例に網膜症が合併していた。網膜症合併群では糖尿病罹患歴が有意に長く、高血圧や心血管疾患の合併も多かった。また、アンギオテンシン変換酵素阻害薬の内服率が高かった。多変量解析の結果、睡眠検査における最低 SO_2 値が低い症例ほど、また糖尿病罹患歴が長い症例ほど、心血管疾患を合併している症例ほど網膜症の合併に関連があった。

D. 考察

糖尿病に合併した睡眠呼吸障害においては低酸素の度合いが糖尿病性網膜症の合併を起こりやすくしている可能性が示され、おそらく VEGF などの因子を介する機序が影響しているものと推測された。

E. 結論

睡眠検査における最低 SO_2 値は糖尿病性網膜症の合併と、糖尿病罹患歴や心血管疾患の合併などと独立した関係性を示した。睡眠呼吸障害における呼吸イベントの頻度ではなく、一過性低酸素の度合いが糖尿病性網膜症の合併に関連する結果であった。

F. 研究発表

1. 論文発表

Nishimura A, Kasai T, Tamura H, Yamato A, Yasuda D, Nagasawa K, Okubo M, Narui K, Mori Y. Relationship between sleep disordered breathing and diabetic retinopathy: Analysis of 136 patients with diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2015; 109: 306-311.

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

カテーテル動脈塞栓術で紹介された多発性のう胞腎患者における睡眠呼吸障害

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
順天堂大学大学院医学研究科　循環呼吸睡眠医学講座

研究要旨
睡眠呼吸障害は慢性腎臓病患者において頻度が高いと報告されているが、症候性の常染色体優性多発のう胞腎（ADPKD）患者における睡眠呼吸障害の合併頻度や肝腎臓容量の増大による影響に関しては明らかでないため、カテーテル動脈塞栓術目的で紹介された ADPKD 患者における睡眠呼吸障害の頻度などに関する研究を行った。身長で補正した総肝腎容量（htTLKV）を睡眠呼吸障害の関係性について経カテーテル動脈塞栓術目的で 2008 年から 2013 年に虎の門病院へ入院となり、終夜パルスオキシメータ検査が行われた 304 例の症候性 ADPKD 患者のデータを横断的に解析した。睡眠呼吸障害は 3%脱酸素飽和指数（3%ODI）≧15 として、htTLKV を性別毎に 4 分割した変数を主な因子として睡眠呼吸障害の合併に関連する因子を検討した。55%が女性で平均年齢 56 歳、84%が血液透析中の 304 症例のうち 177 症例（58%）に睡眠呼吸障害の合併を認めた。睡眠呼吸障害は htTLKV と強い関連性を示した。より高齢であること、男性、血液透析中、より大きい BMI が、睡眠呼吸障害へのそれ以外の関連因子であった。横断的解析であり因果関係は直接的に示すことはできないが、ADPKD において、のう胞による htTLKV が増大するが、おそらくそれによる横隔膜の挙上による肺容量の低下が上気道開存に対し悪影響を及ぶすため、睡眠呼吸障害の頻度が増えている可能性がある。今後、カテーテル動脈塞栓術による htTLKV の縮小に伴い睡眠呼吸障害が改善するか否かに焦点を置いた研究が求められる。カテーテル動脈塞栓術で紹介された症候性 APDKD 患者において、睡眠呼吸障害の合併は多く、htTLKV と独立した関係性を示した。

A. 研究目的

睡眠呼吸障害は慢性腎臓病患者において頻度が高いと報告されているが、症候性の常染色体優性多発のう胞腎（ADPKD）患者における睡眠呼吸障害の合併頻度や肝腎臓容量の増大による影響に関しては明らかでないため、カテーテル動脈塞栓術目的で紹介された ADPKD 患者における睡眠呼吸障害の頻度などに関する研究を行った。

B. 研究方法

身長で補正した総肝腎容量（htTLKV）を睡眠呼吸障害の関係性について経カテーテル動脈塞栓術目的で 2008 年から 2013 年に虎の門病院へ入院となり、終夜パルスオキシメータ検査が行われた 304 例の症候性 ADPKD 患者のデータを横断的に解析した。睡眠呼吸障害は 3%脱酸素飽和指数（3%ODI）≧15 として、htTLKV を性別毎に 4 分割した変数を主な因子として睡眠呼吸障害の合併に関連する因子を検

討した。

C. 研究結果

55%が女性で平均年齢 56 歳、84%が血液透析中の 304 症例のうち 177 症例（58%）に睡眠呼吸障害の合併を認めた。睡眠呼吸障害は htTLKV と強い関連性を示した。より高齢であること、男性、血液透析中、より大きい BMI が、睡眠呼吸障害へのそれ以外の関連因子であった。

D. 考察

横断的解析であり因果関係は直接的に示すことはできないが、ADPKD において、のう胞による htTLKV が増大するが、おそらくそれによる横隔膜の挙上による肺容量の低下が上気道開存に対し悪影響を及ぶすため、睡眠呼吸障害の頻度が増えている可能性がある。今後、カテーテル動脈塞栓術による htTLKV の縮小に伴い睡眠呼吸障害が改善するか否かに焦点を置いた研究が求められる。

E. 結論

カテーテル動脈塞栓術で紹介された症候性 APDKD 患者において、睡眠呼吸障害の合併は多く、htTLKV と独立した関係性を示した。

F. 研究発表

1. 論文発表

Sumida K, Hoshino J, Suwabe T, Kasai T, Hayami N, Mise K, Kawada M, Imafuku A, Hiramatsu R, Hasegawa E, Yamanouchi M, Sawa N, Narui K, Takaichi K, Ubara Y. Sleep-disordered breathing in patients with polycystic liver and kidney disease referred for transcatheter arterial embolization. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015; 10: 949-956.

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

慢性心不全患者における adaptive servo-ventilation 治療に関する多施設共同無作為化対照試験

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
順天堂大学大学院医学研究科　循環呼吸睡眠医学講座

研究要旨
Adaptive servo-ventilation による治療波その血行動態への効果より慢性心不全患者における新たな非薬物療法として期待されているが、十分なエビデンスが確立していないため、慢性心不全患者における adaptive servo-ventilation 治療に関する多施設共同無作為化対照試験を行った。全国 39 施設より 213 名の慢性心不全患者（左室駆出率<40%、NYHA 機能分類≧II）が参加し、adaptive servo-ventilation による心機能の改善効果に関してを評価する 24 週間のオープンラベルの無作為化対照試験が行われた。主要評価項目は 24 週後の左室駆出率であり、代表的副次評価項目は心不全の増悪に関する指標として血漿 BNP 濃度と臨床複合反応（NYHA 機能分類の変化と心不全増悪による入院イベントを複合した指標）が定められた。除外項目に準じて 8 症例が除外され、最終的に 102 例が adaptive servo-ventilation 治療に無作為化され、103 例がガイドラインに準じた標準治療のみに無作為化された。左室駆出率と BNP 濃度はベースラインから 24 週目で改善したものの、両群間でその改善に差はなかった。臨床複合反応に関しては adaptive servo-ventilation 群で有意に良好であった。睡眠呼吸障害の有無問わず慢性心不全患者が参加した本邦における無作為化試験であり、主要評価項目は有意差はなかったものの副次評価項目の臨床複合反応において adaptive servo-ventilation 群は良好であったが、睡眠呼吸障害の有無と関係なく効果があるか否かはまだ議論の余地がある。Adaptive servo-ventilation による治療はガイドラインに準拠した標準的治療のみを上回る心機能改善効果は見出せなかった。しかしながら、副次評価項目の結果を考慮すると、ある一定の臨床的効果は見出せるものと考えられる。

A. 研究目的

Adaptive servo-ventilation による治療波その血行動態への効果より慢性心不全患者における新たな非薬物療法として期待されているが、十分なエビデンスが確立していないため、慢性心不全患者における adaptive servo-ventilation 治療に関する多施設共同無作為化対照試験を行った。

B. 研究方法

全国 39 施設より 213 名の慢性心不全患者（左室駆出率<40%、NYHA 機能分類≧II）が参加し、adaptive servo-ventilation による心機能の改善効果に関してを評価する 24 週間のオープンラベルの無作為化対照試験が行われた。主要評価項目は 24 週後の左室駆出率であり、代表的副次評価項目は心不全の増悪に関する指標として血漿 BNP 濃度と臨

床複合反応（NYHA 機能分類の変化と心不全増悪による入院イベントを複合した指標）が定められた。

C. 研究結果

除外項目に準じて 8 症例が除外され、最終的に 102 例が adaptive servo-ventilation 治療に無作為化され、103 例がガイドラインに準じた標準治療のみに無作為化された。左室駆出率と BNP 濃度はベースラインから 24 週目で改善したものの、両群間でその改善に差はなかった。臨床複合反応に関しては adaptive servo-ventilation 群で有意に良好であった。

D. 考察

睡眠呼吸障害の有無問わず慢性心不全患者が参加した本邦における無作為化試験であり、主要評価項目は有意差はなかったものの副次評価項目の臨床複合反応において adaptive servo-ventilation 群は良好であったが、睡眠呼吸障害の有無と関係なく効果があるか否かはまだ議論の余地がある。

E. 結論

Adaptive servo-ventilation による治療はガイドラインに準拠した標準的治療のみを上回る心機能改善効果は見出せなかった。しかしながら、副次評価項目の結果を考慮すると、ある一定の臨床的効果は見出せるものと考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

Momomura S, Seino Y, Kihara Y, Adachi H, Yasumura Y, Yokoyama H, Wada H, Ise T, Tanaka K; SAVIOR-C investigators. Adaptive servo-ventilation therapy for patients with chronic heart failure in a confirmatory, multicenter, randomized, controlled study. *Circ J*. 2015; 79: 981-990.

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

adaptive servo-ventilation の有効性

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
順天堂大学大学院医学研究科　循環呼吸睡眠医学講座

研究要旨
Adaptive servo-ventilation の有効性に関して心不全のチェーンストークス呼吸以外も含めて報告されている有効性に関してレビューすることを目的とした総説論文。総説論文であり adaptive servo-ventilation の有効性に関するこれまでの報告をレビューしている。Adaptive servo-ventilation に関する解説、循環呼吸への効果、adaptive-servo-ventilation が検討される各病態(心不全の睡眠呼吸障害、治療起因性中枢性睡眠時無呼吸、特発性中枢性睡眠時無呼吸、オピオイド起因性中枢性睡眠時無呼吸、脳卒中関連中枢性睡眠時無呼吸、その他として睡眠呼吸障害と独立した心不全そのものへの使用やカテーテルアブレーション中の呼吸補助としての使用など)に関してが解説されている。心不全に伴う睡眠呼吸障害とくにチェーンストークス呼吸に対しての adaptive servo-ventilation に関しては、短期効果はほぼ確立しているが、長期予後への影響がまだ明らかではない。その他の使用方法に関しても有効性の報告はあるもののエビデンスレベルの高い研究が少なく、更なる検討が必要である。臨床医はその適応や有効性のエビデンスを考慮したうえで各病態において adaptive servo-ventilation を使用する必要がある。

A. 研究目的

Adaptive servo-ventilation の有効性に関して心不全のチェーンストークス呼吸以外も含めて報告されている有効性に関してレビューすることを目的とした総説論文

B. 研究方法

総説論文であり adaptive servo-ventilation の有効性に関するこれまでの報告をレビューしている。

C. 研究結果

Adaptive servo-ventilation に関する解説、循環呼吸への効果、adaptive-servo-ventilation が検討される各病態(心不全の睡眠呼吸障害、治療起因性中枢性睡眠時無呼吸、特発性中枢性睡眠時無呼吸、オピオイド起因性中枢性睡眠時無呼吸、脳卒中関連中枢性睡眠時無呼吸、その他として睡眠呼吸障害と独立した心不全そのものへの使用やカテーテルアブレーション中の呼吸補助としての使用など)に関してが解説されている。

D. 考察

心不全に伴う睡眠呼吸障害とくにチェーンストークス呼吸に対しての adaptive servo-ventilation に関しては、短期効果はほぼ確立しているが、長期予後への影響がまだ明らかではない。その他の使用方法

に関しても有効性の報告はあるもののエビデンスレベルの高い研究が少なく、更なる検討が必要である。

E. 結論

臨床医はその適応や有効性のエビデンスを考慮したうえで各病態において adaptive servo-ventilation を使用する必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

Tomita Y, Kasai T. Effectiveness of adaptive servo-ventilation. *World J Respirol.* 2015; 5: 112-125.

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

心不全患者における閉塞性睡眠時無呼吸そのものとそれに対する治療による終夜の心拍出量に対する影響

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
順天堂大学大学院医学研究科　循環呼吸睡眠医学講座

研究要旨
心不全患者の睡眠中の閉塞性呼吸イベントもしくはそれを模したミュラー手技による胸腔内の陰圧化は急性に心拍出量を低下させることが報告されている。また、CPAP にて閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）を 1 ヶ月以上治療すると左室駆出率が増加することも示されている。したがって、心不全患者において OSA を合併する症例では、非合併症例に比べ終夜心拍出量がより大きく低下し、CPAP による OSA 治療がそのような低下を是正することを仮説として研究を行った。32 例の心不全かつ OSA を有する患者と 28 例の心不全ながら OSA を有さない患者の終夜の心拍出量の低下率を digital photoplethysmography を用いてデータ収集し比較した。OSA 患者群では CPAP 治療によるそのような心拍出量の低下への影響も検討した。終夜の心拍出量の低下は非 OSA 群に比べ OSA 群で有意に大きな低下を示した。CPAP 治療の下、AHI は 37.7 から 15.0 へ抑制された状態で心拍出量の低下は是正され、CPAP なしのときと比べ有意な改善を示した。心不全患者では呼吸イベント中の胸腔内陰圧化や、呼吸イベント直後の交感神経活性の急激な上昇が起こることが知られており、それらによって心臓前負荷および後負荷が増大するため心拍出量も一過性に低下するものと考えられる。さらに心不全患者ではそのような一過性の心拍出量の低下の回復が健常人よりも遅れることが知られており、OSA をたびたび繰り返す状況では終夜のトレンドとしても心拍出量は低下していくものと考えられた。CPAP によって OSA の呼吸イベントの頻度が低下すると終夜の心拍出量の低下の傾きが緩やかになり、OSA による悪影響が是正されると、心拍出量低下に歯止めがかかる可能性があり、数ヶ月と長期にわたれば左室駆出率の改善などにもつながるものと推測されている。心不全患者では、並存する OSA によって終夜の心拍出量低下をきたすが、CPAP による OSA の抑制によって、心拍出量にたいする悪影響は是正される。心不全患者では、並存する OSA によって終夜の心拍出量低下をきたすが、CPAP による OSA の抑制によって、心拍出量にたいする悪影響は是正される。

A. 研究目的

心不全患者の睡眠中の閉塞性呼吸イベントもしくはそれを模したミュラー手技による胸腔内の陰圧化は急性に心拍出量を低下させることが報告されている。また、CPAP にて閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）を 1 ヶ月以上治療すると左室駆出率が増加することも示

されている。したがって、心不全患者において OSA を合併する症例では、非合併症例に比べ終夜心拍出量がより大きく低下し、CPAP による OSA 治療がそのような低下を是正することを仮説として研究を行った。

B. 研究方法

32 例の心不全かつ OSA を有する患者と 28 例の心不全ながら OSA を有さない患者の終夜の心拍出量の低下率を digital photoplethysmography を用いてデータ収集し比較した。OSA 患者群では CPAP 治療によるそのような心拍出量の低下への影響も検討した。

C. 研究結果

終夜の心拍出量の低下は非 OSA 群に比べ OSA 群で有意に大きな低下を示した。CPAP 治療の下、AHI は 37.7 から 15.0 へ抑制された状態で心拍出量の低下は是正され、CPAP なしのときと比べ有意な改善を示した。

D. 考察

心不全患者では呼吸イベント中の胸腔内陰圧化や、呼吸イベント直後の交感神経活性の急激な上昇が起こることが知られており、それらによって心臓前負荷および後負荷が増大するため心拍出量も一過性に低下するものと考えられる。さらに心不全患者ではそのような一過性の心拍出量の低下の回復が健常人よりも遅れることが知られており、OSA をたびたび繰り返す状況では終夜のトレンドとしても心拍出量は低下していくものと考えられた。CPAP によって OSA の呼吸イベントの頻度が低下すると終夜の心拍出量の低下の傾きが緩やかになり、OSA による悪影響が是正されると、心拍出量低下に歯止めがかかる可能性があり、数ヶ月と長期にわたれば左室駆出率の改善などにもつながるものと推測されている。

E. 結論

心不全患者では、並存する OSA によって終夜の心拍出量低下をきたすが、CPAP による OSA の抑制によって、心拍出量にたいする悪影響は是正される。

F. 研究発表

1. 論文発表

Kasai T, Yumino D, Redolfi S, Su MC, Ruttanaumpawan P, Mak S, Newton GE, Floras JS, Bradley TD. Overnight effects of obstructive sleep apnea and its treatment on stroke volume in patients with heart failure. *Can J Cardiol.* 2015; 31: 832-838.

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

閉塞性静脈炎により肺高血圧症を来した IgG_4 関連肺疾患の一例

研究分担者　谷口 博之
公立陶生病院 参事兼呼吸器・アレルギー疾患内科部長

研究要旨

IgG_4 関連疾患(IgG_4-RD)の胸腔内病変として炎症性偽腫瘍や間質性肺炎、胸膜炎が知られているが、気道病変や肺高血圧症(PH)に関する知見は乏しい。今回、PH を合併した IgG_4 関連細気管支炎の一例を経験した。

症例は 45 歳男性、既喫煙者、慢性副鼻腔炎あり。市中肺炎の退院時に軽度の労作時息切れと、CT 上の両側小葉中心性びまん性粒状影・多発縦隔リンパ節腫脹が残存。以後 5 ヶ月で息切れが悪化し検査入院。5 年前に他院で両側眼瞼腫脹で涙腺生検を受けており、「非特異的涙腺炎」として経過観察を受けていた。

IgG_4 > 1500 mg/dl と高値で、各種膠原病マーカーや HLA-B54、抗 HTLV-1 抗体は陰性。PaO_2 87.5 Torr。肺機能検査で%FVC 108.4%、%FEV_1 81.6%、FEV_1% 67.3%、% D_LCO 73.6%。BAL の細胞分画は正常。右心カテーテル検査で mean PAP (MPAP) 33 mmHg、PVR 4.5 Wood units (WU)と PH あり。IgG_4-RD を疑い外科的肺生検を施行し、細気管支周囲の形質細胞浸潤を認め、IgG_4 陽性細胞が 30/HPF、IgG_4/IgG 比 50%と高値。小細静脈にも形質細胞浸潤を認め、一部閉塞性静脈炎を来していた。前医の涙腺組織も IgG_4 陽性細胞の浸潤を認め、IgG_4 関連細気管支炎・涙腺炎、閉塞性静脈炎による PH と診断された。

半年後息切れや眼瞼腫脹、後鼻漏が悪化、MPAP 42 mmHg、PVR 5.2 WU と上昇。mPSL パルス療法施行後 PSL 10mg とシクロスポリンで維持治療を行い、1 ヶ月で自覚症状ほぼ消失。治療 3 ヶ月で血中 IgG_4 358 mg/dl と低下し、%FEV_1 89.0%、%D_LCO 96.9%、MPAP 23 mmHg、PVR 2.3 WU と改善した。

閉塞性静脈炎は IgG_4-RD において特徴的な組織所見の一つだが、細気管支炎での報告は乏しい。また、IgG_4-RD に合併した PH は過去に 1 例だけ報告されているが、組織学的に PH の病態を説明できていない。本症例は、まだ報告の少ない IgG_4 関連細気管支炎の病理像を示しただけでなく、PH の合併、その病態として IgG_4 陽性細胞による閉塞性静脈炎があることを示した初の報告である。PVOD と同様の post-capillary PH だが病理学的には全く異なり、現行の PH ガイドラインでは何れのカテゴリーにも分類できない。

原因不明の細気管支炎で息切れを伴う症例では、右心カテーテル検査や外科的肺生検を考慮する必要性が示唆された。IgG_4-RD の様々な側面に関して、さらなるデータの蓄積が重要と考えられる。

共同研究者　富貴原淳、近藤康博、木村智樹、片岡健介、松田俊明、横山俊樹、小野謙三、加島志郎、福岡順也

A. 研究目的

IgG_4 関連疾患(IgG_4-RD)の胸腔内病変として炎症

性偽腫瘍や間質性肺炎、胸膜炎が知られているが、気道病変や肺高血圧症(PH)に関する知見は乏しい。今回、PH を合併した IgG_4 関連細気管支炎の一例を経験した。

B. 研究方法

症例は 45 歳男性、既喫煙者、慢性副鼻腔炎あり。市中肺炎の退院時に軽度の労作時息切れと、CT 上の両側小葉中心性びまん性粒状影・多発縦隔リンパ節腫脹が残存。以後 5 ヶ月で息切れが悪化し検査入院。5 年前に他院で両側眼瞼腫脹で涙腺生検を受けており、「非特異的涙腺炎」として経過観察を受けていた。

C. 研究結果

IgG_4 > 1500 mg/dl と高値で、各種膠原病マーカーや HLA-B54、抗 HTLV-1 抗体は陰性。PaO_2 87.5 Torr。肺機能検査で%FVC 108.4%、%FEV_1 81.6%、FEV_1% 67.3%、% D_LCO 73.6%。BAL の細胞分画は正常。右心カテーテル検査で mean PAP (MPAP) 33 mmHg、PVR 4.5 Wood units (WU) と PH あり。IgG_4-RD を疑い外科的肺生検を施行し、細気管支周囲の形質細胞浸潤を認め、IgG_4 陽性細胞が 30/HPF、IgG_4/IgG 比 50%と高値。小細静脈にも形質細胞浸潤を認め、一部閉塞性静脈炎を来していた。前医の涙腺組織も IgG_4 陽性細胞の浸潤を認め、IgG_4 関連細気管支炎・涙腺炎、閉塞性静脈炎による PH と診断された。

半年後息切れや眼瞼腫脹、後鼻漏が悪化、MPAP 42 mmHg、PVR 5.2 WU と上昇。mPSL パルス療法施行後 PSL 10mg とシクロスポリンで維持治療を行い、1 ヶ月で自覚症状ほぼ消失。治療 3 ヶ月で血中 IgG_4 358 mg/dl と低下し、%FEV_1 89.0%、%D_LCO 96.9%、MPAP 23 mmHg、PVR 2.3 WU と改善した。

D. 考察

閉塞性静脈炎は IgG_4-RD において特徴的な組織所見の一つだが、細気管支炎での報告は乏しい。また、IgG_4-RD に合併した PH は過去に 1 例だけ報告されているが、組織学的に PH の病態を説明できていない。本症例は、まだ報告の少ない IgG_4 関連細気管支炎の病理像を示しただけでなく、PH の合併、その病態として IgG_4 陽性細胞による閉塞性静脈炎があることを示した初の報告である。PVOD と同様の post-capillary PH だが病理学的には全く異なり、現行の PH ガイドラインでは何れのカテゴリーにも分類できない。

E. 結論

原因不明の細気管支炎で息切れを伴う症例では、右心カテーテル検査や外科的肺生検を考慮する必要性が示唆された。IgG_4-RD の様々な側面に関して、さらなるデータの蓄積が重要と考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

Fukihara J, Kondoh Y, Taniguchi H, Kimura T, Kataoka K, Matsuda T, Yokoyama T, Ono K, Kashima Y, Fukuoka J. Pulmonary hypertension associated with obliterative phlebitis in IgG4-related lung disease. Eur Respir J. 2015;45(3):842-845.

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

日本における肺動静脈奇形の遺伝性出血性末梢血管拡張症（オスラー病）の合併の有無による比較

研究分担者　塩谷 隆信
秋田大学大学院医学研究院保健学専攻 教授

研究要旨
オスラー病（遺伝性出血性末梢血管拡張症； hereditary hemorrhagic telangiectasia: HHT）は，反復する鼻出血，皮膚粘膜の末梢血管拡張，内臓病変（動静脈奇形），常染色体優性遺伝を 4 徴候とする全身性血管疾患である．オスラー病にはしばしば肺動静脈奇形(pulmonary arteriovenous malformation: PAVM)を合併することが知られているが，その特徴に関する報告は非常に少なかった.本研究は，オスラー病に合併する PAVM の特徴を明らかにすることを目的として行なわれた．日本呼吸器学会（JRS）の認定医および専門医に対して PAVM に関する第一次および第二次アンケート調査を実施しその成績を検討した.

共同研究者
佐竹將宏，上村佐知子，岩倉正浩，浅野真理子，奥田佑道，守田亮，三浦肇，小高英達，佐藤一洋，佐野正明，伊藤宏

A. 研究目的

オスラー病（遺伝性出血性末梢血管拡張症； hereditary hemorrhagic telangiectasia: HHT）は，反復する鼻出血，皮膚粘膜の末梢血管拡張，内臓病変（動静脈奇形），常染色体優性遺伝を 4 徴候とする全身性血管疾患である．オスラー病にはしばしば PAVM を合併することが知られているが，日本においてオスラー病に合併する PAVM に関する報告は非常に少なかった.

本研究は，日本においてオスラー病に合併する PAVM の特徴を明らかにするために，日本呼吸器学会（JRS）の認定医および専門医に PAVM に関する第一次アンケート調査を行い，返信のあった医師に対してさらに詳細な第二次アンケート調査を行なった.

その結果，日本においては，PAVM 症例のうち約 25%がオスラー病に合併している．オスラー病合併 PAVM では性差はみられないが，オスラー病非合併 PAVM では女性が多い．HHT 合併 PAVM は多発例が多く，その分布は HHT 合併，HHT 非合併ともに下葉に多く分布する．PAVM の治療に関しては経カテーテル塞栓術が多く実施されているが，約 20%では外科的切除術が行なわれている.

B. 研究方法

2009 年 7 月から 2010 年 6 月まで，日本呼吸器学会（JRS）の認定医および専門医 4,409 人に対して，PAVM に関する第一次アンケート調査を行い，返答のあった医師に対してさらに詳細な第二次アンケート調査を行なった. なお, 本研究は,

秋田大学倫理委員会（NO177）の承認を得ている．

C. 研究結果

第一次アンケート調査では，4,409 人中 2,062 人(回答率 46.8%)から返事が得られた．338 人の呼吸器医は，1 年間に合計 552 例の肺動静脈奇形(PAVM)を経験していた．552 例の PAVM のうち 85 例(15.4%)がオスラー病に合併していた．PAVM のうち 315 例(57.1%)は単発例，162 例(29.3%)は多発例，43 例(7.8%)は家族性であった．治療は，経カテーテル肺動脈塞栓術（コイル 179 例(34.3%)，バルーン肺動脈塞栓術 3 例，その他 4 例），外科手術 74 例(14.2%)，経過観察 203 例(38.9%)であった．

オスラー病合併 PAVM では性差はみられないが，オスラー病非合併 PAVM では女性が多い．HHT 合併 PAVM は多発例が多く，その分布は HHT 合併，HHT 非合併ともに下葉に多く分布する．PAVM の治療に関してはコイル塞栓術が多く実施されているが，約 20%では外科的切除術が行なわれている．

D. 考察

日本における PAVM の実態が明らかになった．315 例(57.1%)は単発例，162 例(29.3%)は多発例，43 例(7.8%)は家族性であった．治療は経カテーテル塞栓術（コイル 179 例(34.3%)，バルーン 3 例，その他 4 例），外科手術 74 例(14.2%)，経過観察 203 例(38.9%)であった．オスラー病合併 PAVM では男性 22 名，女性 28 名と性差はみられないが，オスラー病非合併 PAVM では男性 19 名，女性 88 名女性が多い．HHT 合併 PAVM は多発例(33/48; 69%)が多く，その分布は HHT 合併，HHT 非合併ともに下葉に多く分布する．PAVM の治療に関しては経カテーテル肺動脈塞栓術が多く実施されているが，約 20%では外科的切除術が行なわれている．治療のうち外科的切除は，その侵襲性，再発例に対する対処などの点から，今後，経カテーテル肺動脈塞栓術にかわっていくものと考えられる．

E. 結論

日本においては，PAVM 症例のうち約 25%がオスラー病に合併している．オスラー病合併 PAVM では性差はみられないが，オスラー病非合併 PAVM では女性が多い．HHT 合併 PAVM は多発例が多く，その分布は HHT 合併，HHT 非合併ともに下葉に多く分布する．PAVM の治療に関してはコイル塞栓術が多く実施されているが，約 20%では外科的切除術が行なわれている．

F. 研究発表

1. 論文発表

Shioya, T, Satake, M, Uemura, S, Iwakura, M, Sano, M, Okuda, Y, Morita, R, Miura, H, Odaka, H, Sato, K, Sano, M, Ito, H. Comaparison of PAVMs associated or not associated with hereditary hemorrhagic telangiectasia in the Japanese population. Respiratory Investigation 08/2015; DOI:10.1016/j.resinv.2015.06.004

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

手術適応のない慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）患者に対するバルーン肺動脈形成術は術早期に運動耐容能と換気効率を改善する

研究分担者　中西 宣文
国立循環器病研究センター研究所　寄付プロジェクト部門肺高血圧先端医療学研究部　部長

研究要旨
手術適応のない慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）に対しバルーン肺動脈形成術（BPA）を行い、その直前と BPA 後の可能な限り早期に肺血行動態の測定と心肺運動負荷試験（CPX）を行い、BPA の運動耐容能に対する直接効果を検証した。BPA 前後で肺血行動態諸量は改善した。CPX で評価した最高酸素摂取量（peak VO_2）で代表される運動耐容能や換気効率（V_E-VCO_2 slope）も改善し、peak VO_2 と V_E-VCO_2 slope の変化度は、収縮期肺動脈圧と TPR の変化度と相関した。ただ peak VO2 の増加程度は BPA の回数とより強く相関した。今回の検討で BPA により CTEPH の運動耐容能への直接効果が peak VO_2 と V_E-VCO_2 slope の改善により確認された。

共同研究者
福井重文、大郷剛、後藤葉一、上田仁、辻明宏、三田喜崇、熊坂礼音、荒川鉄雄、中西道郎、福田哲也、高木洋、安田聡、小川久雄

A. 研究目的

手術適応のない CTEPH 患者では、バルーン肺動脈形成術（BPA）により治療後 3 ヶ月目の遠隔期に運動耐容能と換気効率が改善していることが報告されている。しかし本所見は BPA により肺血行動態が改善し、その結果日常生活の身体活動度が増加し、末梢筋や呼吸筋が強化されるためのリハビリテーション効果である可能性が考えられ、BPA の肺血行動態の改善が直接運動耐容能と換気効率を改善するか否かは定かで無い。本研究では BPA 治療が終了直後の可能な限り早期に心肺運動負荷試験（CPX）を行い、肺血行動態の改善度と CPX の諸指標を対比することにより、BPA の運動耐容能と換気効率に対する直接効果を検討することを目的とした。

B. 研究方法

手術適応のない CTEPH に対し BPA を行い、その直前と BPA 後の 3.2±4.0 週に CPX を行うことが可能であった連続 25 例を検討対象とした。本研究は国立循環器病研究センターの倫理委員会の承認を得て行われた。対象全例で文章での検査参加の同意を得た。手術適応のない CTEPH の診断は心臓外科医を含む多職種合同の CTEPH チームで判定された。右心カテーテル（RHC）は初回 BPA 前と最終 BPA を施行した直後、および 3 ヶ月目に

行った。計測された諸指標について t 検定、Wilcoxon 符号順位検定を用いて統計解析し、相関関係は線形回帰分析を行った。結果は $P<0.05$ を有意とした。

C. 研究結果

BPA は一人の患者で平均 3.6 回施行された。挿管管理が必要な再灌流性肺水腫のような重篤な合併症や治療関連死亡は 1 例も存在しなかった。BPA 前後で平均肺動脈圧（35.8 vs 23.0 mmHg）、心係数（2.24 vs 2.49 L/min/m^2）、全肺血管抵抗：TPR（890 vs 507 dyne/sec/cm^{-5}）は有意/著明に改善した。WHO 機能分類（2.6 vs 2.1）、6 分間歩行距離：6MWD（405 vs 501 m）、BNP 値（142 vs 25 pg/mL）も改善した。最高運動負荷量：WR（76 vs 85 watts）、最高酸素摂取量：peak VO_2（15.2 vs 17.8 mL/min/kg）、$\Delta VO_2/\Delta WR$（6.9 vs 7.8 mL/min/watts）、oxygen pulse（6.5 vs 7.0 mL/min/beat）, recovery half-time of VO_2（142 vs 109 sec）も有意に改善し、同時に換気効率の指標である V_E-VCO_2 slope（45.4 vs 39.6）は有意に減少した。 peak VO_2 と V_E-VCO_2 slope の変化度は、収縮期肺動脈圧と TPR の変化度と有意に相関した。しかし 6MWD の変化度は肺血行動態諸量や CPX-関連諸指標の変化度とは関連しなかった。peak VO_2 の改善度は BPA 回数と強く比例した。

D. 考察

我々は以前 CTEPH 対する肺動脈血栓内膜摘除術では、peak VO_2 は数ヶ月かけてゆっくり増加することを発表した。この原因は肺動脈血栓内膜摘除術の肺血行動態への直接改善効果に加えて、下肢筋のリハビリテーションによる末梢効果が徐々に発現することによると考察した。他の観血治療に関する類似研究でも、治療の直接効果のみをリハビリテーション効果を除外して実証することには成功していない。今回の検討で我々は最終 BPA の直後に運動耐容能に関する諸指標がすべて有意に改善したことを示す事ができた。本研究で重要な点は、最終 BPA を行った同じ週内に peak VO_2 が増加している点である。また peak VO_2 の改善度は収縮期肺動脈圧、TPR の変化と相関し、これは BPA が術直後より肺血行動態の改善度に応じて運動耐容能を改善していることを示している。換気効率（V_E-VCO_2 slope）も、BPA 直後より肺血行動態の改善度に一致して改善していることが確認され、本所見は先行する類似研究と同じ内容であった。これらから、我々は BPA の運動耐容能に対する直接効果を証明することができた。一般に BPA は一回の手技ではなく、複数回に分けて逐次施行される。peak VO_2 の改善度は肺血行動態の改善度より BPA 回数と強く相関した。これは BPA の肺血行動態の逐次改善に加えて、BPA 間に得られる末梢効果などが加味された結果であると考えられた。BPA を複数回に分けて施行する方法は、治療の安全性に加え、運動耐容能を効果的に改善させることが可能との観点からも合理的手法と思われる。

E. 結論

手術適応のない CTEPH に対する逐次追加様式の BPA は安全に肺血行動態を改善し、運動耐容能の改善も得られる合理的治療法である。CPX は BPA 治療を受ける CTEPH 患者において有用な評価法である。

F. 研究発表

1. 論文発表

S. Fukui, T. Ogo, N. Nakanishi, et al., Right

ventricular reverse remodelling after balloon pulmonary angioplasty, Eur. Respir. J. 43 (2014) 1394–1402.

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

血中のアミノ酸組成および Fischer ratio による肺高血圧症の重症度予測

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

血漿のアミノ酸濃度は病的状態により変化するが、肺高血圧症患者におけるアミノ酸濃度が評価されたことはない。そこで、肺高血圧症におけるアミノ酸濃度と臨床的な重症度の関係を検討した。140 例の肺高血圧患者の空腹時各種アミノ酸濃度を測定し、年齢と性別を一致させた正常者と比較した。血漿中の多くのアミノ酸濃度は、肺高血圧症群と正常群で有意に異なっていた。その中で Fischer ratio (branched-chain amino acids/aromatic amino acids)の違いが大きかった。Fischer ratio は NYHA 心機能分類（r=0.37, p <0.001), BNP (r=0.35, p <0.001), 肺動脈血管抵抗（PVR）（r=0.27, p=0.002）と反比例し、肺動脈酸素飽和度（SvO_2）（r=0.27, p=0.002）、6 分間歩行距離（r= 0.23, p=0.016)と比例した。Fischer ratio と心拍出量との変率も比例した。(r=0.39、p=0.024)。アミノ酸濃度測定、とくに Fischer ratio 測定は肺高血圧症の重症度判定に有用であった。肺高血圧症においてアミノ酸濃度は有意に異常を呈していたが、Fischer ratio は肺高血圧が重症となると低下していた。

A. 研究目的

血漿のアミノ酸濃度は病的状態により変化するが、肺高血圧症患者におけるアミノ酸濃度が評価されたことはない。そこで、肺高血圧症におけるアミノ酸濃度と臨床的な重症度の関係を検討した。

B. 研究方法

140 例の肺高血圧患者の空腹時各種アミノ酸濃度を測定し、年齢と性別を一致させた正常者と比較した。

C. 研究結果

血漿中の多くのアミノ酸濃度は、肺高血圧症群と正常群で有意に異なっていた。その中で Fischer ratio (branched-chain amino acids/aromatic amino acids)の違いが大きかった。Fischer ratio は NYHA 心機能分類（r=0.37, p <0.001), BNP (r=0.35, p <0.001), 肺動脈血管抵抗（PVR）(r=0.27, p=0.002）と反比例し、肺動脈酸素飽和度（SvO_2）（r=0.27, p=0.002）、6 分間歩行距離 (r= 0.23, p=0.016)と比例した。 Fischer ratio と心拍出量との変率も比例した。(r=0.39、p=0.024).

D. 考察

アミノ酸濃度測定、とくに Fischer ratio 測定は肺高血圧症の重症度判定に有用であった。

E. 結論

肺高血圧症においてアミノ酸濃度は有意に異常を呈していたが、Fischer ratio は肺高血圧が重症とな

ると低下していた。

F. 研究発表

1. 論文発表

Yanagisawa R, Kataoka M, Inami T, Momose Y, Kawakami T, Takei M, Kimura M, Isobe S, Yamakado M, Fukuda K, Yoshino H, Satoh T. Usefulness of circulating amino acid profile and Fischer ratio to predict severity of pulmonary hypertension. Am J Cardiol. 2015 Mar 15;115(6):831-6.

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

慢性肺血栓塞栓症（CTEPH）に対するカテーテル治療における Pressure wire の有用性

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

慢性肺血栓塞栓症（CTEPH）に対するカテーテル治療（肺動脈形成術　PTPA）を、安全かつ有効に施行するための pressure wire の有用性および、以前に報告した PTPA の主要な合併症である肺水腫を予防するための PEPSI 指標の有用性も評価する。2009 年 1 月より 2013 年 12 月 31 日までに 103 例、350 回の PTPA を施行した。140 例では両方法を使用せず、65 例では PEPSI のみ使用し、145 例では PEPSI と pressure wire の両方を使用した。PEPSI 値は 35.4 以下、pressure wire 使用時には病変末梢圧が 35mmHg 以下となるようにした。臨床的に問題となる肺水腫、およびカテーテルによる血管損傷の割合は、両方法の使用症例で 0%、6.9%と 3 群中有意に低かった。また、同群においては、より少ない治療血管数およびより少ない治療回数によって、同様の血行動態の改善を得ることができた。pressure wire と PEPSI を使用することにより、より良好な臨床効果を得ることが出来、合併症もより軽減することができた。

A. 研究目的

慢性肺血栓塞栓症（CTEPH）に対するカテーテル治療（肺動脈形成術　PTPA）を、安全かつ有効に施行するための pressure wire の有用性および、以前に報告した PTPA の主要な合併症である肺水腫を予防するための PEPSI 指標の有用性も評価する。

B. 研究方法

2009 年 1 月より 2013 年 12 月 31 日までに 103 例、350 回の PTPA を施行した。140 例では両方法を使用せず、65 例では PEPSI のみ使用し、145 例では PEPSI と pressure wire の両方を使用した。PEPSI 値は 35.4 以下、pressure wire 使用時には病変末梢圧が 35mmHg 以下となるようにした。

C. 研究結果

臨床的に問題となる肺水腫、およびカテーテルによる血管損傷の割合は、両方法の使用症例で 0%、6.9%と 3 群中有意に低かった。また、同群においては、より少ない治療血管数およびより少ない治療回数によって、同様の血行動態の改善を得ることができた。

D, E. 考察, 結論

pressure wire と PEPSI を使用することにより、より良好な臨床効果を得ることが出来、合併症もより軽減することができた。

F. 研究発表

1. 論文発表

T Inami, M Kataoka, N Shimura, H Ishiguro, R Yanagisawa, K Fukuda, H Yoshino, T Satoh.

Pressure-wire-guided percutaneous transluminal pulmonary angioplasty: a breakthrough in catheter-interventional therapy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. JACC Cardiovasc Interv. 2014 Nov;7(11):1297-306.