

本報告は特発性/遺伝性肺動脈性肺高血圧症に伴う IgG4 関連疾患の発症に関する初めての報告であり、単独での有病率よりも高いことと、肺動脈にも浸潤病変が認められること、およびエポプロステノール使用例での発症に限られることから、プロスタグランジン刺激を介した免疫学的機構が発症に関与していることが示唆された。

E. 結論

特発性/遺伝性肺動脈性肺高血圧症に伴う IgG4 関連疾患の発症に関する初めての報告を行った。

F. 研究発表

1. 論文発表

Shirai Y, Tamura Y, Yasuoka H, Satoh T, Kuwana M. IgG4-related disease in pulmonary arterial hypertension on long-term epoprostenol treatment. *Eur Respir J.* 43:1516-9.

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

ナノ粒子化したベラプロストの肺高血圧症動物モデルにおける徐放性・組織特異性
および薬理学特性の検討に関する研究

研究分担者 田村 雄一
慶應義塾大学医学部 循環器内科学 特任助教

研究要旨

プロスタグランジン I2 (PGI2) およびアナログであるベラプロストは、肺動脈性肺高血圧症治療に有効であるが、ナノ粒子化した化合物の実用化は治療の有効性の向上だけでなく利便性の向上につながることを期待される。この研究において、ナノ粒子化したベラプロストの肺高血圧症動物モデルにおける徐放性・組織特異性および薬理学特性についての検討を行うことを目的とした。研究方法は、ベラプロストをポリ乳酸ホモポリマー及びモノメトキシポリエチレングリコール-ポリラクチドブロック共重合体から調製したナノ粒子に封入し、肺動脈中へのナノ粒子の取り込みについてローダミン S 蛍光色素を封入したナノ粒子を用いて調べた。肺高血圧症モデルとして、モノクロタリン誘発性ラットモデル及び低酸素誘導性マウスモデルを使用することとした。その結果、試験したベラプロスト封入ナノ粒子の中から、in vitro での放出速度および血液クリアランスなどのデータを元に、適切な種類を選択した。モノクロタリン誘発性肺動脈モデルにナノ粒子を週 1 回、20 μg の/kg を静脈内投与したところ、肺動脈のリモデリングおよび右室肥大に関して経口投与（1 日 1 回 100 μg /kg）群と同様の改善効果を示した。また低酸素誘発性モデルにおいても、同様の改善効果を示した。ローダミン S 蛍光ナノ粒子は肺末梢動脈に長期間滞留することも示された。研究の結論は、肺高血圧動物モデルでのナノ粒子投与研究により、ナノ粒子を用いたベラプロストの投与は投薬量の低下および投与頻度の減少をもたらすことが示された。肺動脈性肺高血圧症の重症例に対してはエポプロステノールの持続静注療法が使用されるが、長期使用に伴い IgG4 関連疾患を発症することがある。しかしこれまで発症に関する報告はない。

共同研究者 石原知明、林絵里香、山本修平、小林ちさ、沢崎綾一、田村文弥、田原佳代子、笠原忠、石原務、武永美津子、福田恵一、水島徹

A. 研究目的

プロスタグランジン I2 (PGI2) およびアナログであるベラプロストは、肺動脈性肺高血圧症治療に有効であるが、ナノ粒子化した化合物の実用化は治療の有効性の向上だけでなく利便性の向上につながることを期待される。

トキシポリエチレングリコール-ポリラクチドブロック共重合体から調製したナノ粒子に封入した。肺動脈中へのナノ粒子の取り込みは、ローダミン S 蛍光色素を封入したナノ粒子を用いて調べた。肺高血圧症モデルとしては、モノクロタリン誘発性ラットモデル及び低酸素誘導性マウスモデルを使用した。

B. 研究方法

ベラプロストをポリ乳酸ホモポリマー及びモノメ

C. 研究結果

試験したベラプロスト封入ナノ粒子の中から、in

vitro での放出速度および血液クリアランスなどのデータを元に、適切な種類を選択した。モノクロタリン誘発性肺動脈モデルにナノ粒子を週1回、20 μ g/kg を静脈内投与したところ、肺動脈のリモデリングおよび右室肥大に関して経口投与（1日1回100 μ g/kg）群と同様の改善効果を示した。また低酸素誘発性モデルにおいても、同様の改善効果を示した。ローダミンS 蛍光ナノ粒子は肺末梢動脈に長期間滞留することも示された。

Release. 2014;197C:97-104.

D. E. 考察・結論

肺高血圧動物モデルでのナノ粒子投与研究により、ナノ粒子を用いたベラプロストの投与は投薬量の低下および投与頻度の減少をもたらすことが示された。肺動脈性肺高血圧症の重症例に対してはエボプロステノールの持続静注療法が使用されるが、長期使用に伴いIgG4 関連疾患を発症することがある。しかしこれまで発症に関する報告はない。

F. 研究発表

1. 論文発表

Ishihara T, Hayashi E, Yamamoto S, Kobayashi C, Tamura Y, Sawazaki R, Tamura F, Tahara K, Kasahara T, Ishihara T, Takenaga M, Fukuda K, Mizushima T. Encapsulation of beraprost sodium in nanoparticles: Analysis of sustained release properties, targeting abilities and pharmacological activities in animal models of pulmonary arterial hypertension. J Control

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

慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者における経皮的肺動脈形成術後の
心エコー右室機能評価の意義に関する研究

研究分担者 田村 雄一
慶應義塾大学医学部 循環器内科学 特任助教

研究要旨

研究の目的として、経皮的肺動脈形成術(BPA)は、慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）患者の血行動態を改善し運動耐容能を改善するが、心エコーで右室機能を網羅的に解析し関連を明らかにすることとした。方法は、右心カテーテルによりCTEPHと診断されBPAを受けた連続25例のCTEPH患者を調査した。右心室評価はスペックル追跡心エコー検査および3次元心エコー検査などの心エコー検査をBPAの前および後に評価した。その結果、BPAは、平均肺動脈圧、肺血管抵抗及び心指数を改善したが、3Dエコーにおける右室容積、右室のEFおよび右室のピークストレインを改善し、血行動態改善と関連していた。特に心係数の変化は3Dエコーによる右室の数量指数のものと関連しており、またBPAは右室の同期不全を改善させていたCTEPHの患者で血行動態が改善するだけでなく心エコー検査によって評価されるように右室のリモデリングと同期不全を改善した。CTEPHの患者で血行動態が改善するだけでなく心エコー検査によって評価されるように右室のリモデリングと同期不全を改善することができたと結論づけられた。

共同研究者 継敏光、村田光繁、川上崇史、安田理沙子、徳田華子、南方友吾、片岡雅晴、林田健太郎、鶴田ひかる、前川裕一郎、井上宗信、福田恵一

A. 研究目的

経皮的肺動脈形成術（BPA）は、慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）患者の血行動態を改善し運動耐容能を改善するが、心エコーで右室機能を網羅的に解析し関連を明らかにする。

BPAは、平均肺動脈圧、肺血管抵抗及び心指数を改善したが、3Dエコーにおける右室容積、右室のEFおよび右室のピークストレインを改善し、血行動態改善と関連していた。特に心係数の変化は3Dエコーによる右室の数量指数のものと関連しており、またBPAは右室の同期不全を改善させていた。

B. 研究方法

右心カテーテルによりCTEPHと診断されBPAを受けた連続25例のCTEPH患者を調査した。右心室評価はスペックル追跡心エコー検査および3次元心エコー検査などの心エコー検査をBPAの前および後に評価した。のコロニー形成アッセイを用いて評価した。

D, E. 考察, 結論

CTEPHの患者で血行動態が改善するだけでなく心エコー検査によって評価されるように右室のリモデリングと同期不全を改善した。

C. 研究結果

F. 研究発表

1. 論文発表

Tsugu T, Murata M, Kawakami T, Yasuda R,

Tokuda H, Minakata Y, Tamura Y, Kataoka M, Hayashida K, Tsuruta H, Maekawa Y, Inoue S, Fukuda K. Significance of echocardiographic assessment for right ventricular function after balloon pulmonary angioplasty in patients with chronic thromboembolic induced pulmonary hypertension. *Am J Cardiol.* 2014;115:256-61.

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

ベーチェット病における再発性右房血栓症に関する研究

研究分担者 田村 雄一
慶應義塾大学医学部 循環器内科学 特任助教

研究要旨

ベーチェット病における心筋機能障害および血管炎の発症は認められることがあるが、抗凝固療法に抵抗性の再発性右房内血栓症というまれな症例の報告を行うことを目的とした。継続的な抗凝固療法にもかかわらず、ベーチェット病による再発右心房血栓の症例を経験したため報告する。本症例における血栓は再発性であり、抗凝固療法および外科的切除に抵抗性であった。しかし抗凝固療法に加えてプレドニゾンとシクロホスファミドにより免疫抑制療法を強化したところ消失した。同時に心臓 MRI で評価を行ったところ、血栓症の発症時には心機能の低下が認められていたが、これに関しても免疫抑制療法の強化による改善を認めた。心房内血栓症の発症には心筋層における脈管の炎症が関与し、それが血栓症と並行する心筋障害を引き起こしていた可能性が示唆された。そのため、ベーチェット病においては血栓症の評価だけではなく心エコーおよび MRI を用いた心筋障害合併の評価が重要であり、またプレドニゾンとシクロホスファミドの併用免疫抑制療法はベーチェット病による再発性血栓症を治療するために必要になる可能性がある。

共同研究者 工野俊樹、小野友彦、村田光繁、桑名正隆、佐藤徹、福田恵一

A. 研究目的

ベーチェット病における心筋機能障害および血管炎の発症は認められることがあるが、抗凝固療法に抵抗性の再発性右房内血栓症というまれな症例の報告を行う。

B, C. 研究方法, 研究結果

我々は継続的な抗凝固療法にもかかわらず、ベーチェット病による再発右心房血栓の症例を経験したため報告する。本症例における血栓は再発性であり、抗凝固療法および外科的切除に抵抗性であった。しかし抗凝固療法に加えてプレドニゾンとシクロホスファミドにより免疫抑制療法を強化したところ消失した。同時に心臓 MRI で評価を行ったところ、血栓症の発症時には心機能の低下が認められていたが、これに関しても免疫抑制療法の強化による改善を認めた。

D, E. 考察・結論

心房内血栓症の発症には心筋層における脈管の炎症が関与し、それが血栓症と並行する心筋障害を引き起こしていた可能性が示唆された。

そのため、ベーチェット病においては血栓症の評価だけではなく心エコーおよび MRI を用いた心筋障害合併の評価が重要であり、またプレドニゾンとシクロホスファミドの併用免疫抑制療法はベーチェット病による再発性血栓症を治療するために必要になる可能性がある

F. 研究発表

1. 論文発表

Kuno T, Tamura Y, Ono T, Murata M, Kuwana M, Satoh T, Fukuda K. Recurrent right atrial thrombosis due to Behçet disease. Can J Cardiol. 2014;30:1250.e1-3.

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

日本人患者における遺伝性出血性末梢血管拡張症に関する研究

研究分担者 塩谷 隆信
秋田大学大学院医学系研究科 保健学専攻 教授

研究要旨

日本人患者における遺伝性出血性末梢血管拡張症（hereditary hemorrhagic telangiectasia; HHT）の臨床的特徴に関しては不明な点が多い。本研究の目的は、日本における HHT 患者の臨床表現型に関して明らかにすることである。遺伝子的あるいは臨床的に確実と診断された HHT 患者 80 人（男性 40 人、女性 40 人、年齢 2～72 歳、平均 39.4 歳）を対象とした。HHT の臨床診断は Curaçao 診断基準に基づいて行なった。HHT 患者の臨床的特徴は後方視的に検討した。必要に応じて頭部 MRI 及び胸部 CT による画像診断を実施した。全例で遺伝子解析を行なった。本研究は全ての対象者において説明と同意に基づいて行なわれた。78 人の患者において endoglin（ENG）あるいは activitin A receptor type II-like 1（ACVRL1）のいずれかに変異が認められた。27 家系において ENG に変異がある HHT1 は 53 人、17 家系において ACVRL1 に変異がある HHT2 は 25 人であった。2 例の女性患者では臨床的確実 HHT であったが、遺伝子変異は確認できなかった。鼻出血は HHT1 では 53 人中 53 人（100%）、HHT2 では 25 人中 24 人に（96%）にみられた。末梢血管拡張は HHT1 では 53 人中 34 人（64%）に、HHT2 では 25 人中 18 人（72%）にみられた。肺動静脈奇形（AVMs）は HHT1 では 53 人中 33 人（63%）に、HHT2 では 25 人中 5 人（20%）にみられた。脳 AVM は HHT1 では 51 人中 12 人（24%）に、HHT2 では 25 人中 1 人（4%）にみられた。肝 AVM は HHT1 では 7 人中 29 人（24%）に、HHT2 では 20 人中 16 人（80%）にみられた。日本においては、HHT1 は HHT2 の約 2 倍の頻度であった。肺および脳 AVM は主として HHT1 に、一方、肝 AVM は主として HHT2 に合併した。日本人の HHT 患者 80 人において遺伝子解析、画像診断を実施し臨床表現型を検討した。その結果、日本人において、HHT のサブタイプである HHT1 は HHT2 の 2 倍であった。さらに、HHT1 には肺および脳動静脈奇形が、HHT2 には肝動静脈奇形が多く合併した。日本における HHT の臨床表現型の頻度および特徴は、デンマーク、オランダ、北イタリア、米国、カナダなどの欧米諸国からの報告とほぼ一致した。HHT の臨床表現型には民族あるいは地域的な差はない。

共同研究者 小宮山雅樹、石黒智也、山田修、森崎裕子、森崎隆幸

A. 研究目的

日本人患者における遺伝性出血性末梢血管拡張症（hereditary hemorrhagic telangiectasia; HHT）の臨床的特徴に関しては不明な点が多い。本研究の目的は、日本における HHT 患者の臨床表現型に関して明らかにすることである。

B. 研究方法

遺伝子的あるいは臨床的に確実と診断された HHT 患者 80 人（男性 40 人、女性 40 人、年齢 2～72 歳、平均 39.4 歳）を対象とした。HHT の臨床診断は Curaçao 診断基準に基づいて行なった。HHT 患者の臨床的特徴は後方視的に検討した。必要に応じて頭部 MRI 及び胸部 CT による画像診断を実

施した。全例で遺伝子解析を行なった。本研究は全ての対象者において説明と同意に基づいて行なわれた。

C. 研究結果

78 人の患者において endoglin (ENG) あるいは activin A receptor type II-like 1 (ACVRL1) のいずれかに変異が認められた。27 家系において END に変異がある HHT1 は 53 人、17 家系において ACVRL1 に変異がある HHT2 は 25 人であった。2 例の女性患者では臨床的確定 HHT であったが、遺伝子変異は確認できなかった。鼻出血は HHT1 では 53 人中 53 人 (100%)、HHT2 では 25 人中 24 人に (96%) みられた。末梢血管拡張は HHT1 では 53 人中 34 人 (64%) に、HHT2 では 25 人中 18 人 (72%) にみられた。肺動静脈奇形 (AVMs) は HHT1 では 53 人中 33 人 (63%) に、HHT2 では 25 人中 5 人 (20%) にみられた。脳 AVM は HHT1 では 51 人中 12 人 (24%) に、HHT2 では 25 人中 1 人 (4%) にみられた。肝 AVM は HHT1 では 7 人中 29 人 (24%) に、HHT2 では 20 人中 16 人 (80%) にみられた。日本においては、HHT1 は HHT2 の約 2 倍の頻度であった。肺および脳 AVM は主として HHT1 に、一方、肝 AVM は主として HHT2 に合併した。

D. 考察

日本人の HHT 患者 80 人において遺伝子解析、画像診断を実施し臨床表現型を検討した。その結果、日本人において、HHT のサブタイプである HHT1 は HHT2 の 2 倍であった。さらに、HHT1 には肺および脳動静脈奇形が、HHT2 には肝動静脈奇形が多く合併した。日本における HHT の臨床表現型の頻度および特徴は、デンマーク、オランダ、北イタリア、米国、カナダなどの欧米諸国からの報告とほぼ一致した。

E. 結論

HHT の臨床表現型には民族あるいは地域的な差はない。

F. 研究発表

1. 論文発表

Komiyama M, Ishiguro T, Yamada O, Morisaki H, Morisaki T. Hereditary hemorrhagic telangiectasia in Japanese patients. *Journal of Human Genetics*. 2014;59: 37-41.

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

閉塞性障害を伴った肺気腫合併肺線維症、閉塞性肺障害を伴っていない肺気腫合併肺線維症および
COPD 患者における呼吸機能の比較に関する研究

研究分担者 花岡 正幸
信州大学医学部 内科学第一教室 教授

研究要旨

肺気腫合併肺線維症（CPFE）の呼吸機能的特徴として比較的軽度な閉塞性障害、軽度な肺過膨張、重度な拡散能低下、労作時の SpO₂ 低下等が報告されている。一方 CPFE において閉塞性障害を伴った症例、伴っていない症例が見られる。我々は閉塞性障害の有無で CPFE を分類し、それぞれの呼吸機能的特徴を COPD と比較しレトロスペクティブに検討した。31 例の CPFE の患者に対しスパイロメトリーで閉塞性障害の有無を調べ、CPFE 閉塞性障害なし群（n=20）、CPFE 閉塞性障害あり群（n=11）に分類した。Impulse Oscillation System（IOS）による呼吸抵抗、過呼吸法による動的肺過膨張の測定を含む呼吸機能検査を施行し、COPD 群（n=49）と比較した。また CPFE 閉塞性障害なし群と CPFE 閉塞性障害あり群における胸部 CT 上の肺線維症および肺気腫の程度を比較検討した。CPFE 閉塞性障害なし群において肺過膨張、呼吸抵抗の増加は明らかではなかった。CPFE 閉塞性障害なし群、あり群の両方において肺拡散能の低下が見られた。呼気時の末梢気道における虚脱のしやすさの指標となる ΔX_{rs5} が CPFE 閉塞性障害あり群より COPD 群において有意に大きかった。動的肺過膨張の指標である IC_{rest-20}、IC_{rest-30}、IC_{rest-40} の増加は CPFE 閉塞性障害なし群より COPD 群において有意に大きく、CPFE 閉塞性障害なし群より CPFE 閉塞性障害あり群において大きい傾向があった。胸部 CT 上、CPFE 閉塞性障害あり群より CPFE 閉塞性障害なし群において肺線維症の程度が重度/中等度の患者が有意に多く、低濃度吸収域（LAA）スコアは有意に低値であった。一部の CPFE において肺拡散能の低下のみならず動的肺過膨張も呼吸機能の低下に関連している可能性がある。閉塞性障害を伴った CPFE、閉塞性障害を伴っていない CPFE および COPD においてそれぞれ呼吸機能低下のメカニズムが異なっている可能性が示唆された。また閉塞性障害を伴っていない CPFE において肺線維症はより高度、肺気腫はより軽度であることから、CPFE の呼吸機能は肺線維症と肺気腫の割合によって変化することが示唆された。CPFE は呼吸生理学的、画像的に多様性のある疾患であり、臨床的にフェノタイプが存在する可能性が示唆された。

共同研究者 北口良晃、藤本圭作、本田孝行、堀田順一、平山二郎

A. 研究目的

肺気腫合併肺線維症（CPFE）の呼吸機能的特徴として比較的軽度な閉塞性障害、軽度な肺過膨張、重度な拡散能低下、労作時の SpO₂ 低下等が報告されている。一方 CPFE において閉塞性障害を伴った症例、伴っていない症例が見られる。我々は閉塞性障害の有無で CPFE を分類し、それぞれの呼吸機能的

特徴を COPD と比較しレトロスペクティブに検討した。

B. 研究方法

31 例の CPFE の患者に対しスパイロメトリーで閉塞性障害の有無を調べ、CPFE 閉塞性障害なし群（n=20）、CPFE 閉塞性障害あり群（n=11）に分

類した。Impulse Oscillation System (IOS) による呼吸抵抗、過呼吸法による動的肺過膨張の測定を含む呼吸機能検査を施行し、COPD 群 (n=49) と比較した。また CPFE 閉塞性障害なし群と CPFE 閉塞性障害あり群における胸部 CT 上の肺線維症および肺気腫の程度を比較検討した。

C. 研究結果

CPFE 閉塞性障害なし群において肺過膨張、呼吸抵抗の増加は明らかではなかった。CPFE 閉塞性障害なし群、あり群の両方において肺拡散能の低下が見られた。呼気時の末梢気道における虚脱のしやすさの指標となる $\Delta Xrs5$ が CPFE 閉塞性障害あり群より COPD 群において有意に大きかった。動的肺過膨張の指標である $IC_{rest-20}$ 、 $IC_{rest-30}$ 、 $IC_{rest-40}$ の増加は CPFE 閉塞性障害なし群より COPD 群において有意に大きく、CPFE 閉塞性障害なし群より CPFE 閉塞性障害あり群において大きい傾向があった。胸部 CT 上、CPFE 閉塞性障害あり群より CPFE 閉塞性障害なし群において肺線維症の程度が重度/中等度の患者が有意に多く、低濃度吸収域 (LAA) スコアは有意に低値であった。

D. 考察

一部の CPFE において肺拡散能の低下のみならず動的肺過膨張も呼吸機能の低下に関連している可能性がある。閉塞性障害を伴った CPFE、閉塞性障害を伴っていない CPFE および COPD においてそれぞれ呼吸機能低下のメカニズムが異なっている可能性が示唆された。また閉塞性障害を伴っていない CPFE において肺線維症はより高度、肺気腫はより軽度であることから、CPFE の呼吸機能は肺線維症と肺気腫の程度の割合によって変化することが示唆された。

E. 結論

CPFE は呼吸生理学的、画像的に多様性のある疾患であり、臨床的にフェノタイプが存在する可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

Kitaguchi Y, Fujimoto K, Hanaoka M, Honda T, Hotta J, Hirayama J. Pulmonary function impairment in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema with and without airflow obstruction. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014; 9: 805-811.

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

肺移植患者における経皮的 PCO₂ モニターに関する研究

研究分担者 伊達 洋至
京都大学大学院医学研究科 呼吸器外科学 教授

研究要旨

生体肺移植（LDLLT）のレシピエントは術前に高炭酸ガス血症を呈していることがあり、高炭酸ガス血症の程度は術後にさらに増悪する危険性がある。LDLLT の患者さんに、経皮的 PCO₂（PtcCO₂）モニターを施行し、その正確性と実効性を検討した。肺高血圧症を認めなかった 26 人の LDLLT 患者さんを対象として、TOSCA-500 モニターを使用して、術前夜間および手術中に PtcCO₂ モニターを施行した。術前の夜間 PtcCO₂ 値の最大値（72.7±19.3 mmHg）は、術前の安静時 PaCO₂ 値（55.1±11.6 mmHg, $r^2=0.84$ ）と有意な相関関係を認めた。LDLLT 施行中の PtcCO₂ 値は、呼気 PCO₂ 分圧（ $r^2=0.38$ ）よりも PaCO₂ 値（ $r^2=0.93$ ）とより良い相関関係を認めた。術中の持続的な PtcCO₂ 値モニターは、継続的な PaCO₂ 値を評価するのに有用であった。13 名の患者では、術中の PtcCO₂ 値は、術前の夜間 PtcCO₂ 値を超えることは無かったが、11 名の患者では、一時的に超えた。さらに 2 例の早期に心肺バイパス形成が必要であった患者において、PtcCO₂ 値を評価したが、PtcCO₂ 値モニターに関する合併症は認めなかった。LDLLT レシピエントにおける PtcCO₂ 値モニターは、術中に著明な上昇を認めたが、術前値により予測可能であり、術中 PaCO₂ のレベルを経時的に判断するのに有用であった。

共同研究者 陳豊史、陳和夫、石井久成、久保大安、三和千里、池田義、坂東徹、伊達洋至

A. 研究目的

生体肺移植（LDLLT）のレシピエントは術前に高炭酸ガス血症を呈していることがあり、高炭酸ガス血症の程度は術後にさらに増悪する危険性がある。LDLLT の患者さんに、経皮的 PCO₂（PtcCO₂）モニターを施行し、その正確性と実効性を検討した。

B. 研究方法

肺高血圧症を認めなかった 26 人の LDLLT 患者さんを対象として、TOSCA-500 モニターを使用して、術前夜間および手術中に PtcCO₂ モニターを施行した。

C. 研究結果

術前の夜間 PtcCO₂ 値の最大値（72.7±19.3

mmHg）は、術前の安静時 PaCO₂ 値（55.1±11.6 mmHg, $r^2=0.84$ ）と有意な相関関係を認めた。LDLLT 施行中の PtcCO₂ 値は、呼気 PCO₂ 分圧（ $r^2=0.38$ ）よりも PaCO₂ 値（ $r^2=0.93$ ）とより良い相関関係を認めた。術中の持続的な PtcCO₂ 値モニターは、継続的な PaCO₂ 値を評価するのに有用であった。13 名の患者では、術中の PtcCO₂ 値は、術前の夜間 PtcCO₂ 値を超えることは無かったが、11 名の患者では、一時的に超えた。さらに 2 例の早期に心肺バイパス形成が必要であった患者において、PtcCO₂ 値を評価したが、PtcCO₂ 値モニターに関する合併症は認めなかった。

D, E. 考察と結論

LDLLT レシピエントにおける PtcCO₂ 値モニター

は、術中に著明な上昇を認めたが、術前値により予測可能であり、術中 PaCO₂ のレベルを経時的に判断するのに有用であった。

F. 研究発表

1. 論文発表

T Chen F, Chin K, Ishii H, Kubo H, Miwa S, Ikeda T, Bando T, Date H. Continuous carbon dioxide partial pressure monitoring in lung transplant recipients. Ann Transplant 2014;19:382-8.

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

わが国における Lymphangiomyomatosis 280 名の入院患者の臨床的特徴に関する研究

研究分担者 長瀬 隆英
東京大学大学院医学系研究科 呼吸器内科学 教授

研究要旨

Lymphangiomyomatosis (LAM) は稀な疾患であり、潜在的には、呼吸不全を来すような生命予後を脅かす疾患である。けれども、入院を要した LAM 患者についての状態に関する知見は、あまりない。本研究の目的は、我が国における入院した LAM 患者さんにおいて、患者背景、合併症や死亡の原因について検討する事とした。日本の入院患者データベースである Diagnosis Procedure Combination (DPC) を使用して、2010 年 7 月から 2013 年 3 月まで入院した 280 名の LAM 患者さんの情報を retrospective に集積した。さらに移植の状態によって 280 名の患者さんを 3 群に分類した。研究期間中に、32 名の患者さんが肺移植を受け（移植後群）12 名の患者さんが肺移植のために入院（移植入院）し、残りの 236 名の患者さんが肺移植を受けない患者さん（非移植群）であった。非移植群の LAM の患者さんの臨床的背景は今までに報告されていた患者背景と類似していたが、移植に関連した入院患者さんは、下記のような特徴があった。Barthel Index による日常生活の障害程度のスコアが、移植後患者さん（89.4 /100）で、移植前の患者さん（64.6 /100）より、有意に高かった。移植後患者さんの死亡率（3.1%）は、移植前の患者さんの死亡率（25%）より、有意に低かった。もっとも頻度の高い合併症は、3 群間で特に有意な差は認めなかったが、気胸であり、次いで、呼吸不全と血管筋脂肪腫であった。入院した LAM 患者さんについて、臨床的特徴、合併症、死亡に関して、検討を行った。移植後の LAM 患者さんは、移植前の患者より、有意に良好な日常生活レベルを保持しており、肺移植は日常生活を改善させると推察される。

共同研究者 長谷川若恵、山内康宏、康永秀生、春原光宏、城大祐、松居宏樹、伏見清秀、高見和孝

A. 研究目的

Lymphangiomyomatosis (LAM) は稀な疾患であり、潜在的には、呼吸不全を来すような生命予後を脅かす疾患である。けれども、入院を要した LAM 患者さんについて、患者背景、合併症や死亡の原因について検討する事とした。

B. 研究方法

日本の入院患者データベースである Diagnosis Procedure Combination (DPC) を

使用して、2010 年 7 月から 2013 年 3 月までに入院した 280 名の LAM 患者さんの情報を retrospective に集積した。さらに移植の状態によって 280 名の患者さんを 3 群に分類した。

C. 研究結果

研究期間中に、32 名の患者さんが肺移植を受け（移植後群）12 名の患者さんが肺移植のために入院（移植入院）し、残りの 236 名の患者さんが肺移植を受けない患者さん（非移植群）であった。非移植群の LAM の患者さんの臨床的背景は今までに報告されていた患者背景と類似していたが、移植に関

連した入院患者さんは、下記のような特徴があった。Barthel Index による日常生活の障害程度のスコアが、移植後患者さん（89.4 /100）で、移植前の患者さん（64.6 /100）より、有意に高かった。移植後患者さんの死亡率(3.1%)は、移植前の患者さんの死亡率(25%)より、有意に低かった。もっとも頻度の高い合併症は、3 群間で特に有意な差は認めなかったが、気胸であり、次いで、呼吸不全と血管筋脂肪腫であった。

D, E. 考察、結論

日本において、呼吸器疾患に伴う肺高血圧症に関する診断と治療に関する評価を行った。

F. 研究発表

1. 論文発表

Hasegawa W, Yamauchi Y, Yasunaga H, Sunohara M, Jo T, Matsui H, Fushimi K, Takami K, and Nagase T. Clinical features of 280 hospitalized patients with lymphangiomyomatosis in Japan. *Respirology* 2015;20(1):160-5

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

慢性閉塞性肺疾患における緊急入院後の死亡率に影響する因子の検討に関する研究

研究分担者 長瀬 隆英
東京大学大学院医学系研究科 呼吸器内科学 教授

研究要旨

慢性閉塞性肺疾患（COPD）は、世界的に高い死亡率がある。COPD 患者は、しばしば増悪や全身状態の悪化のため予定外入院を要するような全身合併症を頻繁に有しており、予後が悪いことが多い。我々は、日本における入院患者のデータベースを用いて、短期死亡率に影響する因子を検討した。Diagnosis Procedure Combination（DPC）データを用いて、我々は retrospective に、2010 年 7 月から 2013 年 3 月までの間に緊急入院を要した 40 歳以上の COPD 患者のデータを回収した。我々は、全死亡原因の在院死亡率に関連する因子を検討するために、一般化推定方程式で調整した多変量ロジスティック解析を行った。全部で 177,207 名の患者（平均 77.5 歳・男性 72.9 歳）が抽出された。全死亡による在院死亡は、23,614 名で生じた（13.7 %）。高い死亡率は、高い年齢、男性、低い BMI、より重症な呼吸状態、意識レベルの低下、日常生活の活動性が悪いことと関連していた。さらに、高い死亡率は、細菌性肺炎、誤嚥性肺炎、間質性肺炎、肺血栓症、呼吸不全、肺がん、心不全、脳梗塞、肝硬変、慢性腎不全があげられた。本研究では、緊急入院を要した COPD 患者の全死亡原因在院死亡率は、入院時の悪化した全身状態や合併症と関連することを明らかにした。臨床医は、これらの予後因子を検討して、COPD 患者のより良い治療選択を検討するのがよいであろう。

共同研究者 長谷川若恵、山内康宏、康永秀生、春原光宏、城大祐、松居宏樹、伏見清秀、高見和孝

A. 研究目的

慢性閉塞性肺疾患（COPD）は、世界的に高い死亡率がある。COPD 患者は、しばしば増悪や全身状態の悪化のため予定外入院を要するような全身合併症を頻繁に有しており、予後が悪いことが多い。我々は、日本における入院患者のデータベースを用いて、短期死亡率に影響する因子を検討した。

B. 研究方法

Diagnosis Procedure Combination（DPC）データを用いて、我々は retrospective に、2010 年 7 月から 2013 年 3 月までの間に緊急入院を要した 40 歳以上の COPD 患者のデータを回収した。我々

は、全死亡原因の在院死亡率に関連する因子を検討するために、一般化推定方程式で調整した多変量ロジスティック解析を行った。

C. 研究結果

全部で 177,207 名の患者（平均 77.5 歳・男性 72.9 歳）が抽出された。全死亡による在院死亡は、23,614 名で生じた（13.7 %）。高い死亡率は、高い年齢、男性、低い BMI、より重症な呼吸状態、意識レベルの低下、日常生活の活動性が悪いことと関連していた。さらに、高い死亡率は、細菌性肺炎、誤嚥性肺炎、間質性肺炎、肺血栓症、呼吸不全、肺がん、心不全、脳梗塞、肝硬変、慢性腎不全があげ

られた。

D, E. 考察、結論

本研究では、緊急入院を要した COPD 患者の全死亡原因在院死亡率は、入院時の悪化した全身状態や合併症と関連することを明らかにした。臨床医は、これらの予後因子を検討して、COPD 患者のより良い治療選択を検討するのがよいであろう。

F. 研究発表

1. 論文発表

Hasegawa W, Yamauchi Y, Yasunaga H, Sunohara M, Jo T, Matsui H, Fushimi K, Takami K, and Nagase T. Factors affecting mortality following emergency admission for chronic obstructive pulmonary disease. BMC Pulmonary Medicine 2014;14:151

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

わが国における高齢者 COPD の BMI と在院死亡率との逆説的關係に関する研究

研究分担者 長瀬 隆英
東京大学大学院医学系研究科 呼吸器内科学 教授

研究要旨

高齢者の慢性閉塞性肺疾患（COPD）の頻度と死亡は世界的に増加している。Body Mass Index（BMI）は、COPD のよく知られた予後因子である。けれども、高齢者 COPD における obesity paradox（肥満の逆説）はあまり評価されていない。我々は、高齢者 COPD における BMI と在院死亡率との関連について検討した。日本における Diagnosis Procedure Combination（DPC）データベースを用いて、我々は 2010 年 7 月から 2013 年 3 月までに入院した高齢者 COPD（65 歳以上）のデータを retrospective に集積した。BMI が 18.5 以下（低体重）、18.5-22.9（標準・低）、23-24.9（標準・高）、25-29.9（過体重）、30 以上（肥満）の患者での全死亡原因在院死亡率を検討するために、患者背景で補正した多変量ロジスティック解析を行った。全体で、263,940 例の患者が抽出された。在院死亡率は、低体重 14.3%、標準・低 7.3%、標準・高 4.9%、過体重 4.3%、肥満 4.4%であった。低体重群では、標準・低群（オッズ比 1.55）より有意に高い死亡率であり、また、標準高群（オッズ比 0.76）、過体重（オッズ比 0.73）、肥満（オッズ比 0.67）より死亡率は低かった。また、高い死亡率は、高年齢、男性、悪い呼吸状態、意識レベルが悪い、日常生活が低いなどに関連していた。過体重や肥満の患者は、低体重や、標準・低体重の患者より、死亡率が低く、「obesity paradox」を指示する所見と考える。

共同研究者 山内康宏、長谷川若恵、康永秀生、春原光宏、城大祐、松居宏樹、伏見清秀、高見和孝

A. 研究目的

高齢者の慢性閉塞性肺疾患（COPD）の頻度と死亡は世界的に増加している。Body Mass Index（BMI）は、COPD のよく知られた予後因子である。けれども、高齢者 COPD における obesity paradox（肥満の逆説）はあまり評価されていない。我々は、高齢者 COPD における BMI と在院死亡率との関連について検討した。

B. 研究方法

日本における Diagnosis Procedure Combination（DPC）データベースを用いて、我々は 2010 年 7 月から 2013 年 3 月までに入院した高齢者 COPD（65 歳以上）のデータを retrospective

に集積した。BMI が 18.5 以下（低体重）、18.5-22.9（標準・低）、23-24.9（標準・高）、25-29.9（過体重）、30 以上（肥満）の患者での全死亡原因在院死亡率を検討するために、患者背景で補正した多変量ロジスティック解析を行った。

C. 研究結果

全体で、263,940 例の患者が抽出された。在院死亡率は、低体重 14.3%、標準・低 7.3%、標準・高 4.9%、過体重 4.3%、肥満 4.4%であった。低体重群では、標準・低群（オッズ比 1.55）より有意に高い死亡率であり、また、標準高群（オッズ比 0.76）、過体重（オッズ比 0.73）、肥満（オッズ比 0.67）より死亡率は低かった。また、高い死

亡率は、高年齢、男性、悪い呼吸状態、意識レベルが悪い、日常生活が低いなどに関連していた。

D, E. 考察、結論

過体重や肥満の患者は、低体重や、標準・低体重の患者より、死亡率が低く、「obesity paradox」を指示する所見と考える。

G. 研究発表

1. 論文発表

Yamauchi Y, Hasegawa W, Yasunaga H, Sunohara M, Jo T, Matsui H, Fushimi K, Takami K, Nagase T. Paradoxical association between body mass index and in-hospital mortality in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease in Japan. *Int J COPD* 2014;9:1337-4.

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

COPD assessment test score の上昇に寄与する併存症に関する解析に関する研究

研究分担者 別役 智子
慶應義塾大学医学部 呼吸器内科学 教授

研究要旨

COPD は完全には可逆的ではない閉塞性換気障害を特徴とする疾患であるが、COPD は肺だけではなく全身に様々な併存症を合併し、全世界的にも死因の上位に位置する疾患である。COPD アセスメントテスト(以下 CAT)は 8 つの質問項目を 0~5 の 6 段階評価で回答し、その合計点数によって COPD 患者の健康状態評価するものであり、これまで COPD 患者の代表的な健康状態の指標とされる St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) 等の代表的な質問票との良好な相関が報告されている。欧米では先行研究により冠動脈疾患や慢性腎臓病、肥満や睡眠時無呼吸症候群と CAT スコアには明らかな相関がないことが報告されているが、本邦においては未だ報告はない。この研究は COPD assessment test score の上昇に寄与する併存症に関する解析を行うことを目的とした。研究方法としては、慶應大学病院および関連医療機関で行われた観察研究「日本人の慢性閉塞性肺疾患とその併存症に関する調査研究」の登録症例を対象とし、同研究への登録基準は 40 歳以上で COPD 確定例(1 秒率 70%未満) 30 pack year 以上の喫煙歴がある、胸部 CT で気腫化が認められる、のいずれか満たすものとし、対象者には肺機能検査や胸部 CT、心臓超音波検査、血液検査、骨密度測定等を行い、また診療録から臨床経過の把握を行い、各種アンケートや質問票を用いて患者の健康状態の評価を行った。2010 年 4 月から 2012 年 12 月の期間に計 572 名の症例登録があり、そのうち臨床経過や各種検査において十分な情報が得られた 403 人を解析の対象とした。なお診断基準を満たす COPD 患者が 336 名であり、診断基準を満たさないものの重喫煙歴を認める、もしくは胸部 CT において気腫性変化を認める COPD リスク群に該当する症例が 67 名であった。これら対象患者の QOL を CAT に加え、SGRQ や内科疾患一般に用いる健康評価ツールである MOS Short-Form 36-Item Health Survey (SF-36) を用いて評価を行った。併存症については診療録の記録の調査、対象者への記述式のアンケートをもとにその有無を判断し、更に胃食道逆流や不安及び抑うつの有無については疾患特異的な質問票を用いた。また骨粗鬆症については二重エネルギー X 線吸収法 (DXA) を用いて骨密度を測定し、診断を行った。本研究においてもこれまでの報告と同様に CAT と SGRQ の良好な相関が見られ、また SF-36 とも比較的良好な相関が見られることが新たに分かった。また胃食道逆流や不安及び抑うつの併存は CAT スコアの上昇につながるということが明らかになった。一方で高血圧や脂質異常症、糖尿病、消化性潰瘍、冠動脈疾患や脳血管障害等の併存症の有無と CAT スコアには明らかな関連はないという結果を得た。臨床症状の強い COPD 患者においては併存症の合併率が高い。しかしこれら併存症は認識されずに潜在化していることも多いと考えられる。特に CAT スコアの高い患者において主治医は胃食道逆流や不安及び抑うつをはじめとした併存症の有無について注意を払うべきである、と結論づけられた。

共同研究者 宮崎雅樹、仲村秀俊、中鉢正太郎、佐々木衛、原口瑞葉、吉田秀一、續敬之、白畑亨、高橋左枝子、峰松直人、黄英文、中村守男、坂巻文雄、寺嶋毅、佐山宏一、Paul W Jones、

A. 研究目的

COPD は完全には可逆的ではない閉塞性換気障害を特徴とする疾患であるが、COPD は肺だけではなく全身に様々な併存症を合併し、全世界的にも死因の上位に位置する疾患である。COPD アセスメントテスト（以下 CAT）は 8 つの質問項目を 0~5 の 6 段階評価で回答し、その合計点数によって COPD 患者の健康状態評価するものであり、これまで COPD 患者の代表的な健康状態の指標とされる St. George's Respiratory Questionnaire（SGRQ）等の代表的な質問票との良好な相関が報告されている。欧米では先行研究により冠動脈疾患や慢性腎臓病、肥満や睡眠時無呼吸症候群と CAT スコアには明らかな相関がないことが報告されているが、本邦においては未だ報告はない

B. 研究方法

慶應大学病院および関連医療機関で行われた観察研究「日本人の慢性閉塞性肺疾患とその併存症に関する調査研究」の登録症例を対象とした。同研究への登録基準は 40 歳以上で COPD 確診例（1 秒率 70%未満）、30pack year 以上の喫煙歴がある、

胸部 CT で気腫化が認められる、のいずれか満たすものとし、対象者には肺機能検査や胸部 CT、心臓超音波検査、血液検査、骨密度測定等を行い、また診療録から臨床経過の把握を行い、各種アンケートや質問票を用いて患者の健康状態の評価を行った。

2010 年 4 月から 2012 年 12 月の登録期間に計 572 名の症例登録があり、そのうち臨床経過や各種検査において十分な情報が得られた 403 人を解析の対象とした。なお診断基準を満たす COPD 患者が 336 名であり、診断基準を満たさないものの重喫煙歴を認める、もしくは胸部 CT において気腫性変化を認める COPD リスク群に該当する症例が 67 名であった。これら対象患者の QOL を CAT に加え、SGRQ や内科疾患一般に用いる健康評価ツールである MOS Short-Form 36-Item Health Survey（SF-36）を用いて評価を行った。併存症について

は診療録の記録の調査、対象者への記述式のアンケートをもとにその有無を判断し、更に胃食道逆流や不安及び抑うつの有無については疾患特異的な質問票を用いた。また骨粗鬆症については二重エネルギー X 線吸収法（DXA）を用いて骨密度の測定を行い診断を行った。

C. 研究結果

本研究においてもこれまでの報告と同様に CAT と SGRQ の良好な相関が見られ、また SF-36 とも比較的良好的な相関が見られることが新たに分かった。また胃食道逆流や不安及び抑うつの併存は CAT スコアの上昇につながる事が明らかになった。一方で高血圧や脂質異常症、糖尿病、消化性潰瘍、冠動脈疾患や脳血管障害等の併存症の有無と CAT スコアには明らかな関連はないという結果であった。

D. 考察

臨床症状の強い COPD 患者においては併存症の合併率が高い。しかしこれら併存症は認識されずに潜在化していることも多い

E. 結論

特に CAT スコアの高い患者において主治医は胃食道逆流や不安及び抑うつをはじめとした併存症の有無について注意を払うべきである。

F. 研究発表

1. 論文発表

M Miyazaki, H Nakamura, S Chubachi, M Sasaki, M Haraguchi, S Yoshida, K Tsuduki, T Shirahata, S Takahashi, N Minematsu, H Koh, M Nakamura, F Sakamaki, T Terashima, K Sayama, PW Jones, K Asano, T Betsuyaku and The Keio COPD Comorbidity Research (K-CCR) Group. Analysis of comorbid factors that increase the COPD assessment test scores. Respiratory Research. 2014;15:13