

II-3 慢性気管支炎、気管支ぜん息等の発症・増悪因子の検索に関する研究

代表者： 秋 山 一 男

II-3-(1) 気管支ぜん息の発症・増悪因子の検索に関する研究

1. 研究従事者

○秋山一男、森 晶夫、斎藤博士、池田泰子、村上恵理子、山本尚実、富田尚吾、谷口正実、前田裕二、長谷川真紀（国立相模原病院臨床研究部）

足立 満、國分二三男、松倉 聡、川口未央、久賀秀樹（昭和大学第1内科）

森田 寛、越野 健（東京大学呼吸器内科）

榊原博樹、松井 潔、斎藤雄二、服部義信、佐々木文彦、平田正敏、小西良光（藤田保健衛生大学呼吸器・アレルギー内科）

大田 健、山下直美、関根健太郎、中島康之、田島 誠、北田美和、桑原麻恵、酒巻千波、中野純一（帝京大学内科）

2. 平成11年度の研究目的

我が国成人人口の約3%すなわち約300万人が罹患していると推定される成人喘息は、特に社会的、家庭的にも中心となる中高年に罹患患者数が多いことがこれまでの疫学調査で明らかになっているが、その68割が成人になってから発症するいわゆる成人発症喘息である。これら成人発症喘息の発症機序に関しては、未だ不明の点が多い。気管支喘息の発症要因の一つと考えられる気道過敏性については、小児発症喘息において重要と考えられる先天性気道過敏性に対して、成人発症喘息においては、後天的気道過敏性の関与が大きいと考えられる。そこで本研究においては、成人発症喘息における気道過敏性の獲得機序の解明を共通の目的として掲げ、各班員施設が、(1)無症候性気道過敏性亢進に関与する因子の検索 潜在性気道炎症との関係（藤田保健衛生大学呼吸器アレルギー内科）、(2)気管支喘息患者の呼気水分中8-isoprostaneの分析（藤田保健衛生大学呼吸器アレルギー内科）、(3)ウイルス感染による喘息増悪のメカニズム及び気道上皮細胞の喘息病態発症/増悪における役割に関する検討 気道上皮細胞におけるeotaxinの発現及びその転写レベルでの発現調節（昭和大学第1内科）、(4)気管支喘息の病態形成に関与するサイトカイン アレルギー性炎症とリモデリングの側面から（帝京大学内科）、(5)FLAP promoter geneとトロンボキサンA2合成酵素の遺伝子多型と気管支喘息発症の関連に関する研究（東京大学呼吸器内科）、(6)内因型喘息の発症機序としての常在真菌 *Candida albicans* による好酸球活性化機序に関する研究（国立相模原病院臨床研究部）というように臨床的、基礎的視点からの研究を多角的に実施し、班員相互の情報交換、討論を繰り返すことにより各々の個別研究を有機的に統合することで、最終目的である“気道過敏性”の獲得機序の解明を試みた。

3. 平成11年度の研究の対象及び方法

(1) 無症候性気道過敏性亢進に関与する因子の検索－潜在性気道炎症との関係－

健康な学生565名（男118名：女435名、19～27歳、平均21.3±1.9歳）を対象とした。この中の12名は過去2年以内に喘息症状があり、気管支喘息と診断されていたため、今回の分析からは除外した。残り553名のデータについて分析した。小児喘息の既往を申告する者が34名存在したが、このうち28名は過去2年間に気管支喘息によると思われる症状を示さなかったので解析対象とした。標準法によりメサコリン気道過敏性試験を行い、FEV1が10%以上低下したメサコリン濃度（RT10Meth）を閾値濃度とし、5,000 µg/ml以下を気道過敏性ありと判定した。同時に症状、既往歴、家族歴、居住環境、喫煙歴、末梢白血球数、血液

像、IgE(RIST)、アトピー鑑別試験を実施し、さらに一部で末梢血 ECP 濃度を測定した。

(2) 気管支喘息患者の呼気水分中 8-isoprostane の分析

健常者 15 人 (男/女: 11/4、年齢: 38.1 ± 10.4 歳)、非アスピリン喘息 (non-AIA) 患者 40 人 (男/女: 25/15、年齢: 46.2 ± 13.5 歳、Step1/2/3/4: 10/15/13/2)、アスピリン喘息 (AIA) 患者 15 人 (男/女: 11/4、年齢: 55.1 ± 13.1 歳、Step1/2/3/4: 1/3/7/4) を対象とした。被検者はノーズクリップをした上で一方向弁をつけた回路の途中のマウスピースをくわえ、15 分間安静呼吸を続け、呼気をシリコンチューブに誘導し氷水中で冷却し水分を採取し 8-isoprostane EIA Kit を用いて測定した。

(3) ウイルス感染による喘息増悪のメカニズム及び気道上皮細胞の喘息病態発症/増悪における役割に関する検討 気道上皮細胞における eotaxin の発現及びその転写レベルでの発現調節

気道上皮細胞株である BEAS-2B 細胞を DMEM/F12 培地にて TNF- α 、IL-4、IFN- γ 及び IL-13 等のサイトカインで刺激し、各時間毎に細胞及び培養上清を採取し、上清中の eotaxin、及び RANTES を ELISA で測定した。また細胞から RNA を抽出し、mRNA レベルを Northern blot で検索した。さらに eotaxin の転写調節を検索するために、eotaxin の promoter 領域を cloning し、遺伝子配列を検索、eotaxin promoter-luciferase reporter plasmid を作成した。また、各転写因子の結合部位を変異させた plasmid を作成し、BEAS-2B 細胞に移入し、各サイトカイン刺激による転写活性の変化を luminometer にて測定した。

(4) 気管支喘息の病態形成に関与するサイトカイン アレルギー性炎症とリモデリングの側面から

大気汚染物質として浮遊粒子上大気汚染物質である diesel exhaust particulates (DEP) を 0.25 mg/ml の濃度で生理食塩水に浮遊して用いた。実験モデルとして A/J マウスに上記濃度の DEP を 1 回に $40 \mu\text{l}$ ずつ隔日で 2 週間点鼻により経気道的に投与した。DEP 無投与群をコントロール群とした。抗原感作群は卵白アルブミン (OA) + Alum で 4 回免疫後 2 週間の吸入感作を行った。抗 PDGF, TGF- β 中和抗体は点鼻により経気道投与した。気道過敏性測定は、A/J マウスを気管切開挿管後、人工呼吸器につなぎボディボックス法により気道抵抗 (Raw) を測定した。気道過敏性はアセチルコリンを超音波ネブライザーを用いて低濃度から順次吸入させ Raw 測定により評価した。病理組織学的検討は、肺伸展固定標本を用いて気道の肥厚を定量化するために気道肥厚係数を算出し検討した。

(5) FLAP promoter gene とトロポキサン A2 合成酵素の遺伝子多型と気管支喘息発症の関連に関する研究

気管支喘息患者 71 例と健常人 71 例の末梢血白血球より DNA を抽出し、FLAP の promoter 領域 (-170 +46b) を PCR で増幅し、PCR 産物を sequence した。また ABI model 310 を用いて Gene Scan を行い、その多型性 (PCR 産物の size) を検討した。

(6) 内因型喘息の発症機序としての常在真菌 *Candida albicans* (*C.alb*) による好酸球活性化機序に関する研究 *C.alb* 抗原による *in vitro* T細胞 IL-5 産生と増殖反応及び固相化した *C.alb* 抗原と IgG 抗体による末梢血好酸球からの EPX 遊離

抗原としては、*C.alb* 粗抗原及び精製抗原である *C.alb* 由来の酸性プロテアーゼ (CAAP) 及びマンナン A (Mn A) を使用した。T 細胞 IL-5 産生関連研究には、アトピー型、非アトピー型喘息患者から得られた末梢血単核細胞を用い、PMA と IOM で 24 時間刺激した後、上清中の IL-2、IL-4、IL-5、IFN- γ を特異的 ELISA 法で測定した。ダニアレルゲン、*C.alb* 関連抗原による T 細胞からのサイトカイン産生は、種々濃度の抗原を添加後、6 日間培養し、上清中の IL-5 を測定した。末梢血好酸球からの EPX 遊離試験には、*C.alb* 粗抗原特異的 IgE 抗体価が測定限界以下で IgG 抗体価が異なる喘息患者血清 5 例と、粗抗原及び 2 種類の精製抗原に対する IgG 抗体価が検出できた喘息患者血清 18 例を使用した。血清中の IgE 及び IgG 抗体の測定は液相アレルゲンをを用いた EIA 法 (AlaSATA 法) で行った。*C.alb* あるいは CAAP、Mn A を固相化したマイクロプレートに種々の濃度に希釈した患者血清を加え immune complex と末梢血好酸球と 15 時間培養した後の培養上清中に含まれる EPX 濃度を RIA 法で測定した。

4. 平成 11 年度の研究成果

(1) 無症候性気道過敏性亢進に関与する因子の検索 潜在性気道炎症との関係

①気管支喘息及び小児喘息既往者の頻度と気道過敏性：過去 2 年以内に喘息症状があった 12 名の内、11 名は PC10Meth が $5,000 \mu\text{g/ml}$ 以下であり、気道過敏性亢進者であった。小児喘息既往者が 34 名 (6.0%) 存在した。現在も症状のある 6 名は全員気道過敏性亢進者であった。残り 28 名中 17 名には気道過敏性亢進がみられたが、11 名 (34.2%) には気道過敏性亢進が認められなかった。

②PC10Meth の頻度分布：全対象者による検討では、RT10Meth が $5,000 \mu\text{g/ml}$ 以下の対象者は 150 名 (27.1%) であり、無症候性気道過敏性亢進者と判定した。IgE (RIST) 値 300U/ml 未満の群の気道過敏性亢進者は 413 名中 87 名 (21.1%)、 300U/ml 以上の群では 140 名中 63 名 (45.0%) であり、両群の気道過敏性亢進者の頻度に有意差が認められた ($p < 0.001$)。アレルギー疾患 (ほとんどがアレルギー性鼻炎あるいはアトピー性皮膚炎の既往あるいは現病) を有する群の気道過敏性亢進者は 221 名中 82 名 (37.1%)、有しない群では 332 名中 68 名 (20.5%) であり、両群間で有意差が認められた ($p < 0.001$)。

③気道過敏性亢進者にはアレルギー性疾患の既往、小児喘息、アレルギー性疾患家族歴を持つ者が有意に多く、アトピー鑑別試験陽性者、IgE (RIST) 値高値、末梢血好酸球数も有意に高かった。また %FEV1、FEV1%、V50、V25 が小さく軽度の呼出障害が認められた。血清 ECP 値では有意差はなかった。PC20Meth と末梢血好酸球数、IgE (RIST)、V50、V25、呼気 NO 濃度との間に弱い相関がみられた。

(2) 気管支喘息患者の呼気水分中 8-isoprostane の分析

①全被検者の背景を比較すると、健常者群と比較し、喘息群では FEV1、FEV1%、%V50、%V25、V50/V25 は有意に低値であった。AIA 群と non-AIA 群では有意差はなかった。

②呼気水中 8-isoprostane 濃度は健常者 $5.6 \pm 2.2\text{pg/ml}$ 、non-AIA 群 $8.9 \pm 4.2\text{pg/ml}$ 、AIA 群 $20.6 \pm 7.5\text{pg/ml}$ であり、AIA 群は健常者 ($p < 0.001$)、non-AIA 群 ($p < 0.001$) の両群と比べて有意に高値であった。non-AIA 群では重症度が上がるとともに (Step1→4) 有意に高くなったが、AIA 群では Step1 から 4 群の間には有意差を認めなかった。中等症喘息 (Step2,3) における呼気水中 8-isoprostane 値は、non-AIA 群 $9.61 \pm 3.73\text{pg/ml}$ 、AIA 群 $21.82 \pm 7.9\text{pg/ml}$ であり、AIA 群では non-AIA 群と比較して有意な高値を示した ($p < 0.001$)。非アトピー群とアトピー群とでは差を認めなかった。喫煙の影響はみられなかった。呼気水中 8-isoprostane 濃度と他因子との関連の検討では、年齢、FEV1、FEV1%、%V50、%V25 との間に有意 ($p < 0.001$ 0.05) な相関を認めた。

(3) ウイルス感染による喘息増悪のメカニズム及び気道上皮細胞の喘息病態発症/増悪における役割に関する検討 気道上皮細胞における eotaxin の発現及びその転写レベルでの発現調節

①気道上皮細胞における eotaxin の発現/調節：正常ヒト気道上皮細胞及び BEAS-2B 細胞は eotaxin mRNA を発現し、この発現は TNF 及び IL-4 により増強され、またこれらのサイトカインは相加/相乗的に eotaxin mRNA を刺激した。eotaxin protein の産生も、同様に上皮細胞上清中に認められた。

②TNF 及び IL-4 による eotaxin の転写活性調節：TNF 及び IL-4 は eotaxin promoter を濃度依存的に活性化し、またこれらのサイトカインは相加/相乗的に eotaxin promoter を活性化した。また、eotaxin promoter の活性には転写開始近傍領域、特に STAT6 と NF- κ B の結合領域が重要であることが示唆された。また mutant plasmid を用いた検討から、IL-4 刺激は STAT6 に、TNF 刺激は NF- κ B に依存することが証明された。本研究において気道上皮細胞が eotaxin を発現し、炎症性サイトカインである TNF 及び Th2 サイトカインである IL-4 がそれぞれ転写因子である NF- κ B 及び STAT6 を介して eotaxin の転写を調節し、その mRNA、protein の発現を刺激することを示した。また、eotaxin promoter における NF- κ B と STAT6 の結合部位は互いに一部を共有する形で存在するが、これらの転写因子は互いに協調的に結合し、ひいては相加/相乗的に

転写を活性化することが示された。

(4) 気管支喘息の病態形成に関与するサイトカイン アレルギー性炎症とリモデリングの側面から

① DEP 暴露モデルにおけるリモデリングについて TGF- β の関与について : DEP 投与群では非投与群と比較して Raw の有意な増加を認めた。DEP 投与時に抗 TGF- β 中和抗体を共存させた群では、高濃度 (5mg/ml) では抗体非投与群と差がないが、低濃度のアセチルコリン 2.5mg/ml での Raw の増加が有意に抑制された ($p < 0.05$)。病理組織学的検討では、DEP 単独投与群ではコントロール群と比較して気道粘膜下組織の肥厚が認められたが、DEP+抗 TGF- β 抗体投与群では粘膜下の肥厚所見が抑制され、コントロール群と差を認めなかった。

② OA 感作モデルにおけるリモデリングについて PDGF 及び TGF- β の関与について : OA 吸入感作後にはコントロール群及び全身免疫後非吸入群と比較して 1.25mg/ml より有意な気道抵抗の上昇が認められた。気道過敏性の亢進は抗 TGF- β 抗体により有意に抑制されたが、抗 PDGF 抗体では抑制されなかった。抗 TGF- β 抗体は有意に気道肥厚係数を抑制した。

(5) FLAP promoter gene とトロンボキサン A2 合成酵素の遺伝子多型と気管支喘息発症の関連に関する研究

FLAP の promoter 領域 (-95 -73b) には、モノヌクレオチド反復配列 (A repeats) が見られ、21 塩基 AAA (+/+) と 18 塩基 AAA (-/-) の多型が見られた。すなわち AAA (+/+), (+/-), (-/-) の順に気管支喘息では、73.2%、20.8%、5.6% であり、一方健康人では、各々 54.9%、31.0%、14.1% であり、気管支喘息患者群において健康者群と比較して、AAA (+/+) 多型が高頻度 ($p < 0.05$) に認められた。アトピー型喘息患者群と非アトピー型喘息患者群の間では FLAP 遺伝子多型の頻度には差が認められなかった。

(6) 内因型喘息の発症機序としての常在真菌 *Candida albicans* (*C.alb*) による好酸球活性化機序に関する研究 *C.alb* 抗原による *in vitro* T細胞 IL-5 産生と増殖反応及び固相化した *C.alb* 抗原と IgG 抗体による末梢血好酸球からの EPX 遊離

① *C.alb* 抗原による *in vitro* T細胞 IL-5 産生と増殖反応 : *C.alb* 抗原に対する T細胞増殖応答は、皮膚反応陽性・陰性群において同等に認められた。一部の症例で *C.alb* 抗原に応答した IL-5 産生が有意に認められた。タンパクアレルギーである CAAP は IL-5 を誘導したが、IgE、IgG 反応抗原である Mn A は誘導しなかった。*C.alb* 抗原は T細胞 IL-5 産生を誘導することで喘息の好酸球性炎症の要因となる可能性が考えられた。

② 固相化した *C.alb* 抗原と IgG 抗体による末梢血好酸球からの EPX 遊離 : 固相化した *C.alb* 粗抗原と IgG 抗体とを反応させた IgG-免疫複合体による刺激で培養上清中に EPX の遊離が認められた。この遊離は IgG 分画を除去した血清では全く認められなかった。*C.alb* の精製抗原である Mn A では粗抗原と同様に EPX の遊離が認められたが、血清中に IgG 抗体が少ない CAAP では遊離を認めなかった。

5. 考察

本小課題研究では、成人発症喘息の発症要因として重要と考えられる“気道過敏性”の獲得機序に関して、臨床的視点及び基礎的視点からの多角的なアプローチを試みた。本年度は臨床的な視点からの研究としては、

(1) 無症候性気道過敏性亢進に関与する因子の検索 潜在性気道炎症との関係 (藤田保健衛生大学呼吸器アレルギー内科) において、無症候性気道過敏性亢進者には、アトピー素因に基づいた感作の成立と低レベルの抗原の経気道的暴露による潜在性・無症候性の気道炎症が存在しており、すでに軽度の気道狭窄も発生していることが示唆され、それらが気道過敏性亢進の約半分の要因になっているものと思われた。残りは先天的な気道過敏性が関与している可能性が考えられた。また、(2) 気管支喘息患者の呼気水分中 8-isoprostane の分析 (藤田保健衛生大学呼吸器アレルギー内科) においては、AIA 患者群は潜在するアラキドン酸代謝経路の異常が呼気水中 8-isoprostane 濃度に反映されている可能性があり、non-AIA 患者群より

も強い酸化ストレスに暴露されている可能性が考えられた。基礎的研究としては、(3)ウイルス感染による喘息増悪のメカニズム及び気道上皮細胞の喘息病態発症/増悪における役割に関する検討 気道上皮細胞における eotaxin の発現及びその転写レベルでの発現調節 (昭和大学第1内科)において、好酸球や Th2 リンパ球に対する強力かつ特異性の高い遊走活性を示し、アレルギー性炎症の病態形成の上で重要な役割を担っている eotaxin についての転写因子 NF- κ B や STAT6 の発現/調節機序の解明に関しての一定の成果が示されたことは、今後これらの転写因子を標的とした治療法の開発へつながる可能性が示唆され期待されることである。(4)気管支喘息の病態形成に関与するサイトカイン アレルギー性炎症とリモデリングの側面から (帝京大学内科)においては、ムスカリン様受容体を介して気道過敏性が亢進する A/J マウスに大気汚染物質として重要である DEP を作用させ、気道過敏性亢進を誘導した喘息モデルが、気道のリモデリングを解析するモデルとして有用であることを明らかにした。さらに抗原感作による喘息モデルでも基底膜下組織の線維化が評価可能であることが明らかになった。これら動物モデルを用いて各種サイトカイン等のリモデリングへの関与を検討することで、新たな喘息治療法の開発につながることを期待される。(5)FLAP promoter gene とトロンボキサン A2 合成酵素の遺伝子多型と気管支喘息発症の関連に関する研究 (東京大学呼吸器内科)において、気管支喘息の病態に深く関与しているペプチドロイコトリエンの生成に必須の分子である FLAP 遺伝子の promoter 領域の遺伝子多型と喘息発症との関わりが初めて明らかになったことは、将来気管支喘息発症のマーカーとして予知が可能となることが示唆された。さらに(6)内因型喘息の発症機序としての常在真菌 *Candida albicans* による好酸球活性化機序に関する研究 (国立相模原病院臨床研究部)においては、これまで病態が不明であった内因型慢性喘息においてヒト常在真菌である *Candida albicans* による持続感作による IgE 抗体を介さない経路での好酸球活性化の可能性を示すことで、難治性喘息の多い内因型喘息の治療・予防法の開発につながる研究である。

6. 今後の課題

過去3年間で気管支喘息の発症に深く関わると考えられる“気道過敏性”の獲得機序を中心課題として各班員施設が疫学調査、臨床試験、ヒト検体を用いた *in vitro* 実験、動物モデルを用いた、*in vivo* あるいは *in vivo* 実験等、臨床的研究から基礎的研究にわたる多角的な研究を続けてきた。これら個別研究を有機的に統合することで成人発症喘息の発症機序としての後天的気道過敏性獲得機序が少しずつ明らかになってきたと思われる。各個別研究毎の今後の課題としては、

(1)無症候性気道過敏性亢進に関与する因子の検索 潜在性気道炎症との関係

今回の研究対象者を長期に渡り(少なくとも10-20年、可能なら30-50年)追跡調査して、どのような背景因子をもった個体から将来気管支喘息が発症するのかを明らかにしていく予定である。

(2)気管支喘息患者の呼気水分中 8-isoprostane の分析

気管支喘息の重症度や AIA の病態における新しいマーカーである呼気水中 8-isoprostane 濃度上昇の意義を明らかにすることにより、気管支喘息の病態解明に新しい知見を加えることが期待される。

(3)ウイルス感染による喘息増悪のメカニズム及び気道上皮細胞の喘息病態発症/増悪における役割に関する検討 気道上皮細胞における eotaxin の発現及びその転写レベルでの発現調節

アレルギー疾患に関与する eotaxin 以外の新しいケモカイン (MCP-4, eotaxin-2, eotaxin-3, MDC, TARC 等) の転写レベルでの検討は少なく、またその機序についても不明の点が多い。これらを逐一解明することで治療に結び付けることが重要である。

(4)気管支喘息の病態形成に関与するサイトカイン アレルギー性炎症とリモデリングの側面から

DEP が実際の気管支喘息の病態形成にどのような影響を及ぼすかについては、今回開発した動物モデルに用いている DEP が高用量であることから、慎重に検討を加えるべきものと考えられる。

(5) FLAP promoter gene と TBXA2 合成酵素の遺伝子多型と気管支喘息発症の関連に関する研究

今回の研究により FLAP の遺伝子多型が喘息の発症に関与していることが明らかになったが、今後このようなマーカーをさらに発見することにより多因子性疾患である喘息発症の予知への道を拓きたい。

(6) 内因型喘息の発症機序としての常在真菌 *Candida albicans* による好酸球活性化機序に関する研究

これまでは Th1 型免疫反応を誘導すると考えられてきた *Candida* 抗原に対して、IgE 抗体の有無に拘らず IL-5 産生が誘導される喘息群が存在すること、また IgG 抗体を介しての直接の好酸球活性化が示されたが、今後は実際の病態、難治化との関わりをさらに解析する必要がある。

7. 社会的貢献

本研究において示されたように、気管支喘息発症の必要条件ともいえるべき気道過敏性について、基礎的研究により、過敏性発現に関与すると考えられる遺伝子多型が明らかになり、気道過敏性亢進あるいは抑制に関与する各種免疫学的因子の役割が解明されることにより、また臨床的には喘息発症予備群の背景因子が同定され将来の発症の可能性が推定されるようになることにより、ガイドラインにおいて示されている発症寄与因子への暴露の予防、増悪因子の排除等、発症予防についての方策を立てることが可能になることが期待される。本研究において我が国の成人人口の約 3% の有病率をもつ成人喘息の中で、特に重症難治化する傾向にある成人発症喘息の発症病態が解明され、その治療法・予防予知法が確立されれば、患者自身の QOL を改善するのみならず、患者さんを取り巻く家族、社会の QOL の向上、医療費をはじめとする経済効果も計り知れない。

8. 3 年間のまとめ

[研究内容 1] 気管支喘息の発症・増悪因子の検索に関する研究においては、気管支喘息の発症に関わる最も重要な因子としての“気道過敏性”の獲得機序の解明を共通の研究目標に掲げて 3 年間の研究を実施した。本研究では、疫学調査、臨床試験、ヒト検体を用いた *in vitro* 実験、動物モデルを用いた、*in vivo* あるいは *in vitro* 実験等、臨床的研究から基礎的研究にわたる多角的な研究を続けてきた。3 年間の各班員施設の研究内容を挙げると、[昭和大学第 1 内科] では、“ウイルス感染による喘息発症・増悪のメカニズムの研究”を主題として、1) 気道上皮からの IL-8 産生に関する基礎検討、2) マウス実験モデルによる気道組織変化、リモデリングの検討、3) 気道上皮及び鼻上皮細胞を用いた検討、4) 気道上皮細胞における eotaxin の発現及びその転写レベルでの発現調節、というようにウイルス感染による喘息発症・増悪の機序を基礎的研究により検討した。[帝京大学内科] では、“大気汚染、抗原暴露と気管支喘息発症・増悪との関わり”を主題として、1) ディーゼル排気微粒子 (DEP) によるヒト気道上皮細胞の GM-CSF 産生誘導 転写レベルの刺激作用の検討、2) マウスを用いた DEP 惹起性気道過敏性の亢進における GM-CSF の関与の検討、3) アレルギー性炎症とリモデリングの側面からみた気管支喘息の病態形成に関与するサイトカインの検討、というように大気汚染物質である DEP による気道過敏性亢進の機序の研究をマウスモデルを確立することで検討した。[東京大学呼吸器内科] では、“気道炎症に関わるメディエーター合成酵素と気管支喘息発症・増悪との関わり”を主題として、1) Thromboxane A2 合成酵素-mRNA 発現量と気管支喘息発症、増悪についての検討、2) FLAP promoter gene と Thromboxane A2 合成酵素の遺伝子多型と気管支喘息発症の関連に関する検討、というように気管支喘息のメディエーターとして重要な脂質メディエーターの遺伝子多型を中心に、特にアスピリン喘息 (AIA) との関わりについての研究を行った。[藤田保健衛生大学呼吸器アレルギー内科] では、“無症候性気道過敏性亢進に関与する因子の検索による気管支喘息発症・増悪との関わり”を主題として、1) 無症候性気道過敏性と喀痰細胞成分、呼気 NO 濃度からみた気道炎症との関係についての検討、2) 成人健常人及び喘息患者における adenosine 5'-monophosphate に対する気道過敏性の検討、3) 無症候性気道過敏性亢進に関与する因子の検索 潜在性気道炎症との関係、4)

気管支喘息患者の呼気水分中 8-isoprostane の分析、というように成人喘息の発症予防を視野に入れて、無症候性ながら気道過敏性亢進を示す健康若年成人に焦点を当てて喘息発症に関わる因子を検討した。今後の継続研究の成果が期待される研究である。[国立相模原病院臨床研究部]では、“後天的気道過敏性獲得機序に関する研究”を主題として、1)気道過敏性の heterogeneity に関する研究 成人気管支喘息患者におけるメチルコリンとヒスタミン気道過敏性の比較、2)気道への選択的好酸球浸潤に対する eotaxin の役割の検討、3)気管支喘息における *in vitro* T 細胞 IL-5 産生と *in vivo* 好酸球活性化及び気道過敏性との関連についての検討、4)内因型喘息の発症機序としての常在真菌 *Candida albicans* による好酸球活性化機序に関する検討、というように後天的気道過敏性獲得機序について、特に成人喘息の特徴である内因型慢性喘息に焦点を当てて検討した。

上記のように、気道過敏性の獲得機序について3年間にわたり多角的に検討してきたが、本研究で明らかになった点としては、①地気道上皮が大気汚染物質やウイルス感染による刺激により積極的に炎症性サイトカインを産生分泌して気道炎症に能動的に関わり、気道過敏性亢進をきたす、②脂質メタボレート合成酵素遺伝子多型が気管支喘息発症に関わる喘息遺伝子としての役割を有する可能性がある、③無症候性気道過敏性亢進の背景因子としては、アトピー素因が関連している可能性がある、④喘息の必要条件である気道過敏性は各収縮物質に特異的な過敏性が存在し、患者毎の heterogeneity が大きい、⑤内因型喘息の病態に常在微生物に対する免疫学的機序が関与している可能性がある、等の新しい知見が得られた。今後さらなる知見の集積により、成人喘息発症の予防・予知法の確立が望まれる。

II-3-(2) 慢性気管支炎、肺気腫等の発症・増悪因子の検索に関する研究

1 研究従事者

○西村正治，竹藪公洋，澁谷英二，別役智子，竹藪公洋，谷野美智枝，川上義和（北海道大学第一内科）
白土邦男，一ノ瀬正和（東北大学第一内科）
山口佳寿博（慶應義塾大学内科）
栗山喬之，木村弘，滝口裕一（千葉大学呼吸器内科），長尾啓一，潤間隆宏（千葉大学保健管理センター），
鈴木公典（結核予防会千葉県支部），三上真（公立長生病院）

2. 平成 11 年度の研究目的

高齢化社会の進行にともない慢性閉塞性肺疾患は増加傾向にあると考えられているものの、その病名づけに関して統一された基準がないため信頼できる疫学調査はない。また、喫煙が外因として重要であることは判明しているものの、その発症や進展に関するメカニズムはなお不明な点が多い。さらに、慢性閉塞性肺疾患には肺癌合併率が高く、高齢化社会においては今後大きな問題となるだろう。いずれにしろ、慢性閉塞性肺疾患も肺癌も現時点では早期発見こそが疾患の予防・治療の観点から最も重要である。

このような背景から、平成 11 年度研究では 1 つの共同研究と 4 つの各個研究を以下の目的で行なった。共同研究では、慢性閉塞性肺疾患の病型構成のこの 10 年間の変遷をこれまで 2 年間で明らかにしてきたので、さらに最近の市中病院通院患者多数例の実体と治療内容を明らかにしようとアンケート調査を行なった。各個研究では、①慢性閉塞性肺疾患とくに肺高分解能 CT で見つけた早期肺気腫患者の発症メカニズムに好中球が関与している証拠をこれまでにない方法で明らかにすること、②慢性閉塞性肺疾患の気道におけるガス状メディエーターの産生量のモニタリングと呼吸機能（一秒量、気道過敏性）測定をステロイド投与前後で行ない、ステロイドの有効な患者群を前もって予測できるかを検討すること、③慢性気道閉塞病変そのものが喫煙量とは無関係に肺癌発症を助長させているという仮説を検証するため、十分なる喫煙歴を有しながら肺癌でなく他臓器に悪性腫瘍が発症した群（対照群）と年齢、生涯喫煙量をマッチさせた肺癌発症群を対象として中枢気道閉塞ならびに末梢気道閉塞の程度を比較検討すること、④さらに肺癌の早期発見のための車載型 HRCT に関する問題点を、大気汚染による呼吸器系障害を持つ患者における呼吸機能障害と CT 画像を対比することにより検討した。さらに検診効率の向上を目指して、システム上の問題点を改善する目的で、比較読影システムおよびコンピューター所見入力システムの開発、導入実験を行った。

3. 平成 11 年度の研究の対象及び方法

【共同研究】四大学の関連施設である市中病院呼吸器内科の慢性閉塞性肺疾患外来患者で、昨年度実施した市中病院の慢性閉塞性肺疾患外来患者（昨年度と同一症例）を対象に、担当医に対し、喀痰の有無と治療内容を中心に追加アンケート調査を行った。

【各個研究】

〔1〕対象は肺気腫検診を目的として当科を受診した 65 名の中老年者（男性 62 名，女性 3 名）。平均年齢 58 ± 11 SD 歳。気腫病変の有無は肺高分解能 CT により、わずかでも病変ありと 3 人の専門医が一致して診断した場合に肺気腫ありと判定した。対象はすべて喫煙者で、現在喫煙者 44 名と 1 年以上の禁煙者 21 名。現在喫煙の有無と気腫病変の有無により、4 群に分類した。BAL はこれまでと同様の方法で行い、BAL 液上清を -70°C で保存した。一部の被験者では肺泡マクロファージを分離後、無血清下で 24 時間培養し、その上清を -70°C で保存した。非濃縮 BAL 液中の好中球リポカリン (HNL) 濃度を ELISA 法で測定した。さらに一部の検

体で抗 HNL 抗体を用いた Western blot を施行した。MMP-9 濃度の測定には富士薬品製 EIA キットを使用し、簡易濃縮器を用いて濃縮した BAL 液と肺胞マクロファージ 24 時間培養液を検体とした。さらに一部の検体で gelatin zymography を行った。MMP-8 濃度の測定は富士薬品製 EIA キットを用い、検体は遠沈型簡易濃縮器で濃縮した。

〔2〕12名の慢性気管支炎・肺気腫患者を対象に、吸入ステロイド（ベクロメサゾン 800 μ g/日、吸入）を4週間投与しその前後で以下の項目を測定した。気道内径としての一秒量、気道炎症の指標としての呼気ガス一酸化窒素（NO）濃度、誘発痰中の細胞分画、iNOS 陽性細胞数、抗ニトロチロシン陽性細胞数、さらに気道過敏性測定としてヒスタミンの吸入負荷試験である。

〔3〕組織型が病理学的に確定された末梢発生型の肺癌患者（パフォマンス・ステータス(PS)ゼロ、男性、十分なる喫煙歴）79症例(LC群)を対象とした（小細胞癌(Sm群)14例、扁平上皮癌(Sq群)29例、高分化型腺癌(Ad群)36例）。肺以外の臓器に悪性腫瘍を有する患者で他の条件を一致させた94例を対照群として選択した(ETM群)。いずれの症例に対しても術前に立位肺機能検査を施行した。

〔4〕大気汚染による公害認定患者119名を対象に、呼吸機能障害と車載型CT画像における肺野びまん性陰影を比較検討した。また、一般住民検診の希望者を対象に2年間の経年検診を行い、比較読影システムの開発、導入実験を行った。

4. 平成11年度の研究成果

【共同研究】臨床安定期の喀痰の有無については、少量の喀痰の症例が6割を占め、Fletcher基準（喀痰量10ml/日以上）を満たす症例は15%に止まった。しかし、昨年の担当医の病名付けと同様に若干の地域差が認められた。喀痰の有無と診断名との関係では、喀痰を全く認めない症例および少量の喀痰を認める症例の大多数が肺気腫と診断されており、呼吸器内科に通う慢性閉塞性肺疾患患者の大部分が担当医の診断名でも臨床症状からみても肺気腫であることが裏付けられた。一方、Fletcher基準を満たす症例であっても24%の症例で肺気腫と診断されていた。

マクロライド系を除く抗生剤の使用については、「1年の3ヵ月以上、または月7日以上」使用する症例は全地域の合計で8%、「年数回」使用する症例は32%であり、地域間の差は小さかった。マクロライド系抗生剤の長期使用は、23%で現在または過去の使用経験があり、千葉大学と慶應大学の関連施設でやや使用頻度が高かった。また、喀痰量の多いほどこの抗生剤の使用率が高く、Fletcher基準を満たす症例の半数で使用経験があった。その他の薬剤使用率については、全地域合計でテオフィリン製剤78%、吸入抗コリン薬54%、吸入または経口 β 2刺激薬29%、吸入または経口ステロイド剤21%であった。地域間の比較では、吸入または経口 β 2刺激薬、吸入または経口ステロイド剤では慶応大学の関連施設で使用率がやや大きかった。

【各個研究】

〔1〕BAL液中好中球数は4群間で有意差がなかった。BAL液中のHNL濃度は、気腫病変を有する2群で喫煙・禁煙に拘らず、気腫病変のない喫煙者に比べて有意に高かった（ 44.0 ± 8.0 SE and 47.8 ± 13.1 vs. 12.6 ± 1.6 ng/ml BAL fluid）。HNL濃度が高いサンプルについてWestern blotを施行したところ、それぞれHNLのmonomer, dimer, trimerを検出できた。さらに、HNL-MMP-9複合体のバンドも検出した。喫煙者、禁煙者それぞれの中でBAL液中MMP-9濃度は、気腫病変を有する群では気腫病変のない群に比べて有意に高値を示した（median 0.79 ng/ml; range 0.39-26.0 vs. median 0.39 ng/ml; range 0.39-1.91, $p < 0.01$, and median

1.08 ng/ml; range 0.39-6.89 vs. median 0.39ng/ml; 0.39-1.66, $p<0.05$)。BAL 液を検体として用いた gelatin zymography では、気腫病変のない喫煙者 3 名では MMP-9 活性が検出されるのみであったが、気腫病変のある喫煙者 3 名ではさらに HNL との複合体と推定されるバンドが検出され、MMP-9 が好中球由来であることが示唆された。BAL 液中 MMP-8 濃度については気腫病変のある 25 名ではその内 23 名が測定感度以上であったのに対し、気腫病変のない 14 名では 8 名のみであった。平均値を比較すると、喫煙者の中で気腫病変を有する群は気腫病変のない群に比べて有意に高値であった (median 1.07 ng/ml; range 0.06-16.67 vs. median 0.06 ng/ml; range 0.06-2.33, $P<0.01$)。

〔2〕ステロイド投与前では、総細胞に対し iNOS 陽性細胞は 37%, 抗ニトロチロシン陽性細胞は 53% であった。抗ニトロチロシン陽性細胞数は、一秒量、iNOS 陽性細胞数と有意の相関を示した。ステロイド治療は抗ニトロチロシン陽性細胞数の著名な減少を示したが、抗ニトロチロシン陽性細胞数の減少率の大きいほど、一秒量、気道過敏性の改善も大きかった。さらに、ステロイドによる気道過敏性の改善度合いは、一秒量の改善度合いと有意に相関していた。

〔3〕肺癌 (LC) 群における各サブグループと対照群である ETM 群との間には年齢構成、喫煙歴および栄養状態に有意差はなかった。肺機能検査では、%VC は、各群間で有意差を認めなかった。%FEV1 では、LC 群 ($79.9\pm2.3\%$) において ETM 群 ($93.7\pm2.1\%$) と比較し有意に低値を示し、Sq 群 ($72.8\pm3.5\%$) ならびに Ad 群 ($83.1\pm3.3\%$) では ETM 群のそれと比較して有意に低値であった。一方、Sm 群 ($86.1\pm5.7\%$) と ETM 群の間には有意差を認めなかった。%PEF は、LC 群全体 ($103.2\pm3.6\%$)、Sq 群 ($98.5\pm6.6\%$) において ETM 群 ($114.6\pm2.8\%$) に比較して有意に低値であり、Ad 群 ($105.2\pm5.1\%$) も ETM 群に比して低下する傾向を示した。しかし、Sm 群 ($107.7\pm7.4\%$) と ETM 群の間では有意な差を認めなかった。%V50 では、LC 群全体 ($54.0\pm3.5\%$)、Sq 群 ($50.6\pm6.3\%$) ならびに Ad 群 ($52.5\pm3.9\%$) が ETM 群 ($71.6\pm2.9\%$) に比較し明らかに低値であったが、Sm 群 ($65.0\pm10.4\%$) と ETM 群の間では有意差を認めなかった。%V25 は、LC 群全体 ($39.9\pm2.9\%$)、Sq 群 ($35.9\pm4.0\%$)、Ad 群 ($39.8\pm3.5\%$) が ETM 群 ($55.0\pm3.6\%$) に比較し有意に低値であったが、Sm 群 ($48.2\pm8.9\%$) と ETM 群の間には有意差を認めなかった。

〔4〕大気汚染による公害認定患者における呼吸機能障害と、CT 画像における肺野びまん性陰影の比較：認定診断名としては、気管支喘息、慢性気管支炎がほとんどであり、半数以上の症例が呼吸機能検査にて障害パターンを示した。自覚症状は、Hugh-Jones 分類で II 度以上の呼吸困難を示す患者が 92% を占め、IV 度の呼吸困難を示す患者も 13% 認められた。呼吸機能検査結果の詳細は拘束性障害、閉塞性障害、混合性障害を高率に認め、なかでも末梢気道病変を示すパラメーターの異常を示す患者が多かった。一方で、胸部 CT 所見における、結節影等、限局性病変以外の、肺野びまん性病変の評価では、肺気腫等で認められる low attenuation area、間質性肺炎等で認められる間質性陰影、肺結核後遺症等で認められる広範な器質化病変、の 3 種類について別々に評価したが、ほとんどの症例では異常を認めなかった。

比較読影システム、コンピューター所見入力システム：データ変換、転送、データベース構築に 60 人分では 4 時間を要した。読影システムの操作性に関しては、読影時に必要な操作は少なく、画像の表示や切り替えは速く、待たされることなくスムーズに行えた。画像表示はパソコン用カラーディスプレイを用いたが、DC-1 による読影と比較して特に違和感を感じられなかった。精査医療機関に紹介時に添付する CT 画像のプリントは、パソコン用インクジェットプリンターを用いたが、所見の確認用には十分耐えられる画質であった。しかし、プリントする時間は 1 枚あたり 2-3 分かかり、大量の画像プリントにはかなりの時間を要した。前年度の CT 画像との比較読影は非常に有用であった。病変の増大、不変、縮小や出現を判別でき

た。所見のコンピューター入力、マウス操作のみで簡便であった。合同読影の必要な画像や、医療機関での精密検査が必要な患者の抽出もコンピューター上のソート機能で行うことができ、CT 検診の読影作業、事務作業の著しい効率化が可能であった。

5. 考案

【共同研究】 昨年度われわれは慢性閉塞性肺疾患を主病名とした一般市中病院の外来患者のアンケート調査をして、いずれの地域においても肺気腫と診断されている症例が圧倒的に多いこと、ただし、その内訳には若干の地域差があることを報告した。本年度はこうした診断内訳の頻度や地域差の背景が実際の病態（とくに喀痰の有無や量）を正しく反映しているか否かを検討した。その結果、喀痰量からみても慢性閉塞性肺疾患患者の大多数は肺気腫であることが確認された。しかし、昨年度調査で慢性気管支炎の診断名が多かった東北大関連施設では Fletcher 基準を満たす症例の割合も大きく、診断名の地域差は初年度報告した担当医による病名づけの個人差のみによるのではなく、一部は実際の病態の地域差をも反映していることが明らかとなった。

【各個研究】

〔1〕我々の一連の研究の特徴は、その対象として臨床的に明らかな肺気腫患者ではなく、肺 CT 検査によって早期あるいは軽度の気腫病変を有する被検者を選んでいることにある。そのためあって、肺気腫ありと診断された被験者であっても BAL 液中好中球数は増加していない。しかも、喫煙歴が同様でありながら気腫病変のない群を対照とすることによって、喫煙自体による影響と喫煙者の中で肺気腫を発症する機序とを分離評価することが可能である。今回の研究では、最近、好中球 2 次顆粒より同定された 25 kDa の糖蛋白である HNL に着目した。その結果、気腫病変のある群ではない群に比べて BAL 液中 HNL 濃度が著明に高いことを示した。一方、MMPs はその活性中心に Zn^{2+} を有し、酵素活性に Ca^{2+} を必要とする中性プロテアーゼ群の総称で、生体の細胞外マトリックスを分解することから、近年、肺気腫の成因に関わる酵素としても関心を集めている。今回我々は、好中球由来の MMP-8 が早期肺気腫患者の BAL 液中で高いことを示したばかりではなく、MMP-9 についても MMP-9/HNL 複合体の存在により少なくとも一部は好中球由来であることを証明した。これらの結果はすべて、早期肺気腫病変形成における好中球の関与を示唆するものである。

〔2〕今回の検討で、①慢性気管支炎、肺気腫において誘導型 NO 産生酵素及び NO とスーパーオキシドの速やかな反応で生成されるパーオキシナイトライトの過産生がおこっていること、②ステロイドによる一秒量や気道過敏性の改善度合いはパーオキシナイトライトの産生低下の大きさと関連すること、が示された。これらの結果は、NO やパーオキシナイトライト等の活性窒素類の気道での過産生を誘発痰や呼気ガス分析で前もって検査しておけば、ステロイドの有効性を予知できることを示唆する。

〔3〕%VC は LC 群と ETM 群で差を認めなかったが、気道閉塞の総合的指標である %FEV1、中枢気道閉塞の指標である %PEF および末梢気道閉塞の特異的指標である %V50、%V25 は ETM 群に比較して LC 群で有意に低値であった。以上の結果は、肺癌が発生した患者では同一の喫煙歴を有する非肺癌症例に比較して気道閉塞がより重篤であることを示唆する。本研究では肺癌による明らかな中枢病変の存在を否定できた症例を対象としたので、LC 群における %PEF の低下は肺癌による中枢気道の閉塞に起因するものとは考え難い。以上の結果より、LC 群においては気道閉塞、特に末梢気道閉塞がより顕著であり、この末梢気道閉塞病変が末梢型肺癌の危険因子として作用するものと考えた。さらに肺癌組織型を検討すると、末梢型の扁平上皮癌を有する患者群 (Sq 群) の %FEV1、%PEF、%V50、%V25 は非肺癌症例 (ETM 群) に比較して有意に低値を示した。%PEF 値を

除いて同様の傾向が高分化型腺癌患者(Ad 群)においても認められた。一方、末梢型の小細胞癌を有する患者(Sm 群)では解析の対象とした全ての閉塞性換気障害指標において対照群と有意差を認めなかった。以上の結果より、扁平上皮癌ならびに高分化型腺癌など非小細胞癌を発症した患者では同じ程度の喫煙暴露でも末梢気道閉塞病変がより強く発現しているものと考えられた。この事実は末梢気道を中心とする気道閉塞病変の進行と非小細胞癌発症の間に共通路が存在することを示唆する。即ち、COPD の末梢気道病変を増悪させる諸因子のなかに非小細胞癌の発症を助長させる因子が含まれるが、それらの因子は小細胞癌発症の危険因子にはならないものと考えられた。

〔4〕本年度の研究では、肺気腫等で認められる low attenuation area, 間質性肺炎等で認められる間質性陰影, 肺結核後遺症等で認められる広範な器質化病変について評価した。ほとんどの症例はこれらの所見を全く呈していないか、軽度の所見を有しているのみで、肺野びまん性陰影についてはほぼ正常の集団であった。これは対象症例の公害認定病名が気管支喘息であったことが原因と考えら得る。結果として、症状や機能面では、呼吸困難や喘鳴、低肺機能といった肺癌や肺結核とも重なる所見を高率に呈している集団を対象とした検診となった。既疾患がある場合に漫然と経過観察を行うだけではなく、新病変の合併を常に念頭においた今回のような検診は意義深いものと思われる。

CT は微小な陰影でも敏感に検出するため、肺癌等の早期発見に有利であると考えられるが、一方で直径が 1 cm 以下の小型肺野病変は陰影に特徴がない場合もあり、必ずしも質的な診断が容易とは限らない。検診を経年受診した症例の場合、現在と過去の画像所見を比較検討することが重要である。こうした比較読影は一般診療では日常的に行われている事であるが、大人数を対象にした検診の現場においては困難が予測される。現行の老人健康法に基づいた間接撮影による集団検診においても、比較読影のためには専属の事務員、技師等の人的資源が必須であるのが現状である。これに対し、一人の症例あたり、多数のスライス画像が作成される CT 検診においては、さらに困難な作業と思われる。今回開発した、比較読影システムでは、経年受診分も含めたすべての画像データをコンピューター上に呼び出し、同一症例の経年比較を同一 CRT 上に表示、読影ができるため、CT 検診においても比較読影は十分実用可能と思われる。さらに所見を読影と同一の CRT 画面でリアルタイムにコンピューター入力できるシステムを開発したため、読影、事務作業を大幅に簡素化することができると期待される。今回は、小集団における、実験的試用であったが、職域検診、住民検診といった、より大きな集団を対象とした検診に応用されればその有用性はさらに明らかになることも期待される。

6. 今後の課題

【共同研究】慢性閉塞性肺疾患の病態の内訳を把握することは今後高齢化社会を迎えて患者数が増加すると予想される中では、その早期発見や予防の観点からもきわめて重要と考えられる。また、疾患内訳の地域差や治療内容の地域差あるいは担当医による差異も本疾患の増悪を予防するうえでは看過できない問題と考える。今後はさらに地域的な広がりをもった継続的な追跡調査を行なうことによって、本邦の慢性閉塞性肺疾患の実態がいっそう明らかになるものと思われる。なお、このような調査研究の際に担当医の診断名だけに頼った調査では、誤った結果を導く可能性があることは、本研究で明らかにしたところであり、留意すべきことである。

【各個研究】

〔1〕早期肺気腫患者における肺内好中球活性化の要因をさらに探求することによって、喫煙者の中でなぜ一

部の者だけが肺気腫を発症するかという大きな命題の解決に向かっていきたい。また、この喫煙感受性ともいうべき喫煙に対する肺気腫病変のなりやすさを決める内因がいわゆる遺伝子レベルで決定しているのか、あるいは、ウイルス潜在感染などの後天的要因で決定しているのかを探ることも次なる大きな目標である。

〔2〕誘発痰の免疫染色、呼気ガス分析は極めて有効であるが、手技上の煩雑であること及び呼気 NO 分析器が高価である。今後は、より簡便な気道での活性窒素類産生モニタリングシステムの開発が必要と考えられる。

〔3〕COPD 患者における末梢気道病変が非小細胞癌の発生と何らかの関係を有していることが判明したので、今後は喫煙量とは独立に如何なる要因（生化学的、形態学的）が両疾患の共通増悪因子として作用しているかを詳細に検討する必要がある。さらに、COPD 発症に対する喫煙感受性と肺癌発症に対する喫煙感受性との間に質的な差が存在するのかに関して今後の検討が待たれる。

〔4〕これまで3年間の研究により、車載型 CT による肺癌を中心とした胸部検診が十分実用可能であることが示されたと考える。今後は今回の改良システムを広域検診に応用することにより、呼吸器疾患を有する患者集団、さらには一般住民、職域検診における、効果的な胸部検診システムの確立に寄与するものと期待される。

7. 社会的貢献

慢性閉塞性肺疾患が社会の高齢化とともに増加してきているという報告は多い。しかし、それらの報告は必ずしも呼吸器を専門にしない担当医の診断名に基づくものであったり、あるいは剖検報告に基づくものである。しかし、今回の一連の研究では、診断名だけによる調査は誤った結論を導く危険があること、この10年間の変遷をみると確かに肺気腫型が増加し気管支炎型が減少していること、さらに市中病院の呼吸器専門医がみている慢性閉塞性肺疾患のほとんどは肺気腫型であることを明らかにした。これらの事実は、慢性閉塞性肺疾患の早期発見、進展予防などの対策を考えるうえで重要な情報を含むものと考えられる。また、今後の慢性閉塞性肺疾患研究においても、その対象の主座を肺気腫型に置いた病態解明と治療法・予防法の確立をめざす必要があると考えられる。

各個研究においては、早期肺気腫患者の肺気腫の発症メカニズム、慢性閉塞性肺疾患における気道炎症のマーカーをモニターすることに関して新知見がえられた。これらの知見は、いずれも慢性閉塞性肺疾患の発症機序、増悪因子の解明につながるものであり今後の益々の発展が期待される。また、慢性閉塞性肺疾患に合併しうる肺癌に関して、閉塞性障害と肺癌発症の因果関係の解明に一步を踏み出したことは両疾患の高齢化社会における重要性を考えると今後解決すべき大きな研究テーマになっていくことが予想される。最後に慢性閉塞性肺疾患も肺癌も現時点では早期発見こそが治療の第一歩である。車載型 HRCT による検診システムの開発とその評価はすぐにも社会福祉に貢献する実用的な研究である。このように共同研究と4つの各個研究からなる本研究はいずれも慢性閉塞性肺疾患の発症予防、早期発見、増悪因子の検索に結ぶつく社会福祉の面からも資するものと考えられる。

8. 3年間のまとめ

【共同研究】慢性閉塞性肺疾患患者のこの10年間の変遷と最近の患者内訳・治療薬の特徴をアンケート調査により診断名と病像の両面から明らかにした。その結果、肺気腫型が圧倒的に多いことが確かめられた。

【各個研究】早期肺気腫の病変形成における発症機序の一端を明らかにし、また、慢性閉塞性肺疾患の気道炎

症に関してその特徴とマーカーについて新知見を得た。慢性閉塞性肺疾患に合併する肺癌が、単なる合併ではなく、慢性気道閉塞を起こす因子と共通する因子を背景に合併している可能性を指摘した。最後に、背景基礎疾患がある患者に合併する肺癌の早期診断に車載型肺 CT 検診が有用であることを示し、その改良を行なった。