

血管壁への浸潤が動脈硬化の重要な進展過程と考えられている。OSAS にみられる低酸素ストレスが血中アディポネクチンや tumor necrosis factor- α (TNF- α) に及ぼす影響および両者と接着分子との関連を検討した。

B. 研究方法

OSAS 患者 22 例を対象に睡眠ポリグラフ施行後の早朝における血漿アディポネクチンおよび TNF- α 、血清 soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) 濃度を測定した。さらに経鼻的持続陽圧呼吸療法 (nCPAP) がこれらの血中濃度に及ぼす影響についても検討した。

C. 研究結果

血漿アディポネクチン濃度は無呼吸低呼吸指数 (apnea-hypopnea index : AHI) や % time in SpO₂ < 90% と有意な負の相関を認めしたが、body mass index (BMI) と関連を認めなかった。血漿 TNF- α は AHI および BMI と正の相関を認めた。血清 sICAM-1 は血漿アディポネクチンとは負の相関を認めしたが血漿 TNF- α とは関連を認めなかった。

血漿 TNF- α は 1 晩の nCPAP で有意な低下を認めしたが、血漿アディポネクチンは 3 ヶ月後に有意な上昇を認めた。

D. 考察

アディポネクチンは様々な機序を介して抗動脈硬化作用を示し、血中レベルの低下は心血管イベントのリスクファクターとなる。今回の検討では OSAS 患者では血漿アディポネクチンの低下が認められ、nCPAP 療法によって上昇がみられることから、低酸素ストレスによるアディポネクチンの分泌低下が示唆された。また、接着分子を介する単球の血管壁への浸潤が動脈硬化病変の形成に重要な役割を果たすことが知られている。今回の検討では、アディポネクチンは sICAM-1 と負の相関を認めており、低酸素ストレスによるアディポネクチンの低下が接着分子の発現亢進を介して動脈硬化を進展に関与することが推測された。これらの結果により、OSAS 患者

の心血管イベントの発症機序の一部が明らかになった。

E. 結論

OSAS 患者の血漿アディポネクチンの低下は接着分子の発現亢進を介して動脈硬化病変の形成に関与し、nCPAP 療法はそれらを抑制する可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

Yoshikawa M, Yamauchi M, Fujita Y, Koyama N, Fukuoka A, Tamaki S, Yamamoto Y, Tomoda K, Kimura H. The impact of obstructive sleep apnea and nasal CPAP on circulating adiponectin levels. Lung 2014;192:289-295.

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

Mini Nutritional Assessment Short-Form は
慢性閉塞性肺疾患の増悪を予測するに関する研究

研究分担者 木村 弘
奈良県立医科大学 内科学第二講座 教授

研究要旨

慢性閉塞性肺疾患（COPD）において、増悪は重要な死亡原因であり、健康状態を低下させる要因となる。従って、増悪のリスクを評価し、それを回避することは、COPDの日常管理において重要となる。簡便な栄養評価ツールである Mini Nutritional Assessment Short-Form（MNA-SF）が増悪の予測因子として有用か否かを検討することを目的とした。研究方法として外来通院中の安定期の COPD 患者 60 例（平均年齢 72 歳、平均%FEV₁51.1%）を対象とし、登録時に呼吸機能、労作時呼吸困難（mMRC スケール）、body mass index（BMI）、MNA-SF、COPD アセスメントテストを評価した。その後 1 年間前向きに経過観察し、登録時の各指標と増悪頻度との関連を検討した。その結果、MNA-SF の平均スコアは 11.4 ± 2.4 であり、内訳は栄養状態良好 51%、リスクあり 37%、低栄養 12%であった。次いで、CAT スコアにおいては平均 14.4 ± 7.5、内訳は low impact 37%、medium impact 38%、high impact 20%、very high impact 5%であった。CAT スコアは mMRC スケール、%FEV₁ と相関を認めたと、BMI と MNA-SF スコアとは関連を認めなかった。ロジスティック回帰分析の結果から、増悪頻度は MNA-SF スコアとは関連したが、mMRC、BMI および CAT スコアとは関連を認めなかった。MNA-SF は MNA full version と比較し簡便な栄養評価指標であり、COPD 患者における有用性を検討した。特に、近年 COPD 患者の健康状態を示す指標として汎用されている CAT との関連にも注目した。その結果、MNA-SF スコアは mMRC、%FEV₁ 等の呼吸機能指標とは関連を認めたと、CAT スコアとは関連を認めず、CAT とは独立した意義があると考えられた。また、1 年間の前向き研究の結果、増悪頻度と MNA-SF は関連を認めたと、CAT とは関連を認めなかった。こうしたことから、本研究において COPD 患者における MNA-SF の臨床的意義を初めて明らかにできたと思う。COPD 患者において、MNA-SF は CAT とは独立した増悪の予測因子となることが明らかになった。との結論を得た。

共同研究者 吉川雅則、藤田幸男、山本佳史、山内基雄、友田恒一、児山紀子

A. 研究目的

慢性閉塞性肺疾患（COPD）において、増悪は重要な死亡原因であり、健康状態を低下させる要因となる。従って、増悪のリスクを評価し、それを回避することは、COPDの日常管理において重要となる。簡便な栄養評価ツールである Mini Nutritional Assessment Short-Form（MNA-SF）が増悪の予

測因子として有用か否かを検討することを目的とした。

B. 研究方法

外来通院中の安定期の COPD 患者 60 例（平均年齢 72 歳、平均%FEV₁51.1%）を対象とした。登録時に呼吸機能、労作時呼吸困難（mMRC スケール）

body mass index (BMI)、MNA-SF、COPD アセスメントテストを評価した。その後 1 年間前向きに経過観察し、登録時の各指標と増悪頻度との関連を検討した。

chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2014;19:1198-1203.

C. 研究結果

MNA-SF の平均スコアは 11.4 ± 2.4 であり、内訳は栄養状態良好 51%、リスクあり 37%、低栄養 12%であった。CAT スコアは平均 14.4 ± 7.5 、内訳は low impact 37%、medium impact 38%、high impact 20%、very high impact 5%であった。CAT スコアは mMRC スケール、%FEV₁ と関連を認めしたが、BMI と MNA-SF スコアとは関連を認めなかった。ロジスティック回帰分析の結果から、増悪頻度は MNA-SF スコアとは関連したが、mMRC、BMI および CAT スコアとは関連を認めなかった。

D. 考察

MNA-SF は MNA full version と比較し簡便な栄養評価指標であり、COPD 患者における有用性を検討した。特に、近年 COPD 患者の健康状態を示す指標として汎用されている CAT との関連にも注目した。その結果、MNA-SF スコアは mMRC、%FEV₁ 等の呼吸機能指標とは関連を認めしたが、CAT スコアとは関連を認めず、CAT とは独立した意義があると考えられた。また、1 年間の前向き研究の結果、増悪頻度と MNA-SF は関連を認めしたが、CAT とは関連を認めなかった。本研究において COPD 患者における MNA-SF の臨床的意義を初めて明らかにした。

E. 結論

COPD 患者において、MNA-SF は CAT とは独立した増悪の予測因子となることが明らかになった。

F. 研究発表

1. 論文発表

Yoshikawa M, Fujita Y, Yamamoto Y, Yamauchi M, Tomoda K, Koyama N, Kimura H. Mini nutritional assessment short-form predicts exacerbation frequency in patients with

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骨塩量の分布と体重および運動耐容能との関連に関する研究

研究分担者 木村 弘
奈良県立医科大学 内科学第二講座 教授

研究要旨

慢性閉塞性肺疾患（COPD）において、増悪は重要な死亡原因であり、健康状態を低下させる要因となる。従って、増悪のリスクを評価し、それを回避することは、COPDの日常管理において重要となる。簡便な栄養評価ツールである Mini Nutritional Assessment Short-Form（MNA-SF）が増悪の予測因子として有用か否かを検討することを目的とした。研究方法として外来通院中の安定期の COPD 患者 60 例（平均年齢 72 歳、平均%FEV₁51.1%）を対象とし、登録時に呼吸機能、労作時呼吸困難（mMRC スケール）、body mass index（BMI）、MNA-SF、COPD アセスメントテストを評価した。その後 1 年間前向きに経過観察し、登録時の各指標と増悪頻度との関連を検討した。その結果、MNA-SF の平均スコアは 11.4 ± 2.4 であり、内訳は栄養状態良好 51%、リスクあり 37%、低栄養 12%であった。次いで、CAT スコアにおいては平均 14.4 ± 7.5、内訳は low impact 37%、medium impact 38%、high impact 20%、very high impact 5%であった。CAT スコアは mMRC スケール、%FEV₁ と相関を認めたと、BMI と MNA-SF スコアとは関連を認めなかった。ロジスティック回帰分析の結果から、増悪頻度は MNA-SF スコアとは関連したが、mMRC、BMI および CAT スコアとは関連を認めなかった。MNA-SF は MNA full version と比較し簡便な栄養評価指標であり、COPD 患者における有用性を検討した。特に、近年 COPD 患者の健康状態を示す指標として汎用されている CAT との関連にも注目した。その結果、MNA-SF スコアは mMRC、%FEV₁ 等の呼吸機能指標とは関連を認めたと、CAT スコアとは関連を認めず、CAT とは独立した意義があると考えられた。また、1 年間の前向き研究の結果、増悪頻度と MNA-SF は関連を認めたと、CAT とは関連を認めなかった。こうしたことから、本研究において COPD 患者における MNA-SF の臨床的意義を初めて明らかにできたと考える。COPD 患者において、MNA-SF は CAT とは独立した増悪の予測因子となることが明らかになった。との結論を得た。

共同研究者 山本佳史、吉川雅則、友田恒一、藤田幸男、山内基雄、福岡篤彦、玉置伸二、児山紀子

A. 研究目的

慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者において、高頻度な骨塩量（BMC）の低下が報告されているが、その低下が上肢、下肢、体幹の各部位によって差異があるかどうかは知られていない。上肢・下肢・体幹の各部位における BMC の評価を行い、体重や運動耐容能との関連について検討した。

B. 研究方法

対象は外来通院中の安定期の男性 COPD 患者群 45 名で、年齢と性別をマッチさせた 12 名のコントロール群との比較を行った。体重は Body mass index（BMI）で評価し、BMC は二重エネルギー X 線吸収測定法（DXA）を用いて測定した。BMC は全身および上肢・下肢・体幹部の各測定値を身長²で除した BMC index（BMCI）として評価した。

呼吸機能検査では、1 秒量 (FEV₁) を測定し、対標準 1 秒量 (%FEV₁) で閉塞性換気障害の程度を評価した。運動耐容能は、心肺運動負荷試験で測定した最大酸素摂取量 (VO₂max) で評価した。

C. 研究結果

全身の BMCI は、COPD 群ではコントロール群と比較して、低下しており、部位別では体幹部および下肢において有意な低下を認めた。上肢・下肢・体幹すべての BMCI において BMI と相関を認めた。しかし、各部位ごとに全身 BMC に対する比率を検討すると、体幹部 BMC と全身 BMC の比率のみが BMI と相関を認めた。全身および各部位の BMC は最大酸素摂取量と相関を認めたが、%FEV₁ とは相関を認めなかった。

D. 考察

COPD 患者では、体重減少に伴う骨量の減少が部位によって異なり、体幹部が最も重大な影響を受けることが明らかになった。これより、体重減少により脊椎の圧迫骨折の危険性が高まることが推測された。また、運動耐容能は気流閉塞の重症度よりも骨量維持に重要な意義をもち、最大酸素摂取量が保たれている COPD 患者では、活動性が維持されることにより骨密度の低下が防止されていることが示唆された。

E. 結論

COPD 患者における体重減少や運動能の低下は体幹部 BMC の減少と密接に関連し、椎体骨折の重要なリスク因子と考えられた。

F. 研究発表

Yamamoto Y, Yoshikawa M, Tomoda K, Fujita Y, Yamauchi M, Fukuoka A, Tamaki S, Koyama N, Kimura H. Distribution of bone mineral content is associated with body weight and exercise capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*. 2014;87:158-64.

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

分岐鎖アミノ酸強化食は喫煙による骨格筋量減少を改善に関する研究

研究分担者 木村 弘
奈良県立医科大学 内科学第二講座 教授

研究要旨

喫煙は骨格筋量を減少させるが、その機序については明らかにされていない点も多い。骨格筋における分岐鎖アミノ酸喫煙による骨格筋量減少、血中および骨格筋中の BCAA レベルの低下に対し、BCAA 強化食が有用である可能性が示唆された。(BCAA)は運動時や侵襲時に際してエネルギー源として活用される。そこで、喫煙曝露時における骨格筋量減少と血中および骨格筋中の BCAA レベルとの関連を検討するとともに、BCAA 強化食が喫煙曝露時における骨格筋量減少を改善するかどうかを検討することをこの研究の目的とした。研究方法は、Wistar ラットに4週間にわたり喫煙曝露を行った後、下肢のヒラメ筋、腓腹筋重量、血中および腓腹筋中の BCAA レベルを測定し、コントロール食と BCAA 強化食で給餌し、同様の喫煙曝露実験を行い筋肉重量の変化を比較検討することとした。その結果、喫煙曝露によって筋肉重量は減少し、血中および筋肉中の BCAA レベルはいずれも低下した。BCAA 強化食は喫煙による筋肉重量の減少を軽減するとともに、血中および筋肉中の BCAA レベルの低下を抑制された。結論として、喫煙による骨格筋量減少、血中および骨格筋中の BCAA レベルの低下に対し、BCAA 強化食が有用である可能性が示唆された。

共同研究者 友田恒一、久保薫、日野和夫、近藤康得、西井康恵、児山紀子、山本佳史、吉川雅則

A. 研究目的

喫煙は骨格筋量を減少させるが、その機序については明らかにされていない点も多い。骨格筋における分岐鎖アミノ酸 (BCAA) は運動時や侵襲時に際してエネルギー源として活用される。喫煙曝露時における骨格筋量減少と血中および骨格筋中の BCAA レベルとの関連を検討するとともに、BCAA 強化食が喫煙曝露時における骨格筋量減少を改善するかどうかを検討した。

B. 研究方法

Wistar ラットに4週間にわたり喫煙曝露を行った後、下肢のヒラメ筋、腓腹筋重量、血中および腓腹筋中の BCAA レベルを測定した。また、コントロール食と BCAA 強化食で給餌し、同様の喫煙曝露実験を行い筋肉重量の変化を比較検討した。

C. 研究結果

喫煙曝露によって筋肉重量は減少し、血中および筋肉中の BCAA レベルはいずれも低下した。BCAA 強化食は喫煙による筋肉重量の減少を軽減するとともに、血中および筋肉中の BCAA レベルの低下を抑制した。

D, E. 考察, 結論

喫煙による骨格筋量減少、血中および骨格筋中の BCAA レベルの低下に対し、BCAA 強化食が有用である可能性が示唆された。

F. 研究発表

Tomoda K, Kubo K, Hino K, Kondoh Y, Nishii Y, Koyama N, Yamamoto Y, Yoshikawa M, Kimura

H. Branched-chain amino acid-rich diet improves skeletal muscle wasting caused by cigarette smoke in rats. J Toxicol Sci.

2014;39:331-337.

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

照明下睡眠が自律神経機能および睡眠呼吸障害に及ぼす影響に関する研究

研究分担者 木村 弘
奈良県立医科大学 内科学第二講座 教授

研究要旨

閉塞性睡眠時無呼吸症候群（OSAS）患者は劣悪な睡眠衛生を有していることが多いが、照明下睡眠が睡眠呼吸障害に与える影響についてはほとんど知られていない。そこで本研究では、照明が睡眠呼吸障害、自律神経活動、さらには呼吸パターンに与える影響について明らかにすることを目的とした。研究の対象はOSASを疑う様ないびきや日中の過度の眠気を認めない健常男性17例。研究方法は、睡眠環境として1,000ルクス照明下睡眠と暗所（通常）睡眠を設定した。睡眠環境を症例毎にランダムに振り分け、一晩の休息夜をはさんで、クロスオーバーでもう一方の睡眠環境のもとに自宅で睡眠させた。簡易型呼吸循環モニターを用いて呼吸、心電図および酸素飽和度をモニターした。睡眠覚醒状態はアクチグラフを用いて評価した。両条件下睡眠で、睡眠潜時、無呼吸低呼吸指数（AHI）、交感神経活動指標として心拍変動解析から得られるLF/HF比、入眠前後での呼吸パターンを比較検討した。その結果、両睡眠条件下で、睡眠潜時および睡眠効率に有意差を認めなかった。また、照明下睡眠では暗所睡眠と比較して、AHIおよびLF/HF比は有意に高値を示した（ 8.7 ± 4.1 vs. 5.8 ± 2.3 , $p < 0.01$; 1.95 ± 1.14 vs. 1.65 ± 1.00 , $p < 0.01$; respectively）。暗所睡眠と比較して照明下睡眠では覚醒から入眠に伴い一呼吸毎の一回換気量の不規則性は有意に低下していた。照明下睡眠では睡眠呼吸障害が悪化し、交感神経活動が亢進するため、OSAS患者の睡眠衛生教育は睡眠呼吸障害診療において重要であると考えられることが結論づけられた。

共同研究者 山内基雄、Jacono FJ、藤田幸男、熊本牧子、吉川雅則、Campanaro CK、Loparo KA、Strohl KP

A. 研究目的

閉塞性睡眠時無呼吸症候群（OSAS）患者は劣悪な睡眠衛生を有していることが多いが、照明下睡眠が睡眠呼吸障害に与える影響についてはほとんど知られていない。そこで本研究では、照明が睡眠呼吸障害、自律神経活動、さらには呼吸パターンに与える影響について明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

対象 OSASを疑う様ないびきや日中の過度の眠気を認めない健常男性17例。睡眠環境として1,000ルクス照明下睡眠と暗所（通常）睡眠を設定

した。睡眠環境を症例毎にランダムに振り分け、一晩の休息夜をはさんで、クロスオーバーでもう一方の睡眠環境のもとに自宅で睡眠させた。簡易型呼吸循環モニターを用いて呼吸、心電図および酸素飽和度をモニターした。睡眠覚醒状態はアクチグラフを用いて評価した。両条件下睡眠で、睡眠潜時、無呼吸低呼吸指数（AHI）、交感神経活動指標として心拍変動解析から得られるLF/HF比、入眠前後での呼吸パターンを比較検討した。

C. 研究結果

両睡眠条件下で、睡眠潜時および睡眠効率に有意

差を認めなかった。照明下睡眠では暗所睡眠と比較して、AHI および LF/HF 比は有意に高値を示した (8.7 ± 4.1 vs. 5.8 ± 2.3 , $p < 0.01$; 1.95 ± 1.14 vs. 1.65 ± 1.00 , $p < 0.01$; respectively)。暗所睡眠と比較して照明下睡眠では覚醒から入眠に伴い一呼吸毎の一回換気量の不規則性は有意に低下していた。

D. 考察

健常人であっても照明下睡眠では睡眠呼吸障害が悪化し、また夜間の交感神経活動も亢進していた。さらに照明は呼吸動態にも影響を及ぼしていた。今回の検討では、照明下睡眠による睡眠呼吸障害の悪化と交感神経活動の亢進機序は明らかではないが、照明下睡眠に起因した arousability が寄与している可能性が考えられる。睡眠呼吸障害そのものは生命予後悪化因子であるが、劣悪な睡眠衛生そのものも生命予後に影響を及ぼすことが近年示唆されており、今回の研究結果から OSAS 患者に対する睡眠衛生指導も重要であると考えられた。

E. 結論

照明下睡眠では睡眠呼吸障害が悪化し、交感神経活動が亢進するため、OSAS 患者の睡眠衛生教育は睡眠呼吸障害診療において重要であると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

Yamauchi M, Jacono FJ, Fujita Y, Kumamoto M, Yoshikawa M, Campanaro CK, Loparo KA, Strohl KP, Kimura H. Effects of environment light during sleep on autonomic functions of heart rate and breathing. Sleep Breath 2014; 18:829-835.

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おける非結核性抗酸菌症合併に関する研究

研究分担者 多田 裕司

千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学 講師

研究要旨

非結核性抗酸菌（NTM）症を併発しやすい基礎疾患として、慢性閉塞性肺疾患、肺嚢胞性線維症、気管支拡張症、陳旧性肺結核、塵肺症など肺胞・気道構造が破壊される疾患が挙げられているが、肺循環疾患の報告はない。今回、慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）の NTM 症の合併例を検討した。1990 年から 2009 年の間に当院で診断した CTEPH180 例中、10 例に NTM 症合併がみられた。NTM 症合併例と非合併例を比較検討した。NTM 症合併例について、NTM の感染巣と肺動脈閉塞の部位の関連、NTM 症治療薬による各感染巣の画像的効果や排菌に対する影響等を検討した。合併した NTM 症の菌種は、*avium*5 例、*kansasii*2 例、*intracellulare*1 例、*abscessus*1 例、*fortuitum*1 例であった。NTM 症を合併した 10 例の 180 肺区域のうち、33 区域（18.3%）に感染巣、65 区域動脈（36.1%）に閉塞がみられた。感染巣は、肺動脈非閉塞区域より、肺動脈閉塞区域に有意に存在した [8 of 115（6.9%）vs. 25 of 65（38.5%）， $p < 0.01$]。空洞、結節、気管支拡張、スリガラス影は、それぞれ 14、22、7、4 区域に観察された。空洞影を有する 14 区域のうち、13 区域（92.9%）は肺動脈閉塞区域に存在していた。5 例に肺動脈内膜摘除術（PEA）が施行された。NTM 症に対する薬物治療を行った 6 例の中で、CT で追跡可能であった感染巣を有する 18 区域のうち、17 区域は無血流区域、1 区域は有血流区域であった。17 の無血流区域のうち、PEA により、血流が回復した 3 区域では、全て感染巣の改善がみられたのに対し、血流が回復しなかった 14 区域では、8 区域（57.1%）しか感染巣の改善がなかった。NTM 症合併例と非合併例の比較では、Body mass index が有意に合併例で低い傾向がみられた。報告されている各基礎疾患の NTM 症の発症率は、気管支拡張症が 2.0% または 3.1%、塵肺症が 5.2%、肺嚢胞性線維症が 3.1%、2.5% または 3.8% とされている。本報告の CTEPH の NTM 症の発症率（5.6%）は、それらを上回る値である。NTM に対する免疫防御は、マクロファージなどの細胞性免疫や、Interferon-gamma や Tumor necrosis factor-alpha などのサイトカインが大きな役割を果たしていると報告されている。感染巣は、血流の低下した部位に有意に存在し、PEA により血流が回復した部位は NTM 治療薬による改善率がよい傾向があった。NTM 症の発症や進展には、肺血流による免疫防御因子の到達が関わっている可能性が示唆された。CTEPH に合併した NTM 症例を初めて報告した。NTM 症の研究において、肺循環疾患や肺血流の観点から論じられた報告はない。本研究が、NTM 症研究の発展に寄与することが望まれる。

共同研究者 黒田文伸、田邊信宏、猪狩英俊、櫻井隆之、坂尾誠一郎、笠原靖紀、巽浩一郎

A. 研究目的

非結核性抗酸菌（NTM）症を併発しやすい基礎疾患として、慢性閉塞性肺疾患、肺嚢胞性線維症、気管支拡張症、陳旧性肺結核、塵肺症など肺胞・気道

構造が破壊される疾患が挙げられているが、肺循環疾患の報告はない。今回、慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）の NTM 症の合併例を検討した。

B. 研究方法

1990年から2009年の間に当院で診断したCTEPH180例中、10例にNTM症合併がみられた。NTM症合併例と非合併例を比較検討した。NTM症合併例について、NTMの感染巣と肺動脈閉塞の部位の関連、NTM症治療薬による各感染巣の画像的効果や排菌に対する影響等を検討した。

C. 研究結果

合併したNTM症の菌種は、*avium*5例、*kansasii*2例、*intracellulare*1例、*abscessus*1例、*fortuitum*1例であった。NTM症を合併した10例の180肺区域のうち、33区域(18.3%)に感染巣、65区域動脈(36.1%)に閉塞がみられた。感染巣は、肺動脈非閉塞区域より、肺動脈閉塞区域に有意に存在した[8 of 115 (6.9%) vs. 25 of 65 (38.5%), $p < 0.01$]. 空洞、結節、気管支拡張、スリガラス影は、それぞれ14、22、7、4区域に観察された。空洞影を有する14区域のうち、13区域(92.9%)は肺動脈閉塞区域に存在していた。5例に肺動脈内膜摘除術(PEA)が施行された。NTM症に対する薬物治療を行った6例の中で、CTで追跡可能であった感染巣を有する18区域のうち、17区域は無血流区域、1区域は有血流区域であった。17の無血流区域のうち、PEAにより、血流が回復した3区域では、全て感染巣の改善がみられたのに対し、血流が回復しなかった14区域では、8区域(57.1%)しか感染巣の改善がなかった。NTM症合併例と非合併例の比較では、Body mass indexが有意に合併例で低い傾向がみられた。

D. 考察

報告されている各基礎疾患のNTM症の発症率は、気管支拡張症が2.0%または3.1%、塵肺症が5.2%、肺嚢胞線維症が3.1%、2.5%または3.8%とされている。本報告のCTEPHのNTM症の発症率(5.6%)は、それらを上回る値である。NTMに対する免疫防御は、マクロファージなどの細胞性免疫や、Interferon-gamma や Tumor necrosis factor-alpha などのサイトカインが大きな役割を

果たしていると報告されている。感染巣は、血流の低下した部位に有意に存在し、PEAにより血流が回復した部位はNTM治療薬による改善率がよい傾向があった。NTM症の発症や進展には、肺血流による免疫防御因子の到達が関わっている可能性が示唆された。

E. 結論

CTEPHに合併したNTM症例を初めて報告した。NTM症の研究において、肺循環疾患や肺血流の観点から論じられた報告はない。本研究が、NTM症研究の発展に寄与することが望まれる。

F. 研究発表

1. 論文発表

Kuroda F, Tanabe N, Igari H, Sakurai T, Sakao S, Tada Y, Kasahara Y, Tatsumi K. Nontuberculous mycobacterium diseases and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Intern Med. 2014;53:2273-9.

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

経口プロスタサイクリン（PGI₂）誘導体制剤 ベラプロスト Na による
日本人肺動脈性肺高血圧患者の長期生命予後に関する研究

研究分担者 坂尾 誠一郎
千葉大学医学部附属病院 呼吸器内科 講師

研究要旨

ベラプロスト Na は世界初の経口プロスタサイクリン（PGI₂）誘導体制剤である。同薬剤は肺動脈性肺高血圧症（PAH）患者の運動耐容能や臨床症状を改善するが、効果の持続性が認められないために PAH の治療アルゴリズムにおいて推奨されていない。しかし日本では、その使用利便性や経済的観点から今も多数の症例が同治療薬を使用している。今研究の目的は、同治療薬の PAH 患者長期生存率に及ぼす影響を確認することである。ベラプロスト Na 投与群（n=35）と従来療法群（n=44）の長期生存率を比較した。さらに、National Institute of Health（NIH）レジストリーで示された予測生存率とも比較した。上記 2 群間の生存率に統計学的有意差は認められなかったが、高用量ベラプロスト Na 群（>120 μ g）と従来療法群では統計学的有意差があった（5- and 10-year survival: 64.2% and 48.7% vs 37.7% and 21.2%）。さらに、NIH レジストリー予測生存率より良い傾向があった。また、膠原病関連 PAH 患者ではやはりベラプロスト群に生存率改善傾向があった。PAH 患者における高用量ベラプロスト Na 群（>120 μ g）の生命予後に関する効果が示唆された。膠原病関連 PAH 患者では、ベラプロスト Na 使用群の生命予後が良い傾向にあった。

共同研究者

田邊信宏、笠原靖紀、巽浩一郎

A. 研究目的

ベラプロスト Na は世界初の経口プロスタサイクリン（PGI₂）誘導体制剤である。同薬剤は肺動脈性肺高血圧症（PAH）患者の運動耐容能や臨床症状を改善するが、効果の持続性が認められないために PAH の治療アルゴリズムにおいて推奨されていない。しかし日本では、その使用利便性や経済的観点から今も多数の症例が同治療薬を使用している。今研究の目的は、同治療薬の PAH 患者長期生存率に及ぼす影響を確認することである。

B. 研究方法

ベラプロスト Na 投与群（n=35）と従来療法群（n=44）の長期生存率を比較した。さらに、National Institute of Health（NIH）レジストリー

ーで示された予測生存率とも比較した。

C. 研究結果

上記 2 群間の生存率に統計学的有意差は認められなかったが、高用量ベラプロスト Na 群（>120 μ g）と従来療法群では統計学的有意差があった（5- and 10-year survival: 64.2% and 48.7% vs. 37.7% and 21.2%）。さらに、NIH レジストリー予測生存率より良い傾向があった。また、膠原病関連 PAH 患者ではやはりベラプロスト群に生存率改善傾向があった。

D, E. 考察・結論

PAH 患者における高用量ベラプロスト Na 群（>120 μ g）の生命予後に関する効果が示唆された。膠

原病関連 PAH 患者では、ベラプロスト Na 使用群の生命予後が良い傾向にあった。

F. 研究発表

1. 論文発表

Sakao S, Tanabe N, Kasahara Y, Tatsumi K. Long-term survival of Japanese patients with pulmonary arterial hypertension treated with beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue. Intern Med. 2014;53(17):1913-20.

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

非手術適応慢性血栓性肺高血圧症における血中フィブリノーゲン・
プラスミノーゲンと重症度・予後の関係に関する研究

研究分担者 坂尾 誠一郎
千葉大学医学部附属病院 呼吸器内科 講師

研究要旨

慢性血栓性肺高血圧症（CTEPH）における凝固線溶系異常と疾患の進行の関係は明らかにされていない。この研究では CTEPH における凝固線溶系因子と重症度と予後の関係を調べることを目的とした。千葉大学で 1986 年から 2011 年の間に診断された 217 例の CTEPH 患者のうち、診断時に血中フィブリノーゲン（FG）およびプラスミノーゲン（PLG）が測定されている非手術適応患者 89 例を対象とし、これらの値と重症度予後の関係を後ろ向きに調査した。89 例の患者は、男性 17 例、年齢 55.9 ± 14.1 歳、平均肺動脈圧 44.0 ± 12.4 mmHg、肺血管抵抗（PVR） 9.94 ± 5.18 WU であった。また、血中 FG・PLG の中央値はそれぞれ 291 mg/dl、101% であった。FG が中央値より高値かつ PLG が中央値より低値である 17 例（group A）と、他の 72 例（group B）を比較すると、group A は有意に心係数が低く（ 2.26 ± 0.68 vs. 2.70 ± 0.57 L \cdot min $^{-1}$ \cdot m $^{-2}$, $P=0.007$ ）、PVR が高く（ 13.29 ± 7.54 vs. 9.15 ± 4.14 WU, $P=0.003$ ）、5 年生存率が低かった（35.3 vs. 88.0%, $P<0.001$ ）。また、多変量解析では、血中 FG 高値、PLG 低値、PVR 高値、新規肺高血圧症治療薬不使用がそれぞれ独立した予後不良因子であることが示された。非手術適応 CTEPH において診断時の血中 FG、PLG の値が予後の予測因子として有用であることが示された。新規治療薬非使用群に限定した追加解析でも group A は他群に対し有意に 5 年生存率が低値であった。新規治療薬使用群は有意ではないが同様の傾向があり、症例の蓄積が必要と思われた。非手術適応 CTEPH 患者において血中 FG 高値および PLG 低値は予後と関係があった。

共同研究者

加藤史照、田邊信宏、漆原崇司、笠井大、竹内孝夫、
関根亜由美、須田理香、西村倫太郎、重城喬行、杉

A. 研究目的

慢性血栓性肺高血圧症（CTEPH）における凝固線溶系異常と疾患の進行の関係は明らかにされていない。この研究では CTEPH における凝固線溶系因子と重症度と予後の関係を調べることを目的とした。

B. 研究方法

千葉大学で 1986 年から 2011 年の間に診断された 217 例の CTEPH 患者のうち、診断時に血中フィブリノーゲン（FG）およびプラスミノーゲン（PLG）

浦寿彦、重田文子、笠原靖紀、巽浩一郎

が測定されている非手術適応患者 89 例を対象とし、これらの値と重症度予後の関係を後ろ向きに調査した。

C. 研究結果

89 例の患者は、男性 17 例、年齢 55.9 ± 14.1 歳、平均肺動脈圧 44.0 ± 12.4 mmHg、肺血管抵抗（PVR） 9.94 ± 5.18 WU であった。また、血中 FG・PLG の中央値はそれぞれ 291 mg/dl、101% であった。FG が中央値より高値かつ PLG が中央値より低値である 17 例（group A）と、他の 72 例（group

B)を比較すると、group Aは有意に心係数が低く (2.26 ± 0.68 vs. 2.70 ± 0.57 $L \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$, $P=0.007$)、PVRが高く (13.29 ± 7.54 vs. 9.15 ± 4.14 WU, $P=0.003$)、5年生存率が低かった (35.3 vs. 88.0% , $P<0.001$)。また、多変量解析では、血中FG高値、PLG低値、PVR高値、新規肺高血圧症治療薬不使用がそれぞれ独立した予後不良因子であることが示された。

D. 考察

非手術適応CTEPHにおいて診断時の血中FG、PLGの値が予後の予測因子として有用であることが示された。新規治療薬非使用群に限定した追加解析でもgroup Aは他群に対し有意に5年生存率が低値であった。新規治療薬使用群は有意ではないが同様の傾向があり、症例の蓄積が必要と思われた。

E. 結論

非手術適応CTEPH患者において血中FG高値およびPLG低値は予後と関係があった。

F. 研究発表

1. 論文発表

Kato F, Tanabe N, Urushibara T, Kasai H, Takeuchi T, Sekine A, Suda R, Nishimura R, Jujo T, Sugiura T, Shigeta A, Sakao S, Kasahara Y, Tatsumi K. Association of plasma fibrinogen and plasminogen with prognosis of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J.* 2014;78:1754-61.

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

慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者からの肺動脈血栓内膜摘除術検体由来の内膜肉腫様細胞における
マトリックスメタロプロテアーゼの役割に関する研究

研究分担者 坂尾 誠一郎
千葉大学医学部附属病院 呼吸器内科 講師

研究要旨

慢性血栓塞栓性肺高血圧症の器質化血栓の培養細胞から著しい増殖能と浸潤能を持つ間葉系悪性細胞（肉腫様細胞）を得た。マウス皮下投与による皮下腫瘍形成の他、経静脈投与で肺動脈内腫瘍の形成を認めるなど極めて稀な特徴を示した。この細胞において過剰発現しているマトリックスメタロプロテナーゼ（MMP）の役割を明らかにする事を目的とする。ウェスタンブロット法などにより MMP の発現増加を確認した。MMP 阻害薬を使用し、肉腫様細胞の増殖能、浸潤能、三次元構造の構築などを *in vitro* で検討した。さらに動物実験では重症免疫不全マウスに肉腫様細胞による皮下の皮下投与を行い、3 日目より連日 MMP 阻害薬（Batimastat 40mg/kg）の腹腔内投与を行い、肉腫様細胞投与後 14 日での形成腫瘍の重量などを検討した。肉腫様細胞では PCR アレイとウェスタンブロットの結果、MMP-14、MMP-2 などの mRNA、蛋白レベルでの発現増加を示した。また肉腫様細胞の肺動脈内腫瘍における MMP-14、MMP-2 の発現を免疫組織化学的に示した。MMP 阻害薬を用いた *in vitro* の実験では肉腫様細胞の増殖、浸潤能、管腔形成の抑制を認めた。*in vivo* では MMP 阻害薬投与群では対照群と比較し有意に腫瘍投与後 14 日目の摘出腫瘍重量が少なかった。肉腫様細胞において MMP は発現増加し、MMP 阻害薬により増殖、浸潤能、生体内での腫瘍形成を抑制した。MMP は肉腫様細胞に病態形成に重要な役割を果たしている可能性がある。MMP を過剰発現する肉腫様細胞では MMP 阻害薬が病態形成を抑制する可能性がある。

共同研究者 重城喬行、塚原真範、寒竹政司、丸岡美貴、田邊信宏、増田政久、巽浩一郎

A. 研究目的

慢性血栓塞栓性肺高血圧症の器質化血栓の培養細胞から著しい増殖能と浸潤能を持つ間葉系悪性細胞（肉腫様細胞）を得た。マウス皮下投与による皮下腫瘍形成の他、経静脈投与で肺動脈内腫瘍の形成を認めるなど極めて稀な特徴を示した。この細胞において過剰発現しているマトリックスメタロプロテナーゼ（MMP）の役割を明らかにする事を目的とする。

B. 研究方法

ウェスタンブロット法などにより MMP の発現増加を確認した。MMP 阻害薬を使用し、肉腫様細胞

の増殖能、浸潤能、三次元構造の構築などを *in vitro* で検討した。さらに動物実験では重症免疫不全マウスに肉腫様細胞による皮下の皮下投与を行い、3 日目より連日 MMP 阻害薬（Batimastat 40mg/kg）の腹腔内投与を行い、肉腫様細胞投与後 14 日での形成腫瘍の重量などを検討した。

C. 研究結果

肉腫様細胞では PCR アレイとウェスタンブロットの結果、MMP-14、MMP-2 などの mRNA、蛋白レベルでの発現増加を示した。また肉腫様細胞の肺動脈内腫瘍における MMP-14、MMP-2 の発現を免

疫組織化学的に示した。MMP 阻害薬を用いた in vitro の実験では肉腫様細胞の増殖、浸潤能、管腔形成の抑制を認めた。in vivo では MMP 阻害薬投与群では対照群と比較し有意に腫瘍投与後 14 日目の摘出腫瘍重量が少なかった。

D. 考察

肉腫様細胞において MMP は発現増加し、MMP 阻害薬により増殖、浸潤能、生体内での腫瘍形成を抑制した。

E. 結論

MMP は肉腫様細胞に病態形成に重要な役割を果たしている可能性がある。MMP を過剰発現する肉腫様細胞では MMP 阻害薬が病態形成を抑制する可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

Jujo T, Sakao S, Tsukahara M, Kantake S, Maruoka M, Tanabe N, Masuda M, Tatsumi K. The role of matrix metalloproteinase in the intimal sarcoma-like cells derived from endarterectomized tissues from a chronic thromboembolic pulmonary hypertension patient. PLoS One. 2014;9: e87489.

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

多点感圧センサーシート（SD-101）を用いた睡眠時無呼吸症候群診断の
有用性についての検討に関する研究

研究分担者 坂尾 誠一郎
千葉大学医学部附属病院 呼吸器内科 講師

研究要旨

慢性血栓性肺高血圧症（CTEPH）における凝固線溶系異常と疾患の進行の関係は明らかにされていない。この研究では CTEPH における凝固線溶系因子と重症度と予後の関係を調べることを目的とした。千葉大学で 1986 年から 2011 年の間に診断された 217 例の CTEPH 患者のうち、診断時に血中フィブリノーゲン（FG）およびプラスミノゲン（PLG）が測定されている非手術適応患者 89 例を対象とし、これらの値と重症度予後の関係を後ろ向きに調査した。89 例の患者は、男性 17 例、年齢 55.9 ± 14.1 歳、平均肺動脈圧 44.0 ± 12.4 mmHg、肺血管抵抗（PVR） 9.94 ± 5.18 WU であった。また、血中 FG・PLG の中央値はそれぞれ 291 mg/dl、101% であった。FG が中央値より高値かつ PLG が中央値より低値である 17 例（group A）と、他の 72 例（group B）を比較すると、group A は有意に心係数が低く（ 2.26 ± 0.68 vs. 2.70 ± 0.57 L \cdot min $^{-1}$ \cdot m $^{-2}$, $P=0.007$ ）、PVR が高く（ 13.29 ± 7.54 vs. 9.15 ± 4.14 WU, $P=0.003$ ）、5 年生存率が低かった（35.3 vs. 88.0%, $P<0.001$ ）。また、多変量解析では、血中 FG 高値、PLG 低値、PVR 高値、新規肺高血圧症治療薬不使用がそれぞれ独立した予後不良因子であることが示された。非手術適応 CTEPH において診断時の血中 FG、PLG の値が予後の予測因子として有用であることが示された。新規治療薬非使用群に限定した追加解析でも group A は他群に対し有意に 5 年生存率が低値であった。新規治療薬使用群は有意ではないが同様の傾向があり、症例の蓄積が必要と思われた。非手術適応 CTEPH 患者において血中 FG 高値および PLG 低値は予後と関係があった。

共同研究者 塚原真範、重城喬行、櫻井隆之、寺田二郎、國井れい子、田邊信宏、巽浩一郎

A. 研究目的

睡眠ポリソムノグラフィー（PSG）は、閉塞性睡眠時無呼吸 - 低呼吸症候群（OSAHS）を診断するための基準規格であるとされている。しかし、PSG は患者にとって高価、入院が必要等のためすべての患者に行うことは困難である。最近ではシート状の呼吸検出モニター SD-101 が開発され、いくつかの報告ではこのデバイスのスクリーニング精度が実証されている。しかしながら、その診断の正確性をさらに評価するためには、より満足のいく証拠が必要であると思われる。

B. 研究方法

OSAHS 疑いで入院した 101 人の症例を PSG と SD-101 の両方で同時に検査を行い、その結果を比較、検討した。

C. 研究結果

PSG による無呼吸・低呼吸指数（AHI）と SD-101 による呼吸障害指数（RDI）との間に統計学的に有意な相関関係が認められた。SD-101 によって測定された RDI のカットオフ値を 5 回/時とした場合、AHI 5 回/時以上を検出する感度と特異度はそれぞれ 95.5% と 75.0% であった。SD-101 による RDI

のカットオフ値を 20 回/時とした場合、PSG による AHI 20 回/時以上を検出する感度と特異度はそれぞれ 71.7%と 100.0%であった。受信者動作特性 (ROC) 曲線により、AHI 20 回/時以上を検出するための RDI のカットオフ値が 14 回/時のとき、感度と特異度がそれぞれ 90.3 パーセントと 92.3% となることが示唆された。

D, E. 考察, 結論

本研究により、SD -101 による RDI と PSG による AHI の間に密接な関係があることが示されたが、このポータブルモニターが睡眠状態を検出することが不可能であり、かつ身体の動作によって引き起こされる偽呼吸イベントの存在があることは理解する必要がある。以上を踏まえて症状を伴う OSAHA 患者の検査に使用されるべきである。

F. 研究発表

1. 論文発表

Tsukahara M, Sakao S, Jujo T, Sakurai T, Terada J, Kunii R, Tanabe N, Tatsumi K.
The accuracy and uncertainty of a sheet-type portable monitor as a screening device to identify obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. Intern Med. 2014;53:1307-13.

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

非侵襲的人工呼吸器管理のもと急性呼吸促迫症候群に対する
好中球エラストアーゼ阻害薬の有効性に関する研究

研究分担者 津島 健司
千葉大学医学部附属病院 呼吸器内科 講師

研究要旨

非侵襲的人工呼吸器（NIV）は侵襲的人工呼吸器への移行を減らすことが報告されている。この研究目的は、NIV 管理のもと好中球エラストアーゼ阻害薬の併用がベルリン定義にあてはまる呼吸促迫症候群（ARDS）患者の死亡率や呼吸状態の改善を認めるかどうかを検討した。軽度、中等度、重度と ARDS 患者を分類し、非侵襲的人工呼吸器のもと好中球エラストアーゼ阻害薬併用群と未使用群を比較した。NIV 導入後、28 日時点での生存群と死亡群に分けて検討した。47 名の ARDS 患者が非侵襲的人工呼吸器管理を受けた。このうち、37 名が気管内挿管による人工呼吸を受けずにいられた。軽度 ARDS 患者 8 名、中等度 ARDS 患者 17 名、高度 ARDS 患者 10 名が NIV 導入後 28 日時点で生存した。入院時 PF 比を 150 で患者を分けた場合、PF 比が 150 以上の NIV 併用患者群では経時的な PF 比と肺損傷スコアは劇的に改善した。生存率は、好中球エラストアーゼ阻害薬を併用した軽度及び中等度 NIV 併用 ARDS 患者では有意差を持って、使用しない ARDS 患者より改善した。NIV 管理を受けた ARDS 患者は、気管内挿管を避けられる可能性が高かった。入院時 PF 比 150 前後で、PF 比や肺損傷スコアの経時的な変化に有意差がついた。NIV 管理のもと好中球エラストアーゼ阻害薬の併用治療は入院時 PF 比が 150 以上の軽度および中等度 ARDS 患者の生存率の改善に寄与する可能性があった。NIV 管理のもと好中球エラストアーゼ阻害薬の併用治療は入院時 PF 比が 150 以上の軽度および中等度 ARDS 患者の生存率の改善に寄与する可能性があった。

共同研究者 津島健司、横山俊樹、松村琢磨、小泉知展、久保恵嗣、巽浩一郎、長野肺損傷グループ

A. 研究目的

非侵襲的人工呼吸器（NIV）は侵襲的人工呼吸器への移行を減らすことが報告されている。この研究目的は、NIV 管理のもと好中球エラストアーゼ阻害薬の併用がベルリン定義にあてはまる呼吸促迫症候群（ARDS）患者の死亡率や呼吸状態の改善を認めるかどうかを検討した。

B. 研究方法

軽度、中等度、重度と ARDS 患者を分類し、非侵襲的人工呼吸器のもと好中球エラストアーゼ阻害薬併用群と未使用群を比較した。NIV 導入後、28 日時点での生存群と死亡群に分けて検討した。

C. 研究結果

47 名の ARDS 患者が非侵襲的人工呼吸器管理を受けた。このうち、37 名が気管内挿管による人工呼吸を受けずにいられた。軽度 ARDS 患者 8 名、中等度 ARDS 患者 17 名、高度 ARDS 患者 10 名が NIV 導入後 28 日時点で生存した。入院時 PF 比を 150 で患者を分けた場合、PF 比が 150 以上の NIV 併用患者群では経時的な PF 比と肺損傷スコアは劇的に改善した。生存率は、好中球エラストアーゼ阻害薬を併用した軽度及び中等度 NIV 併用 ARDS 患者では有意差を持って、使用しない ARDS 患者より改善した。