

慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）に対する内科的治療の 現状と問題点，今後の課題に関する研究

研究分担者 中 西 宣 文

国立循環器病研究センター心臓血管内科特任部長

研究要旨

慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）は肺動脈が器質化血栓によって広範囲に閉塞した結果，高度の肺高血圧症が生じ右心不全から死に至る難治性の疾患である。これまで本症に対しては外科的な肺動脈血栓内膜摘除術のみが有効な治療法であった。しかし近年，肺動脈性肺高血圧症に対する治療薬が発売され，CTEPH に対しても応用が始まっている。また最近わが国では CTEPH に対するカテーテル治療も開始された。しかしこれらの内科的治療法の CTEPH に対する有用性の検討は十分でなく，また適切な使用ガイドラインも整備されていない。そこで本研究では，本院における CTEPH に対する各種内科治療薬の効果を，後ろ向き研究で明らかとするとともに，カテーテル治療に関しては，症例報告を行い，その効果と問題点を検討した。

A. 研究目的

慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）は，わが国では特発性慢性肺血栓塞栓症（肺高血圧型）と言う病名で特定疾患治療研究事業対象疾患に指定されている治療困難・予後不良の希少疾患である。本症は1998年から臨床調査個人票を用いた登録作業が始まり，2009年度の登録症例数は1,105例と報告されている。これまで各々年度の新規登録例は70人～100人であることから，年間の発症例数は0.5～0.8人/100万人と推定可能である。CTEPH の予後に関しては，治療方法が存在しなかった1990年以前の国立循環器病センター診断例78例で，1，3，5年の生存率がそれぞれ，91.2，73.7，65.1%であった。また特に全肺血管抵抗（TPR）が $1,000 \text{ dyne/sec/cm}^{-5}$ 以上では5年生存率は40.0%と肺動脈性肺高血圧症例（PAH：従来原発性肺高血圧）に準じる予後不良例であるこ

とが判明している。

CTEPH は肺動脈病変の存在部位から中枢型 CTEPH と末梢型 CTEPH に大別される。中枢型 CTEPH は肺動脈血栓内膜摘除術の適応となり根治も可能であることが明らかとなっている。一方，末梢型 CTEPH や術後に肺高血圧症（PH）が残存する CTEPH 例についてはこれまで有効な内科的治療法は存在しなかった。近年，末梢型 CTEPH には肺動脈性肺高血圧症（PAH）と類似の組織変化が存在し，CTEPH における small vessel disease という概念が提唱されて来ている。PAH に対しては，prostacyclin を合成した epoprostenol（欧米承認：1995年，本邦承認：1999年），prostacyclin 誘導体の beraprost（本邦：1999年），endothelin 受容体拮抗薬の bosentan（欧米：2001年，本邦：2005年），PDE5 阻害薬の sildenafil（欧米：2005年，本邦：2008年）など，様々の作用機序を有する治療薬がすでに存在する。そこで

手術困難例または術後に PH の残存する CTEPH 例に対して種々の PAH 治療薬を流用した内科的治療が始まっているが、現時点では各薬剤は経験的且つ無作為に投与されており、系統的な治体系は確立されていない。また近年、末梢型 CTEPH に対してバルーンカテーテルを用いて血管形成を行う試み、経皮的肺動脈形成術 (Pulmonary balloon angioplasty: BPA) が開始されている。本治療は1988年に初めて報告され、2001年には Feinstein 等により18例に対する治療成績が論文化され、わが国でも2010年に本手技は保険適応となった。しかしこれまで BPA に関し、その有効性や問題点、長期予後などについての詳細な検討は少ない。

本研究では、自験例 CTEPH を対象に、外科的治療・内科的治療の現状に関して実態を調査するとともに、BPA の治療経験を再評価し、本邦 CTEPH の治療体系を確立するための基礎資料を作成することにある。

B. 研究方法

2006年1月以降から2008年11月までに国立循環器病センターに入院し治療法を決定した CTEPH、59例を対象とした。対象例の性別は、男性19例、女性40例、年齢は 57 ± 12 歳であった。CTEPH の診断は、現病歴に加え、胸部X線写真、心電図、心エコー・ドップラ法で PH の存在を推定した後、肺換気-血流シンチグラムにて本症の疑診を行い、次いで造影CTと肺動脈造影・右心カテーテル検査で確定診断を行った。血栓の大半が肺動脈主幹部から葉動脈に存在することが確認された例を中枢型 CTEPH、区域動脈より末梢に血栓が存在する例を末梢型 CTEPH、両者のいずれとも判定できない例を中間型 CTEPH と診断した。中枢型 CTEPH の全例と中間型 CTEPH の一部の例について米国カルフォルニア大学サンディエゴ校 (UCSD) による肺動脈血栓内膜摘除術の適応基準を満たすか否かを判定し、適応例と判定した例については十分な説明を行った後、最終的な手術適

応を決定した。手術例については術後約一ヶ月後に再度右心カテーテル検査を施行し、術後残存 PH の有無を確認した。術後PH残存例および非手術例については退院時に PH 治療薬 (beraprost, bosentan, sildenafil, epoprostenol) の使用の有無を検討し、処方例については投薬内容を診療録で確認し、その集計を行った。

BPA については以下の手順で治療を行い、その問題点を検討した。すなわち、末梢型 CTEPH 例に対して、現在の ESC (欧州心臓病学会)/ERS (欧州呼吸器病学会) の PH 診断・治療ガイドラインを説明し、次いで本ガイドラインには記載されていないが、わが国で承認された BPA につき、その長所・短所と治療後の生じ得る肺水腫・喀血等の合併症や死亡率などについて説明を行った。その後本法に関し積極希望を得た1例に対して治療を実施した。対象例は28歳：男性で、当院入院時は NYHA III度～4度に近い病状であった。右心カテーテル検査では、肺動脈圧 76/31/50 mmHg、心拍出量 3.2 l/min、肺血管抵抗 $1,053 \text{ dyne/sec/cm}^{-5}$ と有意の PH が存在した。BPA は右内頸静脈を穿刺して血管確保を行ったのち、PCI 用のフレックスシースを主肺動脈内へ留置した。診断時に行った肺動脈造影所見を参考に、治療対象部位をまず右肺動脈下葉枝とした。マルチパーパス・ガイディングカテーテルとラジフォークス・ガイディングワイヤーを用いて、PTA 用ガイディング・カテーテルを病変部を通過させ、IVUS にて血管径を確認した後、バルーンカテーテルを用いて血管拡張術を行った。治療の中止基準は、目的血管の拡張に成功、咳嗽・血痰出現・増悪および経皮的酸素飽和度 (SpO_2) を継続的に観察し前値に比して3%以上の低下が生じたときとした。治療に先立って、感染予防目的で抗生剤の投与、ソルメドロール 500 mg を3日間投与し、治療直前にはエラスポールとヘパリンは5,000単位による前処置を行った。また術後の再灌流による肺水腫に対応する目的で NPPV を準備した。

倫理面への配慮

今回の CTEPH に対する外科治療・経口薬処方の実態調査については、診療録を用いた後ろ向き調査で、治療介入試験ではない。さらに集計結果には患者個人を同定することが可能な個人情報は含まれていない。また BPA はわが国での実施症例数は多くはないが、すでに保険適応となっている治療法であり、実施については術前に十分な情報提供を行い、本人・家族から積極的な承諾が文書にて得られている。したがって倫理的な問題はないと考える。

C. 研究結果

対象例中、肺動脈造影で中枢型と診断された症例数は31例、末梢型と診断された例は22例、そのいずれとも確定することが困難で中間型と診断した例は6例であった。本邦 CTEPH 例については中枢型の頻度は52.5%と算出され、約半数の症例が血栓内膜摘除術の適応とすることが可能な例であることが判明した。また今回対象例では中間型の2例も手術可能と判断した。肺動脈血栓内膜摘除術は、中枢型の23例、中間型の2例に対し施行された。中枢型で手術適応とならなかった8例で、高度 PH の存在により手術高リスクと判定された例が3例、手術拒否または肺血行動態上は軽症であった例は5例存在した。手術例中で1例を失い、手術死亡率は4%であった。術後に PH がほぼ消失した症例数は18例(72%)で、術後 PH が残存した例は6例(24%)であった。

内科治療が必要と判断された CTEPH 例は、59例中35例(59.3%)で、術後例は5例、非手術例32例であった。血栓の存在部位が中枢型では術後 PH 残存例5例に加え、重症 PH 型3例、手術拒否例4例の計12例に内科的治療が必要であった。中間型では術後 PH 残存の1例を含む計4例に、末梢型では22例中軽症3例を除く19例に導入されていた。

内科治療薬の内訳は、beraprost 開始例が23例、beraprost 徐放錠が3例であった。また bosentan

例は7例存在し、sildenafil 開始例は存在せず、epoprostenol 例が2例存在した。beraprost または beraprost 徐放錠から開始され、後に bosentan が追加された例は12例、さらに sildenafil が加わった例が2例存在した。bosentan 開始例には2例の epoprostenol 追加例が存在した。逆に epoprostenol 開始例で bosentan 追加例は1例存在した。epoprostenol 使用例4例はいずれも高度重症例で、この内3例は治療にもかかわらず短期間に死亡したことが判明した。

BPA の実施例については、今回治療目標とした右下葉枝は計3回のバルーンカテーテル拡大により血流の再開が得られた。治療途中より軽度の咳嗽が出現し、SpO₂ の低下傾向が出現したため、それ以上の治療は中止とした。dobutamine 2 μ /kg/min, epoprostenol 4 ng/kg/min を投与しつつ CCU にて術後管理を行った。術直後の胸部 X 線写真にて治療部位に一致して浸潤影が出現し、胸部 CT では該当部位に広範囲な浸潤像が確認され、再灌流性肺水腫と判断した。また軽度の血痰が出現したため NPPV 管理を行った。この結果、SpO₂ は95%が確保可能であった。術後3日より胸部 X 線写真所見は改善傾向となり7日目ではほぼ浸潤影は消失した。血痰も消失した。スワンガンツカテーテルを用いて治療後の肺血行動態の評価を行い、肺動脈圧は66/25/40 mmHg, 心拍出量4.4 l/min, 肺血管抵抗 690 dyne/sec/cm⁻⁵ と改善していることが確認された。また自覚症状も軽減した。BPA より一定の肺血行動態の改善が得られたが未だ PH が残存し、右肺動脈上葉枝、左肺動脈にも BPA 治療可能と判断される狭窄部位が存在した。そこでより一般状態の安定化が得られた後に、2, 3回目の同手技を繰り返し、病状の改善を図る方針となった。

D. 考察

CTEPH の病態は器質性血栓による広範囲な肺動脈の閉塞に起因する高度右心不全と呼吸不全と理解される。従って CTEPH に対する治療法選択

の骨子はまず手術適応の有無を決定し、ついで手術適応のない症例に対しては、種々の臨床症状の各に対して可能な対応策を検討することとされている。本院のCTEPHに対する手術適応は、血栓内膜摘除術の術式を確立したUCSDの基準に準じ、1) 中枢型CTEPH, 2) 肺血管抵抗 >300 dyne/sec/cm⁻⁵, 3) NYHA \geq Ⅲ度, 重篤な合併症がないことに加え、4) 手術の難易度と本院の手術成績を十分説明したうえで、なお患者・家族の手術への強い希望があった場合としている。この基準によって手術適応とした症例数は59例中23例で全体の40%に相当した。これまでの欧米の報告では、CTEPHの中で手術適応とされる例の比率について記載された論文はなく比較が困難であるが、本邦CTEPH例でも手術適応と判定される症例は少なくないことが判明した。従ってCTEPHと診断された症例は、まず手術が可能な施設で外科治療の可能性を検討することが必要であると考えられた。

手術適応のないCTEPH例の内科的治療については、現在はその原因である血栓症に対しては抗凝固療法、低酸素血症に対しては酸素吸入、右心不全には強心薬や利尿薬の投与などが行われている。しかし本症の主要な病態であるPHについては従来もまた現在も確立した有効な治療法に関するエビデンスは少ない。ただ近年、PAHに対しては3種類の相互に異なった治療薬が市販され一定の治療効果が得られる様になり、CTEPHに対しこれらの肺血管拡張薬が経験的に流用されている。

今回の検討では、当院で最も使用頻度の高い治療薬はberaprostまたはberaprost徐放錠で全体の72.3%に達したが、その46%の例は比較的短期間にbosentanまたはsildenafilの追加投与が行われていた。CTEPHに対するberaprostの治療効果は比較的限定されたものである可能性は否定できないと思われた。一方bosentan開始例にはberaprost追加例はなく、epoprostenol追加例が16.7%存在した。beraprostは比較的軽症例で選

択される傾向があり、bosentanは重症例の第一次選択薬とされる傾向があったが、bosentanに追加薬が少ないことは、本薬の有効性を示唆する可能性が考えられた。sildenafilは2008年に承認されたことから投与例が少なく、現時点でその有用性を推定することは困難であった。epoprostenolの死亡例が多かった理由は、使用群が重症例であったことが大きく関与しているものと判断した。

BPAはすでに1980年代初頭から肺動脈弁狭窄症や末梢性肺動脈狭窄などの先天性肺血管異常例に対する治療法として実施され、その安全性や有効性が報告されてきている。しかしCTEPHに対するBPAの報告は1988年のVoorburg等の症例報告が初めての論文で、以後は2001年にFeinstein等がCTEPH:18例に対する治療成績を発表して以降には報告は行われていない。Feinstein等の論文によると、BPA後に11例に肺水腫が生じ、3例で人工呼吸器管理が必要となり、1例が右心不全で死亡した。しかし生存例では平均肺動脈圧が 42 ± 12 mmHgから 33 ± 10 mmHgへ、肺血管抵抗は $1,760\pm 720$ dyne/sec/cm⁻⁵から $1,360\pm 640$ dyne/sec/cm⁻⁵へ減少し、NYHA機能分類や6分間歩行距離も有意に改善した。これよりBPAは手術適応のない末梢型CTEPHに対する有効な治療法となる可能性が示唆された。

今回我々の症例は28歳と本症としては若年発症にも関わらず、肺循環動態上は中等度以上の重症度で、自覚症状も強く予後きわめて不良と判断された例であった。しかし1回のBPA手技により肺血行動態の改善が得られ、本法の末梢型CTEPHに対する有効性と可能性が示された。しかしFeinstein等の報告に記載されているとおり、術後に比較的高度の肺水腫が発症し、また術中は軽度の血痰が生じ、挿管しての人工呼吸器管理までは必要としなかったが7日間のNIPPV治療が必要であった。本法は術後の再還流性肺水腫に対する呼吸管理が特に重要と考えられた。

末梢CTEPHに対するBPA治療は2001年の報告以降は行われていない。これは肺血行動態の治

療効果は確認されているが、本法に伴う再灌流性肺水腫や肺動脈穿孔、肺出血、右心不全死など、BPA に必然的に伴う重篤な合併症の管理が困難であったことに起因するものと考えられる。しかし近年経皮的冠動脈形成術 (PCI) に用いられるカテーテルや器具の性能向上、挿管を要さない NPPV など呼吸管理法の発達、また *epoprostenol* など PH 治療薬の出現など、種々の周術期管理法が改善され、上記の合併症に対する対応が可能となってきた。現時点で改めて BPA に関し、その有用性と問題点を検討する必要があると考えられた。

E. 結論

本邦 CTEPH の約半数は血栓内膜摘除術の適応であり手術成績は良好である。しかし術後 24% に内科治療が必要な PH が残存した。術後残存 PH 例と非手術例で全体の 59% に内科治療が行われた。最も高頻度に処方された治療薬は *beraprost* であったが、その約半数で追加治療が必要となった。重症例に対しては *bosentan* か *epoprostenol* が投与される傾向があった。*epoprostenol* 使用例は特に重症で本薬剤の使用にも関わらず短期間に死亡するが多かった。

末梢型 CTEPH、1 例に対し BPA を施行し、一定の改善効果を得た。しかし術直後は呼吸管理などの集中治療室における管理が必要で、重篤な合併症予防の対策が必要である。今後は適応を十分吟味しつつ症例数を増加させ、本法の有用性と問題点を確認する必要があると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 中西宣文：肺血栓塞栓症の疫学と臨床。臨床放射線, 53 : 953-960, 2008
2. 中西宣文：診断・検査所見・鑑別診断 慢性

肺血栓塞栓症 in 最新医学別冊。静脈血栓症・肺塞栓症と DIC, 斎藤英彦編, 最新医学社, pp 61-68, 2008

3. 中西宣文：慢性血栓塞栓性肺高血圧症の病態と治療。呼吸, 28 : 190-197, 2009
4. 中西宣文：第 4 回肺高血圧症ワールドシンポジウム報告について。血栓と循環, 17 : 251-255, 2009
5. 中西宣文：肺高血圧症, 定義と分類の変遷—ダナポイントからのメッセージ。総合臨床, 58 : 2224-2229, 2009
6. 中西宣文：特発性肺動脈性肺高血圧症・家族性 (遺伝性) 肺動脈性肺高血圧症。呼吸器科, 16 : 184-191, 2009
7. Matsumura Y, Ogino H, Sasaki H, et al : Pulmonary artery dissection associated with multiple coronary-pulmonary artery fistulae. *Cardiovasc Thorac Surg*, 11 : 207-220, 2010
8. 中西宣文：肺動脈性肺高血圧症治療の新規アルゴリズム。日本のあゆみ, 233 : 511-516, 2010
9. 中西宣文：肺高血圧症。In : 金澤一郎 永井良三 編。今日の診断指針, 第 6 版, 東京, 医学書院, P 904-906, 2010
10. 中西宣文：慢性肺塞栓症の治療戦略。In : 小室一成 編。新・心臓病診療プラクティス, 東京, 文光堂, P 318-323, 2010
11. 山田 修 中西宣文 土井 拓 福島浩之 : 先天性疾患に対するエポプロステノール長期使用の経験。 *Progress in Medicine*, 30 : 573-578, 2010

2. 学会発表

1. ATS 2008*San Diego—International Conference May 18, 2008
The Frequency of BMPR2 and ALK1 Mutations in Patients with Various Form of Pulmonary Arterial Hypertension. Norifumi Nakanishi, Shigo Kyotani, Hiroko Morisaki, Takayuki

Morisaki Division of Cardiology, Department of
Medicine, and Departments of Bioscience.
National Cardiovascular Center Osaka, Japan

Cardiovascular Surgery, National Cardiovascular
Center, Suita Osaka, Japan

2. ATS 2009*San Diego—International Conference
May 18, 2009

Long-term Haemodynamic Outcome after
Pulmonary Endarterectomy for Japanese Chronic
Thromboembolic Pulmonary Hypertension.
Norifumi Nakanishi¹⁾, Shigo Kyotani¹⁾,
Hitonobu Tomoike¹⁾, Hitosi Ogino²⁾: 1) Depart-
ment of Internal Medicine, 2) Department of

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

- [1] リンパ脈管筋腫症に関する研究
- [2] ランゲルハンス細胞組織球症に関する研究
- [3] 肺病変を中心としたランゲルハンス細胞組織球症全国調査（共同）
（小児血液学会 HLH/LCH 委員会との共同調査）
- [4] 慢性閉塞性肺疾患に関する研究
- [5] 呼吸リハビリテーションに対する研究

研究分担者 坂谷 光 則（平成20～21年度）
国立病院機構近畿中央胸部疾患センター内科

研究分担者 井上 義 一（平成22年度）
国立病院機構近畿中央胸部疾患センター呼吸不全・難治性肺疾患研究部
（研究協力 大垣市民病院：安藤 守秀）

研究要旨

[1] リンパ脈管筋腫症に関する研究

(1) リンパ脈管筋腫症（LAM）患者では血清 vascular endothelial growth factor（VEGF）-D が増加し、800 pg/ml 以上で LAM として診断的価値がある。また血清 VEGF-D 測定は LAM の全身異常を反映し、治療の指標となりうる。(2) Multi detection CT (MDCT) で定量 CT 検査を実施し Low attenuation volume を定量化した。肺機能、血清 VEGF-D 等と相関した。(3) 肺リンパ脈管筋腫症患者の社会福祉資源活用実態調査を実施した。(4) 平成21年10月11日、大阪にて医療従事者と患者、家族と合同で第8回 LAM 勉強会を開催した。120名以上参加した。

[2] ランゲルハンス細胞組織球症に関する研究

小児例4例を含むランゲルハンス細胞組織球症（LCH）40例（22施設）の臨床画像病理検討を行った（大阪呼吸器シンポジウム。2010年8月）。単一臓器型と多臓器型は、重複する部分があるものの、臨床像、肺病変自体も異なる可能性が示唆された。予後不良例、進展例が存在し、難病として対策が必要である。

[3] 肺病変を中心としたランゲルハンス細胞組織球症全国調査（共同）

（小児血液学会 HLH/LCH 委員会との共同調査）。ランゲルハンス細胞組織球症（LCH）の肺病変に関する疫学調査を小児血液学会 HLH/LCH 委員会との共同調査として開始し。医学情報大学病院医療情報ネットワーク（UMIN）を用いた、WEB 入力システムの構築をした。平成23年度に症例蓄積予定。

[4] 慢性閉塞性肺疾患に関する研究

慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者で3次元定量CT（3DCT）を用いて吸気呼気の定量評価が病状を

反映しうるか検討し、比較的重症でない COPD 患者では、吸気時 3DCT による LAV, visual score が、肺機能障害をより反映し、より重症の COPD 患者では呼気時の値がより気道閉塞性障害を反映していた。

[5] 呼吸リハビリテーションに対する研究

集中治療室入室者には多くの呼吸管理上のリスクが認められ、集中治療室における急性期呼吸リハビリテーションは呼吸管理における重要な位置を占める可能性があると考えられた。急性期呼吸リハビリは人工呼吸症例において無気肺の発生を減少させ、無気肺の解除の頻度を増加させた。無気肺の有無に関係なく肺炎の発生も抑制した。

[1] リンパ脈管筋腫症 (LAM) に関する研究

A. 研究目的

(1) LAM における血清 vascular endothelial growth factor (VEGF)-D 測定の意義を明らかにする。(2) MDCT で定量 CT 検査を実施し Low attenuation volume の定量化の意義を明らかにする。(3) 肺リンパ脈管筋腫症患者の社会福祉資源活用実態調査を明らかにする。(4) 医療従事者と患者、家族と合同で第 8 回 LAM 勉強会を開催する。

B. 研究方法

(1) 対象は LAM 患者 60 名 (孤発性 LAM 50 名, 結節性硬化症 LAM 10 名)。疾患コントロール 63 名, 健常コントロール 51 名。疾患コントロールについて血清中 VEGF-D を中心に各種血清マーカーを測定した。一部症例では継続的に測定した。(2) MDCT で Low attenuation volume を定量した。(3) LAM 患者の社会福祉資源活用実態調査を明らかにするためアンケート調査を実施。(4) 平成 21 年 10 月 11 日, 大阪にて医療従事者と患者, 家族と合同で第 8 回 LAM 勉強会を開催した。

(倫理面への配慮)

IRB での承認を受け、書面にて同意を得て測定した。

C. 研究成果

(1) 血清 VEGF-D は 800 pg/ml 以上であれば診

断的価値が高まる。病状の進行とともに、血清 VEGF-D は上昇する訳ではなく、死亡例でもかならずしも増加はしない。乳び胸水、腹部 Lymph-angioliomyoma を認める場合血清 VEGF-D は高値を示した。GnRH アナログ、ドキシサイクリン投与では血清 VEGF-D は変化しなかったがラパマイシン投与で著明に低下した。(2) Low attenuation volume は肺機能、血清 VEGF-D 等と相関した。(3) LAM 患者の社会福祉資源活用実態調査が明らかになった。(4) 大阪にて第 8 回 LAM 勉強会を開催し 120 名以上参加した。活発な討議がなされた。

D. 考察と結論

血清 VEGF-D 測定は LAM の診断的価値があり治療の指標となりうる。定量 CT 検査は経過観察に有用であり、肺機能、血清 VEGF-D 等と相関した。LAM 患者の社会福祉資源活用は十分とは言えなかったが現在特定疾患に認められ改善した。LAM 勉強会への患者の期待は年々大きくなっている。

E. 研究発表, F. 知的財産権の出願, 登録状況, G. 特許取得, H. 実用新案登録, I. その他, は後ほどまとめて記載する。

[2] ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH) に関する研究

A. 研究目的

小児例を含む LCH の臨床像を明らかにする。

B. 研究方法

全国から募集した LCH 40例 (22施設, 小児 4例を含む) の臨床画像病理検討を実施する。

(倫理面への配慮)

IRB での承認を受けた。

C. 研究成果

2010年 8月26~27日, 大阪にて大阪呼吸器シンポジウムを開催した。39例が LCH と診断。単一臓器型27例, 多臓器型12例であった。喫煙歴有32例。中央値38.4ヶ月 (0.3~414.1) の観察期間で, 増悪 8例, 死亡 4例であった。

D. 考察と結論

LCH は予後不良例, 進展例が存在し, 難病として対策が必要である。

E. 研究発表, F. 知的財産権の出願, 登録状況, G. 特許取得, H. 実用新案登録, I. その他, は後ほどまとめて記載する。

[3] 肺病変を中心としたランゲルハンス細胞組織球症全国調査 (共同) (小児血液学会 HLH/LCH 委員会との共同調査)

A. 研究目的

ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH) は小児から成人に認められる全身性稀少疾患である。小児例を含む LCH の臨床像を明らかにするため, 全国疫学調査を実施する。

B. 研究方法

呼吸器内, 小児科, 可能であれば整形外科, 脳神経外科, 外科, 耳鼻咽喉科を中心に過去10年間の診断確定 LCH 症例を調査対象とする。成人 LCH の診断基準は厚生省特定疾患呼吸不全調査

研究班 (2007) に基づいて診断する。小児血液学会 HLH/LCH 委員会との共同調査で検討を行う。UMIN システムを利用した, 個人票 WEB 入力を作成し, 疫学調査を実施する。従来通りの紙面を用いる調査も併用する予定である。

(倫理面への配慮)

疫学指針に基づき実施。

C. 研究成果

医学情報大学病院医療情報ネットワーク (UMIN) を用いた, WEB 入力システムの構築した。WEB 入力による症例蓄積の準備が整ったが, 従来通りの紙面を用いる調査も併用し平成23年度に症例蓄積の予定である。

D. 健康危険情報

特になし

E. 研究発表, F. 知的財産権の出願, 登録状況, G. 特許取得, H. 実用新案登録, I. その他, は後ほどまとめて記載する。

[4] 慢性閉塞性肺疾患に関する研究

A. 研究目的

慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者で MDCT を用いて 3次元定量 (3DCT) を行い, その意義を検討する。

B. 研究方法

MDCT を用いて Low attenuation volume (LAV) を定量する。臨床ラーターとの関係を検討。

(倫理面への配慮)

IRB での承認を受け同意を取って実施した。

C. 研究成果

比較的重症でない COPD 患者では, 吸気時 3DCT による LAV, visual score が, 肺機能障害をより反映し, より重症の COPD 患者では呼気時の値がより気道閉塞性障害を反映。

D. 考察と結論

慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者で3次元定量は有用である。

H. LCH は予後不良例, 進展例が存在し, 難病として対策が必要である。

I. 研究発表, J. 知的財産権の出願, 登録状況, K. 特許取得, L. 実用新案登録, M. その他, は後ほどまとめて記載する。

[5] 呼吸リハビリテーションに対する研究

A. 研究目的

集中治療室における急性期呼吸リハの無気肺に対する効果を検討する。

B. 研究方法

平成18年10月から平成19年9月までに集中治療室に入室した全患者2,047例を対象とし, このうち平成19年4月以降の患者に対して積極的な急性期呼吸リハを実施した。全対象について retrospective に胸部X線写真を見直し, 無気肺の発生およびその解除の頻度について前半, 後半の期間で比較した。

(倫理面への配慮)

疫学指針に従い研究を行った。

C. 研究成果

前半の期間で1,023例, 後半で1,024例の患者の入室があり, 年齢 (66.9 ± 18.5 対 65.9 ± 19.5), 挿管人工呼吸の頻度 (212, 225例) などについて各期間で有意差を認めなかった。前半では107例に入室時より, また65例に入室後新たに無気肺を認めた。後半では99例に入室時より, また53例に新たに無気肺が生じており, 頻度に差を認めなかった。しかし人工呼吸症例での新たな無気肺の発生は前半40例, 後半26例で, 後半で有意に減少 ($p=0.0221$) し, また無気肺の解除に成功した症例は前半で10例, 後半で17例と有意に増加 ($p=$

0.0195) していた。前半では人工呼吸症例での無気肺84例中19例に VAP が発生していたが後半では64例中 VAP の発生は1例のみであった。

D. 考察と結論

急性期呼吸リハは人工呼吸症例において無気肺の発生を減少させ, 無気肺の解除の頻度を増加させた。無気肺は高頻度に VAP に結びついていたが, 急性期呼吸リハは無気肺の有無に関係なく VAP の発生を抑制した。

E. 健康危険情報

特になし

F. 研究発表

1. 論文発表

- McCormack FX, Sullivan EJ, Inoue Y: Lymph-angioliomyomatosis. Murray & Nadel's textbook of respiratory medicine. Saunders Elsevier, 1496-1515, 2010 (Mason RJ, Broaddus VC, Martin TR, et al Ed)
- Young LR, Vandyke R, Gulleman PM, Inoue Y, Brown KK, Schmidt LS, Linehan WM, Hajjar F, Kinder BW, Trapnell BC, Bissler JJ, Franz DN, McCormack FX: Serum Vascular Endothelial Growth Factor-D Prospectively Distinguishes Lymphangioliomyomatosis from Other Diseases. *Chest*, 138(3): 674-681, 2010
- Nurok M, Eslick I, Carvalho CR, Costabel U, D'Armiento J, Glanville AR, Harari S, Henske EP, Inoue Y, Johnson SR, Lacroque J, Lazor R, Moss J, Ruoss SJ, Ryu JH, Seyama K, Watz H, Xu KF, Hohmann EL, Moss F: International LAM Registry: a component of an innovative web-based clinician, researcher, and patient-driven rare disease research platform. *Lymphat Res Biol*, 8(1): 81-87, 2010
- Akira M, Inoue Y, Arai T, Okuma T, Kawata Y: Long-term follow-up high-resolution CT findings

- in non-specific interstitial pneumonia. *Thorax*, 2010, Nov 11 [Epub ahead of print]
5. Ishii H, Trapnell BC, Inoue Y, et al : Comparative study of high-resolution ct findings between autoimmune and secondary pulmonary alveolar proteinosis. *Chest*, 136(5) : 1348-1355, 2009
 6. Akira M, Inoue Y, Kitaichi M, Yamamoto S, Arai T, Toyokawa K : Usual interstitial pneumonia and nonspecific interstitial pneumonia with and without concurrent emphysema : thin-section CT findings. *Radiology*, 251 : 271-279, 2009
 7. Akira M, Toyokawa K, Inoue Y, Arai T : Quantitative CT in chronic obstructive pulmonary disease : Inspiratory and expiratory assessment. *AJR*, 192 : 267-272, 2009
 8. Shojima J, Tanaka G, Inoue Y, et al : Identification of MICA as a susceptibility gene for pulmonary Mycobacterium avium complex infection. *J Infect Dis*, 199(11) : 1707-1715, 2009
 9. Okada M, Kita Y, Inoue Y, et al : Novel prophylactic and therapeutic vaccine against tuberculosis. *Vaccine*, 27(25-26) : 3267-3270, 2009
 10. Inoue Y, Trapnell BC, Tazawa R, et al : A. Characteristics of a large cohort of patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis in Japan. *Am J Respir Crit Care Med*, 177 : 752-762, 2008
 11. Young L, Inoue Y, McCormack FX : Diagnostic potential of serum VEGF-D for lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med*, 358 : 199-200, 2008
 12. Arai T, Inoue Y, Eishi Y, et al : Propionibacterium acnes in granulomas of a patient with necrotising sarcoid granulomatosis. *Thorax*, 63 : 90-91, 2008
 13. Ishii H, Trapnell BC, Tazawa R, Inoue Y, Akira M, Kogure Y, Tomii K, Takada T, Hojo M, Ichiwata T, Goto H, Nakata K : Comparative Study of High-Resolution CT Findings between Autoimmune and Secondary Pulmonary Alveolar Proteinosis. *Chest*, 2009 (in press)
 14. Akira M, Inoue Y, Kitaichi M, Yamamoto S, Arai T, Toyokawa K : Usual interstitial pneumonia and nonspecific interstitial pneumonia with and without concurrent emphysema : thin-section CT findings. *Radiology*, 251(1) : 271-279, 2009
 15. Akira M, Toyokawa K, Inoue Y, Arai T : Quantitative CT in Chronic Obstructive Pulmonary Disease : Inspiratory and Expiratory Assessment. *AJR*, 192 : 1-6, 2009
 16. Shojima J, Tanaka G, Keicho N, Tamiya G, Ando S, Oka A, Inoue Y, Suzuki K, Sakatani M, Okada M, Kobayashi N, Toyota E, Kudo K, Kajiki A, Nagai H, Kurashima A, Oketani N, Hayakawa H, Takemura T, Nakata K, Ito H, Morita T, Matsushita I, Hijikata M, Sakurada S, Sasazu, Inoko H : Identification of MICA as a susceptibility gene for pulmonary Mycobacterium avium complex infection. *J Infect Dis*, 199(11) : 1707-1715, 2009
 17. Okada M, Kita Y, Nakajima T, Kanamaru N, Hashimoto S, Nagasawa T, Kaneda Y, Yoshida S, Nishida Y, Nakatani H, Takao K, Kishigami C, Inoue Y, Matsumoto M, McMurray DN, Dela Cruz EC, Tan EV, Abalos RM, Burgos JA, Saunderson P, Sakatani M : Novel prophylactic and therapeutic vaccine against tuberculosis. *Vaccine*, 27(25-26) : 3267-3270, 2009
 18. Inoue Y, Trapnell BC, Tazawa R, Arai T, Takada T, Hizawa N, Kasahara Y, Tatsumi K, Hojo M, Ichiwata T, Tanaka N, Yamaguchi E, Eda R, Oishi K, Tsuchihashi Y, Kaneko C, Nukiwa T, Sakatani M, Krischer JP, Nakata K : Japanese Center of the Rare Lung Diseases Consortium. Characteristics of a large cohort of patients with Autoimmune pulmonary Alveolar proteinosis in Japan. *Am J Respir Crit Care Med*, 177(7) : 752-762, 2008

19. Young L, Inoue Y, McCormack FX. Diagnostic potential of serum VEGF-D for lymphangiomyomatosis. *N Engl J Med*, 358(2): 199-200, 2008
20. Arai T, Inoue Y, Eishi Y, Yamamoto S, Sakatani M: Propionibacterium Acnes in Granulomas of a patient with necrotising sarcoid granulomatosis. *Thorax*, 63: 90-91, 2008
21. 井上義一：肺ランゲルハンス細胞組織球症（肺好酸球性肉芽腫症，ヒスチオサイトーシスX）。ホームメディカ新版 家庭医学大事典(株)小学館，2008年11月24日初版第1刷発行，P 1316
22. 井上義一：リンパ脈管筋腫症（肺リンパ脈管筋腫症）。ホームメディカ新版 家庭医学大事典(株)小学館，2008年11月24日初版第1刷発行，P 1316-1317
23. 井上義一：特集からむ痰，うっとうしい咳。治療 慢性呼吸不全・COPD に去痰薬は有効か？ *JIM*, 19(1): 44-48, 2009
24. 井上義一，杉本親寿，新井 徹，北市正則，坂谷光則：〔特集〕稀少呼吸器疾患をめぐる最近の進歩。肺ランゲルハンス細胞組織球症。呼吸器科第15巻第5号，科学評論社（東京都千代田区），P 404-409, 2009
25. 林田美江，久保恵嗣，瀬山邦明，熊坂利夫，井上義一，北市正則，審良正則：リンパ脈管筋腫症 lymphangiomyomatosis (LAM) の診断基準。日本呼吸器学会雑誌，46(6)：425-427, 2008
26. 林田美江，藤本圭作，久保恵嗣，瀬山邦明，井上義一：リンパ脈管筋腫症 lymphangiomyomatosis (LAM) の治療と管理の手引き。日本呼吸器学会雑誌，46(6)：428-431, 2008
27. 井上義一：まれなびまん性肺疾患。呼吸器疾患診療マニュアル。日本医師会雑誌，137：240-242, 2008
2. 学会発表
省略
- G. 知的財産権の出願，登録状況
1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

(1) 慢性閉塞性肺疾患（COPD）における栄養障害と併存症

(2) 睡眠時無呼吸症候群（SAS）の病態と全身反応

(3) 三次元 CT アンギオグラフィを用いた膠原病性肺高血圧症の検討

研究分担者 木村 弘

奈良県立医科大学内科学第二講座教授

研究要旨

(1) 現時点のわが国における COPD 患者の栄養状態の実態を明らかにするとともに、主たる併存症の合併頻度を明らかにすることを目的として多施設において横断的調査を行った。COPD 患者 1,046 例の解析で body mass index (BMI) の低下頻度 (20 kg/m^2 未満) は 29.3% であったが、重症・最重症例では高頻度の体重減少を認めた。併存症としては高血圧症、虚血性心疾患、糖尿病、高脂血症が比較的高率に合併しており、高脂血症以外は重症度と合併頻度に関連は認めなかった。非気腫型では気腫型よりも高血圧症、糖尿病、高脂血症、メタボリックシンドロームの合併頻度が高かった。以上のことから、閉塞性障害の重症度のみならず、栄養状態や併存症も考慮した重症度評価や予後因子の検討が重要と考えられた。

COPD 患者における血中グレリンとアディポサイトカインとの関連およびこれらの血中濃度と長期的な体重変化との関連を検討し、両者の栄養代謝状態における意義を検討した。血漿グレリン濃度は血清アディポネクチンと相関していたが、血清レプチンとは関連を認めなかった。縦断的検討では 1 年間の体重減少率が大きいほど血漿グレリン濃度は高値であった。以上から、血漿グレリン濃度は体重減少にともない代償的に上昇し、アディポネクチンの分泌動態とも関連することが示唆された。

COPD 患者の重要な併存症である骨粗鬆症に着目し、骨代謝と骨密度の両面から栄養障害や病態との関連を検討した。骨形成マーカーである血清低カルボキシル化オステオカルシン (ucOC) および骨吸収マーカーである血清酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ 5b 分画 (TRAP-5b) はいずれも体重減少群において体重正常群や健常対照群よりも高値を認めた。また、いずれも血清 tumor necrosis factor- α (TNF- α) および interleukin-6 (IL-6) とは相関を認めなかった。血清 ucOC は胸部 CT で評価した気腫化の程度と有意な相関を示した。以上から、COPD 患者では骨代謝回転が亢進しており、特に体重減少や気腫化が高度な場合、骨折リスクが高いことが示唆された。また、約 30% の患者で腰椎骨密度の低下がみられ、多変量解析の結果から、腰椎骨密度の規定因子として骨格筋量、骨形成マーカーである血清 ucOC が重要と考えられた。

全身性炎症は COPD の併存症と密接に関連する基盤病態として重視されている。動物実験モデルを用いて、喫煙曝露による栄養障害や全身性炎症に対する食物繊維の役割について検討した。セルロース除去食では喫煙曝露によって体重減少や抗酸化ストレス活性の低下および回盲部内容物の有

機酸濃度の変化がみられた。以上から、食物繊維摂取の減少は腸内環境の悪化をもたらし、喫煙曝露による体重減少や全身性炎症などの systemic effect を増悪させることが示唆された。

(2) 睡眠時無呼吸症候群 (SAS) では、夜間低酸素/再灌流ストレスによって様々な全身反応をきたし、心血管イベントやメタボリックシンドロームの合併につながる。心血管イベントの発生機序を血栓止血系へ及ぼす影響から解明する目的で、止血因子でかつ血管内皮障害の指標でもある von Willebrand factor (VWF) とその切断酵素である ADAMTS13 酵素活性の検討を行った。早朝の VWF 抗原量は閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) の重症例ほど減少していた。マルチマー解析では睡眠前後の変化から3群に分類可能であり、睡眠後に高分子 VWF が消失する群で最も無呼吸低呼吸指数 (AHI) が高値であった。一方、ADAMTS13 活性は3群間で変化を認めなかったが、睡眠後の末梢血中の血小板数は有意に減少していた。以上から、OSAS 患者における夜間低酸素ストレスによる VWF 依存性血小板凝集の亢進が示唆された。

疫学的研究で SAS 患者における糖尿病の高率な合併が報告されていることから、その合併機序を実験的に検討した。ハムスター膵β細胞とラット分離ラ氏島では間歇的低酸素曝露によってインスリン分泌の抑制が認められた。その機序としてサイクリック ADP リボース合成酵素である CD38 の発現低下による小胞体からの Ca^{2+} 放出の低下が考えられた。

SAS における薬物療法の可能性を、セロトニン 1A 受容体アゴニストである Buspirone を用いた動物実験で検討した。Buspirone 投与は C57BL/6J マウスの低酸素曝露後の再酸素化時における不規則呼吸を改善し、この呼吸安定化作用は炭酸ガス換気応答の低下作用と関連していた。これらの結果から、セロトニン 1A 受容体は呼吸調節に重要な役割を果たしており、SAS に対する薬物療法のターゲットになると考えられた。

(3) MDCT (multi-detector-row CT) を用いた三次元 CT アンギオグラフィ (CTA) および末梢領域の灌流画像 (perfusion CT) により膠原病性肺高血圧症例の病態を評価した。CTA では、①肺動脈中枢部の漏斗状の急峻な狭窄、②血栓による途絶、狭窄、壁不整、③末梢領域の血管減少を認め、perfusion CT では、①蜂窩肺・線維化部分の灌流低下、②血栓塞栓症における楔状欠損、③軽度の間質性変化の部位での灌流低下、④間質性所見に乏しい部位での粗像化が認められた。膠原病性肺高血圧症における肺血管病変は、MDCT による CT アンギオグラフィおよび灌流画像により評価可能であり、症例の集積により有用性を確立することが可能と考えられた。

A. 研究目的

(1) COPD 患者は多様な併存症を合併する全身性疾患として認識されるようになった。わが国における併存症の実態を多数例の調査で明確にするとともに、栄養障害や全身性炎症および内分泌ホルモンの分泌動態や骨粗鬆症に着目し、COPD の病態との関連を解析することを目的とした。

(2) SAS では夜間低酸素/再灌流ストレスによって様々な全身反応をきたす。心血管イベント

やメタボリックシンドロームの発症・増悪につながる機序の解析を目的とした。また、SAS 患者で経鼻的持続陽圧呼吸療法 (nCPAP) の導入・継続が困難な患者に対する薬物療法の可能性を動物実験モデルを用いて呼吸生理学的観点から検討した。

(3) 膠原病では肺高血圧症の合併は予後因子として重要である。近年 MDCT の進歩により中枢のみならず肺末梢領域での血管病変の推測が可能となった。MDCT を用いた三次元 CT アンギオ

グラフィおよび末梢領域の灌流画像による膠原病性肺高血圧症例の病態評価を目的とした。

B. 研究方法

(1) 平成20年8月1日～10月31日の3ヶ月間に受診した外来通院中のCOPD患者を対象とし、本研究班班員・研究協力者およびその他の協力施設に調査票を送付して横断的調査を行った。調査項目は年齢、身長、体重、BMI、呼吸機能(%VC, FEV₁/FVC, %FEV₁, %DLco), MRCスケール(Grade 0～4), 6分間歩行距離, HRCTによるphenotypeの分類(気腫型, 非気腫型), 併存症の有無(高血圧, 脳血管障害, 糖尿病, 高脂血症, メタボリックシンドローム, 骨粗鬆症, 肺癌, うつ等), 在宅酸素療法施行の有無とした。

栄養障害や全身性炎症および内分泌ホルモンの分泌動態や骨粗鬆症に関する検討は、外来通院中の男性COPD患者と年齢をマッチさせた健常対照群を対象とした。患者群では正常体重群(BMI \geq 20 kg/m²)と体重減少群(BMI<20 kg/m²)の2群に分けて比較検討した。

内分泌ホルモンとして血漿グレリン、血清アディポネクチン、血清レプチンを測定した。さらに、これらの指標の測定前後1年間の体重変化をretrospectiveに評価した。

患者群における気腫化の程度はHRCTを用いてGoddardの分類により視覚的に評価した。全身性炎症の指標としては、血清TNF- α 、IL-6を測定した。

骨代謝マーカーでは、骨形成マーカーである血清低カルボキシル化オステオカルシン(ucOC)と骨吸収マーカーである血清酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ5b分画(TRAP-5b)を測定した。

腰椎骨密度(L-BMD)はdual energy X-ray absorptiometry (DXA)を用いて測定し、体成分はbioelectrical impedance analysis (BIA)法で測定し、脂肪量はfat mass index (FMI)、骨格筋量はfat-free mass index (FFMI)で評価した。

動物実験としては、C57BL/6マウスを通常食

および脱セルロース食で飼育し、16週間にわたって喫煙曝露を行った。両群において体重の経過、喫煙曝露終了後の抗酸化ストレス活性をOxy吸着テストで評価した。腸内環境の変化は、回盲部内容物の有機酸濃度およびpHで評価した。

(2) OSAS患者を対象としてnCPAP導入前後に夜間ポリソムノグラフィー(PSG)を施行し、nCPAP導入前の睡眠前後とnCPAP導入後の睡眠後に採血を行った。VWF抗原とADAMTS13活性の測定はELISA法で、VWFマルチマー解析は0.9%アガロース電気泳動で評価した。

ハムスター膵 β 細胞であるHIT-T15細胞とラット分離ラ氏島を間歇的低酸素(inter mittent hypoxia: IH)下およびnormoxia下で培養し、その後1時間の22 mMブドウ糖刺激によって培養上清中に分泌されるインスリン量をELISA法で測定した。同時にインスリン、Glucose transporter 2, Glukokinase, Sulfonyl urea receptor 1, L-type Ca channel 1.2, CD38のmRNA量をリアルタイムRT-PCR法にて測定した。

C57BL/6Jマウスに種々の用量のBuspironeあるいは生食を腹腔内投与したのち、プレチスモグラフィチャンバー内で非麻酔非拘束下にて呼吸を連続的に記録した。チャンバー内を室内気から低酸素(10% O₂, 90% N₂)、そして純酸素を用いて再酸素化させ、最後に高炭酸ガス(8% CO₂, 92% O₂)でチャンバー内を満たし、炭酸ガス換気応答を検討した。セロトニン1A受容体の関与を明らかにする目的で、Buspirone投与前に選択的セロトニン1A受容体アンタゴニストであるp-MPPIを投与して同様の検討を行った。

(3) 膠原病に伴う肺動脈性肺高血圧症7例、大動脈炎症候群(高安動脈炎)2例、門脈肺高血圧症3例、慢性肺血栓塞栓性肺高血圧症7例を対象として64列MDCTを用いた所見を対比確認した。肺高血圧について19例中12例は右心カテーテルで診断した。大動脈炎症候群のうち1例は軽度の肺高血圧症(Δ P (TR) = 38 mmHg)を呈していた。また、肺高血圧を合併しない間質性肺炎の所見を

対比した。

(倫理面への配慮)

臨床研究は奈良県立医科大学附属病院臨床研究審査委員会あるいは奈良県立医科大学医の倫理委員会の承認を得て施行した。また、動物実験は奈良県立医科大学動物実験管理規定に基づく承認を得て行った。

C. 研究結果

(1) 多施設による横断的調査では1,283例のCOPD患者が集積され、1,046例(男性91.6%, 女性8.4%)が解析対象となった。年齢, BMI, %FEV₁の平均値はそれぞれ72.5歳, 21.8 kg/m², 63.5%であった。重症度分類では, stage I と stage II の症例が約65%を占めていた。患者群全体で BMI の低下頻度は29.3%であったが, 重症ほど低下頻度は上昇し, stage IV では約6割で体重減少が認められた。併存症としては高血圧症, 虚血性心疾患, 糖尿病, 高脂血症が比較的高頻度に認められた。高脂血症以外の併存症では, 重症度と合併頻度に関連は認めなかった。HRCTによる phenotype は734例が解析対象となった。気腫型が84.5%, 非気腫型が15.5%を占め, 気腫型では非気腫型よりも BMI が低値であった。非気腫型では気腫型よりも高血圧症, 糖尿病, 高脂血症, メタボリックシンドロームの合併が高率であった。

血漿グレリンと血清アディポネクチンは, 体重減少群で体重正常群および健常対照群よりも高値を示した。一方, 体重減少群の血清レプチンは体重正常群および健常対照群よりも低値を示した。血漿グレリンは血清アディポネクチンと正の相関を示したが, 血清レプチンとは関連を認めなかった。前1年間の体重減少率は血漿グレリンと相関を認めたが, 血清レプチン, 血清アディポネクチンとは関連を認めなかった。また, いずれも1年後の体重変化とは関連を認めなかった。

血清 ucOC および血清 TRAP-5b とともに COPD 患者では高値を示し, 体重減少群では正常群より

も高値を認めた。また, 血清 TNF- α と IL-6 は COPD 患者で高値を示したが, 骨代謝マーカーとは関連を認めなかった。血清 ucOC および TRAP-5b は %FEV₁ と相関を認めなかったが, 血清 ucOC は気腫化の程度と相関を認めた。

COPD 患者の約30%で L-BMD の低下が認められた。L-BMD は骨格筋量, 血清 ucOC, %DLco/V_A と相関を認めた。重回帰分析では L-BMD の規定因子として骨格筋量, 血清 ucOC が選択された。

喫煙曝露動物実験では, 喫煙曝露開始12週以降では, 通常食群に比してセルロース除去食群で有意な体重増加の抑制を認めた。セルロース除去食群では, 抗酸化ストレス活性の低下を認め, 回盲部内容物ではコハク酸濃度の上昇と酢酸濃度の低下がみられた。

(2) 早朝の VWF 抗原量は AHI, 3% ODI とは負の相関, lowest SpO₂, average SpO₂ とは正の相関を認めた。マルチマー解析では睡眠前後で変化がない A 群, 睡眠後に高分子 VWF の増加を認める B 群, 睡眠後に高分子 VWF が消失する C 群の 3 群に分類可能であった。グループ間の比較では, C 群で最も AHI が高値であったが, ADAMTS 13 活性は差を認めなかった。低分子領域の VWF マルチマーは AHI や 3% ODI と正の相関を認め, 重症 OSAS では活性の高い高分子領域の VWF マルチマーの減少が示唆された。また, 睡眠後の末梢血中の血小板数は睡眠前と比較して減少していた。

HIT-T15 細胞とラット分離ラ氏島において IH 曝露群ではインスリン分泌の抑制が認められた。インスリン, Glucose transporter 2, Glukokinase, Sulfonyl urea receptor 1, L-type channel 1.2 の mRNA 量には変化がなかった。一方, サイクリック ADP リボース合成酵素である CD38 mRNA が約 1/3 に減少していた。

動物実験モデルでは Buspirone 投与によって再酸素化時における無呼吸を含む周期性呼吸は完全に消失し, p-MPPI の前処置を行うことにより再

度周期性呼吸が出現した。また、Buspirone の投与により、用量依存的に炭酸ガス換気応答は低下し、p-MPPI の前処置にて再び亢進した。

(3) CTA では、①肺動脈中枢部の漏斗状の急峻な狭窄、②血栓による途絶、狭窄、壁不整、③末梢領域の血管減少を認め、perfusion CT では、①蜂窩肺・線維化部分の灌流低下、②血栓塞栓症における楔状欠損、③軽度の間質性変化の部位での灌流低下、④間質性所見に乏しい部位での粗像化が認められた。

D. 考察

(1) 今回の多施設調査では COPD 患者全体では体重減少の頻度は約30%であり、従来のわが国での報告よりも低率であったが、軽症および中等症の比率が高かったためと考えられた。最重症例では約60%に体重減少が認められ、現時点においても欧米よりも高率であると考えられた。COPD では多様な併存症が認められるとされているが、今回は循環器疾患が比較的高率に認められた。phenotype 別では気腫型で体重減少が高率であり、逆に、過体重の頻度は、非気腫型で高率であった。気腫型と比較し、非気腫型では高血圧症、糖尿病、高脂血症、メタボリックシンドロームの合併が高頻度であった。phenotype によって栄養状態や合併する併存症も異なることから、これらを考慮した疾患管理が重要と考えられる。

グレリン、レプチン、アディポネクチンは栄養状態の維持に重要な役割を担っている。横断的検討の結果から、これらの血中濃度の変化は体重減少に対する代償的な反応と考えられる。しかし、縦断的な検討では、グレリンのみが体重減少率と関連していることから、COPD 患者ではグレリンの分泌動態が体重減少に対してより重要な意義を持つと推測される。一方、血漿グレリンと血清アディポサイトカインはいずれも1年後の体重変化とは関連を認めなかったことから、体重維持に対してこれらの生理活性が実際には十分な代償機能を発揮していないと考えられた。今回の検討では

グレリンはアディポサイトカインのなかでアディポネクチンとは関連を認めたが、レプチンとは関連を認めなかった。グレリンは脂肪細胞の分化や増殖に対して直接的な作用を有することが報告されている。グレリンがアディポネクチンやレプチンの産生細胞に対して異なる作用を及ぼしている可能性が推測されるが、今後さらに検討を要する。

COPD 患者において、骨粗鬆症は重要な併存症として認識されている。骨粗鬆症の診断には骨密度が用いられているが、骨強度は骨密度と骨質の両者によって規定されている。骨代謝マーカーは骨質を反映する指標となる。今回の結果から COPD 患者では骨代謝回転が亢進しており、体重減少群ではより顕著であることが示唆された。また、これらの骨代謝マーカーは、TNF- α および IL-6 と関連を認めず、全身性炎症と骨代謝との関連は明らかではなかった。

血清 ucOC 濃度は HRCT で評価した気腫化の程度と関連しており、骨密度は肺拡散能とのみ関連を認めた。この結果は肺胞の破壊が骨粗鬆症の発症や骨折リスクの増大と関連することを示唆しているが、その機序に関してはさらなる検討を要する。従来、骨密度の低下と体重減少との関連が報告されているが、今回は BMI よりも FFM との関連が強く認められた。多変量解析では、骨密度の規定因子として FFMI と血清 ucOC が重要であることが明らかになった。今回の検討から、FFMI の低下や気腫化が高度な症例では骨粗鬆症に対する積極的な治療介入が必要であることが示唆された。

大規模な疫学的検討では、食物繊維の摂取量と COPD 発症との関連が示唆されている。今回の喫煙曝露動物実験モデルでは、セルロース除去食では体重増加が抑制され、抗酸化ストレス活性も低下することが明らかになった。これらの結果は、喫煙による全身への影響が食物繊維摂取の減少によって増強されたことを示唆している。また、セルロース除去食による腸内環境の悪化が、喫煙に

よる抗酸化ストレス活性の低下や体重減少を増悪させる可能性が考えられた。

(2) OSAS 患者では血管内皮からの VWF の放出が増加し、ADAMTS13 による切断が相対的に低下すると推測された。しかし、早朝 VWF 抗原量は OSAS の重症度と関連して低下し、重症の OSAS では早朝の高分子量 VWF マルチマーの消失を認めた。今回の結果からは、高分子量 VWF マルチマーの消費性減少が示唆され、血小板減少もみられることから、OSAS 患者における夜間低酸素ストレスによる VWF 依存性血小板凝集の亢進が示唆された。

SAS と糖尿病の関連を明らかにするために実験的検討を行った。その結果、HIT-T15 細胞とラット分離ラ氏島において IH 曝露群ではインスリン分泌の抑制が認められた。またその機序についてインスリン分泌に関する種々の遺伝子発現を検証したところ、細胞外からの Ca^{2+} 流入経路に関する遺伝子の発現低下は認めなかったが、CD38 の発現低下を認めた。このことから IH 曝露によって CD38 の発現低下がおり、小胞体から細胞内への Ca^{2+} 放出が低下することによりインスリン分泌反応の障害につながるという機序が推測された。今回の結果より、SAS 患者の夜間の IH は膵 β 細胞の機能障害をもたらす、糖尿病の発症や悪化の要因となりうることを示唆された。

動物実験モデルからセロトニン 1A 受容体アゴニストである Buspirone の呼吸安定化作用が確認された。その機序としてセロトニン 1A 受容体の活性化や炭酸ガス換気応答低下作用が考えられた。セロトニン 1A 受容体は呼吸調節に重要な役割を果たしており、今後、SAS における薬物療法のターゲットとなる可能性がある。

(3) 膠原病に合併する肺循環障害の機序として、①間質性肺炎・肺線維症に起因する血管床の減少、②中枢または末梢の血栓塞栓症、③血管炎(比較的中枢部の肺動脈炎、末梢領域の血管炎、毛細血管炎)、④血管攣縮などが考えられるが、

これらの多彩な病変は、MDCT による CT アンギオグラフィおよび灌流画像により評価可能であり、日常の診療においても有用であると考えられる。

E. 結論

(1) COPD の疾患管理においては、閉塞性障害の重症度のみならず、栄養状態や併存症も考慮した病態評価や予後因子の検討が重要と考えられた。COPD 患者において血中グレリンは体重減少率やアディポネクチンの分泌動態と関連することが示唆された。また、併存症として骨粗鬆症を高率に合併しており、骨代謝回転の亢進がみられた。骨密度の規定因子として骨格筋量と血清 ucOC が重要であることが示唆された。COPD では骨粗鬆症の評価や積極的な治療介入が必要であると考えられた。食物繊維であるセルロースの摂食低下は腸内環境に悪化をもたらす、喫煙曝露による体重減少や全身性炎症などの systemic effect を増悪させることが示唆された。

(2) OSAS における夜間低酸素ストレスによる VWF 依存性血小板凝集の亢進が示唆された。間歇的低酸素曝露はブドウ糖刺激によるインスリン分泌不全を引き起こすことが明らかになった。これらの低酸素/再灌流ストレスによる全身反応は、心血管イベントや糖尿病の発症・増悪に関与すると考えられる。

セロトニン 1A 受容体は呼吸調節に重要な役割を果たしており、SAS の薬物療法のターゲットとなる可能性がある。

(3) 膠原病性肺高血圧症における肺血管病変は、MDCT による CT アンギオグラフィおよび灌流画像により評価可能であり、症例の集積によりさらに有用性を確立できると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Makinodan K, Yoshikawa M, Fukuoka A, Tamaki S, Koyama N, Yamauchi M, Tomoda K, Hamada K, Kimura H: Effect of serum leptin levels on hypercapnic ventilatory response in obstructive sleep apnea. *Respiration*, 75: 257-264, 2008
2. Makinodan K, Itoh T, Tomoda K, Tamaki S, Koyama N, Yoshikawa M, Hamada K, Kimura H: Acute pulmonary thrombo-embolism associated with interstitial pneumonia. *Intern Med*, 47: 647-650, 2008
3. Yamauchi M, Dostal J, Kimura H, Strohl KP: Effects of buspirone on posthypoxic ventilatory behavior in the C57BL/6J and A/J mouse strains. *J Appl Physiol*, 105: 518-526, 2008
4. Yamauchi M, Kimura H: Oxidative stress in obstructive sleep apnea: Putative pathways to the cardiovascular complications. *Antioxid Redox Signal*, 10: 755-768, 2008
5. Suzaki Y, Hamada K, Nomi T, Ito T, Sho M, Kai Y, Nakajima Y, Kimura H: A small-molecule compound targeting CCR5 and CXCR3 prevents the development of asthma. *Eur Respir J*, 31: 783-789, 2008
6. Kitamura K, Asada H, Iida H, Fukumoto T, Kobayashi N, Niizeki H, Morii T, Kimura H, Miyagawa S: Relationship among human herpesvirus 6 reactivation, serum interleukin 10 levels, and rash/graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation. *J Am Acad Dermatol*, 58: 802-809, 2008
7. Tamaki S, Yamauchi M, Fukuoka A, Makinodan K, Koyama N, Tomoda K, Yoshikawa M, Kimura H: Production of inflammatory mediators by monocytes in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Intern Med*, 48: 1255-1262, 2009
8. Tamaki S, Yamauchi M, Fukuoka A, Makinodan K, Koyama N, Tomoda K, Yoshikawa M, Kimura H: Nocturnal hypoxic stress activates invasive ability of monocytes in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Respirology*, 14: 689-694, 2009
9. Takegami M, Hayashino Y, Chin K, Sokejima S, Kadotani H, Akashiba T, Kimura H, Ohi M, Fukuhara S: Simple four-variable screening tool for identification of patients with sleep-disordered breathing. *Sleep*, 32: 939-948, 2009
10. Kumamoto M, Nishiwaki T, Matsuo N, Kimura H, Matsushima K: Minimally-cultured bone marrow mesenchymal stem cells ameliorate fibrotic lung injury. *Eur Respir J*, 34: 740-748, 2009
11. Yamauchi M, Kimura H, Strohl KP: Mouse models of apnea: strain differences in apnea expression and its pharmacologic and genetic modification. *Adv Exp Med Biol*, 669: 303-307, 2010
12. Kimura H, Toga H, Yamaya M, Mishima M, Nukiwa T, Kudo S: Current Situations and Issues in Respiratory Medicine in Japan. *Japan Medical Association Journal*, 53: 178-184, 2010
13. 木村 弘, 吉川雅則: 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 診断と治療の進歩 I. 病因と病態 栄養障害とその対策. *日本内科学会雑誌*, 97: 1198-1205, 2008
14. 木村 弘: 肺動脈性肺高血圧症の病態, 診断と内科的治療の進歩. *臨床呼吸生理*, 40: 35-37, 2008
15. 吉川雅則, 友田恒一, 福岡篤彦, 玉置伸二, 木村 弘: 全身性疾患としての COPD—何故全身病として扱う必要があるのか 栄養障害の病態と対策—. *日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌*, 18: 108-113, 2008
16. 吉川雅則, 友田恒一, 福岡篤彦, 山本佳史,

- 木村 弘：全身性疾患としての COPD 栄養・骨代謝疾患. 日本胸部臨, 67 : 1017-1027, 2008
17. 吉川雅則, 福岡篤彦, 木村 弘 : COPD の予後を左右する合併疾患 栄養障害. *COPD Frontier*, 7 : 56-61, 2008
 18. 友田恒一, 木村 弘 : COPD (慢性閉塞性肺疾患) 病態と治療 治療薬解説 : 気管支拡張薬の使い方. *カレントセラピー*, 26 : 255-259, 2008
 19. 濱田 薫, 木村 弘, 西本優子 : 呼吸ケアのための画像診断. *呼吸器ケア*, 6 : 31-33, 2008
 20. 福岡篤彦, 岩井一哲, 新井正伸, 岡田 徹, 牧之段 潔, 見山紀子, 玉置伸二, 吉川雅則, 国松幹和, 木村 弘 : 閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) 患者の Health-related quality of life (HRQOL) について. *Quality of Life Journal*, 9 : 27-35, 2008
 21. 太田浩世, 中村篤宏, 森岡 崇, 熊本牧子, 友田恒一, 木村 弘 : 呼吸器抄読会 : 奈良県立医科大学内科学第二講座. *呼吸*, 27 : 846, 2008
 22. 吉川雅則, 木村 弘 : 栄養管理 ; 桑平一郎編 : COPD ハンドブック. 東京. 中外医学社, 64-71, 2008
 23. 濱田 薫, 木村 弘 : 室内気汚染と喘息 ; 筏義人, 吉田 修編 : 住居医学 (II). 東京. 米田出版, 55-68, 2008
 24. 吉川雅則, 福岡篤彦, 友田恒一, 木村 弘 : 呼吸器悪液質. 工藤翔二編 : 日本臨床—新領域別症候群シリーズ—. 東京. 日本臨牀社, 635-638, 2008
 25. 福岡篤彦, 吉川雅則, 木村 弘 : 呼吸器疾患 ; 岡田 正監修, 栢下 淳, 山東勤弥, 田中芳明, 早川麻里子編 : 臨床栄養治療の実践. 東京. 金原出版, 255-275, 2008
 26. 木村 弘 : 慢性の呼吸困難 ; 工藤翔二監修 : 呼吸器疾患診療マニュアル. 東京. 日本医師会, 76-78, 2008
 27. 木村 弘 : 肺血栓塞栓症 ; 工藤翔二監修 : 呼吸器疾患診療マニュアル. 東京. 日本医師会, 266-268, 2008
 28. 福岡篤彦, 吉川雅則, 木村 弘 : 病態下の静脈・経腸栄養法—COPD に対する栄養療法 ; 日本静脈経腸栄養学会編集 : コメディカルのための静脈経腸栄養ハンドブッカー. 東京. 南江堂, 355-359, 2008
 29. 友田恒一, 福岡篤彦, 吉川雅則, 木村 弘 : 特殊病態における栄養管理—呼吸器疾患に対する栄養管理— ; 日本病態栄養学会編 : NST ガイドブック. 東京. メディカルレビュー社, 143-147, 2008
 30. 木村 弘 : 肺血栓塞栓症. 山口 徹, 北原光夫, 福井次矢編. 今日の治療指針, 東京. 医学書院, 236-238, 2009
 31. 木村 弘, 福岡篤彦, 吉川雅則 : 呼吸器疾患. 山東勤弥, 保木昌徳, 雨宮照祥編. NST のための臨床栄養ブックレット 4, 東京. 文光堂, 2-10, 2009
 32. 吉川雅則, 木村 弘 : COPD と栄養障害. 工藤翔二, 土屋了介, 金澤 実, 大田 健編. *Annual Review 呼吸器*, 東京. 中外医学社, 96-104, 2009
 33. 吉川雅則, 木村 弘 : 栄養治療のエビデンス. 塩谷隆信, 高橋仁美編. 現場の疑問に答える Q & A 呼吸リハビリ徹底攻略, 東京. 中外医学社, 151-157, 2009
 34. 吉川雅則, 木村 弘 : 慢性閉塞性肺疾患. 日本病態栄養学会編. 病態栄養専門医テキスト, 東京. 南江堂, 152-159, 2009
 35. 吉川雅則, 木村 弘 : 呼吸器障害の栄養療法の実際. 合田文則編. よくわかる臨床栄養管理実践マニュアル, 東京. 全日本病院出版会, 242-247, 2009
 36. 吉川雅則, 福岡篤彦, 木村 弘 : 在宅人工呼吸療法. 木田厚瑞, 久保恵嗣, 木村 弘編. チーム医療のための呼吸ケアハンドブック,