

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

慢性血栓塞栓性肺高血圧症（Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: CTEPH）  
に対する Cone-beam CT 及び Area detector CT ガイドによる肺動脈バルーン拡張術の効果と安全性

研究分担者 大郷 剛  
国立循環器病研究センター 肺循環科・肺高血圧先端医学研究部 部長  
研究分担者 植田 初江  
国立循環器病研究センター病理部 部長

研究要旨

慢性血栓塞栓性肺高血圧症（Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: CTEPH）は慢性的な器質化血栓の肺血管への閉塞と肺高血圧症が併存した疾患である。肺動脈バルーン拡張術（Balloon Pulmonary Angioplasty: BPA）はカテーテルによる新規治療であるが特に末梢病変に対する治療の方法論が確立されていない。近年の CT 等の画像の進歩により末梢病変の観察が可能になっている。我々は近年の進歩した Cone-beam CT 及び Area detector CT を使用した末梢型 CTEPH に肺動脈バルーン形成術を施行した 80 人の患者において有効性と安全性を検討した。一人の患者において 4.8 回の治療を行い合計で 385 回の BPA を行った。3 カ月、1 年までに症状、6 分間歩行、BNP、運動耐容能、血行動態において有意に改善した。死亡例はなく、重症なワイヤー穿孔（0.3%）、重症な再灌流性障害（0.3%）と重症な合併症は極めて低値であった。Cone-beam CT 及び Area detector CT を使用した末梢型 CTEPH に対する肺動脈バルーン形成術は有効であり、BPA の術前評価において有効と考えられた。

A. 研究目的

末梢型 CTEPH に対して Cone-beam CT 及び Area detector CT を使用して肺動脈バルーン形成術の有効性と安全性を検討する。

B. 研究方法

末梢型 CTEPH において Cone-beam CT 及び Area detector CT を術前病変評価として使用し、肺動脈バルーン形成術を施行した 80 人の患者において治療の詳細情報、有効性（WHO-FC、6 分間歩行距離、BNP、血行動態、血液ガス、運動耐容能）と安全性（死亡、心原性ショック、ワイヤー穿孔、再灌流性障害、喀血、アレルギー等）を検討した。

C. 結果

80 人の手術適応外の CTEPH 患者（平均 68 歳、肺高血圧治療薬 61% 内服下）に対して治療を行った。合計セッションは 385 回、一人の患者につき平均  $4.8 \pm 21$  回、segmental（738 本）subsegmental（1155 本）に対して治療を行った。平均被ばく時間は 45.9 分、平均造影剤使用量 180ml、平均バルーン径 3.0mm であった。WHO-FC は  $3.0 \pm 0.4$ （治療前）より  $1.7 \pm 0.5$ （1 年後）に改善。平均肺動脈圧は  $42 \pm 11$  より  $23 \pm 5$  に低下した。心係数は  $2.3 \pm 0.6$  より 1 年後は  $2.6 \pm 0.7$  と改善していた。酸素化も  $\text{PaO}_2$  は  $60.6 \pm 8.3$  より 1 年後には  $71.0 \pm 9.3$  まで改善した。安全性に関しては死亡例 0、心原性ショック 0、重症なワイヤー穿孔（0.3%）、重症な再灌流性障害（0.3%）と重症な合併症は極めて低値であった。

#### D. 考察

BPA 治療において末梢病変を術前に決定できることは極めて重要である。通常の CT 検査や、肺動脈造影では病変を確認することは困難であった。そのため種々の検査にて perfusion の低下している部位において選択的に血管造影を行うが病変が不明瞭であることは往々にしてあり、そこが限界でもあった。今まで詳細に血管内超音波等による血管内の情報を確認する方法もあったが、煩雑さ、コストの面、合併症のリスク等が問題となっている。一般的にどのような血管内治療においても術前に治療ターゲット病変を確認した上で治療を行うことが重要であり、治療時点でないとターゲットが不明であることは問題である。今回検討した Cone-beam CT 及び Area detector CT は術前検査として行える点、解像度の点で極めて優れている。この方法を用いて BPA を行い効果、安全性において有効であった。比較的患者数も小規模であり、今後さらなる CT の発展によりより簡便で詳細な情報が得られると考えられる。

#### E. 結論

Cone-beam CT 及び Area detector CT を使用した末梢型 CTEPH に対する肺動脈バルーン形成術は有効であり、BPA の術前評価において有効と考えられた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文

Ogo T, Fukuda T, Tsuji A, Fukui S, Ueda J, Sanda Y, Morita Y, Asano R, Konagai N, Yasuda S. Efficacy and safety of balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension guided by cone-beam computed tomography and electrocardiogram-gated area detector computed tomography. *Eur J Radiol* 89:270-276, 2017.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

左室収縮機能障害を有する心不全患者における陽圧呼吸療法の機能的僧帽弁閉鎖不全に対する急性効果

研究分担者 葛西 隆敏

順天堂大学大学院医学研究科 循環器内科・心血管睡眠呼吸医学講座 准教授

研究要旨

左室収縮機能障害を有する心不全 (systolic heart failure: sHF) 患者では高頻度に僧帽弁閉鎖不全 (mitral regurgitation: MR) を合併することは知られている。急性非代償性心不全の急性期 sHF 患者において、30 分間の Positive airway pressure (PAP) 療法が有意に機能的 MR の程度を減らしたと報告されているが、安定した sHF 患者における短時間の PAP 療法がどのように MR に影響するか詳細な機序は不明であり、特に心拍出量 (stroke volume: SV) への影響も含めた機序は明らかではない。PAP 療法のなかでは、continuous positive airway pressure (CPAP)、Bilevel PAP、adaptive servo ventilation (ASV) が心不全治療における有効な手段とされている。今回我々は、ASV を含む PAP 療法を短時間負荷することで安定した sHF 患者の機能的 MR がどのように変化するかを調べ、機能的 MR の変化とともに順行性 SV (forward SV: fSV) の変化を調べることを目的とした検討を行った。

MR を伴う sHF 患者に 10 分間ずつ CPAP 4 および 8cmH<sub>2</sub>O、ASV (EPAP 4cmH<sub>2</sub>O、PS 0-4cmH<sub>2</sub>O) をランダムな順序で使用しながら心エコーを施行し、MR や fSV の評価を行った。MR は PAP の圧が上がるにつれて減少し、CPAP 8cmH<sub>2</sub>O 下と ASV 下では有意に減少したが、CPAP 8cmH<sub>2</sub>O と ASV で MR の減少の程度には差は見られなかった。fSV は PAP 療法の設定を変化させても特に変化は見られなかったが、ベースラインの左室収縮末期容積が大きい群 (P=0.023) では PAP 療法により fSV が増加し、ベースラインの fSV が保たれている群 (P= 0.028) では PAP 療法により fSV が減少していた。 に関しては、PAP 療法により左室壁内外の圧較差軽減、胸腔内外の血管系の圧勾配が形成され、後負荷が減少することで fSV が増加し MR が減少すること、静脈還流量減少 (前負荷減少) により肺うっ血改善と左室容積減少がみられ fSV が増加 (フランク-スターリングの法則) し MR 減少することが機序として考えられた。また、 に関しては、もともと肺うっ血がないか軽度であることが想定され、静脈還流量減少 (前負荷減少) から左室容積減少を呈するものの、心臓内を流れる全血流量の低下によって fSV も MR 減少すると考察された。

共同研究者：加藤隆生

A. 研究目的

sHF 患者に高頻度に MR を合併することが報告されている。急性非代償性心不全の急性期 sHF 患者において、30 分間の PAP 療法が有意に機能的 MR の程度を減らしたことが Bellone らにより報告されているが、血行動態が安定した sHF 患者における短時間の PAP 療法がどのように MR に対して影響をもたらすか詳細な機序は不明で、特に SV への影響も含めた機序は明らかではない。CPAP、Bilevel PAP、ASV などの PAP 療法が心不全治療における有効な手段の一つであるとされており、本研究では ASV を含む PAP 療法を短時間負荷することで安定した sHF 患者の機能的 MR がどのように変化するかを調べ、機能的 MR の変化とともに前向き SV (forward SV: fSV) の変化を調べることを目的とした。

B. 研究方法

20 人の MR を伴う sHF 患者 (男性 14 人) に 10 分間ずつ CPAP 4 および 8cmH<sub>2</sub>O、ASV (EPAP 4cmH<sub>2</sub>O、

PS 0-4 cmH<sub>2</sub>O) をランダムな順序で使用しながら心エコーを施行した。MR は心尖部四腔像で得られる左房 (left atrium: LA) と MR jet の面積比 (MR/LA ratio) で評価し、順行性 SV (forward SV: fSV) は左室流出路の面積と左室流出路の velocity time integral の積で評価した。

### C. 結果

MR は CPAP 8cmH<sub>2</sub>O (0.30±0.12) と ASV (0.29±0.12) で Baseline (0.37±0.12) と CPAP 4cmH<sub>2</sub>O (0.34±0.12) と比較して有意に減少した (P<0.001)。PAP の圧が上がるにつれ MR は減少するが、CPAP 8cmH<sub>2</sub>O と ASV で MR の減少の程度には差は見られなかった。また fSV は PAP 療法の設定を変化させても特に変化は見られなかった。ただし、ベースラインの左室収縮末期容積が大きい群 (P=0.023) では PAP 療法により fSV が増加し、ベースラインの fSV が保たれている群 (P= 0.028) では PAP 療法により fSV が減少していた。

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

### D. 考察

PAP 療法による機能性 MR 減少の機序としては以下のことが考えられる。左室拡大した患者、fSV が落ちている患者では、後負荷の変化に感受性が高く、PAP 療法にて左室壁内外の圧較差軽減、胸腔内外の血管系の圧勾配が形成され、後負荷が減少することにより fSV 増加し MR 減少すること、静脈還流量減少 (前負荷減少) することでうっ血改善と左室容積減少がみられ、fSV が増加 (フランク-スターリングの法則) により MR 減少することが考えられた。左室拡大のない患者、fSV が保たれた患者については、もともと後負荷依存状態ではなく、静脈還流量減少 (前負荷減少) が左室容積減少を呈し、fSV 減少させることで全流量減少に伴い MR 減少すると推察された。本研究では ASV において平均気道陽圧は呼気時 4cmH<sub>2</sub>O、吸気時 5cmH<sub>2</sub>O 程度であり、CPAP 8cmH<sub>2</sub>O と明らかな差があるにもかかわらず、血行動態への影響は本質的に同等であった。これは、ASV が有する交感神経抑制効果や換気量を一定に保つ servo-ventilation による効果である可能性が示唆された。

### E. 結論

機能性 MR を有する sHF 患者において、CPAP 8cmH<sub>2</sub>O や ASV といった PAP 療法は fSV を変化させずに MR を減少させるが、左室が拡大傾向にある患者では MR の改善に fSV の増加が関与することが考えられた。

### F. 研究発表

#### 1. 論文

Kato T, Kasai T, Yatsu S, Murata A, Matsumoto H, Suda S, Hiki M, Shiroshita N, Kato M, Kawana F, Miyazaki S and Daida H. Acute effects of positive airway pressure on functional mitral regurgitation in patients with systolic heart failure. *Front. Physiol.* 2017;8:921. doi: 10.3389/fphys.2017.00921.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

軽症から中等症の特発性肺線維症における平均肺動脈圧の推移

研究分担者 近藤 康博  
公立陶生病院 呼吸器・アレルギー疾患内科 主任部長

研究要旨

特発性肺線維症（idiopathic pulmonary fibrosis; IPF）は原因不明の予後不良疾患である。肺高血圧症合併のみならず、平均肺動脈圧（mean pulmonary arterial pressure; MPAP）が21～24mmHgの境界型肺高血圧症の合併はIPF症例の予後不良因子と報告されている。過去に肺移植登録を要する進行期IPF症例においてMPAPが経時的に上昇し、肺高血圧症合併率が増加することが示されている。しかしながら、より軽症のIPF症例におけるMPAPの進行に関して十分な報告はなされていない。今回、我々は軽症から中等症のIPF症例におけるMPAPの経時変化とその関連因子を評価した。初回評価およびその1年以降経過した時点（中央値：1.8年）で右心カテーテル検査を再施行したIPF症例のうち、予測努力性肺活量50%、肺動脈楔入圧15mmHgであった95例を対象とした。初回評価時及び再評価時の肺循環動態を比較すると、MPAPは有意な上昇を認めた（16.8mmHg vs 20.2mmHg;  $P < 0.001$ ）。1年でのMPAP変化量（MPAP）は1.8mmHg/年であり、初回評価時の6分間歩行試験における最低SpO<sub>2</sub>が有意な関連因子であった。肺動脈圧の経時変化がIPF症例の予後に与える影響を評価するために、年齢、性別、初回評価時のMPAP、予測努力性肺活量で補正した多変量Cox比例ハザード解析を行ったところ、MPAPは独立予後規定因子であった（ハザード比1.21;  $P = 0.001$ ）。これらの結果から、軽症から中等症のIPF症例において肺動脈圧が進行性に上昇し、初回評価時の6分間歩行試験における低酸素血症が関連していることが示された。また、肺動脈圧の経時の上昇がIPF症例の死亡率上昇に寄与することが明らかとなった。

共同研究者：寺町涼、谷口博之、木村智樹、片岡健介、鈴木淳、名古屋大学医学部附属病院 先端医療・臨床研究支援センター：安藤昌彦、名古屋大学医学部附属病院 呼吸器内科：古川大記、阪本孝司、長谷川好規

A. 研究目的

軽症から中等症のIPF症例におけるMPAPの経時変化とその関連因子を評価した。

B. 研究方法

公立陶生病院において2007年5月から2013年12月までに右心カテーテル検査を含む初回多面的評価を行い、初回評価後1年以降において右心カテーテル検査を再施行した症例を後方視的に検討した。予測努力性肺活量<50%または、肺動脈楔入圧>15mmHgの症例は対象から除外した。

C. 結果

対象症例は95例であった。右心カテーテル再施行までの期間の中央値は1.8年であった。MPAPは右心カテーテル再施行時に有意に高値であった（16.8mmHg vs 20.2mmHg;  $P < 0.001$ ）。MPAPの1年間の変化量（MPAP）は1.8mmHg/年であった。多変量解析から、6分間歩行試験における最低SpO<sub>2</sub>はMPAPの独立規定因子であった。年齢、性別、初回評価時のMPAP、予測努力性肺活量で補正した多変量Cox比例ハザード解析において、MPAPは死亡の独立規定因子であった（ハザード比1.21;  $P = 0.001$ ）。

#### D. 考察

既存の報告では肺移植登録時の進行期 IPF 症例において MPAP が経時的に上昇することが示されているが、本症例ではより軽症な IPF 症例においても MPAP が進行性に上昇することを示した。低酸素血症は肺動脈平滑筋細胞の増殖及び過剰形成を引き起こす様々なメディエーターを活性化するのみならず、低酸素性血管攣縮による不可逆的な血管リモデリングを誘発する。本研究では初回評価時の 6 分間歩行試験における低酸素が MPAP 上昇に関連していたが、以上のメカニズムの関与が考えられた。

肺高血圧症合併は IPF 症例における予後不良因子であるが、肺動脈圧の進行性の上昇が IPF 症例の予後に与える影響は、肺移植登録を行った進行期 IPF のみでしか報告されていない。本研究結果は早期の IPF 症例における、肺循環動態の予後に与える影響を示した。

#### E. 結論

MPAP は 6 分間歩行試験における低酸素と有意に関連を認めた。軽症から中等症の IPF 症例において、MPAP 上昇は死亡率増加に関連を認めた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文

Teramachi R, Taniguchi H, Kondoh Y, Ando M, Kimura T, Kataoka K, Suzuki A, Furukawa T, Sakamoto K, Hasegawa Y. Progression of mean pulmonary arterial pressure in idiopathic pulmonary fibrosis with mild to moderate restriction. *Respirology*. 2017;22(5):986-990.

## 肺動脈性肺高血圧症の肺動脈内皮細胞におけるオートファジーの関与

研究分担者 坂尾 誠一郎  
千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学 講師

### 研究要旨

肺動脈性肺高血圧症（PAH）成立過程の一つに、肺動脈壁構成細胞の増殖による肺血管リモデリングが挙げられその制御が治療課題とされている。本研究では、肺血管内皮細胞（PVECs）におけるオートファジーに着目しリバーシブルモデリングを図る新たな治療法の探索を行った。Sugen5416（SU）+低酸素暴露による重症 PAH モデルラットを作成し、SU 投与後 8 週まで経時的に、血行動態的・病理学的評価およびフローサイトメトリーによる PVECs 動態評価を行った。次にラパマイシンによるオートファジー賦活化実験を行った。PVECs は、SU 投与後 1 週をピークに細胞増殖が亢進し、その後も増殖が維持された。また後期にかけて細胞死の減少を認めた。オートファジーマーカーである LC3 は 1 週から 3 週にかけ発現の増加を認めた。またラパマイシンを投与したところ、オートファジーの賦活と共に、PVECs の細胞増殖・細胞死バランスが改善され、結果として右室収縮期圧や肺血管リモデリングも改善させた。オートファジーは PAH の病態に対し保護的に働く可能性が示唆された。

共同研究者：加藤史照 千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学

### A. 研究目的

肺血管内皮細胞（PVECs）におけるオートファジーに着目し、肺動脈性肺高血圧（PAH）における PVECs でのオートファジーの役割を解析し、新たな治療法の探索をすることを目的とした。

### B. 研究方法

Sugen5416（SU）+低酸素暴露による重症 PAH モデルラット（Sugen/Hypoxia ラット）を作成し、SU 投与後 8 週まで経時的に、血行動態的・病理学的評価およびフローサイトメトリーによる PVECs 動態評価を行った。次にラパマイシンによるオートファジー賦活化実験を行った。

### C. 結果

Sugen/Hypoxia ラットでは右室収縮期圧、右室/左室+中隔比は SU 投与後 3 週以降で上昇しており、経時的に肺動脈リモデリングは進行していた。フローサイトメトリーにおける PVECs 評価では Sugen/Hypoxia ラットはコントロールに比し、総 PVECs 数は有意に増加し、増殖能（BrdU）は初期および後期に増加、アポトーシス（Hoechst による核染色で 2 倍体未満）は後期で低下、オートファジー（LC3）は初期に増加していた。また免疫組織染色では、Sugen/Hypoxia ラットの LC3 は主に微小血管で変化することが確認され、増殖能（Ki67）は全期間において増加、アポトーシス（TUNEL）も後期にかけて低下していた。DNA 損傷の指標である 53BP1 は Sugen/Hypoxia ラットにて後期で増加していた。Sugen/Hypoxia ラットに SU 後 3 週以降でラパマイシンを投与し 8 週で評価したところ、ラパマイシン投与群は Vehicle 投与群と比し、右室収縮期圧、右室/左室+中隔比は有意に低下し、肺動脈リモデリングも改善した。フローサイトメトリーによる PVECs 評価では、ラパマイシン投与群では、総 PVECs 数が減少し、オートファジーが有意に増加し、増殖能は有意に低下、アポトーシスは有意に増加していた。また免疫組織染色でもラパマイ

シン投与群では、増殖能低下、アポトーシス増加が確認された。また 53BP1 はラパマイシン投与群で有意に低下していた。

#### D. 考察

Sugen/Hypoxia ラットにおける PAH 進展過程の経時評価において初期にオートファジーが亢進されていることが示された。オートファジーの亢進消失時期にラパマイシンによりオートファジーを賦活すると、肺血管内皮細胞の増殖・アポトーシスバランスが改善され血行動態が改善された。PAH 進展過程の後期にかけては相対的にオートファジーが減少している可能性があり、賦活させることでそのメンテナンス作用により PAH が改善される可能性が示唆された。

#### E. 結論

オートファジーは PAH の病態に対し保護的に働く可能性が示唆された。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文

Kato F, Sakao S, Takeuchi T, Suzuki T, Nishimura R, Yasuda T, Tanabe N, Tatsumi K. Endothelial cell-related autophagic pathways in Sugen/hypoxia-exposed pulmonary arterial hypertensive rats. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2017;313(5):L899-L915.



## 超音波断層法による横隔膜の収縮機能評価は COPD における夜間酸素飽和度を予測する

研究分担者 塩谷 隆信  
秋田大学大学院医学系研究科保健学専攻 教授

### 研究要旨

慢性閉塞性肺疾患（COPD）における横隔膜機能は夜間の低酸素血症を予測するために役立つ可能性がある。近年、超音波断層法は横隔膜の評価に広く用いられてきている。我々は COPD における超音波断層法による横隔膜の収縮機能と夜間経皮酸素飽和度（NSpO<sub>2</sub>）との関連を検討した。28 例の男性 COPD 患者（年齢 73±7 歳，対予測 1 秒量:54.2±19.0%）.横隔膜筋厚(Tdi)を超音波断層法で評価した。最大吸気位と最大呼気位で Tdi の変化率を計測した（% Tdi）。NSpO<sub>2</sub> の平均値（NSpO<sub>2</sub>mean），全睡眠時間（TST）中の 4% 以上の酸素飽和度の低下時間（DA4%）および酸素飽和度 90%以上の低下時間（SB90%）を終夜オキシメトリーにより計測した。日中の動脈血酸素分圧（PaO<sub>2</sub>）および最大吸気圧（PImax）も測定した。すべての測定者においては軽度低酸素血症かあるいは低酸素血症がみられなかった（PaO<sub>2</sub>,77.3±8.6mmHg）。NSpO<sub>2</sub>mean,DA4 そして SB90 は,% Tdi, TDi, PaO<sub>2</sub>, %PImax, GOLD stage と有意に関連していた。重回帰分析により,% Td と PaO<sub>2</sub> は NSpO<sub>2</sub>mean の予測因子であった。本研究により,NSpO<sub>2</sub> と超音波断層法による横隔膜の収縮機能には高い相関関係にあることが示唆された。% Tdi と PaO<sub>2</sub> を組み合わせることにより,日中,軽度な低酸素血症があるかあるいは低酸素血症のない COPD 患者において NSpO<sub>2</sub> を予測できる可能性がある。

共同研究者：大倉和貴、市立秋田総合病院リハビリテーション科

### A. 研究目的

日中,軽度な低酸素血症があるかあるいは低酸素血症のない COPD 患者において,超音波断層法を用いた横隔膜の収縮機能と NSpO<sub>2</sub> の関係を解明することを目的とした。

### B. 研究方法

28 例の男性 COPD 患者(年齢 73±7 歳,対予測 1 秒量:54.2±19.0%)を対象とした。横隔膜筋厚は,高分解能超音波断層装置(Noblus,アロカ社製,東京)を用い,第 8-9 肋間前,中腋下線上か最大吸気位および最大呼気位において測定した。全肺気量位の筋厚(Tdi<sub>TLC</sub>)と最大呼気位(Tdi<sub>RV</sub>)を測定し,Tdi の変化率(% Tdi)を計算した。NSpO<sub>2</sub>の平均値(NSpO<sub>2</sub>mean),全睡眠時間(TST)中の 4%以上の酸素飽和度の低下時間(DA4%)および酸素飽和度 90%以上の低下時間(SB90%)を終夜オキシメトリーは,パルスオキシメータ(PULSOX-Me300,帝人在宅医療,東京)を用いて計測した。一般呼吸機能,最大吸気圧(PImax),動脈血酸素分圧(PaO<sub>2</sub>),二酸化炭素分圧(PaCO<sub>2</sub>),最大吸気圧(PImax)を測定した。横隔膜筋厚は,高分解能超音波断層装置(Noblus,アロカ社製,東京)を用い,第 8-9 肋間前,中腋下線上か最大吸気位および最大呼気位において測定した。全肺気量位の筋厚(Tdi<sub>TLC</sub>)と最大呼気位(Tdi<sub>RV</sub>)を測定し,Tdi の変化率(% Tdi)を計算した。本研究は,市立秋田総合病院と秋田大学大学院医学系研究科の倫理委員会の承認をうけ,ヘルシンキ宣言に基づいて,書面同意を得て実施した。

### C. 結果

NSpO<sub>2</sub>mean, DA4 そして SB90 は, % Tdi, TDi, PaO<sub>2</sub>, %Pl max, GOLD stage と有意に相関していた . また , % Tdi は NSpO<sub>2</sub>mean とは有意の正の相関 , DA4% そして SB90% とは有意の負の相関関係がみられた . 重回帰分析により , % Td と PaO<sub>2</sub> は NSpO<sub>2</sub>mean の予測因子であった (  $F_{(2,25)}=28.248$ ,  $P<0.001$  ).

#### D. 考察

本研究の結果 , 日中 , 軽度な低酸素血症があるかあるいは低酸素血症のない COPD 患者において , % Tdi は NSpO<sub>2</sub>mean と有意の正の相関 , DA4% そして SB90% とは有意の負の相関関係がみられた . 重回帰分析により , % Td と PaO<sub>2</sub> は NSpO<sub>2</sub>mean の予測因子であることが示された . 本研究により , NSpO<sub>2</sub> と超音波断層法による横隔膜の収縮機能には高い相関関係にあることが示唆された . % Tdi と PaO<sub>2</sub> を組み合わせることにより , 日中 , 軽度な低酸素血症があるかあるいは低酸素血症のない COPD 患者において NSpO<sub>2</sub> を予測できる可能性があることが示唆された .

本研究成果は , 日中 , 軽度な低酸素血症あるいは低酸素血症のない COPD 患者において , 超音波断層法による横隔膜機能を評価することにより , 夜間睡眠中の低酸素血症を予測することが可能であることが示された . 超音波断層法による横隔膜機能評価は非侵襲的であることから , 今後 , COPD の夜間低酸素血症の評価にその有用性が益々高まっていくことが予想される .

#### E. 結論

NSpO<sub>2</sub> と超音波断層法による横隔膜の収縮機能には高い相関関係にあることが示唆された . % Tdi と PaO<sub>2</sub> を組み合わせることにより , 日中 , 軽度な低酸素血症があるかあるいは低酸素血症のない COPD 患者において NSpO<sub>2</sub> を予測できる可能性がある .

#### F. 研究発表

##### 1. 論文

Okura K, Kawagoshi A, Iwakura M, Sugawa K, Takahashi H, Kashiwakura T, Homma M, Satake M, Shioya T. Contractile capability of the diaphragm assessed by ultrasonography predicts nocturnal oxygen saturation in COPD. *Respirology* 2017;22:301-306.

## 自然気胸発症者から Birt-Hogg-Dubé 症候群を疑うための新規スコアリングシステム

研究分担者 瀬山 邦明  
順天堂大学大学院医学研究院 呼吸器内科学 先任准教授

### 研究要旨

Birt-Hogg-Dubé 症候群（BHDS）は、多発性肺のう胞と自然気胸を契機に疑われる希な遺伝性疾患である。BHDS では原発性自然気胸例（PSP）との鑑別に有用な胸部 CT 所見が知られているが、臨床情報において BHDS と PSP の鑑別に有用なものは未検討である。本研究では、気胸の家族歴（スコア 3）、両側同時気胸の既往（スコア 3）、初回気胸時の年齢が 25 歳以上（スコア 2）、BMI 18.5（スコア 2）、女性（スコア 1）の 5 つの臨床情報の総スコアが 4 点（総スコア 11 点）であれば、感度 93%、特異度 86%、AUC 0.953 で BHDS と PSP を鑑別できることを明らかにした。

共同研究者：江花弘基、溝渕輝明、栗原正利、小林悦子、芳賀高浩、岡本翔一

### A. 研究目的

BHD 症候群（BHDS）に発症する自然気胸の臨床的特徴を明らかにし、原発性自然気胸（PSP）との相違を検討する。また、臨床情報を元に BHDS に合併する自然気胸と PSP を鑑別する簡便なスコアリングシステムを確立する。

### B. 研究方法

2012 年 1 月から 2015 年 12 月までの期間に日産厚生会玉川病院気胸研究センターに入院し、気胸に対して胸腔鏡下手術（VATS）をうけた症例を後方視的に検討した。計 1,141 名が VATS により治療を受け、うち BHDS 54 例（5%）、PSP 517 例（45%）が含まれていた。BHDS は、*FLCN* 遺伝子検査により生殖細胞系列変異を同定して診断した。PSP は、胸部レントゲンや CT において気胸以外は正常あるいはほぼ正常な患者で、VATS で切除された肺組織にブラやブレブが病理学的に診断されている症例、を PSP と診断した。BHDS、PSP とともに、診療録より、性別、入院時の年齢、入院前の気胸回数と患側、初回気胸発症時の年齢、BMI、喫煙歴、気胸の家族歴、両側同時気胸の既往について検討した。

### C. 結果

BHD 症例群は、PSP 症例群に比して以下の臨床項目に有意差を認めた。すなわち、BHD 症例群は、入院時の年齢が高く、女性が多く、右気胸を発症した症例の割合が多く、BMI は高く、現喫煙者/過去喫煙者の割合が多かった。初めて気胸を発症した年齢は BHDS 症例が有意に高齢で、気胸の家族歴をもつ症例が多く、また、両側同時気胸の既往を持つ症例が有意に多かった。入院前の気胸発症回数では有意差を認めなかった。多変量解析により、BHDS 症例と PSP 症例を比較検討したところ、性別、BMI（18.5 あるいは < 18.5）、初回気胸発症時の年齢（25 あるいは < 25）、気胸の家族歴、両側同時気胸の既往、に有意差を認めた。この 5 因子に対して重み付けをしたスコアを割り付け（気胸家族歴、両側同時気胸の既往はスコア 3、初回気胸発症時の年齢（25）と BMI 18.5 はスコア 2、女性はスコア 1）、総スコア 11 点とした。ROCK 解析を行った結果、総スコアが 4 点の場合、感度 93%、特異度 86%、AUC 0.953 で BHDS を予

測できる結果となった。

#### D. 考察

自然気胸は突然発症し、救急外来などを予約なく受診することが一般的である。PSPは最も頻度の高い自然気胸であり、通常は10-20歳代の痩せた型で長身の男性に多く、肺には明らかな基礎疾患は認められない。多くは肺尖部に生じたフレブ/ブラの破裂により発症すると考えられている。一方、何らかの基礎疾患があり、それにより発症した自然気胸は二次性気胸として分類され、各基礎疾患に応じた異なる対応が必要である。

BHD症候群は、常染色体優性遺伝性疾患であり、顔面の皮疹（線維毛包腫や毛盤腫）、肺の多発嚢胞と自然気胸、腎腫瘍を発症しやすいことが知られている。腎腫瘍は悪性腫瘍（嫌色素性腎細胞癌が特徴的）であることが多く、一般集団の約7倍の発症リスクがあると疫学調査の結果、推測されている。腎腫瘍は、一般集団では50歳以降で発症することが多いが、BHDSでは40歳以降に発症し、両側に繰り返し発症し、20-30歳でも発症が報告されている。従って、BHDSの予後を規定する病変であるため、BHDSの診断が確立した後には、定期的な腎病変のスクリーニングを患者に指導することが求められる。

BHDSでは、皮膚病変は25歳以降、多くは30歳代中頃から生じ始め、気胸は20歳頃から発症し始め30-40歳に発症のピークがある。そのため、BHDSを疑う初発病変として、気胸が最も高頻度であると推測される。気胸発症した際に胸部CTを撮影すれば、その特徴的な性状や分布の肺のう胞からBHDSを疑うことは、BHDSという疾患を認知している医師であれば比較的容易である。日本ではCTが世界で最も多く保有される国であり、医療保険制度の患者が医療機関へアクセスしやすいため、気胸発症時にはほぼルーチンに胸部CT検査が施行される。一方、海外での事情は必ずしも日本と同様ではなく、気胸発症時にBHDSを同定する頻度に大きな違いがある。

今回のBHDSを予見するスコアリングシステムは、特に海外において気胸症例に対してCT検査を施行すべき症例の抽出に有用と思われる。しかし、今回我々が抽出した臨床指標は、人種、食事や文化、医療システムが異なる国では異なってくる可能性があり、これらの違いを考慮して各地域あるいは国において、我々の指標のままでよいか、若干の修正が必要か、等の検討が必要であると思われる。

#### E. 結論

5つの臨床指標に重み付けをしたスコアを設定し、気胸を発症した患者からBHDSを予見するスコアリングシステムを開発した。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文

Ebana H, Mizobuchi T, Kurihara M, Kobayashi E, Haga T, Okamoto S, Takahashi K, Seyama K. Novel clinical scoring system to identify patients with pneumothorax with suspicion for Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Respirology*. 2017 Sep 27. doi: 10.1111/resp.13191. [Epub ahead of print]

## DPP-4 阻害剤は内皮間葉転換を抑制し、ARDS 後の肺線維化による病態を改善する

研究分担者 多田 裕司  
千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学 講師

### 研究要旨

急性呼吸促迫症候群（ARDS）は肺胞と間質の線維化を残す場合、致死率と後遺障害発症率が特に高くなる。ARDS の最大の原因は、エンドトキシンによる肺血管内皮細胞の直接・間接的な障害を引き起こす敗血症である。私たちは最近の研究で「傷害を受けた肺血管内皮細胞は EndMT を起こすことにより生存する」という事実を証明した。EndMT の誘導には多くの経路が想定されているが、最も強力なのは TGF- family 経路である。線維化をベースとするさまざまな疾患において、「血管内皮細胞 線維芽細胞や筋線維芽細胞への転化」の関与が想定されている。エンドトキシンが肺の血管障害を起こし、さらに線維化につながる過程が ARDS 後の肺線維症と考えるならば、その過程に EndMT が関与することは十分に想定される。いっぽうで、CD26/dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4)は肺の毛細血管を始め、さまざまな細胞に発現している。DPP-4 阻害剤は incretin hormone glucagon-like peptide-1 (GLP-1)の分解を阻害することで、血糖降下剤として糖尿病治療の臨床で用いられているが、最近では心血管系疾患の機能改善にも有用であることが明らかになっている。その作用には必ずしも GLP-1 の関与はなく、全身炎症と血管の機能障害を抑制が主体である。以上の結果より、LPS による肺障害、肺線維化の抑制に DPP-4 阻害剤が有効である可能性が想定された。本研究で私たちは LPS を腹腔内投与することで、敗血症、ARDS モデルを作成し、LPS 処理とほぼ同時に vildagliptin を連続で腹腔内投与した。処置後に摘出した肺のサンプルでは vildagliptin 投与群において EndMT の誘導が抑制され、肺線維化も抑制されていた。vildagliptin の肺線維症に対する治療効果が示唆された。

共同研究者：鈴木敏夫、千葉大学大学院医学研究院・呼吸器内科学

### A. 研究目的

エンドトキシン誘発性の急性肺障害と、引き続き起こる肺線維症において、DPP-4 阻害剤である vildagliptin が、抗 EndMT 作用、抗線維化作用を示すかどうかを明らかにする。

### B. 研究方法

敗血症誘発性の肺障害モデルは、8 週齢の雄マウスに 5 mg/kg の LPS を連日、腹腔内投与することによって確立した。これらのマウスに LPS を投与する前第 1 日目から 10 mg/kg の vildagliptin を 14 日連続で腹腔内に投与した。処置後にマウス肺から摘出したサンプルを用い、フローサイトメトリー、免疫染色、定量的 PCR (qPCR) によって細胞ダイナミクスと内皮間葉転換の機能を解析した。

### C. 結果

LPS を投与したマウスの肺サンプルでは、2 日後、もしくは 28 日後には明らかな炎症反応と典型的な間質の線維化が観察された。定量的フローサイトメトリーによる解析では、LPS 投与 28 日後には、代表的な間葉系マーカーである alpha-smooth muscle actin (α-SMA) と S100 calcium-binding protein A4

(S100A4)の発現が肺血管内皮細胞で亢進していた。さらに分離した肺血管内皮細胞から抽出した mRNA を用いた定量的 PCR により同様の傾向を再現できた。これらの減少は腹腔内に vildagliptin を投与することで阻害された。興味深いことに vildagliptin と、同様の DPP-4 阻害剤である linagliptin は免疫細胞の関与や GLP-1 の関与がなくても EndMT を有意に抑制することができた。

#### D. 考察

本研究において私たちは LPS 誘発性 ARDS とその後の肺線維症に EndMT が関与することを初めて証明した。さらに急性肺障害の肺血管内皮細胞には DPP-4 の発現が亢進することが明らかになった。DPP-4 阻害剤である vildagliptin は EndMT 経路を抑え肺線維化も抑制した。呼吸器疾患で肺血管内皮細胞の DPP-4 の発現と病態の関係を示した論文は今までほとんどなかったが、本研究では *in vitro*、*in vivo* のいずれにおいても DPP-4 阻害剤は GLP-1 の関与がなくても線維化を抑制し、*in vivo* では宿主の免疫細胞の存在がなくともその効果は妨げられることはなかった。

#### E. 結論

LPS の腹腔内投与はマウスモデルでは、肺血管内皮細胞に EndMT を起こすが、その際に DPP4 が強発現する。この動物モデルにおいて、Vildagliptin の投与による DPP-4 経路の阻害は、EndMT を制御し、LPS 誘発性の肺障害とそれに続く肺の線維化を抑制することができる。この結果は、ARS 後の肺線維症において Vildagliptin が有望な治療薬となる可能性を示唆している。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文

Suzuki T, Tada Y, Gladson S, Nishimura R, Shimomura I, Karasawa S, Tatsumi K, West J. Vildagliptin ameliorates pulmonary fibrosis in lipopolysaccharide-induced lung injury by inhibiting endothelial-to-mesenchymal transition. *Respir Res.* 18(1):177(11 pages), 2017.

## 生体肺移植における特殊術式（単肺葉、温存、反転）の成績

研究分担者 伊達 洋至

京都大学大学院医学研究科器官外科学講座 呼吸器外科学 教授

### 研究要旨

標準的な生体肺移植では、2人の健康なドナーがそれぞれの右あるいは左下葉を提供し、レシピエントに移植する。2人のサイズの合うドナーを探すのは困難であるため、様々な特殊術式を我々は考案してきた。今回の後ろ向き研究では、生体肺移植の特殊術式と標準術式の成績を比較した。2008年6月から2016年1月までに65例の生体肺移植を重篤な患者に施行した。機能的なサイズマッチングは、ドナーの実測努力肺活量（FVC）から行った。解剖学的なサイズマッチングは、CT volumetry で行った。オーバーサイズの場合には、単肺葉移植、グラフトのダウンサイジングを行った。アンダーサイズの場合は、上葉温存あるいは、右左反転移植を行った。反転移植では、ドナーの右下葉をレシピエントの左肺として移植した。29例(44.6%)に特殊術式（12例の単肺葉、7例の上葉温存、6例の反転、2例の温存+反転）を行った。36例(57.4%)に標準術式を行った。3,5年生存率に、2群間に差はなかった（特殊術式：89.1%、76.6%、標準術式：78.0%、71.1% p=0.712）。単肺葉移植、上葉温存移植、反転移植などの特殊術式は、理想的でないサイズマッチングの生体肺移植を行う際の有用な方法であることが証明された。

### A. 研究目的

日本においては、脳死ドナー不足が深刻であり、脳死ドナーを待機できない重篤な呼吸不全患者にとって、生体肺移植は、しばしば唯一の救命手段である。生体肺移植では、通常、血液型の適合する二人のドナーがそれぞれの右あるいは左下葉を提供し、レシピエントの両肺として移植する。家族の中にサイズの合った二人のドナーを探すことはしばしば困難である。そこで、我々は、様々な特殊術式を開発して、オーバーサイズやアンダーサイズの生体肺移植を行ってきた。本研究の目的は、特殊術式と標準術式の成績を比較することである。

### B. 研究方法

2008年6月から2016年1月までに京都大学呼吸器外科で行った65例の生体肺移植を対象とした。機能的なサイズマッチングは、ドナーの実測努力肺活量（FVC）から行った。解剖学的なサイズマッチングは、CT volumetry で行った。オーバーサイズの場合には、単肺葉移植、グラフトのダウンサイジングを行った。アンダーサイズの場合は、上葉温存あるいは、右左反転移植を行った。2016年4月時点での、早期および中期成績を後ろ向き研究として行った。

### C. 結果

65例の生体肺移植のうち、29例(44.6%)に特殊術式（12例の単肺葉、7例の上葉温存、6例の反転、2例の温存+反転）を、36例(57.4%)に標準術式を行った。これら2群を比較検討した。移植直後のPaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>は、標準術式が優位に良好であった。しかし、気管切開率、ECMO使用率、術後人工呼吸器期間、在院死亡率、気管支吻合部合併症発生率に差は認められなかった。さらに、両群間の3,5年生存率に、2群間に差はなかった（特殊術式：89.1%、76.6%、標準術式：78.0%、71.1% p=0.712）。

#### D. 考察

脳死ドナー不足の深刻な日本においては、重篤な呼吸不全患者にとって、生体は重要な治療方法である。しかしながら、二人のサイズのマッチしたドナーを探すのは困難な場合が多かった。そこでサイズミスマッチ対策として、我々は特殊術式を開発してきた。しかし、標準術式との比較は、本研究が初めてである。上葉温存術式は、右左反転移植では、さまざまな技術的な tips が存在するが、標準術式と早期成績に差がないことが証明された。さらに、本研究で、中期成績にも差がないことが証明された。これまでには、生体肺移植の適応外と考えられていたサイズミスマッチ症例にとって、特殊術式は新たな救命手段と言えよう。

#### E. 結論

単肺葉移植、上葉温存移植、反転移植などの特殊術式は、サイズミスマッチの生体肺移植を行う際の有用な方法であり、標準術式と同等の早期、中期成績であることが示された。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文

Date H, Aoyama A, Hijiya K, Motoyama H, Handa T, Kinoshita H, Baba S, Mizota T, Minakata K, Chen-Yoshikawa TF. Outcomes of various transplant procedures (single, sparing, inverted) in living-donor lobar lung transplantation. J Thorac Cardiovasc Surg 153(2):479-86, 2017

##### 2. 学会

Hiroshi Date. 96th Annual Meeting of American Association for Thoracic Surgery (May 14-18, 2016, Baltimore, USA)



## 慢性血栓塞栓性肺高血圧症におけるリオシグアトの効果の検討

研究分担者 田邊 信宏  
千葉大学大学院医学研究院 先端肺高血圧症医療学 特任教授

### 研究要旨

リオシグアトは可溶性グアニル酸シクラーゼ(sGC)刺激薬の一つで、慢性血栓塞栓性肺高血圧症(CTEPH)に適応となった初めての薬剤であり、一酸化窒素(NO)と独立して直接sGCを刺激し、また、NOに対するsGCの感受性を高めることで血管拡張作用を有する。リオシグアトの適応前までは、手術不適応ないし術後残存肺高血圧症を呈したCTEPH患者に対し、肺動脈性肺高血圧症(PAH)治療薬がオフラベルで使用されており、うちホスホジエステラーゼ阻害薬(PDE5i)とリオシグアトは併用禁忌となっている。今回我々は、PDE5iからリオシグアトへの切り替え例を含め、実臨床でのリオシグアトの効果を前向きに検証した。23名の患者のうち、PDEiを投与されていたが効果不十分と判断された8名をPDEiからの切り替え群(transitioned group)、15名はリオシグアトを新規に開始した群(new or add on group)へ割り付けた。そのうえでベースラインとリオシグアト開始6-12ヵ月後の時点での6分間歩行距離(6MWD)、平均肺動脈圧(mPAP)、肺血管抵抗(PVR)、心係数(CI)、動脈酸素分圧(PaO<sub>2</sub>)、ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)、WHO機能分類、安全性、有害事象について比較検討した。その結果、全体ではmPAP、BNP、WHO機能分類の有意な改善を認め、transitioned groupはnew or add on groupと比較しベースラインが有意に重症であったにも関わらず、6MWD、mPAP、PVR、CI、PaO<sub>2</sub>は改善傾向で、BNPは有意に改善していた。また、有害事象で投与中止に至ったものはいなかった。このことから、CTEPH患者に対するリオシグアトの投与は安全かつ有効で、とくにPDEi投与で十分な効果が得られなかった患者においても安全かつ有効である可能性が示された。

共同研究者：山本慶子、須田理香

### A. 研究目的

リオシグアトの実臨床における安全性と効果について検討することを目的とした。

### B. 研究方法

2014年6月から2015年7月までに当院でリオシグアトを初めて投与されたCTEPH患者32人を対象とし、手術前に短期間のみリオシグアトを投与されていた者、当初CTEPHと診断されていたがのちに血管炎の診断に至った者、重症な間質性肺炎がある9名は除外した。残り23名のうち10名は肺動脈血栓内膜摘除術(PEA)後再発・残存肺高血圧を呈しており、13名は手術不適応であった。8名をPDEiからの切り替え(transitioned group)とし、肺血管拡張薬未使用(n=9)ないしPDE5i以外の肺動脈拡張薬使用中でリオシグアトを新たに追加した者(n=6)合計15名をnew or add on groupとした。

PDE5iからリオシグアトへの変更に関しては、PDE5iを12-48時間中止したうえで、有害事象の有無を確認しながら3-4日おきに1.5mg/dayずつ入院下で慎重に増量した。6MWD、mPAP、PVR、CI、PaO<sub>2</sub>、BNP、WHO機能分類を評価項目とし、ベースラインと投与後6-12Mで比較した。また、有害事象と臨床的増悪(肺高血圧症による入院と死亡)についても評価した。

### C. 結果

ベースラインの評価項目は transitioned group が new or add on group と比較し有意に悪かった。ベースラインとリオシグアト投与後 6-12M を比較すると、全体では mPAP、BNP、WHO 機能分類の有意な改善を認め、6MWD、PVR は改善傾向ではあったが有意な差はなかった。有害事象で投与中止に至ったものはいなかった。transitioned group は new or add on group と比較しベースラインが重症であったにも関わらず、6MWD、mPAP、PVR、CI、PaO<sub>2</sub> は改善傾向で、とくに BNP は有意に改善していた。また、transitioned group においては 12-48h の washout 期間を設けており、1 名のみ一時的に呼吸状態が悪化した。リオシグアト増量に伴い元の呼吸状態に回復した。有害事象は両群に差をみとめず、また有害事象で投与中止に至ったものはいなかった。

### D. 考察

本研究は、実臨床でのリオシグアトの安全性と有効性を示した。特に PDE5i で不十分な効果しか得られなかった CTEPH 患者においても安全性と有効性を示した初めての報告となる。血管内皮細胞から放出される NO は sGC を刺激し GTP から cGMP を産生させるが、cGMP は平滑筋からカルシウムを放出させ、平滑筋細胞を拡張させる。PDE5i は cGMP の GMP への分解を阻害することで血管の平滑筋を拡張させるが、リオシグアトは NO とは独立して sGC を直接刺激するだけでなく、sGC の NO に対する感受性も高めることで血管拡張作用を有する。このリオシグアトの 2 つの経路における作用が、transitioned group への有効性を説明しうると考えられた。

### E. 結論

CTEPH に対するリオシグアトは安全かつ有効であった。特に PDE5i による効果が不十分な CTEPH 患者においても安全で有効である可能性が示された。

### F. 研究発表

#### 1. 論文

Yamamoto K, Tanabe N, Suda R, Sasaki A, Matsumura A, Ema R, Kasai H, Kato F, Sekine A, Nishimura R, Jujo T, Sugiura T, Shigeta A, Sakao S, Tatsumi K. Riociguat for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Usefulness of transitioning from phosphodiesterase type 5 inhibitor. *Respir Investig* 2017;55(4):270-275.

## 慢性血栓塞栓性肺高血圧症における肺動脈の拡張、右心室の拡張と臨床経過との関連の検討

研究分担者 田邊 信宏

千葉大学大学院医学研究院 先端肺高血圧症医療学 特任教授

### 研究要旨

肺高血圧症では各種画像検査において肺動脈の拡張や右心室の拡張をしばしば認めるが、それらの臨床的意義は明らかでない。慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）の診断過程で胸部造影 CT は必須であるため、CT での主肺動脈の拡張や右室の拡張所見が予後や臨床増悪と関連することが示されれば、治療方針決定に際し有用な情報と成り得る。当科における検査データと臨床経過からそれらの関連について検討した。対象は 1997 年から 2010 年に当院で診断した CTEPH のうち手術不適応となった 60 例である。診断時の胸部造影 CT の水平断での主肺動脈径/大動脈径比（main PA/AA ratio）と右室径/左室径比（RV/LV ratio）が、臨床増悪や予後と関連するかを後方視的に検討した。main PA/AA ratio、RV/LV ratio の中央値はそれぞれ 1.1、1.2 であった。平均観察期間は 1285 日間で、観察期間中に 13 件の臨床増悪（右心不全）と 6 件の死亡が確認された。main PA/AA ratio、RV/LV ratio とともに中央値以上の群は中央値未満の群に比し有意に臨床増悪をきたし易かった。また、RV/LV ratio においては中央値以上の群は中央値未満の群に比し有意に予後不良であった。肺高血圧症では一般に右室機能が予後因子として重要とされ、それに矛盾しない結果と考えられる。一方肺動脈の拡張は右心不全のリスクとなるものの、予後とは関連しなかった。胸部 CT は CTEPH の診断過程で必須であり、そこから得られる肺動脈の拡張や右室の拡張の所見が予後因子と成り得ることが示された。

共同研究者：江間亮吾、杉浦寿彦

### A. 研究目的

肺高血圧症の診療において、肺動脈の拡張や右心室の拡張をしばしば認めるが、それらの臨床的意義は明らかとは言えない。CTEPH は器質化血栓により引き起こされる疾患であるが、肺動脈血栓内膜の叙述で治癒されうる一方、手術適応外の場合は予後不良の疾患である。その診断過程で必須である CT での主肺動脈の拡張や右室の拡張所見が予後や臨床増悪と関連することが示されれば、治療方針決定に際し有用な情報と成り得る。当科における検査データと臨床経過からそれらの関連について明らかにする。

### B. 研究方法

1997 年から 2010 年に当院で診断した CTEPH 157 例のうち手術不適応となった 87 例のうち、CT データと臨床経過を追うことができた 60 例を対象とした。診断時の胸部造影 CT の水平断での main PA/AA ratio と RV/LV ratio が、臨床増悪や予後と関連するかを後方視的に検討した。CT の撮影は肺野全体の評価も兼ねているため、心電図非同期で行ったものが対象となった。ウインドウレベルは 0、ウインドウ幅は 300 で設定した。水平断において左右肺動脈の分岐部を中心に相対する肺動脈壁が水平となり、主肺動脈径が最も大きくなる断面にて肺動脈径を測定し PA と定義した。また、同一断面で上行大動脈径を測定し AA と定義した。それらの比をとって、main PA/AA ratio と定義した。また、水平断で三尖弁と僧帽弁が描出される高さを基準にして、各々が最大となる断面で右室径、左室径を測定し、それぞれを RV、LV と定義した。それら

の比をとって RV/LV ratio と定義した。

### C. 結果

患者内訳は男性 10 名、女性 50 名であった。平均観察期間は 1285 日間で、観察期間中に 13 件の臨床増悪（右心不全）と 6 件の死亡が確認された。CT の測定に関しては Bland-Altman plot で intra, inter-observer correlation coefficients は 0.9 ( $p < 0.0001$ ) と良好であった。main PA/AA ratio、RV/LV ratio の中央値はそれぞれ 1.1、1.2 であった。Kaplan-Meier 分析で main PA/AA ratio、RV/LV ratio とともに中央値以上の群は中央値未満の群に比し有意に臨床増悪をきたし易かった ( $p = 0.014, 0.013$ )。また、RV/LV ratio においては中央値以上の群は中央値未満の群に比し有意に予後不良であった ( $p = 0.033$ )。多変量解析で main PA/AA ratio と BNP は独立した臨床増悪の危険因子と示され (HR 0.81、0.002、 $p = 0.02, 0.001$ )、RV/LV ratio は予後の危険因子の傾向があることが示された ( $p = 0.074$ )。

### D. 考察

造影 CT で測定された Main PA/AA ratio が臨床増悪と関連し、RV/LV ratio と関連することが示された。造影 CT は CTEPH の診断過程で必須といえる検査であり、本法には追加の検査を要しないというメリットがある。肺高血圧症では一般に右室機能が予後因子として重要とされ、それに矛盾しない結果と考えられる。一方肺動脈の拡張は右心不全のリスクとなるものの、予後とは関連しなかった。肺動脈の拡張は先行論文で突然死と関連するという報告があったが、我々の症例ではその傾向は示されなかった。Limitation としては、単施設での症例数の限られた検討であるという点、心電図非同期の CT 画像を使用しているため拍動のタイミングによる影響があり得るという点、何種類かの CT 装置を使用している点が挙げられる。しかし方法論としては単純なので、今後様々な状況に応用し得ると考えられる。

### E. 結論

胸部 CT は CTEPH の診断過程で必須であり、そこから得られる肺動脈の拡張や右室の拡張の所見が、手術不適応となった CTEPH 症例の臨床増悪や予後不良の予測因子と成り得ることが示された。

### F. 研究発表

#### 1. 論文

Ema R, Sugiura T, Kawata N, Tanabe N, Kasai H, Nishimura R, Jujo T, Shigeta A, Sakao S, Tatsumi K. The dilatation of main pulmonary artery and right ventricle observed by enhanced chest computed tomography predict poor outcome in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur J Radiol.* 2017;94:70-77.

慢性血栓塞栓性肺高血圧症における単純 CT を用いたモザイクパターンによる肺血流分布の評価  
についての検討

研究分担者 田邊 信宏  
千葉大学大学院医学研究院 先端肺高血圧症医療学 特任教授

**研究要旨**

慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）は特異的な症状・検査所見が乏しく，時に診断に苦慮する疾患である．胸部 CT 画像で認められるモザイクパターンは CTEPH を示唆する所見であるが，通常の肺野条件の CT 画像ではモザイクパターンは陰影のコントラストが淡く，その同定が困難な時も経験される．CTEPH 症例において胸部単純 CT 画像を用いてモザイクパターンにフォーカスを当てた CT 設定を模索し，その有用性について検証を行った．単純 CT においてウィンドウレベル - 800HU，ウィンドウ幅 200HU が最もモザイクパターンの視認できる設定であることが判明し，これを CT<sub>Mosaic</sub> と定義した．CT<sub>Mosaic</sub> により同定されたモザイクパターンの分布は Single photon emission CT（SPECT）/CT による肺血流分布と高い一致率を示した．また，CT<sub>Mosaic</sub> を用いることで非専門医でなくてもモザイクパターンの同定が容易になることも判明した．これらの結果から，CTEPH 症例において CT<sub>Mosaic</sub> はモザイクパターンを容易に同定が可能であり，単純 CT でも肺血流の評価ができる低コスト・低侵襲で血流分布の評価が可能となる有用な方法であることが実証された．

共同研究者：笠井 大

**A. 研究目的**

CTEPH 症例においてモザイクパターンが同定しやすくなるように設定した CT 条件の単純 CT 画像（CT<sub>Mosaic</sub>）を用いて，肺血流分布が評価できるか検討した．

**B. 研究方法**

2010 年 11 月から 2016 年 6 月までに単純 CT と SPECT/CT を行った CTEPH 患者 27 例（62.8 ± 7.9 歳，男：女 7：20）を対象とした．単純 CT においてモザイクパターンの CT 値を測定し，その平均値から CT<sub>Mosaic</sub> のウィンドウレベルを決定した．また，そのウィンドウレベルを用いて縦隔条件の単純 CT 画像を様々なウィンドウ幅で設定し，モザイクパターンの同定が容易となる CT<sub>Mosaic</sub> のウィンドウ幅を検証した．上記方法で決定した CT<sub>Mosaic</sub> の CT 条件を用いて，単純 CT 画像におけるモザイクパターンの分布を肺の区域毎に測定し，SPECT/CT における肺血流分布と比較した．また，CT<sub>Mosaic</sub> を用いることで非専門医（医学部生 2 名，研修医 2 名）でもモザイクパターンが同定できるかを検証した．

**C. 結果**

縦隔条件の単純 CT 画像においてウィンドウレベル - 800HU，ウィンドウ幅 200HU が最もモザイクパターンの明瞭に描出できる設定であることが判明し，これを CT<sub>Mosaic</sub> と定義した．27 例の CTEPH 症例において CT<sub>Mosaic</sub> により 486 区域中 366 区域（75.3%）にモザイクパターンが同定された．CT<sub>Mosaic</sub> におけるモザイクパターンの分布と SPECT/CT における肺血流分布の一致率は 84.9%であり，血流分布の程度の評価

において良好な一致度を示した ( $r = 0.605$ , 95% CI 0.502-0.707)。

また、非専門医の読影においてはモザイクパターンの同定率が通常の肺野条件では 43.3%であったが、CT<sub>Mosaic</sub>を用いることで 91.3%まで向上した。

#### D. 考察

モザイクパターンは CTEPH で認められる画像所見の一つであるが、通常の肺野条件の CT 画像ではモザイクパターンは陰影のコントラストが淡く、その同定が困難であり、時に見逃されることもある。CT<sub>Mosaic</sub>はモザイクパターンに着目した CT 設定であり、単純 CT の縦隔条件から簡便に作成することができ、モザイクパターンを明瞭に描出できる。

CT<sub>Mosaic</sub>により同定されたモザイクパターンの分布は SPECT/CT による肺血流分布と高い一致率を示し、CT<sub>Mosaic</sub>においても CTEPH 症例の肺血流分布の評価が可能であることが実証された。また、CT<sub>Mosaic</sub>により非専門医でも CTEPH 症例におけるモザイクパターンの発見が容易となることも実証された。

以上の結果から CT<sub>Mosaic</sub>は造影剤や SPECT/CT を使用せずに、低コスト、低侵襲で肺血流分布の評価が可能となり、CTEPH 症例のスクリーニングおよび経過観察に有用な方法と言える。

#### E. 結論

CTEPH において CT<sub>Mosaic</sub>はモザイクパターンの同定を容易にし、低コスト・低侵襲で肺血流分布の評価が可能となる有用な方法である。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文

Kasai H, Tanabe N, Fujimoto K, Hoshi H, Naito J, Suzuki R, Matsumura A, Sugiura T, Sakao S, Tatsumi K. Mosaic attenuation pattern in non-contrast computed tomography for the assessment of pulmonary perfusion in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respir Investig*. 2017 Sep;55(5):300-307.

##### 2. 学会発表

笠井 大, 田邊 信宏, 松村 茜弥, 杉浦 寿彦, 坂尾 誠一郎, 巽 浩一郎. 慢性血栓塞栓性肺高血圧症における単純 CT を用いたモザイクパターンによる肺血流分布の評価についての検討. (第 24 回 日本 CT 検診学会 学術集会, 徳島)

## 慢性血栓塞栓性肺高血圧症におけるワルファリンによる抗凝固療法の効果と出血リスク

研究分担者 田邊 信宏  
千葉大学大学院医学研究院 先端肺高血圧症医療学 特任教授

### 研究要旨

慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）に対しては抗凝固療法が永続的に必要とされている。しかしその抗凝固療法の効果や出血リスクについてはこれまでほとんど評価されていない。2011年1月から2015年12月までの5年間当院を定期受診しているワルファリン使用中のCTEPH患者72名を対象とし、臨床的に問題となる出血のリスク、静脈血栓症（VTE）再発、臨床悪化の発生率を後ろ向きに検討した。72名の患者の平均観察期間は $3.60 \pm 1.60$ 年であった。72名のうち観察期間中に出血イベント、右心不全、VTE再発を来した患者数はそれぞれ21名（29.2%）、8名（11.1%）、3名（4.2%）であり、イベントの発生率はそれぞれ8.1%/人年、3.1%/人年、1.2%/人年であった。出血イベントの内、大出血および非大出血の発生率は5.0%/人年、3.9%/人年であった。肺血管拡張薬使用中の患者の患者では可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬使用中の患者では出血イベントの発生率が20.8%/人年と比較的高頻度であった。血栓内膜摘除術後の患者で術後に気道出血が35例中1例（2.9%）で見られたが、経皮的肺動脈バルーン形成術では気道出血のイベントは認められなかった。これらの結果から、CTEPHに対する抗凝固療法の効果は高い一方、無視できない出血リスクが存在する事を明らかとした。

共同研究者：重城喬行 千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学・先端肺高血圧症医療学寄付講座

### A. 研究目的

慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）は肺高血圧症の一亜型であるが、急性肺血栓塞栓症や深部静脈血栓症など静脈血栓症（VTE）がその病態背景にあると考えられ、永続的な抗凝固療法が必須となっている。現在、CTEPHに対する抗凝固薬としてワルファリンが広く使用されているが、血栓症再発の予防効果および出血リスクに関してはこれまでほとんど検討されていない。本研究の目的はCTEPH患者におけるワルファリンの抗凝固効果と出血リスクについて評価を行う事にある。

### B. 研究方法

2011年1月から2015年12月までの5年間当院を定期受診しているワルファリン使用中のCTEPH患者72名を対象とし、臨床的に問題となる出血のリスク、静脈血栓症（VTE）再発、臨床悪化の発生率を後ろ向きに検討した。臨床的に問題となる出血はこれまでに行われた直接作用型経口抗凝固薬（DOAC）の臨床試験での定義に基づいた。大出血は頭蓋内出血など重要臓器での出血、輸血を要する出血、ヘモグロビン値 $2.0\text{g/dl}$ 以上の低下を伴う出血、死因となる出血などであり、非大出血は血痰、鼻出血、性器出血など大出血以外の臨床的に問題となる出血である。VTE再発は有症状の肺血栓塞栓症もしくは深部静脈血栓症の再発と定義した。ワルファリンコントロール目標はPT-INR 1.5-3.0とし、コントロール状況は既報に基づきPT-INRの測定回数あたりのコントロール目標範囲内の回数の割合を示す%INRを用い評価した。

### C. 結果

72名のCTEPH患者の平均観察期間は $3.60 \pm 1.60$ 年であり、%INRは $81.1 \pm 13.3\%$ であった。72名の観察期間中に出血イベント、右心不全、VTE再発を来した患者数はそれぞれ21名(29.2%)、8名(11.1%)、3名(4.2%)であり、イベントの発生率はそれぞれ8.1%/人年、3.1%/人年、1.2%/人年であった。出血イベントの内、大出血および非大出血の発生率は5.0%/人年、3.9%/人年であった。出血イベント発生率は2011年では6.2%/人年であるのに対し、2015年では14.8%/人年と年々増加する傾向にあった。出血イベントを認めた患者の平均の%INRは $75.5 \pm 12.4\%$ であり、出血イベント36件中31件(86.1%)ではPT-INRは3.0以下であった。ワルファリンのみで加療された患者の出血イベントの発生率は9.2%/人年であるのに対し、可溶性グアニル酸シクラーゼ(sGC)刺激薬使用中の患者では出血イベントの発生率が20.8%/人年と比較的高頻度であり、当院では2014年以降sGC刺激薬の使用割合が増加する傾向にあった。血栓内膜摘除術後の患者で術後に気道出血が35例中1例(2.9%)で見られたが、経皮的肺動脈バルーン形成術では気道出血のイベントは認められなかった。

#### D. 考察

疾患概念が確立して以降CTEPH患者に対する抗凝固薬はワルファリンが広く使用されてきたが、これまで意外なまでにその効果や出血リスクについては検討されてこなかった。血栓症予防効果については比較的高いと考えられる。出血リスクについて同様の検討を行ったのはHenkensらの報告(Eur Respir J 2007;2013;41:872)のみである。この報告では手術適応外のCTEPH患者60名を対象としその出血イベント発生率は2.4%/人年と記載されているが、本研究との母集団の違い、出血イベントの定義が厳密ではない点、肺血管拡張薬の使用状況については記載が無いなどの点から本研究との単純な比較は難しい。今後さらなるデータの蓄積が必要と考えられる。

いくつかの肺血管拡張薬が出血リスクと関連している可能性がある。本研究では特にsGC刺激薬とワルファリンの併用で出血リスクが高い結果であった。2011年から2015年にかけての観察期間中に出血イベント発生率が増加傾向にあることと、sGC刺激薬の使用率が増加していることについては何らかの関連が示唆される。しかしながらこれまでの臨床試験では出血イベントの定義が明確でなく、エンドポイントとして設定されていないことも多く、肺血管拡張薬とワルファリンの併用における出血リスクについては今後さらなる検討が必要と考えられる。

#### E. 結論

本研究ではCTEPHに対するワルファリンによる抗凝固療法は比較的高い抗血栓効果を示す一方で、無視できない出血リスクが存在する事を明らかとした。

#### F. 研究発表

Jujo-Sanada T, Tanabe N, Sakao S, Sugiura T, Sekine A, Nishimura R, Suda R, Naito A, Miwa H, Yamamoto K, Sasaki A, Matsumura A, Ema R, Kasai H, Kato F, Tatsumi K. The anticoagulant effects of warfarin and the bleeding risk associated with its use in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension at a specialist center in Japan: a retrospective cohort study. *Pulm Circ.* 2017;7(3):684-691.



## 慢性血栓塞栓性肺高血圧症における血栓内膜摘除術後の遷延性低酸素血症と重症肺動脈リモデリングの関連

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）は肺動脈が器質化血栓により閉塞し、肺高血圧症を来す難治性疾患である。血栓内膜摘除術はその根治術であるが、術後肺高血圧症が遷延する症例、低酸素血症が遷延する症例が認められる。手術適応 CTEPH 患者 23 名で PEA 術中に肺生検を行い、標本に含まれる全ての筋性肺動脈のリモデリングの程度を病理学的に定量化し、各症例毎の肺動脈閉塞率（mean obstruction ratio）を算出した。血液ガス分析をはじめとした臨床データとの関連を検討した。Mean obstruction ratio は術後 1 ヶ月および術後 1 年の右心カテーテル時の PaO<sub>2</sub> 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：  $r=-0.660$ ,  $p=0.001$ ）重回帰分析でも mean obstruction ratio が有意な術後 PaO<sub>2</sub> の決定因子であることが明らかとなった（術後 1 ヶ月：  $= -0.543 \pm 0.182$ ,  $r^2=0.651$ ,  $p=0.009$ ；術後 1 年：  $= -0.521 \pm 0.167$ ,  $r^2=0.545$ ,  $p=0.006$ ）。これらの結果から筋性肺動脈のリモデリングは PEA 術後の低酸素血症と強く関連しており、肺動脈リモデリングの解消が遷延肺高血圧症のみならず、低酸素血症の改善に寄与する可能性があると考えられる。

共同研究者：重城喬行 千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学・先端肺高血圧症医療学寄付講座

### A. 研究目的

慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）は肺動脈が器質化血栓により閉塞し、肺高血圧症を来す難治性疾患である。血栓内膜摘除術はその根治術であるが、術後肺高血圧症が遷延する症例、低酸素血症が遷延する症例が認められる。本研究は CTEPH における筋性肺動脈のリモデリングが血栓内膜摘除術（PEA）前後の低酸素血症に与える影響を明らかにすることを目的とした。

### B. 研究方法

23 名の手術適応 CTEPH 患者より同意を得た上で PEA 術中に右中葉もしくは左舌区から肺生検を行った。ホルマリン固定の後、作製したパラフィンブロックをもとに 20 $\mu$ m 以上の間隔を置いた連続切片を作製し、各症例 20 セクション以上のスライスを準備し、それらにエラスチカワンギーソン染色を行った。肺動脈断面積あたりに新生内膜および肥厚した中膜が占める面積比を肺動脈閉塞率（Obstruction ratio）と定義し、さらに連続切片に認める全ての肺動脈における Obstruction ratio の平均値を各症例の mean obstruction ratio と定義し、臨床パラメータとの関連を検討した。区域肺動脈の評価は造影 CT で行った。各区域肺動脈の閉塞度を 0（閉塞無し）1（部分閉塞）2（完全閉塞）とスコア化し、区域肺動脈の平均を SGOI（segmental obstruction index）と定義した。

### C. 結果

23 症例の mean obstruction ratio の平均値は  $0.838 \pm 0.139$  であった。Mean obstruction ratio は術後 1 ヶ月および術後 1 年の右心カテーテル時の PaO<sub>2</sub> と有意な負の相関を示した（術後 1 ヶ月：  $r=-0.729$ ,

p=0.0003; 術後 1 年: r=-0.660, p=0.001 )。術後 1 ヶ月および術後 1 年の PaO<sub>2</sub> を目的変数とし、mean obstruction ratio、年齢、術前 PaO<sub>2</sub>、術前後の PVR 変化率、SOGI、術前後の SGOI 変化率、心係数、肺活量、一秒率、%DLCO/VA を説明変数とした重回帰分析の結果、mean obstruction ratio が有意な術後 PaO<sub>2</sub> の決定因子であることが明らかとなった (術後 1 ヶ月: = -0.543 ± 0.182, r<sup>2</sup>=0.651, p=0.009; 術後 1 年: = -0.521 ± 0.167, r<sup>2</sup>=0.545, p=0.006 )。この他 mean obstruction ratio は術後の A-aDO<sub>2</sub> と正の相関 (術後 1 ヶ月: r=0.721, p=0.0007; 術後 1 年: 0.670, p=0.0009 )、術後の %DLCO/VA と負の相関を示した (術後 1 ヶ月: r= -0.478, p=0.03; 術後 1 年: -0.466, p=0.03 )。

#### D. 考察

われわれはこれまで筋性肺動脈のリモデリングが PEA 術後遺残肺高血圧症の発症に強く関与していることを示してきたが (PLoS One. 2015 Aug 7;10(8):e0133167)、こうした肺動脈リモデリングがガス交換にまで影響を及ぼすことが明らかとなった。その機序としては毛細血管床への血流が阻害されないことでミクロレベルでの換気血流不均等が解消されないこと、毛細血管床への血流減少や内皮細胞障害を介しての肺拡散能の障害などの機序が想定される。

#### E. 結論

筋性肺動脈のリモデリングは PEA 術後の低酸素血症と強く関連しており、独立した決定因子の一つである。肺動脈リモデリングの解消が遺残肺高血圧症のみならず、低酸素血症の改善に寄与する可能性がある。

#### F. 研究発表

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;11(8):e0161827.

## 閉塞性睡眠時無呼吸患者における内因性一酸化炭素の検討

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 教授

### 研究要旨

内因性一酸化炭素 (CO) は低酸素および酸化的ストレスを含む様々な要因によって誘導されるヘムオキシゲナーゼ-1 (HO-1) の活性マーカーとして認識されている。閉塞性睡眠時無呼吸 (OSA) 患者の内因性 CO を評価した報告はわずかであり、OSA 患者における呼気 CO 濃度と血中 CO 濃度を同時に検討した報告はない。そこで我々は終夜ポリソムノグラフィー目的にて入院となった OSA 疑い患者 69 例を前向きに登録し、呼気ならびに血中 CO 濃度を眠前と起床時に測定した。眠前ならびに起床時の両方で、血中 CO 濃度と呼気 CO 濃度は有意に相関した ( $r = 0.52$ ,  $P < 0.0001$  および  $r = 0.61$ ,  $P < 0.0001$ )。眠前ならびに起床時の両方で、呼気 CO 濃度は  $SpO_2 < 90\%$  時間と有意な相関があったが ( $\rho = 0.41$ ,  $P = 0.0005$  および  $\rho = 0.27$ ,  $P = 0.024$ ) 血中 CO 濃度はいずれの睡眠指標とも相関しなかった。対照群 (無呼吸低呼吸指数 (AHI)  $< 15$ ) 17 例および OSA 群 (AHI  $\geq 15$ ) 52 例の比較では、眠前の呼気 CO 濃度は OSA 群において対照群より有意に高かった ( $3.64 \pm 1.2 \text{ ppm}$  vs  $2.99 \pm 0.70 \text{ ppm}$ ,  $P < 0.05$ )。3 カ月の CPAP 治療にて OSA 患者 ( $n = 36$ ) の眠前の呼気 CO 濃度は有意に改善し ( $P = 0.016$ )、対照群とほぼ同じレベルになった ( $P = 0.21$ )。CPAP 治療後の血中 CO 濃度は有意に変化しなかった。これらの結果より、呼気 CO は血中 CO よりも OSA に関連する酸化的ストレスを良好に反映する可能性が示された。

共同研究者：京都大学大学院医学研究科 呼吸器内科 東 正徳、三嶋 理晃

### A. 研究目的

呼気 CO、血中 CO の OSA の重症度ならびに臨床指標との関連を検討する事を目的とした。

### B. 研究方法

OSA 疑いにて終夜ポリソムノグラフィー (PSG) 入院となった成人患者 69 例を前向きに登録した。CO 測定値への影響を除くため、除外基準は COPD、気管支喘息、間質性肺炎などの呼吸器疾患を有する患者、現喫煙者、禁煙後 6 ヶ月以内の既喫煙者とした。PSG 検査開始前の午後 8 時と検査終了時の午前 7 時に呼気 CO の測定と血中 CO 測定用の採血を行った。

### C. 結果

眠前ならびに起床時の両方で、血中 CO 濃度と呼気 CO 濃度は有意に相関した ( $r = 0.52$ ,  $P < 0.0001$  および  $r = 0.61$ ,  $P < 0.0001$ )。眠前ならびに起床時の両方で、呼気 CO 濃度は  $SpO_2 < 90\%$  時間と有意な相関があったが ( $\rho = 0.41$ ,  $P = 0.0005$  および  $\rho = 0.27$ ,  $P = 0.024$ ) 血中 CO 濃度はいずれの睡眠指標とも相関しなかった。多変量解析において  $SpO_2 < 90\%$  時間は眠前呼気 CO の独立した寄与因子であった ( $R^2 = 11.9\%$ ,  $P = 0.013$ )。

対照群 (AHI  $< 15$ ) 17 例および OSA 群 (AHI  $\geq 15$ ) 52 例の比較では、眠前の呼気 CO 濃度は OSA 群において対照群より有意に高かった ( $3.64 \pm 1.2 \text{ ppm}$  vs  $2.99 \pm 0.70 \text{ ppm}$ ,  $P < 0.05$ )。3 カ月の CPAP 治療に

て OSA 患者 (n= 36) の眠前の呼気 CO 濃度は有意に改善し (P=0.016) 対照群とほぼ同じレベルになった (P=0.21)。CPAP 治療後の血中 CO 濃度は有意に変化しなかった。

#### D. 考察

HO-1 は低酸素および酸化ストレスを含む様々な因子によって誘導され、内因性 CO は HO-1 の活性マーカーとして認識されている。HO-1 はほとんどの細胞に発現し、ヒト気道、特に気道上皮細胞においても発現しており、呼気 CO は循環血液を介した肺胞からだけでなく、気道上皮細胞からも分泌されている。OSA は全身性炎症および気道炎症の両方を誘発すると考えられていることから、本研究結果は呼気 CO が OSA 患者の全身性炎症および気道炎症の両方を反映したものと考えられた。

Framingham heart study では呼気 CO が将来の心臓血管疾患発症の予測因子であることを示している。OSA は重要な心血管疾患のリスク因子であり、我々の結果は呼気 CO が OSA 患者の心血管疾患を予測するのに有用である可能性を示した。

#### E. 結論

呼気 CO は OSA 患者の睡眠時低酸素血症と正の相関があり、CPAP 療法によって OSA 患者の呼気 CO を減少させた。呼気 CO は血中 CO よりも OSA に関連する酸化ストレスと良好に相関する可能性がある。我々の結果は呼気 CO が OSA 患者の心血管疾患を予測するのに有用である可能性を示した。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文

Azuma M, Murase K, Tachikawa R, Hamada S, Matsumoto T, Minami T, Inouchi M, Tanizawa K, Handa T, Oga T, Mishima M, Chin K. Relationship between obstructive sleep apnea and endogenous carbon monoxide. J Appl Physiol. 2017;122:104-111.

## 心エコーを用いた前毛細血管性肺高血圧症症例の右室収縮能指標の正確性に関する検討

研究分担者 辻野 一三

北海道大学病院内科Ⅰ 特任教授

研究分担者 西村 正治

北海道大学大学院医学研究院・医学院 呼吸器内科学 特任教授

### 研究要旨

近年、肺動脈性肺高血圧症の病態の理解や治療において各段の進歩がみられている。その中で右室機能は患者の QOL や予後に強く関連することが示されている。その評価のゴールドスタンダードは心臓 MRI によって計測される右室駆出率 (RVEF) とされるが、同検査の施行は施設、機器およびソフトウェアの面で制限があり広く施行することが困難な面がある。一方、心エコーは一般臨床に広く普及しており、繰り返しの検査も容易である。近年、心エコーでも多くの右室機能指標が報告され実臨床でも利用されている。本研究では比較的広く用いられる右室収縮能指標のうち 5 つを選択し、これらの正確性を心臓 MRI によって計測した RVEF (MRI-RVEF) をゴールドスタンダードとして検証した。ここで、我々は先行論文で一時点での心エコー指標の正確性を既に報告しており、本研究では心臓 MRI・エコー指標を 2 時点で計測し、その間の変化を検出する上での正確性の検証を目的として行った。対象は前毛細血管性肺高血圧症連続 54 例とした。対象の右室収縮能を MRI-RVEF に加え、5 つの心エコー指標 [%RV fractional shortening (RVFS), %RV 面積変化率 (%RVAC), 三尖弁輪収縮期移動距離 (tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE)), RV myocardial performance index (RVMPI), 収縮期三尖弁輪移動速度 (systolic lateral tricuspid annular motion velocity (TVlat))] を用いて評価した (ベースライン評価)。全症例において平均 9.5 か月後にフォローアップ評価を行い、MRI-RVEF の差 (MRI-RVEF) と心エコー 5 指標の差の相関を解析した。結果、MRI-RVEF と 5 心エコー指標の差はいずれも有意な相関を示した。ただし相関が最も高く、他の解析でも正確性が高いと判断された心エコー指標は TAPSE と TVlat だった。TAPSE および TVlat は横断的研究でも優れた正確性が示されているが、本経時的研究によって経時的な観察においても高い正確性を有することが確認された。

### A. 研究目的

前毛細血管性肺高血圧症症例の右室収縮能の変化を検出する上での心エコー指標の正確性を心臓 MRI 指標をゴールドスタンダードとして検証する。

### B. 研究方法

対象は連続 54 例の前毛細血管性肺高血圧症 (肺動脈性肺高血圧症 (PAH) 23 例、肺動脈性高血圧症以外の前毛細血管性肺高血圧症 (non-PAH) 31 例)。対象症例は 2015 年のヨーロッパ心臓病学会/呼吸器学会のガイドラインに準じた薬物・酸素治療を受けた。ベースラインとフォローアップの 2 時点で心機能評価を行い、MRI-RVEF の差 (MRI-RVEF) と心エコー 5 指標 [%RV fractional shortening (RVFS), %RV 面積変化率 (%RVAC), 三尖弁輪収縮期移動距離 (tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE)), RV myocardial performance index (RVMPI), 収縮期三尖弁輪移動速度 (systolic lateral tricuspid annular motion velocity (TVlat))] それぞれの差の関連を解析した。統計学的には相関関係、AOC 解析、感度・特

異度・陽性・陰性的中率の算出により行った。この際、先行研究結果から MRI-RVEF が 2.9%以上改善した場合に有意な改善と判断した。

### C. 結果

平均観察期間は 9.5 か月。この間に MRI-RVEF は 30.2% ± 10.6%から 41.4% ± 11.3%に有意に改善した。この改善は 5 つの心エコー指標何れの改善とも有意に相関した (%RVFS ( $r = 0.27$ ), %RVAC ( $r = 0.46$ ), TAPSE ( $r = 0.84$ ), RVMPI ( $r = -0.72$ ), TVlat ( $r = 0.66$ ))。これらの中で%RVAC、TAPSE、TVlat の変化は MRI-RVEF と PAH, non-PAH いずれの群でも有意に相関した。ROC 解析では心エコー指標の改善は MRI-RVEF の有意な改善 (>2.9%) を良好な精度で予測可能であり、特に TAPSE と TVlat の正確性が他の指標より優れていた。

### D. 考察

TAPSE と TVlat の正確性については我々の先行論文を含む既報により報告されていた。本研究でのベースラインのデータでも同様の結果が得られた。しかし本研究では 2 点間の差を解析対象とした点が重要であった。近年の肺高血圧症に対する治療の進歩は多くの症例で肺動脈圧の低下に加え、右室機能の改善をもたらすことが知られている。加えて、右室機能の改善の程度がその後の予後予測をする上で有用であることも報告されている。本研究成果は右室機能の治療反応性を評価する上で、心臓 MRI よりも繰り返しの評価が容易な心エコー指標も有用であり、特に TAPSE と TVlat が少なくとも他の 3 指標よりも正確であることを示した研究である。

### E. 結論

今回解析対象とした 5 つの心エコー指標の変化はいずれも MRI-RVEF の変化と有意に相関した。5 指標の比較では、TAPSE と TVlat が他の 3 指標よりも正確性において優れ、前毛細血管性肺高血圧症の実臨床においても有用であることが示唆された。

### F. 研究発表

#### 1. 論文

Sato T, Tsujino I, Ohira H, Oyama-Manabe N, Ito YM, Takashina C, Watanabe T, Nishimura M. Accuracy of echocardiographic indices for serial monitoring of right ventricular systolic function in patients with precapillary pulmonary hypertension. *PLoS One*. 2017;12(11):e0187806. doi:10.1371/journal.pone.0187806.

## 特発性肺線維症急性増悪に対するトロンボモジュリン治療

分担研究者 津島 健司  
千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学 特任教授

### 研究要旨

特発性間質性肺炎急性増悪に関する治療成績は、いまだに確立された方法はない。その中で、コルチコステロイドや免疫抑制薬を併用するという経験論による治療を行っているのが実情である。また、急性増悪時には、高度の低酸素血症を呈していることは多いが、気管内挿管管理はその予後に影響を与えず、医療費の側面からみても妥当な治療ではないと判断されている。そこで、われわれは、気管内挿管を行わない非侵襲的人工呼吸器管理を導入し、その呼吸器管理が間質性肺炎急性増悪全般に予後に寄与する可能性を示した。次に、間質性肺炎急性増悪の肺病理所見は、diffuse alveolar damage (DAD)を示し、その病理像においては、局所レベルでの凝固線溶系の破たんを示す出血や血栓像を認めることが分かっている。そのため、過去には、抗凝固療法としてワーファリンや低分子ヘパリンによる治療も検討されていたが、出血の副作用があるため推奨できる治療とはみなされないという結果になっていた。そこで、われわれは、間質性肺炎急性増悪時には、肺局所での播種性凝固症候群と同様な病態が存在すると想定し、その治療薬とされるトロンボモジュリン製剤を使用し、さらに、同製剤は抗炎症作用を併せ持つことから急性増悪時の抗凝固と抗炎症の作用を持つ治療薬として、コルチコステロイド及び免疫抑制薬治療に上乘せしてその効果に関して研究してきた。さらに、ほかの施設からも同様の研究成果が出てきているため、それらのデータをまとめて、その有効性を本論文では提示した。

### A. 研究目的

特発性肺線維症（IPF）や非特異的間質性肺炎（NSIP）の急性増悪は予後が不良で、その治療方法は確立されたものはない。トロンボモジュリン製剤（rhTM）は、その治療において近年臨床的効果が示されている。われわれは、今回、それらの論文をもとに IPF や NSIP 急性増悪の効果に関してまとめてみた。

### B. 研究方法

2人の独立した査読者が2017年5月までの過去10年の英文論文をIPF急性増悪、rhTM治療をキーワードにPUBMEDで検索した。抽出データは研究デザイン、患者背景、予後、副作用の発現とした。Random-effects meta-analysisをもちいて集積したデータの死亡率を計算した。

### C. 研究結果

3つの前向き研究と2つの後ろ向き研究が検索された。この5つの研究で、rhTMを受けた患者は合計77名で、ステロイド治療はすべての研究で使用されていた。28日ないしは1か月後の死亡率は、3つの前向き研究でrhTMを使用した群が使用していない群に比べて有意差を持って低下していた。プールしたデータにおいても同様であった（Odds Ratio (OR): 0.25 (95% CI, 0.08-0.77)）。3か月後の死亡率もrhTM使用群で低く、単変量、多変量解析を用いてもrhTM使用群は有意差をもって死亡率の低下を示した。2つの後ろ向き研究で副作用報告が認められた。

#### **D. 結論**

IPF ないしは NSIP 急性増悪において、ステロイド、免疫抑制薬に加えて、rhTM 治療を上乗せすることで予後の改善を示し、今後の急性増悪の治療法としての可能性を示した。

#### **E. 研究発表**

##### **1. 論文**

Ichimura Y, Tsushima K, Matsumura T, Abe M and Tatsumi K. Thrombomodulin for acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. Chron Obstruct Pulmon Dis. 2017; 2; 24.



## 閉塞性睡眠時無呼吸症患者における心／脳血管イベントのバイオマーカーとしての抗 COPE 抗体の可能性

研究分担者 寺田 二郎  
千葉大学医学部附属病院 呼吸器内科 講師

### 研究要旨

中等症から重症の閉塞性睡眠時無呼吸症（OSA）は、心血管障害や脳血管障害といった重症の動脈硬化関連疾患の独立した危険因子であることが知られている。しかし、OSA 患者における動脈硬化関連疾患の発症の予測は困難である。我々は、予備研究においてゴルジ体における蛋白質輸送を調節する細胞質複合体である coatomer protein complex, subunit epsilon（COPE）に対する自己抗体（抗 COPE 抗体）が、動脈硬化の新たなマーカーとなる可能性を明らかにした。今回、OSA 患者において抗 COPE 抗体価が心／脳血管イベントと関連するかについて評価を行った。睡眠ポリグラフ検査において OSA と診断された 82 人の成人患者及び健常人 64 人を対象とし、Amplified luminescence proximity homogeneous assay 法により血清中の抗 COPE 抗体価を測定した。抗 COPE 抗体価と動脈硬化に関連する臨床背景との関連を評価した。抗 COPE 抗体価は、OSA 患者群において健常群よりも有意に高値であり、うち中等症～重症の OSA 患者でより高値であった。また、心／脳血管障害、高血圧症、肥満を合併する OSA 患者において高値であった。OSA 患者における単／多重ロジスティック解析では、抗 COPE 抗体価高値は心／脳血管障害の有意な予測因子であった。OSA 患者において抗 COPE 抗体価が高値であることは、心／脳血管イベントのリスクである可能性が示された。抗 COPE 抗体価が高値である OSA 患者は、より慎重に強度の強い治療を必要とする可能性がある。

共同研究者：松村琢磨、千葉大学大学院医学研究院・遺伝子生化学：日和佐隆樹

### A. 研究目的

閉塞性睡眠時無呼吸症（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、心／脳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、心／脳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）はその一つであり、予備研究において OSA の重症度と関連していた。今回、OSA 患者の心／脳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睡眠ポリグラフ検査（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 SpO<sub>2</sub> 低下 / 最低 SpO<sub>2</sub> 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 患者における心 / 脳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・心 / 脳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心 / 脳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、心 / 脳血管障害に先行して部分的に破壊されたアテロマプラークにより過剰発現した COPE が細胞外 / 血管内に繰り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 の治療は将来の心 / 脳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 抗体が心 / 脳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 患者の心 / 脳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

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 cardiovascular and cerebrovascular events in patients with obstructive sleep apnea. J Clin Sleep Med. 2017;13:393-400.

## 慢性血栓塞栓性肺高血圧症の6分間歩行試験中の心拍数・SpO<sub>2</sub>の変化と関連する因子について

研究分担者 寺田 二郎  
千葉大学医学部附属病院 呼吸器内科 講師

### 研究要旨

6分間歩行試験（6MWT）は、呼吸・循環器疾患に対する日常診療における身体機能の評価や臨床試験の主要評価項目として頻用される生理検査である。しかしその結果は、主として歩行距離や試験中の最低酸素飽和度（SpO<sub>2</sub>）の実数値をもって評価されることがほとんどで、病態ごとのパラメーター変化について評価検討されることは多くない。今回われわれは、肺循環障害である慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）患者における6MWT中の心拍数（HR）、SpO<sub>2</sub>の変化のパターンとその病態・重症度との関連について検討した。対象は、当院で6MWTを施行されたCTEPH患者31例とし、6MWT中のパラメーター（6分間歩行距離〔6MWD〕、HR、SpO<sub>2</sub>）、右心カテーテル検査、心エコー、精密肺機能検査の結果を後方視的に確認し、関連について統計学的に検討した。その結果、重症なCTEPH患者は、軽-中等症患者と比較してHRの上昇、SpO<sub>2</sub>の低下、6MWT終了後のSpO<sub>2</sub>の回復に時間を要し、HR（最大HR-安静時HR）と6MWT終了後1分のHRの回復が少なく、HR上昇の傾きが緩やかだった。更に、関連が高かった項目に対して重回帰分析を行った結果、HR上昇の傾きとHR上昇に要した時間は純粋に平均肺動脈圧（mPAP）と関連する因子であった。本研究の結果から、CTEPH患者における6MWT中のHR、SpO<sub>2</sub>の変化のパターンは、肺血行動態と関連し、その変化を簡便かつ安全に評価する手段として有用な可能性がある。

共同研究者： 千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学 稲垣武

### A. 研究目的

慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）患者における6分間歩行試験（6MWT）中の心拍数（HR）、SpO<sub>2</sub>の変化を確認し、それが疾患の病態・重症度を予測する因子になりうるか、更には6MWT中のHR、SpO<sub>2</sub>の変化のパターンが肺動脈血栓内膜摘除術（PEA）後に変化するか検討することを目的とした。

### B. 研究方法

対象は、当院で6MWT、右心カテーテル検査（RHC）、心エコー、精密肺機能検査を同時期に施行されたCTEPH患者54例のうち、測定エラーおよび歩行障害を生じる基礎疾患やその他の肺疾患を有している患者を除外した31例とした。6MWTは米国胸部学会（ATS）のガイドラインに準じて行い、6分間歩行距離（6MWD）、HR（最大HR-安静時HR）、HRの上昇に要した時間（HR上昇時間）、HRの上昇の傾き（HR傾き〔HR/HR上昇時間〕）、6MWT終了後1分のHRの回復（HRR1）、SpO<sub>2</sub>の低下に要した時間（SpO<sub>2</sub>低下時間）、6MWT終了後SpO<sub>2</sub>の回復に要した時間（SpO<sub>2</sub>回復時間）を測定した。更に、RHC（mPAP、PVR、CO、PvO<sub>2</sub>、A-aDO<sub>2</sub>）、心エコー（TRPG、LVEF）、精密肺機能検査（%VC、FEV<sub>1</sub>/FVC、%DLco、%DLco/VA、%TLC）の結果を後方視的に調査し6MWTとの関連について検討した。

また、全31例のうちPEAを施行された患者10例を対象に、術前、術後1年時の6MWTのパラメーターの変化について検討した。

### C. 結果

軽-中等症群 (mPAP<40mmHg:12例)と重症群 (mPAP 40mmHg:19例)の2群間の比較では、6MWD、HR、HR上昇時間、HR傾き、HRR1、SpO<sub>2</sub>低下時間、SpO<sub>2</sub>回復時間で有意差を認められた。また、6MWD、HR、HRR1は、%VCなどの肺機能と正の相関を認め、SpO<sub>2</sub>回復時間は%DLco、%DLco/VAと負の相関を認められた。また、これらはいずれもmPAPと正の相関を認められた。一方、HR上昇時間、HR傾き、SpO<sub>2</sub>低下時間は肺機能と相関せず、HR上昇時間とSpO<sub>2</sub>低下時間はmPAPと正の相関を、HR傾きはmPAPと負の相関を認められた。相関関係を認められた項目に対して重回帰分析を行い、HR上昇時間とHR傾きは純粋にmPAPと関連する因子だった。

PEA前後の比較では、術後6MWDの有意な改善、安静時HRの有意な上昇を認めた。1例のみ、術後にHR上昇時間、SpO<sub>2</sub>低下時間、SpO<sub>2</sub>回復時間の著明な短縮、HR傾きの上昇を認めたが、全体としては有意差を認めなかった。

#### D. 考察

肺動脈性肺高血圧症 (PAH)患者における先行研究において、PAH患者の心拍出量 (CO)は、PVR上昇に伴って一回拍出量 (SV)の増加が制限されるため、主にHR増加にて代償されるが、PAHが重症化するとアドレナリン受容体の調節機能が低下するためHR上昇も制限されると報告されている。CTEPHにおいても同様の機序が考えられ、重症CTEPHの方がHR上昇に時間を要し、COの増加も制限されるため、6MWDの減少を来たしやすいと推察される。

また、PH患者は、運動時に右心系の後負荷が増加し、相対的にCO低下を生じるため、酸素の運搬能が低下するが、CTEPH患者はそれに肺拡散能低下、死腔換気率の増加、V/Qミスマッチ等が加わるため、労作時の低酸素血症が更に増悪すると考えられる。しかし、本検討において、SpO<sub>2</sub>低下時間、SpO<sub>2</sub>回復時間は、%DLcoやLVEFをはじめ、mPAP以外にも多項目と関連を認めており、CTEPHの複雑な病態の様々な因子の影響を受けている可能性が示唆された。

本検討の仮説として、外科治療であるPEAの施行により、HR、SpO<sub>2</sub>のパターンが重症から軽-中等症に変化する (HR上昇およびSpO<sub>2</sub>の低下・回復時間が短縮する)と予測していたが、実際には画一的な有意変化が示されなかった。その理由としてはいくつか考えられるが主なものとして、術後の回復の程度 (ADL、肺循環動態含む)は患者ごとに異なっており、術後1年後の評価では6MWTのSpO<sub>2</sub>、HRなどのパラメータ変化の回復を検出できない可能性が考えられた。特にPEA後のCTEPH患者は、右心室のリモデリングを有しているとの報告もありその関与の可能性や、肺血行動態改善に伴うPH target agentsと酸素投与量の減量、術後の低活動や廃用症候群の残存、対象患者数の不足等が影響した可能性が考えられた。

肺血行動態の評価には、通常RHCや心エコーが用いられるが、RHCは侵襲的で頻繁に行うことが難しく、心エコーは実績のある医師が必要である。本研究で用いた6MWT中のHR、SpO<sub>2</sub>の変化のパターンは、肺血行動態の変化を簡便かつ安全に評価する上で有用な可能性がある。

#### E. 結論

6MWTは、6MWDだけでなく、HR、SpO<sub>2</sub>の変化が肺血行動態と関連する可能性が示唆された。中でも、HR上昇時間とHR傾きはCTEPHの重症度を反映し、肺血行動態の変化を簡便かつ安全に評価する上で有用な可能性がある。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文

Inagaki T, Terada J, Yahaba M, Kawata N, Jujo T, Nagashima K, Sakao S, Tanabe N, Tatsumi K. Heart rate and oxygen saturation change patterns during a 6-min walk test in subjects with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respir Care*,2017(in press).

## Chronic Obstructive Pulmonary Disease の増悪による在院死亡率を予測するノモグラムの開発

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

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) はしばしば増悪を来し、増悪は時には入院加療を必要とし死亡率の上昇に寄与する。先行研究で COPD 増悪による死亡率については報告されているが、個々の COPD 患者の背景を加味した増悪における在院死亡率の予測についてはまだよく知られていない。よって本研究では本邦における入院患者のデータベースを用いて、入院時の患者の特徴から在院死亡率を予測するノモグラムを作成することを目的とした。COPD 増悪のため入院し 2010 年 7 月 1 日から 2013 年 3 月 31 日までに退院した患者のデータを後方視的に調査した。多重ロジスティック回帰分析を行い在院死亡率に關与する因子を解析し、それをもとに在院死亡率を予測するノモグラムを作成した。結果として、3,064 人の患者が解析対象となった。入院中の死亡は 209 人であり、在院死亡率は 6.8%であった。高い死亡率と關連していたのは高齢であること、男性であること、body mass index (BMI) が低いこと、意識障害があること、呼吸困難症状が高度であること、人工呼吸管理歴があること、肺炎に罹患していること、喘息に罹患していないことであった。これらの変数を用いて在院死亡率を予測するノモグラムを作成した。Internal validation は bootstrap 法を用いて 50 回のリサンプリングを行い、キャリブレーションプロットにて予測される結果とよく一致することを確認した。本研究にて作成したノモグラムは臨床医が患者により良いケアを行うこと、また適切な臨床情報を患者及び家族に提供することの助けになると考える。

共同研究者：坂本幸世、山内康宏、竹島英之、長谷川若恵、城大祐、東京大学大学院臨床疫学・経済学：康永秀生、松居宏樹、笹淵裕介、東京医科歯科大学大学院医療政策情報学分野：伏見清秀

### A. 研究目的

日本における入院患者のデータベースを用いて、入院時の患者の特徴から在院死亡率を予測するノモグラムを作成することを目的とした。

### B. 研究方法

COPD 増悪のため入院し 2010 年 7 月 1 日から 2013 年 3 月 31 日までに退院した患者のデータを後方視的に調査した。多重ロジスティック回帰分析を行い在院死亡率に關与する因子を解析し、それをもとに在院死亡率を予測するノモグラムを作成した。

### C. 結果

3,064 人の患者が解析対象となった。入院中の死亡は 209 人であり、在院死亡率は 6.8%であった。高い死亡率と關連していたのは高齢であること、男性であること、BMI が低いこと、意識障害があること、呼吸困難症状が高度であること、人工呼吸管理歴があること、肺炎に罹患していること、喘息に罹患していないことであった。これらの変数を用いて在院死亡率を予測するノモグラムを作成した。Internal validation は bootstrap 法を用いて 50 回のリサンプリングを行い、キャリブレーションプロットにて予測される結果と

よく一致することを確認した。

#### D. 考察

COPD 増悪による入院の予後は一般的に不良であり、これまでの報告では 7%前後だった。本研究における在院死亡率は 6.8%であり、これまでの報告とほぼ一致していた。

COPD 増悪による入院の在院死亡率を予測するツールはこれまでにいくつか作成されているが、今回作成したノモグラムはこれまでのツールと比べて次の二つの利点があると考えている。まず、入院時に入手しやすいデータを用いており、環境によっては測定できない検査結果などが含まれないため、臨床医が使いやすい点、第二に安定していた時期の情報を必要とせず主に入院時の状態で評価できる点である。

#### E. 結論

入院時の患者の特徴から在院死亡率を予測するノモグラムを作成した。本研究にて作成したノモグラムは臨床医が患者により良いケアを行うこと、また適切な臨床情報を患者及び家族に提供することの助けになると考える。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文

Sakamoto Y, Yamauchi Y, Yasunaga H, Takeshima H, Hasegawa W, Jo T, Sasabuchi Y, Matsui H, Fushimi K, Nagase T. Development of a nomogram for predicting in-hospital mortality of patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017 May 29;12:1605-1611. doi: 10.2147/COPD.S129714. eCollection 2017.

**SACRA 質問票に基づいたアレルギー性鼻炎治療は  
アレルギー性鼻炎合併喘息患者のコントロールを改善する**

研究分担者 花岡 正幸  
信州大学学術研究院医学系医学部 内科学第一教室 教授

**研究要旨**

アレルギー性鼻炎（AR）合併喘息患者は非合併喘息患者と比較して喘息コントロールが不良であり、発作による時間外受診率が高いことが知られている。近年、Ohta らによって開発された Self-assessment of Allergic Rhinitis and Asthma（SACRA）質問票は、92.3%のARを診断できたと報告されており、より簡便にARをスクリーニングし、AR合併喘息患者の喘息コントロールを改善することの意義が強調された。われわれは、SACRA質問票を用いて喘息患者のARの合併を簡便かつ適確に診断し、ARの治療を行うことで喘息コントロールが改善することを証明するために、長野県内の関連施設と多施設共同前向き研究を行った。

2011年9月～2012年3月に信州大学医学部附属病院および関連施設（施設数12、医師数23名）において診療している205名の喘息患者に対して、SACRA質問票、Asthma Control Test（ACT）、スパイロメトリーを施行した。SACRA質問票によってARが存在し、かつその症状があり、AR治療の実施に同意した症例（67例）に対してARの治療介入（ロイコトリエン受容体拮抗薬（LTRA）、ヒスタミンH1受容体阻害薬（H1 blocker）、経鼻ステロイドの中で担当医の裁量によって単独、複数の組み合わせによる治療）を行い、3ヶ月後に再び同様の調査を実施した。AR合併喘息患者では非AR喘息患者と比較して喘息症状（Visual Analogue Scale（VAS）およびACTスコア）が有意に高かったが、ARに対する治療導入後3ヶ月で症状が有意に改善し、非AR喘息患者と同等となった。呼吸機能検査上もAR合併喘息患者において、AR治療前後で肺活量、1秒量の有意な改善を認めた。

SACRA質問票に基づいて診断したAR合併喘息患者において、AR治療により喘息のコントロールが有意に改善し、有症状のAR合併喘息患者においてはSACRA質問票を治療効果の判定に用いることが可能であった。

共同研究者：安尾 将法：信州大学医学部附属病院 呼吸器・感染症・アレルギー内科

**A．研究目的**

SACRA 質問票を用いることにより呼吸器内科医がより簡便かつ適確に喘息患者の AR の存在をスクリーニングし、AR 治療を行うことで喘息コントロールが改善するか否かを目的とした。

**B．研究方法**

研究期間：2011年9月～2012年3月。研究手法：（長野県下）多施設共同前向き研究。  
信州大学医学部附属病院およびその関連施設（計12施設）における23名の呼吸器内科医師が診療している喘息患者に対して、SACRA 質問票を用いてARの存否を判定した。そのうち、質問票実施時点でAR症状のある喘息患者に対してARに対する治療（LTRA, H1 blocker, 経鼻ステロイドのいずれかまたは複数）を3ヶ月行い、治療前後でSACRA 質問票、ACT、スパイロメトリーを実施し、喘息のコントロール状況を分析

した。結果は統計学的に評価し、 $P < 0.05$  を有意差ありと判定した。

### C. 結果

研究に参加した患者は 205 名であった。その中で、SACRA 質問票実施時点で AR 症状を認めた喘息患者が 93 名であり、同意が得られた 67 名に対して上記の AR 治療を導入した。

AR 症状のある喘息患者に対する AR 治療介入（67 名）により、SACRA 質問票の VAS、ACT スコアが有意に改善した。また、肺活量と 1 秒量の有意な改善を認めた。この 67 名のうち、AR 治療導入前から LTRA を投与されていた症例が 38 例あった。AR 治療導入前に LTRA が投与されていなかった 29 例と比較すると、SACRA 質問票中の AR 症状 VAS と喘息症状 VAS については、両群ともに治療前後で有意差を認めた。一方、ACT スコア、呼吸機能検査においては、以前から LTRA が投与されていた群のみで有意に改善効果がみられた。

### D. 考察

“One airway, One disease”と言われて久しいが、呼吸器内科医が診療している AR 合併喘息患者に対する AR の診断、治療は不十分であることが再認識された。治療を導入した 67 例においては AR の治療のみで喘息症状および呼吸機能に有意な改善がみられた。SACRA 質問票はその簡便性と高い診断感度から、適確かつ容易に AR の存在を判定できることが示された。また、研究開始前から LTRA を投与されていた群で AR 治療による効果が高かったが、より喘息の重症度が進行すると、LTRA 投与によっても喘息と AR 症状が十分にコントロールできない症例が存在することが示唆された。

一方、SACRA 質問票による AR 診断の特異度は、Hojo らによる研究では 66% とされる。今回の研究においても、AR 治療によって AR の治療効果が得られなかった症例が 9 例（13.4%）存在した。SACRA 質問票によって AR と判定されたが実際には AR でなかった可能性もあり、このような症例は耳鼻咽喉科にコンサルトすべきと考えられた。

本研究成果は、AR 合併喘息患者に対する AR 治療により喘息コントロールが改善することを再確認するとともに、呼吸器内科医が SACRA 質問票に基づいて AR を診断し、AR の治療を行うことで重大な有害事象無く、AR 合併喘息患者の良好な喘息コントロールが可能であることを裏付けた。また、SACRA 質問票における VAS スケールは治療効果の判定に有用であることが示された。

### E. 結論

SACRA 質問票に基づいた喘息患者に対する AR 診断と治療導入は喘息コントロールを有意に改善する。SACRA 質問票により、呼吸器内科医が喘息患者における有症状の AR の存在をより簡便、迅速、効率的に診断することが可能である。

### F. 研究発表

#### 1. 論文

Yasuo M, Kitaguchi Y, Komatsu Y, Hama M, Koizumi T, Agatsuma T, Ichiyama T, Kato A, Moteki H, Hanaoka M. Self-assessment of allergic rhinitis and asthma (SACRA) questionnaire-based allergic rhinitis treatment improves asthma control in asthmatic patients with allergic rhinitis. Intern Med 56: 31-39, 2017.



シロリムス治療中のリンパ脈管筋腫症患者における口内炎の危険因子：多施設共同医師主導前向き臨床試験

研究分担者 林田 美江  
信州大学医学部附属病院 呼吸器・感染症・アレルギー内科 特任研究員

**研究要旨**

リンパ脈管筋腫症（lymphangiomyomatosis, LAM）は、異常な平滑筋様細胞の増殖によって引き起こされるまれな疾患であり、典型的には閉経前の女性に生じる。mTOR 阻害薬であるシロリムスは LAM の第一選択薬となっており、シロリムス誘発性口内炎は治療中に経験される最も頻度の高い有害事象であるが、そのメカニズムは解明されていない。シロリムス誘発性口内炎の危険因子を特定するために、LAM 患者に対するシロリムス長期投与の多施設共同臨床試験からのデータを用いて、口内炎発生と患者背景および治療パラメータとの関連性を検討した。対象は LAM と診断された 18 歳以上の女性であり、5-15ng/mL のトラフ血中濃度を維持するように調整された用量で 2 年間のシロリムス投与を受けた。口内炎の発生頻度とベースラインの臨床背景および臨床データの経時的変化との関連について、単変量および多変量解析を用いて評価を行った。最も頻度の高い有害事象は口内炎であり、累積の発生患者割合は 9 ヶ月で 88.9% に達し、腎臓移植患者で報告されたものより高かった。口内炎の再発、持続期間および重症度は患者間で差がみられた。血中ヘモグロビン濃度の低い患者（ $< 14.5\text{g/dL}$ ）では、高ヘモグロビン濃度（ $14.5\text{g/dL}$ ）の患者よりも有意に高い口内炎の発生頻度を示した（ $P < .01$ ）。一方、シロリムス投与の有害事象として平均赤血球容積の減少が知られており、ベースラインで低ヘモグロビン濃度および高ヘモグロビン濃度の両方の患者群において、シロリムス投与中に MCV が減少し赤血球数が増加した。さらに、口内炎の発生頻度は平均赤血球容積の減少と有意に相関していた。以上より、口内炎の発生には患者本来の鉄の取り込み能や鉄代謝に対するシロリムスの作用が関連する可能性が示唆された。

共同研究者：北村信隆、瀬山邦明、井上義一、長井桂、鈴木雅、森山寛史、高田俊範、田澤立之、平井豊博、三嶋理晃、林田美江、広瀬雅樹、新井徹、杉本親寿、服部登、渡辺憲太朗、玉田勉、赤澤宏平、田中崇裕、中田光

**A. 背景**

リンパ脈管筋腫症（lymphangiomyomatosis, LAM）は、異常な平滑筋様細胞の増殖によって引き起こされるまれな疾患であり、典型的には閉経前の女性に生じる。mTOR 阻害薬であるシロリムスは LAM の第一選択薬となっており、シロリムス誘発性口内炎は治療中に経験される最も頻度の高い有害事象であるが、そのメカニズムは解明されていない。

**B. 研究目的**

シロリムス誘発性口内炎の危険因子を特定するため、LAM 患者に対するシロリムス長期投与の多施設共同臨床試験からのデータを用いて、口内炎発生と患者背景および治療パラメータとの関連性を検討した。

**C. 研究方法**

対象は LAM と診断された 18 歳以上の女性であり、5-15ng/mL のトラフ血中濃度を維持するように調整

された用量で2年間のシロリムス投与を受けた。口内炎の発生頻度とベースラインの臨床背景および臨床データの経時的変化との関連について、単変量および多変量解析を用いて評価を行った。

#### D. 結果

最も頻度の高い有害事象は口内炎であり、累積の発生患者割合は9ヶ月で88.9%に達し、腎臓移植患者で報告されたものより高かった。口内炎の再発、持続期間および重症度は患者間で差がみられた。血中ヘモグロビン濃度の低い患者 (< 14.5g/dL) では、高ヘモグロビン濃度 (14.5g/dL) の患者よりも有意に高い口内炎の発生頻度を示した ( $P < .01$ )。口内炎の発生頻度とシロリムス治療に関するパラメータ (トラフ濃度、総投与量、服薬コンプライアンス) または肺機能データ (一秒量または努力肺活量の変化) との相関はみられなかった。一方、シロリムス投与の有害事象として平均赤血球容積の減少が知られており、ベースラインで低ヘモグロビン濃度および高ヘモグロビン濃度の両方の患者群において、シロリムス投与中にMCVが減少し赤血球数が増加した。さらに、口内炎の発生頻度は平均赤血球容積の減少と有意に相関していた。

#### E. 結論

ベースラインの血中ヘモグロビン濃度および治療中の平均赤血球容積の減少は、口内炎の発生頻度と相関していた。口内炎の発生には患者本来の鉄の取り込み能や鉄代謝に対するシロリムスの作用が関連する可能性が示唆された。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文

Kitamura N, Seyama K, Inoue Y, Nagai K, Suzuki M, Moriyama H, Takada T, Tazawa R, Hirai T, Mishima M, Hayashida M, Hirose M, Arai T, Sugimoto C, Hattori N, Watanabe K, Tamada T, Akazawa K, Tanaka T, Nakata K. Risk factors for stomatitis in patients with lymphangioliomyomatosis during treatment with sirolimus: A multicenter investigator-initiated prospective study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 26:1182-1189, 2017.

## MHCII と EpCAM の発現解析による 2 型肺胞上皮細胞の高純度単離法の確立

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

肺は多様な細胞により構成され、生体におけるガス交換の機能をもつ。ガス交換は肺胞領域で行われるが、難治性呼吸器疾患においては、しばしば肺胞の破壊や傷害が生じ、治療も不足していることから、呼吸不全など予後不良の一因となっている。肺胞には、ガス交換に寄与する扁平な 1 型肺胞上皮細胞 (Alveolar type 1 cell: AT1) と、立方状の 2 型肺胞上皮細胞 (Alveolar type 2 cell: AT2) とがあり、これらにより内面が覆われている。AT2 はサーファクタントを産生し肺胞虚脱を抑制するほか、組織幹細胞として増殖し、AT1 へ分化することにより肺胞上皮の恒常性を維持する機能をもつ。したがって、肺実質傷害をきたす呼吸器疾患において、AT2 の果たす役割は大きいと考えられる。このような AT2 の機能は肺から単離した細胞を用いて明らかにされてきたが、従来の AT2 単離法は気道系上皮細胞や AT1、また非上皮細胞の混入があり、純度が十分ではない問題があった。AT2 の特異的な機能の解析には、高純度 AT2 の単離が必須であり、これにより肺胞における恒常性維持機構がより明らかになると期待される。Major histocompatibility complex class II (MHCII) は、主に免疫系の抗原提示細胞に発現するが、AT2 においても発現していることが過去に報告されている。そこで本研究では、AT2 における MHCII の発現に着目し、AT2 とその他の肺上皮細胞を分別することで、高純度 AT2 単離法を確立することを目的とした。フローサイトメトリーを用いた表面抗原の発現解析により、肺上皮細胞は、EpCAM<sup>med</sup>MHCII<sup>+</sup>細胞、EpCAM<sup>hi</sup>MHCII<sup>-</sup>細胞、EpCAM<sup>low</sup>MHCII<sup>-</sup>細胞の 3 群に分別され、それぞれ、AT2、線毛細胞、AT1 に相当し、従来の手法と比較してより高純度な AT2 を単離する方法を確立することができた。本法を用いることにより、細胞特異的な機能を明確にでき、AT2 による肺胞恒常性維持における、より正確で新しい知見を得ることが可能となり、さらに AT2 の異常が関与する各種肺疾患の病態解析や新規治療法の開発につながると期待される。

共同研究者：長谷川 浩一，佐藤 篤靖，谷村 和哉，上榎 潔，濱川 瑤子，伏屋 芳紀，佐藤 晋，室 繁郎

### A. 研究目的

2 型肺胞上皮細胞 (Alveolar type 2 cell: AT2) における Major histocompatibility complex class II (MHCII) の発現に着目し、AT2 とその他の肺上皮細胞を分別することで、高純度 AT2 単離法を確立することを目的とした。

### B. 研究方法

マウス肺構成細胞をタンパク分解酵素処理により単細胞化した。蛍光抗体により各種表面抗原 (CD45/CD31/Epithelial cell adhesion molecule (EpCAM)/ MHCII) と AT2 特異的な細胞内マーカーである pro-surfactant protein C (proSP-C) を標識し、AT2 (proSP-C 陽性細胞) における表面抗原の発現をフローサイトメトリーで解析した。その結果をもとに AT2 を単離し、その純度 (proSP-C 陽性率) を蛍光免疫染色とフローサイトメトリーを用いて評価した。本研究において新しく確立した AT2 単離法を、異なる系統や週齢のマウス、さらに肺傷害モデルを用いて検証した。

## C. 結果

マウス肺組織の蛍光免疫染色において、MHCII の AT2 への発現が確認された。フローサイトメトリーを用いた EpCAM, MHCII, proSP-C の発現解析において、肺上皮細胞は 3 群、すなわち EpCAM<sup>med</sup>MHCII<sup>+</sup>細胞, EpCAM<sup>hi</sup>MHCII<sup>-</sup>細胞, EpCAM<sup>low</sup>MHCII<sup>-</sup>細胞に分類され、proSP-C 陽性 AT2 は EpCAM<sup>med</sup>MHCII<sup>+</sup>細胞に集積していることが示された。

フローサイトメトリーを用いて単離した EpCAM<sup>med</sup>MHCII<sup>+</sup>細胞における AT2 の純度は、蛍光免疫染色による評価で 99.0%、フローサイトメトリーによる評価で 98.0%であり、従来の MHCII を用いない方法と比較し有意に高純度であった。また、EpCAM<sup>hi</sup>MHCII<sup>-</sup>細胞は主に線毛細胞で、EpCAM<sup>low</sup>MHCII<sup>-</sup>細胞は AT1 が主体であることが免疫染色と遺伝子発現解析により明らかとなった。肺上皮細胞における EpCAM と MHCII の発現様式は、異なる系統や週齢のマウス、またリポポリサッカライド誘導肺傷害モデルにおいても変化がみられなかった。

## D. 考察

フローサイトメトリーを用いたこれら表面抗原の発現解析により、肺上皮細胞は、EpCAM<sup>med</sup>MHCII<sup>+</sup>細胞, EpCAM<sup>hi</sup>MHCII<sup>-</sup>細胞, EpCAM<sup>low</sup>MHCII<sup>-</sup>細胞の 3 群に分別され、それぞれ、AT2, 線毛細胞, AT1 に相当し、従来の手法と比較してより高純度な AT2 を単離する方法を確立することができた。本手法を用いることで、AT2 による肺胞恒常性維持における、より正確で新しい知見を得ることができ、AT2 の異常が関与する各種肺疾患の病態解析や新規治療法の開発につながると期待される。

## E. 結論

フローサイトメトリーを用いた表面抗原の発現解析により、従来法と比較して、より高純度に 2 型肺胞上皮細胞を単離する方法を確立した。

## F. 研究発表

### 1. 論文

Hasegawa K, Sato A, Tanimura K, Uemasu K, Hamakawa Y, Fuseya Y, Sato S, Muro S, Hirai T. Fraction of MHCII and EpCAM expression characterizes distal lung epithelial cells for alveolar type 2 cell isolation. *Respir Res.* 2017;18(1):150.

## COPD Assessment Test (CAT) score が経年的に悪化をきたす COPD 患者の臨床的特徴

研究分担者 別役 智子  
慶應義塾大学医学部 呼吸器内科 教授

### 研究要旨

COPD Assessment Test (CAT) は 8 項目からなる質問票で、COPD の重症度を反映する自覚的な指標である。SGRQ が COPD 患者における長期間の QOL 変化の指標になることが報告されており、また de Torres らは症状が安定した COPD 患者の CAT score を 1 年間追跡し、mMRC scale が CAT score の変化を予測すると報告した。しかし、同一患者の CAT score を長期に追跡し、その意義や CAT score の経年変化に及ぼす影響について検討した報告はない。我々は CAT score と他の QOL score の経年変化の相関を検討するとともに、CAT score が経年的に悪化する COPD 患者の臨床的特徴を検討した。慶應義塾大学病院および関連施設における「COPD とその併存症に関する調査研究」に登録された COPD 患者のうち、登録時を含め 3 回以上の CAT score が入手可能であった 315 名を対象とし、Excel (Microsoft Inc., US) の slope 関数を用いて CAT score と St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) score それぞれの年変化率 (CAT score/year、SGRQ score/year) を算出した。CAT score/year の中央値は 0.4 であり、SGRQ score/year と有意な相関がみられた。CAT score/year  $\geq 2$  を cutoff として、CAT score の経年的増悪群の臨床的特徴を検討したところ、研究登録時に高齢、%FEV1 低値、LAA%高値であることが判明した。一方で、研究登録時の CAT score はその後の CAT score の変動には関連がないことを見出した。高齢であり重症であることは CAT score を増悪させるが、1 点のみでの CAT score はその後の変動を予測させないことを報告した。

### A. 研究目的

CAT score と他の QOL score の経年変化の相関を検討し、CAT score が経年的に悪化する COPD 患者の臨床的特徴を検討することを目的とした。

### B. 研究方法

慶應義塾大学病院および関連施設における「COPD とその併存症に関する調査研究」(Keio COPD Comorbidity Research;K-CCR)に登録された COPD 患者のうち、登録時を含め 3 回以上の CAT score が入手可能であった 315 名を対象とした。Excel (Microsoft Inc., US) の slope 関数を用いて CAT score と St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) score それぞれの年変化率 (CAT score/year、SGRQ score/year) を算出した。患者登録時に投薬内容や喫煙歴等を確認するとともに、呼吸機能検査、身体測定 (体重、BMI)、胸部 CT 検査にて評価を行なった。また、CAT、SGRQ、medical outcomes study short-form, 36-item (SF-36)と急性増悪に関しては登録時を含め、年 1 回評価し 3 年間の経過を追加調査した。診療録調査から COPD の増悪頻度と重症度を評価し、軽症 (症状増悪はあるがステロイド内服、抗菌薬使用を行わず改善したもの)、中等症 (症状増悪に対して外来にてステロイド内服あるいは抗菌薬投与を行い、改善を認めたもの)、重症 (症状増悪に対して入院加療を要したもの) に分類した。CAT score/year 増加群に関しては、minimal clinical important difference (MCID) に 2 を設定している報告があること、本研究での CAT の四分位点が 2 に一致したことから、CAT score/year  $\geq 2$  を CAT 増加群とした。

### C. 結果

CAT score/year の中央値は 0.4 であり、正規分布は示さなかった。対象患者 315 名の 3 年間の CAT score には有意な変動は見られず、本研究における COPD 患者の自覚症状の安定性が確認された。また、登録時の CAT score と CAT score の相関に統計学的有意差は見られるものの、非常に弱い相関であった（相関係数 = 0.183,  $p = 0.001$ ）。

CAT score/year は SGRQ score/year の全ての項目と有意な相関がみられ（ $p < 0.0001$ ） SF-26 score/year においても、body pain の項目を除いて有意な相関がみられた（ $p < 0.001$ , body pain  $P = 0.09$ ）また、CAT score/year は CAT score/year の個別項目すべてと相関が認められた（ $p < 0.0001$ ）。

CAT 増加群は高齢、Pack-year 高値、%FEV<sub>1</sub> 低値、LAA%高値であった。また、登録時の CAT score  $\geq 10$  の患者のみを対象として、CAT 高値群を解析したところ、Pack-year 高値、%FEV<sub>1</sub> 低値、LAA%高値であった。

急性増悪の有無と CAT score の変動を解析したところ、中等症以上の急性増悪を経過中に経験した患者は、急性増悪がない患者に比較し、CAT score 中央値、CAT score/year が高値であった。

### D. 考察

我々の知りうる限り、本研究は COPD 患者の CAT score と SGRQ score、SF-36 score の経年変化を比較した最初の臨床研究である。

以前の報告と異なり、この研究では CAT score/year は登録時の Cat score と非常に弱い負の相関を示した。この結果からは、CAT score は COPD 患者の自覚的な QOL 評価を示すのに有用ではあるものの、1 回のみでの計測では今後の変動を予測できないことを示唆する、と考えられた。

CAT score/year  $\geq 2$  の集団は登録時に高齢であり気流閉塞と気腫化が強かったが、併存症には関連がみられなかった。

CAT score/year の臨床応用はまだ検討の余地があり、CAT score が上昇する COPD 患者の臨床的特徴に関してさらなる研究が必要である。

### E. 結論

CAT score の経年変化は他の QOL score と有意に相関した。CAT score が経年的に悪化する群は高齢、Pack-year 高値、%FEV<sub>1</sub> 低値、LAA%低値という臨床的特徴を確認した。

### F. 研究発表

#### 1. 論文

Irie H, Chubachi S, Sato M, Tsutsumi A, Nakachi I, Miyao N, Nishio K, Nakamura H, Asano K, Betsuyaku T. Characteristics of patients with increasing COPD assessment test scores within 3 years. *Respir Med.* 2017;131:101-108.

高齢一般住民における慢性閉塞性肺疾患の有病率：藤原京スタディ

研究分担者 吉川 雅則  
奈良県立医科大学内科学第二講座・栄養管理部 病院教授

**研究要旨**

人口の高齢化に伴い、慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者の高齢化が予測されるが、80歳以上のCOPD患者の有病率は明らかではない。65歳以上の日常生活が自立している高齢一般住民を対象とした藤原京スタディにおいて、スパイロメトリーを実施した2862名（男性1504名、女性1358名、平均年齢77.7±7.0歳）におけるCOPDの有病率を検討した。FEV<sub>1</sub>/FVC<0.7の閉塞性換気障害を呈し、自己記入式のアンケート調査で喫煙歴があり、かつ気管支喘息を除いた者をCOPD患者と定義した。対象者全体における有病率は16.9%であり、喫煙者における有病率は37.4%であった。80歳以上の高齢者の有病率は19.7%と80歳未満の16%よりも有意に高率であった（p<0.05）。FEV<sub>1</sub>/FVC<lower limit of normal（LLN）を閉塞性障害の基準とした場合、有病率は11.0%と低下した。80歳以上のCOPD患者では軽度から中等度の閉塞性障害（stage と stage ）が91.2%と大多数を占めていた。日常生活が自立している80歳以上の高齢者においても高率にCOPD患者を認めしたが、治療の意義については検討を要する。

共同研究者：山本佳史、友田恒一、藤田幸男、山内基雄、長敬翁、鶴山広樹、木村弘  
（奈良県立医科大学内科学第二講座）  
岡本希、車谷典男（奈良県立医科大学地域健康医学講座）

**A. 研究目的**

日常生活が自立している高齢一般住民のCOPD有病率、特に80歳以上における有病率を明らかにすることを目的とした。

**B. 研究方法**

奈良県内の4地域に居住し日常生活が自立している高齢一般住民を対象としたコホート研究である藤原京スタディにおいて、適切にスパイロメトリーを実施しえた2862名（男性1504名、女性1358名）を検討対象とした。自己記入式の間診票により喫煙歴および気管支喘息罹患の有無を確認した。気流閉塞を呈しており、喫煙歴を有し、かつ気管支喘息に罹患していない者をCOPD患者と定義した。気流閉塞はFEV<sub>1</sub>/FVCが70%未満（fixed criteria）あるいは、lower limit of normal（LLN）を下回る場合とした。LLNは日本呼吸器学会の標準値を用いて算出した。気流閉塞の重症度はThe Global Initiative for Chronic Obstructive Lung disease（GOLD）の基準に基づいて分類した。

**C. 結果**

対象者の平均年齢は77.7±7.0歳であり、年齢分布では70歳代2085名（72.9%）、80歳代666名（23.2%）と両者が大多数を占めていた。65歳から69歳は85名（3.0%）のみであった。また、90歳代は26名（0.9%）含まれていた。

全対象者のうち894名（31.2%）が1秒率70%未満の閉塞性換気障害を呈しており、このうち483名

(16.9%) が COPD 患者に該当した。性別では男性で 30.1%、女性で 2.3%と男性において高率に COPD 患者が認められた( $p < 0.01$ )。喫煙者における COPD の有病率は全体で 37.4%であり、性別では男性 37.9%、女性 31.6%と有意差を認めなかった。

年齢による有病率の比較では、65 歳から 79 歳の有病率が 16.0%であるのに対し、80 歳以上では 19.7%と有意に高率であった( $p < 0.05$ )。一方、 $FEV_1/FVC < LLN$  を閉塞性障害と定義した場合、COPD 患者は全体では 316 例(11.0%)、男性では 307 例(20.4%)、女性では 9 例(0.7%)に認められ、いずれも 1 秒率  $< 70\%$  で定義した場合よりも低率であった。

COPD 患者 483 例のうち、期咳の症例が 253 例(52.4%)と過半数を占め、次いで 喘鳴が 202 例(41.8%)、痰が 26 例(5.4%)、呼吸困難が 2 例(0.4%)であった。年齢別の比較では 65 歳から 79 歳では、期咳が 55.9%、喘鳴が 39.5%を占め、80 歳以上では 期咳 43.4%、喘鳴 47.8%、呼吸困難 8.1%であり、80 歳以上でより閉塞性障害が高度である傾向がみられた。

#### D. 考察

人口の高齢化に伴い、COPD 患者の高齢化が予測されるが、80 歳以上の COPD 患者の有病率は明らかではない。大規模な国際的疫学調査である PLATINO study や BOLD study においても 70 歳以上や 80 歳以上における有病率は示されていない。わが国における NICE study でも、年齢に従って有病率の上昇を認めているが、80 歳以上の有病率は不明である。今回の検討では、65 歳以上の高齢者のなかで、80 歳以上の有病率の方が 80 歳未満と比較し有意に高率であった。また、NICE study では 70 歳以上の有病率が 17.4%と報告されているのに対し、今回の検討では 80 歳以上の有病率は 19.7%とより高率であり、高齢であるほど有病率が高い傾向は 80 歳以上でも同様と推測される。

今回の検討では LLN を基準とした場合、有病率は全体では 11.0%、男性 20.4%、女性 0.7%と低下した。これまでの報告と同様に、高齢者では  $FEV_1/FVC < 0.7$  とする fixed criteria では有病率を過大評価する可能性が示唆された。

80 歳以上では有病率が高いものの、軽症および中等症患者が 91.2%と大多数を占めていた。このような日常生活が自立している高齢 COPD 患者の場合、治療対象とすべきか否かは議論を要すると考えられた。

#### E. 結論

日常生活が自立している 80 歳以上の高齢一般住民においても高率に COPD 患者を認めた。しかし、軽症・中等症が大多数を占めており、治療の意義についてはさらなる検討を要する。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文

Yoshikawa M, Yamamoto Y, Tomoda K, Fujita Y, Yamauchi M, Osa T, Uyama H, Okamoto N, Kurumatani N, Kimura H. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in independent community-dwelling elderly: The Fujiwara-kyo study. Geriatr Gerontol Int 2017 in press (doi: 10.1111/ggi.13091)