

分担研究報告

閉塞性肺疾患における気道内腔形状の不整度に関する研究

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

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 閉塞性肺疾患における気道リモデリングの形態学的評価法として、胸部 CT 画像を用いた解析により、気道壁肥厚の程度や気道内腔面積が定量的指標として用いられてきたが、これらは気道の特定部位の横断面を基に求められており、気道の長軸方向に対してより広い範囲で気道形状を評価した報告はない。そこで胸部 CT 画像を用いて、気道内腔に接する球を仮想し、気管分岐部から 5 次気管支まで内接球を移動させた時の球の半径を気管分岐部からの距離の関数として表現し、回帰直線からの変動を気道内腔形状の不整度の指標とする新たな手法を開発した。COPD、喘息、健常者の 3 群で比較したところ、従来の気道横断的な解析による気道壁肥厚の程度は、喘息群で有意に他の 2 群より大きいものに対して、長軸方向の気道内腔不整度は、COPD 群において他の 2 群に比し有意に増加していた。今回新規に開発した気道長軸方向の指標は、従来の気道横断的指標と組み合わせることにより、呼吸器疾患による気道リモデリングの特徴を形態的に示せることが示唆された。

共同研究者

小熊毅、福井基成、田辺直也、丸毛聡、中村肇、伊藤寿夫、佐藤晋、新実彰男、伊藤功朗、松本久子、室繁郎

A. 研究目的

呼吸器疾患の気道病変の形態学的評価法として、胸部 CT 画像を用いた定量的評価が主に閉塞性肺疾患で用いられている。従来、気道の特定部位の横断面を基に気道壁肥厚の程度や気道内腔面積を求めて定量的指標として用いられてきたが、気道の長軸方向に対してより広い範囲で気道形状を評価した報告はない。

し、気管分岐部を起点として、右下葉の 5 次気管支に向けて気道内腔に接する球を仮想し、内接球の半径の変化を求めた。この内接球の半径を気管分岐部からの距離の関数として表現し、回帰直線からの変動を気道内腔形状の不整度の指標とする新たな手法を開発し、解析するソフトを独自に作成した。なお、本法は、既知の内径をもつ気道ファントムを用いて測定値の妥当性をあらかじめ評価した。本ソフトを COPD、喘息、健常者の 3 群の CT 画像に応用し、指標を比較検討した。

B. 研究方法

胸部 CT 画像の画素値から気道を 3 次元的に抽出

C. 研究結果

気道壁肥厚の程度は、喘息群で有意に他の 2 群より高値を示した。一方、気道の長軸方向の内腔不整度は、COPD 群において他の 2 群に比し有意に増加していた。気流閉塞の程度が同程度な喘息群、COPD 群のサブグループの解析でも同様の結果であった。

D. 考察

胸部 CT 画像を用いて気道の長軸方向に対して気道リモデリングを解析したのは、本研究が初めてである。COPD 群では、喘息群や健常者群とは異なり、気道内腔の不整度が有意に高いことが示された。本法は、視覚的評価では得られない、3 次元画像から求められた指標を提供する点でも従来の気道横断的解析とは大きく異なり、CT 画像解析による評価法の新たな一面を示した。

E. 結論

本研究で新規に開発した気道長軸方向の不整度を表す指標は、従来の気道横断的指標と組み合わせることにより、疾患による気道リモデリングの形態学的特徴を示せることが示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

Longitudinal shape irregularity of airway lumen assessed by CT in patients with bronchial asthma and COPD. Oguma T, Hirai T, Fukui M, Tanabe N, Marumo S, Nakamura H, Ito H, Sato S, Niimi A, Ito I, Matsumoto H, Muro S, Mishima M. *Thorax*. 70(8):719-724, 2015

生体肺移植と脳死肺移植の比較研究

研究分担者 伊達 洋至

京都大学大学院医学研究科器官外科学講座呼吸器外科学 教授

研究要旨

日本においては、脳死ドナー数が少なく、生体肺移植が呼吸不全患者にとって重要な選択肢となってきた。生体肺移植は、脳死肺移植を待機できないより重症例が対象となる。本研究では、生体肺移植および脳死肺移植のレシピエントに関して、術前状態および移植後成績を比較した。2008年6月から2014年1月までに京都大学において施行された79例の肺移植を後ろ向きに検討した。生体肺移植42例と脳死肺移植37例を比較した。術前状態では、生体肺移植は脳死肺移植に比べて、ステロイド依存(64.3% vs 29.7%, $p=0.0022$)、低BMI(17.2 ± 4.0 vs 19.3 ± 3.3 kg/m², $p=0.013$)、歩行不能患者(57% vs 13%, $p=0.0001$)がより多く、人工呼吸器管理下の患者(11.9% vs 2.7%, $p=0.12$)がより多い傾向にあった。移植後1, 3年生存率は、それぞれ、89.7%, 86.1% vs 88.3%, 83.1%, $p=0.55$)と同等であった。生体肺移植は脳死肺移植に比べてより重症な患者に実施されたが、移植後成績は同等であった。

共同研究者

近藤丘、陳和夫、吉野一郎、津島健司、吉田雅博、林清二、三好新一郎

A. 研究目的

日本においては、脳死ドナー数が少なく、生体肺移植が呼吸不全患者にとって重要な選択肢となってきた。生体肺移植は、脳死肺移植を待機できないより重症例が対象となる。これまで、生体肺移植と脳死肺移植を比較した報告はない。そこで、本研究の目的は、生体肺移植および脳死肺移植のレシピエントに関して、術前状態および移植後成績を比較検討することとした。

B. 研究方法

2008年6月から2014年1月までに京都大学において施行された79例の肺移植を対象とした。

生体肺移植42例(片側10例、両側32例)と脳死肺移植37例(片側22例、両側15例)を比較した。前向きに集めたデータベースをもとに、術前状態、中期術後成績について、後ろ向きに比較検討した。

C. 研究結果

生体肺移植では57.1%が女性であったのに対して脳死肺移植では64.9%が男性であった。平均年齢はそれぞれ36.6歳、39.7歳で有意差はなかった。生体肺移植の方が間質性肺炎や骨髄移植後肺障害の患者がより多く含まれていた。術前状態では、生体肺移植は脳死肺移植に比べて、ステロ

イド依存(64.3% vs 29.7%, $p = 0.0022$)、低BMI(17.2 ± 4.0 vs 19.3 ± 3.3 kg/m², $p=0.013$)、歩行不能患者(57% vs 13%, $p=0.0001$)がより多く、人工呼吸器管理下の患者(11.9% vs 2.7%, $p=0.12$)がより多い傾向にあった。移植後の人工呼吸器管理期間は、生体肺移植の方が脳死肺移植よりも長かった(15.6 days vs 8.5 days, $p=0.025$)。しかしながら、移植後1, 3年生存率は、それぞれ、89.7%, 86.1% vs 88.3%, 83.1%, $p=0.55$)と同等であった。生体ドナーには重篤な合併症はなく、全員が社会復帰した。

D. 考察

生体肺移植は健康なドナーからの肺の提供が必要であることから、脳死肺移植を待機できないより重症患者が適応となる。通常二人のドナーが右あるいは左下葉を提供するし、これらをレシピエントの両肺として移植する。したがって、脳死肺移植に比べると移植肺は比較的小さい。一方で、脳死肺移植よりも虚血時間は短く、親族からの提供の場合はHLAが似通っているという利点もある。長期的にみても、二人の別々のドナーからの臓器

移植は、慢性拒絶が起こっても片側性であることが多いことも利点の一つである。本研究では、術前状態は、生体肺移植の方が脳死肺移植よりも明らかに悪く、術後急性期も人工呼吸器管理期間が長いなど、より慎重な集中管理が必要であることが明白となった。にもかかわらず、中期生存率に両者間に差はなく、生体肺移植の妥当性が示された。

E. 結論

生体肺移植は脳死肺移植に比べてより重症な患者に実施されたが、移植後成績は同等であった。

F. 研究発表

1. 論文発表

Date H, Sato M, Aoyama A, Yamada T, Mizota T, Kinoshita H, Handa T, Tanizawa K, Chin K, Minakata K, Chen F. Living-donor lobar lung transplantation provides similar survival to cadaveric lung transplantation even for very ill patients. *Eur J Cardiovasc Surg* 47(6):967-73, 2015

ホエイペプチド配合経腸栄養剤のエラスターゼ誘導肺気腫に対する効果に関する研究

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

ホエイペプチド配合経腸栄養剤は、COPD 患者の全身性炎症を軽減することが報告されている。本研究ではエラスターゼ誘導肺気腫モデルを用いてホエイペプチド配合経腸栄養剤の気腫病変抑制効果および腸内環境への影響について検討した。ホエイペプチド配合経腸栄養剤は、気腫病変を抑制するとともに気管支肺胞洗浄液（BALF）中の総細胞数の増加を抑制し、回盲部内容物の短鎖脂肪酸を増加させた。BALF 中の総細胞数は回盲部内容物の短鎖脂肪酸濃度と負の相関を認めた。ホエイペプチド配合経腸栄養剤は肺における抗炎症作用を介して気腫病変を軽減する可能性が示唆され、その効果は腸内環境の改善と関連している可能性が考えられた。

共同研究者 友田恒一、久保薫、大力一雄、山地健人、山本佳史、西井康恵、中村篤弘、吉川雅則、濱田薫

A. 研究目的

慢性閉塞性肺疾患（COPD）は全身性炎症を基盤とする疾患である。腸内環境を改善するホエイペプチド配合経腸栄養剤は、COPD 患者に対して全身性炎症を軽減することが報告されている。本研究ではホエイペプチド配合経腸栄養剤による気腫病変抑制効果および腸内環境への影響についても検討した。

ホエイペプチド非配合経腸栄養剤では気腫病変は軽減されなかった。一方、ホエイペプチド配合経腸栄養剤は、気腫病変を抑制するとともに気管支肺胞洗浄液（BALF）中の総細胞数の増加を抑制し、さらに回盲部内容物の短鎖脂肪酸を増加させた。BALF 中の総細胞数は回盲部内容物の短鎖脂肪酸濃度と負の相関を認めた。

B. 研究方法

1)標準的食餌、2)ホエイペプチド非配合経腸栄養剤、3)ホエイペプチド配合経腸栄養剤で給餌したC57BL6 マウスにエラスターゼ誘導肺気腫を作成した。各群における気腫病変の程度、回盲部内容物の短鎖脂肪酸濃度を比較検討した。

D. 考察

食物繊維は腸内環境を改善することが知られており、疫学的には食物繊維摂取が COPD の発症抑制や自覚症状の軽減に有効であると報告されている。従って、腸内環境の改善が肺の炎症抑制につながることも推測される。また、ホエイペプチドは COPD 患者の全身性炎症を抑制することが報告されている。今回の検討から、ホエイペプチドが肺における抗炎

C. 研究結果

症作用を介して気腫病変の形成を抑制する可能性が示唆された。また、その効果は腸内環境の改善と関連することが推測された。

E. 結論

ホエイペプチド配合経腸栄養剤は腸内環境の改善を介して気腫病変を軽減する可能性が示唆された。

F. 論文発表

1. 論文発表

Tomoda K, Kubo K, Dairiki K, Yamamoto Y, Nishii Y, Nakamura A, Yoshikawa M, Hamada K, Kimura H. Whey peptide-based enteral diet attenuated elastase-induced emphysema with increase in short chain fatty acids in mice. BMC Pulmonary Medicine 2015; 15:64

NREM 睡眠優位閉塞性睡眠時無呼吸の発症メカニズムに関する研究

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

NREM 優位に閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）が観察される閉塞性睡眠時無呼吸症候群（OSAS）の発症メカニズムに関して、覚醒から入眠へ移行する際に換気量の低下が大きい患者では OSA が NREM 優位に観察されるとの仮説を立てて検証した。OSAS 患者 324 例の入眠前後で抽出した respiratory inductance plethysmography (RIP) の sum 波形を用いて換気量を評価した。入眠に伴う推定分時換気量の変化率と % AHI in NREM ($(\text{AHI-NREM}) / [(\text{AHI-NREM}) + (\text{AHI-REM})] \times 100$) は有意な相関を示した。すなわち、入眠に伴う換気量の低下が大きい症例では NREM 期に睡眠呼吸障害を生じやすいことが示された。

共同研究者 山内基雄、藤田幸男、熊本牧子、吉川雅則、大西徳信、中野 博、Strohl KP

A. 研究目的

通常、閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）は筋トーンスが低下する REM に頻回に観察されるが、しばしば NREM 優位に OSA が観察される閉塞性睡眠時無呼吸症候群（OSAS）に遭遇する。一般的に覚醒から入眠に伴う換気量の低下と PaCO₂ の変動には個人差が存在する。一方、呼吸は NREM では主に化学調節系によって規定されるが、REM では化学調節系に加えて行動調節系の関与も受ける。以上の背景から、覚醒から入眠へ移行する際に換気量の低下が大きい患者では OSA が NREM 優位に観察されるとの仮説を立てて本研究を行った。

B. 研究方法

対象は OSAS を疑う症状を訴え受診し、終夜睡眠ポリグラフ（PSG）で無呼吸低呼吸指数（AHI）が 5 以上の OSAS 患者 451 人。少なくとも 1 分以上

の呼吸を入眠前後（Wakefulness Stage N1）で抽出した。呼吸は respiratory inductance plethysmography (RIP) の sum 波形を用いて解析し、1 呼吸毎の 1 回呼吸時間（T_{tot}）、1 回換気量（V_T）、推定分時換気量（estimated minute ventilation; $60 / T_{\text{tot}} \times V_T$ ）を求め、覚醒から入眠に伴う推定分時換気量の変化率を算出した。さらに診断 PSG から NREM 期の AHI（AHI-NREM）と REM 期の AHI（AHI-REM）を求め、覚醒から入眠に伴う推定分時換気量の変化率との関連を検討した。

C. 研究結果

451 症例中解析可能な 324 症例を対象とした。入眠に伴う推定分時換気量変化率は $-15.0 \pm 16.6\%$ であり、推定分時換気量の低下は主に V_T の低下によるものであった。また入眠に伴う推定分時換気量の変化率と % AHI in NREM ($(\text{AHI-NREM}) /$

$[(\text{AHI-NREM}) + (\text{AHI-REM})] \times 100$) は有意な相関を示した。すなわち、入眠に伴う換気量の低下が大きい症例では NREM 期に睡眠呼吸障害を生じやすいことが示された。

D. 考察

覚醒から入眠に伴う換気量低下が大きい症例、すなわち PaCO_2 の変化が大きい症例では NREM 優位に OSA が生じることが示された。一般的には OSA は REM に重症化しやすいが、覚醒と NREM 睡眠を繰り返すような不安定な睡眠時間帯では、覚醒と NREM の換気量変化の大きさからくる呼吸不安定性に起因した OSA が NREM 優位に生じることが示唆された。

E. 結論

NREM 依存 OSAS の Phenotype を検出するには、覚醒から入眠に伴う換気量低下に注目することが重要と考えられた。

F. 論文発表

1. 論文発表

Yamauchi M, Fujita Y, Kumamoto M, Yoshikawa M, Ohnishi Y, Nakano H, Strohl KP, Kimura H. Nonrapid Eye Movement-Predominant Obstructive Sleep Apnea: Detection and Mechanism. J Clin Sleep Med 2015; 11:987-993

Carbohydrate sulfotransferase 3 抑制がエラスターゼ誘導肺気腫に及ぼす効果に関する研究

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

細胞外基質のひとつであるコンドロイチン硫酸プロテオグリカン (CSPG) の過剰沈着がマクロファージの長期停留を促し、慢性炎症を促進する。今回、CSPG の代謝に関与する遺伝子である carbohydrate sulfotransferase 3 (CHST3) に対する RNA 干渉による CSPG 沈着抑制が肺の気腫化に及ぼす影響を検討した。エラスターゼ誘導肺気腫モデルにおいて CHST3 siRNA 投与は Control siRNA と比較し、肺胞壁を中心とした CSPG の沈着を抑制した。また、CHST3 siRNA 投与群において平均肺胞壁間距離拡大の抑制、マクロファージ数増加の抑制、MMP-9 上昇の抑制とエラスチン減少の抑制を認めた。CSPG の過剰沈着はマクロファージを主体とした炎症の遷延とエラスチン修復の阻害を介して肺気腫の発症に関与していると考えられ、CHST3 を標的とした RNA 干渉は肺気腫に対する新たな治療法になる可能性が示唆された。

共同研究者 甲斐吉郎、友田恒一、米山博之、吉川雅則

A. 研究目的

COPD で認められる肺胞壁の破壊（肺気腫）には細胞外基質であるエラスチンの減少が関与していることが知られている。コンドロイチン硫酸プロテオグリカン (CSPG) は細胞外基質のひとつであるが、軽症、中等度 COPD 患者の肺組織で、CSPG 沈着が亢進し、エラスチン産生を阻害していると報告されている。われわれはブレオマイシン肺線維症モデルで CSPG の過剰沈着がマクロファージの長期停留を促し、慢性炎症を促進することを報告した。今回 CSPG の代謝に関わる遺伝子である carbohydrate sulfotransferase 3 (CHST3) に注目し、CHST3 をターゲットにした RNA 干渉による CSPG 産生抑制が気腫化に及ぼす影響を検討した。

B. 研究方法

6-8 週齢の雌 C57/BL6 マウスに豚膵エラスターゼ (PPE) を又は PBS を気管内投与し肺気腫を誘発した。CHST3 に対する siRNA をアテロコラーゲンによるドラッグデリバリーシステムを利用して腹腔内に 2 回投与した (day0、7)。A) Sham 群 (PBS + Control siRNA)、B) Cont 群 (PPE + Control siRNA)、C) 治療群 (PPE + CHST3 siRNA) の 3 群に分け day21 に平均肺胞壁間距離 (MLI)、呼吸機能検査、day7、21 に気管支肺胞洗浄 (BALF)、EVG 染色、免疫染色 (CSPG, F4/80)、TNF- α 、MMP-9 の遺伝子発現を Real Time PCR 法を用いて解析した。

C. 研究結果

PPE 投与により Control 群では、肺胞壁を中心とした CSPG 沈着の増加、MLI の拡大、エラスチンの減少を認めた。CHST3 siRNA 投与群では CSPG の沈着増加の抑制、MLI 拡大の抑制を認めた。また、day7、21 における BALF と肺組織に存在するマクロファージ数増加の抑制、day7 における TNF- α 、MMP-9 上昇の抑制と day21 におけるエラスチン減少の抑制を認めた。

D. 考察

CSPG は CD44 を介してマクロファージと接着をきたすことが報告されている。PPE 投与で誘発される肺胞壁に沈着する CSPG はマクロファージの長期停留を促すとともに、TNF- α 、MMP-9 の産生増加を促進して肺の気腫化に関与すると考えられる。また気腫化の形成とともにエラスチンの減少も認められた。一方、CHST3 siRNA 投与は、CSPG の沈着を抑制することでマクロファージの

増加を抑制し、エラスチンの減少も抑制した。CSPG の過剰沈着は炎症の遷延に関わり、またエラスチン修復の阻害を介して気腫病変形成に関与する可能性が考えられた。

E. 結論

CSPG を標的にした RNA 干渉は肺気腫に対する新たな治療法になる可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

Kai Y, Tomoda K, Yoneyama H, Yoshikawa M, and Kimura H. RNA interference targeting carbohydrate sulfotransferase 3 diminishes macrophage accumulation, inhibits MMP-9 expression and promotes lung recovery in murine pulmonary emphysema. *Respiratory research*.2015;16(1):146.

慢性呼吸不全患者に対するグレリンの投与効果に関する研究

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

体重減少のある慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者に対するグレリンの反復投与は、QOL や運動能の改善に対して有効であることを報告した。今回は、慢性呼吸不全患者を対象としてグレリンの至適投与量を多施設共同研究にて検証した。慢性呼吸不全患者 44 例を対象として、呼吸リハビリテーションに加えてグレリン 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ あるいは 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与を無作為に割り付け、3 週間にわたり 1 日 2 回経静脈的に投与した。2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与群では 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与群と比較し、6 分間歩行距離の改善は同程度であったが、最大酸素摂取量の改善が有意に大きく、体重と SGRQ の改善は 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与群でのみ認められた。以上から、慢性呼吸不全患者に対するグレリンの投与量は 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ よりも 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の方が妥当と考えられた。

共同研究者 松元信弘、三木啓資、坪内拡伸、坂元昭裕、有村保次、柳 重久、飯干宏俊、吉田 誠、相馬亮介、石本裕士、山本佳史、矢寺和博、吉川雅則、相良博典、岩永知秋、迎 寛、前倉亮治、中里雅光、寒川賢治

A. 研究目的

グレリンは胃細胞から分泌される成長ホルモン分泌促進因子であり、蛋白同化作用に加えて抗炎症作用、交感神経抑制作用、摂食促進作用など多彩な生理活性を有している。われわれは体重減少のある慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者に対するグレリンの反復投与は、QOL や運動能の改善に有効であることを報告した。今回は、慢性呼吸不全患者を対象としてグレリンの至適投与量を多施設共同研究にて検証した。

B. 研究方法

対象は Body mass index が $21\text{kg}/\text{m}^2$ 未満で労作時、睡眠時を含めて PaO_2 が 70Torr 以下となる

慢性呼吸不全患者 44 例で、研究を完遂できた 42 例の結果を解析した。基礎疾患は COPD33 例、特発性肺線維症 4 例、肺結核後遺症 5 例であった。呼吸リハビリテーションとともに、グレリン 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ あるいは 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与を無作為に割り付け、3 週間にわたり 1 日 2 回経静脈的に投与した。グレリン投与前後で食事摂取量、体重、筋蛋白量、呼吸機能、呼吸筋力、6 分間歩行距離、最大酸素摂取量、St. George's Respiratory Questionnaire（SGRQ）等を評価した。また、一部の指標については、投与終了後 4 週目にも再評価した。

C. 研究結果

グレリン 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与群（21 例）と 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投

与群(23例)の間で、基礎疾患および諸指標に有意差を認めなかった。6分間歩行距離の改善は2群とも同程度であったが、最大酸素摂取量の改善は2 μ g/kg投与群で有意に大きかった。食事摂取量や筋蛋白量の改善は両群ともにみられたが、体重、最大吸気筋力およびSGRQの改善は2 μ g/kg投与群でのみ認められた。

D. 考察

COPD患者における検討では2 μ g/kgのグレリン投与によりプラセボと比較して6分間歩行距離やQOLの改善が認められたが、グレリンの至適投与量については明らかではない。今回の慢性呼吸不全患者を対象とした検討では、2 μ g/kg投与群が1 μ g/kg投与群と比較し、最大酸素摂取量の改善が有意に大きかった。その要因として、2 μ g/kg投与群でのみ肺活量や最大吸気筋力の改善がみられたことや、心機能の改善が関与していることも考え

られるがさらなる検討を要する。また、基礎疾患による投与効果の差異についても明らかにする必要がある。

E. 結論

慢性呼吸不全患者に対するグレリンの投与量は1 μ g/kgよりも2 μ g/kgの方が妥当と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

Matsumoto N, Miki K, Tsubouchi H, Sakamoto A, Arimura Y, Yanagi S, Iiboshi H, Yoshida M, Souma R, Ishimoto H, Yamamoto Y, Yatera K, Yoshikawa M, Sagara H, Iwanaga T, Mukae H, Maekura R, Kimura H, Nakazato M, Kangawa K. Ghrelin Administration for Chronic Respiratory Failure: A Randomized Dose-Comparison Trial. Lung 2015;193:239-247.

慢性閉塞性肺疾患における Quality of Life 各ドメイン変化と 1 秒量経年変化との関連

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

北海道 COPD コホート研究に参加した 261 名の患者を対象に、半年毎に肺機能検査、1 年毎に St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) 調査票で QOL 評価を行い 5 年間追跡調査した。追跡率は 74%であった。1 秒量経年変化は両側 4 分位を用いて、急速低下群 (<25%位)、低下群 (25-75%位)、維持群 (>75%位) に分類した。活動スコアは全ての群で悪化傾向にあったが、1 秒量急速低下群で最も悪化した。症状スコアは 1 秒量維持群では有意に改善し、1 秒量急速低下群であっても悪化しなかった。ベースラインデータにおける活動性スコア悪化の予測因子は高齢以外に、Body mass index (BMI) 低値が有意な予測因子となった。呼吸機能検査での可逆性増大は症状スコアの改善と関連した。経過観察データでは 1 秒量経年変化が QOL 変化の最も重要な予測因子であった。喫煙継続は活動性スコアの悪化因子であった。急性増悪による入院は症状スコアの悪化因子であるのに対し、 β 刺激薬使用は改善因子であった。このように適切な COPD 治療下において、QOL の経年変化に係る因子はそれぞれのドメインごとに異なり、一部の患者では活動性スコアは経年的に悪化するのに対し、症状スコアは改善傾向を示すことが新たに示された。

共同研究者

牧田比呂二、鈴木雅、清水薫子、今野哲、伊藤陽一、西村正治、Hokkaido COPD Cohort Study Investigators

A. 研究目的

QOL は COPD 患者の予後に関わる重要な因子である。一般的に COPD は QOL が進行的に悪化すると考えられてきた。1 秒量と SGRQ 総スコアの関連は横断的研究で示されてきたが、QOL を長期的に評価し、1 秒量の経年変化との関連を調べた報告は僅かである。我々は 1 秒量の経年変化が一樣ではなく、一部の COPD 患者では維持されていることを以前に示した。SGRQ 総スコアは活動性、症状、インパクトの各ドメインから成る。本研究では 1 秒量経年変化に基づき群分けされた COPD

患者の SGRQ 変化を、各ドメインに着目し 5 年にわたり追跡調査を行った。

B. 研究方法

北海道 COPD コホート研究に参加した少なくとも 3 回以上肺機能検査を測定し得た 261 名を追跡調査した。病歴、喫煙歴、慢性気管支炎症状の有無、息切れ症状の程度、服薬状況などを確認し、増悪も調査した。半年ごとに、気管支拡張薬吸入前後の肺機能検査を施行した。また、1 年ごとに肺拡散能力 (Kco)、高分解能 CT 検査、血液生化学

学検査, SGRQ による QOL 調査を施行した。SGRQ の経年変化は脱落者も考慮し linear mixed-effects model で解析した。ベースラインデータおよび経過観察データにおける SGRQ 経年変化の寄与因子は非調整もしくは調整 linear mixed-effects models を使用した。なお、本研究は北海道大学倫理委員会の承認を受けている (med02-001)。

C. 研究結果

SGRQ 総スコアの経年変化と 1 秒量経年変化には相関関係を認め ($r=-0.27$, $P<0.001$, $n=261$)、そのうち 110 人 (42%) は 1 秒量が低下したにも関わらず SGRQ 総スコアが改善した。SGRQ 総スコアは 1 秒量急速低下群で有意に悪化し (1.33 score/year, $P<0.001$)、1 秒量維持群では有意に改善した (-0.94 score/year, $P=0.006$)。各ドメインに着目すると、活動性スコアは 1 秒量急速低下群、1 秒量低下群でそれぞれ有意に悪化したのに対し ($P<0.001$, $P=0.008$)、症状スコアは 1 秒量低下群、1 秒量維持群で有意に改善した ($P=0.001$, $P<0.001$)。

ベースラインデータにおける活動性スコア悪化の予測因子は高齢、Body mass index (BMI) 低値であった。呼吸機能検査での可逆性増大は症状スコアの改善と関連した。経過観察データでは 1 秒量経年変化が QOL 変化の最も重要な予測因子であった。喫煙継続は活動性スコアの悪化因子であった。急性増悪による入院は活動性スコアには影響を与えなかったが、症状スコアの悪化因子となった。β刺激薬使用は症状スコアの改善因子であった。

D. 考察

本研究の群分けでは喫煙や薬剤使用状況などの背景に差はなかったことから、1 秒量の経年変化は

QOL の変化を規定する重要な因子と考えられる。症状スコアが改善した原因として、定期受診や研究参加による患者の安心感も考えられるが、5 年間にわたり経年的に改善した理由としてはむしろ適切な加療によって一部の COPD 患者は症状が長期に安定もしくは改善傾向となると言える。研究の限界は、対象者のほとんどが男性であり女性に同様の結果は期待できない可能性があること、吸入ステロイドの使用率が 14% と低く影響を正確に評価できなかった可能性があること、合併症が正確に評価できなかったことが挙げられる。

E. 結論

QOL の経年変化に関係する因子はそれぞれのドメインごとに異なっていた。活動性スコアは経年的に悪化するのに対し、一部の患者では適切な COPD 加療で症状スコアが改善することが新たに示された。

F. 研究発表

Nagai K, Makita H, Suzuki M, Shimizu K, Konno S, Ito YM, Nishimura M; Hokkaido COPD Cohort Study Investigators. Differential changes in quality of life components over 5 years in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015;10:745-57.

慢性閉塞性肺疾患における CT 画像を用いた気管支拡張効果に関する検討

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

現在までも、CT を用いた気管支拡張薬による気管支拡張効果に関する検討はなされてきた。しかし、呼吸機能が一定の場合、気管支内腔面積を測定した際の変動率はどの位で、さらに実際、気管支拡張薬を用いた場合、気管支拡張効果がその変動率を超え有意となるのであろうか。本研究では、1 年間の間隔を経て 1 秒量の変化の少ない COPD 症例（非介入群）を選択し、前後 2 回の CT 画像を用いて気管支内腔面積の変化を気道部位別に評価し、気管支拡張薬を投与した COPD 症例（介入群）における投与前後の気管支内腔面積の変化と比較することにより、その信頼性を検討した。

Salmeterol/fluticasone propionate combination (SFC) 投与前後の平均気管支拡張率 ($A_i\%$) は 28.2 ± 4.1 (SE)% であった。介入群において 1 秒量の改善率が 14% 未満である poor responder 群の気管支拡張効果でさえ、統計学的有意差をもって非介入群の気管支内腔面積の変動より大きくなり ($19.1 \pm 4.6\%$ vs. $2.1 \pm 3.9\%$)、気管支拡張効果を評価し得ることを確認した。また、介入群からランダムに選択した 12 人において、吸入前後の気管支内腔面積測定における観察者間の変動を検討したところ intra-class correlations は 0.801 であり、許容できる範囲内であった。

CT 画像解析ソフトウェアを用いた気管支拡張効果の評価方法は、1 秒量の改善が平均 180ml である集団において信頼性があると考えられた。

共同研究者

牧田比呂二、鈴木雅、今野哲、伊藤陽一、西村正治、Hokkaido COPD Cohort Study Investigators

A. 研究目的

CT を用いた COPD における気管支拡張薬による気管支拡張部位の評価の信頼性を我々の開発した 3 次元気道解析ソフトウェアを用いて検討する。

B. 研究方法

介入群として 23 人の中等症から重症の COPD において 1 週間の Salmeterol/fluticasone propionate combination (SFC) 吸入前後の呼吸機

能検査、CT を行い、SFC による気管支内腔面積の変化を評価する。さらに非介入群として半年毎の呼吸機能検査、1 年毎の CT 検査を行うプロトコールである北海道 COPD コホート研究において、1 年間の 1 秒量の変化が 50ml 未満である同一患者 (N=8) の 2 ポイントの CT 画像を用いてその気管支内腔面積の変化を介入群と比較する。気管支内腔面積は右肺 B1, B2, B3, B4, B5, B8, B9, B10; 8 本の 3 次 (区域枝) から 6 次分枝、全部で 32 点にて測定を行った。

C. 研究結果

介入群の平均気管支拡張率 (Ai%) は 28.2 ± 4.1 (SE)% であり、1 秒量の改善率 (FEV1%) (吸入前 1.40 ± 0.10 L 吸入後 1.58 ± 0.10 L) と有意に相関し ($r=0.65$, $p < 0.001$)、各分岐ごとの Ai% も 1 秒量の改善率と有意に相関した。

介入群において 1 秒量の改善率が 14% 未満である群を poor responder 14% 以上である群を good responder (N=13) としたところ、poor responder 群の気管支拡張効果であっても非介入群の気管支内腔面積の変化より有意に大きかった ($19.1 \pm 4.6\%$ vs. $2.1 \pm 3.9\%$)。介入群からランダムに選択した 12 人において intra-class correlations (ICC) を用いて吸入前後の気管支内腔面積測定を観察者間の変動を検討したところ ICC は 0.801 であった。

D. 考察

CT を用いた気管支拡張薬の気管支拡張に関する検討はなされてきたが、呼吸機能に変動がない場合の気管支内腔面積の変動や、さらには気管支拡張薬を用いた場合の気管支拡張効果とその変動と比較して有意に大きいかを詳細に検討した報告は認めない。今回の非介入群は介入群と同時期に薬剤を加えない本当の意味でのコントロール群ではないことが limitation ではあるが、1 年というより長期間の間隔での変動は介入群との差を見えづらくするバイアスを含有する可能性も考えられ、そのバイアスを超えて poor responder 群の気管支拡張効果でさえも統計学的有意差をもって非介入群の気管支内腔面積の変動より大きかったことを示し得た。

E. 結論

我々のソフトウェアを用いた CT による気管支拡張効果の評価方法は 1 秒量の改善が平均 180ml である集団においても信頼性があると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

Shimizu K, Makita H, Hasegawa M, Kimura H, Fuke S, Nagai K, Yoshida T, Suzuki M, Konno S, Ito YM, Nishimura M. Regional bronchodilator response assessed by computed tomography in chronic obstructive pulmonary disease. Eur J Radiol. 2015 Jun;84(6):1196-201.

膝関節痛および腰痛は相加的に睡眠障害のリスクを上昇させる：ながはまコホート研究

陳 和夫

京都大学大学院医学研究科 呼吸管理睡眠制御学講座 特定教授

研究要旨

最近の観察研究により日々の短時間睡眠が肥満・高血圧をはじめとする生活習慣病の一因となる可能性が指摘されており、適切な睡眠時間を確保することの重要性が注目されている。しかしその一方で、いかなる要因で短時間睡眠となるのかは大規模なコホートでは十分に検討されていない。膝関節痛・腰痛は特に老年人口においてよくみられる症状であるが、これらの症状が睡眠障害にいかに関与するかを大規模なコホートで検討した研究は少ない。「ながはま 0 次予防コホート事業」は京都大学大学院医学研究科と滋賀県長浜市が協力して行う、滋賀県長浜市に居住する一般住民約一万人を対象とした観察疫学研究である。2008 年～2010 年において本研究で得られたデータをもとに、膝関節痛・腰痛と睡眠障害との関係を検討した。本研究にて膝関節痛・腰痛は、相加的に睡眠障害と相関しており睡眠障害の一因となっている可能性が示唆された。睡眠不足を訴える患者においては、膝関節痛・腰痛に関する聞き取りを行い可能であるならば治療的介入を行うことが適切な睡眠時間を確保し、ひいては生活習慣病の発症・悪化を予防する対策となる可能性が示唆された。

共同研究者

村瀬公彦、田原康玄、小林雅彦、高橋由光、瀬藤和也、川口喬久、室繁朗、角谷寛、小杉眞司、関根明博、山田亮、中山健夫、三嶋理晃、松田秀一、松田文彦

A. 研究目的

滋賀県長浜市に居住する一般人口より抽出した約一万人の大規模コホートにおいて、膝関節痛・腰痛がいかに関与して睡眠障害に影響を及ぼしているかを検討する。

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 9611 人(年齢：53±14 歳)を対象に睡眠時間・睡眠の質・睡眠習慣・膝関節痛および腰痛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た。膝関節痛もしくは腰痛を有していると回答した対象者については、Numerical Response Scale および Roland-Morris disability questionnaire をそれぞれ用いて痛みの重症度を判定した。それぞれのスコアの 3 分位を基に、膝関節痛および腰痛ともに「痛みなし」「軽症」「中等症」「重症」の 4 群に分類し解析を行った。

C. 研究結果

全体対象者の 29%が膝関節痛を、42%が腰痛を有していると回答した。両方を有していると回答したのは全体の 17.6%であった。膝関節痛および腰痛ともに独立して短時間睡眠(膝関節痛: オッズ比(OR) =1.19, $p<0.01$; 腰痛: OR =1.13, $p=0.01$)と睡眠の質の悪化(膝関節痛: OR =1.22, $p<0.01$; 腰痛; OR =1.57, $p<0.01$)との相関を認めた。さらに、膝関節痛・腰痛の両方を有している対象者では、短時間睡眠((OR =1.40, $p<0.01$) および睡眠の質の悪化(OR =2.17, $p<0.01$)へのリスクが上昇していた。膝関節痛・腰痛ともに重症度が増すにつれ短時間睡眠・睡眠の質の悪化へのリスクは上昇していた。

D. 考察

一般人口において、膝関節痛および腰痛を有する者の割合が極めて高いことが判明した。さらに、それらが相加的に睡眠時間の短縮および睡眠の質の悪化と関連していることも明らかとなった。膝関節痛の程度および腰痛の程度を質問票を用いてスコア化した。重症度が高まる(痛みが強くなる)につれて睡眠時間・睡眠の質との関連も強くなっていくという結果であった。本研究は横断研究であり、膝関節痛および腰痛と睡眠障害の間に存在する因果関係については明確に言及できないが、これらの痛みが睡

眠障害の一因となっている可能性が考えられた。一般臨床において睡眠不足を訴える患者においては、膝関節痛・腰痛に関する聞き取りを行い、可能であるならばこれらの痛みに対して治療的介入を行うことが適切な睡眠時間を確保し、ひいては生活習慣病の発症・悪化を予防する対策となる可能性が示唆された。

E. 結論

膝関節痛・腰痛は一般人口に頻度の高い症状であり、これらは相加的に睡眠障害のリスクを上昇させる。睡眠障害の原因を考えるうえで、これらの痛みを複合的に考慮・評価する必要があることが示された。

F. 研究発表

1. 論文発表

Murase K, Tabara Y, Ito H, Kobayashi M, Takahashi Y, Setoh K, Kawaguchi T, Muro S, Kadotani H, Kosugi S, Sekine A, Yamada R, Nakayama T, Mishima M, Matsuda S, Matsuda F, Chin K. Knee pain and low back pain additively disturb sleep in the general population: a cross-sectional analysis of the Nagahama Study. PLoS One 2015;10:e0140058.

非侵襲的人工換気にて管理中の不穏患者に対する鎮静の役割：3次救急病院における実臨床

陳 和夫

京都大学大学院医学研究科 呼吸管理睡眠制御学講座 特定教授

研究要旨

鎮静はしばしば非侵襲的人工換気（以下 NIV）にて管理中の不穏患者に必要となるが、実臨床での報告は少ない。この研究は3次救急病院での実臨床において、NIVにて管理中の不穏患者に対する鎮静の効果と安全性を評価することが目的である。2007年5月から2012年5月まで急性呼吸不全のためNIVにて管理され、鎮静を受けた患者を後ろ向きに評価した。臨床背景、鎮静剤、鎮静失敗率、合併症を1)鎮静方法（間欠投与のみ、間欠投与から持続投与に移行、持続投与のみ）、2)コードステータス（DNIか非DNI）に応じて評価した。NIVで管理された3506人のうち、120人（3.4%）が解析対象となり、72人（60%）は間欠投与のみ、37人（31%）は間欠投与から持続投与に移行、11人（9%）は持続投与のみであった。48%の患者では基礎疾患がARDS/ALIもしくは間質性肺炎急性増悪であった。非DNI患者（39人）では、持続投与で鎮静を受けている患者において不穏のために挿管を要した患者はおらず、DNI患者（81人）では、96%がNIVを継続することができた。PaCO₂の変化やDNI患者での死亡率は間欠投与群と比較して持続投与群で有意に高かった。熟練した病院において、RASSをもとにしてNIV管理中に鎮静を行うことは、NIV治療のエビデンスが乏しい疾患であっても、不穏患者のNIV失敗を避けられる可能性がある。しかし持続投与においては、高炭酸ガス血症を増悪させ、死亡率を増加させる可能性があることに注意しなければならない。NIV治療の成績を改善させることにおける鎮静の役割を明らかにするために、より大規模な研究が必要である。

共同研究者

松本健、富井啓介、立川良、大塚浩二郎、永田一真、大塚今日子、中川淳、三嶋理晃

A. 研究目的

鎮静はしばしばNIVにて管理中の不穏患者に必要となるが、実臨床での報告は少ない。この研究は3次救急病院での実臨床において、NIVにて管理中の不穏患者に対する鎮静の効果と安全性を評価することが目的である。

2007年5月から2012年5月まで急性呼吸不全のためNIVにて管理中の鎮静を受けた患者を後ろ向きに評価した。鎮静レベルはRASSによって管理された。臨床背景、鎮静剤、鎮静失敗率、合併症を1)鎮静方法（間欠投与のみ、間欠投与から持続投与に移行、持続投与のみ）、2)コードステータス（DNIか非DNI）に応じて評価した。

B. 研究方法

C. 研究結果

NIVで管理された3506人のうち、120人(3.4%)が解析対象となった。鎮静は72人(60%)で間欠投与のみ、37人(31%)で間欠投与から持続投与に移行、11人(9%)で持続投与のみであった。48%の患者の基礎疾患は、NIV治療のエビデンスが乏しいARDS/ALIもしくは間質性肺炎急性増悪であった。非DNI患者(39人)では、持続投与で鎮静を受けている患者において不穏のために挿管を要した患者はおらず、DNI患者(81人)では、96%がNIVを継続することができた。PaCO₂の変化(6.7 ± 15.1mmHg vs. -2.0 ± 7.7mmHg, P = 0.028)やDNI患者での死亡率(81% vs. 57%, P = 0.020)は間欠投与群と比較して、持続投与群で有意に高かった。

D. 考察

過去のNIV管理中の不穏患者に対する鎮静の報告は、ICUにおいて、かつNIV治療のエビデンスが高い疾患に限って行われてきた。しかし実臨床の現状とは異なっており、本研究においてNIV管理中の不穏患者に対する、実臨床における鎮静の実情を示すことができた。DNI患者ではNIV管理の失敗は致命的となるためその継続が必要であり、不穏患者における鎮静は重要である。一方、非DNI患者ではNIV管理が奏功しなかった場合、気管挿管後の侵襲的人工換気が可能であり、特にNIV治療のエビデンスが乏しい疾患においては鎮静によるNIV管理の継続に固執すべきではない。状態悪化時に持続鎮静が緩和的に用いられている影響は考えられるが、持続投与群の方が死亡率が高値であり、鎮静薬の持続投与を行うに当たり留意する必要がある。

E. 結論

熟練した病院において、RASSをもとにしてNIV管理中に鎮静を行うことは、NIV治療のエビデンスが乏しい疾患であっても、不穏患者のNIVの失敗を避けられる可能性がある。しかし、持続投与においては、高炭酸ガス血症を増悪させ、死亡率を増加させる可能性があることに注意しなければならない。NIV治療の成績を改善させることにおける鎮静の役割を明らかにするために、より大規模な研究が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

Matsumoto T, Tomii K, Tachikawa R, Otsuka K, Nagata K, Otsuka K, Nakagawa A, Mishima M, Chin K. Role of sedation for agitated patients undergoing noninvasive ventilation: clinical practice in a tertiary referral hospital. BMC Pulm Med 2015;15:71.

COPD 患者における長期非侵襲的換気療法中に動脈血二酸化炭素分圧を
安定させることの重要性

陳 和夫

京都大学大学院医学研究科 呼吸管理睡眠制御学講座 特定教授

研究要旨

COPD（慢性閉塞性肺疾患）患者において、長期 NIV（非侵襲的換気療法）中の PaCO₂（動脈血二酸化炭素分圧）の変化が、NIV の継続率にどのような影響を与えるのかは明らかではない。そこで本研究では、COPD 患者において、長期 NIV 中の PaCO₂ の変化のパターンと NIV 使用の継続性との関係を明らかにすることを目的とした。NIV を開始した COPD 患者を後ろ向きに評価した。少なくとも 2 回 6 か月間隔の PaCO₂ のデータのある患者に、PaCO₂ の経年変化を単変量回帰法で決定した。さらに、NIV の継続を主要アウトカムとして、その予測因子を、多変量解析で求めた。37 人が解析対象となり、19 人が NIV 使用を中断した。PaCO₂ は、19 人の患者で若干上昇し（1 群、<2mmHg/年）、18 人の患者で大きく上昇した（2 群、>2mmHg/年）。多変量解析では、PaCO₂ の経年変化が小さいほど（ $p=0.009$ ）、そして、NIV 開始後 6 か月の PaCO₂ が小さいほど（ $p=0.03$ ）、NIV 継続の可能性と有意に関連していた。2 年と 5 年の NIV 継続の可能性は、1 群では 89%と 66%、2 群では 78%と 32%であった。これらのことから、NIV 開始後数ヶ月は、PaCO₂ のレベルを低くして、長期 NIV 治療を通して PaCO₂ を安定させることが、NIV の継続率の改善に重要であると考えられた。

共同研究者

坪井知正、小賀徹、角謙介、町田和子、大井元晴

A. 研究目的

ここ 30 年の間に、在宅 NIV（非侵襲的換気療法）は、慢性高二酸化炭素性換気不全患者で使用が拡大している。COPD（慢性閉塞性肺疾患）患者において、長期 NIV 中の PaCO₂（動脈血二酸化炭素分圧）の変化が、NIV の継続に与える影響は明らかではない。そこで今回、COPD 患者において、長期 NIV 中に PaCO₂ の変化のどのようなパターンが NIV 使用の継続に適しているのか明らかにするのを目的とし

た。

B. 研究方法

1990 年 6 月から 2007 年 8 月に国立病院機構京都病院長都病院もしくは京大病院で NIV を開始した COPD 患者を後ろ向きに評価した。少なくとも 2 回 6 か月間隔の PaCO₂ のデータのある患者に、PaCO₂ の経年変化を単変量回帰法で決定した。そして、NIV の

継続を主要アウトカムとして、その予測因子を、多変量解析で求めた。

C. 研究結果

37人が解析対象となり、19人がNIV使用を中断した。PaCO₂は、19人の患者で若干上昇し（1群、<2mmHg/年）、18人の患者で大きく上昇した（2群、>2mmHg/年）。多変量解析では、PaCO₂の経年変化が小さいほど(p=0.009)、そして、NIV開始後6か月のPaCO₂が小さいほど(p=0.03)、NIV継続の可能性と有意に関連していた。2年と5年のNIV継続の可能性は、1群では89%と66%、2群では78%と32%であった。

D. 考察

長期NIV開始後、PaCO₂はCOPD患者の多くで徐々に上昇したが、これは、慢性的に高二酸化炭素血症を許容する調節機構が長期NIV使用患者で起こっていることを示唆している。また、PaCO₂の経年変化の小さい患者が有意にNIVの継続率が高値であり、またNIV開始後のPaCO₂が低いことも予後に重要な因子であった。長期NIVの間、PaCO₂を調節することが予後を改善するかどうかを明らかにするには前向きな検討が必要であるが、換気モードを替えたり、NIV持続時間を増やしたり、マスクを交換したり、食事管理や呼吸リハビリテーションを加えたりということをして、PaCO₂を安定させることを試みるべきである。

E. 結論

6か月目のPaCO₂が低いこと、また、PaCO₂の経年変化が小さいことがCOPD患者のNIVの継続の予測要因であった。このことから、NIV開始後数ヶ月は、PaCO₂のレベルを低くして、長期NIV治療を通してPaCO₂を安定させることが、NIVの継続率の

改善に重要であるかもしれない。

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 stabilizing PaCO₂ during long-term non-invasive ventilation in subjects with COPD. Intern Med 2015;54:1193-8.

性別および内臓脂肪型肥満による閉塞型睡眠時無呼吸の肝脂肪蓄積への影響

陳 和夫

京都大学大学院医学研究科 呼吸管理睡眠制御学講座 特定教授

研究要旨

閉塞型睡眠時無呼吸（OSA）と脂肪性肝疾患の関連が注目を集めているが、OSA と肝脂肪蓄積の関連は不明である。また OSA と肝脂肪蓄積のいずれにおいても、内臓脂肪蓄積との関連や男女差があることが知られており、OSA は、脂肪性肝疾患の発症に関わる肝脂肪蓄積に関連しており、それは、内臓脂肪蓄積や性別に影響受けると仮説をたて、OSA と肝脂肪蓄積の関連と性別や内臓肥満の影響を検討することを目的とした。終夜睡眠ポリグラフ検査を実施した患者のうち、研究の基準を満たした 250 人（男性 188 人、女性 62 人）を対象とし、肝脂肪蓄積量、内臓脂肪面積、皮下脂肪面積は、腹部単純 CT 検査により評価した。結果、男性において、OSA の指標は肝脂肪蓄積量との相関を認めしたが、女性では認めなかった。多変量解析においては、男性でも、OSA 関連因子は肝脂肪蓄積量の独立規定因子にはならなかった。ところが、内臓肥満のない男性において、変数選択的多変量解析において、OSA 関連低酸素血症が肝脂肪蓄積量の独立規定因子となっていた。このように、OSA に関連した低酸素血症は、肝臓の脂肪蓄積と関連しており、この関連には、内臓脂肪の蓄積や性別が関与していたが、男性 OSA 患者では、内臓肥満がなくても、肝臓の脂肪蓄積や肝障害のリスクがある。

共同研究者

外山善朗、谷澤公伸、久保武、荏原雄一、原田有香、村瀬公彦、東正徳、濱田哲、人見健文、半田知宏、小賀徹、千葉勉、三嶋理晃

A. 研究目的

閉塞型睡眠時無呼吸（OSA）と脂肪性肝疾患の関連が注目を集めているが、OSA と肝脂肪蓄積の関連は不明である。また OSA と肝脂肪蓄積のいずれにおいても、内臓脂肪蓄積との関連や男女差があることが知られている。そこで OSA と肝脂肪蓄積の関連と性別や内臓肥満の影響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 8 月に終夜睡眠ポリグラフ検査を実施した患者のうち、研究の基準を満たした 250 人（男性 188 人、女性 62 人）を対象とした。肝脂肪蓄積量、内臓脂肪面積、皮下脂肪面積は、腹部単純 CT 検査により評価した。OSA と肝脂肪蓄積量の関連を調べた後、男女の違いを検討し、さらに内臓肥満の有無により層別解析した。

C. 研究結果

全体または男性において、無呼吸低呼吸指数(AHI)をはじめとした OSA の指標は、肝脂肪蓄積量と正の相関があったが、多変量解析において、OSA 関連因子は肝脂肪蓄積量の独立規定因子にはならなかった。変数選択的多変量解析では、内臓肥満のない男性において、OSA 関連低酸素血症が肝脂肪蓄積量の独立規定因子となっていたが、このような関係は、女性では見られず、また、内臓脂肪の定義を変更しても、内臓脂肪面積 $<130\text{cm}^2$ まではこのような関連がみられた。

D. 考察

OSA は、脂肪性肝疾患に関連しているが、内臓脂肪蓄積がその関連に影響しており、このことが、過大な内臓脂肪蓄積を伴う肥満患者ではそのような関連が見られなかった要因である。OSA による脂肪性肝疾患のリスクを考える場合の内臓脂肪 100cm^2 以上の従来の基準と異なる可能性がある。また、本研究では、女性においてその関連はみられなかったが、女性ホルモンによる脂肪合成抑制効果や低酸素応答抑制作用が、OSA による肝脂肪蓄積においても、防衛的に作用している可能性がある。

E. 結論

OSA に関連した低酸素血症が肝臓の脂肪蓄積と関連していたが、この関連には、内臓脂肪の蓄積や性別が関与していた。男性 OSA 患者では、内臓肥満がなくても、肝臓の脂肪蓄積や肝障害のリスクがある。

F. 研究発表

1. 論文発表

Toyama Y, Tanizawa K, Kubo T, Chihara Y, Harada Y, Murase K, Azuma M, Hamada S,

Hitomi T, Handa T, Oga T, Chiba T, Mishima M, Chin K. Impact of obstructive sleep apnea on liver fat accumulation according to sex and visceral obesity. PLoS One 2015;10:e0129513.

代謝因子のなかで、睡眠時無呼吸症候群の治療前後で空腹時および食後のアシルグレリン、デスアシルグレリン、アシルグレリン/デスアシルグレリン比が増加することの意義

陳 和夫

京都大学大学院医学研究科 呼吸管理睡眠制御学講座 特定教授

研究要旨

閉塞性睡眠時無呼吸 (obstructive sleep apnea, OSA) 患者において、OSA ならびに持続陽圧呼吸 (continuous positive airway pressure, CPAP) 療法がアシルグレリン、デスアシルグレリン、レプチン、インスリンといった食欲関連因子とその相互作用に与える影響は明らかでない。健常者または軽症 OSA 患者 (n=15) および中等症または重症 OSA 患者 (n=39) を比較すると、空腹時と食後においてアシルグレリン、デスアシルグレリン、アシルグレリン/デスアシルグレリン比、アシルグレリン/インスリン比はいずれも、中等症または重症 OSA 患者において有意に高値であった ($p < 0.01$)。中等症または重症 OSA 患者 21 名において CPAP 療法開始 3 月後に、アシルグレリン/デスアシルグレリン比に有意な変化はなかったが、アシルグレリン/インスリン比を含む他のグレリン関連パラメータは治療前よりも有意に低下していた。種々の食欲関連因子のうち、グレリン関連因子は中等症または重症 OSA と最も強い関連を持っており、OSA 患者におけるグレリン分泌の持続的な変化は CPAP 療法開始後も少なくとも 3 月間は遷延していることが示唆された。

共同研究者

茆原雄一、赤水尚史、東正徳、村瀬公彦、原田有香、谷澤公伸、半田知宏、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) 自体が体重増加を来す可能性を示唆する報告はあるが、最近の報告では、持続陽圧呼吸 (continuous positive airway pressure, CPAP) 療法開始後にボディマス指数 (body mass index, BMI) が増加していた。体重変化を考えると、アシルグレリンやデスアシルグレリン、レプチン、インスリンのような食欲に影響を与える液性因子の変化や、アシルグレリン/デスアシルグレリン比、アシルグレリン/インスリン比のような液性因子間の相互

作用は重要である。本研究の目的はいくつかの食欲関連因子は CPAP 療法の前後で特異的なプロファイルを有するという仮説を検証することである。

B. 研究方法

単一施設において、健常者または軽症 OSA 患者 (無呼吸低呼吸指数 < 15 , n=15) および中等症または重症 OSA 患者 (無呼吸低呼吸指数 ≥ 15 , n=39) を対象に、空腹時、朝食 30 分後、60 分後、90 分後、120 分後に代謝パラメータを横断的に測定した。2 群間で年齢、性別、BMI および内臓脂肪量に有意差はな

かった。CPAP 療法を開始された中等症または重症 OSA 患者 21 名は、治療開始 3 月後に同様の測定を前向きに施行された。

C. 研究結果

健常者または軽症 OSA 患者および中等症または重症 OSA 患者の 2 群間において、空腹時と食後の血糖値、インスリンおよびレプチンに有意差はなかった。空腹時と食後においてアシルグレリン、デスアシルグレリン、アシルグレリン/デスアシルグレリン比、アシルグレリン/インスリン比はいずれも、中等症または重症 OSA 患者において有意に高値であった($p < 0.01$)。中等症または重症 OSA 患者 21 名において CPAP 療法開始 3 月後に、アシルグレリン/デスアシルグレリン比に有意な変化はなかったが、アシルグレリン/インスリン比を含む他のグレリン関連パラメータは治療前よりも有意に低下していた。しかしながら、健常者または軽症 OSA 患者に比べると依然高値であった。

D. 考察

中等症または重症 OSA 患者において、アシルグレリン、デスアシルグレリンを含むグレリン関連パラメータは、空腹時および食後の双方において、インスリンやレプチンよりも優れた代謝マーカーである。3 月間の CPAP 療法は空腹時および食後のアシルグレリン、デスアシルグレリン、アシルグレリン/インスリン比を減少させたが正常化には至らず、アシルグレリン/デスアシルグレリン比は不変であった。CPAP 療法開始後もグレリン関連パラメータの異常は遷延しており、食習慣が変え難い一因となっている可能性がある。こうしたグレリンに関連した食習慣の固定化は、CPAP 療法による夜間のエネルギー消費の減少とともに、OSA 患者において CPAP 療法開始後の体重増加や減量困難の原因となっているか

もしれない。

E. 結論

種々の重要な代謝パラメータのうち、グレリン関連因子は中等症または重症 OSA と最も強い関連を持っており、OSA 患者におけるグレリン分泌の持続的な変化は CPAP 療法開始後も少なくとも 3 月間は遷延していることが示唆された。早期治療とともに OSA を予防する手立てが推奨されるかもしれない。

F. 研究発表

1. 論文発表

Chihara Y, Akamizu T, Azuma M, Murase K, Harada Y, Tanizawa K, Handa T, Oga T, Mishima M, Chin K. Among Metabolic Factors, Significance of Fasting and Postprandial Increases in Acyl and Desacyl Ghrelin and the Acyl/Desacyl Ratio in Obstructive Sleep Apnea before and after Treatment. *J Clin Sleep Med* 2015;11:895-905.

Reactive hyperemia peripheral arterial tonometry によって評価した血管内皮機能と閉塞型睡眠時無呼吸、内臓脂肪蓄積および血清アディポネクチンとの関連

陳 和夫

京都大学大学院医学研究科 呼吸管理睡眠制御学講座 特定教授

研究要旨

閉塞型睡眠時無呼吸(OA)、内臓脂肪型肥満および脂肪組織から分泌されるアディポネクチンは心血管疾患との関連が報告されている。これらの血管内皮機能への影響を Reactive hyperemia peripheral arterial tonometry(RH-PAT)にて評価した。重症 OA は内臓脂肪量、血清アディポネクチンと独立した血管内皮機能の障害因子であり、持続的気道陽圧(CPAP)治療により血管内皮機能は改善することを示した。

共同研究者

東 正徳、荏原雄一 吉村力 村瀬公彦 濱田哲 立川良 松本健 井内盛遠 谷澤公伸 半田知宏 小賀徹、三嶋理晃

A. 研究目的

内臓脂肪の蓄積、アディポネクチンの低値、閉塞性睡眠時無呼吸(OA)は、いずれも血管内皮機能の障害と関連することが示されてきた。しかしながら、OA と内臓脂肪型肥満の合併例における血管内皮機能障害についての知見は乏しく、本研究では内臓脂肪量、OA 及びアディポネクチンと血管内皮機能との相互関連を解析し、次いで持続陽圧呼吸療法 (CPAP)が与える影響を検討した。

B. 研究方法

2009 年から 2013 年にポリソムノグラフ検査で OA(AHI 5-15 : 軽症、15-30 : 中等症、30 : 重症)と診断された患者のうち、血清アディポネクチン値、臍レベル CT による内臓脂肪面積を測定した 133 名を対象として血管内皮機能を評価した。

血管内皮機能の指標として、reactive hyperemia peripheral arterial tonometry (RH-PAT)による reactive hyperemia index(RHI)を用いた。重症 OA 患者のうち 44 名において CPAP 開始から 3 か月後に再評価を行った。

C. 研究結果

RHI は、AHI($r=-0.24$, $P=0.0055$)、内臓脂肪面積($r=-0.19$, $P=0.031$)、血清アディポネクチン値($r=0.20$, $P=0.019$)、性別(男性 : $r=-0.23$, $P=0.0084$)と統計学的に有意な相関を認めた一方で、年齢、腹囲、皮下脂肪面積とは有意な相関を認めなかった。多変量解析では AHI のみが血管内皮障害の独立した危険因子であった。内臓脂肪型肥満及び重症 OA の有無で 4 群に分けた場合、内臓脂肪型肥満の合併時のみ重症 OA は軽～中

等症 OSA より RHI が有意に低かった。CPAP 後に AHI、RHI は有意な変化を認めしたが、腹囲、血清アディポネクチン値は変化しなかった。

obstructive sleep apnea, visceral fat accumulation, and serum adiponectin. *Circ J* 2015;79:1318-9.

D. 考察

本研究の主要結果は、内臓脂肪型肥満と重症 OSA の共存は血管内皮機能を障害する、重症 OSA はアディポネクチン、内臓脂肪面積と独立した血管内皮機能障害の障害因子である、重症 OSA では CPAP 開始後に血管内皮機能が改善するという 3 点である。内臓脂肪の蓄積、OSA はともに心血管障害の危険因子であり血管内皮機能障害とも関連するが、本研究結果は内臓脂肪型肥満患者において、重症 OSA の合併が血管内皮機能を相加的に障害することを示しており、加えて CPAP によって腹囲、アディポネクチンの変化がなかった一方で RHI が改善していることから、血管内皮機能の観点からも CPAP の導入が望まれることを示唆している。

E. 結論

重症 OSA は、内臓脂肪面積、血清アディポネクチンと独立した血管内皮機能の障害因子であり、内臓脂肪型肥満合併例では相加的に内皮機能障害と関連する。加えて CPAP によって血管内皮機能が改善することが示された。

F. 研究発表

1. 論文発表

Azuma M, Chihara Y, Yoshimura C, Murase K, Hamada S, Tachikawa R, Matsumoto T, Inouchi M, Tanizawa K, Handa T, Oga T, Mishima M, Chin K. Association between endothelial function (assessed on reactive hyperemia peripheral arterial tonometry) and

閉塞性睡眠時無呼吸は腹部大動脈石灰化の独立した危険因子か？

陳 和夫

京都大学大学院医学研究科 呼吸管理睡眠制御学講座 特定教授

研究要旨

腹部大動脈石灰化(AAC)は、潜在性動脈硬化病変や心血管イベントのマーカーとなる。これまでに閉塞性睡眠時無呼吸症候群(OSA)と AAC の関連を検討した研究はなく、本研究では、1)OSA の重症度と AAC に関連があるか 2)ある場合は OSA が既知の動脈硬化危険因子とは独立した AAC 増加の危険因子となるか、について検討した。2008-12年にポリソムノグラフィーと腹部CTを施行した40-70歳の軽症OSA(AHI < 15)87名、中等症OSA(AHI15-30)129名、重症OSA(AHI > 30)174名を対象とし、Agatston calcium scoreによって定量化したAACとOSAの関連について横断的解析を行った。年齢・BMIで補正したAACは、軽症OSA群と比較して重症OSA群で有意に高値であった(logAAC: 軽症OSA 3.4±0.27, 中等症 3.7±0.22, 重症 4.2±0.19, p < 0.05)。しかし、内臓脂肪面積や動脈硬化危険因子を加えた多変量解析では、OSAは独立した危険因子とはならなかった。すなわち、重症OSAではAACが増加するが、これは合併する動脈硬化性危険因子の影響が強く、OSA患者における動脈硬化性疾患の発症予防には、合併する心血管危険因子の管理が重要であると言える。

共同研究者

立川良、子安翔 松本健 濱田哲 東正徳 村瀬公彦 三嶋理晃 谷澤公伸 井内盛遠 小賀徹

A. 研究目的

閉塞性睡眠時無呼吸(OSA)は動脈硬化や心血管疾患のリスクを高める。OSAそのものも動脈硬化や動脈石灰化を促進しうるが、OSA患者は通常様々な動脈硬化危険因子を有しているため、OSA自体が動脈硬化にどの程度関与しているかは判断が難しい。腹部大動脈石灰化(AAC)は潜在性動脈硬化病変や心血管イベントのマーカーとして知られており、本研究ではOSAとAACの関連を研究することにより、OSAが既知の因子とは独立した動脈硬化危険因子となるかどうかについて検討した。

B. 研究方法

2008-12年にポリソムノグラフィーと腹部CTを施行した40-70歳の軽症OSA(AHI < 15)87名、中等症OSA(AHI15-30)129名、重症OSA(AHI > 30)174名を対象とし、Agatston calcium scoreによって定量化したAACとOSAの関連について横断的解析を行った。石灰化の定量は、上部腹部大動脈、下部腹部大動脈に分けて行い、両者の合計として全腹部大動脈石灰化量を算出した。

C. 研究結果

年齢・BMIで補正したAACは、軽症OSA群と比較して重症OSA群で有意に高値であり(logAAC: 軽症OSA 3.4±0.27, 中等症 3.7±0.22, 重症 4.2±0.19, $p < 0.05$)、特に石灰化の差は下部腹部大動脈において顕著であった。しかし、内臓脂肪面積や動脈硬化危険因子(喫煙・内臓脂肪面積・糖尿病・高血圧・脂質異常)を共変数に加えた多変量解析では、OSAはAACの独立した危険因子とはならず、年齢・喫煙・高血圧・糖尿病がAACの有意な予測因子であった。

D. 考察

本研究における主要結果は以下の2点である。

重症OSAではAACが増加しており、この患者群での動脈硬化性病変の増加と心血管リスクの上昇を示していると言える。しかし、その他の動脈硬化危険因子で補正した場合、OSAとAACの関係は消失した。すなわち、動脈硬化病変の進展については、OSAそのものというより、併存するリスク因子の影響が強い。この結果は、causal pathwayのより下流に位置する危険因子ほど直接的な影響が強いという、ある意味では当然の結果とも言えるが、一方で実臨床におけるOSA患者の心血管疾患の予防のためには、上流のリスク因子であるOSAそのものの治療のみならず、すでに存在する併存症の管理に対する十分な配慮が必要であることを再認識させるものである。

E. 結論

重症OSAではAACが増加するが、この関係には合併する動脈硬化性危険因子が介在している。OSA患者における動脈硬化病変の進展には、OSA自体のみならず、合併する心血管危険因子の管理が重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

Tachikawa R, Koyasu S, Matsumoto T, Hamada S, Azuma M, Murase K, Tanizawa K, Inouchi M, Oga T, Mishima M, Togashi K, Chin K. Obstructive sleep apnea and abdominal aortic calcification: is there an association independent of comorbid risk factors? *Atherosclerosis* 2015; 241: 6-11.

COPD 患者の誤嚥性肺炎と市中肺炎の臨床的特徴と転帰の比較

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

COPD 患者は年齢や他の合併症などによりしばしば嚥下障害を有しており、誤嚥性肺炎 (aspiration pneumonia: AsP) を生じることが多い。COPD 患者はまた市中肺炎 (community-acquired pneumonia: CAP) の発症の危険性も高い。日本での入院患者のデータベースを用いて、COPD 患者の AsP と CAP の間の臨床的特徴や転帰を比較検討して、在院死亡に影響する因子を検討することとした。2010 年 7 月より 2013 年 3 月までの間に日本の 1165 の病院に AsP か CAP で入院した 40 歳以上の COPD 患者のデータを収集した。多変量ロジスティック回帰分析を行い、AsP と CAP の在院死亡に関連する因子を評価した。87330 人の適格患者のうち、誤嚥性肺炎の患者は、市中肺炎の患者より、より高齢で男性、全身状態が悪く、より重症が高かった。誤嚥性肺炎の在院死亡は 22.7% で、市中肺炎は 12.2% であった。患者背景で調整しても、誤嚥性肺炎の方が市中肺炎より、在院死亡率は、高かった (調整 odds 比 1.19、95% 信頼区間 1.08-1.32)。サブグループ解析では、男性、低い BMI、活動性が低い、肺炎の重症度、合併症が高い死亡率と相関していた。さらに高齢や意識レベルが低いことが市中肺炎の死亡率と相関していたが、誤嚥性肺炎では、関連していなかった。COPD 患者における誤嚥性肺炎と市中肺炎では、臨床像が異なっており、誤嚥性肺炎は、市中肺炎より有意に死亡率が高かった。

共同研究者

山内康宏、康永秀生、松居宏樹、長谷川若恵、城大祐、高見和孝、伏見清秀

A. 研究目的

COPD 患者は年齢や他の合併症などによりしばしば嚥下障害を有しており、誤嚥性肺炎 (aspiration pneumonia: AsP) を生じることが多い。COPD 患者はまた市中肺炎 (community-acquired pneumonia: CAP) の発症の危険性も高い。日本での入院患者のデータベースを用いて、COPD 患者の AsP と CAP の間の臨床的特徴や転帰を比較検討して、在院死亡に影響する因子を検討することとした。

B. 研究方法

2010 年 7 月より 2013 年 3 月までの間に日本の 1165 の病院に AsP か CAP で入院した 40 歳以上の COPD 患者のデータを収集した。多変量ロジスティック回帰分析を行い、AsP と CAP の在院死亡に関連する因子を評価した。

C. 研究結果

87330人の適格患者のうち、誤嚥性肺炎の患者は、市中肺炎の患者より、より高齢で男性、全身状態が悪く、より重症が高かった。誤嚥性肺炎の在院死亡は22.7%で、市中肺炎は12.2%であった。患者背景で調整しても、誤嚥性肺炎の方が市中肺炎より、在院死亡率は、高かった（調整odds比1.19、95%信頼区間1.08-1.32）。サブグループ解析では、男性、低いBMI、活動性が低い、肺炎の重症度、合併症が高い死亡率と関連していた。さらに高齢や意識レベルが低いことが市中肺炎の死亡率と関連していたが、誤嚥性肺炎では、関連していなかった。

E. 結論

COPD患者における誤嚥性肺炎と市中肺炎では、臨床像が異なっており、誤嚥性肺炎は、市中肺炎より有意に死亡率が高かった。

F. 研究発表

1. 論文発表

Yamauchi Y, Yasunaga H, Matsui H, Hasegawa W, Jo T, Takami K, Fushimi K, Nagase T. Comparison of clinical characteristics and outcomes between aspiration pneumonia and community-acquired pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. BMC Pulm Med. 2015 Jul 8; 15: 69. doi: 10.1186/s12890-015-0064-5. PMID: 26152178

COPD, asthma, asthma and COPD overlap の増悪における在院死亡率の比較

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

喘息や COPD のような閉塞性気道疾患は、慢性炎症に関連した気流制限が存在する、日本の入院患者データベースを用いて、喘息、COPD、喘息 COPD 合併（Asthma-COPD overlap: ACO）の在院死亡率に寄与する因子について、検討した。後方的に 2010 年 7 月から 2013 年 3 月までの間に、喘息あるいは COPD の増悪で、国内の 1,073 の病院に入院した患者のデータを集積した。多変量ロジスティック回帰分析で、喘息、COPD、ACO による在院死亡とそれに寄与する因子について、検討した。30,405 人の適格患者のうち、ACO、喘息、COPD の患者の在院死亡は、それぞれ 2.3%、1.1%、9.7%であった。COPD の患者は ACO の患者より有意に死亡率が高く（odds 比 1.96；95%信頼区間 1.38-2.79）であり、喘息の患者は有意に死亡率が低かった（odds 比 0.70；95%信頼区間 0.50-0.97）。高い死亡率は、高齢、男性、低い BMI、強い呼吸困難、低い意識レベル、低い活動レベル、1 日のコルチコステロイドの投与量が多いことと関連していた。ACO による死亡率と比べて、喘息は死亡率が低く、COPD では死亡率が高かった。

共同研究者

山内康宏、康永秀生、松居宏樹、長谷川若恵、城大祐、高見和孝、伏見清秀

A. 研究目的

喘息や COPD のような閉塞性気道疾患は、慢性炎症に関連した気流制限が存在する、日本の入院患者データベースを用いて、喘息、COPD、喘息 COPD 合併（Asthma-COPD overlap: ACO）の在院死亡率に寄与する因子について、検討した。

B. 研究方法

後方的に 2010 年 7 月から 2013 年 3 月までの間に、喘息あるいは COPD の増悪で、国内の 1,073 の病院に入院した患者のデータを集積した。多変量ロジスティック回帰分析で、喘息、COPD、ACO による

在院死亡とそれに寄与する因子について、検討した。

C. 研究結果

30,405 人の適格患者のうち、ACO、喘息、COPD の患者の在院死亡は、それぞれ 2.3%、1.1%、9.7%であった。COPD の患者は ACO の患者より有意に死亡率が高く（odds 比 1.96；95%信頼区間 1.38-2.79）であり、喘息の患者は有意に死亡率が低かった（odds 比 0.70；95%信頼区間 0.50-0.97）。高い死亡率は、高齢、男性、低い BMI、強い呼吸困難、低い意識レベル、低い活動レベル、1 日のコルチコステロイドの投与量が多いことと関

連していた。

E. 結論

ACO による死亡率と比べて、喘息は死亡率が低く、COPD では死亡率が高かった。

F. 研究発表

1. 論文発表

Yamauchi Y, Yasunaga H, Matsui H, Hasegawa W, Jo T, Takami K, Fushimi K, Nagase T. Comparison of in-hospital mortality in patients with COPD, asthma and asthma-COPD overlap exacerbations. *Respirology*. 2015;20(6):940-6.

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

好酸球性肉芽腫性多発血管炎の在院死亡を予測する因子

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

好酸球性肉芽腫性多発血管炎（Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: EGPA）は稀な疾患であり、喘息、好酸球増多、壊死性血管炎を伴う全身性の小血管の血管炎である。EGPA は生命を脅かす可能性のある疾患であり、しばしば末梢神経炎や消化器潰瘍、脳血管障害や心疾患なども合併する。しかしながら、EGPA の患者の予後因子についての知識は限られている。我々は、日本の入院患者データベースを使用して、EGPA 患者の臨床的特徴や在院死亡率に影響する因子を検討した。DPC データベースを用いて 2010 年 7 月から 2013 年 3 月までの間に入院を要した EGPA 患者の入院データを後方的に収集した。EGPA 患者の臨床的特徴を評価して、多変量のロジスティック回帰分析を用いて、在院死亡率に関連する因子を評価した。全部で 2195 人の EGPA 患者が同定された。平均年齢は 61.9 才であり、42.1% が男性で、41.6% が緊急入院であった。在院死亡は、2195 人中 97 人で 4.4% であった。65 歳以上の高齢者、入院時の意識障害、予定外入院、呼吸器疾患、心・脳血管障害、腎疾患、敗血症、悪性腫瘍の存在が、高い死亡率と相関した。女性であることと、末梢神経炎の存在は、低い死亡率と相関した。入院を要した EGPA 患者の臨床的特徴と死亡率に関連する因子を検討した。これらの結果は、入院した EGPA 患者の重症度や治療を評価するのに、有用であると考えられる。

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

好酸球性肉芽腫性多発血管炎（Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: EGPA）は稀な疾患であり、喘息、好酸球増多、壊死性血管炎を伴う全身性の小血管の血管炎である。EGPA は生命を脅かす可能性のある疾患であり、しばしば末梢神経炎や消化器潰瘍、脳血管障害や心疾患なども合併する。しかしながら、EGPA の患者の予後因子についての知識は限られている。我々は、日本の入院患者

データベースを使用して、EGPA 患者の臨床的特徴や在院死亡率に影響する因子を検討した。

B. 研究方法

DPC データベースを用いて 2010 年 7 月から 2013 年 3 月までの間に入院を要した EGPA 患者の入院データを後方的に収集した。EGPA 患者の臨床的特徴を評価して、多変量のロジスティック回帰分析を用いて、在院死亡率に関連する因子を評価した。

C. 研究結果

全部で 2195 人の EGPA 患者が同定された。平均年齢は 61.9 才であり、42.1%が男性で、41.6%が緊急入院であった。在院死亡は、2195 人中 97 人で 4.4%であった。65 歳以上の高齢者、入院時の意識障害、予定外入院、呼吸器疾患、心・脳血管障害、腎疾患、敗血症、悪性腫瘍の存在が、高い死亡率と相関した。女性であることと、末梢神経炎の存在は、低い死亡率と相関した。

E. 結論

入院を要した EGPA 患者の臨床的特徴と死亡率に関連する因子を検討した。これらの結果は、入院した EGPA 患者の重症度や治療を評価するのに、有用であると考えられる。

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, Nagase T. Factors that predict in-hospital mortality in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Allergy*. 2015 May;70(5):585-90. doi: 10.1111/all.12597. PMID: 25703656

我が国における Lymphangioliomyomatosis の 280 名の入院患者の臨床的特徴

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

Lymphangioliomyomatosis (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

Lymphangioliomyomatosis (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。

E. 結論

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。

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, Nagase T. Clinical features of 280 hospitalized patients with lymphangiomyomatosis in Japan. *Respirology* 2015;20(1):160-5.

肺幹細胞におけるニッチェを模倣する in vitro ニッチェの構築

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

幹細胞周囲のニッチェは恒常性の維持や障害及び感染後に幹細胞の運命を制御する。3次元オルガノイドアッセイは幹細胞自身の能力に基づく自己複製能、分化、様々なメディアムの添加物、薬剤、共培養する支持細胞からの影響を評価するために広く用いられている。我々は in vitro で肺及び気管両方の幹細胞を研究するためのアッセイを確立した。まず、基本となる増殖能、分化傾向を特徴づけ、その後に繊維芽細胞、内皮細胞との共培養の影響や、生物学的にニッチェに寄与する可能性がある物質を投与した際の影響を検討した。我々は肺上皮幹細胞がクローナルに増殖、分化を行うために間質細胞との共培養を必要とすることを明らかにした。肺上皮幹細胞の増殖、分化を支持する点で繊維芽細胞は内皮細胞よりもより効果的であり、間質細胞の由来となる組織の違いでこのパターンが異なった。末梢の肺上皮や基底幹細胞に対して FGF2、FGF9、FGF10、LIF、ALK5 阻害薬、ROCK 阻害薬を投与するとコロニー形成能が上昇し、コロニー数、その大きさ、分化傾向に様々な影響をもたらした。このモデル及び知見は肺幹細胞の性質を操作することのできる肺幹細胞におけるニッチェの構成成分や因子を理解することを容易にする。

A. 研究目的

幹細胞周囲のニッチェは恒常性の維持や障害及び感染後に幹細胞の運命を制御する。3次元オルガノイドアッセイは幹細胞自身の能力に基づく自己複製能、分化、様々なメディアムの添加物、薬剤、共培養する支持細胞からの影響を評価するために広く用いられている。

B. 研究方法

我々は in vitro で肺及び気管両方の幹細胞を研究するためのアッセイを確立した。まず、基本となる増殖能、分化傾向を特徴づけ、その後に繊維芽細胞、内皮細胞との共培養の影響や、生物学的にニッチェに寄与する可能性がある物質を投与し

た際の影響を検討した。

C, D. 研究結果と考察

我々は肺上皮幹細胞がクローナルに増殖、分化を行うために間質細胞との共培養を必要とすることを明らかにした。肺上皮幹細胞の増殖、分化を支持する点で繊維芽細胞は内皮細胞よりもより効果的であり、間質細胞の由来となる組織の違いでこのパターンが異なった。末梢の肺上皮や基底幹細胞に対して FGF2、FGF9、FGF10、LIF、ALK5 阻害薬、ROCK 阻害薬を投与するとコロニー形成能が上昇し、コロニー数、その大きさ、分化傾向に様々な影響をもたらした。

E. 結論

このモデル及び知見は肺幹細胞の性質を操作することのできる肺幹細胞におけるニッチェの構成成分や因子を理解することを容易にする。

F. 研究発表

1. 論文発表

AE Hegab, D Arai, J Gao, A Kuroda, H Yasuda, M Ishii, K Naoki, K Soejima , T Betsuyaku. Mimicking the niche of lung epithelial stem cells and characterization of several effectors of their in vitro behavior. Stem Cell Research (2015) 15, 109–121

インターフェロン及び IL-27 はグループ 2 自然リンパ球の機能を抑制し、2 型自然免疫応答を抑制する

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

グループ 2 自然リンパ球(ILC2)は、寄生虫感染やアレルギー疾患における Th2 型免疫反応において重要な役割を担っているが、これまで ILC2 の制御機構に関してはほとんど報告されていない。今回、我々は ILC2 を抑制するサイトカインを探索し、生体内における ILC2 の制御機構について検討を行った。

マウスの肺及び腸間膜リンパ組織より ILC2 を採取し、サイトカイン受容体の発現やサイトカインに対する反応を網羅的に検討した。同定した抑制性サイトカインが寄生虫感染や真菌(アルテルナリア)喘息マウスモデルにおいてどのような効果を示すかについて、サイトカイン投与実験及びノックアウトマウスを用いて検討を行った。さらに、抑制性サイトカインの分子機序を調べるために RNA-Sequence 法やノックアウトマウスを用いた検討を行った。

in vitro での実験により、インターフェロン(IFN)及び IL-27 が ILC2 の増殖やサイトカイン産生を抑制することを発見した。寄生虫感染や喘息マウスモデルに対してこれらのサイトカインを投与すると ILC2 が抑制され、好酸球性炎症が減弱することが判明した。逆に、IFN が存在しないと、ILC2 が増加し、好酸球性炎症がより遷延することが明らかとなった。IFN や IL-27 の抑制効果は類似の細胞(inflammatory ILC2 や Th2 細胞)と比較して ILC2 において強い抑制効果を認めた。最後に、RNA-Sequencing 法によりこれらのサイトカインが ILC2 における STAT1 を活性化することが判明し、STAT1 ノックアウトマウスを用いた検討の結果、これらのサイトカインが STAT1 依存的に ILC2 を抑制することが示された。

近年、ILC2 を介した免疫反応が様々なアレルギー疾患に関連していることが報告されており、ILC2 による免疫応答が適切に抑制されないことによってアレルギー疾患が増悪や慢性化している可能性が示唆されている。今回、我々は IFN や IL-27 が生体内において ILC2 の制御に関連していることを発見した。喘息患者ではウイルス感染時に気道上皮細胞から産生される IFN が低下していることが報告されており、ILC2 を制御する機構の破綻がアレルギー疾患の病態に寄与している可能性がある。

IFN と IL-27 が STAT1 依存的に ILC2 を抑制し、寄生虫感染やアレルギー疾患における好酸球性炎症を制御する。

共同研究者 茂呂和世、加畑宏樹、田邊將信、古賀諭、岳野なつき、望月美穂、福永興壺、浅野浩一郎、小安重夫

A. 研究目的

グループ 2 自然リンパ球(ILC2)は、寄生虫感染やアレルギー疾患における Th2 型免疫反応において重要な役割を担っているが、これまで ILC2 の制御機構に関してはほとんど報告されていない。今回、我々は ILC2 を抑制するサイトカインを探索し、生体内における ILC2 の制御機構について検討を行った。

B. 研究方法

マウスの肺及び腸間膜リンパ組織より ILC2 を採取し、サイトカイン受容体の発現やサイトカインに対する反応を網羅的に検討した。同定した抑制性サイトカインが寄生虫感染や真菌(アルテルナリア)喘息マウスモデルにおいてどのような効果を示すかについて、サイトカイン投与実験及びノックアウトマウスを用いて検討を行った。さらに、抑制性サイトカインの分子機序を調べるために RNA-Sequence 法やノックアウトマウスを用いた検討を行った。

C. 研究結果

in vitro での実験により、インターフェロン(IFN)及び IL-27 が ILC2 の増殖やサイトカイン産生を抑制することを発見した。寄生虫感染や喘息マウスモデルに対してこれらのサイトカインを投与すると ILC2 が抑制され、好酸球性炎症が減弱することが判明した。逆に、IFN が存在しないと、ILC2 が増加し、好酸球性炎症がより遷延することが明らかとなった。IFN や IL-27 の抑制効果は類似の細胞(inflammatory ILC2 や Th2 細胞)と比較して ILC2 において強い抑制効果を認めた。最後に、RNA-Sequencing 法によりこれらのサイトカイン

が ILC2 における STAT1 を活性化することが判明し、STAT1 ノックアウトマウスを用いた検討の結果、これらのサイトカインが STAT1 依存的に ILC2 を抑制することが示された。

D. 考察

近年、ILC2 を介した免疫反応が様々なアレルギー疾患に関連していることが報告されており、ILC2 による免疫応答が適切に抑制されないことによってアレルギー疾患が増悪や慢性化している可能性が示唆されている。今回、我々は IFN や IL-27 が生体内において ILC2 の制御に関連していることを発見した。喘息患者ではウイルス感染時に気道上皮細胞から産生される IFN が低下していることが報告されており、ILC2 を制御する機構の破綻がアレルギー疾患の病態に寄与している可能性がある。

E. 結論

IFN と IL-27 が STAT1 依存的に ILC2 を抑制し、寄生虫感染やアレルギー疾患における好酸球性炎症を制御する。

F. 研究発表

1. 論文発表

Moro K, Kabata H, Tanabe M, Koga S, Takeno N, Mochizuki M, Fukunaga K, Asano K, Betsuyaku T, Koyasu S. Interferon and IL-27 antagonize the function of group 2 innate lymphoid cells and type 2 innate immune responses. *Nat Immunol.* 2015 Nov 23. doi: 10.1038/ni.3309.

本邦の実臨床における安定期 COPD 患者の 3 剤治療導入の経緯についての検証

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

近年吸入ステロイド、長時間作用型 β_2 刺激薬、長時間作用型抗コリン薬による 3 剤治療は COPD の維持療法において選択肢の一つとして注目されつつある。また複数の臨床研究においてその有用性が報告されているが、3 剤治療に至る経緯について個々の症例で検証されたものについては報告がない。3 剤治療群の臨床的な背景を明らかにし、また 3 剤治療に至った経緯を検証する。慶應大学病院と関連病院が協力して COPD 患者の全身併存症を前向きに観察するコホート研究において、COPD 確定症例及び COPD 予備軍と考えられる登録患者から、診療録の内容や質問票の回答内容をもとに解析を行った。445 名の登録患者のうち 21% にあたる 95 名に 3 剤治療が導入されており、肺機能による従来の GOLD 分類では Grade 1 が 12 名、Grade 2 が 31 名、Grade 3 が 38 名、Grade 4 が 14 名であった。3 剤治療に至った主な理由としては COPD による呼吸器症状の改善が不十分であった例が半数以上を占め、32% が喘息合併のためであった。また初診時に重度の閉塞性障害を認めたり、急性増悪を呈した状態であったために初期治療から 3 剤が導入されていた例も 8% 認められた。本邦における実臨床では、必ずしも閉塞性障害の程度にとらわれずに、呼吸器症状緩和を目的として 3 剤治療が導入されていることが少なくない。

共同研究者 宮崎雅樹、仲村秀俊、高橋左枝子、中鉢正太郎、佐々木衛、原口水葉、寺井秀樹、石井誠、福永興堯、田坂定智、副島研造、浅野浩一郎、

A. 研究目的

近年吸入ステロイド、長時間作用型 β_2 刺激薬、長時間作用型抗コリン薬による 3 剤治療は COPD の維持療法において選択肢の一つとして注目されつつある。また複数の臨床研究においてその有用性が報告されているが、3 剤治療に至る経緯について個々の症例で検証されたものについては報告がない。3 剤治療群の臨床的な背景を明らかにし、また 3 剤治療に至った経緯を検証する。

B. 研究方法

慶應大学病院と関連病院が協力して COPD 患者の全身併存症を前向きに観察するコホート研究において、COPD 確定症例及び COPD 予備軍と考えられる登録患者から、診療録の内容や質問票の回答内容をもとに解析を行った。

C. 研究結果

445 名の登録患者のうち 21% にあたる 95 名に 3 剤治療が導入されており、肺機能による従来の

GOLD 分類では Grade が 12 名、Grade が 31 名、Grade が 38 名、Grade が 14 名であった。3 剤治療に至った主な理由としては COPD による呼吸器症状の改善が不十分であった例が半数以上を占め、32%が喘息合併のためであった。また初診時に重度の閉塞性障害を認めたり、急性増悪を呈した状態であったために初期治療から 3 剤が導入されていた例も 8%認められた。

D, E. 考察, 結論

本邦における実臨床では、必ずしも閉塞性障害の程度にとらわれずに、呼吸器症状緩和を目的と

して 3 剤治療が導入されていることが少なくない。

F. 研究発表

1. 論文発表

M Miyazaki, HNakamura, S Takahashi, S Chubachi, M Sasaki, M Haraguchi, H Terai, M Ishii, K Fukunaga, S Tasaka, K Soejima, K Asano, T Betsuyaku, Keio COPD Comorbidity Research (K-CCR) group. The reasons for triple therapy in stable COPD patients in Japanese clinical practice. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015; 10: 1053–1059.

日本の COPD 患者の併存症、欧米人と比較して

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

日本の COPD 患者は欧米人と表現型が異なる部分がある。併存症においても日本の COPD 患者は欧米の COPD 患者と異なる特徴があるかを疫学的に検討する。日本人・欧米人を対象とした COPD 併存症に関する調査の論文を比較検討する。心血管系疾患・メタボリック症候群の併存は欧米より少なく、骨粗鬆症・筋力低下・やせは欧米より多かった。肺癌・CPFE の併存は欧米と同程度、うつ・喘息に関しては報告が乏しく比較が困難であった。日本の COPD 患者を適切に診療するために、日本の COPD 患者の併存症の特徴を知ることが大切である。

共同研究者 高橋左枝子

A. 研究目的

日本の COPD 患者は欧米人と表現型が異なる部分がある。併存症においても日本の COPD 患者は欧米の COPD 患者と異なる特徴があるかを疫学的に検討する。

B. 研究方法

日本人・欧米人を対象とした COPD 併存症に関する調査の論文を比較検討する。

C. 研究結果

心血管系疾患・メタボリック症候群の併存は欧米より少なく、骨粗鬆症・筋力低下・やせは欧米より多かった。肺癌・CPFE の併存は欧米と同程度、うつ・喘息に関しては報告が乏しく比較が困難で

あった。

D, E. 考察, 結論

日本の COPD 患者を適切に診療するために、日本の COPD 患者の併存症の特徴を知ることが大切である。

F. 研究発表

1. 論文発表

Saeko Takahashi, Tomoko Betsuyaku. The chronic obstructive pulmonary disease comorbidity spectrum in Japan differs from that in western countries. *Respir Investig.* 2015;53:259-270.

肺炎球菌性肺炎は MMP-12 の過剰な発現を誘導しエラスターゼ誘導肺気腫を悪化させる

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 急性増悪により肺気腫が進展し予後不良となる機序を解明する。エラスターゼ誘導肺気腫モデルマウスに肺炎球菌を感染させるという COPD 急性増悪モデル動物を作成した。エラスターゼ誘導肺気腫モデルマウスでは健常マウスと比較して肺炎球菌感染による炎症・MMP-12 発現が高度であり肺気腫が進行した。死亡率が高率であった。過剰な MMP-12 は II 型肺胞上皮、肺胞マクロファージ、気管支血管周囲に浸潤したリンパ球から発現されていた。肺炎球菌を感染させたエラスターゼ誘導肺気腫において、デキサメタゾン治療は気管支肺胞洗浄液中の炎症細胞増加を抑制し、死亡率を改善したが肺気腫の進行を抑制できなかった。一方で汎 MMP 阻害薬による治療は死亡率と肺気腫の進行の両者を劇的に抑制した。COPD 急性増悪においては MMP-12 の過剰発現が肺気腫の悪化と死亡に関与している可能性がある。

共同研究者 高橋左枝子、石井誠、南宮湖、Hegab Armed、浅見貴弘、八木一馬、佐々木衛、原口水葉、佐藤美奈子、亀山直史、朝倉崇徳、鈴木翔二、田坂定智、岩田敏、長谷川直樹

A. 研究目的

COPD 急性増悪により肺気腫が進展し予後不良となる機序を解明する。

B. 研究方法

エラスターゼ誘導肺気腫モデルマウスに肺炎球菌を感染させるという COPD 急性増悪モデル動物を作成した。

C. 研究結果

エラスターゼ誘導肺気腫モデルマウスでは健常マウスと比較して肺炎球菌感染による炎症・MMP-12 発現が高度であり肺気腫が進行した。死亡率が高率であった。過剰な MMP-12 は II 型肺胞

上皮、肺胞マクロファージ、気管支血管周囲に浸潤したリンパ球から発現されていた。肺炎球菌を感染させたエラスターゼ誘導肺気腫において、デキサメタゾン治療は気管支肺胞洗浄液中の炎症細胞増加を抑制し、死亡率を改善したが肺気腫の進行を抑制できなかった。一方で汎 MMP 阻害薬による治療は死亡率と肺気腫の進行の両者を劇的に抑制した。

D, E. 考察, 結論

COPD 急性増悪においては MMP-12 の過剰発現が肺気腫の悪化と死亡に関与している可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

S Takahashi, M Ishii, Ho Namkoong, AE Hegab,
T Asami, K Yagi, M Sasaki, M Haraguchi, M
Sato, N Kameyama, T Asakura, S Suzuki, S
Tasaka, S Iwata, N Hasegawa, T Betsuyaku.

Pneumococcal Infection Aggravates
Elastase-Induced Emphysema via Matrix
Metalloproteinase 12 Overexpression The
Journal of Infectious Diseases 2015

定量的 micro CT を使用した喫煙誘導性肺気腫モデルマウスの評価

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

慢性喫煙曝露は肺に様々な変化を起こし、慢性閉塞性肺疾患における重要な病態である肺気腫を引き起こす。他の肺気腫モデルマウスの評価に micro CT を用いた評価が有用であることが報告されているが、喫煙誘導性肺気腫モデルマウスにおける経時的構造変化を観察した報告は数少ない。心拍呼吸同期が可能な micro CT 装置を用いて、喫煙誘導性肺気腫モデルマウスの肺を高精細定量的に観察することを目的とした。生殖可能週齢の C57BL/6J 雌マウスにタバコの主流煙を反復して定量曝露し、0・4・12・20 週に micro CT 装置で撮影を行った。同時に各時点の組織による肺気腫の評価も行った。空気曝露マウス、エラスターゼ気管内投与肺気腫モデルを対照として比較した。機能的残気量の指標となる呼気終末肺容積は、呼気終末におけるエアートラッピングを反映する。呼気終末肺容積は喫煙曝露マウスにおいて 12・20 週で有意に増加し、組織学的定量評価である肺胞腔の拡大や破壊と相関を認めた。しかし、エラスターゼ気管内投与モデルで認めた低吸収域の増加や平均 CT 値の低下は喫煙曝露マウスでは認められなかった。4・12 週の喫煙曝露マウスはむしろ CT 値の上昇を認めた。これらの結果は喫煙誘導性肺気腫の真の病態を反映していると考えられる。喫煙誘導性肺気腫モデルを micro CT を用いて経時的に詳細に観察した初めての報告である。

共同研究者 佐々木衛、中鉢正太郎、亀山直史、佐藤美奈子、原口水葉、宮崎雅樹、高橋左枝子

A. 研究目的

慢性喫煙曝露は肺に様々な変化を起こし、慢性閉塞性肺疾患における重要な病態である肺気腫を引き起こす。他の肺気腫モデルマウスの評価に micro CT を用いた評価が有用であることが報告されているが、喫煙誘導性肺気腫モデルマウスにおける経時的構造変化を観察した報告は数少ない。心拍呼吸同期が可能な micro CT 装置を用いて、喫煙誘導性肺気腫モデルマウスの肺を高精細定量的に観察することを目的とした。

B. 研究方法

生殖可能週齢の C57BL/6J 雌マウスにタバコの主流煙を反復して定量曝露し、0・4・12・20 週に micro CT 装置で撮影を行った。同時に各時点の組織による肺気腫の評価も行った。空気曝露マウス、エラスターゼ気管内投与肺気腫モデルを対照として比較した。

C. 研究結果

機能的残気量の指標となる呼気終末肺容積は、呼気終末におけるエアートラッピングを反映する。

呼気終末肺容積は喫煙曝露マウスにおいて 12・20 週で有意に増加し、組織学的定量評価である肺胞腔の拡大や破壊と相関を認めた。しかし、エラストーゼ気管内投与モデルで認めた低吸収域の増加や平均 CT 値の低下は喫煙曝露マウスでは認められなかった。4・12 週の喫煙曝露マウスはむしろ CT 値の上昇を認めた。

D, E. 考察, 結論

これらの結果は喫煙誘導性肺気腫の真の病態を反映していると考えられる。喫煙誘導性肺気腫モデルを micro CT を用いて経時的に詳細に観察し

た初めての報告である。

F. 研究発表

1. 論文発表

M Sasaki, S Chubachi, N Kameyama, M Sato, M Haraguchi, M Miyazaki, S Takahashi, T Betsuyaku. Evaluation of cigarette smoke-induced emphysema in mice using quantitative micro-computed tomography. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 308: L1039-L1045, 2015.

慢性閉塞性肺疾患患者の気腫性変化の進行と有酸素運動能力低下との関連

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（COPD）の患者では、CTにより気腫性変化や気道病変の評価が可能であり、呼吸機能や6分間歩行距離と相関を示すことが知られている。CT上の低吸収域(LAA)の拡がりや運動負荷検査成績との関連性についてはこれまで評価されていない。

81名のCOPD患者を対象とし、高分解能CT(HRCT)とトレッドミルによる漸増運動負荷試験を施行し、平均約3年半の経年変化を評価した。HRCTについては、大動脈弓、気管分岐部、横隔膜直上の3つのレベルでGoddardらの方法によりLAAのスコア化を行い、スコアの総和を総LAAスコアとした。

総LAAスコアはpeak VO_2 と有意な負の相関を示した($p < 0.001, r = -0.485$)。また上肺(大動脈弓レベル)と下肺(横隔膜直上レベル)のLAAスコアはいずれもpeak VO_2 と有意に相関した。総LAAスコアはpeak VCO_2 と有意な負の相関を示した($p < 0.001, r = 0.433$)。総LAAスコアは、最大運動時の酸素飽和度($p < 0.001, r = -0.634$)と V_D/V_T ($p < 0.001, r = 0.416$)との間に相関を認めた。総LAAスコアの経年変化はpeak VO_2 ($p < 0.001, r = -0.546$)やpeak VCO_2 ($p < 0.001, r = -0.488$)の経年変化と負の相関があった。

今回の検討結果から、HRCTで評価した気腫性変化の程度が運動耐容能と相関することが示された。運動耐容能の経年変化も総LAAスコアの経年変化と同様の負の相関があった。HRCTによりCOPD患者の有酸素運動能力を非侵襲的に予測できる可能性が考えられた。

共同研究者 山澤稚子, 田坂定智, 山口佳寿博

A. 研究目的

慢性閉塞性肺疾患（COPD）の患者では、CTにより気腫性変化や気道病変の評価が可能であり、呼吸機能や6分間歩行距離と相関を示すことが知られている。CT上の低吸収域(LAA)の拡がりや運動負荷検査成績との関連性についてはこれまで評価されていない。

B. 研究方法

81名のCOPD患者を対象とし、高分解能CT(HRCT)とトレッドミルによる漸増運動負荷試験を施行し、平均約3年半の経年変化を評価した。HRCTについては、大動脈弓、気管分岐部、横隔膜直上の3つのレベルでGoddardらの方法によりLAAのスコア化を行い、スコアの総和を総LAAスコアとした。

C. 研究結果

総 LAA スコアは peak VO_2 と有意な負の相関を示した ($p < 0.001, r = -0.485$)。また上肺 (大動脈弓レベル) と下肺 (横隔膜直上レベル) の LAA スコアはいずれも peak VO_2 と有意に相関した。総 LAA スコアは peak VCO_2 と有意な負の相関を示した ($p < 0.001, r = 0.433$)。総 LAA スコアは、最大運動時の酸素飽和度 ($p < 0.001, r = -0.634$) と V_D/V_T ($p < 0.001, r = 0.416$) との間に相関を認めた。総 LAA スコアの経年変化は peak VO_2 ($p < 0.001, r = -0.546$) や peak VCO_2 ($p < 0.001, r = -0.488$) の経年変化と負の相関があった。

D, E. 考察, 結論

今回の検討結果から、HRCT で評価した気腫性変化の程度が運動耐容能と相関することが示された。運動耐容能の経年変化も総 LAA スコアの経年変化と同様の負の相関があった。HRCT により COPD 患者の有酸素運動能力を非侵襲的に予測できる可能性が考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

Yamasawa W, Tasaka S, Betsuyaku T, Yamaguchi K. Correlation of a decline in aerobic capacity with development of emphysema in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a prospective observational study. PLoS One. 2015 Apr 24;10(4):e0125053.

異なる抗原による好酸球性気道炎症における内因性インターロイキン-23 の効果の相違について

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

インターロイキン（IL）-23 の喘息病態における役割については現在も意見が分かれています。我々は IL-23 欠損マウスを用いて、異なる 2 種類の抗原に対する気道炎症における IL-23 の役割を検討した。

研究方法：アレルギー性気道炎症を野生型あるいは IL-23 欠損マウスで評価した。マウスを腹腔注射で卵白アルブミン（OVA）あるいはダニ（HDM）に感作させたのち、同じ抗原に気道から曝露した。Enzyme-linked immunosorbent assay あるいは定量 polymerase chain reaction を用いて、抗原特異的血清抗体価や、気管支肺胞洗浄液中、腹腔洗浄液中または肺組織中のサイトカインを測定した。

IL-23 の欠損は、OVA 処置後マウスで気管支肺胞洗浄液の好酸球数と Th2 サイトカインを減少させたが、HDM 処置後マウスでは気管支肺胞洗浄液の好酸球数を増加させた。OVA とアラムの腹腔注射は局所の IL-6、IL-10、IL-23 の産生を促進したが、HDM では促進しなかった。全身性の抗原特異的 IgG1 の産生は部分的に IL-23 依存性であった。対照的に、HDM の気道曝露は IL-23p19 の mRNA 発現を肺内で誘導したが、OVA ではおこらなかった。IL-23 欠損マウスでは、HDM 曝露後の肺において、好酸球性炎症を抑制する IL-17A の誘導はおこらなかった。

我々の似通った喘息モデルでは異なる抗原が体内の異なった場所で IL-23 を誘導した。感作部位での内因性 IL-23 産生は 2 型免疫反応を促進する一方、気道内での IL-23 産生とそれに引き続く IL-17A 合成はアレルギー性炎症を抑制する。

共同研究者 小川里佳、鈴木雄介、加川志津子、正木克宜、福永興彦、吉村昭彦、藤島清太郎、寺嶋毅、浅野浩一郎

A. 研究目的

インターロイキン（IL）-23 の喘息病態における役割については現在も意見が分かれています。我々は IL-23 欠損マウスを用いて、異なる 2 種類の抗原に対する気道炎症における IL-23 の役割を検討した。

B. 研究方法

アレルギー性気道炎症を野生型あるいは IL-23 欠損マウスで評価した。マウスを腹腔注射で卵白アルブミン（OVA）あるいはダニ（HDM）に感作させたのち、同じ抗原に気道から曝露した。Enzyme-linked immunosorbent assay あるいは定量 polymerase chain reaction を用いて、抗

原特異的血清抗体価や、気管支肺胞洗浄液中、腹腔洗浄液中または肺組織中のサイトカインを測定した。

C. 研究結果

IL-23 の欠損は、OVA 処置後マウスで気管支肺胞洗浄液の好酸球数と Th2 サイトカインを減少させたが、HDM 処置後マウスでは気管支肺胞洗浄液の好酸球数を増加させた。OVA とアラムの腹腔注射は局所の IL-6、IL-10、IL-23 の産生を促進したが、HDM では促進しなかった。全身性の抗原特異的 IgG1 の産生は部分的に IL-23 依存性であった。対照的に、HDM の気道曝露は IL-23p19 の mRNA 発現を肺内で誘導したが、OVA ではおこらなかった。IL-23 欠損マウスでは、HDM 曝露後の肺において、好酸球性炎症を抑制する IL-17A の誘導はおこらなかった。

D, E. 考察, 結論

我々の似通った喘息モデルでは異なる抗原が体内の異なった場所で IL-23 を誘導した。感作部位での内因性 IL-23 産生は 2 型免疫反応を促進する一方、気道内での IL-23 産生とそれに引き続く IL-17A 合成はアレルギー性炎症を抑制する。

F. 研究発表

1. 論文発表

R Ogawa, Y Suzuki, S Kagawa, K Masaki, K Fukunaga, A Yoshimura, S Fujishima, T Terashima, T Betsuyaku, K Asano. Distinct effects of endogenous interleukin-23 on eosinophilic airway inflammation in response to different antigens. *Allergology International* 2015;64:S24-29.

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

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

骨粗鬆症は慢性閉塞性肺疾患(Chronic Obstructive Pulmonary Disease: 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 LRP 5 遺伝子多型との関連は明らかになっていない。私は本研究において、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。

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 名を対象とした。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。

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。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。次に骨粗鬆症のリスク因子として気腫化の程度、LRP5 遺伝子多型だけでなく喫煙歴、年齢、性別等の臨床的特徴を合わせてロジスティック解析を行った。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、LRP 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。

これらの結果から 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、他

A. 研究目的

骨粗鬆症は慢性閉塞性肺疾患 (Chronic Obstructive Pulmonary Disease: 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。私は本研究において、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

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 名を対象とした。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 ($-2.5 < T$ 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。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。次に骨粗鬆症のリスク因子として気腫

化の程度、LRP5 遺伝子多型だけでなく喫煙歴、年齢、性別等の臨床的特徴を合わせてロジスティック解析を行った。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、LRP 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。

D, E. 考察, 結論

これらの結果から 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. Polymorphism of LRP5 gene and emphysema severity are associated with osteoporosis in Japanese patients with or at risk for COPD. COPD 2015; 12: 233-239.

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

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

チオトロピウム、長時間作用型吸入抗コリン薬は慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者において呼吸機能および QOL を改善する。我々は後方視的にチオトロピウムの薬剤の長期継続につながる因子を調査した。2006 年から 2009 年の間に当院呼吸器内科で行われた 6301 例の呼吸機能検査を行った患者のうち、①40 歳以上、20pack-year 以上の喫煙歴、1 秒率 70%未満の患者 644 例を対象とした。チオトロピウムの処方歴を含む臨床情報を診療録から抜き出した。チオトロピウムは 255 例（40%）に処方されており、48 例（19%）で 1 年以内にその処方が中止されていた。そして 65 例（25%）で中央観察期間 32 か月以内に中止されていた。35 例（73%）では薬剤の効果が実感できないこと、13 例（27%）では薬の副作用が中止の原因であった。若いこと、喫煙歴、呼吸器症状の軽減が実感できないことのほか、閉塞性換気障害が軽度、気腫が軽度、治療開始後 COPD の増悪がないことが薬剤中止の要因であった。

共同研究者 田中希宇人、他

A. 研究目的

長時間作用型吸入抗コリン薬は慢性閉塞性肺疾患（chronic obstructive pulmonary disease, COPD）患者の呼吸機能と QOL を改善し、急性増悪や死亡率を減少させることが報告されている。そのため、長時間作用型吸入抗コリン薬は COPD のガイドラインでも薬物治療における第 1 選択薬となっている。しかしながら臨床試験においてさえ高い脱落率（16-42%）が報告されており、実臨床においてはさらにアドヒアランスの低さが問題となると考えられている。そこで実臨床において、日本人 COPD 患者における長時間作用型吸入抗コリン薬継続率の決定因子を検討する。

B. 研究方法

慶應義塾大学病院では 2006 年に長時間作用型吸入抗コリン薬としてはじめて、チオトロピウム臭化物（以下、チオトロピウム）が使用されるようになった。そこで 2006 年から 2009 年に同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、2006 年から 2012 年までの間のチオトロピウム処方の有無とその継続、中止を診療録から調査した。さらに上記患者について、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た群を「中止群」とし、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た。さらに前記解析において有意となったパラメーターについてはログランク検定、Cox 比例ハザード解析を用いた検討も行った。

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されていた。チオトロピウムの継続期間の中央値は32カ月であった。そのうち190例がチオトロピウムを1年以上継続、転院等により追跡不能となった13例と死亡例4例以外に48例が1年以内にチオトロピウムを中止していた。単変量解析では若年、現喫煙者、副作用あり、治療開始後1年以内の増悪なし、軽度閉塞性換気障害、軽度肺気腫、自覚症状改善効果なし、などの因子を有する患者に有意に中止例が多かった。多変量解析においても現喫煙者、1秒率50%

以上、副作用あり、治療開始後1年以内の増悪なし、という因子がチオトロピウム中止と関連した。チオトロピウムの継続率を生存解析で検討した場合においても、すでに禁煙している、1秒率50%未満、チオトロピウムにより自覚症状改善あり、チオトロピウム開始後1年以内の急性増悪あり、などの因子が治療継続率と関連を認めた。

D, E. 考察, 結論

チオトロピウムを処方された患者のうち、現喫煙者、軽度閉塞性換気障害、薬剤使用で副作用のある、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考えられた。

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 2015; 12: 233-239.

喘息患者における血清ペリオスチン値と臨床像の検討

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

喘息は不均一な集団であり、様々なフェノタイプが存在する。ペリオスチンは気道上皮細胞から IL-4 や IL-13 などによって誘導されるマトリセルラー蛋白質であり、いわゆる「Th2 型喘息」のバイオマーカーとなる。我々は血清ペリオスチン値が、気管支喘息の重症度や特定のフェノタイプ、喘息の合併症などに関連があるかを検討することを目的とした。

喘息患者 190 例、健常人 11 例を対象に、血清ペリオスチン値を ELISA 法にて測定した。

喘息患者での血清ペリオスチン中央値は 70.0 (54.0 - 93.5) ng/ml であり、健常人 57.0 (39.0 - 63.0) ng/ml と比較して有意に高値であった ($P=0.014$)。喘息の重症度と血清ペリオスチン値に有意な関連はなかった。一方、喘息患者を血清ペリオスチン値に基づき 3 群に分類したところ、血清ペリオスチン値が高値の喘息患者は発症年齢が高い ($P=0.04$)、アスピリン不耐症の頻度が高い ($P=0.04$)、鼻疾患の合併が多い ($P=0.03 - 0.001$)、末梢血好酸球数が多い ($P<0.001$)、肺機能が低い ($P=0.02 - 0.007$) という特徴を示した。また、血清ペリオスチン値は鼻茸合併副鼻腔炎や嗅覚障害を認める喘息患者で特に高値であった。一方、アトピーの有無や ACT スコアや AQLQ スコアなどの QOL スコアとは有意な関連は見られなかった。血清ペリオスチン値は喘息患者で有意に上昇するだけでなく、好酸球性炎症優位、高齢発症、低肺機能、鼻合併症などの特徴を呈する喘息のフェノタイプと関連することが示唆された。

共同研究者 松坂雅子、加畑宏樹、福永興彦、鈴木雄介、正木克宜、持丸貴生、坂巻文雄、小山田吉孝、井上卓、小熊剛、佐山宏一、黄英文、中村守男、梅田啓、小野純也、太田昭一郎、出原賢治、浅野浩一郎

A. 研究目的

喘息は不均一な集団であり、様々なフェノタイプが存在する。ペリオスチンは気道上皮細胞から IL-4 や IL-13 などによって誘導されるマトリセルラー蛋白質であり、いわゆる「Th2 型喘息」のバイオマーカーとなる。我々は血清ペリオスチン値が、気管支喘息の重症度や特定のフェノタイプ、喘息の合併症などに関連があるかを検討すること

を目的とした。

B. 研究方法

喘息患者 190 例、健常人 11 例を対象に、血清ペリオスチン値を ELISA 法にて測定した。

C. 研究結果

喘息患者での血清ペリオスチン中央値は 70.0

(54.0 – 93.5) ng/ml であり、健常人 57.0 (39.0 – 63.0) ng/ml と比較して有意に高値であった (P=0.014)。喘息の重症度と血清ペリオスチン値に有意な関連はなかった。一方、喘息患者を血清ペリオスチン値に基づき 3 群に分類したところ、血清ペリオスチン値が高値の喘息患者は発症年齢が高い (P=0.04)、アスピリン不耐症の頻度が高い (P=0.04)、鼻疾患の合併が多い (P=0.03 – 0.001)、末梢血好酸球数が多い (P<0.001)、肺機能が低い (P=0.02 – 0.007) という特徴を示した。また、血清ペリオスチン値は鼻茸合併副鼻腔炎や嗅覚障害を認める喘息患者で特に高値であった。一方、アトピーの有無や ACT スコアや AQLQ スコアなどの QOL スコアとは有意な関連は見られなかった。

D, E. 考察, 結論

血清ペリオスチン値は喘息患者で有意に上昇するだけでなく、好酸球性炎症優位、高齢発症、低肺機能、鼻合併症などの特徴を呈する喘息のフェノタイプと関連することが示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

M Matsusaka, H Kabata, K Fukunaga, Y Suzuki, Katsunori Masaki, T Mochimaru, F Sakamaki, Y Oyamada, T Inoue, T Oguma, K Sayama, H Koh, M Nakamura, A Umeda, J Ono, S Ohta, K Izuhara, K Asano, T Betsuyaku. Phenotype of asthma related with high serum periostin levels. *Allergol Int.* 2015 Apr;64(2):175-80.

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

高齢者に対する肺炎球菌ワクチンの理論と戦略

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

肺炎は世界で第4位の死亡原因となっており、肺炎球菌は肺炎の中で最も重要な起因菌である。肺炎球菌感染症は高齢化の進行と共にさらに増加することが予想され、肺炎球菌ワクチンに関する最適な戦略決定が求められている。23価肺炎球菌多糖体ワクチン（PPV23）は侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）の予防効果にはコンセンサスが得られえいるが、市中肺炎（CAP）に対する効果は議論が分かれている。近年、13価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV13）が新たに登場した。CAPiTA スタディーにより PCV13 がワクチンタイプの CAP と IPD を予防することが示された。これらの治験により、米国の ACIP は高齢者に対し、PCV13 の初回接種を推奨とした。高齢者は、自然免疫及び獲得免疫が共に障害されており、高齢者に対する最適なワクチン戦略決定のためには、免疫老化に関する科学的な知見の集積がさらに望まれる。また、免疫老化に関する基礎的研究以外にも、常に変化し続ける疫学を考慮した費用対効果費に関する研究が、ワクチン戦略の決定には必要不可欠である。

共同研究者 南宮湖、石井誠、船津洋平、君塚善文、八木一馬、浅見貴弘、朝倉崇徳、鈴木翔二、加茂徹郎、藤原宏、田坂定智、長谷川直樹

F. 研究発表

1. 論文発表

Namkoong H, Ishii M, Funatsu Y, Kimizuka Y, Yagi K, Asami T, Asakura T, Suzuki S, Kamo T, Fujiwara H, Tasaka S, Betsuyaku T, Hasegawa

N. Theory and strategy for Pneumococcal vaccines in the elderly.

Hum Vaccin Immunother. 2015 Sep 25 PMID: 26406267.

phosphodiesterase 4 阻害薬 E6005 の吸入はマウスにおける肺炎症を抑制する

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

慢性閉塞性肺疾患（COPD）は、著しい罹患率と死亡率に関連した進行性の肺疾患である。いくつかの経口 phosphodiesterase 4（PDE4）阻害剤が、COPD の治療のために開発されてきたが、それらの使用は、悪心及び嘔吐を含む副作用により制限されている。我々は、ドライパウダーの PDE4 阻害剤の吸入は、全身吸収を最小限に抑え、局所の PDE4 阻害で肺内の炎症が抑制できるであろうという仮説を立てた。マウスに、Lypopolysaccharide(LPS)の気管内投与を行い、好中球性の肺炎症を誘導した。新規 PDE4 阻害薬 E6005 (methyl 4-[(3-[6,7-dimethoxy-2-(methylamino)quinazolin-4-yl]phenyl)amino] carbonyl benzoate)のドライパウダーを、マウスに気管内投与した。気管支肺胞洗浄液（BALF）中の薬物動態、細胞の種類、サイトカイン、ケモカイン、脂質メディエーター、および肺組織を評価した。マウスへの E6005 気管内投与は、肺での薬物濃度の高値を示した。E6005 処置マウスで、好中球、炎症性サイトカイン、ケモカイン、およびシステイニルロイコトリエンの BALF レベルの減少と相関し、肺組織の炎症を軽減した。このように、E6005 の気管内投与は、効果的に好中球肺の炎症を抑制することができ、COPD 治療の従来の経口製剤に代わりうることを示唆された。

共同研究者

久保田真吾、渡辺正樹、東元一晃、町田健太郎、

A. 研究目的

慢性閉塞性肺疾患(COPD)は、肺の炎症反応の増強から生じる永続的な気流制限により特徴づけられる。好中球は、肺実質と末梢気道で最も豊富な炎症細胞で、COPD における組織損傷に関与している。

環状ヌクレオチドホスホジエステラーゼ (PDEs)は、環状アデノシンリン酸(cAMP)および環状グアノシンリン酸をそれらの不活性形態への分解を触媒する酵素のファミリーである。

PDE4 は、好中球、好酸球、単球/マクロファージ、リンパ球、および気道上皮細胞を含む、ヒト免疫細胞で高度に発現される。PDE4 の阻害はこれらの細胞の炎症誘発活性の多くを減少させる。

経口 PDE4 阻害剤である、ロフルミラストは、COPD の維持療法のために欧州医薬品庁と米国食品医薬品局(FDA)から承認を受けている。ロフルミラストは安全と考えられているとはいえ、下痢、体重減少、吐き気のような消化器の副作用は治療の中断をきたす。これらの有害作用を媒介する明確

な機構は完全に理解されていないが、脳への化合物の浸透によって誘導されうる。

肺に PDE4 阻害剤を到達させるための代替プラットフォームを開発することを目標に、我々、新しい PDE4 阻害剤である E6005 のドライパウダーを局所投与する事により、気道への全身吸収を最小化し、肺内の局所的な PDE4 阻害に続いて、好中球による肺炎症を抑制可能であるという仮説を立てた。

したがって、この研究は E6005 吸入の薬物動態、リポ多糖(LPS)によって引き起こされる好中球性の肺炎症に対する E6005 の治療有効性を評価することを目的とした。

B. 研究方法

8-10 週齢のメスの C57BL / 6 マウスは、日本クレア(東京,日本)から得て、病原体を含まない条件下で飼育した。すべての研究は、研究と鹿児島大学の実験動物科学センターによって承認された。E6005 は、エーザイ研究所(東京)で合成した。

E6005 を、ドライパウダー吸入器(DP-4M, PennCentury, Wyndmoor, PA, USA)を使用して気管内に投与、または懸濁液の皮下注射を行い、異なる投与経路による肺と血清中の E6005 を測定した。

LPS 投与 1 時間前に E6005 を投与し、その後 LPS を気管内投与し、好中球性の肺炎症を誘発した。LPS 投与 6 時間後の気管支肺胞洗浄液(BALF)を回収し、細胞数、細胞分画測定を行った。肺の病理組織学を検討した。BALF の上清で、TNF- α 、IL-6、KC、MIP-1 β 、MIP-1 α 、MIP-2、IP-10、ロイコトリエン類、プロスタグランジン、トロンボキサン、ヒドロキシエイコサテトラエン酸(HETE)類を含む脂質メディエーターを測定した。

BALF からマウス肺胞マクロファージを単離し、

E6005 または陰性対照を用いてインキュベートした後、LPS 曝露を行い、上清中の TNF- α 、MIP-1 β 、MIP-1 α を測定した。

C. 研究結果

E6005 の気管内投与は、皮下投与と比較した場合、BALF で高い濃度、血清で低い濃度であった。E6005 濃度は気管内投与後 1 時間でピークに達した。

LPS で誘発した好中球性の肺炎症モデルでは、乳糖で処置したマウスと比較し、E6005 の気管内投与は用量依存性に好中球の減少をもたらした ($P < 0.05$)。

肺への好中球動員に対する E6005 の抑制効果のメカニズムを明らかにするために、BALF 中のサイトカイン、ケモカイン、および脂質メディエーターのレベルを測定した。E6005 は、TNF- α 、IL-6、MIP-1 β 、MIP-1 α 、MIP-2 および IP-10 のレベルを減少させた ($P < 0.05$)。システインルロイコトリエン (cys-LTs) のレベルを低下させた ($P < 0.005$)。

ex vivo では、E6005 は LPS 刺激したマウス肺胞マクロファージからの TNF- α 、MIP-1 β 、および MIP-1 α の放出を減少させた ($P < 0.005$)。

D. 考察

本研究では、E6005 の気管内投与が局所的に肺、LPS 誘発好中球の肺の炎症を軽減し、BALF 中のサイトカイン、ケモカイン及び脂質メディエーターを軽減するのに有効であったことを示している。皮下投与と比較した場合、E6005 の気管内投与は、血清より BALF 中で高いレベルであった。したがってこの PDE4 阻害薬の吸入は、全身暴露を回避することができる有望な戦略である。興味深いことに、E6005 使用した群の LPS 誘発肺傷害で

BALF 中の cys-LT の減少が認められた。LPS による障害後の cys-LT の増加は、以前の研究の結果と一致している (Chang et al., 1989; Ichinose et al., 2001; Petersen et al., 2011)。cys-LT は好中球走化性があり、cys-LT の拮抗作用によって減衰されることが報告されている (Ishizaka et al., 1994)。E6005 投与における、LPS 刺激後の肺での好中球集簇抑制は cys-LT を抑制する事で部分的に説明することができる。

E. 結論

この研究から得られたデータは、肺への PDE4 阻害剤 E6005 ドライパウダーの気管内投与は、有効な局所の PDE4 阻害を促進することを示した。これは、COPD において従来の経口製剤に代わるものを示した。

F. 研究発表

1. 論文発表

Shingo Kubota, Masaki Watanabe, Manabu Shirato, Toshiaki Okuno, Ikkou Higashimoto, Kentaro Machida, Takehiko Yokomizo, Hiromasa Inoue. An inhaled phosphodiesterase 4 inhibitor E6005 suppresses pulmonary inflammation in mice European Journal of Pharmacology 2015 Dec 5;768:41-8.

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

日本の一般住民における COPD Screening Questionnaire の妥当性の検証とカットポイントの設定

: 久山研究

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

慢性閉塞性肺疾患（COPD）は世界的に有病率が高く、治療可能な疾患であり、有用なスクリーニング法が必要である。COPD Population Screener (COPD-PS) はスクリーニングのために開発された質問票であるが、一般住民に対する妥当性は検証されていない。本研究の目的は日本の一般住民における COPD-PS の妥当性を検証することである。対象は 40～79 歳の久山町住民で 2012 年度の久山町健診受診者である。喘息、肺切除歴のある方は対象から除外した。COPD-PS と呼吸機能を施行した 2357 名を解析対象とした。固定した気流制限は気管支拡張薬使用後の 1 秒率 0.7 未満とした。固定した気流制限に対する COPD-PS の点数をロジスティック回帰分析で解析し感度、特異度を算出した。固定した気流制限の有病率は 6.5%であった。COPD-PS の気流制限に対する AUC は 0.748 であった。カットポイントは 4 点が推奨され、感度は 67.1%、特異度は 72.9%、陽性的中率は 14.6%、陰性的中率は 97.0%であった。COPD-PS 日本語版の診断カットポイントとして 4 を選択した。英語版 COPD-PS のカットポイントは 5 を推奨しており、その解離の理由は不明であるが、対象者に関連している可能性がある。アジア人と欧米人という人種差に加えて、この研究が地域住民を対象としているのに対して、これまでの検討は一般医、専門医を受診している患者を含んでいることなども影響した可能性がある。今回の検討でカットポイントを 5 にすると感度は 34.9%に低下する。COPD-PS は COPD のリスクを評価し、その有効性調査は実地臨床や疾患管理にくわえて一般住民における初期スクリーニングのための問診票として応用可能であることを示した。COPD-PS は気道閉塞の可能性のある患者の適切なスクリーニング法である。

共同研究者

鹿児島大学医歯学総合研究科 呼吸器内科学、九州大学大学院 胸部疾患研究施設、他

佃屋剛、松元幸一郎、福山聡、Bruce Crawford、中西洋一、一ノ瀬正和、町田健太郎、寒川卓哉、二宮利治、清原裕、Hisayama Pulmonary Physiology Study Group

B. 研究目的

慢性閉塞性肺疾患（COPD）は世界的に有病率が高く、治療可能な疾患であり、有用なスクリーニ

ング法が必要である。COPD Population Screener (COPD-PS) はスクリーニングのために開発された質問票であるが、一般住民に対する妥当性は

検証されていない。本研究の目的は日本の一般住民における COPD-PS の妥当性を検証することである。

B. 研究方法

対象は 40～79 歳の久山町住民で 2012 年度の久山町健診受診者である。喘息、肺切除歴のある方は対象から除外した。COPD-PS と呼吸機能を施行した 2357 名を解析対象とした。固定した気流制限は気管支拡張薬使用後の 1 秒率 0.7 未満とした。固定した気流制限に対する COPD-PS の点数をロジスティック回帰分析で解析し感度、特異度を算出した。

C. 研究結果

固定した気流制限の有病率は 6.5%であった。COPD-PS の気流制限に対する AUC は 0.748 であった。カットポイントは 4 点が推奨され、感度は 67.1%、特異度は 72.9%、陽性的中率は 14.6%、陰性的中率は 97.0%であった。

D. 考察

COPD-PS 日本語版の診断カットポイントとして 4 を選択した。英語版 COPD-PS のカットポイントは 5 を推奨しており、その解離の理由は不明であるが、対象者に関連している可能性がある。アジア人と欧米人という人種差に加えて、この研究が地域住民を対象としているのに対して、これまでの検討は一般医、専門医を受診している患者を含んでいることなども影響した可能性がある。今回の検討でカットポイントを 5 にすると感度は 34.9%に低下する。

E. 結論

COPD-PS は COPD のリスクを評価し、その有

効性調査は実地臨床や疾患管理にくわえて一般住民における初期スクリーニングのための問診票として応用可能であることを示した。COPD-PS は気道閉塞の可能性のある患者の適切なスクリーニング法である。

F. 研究発表

1. 論文発表

Go Tsukuya, Koichiro Matsumoto, Satoru Fukuyama, Bruce Crawford, Yoichi Nakanishi, Masakazu Ichinose, Kentaro Machida, Takuya Samukawa, Toshiharu Ninomiya, Yutaka Kiyohara, Hiromasa Inoue, on behalf of the Hisayama Pulmonary Physiology Study Group Validation of a COPD Screening Questionnaire and Establishment of Diagnostic Cut-Points in a Japanese General Population: the Hisayama Study *Allergol Int.* 2015 Jan;64(1):49-53.

間質性肺疾患に関連した膠原病における血清 B 細胞活性化因子（BAFF）レベルについて

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

背景：間質性肺炎は膠原病を有する患者において多く認められる合併症である。膠原病関連間質性肺炎（CTD-ILD）の診断は予後および治療の両方に影響を与えるが、それは慢性線維性間質性肺炎（CFIP）から区別することが困難な場合が多い。腫瘍壊死因子ファミリーに属する B 細胞活性化因子(BAFF)は、B 細胞の発達、生存、および抗体産生において重要な役割を果たしており、BAFF が間質性肺炎の鑑別診断に有用である可能性がある。

方法：CTD-ILD 33 名、未分化 CTD-ILD(UCTD-ILD) 16 名、CFIP 19 名、26 人の健常者を対象とし血清 BAFF、KL-6 と SP-D 値の測定をそれぞれ行った。血清 BAFF レベルと肺機能との相関、および CTD-ILD 患者の肺組織中の BAFF 発現の解析を行った。

結果：BAFF の血清レベルは、健常者と CFIP 患者と比較して CTD-ILD 患者で有意に高値を示した。しかし SP-D および KL-6 の血清レベルに有意な差はみられなかった。また CTD-ILD 患者の血清 BAFF レベルは肺機能と逆相関を呈した。免疫組織学的染色による検討では CTD-ILD 患者の肺で過剰強発現がみられ、健常肺で BAFF は弱く発現がみられた。

考察：健常者と CFIP 患者と比較し CTD-ILD 患者で血清 BAFF 値が有意に高かったことを示した最初の報告である。さらに血清 BAFF レベルは肺機能と相関がみられた。CTD-ILD 患者の血清 BAFF 値が間質性肺炎の疾患活動性と重症度の存在を反映している可能性がある。

結論：血清 BAFF 値は CFIP から CTD-ILD を区別するための有用なマーカーとなりうる。

共同研究者

濱田努，寒川卓哉，隈元朋洋，畑中一仁，佃屋剛，山本茂樹，町田健太郎，渡辺正樹，水野圭子，東元一晃，井上義一，井上博雅

A. 研究目的

各種膠原病では、細気管支炎、胸膜炎、および肺高血圧症などの多種多様な肺合併症を引き起こす可能性がある疾患である。特に間質性肺炎は膠原病に関連した肺病変の一般的な形態である。

CTD-ILD 患者の予後は一般的に治療反応性が良好であることから特発性間質性肺炎（IIP）より良い。今後は特発性肺線維症（IPF）に対して新たな抗線維化薬の選択肢も増え、予後及び治療に影響があることから、ILD における膠原病性間質性

肺炎の鑑別を行うことが重要である。しかし自己抗体などの様々な臨床評価が鑑別に使用されるが、膠原病における肺野先行病変の間質性肺炎など診断困難例も少なくない。

腫瘍壊死因子ファミリーに属する B 細胞活性化因子(BAFF)は、B 細胞の発達、生存、および抗体産生において重要な役割を果たしている。BAFF が健常者と比較し IPF 患者で有意に高値である報告があるが、CFIP や CTD-ILD と比較検討されていない。

したがって我々は、ILD 患者において膠原病性間質性肺炎を検出する BAFF の有用性を評価するために、CFIP、UCTD-ILD、および CTD-ILD を有する患者の血清 BAFF 値を測定し臨床的特徴を評価した。

2008 年から 2012 年までに鹿児島大学病院へ受診した ILD 患者 68 例の患者(男性 35 人、女性 33 人、年齢 65.1 ± 9.2 歳)を対象とし、内訳は CTD-ILD 33 名、未分化 CTD-ILD(UCTD-ILD) 16 名、CFIP 19 名であった。血清 BAFF、KL-6 と SP-D 値の測定、肺機能検査をそれぞれ行った。

また CFIP、UCTD、CTD-ILD で各 4 検体の外科生検標本において免疫学的染色により BAFF の発現を調べた。正常な肺組織は、胸部膿胸の摘出手術を受けた非喫煙者の非病変部を用いた。統計分析はノンパラメトリック検定を全ての比較のために使用した。

C. 研究結果

CTD-ILD を有する患者は、VC などの疾患の重症度を示す CFIP と健常対照を有する患者よりも有意に高い血清 BAFF レベル、ならびに血清 BAFF レベルとパラメータの間に有意な相関がある CTD-ILD を有する患者における BAFF の過剰発現は主に肺胞マクロファージ、リンパ濾胞、線維芽

細胞および肺胞壁にみられた。

D. 考察

間質性肺炎の診断においては、ILD を有する患者に対して CTD の合併有無について評価をするように勧められている。ILD の診断には SP-D や KL-6 などのバイオマーカーが臨床応用されているがこれらのマーカーを用いた膠原病性間質性肺炎の鑑別は困難である。本研究でも血清 SP-D と KL-6 値は CTD-ILD と CFIP 患者間で有意差はみられず、疾患活動性との相関関係もみられなかった。しかし血清 BAFF は CTD-ILD 患者において他 ILD より有意に高値を呈したことから、我々は CFIP から CTD-ILD を区別するために BAFF が有用な臨床バイオマーカーであると考えた。

また本研究では CTD-ILD における血清 BAFF 値が肺機能と相関関係がみられることから間質性肺炎の重症度を反映していることが示唆された。また BAFF が CTD-ILD と UCTD-ILD の患者の治療のための新しい潜在的な標的となる可能性がある。

E. 結論

CTD-ILD 患者における血清 BAFF 値は CFIP 患者よりも高値であり、肺機能と逆相関の関係がみられた。免疫組織化学的検討では、CTD-ILD における肺実質に BAFF の過剰発現がみられた。我々の研究は血清 BAFF が CFIP から CTD-ILD を区別するための臨床的に有用であることを示唆している。

F. 研究発表

1. 論文発表

Serum B cell-activating factor (BAFF) level in connective tissue disease associated interstitial lung disease.

Hamada T, Samukawa T, Kumamoto T,
Hatanaka K, Tsukuya G, Yamamoto M,
Machida K, Watanabe M, Mizuno K,
Higashimoto I, Inoue Y, Inoue H. BMC Pulm
Med. 2015 Sep 30;15:110.

Deep sequencing による肺リンパ脈管筋腫症患者肺組織での低頻度 TSC2 遺伝子体細胞変異の検出

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 前任准教授

研究要旨

リンパ脈管筋腫症（LAM）は進行性に肺の嚢胞性変化をきたす稀少難病で、結節性硬化症（TSC）に合併して起こる TSC-LAM と、TSC との関連性なく発症する孤発性 LAM (sporadic LAM) がある。前者は TSC1 あるいは TSC2 遺伝子のどちらの異常でも発症するが、sporadic LAM は TSC2 遺伝子異常により発症する。しかし、LAM 病巣を構成するすべての LAM 細胞が TSC 遺伝子異常を有するわけではないことが報告されている。本研究では、LAM 患者の末梢血白血球(9 例)、肺組織(7 例)、培養 LAM 関連細胞(4 例)、LAM 細胞クラスター(LCC) からゲノム DNA を抽出し、次世代シーケンサーを用いた deep sequencing により TSC1 および TSC2 遺伝子変異の頻度を検討した。6 例(67%) の sporadic LAM の LAM 細胞で 9 種類の TSC2 遺伝子変異を認めた(アレル頻度 1.7 - 46.2%)。うち 3 例では、2 種類の異なる TSC2 遺伝子変異を異なるアレル頻度(1.7 - 28.7%) で検出した。

共同研究者 藤田敦、安藤克利、小林悦子、三谷恵子、奥寺康司、中島光子、宮武聡子、鶴崎美德、才津浩智、三宅紀子、松本直通、瀬山邦明

A. 研究目的

LAM 細胞における TSC1 あるいは TSC2 遺伝子変異の有無を次世代シーケンサーにより検討し、病因としての TSC 遺伝子変異の意義をあきらかにする。

B. 結果

9 例の LAM 患者の末梢血白血球(9 例)、凍結保存されていた肺組織(7 例)、肺組織から初代培養した LAM 関連細胞(4 例)、LAM 細胞クラスター(LCC) からゲノム DNA を抽出し、次世代シーケンサーを用いた deep sequencing (deep NGS) により TSC1 および TSC2 遺伝子変異の頻度を検討した。

LAM 肺組織からは、LAM 細胞をレーザーマイクロディセクション法(LCM)により採取しゲノム DNA を抽出した。deep NGS により検出された体細胞変異は、その領域を含む短い DNA フラグメントを PCR で増幅し deep NGS(targeted deep sequencing) を行い確認した。また、<20%のアレル頻度の体細胞変異は digital droplet PCR (ddPCR)法によっても確認した。

C. 結果

19 種類の異なる体細胞変異が検出され、うち 9 種類の体細胞変異は病的意義が有る変異と確認した。胚細胞遺伝子変異は全例で検出しなかった。9 種類

の体細胞変異は6例のLAM患者(肺組織5例、LCC1例、培養LAM関連細胞0例)で検出した。アレル頻度は低く、1.7 - 46.2%であったが、LCMを行うことにより高いアレル頻度で検出された。3つは未報告のTSC2遺伝子変異であった

{ c.436del(p.Leu146Serfs*36), c.2088C>G (p.Cys696Trp), c.3152_3153delinsA

(p.Leu1051Hisfs*2) }。9種類のうち8種類は不完全な蛋白質を生じる変異あるいはスプライスに異常をきたす変異であったが、ひとつはアミノ酸置換を生じる変異であった。3例では、2種類の異なるTSC2遺伝子変異を異なるアレル頻度(1.7 - 28.7%)で検出した。2名のLAM患者では興味深いことに2種類の変異のアレル頻度は異なっていた。アレル頻度<20%の遺伝子変異はddPCR法によっても確認した。2例のLAM患者ではTSC2近傍のアレルインバランスをみとめLOHが存在することを確認した。

D, E. 考察と結論

LAM病巣に存在するLAM細胞すべてがTSC2遺伝子変異を有するわけではないことを日本人LAM症例でも確認した。2つの異なるTSC2変異が3例で検出され、うち2例ではそれらのアレル頻度は著しく異なっていた。同様の結果は他の研究グループからも報告されており、LAM病巣にはTSC2遺伝子変異を異にする複数系列のLAM細胞が存在する可能性が示唆される。

F. 研究発表

1. 論文発表

Fujita A, Ando K, Kobayashi E, Mitani K, Okudera K, Nakashima M, Miyatake S, Tsurusaki Y, Saitsu H, Seyama K, Miyake N, Matsumoto M. Detection of low-prevalence somatic TSC2 mutations in sporadic pulmonary lymphangiomyomatosis tissues by deep sequencing. Hum Genet. 2015 Nov 12. [Epub ahead of print]

リンパ脈管筋腫症の in vitro モデルとしての 3 次元培養システム

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

リンパ脈管筋腫症（LAM）は、遺伝子変異をもつ LAM 細胞の腫瘍性増殖とリンパ管新生により特徴づけられる疾患である。リンパ管内皮細胞（LEC）により被覆された LAM 細胞集塊、LAM 細胞クラスター（LCC）を介してリンパ行性に転移し肺内に多数の嚢胞を形成して進展すると考えられている。LAM 患者の乳び胸水・腹水から LCC を採取し、コラーゲンゲルの中に埋め込んで 3 次元培養を行ったところ、1）近傍の LCC 間に LEC による tube formation が認められた。2）LCC は 14 日間の観察期間中にゲル内に“嚢胞様の穴”を形成しながら小細胞塊に分裂していった。しかし、子宮筋腫細胞や線維芽細胞のクラスターを同様にコラーゲンゲルに埋め込んだ対照実験では、このような“嚢胞様の穴”を形成することはなかった。3）コラーゲンゲル中に MMP 阻害作用を有する doxycycline やリンパ管新生阻害作用を持つリコンビナント VEGFR-3-Fc キメラ蛋白を添加しておくこと、LCC による“嚢胞様の穴”形成が阻害された。これらの現象は患者体内での LAM 細胞の増殖・進展様式に類似しており、in vitro モデルとして病態研究や薬効評価に有用である可能性がある。

共同研究者 熊坂利夫、星加義人、小林悦子、三谷恵子、久能木真喜子、Young Kwon Hong、高橋和久、瀬山邦明

A. 研究目的

リンパ脈管筋腫症（LAM）は、遺伝子変異をもつ LAM 細胞の腫瘍性増殖とリンパ管新生により特徴づけられる腫瘍性疾患である。稀少難病であり、病態や新規治療法の開発には適切なモデル実験系が必要である。患者由来の LAM 細胞を用いた in vitro モデル培養系の構築を目的とした。

B, C. 研究方法と結果

LAM 患者の乳び胸水・腹水から LAM 細胞クラスター（LCC）を採取し、コラーゲンゲルの中に埋め

込んで 3 次元培養を行った。コントロールとしてヒト子宮平滑筋細胞、ヒト線維芽細胞で LCC 類似の細胞集塊を作成して実験に用いた。LCC をコラーゲンゲルに埋め込むと以下のような結果が得られた。1）近傍の LCC 間に LEC による tube formation が認められた。LCC の表面を覆う一層のリンパ管内皮細胞（LEC）は、脈管形成能力を有することが証明された。2）LCC は 14 日間の観察期間中にゲル内に“嚢胞様の穴”を形成しながら小細胞塊に分裂していった。しかし、子宮筋腫細胞や線維芽細胞のクラスターを同様にコラーゲンゲルに埋め込んだ対照実験で

は、このような“嚢胞様の穴”を形成することはなかった。この現象は、あたかも肺内に嚢胞を形成するLAMの進展様式に類似すると考えられた。3) コラーゲンゲル中に MMP 阻害作用を有する doxycycline やリンパ管新生阻害作用を持つリコンビナント VEGFR-3-Fc キメラ蛋白を添加しておくと、LCC による“嚢胞様の穴”形成が阻害された。すなわち、LAM の病態解析や新規薬剤の効果を評価しうるモデルとなることが示唆された。

D, E. 考察と結論

LCC をコラーゲンゲル内に埋め込んで倍謡羽する 3 次元培養システムは、患者体内での LAM 細胞の増殖・進展様式に類似しており、動物モデルとは異なる LAM 病態モデルとして研究や薬効評価に有用である可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

Kumasaka T, Hoshika Y, Kobayashi E, Mitani K, Okura MK, Hong YK, Takahashi K, Seyama K.
A model of lymphangiomyomatosis in a three-dimensional culture system. *Lymphat Res Biol* 13:248-52, 2015.

気胸を再発する Birt-Hogg-Dubé 症候群症例に対する胸膜カバリング術（症例報告）

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 前任准教授

研究要旨

Birt-Hogg-Dubé 症候群は多発性肺嚢胞を生じ気胸を合併する常染色体優性遺伝性疾患である。肺嚢胞は全肺野に生じるが下肺野縦隔側や横隔膜面により多く存在し、また、肺血管に接するように存在する。そのためブラ切除や縫縮術などの原発性自然気胸症例に対する標準的気胸治療のみでは気胸の再発を防止することは困難であることが予想される。そこで、酸化セルロースメッシュで臓側胸膜表面を被覆して脆弱な胸膜を補強するカバリング術を施行した。術後 1 年間の経過観察期間では気胸の再発を認めていない。

共同研究者 江花弘基、尾辻瑞人、溝淵輝明、栗原正利、高橋和久、瀬山邦明

A. 研究目的

多発性肺嚢胞により気胸を再発しやすい Birt-Hogg-Dubé 症候群（BHDS）症例に対してカバリング術を施行し、気胸再発防止に有用かどうか検討する。

B, C. 研究方法と結果

30 歳男性が左気胸を発症した。胸部 CT 画像所見から BHDS を疑い FLCN 遺伝子検査を行ったところ、exon 11 に c.1285dupC を認め BHDS と診断した。左気胸に対して簡易型ドレナーキットを挿入して外来気胸管理を行い改善した。しかし、16 ヶ月後および 20 ヶ月後に左気胸を再発したため、手術適応と判断し胸腔鏡下にカバリング術を施行した。酸化セルロースシート（4 インチ×8 インチ）を 9 枚使用して左肺の臓側胸膜全体を被覆した。その後 10ml のフィブリングルー液を全体に被覆して手術を終了した。術後 1 年間再発を認めていない。

D, E. 考察と結論

欧米における気胸治療のガイドラインでは、再発性気胸に対する標準的治療は、外科治療では開胸手術あるいは胸腔鏡下手術と胸膜剥皮術、内科治療では胸膜癒着術が推奨されている。しかし、BHD 症候群では嚢胞の多くが葉間面や肺底部縦隔側・横隔間面にあり呼吸性に肺の膨張・弛緩の大きく変動する領域にある。従って、癒着を目指した外科的・内科的癒着療法では癒着させがたい部分に分布する。今回選択したカバリング術は、癒着を生じにくい素材の吸収性メッシュにより被覆し胸膜全体を被覆し、病的に脆弱な胸膜を補強して厚くし気胸再発を防止しようとする治療である。術後 1 年間再発は認めておらず、BHDS 患者の気胸再発防止に有用であることが示唆される。

F. 研究発表

1. 論文発表

Ebana H, Otsuji M, Mizobuchi T, Kurihara M, Takahashi K, Seyama K. Pleural Covering Application for Recurrent Pneumothorax in a Patient with Birt-Hogg-Dube Syndrome. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2015 Sep 11. [Epub ahead of print]

急性心源性肺水腫における呼吸困難・血行動態・血漿カテコラミン濃度への
adaptive servo-ventilation の効果

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 は急性心源性肺水腫において交感神経活性を抑制する潜在的可能性を秘めているため、急性心源性肺水腫患者におけるその adaptive servo-ventilation の急性効果を評価することを目的とした研究を行った。急性心源性肺水腫の連続 58 症例を救急室におけるケアとして adaptive servo-ventilation を受けた群と酸素吸入のみを受けた群の二群を比較した。Visual analogue scale とバイタルサイン、血液ガス、血漿カテコラミン濃度を開始前と 1 時間後の値を比較し、さらにはその後の臨床イベント（30 日以内の死亡、7 日間以内、7 から 30 日以内の挿管、在院日数）も比較した。傾向性スコアを用いてマッチングした症例群における比較と、マッチング前の全症例における比較と二通りの集団で比較した。ASV 開始 1 時間で血漿カテコラミン濃度は有意に低下し、血圧、心拍数、呼吸数、動脈血炭酸ガス分圧も低下した。HCO₃ と pH は上昇した。傾向性スコアでマッチさせた集団では、visual analogue scale、収縮期血圧、血漿ドパミンが有意には低下した。臨床転帰に関しても両群間で優位な差は認めなかった。急性心源性肺水腫の患者においては、adaptive servo-ventilation を用いた救急室における初期治療は、臨床転帰に悪影響を及ぼさずに、血漿カテコラミン濃度を減少させ、呼吸困難、血行動態、バイタルサインや酸塩基平衡を改善した。このような adaptive servo-ventilation における呼吸困難の改善、血行動態の改善はおそらく交感神経活性の調節によるものであると考えられる。Adaptive servo-ventilation を用いた初期治療は急性心源性肺水腫の状態の早期の安定化に寄与する可能性がある。

A. 研究目的

Adaptive servo-ventilation は急性心源性肺水腫において交感神経活性を抑制する潜在的可能性を秘めているため、急性心源性肺水腫患者におけるその adaptive servo-ventilation の急性効果を評価することを目的とした研究を行った。

B. 研究方法

急性心源性肺水腫の連続 58 症例を救急室におけるケアとして adaptive servo-ventilation を受けた群と酸素吸入のみを受けた群の二群を比較した。Visual analogue scale とバイタルサイン、血液ガス、血漿カテコラミン濃度を開始前と 1 時間後の値を比較し、さらにはその後の臨床イベント（30 日以内の死亡、7 日間以内、7 から 30 日以内の挿管、在院日数）も比較した。傾向性スコアを用いてマッ

ングした症例群における比較と、マッチング前の全症例における比較と二通りの集団で比較した。

C. 研究結果

ASV開始1時間で血漿カテコラミン濃度は有意に低下し、血圧、心拍数、呼吸数、動脈血炭酸ガス分圧も低下した。HCO₃とpHは上昇した。傾向性スコアでマッチさせた集団では、visual analogue scale、収縮期血圧、血漿ドパミンが有意には低下した。臨床転帰に関しても両群間で優位な差は認めなかった。

D. 考察

急性心源性肺水腫の患者においては、adaptive servo-ventilationを用いた救急室における初期治療は、臨床転帰に悪影響を及ぼさずに、血漿カテコラミン濃度を減少させ、呼吸困難、血行動態、バイタルサインや酸塩基平衡を改善した。このようなadaptive servo-ventilationにおける呼吸困難の改善、血行動態の改善はおそらく交感神経活性の調節によるものであると考えられる。

E. 結論

Adaptive servo-ventilationを用いた初期治療は急性心源性肺水腫の状態の早期の安定化に寄与する可能性がある

F. 研究発表

1. 論文発表

Nakano S, Kasai T, Tanno J, Sugi K, Muramatsu T, Senbonmatsu T, Nishimura S. The effect of adaptive servo-ventilation on dyspnoea, haemodynamic parameters and plasma catecholamine concentrations in acute cardiogenic pulmonary oedema. Eur Heart J

睡眠呼吸障害と糖尿病性網膜症の関係：糖尿病 136 症例における検討

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

睡眠呼吸障害は血糖コントロールを不良にすることが知られている。しかしながら、睡眠呼吸障害が糖尿病性微小血管障害特に糖尿病性網膜症に影響を与えるか否かは明らかではない。そのため、睡眠呼吸障害と糖尿病性網膜症の関係性を調べることを目的とした研究を行った。2010 年から 2012 年に睡眠検査を行った 136 名の糖尿病症例を睡眠呼吸障害の有無で二群に分類し、睡眠検査結果と糖尿病性網膜症に関連する各因子を比較検討した。眼底所見は経験のある眼科医によって評価された。多変量ロジスティック回帰分析により糖尿病性網膜症に独立して関係する因子を同定した。全 136 例のうち 99 例は網膜症の合併はなく、37 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。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し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。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。

A. 研究目的

睡眠呼吸障害は血糖コントロールを不良にすることが知られている。しかしながら、睡眠呼吸障害が糖尿病性微小血管障害特に糖尿病性網膜症に影響を与えるか否かは明らかではない。そのため、睡眠呼吸障害と糖尿病性網膜症の関係性を調べることを目的とした研究を行った。

2010 年から 2012 年に睡眠検査を行った 136 名の

糖尿病症例を睡眠呼吸障害の有無で二群に分類し、睡眠検査結果と糖尿病性網膜症に関連する各因子を比較検討した。眼底所見は経験のある眼科医によって評価された。多変量ロジスティック回帰分析により糖尿病性網膜症に独立して関係する因子を同定した。

B. 研究方法

C. 研究結果

全 136 例のうち 99 例は網膜症の合併はなく、37

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し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.

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性のう胞腎（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閉塞に対し悪影響を及ぼすため、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 ADPKD 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性のう胞腎（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ぼすため、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.

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。

multicenter, randomized, controlled study. *Circ J.* 2015; 79: 981-990.

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,

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

につい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.

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 なしのとく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.

閉塞性静脈炎により肺高血圧症を来した IgG₄ 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

IgG₄ 関連疾患 (IgG₄-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 IgG₄ 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。

IgG₄ > 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。PaO₂ 87.5 Torr。肺機能検査で %FVC 108.4%、%FEV₁ 81.6%、FEV₁% 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。IgG₄-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、IgG₄ 陽性細胞が 30/HPF、IgG₄/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 IgG₄ 陽性細胞の浸潤を認め、IgG₄ 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 IgG₄ 358 mg/dl と低下し、%FEV₁ 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 IgG₄-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、IgG₄-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 IgG₄ 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 IgG₄ 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。IgG₄-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

IgG₄ 関連疾患 (IgG₄-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IgG₄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

IgG₄ > 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。PaO₂ 87.5 Torr。肺機能検査で%FVC 108.4%、%FEV₁ 81.6%、FEV₁% 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。IgG₄-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、IgG₄陽性細胞が30/HPF、IgG₄/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IgG₄陽性細胞の浸潤を認め、IgG₄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IgG₄ 358 mg/dlと低下し、%FEV₁ 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IgG₄-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、IgG₄-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IgG₄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IgG₄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。IgG₄-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.

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

佐竹将宏，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. Comparison 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

手術適応のない慢性血栓性肺高血圧症（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（ $VE-VCO_2$ slope）も改善し、peak VO_2 と $VE-VCO_2$ 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 VO_2 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 $VE-VCO_2$ 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ない。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/m²)、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 VO₂ (15.2 vs 17.8 mL/min/kg)、VO₂/WR (6.9 vs 7.8 mL/min/watts)、oxygen pulse (6.5 vs 7.0 mL/min/beat)、recovery half-time of VO₂ (142 vs 109 sec) も有意に改善し、同時に換気効率の指標である VE-VCO₂ slope (45.4 vs 39.6) は有意に減少した。peak VO₂ と VE-VCO₂ 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 VO₂ の改善度は BPA 回数と強く比例した。

D. 考察

我々は以前 CTEPH に対する肺動脈血栓内膜摘除術では、peak VO₂ 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 VO₂ が増加している点である。また peak VO₂ 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 (VE-VCO₂ 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 VO₂ 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.

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.

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。

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。

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。

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。

C. 研究結果

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.

遺伝性肺動脈肺高血圧症における BMPR2 遺伝子の初代変異

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

肺動脈性肺高血圧症の中には Bone Morphogenetic Protein Receptor type-2 (BMPR2) 遺伝子の異常を認める症例があるが、常染色体優性の遺伝形式で、変異が多岐に渡り、臨床的異常を示す症例が決して多くない、女性が多い、臨床的表現型も多様であるなどの特徴がある。このような特徴を示す理由の解明のため、BMPR2 異常を有する PAH15 家系における遺伝様式を検討した。PCR で BMPR2 の EXON 蛋白情報を増幅し、変異を見出すため Direct sequence 法により解析を行った。遺伝的な親子関係の同定のため、multiplex 15 loci analysis を施行した。15 家系中 3 家系で BMPR2 の初代変異が見出された。同一家族内では子孫の方が早期に発症する傾向 (genetic anticipation) を認めた。また、BMPR2 遺伝子陽性男性の PAH 発現率は女性より有意に低かった。このような初代変異が一定の比率で存在することは、変異が多岐に渡る理由と考えられた。genetic anticipation のため、いずれは子孫を作れなくなりその家系は途絶えるが、一方初代変異が存在するため新たな BMPR2 遺伝子異常の家系が発生し、この両者の数がある程度一致しているため、BMPR2 遺伝子異常による新たな PAH の発生率は定率のまま保たれている。男性の PAH 発現率が低いことが、父親から BMPR2 遺伝子を伝えられた子供の PAH 発症率が低いことと関係していた。また、初代変異が明らかとなれば、その兄弟姉妹には子孫に渡って BMPR2 異常は発現しないと結論付けることができる。BMPR2 遺伝子異常には初代変異が存在し、これにより BMPR2 遺伝子の特徴の一部を説明することが可能となる。

A. 研究目的

肺動脈性肺高血圧症の中には Bone Morphogenetic Protein Receptor type-2 (BMPR2) 遺伝子の異常を認める症例があるが、常染色体優性の遺伝形式で、変異が多岐に渡り、臨床的異常を示す症例が決して多くない、女性が多い、臨床的表現型も多様であるなどの特徴がある。このような特徴を示す理由の解明のため、BMPR2 異常を有する PAH15 家系における遺伝様式を検討した。

B. 研究方法

PCR で BMPR2 の EXON 蛋白情報を増幅し、変異を見出すため Direct sequence 法により解析を行った。遺伝的な親子関係の同定のため、multiplex 15 loci analysis を施行した。

C. 研究結果

15 家系中 3 家系で BMPR2 の初代変異が見出された。同一家族内では子孫の方が早期に発症する傾向 (genetic anticipation) を認めた。また、BMPR2

遺伝子陽性男性の PAH 発現率は女性より有意に低かった。

D. 考察

このような初代変異が一定の比率で存在することは、変異が多岐に渡る理由と考えられた。genetic anticipation のため、いずれは子孫を作れなくなりその家系は途絶えるが、一方初代変異が存在するため新たな BMPR2 遺伝子異常の家系が発生し、この両者の数がある程度一致しているため、BMPR2 遺伝子異常による新たな PAH の発生率は定率のまま保たれている。男性の PAH 発現率が低いことが、父親から BMPR2 遺伝子を伝えられた子供の PAH 発症率が低いことと関係していた。また、初代変異が明らかとなれば、その兄弟姉妹には子孫に渡って BMPR2 異常は発現しないと結論付けることができる。

E. 結論

BMPR2 遺伝子異常には初代変異が存在し、これにより BMPR2 遺伝子の特徴の一部を説明することが可能となる。

F. 研究発表

1. 論文発表

Momose Y, Aimi Y, Hirayama T, Kataoka M, Ono M, Yoshino H, Satoh T, Gamou S. De novo mutations in the BMPR2 gene in patients with heritable pulmonary arterial hypertension. *Ann Hum Genet.* 2015;79(2):85-91.

慢性肺血栓塞栓症の低酸素血症検出における、パルスオキシメータの正確性

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

パルスオキシメータは簡易に動脈血酸素飽和度（SpO₂）を測定し低酸素血症を検出できるが、その正確度は意外に検証されておらず、慢性肺血栓塞栓症（CTEPH）患者を対象にこの点を検討した。右心カテーテル検査時に 32 例の CTEPH 患者に対して、3 つのパルスオキシメータを使用して、採血による動脈血酸素飽和度（SaO₂）と SpO₂ を比較した。特に低酸素血症（SpO₂ ≤ 90%）に対する各パルスオキシメータの ROC 曲線による解析を施行した。SpO₂ 90～95% を検出する上での誤差はマシモラディカルの機器が最も大きかった。また、低酸素血症（SpO₂ ≤ 90%）を検出する各機器の表示値は、OLV-3100 89%、N-BS 90%、マシモラディカル 92%であった。各パルスオキシメータ機器によって、誤差の程度や正確さに大きな違いがあった。各パルスオキシメータにおいて、低酸素血症を示す SpO₂ 値を決定して表示する必要がある。

A. 研究目的

パルスオキシメータは簡易に動脈血酸素飽和度（SpO₂）を測定し低酸素血症を検出できるが、その正確度は意外に検証されておらず、慢性肺血栓塞栓症（CTEPH）患者を対象にこの点を検討した。

B. 研究方法

右心カテーテル検査時に 32 例の CTEPH 患者に対して、3 つのパルスオキシメータを使用して、採血による動脈血酸素飽和度（SaO₂）と SpO₂ を比較した。特に低酸素血症（SpO₂ ≤ 90%）に対する各パルスオキシメータの ROC 曲線による解析を施行した。

C. 研究結果

SpO₂ 90～95% を検出する上での誤差はマシモラディカルの機器が最も大きかった。また、低酸素

血症（SpO₂ 90%）を検出する各機器の表示値は、OLV-3100 89%、N-BS 90%、マシモラディカル 92%であった。

D. 考察

各パルスオキシメータ機器によって、誤差の程度や正確さに大きな違いがあった。

E. 結論

各パルスオキシメータにおいて、低酸素血症を示す SpO₂ 値を決定して表示する必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

Kohyama T, Moriyama K, Kanai R, Kotani M, Uzawa K, Satoh T, Yoroazu T. Accuracy of pulse oximeters in detecting hypoxemia in patients

with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. PLoS One. 2015;10(5): e0126979.

肺動脈血栓内膜摘除術後の残存、再発による肺高血圧に対する PTPA

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

肺動脈血栓内膜摘除術（PEA）は慢性肺血栓塞栓症（CTEPH）に対する最も有効な治療だが、術後の肺高血圧（PH）の残存、再発が大きな問題である。これに対して最近有効性が示されつつあるカテーテルによる肺動脈形成術（PTPA）が改善効果があるかを検討した。2009年1月より2014年3月までに110例に対し423回のPTPAが施行されたが9例で以前にPEAが施行されていた。これを解析した。9例の肺動脈血管抵抗（PVR）の平均は15.6単位で、PEA後は5.6単位へ改善したが、その後8.1単位まで悪化した。PTPAは平均で4.1年後に施行された。PTPAを施行して平均1.9年後にはPVRは平均で4.2単位へ更に改善した。CTEPHでは中枢病変、末梢病変が混合しているが、PEA、PTPAにより適した病変が異なっており、両治療法の併用が有用な症例もみられる。PEA後の残存、或いは再発による肺高血圧にはPTPAは有用である。

A. 研究目的

肺動脈血栓内膜摘除術（PEA）は慢性肺血栓塞栓症（CTEPH）に対する最も有効な治療だが、術後の肺高血圧（PH）の残存、再発が大きな問題である。これに対して最近有効性が示されつつあるカテーテルによる肺動脈形成術（PTPA）が改善効果があるかを検討した。

B. 研究方法

2009年1月より2014年3月までに110例に対し423回のPTPAが施行されたが9例で以前にPEAが施行されていた。これを解析した。

C. 研究結果

9例の肺動脈血管抵抗（PVR）の平均は15.6単位で、PEA後は5.6単位へ改善したが、その後8.1

単位まで悪化した。PTPAは平均で4.1年後に施行された。PTPAを施行して平均1.9年後にはPVRは平均で4.2単位へ更に改善した。

D. 考察

CTEPHでは中枢病変、末梢病変が混合しているが、PEA、PTPAにより適した病変が異なっており、両治療法の併用が有用な症例もみられる。

E. 結論

PEA後の残存、或いは再発による肺高血圧にはPTPAは有用である。

F. 研究発表

1. 論文発表

Shimura N, Kataoka M, Inami T, Yanagisawa R,

Ishiguro H, Kawakami T, Higuchi Y, Ando M, Fukuda K, Yoshino H, Satoh T. Additional percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for residual or recurrent pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy. *Int J Cardiol.* 2015 Mar 15;183:138-42.

慢性閉塞性肺疾患肺線維芽細胞における In vitro でのマイクロ RNA 発現変化の検討

研究分担者 田村 雄一

国際医療福祉大学三田病院 心臓血管センター循環器内科 講師

研究要旨

肺高血圧症に伴う右心不全は予後規定因子の一つである。しかし、右心不全の治療戦略は、ループ利尿薬、強心薬に限られており、さらに大量のループ利尿薬投与は右心不全に悪影響を与えうる。近年、経口の選択的 vasopressin (V2) 受容体拮抗薬 (Tolvaptan) が低 Na 血症、心不全の治療薬として市場に導入された。しかし、Tolvaptan の右心不全に対する有効性の検討はされていない。そこで、右心不全を伴う肺高血圧症患者に対して、Tolvaptan の投与により、ループ利尿薬の投与量の減少が図れるか、右心不全の改善が得られるかを検討した。IPAH 5 名、CTEPH 5 名の合計 10 名の患者を対象として、Tolvaptan 12 週間投与の効果を検討した。その結果、フロセミドの減量が可能、体重の減少、BNP の減少、QOL の改善が得られた。Tolvaptan は、右心不全合併肺高血圧症患者の予後改善をもたらす可能性が示唆された。

共同研究者 木村舞、桑名正隆、佐藤徹、福田恵一 Marc Humbert、他

A. 研究目的

肺高血圧症に伴う右心不全は予後規定因子の一つである。しかし、右心不全の治療戦略は、ループ利尿薬、強心薬に限られており、さらに大量のループ利尿薬投与は右心不全に悪影響を与えうる。近年、経口の選択的 vasopressin (V2) 受容体拮抗薬 (Tolvaptan) が低 Na 血症、心不全の治療薬として市場に導入された。しかし、Tolvaptan の右心不全に対する有効性の検討はされていない。そこで、右心不全を伴う肺高血圧症患者に対して、Tolvaptan の投与により、ループ利尿薬の投与量の減少が図れるか、右心不全の改善が得られるかを検討した。

B. 研究方法

IPAH 5 名、CTEPH 5 名の合計 10 名の患者を対

象として、Tolvaptan 12 週間投与の効果を検討した。

C. 研究結果

フロセミドの減量が可能、体重の減少、BNP の減少、QOL の改善が得られた。

D, E. 考察, 結論

Tolvaptan は、右心不全合併肺高血圧症患者の予後改善をもたらす可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

Tamura Y, Kimura M, Takei M, Ono T, Kuwana M, Satoh T, Fukuda K, Humbert M. Oral

vasopressin receptor antagonist tolvaptan in
right heart failure due to pulmonary
hypertension. *Eur Respir J.* 2015;46:283-286.

呼吸器疾患に伴う重症肺高血圧症患者の多施設共同後ろ向きコホート研究

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 特任教授

研究要旨

肺高血圧症はしばしば、呼吸器疾患に合併するが、一部の症例のみが平均肺動脈圧 35mmHg 以上の重症肺高血圧症を呈する。われわれは、呼吸器疾患に伴う重症肺高血圧症の動静、治療、予後、予後因子を明らかにするため、多施設共同後ろ向き研究を行った。郵送アンケートによる第一段階の調査で 101 例の重症肺高血圧症を集積し、うち肺動脈圧が正常の主要 4 疾患（慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、気腫合併肺線維症 (CPFE)、膠原病に伴う間質性肺炎 (CTD-IP)、間質性肺炎）70 例について、臨床像、治療、予後について検討した。その結果、COPD (n=18)、IP (n=19)、CTD-IP (n=20) の 3 年生存率は、50%、35.7%、68.1% で、CPFE (n=13) の 2 年生存率は、22.6% であった。81% の症例が肺動脈性肺高血圧症治療薬で治療されていた。うちホスホジエステラーゼ-5 阻害薬 (PDE-5I) を使用していた例の予後は非使用例に比して有意に良好で（3 年生存率 61.8% vs. 20.0%, $p < 0.0001$ ）ことに IP、CTD-IP、CPFE において顕著であった。多変量解析の結果、PDE-5I 使用が有意な予後良好因子であった。呼吸器疾患に伴う重症肺高血圧症の予後は不良であったが、PDE-5I 使用例の予後が有意に良好であったことは、この群における今後の前向き比較試験を是認し、促進するものである。

共同研究者

谷口博之、辻野一三、坂巻文雄、江本憲昭、木村弘、高村圭、花岡正幸、西村正治、巽浩一郎、JRS Lung Disease Pulmonary Hypertension Study Group

A. 研究目的

肺高血圧症はしばしば呼吸器疾患に合併するが、過去の報告では、ごく一部の例が平均肺動脈圧 35mmHg 以上の呼吸器疾患に伴う重症肺高血圧症（重症 R-PH）を呈するとされる。重症 R-PH 例に対しては、適用外の肺動脈性肺高血圧症治療薬 (PAH specific therapy) が使用されていることも考えられるが、わが国におけるその実態や予後は明らかでなかった。今回、日本呼吸器学会 (JRS) の認定 855

施設にアンケート調査の結果、101 例の重症 R-PH を集積し、24 施設の協力のもと、動静、治療、予後、予後因子を明らかにするため、多施設共同後ろ向き研究を行った。

B. 研究方法

JRS 認定 855 施設にアンケート調査から、101 例の重症 R-PH を集積し、協力の得られた 24 施設について、2 次、3 次調査を行い、93 例（肺動脈楔

入圧(PAWP)>15mmHg の 13 例を含む) を集積した。うち PAWP 正常で、頻度の多い 4 疾患 70 例について臨床像、治療、予後に関して解析を行った。なお、本研究は、千葉大学倫理委員会 (NO 110) の承認を得ている。

C. 研究結果

70 例の背景因子としては、76% が心係数 <2L/min/m² または肺血管抵抗 >480 dyn.s.cm⁻⁵ の severe-Mod-NicePH 例で、39% が %FEV160% 以上かつ %FVC70% 以上の mild PFT impairment 症例であった。81% の症例に、PAH-specific therapy が使用され、PDE-5I が 64%、エンドセリン受容体拮抗薬(ERA)が 59% に使用されていた。

全例の生存率は、1 年 74.2%、3 年 47.2%、5 年 27.3% であった。3 年生存率は COPD 50%、IP 35.7%、CTD-IP 68.1% で、CPFE の 2 年生存率 22.6% で、COPD、CTD-IP に比して有意に不良であった。

治療薬による診断時からの予後の比較では、ERA 使用例の予後は、非使用例に比して有意に良好で (3 年生存率 52.6% vs.38.6%, p=0.03)、同様に PDE-5I 使用例の予後は、非使用例に比して有意に良好であった (3 年生存率 61.8% vs. 20.0%, p<0.0001)(図 2)。多変量解析では、疾患や年齢で補正しても、PDE-5I 使用が有意な予後良好因子であった。疾患ごとでは、IP、CTD-IP、CPFE では、PDE-5I 使用例が有意に予後良好であった。

D. 考察

呼吸器疾患に伴う重症肺高血圧症の臨床像が明らかになった。COPD、CTD-IP、IP、CPFE が主要 4 疾患であり、その予後は従来の報告と同様不良であった。ERA、PDE-5I 使用例の予後が良好であった

が、多変量解析の結果 PDE-5I 使用が予後良好因子であった。間質性肺疾患に、シルデナフィルを使用した報告では、プラセボ群と比較して、6 分間歩行試験の改善が全体では有意ではなかったが、右心負荷のある例では有意と改善したと報告された。症例数も、各疾患別では極めて少なく、今回の成績は、重症 R-PH における PDE-5I の使用を積極的に推奨するものではないが、本疾患群に対する今後の前向き RCT の必要性を強く示唆した。

E. 結論

呼吸器疾患に伴う重症肺高血圧症の予後は不良であったが、PDE-5I 使用例の予後が有意に良好であったことは、この群における今後の前向き比較試験を是認し、促進するものである。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 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.

2. Tanabe N, Taniguchi H, Tsujino I, Sakamaki F, Emoto N, Kimura H, Takamura K, Hanaoka M, Nishimura M, Tatsumi K; JRS Lung Disease PH Study Group. Multi-institutional retrospective cohort study of patients with severe pulmonary hypertension associated with respiratory diseases. *Respirology*. 2015 20:805-12.

肺高血圧症におけるシルデナフィルの効果と G protein 3subunit 遺伝子多型との関連について

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 特任教授

研究要旨

近年、勃起不全に関しては G protein 3subunit 遺伝子の C825T 多型の T アレルを有する群において、シルデナフィルの効果が良好 (Eisenhardt Urology 62: 152, 2003) とされる報告を認めているが肺高血圧症に関する報告は未だない。我々は肺動脈性肺高血圧症 (PAH) や慢性血栓性肺高血圧症 (CTEPH) に対するシルデナフィルの効果と治療反応性について、G protein 3subunit 遺伝子の C825T 多型との関連を調べるため 59 例の検討を行った。G protein 3subunit 遺伝子の C825T 各多型 (TT 群、CT および CC 群) の有無と心エコーによる推定肺動脈圧、BNP 値、6 分間歩行距離、臨床状態悪化までの期間等のパラメータとの関連を解析した結果、GNB3 C825T 多型の TT 群で、臨床状態悪化までの期間が有意に長く (3 年無増悪、83.1% vs. 46.0% $p=0.02$)、6 分間歩行距離の増加が大きい傾向 ($54 \pm 50\text{m}$ vs. $21 \pm 46\text{m}$, $p=0.05$) であることが判明した。また、シルデナフィル単独使用患者 34 例において、TT 群では増悪する例がみられなかったのに対して CC/CT 群では 26 例中 7 例が増悪あるいは死亡した。本研究により、肺高血圧症治療薬がより有効である例と効果が少ない例が治療開始前に予め判別可能な多型を見出しうる可能性があることが示唆された。肺高血圧症におけるシルデナフィルの効果に G protein 3subunit 遺伝子の C825T 多型との関連性があると考えられた。

共同研究者

関根亜由美、西村倫太郎、重城喬行、杉浦寿彦、重田文子、坂尾誠一郎、笠原靖紀、巽浩一郎

A. 研究目的

近年、勃起不全に関しては G protein 3subunit 遺伝子の C825T 多型の T アレルを有する群において、シルデナフィルの効果が良好 (Eisenhardt Urology 62: 152, 2003) とされる報告を認めているが肺高血圧症に関する報告は未だない。そこで、我々は肺高血圧症治療薬の反応性とこれまでの研究で明らかとなった G protein 3subunit 遺伝子の C825T 多型について一酸化窒素 (NO) の急性効果

との関連、さらにエンドセリン AB 受容体拮抗薬であるボセンタンの効果との関連についても検討することとした。

B. 研究方法

肺動脈性肺高血圧症 (PAH) や慢性血栓性肺高血圧症 (CTEPH) に対するシルデナフィルの効果と治療反応性について、G protein 3subunit 遺伝子の C825T 多型との関連を調べるため 59 例の検討を

行った。G protein 3subset 遺伝子の C825T 各多型 (TT 群、CT および CC 群) の有無と心エコーによる推定肺動脈圧、BNP 値、6 分間歩行距離、臨床状態悪化までの期間等のパラメータとの関連を統計学的手法を用いて解析した。遺伝子多型を同定する方法としては、Taqman アッセイ法を用いてゲノム上で SNP や deletion/insertion を含む領域を増幅できる標識プライマー (センス、アンチセンス) と変異に相当する Taqman 標識プローブを用いてそれぞれの蛍光を検出し、タイピングを行った。

C. 研究結果

検討した 59 例の患者背景は肺動脈性肺高血圧症 (PAH)19 例および慢性肺血栓塞栓性背肺高血圧症 (CTEPH)40 例の計 59 例 (平均年齢 53.0 ± 13 歳) で、男性 13 例女性 46 例であった。GNB G protein 3subset 遺伝子の C825T 多型(rs5443)の内訳は CC16 例、CT28 例、TT15 例であった。シルデナフィル既使用 PAH および CTEPH59 例について GNB3 C825T の多型と、臨床状態悪化までの期間、心エコーによる推定肺動脈圧、BNP 値、6 分間歩行距離の変化との関連について検討した結果、GNB3 C825T 多型の TT 群で、臨床状態悪化までの期間が有意に長く (3 年無増悪、83.1% vs. 46.0% $p=0.02$)、6 分間歩行距離の増加が大きい傾向 (54 ± 50 m vs. 21 ± 46 m, $p=0.05$) であることが判明した。また、シルデナフィル単独使用患者 34 例において、TT 群では、増悪する例がみられなかったのに対して、CC/CT 群では、26 例中 7 例が増悪あるいは死亡した。また、IPAH と CTEPH とを疾患別に分けた場合も同様に TT 群で有意に臨床状態悪化までの期間が良好であった。一方、ボセンタンの効果と本多型については、関連を認めなかった。

D. 考察

本研究により、肺高血圧症治療薬がより有効である例と効果が少ない例が治療開始前に予め判別可能な多型を見出しうる可能性があることが示唆された。未だ予後不良な肺高血圧症の治療において最も重要な第一選択薬を検討する上でも、治療前に遺伝子多型を明らかにする意義は大きいと考えられる。

E. 結論

肺高血圧症におけるシルデナフィルの効果に G protein 3subset 遺伝子の C825T 多型との関連性があると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

Sekine A, Tanabe N, Sugiura T, Shigeta A, Jujo T, Nishimura R, Sakao S, Kasahara Y, Tatsumi K. Polymorphism of the G protein 3 subunit gene influences the efficacy of sildenafil in patients with pulmonary hypertension. Intern Med. 2014;53(4):291-7.

慢性血栓塞栓性肺高血圧症における外科的および内科的治療の QOL に与える効果についての検討

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 特任教授

研究要旨

慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）における Quality of Life（QOL）規定因子、外科的および内科的治療前後の QOL 変化、および内科的治療群における QOL と予後との関係を明らかにすることを目的に検討を行った。128 例の CTEPH 患者（女 86 例、年齢 56 ± 12 [SD] 歳、外科/内科 65/63 例）について SF-36（Short-Form 36）を用いて QOL を評価した。その結果、多変量解析では身体機能（PF）および physical component summary（PCS）はいずれも肺血管抵抗（PVR）および 6 分間歩行距離（6MWD）と有意に相関した（ $p < 0.01$, $p < 0.01$ ）。外科的治療群では 7 つの下位尺度と PCS および metal component summary（MCS）が、内科的治療群では 6 つの下位尺度と MCS に有意な改善がみられたが、QOL の変化は外科的治療群の方が大きかった。内科的治療群では、治療前の PF 不良群（ $PF < 55$ ）は良好群（ $PF \geq 55$ ）に比して新規肺血管拡張薬なし群において有意に予後不良であった（ $p = 0.002$ ）。一方、拡張薬あり群では PF に関わらず予後良好であった（ $p = 0.746$ ）。新規肺血管拡張薬なし群で治療前 PF 低値は予後不良因子であったが、拡張薬普及後は予後因子とはならなくなった。

共同研究者

漆原崇司、須田理香、加藤史照、笠井大、竹内孝夫、関根亜由美、西村倫太郎、重城喬行、杉浦寿彦、重田文子、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（CTEPH）は、肺動脈内に発生する器質化血栓による肺動脈閉塞とそれによる肺高血圧症を特徴とする疾患である。治療の gold standard は肺動脈血栓内膜摘除術（PEA）であるが、血栓が末梢に存在する場合や合併症により手術困難である場合は内科的治療の適応となる。かつては内科的治療例の予後は不良であったが、肺動脈性肺高血圧症治療薬（PAH-specific therapy）の使用により予後が改善した。

予後が改善した一方で、CTEPH における Quality of Life（QOL）については検討が少ない。今回、QOL 規定因子、外科的および内科的治療前後の QOL 変化、および内科的治療群における QOL と予後との関係を明らかにすることを目的に検討を行った。

B. 研究方法

対象は 1999 年から 2011 年までの CTEPH 自験 128 例。SF-36（Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey）用いて

QOL を評価した。SF-36 は 8 つの下位尺度と 2 つのサマリースコアからなる包括的 QOL 尺度である。QOL 規定因子、治療前後の QOL 変化、内科的治療群の QOL と予後との関係について検討を行った。なお本研究は、千葉大学倫理委員会 (No. 826) の承認を得ている。

C. 研究結果

128 例の患者背景としては、男/女 42/86 例、年齢 56 ± 12 [SD] 歳、外科/内科 65/63 例であった。全症例について QOL と各種検査データとの関係を検討したところ、多変量解析では身体機能 (PF) および physical component summary (PCS) はいずれも肺血管抵抗 (PVR) および 6 分間歩行距離 (6MWD) と有意に相関した ($p < 0.01$, $p < 0.01$)。

治療前後の QOL 変化に関して、外科的治療群では 7 つの下位尺度と PCS および mental component summary (MCS) が、内科的治療群では 6 つの下位尺度と MCS に有意な改善がみられたが、治療前後の PF、RP、GH、PCS の変化は外科的治療群の方が大きかった。内科的治療群では 23 例が酸素吸入、ワーファリン内服およびベラプロスト経口投与による conventional therapy 群、11 例がホスホジエステラーゼ-5 阻害薬 (PDE-5I) およびエンドセリン受容体拮抗薬 (ERA) を含む PAH-specific therapy 群であった。両群とも有意に改善したのは 5 項目ずつであり、今回の検討では PAH-specific therapy が conventional therapy と比較して QOL 改善効果が優れているとは言えなかった。

内科的治療群における生存分析では、治療前の PF 不良群 ($PF < 55$) は良好群 ($PF \geq 55$) に比して conventional therapy 群において有意に予後不良であった ($p = 0.002$)。一方、PAH-specific therapy 群では PF に関わらず予後良好であった ($p = 0.746$)。

D. 考察

今回の検討により、CTEPH 患者の PF と PCS は PVR と 6MWD により規定されていることが明らかとなった。外科的および内科的治療群どちらにおいても治療前後の QOL は改善したが、全体的な QOL 改善効果は外科的治療群の方が大きかった。また conventional therapy 群において PF は予後因子であったが、PAH-specific therapy 群においては PF に関わらず予後良好であった。

CTEPH 患者の QOL 規定因子について、過去の CTEPH を含む肺高血圧症患者の検討では、身体的 QOL が血行動態により規定されることについて否定的な報告が散見される。本検討は CTEPH 患者のみの検討であり、症例数も最多であることから、CTEPH 患者の身体的 QOL 規定因子として PVR が重要である可能性が示唆される。

本検討では内科的治療群に関して、conventional therapy に比較して PAH-specific therapy の QOL 改善効果の優位性を示すことはできなかった。症例数が少ないが、CTEPH 患者の QOL を改善するには PDE-5I や ERA だけでは十分でない可能性がある。また、本研究で用いた SF-36 は包括的尺度であり、治療介入による変化を評価するには感度が不十分であったかもしれない。

E. 結論

CTEPH 患者において、PF および PCS は PVR と 6MWD により規定されていた。外科および内科両治療群において QOL は改善したが、外科治療群の方が改善の幅は大きかった。conventional therapy 群では治療前 PF 低値は予後不良因子であったが、PAH-specific therapy 群では予後因子とはならなくなった。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Urushibara T, Tanabe N, Suda R, Kato F, Kasai H, Takeuchi T, Sekine A, Nishimura R, Jujo T, Sugiura T, Shigeta A, Sakao S, Kasahara Y, Tatsumi K. Effects of Surgical and Medical

Treatment on Quality of Life for Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Circ J.* 2015 Nov 25;79(12):2696-702. doi: 10.1253/circj.CJ-15-0538. Epub 2015 Oct 15.

慢性血栓塞栓性肺高血圧症における心臓超音波検査を用いた肺血管抵抗予測についての検討

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 特任教授

研究要旨

肺高血圧症の管理および予後予測において肺血管抵抗(PVR)は重要な指標であるがその測定には侵襲的な右心カテーテル検査(RHC)が必要である。一方,経胸壁心臓超音波検査(TTE)を用いて非侵襲的に様々なPVRの予測する方法が検討されている。しかし,慢性血栓塞栓性肺高血圧症(CTEPH)症例を対象とした検討は少ない。今回,我々はCTEPH症例においてTTEを用いて,非侵襲的にPVRを予測する方法を見つけることを目的として検討を行った。2012年9月から2014年8月までにTTEと右心カテーテル検査(RHC)を施行したCTEPH患者40例(62.4±11.4歳,男:女10:30)を対象とした。TTEで三尖弁逆流血流速度(TRV),三尖弁圧較差(TRPG),右室流出路(RVOT)と左室流出路(LVOT)における血流速波形の時間速度積分値(TVIRVOT, TVILVOT)と心拍出量(CORVOT, COLVOT)を測定した。これらの指標を用いてPVRの予測式を作成し, RHCにおけるPVR(PVRRHC)との関係を検討した。その結果,平均肺動脈圧およびPVRRHCはそれぞれ32.1 ± 11.4 mmHg, 5.4 ± 2.9 WUであり, TRV/TVIRVOT, TRV/TVILVOT, TRV/COLVOT, TRPG/TVIRVOT, TRPG/TVILVOT, TRPG/CORVOT, TRPG/COLVOTがPVRRHCと有意な相関を示した。それらの中でTRPG/COLVOTがPVRRHCと最も良い相関を示した($r=0.807, p<0.001$)。TRPG/COLVOTはPVRRHCの計算式の構成に近いことから, PVRRHCと良い相関がみられたと考えられた。CTEPH症例において, TTEを用いたTRPG/COLVOTは簡便で短時間に測定でき, PVRを予測する良い指標といえる。

共同研究者

笠井大、松村茜弥、杉浦寿彦、重田文子、江間亮吾、矢幅美鈴、松浦有紀子、川田奈緒子、坂尾誠一郎、巽浩一郎

A. 研究目的

肺高血圧症の管理および予後予測において肺血管抵抗(PVR)は重要な指標であるがその測定には侵襲的な右心カテーテル検査(RHC)が必要である。PVRを知るためにRHCを頻回に行うことは現実的ではなく,経胸壁心臓超音波検査(TTE)を用いて非侵襲的に様々なPVRの予測する方法が検討されている。

しかし,今までの報告は様々な病因の肺高血圧症症例を対象としており,慢性血栓塞栓性肺高血圧症(CTEPH)症例を対象とした検討は少ない。今回,我々はCTEPH症例においてTTEを用いて,非侵襲的にPVRを予測する方法を見つけることを目的として検討を行った。

B. 研究方法

対象は2012年9月から2014年8月までにTTEと右心カテテル検査(RHC)を施行したCTEPH患者40例(62.4±11.4歳,男:女10:30)である。

RHCとTTEは48時間以内に行い,血管拡張薬や酸素吸入量は同条件で行った。

RHCでは平均肺動脈圧(mPAP),収縮期肺動脈圧(sPAP),拡張期肺動脈圧(dPAP),肺動脈楔入圧(PAWP),心拍出量(CO)を測定した。RHCにおけるPVR(PVRRHC)は次の式: $PVRRHC = (mPAP - PAWP) / CO$ から算出した。TTEで三尖弁逆流血流速速度(TRV),三尖弁圧較差(TRPG),右室流出路(RVOT)と左室流出路(LVOT)における血流速波形の時間速度積分値(TVIRVOT,TVILVOT)と心拍出量(CORVOT,COLVOT)を測定した。これらの指標を用いてPVRの予測式を作成し,PVRRHCとの関係を検討した。

なお,本研究は,千葉大学倫理委員会(NO826)の承認を得ている。

C. 研究結果

mPAPおよびPVRRHCはそれぞれ32.1 ± 11.4 mmHg,5.4 ± 2.9 WUであった。TRV/TVIRVOT,TRV/TVILVOT,TRV/COLVOT,TRPG/TVIRVOT,TRPG/TVILVOT,TRPG/CORVOT,TRPG/COLVOTがいずれもPVRRHCと有意な相関を示した。それらの中でTRPG/COLVOTがPVRRHCと最も良い相関を示した($r=0.807$, $p<0.001$)。

D. 考察

TTEで測定できるTRV,TRPG,TVIRVOT,TVILVOT,CORVOT,COLVOTといった指標を組み合わせてPVRRHCを予測する場合,TRPG/COLVOTが最も有用であることがわかった。また,各種予測式とPVRRHCとの相関は,TRV<

TRPG,TVILVOT<COLVOT,CORVOT<COLVOTで良くなる傾向があった。TRVに比べTRPGは圧を示す指標であり,また,TVILVOTに比べCOLVOTは心拍数の情報も含まれるため,これらの指標を用いた方がPVRRHCの計算式の構成に近づき,相関が良くなると考えられた。さらに肺高血圧症の進行による右室の拡大に伴い,RVOTも拡大し,TVIRVOTやCORVOTの計測が困難となる。以上からTRPG/COLVOTはPVRRHCの計算式の構成に近く,右心の拡大の影響も受けにくいいため,PVRRHCと良い相関がみられたと考えられる。

E. 結論

CTEPH症例において,TTEを用いたTRPG/COLVOTは簡便で短時間に測定でき,PVRを予測する良い指標といえる。

F. 研究発表

1. 論文発表

Kasai H, Matsumura A, Sugiura T, Shigeta A, Tanabe N, Ema R, Sakurai Y, Yahaba M, Matsuura Y, Kawata N, Sakao S, Tatsumi K. Noninvasive assessment of pulmonary vascular resistance by echocardiography in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Respiratory Investigation 2015;53(5):210-216.

部分肺静脈還流異常症検出における CT スキャン画像の慎重な読影の重要性

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 特任教授

研究要旨

部分肺静脈還流異常症は通常 4 本存在する肺静脈のうち 1-3 本が右心系へ異常接続する先天性疾患である。右心カテーテル検査で診断した 8 名の PAPVR 患者の臨床経過の後ろ向き検討の中で、初期評価で CT スキャンを用いた 7 名の PAPVR 患者のうち 57.1% の患者で異常肺静脈の存在を見過ごされていることが判明した。異常肺静脈の見過ごしを最小限にすることを目的とし、(1) 4 本の肺静脈が左房へ接続している、(2) 上大静脈や下大静脈への異常血管の接続がないことを確認する、と言う二点から成る読影法を考案し、有効性について検討した。上記読影法による PAPVR 検出に対する感度、特異度はそれぞれ 0.800 および 0.978 であり、有用な読影法であることが示唆された。さらに 8 例中 3 例が診断時若しくは経過観察中に肺高血圧症を発症した。異常肺静脈を通過する血液は右心系へ還流し左右シャントを呈し、肺血流量の増加を肺高血圧症や右心不全を呈する機序が考えられる。部分肺静脈還流異常は造影 CT で検出可能であるが、読影時に見過ごされるリスクが潜在している。解剖学に基づいた慎重な読影が有用であると考えられる。

共同研究者

重城喬行、杉浦寿彦、内藤亮、重田文字、北園美弥子、坂尾誠一郎、巽浩一郎

A. 研究目的

部分肺静脈還流異常症(PAPVR)は通常 4 本存在する肺静脈のうち 1-3 本が右房・大静脈などの右心系へ異常接続し左右シャントを呈する先天性疾患である。このシャント血流は肺血流量の増加を招き肺高血圧症や右心不全の原因となる場合がある。我々が右心カテーテル検査で診断した 8 名の PAPVR 患者の臨床経過の検討の中で、CT スキャン画像による肺静脈評価が必ずしも正しく行われていないことが判明した。CT 検査が行われていながら肺静脈の先天異常が見過ごされているリスクについて検証するとともに、我々が提案する肺静脈の読影法の有効性

についても検討した。

B. 研究方法

1991 年から 2013 年にかけて千葉大学医学部附属病院で施行された右心カテーテル検査で 8 名の患者が PAPVR と診断された。これらの患者のカルテ、画像検査などから得られた臨床情報について後ろ向きの検討を行った。我々が提唱する CT による肺静脈の読影法は(1)4 本の肺静脈が左房へ接続していること、(2) 上大静脈や下大静脈への異常血管の接続がないこと、の二点を確認する方法である。診断能の検討のため部分肺静脈還流異常症 5 名、コン

トロール症例 45 名からなる 50 名の患者の CT 画像を準備し、検者と interobserver で独立して上記の方法で読影し PAPVR の有無を判定した。感度特異度を算出するとともに、検者間の診断一致率は係数を算出し検討した。なお、本研究は千葉大学医学部附属病院倫理委員会の承認を受けた上で行われている（承認番号 1248）。

C. 研究結果

8 例のうち男性 1 例、女性 7 例、診断時平均年齢は 43.8 ± 19.0 歳、全て右側 PAPVR 症例であった。関与する異常肺静脈は右上肺静脈単独が 5 例、右上肺静脈および右中肺静脈の異常が 1 例、右上肺静脈と右下肺静脈の異常が 1 例、右側上中下肺静脈全ての異常が 1 例で認められた。異常血管の接続部位は上大静脈が 3 例、右房が 2 例、上大静脈と右房の間の部位が 1 例、下大静脈が 2 例であった。CT 機器が導入されていなかった 1 例を除いた 7 例中 4 例（57.1%）で、初期評価として行った造影 CT に描出された異常肺静脈が正しく検出されていないことが明らかとなった。本研究で提唱した肺静脈読影法の PAPVR 検出に対する感度、特異度はそれぞれ 0.800 および 0.978 であり、係数は 0.778（信頼区間:0.476–1.080）であった。

8 例の平均肺動脈圧は 21.8 ± 10.4 mmHg、肺体血流量比（ Q_p/Q_s ）は 1.99 ± 0.97 であり、8 例中 3 例が診断時もしくは診断以後に肺高血圧症を発症した。肺高血圧症を発症した PAPVR 症例（PH-PAPVR）の診断時平均年齢は 55.3 ± 17.6 歳であり、診断時の平均年齢が 33.0 ± 12.2 歳であった肺高血圧症を伴わない PAPVR 症例群（non-PH-PAPVR）と比較し高齢で診断されている傾向があるが、non-PH-PAPVR 群では高齢とともに心臓超音波検査における推定収縮期肺動脈圧（eRVSP）の上昇

は明らかでなかった。

D. 考察

造影 CT では肺静脈還流異常は良好に描出されるにもかかわらず、見過ごされている症例が存在している可能性が明らかとなった。一般内科、呼吸器内科医向けの広く施行可能な肺静脈の読影方法が必要であると考えられ、2 点の着目点から成る読影法を提案した。この読影法は感度・特異度ともに優れ、有用であると考えられた。また、肺高血圧症の合併症例が認められ、右左シャントを伴う本症では肺高血圧症発症に対する潜在的リスクが存在する可能性がある。少数例での検討であるため、本症と関連した肺高血圧症の明確な発症リスクは明確にすることが出来なかった。一部症例では加齢とともに肺動脈圧の上昇をきたす傾向が認められ、本症の正しい診断とともに慎重な経過観察が必要であると考えられる。

E. 結論

部分肺静脈還流異常は造影 CT で検出可能であるが、読影時に見過ごされるリスクが潜在している。解剖学に基づいた慎重な読影が有用であると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

Jujo T, Tanabe N, Sugiura T, Naito N, Shigeta A, Kitazono-Saitoh M, Sakao S, Tatsumi K. Importance of carefully interpreting computed tomography images to detect partial anomalous pulmonary venous return. *Respir Invest* 2016;54(1):69-74.

慢性血栓塞栓性肺高血圧症における微小循環評価：肺動脈リモデリングの血栓内膜摘除術
術直後・遠隔期における肺血行動態への影響

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(CTEPH)は血栓内膜摘除術(PEA)が施行された後においても 10%程度の症例で肺高血圧症が遺残することが知られている。我々はこの遺残肺高血圧症と肺血管リモデリングの関連を明らかにすることを目的とし、PEA 術中に患者から採取した生検肺組織に対する病理学的検討を行った。肺動脈リモデリング所見を定量化した肺動脈リモデリングの強さを示す指標"mean obstruction ratio"は各症例の術後 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: $r = 0.794$, $p = 0.00004$; 術後 1 年: $r = 0.835$, $p = 0.00005$)。さらに mean obstruction ratio の中央値を上回る肺動脈高閉塞群では肺動脈低-中等度閉塞群と比較し、術前・術後 1 ヶ月・術後 1 年にわたり PVR が高値を示した。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。

共同研究者

植田初江、石田敬一、内藤亮、杉浦寿彦、重田文子、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(CTEPH)は肺動脈の器質化血栓による狭窄を特徴とする肺高血圧症の一亜型である。肺動脈に残存した新生内膜を剥離・除去する血栓内膜摘除術(PEA)は本症に対する根治術であるが、10%程度の症例で術後に肺高血圧状態が遺残する事が知られている。こうした遺残肺高血圧が遠位部肺動脈のリモデリングに由来すると仮説的に提唱されてきたが、明確な根拠は示されてこなかった。本研究では CTEPH 患者における生検肺組織に対する病理学的検討を通し肺血管リモデリングの特徴を明らかにするとともに、肺血管リモデリング

と PEA 前後における血行動態への影響を検討した。

B. 研究方法

千葉大学医学部附属病院で確定診断された手術適応 CTEPH 患者 17 名より PEA 術中に肺組織を採取した。採取された肺組織はホルマリン固定およびパラフィン包埋の後、20 μ m 以上の間隔を置いた連続切片を作成し、エラスチカ・ワンギーソン染色(EVG 染色)を行った。肺動脈リモデリングの定量化法は以下の通りである。血管断面積に対する内膜および中膜の実質部分の割合を"obstruction ratio (肺動脈閉塞率)"と定義し、標本中に含まれる血管径 300 μ m

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 $300\mu\text{m}$ 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。その結果血管の張り応力は上昇し、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、実際中膜肥厚の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

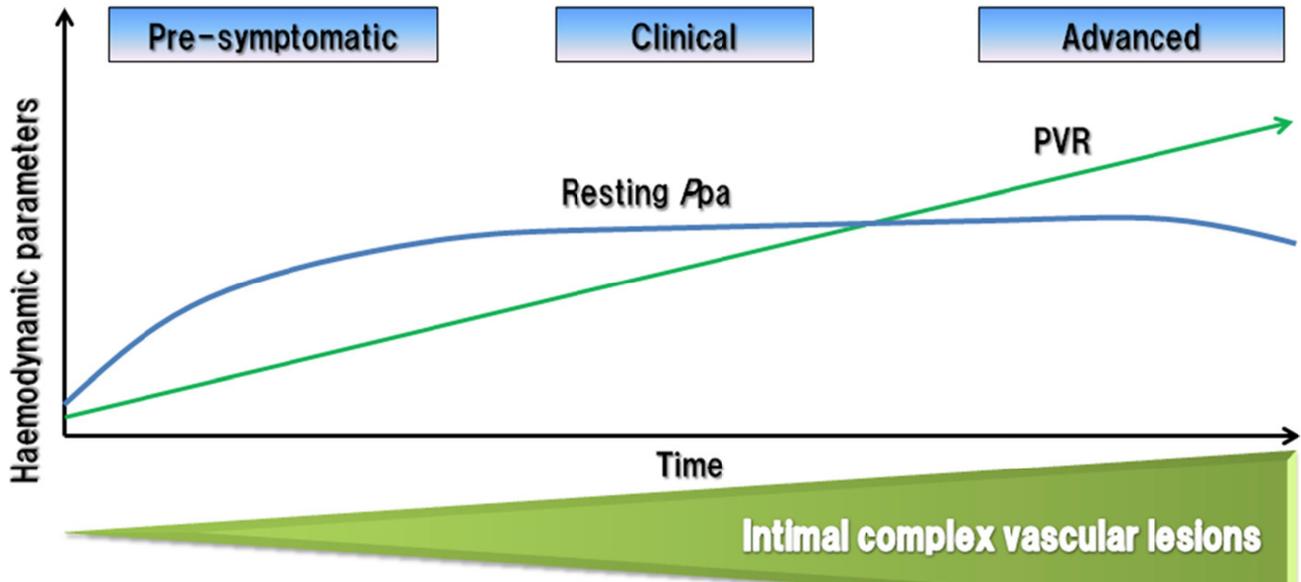
1. Stacher E, Graham BB, Hunt JM, Gandjeva A, Groshong SD, McLaughlin VV, et al. Modern age pathology of pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186:261–72.
2. Heath D, Edwards JE. The pathology of hypertensive pulmonary vascular disease; a description of six grades of structural 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, Schaliij 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.

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-beta-methyl iodophenyl pentadecanoic acid (BMIPP)心筋シンチグラフィーが施行された。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ー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、²³¹I-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, Spreuwenberg 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.

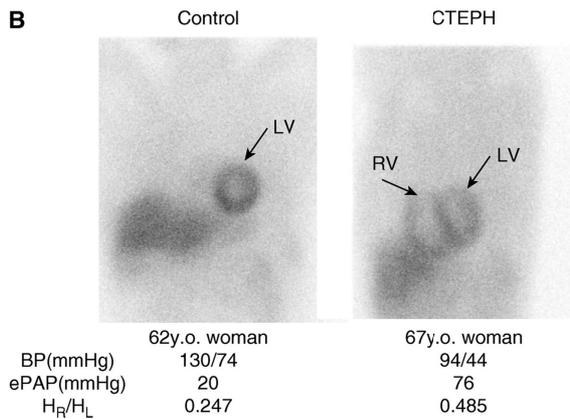
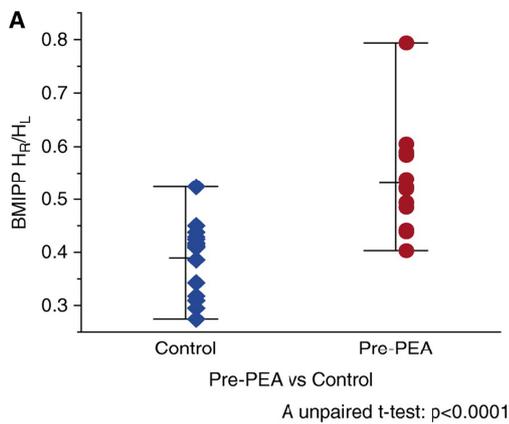
9. Knapp FF Jr, Kropp J. Iodine-123-labelled fatty acids for myocardial single-photon emission tomography: current status and future perspectives. *Eur J Nucl Med* 1995;22:361-381.

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 ^{123}I -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 $(^{18}\text{F})\text{-FDG}$ and $(^{123}\text{I})\text{-BMIPP}$ SPECT. *Chest* 2000;117:65-72.

1



(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胞上皮細胞の増加を促し、肺胞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なが、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、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、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- 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- 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

Test (CAT)、精密肺機能検査、MDCT を施行した。撮影された MDCT では、気道壁厚(WA%)、気腫の程度(LAV%)、小血管面積割合(%CSA <5)を評価した。また、当院来院時に未治療であった ACOS20 人に対して budesonide/formoterol 160/4.5 μ g 1 日 2 回、1 回 2 吸入を導入し、上記評価項目が 12 週間後にどのように変化するか検討した。

C. 研究結果

100 人が COPD、40 人が ACOS と診断された。ACOS 患者と COPD 患者の年齢、BMI、喫煙歴、FEV₁、FEV₁/FVC、FEV₁ %predicted に有意差は認めなかったが、ACOS 患者の方が CAT スコアが高く、拡散能(DLCO/VA %predicted)が高く、2 刺激吸入薬に対する気道可逆性が大きく、WA%と%CSA <5 が高値であった。LAV%に差は認めなかった。初診時に未治療であった ACOS 患者 20 人に対して、budesonide/formoterol 160/4.5 μ g 1 日 2 回、1 回 2 吸入を導入したところ、12 週後に CAT スコアと FEV₁ は有意に改善し、WA%と%CSA <5 は有意に低下した。

D. 考察

ACOS 患者は COPD 患者と比較して、より気道病変が病態に占める割合が大きい事が示唆された。COPD に対する吸入ステロイド(ICS)の使用については様々な議論がされている一方、喘息に対しては気管支拡張薬の治療は原則禁忌とされている。両者が合併した ACOS は、budesonide/formoterol 吸入療法により 12 週という短期間において小血管病変割合(%CSA <5)の改善を通して、気道壁厚(WA%)が改善し、その結果 FEV₁ の改善、QOL の改善が認められたと考えられた。

E. 結論

ACOS は COPD と比較して、より気道病変が優位であり、ICS/LABA の有用性に対して前向き RCT の必要性が強く示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

Suzuki T, Tada Y, Kawata N, Matsuura Y, Ikari J, Kasahara Y, Tatsumi K. Clinical, physiological, and radiological features of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2015;10: 947-54.

慢性閉塞性肺疾患の GOLD カテゴリー分類における気腫病変の影響に関する研究

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

GOLD(the Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease)2011 での大幅な改定点は、COPD の重症度を閉塞性換気障害の程度だけではなく、症状や急性増悪の要素を加味して総合的に判断する様にした点であった。症状の評価ツールとしては mMRC と COPD Assessment Test (CAT) が推奨されていたが、GOLD2011 においては、より多角的な評価ができる CAT を第一選択ツールとして提言している。しかし、CAT を用いて分類した各カテゴリーの特徴については未だ未解明の部分が多い。我々は外来 COPD 患者 200 人を集積して、CAT を用いてカテゴリー分類を行い、それぞれのカテゴリーの呼吸機能、CT 画像の評価を比較した。CAT スコアは気腫の程度 (LAV%) と相関を認め、カテゴリー B 又は D はカテゴリー A 又は C と比較して LAV% が高値であり、拡散能 (DL_{CO}/VA %predicted) が低値であり、過膨張の指標 (RV/TLC) が高値であった。GOLD のカテゴリー分類は閉塞性換気障害の程度だけでなく、気腫の程度や過膨張の程度も反映させていることが明らかになった。

共同研究者

鈴木敏夫、川田奈緒子、家里憲、家里由子、西村倫太郎、伊狩潤、笠原康紀、巽浩一郎

A. 研究目的

2011年にGOLDはCOPD患者の重症度を1秒率だけでなく、症状や増悪の頻度も加味して4つのカテゴリーに分類することを提唱した。その際に使用するQOL評価ツールとしてはmMRC又はCATを推奨しているが、これまでのカテゴリー別の研究報告では歴史の古いmMRCが汎用されてきた。しかし、近年の報告ではmMRCはCATと比較して症状の感度が低いとされている。今回我々はCATを用いたGOLDカテゴリー分類を呼吸機能、CT画像の観点から評価した。

B. 研究方法

2010年7月から2015年1月にかけて千葉大学COPD外来を受診した269人の患者を対象に、呼吸機能検査を行い、 $FEV_1/FVC < 70\%$ であった244人のうち、間質性肺炎、喘息、肺癌、心不全を合併した44人を除いた200人に対してCAT、精密肺機能検査、MDCTを施行した。撮影されたMDCTでは、気腫の程度 (LAV%) を評価した。

C. 研究結果

CAT スコアは FEV_1 %predicted、 DL_{CO}/VA %predicted と負の相関を示し、LAV%と

正の相関を示した。カテゴリ-B はカテゴリ-A と比較して、FEV₁ %predicted に有意差は認めなかったが、DLCO/VA %predicted が有意に低値で、RV/TLC は有意に高値で、LAV%は有意に高値であった。カテゴリ-D はカテゴリ-C と比較して、FEV₁ %predicted が有意に低値で、DLCO/VA %predicted が有意に低値で、RV/TLC は有意に高値で、LAV%は有意に高値であった。また興味深い事に、カテゴリ-B はカテゴリ-C よりもLAV%が高値であった。

D. 考察

CAT は閉塞性換気障害の程度とだけでなく、気腫の程度、過膨張の程度、拡散能と弱い相関を持つことが示された。そのCATを用いて分類したカテゴリ分類では、症状の強いカテゴリ(カテゴリ-B、D)は症状の弱いカテゴリ(カテゴリ-A、C)と比較して、気腫の程度が強く、拡散能が低く、過膨張を認める事が明らかになった。これまで1秒率だけで重症度分類がされてきたが、新しいGOLDのカテゴリ分類では、COPDの他の要素も加味した重症度分類になっていることが示唆された。

過去の報告では、カテゴリ-B はカテゴリ-C よりも予後が悪いという報告があったが、我々の結果では興味深い事にカテゴリ-B はカテゴリ-C よりも気腫の程度が強かった。今回我々は予後追跡まではできていないが、既報と合わせて考察すると、気腫の程度が予後と関連することが示唆された。

E. 結論

CATを用いたGOLDの重症度カテゴリ分類では、気腫や過膨張の程度も加味した分類になっていることが示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

Suzuki T, Tada Y, Kawata N, Ikari J, Kasahara Y, Sakurai Y, Iesato K, Nishimura R, West J, Tatsumi K. Influence of pulmonary emphysema on COPD assessment-oriented categorization in GOLD document. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2015;10: 1199-1205.

インジウム化合物吸入による肺障害の経年変化-9年間の縦断的解析-

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 診療講師

研究要旨

【目的】近年、インジウム化合物（indium - tin oxide: ITO）吸入が原因と考えられる肺障害が報告されその研究が進められているが、職場・作業環境対策を含めた肺障害の経時変化の報告はほとんどない。本研究では、2002年より実施してきた ITO 作業員に対する呼吸器検診の結果を用いて、ITO 吸入に伴う肺障害の9年の経時変化について検討する。

【方法】2002年から2010年まで毎年検診を受けた ITO 作業員 84 名を対象に、臨床症状、血清インジウム濃度（sIn）、血清 KL-6、SP-D、肺機能、胸部 HRCT について9年間の推移を解析した。

【結果】対象者の平均年齢は 33.9 ± 7.9 歳（2002年度, mean \pm SD）、ITO 作業従事期間は 9.7 ± 4.8 年（2010年度）であった。職場・作業環境の改善に伴い、sIn、KL-6、SP-D は経年的に低下した。HRCT 所見は間質性変化が部分的に改善したが、気腫性変化は特に sIn 高値群で進行が認められた。肺機能検査値の変化はわずかだったが、sIn 高値群で1秒率の経年的低下を認めた。

【結論】ITO 作業員のインジウム暴露を減らすことは、作業員の sIn、血清 KL-6、SP-D、HRCT 上の間質性変化は部分的に軽減させうるが、高濃度曝露は肺に不可逆的な気腫性変化を惹起する。したがって、新たなインジウム肺の発生・進展を防ぐ為に、吸入性インジウムへの曝露低減および肺障害の早期発見が重要であると考えられた。

共同研究者 日鉱記念病院 天田敦子、長南達也、
千葉大学 巽 浩一郎

較して約4倍とされている（2007年時点）。

これまでインジウムは比較的安全な金属と認識されてきたが、2001年にITO研削に従事していた29歳男性が気胸を伴う間質性肺炎で死亡したことが報告された。インジウムに関連する肺障害が考えられた初めての報告であった。この患者が勤務していた工場では、2002年より ITO 作業員に対する呼吸器検診が開始され、作業員108名の横断的解析結果からインジウム粒子の吸入と肺障害の関連性が報告された（2007年）。特に血清インジウム濃度（sIn）が高値である作業員は、長期間の曝露があり、胸部

A. 研究目的

インジウムはパソコン、テレビなどの薄型ディスプレイやタッチパネルなどの透明電極に使用されている希少金属の1つである。多くはインジウム・スズ酸化物 ITO(indium-tin oxide)と呼ばれるセラミック化合物として、その材料に用いられている。近年液晶ディスプレイの普及とともにインジウムの需要は急速に高まっており、その消費は1999年と比

画像、肺拡散能、間質性肺炎血清マーカーの異常があるなどの特徴が示され、インジウムが新たな職業関連肺障害をきたす可能性が示唆された。その後、異なる 12 の ITO 工場作業員でも同様の結果が確認され、インジウムと肺障害の関連は確定的と考えられるようになった(2009 年)。

2013 年には間質性肺炎 9 例が本邦より、肺胞蛋白症が米国と中国より 3 例報告され、インジウムによる肺障害とその多様な変化について注目されるようになった。

本研究は、2002 年より開始した ITO 作業員に対する呼吸器検診で横断的解析ができた 108 名(上記)のうち 9 年間連続で経過が追えた 84 名の結果を用いて、ITO 吸入に伴う肺障害の経時変化を検討する。

B. 研究方法

2002 年から 2010 年まで検診を毎年受けた 84 名を対象に、症状、血清インジウム濃度 (sIn)、血清 KL-6、血清 SP-D、肺機能、胸部 HRCT について 9 年間の推移を、sIn 濃度による 4 群に分けて解析した。

C. 研究結果

対象者の平均年齢は 33.9 ± 7.9 歳(2002 年時, mean \pm SD), ITO 作業従事期間は 9.7 ± 4.8 年(2010 年時)であった。配置転換、作業環境の改善、防塵マスク着用の義務化などに伴い、全体として sIn は 8.6 ± 4.2 (2002 年) から 4.9 ± 4.9 ng/mg (2010 年)へ減少し、KL-6 は 448 ± 2.1 から 275 ± 1.8 U/ml へ、SP-D は 75.0 ± 1.8 から 39.8 ± 2.3 ng/ml に減少した。HRCT 所見は、間質性変化(すりガラス影、網状影)がすべての群において改善傾向が認められた。一方、sIn 高値群では、間質性・気腫性変化が共に高度であり、気腫性変化が経時的に

進行する傾向が認められた。肺機能検査値の変化はわずかであったが、sIn 高値群で 1 秒率の経年的低下が認められた (81.3 ± 8.9 $76.5 \pm 10.6\%$)。

D. 考察

インジウム吸入に伴う肺障害の 9 年にわたる経年変化を明らかにした。配置転換、作業環境の改善、防塵マスクの使用などにより sIn、血清 KL-6、SP-D、また HRCT 上の間質性変化の部分的改善を認めたが、高濃度暴露があったと考えられる sIn 高値群では HRCT 上気腫性変化の進行を認めた。

今回の結果より、配置転換、作業環境の改善、防塵マスク着用の義務化などはインジウムに伴う肺障害を軽減させる可能性が示唆された。一方、ITO 高濃度暴露は、職場・環境改善にも関わらず不可逆的な気腫性変化を引き起こす可能性が示唆された。この気腫性変化に関しては、喫煙歴の影響を完全に除外することはできないが、現喫煙者、過去喫煙者、非喫煙者と HRCT 上の気腫性変化進行との関連性は認めていない。また本報告における対象者が若年(2002 年時 33.9 ± 7.9 歳)であったこと、喫煙歴が比較的短期間(2010 年時 14.4 ± 9.0 年)であったことから、本結果と喫煙歴の関連性は少ないものと考えている。

HRCT 上の間質性変化が改善した理由については、急性期の肺胞蛋白症が部分的に改善した可能性が挙げられる。Cummings らは、インジウム関連肺障害の肺病理組織を再評価し、当初肺線維症と診断されていた症例でコレステリン結晶の肺胞領域への沈着及び肺胞蛋白症様の所見を認めたと報告している。一方、sIn 高値群の HRCT 気腫性変化が進行した理由としては、コレステロール結晶や ITO 沈着に伴う細気管支閉塞がもたらすチェックバルブ機構の関与などが推測されるが詳細は今だ不明である。一方、肺機能検査上 sIn 高値群に 1 秒率の低下

を認めただけ以外に明らかな傾向を認めなかったのは、上述した間質性変化の改善と気腫性変化の進行が混在していることに起因すると考えられる。したがって、ITO 作業員に対する呼吸器検診においては、血清マーカーや呼吸機能上悪化を認めない場合でも、引き続き注意深い観察が必要と考えられる。

E. 結論

ITO 作業員のインジウム暴露を減少させることで sIn, 血清 KL-6, SP-D, HRCT 上の間質性変化は部分的に軽減させうるが、高濃度曝露は肺に不可逆的な気腫性変化を惹起すると考えられる。したがって、新たなインジウム肺の発生・進展を防ぐ為に、吸入性インジウムへの曝露低減および肺障害の早期発見が重要であると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

High levels of indium exposure relate to progressive emphysematous changes: a 9-year longitudinal surveillance of indium workers. Amata A, Chonan T, Omae K, Nodera H, Terada J, Tatsumi K. Thorax. 2015 Nov;70(11):1040-6

相対的な脚長の経年変化が身長に基づく呼吸機能の基準値へ及ぼす影響に関する後ろ向き研究

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

背景：殆どの人種では Global Lung Function Initiative (GLI) の身長に基づいた呼吸機能の基準値に適合しているが、日本人においては適合しない。本研究では相対的な脚長の変化に伴う身体の割合の経年変化によって呼吸機能にどの程度の変動が生じるかを調査した。方法：17-95 歳の 20,336 人(女性 13,492 人)の健康な日本人の FEV_1 と FVC をヨーロッパの GLI-2012 の基準値と比較した。1949 年から 2012 年の出生コホートから集めた 17 歳の生徒の座高の身長に対する割合 (Cormic index) を身体の割合の変化の評価として用いた。身体の割合の変化が呼吸機能に影響を与えたかを評価するためにコホート特異的 Cormic index を用いた。結果： FEV_1 と FVC は GLI-2012 の基準値と比較し低値であり、35 歳から 40 歳まで進行性に減少したが、その後上昇した。Cormic index は 1942 年まで上昇した後低下し、1970 年を最低値として再び 1995 年まで上昇した。予測値に対する呼吸機能の変動の約半数は出生コホートにおける Cormic index の変動で説明可能であった。結論：低所得の国では、今後日本と同様に、健康状態の改善に伴い相対的な脚長の増加が生じ、身体の割合が経年変化する可能性がある。本研究により、身体の割合が経年変化しうる集団では身長に基づいた予測式は定期的に更新する必要があることが示唆された。

共同研究者

Philip H. Quanjer, 久保田勝, 小林 弘祐, 大森 久光, 金澤 實, Sanja Stanojevic, Janet Stocks, Tim J. Cole

A. 研究目的

呼吸機能の予測値は身長に基づいている。一般的に、社会経済状況の改善により身長は増加するが、その際、身長の増加は座高よりも脚長の増加に基づくため、身体の割合は変化する。多くの研究において、Global Lung Function Initiative (GLI) の基準値が日本人では適合しないことが報告されている。日本人においては過去 80 年間で身体の割合に大きな変化があった。本研究の目的は、日本人の身体の

割合の経年変化が GLI-2012 基準値に日本の呼吸機能データの乖離を説明できるかを明らかにすることである。

B. 研究方法

2007 年 1 月から 2010 年 12 月まで日本の 12 施設で FEV_1 、FVC のデータを収集した。対象は年齢が 17 歳から 95 歳まで、身長が 132 cm から 195 cm までの 20,336 人の健常者 (13,492 人女性) であ

った。身体の割合の変化の影響を評価するため、日本の学校保健統計調査で毎年発行される 5-17 歳の生徒の平均の身長、座高、体重のデータを用いた。1949 年から 2012 年の報告から 17 歳の生徒の座位の身長に対する割合 (Cormic index) の平均値を抽出した。本研究はレトロスペクティブな研究で、非特定化されたものであり、地元の倫理委員会の承認の必要はなかった。日本人の FEV_1 と FVC は GLI ソフトウェアを用いてヨーロッパ人のための GLI-12 予測方程式に基づく Z スコアに変換した。

C. 研究結果

全体では日本人の FEV_1 と FVC の GLI-2012 Z スコアはヨーロッパ系の人種よりもそれぞれ 0.32 単位と 0.45 単位(4.35%と 6.12%)低値であった。年齢別にみると、Z スコアは年齢により変化を示し、40 歳を最低値として 80 歳まで上昇した。老若間で 0.7 単位上昇した。17 歳の日本人の男女の Cormic index の平均値は 1942 年まで上昇した後低下し、1970 年を最低値として再び 1995 年まで上昇した。年齢特異的な Cormic index を対応する FEV_1 と FVC の Z スコアの差に転換すると、経年変化は前述の Z スコアと同様のカーブを描いており、老若間での変動が最大 0.4 単位であったことから、Cormic index の変動が FEV_1 と FVC の Z スコアの変動の 50%までを説明できることが判明した。

D. 考察

GLI は年齢と身長を用いて呼吸機能を予測し、ほとんどの人種では適応するが、日本人においては適合せず、予測値から大幅に偏りがみられることが知られている。本研究では、日本人において経済社会状況の変化に伴い座高の身長への割合が変化し、それが老若間の FEV_1 と FVC の違いの約半分を説明示ることを示した。その結果、呼吸機能の予測には、

座高の身長への割合が変化することを考慮すると、身長よりも座高で近似される上半身部位の長さのほうがより肺容量を規定しうることを意味示唆した。また、低所得の国では、今後日本と同様に、健康状態の改善に伴い相対的な脚長の増加が生じ、身体の割合が経年変化する可能性がある。そうした集団では身長に基づいた予測式は定期的に更新する必要があることが示唆された。

E. 結論

本研究によって身体の割合の経年変化が呼吸機能の予測値に対する乖離に影響を及ぼすことが判明した為、身体の割合が経年変化しうる集団では身長に基づいた呼吸機能の予測式を定期的に更新する必要があることが示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

Quanjer PH, Kubota M, Kobayashi H, Omori H, Tatsumi K, Kanazawa M, Stanojevic S, Stocks J, Cole TJ. Secular Changes in Relative Leg Length Confound Height-Based Spirometric Reference Values. *Chest*. 2015;147:792-797.

肺線維化病態における IL-6 シグナルの双方向性役割

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

肺線維化の成立には、多様な細胞内シグナルが介在することが知られている。われわれは、ブレオマイシン（BLM）による肺障害マウスモデルを用いて、肺の炎症早期に顕著に動員される細胞内シグナルを同定するとともに、そのシグナルが、炎症期に続き誘導される肺線維化において、どのような病態的機能を果たすかを解析した。リン酸化蛋白アレイ解析および免疫組織化学的解析から、BLMによる肺炎症早期に、IL-6 受容体の下流シグナルである Stat3 や、それに付随した Akt の活性化が II 型肺胞上皮細胞（AEC II）に集約していること、また、IL-6 の産生も、その 7 割を AEC II が担うことを見出した。この事実に基づいて、培養 AEC II を BLM によって刺激すると、内因性 IL-6 が発現誘導され、それに伴う IL-6 シグナル：Stat3 と Akt の活性化が、BLM による AEC II の細胞死に対して抵抗性を演出することを確認した。さらに、BLM による肺炎症早期に IL-6 中和抗体を肺内に投与すると、AEC II の細胞死が亢進するとともに、その後確認される肺線維化が、コントロール抗体投与群に比べて著しく進展していた。一方、BLM を投与された肺胞内の IL-6 の産生を詳細に検討したところ、上述の肺炎症早期（0.5-3 日）のみならず、肺線維化初期（投与後 8-10 日）にも再び産生ピークを示し、二相性の発現誘導が認められた。そこで、IL-6 産生が 2nd ピークを迎える肺線維化初期に IL-6 中和抗体を肺内に投与すると、コントロール抗体投与群に比べ、むしろ肺線維化は軽減するとともに、マウスの生存率も改善された。肺線維化初期の IL-6 産生細胞の多くはマクロファージであり、一部は線維芽細胞であった。加えて、リン酸化 Stat3 の局在から、IL-6 が作用する細胞は、ほぼ大部分が α -SMA 陽性細胞であった。これらの結果から、時空間的に異なる 2 つの IL-6 産生制御が、肺線維化に対して対極の機能を発揮することが明らかとなった。

共同研究者：小林健、千葉大学大学院医学研究院・分子生体制御学：粕谷 善俊

A. 研究目的

特発性肺線維症の病態進展機構を念頭に、BLM 誘導性肺線維症マウスモデルを用いて、肺線維化介在因子の同定とその関与様式の解明を目的とした。

10 週令オスマウスに BLM（3 mg/Kg）を単回投与し、経時的に肺をサンプリングし、western blot（WB）法、網羅的 WB 蛋白アレイ、アポトーシス検出 dye および EIA などの生化学的手法を用いた発現蛋白等の定性的・定量的解析；免疫組織化学的手法により目的分子局在の解析；線維化薬のマッソント

B. 研究方法

リクローム染色と Ashcroft Scale 評価 ; RT-PCR による TGF- 1 mRNA の発現解析等に供した .

C. 結果

BLM 投与による肺炎症早期および肺線維化初期に、肺胞内 IL-6 の発現が二相性に上昇した . 肺炎症早期の IL-6 の産生細胞とその作用点は AEC II であり、初代培養 AEC II および A549 細胞を用いた解析から、内因性 IL-6 は Stat3 および Akt の活性化を介して、BLM による細胞死に対して、代償性に細胞保護作用を示すことが確認された . さらに、IL-6 中和抗体の投与によって、BLM 刺激に応答して AEC II から放出される線維化促進サイトカイン : IL-13 の発現が有意に上昇するとともに、抗線維化サイトカイン : IL-9 と THPO の発現が有意に低下したことから、IL-6 による AEC II の保護作用の遮断は、線維化促進に繋がると想定された . 事実、BLM 投与による肺炎症早期に IL-6 中和抗体を投与すると、コントロール抗体投与群に比して短時間で肺線維化の病理所見が顕在化し、これは Ashcroft Scale 解析および α -SMA の発現上昇からも裏付けられた . この現象のメカニズムとして、少なくとも、IL-6 シグナル阻害による AEC II の細胞死亢進とともに TGF- 1 発現亢進が確認された .

一方、BLM 投与による肺線維化初期における IL-6 の二相性目の上昇は、多くがマクロファージを起源とし、肺炎症早期に見られるような AEC II からの IL-6 産生は観察されなかった . また、IL-6 の作用点は、ほぼ α -SMA 陽性細胞に集約されていた . さらに、BLM 投与による肺線維化初期に IL-6 中和抗体を投与すると、コントロール抗体投与群に比して肺線維化は軽減するとともに、マウスの生存率も改善された .

D. 考察

IL-6 およびその受容体下流シグナル因子である gp130 の遺伝子改変マウスを用いた解析から、IL-6/gp130/Stat3 シグナル連関が肺線維化に積極的に関与することが示されており、TGF- 1/smad3 シグナルと同じく IL-6 が線維化促進因子として認知されつつある . 一方、培養細胞を用いた解析から、IL-6 が Stat3 や Akt の活性化を介して細胞保護作用を示すことが報告され、近年確立された AEC II 傷害-肺線維化成立機構に照らすと、IL-6 による AEC II 保護作用が抗線維化能を示すことが想起されたが、これまで証明されていなかった .

本研究成果は、肺線維化初期に発現誘導された IL-6 の線維化促進因子としての機能を確認するとともに、肺炎症早期に AEC II において産生された IL-6 がオートクライン/パラクラインの挙動に準じて AEC II を細胞死から保護する働きを演じ、代償性に抗線維化作用を示すことを個体レベルで実証した .

E. 結論

時空間的に異なる 2 つの IL-6 産生制御が、肺線維化に対して対極の機能を発揮することが明らかとなった . 自覚症状を訴えて病院を訪れる特発性間質性肺炎患者の多くが FVC の低下を示す事実は、すでに肺線維化を抱えていることを意味する . したがって、線維化 phase の IL-6 シグナルを阻害する抗 IL-6 ストラテジーは、肺線維症に有効と期待される . しかしながら、IL-6 による AEC II 保護作用を介した抗肺線維化能は、抗 IL-6 ストラテジーを施行する上で無視できない側面であると結論づけられる .

F. 研究発表

1. 論文

Kobayashi T, Tananka K, Fujita T, Umezawa H, Amano H, Yoshioka K, Naito Y, Hatano M, Kimura S, Tatsumi K, Kasuya Y. Bidirectional

role of IL-6 signal in pathogenesis of lung fibrosis. *Respir Res* 16:99 (14 pages), 2015.

2. 学会発表

Kobayashi T, Tanaka K, Amano H, Fujita T, Kimura S, Tatsumi K, Kasuya Y. Role of IL-6

signal in the epithelial injury-based mechanisms of lung fibrosis. American Thoracic Society (ATS) 2014 International Conference 2014.5.16-21, San Diego (Publication Number: A5437)

喫煙者の CT における気腫性病変と閉塞性換気障害の関係にしきい値が与える影響

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

慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者における肺気腫は一つの表現型であり、胸部 CT では低吸収域 (low attenuation volume 以下 LAV) として認識される。しかしながら、LAV はしきい値により変化し、現状のしきい値では必ずしも閉塞性換気障害の程度を的確に反映していない可能性がある。そこで、吸気および呼気の胸部 MDCT を用いて測定した各しきい値 (threshold) における気腫病変と呼吸機能 (閉塞性換気障害) との関係を検討した。

COPD を疑われ当院を受診した患者 76 名について最大吸気時および呼気時に CT 撮影を施行し、得られた Volume データを解析した。肺野容積を求め、さらに最小値 -1000HU から -750HU まで 10 HU ごとにしきい値を変化させて各しきい値における LAV を求めた。また、肺野容積における LAV の割合 (LAV%) を算出し、呼吸機能検査との関連を検討した。

吸気 LAV% および呼気 LAV% はしきい値にて大きく変化した。どのしきい値でも吸気 LAV% は呼気 LAV% より高かった。呼吸機能正常群と COPD 重症および最重症患者群との比較では、前者で吸気および呼気 CT で LAV% 値が大きく変化した。吸気 LAV% および呼気 LAV%、平均肺野濃度比 (呼気/吸気) はそれぞれ一秒率、対標準 1 秒量 (重症度) と強い負の相関を認めたが、呼気 CT の方がやや一秒率、対標準 1 秒量をよく反映した。吸気 LAV% では -930HU が気流制限との相関が高く、呼気ではそれよりも高いしきい値 -880HU 付近で相関が強くみられた。

しきい値の設定により LAV% は変化することから、CT 画像で描出される気腫病変と閉塞性換気障害の関係の評価では、吸気および呼気をはじめとする呼吸状態、しきい値を考慮すべきことを示すものである。

共同研究者

梁川範幸、川田奈緒子、松浦有紀子、杉浦寿彦、鈴木敏夫、笠井大、入江亮介、家里憲、多田裕司、田邊信弘、鈴木洋一

A. 研究目的

慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者では気腫は一つの表現型であり、胸部 CT では低吸収域 (low attenuation volume :LAV) として認識される。し

かしながら、LAV はしきい値により変化し、現状では -950HU 付近のしきい値が用いられるが、病理学的な検討から算出されたしきい値であり、必ずしも閉塞性換気障害の程度を的確に反映していない可能

性がある。そこで、今回、喫煙者（呼吸機能正常群 + COPD 群）において、吸気および呼気の胸部 MDCT を用いて各しきい値（threshold）における気腫病変と呼吸機能（閉塞性換気障害）との関係を検討した。

B. 研究方法

対象は喫煙歴があり COPD を疑われ当院を受診した患者 76 名。最大吸気時および呼気時に CT 撮影を施行し、得られた Volume データを解析した。解析ソフトウェアを用いて肺野容積を求め、さらに気腫病変について最小値 -1000HU から最大値 -750HU まで 10 HU ごとにしきい値を変化させて low attenuation volume (LAV) を求めた。また、肺野容積における LAV の割合 (LAV%) を算出し、閉塞性換気障害との関連を検討した。

本研究は、千葉大学倫理委員会（NO857）の承認を得ている。

C. 研究結果

吸気 LAV% および呼気 LAV% はしきい値にて大きく変化した。各しきい値での吸気 LAV% は呼気 LAV% より高値であった。呼吸機能正常群と COPD 重症および最重症患者群との比較では、前者で吸気および呼気 CT で LAV% 値が大きく変化した。吸気 LAV% および呼気 LAV%、平均肺野濃度比（呼気/吸気）はそれぞれ一秒率、対標準 1 秒量（重症度）と強い負の相関を認めた。呼気 CT の方がやや一秒率、対標準 1 秒量をよく反映した。吸気 LAV% では -930HU が気流制限との相関が高く、呼気ではそれよりも高いしきい値 -870HU または -880HU 付近で相関が強くみられた。

D. 考察

吸気 LAV% は呼気 LAV% よりもつねに高値であっ

たことから、MDCT で測定する気腫性病変は病理学的な肺気腫だけでなく、air-trapping の領域や気腫までにはいたらないが、微小血管の破壊を伴い正常肺よりも低吸収をしめす領域を含んでいる可能性があると考えられた。機能正常喫煙者群で比較すると COPD 重症 + 最重症群で有意に LAV の変化が少なく、COPD における air-trapping を示していると考えられた。

閉塞性換気障害を最も反映するしきい値は呼気 CT のほうが高く、吸気と呼気で異なることを示した。また、吸気および呼気 LAV% はともに閉塞性換気障害と有意な相関を認めたと、呼気 LAV% のほうが吸気 LAV% よりも閉塞性換気障害をやや強く反映していた。

E. 結論

しきい値の設定により LAV% は変化することから、CT 画像で描出される気腫病変と閉塞性換気障害の関係の評価では、吸気および呼気をはじめとする呼吸状態、また、しきい値を考慮すべきことが示された。

F. 研究発表

1. 論文発表

Yanagawa N, Kawata N, Matsuura Y, Sugiura T, Suzuki T, Kasai H, Irie R, Iesato K, Tada Y, Tanabe N, Suzuki Y, Tatsumi K. Effect of threshold on the correlation between airflow obstruction and low attenuation volume in smokers assessed by inspiratory and expiratory MDCT. Acta Radiol. 2015 56: 438-446.

慢性閉塞性肺疾患肺線維芽細胞における In vitro でのマイクロ RNA 発現変化の検討

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

慢性閉塞性肺疾患（COPD）を含む呼吸器疾患において、In vitro で、培養細胞を用いたマイクロ RNA（miRNA）解析がしばしば行われる。培養条件によって miRNA の発現が変容する可能性があるがその影響に関する検討は限られている。本研究では、コントロール、COPD 患者より単離した肺線維芽細胞を複数の培養条件（細胞密度、継代、炎症性サイトカイン刺激）で培養し、miRNA の変化をマイクロアレイ法により網羅的に解析した。コントロール（n=5）、COPD(n=5)患者由来肺線維芽細胞を 3 回、8 回継代（LP, HP）、細胞密度を低密度（LD）、高密度（HD）の 4 条件で培養した。また、HD 群は IL-1 および TNF- 24 時間刺激した。各種条件により培養した肺線維芽細胞細胞から RNA を単離し miRNA 発現をマイクロアレイ法により解析した。培養条件の違いにより 1.25 倍以上の発現の変化を認めた miRNA を（変化群）、1.25 倍未満を（非変化群）と定義した。結果、総計 2226 の miRNA のうち、39.0%が細胞密度、40.7%が継代、29.4%が両条件下で非変化群であった。又、IL-1 および TNF- 存在下において 38.1%は非変化群であった。次に、コントロールおよび COPD 間で発現が異なる miRNA を解析した。結果、IL-1 および TNF- 存在、非存在下で上位 34 の miRNA を同定し、そのうち 32 の miRNA は培養条件による差異以上に COPD で発現が変化した。以上より、In vitro において培養条件はヒト肺線維芽細胞の miRNA の発現に影響を及ぼすことが明らかとなった。一方、異なる培養条件のもとでも、COPD 肺線維芽細胞の一部の miRNA 発現変異は維持され、In vitro での miRNA 解析は有用と考えられた。

共同研究者 伊狩潤、岩澤俊一郎、Stephen Rennard、他

A. 研究目的

近年、マイクロ RNA（miRNA）は複数の標的遺伝子の発現を制御し、COPD、肺高血圧症を含む様々な呼吸器疾患の病態に関与することが明らかになった。しかしながら、miRNA の COPD 病態への関与、特に細胞単位でどのような役割を果たすのかは明らかになっていない。また、In vitro での各種肺細胞における遺伝子発現解析はしばしば用いられる手法

であるが、培養条件により miRNA の発現が変容する可能性についての検討は限られている。そこで、本研究では、COPD 肺線維芽細胞を通常、基礎研究で用いられる培養条件の違い（細胞密度、継代、刺激）と miRNA 発現への影響を明らかにすることを目的とした。同時に、COPD 肺線維芽細胞で発現が異なる miRNA を同定し、培養条件による影響を評価することを目的とした。

B. 研究方法

本研究では、コントロール、COPD 患者肺より単離した肺線維芽細胞を複数の培養条件（細胞密度、継代）で培養し、miRNA の変化を網羅的に解析した。コントロール（n=5）、COPD(n=5)患者由来肺線維芽細胞を 3 回、8 回継代（LP, HP）、細胞密度を低密度（LD）、高密度（HD）の 4 条件で培養した。また、HD 群は IL-1 および TNF- 24 時間刺激による影響も検討した。培養細胞から RNA を抽出し miRNA 発現をマイクロアレイ法により解析した。培養条件の違いにより 1.25 倍以上の発現変化を認められた miRNA を（変化群）、1.25 倍未満を（非変化群）と定義した。なお、本研究は、研究協力施設であるネブラスカ大学医療センター倫理委員会の承認を得て行われた。

C. 研究結果

まず、細胞密度の miRNA 発現への影響を解析した結果、LP においては 56.3%が、HP では 52.8%の miRNA が細胞密度の影響を受けなかった。LP、HP いずれにおいても非変化だった割合は 39.0%であった。次に、継代の miRNA 発現への影響を解析した。LD においては 51.8%、HD においては 59.7%の miRNA が継代の影響を受けなかった。LD、HD いずれにおいても非変化群だった miRNA の割合は 40.7%であった。また、細胞密度、継代いずれの影響も受けない miRNA は 29.4%であった。以上より 7 割以上の miRNA 発現は細胞密度または継代により発現が変化すると考えられた。次に各種培養条件下（LD/LP、LD/HP、HD/LP、HD/HP）でのコントロール、COPD 間の miRNA 発現を解析した。結果、複数の miRNA（LD/LP: 144miRNA、LD/HP: 137miRNA、HD/LP:115miRNA、HD/HP:140 miRNA）が有意に COPD で変化した。次に、培養

条件による影響を除外した mixed effect model による統合解析では、計 64miRNA が COPD で変化した。また、IL-1 および TNF- 存在下での、継代では 38.1%の miRNA は非変化であった。各種培養条件下（HD/LP、HD/HP）でコントロール、COPD 間の miRNA 発現を解析した結果、複数の miRNA（HD/LP: 264miRNA、HD/HP:210miRNA）が有意に COPD で変化した。同様に、mixed effect model による統合解析では、計 79miRNA が COPD で変化していることが明らかになった。さらに、IL-1 および TNF- 存在、非存在下において COPD で発現が変化している上位 34 の miRNA を同定した。うち 32 の miRNA は培養条件による差異以上に COPD での miRNA 発現が変化した。

D. 考察

In vitro における培養条件とヒト肺線維芽細胞の miRNA 発現への影響を明らかにした。本研究では、通常の培養実験で変化する因子として、細胞密度、継代およびサイトカイン刺激の影響を評価した。いずれの条件も半数以上の miRNA の発現が変化し、影響を受けなかった miRNA は 3 割に満たなかった。よって、培養実験を用いた miRNA 解析の解釈において、培養条件を加味する必要性が示唆される。また、本研究では COPD 肺線維芽細胞の複数の miRNA 発現が有意に変化していることを明らかにした。さらに、培養条件によって影響を受けにくい miRNA を同定した。よって、これらの miRNA は COPD で発現が変化し、In vitro での解析が許容されると考えられた。肺線維芽細胞は肺組織修復やリモデリングに関与し、その機能異常が COPD で指摘されている。よって、miRNA 発現の変化が COPD 肺線維芽細胞の機能変容に影響している可能性が示唆された。これまで培養条件と miRNA 変化を非 COPD、COPD 検体で比較した検討は我々が知る限りはなく、今後の In vitro での miRNA 解析を促進する結果が得ら

れたと考える。

E. 結論

In vitro で、細胞培養条件はヒト肺線維芽細胞の miRNA 発現に影響する。一方、異なる培養条件のもとでも、COPD 肺線維芽細胞の一部の miRNA 発現変異は維持され、In vitro での miRNA 解析は有用と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

Ikari J, Smith LM, Nelson AJ, Iwasawa S, Gunji Y, Farid M, Wang X, Basma H, Feghali-Bostwick C, Liu X, DeMeo DL, Rennard SI. Effect of culture conditions on microRNA expression in primary adult control and COPD lung fibroblasts in vitro. *In Vitro Cell Dev Biol Anim.* 2015 Apr;51(4):390-9