

[1] COPD の全身性炎症と酸化ストレス，アクロレインの関与

[2] COPD と *HIF1A* 遺伝子多型との関連

研究分担者 久保 惠 嗣

信州大学医学部内科学第一講座教授

研究要旨

[1] 血漿および肺組織中のアクロレインについて酸化ストレスとの関連を中心に検討した。血漿：健常喫煙者 16 例，COPD 患者 41 例。肺組織抽出液：非喫煙者，健常喫煙者，COPD 患者，各々 10 例。アクロレインは液体クロマトグラフィー法で測定した。活性酸素代謝物（dROMs）はフリーラジカル解析装置（FREE carpe diem™）により測定した。血漿中アクロレインは COPD 群で有意に高値であった。肺組織中アクロレインは健常喫煙者群と COPD 群で同等であった。COPD 患者血漿および肺組織中アクロレインは dROMs と相関を認めた。一方，COPD 患者血漿中アクロレインは喫煙歴と相関したが，肺組織中アクロレインは喫煙歴と相関を認めなかった。

[2] 重症 COPD（肺気腫）の肺組織では hypoxia inducible factor-1 α （HIF-1 α ）および VEGF の発現が低下しており，特に HIF-1 α の蛋白発現は COPD の重症度と相関する（平成 22 年度信州大学分担研究報告書）。HIF-1 α -VEGF シグナル維持は肺の細胞生存，構造維持において重要であり，このシグナルバランスの破綻が気腫化を引き起こしている可能性がある。今回，COPD 患者肺における HIF-1 α 蛋白の発現低下に遺伝子多型が関与している可能性について検討した。COPD 群 267 例と健常喫煙者群 141 例の血液サンプルより DNA を抽出した。HIF1A 遺伝子配列内の 7 か所の単塩基多型（*rs1951795*，*rs10129270*，*rs1957757*，*rs966824*，*rs2301113*，*rs4902080*，*rs6573399*）について，TaqMan プローブとリアルタイム PCR システムを用いて遺伝子型のタイピングを行い，その遺伝子頻度を比較した。COPD 群と健常喫煙者群で，1 か所の単塩基多型（*rs4902080*）の発現頻度に有意差（ $p=0.0145$ ）を認めた。

A. 研究目的

[1] アクロレインはタバコ煙に多く含まれるのみならず，ガソリン・ディーゼルエンジンの排気ガス，食用油を使用した揚げ物などの調理によっても発生する，日常生活でしばしば遭遇するアルデヒドである。アクロレインは生体に酸化ストレスを惹起する物質の一つである。ヒトにおける外因性アクロレインの最も重要なソースはタバコ煙であり，アクロレインを（外因性に）投与する検

討は比較的多く行われている。一方，アクロレインは内因性にも産生される。その主な産生ルートはアミノキシダーゼによるポリアミン代謝またはミエロペルオキシダーゼによるスレオニンの分解による。COPD などの呼吸器疾患においては外因性のアクロレインは主に肺に，内因性のアクロレインは血流を介して肺および全身に影響を及ぼすと考えられる。臨床的には腎不全や脳梗塞患者において血漿中のアクロレインが高値であったとする報告があるが，COPD 患者における血漿中ア

クロレインの報告はない。COPD が慢性全身性疾患であるという観点から、血漿および肺組織中のアクロレインが COPD の慢性炎症に関与している可能性について酸化ストレスや抗酸化力との関連を中心に検討した。

[2] HIF-1 (hypoxia inducible factor-1) は HIF-1 α と HIF-1 β からなる二量体タンパク質であり、細胞が低酸素状態になった際に誘導され転写因子として重要な役割を果たすことが知られている。低酸素状態下では HIF-1 α はプロリン水酸化酵素による分解が低下し安定化し、細胞核内にてさまざまな遺伝子の転写を促進し、VEGF やエリスロポエチンなどの産生を誘導する。当施設では、以前に肺気腫患者の肺では HIF-1 α 蛋白の発現が低下していることを報告し、VEGF の減少による血管内皮細胞の障害がアポトーシスを介して COPD の発症、進行に関与する可能性があることを示した。HIF-1 α 蛋白の発現の程度が COPD の発症や肺気腫の重症度に関与する可能性を考え、HIF-1 α 蛋白をコードする *HIF1A* 遺伝子の単塩基多型 (SNP) を健常喫煙者と COPD 患者で比較した。

B. 研究方法

[1] 健常喫煙者 16 名, COPD 患者 41 名 (GOLD1; 10 名, 2; 11 名, 3; 10 名, 4; 10 名) を対象とした。健常喫煙者は検診受診時に、COPD 患者は当院にて精密呼吸機能検査施行時にそれぞれ承諾を得て採血を行い、血漿を -80 度で保存した。これとは別に、肺癌などの診断の下に肺葉切除が施行された非喫煙者、健常喫煙者、COPD 患者肺 (それぞれ 10 例ずつ) から、組織蛋白 (細胞質蛋白) の抽出を行い -80 度で保存した。血漿および肺組織のアクロレイン測定は液体クロマトグラフィー (LC-MS) 法で行った。同じ患者血漿、肺組織蛋白を用いて、活性酸素代謝物 (Reactive Oxygen Metabolites, dROMs) および抗酸化力 (Biological Antioxidant Potential, BAP) をフリーラジカル解析装置 (FREETM, Wismell Co. Ltd., Tokyo) により測定した。

[2] 関連病院等に健康診断目的で受診し、呼吸機能検査で一秒率 70% 以上、予測一秒量 80% 以上であった健常喫煙者 138 名と、当院で診断された喫煙歴を有する COPD 患者 265 名を対象とした。対象者に研究に対する説明を行い、承諾を得て血液を採取し血漿を抽出した。血漿サンプルから Quickgene-800 (FUJIFILM) を用いて DNA を抽出した。*HIF1A* 遺伝子上に存在する 7 か所の単塩基多型 (SNPs) (*rs19517975*, *rs1957757*, *rs2057482*, *rs2301113*, *rs4902080*, *rs10129270*, *rs11549465*) についてリアルタイム PCR 法を用いて genotyping を行い、COPD 群、健常喫煙者群間で allele の発現頻度を χ 二乗検定で比較した。さらに、COPD 患者群のうち、CT が施行された 160 例につき CT 画像の解析を行い、Goddard 分類に基づき両肺野の 6 領域で low attenuation area (LAA) をスコア化 (LAA < 5% = 0 点, 5 < LAA < 25% = 1 点, 25 < LAA < 50% = 2 点, 50 < LAA < 75% = 3 点, 75% < LAA = 4 点) し、合計 1 点以上の症例を肺気腫患者群として抽出し、肺気腫患者群と健常喫煙者群で allele の発現頻度を比較した。有意差を認めた SNPs の遺伝子型において、minor allele の発現群と非発現群の間で、肺気腫スコアの点数に差があるかを Mann-Whitney の U 検定で比較した。

C. 研究結果

[1] 血漿解析群 (57 名) の年齢において、健常喫煙者群は GOLD 1 群に比し、有意に若年であった。また喫煙歴においては健常喫煙者群と GOLD 2 群が GOLD 4 群よりも有意に少ない喫煙量 (Pack-Year) であった (表 1)。肺組織解析群 (30 名) においては年齢と喫煙歴に群間差を認めなかった。LC-MS 法による血漿中アクロレインは健常喫煙者群に比べて COPD 患者群で有意に高値 ($P < 0.001$) であった。また、GOLD 1, 2 を mild COPD, GOLD 3, 4 を severe COPD とした場合、重症 COPD でより高値を示す傾向が見られた (図 1A, B)。血漿中の dROMs は健常喫煙者

表 1. Patient Profiles (Plasma Cohort)

	Healthy smokers	GOLD I	GOLD II	GOLD III	GOLD IV
Age	68.4 ± 6.5*	74.7 ± 5.9	70.1 ± 5.5	72.5 ± 5.7	70.3 ± 4.2
Smoking history (pack-year)	45.9 ± 8.5‡	60.1 ± 28.9	49.4 ± 13.8†	62.3 ± 26.5	82.5 ± 34.1

Age: * P < 0.05 vs. GOLD I by Tukey test

Smoking history: ‡ P < 0.001 vs. GOLD IV, † P < 0.05 vs. GOLD IV by Dunn's test

表 2. Patient profiles (Lung cohort)

	Never smoker (n = 10)	Healthy smoker (n = 10)	COPD (GOLD I (n = 4), II (n = 6))
Age	69.1 ± 12.0	67.2 ± 10.3	69.8 ± 7.3
smoking history (Pack-Year)	0	39.0 ± 27.7	68.9 ± 44.4

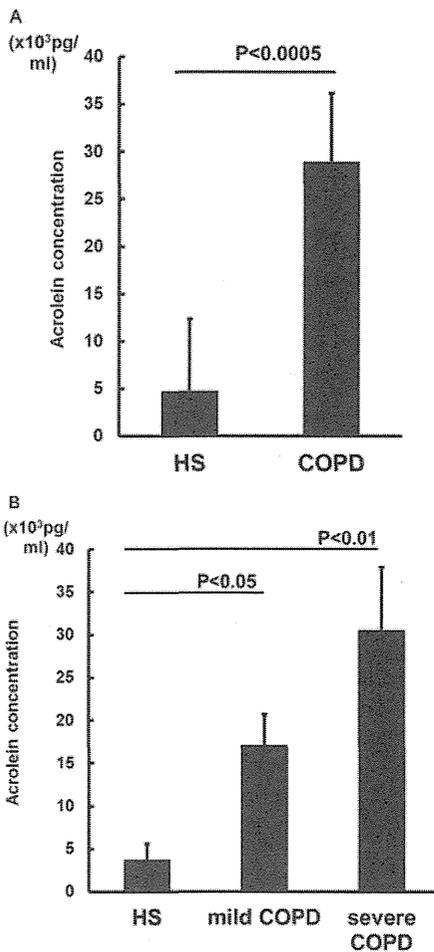


図 1. 健常喫煙者と COPD 患者血漿におけるアクロレイン濃度

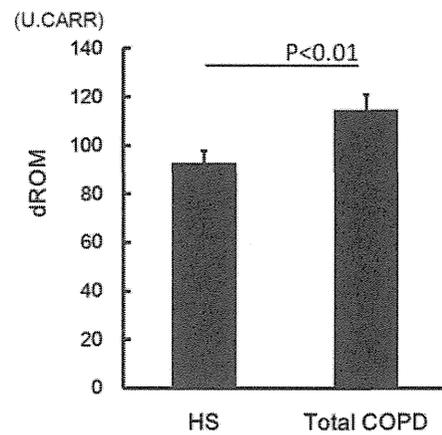


図 2. 健常喫煙者と COPD 患者血漿における dROMs

群に比し, COPD 患者群で有意な増加 (P < 0.01) が見られた (図 2)。BAP は両群間で有意な差は見られなかった。健常喫煙者血漿中の dROMs と

アクロレインとの間には相関関係は見られなかった (図 3A)。COPD 患者血漿中の dROMs とアクロレイン濃度との間には良好な正の相関関係が見られた (図 3B)。COPD 患者血漿中アクロレインは機能的残気量 (FRC), 残気量 (RV) との間に有意な正の相関を認めた (図 4A, B)。LC-MS 法による肺組織抽出蛋白中アクロレインは非喫煙者と比較して, 健常喫煙者 (P < 0.05), COPD (P < 0.01) の肺でいずれも高値であった。一方, 健常喫煙者と COPD との間には有意差は見られなかった (図 5)。肺組織抽出液中の dROMs は非喫煙者と比較して COPD で有意に高値 (P < 0.05) であった。健常喫煙者のそれは非喫煙者と COPD 患者の中間程度の値であった。BAP については 3

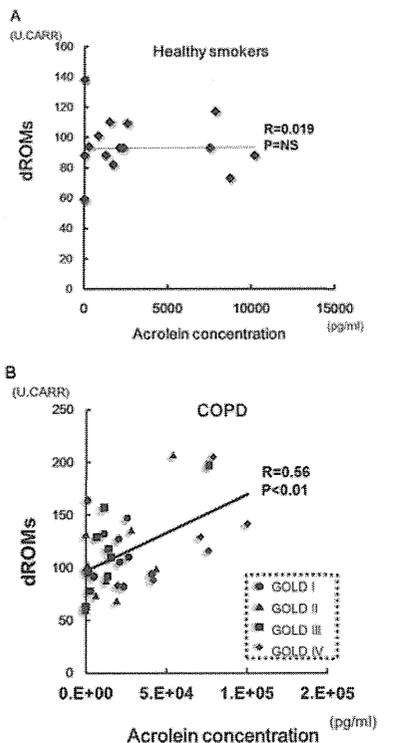


図3. 健常喫煙者(A), COPD患者(B) 血漿中dROMsとアクロレイン濃度との関係

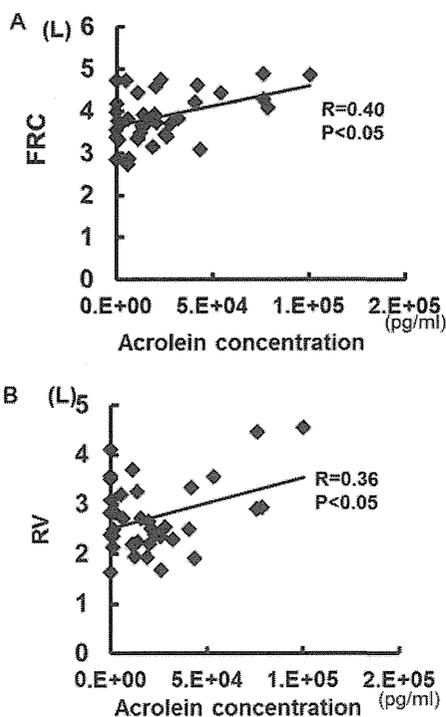


図4. COPD患者血漿中アクロレイン濃度と呼吸機能検査との関係

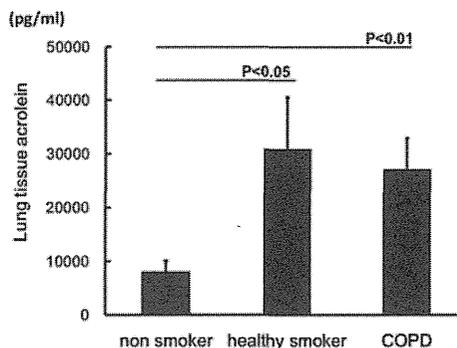


図5. 肺組織蛋白抽出液中アクロレイン濃度

群間に有意差を認めなかった(図6)。肺組織においてはdROMsとアクロレインの関係は、非喫煙者、喫煙者、COPDの順に有意な相関関係が消失していき、COPD肺においてはdROMsとアクロレインとの相関は全く見られなかった(図7A-C)。COPD患者肺における肺組織抽出液中アクロレインと各種呼吸機能のパラメータとの相関を検討では、ピークフロー(L/s)において非常に良好な負の相関が認められた($R=0.70, P<0.05$)(図8)。

[2] 患者背景を比較したところ、健常喫煙者群はCOPD群と比較して有意に年齢が若く、喫煙歴も少なかった。また、呼吸機能検査上はCOPD群において、一秒量などの低下を認めた(表3)。HIF1A遺伝子上の7か所のSNPについてCOPD患者群と健常喫煙者群間でalleleの発現頻度を比較したところrs4902080で有意差を認めた($P=0.0145$)。その他のSNPsでは有意差を認めなかつ

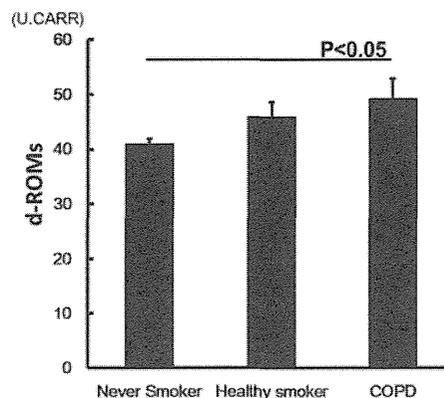


図6. 肺組織蛋白抽出液中dROMs

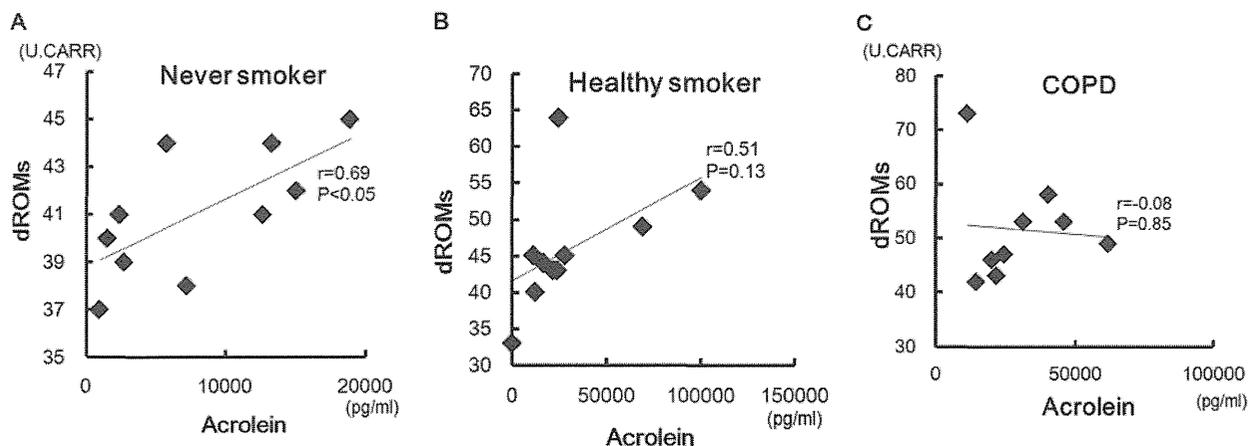


図 7. 肺組織中 dROMs とアクロレイン濃度との関係

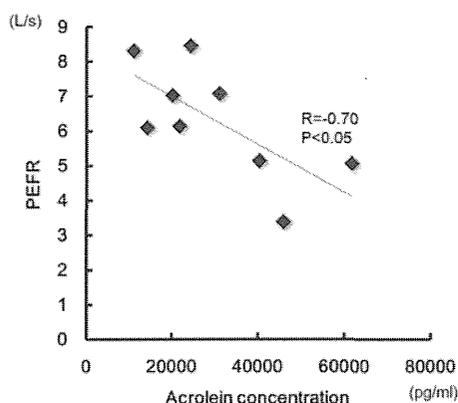


図 8. COPD 患者肺組織中アクロレイン濃度とピークフロー (PEFR) との関係

表 3. 患者背景

	COPD N = 265	Control N = 138
年齢	71.2 ± 7.6*	63.3 ± 10.0
性別 (男/女)	253/5	136/4
喫煙歴 (pack years)	59.6 ± 29.6*	39.1 ± 18.9
FEV1.0	1.61 ± 0.65*	2.63 ± 0.51
FEV1.0%	51.9 ± 11.4*	80.4 ± 5.9
%FEV1.0	59.1 ± 22.0*	88.6 ± 13.2

Data are expressed as mean ± SD

* P < 0.01 vs control by the Mann-Whitney U test

た (表 4)。rs4902080 について、さらに両群間で比較検討したところ、各遺伝子型の発現頻度について有意差を認めた (P = 0.0363)。また、COPD 群では健常喫煙者群と比較して遺伝子型において minor allele T の発現頻度が有意に高かった (P = 0.0100, O.R. 0.50) (表 5)。一方 major allele C の

発現頻度には差を認めなかった。rs4902080 について、COPD 患者群から抽出した肺気腫患者群と健常喫煙者群間で I と同様に allele 頻度、遺伝子型の発現頻度を比較したが、いずれも有意差を認めなかった。また、minor allele T の発現群 (CT または TT) 36 例と非発現群 (CC) 124 例の肺気腫スコアを比較したところ、有意な差を認めた (P = 0.0312)。平均点は allele T 発現群 12.6 ± 9.01 点、非発現群 9.36 ± 7.68 点であった (表 6)。

D. 考 察

[1] 我々は、血漿中アクロレイン濃度は COPD 患者において健常喫煙者よりも有意に高値であり、COPD の重症度が高いほどアクロレイン濃度も高値になる傾向を示した (図 1A, B)。この結果は、①動脈硬化や糖尿病など全身性の疾患が存在する脳梗塞や慢性腎不全患者血漿においてアクロレインが高値であったという報告があること、② COPD が全身性の炎症性疾患であり、動脈硬化性疾患や慢性腎不全が併存症としてしばしばみられることとの関連から妥当な結果であると思われる。我々の知る限り、これまでに COPD 患者血漿におけるアクロレインを調べた報告はない。一方、肺組織蛋白抽出液中のアクロレイン濃度は非喫煙者と比較すると健常喫煙者、COPD 患者ともに高値であったが、健常喫煙者と COPD 患者との間には有意差を認めなかった (図 5)。酸化

表 4. COPD 患者 (COPD) と健常喫煙者 (Control) における *HIF1A* 遺伝子内の単塩基多型 (SNPs) の allele 発現頻度の比較

db SNP *	location	Allele	COPD	Control	O. R.	P
			2N = 530	2N = 276		
Allelic Positivity n (%)						
rs1951795	intron	C	412 (77.7)	224 (81.2)	0.81	0.258
		A	118 (22.3)	52 (18.8)		
rs10129270	intron	G	461 (87.0)	247 (89.5)	0.78	0.300
		A	69 (13.0)	29 (10.5)		
rs1957757	intron	C	444 (83.8)	243 (88.7)	0.66	0.061
		T	86 (16.2)	31 (11.3)		
rs2301113	intron	A	314 (59.7)	174 (63.5)	0.85	0.295
		C	212 (40.3)	100 (36.5)		
rs11549465	exon	C	495 (93.8)	254 (92.0)	1.3	0.359
		T	33 (6.3)	22 (8.0)		
rs4902080	intron	C	451 (86.1)	252 (92.0)	0.54	0.0145
		T	73 (13.9)	22 (8.0)		
rs2057482	terminator	C	418 (79.5)	233 (84.4)	0.71	0.08
		T	108 (20.5)	43 (15.6)		

* SNP designations are from the NCBI SNP database (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>)

N = number of subjects n = number of present alleles

P value were calculated with χ square test of 2 x 2 contingency table

表 5. COPD 患者 (COPD) と健常喫煙者 (Control) における *HIF1A* 遺伝子内の *rs4902080* の allele 発現頻度および遺伝子多型の頻度の比較

rs4902080	Type	COPD N = 265	Control N = 138	O. R.	P	P †
Allelic frequency n (%)	C	451	252	0.54	0.0145	
	T	73	22	1.84*		
	CC	192	126	0.5	0.0100	
	CT	67	10	2.01	0.0117	0.0363
Genetic distribution n (%)	TT	3	1	1.58	0.693	
	CC	192	116	0.50		
	CT+TT	70	21	2.01**	0.0100	

N number of subjects, n number of present alleles or genotypes correspondingly

P and P † values were calculated with χ square tests of 2 x 2 contingency table and 3 x 2 contingency table,

* Odds ratio = 1.84, 95% Confidence Intervals = 1.12-3.06

** Odds ratio = 2.00, 95% Confidence Intervals = 1.17-3.45

表 6. COPD 患者の *HIF1A* 遺伝子内の *rs4902080* の minor allele T 発現群 (CT + TT) と非発現群 (CC) における肺気腫スコアの比較

rs4902080	COPD with CT		P
	CC N=124	CT+TT N=36	
Score	9.36 ± 7.68	12.6 ± 9.01	0.0312*

Data are expressed as mean ± SD

N = number of subjects

P value were calculated with the Mann-Whitney U

ストレス負荷の指標とされる dROMs とアクロレインとの相関においては血漿中では COPD 患者において良好な相関がみられた (図 3B) のに対して, 肺組織においては非喫煙者, 健常喫煙者, COPD 患者の順に dROMs とアクロレインとの相関が悪くなった (図 7A-C)。肺はアクロレイン他, 外界からの酸化ストレス惹起物質と直接接触する臓器であり, 健常喫煙者肺でも COPD 患者肺と同レベルのアクロレインであったことは驚く

べきことではないと思われる。COPD 患者肺でアクロレインと dROMs との間に全く相関がない理由については、COPD 患者肺では酸化ストレス制御などに対する肺の構造保持に係る恒常性維持の破綻が病因として考えられており、個々の酸化ストレス惹起物質に対する適切な制御ができていない可能性がある。アクロレインをマウスに吸入投与すると CD8 陽性細胞の働きにより肺泡マクロファージの集積が起こり、気腔の拡大を惹起するという報告や、肺血管の修復に係る骨髄細胞のアポトーシスが惹起され、VEGF シグナルによる骨髄からの肺血管修復細胞の放出が抑制されるという報告がある。また、アクロレインをラットに腹腔内投与した場合でも肺泡構成細胞のアポトーシスを惹起し、気腔の拡大がみられる。このような外的なアクロレイン投与は過剰なアクロレイン負荷であり、確かに肺に変化を引き起こすかもしれないが、我々の今回の結果から考えると実際の環境下でのアクロレイン暴露においては、アクロレインが酸化ストレスを惹起する主体なのではなく、アクロレインをはじめとした酸化ストレス惹起物質に対する酸化ストレス制御の破綻が COPD の病因ではないかと考えられた。血漿中アクロレインは生体内で産生されるものと考えられるが、アクロレインの存在は生体に酸化ストレスを惹起し、酸化ストレスの存在は生体内でのアクロレイン産生を惹起し得るため、上述した肺の恒常性維持の破綻やクロマチンのリモデリングなどの制御不全が COPD 患者に存在し、これがアクロレイン-酸化ストレス間の炎症のサイクルを遷延させていると思われる。血漿中で有意に上昇しているアクロレインは血漿中酸化ストレス負荷の指標である dROMs と相関関係にあり、COPD の全身性疾患としての側面にアクロレインが関与していると推測された。

[2] HIF-1 α は正常酸素圧下では速やかに分解されてしまうが、細胞が低酸素状態に陥ると安定化し、核内において転写因子として VEGF やエリスロポエチンなどの産生を促進する。COPD 患者

では HIF-1 α 活性が健常者よりも低下していることが知られており、COPD の発症や進行に関連する内因的な要因の一つである可能性がある。健常喫煙者群と COPD 患者群で *HIF1A* 遺伝子の SNPs を比較したところ、*rs4902080* において有意差を認め、COPD 群で allele T を保持する割合が健常喫煙者群と比較して有意に高かった。*rs4902080* の allele は C と T があり、*HIF1A* 遺伝子の exon 12 の近傍の intron に存在する。*HIF1A* 遺伝子のこの SNP が COPD の発現に関連する可能性が考えられた。COPD 患者では、HIF-1 α 蛋白によって制御される VEGF の産生が低下することで、血管内皮細胞のアポトーシスが惹起され、肺気腫を誘導する仮説がある。このため COPD 患者群の CT 画像から Goddard 分類に基づき肺気腫患者群のみを抽出し、Goddard 分類の肺気腫スコアを allele T を持つ群 (CT+TT) と持たない群 (CC) で比較したところ allele T を持つ群で有意にスコアが高かった。allele T を保持している頻度が健常喫煙者群より COPD 患者群で有意に高く、allele T 保持者で肺気腫が重症化する傾向がみられたことは興味深く、今後さらに解析をしていく予定である。

E. 結 論

[1] COPD 患者血漿において、dROMs (酸化ストレス負荷の指標) とアクロレイン (酸化ストレス惹起物質) の良好な相関がみられたことから、COPD 患者における血漿アクロレイン高値は、COPD における全身性の炎症に関与しているとともに、COPD の重症度を反映するマーカーにもなり得ると考えられた。

[2] COPD 患者と非喫煙健常者の *HIF1A* 遺伝子上の遺伝子多型に関連が認められ、遺伝子型の変異が肺気腫の重症度に関連する可能性が示唆された。

F. 健康危惧情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

原著論文：

1. Hanaoka M, Ito M, Droma Y, Ushiki A, Kitaguchi Y, Yasuo M, Kubo K : Comparison of gene expression profiling between lung fibrotic and emphysematous tissues sampled from patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Fibrogenesis Tissue Repair* 5: 17, 2012
 2. Ito M, Hanaoka M, Droma Y, Kobayashi N, Yasuo M, Kitaguchi Y, Horiuchi T, Ikegawa K, Katsuyama Y, Kubo K, Ota M : The association of Toll-like receptor 4 gene polymorphisms with the development of emphysema in Japanese subjects: a case control study. *BMC Res Notes* 5: 36, 2012
 3. Iwashita H, Fujimoto K, Morita S, Nakanishi A, Kubo K : Increased human Ca²⁺-activated Cl⁻ channel 1 expression and mucus overproduction in airway epithelia of smokers and chronic obstructive pulmonary disease patients. *Respir Res* 13 : 55, 2012
 4. Kitaguchi Y, Komatsu Y, Fujimoto K, Hanaoka M, Kubo K : Sputum eosinophilia can predict responsiveness to inhaled corticosteroid treatment in patients with overlap syndrome of COPD and asthma. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 7 : 283 -9, 2012
 5. Komatsu Y, Yamamoto H, Tsushima K, Furuya S, Yoshikawa S, Yasuo M, Kubo K, Yamazaki Y, Hasegawa J, Eguchi T, Kondo R, Yoshida K, Koizumi T: Increased interleukin-8 in epithelial lining Fluid of collapsed lungs during one-lung ventilation for thoracotomy. *Inflammation* 35: 1844 - 50, 2012
 6. 久保恵嗣, 藤本圭作 : 【COPD: 診断と治療の進歩】合併症 (全身併存症) 間質性肺炎 (気腫合併肺線維症). *日本内科学会雑誌*, 101: 1578-85, 2012
 7. 久保恵嗣 : 肺高血圧症の新しい概念と治療戦略. *呼吸器 NEWS & VIEWS*, 39:1-5
 8. 安尾将法, 久保恵嗣 : 【循環器疾患と呼吸器疾患 - 循環器内科医と呼吸器内科医がかかわりあうために -】診る COPD 早期発見と呼吸機能検査. *Heart View*, 16:254-7, 2012
 9. 安尾将法, 久保恵嗣 : 治療薬 : 長時間作用性コリン薬の位置づけ. *CLINICIAN*, 12:920-925
 10. 林田美江, 久保恵嗣 : 【希少呼吸器疾患】リンパ脈管筋腫症 (LAM). *呼吸器内科*, 22:77-82, 2012
 11. 立石一成, 花岡正幸, 久保恵嗣 : 呼吸器診療での肺機能検査の必要性和その活用 (疾患編) 肺血管障害. *呼吸と循環*, 60:1144-8, 2012
 12. 松澤幸範, 久保恵嗣 : 昭和電工塩尻・大町事業所における喫煙対策. *安全衛生コンサルタント*, 32:32-35, 2012
- 著書：
13. 小林信光, 久保恵嗣 : 高地性肺高血圧症. 伊藤 浩, 松原広己編 : 肺高血圧症. 診療マニュアル, 根治を目指す最新の治療指針, pp175-178, 南江堂, 東京, 2012
- ### 2. 学会発表
1. なし

H. 知的財産の出願・登録状況

(予定を含む)

なし

呼吸器疾患に伴う肺高血圧症に関する研究

研究分担者 谷口博之

公立陶生病院参事兼呼吸器・アレルギー内科部長

研究要旨

背景：呼吸器疾患に伴う肺高血圧症は慢性閉塞性肺疾患（COPD）や特発性肺線維症（IPF）において予後と関連しているといわれている。重症症例を対象とした右心カテーテル検査による肺高血圧症の検討は多いが、軽症や中等症を含めた検討は少ない。

対象と方法：2007年5月15日から2012年7月11日の間に、公立陶生病院にて呼吸器疾患に対して右心カテーテル検査（RHC）で初回の肺高血圧症の評価が行われた756例をretrospectiveに検討した。RHC時に酸素投与が行われていた例は除外した。

結果：男性542例，女性214例で平均年齢が 66.3 ± 9.3 歳，平均肺動脈圧（MPAP）は 18.7 ± 6.5 mmHgであった。呼吸器疾患の内訳は間質性肺疾患（ILD）592例（IPF198例，膠原病関連間質性肺炎（CTD-IP）89例，その他のIP305例），COPD111例，肺結核後遺症15例，その他38例であった。MPAPが25mmHg以上の症例は114例（15.1%）であった。内訳はILD53例（IPF26例（13.1%），CTD-IP7例（7.9%），その他のILD20例（6.6%））COPD41例（36.3%），肺結核後遺症7例（46.7%），その他13例（35.1%）であった。なお，MPAPが35mmHg以上の症例は17例（2.2%）であった。ILDでは多変量解析にて PaO_2 ， FEV_1/FVC と%DLcoがMPAPの独立した予測因子であった。CTD-IPでは PaO_2 ， FEV_1 ，%DLcoがMPAPの独立した予測因子であった。IPF，COPDでは PaO_2 と%DLcoがMPAPの独立した予測因子であった。

結語：呼吸器疾患に伴う肺高血圧症は初回評価時においても高頻度に認められた。ILDの各疾患およびCOPDに共通するMPAPの予測因子は PaO_2 と%DLcoであった。

A. 研究目的

これまで呼吸器疾患に伴う肺高血圧症の定義に関しては報告によってさまざまであったが，2008年のダナポイント会議において，すべての肺高血圧症が，右心カテーテル検査における安静時の平均肺動脈圧（MPAP）が25mmHg以上と定義された。

慢性閉塞性肺疾患（COPD）や特発性肺線維症（IPF）において，肺高血圧症の合併は予後と関連しているといわれている。肺高血圧症の診断にお

いて簡便な検査としては，心エコーがあるが，正確性に欠けるため，肺高血圧症の確定診断には右心カテーテル検査が推奨されている。右心カテーテル検査を用いたCOPDやIPFにおける肺高血圧症の頻度に関してはこれまで様々な報告がなされているが，多くは重症な症例を対象としており，比較的軽症な症例を対象とした報告は少ない。

当院では呼吸器疾患に伴う肺高血圧症を正確に診断する観点から，積極的に右心カテーテル検査を行っており，比較的軽症な症例も対象としている。そこで今回，当院において右心カテーテル

検査を施行した症例を疾患に分けて肺高血圧症の合併頻度につき調査し、それぞれの疾患におけるMPAPの予測因子につき検討した。

B. 研究方法

2007年5月15日から2012年7月11日の間に、公立陶生病院にて呼吸器疾患に対して右心カテーテル検査で初回の肺高血圧症の評価が790例に対して行われていた。右心カテーテル検査時に安静時酸素投与が行われていた30例とほぼ同時期（前後1ヶ月）に肺機能検査が行われていなかった4例は除外し、最終的に756例を対象としretrospectiveに検討した。

右心カテーテル検査、およびほぼ同時期に行われた肺機能検査、動脈血液ガス分析のデータを電子カルテより収集した。MPAP、心係数（cardiac index：C.I.）、肺動脈楔入圧（pulmonary capillary wedge pressure：PCWP）、肺機能検査（%VC、%FVC、%FEV₁、FEV₁/FVC、%DLco）、安静室内気吸入下のPaO₂、PaCO₂を検討項目とした。

呼吸器疾患は間質性肺疾患：ILD（IPF、膠原病関連間質性肺炎：CTD-IP、その他のILD）、COPD、肺結核後遺症、その他の肺疾患に分類した。

MPAPの予測因子の検討はILD、IPF、CTD-IP、COPDの各疾患ごとに行った。

MPAPと肺機能、動脈血液ガス分析との相関関係の解析にはPearsonの相関係数の検定を行った。MPAPの予測因子の解析にはステップワイズ法による重回帰分析を用いた。統計解析ソフトにはStat View 5.0を用いた。

（倫理面への配慮）

日常臨床で行った検査結果を後ろ向きに検討するもので、あらたな不利益は生じない。研究により得られた情報・結果は責任をもって管理・保管し、個人情報漏洩を防止する。結果の公表に際しては、個人を特定できない形で発表する。

C. 研究結果

患者背景・評価結果は、男性542例・女性214

例で平均年齢が66.3歳、%FVCは78.5%、%FEV₁は79.2%、%DLcoは55.2%（n=689）、PaO₂は77.6 mmHgであった。

各疾患別の症例数はILD 592例（IPF 198例、CTD-IP 89例、その他のILD 305例）、COPD 111例、肺結核後遺症15例、その他の肺疾患38例であった。MPAPが20 mmHgを越えた症例は252例（33.3%）で、ILD 152例〔IPF 64例（32.3%）、CTD-IP 28例（31.5%）、その他のILD 59例（19.3%）〕、COPD 68例（61.2%）、肺結核後遺症11例（73.3%）、その他の肺疾患22例（57.9%）であった。MPAPが25 mmHg以上の症例は114例（15.1%）で、ILD 53例（IPF 26例（13.1%）、CTD-IP 7例（7.9%）、その他のILD 20例（6.6%））、COPD 41例（36.9%）、肺結核後遺症7例（46.7%）、その他の肺疾患13例（34.2%）であった。また、MPAPが35 mmHg以上の症例は全体で17例（2.2%）に認められた。間質性肺疾患

ILD全体におけるMPAPの独立した予測因子を検討するため、回帰分析を行ったところ、単変量解析では%FVC（ $r = -0.22$, $p < 0.0001$ ）、%FEV₁（ $r = -0.25$, $p < 0.0001$ ）、FEV₁/FVC（ $r = -0.11$, $p = 0.0105$ ）、%DLco（ -0.44 , $p < 0.0001$ ）、PaO₂（ -0.40 , $p < 0.0001$ ）が有意な負の相関を示した。多変量解析ではPaO₂、FEV₁/FVC、%DLcoがMPAPの独立した予測因子であった（ $R^2 = 0.282$ ）。

特発性肺線維症

肺機能パラメータ、PaO₂を独立変数としたIPFにおけるMPAPの予測因子としては、単変量解析で%FVC（ $r = -0.18$, $p = 0.0012$ ）、%FEV₁（ $r = -0.22$, $p = 0.0021$ ）、%DLco（ $r = -0.50$, $p < 0.0001$ ）、PaO₂（ $r = -0.47$, $p < 0.0001$ ）が有意な予測因子であった。多変量解析ではPaO₂、%DLcoが独立した予測因子であった（ $R^2 = 0.348$ ）。

膠原病関連間質性肺炎

肺機能パラメータ、PaO₂を独立変数としたCTD-IPにおけるMPAPの予測因子としては、単変量解析では%FVC（ $r = -0.40$, $p = 0.0001$ ）、%FEV₁（ $r = -0.47$, $p < 0.0001$ ）、%DLco（ $r = -0.46$, $p < 0.0001$ ）が有意な予測因子であった。

<0.0001), PaO_2 ($r = -0.41$, $p = 0.0001$) が有意な予測因子であった。多変量解析では PaO_2 , %FEV₁, %DLco が独立した予測因子であった ($R^2 = 0.337$)。

慢性閉塞性肺疾患

肺機能パラメータ, PaO_2 を独立変数とした COPD における MPAP の予測因子としては, 単変量解析では %DLco ($r = -0.37$, $p = 0.0005$), PaO_2 ($r = -0.35$, $p = 0.0009$) が有意な予測因子であった。多変量解析では PaO_2 , %DLco が独立した予測因子であった ($R^2 = 0.173$)。

D. 考 察

今回, 我々は呼吸器疾患における肺高血圧症の合併頻度と ILD, COPD における MPAP の予測因子に関する検討を行った。IPF や COPD における右心カテーテル検査を用いた肺高血圧症の合併頻度に関する報告はいくつか散見される。IPF に関しては, Lettieri らは, 79 例の肺移植検討されている IPF 症例を検討し, MPAP が 25mmHg を越える症例が 31.6% で, 肺高血圧症の存在は独立した予後因子であると報告した。Steven らは肺移植に登録された IPF 症例 118 名のうち, 48 名 (40.7%) が MPAP \geq 25mmHg であったと報告した。COPD に関しては Cuttica らの報告によると, COPD 4930 例中 MPAP \geq 25mmHg であったのは 30.4% であった。Thabut らの報告では 215 例の肺容量減少術や肺移植前の COPD 症例では, 50.2% で MPAP が 20mmHg を越えていた。Cottin らの報告した気腫合併肺線維症 (Combined pulmonary fibrosis and emphysema: CPFE) では, 肺高血圧の合併例が多いといわれているが, 右心カテーテル検査を用いた症例では, 肺高血圧症は 50% に認められたと報告している。これらの報告は, 今回の検討よりも肺高血圧症の頻度が高い傾向にあるが, いずれも主に重症患者を対象とした報告で, 軽症例は含まれていない。軽症例も含めた検討については IPF に関しては, 初期評価における MPAP の検討が Hamada らにより報告さ

れており, %FVC の平均が 76% の 70 例の IPF 患者のうち, 6 例 (8.1%) で MPAP が 25mmHg を越えていた。IPF の初回評価における右心カテーテル検査を用いた自験 101 症例の検討では, 15 例 (14.9%) で MPAP が 25mmHg を越えており, MPAP と %FVC が独立した予後規定因子であった。

心エコーにより肺高血圧症の有無を評価した検討においては, Anderson らは, %FVC の平均が 71% の 212 症例の間質性肺疾患患者のうち, 肺高血圧は 29 例 (14%) に認め, 肺高血圧合併は有意な死亡リスクであったと報告した。COPD では Fayngersh らが報告しており, 安定した COPD 患者 105 例中肺高血圧症は 63 例 (60%) に認めていた。以上の結果より呼吸器疾患に伴う肺高血圧症の評価は予後予測に重要であるが, 心エコーによる推定肺動脈圧の測定は精度については限界がある。そのため肺高血圧症の正確な評価には右心カテーテル検査が必要であると考えられる。

膠原病間質性肺炎に関しては, まとまった報告はないが, 86 症例の強皮症症例の報告において, 間質性肺疾患を 52 例 (60%) に認め, うち 15 例で心エコーによる診断にて肺高血圧症の合併を認め, 肺高血圧症合併例では %DLco が有意に低かったとの報告がある。また, 強皮症で肺高血圧症がある症例では, 間質性肺炎合併例のほうが予後は悪かったと報告されている。

ILD や IPF 症例に伴う肺高血圧の予測因子に関する検討では, DLco や PaO_2 が予測因子になったと報告されている。Hamada らは初期評価時の IPF 症例において MPAP は PaO_2 と %DLco と有意な相関があったと報告した。今回の検討でも IPF では, PaO_2 と %DLco は MPAP の独立した予測因子であった。膠原病関連の間質性肺炎ではまとまった報告はなかった。COPD では, Fayngersh らの報告によると, 年齢と %FEV_{1.0} が肺高血圧症の有意な予測因子であったが, 心エコー検査による肺高血圧症の診断であるため, 今回の検討とは異なる結果だった可能性がある。また Scharf ら

の報告では、多変量解析で%DLco, PCWP, %FEV₁がMPAPの予測因子で、PaO₂は予測因子とはならなかったが、%FEV_{1.0}が27%の重症COPDを対象としているため、今回の我々の検討とは異なる結果となった可能性が考えられる。

今回の検討では肺高血圧症の予後に関する検討は行っていない。IPFやCOPDではMPAPが20mmHgを越えると死亡リスクがあがるという報告もある、MPAPが予後に与える影響についての検討も行っていく必要がある。また、肺高血圧症の予測因子の検討には肺機能パラメータとPaO₂しか用いなかったが、MPAPと6分間歩行距離や歩行時の最低SpO₂といった運動耐容能や運動時低酸素との関連についても報告されているため、それを含めた検討を今後行っていく必要がある。また、肺高血圧症に対する治療の検討も今後必要と考えられる。呼吸器疾患に伴う肺高血圧症の特異的薬物治療の効果は現在のところ明らかではない。長期酸素療法は安静時低酸素血症を有するCOPDに合併した肺高血圧症の進行を抑えるといわれているが、ILDに関する長期酸素療法の有用性に関してははっきりしていない。ただし、out of proportionに相当する肺高血圧症に対しては肺高血圧症の特異的薬物治療が有効かもしれないため、今後さらなる検討が必要と考えられる。

E. 結論

呼吸器疾患に伴う肺高血圧症は初回評価時においても高頻度に認められる。今回の検討ではPaO₂と%DLcoはILDの各疾患およびCOPDに共通するMPAPの予測因子であった。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Fujimoto K, Taniguchi H, Johkoh T, Kondoh Y, Ichikado K, Sumikawa H, Ogura T, Kataoka

K, Endo T, Kawaguchi A, Müller NL: Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: high-resolution CT scores predict mortality. *Eur Radiol.* 2012; 22: 83-92

2. Kotani H, Kishi R, Mouri A, Sashio T, Shindo J, Shiraki A, Hiramatsu T, Iwata S, Taniguchi H, Nishiyama O, Iwata M, Suzuki R, Gonda H, Niwa T, Kondo M, Hasegawa Y, Kume H, Noda Y: Influence of leukotriene pathway polymorphisms on clinical responses to montelukast in Japanese patients with asthma. *J Clin Pharm Ther.* 2012; 37: 112-6
3. Homma S, Azuma A, Taniguchi H, Ogura T, Mochiduki Y, Sugiyama Y, Nakata K, Yoshimura K, Takeuchi M, Kudoh S: Japan NAC Clinical Study Group. Efficacy of inhaled N-acetylcysteine monotherapy in patients with early stage idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology.* 2012; 17 (3): 467-77
4. Sakamoto K, Taniguchi H, Kondoh Y, Wakai K, Kimura T, Kataoka K, Hashimoto N, Nishiyama O, Hasegawa Y: Acute exacerbation of IPF following diagnostic bronchoalveolar lavage procedures. *Respir Med.* 2012; 106: 436-42
5. Sakamoto K, Hashimoto N, Kondoh Y, Imaizumi K, Aoyama D, Kohnoh T, Kusunose M, Kimura M, Kawabe T, Taniguchi H, Hasegawa Y: Differential modulation of surfactant protein D under acute and persistent hypoxia in acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2012; 303: L43-53
6. Adachi M, Taniguchi H, Tohda Y, Sano Y, Ishine T, Smugar SS, Hisada S: The efficacy and tolerability of intravenous montelukast in acute asthma exacerbations in Japanese patients. *J Asthma.* 2012; 49: 649-56
7. Abe S, Azuma A, Mukae H, Ogura T, Taniguchi H, Bando M, Sugiyama Y: Polymyxin B-immobilized fiber column (PMX) treatment for idiopathic

- pulmonary fibrosis with acute exacerbation: a multicenter retrospective analysis. Intern Med. 2012 ; 51 (12) : 1487-91
8. Tanaka T, Otani K, Egashira R, Kashima Y, Taniguchi H, Kondoh Y, Kataoka K, Shiraki A, Kitasato Y, Leslie KO, Fukuoka J: Interstitial pneumonia associated with MPO-ANCA: Clinicopathological features of nine patients. Respir Med. 2012 ; 106 (12) : 1765-70
 9. Horiuchi-Yamamoto Y, Gemma A, Taniguchi H, Inoue Y, Sakai F, Johkoh T, Fujimoto K, Kudoh S: Drug-induced lung injury associated with sorafenib: analysis of all-patient post-marketing surveillance in Japan. Int J Clin Oncol. 2012 ; 30. [Epub ahead of print]
 10. Watanabe N, Taniguchi H, Kondoh Y, Kimura T, Kataoka K, Nishiyama O, Kondo M, Hasegawa Y: Efficacy of Chemotherapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Respiration. 2012 ; 21. [Epub ahead of print]
 11. Takashima N, Kimura T, Watanabe N, Umemura T, Katsuno S, Arakawa K, Fukatsu M, Nakamura N, Nishiyama O, Kataoka K, Kondoh Y, Taniguchi H : Prognosis in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Who Received Erlotinib Treatment and Subsequent Dose Reduction due to Skin Rash. : Onkologie. 2012 ; 35 : 747-52
 12. 有蘭信一, 谷口博之, 近藤康博, 木村智樹, 片岡健介, 小川智也, 渡邊文子, 平澤 純, 古川拓朗, 三川浩太郎, 田平一行: COPD 患者における 4 種の運動負荷試験の特徴. 日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌, 2012 ; 22 巻 : 94-8
 13. 平澤 純, 有蘭信一, 谷口博之, 小川智也, 渡邊文子, 長谷川隆一: 健常者における体外式人工呼吸器の吸気時陰圧と 1 回換気量の関係. 日本呼吸器学会雑誌, 2012 ; 9 巻 : 990-2
 14. 渡辺尚宏, 谷口博之, 近藤康博, 木村智樹, 片岡健介, 松田俊明: 心房細動に対するカテーテルアブレーション後に生じた肺静脈狭窄症の 1 例. 気管支, 2012 ; 34 巻 : 468-72
2. 学会発表
- 国際学会
1. Kondoh Y, Kimura T, Taniguchi H, Johkoh T, Fujimoto K, Arakawa H, Sumikawa H, Tanaka T, Fukuoka J: Prospective Study Of Utility Of Undifferentiated Connective Tissue Disease For A Diagnosis Of Idiopathic Interstitial Pneumonia: American Thoracic Society International Conference San Francisco May 2012
 2. Watanabe N, Taniguchi H, Kondoh Y, Kimura T, Kataoka K : Multilateral Evaluation In Combined Therapy Of Cyclosporin And Prednisolone Treatment Of Chronic Fibrosing Interstitial Pneumonia Associated With Collagen Tissue Disease : American Thoracic Society International Conference San Francisco May 2012
 3. Fukuchi Y, Samoro R, Fassakhov R, Taniguchi H, Ekelund J, Carlsson LG, Ichinose M: Budesonide/Formoterol Via Turbuhaler® Vs. Formoterol Via Turbuhaler® In Patients With Moderate To Severe COPD: Phase III Multinational Study Results : American Thoracic Society International Conference San Francisco May 2012
 4. Otani K, Tanaka T, Taniguchi H, Kondoh Y, Fukuoka J: Effects Of The New ATS/ERS/JRS/ALAT Idiopathic Pulmonary Fibrosis Guidelines On The Histopathological Diagnosis Of Nonspecific Interstitial Pneumonia: American Thoracic Society International Conference San Francisco May 2012
 5. Hashimoto N, Sakamoto K, Kondoh Y, Taniguchi H, Hasegawa Y: Acute And Persistent Hypoxia Differentially Induces Surfactant Protein D Modulation And Epithelial-Mesenchymal Transition Via Hypoxia-Inducible Factor 1Alpha And Twist Stimulation In Acute Lung Injury:

- American Thoracic Society International Conference San Francisco May 2012
6. Ichinose M, Nakamura H, Shijubo N, Saito T, Taniguchi H, Tsuda T, Yoshikawa K, Carlsson LG: Tolerability and efficacy of budesonide/formoterol via Turbuhaler vs standard treatment in Japanese patients with moderate to severe COPD: 52-week phase III study results: European Respiratory Society Annual Congress Vienna September 2012
 7. Taniguchi H, Kondoh Y, Kimura T, Kataoka K: Recombinant thrombomodulin improves survival in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: European Respiratory Society Annual Congress Vienna September 2012
 8. Arizono S, Taniguchi H, Kondoh Y, Kimura T, Kataoka K, Ogawa T, Watanabe F, J. Hirasawa, K. Tabira: Endurance time is the most sensitive exercise measurement for evaluating pulmonary rehabilitation efficacy in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: European Respiratory Society Annual Congress Vienna September 2012
 9. Takahashi K, Taniguchi H, Kondoh Y, Kimura T, Kataoka K: 6-minute walk test predicts pulmonary artery pressure in patients with collagen vascular disease associated interstitial pneumonia: European Respiratory Society Annual Congress Vienna September 2012
- 国内学会
1. 中原義夫, 谷口博之, 近藤康博, 木村智樹, 片岡健介, 十九浦宏明: PaO₂ 60mmHg以上のCOPD患者における右心カテーテル検査を用いた肺高血圧症の予測因子. 第52回日本呼吸器学会学術講演会, 神戸, 2012年4月
 2. 榊原利博, 谷口博之, 近藤康博, 木村智樹, 片岡健介: 特発性肺線維症における夜間低酸素血症の検討. 第52回日本呼吸器学会学術講演会, 神戸, 2012年4月
 3. 八木光昭, 谷口博之, 近藤康博, 木村智樹, 片岡健介, 十九浦宏明: 特発性肺線維症に対するpirfenidoneの効果 投与前後における多面的評価. 第52回日本呼吸器学会学術講演会, 神戸, 2012年4月
 4. 吾妻安良太, 谷口博之, 井上義一, 小倉高志, 唯保祐介, 岡崎浩太郎, 藤本 剛, Klueglich Matthias, 杉山幸比古, 貫和敏博: IPFとその周辺 治療 日本人IPFにおけるBIBF 1120(B)とPirfenidone (P) 併用投与の安全性, 忍容性, 薬物動態を検討する臨床試験. 第52回日本呼吸器学会学術講演会, 神戸, 2012年4月
 5. 谷口博之: COPDと間質性肺炎の薬物療法, 酸素療法, 呼吸ケアの新展開. 第52回日本呼吸器学会学術講演会, 神戸, 2012年4月
 6. 木村智樹, 谷口博之, 近藤康博, 片岡健介, 長谷川隆一: 一般診療における急性呼吸不全の呼吸管理 高齢者の急性呼吸不全の管理. 第52回日本呼吸器学会学術講演会, 神戸, 2012年4月
 7. 谷口博之: 呼吸器疾患における肺循環障害の治療と今後の展望 間質性肺炎に伴う肺循環障害の治療戦略. 第52回日本呼吸器学会学術講演会, 神戸, 2012年4月
 8. 速井俊策, 谷口博之, 近藤康博, 木村智樹, 片岡健介, 表 紀仁: BALによる肺胞出血症例の検討. 第35回呼吸器内視鏡学会学術集会, 東京, 2012年5月
 9. 谷口博之: 膠原病の臓器別治療戦略 膠原病に伴う間質性肺炎. 第111回日本皮膚科学会総会, 京都, 2012年6月
 10. 片岡健介, 谷口博之, 近藤康博, 木村智樹: 当院における特発性肺線維症急性増悪症例の検討. 第34回日本呼吸療法医学会学術総会, 沖縄, 2012年7月
 11. 谷口博之: 気管支肺胞洗浄(BAL)のハウツー. 第34回日本呼吸療法医学会学術総会, 沖縄, 2012年7月
 12. 谷口博之, 小倉高志, 阿部信二, 柏 庸三,

- 三高千恵子, 今泉 均: 間質性肺炎の急性増悪に対する最新の治療法. 第 34 回日本呼吸療法医学会学術総会, 沖縄, 2012 年 7 月
13. 寺町 涼, 谷口博之, 近藤康博, 木村智樹, 片岡健介, 横山 裕: 人工呼吸管理をされた ARDS 症例の検討. 第 34 回日本呼吸療法医学会学術総会, 沖縄, 2012 年 7 月
 14. 八木光昭, 谷口博之, 近藤康博, 木村智樹, 片岡健介, 長谷川隆一, 丹羽雄大: 当院における緊急 BAL に関する検討. 第 34 回日本呼吸療法医学会学術総会, 沖縄, 2012 年 7 月
 15. 谷口博之, 安藤昌彦, 大江裕一郎, 中川和彦, 荒川浩明, 井上義一, 海老名雅仁, 楠本昌彦, 桑野和善, 弦間昭彦, 酒井文和, 上甲 剛, 福田 悠, 山崎直也, 清原祥夫, 関 顕洋, 工藤翔二, 福岡正博: タルセバ錠 非小細胞肺癌, 特定使用成績調査 (全例調査) 9909 例の安全性・有効性解析. 第 53 回日本肺癌学会, 岡山, 2012 年 11 月
 16. 木村智樹, 谷口博之, 近藤康博, 片岡健介, 松田俊明, 西村正士: Genitinib 投与後も CR を継続している一例. 第 53 回日本肺癌学会, 岡山, 2012 年 11 月
 17. 高橋光太, 谷口博之, 近藤康博, 木村智樹, 片岡健介: 脳転移症例に対するベバシズマブの使用経験. 第 53 回日本肺癌学会, 岡山, 2012 年 11 月
 18. 渡邊文子, 有菌信一, 平澤 純, 古川拓朗, 三嶋卓也, 谷口博之: ECMO 施行中に離床を実施した重症肺結核による ARDS の 1 例. 第 22 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会, 福井, 2012 年 11 月
 19. 八木光昭, 谷口博之, 近藤康博, 木村智樹, 片岡健介, 松田俊明: IPF における CPFE の関与と平均肺動脈圧の規定因子の検討. 第 22 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会, 福井, 2012 年 11 月
 20. 三嶋卓也, 小川智也, 渡邊文子, 有菌信一, 平澤 純, 古川拓朗, 深谷孝紀, 木村智樹, 近藤康博, 谷口博之: 間質性肺炎 (IP) における入院呼吸リハビリテーションの効果と脱落要因の検討. 第 22 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会, 福井, 2012 年 11 月
 21. 渡邊文子, 小川智也, 有菌信一, 平澤 純, 古川拓朗, 三嶋卓也, 深谷孝紀, 木村智樹, 近藤康博, 谷口博之: 6 分間歩行距離からみた IPF 患者に対する呼吸リハビリテーションの有効性 minimum clinically important difference による検討. 第 22 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会, 福井, 2012 年 11 月
 22. 平澤 純, 小川智也, 渡邊文子, 有菌信一, 古川拓朗, 三嶋卓也, 深谷孝紀, 木村智樹, 近藤康博, 谷口博之: 間質性肺炎患者におけるインターバルトレーニングの効果. 第 22 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会, 福井, 2012 年 11 月
 23. 松田俊明, 谷口博之, 近藤康博, 木村智樹, 片岡健介, 小川智也, 渡邊文子, 有菌信一: 特発性肺線維症患者の QOL 評価への COPD assessment test (CAT) の応用に関する検討. 第 22 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会, 福井, 2012 年 11 月
 24. 小川智也, 渡邊文子, 有菌信一, 平澤 純, 古川拓朗, 三嶋卓也, 深谷孝紀, 木村智樹, 近藤康博, 谷口博之: 肺癌患者における不安・抑鬱と QOL, ADL との関連. 第 22 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会, 福井, 2012 年 11 月
 25. 増富智弘, 谷口博之, 近藤康博, 木村智樹, 片岡健介, 松田俊明: COPD 増悪が COPD Assessment Test (CAT) に与える影響. 第 22 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会, 福井, 2012 年 11 月
 26. 谷口博之: ALI/ARDS の管理を考える 炎症制御からみたステロイド薬, 抗菌薬, NPPV 療法. 第 22 回日本呼吸ケア・リハビリテー

- ション学会学術集会, 福井, 2012年11月
27. 長谷川隆一, 谷口博之, 近藤康博: RSTのあり方を考える チーム医療と人工呼吸管理 RST 全国実態調査の結果を踏まえて 医師の立場から. 第22回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会, 福井, 2012年11月
 28. 谷口博之: 新しい呼吸リハビリテーションマニュアル-運動療法-改訂第2版をめぐって 間質性肺炎における運動療法の考え方. 第22回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会, 福井, 2012年11月
 29. 谷口博之: 膠原病に伴う間質性肺炎-診断と治療の新展開-. 第62回日本アレルギー学会秋季学術大会, 大阪, 2012年11月
 30. 近藤康博, 谷口博之, 木村智樹, 片岡健介, 上甲剛, 福岡順也: 特発性間質性肺炎におけるUCTDの臨床的意義. 第62回日本アレルギー学会秋季学術大会, 大阪, 2012年11月
 31. 中原義夫, 中原義夫, 谷口博之, 近藤康博, 木村智樹, 片岡健介: 強皮症に合併した間質性肺炎の予後因子についての検討. 第62回日本アレルギー学会秋季学術大会, 大阪, 2012年11月
 32. 中村直人, 宮島紀彦, 勝野晋哉, 鷹見繁宏, 谷口博之: 吸入ステロイド薬 吸入手技の重要性-いかに吸入指導を行うか 院内薬剤師からの吸入指導 現状と問題点. 第62回日本アレルギー学会秋季学術大会, 大阪, 2012年11月
 33. 榊原利博, 谷口博之, 近藤康博, 木村智樹, 片岡健介: 関節リウマチ関連間質性肺炎の予後に関する検討. 第62回日本アレルギー学会秋季学術大会, 大阪, 2012年11月
 34. 古川大記, 谷口博之, 近藤康博, 木村智樹, 片岡健介, 松田俊明: 膠原病関連間質性肺炎患者とLung Dominant CTD患者におけるステロイドパルス療法+免疫抑制薬の有効性の検討. 第62回日本アレルギー学会秋季学術大会, 大阪, 2012年11月
 35. 片岡健介, 谷口博之, 近藤康博, 木村智樹, 松田俊明, 高橋光太, 表 紀仁: 関節リウマチに関連した間質性肺炎に対するタクロリムスの検討. 第62回日本アレルギー学会秋季学術大会, 大阪, 2012年11月
 36. 一之瀬正和, 谷口博之, 小栗 満, 福地義之助: 慢性閉塞性肺疾患に対するブデソニド/ホルモテロール吸入薬の有効性の検討. 第62回日本アレルギー学会秋季学術大会, 大阪, 2012年12月
 37. 谷口博之, 小栗 満, 一之瀬正和, 福地義之助: 慢性閉塞性肺疾患に対するブデソニド/ホルモテロール吸入薬の安全性の検討. 第62回日本アレルギー学会秋季学術大会, 大阪, 2012年12月
 38. 古川大記, 谷口博之, 近藤康博, 木村智樹, 片岡健介, 松田俊明, 高橋光太, 渡辺尚宏, 表 紀仁, 榊原利博, 中原義夫, 八木光昭, 鈴木 淳, 富貴原淳: ステロイドパルス療法にて肺高血圧が改善したLung Dominant CTDの一例. 第119回日本結核病学会東海地方学会・第101回日本呼吸器学会東海地方学会, 名古屋, 2012年6月
 39. 増富智弘, 谷口博之, 近藤康博, 木村智樹, 片岡健介, 松田俊明, 高橋光太, 渡辺尚宏, 表 紀仁, 榊原利博, 中原義夫, 八木光昭, 鈴木 淳, 富貴原淳: アルミニウム粉末, 工業油の暴露により過敏性肺臓炎を呈した1例. 第119回日本結核病学会東海地方学会・第101回日本呼吸器学会東海地方学会, 名古屋, 2012年6月
 40. 寺町 涼, 谷口博之, 近藤康博, 木村智樹, 片岡健介, 松田俊明, 高橋光太, 渡辺尚宏, 表 紀仁, 榊原利博, 中原義夫, 八木光昭, 鈴木 淳, 富貴原淳: 転院後早期に診断しステロイド療法にて改善を得たChurg-Strauss syndromeの一例. 第119回日本結核病学会東海地方学会・第101回日本呼吸器学会東海

- 地方学会, 名古屋, 2012 年 6 月
41. 表 紀仁, 松田俊明, 片岡健介, 木村智樹, 近藤康博, 谷口博之: 乳び胸にて発症したサルコイドーシスの 1 例. 第 119 回日本結核病学会東海地方学会・第 101 回日本呼吸器学会東海地方学会, 名古屋, 2012 年 6 月
 42. 鈴木 淳, 谷口博之, 近藤康博, 木村智樹, 片岡健介, 松田俊明, 高橋光太, 渡辺尚宏, 表 紀仁, 榊原利博, 中原義夫, 八木光昭, 富貴原淳: 化学療法中に呼吸リハビリテーションを施行した COPD 合併肺癌の 1 例. 第 119 回日本結核病学会東海地方学会・第 101 回日本呼吸器学会東海地方学会, 名古屋, 2012 年 6 月
 43. 富貴原淳, 谷口博之, 近藤康博, 木村智樹, 片岡健介, 松田俊明, 高橋光太, 渡辺尚宏, 表 紀仁, 榊原利博, 中原義夫, 八木光昭, 鈴木 淳: 腎細胞癌に対する $INF\alpha$ 投与により薬剤性肺障害を来した一例. 第 119 回日本結核病学会東海地方学会・第 101 回日本呼吸器学会東海地方学会, 名古屋, 2012 年 6 月
 44. 富貴原淳, 谷口博之, 近藤康博, 木村智樹, 片岡健介, 渡辺尚宏: 外科的肺生検で診断された, 若年女性に発症した Wegener 肉芽腫症の 1 例. 第 218 回日本内科学会東海地方会, 名古屋, 2012 年 10 月
 45. 吉田達也, 谷口博之, 近藤康博, 木村智樹, 片岡健介, 松田俊明, 高橋光太, 渡辺尚宏, 表 紀仁, 榊原利博, 中原義夫, 八木光昭, 鈴木 淳, 富貴原淳: 胸部異常影で見つかった肺クリプトコッカス症の 2 例. 第 120 回日本結核病学会東海地方学会・第 120 回日本結核病学会東海地方学会, 岐阜, 2012 年 11 月
 46. 後藤洋輔, 谷口博之, 近藤康博, 木村智樹, 片岡健介, 松田俊明, 高橋光太: 間質性肺炎急性増悪との鑑別を要したレジオネラ肺炎の 1 例. 第 120 回日本結核病学会東海地方学会・第 102 回日本呼吸器学会東海地方学会, 岐阜, 2012 年 11 月
 47. 若松 学, 谷口博之, 近藤康博, 木村智樹, 片岡健介, 松田俊明, 高橋光太, 渡辺尚宏, 表 紀仁, 榊原利博, 中原義夫, 八木光昭, 鈴木 淳, 富貴原淳: ATL 燻り型患者に生じた PCP の一例. 第 120 回日本結核病学会東海地方学会・第 102 回日本呼吸器学会東海地方学会, 岐阜, 2012 年 11 月
 48. 戸部彰洋, 谷口博之, 近藤康博, 木村智樹, 片岡健介, 松田俊明, 高橋光太, 渡辺尚宏, 表 紀仁, 榊原利博, 中原義夫, 八木光昭, 鈴木 淳, 富貴原淳: 気管支鏡下反復肺洗浄が奏功した肺胞蛋白症の 1 例. 第 120 回日本結核病学会東海地方学会・第 102 回日本呼吸器学会東海地方学会, 岐阜, 2012 年 11 月
 49. 寺町 涼, 表 紀仁, 松田俊明, 片岡健介, 木村智樹, 近藤康博, 谷口博之: 肺線癌再発症例に対して crizotinib による治療を行った一例. 第 120 回日本結核病学会東海地方学会・第 102 回日本呼吸器学会東海地方学会, 岐阜, 2012 年 11 月
 50. 速井俊策, 谷口博之, 近藤康博, 木村智樹, 片岡健介, 松田俊明, 高橋光太, 渡辺尚宏, 表 紀仁, 榊原利博, 中原義夫, 八木光昭, 鈴木 淳, 富貴原淳: Erlotinib 減量後も長期奏功が得られた EGFR 遺伝子変異陰性肺癌の 1 例. 第 120 回日本結核病学会東海地方学会・第 102 回日本呼吸器学会東海地方学会, 岐阜, 2012 年 11 月
- 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

“肺移植適応患者の予後と QoL の調査”に関する研究

研究分担者 伊 達 洋 至

京都大学大学院医学研究科器官外科学講座呼吸器外科教授

研究要旨

背景：重篤な呼吸器疾患による肺移植待機患者の健康関連 QoL は障害されている。しかし肺移植待機患者における異なる健康関連 QoL 質問票の寄与因子を比較検討した報告はない。

方法：新たに肺移植レシピエント候補者となった 104 人の患者に対し、健康関連 QoL 評価として、呼吸器特異的な St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) 日本語版, Mageri Respiratory Failure (MRF-26) 質問票日本語版, および Severe Respiratory Insufficiency (SRI) 質問票日本語版を実施した。

結果：平成 24 年 12 月 3 日の時点で 3 施設（岡山大学：18 名，東北大学：14 名，京都大学：72 名）より計 104 名（男性 51 名，女性 53 名，平均年齢 44 歳）の登録が得られた。

考察：今後も引き続き，肺移植待機患者の登録を継続し，予後を明らかにし，その長期経過を，呼吸機能の生理学的指標と健康関連 QoL などの患者報告型指標に関して多面的に検討する。特に，移植を実施できた患者，出来なかった患者を分別して解析して，移植の効果を検討する必要がある。こうして，日本の肺移植と待機患者の現状を明らかにし，今後予後と QoL 改善に向けて努力を重ねていく。

A. 研究目的

肺移植適応患者の予後や，生理学的指標，患者報告型指標の長期経過を前向きに調査し，それらの評価意義や，肺移植による効果を検討する。具体的には，大別して次の 3 点に要約される。

(1) 肺移植適応患者は健康関連 QoL が障害されていると考えられる。登録時データに基づいた横断的解析により，健康関連 QoL の障害に寄与している因子を解析する。この解析により，患者の QoL 向上に向けた対策を明らかにすることが可能になる。特に今回は，複数の健康関連 QoL の質問票を用いることにより，それらの機能を寄与因子も含めて比較し，それらの特性を明らかにしていき，肺移植待機患者の評価に適切な質問票を検討する。

(2) 登録時データと，その予後（生存/死亡，移植の実施有無）との関係を検討する。従来は，呼吸機能が，患者の死亡を予測する重要な因子であった。そのような生理学的指標とは別に，患者の呼吸困難や健康関連 QoL，不安感といった患者報告型指標は患者の予後を予測しうるのかを検討する。この検討により，患者報告型指標の予後予測因子としての評価意義が明確になる。

(3) 肺移植適応患者の長期経過を縦断的に検討する。これらの患者の呼吸機能は経時的に低下していくことが予想されるが，呼吸困難，健康関連 QoL，不安感，睡眠状態などの患者報告型指標はどのように変化していくのか？呼吸機能の低下と相関するのか？を解析することにより，患者の生理学的な客観的側面だけではなく，主体的側面も含めた多面的な経過を明らかにする。また，移植

を受けられた患者では、受けられなかった患者と比較して長期経過が異なるのか、を調査することにより、肺移植による効果を検討する。

これら(1)～(3)を通して、日本における肺移植適応患者の現状を多面的に包括的に明らかにし、重症度をいかに評価するかの礎とし、患者の生存期間やQoLを含めた予後の改善に直結できることを目的とした。

B. 研究方法

<研究のデザインの種類>

前向きコホート研究

<研究期間>

対象者登録期間 承認日より3年間

対象者追跡期間 登録から5年間

<対象者の選択>

1) 選択の場

京都大学が中心となり、国内肺移植実施施設である大阪大学、岡山大学、東北大学(50音順)の各附属病院において、新規に肺移植適応と判定された患者。

なお、本試験は、各実施施設で医の倫理委員会の承認を得てから実施するものとする。

2)-1 包含基準

- 新規の脳死および生体成人肺移植適応患者(16歳以上)。

2)-2 除外基準

- 心肺移植の適応患者
- コントロールできない重大な合併症がある患者
- 同意が得られない患者

3) 対象者の人数およびその算定根拠、また、研究期間に関して

現在、年間に新規肺移植適応患者数は約30名であり、今後も同じ割合で増加すると考えると、3年間の登録期間で約100名の登録を目標とする。

また、現在移植をうけられる患者の平均的な移植までの待機時間を鑑みると、5年の研

究期間が適切と考えられた。

4) 上記対象者を選択する合理的理由

患者の予後を評価するのに、約100名の登録者が妥当と考えられた。

<介入や追跡の方法>

登録時とそれから1年毎に、5年後まで縦走的に安定期に調査を実施する(計6回)。ただし、調査前の1か月以内に、治療内容の変更、悪化がなく、調査前の3か月以内に、移植が行われていないこととする。

<測定項目、測定時期、測定方法>

患者の1年毎に外来受診時に下記を評価する。

患者背景要因として測定するもの

年齢、性別、身長体重、喫煙歴、基礎疾患、既往歴、合併症、治療内容

主たる要因として測定するもの

呼吸機能、動脈血液ガス、採血、6分間歩行距離
質問票による呼吸困難、健康関連QoL、精神状態(不安抑うつ)、睡眠の質の評価

質問票の種類は下記をまとめたアンケート冊子を作成した(すべて日本語版)。これらはすべて、海外で開発され、その正当性につき十分な評価されているのみならず、日本語版についても、普及し入手可能である。

- Medical Research Council Dyspnea Scale¹⁾
(呼吸困難の評価)
- SF-36²⁾(包括的なQoLの評価)
- St. George's Respiratory Questionnaire³⁾
(呼吸器疾患特異的なQoLの評価)
- Severe Respiratory Insufficiency Questionnaire⁴⁾
(呼吸不全用QoL評価)
- Mageri Respiratory Failure Questionnaire⁵⁾
(呼吸不全用QoL評価)
- Hospital Anxiety and Depression Scale⁶⁾
(不安抑うつの評価)
- Pittsburgh Sleep Quality Index⁷⁾
(睡眠の質の評価)

転帰項目として測定するもの

予後(期間中の生死脱落、移植実施の有無、悪

化による入院回数)

<研究によりあらたに加わる侵襲と予測される有害事象>

研究によりあらたに加わるのは、アンケート(質問票)を用いた評価であり、特に患者に与える多大な侵襲はない。

<予定される解析方法>

(1) 登録時データを用いた指標間の横断的解析を実施する。特に、QoL と他の指標との相関を求め、また、多変量解析を実施することにより、QoL の寄与因子を求める。

(2) 死亡をアウトカムとした比例ハザードモデルによる予後因子解析を実施する。因子としては、登録時のデータ(年齢、合併症、呼吸機能、血液ガス、6分間歩行距離、採血データ、呼吸困難、健康関連 QoL、精神状態など)を使用する。

(3) 呼吸機能、動脈血液ガス、質問票による呼吸困難、QoL、不安、睡眠の質に関して、1年毎の経時データを基に長期的な変化を解析する縦走的解析を行う。縦走的解析には、混合効果モデル⁸⁾を使用する。

(倫理面への配慮)

当研究は京都大学大学院医学研究科・医学部医の倫理委員会に実施の申請を行い、承認を得、また実施各大学においても倫理委員会の申請を行い、承認を得た後、施行する。また、個人情報の保護に関する法律(平成15年法律第57号)の規定により、個人データの安全管理のための必要かつ適切な措置、個人情報の取扱いに関する苦情の処理その他の個人情報の適正な取扱いを確保するために必要な措置を講じ、かつ、当該措置の内容を公表するよう努める。

(1) データの匿名化および連結可能性の有無各患者番号を新たに付し、患者名やカルテ番号など患者個人が特定できるものは記載しない。患者番号と対象患者情報を連結した対応表を作成し、事務局(京都大学大学院医学研究科呼吸管理睡眠制御学)で別途管理する。

(2) 個人情報および個人データの取扱者の範囲事

務局(京都大学に設置)が行う。実施各大学からは、データシートを郵送にて事務局へ返送するが、この時点ですでに匿名化されているシートとする。

(3) 個人情報および個人データの保管および処理方法ネットと切り離れたコンピューター上でを行い、指紋認識を必要とする USB メモリー内に管理する。USB メモリーは鍵のかかるロッカーで保管し、外部へ持ち出さないことで、個人情報の保護に十分な注意を払う。

C. 研究結果

本臨床研究を、国際的な臨床試験登録サイトに登録した(ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00905463)。各実施施設で、医の倫理委員会の承認を得た。

平成24年12月3日の時点で3施設(岡山大学:18名、東北大学:14名、京都大学:72名)より計104名(男性51名、女性53名、平均年齢44歳)の登録が得られた。

基礎疾患の内訳は COPD(肺気腫)8名、リンパ管筋腫症(LAM)7名、骨髄移植後肺障害24名、間質性肺炎42名、肺高血圧症5名、気管支拡張症8名、多発性肺動静脈ろう1名、嚢胞性線維症1名、慢性過敏性肺臓炎1名、多発性肺嚢胞症2名、サルコイドーシス1名、びまん性汎細気管支炎3名、アイゼンメンジャー症候群1名、エンドハイムチェスター病1名、キャッスルマン病1名、肺静脈塞栓性肺高血圧症1名であった。

また平成24年12月3日現在の途中経過を報告する。内訳は下記のとおりである。

移植実施あり 40名

(生体肺移植:21名 脳死肺移植:19名)

原疾患の内訳

間質性肺炎	17名
骨髄移植後肺障害	11名
COPD	6名
LAM	2名
気管支拡張症	2名
DPB	1名