

と予後, 第28回日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会総会, 仙台, 2008.11.

金 永学、久保田馨、葉 清隆、仁保誠治、後藤功一、大松広伸、西條長宏、西脇裕:PS2 非小細胞肺癌に対するカルボプラチン+ゲムシタビン併用療法の第 I 相試験. 2008 日本肺癌学会総会(平成 20 年 11 月)北九州国際会議場、小倉

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

COPD の気流制限に及ぼす気道病変と肺気腫病変の相対的関与に関する研究

研究分担者 西村 正治

北海道大学大学院医学研究科呼吸器内科学分野 教授

研究要旨

COPD の気流制限に及ぼす気道病変と肺気腫病変の関与は、肺の部位により異なり、特に気道病変の進行により肺気腫病変の気流制限への相対的関与が強まる。

はじめに

慢性閉塞性肺疾患 (Chronic obstructive pulmonary disease: COPD) は、呼吸器領域における Common Disease であり、約 500 万人以上の潜在する COPD 患者の存在が推定されている。さらに高齢化社会において COPD 患者数の増加が予想され、高齢者の QOL の観点ばかりではなく、医療経済の観点からも重大な社会的脅威となっている^{1,2)}。

今日、疾患の多様性の観点から適切な病型分類に基づいたより個別化された治療へと関心が向かっている。COPD においては、肺気腫病変と末梢気道病変の相対的関与や気流制限可逆性の大きさによる病型分類に世界的な関心が集まっており、気道病変優位型 COPD と肺気腫病変優位型 COPD は、薬物治療に対する反応性、QOL、自然経過 (増悪の頻度、1 秒量の経年変化、生命予後、合併症など) の臨床的特徴が異なる可能性がある^{3,4)}。

我々は、肺 CT 画像を用いた 3 次元の気道解析ソフトを使用し、様々な方向に走る肺内の気管支すべてについて 3 次分岐 (区域気管支) から 6 次分岐までの気道内径面積、気道壁面積比 (wall area %: WA%) などの気道指標を得ることができる⁵⁾。この解析ソフトを利用し COPD 対象患者の病型分類や長期追跡、また、気管支拡張薬の効果発現部位の特定にも応

用可能である。

本研究では、3 次元の気道解析により、気道病変の指標である、WA% と肺低吸収域容積比 (low attenuation volume %: LAV%) を、上肺と下肺に分け局所ごとに測定し、気流制限に及ぼす相対的関与について検討した。

B. 研究方法

対象は北海道 COPD コホート研究に登録し⁴⁾、肺 CT 検査を施行した男性 80 名、COPD 症例 70 名 (ステージ 1: 18 名、ステージ 2: 31 名、ステージ 3-4: 21 名)。COPD の診断は日本呼吸器学会のガイドラインに基づき、臨床的診断された気管支喘息、肺癌、肺線維症、気管枝拡張症などを除外した。全例喫煙歴を有し、 α_1 アンチトリプシン欠損症例は認めなかった (表 1)。

CT は SOMATOME plus Volume Zoom (Siemens) を使用し、以下の撮像条件で施行した。深吸気位、140kVp、150mA、4 detector \times 1 mm collimation、ヘリカルピッチ 7。

約 6.25mm の等方向性 voxel に再構築した DICOM データを、ワークステーション (AZE) 上で 3 次元的に構築し、3 次分岐 (区域気管支) から 6 次分岐までの気道壁面積を測定し、気道全体の面積を占める気道壁面積の割合 (WA%) で気道病変を評価した⁵⁾。

Table 1 患者背景表

	Mean	SD	SEM
COPD リスク群 (10名)			
COPD (70名)			
stage1	18		
stage2	31		
stage3	18		
stage4	3		
対予測1秒量 (% predicted)	68.9	22.8	2.6
対予測1秒量 (l)	0.52	0.14	0.02
年齢 (歳)	70.1	8	0.9
BMI (kg/m ²)	22.7	2.4	0.3
喫煙歴 (pack year)	61.9	26.3	2.9
DLco / VA (ml/min/mmHg/l)	71.7	21.2	2.4

肺気腫の定量法は、以下のステップで全肺野を抽出し、上、下肺野に分け、その肺野を占める肺低吸収域容積(LAV%)を測定した。

Step 1: 気管内腔にポイントを置き、気道肺野全体を抽出。Step 2: 気管支樹枝構造を抽出した後、気道を含む全肺野より気管支樹枝構造を除外する。Step 3: ある閾値(-950HU)により低吸収域の容積をする。Step 4: 全肺容積における肺低吸収域の割合を、肺低吸収容積比(%)として表す。

右上・下肺で区域気管支(3次分岐)と6次分岐の気道壁面積比と肺低吸収容積(<-950HU)の割合を測定した。

これらの指標の4次交互作用まで含めたモデルによって、気流制限のモデル化を行った後、気道壁面積の程度別に、肺気腫病変と対予測1秒量の相関関係を検討した。2変量の相関はPearsonで解析した。

(倫理面への配慮)

北海道大学「医の倫理委員会」に「慢性閉塞性肺疾患の新たな病型分類の特徴と自然経過の解明に関する研究」として審査を申請し、既に平成14年12月付けで承認されている。また、

すべての患者において、調査開始時に同意説明文章を用いてコホート調査と遺伝子検査の内容を説明し、それぞれ書面で同意を取得した。

C. 研究結果

肺気腫病変と気道壁面積比との関係を上・下肺にわけて検討した。

下肺では、肺気腫病変の程度の指標であるLAV%と、気道病変の指標であるWA%に有意な相関関係があった($r = 0.407$, $p < 0.001$, $n = 80$)。一方、上肺では両病変の間に相関関係はなく、上肺では肺気腫病変は気道病変の進行とは独立に進行していた。

これらの結果より、肺気腫病変と気道病変の進行程度は、部位により異なる可能性が示唆され、特に下肺では、気道病変と肺気腫病変が並行に進む可能性が考えられた(図1)。

次に、肺気腫病変と対予測1秒量との関係を気道壁面積比別に検討するために、WA%を60以下の低値群とWA%が70%以上の高値群に分け検討した。

WA%が低値で気道病変の関与が少ない症例では、上肺、下肺ともにLAV%と対予測1秒量の間に関係はなく、気流制限の進行に及ぼす、肺気腫病変の関与は少ないと考えられた。(図2)

一方、WA%が高値で、気道病変の進行が想定された症例において、上肺では、WA%が低値の場合と同様にLAV%と対予測1秒量の間に関係は認めなかったが、下肺ではLAV%と対予測1秒量の間に関係を認めた($r = -0.623$, $n = 31$, $p < 0.001$)。(図2)

これらの結果から、気道病変がない場合、上肺の肺気腫病変の関与は少なく、気道病変がある場合、下肺の肺気腫病変による気流制限への相加的な影響が認められることが明らかとなった。

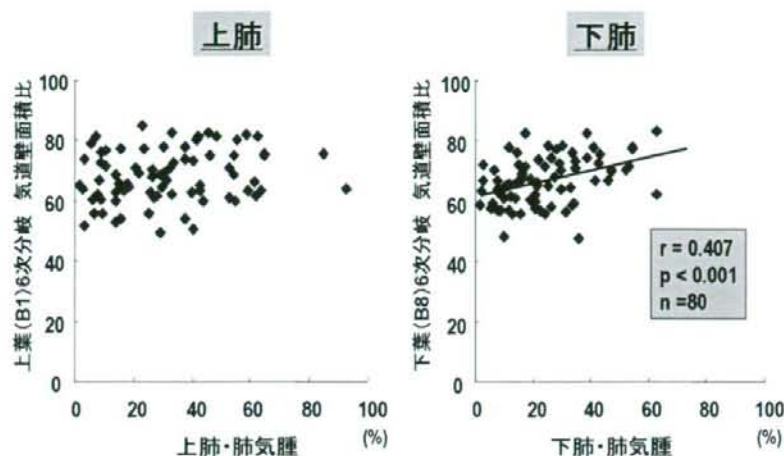


図1. 気腫病変と気道壁面積比との関係 (左):上肺、(右):下肺

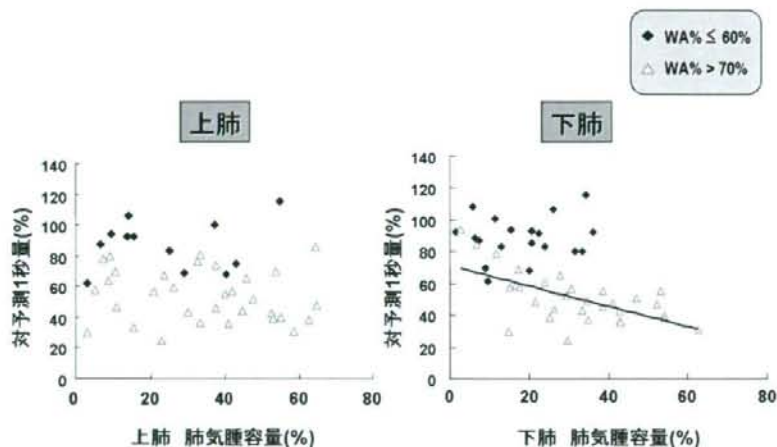


図2. 肺気腫病変と対予測1秒量との関係。気道壁面積比別。(左):上肺、(右):下肺
 \triangle :WA% > 70%、 \blacklozenge :WA% ≤ 60%

D. 考察

COPD は、気道病変と肺気腫病変が様々な割合で混在して生じる気流制限を特徴とする疾患であるが、これら両病変の相対的寄与度は症例により異なる¹⁾。

我々は3次元CT画像解析を用い、すべての気道長軸に対して垂直な気道断面を表示することにより、内径2mm以上の正確な気道の短軸像の解析が可能であること、また、3次元CT画像解析による肺低吸収用量測定が肺気腫

病変の視覚的評価と、良い相関を示すことを報告しており、COPDの気道病変と肺気腫病変の両者を定量的に評価している^{4,5)}。

また、北海道COPDコホート調査では、気流制限の程度が同程度、COPD病期が同じ症例どうしでさえ、肺気腫病変が重症なタイプのCOPDはBMIが低値であり、QOLが悪化していることを報告した⁴⁾。このように気流制限のみならず、気道病変の進行程度や、肺気腫病変の進行によるphenotypingの有用性が示されて

おり、特に、肺気腫病変と BMI が有意に逆相関することや⁶⁾、気道病変や気腫病変の進行する病態が異なること⁷⁾、家族性に集積する知見が報告されている⁸⁾。

しかし、各々の病変が気流制限に及ぼす相対的寄与度を、肺の各部位に分け検討した報告はない。

我々は、COPD リスク群 10 名と様々なステージの COPD 症例 70 名の気道解析、肺気腫測定を上肺・下肺別に施行し、対予測 1 秒量に及ぼす気道壁面積比と肺気腫容積の寄与度を、部位別に検討した。初めに、これらの指標の 4 次交互作用まで含めたモデルによって、気流制限のモデル化を行い交互作用も含めた寄与度を検討した。本研究では、モデル化解析の結果を考慮し、WA% の程度により気道病変の少ない症例 (WA% ≤ 60%) と、気道病変の進行症例 (WA% > 70%) の 2 群に分け、それぞれ上肺・下肺で肺気腫病変と気流制限にどのような相関関係があるか検討した。

上・下肺の WA% が低値のときのみ、予測 1 秒量が良好で、対予測 1 秒量への LAV% の寄与度は小さかった。また、WA% が高値の場合、予測 1 秒量が低値であり、さらに下肺の LAV% が増加により予測 1 秒量は低下した。

この結果は、気道病変が軽微な症例では、肺気腫病変の関与は弱く、気道病変が進行した際、気流制限に及ぼす下肺の肺気腫病変の影響が強まることを示している。

今後は気管支病変の解析を進めるとともに、薬物治療に対する気道指標の変化や、気道指標の経年変化に関して検討する計画である。

E. 結論

COPD の気流制限に及ぼす気道病変と肺気腫病変の関与は、肺の部位により異なり、特に気道病変の進行により肺気腫病変の気流制限への相対的関与が強まる。

謝辞

北海道 COPD コホート研究会：
足利秀香、近藤絢子、高木優子

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

Masaru Hasegawa, Yasuyuki Nasuhara, Hironi Makita, Tomoko Betsuyaku, Masaharu Nishimura. Contribution of Airway Disease and Emphysema to Airflow Limitation in COPD Assessed by Computed Tomography. American Thoracic Society 2008

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

参考文献

- 1) 日本呼吸器学会 COPD ガイドライン第 2 版作成委員会(編): COPD (慢性閉塞性肺疾患) 診断と治療のためのガイドライン第 2 版. メディカルレビュー社, 東京, 2004
- 2) Fukuchi Y, Nishimura M, Ichinose M, et al. COPD in Japan: the Nippon Epidemiology study. *Respiration* 2004; 9: 458-65.
- 3) Nakano Y, Muro S, Sakai H, et al. Computed tomographic measurements of airway dimensions and emphysema in smokers. Correlation with lung function. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1102-8.
- 4) Makita H, Nasuhara Y, Nagai K, et al.

Characterisation of phenotypes based on severity of emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2007; 62: 932-7.

5) Hasegawa M, Nasuhara Y, Onodera Y, et al. Airflow limitation and airway dimensions in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 173):1309-15.

6) Ogawa E, Nakano Y, Ohara T, et al. Body Mass Index in Male Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease; Correlation with Low Attenuation Areas on CT. *Thorax*. 2008 Oct 13. [Epub ahead of print]

7) Hogg JC. Lung structure and function in COPD. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008 ;12:467-79.

8) Patel BD, Coxson HO, Pillai SG, et al. Airway wall thickening and emphysema show independent familial aggregation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 178: 500-5.

潜在的呼吸不全の早期発見における低酸素負荷の有用性に関する研究

研究分担者 貫和 敏博

東北大学大学院医学系研究科呼吸器病態学分野 教授

研究要旨 本研究では自覚症状の乏しい喫煙者あるいは軽症の COPD 患者を対象として、実験的に低酸素負荷をかけることにより潜在的な呼吸不全患者を早期に発見することができるかどうか検討することを目的としている。もし可能であれば禁煙への強い動機付けになり、また効率的な治療介入が可能となる。

A. 研究目的

近年、高齢者疾患である COPD（慢性閉塞性肺疾患）患者が増加してきている。2005 年には世界中で年間 300 万人が COPD により死亡し、死亡原因の第 4 位を占めているといわれており、今後さらに増加すると予測されている。日本においても死亡原因の 10 位、男性に限ると 7 位と増加が目立っており社会問題となってきた。

COPD の最大の原因は喫煙であり、喫煙により発症リスクは約 6 倍になるといわれている。しかしすべての喫煙者が発症するわけではなく喫煙者の 15%前後が発症することが知られている。一旦発症すると気流制限およびそれに伴う呼吸困難は通常進行性であるため、最終的には慢性呼吸不全を伴い在宅酸素療法を必要とするようになる。現在のところ COPD の重症度は肺機能検査（予測一秒量： $\%FEV_{1.0}$ ）によって 4 段階に規定されており重症度は予後と相関していることが知られている。しかしながら病気の進行度には個人差が大きく、喫煙者の中でどのような群が COPD を発症し、またどのような群が早期に重症化するののかに関して予測することは現時点では不可能である。

我々の研究は、実験的に低酸素負荷をかけることにより潜在的な呼吸不全患者を早期に発見することができるかどうか検討することを目的としている。平地では呼吸不全をきたさない程度の COPD 患者が標高 2500m 前後の高地において健常者以上に高度の呼吸不全をきたすという報告⁽¹⁾や COPD 患者の航空機利用中の動脈血酸素飽和度 (SpO_2) の事前評価のための Hypoxic inhalation test として $FiO_2=0.15$ で検討した報告⁽²⁾を参考に実験計画を立てている（図 1）。

COPD の罹患および死亡を減少させるためには禁煙が最も有効であり、しかもその禁煙による効果は若年者であるほど大きいことも知られている⁽³⁾。本研究によって自覚症状の乏しい喫煙者あるいは軽症の COPD 患者が健常者よりも低酸素負荷に対して反応性が大きいことが判明すれば、その患者群に対して現時点で唯一 COPD に対する予後改善効果をもつ“禁煙”への強い動機付けになり得ることが予想され、また必要に応じて長時間作用型抗コリン薬吸入療法などによる積極的かつ重点的な早期介入が可能となり、医療資源の効率化も可能

となると考えられる。また、機能的診断である COPD の形成機序、病型分類へも重要な研究となる。

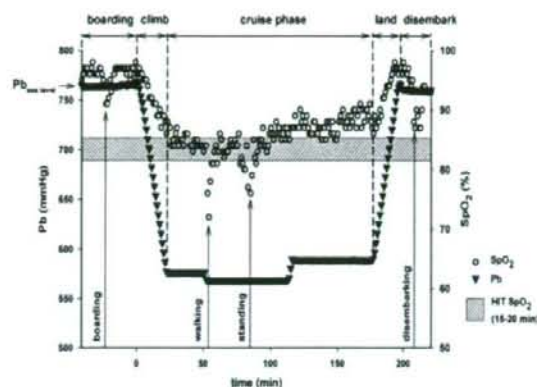


図 1) 機内では 2500m 程度の高地と同様の気圧に調整されており酸素分圧は 108torr となる。これは大気圧下での $FiO_2=0.15$ に相当する。機内での SpO_2 は $86.4 \pm 4\%$ で推移し、歩行するとさらに $78 \pm 6\%$ に低下する。HIT(大気圧下、 $FiO_2=0.15$)では $84 \pm 4\%$ となり機内での状況をよく反映していることが確認された。負荷中に有害事象は確認されなかった。

参考文献

- (1) A.M. Luks and E.R. Swenson. *Eur Respir J*, 29: 770-792, 2007
- (2) P.T. Kelly, M.P. Swanney, L.M. Secombe et al, *Chest*, 133(4): 920-926, 2007
- (3) R. Doll, R. Peto, J. Boreham et al. *BMJ*, 328: 1519-1528, 2004.

B. 研究方法

<対象>: (研究に必要な概略の対象人数等の数値を記すこと)

正常対照群として非喫煙者の男性約 30 名程度。

正常喫煙群として無症状で COPD の定義を

満たさない喫煙男性約 30 名程度。

COPD 患者群として GOLD の Stage I (軽症) または Stage II (中等症) の患者約 50 名程度。

いずれも過去に航空機での移動を経験し体調変化がなかった成人とする。

今回の検討では安全面を考慮して GOLD の Stage III (重症) および Stage IV (最重症) の患者は対象外とする。

また、同意を得たすべての被検者は心肺機能に関して十分な医療面接を行い、事前に肺機能検査・心電図検査などで検査に支障がないことを確認する。なお、正常対照群および正常喫煙群に対しての検査費用として必要なら呼吸器内科委任経理金を使用する予定である。

<実施計画>

①予備研究

本試験の安全性の確認および検査実施の妥当性の検討のため、40 歳未満の若年者に参加してもらい、試験目的を説明の上で低酸素負荷および低酸素負荷時の運動負荷などを行う。

②本研究

低酸素発生器により実験スペースに定常的な低酸素環境を作り出し、低酸素負荷時の生体反応を鋭敏にとらえ検討する。低酸素負荷には低酸素テントによる方法を用いる。本研究に用いるテント (Hypoxic Tent System) および低酸素発生器 (HYPOXIC GENERATOR) はスポーツ選手の高地トレーニング用として開発された携帯用高度シミュレーション・システムであり機器の安全性は問題ないと考えられる(図 2)。本器はテント内の酸素濃度を 21% から 15% 程度まで自由に設定できる (ちなみに $FiO_2=14.5\%$ は約 2800m の高山に相当する酸素濃度である)。経皮的動脈血酸素飽和度の測定には連

続記録が可能なパルスオキシメーターを使用し、解析用コンピューターで解析する。

具体的には、非検者の前値として定常状態の SpO₂, Pulse rate, 呼吸回数を測定後、FiO₂=0.15 に調整した低酸素テント内に 15 分間入って安静座位の姿勢で SpO₂, Pulse rate 等を連続測定する。15 分後に速やかにテント外に出て、各パラメーターが検査前値に戻ったところで終了する。検査中に呼吸困難、頭痛、吐き気など高山病様の症状が出現する兆候が現れるとき、本人の意思で検査を中止したいときなどなすぐに中断し、テント外に出る。必要に応じて酸素吸入も行う。

得られたデータを統計学的に処理し、健康者はそれほど低酸素血症にならないが COPD 患者は容易に低酸素血症をきたし得るかどうか、またその程度は GOLD 分類の重症度と相関し得るかどうか検討する。可能であれば、肺機能上は正常範囲であっても低酸素負荷をかけることによって著しい低酸素血症をきたす一群を見出し、将来的に COPD を発症しうるかどうか追跡調査もしたいがそれは別途研究計画を立てる予定である。テント内で安静では明らかな差異が検出されない場合には、エルゴメーターを用いた運動負荷をかけて、同様の実験を繰り返す。



(図 2) 左は実際の低酸素テント (Hypoxic Tent System) で、右が低酸素発生器 (HYPOXIC GENERATOR) である。テント内の酸素分圧が定常状態になるのに約 1

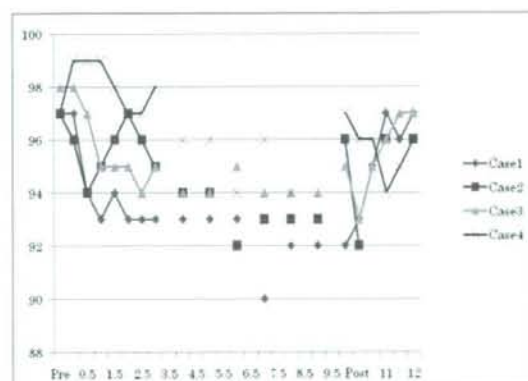
時間かかる。

〈研究対象とする個人の人権への対策〉

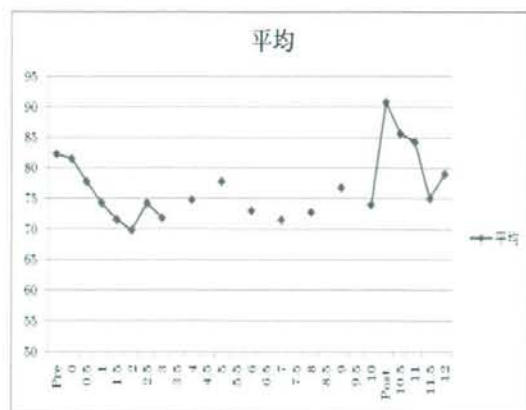
測定結果が研究の目的に利用されることを説明し、同意を得る。記録されたデータはインターネットに接続しない専用パソコンに保存し、年齢、性別、喫煙歴などは記録するが、氏名は暗号化して第三者に特定されないよう配慮し、かつ実施責任者および分担者以外は閲覧できないようにする。なお、結果の扱いについてはプライバシーの保護に十分注意する。

C. 研究結果

平成 20 年度は研究機器の購入及び設置を行った。そのあと、予備研究として非喫煙若年者 4 例 (26 歳～39 歳、平均 31 歳) に対して FiO₂=0.15 (標高 2500m に相当) で 10 分間行ったところ、負荷前の SpO₂ は平均 97.3% であったが負荷後は 93% 前後に達し以降プラトーとなった。

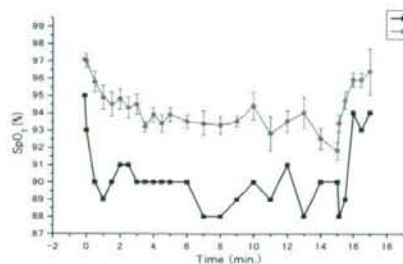
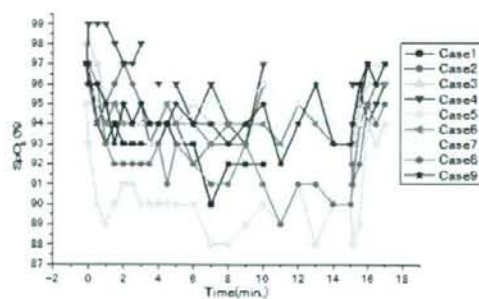


心拍数は平均 82.5 回/分から約 1 分後に平均 74 回/分前後に低下しプラトーとなった。

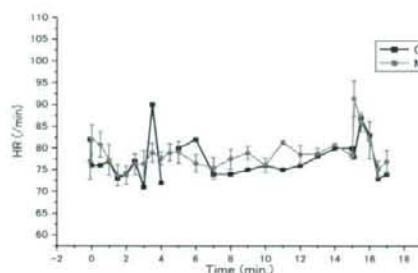
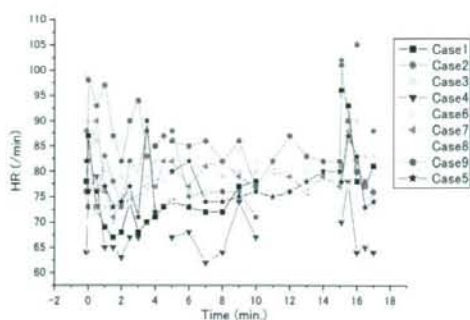


呼吸回数は負荷前後で変化は見られなかった。負荷中でも呼吸困難等の症状は認めなかった。

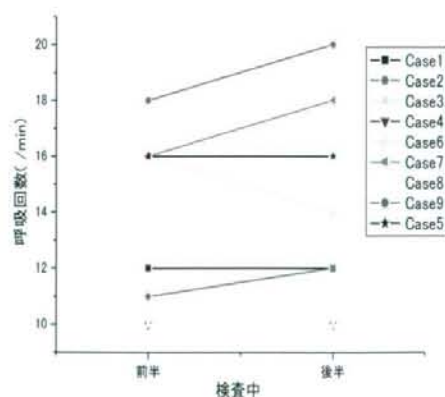
今回の低酸素負荷試験の安全性が確認されたため、次いで非喫煙若年者4例(25歳~37歳、平均30歳)および既喫煙者1例(61歳)に対し $FiO_2=0.15$ にて15分間行った。 SpO_2 に関しては非喫煙健常者合計8例の平均値 93.7%に対して既喫煙者は 89.7%と明らかに低下傾向(最低値 $SpO_2=88\%$)を認めた。



しかしながら、同時計測の脈拍数には明らかな差異は認めなかった。



負荷の前後で呼吸回数の変動に明らかな傾向は認めなかった。



D. 考察

まだ予備研究の段階であり統計学的処理

ができていない。現時点での傾向として、自覚症状の乏しい過去の重喫煙者であっても今回の低酸素負荷によって明らかに著しい低酸素血症を呈することが明らかとなった。今後も症例数を増やして統計学的に有意な傾向がつかめるかどうか検討していく予定である。

また、今回は喫煙者および COPD 患者を対象として研究デザインを組んでいるが、他の疾患に対しても応用が可能かもしれないと考えている。かつては難治性の呼吸不全を呈していたびまん性汎細気管支炎 (DPB) はマクロライド少量長期療法の登場により著しい臨床所見の改善が認められ現在では患者数も激減している。しかしながら、マクロライドによって治療された患者がその後どのような経過をたどったかに関しては不明な点が多い。非常に興味深い症例報告がある⁽⁴⁾。すなわち、DPB 診断後マクロライド療法によって多くの臨床所見は改善したが、唯一肺機能検査での一秒率 (FEV_{1.0}) は約 65% のままで不変であったという。この症例に他疾患のため開胸肺生検が施行され、肺組織を詳細に検討したところ、37 か所の細気管支領域のうち全カ所でリンパ濾胞は消失していたものの、13 カ所で線維化を認めていたというものである。この症例からは、マクロライドで治療した DPB 患者の多くは細気管支領域に線維化を残し、肺機能検査でも閉塞性換気障害が残存するということが明らかとなった。このような症例が将来的に呼吸不全状態に陥り予後が短縮しているようなことがあってはならない。我々はこのような症例に対し、今回の低酸素負荷試験を応用することで残存病変の程度を推測し、その結果積極的な治療介入が行われるようになる可能性もあり得ると考えている。

参考文献

(4)日胸疾会誌 29(7), 893-899, 1991.

E. 結論

実験的に低酸素負荷をかけることにより潜在的な呼吸不全患者を早期に発見することができるかどうか検討した。まだ予備研究の段階であり結論には至っていないが、傾向としては非喫煙健常者に比べて、既喫煙者および軽症 COPD 患者は著しい低酸素血症を呈し、明らかに鑑別することができる可能性がある。また、今回の低酸素負荷により有害事象は出現せず、安全な検査である可能性も示唆された。

F. 健康危険情報

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

慢性肺血栓塞栓症に関する研究

研究分担者 巽 浩一郎

千葉大学大学院医学研究院 加齢呼吸器病態制御学 教授

研究要旨

慢性血栓塞栓性肺高血圧症（Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension : CTEPH）患者の男女比率は欧米では 1:0.7 だが日本では 1:2.1 であり、日本の CTEPH は明らかに女性に多いといえる。また日本における HLA-B*5201 陽性 CTEPH 患者は女性に多く深部静脈血栓症（deep vein thrombosis : DVT）が少ないことが報告されている。われわれは CTEPH の性差とその臨床的特徴に着目し、日本と欧米での違いについて考察した。日本型は HLA-B*5201 陽性群、欧米型は HLA-B*5201 陰性群という仮説にて検討を行った。その結果、CTEPH における臨床的特徴は女性と男性間に違いが認められた。また臨床的特徴の性差は HLA-B*5201 陽性例と陰性例において違いが見られた。

A. 研究目的

われわれは以前、日本における HLA-B*5201 陽性 CTEPH は女性に多く、また DVT 合併が少ないと報告した。また日本人の約 20% が保有している HLA-B*5201 は、欧米人では約 2% しか保有していない。以上より HLA-B*5201 陽性 CTEPH は日本に特徴的であると考え、対象患者を HLA-B*5201 陽性群と陰性群に分けて改めて男女における臨床的特徴を比較した。

B. 研究方法

CTEPH の性差とその臨床的特徴を検討することを目的として、CTEPH 患者 150 人（男 47 人：女 103 人、うち 78 人が肺血栓内膜除去術施行）を対象に、臨床的背景、

肺血行動態、血栓部位、手術成績の結果を男女間で比較した。また対象患者を HLA-B*5201 陽性群・陰性群に分け、結果を男女間で比較した。

C. 研究結果

1) 臨床的特徴の性差

CTEPH の臨床的特徴には性差を認めた。男性に比べて女性は診断時年齢がより高齢であり、DVT 併発が少なく、急性肺血栓塞栓症の既往が少ないという臨床的背景であった。また女性はより心係数が高く右房圧が低い、つまり右心機能が保たれているという結果であったが、診断時 PaO₂ はより低値であった。

血栓部位に関しては、女性は Central

Disease Score がより低く手術症例での Intra-operative classification では Non-Type1 がより多い結果となり、女性 CTEPH はより末梢型であることがわかった。

2) 手術予後と性差

手術による肺血行動態に対する改善効果を比較すると、女性 CTEPH 手術例はより術後の肺血管抵抗が高く、術後肺血管抵抗改善率が悪いという結果となり、女性は男性に比べて手術による血行動態の改善効果が乏しかった。手術関連死においては男女間に有意な差は認められなかった。

3) 臨床的特徴と HLA-B*5201 に関連した性差

対象患者を HLA-B*5201 陽性群と陰性群に分類して、CTEPH の性差を検討した。陽性群・陰性群共に、女性 CTEPH はより急性肺血栓塞栓症の既往が少ないとの結果であった。また、HLA-B*5201 陽性群の女性 CTEPH は、より心係数が高く右房圧が低く、手術関連死が少なかった。一方、HLA-B*5201 陰性群の女性 CTEPH は、血栓部位がより末梢型であり、手術による改善が不良という結果であった。

Two-way factorial ANOVA と multiple regression analysis を使用した解析結果では、HLA-B*5201 陽性は DVT 陰性に有意な関係を示した ($P = 0.005$) が、それ以外のいかなる臨床的特徴とも有意な相関は示さなかった ($P > 0.10$)。女性であることは DVT 陰性と有意な関係を示さなかったが

($P = 0.06$)、急性肺血栓塞栓症の既往がないこと ($P = 0.0007$)、心機能が保たれていること (higher cardiac index : $P = 0.01$ 、lower mean Pra : $P < 0.0001$)、末梢型タイプであること (lower central disease score : $P = 0.03$, non-type 1 disease : $P = 0.01$) に有意な相関を示していた。

4) HLA-B*5201 に関する女性 CTEPH 患者の臨床的特徴

女性 CTEPH における HLA-B*5201 陽性の意義をさら解釈するために、対象女性を HLA-B*5201 陽性群と陰性群に分けて再度検討した。女性 CTEPH においては、HLA-B*5201 陽性であると有意に DVT が少なく Non-Type1 が少なくなる臨床的特徴を示した。

D. 考察

本研究は CTEPH の臨床的特徴に性差があること、またその性差は HLA-B*5201 陽性陰性間で違いがあることを示した初めての検討である。

日本の肺血栓塞栓症発症率 (4106 人/年) は米国 (630,000 人/年) に比べて著明に低い、日本の急性肺血栓塞栓症に対する CTEPH の割合は欧米に比べて高い。CTEPH 患者の男女比率は欧米では 1:0.7 が日本では 1:2.1 であり日本の CTEPH は明らかに女性に多いといえる。以上のことから、日本の CTEPH は欧米と異なる特徴を有しているのではないかと予想される。

CTEPH 患者における男女の臨床的特徴を調べると、女性はより高齢で DVT を併発

しておらず、急性肺血栓塞栓症の既往が少なく、心機能が保たれており、術後改善に乏しいという結果となった。CTEPH患者をHLA-B*5201陽性群と陰性群に分け男女の臨床的特徴を検討すると、HLA-B*5201陰性群では女性はより急性肺血栓塞栓症の既往が少なく、血栓部位が末梢型であり術後の改善が乏しかった。HLA-B*5201陽性群では、女性はより急性肺血栓塞栓症の既往が少なく、心機能が保たれ術後死亡が少なかった。

Jamiesonらは、CTEPH手術症例の血栓部位を検討しており、女性はType3 (distal segmental arteries only type)が多いと報告している。今回HLA-B*5201陽性群と陰性群に分けると、陰性群でのみ女性がより末梢型タイプという結果を得られ、HLA-B*5201陰性群を欧米型としたわれわれの予想と合致した。なぜHLA-B*5201陰性群のみ女性がより末梢型タイプであるのかは不明であるが、女性の方がより末梢のDVTを有している可能性や、肺動脈性肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension : PAH) に似たようなin situ thrombosisによる肺動脈病変 (arteriopathy) の存在などが考えられる。

女性ではよりDVT合併が少なかった。しかしHLA-B*5201陽性群と陰性群で分けると、DVTの有無において男女間に有意な差は認められなかった。加えてmultiple regression analysisの結果では、HLA-B*5201陽性がDVT陰性に強く関連しており、女性であることはDVTの有無に強い相関は示さなかった。女性に

HLA-B*5201陽性患者が多かったことが、全体における女性のDVT陰性傾向を導いたのかもしれない。

日本人の約20%がHLA-B*5201陽性である。今回の対象CTEPHにおけるHLA-B*5201陽性の割合は、男性27.0%に対し女性41.6%と対象女性患者の陽性割合は日本人の標準割合を大幅に超えていた。また対象女性患者の陽性割合は高安動脈炎の陽性割合41~43%に匹敵していた。今回の検討ではCT angiographyで高安動脈炎等の肺動脈炎を否定しているが、対象患者の中に二次性血栓を伴った孤立性肺動脈炎を含んでいた可能性も考えられる。以前われわれは、DVT陰性のHLA-B*5201陽性女性CTEPHは日本特有であると報告し、肺動脈炎の二次性血栓によるCTEPHが含まれている可能性を考察した。

Univariable analysisでは、女性はHLA-B*5201の有無に関わらず、急性肺血栓塞栓症の既往が少ない結果となった。Multiple regression analysisの結果では、急性肺血栓塞栓症の既往は、HLA-B*5201の存在よりも女性であることに強く関連していた。女性がより末梢型タイプであることやDVT陰性が多いことが、急性肺血栓塞栓症の既往の少なさに関係しているのかもしれない。

女性ではより心機能が保たれていた。HLA-B*5201陽性群と陰性群で分けると、陽性群の女性でのみより心機能が保たれていた。2-way factorial ANOVAでは、心機能保持はHLA-B*5201と有意な関係はなく、女性であることが強く関係していた。左心

機能に関する論文では、女性の方が容量負荷に耐用していると報告されている。われわれの女性症例における心機能保持の結果は、これらの報告と合致していた。薬剤や既往歴の影響の可能性を考え、改めて臨床背景を比較したが、対象患者における利尿剤使用に男女差は認められず、心疾患を有する男性を除いての再検討でも、女性の方がより心係数が高く右房圧が低いという結果となった。しかし肺動脈楔入圧においては、男女間に差は認められず、心機能の男女差においては更なる検討が必要と思われる。

手術成績に関して、HLA-B*5201 陰性群において女性ではより術後改善が乏しい結果となった。これはこの母集団における女性で、末梢型タイプが多いことが影響していたのかもしれない。逆に HLA-B*5201 陽性群において、女性でより手術関連死が少なかった。これはこの群における女性はより心機能が保たれていることに起因するかもしれない。われわれは以前に、HLA-B*5201 陽性の女性は中枢型タイプであると報告した。今回の検討でも、HLA-B*5201 陽性の女性は陰性の女性に比べてより type1 が多く、この結果も HLA-B*5201 陽性群での低手術関連死に繋がっているのかもしれない。

今回の検討は千葉大学という一施設からの結果であり、男女間・HLA-B*5201 陽性陰性間の各グループの母集団数が少ない。CTPEH の臨床的特徴と性差を確かめるにはより大きな検討が必要であろう。

E. 結論

CTPEH における臨床的特徴は女性と男性間に違いが認められた。また臨床的特徴の性差は HLA-B*5201 陽性例と陰性例において違いが見られた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Kono M, Tatsumi K, Imai AM, Saito K, Kuriyama T, Shirasawa H. Inhibition of human coronavirus 229E infection in human epithelial lung cells (L132) by chloroquine involvement of p38 MAPK and ERK. *Antiviral Research* 77:150-152, 2008.

Miyazawa H, Takiguchi Y, Hiroshima K, Kurosu K, Tada Y, Kasahara Y, Sakao S, Tanabe N, Tatsumi K, Kuriyama T. Pulmonary and systemic toxicity of bleomycin on severe combined immune deficiency mice. *Exp Lung Res* 34: 1-17, 2008.

Inoue Y, Trapnell BC, Tazawa R, Arai T, Takada T, Hizawa Y, Kasahara Y, Tatsumi K, Hojo M, Ichihata T, Tanaka N, Yamaguchi E, Eda R, Oishi K, Tsuchihashi Y, Kaneko C, Nukiwa T, Sakatani M, Krischer JP, Nakata K. Characteristics of a large cohort of

autoimmune pulmonary alveolar proteinosis patients in Japan. *Am J Respir Crit Care Med* 177: 752-762, 2008.

Yoshimi S, Tanabe N, Masuda M, Sakao S, Uruma T, Shimizu H, Kasahara Y, Takiguchi Y, Tatsumi K, Nakajima N, Kuriyama T. Survival and quality of life for patients with peripheral type chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J* 72: 958-965, 2008.

Tsuiki S, Isono S, Ishikawa T, Yamashiro Y, Tatsumi K, Nishino T. Anatomical balance of the upper airway and obstructive sleep apnea. *Anesthesiology* 108: 1009-1015, 2008.

Tada Y, Laudi S, Harral J, Carr M, Ivester C, Tanabe N, Takiguchi Y, Tatsumi K, Kuriyama T, Nichols WC, West J. Murine pulmonary response to chronic hypoxia is strain specific. *Exp Lung Res* 34: 313-323, 2008.

Kurosu K, Takiguchi Y, Okada O, Yumoto N, Sakao S, Tada Y, Kasahara Y, Tanabe N, Tatsumi K, Weiden M, Rom WN, Kuriyama T. Identification of annexin 1 as a novel autoantigen in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *J Immunology* 181: 756-767, 2008.

Iesato K, Tatsumi K, Saito K, Ogasawara T, Sakao S, Tada Y, Kasahara Y, Kurosu K, Tanabe N, Takiguchi Y, Kuriyama T, Shirasawa H. Tiotropium bromide attenuates respiratory syncytial virus replication in epithelial cells. *Respiration* 76: 434-441, 2008.

Shimizu H, Tanabe N, Terada J, Masuda M, Sakao S, Kasahara Y, Takiguchi Y, Tatsumi K, Kuriyama T. Dilatation of bronchial arteries correlates with extent of central disease in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J* 72: 1136-1141, 2008.

Shigeta A, Tanabe N, Shimizu H, Hoshino S, Maruoka M, Sakao S, Tada Y, Kasahara Y, Takiguchi Y, Tatsumi K, Masuda M, Kuriyama T. Gender differences in chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Japan. *Circ J*. 72: 2069-74, 2008.

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

1)リンパ脈管筋腫症に関する研究

1. 胸部 CT 画像の定量的解析を用いた Birt-Hogg-Dubé 症候群とリンパ脈管筋腫症の比較とその鑑別診断

2. 女性生殖器にみられるリンパ脈管筋腫症 — 肺外病変と腫瘍進展機構 —

2) COPD に関する研究

1. ビタミンC欠乏マウス肺の酸化ストレスと形態変化

研究分担者 瀬山 邦明

順天堂大学医学部呼吸器内科 准教授

研究要旨

1)リンパ脈管筋腫症(LAM)は、自然気胸と多発肺嚢胞を生じるため、Birt-Hogg-Dubé 症候群(BHDS)との鑑別が問題となる。当科で診断確定しかつ胸部 CT を撮影している BHDS10 例と LAM28 例を対象とし、コンピューターソフトを用いて CT 画像の肺野を抽出し、肺野に占める肺嚢胞(PC)の面積の割合の100分率(PC%)、PCの数・大きさ・円形度・分布・正常肺実質のCT値、を比較検討した。BHDS群のPCは、LAM群よりも少数で、より大きく、より円形度が低く、下肺野・縦隔側に分布の偏りを認めた。また、BHDS群の正常肺の平均CT値はLAM群より有意に高値であった。この結果を用い、両群を高い感度・特異度で鑑別することができた。この結果、胸部CT画像の定量的解析は、BHD症候群とLAMの鑑別診断に有用であると考えられた。一方、LAMはLAM細胞の増殖とリンパ管新生という病理学的特徴づけられ、リンパ管新生により生じるLAM細胞集塊 LAM cell cluster (LCC)を介したリンパ行性転移により進展する。病理学的にLAMと診断された7例の子宮・付属器組織および骨盤腔リンパ節(4手術検体と6剖検例)を検討し、LAM病変の合併頻度ならびに存在様式を病理学的に評価した。LAM病変は子宮で7例中6例(85.7%)、付属器で7例中5例(71.4%)、骨盤リンパ節で全例に認めた。また、全例で拡張・増殖したリンパ管内にLCCが浮遊する像を認めた。子宮LAM病変は筋層及び漿膜下層に境界不明瞭かつびまん性に広がる「びまん型」(2例)と漿膜及び漿膜下層を中心として境界明瞭かつ小結節状に多発する「結節型」(4例)の2つの増殖様式を呈していた。これらの病理組織学的所見は、肺同様にLCCを介したリンパ行性進展であることを示唆している。

2)慢性閉塞性疾患(COPD)の発症には酸化ストレスが重要である。強力な抗酸化物質であるビタミンC(VC)の摂取量と呼吸機能の低下と負の相関があり、VC摂取量が少ないほどCOPDが重症になる傾向がある。肺へのVCの影響を明らかにするため、VC合成能を欠くSMP30ノックアウト(SMP30KO)マウスを用いてVC枯渇の肺への影響を2ヶ月齢、3ヶ月齢で評価

した。VC が完全に枯渇した状態では肺内活性酸素 (ROS) が増加し肺気腫を生じたが VC 含有水を自由接種させた状態では野生型マウスの VC 含有水を自由接種群と同レベルに抑制された。一方、野生型では VC 含有水を自由接種させると野生型通常水接種群より ROS の増加、平均肺胞径の増大があり、VC 過量は老化的変化を起こすことが明らかとなった。

A. 研究目的

1) - 1. 気胸、肺嚢胞、の臨床像が共通する LAM と BHD 症候群の画像上の特徴を明らかにし、鑑別することができるか検討する。

1) - 2. LAM の肺外病変としての子宮・付属器組織および骨盤腔リンパ節 (4 手術検体と 6 剖検例) の LAM 病変の頻度、存在・進展様式を病理学的に検討する。

2) 酸化ストレスおよび強力な抗酸化物質であるビタミン C (VC) の肺への影響を VC 合成能を欠く SMP30 ノックアウト (SMP30KO) マウスを用いて検討する。

B. 研究方法

1) - 1. 2002 年 1 月 1 日から 2008 年 4 月 30 日までの間に当科で診断確定し、かつ胸部 CT を撮影していた BHD 症候群患者 10 例と、LAM 患者 28 例を対象とし、retrospective に検討した。胸部 CT は全例 64 列の多列検出器 CT (Aquilion 64, Toshiba, Tokyo, Japan) を用いて臥位・深吸気時に撮影された。得られた CT 画像は高分解能アルゴリズムを用いて、スライス厚 2mm・スライス間隔 1cm で再構成した。コンピューターソフトを用いて -960HU 以下のピクセルが 10 個以上連続する領域を肺嚢胞 (pulmonary cyst: PC) と定義し、肺野に占める PC の面積の割合の 100 分率を PC% と定義し、1 スライス当たりの PC% の平均値 (mean PC%) を算出して両群を比較した。

PC の 1 スライス当たりの平均の数・大きさ (ピ

クセル数)・円形度 ($=4\pi \times (\text{面積}) \div (\text{周長})^2$ 、1 に近いほど真円に近い) を自動算出し、両群を比較した。また、肺野を上・下肺野、内・外側に分割し 4 領域に分け、それぞれの領域における mean PC% を算出し PC の偏りを各症例で検討後、両群でその特徴を比較した。さらに、視覚的に正常と思われる肺野領域を 1cm × 1cm で抽出し、その領域の CT 値のヒストグラムの特徴を両群で比較した。

1) - 2. 組織学的 (症例 1, 2, 4-7) 及び胸部 computed tomography (症例 3) にて肺 LAM と診断され 7 症例 (4 手術検体と 6 剖検症例を含む) の子宮・付属器組織及び骨盤内リンパ節。Hematoxylin and eosin 染色および以下の免疫組織化学染色を施行した; α Smooth muscle actin (α SMA, 希釈 1:200, Dako Cytomation), HMB45 (希釈 1:50, Dako Cytomation, Carpinteria, CA, USA), VEGFR-3 (Flt-4, 希釈 1:50, R&D Co Ltd., Minneapolis, MN)。

2) 野生型 (C57BL/6)、SMP30KO マウスを使用した。離乳 (1 ヶ月齢) までは通常食で飼育し、その後は VC 欠乏食餌 (CL-2) (日本クレア株式会社) に変更した。VC 水は、アスコルビン酸を超純水で 1.5g/L (+ 10 μ M EDTA pH8.0) となるように希釈し、濾過滅菌 (0.45 μ m filter) して調整した。離乳する 1 ヶ月齢までは VC 水を投与し、離乳後に VC 水と通常水投与群に分ける (n=5)、2 ヶ月齢と 3 ヶ月齢の時点で解剖を行い、肺組織

中の酸化ストレス評価 (VC 濃度, 活性酸素 (ROS), 過酸化脂質 (TBARS), 抗酸化酵素 (GSH-Px), 等を測定した。肺組織の形態計測では, 肺胞壁間平均直線距離 (MLI), 肺胞破壊指標 (DI) を測定した。

C. 研究結果

1)-1. BHDS における肺嚢胞は LAM と比較し、より少数で、大きく、円形度が低いことが示された。いずれの項目においても、高い感度・特異度で両群の鑑別が可能と考えられた。肺野における嚢胞の分布は、下肺野・内側の領域における mean PC% が他の領域と比較し有意に高い症例が BHDS 群に多く認められ (7/10 例)、一方の LAM 群では同様の分布の特徴を示す症例は認められなかった。この点においても、高い感度・特異度で両群の鑑別が可能であった。正常肺野のヒストグラムについては、LAM 群の方が BHDS 群と比較し有意に高値であり、この点においても両群を高い感度・特異度で鑑別可能であった。

1)-2. 女性生殖器官組織が得られた時点での年齢は 25~83 歳 (平均 44.3 歳)、7 例中 2 例は結節性硬化症を合併していた。子宮平滑筋腫を 7 例中 3 例 (42.9%)、子宮原発悪性腫瘍を 7 例中 3 例 (42.9%)、子宮内膜症/腺筋症 7 例中 6 例 (85.7%)、に認めた。LAM 病変は、7 例中 6 例 (85.7%) の子宮、7 例中 5 例 (71.4%) の付属器、全例の骨盤腔リンパ節、に認められた。また、全例に拡張増殖したリンパ管内に浮遊する LCC がみられた。子宮 LAM 病変は筋層及び漿膜下層に境界不明瞭かつ、びまん性に広がるびまん型 (2 例) と漿膜及び漿膜下層を中心として、境界明瞭かつ小結節状に多発する結節型 (4 例) の

2 つの増殖様式を呈していた。LAM 細胞は紡錘形あるいは類上皮形を呈しており、びまん型では類上皮形細胞が、結節型では紡錘形細胞が多く認められた。免疫組織学的検討では、びまん型では LAM 細胞集塊周囲に VEGFR-3 陽性となる扁平細胞を少数みる一方で、結節型では多数認められた。

2) 肺組織中の VC 濃度は、SMP30KO マウス VC(-) 群では 2, 3 ヶ月齢ともに低値~検出限界以下であったが、VC 水により VC を補充した SMP30KO マウス、野生型マウス (VC(-) と VC(+)) の両群) では同レベルであった。肺標本の形態計測の結果、VC が枯渇した SMP30KO マウス VC(-) 群では 2, 3 ヶ月齢ともに MLI 増加・DI > 10% で、有意な末梢気腔拡大・肺胞破壊が起こる事が示された。一方、SMP30KO マウス VC(+)) 群と野生型マウス VC(+)) 群では、軽度であるが、野生型マウス VC(-) 群と比較して有意な MLI 増加、DI 増加 (< 10%) を認めた。すなわち、肺組織中 VC 濃度が同一レベルであっても、① SMP30KO マウスは形態学的に野生型マウスと同一にはならない、② 野生型マウスでは VC 投与によって末梢気腔拡大が起こる、ことが示された。肺組織中の活性酸素種 ROS は、SMP30KO マウス VC(-) 群で VC(+)) 群と比較して有意に増加し、野生型マウスでは VC(+)) 群で VC(-) 群と比較して 2 ヶ月齢で有意な増加、3 ヶ月齢では有意差はなかった。肺組織中の過酸化脂質 TBARS では、SMP30KO マウスおよび野生型マウスともに VC(-) 群で VC(+)) 群と比較して有意に増加した。一方、抗酸化酵素 (GSH-Px) 活性は、SMP30KO マウスおよび野生型マウスともに VC の有無による変動を認めなかった。

D. 考察

1)-1. 共通する臨床的特徴を有する LAM、BHDS の胸部 CT 画像の定量的解析を行い、各疾患における肺嚢胞の特徴と疾患間の差異を明らかにし、CT 画像の定量的解析が両疾患の鑑別に有用であることを示した。また、他の嚢胞性肺疾患にも同様の解析を行うことにより、多くの嚢胞性肺疾患の鑑別診断に役立つ事が可能と考えられる。また、視覚的には正常と思われる肺野の CT 値の定量解析により LAM 群において CT 値が有意に高いことが示された点では、①嚢胞数が多い LAM 群では嚢胞により正常肺野が圧排されて高密度となっている、②肺実質中の LAM 細胞の増殖とそれに対する生体反応(細胞外基質の変化やリンパ球浸潤など)・リンパ管新生によるリンパ流の増加・微量の肺出血、などの原因が推測される。従って、嚢胞性肺疾患の CT による定量的解析は、疾患の鑑別、嚢胞形成の成因や病態生理の解明に有用であると考えられる。

1)-2. 肺や体軸系リンパ節に比し LAM 病変を女性生殖器に認めることは非常に稀であると考えられてきたが、本研究では子宮・卵巣に LAM 病変を高頻度に認めた。結節型 LAM 病変は多発性で漿膜側に多く認められ、顕微鏡学的大きさのものが多く含まれていた。また、びまん型においても個々の病変は顕微鏡学的大きさを示し、それらが多発していた。これら病変の分布様式は病理総論的には原発腫瘍よりも転移性腫瘍を示唆するものである。さらに 1 例(症例 6)では詳細な検討にもかかわらず子宮 LAM 病変を全く認めなかった。これらの結果から子宮・卵巣の LAM 病変は、肺、リンパ節への腫瘍進展と同様にリンパ経路を介した LCC の播

種増殖によるものと考えられる。

2) 肺は外界と交通しており、酸化ストレスの影響を受けやすい臓器である。強力な抗酸化物質である VC には、肺保護効果があるという報告はあるが、肺組織中の VC 濃度が肺の加齢性変化あるいは気腫性変化に及ぼす影響についての報告はほとんどない。本研究では、マウス肺では VC が枯渇する事により、酸化ストレスが亢進して、有意な末梢気腔拡大・肺泡破壊をきたす結果となった。一方、野生型マウスに VC を投与したところ、酸化ストレスの亢進による有意な末梢気腔拡大を認めた。VC は抗酸化物質ではあるが、過量となると活性酸素を生じさせるという報告がある。これらの結果から、VC 枯渇は酸化ストレスを亢進させ、マウス肺に肺気腫を生じさせるが、過量投与でも肺の老化を促進させる可能性が示唆された。SMP30 はマウスの諸臓器、特に肝臓・腎臓・肺で強く発現し、加齢によって減少する蛋白質である。今回、肺組織中の VC 濃度を同一レベルとしても SMP30KO マウスと野生型マウスで酸化ストレスや肺の形態学的変化が異なった。この事から、SMP30 は VC 合成能以外にも重要な機能をもつ蛋白質であり、酸化ストレスから肺を保護する役割を果たしている事が示唆される。

E. 結論

1)-1. BHDS と LAM の胸部 CT 画像の定量的解析と比較検討の結果、両疾患の肺嚢胞は明らかに異なる性状を持つ事が分かった。我々の解析方法は、両疾患の鑑別診断に有用であり、病態生理の考察にも有用であると考えられた。また、今後解析対象とする疾患を広げてい