

慢性閉塞性肺疾患患者における脊柱起立筋の定量評価に関する研究

研究分担者 平井 豊博

京都大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 教授

研究要旨

呼吸不全をきたす呼吸器疾患にとって、身体活動性は重症度や予後などに関連した重要な因子と考えられる。そこで身体活動性を反映する抗重力筋の一つである脊柱起立筋(ESMs)に着目し、慢性閉塞性肺疾患(COPD)患者および健常喫煙者を対象として、胸部CT画像を用いてESMsの断面積(ESM_{CSA})を測定することで、骨格筋量の定量評価を行った。 ESM_{CSA} は、健常対照群に比しCOPD患者で有意に低下を認め、COPDの病期が進むほど低値を示した。COPDの予後との関係では、既知の予後因子であるBMI(body mass index)、1秒量、肺気腫の程度などの中で、 ESM_{CSA} が最も強い予後予測因子であった。 ESM_{CSA} は、呼吸器の日常診療で用いられる胸部CT画像を利用して評価ができ、COPDの予後と関連する新規の有力な指標となりうる事が明らかとなった。

共同研究者

谷村和哉、佐藤晋、伏屋芳紀、長谷川浩一、上榎潔、佐藤篤靖、小熊毅、三嶋理晃、室繁郎

A. 研究目的

身体活動性や骨格筋量の低下は、COPDの重要な併存症であり、予後にも関連している。そこで代表的な抗重力筋の一つである脊柱起立筋(ESMs)に着目し、胸部CT画像を用いてその断面積を測定することで脊柱起立筋量の定量評価を行い、臨床所見や予後との関係を検討した。

B. 研究方法

130名の男性COPD患者と20名の健常喫煙者を対象とし、胸部CT体軸断面像で第12胸椎レベルのスライスを用いて、左右の脊柱起立筋を同定し、左右の断面積の和(ESM_{CSA})を測定した。CT画像は、あわせて肺気腫病変(low attenuation area)

の程度(LAA%)も解析した。患者群では、肺機能、呼吸困難の程度(mMRC)、健康関連QOLなどの臨床情報も調査し、予後との関係も検討した。

C. 研究結果

COPD患者の ESM_{CSA} は、健常対照群に比し有意に低下していた。また、COPDの病期が重症になるほど、 ESM_{CSA} は低値を示した。COPD患者において ESM_{CSA} は、年齢、BMI(body mass index)、mMRC、肺拡散能、LAA%などと有意な相関を認めた。COPDの予後との関係では、健常者の平均値、標準偏差を基に群分けしてKaplan-Meier生存曲線を解析すると、 ESM_{CSA} の低値群は、有意に生存率が低い結果であった。また多変量解析では、既知の

予後因子である BMI、1 秒量、肺気腫の程度などの中で、ESM_{CSA} が最も強い予後予測因子であった。

D. 考察

胸部 CT 画像は、COPD の肺野や気道病変の評価だけでなく、肺炎や肺がんなど合併症の評価もでき、日常臨床で有用な画像診断として用いられている。本研究では、さらに、CT 画像で認められる脊柱起立筋に着目し、その断面積を測定することで筋量の定量評価を行った。本指標は、COPD 患者で健常者より有意に低値であり、呼吸機能、症状や予後と関連しており、COPD の管理に有用な新規指標となりうることを示唆された。

E. 結論

胸部 CT 画像を用いて測定した脊柱起立筋の断面積

は、COPD の臨床指標と関連し、COPD の強力な予後予測因子であることが明らかとなった。本指標は、日常診療で撮像されている CT 画像を用いて追加の検査なく得ることができ、COPD 診療への応用が期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

Tanimura K, Sato S, Fuseya Y, Hasegawa K, Uemasu K, Sato A, Oguma T, Hirai T, Mishima M, Muro S. Quantitative assessment of erector spinae muscles in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Novel chest computed tomography-derived index for prognosis. *Ann Am Thorac Soc.* 13(3):334-41, 2016.

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 先任准教授

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しうるが、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 lymphangioliomyomatosis tissues by deep sequencing. Hum Genet. 2016; 135(1): 61-8.

リンパ脈管筋腫症重症例の気道病変の病理学的および分子生物学的検討

研究分担者 瀬山 邦明

順天堂大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 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、LAM 細胞の増殖による腫瘍性疾患である。呼吸生理学的には閉塞性換気障害を生じるが、気道病変、特に中枢から末梢まで系統的に検討した報告はない。本研究では 30 例の LAM 肺について特に気道病変に注目して検討した。気道壁への LAM 細胞浸潤やリンパ管の異常は全例で認めた。中等症～重症の気道慢性炎症所見（73%）、杯細胞過形成（97%）、扁平上皮化生（83%）、基底膜肥厚（93%）をそれぞれ認めた。全例で、LAM 細胞では phospho-p70S6K、phospho-S6、phospho-4E-BP1 が陽性で mTORC1 系シグナル伝達経路の活性化所見を認め、VEGF-D 発現も陽性であった。一方、mTORC1 系シグナル伝達経路の下流に位置し VEGF-A 産生に繋がる HIF-1 は認めなかった。従って、LAM 細胞に発現する VEGF-D は、HIF-1 による発現調節を受けていないことが明らかとなった。

共同研究者 林大久生、熊坂利夫、三谷恵子、岡田克典、近藤丘、伊達洋至、陳和夫、大藤剛宏、三好新一郎、白石武史、岩崎昭憲、原貴恵子、斎藤剛、安藤克利、小林悦子、郡司陽子、久能木真喜子、高橋和久、八尾隆史、瀬山邦明

A. 研究目的

LAM 病巣は、*TSC2* 遺伝子変異により形質転換した LAM 細胞の増殖と豊富なリンパ管新生により特徴づけられる。一方、呼吸生理学的には閉塞性換気障害を生じる。LAM の病理診断は一般に外科的肺生検標本により診断されるため、気道病変、特に中枢から末梢まで系統的に検討した報告はない。

B. 方法

2003 年から 2013 年の間に、東北大学病院、岡山大学病院、京都大学病院、福岡大学病院で肺移植を受けた際に摘出された 30 例の LAM 肺について、特に気道病変に注目して検討した。結節性硬化症に

合併した LAM は 2 例で、残りの 28 例は孤発性 LAM であった。摘出肺組織は下葉の気道に添って 5mm 間隔にブロックを作成した（平均 20 ブロック、10～20 ブロック/症例）。各ブロックから 4 ミクロンの薄切切片を作成し、HE 染色、マッソンとトリクローム染色、各種免疫染色を行った。

凍結薄切切片から LAM 細胞を microdissection して RT-PCR を行い、遺伝子発現（VEGF-D、HIF-1）を検討した。HIF-1 については肺組織ホモジネートをもちいてウエスタンブロッティングにより蛋白質発現を検討した。

C. 結果

LAM 細胞の増殖は、全例で、胸膜、小葉間間質、

小葉中心領域に認められた。全例 LHS3 (LAM histologic score 3) であった。肉眼的には明らかな気道病変を認めなかったが、組織学的検索では、気道壁の全層にわたって変化が認められ、LAM 細胞増殖、気道軟骨・気管支腺・平滑筋層などの気道粘膜下層の消失している所見を全例に認めた。気道のリンパ管内に LAM 細胞クラスター (LCC) は 12/30 例 (40%) に認められた。気道径に応じて組織学的変化を比較すると、LAM 細胞増殖は small bronchi で 44%、intermediate bronchi で 48%、central bronchi で 14% と、central bronchi では有意に頻度が少なかったが、リンパ管の不整形の拡張や増殖、炎症細胞浸潤の所見には気道径の違いは影響を認めなかった。気道周囲リンパ節に LAM 病変は検討した 25 例中 24 例 (96%) で認めた。

中等症～重症の気道への炎症細胞浸潤所見 (73%)、杯細胞過形成 (97%)、扁平上皮化生 (83%)、基底膜肥厚 (93%) をそれぞれ認めた。

mTORC1 シグナル伝達系の下流の蛋白質のリン酸化の有無を免疫組織学的に検討したところ、LAM 細胞は全例で、phospho-p70S6K、phospho-S6、phospho-4E-BP1 が陽性で mTORC1 系シグナル伝達経路の活性化所見を認め、VEGF-D 発現も陽性であった。VEGF-D 発現は、凍結肺組織標本から LAM 細胞を microdissection した後 RNA を抽出し、RT-PCR を行って確認した。一方、mTORC1 系シグナル伝達経路の下流に位置し VEGF-A 産生に繋がる HIF-1 の発現は LAM 細胞では認めなかった。また、HIF-1 の発現は肺組織のウエスタンブロッティングでも確認できなかった。

D, E. 考察と結論

肺移植を必要とした重症 LAM 症例について気道病変に注目して検討した結果、全例に気道に LAM 細胞の増殖とリンパ管の増殖・不整形の拡張を認め

た。リンパ管の拡張は LAM 細胞が近傍には浸潤・増殖していない部位でも認められ、LAM 細胞が産生・分泌する VEGF-D ではなく、中枢気道への末梢からのリンパ流の増加やリンパ流の閉塞、などの機序が疑われた。

気道壁の変化は全層にわたって認められ、気道軟骨の消失や気道周囲組織の菲薄化があり、気道の脆弱性が示唆された。また、LAM 細胞が浸潤していない部位の気道にも慢性炎症所見を認めた。肺移植を必要とする程の重症例では、中枢気道のこのような変化も閉塞性換気障害の要因となりうると考えられた。

LAM 細胞が何故 VEGF-D を発現するのか、その機序は明らかになっていない。本研究では、免疫組織染色により LAM 細胞では mTORC1 シグナル伝達系が活性化されていることを確認したが、その下流にあり発現が増強されると考えられる HIF-1 の発現を認めなかった。LAM 細胞での VEGF-D の発現は HIF-1 とは無関係であること、LAM 細胞における mTORC1 活性化では、必ずしもすべての mTORC1 下流蛋白質に影響が及ぼされているわけではないことが示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

Hayashi T, Kumasaka T, Mitani K, Okada Y, Kondo T, Date H, Chen F, Oto T, Miyoshi S, Shiraishi T, Iwasaki A, Hara K, Saito T, Ando K, Kobayashi E, Gunji-Niitsu Y, Kunogi M, Takahashi K, Yao T, Seyama K. Bronchial involvement in advanced stage lymphangiomyomatosis: histopathologic and molecular analyses. Hum Pathol. 2016;50:34-42.

リンパ脈管筋腫症患者肺組織からのLAM細胞を始めとする肺構成細胞の分離

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あり、平滑筋細胞様のLAM細胞が増殖して生じる腫瘍性疾患である。病理組織学的には、LAM細胞の増殖とリンパ管新生により特徴づけられる疾患である。LAMの病態研究に資するため、FACS（fluorescence-activated cell sorting）法によりLAM肺組織からLAM細胞を分離する方法を開発した。

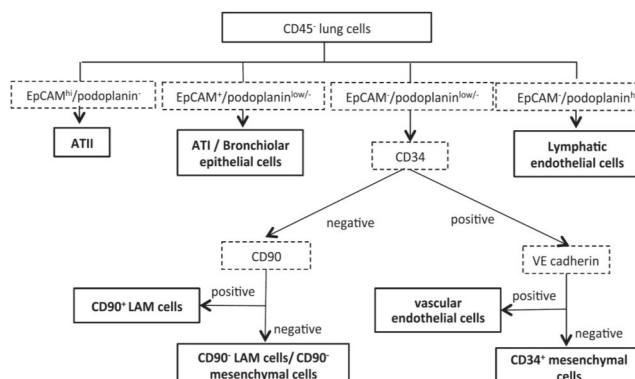
共同研究者 安藤克利、藤野直也、三谷恵子、太田千晴、岡田克典、近藤丘、溝淵輝明、栗原正利、鈴木健司、星加義人、江花弘基、小林悦子、高橋和久、久保裕司、瀬山邦明

A. 研究目的

LAM肺組織からLAM病巣を構成するLAM細胞、リンパ管内皮細胞を分離・培養し、細胞生物学的特徴を検討する。

B. 方法

肺移植時に摘出されたLAM患者の肺組織の一部、あるいは気胸治療や診断目的に外科的に切除された肺組織の一部を材料とした。肺組織は切除後に組織保存液（Stem Survive液）につけて保存した。肺組織は既報に準じて dispase II、dispase II/collagenase カクテルを用いて消化し、肺細胞浮遊液を調整した。CD45、EpCAM、podoplanin、CD34、CD90、VE cadherin、等の表面抗原に対する蛍光色素標識抗体を用いて、FACSにより細胞成分を分画した。LAM細胞の同定は、gp100蛋白質（病理組織学的にLAM細胞を特徴づけるHMB45抗体により認識される蛋白質）の発現の有無を



RT-PCR法で確認し、最終的にはTSC2遺伝子のLOHの有無を指標とした。

C. 結果

肺細胞浮遊液からCD45陽性の血球系細胞を除去し、その後、CD34陰性細胞分画にgp100陽性細胞を検出した。CD45陰性/CD34陰性細胞からCD90陽性細胞を分離したところ、gp100陽性でTSC2 LOH陽性のLAM細胞を分離できた（図参照）。gp100陽性でTSC2 LOH陽性のLAM細胞には、

CD45 陰性/CD34 陰性/CD90 陽性/podoplanin 陰性細胞が大部分を占めていたが、症例によっては podoplanin を弱陽性に発現する細胞分画を認めた。FACS により分離した LAM 細胞は、初代培養系で増殖を認めたが、継代を経るにつれて *TSC2* LOH が陰性化、また、分離直後には estrogen receptor や progesterone receptor 陽性であったが培養日数の経過と共に陰性化した。

D, E. 考察と結論

LAM 細胞は、*TSC2* 遺伝子変異により形質転換した腫瘍細胞であるが、LAM 病巣内には病理形態学的に LAM 細胞と区別は出来ないが *TSC2* 遺伝子変異をもたない間葉系細胞が多数存在することを、昨年までの研究で報告した。本研究では、LAM 細胞を gp100 陽性/*TSC2* LOH 陽性細胞と定義して分離し、その後、細胞培養系での検討をおこなった。明らか

となった問題点は、FACS による分離直後の細胞生物学的特徴を継代培養中に維持することが困難であった。生体内での LAM 病巣の病態研究に資するには、今後の適切な *in vitro* 培養系の開発が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

Ando K, Fujino N, Mitani K, Ota C, Okada Y, Kondo T, Mizobuchi T, Kurihara M, Suzuki K, Hoshika Y, Ebana H, Kobayashi E, Takahashi K, Kubo H, Seyama K. Isolation of individual cellular components from lung tissues of patients with lymphangioleiomyomatosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2016 May 15;310:L899-908.

非侵襲的換気療法中の高炭酸ガス血症患者における健康状態と死亡の関係の分析

研究分担者 陳 和夫

京都大学大学院医学研究科 呼吸管理睡眠制御学 特定教授

研究要旨

NIV（非侵襲的換気）療法は、特に慢性2型呼吸不全の患者において、健康関連 QOL と生存率の向上を目的として、広く実施されているが、これらの関係は明らかではない。COPD または肺結核後遺症が原因の慢性2型呼吸不全により在宅 NIV 療法中の患者 56 人を前向きに多施設で登録し、呼吸機能や動脈血液ガスなどに加えて、QOL を含めた患者報告型指標を評価し、登録時データと3年後の生命予後との関係とを検討した。登録時の横断的検討では、使用した QOL 質問票の中で、今回新たにその日本語版を作成した呼吸不全患者に特異的な Severe Respiratory Insufficiency (SRI) 質問票が、最も天井効果・床効果が低かった。3年の経過では、16 人(29%)の患者が死亡した。低 BMI、動脈血高二酸化炭素分圧、低肺活量、低 QOL スコア、強い呼吸困難と抑うつが、単変量解析において死亡と有意な関係を認めた。変数選択的多変量解析では SRI の総スコアが死亡の最も強い因子であった。NIV 療法中の患者において、SRI 質問票による QOL 評価は、そのスコア分布も安定し、生命予後とも強い関係があり、有用であった。QOL 評価は、呼吸不全患者の包括的な重症度を表すのみならず、生命予後改善のための医療介入の標的を明らかにする可能性がある。

共同研究者

小賀徹、谷口博之、北英夫、坪井知正、富井啓介、安藤守秀、小島英嗣、富岡洋海、田口善夫、加持雄介、前倉亮治、平賀通、酒井直樹、木村智樹、三嶋理晃

A. 研究目的

慢性呼吸不全患者における在宅 NIV（noninvasive ventilation 非侵襲的換気）治療の目的は、生死だけでなく、患者の QOL (quality of life 生活の質) を改善することである。しかし、そのような患者における QOL の評価意義は明らかになっていない。呼吸不全患者における QOL をどのような質問票を使用するのが適切か、特に近年呼吸不全特異的な質問票が開発されており、その日本語版を用い、横断的、縦走的に解析した。特に長期では、3

年の生存死亡との関連を検討し、QOL の予後予測因子としての機能を評価する。

B. 研究方法

COPD（23 人）または肺結核後遺症（31 人）もしくはその併存（2 人）が原因の慢性2型呼吸不全により在宅 NIV 療法中の患者 56 人を前向きに多施設で登録する。生理学的指標と、患者報告型指標（QOL、呼吸困難、不安・うつ）を評価する。QOL は包括的な質問票の Medical Outcomes Study

36-item short form (SF-36)、呼吸器特異的な St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)、さらに呼吸不全特異的な Maugeri Respiratory Failure (MRF)-26 と Severe Respiratory Insufficiency (SRI)の4つの質問票を使用する。横断的に QOL の機能を評価しながら、さらに3年の経過の生命予後とベースの指標との関係を検討する。

C. 研究結果

登録時の横断的検討では、SF-36、SGRQ、MRF-26、SRIの4つの質問票のうち、呼吸不全患者に特異的な SRI 質問票が、最も天井効果・床効果が低いと考えられた。また、縦走的に3年の経過をみると、16人(29%)の患者が死亡し、6人が呼吸不全もしくは COPDの増悪、5人が肺炎であった。単変量比例ハザード解析において、低BMI、動脈血高二酸化炭素分圧、低肺活量、低QOLスコア、強い呼吸困難と抑うつが、死亡と有意な関係を認めた($p < 0.05$)。多変量解析では、SRIとSGRQは、BMI、動脈血二酸化炭素分圧、肺活量と独立して、有意な死亡予測因子であった。変数選択的多変量解析ではSRIの総スコアが死亡の最も強い因子で($p = 0.0006$)、続いてBMIが有意($p = 0.012$)であった。

D. 考察

このたび、海外で呼吸不全特異的健康関連 QOL 質問票 SRI の日本語版を標準的手法に従って作成した。横断的に見ると、天井効果や床効果、スコア分

布の観点からも、SRI は他の質問票より優れており、今後、呼吸不全患者に使用しうる可能性が示唆された。また質問票によってその機能の程度は異なるが、SRI と SGRQ で評価した低 QOL は、低栄養、高炭酸ガス血症、低肺機能と独立して死亡と有意な関係がみられ、予後予測能としての機能を備えることが証明された。また、あらゆる臨床指標の中で SRI スコアが最も強い予後因子であることが多変量解析で証明され、総合的な重症度評価の指標となりうるのみならず、生命予後改善のための医療介入の標的となりうると考えられた。

E. 結論

NIV 療法中の呼吸不全患者において、健康関連 QOL と3年後の死亡とは、低栄養、高炭酸ガス血症、低肺機能と独立して有意な関係があった。QOL 評価は、呼吸不全患者の包括的な重症度の包括的評価に有用であり、生命予後改善のための標的となりうる。

F. 研究発表

1. 論文発表

Oga T, Taniguchi H, Kita H, Tsuboi T, Tomii K, Ando M, Kojima E, Tomioka H, Taguchi Y, Kaji Y, Maekura R, Hiraga T, Sakai N, Kimura T, Mishima M, Chin K. Analysis of the relationship between health status and mortality in hypercapnic patients with noninvasive ventilation. Clin Respir J (in press)

マウス喘息モデルにおけるアクアポリン 3 の病態への関与

研究分担者 陳 和夫

京都大学大学院医学研究科 呼吸管理睡眠制御学 特定教授

研究要旨

アクアポリン 3 (AQP3) は細胞膜に存在する水チャネルの 1 つであるが、近年、活性酸素種 (Reactive Oxygen Species: ROS) の一種である過酸化水素 (H_2O_2) の細胞内への取り込み促進を介して様々な病態に関与することが報告されている。我々は AQP3 欠損マウスを用いて喘息モデルを作成することで、AQP3 の喘息病態への関与について検討した。AQP3 欠損マウス喘息モデルでは、野生型マウスと比べ気道炎症が著明に抑制された。細胞移入実験により、AQP3 の T 細胞遊走への関与が示された。さらに vivo, vitro の実験にて、AQP3 が M2 型へ分化した肺胞マクロファージ (AM) の細胞内 H_2O_2 量の調節を介して、CCL24、CCL22 といったケモカインの産生を誘導することを示した。以上より AQP3 の喘息への重大な関与が示唆され、AQP3 は新しい治療標的となりうると考えられた。

共同研究者

池添浩平、小賀徹、本田哲也、竹馬真理子、馬小駿、鶴山竜昭、宇野賀津子、淵上淳一、谷澤公伸、半田知宏、田口善夫、Alan S. Verkman、成宮周、三嶋理晃

A. 研究目的

酸化ストレスは気管支喘息の病態に重要な役割を持ち、ROS が喘息の気道炎症、及びステロイド抵抗性喘息の発症に関連することが示唆されている。AQP3 は、水の他にグリセロール等の小分子を通す細胞膜チャネルであるが、近年 ROS の一種である H_2O_2 の細胞内取り込み促進を介して、細胞内シグナル伝達に関わり、T 細胞の遊走にも関与することが報告された。本研究では AQP3 の喘息病態への寄与を明らかにするため、AQP3 欠損マウスを喘息モデルに適応し検討した。

B. 研究方法

野生型マウスと AQP3 欠損マウスを用いて卵白アルブミン (OVA) 誘導性喘息モデルを作成し、気管支肺胞洗浄 (BAL)、肺の病理組織学検査、気道過敏性試験にて気道炎症の程度を評価した。細胞移入実験にて T 細胞の遊走能を評価した。マウス肺から肺胞マクロファージを分離し、マイクロアレイ解析を行ない、またケモカインの発現や細胞内への H_2O_2 透過能も評価した。

C. 研究結果

AQP3 欠損マウス喘息モデルで、野生型マウスと比べアレルギー性気道炎症が抑制された。AQP3 免疫染色にて T 細胞と肺胞マクロファージに発現が認

められた。T 細胞の機能については、細胞増殖能、サイトカイン産生能は AQP3 欠損マウスと野生型マウスで同等であった。一方で細胞移入実験では、感作した AQP3 欠損マウス由来の脾臓細胞移入群が、野生型マウス由来の脾臓細胞移入群より有意に気道炎症が抑制され、肺に遊走する CD4 陽性 T 細胞も有意に減少していたことより、AQP3 の T 細胞遊走への関与が示された。AM の機能については、マイクロアレイ解析にて AQP3 欠損マウス喘息モデルの AM において、種々のケモカイン及び、組織修復関連因子の遺伝子発現が低下していた。Vivo, vitro の実験にて AQP3 の、CCL22、CCL24 といったケモカイン産生への関与を確認した。更に AM における H₂O₂ 透過能評価により、AQP3 が AM の細胞内 H₂O₂ 濃度の調節を介してケモカイン産生を制御していることを示した。

D. 考察

本研究は AQP3 の喘息病態への関与を明らかにした。AQP3 は、マウス喘息モデルにおける T 細胞の遊走能だけでなく、AM の機能にも関与した。AQP3 は AM において、種々のケモカインの産生や、気道リモデリングに関わる組織修復関連因子の産生を制

御している可能性がある。AQP3 は細胞内への H₂O₂ 取り込み促進を介して、M2 型への分化とは独立して肺泡マクロファージの機能を制御していると考えられた。AQP3 はステロイド抵抗性の重症喘息の病態にも関与する可能性がある。

E. 結論

AQP3 はマウス喘息モデルにおいて、細胞内 H₂O₂ 量の調節を介して、T 細胞の遊走だけでなく AM のケモカイン産生にも関与していることが明らかになった。AQP3 を阻害する薬剤が喘息を含むアレルギー性疾患の治療標的となりうる。

F. 研究発表

1. 論文発表

Ikezoe K, Oga T, Honda T, Hara-Chikuma M, Ma X, Tsuruyama T, Uno K, Fuchikami J, Tanizawa K, Handa T, Taguchi Y, Verkman AS, Narumiya S, Mishima M, Chin K. Aquaporin-3 potentiates allergic airway inflammation in ovalbumin-induced murine asthma. *Sci Rep.* 2016;11:6:25781.

閉塞性睡眠時無呼吸患者におけるインクレチン値と DPP-4 活性

研究分担者 陳 和夫

京都大学大学院医学研究科 呼吸管理睡眠制御学 特定教授

研究要旨

閉塞性睡眠時無呼吸(OSA)とインクレチン値・DPP-4活性との関連を調べるため、糖尿病のない96人のOSA疑いの患者において、空腹時・食後のGLP-1・GIP値とDPP-4活性を測定し、GLP-1、GIPについてはIAUCを計算した。また持続陽圧気道療法(CPAP)がもたらす影響を調べるため、CPAPを3か月間継続した43人のOSA患者においてその変化を評価した。無呼吸低呼吸指数(AHI)は空腹時GLP-1、IAUC GIPの独立した決定因子であった。重症OSAでは空腹時GLP-1・GIPは上昇、IAUC GLP-1・IAUC GIPは低下しており、AHI50以上の超重症OSAでは有意差を認めた。DPP-4活性はOSAと関連を認めなかった。CPAP治療後はインクレチン値に有意な変化を認めなかったが、重症OSAの空腹時GLP-1は中等症以下のOSAと同様の水準にまで低下していた。OSAはインクレチンと関連があり、特に空腹時GLP-1は糖尿病のないOSA患者の空腹時血糖に影響を与えているかもしれない。

共同研究者

松本健、原田範雄、東正徳、荻原雄一、村瀬公彦、立川良、南卓馬、濱田哲、谷澤公伸、井内盛遠、小賀徹、三嶋理晃

A. 研究目的

OSAは耐糖能障害と関連があるが、明確な機序はわかっていない。GLP-1とGIPに代表されるインクレチンホルモンやDPP-4は糖代謝に重要な役割を担っているが、OSAとの関連はこれまでに調べられていない。よって本研究では、糖尿病のないOSA患者において、インクレチン値・DPP-4活性との関連を評価した。

B. 研究方法

PSG目的に入院した糖尿病のない96人のOSA疑いに患者において、空腹時・食後(30分、60分、

120分)のGLP-1・GIP値とDPP-4活性を測定し、GLP-1、GIPについてはIAUCを計算した。CPAPの影響を調べるため、CPAPを3か月間継続した43人のOSA患者においてはその変化も評価した。

C. 研究結果

AHIは空腹時GLP-1 ($r = 0.31$; $P = 0.0019$)、IAUC GIP ($r = -0.21$; $P = 0.037$)の独立した決定因子であった。重症OSAでは空腹時GLP-1・GIPは上昇、IAUC GLP-1・IAUC GIPは低下しており、AHI50以上の超重症OSAでは有意差を認めた。DPP-4活性はOSAと関連を認めなかった。3か月

のCPAP治療後はインクレチン値やDPP-4活性に有意な変化を認めなかったが、重症 OSA の空腹時 GLP-1 は中等症以下の OSA と同様の水準にまで低下していた (10.1 ± 5.8 pg/ml vs. 9.9 ± 5.7 pg/ml; $P = 0.93$)。

D. 考察

本研究は OSA とインクレチンとの関連を明らかにした。OSA が重症であればあるほど、空腹時 GLP-1・GIP は上昇し、GLP-1・GIP の追加分泌は低下する。空腹時 GLP-1 は AHI とも独立して関連しており、その上昇がインスリン分泌を促し、血糖値を正常範囲内に保つ代償機構となっている可能性がある。また CPAP 治療 3 か月後にインクレチン値に有意な変化は認められなかったが、3 か月が短かった可能性や不可逆な障害を負っている可能性がある。ただし CPAP 治療後の空腹時 GLP-1 の低下がみられており、長期的な CPAP 治療は奏功するかもし

れない。

E. 結論

OSA はインクレチン(空腹時 GLP-1 と GIP の追加分泌)と関連があり、特に空腹時 GLP-1 は糖尿病のない OSA 患者の空腹時血糖に影響を与えているかもしれない。

F. 研究発表

1. 論文発表

Matsumoto T, Harada N, Azuma M, Chihara Y, Murase K, Tachikawa R, Minami T, Hamada S, Tanizawa K, Inouchi M, Oga T, Mishima M, Chin K. Plasma Incretin Levels and Dipeptidyl Peptidase-4 Activity in Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Ann Am Thorac Soc* 2016;13:1378-87.

睡眠呼吸障害を合併した心不全患者における夜間酸素療法と Adaptive Servo Ventilation 療法の
臨床効果の比較 -無作為効果比較試験-

研究分担者 陳 和夫

京都大学大学院医学研究科 呼吸管理睡眠制御学 特定教授

研究要旨

慢性心不全患者には高い確率で睡眠呼吸障害が合併するが、睡眠呼吸障害を治療することでの心機能・予後への影響については結論が出ていない。睡眠呼吸障害の治療である Adaptive Servo Ventilation (ASV)療法と夜間酸素療法の効果を比較した臨床試験はわずかであり、本研究では両者の臨床効果を比較した。心超音波検査にて左室駆出率が 50%以下の慢性心不全患者を対象とし睡眠ポリソムノグラフィ検査を行い、基準を満たした患者を登録した。対象患者を ASV 群もしくは夜間酸素療法群に無作為に割り付けた。各群において治療を 3 か月継続し臨床効果を比較した。酸素群に比較して ASV 群で睡眠呼吸障害の重症度が有意に軽快したが、心機能については両群ともに有意な変化は認められなかった。睡眠呼吸障害治療の心機能への効果は、心不全の重症度や睡眠呼吸障害の病型等に依存する可能性があり、今後のさらなる検討が必要である。

共同研究

村瀬公彦、尾野亘、米田智也、井口守丈、横松孝史、溝口哲、和泉俊明、赤尾昌治、三木真司、野原隆司、上嶋健治、三嶋理晃、木村剛、David P White.

A. 研究目的

慢性心不全患者には高い確率で睡眠呼吸障害が合併し、睡眠呼吸障害を有している心不全患者群は有していない患者群に比較し予後が悪いことが知られている。心不全患者に合併しやすい睡眠呼吸障害として中枢性睡眠時無呼吸が挙げられるが、これに対する治療として Adaptive Servo Ventilation (ASV)療法が従来の治療と比較し睡眠パラメーターを最も改善させるとして注目されている。しかし、ASV 療法が心機能や心不全患者の予後を改善するか否かは結論が出ていない。他方、夜間酸素療法も心不全患者の睡眠呼吸障害には有効かつ治療コンプライアンス

も良好とされているが、ASV 療法と夜間酸素療法の効果を比較した臨床試験はわずかであり、本研究では両者の臨床効果を比較した。

B. 研究方法

心超音波検査にて左室駆出率が 50%以下の慢性心不全患者を対象とした。これらの患者をリクルートし睡眠ポリソムノグラフィ検査を行い、無呼吸低呼吸指数 20 以上、そのうち 15%以上が中枢性睡眠時無呼吸であった患者を介入対象とした。対象となった患者を ASV 群もしくは夜間酸素療法群に無作為に割り付けた。各群において治療を 3 か月継続し、

睡眠パラメーター・血中マーカー・心機能を評価し、両群での臨床効果を比較した。

C. 研究結果

87 人の患者をリクルートし、このうち 43 人が介入対象となり 24 人が酸素療法群・19 人が ASV 群へ割り付けられた。両者の治療コンプライアンスについては ASV 群に比較し酸素療法群で良好であった(4.4±2.0 vs. 6.2±1.8/h, $p<0.01$)。無呼吸低呼吸指数は ASV 群で酸素群に比べ有意に改善していた(-27.0±11.5 vs. -16.5±10.2/h, $p<0.01$)。心不全のバイオマーカーである血中 NT-proBNP 濃度は治療開始時に ASV 群で酸素群より有意に低下したが(-284±317 vs. -91±336 pg/ml, $p=0.02$)、3 か月時には有意差は認めなかった。超音波での心機能所見は両群で有意な変化を認めなかった。

D. 考察

本研究では、無呼吸低呼吸指数は ASV 群で酸素療法群と比較して有意に改善していたが、心機能や血中マーカーについては両群とも有意な改善を示すことはできなかった。これまでの小規模ないくつかの臨床研究では睡眠呼吸障害を有する心不全患者を ASV で治療すると心機能が改善するとされていた。しかし、2015 年に発表された ASV 療法の効果を検討した大規模な無作為化比較試験では、全死因死亡率や心不全悪化による予定外の入院発生率といった複数の項目を組み合わせた主要エンドポイントについては ASV 群と対照群で有意差は示されなかったものの、全死因死亡率および心血管疾患からの死亡率のリスクが ASV 治療群では対照群より有意に増加していたというものであった。本研究も含めて、研究毎に結果が異なっており、これは対象とした患者群の睡眠呼吸障害のタイプが異なることや心不全の重症度が異なっていることなどが原因として考え

られるが、今後のさらなる検討が必要であると考えられる。一方、酸素療法群でも心機能には効果が見られなかったが睡眠パラメーターを改善させ治療コンプライアンスは良好であり、試みてもよい治療と考えられた。

E. 結論

ASV は心不全患者の睡眠呼吸障害を有意に改善させるが、心機能を改善するに至らなかった。睡眠呼吸障害治療の心機能への効果は、心不全の重症度や睡眠呼吸障害の病型等に依存する可能性があり、今後のさらなる検討が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

Murase K, Ono K, Yoneda T, Iguchi M, Yokomatsu T, Mizoguchi T, Izumi T, Akao M, Miki S, Nohara R, Ueshima K, Mishima M, Kimura T, White DP, Chin K. Adaptive servoventilation versus oxygen therapy for sleep disordered breathing in patients with heart failure: a randomised trial. *Open Heart*. 2016 Mar 31;3(1):e000366.

間欠的低酸素の気道上皮修復メカニズムへの影響

研究分担者 陳 和夫

京都大学大学院医学研究科 呼吸管理睡眠制御学 特定教授

研究要旨

気道上皮は、外的ストレスのフロントラインであり、損傷・修復を繰り返している。近年、気道を含めた各組織・臓器における損傷修復過程では、活性酸素（ROS）の転写非依存的な役割が注目されている。低酸素は、ROSを産生させる重要な因子であるが、その様式には持続性と間欠的の二つがある。間欠的低酸素（IH）は、閉塞性睡眠時無呼吸を含め臨床上重要な病態であるが、IHが気道上皮損傷の修復過程に及ぼす影響についてはこれまで明らかにされていない。そこで本研究では、IH曝露培養系を確立し、IH曝露により誘導されるROSが気道上皮損傷の修復過程に及ぼす影響を *in vitro* で検討した。結果、IH曝露により気道上皮細胞の遊走、修復が阻害されることが分かり、ミトコンドリアからの H_2O_2 産生亢進と活性型 RhoA の上昇による細胞骨格の変化が関与していることが判明した。

共同研究者

濱田哲、佐藤篤靖、竹馬（原）真理子、里岡大樹、長谷川浩一、谷村和哉、谷澤公伸、井内盛遠、半田知宏、小賀徹、室繁郎、三嶋理晃

A. 研究目的

近年、気道を含めた各組織・臓器における損傷修復過程では、ROSの転写非依存的な役割が注目されている。ROS産生の刺激となる低酸素には、持続性と間欠的の二つの条件がある。IHは閉塞型睡眠時無呼吸を含め臨床上重要な病態であるが、IHが気道上皮損傷の修復過程に及ぼす影響についてはこれまで明らかにされていない。そこで本研究では、IH曝露により誘導されるROSが気道上皮損傷の修復過程に及ぼす影響を *in vitro* で検討することを目的とした。

B. 研究方法

In vitro IH曝露培養系を確立し、BEAS-2B細胞、正常ヒト初代気道上皮細胞を用いて、損傷からの修復過程を、遊走能、細胞骨格、酸化ストレスにより評価し、normoxia下培養と比較検討した。

C. 研究結果

Wound scratch assayでは、気道上皮細胞の遊走、修復はnormoxia下と比較してIH曝露下で有意に阻害された（ $p < 0.01$, $n = 5$ ）。 $H_2DCF-DA$ や pHyper-dMitoにてROS産生の評価を行い、IH曝露によりミトコンドリアから H_2O_2 が産生されることを確認した（ $p < 0.05$, $n = 3$ ）。RhoA pull-down assayでは、活性型RhoAはnormoxia下と比較し

て IH 曝露下で有意に上昇していた ($p < 0.05$, $n = 3$)。そして scatter assay を加えた細胞骨格の検討では、IH 曝露による central stress fiber の形成阻害が rhodamine-phalloidin 免疫染色により示された。

D. 考察

気道上皮細胞の遊走、修復は、IH 曝露により阻害され、ミトコンドリアからの H_2O_2 産生亢進と活性型 RhoA の上昇による細胞骨格の変化が関与していた。ROS は、ミトコンドリアに加え、NADPH oxidase (NOX) も重要な産生場であり、現在のところ 7 種類同定されている。本研究では、NOX の詳細な検討はできておらず、加えて NOX の発現状態は、培養条件によって異なることが報告されており、生理的条件に近い培養系である気相液相界面培養での IH 曝露系の確立が今後の課題であると考

えられた。

E. 結論

IH は、ミトコンドリアから H_2O_2 産生を亢進させ、転写非依存的経路により気道上皮損傷の修復過程を阻害し、気道リモデリングを促進させる可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

Hamada S, Sato A, Hara-Chikuma M, Satooka H, Hasegawa K, Tanimura K, Tanizawa K, Inouchi M, Handa T, Oga T, Muro S, Mishima M, Chin K. Role of mitochondrial hydrogen peroxide induced by intermittent hypoxia in airway epithelial wound repair in vitro. *Exp Cell Res* 2016;344:143-51.

閉塞性睡眠時無呼吸に対する CPAP 後のエネルギー代謝の変化

研究分担者 陳 和夫

京都大学大学院医学研究科 呼吸管理睡眠制御学 特定教授

研究要旨

持続陽圧気道療法(CPAP)後の閉塞性睡眠時無呼吸(OSA)患者において体重が増加しやすくなる機序を明らかにするため、CPAP 前後でエネルギー代謝の包括的評価を行った。無呼吸低呼吸指数 20 以上で新規に CPAP 治療を受けた OSA 患者 63 名に対して、診断時、CPAP 導入時、CPAP 治療 3 か月後において、包括的なエネルギー代謝の評価を行った。基礎代謝は治療 3 ヶ月後に約 5%低下し、身体活動量・エネルギー摂取量は変化を認めなかった。体重は参加者全体でわずかに(0.4kg)増加したが、体重変化の方向性は個人差があり、増加者と非増加者はほぼ半数ずつであった。体重増加者はエネルギー摂取量が非増加者よりも多く、過食に陥りやすい特性を示す食行動スコアが優位に高値であった。CPAP 治療後には、基礎代謝量や睡眠時の消費エネルギー量が減少することにより体重が増加しやすくなる可能性があり、特に食行動が乱れて過食に陥りやすい患者群ではリスクが高いと考えられる。

共同研究者

立川良、池田香織、南卓馬、松本健、濱田哲、村瀬公彦、谷澤公伸、井内盛遠、小賀徹、赤水尚史
三嶋理晃

A. 研究目的

OSA は肥満と双方向性の関係があり、肥満が OSA の原因となるだけでなく、OSA の存在がエネルギーバランスの乱れをもたらし、その結果肥満を助長すると考えられている。従って OSA の治療は体重増加を抑制するはずであるが、最近の報告によれば CPAP 治療後の少なくとも数か月において、体重はむしろ増加しやすくなっていることが分かった。本研究では、CPAP 後の OSA 患者において体重が増加しやすくなる機序を明らかにするため、CPAP 前後でエネルギー代謝の包括的評価を行った。

B. 研究方法

無呼吸低呼吸指数 20 以上で新規に CPAP 治療を受けた OSA 患者 63 名に対して、1) 診断時、2) CPAP 導入時、3) CPAP 治療 3 か月後、の計 3 回、包括的エネルギー代謝の評価(ポリソムノグラフィ、基礎代謝量、体重・体組成、食欲ホルモン・カテコラミン、食事内容・食行動評価、身体活動量測定)。

C. 研究結果

基礎代謝量は 3 か月後に有意に低下した (1584 kcal/day 1508 kcal/day, $p < 0.001$)。身体活動

量と推定エネルギー摂取量・栄養摂取量に経時的変化は認めなかった。体重は3か月後に有意に増加した(77.8 kg → 78.2 kg, $p = 0.010$)。3ヶ月後のBMIの増加量の予測因子は、若年、女性、ベースラインBMI低値、非喫煙、血漿コルチゾール低下量、摂取エネルギー量増加量、であった。体重増加者と非増加者の比較では、基礎代謝と身体活動量は両群間で経時的な変化量に有意差を認めなかったが、3ヶ月後のエネルギー摂取量は体重増加群で有意に高値であった(2099 ± 521 vs. 1853 ± 353 kcal/day, $p = 0.034$)。また、食行動スコアは、3回の評価いずれにおいても、体重増加群で有意に高値であった。

D. 考察

本研究はCPAP治療後の体重増加現象のメカニズムを明らかにした。CPAP後に基礎代謝量が低下することが、エネルギー余剰による体重増加をもたらす一因と考えられる。すなわちエネルギー消費の点からは、CPAP治療は肥満治療とはなり得ないことを示し、肥満を有するOSA患者においては減量の併用が必要であることを明確にした。同時にエネルギー摂取過剰がCPAP後の体重増加の重要な原因で

あることを示した。特に食行動が乱れている群は体重増加のリスクが高く、これらの患者群においては、食行動を含む生活習慣の是正が肥満の予防に重要と考えられる。

E. 結論

CPAP治療により基礎代謝が低下することが、CPAP治療後にOSA患者の体重が増えやすくなる一因と考えられる。しかし実際の体重の増減には、エネルギー消費量の変化よりも摂取量(食事摂取や食行動)が大きな影響を与えており、OSA治療においては生活習慣の是正が重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

Tachikawa R, Ikeda K, Minami T, Matsumoto T, Hamada S, Murase K, Tanizawa K, Inouchi M, Oga T, Akamizu T, Mishima M, Chin K. Changes in energy metabolism after continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:729-38.

閉塞性睡眠時無呼吸と慢性閉塞性肺疾患の
オーバーラップ症候群における微量アルブミン尿

研究分担者 陳 和夫

京都大学大学院医学研究科 呼吸管理睡眠制御学 特定教授

研究要旨

閉塞性睡眠時無呼吸(OA)と慢性閉塞性肺疾患(COPD)の合併であるオーバーラップ症候群と微量アルブミン尿との関連を評価した。また持続陽圧気道療法(CPAP)がもたらす影響を調べるため、CPAPを3か月間継続したOA患者においてその変化を評価した。微量アルブミン尿の頻度は対照群(3.1%)、OA単独(12.9%)、オーバーラップ症候群(32.1%)の順に増加した。既知の交絡因子で補正後は、OA単独と比較してオーバーラップ症候群は微量アルブミン尿との有意な関連は認めなかった。またCPAPを継続した63人において、CPAPのコンプライアンスが良い群はアルブミン・クレアチニン比が改善したが、悪い群は改善を認めなかった。微量アルブミン尿はOA単独よりもオーバーラップ症候群においてよく見られたが、その違いはCOPDの合併そのものよりも既知の危険因子によって媒介されているかもしれない。

共同研究者

松本健、村瀬公彦、立川良、南卓馬、濱田哲、谷澤公伸、井内盛遠、半田知宏、小賀徹、柳田素子
三嶋理晃

A. 研究目的

微量アルブミン尿は全身性の血管障害や血管内皮障害を反映し、心血管疾患の指標になるといわれている。オーバーラップ症候群はOAやCOPD単独よりも予後が悪いが、詳しい機序は不明である。OA、COPDともに微量アルブミン尿との関連が知られているため、オーバーラップ症候群と微量アルブミン尿との関連を評価した。

B. 研究方法

2010年1月から2012年12月までポリソムノグラフィを目的に入院した344人のOA疑いの患

者を対象とした。アルブミン・クレアチニン比を計算し、男性で20-299mg/gCre、女性で30-299mg/gCreを微量アルブミン尿と定義した。またCPAPがもたらす影響を調べるため、CPAPを3か月間継続した63人のOA患者においてアルブミン・クレアチニン比の変化を評価した。

C. 研究結果

64人が対照群、248人がOA単独、4人がCOPD単独、28人がオーバーラップ症候群であった。微量アルブミン尿の頻度は対照群(3.1%)、OA単独(12.9%)、オーバーラップ症候群(32.1%)の順に増

加した($P = 0.0006$)。年齢、性別で補正後は、OSA 単独と比較してオーバーラップ症候群は微量アルブミン尿との有意な関連を認めたが(オッズ比 2.61、95%信頼区間 1.02-6.38、 $P = 0.047$)、他の交絡因子で補正後は有意な関連は認めなかった。また CPAP を継続した 63 人において、CPAP のコンプライアンスが良い群はアルブミン・クレアチニン比が改善したが、悪い群は改善を認めなかった。

D. 考察

今回の結果として、心血管疾患の既往のない患者群において、オーバーラップ症候群の微量アルブミン尿の頻度が高かったことは、オーバーラップ症候群における血管内皮障害が予後の悪化に関連していることを示唆している。喫煙による炎症と低酸素による腎障害により、COPD では血管内皮機能障害が引き起こされ、微量アルブミン尿のリスクになり得るが、今回は併存の影響は明らかではなかった。今回の対象患者は低酸素血症が軽度で、日中の低酸素血症が微量アルブミン尿と関連していることが言われており、このことが併存の影響を弱めた可能性がある。また、オーバーラップ症候群においても、微

量アルブミン尿の観点からは既知の危険因子である体重増加や糖尿病の管理が重要であると考えられる。また、CPAP のアドヒアランスが良好な群における微量アルブミン尿の改善は、オーバーラップ症候群において、CPAP 使用で予後が改善するメカニズムに関係しているかもしれない。

E. 結論

微量アルブミン尿は OSA 単独よりもオーバーラップ症候群においてよく見られたが、その違いは COPD の合併そのものよりも既知の危険因子によって媒介されているかもしれない。

F. 研究発表

1. 論文発表

Matsumoto T, Murase K, Tachikawa R, Minami T, Hamada S, Tanizawa K, Inouchi M, Handa T, Oga T, Yanagita M, Mishima M, Chin K. Microalbuminuria in patients with obstructive sleep apnea-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome. *Ann Am Thorac Soc* 2016;13:917-25.

慢性血栓塞栓性肺高血圧症における重度の肺動脈リモデリングの血栓内膜摘除術後に持続する
低酸素血症に対する関与

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)は 血栓内膜摘除術(PEA)手術成功の 50-60%で低酸素血症が残存するとされている。我々は筋性肺動脈のリモデリングが PEA 術後の遺残肺高血圧のみならず酸素化にも関与しているのではないかと考え検討を行った。23 名の手術適応 CTEPH 症例から PEA 術中に肺生検を行い病理学的検討を行った。肺動脈のリモデリングの程度は血管断面積に対する肺血管実質部の割合を obstruction ratio(肺動脈閉塞度)として計算し、血液ガス分析の結果などの臨床指標と関連を検討した。Obstruction ratio は術後 1 ヶ月および術後 1 年における PaO₂ と有意な負の相関を示し(術後 1 ヶ月: $r=-0.729$, $p=0.0003$, 術後 1 年: $r=-0.660$, $p=0.001$)、重回帰分析で Obstruction ratio はこれら PaO₂ に対する独立した規定因子であることを示した。また、肺動脈リモデリングが強い症例群では、リモデリングの弱い群と比較し、術前後に渡り低酸素状態が持続することが明らかとなった。末梢肺動脈のリモデリングは血行動態のみならずガス交換へも影響を与えている可能性が高く、リバースリモデリングが CTEPH の新しい治療ターゲットとなる可能性が考えられる。

共同研究者

田邊信宏、坂尾誠一郎、植田初江、石田敬一、内藤亮、加藤史照、竹内孝夫、関根亜由美、西村倫太郎、杉浦寿彦、重田文子、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)は肺動脈内に形成された器質化血栓による肺動脈の慢性狭窄・閉塞とそれによる肺高血圧症を特徴とする疾患である。器質化血栓を除去する血栓内膜摘除術(PEA)は CTEPH の根治術であるが、手術成功例においても肺高血圧状態が持続する症例が 10%、低酸素状態が持続する症例が 50-60%存在することが知られている。我々は血管径 300 μ m以下の抵抗肺動脈のリモデリングが術後遺残肺高血圧を来す大きな要因で

あることを報告した (Jujo T, et al. PLoS One.

2015 Aug 7;10(8):e0133167)。我々は肺動脈リモデリングが CTEPH 患者における酸素化にも影響を与えるのではないかと考え、両者の関連について検討した。

B. 研究方法

CTEPH 手術適応症例に対し文書による同意を得た上で、PEA 術中に肺生検を行った。生検肺組織からパラフィンブロック標本を作製し、20 μ m 以上の

間隔を置いた連続切片を作成し、エラスチカワングーソン染色を行った。血管径 300 μ m 以下の肺動脈を全て顕微鏡下で撮影し、血管断面積あたりの内膜・中膜を含む肺動脈リモデリング部分の割合を「肺動脈閉塞率(obstruction ratio)」として計算し、標本中に含まれる肺動脈の obstruction ratio の平均を各患者の mean obstruction ratio として算出した。この指標と血液ガス分析、呼吸機能検査値などの臨床指標との関連を検討した。

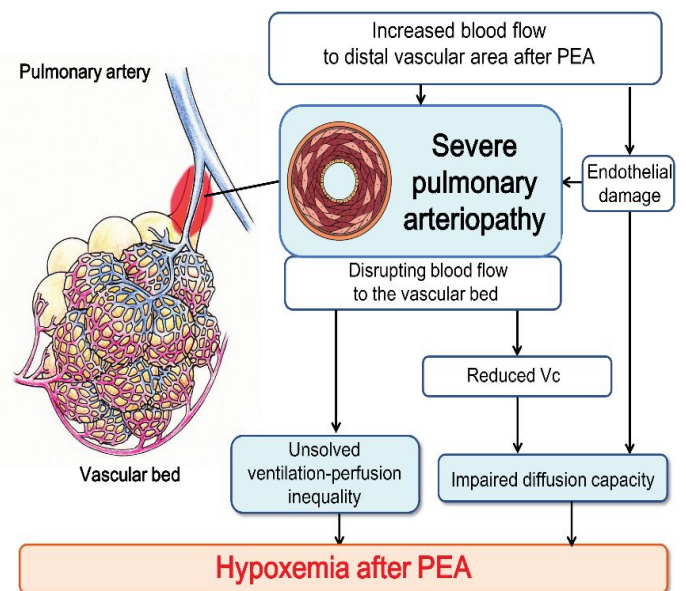
C. 研究結果

23 名の患者から採取した肺組織から作成した標本 555 スライスに含まれる 357 本の肺動脈に対し obstruction ratio を計測した。23 名の患者の平均の obstruction ratio は 0.838 ± 0.139 であった。Obstruction ratio は術後 1 ヶ月および術後 1 年における PaO₂ と有意な負の相関を示し(術後 1 ヶ月: $r = -0.729$, $p = 0.0003$, 術後 1 年: $r = -0.660$, $p = 0.001$)、Obstruction ratio 高値群では低値群と比較し、術前後に渡り有意に低酸素血症が持続することが明らかとなった($p = 0.009$)。重回帰分析においても obstruction ratio が術後 1 ヶ月、術後 1 年の PaO₂ の独立した規定因子であることを示した(術後 1 ヶ月: $R^2 = 0.651$, $p = 0.00009$; 術後 1 年: $R^2 = 0.545$, $p = 0.0002$)。さらに obstruction ratio は術後 1 ヶ月および術後 1 年における A-aDO₂ と有意な正の相関を(術後 1 ヶ月: $r = 0.721$, $p = 0.0007$, 術後 1 年: $r = 0.670$, $p = 0.0009$)、術後 1 ヶ月、術後 1 年における肺拡散能%DLCO/VA と弱い負の相関を示すことが明らかとなった(術後 1 ヶ月: $r = -0.478$, $p = 0.03$, 術後 1 年: $r = -0.466$, $p = 0.03$)。

D. 考察

血管径 300 μ m の肺動脈のリモデリングが肺動脈

圧・肺血管抵抗のみならず、酸素化へも影響を与えることが明らかとなった。毛細血管床の直前の肺動脈狭小化により微小循環レベルの換気血流不均等が残存すること、毛細血管床への血流低下や拡散距離の開大により肺拡散能が低下することなどが機序として想定される。



E. 結論

CTEPH における筋性肺動脈のリモデリングは PEA 術後の酸素化に影響を与えている可能性が高い。

F. 研究発表

1. 論文発表

Jujo T, Tanabe N, Sakao S, Ishibashi-Ueda H, Ishida K, Naito A, Kato F, Takeuchi T, Sekine A, Nishimura R, Sugiura T, Shigeta A, Masuda M, Tatsumi K. Severe Pulmonary Arteriopathy Is Associated with Persistent Hypoxemia after Pulmonary Endarterectomy in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. PLoS One. 2016 Aug 29;11(8):e0161827.

手術施行慢性血栓塞栓性肺高血圧症における凝固線溶系と予後の関係

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

肺動脈血栓内膜摘除術(PEA)を施行された慢性肺血栓塞栓性肺高血圧症(CTEPH)における凝固線溶系の、術後変化および予後との関係は不明である。PEA が施行された CTEPH 患者 117 例(55.1±11.2 歳、術前平均肺動脈圧 46.5±10.5 mmHg、周術期死亡 15 例)を対象とした。全患者における術前の凝固線溶系マーカーと周術期死亡の関係、および周術期生存者 102 例における凝固線溶系マーカーと長期予後の関係を調査した。また、PEA 後 1 年後に血行動態および凝固線溶系マーカーが評価されている 20 例を対象に、凝固線溶系マーカーの PEA 術後変化と、凝固線溶系マーカーと遺残肺高血圧症の関係を調査した。第 Ⅲ 因子上昇が周術期死亡と関係していた。PEA 術後にはトロンボモジュリンとプラスミノゲンが有意に上昇していた。単変量解析では、術後 1 年での D ダイマー陽性が遺残肺高血圧症のリスク因子であった。術前フィブリノーゲン高値(中央値 291 mg/dl 以上)かつプラスミノゲン低値(中央値 100%未満)は、疾患特異的生存率に対する有意な予後不良因子であった。術前フィブリノーゲン高値・プラスミノゲン低値は手術施行 CTEPH 患者の予後不良因子であった。PEA は血行動態だけでなく線溶系を改善させる可能性が示唆された。

共同研究者 加藤 史照, 田邊 信宏, 須田 理香, 笠井 大, 竹内 孝夫, 漆原 崇司, 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, 巽 浩一郎

A. 研究目的

中枢型慢性血栓塞栓性肺高血圧症(CTEPH)の治療第一選択は肺動脈血栓内膜摘除術(PEA)であり、術前・術後の血行動態により予後が予測される事が報告されてきた。また CTEPH 術後のトロンボモジュリン(TM)上昇など PEA による凝固線溶系の改善効果が報告されている。しかし、凝固線溶系と PEA 後の予後の関係についての報告は少ない。我々は以前、非手術症例における凝固線溶系異常が予後に影響を与えることを示した(Kato F, et al. Circ J. 2014;78:1754-61)。そこで、以下の仮説を立て検討することとした。

手術適応 CTEPH 患者において PEA による凝固線溶系の改善効果があるのではないかと

背景にある凝固線溶系異常が PEA の短期成績および術後長期予後に影響を与えるのではないかと

B. 研究方法

PEA を施行した CTEPH 患者を対象に後方視的に以下の検討を行った。(1)凝固線溶系マーカーと PEA 後短期および長期予後の関係、(2)診断時と PEA 後 1 年の凝固線溶系マーカーの変化、(3)凝固線溶系マーカーと PEA 後 1 年の遺残肺高血圧症(PH)との関係、をそれぞれ評価した。

C. 研究結果

手術施行 CTEPH 患者は 117 例(55.1±11.2 歳、男性 37.6 %、平均肺動脈圧 [mPAP]46.5 ± 10.5mmHg、肺血管抵抗[PVR] 10.9±4.4 Wood Units[WU]、心係数 2.6±0.7L/min/m²)、周術期死亡は 15 例であった。周術期死亡群は、生存群 102 例に比べて術前の血行動態が不良で (mPAP 52.9±10.3mmHg 対 45.6±10.2mmHg, P = 0.0102; PVR 14.3±4.6WU 対 10.3±4.1WU, P = 0.0039), 第 因子 (213.0±80.7%対 138.7±69.1%, P = 0.0175) が高値を示した(研究方法(1))。また、PEA 後 1 年に右心カテーテル検査を施行した 20 例を対象に、術前後の凝固線溶系マーカーと遺残 PH との関連を調べた。術前に比べて、術後 1 年では血行動態が著明に改善 (mPAP 43.1±10.6 から 24.6±8.5mmHg, P<0.0001; PVR 9.2±3.9 から 3.8±2.2WU, P<0.0001) するとともに、トロンボモジュリン(TM; 4.8±3.3 から 12.8±4.6FU/mL, P = 0.0002) とプラスミノーゲン活性 (100.0±15.0 105.9±16.1%, P = 0.0321) が上昇した(研究方法(2))。PEA 後 1 年の遺残 PH の有無により 2 群(有り 5 例, 無し 15 例の)に分けて検討すると、術後 1 年の遺残 PH 群では、非遺残 PH 群に比べて D-ダイマー陽性 (1µg/mL 以上) 率、脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)値がそれぞれ有意に高値を示した。単変量ロジスティック回帰分析の結果、術後の D-ダイマー陽性(P = 0.0014)と BNP 高値(P = 0.0202) はそれぞれ遺残 PH リスクと有意に関連していた(研究方法(3))。次に、周術期生存例 102 例を対象に長期予後解析を行った。平均観察期間は 6.7±5.0 年、PEA 後 5 年疾患特異的生存率は 97.3%であった。そのうち術前に凝固線溶系マーカーを評価した 98 例を、術前のフィブリノーゲン高値 (中央値 291.0mg/dL 以上)かつプラスミノーゲン活性低下 (中央値 101%未満)を示した A 群とそれ以外の B 群に分けて、Kaplan-Meier 法による生存率を比較

した結果、A 群は B 群に比べて術後 5 年疾患特異的生存率が有意に不良であった (84.0%対 100%, Log-rank test, P = 0.0041)。周術期死亡および他病死を含む 110 例の術後 5 年全生存率は 82.2%で、A 群は B 群に比べて有意に予後不良であった (73.2%対 86.2%, Log-rank test, P = 0.0490)。単変量解析の結果、術前に A 群に分類されること (P = 0.0195) と高齢であること (P = 0.0015), 術直後 (3 カ月以内) の mPAP 高値 (P = 0.0009) と PVR 高値 (P = 0.0041) がいずれも CTEPH 患者における PEA 後の疾患関連死亡の有意な予測因子であった(研究方法(1))。

D. 考察

フィブリノーゲン高値、プラスミノーゲン活性低下、第 因子高値が PEA 後 CTEPH 患者の短期および長期予後と関係していた。背景にある凝固線溶系異常が、術後の予後に関与する可能性が示唆された。また PEA は血行動態だけでなく TM やプラスミノーゲン活性など線溶系も改善させる可能性が示唆された。

E. 結論

PEA 施行 CTEPH 患者において術前フィブリノーゲン高値、プラスミノーゲン低値は長期予後不良因子である。PEA は血行動態だけでなく線溶系を改善する可能性がある。

F. 研究報告

1. 論文発表

Kato F, Tanabe N, Ishida K, Suda R, Sekine A, Nishimura R, Jujo T, Sugiura T, Sakao S, Tatsumi K. Coagulation-Fibrinolysis System and Postoperative Outcomes of Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Circ J.* 2016;80(4):970-9.

慢性血栓塞栓性肺高血圧症における予後因子、病態生理学的因子：診断時の拡散能の有用性

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

慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTPEH）の治療は進歩しているものの、依然として一部の症例で予後不良である。予後不良症例の主病態は、中枢血管の血栓による閉塞ではなく、末梢の微小血管障害と推測されている。一方でCTPEH患者におけるDLcoの著明な低下は、微小血管障害を反映すると示唆する報告もある。そこで我々は、DLcoがCTPEH患者における予後因子、病態生理学的因子となりうるか検討を行った。1986年から2011年に当院でCTPEHと診断された190例の後ろ向きコホート研究を行った。内科症例のDLco/VA低下群（%予測値<80%）の5年生存率は、正常群（%予測値 80%）と比較して有意に悪く（61.4% vs. 90.4%, $P = 0.017$ ）、外科症例ではDLco/VA低下は長期予後不良因子であった。術前のDLco/VA低下は術後PVR改善率と相関があるものの、中枢血栓の程度とは相関しなかった。これらの結果は拡散障害が微小血管障害を反映するという仮説を支持するものであった。DLco/VAは、非専門施設においてもCTPEH高リスク患者の同定に有用な臨床指標で、早期の適切な治療介入に結び付くと考えられる。

共同研究者

田邊信宏、石田敬一、加藤史照、漆原崇司、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、巽浩一郎

A. 研究目的

慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTPEH）の予後は治療の進歩により改善しているものの、2割弱で術後遺残肺高血圧が認められ、また3割程度が手術適応外とされている。このような予後不良症例の主病態は、中枢血管の血栓による閉塞ではなく、末梢の微小血管障害と推測されているが、微小血管障害を反映する確立された臨床指標はない。DLcoの著明な低下はCTPEHにおける微小血管障害を反映すると示唆する報告もある。そこで、本研究ではDLcoがCTPEH患者における予後因子、病態生理学的因子となりうるか検討を行った。

B. 研究方法

1986年から2011年に当院でCTPEHと診断された連続214例の後ろ向きコホート研究を行った。拡散能測定をしていない症例、重度の閉塞性障害例、重度の拘束性障害例の計24例を除外し、内科症例のDLco、DLco/VA、Hb補正DLco各々の正常群（%予測値 80%）と低下群（%予測値<80%）で予後を比較し、予後因子の検討を行った。また、外科症例の長期成績とDLco/VAの関係も評価した。さらに、全症例でDLco/VAと血行動態や画像検査など他の臨床指標との関係の評価も行った。

C. 研究結果

内科症例 91 例中 2 例がバルーン肺動脈形成術を併用し、99 例で肺動脈内膜摘除術 (PEA) を施行した。内科症例の DLco /VA 低下群 (% 予測値 < 80%) の 5 年生存率は正常群 (% 予測値 80%) と比較して有意に悪かった (61.4% vs. 90.4%, $P = 0.017$)。DLco、Hb 補正 DLco に関しては、低下群で予後が悪い傾向にはあるものの有意差は認めなかった。予後因子解析では、DLco /VA 低下 (% 予測値 < 80%) は肺血管抵抗 (PVR) 高値 (8.7 Wood Unit) ベラプロスト以外の肺動脈性肺高血圧症 (PAH) 治療薬使用と共に独立した予後増悪因子であった。また PEA 後 1 年以上経過を追えた外科症例では、DLco /VA 低下が長期予後不良 (原病死または PAH 治療薬必要症例で定義) 因子であった。また、術前の DLco /VA 低下は術後 PVR 改善率低下と相関があるものの、CT で評価した中枢血栓の程度とは相関しなかった。

D. 考察

DLco /VA 低下は、CTEPH 内科症例、外科症例どちらにおいても転機不良と関連した。DLco /VA 低下例で術後 PVR 改善率が悪く、また DLco /VA 低下と CT で評価した中枢血栓の程度とは相関しないことから、DLco /VA 低下が画像で評価できない末

梢の微小血管障害を反映している可能性が考えられた。また、病変の主座が血管にある CTEPH においては、3 種類の DLco のうち DLco /VA が病勢を反映する最もよい指標と考えられた。

E. 結論

DLco /VA 低下 (% 予測値 < 80%) は、CTEPH 内科症例の予後不良因子であった。DLco /VA は多くの施設で測定できる非侵襲的な指標である。全ての CTEPH 症例は専門施設で手術適応も含めた治療検討がされるべきであるが、DLco /VA の測定は非専門施設においても高リスク患者を同定するうえで有用で、早期に適切な治療介入を行うことに結び付くと考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Suda R, Tanabe N, Ishida K, Kato F, Urushibara T, Sekine A, Nishimura R, Jujo T, Sugiura T, Shigeta A, Sakao S, Tatsumi K. Prognostic and pathophysiological marker for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: usefulness of diffusing capacity for carbon monoxide at diagnosis. *Respirology*. 2017;22(1):179-186.

肺高血圧症に対する PDE5 阻害剤の有効性における ACE, G protein subunit 遺伝子多型の相乗効果

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

Angiotensin-converting enzyme (ACE) Insertion/Deletion (I/D)、G-protein 3 subunit (GNB3) C825T 遺伝子多型は勃起不全におけるホスホジエステラーゼ(PDE)5 阻害薬の効果に関連すると報告されている。加えて、GNB3 遺伝子多型は PDE5 阻害薬を使用した肺高血圧症例の臨床増悪に関与すると報告されているが、肺高血圧症治療薬の有効性への遺伝子多型の相乗効果に関する報告はない。我々の施設にて肺高血圧症と診断され、PDE5 阻害薬を使用した 90 症例をレトロスペクティブに検討した。ACE/GNB3 遺伝子多型を解析し、II/TT 群と non-II/TT 群に分け、PDE5 阻害薬導入から臨床的増悪までの期間や運動耐容能等を比較した。結果、II/TT 群は臨床的増悪までの期間が有意に長く(5-year freedom from clinical worsening: II/TT 100%, non-II/TT 48.8%, $p=0.018$)、慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH)に限っても同様の結果であった。PDE5 阻害薬導入後の 6 分間歩行距離 (6MWD)や BNP 値は II/TT 群で良好な傾向があり、ACE/GNB3 遺伝子多型は 6MWD や肺血管抵抗値を考慮しても臨床増悪への有意な予後因子であった。ACE/GNB3 遺伝子多型は、肺高血圧症に対する PDE5 阻害薬の有効性へ相乗的に作用する可能性が示された。

共同研究者

西村倫太郎、関根亜由美、笠井大、須田理香、加藤史照、重城喬行、杉浦寿彦、重田文子、坂尾誠一郎、巽浩一郎

A. 研究目的

肺高血圧症は安静時の右心カテーテル検査にて平均肺動脈圧(mPAP) 25mmHg で定義され、肺動脈性肺高血圧症(PAH)は進行性の肺血管リモデリングが特徴とされる。一方、慢性血栓塞栓性肺高血圧症(CTEPH)は器質化血栓により血管内腔の狭窄をきたすが、PAH 様のリモデリングが存在するとされ、ホスホジエステラーゼ(PDE)5 阻害薬といった PAH に用いる肺血管拡張薬を CTEPH 非手術症例や術後

残存肺高血圧症例でも使用する。

血流の制御に関与し、冠血管疾患の病態に作用する Angiotensin-converting enzyme (ACE)には、intron 16 に存在する 287bp の Alu 配列の insertion/deletion (I/D) 遺伝子多型が広く知られる。我々は以前、ACE D allele が CTEPH 内科治療群の予後を悪化させると報告した。また、G 蛋白は、 α 、 β のサブユニットからなり、G-protein 3 subunit (GNB3)は C825T 遺伝子多型が報告され

ている。

PDE5 阻害薬の 1 つであるシルデナフィルの勃起不全に対する効果は、ACE I/D、GNB3 C825T 遺伝子多型が関与するとされ、さらに我々は GNB3 遺伝子多型が肺高血圧症におけるシルデナフィルの効果にも影響すると報告した。

これらより、肺高血圧症に対する PDE5 阻害薬投与における ACE/GNB3 遺伝子多型の複合的な作用を検討することを目的とした。

B. 研究方法

今回の研究は単一施設でのレトロスペクティブな検討である。

当科にて PAH(32 例)または CTEPH(58 例)と診断され、PDE5 阻害薬を使用した 90 症例より血液検体を採取し、ACE、GNB3 両遺伝子の多型を解析した。症例を ACE/GNB3 II/TT、non-II/TT(ID or DD/TC or CC)の 2 群に分け、PDE5 阻害薬投与前後での心エコーでの推定収縮期肺動脈圧(sPpa)、6 分間歩行距離(6MWD)、BNP 値、WHO 機能分類を比較した。また、死亡や心不全による入院等の臨床的増悪までの期間を検討した。

C. 研究結果

遺伝子多型の分布については、既報における健常群と比較し、CTEPH 群では ACE 遺伝子多型の II 群が有意に高頻度であった($p=0.048$)。ACE/GNB3 II/TT 群($n=15$)と non-II/TT 群($n=75$)では年齢(48.9 ± 9.32 vs. 55.3 ± 14.6 , $p=0.03$)以外には背景に有意差は認めなかった。

PDE5 阻害薬投与により 6MWD、sPpa、BNP 値、WHO 機能分類は改善し、6MWD や BNP 値は II/TT 群の方がより良好な傾向を示したが、有意差は認めなかった。

ACE/GNB3 II/TT 群では臨床的増悪を示す症例がなく、non-II/TT 群と比較し有意に良好な臨床経

過で合った(5 年間臨床増悪を起こさない割合 :

100% vs. 48.6%, $p=0.018$)。

単変量解析では、6MWD、mPAP、PVR、sPpa、ACE/GNB3 遺伝子多型が臨床的増悪への有意な予後因子であった。さらに 6MWD、PVR を含めた多変量解析でも遺伝子多型は有意な因子であり、ACE、GNB3 各々単独の遺伝子多型と比べ、遺伝子多型を組み合わせることで、予後への影響は顕著であった。

症例を CTEPH に限っても、同様の結果は得られ、ACE/GNB3 II/TT 群は有意に良好な臨床経過であった(5 年間臨床増悪を起こさない割合 : 100% vs. 45.5%, $p=0.03$)。単変量解析や多変量解析でも同様に遺伝子多型は有意な予後因子であった。

D. 考察

今回の検討では、本邦での PAH または CTEPH 患者における PDE5 阻害薬の効果は ACE/GNB3 遺伝子多型に関連し、遺伝子多型の組み合わせは相乗的な作用を示唆した。

PDE5 阻害薬は NO 経路に作用するが、ACE 遺伝子多型が組織の ACE 濃度に影響し内皮細胞からの NO 産生に関与することや、GNB3 遺伝子多型がアンジオテンシン を含めた血管収縮因子に関与することが臨床増悪に影響をもたらす機序の一部と考えられた。

今回、ACE/GNB3 遺伝子多型は臨床的増悪に関連し、II/TT 群が有意に良好な臨床経過を示したが、6MWD や肺血行動態への有意な作用は認めなかった。その理由として、肺血行動態の経過を sPpa でしか確認できなかった点や、遺伝子多型が右心機能の改善に寄与している可能性が考えられ、さらなる検討が望まれる。

E. 研究発表

1. 論文発表

Nishimura R, Tanabe N, Sekine A, Kasai H, Suda R, Kato F, Jujo T, Sugiura T, Shigeta A, Sakao S, Tatsumi K. Synergistic effects of ACE insertion/deletion and GNB3 C825T

polymorphisms on the efficacy of PDE-5 inhibitor in patients with pulmonary hypertension. *Respiration* 2016;91(2):132-40.

COPD 患者における喘息様検査所見と臨床経過との関連に関する検討

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

COPD 患者の中には、臨床的に気管支喘息と診断されていなくても、有意な気道可逆性、末梢血好酸球増多、アトピー素因といった喘息様検査所見を有する者がいる。しかしながら、COPD に合併した喘息様検査所見の臨床的意義については不明である。本研究では、北海道 COPD コホート研究に参加した COPD 患者 268 名を対象に、10 年間におよび適切に治療された COPD 患者の臨床経過に対する喘息様検査所見（気道可逆性、末梢血好酸球増多、アトピー素因）の影響を検討した。その結果、57 名（21%）の患者が気道可逆性、52 名（19%）が末梢血好酸球増多、67 名（25%）がアトピー素因を有していた。2 つ以上の喘息様検査所見を有する患者では気管支拡張薬投与後の FEV₁ の経年低下が緩やかである傾向があり、1 つ以下の喘息様検査所見を有している COPD 患者と比べて有意に 10 年間の生命予後が良好であった（ $p=0.02$ ）。特に、吸入ステロイドを使用していた患者では、2 つ以上の喘息様検査所見を有していた方が明らかに生命予後は良好であった。これまで COPD と喘息の合併は予後不良であることが言われてきたが、本研究の結果より、臨床的に喘息が除外された COPD 患者においては、適切な治療管理の下では喘息様検査所見の存在はむしろ良好な臨床経過と関連することが示された。また、2 つ以上の喘息様検査所見を有する COPD 患者に対しては吸入ステロイドによる治療が有益である可能性が考えられた。

共同研究者

鈴木雅、牧田比呂仁、今野哲、清水薫子、木村裕樹、木村孔一、北海道 COPD コホート研究グループ

A. 研究目的

COPD 患者の中には、臨床的に気管支喘息と診断されていなくても、有意な気道可逆性、末梢血好酸球増多、アトピー素因といった喘息様検査所見を有する者がいる。しかしながら、COPD に合併した喘息様検査所見の臨床的意義については不明である。本研究では、10 年間におよぶフォローアップの間に適切に治療された COPD 患者の臨床経過に対する喘息様検査所見の影響を検討することを目的とした。

B. 研究方法

呼吸器専門医により臨床的に気管支喘息を有していないと判断された 268 名を本研究の対象とした。喘息様検査所見は気道可逆性（FEV₁ $\geq 12\%$ かつ $\geq 200\text{mL}$ ）、末梢血好酸球増多（ $\geq 300\text{ cells}/\mu\text{L}$ ）、アトピー素因（何らかの吸入抗原に対する特異的 IgE 陽性）と定義した。気管支拡張薬投与後の FEV₁ の経年変化と COPD 増悪は初めの 5 年間、生命予後

については 10 年間フォローアップされた。

C. 研究結果

57 名(21%)の患者が気道可逆性、52 名(19%)が末梢血好酸球増多、67 名(25%)がアトピー素因を有していた。末梢血好酸球増多を有していた患者は有意に気管支拡張薬投与後の FEV₁ の経年低下が緩やかであったが、気道可逆性とアトピー素因の存在は気管支拡張薬投与後の FEV₁ の経年低下とは関連せず、またいずれの喘息様検査所見も COPD 増悪の発症とは関連していなかった。2 つ以上の喘息様検査所見を有していても COPD 増悪の発症とは関連していなかったが、そのような患者では気管支拡張薬投与後の FEV₁ の経年低下が緩やかである傾向があり、1 つ以下の喘息様検査所見を有している COPD 患者と比べて有意に 10 年間の生命予後が良好であった(p=0.02)。特に、吸入ステロイドを使用していた患者では、2 つ以上の喘息様検査所見を有していた方が明らかに生命予後は良好であった。

D. 考察

これまで COPD と喘息の合併は予後不良である

ことが言われてきたが、本研究の結果より、臨床的に喘息が除外された COPD 患者においては、適切な治療管理の下では喘息様検査所見の存在はむしろ良好な臨床経過と関連することが示された。また、2 つ以上の喘息様検査所見を有する COPD 患者に対しては吸入ステロイドによる治療が有益である可能性が考えられた。

E. 結論

喘息様検査所見の存在は、COPD 患者において適切な治療下では良好な臨床経過と関連した。

F. 研究発表

1. 論文発表

Suzuki M, Makita H, Konno S, Shimizu K, Kimura H, Kimura H, Nishimura M; Hokkaido COPD cohort study investigators. Asthma-like features and clinical course of COPD: an analysis from the Hokkaido COPD cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194(11):1358-1365.

重症 3 群肺高血圧症症例の右室指標に与える肺血管拡張薬の効果：パイロット研究

研究分担者 西村正治

北海道大学大学院医学研究科 呼吸器内科学分野 教授

研究要旨

肺疾患に合併する肺高血圧症（Lung-PH）において肺血管拡張薬が右室形態・機能を改善させるかどうかは知られていない。本研究では重症 Lung-PH 症例に肺血管拡張薬を投与し、その後の右室形態・機能変化を心臓 MRI を用いて評価・解析した。14 例の重症 Lung-PH 症例（平均肺動脈圧 35 mmHg 以上、または心係数 2.2 L/min/m^2 未満）に対し、フォスフォジエステラーゼ 5 阻害薬（PDE5I）を基本薬とする肺血管拡張療法を行った。背景肺疾患は気腫合併肺繊維症 6 例、間質性肺疾患 4 例、COPD3 例、嚢胞性肺疾患 1 例であり、対象の平均肺動脈圧は 42.9 mmHg、肺血管抵抗は 10.9 WU だった。14 例中 11 名で 3 か月後のフォローアップが可能だった。この 11 例において治療により平均肺動脈圧は 18%、肺血管抵抗は 37% 低下した。右室拡張末期容量は前値（ $117.5 \pm 35.9 \text{ mL/m}^2$ ）から 23.7% 低下、右室駆出率は前値（ $25.2\% \pm 7.2\%$ ）から 32.9% 改善した。3 か月以上の長期フォローアップが可能だった 6 例においても右室指標の改善は概ね維持された。以上より、肺血管拡張薬は重症 Lung-PH の右室形態・指標を改善することが示された。

共同研究者

佐藤隆博、辻野一三、杉本絢子、中谷資隆、渡部拓、大平洋、鈴木雅、今野哲、真鍋徳子、西村正治

A. 研究目的

近年、肺高血圧症（PH）研究・診療における右室形態・機能指標の重要性が増している。肺動脈性肺高血圧症（PAH）では肺血管拡張剤が右室形態・機能を改善することが報告されているが、肺疾患に合併する肺高血圧症（Lung-PH）における同様の報告は希少である。本研究では PAH の側面を有する重症 Lung-PH 症例に肺血管拡張薬を投与し、その後の右室形態・機能変化を心臓 MRI を用いて評価・解析することを目的とした。

B. 研究方法

右心カテーテル検査などで診断の確定した重症 Lung-PH 症例 14 例を対象とした。重症の定義は平均肺動脈圧 35 mmHg 以上、または心係数 2.2 L/min/m^2 未満とした。肺血管拡張薬はフォスフォジエステラーゼ 5 阻害薬（PDE5I）を基本薬とし、必要に応じて他の経口薬（エンドセリン受容体拮抗薬またはプロスタサイクリン誘導体）を投与した。右心形態・機能指標は心臓 MRI による右室容量、右室駆出率などを用い、治療効果判定は治療開始から 3 か月後に行った。また、追跡可能な症例について

は3か月以降もフォローし指標の変化を解析した。

C. 研究結果

14名が組み入れ基準に合致した。背景肺疾患は気腫合併肺線維症6例、間質性肺疾患4例、COPD3例、嚢胞性肺疾患1例であり、対象の平均肺動脈圧は42.9 mmHg、肺血管抵抗は10.9 WUだった。14例中3か月後フォローアップが可能だったのは11名であり、治療前後の評価はこの11例のデータを用いた。治療により平均肺動脈圧は18%、肺血管抵抗は37%低下した。心臓MRI指標では、右室拡張末期容量は前値(117.5 ± 35.9 mL/m²)と比較し23.7%低下、右室駆出率は前値(25.2% ± 7.2%)と比較し32.9%上昇した。3か月以上の長期フォローが可能だった6例においても右室指標の改善は概ね維持された。

D. 考察

重症Lung-PHにおいて肺血管拡張薬は右室の拡張および駆出率を改善させることが示された。PAHでは多くの研究により同様の効果が報告されているが、高齢、高い喫煙歴、低酸素血症の合併などの面で異なる臨床的背景を有するLung-PHでも同様の

結果が得られたことには意義がある。Lung-PH症例に肺血管拡張薬を投与する際には、肺動脈圧・肺血管抵抗に対する効果と同時に、右室形態・機能や肺でのガス交換への影響などを包括的に勘案することが重要である。本研究は少数例かつ1アームの研究であるため、今後より多数例でかつ基礎肺疾患などの面でよくコントロールされた対象において肺血管拡張薬の効果・安全性が検証される必要がある。

E. 結論

重症Lung-PHにおいても肺血管拡張薬は右室形態・指標を改善する。

F. 研究発表

1. 論文発表

Sato T, Tsujino I, Sugimoto A, Nakaya T, Watanabe T, Ohira H, Suzuki M, Konno S, Oyama-Manabe N, Nishimura M. The effects of pulmonary vasodilating agents on right ventricular parameters in severe group 3 pulmonary hypertension: a pilot study. *Pulm Circ* 2016;6(4):524-531.

**COPD 患者におけるインダカテロールおよびグリコピロニウム/インダカテロール
の吸入による 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

我々の以前の報告で、COPD 患者において吸入 2 刺激薬ならびに吸入抗コリン薬の CT で評価した気管支拡張部位が異なることが示唆された。本研究では、吸入インダカテロールおよびグリコピロニウム/インダカテロールによる気管支分枝毎の気管支拡張効果を CT にて評価・比較した。

中等症から重症の COPD 患者 25 名に対して、インダカテロール吸入前と 4-5 週投与後、さらに引き続きグリコピロニウム/インダカテロールの吸入 4-5 週後に深吸気時の CT と呼吸機能検査を施行した。選択された右肺の 8 本の気管支の 3 次～6 次分枝（計 32 部位）において、気道内腔面積(Ai)を 3 時点で計測した。

グリコピロニウム/インダカテロールの吸入による 32 部位の平均の Ai の増加(Ai, %)は有意に FEV₁ の改善と関連していた。インダカテロールによる Ai ならびに追加のグリコピロニウムによる Ai はともに 3 次～6 次分枝において有意に増加していた。3 次～6 次分枝のどの部位においても、インダカテロールとグリコピロニウム/インダカテロールとの間に、気管支拡張パターンの部位別の相違は認められなかった。

本研究では気管支拡張薬の吸入による 1 秒量の改善は予想よりも小さかったものの、CT で気管支拡張効果を確認でき、インダカテロールにグリコピロニウム追加の気管支拡張効果は CT で 3 次～6 次分枝において認められた。

共同研究者

清水薫子、瀬戸瑠里子、牧田比呂仁、鈴木雅、今野哲、伊藤陽一、神田理恵、小川恵美子、中野恭幸

A. 研究目的

我々の以前の報告で、COPD 患者において吸入 2 刺激薬ならびに吸入抗コリン薬の CT で評価した気管支拡張部位が異なることが示唆されている。本研究では、吸入インダカテロールおよびグリコピロニウム/インダカテロールによる気管支分枝毎の気管支拡張効果を CT にて評価・比較することを目的とした。

B. 研究方法

中等症から重症の COPD 患者 25 名に対して、インダカテロール吸入前と 4-5 週投与後、さらに引き続きグリコピロニウム/インダカテロールの吸入 4-5 週後に深吸気時の CT と呼吸機能検査を施行した。選択された右肺の 8 本の気管支の 3 次～6 次分枝（計 32 部位）において、気道内腔面積(Ai)を 3 時点で計測した。我々の開発したソフトウェアは、比較のために同一の気管支ならびに測定部位をコン

コンピューター上の2つの画面を用いて同時に確認しながら選択可能である。

C. 研究結果

グリコピロニウム/インダカテロールの吸入による32部位の平均の A_i の増加(A_i , %)は有意に FEV_1 の改善と相関していた($r=0.7466$, $p<0.0001$)。インダカテロールによる A_i ならびに追加のグリコピロニウムによる A_i はともに3次~6次分枝において有意に増加していた。一部の患者においては、5次・6次分枝においてインダカテロールまたは追加のグリコピロニウムによる A_i の著明な増加が認められた。3次~6次分枝のどの部位においても、インダカテロールとグリコピロニウム/インダカテロールとの間に、気管支拡張パターンの部位別の相違は認められなかった。

D. 考察

本研究では気管支拡張薬の吸入による1秒量の改善は予想よりも小さかった(インダカテロール単剤:90 ml、グリコピロニウム/インダカテロール180 ml)ものの、CTで気管支拡張効果を確認でき、

かつ最も相関が良かった呼吸機能の指標が FEV_1 であったことは注目に値する。また、気管支拡張パターンの部位別の相違は認められなかったが、気管支拡張部位には各気管支拡張薬の薬理学的特徴の他に、吸入薬の粒子径や吸入デバイスの特徴も影響するものと考えられる。

E. 結論

インダカテロールにグリコピロニウム追加の気管支拡張効果はCTで3次~6次分枝において認められた。インダカテロールとグリコピロニウム/インダカテロールとの間に、気管支拡張の部位別の相違は認められなかった。

F. 研究発表

1. 論文発表

Shimizu K, Seto R, Makita H, Suzuki M, Konno S, Ito YM, Kanda R, Ogawa E, Nakano Y, Nishimura M. Computed tomography (CT)-assessed bronchodilation induced by inhaled indacaterol and glycopyrronium/indacaterol in COPD. *Respir Med* 2016;119:70-77.

**Tonada 試験の日本人サブ解析結果：チオトロピウムとオロダテロールのレスピマットによる
同時吸入の有効性と安全性**

研究分担者 谷口 博之

公立陶生病院 呼吸器・アレルギー疾患内科 参事兼部長

研究要旨

一日一回の吸入薬である tiotropium + olodaterol (T+O)の維持治療の効果・安全性は大規模・多国間・並行・ランダム化・第 III 相試験である Tonado® 1・2 試験において中等度から重症 COPD に対して行われた。しかし COPD 患者の肺機能に対する T+O の効果は人種によって異なる可能性がある。Tonado®試験における日本人集団における T+O 両方の有効性・安全性についてサブグループ分析を行った。全群と比し、ランダム化され治療を受けた日本人 413 例はやや高齢で、男性が多く、body mass index (BMI) が低く、開始時の St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) が低く、現喫煙者が少ないが過去の喫煙量は多かった。日本人集団では吸入ステロイド・短時間作動型抗コリン薬・短時間および長時間作動型 刺激薬の使用が少なく、長時間作動型抗コリン薬の使用が多かった。24 週の時点で、T+O 5/5 µg 群の 1 秒量 AUC (area under the curve) 0-3 時間の改善の平均は olodaterol に対し 151ml、tiotropium 5 µg に対し 134ml であり、T+O 2.5/5 µg 群の改善は olodaterol に対し 87ml、tiotropium 2.5 µg に対し 70ml であった。T+O 5/5 µg 群の 1 秒量トラフ値の改善の平均は olodaterol に対し 131ml、tiotropium 5 µg に対し 108ml であり、T+O 2.5/5 µg 群の改善は olodaterol に対し 60ml、tiotropium 2.5 µg に対し 47ml であった。SGRQ の開始時からの改善は両群で単剤に比し良好であった。治療反応は全群と同様であった。有害事象は全ての治療群で同様であった。全群の結果と同様に、Tonado®試験における COPD 日本人集団においても T+O 5/5 µg 群は各単剤治療よりも肺機能・SGRQ で上回っていた。

A. 研究目的

一日一回の吸入薬である tiotropium + olodaterol (T+O)の維持治療の効果・安全性は大規模・多国間・並行・ランダム化・第 III 相試験である Tonado® 1・2 試験において中等度から重症 COPD に対して行われた。しかし COPD 患者の肺機能に対する T+O の効果は人種によって異なる可能性がある。

B. 研究方法

Tonado®試験における日本人集団における T+O 両方の有効性・安全性についてサブグループ分析を行った。

C. 研究結果

全群と比し、ランダム化され治療を受けた日本人 413 例はやや高齢で、男性が多く、body mass index (BMI) が低く、開始時の St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) が低く、現喫煙者が少な

いが過去の喫煙量は多かった。日本人集団では吸入ステロイド・短時間作動型抗コリン薬・短時間および長時間作動型 刺激薬の使用が少なく、長時間作動型抗コリン薬の使用が多かった。24 週の時点で、T+O 5/5 μg 群の 1 秒量 AUC (area under the curve) 0-3 時間の改善の平均は olodaterol に対し 151ml、tiotropium 5 μg に対し 134ml であり、T+O 2.5/5 μg 群の改善は olodaterol に対し 87ml、tiotropium 2.5 μg に対し 70ml であった。T+O 5/5 μg 群の 1 秒量トラフ値の改善の平均は olodaterol に対し 131ml、tiotropium 5 μg に対し 108ml であり、T+O 2.5/5 μg 群の改善は olodaterol に対し 60ml、tiotropium 2.5 μg に対し 47ml であった。SGRQ の開始時からの改善は両群で単剤に比し良好であった。治療反応は全群と同様であった。有害事

象は全ての治療群で同様であった。

E. 結論

全群の結果と同様に、Tonado® 試験における COPD 日本人集団においても T+O 5/5 μg 群は各単剤治療よりも肺機能・SGRQ で上回っていた。

F. 研究発表

1. 論文発表

The efficacy and safety of combined tiotropium and olodaterol via the Respimat® inhaler in patients with COPD: results from the Japanese sub-population of the Tonado® studies. International Journal of COPD 2016:11 2017-2027.

CAT と SGRQ : これらは COPD の QOL 評価において同等か？

研究分担者 谷口 博之

公立陶生病院 呼吸器・アレルギー疾患内科 参事兼部長

研究要旨

COPD アセスメントテスト (CAT) は、簡単な質問票で COPD 患者の健康状態の測定を容易に行える。しかし、CAT が St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) の代替として使用して良いかははっきりしていない。本研究では、CAT と SGRQ の信頼性とスコアの分布を調査し、各質問票のどの要因が健康状態に寄与しているかを評価した。当院で安定した COPD 患者 109 人がこの研究に登録された。各被験者は、肺機能検査、運動試験、および Baseline Dyspnea Index (BDI)・Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)・CAT・SGRQ という自己記入式質問票を評価した。CAT と SGRQ の合計スコアの内部一貫性はいずれも優れていた (クロンバッハ 係数 = 0.890 および 0.933)。CAT と SGRQ の合計スコアの間統計的に有意な相関を認めた ($R = 0.668$, $P = 0.001$)。CAT スコアと肺機能・呼吸困難・運動能力および心理的要因に関連するパラメータとの相関は、SGRQ 総スコアを有するパラメータとの相関と比較して劣っていた。重回帰分析と主成分分析の両方により、SGRQ 合計スコアと CAT スコアとの間にわずかな差異があることが明らかになった。CAT は、SGRQ 同様に健康状態を識別する。しかし、CAT によって評価されるものが SGRQ によって測定されるものとわずかに異なることを我々は示した。

A. 研究目的

COPD アセスメントテスト (CAT) は、簡単な質問票で COPD 患者の健康状態の測定を容易に行える。しかし、CAT が St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) の代替として使用して良いかははっきりしていない。本研究では、CAT と SGRQ の信頼性とスコアの分布を調査し、各質問票のどの要因が健康状態に寄与しているかを評価した。

B. 研究方法

当院で安定した COPD 患者 109 人がこの研究に登録された。各被験者は、肺機能検査、運動試験、および Baseline Dyspnea Index (BDI)・Hospital

Anxiety and Depression Scale (HADS)・CAT・SGRQ という自己記入式質問票を評価した。

C. 研究結果

CAT と SGRQ の合計スコアの内部一貫性はいずれも優れていた (クロンバッハ 係数 = 0.890 および 0.933)。CAT と SGRQ の合計スコアの間統計的に有意な相関を認めた ($R = 0.668$, $P = 0.001$)。CAT スコアと肺機能・呼吸困難・運動能力および心理的要因に関連するパラメータとの相関は、SGRQ 総スコアを有するパラメータとの相関と比較して劣っていた。重回帰分析と主成分分析の両方により、SGRQ 合計スコアと CAT スコアとの間にわずかな

差異があることが明らかになった。

E. 結論

CAT は、SGRQ 同様に健康状態を識別する。しかし、CAT によって評価されるものが SGRQ によって測定されるものとわずかに異なることを我々は示した。

F. 研究発表

1. 論文発表

The COPD assessment test and St George's Respiratory Questionnaire: are they equivalent in subjects with COPD? International Journal of COPD 2016;11 1543-1551

安静時に重度低酸素血症を呈さない COPD 患者における肺高血圧症の予測因子としての運動時低酸素血症

研究分担者 谷口 博之

公立陶生病院 呼吸器・アレルギー疾患内科 参事兼部長

研究要旨

COPD における肺高血圧（PH：pulmonary hypertension）は、罹患率および死亡率に関連する。以前の研究で安静時低酸素血症と PH の関係が示されていたが、安静時低酸素血症を合併していない COPD における運動時低酸素血症と PH の関係についてはほとんど知られていない。安静時低酸素血症を合併していない COPD 患者についてレトロスペクティブに観察研究を実施し、運動時低酸素血症と肺血行動態との関係性を評価した。6 分間歩行試験（6MWT：6-min walk test）終了時の臨床的特徴・肺機能・血液ガス分析・6 分間歩行距離（6MWD：6-min walk distance）および末梢酸素飽和度（SpO₂）を検討した。相関解析とステップワイズ回帰分析を行い、平均肺動脈圧（mPAP：mean pulmonary artery pressure）の予測因子を同定した。1 秒量の予測値に対する割合が 47±21%である 84 人の連続した患者を対象に評価した。単変量解析では、年齢（ $r = -0.27$ 、 $P < 0.05$ ）動脈血酸素分圧（ $r = -0.24$ 、 $P < 0.05$ ）努力性肺活量の予測値に対する割合（ $r = -0.40$ 、 $P < 0.001$ ）、1 秒率（ $r = -0.33$ 、 $P < 0.005$ ）、%DLco（ $r = -0.40$ 、 $P < 0.001$ ）、6MWD（ $r = -0.40$ 、 $P < 0.001$ ）および 6MWT 終了時の SpO₂（ $r = -0.74$ 、 $P < 0.001$ ）であった。ステップワイズ回帰分析では、6MWD および 6MWT 終了時の SpO₂ が、mPAP の独立した予測因子として残った（ $R^2 = 0.60$ ）。Receiver operating characteristic（ROC）分析では、6MWT 終了時の SpO₂ は、PH の予測で AUC：0.896 を示し、カットオフを 81%とすると感度 0.86・特異度 0.84 であった。安静時低酸素血症を合併していない COPD 患者において、6MWD に加えて運動時低酸素血症は PH の合併を示している。

A. 研究目的

COPD における肺高血圧（PH：pulmonary hypertension）は、罹患率および死亡率に関連する。以前の研究で安静時低酸素血症と PH の関係が示されていたが、安静時低酸素血症を合併していない COPD における運動時低酸素血症と PH の関係についてはほとんど知られていない。

B. 研究方法

安静時低酸素血症を合併していない COPD 患者に

ついてレトロスペクティブに観察研究を実施し、運動時低酸素血症と肺血行動態との関係性を評価した。6 分間歩行試験（6MWT：6-min walk test）終了時の臨床的特徴・肺機能・血液ガス分析・6 分間歩行距離（6MWD：6-min walk distance）および末梢酸素飽和度（SpO₂）を検討した。相関解析とステップワイズ回帰分析を行い、平均肺動脈圧（mPAP：mean pulmonary artery pressure）の予測因子を同定した。

C. 研究結果

1 秒量の予測値に対する割合が $47 \pm 21\%$ である 84 人の連続した患者を対象に評価した。単変量解析では、年齢 ($r = -0.27$, $P < 0.05$)、動脈血酸素分圧 ($r = -0.24$, $P < 0.05$)、努力性肺活量の予測値に対する割合 ($r = -0.40$, $P < 0.001$)、1 秒量の予測値に対する割合 ($r = -0.40$, $P < 0.001$)、1 秒率 ($r = -0.33$, $P < 0.005$)、 $P < 0.001$)、%DLco ($r = -0.40$, $P < 0.001$)、6MWD ($r = -0.40$, $P < 0.001$) および 6MWT 終了時の SpO₂ ($r = -0.74$, $P < 0.001$) であった。ステップワイズ回帰分析では、6MWD および 6MWT 終了時の SpO₂ が、mPAP の独立した予測因子として残った ($R^2 = 0.60$)。Receiver operating characteristic (ROC) 分析では、6MWT 終了時の SpO₂ は、PH の予測で AUC :

0.896 を示し、カットオフを 81% とすると感度 0.86・特異度 0.84 であった。

E. 結論

安静時低酸素血症を合併していない COPD 患者において、6MWD に加えて運動低酸素症は PH の合併を示している。

F. 研究発表

1. 論文発表

Exercise hypoxaemia as a predictor of pulmonary hypertension in COPD patients without severe resting hypoxaemia. *Respirology*. 2017;22(1):120-125.

ECMO で治療した重症肺結核による ARDS

研究分担者 谷口 博之

公立陶生病院 呼吸器・アレルギー疾患内科 参事兼部長

研究要旨

肺結核患者の死亡率は、特に急性呼吸窮迫症候群（ARDS）を発症した患者では依然として高いままである。我々は extracorporeal membrane oxygenation（ECMO）によって救命できた重度の肺結核による ARDS を有する 48 歳の男性を報告する。当初、集中治療室に入院し、非侵襲的陽圧換気を開始した。また抗結核薬と全身性コルチコステロイド療法を行った。6 日後、ガス交換障害が悪化し、気管内挿管を行った。しかし、従来換気サポートでは酸素化が進行性に悪化した。そのため 9 日目に ECMO を導入することに決めた。これらの治療および ECMO のサポートにより、肺の浸潤影および酸素化状態は徐々に改善し、ECMO は 52 日目に離脱した。患者は最終的に重度の障害なく退院した。ECMO は、重度の肺結核による ARDS の管理のための治療選択肢の 1 つとして考えられるべきである。

F. 研究発表

1. 論文発表

Acute respiratory distress syndrome due to severe pulmonary tuberculosis treated with extracorporeal membrane oxygenation: A case report and review of the literature. *Respiratory Medicine Case Reports* 2016;19:31-33.

間質性肺炎に伴う結合組織病における予後因子としての平均肺動脈圧：後方視的コホート研究

研究分担者 谷口 博之

公立陶生病院 呼吸器・アレルギー疾患内科 参事兼部長

研究要旨

肺高血圧症（PH：Pulmonary hypertension）は膠原病に関連する間質性肺疾患（CTD-ILD：connective tissue disease associated interstitial lung disease）において発症し、罹患率や死亡率の増加に寄与する。しかし、全身性強皮症および混合性結合組織疾患を除き、CTD-ILD における平均肺動脈圧（MPAP：mean pulmonary arterial pressure）の生存率に対する影響は十分に解明されていない。我々は、CTDの種類にかかわらず、肺動脈圧がCTD-ILDの予後因子である可能性があると仮説を立てた。我々は、様々なCTDの背景を有するCTD-ILD患者の生存率に対する、右心カテーテルを用いて測定したMPAPの影響を評価した。肺機能検査および右心カテーテル検査を受けた連続したCTD-ILD患者を対象とし、初回の評価結果でレトロスペクティブに分析した。74人の患者（男性33人、女性41人、慢性関節リウマチ24人、全身性強皮症14人、多発性筋炎/皮膚筋炎14人、原発性シェーグレン症候群11人、他の診断者11人）で研究を行った。6人の患者が肺高血圧（MPAP 25 mmHg）を示し、16人（21.6%）が軽度のMPAP（20 mmHg以上）の上昇を示した。全群のMPAPは 17.2 ± 5.5 mmHgであった。種々のCTDの間でMPAPの有意差を認めなかった。単変量Cox比例ハザードモデルでMPAPが生存に有意な影響を有したが、CTDの種類は今回のコホートにおいては生存に寄与しなかった。多変量Cox比例ハザードモデルでは、MPAP（HR = 1.087; 95%CI 1.008-1.172; p = 0.030）が唯一の予後規定因子であった。MPAPの軽度の上昇は、様々なCTDの背景を有するCTD-ILD患者において比較的一般的にみられる。初回評価時のMPAPの上昇は、CTD-ILDの生存率の有意な独立した予測因子であった。MPAPを評価することにより病状に関する追加情報を得られ、CTD-ILDの死亡率を予測するのに役立つ。

A. 研究目的

肺高血圧症（PH：Pulmonary hypertension）は膠原病に関連する間質性肺疾患（CTD-ILD：connective tissue disease associated interstitial lung disease）において発症し、罹患率や死亡率の増加に寄与する。しかし、全身性強皮症および混合性結合組織疾患を除き、CTD-ILDにおける平均肺動脈圧（MPAP：mean pulmonary arterial pressure）

の生存率に対する影響は十分に解明されていない。

我々は、CTDの種類にかかわらず、肺動脈圧がCTD-ILDの予後因子である可能性があると仮説を立てた。

B. 研究方法

我々は、様々なCTDの背景を有するCTD-ILD患者の生存率に対する、右心カテーテルを用いて測定

した MPAP の影響を評価した。肺機能検査および右心カテーテル検査を受けた連続した CTD-ILD 患者を対象とし、初回の評価結果でレトロスペクティブに分析した。

C. 研究結果

74 人の患者（男性 33 人、女性 41 人、慢性関節リウマチ 24 人、全身性強皮症 14 人、多発性筋炎/皮膚筋炎 14 人、原発性シェーグレン症候群 11 人、他の診断者 11 人）で研究を行った。6 人の患者が肺高血圧(MPAP 25 mmHg)を示し、16 人(21.6%)が軽度の MPAP(20 mmHg 以上)の上昇を示した。全群の MPAP は 17.2 ± 5.5 mmHg であった。種々の CTD の間で MPAP の有意差を認めなかった。単変量 Cox 比例ハザードモデルで MPAP が生存に有意な影響を有したが、CTD の種類は今回のコホートにおいては生存に寄与しなかった。多変量 Cox 比例ハザードモデルでは、MPAP (HR = 1.087; 95%

CI 1.008-1.172; $p = 0.030$) が唯一の予後規定因子であった。

E. 結論

MPAP の軽度の上昇は、様々な CTD の背景を有する CTD-ILD 患者において比較的一般的にみられる。初回評価時の MPAP の上昇は、CTD-ILD の生存率の有意な独立した予測因子であった。MPAP を評価することにより病状に関する追加情報を得られ、CTD-ILD の死亡率を予測するのに役立つ。

F. 研究発表

1. 論文発表

Mean pulmonary arterial pressure as a prognostic indicator in connective tissue disease associated with interstitial lung disease: a retrospective cohort study. BMC Pulmonary Medicine 2016;16:55.

特発性、遺伝性および結合組織病に合併する肺動脈性肺高血圧症における制御性 T 細胞機能不全

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 准教授

研究要旨

PAH には種々の病型が含まれている。免疫学的異常はすべての PAH 病型に共通に認められており、病気の成立・進展の双方に関与している。Treg は特発性 PAH において Leptin 依存性に機能異常が認められている。しかし、この Treg 機能異常が特発性 PAH に特異的かどうかは不明である。そこで本研究では下記の仮説を立てた。(1) Treg の機能異常が遺伝性 PAH、膠原病関連 PAH にも認められる、(2) 遺伝性 PAH、膠原病関連 PAH において、Leptin 依存性シグナルの異常が Treg の機能異常と関係する、(3) In vivo における leptin 系の操作が Treg 機能異常を抑制しうる、(4) Treg 活性の復活が in vivo における実験的な慢性低酸素性肺高血圧症を抑制しうるか。62 名の PAH 患者を対象とした。内訳は下記のとおりである。30 名の特発性 PAH、18 名の遺伝性 PAH、14 名の膠原病関連 PAH、7 名の PAH を呈さない膠原病、20 名の健常コントロール。Treg の機能異常は、PAH を呈していない膠原病の患者も含めて、PAH のすべての病型で認められた。Leptin を介する系が特発性 PAH および膠原病では Treg の機能異常と関係していた。一方、遺伝性 PAH では、Leptin とは関係のない系が Treg の機能異常と関係していた。Leptin 受容体欠損ラットは、肺高血圧症の程度は軽度であったが、低酸素曝露による Treg 機能の低下に抵抗性であった。Treg の機能異常は PAH のすべての病型に共通であり、肺高血圧症の成立・進展に関与している可能性がある。

A. 研究目的

PAH には種々の病型が含まれている。免疫学的異常はすべての PAH 病型に共通に認められており、病気の成立・進展の双方に関与している。Treg は特発性 PAH において Leptin 依存性に機能異常が認められている。しかし、この Treg 機能異常が特発性 PAH に特異的かどうかは不明である。そこで本研究では下記の仮説を立てた。(1) Treg の機能異常が遺伝性 PAH、膠原病関連 PAH にも認められる、(2) 遺伝性 PAH、膠原病関連 PAH において、Leptin 依存性シグナルの異常が Treg の機能異常と関係する、(3) In vivo における leptin 系の操作が Treg 機能異常を

抑制しうる、(4) Treg 活性の復活が in vivo における実験的な慢性低酸素性肺高血圧症を抑制しうるか。

B. 研究方法

62 名の PAH 患者を対象とした。内訳は下記のとおりである。30 名の特発性 PAH、18 名の遺伝性 PAH、14 名の膠原病関連 PAH、7 名の PAH を呈さない膠原病、20 名の健常コントロール。

C. 研究結果

Treg の機能異常は、PAH を呈していない膠原病の患者も含めて、PAH のすべての病型で認められた。

Leptin を介する系が特発性 PAH および膠原病では Treg の機能異常と関係していた。一方、遺伝性 PAH では、Leptin とは関係のない系が Treg の機能異常と関係していた。Leptin 受容体欠損ラットは、肺高血圧症の程度は軽度であったが、低酸素曝露による Treg 機能の低下に抵抗性であった。

E. 結論

Treg の機能異常は PAH のすべての病型に共通であり、肺高血圧症の成立・進展に関与している可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

Huertas A, Phan C, Bordenave J, Tu L, Thuillet R, Le Hiress M, Avouac J, Tamura Y, Allanore Y, Jovan R, Sitbon O, Guignabert C, Humbert M. Regulatory T cell dysfunction in idiopathic, heritable and connective tissue-associated pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2016;149(6):1482-93.

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. *Respir Investig.* 2015;53(6):300-4.

安定期 COPD における超音波断層法を用いた横隔膜機能と夜間の低酸素血症の関連および
バランス能力と加速度計による身体活動の関連

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

安定期 COPD における超音波断層法を用いた横隔膜機能と夜間の低酸素血症の関連およびバランス能力と加速度計による身体活動の関連について検討する。

共同研究者

佐竹将宏，上村佐知子，大倉和貴，岩倉正浩，柴田和幸，菅原慶勇，高橋仁美，柏倉剛，本間光信

A. 研究目的

COPD における超音波断層法を用いた横隔膜機能と夜間の低酸素血症の関連を検討した成績は非常に少ない。さらに，COPD におけるバランス能力と身体活動に関する研究報告も少ない。

そこで，本研究は，安定期 COPD における超音波断層法を用いた横隔膜機能と夜間の低酸素血症の関連および COPD におけるバランス能力と加速度計による身体活動の関連について検討することを目的とした。

B. 研究方法

1. COPD 患者 28 人（平均年齢 73 ± 7 歳，平均予測 1 秒量 $54.2 \pm 17.0\%$ ）を対象にした。横隔膜厚は超音波断層を用い，最大吸気位と最大呼気位における壁厚の変化率（% Tdi）を求めた。夜間酸素飽和度（NSpO₂）と 4% 以上の不飽和酸素飽和度（DA4%）の睡眠時間，90% 未満の睡眠時間（SB90）をパルスオキシメータにより測定した。また，日中

の動脈血酸素分圧（PaO₂）と最大口腔内圧（PImax）を測定した。

2. COPD 患者 22 人（平均年齢 72 ± 7 歳，平均予測 1 秒量 $53 \pm 21\%$ ）コントロールとして年齢がマッチする健常高齢者 13 人（平均年齢 72 ± 6 歳）を対象にした。全員において片足立ち試験（OLST），Short Physical Performance Battery Total scores（SPPB），立位バランス試験，5 回起立座位試験（5STST），加速度計による身体活動（歩数/日），中等度～強活動時間（MV-PA）を測定した。さらに COPD においては交絡因子を分析した。統計学的検討は相関分析と重回帰分析を行った。

C. 研究結果

1. すべての COPD 患者において，日中は軽度あるいは低酸素血症はみられなかった（平均 PaO₂， 77.3 ± 8.6 mmHg）。NSpO₂mean，DA4% そして SB90 は % Tdi，PaO₂，%PImax そして GOLDstage と有意に相関した。重回帰分析の結

果,% Tdi および PaO₂ は NSpO₂mean の予測因子であった。

2. COPD 患者においては対照者に比べて ,SPPB , 4m 歩行時間 ,5STST , 1 日歩数 ,MV-PA のすべてにおいて有意に低下していた($p<0.05$)。相関分析と重回帰分析の結果 ,COPD において OLST と 1 日歩数 ,OLST と MV-PA において有意に独立して相関関係にあった。

D. 考察

1. COPD 患者において , 横隔膜厚の変化率と NSpO₂ の低下が相関しており ,横隔膜収縮の低下が夜間の低酸素血症の原因の一つになっていることが示唆された。

2. COPD 患者においてバランスと客観的に加速度計を用いて評価した身体活動の関連を始めて報告した。その結果 , バランス能力の低下が身体活動の低下に大きく関与することが示唆された。

E. 結論

1. COPD 患者において ,NSpO₂ と超音波断層法で計測した横隔膜厚の間に大きな相関が認められた。PaO₂ と Tdi を組み合わせることで ,日中は軽度あるいは低酸素血症はみられない COPD 患者の NSpO₂ を予測することが可能であると考えられた。

2. COPD 患者においてバランス能力と身体活動の低下が観察される。さらに , バランス能力の欠如は身体活動と独立して相関関係にある。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Okura, K, Kawagoshi, A, Iwakura, M, Sugawara, K, Takahashi, H, Kashiwagura, T, Homma, M, Satake, M, Shioya, M. Contractile capability of the diaphragm assessed by

ultrasonography predicts nocturnal oxygen saturation in COPD. *Respirology* 2017;22(2):301-306.

2. Iwakura M, Okura K, Shibata, K, Kawagoshi A, Kashiwagura, K, Takahashi, H, Shioya, T. Relationship between balance and physical activity measured by an activity monitor in elderly COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016;11:1505-14.

COPD、喘息・COPD オーバーラップ症候群(ACOS)および閉塞性換気障害を伴った喘息の呼吸機能の比較

研究分担者 花岡 正幸

信州大学医学部内科学第一教室 教授

研究要旨 COPD、喘息・COPD オーバーラップ症候群(ACOS)および閉塞性換気障害を伴った喘息は、それぞれ比較的頻度の高い疾患であるが、時に鑑別に難渋することがある。本研究において、これらの疾患の胸部 CT 所見およびモストグラフ®による呼吸インピーダンスを含む呼吸機能を解析し、その特徴を後方視的に検討した。胸部 CT における低濃度吸収域(LAA)スコアは COPD 群において ACOS 群よりも有意に高かった。気管支壁肥厚所見は閉塞性換気障害を伴った喘息群において COPD 群より有意に多く認められた。残気量は閉塞性換気障害を伴った喘息群において他の 2 群より有意に低値であったが、機能的残気量および全肺気量に関しては 3 群間で有意差を認めなかった。短時間作用性 2 刺激薬に対する気道可逆性は ACOS 群において他の 2 群より有意に大きかった。呼吸インピーダンスについては、R5、R20 が閉塞性換気障害を伴った喘息群において COPD 群より有意に高値であった。COPD、ACOS、閉塞性換気障害を伴った喘息は、呼吸機能上いずれも閉塞性換気障害を来すという共通点があるが、異なった呼吸生理学的特徴、気管支拡張薬に対する反応性を有することが示唆された。

共同研究者

北口 良晃 信州大学医学部内科学第一教室 助教

安尾 将法 信州大学医学部内科学第一教室 講師

A. 研究目的

COPD、喘息・COPD オーバーラップ症候群(ACOS)および閉塞性換気障害を伴った喘息は、それぞれ比較的頻度の高い疾患であるが、時に鑑別に難渋することがある。これらの疾患の呼吸機能を比較し、その特徴を検討することを目的とした。

B. 研究方法

2011年4月～2015年10月までの期間に当院を受診した、COPD、ACOS あるいは喘息によって閉塞性換気障害を来した全ての安定期の患者の診療記

録を後方視的に検討した。胸部 CT およびモストグラフ®による呼吸インピーダンスを含む呼吸機能検査を施行した患者を対象とし、COPD 群、ACOS 群、閉塞性換気障害を伴った喘息群に分類した。COPD は GOLD ガイドラインに基づいて診断した。40 歳以上かつ 20 pack-years 以上の喫煙歴を有する症例で COPD の診断基準を満たし、かつ夜間朝方を中心に強い発作性咳嗽、喘鳴等の喘息症状を伴う症例を ACOS と診断した。喘息は GINA ガイドラインに基づいて診断し、かつ SABA 吸入後の 1 秒率が 70% 未満の閉塞性換気障害を来した症例を閉塞性換気障

害を伴った喘息と診断した。

C. 研究結果

胸部 CT における低濃度吸収域(LAA)スコアは COPD 群において ACOS 群よりも有意に高かった。気管支壁肥厚所見は閉塞性換気障害を伴った喘息群において COPD 群より有意に多く認められた。呼吸機能については、1 秒量およびピークフローが閉塞性換気障害を伴った喘息群において ACOS 群より有意に高値であった。残気量は閉塞性換気障害を伴った喘息群において他の 2 群より有意に低値であったが、機能的残気量および全肺気量に関しては 3 群間で有意差を認めなかった。短時間作用性 2 刺激薬に対する気道可逆性は ACOS 群において他の 2 群より有意に大きかった。呼吸インピーダンスについては、全呼吸、呼気相、吸気相のいずれも R5、R20 が閉塞性換気障害を伴った喘息群において COPD 群より有意に高値であり、ACOS 群において他の 2 群の中間的な数値であった。

D. 考察

閉塞性換気障害を伴った喘息は喘息の重症例を多く含むと思われる、より気道リモデリングが進んでおり呼吸抵抗の指標が高値となると思われた。ACOS が閉塞性換気障害を伴った喘息と比較して気道可逆性が有意に大きいのは、肺気腫の影響により気道リモデリングを来さなくても閉塞性換気障害に至ってしまうため、ある程度気道可逆性が残存していたと思われた。X5 は、3 群間で有意差を認めなかった。

X5 は COPD と喘息の鑑別に有効であると報告されているが、COPD と閉塞性換気障害を伴った喘息の鑑別には必ずしも有用ではないことが示唆された。

E. 結論

COPD、ACOS、閉塞性換気障害を伴った喘息は、

呼吸機能上いずれも閉塞性換気障害を来すという共通点があるが、異なった呼吸生理学的特徴、気管支拡張薬に対する反応性を有することが示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

Comparison of pulmonary function in patients with COPD, asthma-COPD overlap syndrome (ACOS), and asthma with airflow limitation. Kitaguchi Y, Yasuo M, Hanaoka M. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 11: 991-997, 2016

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。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率は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 患者における外来での吸入ステロイド治療による肺炎死亡率の検討

分担研究者 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 の治療には、吸入ステロイドと長時間作動型の気管支拡張剤が有用である。吸入ステロイドは COPD 患者の肺炎の危険性を上げることが報告されているが、死亡率に影響するか否か明らかではない。本邦の入院患者のデータベースを用いて、肺炎で入院した COPD 患者において、入院前の吸入ステロイド治療と肺炎による在院死亡について、検討することとした。外来で吸入治療を受けている患者で肺炎のために入院した患者を対象とした。さらに吸入ステロイドと気管支拡張剤による治療を受けている群（ICS/IBD）と気管支拡張剤のみ（IBD）で治療を受けている群に分けて、外来での吸入ステロイドと死亡率について、多変量ロジスティック回帰分析で検討した。7033 名の適格患者の中で、ICS/IBD 群は 3702 名であり、IBD 群は 3331 名であった。IBD 群の方が高齢、低い BMI、全身状態が不良、肺炎重症度は重症であった。在院死亡率は IBD 群で 13.2%であり、ICS/IBD 群では 8.1%であった。患者背景で補正をして、ICS/IBD 群の死亡率は有意に IBD 群より低かった（調整 odd 比 0.80、95%信頼区間 0.68-0.94）。さらに高齢、男性、低い BMI、全身状態が不良、肺炎が重症であることも高い死亡率と関連していた。COPD 患者において外来での ICS/IBD による治療は、IBD 単独治療よりも、肺炎による入院での低い在院死亡と関連していた。

A. 研究目的

COPD の治療には、吸入ステロイドと長時間作動型の気管支拡張剤が有用である。吸入ステロイドは COPD 患者の肺炎の危険性を上げることが報告されているが、死亡率に影響するか否か明らかではない。本邦の入院患者のデータベースを用いて、肺炎で入院した COPD 患者において、入院前の吸入ステロイド治療と肺炎による在院死亡について、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 の病院で、外来で吸入治療を受けている COPD

患者で肺炎のために入院した患者を対象とした。さらに吸入ステロイドと気管支拡張剤による治療を受けている群（ICS/IBD）と気管支拡張剤のみ（IBD）で治療を受けている群に分けて、外来での吸入ステロイドと死亡率について、多変量ロジスティック回帰分析で検討した。

C. 研究結果

7033 名の適格患者の中で、ICS/IBD 群は 3702 名であり、IBD 群は 3331 名であった。IBD 群の方が高齢、低い BMI、全身状態が不良、肺炎重症度は重症であった。在院死亡率は IBD 群で 13.2%であり、ICS/IBD 群では 8.1%であった。患者背景で補

正をして、ICS/IBD 群の死亡率は有意に IBD 群より低かった（調整 odd 比 0.80、95%信頼区間 0.68-0.94）。さらに高齢、男性、低い BMI、全身状態が不良、肺炎が重症であることも高い死亡率と関連していた。

E. 結論

COPD 患者において外来での ICS/IBD による治療は、IBD での単独治療よりも、肺炎による入院での低い在院死亡と関連していた。

F. 研究発表

1. 論文発表

Yamauchi Y, Yasunaga H, Hasegawa W, Sakamoto Y, Takeshima H, Jo T, Matsui H, Fushimi K, Nagase T. Effect of outpatient therapy with inhaled corticosteroids on decreasing in-hospital mortality from pneumonia in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016 Jun 23;11:1403-11. doi: 10.2147/COPD.S107985. PMID: 27382276.

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関しての報告は少ない。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 ($-2.5 < \text{T スコア} < -1$)、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。

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.

後期高齢者における COPD 重症度評価の特徴

研究分担者 別役 智子

慶應義塾大学医学部 呼吸器内科学 教授

研究要旨

慢性閉塞性肺疾患(Chronic Obstructive Pulmonary Disease: COPD)は世界第 4 位の死亡原因であり、高齢化に伴って益々の増加が予想されている。今まで COPD は気流閉塞の程度(対標準 1 秒量: %FEV₁)で重症度が分類されていたが、近年症状や増悪リスクを加味した多面的評価での分類が着目されている一方、年齢が COPD の病態へ与える影響に着目した研究はほとんど成されていない。私は本研究において、後期高齢 COPD 患者が持つ特徴を、75 歳未満の患者と比較して明らかにすることを目的とした。

対象は慶應義塾大学病院と関連病院に通う COPD 患者 443 名であり、252 名は 75 歳未満、191 名は 75 歳以上であった。75 歳以上と未満の両群において、質問票 COPD Assessment Test(CAT)と St.George's Respiratory Questionnaire(SGRQ)を用いて健康関連 QOL を、胸部 CT を用いて気腫化(percent of low attenuation areas ; LAA%)を、心エコーで肺高血圧の有無を、その他血液検査や服薬内容から併存症を確認した。Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)の重症度分類に用いる %FEV₁ は両群で差はなかったが、Grade I III の群において、絶対値 FEV₁ は 75 歳以上の方が低かった。年齢を考慮せず %FEV₁ という指標のみで重症度を規定することの問題点が示唆された。気腫化(LAA%)と肺機能(%FEV₁)は両群で関連していたが、75 歳以上ではその相関は弱く傾きが緩やかであり、survivor effect などにより 75 歳未満と異なった特徴を持つことが示唆された。健康関連 QOL は、75 歳未満では肺機能の増悪に伴い増悪するが、75 歳以上では肺機能に伴った変化は認めず、Grade IV では 75 歳以上の方が QOL が良い結果だった。この傾向は、CAT、SGRQ の他に、呼吸器疾患に限らない健康関連 QOL を表す SF-36 でも同様に示された。在宅酸素の導入率も Grade I III においては 75 歳以上の方が高いが、Grade IV では逆転しており、75 歳以上の Grade IV 患者には survivor effect が反映されていると考えられた。肺高血圧が疑われる症例(推定収縮期肺動脈圧 eSPAP 35mmHg)も、全体としては 75 歳以上で高率であるが、Grade IV では逆転する傾向が認められた。75 歳以上において、高血圧、大動脈瘤、前立腺肥大、貧血、白内障が 75 歳未満よりも高頻度に認められたが、CAT score に影響を与えると報告されているうつや逆流性食道炎は、年齢による頻度の差を認めなかった。本研究の重要な点として、実臨床で出会う患者をそのまま対象としている点がある。今後さらに増える高齢の患者診療にあたる際には、気流閉塞の程度のみでは表せない COPD の重症度にも考慮が必要と考えられ

共同研究者 原口水葉、他

A. 研究目的

慢性閉塞性肺疾患 (Chronic Obstructive Pulmonary Disease: COPD) は世界第 4 位の死亡原因であり、高齢化に伴って益々の増加が予想されている。今まで COPD は気流閉塞の程度 (対標準 1 秒量: %FEV1) で重症度が分類されていたが、近年症状や増悪リスクを加味した多面的評価での分類が着目されている一方、年齢が COPD の病態へ与える影響に着目した研究はほとんど成されていない。私は本研究において、後期高齢 COPD 患者が持つ特徴を、75 歳未満の患者と比較して明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

対象は慶應義塾大学病院と関連病院に通う COPD 患者 443 名であり、252 名は 75 歳未満、191 名は 75 歳以上であった。75 歳以上と未満の両群において、質問票 COPD Assessment Test (CAT) と St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) を用いて健康関連 QOL を、胸部 CT を用いて気腫化 (percent of low attenuation areas ; LAA%) を、心エコーで肺高血圧の有無を、その他血液検査や服薬内容から併存症を確認した。

C. 研究結果

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) の重症度分類に用いる %FEV1 は両群で差はなかったが、Grade I III の群において、絶対値 FEV1 は 75 歳以上の方が低かった。年齢を考慮せず %FEV1 という指標のみで重症度を規定することの問題点が示唆された。気腫化 (LAA%) と肺機能 (%FEV1) は両群で関連していたが、75 歳以上ではその相関は弱く傾きが緩やかであり、survivor effect などにより 75 歳未満と異な

った特徴を持つことが示唆された。健康関連 QOL は、75 歳未満では肺機能の増悪に伴い増悪するが、75 歳以上では肺機能に伴った変化は認めず、Grade IV では 75 歳以上の方が QOL が良い結果だった。この傾向は、CAT、SGRQ の他に、呼吸器疾患に限らない健康関連 QOL を表す SF-36 でも同様に示された。在宅酸素の導入率も Grade I III においては 75 歳以上の方が高いが、Grade IV では逆転しており、75 歳以上の Grade IV 患者には survivor effect が反映されていると考えられた。肺高血圧が疑われる症例 (推定収縮期肺動脈圧 eSPAP 35mmHg) も、全体としては 75 歳以上で高率であるが、Grade IV では逆転する傾向が認められた。75 歳以上において、高血圧、大動脈瘤、前立腺肥大、貧血、白内障が 75 歳未満よりも高頻度に認められたが、CAT score に影響を与えると報告されているうつや逆流性食道炎は、年齢による頻度の差を認めなかった。

D, E. 考察, 結論

本研究の重要な点として、実臨床で出会う患者をそのまま対象としている点がある。今後さらに増える高齢の患者診療にあたる際には、気流閉塞の程度のみでは表せない COPD の重症度にも考慮が必要と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

Haraguchi M, Nakamura H, Sasaki M, Miyazaki M, Chubachi S, Takahashi S, Asano K, Jones PW, Betsuyaku T; Keio COPD Comorbidity Research (K-CCR) Group. Determinants of chronic obstructive pulmonary disease severity in the late-elderly differ from those in younger patients. BMC Res Notes 2016; 9: 7.

慢性閉塞性肺疾患の症状に軽症増悪が及ぼす影響

- 日本人コホート研究における解析 -

研究分担者 別役 智子

慶應義塾大学医学部 呼吸器内科学 教授

研究要旨

慢性閉塞性肺疾患（chronic obstructive pulmonary disease; COPD）は進行性の疾患で世界的な死因の一つとなっている。COPD 患者において増悪は疾患予後を悪化させる重要な要素である。しかしこれまでの研究は中等症以上の増悪について論じられてきたものがほとんどであり、軽症増悪の発症頻度や危険因子、COPD 患者の健康状態に対する影響等については明らかにされていない。本研究は、これまで解明されていなかった軽症増悪の臨床的特徴を明らかにすることを目的とした。

慶應義塾大学病院とその関連施設で、2年間の臨床経過の追跡が可能であった COPD 患者 311 名を対象とした。年に一回、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、血液検査、肺機能検査、骨密度検査、胸部 CT での気腫化の程度（low attenuation area : LAA%）の定量化を施行した。COPD の増悪については、診療録からその有無と回数を抽出し、入院の有無や投薬内容に応じて重症度を分類した。そして 2 年間での増悪の有無・重症度により、増悪なし群、軽症のみ群、中等症以上群の 3 群に分類し、各群の臨床的特徴及びその経年変化について検討した。

増悪重症度別増悪の分布は、増悪なし・軽症・中等症以上で 1 年目と 2 年目とで同等だった。しかし 1 年目に軽症増悪のみを経験した症例は翌年も軽症増悪のみを、1 年目に中等症以上の増悪を経験した症例は翌年も中等症以上の増悪を経験しやすく、前年度と同じ重症度の増悪を起こす割合が高かった。2 年間の増悪経験で分けた、増悪なし群、軽症のみ群、中等症以上群の 3 群の登録時背景では、軽症のみ群を特徴づける背景を認めなかった。3 群での合併症の頻度の比較では、軽症のみ群において胃食道逆流症（gastroesophageal reflux disease: GERD）の有病率が有意に高かった。2 年間を通じて中等症以上群が他の 2 群よりも 1 秒量が有意に低かったが、軽症のみ群は増悪なし群と同等であった。CAT（COPD assessment test）スコアの推移では、中等症以上群だけでなく、軽症のみ群においても 2 年間を通じて増悪なし群よりも高値であり、中等症以上群と軽症のみ群は同等であった。臨床的有意性をもつ CAT2/年以上の変化の有無に関して、気流閉塞の強さと軽症増悪（オッズ比 2.29 倍）がそれぞれ独立した危険因子であった。

これらの結果から、前年度の増悪の重症度が翌年の増悪重症度を予測しうること、軽症増悪は気流閉塞の強さに関わらず COPD 患者の QOL（quality of life）を不良にしうることを示された。

共同研究者 佐藤美奈子、他

A. 研究目的

慢性閉塞性肺疾患（chronic obstructive pulmonary disease; COPD）は進行性の疾患で世界的な死因の一つとなっている。COPD 患者において増悪は疾患予後を悪化させる重要な要素である。しかしこれまでの研究は中等症以上の増悪について論じられてきたものがほとんどであり、軽症増悪の発症頻度や危険因子、COPD 患者の健康状態に対する影響等については明らかにされていない。本研究は、これまで解明されていなかった軽症増悪の臨床的特徴を明らかにすることを目的としている。

B. 研究方法

慶應義塾大学病院とその関連施設で、2 年間の臨床経過の追跡が可能であった COPD 患者 311 名を対象とした。年に一回、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、血液検査、肺機能検査、骨密度検査、胸部 CT での気腫化の程度（LAA%）の定量化を施行した。COPD の増悪については、診療録からその有無と回数を抽出し、入院の有無や投薬内容に応じて重症度を分類した。そして 2 年間での増悪の有無・重症度により、増悪なし群、軽症のみ群、中等症以上群の 3 群に分類し、各群の臨床的特徴及びその経年変化について検討した。

C. 研究結果

増悪重症度別増悪の分布は、増悪なし・軽症・中等症以上で 1 年目と 2 年目とで同等だった。しかし 1 年目に軽症増悪のみを経験した症例は翌年も軽症増悪のみを、1 年目に中等症以上の増悪を経験した症例は翌年も中等症以上の増悪を経験しやすく、前

年度と同じ重症度の増悪を起こす割合が高かった。2 年間の増悪経験で分けた、増悪なし群、軽症のみ群、中等症以上群の 3 群の登録時背景では、軽症のみ群を特徴づける背景を認めなかった。3 群での合併症の頻度の比較では、軽症のみ群において GERD の有病率が有意に高かった。2 年間を通じて中等症以上群が他の 2 群よりも 1 秒量が有意に低かったが、軽症のみ群は増悪なし群と同等であった。CAT スコアの推移では、中等症以上群だけでなく、軽症のみ群においても 2 年間を通じて増悪なし群よりも高値であり、中等症以上群と軽症のみ群は同等であった。臨床的有意性をもつ CAT2/年以上の変化の有無に関して、気流閉塞の強さと軽症増悪（オッズ比 2.29 倍）がそれぞれ独立した危険因子であった。

D, E. 考察, 結論

これらの結果から、前年度の増悪の重症度が翌年の増悪重症度を予測しうること、軽症増悪は気流閉塞の強さに関わらず COPD 患者の QOL（quality of life）を不良にしうることを示された。

F. 研究発表

1. 論文発表

Sato M, Chubachi S, Sasaki M, Haraguchi M, Kameyama N, Tsutsumi A, Takahashi S, Nakamura H, Asano K, Betsuyaku T. Impact of mild exacerbation on COPD symptoms in a Japanese cohort. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2016;11: 1269-78.

全身併存症クラスター解析を用いた日本人 COPD 患者のフェノタイプ分類

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

日本人 COPD 患者は高齢者が多く、全身併存症の種類や頻度も欧米の報告とは一致しない。そこで、全身併存症によって分類する日本人 COPD のフェノタイプを明らかにすることを目的とした。

当該施設および関連病院で「COPD とその併存症に関する調査研究(K-CCR)」に参加する COPD 患者 311 名(平均年齢 72 歳)を対象に検討を行った。2 年間の観察期間において、登録時、毎年 COPD assessment test (CAT)、Saint George's respiratory questionnaire (SGRQ)を用いた QOL 評価、肺機能、胸部 CT を施行した。19 個の全身併存症を診療録、アンケート、各種検査に基づき診断し、その有無により階層的クラスタリング法(Ward 法)を用いて分類を行った。

COPD 患者は平均 2.8 個の全身併存症を持っていた。5 つの全身併存症クラスター(1:併存症が比較的少ないクラスター(75 人)、2:肺癌、その他の癌の合併が多いクラスター(31 人)、3:糖尿病、高脂血症、高血圧、虚血性心疾患が多いクラスター(71 人)、4:不安、うつ、GERD が多いクラスター(77 人)、5:低体重、貧血、骨粗鬆症が多いクラスター(57 人))に分類された。各群間で気流閉塞の程度には差がなかった。クラスター 4 は CAT、SGRQ が、その他の群に比べ不良であった。この差は 2 年間の観察期間の間一致してみられた。またクラスター 5 では、クラスター 2 と比べ登録時の肺拡散能($\%D_LCO/V_A$)が低値であった。

日本人 COPD 患者は全身併存症により 5 つのクラスターに分類された。QOL を含めた臨床的特徴は 2 年間の観察期間において、クラスター間で異なった。

共同研究者 中鉢正太郎、他

A. 研究目的

日本人 COPD 患者は高齢者が多く、全身併存症の種類や頻度も欧米の報告とは一致しない。そこで、全身併存症によって分類する日本人 COPD のフェノタイプを明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

当該施設および関連病院で「COPD とその併存症

に関する調査研究(K-CCR)」に参加する COPD 患

者 311 名(平均年齢 72 歳)を対象に検討を行った。

2 年間の観察期間において、登録時、毎年 COPD assessment test (CAT)、Saint George's respiratory questionnaire (SGRQ)を用いた QOL 評価、肺機能、胸部 CT を施行した。19 個の全身併存症を診療録、アンケート、各種検査に基づき診断

し、その有無により階層的クラスタリング法(Ward 法)を用いて分類を行った。

C. 研究結果

COPD 患者は平均 2.8 個の全身併存症を持っていた。5 つの全身併存症クラスター(1 : 併存症が比較的少ないクラスター(75 人)、 2 : 肺癌、その他の癌の合併が多いクラスター(31 人)、 3 : 糖尿病、高脂血症、高血圧、虚血性心疾患が多いクラスター(71 人)、 4 : 不安、うつ、GERD が多いクラスター(77 人)、 5 : 低体重、貧血、骨粗鬆症が多いクラスター(57 人)) に分類された。各群間で気流閉塞の程度には差がなかった。クラスター 4 は CAT、SGRQ が、その他の群に比べ不良であった。この差は 2 年間の観察期間の間一致してみられた。またクラスター 5 では、クラスター 2 と比べ登録時の肺拡散能

(%D_LCO/V_A) が低値であった。

D, E. 考察, 結論

日本人 COPD 患者は全身併存症により 5 つのクラスターに分類された。QOL を含めた臨床的特徴は 2 年間の観察期間において、クラスター間で異なった。

F. 研究発表

1. 論文発表

Chubachi S, Sato M, Kameyama N, Tsutsumi A, Sasaki M, Tateno H, Nakamura H, Asano K, Betsuyaku T; Keio COPD Comorbidity Research (K-CCR) Group. Identification of five clusters of comorbidities in a longitudinal Japanese chronic obstructive pulmonary disease cohort. *Respir Med.* 2016;117:272-9.

平均的な日本人集団における COPD-PS と IPAG 質問票の比較 久山町研究

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）の有病率は世界的に増加している。日本その他諸国における疫学的研究では、COPD 患者の多くが未診断、未治療であることを指摘しており、COPD の早期発見と治療の必要性が強調されている。COPD のスクリーニング質問票は、COPD の早期発見に有用である可能性がある。本研究では、久山町での住民健診のデータをもとに、COPD Population Screener（COPD-PS）および International Primary Care Airway Group（IPAG）質問票という 2 つの質問票の比較、検証を行った。日本において固定性気流閉塞の有無を検出するためには、COPD-PS と IPAG 質問票の両者に有意な差はみとめられず、よりシンプルな COPD-PS は有用な質問票であると考えられた。

共同研究者

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 呼吸器内科学

九州大学大学院医学研究院 附属胸部疾患研究施設

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 疫学・予防医学

九州大学大学院医学研究院 衛生・公衆衛生学

佃屋 剛、寒川卓哉、松元幸一郎、福山聡、隈元朋洋、内田章文、郡山千早、二宮利治、井上博雅

A. 研究目的

本研究は、平均的な日本人集団で COPD-PS 日本語版および IPAG 質問票を比較することを目的とした。

張薬投与後の 1 秒率（1 秒量 / 努力肺活量）が 0.70 未満で定義した。COPD-PS と IPAG 質問票の AO の有無を識別するための能力を検証した。

B. 研究方法

対象と方法:久山町在住の 40 歳以上を対象として、2012 年に健康診断が行われ、呼吸機能検査を健診に組み入れた。解析対象者は年齢 40～79 歳で、喘息と肺切除例は除外した。健診受診者の中で 2336 人が両方の質問票を完了し、有効な呼吸機能検査の解析がなされた。固定性気流閉塞（AO）は気管支拡張

C. 研究結果

COPD-PS 質問票の Receiver Operating Characteristic (ROC) 曲線下面積は 0.747 (95% 信頼区間[CI], 0.707-0.788)、IPAG は 0.775 (95% CI, 0.735-0.816) で有意差はみられなかった (P = 0.09)。AO の有無を区別する感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率にも有意な差はみられなかった。

net reclassification improvement (NRI) と integrated discrimination improvement (IDI)はそれぞれ -0.107 (95 % CI、 -0.273-0.058; P=0.203)と-0.014 (95%CI、 -0.033-0.006; P=0.182)であった。

D. 考察および結論

COPD-PS 日本版と IPAG 質問票を 40 歳以上の平均的な日本人集団において比較した。2 つの質問票の比較で AO の有無を区別するには有意な差はみられなかった。5 項目の COPD-PS 質問票は、AO の有無を識別するために、8 項目の IPAG に匹敵するものであった。

E. 結論

COPD-PS 日本語版は、日本において COPD の可能性を検出するためのシンプルかつ有用なスクリーニング質問票と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

Tsukuya G, Samukawa T, Matsumoto K, Fukuyama S, Kumamoto T, Uchida A, Koriyama C, Ninomiya T, Inoue H. Comparison of the COPD Population Screener and International Primary Care Airway Group questionnaires in a general Japanese population: the Hisayama study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016, 11:1903-1909

地域住民健診における気管支拡張薬投与前後でのスパイロメトリーでみた気流制限の有病率：久山町研究

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

健康診断でのスパイロメトリー測定は、慢性閉塞性肺疾患（COPD）および喘息の早期診断に寄与しうると考えられる。気管支拡張剤投与後の気流制限は COPD の確定診断のために不可欠であるが、このテストは健康診断では普及していない。気管支拡張剤投与前で気流制限と推定された受診者で、気管支拡張剤投与後にもスパイロメトリー測定を行ったところ、気管支拡張剤投与後にも気流制限が認められたのは 3 分の 2 から 3 分の 1 であった。住民健診における気管支拡張剤投与後のスパイロメトリー測定は COPD 疑いの患者の数を約 3 分の 2 に減らす可能性がある。

共同研究者

九州大学大学院医学研究院 附属胸部疾患研究施設

九州大学大学院医学研究院 環境医学分野

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 呼吸器内科学

福山聡、松元幸一郎、金子靖子、神尾敬子、野田直孝、浅井友香里、中野貴子、石井由美子、清原裕、中西洋一、井上博雅、Hisayama Pulmonary Physiology Study Group

A. 研究目的

本研究は、住民健診における気管支拡張薬投与前後の気流制限の頻度から、健診において気管支拡張剤投与後にスパイロメトリーする意義を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

40 歳以上を対象とする久山町住民健診において、気流制限を呈した参加者に気管支拡張剤投与後のスパイロメトリーを行った。FEV₁ / FVC < 70% で定義された気管支拡張剤投与前 (pre-BD) と投与後 (post-BD) の気流制限の有病率を推定した。

C. 研究結果

合計 2232 人の参加者が、pre-BD のスパイロメトリーを行った。男性では、現喫煙者の年齢は非喫煙者と元喫煙者よりも有意に若く、女性では、非喫煙者と元喫煙者の年齢層は、非喫煙者よりも有意に若かった。現喫煙者の %FEV₁ と %FVC は元喫煙者、非喫煙者よりも明らかに低い値を示した。pre-BD FEV₁ / FVC < 70% であったすべての被験者のうち 85% にあたる 269 人が、post-BD スパイロメトリーを行った。pre-BD の気流制限の頻度は、男性で 14.6%、女性で 13.7% であった。また、

post-BD の気道制限は、それぞれ 8.7%と 8.7%であった。

D. 考察

気管支拡張剤投与後の気流制限有病率は、NICE study での COPD 有病率とほぼ一致していた。米国での pre-BD は男性 24.1%、女性 16.7%、post-BD はそれぞれ 11.4%、5.4%と報告されている。post-BD を行うことによって COPD 疑いの数は概ね 3分の1 から 3分の2 に減少する。

E. 結論

住民健診における気管支拡張剤投与後スパイロメトリー測定はCOPD疑いの患者の数を約3分の2に減

らす可能性があり、早期介入に近づくものと考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

Fukuyama S, Matsumoto K, Kaneko Y, Kan-o K, Noda N, Tajiri-Asai Y, Nakano T, Ishii Y, Kiyohara Y, Nakanishi Y, Inoue H; Hisayama Pulmonary Physiology Study Group. Prevalence of Airflow Limitation Defined by Pre- and Post-Bronchodilator Spirometry in a Community-Based Health Checkup: The Hisayama Study. *Tohoku J Exp Med* 2016, 238;179-184

BMPR2 変異と肺動脈性肺高血圧症の予後：独立した研究者データのメタアナリシス

研究分担者 佐藤 徹

杏林大学医学部 循環器内科 教授

研究要旨

BMPR2 変異は遺伝性肺動脈性肺高血圧症（PAH）の主な遺伝的素因である。しかし、BMPR2 変異の臨床病型および予後への影響は明らかでない。特発性、遺伝性、薬剤性（食欲抑制剤）PAH 患者 1,550 例を 8 のコホートから集め、BMPR2 変異の影響に関する解析を行った。主要評価項目は、死亡ないしは肺移植を合わせたものとした。全死亡は副次的評価項目とした。BMPR2 変異に関係した死亡ないしは肺移植、全死亡のハザード比（HRs）を、層別階層化した Cox 比例ハザードモデルで計算した。29%の症例が BMPR2 変異を有していた。BMPR2 変異陽性例は、診断時の年齢がより若く（35.4 歳 vs. 42.0 歳）より高い平均肺動脈圧（60.5 vs. 56.4 mmHg）より高い肺血管抵抗（16.6 vs. 12.9 WU）より低い心係数（2.11 vs. 2.51 L/min/m²）を有していた。BMPR2 変異陽性例は、肺血管拡張薬に対する急性反応が低かった（3% vs. 16%）、1,164 例の生存率を確認しえた。年齢と性別で調整した BMPR2 変異陽性例の死亡ないしは肺移植 HR は 1.42、全死亡の HR は 1.27 と高値を示していた。HR に男女差は見られなかったが、診断時の年齢が若い患者群の方が HR は高値であった。BMPR2 変異陽性の肺動脈性肺高血圧症はより若年でより重症であった。また、BMPR2 変異のない群と比較すると、死亡ないしは肺移植、全死亡は高値であった。

A. 研究目的

BMPR2 変異は遺伝性肺動脈性肺高血圧症（PAH）の主な遺伝的素因である。しかし、BMPR2 変異の臨床病型および予後への影響は明らかでない。

B. 研究方法

特発性、遺伝性、薬剤性（食欲抑制剤）PAH 患者 1,550 例を 8 のコホートから集め、BMPR2 変異の影響に関する解析を行った。主要評価項目は、死亡ないしは肺移植を合わせたものとした。全死亡は副次的評価項目とした。BMPR2 変異に関係した死亡ないしは肺移植、全死亡のハザード比（HRs）を、層別階層化した Cox 比例ハザードモデルで計算し

た。

C. 研究結果

29%の症例が BMPR2 変異を有していた。BMPR2 変異陽性例は、診断時の年齢がより若く（35.4 歳 vs. 42.0 歳）より高い平均肺動脈圧（60.5 vs. 56.4 mmHg）より高い肺血管抵抗（16.6 vs. 12.9 WU）より低い心係数（2.11 vs. 2.51 L/min/m²）を有していた。BMPR2 変異陽性例は、肺血管拡張薬に対する急性反応が低かった（3% vs. 16%）、1,164 例の生存率を確認しえた。年齢と性別で調整した BMPR2 変異陽性例の死亡ないしは肺移植 HR は 1.42、全死亡の HR は 1.27 と高値を示していた。

HR に男女差は見られなかったが、診断時の年齢が若い患者群の方が HR は高値であった。

E. 結論

BMPR2 変異陽性の肺動脈性肺高血圧症はより若年でより重症であった。また、BMPR2 変異のない群と比較すると、死亡ないしは肺移植、全死亡は高値であった。

F. 研究発表

1. 論文発表

Evans JD, Girerd B, Montani D, Wang XJ, Galiè N, Austin ED, Elliott G, Asano K, Grünig E, Yan Y, Jing ZC, Manes A, Palazzini M, Wheeler LA, Nakayama I, Satoh T, Eichstaedt C, Hinderhofer K, Wolf M, Rosenzweig EB, Chung WK, Soubrier F, Simonneau G, Sitbon O, Gräf S, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Humbert M, Morrell NW. BMPR2 mutations and survival in pulmonary arterial hypertension: an individual participant data meta-analysis. *Lancet Respir Med.* 2016;4(2):129-37.

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。

共同研究者

弓野大, Redolfi S, Su MC, Ruttanaumpawan P, Mak S, Newton GE, Floras JS, Bradley TD

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 なしのとときと比べ有意な改善を示した。

D. 考察

心不全患者では呼吸イベント中の胸腔内陰圧化や、呼吸イベント直後の交感神経活性の急激な上昇が起

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.

睡眠時無呼吸を有する男女における臨床的特徴とポリソムノグラフィー所見の比較

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 心血管睡眠呼吸医学講座

研究要旨

睡眠時無呼吸は男女比 2-3:1 と有病率に性差があることが報告されている。それに加え、睡眠時無呼吸の女性はいびきや眠気などの典型的な症状に乏しく、その代わり不眠や抑うつ気分、不整脈のような非典型的な症状を訴え、ポリソムノグラフィー(PSG 検査)でも男性と異なる所見が得られるなど、男女間で異なる病態を呈することが示されている。しかし、アジアの睡眠時無呼吸の男女において PSG 検査所見を含む比較を行った報告はないため、日本人の睡眠時無呼吸患者における臨床的特徴と PSG 検査所見の性差を明らかにすることを目的として研究を行った。

睡眠時無呼吸の診断目的で PSG 検査を施行した患者データより年齢、BMI、無呼吸低呼吸指数(AHI)をマッチさせた 296 組の男女のデータを比較した。PSG 所見で男性に比べ女性の REM 期 AHI は大きく、仰臥位 AHI は小さかった。また女性では総睡眠時間が短い、睡眠ステージで N1 が少なく N3 が長かった。女性は男性に比べ睡眠効率が高かった。

このような性差に関しては 1.上気道閉塞に関連する解剖学的構造の違い 2.上気道の機能的な違い 3.内分泌機能の違い 4.脂肪の分布や肥満の表現型の違いによって説明できる可能性があった。睡眠時無呼吸の患者数の性差はこれらを含む多因子によるものと考えられた。

共同研究者

山越志保, 富田康弘, 高谷久史, 笠木聡, 川畑雅照, 成井浩司, 瀬戸口靖弘

A. 研究目的

睡眠時無呼吸はその有病率に男女比 2-3:1 と性差がある。それに加え、睡眠時無呼吸の女性はいびきや眠気のような典型的な症状に乏しく、不眠や抑うつ気分、不整脈のような非典型的な症状の訴えが多い。ブラジルからにおける研究で、睡眠障害を評価するために PSG 検査を施行した男性と女性の PSG 検査所見を比較し、女性での PSG 検査所見の特徴が報告

されているが、アジアの睡眠時無呼吸の患者において PSG 検査所見における性差に関する報告はない。

そこで日本人の睡眠時無呼吸患者における臨床的特徴と PSG 検査所見での性差を明らかにすることを目的として研究を行った。

B. 研究方法

性差を比較するために症例対照研究を行った。年齢

±4 歳、AHI±4、BMI±2 kg/m²を適合基準とし、適合した男性 296 人と女性 296 人の PSG 検査所見の各指標を比較した。

C. 研究結果

女性では主観的眠気の指標である ESS スコアが高く、習慣的な喫煙と 1 日のアルコール摂取量は少なかった。病歴や交通事故における性差はなかった。PSG 検査所見では、REM 期 AHI は男性より明らかに女性の方が大きかったが、仰臥位 AHI は男性より女性の方が小さかった。女性では TST が有意に短く、睡眠ステージの N1 の割合が小さく、N3 の割合が大きかった。さらに、女性は男性に比べ睡眠効率が有意に高かった。

D. 考察

日本人の睡眠時無呼吸患者において、男性と比べ女性では ESS スコアが高かったが、このように主観的眠気の症状が強いことには、日本人女性が家事や子育てなどによる日々の睡眠不足による影響が考えられた。

一般的に、睡眠時無呼吸の患者の性差には 4 つの理由があると考えられる。1 つ目は、上気道の閉鎖に関連した解剖学的構造である。男性は中咽頭の長さや容量の総計が女性より大きく、日本人男性において加齢によって気道は長くなり、閉塞部位が広がる結果として睡眠時無呼吸に発展するとされている。2 つ目は男性と女性の上気道の機能的な違いである。睡眠中のオトガイ舌筋の筋活動性の低下が上気道閉塞の原因の一つであるが、睡眠時無呼吸の女性は睡眠中のオトガイ舌筋を含む咽頭拡張筋の活動レベルが高く、その結果として特に NREM 睡眠中の上気道閉塞が男性より少ない傾向にある。これによって男性に比べ女性では N3 の割合が高く、深睡眠が長いことを説明できるかもしれない。3 つ目は内分泌機

能の違いである。女性ホルモンであるエストロゲンは、閉経後の女性においてもアロマターゼの作用を通して脂肪組織によって生産される。これが閉経後女性も含め睡眠時無呼吸患者において、女性でより深睡眠が得られていたことの原因であるかもしれない。また、レプチンは肥満の場合に呼吸抑制を防止する。女性は同じ BMI の男性よりレプチンレベルが高いことが示されており、これが女性の睡眠時無呼吸に対して防御的役割を果たしているかもしれない。一方で男性ホルモンであるテストステロンは神経筋メカニズムによって呼吸を悪化させ、無呼吸閾値を変化させる。また、テストステロンは上気道閉塞、換気、換気応答を増加させることから睡眠時無呼吸患者の性差に關与する可能性がある。4 つ目は脂肪の分布や肥満の表現型の違いである。一般的に内臓脂肪型肥満の方が睡眠時無呼吸と関連が強く、内臓脂肪型肥満は男性の方が多い。

睡眠時無呼吸患者の PSG 検査所見における性差は、これらの因子を含めた多因子が影響した結果であると考えられる。

E. 結論

日本人の睡眠時無呼吸の女性は男性に比べ、総睡眠時間、深睡眠が長く、睡眠効率をよいことが分かった。

F. 研究発表

1. 論文発表

Yamakoshi S, Kasai T, Tomita Y, Takaya H, Kasagi S, Kawabata M, Narui K, Setoguchi Y. Comparison of clinical features and polysomnographic findings between men and women with sleep apnea. J Thorac Dis. 2016; 8 (1): 145-151.

CPAP 装着下覚醒時の呼吸不規則性からみた CPAP アドヒアランスの予測因子に関する研究

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

CPAP 装着下覚醒時の呼吸不規則性が閉塞性睡眠時無呼吸症候群（OSAS）の治療である経鼻的持続陽圧呼吸療法（CPAP）のアドヒアランスの予測因子となり得るかを検証した。CPAP 適応となった OSAS 患者に対し、CPAP 導入時に CPAP 装着下での安静覚醒時呼吸波形を計測した。CPAP アドヒアランス不良群の一回呼吸時間および一回換気量の変動係数はアドヒアランス良好群に比べて有意に高値であった。より顕著な差を認めたい回換気量の変動係数について CPAP アドヒアランス不良を予測する ROC 曲線を用いて検討した結果、カットオフ値は 34.0 であった。新たな対象群を用いて検証した結果、一回換気量の変動係数が 34.0 以上の患者では CPAP アドヒアランスが有意に不良であり、CPAP 装着下での安静覚醒時呼吸不規則性が CPAP アドヒアランスの予測因子になり得ることが証明できた。

共同研究者 藤田幸男、山内基雄、鶴山広樹、熊本牧子、兎山紀子、吉川雅則、Strohl KP

A. 研究目的

閉塞性睡眠時無呼吸症候群（OSAS）の標準治療は経鼻的持続陽圧呼吸（CPAP）であるが、CPAP を継続できない患者が約 25-50%存在する。CPAP のアドヒアランスと年齢、性別、社会経済的要因、病気の重症度などとの関連が報告されているが、CPAP アドヒアランスを予測する因子は確立されていない。さらには、生理学的観点から CPAP アドヒアランスを検討した報告は少ない。今回、我々は呼吸波形に着目し、CPAP 装着下での安静覚醒時安静呼吸不規則性が CPAP アドヒアランスの有用な予測因子となり得るとの仮説を立てて本研究を行った。

B. 研究方法

CPAP 適応となった OSAS 患者（開発群；36 名）

に対し、CPAP 導入時に CPAP 装着下での安静覚醒時呼吸波形を計測した。得られた呼吸波形と CPAP アドヒアランスとの関連性を前向きに検討し、アドヒアランスを予測するカットオフ値を探索した。その後、新たな患者群（validate 群；43 名）を設け、予測したカットオフ値の妥当性を検討した。呼吸波形の計測は、覚醒時に CPAP 圧 5cmH₂O で装着下に respiratory inductance plethysmography（RIP）を用いて行った。得られた呼吸波形から、一回呼吸毎の一回呼吸時間（T_{tot}）、一回換気量（V_T）を求め、それぞれの変動係数を算出した。

C. 研究結果

開発群において、アドヒアランス不良群の一回呼吸時間および一回換気量の変動係数はアドヒアラン

ス良好群に比べて有意に高値であった。より顕著な差を認めた一回換気量の変動係数について CPAP アドヒアランス不良を予測する ROC 曲線を用いて検討した結果、カットオフ値は 34.0 (曲線下面積 : 0.84、95%CI:0.70-0.97) であった。次に、validate 群において、開発群で検出したカットオフ値の妥当性を検討したところ、一回換気量の変動係数が 34.0 以上の患者では有意にアドヒアランスが不良であった。

D. 考察

一回換気量の変動係数、すなわち、CPAP 装着下での安静覚醒時呼吸不規則性が CPAP アドヒアランスの予測因子になり得ることが示された。呼吸パターンは遺伝的要因に加え、呼吸制御システムにおける生体情報の入力と呼吸出力のバランスや反応性 (ループゲイン) さらに精神的要因などの影響をうける。本研究で認めた CPAP 装着下での安静覚醒時呼吸波形の異なりは、CPAP 圧に対する呼吸の反応性や CPAP による精神的な影響などを反映したものと考える。

E. 結論

CPAP 導入時の CPAP 装着下での安静覚醒時呼吸不規則性は CPAP アドヒアランスの予測因子になり得る。

F. 論文発表

1. 論文発表

Fujita Y, Yamauchi M, Uyama H, Kumamoto M, Koyama N, Yoshikawa M, Strohl KP, Kimura H. Variability of breathing during wakefulness while using CPAP predicts adherence. *Respirology*. DOI: 10.1111/resp.12900

急性敗血症性肺障害時の血管内皮修復/再生過程における内皮間葉転換の意義に関する研究

研究分担者 多田 裕司

千葉大学医学部附属病院 呼吸器内科 講師

研究要旨

急性肺障害の原因として最も多い原因は敗血症であり、血中を循環するエンドトキシンにより生成された活性酸素種(ROS)が肺血管内皮細胞を障害し、病態の一部を形成する。本研究では、LPS 誘導性の回復し得る肺障害モデルマウスにおいて、細胞死を逃れた肺血管内皮細胞の一部が急性期に内皮間葉転換 (Endothelial-to-mesenchymal transition: EndMT)を呈する事を明らかにした。この間葉転換は CD31 陽性かつ間葉系マーカー(α -SMA 又は S100A4)陽性で定義されており、血管内皮細胞の特徴を一部残したまま間葉系細胞の特徴を獲得した partial EndMT である。LPS 誘導性 EndMT は NAD(P)H オキシダーゼ(Nox)により産生された ROS を介して、非骨髄由来の肺血管内皮細胞に認められる事を、GFP 骨髄キメラマウスを用いて示した。炎症細胞非存在下の *in vitro* の LPS 刺激実験においても Nox 由来の ROS が誘導する EndMT を認めた。一方、EndMT 細胞は、血管内皮前駆細胞マーカーの発現が上昇しており、増殖能が高く、血管新生能が亢進し、ALDH 活性が高く、薬剤耐性遺伝子発現が亢進しており、血管内皮前駆細胞様の機能を獲得することも明らかになった。本研究は、敗血症性肺障害において血管内皮細胞の partial EndMT という特異な形質転換と、その誘導要因の一部および機能学的意義を明らかにした価値ある内容を有すると考えられる。

共同研究者

鈴木敏夫、西村倫太郎、川崎剛、関根亜由美、漆原崇司、加藤史照、木下拓、伊狩潤、James West、巽浩一郎

A. 研究目的

急性肺損傷は、肺毛細血管内皮細胞の傷害に伴う肺胞隔壁の病的な透過性亢進が病態の一部を担っており、その原因疾患として一番多く報告されているのは敗血症である。これまで好中球などの炎症性細胞をターゲットにした研究はされてきたが、傷害を受けた血管内皮細胞 (pulmonary vascular endothelial cells: PVECs) がいかに修復していくかという研究の報告は未だ少ない。本研究では、内皮間葉転換 (EndMT) に着目し、エ

ンドトキシン障害後の PVECs がいかなる形質転換を経て修復に向かうかを解析することとした。

B. 研究方法

8~10 週令雌マウスに LPS (10 μ g/g) 腹腔内注射後、day 0, 0.5, 1, 2, 5, 7 の肺を摘出し、 α -SMA 又は FSP-1 陽性肺血管内皮細胞 (EndMT-PVECs) の細胞特性、血管組織での局在をフローサイトメトリー、リアルタイム PCR、免疫組織染色等を用いて解析した。ヒト肺毛細血

管内皮細胞 (HMVEC-Ls) に LPS を添加した *in vitro* の系においても同様の解析を行った。また GFP 陽性骨髄置換マウスを用いて EndMT-PVECs の起源を検討した。

C. 研究結果

LPS 投与後、day 0.5 に PVECs における活性酸素種 (ROS) レベルが上昇し、day 1-2 をピークに PVECs のアポトーシスの割合が増加し、day 7 にかけて PVECs の細胞数は定常状態に回復した。一方、EndMT-PVECs は day 2 にかけて末梢血管領域に増加する傾向を認め、通常の PVECs と比較し血管内皮前駆細胞 (EPCs) マーカーの発現が著明に増加し、増殖能、血管新生能の上昇を認めた。以上の現象は HMVEC-Ls を用いた *in vitro* の炎症性細胞のない環境下でも再現され、NAD(P)H oxidase を阻害することで抑制された。GFP 骨髄キメラマウスを用いた解析では、EndMT-PVECs は非骨髄由来の組織常在性の PVECs が大半を占める事が示された。

D. 考察

これまでの肺の EndMT の報告ではどちらかという線維化の過程の一つとしての研究がほとんどであった。本研究結果から、敗血症に伴いその病原物質 (エンドトキシン) の最前線に位置する肺血管内皮細胞の傷害が起こり、細胞死を免れた細胞の中に、一部間葉系細胞の特徴を兼ね備えた (partial EndMT) 細胞が含まれ、それらが血管内

皮前駆細胞様の特徴を有し、血管内皮の再生/修復に関与していると考えられた。

また、近年、循環血液中の EPCs と各種肺疾患の関係についての報告が相次いでいるが、本研究で認められた partial EndMT を呈した細胞の起源は、肺組織常在性であることが判明した。

それらを誘導する要因の一つとして、Nox 由来の ROS があることが分かったが、今後、病態解明の為にさらなるシグナル伝達の解明が望まれる。

E. 研究結論

敗血症性肺障害時において、ROS が誘因となり主に組織常在性末梢血管領域の PVECs の EndMT を誘導している事が示唆された。EndMT-PVECs は EPC 様の特徴を有しており、傷害修復に一部関与し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, Nishimura R, Kawasaki T, Sekine A, Urushibara T, Kato F, Kinoshita T, Ikari J, West JD, Tatsumi K.

Endothelial-to-mesenchymal transition in lipopolysaccharide-induced acute lung injury drives a progenitor cell-like phenotype. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 310(11), L1185-98. 2016

CTEPH 患者の右室心筋における糖・脂肪酸の取り込みと肺循環動態の評価

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

右室心筋における糖および脂肪酸の取り込みと肺循環動態との相関についてはいくつかの既報がある。しかし、肺高血圧症の治療前後で右室の代謝変化を検討した報告はほとんどない。本研究の目的は慢性血栓性肺高血圧症（CTEPH）患者の血栓内膜摘除術前後で右室心筋における糖および脂肪酸の取り込みを評価し、その相関を確認することである。

そのため我々は、FDG-PET 検査および BMIPP 心筋シンチグラフィ検査を用い、CTEPH 患者の右室心筋における糖および脂肪酸の取り込みを評価し、肺循環動態との相関を確認した。

右室への FDG 取り込みは術前で明らかに強く、術後速やかに減少した。また右室心筋における糖の取り込みは脂肪酸の取り込みと相関し、さらに肺循環動態とも相関した。

本研究で我々は、CTEPH 右室心筋において糖および脂肪酸が共に取り込まれることを確認した。肺高血圧症での右室心筋における代謝モデリングについては未だ不明な点が多いが、本研究は CTEPH 患者の血栓内膜摘除術前後で右室心筋における糖および脂肪酸の取り込みを同時に評価した初めての研究である。

共同研究者

大門道子、Norbert F. Voelkel、宮内秀行、重城喬行、杉浦寿彦、石田敬一、田邊信宏、小林欣生、巽浩一郎

A. 研究目的

一般的に PAH は、肺動脈のリモデリングによる血管内腔の狭窄・閉塞および肺動脈の血管攣縮により、結果的に肺動脈圧および血管抵抗が上昇する病態と理解されている。そのため、PAH 治療の主なターゲットは肺動脈血管攣縮であり、血管の拡張が治療ゴールとなる。しかし PAH の主要な死亡原因は右心機能不全であり、RVF に至り集中治療室で加療される PAH 患者の死亡率は 41% に至る。病期別にみても、進行期では右心不全による心拍出量の低下が肺血管抵抗を上昇させ、その病態をさらに悪化させる。右心機能不全は肺血管抵抗の上昇による後負荷

が原因であり、その改善が右心機能改善に至ることは明らかであるが、臨床的には右心機能不全のコントロール自体も重要である。しかし、右心機能不全が進展する病態について未だ不明な点が多く、今後の病態解明が望まれる。今後は肺動脈病変をターゲットにした治療のみでなく、右心機能不全に対する右室機能改善のための直接的または選択的な治療法の確立が期待される。近年、肺高血圧症の右室肥大心筋細胞にミトコンドリア代謝機能異常が指摘されており、糖や脂肪酸代謝に着目した研究が進行している。今後これら代謝異常を治療ターゲットとして考慮する場合、その変化を正確に評価する必要がある

る。そのため我々は、FDG-PET 検査および BMIPP 心筋シンチグラフィ検査を用い、慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH) 患者の血栓内膜摘除術前後で右室心筋における糖および脂肪酸の取り込みを評価し、肺循環動態との相関を確認した。

B. 研究方法

当院で血栓内膜摘除術を施行された CTEPH 12 例に対してその前後に FDG-PET 検査および右心カテーテル検査 (RHC) を施行し、FDG の右室取り込みと循環動態指標を比較した。さらに CTEPH 患者のうち術前 13 例、術後 8 例、コントロール 16 例に BMIPP 心筋シンチグラフィ検査を施行した。

C. 研究結果

血栓内膜摘除術前後の右心カテーテル検査では、肺循環血行動態に明らかな改善を認めた。右室への FDG 取り込みは術前で明らかに強く、同取り込みと平均肺動脈圧 (mPAP) ($R=0.5$, $p=0.01$)、肺血管抵抗 (PVR) ($R=0.6$, $p=0.01$)、心係数 (CI) ($R=0.5$, $p=0.03$) に相関が見られた。さらに、術前後の FDG 取り込み変化率と mPAP ($R=0.8$, $p=0.008$)、PVR ($R=0.8$, $p=0.0007$) の改善率に強い相関が見られた。また CTEPH 患者の術前右室では BMIPP の取り込みが上昇し、術後血行動態改善と共に減少した ($p=0.003$)。右室への 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 ($r=0.51$; $p=0.0228$)。さらに、右室への糖および脂肪酸の取り込み、平均肺動脈圧はそれぞれ相関した。

D. 考察

今回右室心筋に対する我々の研究で確認されたのは、単に CTEPH 右室心筋における脂肪酸と糖の細胞質内への取り込みである。実際にミトコンドリアにおけるエネルギー基質として、特に酸化反応の基質として利用されているかは不明である。PH の右室心筋では、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示唆されている。しかし、この仮説を証明するには右室心筋におけるミトコンドリア代謝を分子レベルで示す必要がある。機能低下が示唆される右室心筋細胞において、虚血の改善や糖の酸化促進が新たな治療ターゲットとなる可能性が示唆され、今後の進展が期待される。

E. 結論

本研究で我々は、CTEPH 右室心筋において糖および脂肪酸が共に取り込まれることを確認した。肺高血圧症での右室心筋における代謝リモデリングについては未だ不明な点が多いが、本研究は CTEPH 患者の血栓内膜摘除術前後で右室心筋における糖および脂肪酸の取り込みを同時に評価した初めての研究である。

F. 研究発表

1. 論文発表

Sakao S, Daimon M, Voelkel N, Miyauchi H, Jujo T, Sugiura T, Ishida K, Tanabe N, Kobayashi Y, Tatsumi K. Right ventricular sugars and fats in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol.* 2016;219:143-9.

覚醒促進薬モダフィニルの呼吸への影響

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 講師

研究要旨

覚醒維持作用をもつモダフィニルは、ナルコレプシーや CPAP 治療中の睡眠時無呼吸症候群患者の日中眠気に対して用いられている比較的新しい薬剤である。近年、COPD に伴う慢性 II 型呼吸不全 6 例に対するモダフィニルの動脈血液ガス改善効果が報告されているが、本薬剤の呼吸に対する明確な効果については知られていない。モダフィニルが覚醒維持作用に加えて低酸素刺激、高二酸化炭素刺激に対する呼吸増強作用を有するという我々の仮説を検証した。モダフィニルを腹腔内投与したマウスを用いて、室内気、低酸素及び高二酸化炭素刺激を行い、呼吸回数・1 回換気量・分時換気量を測定した。呼吸測定前のマウスに脳波を検出できる電極を埋め込み、覚醒・睡眠状態を併せて検討した。モダフィニルは、覚醒、活動度上昇、呼吸の不規則性を促進させた。しかし低用量、高用量どちらのモダフィニル投与もコントロールと比較して、安静呼吸、低酸素及び高二酸化炭素暴露下の呼吸増強作用を認めなかった。むしろ高用量モダフィニル投与は、室内気条件下のマウスの呼吸回数を軽度抑制した。

共同研究者

福士 勇人, 武田 湖太郎, 長谷部 洋平, Mieczyslaw Pokorski, 岡田 泰昌, 巽 浩一郎

A. 研究目的

覚醒促進薬モダフィニルは、ナルコレプシーの過眠症状や閉塞性睡眠時無呼吸治療中（CPAP 療法）の残遺眠気に対して用いられている比較的新しい薬剤である。近年、COPD に伴う慢性 II 型呼吸不全 6 例に対するモダフィニルの動脈血液ガス改善効果が報告されているが、同薬剤の呼吸に対する効果の詳細はほとんど知られていない。本研究は、モダフィニルの呼吸に対する影響を明らかにすることである。

室内気、低酸素（10%O₂）、高二酸化炭素（5%CO₂）刺激を用いて、脳波（覚醒度）を同時に評価しながら、呼吸回数、一回換気量、分時換気量を whole body plethysmography で測定した。薬剤は、コントロール（dimethyl sulfoxide: DMSO）、低用量モダフィニル（100mg/kg）、高用量モダフィニル（200mg/kg）を用いた。モダフィニルによる活動度への影響はビデオ記録を、またモダフィニルによる血液ガスの変化に関してはラット（n=6, Wistar rats）を用いて評価した。

B. 研究方法

呼吸測定の実験は、脳波電極を装着した無麻酔下のマウス（n=9, C57BL/6 mice）を用いた。呼吸は、

C. 研究結果

モダフィニル投与は、低用量、高用量ともに活動

度増強、覚醒度増強を認めた。しかし呼吸に関しては、モダフィニル投与は一回換気量の不規則性を増強させた以外、室内気、低酸素下、高二酸化炭素下いずれにおいても、呼吸回数、一回換気量、分時換気量を増加させなかった。むしろ、高用量モダフィニルは、安静呼吸の呼吸回数を減少させる傾向を認めた。またラットを用いた評価では、モダフィニルは低用量、高用量いずれも血液ガスに有意な変化をもたらさなかった。

D. 考察

本研究において、モダフィニルはこれまで知られているように、覚醒度や活動度を明らかに促進させたが、呼吸促進効果は認めなかった。むしろ、わずかであるが抑制効果を認めた。

この覚醒促進と呼吸への影響の乖離については、モダフィニルの大脳皮質への影響の関与が推測される。1960-80年代に行われてきた大脳除去動物に対する呼吸の実験結果との関連性が想起される。当時の研究報告では、大脳除去により安静呼吸も低酸素暴露下の呼吸も増強することが明らかにされている。すなわち大脳皮質は呼吸抑制の一定以上の効果（作用）をもつことが示唆されている。すなわち本研究におけるモダフィニルの効果は、覚醒促進に伴う延髄呼吸中枢（呼吸増強）よりも、大脳皮質への効果（呼吸抑制）の方がより強いと考えられる。しかし上記はあくまで推測であり、神経伝達経路など正確

なメカニズムなどは本研究では明らかにされていない。モダフィニルの呼吸に対する正確なメカニズムを証明するためには別の実験が必要と考えられる。

本研究の主な意義として、モダフィニルは覚醒促進作用に高い選択性をもつ薬剤であることが証明されたことが挙げられる。日常臨床のナルコレプシー、睡眠時無呼吸症候群治療中の眠気に用いられる薬剤として、代謝促進作用や、過度な呼吸促進作用がないことが証明されたと考えられる。しかし本研究を開始するに至った、慢性II型呼吸不全を伴うCOPDに対する呼吸への効果については、実験では明らかにすることが出来なかったため、別の実験系での取り組みが必要と考えられる。

E. 結論

モダフィニルは、覚醒を促進するが、室内気、低酸素、高二酸化炭素環境下での呼吸増強作用は少なくとも無麻酔下小動物では明らかでない。

F. 研究発表

1. 論文発表

Terada J, Fukushi I, Takeda K, Hasebe Y, Pokorski M, Tatsumi K, Okada Y. Disharmony between wake- and respiration-promoting activities: effects of modafinil on ventilatory control in rodents. *Respiratory Research* 2016;17:148

閉塞性睡眠時無呼吸症候群患者における脳/心血管疾患イベントに対する
バイオマーカーとしての COPE 抗体の検討

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 講師

研究要旨

閉塞性睡眠時無呼吸症候群（OSA）では、間欠的低酸素が頻発して動脈硬化が進展する。我々は、動脈硬化関連疾患患者の血清中の自己抗体として認められた Coatomer protein complex subunit epsilon（COPE）抗体が、OSA 患者の脳/心血管疾患イベントと関連するか調べた。OSA 患者群 82 人及び健常群 64 人の血清中の COPE 抗体値を、Amplified luminescence proximity homogeneous assay（AlphaLISA）法で測定した。COPE 抗体値は、健常群と比較して OSA 患者で有意に高値であった。また、OSA 患者のうち、中等症～重症 OSA・BMI 高値・高血圧の既往・脳/心血管障害の既往でより上昇していた。COPE 抗体が高値であることは、多重ロジスティック解析で脳/心血管障害の既往の有意な予測因子であった（Odds Ratio 3.90, $p=0.034$ ）。COPE 抗体値は、OSA 患者の脳/心血管障害イベントリスクのバイオマーカーとして有用な可能性が示された。COPE 抗体高値である OSA 患者はより強力な治療を必要とする可能性がある。

共同研究者

松村 琢磨, 木下 拓, 櫻井 由子, 矢幅 美鈴, 江間 亮吾, 天田 敦子, 坂尾 誠一郎, 長島 健悟, 日和佐 隆樹, 巽 浩一郎

A. 研究目的

閉塞性睡眠時無呼吸症候群（OSA）では、睡眠中の繰り返す上気道閉塞により間欠的低酸素（IH）が頻発する。IH により内皮細胞機能障害が生じ、動脈硬化が進展する。中等症～重症 OSA は、脳血管障害、冠動脈疾患や動脈硬化関連疾患

（atherosclerosis-related disease : ARD）による死亡のリスクであることが知られている。現在の生理学的検査等による動脈硬化の評価方法では、脳/

心血管障害の発症を十分に予測することができない。そのため、脳/心血管障害の発症リスクが高く CPAP を要する OSA 患者を識別する、新たな動脈硬化指標の開発が望まれる。

近年、ARD 患者における血清中の循環自己抗体の存在が示されている。当大学においても、ARD 患者血清における IgG 型自己抗体の存在を報告した。Coatomer protein complex subunit epsilon（COPE）に対する自己抗体（COPE 抗体）はの一つであり、予備研究において OSA の重症度と関

連していた。今回、OSA 患者の脳/心血管疾患イベントと血清中 COPE 抗体値が関連するか調べた。

B. 研究方法

2012 年 6 月～2014 年 1 月の間に当院において PSG で OSA と診断された患者群 82 人、及び健常群として当大学職員 64 人の採血検体を用いた。検体は室温で 3000G×10 分間の遠心分離をして上清を用いた。まず、血清と GST 融合 COPE タンパク質を反応させ室温で 6～8 時間インキュベートした。その後、抗ヒト IgG 抗体標識アクセプタービーズ及びグルタチオン標識ドナービーズを加え、室温で 14 日間インキュベートした。Amplified luminescence proximity homogeneous assay (AlphaLISA) 法で alpha 値を測定した。

C. 研究結果

患者群 82 人の内訳は、軽症 11 人 (AHI 中央値 10.0 回/時間)、中等症 17 人 (同 22.4 回/時間)、重症 54 人 (同 46.2 回/時間) であった。患者群、特に重症患者では、年齢・男性割合・BMI・喫煙率・高血圧症/糖尿病/高脂血症/冠動脈疾患/脳血管障害の既往を持つ割合が有意に健常群よりも高かった。

また、OSA 患者群、及び中等症と重症のサブグループの COPE 抗体値は健常群よりも有意に高値であった。OSA 患者において、BMI 高値・PSG における平均 SpO₂ 低下/最低 SpO₂ 低下/覚醒指数上昇・高血圧症/冠動脈疾患/冠動脈疾患及びもしくは脳血管障害の既往があると、COPE 抗体値は高値であった。OSA 患者における脳/心血管障害イベントの予測因子をロジスティック解析すると、単ロジスティック解析では、男性 (Odds Ratio [OR] 6.82, p=0.025) と COPE 抗体高値 (OR 4.50 p=0.016) が有意であった。この二項目による多重ロジスティック解析では、COPE 抗体高値 (OR 3.90 p=0.034) が最も強い予測因子であった。

D. 考察

COPE 抗体値は、健常群と比較して OSA 患者で有意に高値であった。また、OSA 患者のうち、中等症～重症 OSA・BMI 高値・高血圧の既往・脳/心血管障害の既往でより上昇していた。COPE 抗体が高値であることは、多重ロジスティック解析で脳/心血管障害の既往の有意な予測因子であった。

OSA 患者における COPE 抗体の上昇の機序としては以下が考えられる。細胞の過剰な脂肪を貯蔵するためや、脳/心血管障害に先行して部分的に破壊されたアテロームプラークにより過剰発現した COPE が細胞外/血管内に繰返し漏れたことに対応して上昇した可能性、また、慢性間欠的低酸素による COPE を介した脂肪代謝への影響である。

OSA の治療は将来の脳/心血管障害イベントの予防が主な目的であり、COPE 抗体は OSA 患者の CPAP 治療の必要性を評価するバイオマーカーとして有用である可能性がある。COPE 抗体が脳/心血管障害イベントを予測する有用な動脈硬化マーカーであることを示すためには、OSA 患者における前向きコホート研究が必要である。

E. 結論

COPE 抗体値は、OSA 患者の脳/心血管障害イベントリスクのバイオマーカーとして有用な可能性が示された。COPE 抗体高値である OSA 患者はより強力な治療を必要とする可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

1: Matsumura T, Terada J, Kinoshita T, Sakurai Y, Yahaba M, Ema R, Amata A, Sakao S, Nagashima K, Tatsumi K, Hiwasa T. Circulating anti-coatomer protein complex subunit epsilon

(COPE) autoantibodies as a potential biomarker for cardio- and cerebro-vascular events in patients with obstructive sleep apnea. J Clin Sleep Med (in press)

顕微鏡的多発血管炎患者の胸部 CT における肺野異常影の有病率と治療への反応性
150 人の日本人患者を対象とした多施設縦断的後ろ向き研究

研究分担者 津島 健司

千葉大学医学部附属病院 呼吸器内科 講師

研究要旨

本研究は顕微鏡的多発血管炎(microscopic polyangiitis ; MPA)患者の胸部 CT における肺病変の有病率、初期治療に対する反応性、患者や疾患の特徴や死亡率との関係性を評価するものである。日本の 3 施設において後ろ向きに 167 人の MPA 患者を同定し、そのうち治療前の胸部 CT 画像が得られた 150 人の患者の臨床的情報を縦断的に収集した。その後肺病変から 22 個の画像の構成要素を決定した。患者の多く(97%)は少なくとも 1 つの胸部異常所見を CT 画像で認めた。それらの異常所見には間質性肺病変(66%)、気道病変(66%)、胸膜病変(53%)、気腫性病変(37%)が含まれていた。多変量解析ではすりガラス状陰影はバーミンガム血管活動性スコア(Birmingham Vasculitis Activity Score ; BVAS)と相関が認められた。一方で、気道病変の 4 つの構成要素の内 3 つの構成要素で抗好中球細胞質ミエロペルオキシダーゼ抗体(MPO-ANCA)と相関が認められた。潜在クラス分析では気道優位の肺病変のある患者のグループを同定した。細気管支炎などの気道病変や気管支血管束の肥厚は初期治療の 3 か月以内に改善を示した構成要素の中にあつた。特発性肺線維症パターンは短い生存期間と独立して関係している唯一の胸部 CT 変数であつた。気道全体を含む解剖学的領域の広い範囲の異常は治療前の MPA 患者の肺に同定されうる。個々の肺病変の有病率、クラスタリングパターン、治療への反応性は MPA の病態生理を理解するための将来の研究への基礎となりうる。

共同研究者

山形美絵子、池田啓、津島健司、家里憲、安部光洋、伊藤崇、柏熊大輔、加々美新一郎、岩本逸夫、中込大樹、杉山隆夫、丸山雄一郎、古田 俊介、David Jayne、宇野隆、巽浩一郎、中島裕史

A. 研究目的

MPA において肺病変は主要な病変の一つであり、近年の研究では予後不良との関連が報告されている。肺病変には、びまん性肺胞出血、間質性肺病変、気道病変を含めた血管外肺障害、最近では肺気腫合併肺線維症(combined pulmonary fibrosis with emphysema ;CPFE)などが報告されている。本研

究では MPA 患者の胸部 CT 画像で認められる肺病変の個々の画像の構成要素の有病率、患者の臨床的特徴との関係、クラスタリングパターンの同定、治療の反応性や生存率との関係を明らかにするため後ろ向き多施設研究を行った。

B. 研究方法

日本の3施設(千葉大学病院、旭中央病院、国立病院機構 下志津病院)において後ろ向きに167人のMPA患者を同定し、そのうち治療前の胸部CT画像が得られた150人の患者の臨床的情報を縦断的に収集した。その後肺病変から22個の画像の構成要素を決定し有病率、患者の臨床的特徴との関係、クラスタリングパターンの同定、治療の反応性や生存率との関係性を評価した。なお、本研究は3施設の倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

患者の多く(97%)は少なくとも1つの胸部異常所見をCT画像で認め、それらの異常所見には間質性肺病変(66%)、気道病変(66%)、胸膜病変(53%)、気腫性病変(37%)が含まれていた。MPA患者うち、特発性間質性肺炎に相当する肺異常のグローバルなパターンを示したのは14人(9%)だけであり、そのうちCPFEパターンが6人(4%)であった。典型的な臨床症状をもつびまん性肺胞出血患者ではそれ以外の患者と比べて浸潤影とすりガラス状陰影の頻度が高く、網状影が少なかった。多変量解析ではすりガラス状陰影はBVASと相関が認められた。一方で、気道病変の内3つの構成要素(気管支壁の肥厚、細気管支炎、および嚢胞性気管支拡張症)でMPO-ANCAと相関が認められた。潜在クラス分析では気道優位の肺病変のある患者のグループを同定した。間質性肺病変(すりガラス状陰影、網状パターン、小葉間隔壁肥厚、浸潤影、気管支血管束の肥厚)と気道病変のいくつか(細気管支炎と気管支壁の肥厚)では初期治療後3か月以内に改善を認めた。コックス比例ハザード回帰モデルでは、特発性肺線維症パターンは短い生存期間と独立して関係している唯一の胸部CT変数であった。

D. 考察

本研究は、治療前のMPA患者の胸部CT画像における肺病変の有病率を評価した最初の研究であり、間質性肺病変以外にも、気道、胸膜、および気腫性病変などの多様な肺病変がMPA患者に高頻度で認められることが明らかになった。本研究では、MPA患者における胸部CT画像上の典型的なCPFEパターンの有病率(4%)を初めて報告したが、これは過去に報告されている日本人集団で推定された特発性間質性肺炎の有病率(0.0023-0.0034%)よりも高頻度である。さらに、本研究では気道病変がMPAを有する患者において高頻度に認められ、MPA-ANCAと関係することを証明した。このことは気道病変が密接にMPAの自己免疫病態生理に関係することを示している。加えて、初期治療の後に観察された細気管支炎及び気管支壁肥厚の改善は、これらの気道病変のほとんどMPAの疾患活動性の一部である可能性が高いことを示唆している。免疫抑制療法に応答する新規MPO-ANCA関連肺症状の同定は、MPAの肺病変の病態生理学への理解に役立つと考えられる。

E. 結論

気道全体を含む解剖学的領域の広い範囲の異常は治療前のMPA患者の肺に同定されうる。個々の肺病変の有病率、クラスタリングパターン、治療への反応性はMPAの病態生理を理解するための将来の研究への基礎となりうる。

F. 研究発表

1. 論文発表

Yamagata M, Ikeda K, Tsushima K, Iesato K, Abe M, Ito T, Kashiwakuma D, Kagami S, Iwamoto I, Nakagomi D, Sugiyama T, Maruyama Y, Furuta S, Jayne D, Uno T, Tatsumi K, Nakajima H. Prevalence and responsiveness

to treatment of lung abnormalities on chest computed tomography in patients with microscopic polyangiitis: A multicenter, longitudinal, retrospective study of one

hundred fifty consecutive hospital-based Japanese patients. *Arthritis & Rheumatology*. 2016;68:713-23.

リゾチームによる COPD 増悪の予防：二重盲検無作為化プラセボ対照試験

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

リゾチーム（ムコペプチド N-アセチルムラモイルヒドロラーゼ）は我が国で広く、粘液溶解剤および抗炎症剤として使用されている。我々は、COPD の増悪に対するリゾチーム長期投与の効果を評価するため 1 年間の二重盲検無作為化プラセボ対照試験を行った。過去 1 年以内に 1 回以上の増悪歴を有する中等症から重症の COPD 患者を対象とした。リゾチーム（270mg）またはプラセボを気管支拡張薬などの標準治療に追加して 52 週間経口投与し、COPD の増悪、呼吸機能、および COPD アセスメントテスト（CAT）の点数を分析した。COPD の増悪は、投薬の変更につながる COPD の二つ以上の症状（咳、痰の量、膿性痰、または息切れ）の悪化と定義した。主要エンドポイントは増悪率とした。408 人の患者を無作為にリゾチーム群およびプラセボ群に割り当てた。2 群のベースラインの患者特性は類似であった。増悪率は 2 群間で有意差を認めなかった（1.4 vs. 1.2, $P=0.292$ ）。しかしながら、サブグループ解析により、リゾチームはプラセボに比べ、非気腫型の患者群では増悪率を低下させる可能性が示された（1.2 vs. 1.6）。また、最初の増悪までの期間（中央値）は、プラセボ群に比べリゾチーム群の非気腫型の患者で長かった。1 秒量および CAT の点数の改善は 2 群間で統計的に有意ではないものの、52 週の研究期間にわたりプラセボ群よりもリゾチーム群で常に大きかった。COPD の標準治療に追加してリゾチームを使用した場合の効果はプラセボと比較して有意差は認められず、COPD の増悪を防止するには不十分であった。

共同研究者 福地義之助、巽浩一郎、井上博雅、西村正治

A. 研究目的

COPD は進行性の疾患であるため、増悪の予防は安定期の COPD 治療として重要である。気道炎症の悪化と喀痰の増加が COPD の増悪を引き起こすこと、気道分泌が増加した COPD 患者では気道閉塞がより経時的に進行することから、痰の制御は、COPD 患者の病状および増悪の防止に寄与すると仮定される。痰の喀出を促進するカルボシステインおよび N-アセチルシステインは、COPD の増悪の予防効果を

有することが報告されている。本研究は、気管支拡張剤などの標準治療薬を受けている COPD 患者を対象として、粘液溶解剤リゾチームが COPD の増悪を防止するかどうかを明らかにするため実施した。

B. 研究方法

本研究は、2012 年 8 月から 2015 年 1 月に行われた多施設二重盲検無作為化プラセボ対照試験であり（NCT01645800）、各参加施設の治験審査委員

会の承認を受けている。

患者は日本の47の医療機関で登録された。20歳以上85歳未満で、過去1年以内に1回以上の増悪を認めた中等症以上のCOPD患者を対象とした。書面により同意した患者は、各医療機関で、COPDの診断、臨床表現型、喫煙歴などのベースライン時の特徴を記録した。患者を無作為にリゾチーム群またはプラセボ群に割り当て、リゾチーム(90 mg)またはプラセボを一日3回経口で52週間投与した。以前から投与されていた任意の気管支拡張薬と吸入コルチコステロイドは標準治療とみなし投与量を変更することなく治療終了まで継続した。

主要エンドポイントは、増悪率と最初の増悪までの期間で評価した。COPDの増悪は、投薬の変更につながる2つ以上の症状(咳、痰の量、膿性痰、または息切れ)の悪化と定義した。52週間、患者は症状日誌を記録した。二次エンドポイントは、呼吸機能(1秒量FEV₁: 4週間毎)とCAT(12, 24, 36, 52週)とした。

C. 研究結果

406人の患者(リゾチーム群202人、プラセボ群204人)が試験薬の投与を受け、340人の患者(リゾチーム群171人、プラセボ群169人)が52週間の治療を完了した。

増悪率

増悪率は、リゾチーム群とプラセボ群で有意差を認めなかった(1.4 vs. 1.2, $P=0.292$)。以下のサブグループ解析では、リゾチーム群で増悪率が低かった: 1) 最初の診断から2年以内の患者(0.7 vs. 1.0, $P=0.142$)、2) 非気腫型の患者(1.2 vs. 1.6, $P=0.128$)、3) 現喫煙者(1.0 vs. 1.2, $P=0.198$)。

最初の増悪までの期間

最初の増悪までの期間(中央値)は、リゾチーム群とプラセボ群で有意差を認めなかった(179.0日

vs. 210.0日, HR:1.06, $P=0.626$)。サブグループ解析では、診断時から2年間以内の患者(365日超 vs. 219日, HR:0.66)、非気腫型の患者(229.5日 vs. 161.0日, HR:0.62)、現喫煙者(247.0日 vs. 238.0日, HR:0.75)と、リゾチームの投与はプラセボに比べ最初の増悪までの期間を延長したが、いずれのサブグループにおいても有意差を認めなかった。

呼吸機能

リゾチーム群では、FEV₁は52週間にわたって改善された。ベースライン時から52週でのFEV₁の変化は、リゾチーム群 0.00 ± 0.02 L、プラセボ群 -0.02 ± 0.02 Lであった($P=0.653$)。リゾチーム群では、ベースライン時からのFEV₁の改善は12週目で最大であった(0.04 ± 0.02 L, $P=0.173$)。

COPD アセスメントテスト(CAT)

CATの総合点は、いずれの群でもベースライン時より改善したが、全ての評価ポイント(12, 24, 36, 52週)で、プラセボ群よりもリゾチーム群において改善が大きかった。さらに総合点が2点以上改善した患者の割合は、12週と24週でプラセボ群よりもリゾチーム群で大きく、12週目では有意差を認めた($P=0.033$)。CATの8つの質問項目のうち、質問2(痰)と質問4(坂道や階段を登った後の息切れ)のスコアはプラセボ群よりもリゾチーム群で有意に改善した($P=0.006$ および $P=0.002$)。

D. 考察

COPDの標準治療へのリゾチームの追加は、COPDの増悪の予防効果を認めなかった。しかしながら、近年、COPDは種々の臨床表現型の複合体として認識され個別ケアの重要性が強調されている。サブグループ解析の結果、非気腫型の患者ではリゾチームがCOPDの増悪を防ぐ可能性が示唆された。

リゾチームの追加によりFEV₁の改善を認めたこ

とは、リゾチームの抗炎症作用によって気道炎症が軽減されたことによる可能性がある。また、線毛移送に対するリゾチームの増強効果を介して、痰の喀出が改善され、FEV₁低下の改善をもたらされた可能性もある。過去の報告と比較しても、COPD患者でのFEV₁の経時的減少に対するリゾチームの予防効果はカルボシステインと同等であったと考える。

CATは患者の自覚症状と生活の質を評価する質問票であり、患者中心のCOPD診療において重要な治療評価方法の一つである。CATの2点以上の改善は臨床的に意義のある最小変化量であり、リゾチームの追加はCOPDの治療計画に有用であり得る。

E. 結論

COPDの標準治療への経口リゾチームの追加投与

はプラセボ投与に比べ有意差を認めず、COPDの増悪の予防には不十分であった。FEV₁、CAT、およびリゾチームの追加投与が、最初のCOPD増悪までの期間に影響を及ぼすのかどうか、更なる研究が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

Fukuchi Y, Tatsumi K, Inoue H, Sakata Y, Shibata K, Miyagishi H, Marukawa Y, Ichinose M. Prevention of COPD exacerbation by lysozyme: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *International Journal of COPD* 2016;11:831-838.

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kinose D, Ogawa E, Kudo M, Marumo S, Kiyokawa H, Hoshino Y, Hirai T, Chin K, Muro S, Mishima M	Association of COPD exacerbation frequency with gene expression of pattern recognition receptors in inflammatory cells in induced sputum	Clin Respir J	10(1)	11-21	2016
Tanimura K, Sato S, Fuseya Y, Hasegawa K, Uemasu K, Sato A, Oguma T, Hirai T, Mishima M, Muro S.	Quantitative Assessment of Erector Spinae Muscles in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Novel Chest Computed Tomography-derived Index for Prognosis.	Ann Am Thorac Soc	13(3)	334-341	2016
Takada T, Mikami A, Kitamura N, Seyama K, Inoue Y, Nagai K, Suzuki M, Moriyama H, Akasaka K, Tazawa R, Hirai T, Mishima M, Hayashida M, Hirose M, Sugimoto C, Arai T, Hattori N, Watanabe K, Tamada T, Yoshizawa H, Akazawa K, Tanaka T, Yagi K, Young LR, McCormack FX, Nakata K.	Efficacy and Safety of Long-Term Sirolimus Therapy for Asian Patients with Lymphangioleiomyomatosis	Ann Am Thorac Soc	13(11)	1912-1922	2016
Hayashida M, Yasuo M, Hanaoka M, Seyama K, Inoue Y, Tatsumi K, Mishima M; Respiratory Failure Research Group of the Ministry of Health, Labour, and Welfare, Japan.	Reductions in pulmonary function detected in patients with lymphangioleiomyomatosis : An analysis of the Japanese National Research Project on Intractable Diseases database.	Respir Investig	54(3)	193-200	2016
Ando K, Fujino N, Mitani K, Ota C, Okada Y, Kondo T, Mizobuchi T, Kurihara M, Suzuki K, Hoshika Y, Ebana H, Kobayashi E, Takahashi K, Kubo H, Seyama K	Isolation of individual cellular components from lung tissues of patients with lymphangioleiomyomatosis .	Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol	310(10)	L899-908	2016

Hayashi T, Kumasaka T, Mitani K, Okada Y, Kondo T, Date H, Chen F, Oto T, Miyoshi S, Shiraishi T, Iwasaki A, Hara K, Saito T, Ando K, Kobayashi E, Gunji-Niitsu Y, Kunogi M, Takahashi K, Yao T, Seyama K	Bronchial involvement in advanced stage lymphangioliomyomatosis : histopathologic and molecular analyses.	Hum Pathol	50	34-42	2016
Seyama K, Hirai T, Mishima M, Tatsumi K, Nishimura M; Respiratory Failure Research Group of the Japanese Ministry of Health, Labour, and Welfare	A nationwide epidemiological survey of alpha1-antitrypsin deficiency in Japan	Respir Investig	54(3)	201-206	2016
Ando K, Okada Y, Akiba M, Kondo T, Kawamura T, Okumura M, Chen F, Date H, Shiraishi T, Iwasaki A, Yamasaki N, Nagayasu T, Chida M, Inoue Y, Hirai T, Seyama K, Mishima M; Respiratory Failure Research Group of the Japanese Ministry of Health, Labour, and Welfare	Lung Transplantation for Lymphangioliomyomatosis in Japan	PLoS One	11(1)	e0146749	2016
Sekine A, Nishiwaki T, Nishimura R, Kawasaki T, Urushibara T, Suda R, Suzuki T, Takayanagi S, Terada J, Sakao S, Tada Y, Iwama A, Tatsumi K.	Prominin-1/CD133 expression as potential tissue-resident vascular endothelial progenitor cells in the pulmonary circulation.	Am J Physiol Lung Cell Mol Physio	310	1130-42	2016
Ando K, Okada Y, Akiba M, Kondo T, Kawamura T, Okumura M, Chen F, Date H, Shiraishi T, Iwasaki A, Yamasaki N, Nagayasu T, Chida M, Inoue Y, Hirai T, Seyama K, Mishima M; Respiratory Failure Research Group of the Japanese Ministry of Health, Labour, and Welfare.	Lung Transplantation for Lymphangioliomyomatosis in Japan	PLoS One	15	11 (1)	2016

<p>Nuñez O, Román A, Johnson SR, Inoue Y, Hirose M, Casanova Á, de Garibay GR, Herranz C, Bueno-Moreno G, Boni J, Mateo F, Petit A, Climent F, Soler T, Vidal A, Sánchez-Mut JV, Esteller M, López JI, García N, Gumà A, Ortega R, Plà MJ, Campos M, Ansótegui E, Molina-Molina M, Valenzuela C, Ussetti P, Laporta R, Ancochea J, Xaubet A, Pollán M, Pujana MA.</p>	<p>Study of breast cancer incidence in patients of lymphangioliomyomatosis</p>	<p>Breast Cancer Res Treat.</p>	<p>156</p>	<p>195-201</p>	<p>2016</p>
<p>Hayashida M, Yasuo M, Hanaoka M, Seyama K, Inoue Y, Tatsumi K, Mishima M; Respiratory Failure Research Group of the Ministry of Health, Labour, and Welfare, Japan</p>	<p>Reductions in pulmonary function detected in patients with lymphangioliomyomatosis : An analysis of the Japanese National Research Project on Intractable Diseases database</p>	<p>Respir investig</p>	<p>54</p>	<p>193-200</p>	<p>2016</p>
<p>Takada T, Mikami A, Kitamura N, Seyama K, Inoue Y, Nagai K, Suzuki M, Moriyama H, Akasaka K, Tazawa R, Hirai T, Mishima M, Hayashida M, Hirose M, Sugimoto C, Arai T, Hattori N, Watanabe K, Tamada T, Yoshizawa H, Akazawa K, Tanaka T, Yagi K, Young LR, McCormack FX, Nakata K</p>	<p>Efficacy and Safety of Long-term Sirolimus Therapy for Asian Patients with Lymphangioliomyomatosis</p>	<p>Ann Am Thorac Soc</p>	<p>https://dx.doi.org/10.1513/AnnalsATS.201605-3350C</p>		<p>2016</p>
<p>Kohashi Y, Arai T, Sugimoto C, Tachibana K, Akira M, Kitaichi M, Hayashi S, Inoue Y.</p>	<p>Clinical Impact of Emphysema Evaluated by High-Resolution Computed Tomography on Idiopathic Pulmonary Fibrosis Diagnosed by Surgical Lung Biopsy</p>	<p>Respiration</p>	<p>92</p>	<p>220-228</p>	<p>2016</p>

McCormack FX, Gupta N, Finlay GR, Young LR, Taveira-DaSilva AM, Glasgow CG, Steagall WK, Johnson SR, Sahn SA, Ryu JH, Strange C, Seyama K, Sullivan EJ, Kotloff RM, Downey GP, Chapman JT, Han MK, D'Armiento JM, Inoue Y, Henske EP, Bissler JJ, Colby TV, Kinder BW, Wikenheiser-Brokamp KA, Brown KK, Cordier JF, Meyer C, Cottin V, Brozek JL, Smith K, Wilson KC, Moss J; ATS/JRS Committee on Lymphangioleiomyomatosis	Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society Clinical Practice Guidelines: Lymphangioleiomyomatosis Diagnosis and Management.	Am J Respir Crit Care Med	194	746-61	2016
Oga T, Taniguchi H, Kita H, Tsuboi T, Tomii K, Ando M, Kojima E, Tomioka H, Taguchi Y, Kaji Y, Maekura R, Hiraga T, Sakai N, Kimura T, Mishima M, Chin K.	Analysis of the relationship between health status and mortality in hypercapnic patients with noninvasive ventilation.	Clin Respir J	in press.		
Ikezoe K, Oga T, Honda T, Hara-Chikuma M, Ma X, Tsuruyama T, Uno K, Fuchikami J, Tanizawa K, Handa T, Taguchi Y, Verkman AS, Narumiya S, Mishima M, Chin K.	Aquaporin-3 potentiates allergic airway inflammation in ovalbumin-induced murine asthma.	Sci Rep.	11	25781	2016
Matsumoto T, Harada N, Azuma M, Chihara Y, Murase K, Tachikawa R, Minami T, Hamada S, Tanizawa K, Inouchi M, Oga T, Mishima M, Chin K.	Plasma Incretin Levels and Dipeptidyl Peptidase-4 Activity in Patients with Obstructive Sleep Apnea.	Ann Am Thorac Soc.	13	1378-87.	2016
Murase K, Ono K, Yoneda T, Iguchi M, Yokomatsu T, Mizoguchi T, Izumi T, Akao M, Miki S, Nohara R, Ueshima K, Mishima M, Kimura T, White DP, Chin K.	Adaptive servoventilation versus oxygen therapy for sleep disordered breathing in patients with heart failure: a randomised trial.	Open Heart.	3	e000366	2016

Hamada S, Sato A, Hara-Chikuma M, Satooka H, Hasegawa K, Tanimura K, Tanizawa K, Inouchi M, Handa T, Oga T, Muro S, Mishima M, Chin K.	Role of mitochondrial hydrogen peroxide induced by intermittent hypoxia in airway epithelial wound repair in vitro.	Exp Cell Res.	344	143-51.	2016
Tachikawa R, Ikeda K, Minami T, Matsumoto T, Hamada S, Murase K, Tanizawa K, Inouchi M, Oga T, Akamizu T, Mishima M, Chin K.	Changes in Energy Metabolism after Continuous Positive Airway Pressure for Obstructive Sleep Apnea.	Am J Respir Crit Care Med.	194	729-38.	2016
Matsumoto T, Murase K, Minami T, Tachikawa R, Hamada S, Tanizawa K, Inouchi M, Handa T, Oga T, Yanagita M, Mishima M, Chin K.	Microalbuminuria in patients with overlap syndrome.	Ann Am Thorac Soc.	13	917-25.	2016
Suzuki M, Makita H, Konno S, Shimizu K, Kimura H, Kimura H, Nishimura M; Hokkaido COPD cohort study investigators.	Asthma-like features and clinical course of COPD: an analysis from the Hokkaido COPD cohort study.	Am J Respir Crit Care Med	194(11)	1358-1365	2016
Simizu K, Seto R, Makita H, Suzuki M, Ito YM, Kanda R, Ogawa E, Nakano Y, Nishimura M.	Computed tomography (CT)-assessed bronchodilation induced by inhaled indacaterol and glycopyrronium/indacaterol in COPD.	Respir Med	119	70-77	2016
Sato T, Tsujino I, Sugimoto A, Nakaya T, Watanabe T, Ohira H, Suzuki M, Konno S, Oyama-Manabe N, Nishimura M.	The effects of pulmonary vasodilating agents on right ventricular parameters in severe group 3 pulmonary hypertension: a pilot study.	Pulm Circ	6(4)	524-531	2016
Ichinose M, Taniguchi H, Takizawa A, Grönke L, Loaiza L, Voß F, Zhao Y, Fukuchi Y.	The efficacy and safety of combined tiotropium and olodaterol via the Respimat(®) inhaler in patients with COPD: results from the Japanese sub-population of the Tonado(®) studies.	Int J Chron Obstruct Pulmon Dis	11	2017-27	2016

Nakahara Y, Taniguchi H, Kimura T, Kondoh Y, Arizono S, Nishimura K, Sakamoto K, Ito S, Ando M, Hasegawa Y.	Exercise hypoxaemia as a predictor of pulmonary hypertension in COPD patients without severe resting hypoxaemia.	Respirology		Epub ahead of print	2016
Morishita-Katsu M, Nishimura K, Taniguchi H, Kimura T, Kondoh Y, Kataoka K, Ogawa T, Watanabe F, Arizono S, Nishiyama O, Nakayasu K, Imaizumi K, Hasegawa Y.	The COPD assessment test and St George's Respiratory Questionnaire: are they equivalent in subjects with COPD?	Int J Chron Obstruct Pulmon Dis	7	1543-51	2016
Omote N, Kondoh Y, Taniguchi H, Kimura T, Kataoka K, Hasegawa R, Hasegawa Y.	Acute respiratory distress syndrome due to severe pulmonary tuberculosis treated with extracorporeal membrane oxygenation: A case report and review of the literature.	Respir Med Case Rep	19	31-3	2016
Takahashi K, Taniguchi H, Ando M, Sakamoto K, Kondoh Y, Watanabe N, Kimura T, Kataoka K, Suzuki A, Ito S, Hasegawa Y.	Mean pulmonary arterial pressure as a prognostic indicator in connective tissue disease associated with interstitial lung disease: a retrospective cohort study.	BMC Pulm Med	16	55	2016
Guignabert C, Phan C, Seferian A, Huertas A, Tu L, Thuillet R, Sattler C, Le Hiress M, Tamura Y, Jutant EM, Chaumais MC, Bouchet S, Manéglier B, Molimard M, Rousselot P, Sitbon O, Simonneau G, Montani D, Humbert M.	Dasatinib induces lung vascular toxicity and predisposes to pulmonary hypertension.	J Clin Invest.	126(9)	3207-18	2016
Tamura Y, Channick RN.	New paradigm for pulmonary arterial hypertension treatment.	Curr Opin Pulm Med	22(5)	429-33	2016
Huertas A, Phan C, Bordenave J, Tu L, Thuillet R, Le Hiress M, Avouac J, Tamura Y, Allanore Y, Jovan R, Sitbon O, Guignabert C, Humbert M.	Regulatory T cell dysfunction in idiopathic, heritable and connective tissue-associated pulmonary arterial hypertension.	Chest	149(6)	1482-93	2016

Girerd B, Montani D, Jaïs X, Eyries M, Yaici A, Sztrymf B, Savale L, Parent F, Coulet F, Godinas L, Lau EM, Tamura Y, Sitbon O, Soubrier F, Simonneau G, Humbert M.	Genetic counselling in a national referral centre for pulmonary hypertension	Eur Respir J	47(2)	541-52	2016
Tamura Y, Sano M, Nakamura H, Ito K, Sato Y, Shinmura K, Ieda M, Fujita J, Kurosawa H, Ogawa S, Nakano S, Matsuzaki M, Fukuda K.	Neural crest-derived resident cardiac cells contribute to the restoration of adrenergic function of transplanted heart in rodent.	Cardiovasc Res	109(3)	350-7.	2016
Okura K, Kawagoshi A, Iwamura M, Sugawara K, Tkahashi H, Kashiwagura T, Homma M, Satake M, Shioya T	Contractile capability of the diaphragm assessed by ultrasonography predicts nocturnal oxygen saturation in COPD.	Respirology	22(2)	301-306	2017
Iwakura M, Okura K, Shibata K, Kawagoshi A, Sugawara K, Takahashi H, Shioya T.	Relationship between balance and physical activity measured by an activity monitor in elderly COPD patients.	Int J Chron Obstruct Pulmon Dis	11	1505-14	2016
Kitaguchi Y, Yasuo M, Hanaoka M	Comparison of pulmonary function in patients with COPD, asthma-COPD overlap syndrome, and asthma with airflow limitation	Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.	11	991-997	2016
Ando K, Okada Y, Akiba M, Kondo T, Kawamura T, Okumura M, Chen F, Date H, Shiraishi T, Iwasaki A, Yamasaki N, Nagayasu T, Chida M, Inoue Y, Hirai T, Seyama K, Mishima M; Respiratory Failure Research Group of the Japanese Ministry of Health, Labour, and Welfare	Lung Transplantation for Lymphangiomyomatosis in Japan	PLoS One	11(1)	e0146749	2016

Hayashi T, Kumasaka T, Mitani K, Okada Y, Kondo T, Date H, Chen F, Oto T, Miyoshi S, Shiraishi T, Iwasaki A, Hara K, Saito T, Ando K, Kobayashi E, Gunji-Niitsu Y, Kunogi M, Takahashi K, Yao T, Seyama K	Bronchial involvement in advanced stage lymphangioleiomyomatosis : histopathologic and molecular analyses.	Hum Pathol	50	34-42	2016
Yamauchi Y, Yasunaga H, Sakamoto Y, Hasegawa W, Takeshima H, Urushiyama H, Jo T, Matsui H, Fushimi K, Nagase T.	Mortality associated with bone fractures in COPD patients	Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.	11	2335-2340	2016
Yamauchi Y, Yasunaga H, Hasegawa W, Sakamoto Y, Takeshima H, Jo T, Matsui H, Fushimi K, Nagase T.	Effect of outpatient therapy with inhaled corticosteroids on decreasing in-hospital mortality from pneumonia in patients with COPD.	Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.	11	1403-1411	2016
Chubachi S, Sato M, Kameyama N, Tsutsumi A, Sasaki M, Tateno H, Nakamura H, Asano K, Betsuyaku T; Keio COPD Comorbidity Research (K-CCR) Group	Identification of five clusters of comorbidities in a longitudinal Japanese chronic obstructive pulmonary disease cohort	Respir Med	117	272-279	2016
Sato M, Chubachi S, Sasaki M, Haraguchi M, Kameyama N, Tsutsumi A, Takahashi S, Nakamura H, Asano K, Betsuyaku T.	Impact of mild exacerbation on COPD symptoms in a Japanese cohort	Int J Chron Obstruct Pulmon Dis	11	1269-78	2016
Haraguchi M, Nakamura H, Sasaki M, Miyazaki M, Chubachi S, Takahashi S, Asano K, Jones PW, Betsuyaku T; Keio COPD Comorbidity Research (K-CCR) Group	Determinants of chronic obstructive pulmonary disease severity in the late-elderly differ from those in younger patients.	BMC Res Notes	9	7	2016

Comparison of the COPD Population Screened and International Primary Care Airway Group Questionnaires in a general Japanese population: the Hisayama study	Tsukuya G, Samukawa T, Matsumoto K, Fukuyama S, Kumamoto T, Uchida A, Koriyama C, Ninomiya T, Inoue H	Int J Chron Obstruct Pulmon Dis	11	1903-1909	2016
Fukuyama S, Matsumoto K, Kaneko Y, Kan-o K, Noda N, Tajiri-Asai Y, Nakano T, Ishii Y, Kiyohara Y, Nakanishi Y, Inoue H	Prevalence of Airflow Limitation Defined by Pre- and Post-Bronchodilator Spirometry in a Community-Based Health Checkup: The Hisayama Study	Tohoku J Exp Med	238	179-184	2016
Evans JD, Girerd B, Montani D, Wang XJ, Galiè N, Austin ED, Elliott G, Asano K, Grünig E, Yan Y, Jing ZC, Manes A, Palazzini M, Wheeler LA, Nakayama I, Satoh T, Eichstaedt C, Hinderhofer K, Wolf M, Rosenzweig EB, Chung WK, Soubrier F, Simonneau G, Sitbon O, Gräf S, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Humbert M, Morrell NW	BMPR2 mutations and survival in pulmonary arterial hypertension: an individual participant data meta-analysis	Lancet Respir Med	4(2)	129-37	2016
Mazaki T, Kasai T, Yokoi H, Kuramitsu S, Yamaji K, Morinaga T, Masuda H, Shirai S, Ando K.	Impact of Sleep-Disordered Breathing on Long-Term Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndrome Who Have Undergone Primary Percutaneous Coronary Intervention	J Am Heart Assoc	5(6)	pii: e003270 . doi: 10.1161/JAHA.116.003270..	2016
Yamakoshi S, Kasai T, Tomita Y, Takaya H, Kasagi S, Kawabata M, Narui K, Setoguchi Y.	Comparison of clinical features and polysomnographic findings between men and women with sleep apnea.	J Thorac Dis.	8(1)	145-151	2016
Fujita Y, Yamauchi M, Uyama H, Kumamoto M, Koyama N, Yoshikawa M, Strohl KP, Kimura H.	Variability of breathing during wakefulness while using CPAP predicts adherence.	Respirology	in press		2016

Fukuchi Y, Tatsumi K, Inoue H, Sakata Y, Shibata K, Miyagishi H, Marukawa Y, Ichinose M	Prevention of COPD exacerbation by lysozyme: a double-blind, randomized, placebo-controlled study	International Journal of COPD	11	831-838	2016
Yamagata M, Ikeda K, Tsushima K, Iesato K, Abe M, Ito T, Kashiwakuma D, Kagami S, Iwamoto I, Nakagomi D, Sugiyama T, Maruyama Y, Furuta S, Jayne D, Uno T, Tatsumi K, Nakajima H	Prevalence and responsiveness to treatment of lung abnormalities on chest computed tomography in patients with microscopic polyangiitis: A multicenter, longitudinal, retrospective study of one hundred fifty consecutive hospital-based Japanese patients	Arthritis & Rheumatology	68	713-23	2016
Matsumura T, Terada J, Kinoshita T, Sakurai Y, Yahaba M, Ema R, Amata A, Sakao S, Nagashima K, Tatsumi K, Hiwasa T	Circulating anti-coatomer protein complex subunit epsilon (COPE) autoantibodies as a potential biomarker for cardio- and cerebro-vascular events in patients with obstructive sleep apnea	J Clin Sleep Med	in press		2016
Terada J, Fukushi I, Takeda K, Hasebe Y, Pokorski M, Tatsumi K, Okada Y	Disharmony between wake- and respiration-promoting activities: effects of modafinil on ventilatory control in rodents	Respiratory Research	17	148	2016
Sakao S, Daimon M, Voelkel N, Miyauchi H, Jujo T, Sugiura T, Ishida K, Tanabe N, Kobayashi Y, Tatsumi K	Right ventricular sugars and fats in chronic thromboembolic pulmonary hypertension	Int J Cardiol	219	143-9.	2016
Suzuki T, Tada Y, Nishimura R, Kawasaki T, Sekine A, Urushibara T, Kato F, Kinoshita T, Ikari J, West JD, Tatsumi K	Endothelial-to-mesenchymal transition in lipopolysaccharide-induced acute lung injury drives a progenitor cell-like phenotype	<i>Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol</i>	310(11)	L1185-98	2016

Nishimura R1, Tanabe N, Sekine A, Kasai H, Suda R, Kato F, Jujo T, Sugiura T, Shigeta A, Sakao S, Tatsumi K	Synergistic effects of ACE insertion/deletion and GNB3 C825T polymorphisms on the efficacy of PDE-5 inhibitor in patients with pulmonary hypertension	Respiration	91(2)	132-40	2016
Suda R, Tanabe N, Ishida K, Kato F, Urushibara T, Sekine A, Nishimura R, Jujo T, Sugiura T, Shigeta A, Sakao S, Tatsumi K	Prognostic and pathophysiological marker for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: usefulness of diffusing capacity for carbon monoxide at diagnosis	Respirology	22(1)	179-186.	2016
Jujo T, Tanabe N, Sakao S, Ishibashi-Ueda H, Ishida K, Naito A, Kato F, Takeuchi T, Sekine A, Nishimura R, Sugiura T, Shigeta A, Masuda M, Tatsumi K	Severe pulmonary arteriopathy is associated with persistent hypoxemia after pulmonary endarterectomy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension	PLoS One	11(8)	e0161827	2016
Kato F, Tanabe N, Ishida K, Suda R, Sekine A, Nishimura R, Jujo T, Sugiura T, Sakao S, Tatsumi K	Coagulation-fibrinolysis system and postoperative outcomes of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension	Circ J	80(4)	970-9	2016