

18. 横山彰仁：「COPD の治療・管理 update」増悪期管理の概要. 日本胸部臨床 2011;70:suppl 182-188
 19. 横山彰仁：特集=アレルギー疾患治療の話題 気管支喘息. MEDICAMENT NEWS 2011;2044: 6-7
 20. 大西広志, 横山彰仁：IPF のバイオマーカー：間質性肺炎のバイオマーカー KL-6. 呼吸器内科 2011; 19: 590-596
 21. 横山彰仁：肺機能検査を考える. 呼吸と循環 2011; 59: 955
 22. 横山彰仁：吸入ステロイドの選び方 強度, デバイス, 粒子径からみた選択. 医学の歩み 最新の喘息治療薬 2011; 239: 258-262
 23. 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
 24. 横山彰仁：【気管支喘息：診断と治療の進歩】病因と病態. 日本内科学会雑誌 2013; 102: 1378-1383
 25. 横山彰仁：変貌する肺の生活習慣病 COPD COPD の早期治療の重要性. Modern Physician 2013; 33: 1405-1407
 26. 横山彰仁：日本呼吸器学会 COPD ガイドライン第4版をめぐって 診断・病期病型分類・臨床所見. 日本胸部臨床 2013; 72: 1201-1207
2. 学会発表
- 国際学会
1. Sakai M, Kubota T, Isaka M, Yamane T, Shiota N, Ohnishi H, Iwamoto H, Yokoyama A : Lung injury model using human MUC1 transgenic mice. American Thoracic Society International Conference, Denver, 2011
 2. Yamane T, Yokoyama A, Kitahara Y, Haruta Y, Hattori N, Yamane K, Hara H, Kohno N : Lung function is inversely related to the incidence of prediabetes. European Respiratory Society Annual Congress, Amsterdam, 2011
 3. 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
 4. 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
 5. 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
 6. Yokoyama A : COPD : Phenotyping of COPD beyond spirometry : Assesment of comorbidities in COPD. 18th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology, Yokohama, 2013
 7. 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
 8. 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
 9. 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

10. 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 Respirology, Yokohama, 2013

国内学会

1. 塩田直樹, 大西広志, 山根 高, 荒川 悠, 穴吹和貴, 井坂真由香, 岩部直美, 酒井 瑞, 窪田哲也, 横山彰仁 : スピリーバの短期治療効果を予測する因子. 第 51 回日本呼吸器学会学術講演会, 2011
2. 酒井 瑞, 窪田哲也, 井坂真由香, 山根 高, 塩田直樹, 大西広志, 岩本博志, 河野修興, 横山彰仁 : ヒト MUC1 トランスジェニックマウスを用いた肺線維症モデルの解析. 第 51 回日本呼吸器学会学術講演会, 2011
3. 大西広志 : The role of leukotriene B4 dependent migration of T cells in allergic airway inflammation and airway hyperresponsiveness. 第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 2011
4. 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
5. 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
6. 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
7. 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
8. 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
9. 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
10. 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 : 気管支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
11. 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
12. 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
13. 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
14. 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

久留米大学医学部内科学講座呼吸器・神経・膠原病内科部門

平成 23 ～ 25 年度総合分担研究報告書

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・膠原病内科部門 教授

研究要旨

1. 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

目的：COPD ではしばしばうつ病の発症が認められるが、併存率や両疾患の病態的な関連性は報告されていないため、解析した。

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。うつおよび睡眠障害は CES-D と PSQI，QoL と運動耐容能はそれぞれ SGRQ，MRC スコアを指標として，COPD とうつ病の併存が，各指標にどのような影響を与えるかを 1 年間の前向き試験で解析した。さらに血中 5-HIAA，MHPG などの脳内アミンと各指標との関連を解析した。

結果，考察：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。血中 5-HIAA 濃度は，うつ病合併 COPD ではうつ病非合併例や非喫煙健常人よりも高かった（ $p=0.022$ ）。血清 5-HIAA 値は，COPD の重症度と相関があった（ $r=0.24$ ， $p=0.049$ ）。うつ病合併 COPD における血清 MHPG は喫煙健常人よりも高かった（ $p=0.043$ ）。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。

2. 高分解能 CT 所見による強皮症合併間質性肺障害の長期予後予測

目的：強皮症合併間質性肺障害（SSc-ILD）の予後予測には，外科的肺生検による組織所見が予後や治療反応性を反映せず，全ての患者に手術を行うのは困難である。高分解能 CT などの SSc-ILD の非侵襲的検査による予後予測因子を検出する目的で研究を行った。

方法：当院で加療した SSc-ILD 59 例の高分解能 CT（HRCT）の所見を heterogeneous/homogeneous impression に分類した。さらに honeycombing などの HRCT 上の異常陰影の範囲をスコア化した。HRCT パターンを含む各臨床データと SSc-ILD の予後との関連を解析した。

結果，考察：多変量解析で，独立した有意な予後不良因子であったのは，HRCT 上の heterogeneous impression（ $P=0.034$ ），免疫抑制剤非投与（ $P=0.0179$ ）であり，これらが SSc-ILD の長期予規定因子である可能性が示された。

3. 非喫煙喘息死患者における炎症細胞・サイトカインに関する研究

目的, 方法: 過去の喘息死の報告では, 喫煙歴が不明であり, 気道炎症のプロセスに関しての詳細な報告はないため, 今回, 12 例の非喫煙喘息死患者の剖検肺組織 (喘息死群), 5 例の非喫煙軽症喘息の肺癌術後の摘出肺組織 (軽症喘息群), 10 例の非喫煙, 非喘息患者の肺癌術後の肺組織 (コントロール群) を解析し喘息死のメカニズムを明らかにした。

結果: 喘息死群において好酸球, リンパ球は他の 2 群と比べ有意に増加していた。また肺好中球は喘息死群とコントロール群では有意差を認めしたが, 喘息死群と軽症喘息群では有意差は認めなかった。CD8 陽性 T 細胞は喘息死群は他の 2 群と比べ有意に増加していた。さらに IL-18, IL-18R は喘息死患者肺組織の炎症細胞, 気道上皮細胞などで他 2 群と比べ強く発現していた。

考察: CD8 陽性 T 細胞, IL-18 の過剰発現が喘息死の悪化に関与している可能性があり, これまでの喘息死は喫煙および COPD の影響が否定できない。

1. 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

A. 研究目的

COPD ではしばしばうつ病の発症が認められるが, 併存率や両疾患の病態的な関連性は報告されていない。我が国における 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 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 (CES-D) と Pittsburgh sleep quality index (PSQI) 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 (SGRQ) と MRC スコアを使用した。

さらに血中 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA),

3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG) などの脳内アミンを解析した。

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) と高かった。

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 群と比較して, 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。

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 1a) および入院回数 (図 1b) が有意に高かった (両, p < 0.01)。また, うつ併存群は, 他の 2 群と比較して, 早期に増悪 (図 1c) および入院 (図 1d) 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。

depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease. BMC Psychiatry. 31: 159, 2013.

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

国内学会

1. 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

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

2. 高分解能 CT 所見による強皮症合併間質性肺障害の長期予後予測

A. 研究目的

強皮症合併間質性肺障害 (SSc-ILD) の予後予測には、外科的肺生検による組織所見が予後や治療反応性を反映せず、全ての患者に手術を行うのは困難である。本研究では、高分解能 CT などの SSc-ILD の非侵襲的検査による予後予測因子を検出することを目的とした。

B. 研究方法

対象：過去 33 年間に当院に入院歴のある外科的肺生検を施行していない SSc-ILD 59 例。

解析項目、方法：高分解能 CT (HRCT) パター

ンを含む各臨床データと SSc-ILD の長期予後、急性増悪発症の有無との関連をレトロスペクティブに解析した。HRCT の解析は、全肺野における GGA, honeycombing などの病変の不均一性を評価した homogeneous or heterogeneous impression の分類 (EJR 2011 ; 81 : 2919.), 副所見の範囲を両肺の上中下葉の 6 ゾーンで定量化したスコアリング (ground glass attenuation (GGA) with or without traction bronchiectasis (TBE), consolidation with or without TBE, reticulation, honeycombing) とした。HRCT 診断は、経験のある 2 名の呼吸器専門放射線科医師が行った。

C. 研究結果 (図 1, 2)

SSc-ILD は、観察期間中央値 2008.5 日間で、64 例中 22 例 (34.4%) が死亡した。

多変量解析で、独立した有意な長期予後不良因子であったのは、SSc-ILD では、免疫抑制剤非投与 ($P = 0.0179$), HRCT 上の heterogeneous impression ($P = 0.0149$) であった。

急性増悪発症 (発症例は 10 例) の予測のための receiver operating characteristic (ROC) analysis において、HRCT 上の GGA with TBE ($AUC = 0.783$, $P=0.016$) と reticulation ($AUC = 0.768$, $P = 0.022$) の範囲が有意な予測因子であったが、それ以外には有意な予測因子はなかった。

D. 考察

HRCT 所見が、SSc-ILD の長期予後予測が可能であることが示された。

また、免疫抑制剤の非投与が独立した予後不良因子であったため、同疾患に対する免疫抑制剤の有効性である可能性がある。

E. 結論

HRCT パターン、免疫抑制剤の投与の有無は、SSc-ILD の独立した長期予後予測因子である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし。論文投稿中。

2. 学会発表

国際学会

なし

国内学会

- 岡元昌樹, 末松栄一, 宮村和也, 井手元晶子, 海江田信二郎, 本多靖洋, 井田弘明, 星野友昭: 強皮症, 皮膚筋炎合併間質性肺障害の長期予後因子の解析. 日本リウマチ学会, 2012 年 4 月
- 岡元昌樹, 藤本公則, 熊野友美, 中村雅之, 伊藤光佑, 一木昌郎, 川山智隆, 星野友昭: 強皮症, 皮膚筋炎合併間質性肺障害の長期予後因子の解析. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会, 2012 年 4 月
- 岡元昌樹, 藤本公則, 古谷清美, 末松栄一, 宮村和也, 一木昌郎, 川山智隆, 星野友昭: 強皮症, 皮膚筋炎合併間質性肺障害の長期予後因子の解析. 日本臨床リウマチ学会, 2011 年 12 月

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

3. 喫煙喘息死患者における炎症細胞・サイトカインに関する研究

A. 研究目的

過去の喘息死に関する報告では, COPD が含まれる可能性を否定できないため, 喘息死における気道炎症のメカニズムは明らかではない。

我々は, Th1, Th2 の双方の誘導因子である IL-18 に着目し, COPD の合併のない非喫煙の喘息死における気道炎症のプロセスについて研究した。

B. 研究方法

対象症例

- 喘息死群 (表 1): 12 例 (男性 9 名, 年齢: 44.4 ± 7.4 歳): 非喫煙者, 剖検例。
- 軽症喘息群: 5 例 (男性 1 名, 年齢: 66.8 ± 4.1 歳): 非喫煙者。肺癌切除例。
- コントロール群: 10 例 (男性 5 名, 年齢: 62.5 ± 4.9 歳): 非喫煙非喘息症例。肺癌切除例。
メイ・ギムザ染色にて好酸球などの定量的評価, 抗 CD4, CD8, ヒト IL-18, ヒト IL-18 受容体 α による免疫組織学的評価を行った。

C. 研究結果 (図 1, 2)

- 喘息死の気道では, 組織学的に粘液栓形成, 杯細胞増加, 平滑筋過形成などの著明な気道炎症とリモデリングが認められた。全ての症例で組織学的に肺気腫はなかった。
- 喘息死の気道における好酸球, リンパ球数増加は軽症喘息群, コントロール群よりも高値であった。好中球数については, 過去の報告と異なり, 喘息死群と軽症喘息群の間で差はなかった。
- 喘息死群, 軽症喘息群において, 気道における CD4 陽性 T 細胞はコントロール群よりも有意に増加していたが, 2 群間に差はなかった。それに対して, CD8 陽性 T 細胞は, 喘息死群では, 軽症喘息群, コントロール群よりも有意に増加

していた。

④気管支肺胞上皮細胞, 炎症細胞は IL-18, IL-18 受容体が強発現しており, CD8T 細胞でもそれらの発現の増加が認められた。

D. 考察

①過去の報告と異なり, 本研究では喘息死群, 軽症喘息群で肺組織中の好中球数の差がなかった。そのため, 過去の報告は, 喫煙, COPD の関与が否定できない。

②喘息死における CD8 細胞, IL-18 がなんらかの役割を果たしており, 新規治療薬のターゲットとなり得る。さらに喘息死におけるそれらの細胞, 蛋白の関与のメカニズムの解析が必要である。

E. 結論

喘息死においては, COPD を除外した上で, その病態を解明する必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Oda H, Kawayama T, Imaoka H, Sakazaki Y, Kaku Y, Okamoto M, Kitasato Y, Edakuni N, Takenaka S, Yoshida M, Iwanaga T, Kato S, O'Byrne PM, Hoshino T : IL-18 expression, CD8+ T cells and eosinophils in lungs of non-smokers 1

表 1. 喘息死症例の患者背景

番号	年齢	性別	死亡年	治療						発作からの時間
				全身ステロイド	ICS	B2 刺激薬	テオフィリン	抗 LT 薬	人工呼吸器	
1	32	M	1973	+	-	-	+	-	-	75 min
2	52	M	1974	+	-	-	-	-	-	5 days
3	5	M	1977	-	-	-	-	-	+	36 hrs
4	67	M	1980	-	-	-	-	-	-	5 hrs
5	43	M	1981	+	-	-	-	-	-	< 24 hrs
6	75	M	1982	+	-	-	-	-	-	20 min
7	16	F	1984	-	-	+	+	-	-	DOA (6 hrs)
8	79	F	1986	+	-	-	-	-	+	7 days
9	57	M	1986	+	-	-	-	-	-	unknown
10	14	M	1994	-	-	-	-	-	-	DOA (13 days)
11	24	M	1998	+	+	+	+	-	-	4days
12	68	F	1998	-	+	-	-	-	+	DOA (7 days)

ICS : inhaled corticosteroid
抗 LT 剤 : 抗ロイコトリエン (leukotriene) 剤
DOA : death on arrival

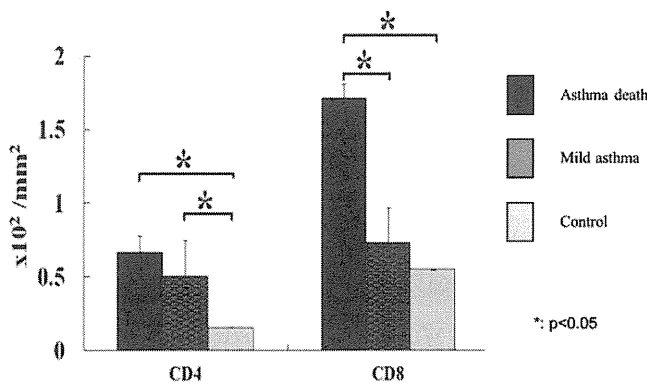
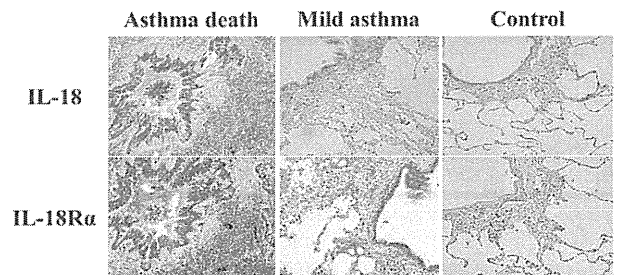


図 1. CD4, 8 陽性 T 細胞数



上段 : Immunostaining with anti-hIL-18 mAb
下段 : Immunostaining with anti-hIL-18Ra mAb

図 2. 抗 IL-18, IL-18 レセプターモノクローナル抗体による免疫組織学的分析

with fatal asthma. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 2013 (in press)

2. 学会発表

国際学会

1. Sakazaki Y, Hoshino T, Takei S, Okamoto M, Kinoshita T, Imaoka H, Iwanaga T, Kato S, Aizawa H : Inflammatory cells strongly express IL-18 in lungs of asthma death. ERS Annual Congress 2009, Vienna
2. Sakazaki Y, Hoshino T, Kawayama T, Imaoka H, Kinoshita T, Sawada M, Oda H, Takenaka S, Kitasato Y, Iwanaga T, Kato S, Aizawa H : Enhanced expression of IL-18 and increased CD8+ T cells and eosinophils in the airways of asthma death. ERS Annual Congress 2010, Barcelona
3. Sakazaki Y, Hoshino T, Takei S, Okamoto M, Kawayama T, Kinoshita T, Imaoka H, Iwanaga T, Kato S, Aizawa H : Increased CD8 T cells and eosinophils but not CD4 T cells in small airways of asthma death. ATS Annual Congress 2010, New Orleans

国内学会

1. 竹中慎一, 坂崎優樹, 小田華子, 加來庸一郎,

松岡昌信, 星野友昭 : 非喫煙喘息死患者の気道における炎症細胞・サイトカインの検討. 2013 年慢性閉塞性肺疾患研究会, 2013 年 1 月

2. 星野友昭, 坂崎優樹, 澤田昌典, 小田華子, 竹中慎一, 木下 隆, 川山智隆, 相澤久道 : 喘息死患者及び COPD における気道リモデリングの類似点と相違点. 第 60 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 2010 年 11
3. 坂崎優樹, 星野友昭, 武井仁子, 今岡治樹, 木下 隆, 岡元昌樹, 川山智隆, 岩永知秋, 相澤久道 : 喘息死患者の肺病変部における T 細胞サブセットとサイトカイン発現の解析. 第 20 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 2008 年 6 月

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 の予後と換気系，ガス交換系，循環系因子との関係および LVRS (Lung volume reduction surgery,) 後の肺循環動態と予後に関する研究

研究分担者 渡 辺 憲太郎

福岡大学医学部呼吸器内科学講座 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 (1) では III, IV 期の気腫型 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 V_E，ガス交換系因子は %DL_{CO}，循環系因子は最大運動時の O₂pulse，運動耐用能 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，V_E は予後に影響しなかった。%DL_{CO} と O₂ pulse は予後へ影響した。III, IV 期の気腫型 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。

本研究 (2) では LVRS 後の気腫型 COPD の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 ± 18%，%FEV₁ 39 ± 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

COPD の予後因子には年齢，性差，喫煙，呼吸困難の程度，FEV₁，気腫病変の程度，肺高血圧，運動耐容能，身体活動性，栄養，増悪の頻度，全身併存症と肺合併症などが報告されてい

る。また，多因子による複合的評価として，体重減少 (BMI)，気流閉塞 (airflow obstruction)，呼吸困難指数 (dyspnea index)，運動耐用能 (exercise performance) を組み合わせた BODE index が予後の推定に有用である。

これらの予後因子は I 期から IV 期まで全ての

病期の COPD を対象としている。本邦での日常臨床の場では COPD 患者は MRC スコア 2 または 3 にて病院を受診するケースが多く、その状態は III 期、IV 期の COPD である割合が多い。

III 期、IV 期 COPD の予後が閉塞性障害のみに依存しないことをしばしば経験する。本研究 (1) で III、IV 期 COPD の予後と換気系、ガス交換系、循環系因子との関係を検討した。

LVRS (Lung Volume Reduction Surgery) は重症肺気腫に対する外科治療で有るが、その中での症例の選択が必要な事も有り近年あまり行われなくなっている。気腫型 COPD に対する LVRS の予後を検討した NETT study では、high risk 群として $\%FEV_1 < 20\%$ 、 $\%DL_{CO} < 20\%$ 、気腫性変化の均一性を挙げ、さらに気腫性変化の分布が上葉優位、非上葉優位の何れか、運動耐用能の良し悪しで 4 群に分け予後を検討している。

しかしながら気腫型 COPD が治療対象である LVRS のリスクファクターや予後に循環系因子は検討されていない。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り肺循環動態の違いが考えられ、対象を気腫型 COPD にしほり検討することは重要と考えられる。本研究 (2) で LVRS 前後の循環系因子と予後との関係を検討した。

B. 研究方法

研究 (1)

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 ± 5.5 cm、体重は 51 ± 9.6 kg、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, FEV_1 , DL_{CO}) を行った。FVC, FEV_1 は気管支拡張剤 (procaterol

$20 \mu g$) を吸入し 15 分後に測定した。

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 分間は 1.2 km/hr の水平歩行。以後 3 分毎に速度を 0.4 km/hr 早め角度を 4 度傾ける負荷を行った (3 分から 6 分は速度 1.6 km/hr 、傾斜 4 度の坂道歩行となる)。ボルグスコア 9 の時点で被験者が手で合図し、負荷を終了した。また、運動負荷試験には医師が必ず 3 人以上加わった。

③呼気ガス分析

呼気ガス分析はフェイスマスクを装着し、座位にて 10 分間以上の安静を保ち安定した状態で、分時換気量 (V_E)、分時二酸化炭素産出量 (VCO_2)、分時酸素消費量 (VO_2)、心拍数 (HR) を測定し、体重で補正した分時酸素消費量 (VO_2/W)、分時酸素消費量に対する換気当量 (V_E/VO_2)、分時二酸化炭素産出量 (VCO_2) と分時酸素消費量 (VO_2) の比 $R (VCO_2/VO_2)$ 、酸素脈 ($O_2 \text{ pulse} = VO_2/HR$) を計算した。運動負荷中も呼気ガス分析を行い最大運動時の測定を行った。最大運動時の酸素消費量 ($VO_2/W \text{ peak}$) を総合的な運動耐用能の指標とした。運動が AT (anaerobic threshold) 値を越えて行われたかは V_E/VO_2 と R にて判断した。換気能力の指標には安静時に行った $\%FEV_1$ と最大運動時の V_E を用いた。ガス交換能の指標には安静時に行った $\%DL_{CO}$ を用いた。循環器系の指標には最大運動時の $O_2 \text{ pulse}$ を用いた。

④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。

⑤統計

生存曲線を Kaplan-Meier 法を用いて描き、予後の比較は $VO_2/W \text{ peak}$ 、 $\%FEV_1$ 、 V_E 、 $\%DL_{CO}$ 、 $O_2 \text{ pulse}$ の中央値にて 2 群に分け Cox-Mantel 検定を行った。

研究 (2)

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 。研究 (1) と同じ患者も含まれる。

①呼吸機能検査

研究 (1) と同様。

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

研究 (1) と同様

④統計

生存曲線を Kaplan-Meier 法を用いて描き、予後の比較は 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

研究 (1)

①運動負荷試験

運動負荷試験の結果を表 1 に示す。平均の運動負荷時間は 4 分 45 秒であり、平均の $\dot{V}O_2/W$ peak は予測値の 43% であった。なお最高歩行時間は 10 分間で最高歩行距離は 280m であった。

安静時と最大運動時の $V_E/\dot{V}O_2$, R より判断し AT 値を越えて負荷試験を行った症例は 9 例であった。

予測値に対して最大運動時の V_E は 39% であったが、安静時の肺機能検査で得られた MVV (最大分時換気量) に対しては 92% であった。

体重減少 (BMI), 気流閉塞 (%FEV₁), 呼吸困難指数 (MMRC), 運動耐用能 (6MWT) から求めた BODE index は 4 名が 6 点で、32 名が 7-10 点に含まれた。

② 予後

36 人中 32 人が 2010 年 3 月 31 日までに死亡しており、死因に癌が 5 名 (肺癌 2 名, 膀胱癌 1 名, 前立腺癌 1 名, 原発不明 1 名), 脳梗塞が 1 名, 不明が 2 名含まれていた。これらの死因を除いた 24 名 (呼吸不全 22 名, 肺炎 2 名) と生存 4 名の計 28 人の予後を検討した。

表 1. 運動耐用能

		安静時	最大運動時	
$\dot{V}O_2/w$	(ml/min/kg)	5.2 ± 1.3	14.2 ± 2.9	(*43%)
\dot{V}_E	(L/min)	11 ± 2.7	25 ± 8.4	(*39%)
$\dot{V}_E/\dot{V}O_2$	(L/min)/(ml/min O ₂)	44 ± 7.6	34 ± 6.2	
$\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$	(L/min)/(ml/min CO ₂)	53 ± 11	42 ± 8.5	
R (= $\dot{V}CO_2/\dot{V}O_2$)		0.85 ± 0.07	0.84 ± 0.08	
HR		84 ± 13	116 ± 18	
O ₂ pulse	(ml/min/kg/HR)	3.1 ± 0.6	6.3 ± 1.6	(*74%)
運動負荷時間			$4m45s \pm 2m26s$	

(*予測値に対する割合)

全体の生存曲線を示す(図1)。5年生存率は約60%であった。

$\dot{V}O_2/W$ peak 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。また%FEV₁と最大運動時の \dot{V}_E についても、それらの中央値で分けた2群間の生命予後に差がなかった(図3)。

しかし%DLCOが保たれている群は%DLCOが保たれていない群に比して生命予後が有意に良好であった(図4)。

%O₂ pulse (最大運動時O₂ pulseの予測値に対する百分率)を65%以上、未満の2群に分けると、最大運動時O₂ pulseが65%以上の群の予後が有意に良好であった(図5)。

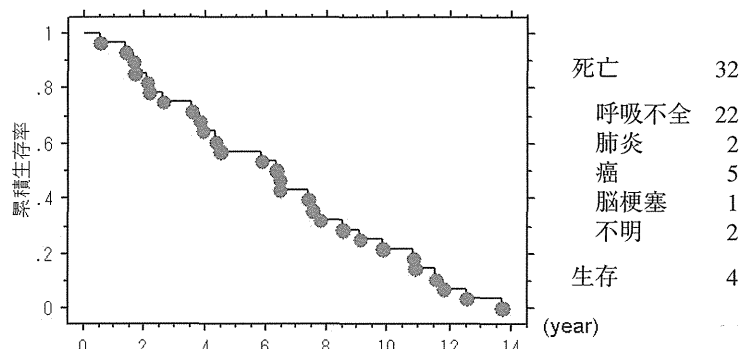


図1. 生存曲線: 全体 (癌, 脳梗塞, 不明を除く, n = 28)

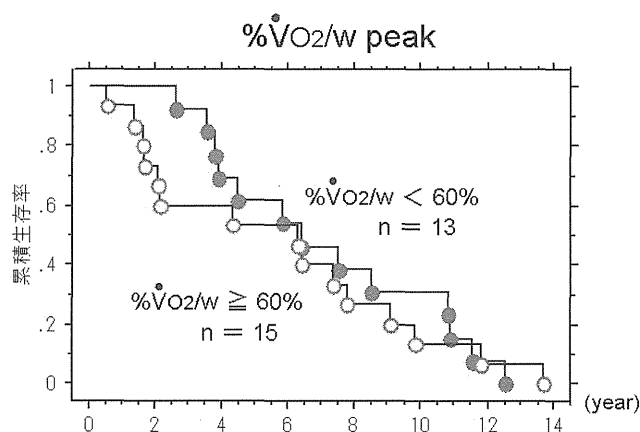


図2. 生存曲線: 運動耐用量

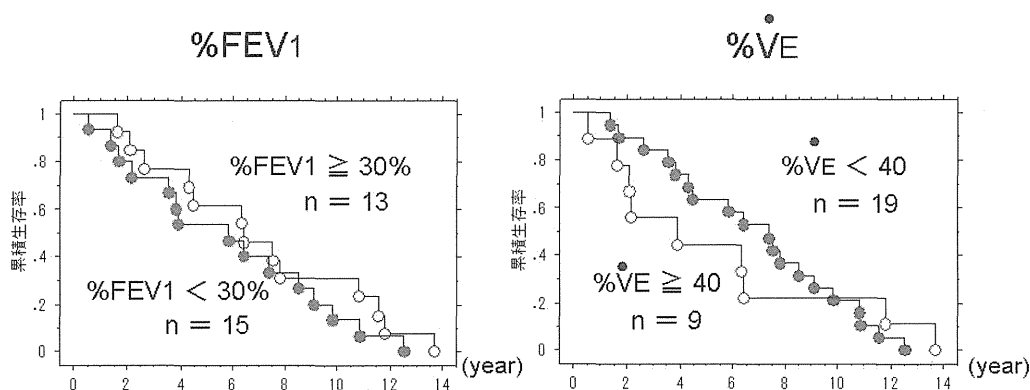


図3. 生存曲線: 換気系

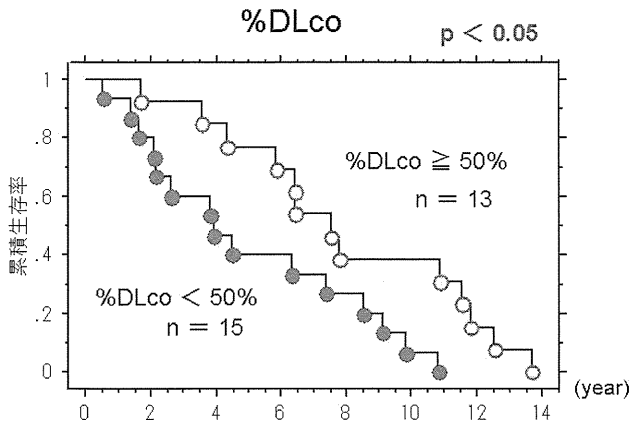


図 4. 生存曲線：ガス交換系

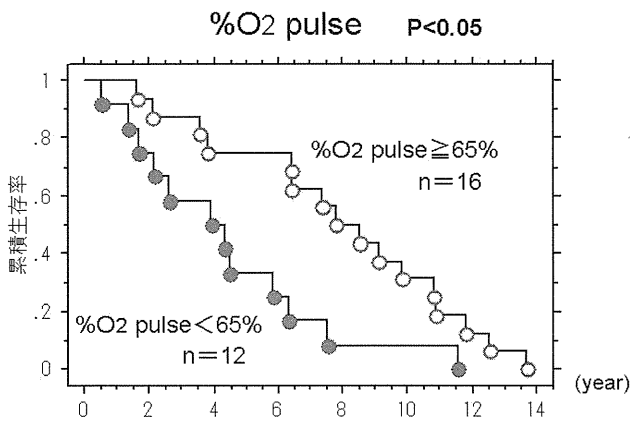
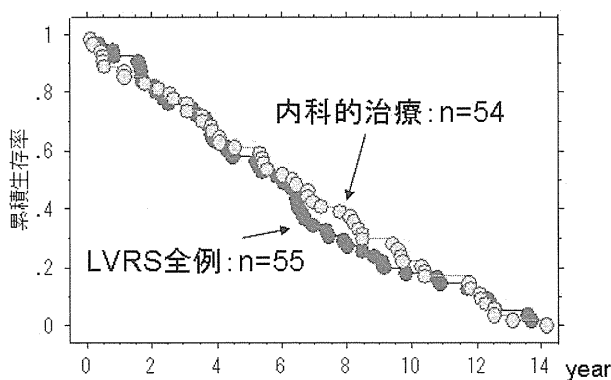


図 5. 生存曲線：循環器系



	LVRs	内科的治療	
%FVC (%)	75 ± 14	83 ± 19	p < 0.05
%FEV ₁ (%)	27 ± 8	33 ± 9	p < 0.01
%DL _{CO} (%)	52 ± 18	58 ± 26	ns

図 6. 生存曲線（癌，脳梗塞，心不全，ヘルペス脳炎，交通事故，不明による死因を除く）

LVRs を行った群（55 名）と内科的治療のみの群（54 名）との間で予後に差を認めなかった。（図 6）。

なお VO₂/W peak, 最大運動時の V_E, 最大運動時 O₂ pulse の予測値は Jones⁵⁾ の予測式を使用した。

研究 (2)

①呼吸機能検査

LVRs 前後の呼吸機能検査結果を表 2 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 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 22.4mmHg と変化なく, 100 % 酸素吸入にて 19.6mmHg と低下した。CI は LVRs 前 2.9L/min/m², LVRs 後 2.8L/min/m², SI は LVRs 前 36.8 mL/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）

② 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

LVRs		内科的治療	
死亡	64	死亡	57
呼吸不全	42	呼吸不全	39
肺炎	7	肺炎	8
癌	11	癌	6
脳梗塞	1	心不全	1
心不全	1	ヘルペス脳炎	1
不明	2	交通事故	1
		不明	1
生存	6	生存	7

表 2. 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	(%) 気拡剤吸入後	71 ± 17	90 ± 18
%FEV ₁	(%) 気拡剤吸入後	27 ± 9	39 ± 15
mPa	(mmHg)	22.6 ± 4.5	22.4 ± 4.9
	100%酸素吸入下		19.6 ± 4.2
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)

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 7)。5 年生存率は約 60%であった。

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, 予後に差を認めなかった。10L リザーバーマスク呼吸下で

は 20mmHg で 2 群に分けると p = 0.053 と予後への影響が示唆された。(図 8)

LVRS 前後の CI の中央値にて 2 群に分けた場合, 予後に差を認めなかった。(図 9)

LVRS 前後の SI の中央値にて 2 群に分けた場合, LVRS 前は予後に差を認めなかったが, LVRS 後は p < 0.05 と予後への影響を認めた。(図 10)

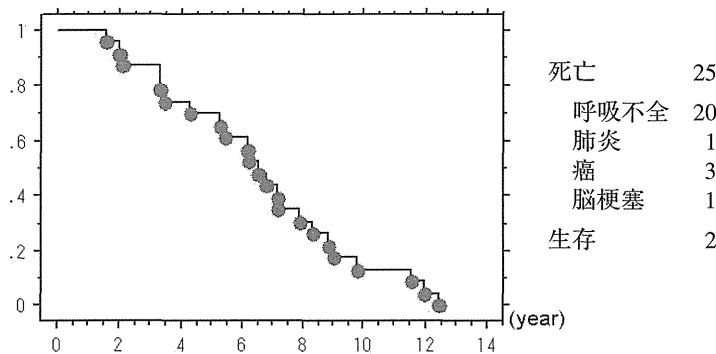


図 7. 生存曲線 : 全体 (癌, 脳梗塞による死亡を除く) (n = 23)

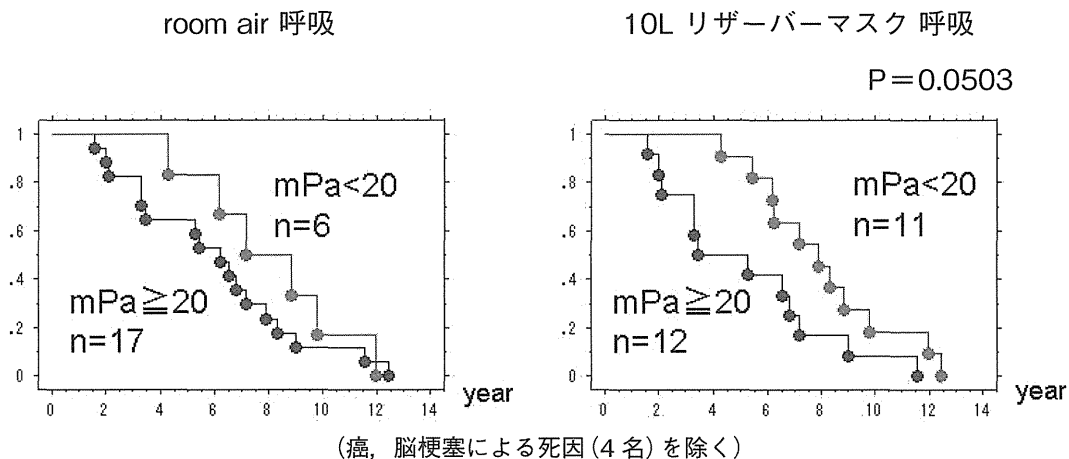


図 8. 生存曲線 : LVRS 後の平均肺動脈圧 (mPa) n = 23

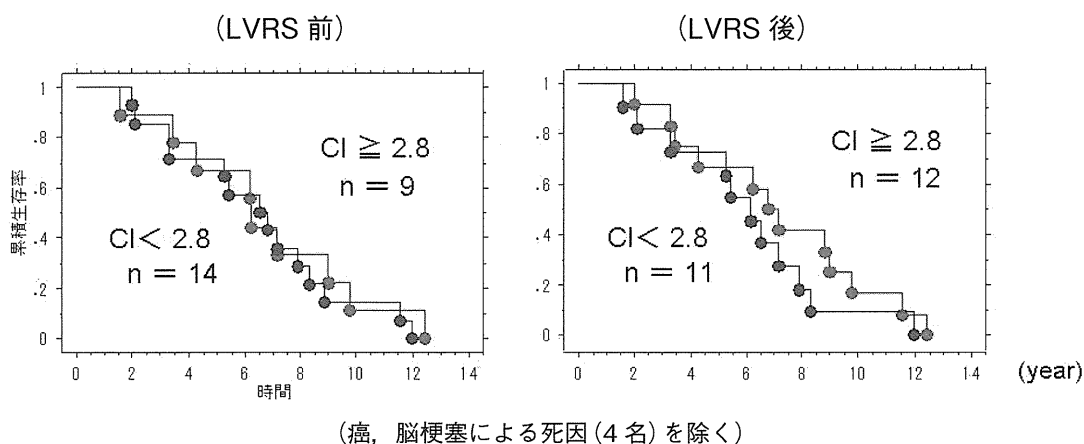


図 9. 生存曲線 : LVRS 前後の心係数 (CI) n = 23

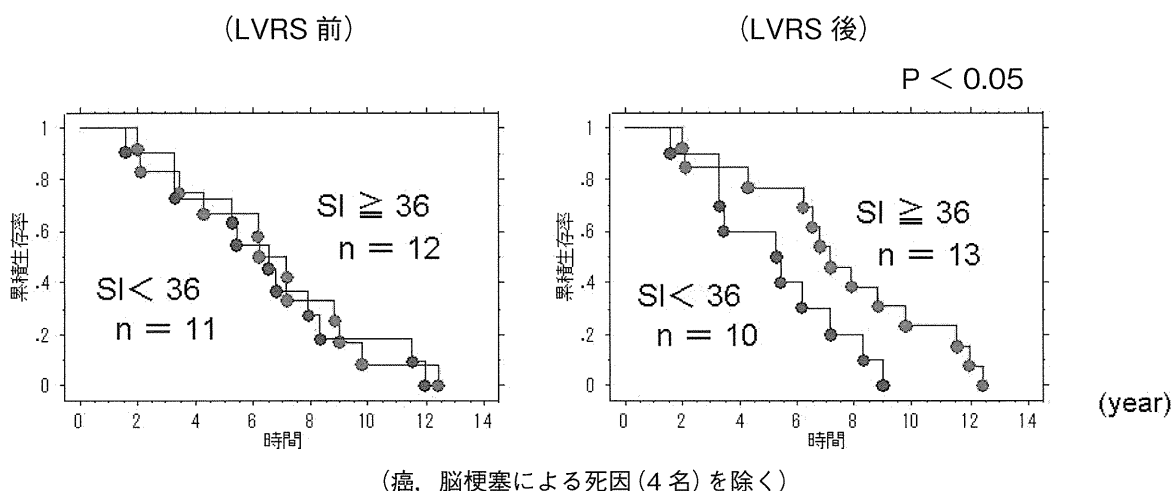


図 10. 生存曲線 : LVRS 前後の 1 回拍出係数 (SI) n = 23

D. 考 察

トレッドミルによる運動負荷はボルグスコア 9 にて中止し、最大運動時の V_E は MVV (最大分時換気量) の 92% であり、運動負荷は十分に行われたと考えられる。

閉塞性障害の程度は COPD の予後に影響するが、多様性があり、それだけでは規定できないことが指摘されている。研究 (1) においても % FEV_1 が 50% 以下の COPD では予後が換気能力に依存しない事が示された。一方、ガス交換機能の指標として用いた % DL_{CO} は予後に影響した。これらのことは、研究 (1) の症例が LVRS 目的に入院し、検査が行われた患者は全員肺気腫タイプの

COPD であったことが影響したかもしれない。今回の調査における COPD には慢性気管支炎タイプが含まれなかったため感染の合併が少なく、ほとんどの患者が呼吸不全にて死亡している。

研究 (1) で最大運動時 O_2 pulse が COPD の予後に影響することが示されたが、測定には運動負荷による呼気ガス分析が必要である。米国における COPD の肺移植の適応基準の 1 つに BODE index 7-10 がある。今回の症例はほとんどがその範疇に入っており、その様な重症患者では O_2 pulse のような、何らかの循環器系の指標が重要となることが示唆された。

研究 (2) では LVRS 後の気腫型 COPD を対象として、右心カテーテル検査を行い肺動脈圧測定、

心拍出量測定によって循環系因子を評価して、予後に及ぼす影響を調べた。低酸素性肺血管攣縮の影響を除くために酸素をリザーバマスク 10L/min の流速で 10 分間呼吸し、その呼吸条件のまま測定した。この条件下では低酸素性肺血管攣縮は十分に改善していると考えられる。

閉塞性障害の程度は COPD の予後に影響するが、多様性があり、それだけでは規定できないことが指摘されている。研究 (2) においては閉塞性障害が強い群の中での検討で有り予後に差が出なかったと考えられる。また、研究 (1) と同様に症例が気腫型 COPD であったことや、死因に感染の合併が少なく、ほとんどの患者が呼吸不全にて死亡していることも影響した可能性がある。

研究 (2) で低酸素性肺血管攣縮の影響を除いた平均肺動脈圧が気腫型 COPD の予後に影響することが示唆された。LVRS 後の内科的治療に関しての個々のデータは無いが、LVRS を行った 1996 年 4 月から 2000 年 3 月までの期間、その後しばらくの期間の薬物療法は SAMA の吸入またはテオフィリンの内服であり、呼吸状態が悪化すると在宅酸素療法を行っていた。今回検討した症例に在宅酸素に移行した症例も含まれていたと考えられ、酸素吸入にて平均肺動脈圧が正常となる症例の予後を反映した可能性がある。

LVRS 前後の CI は予後に影響しなかった。右心カテーテル検査は安静時に行っており、そのため予後に影響しなかった可能性がある。

一方、LVRS 後の SI は心機能が保たれている群の予後が良かった。CI と同様に安静時の検査で有るが、労作時に心拍数が増加した場合、SI と心拍数の積である CI が増加すると考えられ、労作時の CI の指標になっている可能性がある。

LVRS 前の SI が予後に影響しなかったが、LVRS による肺過膨張の改善や肺血管床の減少などにより、LVRS 前後で SI が変化したため予後に影響しなかったと考えられる。

E. 結論

換気能力が低下している III, IV 期の COPD では換気の重症度よりも、ガス交換能や循環系の低下が予後に影響することが示唆された。

LVRS の適応となる気腫型 COPD において安静時の心機能検査では、LVRS 後の 1 回拍出係数、および低酸素性肺血管攣縮の影響を除いた状態の肺動脈圧が予後に影響することが示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 白石素公, 児玉 多, 平野涼介, 竹田悟志, 吉田祐士, 藤田昌樹, 渡辺憲太朗: 間質性肺炎における肺気腫の合併と肺高血圧, % FEV1 との関連. 日本呼吸器学会雑誌, 49 (11), 810-815, 2011
2. 渡辺憲太朗: CPFE の呼吸機能と循環動態—予後規程因子としての肺高血圧症. 医学のあゆみ, 241 (12), 902-905, 2012
3. 渡辺憲太朗: COPD の検査と診断. 臨床と研究, 89 (8), 5-10 (1017-1022), 2012
4. 渡辺憲太朗: COPD の早期診断. 臨床と研究, 89 (8), 121-128 (1133), 2012

2. 学会発表

国内学会

1. 平野涼介, 松本武格, 田代尚樹, 白石素公, 原田泰志, 藤田昌樹, 渡辺憲太朗: 閉塞性障害を示すサルコイドーシス. 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会総会, 平成 24 年 11 月
2. 廣田貴子, 原田泰志, 平野涼介, 白石素公, 藤田昌樹, 渡辺憲太朗: 上葉優位型肺線維症は FVC が急速に低下する. 日本呼吸器学会総会, 平成 24 年 4 月
3. 平野涼介, 松本武格, 児玉 多, 原田泰志,

白石素公, 藤田昌樹, 渡辺憲太郎: サルコイドーシスの閉塞性障害. 日本呼吸器学会総会, 平成 24 年 4 月

4. 白石素公, 吉田祐士, 石井夏子, 平野涼介, 松本武格, 原田泰志, 藤田昌樹, 渡辺憲太郎: III, IV 期 COPD における運動耐用能の検討. 日本臨床生理学会総会, 平成 24 年 11 月
5. 白石素公, 吉田祐士, 石井夏子, 青山 崇, 平野涼介, 松本武格, 田代尚樹, 原田泰志, 藤田昌樹, 渡辺憲太郎: 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. 日本呼吸器学会総会, 平成 25 年 4 月
6. 白石素公, 吉田祐士, 石井夏子, 平野涼介, 井形文保, 矢次 博, 田中 誠, 石井 寛, 藤田昌樹, 渡辺憲太郎: 気腫型: COPD にお

ける LVRS 後の肺動脈圧が予後に及ぼす影響. 日本肺高血圧学会総会, 平成 25 年 10 月

7. 白石素公, 吉田祐士, 石井夏子, 平野涼介, 松本武格, 田中 誠, 廣田貴子, 原田泰志, 石井 寛, 藤田昌樹, 渡辺憲太郎: 日本臨床生理学会総会, 平成 25 年 11 月

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

ウイルス感染誘発慢性閉塞性肺疾患増悪制御法の検討

研究協力者 山 谷 睦 雄

東北大学大学院医学系研究科先進感染症予防学寄附講座 教授

研究要旨

[1] COPD 増悪抑制が報告されている喀痰調整薬 L-カルボシステインの Respiratory syncytial (RS) ウイルス感染抑制効果を検討した。L-カルボシステインは RS ウイルス感染受容体の 1 つである ICAM-1 の発現抑制を介して RS ウイルス感染を抑制していることが示唆された。また、炎症性サイトカインの減少作用も認めた。

[2] 同様に、COPD 増悪抑制が報告されている喀痰調整薬アンブロキソールのライノウイルス感染抑制効果を検討した。アンブロキソールはライノウイルス感染受容体の ICAM-1 の発現抑制およびウイルス RNA 進入経路である酸性エンドゾームの減少を介してライノウイルス感染を抑制していることが示唆された。また、炎症性サイトカインの減少作用も認め、アンブロキソールの気道炎症抑制作用が示唆された。

[3] COPD 安定期管理薬であり、COPD 患者における呼吸器症状の改善効果が報告されている貼布型長時間作用性 $\beta 2$ 刺激薬ツロブテロールのライノウイルス感染抑制作用を検討した。その結果、ツロブテロールはライノウイルス感染受容体の ICAM-1 の発現抑制およびウイルス RNA 進入経路である酸性エンドゾームの減少を介してライノウイルス感染を抑制していることが示唆された。また、炎症性サイトカインの減少作用も認め、抗炎症作用も示唆された。

[4] COPD 安定期管理薬であり、COPD 増悪抑制が報告されている長時間作用性 $\beta 2$ 刺激薬ホルモテロールおよび吸入ステロイド薬であるブデソニドのライノウイルス感染抑制作用を検討した。両薬剤はライノウイルス感染受容体である細胞接着分子 ICAM-1 の発現抑制あるいはライノウイルス RNA が細胞質に進入する酸性エンドゾームの減少を介してウイルス放出抑制効果およびウイルス RNA 複製抑制効果を示した。これらの薬剤は単独で炎症性物質である IL-1 β 、IL-6 および IL-8 の培養液放出を減少させた。また、併用により炎症性物質の放出減少は増強作用を示した。長時間作用性 $\beta 2$ 刺激薬、吸入ステロイド薬および配合薬はライノウイルス感染抑制効果およびウイルス感染に伴う炎症制御効果を有すると示唆された。

[5] 臨床で使用されている別の種類の長時間作用性 $\beta 2$ 刺激薬であるサルメテロールおよび吸入ステロイド薬であるフルチカゾンのライノウイルス培養液放出抑制効果、および IL-6 放出抑制効果を認め、ウイルス RNA 進入経路である酸性エンドゾームに対するサルメテロールの減少効果を認めた。

A. 研究目的

[1] Respiratory syncytial (RS) ウイルス感染は小

児の風邪症候群や細気管支炎の原因とみなされてきたが、最近では高齢者にも感染し、冬季の風邪症候群の原因として報告されている。また、ライ

ノウイルスと同様に、慢性閉塞性肺疾患（COPD）増悪を惹起することが報告されてきた。RS ウイルス感染は気道上皮細胞に作用して炎症性物質を放出し、COPD の増悪や小児の喘鳴および喘息発作を引き起こすと考えられている。一方で、RS ウイルスに対する抗体を用いた治療法は存在するが、RS ウイルス感染および感染に伴う気道炎症を抑制する薬品は開発されていない。

喀痰調整薬である L-カルボシステインは COPD 患者の風邪症候群の頻度を減少させ、COPD の増悪を抑制する作用が明らかになってきた。しかし、COPD の増悪の原因となる RS ウイルス感染に対する効果は検討されていない。このため、L-カルボシステインの RS ウイルス感染抑制作用と抑制機序を検討した。RS ウイルス感染受容体であるヒト気管上皮細胞におけるヘパラン硫酸発現、活性化 RhoA 発現、細胞接着分子発現に対する抑制作用に関して検討を加え、これまで行ってきたウイルス感染抑制および抗炎症作用に関する研究をまとめた。

[2] ライノウイルスやインフルエンザウイルスなどの呼吸器ウイルス感染は COPD の増悪を惹起することが報告されてきた。呼吸器ウイルス感染は気道炎症や喀痰分泌、気道平滑筋収縮などの機序を介して COPD の増悪を引き起こすと考えられている。抗インフルエンザ薬の開発やインフルエンザワクチン接種によってインフルエンザの予防・治療法は発展してきた。一方で、ライノウイルス感染の治療薬やワクチンの開発は遅れている。

アンブロキソールは、L-カルボシステインと同様にわが国で喀痰調整薬の一つとして使用されている。これまで、アンブロキソールの COPD 抑制効果は報告されているが、ライノウイルス感染に対する効果は検討されていない。このため、アンブロキソールのライノウイルス感染抑制効果を検討した。

[3] COPD の安定期管理薬として長時間作用性 $\beta 2$ 刺激薬や吸入ステロイド薬が使用されている。ラ

イノウイルス感染に伴う炎症性物質の気道上皮継代細胞からの放出に関しては、吸入ステロイド薬とは異なり、長時間作用性 $\beta 2$ 刺激薬には抑制作用がないと報告がなされ、臨床効果との違いが認められている。

しかし、長時間作用性 $\beta 2$ 刺激薬は線維芽細胞などの細胞レベルで炎症惹起物質の放出抑制効果が報告されていたため、私たちは、ヒト気管上皮細胞にライノウイルスを感染させる感染系を用いて、平成 24 年度の研究において、貼布型長時間作用性 $\beta 2$ 刺激薬、ツロブテロール (tulobuterol) による感染抑制効果および炎症性物質放出抑制効果を検討した。

[4] さらに、平成 23 年度および 25 年度に、長時間作用性 $\beta 2$ 刺激薬であるホルモテロール (formoterol) および吸入ステロイド薬であるブデソニド (budesonide) のライノウイルス感染抑制効果および炎症性物質放出抑制効果と作用機序を検討した。

[5] 同様に、平成 25 年度において、吸入ステロイド薬/長時間作用性 $\beta 2$ 刺激薬配合剤であるフルチカゾン/サルメテロールのライノウイルス感染抑制効果および抗炎症効果を検討した。

B. 研究方法

[1] L-カルボシステインの RS ウイルス感染に対する作用を測定するため、ヒト気管上皮細胞を試験管に培養した。ウイルス感染 3 日前から L-カルボシステイン ($10 \mu\text{M}$) をヒト気管上皮細胞に作用させた。作用時間の作用を測定する際には 1, 3, 6, 12, 24 時間あるいは 3 日間作用させた。また、濃度依存性を調べる際には $10^{-9} \sim 10^{-4} \text{M}$ の L-カルボシステインをウイルス感染 3 日前から作用させた。その後、RS ウイルスを $10^4 \text{TCID}_{50} \text{ units/ml}$ (TCID_{50} ; tissue culture infective dose 50) の濃度で準備し、1 時間感染させた。RS ウイルスを感染した気道上皮細胞は、ウイルスを除去、洗浄し、培養液で置換した。ウイルス感染後 33°C で回転培養した。ウイルス感染前、感染後 24 時間、