

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

ヒト多能幹細胞より分離された前駆細胞による肺胞上皮スフェロイドの樹立に関する研究

研究分担者 三嶋 理晃
京都大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 教授

研究要旨

ヒト胚性幹細胞または人工多能性幹細胞からの肺胞上皮前駆細胞（AEPCs）樹立方法に関する報告は未だ無い。肺胞上皮細胞（AECs）の段階誘導研究をベースに、我々は胎生期のヒトおよびネズミ科の肺において、NKX2-1 陽性の腹側化する前方臓側内胚葉細胞（VAFECs）の表面マーカーとしてカルボキシペプチダーゼ M（CPM）を同定した。SFTPC-GFP リポーターを組み込んだヒト人工多能性幹細胞および胎生ヒト肺線維芽細胞を用いた 3 次元培養システムにより、我々は VAFECs から分離された CPM 陽性細胞が AECs に分化する事を示した。つまり CPM が AEPCs のマーカーである事を示したのである。さらに CPM 陽性細胞は 3 次元培養での分化過程で、ラメラボディー様の構造を伴い 2 次元培養時より多くのサーファクタントプロテインを産生するスフェロイドを形成した。CPM を用いて AEPCs を誘導し分離する方法、その結果として肺胞上皮スフェロイドを作成する方法は、人肺疾患のモデル化や再生医療の一助になると思われる。

共同研究者 後藤慎平、伊藤功朗、長崎忠雄、山本祐樹、小西聡史、松本久子、室繁郎、平井豊博

A. 研究目的

ヒト胚性幹細胞または人工多能性幹細胞からの肺胞上皮前駆細胞（AEPCs）樹立方法に関して研究した。

示したのである。さらに CPM 陽性細胞は 3 次元培養での分化過程で、ラメラボディー様の構造を伴い 2 次元培養時より多くのサーファクタントプロテインを産生するスフェロイドを形成した。

B. 研究方法

肺胞上皮細胞（AECs）の段階誘導研究をベースに、我々は胎生期のヒトおよびネズミ科の肺において、NKX2-1 陽性の腹側化する前方臓側内胚葉細胞（VAFECs）の表面マーカーとしてカルボキシペプチダーゼ M（CPM）を同定した。

E. 結論

CPM を用いて AEPCs を誘導し分離する方法、その結果として肺胞上皮スフェロイドを作成する方法は、人肺疾患のモデル化や再生医療の一助になると思われる。

C, D. 研究結果, 考察

SFTPC-GFP リポーターを組み込んだヒト人工多能性幹細胞および胎生ヒト肺線維芽細胞を用いた 3 次元培養システムにより、我々は VAFECs から分離された CPM 陽性細胞が AECs に分化する事を示した。つまり CPM が AEPCs のマーカーである事を

F. 研究発表

1. 論文発表

Gotoh S, Ito I, Nagasaki T, Yamamoto Y, Konishi S, Korogi Y, Matsumoto H, Muro S, Hirai T, Funato M, Mae S, Toyoda T, Sato-Otsubo A, Ogawa S, Osafune K, Mishima M. Generation of alveolar epithelial spheroids

via isolated progenitor cells from human pluripotent stem cells. Stem Cell Reports. 2014 ;3: 394-403.

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

肺動静脈奇形および肺高血圧症における BMPR2 遺伝子変異に関する研究

研究分担者 三嶋 理晃
京都大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 教授

研究要旨

Transforming growth factor- β スーパーファミリーシグナル経路は肺動静脈奇形（PAVM）の病因として考えられている。しかし bone morphogenetic protein receptor type2（BMPR2）遺伝子と PAVM の関連は明らかで無い。我々は、PAVM と肺動脈性肺高血圧症（PAH）を併発し、BMPR2 遺伝子エクソン 6 および 7 に欠落変異を持つ症例を報告する。PAH に対する薬物治療は患者の血行動態および運動耐容能を改善させたが、酸素化は悪化した。今症例は、BMPR2 遺伝子変異が PAH に合併した PAVM の複雑な病態発現に關与している可能性を示唆した。

共同研究者 半田知宏、中西宣文、森崎隆幸、森崎裕子

F. 研究発表

1. 論文発表

Handa T, Okano Y, Nakanishi N, Morisaki T, Morisaki H, Mishima M. BMPR2 gene mutation in pulmonary arteriovenous malformation and pulmonary hypertension: a case report. Respir Investig 2014;52:195-198.

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

マウスモデルにおける P38 MAPK 経路の喫煙曝露感受性に関する研究

研究分担者 三嶋 理晃

京都大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 教授

研究要旨

COPD の炎症反応や進行を抑制する薬剤の開発が求められている。P38-mitogen-activated protein kinase (p38MAPK) は COPD の病態形成に関与があり、複数の MAPK 阻害剤を用いた COPD の臨床試験が行われているが、その効果と有用性は明らかになっていない。本研究では MAPK 活性と、肺気腫マウスモデルの喫煙感受性の関係を調べ、喫煙曝露によってもたらされるげっ歯類肺の炎症と損傷を抑制できるかを明らかにした。急性もしくは慢性の喫煙曝露 (Cigarette Smoke: CS) において肺内の P38MAPK 活性と肺胞の炎症、傷害 (プロテアーゼ産生、apoptosis、活性酸素による DNA 損傷) の違いを 2 種類のマウス種: C57BL6 (気腫化高感受性) と NZW (気腫化低感受性) で比較した。P38 選択的阻害剤 SB203580 (45mg/kg) を C57BL6 マウスに腹腔内投与し、CS 誘導による肺の炎症、傷害を抑制できるかどうか評価した。急性の CS 誘導性の肺炎症反応 (好中球浸潤、TNF- α 、MIP-2 の mRNA 発現、MMP-12 のプロテアーゼ発現、apoptosis、活性酸素による DNA 損傷) は NZW マウスでは明らかに C57BL6 より低かった。C57BL6 マウスでは急性、慢性いずれの CS 刺激においても p38 は活性化され発現亢進したが、NZW マウスではそうではなかった。慢性の CS 刺激でも C57BL6 マウスでは p38 mRNA は上昇したが、NZW マウスでは恒常的に抑制される傾向にあった。SB203580 は肺の炎症反応 (好中球浸潤、TNF- α 、MIP-2 の mRNA 発現、KC の蛋白レベル、MIP-1 α 、IL-1 β 、IL-6)、プロテアーゼ発現 (MMP-12 mRNA)、apoptosis、活性酸素による DNA 損傷) を有意に抑制した。喫煙により P38MAPK は喫煙高感受性肺気腫マウスにおいて活性化する。P38 の選択的阻害は、喫煙曝露げっ歯類の肺気腫モデルにおいて肺の炎症を抑制する。したがって p38 経路は COPD 治療の有効な分子標的になる可能性がある。

共同研究者 丸毛聡、星野勇馬、清川寛文、田辺直也、佐藤篤靖、小川恵美子、室繁郎

A. 研究目的

P38-mitogen-activated protein kinase (p38MAPK) は COPD の病態形成に関係があることが報告されつつあるが、p38MAPK 阻害による COPD 治療効果と臨床的有用性はいまだ明らかではない。本研究の目的は p38MAPK 活性化と、マウスにおける喫煙誘導肺気腫の感受性との間の関連の有無を明らかにし、喫煙曝露によってもたらされるげっ歯類の肺の炎症と損傷が MAPK 阻害剤により抑制できるかを調べることである。

B. 研究方法

急性もしくは慢性の喫煙曝露 (Cigarette Smoke: CS) において肺内の P38MAPK 活性と肺胞の炎症、傷害 (プロテアーゼ産生、apoptosis、活性酸素による DNA 損傷) の違いを 2 種類のマウス種: C57BL6 (気腫化高感受性) と NZW (気腫化低感受性) で比較した。P38 選択的阻害剤 SB203580 (45mg/kg) を C57BL6 マウスに腹腔内投与し、CS 誘導による肺の炎症、傷害が抑制で

きるかどうか評価した。

C. 結果

急性の CS 誘導性の肺炎症反応（好中球浸潤、TNF- α 、MIP-2 の mRNA 発現、MMP-12 のプロテアーゼ発現、apoptosis、活性酸素による DNA 損傷）は NZW マウスでは明らかに C57BL6 より低かった。C57BL6 マウスでは急性、慢性いずれの CS 刺激においても p38 は活性化され発現亢進したが、NZW マウスはそうではなかった。慢性の CS 刺激でも C57BL6 マウスでは p38 mRNA は上昇したが、NZW マウスでは恒常的に抑制される傾向にあった。SB203580 は肺の炎症反応（好中球浸潤、TNF- α 、MIP-2 の mRNA 発現、KC の蛋白レベル、MIP-1 α 、IL-1 β 、IL-6）、プロテアーゼ発現（MMP-12 mRNA）、apoptosis、活性酸素による DNA 損傷）を有意に抑制した。

D. 考察

複数の P38MAPK 阻害剤が、COPD 以外にも関節リウマチや炎症性腸疾患などの治療目的で臨床試験されている。MAPK シグナルは炎症反応の惹起、apoptosis、活性酸素による DNA 損傷、プロテアーゼ産生など COPD の病態形成の複数の側面に関与している。今回の研究により MAPK 阻害剤は喫煙誘発性のマウス肺気腫モデルにおいて、これら複数の COPD の悪化条件をすべて抑制することができた。

E. 結論

喫煙により P38MAPK は喫煙高感受性肺気腫マウスにおいて活性化する。P38 の選択的阻害は喫煙曝露げっ歯類の肺気腫モデルにおいて肺の炎症を抑制する。したがって p38 経路は COPD 治療の有効な分子標的になる可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

Marumo S, Hoshino Y, Kiyokawa H, Tanabe N, Sato A, Ogawa E, Muro S, Hirai T, Mishima M. p38 mitogen-activated protein kinase

determines the susceptibility to cigarette smoke-induced emphysema in mice. BMC Pulm Med. 2014 May 7;14:79.

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 急性増悪回数と誘発喀痰炎症細胞中のパターン認識受容体遺伝子発現との関連
に関する研究

研究分担者 三嶋 理晃
京都大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 教授

研究要旨

細菌、ウイルス感染は COPD 急性増悪の最大の要因である。これら病原体の構成成分は、さまざまな気道細胞上のパターン認識受容体 (PRR) に認識され、炎症反応を惹起する。したがって気道の炎症細胞上の PRR 発現レベルは COPD の急性増悪の感受性に影響を与えると推測される。COPD 急性増悪の感受性と PRR 発現レベルとの相関を明らかにするため、前向き観察研究を行う。本試験には 31 人の COPD 患者が参加した。はじめに現病歴、呼吸機能検査、末梢血液サンプル、誘発喀痰を採取した。次に喀痰を用い TLR2、TLR3、TRL4、NOD1、NOD2、RIG-I、MDA-5 の遺伝子発現を定量培養と定量 PCR 法で解析した。COPD 急性増悪は、試験開始 1 年にわたり、症状日記を用いた Anthonisen の基準で評価した。1 年間の追跡期間内では 13 人の患者が少なくとも 1 回の増悪を起こし、18 人は全く起こさなかった。増悪を起こした患者群はより重症な COPD で、誘発喀痰中の好中球分画が増加していた。解析した PRR の中では TLR3 のみ、増悪経験者で増悪非経験者より増加していた。好中球分画と TLR3 発現量を予測因子として含んだ多変量ロジスティック回帰解析では、TLR3 遺伝子発現ではなく、好中球分画のみが、COPD 増悪の有意な予測因子であることが示された。喀痰の炎症細胞中の TLR3 遺伝子発現レベルは COPD の急性増悪の感受性に影響を及ぼす。

共同研究者 黄瀬大輔、小川恵美子、工藤恵、丸毛聡、清川寛文、星野勇馬、平井豊博、陳和夫、室繁郎

A. 研究目的

細菌、ウイルス感染は COPD 急性増悪の最大の要因の 1 つである。これら病原体の構成成分は TLR、NOD、RLHS などの気道細胞のパターン認識受容体 (PRR) に認識され、炎症反応が惹起される。「気道炎症細胞上の PRR の発現レベルが高い患者では、病原体結合による炎症反応が惹起されやすく増悪を起こす頻度が増える、逆に発現レベルが低ければ増悪を起こしにくい」という仮説が立てられる。この前向き観察研究の目的は COPD 急性増悪の感受性と PRR 発現レベルとの相関を明らかにすることである。

B. 研究方法

31 人の COPD 患者が本試験に参加し、はじめに現病歴、呼吸機能検査、末梢血液サンプル、誘発喀痰を採取した。次に得られた喀痰を用いて TLR2、TLR3、TRL4、NOD1、NOD2、RIG-I、MDA-5 の遺伝子発現を定量培養と定量 RT-PCR 法で調べた。COPD の急性増悪は、試験開始 1 年にわたり、症状日記を用いた Anthonisen の基準で評価した。

D. 考察

誘発喀痰中の TLR3 遺伝子発現は、COPD の急性増悪経験群で有意に上昇していた。また TLR3 発現は弱いながらも、喀痰中好中球分画と有意に相関していた。さらに増悪経験群では、より COPD 病期が重症の症例であり喀痰中の好中球と *C. albicans* が多く認められた。

E. 結論

喀痰の炎症細胞中の TLR3 遺伝子発現レベルは COPD の急性増悪の感受性に影響を及ぼす。TLR3 発現レベルが高い COPD 患者は、急性増悪を起こしやすい傾向があり、喀痰中 TLR3 は有用な病態予測

マーカーになりうる。

F. 研究発表

1. 論文発表

Kinose D, Ogawa E, Kudo M, Marumo S, Kiyokawa H, Hoshino Y, Hirai T, Chin K, Muro S, Mishima M ; Association of COPD exacerbation frequency with gene expression of pattern recognition receptors in inflammatory cells in induced sputum. Clin Respir J. 2014 Jun 5. doi: 10.1111/crj.12171.

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

呼吸抵抗測定における機器間の相違に関する基礎的研究

研究分担者 平井 豊博
京都大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 准教授

研究要旨

呼吸不全患者における疾患の診断や重症度評価には、呼吸機能検査が欠かせないが、主として行われているスパイロメトリーは、被験者の努力呼出を要するため、特に低肺機能患者には負担になり適切な評価が困難な場合もある。これに対して、広域周波オシレーション法は、安静換気下に呼吸抵抗を測定できるため、呼吸不全患者の機能評価として導入しやすい利点がある。日本では本法を用いた2種類の機器が利用できるが、機器間での相違の有無は不明である。我が国で利用できる2種の呼吸抵抗測定機器（マスタースクリーン IOS (IOS) とモストグラフ (MG)）に対して、標準抵抗やコンプライアンスから成るモデルを用いて呼吸抵抗測定を行い、両者の測定値の比較検討を行った。2機器間で抵抗値の周波数依存性が異なり、リアクタンスはMGの法がIOSよりも高値を示した。両機器とも特に低周波数で換気による抵抗値の変動を認めしたが、IOSの方がその影響は大きい結果であった。2種の機器間で測定値に相違があり、多施設間での測定結果の比較の際には注意を要する。広域周波オシレーション法は安静換気下で呼吸抵抗を測定できる利点があり、特に呼吸不全患者の評価には有用性が期待されるが、現状では機器間での測定値の相違が認められ、機器の標準化が待たれる。

共同研究者

谷村和哉、佐藤晋、長谷川浩一、室繁郎、黒澤一、三嶋理晃

A. 研究目的

呼吸不全患者における疾患の診断や重症度評価には、呼吸機能検査が欠かせないが、主として行われているスパイロメトリーは、被験者の努力呼出を要するため、特に低肺機能患者には負担になり適切な評価が困難な場合もある。これに対して、広域周波オシレーション法は、安静換気下に呼吸抵抗を測定できるため、呼吸不全患者の機能評価として導入しやすい利点がある。日本では本法を用いた2種類の機器が利用できるが、機器間での相違の有無は不明である。

B. 研究方法

我が国で利用できる2種の呼吸抵抗測定機器（マスタースクリーン IOS (IOS) とモストグラフ (MG)）に対して、標準抵抗やコンプライアンスから成るモデルを用いて呼吸抵抗測定を行い、両者の測定値の

比較検討を行った。

C. 研究結果

2機器間で抵抗値の周波数依存性が異なり、リアクタンスはMGの法がIOSよりも高値を示した。両機器とも特に低周波数で換気による抵抗値の変動を認めしたが、IOSの方がその影響は大きい結果であった。

D. 考察

2種の機器間で測定値に相違があり、多施設間での測定結果の比較の際には注意を要する。

E. 結論

広域周波オシレーション法は安静換気下で呼吸抵抗を測定できる利点があり、特に呼吸不全患者の評価には有用性が期待されるが、現状では機器間での

測定値の相違が認められ、機器の標準化が待たれる。

F. 研究発表

1. 論文発表

Tanimura K, Hirai T, Sato S, Hasegawa K, Muro S, Kurosawa H, Mishima M. Comparison of two devices for respiratory impedance measurement using a forced oscillation technique: basic study using phantom models. J Physiol Sci. 2014;64(5):377-82.

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

Birt-Hogg-Dube 症候群の肺嚢胞の特徴に関する研究
50 例の患者からの 229 個の肺嚢胞の病理組織学のおよび形態計測による検討

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

BHD 症候群の患者の肺嚢胞の病理組織学的特徴を明らかにし、嚢胞形成メカニズムを考察する。血縁関係のない 50 例の BHD 症候群の患者の肺組織から、合計 229 個の肺嚢胞について、嚢胞の大きさ、位置、炎症の有無を検討した。対照として、34 例の原発性自然気胸（PSP）の患者の肺組織から合計 117 個の肺嚢胞を検討した。BHD 症候群の肺嚢胞は、小葉間間質に接し（88.2%）、嚢胞内に隔壁があり（13.6%）、肺静脈が嚢胞内に突出する（39.5%）所見を認めたが、炎症所見はなかった。これらの病理組織学的特徴は、PSP 患者の所見とは統計学的に有意に異なっていた（ $P<0.05$ ）。BHD 患者の肺嚢胞のサイズは、肺内層の嚢胞では胸膜下嚢胞より有意に小さかったが（ $P<0.001$ ）、炎症を伴っていない嚢胞では、嚢胞の位置の違いによるサイズの違いは認めなかった。BHD 症候群では、嚢胞の数は大きさが大きくなるにつれて指数関数的に減少し、炎症をともなった嚢胞の割合は、嚢胞のサイズが大きくなるにつれて増加した（ $P<0.05$ ）。研究成果からは、BHD 症候群の肺嚢胞は、一次小葉内で肺泡が小葉隔壁に接続する小葉辺縁、すなわち、もともと解剖学的に構造の脆弱な部位に発生しやすいことが示唆される。従って、BHD 症候群の肺嚢胞は、肺泡・小葉間隔壁接合部でなんらかの理由で肺泡構造が消失することにより発生し、徐々に大きくなり、複数個との嚢胞が癒合して大きな嚢胞に発展していくとの仮説を提唱する。

共同研究者 熊坂利夫、林大久生、三谷恵子、片岡秀之、吉川美加、飛野和則、小林悦子、郡司陽子、久能木真喜子、栗原正利、瀬山邦明

A. 研究目的

BHD 症候群の患者の肺嚢胞の病理組織学的特徴を明らかにし、嚢胞形成メカニズムを考察する。

B, C. 研究方法と結果

血縁関係のない 50 例の BHD 症候群の患者の肺組織から、合計 229 個の肺嚢胞について、嚢胞の大きさ、位置、炎症の有無を検討した。対照として、34 例の原発性自然気胸（PSP）の患者の肺組織から合計 117 個の肺嚢胞を検討した。BHD 症候群の肺嚢胞は、小葉間間質に接し（88.2%）、嚢胞内に隔壁があり（13.6%）、肺静脈が嚢胞内に突出する

（39.5%）所見を認めたが、炎症所見はなかった。これらの病理組織学的特徴は、PSP 患者の所見とは統計学的に有意に異なっていた（ $P<0.05$ ）。BHD 患者の肺嚢胞のサイズは、肺内層の嚢胞では胸膜下嚢胞より有意に小さかったが（ $P<0.001$ ）、炎症を伴っていない嚢胞では、嚢胞の位置の違いによるサイズの違いは認めなかった。BHD 症候群では、嚢胞の数は大きさが大きくなるにつれて指数関数的に減少し、炎症をともなった嚢胞の割合は、嚢胞のサイズが大きくなるにつれて増加した（ $P<0.05$ ）。

D, E. 考察と結論

研究成果からは、BHD 症候群の肺嚢胞は、一次小葉内で肺胞が小葉隔壁に接続する小葉辺縁、すなわち、もともと解剖学的に構造の脆弱な部位に発生しやすいことが示唆される。従って、BHD 症候群の肺嚢胞は、肺胞・小葉間隔壁接合部でなんらかの理由で肺胞構造が消失することにより発生し、徐々に大きくなり、複数個との嚢胞が癒合して大きな嚢胞に発展していくとの仮説を提唱する。

F. 研究発表

1. 論文発表

Kumasaka T, Hayashi T, Mitani K, Kataoka H, Kikkawa M, Tobino K, Kobayashi E, Gunji Y, Kunogi M, Kurihara M and Seyama K.

Characterization of pulmonary cysts in Birt-Hogg-Dubé syndrome: histopathological and morphometric analysis of 229 pulmonary cysts from 50 unrelated patients.

Histopathology 2014; 65: 100-110

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治療におけるシロリムスの役割に関する研究
LAM 細胞を減らすことではなく、単に LAM に伴って増殖している
リンパ管の機能を調節するだけなのか？

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

LAM による肺内リンパ浮腫、乳び喀痰、慢性呼吸不全により、安静時でも高流量の酸素療法を必要としていた LAM 患者にシロリムスを投与したところ、在宅酸素療法が必要ではなくなるまで病態は改善した。しかし、3 年間の内服治療の過程で、LAM のため生じた右上葉背側の空洞内にアスペルギルス感染症を合併し、右上葉切除術により治療した。摘出した肺組織を病理組織学的に検討したところ、LAM 細胞は消失しておらず、たくさんの LAM 細胞が認められた。シロリムスの臨床効果は非常に大きかったが、この効果が得られた病理学的背景は、LAM 細胞の消失や減少ではなく、LAM に伴って増加している肺内リンパ管の機能調整が主であった可能性が考えられた。実際、シロリムスは *in vitro* でリンパ管内皮細胞の VEGFR-3 の発現を減少させ、増殖を抑制することが報告されている。治療にともなう肺内リンパ浮腫の減少やリンパ流量の減少が病態の改善の要因であった可能性が示唆される。

共同研究者 推名健太郎、林大久生、三谷恵子、鈴木健司、高橋和久、瀬山邦明

A. 研究目的

リンパ脈管筋腫症の治療におけるシロリムスの役割は何か？ : LAM 細胞を減らすことではなく、単に LAM に伴って増殖しているリンパ管の機能を調節するだけなのか？

B, C. 研究方法と結果

LAM による肺内リンパ浮腫、乳び喀痰、慢性呼吸不全により、安静時でも高流量の酸素療法を必要としていた LAM 患者にシロリムスを投与したところ、在宅酸素療法が必要ではなくなるまで病態は改善した。しかし、3 年間の内服治療の過程で、LAM のため生じた右上葉背側の空洞内にアスペルギルス感染症を合併し、右上葉切除術により治療した。

D, E. 考察と結論

摘出した肺組織を病理組織学的に検討したところ、LAM 細胞は消失しておらず、たくさんの LAM 細胞が認められた。シロリムスの臨床効果は非常に大きかったが、この効果が得られた病理学的背景は、LAM 細胞の消失や減少ではなく、LAM に伴って増加している肺内リンパ管の機能調整が主であった可能性が考えられた。実際、シロリムスは *in vitro* でリンパ管内皮細胞の VEGFR-3 の発現を減少させ、増殖を抑制することが報告されている。治療にともなう肺内リンパ浮腫の減少やリンパ流量の減少が病態の改善の要因であった可能性が示唆される。

F. 研究発表

1. 論文発表

Suina K, Hayashi T, Mitani K, Suzuki K, Takahashi K, Seyama K. What's the role of

sirolimus on the treatment of lymphangiomyomatosis (LAM)?: Merely tuning up of LAM-associated dysfunctional

lymphatic vessels rather than cytoreduction? Respir Investig. 2014; 52: 274-276.

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 PaCO₂ 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 PaCO₂ 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 PaCO₂ 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 PaCO₂ 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 PaCO₂ のデータが 4 ポイント以上得られた 125 症例を対象に、PaCO₂ 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 PaCO₂ 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 PaCO₂ 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 PaCO₂ の改善度は予後にあまり影響せず、その後の長期的な PaCO₂ 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 PaCO₂ 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、PaCO₂ 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 PaCO₂ 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 PaCO₂ 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 PaCO₂ 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 PaCO₂ のデータが 4 ポイント以上得られた 125 症例を対象に、PaCO₂ 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 PaCO₂ 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 PaCO₂ 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 PaCO₂ の改善度は予後にあまり影響せず、その後の長期的な PaCO₂ 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 PaCO₂ 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、PaCO₂ 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 PaCO₂ 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 PaCO₂ 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 PaCO₂ 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、PaCO₂ 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 PaCO₂ 規定因子を検討した。981 名中、880 名が OSA（AHI ≥ 5/h）、21 名が OHS（BMI ≥ 30 kg/m² かつ PaCO₂ ≥ 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、PaCO₂ は、腹囲（4.9%）、PaO₂（7.7%）、4%ODI（8.9%）、%DLco/VA（8.3%）、Hb（4.9%）と独立して関連していた。PaCO₂ 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 PaCO₂ 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 CO₂ 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 PaCO₂ 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 PaCO₂ 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、PaCO₂ 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 PaCO₂ 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/m² かつ PaCO₂ \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、PaCO₂ は、腹囲 (4.9%)、PaO₂ (7.7%)、4%ODI (8.9%)、%DLco/VA (8.3%)、Hb (4.9%) と独立して関連していた。PaCO₂ 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 PaCO₂ 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 CO₂ 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 PaCO₂ 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 SpO₂ 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/m²)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 FEV₁/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 FEV₁ は 2.80±0.51L、%FEV₁ は 76.2±9.7%、FEV₁/FVC は 66.2±3.3%であり、気流閉塞の重症度は全員が軽度(%FEV₁≥80%)または中等度(80% > %FEV₁ ≥ 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 SpO₂、最低 SpO₂ の低下、SpO₂ < 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 SpO₂ 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/m²)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 FEV₁/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 FEV₁ は 2.80±0.51L、%FEV₁ は 76.2±9.7%、FEV₁/FVC は 66.2±3.3% であり、気流閉塞の重症度は全員が軽度 (%FEV₁ ≥ 80%) または中等度 (80% > %FEV₁ ≥ 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 SpO₂、最低 SpO₂ の低下、SpO₂ < 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 ± 0.48 vs. 0.09 ± 0.15 vs. 0.13 ± 0.18 mg/dl, $p=0.03$; フィブリノーゲン: 298.2 ± 76.1 vs. 269.0 ± 57.1 vs. 270.0 ± 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 ± 0.48 vs. 0.09 ± 0.15 vs. 0.13 ± 0.18 mg/dl, $p=0.03$; フィブリノーゲン: 298.2 ± 76.1 vs. 269.0 ± 57.1 vs. 270.0 ± 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、PaO₂ や肺泡気動脈血酸素分圧較差（A-aDO₂）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 SpO₂）(寄与率 4.6%)と A-aDO₂（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、PaO₂や肺胞気動脈血酸素分圧較差(A-aDO₂)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 SpO₂)(寄与率4.6%)とA-aDO₂(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 を適宜使用して行った。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/cm⁵ 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/m² 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/m²) 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/m²) 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

な相関を示した。これは、罹病期間の長い患者における、非閉塞血管部位での over-perfusion の結果として small-vessel arteriopathy の存在を示唆する結果かもしれない。さらに、BPA 前の罹病期間は、BPA 前後の右室の容量や機能、血行動態に関するいずれの指標の改善度とも有意な相関を示さなかった。これは、BPA の効果はその患者の罹病期間や病期に関係なく発揮される可能性を示唆する。

本研究の study limitation としては、登録患者数が少ない、コントロールのいない、後ろ向き解析である事である。そのため、より規模の大きい、今後前向き研究で結果が確認されるべきである。また、今回の研究のフォローアップ期間は平均 4.0 ヶ月と比較的短いものであった。そのため、BPA 後の 1 年を超える長期の右室の改善については、結論づける事は出来ない。

結論：本研究は、BPA が外科的手術の適応外となる CTEPH 患者において血行動態を改善する事により右室のリモデリングや収縮能までも改善し得る、安全でかつ効果的な治療法である事を示した。この BPA による右室のリバースリモデリングは、長らく圧負荷にさらされているより進行した右室機能障害を有する患者においても証明された。心臓 MRI は、BPA により治療された CTEPH 患者における右室のリモデリングや収縮能を評価、フォローする上で有用なモダリティであると言える。

共同研究者

福井重文、大郷剛、森田佳明、辻明宏、立石恵実、尾崎公美、三田祥寛、福田哲也、安田聡、小川久雄

A. 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。

B. 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。左室に関し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。

C. 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 才、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 39.4 mmHg、肺血管抵抗（PVR）は 889 dyne sec/cm⁵ 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。

D. 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/m² 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の重症度は本研究と比べ、mPAP (56 versus 39mmHg) や LVEDVI (41 versus 65 mL/m²) 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/m²) 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も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 とのみ有意な相関を示した。これは、罹病期間の長い患者における、非閉塞血管部位での over-perfusion の結果として small-vessel arteriopathy の存在を示唆する結果かもしれない。さらに、BPA 前の罹病期間は、BPA 前後の右室の容

量や機能、血行動態に関するいずれの指標の改善度とも有意な相関を示さなかった。これは、BPA の効果はその患者の罹病期間や病期に関係なく発揮される可能性を示唆する。

本研究の study limitation としては、登録患者数が少ない、コントロールのいない、後ろ向き解析である事である。そのため、より規模の大きい、今後前向き研究で結果が確認されるべきである。また、今回の研究のフォローアップ期間は平均 4.0 ヶ月と比較的短いものであった。そのため、BPA 後の 1 年を超える長期の右室の改善については、結論づける事は出来ない。

結論

本研究は、BPA が外科的手術の適応外となる CTEPH 患者において血行動態を改善する事により右室のリモデリングや収縮能までも改善し得る、安全でかつ効果的な治療法である事を示した。この BPA による右室のリバースリモデリングは、長らく圧負荷にさらされているより進行した右室機能障害を有する患者においても証明された。心臓 MRI は、BPA により治療された CTEPH 患者における右室のリモデリングや収縮能を評価、フォローする上で有用なモダリティであると言える。

G. 研究発表

1. 論文発表

Fukui S, Ogo T, Morita Y, Tsuji A, Tateishi E, Ozaki K, Sanda Y, Fukuda T, Yasuda S, Ogawa H, Nakanishi N. Right Ventricular Reverse Remodeling after Balloon Pulmonary Angioplasty. Eur Respir J 2014;43:1394-402.

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

日本呼吸器学会認定施設における呼吸器疾患に伴う肺高血圧症の管理に関する最近の動向
に関する研究

研究分担者 田邊 信宏

千葉大学大学院医学研究院 先端肺高血圧症医療学 客員教授

研究要旨

肺高血圧症は呼吸器疾患の重症度と関係することがある。呼吸器疾患に伴う肺高血圧症の確定診断には、右心カテーテル検査が推奨されている。しかし、日本において、呼吸器内科医が呼吸器疾患に伴う肺高血圧症診断のために、右心カテーテル検査を実施する必要性を評価した報告はない。質問表は 289 施設から回収された（34%）。呼吸器疾患に伴う肺高血圧症は、89%の施設で呼吸器内科医により検査されていた。15%は心エコー検査を、13%は右心カテーテル検査を施行していた。99%の施設で心エコー検査は、36%の施設で右心カテーテル検査は診断に使用されていた。右心カテーテル検査は 49%の施設で肺高血圧症疑いの患者に考慮されており、57%の施設で肺動脈性肺高血圧症特異的治療開始の前に考慮されていた。呼吸器疾患に伴う肺高血圧症と診断された患者では、47%で HOT が導入されていた。肺動脈性肺高血圧症特異的治療を実施していた 145 施設の中で、98 施設では呼吸器疾患に伴う肺高血圧症に治療を実施していた。肺高血圧症の評価として右心カテーテル検査を実施した 1,355 名の患者の中で、29%は肺高血圧症の存在が確認され、8%は平均肺動脈圧が 35mmHg 以上の重症肺高血圧症を呈していた。日本全体としては、右心カテーテル検査を実施している呼吸器内科医は少数であった。半数の呼吸器内科医は、肺動脈性肺高血圧症特異的治療開始前に、右心カテーテル検査の必要性を考慮していた。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。

共同研究者

谷口博之、辻野一三、坂巻文雄、江本憲昭、木村弘、宮地克維、高村圭、林伸一、花岡正幸、巽浩一郎、JRS Lung Disease Pulmonary Hypertension Study Group

A. 研究目的

肺高血圧症は呼吸器疾患の重症度と関係することがある。呼吸器疾患に伴う肺高血圧症の確定診断には、右心カテーテル検査が推奨されている。しかし、日本において、呼吸器内科医が呼吸器疾患に伴う肺高血圧症診断のために、右心カテーテル検査を実施する必要性を評価した報告はない。日本呼吸器学会（JRS）の認定 855 施設にアンケート調査を施行した。質問表には、右心カテーテルの実施率と必要性、

右心カテーテル以外の呼吸器疾患に伴う肺高血圧症に関する診断方法、現状での呼吸器疾患に伴う肺高血圧症に対する治療に関しての項目が含まれている。

B. 研究方法

日本呼吸器学会（JRS）の認定 855 施設にアンケート調査を施行した。質問表には、右心カテーテルの実施率と必要性、右心カテーテル以外の呼吸器疾患に伴う肺高血圧症に関する診断方法、現状での呼

吸器疾患に伴う肺高血圧症に対する治療に関する項目が含まれている。

C. 研究結果

質問表は 289 施設から回収された (34%)。呼吸器疾患に伴う肺高血圧症は、89%の施設で呼吸器内科医により検査されていた。15%は心エコー検査を、13%は右心カテーテル検査を施行していた。99%の施設で心エコー検査は、36%の施設で右心カテーテル検査は診断に使用されていた。右心カテーテル検査は 49%の施設で肺高血圧症疑いの患者に考慮されており、57%の施設で肺動脈性肺高血圧症特異的治療開始の前に考慮されていた。呼吸器疾患に伴う肺高血圧症と診断された患者では、47%で HOT が導入されていた。肺動脈性肺高血圧症特異的治療を実施していた 145 施設の中で、98 施設では呼吸器疾患に伴う肺高血圧症に治療を実施していた。肺高血圧症の評価として右心カテーテル検査を実施した 1,355 名の患者の中で、29%は肺高血圧症の存在が確認され、8%は平均肺動脈圧が 35mmHg 以上の重症肺高血圧症を呈していた。

D. 考察

日本全体としては、右心カテーテル検査を実施している呼吸器内科医は少数であった。半数の呼吸器内科医は、肺動脈性肺高血圧症特異的治療開始前に、右心カテーテル検査の必要性を考慮していた。

E. 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

Tanabe N, Taniguchi H, Tsujino I, Sakamaki F, Emoto N, Kimura H, Miyaji K, Takamura K, Hayashi S, Hanaoka M, Tatsumi K, the Japanese Respiratory Society Lung Disease Pulmonary Hypertension Study Group. Current trends in the management of pulmonary hypertension associated with respiratory disease in institutions approved by the Japanese Respiratory Society. *Respiratory Investigation* 2014;52:167-172.

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

肺高血圧において、経胸壁心臓超音波を用いた右室 2 次元 Global Longitudinal Strain による
320 列 CT で確認された右室線維化の検出に関する研究

研究分担者 田邊 信宏

千葉大学大学院医学研究院 先端肺高血圧症医療学 客員教授

研究要旨

肺高血圧症において、心臓 MR を用いた右室および心室中隔における遅延造影の存在は右室機能や血行動態、予後に関与しているとされている。近年心臓 MR と同様の原理で、心筋間質（線維化、浮腫）の検出が、心臓 CT を用いた造影早期相での造影欠損、晩期相での遅延造影として評価可能である。2 次元スペックルトラッキング法を用いた longitudinal strain の右室機能の評価や予後予測は注目を集めている。しかし、CT で検出される右室線維化と strain の関連について解析した報告はない。研究目的は肺高血圧症例において 2 次元経胸壁心エコー の右室 global longitudinal strain を用いて、心電図同期 320 列 CT で検出される右室線維化の鑑別を行うことである。右心カテーテル検査、経胸壁心エコー、心電図同期 320 列 CT を行った 24 名の肺高血圧症例（男性 8 名、平均年齢 57±14 歳、慢性血栓性肺高血圧症 15 名、肺動脈性肺高血圧症 9 名）を解析した。経胸壁心エコーは iE-33（Philips）、CT は Aquilion one（Toshiba）を使用した。2D global longitudinal strain 解析は Q-LAB ver. 9.0 を使用し、心尖部 4 腔像を解析し、①右室全体の 7 セグメントと②中隔を除いた右室自由壁のみの 4 セグメントの両者の global longitudinal strain を測定した。320 列 CT による Double volume ECG-gated scan を行い、造影剤投与後、肺動脈が最適に評価できる 20～30 秒後に撮影（早期相）した。約 6 分後に晩期相を撮影し、早期で低 CT 値を示す右室心筋に遅延造影を認めれば、右室線維化と診断した。CT で右室線維化病変は 8 名（33%）で観察された。右室全体および右室自由壁のみの GLS は線維化群（ -7.7 ± 1.9 、 $-8.1\pm 2.4\%$ ）で非線維化群（ -12.9 ± 3.6 、 $-14.4\pm 4.7\%$ ）より有意に大であった（両 P=0.002）。両群の右心カテーテル所見に差は無かった。Receiver Operating Characteristic Curves で、右室線維化症例の鑑別は Best Cut Off 値が -10.8%（右室全体）、-10.4%（右室自由壁のみ）で感度、特異度、Area Under Curve は 100%、68.7%、0.898（右室全体）87.5%、81.2%、0.898（右室自由壁のみ）であった。右室心筋線維化の存在は肺高血圧症例の予後不良因子の可能性が報告されている。また、右室自由壁 longitudinal strain も肺高血圧症例の非侵襲的な予後不良規定因子の可能性が指摘されている。それゆえ、右室心筋線維化の存在と経胸壁心エコーによる 2 次元右室自由壁 global longitudinal strain は密接に関連があると考えられる。本研究では、肺高血圧症例において CT で検出される右室心筋線維化に対して、経胸壁心エコーを用いて、左室の影響を受ける心室中隔を含む右室全体と、右室自由壁のみの global longitudinal strain を検討したが、右室線維化症例の両者の検出能に有意な差異は認めなかった。CT を用いて検出される右室心筋線維化を持つ肺高血圧症例は、右室全体または右室自由壁のみの global longitudinal strain を用いることで、右室心筋線維化を持たない症例と高精度に鑑別できた。

共同研究者

小澤公哉、船橋伸禎、巽浩一郎、梁川範幸、片岡明久、小林欣夫

A. 研究目的

肺高血圧症において、心臓 MR を用いた右室および心室中隔における遅延造影の存在は右室機能や血行動態、予後に関与しているとされている。近年心臓 MR と同様の原理で、心筋間質（線維化、浮腫）の検出が、心臓 CT を用いた造影早期相での造影欠損、晩期相での遅延造影として評価可能である。2次元スペックルトラッキング法を用いた longitudinal strain の右室機能の評価や予後予測は注目を集めている。しかし、CT で検出される右室線維化と strain の関連について解析した報告はない。研究目的は肺高血圧症例において2次元経胸壁心エコーの右室 global longitudinal strain を用いて、心電図同期 320 列 CT で検出される右室線維化の鑑別を行うことである。

B. 研究方法

右心カテーテル検査、経胸壁心エコー、心電図同期 320 列 CT を行った 24 名の肺高血圧症例（男性 8 名、平均年齢 57±14 歳、慢性血栓性肺高血圧症 15 名、肺動脈性肺高血圧症 9 名）を解析した。経胸壁心エコーは iE-33 (Philips)、CT は Aquilion one (Toshiba) を使用した。2D global longitudinal strain 解析は Q-LAB ver. 9.0 を使用し、心尖部 4 腔像を解析し、①右室全体の 7 セグメントと②中隔を除いた右室自由壁のみの 4 セグメントの両者の global longitudinal strain を測定した。320 列 CT による Double volume ECG-gated scan を行い、造影剤投与後、肺動脈が最適に評価できる 20～30 秒後に撮影（早期相）した。約 6 分後に晩期相を撮影し、早期で低 CT 値を示す右室心筋に遅延造影を認めれば、右室線維化と診断した。

C. 研究結果

CT で右室線維化病変は 8 名 (33%) で観察された。右室全体および右室自由壁のみの GLS は線維化群 (-7.7±1.9、-8.1±2.4%) で非線維化群 (-12.9±3.6、-14.4±4.7%) より有意に大であった (両 P=0.002)。両群の右心カテーテル所見に差

は無かった。Receiver Operating Characteristic Curves で、右室線維化症例の鑑別は Best Cut Off 値が -10.8% (右室全体)、-10.4% (右室自由壁のみ) で感度、特異度、Area Under Curve は 100%、68.7%、0.898 (右室全体) 87.5%、81.2%、0.898 (右室自由壁のみ) であった。

D. 考察

右室心筋線維化の存在は肺高血圧症例の予後不良因子の可能性が報告されている。また、右室自由壁 longitudinal strain も肺高血圧症例の非侵襲的な予後不良規定因子の可能性が指摘されている。それゆえ、右室心筋線維化の存在と経胸壁心エコーによる 2 次元右室自由壁 global longitudinal strain は密接に関連があると考えられる。本研究では、肺高血圧症例において CT で検出される右室心筋線維化に対して、経胸壁心エコーを用いて、左室の影響を受ける心室中隔を含む右室全体と、右室自由壁のみの global longitudinal strain を検討したが、右室線維化症例の両者の検出能に有意な差異は認めなかった。

E. 結論

CT を用いて検出される右室心筋線維化を持つ肺高血圧症例は、右室全体または右室自由壁のみの global longitudinal strain を用いることで、右室心筋線維化を持たない症例と高精度に鑑別できた。

F. 研究発表

1. 論文発表

Ozawa K, Funabashi N, Tanabe N, Tatsumi K, Yanagawa N, Kataoka A, Kobayashi Y. Two dimensional global longitudinal strain of right ventricle using transthoracic echocardiography can detect right ventricular fibrosis confirmed by 320 slice CT in pulmonary hypertension. Int J Cardiol. 2014; 172:e230-3

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

慢性血栓塞栓性肺高血圧症における心電図同期 320 列 MDCT
による肺動脈の伸展性の検討に関する研究

研究分担者 田邊 信宏

千葉大学大学院医学研究院 先端肺高血圧症医療学 客員教授

研究要旨

慢性血栓塞栓性肺高血圧症（chronic thromboembolic pulmonary hypertension : CTEPH）において、心電図同期 320 列 MDCT により測定した肺動脈の伸展性（pulmonary arterial distensibility : PAD）が肺血行動態と相関するかを検討した。対象は心電図同期 320 列 MDCT と右心カテーテル検査を行った CTEPH 患者 53 例（60.6±11.4 歳；女 37 例）。心電図同期 320 列 MDCT で作成した 4D 画像において肺動脈主幹部（右室駆出路と分岐部の 1/3 : mainPA）、右肺動脈主幹部（分岐部から上葉枝分岐の 1/2 : rtPA）、左肺動脈主管部（左 A3 分岐直前 : ltPA）の断面を選択し、一心拍中の断面積（Cross Sectional Area: CSA）の最大値・最小値を測定した。PAD については次の計算式を用いて算出した： $PAD = [(CSA \text{ 最大値} - CSA \text{ 最小値}) / CSA \text{ 最大値}] \times 100(\%)$ 。各測定部位の PAD と肺血行動態の相関を検討した。平均肺動脈圧（Mean pulmonary arterial pressure : mPAP）と肺血管抵抗（Pulmonary vascular resistance : PVR）はそれぞれ 40.8±8.7 mmHg と 48.3±3.0 wood units であった。また、PAD は mainPA で 14.0±5.0%、rtPA で 12.8±5.6%、ltPA で 9.7±4.6% であった。mainPA の PAD は mPAP ($r = -0.594, p < 0.001$) と PVR ($r = -0.659, p < 0.001$) と良い相関がみられた。rtPA と ltPA の PAD は肺血行動態と有意な相関がみられたが、その相関は mainPA の PAD との相関よりも劣っていた。PAD は肺動脈のリモデリングの程度を反映し、肺動脈圧の上昇に伴い低下し、肺血行動態を反映する指標といえる。CTEPH において心電図同期 320 列 MDCT により測定した PAD は肺血行動態と相関した。また、PAD の測定部位としては肺動脈主幹部が最も適していた。

共同研究者名 笠井大、杉浦寿彦、松浦有紀子、矢幅美鈴、櫻井由子、重田文子、川田奈緒子、坂尾誠一郎、笠原靖紀、巽浩一郎

A. 研究目的

慢性血栓塞栓性肺高血圧症（chronic thromboembolic pulmonary hypertension : CTEPH）において、心電図同期 320 列 MDCT により測定した肺動脈の伸展性（pulmonary arterial distensibility : PAD）が肺血行動態と相関するかを検討した。

対象は心電図同期 320 列 MDCT と右心カテーテル検査を行った CTEPH 患者 53 例（60.6±11.4 歳；女 37 例）。心電図同期 320 列 MDCT で作成した 4D 画像において肺動脈主幹部（右室駆出路と分岐部の 1/3 : mainPA）、右肺動脈主幹部（分岐部から上葉枝分岐の 1/2 : rtPA）、左肺動脈主管部（左 A3 分岐直前 : ltPA）の断面を選択し、一心拍中の断面積（Cross Sectional Area: CSA）の最大値・最小値を測定した。PAD については次の計算式を

B. 研究方法

用いて算出した：PAD = [(CSA 最大値 - CSA 最小値) / CSA 最大値] × 100(%)。各測定部位の PAD と肺血行動態の相関を検討した。

pulmonary hypertension. PLoS One 9(11): e111563.

C. 研究結果

平均肺動脈圧 (Mean pulmonary arterial pressure : mPAP) と肺血管抵抗 (Pulmonary vascular resistance : PVR) はそれぞれ 40.8 ± 8.7 mmHg と 48.3 ± 3.0 wood units であった。また、PAD は mainPA で $14.0 \pm 5.0\%$ 、rtPA で $12.8 \pm 5.6\%$ 、ltPA で $9.7 \pm 4.6\%$ であった。mainPA の PAD は mPAP ($r = -0.594, p < 0.001$) と PVR ($r = -0.659, p < 0.001$) と良い相関がみられた。rtPA と ltPA の PAD は肺血行動態と有意な相関がみられたが、その相関は mainPA の PAD との相関よりも劣っていた。

考察： PAD は肺動脈のリモデリングの程度を反映し、肺動脈圧の上昇に伴い低下し、肺血行動態を反映する指標といえる。

D. 考察

PAD は肺動脈のリモデリングの程度を反映し、肺動脈圧の上昇に伴い低下し、肺血行動態を反映する指標といえる。

E. 結論

CTEPH において心電図同期 320 列 MDCT により測定した PAD は肺血行動態と相関した。また、PAD の測定部位としては肺動脈主幹部が最も適していた。

G. 研究発表

1. 論文発表

Kasai H, Sugiura T, Tanabe N, Sakurai Y, Yahaba M, Matsuura Y, Shigeta A, Kawata N, Sakao S, Kasahara Y, Tatsumi K.

Electrocardiogram-gated 320-slice multidetector computed tomography for the measurement of pulmonary arterial distensibility in chronic thromboembolic

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

カタラーゼ-262C>T 遺伝子多型と喫煙者喘息ならびに非気腫型 COPD との関連
に関する研究

研究分担者 西村 正治
北海道大学大学院医学研究科 呼吸器内科学分野 教授

研究要旨

カタラーゼは抗酸化防御システムにおける主要な酵素であり、慢性気道炎症を有する閉塞性肺疾患である気管支喘息と COPD との関連が研究されてきた。本研究では、カタラーゼ遺伝子が気管支喘息と COPD の共通病態に関与しているとの仮説を立て、カタラーゼ遺伝子多型と気管支喘息ならびに COPD の特定のフェノタイプとの関連を検討することを目的とした。カタラーゼ遺伝子の-262C>T および-21A>T 多型を 493 名の気管支喘息患者、265 名の COPD 患者、ならびに 1076 名の健常者において同定した。気管支喘息患者は喫煙歴（喫煙者、非喫煙者）ならびに発症年齢（早期発症、成人発症）によって層別化した。COPD 患者においては、肺気腫の重症度を評価するために CT による視覚的評価（CT 肺気腫スコア）を行い、カタラーゼ遺伝子多型との関連を検討した。全体では、-262C>T および-21A>T 多型と気管支喘息との関連は認められなかったが、喫煙者においては-262CT+TT の遺伝子型は有意に成人発症喘息と関連し($p=0.005$)、喫煙歴と-262C>T 多型との有意な相互作用が認められた($p=0.01$)。一方で COPD 患者では、-262C>T 多型は CT 肺気腫スコアの低値と有意に関連し($p=0.03$)、非気腫型 COPD との関連が示唆された。本研究の結果により、カタラーゼ遺伝子が喫煙者成人発症喘息と非気腫型 COPD の共通病態に関与していることが示唆される。カタラーゼ遺伝子-262C>T 多型は喫煙者成人発症喘息と非気腫型 COPD と有意に関連する。

共同研究者

谷口菜津子、今野哲、伊佐田朗、服部健史、木村孔一、清水薫子、前田由起子、牧田比呂仁、檜澤伸之

A. 研究目的

カタラーゼは抗酸化防御システムにおける主要な酵素であり、慢性気道炎症を有する閉塞性肺疾患である気管支喘息と COPD との関連が研究されてきた。本研究では、カタラーゼ遺伝子が気管支喘息と COPD の共通病態に関与しているとの仮説を立て、カタラーゼ遺伝子多型と気管支喘息ならびに COPD の特定のフェノタイプとの関連を検討することを目的とした。

カタラーゼ遺伝子の-262C>T および-21A>T 多型を 493 名の気管支喘息患者、265 名の COPD 患者、ならびに 1076 名の健常者において同定した。気管支喘息患者は喫煙歴（喫煙者、非喫煙者）ならびに発症年齢（早期発症、成人発症）によって層別化した。COPD 患者においては、肺気腫の重症度を評価するために CT による視覚的評価（CT 肺気腫スコア）を行い、カタラーゼ遺伝子多型との関連を検討した。

B. 研究方法

C. 研究結果

全体では、-262C>T および-21A>T 多型と気管支喘息との関連は認められなかったが、喫煙者においては-262CT+TT の遺伝子型は有意に成人発症喘息と関連し($p=0.005$)、喫煙歴と-262C>T 多型との有意な相互作用が認められた($p=0.01$)。一方で COPD 患者では、-262C>T 多型は CT 肺気腫スコアの低値と有意に関連し($p=0.03$)、非気腫型 COPD との関連が示唆された。

D. 考察

本研究の結果により、カタラーゼ遺伝子が喫煙者成人発症喘息と非気腫型 COPD の共通病態に関与していることが示唆される。

E. 結論

カタラーゼ遺伝子-262C>T 多型は喫煙者成人発症喘息と非気腫型 COPD と有意に関連する。

F. 研究発表

1. 論文発表

Taniguchi N, Konno S, Isada A, Hattori T, Kimura H, Shimizu K, Maeda Y, Makita H, Hizawa N, Nishimura M. Association of the CAT-262C>T polymorphism with asthma in smokers and the nonemphysematous phenotype of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;113:31-36.

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

酢酸 PET による肺高血圧症患者の右室エネルギー代謝に関する研究

研究分担者 西村 正治
北海道大学大学院医学研究科 呼吸器内科学分野 教授

研究要旨

右室は圧・容量負荷に対して高い代償機能を有する。しかしながら肺高血圧症症例における右室の代償機転の詳細には不明点が多い。本研究では、右室の酸素代謝、収縮力、エネルギー効率の面から右室エネルギー代謝について検討した。対象は WHO 機能分類 2 または 3 の肺高血圧症症例 27 例と健常者 9 名。酢酸 PET および心臓 MRI を用いて両群の右室および左室の酸素代謝、収縮力などの指標を算出し、比較検討を行った。MRI にて解析した右室駆出率は肺高血圧症症例で健常者に比較して有意に低下していた。酢酸 PET にて評価した酸素代謝指標である k_{mono} は左室では両群に差はなかったが、右室では肺高血圧症群で健常者群よりも高値であった。また、肺高血圧症症例では右室収縮力の上昇を認め、右室のエネルギー効率を計算すると健常者より肺高血圧症症例で高値であった (0.40 ± 0.14 vs. 0.017 ± 0.12 mmHg·mL·min/g, $p=0.001$)。肺高血圧症症例における右室の酸素代謝をエネルギー効率の面から解析した。最重症例は対象ではなかったが、客観的指標で肺高血圧症症例における右室代謝を解析した初めての研究である。WHO 機能分類 2/3 の肺高血圧症患者では、右室の収縮力とエネルギー効率の上昇を認め、右室後負荷（圧負荷）の上昇に対する右室心筋の代償機転が確認された。

共同研究者

吉永恵一郎、大平洋、辻野一三、真鍋徳子、L Mielniczuk、RSB Beanlands、加藤千恵次、葛西克彦、真鍋治、佐藤隆博、藤井聡、伊藤陽一、富山勇輝、玉木長良

A. 研究目的

右室は圧・容量負荷に対して高い代償機能を有する。しかしながら肺高血圧症症例における右室の代償機転の詳細には不明点が多い。本研究では、右室の酸素代謝、収縮力、エネルギー効率の面から右室エネルギー代謝について検討した。

B. 研究方法

対象は WHO 機能分類 2 または 3 の肺高血圧症症例 27 例と健常者 9 名。酢酸 PET および心臓 MRI を用いて両群の右室および左室の酸素代謝、収縮力などの指標を算出し、比較検討を行った。

C. 研究結果

MRI にて解析した右室駆出率は肺高血圧症症例で健常者に比較して有意に低下していた。酢酸 PET にて評価した酸素代謝指標である k_{mono} は左室では両群に差はなかったが、右室では肺高血圧症群で健常者群よりも高値であった。また、肺高血圧症症例では右室収縮力の上昇を認め、右室のエネルギー効率を計算すると健常者より肺高血圧症症例で高値であった (0.40 ± 0.14 vs. 0.017 ± 0.12 mmHg·mL·min/g, $p=0.001$)。

D. 考察

肺高血圧症症例における右室の酸素代謝をエネルギー

ギー効率の面から解析した。最重症例は対象ではなかったが、客観的指標で肺高血圧症症例における右室代謝を解析した初めての研究である。

E. 結論

WHO 機能分類 2/3 の肺高血圧症患者では、右室の収縮力とエネルギー効率の上昇を認め、右室後負荷（圧負荷）の上昇に対する右室心筋の代償機転が確認された。

F. 研究発表

1. 論文発表

Yoshinaga K, Ohira H, Tsujino I, Oyama-Manabe N, Mielniczuk L, Beanlands RS, Katoh C, Kasai K, Manabe O, Sato T, Fujii S, Ito YM, Tomiyama Y, Nishimura M, Tamaki N. Attenuated right ventricular energetics evaluated using ¹¹C-acetate PET in patients with pulmonary hypertension. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:1240-1250.

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

北海道 COPD コホート研究における COPD 増悪の臨床的特徴と寄与因子に関する研究

研究分担者 西村 正治
北海道大学大学院医学研究科 呼吸器内科学分野 教授

研究要旨

COPD 増悪は COPD の臨床経過に影響を与える重要なイベントである。本研究では、低い増悪頻度を有した5年間の前向き観察コホート研究における COPD 増悪の臨床的特徴と寄与因子について検討することを目的とした。北海道 COPD コホート研究に参加した 279 名の COPD 患者のうち、複数回の visit における臨床データを有した 268 名を本研究の対象とした。COPD 増悪は患者の主観的訴え、症状定義、処方変更、抗菌薬治療、入院、と多段階で定義し解析を行った。増悪頻度(回/人/年)は患者の主観的訴えで 0.78 ± 1.16 、症状定義で 0.24 ± 0.47 、処方変更で 0.20 ± 0.43 、抗菌薬治療で 0.13 ± 0.28 、入院で 0.06 ± 0.19 であった。増悪イベントは 1 秒量の経年低下には有意に影響しなかった。St George's Respiratory Questionnaire 総スコアの高値(特に activity スコア)と BMI の低値が無増悪生存期間、増悪頻度、ならびに反復する増悪発症に強く関連していた。本コホートにおける COPD 増悪の頻度は欧米の報告と比べて低い。また、QOL の悪化あるいは体重減少を呈している COPD 患者に対しては、増悪予防のために積極的な治療的介入が必要である。本コホートでは COPD 増悪の頻度は低いが、健康関連 QOL の悪化ならびに体重減少が COPD 増悪の独立した危険因子である。

共同研究者

鈴木雅、牧田比呂仁、伊藤陽一、長井桂、今野哲、西村正治、北海道 COPD コホート研究グループ

A. 研究目的

COPD 増悪は COPD の臨床経過に影響を与える重要なイベントである。本研究では、低い増悪頻度を有した5年間の前向き観察コホート研究における COPD 増悪の臨床的特徴と寄与因子について検討することを目的とした。

B. 研究方法

北海道 COPD コホート研究に参加した 279 名の COPD 患者のうち、複数回の visit における臨床データを有した 268 名を本研究の対象とした。COPD 増悪は患者の主観的訴え、症状定義、処方変更、抗菌薬治療、入院、と多段階で定義し解析を行った。

C. 研究結果

増悪頻度(回/人/年)は患者の主観的訴えで 0.78 ± 1.16 、症状定義で 0.24 ± 0.47 、処方変更で 0.20 ± 0.43 、抗菌薬治療で 0.13 ± 0.28 、入院で 0.06 ± 0.19 であった。増悪イベントは 1 秒量の経年低下には有意に影響しなかった。St George's Respiratory Questionnaire 総スコアの高値(特に activity スコア)と BMI の低値が無増悪生存期間、増悪頻度、ならびに反復する増悪発症に強く関連していた。

D. 考察

本コホートにおける COPD 増悪の頻度は欧米の報告と比べて低い。また、QOL の悪化あるいは体重

減少を呈している COPD 患者に対しては、増悪予防のために積極的な治療的介入が必要である。

E. 結論

本コホートでは COPD 増悪の頻度は低いが、健康関連 QOL の悪化ならびに体重減少が COPD 増悪の独立した危険因子である。

F. 研究発表

1. 論文発表

Suzuki M, Makita H, Ito YM, Nagai K, Konno S, Nishimura M; Hokkaido COPD Cohort Study Investigators. Clinical features and determinants of COPD exacerbation in the Hokkaido COPD cohort study. *Eur Respir J* 2014;43:1278-1297.

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 CT で評価された気道内腔面積に対する肺容量の影響に関する研究

研究分担者 西村 正治
北海道大学大学院医学研究科 呼吸器内科学分野 教授

研究要旨

気道内腔面積は肺容量の影響を受けるとされるが、その詳細は明らかではない。本研究では、COPD 患者における気道内腔面積に対する肺容量の影響が気管支分岐数、肺葉、COPD の重症度によって異なることを仮説を立て、吸気・呼気の CT 画像を用いて気道内腔面積に対する肺容量の影響を解析することを目的とした。67 名（at risk 15 名、COPD I 期 18 名、II 期 20 名、III 期 14 名）に対して呼吸機能検査と吸気・呼気 CT が施行された。肺容量（LV）および選択された 8 気管支が右肺において測定された。気道内腔面積（Ai）は 3 次～6 次気管支、1 名あたり 32 ヶ所で定量された。吸気時 LV に対する呼気時 LV の比（LV E/I 比）は COPD の重症度が進むほど増加した。LV E/I 比が低下するほど、吸気時 Ai に対する呼気時 Ai の比（Ai E/I 比）はいずれの気管支分岐レベルにおいても低下した。Ai E/I 比は 5 次（61.5%）および 6 次気管支（63.4%）において 3 次気管支（73.6%）よりも低下しており（各々 $p < 0.001$ ）、上葉・中葉よりも下葉において有意に低下していた（各々 $p < 0.001$ ）。さらに、LV E/I 比で補正した Ai E/I 比は COPD の重症度が進むほど低下した（at risk vs. III 期 $p < 0.001$ 、I 期 vs. III 期 $p < 0.05$ ）。吸気から呼気にかけて、気道内腔面積は中枢側に比べて末梢側の気道において、ならびに他葉に比べて下葉においてより縮小する。さらに、COPD の重症度が進むほど気道の縮小度は増すが、吸気から呼気にかけての肺容量変化を考慮に入れた際のみ、その変化は顕著となる。COPD 患者における気道内腔面積に対する肺容量の影響を正確に定量した。

共同研究者

神原健太、清水薫子、牧田比呂仁、長谷川大、長井桂、今野哲、西村正治

A. 研究目的

気道内腔面積は肺容量の影響を受けるとされるが、その詳細は明らかではない。本研究では、COPD 患者における気道内腔面積に対する肺容量の影響が気管支分岐数、肺葉、COPD の重症度によって異なることを仮説を立て、吸気・呼気の CT 画像を用いて気道内腔面積に対する肺容量の影響を解析することを目的とした。

B. 研究方法

67 名（at risk 15 名、COPD I 期 18 名、II 期 20 名、III 期 14 名）に対して呼吸機能検査と吸気・

呼気 CT が施行された。肺容量（LV）および選択された 8 気管支が右肺において測定された。気道内腔面積（Ai）は 3 次～6 次気管支、1 名あたり 32 ヶ所で定量された。

C. 研究結果

吸気時 LV に対する呼気時 LV の比（LV E/I 比）は COPD の重症度が進むほど増加した。LV E/I 比が低下するほど、吸気時 Ai に対する呼気時 Ai の比（Ai E/I 比）はいずれの気管支分岐レベルにおいても低下した。Ai E/I 比は 5 次（61.5%）および 6 次気管支（63.4%）において 3 次気管支（73.6%）

よりも低下しており（各々 $p < 0.001$ ）上葉・中葉よりも下葉において有意に低下していた（各々 $p < 0.001$ ）。さらに、LV E/I 比で補正した Ai E/I 比は COPD の重症度が進むほど低下した（at risk vs. III 期 $p < 0.001$ 、I 期 vs. III 期 $p < 0.05$ ）。

obstructive pulmonary disease. PLoS One 2014;9:e90040.

D. 考察

吸気から呼気にかけて、気道内腔面積は中枢側に比べて末梢側の気道において、ならびに他葉に比べて下葉においてより縮小する。さらに、COPD の重症度が進むほど気道の縮小度は増すが、吸気から呼気にかけての肺容量変化を考慮に入れた際にのみ、その変化は顕著となる。

E. 結論

COPD 患者における気道内腔面積に対する肺容量の影響を正確に定量した。

F. 研究発表

1. 論文発表

Kambara K, Shimuzu K, Makita H, Hasegawa M, Nagai K, Konno S, Nishimura M. Effect of lung volume on airway luminal area assessed by computed tomography in chronic

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

Lung-Dominant Connective Tissue Disease における肺動脈圧の予後因子としての意義
に関する研究

研究分担者 谷口 博之
公立陶生病院 呼吸器・アレルギー内科部長

研究要旨

Lung-dominant connective tissue disease (LD-CTD) は間質性肺炎の分類の中で新しい概念であり、膠原病に関連した臨床的な特徴を持つが現在の膠原病の診断基準には当てはまらない症例を指す。特発性肺線維症において平均肺動脈圧 (mean pulmonary arterial pressure : MPAP) は重要な予後因子であるが、LD-CTD においては明らかにされていないため、この研究によって究明することを目的とした LD-CTD 患者の初回評価時の MPAP が生存に及ぼす影響を評価した。研究方法として、肺機能検査・6 分間歩行試験・右心カテーテル検査を初回評価で行われた LD-CTD 症例 100 例を対象とした後方視的解析を行った。平均観察期間は 2.74 年、対象症例の MPAP は平均 16.2mmHg で、20mmHg 以上は 18 例であった。その結果、単変量 CO_x 比例ハザードモデルでは努力性肺活量の予測値に対する割合 (forced vital capacity % predicted : %FVC)、拡散能 (%DLCO)、 PaO_2 、Modified Medical Research Council Dyspnea Scale (MMRC)、6-min walk distance (6MWD)、lowest SpO_2 、MPAP、pulmonary vascular resistance (PVR) が生存に有意に関連していた。さらに、ステップワイズ法による多変量 Cox 比例ハザードモデルでは、MPAP (ハザード比 : 1.293、95%信頼区間 : 1.130-1.480 ; $p < 0.001$) と %FVC (ハザード比 : 0.958、95%信頼区間 : 0.930-0.986 ; $p = 0.004$) が独立した予後因子となっていた。結論として、LD-CTD 患者の初回評価において、高い MPAP と低い %FVC が独立した予後因子となることが判明した。

共同研究者 鈴木淳、渡辺尚宏、近藤康博、木村智樹、片岡健介、松田俊明、横山俊樹、阪本考司、西山理、長谷川好規

A. 研究目的

Lung-dominant connective tissue disease (LD-CTD) は間質性肺炎の分類の中で新しい概念であり、膠原病に関連した臨床的な特徴を持つが現在の膠原病の診断基準には当てはまらない症例を指す。特発性肺線維症において平均肺動脈圧 (mean pulmonary arterial pressure : MPAP) は重要な予後因子であるが、LD-CTD においては明らかにされていないため、この研究を行った。

B. 研究方法

LD-CTD 患者の初回評価時の MPAP が生存に及ぼす影響を評価した。肺機能検査・6 分間歩行試験・右心カテーテル検査を初回評価で行われた LD-CTD 症例 100 例を対象に、後方視的に解析した。

C. 研究結果

平均観察期間は 2.74 年、対象症例の MPAP は平均 16.2mmHg で、20mmHg 以上は 18 例であった。単変量 CO_x 比例ハザードモデルでは努力性肺活量の予測値に対する割合 (forced vital capacity %

predicted : %FVC)、拡散能 (%DLco)、PaO₂、Modified Medical Research Council Dyspnea Scale (MMRC)、6-min walk distance (6MWD)、lowest SpO₂、MPAP、pulmonary vascular resistance (PVR) が生存に有意に関与していた。ステップワイズ法による多変量 Cox 比例ハザードモデルでは、MPAP (ハザード比 : 1.293、95%信頼区間 : 1.130-1.480 ; p<0.001) と %FVC (ハザード比 : 0.958、95%信頼区間 : 0.930-0.986 ; p=0.004) が独立した予後因子であった。

D, E. 考察, 結論

LD-CTD 患者の初回評価において、高い MPAP と低い %FVC が独立した予後因子であった。

F. 研究発表

1. 論文発表

Suzuki A, Taniguchi H, Watanabe N, Kondoh Y, Kimura T, Kataoka K, Matsuda T, Yokoyama T, Sakamoto K, Nishiyama O, Hasegawa Y.
Significance of pulmonary arterial pressure as a prognostic indicator in lung-dominant connective tissue disease. PLoS One. 2014;9:e108339.

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

エボプロステノールの長期間使用に伴う IgG4 関連疾患に関する研究

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

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。この研究ではエボプロステノールの長期間使用に伴う IgG4 関連疾患について症例検討を行うことを目的とした。方法は、エボプロステノールの持続静注療法を施行し、経過途中で IgG4 関連疾患を発症した 5 例の特発性/遺伝性肺動脈性肺高血圧症症例についての解析を行った。その結果、IgG4 関連疾患を発症した特発性/遺伝性 PAH の臨床的特徴をまとめたところ、IgG4 関連疾患は、PAH の診断後 65 から 125 ヶ月の間で発症していた。またいずれも乾性角症候群またはシェーグレン症候群の典型的な特徴である抗 SSA または抗 SSB 抗体の陽性所見は認められなかった。IgG4 関連疾患の治療として 4 人の患者は、コルチコステロイドを行い、残りの 1 例は原病の悪化のため肺移植を行った。移植で得られた肺標本の病理分析からは、肥厚した肺動脈の周囲に集積する密なリンパ組織を認め、IgG4 を過剰産生する B 細胞及び形質細胞を認めた。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、およびエボ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。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うことができた。

共同研究者 白井悠一郎、安岡秀剛、佐藤徹、桑名正隆

A. 研究目的

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。

B. 研究方法

エボプロステノールの持続静注療法を施行し、経過途中で IgG4 関連疾患を発症した 5 例の特発性/遺伝性肺動脈性肺高血圧症症例の解析を行った。

C. 研究結果

IgG4 関連疾患を発症した特発性/遺伝性 PAH の

臨床的特徴をまとめたところ、IgG4 関連疾患は、PAH の診断後 65 から 125 ヶ月の間で発症していた。またいずれも乾性角症候群またはシェーグレン症候群の典型的な特徴である抗 SSA または抗 SSB 抗体の陽性所見は認められなかった。

IgG4 関連疾患の治療として 4 人の患者は、コルチコステロイドを行い、残りの 1 例は原病の悪化のため肺移植を行った。移植で得られた肺標本の病理分析からは、肥厚した肺動脈の周囲に集積する密なリンパ組織を認め、IgG4 を過剰産生する B 細胞及び形質細胞を認めた。

D. 考察

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、血行動態改善と相関していた。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相関しており、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、血行動態改善と相関していた。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相関しており、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。

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、瀧敬之、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

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、マルチプレックスペ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、志村亘彦、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 dynes・sec・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

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

コントロール不良高血圧患者における閉塞性睡眠時無呼吸と終夜体液シフトに対する利尿剤強化療法の効果に関する研究

研究分担者 葛西 隆敏
順天堂大学医学部 循環器内科学 准教授

研究要旨

閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）を有するコントロール不良高血圧患者における利尿剤強化療法は、無呼吸低呼吸指数と血圧を低下させ、これが終夜の下肢からの体液シフト量の減少と関連するか否かを検証した。無呼吸低呼吸指数 ≥ 20 の OSA を有するコントロール不良高血圧患者 16 名の降圧剤を、利尿剤を強化した内容（2.5~5.0mg メトラゾン + 25~50mg スピロノラクトン）に変更し、2 週間後に睡眠ポリグラフと終夜の下肢からの体液シフト量の測定を繰り返す方法で研究をおこなったところ、利尿剤強化療法で無呼吸低呼吸指数は 57.7 ± 33.0 から 48.5 ± 28.2 と低下し（ $P=0.005$ ）、質問表は 289 施設から回収された（34%）、呼吸器疾患に伴う肺高血圧症は、体液シフト量も -418.1 ± 177.5 から -307.5 ± 161.9 ml と低下した（ $P<0.001$ ）。終夜の首の太さの変化は 1.2 ± 0.6 から 0.7 ± 0.4 cm と増加は抑制された（ $P<0.001$ ）。体液シフト量の減少と無呼吸低呼吸指数の減少は相関し（ $r=-0.704$, $P=0.001$ ）、体液シフト量の減少と早朝血圧の低下も相関した（収縮期血圧： $r=0.708$, $P=0.002$ 、拡張期血圧： $r=0.512$, $P=0.043$ ）。この結果によって、コントロール不良高血圧と OSA の関係の一部のメカニズムが説明できる可能性が推察される。コントロール不良高血圧患者において下肢からの体液シフトとその首への再分布は利尿剤強化療法で減少し、OSA の重症度を軽減する可能性があるという結論に至った。

共同研究者 T. Douglas Bradley、Oded Friedman、Alexander G. Logan

A. 研究目的

閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）を有するコントロール不良高血圧患者における利尿剤強化療法は、無呼吸低呼吸指数と血圧を低下させ、これが終夜の下肢からの体液シフト量の減少と関連するか否かを検証することである。

B. 研究方法

無呼吸低呼吸指数 ≥ 20 の OSA を有するコントロール不良高血圧患者 16 名の降圧剤を利尿剤を強化した内容（2.5~5.0mg メトラゾン + 25~50mg スピロノラクトン）に変更し、2 週間後に睡眠ポリグラフと終夜の下肢からの体液シフト量の測定を繰

り返した。

C. 研究結果

利尿剤強化療法で無呼吸低呼吸指数は 57.7 ± 33.0 から 48.5 ± 28.2 と低下し（ $P=0.005$ ）、質問表は 289 施設から回収された（34%）、呼吸器疾患に伴う肺高血圧症は、体液シフト量も -418.1 ± 177.5 から -307.5 ± 161.9 ml と低下した（ $P<0.001$ ）。終夜の首の太さの変化は 1.2 ± 0.6 から 0.7 ± 0.4 cm と増加は抑制された（ $P<0.001$ ）。体液シフト量の減少と無呼吸低呼吸指数の減少は相関し（ $r=-0.704$, $P=0.001$ ）、体液シフト量の減少と早朝血圧の低下も相関した（収縮期血圧： $r=$

0.708, $P=0.002$ 、拡張期血圧 : $r=0.512$,
 $P=0.043$)

D. 考察

この結果によって、コントロール不良高血圧と OSA の関係の一部のメカニズムが説明できる可能性がある。

E. 結論

コントロール不良高血圧患者において下肢からの体液シフトとその首への再分布は利尿剤強化療法で減少し、OSA の重症度を軽減する可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

Kasai T, Bradley TD, Friedman O, Logan AG.
Effect of intensified diuretic therapy on overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnoea in patients with uncontrolled hypertension. J Hypertens 2014;32:673-680.

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

心不全への気道陽圧治療に関する研究

研究分担者 葛西 隆敏
順天堂大学医学部 循環器内科学 准教授

研究要旨

マスクを介して行われる気道陽圧（positive airway pressure, PAP）治療の心不全ケアにおける役割をレビューすることを目的とした。PAP 治療に関するこれまでの報告についてレビューをおこなった。PAP 治療に関する解説、循環呼吸への効果、PAP 治療が検討される心不全の各病態（急性非代償性心不全、睡眠呼吸障害合併慢性心不全、急性非代償性心不全の回復期、睡眠呼吸障害のない慢性心不全、換気不全のある心不全）に関して解説した。急性期の心不全に対しての PAP 治療はほぼ確立されていることがわかった。また、睡眠呼吸障害合併慢性心不全に関しても短期の心機能改善を目的として考慮されるべき治療になってきている。また、換気不全を伴う心不全でも炭酸ガス血症を改善するために考慮されるべきである。しかし、急性非代償性心不全の回復期や睡眠呼吸障害のない慢性心不全での長期的な使用が積極的に考慮されるべきかについては議論の余地がある。したがって、これらに関する PAP 治療の長期予後改善効果を検証する研究結果の蓄積が重要である。循環器科医とその他の臨床医が PAP 治療の効果について熟知して行く必要があると結論づけられた。

共同研究者 加藤隆生、須田翔子

A. 研究目的

マスクを介して行われる気道陽圧（positive airway pressure, PAP）治療の心不全ケアにおける役割をレビューすることを目的とした。

B. 研究方法

総説論文であり PAP 治療に関するこれまでの報告をレビューした。

C. 研究結果

PAP 治療に関する解説、循環呼吸への効果、PAP 治療が検討される心不全の各病態（急性非代償性心不全、睡眠呼吸障害合併慢性心不全、急性非代償性心不全の回復期、睡眠呼吸障害のない慢性心不全、換気不全のある心不全）に関して解説した。

D. 考察

急性期の心不全に対しての PAP 治療はほぼ確立されている。また、睡眠呼吸障害合併慢性心不全に関しても短期の心機能改善を目的として考慮されるべき治療になってきている。また換気不全を伴う心不全でも炭酸ガス血症を改善するために考慮されるべきである。しかし、急性非代償性心不全の回復期や睡眠呼吸障害のない慢性心不全での長期的な使用が積極的に考慮されるべきかは議論の余地がある。したがって、これらに関する PAP 治療の長期予後改善効果を検証する研究結果の蓄積が重要である。この結果によって、コントロール不良高血圧と OSA の関係の一部のメカニズムが説明できる可能性がある。

E. 結論

循環器科医とその他の臨床医が PAP 治療の効果について熟知して行く必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

Kato T, Suda S, Kasai T. Positive airway pressure for heart failure. World J Cardiol 2014;6:167-172.

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

仰臥位依存性閉塞性睡眠時無呼吸の治療における Anti-supine shirt の効果に関する研究

研究分担者 葛西 隆敏
順天堂大学医学部 循環器内科学 准教授

研究要旨

仰臥位依存性睡眠時無呼吸患者の無呼吸低呼吸指数に対する仰臥位睡眠回避用 Anti-supine shirt の効果を検証することを目的とした。仰臥位依存性閉塞性睡眠時無呼吸と診断された連続 27 症例に Anti-supine shirt を処方し、Anti-supine shirt を着た状態で再度睡眠検査を行い、診断時の睡眠検査からの仰臥位睡眠時間や無呼吸低呼吸指数などの変化を比較検討する方法で研究を行った。総睡眠時間に変化はないものの、仰臥位睡眠時間は減少し（ 149.2 ± 82.9 分から 21.3 ± 52.9 分、 $P < 0.001$ ）、無呼吸低呼吸指数は 57% 低下（ 23.8 ± 8.0 から 10.7 ± 14.7 、 $P < 0.001$ ）という結果が得られた。無呼吸低呼吸指数はおおむね減少しているが 3 名では増加していた。これは仰臥位以外の時間帯における呼吸イベントの増加が関連していた。Anti-supine shirt は仰臥位睡眠を減らすことにより仰臥位依存性閉塞性睡眠時無呼吸の程度を軽減させることができると結論づけられた。

共同研究者 Melissa Brijbassi, Luigi Taranto Montemurro, T. Douglas Bradley

A. 研究目的

仰臥位依存性睡眠時無呼吸患者の無呼吸低呼吸指数に対する仰臥位睡眠回避用 Anti-supine shirt の効果を検証すること。

$P < 0.001$)

B. 研究方法

仰臥位依存性閉塞性睡眠時無呼吸と診断された連続 27 症例に Anti-supine shirt を処方し、Anti-supine shirt を着た状態で再度睡眠検査を行い、診断時の睡眠検査からの仰臥位睡眠時間や無呼吸低呼吸指数などの変化を比較検討した。

D. 考察

無呼吸低呼吸指数はおおむね減少しているが 3 名では増加していた。これは仰臥位以外の時間帯における呼吸イベントの増加が関連していた。

C. 研究結果

総睡眠時間に変化はないものの、仰臥位睡眠時間は減少し（ 149.2 ± 82.9 分から 1.3 ± 52.9 分、 $P < 0.001$ ）、無呼吸低呼吸指数は 57% 低下した（ 23.8 ± 8.0 から 10.7 ± 14.7 、

E. 結論

Anti-supine shirt は仰臥位睡眠を減らすことにより仰臥位依存性閉塞性睡眠時無呼吸の程度を軽減させた。

F. 研究発表

1. 論文発表

Brijbassi M, Kasai T, Taranto Montemurro L, Bradley TD. Effect of an anti-supine shirt for treatment of supine-related

obstructive sleep apnea. J Sleep Disord
Ther 2014;3:174.

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

体液シフトの上気道サイズへの影響に関する研究

研究分担者 葛西 隆敏
順天堂大学医学部 循環器内科学 准教授

研究要旨

臥床時に下肢から体液がシフトし上気道周囲に体液貯留をきたし上気道の狭小化が起こることが閉塞性睡眠時無呼吸（obstructive sleep apnea, OSA）の病因と考えられるようになってきた。OSA 患者では非 OSA 患者に比べ、下肢からの体液シフトにより上気道の断面積を低下させ、上気道粘膜の体液量を増加させるという仮説を検証することを目的とした。被験者はそれぞれ 20 分間の下肢陽圧負荷と負荷なしの条件を無作為に決められた順序で 15 分間の Washout 期間を設けて繰り返し、下記の評価を受けた。生体インピーダンス法にて下肢の体液量を測定し 20 分間の前後での下肢体液量の変化を評価、MRI で上気道粘膜の体液量と上気道断面積の評価もそれぞれの条件で二回評価し、OSA の有無は睡眠ポリグラフで評価する方法で研究をおこなった。下肢陽圧負荷によって OSA のない 12 人において上気道断面積は増加し上気道粘膜体液量は減少したが、OSA 患者 12 人において上気道断面積は減少し上気道粘膜体液量は増加した。両群間の年齢、性別の分布、体格などは等しく下肢体液量の変化は同じであったが、上気道断面積、上気道粘膜体液量それぞれの反応は二群間で有意に異なった（ $P=0.006$, $P<0.001$ ）という結果を得た。OSA 患者においては下肢陽圧負荷による下肢からの体液のシフトで上気道粘膜体液量が増加し、それに関連して上気道断面積が減少した。OSA のない被験者では同じ体液シフト量にもかかわらず、上気道粘膜体液量は減少し上気道断面積は増加した。これには体液シフトにたいする何らかの防御的反応が影響したと考えられ、この群の被験者で年齢、性別の分布、体格が同じであるにもかかわらず OSA が無いという理由のひとつでもあると考えられる。下肢から上気道周囲への体液シフトは、少なくとも上気道粘膜における血管外への体液の漏出に伴う上気道粘膜の浮腫から上気道狭小化をきたし OSA の病因の一つになりうると結論づけられた。

共同研究者 SS Motwani, RM Elias, JM Gabriel, LT Montemurro, Naotake Yanagisawa, N Spiller, Nr Paul, TD Bradley

A. 研究目的

臥床時に下肢から体液がシフトし上気道周囲に体液貯留をきたし、上気道の狭小化が起こることが閉塞性睡眠時無呼吸（obstructive sleep apnea, OSA）の病因と考えられるようになってきた。OSA 患者では非 OSA 患者に比べ下肢からの体液シフトにより上気道の断面積を低下させ上気道粘膜の体液量を増加させるという仮説を検証することを目的とした。

B. 研究方法

被験者はそれぞれ 20 分間の下肢陽圧負荷と負荷なしの条件を無作為に決められた順序で 15 分間の Washout 期間を設けて繰り返し、下記の評価を受けた。生体インピーダンス法にて下肢の体液量を測定し、20 分間の前後での下肢体液量の変化を評価し、MRI で上気道粘膜の体液量と上気道断面積の評

価もそれぞれの条件で二回評価した。OSAの有無は睡眠ポリグラフで評価した。

C. 研究結果

下肢陽圧負荷によってOSAのない12人において、上気道断面積は増加し上気道粘膜体液量は減少したが、OSA患者12人において上気道断面積は減少し上気道粘膜体液量は増加した。両群間の年齢、性別の分布、体格などは等しく下肢体液量の変化は同じであったが、上気道断面積、上気道粘膜体液量それぞれの反応は二群間で有意に異なっていた ($P=0.006$, $P<0.001$)。

D. 考察

OSA患者においては下肢陽圧負荷により、下肢からの体液のシフトで上気道粘膜体液量が増加し、それに関連して上気道断面積が減少した。OSAのない被験者では、同じ体液シフト量にもかかわらず、上気道粘膜体液量は減少し上気道断面積は増加した。これには体液シフトにたいする何らかの防御的反応が影響したと考えられ、この群の被験者で年齢、性別の分布、体格が同じであるにもかかわらずOSAがないという理由のひとつでもあると考えられた。

E. 結論

下肢から上気道周囲への体液シフトは、少なくとも上気道粘膜における血管外への体液の漏出に伴う上気道粘膜の浮腫から上気道狭小化をきたしOSAの病因の一つになりうると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

Kasai T, Motwani SS, Elias RM, Gabriel JM, Taranto Montemurro L, Yanagisawa N, Spiller N, Paul N, Bradley TD. Influence of rostral fluid shift on upper airway size and mucosal water content. *J Clin Sleep Med* 2014;10:1069-1074.

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

男性における生理的食塩水静注の睡眠時無呼吸の重症度への影響を検証する
無作為化二重クロスオーバー試験に関する研究

研究分担者 葛西 隆敏
順天堂大学医学部 循環器内科学 准教授

研究要旨

閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）は体液貯留のある患者でより多く、女性より男性で多く、加齢に伴い増悪する。男性ではOSAの重症度に終夜の下肢からの体液シフトが関連するが、因果関係は明らかではない。したがって、睡眠中の体液過剰状態に類似する状態を惹起すると、40歳未満の若年男性と比べて40歳以上の比較的高齢男性でOSAの重症度がより悪化するかを検証することを目的として研究を行った。重症睡眠時無呼吸のない7名の比較的高齢者とBMIのマッチした10名の若年男性に、生理的食塩水をラインキープ程度で流したコントロールアームと、下肢への体液貯留を防ぐ目的で両下肢に弾性ストッキングを着用し、入眠後に生理的食塩水を体重1kgあたり22mlの量で静注した介入アームを、無作為化一重盲験二重クロスオーバーデザインの方法をとった。若年男性と比較的高齢男性で、介入アームでは同等の生理的食塩水が静注されたが、比較的高齢男性において首の太さが増加し大きく（ <0.05 ）無呼吸低呼吸指数の増加も大きかった（ $+32.2 \pm 22.1$ と $+2.2 \pm 7.1$, $P=0.002$ ）という結論が得られた。比較的高齢男性と若年男性における差を考慮すると、生理的食塩水の静注による首への体液貯留と上気道のつぶれやすさに年齢差があると考えられる。この研究により、比較的高齢男性では若年男性に比べ、生理的食塩水の静注によって閉塞性睡眠時無呼吸の重症度により悪影響を及ぼす可能性が高いことが示された。

共同研究者 Azadeh Yadollahi、Joseph M. Gabriel、Laura H. White、Luigi Taranto Montemurro、T. Douglas Bradley

A. 研究目的

閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）は、体液貯留のある患者でより多く、女性より男性で多く、加齢に伴い増悪する。男性ではOSAの重症度に終夜の下肢からの体液シフトが関連するが、因果関係は明らかではない。したがって、睡眠中の体液過剰状態に類似する状態を惹起すると、40歳未満の若年男性と比べて40歳以上の比較的高齢男性でOSAの重症度がより悪化するかを検証することを目的とした。

B. 研究方法

重症睡眠時無呼吸のない7名の比較的高齢者と

BMIのマッチした10名の若年男性で、生理的食塩水をラインキープ程度で流したコントロールアームと、下肢への体液貯留を防ぐ目的で両下肢に弾性ストッキングを着用し、入眠後に生理的食塩水を体重1kgあたり22mlの量で静注した介入アームを、無作為化一重盲験二重クロスオーバーデザインで行った。

C. 研究結果

同量の生理食塩水の静注により、男性での首の太さの増加は大きく（ <0.05 ）無呼吸低呼吸指数の増加も大きかった（ $+32.2 \pm 22.1$ と $+2.2 \pm 7.1$,

P=0.002)

D. 考察

比較的高齢男性と若年男性における差を考慮すると、生理的食塩水の静注による首への体液貯留と上気道のつぶれやすさに年齢差があると考えられた。

E. 結論

比較的高齢男性では若年男性に比べ、生理的食塩水の静注によって、閉塞性睡眠時無呼吸の重症度により悪影響を及ぼす可能性が高いことが示された。

F. 研究発表

1. 論文発表

Yadollahi A, Gabriel JM, White LH, Taranto Montemurro L, Kasai T, Bradley TD. A randomized, double crossover study to investigate the influence of saline infusion on sleep apnea severity in men. SLEEP 2014;37:1699-1705.

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

心不全・非心不全の閉塞性睡眠時無呼吸患者における心拍変動と眠気に関する研究

研究分担者 葛西 隆敏
順天堂大学医学部 循環器内科学 准教授

研究要旨

閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）では重症であっても日中の眠気を訴えない患者が存在するが、これにはおそらく交感神経活性の亢進とそれに関連する覚醒状態が影響すると考えられる。OSA で日中の眠気がない（エプワース眠気尺度 < 11 点）患者は眠気のある患者（エプワース眠気尺度 ≥ 11 ）に比べ、睡眠中の心拍変動における VLF 成分が交感神経活性の亢進を反映して亢進しているかどうかを検証することを目的とした。研究方法として、無呼吸低呼吸指数 ≥ 20 の重症 OSA を有する心不全患者 26 名と非心不全患者 65 名をそれぞれエプワース眠気尺度によって眠気のある群と眠気のない群に分類した。心拍変動の各指標は睡眠ステージ 2 で呼吸イベントを繰り返している部分から抽出し、VLF 成分（0-0.04Hz）をメインの指標として比較をおこなった。結果、眠気のない患者では眠気のある患者に比べ VLF パワーがより高く（ 944 ± 839 対 447 ± 461 msec², $P=0.003$ ）、心不全の有無を問わずいえることであった（心不全： 1218 ± 944 対 426 ± 299 msec², $P=0.043$ 、非心不全： 1029 ± 873 対 503 ± 533 msec², $P=0.003$ ）。全症例でエプワース眠気尺度の点数は VLF パワーと逆相関しており（ $r=-0.294$, $P=0.005$ ）この関係は心不全者でも見られた（ $r=-0.468$, $P=0.016$ ）。重症 OSA で眠気のない症例では眠気のある症例より心拍変動における交感神経による調節成分が亢進しており、これによるアドレナリン作用を介する覚醒状態が刺激されていると考えられる。結論として、重症 OSA で眠気のない患者は眠気のない患者と比較して心拍変動の VLF が高値であることが示された。

共同研究者 Luigi Taranto Montemurro、John S. Floras、Peter Picton、Hisham Alshaer、Joseph M. Gabriel、T. Douglas Bradley

A. 研究目的

閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）では重症であっても日中の眠気を訴えない患者が存在するが、これにはおそらく交感神経活性の亢進とそれに関連する覚醒状態が影響すると考えられる。OSA で日中の眠気がない（エプワース眠気尺度 < 11 点）患者は眠気のある患者（エプワース眠気尺度 ≥ 11 ）に比べ、睡眠中の心拍変動における VLF 成分が交感神経活性の亢進を反映して亢進しているかどうかを検証すること。

B. 研究方法

無呼吸低呼吸指数 ≥ 20 の重症 OSA を有する心不全患者 26 名と非心不全患者 65 名をそれぞれエプワース眠気尺度によって眠気のある群と眠気のない群に分類した。心拍変動の各指標は睡眠ステージ 2 で呼吸イベントを繰り返している部分から抽出し、VLF 成分（0-0.04Hz）をメインの指標として比較した。

C. 研究結果

眠気のない患者では眠気のある患者に比べ VLF

パワーがより高く (944 ± 839 対 447 ± 461 msec², $P=0.003$)、心不全の有無を問わずいえることであった (心不全 : 1218 ± 944 対 426 ± 299 msec², $P=0.043$ 、非心不全 : 1029 ± 873 対 503 ± 533 msec², $P=0.003$)。全症例でエプワース眠気尺度の点数は VLF パワーと逆相関しており ($r=-0.294$, $P=0.005$)、この関係は心不全者でも見られた ($r=-0.468$, $P=0.016$)。

D. 考察

重症 OSA で眠気のない症例では眠気のある症例より心拍変動における交感神経による調節成分が亢進しており、これによるアドレナリン作用を介する覚醒状態が刺激されていると考えられた。

E. 結論

重症 OSA で眠気のない患者は眠気のない患者と比較して心拍変動の VLF が高値であることが示された。

F. 研究発表

1. 論文発表

Montemurro LT, Floras JS, Picton P, Kasai T, Alshaer H, Gabriel JM, Bradley TD.

Relationship of heart rate variability to sleepiness in patients with obstructive sleep apnea with and without heart failure. J Clin Sleep Med 2014;10:271-276.

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

睡眠呼吸障害（SDB）における上気道（UA）に関する研究

研究分担者 葛西 隆敏
順天堂大学医学部 循環器内科学 准教授

研究要旨

睡眠呼吸障害（SDB）の病因、病態生理における上気道（UA）の役割についてのレビューを目的とした。方法としては、SDBにおけるUAの役割などについての調査を行った。研究の内容の多くは、SDBの一般的な病因、病態生理について、UAの特徴の影響、中枢性睡眠時無呼吸におけるUAなどに関して解説されていることがわかった。SDBにおけるUAは閉塞性でも中枢性でも大きな役割があり、それを理解した治療が試みられるべきであると考えられる。したがってSDBにおけるUAの役割を理解し治療が試みられるべきであるという結論を得た。

共同研究者 Luigi Taranto Montemurro

A. 研究目的

睡眠呼吸障害（SDB）の病因、病態生理における上気道（UA）の役割に関するレビューをすることを目的として総説を執筆した。

るべきである。

B. 研究方法

総説論文であり SDB における UA の役割などに関するこれまでの報告をレビューした。

F. 研究発表

1. 論文発表

Taranto Montemurro L, Kasai T. The upper airway in sleep-disordered breathing: UA in SDB. *Minerva Med* 2014;105:25-40.

C. 研究結果

SDBの一般的な病因、病態生理について、UAの特徴の影響、中枢性睡眠時無呼吸におけるUAなどに関してが解説した。

D. 考察

SDBにおけるUAは閉塞性でも中枢性でも大きな役割があり、それを理解した治療が試みられるべきである。

E. 結論

SDBにおけるUAの役割を理解し治療が試みられ

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を有する男性心不全患者における頭蓋骨顔面形態における
危険因子に関するパイロット研究

研究分担者 葛西 隆敏
順天堂大学医学部 循環器内科学 准教授

研究要旨

閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）は心不全に合併することが知られているが、この理由は知られていない。頭蓋骨顔面形態における危険因子が、心不全で OSA が多いことの原因の一つである可能性があるが、心不全の OSA 患者におけるセファロメトリーの各指標に関するデータがない。そこでこの調査をすることを目的とした。研究方法は、無呼吸低呼吸指数 ≥ 15 の中等度以上の OSA を有する心不全連続症例と、対照群として年齢、BMI、閉塞性無呼吸低呼吸指数を 1:2 の割合でケースマッチさせた非心不全 OSA 患者のセファロメトリーの各指標を比較することとした。17 例の心不全 OSA 患者と 34 例の非心不全 OSA 患者を比較した。セファロメトリーの指標では非心不全 OSA 患者に比べ、心不全 OSA 患者では、SNA が有意に大きく、下部気道径（IAS）が長く、気道エリアが大きい、舌エリアが大きいという結果が得られた。心不全 OSA 患者では、非心不全 OSA に比べて、気道スペースが大きくつぶれにくい構造をしているが、睡眠中の仰臥位では舌がおおきいのでつぶれやすい構造になっていることが考えられる。結論として、頭蓋骨顔面形態が心不全 OSA 患者と非心不全 OSA 患者で異なる可能性が示された。

共同研究者 井下綾子、葛西隆敏、高橋麻希子、井下博之、笠木聡、川名ふさ江、石綿清雄、大野実、山口徹、成井浩司、池田勝久

A. 研究目的

閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）は心不全に合併することが知られているが、この理由は知られていない。頭蓋骨顔面形態における危険因子が心不全で OSA が多いことの原因の一つである可能性があるが、心不全の OSA 患者におけるセファロメトリーの各指標に関するデータがないので、これを調査することが目的である。

B. 研究方法

無呼吸低呼吸指数 ≥ 15 の中等度以上の OSA を有する心不全連続症例と、対象群として年齢、BMI、閉塞性無呼吸低呼吸指数を 1:2 の割合でケースマッチさせた非心不全 OSA 患者のセファロメトリーの

各指標を比較した。

C. 研究結果

17 例の心不全 OSA 患者と 34 例の非心不全 OSA 患者を比較した。セファロメトリーの指標では非心不全 OSA 患者に比べ、心不全 OSA 患者では、SNA が有意に大きく、下部気道径（IAS）が長く、気道エリアが大きい、舌エリアが大きかった。

D. 考察

心不全 OSA 患者では、非心不全 OSA に比べて、気道スペースが大きくつぶれにくい構造をしているが、睡眠中の仰臥位では舌がおおきいのでつぶれやすい構造になっている。

E. 結論

頭蓋骨顔面形態が心不全 OSA 患者と非心不全 OSA 患者で異なる可能性が示された。

F. 研究発表

1. 論文発表

Inoshita A, Kasai T, Takahashi M, Inoshita H, Kasagi S, Kawana F, Ishiwata S, Ohno M, Yamaguchi T, Narui K, Ikeda K. Craniofacial anatomical risk factors in men with obstructive sleep apnea and heart failure: a pilot study. *Sleep Breath*. 2014;18:439–445.

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

左室収縮不全を有する急性非代償性心不全患者における退院前の夜間酸素飽和度（睡眠呼吸障害）
の退院後の臨床転帰へのインパクトに関する研究

研究分担者 葛西 隆敏
順天堂大学医学部 循環器内科学 准教授

研究要旨

睡眠呼吸障害（SDB）は慢性心不全で合併頻度が高いことが知られているが左室収縮不全を有する急性非代償性心不全患者における SDB のインパクトに関する報告は少ないため、そのような患者において、夜間酸素飽和度測定を下に検出された SDB の有病率と退院後の死亡と再入院を合わせた臨床転帰への影響を調査することをこの研究の目的とした。方法は、左室収縮不全を有する急性非代償性心不全で入院した連続 100 症例を対象に、退院前の夜間酸素飽和度を測定し、4%の酸素飽和度低下指数 ≥ 5 を SDB と定義し、その頻度と退院後の死亡と再入院を合わせた複合イベントに関する影響を調査することとした。その結果、SDB は 41 症例に認められ、平均 14.2 ヶ月の観察期間中に 33 イベントが発生した。多変量 Cox 比例ハザード分析では SDB の存在はイベントに対して有意な関連因子であった（ハザード比 2.93, $P=0.006$ ）。したがって、酸素飽和度という簡単ツールで同定された SDB は、これまでの睡眠ポリグラフによって同定された SDB の頻度とほぼ同等で、予後への影響も同様に認められたため、睡眠ポリグラフができない場合でも夜間酸素飽和度の測定を退院前に思考し予後を予測することが推奨されると考えられた。左室収縮不全を有する急性非代償性心不全患者において、退院前の夜間の酸素飽和度測定で同定された SDB は頻度が高く臨床転帰の悪化を予測する因子であることを結論とした。

共同研究者 大村貴康、岩間義孝、葛西隆敏、加藤隆生、須田翔子、高木篤俊、代田浩之

A. 研究目的

睡眠呼吸障害（SDB）は慢性心不全で合併頻度が高いことが知られているが、左室収縮不全を有する急性非代償性心不全患者における SDB のインパクトに関する報告は少ないため、そのような患者において、夜間酸素飽和度測定を基に検出された SDB の有病率と退院後の死亡と再入院を合わせた臨床転帰への影響を調査することを目的とした。

B. 研究方法

左室収縮不全を有する急性非代償性心不全で入院した連続 100 症例を対象に、退院前の夜間酸素飽和度を測定し、4%の酸素飽和度低下指数 ≥ 5 を SDB

と定義し、その頻度と退院後の死亡と再入院を合わせた複合イベントに関する影響を調査した。

C. 研究結果

SDB は 41 症例に認められ平均 14.2 ヶ月の観察期間中に 33 イベントが発生した。多変量 Cox 比例ハザード分析では SDB の存在はイベントに対して有意な関連因子であった（ハザード比 2.93, $P=0.006$ ）。

D. 考察

酸素飽和度という簡単ツールで同定された SDB はこれまでの睡眠ポリグラフによって同定された

SDBの頻度とほぼ同等で、予後への影響も同様に認められたため、睡眠ポリグラフができない場合でも夜間酸素飽和度の測定を退院前に思考し予後を予測することが推奨される。

E. 結論

左室収縮不全を有する急性非代償性心不全患者において、退院前の夜間の酸素飽和度測定で同定されたSDBは頻度が高く臨床転帰の悪化を予測する因子である。

F. 研究発表

1. 論文発表

Ohmura T, Iwama Y, Kasai T, Kato T, Suda S, Takagi A, Daida H. Impact of pre-discharge nocturnal pulse oximetry (sleep-disordered breathing) on postdischarge clinical outcomes in hospitalized patients with left ventricular systolic dysfunction after acute decompensated heart failure. Am J Cardiol.2014;113: 697-700.

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を有するもしくは有さない男性被験者における
体液シフトの上気道抵抗への影響に関する研究

研究分担者 葛西 隆敏
順天堂大学医学部 循環器内科学 准教授

研究要旨

上気道周囲の体液貯留は上気道抵抗を増加させるため閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）は終夜の体液シフトに関連すると考えられる。したがって、上気道周囲への体液シフトによる上気道抵抗は、非 OSA 男性に比べ OSA 男性においてより増加しやすいと考えられるため、これを検証することを目的とした。研究の方法は、17 名の男性 OSA 患者と 12 名の非 OSA 男性被験者に 15 分の下肢陽圧負荷もしくは 15 分間のコントロール（下肢陽圧負荷なし）に無作為にわけ、片側のアームが終了した後にウォッシュアウトを経てクロスオーバーした。下肢体液量と上気道抵抗がそれぞれの 15 分間前と後で測定することとした。下肢陽圧付加によって両群とも同等の体液シフトが起こったが、非 OSA 男性に比べ、OSA 男性では上気道抵抗はより増加した（ -0.38 ± 2.87 対 2.52 ± 2.94 cm H₂O/l/s, $P=0.016$ ）。下肢陽圧負荷中の上気道抵抗の変化は OSA 男性において、ベースラインの上気道抵抗と関連したが、非 OSA 男性においては逆相関になるという結果を得た。OSA 男性では、下肢陽圧負荷による体液シフトによって、上気道抵抗が上がり閉塞が起こりやすい状況になる。しかもそもそもの気道抵抗が高い（気道が狭い）症例でこれが起こりやすい可能性があった。一方、非 OSA 男性では下肢陽圧負荷による体液シフトによって上気道抵抗はむしろ下がりがちになった。しかも、そもそもの気道抵抗が高い症例ほど気道抵抗が下がり OSA が起こりにくくなる可能性があった。これには体液シフトに対する何らかの防御的反応が影響したと考えられ、この群での被験者で年齢、体格が同じであるにもかかわらず OSA が無いという理由のひとつでもあったと考えられた。OSA 患者は体液シフトに関連して上気道閉塞が起こりやすくなり、睡眠中には上気道閉塞による睡眠時無呼吸を起こす可能性があるという結論づけられる。

共同研究者 Laura H. White、Shveta Motwani、Dai Yumino、Vinoban Amirthalingam、
T. Douglas Bradley

A. 研究目的

上気道周囲の体液貯留は上気道抵抗を増加させるため閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）は終夜の体液シフトに関連すると考えられる。したがって、上気道周囲への体液シフトによる上気道抵抗は、非 OSA 男性に比べ OSA 男性においてより増加しやすいと考えられるため、これを検証することを目的とした。

B. 研究方法

17 名の男性 OSA 患者と 12 名の非 OSA 男性被験者に 15 分の下肢陽圧負荷もしくは 15 分間のコントロール（下肢陽圧負荷なし）に無作為にわけ、片側のアームが終了した後にウォッシュアウトを経てクロスオーバーした。下肢体液量と上気道抵抗がそれぞれの 15 分間前と後で測定された。

C. 研究結果

下肢陽圧付加によって両群とも同等の体液シフトが起こったが、非 OSA 男性に比べ、OSA 男性では上気道抵抗はより増加した (-0.38 ± 2.87 対 2.52 ± 2.94 cm H₂O/l/s, $P=0.016$)。下肢陽圧負荷中の上気道抵抗の変化は OSA 男性において、ベースラインの上気道抵抗と相関したが、非 OSA 男性においては逆相関した。

D. 考察

OSA 男性では下肢陽圧負荷による体液シフトによって上気道抵抗が上がり閉塞が起こりやすい状況になる。しかもそもそもの気道抵抗が高い(気道が狭い)症例でこれが起こりやすい可能性があった。一方、非 OSA 男性では下肢陽圧負荷による体液シフトによって上気道抵抗はむしろ下がりがちになった。しかもそもそもの気道抵抗が高い症例ほど気道抵抗が下がり OSA が起こりにくくなる可能性があった。これには体液シフトに対する何らかの防御的反応が影響したと考えられ、この群での被験者で年齢、体格が同じであるにもかかわらず OSA がないという理由のひとつでもあると考えられた。

E. 結論

OSA 患者は体液シフトに関連して上気道閉塞が起こりやすくなり、睡眠中には上気道閉塞による睡眠時無呼吸を起こす可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

White LH, Motwani S, Kasai T, Yumino D, Amirthalingam V, Bradley TD. Effect of rostral fluid shift on pharyngeal resistance in men with and without obstructive sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol.* 2014;192:17-22.

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症候群および経鼻的持続陽圧呼吸療法が
血中アディポネクチン濃度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）は心血管疾患のリスクファクターとなることが知られているが、その機序は完全には解明されていない。抗動脈硬化作用を有するアディポネクチンの低下や炎症性サイトカインの上昇とともに、接着分子を介する単球の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-（TNF-）に及ぼす影響および両者と接着分子との関連を検討することがこの研究の目的である。研究方法は、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-、血清 soluble intercellular adhesion molecule-1（sICAM-1）濃度を測定し、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。その結果、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たと、body mass index（BMI）と関連を認めなかった。加えて血漿 TNF- においては、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たと血漿 TNF- とは関連を認めなかった。さらに、血漿 TNF- は 1 晩の nCPAP で有意な低下を認めたと、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と。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。結論として、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。

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

A. 研究目的

閉塞性睡眠時無呼吸症候群（OSAS）は心血管疾患のリスクファクターとなることが知られているが、

その機序は完全には解明されていない。抗動脈硬化作用を有するアディポネクチンの低下や炎症性サイトカインの上昇とともに、接着分子を介する単球の

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。

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。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 $L \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$, $P=0.007$ ）、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。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。

D 考察

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あった。NIV 管理のもと好中球エラスタ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。

E. 結論

NIV 管理のもと好中球エラスタ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。

F. 研究発表

1. 論文発表

Tsushima K, Yokoyama T, Matsumura T, Koizumi T, Kubo K, Tatsumi K, Acute Lung Injury Group in Nagano. The potential efficacy of noninvasive ventilation with administration of a neutrophil elastase inhibitor for acute respiratory distress syndrome. J Crit Care. 2014;29:420-5.

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

COPD における胸部 CT で評価した気腫性病変が吸気呼気の気道形態に与える影響に関する研究

研究分担者 寺田 二郎
千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学 助教

研究要旨

COPD は気腫病変と気道病変で引き起こされる気流閉塞で特徴づけられる疾患である。CT 技術の進歩により気道病変を定量的に評価することが可能になってきており、気道病変と閉塞性換気障害が関係することが明らかになってきた。しかし、気腫性病変の程度が気道病変にどのような影響を与えるかは明らかにされていない。そこで気腫性変化が胸部 CT で評価した吸気呼気での気道形態に与える影響に関して検討した。COPD またはその疑いの患者 91 例に、吸気位及び呼気位で胸部 CT を施行した。右 B1、B5、B8 の 3 本の気管支の 3 次から 5 次気管支の気道内腔面積（airway luminal area ; A_i ）及び全気道断面に対する壁面積の割合（WA% ; wall area %）を測定した。また肺全体における気腫性病変の割合（%LAV ; % Low attenuation volume）を測定した。気腫病変の程度で患者群を分け、気道病変のパラメーターと閉塞性障害の関係を検討した。FEV₁ との相関は非気腫型 COPD 患者では A_i 、WA% とともに吸気及び呼気において閉塞性換気障害と相関が得られた。一方、気腫型 COPD 患者では閉塞性換気障害との相関が認められなかった。加えて、GOLD の病期 I, II 期において、吸気と呼気の A_i の変化率は気腫型 COPD 患者では非気腫型 COPD 患者に比べ、有意に小さかった。気腫型 COPD では気道病変と閉塞性障害が認められず、また呼吸による気道の拡張・収縮の変化が非気腫型 COPD と比較し有意に小さかった。理由として、気腫性病変が末梢の気道周囲の構造に影響を与えたこと、気道に対する肺胞付着部位が気腫により消失したことで気道と肺の相互作用が消失（loss of airway tethering）した事などが考えられた。このことは、MDCT において気道を測定する際は、気腫性病変の影響を念頭に置く必要を示唆する。気腫性病変は気道病変と閉塞性障害の關係に影響を与えることが示唆された。

共同研究者

矢幅美鈴、川田奈緒子、家里憲、松浦有紀子、杉浦俊彦、笠井大、櫻井由子、寺田二郎、坂尾誠一郎、田邊信宏、巽浩一郎

A. 研究目的

COPD は気腫病変と気道病変で引き起こされる気流閉塞で特徴づけられる疾患である。CT 技術の進歩により気道病変を定量的に評価することが可能になってきており、気道病変と閉塞性換気障害が関係することが明らかになってきた。しかし、気腫性病変の程度が気道病変にどのような影響を与えるかは明らかにされていない。そこで気腫性変化が胸部 CT で評価した吸気呼気での気道形態に与える影響に関

して検討した。

B. 研究方法

COPD またはその疑いの患者 91 例に、吸気位及び呼気位で胸部 CT を施行した。右 B1、B5、B8 の 3 本の気管支の 3 次から 5 次気管支の気道内腔面積（airway luminal area ; A_i ）及び全気道断面に対する壁面積の割合（WA% ; wall area %）を測定した。また肺全体における気腫性病変の割合

(%LAV ; % Low attenuation volume) を測定した。気腫病変の程度で患者群を分け、気道病変のパラメーターと閉塞性障害の関係を検討した。

C. 研究結果

FEV₁ との相関は非気腫型 COPD 患者では Ai、WA% ともに吸気及び呼気において閉塞性換気障害と相関が得られた。一方、気腫型 COPD 患者では閉塞性換気障害との相関が認められなかった。加えて、GOLD の病期 I, II 期において、吸気と呼気 の Ai の変化率は気腫型 COPD 患者では非気腫型 COPD 患者に比べ、有意に小さかった。

D 考察

気腫型 COPD では気道病変と閉塞性障害が認められず、また呼吸による気道の拡張・収縮の変化が非気腫型 COPD と比較し有意に小さかった。理由として、気腫性病変が末梢の気道周囲の構造に影響を与えたこと、気道に対する肺胞付着部位が気腫により消失したことで気道と肺の相互作用が消失 (loss of airway tethering) した事などが考えられた。このことは、MDCT において気道を測定する際は、気腫性病変の影響を念頭に置く必要を示唆する。

E. 結論

気腫性病変は気道病変と閉塞性障害の関性に影響を与えることが示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

Yahaba M, Kawata N, Iesato K, Matsuura Y, Sugiura T, Kasai H, Sakurai Y, Terada J, Sakao S, Tada Y, Tanabe N, Tatsumi K. The effects of emphysema on airway disease: correlations between multi-detector CT and pulmonary function tests in smokers. Eur J Radiol. 2014; 83:1022-8.

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

p38MAPK 活性上昇はマウス COPD モデルにおいて肺気腫を増悪させるに関する研究

研究分担者 巽 浩一郎
千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学 教授

研究要旨

COPD の動物モデル作成には 3 ヶ月以上の長期にわたる喫煙暴露が必要とされる。我々は従来より短期間で、マウス COPD (chronic obstructive pulmonary disease) モデル作出を試みるとともに、p38 MAPK (p38 mitogen-activated protein kinase) シグナルが COPD の病態形成に与える影響について検討を行った。マウス COPD モデル作成については、day0-4、7-11 にタバコ煙溶液と LPS (lipopolysaccharide) を混合したものを気管内投与し、day14-18 にタバコ煙溶液のみを気管内投与した。day28 に組織学的解析を施行し、BALF (bronchoalveolar lavage fluid) を採取した。BALF は炎症関連 308 分子の発現解析が可能な western blot array に供し、解析を行った。陰性対照群は同様のスケジュールで PBS を投与した。さらに、サーファクタント蛋白 C のプロモーター領域を用いて MKK6 constitutive-active を過剰発現させ、特異的な基質である p38 を活性化させたトランスジェニックマウス (C57BL/6J-SP-C/MKK6c.a./TG) を作出し、マウス COPD モデルに供した。C57BL/6J-SP-C/MKK6c.a./TG より得られた検体は同様に組織学的解析と BALF 解析に供した。タバコ煙溶液及び LPS 投与群では、PBS 群と比較し肺胞腔の拡大と肺胞壁の破壊を認めた。さらに、BALF 解析では COPD 発症に関与するとされる、IL-27、KC、MMP-12 の上昇を認めた。また、C57BL/6J-SP-C/MKK6c.a./TG 群では WT 群と比較し気腫化の進展と、各種 molecule の一層の上昇を認めた。我々は従来モデルに比較し、より短期間でマウス COPD モデルを作出することに成功した。また、II 型肺胞上皮細胞における p38 の活性は COPD の病態形成において重要な役割を果たしていること示唆された。

共同研究者

天野寛之、村田知弥、松永博文、田中健介、吉岡健人、小林健、石田純治、深水昭吉、杉山文博、須藤龍彦、木村定雄、粕谷善俊

A. 研究目的

COPD の動物モデル作成には 3 ヶ月以上の長期にわたる喫煙暴露が必要とされる。我々は従来より短期間で、マウス COPD (chronic obstructive pulmonary disease) モデル作出を試みるとともに、p38 MAPK (p38 mitogen-activated protein kinase) シグナルが COPD の病態形成に与える影響について検討を行った。

B. 研究方法

マウス COPD モデル作成については、day0-4、7-11 にタバコ煙溶液と LPS (lipopolysaccharide) を混合したものを気管内投与し、day14-18 にタバコ煙溶液のみを気管内投与した。day28 に組織学的解析を施行し、BALF (bronchoalveolar lavage fluid) を採取した。BALF は炎症関連 308 分子の発現解析が可能な western blot array に供し、解析を行った。陰性対照群は同様のスケジュールで PBS

を投与した。さらに、サーファクタント蛋白 C のプロモーター領域を用いて MKK6 constitutive-active を過剰発現させ、特異的な基質である p38 を活性化させたトランスジェニックマウス(C57BL/6J-SP-C/MKK6c.a./TG)を作出し、マウス COPD モデルに供した。C57BL/6J-SP-C/MKK6c.a./TG より得られた検体は同様に組織学的解析と BALF 解析に供した。

C. 研究結果

タバコ煙溶液及び LPS 投与群では、PBS 群と比較し肺胸腔の拡大と肺胞壁の破壊を認めた。さらに、BALF 解析では COPD 発症に関与するとされる、IL-27、KC、MMP-12 の上昇を認めた。また、C57BL/6J-SP-C/MKK6c.a./TG 群では WT 群と比較し気腫化の進展と、各種 molecule の一層の上昇を認めた。

D, E. 考察, 結論

我々は従来モデルに比較し、より短期間でマウス COPD モデルを作出することに成功した。また、II 型肺胞上皮細胞における p38 の活性は COPD の病態形成において重要な役割を果たしていると示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

Amano H, Murata K, Matsunaga H, Tanaka K, Yoshioka K, Kobayashi T, Ishida J, Fukamizu A, Sugiyama F, Sudo T, Kimura S, Tatsumi K, Kasuya Y. p38 Mitogen-activated protein kinase accelerates emphysema in mouse model of chronic obstructive pulmonary disease. J Recept Signal Transduct Res. 2014 Aug;34:299-306.

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

LMS 法に基づいた成人日本人のスパイロメトリー基準値に関する研究

研究分担者 巽 浩一郎
千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学 教授

研究要旨

誕生年によるコホートの影響、技術的な進歩も影響するので、呼吸機能の基準値は定期的に更新されるべきである。本研究では、成人日本人を対象として、肺活量を含むスパイロメトリー基準値を更新すると共に、既報の基準値との比較を行った。20,341 人の非喫煙健常日本人（17~95 歳、女性 67%）スパイロメトリーデータを日本の 12 施設から集計して、LMS 法により基準値を作成した。LMS 法は、性別、年齢、身長により影響を受ける歪み skewness ($\lambda:L$)、平均 mean ($\mu:M$)、変動係数 coefficient of variation ($\sigma:S$) を組み入れた方法である。さらに、年齢による正常下限値 (lower limits of normal: LLN) を算出した。17~95 歳の範囲で、成人日本人の年齢によるスパイロメトリー基準値を算出した。既報と比較して、新しい一秒量は男性において低値であった。中年者、高齢男性における肺活量と努力肺活量は、既報よりも高値であった。女性における一秒量、肺活量、努力肺活量は、既報よりも高値であった。女性における一秒率 (FEV1/FVC) の LLN は、既往よりも高値であった。高齢者において、努力肺活量は肺活量よりも有意に低値であった。新しい基準値は適切にスパイロメトリーで測定した指標を反映しており、17~95 歳における年齢特異的 LLN は、診断の正確性を改善させうる。既報の基準値と比較して、若年者における呼吸機能の年齢による変化をより良く反映していた。高齢者においては、努力肺活量の値は、肺活量の値で置き換えることはできないことが判明した。日本呼吸器学会は、ホームページにおいて、新しい基準値の計算用 Excel file を提示している。性別、年齢、身長を入力すると、基準値および正常下限値が表示されるようにした。

共同研究者 久保田勝、小林弘祐、Philip HQ、大森久光、金澤實、日本呼吸器学会/肺生理専門委員会

A. 研究目的

誕生年によるコホートの影響、技術的な進歩も影響するので、呼吸機能の基準値は定期的に更新されるべきである。本研究では、成人日本人を対象として、肺活量を含むスパイロメトリー基準値を更新すると共に、既報の基準値との比較を行った。

B. 研究方法

20,341 人の非喫煙健常日本人（17~95 歳、女性 67%）スパイロメトリーデータを日本の 12 施設から集計して、LMS 法により基準値を作成した。LMS

法は、性別、年齢、身長により影響を受ける歪み skewness ($\lambda:L$)、平均 mean ($\mu:M$)、変動係数 coefficient of variation ($\sigma:S$) を組み入れた方法である。

C. 研究結果

17~95 歳の範囲で、成人日本人の年齢によるスパイロメトリー基準値を算出した。既報と比較して、新しい一秒量は男性において低値であった。中年者、高齢男性における肺活量と努力肺活量は、既報よりも高値であった。女性における一秒量、肺活量、努

力肺活量は、既報よりも高値であった。女性における一秒率（FEV₁/FVC）の LLN は、既往よりも高値であった。高齢者において、努力肺活量は肺活量よりも有意に低値であった。

D. 考察

新しい基準値は適切にスパイロメトリーで測定した指標を反映しており、17~95 歳における年齢特異的 LLN は、診断の正確性を改善させうる。既報の基準値と比較して、若年者における呼吸機能の年齢による変化をより良く反映していた。高齢者においては、努力肺活量の値は、肺活量の値で置き換えることはできないことが判明した。

E. 結論

日本呼吸器学会は、ホームページにおいて、新しい基準値の計算用 Excel file を提示している。性別、年齢、身長を入力すると、基準値および正常下限値が表示されるようにした。

F. 研究発表

1. 論文発表

Kubota M, Kobayashi H, Quanjer PH, Omori H, Tatsumi K, Kanazawa M; Clinical Pulmonary Functions Committee of the Japanese Respiratory Society. Reference values for spirometry, including vital capacity, in Japanese adults calculated with the LMS method and compared with previous values. *Respir Investig.* 2014; 52:242-50.

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

マウスにおける肺組織共培養系由来上皮細胞の肺線維症に対する治療効果
に関する研究

研究分担者 巽 浩一郎
千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学 教授

研究要旨

内・外因性の幹/前駆細胞の移植治療は肺線維症に対する治療法として期待され、複数の効果が既に報告されている。しかし既存の幹/前駆細胞の調整は必ずしも簡便、効率的ではない。我々は肺線維症に対して治療効果を有する幹/前駆細胞の簡便かつ高率な調整法を確立し、得た細胞の特性を解析した。3-4 週令の C57BL/6J マウスを脱血後、肺を酵素処理により消化し、単一細胞懸濁液を播種・培養し（以下‘mixed culture’）、spheroid 様細胞塊を含む易浮遊性細胞（以下‘mixed culture-derived epithelial cells’, LMDEC）を回収した。そして LMDEC の特性を FACS や免疫染色等を用いて解析し、またブレオマイシン（BLM）誘導性肺線維症モデルマウスに LMDEC を気管内投与しその効果を検討した。LMDEC は安定して $3 \pm 0.2 \times 10^6$ cells/mouse 回収され、多くは免疫染色にて SP-C⁺ であり、肺胞 I 型上皮細胞への分化能を in vitro、in vivo で示した。LMDEC の 84% は、SP-C⁺ であると共に CD44⁺CD45⁺Lineage⁺ を示す細胞群であり、既存の報告にない新たな細胞集団であると思われた。ただし LMDEC の一部（2.4%）は既報の幹細胞である Bronchioalveolar Stem Cell（BASC）に一致するタンパク発現パターンを示すなど、heterogeneous な細胞集団であった。BLM 傷害肺に対して気管内投与された LMDEC は線維化抑制効果を有する事が組織解析にて確認された。また、近年肺固有前駆細胞と認識される肺胞 II 型上皮細胞に発現する CD44 にて選別した LMDEC は選別しない LMDEC と同等の効果を示す一方、幹細胞マーカーの一つとされる Sca1 にて選別した LMDEC は、傷害を軽減したものの肺への好中球浸潤を増悪させるなど、亜集団ごとに異なる効果を示した。また、LMDEC 投与 BLM 傷害肺における気管支肺胞洗浄液中のサイトカインの網羅的検索により、SDF-1/CXCR4 の優位な減少が確認され、LMDEC の線維化抑制機序に SDF-1/CXCR4 連関が関与する事が示唆された。LMDEC はマウス肺より簡便かつ効率よく expansion される SP-C⁺ 細胞集団であり、うち 84% は CD44⁺CD45⁺Lineage⁺ をともに発現する今までに報告ない亜集団を含む。この LMDEC は BLM 誘導性肺線維症モデルに気管内投与することで線維化抑制効果を示す。本研究にてマウス肺より簡便かつ効率よく in vitro expansion された LMDEC は、将来的に肺線維症に対する細胞治療の治療選択肢となり得る可能性を有すると思われた。

共同研究者

田中健介、藤田哲雄、梅澤弘毅、並木香奈、吉岡健人、萩原昌彦、須藤龍彦、木村定雄、粕谷善俊

A. 研究目的

内・外因性の幹/前駆細胞の移植治療は肺線維症に対する治療法として期待され、複数の効果が既に報

告されている。しかし既存の幹/前駆細胞の調整は必ずしも簡便、効率的ではない。我々は肺線維症に対して治療効果を有する幹/前駆細胞の簡便かつ高率

な調整法を確立し、得た細胞の特性を解析した。

B. 研究方法

3-4 週令の C57BL/6J マウスを脱血後、肺を酵素処理により消化し、単一細胞懸濁液を播種・培養し（以下‘mixed culture’）、spheroid 様細胞塊を含む易浮遊性細胞（以下‘mixed culture-derived epithelial cells’、LMDEC）を回収した。そして LMDEC の特性を FACS や免疫染色等を用いて解析し、またプレオマイシン（BLM）誘導性肺線維症モデルマウスに LMDEC を気管内投与しその効果を検討した。

C. 研究結果

LMDEC は安定して $3 \pm 0.2 \times 10^6$ cells/mouse 回収され、多くは免疫染色にて SP-C⁺ であり、肺胞 I 型上皮細胞への分化能を in vitro, in vivo で示した。LMDEC の 84% は、SP-C⁺ であると共に CD44⁺ CD45⁺ Lineage⁺ を示す細胞群であり、既存の報告にない新たな細胞集団であると思われた。ただし LMDEC の一部（2.4%）は既報の幹細胞である Bronchioalveolar Stem Cell（BASC）に一致するタンパク発現パターンを示すなど、heterogeneous な細胞集団であった。BLM 傷害肺に対して気管内投与された LMDEC は線維化抑制効果を有する事が組織解析にて確認された。また、近年肺固有前駆細胞と認識される肺胞 II 型上皮細胞に発現する CD44 にて選別した LMDEC は選別しない LMDEC と同等の効果を示す一方、幹細胞マーカーの一つとされる Sca1 にて選別した LMDEC は、傷害を軽減したものの肺への好中球浸潤を増悪させるなど、亜集団ごとに異なる効果を示した。また、LMDEC 投与 BLM 傷害肺における気管支肺胞洗浄液中のサイトカインの網羅的検索により、SDF-1/CXCR4 の優位な減少が確認され、LMDEC の線維化抑制機序に SDF-1/CXCR4 連関が関与する事が示唆された。

D. 考察

LMDEC はマウス肺より簡便かつ効率よく expansion される SP-C⁺ 細胞集団であり、うち

84% は CD44⁺ CD45⁺ Lineage⁺ をともに発現する今までに報告ない亜集団を含む。この LMDEC は BLM 誘導性肺線維症モデルに気管内投与することで線維化抑制効果を示す。

E. 結論

本研究にてマウス肺より簡便かつ効率よく in vitro expansion された LMDEC は、将来的に肺線維症に対する細胞治療の治療選択肢となり得る可能性を有すると思われた。

G. 研究発表

1. 論文発表

Tanaka K, Fujita T, Umezawa H, Namiki K, Yoshioka K, Hagihara M, Sudo T, Kimura S, Tatsumi K, Kasuya Y. Therapeutic effect of lung mixed culture-derived epithelial cells on lung fibrosis. *Lab Invest.* 2014;94:1247-59.