

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

慢性閉塞性肺疾患の喫煙感受性と病型に関連する血漿サイトカインのプロフィールに関する研究

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

慢性閉塞性肺疾患（Chronic Obstructive Pulmonary Disease: COPD）の主な原因は喫煙であるが、感受性を有する一部の喫煙者においてのみ気流閉塞は進展する。また COPD の臨床病型は均一ではなく、気腫型と非気腫型を含めた異なる病型が存在すると考えられている。しかしながら、こうした喫煙感受性と病型に関連する臨床的に有用なバイオマーカーはいまだ明らかになっていない。本研究では、COPD の喫煙感受性と病型に関連する血漿バイオマーカーを同定することを目的とした。COPD の診断または治療のために慶應義塾大学病院に通院中の 240 名の喫煙者を対象とした。呼吸機能検査における対標準 1 秒量（%FEV₁）と胸部 CT 検査での気腫化（low attenuation area: LAA）の程度（視覚法：0～24 点）により、高度な気流閉塞と気腫病変を認める喫煙感受性群（SS, n=58, %FEV₁ ≤60, LAA ≥8.0）、いずれもみられない喫煙抵抗性群（SR, n=44, 一秒率 ≥70%, %FEV₁ ≥80, LAA ≤2.4）、気腫のみ顕著な気腫群（EM, n=15, %FEV₁ ≥80, LAA ≥8.0）、気流閉塞のみ顕著な非気腫群（NE, n=17, %FEV₁ ≤60, LAA ≤2.4）の 4 群に分類した。SS 群、EM 群、NE 群においては 1 秒率 ≥70% の症例を除外した。また、50 才以上の非喫煙者を NS 群（n=13）とした。5 群間での年齢、喫煙状況、症例数を可能な限りマッチングした後、マルチプレックスプロテインアレイを用いて血漿中の 33 の炎症性マーカー濃度を測定した。5 群間の比較では IL-5, 7, 13 濃度は SR 群と比べ NE 群と SS 群において高値であった。IL-6, IL-10 濃度は SR 群と比べ NE 群において高値であった。一方、macrophage inflammatory protein（MIP）-1α（CCL3）は SS 群と比べ SR 群において高値であった。ロジスティック回帰により年齢、生涯喫煙量、喫煙状態で補正した結果は、SR 群と NE 群間で IL-13 に有意差がなかったことを除いて 5 群比較の結果とほぼ一致した。また各炎症性マーカー濃度に対する病型と共変数（年齢、性別、生涯喫煙量、喫煙状態）の影響を重回帰分析で調べたところ、IL-5, IL-7, IL-13, IL-6, IL-10 は気流閉塞と関連があったが、どのマーカーも気腫とは関連がなかった。気流閉塞と関連したサイトカインは主として Th2 優位の炎症を反映しており、COPD の病態を考える上で興味深い所見が得られた。IL-5, IL-7, IL-13 は喫煙感受性の、IL-6, IL-10 は気道病変優位型の COPD の血漿バイオマーカー候補と考えられた。

共同研究者 中村美穂、仲村秀俊、峰松直人、中鉢正太郎、宮崎雅樹、吉田秀一、続 敬之、白畑 亨、真下周子、高橋左枝子、中島隆裕、館野博喜、藤島清太郎、別役智子

A. 研究目的

慢性閉塞性肺疾患（Chronic Obstructive Pulmonary Disease: COPD）の主な原因は喫煙で

あるが、感受性を有する一部の喫煙者においてのみ気流閉塞は進展する。また COPD の臨床病型は均一ではなく、気腫型と非気腫型を含めた異なる病型が

存在すると考えられている。しかしながら、こうした喫煙感受性と病型に関連する臨床的に有用なバイオマーカーはいまだ明らかになっていない。本研究では、COPD の喫煙感受性と病型に関連する血漿バイオマーカーを同定することを目的とした。

B. 研究方法

COPD の診断または治療のために慶應義塾大学病院に通院中の 240 名の喫煙者を対象とした。呼吸機能検査における対標準 1 秒量 ($\%FEV_1$) と胸部 CT 検査での気腫化 (low attenuation area: LAA) の程度 (視覚法: 0 ~ 24 点) により、高度な気流閉塞と気腫病変を認める喫煙感受性群 (SS, $n=58$, $\%FEV_1 \leq 60$, $LAA \geq 8.0$)、いずれもみられない喫煙抵抗性群 (SR, $n=44$, 一秒率 $\geq 70\%$, $\%FEV_1 \geq 80$, $LAA \leq 2.4$)、気腫のみ顕著な気腫群 (EM, $n=15$, $\%FEV_1 \geq 80$, $LAA \geq 8.0$)、気流閉塞のみ顕著な非気腫群 (NE, $n=17$, $\%FEV_1 \leq 60$, $LAA \leq 2.4$) の 4 群に分類した。SS 群、EM 群、NE 群においては一秒率 $\geq 70\%$ の症例を除外した。また、50 才以上の非喫煙者を NS 群 ($n=13$) とした。5 群間での年齢、喫煙状況、症例数を可能な限りマッチングした後、マルチプレックスプロテインアレイを用いて血漿中の 33 の炎症性マーカー濃度を測定した。

C. 研究結果

5 群間の比較では IL-5, 7, 13 濃度は SR 群と比べ NE 群と SS 群において高値であった。IL-6, IL-10 濃度は SR 群と比べ NE 群において高値であった。一方、macrophage inflammatory protein (MIP) -1 α (CCL3) は SS 群と比べ SR 群において高値であった。ロジスティック回帰により年齢、生涯喫煙量、喫煙状態で補正した結果は、SR 群と NE 群間で IL-13 に有意差がなかったことを除いて 5 群比較の結果とほぼ一致した。また各炎症性マーカー濃度に対する病型と共変数 (年齢、性別、生涯喫煙量、喫煙状態) の影響を重回帰分析で調べたところ、IL-5, IL-7, IL-13, IL-6, IL-10 は気流閉塞と関連があったが、どのマーカーも気腫とは関連がなかった。

D. 考察

気流閉塞と関連したサイトカインは主として Th2 優位の炎症を反映しており、COPD の病態を考える上で興味深い所見が得られた。

E. 結論

IL-5, IL-7, IL-13 は喫煙感受性の、IL-6, IL-10 は気道病変優位型の COPD の血漿バイオマーカー候補と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

Nakamura M, Nakamura H, Minematsu N, Chubachi S, Miyazaki M, Yoshida S, Tsuduki K, Shirahata T, Mashimo S, Takahashi S, Nakajima T, Tateno H, Fujishima S, Betsuyaku T. Plasma cytokine profiles related to smoking-sensitivity and phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease. *Biomarkers* 2014;19(5):368-77.

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

低比重リポタンパク（LDL）受容体関連タンパク 5 の遺伝子多型と肺気腫の重症度は
日本人 COPD 患者とその予備群に併存する骨粗鬆症に関連するに関する研究

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

骨粗鬆症は COPD の重要な併存疾患である。しかし骨粗鬆症併存のリスク因子やメカニズムに関する報告は少ない。閉経後骨粗鬆症において、Low density lipoprotein receptor related protein 5 (LRP5) の遺伝子多型は骨粗鬆症と関連があることが報告されているが COPD に併存する骨粗鬆症と LRP5 遺伝子多型との関連は明らかになっていない。我々は本研究において、COPD に併存する骨粗鬆症の LRP5 遺伝子多型を含めた危険因子を明らかにすることを目的とした。研究方法は、COPD もしくは COPD リスク群のために慶應義塾大学病院に通院中の 270 人を対象とした。喫煙歴や生活習慣についてのアンケート調査、服用薬の確認、肺機能検査、胸部 CT での気腫化の程度 (percent of low attenuation areas ; LAA%) と気管支壁肥厚 (percentage of airway wall area ; WA%) の定量化、Dual X-ray absorptiometry による骨密度 (T スコア) の測定、胸腰椎レントゲン上の圧迫骨折の有無の確認を行った。また患者血清から抽出した DNA を用い LRP5 A1330V 遺伝子多型をリアルタイム PCR 法により解析を行った。その結果、骨粗鬆症群 (T スコア \leq -2.5)、骨量減少群 (-2.5 < T スコア < -1)、骨密度正常群はそれぞれ 15.2%、35.9%、48.9% であった。骨粗鬆症群は正常群、骨量減少群と比較して有意に LAA% が高かったが 3 群間で WA% には有意差を認めなかった。LRP5 遺伝子多型による群間比較を行ったところ、TT 群は CC もしくは CT 群と比較して有意に T スコアが低値であった。単変量ロジスティック解析では高齢であること、性別が女性であること、貧血、身体活動の低下、気腫化の程度が重症であること、LRP5 遺伝子多型が TT 群であることが骨粗鬆症もしくは骨量減少症と関連を認めた。有意差があった項目を多変量解析で検討したところ、性別が女性であること、気腫化の程度が重症であること、LRP5 遺伝子多型が TT 群であることはそれぞれ独立して骨粗鬆症もしくは骨量減少症のリスク因子であった。同様の解析を胸腰椎の圧迫骨折に関するところ、性別が女性であること、貧血があること、骨粗鬆症もしくは骨量減少症であることは独立して胸腰椎圧迫骨折のリスク因子であった。以前報告されていたように気腫の程度は骨密度と関連があることが確認された。また LRP5 遺伝子多型は他の既知のリスク因子と独立した骨粗鬆症のリスク因子であり、気腫化とも関連を認めなかった。今回の検討では退行性変化などの影響を受けやすい脊椎だけでなく、大腿骨の骨密度もすべて評価している点、骨折まで含めてリスク因子を解析している点も重要であると考えられる。結論として、COPD に合併する骨粗鬆症の病態は複雑であり、性別、臨床的な病型、遺伝的素因が関与することが確認された。

共同研究者 中鉢正太郎、仲村秀俊、佐々木衛、原口水葉、宮崎雅樹、高橋左枝子、田中希宇人、船津洋平、浅野浩一郎、Keio COPD Comorbidity Research (K-CCR) Group.

A. 研究目的

骨粗鬆症は COPD の重要な併存疾患である。しかし骨粗鬆症併存のリスク因子やメカニズムについての報告は少ない。閉経後骨粗鬆症において、Low density lipoprotein receptor related protein 5 (LRP5) の遺伝子多型は骨粗鬆症と関連があることが報告されているが COPD に併存する骨粗鬆症と LRP5 遺伝子多型との関連は明らかになっていない。我々は本研究において、COPD に併存する骨粗鬆症の LRP5 遺伝子多型を含めた危険因子を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

大学病院に通院中の 270 人を対象とした。喫煙歴や生活習慣についてのアンケート調査、服用薬の確認、肺機能検査、胸部 CT での気腫化の程度 (percent of low attenuation areas ; LAA%) と気管支壁肥厚 (percentage of airway wall area ; WA%) の定量化、Dual X-ray absorptiometry による骨密度 (T スコア) の測定、胸腰椎レントゲン上の圧迫骨折の有無の確認を行った。また患者血清から抽出した DNA を用い LRP5 A1330V 遺伝子多型をリアルタイム PCR 法により解析を行った。

C. 研究結果

骨粗鬆症群 (T スコア ≤ -2.5)、骨量減少群 ($-2.5 < \text{T スコア} < -1$)、骨密度正常群はそれぞれ 15.2%、35.9%、48.9% であった。骨粗鬆症群は正常群、骨量減少群と比較して有意に LAA% が高かったが 3 群間で WA% には有意差を認めなかった。LRP5 遺伝子多型による群間比較を行ったところ、TT 群は CC もしくは CT 群と比較して有意に T スコアが低値であった。単変量ロジスティック解析では高齢であること、性別が女性であること、貧血、身体活動の低下、気腫化の程度が重症であること、LRP5 遺伝子多型が TT 群であることが骨粗鬆症もしくは骨量減少症と関連を認めた。有意差があった項目を多変量解析で検討したところ、性別が女性であること、気腫化の程度が重症であること、LRP5 遺伝子多型

が TT 群であることはそれぞれ独立して骨粗鬆症もしくは骨量減少症のリスク因子であった。同様の解析を胸腰椎の圧迫骨折に関するところ、性別が女性であること、貧血があること、骨粗鬆症もしくは骨量減少症であることは独立して胸腰椎圧迫骨折のリスク因子であった。

D. 考察

以前報告されていたように気腫の程度は骨密度と関連があることが確認された。また LRP5 遺伝子多型は他の既知のリスク因子と独立した骨粗鬆症のリスク因子であり、気腫化とも関連を認めなかった。今回の検討では退行性変化などの影響を受けやすい脊椎だけでなく、大腿骨の骨密度もすべて評価している点、骨折まで含めてリスク因子を解析している点も重要であると考えられる。

E. 結論

COPD に合併する骨粗鬆症の病態は複雑であり、性別、臨床的な病型、遺伝的素因が関与することが確認された。

F. 研究発表

1. 論文発表

Chubachi S, Nakamura H, Sasaki M, Haraguchi M, Miyazaki M, Takahashi S, Tanaka K, Funatsu Y, Asano K, Betsuyaku T, Keio COPD Comorbidity Research (K-CCR) Group. Polymorphism of LRP5 gene and emphysema severity are associated with osteoporosis in Japanese patients with or at risk for COPD. *Respirology* 2015; 20:286-95.

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 患者におけるチオトロピウム長期継続使用の決定因子に関する研究

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

時間作用型抗コリン吸入薬であるチオトロピウムは慢性閉塞性肺疾患（chronic obstructive pulmonary disease, COPD）患者の呼吸機能とQOLを改善すること、また病勢の進行を遅らせ、急性増悪や死亡率を減少させることが知られている。そのため、チオトロピウムはCOPDのガイドラインでも薬物治療において第1選択の治療薬となっている。しかしながら過去の大規模研究でもその高い脱落率（16-42%）が報告されている。本研究の目的は、実臨床において高い非継続率の決定因子について検討することである。研究方法として、2006年から2009年に当院呼吸器内科で呼吸機能検査を施行した6301例のうち、40歳以上、20pack-year以上の喫煙歴、1秒率70%未満の3つの基準を満たす644例をCOPD患者として抽出した。上記患者について、チオトロピウム処方の有無とその継続、中止、性別、年齢、身長、体重、BMI、喫煙歴、初診時の呼吸器症状、肺機能、胸部CT所見、在宅酸素療法の有無、その他のCOPD治療薬（吸入ステロイド薬、長時間作用型 刺激薬）の処方歴、COPDの急性増悪、チオトロピウム処方後の自覚症状改善の有無、副作用の有無、などについて、診療録からデータを後ろ向きに収集した。チオトロピウム処方を1年以上継続している群を「継続群」、1年以内に処方を中止してしまった群を（中止群）とした。上記パラメーターとの関連を単変量および多変量ロジスティック解析によって解析し、有意となったパラメーターについてはログランク検定を用いた解析も行った。その結果、COPD患者644人中40%にあたる255人がチオトロピウムの処方がなされていた。そのうち190例がチオトロピウムを1年以上継続、フォロー中止の13例と死亡例4例を除いた48例が1年以内にチオトロピウムを途中中止していた。チオトロピウムの継続期間の中央値は32カ月であった。単変量解析では若年、現喫煙者、副作用があった、治療開始後1年に増悪を経験しなかった、閉塞性換気障害の程度の軽い、画像上の気腫化の程度の軽い、そしてチオトロピウムの効果を感じられなかった患者に有意に中止群が多かった。多変量解析においても現喫煙者、1秒率50%以上、副作用のあった、治療開始後1年以内に増悪を経験しなかった症例がチオトロピウムを途中中止していることが分かった。チオトロピウムの継続率をカプランマイヤー曲線で検討してみると、禁煙ができた患者、1秒率50%以上、チオトロピウムの効果を実感できた、チオトロピウム開始前後1年に急性増悪を経験した症例ではチオトロピウムを有意に継続することが分かった。チオトロピウムを処方された患者のうち、現喫煙者、閉塞性換気障害の程度が軽い、副作用を感じた、治療後1年以内に増悪を経験しなかった患者群は途中、中止しやすいと結論づけられた。

共同研究者 田中希宇人、上石修史、宮田純、加畑宏樹、友松裕美、友松克允、鈴木雄介、福永興壺、佐山山宏一、浅野浩一郎

A. 研究目的

長時間作用型抗コリン吸入薬であるチオトロピウムは慢性閉塞性肺疾患（chronic obstructive pulmonary disease, COPD）患者の呼吸機能とQOLを改善すること、また病勢の進行を遅らせ、急性増悪や死亡率を減少させることが知られている。そのため、チオトロピウムはCOPDのガイドラインでも薬物治療において第1選択の治療薬となっている。しかしながら過去の大規模研究でもその高い脱落率（16-42%）が報告されている。実臨床において、高い非継続率の決定因子について検討する。

B. 研究方法

2006年から2009年に当院呼吸器内科で呼吸機能検査を施行した6301例のうち、40歳以上、20pack-year以上の喫煙歴、1秒率70%未満の3つの基準を満たす644例をCOPD患者として抽出した。上記患者について、チオトロピウム処方の有無とその継続、中止、性別、年齢、身長、体重、BMI、喫煙歴、初診時の呼吸器症状、肺機能、胸部CT所見、在宅酸素療法の有無、その他のCOPD治療薬（吸入ステロイド薬、長時間作用型β刺激薬）の処方歴、COPDの急性増悪、チオトロピウム処方後の自覚症状改善の有無、副作用の有無、などについて、診療録からデータを後ろ向きに収集した。チオトロピウム処方を1年以上継続している群を「継続群」、1年以内に処方を中止してしまった群を（中止群）とした。上記パラメーターとの関連を単変量および多変量ロジスティック解析によって解析し、有意となったパラメーターについてはログランク検定を用いた解析も行った。

C. 研究結果

COPD患者644人中40%にあたる255人がチオトロピウムの処方がなされていた。そのうち190例がチオトロピウムを1年以上継続、フォロー中止の13例と死亡例4例を除いた48例が1年以内にチオトロピウムを途中中止していた。チオトロピウムの継続期間の中央値は32カ月であった。単変量解析では若年、現喫煙者、副作用があった、治療開始

後1年に増悪を経験しなかった、閉塞性換気障害の程度の軽い、画像上の気腫化の程度の軽い、そしてチオトロピウムの効果を感じられなかった患者に有意に中止群が多かった。多変量解析においても現喫煙者、1秒率50%以上、副作用のあった、治療開始後1年以内に増悪を経験しなかった症例がチオトロピウムを途中中止していることが分かった。チオトロピウムの継続率を Kaplan-Meier 曲線で検討してみると、禁煙ができた患者、1秒率50%以上、チオトロピウムの効果を実感できた、チオトロピウム開始前後1年に急性増悪を経験した症例ではチオトロピウムを有意に継続することが分かった。

D, E. 考察と結論

チオトロピウムを処方された患者のうち、現喫煙者、閉塞性換気障害の程度が軽い、副作用を感じた、治療後1年以内に増悪を経験しなかった患者群は途中、中止しすいと考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

Tanaka K, Kamiishi N, Miyata J, Kabata H, Masaki K, Ogura-Tomomatsu H, Tomomatsu K, Suzuki Y, Fukunaga K, Sayama K, Betsuyaku T, Asano K. Determinants of long-term persistence with Tiotropium bromide for chronic obstructive pulmonary disease. COPD. 2014 Aug 5. [Epub ahead of print]

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

HMGB1 はラットにおける肺高血圧症の進行を促進するに関する研究

研究分担者 井上 博雅
鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 呼吸器内科学 教授

研究要旨

肺高血圧症の病態には、慢性炎症が関わっていることが解っているが、その機序に関しては不明な点が多い。DNA 結合蛋白である High mobility group box chromosomal protein 1 (HMGB1) は細胞外では重要な炎症促進因子として働き、種々の炎症性疾患において関与が報告されている。モノクロタリン (MCT) 誘発肺高血圧モデルラットを用いて、肺高血圧症における HMGB1 の関与を検討した。MCT 誘発肺高血圧モデルラットを用いた。ELISA を用いて BALF と血清の HMGB1 濃度測定を経時的に行った。また、MCT 投与後、抗 HMGB1 中和抗体を投与し、右室収縮期圧、右室重量、肺動脈血管壁肥厚の評価を行い、MCT 誘発肺高血圧症に対する抗 HMGB1 中和抗体による抑制効果を検討した。MCT 投与後 2 週間から右室圧上昇、右室重量増加、肺動脈壁肥厚を認めた。HMGB1 は、BALF 中では MCT 投与後 1 週間から上昇し、これは他の炎症性サイトカインの上昇に先行して認めた。一方、血清中の HMGB1 は MCT 投与後 4 週より上昇した。免疫組織学的解析では、MCT 投与ラットにおいて、動脈周囲の浸潤細胞、肺泡マクロファージ、気管支上皮細胞で核外スペースへの HMGB1 の移動がみられた。抗 HMGB1 中和抗体の投与により、右室圧上昇、右心肥大、細小肺動脈筋性を有意に抑制し、生存率の改善が得られた。細胞外の HMGB1 が MCT 投与後の肺高血圧の病態形成促進因子であり、治療標的として有用である可能性が示唆された。MCT 誘発肺高血圧ラットにおける HMGB1 の関与を検討した。

共同研究者

竹中 (貞村) ゆかり、伊藤隆史、野間聖、大山陽子、山田晋吾、川原幸一、丸山征郎

A. 研究目的

肺高血圧症の病態には、慢性炎症が関わっていることが解っているが、その機序に関しては不明な点が多い。DNA 結合蛋白である High mobility group box chromosomal protein 1 (HMGB1) は細胞外では重要な炎症促進因子として働き、種々の炎症性疾患において関与が報告されている。モノクロタリン (MCT) 誘発肺高血圧モデルラットを用いて、肺高血圧症における HMGB1 の関与を検討した。

上皮細胞で核外スペースへの HMGB1 の移動がみられた。抗 HMGB1 中和抗体の投与により、右室圧上昇、右心肥大、細小肺動脈筋性を有意に抑制し、生存率の改善が得られた。

D. 考察

細胞外の HMGB1 が MCT 投与後の肺高血圧の病態形成促進因子であり、治療標的として有用である可能性が示唆された。

B. 研究方法

MCT 誘発肺高血圧モデルラットを用いた。ELISA を用いて BALF と血清の HMGB1 濃度測定を経時的に行った。また、MCT 投与後、抗 HMGB1 中和抗体を投与し、右室収縮期圧、右室重量、肺動脈血管壁肥厚の評価を行い、MCT 誘発肺高血圧症に対する抗 HMGB1 中和抗体による抑制効果を検討した。

E. 結論

MCT 誘発肺高血圧ラットにおける HMGB1 の関与を検討した。

C. 研究結果

MCT 投与後 2 週間から右室圧上昇、右室重量増加、肺動脈壁肥厚を認めた。HMGB1 は、BALF 中では MCT 投与後 1 週間から上昇し、これは他の炎症性サイトカインの上昇に先行して認めた。一方、血清中の HMGB1 は MCT 投与後 4 週より上昇した。免疫組織学的解析では、MCT 投与ラットにおいて、動脈周囲の浸潤細胞、肺泡マクロファージ、気管支

F. 研究発表

1. 論文発表

Sadamura-Takenaka Y, Ito T, Noma S, Oyama Y, Yamada S, Kawahara K, Inoue H, Maruyama I. HMGB1 promotes the development of pulmonary arterial hypertension in rats. PLoS One. 2014;9: e102482.

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

呼気一酸化窒素（FeNO）測定は成人喘息におけるフォルモテロール/ブデソニド配合剤治療での
ステップダウン後の喘息増悪を予測しうるに関する研究

研究分担者 井上 博雅
鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 呼吸器内科学 教授

研究要旨

肺高血圧症の病態には、慢性炎症が関わっていることが解っているが、その機序に関しては不明な点が多い。DNA 結合蛋白である High mobility group box chromosomal protein 1（HMGB1）は細胞外では重要な炎症促進因子として働き、種々の炎症性疾患において関与が報告されている。モノクロタリン（MCT）誘発肺高血圧モデルラットを用いて、肺高血圧症における HMGB1 の関与を検討した。MCT 誘発肺高血圧モデルラットを用いた。ELISA を用いて BALF と血清の HMGB1 濃度測定を経時的に行った。また、MCT 投与後、抗 HMGB1 中和抗体を投与し、右室収縮期圧、右室重量、肺動脈血管壁肥厚の評価を行い、MCT 誘発肺高血圧症に対する抗 HMGB1 中和抗体による抑制効果を検討した。MCT 投与後 2 週間から右室圧上昇、右室重量増加、肺動脈壁肥厚を認めた。HMGB1 は、BALF 中では MCT 投与後 1 週間から上昇し、これは他の炎症性サイトカインの上昇に先行して認めた。一方、血清中の HMGB1 は MCT 投与後 4 週より上昇した。免疫組織学的解析では、MCT 投与ラットにおいて、動脈周囲の浸潤細胞、肺泡マクロファージ、気管支上皮細胞で核外スペースへの HMGB1 の移動がみられた。抗 HMGB1 中和抗体の投与により、右室圧上昇、右心肥大、細小肺動脈筋性化を有意に抑制し、生存率の改善が得られた。細胞外の HMGB1 が MCT 投与後の肺高血圧の病態形成促進因子であり、治療標的として有用である可能性が示唆された。MCT 誘発肺高血圧ラットにおける HMGB1 の関与を検討した。

共同研究者 白井敏博、川山智隆、長瀬洋之、井上博雅、佐藤俊、浅野浩一郎、久米裕昭、Early Biomarker for Treatment Study Group

A

・ 研究目的

GINA ガイドラインは少なくとも 3 か月間喘息コントロールが維持されていれば、治療をステップダウンしてよいと述べている。しかしながら、ステップダウン治療中の増悪リスクの上昇や症状再発の予測ツールは確立されていない。この研究は呼気 NO 測定が固定用量のフォルモテロール/ブデソニド配合剤（FBC）9/320 μ g から 4.5/160 μ g へステップダウンした後の喘息増悪を予測できるかどうかを評価するようにデザインされた。

B. 研究方法

対象は固定用量のフォルモテロール/ブデソニド配合剤 9/320 μ g 1 日 2 回の投与を少なくとも 3 か月間受けており、Asthma Control Questionnaire（5-item version（ACQ5）score \leq 0.75）を用いて GINA の「コントロールされた喘息」に到達している 37 名の患者である。ステップダウン時の FeNO 値に基づいて、患者は FeNO < 37ppb 25 例と、FeNO \geq 37ppb 12 例に分けられた。主要評価項目は 8 週間および 8 週から 12 か月の増悪とした。二次評価項目として、ACQ5、FeNO、肺機能テストのベースラインと 8 週間までに測定された。

C. 研究結果

増悪の発生に関して、8 週までの FeNO \geq 37ppb 群と FeNO < 37ppb 群の間には差は認められなかったが、12 か月までの長期フォローアップでは、FeNO \geq 37ppb 群のほうが、FeNO < 37ppb 群よりも明らかに高頻度の増悪が認められた（odds ratio 11.33, 95% confidence interval 1.45 to 88.52）。そのほか、ACQ5、肺機能、FeNO の値については 2 群間で統計学的有意差は認められなかった（双方向重複分散分析法 ANOVA）。

D. 考察

この研究では、ステップダウン後の 8 週間は FeNO 高値と低値の 2 群間で増悪に差はなかったが、8 週以降で高値群の増悪頻度の増加がみられた。これは気道炎症が未来の増悪につながるにはある程度の時間がかかることが考えられる。過去の研究でもステップダウン後 FeNO 値は徐々に上昇していることが報告されており、それが関連しているのかもしれない。

E. 結論

成人喘息において、より高値の呼気 NO 値はステップダウン FBC 治療後 8～12 週の経過観察におい

て喘息増悪を予測することができる。FeNO < 37ppb は十分なコントロール状態の成人喘息において比較的安全にステップダウン治療を行う際の予測因子となりうる。

F. 研究発表

1. 論文発表

T Shirai, T Kawayama, HNagase, H Inoue, S Sato, K Asano, H Kume, Early Biomarker for Treatment Study Group. Exhaled nitric oxide measurement may predict asthma exacerbation after stepping down Formoterol/Budesonide combination therapy in adult Asthma. J Allergy Ther 2014;5:173

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

久山町住民健診による日本人一般住民の気流制限を伴う喘息、COPD、
可変性のある気流制限を伴う COPD の罹患率に関する研究

研究分担者 井上 博雅
鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 呼吸器内科学 教授

研究要旨

喘息と慢性閉塞性肺疾患（COPD）の有病率を明らかにすることは、公衆衛生上の対策を計画するために重要である。最近の研究では、可変的な気流制限（COPD-VAL）を伴う COPD の表現型を、asthma-COPD overlap syndrome（ACOS）オーバーラップ症候群として区別しているが、その有病率は不明である。福岡市に隣接した糟屋郡久山町住民の年齢・職業構成は全国平均とほぼ同じレベルにあり、偏りのほとんどない平均的な日本人集団である。久山町の住民健診でスパイロメトリーを行い、気流制限を伴う喘息、COPD、COPD-VAL の有病率を推定した。2008 年に、40 歳以上の久山町の住民に対して参加者を募集し健康診断を行った。スパイロメトリーで異常（ $FEV_1/FVC < 70\%$ および/または $\%FVC < 80\%$ ）を認めた参加者に対してはさらなる評価を勧めた。二人の呼吸器科医がブラインドで、気管支拡張薬に対する気道可逆性を含め、それぞれの診療記録を検討した。気流制限を有する参加者は、喘息、COPD、COPD-VAL、または他の疾患に分類され、各疾患の有病率を推定した。2100 人（40 歳以上の住民の 43.4%）がスパイロメトリーを行い、455 人で異常を認めた。そのうち 190 人がさらなる評価を行い、174 人の診療記録を検討した。気流制限を伴う喘息、COPD、および COPD-VAL の有病率はそれぞれ、2.0%、8.4%、0.9%であった。COPD と COPD-VAL の有病率は、女性、非喫煙者よりも男性、喫煙者で高かった。COPD の有病率は年齢とともに増加したが、COPD-VAL または喘息では年齢による増加は認めなかった。気流制限を伴う喘息、COPD、COPD-VAL の有病率を久山町の住民健診において推定した。

共同研究者 松元幸一郎、関七重、福山聡、森脇篤史、神尾敬子、松永悠子、野田直孝、吉田誠、古藤洋、高田昇平、中西洋一、清原裕、井上博雅、Hisayama Pulmonary Physiology Study Group.

A 研究目的

喘息と慢性閉塞性肺疾患（COPD）の有病率を明らかにすることは、公衆衛生上の対策を計画するために重要である。最近の研究では、可変的な気流制限（COPD-VAL）を伴う COPD の表現型を、asthma-COPD overlap syndrome（ACOS）オーバーラップ症候群として区別しているが、その有病率は不明である。

福岡市に隣接した糟屋郡久山町住民の年齢・職業構成は全国平均とほぼ同じレベルにあり、偏りのほとんどない平均的な日本人集団である。久山町の住民健診でスパイロメトリーを行い、気流制限を伴う喘息、COPD、COPD-VAL の有病率を推定した。

B. 研究方法

2008 年に、40 歳以上の久山町の住民に対して参加者を募集し健康診断を行った。スパイロメトリーで異常（ $FEV_1/FVC < 70\%$ および/または $\%FVC < 80\%$ ）を認めた参加者に対してはさらなる評価を勧めた。二人の呼吸器科医がブラインドで、気管支拡張薬に対する気道可逆性を含め、それぞれの診療記録を検討した。気流制限を有する参加者は、喘息、COPD、COPD-VAL、または他の疾患に分類され、各疾患の有病率を推定した。

C. 研究結果

2100 人（40 歳以上の住民の 43.4%）がスパイロメトリーを行い、455 人で異常を認めた。そのうち 190 人がさらなる評価を行い、174 人の診療記録を検討した。気流制限を伴う喘息、COPD、および COPD-VAL の有病率はそれぞれ、2.0%、8.4%、0.9%であった。

D. 考察

COPD と COPD-VAL の有病率は、女性、非喫煙者よりも男性、喫煙者で高かった。COPD の有病率は年齢とともに増加したが、COPD-VAL または喘息では年齢による増加は認めなかった。

E. 結論

気流制限を伴う喘息、COPD、COPD-VAL の有病率を久山町の住民健診において推定した。

F. 研究発表

1. 論文発表

Matsumoto K, Seki N, Fukuyama S, Moriwaki A, Kamio K, Matsunaga Y, Noda N, Yoshida M, Koto H, Takata S, Nakanishi Y, Kiyohara Y, Inoue H, (on behalf of the Hisayama Pulmonary Physiology Study Group). Prevalence of asthma with airflow limitation, COPD, and COPD with variable airflow limitation in older subjects in a general Japanese population: The Hisayama Study. *Resp Invest.* 2015;53(1);22-9.

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

喘息および COPD におけるウイルス感染に関する研究

研究分担者 井上 博雅
鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 呼吸器内科学 教授

研究要旨

気道ウイルス感染症は喘息、COPD の病因と関連している。新生児の RS ウイルス感染症はおそらく小児喘息の因果関係のある要素であろうと議論されている。RS ウイルスは宿主の気道に対して Th2 免疫反応を惹起する傾向にある。新生児期における RS ウイルス感染とアトピー、呼吸機能の低下は相乗的に小児喘息に発症させるように働くのであろう。ライノウイルス感染症は小児、成人喘息の急性増悪に関連する代表的なウイルスである。ウイルス感染症は顆粒球炎症と喘息、COPD によるもとからある炎症を増悪させる自然免疫反応の引き金となる。自然免疫は、抗ウイルス感染で重要な役割をする。Type-1 と Type-3 の IFN 産生を含んだ反応をし、喘息の気道上皮は報告によると、ウイルス惹起による IFN γ 反応の欠損があり、ウイルス感染に対してより感受性となる。同様に IFN 反応の欠損は COPD でも見られ、いくつかの研究者が示しているように潜在性のアデノウイルス感染は COPD の進行に関連しているであろう。持続 RSV 感染は COPD 患者のある集団に認められ、肺機能低下の進行因子と関連する。ウイルス感染で気道上皮における共防御分子のアップレギュレーションが持続感染にある程度貢献している。ウイルスと喘息・COPD の経験的な動物実験モデルは、免疫反応の理解に光をあて、新規の呼吸器病の治療法の開発に寄与することが期待されている。

共同研究者 松元浩一郎 井上博雅

A. 研究目的

喘息および COPD におけるウイルス感染に関してこれまでの研究を総括した。

F. 研究発表

1. 論文発表

K Matsumoto, H Inoue. Viral infection in asthma and COPD. *Respir Invest.* 2014;52:92-100.

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

BLT1 および BLT2 の肺における役割に関する研究

研究分担者 井上 博雅

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 呼吸器内科学 教授

研究要旨

ロイコトリエン B₄ (LTB₄) は、5-リポキシゲナーゼによりアラキドン酸から生成される脂質メディエーターであり、喘息や慢性閉塞性肺疾患を含むいくつかの炎症性疾患の病態に関与する。LTB₄ のレセプターは、高親和性の BLT1 と低親和性の BLT2 が同定されている。最近、BLT2 のリガンドとしてヒドロキシヘプタデカエイコサテトラエン酸(12-HHT)が発見された。我々は、BLT2 がアレルギー性気道炎症を抑制することを確認して、喘息の病態では BLT1 と BLT2 が異なる作用を有することを示した。これらの結果から、選択性の高い BLT1 拮抗薬に加えて、BLT2 刺激薬は呼吸器疾患に対する新たな治療薬となりうる。

共同研究者 渡辺正樹、町田健太郎

A. 研究目的

喘息および COPD におけるウイルス感染に
関してこれまでの研究を総括した。

F. 研究発表

1. 論文発表

Watanabe M, Machida K, Inoue H. A turn on
and a turn off : BLT1 and BLT2 mechanisms in
the lung. Expert Rev. Respir. Med
2014;8:381-383.

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に対する 2 つの侵襲的治療：
肺動脈血栓摘除術と血管形成術による新時代に関する研究

研究分担者 佐藤 徹
杏林大学医学部 循環器内科学 教授

研究要旨

肺動脈血栓摘除術（PEA）は慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）の確立した治療となっている。最近、肺動脈形成術（PTPA）が、区域枝、亜区域枝、あるいはさらに末梢に病変がある末梢型 CTEPH 治療に加わり、肺血管の侵襲的治療（以前は血栓内膜摘除術に最近では PTPA に）の躍進が 2009 年に起こった。CTEPH 患者の最近の治療成績を検討した。136 例の CTEPH 患者を対象とし、後ろ向きに解析した。29 例は薬剤だけで治療された（薬剤群）。107 例は侵襲的治療（39 例が PEA、68 例が PTPA）を受けた（侵襲的治療グループ）。PTPA は 213 回施行され（失敗：0%、死亡率 1.47%）、合併症は再灌流肺水腫：7%、血痰：5.6%、肺動脈解離：2.3%、ガイドワイヤーによる穿孔：0.9%であった。侵襲的治療グループにおいて、血行動態はより重症であったが治療効果はより良好であった（5 年生存、侵襲的治療グループ：薬剤群 = 98%：64%）、血行動態の改善度は、PEA において、PAP は 46%の減少し PVR は 49%減少し（平均観察期間 74.7 ヶ月）、PTPA においては、PAP は 40%の減少し PVR は 49%減少した（平均観察期間 17.4 ヶ月）。薬剤群の 2 年生存率は 82%であったが、PEA 群の 2 年生存、右心不全発現率、再治療率は 97.4%、2.6%、2.8%であり、PTPA 群は各々 98.5%、2.9%、2.9%であった。侵襲的治療グループでより良好な治療効果が得られた。手術およびカテーテルを使用した治療が新しい治療の幕開けを起こした。

共同研究者 伊波巧、片岡雅晴、安藤太三、福田恵一、吉野秀朗
を受けた（侵襲的治療グループ）。

A. 研究目的

研究目的：背景：肺動脈血栓摘除術（PEA）は慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）の確立した治療となっている。最近、肺動脈形成術（PTPA）が、区域枝、亜区域枝、あるいはさらに末梢に病変がある末梢型 CTEPH 治療に加わり、肺血管の侵襲的治療（以前は血栓内膜摘除術に最近では PTPA に）の躍進が 2009 年に起こった。CTEPH 患者の最近の治療成績を検討した。

B. 研究方法

136 例の CTEPH 患者を対象とし、後ろ向きに解析した。29 例は薬剤だけで治療された（薬剤群）。107 例は侵襲的治療（39 例が PEA、68 例が PTPA）

C. 研究結果

PTPA は 213 回施行され（失敗：0%、死亡率 1.47%）、合併症は再灌流肺水腫：7%、血痰：5.6%、肺動脈解離：2.3%、ガイドワイヤーによる穿孔：0.9%であった。侵襲的治療グループにおいて、血行動態はより重症であったが治療効果はより良好であった（5 年生存、侵襲的治療グループ：薬剤群 = 98%：64%）。血行動態の改善度は、PEA において、PAP は 46%の減少し PVR は 49%減少し（平均観察期間 74.7 ヶ月）、PTPA においては、PAP は 40%の減少し PVR は 49%減少した（平均観察期間 17.4 ヶ月）。薬剤群の 2 年生存率は 82%であったが、PEA 群の 2 年生存、右心不全発現率、再治療率は 97.4%、

2.6%、2.8%であり、PTPA 群は各々98.5%、2.9%、2.9%であった。

D, E. 考察、結論

侵襲的治療グループでより良好な治療効果が得られた。手術およびカテーテルを使用した治療が新しい治療の幕開けを起こした。

F. 研究発表

1. 論文発表

Inami T, Kataoka M, Ando M, Fukuda K, Yoshino H, Satoh T. A new era of therapeutic strategies for chronic thromboembolic pulmonary hypertension by two different interventional therapies; pulmonary endarterectomy and percutaneous transluminal pulmonary angioplasty. PLOS One 2014;9(4):e94587.

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

IgG4 関連肺動脈性肺高血圧症に対する長期エポプロステノール治療に関する研究

研究分担者 佐藤 徹
杏林大学医学部 循環器内科学 教授

研究要旨

IgG4 関連疾患としての肺動脈性肺高血圧症に対する長期エポプロステノール治療に関して検討した。

共同研究者 白井悠一郎、田村雄一、安岡秀剛、佐藤徹、桑名正隆

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. 2014;
43: 1516–1519.

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

肺高血圧症の最新診療に関する研究

研究分担者 佐藤 徹
杏林大学医学部 循環器内科学 教授

研究要旨

疫学、診断、治療を含んだ最新の肺高血圧症治療を検討する。論文、ガイドラインの中からエビデンスレベルの高い論文を集めて分析した。一般住民における肺高血圧症の原因疾患としては左心疾患が最多で 0.3～6%と報告され、肺疾患、肺動脈性肺高血圧症、慢性血栓塞栓性肺高血圧症がこれに続いていた。診断においては、MRI の進歩、BMPII 遺伝子診断を含む、肺高血圧診断のフローダイアグラム、重症度診断に関して概説した。治療では、新しい肺血管拡張薬とその使用法を解説した。より安全で効果的治療方法、基礎研究、治験が今後の PH 治療発展のために必要とされる。

A. 研究目的

疫学、診断、治療を含んだ最新の肺高血圧症治療を検討する。

B. 研究方法

データ収集：論文、ガイドラインの中からエビデンスレベルの高い論文を集めて分析した。

C. 研究結果

一般住民における肺高血圧症の原因疾患としては左心疾患が最多で 0.3～6%と報告され、肺疾患、肺動脈性肺高血圧症、慢性血栓塞栓性肺高血圧症がこれに続いていた。診断においては、MRI の進歩、BMPII 遺伝子診断を含む、肺高血圧診断のフローダイアグラム、重症度診断に関して概説した。治療では、新しい肺血管拡張薬とその使用法を解説した。

D, E. 考察、結論

より安全で効果的治療方法、基礎研究、治験が今後の PH 治療発展のために必要とされる。

F. 研究発表

1. 論文発表

Satoh T. Current practice for pulmonary hypertension.

Chin Med J. 2014;127:3491-5.

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

高齢者における PTPA の安全性と有効性に関する研究

研究分担者 佐藤 徹
杏林大学医学部 循環器内科学 教授

研究要旨

PTPA は近年開発されたカテーテルによる CTEPH の治療である。この研究の目的は高齢患者に於ける PTPA の安全性と効果を検証することにある。対象は 70 例、257 回の PTPA で平均年齢は 63 歳。65 歳以下の 39 例と 65 歳以上の 31 例の 2 群に分類した。血行動態の改善度は同様であった（PVR 改善度は若年群：高齢群で 63.1%：68.2%であった、 $P>0.05$ ）、ICU の滞在期間（1 日：1 日）、入院期間（9.2 日：9.4 日）も 2 群で同様であった（両者とも $P>0.05$ ）、再灌流性肺水腫の割合（23.4%：26.3%）、造影剤による腎障害（0%：2%）、感染率（0%：0%）、脳神経系合併症（0%：1%）も両者で同様であった（ $P>0.05$ ）。PTPA は高齢者であっても安全にかつ効果的に施行され、PEA にはリスクが高い高齢者、PEA が出来ない施設でも施行出来る有望な治療と考えられた。

共同研究者

柳澤聊爾、片岡雅晴、伊波巧、志村巨彦、福田恵一、吉野秀朗

A. 研究目的

PTPA は近年開発されたカテーテルによる CTEPH の治療である。この研究の目的は高齢患者に於ける PTPA の安全性と効果を検証することにある

B. 研究方法

対象は 70 例、257 回の PTPA で平均年齢は 63 歳。65 歳以下の 39 例と 65 歳以上の 31 例の 2 群に分類した。

C. 研究結果

血行動態の改善度は同様であった（PVR 改善度は若年群：高齢群で 63.1%：68.2%であった、 $P>0.05$ ）、ICU の滞在期間（1 日：1 日）、入院期間（9.2 日：9.4 日）も 2 群で同様であった（両者とも $P>0.05$ ）、再灌流性肺水腫の割合（23.4%：26.3%）、造影剤による腎障害（0%：2%）、感染

率（0%：0%）、脳神経系合併症（0%：1%）も両者で同様であった（ $P>0.05$ ）。

D, E. 考察、結論

PTPA は高齢者であっても安全にかつ効果的に施行され、PEA にはリスクが高い高齢者、PEA が出来ない施設でも施行出来る有望な治療と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

Yanagisawa R, Kataoka M, Inami T, Shimura N, Ishiguro H, Fukuda K, Yoshino H, Satoh T. Safety and efficacy of percutaneous transluminal pulmonary angioplasty in elderly patients. Int J Cardiol. 2014;175:285-9.

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

PTPA 後の再灌流性肺水腫に対する高濃度酸素投与の効果に関する研究

研究分担者 佐藤 徹
杏林大学医学部 循環器内科学 教授

研究要旨

62歳の女性がNYHA IIIとなり受診したがCTEPHと診断された。右心カテではmPA 53 mmHg、血管抵抗は $2238 \text{ dynes} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ であった。薬剤治療でも症状の改善が不十分でPTPAが施行されたが著明な肺水腫を生じ、著明な低酸素血症を呈したためHigh-flow nasal cannula therapy (HFNC)が施行された。HFNC 3日間施行後3L/分の酸素投与でSpO₂ 97%まで改善した。HFNCを含む高濃度酸素投与は、患者への負担が少ないため、著明な低酸素血症に対しても有用な治療と考えられた。

共同研究者

森山潔、本保晃、神山智幾、小谷真理子、金井理一郎、安藤直朗、萬知子

F. 研究発表

1. 論文発表

Moriyama K, Satoh T, Motoyasu A, Kohyama T,
Kotani M, Kanai R, Ando T, Yorozu T.
High-Flow Nasal Cannula Therapy in a Patient

with Reperfusion Pulmonary Edema following
Percutaneous Transluminal Pulmonary
Angioplasty. Case Rep Pulmonol.
2014;2014:837612

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

PTPA ガイドのための三次元 360° 回転肺動脈造影の有用性に関する研究

研究分担者 佐藤 徹
杏林大学医学部 循環器内科学 教授

研究要旨

360°回転、3次元肺動脈造影は、解剖学的形態の把握に加えて、治療病変、灌流領域の決定のため非常に有用な検査法と言える。症例と撮像写真を提示する。

共同研究者

柳澤聊爾、片岡雅晴、伊波巧、志村巨彦、福田恵一、吉野秀朗

F. 研究発表

1. 論文発表

Yanagisawa R, Kataoka M, Inami T, Shimura N,
Ishiguro H, Fukuda K, Yoshino H, Satoh T.
Efficacy of 360-degree three-dimensional
rotational pulmonary angiography to guide
percutaneous transluminal pulmonary
angioplasty. Eurointervention
2014;9(12):1483