

sirolimus on the treatment of lymphatic vessels rather than cytoreduction?  
lymphangiomyomatosis (LAM)?: Merely  
Respir Investig. 2014; 52: 274-276.  
tuning up of LAM-associated dysfunctional

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

NO やエリスロポイエチンによるシグナル伝達系を介して  
低酸素による肺高血圧を減弱させる Genistein に関する研究

研究分担者 瀬山 邦明  
順天堂大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 先任准教授

研究要旨

血管内皮細胞の産生する NO を介してエリスロポイエチン（EPO）/エリスロポイエチンレセプター（EPOR）系が活性化されると、低酸素により誘導される肺高血圧に対して抑制的に作用する。Genistein は植物性エストロゲンであり、内皮細胞の NO によるシグナル伝達を改善することが知られている。したがって、我々は Genistein が低酸素により誘導される肺高血圧を減弱あるいは予防できるとの仮説を立て、ラットモデルにおいて検証した。低酸素チャンバーで飼育した SD ラットに、Genistein（60mg/kg）を 21 日間投与した。その結果、肺血行動態や血管リモデリングが Genistein 投与により改善した。また、Genistein は cGMP レベルを改善させ、肺血管内皮細胞の NO 合成酵素（Ser1177）と Akt（Ser47）をリン酸化した。さらに、Genistein 投与群では血漿中のエリスロポイエチンが増加し、EPOR 陽性の血管内皮細胞数も増加した。摘出灌流肺実験では、Genistein 投与は NO 依存性ならびに PI3K/Akt 依存性の血管拡張反応を生じた。In vitro 実験系では、低酸素環境下で飼育中のラットに対して Genistein + EPO の両者の投与により、臍帯静脈内皮細胞では NO 合成酵素のリン酸化が亢進し、EPOR の発現も増加した。Genistein は低酸素環境下での EPO の産生をさらに増加させるかもしれない。

共同研究者 栗山祥子、守尾嘉晃、鳥羽道代、長岡鉄太郎、高橋史行、瀬山邦明、高橋和久

A. 研究目的

血管内皮細胞の産生する NO を介してエリスロポイエチン（EPO）/エリスロポイエチンレセプター（EPOR）系が活性化されると、低酸素により誘導される肺高血圧に対して抑制的に作用する。

Genistein は植物性エストロゲンであり、内皮細胞の NO によるシグナル伝達を改善することが知られている。したがって、我々は Genistein が低酸素により誘導される肺高血圧を減弱あるいは予防できるとの仮説を立て、ラットモデルにおいて検証した。

B, C. 研究方法と結果

低酸素チャンバーで飼育した SD ラットに、Genistein（60mg/kg）を 21 日間投与した。その

結果、肺血行動態や血管リモデリングが Genistein 投与により改善した。また、Genistein は cGMP レベルを改善させ、肺血管内皮細胞の NO 合成酵素（Ser1177）と Akt（Ser47）をリン酸化した。さらに、Genistein 投与群では血漿中のエリスロポイエチンが増加し、EPOR 陽性の血管内皮細胞数も増加した。摘出灌流肺実験では、Genistein 投与は NO 依存性ならびに PI3K/Akt 依存性の血管拡張反応を生じた。In vitro 実験系では、低酸素環境下で飼育中のラットに対して Genistein + EPO の両者の投与により、臍帯静脈内皮細胞では NO 合成酵素のリン酸化が亢進し、EPOR の発現も増加した。

D, E. 考察と結論

Genistein は低酸素環境下での EPO の産生をさらに増加させるかもしれない。

F. 研究発表

1. 論文発表

Kuriyama S, Morio Y, Toba M, Nagaoka T,

Takahashi F, Iwakami S, Seyama K, Takahashi K. Genistein attenuates hypoxic pulmonary hypertension via enhanced nitric oxide signaling and the erythropoietin system. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2014;306:L996-L1005.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

リンパ脈管筋腫症のリンパ系障害に関する研究

研究分担者 井上 義一

国立病院機構近畿中央胸部疾患センター 臨床研究センター長

研究要旨

リンパ脈管筋腫症（LAM）は細胞浸潤と肺胞構造の嚢胞性の破壊と関連し、ゆっくり進行し、低悪性度であるが転移する悪性新生物である。肺に侵入してくる LAM 細胞の起源は明らかではないが、リンパ管系、しばしば、骨盤起源を想定させるような腹部、腋窩、後腹膜リンパ系を通して広がる疾患である。LAM 細胞は tuberous sclerosis 遺伝子の変異をもち、リンパ管新生に対する成長因子を産生している。それは、リンパ管を通じての転移を容易にし、肺の中で修復と破壊を呈している組織において重要な役割を持っている。LAM のリンパ系障害は、胸管壁への浸潤やリンパ脈管筋腫、腹膜、胸膜、心外膜腔内の乳糜液、乳び胸、乳糜による肺うっ血、臍や下腿リンパ浮腫による乳糜漏を含んでいる。LAM は、リンパ管新生成長因子である VEGF-C や VEGF-D、成長因子レセプターである VEGFR-2 や VEGFR-3 を発現し、LYVE-1 や podoplanin は疾患のマーカーである。血清 VEGF-D は LAM 患者の 70%で上昇し、臨床的に診断や予後の有用な予測マーカーである。Sirolimus による分子標的治療は呼吸機能を安定化させ、抗リンパ管新生作用を示し、LAM のリンパ管系、乳び系の合併症に対して有効な薬剤である。リンパ系の障害のある、あるいは血清 VEGF-D が上昇している LAM 患者への将来的な治療として VEGF-C/VEGF-D/VEGFR-3 抗体にも焦点が当てられるだろう。

共同研究者 Gupta R, Kitaichi M, Kotloff R,  
McCormack FX

F. 研究発表

1. 論文発表

Gupta R, Kitaichi M, Inoue Y, Kotloff R,  
McCormack FX. Lymphatic manifestations of  
lymphangiomyomatosis. Lymphology.  
2014;47:106-17.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

長期 NPPV 導入後 PaCO<sub>2</sub> をコントロールすることの重要性に関する研究

研究分担者 陳 和夫

京都大学大学院医学研究科 呼吸管理睡眠制御学 特定教授

研究要旨

長期 NPPV の予後には、導入前のパラメータではなく導入後に呼吸状態が安定した時点でのパラメータの方がより有意に関連していることが知られている。特に、導入数か月後に PaCO<sub>2</sub> が下がった症例で予後がよいことが判明している。導入後に長期間にわたって PaCO<sub>2</sub> がコントロールできる方が生命予後により影響を及ぼす可能性がある。今回は長期 NPPV 導入後の PaCO<sub>2</sub> の変化率が生命予後に及ぼす影響を調査検討した。長期 NPPV を導入した拘束性胸郭疾患 RTD188 例のうち、導入後の 6 月間隔の PaCO<sub>2</sub> のデータが 4 ポイント以上得られた 125 症例を対象に、PaCO<sub>2</sub> の継時的変化を線形近似し症例ごとの変化率を求め、生命予後、急性増悪の頻度との関係を調べた。NPPV 導入後の PaCO<sub>2</sub> の変化率により 3 群に分け（1 群：-7.2～0 mmHg/y；41 例、2 群：0～1.85 mmHg/y；42 例、3 群：1.86～13.1 mmHg/y；42 例）、他の予後関連因子をいれた多変量解析を行った。長期 NPPV の予後に関連していたのは、使用した換気モードが T モードであること（ $p=0.008$ ）、NPPV 導入後の PaCO<sub>2</sub> の変化率が低いこと（ $p=0.0002$ ）であった。1 群～3 群の 5 年生存率は 75%、80%、58% であり、10 年生存率は、69%、39%、12% であった。拘束性胸郭疾患では、導入数か月後の PaCO<sub>2</sub> の改善度は予後にあまり影響せず、その後の長期的な PaCO<sub>2</sub> の上昇の抑制が予後改善により重要であることが判明した。長期的に PaCO<sub>2</sub> の上昇を抑制するためには何らかの対応が必要と考えられた。長期 NPPV 導入後は、PaCO<sub>2</sub> ができるだけ上昇していかないよう人工呼吸器の設定を含め呼吸リハビリや栄養療法等様々な工夫をする必要がある。

共同研究者 坪井知正、小賀徹、角謙介、町田和子、  
大井元晴、陳和夫

A. 研究目的

長期 NPPV の予後には、導入前のパラメータではなく導入後に呼吸状態が安定した時点でのパラメータの方がより有意に関連していることが知られている。特に、導入数か月後に PaCO<sub>2</sub> が下がった症例で予後がよいことが判明している。導入後に長期間にわたって PaCO<sub>2</sub> がコントロールできる方が生命予後により影響を及ぼす可能性がある。今回は長期 NPPV 導入後の PaCO<sub>2</sub> の変化率が生命予後に及ぼす影響を調査検討した。

B. 研究方法

長期 NPPV を導入した拘束性胸郭疾患 RTD188 例のうち、導入後の 6 月間隔の PaCO<sub>2</sub> のデータが 4 ポイント以上得られた 125 症例を対象に、PaCO<sub>2</sub> の継時的変化を線形近似し症例ごとの変化率を求め、生命予後、急性増悪の頻度との関係を調べた。NPPV 導入後の PaCO<sub>2</sub> の変化率により 3 群に分け（1 群：-7.2～0 mmHg/y；41 例、2 群：0～1.85 mmHg/y；42 例、3 群：1.86～13.1 mmHg/y；42 例）、他の予後関連因子をいれた多変量解析を行った。

### C. 研究結果

長期 NPPV の予後に関連していたのは、使用した換気モードが T モードであること ( $p=0.008$ )、NPPV 導入後の PaCO<sub>2</sub> の変化率が低いこと ( $p=0.0002$ ) であった。1 群～3 群の 5 年生存率は 75%、80%、58% であり、10 年生存率は、69%、39%、12% であった。

### D. 考察

拘束性胸郭疾患では、導入数か月後の PaCO<sub>2</sub> の改善度は予後にあまり影響せず、その後の長期的な PaCO<sub>2</sub> の上昇の抑制が予後改善により重要であることが判明した。長期的に PaCO<sub>2</sub> の上昇を抑制するためには何らかの対応が必要と考えられた。

### E. 結論

長期 NPPV 導入後は、PaCO<sub>2</sub> ができるだけ上昇していかないように人工呼吸器の設定を含め呼吸リハビリや栄養療法等様々な工夫をする必要がある。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

Tsuboi T, Oga T, Sumi K, Machida K, Ohi M, Chin K. The importance of controlling PaCO<sub>2</sub> throughout long-term non-invasive ventilation. *Respir Care*. 2014;59:1671-8.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

逆流性食道炎の症状および食事関連行動が睡眠時間に及ぼす影響：  
ながはまコホート研究

研究分担者 陳 和夫  
京都大学大学院医学研究科 呼吸管理睡眠制御学 特定教授

研究要旨

逆流性食道炎（Gastroesophageal reflux disease: GERD）の症状や食事関連行動習慣はそれぞれ睡眠時間に影響を与えるとの既報があるが、これらを包括的に評価した大規模な一般人口レベルでの検討は未だない。逆流性食道炎の症状、食事関連行動習慣および睡眠時間との相互関係を一般人口より抽出した大規模コホートで検討する。滋賀県長浜市に居住する一般人口より抽出した9643人のコホートにおいて睡眠時間、睡眠習慣、逆流性食道炎の症状および食事関連行動習慣について詳細な問診票による聞き取り調査を行った。1日の平均睡眠時間が6時間未満の場合を短時間睡眠と定義し、逆流性食道炎に関する症状についてはFrequency Scale for the Symptoms of GERD（FSSG：Fスケール）を用いて評価を行い、8点以上のスコアをつけた参加者をGERDありと定義した。食事関連行動習慣については、「早食い」や「朝食の欠食」等の一般的に好ましくないと考えられている行動習慣の中から該当するものを参加者に選択してもらい、その該当した行動習慣の数を食事関連行動習慣スコアとして算出した。睡眠時間が短くなるにつれ、Fスケールのスコアおよび食事関連行動習慣のスコアは増加していた。多重ロジスティック回帰分析において、GERDの存在（オッズ比 = 1.19, 95% 信頼区間 = 1.07-1.32）および食事関連行動習慣スコア（オッズ比 = 1.19, 95% 信頼区間 = 1.13-1.26）はそれぞれが独立して短時間睡眠と有意に関連していた。GERDおよび食習慣が睡眠時間と関連していた。大規模な一般人口コホートにおいて、GERDの症状および食事関連行動習慣はそれぞれが独立して睡眠時間に影響を与えており、これらが睡眠不足の原因となっている可能性が示唆された。

共同研究者 村瀬公彦、田原康玄、高橋由光、室繁郎、山田亮、瀬藤和也、川口喬久、角谷寛、小杉眞司、関根明博、中山健夫、三嶋理晃、千葉勉、松田文彦

A. 研究目的

逆流性食道炎（Gastroesophageal reflux disease: GERD）の症状や食事関連行動習慣はそれぞれ睡眠時間に影響を与えるとの既報があるが、これらを包括的に評価した大規模な一般人口レベルでの検討は未だない。逆流性食道炎の症状、食事関連行動習慣および睡眠時間との相互関係を一般人口より抽出した大規模コホートで検討する。

B. 研究方法

滋賀県長浜市に居住する一般人口より抽出した9643人のコホートにおいて睡眠時間、睡眠習慣、逆流性食道炎の症状および食事関連行動習慣について詳細な問診票による聞き取り調査を行った。1日の平均睡眠時間が6時間未満の場合を短時間睡眠と定義し、逆流性食道炎に関する症状についてはFrequency Scale for the Symptoms of GERD（FSSG：Fスケール）を用いて評価を行い、8点以

上のスコアをつけた参加者を GERD ありと定義した。食事関連行動習慣については、「早食い」や「朝食の欠食」等の一般的に好ましくないと考えられている行動習慣の中から該当するものを参加者に選択してもらい、その該当した行動習慣の数を食事関連行動習慣スコアとして算出した。

#### C. 研究結果

睡眠時間が短くなるにつれ、F スケールのスコアおよび食事関連行動習慣のスコアは増加していた。多重ロジスティック回帰分析において、GERD の存在(オッズ比 =1.19, 95% 信頼区間=1.07-1.32)および食事関連行動習慣スコア (オッズ比=1.19, 95% 信頼区間 =1.13-1.26)はそれぞれが独立して短時間睡眠と有意に関連していた。

#### D. 考察

GERD および食習慣が睡眠時間と関連していた。

#### E. 結論

大規模な一般人口コホートにおいて、GERD の症状および食事関連行動習慣はそれぞれが独立して睡眠時間に影響を与えており、これらが睡眠不足の原因となっている可能性が示唆された。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

Murase K, Tabara Y, Takahashi Y, Muro S, Yamada R, Setoh K, Kawaguchi T, Kadotani H, Kosugi S, Sekine A, Nakayama T, Mishima M, Chiba T, Chin K, Matsuda F. Gastroesophageal reflux disease symptoms and dietary behaviors are significant correlates of short sleep duration in the general population: The Nagahama Study. Sleep 2014;37:1809-1815.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

日本における肥満低換気症候群の疫学と PaCO<sub>2</sub> 規定因子に関する研究

研究分担者 陳 和夫

京都大学大学院医学研究科 呼吸管理睡眠制御学 特定教授

研究要旨

日本において、欧米の定義に準じた肥満低換気症候群（OHS）の頻度は明らかではなく、アジア人の OHS の特徴も明らかにされていない。また、OHS の PaCO<sub>2</sub> 規定因子について肺拡散能を評価した報告はない。本研究では、日本における閉塞型睡眠時無呼吸（OSA）中の OHS の頻度を明らかにすること、PaCO<sub>2</sub> に関与する肥満以外の因子を明らかにし肺拡散能の役割を評価することを目的とした。2008 年 10 月から 2012 年 9 月に OSA 精査のため京都大学医学部附属病院で睡眠ポリソムノグラフィー（PSG）を受けた 981 名を前向きに対象とし、身体計測値、喫煙歴、ESS score、動脈血液ガス、PSG データ、肺機能、採血結果を検討した。また、162 名の肥満 OSA 患者について多変量解析で PaCO<sub>2</sub> 規定因子を検討した。981 名中、880 名が OSA（AHI  $\geq$  5/h）、21 名が OHS（BMI  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup> かつ PaCO<sub>2</sub>  $\geq$  45 mmHg）であり、OSA 中の OHS の頻度は 2.3%（20/880）、肥満 OSA 中の OHS の頻度は 12.3%（20/162）であった。多変量解析では、PaCO<sub>2</sub> は、腹囲（4.9%）、PaO<sub>2</sub>（7.7%）、4%ODI（8.9%）、%DLco/VA（8.3%）、Hb（4.9%）と独立して関連していた。PaCO<sub>2</sub> は、持続気道陽圧（CPAP）療法を導入された 18 名の OHS 患者のうち 6 ヶ月以上治療を継続できた 14 名中、12 名（85.7%）で改善し、9 名（64.3%）で正常化した。治療前後の PaCO<sub>2</sub> 改善値と、4%ODI 改善値、CPAP adherence は有意な相関を認めた。日本人の肥満 OSA 中の OHS の頻度は、欧米と比較し BMI が低いにもかかわらず同等であり、日本人の OSA 患者は肥満により OHS になりやすいことが考えられた。また、DLco/VA が OHS における高 CO<sub>2</sub> 血症の重要な規定因子であることが明らかとなり、DLco/VA に関係する高心拍出量、血液量の増加、末梢のうっ血などの病態の評価の重要性も示唆された。本研究では OHS の改善に CPAP が有効であり、日本人の OHS 患者は欧米と比べ BMI が低いことが一因とも考えられる。日本における OHS の頻度および特徴を明らかにし、長期 CPAP 療法は PaCO<sub>2</sub> の正常化に有効であることを示した。また、DLco/VA を上昇させる要因が OHS のマネージメントでは考慮する必要性を示唆した。

共同研究者 原田有香、荏原雄一、東正徳、村瀬公彦、外山善朗、吉村力、小賀徹、名嘉村博、三嶋理晃、呼吸不全研究班

A. 研究目的

日本において、欧米の定義に準じた肥満低換気症候群（OHS）の頻度は明らかではなく、アジア人の OHS の特徴も明らかにされていない。また、OHS の PaCO<sub>2</sub> 規定因子について肺拡散能を評価した報告はない。本研究では、日本における閉塞型睡眠時

無呼吸（OSA）中の OHS の頻度を明らかにすること、PaCO<sub>2</sub> に関与する肥満以外の因子を明らかにし、肺拡散能の役割を評価することを目的とした。

B. 研究方法

2008 年 10 月から 2012 年 9 月に OSA 精査のた

め京都大学医学部附属病院で睡眠ポリソムノグラフィー (PSG) を受けた 981 名を前向きに対象とし、身体計測値、喫煙歴、ESS score、動脈血液ガス、PSG データ、肺機能、採血結果を検討した。また、162 名の肥満 OSA 患者について多変量解析で PaCO<sub>2</sub> 規定因子を検討した。

### C. 研究結果

981 名中、880 名が OSA (AHI  $\geq$  5/h)、21 名が OHS (BMI  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup> かつ PaCO<sub>2</sub>  $\geq$  45 mmHg) であり、OSA 中の OHS の頻度は 2.3% (20/880)、肥満 OSA 中の OHS の頻度は 12.3% (20/162) であった。多変量解析では、PaCO<sub>2</sub> は、腹囲 (4.9%)、PaO<sub>2</sub> (7.7%)、4%ODI (8.9%)、%DLco/VA (8.3%)、Hb (4.9%) と独立して関連していた。PaCO<sub>2</sub> は、持続気道陽圧 (CPAP) 療法を導入された 18 名の OHS 患者のうち 6 ヶ月以上治療を継続できた 14 名中、12 名 (85.7%) で改善し、9 名 (64.3%) で正常化した。治療前後の PaCO<sub>2</sub> 改善値と、4%ODI 改善値、CPAP adherence は有意な相関を認めた。

### D. 考察

日本人の肥満 OSA 中の OHS の頻度は、欧米と比較し BMI が低いにもかかわらず同等であり、日本人

の OSA 患者は肥満により OHS になりやすいことが考えられた。また、DLco/VA が OHS における高 CO<sub>2</sub> 血症の重要な規定因子であることが明らかとなり、DLco/VA に関係する高心拍出量、血液量の増加、末梢のうっ血などの病態の評価の重要性も示唆された。本研究では OHS の改善に CPAP が有効であり、日本人の OHS 患者は欧米と比べ BMI が低いことが一因とも考えられる。

### E. 結論

日本における OHS の頻度および特徴を明らかにし、長期 CPAP 療法は PaCO<sub>2</sub> の正常化に有効であることを示した。また、DLco/VA を上昇させる要因が OHS のマネージメントでは考慮する必要性を示唆した。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

Harada Y, Chihara Y, Azuma M, Murase K, Toyama Y, Yoshimura C, Oga T, Nakamura H, Mishima M, Chin K. Japan Respiratory Failure Group. Obesity hypoventilation syndrome in Japan and independent determinants of arterial carbon dioxide levels. *Respirology*. 2014;19:1233-1240.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

日本の都市部男性労働者における慢性閉塞性肺疾患と睡眠呼吸障害の関係  
に関する研究

研究分担者 陳 和夫

京都大学大学院医学研究科 呼吸管理睡眠制御学 特定教授

研究要旨

慢性閉塞性肺疾患(COPD)患者における睡眠障害は古くから報告されており、睡眠衛生の悪化、夜間 SpO<sub>2</sub> 低下、睡眠呼吸障害(SDB)との合併(Overlap 症候群)などが知られている。しかし、殆どの報告はポリソムノグラフィや質問紙法にて評価されており、COPD 患者に対して自宅環境における睡眠障害をアクチグラフと Type 3 モニタリングにて評価した報告はない。また、アジア地域における Overlap 症候群の疫学研究の報告はない。都市部の企業検診において男性労働者 303 人(平均年齢 43.9 歳、BMI 24.0 kg/m<sup>2</sup>)を対象とし、アクチグラフ、Type 3 モニタリング、Epworth Sleepiness Scale (ESS)、Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)にて睡眠評価を行った。COPD の診断は肺機能検査にて FEV<sub>1</sub>/FVC < 70%の対象者とし、アンケート調査から気管支喘息として診断された 3 人は除外した。また SDB の診断は Respiratory disturbance index (RDI) ≥ 5 の対象者とした。COPD は 19 例(6.3%)、SDB は 181 例(59.7%)、両者の合併(Overlap 症候群)は 11 例(3.6%)、いずれも認めない対象者(対照群)は 114 例(37.6%)であった。COPD 群の平均 FEV<sub>1</sub> は 2.80±0.51L、%FEV<sub>1</sub> は 76.2±9.7%、FEV<sub>1</sub>/FVC は 66.2±3.3%であり、気流閉塞の重症度は全員が軽度(%FEV<sub>1</sub>≥80%)または中等度(80% > %FEV<sub>1</sub> ≥ 50%)であった。COPD 群と対照群で睡眠時間、ESS、PSQI に有意差を認めなかったが、COPD 群は対照群と比べ有意に RDI の増加、夜間平均 SpO<sub>2</sub>、最低 SpO<sub>2</sub> の低下、SpO<sub>2</sub> < 90%時間の延長(P<0.01)を認め、睡眠潜時の延長(P=0.019)、睡眠効率の低下(P=0.017)、睡眠分断化指数ならびに平均 Sleep activity の増加(P=0.041、P=0.0097)を認めた。睡眠効率、睡眠分断化指数は年齢・体重にて補正後も有意であったが、RDI で補正後に有意差は消失した。自覚症状の乏しい、軽中等の COPD 患者においても睡眠障害を有していた。COPD 患者における睡眠障害は SDB の影響が大きいことが示唆された。COPD 患者における睡眠障害は SDB が関連しており、SDB の治療が睡眠障害の改善に有用である可能性がある。

共同研究者 東正徳、陳和夫、吉村力、竹上未紗、高橋憲一、角謙介、中村敬哉、中山-芦田幸代、南一成、堀田佐知子、岡靖哲、小賀徹、若村智子、福原俊一、三嶋理晃、角谷寛

A. 研究目的

慢性閉塞性肺疾患(COPD)患者における睡眠障害は古くから報告されており、睡眠衛生の悪化、夜間 SpO<sub>2</sub> 低下、睡眠呼吸障害(SDB)との合併(Overlap 症候群)などが知られている。しかし、殆どの報告はポリソムノグラフィや質問紙法にて評

価されており、COPD 患者に対して自宅環境における睡眠障害をアクチグラフと Type 3 モニタリングにて評価した報告はない。また、アジア地域における Overlap 症候群の疫学研究の報告はない。

## B. 研究方法

都市部の企業検診において男性労働者 303 人(平均年齢 43.9 歳、BMI 24.0 kg/m<sup>2</sup>)を対象とし、アクチグラフ、Type 3 モニタリング、Epworth Sleepiness Scale (ESS)、Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)にて睡眠評価を行った。COPD の診断は肺機能検査にて FEV<sub>1</sub>/FVC < 70% の対象者とし、アンケート調査から気管支喘息として診断された 3 人は除外した。また SDB の診断は Respiratory disturbance index (RDI) ≥ 5 の対象者とした。

## C. 研究結果

COPD は 19 例 (6.3%)、SDB は 181 例 (59.7%)、両者の合併 (Overlap 症候群) は 11 例 (3.6%)、いずれも認めない対象者 (対照群) は 114 例 (37.6%) であった。COPD 群の平均 FEV<sub>1</sub> は 2.80±0.51L、%FEV<sub>1</sub> は 76.2±9.7%、FEV<sub>1</sub>/FVC は 66.2±3.3% であり、気流閉塞の重症度は全員が軽度 (%FEV<sub>1</sub> ≥ 80%) または中等度 (80% > %FEV<sub>1</sub> ≥ 50%) であった。COPD 群と対照群で睡眠時間、ESS、PSQI に有意差を認めなかったが、COPD 群は対照群と比べ有意に RDI の増加、夜間平均 SpO<sub>2</sub>、最低 SpO<sub>2</sub> の低下、SpO<sub>2</sub> < 90% 時間の延長 (P<0.01) を認め、睡眠潜時の延長 (P=0.019)、睡眠効率の低下 (P=0.017)、睡眠分断化指数ならびに平均 Sleep activity の増加 (P=0.041、P=0.0097) を認めた。睡眠効率、睡眠分断化指数は年齢・体重にて補正後も有意であったが、RDI で補正後に有意差は消失した。

## D. 考察

自覚症状の乏しい、軽中等の COPD 患者においても睡眠障害を有していた。COPD 患者における睡眠障害は SDB の影響が大きいことが示唆された。

## E. 結論

COPD 患者における睡眠障害は SDB が関連しており、SDB の治療が睡眠障害の改善に有用である可

能性がある。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

Azuma M, Chin K, Yoshimura C, Takegami M, Takahashi K, Sumi K, Nakamura T, Nakayama-Ashida Y, Minami I, Horita S, Oka Y, Oga T, Wakamura T, Fukuhara S, Mishima M, Kadotani H. Associations among chronic obstructive pulmonary disease and sleep-disordered breathing in an urban male working population in Japan. *Respiration*. 2014;88:234-43.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

閉塞性睡眠時無呼吸が腹部大動脈径に及ぼす影響の検討に関する研究

研究分担者 陳 和夫

京都大学大学院医学研究科 呼吸管理睡眠制御学 特定教授

研究要旨

肥満は腹部大動脈瘤の危険因子の一つであり、さらに肥満の合併症の一つである閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）と腹部大動脈瘤径の増大速度に関連があることが近年示されている。一方で OSA と瘤形成以前の腹部大動脈に関連があるかどうかについて評価した研究はない。2008 年から 2012 年にかけて、ポリソムノグラフィーと腹部 CT 撮影を行った 45 歳以上の患者 427 人について、後方視的に解析した。腹部大動脈径は、上部腹部大動脈（上腸間膜動脈分岐直下）、腎動脈下腹部大動脈（腎動脈分岐直下から総腸骨動脈分岐までの最大径）、下部腹部大動脈（総腸骨動脈分岐直上）の 3 か所で測定した。OSA は軽症（無呼吸低呼吸指数【AHI】<10, 58 人）、軽症・中等症（AHI 10-30, 167 人）、重症（AHI >30, 202 人）に分類した。年齢・体表面積・喫煙・高血圧で補正した大動脈径は、上部腹部大動脈・腎動脈下腹部大動脈においては OSA 重症度によって差は認めなかったが、下部腹部大動脈においては、OSA を有する群で有意に高値であった（OSA なし：17.3mm, 軽症・中等症：OSA 18.2mm, 重症 OSA：18.2 mm, P=0.006）。重回帰分析では、大動脈拡大の危険因子は測定部位によって異なることが示され、OSA（AHI >10）は、男性における腎動脈下腹部大動脈と下部腹部大動脈拡大の独立した危険因子であった。遠位腹部大動脈においてのみ OSA が大動脈径拡大の危険因子であったことから、OSA が腹部大動脈拡大を引き起こす機序が、単に無呼吸に伴う血圧上昇によるとは考えにくい。OSA に伴う全身性炎症や酸化ストレスが、腎動脈下大動脈の特殊な血行動態下において、動脈壁の脆弱性を促進する可能性が考えられる。OSA は男性における遠位腹部大動脈径拡大の独立した危険因子であった。

共同研究者 立川良、濱田哲、東正徳、外山善朗、村瀬公彦、三嶋理晃、谷澤公伸、井内盛遠、小賀徹

A. 研究目的

肥満は腹部大動脈瘤の危険因子の一つであり、さらに肥満の合併症の一つである閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）と腹部大動脈瘤径の増大速度に関連があることが近年示されている。一方で OSA と瘤形成以前の腹部大動脈に関連があるかどうかについて評価した研究はない。

径は、上部腹部大動脈（上腸間膜動脈分岐直下）、腎動脈下腹部大動脈（腎動脈分岐直下から総腸骨動脈分岐までの最大径）、下部腹部大動脈（総腸骨動脈分岐直上）の 3 か所で測定した。OSA は軽症（無呼吸低呼吸指数【AHI】<10, 58 人）、軽症・中等症（AHI 10-30, 167 人）、重症（AHI >30, 202 人）に分類した。

B. 研究方法

2008 年から 2012 年にかけて、ポリソムノグラフィーと腹部 CT 撮影を行った 45 歳以上の患者 427 人について、後方視的に解析した。腹部大動脈

C. 研究結果

年齢・体表面積・喫煙・高血圧で補正した大動脈径は、上部腹部大動脈・腎動脈下腹部大動脈においては OSA 重症度によって差は認めなかったが、下

部腹部大動脈においては、OSA を有する群で有意に高値であった( OSA なし: 17.3mm, 軽症・中等症: OSA 18.2mm、重症 OSA: 18.2 mm,  $P=0.006$  )。重回帰分析では、大動脈拡大の危険因子は測定部位によって異なることが示され、OSA( AHI >10 )は、男性における腎動脈下腹部大動脈と下部腹部大動脈拡大の独立した危険因子であった。

#### D. 考察

遠位腹部大動脈においてのみ OSA が大動脈径拡大の危険因子であったことから、OSA が腹部大動脈拡大を引き起こす機序が、単に無呼吸に伴う血圧上昇によるとは考えにくい。OSA に伴う全身性炎症や酸化ストレスが、腎動脈下大動脈の特殊な血行動態下において、動脈壁の脆弱性を促進する可能性が考えられる。

#### E. 結論

OSA は男性における遠位腹部大動脈径拡大の独立した危険因子であった。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

Tachikawa R, Hamada S, Azuma M, Toyama Y, Murase K, Tanizawa K, Inouchi M, Handa T, Oga T, Mishima M, Chin K. Impact of obstructive sleep apnea on abdominal aortic diameters. *Am J Cardiol* 2014;114: 618-623.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

閉塞性睡眠時無呼吸患者における睡眠中の周期性四肢運動の合併は  
全身炎症の亢進を示唆するに関する研究

研究分担者 陳 和夫

京都大学大学院医学研究科 呼吸管理睡眠制御学 特定教授

研究要旨

閉塞性睡眠時無呼吸 (obstructive sleep apnea: OSA) と睡眠中に起こる周期性四肢運動 (periodic limb movements during sleep: PLMS) はそれぞれ睡眠障害の主な原因であり、両者はともに炎症の亢進や心血管イベントとの関連が報告されている。しかし、両者を合併することによってそのリスクが増すか否かは未だ検討されていない。OSA が疑われる患者において PLMS を合併することが全身性炎症の亢進と関連するか否かを検討する。2008 年から 2011 年において OSA を診断するために PSG を施行した 342 人の患者に対し PLMS の有無と血中の CRP およびフィブリノーゲン値の関係を検討した。342 人中 254 人に中等症以上の OSA を認め、さらにそのうち 46 人において PLMS を認めた。一方 OSA を認めなかった 88 人のうち PLMS を認めた患者は 8 人のみであった。OSA および PLMS を合併している患者群において血中の CRP およびフィブリノーゲン値は、OSA/PLMS を共に有しない患者群および OSA のみを有する患者群より有意に高値であった (CRP:  $0.20 \pm 0.48$  vs.  $0.09 \pm 0.15$  vs.  $0.13 \pm 0.18$  mg/dl,  $p=0.03$ ; フィブリノーゲン:  $298.2 \pm 76.1$  vs.  $269.0 \pm 57.1$  vs.  $270.0 \pm 52.6$  mg/dl,  $p < 0.01$ )。多変量解析において他の臨床因子の交絡を考慮したうえで、PLMS の合併は血中 CRP ( $\beta=0.14$ ,  $p < 0.01$ ) およびフィブリノーゲン ( $\beta=0.14$ ,  $p < 0.01$ ) 値に対して有意に関連する因子であった。OSA 患者において PLMS は血中 CRP およびフィブリノーゲン値と有意に関連していた。これら炎症蛋白の血中濃度は心血管イベント発生の予測因子と報告されているため、PLMS を合併した OSA 患者は OSA のみ有している患者より心血管イベントを発症しやすい可能性がある。

共同研究者 村瀬公彦、人見健文、濱田哲、東正徳、外山善朗、原田有香、吉村力、小賀徹、三嶋理晃

A

研究目的

閉塞性睡眠時無呼吸 (obstructive sleep apnea: OSA) と睡眠中に起こる周期性四肢運動 (periodic limb movements during sleep: PLMS) はそれぞれ睡眠障害の主な原因であり、両者はともに炎症の亢進や心血管イベントとの関連が報告されている。しかし、両者を合併することによってそのリスクが増すか否かは未だ検討されていない。OSA が疑われる患者において PLMS を合併することが全身性炎症

の亢進と関連するか否かを検討する。

B. 研究方法

2008 年から 2011 年において OSA を診断するために PSG を施行した 342 人の患者に対し PLMS の有無と血中の CRP およびフィブリノーゲン値の関係を検討した。

C. 研究結果

342人中254人に中等症以上のOSAを認め、さらにそのうち46人においてPLMSを認めた。一方OSAを認めなかった88人のうちPLMSを認めた患者は8人のみであった。OSAおよびPLMSを合併している患者群において血中のCRPおよびフィブリノーゲン値は、OSA/PLMSを共に有しない患者群およびOSAのみを有する患者群より有意に高値であった(CRP:  $0.20 \pm 0.48$  vs.  $0.09 \pm 0.15$  vs.  $0.13 \pm 0.18$  mg/dl,  $p=0.03$ ; フィブリノーゲン:  $298.2 \pm 76.1$  vs.  $269.0 \pm 57.1$  vs.  $270.0 \pm 52.6$  mg/dl,  $p < 0.01$ )。多変量解析において他の臨床因子の交絡を考慮したうえでも、PLMSの合併は血中CRP ( $\beta=0.14$ ,  $p < 0.01$ ) およびフィブリノーゲン ( $\beta=0.14$ ,  $p < 0.01$ ) 値に対して有意に関連する因子であった。

#### D. 考察

OSA患者においてPLMSは血中CRPおよびフィブリノーゲン値と有意に関連していた。

#### E. 結論

これら炎症蛋白の血中濃度は心血管イベント発生の予測因子と報告されているため、PLMSを合併したOSA患者はOSAのみ有している患者より心血管イベントを発症しやすい可能性がある。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

Murase K, Hitomi T, Hamada S, Azuma M, Toyama Y, Harada Y, Tanizawa K, Handa T, Yoshimura C, Oga T, Mishima M, Chin K. The additive impact of periodic limb movements during sleep on inflammation in obstructive sleep apnea patients. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11:375-382.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

内臓脂肪量と閉塞型睡眠時無呼吸との関連にみられる男女差に関する研究

研究分担者 陳 和夫

京都大学大学院医学研究科 呼吸管理睡眠制御学 特定教授

研究要旨

閉塞型睡眠時無呼吸（OSA）は、心血管障害（CVD）の重要な危険因子であると報告されている。一方、内臓脂肪蓄積は、CVD の重要な危険因子であると確認されている。OSA と内臓脂肪の関連も報告されているが、多数例の報告はみられない。また、近年、OSA は男性では CVD の危険性や致死率に関連していたが、女性では関連していなかったという報告がみられ、性別により OSA の病態生理が異なるとも考えられるようになった。本研究では、OSA による CVD の危険性ひいては致死率や予後における男女差に影響を与えているのは OSA と内臓脂肪の関連が性別で異なることが一因であると考え、この性差を検討することを目的とした。2008 年 10 月から 2010 年 12 月に京都大学医学部附属病院で OSA 精査のためポリソムノグラフィーを受検した者のうち、内臓脂肪面積（VFA）計測のための腹部単純 CT 撮影に同意し、過去に OSA の診断や治療を受けたことがなく、中枢型睡眠時無呼吸ではない男性 271 名、女性 100 名を対象とした。年齢、身体計測値、喫煙歴、既往歴、CT による臍レベル断面像での VFA および皮下脂肪面積(SFA)計測値、睡眠時無呼吸パラメータ、動脈血液ガスデータ、肺機能検査結果、早朝空腹時静脈血検査値を評価し、性別による患者背景の比較および OSA と VFA の関連の比較を行った。BMI や腹囲に有意差は認めなかったが、男性は女性に比べて有意に VFA が大きく、睡眠時無呼吸が重症であり、脂質異常が強かった。VFA、SFA と各変数との単相関では、男女共に VFA は睡眠時無呼吸パラメータと有意な相関を示した。一方、 $PaO_2$  や肺胞気動脈血酸素分圧較差（ $A-aDO_2$ ）は男性のみで VFA、SFA と有意な相関を示したが、VFA とより強い相関を有していた。さらに、多変量解析を行うと、男性では年齢（寄与率 2.3%）や BMI(寄与率 25.3%)に加えて、夜間睡眠中の最低酸素飽和度（minimum  $SpO_2$ ）(寄与率 4.6%)と  $A-aDO_2$ （寄与率 7.6%）が独立して有意に VFA と関連していた。SFA と独立して関連していたのは BMI（寄与率 63.6%）と年齢、インスリン抵抗性（HOMA-R）であった。一方、女性では VFA、SFA 共に独立した関連性を認めたのは BMI(寄与率 54.5%、80.6%)のみであった。男性では、睡眠時および覚醒時の低酸素血症が有意に独立して VFA と関連を持つことが示され、減量に加え OSA のコントロールが VFA の減少につながり、CVD のリスクの改善につながる可能性が示唆された。一方、女性では、睡眠時無呼吸パラメータは VFA にも SFA にも関与しておらず、内臓脂肪蓄積に働く OSA の影響は乏しく、女性 OSA 患者では、男性 OSA 患者よりも CVD のリスクや致死率が低いことの一因となっていると考えられた。内臓脂肪量関連因子にみられる男女差を明らかにした。このことは、OSA が女性の CVD の発生率や致死率に関連が乏しいとされる要因の一つと考えられる。

共同研究者 原田有香、小賀徹、荏原雄一、東正徳、村瀬公彦、外山善朗、相原顕作、谷澤公伸、吉村力、人見健文、半田知宏、坪井知正、三嶋理晃、陳和夫

## A. 研究目的

閉塞型睡眠時無呼吸(OSA)は、心血管障害(CVD)の重要な危険因子であると報告されている。一方、内臓脂肪蓄積は、CVDの重要な危険因子であると確認されている。OSAと内臓脂肪の関連も報告されているが、多数例の報告はみられない。また、近年、OSAは男性ではCVDの危険性や致死率に関連していたが、女性では関連していなかったという報告がみられ、性別によりOSAの病態生理が異なるとも考えられるようになった。本研究では、OSAによるCVDの危険性ひいては致死率や予後における男女差に影響を与えているのはOSAと内臓脂肪の関連が性別で異なることが一因であると考え、この性差を検討することを目的とした。

## B. 研究方法

2008年10月から2010年12月に京都大学医学部附属病院でOSA精査のためポリソムノグラフィを受検した者のうち、内臓脂肪面積(VFA)計測のための腹部単純CT撮影に同意し、過去にOSAの診断や治療を受けたことがなく、中枢型睡眠時無呼吸ではない男性271名、女性100名を対象とした。年齢、身体計測値、喫煙歴、既往歴、CTによる臍レベル断面像でのVFAおよび皮下脂肪面積(SFA)計測値、睡眠時無呼吸パラメータ、動脈血液ガスデータ、肺機能検査結果、早朝空腹時静脈血検査値を評価し、性別による患者背景の比較およびOSAとVFAの関連の比較を行った。

## C. 研究結果

BMIや腹囲に有意差は認めなかったが、男性は女性に比べて有意にVFAが大きく、睡眠時無呼吸が重症であり、脂質異常が強かった。VFA、SFAと各変数との単相関では、男女共にVFAは睡眠時無呼吸パラメータと有意な相関を示した。一方、PaO<sub>2</sub>や肺胞気動脈血酸素分圧較差(A-aDO<sub>2</sub>)は男性のみでVFA、SFAと有意な相関を示したが、VFAとより強

い相関を有していた。さらに、多変量解析を行うと、男性では年齢(寄与率2.3%)やBMI(寄与率25.3%)に加えて、夜間睡眠中の最低酸素飽和度(minimum SpO<sub>2</sub>)(寄与率4.6%)とA-aDO<sub>2</sub>(寄与率7.6%)が独立して有意にVFAと関連していた。SFAと独立して関連していたのはBMI(寄与率63.6%)と年齢、インスリン抵抗性(HOMA-R)であった。一方、女性ではVFA、SFA共に独立した関連性を認めたのはBMI(寄与率54.5%、80.6%)のみであった。

## D. 考察

男性では、睡眠時および覚醒時の低酸素血症が有意に独立してVFAと関連を持つことが示され、減量に加えOSAのコントロールがVFAの減少につながり、CVDのリスクの改善につながる可能性が示唆された。一方、女性では、睡眠時無呼吸パラメータはVFAにもSFAにも関与しておらず、内臓脂肪蓄積に働くOSAの影響は乏しく、女性OSA患者では、男性OSA患者よりもCVDのリスクや致死率が低いことの一因となっていると考えられた。

## E. 結論

内臓脂肪量関連因子にみられる男女差を明らかにした。このことは、OSAが女性のCVDの発生率や致死率に関連が乏しいとされる要因の一つと考えられる。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Harada Y, Oga T, Chihara Y, Azuma M, Murase K, Toyama Y, Aihara K, Tanizawa K, Yoshimura C, Hitomi T, Handa T, Tsuboi T, Mishima M, Chin K. Differences in associations between visceral fat accumulation and obstructive sleep apnea by sex. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11: 383-391.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

BPA 後の右室のリバースリモデリングに関する研究

研究分担者 中西 宣文

国立循環器病センター研究所 肺高血圧先端医学研究部 部長

研究要旨

研究目的：近年、BPA（バルーン肺動脈形成術）は、末梢型 CTEPH や重症の併存疾患を有する患者、PEA（外科的肺動脈内膜血栓摘除術）後の残存 PH（肺高血圧症）を有する患者など PEA の適応とならない患者を対象に、安全に血行動態や functional capacityなどを改善する事が報告されてきている。しかしながら、BPA が重要な予後規定因子である右室機能（RV function）を改善するかどうかは不明である。そこで本研究の目的は、右室機能評価の gold standard である心臓 MRI を持ちして、BPA による右室機能やリモデリングの改善効果を検討する事である。

研究方法：我々は 2012 年 8 月から 2013 年 12 月までの間に当科で複数回の BPA を施行され、かつその前後で心臓 MRI を施行された、連続 20 症例に関して後ろ向き解析を行った。全ての患者が WHO 機能分類 II 度以上の心不全症状を有しているが、重症で 20 分間の心臓 MRI 撮影に耐えられない患者は除外した。患者に関して一例一例につき、「inoperable」かどうかを、PEA に習熟した外科医や放射線科医などを含めた CTEPH team で慎重に検討した。BPA 後のフォローの右心カテーテル（RHC）と心臓 MRI は、平均 4 ヶ月後に施行した。それと同時に、WHO 機能分類や血中 BNP 値、6 分間歩行距離も調査した。BPA は、右肺動脈治療時には内頸静脈から、左肺動脈の治療時には大腿静脈からアプローチを行った。BPA 後の重度の再灌流性肺障害を予防するため、とりわけ初回のセッションは、1-2 区域に治療区域数を限定して行った。同様に BPA 治療後一晩は、CCU にて非侵襲的陽圧換気を行い、再灌流性肺障害の予防に努めた。BPA は最低限平均肺動脈圧（mPAP）が 30mmHg 未満になるまで繰り返し施行した。心臓 MRI は、1.5T のシステムを用いて行った。RVEDV、RVESV、RVSV、RVEF、RV mass の定量は、横断像を用いて 2 人の経験豊富な放射線科医により行われた。左室についても解析に短軸像を用いた以外は同様に解析した。拡張早期の心室中隔の左方移動は、両室合わせた径に対する右室径の比を用いて定量化した。統計解析は、血行動態や心臓 MRI、その他の臨床指標の変化に関しては、paired t-test か Wilcoxon signed-ranks test を適宜使用し行った。変量間の相関関係は、単回帰分析を用いて行った。P 値 0.05 未満を統計学的に有意であると判断した。

研究結果：連続 20 人の手術適応外の CTEPH 患者が登録された（平均年齢 67 歳、女性 15 人）。発症から BPA までの罹病期間は平均 60 ヶ月であった。また、BPA 前に何らかの経口の肺血管拡張薬を服用していた患者は、15 人（75%）であった。内訳は、エンドセリン拮抗薬 6 人、プロスタサイクリン系薬剤 13 人、PDE-5 阻害薬 4 人、経口の 2 剤以上の併用療法は 6 人であった。ベースラインの mPAP は 39.4mmHg、肺血管抵抗（PVR）は 889 dyne sec/cm<sup>5</sup> と上昇していた。BPA 前の罹病期間は、ベースラインのパラメータの内 mPAP とのみ有意な相関を示した。

一人あたりの平均 BPA 回数は、3.2 セッションであった。全ての手技が成功しており、かつフォローアップ期間中に死亡や再灌流性肺障害などに起因する気管内挿管を要するような重大な合併症は認めなかった。BPA 後 mPAP、PVR、総肺抵抗（TPR）などが、心係数（CI）の有意な上昇とともに顕著に改善した。平均右房圧（RAP）は、BPA 前より良好にコントロールされ、正常範囲内の値であったが、BPA 後さらに有意に低下

した。

その他の臨床的指標である、WHO 機能分類や BNP 値、6 分間歩行距離も全て有意に改善した。心臓 MRI の結果であるが、ベースラインでは RVEDVI と RVESVI の顕著な拡大と、RVEF の低下を認めた。また、左室収縮障害は認めなかったが、RVEF45%未満を右室収縮障害と定義した場合、17 人 (85%) が右室収縮障害を有していた。BPA 後、RVEDVI と RVESVI は有意に低下し、RVEF もまた有意に改善した。さらには、RV mass index (RVMI) や、ventricular mass index (VMI)、拡張早期の心室中隔左方移動なども有意に改善した。左室機能や容量に関しては BPA 前後で有意な変化を認めなかった。RVEDVI と RVESVI の変化度は、CI や PVR、TPR といった血行動態指標の変化度と強く相関していた。しかし、BPA 前の罹病期間は、右室機能や容量、血行動態指標などのどのパラメータとも相関を示さなかった。

考察:以上の結果から、本研究の新たな発見は、主に(1)BPA が外科的手術の適応とならないような CTEPH 患者において、右室機能やリモデリングを有意に改善した事と、(2)右室のリモデリングの改善度が血行動態のパラメータの改善度と強く相関していた事である。最近のいくつかの BPA に関する報告と同様に、本研究では BPA が死亡や重大合併症を起こすことなく安全に、血行動態を改善させる事を示す事が出来た。さらに、BPA は右心不全症状や心不全兆候、運動耐容能なども有意に改善する事を示す事が出来た。また、本研究では BPA 前の RAP は正常範囲内であったが、これは容量負荷や右心不全が利尿剤などの集学的治療により良好にコントロールされていた事や、患者登録の際に RAP が高度に上昇した最重症の患者が心臓 MRI に耐えられない事を理由に除外されていた事を反映していると思われる。これまでに CTEPH 患者において PEA 後に右室機能が改善したとの報告はいくつかあり、具体的には Reesink らは、血行動態上成功した PEA 後の右室のリバースリモデリングを心臓 MRI を用いて報告している。Iino らは、PEA 後 6 ヶ月間までの右室容量や RVEF 改善の時間経過として報告した。しかしながら、これまでに BPA が外科的手術適応外の CTEPH 患者で右室機能を改善するかどうかは分かっていなかった。そんな中本研究では、BPA 後に右室の拡大 (RVEDVI や RVESVI) や、右室収縮障害 (RVEF)、右室肥大 (RVMI や VMI)、さらには心室中隔の左方移動 (septal inversion ratio) といった指標が全て有意に改善した。さらに、心臓 MRI で非侵襲的に計測された右室のリモデリングの改善度と、RHC により侵襲的に得られた血行動態指標の改善度との間に強い相関関係を認めた。以上まとめると、BPA は手術適応外の CTEPH 患者において、血行動態の改善と関連して右室のリバースリモデリングをもたらし、収縮能をも改善し得る。一方で、心臓 MRI で右室機能を評価する事は、BPA の効果を非侵襲的かつ、高い再現性を持ってモニターする事につながり得ると言える。

一方で、本研究では BPA は左室機能や容量には有意な影響を与えなかった。これは、PEA 後の Iino らや Kreitner らの知見と合致するが、Reesink らの知見とは相反する結果であった。Van Wolferen らは、特発性肺動脈性肺高血圧症患者に対して 1 年間の内科的治療を行った後に LVEDVI が 41 から 46 mL/m<sup>2</sup> 増に有意に増加したと報告しており、左室容量の減少は、生命予後不良と治療不成功の強い予測因子であると述べている。ここで注目したい事として、彼らの対象患者の治療前の血行動態的重症度は本研究と比べ、mPAP (56 versus 39mmHg) や LVEDVI (41 versus 65mL/m<sup>2</sup>) に示されているように、より重症であった事が考えられる。そのため、右室による左室への圧排もより強かったものと考えられる。このように、LVEDVI の増加度自体は、彼らの研究と本研究では同程度 (5 versus 4 mL/m<sup>2</sup>) であるにも関わらず、治療後に LVEDVI が有意に増加するかどうかは、ベースラインの血行動態の重症度による部分があると考えられる。

本研究に登録された患者の BPA 前の平均罹病期間は 60 ヶ月と、これまでに報告された PEA や BPA に関する他の研究に登録された患者 (28-43 ヶ月) より長くなっている。これは、言い換えれば本研究の患者は、長らく内服加療のみの治療の状態で右室の圧負荷にさらされており、結果的により進行した右室のリモデリングを有していたと解釈され得る。また、BPA 前の罹病期間は、ベースラインの指標の内 mPAP とのみ有意