

2. 学会発表

当院における在宅NPPV療法の現状：
日本呼吸器学会総会 2001.

在宅人工呼吸療法 -我が国の HMV
の現状-：日本呼吸療法医学会 2000.

チーム医療としての在宅人工呼吸－
日本の実状－. 日本呼吸管理学会総会
2000.

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 特になし
2. 実用新案登録 特になし
3. その他 特になし

厚生科学研究費補助金（特定疾患研究事業）
分担研究報告書

肺動脈高血圧症（PAH）に関する研究
—とくに膠原病性肺高血圧症の成因別分類—

分担研究者 国枝 武義 慶應義塾大学伊勢慶應病院内科 教授

研究要旨 PAHとは、PPH-1988でWHOにより、原因不明のPHに対して提唱された新しい概念である。pulmonary arterial hypertensionという用語は古くからあったが、今回のPAHの概念は根本的に異なる。【方法】原発性肺高血圧症（PPH）42例、膠原病性PH15例を対象とした。【成績】膠原病性PHとPPHに関する類似性の研究から、膠原病性PHは原因不明のものばかりではなく、血栓塞栓性PHがあることが判明した。しかも、この血栓塞栓性PHには、マクロ（大血管性）とミクロ（古くはrecurrent pulmonary thromboembolismといわれた）のものがあることが判った。【総括】膠原病性PHは病因学的には3群に分類された。このうち原因不明のものが、予後、治療等がPPHと類似しPAHに分類され、PGI₂注射製剤の有効性が強く示唆された。

A. 研究目的

肺動脈高血圧症（pulmonary arterial hypertension, PAH）とは、原因不明の肺高血圧症（PH）に対してWHOの共催による世界シンポジウム（1998）で提唱された新しく概念である。pulmonary arterial hypertensionという用語は古くからあったが、今回のPAHの概念はこれらの用語とは根本的に異なる。このWHOのPH診断のための分類で1群に分類されたのがPAHである。そして、PAHの中で、PPHに次いで挙げられた原因不明の疾患として膠原病に合併してみられるPHがある。

振り返って、わが国の現状をながめてみると、昭和62年（1987）に厚生省特定疾患「混合性結合組織病（MCTD）」調査研究班の主催で、「治療・病型・肺高血圧症に関するシンポジウム」が行なわれ、世界に先駆けて、膠原病に合併したPHは原因不明であること、およびその予後が極

めて悪いことが指摘され、膠原病における難治性病態の1つとして調査研究を進めることの必要性が確認された。

しかし、その後の研究から、膠原病性PHがすべて原因不明というわけではなく、血栓塞栓性原因による場合もあることが判明した。今回WHOによりPH診断のための分類として提唱されたPAHの概念とも関連して、そのカテゴリーに入る膠原病性PHが異種性（heterogeneity）を有することが知られるようになり、その成因別分類を明確にすることが必要となった。

B. 研究方法

血行動態のはっきりしている膠原病性PH15例（男2例、女13例、平均年齢43±18歳）およびPPH42例（男14例、女28例、平均年齢34±13歳）を対象とした。PHの診断は、WHOの定義に従い肺動脈平均圧が25mmHg

を超える病態とした。膠原病性 PH 15 例の内訳は、全身性エリテマトーデス (SLE) 6 例、混合性結合組織病 (MCTD) 3 例、慢性関節リウマチ (RA) 3 例、全身性硬化症 (SSc) 2 例、シェーグレン症候群 1 例であった。確定診断は、右心カテーテル法、超音波心エコー法、換気・血流両肺スキャン法、肺動脈造影法によった。そのほか特殊検査として、肺血管内視鏡検査、肺血管内エコー法 (IVUS) を行なった。これらの通常の心肺機能検査のほかに、両肺血栓内膜除去術により確認した症例、また剖検により病理組織学的検査を施行して始めて確定診断できた症例が含まれる。(倫理面への配慮)

臨床の患者情報を個別に公開することはしないことを明言した。

C. 研究成果

1. 膠原病性 PH の臨床像

膠原病にみられる PH は、必ずしも PPH 類似の原因不明の PH ばかりとは限らない。慢性ミクロ TPH あるいは慢性マクロの TPH のこともあった。まず、それぞれ成因別カテゴリーの異なる代表的な症例に関する成績を記載した。

1) 原因不明の PH の症例

MCTD (24 歳、女性) の症例で、肺動脈圧 (平均圧) は 74/39mmHg (53 mmHg) と高度に上昇し、心拍出量 (心係数) は $3.30 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$ ($2.22 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$) と低値を示した。全肺血管抵抗は 16.1 RU ($\text{mmHg} \cdot \text{l}^{-1} \cdot \text{min}$) であった。本症例は肺血流シンチグラム上多発性血流欠損を認めず、PPH ときわめて類似した病態を示し、膠原病に合併した原因不明の PH の症例であった。

2) 慢性ミクロ血栓塞栓性 PH (TPH) の症例

MCTD の症例 (34 歳、女性) で、診断時には、69/30mmHg (43 mmHg) の肺動脈圧 (平均圧) を示し、心拍出量 (心係数) は $3.57 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$ ($2.51 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$)、全肺血管抵抗は 12.0 RU ($\text{mmHg} \cdot \text{l}^{-1} \cdot \text{min}$) であった。心胸比 (CTR) は 55% であった。この症例はこれより丁度 1 年前に PH の最初の心カテーテル検査を受けているが、この時の CTR は 54% で、この診断時の肺動脈圧 (平均圧) は 54/22mmHg (33 mmHg)、心拍出量 (心係数) は $3.9 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$ ($2.83 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$)、全肺血管抵抗は 8.5 RU ($\text{mmHg} \cdot \text{l}^{-1} \cdot \text{min}$) であった。この 1 年で急激に進行して、PH が悪化している様子がよく分かる。そして、この写真の時点から約 2 年後に CTR は 63% となり死亡している。本症例は肺血流シンチグラム上多発性血流欠損を認めず、臨床的には原因不明の PH と考えられたが、剖検を施行した。その結果、病理組織学的に慢性ミクロ TPH と診断された。膠原病合併した PH で慢性ミクロ TPH であった症例である。

3) 慢性マクロ TPH の症例

SLE (21 歳、女性) の症例で、肺血流シンチグラム上、左肺の完全血流欠損がみられ、換気シンチグラムは正常であった。肺血管造影では左主肺動脈は起始部より完全閉塞を示した。診断時の肺動脈圧 (平均圧) は 90/24mmHg (46 mmHg)、心拍出量 (心係数) は $3.11 \cdot \text{min}^{-1}$ ($2.01 \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$)、全肺血管抵抗は 14.8 RU ($\text{mmHg} \cdot \text{l}^{-1} \cdot \text{min}$) であった。本症例は、慢性マクロ TPH と診断され、手術適応があることが確認されたので、両肺血栓内膜除去術を施行して、PH の治癒に成功した。肺動脈平均圧は 46 から 21mmHg へと劇的に低下した。本症例は、膠原病性 PH のうち治癒しうる

症例があることを示したもので価値ある症例である。なお本症例では、ループス抗凝固因子陽性、抗カルジオリピン抗体陽性であった。

2. 膠原病性 PH の成因別 3 分類

1) 成因別分類とその頻度

膠原病に合併してみられる PH の成因別分類とその頻度を調べた。膠原病性 PH は、これまで PPH 類似の原因不明の PH と考えられてきたが、成因的にみて多様性を有することが明らかとなった。即ち、原因不明の PH が 60% (9/15) あったが、慢性マクロ TPH が 33% (5/15) あり、また、慢性ミクロ TPH が 7% (1/15) あった。

2) 性差と年齢分布

膠原病性 PH の成因別 3 分類と性差と年齢分布を調べた。この 3 群間に有意差はみられなかった。共に女性に多く、年齢も若年に多い傾向にあり、これらの所見は PH の特徴というよりは原病である膠原病の特徴をそのまま表したものであった。

3) 膠原病性 PH の肺血行動態

膠原病性 PH の成因別分類とその肺血行動態を調べた成績では、肺動脈平均圧 (PAm) は慢性マクロ TPH で平均 50 ± 11 mmHg 1SD を示し、原因不明の PH の平均 40 ± 10 mmHg、1SD より有意差はなかったが高い傾向にあった。慢性ミクロ TPH も 43 mmHg とかなり高い肺動脈平均圧を示した。

3. 原因不明の膠原病性 PH と PPH の比較

1) 原因不明の膠原病性 PH の原因疾患

原因不明の膠原病性 PH の割合は 15 例中 9 例で 60% であったが、その原因疾患別頻度は、SLE45% (4/9)、MCTD30% (2/9)、SSc23% (2/9)、

RA11% (1/9) であった。

2) 性差と年齢分布の比較

原因不明の膠原病性 PH と PPH の性差と年齢分布を調べた成績では、原因不明の膠原病性 PH と PPH は極めて類似した性差、年齢分布を示すことが明かとなった。女性に多く、最大のピークは 30 歳を中心に見られ、やや高齢で 60 歳を中心としてもう一つの女性のピークが見られる 2 峰性分布を示した。

3) 肺血行動態の比較

原因不明の膠原病性 PH と PPH の診断時の肺血行動態を比較した。その成績では、原因不明の膠原病性 PH では、PPH に比べて、診断時の肺動脈平均圧 (PAm) が有意に ($p < 0.005$) 低いことが明かとなった。しかし、心係数 (CI)、全肺血管抵抗 (TPR) に有意差はなかった。

D. 考察

1. PAH と膠原病性 PH の位置づけ

近年、PH に関する病因、病態、治療に対する新しい知見が世界的規模で集積され、移植医療しかないと言われてきた PPH に対して、携帯用小型ポンプによるプロスタサイクリン (PGI_2) の持続静脈内注入療法が最先端治療として導入され、PPH の生命予後を改善するのみならず、今日では QOL を改善する内科的治療法として画期的なものとなった。このような目覚ましい医学、医療の進歩を踏まえて、四半世紀ぶりに 1998 年 9 月にフランスのエビアンで WHO の共催による PPH に関する第 2 回目のシンポジウムが開催された。前回、1973 年に開催された PPH の第 1 回 WHO 報告の再検討が行われた。とくに、近年の進歩した分子生物学的進歩を取り入れ、難治性疾患の代表

的なものとされる PPH の現時点での全貌を明らかにし、詳細且つ緻密に、将来展望までを含めたシンポジウムである。この WHO シンポジウムで PH 診断のための分類として提唱されたのが、肺動脈高血圧症 (PAH) である。PH の新しい診断のための分類で、PPH とその類縁疾患は、1 群の肺動脈高血圧症 (PAH) として分類された。この分類の趣旨をまとめると、(1) 原因不明の肺高血圧症、(2) PPH と PPH の類縁疾患、(3) 古くは plexogenic pulmonary arteriopathy、(4) vasoconstrictive pulmonary hypertension (WHO-1973)、(5) 共通の治療効果を期待 (prostacyclin の有効性が示唆) が挙げられる。即ちこの分類は、PPH 類縁疾患の概念を明らかにし、PPH の画期的治療薬とされるプロスタサイクリンの有効性に対する将来的な治療指針の作成に役立てようとするものである。

一方、わが国で、膠原病に合併する PH が注目を集めるようになったのは、昭和 62 年 (1987) 7 月に厚生省特定疾患「混合性結合組織病 (MCTD)」調査研究班の主催で、東京で行なわれた「治療・病型・肺高血圧症に関するシンポジウム」からである。このシンポジウムでは世界に先駆けて、膠原病に合併した PH は原因不明であること、およびその予後が極めて悪いことが指摘され、膠原病における難治性病態の 1 つとして調査研究を進めることの必要性が確認された。以来今日まで、膠原病における原因不明の PH に関する研究は、もっぱら厚生省特定疾患「MCTD」調査研究班を中心に行なわれてきた。膠原病性 PH は自己免疫機序による PH と考えられるが、その発症機序の詳細と進展要因は依然不

明である。単なる膠原病性肺血管炎ならびにその残存病変ではないことは、この PH の病理組織学的所見ならびに臨床経過をみても、PPH と極めて類似した進行性で予後の悪い病態を示すことから明らかである。

2. 膠原病性 PH の問題点

1) 膠原病性 PH の多様性

膠原病性 PH の臨床像ならびに膠原病に合併してみられる PH の成因別分類で明らかにしたように、膠原病性 PH は決して単一のものではない。膠原病性 PH は自己免疫機序による PH と考えられるが、その発症機序の詳細は不明である。膠原病では単純に診ても、心血管病をきたす様々な病因がある。血管への免疫複合体の沈着による肺血管炎、レイノー現象に象徴されるような神経体液性因子に起因すると思われる原因不明の肺血管収縮、免疫異常を介する 2 次性の凝固線溶異常に起因する肺血管のインサイチュ微小血栓、さらには遠隔静脈側の血栓に由来する新旧の肺動脈血栓塞栓症などである。また、膠原病にみられる PH の成因ということで、まずはっきりさせておく必要のあることは、膠原病性 PH は肺線維症などを介する二次性の PH ではなくて、肺血管を一次性に障害する PH であるということである。このことは、肺線維症が高度でも肺動脈圧は一般にかなり低いこと、および肺線維症のみられない膠原病で高度の PH が起こってくることから明らかである。

2) 血栓塞栓性原因による PH

膠原病では、免疫異常のみならず血液凝固線溶系の異常も指摘されてきており、血栓塞栓性原因による PH も存在する。膠原病性 PH は多様性であり且つ heterogeneity を有すること

が明かとなった。膠原病ではループス抗凝固因子のような凝固線溶系異常がみられることがあり、免疫異常と血液凝固異常との関連が注目されている。区域肺動脈以上の太い肺動脈を主として閉塞する慢性マクロの肺血栓塞栓症、あるいは筋性肺動脈（外径 100~1000 μm ）以下の小肺動脈を閉塞する慢性ミクロの肺血栓塞栓症が関与する場合がある。ともに著明な PH を有する肺血栓塞栓症であり、これらは PPH に対して TPH（thromboembolic PH、血栓塞栓性 PH）といわれ、それぞれ慢性マクロ TPH、あるいは慢性ミクロ TPH といわれる。慢性マクロ TPH は、通常は肺血流シンチグラムを施行すれば、原因不明の PH と鑑別できるが、中には困難な症例があり、肺血管内視鏡あるいは IVUS が必要になることがある。慢性ミクロ TPH は病理組織学的にのみ原因不明の PH と鑑別できる。

3. 膠原病性 PH の治療

この様にして診ると、膠原病性 PH は 3 群に分かれ、それぞれ治療法が異なる。原因不明の PH が 60%に見られ、他は TPH であった。慢性マクロ TPH と診断された膠原病性 PH は、両肺血栓内膜除去術によって治癒可能であり、手術適応を慎重に検討しなければならない。膠原病は多くの場合、安定期に入ってきており PH の存在が予後決定因子になっている場合が多い。従って、手術によって生命予後は著しく改善する事が知られる。しかし、慢性ミクロ TPH は臨床診断不可能で、病理組織学的にのみ診断できることから、臨床的には原因不明の PH に入れられる。何故にこの様な微小血栓が血栓溶解作用を受けないで、器質化するものか全く不

明であり治療対策も立てられていない。今後 PGI₂ 不応性の PH の中から、肺移植などを受けた症例の中から、慎重に肺血管病理を検討していかなければならない。

膠原病性 PH で最も頻度の多い原因不明の PH は、昨年の研究報告でも述べたように PPH と極めて近い関係に有ると考えられる。このタイプの PH は内膜の求心性肥厚 (onion skin) と中膜筋層の肥大 (medial hypertrophy) が最も特徴的であり、古くは WHO-1973 で病理学的にも肺血管の収縮病変が主であることから vasoconstrictive pulmonary hypertension と呼ばれた疾患である。叢状病変 (plexiform lesion) で特徴つけられることから plexogenic pulmonary arteriopathy といわれてきた。しかし今日では、叢状病変は原因不明の PH の必要条件ではなくなった。叢状病変を有しない PPH も存在するということであり、かつまた、今回の WHO-1998 でも指摘されたように有名な Heath & Edwards の肺血管病変の 6 段階分類と同様に重症度を表す指標ではないとされた。今回の WHO 分類では、これらの原因のはっきりしない PH がすべて 1 群として一括されたのである。

従って、原因不明の膠原病性 PH の治療に対しても PGI₂ の持続静脈内注入が有効であると考えられるのである。わが国ではまだ膠原病性 PH に対する保険適用はなされていないが、米国では 2000 年 4 月に SSD (scleroderma spectrum of disease) と呼ばれる疾患に対して FDA (米国食品医薬品局) の承認が得られ、極めて有効な治療薬とされてきている。米国では、SSD に対して米国カナダ共同で多施設無作為 2 群間比較臨床試験を行ない有効との成績がえられ

承認された。SSD とは、全身性強皮症、限局性強皮症 (CREST 症候群)、overlap 症候群/混合性結合組織病 (MCTD) を含んだ概念である。米国では、膠原病性 PH の有病率 (prevalence) はこの SSD で高いことが指摘され、PGI₂ の持続静脈内注入療法の対象疾患とされた。しかし、SLE を含むその他の膠原病では PH の有病率が低く治療方針が確立していないとの理由で PGI₂ 治療の適応からは外された。わが国では、これまで MCTD で PH の合併頻度が最も高いことが報告されているが、MCTD は臨床経過を追究してゆくと終局的には強皮症になることが報告されており、北米で SSD に PH が多いという成績と矛盾しない。反面、SSD 以外の膠原病でも原因不明の PH があり、とくに SLE に合併してみられる原因不明の PH を今後どうして行くのか。その保険適用の問題を含めて重要な検討課題になっている。

なお、表3の原因不明の膠原病性 PH と PPH の肺血行動態の比較で、膠原病性 PH の肺動脈平均圧 (PAm) が PPH に比べて有意に低いのは、膠原病性 PH が PPH より、軽症であるということではなく、膠原病では原病があることから、PPH に比べてやや早期に診断される為と考えられた。この問題については、自覚症状として、労作時呼吸困難、あるいは失神で発症した時点をとって、両者の生存率を比較した成績では、両疾患とも極めて進行性で予後が悪いことが証明されている。

E. 結論

今回、肺血行動態の判明した膠原病性 PH 15 例 (男:女=1:6.5、平均年齢 43 歳)、PPH 42 例 (男:女=1:

2、平均年齢 34 歳) を対象として、WHO、PPH-1988 で提唱された新しい概念を検証した。膠原病性 PH は成因の違いから 3 群に分類された。原因不明の PH、慢性マクロ PH、慢性ミクロ PH であった。膠原病性 PH の略 2/3 は PPH と同様の原因不明の PH であった。治療では、米国では SSD に対して PGI₂ 注射剤の適用が承認されたが、膠原病の中でも SLE は PH の発生頻度が少ないとの理由で除外された。膠原病の中では SLE は最も頻度の高い疾患であり、従って SLE に合併して起こる PH の数は多い。この中には原因不明のものが含まれ、PGI₂ 注射剤の有効性が考えられることから、これらの問題点についても検討した。pulmonary arterial hypertension という用語は古くからあったが、今回の PAH の概念とは根本的に異なるものであった。

F. 研究発表

1. 論文発表

国枝武義：急性肺動脈血栓塞栓症、治療へのアプローチ、予防。日内会誌 90: 282-288, 2001.

Nakamura M, Fujioka H, Yamada N, Sakuma M, Okada O, Nakanishi N, Miyahara Y, Kuriyama T, Kunieda T, Sugimoto T, Nakano T : Clinical characteristics of acute pulmonary thromboembolism in Japan: Results of a multicenter registry in the Japanese society of pulmonary embolism research. Clin Cardiol 24: 132-138, 2001.

国枝武義：日常診療の指針、肺動脈血栓塞栓症の診断。外科治療 84: 350-352, 2001.

国枝武義：主要疾患一現況・病態・

診断・治療、原発性肺高血圧症. In. 別刷・医学のあゆみ、循環器疾患 ver.2—state of arts、矢崎義雄他編、医歯薬出版、pp. 789-791、2001.

国枝武義：原発性肺高血圧症の病態と治療の進歩. In. 呼吸器疾患最新の治療、2001-2003、南江堂、pp. 34-40、2001.

国枝武義：肺高血圧症—成因、診断、治療に関する最新研究動向—. 肺高血圧症の定義、概念、病態生理. 日本臨床 59: 1037-1046、2001.

国枝武義：肺動脈疾患. In. 血管内科、メディカルレビュー社、pp. 591-607、2001.

国枝武義：膠原病性肺高血圧症の診断と治療. 日本医事新報 No 4025: 1-10、2001.

国枝武義：肺動脈血栓塞栓症. In. 先端医療シリーズ 12. 心臓病、心臓病の最新医療、先端医療技術研究所、pp. 313-323、2001.

西山敦、早川恵子、倉田好人、井上淳、新川修、小泉淳、国枝武義：下肢動脈血栓塞栓症の急性期に流体力学応用デバイスを用いた機械的血栓除去法とパルススプレーシステムを用いた血栓溶解療法を組み合わせ使用し良好な血行再建が得られた 1 例. Jpn J Interv Cardiol 16: 253-257、2001.

国枝武義：肺血管造影. In. 呼吸器病 New Approach、呼吸器疾患の画像診断、メジカルビュー社、pp.73-80、2001.

国枝武義、京谷晋吾、岡野嘉明：フローラン持続静脈内注入療法の手引き、改訂版、国枝武義総監修、(2001). グラクソスミスクライン、東京、2001.

国枝武義、倉田好人、岡野嘉明、永谷憲歳、：原発性肺高血圧の治療とPCTD の概念. 厚生省特定疾患「呼吸不全研究班」平成 12 年度研究報告書. pp.173-180、2001.

国枝武義：第 2 回肺高血圧症治療研究会を迎えて. Therapeutic Research 22: 2045-2046、2001.

国枝武義：PGI₂ ポンプ治療のまとめと将来展望. Therapeutic Research 22: 2098-2101、2001.

国枝武義：慢性肺高血圧症の診断. Heart View 5: 1398-1407、2001.

2. 学会発表

西山敦、早川恵子、大山徳成、津村和夫、倉田好人、井上淳、新川修、小泉淳、国枝武義：下肢動脈血栓塞栓症急性期に流体力学応用機械的血栓除去法とパルススプレー血栓溶解療法を組み合わせ用い良好な血行再建が得られた一例. 日本心血管インターベンション学会、第 6 回東海北陸地方会、2001.

西山敦、大山徳成、津村和夫、倉田好人、井上淳、新川修、小泉淳、国枝武義：急性肺血栓塞栓症の治療方針決定における MR Angio の有用性について. 第 28 回日本集中治療学会総会、2001.

Okano Y, Ichiyama S, Takamoto S, Kunieda T : Direct visualization of pulmonary artery using intravascular

imaging in patients with miscellaneous pulmonary vascular disease. 65th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 2001.

Yamada N, Nakano T, Inoue I, Sakuma N, Niwa A, Ohgi S, Kuriyama T, Kunieda T, Sugimoto T: Current status of temporary vena cava filters in Japan: Multicenter registry in the Japanese Society of Pulmonary Embolism Research. 65th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 2001.

国枝武義、大山徳成、津村和大、倉田好人、西山敦、井上淳、新川修：急性肺血栓塞栓症における深部静脈血栓症（DVT）の検出頻度に関する研究。第 98 回日本内科学会総会、2001.

山田典一、中村真潮、井上一郎、佐久間聖仁、丹羽明博、応儀成二、栗山喬之、国枝武義、杉本恒明、中野赳：本邦における一時型下大静脈フィルターの使用状況—肺塞栓症研究会・共同研究—。第 21 回日本静脈学会総会、2001.

新美京子、新川修、田畑光久、大山徳成、津村和大、倉田好人、西山敦、井上淳、毛利博、国枝武義：サイトメガロウイルスによる重症肝炎の一例。第 184 回日本内科学会東海地方会、2001.

田畑光久、新川修、新美京子、大山徳成、津村和大、西山敦、倉田好人、井上淳、毛利博、国枝武義：急性腎不全をきたした甲状腺クリーゼの一例。第 184 回日本内科学会東海地方会、2001.

横山砂織、新川修、金森英彬、福田誠一、藤山洋一、倉田好人、西山敦、毛利博、国枝武義：自己免疫関連血球貪食症候群の一例。第 185 回日本内科学会東海地方会、2001.

福田誠一、傳法倫久、横山砂織、金森英彬、藤山洋一、西山敦、倉田好人、新川修、毛利博、国枝武義：髄膜癌腫症で発症した胆嚢癌の一例。第 185 回日本内科学会東海地方会、2001.

国枝武義：特別講演「肺血栓塞栓症の臨床」、第 19 回大分呼吸器疾患研究会、2001.

国枝武義：シンポジウム「わが国の PGI2 ポンプ治療の現況」、7. PGI2 ポンプ治療のまとめと将来展望、第 2 回肺高血圧症治療研究会、2001.

国枝武義：特別講演「膠原病と肺高血圧症」、第 8 回神戸免疫膠原病研究会、2001.

国枝武義：教育講演、1. 「肺血栓塞栓症」、第 91 回日本循環器学会近畿地方会、第 17 回循環器専門医のための教育セッション。「循環器専門医が知っておくべき境界領域の診療」2001.

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 特になし
2. 実用新案登録 特になし
3. その他 特になし

厚生科学研究費補助金（特定疾患研究事業）
分担研究報告書

肺動脈性肺高血圧症する PGI₂ 持続静注法例、血栓塞栓性肺高血圧症に対する肺動脈血栓内膜摘除術例の長期予後に関する検討

分担研究者 中西 宣文
国立循環器病センター心臓血管内科（肺循環） 医長

研究要旨 原発性肺高血圧症（PPH）を中心とする肺動脈性肺高血圧症（PAH）に対するプロスタサイクリン（PGI₂）持続静注法施行例：42 例および肺動脈血栓内膜摘除術を施行した血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）：57 例について、治療後の長期予後につき検討を行った。PAH 例では PGI₂ 開始時からの最長観察期間は 51 ヶ月で、3 年生存率は 74.6%であった。観察期間中の死亡例は 7 名で、1 名は脳死肺移植治療に移行した。CTEPH 例では最長観察期間は 82 ヶ月で、3 年および 5 年生存率はともに 84.4%であった。死亡例は手術直後の 0.5 ヶ月以内に集中し、急性期を脱した例の遠隔期死亡は 1 例にすぎなかった。両治療により夫々の疾患例はその自然歴に比し著明な延命効果が認められた。

A. 研究目的

平成 8 年、厚生労働省特定疾患対策研究事業・呼吸不全調査研究班で肺高血圧症（PH）が研究対象疾患として採用された時点と前後して、代表的 PH 疾患である原発性肺高血圧症（PPH）に対しては PGI₂ 持続静注法が、血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）に対しては肺動脈血栓内膜摘除術が夫々の疾患に対する有効な治療法として確立してきた。しかし、PH 疾患に対する両治療法の肺血行動態や肺ガス交換能、運動耐容能における効果の検討はこれまでも行われてきたが、その長期生命予後に関する検討は行われておらず、本邦における治療成績の詳細は明らかでない。国立循環器病センターでは、PPH を主体とする肺動脈性肺高血圧症（PAH）に対する PGI₂ 持続静注法や CTEPH に対する肺動脈血栓内膜摘除術が開始されて以後 5 年以上が経過し、有る程度の症例数が蓄積されてきた。

そこで我々はこれらの疾患例に対する治療開始後の長期生命予後を明らかにすることを目的として今回の検討を行った。

B. 研究方法

対象：本院で PGI₂ 持続静注法を導入した PAH 42 例（PPH：33 例、膠原病性肺高血圧症：9 例）と肺動脈血栓内膜摘除術を施行した CTEPH 57 例を対象とした。PAH の男：女比は 10：32、平均年齢 34 歳（14～70 歳）であった。PGI₂ 導入前の肺血行動態は、肺動脈平均圧 61±10 mmHg、心拍出量 2.5±0.8 L/min、全肺血管抵抗 2125±745 dyne·sec·cm⁻⁵ であった。CTEPH の男：女比は 20：37、平均年齢 52 歳（21～72 歳）であった。術前の肺血行動態は、肺動脈平均圧 46±8 mmHg、心拍出量 3.1±0.9 L/min、全肺血管抵抗 1285±484 dyne·sec·cm⁻⁵ であった。

方法：PGI₂ 持続静注法は、PAH の診断確定後に十分なインフォームド

コンセントを行い同意が得られた患者について本治療を開始した。PGI₂ 導入手順は原則として本剤治験時の導入手順に準拠したが、重症例には初期用量設定は行わず 0.5 ng/kg/min 程度の極く低濃度から PGI₂ の投与を開始し、ドブタミン・ドーパミン等の強心薬を併用しながら増量を行った。初期維持量は当初 10 ng/kg/min 前後としたが、十分な臨床症状の改善が得られない場合には、副作用や運動耐容能を参考にしつつ必要に応じさらに増量した。日常身の回りのことが行えるまでに病状が回復した場合には、長期留置用中心静脈カテーテルである Hickman カテーテルとデルテック社製 CADD-1(または CADD-プラス) ポンプを組み合わせた用いた在宅治療システムを導入し、薬剤の性質と取り扱いに関して十分な教育と練習を行った後、在宅治療へと移行した。退院以後は定期的に当院を受診し、臨床経過の観察に加え治療開始 3~6 ヶ月後には必要に応じて右心カテーテル法により肺血行動態諸量を測定した。本院から遠隔地に居住する患者に付いては、近隣の担当医と密接に連絡を行うとともに、直接電話や e-mail を用いて病状の確認を行い、必要ならば PGI₂ の増量を行いつ経過を観察中した。

肺動脈血栓内膜摘除術についても、手術適応と判断した患者に対し十分なインフォームドコンセントを行い、同意が得られた場合に本治療を施行した。肺動脈血栓内膜摘除術の適応は San Diego グループの基準に従って、高度の肺高血圧症(肺動脈平均圧 ≥ 30 mmHg、肺血管抵抗 ≥ 300 dyne \cdot sec \cdot cm⁻⁵) が存在し、血栓が肺区域動脈より中枢側にあり、他の重要臓器に合併症がなく、自覚症状が高度 (NYHA III

以上) で、および本人・家族の手術への積極的同意が得られた例とした。術後約一ヶ月で肺血行動態の測定により手術結果を確認し、退院後の経過観察は PAH 例と同様に行った。

蓄積された予後情報より Kaplan-Meier 法を用いてそれぞれの疾患に対する治療後の長期予後を算出し、自験例の自然歴結果と対比を行った。

(倫理面への配慮)

臨床の患者情報を個別に公開することはしないことを明言した。

C. 研究結果

PGI₂ 持続静注法例では、治療開始 3~6 ヶ月後に肺血行動態が測定可能であった症例の肺動脈平均圧と肺血管抵抗は、治療開始前値に比較してそれぞれ $12.1 \pm 16.0\%$ 、 $33.2 \pm 26.3\%$ 減少し、心拍出量は $41.5 \pm 40.5\%$ 増加し、改善が得られた。本治療例の予後に関しては、PGI₂ 治療を行い始めた初期の重症例 2 例で導入した一週間前後の早期に死亡例が見られた。また治療開始後の遠隔期に 5 例を失ったが内 1 例は非心臓死であった。経過中 1 例が脳死肺移植治療に移行した。本治療例の最大観察期間は 51 ヶ月で、PGI₂ 持続静注開始後の 3 年生存率は 74.6%であった。

CTEPH 例については、肺動脈血栓内膜摘除術により手術例の肺動脈平均圧と肺血管抵抗はそれぞれ $59.9 \pm 17.2\%$ 、 $68.1 \pm 29.1\%$ 減少し、心拍出量は $44.3 \pm 46.7\%$ 増加して肺血行動態は著名な改善が得られた。手術一ヶ月以内の手術死亡は 5 例存在し、以後 2 ヶ月目と 10 ヶ月目に各々 1 例を失った。手術死亡例中 4 例は右心不全憎悪期に緊急手術として行った症例であり、遠隔期死亡の原因は 1 例が大量喀血であったが他の一例の原

因は不明であった。生存例では最大観察期間は 84 ヶ月で、3 年生存率・5 年生存率はともに 84.4%であった。

D. 考察

PAH 例：これまで PPH は原因不明で妊娠可能年齢の女性に好発し発症頻度は 100 万人に 1~2 人の希な疾患で、高度肺高血圧を主徴とし、労作時呼吸困難・全身倦怠感・失神発作などの症状を呈し、確定診断後の平均生存期間は 2.8 年、5 年生存率は 34%と予後不良で治療法は存在しない疾患として認識されてきた。また本邦における PPH の総数は、1997 年厚生省呼吸不全調査研究班の全国実態調査の結果、おおよそ年間 200 名程度が現存すると報告されている。本症は 1998 年 WHO World symposium にて膠原病性肺高血圧症や短絡性先天性心疾患の肺高血圧などととも PAH の項に分類されるようになった。PAH は肺動脈血管の異常に起因する肺高血圧症を包括する新しい概念で、その治療法も共通である可能性が示唆されている。さて PPH に対しては 1990 年前後より、PGI₂ の持続静注法が試みられ、著明な肺血行動態改善効果、運動耐容能改善効果、及び予後改善効果を有することが相次いで報告されるようになった。PGI₂ は我が国でも 1999 年 4 月から健康保険下で投与可能となり、現在は在宅治療も認可されている。そこで今回我々は PPH を主体とする PAH 42 例の PGI₂ 法の治療効果を主として長期予後の観点から検討した。結果、治療開始 3~6 ヶ月後の比較的慢性期の肺血行動態測定が可能であった症例で、肺血管抵抗は $33.2 \pm 26.3\%$ 減少して肺血行動態の改善が得られたと伴に、対象例全例の 3 年生存率は 74.6%と欧米

のデータ (3 年生存率：72.4%) に匹敵し、自験 PAH 例の自然歴における 3 年生存率：40.1%と比較しても著明な改善が得られ、PGI₂ 持続静注法の効果が実証された。また 1 例は脳死肺移植治療へ移行し、本法は重症例に関しては肺移植への bridge 治療として十分機能することが示された。さらに 1 例は治療開始時著明な PH が存在したにも関わらず約 30 ヶ月の治療により降圧が得られ、経口 PGI₂ 誘導体 beraprost sodium への変更が可能となった点で PH を寛解に持ち込むことが可能である事も示された。PGI₂ 持続静注法は PAH に対し極めて有用な治療法と言えた。

CTEPH 例：CTEPH は急性肺塞栓症の一部の症例で肺動脈内血栓が完全に消退せず器質化残存することによって成立すると考えられているが明確な発症原因は不明の疾患である。1997 年厚生省呼吸不全調査研究班の全国実態調査の結果では、本症の本邦における発症頻度は年間約 450 例 (95%信頼区間 360~530 例) 程度と推定され、予後については PAPm ≤ 30 mmHg の例の 5 年生存率は 100%と良好であるが、 $30 \text{ mmHg} \leq \text{PAPm} < 50 \text{ mmHg}$ の例では 63.3%、 $\text{PAPm} \leq 50 \text{ mmHg}$ の例では 53.6%と不良であることが知られている。本症に対しても最近まで有効な治療は存在しなかったが、1990 年前後に米国 San Diego, UCSD の Daily・Moser・Jamieson 等のグループが種々の技術的問題点を解決して肺動脈血栓内膜摘除術を完成させた。彼らの方法は胸骨正中切開、人工心肺による完全体外循環と超低体温 (20°C)、間欠的循環停止法を用い、特殊な剥離鉗子を用いて両側肺動脈を可能なかぎり広範囲に血栓内膜摘除を行うことを特徴とし、

既に 700 例以上の手術例を報告している。またその成績は、手術法が改良された 1990 年以降の最近 500 例において死亡率 6.4%で経過も良好である。しかし、San Diego グループ以外からの報告では手術死亡率 23%と高率で、特に $PVR > 1200 \text{ dyne}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$ の症例では危険性が增大することも報告されている。今回我々の結果では肺血栓内膜摘除術後の死亡総数は 7 例であるが、直接手術関連死と考えられる症例は 6 例 (10.5%) であった。この内急性右心不全に陥り緊急処置として手術に踏み切った 3 例の死亡例が存在し、重篤な急性右心不全の状態にある CTEPH は本法の適応とならない可能性が考えられた。また十分内科的管理を行い病状安定期に待機的手術を行った例の手術関連死亡は 54 例中 3 例 (5.6%) に過ぎず、且つ我々が対象とした症例の全肺血管抵抗は $1285 \pm 484 \text{ dyne}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$ と重症例が多かった点を考慮すれば、我々の成績は San Diego グループに匹敵する良好な結果と考えた。また長期予後に関しては 3 年生存率・5 年生存率は共に 84.4%と良好で、特に手術関連死亡例と術後 10 ヶ月目の原因不明の死亡例以外の症例は全例長期生存し、その結果は極めて良好と言えた。

E. 結論

PAH に対する PGI_2 持続静注法例、CTEPH に対する肺動脈血栓内膜摘除術例は、夫々の疾患例の肺血行動態を著明に改善し、加えてその自然歴に比して顕著な延命効果が認められ、PH 例に対する有用な治療法と言えた。

F. 研究発表

1. 論文発表

Iwase T, Nakanishi H, et al. Acute and chronic effects of pulmonary thromboendarterectomy on exercise capacity and ventilatory efficiency in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart* 86; 188-192, 2001.

Nakayama Y, Nakanishi H, et al. Pulmonary artery reflection for differentially diagnosing primary pulmonary hypertension and chronic pulmonary thromboembolism. *J Am Coll Cardiol* 38; 214-218 2001.

Nagaya N, Nakanishi H, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 102; 865-870 2000.

京谷晋吾, 他. 肺高血圧症の在宅管理. *呼吸* 20: 979-983 2001.

坂巻文雄, 他. 肺高血圧症発症メカニズムに関する最新研究動向: 肺高血圧症の成因としての凝固線溶系異常. *日本臨床* 59: 1053-1058 2001.

中西宣文. 別冊・医学のあゆみ 循環器疾患 ver2 -state of arts 慢性肺塞栓症. 792-795 医歯薬出版株式会社 2001.

中西宣文. 呼吸器病 New Approach 5: 呼吸器疾患の長期管理と緊急処置 原発性肺高血圧症. 145-150 *Medical View* 2001.

2. 学会発表

Sakamaki F, Kyotani S, Oya H, Nagaya N, Sato N, Nakanishi N: Increased level of exhaled nitric oxide may predict a favorable response to long-term

prostacyclin therapy in patients with primary pulmonary hypertension. International Conference of ATS 2001.

Kyotani S, Sakamaki F, Nagaya N, Satoh N, Oya H, Nakanishi N: Early plasma brain natriuretic peptide levels predict long term effect of intravenous prostacyclin therapy in primary pulmonary hypertension. International Conference of ATS 2001.

Oya H, Satoh T, Sakamaki F, Nagaya N, Kyotani S, Sato N, Nakanishi N: Clinical significance of aneurysmal dilatation on pulmonary arteriogram in chronic pulmonary thromboembolism. International Conference of ATS 2001.

Ono F, Nagaya N, Oya H, Sato N, Kyotani S, Sakamaki F, Nakanishi N, Miyatake K: Oral administration of beraprost sodium improves survival in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. 74rd Scientific Sessions of AHA, 2001.

Kyotani S, Sakamaki F, Nagaya N, Sato N, Oya H, Nakanishi N,. Long term prognosis of primary pulmonary hypertension with intravenous prostacyclin therapy. 第 65 回日本循環器学会 2001.

Kyotani S, Sakamaki F, Nagaya N, Sato N, Oya H, Nakanishi N,. Usefulness of plasma brain natriuretic peptide level as an indicator of effectiveness of intravenous prostacyclin therapy for primary pulmonary hypertension. 第 65 回日本循環器学会 2001.

Ono F, Nagaya N, Oya H, Sato N, Sakamaki F, Kyotani S, Nakanishi N, Miyatake K, Okano Y. Oral administration of beraprost sodium improves survival in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. 第 65 回日本循環器学会 2001.

京谷晋吾 坂巻文雄、永谷憲歳、佐藤長人、大谷秀雄、中西宣文 肺高血圧症を合併した膠原病患者に対するプロスタサイクリン持続静注療法の長期効果 第 98 日本内科学会 2001.

坂巻文雄 中西宣文、京谷晋吾、佐藤長人、永谷憲歳、大谷秀雄、安藤 太三、高本眞一 慢性肺血栓塞栓症に対する肺動脈血栓内膜摘除術後の長期経過について 第 41 回日本呼吸器学会総会 2001.

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 特になし
2. 実用新案登録 特になし
3. その他 特になし

厚生科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）
分担研究報告書

(1) COPD における血漿インスリン様成長因子 1 濃度と除脂肪量の関連
(2) 骨塩量と栄養状態および運動能との関連の検討

分担研究者 木村 弘 奈良県立医科大学内科学第二 教授

研究要旨 【検討 1】安定期 COPD 患者で血漿インスリン様成長因子 (insulin like growth factor-1; IGF-1) 濃度を測定し、体重および体成分との関連を検討した。血漿 IGF-1 濃度は体重減少のある COPD 患者と健常人とで有意差を認めなかったが、体重減少のない患者で上昇していた。血漿 IGF-1 濃度は健常人と体重減少のない COPD 患者で除脂肪量の指標と有意に相関したが、体重減少のある COPD 患者では関連はみられなかった。COPD 患者では、栄養障害が進行すると、除脂肪量の増加、筋力の増強を目的とした成長ホルモン (growth hormone; GH) や IGF-1 の投与の有効性が低い可能性が示唆された。【検討 2】外来通院中の男性 COPD 患者 40 例で、骨塩量 (bone mineral content : BMC) を dual energy X-ray absorptiometry (DXA) で評価し、健常対照群と比較した。患者群では BMC と体重、肺機能、運動能との関連を検討した。患者群の BMC は対照群と比較し有意に減少しており、%標準体重と有意な相関を認めた。BMC は肺機能重症例 ($FEV_1\%pred < 35$) では有意に減少し、最大酸素摂取量 ($\dot{V}O_{2max}$) と有意な相関を認めた。体幹部 BMC は%標準体重と相関し、重症例では有意に減少していた。

A. 研究目的

【検討 1】除脂肪量の減少が COPD 患者の呼吸筋力、運動能、健康関連 QOL と関連していることが報告されているが、その機序は未だ明らかではない。IGF-1 は内因性 anabolic hormone の一つで、筋でのアミノ酸輸送、蛋白合成を促進し、筋蛋白の分解を抑制する。IGF-1 濃度の低下は加齢に伴う除脂肪量の減少の一つと考えられている。また、IGF-1 濃度は栄養状態を反映し、栄養障害のある様々な疾患患者で低下が報告されている。本研究では COPD 患者の栄養障害と IGF-1 の関連を明らかにするため、体重減少のある COPD 患者とない患者で血漿 IGF-1 濃度を測定し除脂肪量との関連を比較検討した。

【検討 2】骨粗鬆症は腰背部痛による ADL の低下や骨折による長期臥床など高齢者の QOL を低下させる重大な要因である。COPD 患者では喫煙や低肺機能による活動性の低下、吸入・内服ステロイド治療などの多様な骨粗鬆症の危険因子に直面しており、欧米では高率な骨粗鬆症の合併や高頻度な椎体骨折が報告されている。加齢は骨量減少の生理的危険因子であり、わが国の COPD 患者は欧米と比較して高齢者の占める比率が高く、骨粗鬆症の合併についての検討は重要と考えられる。また、COPD 患者では高率に栄養障害が認められ骨粗鬆症との関連が推測される。今回、我々はステロイドの全身投与を受けていない安定期 COPD 患者の骨塩量

を測定し、健常対照と比較するとともに栄養状態や肺機能および運動能との関連を検討した。

B. 研究方法

対象

【検討 1】対象は安定期の男性 COPD 患者 36 例（平均年齢 68.6 ± 7.0 歳，平均一秒率 $44.16 \pm 10.1\%$ ）で，患者群と性別・年齢を一致させた健常人 41 例（平均年齢 69.36 ± 3.9 歳，平均一秒率 $88.16 \pm 6.4\%$ ）を対照群とした。栄養状態の指標として body mass index (BMI = 体重/身長²) を求め，患者群を BMI ≤ 20 の体重減少のある患者群と BMI > 20 の体重減少のない患者群に分けて検討した。

【検討 2】対象は継続的なステロイドの全身投与を受けていない外来通院中の COPD 患者 40 例，全例男性で平均年齢は 68.4 ± 5.7 歳であった。12 例の年齢を一致させた健常男性をコントロール群とした。また患者群は American Thoracic Society の基準に基づいて FEV₁%predicted が 35%以上の非重症群 (A 群) 23 例と 35%未満の重症群 (B 群) 17 例の 2 群に分けて検討した。

呼吸機能検査

FUDAC 70[®] (フクダ電子社製) を用いて標準的方法で行なった。肺拡散能は 1 回呼吸法，肺気量はヘリウム希釈法で測定した。

体成分分析

【検討 1】上肢の身体計測を行い，除脂肪量の指標の上腕筋囲 (arm muscle circumference; AMC) を算出した。患者群では BIA-106 (RJL 社製) を用いた bioelectrical impedance analysis (BIA) 法も行い，除脂肪量 (fat free mass: FFM) を測定，体格による影響を考慮しの身長²に対する比率 (fat

free mass index; FFMI) で評価した。

【検討 2】Lunar DPX[®] (ルナー社製) を用いた dual energy X-ray absorptiometry で骨塩量 (bone mineral content: BMC) を測定した。BMC は標準体重 (ideal body weight: IBW) で除した BMC/IBW で評価した。また，上肢，下肢，体幹の 3 部位の BMC を個別に評価し各々の標準体重に対する比率である BMC arms/IBW, BMC legs/IBW, BMC trunk/IBW を算出した。さらに，各部位の BMC が全身の BMC に占める比率である，BMC arms/BMC, BMC legs/BMC, BMC trunk/BMC を算出し distribution として評価した。

運動負荷試験

呼気ガス分析下に自転車エルゴメーターで毎分 10W のランプ負荷による運動負荷試験を行なった。運動負荷は symptom limit まで行い，最大酸素摂取量 (maximal oxygen uptake; $\dot{V}O_2\max$) を測定した。呼気ガス分析は Vmax229[®] (SensorMedicus 社製) を用いて breath by breath 法で測定した。

5. ホルモン濃度の測定

血漿 IGF-1 濃度と血清 GH 濃度は radio immunoassay で測定した。

(倫理面への配慮)

臨床の患者情報を個別に公開することはしないことを明言した。

C. 研究結果

【検討 1】

1. 患者群とコントロール群における IGF-1 濃度の比較

体重減少のある COPD 患者群の BMI ($17.6 \pm 1.4\text{kg/m}^2$)，AMC ($20.8 \pm 2.0\text{cm}$) は，体重減少のない COPD 患者群 ($22.2 \pm 2.7\text{kg/m}^2$, $24.6 \pm 4.0\text{cm}$)，健常対照群 ($23.0 \pm 2.9\text{kg/m}^2$, $24.2 \pm 2.5\text{cm}$) に比べて有意に減少し ($p < 0.001$)，

体重減少のない COPD 患者群では健常対照群と BMI, 除脂肪量に有意差はなかった. 体重減少のある患者群の血漿 IGF-1 濃度は 86.4 ± 28.7 ng/ml で健常対照群の 91.9 ± 22.8 ng/ml と有意な差はなかったが, 体重減少のない患者群の IGF-1 濃度は 146.4 ± 75.2 ng/ml で体重減少のある患者群 ($p < 0.001$), 健常対照群 ($p < 0.003$) に比べ有意に上昇していた. 3 群間で血清成長ホルモン濃度に有意差はなかった.

2. IGF-1 濃度と BMI, 除脂肪量との関連

健常対照群の血漿 IGF-1 濃度は BMI ($r = 0.495, p < 0.001$), AMC ($r = 0.48, p < 0.003$) と有意に相関した. COPD 患者全体でも, IGF-1 濃度は BMI ($r = 0.509, p < 0.003$), AMC ($r = 0.684, p < 0.001$) と有意に相関した. 体重減少のない患者群では IGF-1 濃度は AMC と有意に相関した ($r = 0.764, p < 0.003$) が, BMI とは関連しなかった. 体重減少のある患者群では BMI, AMC のいずれとも関連しなかった. BIA を用いた体成分分析でも, COPD 患者全体 ($r = 0.560, p < 0.001$) と体重減少のない患者群 ($r = 0.634, p < 0.03$) で血漿 IGF-1 濃度は除脂肪量の指標の FFMI と有意に相関したが, 体重減少のある患者群では関連しなかった.

【検討 2】

1. 患者群とコントロール群における BMC の比較

BMC/IBW は患者群では $3.6 \pm 0.6\%$ とコントロール群 $4.1 \pm 0.7\%$ に対し有意に減少していた ($p < 0.05$). 患者群を %IBW で層別化してコントロール群と比較すると, 体重非減少群 ($4.0 \pm 0.5\%$) と軽度体重減少群 ($3.7 \pm 0.6\%$) では有意差を認めなかったが, 中等度以上の体重減少群では $3.3 \pm$

0.4% と有意に減少していた ($p < 0.01$).

2. 患者群における BMC と栄養状態との関連

BMC/IBW は %IBW と有意な正の相関を認めた ($r = 0.419, p < 0.01$). また, 各部位の BMC および distribution と %IBW との相関を検討した. 上肢 ($r = 0.393, p = 0.011$), 下肢 ($r = 0.416, p = 0.007$), 体幹 ($r = 0.492, p = 0.001$) の BMC はいずれも %IBW と有意な正の相関を示したが, 体幹部 BMC との相関係数が最大であった. また, distribution と %IBW との関連では BMC arms / BMC と BMC legs / BMC は相関を示さず, BMC trunk / BMC は有意な正の相関 ($r = 0.45, p < 0.005$) を認めた.

4. 患者群における BMC と肺機能との関連

BMC/IBW は FEV1%predicted と相関を示さず, その他の肺機能指標とも有意な相関を認めなかった. A 群と B 群の比較では B 群において BMC/IBW ($3.4 \pm 0.5\%, p < 0.05$) および下肢 ($1.3 \pm 0.2\%, p < 0.05$), 体幹部 ($0.8 \pm 0.2\%, p < 0.01$) の BMC の有意な減少を認めたが, 上肢の BMC は有意差を認めなかった. distribution の比較では BMC trunk/BMC のみが B 群で有意に低下 ($24.4 \pm 3.8\%, p < 0.01$) していた.

5. 患者群における BMC と運動能との関連

BMC/IBW は $\dot{V}O_2\max$ と有意な正の相関を認めた ($r = 0.37, p < 0.02$). 部位別では下肢と体幹の BMC は $\dot{V}O_2\max$ と有意な正の相関を示したが ($p < 0.005$), 上肢の BMC は相関を認めなかった.

D. 考察

【検討 1】 IGF-1 濃度は栄養状態を反映し様々な栄養障害のある疾患で低

下することが報告されているが、COPD 患者での検討の報告はない。

今回の検討で体重減少のある COPD 患者群と健常対照群で IGF-1 濃度に差がなく、体重減少のない患者で IGF-1 濃度が上昇していたが、各群間の BMI の違いを考慮すると、COPD 患者では体重に比して IGF-1 濃度は上昇傾向にあると考えられる。しかしながら、COPD 患者全体では健常対照群と同じく IGF-1 濃度は BMI と有意に相関し、栄養状態を反映している点では健常人と同様であった。IGF-1 は優れた栄養指標で、特に蛋白栄養状態をよく反映する。安定同位元素標識アミノ酸トレーサーを用いた検討で COPD 患者では安定期でも蛋白合成と蛋白分解が亢進し、蛋白質の代謝回転が亢進していることが報告されている。今回の検討では代謝測定や蛋白質の合成・分解の動的評価は行えていないが、COPD 患者の IGF-1 濃度の上昇は蛋白代謝状態の亢進を反映したものである可能性が示唆される。

近年、COPD 患者の除脂肪量の増加を目的とした GH 治療が報告されている。GH は直接蛋白同化に働くだけでなく、肝での IGF-1 産生を介して作用を発現する。これまでに COPD では 3 件の GH 治療の報告があり、全ての報告で体重増加が得られているが、呼吸筋力の改善が認められたのは 1 件のみであった。今回の検討で、体重減少のある COPD 患者の IGF-1 濃度と除脂肪量に関連が見られなかったことは、栄養障害の進行した COPD 患者では GH や IGF-1 投与のみでは効果が十分に得られない可能性を示唆するものと考えられた。

【検討 2】慢性呼吸器疾患において骨粗鬆症に起因する椎体骨折は肺機能

に直接的な影響を及ぼし、腰背部痛は disability を助長して病態を悪化させる要因となる。COPD 患者での骨量減少には多くの関連因子が存在するが、特に吸入や経口投与されるステロイドの関与が重要視されている。今回、ステロイドの経口投与や少なくとも高容量のステロイド吸入を行っていない COPD 患者においても有意な BMC の減少が確認された。ステロイド吸入あるいは全身投与を受けていない COPD 患者においても腰椎骨密度の減少や高率な椎体骨折の合併が報告されており、ステロイド以外の要因の関与が示唆される。

COPD 患者では“pulmonary cachexia”とも言うべき栄養障害を高率に合併することは既に報告してきた。今回の結果、骨塩量と%IBW の有意な相関が認められた。欧米でも BMI が骨密度の最も重要な規定因子であることが報告されており、COPD 患者において栄養障害と骨粗鬆症との密接な関連が推測される。また、BMC の subregion と%IBW との関連を検討すると、%IBW の低下に伴ない体幹部の BMC が上肢、下肢と比較してより鋭敏に減少することが示唆された。体幹部は脊椎や肋骨など骨代謝回転の速い海綿骨の比率が高いため栄養障害の影響を強く受ける可能性があるが機序についてはさらに検討を要する。

また、BMC はいずれの肺機能指標とも有意な相関を認めなかったが、FEV1%predicted が 35%未満の重症群では非重症群よりも下肢、体幹の BMC が低下していた。特に体幹部の BMC は disproportional に減少しており重症例での椎体骨折の危険性が示唆された。一方、上肢の BMC は重症例でも低下を認めないという興味深

い結果が得られた。重症例でも比較的上肢の運動が行なわれていることを反映している可能性もあるが機序は明らかではない。

一般に活動性の低下も重大な骨粗鬆症の危険因子であり、運動療法が骨量の増加に有効であることが知られている。今回の検討では COPD 患者において運動能の指標である VO₂max は BMC と有意に相関しており、肺機能よりも運動能の低下がより強く BMC の低下に関与していると考えられる。

E. 結論

【検討 1】血漿 IGF-1 濃度は COPD 患者の栄養状態を反映しているが、体重に比べると上昇傾向にあり、蛋白代謝状態の亢進を反映したものであると考えられた。COPD 患者では栄養障害が進行すると、IGF-1 濃度と除脂肪量の関連が失われるため、除脂肪量の増加、筋力の増強を目的とした GH や IGF-1 治療は単独では有効性が低いと考えられる。

【検討 2】ステロイド非投与例でも栄養障害や運動耐容能の低下を認める COPD 患者や肺機能重症例では骨粗鬆症を合併する可能性が高く、特に体幹部の骨量の減少が高度であることが明らかになった。従って、高齢 COPD 患者では DXA などを用いて骨粗鬆症の早期診断に留意し、骨折の予防や骨量の維持を目指した薬物治療、栄養治療、運動療法の継続が必要と考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

M. Yoshikawa, T. Yoneda, H. Takenaka, A. Fukuoka, Y. Okamoto, N. Narita, K. Nezu: Distribution of muscle mass and

maximal exercise performance in patients with COPD. *Chest*, 119: 93-98, 2001.

T. Yoneda, M. Yoshikawa, A. Fu, K. Tsukaguchi, Y. Okamoto, H. Takenaka: Plasma levels of amino acids and hypermetabolism in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Nutrition*, 17: 95-99, 2001.

K. Nezu, M. Yoshikawa, T. Yoneda, K. Kushibe, T. Kawaguchi, M. Kimura, A. Kobayashi, H. Takenaka, A. Fukuoka, N. Narita, S. Taniguchi: The effect of nutritional status on morbidity in COPD patients undergoing bilateral lung reduction surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 49: 216-220, 2001.

米田尚弘、吉川雅則：COPD に対する栄養管理－呼吸器悪液質の改善をめざして－ *医学のあゆみ* 196: 669-674, 2001.

米田尚弘：慢性呼吸不全患者に対する栄養指導。呼吸器疾患最新の治療 2001-2003 (工藤翔二、中田紘一郎、貫和敏博 編) 東京；南江堂，415-419, 2001.

竹中英昭、吉川雅則、米田尚弘：COPD をどうするか？栄養管理とその処方 今月の治療 9: 430-432, 2001.

米田尚弘、吉川雅則：老年呼吸器疾患における栄養。老年呼吸器病学 (福地義之助 編) 東京；永井書店，220-229, 2001.

米田尚弘：呼吸不全における静脈・経腸栄養 *日本臨床* 59 (増刊号 5): 446-449, 2001.

竹中英昭、吉川雅則、米田尚弘：静脈・経腸栄養 2001 呼吸不全 *臨床栄*

養 98 (臨時増刊号 7) : 849-855, 2001.

米田尚弘、吉川雅則、竹中英昭、福岡篤彦：侵襲期の栄養アセスメント
呼吸不全 栄養－評価と治療 18: 385-389, 2001.

福岡篤彦、竹中英昭、吉川雅則、生野雅史、小林厚、森山彰啓、岡村英生、岡本行功、塚口勝彦、米田尚弘、成田亘啓：慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者の Health-related Quality of Life と呼吸機能、運動能、呼吸困難、栄養状態との関連性について Quality of life journal 2: 55-73, 2001.

吉川雅則、竹中英昭、福岡篤彦、木村弘、米田尚弘：呼吸器疾患における高カロリー輸液 The lung perspective 9: 512-514, 2001.

吉川雅則、米田尚弘：病態治療と栄養 COPD 患者における栄養障害と

対策 医学のあゆみ 198: 1091-1096, 2001.

米田尚弘、吉川雅則：栄養療法．最新医学別冊 新しい診療と治療の ABC 慢性閉塞性肺疾患 (泉 孝英編) 東京；最新医学社，162-168，2001.

竹中英昭、吉川雅則、福岡篤彦、玉置伸二、米田尚弘、成田亘啓、木村弘：慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者の急性増悪予測における栄養状態の重要性 栄養－評価と治療 18: 557-561, 2001.

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 特になし
2. 実用新案登録 特になし
3. その他 特になし