

以下の全ての肺動脈を対象に算出した。各症例ごとに 20 セクション以上の標本を検討し obstruction ratio の平均を各症例の“mean obstruction ratio”として算出し、各症例における肺動脈リモデリングの強さとして血行動態との関連を検討した。研究過程において相当数の症例で肺静脈にリモデリングが認められることが判明したため、肺静脈リモデリングの程度に応じ、Score 0 (正常)、Score 1 (軽度)、Score 2 (中等度、内腔が 50%以上開存)、Score 3 (高度、内腔が 50%以上閉塞ないし筋性化が認められるもの)、Score 4 (閉塞性所見) の基準でスコア化を行った。各症例の標本に含まれる全ての肺静脈にスコア化を行い、その平均を各症例の mean PV score と定義し各症例における肺静脈リモデリングの程度と定義した。術前、術後 1 ヶ月、術後 1 年に右心カテーテル検査による肺循環動態の評価を行い、上記病理学的スコアとの関連を検討した。

C. 研究結果

17症例288本の肺動脈に対してobstruction ratioの算出を行った。Mean obstruction ratioの17症例における平均は 0.824 ± 0.135 であり、既報による肺動脈リモデリング評価スコア(Yamaki S, et al. Circ J. 2014;78:476)とも強い正の相関関係を認めた($r=0.987$, $p=3.0 \times 10^{-13}$)。各症例のmean obstruction ratioは術後1ヶ月および術後1年の肺血管抵抗値(PVR)と有意な正の相関を示した(術後1ヶ月: $n = 16$, $r = 0.794$, $p = 0.00004$; 術後1年: $n = 16$, $r = 0.835$, $p = 0.00005$)。さらにmean obstruction ratioの中央値である0.863により肺動脈高閉塞群と肺動脈低-中等度閉塞群の2群に分け比較を行ったところ、肺動脈高閉塞群では術前・術後1ヶ月・術後1年にわたり一貫してPVRが高値を示した($p=0.006$)。Mean obstruction ratioは病理標本から算出した平均血管内腔面積と有意な負の相関

を示し($n = 17$, $r = -0.836$, $p = 1.6 \times 10^{-5}$)、さらに平均血管内腔面積は術後1年におけるPVRと有意な負の相関を示した($n = 16$, $r = -0.809$, $p = 0.0002$)。

17症例の標本に含まれる肺静脈2,264本のスコア割合は、Score 0: 16.0%、Score 1 48.7%、Score 2 28.2%、Score 3 5.5%、Score 4 1.5%であり、17症例の平均のPV scoreは 1.3 ± 0.4 であった。

術後1ヶ月および術後1年のPVRを目的変数、年齢、mean obstruction ratio, PV scoreを説明変数とし重回帰分析を行った。ステップワイズ法により術後1ヶ月、術後1年ともにobstruction ratioのみが有意な説明変数であることが明らかとなった(術後1ヶ月: $\beta=0.82$, $p=0.002$ 、術後1年: $\beta=0.72$, $p=0.007$)。

D. 考察

血管径 300 μm 以下の筋性肺動脈のリモデリングが PEA 術後の肺動脈圧や PVR と極めて強い影響を与える事が明らかとなった。血栓内膜摘除術により近位部肺動脈を狭窄する器質化血栓が除去され、遠位部肺血管への血流が増加する。肺動脈のリモデリングが軽度にとどまる症例では血行動態が改善する一方、肺動脈のリモデリングが強い症例では抵抗血管である筋性肺動脈レベルでの血管狭小化が残存しており、高い肺動脈圧や PVR が遺残する機序が考えられた。近年の報告と同様に本研究でも肺静脈のリモデリング所見が多くの症例で認められた。他報告では肺静脈閉塞症(PVOD)に類似した強い閉塞性所見の存在が強調されるもの、こうした強い所見を取る肺静脈は一部にとどまり、大半の肺静脈では軽度の変化にとどまることが明らかとなった。肺静脈リモデリングの程度は肺動脈リモデリングとの関連が示唆されるものの、血行動態との関連は明らかでなかった。

E 結論

CTEPH における PEA 術後遺残肺高血圧は肺動脈リモデリングに由来する可能性が高く、こうした末梢肺動脈のリバースリモデリングが遺残肺高血圧症例に対する新しい治療ターゲットとなる可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Jujo T, Sakao S, Ishibashi-Ueda H, Ishida K, Naito A, Sugiura T, Shigeta A, Tanabe N, Masuda M, Tatsumi K. Evaluation of the Microcirculation in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Patients: The Impact of Pulmonary Arterial Remodeling on Postoperative and Follow-Up Pulmonary Arterial Pressure and Vascular Resistance. PLoS One. 2015 Aug 7;10(8):e0133167.

肺動脈性肺高血圧症における圧規定因子は何か？

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

肺動脈性肺高血圧症（PAH）の病初期では臨床症状や兆候に乏しいため、同時期に確定診断まで至る症例はまれである。また、肺高血圧症（PH）における肺生検はリスクを伴うため、症状出現以前の詳細な病理学的検討は未だ不十分である。実際、平均肺動脈の上昇は症状出現前の病初期までに完了するとの報告もあり、つまり同時期までに生じる肺動脈血管収縮性変化やリモデリングにより肺動脈圧上昇が規定されることになる。近年、重症 PAH ラットモデルの研究から、肺動脈圧は病初期の内膜病変及び血管攣縮により規定されることが示唆され、PAH 患者データからは、晩期の肺動脈圧上昇は内膜病変の進展によると報告されている。

しかし未だ不明な点も多い。病期進行に応じて肺循環動態はどのように変化し、圧を規定する因子はどのように変化するのか？一般的には肺動脈リモデリングおよび血管緊張性が共に重要な圧規定因子として理解されているが、時間的経過により主たる圧規定因子はどのように変化するのか？分子病理学的見地から、PAH の病期に着目し検討した。

共同研究者 Norbert F. Voelkel、田邊信宏、巽浩一郎

A. 研究目的

肺動脈性肺高血圧症（PAH）における肺動脈リモデリングの病理学的検討では、現在までの研究のほとんどが PAH 進行期の剖検肺組織検体に由来する。そのため、病態進行に応じた病期ごとの病理学的検討はなされていない。特に病初期では症状に乏しく確定診断が困難であることから、また重症 PAH 患者では開胸肺生検の危険性が高いことから、症初期から進行期に至るまでの肺動脈病変の病理学的変化については未だ不明な点が多い（1）。

今から約 60 年前に提唱された Heath and Edwards 分類は、先天性心疾患に合併する肺高血圧症患者の肺動脈組織検体の検討によるが、現在もな

お PAH における病理学的分類として頻用されている（2）。筋性動脈における中膜肥厚や細動脈の筋性化を grade1、さらに細胞性増殖を伴う内膜病変を grade2、同心性または偏心性の線維性変化を合併した内膜病変を grade3、それらの病変が進行し慢性化した拡張病変、いわゆる plexiform and angiomatoid lesion を grade4、grade5 と定義した。また、明らかなエビデンスは無いものの、それらの病変は肺動脈圧の上昇に応じて経時的に変化すると提唱した。

PAH 患者における平均肺動脈圧の上昇は、症状が具現化する時期までにほぼ最大値まで上昇すると示唆されており（3、4）、このことから同時期におけ

る肺動脈圧上昇はこの時期までに生じる肺動脈血管攣縮や同リモデリングにより規定される可能性がある。もちろん患者により血管攣縮が寄与する程度は様々であり、実際に肺動脈リモデリングが経時的に進行するなら病初期での血管収縮性の寄与はさらに大きくなる。

近年、PAH ラットモデルにおいて、肺動脈圧の上昇は基本的に Heath-Edwards 分類 grade1、2 のリモデリングおよび同時期に生じる血管攣縮により規定されることが示された。さらに同分類 grade4 のような複合病変は持続する肺動脈の上昇また shear stress の結果であると示唆された。

病期の進行に応じて、実際にはどのように肺循環動態が変化するのか？またどの程度、肺動脈リモデリングは圧の上昇に寄与するのか？以上の疑問を踏まえ、まずは動物モデルにおける報告を検証し、さらに選択的肺血管拡張薬を使用した PAH 患者における報告を含め最近の知見を検証する。病期の違いによる圧規定因子が異なれば、それに依りて治療方針の変更が必要なのか、考えてみたい。

B. 研究方法

Heath-Edwards 分類と病期進行に伴う肺循環動態の変化：Sugen/Hypoxia PAH 動物モデルからわかること

近年、PAH の動物モデルとして VEGF 受容体拮抗薬 (SU5416) を投与後低酸素暴露するラットモデル (SU/Hx モデル) が主流となっている (5、6)。同モデル出現まで主流であった低酸素モデルやモノクロタリンモデルでは、平滑筋細胞増殖による中膜肥厚病変が主たる肺動脈リモデリング所見であった。しかし SU/Hx モデルでは、いわゆる PAH の特徴である plexiform lesion を再現し、さらには Heath-Edwards 分類で示されたすべての病変が確認されそれらが経時的に変化することが示された。

また SU5416 投与後 5 週間で肺動脈圧は最大値に達するが、同時期までに確認された肺動脈リモデリングは Heath-Edwards 分類 grade1 および 2 のみであった。このことから少なくとも同モデルにおいては、圧が最大値に達した時点での圧規定因子は中膜肥厚、細胞性内膜肥厚および血管攣縮であると示唆された。さらに経時的にみると、内膜病変が進行するのに対して中膜肥厚病変は減少傾向にあった。このことより、進行期で圧を規定する因子は中膜病変より内膜病変である可能性が示唆された (7)。また同モデルにおける肺動脈圧変化を、経時的に遠隔測定した報告では、低酸素性肺血管攣縮は可逆性があるが内膜病変は進行することが示された。さらに低酸素暴露の程度に応じた中膜筋性化が見られた (8)。

以上、同モデルにおいて肺循環動態と病理学的所見の関連が示唆されたが、残念ながらヒトの病態を完全に再現することは出来ない。同モデルでは最初の 3 週間低酸素暴露されるが、それにより低酸素性肺血管攣縮が生じる。その結果血管のずり応力は上昇し、血管周囲に増殖因子やサイトカインが放出される。これらの変化は平滑筋の増殖を促す。しかしヒト PAH の病態では、持続的肺胞低酸素は高地住民などに限定され、さらに慢性閉塞性肺疾患 (COPD) や肺線維症でも肺胞低酸素は限局性となる。実際ヒト PAH では、形質変化した内皮様細胞や高増殖能を示す細胞、炎症性変化、血管収縮拡張因子など、肺動脈圧上昇には多くの因子が関与する。

C. 研究結果

Heath-Edwards 分類によるヒト PAH における肺動脈リモデリングの経時的変化

近年、現行の選択的肺血管拡張薬承認後の PAH 肺移植症例 62 例およびコントロール 28 例において、肺動脈病変を病理組織学的に詳細に検討した報告がなされた (1)。移植前の進行期 PAH では、plexiform

lesion など Heath-Edwards 分類 grade4 以降の病変の出現頻度は高く症例間にばらつきは無かったが、中膜病変の程度は様々でコントロール症例と同程度の患者も多数存在した。このことから、Heath らが提唱した病期進行に伴う肺動脈リモデリングの経時的变化 (grade1-4) は、少なくとも現行の肺血管拡張薬を使用した PAH 患者には当てはまらないことが示唆された。おそらく中膜病変は、内膜病変に先行する初期病変では無い可能性があり、病態進行に伴い消退することが示されたのである。そして同症例において圧を規定する因子は、中膜病変よりむしろ内膜の狭窄や閉塞病変であることが示唆された。しかし、plexiform lesion の病変数と循環動態に相関はなく、内膜+中膜病変と循環動態に相関傾向があるのみであった。

もちろん、現行血管拡張薬を使用した移植前の進行期 PAH 患者において、圧規定因子として血管攣縮を否定することは出来ない。しかし、進行期の筋性動脈中膜は菲薄化および線維化が進行し外膜の線維化も存在するため、血管進展性が制限されている可能性は否定できない。

D. 考察

肺動脈圧規定因子

約 60 年前、先天性心疾患に合併する肺動脈性肺高血圧症患者において、Heath-Edwards grade 1-3 の肺動脈リモデリングによる肺高血圧症は左右シャントの改善手術により可逆性を持つことが示された。しかし、grade4 以降の病変が存在する肺高血圧症は少なくとも同手術直後には改善せず、不可逆性である可能性が示された (9)。肺動脈病変 grade3 と grade4 以降の違いの一つは形質変化した間葉系細胞の存在有無であり、少なくとも上記患者群では、固定化された肺動脈圧上昇を規定する因子は grade4 以上の複合病変であり、必ずしも肺循環に

おける血流量増加が規定因子とはならないのである。しかし岡らは、SU/Hx モデルにおける進行期病態では、圧規定因子として内膜病変のみではなく肺動脈血管攣縮も重要な因子であることを示した。さらに進行期患者での肺動脈血管緊張性は、特に運動時や日中の行動においては過小評価されている可能性も示唆されている (10)。また終末期では、右心不全による心拍出量の減少から動脈病変の進行にも関わらず肺動脈圧は低下傾向がある。

SU/Hx モデルでは病態進行に伴い肺動脈圧は維持されるが、中膜病変は減少する。この結果は Stacher らのヒト PAH 患者での報告と同様である。75%の進行期 PAH 患者における中膜病変はコントロール患者における病変と同程度であり、コントロール症例 28 人中 6 例は中膜病変が存在したのである。ここで確認したい事は、低酸素やモノクロタリンによる肺高血圧症モデルでは肺動脈リモデリングの中心は中膜病変であり、肺高血圧症は可逆性なのである。

以上から考えると中膜病変は圧上昇に関与しない可能性もあり、または上昇した高いずり応力に対する単なる適応反応の可能性もある。実際肺動脈圧が上昇すると肺動脈の適応反応として平滑筋細胞は肺動脈圧を維持するため自らの線維長を変化させる

(11)。しかしヒトの特発性 PAH 患者から分離された平滑筋細胞は、血管攣縮に関連するカリウムチャンネルの機能異常を示す。つまり、これらの機能異常を有する平滑筋細胞が存在する PAH の中膜病変は圧規定因子となる可能性があり、実際中膜肥厚程度が血管攣縮能に関連するとの報告もある (12)。

このように中膜病変も内膜病変も肺動脈圧上昇に寄与する可能性がある。さらに線維芽細胞の増殖を伴い線維化した外膜も同様である。しかし線維化を伴う外膜病変や内膜狭窄病変では、血管攣縮性もある程度制限される可能性が示唆される。

病期に応じて有効な治療戦略は変わるのか？

肺動脈圧の上昇は、血管緊張性のみではなく形質変化した増殖細胞にも規定される。現行の選択的血管拡張薬は血管拡張作用および平滑筋増殖抑制作用を有する。現行の治療にも関わらず、未だ約 30%の PAH 患者が 5 年以内に亡くなる (13、14)。現行血管拡張薬使用後の移植前 PAH 患者の病理報告では肺動脈に複合病変が残存し、このことから現行治療薬は同病変に対して根本的な効果を持たない可能性がある。基本的に、これらの薬剤効果が検証されたのはモノクロタリンモデルであり、繰り返しになるが同モデルの病変の主体は中膜病変であり複合病変は有しないのである。

前述したように、特発性や家族性 PAH では症状出現前の早期診断は困難な場合が多い。しかし、例えば強皮症や HIV/AIDS、鎌状赤血球症など限られた疾患に合併する PAH では、おそらく早期診断は可能となる症例が存在する。しかしこれらの患者群において、病初期に必ずしも肺動脈血管緊張性が肺動脈リモデリングより優位に圧上昇に関与するとは言えない。実際強皮症 PAH 患者では、内腔の線維性狭窄による肺動脈の剛直性がすべての病期において確認される (15)。このことは、血管拡張薬による病初期の治療介入が必ずしも膠原病患者に合併する PAH に有効では無いことを示唆している。

進行した内腔狭窄病変を再構築する、または現行治療薬の効果が限定される病態でも効果を有する新規血管拡張薬が、今後の重症 PAH 加療には重要と考える。

E 結論

図 1 の仮設のように、多くのまたはある特定の患者では、病初期に現行の選択的血管拡張薬が有効かもしれない。しかし同薬剤による早期治療介入が必

ずしも血管内腔狭窄または閉塞する進行病態への移行を抑制するとは限らない。肺高血圧症では、血管緊張性や内皮細胞のアポトーシス、結果的に生じる細胞増殖や血管狭窄・閉塞など、それらの相互関連については未だ不明な点が多い。

F. 研究発表

1. 論文発表

Sakao S, Voelkel NF, Tanabe N, Tatsumi K. Determinants of an elevated pulmonary arterial pressure in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir Res.* 2015;16:84.

参考文献

1. Stacher E, Graham BB, Hunt JM, Gandjeva A, Groshong SD, McLaughlin VV, et al. Modern age pathology of pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186:261–72.
2. Heath D, Edwards JE. The pathology of hypertensive pulmonary vascular disease; a description of six grades of structural changes in the pulmonary arteries with special reference to congenital cardiac septal defects. *Circulation.* 1958;18:533–47.
3. Howard LS. Prognostic factors in pulmonary arterial hypertension: assessing the course of the disease. *Eur Respir Rev.* 2011;20:236–42.
4. Rich S. Primary pulmonary hypertension. *Prog Cardiovasc Dis.* 1988;31:205–38.
5. Abe K, Toba M, Alzoubi A, Ito M, Fagan KA, Cool CD, et al. Formation of plexiform lesions in experimental severe pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2010;121:2747–54.
6. Taraseviciene-Stewart L, Kasahara Y, Alger L,

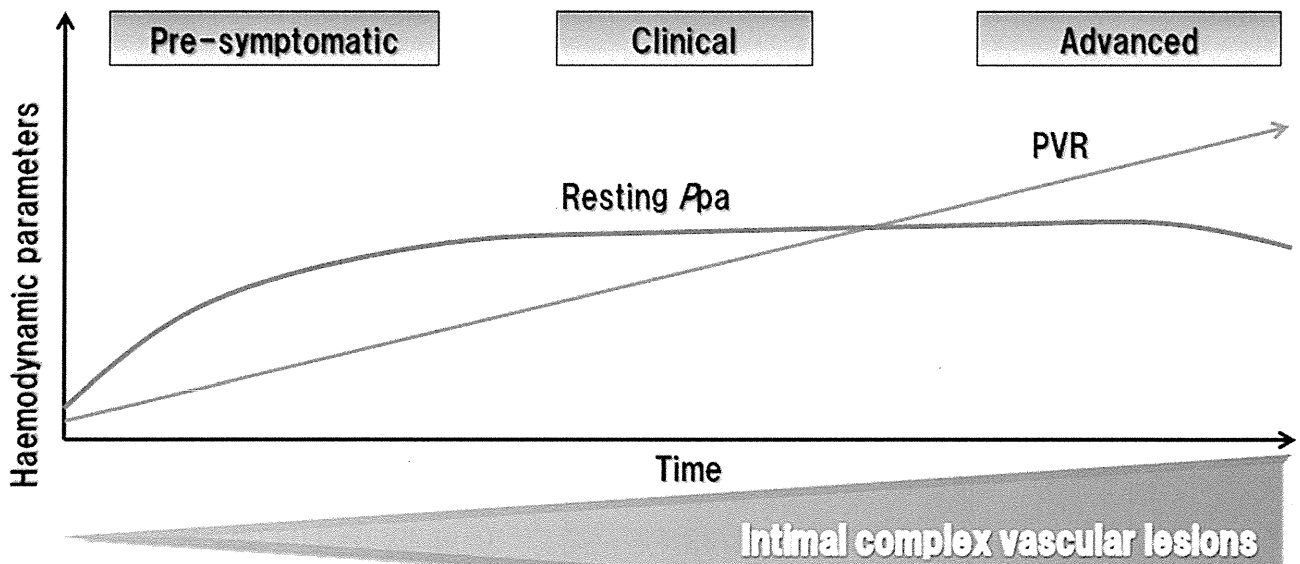
- Hirth P, Mc Mahon G, Waltenberger J, et al. Inhibition of the VEGF receptor 2 combined with chronic hypoxia causes cell death-dependent pulmonary endothelial cell proliferation and severe pulmonary hypertension. *FASEB J*. 2001;15:427–38.
7. Toba M, Alzoubi A, O'Neill KD, Gairhe S, Matsumoto Y, Oshima K, et al. Temporal hemodynamic and histological progression in Sugen5416/hypoxia/normoxia-exposed pulmonary arterial hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2014;306:H243–250.
8. de Raaf MA, Schalij I, Gomez-Arroyo J, Rol N, Happé C, de Man FS, et al. SuHx rat model: partly reversible pulmonary hypertension and progressive intima obstruction. *Eur Respir J*. 2014;44:160–8.
9. Heath D, JR H, Burchell HB, Dushane JW, Kirklin JW, Edwards JE. Graded pulmonary vascular changes and hemodynamic findings in cases of atrial and ventricular septal defect and patent ductus arteriosus. *Circulation*. 1958;18:1155–66.
10. Oka M, Homma N, Taraseviciene-Stewart L, Morris KG, Kraskauskas D, Burns N, et al. Rho kinase-mediated vasoconstriction is important in severe occlusive pulmonary arterial hypertension in rats. *Circ Res*. 2007;100:923–9.
11. Bagshaw RJ, Cox RH. Pulmonary vascular response is dependent upon initial state of the vasculature. *Anesthesiology*. 1983;58:205–6.
12. Yamaki S, Wagenvoort CA. Comparison of primary plexogenic arteriopathy in adults and children. A morphometric study in 40 patients. *Br Heart J*. 1985;54:428–34.
13. Thenappan T, Shah SJ, Rich S, Gomberg-Maitland M. A USA-based registry for pulmonary arterial hypertension: 1982–2006. *Eur Respir J*. 2007;30:1103–10.
14. Benza RL, Miller DP, Barst RJ, Badesch DB, Frost AE, McGoon MD. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry. *Chest*. 2012;142:448–56.
15. Launay D, Sitbon O, Hachulla E, Mouthon L, Gressin V, Rottat L, et al. Survival in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1940–76.

☒ 1

Vasoconstrictive factors

Vasoconstrictive reactivity controlled by currently available vasodilative drugs

Altered vasoconstrictive reactivity uncontrolled by currently available vasodilative drugs



Angioobliterative factors

(Sakao et al., Respir Res. 2015;16:84.)

慢性血栓塞栓性肺高血圧症右室心筋における脂肪酸取り込みの上昇

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

重症肺高血圧症に合併した右室肥大心筋では、ミトコンドリアにおけるエネルギー代謝が『糖の酸化』から『解糖系』へシフトする。しかし肺高血圧症患者やその右室肥大心筋における脂肪酸代謝については未だ不明な点が多い。

本研究の目的は、慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）患者の肥大右室心筋における脂肪酸取り込みを確認し、それが右心カテーテルによる肺循環動態と相関するかを確かめることである。

当院で肺血栓内膜摘除術を施行されたCTEPH患者のうち術前13例、術後8例に、またコントロールとして16例に、¹²³I-b-methyl iodophenyl pentadecanoic acid (BMIPP)心筋シンチグラフィが施行された。CTEPH患者における術前の右室心筋ではBMIPPの取り込みは上昇し、血行動態の改善と共に術後速やかに減少した（ $p=0.003$ ）。また右室へのBMIPPの取り込みは、右心カテーテルで評価された平均肺動脈圧と相関した（ $r=0.51$; $p=0.0228$ ）が肺血管抵抗とは相関がなかった（ $r=0.39$; $p=0.0932$ ）。

本研究はCTEPH患者の右室心筋における脂肪酸取り込みを、BMIPP心筋シンチグラフィにより評価した初めての研究であり、その取り込みは血栓内膜摘除術により可逆性を認めた。同検査は、肺高血圧症での右室心筋脂肪酸代謝機能変化を同定するために、有用な検査である可能性が示唆された。

共同研究者 宮内秀行、Norbert F. Voelke、杉浦寿彦、田邊信宏、小林欣夫、巽浩一郎

A. 研究目的

肺高血圧症における右室では、毛細血管減少（1）、冠動脈血流の低下（2）、体循環血圧の低下（3）などにより、右室心筋の虚血性変化がみられる。そのため同疾患における右室心筋では、酸素を必要とする糖の酸化に比し嫌氣的解糖系が優位となる（4-7）。しかし、肥大した右室心筋に必要とされるエネルギーを代償するためには、エネルギー産生効率の悪い解糖系のみでは不十分であり、ミトコンドリアにおける脂肪酸酸化によるエネルギー産生が必要かもし

れない。

正常の心筋細胞では、adenosine triphosphate (ATP)の60-90%が脂肪酸の酸化により産生され、残りの10-40%は糖の酸化による（8）。さらに、1ユニットのATPを産生するために、脂肪酸酸化は糖の酸化に比し12%ほどより多くの酸素を必要とする。そのため、脂肪酸酸化から解糖系への変換は低酸素環境下における酸素利用効率の点からも重要な変化と示唆される。

¹²³I-beta-methyl iodophenyl pentadecanoic

acid (BMIPP)による心筋シンチグラフィは、特に左室心筋における脂肪酸代謝を評価する検査である。心筋血流シンチグラフィと併用することで急性心筋梗塞、不安定狭心症などで心筋虚血によって生じた代謝異常を画像診断できる(9-11)。しかし、肺高血圧症における右室心筋脂肪酸代謝異常の評価に、123I-BMIPP心筋シンチグラフィを応用した報告は未だ限られている。

本研究の目的は、慢性血栓塞栓性肺高血圧症(chronic thromboembolic pulmonary hypertension: CTEPH)患者の肥大右室心筋細胞で、脂肪酸の取り込みが実際に亢進するか、またその取り込みは肺循環動態と相関するか、を確認することであり、そのため血栓内膜摘除術前後で123I-BMIPP心筋シンチグラフィ検査および右心カテーテル検査を施行した。

B. 研究方法

2012年5月より2014年10月まで、当院でPEA手術を施行されたCTEPH患者のうち術前13例、術後8例、またコントロールとして16例に、123I-BMIPP心筋シンチグラフィが施行された。コントロール症例は虚血性心疾患否定のため同検査を施行され、結果的に正常と診断された。CTEPH患者の確定診断や手術適応は、換気血流シンチやCT血管造影、右心カテーテル検査、血管造影検査などにより確認された。確定診断後、14例のCTEPH患者で血栓内膜摘除術が施行された。そのうち13例は術前に、8例は術後、7例は術前後に123I-BMIPP心筋シンチグラフィが施行された。

C. 研究結果

コントロール群に比し、血栓内膜摘除術前のCTEPH右室心筋では、123I-BMIPPの取り込みは明らかに上昇していた($P < 0.0001$) (図1A)。また、

123I-BMIPP心筋シンチグラフィ検査のプランナーイメージでも、CTEPH患者右室心筋では明らかに123I-BMIPPの取り込み上昇があり、心室中核の左室側への圧排も見られた(図1B)。さらにその取り込みは、血行動態の改善と共に術後速やかに減少した($p = 0.003$)。RVへのBMIPP取り込みは、右心カテーテルで評価された平均肺動脈圧と相関した($r = 0.51$; $p = 0.0228$)が肺血管抵抗とは相関がなかった($r = 0.39$; $p = 0.0932$)。また、右室容積評価のためのCTによる右室壁厚は、術後明らかに減少したが、右室への123I-BMIPP取り込みとは相関しなかった。

D. 考察

肥大右室心筋では、心筋虚血により糖の酸化が抑制され解糖系が亢進している。しかし脂肪酸酸化に関して明らかなエビデンスはなく、我々の結果を含め右室心筋細胞の脂肪酸取り込みは亢進する可能性がある。しかし、脂肪酸取り込みはエネルギー代謝器質としての利用を反映しているのではなく、単に細胞質内の蓄積を示している可能性もある。一般的に肥大心筋では、細胞数は変わらず細胞容積が増大する。今回の我々の結果が、増大した細胞質への脂肪酸の蓄積増加を反映しているのか、または細胞個々のミトコンドリアにおける脂肪酸代謝を反映しているかは未だ不明である。これらは今後解明すべき重要な課題である。

右室虚血と転写因子活性化の悪循環が酸化的代謝から解糖系へのシフトを生じ、また脂肪酸の細胞質内の取り込みを亢進させ、最終的に右室機能不全に至る可能性がある。虚血の改善や糖の酸化促進によってこの悪循環を断ち切ることが、今後の右室をターゲットにした治療につながるかもしれない。今後は糖代謝、脂肪酸代謝、心筋血流を同時に評価することで、右室心筋のエネルギー代謝変化をより正確に

理解出来るかもしれない。

E. 結語

本研究は CTEPH 患者の右室における脂肪酸の取り込みを、²³I-BMIPP 心筋シンチグラフィにより評価した初めての研究であり、その取り込みは血栓内膜摘除術前後で可逆性を認めた。同検査は、肺高血圧症での右室心筋脂肪酸代謝機能変化を同定するための有用な検査であることが示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

Sakao S, Miyauchi H, Voelkel NF, Sugiura T, Tanabe N, Kobayashi Y, Tatsumi K. Increased Right Ventricular Fatty Acid Accumulation in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Ann Am Thorac Soc.* 2015 Oct;12(10):1465-72.

参考文献

1. Bogaard HJ, Natarajan R, Henderson SC, Long CS, Kraskauskas D, Smithson L, Ockaili R, McCord JM, Voelkel NF. Chronic pulmonary artery pressure elevation is insufficient to explain right heart failure. *Circulation* 2009;120:1951-1960.
2. van Wolferen SA, Marcus JT, Westerhof N, Spreeuwenberg MD, Marques KM, Bronzwaer JG, Henkens IR, Gan CT, Boonstra A, Postmus PE, et al. Right coronary artery flow impairment in patients with pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2008;29:120-127.
3. Partovian C, Adnot S, Eddahibi S, Teiger E, Levame M, Dreyfus P, Raffestin B, Frelin C. Heart and lung VEGF mRNA expression in rats with monocrotaline- or hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Am J Physiol* 1998;275:H1948-H1956.
4. Oikawa M, Kagaya Y, Otani H, Sakuma M, Demachi J, Suzuki J, Takahashi T, Nawata J, Ido T, Watanabe J, et al. Increased [¹⁸F] fluorodeoxyglucose accumulation in right ventricular free wall in patients with pulmonary hypertension and the effect of epoprostenol. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1849-1855.
5. Handa N, Magata Y, Mukai T, Nishina T, Konishi J, Komeda M. Quantitative FDG-uptake by positron emission tomography in progressive hypertrophy of rat hearts in vivo. *Ann Nucl Med* 2007;21:569-576.
6. Piao L, Fang YH, Cadete VJ, Wietholt C, Urboniene D, Toth PT, Marsboom G, Zhang HJ, Haber I, Rehman J, et al. The inhibition of pyruvate dehydrogenase kinase improves impaired cardiac function and electrical remodeling in two models of right ventricular hypertrophy: resuscitating the hibernating right ventricle. *J Mol Med (Berl)* 2010;88:47-60.
7. Marsboom G, Wietholt C, Haney CR, Toth PT, Ryan JJ, Morrow E, Thenappan T, Bache-Wiig P, Piao L, Paul J, et al. Lung ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for diagnosis and monitoring of pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:670-679.
8. Stanley WC, Lopaschuk GD, Hall JL, McCormack JG. Regulation of myocardial carbohydrate metabolism under normal and ischaemic conditions: potential for pharmacological interventions. *Cardiovasc Res*

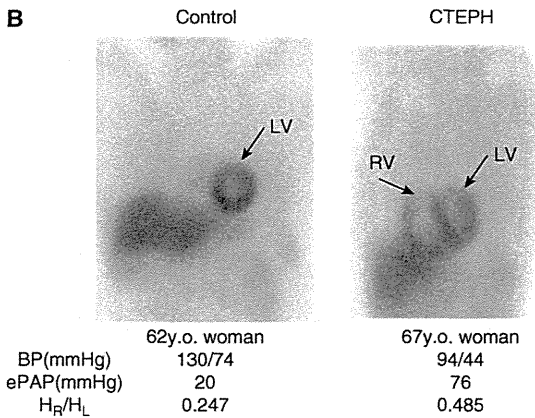
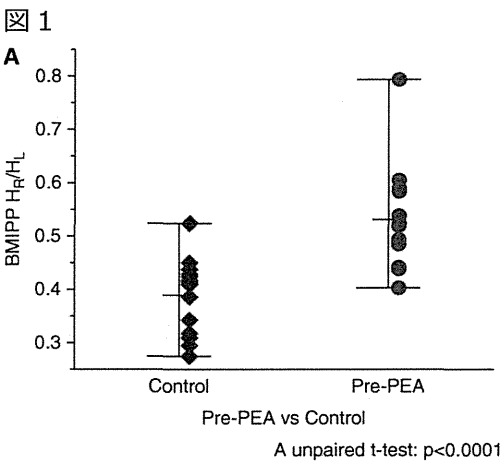
1997;33:243-257.

9. Knapp FF Jr, Kropp J. Iodine-123-labelled fatty acids for myocardial single-photon emission tomography: current status and future perspectives. *Eur J Nucl Med* 1995;22:361-381.

10. De Geeter F, Franken PR, Knapp FF Jr, Bossuyt A. Relationship between blood flow and fatty acid metabolism in subacute myocardial

infarction: a study by means of ^{99m}Tc-Sestamibi and ¹²³I-beta-methyl-iodo-phenyl pentadecanoic acid. *Eur J Nucl Med* 1994;21:283-291.

11. Sato H, Iwasaki T, Toyama T, Kaneko Y, Inoue T, Endo K, Nagai R. Prediction of functional recovery after revascularization in coronary artery disease using (18)F-FDG and (123)I-BMIPP SPECT. *Chest* 2000;117:65-72.



(Sakao et al., *Ann Am Thorac Soc.* 2015;12:1465-72.)

急性呼吸窮迫症候群における肺血管内皮修復機序に関する研究

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

急性呼吸窮迫症候群（Acute Respiratory Distress Syndrome; ARDS）における肺血管内皮細胞の修復において、内皮前駆細胞（Endothelial Progenitor Cells; EPCs）が中心的役割を担うとされる。しかし、骨髄由来あるいは組織常在性 EPCs のどちらが優位に関与するかは不明である。ARDS の血管内皮修復において優位に関与する EPCs 群を解明するため、LPS 誘導 ARDS モデルマウスを用いて、フローサイトメトリーおよび定量性 PCR による定量評価や肺血管内皮細胞の培養を行った。骨髄由来細胞を区別するために、Green Fluorescent Protein 発現骨髄置換キメラマウスを作成し、肺血管内皮細胞および EPCs の動態を評価した。LPS 投与 1 日および 3 日後に肺血管内皮細胞数が約 20%減少し、7 日後に LPS 投与前の数まで回復しうる LPS 誘導 ARDS モデルマウスを作製した。骨髄キメラマウスを用いた実験において、LPS 投与 1 週後に EPCs は一過性に活性化し、EPCs における骨髄由来細胞の割合は、LPS 投与 1 週および 3 週後に減少傾向であった。また肺血管内皮細胞における骨髄由来細胞の割合は、およそ 2%と極めて低い割合のまま経過した。さらに LPS 傷害肺と定常肺からそれぞれ肺血管内皮細胞を単離し、培養による EPC 機能（コロニー形成能および管腔形成能）評価を行った結果、LPS 傷害肺由来の肺血管内皮細胞群は、LPS 未投与の群に比べて、EPC 機能が活性化していた。以上の結果から、ARDS モデルマウスの肺血管内皮修復において、骨髄由来 EPCs よりも組織常在性 EPCs が新規血管内皮細胞を供給することが示唆された。本研究により、ARDS の肺血管内皮修復において、組織常在性 EPCs が優位に関与しうることを明らかにした。

共同研究者 川崎剛、西脇徹、関根亜由美、西村倫太郎、須田理香、漆原崇司、鈴木敏夫、高柳晋、寺田二郎、巽浩一郎

A. 研究目的

急性呼吸窮迫症候群（Acute Respiratory Distress Syndrome; ARDS）における肺血管内皮細胞の修復において、内皮前駆細胞（Endothelial Progenitor Cells; EPCs）が中心的役割を担うとされる。しかし、骨髄由来あるいは組織常在性 EPCs のどちらが優位に関与するかは不明であるため、

ARDS の血管内皮修復において優位に関与する EPCs 群を解明する目的の研究を行った。

B. 研究方法

LPS 誘導 ARDS モデルマウスを作製し、フローサイトメトリー法、定量性 PCR 法、肺血管内皮細胞の培養系を用いた。また骨髄由来細胞を区別するた

めに、Green Fluorescent Protein (GFP)発現骨髄を用いた骨髄置換キメラマウスを作成し、LPS 誘導肺傷害を惹起させた。骨髄キメラマウスの肺血管内皮細胞およびEPCsの動態をLPS投与前後にて比較した。

C. 研究結果

LPS投与1日および3日後に肺血管内皮細胞数が約20%減少し、7日後にLPS投与前の数まで回復しうるARDSモデル作製プロトコルを確立した。骨髄キメラマウスを用いた実験において、LPS投与1週後にEPCsは一過性に活性化し、EPCsにおけるGFP陽性率つまり骨髄由来EPCsの割合は、LPS投与1週および3週後に減少傾向であった。また肺血管内皮細胞における骨髄由来細胞、つまり骨髄由来血管内皮細胞の割合は、およそ2%と極めて低い状態のまま経過した。さらにLPS傷害肺と定常肺からそれぞれ肺血管内皮細胞を単離し、培養によるEPC機能(コロニー形成能および管腔形成能)評価を行った結果、LPS傷害肺由来の肺血管内皮細胞群は、LPS未投与の群に比べて、EPC機能が活性化していた。

D. 考察

過去の報告においては、肺血管内皮修復における骨髄由来EPCs存在と役割に着目し、その存在と重要性を示した報告がある一方で、骨髄由来EPCsは殆ど関与しないとする報告もある。我々の報告においても、骨髄由来EPCsの存在が示唆された一方で、その割合は極めて少ないことも示唆された点において、過去のいずれの研究結果にも矛盾しないと考えられた。

E. 結論

ARDSの肺血管内皮修復においては、組織常在性EPCsが優位に関与しうる。

F. 研究発表

1. 論文発表

Kawasaki T, Nishiwaki T, Sekine A, Nishimura R, Suda R, Urushibara T, Suzuki T, Takayanagi S, Terada J, Sakao S, Tatsumi K. Vascular repair by tissue-resident endothelial progenitor cells in endotoxin-induced lung injury. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2015;53(4):500-512.

低酸素暴露肺における組織常在性内皮前駆細胞の増殖に関する研究

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

低酸素暴露は肺血管の構造変化や、血管壁を構成する細胞機能の変化を誘導する。内皮前駆細胞（EPCs）は血管内皮の修復機構に関与することが示唆されており、骨髄由来のみではなく組織常在性の EPCs の存在も示されているが、その局在や機能については明らかにされていない。我々は骨髄由来または組織常在性の EPCs が、低酸素暴露下における肺血管内皮細胞（PVECs）の反応に重要な役割を担うのかを検討した。低酸素暴露マウスにおける PVECs をフローサイトメトリーにて定量化し、一時的な減少後の増加傾向を確認した。BrdU による増殖能評価にて低酸素暴露 day 7 での著明な増殖能亢進を認め、免疫組織染色にて、その局在は毛細血管レベルであった。増殖する PVECs の細胞起源を検討するため、骨髄細胞に GFP が発現したキメラマウスを用いたところ、低酸素暴露により増殖する PVECs は組織常在性の細胞であることが判明した。また、低酸素暴露により CD34 陽性 PVECs が増加し、in vitro での検討にて PVECs のコロニー形成能、血管形成能が亢進した。低酸素暴露は EPCs を含む組織常在性内皮細胞の増殖を誘導することが示唆された。

共同研究者 西村倫太郎 西脇徹 川崎剛 関根亜由美 須田理香 漆原崇司 鈴木敏夫 高柳晋 寺田二郎 巽浩一郎

A. 研究目的

肺組織の低酸素状態は肺血管の障害とそれに引き続く組織再生やリモデリングを誘導するが、低酸素暴露が直接的に肺血管内皮細胞（PVECs）の増殖を促すかは報告により異なる。慢性低酸素暴露による肺血管の構造的な変化の一つとして微小血管の減少が以前より報告されてきた。しかし一方で、毛細血管増加の報告もあり、従来の成熟した肺循環は新たな血管を形成しないという説と異なり、各種刺激により新生血管が生じうる可能性を示している。

血管新生においては、活性化された PVECs の関与が想定される。血管内皮前駆細胞（EPCs）は肺血

管再生に寄与するとされるが、その起源や種々病態下での機能は明らかにされていない。

本研究では、低酸素環境下において、肺血管内皮細胞に分化しうる EPCs の起源や機能的特徴、病態形成/組織再生への関与を解明することを目的とした。

B. 研究方法

オスの C57BL6 マウスを低酸素暴露群(10% O₂, day 1~21)とコントロール群 (21% O₂) に分け、前者は低酸素チャンバーにて飼育した。

解剖前日に BrdU パルス投与を行った各群のマウスより両肺を摘出し、細胞分散後にフローサイトメ

トリー (FCM) による細胞分画の解析を行った。また、磁気ビーズ法にて PVECs を単離し、各群での幹細胞マーカー等の遺伝子発現、in vitro での血管形成能等を解析した。

低酸素暴露群、コントロール群の肺を用いて凍結切片を作成し、免疫組織染色を行った。

低酸素により増殖する細胞の起源を解明するため、骨髓細胞にのみ green fluorescent protein (GFP) が発現したキメラマウスを作成し、上記の FCM 等の実験を行った。

マウスの末梢血を採取し、骨髓由来と考えられる循環 EPCs の定量化を行った。

C. 研究結果

全肺細胞、PVECs (CD31+CD45- cells) は共に低酸素暴露 day 5 に減少し、その後 day14 にかけてコントロール群の値を超えて増加した (PVECs; 低酸素暴露 day 5 : 85.0 ± 2.63 cells/マウス、低酸素暴露 day 14 : 161.3 ± 16.3 cells/マウス、 $p=0.03$)。低酸素暴露 day 7 において PVECs の BrdU 陽性率は 10%を超えるまでに上昇し、その変化の程度は他の細胞群と比較して顕著であった。免疫組織染色にて、低酸素暴露 day 7 で増殖マーカーである Ki67 陽性の PVECs が毛細血管レベルで著増した。

骨髓キメラマウスの GFP 陽性 PVECs の割合は FCM にて 1.14 ± 0.17 %であり、低酸素暴露後もその割合に変化は認めなかった。免疫組織染色でも、増加する Ki67 陽性 PVECs は GFP 陰性であった。低酸素暴露により増殖する PVECs の機能特性を解析した。Cd34 の遺伝子発現が低酸素暴露後のマウスより単離した PVECs において亢進し、FCM でも CD34 陽性 PVECs は低酸素暴露 day 14 にかけて増加傾向であった。

低酸素暴露 day 7 のマウスから単離した PVECs

は in vitro にてコロニー形成能、チューブ形成能が共に亢進していた。

末梢血中の循環 EPCs を Flk-1+/CD34+または Flk-1+/CD133+ cells と定義して定量化したところ、低酸素暴露 day 7 に一過性の増加を示した。

D. 考察

本研究では、低酸素暴露 day 7 における毛細血管レベルの PVECs の著明な増殖を認めた。肺組織において、微小血管の内皮細胞は増殖能が高い細胞群を含むと報告されており、肺血管床の増加とそれに伴う肺泡上皮細胞の増加を促し、肺泡ガス交換能の維持において重要な役割を担っている可能性がある。低酸素環境に反応する PVECs の機能解析においては、EPCs の存在が示唆された。骨髓由来 EPCs が血管新生にとって重要であることは明らかだが、非骨髓由来 EPCs の存在も示されている。キメラマウスの検討より増殖 PVECs の起源は組織常在性 EPCs を含む局所組織にあると考えられた。一方で循環 EPCs の一過性増殖も認め、骨髓由来細胞の間接的作用が示唆された。

E. 結論

低酸素暴露により毛細血管レベルでの組織常在性内皮細胞の増殖を認め、その細胞群は EPCs を含むことが示唆された。肺血管リモデリング等の慢性低酸素暴露による病態下での肺組織の障害/再生メカニズムの研究において、活性化された肺の構成細胞を解析することは重要であり、増殖する PVECs の起源や機能の解析は病態解明や治療標的の検索のためにも必要となる。

F. 研究発表

1. 論文発表

Nishimura R, Nishiwaki T, Kawasaki T, Sekine A,

Suda R, Urushibara T, Suzuki T, Takayanagi S, Terada J, Sakao S, Tatsumi K. Hypoxia-induced proliferation of tissue-resident endothelial progenitor cells in the lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2015 Apr 15;308(8):L746-58.

RS ウイルスの気道上皮感染時のサイトカイン放出に体する塩酸塩リゾチームの効果

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

COPD 急性増悪はしばしば RS ウイルス等のウイルス感染による気道炎症の増悪により引き起こされ、その治療や予防が重要であるが、有効な薬剤はまだ少数である。塩酸塩リゾチームは古典的に使用されてきた抗気道炎症性薬剤であるがその分子生物学的な効果は明らかになっていない。そこで我々は、この薬剤の抗気道炎症作用を確認するために、RS ウイルス感染を起こさせた気道上皮細胞 HEP-2 に塩酸塩リゾチームを投与し、その気道上皮細胞由来のサイトカインを Bio-Plex アッセイシステムを用いて測定・評価を行った。その結果、塩酸塩リゾチームを投与した結果、投与しなかった場合と比較し、炎症性サイトカインである IL-6 の産生が濃度依存性に抑制された。一方同じ炎症性サイトカインでも IL-8 については塩酸塩リゾチームの濃度を高くしても抑制効果は得られなかった。IL-1 β 、MIP-1a、G-CSF は、塩酸塩リゾチームによる産生抑制効果が認められた。塩酸塩リゾチームの投与により、RS ウイルス感染下の気道上皮細胞からの炎症性サイトカインの産生が部分的であるが抑制され、その一部では濃度依存性の抑制効果が認められた。一方で産生が抑制されなかったサイトカインも認められた。この理由として、塩酸塩リゾチームが炎症カスケードの一部のみに有効であった可能性、塩酸塩リゾチームの濃度が低かった可能性、塩酸塩リゾチームが RS ウイルスによる炎症で重要な RhoA シグナリングとは異なるカスケードに働いた可能性などが考えられ更なる追が必要である。

共同研究者 櫻井隆之、家里憲、齋藤謙悟、巽浩一郎、白澤浩

A. 研究目的

COPD 急性増悪は生命に危機を及ぼす重大な病態である。主に気道感染症がその原因となる。ウイルス感染による気道炎症をコントロールすることは非常に難しく多くの臨床家を悩ませている。気道炎症のコントロールに決定的な方法はなく、抗炎症作用を持つ薬剤の研究が期待されている。気道炎症をコントロールする薬物の候補として、塩酸塩リゾチームが挙げられる。この薬物は本邦において古典的に

使用されてきた抗炎症薬であり、特に慢性気道炎症に対して用いられてきた。しかしながらその分子生物学的な動態は不明であり、我々は HEP-2 細胞と、気道感染の代表的な原因ウイルスである RS ウイルスを用いて、塩酸塩リゾチームが抗炎症作用を有するかどうか確認を行った。

B. 研究方法

RS ウイルスの A2 株、HEP-2 細胞株をそれぞれ購

入し、HEp-2 細胞は 10%グルタミンおよび FBS を添加した EMEM 培地で管理した。まず RS ウイルス 0.1MOI と塩酸塩リゾチーム 5ng/ml を混合し 48 時間後にウイルスの力価が変わらないことを確認した。また、細胞活性も塩酸塩リゾチーム 5ng/ml 下で変わらないことを ATP アッセイで確認した。次に、塩酸塩リゾチームのサイトカイン発現に与える影響を調べるため、0,5,50,500pg/ml、および 5ng/ml の塩酸塩リゾチームを 3 日間投与後、RS ウイルスを 0.1MOI で 48 時間感染させた。上清を回収し Bio-Plex アッセイシステムによる multiplex assay を実施してサイトカインの測定をおこなった。

C. 研究結果

IL-6 の濃度は 50,500pg/ml、5ng/ml の塩酸塩リゾチーム投与下で明らかに減少し、さらに濃度依存性の減少効果が認められた。一方で、IL-8 については目立った減少効果は認められなかった。IL-1 β 、MIP-1a は塩酸塩リゾチーム 5ng/ml の投与下で減少効果が認められ、G-CSF も塩酸塩リゾチームの濃度依存性に減少効果が認められた。しかし TNF- α は 5ng/ml の塩酸塩リゾチーム投与下で逆に増加が認められ、IFN- γ は明らかな変化を認めなかった。

D. 考察

塩酸塩リゾチームが、RS ウイルスを感染させた HEp-2 細胞からのサイトカインの産生の一部を抑制することが明らかになった。一方で、すべての炎症性サイトカインに対して抑制効果が認められたわけ

ではなかった。抑制効果の認められたサイトカインとそうでないサイトカインが生じた理由はまだ決定的なものではないが、(1) 炎症性サイトカインの一部にしか塩酸塩リゾチームが作用しないため、(2) もう少し高い濃度が必要であったため、(3) 通常、RS ウイルス感染でキーとなる RhoA カスケードとは異なる経路に作用したため、の 3 つの可能性が考えられる。さらに詳しい作用については研究の続行が必要であるが、COPD 感染で重要な RS ウイルス感染による気道炎症のコントロールに道を開く可能性を示唆した結果となった。

E. 結論

RS ウイルスによる気道炎症として重要な炎症性サイトカインに対し、塩酸塩リゾチームが抑制的な効果を示した。これは RS ウイルスによる気道炎症のコントロールの可能性に道を開くものである。一方で効果は完全でなく、さらなる追究が必要と考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

Sakurai T, Iesato K, Sakao S, Saito K, Tatsumi K, Shirasawa H. Lysozyme hydrochloride Inhibits Cytokines in Epithelial Cells with Respiratory Syncytial Virus Infection: a Brief Report. *Int J Pharm Sci Drug Res.* 2015; 7: 126-128.

喘息合併慢性閉塞性肺疾患（ACOS）のQOL、呼吸機能、画像的特徴の解析

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

日常診療においてはしばしば気管支喘息(Asthma)と慢性閉塞性肺疾患(COPD)の合併 (Asthma-COPD overlap syndrome; ACOS)を経験するが、これまでいずれの研究対象からも除外されてきたため、その病態については未解明な部分が多い。今回、我々は ACOS 患者を自覚症状、呼吸機能、CT 画像特徴の3点から COPD 患者と比較解析し、その上で、budesonide/formoterol 吸入療法によるそれら3点の経時変化について検討した。ACOS 患者は同程度の airflow limitation を有する COPD 患者と比較して、有意に自覚症状が強く、拡散能(DL_{CO}/VA)が高く、気道壁厚 (percentage of wall area; %WA)が厚く、小血管病変割合(cross-sectional area of pulmonary vessels less than 5 mm²; %CSA<5)が高値であった。未治療の ACOS 患者(n = 20)に budesonide/formoterol 160/4.5 µg, 1日2回, 1回2吸入)を導入したところ、12週後に気腫病変の程度は変化なかったが、自覚症状は有意に改善し、気道壁厚は有意に改善し、小血管病変割合は有意に減少した。以上より、ACOS は COPD と比較して気道病変が優位であることが示唆され、%CSA <5 は両者の鑑別に有用なツールになり得ると示唆された。

共同研究者

鈴木敏夫、川田奈緒子、松浦有紀子、伊狩潤、笠原康紀、巽浩一郎

A. 研究目的

COPDは好中球性炎症、喘息は好酸球性炎症を基本とし、各々独立した疾患であるが、気道炎症の病態や病理所見について類似する点もあり、日常診療においてはそのオーバーラップ症候群(ACOS)をしばしば経験する。ACOSはCOPD、喘息と比較してQOLが低く、1秒率の低下も早く、予後が悪いと報告されている。しかしながら、これまでCOPD、喘息いずれの臨床試験からも除外されてきたACOSに関するエビデンスは未だ不足している。今回、我々は、同等の閉塞性換気障害を有するACOSとCOPD

の患者群において、HrQOL、呼吸機能、CT画像の特徴の比較を行い、それらのパラメーターが budesonide/formoterol吸入療法によりどのように変化するかを検討した。

B. 研究方法

2010年7月から2014年7月にかけて千葉大学 COPD 外来を受診した243人の患者を対象に、呼吸機能検査を行い、FEV₁/FVC<70%であった193人のうち、間質性肺炎、肺癌、心不全を合併していた53人を除いた140人に対して COPD Assessment