

表 2.

【方法】

トレッドミルを用いた3分間毎の漸増式運動負荷試験を行った。同時に呼気ガス分析を行い運動耐用能、換気能力、循環機能を評価した。

- ① i) $\dot{V}O_2/w$ peak を総合的な運動耐用能の指標とした。
 - ii) AT 値まで運動を行ったか否かを、 $\dot{V}E/\dot{V}O_2$ および R ($\dot{V}CO_2/\dot{V}O_2$) にて判断した。
 - iii) 換気能力の指標には%FEV1 と $\dot{V}E$ を用いた。
 - iv) ガス交換能の指標には%DL_{CO} を用いた。
 - v) 循環器系の指標には O₂ pulse (= $\dot{V}O_2/HR$) を用いた。
- ② 2010年3月までの予後をそれぞれの指標との関連において Kaplan-Meier 法にて検討した。

分間は 1.2km/hr の水平歩行。以後3分毎に速度を 0.4km/hr 早め角度を 4度傾ける負荷を行った(3分から6分は速度 1.6km/hr, 傾斜 4度の坂道歩行となる)。ボルグスコア 9の時点で被験者が手で合図し、負荷を終了した。また、運動負荷試験には医師が必ず3人以上加わった。

③呼気ガス分析

呼気ガス分析はフェイスマスクを装着し、座位にて10分間以上の安静を保ち安定した状態で、分時換気量(VE), 分時二酸化炭素産出量(VCO₂), 分時酸素消費量(VO₂), 心拍数(HR)を測定し、体重で補正した分時酸素消費量(VO₂/W), 分時酸素消費量に対する換気当量(VE/VO₂), 分時二酸化炭素産出量(VCO₂)と分時酸素消費量(VO₂)の比 R (VCO₂/VO₂), 酸素脈(O₂ pulse = VO₂/HR)を計算した。運動負荷中も呼気ガス分析を行い最大運動時の測定を行った。最大運動時の酸素消費量(VO₂/W peak)を総合的な運動耐用能の指標とした。運動がAT(anaerobic threshold)値を越えて行われたかは VE/VO₂ と R にて判断した。換気能力の指標には安静時に行った%FEV1と最大運動時の VE を用いた。ガス交換能の指標には安静時に行った%DLCO を用いた。循環器系の指標には最大運動時の O₂ pulse を用いた。

④予後調査

紹介元や転院先の医療機関に封書を郵送し、2010年3月までの予後を後ろ向きに調査した。返答がなかった施設には電話にて調査の趣旨を説明し調査に協力して頂いた。

⑤統計

生存曲線を Kaplan-Meier 法を用いて描き、予後の比較は VO₂/W peak, %FEV1, VE, %DLCO, O₂ pulse の中央値にて2群に分け Cox-Mantel 検定にて行った(表2)。

(倫理面への配慮)

この調査は院内の臨床研究審査委員会の承諾を得ている(No. 10-5-10)。

C. 研究結果

①運動負荷試験

平均の VO₂/W peak は予測値の 43%であった。安静時と最大運動時の VE/VO₂, R より判断し AT 値を越えて負荷試験を行った症例は 9 例であった。

予測値に対して最大運動時の VE は 39%であったが、安静時の肺機能検査で得られた MVV (最大分時換気量)に対しては 92%であった。

体重減少(BMI), 気流閉塞(%FEV1), 呼吸困難指数(MMRC), 運動耐用能(6MWT)から求めた BODE index は 4 名が 6 点で, 32 名が 7-10 点に含まれた(表3)。

②予後

36 人中 32 人が 2010 年 3 月 31 日までに死亡しており, 死因に癌が 5 名(肺癌 2 名, 膀胱癌 1 名, 前立腺癌 1 名, 原発不明 1 名), 脳梗塞が 1 名, 不明が 2 名含まれていた。これらの死因を除いた 24 名(呼吸不全 22 名, 肺炎 2 名)と生存 4 名の計 28 人の予後を検討した。

全体の 5 年生存率は約 60%であった(図1)。

VO₂/W peak の中央値で 2 群に分けて生存曲線を描くと, 予後に差を認めなかった(図2)。また%FEV1 と最大運動時の VE についても, それらの中央値で分けた 2 群間の生命予後に差がなかった(図3)。

表 3. 運動耐用能

		安静時	最大運動時	
$\dot{V}O_2/w$	(ml/min/kg)	5.2 ± 1.3	14.2 ± 2.9	(*43%)
$\dot{V}E$	(L/min)	11 ± 2.7	25 ± 8.4	(*39%)
$\dot{V}E/\dot{V}O_2$	(L/min)/(ml/min O ₂)	44 ± 7.6	34 ± 6.2	
$\dot{V}E/\dot{V}CO_2$	(L/min)/(ml/min CO ₂)	53 ± 11	42 ± 8.5	
R (= $\dot{V}CO_2/\dot{V}O_2$)		0.85 ± 0.07	0.84 ± 0.08	
HR		84 ± 13	116 ± 18	
O ₂ pulse	(ml/min/kg/HR)	3.1 ± 0.6	6.3 ± 1.6	(*74%)
運動負荷時間			4m45s ± 2m26s	

(*予測値に対する割合)

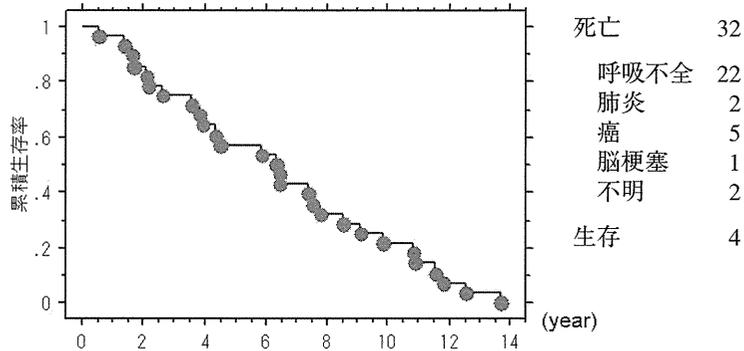


図 1. 生存曲線：全体（癌，脳梗塞，不明を除く，n = 28）

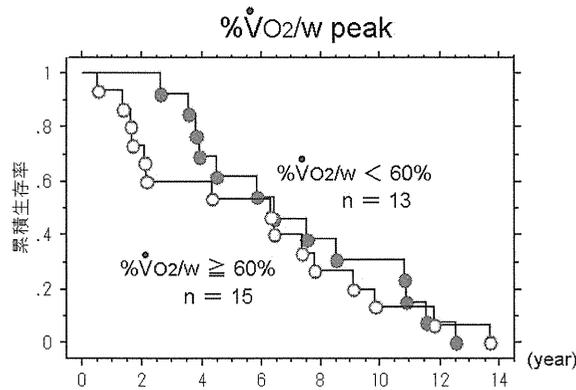


図 2. 生存曲線：運動耐用能

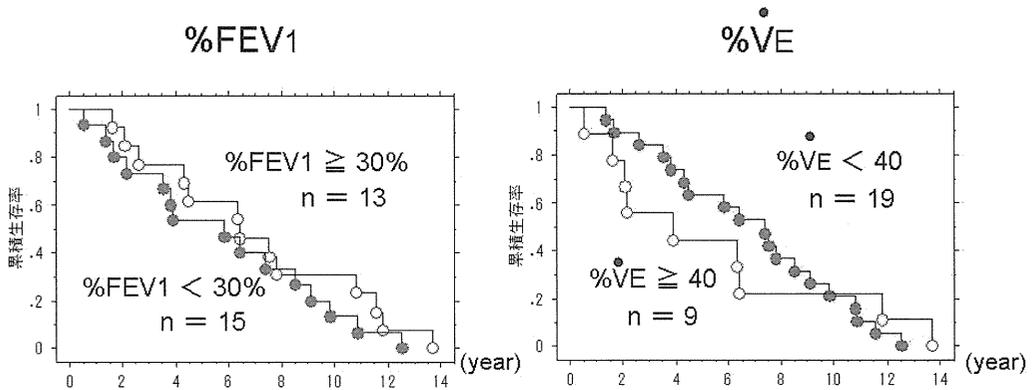


図 3. 生存曲線：換気系

しかし%DLCOが保たれている群は%DLCOが保たれていない群に比して生命予後が有意に良好であった(図4)。

最大運動時O2 pulseの中央値で2群に分けた生存曲線では、 $p = 0.06$ と有意差はないが、O2 pulseが予後に影響することが示唆された(図5)。そこで%O2 pulse(最大運動時O2 pulseの予測値に対する百分率)を65%以上、未満の2群に分けると、最大運動時O2 pulseが65%以上の群の予後が有意に良好であった(図6)。

LVRSを行った群(54名)と内科的治療のみの群(55名)との間で予後に差を認めなかった(図7)。

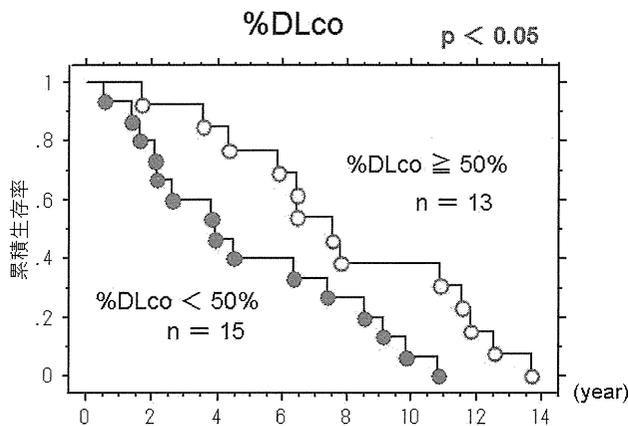


図4. 生存曲線: ガス交換系

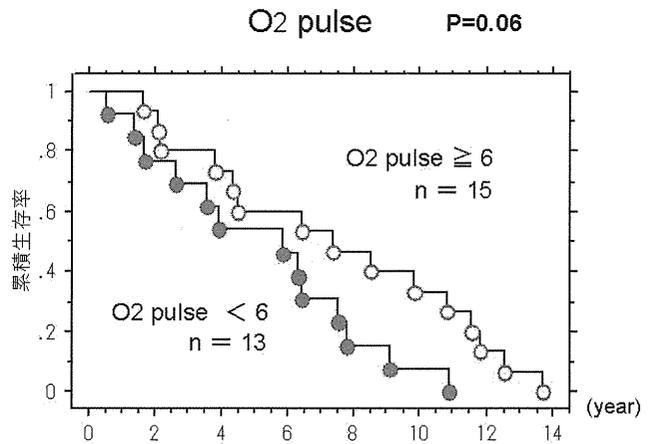


図5. 生存曲線: 循環器系

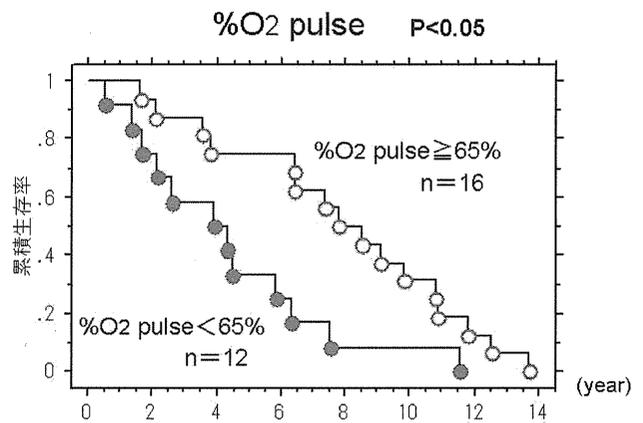
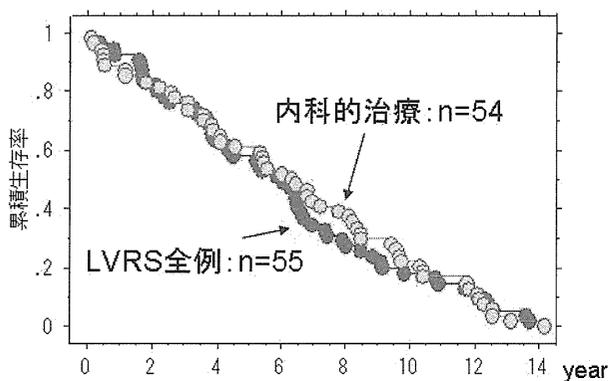


図6. 生存曲線: 循環器系



LVRS		内科的治療	
死亡	64	死亡	57
呼吸不全	42	呼吸不全	39
肺炎	7	肺炎	8
癌	11	癌	6
脳梗塞	1	心不全	1
心不全	1	ヘルペス脳炎	1
不明	2	交通事故	1
		不明	1
生存	6	生存	7

	LVRS	内科的治療	
%FVC (%)	75 ± 14	83 ± 19	$p < 0.05$
%FEV1 (%)	27 ± 8	33 ± 9	$p < 0.01$
%DL _{CO} (%)	52 ± 18	58 ± 26	ns

図7. 生存曲線(癌, 脳梗塞, 心不全, ヘルペス脳炎, 交通事故, 不明による死因を除く)

D. 考 察

トレッドミルによる運動負荷はボルグスコア 9 にて中止し、最大運動時の VE は MVV（最大分時換気量）の 92% であり、運動負荷は十分に行われたと考えられる。

閉塞性障害の程度は COPD の予後に影響するが、多様性があり、それだけでは規定できないことが指摘されている。今回の研究においても % FEV1 が 50% 以下の COPD では予後が換気能力に依存しない事が示された。一方、ガス交換機能の指標として用いた % DLCO は予後に影響した。これらのことは、今回の症例が LVRS 目的に入院し、検査が行われた患者は全員肺気腫タイプの COPD であったことが影響したかもしれない。今回の調査における COPD には慢性気管支炎タイプが含まれなかったため感染の合併が少なく、ほとんどの患者が呼吸不全にて死亡している。

今回の研究で最大運動時 O₂ pulse が COPD の予後に影響することが示されたが、測定には運動負荷による呼気ガス分析が必要である。米国における COPD の肺移植の適応基準の 1 つに BODE index 7-10 がある。今回の症例はほとんどがその範疇に入っており、その様な重症患者では O₂ pulse のような、何らかの循環器系の指標が重要となることが示唆された。

E. 結 論

換気能力が低下している III, IV 期の COPD では換気の重症度よりも、ガス交換能や循環系の低下が予後に影響することが示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Watanabe K, Nagata N, Kitasato Y, Wakamatsu K, Nabeshima K, Harada T, Hirota T, Shiraishi M,

Fujita M: Rapid decrease in forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary upper lobe fibrosis. *Respir Invest* 2012 ; 50 (3) : 88-97

2. 白石素公, 児玉 多, 平野涼介, 竹田悟志, 吉田祐士, 藤田昌樹, 渡辺憲太朗: 間質性肺炎における肺気腫の合併と肺高血圧, %FEV1 との関連. *日本呼吸器学会雑誌*, 2011 ; 49 (11) 810-815
3. 渡辺憲太朗: CPFE の呼吸機能と循環動態 - 予後規程因子としての肺高血圧症. *医学のあゆみ*, 2012 ; 241 (12) : 902-905
4. 渡辺憲太朗: COPD の検査と診断. *臨床と研究*, 2012 ; 89 (8) : 1017-1022
5. 渡辺憲太朗: COPD の早期診断. *臨床と研究*, 2012 ; 89 (8) : 1133-1140

2. 学会発表

国内学会

1. 平野涼介, 松本武格, 田代尚樹, 白石素公, 原田泰志, 藤田昌樹, 渡辺憲太朗: 閉塞性障害を示すサルコイドーシス. *日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会総会*, 平成 24 年 11 月
2. 廣田貴子, 原田泰志, 平野涼介, 白石素公, 藤田昌樹, 渡辺憲太朗: 上葉優位型肺線維症は FVC が急速に低下する. *日本呼吸器学会総会*, 平成 24 年 4 月
3. 平野涼介, 松本武格, 児玉 多, 原田泰志, 白石素公, 藤田昌樹, 渡辺憲太朗: サルコイドーシスの閉塞性障害. *日本呼吸器学会総会*, 平成 24 年 4 月
4. 白石素公, 吉田祐士, 石井夏子, 平野涼介, 松本武格, 原田泰志, 藤田昌樹, 渡辺憲太朗: III, IV 期 COPD における運動耐用能の検討. *日本臨床生理学会総会*, 平成 24 年 11 月

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

ウイルス感染誘発慢性閉塞性肺疾患増悪抑制法の検討

研究協力者 山谷 睦雄

東北大学先進感染症予防学寄附講座教授

研究要旨

1) COPD 増悪抑制が報告されている，喀痰調整薬アンブロキシソールのライノウイルス感染抑制効果を検討した。アンブロキシソールはライノウイルス感染受容体の ICAM-1 の発現抑制およびウイルス RNA 進入経路である酸性エンドゾームの減少を介してライノウイルス感染を抑制していることが示唆された。また，炎症性サイトカインの減少作用も認められた。

2) COPD 安定期管理薬であり，COPD 患者における呼吸器症状の改善効果が報告されている貼布型長時間作用性 $\beta 2$ 刺激薬，ツロブテロールのライノウイルス感染抑制作用を検討した。その結果，ツロブテロールはライノウイルス感染受容体の ICAM-1 の発現抑制およびウイルス RNA 進入経路である酸性エンドゾームの減少を介してライノウイルス感染を抑制していることが示唆された。また，炎症性サイトカインの減少作用も認められた。

A. 研究目的

ライノウイルスや respiratory syncytial (RS) ウイルス，インフルエンザウイルスなどの呼吸器ウイルス感染は慢性閉塞性肺疾患（COPD）の増悪を惹起することが報告されてきた。呼吸器ウイルス感染は気道炎症や喀痰分泌，気道平滑筋収縮などの機序を介して COPD の増悪を引き起こすと考えられている。抗インフルエンザ薬の開発やインフルエンザワクチン接種によってインフルエンザの予防・治療法は発展してきた。一方で，ライノウイルス感染の治療薬やワクチンの開発は遅れている。RS ウイルスに対する抗体を用いた治療法は存在するが，RS ウイルス感染を治療し，感染に伴う気道炎症を抑制する薬品は開発されていない。

喀痰調整薬である L-カルボシステインやアンブロキシソール，N-アセチルシステインが COPD の増悪を抑制する作用があることが報告されてき

た。さらに，L-カルボシステインは COPD 患者の風邪症候群の頻度を減少させ，COPD の増悪を抑制する作用を有することが，国内外で明らかになってきた。私たちが本研究班において，これまで，L-カルボシステインのライノウイルスや RS ウイルス，インフルエンザウイルスに対する感染抑制作用および抗炎症効果を報告してきた。しかし，わが国で使用されている喀痰調整薬の一つであるアンブロキシソールのライノウイルス感染に対する効果は明確になっていない。このため，本年度はアンブロキシソールのライノウイルス感染抑制効果を検討した。

COPD の安定期管理薬として長時間作用性 $\beta 2$ 刺激薬が使用されている。他方で，長時間作用性 $\beta 2$ 刺激薬のライノウイルス感染に伴う炎症性物質の気道上皮継代細胞からの放出に関しては抑制作用がないと報告がなされ，臨床効果との乖離が認められている。昨年度，長時間作用性 $\beta 2$ 刺激薬であるホルモテロール（formoterol）のライノ

ウイルス感染抑制効果を報告した。本年度は、昨年度までと同様にヒト気管上皮細胞にライノウイルスを感染させ、わが国で使用されている、貼布型長時間作用性 β 2刺激薬、ツロブテロールによる感染抑制効果を検討した。

B. 研究方法

1) 喀痰調整薬の一つであるアンブロキシソールのライノウイルス感染に対する作用を測定するため、ヒト気管上皮細胞を試験管に培養した。ウイルス感染3日前からアンブロキシソール(100 nM)をヒト気管上皮細胞に作用させた。使用したアンブロキシソール濃度(100 nM)は血中濃度を基準にした。その後、ライノウイルスを 10^5 TCID₅₀ units/ml (TCID₅₀; tissue culture infective dose 50)の濃度で準備し、1時間感染させた。ライノウイルスを感染した気管上皮細胞は、ウイルスを含んだ培養液を除去、洗浄し、新しい培養液で置換した。ウイルス感染後33°Cで回転培養した。ウイルス感染前、感染後24時間、72時間等の時点で培養液を回収し、ウイルス量と炎症性物質であるインターロイキン(IL-1) β およびIL-6放出量、可溶性ICAM-1(感染受容体である細胞接着分子ICAM-1)を測定した。ライノウイルス量の測定は、10倍希釈した培養液をヒト胎児線維芽細胞に感染させ、50%細胞変性効果を示す希釈倍率(TCID₅₀ units/ml)で求めた。インターロイキンはELISA法で測定した。また、細胞からRNAを抽出し、RT-PCR法で細胞内ライノウイルスRNAおよび感染受容体である細胞接着分子ICAM-1を定量測定した。ライノウイルスRNAの細胞質放出部位である酸性エンドゾームを蛍光色素で染色して検討した。

2) 貼布型長時間作用性 β 2刺激薬、ツロブテロールのライノウイルス感染に対する作用を測定するため、ヒト気管上皮細胞を試験管に培養した。ウイルス感染3日前からツロブテロール(100 nM)をヒト気管上皮細胞に作用させた。

(倫理面への配慮)

ヒト気管上皮細胞培養は東北大学医学部倫理委員会の承認を得て行なった。

C. 研究結果

1) ヒト気管上皮細胞培養液において、ライノウイルス感染3日目に放出量は最大となった。また、アンブロキシソール(100 nM)はライノウイルス放出量を減少させた。アンブロキシソールによるライノウイルス放出量減少は濃度依存性であった。また、細胞内ライノウイルスRNA複製量は感染1日後に認め、2日後に増加した。アンブロキシソール(100 nM)は細胞内ライノウイルスRNA複製量を減少させた。

2) アンブロキシソール(100 nM)によるライノウイルス培養液放出量減少の機序を検討するため、感染受容体ICAM-1の培養液放出量を測定した。アンブロキシソール(100 nM)は有意に可溶性ICAM-1の培養液放出量を減少させた。また、ICAM-1の細胞内RNA複製量もアンブロキシソール(100 nM)で減少した。

3) ライノウイルスRNAの細胞質への進入経路である酸性エンドゾームは数量がアンブロキシソール(100 nM)の処理で減少し、酸性エンドゾームから生じる蛍光強度も低下した。

4) ライノウイルス感染後のIL-1 β 、IL-6およびIL-8放出量はアンブロキシソール(100 nM)の処理で減少した。

5) ヒト気管上皮細胞培養液において、ツロブテロール(100 nM)はライノウイルス放出量を減少させた。ツロブテロールによるライノウイルス放出量減少は濃度依存性であった。また、 β 2阻害薬であるICI118,551の添加によりツロブテロールによるライノウイルス放出量減少効果は消滅した。細胞内ライノウイルスRNA複製量は感染1日後に認め、3日後に増加した。ツロブテロール(100 nM)は細胞内ライノウイルスRNA複製量を減少させた。また、 β 2阻害薬であるICI118,551の添加によりツロブテロールによるラ

イノウイルス RNA 複製量減少効果は消滅した。

6) ツロブテロール (100 nM) によるライノウイルス培養液放出量減少の機序を検討するため、感染受容体 ICAM-1 の培養液放出量を測定した。ツロブテロール (100 nM) は有意に可溶性 ICAM-1 の培養液放出量を減少させた。また、ICAM-1 の細胞内 mRNA 複製量もツロブテロール (100 nM) で減少した。さらに、 $\beta 2$ 阻害薬である ICI118,551 の添加によりツロブテロールによる可溶性 ICAM-1 培養液放出量減少効果および ICAM-1 の細胞内 mRNA 複製量減少効果は阻害された。

7) ライノウイルス RNA の細胞質への進入経路である酸性エンドゾームは数量がツロブテロール (100 nM) の処理で減少し、酸性エンドゾームから生じる蛍光強度も低下した。

8) ライノウイルス感染で IL-1 β 放出量 IL-6 放出量および IL-8 放出量は増加した。また、いずれの放出量もツロブテロール (100 nM) の処理で減少した。

D. 考 察

1) ライノウイルスや respiratory syncytial (RS) ウイルス、インフルエンザウイルスなどの呼吸器ウイルス感染は慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の増悪を惹起することが報告されてきた。呼吸器ウイルス感染は気道炎症や喀痰分泌、気道平滑筋収縮などの機序を介して COPD の増悪を引き起こすと考えられている。抗インフルエンザ薬の開発やインフルエンザワクチン接種によってインフルエンザの予防・治療法は変革してきた。一方で、ライノウイルス感染の治療薬やワクチンの開発は遅れている。RS ウイルスに対する抗体を用いた治療法は存在するが、RS ウイルス感染の治療薬および感染に伴う気道炎症を抑制する薬品は開発されていない。

喀痰調整薬である L-カルボシステインやアンブロキシソール、N-アセチルシステインが COPD の増悪を抑制する作用があることが報告されてき

た。さらに、L-カルボシステインは COPD 患者の風邪症候群の頻度を減少させ、COPD の増悪を抑制する作用を有することが、国内外で明らかになってきた。私たちも本研究班において、これまで、L-カルボシステインのライノウイルスや RS ウイルス、インフルエンザウイルスに対する感染抑制作用および抗炎症効果を報告してきた。しかし、わが国で使用されている喀痰調整薬の一つであるアンブロキシソールのライノウイルス感染に対する効果は明確になっていない。このため、本年度はアンブロキシソールのライノウイルス感染抑制効果を検討した。

本年度の研究より、L-カルボシステインと同様に、アンブロキシソールがヒト気管培養上皮細胞においてライノウイルスの感染を抑制し、炎症性物質の放出を減少させることが明らかとなった。機序としては、受容体である ICAM-1 の発現抑制が示された。また、ライノウイルス RNA の細胞質進入経路である酸性エンドゾーム数の減少およびアルカリ化もライノウイルス感染抑制の機序と考えられた。

L-カルボシステインと同様に、アンブロキシソールは転写因子 NF-kappaB の活性化を抑制し (データは示していない)、この機序が ICAM-1 発現抑制および IL-1 β や IL-6 などの炎症性物質放出抑制に関与すると考えられる。

アンブロキシソールによる酸性エンドゾーム数の減少およびアルカリ化の機序は不明のままである。しかし、アンブロキシソールは塩素イオンチャネルの活性化を抑制し、塩素イオンチャネルの活性化は細胞膜を介した水素イオンの能動輸送に作用する H⁺-ATPase に働く。したがって、これらの機序を介してアンブロキシソールによる酸性エンドゾーム数の減少およびアルカリ化がもたらされると考えられる。

2) COPD の安定期管理薬として長時間作用性抗コリン薬 (チオトロピウム) に加えて長時間作用性 $\beta 2$ 刺激薬および吸入用ステロイドが使用され、さらに $\beta 2$ 刺激薬/吸入用ステロイド配合薬

のCOPD増悪抑制効果が報告されている。他方で、長時間作用性 $\beta 2$ 刺激薬のライノウイルス感染に伴う炎症性物質の気道上皮継代細胞からの放出に関しては抑制作用がないと報告がなされ、臨床効果との乖離が認められている。私たちは、これまで本邦で長時間作用性 $\beta 2$ 刺激薬として内服で使用され、また短時間作用性 $\beta 2$ 刺激薬として吸入されているプロカテロールがライノウイルス感染を抑制し、炎症性物質の放出を減少させることを報告してきた。

本年度の研究において長時間作用性 $\beta 2$ 刺激薬であるツロブテロールがライノウイルスの培養液中への放出を抑制することを明らかにした。また、抑制機序として、ツロブテロールは感染受容体のICAM-1の発現を抑制し、さらに、ライノウイルスRNAが細胞質に進入する酸性エンドゾームを減少することを報告した。さらに、ツロブテロールが炎症性物質の放出を減少させた。

これまでの報告では長時間作用性 $\beta 2$ 刺激薬のライノウイルス感染に伴う炎症性物質の気道上皮継代細胞からの放出に関しては抑制作用がないと報告がなされていた。結果の違いの原因は不明であるが、研究に使用した細胞が継代細胞でなく、初代培養細胞であったこと、および培養液の違いが考えられる。本研究により、長時間作用性 $\beta 2$ 刺激薬のCOPD増悪抑制機序として、ライノウイルス感染抑制と気道炎症抑制が関与していることが明らかとなった。

E. 結論

喀痰調整薬アンブロキシソールはL-カルボシステインと同様に感染受容体発現抑制およびウイルスRNA進入抑制を介してライノウイルス感染を抑制することが明らかとなった。L-カルボシステインの、ウイルス感染に伴うCOPD増悪抑制効果の機序の1つであると示唆される。さらに、本年度の研究において、長時間作用性 $\beta 2$ 刺激薬のツロブテロールも感染受容体発現抑制あるいはウイルスRNA進入抑制を介して、ライノウイル

ス感染抑制効果を有すると示唆された。また、炎症性サイトカインの減少作用も示唆された。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Asada M, Yoshida M, Hatashi Y, Sasaki T, Yasuda H, Deng X, Nishimura H, Kubo H, Nagatomi R, Yamaya M : L-carbocysteine inhibits respiratory syncytial virus infection in human tracheal epithelial cells. *Respir Physiol Neurobiol* 180 : 112-118, 2012
2. Yamaya M, Nishimura H, Hatachi Y, Yasuda H, Deng X, Sasaki T, Kubo H, Nagatomi R : Inhibitory effects of tiotropium on rhinovirus infection in human airway epithelial cells. *Eur Respir J* 40 : 122-132, 2012
3. Yamaya M, Azuma A, Takizawa H, Kadota J, Tamaoki J, Kudoh S : Macrolide effects on the prevention of COPD exacerbations. *Eur Respir J* 40 : 485-494, 2012
4. Yamaya M : Virus Infection-induced bronchial asthma exacerbation. *Pulmonary Medicine* 2012 : Article ID 834826, 14 pages, 2012. doi : 10.1155/2012/834826
5. Yamaya M, Nishimura H, Hatachi Y, Yasuda H, Deng X, Sasaki T, Mizuta K, Kubo H, Nagatomi R : Levofloxacin inhibits rhinovirus infection in primary cultures of human tracheal epithelial cells. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 56 : 4052-4061, 2012

2. 学会発表

国際学会

1. Yamaya M, Y. Hatachi Y, Kubo H, Nishimura H : Tulobuterol inhibits rhinovirus infection in human airway epithelia cells.] (Poster presentation) American Thoracic Society 2012 International

Conference. San Francisco 2012/5/18-23

2. Yamaya M, Hatachi Y, Kubo H, Nishimura H: Formoterol and budesonide inhibits rhinovirus infection in human airway epithelial cells. American Thoracic Society 2012 International Conference. San Francisco 2012/5/18-23
3. Yamaya M, Hatachi Y, Kubo H, Nishimura H: L-Carbocysteine Inhibits Respiratory Syncytial Virus Infection In Human Airway epithelial cells. American Thoracic Society 2012 International Conference. San Francisco 2012/5/18-23
4. Yamaya M, Hatachi Y, Kubo H, Nishimura H: Clarithromycin inhibits pandemic A/H1N1/2009 influenza virus infection in human airway epithelial cells. (P4364, Session 448) European Respiratory Society Annual Congress, Vienna. Austria 2012/9/4

国内学会

1. 山谷睦雄：COPD 増悪と抗菌薬治療：抗菌薬治療のエビデンスと必要性. 教育講演 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会, 神戸, 2012/4/20
2. 山谷睦雄：マクロライド療法の慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 増悪抑制作用. シンポジウム 第 61 回日本感染症学会東北地方会学術集会, 第 59 回日本化学療法学会東日本支部総会, 合同学会, 東京, 2012/10/12
3. 山谷睦雄：目で見える感染症：ウイルス：呼吸器ウイルスの感染メカニズムとその制御. イブニングセミナー 第 60 回日本化学療法学会西日本支部総会, 第 55 回日本感染症学会中日本地方会学術集会, 第 82 回日本感染症学会西日本地方会学術集会, 合同学会, 福岡, 2012/11/6

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

肺静脈閉塞性疾患/肺毛細血管腫症に対するエポプロステノールの効果

研究協力者 草野研吾

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科循環器内科

研究要旨

肺静脈閉塞性疾患 (PVOD)/肺毛細血管腫症 (PCH) へのエポプロステノール治療は、注意深く使用すれば、ひとつの治療オプションとなる。

A. 研究目的

肺静脈閉塞性疾患 (PVOD)/肺毛細血管腫症 (PCH) は薬物治療抵抗性で、進行例には肺移植が選択される。今回、これらの疾患に対するエポプロステノールの臨床的効果を検討した。

B. 研究方法

肺移植あるいは剖検によって PVOD (n=6) または PCH (n=2) と診断確定した 8 例のエポプロステノール投与前後の臨床的経過を後ろ向きに検討した。

C. 研究結果

NYHA クラスは III (n=4), 4 名が IV (n=4) であった (男/女 4/4, 診断時平均 26.0 才)。エポプロステノール使用により全例で画像的に悪化が認められたため、しばしば増量を中断し他の内科的治療を追加する必要があったが、最大で 21.0-110.5 (平均 55.3) ng/kg/min まで増量した。最も心係数が高かった平均 24.4ng/kg/min (投与後平均 164.1 ± 79.7 日) における評価で NYHA クラスは II (n=5) または III (n=3) に改善し 6 分間歩行距離や BNP 値も有意に改善した。心係数は 2.1 → 2.9L/min/m² (P < 0.05) に改善していたが、肺動脈圧や右房圧には変化はなかった。

D. 考察

肺動脈性肺高血圧症に対するエポプロステノールは確立された治療法であるが、PVOD/PCH に関しては臨床的な改善が得られたとする報告がある一方で重症肺水腫の出現が生じるとする報告があり、未だ受け入れられた治療ではない。今回の検討でも画像的には全例で悪化が認められ、血行動態指標の改善の程度はわずかであったが、一過性でも臨床的な効果が得られたことは、予後不良の PVOD/PCH に対する移植までのブリッジとしての治療選択になりうると考えられる。

E. 結論

他の治療選択がない PVOD/PCH に対するエポプロステノールは注意深く使用すればひとつの治療オプションとなる可能性がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ogawa A, et al: Safety and efficacy of epoprostenol therapy in pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary

hemangiomas. *Circ J* 76 : 1729, 2012

2. Nakamura K, et al: Pro-apoptotic effects of imatinib on PDGF-stimulated pulmonary artery smooth muscle cells from patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol* 159 : 100, 2012
3. Saito Y, et al: Acute vasoreactivity testing with nicardipine in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Pharmacol Sci.* 2012 ; 120 : 206-212
4. 草野研吾: 肺高血圧による心不全(先天性を除く), 診断と治療 100 : 1551, 2012

2. 学会発表

国際学会

1. Fuke S, Kusano KF, Akagi S, Tanaka M, Ogawa A, Nagase S, Nakamura K, Sato T, Ito H: Assessment of right ventriculo-pulmonary arterial coupling in patients with pulmonary hypertension, ESC Congress, 2012
2. Akagi S, Matsubara H, Miyaji K, Ogawa A, Kusano K, Ito H: Impact of dopamine and dobutamine support at the initiation of epoprostenol on short and long-term survival in patients with pulmonary arterial hypertension. ESC Congress, 2012

国内学会

1. Akagi S, et al: Long-term inhibitory effects of

imatinib-encapsulated nanoparticle in pulmonary artery smooth muscle cells from patients with pulmonary arterial hypertension. 第76回日本循環器学会, 福岡

2. Nakamura K, et al: Enhancement of apoptosis as a novel therapeutic strategy for idiopathic pulmonary arterial hypertension. 第76回日本循環器学会, 福岡
3. Fuke S, et al: The stiffness of large vessel as well as peripheral vessels is elevated in patients with pulmonary arterial hypertension. 第76回日本循環器学会
4. 福家総一郎ら。右室の後負荷は肺血管抵抗のみならず反射圧でも増大する。第60回日本心臓病学会, 金沢

Ⅱ. 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

研 究 報 告

呼吸不全に関する基礎研究：COPDを中心に

長瀬 隆英¹, 山内 康宏¹, 石井 聡²

東京大学大学院医学系研究科呼吸器内科学¹, 秋田大学大学院医学系研究科生体防御学²

はじめに

COPD, 特発性間質性肺炎, 気管支喘息などは, 呼吸不全を呈する呼吸器疾患であり, 治療の困難さや発症頻度から, 社会的にも極めて重大な疾患群である。これらの疾患の病態機序・治療標的は未だに不明であるため, 画期的な新治療法の開発が急務とされている。本研究では, COPDを中心として発生工学を駆使した基礎研究を遂行することにより, 呼吸不全を呈する難治性肺疾患の病態解明, 治療標的の同定, および新治療法の開発を目指す。

呼吸不全を呈する呼吸器疾患発症に関しては, 種々の化学物質が複雑に関与していると考えられ, TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-8等のサイトカインなどが関与している可能性が報告されている。しかし, サイトカイン以外のメディエーターとの関連については, 十分な検討がなされていない。また, 治療の標的が不明確であるため, 有効な治療法, 治療薬も存在せず, 画期的な新治療法の開発が急務とされている。

COPDの病変は, 末梢気道および間質における炎症が主因と想定されている。その炎症進展の機序は, 喫煙など外的刺激物質の関与により炎症細胞と生理活性物質が相互反応を繰り返す炎症カスケードであると考えられる。しかしながらCOPD発症の分子機構については未だ解明されていない。今回我々は, COPDの病変を, 「異常な線維化による臓器障害」という視点からアプローチすることを試みる。COPDは, 肺胞壁・間質における弾性組織の不可逆的な変性・減少を特徴とするが, これは末梢気道および間質における炎症・線維化異常が極まった状態である可能性がある。一

炎症・異常線維化と呼吸器疾患

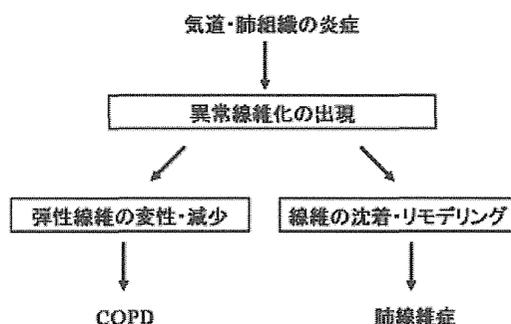


図1. COPD病変を, 「異常な線維化による臓器障害」として捉える

方, 逆方向の線維化異常の場合は, 肺線維症へ向かうものである(図1)。

近年, COPD, 間質性肺炎, 気管支喘息などは, いずれも免疫・炎症を主体とする病態であると想定されている。これらの免疫・炎症性肺疾患発症に関しては, 種々の化学物質が複雑に関与していると考えられる。今回, 我々は, その機序を解明する手法の一端として, In vitro気道リモデリング解析法を開発・応用した。これは, 1種類の蛋白質と1種類の細胞系よりなる, 究極に単純化された人工的肺・気管支モデルであり, Gel contraction法と呼ばれる。

本研究では, 近年, その生理学的意義が注目されている各種メディエーターなどに着目し, 呼吸不全を呈する呼吸器疾患発症との関連を探索する。

対象と方法

<CysLT2受容体遺伝子ノックアウトマウスの作成>

LTC₄/D₄/E₄などcysteinylltの受容体(CysLT1-R,

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

<転写コアクチベーター TAZ ノックアウトマウスの作成と解析>

転写コアクチベーター TAZ の遺伝子改変マウスを作成し、呼吸器系における病態生理学的意義および呼吸器疾患発症への関与の可能性を探索する。まず始めに、TAZ ノックアウトマウスの作成と解析に着手する。

< In vitro 気道リモデリング>

< Gel contraction 法>

Type I collagen 作成 : Rat の Tail から腱を摘出し腱鞘, その他の結合組織を注意深く取り除いた後, 0.9% NaCl 10 mM Tris pH 7.5, 50%Ethanol, 75%Ethanol, 95%Ethanol で洗浄する。6 mM HCl 300 ~ 400 ml 4℃で一昼夜 Staring することにより Type I collagen を抽出する。Sodium dodecyl sulfate (SDS)-PAGE で type I collagen 以外の蛋白が混入していないことを確認する。collagen 濃度はそれぞれの lot から乾燥重量を測定して求めた。

< 3 次元的培養 : >

抽出した Type I collagen を 4 倍濃度の DMEM と蒸留水とで生理的浸透圧に調整する。最終 collagen 濃度を 0.75 mg/ml に調節後 3×10^5 cells/ml 細胞濃度でゲル内に線維芽細胞を加える。24 well プレートで 0.5ml/well になるようゲルを入れ 20 分でゲル化させる。固まったゲルの周囲を plate 壁から切り離し, 各種試薬が添加された 6 cm dish (5 ml DMEM) 内に浮遊させる。

<収縮能測定 : >

上記方法により線維芽細胞は Type I collagen 内で 3 次元的に培養される。そして線維芽細胞はこのゲルのなかでその収縮能によりゲルを引っ張

る。その収縮能はゲルのサイズを計測することにより求めることができる。変化するゲルのサイズは CD カメラでコンピューターに取り込み計測する。

(倫理面への配慮)

本研究では、研究対象者に対する人権擁護上の配慮, 研究における危険の排除, 説明と理解 (インフォームドコンセント) について, ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 (平成 16 年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号) に基づき, 研究を進める。

本研究で行う予定の遺伝子組換え実験は, 平成 16 年 9 月 10 日の東京大学医学部組換え DNA 実験安全委員会において承認を受けた生化学分子生物学・細胞情報学講座「脂質メディエーター受容体, 合成酵素遺伝子欠損マウスならびにタンパク質過剰発現細胞を用いた脂質メディエーター機能の解明, セマフォリン遺伝子欠損マウスを用いた嗅覚系神経回路形成機構の解明」に含まれており, 適切な拡散防止措置がとられる。

結 果

<CysLT2 受容体遺伝子ノックアウトマウスの作成>

キメラマウスの中で, germ line にノックアウト DNA コンストラクトが移行したのを選び, ヘテロ接合体を得た (図 1)。このヘテロ接合体からさらにホモ接合体 CysLT2-R ノックアウトマウスが得られた。ホモ接合体 CysLT2-R ノックアウトマウスは, 胎内死亡および周産期死亡を呈さず, 生育も野生型マウスと差異を認めていない。目下, バッククロスによる遺伝的純化が完了し, 疾患モデルを用いた解析が進行中である。

<転写コアクチベーター TAZ ノックアウトマウスの作成と解析>

転写コアクチベーター TAZ ノックアウトマウスの作成に着手した。キメラマウスの中で, germ line にノックアウト DNA コンストラクトが移行したのを選び, ヘテロ接合体を得た。このヘテ

口接合体からさらにホモ接合体 TAZ ノックアウトマウスが得られた。なお外表所見上では重大な奇形を生じていないが、9ヶ月令 TAZ ノックアウトマウス個体の肺の組織標本において、肺胞の異常が示された。

また呼吸生理学的にも、TAZ ノックアウトマウスでは、PV カーブにおいて典型的な「肺気腫」型の所見（PV カーブの上方移動、コンプライアンス増加）を認めた。

次に、胎生期から成体までの、野生型マウスと TAZ ノックアウトマウスの肺組織所見を検討した。その結果、TAZ ノックアウトマウスの肺は、胎生期においては、ほぼ正常の発育であるが、生後5日以降には気腔の拡張が認められ、その後、気腔の拡張が増大していた。

< In vitro 気道リモデリング >

Gel contraction 法の開発がなされ、再現性の確認がなされた。

考 察

呼吸不全を呈する炎症性肺疾患は、社会的に極めて重大な疾患となっている。特に、COPD、ARDS、特発性間質性肺炎は、難治性において他に類をみない程、重篤な疾患であり、治療薬の開発が切実に待たれている。肺炎や気管支喘息は、世界的にも発症頻度、死亡率が増大しつつあり、画期的な治療薬の開発が期待されている。これら炎症性呼吸器疾患の発症分子機構は、極めて複雑であり、より一層の研究が必要である。

COPD は、高齢者における重要な炎症性呼吸器疾患であり、その発症には喫煙など外的刺激物質の関与が想定されている。しかしながら、COPD の発症機序については未解明の部分が多く、その解明には関連遺伝子の探索を含めた研究が必須と考えられる。一方、近年、遺伝子改変マウスが次々と開発されており、疾患関連遺伝子の解明に有用であることが報告されている。

また、呼吸器系において、正常の肺・気管支では、線維芽細胞は炎症後の創部へと遊走し、コラー

ゲンなどの細胞外器質を産生し欠損部をうめる。さらに創傷治癒の終盤には創部を収縮させて創傷治癒を完成させる。しかし、この過程に異常が生じた場合は組織修復はうまくいかず、機能障害を引き起こす。とくに末梢気道周囲で過度の収縮が生じた場合は気流制限を引き起こし COPD や気管支喘息の増悪に関与する。今回開発に着手した in vitro 気道リモデリング系は、末梢気道周囲において増加した線維芽細胞とコラーゲンが作り出す収縮について検討できるモデルであると考えられる。

今日まで、COPD の病態を理解するためには呼吸生理学的アプローチが必須であり、その成果は GOLD ガイドラインの作成という形で結実している。一方、まさしく GOLD ガイドラインにあるように、COPD 発症分子機構の解明のためには、多様な学問領域を結集・統合したアプローチを必要とするであろう。

本研究の成果により、脂質性メディエーター、転写コアクチベーター TAZ などをはじめとして、炎症抑制治療の標的を明確にした場合、有効な治療法・治療薬の開発および実用化は近いことが期待される 1)-8)。

結 論

発生工学的手法を用いたアプローチは、難治性炎症性肺疾患の病態解明および未知の遺伝子機能解析において新しい視点を提供する独創的なものであり、本研究の成果は呼吸不全を呈する肺疾患治療の展開に重要な寄与をなすものと考えられる。

謝 辞

本研究は、厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）の助成によりなされたものである。

参考文献

1. Makita R, Uchijima Y, Nishiyama K, et al: Multiple

- renal cysts with concentration defects and pulmonary emphysema in mice lacking TAZ. *Am J Physiol* 2008 ; 294 : F542 - 53
2. Mitani A, Nagase T, Fukuchi K, et al : Transcriptional coactivator with PDZ-binding motif is essential for normal alveolarization in mice. *Am J Respir Crit Care Med* 2009 ; 180 : 326 - 338
 3. Kohyama T, Yamauchi Y, Takizawa H, et al : Histamine stimulates human lung fibroblast migration. *Mol Cell Biochem* 2010 ; 337 : 77 - 81
 4. Yamauchi Y, Kohyama T, Takizawa H, et al : Tumor necrosis factor-alpha enhances both epithelial-mesenchymal transition and cell contraction induced in A549 human alveolar epithelial cells by transforming growth factor-beta1. *Exp Lung Res* 2010 ; 36 : 12 - 24
 5. Kage H, Sugimoto K, Sano A, et al : Suppression of transforming growth factor β 1 in lung alveolar epithelium-decells using adeno-associated virus type 2/5 vectors to carry short hairpin RNA. *Exp Lung Res* 2011 ; 37 : 175 - 185
 6. Kamitani S, Yamauchi Y, Kawasaki S, et al : Simultaneous stimulation with TGF- β 1 and TNF- α induces epithelial mesenchymal transition in bronchial epithelial cells. *Int Arch Allergy Immunol* 2011 ; 155 : 119 - 128
 7. Yamauchi Y, Kohyama T, Jo T, et al : Dynamic change in respiratory resistance during inspiratory and expiratory phases of tidal breathing in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2012 ; 7 : 259 - 269
 8. Mikami Y, Yamauchi Y, Horie M, et al : Tumor necrosis factor superfamily member LIGHT induces epithelial-mesenchymal transition in A549 human alveolar epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2012 (in press)

低肺機能と腹部内臓脂肪炎症の関係に関する研究

河瀬 成穂¹, 宮本真太郎¹, 大西 広志¹, 窪田 哲也¹

並河 努², 花崎 和弘², 横山 彰仁¹

高知大学医学部 血液・呼吸器内科学¹, 外科学²

はじめに

慢性閉塞性肺疾患(Chronic Obstructive Pulmonary Disease: COPD)はタバコ煙などの有害物質を長期間吸入することで生じる肺の炎症性疾患である¹⁾。しかし、COPDは喫煙者の20-30%にしか発症しないために、タバコ煙などの外的要因のみならず、患者自身の内的要因も関与していると考えられる。また、COPDは喫煙とは独立して心血管疾患、糖尿病などの全身の併存症の合併頻度や重症度と関連することが報告されている^{2,3)}。このように、COPDは全身性炎症性疾患であり併存症も含めた管理が必要である。

COPDの全身性炎症は気道に生じた炎症が漏れ出し、全身に波及すると考えられている。近年、マクロファージの浸潤を伴う腹部内臓脂肪の慢性炎症がメタボリックシンドロームの基盤病態のひとつと考えられるようになってきており^{4,5)}、脂肪炎症がCOPDに関与する可能性も考えられる。そこで本研究では、COPDの全身性炎症の起源として内臓脂肪炎症が関与するか否かを明らかにすることを目的に、閉塞性換気障害と内臓脂肪炎症およびアディポサイトカインとの関係について検討した。

対象と方法

本研究は、2011年1月から2012年5月までに当院消化器外科で腹部の手術を受け(腹腔に影響する進行癌、腹膜炎症例は除外)、皮下および腹部の脂肪採取と、血清保存の文書同意を取得した79例を対象とした。術中に採取した脂肪組織は回収後、ハサミでペースト状にし、collagenase,

10% FCS 混合 HBSS 溶液を添加して 37°C で 2 時間インキュベートした。RBC lysing buffer で赤血球を除去し濾過後、遠心分離し細胞を回収した。細胞数を測定し、サイトスピン標本を作製し各種染色を行った。内臓脂肪炎症の指標としては脂肪組織中のマクロファージ数を用いた。マクロファージは CD68 免疫染色を行い測定した。また、リンパ球数、CD4/8 比なども作製した標本で測定した。

全症例で術前に肺機能検査が施行された。身長、体重、喫煙歴、腹囲、基礎疾患などをデータベース化し解析した。また、血清中のアディポネクチン、レプチン、IL-6、TNF α 、高感度 CRP などを測定した。

統計解析は JMP 統計解析ソフトウェア Ver. 7.0.1 (SAS Institute Inc. Cary, North Carolina) を用いて行った。個々のグループ間の比較は Mann-Whitney U test, もしくは Kruskal-Wallis test を用いて行った。相関関係については、Spearman の順位相関係数を用いて検討した。p<0.05 を有意とした。

結果

研究対象とした 79 例について、Table 1 に示す。閉塞性換気障害を有する症例は 23 例であった。閉塞性換気障害の有無で、内臓脂肪マクロファージの差は認めなかった。また、FEV1%と内臓脂肪マクロファージは有意な相関を認めなかったが、%VC とは有意な負の相関が認められた (Fig 1)。肺機能正常例に限定しても後者の関係は有意であった (p=0.024)。しかし、閉塞性換気障害を有する症例では有意な関係は認められなかつ

Table 1. 患者背景

	AL(-)	AL(+)	p
	n = 56	n = 23	
age	69.6 (± 10.6)	73.9 (± 8.9)	0.18
sex (M/F)	30/26	16/7	0.21
smoking status			
Current/Former/Never	8/19/29	7/10/6	0.08
Brinkman Index	382.2 (± 571.4)	881.3 (± 791.6)	0.003*
%VC	105.0 (± 15.9)	106.0 (± 17.0)	0.97
FEV1%	78.5 (± 5.6)	59.2 (± 7.8)	<0.0001*
%FEV1	118.1 (± 22.6)	93.8 (± 22.3)	<0.0001*
BMI	22.9 (± 3.3)	23.4 (± 3.6)	0.63
腹囲	84.5 (± 8.8)	86.7 (± 9.2)	0.34
術前 CRP	0.26 (± 0.45)	0.21 (± 0.24)	0.42

AL : Airflow Limitation, *p<0.05

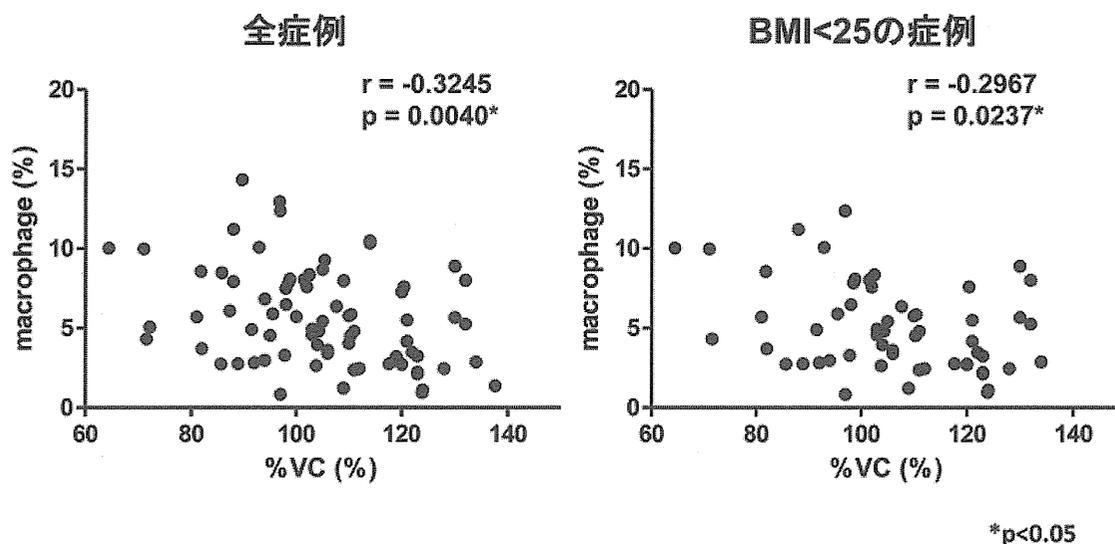


Fig 1. 肺機能と内臓脂肪炎症との関係

た。

BMI, 腹囲は肺機能とは有意な相関は認めなかった。内臓脂肪マクロファージは BMI と有意な相関関係にあったが、腹囲とは有意な関係を認めなかった。また、重回帰分析を行うと、%VC と内臓脂肪マクロファージは BMI, 腹囲とは独立して関係する因子であった。

皮下脂肪を採取できた症例 (n = 17) は少なかったが、皮下脂肪においては内臓脂肪よりも有意に細胞数が少なく、炎症の指標としては内臓脂肪が適していると考えられた。また、皮下脂肪と内臓脂肪中のマクロファージには有意な相関は認めな

かった。炎症の指標としては内臓脂肪がより適していると考えられた。

一方、患者血清中のアディポネクチン, レプチン, IL-6, TNF α , 高感度 CRP を測定すると、高感度 CRP は内臓脂肪マクロファージと有意な正の相関を認めた ($p = 0.022$) (Fig 2)。しかしながら、これらのアディポサイトカイン, CRP は肺機能とはいずれも有意な相関関係を認めなかった。閉塞性換気障害の有無で比較すると、閉塞性換気障害を有する例では有意に IL-6 が高値であった ($p = 0.012$) (Fig 3)。また、喫煙歴の有無で比較すると、喫煙者は非喫煙者と比較して血清

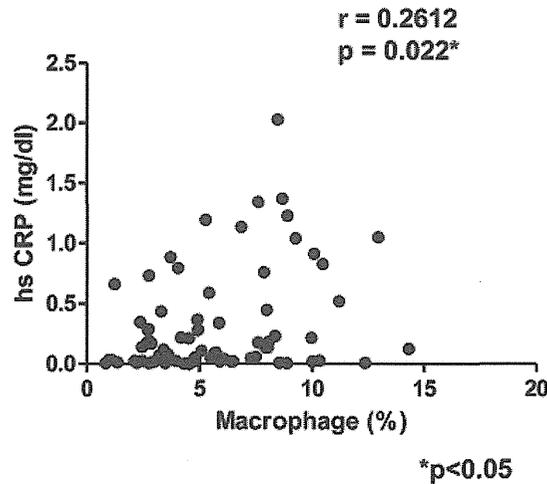


Fig 2. 高感度 CRP と内臓脂肪炎症の関係

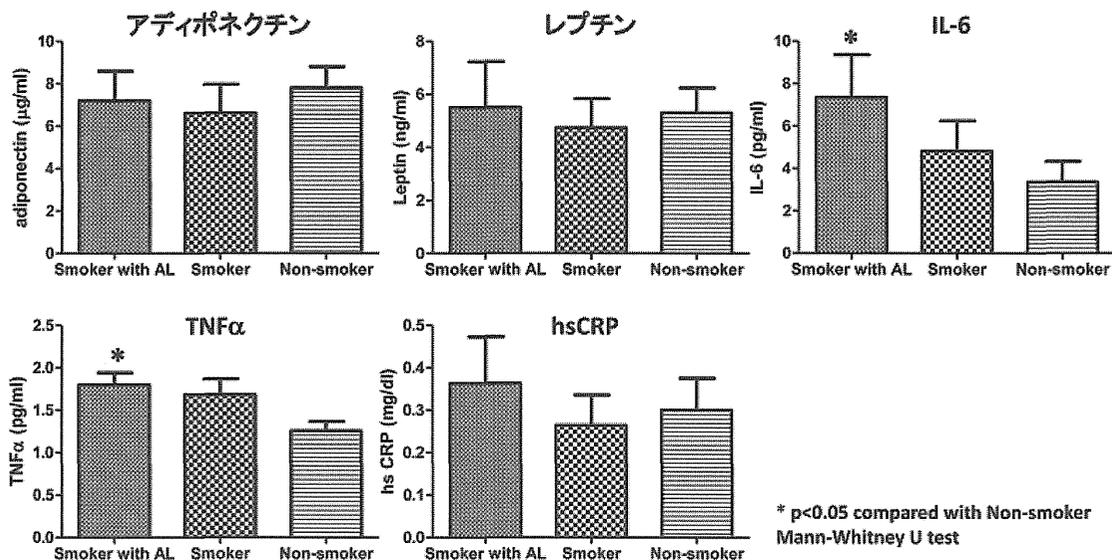


Fig 3. 閉塞性換気障害とアディポサイトカインの関係

中の TNF α が有意に高値であった ($p = 0.007$)。

考 察

本研究では、COPD の全身性炎症の起源として内臓脂肪が関与するか否かを明らかにするため、閉塞性換気障害と腹部内臓脂肪炎症、アディポサイトカインとの関連について検討した。

結果として閉塞性換気障害と腹部内臓脂肪炎症は関連せず、COPD の全身性炎症の起源として内臓脂肪の関与は乏しいと考えられた。一方、低肺機能 (%VC の低下) と内臓脂肪マクロファージは関連しており、COPD の進行例では脂肪炎症が

関与する可能性が考えられた。

肺活量と脂肪炎症の関連は興味深い。一般に、内臓肥満が高度となると %VC は低下すると考えられるが⁶⁾、そのこととは独立して内臓脂肪炎症が肺活量と関係すると考えられた。内臓脂肪マクロファージは、BMI とは正の相関を示したが、内臓肥満の指標とされる腹囲とは相関を認めず、BMI 25 以下の症例に限っても内臓脂肪マクロファージは %VC と有意な負の相関を認めている。また、高感度 CRP は内臓脂肪マクロファージと相関しており、少なくとも内臓脂肪炎症の指標としてのマクロファージの妥当性が示されたと考え