

238名のうち、LAAスコア（胸部CTでの気腫化を視覚法で定量：24点満点） >8 かつ $\%FEV_{1.0}>80\%$ （気腫優位型HH, 19例）、LAAスコア <2.4 かつ $\%FEV_{1.0}<60\%$ （気道病変優位型LL, 14例）、LAAスコア >8 かつ $\%FEV_{1.0}<60\%$ （気腫気道病変合併型HL, 25例）、LAAスコア <2.4 かつ $\%FEV_{1.0}>80\%$ （気腫気道病変軽微型LH, 25例）の4群を抽出した。4群間で年齢、喫煙量、現喫煙者比率はマッチさせた。これに对照非喫煙群（17例）を加えた5群でCM10を用い、プロテオーム解析を行った。

（検討3）COPD患者153例、ハイリスク患者69例、喘息患者60例、健常者20例より血漿を採取し、sE-cadherin濃度をELISA法で測定した。また、マイクロサンプリング法により採取したCOPD患者18例、对照患者24例の気道被覆液を用い、同様にsE-cadherin濃度を測定した。

本研究プロトコールは慶應義塾大学医学部倫理委員会において承認済みである。

C. 研究結果

（検討1）

分子量3000–70000Daの間に62のピークが検出された。COPDと对照群（CTL）の比較により、8170, 31902Daのピークは对照群で発現が増強していた（ $p<0.05$ ）。一方、11207DaではCOPD群で発現が増強していた（ $p<0.05$ ）。

（検討2）

分子量3000–70000Daの間に45のピークが検出された。分子量21110, 45026Daのピークで気腫優位型は他の4群に比べ発現が低下していた（ $p<0.05$ ）。また、分子量12860Daのピークで気腫気道病変軽微型と気道病変優位型で他の3群に比べ発現が増加していた（ $p<0.05$ ）。

（検討3）

COPD群（376 ng/ml）およびリスク群（350 ng/ml）では喘息群（295 ng/ml）、健常群（269 ng/ml）に比べ血漿sE-cadherin

濃度が有意に高かった。ELF中のsE-cadherinは、Control群（548 ng/ml）とCOPD群（809 ng/ml）で有意差は認めなかったものの、COPD群で高い傾向がみられた。

D. 考察

プロテインチップによるELF中蛋白の解析によりCOPD特異的なバイオマーカーの検出が可能と考えられた。検出された蛋白の同定が必須であるが、今後複数のチップを用いた解析を継続し、同定すべき蛋白を決定する予定である。また、血漿を用いた多数例の解析では、COPDの病型を決定する因子の検出が可能と考えられた。

血漿sE-cadherinはCOPDの発症初期より増加し、COPDの診断ならびに喘息との鑑別に有用な可能性が示唆された。ELF中濃度測定の意義については追加データを要すると考えられたが、sE-cadherin濃度は気道において血中より高く、肺局所での産生が示唆された。

プロテインチップで検出される蛋白は分子量5万以下の低分子がほとんどであり、その数も多くない（おおよそ100種類以下）。この欠点を補うため、少なくとも複数の異なるチップを用いる必要があると考えられる。また、一部の症例では2次元電気泳動など、他の方法も併用する必要があると考えられる。

E. 結論

COPD患者気道被覆液と血漿を用いたプロテインチップによるプロテオーム解析により、COPDに特異的なバイオマーカー、COPDの病型と関連するバイオマーカーの検出が可能と考えられた。

F. 健康危険情報

現在のところなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

辻村周子、仲村秀俊、佐藤勲、中村美穂、高橋左枝子、中島隆裕、中島真人、石坂彰敏：FG視覚センサーを用いたCOPD患者の呼吸運動解析。呼吸26(2Suppl.)：S33-34, 2007

白畑 亨、仲村秀俊、石坂彰敏：呼吸器呼吸不全。総合臨床56(増刊)：1038-1043, 2007

Minematsu N, Nakamura H, Furuuchi M, Nakajima T, Takahashi S, Tsujimura S, Tateno H, Ishizaka A. Common functional polymorphisms in cathepsin S promoter in Japanese subjects; possible contribution to pulmonary emphysema. *Respirology* (in press)

渡辺真純、神山育男、神谷一徳、佐和貞治、仲村秀俊、石坂彰敏、小林紘一：気道上皮被覆液のプロテオーム解析 気管支鏡下マイクロサンプリング検体での検討。気管支学28(8) 592-596, 2006

2. 学会発表

S Tsujimura, H Nakamura, I Sato, M. Nakamura, S. Takahashi, T. Nakajima, A Ishizaka. Utilization of Fiber Grating vision sensor for the assessment of pulmonary functions in COPD. 第11回APSR(京都)、2006年11月

M. Nakamura, H Nakamura, N. Minematsu, M. Yamamoto, T. Nakajima, S. Tsujimura, S. Takahashi, A. Ishizaka. Association of TGF- β 1 polymorphisms with COPD in Japan. 第11回APSR(京都)、2006年11月

白畑亨、仲村秀俊、本田康之、中島隆裕、峰

松直人、石坂彰敏：COPDにおける血漿中Soluble E-Cadherin測定の意義。日本呼吸器学会総会、東京、2007.5月

中島隆裕、仲村秀俊、辻村周子、白畑亨、中村美穂、高橋左枝子、峰松直人、舘野博喜、石坂彰敏：E-Cadherin遺伝子多型とCOPD。日本呼吸器学会総会、東京、2007.5月

中村美穂、仲村秀俊、辻村周子、白畑亨、高橋左枝子、中島隆裕、峰松直人、石坂彰敏：COPDにおける気流制限に関与する血漿バイオマーカーの検出。日本呼吸器学会総会、東京、2007.5月

Shuko Tsujimura, Hidetoshi Nakamura, Isao Sato, Toru Shirahata, Miho Nakamura, Saeko Takahashi, Takahiro Nakajima, Masato Nakajima and Akitoshi Ishizaka Analysis of quiet breathing in COPD using Fiber Grating vision sensor. ERS (ストックホルム) 2007年9月

H. 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（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告

呼吸不全に関する基礎・臨床研究：COPDを中心に

分担研究者 長瀬 隆 英
東京大学医学部附属病院呼吸器内科 教授

研究要旨

COPD、ARDS、特発性間質性肺炎、気管支喘息などは、呼吸不全を呈する呼吸器疾患であり、治療の困難さや発症頻度から、社会的にも極めて重大な疾患群である。これらの疾患の病態機序・治療標的は未だに不明であるため、画期的な新治療法の開発が急務とされている。本研究では、COPDを中心として、1) 呼吸リハビリテーションをテーマとした臨床研究、および2) 発生工学を駆使した基礎研究、を遂行することにより、呼吸不全を呈する難治性肺疾患の病態解明、治療標的の同定、および新治療法の開発を目指す。その結果、以下の新知見が得られた。

- 1) 血流制限下レジスタンストレーニング（加圧トレーニング）は、特殊なベルトを四肢の付け根に巻いて適度に血流を制限した状態でレジスタンストレーニングを行う方法で、この加圧トレーニングにより健常者において著明な筋肥大と筋力増大を認めることが知られる。COPD患者を中心として、呼吸器疾患患者の呼吸リハビリテーションにおける加圧トレーニング運動療法のプロトコルが検討された。
- 2) 脂質性メディエーターやCGRPファミリーに着目し、炎症性肺疾患発症との関連を発生工学的手法を駆使して探索した。その結果、各々のメディエーターが肺疾患病態に重要な役割を呈していることが示された。

以上の知見は、呼吸不全を呈する難治性の呼吸器系疾患に対する新しい治療薬・治療法開発の実現化に寄与することが期待される。

研究協力者

石井 聡・
東京大学大学院医学系研究科准教授

永田泰自・
東京大学医学部附属病院講師

これらの疾患の病態機序・治療標的は未だに不明であるため、画期的な新治療法の開発が急務とされている。本研究では、COPDを中心として、1) 呼吸リハビリテーションをテーマとした臨床研究、および2) 発生工学を駆使した基礎研究、を遂行することにより、呼吸不全を呈する難治性肺疾患の病態解明、治療標的の同定、および新治療法の開発を目指す。

A. 研究目的

COPD、ARDS、特発性間質性肺炎、気管支喘息などは、呼吸不全を呈する呼吸器疾患であり、治療の困難さや発症頻度から、社会的にも極めて重大な疾患群である。

1) 呼吸リハビリテーションをテーマとした臨床研究：

運動療法を中心とした呼吸リハビリテーションのCOPD患者に対する有効性は、多

くの科学的な証拠に裏づけされている。国際的ガイドラインであるGOLDによれば、運動能力の改善、呼吸困難感の軽減、健康関連QOLの向上、入院回数・日数の減少、不安・抑うつ軽減が証明されており、さらには生存率の改善も報告されている。しかし、いまだに標準的な運動療法は確立されておらず、安全性・有効性においてより質の高い運動処方求められている。

近年スポーツ医学の分野では、血流制限下レジスタンストレーニング（登録商標名：加圧トレーニング）という筋力トレーニングが注目されている。これは特殊なベルトを四肢の付け根に巻いて適度に血流を制限しながら行うもので、低負荷かつ短時間の筋力トレーニングにより筋肥大と筋力増強効果が得られることが特徴である。また同時に筋持久力が増加することも報告されている。

加圧トレーニングは血中の成長ホルモン（GH）を著しく増加させることも報告されており、筋肥大のメカニズムの一つと考えられている。四肢の血行制限により筋組織が低酸素状態となり、乳酸などの代謝産物の蓄積を介して下垂体からのGHの分泌が活性化される可能性が推測されている。東京大学医学部附属病院においても本法のメカニズムの解明と臨床応用を目指して虚血循環生理学講座が開設され研究が進められている。加圧トレーニングは既にスポーツ外傷など整形外科領域のリハビリテーションにも用いられているが、呼吸リハビリテーションへの応用はこれまでに報告がない。

このように低負荷かつ短時間で筋力増強と持久力改善を期待できる加圧トレーニングの特徴は、呼吸困難で運動が制限されているCOPD患者にこそ特に適している可能性がある。運動療法に加圧トレーニングを応用して、より安全かつ有効な呼吸リハビリテーションを開発できる可能性は十分に期待できる。本研究では、COPD患者に実際に加圧トレーニングを行い、その有効性と安全性を検討する。さらに、加圧トレー

ニングの効果が筋組織の低酸素状態や乳酸蓄積などに依存している可能性を考えれば、もともと低酸素状態となりやすく乳酸が蓄積しやすいCOPD患者に対しては健常人以上に有効な可能性がある。そしてGHの増加を介して、呼吸筋など全身筋組織に影響を与える可能性もある。本研究では下肢のみの筋力トレーニングによる、GH等の血中物質の変動、上肢筋力と呼吸筋力の変化など、副次的効果も合わせて検討する。

2) 発生工学を駆使した基礎研究：

COPD、ARDS、特発性間質性肺炎、気管支喘息などは、呼吸不全を呈する呼吸器疾患である。これらの肺疾患発症に関しては、種々の化学物質が複雑に関与していると考えられ、TNF α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8等のサイトカインなどが関与している可能性が報告されている。しかし、サイトカイン以外のメディエーターとの関連については、十分な検討がなされていない。また、治療の標的が不明確であるため、有効な治療法、治療薬も存在せず、画期的な新治療法の開発が急務とされている。本研究では、近年、その生理学的意義が注目されている脂質性メディエーターなどに着目し、呼吸不全を呈する呼吸器疾患発症との関連を探索する。

脂質性メディエーターであるプロスタグランジン、トロンボキサン、ロイコトリエンなどはエイコサノイドと総称され、アラキドン酸を起点とする代謝経路の代謝産物である。アラキドン酸は、炭素数20よりなる構造をもち、生体ではリン脂質から細胞質型ホスホリパーゼA₂(cytosolic phospholipase A₂, cPLA₂)によって切り出される。この際に、同時にリゾPAF(lyso-PAF)が生成され、リゾPAFから血小板活性化因子(platelet-activating factor, PAF)が作られる。アラキドン酸は、図1に示すように、アラキドン酸カスケードと呼ばれる代謝経路を経て様々なエイコサノイドを生成する。その2つの大

きな経路が、シクロオキシゲナーゼ (cyclooxygenase, COX) 系および、5-リポキシゲナーゼ (5-lipoxygenase, 5-LO) 系である。プロスタグランジン、トロンボキサンはシクロオキシゲナーゼ系の代謝物であり、ロイコトリエンは5-リポキシゲナーゼ系の代謝物である。

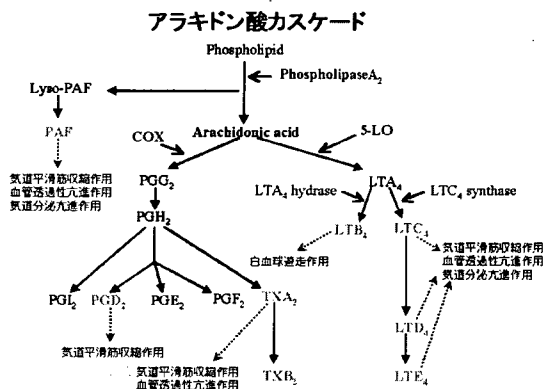


図1 アラキドン酸カスケードの模式図

アラキドン酸カスケードの代謝産物であるエイコサノイドは、ごく微量で多彩な生理活性作用を呈するのが特徴である。呼吸器系においても、エイコサノイドは極めて重要な生理的意義を有することが示唆されている。例えば気管支喘息は、気道平滑筋収縮、血管透過性亢進、血管拡張等による気管支収縮を主体とする病態であり、種々の化学物質が複雑に関与していると考えられるが、近年、特にトロンボキサン、ロイコトリエンなどのエイコサノイドが重要な発症因子とされ、有効な治療標的となりつつある。

PAFおよびエイコサノイドは、その生理活性作用より、炎症性肺疾患の発症メカニズムに寄与している可能性が推察されるが、未だに検証されていない。本研究では、発生工学的手法を応用し、脂質性メディエーターの炎症性肺疾患発症機序における重要性について検討する。特に、COPD、ARDS、特発性間質性肺炎、気管支喘息などにおける、PAFおよびエイコサノイド関連遺伝子の意義を明らかにする。さら

に、治療の標的を明確にし、有効な治療法、治療薬の開発および実用化を目的とする。

CGRPファミリー：

近年、炎症を促進あるいは抑制する生理活性因子として、エンドセリン-1 (endothelin-1, ET-1)、アドレノメデュリン (adrenomedullin, AM)、calcitonin gene-related peptide (CGRP) などのペプチドが注目されている。ET-1は、炎症促進、血管・気管支平滑筋収縮、エイコサノイド産生、サイトカイン産生刺激能を有することが報告されている (T.Nagase. *Am. J. physiol.* 1995)。

一方、CGRPは、炎症抑制、血管・気管支平滑筋の拡張・弛緩作用を有しており (T.Nagase. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996)、アドレノメデュリンも同様の血管平滑筋拡張・弛緩作用が報告されている。CGRPおよびアドレノメデュリンは、受容体を共有することが報告されており、CGRPファミリーと呼ばれるペプチド群に属している。CGRPおよびアドレノメデュリンは、気管支喘息やARDSの発症メカニズムに重要な役割を担っている可能性が考えられるが、国内・海外において未だ十分な検討がなされていないのが現状である。生理活性作用を有する循環ペプチドは、気管支喘息などの治療薬開発の標的としても画期的な系であると

考えられる。本研究では、このCGRP遺伝子の高齢者呼吸器疾患発症機序への関与について探索する。CGRPは37アミノ酸残基より構成され、循環器・神経系を中心に多彩な作用を有することが知られている。肺・気管支にはCGRPを含む感覚神経C-fiberが豊富に存在し、またreceptorも豊富に存在することが報告されている。従って、CGRPが気道疾患発症機序に関与する可能性が想定されるが、未だ十分に検討されていない。最近、CGRP遺伝子欠損マウスが作成され (Oh-hashii. *Circ. Res.* 2001; 89: 983-990)、CGRPが循環動態に重要であることが報告

されている。本研究では、このCGRP遺伝子欠損マウスを用いて、CGRPのARDS発症機序への関与について検討を加える。

Comparison of amino acid sequence of human AM with human CGRP, CGRP II, and amylin (CGRP family)

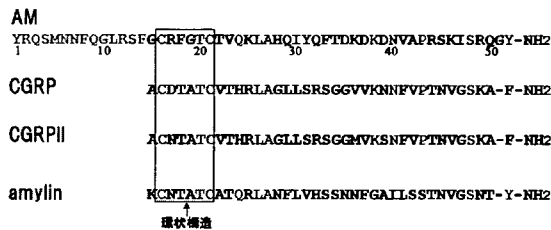
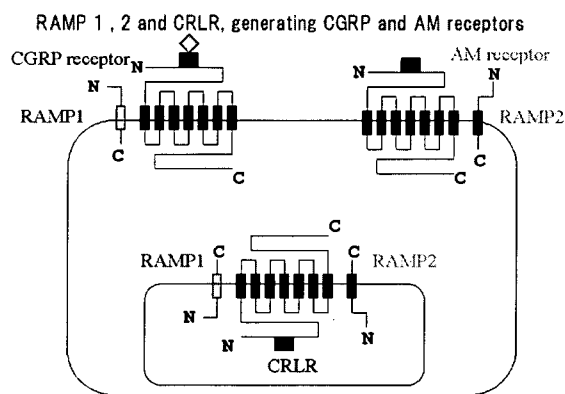


図2 CGRPファミリーペプチド群のアミノ酸配列



(McLatchie et al. Nature 393, 1998より改変)

図3 CGRPファミリーの受容体。肺には豊富に存在するが、その機能は未だに不明で

B. 研究方法

1) 呼吸リハビリテーションをテーマとした臨床研究:

外来通院中の中等症または重症（1秒量が予測値の30%以上80%未満）のCOPD患者を対象とした。過去3ヶ月以内の急性増悪あるいは経口ステロイド使用のあった例は除外した。また「呼吸リハビリテーションマニュアルー運動療法ー」（日本呼吸管理学会・日本呼吸器学会・日本理学療法士協会）に基づき、運動療法あるいは運動負

荷試験の禁忌症例（不安定狭心症、重度肺高血圧等）も除外した。さらに、加圧が血管病変を誘発する可能性を考慮し、深部静脈血栓症の既往、肺血栓塞栓症の既往、閉塞性動脈硬化症の既往、下肢静脈瘤、血栓傾向のある症例も対象から除外した。全例で運動療法前に心電図、心臓超音波検査、下肢超音波検査を施行し、明らかな虚血性心疾患、肺高血圧症、深部静脈血栓症のないことを確認した。

呼吸リハビリテーションの前後で、筋力、筋量、運動耐容能、ADL、健康関連QOLの変化を評価した。

上下肢の筋量は四肢周径、上肢筋力は握力、下肢筋力は等速性筋力測定器（トルクマシーン）による膝伸展筋力と膝屈曲筋力で評価し、呼吸筋力は最大吸気圧（P_Imax）と最大呼気圧（P_Emax）で評価した。運動耐容能は6分間歩行試験で評価した。ADLは千住らのADLスコア、健康関連QOLは日本語版St. George's Respiratory Questionnaire（SGRQ）を用いて評価した。

さらに加圧トレーニングによる短期的な全身への影響を評価するために、トレーニング直前・直後・15分後・30分後・60分後の上肢静脈血中の乳酸・GH・インスリン様成長因子I（IGF-I）・血管内皮細胞増殖因子（VEGF）を測定した。乳酸は乳酸オキシダーゼ酵素法、GHとIGF-IはRIA固相法、VEGFはELISA法で測定した。

週2回の通院による運動療法を10週間行った。初めの2週間は、呼吸法習得とストレッチを中心としたコンディショニングを行った。その後の8週間は、20%1RMの低負荷で下肢の加圧筋力トレーニングを行った。具体的には、圧力センサーを組み込んだ特製の弾性ベルトを両側大腿近位部に巻き下肢血流を制限しながら、20%1RMの負荷で、原則として1セット30回、3セットの膝伸展筋力トレーニングを行った。運動療法中は医師が付き添い、脈拍とSpO₂を連

続的にモニターしながら安全に配慮した。

2) 発生工学を駆使した基礎研究：

<CysLT2受容体遺伝子ノックアウトマウスの作成>

LTC₄/D₄/E₄などcysteinyl LTの受容体(CysLT1-R, CysLT2-R)は肺・気管支に豊富に存在し、気管支喘息を含めた呼吸器疾患発症への関与が示唆される。特に、CysLT2-Rは大きく注目されているが、その機能は未だに解明されていない。本研究では、このCysLT2-Rを標的としたKO、Tgマウスの新規作成にも着手する。これらのマウスを用いて、脂質性メディエーターと炎症性肺疾患との関連について評価・検討を加える。

<CGRPのARDS発症機序への関与>

Oh-hashiらによって確立されたCGRPノックアウトマウス(ホモ接合体)と、そのlittermateコントロールの野生型マウスを用いた。

CGRPノックアウトマウス(ホモ接合体)と、そのlittermateコントロールの野生型マウスを用いた。胃液誤嚥性ARDSモデルとして、塩酸の気管内投与を行い、2時間後に、呼吸不全・肺障害の進展度を検討した(Nagase, **Nature Immunol** 1:42-46, 2000)。

(倫理面への配慮)

本研究では、研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究における危険の排除、説明と理解(インフォームドコンセント)について、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成13年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号)に基づき、研究を進める。

臨床研究については、研究課題「呼吸リハビリテーションにおける血流制限下レジスタンストレーニングの有効性に関する検討」として、東京大学大学院医学系研究科・医学部倫理委員会にて審議のうえ許可され

た。

動物実験に際しては、東京大学医学部動物実験施設内規に則して、動物愛護への配慮を最大限に行った。また本研究で行う遺伝子組換え実験は、平成16年9月10日の東京大学医学部組換えDNA実験安全委員会において承認を受けた生化学分子生物学・細胞情報学講座「脂質メディエーター受容体、合成酵素遺伝子欠損マウスならびにタンパク質過剰発現細胞を用いた脂質メディエーター機能の解明、セマフォリン遺伝子欠損マウスを用いた嗅覚系神経回路形成機構の解明」に含まれており、適切な拡散防止措置がとられている。

C. 研究結果

1) 呼吸リハビリテーションをテーマとした臨床研究：

現時点までの対象は3例であるが、うち1例(69歳、男性、中等症COPD)は初回の膝伸展筋力トレーニング時に左膝違和感があり、症状は当日中に改善したものの安全面を配慮し中止とした。今回は、10週間の呼吸リハビリテーションを完遂した2症例の経過を報告する。

2症例の臨床的背景を表1に示すが、いずれも60歳台男性の重症COPD患者である。症例1は修正MRCスケールgrade 2の呼吸困難があり、サルメテロールとオキシトロピウムを使用していた。運動療法は170mmHgの加圧下に、20%1RMの負荷で1セット30回、3セットの膝伸展筋力トレーニングを行った。トレーニング中に呼吸困難の増悪、SpO₂の低下はみられなかった。症例2は修正MRCスケールgrade 3の呼吸困難があり、サルメテロールとオキシトロピウムに加えフルチカゾンを使用していた。運動療法は170mmHgの加圧下に、20%1RMの負荷で1セット20回、4セットの膝伸展筋力トレーニングを行った。症例2は1セット30回のトレーニングにより呼吸困難の増悪はなかったもののSpO₂<85%の著明

な低酸素血症をきたした。1セットを20回に減量、セット数を4セットに増加する処方変更によりトレーニングの続行が可能であった。

呼吸リハビリテーション前後の下肢筋力の変化:症例1の膝伸展筋力と膝屈曲筋力は左右ともに増加した。症例2の伸展筋力は左では増加したが右ではむしろ減少した。症例2の屈曲筋力は左右ともに増加した。膝上15cmで測定した大腿周径(cm)は、両症例ともにわずかながら増加した(症例1、右51.5→52.6、左52.6→52.7;症例2、右44.3→45.3、左45.2→45.8)。下腿周径は症例1、症例2ともに明らかな変化がなかった。

上肢筋力の指標とした握力の変化:症例1では右は増加、左は減少、症例2では左右ともに増加した。上腕と前腕の周径は、両症例ともに変化がなかった。呼吸筋力の変化:症例1、症例2ともに、P_{imax}とP_{E_{max}}の増加がみられた。

運動耐容能の指標とした6分間歩行距離(m)は、症例1で増加がみられた(487→541)。症例2は初回の6分間歩行テストでSpO₂<85%となる著明な低酸素血症を呈したため、以後は同検査を中止した。

ADLスコアは、症例1ではリハビリテーション前後で変化しなかったが(96→96)、症例2では改善がみられた(89→92)。SGRQスコアは、2症例とも合計点の減少がみられQOLの改善を示した。個別の項目でも、症例1の「症状」が不変であった他は全項目が改善した。

加圧トレーニングの前後に測定した乳酸、GHの血中濃度の経時変化:症例1では乳酸は運動直後に、GHは15分後にピークを示す増加がみられた。症例2では乳酸が15分後をピークとして増加したものの、GHはほとんど変化しなかった。IGF-5およびVEGFは、両症例ともに運動に伴う変化はみられなかった。

本研究では、COPD患者を中心として、呼吸器疾患患者の呼吸リハビリテーション

における加圧トレーニング運動療法の効果、副次的な効果、副作用等を検討するものであり、症例集積のための広報を行っている。

2) 発生工学を駆使した基礎研究:

<CysLT2受容体遺伝子ノックアウトマウスの作成>

キメラマウスの中で、germ lineにノックアウトDNAコンストラクトが移行したものを選び、ヘテロ接合体を得た。このヘテロ接合体からさらにホモ接合体LTB₄Rノックアウトマウスが得られた。ホモ接合体LTB₄Rノックアウトマウスは、胎内死亡および周産期死亡を呈さず、生育も野生型マウスと差異を認めていない。

CGRPファミリー:

<CGRPのARDS発症機序への関与>

野生型群では、塩酸の気管内投与により著明な呼吸不全・肺障害を認め、saline群に比べ有意に肺エラスタンスが増加していた。一方、塩酸を投与されたCGRPノックアウトマウス群は、野生型群と比べて有意に呼吸不全・肺障害・肺エラスタンスが低下しており、CGRPがARDS発症機序に関わる可能性が示唆された。

BALF細胞分画解析において、塩酸の気管内投与により著明なneutrophiliaが認められたが、野生型・ノックアウトマウス両群間において有意差は認めなかった。

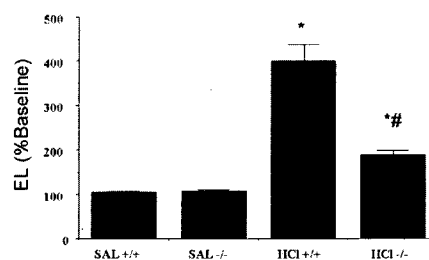


図4 塩酸気管内投与による肺メカニクスの反応。肺エラスタンスは、塩酸投与・野生型群で、saline群に比べ有意に上昇していた。一方、ノックアウトマウス群は、対照となる感作・野生型群と比べて有意に低下していた。

#P<0.05 vs HCl-treated wild type mice.

*P<0.05 vs the saline groups.

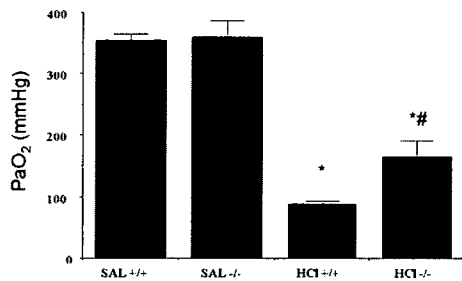


図5 塩酸気管内投与によるガス交換の反応。PaO₂は、塩酸投与・野生型群で、saline群に比べ有意に低下していた。一方、ノックアウトマウス群は、対照となる感作・野生型群と比べて有意に上昇していた。
#P<0.05 vs HCl-treated wild type mice.
*P<0.05 vs the saline groups.

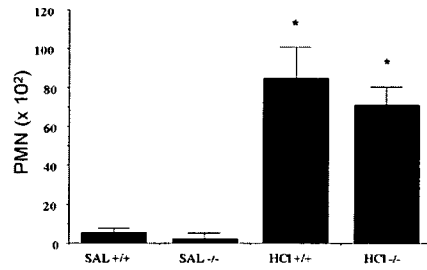


図8 塩酸気管内投与による肺内好中球浸潤。BALF好中球は、塩酸投与群で、saline群に比べ有意に上昇していた。一方、野生型・ノックアウトマウス群の両群間に有意差は認められなかった。
*P<0.05 vs the saline groups.

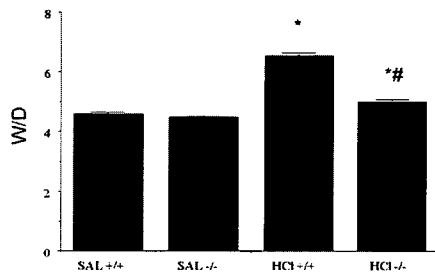


図6 塩酸気管内投与による肺内水分量の反応。湿乾重量比 (W/D) は、塩酸投与・野生型群で、saline群に比べ有意に上昇していた。一方、ノックアウトマウス群は、対照となる感作・野生型群と比べて有意に低下していた。
#P<0.05 vs HCl-treated wild type mice.
*P<0.05 vs the saline groups.

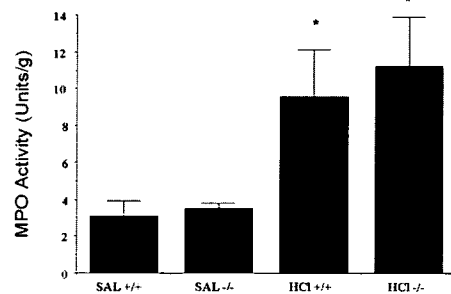


図9 塩酸気管内投与による肺内白血球浸潤。Myeloperoxidase activity (MPO)は、塩酸投与群で、saline群に比べ有意に上昇していた。一方、野生型・ノックアウトマウス群の両群間に有意差は認められなかった。
*P<0.05 vs the saline groups.

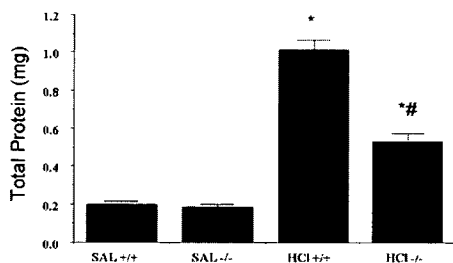


図7 塩酸気管内投与による肺内蛋白漏出。BALF proteinは、塩酸投与・野生型群で、saline群に比べ有意に上昇していた。一方、ノックアウトマウス群は、対照となる感作・野生型群と比べて有意に低下していた。
#P<0.05 vs HCl-treated wild type mice.
*P<0.05 vs the saline groups.

D. 考 察

1) 呼吸リハビリテーションをテーマとした臨床研究:

Global initiative for obstructive lung disease (GOLD)によれば、COPDに対するリハビリテーションに関して、その有効性を支持すると報告されている。

加圧筋力トレーニングとは、四肢を圧迫することにより血流を制限しながら行うトレーニングである。これは低負荷かつ短時間で筋肥大と筋力増強効果が得られるという、日本で開発された技術である。スポーツ医学の分野ではすでに認知され、スポーツ外傷などのリハビリテーションに応用さ

れ始めている。

膝伸展筋の加圧トレーニングを用いた呼吸リハビリテーションを2症例で完遂できた。膝伸展筋力は症例2の右下肢以外では増加を示した。また2症例ともに両下肢の大腿周径がわずかながら増加し、筋肥大の可能性が示唆された。さらに直接トレーニングを行っていない膝屈曲筋力と呼吸筋力が両症例で増加した。評価可能であった症例1では運動耐容能が改善した。QOLは両症例で明らかに改善した。

症例2は労作時に低酸素血症をきたしやすく在宅酸素療法も考慮され得る症例であるが、本人の承諾が得られていない状況である。運動処方も1セット30回より20回に減量せざるを得ず、処方の減量が右膝伸展筋力の増強を得られなかった一因かもしれない。またこの症例2では運動後に乳酸は増加しても成長ホルモンは増加せず、これも処方減量の影響かもしれない。あるいは労作時の低酸素血症に慣れているために下肢局所の低酸素血症が成長ホルモン分泌を刺激しにくくなっていた可能性も否定できない。症例数を増やすとともに、今後はトレーニング中の酸素吸入による運動処方の増量が効果の改善に結びつくか否かを見極める必要があるだろう。

COPD患者における加圧トレーニングの有効性について、症例数の少ない今回の結果で評価することは難しい。しかし健常人で報告される低負荷での筋力増強と筋肥大が、COPD患者においても実際にあり得ることが示された。また特にQOLの改善が著明であったことより、呼吸リハビリテーションとしての有効性も大いに期待される。いずれにせよ今後症例を蓄積して検討する価値は充分にあるものと考えられる。

COPD患者における加圧トレーニングの安全性についても今後の検討が必要である。もともと健常人における安全性についても十分な情報がなかったため、我々は全国195施設に対しアンケート調査を実施し、105施設から得られた有害事象を2006

年に報告している。

施設は病院、接骨院、トレーニング施設、リハビリテーション施設など多彩であり、トレーニングの目的は整形外科疾患・脳血管障害のリハビリテーション、各種スポーツの能力向上が主であった。調査した105施設で加圧トレーニングを実施した12642例のうち、有害事象は皮下出血1651例（13.1%）、しびれ164例（1.3%）、脳貧血35例（0.3%）の頻度が最も高かった。しかし他にも静脈血栓症7例（0.06%）、虚血性心疾患2例（0.02%）、横紋筋融解1例（0.008%）と、稀ながらも注意を要する偶発症が報告された。

今回の検討においてもこのアンケート調査に基づき、全例で運動療法前に心電図、心臓超音波検査、下肢超音波検査を施行し、明らかな虚血性心疾患、肺高血圧症、深部静脈血栓症を除外することとした。また今回報告した2症例では、運動療法後に血中のCKとDダイマーの増加はなく、明らかな横紋筋融解と静脈血栓症が発症していないことを確認している。

健常人においては、加圧トレーニングにより血中のGH、IGF-5、VEGFが増加することが報告されている。一般的に筋肥大にはGHが大きく関わっているが、その機序はGHが肝臓に作用して分泌されるIGF-5が強い筋肥大効果を発揮するものと考えられている。またVEGFには血管新生を介して筋肥大に寄与する可能性がある。COPD患者においても症例1のように十分な加圧トレーニングを行えばGHは増加したが、この症例でもIGF-5とVEGFの増加をみとめなかった。症例1は筋力増強のわりに筋肥大はわずかであったが、IGF-5とVEGFが増加しなかったことと関連するのかもしれない。COPD患者が筋肥大を得にくいことと関係する一般的な現象である可能性もあり、今後多くの症例での検討を進めなければならない。

2) 発生工学を駆使した基礎研究：

本研究グループは、CysLT2受容体遺伝子ノックアウトマウスの作成に着手し、疾患への寄与度を検索することを目指した。その結果、ホモ接合体のCysLT2受容体遺伝子ノックアウトマウスは、胎内死亡および周産期死亡を呈さず、生育も野生型マウスと差異を認めなかった。

なお今後は、本研究により確立されたCysLT2受容体遺伝子ノックアウトマウスを用いてARDSモデル(Nagase, **Nature Immunol**, 2000)や肺線維症(特発性間質性肺炎)モデル(Nagase, **Nature Medicine**, 2002)の検討を進める予定である。今後、各々のエイコサノイドがもつ生理的意義・重要性が解明されることにより、高齢者の難治性呼吸器疾患に対する有効な治療法・治療薬の開発および実用化が期待される。

CGRPファミリー：

<CGRPのARDS発症機序への関与>

現在、ARDSの有効な治療法、治療薬の開発および実用化を目的として、様々な研究アプローチがなされており、研究面では、有望と思われる分子機序が報告されつつある。例えば、CGRPなどの生理活性ペプチドは、血管透過性に影響を与えることによりARDS発症に関わる可能性も考えられる。そこで、塩酸誤嚥によるARDSモデルを作成しCGRP遺伝子欠損マウスを用いて解析・検討した。その結果、塩酸を投与されたCGRPノックアウトマウス群は、野生型群と比べて有意に呼吸不全・肺障害・肺エラスタンスが低下しており、CGRPがARDS発症機序に関わる可能性が示唆された。しかしながらCGRPノックアウトマウスにおいて好中球浸潤に対する影響は認められなかった。この所見より、CGRPが炎症細胞浸潤よりも血管透過性に影響を与えることによってARDS発症機序に関わる可能性が推察されるが、今後さらなる検討が必要である。

CGRP遺伝子欠損マウスは、CGRPが関与する呼吸器疾患の病態メカニズムの解明に寄与することが期待される。

E. 結論

1) 血流制限下レジスタンストレーニング(加圧トレーニング)は、特殊なベルトを四肢の付け根に巻いて適度に血流を制限した状態でレジスタンストレーニングを行う方法で、この加圧トレーニングにより健康者において著明な筋肥大と筋力増大を認めることが知られる。COPD患者を中心として、呼吸器疾患患者の呼吸リハビリテーションにおける加圧トレーニング運動療法のプロトコルが検討された。

2) 脂質性メディエーターやCGRPファミリーに着目し、炎症性肺疾患発症との関連を発生工学的手法を駆使して探索した。その結果、各々のメディエーターが肺疾患病態に重要な役割を呈していることが示された。

以上の知見は、呼吸不全を呈する難治性の呼吸器系疾患に対する新しい治療薬・治療法開発の実現化に寄与することが期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamaguchi Y, Nagase T, Tomita T, Nakamura K, Fukuhara S, Amano T, Yamamoto H, Ide Y, Suzuki M, Teramoto S, Asano T, Kangawa K, Nakagata N, Ouchi Y, Kurihara H. Beta-defensin overexpression induces progressive muscle degeneration in mice. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007; 292: C2141-9.

- 2) Yamamoto H, Nagase T, Shindo T, Teramoto S, Aoki–Nagase T, Yamaguchi Y, Yokomizo T, Nagai R, Kurihara H, Ouchi Y. Impaired innate adrenomedullin function deteriorates airway hyperresponsiveness in mice: possible roles of allergen–induced airway wall remodeling. *J Appl Physiol* 2007; 102: 2361–8.
- 3) Aoki–Nagase T, Nagase T, Oh–hashi Y, Kurihara Y, Yamaguchi Y, Yamamoto H, Nagata T, Kurihara H, Ouchi Y. Calcitonin gene–related peptide mediates acid–induced lung injury in mice. *Respirology* 2007; 12: 807–13.
- 4) Sugimoto K, Kage H, Aki N, Sano A, Kitagawa H, Nagase T, Yatomi Y, Ohishi N, Takai D. The Induction of H3K9 Methylation by PIWIL4 at the p16Ink4a Locus. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 359: 497–502.
- 5) Sano A, Kage H, Sugimoto K, Kitagawa H, Aki N, Goto A, Fukuyama M, Nakajima J, Takamoto S, Nagase T, Yatomi Y, Ohishi N, Takai D. A second–generation profiling system for quantitative methylation analysis of multiple gene promoters: application to lung cancer. *Oncogene* 2007; 26: 6518–25.
- 6) Goto Y, Nagase T. 12–h pretreatment with methylprednisolone versus placebo for prevention of postextubation laryngeal oedema: a randomised double–blind trial (Correspondence letter). *Lancet* 2007; 370: 25.
- 7) Schaefer MB, Ott J, Mohr A, Bi MH, Grosz A, Weissmann N, Ishii S, Grimminger F, Seeger W, Mayer K. Immunomodulation by n–3– vs. n–6–rich lipid emulsions in murine acute lung injury – role of platelet–activating factor receptor. *Crit Care Med* 2007; 35: 1756–62.
- 8) Shindou H, Hishikawa D, Nakanishi H, Harayama T, Ishii S, Taguchi R, Shimizu T. A single enzyme catalyzes both platelet–activating factor production and membrane biogenesis of inflammatory cells. Cloning and characterization of acetyl–CoA:LYSO–PAF acetyltransferase. *J Biol Chem.* 2007; 282: 6532–9.
- 9) Yanagida K, Ishii S, Hamano F, Noguchi K, Shimizu T. LPA4/p2y9/GPR23 mediates rho–dependent morphological changes in a rat neuronal cell line. *J Biol Chem.* 2007; 282: 5814–24.
- 10) Tsuda M, Ishii S, Masuda T, Hasegawa S, Nakamura K, Nagata K, Yamashita T, Furue H, Tozaki–Sato H, Yoshimura M, Koizumi S, Shimizu T, Inoue K. Reduced pain behaviors and extracellular signal–related protein kinase activation in primary sensory neurons by peripheral tissue injury in mice lacking platelet–activating factor receptor. *J Neurochem.* 2007; 102: 1658–68.
- 11) Witzenrath M, Gutbier B, Owen JS, Schmeck B, Mitchell TJ, Mayer K, Thomas MJ, Ishii S, Rosseau S, Suttorp N, and Schutte H. Role of platelet–activating factor in

pneumolysin-induced acute lung injury. Crit Care Med 2007;35:1756-62.

2. 学会発表

1) 肺炎症における脂質性メディエーターに関して： 第47回日本呼吸器学会総会（発表者：長瀬隆英、特別講演），2007.

2) 高齢者COPDの臨床： 第49回日本老年医学会総会（発表者：長瀬隆英、教育企画），2007.

H. 知的財産権の出願・登録状況

（出願準備中 1件）

発明者：栗原裕基、大内尉義、長瀬隆英、山口泰弘

発明の名称： 筋ジストロフィー症の病態モデル哺乳動物、及びその製造方法

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告

COPDの病態形成機序についての研究

分担研究者 永井厚志
東京女子医科大学第一内科 教授

研究要旨

COPDは加齢とともに増加する疾患であることから、老化とCOPDの発症には密接な関連性が指摘されている。本年度の研究では、COPD患者の気道においても同様な細胞老化が気道炎症やリモデリングの成因になるのではないかと考え、検討を行なった。その結果、1) COPD患者では末梢気道のクララ細胞が老化していること、2) クララ細胞を老化させたマウスでは、ナフタレンによる気道上皮傷害の修復が抑制されて気道炎症が増悪すること。3) 老化したクララ細胞からは多量のTNF- α 、sICAM-1、TGF- β などの炎症性および線維化サイトカインが産生されることが知られた。以上の結果から、COPD患者ではクララ細胞の老化のために末梢気道の傷害の修復が抑制されるとともに、老化細胞から産生されたメディエータが気道炎症や線維化を促進する機序が示唆された。したがって気道上皮の老化がCOPDにおける慢性気道炎症やリモデリングを促進する可能性が示された。

A. 研究目的

COPDは加齢とともに増加する疾患であることから、その発症には肺の老化との関連性が指摘されている。本邦においても人口の高齢化に伴い、COPDの有病率はますます増加することが予測されているが、老化とCOPD発症との因果関係を明らかにすることは、社会医学および厚生労働行政の観点からも重要な課題である。

私どもの昨年度までの研究から、1) COPD患者の肺組織では肺胞上皮細胞や血管内皮細胞の細胞老化が進行していること、2) 細胞老化のために肺胞上皮細胞や血管内皮細胞の再生が妨げられて肺胞の破壊が進行していくこと、3) 喫煙は肺胞上皮細胞の老化を誘導すること、4) 高齢マウスでは気道や肺胞領域にT-リンパ球やB-リンパ球、マクロファージが浸潤しており、炎症関連遺伝子（CD20、Blr1、CXCR-3、Pim-2、CD72、IL-8RB、C-Fgr、

I κ B- ϵ 、CD8 β ）の発現が増加していることが明らかにされた（1-3）。以上の結果からは、COPD患者では肺胞細胞の老化により肺胞の修復が妨げられていること、さらに加齢が肺の炎症を悪化させる要因となることが知られた。本年度の研究においては、COPD患者の気道においても同様な細胞老化が気道炎症やリモデリングの成因になるのではないかと考え、検討を行なった。

B. 研究方法

ヒト肺組織を用いて気道上皮の細胞老化について検討した。ヒト肺組織は肺気腫に対する肺容量減少術ないし肺癌に対する肺葉切除術に際して過去に採取された組織を用いた。組織の採取にあたっては患者より文書にて同意を得た。細胞老化の検討のためには、パラフィン包埋肺組織切片を抗p16抗体を用いて免疫蛍光染色した。また抗

CC10抗体を用いた免疫蛍光染色を行ない、クララ細胞を同定した。肺組織切片を蛍光顕微鏡を用いて観察し、p16陽性のクララ細胞数を算出した。さらにin vitroでクララ細胞の老化を誘導するためにヒトクララ様細胞 (NCI-H441) にテロメラーゼ阻害剤を添加して培養し、培養上清中に産生されたIL-8、TNF- α 、sICAM-1、TGF- β の濃度をELISA法により測定した。またin vivoでクララ細胞の老化を誘導するために雄C57/BL6マウスに3週間連続して、週1回クララ細胞を傷害するナフタレンまたは溶媒を腹腔内注射した。薬剤投与の翌日から3日間老化を誘導させるBrdUまたは溶媒を腹腔内投与した。薬剤の最終投与から1週間後に肺を摘出した。凍結肺組織切片を作製してsenescence-associated β -galactosidase活性を測定し、細胞老化の指標とした。またパラフィン包埋肺組織切片を作製し、抗CD45抗体を用いて免疫組織染色を行ない、気道周囲の炎症細胞を同定した。

C. 研究結果

1) ヒト肺組織を用いた検討

COPD患者の末梢気道では対照非喫煙者に比べて細胞老化の指標であるp16陽性のクララ細胞が有意に増加していた (図1)。

2) 動物を用いた検討

ナフタレンとBrdUを反復与したマウスではsenescence-associated β -galactosidase陽性の老化クララ細胞が増加し、気道上皮の再生が抑制されていた。このクララ細胞老化マウスでは末梢気道周囲に浸潤したCD45陽性細胞が他群のマウスに比べて有意に増加していた。

3) 培養細胞を用いた検討

テロメラーゼ阻害剤を添加して老化させたNCI-H441細胞からは非老化細胞に比べて多量のTNF- α 、sICAM-1、TGF- β が産生されていた。IL-8の産生量については非老化細胞と有意差はみられなかった。

D. 考察

今年度の研究からは、1) COPD患者では末梢気道のクララ細胞が老化していること、2) クララ細胞を老化させたマウスでは、ナフタレンによる気道上皮傷害の修復が抑制されて気道炎症が増悪すること、3) 老化したクララ細胞からは多量のTNF- α 、sICAM-1、TGF- β などの炎症性および線維化サイトカインが産生されることが知られた。以上の結果から、COPD患者ではクララ細胞の老化のために末梢気道の傷害の修復が抑制されるとともに、老化細胞から産生されたメディエータが気道炎症や線維化を促進する機序が示唆された。したがって気道の老化がCOPDにおける慢性気道炎症やリモデリングを促進する可能性が示された。

E. 結論

COPDでは細胞老化のために末梢気道の修復機序が抑制されているとともに、老化が気道炎症や線維化を促進する機序が明らかにされ:3512-3516, た。すなわち細胞の老化がCOPDの気道炎症やリモデリングを促進する可能性が示された。私どもの研究成績は、なぜ高齢者においてCOPDなどの慢性炎症性気道疾患が好発するかについて、一定の説明となる可能性がある。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Aoshiba K, Nagai A. Chronic lung inflammation in aging mice. FEBS Lett 581:3512-3516, 2007

2. 学会発表

- 1) 鬼澤重光 青柴和徹、辻隆夫、永井厚
志COPD患者におけるクララ細胞の老
化 第46回日本呼吸器学会総会 2007.
4 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（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告

本邦肺動脈性肺高血圧症治療ガイドラインに関する研究

分担研究者 友池 仁暢
国立循環器病センター 病院長
(研究協力 国立循環器病センター 中西 宣文)

研究要旨

2007年6月に発表されたACCPによる肺動脈性肺高血圧症（PAH）治療ガイドラインの本邦における有用性と問題点について検討した。PAHの主要治療薬であるepoprostenolについては、本邦でもエビデンスの蓄積があり、NYHA III度とIV度のPAH例について有用性が実証された。

bosentanについては本邦ではすでに広く臨床応用されているが、発売後2年しか経過しておらず長期予後进行评估できるほどのエビデンスは集まっていない。sildenafilは未だ発売されておらず実績はまだ得られなかった。我が国のPAH治療薬の選択は世界標準を満たすに至っておらず、2007年のACCPのPAH治療ガイドラインの有用性を、本邦で検証することは困難であった。

A. 研究目的

これまで有効な治療法がないとされてきた肺動脈性肺高血圧症例（PAH：従来の原発性肺高血圧に加え、膠原病性肺高血圧症、先天性心疾患などを包括した1998年に提唱された疾患概念）については、近年prostacyclinを合成したepoprostenol、prostacyclin誘導体のberaprost、endothelin受容体拮抗薬のbosentan、PDE5阻害薬のsildenafilなど、様々の作用機序を有する治療薬が開発され、臨床応用が始まった。そこで本症の治療法の標準化を目的として、我が国でも2001年に原発性肺高血圧症（PPH）の治療ガイドラインを作成する試みが開始された。ただ、この時点で治療に用いることが可能であった薬剤は、カルシウム拮抗薬（CCB）とepoprostenol（欧米承認：1995年、本邦承認：1999年）、beraprost（本邦：1999年）のみであった。その後欧米ではその後bosentan（欧米：2001年、本邦：2005年）が承認され、

2003年のPAHワールドシンポジウムでは、CCBとepoprostenol、bosentanを主要な治療薬とするPAH治療ガイドラインが設定され、治療の標準化が行われた。以後PAH治療では本ガイドラインに基づいた治療手順が標準的な方法として確定したが、2005年にはsildenafil（欧米：2005年、本邦：2008年・予定）が新たに本症の治療手段として採用された。このため2007年に、ACCPによりPAH治療ガイドライン改訂版が定められ、本邦でも2007年改訂版PAH治療ガイドラインにそった治療体系の確立が試みられている。ただ、本来治療ガイドラインはその根拠となる種々のエビデンスを基礎として成立するはずである。しかし、本邦のPAH治療ガイドラインは海外のガイドラインを援用して作成され、本邦のエビデンスによるガイドラインの検証はほとんど行われていない。本研究では可能な限り我が国のエビデンスを用い、2007年PAHガイドラインの本邦における有用性と問題点について検討した。

B. 研究方法

epoprostenol と bosentan は本邦ではともにPAHに対する希少疾病用医薬品に指定されている。このため治療薬として市販後は一定期間、製造販売後臨床試験として発売元の企業により副作用情報などの臨床情報の収集が義務付けられている。そこで各々の治療薬の発売元であるグラクソスミスクライン社とアクテリオン社に市販後調査結果（投与患者総数、投与例の年齢、性別、重症度などの基礎資料に加え、投与量、自覚症状の改善度、副作用の有無、予後等）の提供を要請し、供与された匿名化情報を検討した。また自験例については、特に現在未解決の多剤併用療法の実態と効果について、後ろ向き調査をおこなった。

（倫理面での配慮）

製造販売後臨床試験は薬事法に基づくものであり、個人情報を含まない治療効果のみの検討については、倫理的に克服すべき課題は無いと判断される。発売元から提供を受けた臨床資料はすべて統計情報で、個人別の情報は含まれていない。本院データは後ろ向き調査の結果で、結果には個人情報は含まれていない。

C. 研究結果

epoprostenolの製造販売後臨床試験の結果によると、本薬剤は我が国で市販開始後に、総数256名のPPH患者に対し投与されていた。現在、厚労省特定疾患臨床調査個人票による、本邦PPH患者の総数は961名と発表されている。そこで、本邦PPH患者の26.7%がepoprostenol治療を受けていると概算される。epoprostenolはガイドラインではNYHA III度以上の重症者が治療対象者である。調査では約43%の患者がNYHA II度の段階でepoprostenolを開始されており、これは一定数の患者はガイドラインからは逸脱して治療が開始されていると言えた。より直近の対象例を調

べると、治療対象のNYHAはIII度以上の症例であり、ガイドラインの内容が周知されてきた結果と思われた。epoprostenolの投与量は経年的に増加し、治療開始後は47 ng/min/kgに達し、また個人間で投与量の差が大であった。これは患者個人間で必要量に差が大きいことと、施設間の投与プロトコルの差が関与している可能性も否定できない。投与プロトコルの標準化が望まれる。epoprostenol投与に起因する副作用は、投与例の35.1%で報告されている。副作用の内容は頭重感や下顎痛が主で、低血圧は6.2%に見られるが重篤な症例はない。但し臨床の場では点滴ルート感染症、血栓症などが問題となる場合が多く、製造販売後臨床試験の収集情報として反映されていない可能性がある。治療効果に関しては、epoprostenolの効果は著明で、予後が通常半年と言われるNYHA IV例でも5年生存率は49%に達した結果が得られている。ただし、epoprostenol治療開始時のNYHA IV例とIII度例の比較では有意に後者の予後が良好で、本治療はNYHA III度での開始が望ましいとの結果であった。

bosentanは総数で約600例に投与されている状況が把握された。これは全PPH患者総数の約60%に相当した。治療開始時の重症度はほぼ全例がNYHA III度かIV度例で、ガイドラインの勧告に沿った結果であった。bosentanは本邦での市販開始から約2年しか経過しておらず、生命予後や運動耐容能などの治療効果に関する情報は入手できなかった。bosentanの本邦患者における有用性については確定するに至らなかった。約40%に何らかの副作用を認め、その過半数は肝機能異常であった。これは海外の報告よりやや多い結果であった。生命の危険など重篤な副作用は認められなかった。

2007年改訂版PAH治療ガイドラインでは異ったクラスの治療薬の併用療法の可能性について記載されている。しかしこれま

で併用療法の治療効果について、満足する結果を報告した論文は無い。今回我々の後ろ向き調査では、beraprostとbosentanの併用例は、PAH 10例（PPH：4例）が存在した。投与開始後1ヶ月目で6例がNYHAで1段階の自覚症状の改善を得、3ヶ月目で内5例は症状は安定していたが、1例は再度自覚症状の悪化を見た。bosentanとberaprostの併用療法の有用性に関しては、有用である可能性は存在するが、評価に堪える臨床試験の設定が望ましいと考えられた。

D. 考 察

今回、製造販売後臨床試験の結果および自験例の治療成績について検討した。epoprostenol の治療効果については、PPH例に対し生命予後の改善、運動耐容能やNYHA classで示される臨床的重症度の改善効果は明らかであった。また本薬自体に起因する有害事象も軽微であった。しかし製造販売後臨床試験では示されなかったが、自験例から epoprostenol の投与方法に起因する有害事象、即ち中心静脈カテーテルを用いた持続点滴静注法によるカテーテル感染や血栓症、また点滴ラインの破損、輸注ポンプの故障などが少なからず存在することは明らかであった。今後、これらの発生頻度を調査する必要があると思われた。またepoprostenol との因果関係は不明であるが甲状腺疾患合併の問題も未解決の課題として存在した。以上を考慮すると、epoprostenol 治療はPPHに対する内科的治療として最初に選択すべき方法と結論づけることは出来なかった。ただ epoprostenol 治療のNYHA IV度での開始例は、NYHA III 度開始例より明らかに統計学的には予後不良であった。epoprostenol の開始時期は、病状がNYHA IV度となる前が望ましいと考えられた。

bosentan治療は、欧米にでは比較的大規模の無作為化二重盲検試験の結果、PPH

に対する治療効果が確認されPAH治療ガイドラインに組み入れられた。本邦においても比較的少数例・短期間の臨床試験で bosentan の治療効果は確認されている。ただ今回の製造販売後臨床試験では、治療効果に関する情報は入手できなかった。また既に示されている肝機能異常は、従来の報告よりやや多い頻度で存在する可能性が示された。今後遠隔期の治療効果に関する成績の公表を待って、その位置づけを再評価する必要がある。これまでの自験例の結果では、運動耐容能や自覚症状は改善傾向が見られた。現時点でbosentanは、一定の治療効果が存在し投与方法が簡便であることから、PAHに対する第一次選択薬として妥当と思われた。

PAH治療薬の併用療法に関しては、bosentanとepoprostenol、bosentanとsildenafil、sildenafilとepoprostenol等があり現在全世界で検討が行われているが、いまだエビデンスとして採用できる報告は無い。現在、本邦ではberaprostとbosentan、epoprostenolとbosentanとの組み合わせ治療が可能である。本院では少数の併用例は存在するがその有用性に関し未だ明瞭な結果を出すに至ってはいなかった。

E. 結 論

近年、肺高血圧症治療ガイドラインが、2007年に改定されたACCP肺高血圧症治療ガイドラインに準拠して本邦でも作成された。本ガイドラインの妥当性は、我が国でも epoprostenol に関しては海外と同様の治療成績があり適切と考えられるが、sildenafil や bosentan については、本邦でこれを支持するエビデンスは未だ得られおらず、今後の検証が必要であると考えられた。

追記：本ガイドラインは日本呼吸器学会、日本循環器病学会など関連8学会に加え、厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）呼吸不全調査研究班の了承

を得て作成された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1 論文発表

中西宣文. 肺高血圧症の治療効果判定.

In: 工藤翔二, 他 編. Annual Review
呼吸器 2007. 初版. 東京: 中外医学
社; 2007. P151~154.

中西宣文, 他. 肺高血圧症の薬物治療,
prostacyclin. 心臓. 2006; 38: 96~100.

中西 宣文: 肺高血圧症治療における医
薬品の適正使用を目的としたガイドライン、
日本呼吸器病学会/呼吸器疾患治療用薬品
の適正使用を目的としたガイドライン. 日
本呼吸器学会雑誌、2005.44: 71-76

2 学会発表

なし

H. 知的所有権の取得状況

1 特許取得

なし

2 実用新案登録

なし

3 その他

なし