

その効果が確認されるまでの期間は、平均約2.7ヶ月と早期に発現する可能性が示唆された。

有害事象は、下痢などの消化器症状や口内炎が高頻度に認められており、CAST試験やMILES試験と同様であった。しかし今回我々は、シロリムスによると思われる薬剤性肺障害が出現し、中止を要した1例を経験した。シロリムス以外のmTOR阻害剤であるエベロリムスやテムシロリムスは、腎細胞癌の分子標的治療薬として使用されるが、薬剤性肺障害の発症が高率に報告されている。シロリムスについては報告が少ないが、その発症頻度および投与量との関係は不明であり、今後の集積、検討が課題である。

本研究では、対象のシロリムス平均内服量は1.3mg/日であり、測定された血中トラフ値は、いずれも5ng/ml以下であった。この値は、5-15ng/mlになるようコントロールされたMILES試験（平均内服量2.6mg/日）と比較して低用量であった。この理由として、現時点でシロリムスは本邦未承認の薬剤であり、有害事象の他に経済的問題（1mg/日につき約3万円/月の費用を要する）で、血中トラフ値を5-15ng/mlとなるまでの増量が困難な症例が多い実情があげられる。しかし同時に本研究にて、低用量（1-5ng/ml）でも既存の臨床試験と同様の効果が得られる可能性が判明した。低用量のシロリムス投与は、対費用効果、有害事象と効果のバランスにおいて有用である可能性があり、今後さらに集積・検討していく予定としている。

②リンパ脈管筋腫症患者における血清・乳糜液中VEGF-D値と臨床像の検討

血清VEGF-D値のcut off値に関する報告は複数なされているものの、本研究では病理診断例の内、800pg/ml以下の症例は全体の22.6%であった。また、本値が800pg/ml以上の症例（Group A）は、800pg/ml未満の症例（Group B）と比較して乳糜漏や肺外病変を有する症例が有意に多く、診断時のDL_{CO}は有意に低かった。一方、AMLを有する割合は両群で差がなく、既存の報告と類似

していた。

LAMの臨床像との関連性を検討したところ、血清VEGF-Dは乳糜漏例で最も高く、次いで乳糜漏を有さないが肺外病変を有する症例、肺内病変のみの症例の順で有意に低くなる事が判明した。肺機能との相関では、肺内病変のみの症例や乳糜漏例では、1秒率や%DL_{CO}との間に負の相関が認められたため、血清VEGF-D値はLAMの病勢（肺機能を指標とした重症度）と関連すると考えられた。

LAMで血清VEGF-Dが高値を示すのは、LAM細胞がVEGF-Dを産生・分泌するためと考えられる。しかし、肺胞洗浄液では高値ではないことが報告されている。今回の検討では、乳糜液中（胸水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. 5,098pg/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。

③50歳以上のリンパ脈管筋腫症患者における臨床的特徴

日本での疫学調査では、呼吸困難を契機に発症した症例は予後が不良であるとされるが、本研究の対象44例のうち呼吸困難で発症した例は4例（11.4%）のみであった。すなわち、50歳以上の生存が確認されている本研究の対象例はLAMの中でも予後良好群であると考えられる。

一方、診断年齢によるGroup別に検討すると、Group Bでは気胸で発症する例の割合が高かったのに対し、Group Aは無症状で健診を契機に診断される例が多かった。また、診断時の肺機能は両群で差を認めないものの、50歳代における拡散障害や気流制限の程度はGroup Bでより強い傾向にあった。従って、50歳を越えて生存するLAM症例においても、50歳以前にLAMと診断される症例の方が50歳以降に診断される症例よりも、病態が進行した症例と推測される。

シロリムスのLAMに対する有効性を証明した

MILES 試験においても月経の有無によるサブグループ解析がなされ、プラセボ群のなかで閉経後の症例は FEV₁ の経年的変化率が閉経前の症例と比較して有意に軽度であり (-37 ml/yr vs. -195 ml/yr, $p < 0.01$), 月経の有無が肺機能の経時的変化に関連していることが報告された¹⁴⁾。本研究でも 50 歳以降の FEV₁ の変化量は 50 歳以前と比較して有意に小さく、これには閉経が関与していると推測される。

[2] 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) に関する研究

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。

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。

次に、ヒト COPD 患者由来の線維芽細胞において我々が同定した miR-146a に着目して検討したところ、miR-146a は in vivo マウスモデルにおいてもタバコ煙曝露により誘導される炎症反応を

制御する可能性が示唆された。これは、われわれがすでに報告した肺線維芽細胞を用いた in vitro 解析の結果を補完するものであった。また、本モデルにおける COPD 発症において、miR-146a の変動は結果ではなく原因となりうると考えられるためである。今後、miR-146a を投与することで、タバコ煙曝露による COPD 発症が予防されるかを検討することが必要と考えられる。

miR-146a は IL-1 β などの炎症性サイトカインにより誘導される NF- κ B 依存性の microRNA で、TNF α , IL-6, COX2 などの炎症関連タンパクの翻訳を制御することが知られている。今回の研究で COX-2 と IL-6 の動態にやや違いがみられたのは、miR-146a は COX-2 遺伝子に直接的に対合して制御するのに対し、IL-6 では間接的な影響であるためと推察される。

E. 結 論

[1] リンパ脈管筋腫症に関する研究

① シロリムスによる LAM の治療経験

低用量 (血中トラフ値 1-5 ng/ml) のシロリムス内服でも、MILES 試験を含めた既存の臨床試験と同等の効果が得られる可能性が示唆された。低用量のシロリムス内服は、対費用効果、有害事象と効果のバランスにおいて有用であると考えられる。

② リンパ脈管筋腫症患者における血清・乳糜液中 VEGF-D 値と臨床像の検討

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。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。

③ 50 歳以上のリンパ脈管筋腫症患者における臨床的特徴

50 歳以上の LAM 症例は自覚症状が軽度で、気胸発症あるいは偶然の機会に診断された症例が多かった。肺機能の低下率は緩徐であり、診断時年齢が 50 歳以降の症例でより病態の進行は遅いこ

とが示唆された。診断時年齢が50歳未満の症例でも病勢は50歳以降に緩徐になり、閉経が影響すると考えられた。

[2] 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) に関する研究 miR-146a は SMP30-KO マウスにおいて、タバコ煙曝露により誘導される炎症反応の比較的早期の時相に関与する可能性が示唆され、さらに miR-146a inhibitor 投与実験により、in vivo においても miR-146a が炎症を制御しうることを示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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*. 2011 May 5. [Epub ahead of print]
2. Hayashi T, Kumasaka T, Mitani K, et al: Prevalence of Uterine and Adnexal Involvement in Pulmonary Lymphangiomyomatosis: A Clinicopathologic Study of 10 Patients. *Am J Surg Pathol*. 2011 ; 35 (12) : 1776 - 1785
3. 林田美江, 瀬山邦明, 井上義一, 他: 特定疾患治療研究事業対象疾患リンパ脈管筋腫症 (LAM) 認定基準の解説. *日本呼吸器学会雑誌* 2011 ; 49 (2) : 67 - 74
4. 佐藤輝彦, 飛野和則, 瀬山邦明: LAM の病像. *日本胸部臨床* 2011 ; 70 : 1007 - 1016
5. 安藤克利, 瀬山邦明: リンパ脈管筋腫症の病態と治療. *最新医学* 2011 ; 66 : 1851 - 1859
6. 安藤克利, 瀬山邦明: びまん性疾患のマイルストーン - リンパ脈管筋腫症 (LAM) -. *総合臨床* 2011 ; 60 : 2500 - 10
7. 瀬山邦明: リンパ脈管筋腫症. *日本医事新報* 2011 ; 4540 : 69 - 76
8. 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
9. 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
10. Ando K, Tobino K, Kurihara M, et al: Quantitative CT analysis of small pulmonary vessels in lymphangiomyomatosis. *Eur J Radiol* 2012 ; 81 : 3925 - 30
11. 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
12. 瀬山邦明: リンパ脈管筋腫症. *日本内科学会雑誌* 2012 ; 101 : 2757 - 65
13. 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
14. 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
15. 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
16. 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
17. 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
18. 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
19. 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
 20. 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
 21. Hoshika Y, Hamamoto T, Sato K, Eto H, Kuriyama S, Yoshimi K, Iwakami S, Takahashi K, Seyama K: Prevalence and clinical features of lymphedema in patients with lymphangiomyomatosis. *Respir Med.* 2013 Aug; 107 (8) : 1253-9
 22. Ando K, Kurihara M, Kataoka H, Ueyama M, Togo S, Sato T, Doi T, Iwakami S, Takahashi K, Seyama K, Mikami M: The efficacy and safety of low-dose sirolimus for treatment of lymphangiomyomatosis. *Respir Investig.* 2013 Sep; 51 (3) : 175-83
 23. Koike K, Ishigami A, Sato Y, Hirai T, Yuan Y, Kobayashi E, Tobino K, Sato T, Sekiya M, Takahashi K, Fukuchi Y, Maruyama N, Seyama K: Vitamin C Prevents Cigarette Smoke-Induced Pulmonary Emphysema in Mice and Provides Pulmonary Restoration. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2013 Sep 13
 24. Suzuki K, Seyama K, Hayashi T, Yamashiro Y, Shiraishi A, Kuwatsuru R: Reversed halo sign in tuberous sclerosis complex. *Case Rep Radiol.* 2013; 2013 : 428-501
 25. 園田健人, 安藤克利, 大島 司, 藤原典子, 佐藤輝彦, 瀬山邦明, 高橋和久: 腹腔-静脈シャントにより長期間の乳び腹水管理が可能であったリンパ脈管筋腫症の 1 例. 日本呼吸器学会誌 2 (1) : 44-48, 2013
 26. 瀬山邦明, 安藤克利, 星加義人, 鈴木洋平, 竹川英徳: リンパ脈管筋腫症の研究の現況と展望. 日本臨床 71 (6) : 1103-1108, 2013
 27. 推名健太郎, 瀬山邦明: 【呼吸器疾患 - state of arts Ver.6】 (第 4 章 9 主要疾患 病態・診断・治療 原因不明の肺疾患 - リンパ脈管筋腫症. 医学のあゆみ別冊呼吸器疾患 - state of arts Ver.6 : 284-287, 2013
 28. 瀬山邦明, 安藤克利, 星加義人, 本間裕一郎: 【びまん性肺疾患の進歩】 リンパ脈管筋腫症の mTOR 阻害療法. 呼吸器内科 23 (4) : 393-402, 2013
 29. 鈴木洋平, 瀬山邦明: 【検査値を読む 2013】 炎症マーカー検査 $\alpha 1$ -アンチトリプシン. 内科 111 (6) : 1333, 2013
2. 学会発表
- 国際学会
1. Ando K, Tobino K, Gunji Y, Kunogi M, Hoshika Y, Kurihara M, Doi T, Seyama K, Takahashi K: Quantitative CT Measurement of Cross-sectional Area of Small Pulmonary Vessel in Lymphangiomyomatosis. American college of chest physician (ACCP) 2011 in Honolulu (2011 October)
 2. Hoshika Y, Kataoka H, Kurihara M, Ando K, Seyama K, Takahashi K: Features of pneumothorax and risk of air travel in lymphangiomyomatosis. American college of chest physician (ACCP) 2011 in Honolulu (2011 October)
 3. Tobino K, Seyama K, Kumasaka T, Hirai T, Johkoh T, Kurihara M, Takahashi K: Proximal airway lesions of lymphangiomyoma. American college of chest physician (ACCP) 2011 in Honolulu (2011 October)
 4. Hoshika Y, Kunogi M, Tobino K, Kobayashi E, Gunji Y, Seyama K, Takahashi K: Clinical features of lymphedema in patients with lymphangiomyomatosis. Annual meeting of American Thoracic Society 2011 in Denver (2011 May)
 5. Goto N, Seyama K, Yoshimoto K, Kurihara M, Kikuchi T, Kokubu F, Gunji Y, Kunogi M, Takahashi K: Pregnancy and delivery after the establishment of the diagnosis of lymphangiomyomatosis. Annual meeting of

- American Thoracic Society 2011 in Denver (2011 May)
6. Ando K, Seyama K, Sato T, et al : Treatment of Japanese lymphangioliomyomatosis patients with low dose sirolimus. American Thoracic Society 2012 May Denver
 7. Ando K, Seyama K, Kurihara M et al : Clinical characteristics of lymphangioliomyomatosis (LAM) patients with the age of 50-year-old and more. The 17th Congress of Asian Pacific Society of Respiriology 2012 December, Hong Kong
 8. Ando K, Seyama K, Hoshika Y, Tobino K, Gunji Y, Kunogi M, Sato T, Kataoka H, Kurihara M, Takahashi K : Vascular Endothelial Growth Factor-D In Serum And Chylous Effusion Of Patients With Lymphangioliomyomatosis. ATS International Conference 2013, Philadelphia, May 19, 2013
 9. Ichikawa M, Kodama Y, Yoshimi K, Shiota S, Kotajima M, Nakajo M, Seyama K, Takahashi K : Effects Of Tulobuterol Patch (Long Acting Beta-2 Agonist) On Dyspnea During Exercise In Patients With COPD. ATS International Conference 2013, Philadelphia, May 19, 2013
 10. Takagi H, Shimada N, Ishiwata M, Morio Y, Seyama K, Takahashi K : Effect Of Telling Patients Their “Lung Age” On Rate Of Smoking Cessation At A Year After Cessation Program. ATS International Conference 2013, Philadelphia, May 21, 2013
 11. Seyama K : Current understanding on pathogenesis and diagnosis of lymphangioliomyomatosis. 18th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology, Yokohama, November 13, 2013
 12. Ando K, Seyama K, Kobayashi E, Hoshika Y, Tobino K, Gunji Y, Kunogi M, Sato T, Kataoka H, Kurihara M, Takahashi K : Relationship between serum vascular endothelial growth Factor-D levels and disease severity in lymphangioliomyomatosis. 18th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology, Yokohama, November 12, 2013
 13. Muraki K, Hayashi T, Ando K, Hoshika Y, Sato T, Mitani K, Nagaoka T, Uekusa T, Seyama K, Takahashi K : Diagnostic methods and utility of transbronchial lung biopsy in the diagnosis of lymphangioliomyomatosis. 18th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology, Yokohama, November 13, 2013
 14. Yoshimi K, Oh S, Ichikawa M, Suzuki Y, Kodama Y, Sekiya M, Seyama K, Suzuki K, Fukuchi Y, Takahashi K : Impact of airflow limitation on perioperative states of thoracic surgery. 18th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology, Yokohama, November 13, 2013
- 国内学会
1. 佐藤輝彦, 竹川英徳, 平間未知大, 吉見格, 瀬山邦明, 高橋和久 : リンパ脈管筋腫症 (LAM) に合併する乳び胸水に対する胸膜癒着術 : 絶食の有用性について. 第15回日本気胸・嚢胞性肺疾患学会総会, 平成23年9月3日, 岡山
 2. 星加義人, 片岡秀之, 飛野和則, 栗原正利, 安藤克利, 瀬山邦明, 高橋和久 : リンパ脈管筋腫症における気胸の特徴と飛行機旅行のリスク. 第15回日本気胸・嚢胞性肺疾患学会総会, 平成23年9月3日, 岡山
 3. 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
 4. 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
 5. 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
 6. 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

7. 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
8. 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
9. 加藤三春, 関谷充晃, 濃沼淑香, 鈴木洋平, 市川昌子, 高木陽, 佐藤 匡, 吉見 格, 児玉裕三, 瀬山邦明, 高橋和久: 欧米と異なる本邦の COPD 増悪の評価に CAT は有用か? 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会, 東京, 2013 年 4 月 19 日
10. 村木慶子, 林大久生, 安藤克利, 星加義人, 佐藤輝彦, 三谷恵子, 長岡鉄太郎, 植草利公, 瀬山邦明, 高橋和久: 当院におけるリンパ脈管筋腫症 (LAM) の診断方法と経気管支肺生検 (TBLB) の有用性の検討. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会, 東京, 2013 年 4 月

19 日

11. 安藤克利, 瀬山邦明, 栗原正利, 片岡秀之, 星加義人, 飛野和則, 郡司陽子, 久能木真喜子, 佐藤弘一, 高橋和久: 50 歳以上のリンパ脈管筋腫症患者における臨床的特徴. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会, 東京, 2013 年 4 月 19 日
12. 安藤克利, 瀬山邦明, 栗原正利, 片岡秀之, 江花弘基, 栗山祥子, 星加義人, 郡司陽子, 久能木真喜子, 高橋和久: 肺移植が必要とされる重症リンパ脈管筋腫症患者の臨床的検討. 第 17 回日本気胸・嚢胞性肺疾患学会総会, 東京, 2013 年 9 月 7 日

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

閉塞型睡眠時無呼吸症候群に関する臨床的研究

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

23年度：OSASが高血圧のリスクファクターであることは近年の研究で明らかとなっているが、喫煙も高血圧の発症に関与すると考えられる。そこで、OSASにおける、血圧と喫煙との関連、及びnasal CPAP治療が血圧に及ぼす影響を検討することを目的とした。対象は日大板橋病院睡眠センター及び関連施設の要町病院を受診し、PSG上AHI>20を示してOSASと診断され、nasal CPAP治療を受けた男性523例である。喫煙歴により、非喫煙群、過去喫煙群、現喫煙群に分け、外来血圧を測定し比較検討した。さらに、3か月間のnasal CPAP治療後に血圧を再検査しCPAPの血圧に対する効果を検討した。結果 対象は非喫煙者190例、過去喫煙者153例、現喫煙者180例で、年齢、BMIには差を認めなかったが、AHIは現喫煙群で56.5と非喫煙群の50.5に比し有意に高かった。現喫煙群の血圧は、非喫煙群、過去喫煙群に比し有意に高く、高血圧(>140/90mmHg)の頻度も他群に比し有意に高かった。CPAP治療後では、収縮期血圧、拡張期血圧とも有意な変化を認めなかったが、高血圧の有病率は治療後に有意に低下した。しかし、CPAP治療後も現喫煙群では非喫煙群に比し血圧が有意に高かった。これらの結果から、中等症以上のSAS患者において、喫煙はSASの増悪因子となりうるだけでなく、明らかな高血圧のリスクファクターであった。短期間のnasal CPAP治療は高血圧の有病率を低下させたが、治療後も現喫煙群では、非喫煙群に比し有意に血圧が高く、さらなる改善には禁煙が必要と考えられた。

24年度：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。

25年度：当科を受診し、睡眠検査(Polysomnography:PSG)でOSASと診断された症例を分析し、OHSとの関連をレトロスペクティブに検討した。OHS群は94例、重症OSASは586例、軽症～中等症OSASは298例であった。OHSは全症例の9.6%で、重症例中13.8%であった。OHS群は、有意に若く、OSASが重症で、拘束性換気障害が強く、肺泡低換気が著明で、肝機能障害、糖尿病、高尿酸血症を認めた。OHS群と重症OSAS群では何が違うのかを検討するため、BMIとPaCO₂を補正して2項ロジスティック解析を行なったところ、年齢、ALT、尿酸値、および%VC、%FRCが独立してOHSと重症OSASを区別する因子として特定された。

A. 研究目的

23年度：OSASが高血圧のリスクファクターであることは近年の研究で明らかとなっているが、喫煙も高血圧の発症に関与すると考えられる。また、喫煙は健常人を対象とした大規模研究でOSASの発症に関与することが報告されているが、両者の関連は明らかではない。そこで、OSASにおける、血圧と喫煙との関連、及びnasal CPAP治療が血圧に及ぼす影響を検討することを目的とした。

24年度：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。

25年度：肥満低換気症候群(obesity hypoventilation syndrome：OHS)は著しい肥満と日中の肺胞低換気(高炭酸ガス血症と低酸素血症)及び重症の閉塞型睡眠時無呼吸症候群(Obstructive sleep apnea syndrome：OSAS)を併せ持つ特異な病態である。全SAS患者中OHSが占める割合は10～20%であるが、その罹病率、死亡率は極めて高く近年再度注目を集めつつある。そこで、当科を受診し、睡眠検査(Polysomnography：PSG)でOSASと診断された症例を分析し、OHSとの関連をレトロスペクティブに検討した。

B. 研究方法

23年度：対象は日本大学板橋病院睡眠センターおよび要町病院で睡眠検査(Polysomnography：PSG)を受け無呼吸低呼吸指数(Apnea-hypopnea index：AHI)≥20を示しnCPAP治療を3か月間継

続している770例である。うち247例はすでに高血圧治療が行なわれていたため除外し523例の治療歴がない例を研究対象とした。

PSGは、標準的な方法で行ない、これらの結果から、AHI、覚醒指数(arousal index)、平均酸素飽和度(mean SpO₂)、最低酸素飽和度(lowest SpO₂)を算出し、AHI≥20/時をnCPAP治療の適応と診断した。詳細な喫煙歴の聴取を行い、喫煙歴なし群(非喫煙群)、以前は喫煙していたが禁煙して3年以上継続している例は過去喫煙群、喫煙を継続している例を現喫煙群と3群に分類した。身長と体重を測定しbody mass index(BMI)を算出し、安静座位で血圧を測定した。血圧は原則的に3回測定しその中間値を測定値とした。収縮期圧140mmHg、あるいは拡張期90mmHg以上を高血圧と定義した。nCPAPは再度のPSG下にtitration studyを行なってAHI<5、睡眠中のSpO₂>90%となるように最適圧を設定した。その最適圧で自宅では週に5日以上、每晚4時間以上使用するように指導した。毎月の外来受診時に機器に内蔵されているカードでコンプライアンスをチェックした。同時に血圧を測定し、3か月間使用している時点で血圧対する効果を判定した。

24年度：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ー(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)<25kg/m²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<25kg/m²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。

25 年度：対象は当院呼吸器内科と睡眠センターを受診し、PSG 上、Apnea-hypopnea index (AHI) ≥ 5 で OSAS と確定診断された 978 例を対象とした。PSG は Phillips 社製 Allis-4 を用いて標準的な方法で行ない、脳波、眼電図、筋電図の他、口・鼻の流速、胸腹部の呼吸運動、心電図、体位、パルスオキシメーターによる酸素飽和度 (SpO₂) を睡眠時に連続的に測定した。これらの結果から、AHI、平均酸素飽和度 (mean SpO₂)、最低酸素飽和度 (lowest SpO₂) を算出し、AHI ≥ 5 を OSAS と診断した。重症度は $5 \leq \text{AHI} < 15$ を軽症、 $15 \leq \text{AHI} < 30$ を中等症、 $30 \leq \text{AHI}$ を重症 OSAS とした。呼吸機能検査では、スパイログラフィー、肺気量分画、フローボリューム曲線、及び血液ガス分析を行なった。OHS の診断は、厚生省呼吸不全班 (栗山班) の定義に従い、Body mass index (BMI) $\geq 30 \text{ Kg/m}^2$ 、PaCO₂ $> 45 \text{ mmHg}$ 、AHI $\geq 30/\text{h}$ 、日中の著しい傾眠の全てを満たす症例を OHS と診断した。

(倫理面への配慮)

3 年間とも本研究の意義を十分に説明し、informed consent を得た。

C. 研究結果

23 年度：対象は 523 例 (男性 479 例、女性 44 例) で、平均年齢は 45.7 歳、BMI は 28.3 kg/m^2 、AHI は $53.0/\text{h}$ であった。初回時の血圧は収縮期血圧 131.0 mmHg 、拡張期血圧 78.1 mmHg であった。

非喫煙群は 190 例、過去喫煙群は 153 例、現喫煙群は 180 例であった。年齢、BMI は 3 群間で有意な差はなかったが、AHI は現喫煙群が 56.6 と非喫煙群の 50.4 に比し有意に高値をしめした。3 群間の血圧の比較では、収縮期血圧に関しては、治療前の血圧は現喫煙者が $134.4 \pm 15.4 \text{ mmHg}$ と非喫煙者の $128.8 \pm 15.8 \text{ mmHg}$ 、過去喫煙者の $129.9 \pm 15.1 \text{ mmHg}$ に比し有意に高値であった。

nCPAP 治療 3 か月後では、3 群とも血圧の有意な変化は認めなかった。しかし、3 か月の nCPAP 治療後においても現喫煙群の血圧は過去喫煙群、非喫煙群より有意に高値を示した。

拡張期血圧に関しては、治療前の現喫煙群の血圧は $80.6 \pm 11.0 \text{ mmHg}$ と、過去喫煙群の $77.5 \pm 11.8 \text{ mmHg}$ 、非喫煙群の $76.2 \pm 11.7 \text{ mmHg}$ に比し有意に高かった。nCPAP 治療後の血圧は有意な変化を認めなかった。収縮期血圧と同様に拡張期血圧でも、治療後においても現喫煙群の血圧は過去喫煙群、非喫煙群に比し有意に高かった。

nCPAP 治療前後の高血圧の有病率の変化を検討すると、治療前においては、現喫煙群の有病率は過去喫煙群、非喫煙群より有意に高かった。nCPAP 治療により高血圧の有病率は 3 群とも有意に低下した。しかし、治療後においても、現喫煙群の有病率は過去喫煙群、非喫煙群より有意に高かった。

24 年度：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、耐糖能異常のうちの 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。

25年度：対象は男性858例，女性120例の計978例で，平均年齢は 51.4 ± 13.4 歳，平均Body mass index (BMI)は $27.9 \pm 5.2 \text{Kg/m}^2$ であった。PSGの結果では，平均AHIは 47.3 ± 25.1 ，平均酸素飽和度 (SpO₂)は $93.4 \pm 3.07\%$ ，最低SpO₂は $73.3 \pm 11.9\%$ であった。平均Epworth Sleepiness Scaleは 9.5 ± 4.9 点であった。収縮期血圧は $133.7 \pm 17.2 \text{mmHg}$ ，拡張期血圧は $86.5 \pm 12.0 \text{mmHg}$ であった。一般臨床検査成績は大きな異常は認めなかった。血液ガス分析を含めた呼吸機能検査上も明らかな異常を認めなかった。対象例を，OHS群，重症OSAS群 (AHI ≥ 30)，軽症～中等症OSAS群 ($5 < \text{AHI} < 30$)に分類すると各々94例，586例，298例であった。結果的にOHSは全OSAS中の9.6%，重症OSAS中13.8%を占めた。

OHS群と重症OSAS群との差を検討するため，両者の比較検討を行った。OHS群は，年齢が若く，OSASの程度が重症で，日中の眠気が強く，使用しているCPAPの圧が高く，肥満傾向が強く，血圧が高かった。一般臨床検査では，血算，肝機能，脂質，血糖，腎機能のほとんどがOHS群で障害されていた。呼吸機能検査では，OHS群で，%VC，%TLC，%FVC，%FEV_{1.0}が有意に低かったがFEV_{1.0}%には差を認めなかった。血液ガス分析では，OHS群で高二酸化炭素血症と低酸素血症が有意に認められた。次に，BMIとPaCO₂を補整して2項ロジステック解析を行なったところ，有意な因子として，年齢，ALT，UA，%VC，%FRCが特定された。

D. 考 察

23年度：本研究の結果でも喫煙の血圧に対する影響は明らかで現喫煙群では収縮期圧，拡張期圧とも現喫煙群が過去喫煙群，非喫煙群で有意に高いだけでなく，高血圧の有病率も有意に高かった。しかし，喫煙は一過性に血管を収縮させて血圧を上昇させることは明らかにされているが，慢性的な血圧上昇には議論があり，エビデンスとして喫煙が高血圧のリスクファクターとしてガイド

ラインには記載されていない。我々の成績は少なくともOSAS患者においては喫煙が高血圧発症のリスクファクターになりうると考えられた。

OSASと喫煙との関係については，現喫煙群が非喫煙群よりAHIが有意に高く，重症例が喫煙者に多いことが示された。これまで，OSASと喫煙との関係を検討した報告は少なく，PSGを測定しているのは2論文だけである。結論的には全く異なる成績が報告されており両者の関連は未だ結論は出ていないが，今回の成績はわずかではあるが，喫煙群でAHIが高く，年齢，BMIは同様のことから，SASと喫煙との関連が示唆された。

血圧に対するnCPAP治療の有効性はこれまでのいくつかの研究で示されているが，特に，効果のない低圧のCPAP (sham CPAP)を用いたRandomized controlled trial (RCT)により明らかとなった。本研究では，nCPAP治療は収縮期，拡張期とも血圧の値には影響を及ぼさなかったが，高血圧の有病率を有意に低下させている。これは，nCPAPは正常血圧には大きな影響を及ぼさないが，高血圧患者に対しては血圧を是正する方向に働くためかもしれない。喫煙群，過去喫煙群，現喫煙群ともに治療後に高血圧の頻度が有意に低下しており，nCPAP治療の高血圧に対する効果が確認された。しかし，治療後においても，現喫煙群は過去喫煙群，非喫煙群に比し高血圧の有病率が有意に高く，OSASの治療だけでは高血圧を完全に是正できないと考えられた。高血圧を伴うOSAS患者ではOSASの治療だけではなく，禁煙など生活習慣の指導も重要であると考えられた。

24年度：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 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。

25 年度：OHS は、近年いくつかのレビューが専門誌に掲載され再び大きな注目を集めている。OHS は著しい肥満と日中の肺胞低換気（高二酸化炭素血症と低酸素血症）、及び重篤な OSAS の存在により定義されているが、その頻度が 10-20% に関わらずその予後が極めて悪く医療資源の大きな負担となっていることが考えられる。さらに、その予後の不良さは明らかで、肺胞低換気のない重症 OSAS 患者の 10 年生存率は 95% 以上であるのに対し OHS 患者の生存率は 80% と有意に低いことが報告されている。しかし、OHS に対する適切な治療（陽圧治療）が行なわれれば、非 OHS 患者と同等まで生存率は上昇することも明らかとなっている。従って、OHS を早期に診断し適切な治療を施すことが臨床的に重要となってくると考えられる。

我々の結果では、OHS が 94 例認められ、その頻度は全 OSAS（978 例）中の 9.6%、重症 OSAS 例（586 例）中の 13.8% であった。これまでの報告では 9～20% とされており、大きな差異はないと思われた。肥満の程度が欧米より軽い日本人 OSAS 患者において 13% もの OHS が存在し、しかも OHS 例が若年であるという結果は、早期治療の重要性を示すものであろう。

OHS と重症 OSAS との単純な比較では、OHS は若年で、肥満度が強く、より OSAS が重症で、一般臨床検査でも肝機能、腎機能、脂質、耐糖能などが障害されていた。この結果は OHS 群の肥満度の高さから予想される結果であろう。BMI は、OHS の 34.9 に対し OSAS は 27.9 であり明らかに肥満度に差が認められる。BMI の高い OHS 群は AHI、平均 SpO₂、最低 SpO₂ ともは、重症 SAS 群より重症である。PSG 上の指標で肥満に大きな影響を受けるのは睡眠時の desaturation であるが、最近のメタアナリシスによると、肥満度を一致させると、AHI では差がなくなるが、90% 以下に SpO₂ が低下する時間は OHS が 56% であっ

たのに対し、非 OHS では 19% と、両者に有意差を認め、OHS の発症に睡眠時の desaturation の程度が関与する可能性を示唆している。

呼吸機能成績の比較では、%VC、%FVC、%TLC、%FEV_{1.0} などの肺気量分画が、すべて OHS 群で有意に低下していた。しかし、FEV_{1.0}% は有意差を認めなかった。肥満が肺気量を低下させることはこれまでの報告でも明らかで、呼吸予備量の低下が大きく関連し VC や TLC を低下させるとされている。しかし、OHS 患者と同程度の肥満 OSAS 患者の肺機能を比較した報告では、OHS 患者では、肺コンプライアンスが有意に低く、その結果 FRC が低下すると報告されている。胸郭のコンプライアンスの差はさらに大きく、OHS 群で 0.079L/cmH₂O、肥満群で 0.196L/cmH₂O であるとされている。本研究においても肺気量分画のほとんどが OHS 群で低下しており、この拘束性障害は肺-胸郭コンプライアンスに由来するものと考えられた。

肥満と PaCO₂ の影響を取り除くため BMI と PaCO₂ を補整して、両者を比較検討すると、年齢、ALT、尿酸値、%VC、%FRC の 5 項目が両者を分ける因子として特定された。意外なことに、OSAS の重症度を表す AHI や desaturation の指標である項目は選択されなかった。この結果をみるかぎり OSAS の重症度は OHS 発症の要因である可能性は少ないことになる。年齢が若い程 OHS を発症し易いという結果は、患者の予後を考える上で重要で、早期に適切な治療を行なうべきであろう。一般臨床検査成績では ALT と尿酸値が OHS に関連する因子として特定されたが、この結果が OHS の病態の本質と関連があるかどうかについては更なる検討が必要であろう。BMI と PaCO₂ を補整しても有意な項目として特定されたのが %VC と %FRC であった。肺気量分画の低下は肥満に大きく関連すると考えられるが、我々の結果は、肥満の影響を取り除いてもなお拘束性の換気障害が OHS 発症に関与する可能性を示唆した。

E. 結論

23 年度：喫煙群は過去喫煙群、非喫煙群より OSAS が重症であり、喫煙が OSAS のリスクとなりうることを示唆された。現喫煙群の血圧は過去喫煙群、非喫煙群に比し有意に高く、喫煙は明らかな高血圧のリスクファクターであった。nCPAP 治療は血圧には影響を及ぼさなかったが、高血圧の有病率を低下させた。しかし、治療後も現喫煙群は高血圧の有病率が高く、さらなる治療として禁煙が必要と考えられた。

24 年度：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。

25 年度：978 例の OSAS 患者を対象に OHS の頻度を検討したところ、94 例に認められ、全 OSAS 中 9.6%、重症 OSAS 中の 13.8% であった。OHS94 例と重症 OSAS586 例との比較検討では、OHS 群が若く、肥満が強く、OSAS が重症で、血液検査上、肝障害、腎障害、脂質異常、耐糖能異常が多く、肺機能上拘束性障害が強かった。BMI と PaCO₂ を補整して比較検討すると、年齢、ALT、尿酸値、%VC、%FRC に有意差が認められ、これら因子が OHS 発症に関与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. 赤柴恒人 : ここに注目！知っているようで知らない疾患のトリセツ (file011) 睡眠時無呼吸症候群. *Credentials* 29 : 14-15, 2011
2. 赤柴恒人 : 【「眠れない」を解決する 睡眠障害にまつわる身近な疑問から各症候まで徹底解説！】 治療 睡眠時無呼吸症候群(SAS). 治療 93 (2) : 249-254, 2011
3. 赤柴恒人 : COPD 肺の生活習慣病. 練馬区医師会だより 515 : 5-11, 2011
4. 赤柴恒人 : 呼吸器診療におけるリスクマネージメント・ピットフォール 簡易型無呼吸モニター. *呼吸* 30 (4) : 383-388, 2011
5. 赤柴恒人 : 医学と医療の最前線 睡眠時無呼吸 最近のアプローチ 日本内科学会雑誌 100 (5) : 1394-1400, 2011
6. 赤柴恒人 : 【睡眠呼吸障害の克服 内科医が知っておきたい病態・症状・関連疾患】 睡眠呼吸障害の臨床症状, 検査および診断 睡眠呼吸障害を疑う臨床症状, 所見と検査順序. *Medicina* 48 (6) : 966-969, 2011
7. 赤柴恒人 : 【生活習慣と呼吸器疾患】 睡眠時無呼吸と生活習慣. *呼吸と循環* 59 (8) : 789-794, 2011
8. 赤柴恒人 : 【睡眠呼吸障害と全身性疾患】 睡眠呼吸障害の定義と疫学. *総合臨床* 60 (8) : 1642-1646, 2011
9. 赤柴恒人 : 呼吸器疾患の 70 年を振り返る 日本胸部臨床とともに (第 9 回) 睡眠時無呼吸症候群. 日本胸部臨床 70 (9) : 941-949, 2011
10. 赤柴恒人 : 【COPD - 生命予後の改善を目指して -】 COPD の診断・検査法 運動負荷検査, 呼吸筋機能検査. 日本臨床 69 (10) : 1806-1813, 2011
11. 赤柴恒人 : 睡眠時無呼吸が AHI で定義される理由 (Q&A). 日本医事新報 4565 : 52-53, 2011
12. 赤柴恒人 : 呼吸器疾患の 70 年を振り返る 日本胸部臨床とともに (第 9 回) 睡眠時無呼吸症候群. 日本胸部臨床 70 (9) : 941-949, 2011
13. 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
14. 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. Arrhythmia and sleep-disordered breathing in patients undergoing cardiac surgery. *J. Cardiol.* 60 (1) : 61-65, 2012
15. 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
16. 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
17. 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
18. 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
19. 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
20. 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
21. 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
 22. 赤柴恒人 : 睡眠時無呼吸症候群. 人工呼吸 29 (1) : 44-49, 2012
 23. 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
 24. 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
 25. Ohtsu T, Kaneita Y, Aritake S, Mishima K, Uchiyama M, Akashiba T, Uchimura N, Nakaji S, Munezawa T, Kokaze A, Ohida T : A Cross-sectional Study of the Association between Working Hours and Sleep Duration among the Japanese Working Population. J. Occup. Health 55 : 620-625, 2013
 26. 吉澤孝之, 古市祥子, 吉澤明孝, 石黒俊彦, 行田泰明, 岩城 基, 石樽裕之, 赤柴恒人, 細川芳文, 橋本 修 : 慢性呼吸器疾患の終末期医療 肺がんととの比較検討. 日本臨床内科医会誌 27 (5) : 620-625, 2013

2. 学会発表

国際学会

1. Furihata R, Uchiyama M, Takahashi S, Konno C, Suzuki M, Osaki K, Konno M, Kaneita Y, Ohida T, Akahoshi T, Akashiba T, Hashimoto S : 2 problems and perceived health status : A Japanese nationwide general population survey. World sleep 2011. Kyoto, 2011.10
2. Uematsu A, Akashiba T, Akahoshi T, Nagaoka K, Okamoto N, Ige K, Kohzu Y, Kiyofuji K, Katsura K, Yoshizawa T, Hashimoto S : Associations between OSA and Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). World sleep 2011. Kyoto, 2011.10
3. Okamoto N, Akashiba T, Uematsu A, Nagaoka K, Igei K, Kohzu Y, Kiyofuji N, Katsura K, Hashimoto S : Long-term effects of nasal continuous positive airway pressure (CPAP) on pulmonary functions in patients with obstructive sleep apnea patients (OSAS). 18th Asian-Pacific Society of Respiriology. Tokyo, 2013.11

国内学会

1. 永岡賢一, 吉澤孝之, 植松昭仁, 赤星俊樹, 神津 悠, 吉澤明孝, 権 寧博, 赤柴恒人, 橋本 修 : 禁煙 OSAS 患者における高血圧と喫煙の関連について. (ミニシンポジウム : 喫煙). 第 50 回日本呼吸器学会学術講演会, 東京, 2011.4
2. 赤柴恒人 : 睡眠時無呼吸症候群. 第 21 回気管食道科学会専門医大会, 大阪, 2011.2
3. 赤柴恒人 : 慢性閉塞性肺疾患の病態と治療. 豊島区内科医会講演会, 東京, 2011.3
4. 赤柴恒人 : 睡眠時無呼吸症候群 - 眠っている時に呼吸が止まる (市民公開講座). 城北睡眠障害研究会, 東京, 2011.5
5. 赤柴恒人 : 睡眠時無呼吸症候群と生活習慣病. 第 7 回関西 SDB 研究会, 大阪, 2011.6
6. 赤柴恒人 : 睡眠呼吸障害の診断と治療の進歩. 第 53 回生涯教育講演会 (日本内科学会北陸地方会), 福井, 2011.6
7. 岡本直樹, 植松昭仁, 永岡賢一, 伊藝孔明, 赤星俊樹, 赤柴恒人, 高橋典明, 橋本 修 : 長期 CPAP 症例におけるコンプライアンスと問題点の検討. 第 50 回日本呼吸器学会学術講演会, 東京, 2011.4
8. 桑原 徹, 廣安一彦, 赤柴恒人, 山口 晃 : 経口抗癌剤にて重度の Hand-Foot Syndrome を生じた 2 例. 第 35 回日本頭頸部癌学会, 愛知, 2011.6
9. 瀬在 明, 赤星俊樹, 秦 光賢, 吉武 勇, 宇野澤聡, 和久井真司, 木村 玄, 畑 博明, 塩野元美, 赤柴恒人, 高山忠輝, 平山篤志, 内山 真, 関野久邦 : 睡眠時無呼吸症候群と心血管リスク 心臓手術患者と睡眠呼吸

- 障害. 第 59 回日本心臓病学会学術集会 6(S): 146, 2011.8
10. 永岡賢一, 植松昭仁, 吉澤孝之, 赤星俊樹, 柴崎佳奈, 清藤晃司, 岡本直樹, 伊藝孔明, 神津 悠, 吉澤明孝, 権 寧博, 赤柴恒人, 橋本 修: 閉塞型市民寺無呼吸症候群 (OSAS) 患者の血圧に及ぼす喫煙と nasal-CPAP の影響. 第 36 回睡眠学会定期学術集会, 京都, 2011.10
 11. 降旗隆二, 今野千聖, 鈴木正泰, 大寄公一, 高橋 栄, 内山 真, 兼板佳孝, 大井田隆, 赤星俊樹, 赤柴恒人: 健康管に対する不眠の影響の検討. 第 107 回日本精神神経学会学術集会, 東京, 2011.10
 12. 岡本直樹, 植松昭仁, 永岡賢一, 伊藝孔明, 清藤晃司, 赤星俊樹, 桂 一仁, 赤柴恒人, 橋本 修: CPAP 庄栄におけるアドヒアランスとその要因の検討. 第 20 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会, 松本, 2011.11
 13. 橋田洋史, 柴崎佳奈, 伊藤勇輝, 本間美香, 伊藤明芳, 堀口利矢子, 石黒俊彦, 吉澤孝之, 赤柴恒人, 橋本 修: n-CPAP 療法のコンプライアンスに関する検討. 第 20 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会, 松本, 2011.11
 14. 吉澤明孝, 吉澤孝之, 古市祥子, 岩城 基, 行田泰明, 平井菜穂子, 細川芳文, 赤星俊樹, 赤柴恒人, 橋本 修: 閉塞性睡眠時無呼吸症候群の周術期管理 - 頸椎後縦靭帯骨化症の 3 手術例 -. 第 20 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会, 松本, 2011.11
 15. 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
 16. 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
 17. 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
 18. 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
 19. 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
 20. 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
 21. 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
 22. 吉澤孝之, 古市祥子, 石黒俊彦, 永岡賢一, 植松昭仁, 清藤晃司, 赤星俊樹, 赤柴恒人, 細川芳文, 橋本 修: COPD と CKD 見過ごされやすい併存症? シスタチン C による検証. 第 110 回日本内科学会講演会, 東京, 2013.4
 23. 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 53 回日本呼吸器学会学術講演会, 東京, 2013.4
 24. 吉澤孝之, 古市祥子, 吉澤明孝, 岩城基, 行田泰明, 平井菜穂子, 清藤晃司, 赤星俊

- 樹, 赤柴恒人, 細川芳文, 橋本修: COPD と CKD - 見過ごされてきた併存症? シスタチンCによる検証-. 第53回日本呼吸器学会学術講演会, 東京, 2013.4
25. 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無呼吸 (OAS) 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, 東京, 2013.4
26. 降旗隆二, 今野千聖, 鈴木正泰, 金野倫子, 高橋 栄, 内山 真, 兼板佳孝, 大井田隆, 赤柴恒人: 一般成人におけるうつ病と睡眠時間の関連の検討. 第110回日本精神神経学会学術総会, 福岡, 2013.5
27. 柴崎佳奈, 伊藤有輝, 本間美香, 橋田洋史, 伊藤明芳, 船山欣弘, 石黒俊彦, 鈴木雅明, 吉澤孝之, 赤柴恒人, 橋本 修: OSAS 患者の PSG 検査時における高血圧リスク因子に関する検討. 第38回睡眠学会定期学術集会, 秋田, 2013.6
28. 降旗隆二, 今野千聖, 鈴木正泰, 金野倫子, 高橋 栄, 内山 真, 兼板佳孝, 大井田隆, 赤柴恒人: 一般成人におけるうつ病と睡眠時間の関連について: 疫学調査の解析. 第38回睡眠学会定期学術集会, 秋田, 2013.6
29. 梶原恵理子, 吉沢孝之, 酒井厚子, 青木美和子, 桂 一仁, 赤星俊樹, 植松昭仁, 永岡賢一, 権 寧博, 内山 真, 赤柴恒人, 橋本 修: 当院睡眠センターの現状と SAS 診療における看護師の役割. 第38回睡眠学会定期学術集会, 秋田, 2013.6
30. 降旗隆二, 今野千里, 鈴木正泰, 金野倫子, 高橋 栄, 内山 真, 兼板佳孝, 大井田隆, 赤柴恒人: 一般成人における不眠症状と性差について. 第42回日本女性心身医学会学術集会, 東京, 2013.7
31. 柴崎佳奈, 橋田洋史, 石黒俊彦, 吉澤孝之, 吉澤明孝, 権 寧博, 赤柴恒人, 橋本修: OSAS 患者の PSG 検査時における高血圧リスク因子に関する検討. 第23回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会, 東京, 2013.10
32. 伊藝孔明, 岡本直樹, 神津 悠, 永岡賢一, 植松昭仁, 権 寧博, 赤柴恒人, 橋本 修: CPAP 療法の長期使用による肺機能への影響についての検討. 第23回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会, 東京, 2013.10
33. 神津 悠, 赤柴恒人, 岡本直樹, 伊藝孔明, 永岡賢一, 清藤奈津子, 植松昭仁, 桂 一仁, 赤星俊樹, 権 寧博, 橋本 修: 肥満低換気症候群 (Obesity-hypoventilation syndrome: OHS) の臨床的検. 第65回日本気管食道科学会総会ならびに学術講演会, 東京, 2013.10

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

肺癌合併 COPD の病態・臨床的特徴に関する研究

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

研究協力者 田 中 希宇人

慶應義塾大学医学部呼吸器内科 助教

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 20 pack-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内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

ロスプレ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

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

呼吸不全に関する基礎研究：COPDを中心に

研究分担者 長瀬 隆 英

東京大学大学院医学系研究科呼吸器内科学 教授

研究協力者 石井 聡¹, 山内 康宏²

秋田大学大学院医学系研究科 教授¹, 東京大学医学部附属病院²

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・分子生物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, 上皮間葉転換 (EMT) に注目し, モデルを確立するとともに関連遺伝子を検討した。

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, $\text{TNF}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$, 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