Kubota T, Yokoyama A : Pulmonary complications as an independent prognostic factor in patients with hematologic malignancies. 18th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology, Yokohama, 2013
5. Ohnishi H, Takaoka M, Anabuki K, Kin T, Sakai M, Kawase S, Miyamoto S, Kubota T, Yokoyama A : Bronchoscopy for the diagnosis of lung lesions in hematologic diseases. 18th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology, Yokohama, 2013
6. Kawase S, Miyamoto S, Ohnishi H, Kubota T, Namikawa T, Hanazaki K, Yokoyama A : Low lung volume is associated with visceral adipose tissue inflammation. 18th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology, Yokohama, 2013
7. Kawase S, Takaoka M, Sakai M, Miyamoto S,

Ohnishi H, Kubota T, Orihashi K, Hanazaki K, Yokoyama A : Preoperative pulmonary dysfunction and comorbidities in patients undergoing surgery. 18th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology, Yokohama, 2013

国内学会

1. 河瀬成穂, 宮本真太郎, 酒井 瑞, 大西広志, 窪田哲也, 横山彰仁 : COPD と腹部脂肪組織炎症の関連に関する検討. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会, 2013
2. 穴吹和貴, 大西広志, 高岡誠人, 金月 恵, 酒井 瑞, 河瀬成穂, 宮本真太郎, 濱田典彦, 窪田哲也, 横山彰仁 : 気管気管支骨軟骨形成症の経年的進行と肺機能変化を追えた難治性気管支喘息の 1 例. 第 25 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 2013
3. 大西広志, 高岡誠人, 穴吹和貴, 河瀬成穂, 宮本真太郎, 窪田哲也, 横山彰仁 : 血液疾患における肺病変の気管支鏡検査の実態. 第 36 回日本呼吸器内視鏡学会学術集会, 2013
4. 大西広志, 高岡誠人, 金月 恵, 穴吹和貴,

酒井 瑞, 窪田哲也, 横山彰仁 : 気管支拡張症と網膜色素変性症を合併した 47XYY 症候群の 1 例. 第 36 回日本呼吸器内視鏡学会学術集会, 2013

5. 酒井 瑞, 窪田哲也, 河瀬成穂, 宮本真太郎, 横山彰仁 : 間質性肺炎を合併した進行期非小細胞肺癌における化学療法の検討. 第 11 回日本臨床腫瘍学会学術集会, 2013
6. 横山彰仁 : イブニングシンポジウム 7 : 喘息治療のベストアンサーを考える. 第 63 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 2013

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

気腫型 COPD における LVRS 後の肺循環動態が 予後に及ぼす影響に関する研究

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

気腫型 COPD と非気腫型 COPD では肺血管床の破壊や気道病変の違いのため、換気血流分布パターンが異なる。本研究では気腫型 COPD に対象をしぼり肺循環動態と予後との関係について検討を行った。1996年4月から2000年3月までに当院にてLVRSを施行し、術後6ヶ月以内に右心カテーテル検査を行った気腫型 COPD（男性23名、BMI 1.9 ± 3.1 、%FVC $90 \pm 18\%$ 、%FEV₁ $39 \pm 15\%$ ）に対して、2010年3月までの予後を調査し Kaplan-Meier 法にて検討した。右心カテーテル検査は室内空気及び100%酸素呼吸下にて行った。空気呼吸下にて心係数（CI） 2.8 ± 0.4 L/min/m²、1回拍出係数（SI） 37 ± 11 mL/beat/m²、平均肺動脈圧（mPa） 22.4 ± 4.9 mmHgであり、100%酸素呼吸下ではCI 2.6 ± 0.4 L/min/m²、SI 37 ± 9 mL/beat/m²、mPa 19.6 ± 4.2 mmHgであった。%FVC、%FEV₁、mPa、CI、SIの平均または中央値にて人数のバラツキが少なくなるよう2群に分け予後を調べると、空気呼吸下のSI（ $P < 0.05$ ）及び100%酸素吸入下のmPa（ $P = 0.0503$ ）が予後に影響した。LVRS後の気腫型 COPD では1回拍出係数、低酸素性肺血管攣縮を除いた肺動脈圧が予後に影響することが示唆された。

A. 研究目的

肺循環動態がLVRSを行った気腫型 COPD の予後に影響するかを検討する。

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、右心カテーテル検査の同意を得た気腫型 COPD 患者27人。男性27人、女性0人。年齢は 65 ± 8 歳、身長は 164 ± 5 cm、体重は 52 ± 8 kg、BMI は 19 ± 3 、ブリックマンインデックスは 1360 ± 780 。

①呼吸機能検査

安静時に呼吸機能検査（FVC、FEV₁）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。

②右心カテーテル検査

安静仰臥位にて右鼠径静脈からスワングアンツカテーテルを挿入し平均肺動脈圧（mPa）を測定した。心係数（CI）は熱希釈法にて3回測定し平均値から求め、1回拍出係数は心係数と心拍数から求めた。

圧測定、心係数の測定は室内空気呼吸下にて行った後、低酸素性血管攣縮の影響を除くために酸素10L/minの流速にてリザーバーマスク呼吸を10分間行った後、その呼吸条件のまま測定した。

③予後調査

紹介元や転院先の医療機関に封書を郵送し、

2010年3月までの予後を後ろ向きに調査した。回答がなかった施設には電話にて調査の趣旨を説明し調査に協力して頂いた。

④統計

生存曲線を Kaplan-Meier 法を用いて描き、予後の比較は BMI, %FVC, %FEV₁, mPa, CI, SI の中央値にて 2 群に分け Cox-Mantel 検定を行った。

(倫理面への配慮)

この調査は院内の臨床研究審査委員会の承諾を得ている (No. 10-5-10)。

C. 研究結果

①呼吸機能検査

LVRs 前後の呼吸機能検査結果を表 1 に示す。%FVC は 71 ± 17% から 90 ± 18%, %FEV₁ は 27 ± 9% から 39 ± 15% に改善した。

②右心カテーテル検査

LVRs 前後の右心カテーテル検査結果を表 1 に示す。mPa は LVRs 前 22.6mmHg, LVRs 後 22.4

mmHg と変化なく、100%酸素吸入にて 19.6 mmHg と低下した。CI は LVRs 前 2.9L/min/m², LVRs 後 2.8L/min/m², SI は LVRs 前 36.8mL/beats/m², LVRs 後 36.5mL/beats/m² と正常下限だった。(正常値: CI; 2.8 ~ 4.2L/min/m², SI; 30 ~ 60 mL/beats/m²)

③予後

27 人中 25 人が 2010 年 3 月 31 日までに死亡しており、死因に癌が 3 名(肺癌 2 名, 前立腺癌 1 名), 脳梗塞が 1 名含まれていた。これらの死因を除いた 21 名(呼吸不全 20 名, 肺炎 1 名) と生存 2 名の計 23 人の予後を検討した。

全体の生存曲線を示す (図 1)。5 年生存率は約 60%であった。

BMI の中央値で 2 群に分けて生存曲線 (図 2) を描くと、予後に差を認めなかった。

LVRs 後の %FVC, %FEV₁ の中央値で分けた 2 群間の生命予後に差がなかった (図 3, 図 4)。

LVRs 後の mPa を室内呼吸下にて測定すると、mPa を 20mmHg で 2 群に分けた場合予後に差を

表 1. LVRs 前後の肺機能検査, 右心カテーテル検査結果

		LVRs 前 (n = 23)	LVRs 後 (n = 23)
%FVC	(%) 気拮剤吸入後	71 ± 17	90 ± 18
%FEV ₁	(%) 気拮剤吸入後	27 ± 9	39 ± 15
mPa	(mmHg)	22.6 ± 4.5	22.4 ± 4.9
	100%酸素吸入下		
CI	(L/min/m ²)	2.9 ± 0.7	2.8 ± 0.4
SI	(mL/beats/m ²)	36.8 ± 11	36.5 ± 7

mPa (平均肺動脈圧), CI (心係数: 2.8 ~ 4.2), SI (1 回拍出係数: 30 ~ 60)

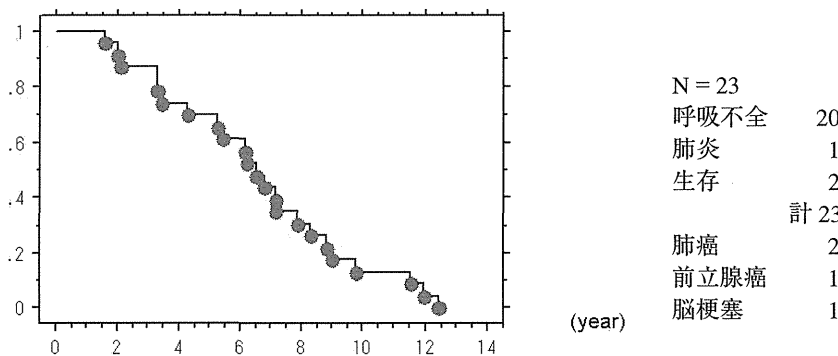


図 1. 生存曲線: 全体 (癌, 脳梗塞による死亡を除く) (n = 23)