

厚生労働科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）
分担研究報告書

演題名：

COPD（慢性閉塞性肺疾患）発症のリスク因子に関する実験的研究
-加齢と喫煙の意義-

分担研究者 福地 義之助
順天堂大学医学部呼吸器内科教授

研究要旨

高齢者疾患との関連が示唆される加齢指標蛋白質（Senescence Marker Protein-30 ; SMP30/）に着目し、マウス肺における SMP30 発現の局在と加齢変化、ならびに SMP30 ノックアウトマウスの肺病理所見を検討した。マウス肺では気道上皮細胞、クララ細胞、マクロファージに主として発現し、6-12ヶ月齢に発現ピークがあり、以後、加齢と共に発現は減少した。SMP30 ノックアウトマウス肺では野生型に比して平均肺胞径の拡大があり加齢肺モデルとなる可能性が示唆された。

A. 研究目的

COPD の病態は、喫煙に代表される有害粒子の吸入により生じる気道や肺実質の炎症反応であるが、高齢者に高頻度に認められる疾患であるため加齢因子も疾患成立に大きな役割を担っていることが推測される。本研究では、加齢にかかわる機能蛋白質として加齢指標蛋白質 SMP30 に着目し、喫煙との関わりをマウス肺において検討する。

B. 研究方法

C57BL/6 マウスを用い、肺における SMP30 遺伝子発現の加齢変化は定量的リアルタイム RT-PCR 法、SMP30 発現の染色強度の加齢性変化は抗 SMP30 ポリクローナル抗体を用いた免疫組織染色、によりそれぞれ検討した。また、SMP30 ノックアウトマウスの肺組織像を形態計測により検討した。

C. 研究結果

SMP30 遺伝子は1ヶ月齢で発現を認め、6ヶ月齢以降増加し、12ヶ月齢をピークにその後減少した。免疫組織染色では気道上皮細胞とクララ細胞が染色された。染色強度は1ヶ月より漸増し、6と12ヶ月が同程度でピークとなり、その後減少した。平均肺胞径は1, 3, 6ヶ月齢において SMP30 ノックアウトマウスで有意な拡大を認めたが肺胞破壊指数は増加が無く、SMP30 ノックアウトマウスは加齢肺モデルとなりうることが示唆された。

D. 考察およびE. 結論

SMP30 は抗アポトーシス、抗酸化ストレス作用があり細胞庇護機能を示す多機能蛋白質であることが示されつつあり、喫煙や有害微粒子吸入による呼吸器疾患への関与が推測される。特に喫煙を最大の危険因子とする COPD での役割は検討の必要性があり、慢性タバコ煙曝露実験を行い、COPD

発症モデル動物となるかを検討する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Sato T, Seyama K, Fujii H, Maruyama H, Setoguchi Y, Iwakami S, Fukuchi Y, Hino O. (2002) Mutation analysis of the TSC1 and TSC2 genes in Japanese patients with pulmonary lymphangiomyomatosis. J Hum Genet 47:20-28.

2. 石井健男, 寺本信嗣, 宮下明, 鈴木基好, 石ヶ坪良明, 桑平一郎, 植木純, 大内尉義, 福地義之助, 松瀬健. (2002) 内科標榜医師の高齢者慢性閉塞性肺疾患(COPD)の治療についての実態調査—日本呼吸器学会の COPD 診断と治療のためのガイドラインの普及・施行状況を中心に—. 日本呼吸器学会雑誌 40(2);113-122.

2. 学会発表

1. Fukuchi Y. COPD Meeting in Hawaii, “COPD in Japan: an Overview” Jan 1.9-12, 2003 Kona/ Hawaii
2. Fukuchi Y. The 7th Congress of APSR, Workshop “Prevalence and Risk Factors of COPD in Asia Countries” Oct .25-27, 2002 Taipei/ Taiwan
3. Fukuchi Y. The 7th Congress of APSR, Symposium “GOLD: The Asia Pacific Perspective” Oct .25-27, 2002 Taipei/ Taiwan
4. Fukuchi Y. The 26th International Congress of

Internal Medicine, Symposium “Global Burden of Respiratory Disease in the 21st Century Novel Strategy for Diagnosis and Treatment” May 26-30, 2002 Kyoto/ Japan

5. Shiota T et al. Assessment of Respiratory Impedance by Master Screen Impulse Oscillometry. 98th International conference of ATS in Atlanta, 2002.5-17-21
6. 塩田 智美、藤井充弘、植木純ら. 高齢者呼吸器疾患における MS—IOS の有用性の検討. 日本老年医学会雑誌、39:増刊号、p111、2002 (第 44 回日本老年病学会総会、2002.6.12-14、東京)
7. 塩田 智美、藤井充弘、鈴木勉ら. MS—IOS を用いた呼吸インピーダンスの各種肺疾患患者の検討. 日本呼吸器学会雑誌、40:増刊号、p118、2002 (第 42 回日本呼吸器学会総会、2002.4.4-6、仙台)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許権取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

分担研究報告書

MMP-1, 9, TIMP-2 遺伝子多型と肺気腫の関連に関する研究

分担研究者 山口 佳寿博
慶應義塾大学医学部内科学教室 助教授

研究要旨

近年 MMP-1, 9, TIMP-2 の遺伝子多型と COPD 発症との関連が報告された。本研究では 50 才以上で喫煙歴を有する COPD 患者 110 例で MMP-1(-1607GG/G), MMP-9(-1562C/T), TIMP-2(-418G/C, +853G/A) の遺伝子型を同時に決定し、肺機能検査、胸部 CT 所見との相関を解析した。変異を有する患者はそれぞれ 52, 32, 30, 24%であった。MMP-9 で変異を持つ群は持たない群より気腫化スコアが高く ($p=0.03$)、 $\%DL_{CO}/VA$ は低値であった ($p=0.01$)。ロジスティック回帰でも気腫化スコア 8/24 以上 ($p=0.02$)、 $\%DL_{CO}/VA < 65$ ($p < 0.01$) に入るリスクは年令、喫煙量と独立に -1562T を持つことで上昇した。他の多型では同様な解析で有意差を認めず、肺気腫進展には MMP-9 遺伝子多型の関与が大きいと考えられた。

A. 研究目的

肺気腫は喫煙者の一部にのみ発症し、喫煙による肺機能障害の程度には個体差が大きいことが知られている。その背景には遺伝的素因の関与が考えられている。プロテアーゼ・アンチプロテアーゼ不均衡は肺気腫発症の主因と考えられており、種々の基礎研究より、Matrix metalloproteinase (MMP)-1, 9 は肺気腫の病因として重要な可能性が示唆されている。一方 Tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP)-2 は MMP-1, -9 の拮抗物質として知られている。

MMP-1, -9 および TIMP-2 遺伝子多型と COPD の発症の関連に関してはこれまでにいくつかの報告がある。Joos らは軽症から中等症の閉塞性障害を持つ白人喫煙者のうち一秒量減少幅の大きい fast decliner と、減少幅の

小さな non-decliner の 2 群間で複数のプロテアーゼ遺伝子多型頻度を比較検討した。その中で、fast decliner は MMP-1:-1607G アレル頻度が高く、MMP-9 遺伝子多型頻度には差を認めなかった。一方、筆者らは 110 名の日本人喫煙者において MMP-9:-1562T アレルを持つ群で肺気腫化が促進、肺拡散能が低下することを報告した。また、平野らは TIMP-2 遺伝子多型について検討し、日本人 COPD 患者において -418C アレル頻度が健常喫煙者よりも高い傾向を示し、+853A アレル頻度は逆に有意に低いことを報告した。今回筆者らは、日本人喫煙者において、マトリックスメタロプロテアーゼ活性に関わるこれら 4 箇所の遺伝子多型の肺気腫化への影響を同時に解析し、これらの因子により日本人喫煙者の肺気腫発症のリスクを予測できるか否かを検討した。

B. 研究方法

対象は日本人喫煙者 110 名、慶應義塾大学病院外来通院中で、50 歳以上、生涯喫煙量 10pack-years 以上、肺機能、胸部 CT に影響を及ぼす他の疾患を持たないものとした。平均年齢 67 歳、平均生涯喫煙量は 64 pack-years であった。胸部 CT における気腫性変化を Goddard らの報告に基づいて視覚的に評価し、LAA スコアを算出した。すなわち、全肺野を左右、上中下の 6 つのゾーンに分け、それぞれの領域における全肺野面積に占める気腫化の占める割合を 0-4 点で評価し、その合計 0-24 点を LAA スコアとした。肺機能検査も拡散能を含め、全例で実施した。遺伝子型の決定は、Amplification Refractory Mutation System (ARMS) 法ならびに RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism) 法により行った。研究プロトコールは「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守して作成され、慶應義塾大学医学部倫理委員会において承認された。

C. 研究結果

MMP-1(-1607G), MMP-9(-1562T), TIMP-2(-418C), TIMP-2(+853A)を有する患者はそれぞれ 52, 32, 30, 24%であった。各多型ごとの遺伝子型による肺機能ならびに LAA スコアの比較では、各多型とも遺伝子型間での年齢および生涯喫煙量には差を認めなかった。MMP-9 遺伝子多型において T アレルを持つ群は肺拡散能が低値 ($p=0.01$)、LAA スコアが高値 ($p=0.03$) を示した。MMP-1 および TIMP-2 多型においては遺伝子型間で有意差を認めなかった。

今回対象とした 110 名の喫煙者では、LAA スコアは一秒率と相関していたが ($r=0.427, p<0.0001$)、%DL_{CO}/VA とはより強く相関した ($r=0.658, p<0.0001$)。各遺伝子型が LAA スコア 8 以上となる危険因子となるか否かをロジスティック回帰分析で検討した。年齢、生涯喫煙量で補正した後の各遺伝子型を持つことの危険度を Odds ratio で示した場合、有意な危険因子となるのは MMP-9 遺伝子多型のみであった (Odds ratio=2.69, $p=0.02$)。同様に %DL_{CO}/VA が 65%未満となる危険因子も LAA スコアの場合と同様に MMP-9 のみであった (Odds ratio=5.14, $p<0.01$)。

D. 考察

MMP-9 遺伝子多型において T アレルを持つ群は持たない群に比して %DL_{CO}/VA は低値、LAA スコアは高値を示した。またロジスティック回帰分析においても T アレルを持つことは年齢、生涯喫煙量と独立した肺気腫の危険因子であると考えられた。MMP-1, TIMP-2 の各多型においては今回の検討では肺気腫化進展と有意な関連を認めなかった。

Joos らは MMP-1, 9, 12 の複数の遺伝子多型を解析し、今回検討した中では MMP-1 遺伝子多型のみが COPD 発症と関連したと報告し、MMP-9 遺伝子多型では有意差を認めなかったと報告している。Joos らの報告では、調査開始時に Fast decliner、Non-decliner の両群とも約 50 才と比較的若年で、%FEV₁ は約 75%であった。結果は MMP-1 の G アレルが、Non-decliner の 44% に比べ、Fast decliner は 51%と高く、

G アレルを持つことと閉塞性障害の進展が関連した可能性が示された。TIMP-2 の遺伝子多型についての平野らの報告では%FEV₁と FEV₁/FVC が共に70%未満で、さらに胸部 X 線上で気腫化が見られる患者を COPD 群、年齢と喫煙量をマッチさせた健常ボランティアをコントロール群としていた。両群とも平均年齢は約 70 才、COPD 群の FEV₁/FVC は平均 47%で、コントロール群は 85%であった。

本研究では MMP-1 プロモーターの挿入型多型と日本人 COPD 患者の病態との関連は否定的と考えられた。Joos らの報告との違いは、ひとつには人種、対象の選定条件の違いによるものと考えられた。一方で、MMP-9 (-1562C/T) 遺伝子多型も LAA スコアと肺拡散能では有意差が出たものの、一秒率では差を認めなかった。従って、一秒量を基準とした Joos らの 2 群間比較と筆者らの結果が異なっていたのは、気腫化と閉塞性換気障害を規定する遺伝的因子が異なっており、MMP-9 遺伝子多型は主として気腫化の方に影響を与える可能性があると考えられた。また、本研究では TIMP-2 の遺伝子多型に関しても明らかな傾向は見られず、平野らの報告とは対象の選定条件と解析法が異なっていたためと考えられた。今回の結果からは MMP-9 (-1562C/T) 遺伝子多型が日本人喫煙者における肺気腫の進展に最も関与していると考えられた。

本研究の結果が過去の報告と異なった要因として、人種、Study population の選び方、比較する phenotype、統計的手法の違いなどが

関係すると考えられ、今後も同様な研究を行う上で考慮すべきと考えられた。今回示した遺伝子型間での肺機能の比較や、ロジスティック回帰分析による危険因子の推定などは、Study population の選定によるバイアスが入りやすく、また、複数の phenotype に関する解析が可能となるため、今後広く用いられるべき手法と考えられた。また、本研究は n=110 と比較的小規模であったため、さらに多数例での検討を重ねる必要があると思われる。

E. 結論

今回検討した MMP-1, 9, TIMP-2 の遺伝子多型の中では、MMP-9 (-1562C/T) 遺伝子多型が日本人喫煙者における肺気腫の進展に最も関与していると考えられた。

F. 健康危険情報

MMP-9 (-1562C/T) 遺伝子多型の解析により、まだ肺気腫を発症していない喫煙者における将来的な肺気腫発症のリスクを予測できる可能性が示された。

G. 研究発表

1. 論文発表

Minematsu N, Nakamura H, Tateno H, Nakajima T, Yamaguchi K. Genetic polymorphism in matrix metalloproteinase-9 and pulmonary emphysema. *Biochem Biophys Res Commun* 289:116-119, 2001.

Yamaguchi K, Soejima K, Koda E, Sugiyama N. Inhaling gas with different CT densities allows

detection of abnormalities in the lung periphery of patients with smoking-induced COPD. Chest 120:1907-1916, 2001.

Asano K, Shiomi T, Hasegawa N, Nakamura H, Kudo H, Matsuzaki T, Hakuno H, Fukunaga K, Suzuki Y, Kanazawa M, Yamaguchi K.

Leukotriene C4 synthase gene A(-444)C polymorphism and clinical response to a cys-LT1 antagonist, Pranlukast, in Japanese patients with moderate asthma. Pharmacogenetics 12:565-570, 2002.

2. 学会発表

Minematsu N, Nakamura H, Tateno H, Nakajima T, Yamaguchi K. Genetic polymorphism in matrix metalloproteinase-9 and pulmonary emphysema. International Conference. American Thoracic Society. 2002.

仲村秀俊、峰松直人、舘野博喜、中島隆裕、藤島清太郎、山口佳寿博：喫煙による肺機能障害、気腫性変化、肺高血圧の進展と NOS3 遺伝子多型の関連。42 回日本呼吸器学会総会。2002.

峰松直人、仲村秀俊、舘野博喜、中島隆裕、山口佳寿博：日本人喫煙者における matrix metalloproteinase (MMP) -9 遺伝子多型と肺の気腫化。42 回日本呼吸器学会総会。2002.

中島隆裕、仲村秀俊、峰松直人、舘野博喜、石坂彰敏、山口佳寿博：マイク

ロサンプリング法による COPD 患者気道被覆液中システインプロテアーゼ・アンチプロテアーゼの検出。42 回日本呼吸器学会総会。2002.

H. 知的財産権の出願・登録状況

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

厚生労働科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）
分担研究報告書

COPDの病理学的研究

分担研究者 永井厚志
東京女子医科大学第一内科主任教授

研究要旨

これまでの研究成績から肺気腫患者の肺胞壁ではアポトーシスによる細胞死と細胞増殖が生じていることが知られた。本研究では、喫煙による細胞老化が肺胞壁における細胞死と増殖の不均衡の原因になるのではないかと考えて検討した。II型肺胞上皮様（A549）細胞にタバコ煙濃縮液を曝露すると senescence-associated (SA) β -galactosidase、細胞の巨大・扁平化、リソゾームの増加、細胞周期停止などの老化変化がもたらされた。またマウスにタバコ煙を曝露するとSA β -galactosidase陽性のII型上皮細胞がみられた。さらに肺気腫患者の肺胞壁の一部にはSA β -galactosidase陽性細胞が観察された。以上の結果から喫煙による細胞老化の誘導が細胞増殖を抑制し、肺胞壁細胞の消失を促進する可能性が示唆された。

A. 研究目的

COPDの主要病態である肺気腫の形成機序には肺胞の慢性炎症から肺組織の破壊・消失に至る病理学的過程が想定されているが、その詳細は明らかではない。私どもはこれまでにヒトの肺気腫組織を病理学的に検討し、以下の知見を得た。すなわち1) 肺気腫患者の肺組織ではマクロファージとTリンパ球が増加しているが、特に気腫化領域においてはCD4陽性Tリンパ球が集積していること、2) 気腫化領域ではこのような炎症所見に付随した肺胞壁細胞、特に肺胞上皮細胞のアポトーシスとその修復機転としての細胞増殖が亢進していること、3) 肺胞壁のアポトーシス数は気流閉塞の程度と相関していることが知られた。またマウスを用いた動物実験から、肺胞上皮細胞にアポトーシスを誘導すると肺気腫病変が形成されることが知られた。以上の知見から、炎症刺激の持続

による肺胞壁細胞のアポトーシスが肺の気腫化に関与する可能性が示唆された。一方、肺気腫患者の肺胞壁では、アポトーシスと同時に細胞増殖も亢進していたことから、肺気腫の病態は従来の想定のような肺胞細胞が一方的に消失するという静的な病態ではなく、細胞死に対して細胞増殖による補填が繰り返された、いわば動的な病態であると考えられた。このような観点から肺気腫の形成機序を考察すれば、肺気腫では肺胞細胞の細胞死が細胞増殖に比べて過剰に生じ、その結果、肺胞細胞の消失が徐々に進行していく機序が想定される。私どもは、かような肺胞細胞の消失には、肺胞壁細胞の老化による細胞増殖の抑制が関与しているのではないかと考えた。本研究においては、1) 肺気腫の主因である喫煙が肺胞細胞、特に肺胞上皮細胞の老化を誘導するか、2) 肺気腫患者の肺胞では細胞老化が生じている

かについて検討を行った。

B. 研究方法

1) 細胞実験

ヒト II 型様肺胞上皮細胞 (A549) を DMEM + 10%FCS 培地で培養し、FCS を含まない DMEM 培地に置換した後、DMEM に溶解したタバコ濃縮液を曝露した。細胞老化の指標として、細胞形態、酸性 β -ガラクトシダーゼ [senescence-associated (SA) β -galactosidase] 活性、細胞内リソゾーム量、BrDU の核内とりこみについて検討した。SA β -galactosidase 活性の検討には、細胞を 2%パラホルムアルデヒド、0.2%グルタルアルデヒド溶液で固定した後、pH6.0 に調整した 5-bromo-4-chloro-3-indoyl β -D galactoside (X-gal: 1 mg/ml) 溶液中で 37 度、24 時間反応させた。細胞内リソゾームの可視化にはアクリジンオレンジによる蛍光染色を施した。また BrDU の核内取り込みは抗 BrDU 抗体 (ケミコン社) を用いた免疫染色により判定した。

2) 動物実験

喫煙チャンバー内で ICR マウスにタバコ主流煙を一日あたり 3 本、週 5 日、2 週間継続して吸入させた。その後、肺組織を摘出し、OCT コンパウンドを経気道的に注入して肺を拡張させたのち、急速凍結した。3 mm の凍結切片を作成し、上記の方法で組織化学的に SA β -galactosidase 活性を検討した。同時に抗 SP-A 抗体 (DAKO 社) を用いた免疫染色を行った。

3) ヒト気腫化肺組織の検討

肺容量減少術により得られた肺気腫患者の肺組織を用いて、上記の方法により SA β -galactosidase 活性を組

織化学的に検討した。ヒト肺組織を用いるにあたっては、患者から文書による同意を得た。

C. 研究結果

1) 細胞実験

A549 細胞にタバコ煙濃縮液 (0.0001 ~ 0.1%) を 12 ~ 24 時間曝露すると濃度および時間依存性に SA β -galactosidase 活性の増加がみられた。またタバコ煙濃縮液を曝露した細胞では、細胞の扁平・巨大化、細胞内リソゾームの増大など老化の特徴的な形態学的変化が観察された。さらにタバコ煙を除去した後に再度血清刺激を負荷しても BrDU の核内取り込みは観察されず、細胞周期の不可逆的な停止が生じたと考えられた。

このようなタバコ煙曝露による細胞老化の誘導作用は、タール成分を除去したガス成分のみの曝露では減少した。しかしガス成分のみでも細胞老化の誘導が軽度に観察されたため、細胞老化の誘導にはタバコ煙の単一成分ではなく、タール成分とガス成分の両者に含まれる複数成分が関与していると考えられた。さらにタバコ煙曝露による細胞老化の誘導は、アンチオキシダントである N-アセチルシステインの存在下で抑制されたことから、タバコ煙のオキシダントが細胞老化の誘導に関与すると考えられた。

2) 動物実験

このようなタバコ煙曝露による細胞老化が生体内でも誘導されるかを検討するためにマウスに 2 週間タバコ煙を吸入させた。清浄空気を吸入したコントロールのマウスでは、気道上皮細胞やマクロファージにのみ SA β -galactosidase 活性が観察された。一方、タバコ煙を吸入したマウスでは、

肺胞壁にSA β -galactosidase陽性細胞がみられた。このようなSA β -galactosidase陽性細胞は抗SP-A抗体を用いた免疫染色で陽性に染色されたことから、II型肺胞上皮細胞と考えられた。以上の結果から、生体内においてもタバコ煙曝露は肺胞上皮細胞に老化様変化をもたらすことが示唆された。

3) ヒト気腫化肺組織の検討

肺容量減少術により得られた肺気腫患者の肺組織の検討では、少数の肺胞壁細胞にSA β -galactosidase活性が観察された。このようなSA β -galactosidase陽性細胞がいかなる細胞であるかについては現在検討中である。

D. 考察

細胞老化とは、いかなる増殖刺激によっても細胞がもはや増殖しえない状態と定義されている。本研究ではタバコ煙曝露が、培養II型肺胞上皮細胞(A549)やマウス生体の肺胞上皮細胞に細胞老化様変化をもたらすことが知られた。喫煙刺激により肺胞壁に老化細胞が蓄積すれば、細胞死による肺胞細胞の消失が細胞増殖により補填されないために、肺胞壁の細胞数が徐々に減少するものと予想される。このような細胞老化による肺気腫の発症仮説は、肺気腫が高齢者に好発し、年余をかけて徐々に進行する理由の一端を説明しうる可能性がある。今後の研究課題として、1) SA β -galactosidase以外の細胞老化マーカー(テロメア長)の検討、2) 正常II型上皮細胞を用いた細胞老化の誘導、3) 肺気腫患者と非肺気腫患者における細胞老化の比較を予定している。

E. 結論

喫煙による細胞老化の誘導が細胞増殖を抑制し、肺胞壁細胞の消失を促進する可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

喫煙による健康被害を再確認した研究である。

G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表
 - 1) 辻隆夫、青柴和徹、永井厚志：喫煙刺激による肺胞上皮細胞の老化 第6回東京呼吸病態研究会 2002. 11. 25 東京
 - 2) 青柴和徹：肺胞細胞の増殖、死、老化 第一回サーファクタント分子病態研究会 2002. 11. 30 東京
 - 3) 青柴和徹：気腫と線維化に関わる細胞老化 2002. 12. 13 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし。

厚生労働科学研究費補助金（特定疾患研究事業）
分担研究報告書

肺動脈性肺高血圧症に対するプロスタサイクリン持続静注療法の反応性の差に関する研究

分担研究者 友池仁暢
国立循環器病センター 院長

研究要旨

本院にてプロスタサイクリン（PGI₂）持続静注療法を導入した肺動脈性肺高血圧症（PAH）64例について、本治療の長期予後と基礎疾患特異性、また個々の症例におけるPGI₂に対する反応性をPGI₂の増量パターンから検討した。結果、対象PAHの本治療による長期予後は5年生存率で72.7%と自然歴に比して著明な改善が得られ、その治療効果はPPHに比して二次性PAHで良好な傾向がみとめられた。個々の例のPGI₂持続静注療法に対する反応性に関しては、大別してある程度PGI₂を増量した段階で臨床症状の安定が得られ、以後PGI₂の用量変更を必要としないPGI₂反応群（27例：49%）、臨床症状の安定を維持するために持続的にPGI₂増量が必要なPGI₂部分的反応群（7例：13%）、PGI₂の持続的増量にも関わらず病状の改善が得られないPGI₂抵抗群（17例：31%）、および治療開始後短期間で死亡しPGI₂の効果が評価できなかった激症型PAH群（4例：7%）の4群にパターン分類が可能であった。PGI₂に対する反応性の差の存在から、PAHの病態は均一でない可能性が示唆された。

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PGI₂持続静注法が有効な治療法として確立してきた。当施設では、これまでPPHを主とし他に膠原病性PH（CoPH）、先天性心疾患体術後に合併するPH例、門脈肺高血圧症などの種々の肺動脈性肺高血圧症（PAH）で、通常の治療法では加療が困難な例に対し積極的にPGI₂持続静注法を導入し、有る程度の症例数が蓄積されてきた。また従来、PH疾患に対する本治療法の効果は、肺血行動態や肺ガス交換能、運動耐容能などに関して検討が行

われてきたが、長期予後についての検討は未だ十分では無い。そこで今回我々は、自験例における治療開始後の長期生命予後を明らかにし、さらに経過観察中にPGI₂持続静注法に対する各症例の反応性には明らかな差が存在すること判明してきたので、この反応性の差の実態についても検討を行った。

B. 研究方法

対象：本院でPGI₂持続静注法を導入したPAH64例（PPH：43例、膠原病性肺高血圧症：15例、PH合併先天性心疾患体術後：4例、その他：2例）とした。PAHの男：女比は12：52、平均年齢34.4±11.5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 62 ± 12 mmHg、心拍出量 2.5 ± 0.8 L/min、全肺血管抵抗 2194 ± 746 dyne sec cm^{-5} であった。

方法：PAHの診断確定・重症度評価後に適応例について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、PGI2持続静注法を導入した。PGI2の投与法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、また遠隔地に居住する患者につ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った。経過中、自覚症状、NYHA に準拠した WHO の機能評価重症度が安定していれば PGI2 の増量は中止し、また病状の悪化が推定された場合には必要に応じて積極的に増量を行った。蓄積された予後情報より Kaplan-Meier 法を用いて対象例全例と各々の疾患に対する長期予後を算出した。さらに長期予後決定に関する因子を検討する目的で、治療開始直前の肺血行動態諸指標が長期予後に及ぼす影響を、Cox proportional

hazards model を用いて検討した。また臨床経過と PGI2 の投与量の増量程度から、各症例の薬剤反応性の差について検討した。

C. 研究結果

本治療開始後の総死亡者数は 14 名であったが内 2 名は非心臓死（悪性疾患、事故）であった。また 2 名が肺移植（死体肺移植：1 名、生体肺移植：1 名）治療に移行し、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超早期に死亡例が見られた。本治療例の最大観察期間は 65.2 ヶ月であった。対象例全例においては、PGI2 持続静注開始後の 3 年生存率、5 年生存率はともに 72.7% であった【図 1】。長期予後と PAH の基礎疾患との関係については、PH 合併先天性心疾患術後例では治療開始後の死亡例は無く、PPH と CoPH 間では、PPH の 3 年生存率 68.6%、CoPH の 3 年生存率 85.6% と、後方で予後が良い傾向が見られたが、現時点では統計学的に有意差は得られなかった【図 2】。予後に影響を及ぼす治療開始時の肺血行動態諸量の検討では、右房圧・肺動脈平均圧は治療結果を予測する因子とはなり得ず、全肺血管抵抗と予後に弱い相関が認められ、最も予後を推定する良い指標は混合静脈血酸素飽和度であることが判明した。

PGI2 に対する反応性の検討では、対象 PAH は大別してある程度 PGI2 を増量した段階で臨床症状の安定が得られ、以後 PGI2 の用量変更を必要としない PGI2 反応群（27 例：49%）、臨床症状の安定を維持するために持続的に PGI2 増量が必要な PGI2 部分的反応群（7 例：13%）、PGI2 の持続的増量にも関わらず病状の改善が得られない PGI2 抵抗群（17 例：31%）、およ

び治療開始後短期間で死亡し PGI₂ の効果が評価できなかった激症型 PAH 群 (4 例:7%) の 4 群にパターン分類が可能であった。PGI₂ に対する反応性には明らかに差異が存在することが推察された

D. 考察

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、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。また最近、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。PPH に対しては近年 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ている。今回我々は自験例の PPH を主体とする PAH 64 例の PGI₂ 法の治療効果を長期予後、PAH の基礎疾患、個々の症例の反応性の差の観点から検討した。結果、対象例全例の 3 年生存率、5 年生存率は共に 72.7% 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。さらに今回の結果では、PH 合併先天性心疾患術後例では治療開始後の死亡例は無く、統計学的有意差は得られていないが、CoPH では PPH より予後が良い傾向が認められた。本所見が真実か否かは今後さらなる症例の追加と長

期経過観察が必要であるが、PGI₂ 持続静注法は基礎 PAH 疾患によって有効性に差がある可能性が示唆された。

次いで個々の症例の PGI₂ 持続静注法に対する反応性の検討では、対象は PGI₂ が極めて有効な反応群、臨床症状の安定を維持するために持続的に PGI₂ 増量が必要な PGI₂ 部分的反応群、PGI₂ の持続的増量にも関わらず病状の改善が得られない PGI₂ 抵抗群、および治療開始後短期間で死亡し PGI₂ の効果が評価できなかった激症型 PAH 群に分類が可能であった。PGI₂ 反応群の平均 PGI₂ 投与量は平均 30ng/kg/min と比較的少量で、部分的反応群では病態の維持に 37ng/kg/min が必要となり、PGI₂ 抵抗群では 58ng/kg/min も用いても治療が困難で、多くは早期の死亡または移植治療に移行することを余儀なくされた。現在、PGI₂ 持続静注法は重症の PAH 疾患に対する唯一有効な治療法である。しかしながら、本結果は PAH に対する PGI₂ 持続静注法の一部限界を示すもので、PGI₂ 抵抗群では必要に応じ PGI₂ を増量しつつ早期に肺移植の可能性を検討することが必要である。また PPH・PAH は PGI₂ 持続静注法の反応性の差より決して単一の病態が存在するのでは無いことが示唆され、より病因に迫る診断・評価法が必要だと考えられた。

E. 結論

PAH に対する PGI₂ 持続静注法例は、自然歴に比して顕著な延命効果が認められ本疾患に対する有用な治療法と言えた。しかし PAH の基礎疾患により PGI₂ 持続静注法の有効性には差がある可能性や、個々の症例においても、反応性に差が存在することが判明し、治療抵抗例の場合には早急に代替治

療を考慮する必要性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

Nakayama Y, 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, 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

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, San Francisco, USA, 2001

Kyotani S, Sakamaki F, Nagaya N, Sato 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, San Francisco, USA, 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

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

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

厚生労働科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）

分担研究報告書

(研究1) データベースに基づく在宅呼吸療法支援システム構築
-大阪府下における在宅呼吸ケアの現状-

(研究2) 3次元CTを用いたCOPD患者の評価

分担研究者 坂谷 光則 国立療養所近畿中央病院 院長

研究要旨

(研究1) データベースに基づく在宅呼吸療法支援システム構築-大阪府下における在宅呼吸ケアの現状-。アンケート調査にて、大阪府下における在宅呼吸ケアの現状を明らかにした。在宅呼吸ケア症例数、および実施施設が増加傾向にあることが明らかになった。しかし、症例数がかなり過小評価されており、今後アンケートのあり方を含め、患者の把握をどうするのかといった課題が明らかになった。また、往診、訪問看護などの診療体制の更なる充実が喫緊の課題と考えられた。

(研究2) COPD患者 (n=40) の気腫病変等の肺容量を3D-CTで測定し、肺機能検査の結果およびHR-QOL (SF-36) の結果と比較した。Low attenuation area (LAA)は-950HU未満とした。3D-CTによるTLCは肺機能検査によるTLCと $r=0.76$ ($p<0.0001$)と極めて良好な相関を示した。また3D-CTによる%LAAは%RV、%FRC、FEV1%、%DLcoと有意な相関を示した ($p<0.05$)。%LAAはSF-36によるphysical functioning、general health perceptionを反映していた。COPD患者で、3D-CTによるLAA定量評価は有用と考えられた。

A. 研究目的

(研究1)わが国における在宅呼吸ケアの実態を把握する目的で、全国アンケート調査を実施し報告した。今回は、大阪府下における在宅呼吸ケアの現状を把握し、在宅呼吸療法支援システムの構築に向けて、データベースづくりに着手したので報告する。

(研究2)近年、各種肺疾患に対する3次元CT (3D-CT)を用いた解析が行われるようになり、またvolume rendering法により肺気量の測定も可能となった。

今回COPD患者(肺気腫)の肺容量、気腫性病変を3D-CTを用いて定量化し、その有用性について肺機能検査、HR-QOLのスコアと比較し検討した。

HR-QOLとの関係についても検討を加える。

B. 研究方法

(研究1)2002年11月30日時点での実態につき、大阪府下の4990医療機関を対象とし、アンケート表を送付した。内訳は、病院681、診療所4049、訪問看護ステーション260であった。調査内容は、2002年11月現在の在宅酸素療法(以下HOT)症例、在宅nCPAP(nasal Continuous Positive Airway Pressure)症例、在宅NPPV

(Non-invasive Positive Pressure Ventilation)・TPPV(Tracheal Positive Pressure Ventilation)症例、在宅での診療体制、急性期導入

NPPV 症例などについて検討した。
(研究2) COPD患者(肺気腫) 40名{男性37名、女性3名、66.9 ± 8.8 (SD) 歳}を対象とした。3D-CT (Light speed plus, GE社) を用いた volume rendering methodにて、吸気時に撮影を行った。撮影条件は120kV、200mA、0.5sec/rot、1.2mm sliceとした。全肺容量(total lung capacity; TLC)、low attenuation area (LAA:<-950HU)、を測定した。肺機能検査等(%VC、VC、TLC、%TLC、RV、%RV、FEV₁、FEV₁%、%DLco、CV、PaO₂)と比較し、更に、HR-QOL {SF-36 日本語版 (version 1.2)} のスコアと比較した。尚、3D-CT、肺機能検査、SF-36等はほぼ同時期(±1カ月)のものを使用した。

(倫理面への配慮: 本研究を行うにあたり、国立療養所近畿中央病院倫理委員会へ研究プロトコルを申請し承認を受けた。患者へは研究成果が発表される事について同意を書面でいただいた)

C. 結果

(研究1)

1. 集計結果

今回実施したアンケート集計結果の回収率は、病院15.3%、診療所9.8%、訪問看護ステーション14.6%であった。

2. HOT 症例

HOT 実施施設の割合は全体の87%、実施予定施設を入れると90%とかなり広い範囲でHOTが実施されている現状が把握できた。診療所の実施施設割合は65%(実施予定13%)であった。

また、基礎疾患割合は、COPD48%、肺結核後遺症17%、間質性肺炎9%、肺癌6%であった。COPDが約半数を占めていた。

3. nCPAP 症例

nCPAP 実施施設は41%と全国調査と

比べると、実施状況が多い傾向を示した。また、診療所でも、取り組んでいる施設が9%あった。

4. NPPV 症例 (病院)

病院における、在宅NPPV 実施施設は44%と全国調査(32%)よりも高い傾向を示した。急性期の実施状況では、39%の施設でNPPVが行われていた。また、在宅NPPV 症例数は、大多数の施設が10例以下であった。

5. NPPV 症例 (診療所)

診療所における、NPPV 実施施設は15%であり、そのうち6%の施設が、訪問診療を実施していた。

6. 在宅NPPV 基礎疾患

在宅NPPVの疾患割合は、COPD39%、肺結核後遺症24%、神経筋疾患15%、SAS9%、であった。呼吸器系疾患の占める割合が多いのが特徴であり、なかでもCOPD 症例の占める割合は、全国調査よりも多い傾向を示した。

7. 訪問看護 (HOT)

HOT 症例に対する訪問看護実施割合は、95%と高率であり、1か月あたりの訪問回数も4回以上が91%を占めていた。

8. 訪問看護 (NPPV)

NPPV 症例に対する訪問看護実施割合は、32%とHOTに比べると、かなり低率であった。また、1か月あたりの訪問回数も、HOT 症例に比べると低い傾向を示した。

9. 訪問看護 (TPPV)

TPPV 症例に対する訪問看護実施割合は、39%とHOTに比べると、かなり低率であったが、NPPVに比べると高い傾向を示した。また、1か月あたりの訪問回数は、高い傾向を示した。

(研究2)

肺機能検査で求めたTLCと3D-CTで求めたTLCは $r=0.761$ ($P<0.005$)と極めて良好な相関を認めた。症例の多くは

良好な相関を示したが肺機能検査で求めたTLCよりも3D-CTによるTLCが低値を示す症例が若干認められた。

3D-CTによるLAAは、肺機能検査によるFEV₁、FRC、RV、DLco、PaO₂と有意な相関を認め(p<0.05)、またTLCとの比である%LAAは%RV、%FRC、FEV₁%、%DLcoと有意な相関を認めた。SF-36と%LAAの比較では、%LAAはSF-36のphysical functioning、general health perceptionと有意な相関を認めた。

D. 考察

(研究1) 今回のアンケート調査で把握できた症例数(回答施設からの患者数)は、HOT5000症例、NPPV450症例であった。いずれも全国調査の症例数から考えると¹⁰⁾、かなり過小評価されており、今後、患者の把握をどうするかという問題が明らかになった。

実施施設の検討では、HOTの普及率(87%)に比べると、在宅NPPV(44%)・nCPAP(41%)の普及率は未だに低い傾向を示したが、全国調査と比べると、いずれも高い傾向を示した。また、ここ数年でこれらの在宅呼吸ケア症例数、および実施施設が確実に増加傾向にあることも明らかになった。

疾患別でみると、HOTでは、全国調査の結果とほぼ同様の傾向を示し、COPD症例が増加傾向を示した。この傾向は今後も続くものと思われる。在宅NPPV症例でも、全国調査の結果と同様、呼吸器系疾患の割合が多い傾向を示し、特にCOPD症例が多い特徴を示した。

診療所に対する調査結果から、HOT・NPPVなどの在宅呼吸ケアに取り組む施設が、年々増加する傾向を示した。

在宅呼吸ケアの訪問看護体制に関

しては、HOTに関しては、高率に確保されていたが、NPPV・TPPVに関しては50%以下であった。訪問看護体制の確保も、よりケアの必要度が高いHMVに関して不十分な実態が明らかになり、支援体制の更なる充実喫緊の課題である。

(研究2) 3D-CTを用いた総気量、LAAの定量は肺機能検査で得られた値と極めて良好な相関を示した。LAAの評価はCOPD患者の気腫性病変の進展に伴う機能障害、QOL(physical functioningとgeneral health perception)を反映していた。呼吸停止時間が耐えられれば、低肺機能あるいは気胸発症の危険性がある場合、排菌患者など肺機能検査不可能な症例の評価にも3D-CTは臨床応用が期待される。

E. 結論

(研究1) 今回の調査の結果、在宅呼吸ケア症例数および実施施設が増加しているのが確認できたが、実際の症例数より過小評価されており、アンケートの実施方法も含めて、今後患者の把握をどうするかが今後の課題と考えられた。

(研究2) COPD患者において3D-CTによるLAAの評価は有用である。

F. 健康危惧情報 特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

藤田悦生、井上義一、田中勲、他. 慢性肺気腫患者における3D-CTと気腫化(%LAA)と肺機能検査との比較、臨床放射線48:133-136, 2003

2. 学会発表

Fujita E, Inoue Y, Tanaka I, et al.

Extent of emphysema estimated by the
three dimensional CT
(3D-CT) predicts pulmonary
dysfunction in patients with COPD.
ATS 2002, Atlanta.

H. 知的財産権の出願・登録状況

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

厚生労働科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）
分担研究報告書

呼吸不全に関する調査研究

分担研究者 白土 邦男
東北大学大学院医学研究科内科病態学講座循環器病態学分野教授

研究要旨

ポジトロン CT (PET)を用いて、肺高血圧症患者の肥大した右室心筋のグルコース利用と右室負荷の関連につき検討し、この右室心筋のグルコース利用が、PGI₂持続静注療法の効果判定に有用かどうかを合わせて検討した。肺高血圧症患者において、右室心筋糖代謝は、心臓カテーテル検査でみた右室負荷所見と関連を認めた。PGI₂により肺血管抵抗が軽減した患者においては、右室肥大の退縮に先立って右室心筋糖代謝の減少がみられた。以上より、PETは肺高血圧症患者の重症度評価、治療効果の判定に有用と考えられた。

A. 研究目的

本研究の目的はポジトロン CT (PET)を用いて、肺高血圧症患者の肥大した右室心筋のグルコース利用と右室負荷の関連につき検討すること、さらにPETを用いて測定した右室心筋のグルコース利用が、PGI₂持続静注療法の効果判定に有用かどうかを合わせて検討することにある。

B. 研究方法

対象：対象は右心カテーテル検査で肺高血圧症と診断された慢性右室圧負荷疾患患者 11 例で、PGI₂持続静注療法を導入していない症例とした。対象例の原疾患は、原発性肺高血圧症 (PPH)が 9 例、慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH)は 2 例であった。冠動脈疾患や弁膜症等を合併するものは除外した。また、糖尿病症例や 50g 経口投与 30 分後、80 分後のいずれかの血糖値が 200mg/dl をこえる耐糖能障害の症例も除外した。PPH 患者のうち 4 例には 1 回目の PET 検査後に PGI₂療法を導入した。治療薬はカルシウム拮抗

薬 (n=3)、ACE あるいは ARB (n=6)、ジゴキシン (n=2)、利尿剤 (n=2)、経鼻的酸素投与 (n=5)だった。2 例の CTEPH 患者は抗凝固療法を受けていた。

方法：全例からインフォームドコンセントを得た後に検査を行った。グルコース経口投与 30 分後に ¹⁸F-fluorodeoxyglucose (FDG) 185MBq を静脈内に注射し、その 35 分後に SET-2400W PET (島津製作所)を用いて心電図同期 PET を施行した。

得られた画像のうち心室中央レベルの拡張末期体軸断層像において右室自由壁、心室中隔、左室自由壁の各領域に 5 から 14 個の直径 10mm 円形の関心領域 (ROI) を置いた。各領域の ROI の平均値を求めた後、体重と投与量で補正した単位心筋あたりの FDG 取り込みの指標である standardized uptake value (SUV)を算出した。

また、部分容積効果を補正するため、ファントム実験を行った。得られた recovery coefficient 曲線と超高速 CT (EBCT) で求めた拡張末期の心筋の壁厚に基づき、SUV を補正した。さら

に EBCT のデータを用いて心筋重量、心室容積を算出した。また、PET 施行 2 週間以内に血中 brain natriuretic peptide (BNP) 値を測定した。

データは平均±標準偏差で記載し、統計検定は両側 paired-t 検定を用いた。p<0.05 を統計学的有意とした。

C. 研究結果

平均肺動脈圧(51 ± 15 mmHg)および肺血管抵抗(1087 ± 580 dyne. s/cm⁵)が増加していた。

右室自由壁の補正 SUV は BNP (r=0.78; p<0.01)、平均肺動脈圧 (r=0.72; p<0.05)、肺血管抵抗 (r=0.67; p<0.05) と有意な正の相関関係を認めた。右室自由壁の補正 SUV は右室自由壁の壁厚と相関を認めなかった。

EBCT では右室容量、右室心筋重量は増加していたが、左室容量は減少していた。血中のインスリン、グルコース、および遊離脂肪酸値は、右室の補正 SUV、心室中隔の補正 SUV、左室自由壁の補正 SUV と相関を認めなかった。

PGI₂ 持続療法を導入した 3 ヶ月後に肺血管抵抗が 30%以上改善した 2 例(改善例)と改善しなかった 2 例(非改善例)を比較すると、改善例では肺血管抵抗の改善に伴って右室の SUV が減少していたが、EBCT で求めた右室心筋重量には有意な変化を認めなかった。非改善例では右室の SUV も右室心筋重量も有意な変化を認めなかった。

D. 考案

我々は、肺高血圧症患者において部分容積効果を補正した右室の補正 SUV が増加すること示した。右室の補正 SUV が増加する理由として、心筋が利用するエネルギー基質が脂肪酸からグルコースへ変化する可能性、負荷に

よりエネルギー需要そのものが増大する可能性が考えられる。これまで我々は、大動脈狭窄ラットにおいて、肥大した左室心筋のグルコース利用の増加と脂肪酸利用の低下を報告している。今回の研究では脂肪酸代謝は測定しなかったが、圧負荷や容量負荷、あるいは心筋梗塞による左室肥大においてはグルコース利用が増大し、脂肪酸利用が減少するという報告があり、本研究でみられた右室における補正 SUV の増加は、心筋のエネルギー基質利用が脂肪酸からグルコースへのシフトを反映したものかもしれない。

また、今回我々は、壁厚の薄い右室の FDG 集積を正確に解析するためにファントム実験を行った。PET は空間分解能の限界により、右室のような壁厚の薄い構造物ではカウントが壁厚に応じて減少する現象があるため、肥大の程度によって FDG の取り込みを過大評価する可能性がある。今回の研究では、ファントム実験でもとめた Recovery coefficient 曲線と EBCT で求めた右室の壁厚を用いて部分容積効果を補正した。この部分容積効果を補正した右室の SUV は、BNP 値、平均肺動脈圧、肺血管抵抗と有意な相関関係を示した。このことから、右室心筋のグルコース利用は、右室壁厚増加のために見かけ上増加しているのではなく、右室負荷の上昇と関連して増加していると考えられた。

最近、肺高血圧症患者における PGI₂ 長期投与の結果が相次いで報告された。このうち Sitbon と Kuhn は、PGI₂ 投与開始 3 ヶ月後の肺血管抵抗が 30%以上改善したものは、予後が良く QOL も改善したと報告している。今回の研究で PGI₂ 療法長期投与開始後 3 ヶ月の時点で、4 例中 2 例に肺血管抵抗の 30%以上の改善がみられた。肺血管抵抗が

30%以上改善した2例は、肺血管抵抗の減少にともなって右室の補正SUVも減少しているが、EBCTでみた右室心筋重量は変化がみられなかった。このことから、右室の補正SUVは右室肥大の退縮に先立って減少する可能性が示唆された。一方肺血管抵抗が改善しなかった2例では、右室の補正SUVにも変化がみられず、治療開始6ヶ月経過した時点においても、右心負荷の程度やQOLに改善がみられていない。このことから、原発性肺高血圧症患者において、FDG-PETは、PGI₂持続療法の効果判定に有用と考えられたが、今後さらに症例を重ねて検討する必要がある。

E. 結論

肺高血圧症患者において、PETにより求めた部分容積効果を補正した右室心筋糖代謝は、心臓カテーテル検査でみた右室負荷所見と関連を認めた。PGI₂により肺血管抵抗が軽減した患者においては、右室肥大の退縮に先立って右室心筋糖代謝の減少がみられた。PETは、非侵襲的に右室負荷を評価できることから、繰り返し施行可能であり、肺高血圧症患者の重症度評価、治療効果の判定に有用と考えられた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Takahashi T, Sakuma M, Ikeda J, Nawata J, Demachi J, Kitamukai O, Shirato K: Effects and problems of continuous infusion of epoprostenol for patients with primary pulmonary hypertension. *Int Med* 41: 784-788, 2002.

Kitamukai O, Sakuma M, Takahashi

T, Nawata J, Ikeda J, Shirato K: Hemodynamic effects of inhaled nitric oxide using pulse delivery and continuous delivery systems in pulmonary hypertension. *Int Med* 41: 429-434, 2002.

Sakuma M, Konno Y, Shirato K: Increasing mortality from pulmonary embolism in Japan, 1951-2000. *Circ J* 66: 1144-1149, 2002.

2. 学会発表

Jun Demachi, Masahito Sakuma, Tohru Takahashi, Jun Nawata, Osamu Kitamukai, Jun Ikeda, Nobumasa Ishide, Kunio Shirato: The progression and prognosis of pulmonary vascular obstructive diseases and right ventricular hypertrophy. *ATS 98th International Conference* (Atlanta, 2002. 5. 21)

Jun Demachi, Masahito Sakuma, Tohru Takahashi, Jun Nawata, Osamu Kitamukai, Jun Ikeda, Nobumasa Ishide, Kunio Shirato: Relation between hemodynamics and right ventricular hypertrophy may affect survival and severity of the disease in patients with primary pulmonary hypertension. *12th European Respiratory Society* (Stockholm, 2002. 9. 15)

H. 知的財産権の出願・登録状況

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