

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

バルーン肺動脈形成術後に残存する右心機能低下をQRS幅で予測できる

研究分担者 大郷 剛

国立循環器病研究センター 肺高血圧先端医療学研究所 特任部長

研究要旨

慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）に対するバルーン肺動脈形成術（BPA）は、我が国が世界に先駆けて行なっているカテーテル治療で、症状、血行動態、運動耐容量、予後などを改善することが報告されており、世界中に普及しつつある治療法である。しかし、BPA後も心不全症状改善が乏しい患者が存在することが報告されており、それが残存する右心機能低下に起因すると推察した。そこでわれわれはBPA後の右心機能低下の臨床的影響や予測因子とその組織学的メカニズムを明らかにするべく本研究を計画した。BPA後も右心機能低下が残存する症例が、全体の半数近く存在し、彼らはBPA後もWHO機能分類の改善が乏しかった。男性とQRS幅延長が残存する右心機能低下を予測する独立因子で、特にQRS幅は右室線維化を反映している可能性があった。

A. 研究目的

慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）に対するバルーン肺動脈形成術（BPA）は、我が国が世界に先駆けて行なっているカテーテル治療で、症状、血行動態、運動耐容量、予後などを改善することが報告されており、世界中に普及しつつある治療法である。しかし、BPA後も心不全症状改善が乏しい患者が存在することが報告されており、それが残存する右心機能低下に起因すると推察した。そこでわれわれはBPA後の右心機能低下の臨床的影響や予測因子とその組織学的メカニズムを明らかにするべく本研究を計画した。

B. 研究方法

BPA前とBPA終了12ヶ月後（フォローアップ時）に心臓MRI検査と右心カテーテル検査を行った連続61例のCTEPH患者を対象とした。フォローアップ時、右室拡張末期容積係数 $>100\text{ml}/\text{m}^2$ もしくは右室駆出率 $<45\%$ を残存する右心機能低下（RD）と定義し、RD群と右心機能正常化（ND）群に分類して比較検討した。

C. 結果

RD群は27例（44%）、ND群は34例（56%）だった。フォローアップ時、RD群はND群と比較して、平均肺動脈等の後負荷指標を含めた血行動態指標は有意差なかったが、WHO機能分類が悪く心不全症状が残存していた。

D. 考察

多変量ロジスティック回帰解析では、男性（オッズ比12.5、 $p=0.004$ ）とQRS幅延長（オッズ比1.08、 $p=0.029$ ）が残存する右心機能低下の独立した予測因子であった。CTEPH剖検心11例での組織学的解析では、QRS幅は右室線維化面積率と正の相関関係にあった（ $R=0.664$ 、 $p=0.026$ ）。

E. 結論

BPA後も右心機能低下が残存する症例が、全体の半数近く存在し、彼らはBPA後もWHO機能分類の改善が乏しかった。男性とQRS幅延長が残存する右心機能低下を予測する独立因子で、特にQRS幅は右室線維化を反映している可能性があった。

F. 研究発表

1. 論文

Asano R, Ogo T, Ohta-Ogo K, Fukui S, Tsuji A, Ueda J, Konagai N, Fukuda T, Morita Y, Noguchi T, Kusano K, Anzai T, Ishibashi-Ueda H, Yasuda S. Prolonged QRS duration as a predictor of right ventricular dysfunction after balloon pulmonary angioplasty. *Int J Cardiol.* 2018 Nov 10. pii: S0167-5273(18)33068-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.11.026. [Epub ahead of print]

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

急性非代償性心不全入院患者における睡眠呼吸障害の有病率と関連因子

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

左室収縮不全を有し急性非代償性心不全(ADHF)のため入院中の患者における睡眠ポリグラフ検査(PSG)によって診断された睡眠呼吸障害(SDB)の有病率に関するデータは限られている。そのため、我々は左室収縮不全を有しADHFのため入院となった患者におけるSDBの有病率とその関連因子についての検討を行った。2012年5月から2014年7月までにADHFで入院となった症例のうち左室駆出率<50%の連続症例(105症例)の前向きに収集したデータを解析した。いずれの症例もADHFによる入院時にADHFの兆候や症状が改善したごく早期にPSGが行われており、SDBの重症度として無呼吸低呼吸指数(AHI)、閉塞性睡眠時無呼吸(OSA)と中枢性睡眠時無呼吸(CSA)の重症度として閉塞性AHIと中枢性AHIが算出されている。さらに心臓超音波検査、BNPを含む血液検査も行われている。AHI 5をカットオフとしたSDBとAHI 15をカットオフとしたSDBの有病率は、それぞれ93%と69%であり、そのうちAHI 5では66%、AHI 15では44%がCSA優位であった。多変量解析では、AHIと関連する因子はBMIの増加であり、閉塞性AHIと関連する因子は年齢の増加、BMIの増加、心臓超音波検査におけるE/e'の増加、中枢性AHIと関連する因子はPSG時点でのループ利尿薬の使用とE/e'の増加であった。左室収縮不全を有しADHFで入院中の患者において、PSGを診断検査として用いた場合もSDBの頻度は非常に高いことが示された。年齢、BMI、E/e'がOSAの重症度の関連因子であり、E/e'とループ利尿薬の使用がCSAの重症度の関連因子であった。

共同研究者：須田翔子

A. 研究目的

左室収縮不全を有しADHFのため入院中の患者におけるPSGによって診断されたSDBの有病率に関するデータは限られており、脳波のない簡易ポリグラフ検査でのデータでは60%程度とされている。我々は左室収縮不全を有しADHFのため入院となった患者におけるSDBをPSGにて評価し、その有病率をと関連因子についての検討を行った。

B. 研究方法

2012年5月から2014年7月までにADHFで入院となった症例のうち左室駆出率<50%の連続症例(105症例)の前向きに収集したデータを解析した。いずれの症例もADHFによる入院時にADHFの兆候や症状が改善したごく早期にPSGが行われており、SDBの重症度として無呼吸低呼吸指数(AHI)、閉塞性睡眠時無呼吸(OSA)と中枢性睡眠時無呼吸(CSA)の重症度として閉塞性AHIと中枢性AHIが算出されている。さらに心臓超音波検査、BNPを含む血液検査も行われている。

C. 研究結果

AHI 5をカットオフとしたSDBとAHI 15をカットオフとしたSDBの有病率は、それぞれ93%と69%であり、そのうちAHI 5では66%、AHI 15では44%がCSA優位であった。多変量解析では、AHIと関連する因子はBMIの増加であり、閉塞性AHIと関連する因子は年齢の増加、BMIの増加、心臓超音波検査

における E/e' の増加、中枢性 AHI と関連する因子は PSG 時点でのループ利尿薬の使用と E/e' の増加であった。

D. 考察

本研究では PSG で評価した SDB は左室収縮不全があり ADHF で入院した患者においても非常に効率に認められること、特に CSA 優位な症例が多いことを示し、かつ重症度に関連する因子として、OSA では年齢、BMI、左室充満圧の増加もしくは拡張能の指標である E/e'、CSA ではループ利尿薬の使用と E/e'であることを示した。慢性期の安定した心不全で SDB が多いことはよく知られており、概ね 50%程度の有病率であるとされている。一方、ADHF では慢性心不全に比べ体液貯留がより顕著であり、呼吸が不安定で睡眠も妨げられていることから SDB の有病率が異なる可能性があるが、ADHF 患者の SDB の有病率を検討した報告はわずかである。Khayat らは PG を用いて約 400 名の ADHF 入院患者の SDB を調査し AHI 15 をカットオフとして 75%に SDB を認め、そのうち 57%は OSA であると報告した。Padeletti らは 29 名の ADHF 入院患者を PSG で調査し AHI 15 をカットオフとして 76%に SDB を認め、その多くは CSA であると報告した。我々の報告もあわせると ADHF 患者の SDB の有病率は慢性心不全より高く、PSG で SDB を評価した場合、CSA 優位な症例が多いと考えることができる。

OSA は心不全発症そのものや心不全発症につながる高血圧、冠動脈疾患、心房細動の発生も関与するため、ADHF を発症した患者で OSA の頻度が高いことは当然である。したがって、今回見られた 25%の OSA 有病率(カットオフ AHI 15)は、ADHF の結果ではなくむしろ ADHF の原因であることが考えられる。一方で重症 OSA を合併した ADHF 患者の急性期に利尿剤投与前後で上気道断面積が大きくなることが示されていることを考えると ADHF に関連した体液貯留が OSA に関与した可能性もある。本研究において OSA の重症度と体液貯留の程度とも関連する BMI や E/e'が関連したことは、これをサポートするデータであると言える。CSA は心不全による肺うっ血・左室充満圧の上昇などから呼吸調節が不安定になることが原因の一つである。したがって、肺うっ血の状態がより顕著である ADHF で CSA 優位な症例が多いことは当然と言えば当然であり、本研究において CSA の重症度が左室充満圧の指標である E/e'と関連していたこともこれをサポートする結果である。一方、ループ利尿薬の投与があった症例も CSA の重症度と関連があり、うっ血が残存しループ利尿薬の投与が必要と判断されるような症例で CSA がより重症であったと考えられ、ADHF における高い CSA の有病率は ADHF の結果としてのものと解釈できる。

E. 結論

左室収縮不全を有し ADHF で入院中の患者において、PSG を診断検査として用いた場合も SDB の頻度は非常に高いことが示された。OSA は ADHF を起こす原因の一つであり、ADHF 発症後も頻度が高く、ADHF の体液貯留を介してさらに悪化する可能性がある。CSA は ADHF の体液貯留、肺うっ血の結果として高率に認められるものと考えられた。

F. 研究発表

1. 論文

Suda S, Kasai T, Matsumoto H, Shiroshita N, Kato M, Kawana F, Yatsu S, Murata A, Kato T, Hiki M, Chiang SJ, Miyazaki S, Daida H. Prevalence and Clinical Correlates of Sleep-Disordered Breathing in Patients Hospitalized With Acute Decompensated Heart Failure. *Can J Cardiol* 34:784-790, 2018.

重度閉塞性睡眠時無呼吸における血圧および交感神経活動に対する無呼吸イベントに伴う覚醒反応の影響

研究分担者 木村 弘

日本医科大学大学院医学研究科肺循環・呼吸不全先端医療学寄附講座 教授

研究要旨

覚醒は、無呼吸事象を終わらせることによって、致命的イベントに対して重要な保護的役割を果たす。しかし、覚醒による過換気反応は不規則な呼吸をもたらすため、覚醒は閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）の病因の一因とも考えられる。覚醒反応を伴わない無呼吸イベントが比較的多くもつ OSA 患者は、より高い上気道代償機構を有する患者と考えられるが、有害事象がより少ない可能性が考えられる。私たちは、無呼吸症候群に伴う覚醒イベントの有無は、全身血圧および夜間交感神経活動に影響を与えるという仮説を検証した。被験者は、診断的睡眠ポリグラフ（PSG）を施行した連続 97 人の重度 OSA 患者（無呼吸低呼吸指数 30）である。各患者ごとに、すべての無呼吸低呼吸イベントにおいて覚醒反応の有無を確認し、覚醒反応を伴う割合を算出した。次に、無呼吸低呼吸に伴う覚醒反応の割合と、PSG 施行中の高血圧または心拍変動との関連性を調べた。無呼吸低呼吸において覚醒反応を伴う割合は、高血圧症患者にて正常血圧患者より高値であった（ $80.0 \pm 12.8\%$ vs. $73.7 \pm 13.0\%$, $p < 0.01$ ）。しかし、心拍変動は、覚醒反応を伴う無呼吸低呼吸の割合とは関連していなかった。高血圧症患者においては 覚醒反応で無呼吸が終了する患者は多く存在する。しかし、覚醒反応を伴う無呼吸患者では、覚醒反応を伴わない患者と比べて、血圧は交感神経活動とは無関係である。昼間における高血圧管理において、覚醒閾値を上昇させることは有益なストラテジーとなる可能性がある。

共同研究者：

鵜山広樹、山内基雄、藤田幸男、吉川雅則、大西徳信

A. 研究目的

覚醒は、無呼吸事象を終わらせることによって、致命的イベントに対して重要な保護的役割を果たす。しかし、覚醒による過換気反応は不規則な呼吸をもたらすため、覚醒は閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）の病因の一因とも考えられる。覚醒反応を伴わない無呼吸イベントが比較的多くもつ OSA 患者は、より高い上気道代償機構を有する患者と考えられるが、有害事象がより少ない可能性が考えられる。私たちは、無呼吸症候群に伴う覚醒イベントの有無は、全身血圧および夜間交感神経活動に影響を与えるという仮説を検証した。

B. 研究方法

被験者は、診断的睡眠ポリグラフ（PSG）を施行した連続 97 人の重度 OSA 患者（無呼吸低呼吸指数 30）である。各患者ごとに、すべての無呼吸低呼吸イベントにおいて覚醒反応の有無を確認し、覚醒反応を伴う割合を算出した。次に、無呼吸低呼吸に伴う覚醒反応の割合と、PSG 施行中の高血圧または心拍変動との関連性を調べた。

C. 研究結果

無呼吸低呼吸において覚醒反応を伴う割合は、高血圧症患者にて正常血圧患者より高値であった（ $80.0 \pm 12.8\%$ vs. $73.7 \pm 13.0\%$, $p < 0.01$ ）。しかし、心拍変動は、覚醒反応を伴う無呼吸低呼吸の割合とは関連

していなかった。

E. 結論

高血圧症患者においては 覚醒反応で無呼吸が終了する患者は多く存在する。しかし、覚醒反応を伴う無呼吸患者では、覚醒反応を伴わない患者と比べて、血圧は交感神経活動とは無関係である。昼間における高血圧管理において、覚醒閾値を上昇させることは有益なストラテジーとなる可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文

Uyama H, Yamauchi M, Fujita Y, Yoshikawa M, Ohnishi Y, Kimura H. The effects of arousal accompanying an apneic event on blood pressure and sympathetic nerve activity in severe obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2018 Mar;22(1):149-155.

IPFにおける平均肺動脈圧の予測式

研究分担者 近藤 康博
公立陶生病院 副院長、呼吸器・アレルギー疾患内科

研究要旨

平均肺動脈圧の上昇（21 mmHg 以上）は特発性肺線維症（IPF）患者において時々認められ、予後に良くない影響を与える。早期に平均肺動脈圧の上昇を診断することは重要だが、非侵襲的な検査を用いてスクリーニングする方法は確立されていない。我々は、2007年4月から2015年7月の間に初回評価を行ったIPF患者について後方視的に検討し、ロジスティック回帰分析を用いて、平均肺動脈圧の上昇を予測するスコアリング方法を作成した。またブートストラップ法を用い、外部有効性について内部検証も行った。平均肺動脈圧の上昇の診断は、右心カテーテル検査により行い、273例中55例で認めた。多変量解析により、拡散能障害（%DLco<50%）、CTにおける肺動脈・大動脈比の上昇（PA/Ao比>0.9）、動脈血酸素分圧の低下（PaO₂<80Torr）が、平均肺動脈圧上昇の独立した予測因子と判明した。各項目ありを1点とすると、0点・1点・2点・3点において、平均肺動脈圧の上昇は、各6.7%・16.0%、・29.1%・65.4%で認めた。ROC曲線のAUCは0.757（95%信頼区間0.682～0.833）と良好であった。%DLco・PA/Ao比・PaO₂を用いた簡単なスコアリング方法により、IPF患者における平均肺動脈圧の上昇を予測できる。

共同研究者：公立陶生病院 谷口博之、木村智樹、片岡健介、松田俊明、
名古屋大学大学院 医学系研究科 病態内科学講座 呼吸器内科学：古川大記、阪本考司、橋本直純、長谷川好規、
名古屋大学病院 先端医療開発部：安藤昌彦、
国立病院機構名古屋病院 呼吸器内科：八木光昭、
公立学校共済組合近畿中央病院 放射線診断科 上甲剛

A. 研究目的

特発性肺線維症（IPF）患者における平均肺動脈圧の上昇（21 mmHg 以上）の予測方法を見出す。

B. 研究方法

対象は2007年4月から2015年7月の間に初回評価を行ったIPF患者。後方視的に検討し、ロジスティック回帰分析を用いて、平均肺動脈圧の上昇を予測するスコアリング方法を作成した。ブートストラップ法を用い、外部有効性について内部検証も行った。

C. 結果

平均肺動脈圧の上昇の診断は右心カテーテル検査により行い、273例中55例で認めた。多変量解析により、拡散能障害（%DLco<50%）、CTにおける肺動脈・大動脈比の上昇（PA/Ao比>0.9）、動脈血酸素分圧の低下（PaO₂<80Torr）が、平均肺動脈圧上昇の独立した予測因子と判明した。各項目陽性を1点とすると、0点・1点・2点・3点において、平均肺動脈圧の上昇は各6.7%・16.0%、・29.1%・65.4%で認めた。ROC曲線のAUCは0.757（95%信頼区間0.682～0.833）と良好であった。

D. 考察

今回の研究で、%DLco・PA/Ao比・PaO₂という非侵襲的な検査でIPF患者の平均肺動脈圧上昇を予測でき、簡単な計算方法であり、右心カテーテル検査を行うべき対象のスクリーニングが容易で、臨床での使用が期待できる。過去にも非侵襲的な検査を用いた予測に関してわずかに報告があるが、それら比しても簡潔で、用いる指標はIPF患者の日常臨床で通常評価される項目である。今回、平均肺動脈圧の上昇を21mmHg以上で規定した。以前に我々はIPF患者において平均肺動脈圧21から24mmHgの群と25mmHg以上の群は同様に予後不良と報告しており、また他の間質性肺炎でも予後不良との関連を報告しており、重要な指標と思われる。

E. 結論

%DLco・PA/Ao比・PaO₂を用いた簡単なスコアリング方法により、IPF患者における平均肺動脈圧の上昇を予測できる。

F. 研究発表

1. 論文

Furukawa T, Kondoh Y, Taniguchi H, Yagi M, Matsuda T, Kimura T, Kataoka K, Johkoh T, Ando M, Hashimoto N, Sakamoto K, Hasegawa Y. A scoring system to predict the elevation of mean pulmonary arterial pressure in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 51: 1701311, 2018.
dicted DLco, PA/Ao ratio on CT and PaO₂ can easily predict elevation of MPAP in patients with IPF.

肺動脈性肺高血圧症におけるエポプロステノール静注治療による胃籐壁肥厚に関する研究

研究分担者 佐藤 徹
杏林大学病院 循環器内科 教授

研究要旨

特発性肺動脈性肺高血圧症(IPAH)および遺伝性肺動脈性肺高血圧症(HPAH)の主要な治療薬であるエポプロステノール使用者の剖検例で、複数例に胃の籐壁肥厚を認めた。エポプロステノールの使用と胃の籐壁肥厚に関する報告は未だない。今回 IPAH 及び HPAH の患者に対して上部消化管造影検査を施行しエポプロステノールの使用と胃の籐壁肥厚の關係性を評価した。

対象は当院に通院している IPAH、HPAH の患者で、上部消化管造影検査に同意した 26 例である。エポプロステノール使用者は 26 例中 19 例であった。上部消化管造影検査を施行し 4mm以上の籐壁肥厚があった際に籐壁肥厚有りとした。

エポプロステノール使用群 19 名中 13 名、エポプロステノール非使用群 7 名中 1 名に籐壁肥厚を認め、フローラン使用群で有意に胃の籐壁肥厚を認めた。

エポプロステノールの使用が籐壁肥厚を来す可能性が示唆された。

共同研究者：三浦陽平、杏林大学病院循環器内科

A. 研究目的

IPAH (Idiopathic pulmonary arterial hypertension)、HPAH (Hereditary pulmonary arterial hypertension) は原因と思われる基礎疾患なく肺高血圧を来たす疾患であり重症例に対してはエポプロステノールの持続静注投与が施行されているが、甲状腺機能異常や消化器症状の副作用が報告されている。当院で施行したエポプロステノール使用者の剖検例で複数例に胃の籐壁肥厚を認め、今回 PAH 患者に対して低侵襲な上部消化管造影検査を行い、エポプロステノールの使用と胃の籐壁肥厚の關係性を調査した。

B. 研究方法

当院でフォローアップを行っている IPAH 及び HPAH の患者 26 例を対象とし、上部消化管造影検査により胃籐壁肥厚の有無の評価、血清総たんぱく質量 (TP)、血清アルブミン (ALB) 量を測定して栄養状態の評価、右心カテテル検査による血行動態を測定した。

C. 研究結果

エポプロステノール投与群と非投与群で血液生化学所見、選択的肺血管拡張剤に有意差を認めなかった。エポプロステノールの投与期間、投与量の中央値は 11 年 [6.5-12.5]、40.9ng/kg/min [31.4-54.8]であった。エポプロステノール投与群 19 名中 13 名に胃の籐壁肥厚を認め、エポプロステノール非投与群 7 名中 1 名に胃の籐壁肥厚を認め、エポプロステノール投与群で有意に胃の籐壁肥厚を認めた。栄養指標、血行動態は籐壁肥厚有り群と籐壁肥厚なし群で有意差は認めなかった。

D. 考察

本研究ではエポプロステノール使用群で有意に胃の籐壁肥厚を認めた。胃籐壁肥厚を起こすメネトリ工病

や Zollinger–Ellison Syndrome、悪性腫瘍などは鑑別し否定している。また鄒壁肥厚の原因で最も頻度が多い疾患ピロリ菌感染症も鄒壁肥厚例 12 例のうち 10 例は未感染であった。以上よりエポプロステノールの使用と胃の鄒壁肥厚の関連性が示唆された。

今回認めた胃の鄒壁肥厚の機序としてプロスタサイクリンによる臓器血流の増加に伴う臓器肥大が考えられ、今後胃粘膜の分子生物学的な検討が必要と考える。鄒壁肥厚の有無と循環動態の指標の間に関連性はなく、エポプロステノールが胃の鄒壁肥厚を来す要因として、肺高血圧の重症度は影響しないと考える。鄒壁肥厚の有無とエポプロステノールの投与期間及び投与量の間に関連性は認めなかったが、極端に投与期間の短い症例は鄒壁肥厚を認めておらず、投与期間及び投与量の影響を受ける可能性は否定できなかった。今後の検討課題である。

鄒壁肥厚なし群より鄒壁肥厚有り群の方が TB、ALB の中央値が低値であったが有意差は認めなかった。鄒壁肥厚に伴いメネトリ工病の様に吸収障害を来し、下痢・低栄養となる可能性はあるが、証明は出来なかった。

今後多施設多症例での検討が望まれる。

E. 結論

エポプロステノールの使用が鄒壁肥厚を来す可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文

Miura Y, Kataoka M, Chiba T, Inami T, Yoshino H, Satoh T. Giant fold gastritis induced by epoprostenol infusion in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circ J.* 2018 Sep 25;82(10):2676-2677.

肺動脈性肺高血圧の病態形成における内皮間葉転換の関与

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 特任教授

研究要旨

内皮間葉転換（EndMT）とは内皮細胞が細胞極性や細胞間接着などの特性を喪失し、細胞骨格の劇的なリモデリングが誘導される現象である。EndMT は障害部位の修復過程のほかにも、さまざまな脈管疾患の病態に関与する。肺動脈内皮細胞の傷害に始まり、内膜・中膜の肥厚をきたす肺動脈性肺高血圧症にも EndMT の関与が示唆されるが、EndMT に関与する細胞の特徴は明らかにされていない。私たちは EndMT 関連細胞の系統や表現型を解析するため、全ての肺血管内皮細胞に GFP を発現するダブルトランスジェニックマウス Cdh5-Cre/Gt(ROSA)26Sortm4(ACTB-tdTomato,EGFP)Luo/J を作成した。これらのマウスを VEGF 受容体 antagonist（Sugen5416）と低酸素で 3 週間処理して肺高血圧を発症させ、フローサイトメトリーと免疫染色法で関連細胞を分離して特性を解析した。CD144 陰性 GFP 陽性細胞（完全 EndMT 細胞）は他の間葉系細胞と比較して Sca-1 を高発現し、細胞増殖能・移動能が有意に亢進していた。CD144 陽性 -SMA 陽性細胞（部分的 EndMT 細胞）には血管内皮前駆細胞マーカーの発現が残っていた。分離した完全 EndMT の条件培地は間葉系細胞の増殖や遊走能を助長し、血管新生を亢進させた。以上の結果より EndMT 細胞は、障害部位において増殖能の高い平滑筋用細胞に形質転換すること、間接的にパラクリン効果により血管内膜や中膜の増殖を促す、という 2 つの機序で肺動脈性肺高血圧の進展に関与することが示された。

共同研究者：鈴木 敏夫（バンダービルト大学）

A. 研究目的

肺動脈性肺高血圧の病態に EndMT が関与していることを証明し、その細胞の特徴を明らかにする。

B. 研究方法

全ての肺血管内皮細胞で GFP が発現し、細胞の fate mapping が可能なダブルトランスジェニックマウス Cdh5-Cre/Gt(ROSA)26Sortm4(ACTB-tdTomato,EGFP)Luo/J を作成し、これを Sugen5416+Hypoxia で 3 週間処理して肺高血圧を誘導した。当該マウス肺から細胞成分を単離し、フローサイトメトリー、免疫染色法で各細胞分画の比較を行った。In vitro では、肺血管内皮細胞（PVEC）を、完全 EndMT 細胞の条件培地に曝露した後、細胞増殖能、遊走能アッセイ、チューブ形成能アッセイを施行した。さら定量的 Rt-PCR にて間葉転換と関連する遺伝子発現を調べた。

C. 結果

Sugen5416+Hypoxia で処理したマウスでは、CD144 陰性 CD45 陰性 CD326 陰性 GFP 陽性の完全 EndMT 細胞分画が有意に増加していた。これらの細胞では Colla1、S100a、Myh11 など間葉系マーカー、snail、Twist、Zeb など間葉転換関連転写因子が上昇し、内皮関連マーカーと Bmpr2 遺伝子の発現が低下した。また CD144 陽性 CD45 陰性 CD326 陰性の部分的 EndMT 細胞では、CD34 や CD133 など内皮関連マーカーが残存し、血管前駆細胞への脱分化が示唆された。完全 EndMT（間葉系線維芽細胞への脱分化）細胞には、Sca-1 発現が高く、細胞増殖能・遊走能が亢進していた。単離した完全 EndMT 細胞を、fibronectin

でコーティングしたスライドグラス上で、平滑筋用培地を用いて培養すると、5日間で α -SMA 陽性の平滑筋様細胞に形質転換した。完全 EndMT 細胞を培養した条件培地を NEMC（非内皮由来間葉系細胞）に暴露すると、創傷治癒能が亢進し、障害部位の細胞で BrdU の取り込みが増加した。同様に条件培地で肺血管内皮細胞を処理すると細胞増殖やチューブ形成能の亢進が観察された。

D. 考察

Cdh5-Cre/Gt(ROSA)26Sortm4(ACTB-tdTomato.EGFP)Luo/J マウスは、in vivo で肺高血圧特有の細胞 fate mapping できる優れた動物モデルであった。予想された様に、SU5416+低酸素刺激で、完全型、部分型の 2 種類の内皮間葉転換が認められ、完全 EndMT 細胞は高い細胞増殖能力と遊走能を有した。完全 EndMT 細胞は一定の条件下で平滑筋様細胞への形質転換が認められた。EndMT 細胞の増加は、内膜・中膜の肥厚をきたし、内腔閉塞につながる肺動脈性肺高血圧の病態を再現できる。さらに EndMT 細胞から周囲の微小環境にパラクライン的な働きかけが起こり、血管構成細胞の増殖、血管新生など間接的な変化をきたすことが示された。

E. 結論

肺動脈性肺高血圧の病態には内皮間葉転換の機序が密接に関与している。

F. 研究発表

1. 論文

Suzuki T, Carrier EJ, Talati MH, Rathinasabapathy A, Chen X, Nishimura R, Tada Y, Tatsumi K, West J. Isolation and characterization of endothelial-to-mesenchymal transition cells in pulmonary arterial hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2018 Jan 1;314(1):L118-L126.

Sitagliptin による DPP4 阻害がマウス LPS 誘導肺傷害を軽減する

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

急性呼吸窮迫症候群（Acute Respiratory Distress Syndrome : ARDS）は、過剰な炎症により呼吸不全をきたす重篤な病態である。肺血管内皮細胞は ARDS において重要な炎症促進源として機能し、内皮細胞レベルでの炎症制御が ARDS の治療標的になりうる。Dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) 阻害薬は、糖尿病薬として広く用いられており、抗炎症作用を有することが報告されている。しかしながら、その期待される抗炎症作用の肺血管内皮細胞や ARDS 病態への影響は不明である。そこで本研究では臨床で用いられている DPP4 阻害薬の一つである Sitagliptin を用いて LPS 誘導肺傷害マウスおよびヒト肺血管内皮細胞への効果を評価した。マウス実験では、Sitagliptin により LPS 肺傷害マウスの血清 DPP4 活性、気管支肺胞洗浄液中の蛋白濃度、細胞数および炎症性サイトカイン濃度が低下し、肺傷害の組織学的所見が軽減した。LPS 投与により肺上皮細胞および肺血管内皮細胞における DPP4 の発現量は減少し、Sitagliptin 投与により発現量が部分的に回復した。ヒト肺血管内皮細胞の実験では、DPP4 の発現量は肺動脈内皮細胞よりも肺微小血管内皮細胞 (Human lung microvascular cells: HLMVEC) の方が高かった。また、LPS により HLMVEC からの炎症性サイトカイン分泌が誘導され、Sitagliptin によりその分泌が抑制された。LPS により、HLMVEC の増殖は促進され、Sitagliptin はこの増殖を抑制した。しかしながら、Sitagliptin は LPS による培養内皮細胞および上皮細胞の透過性亢進を抑制しなかった。以上のことから、Sitagliptin がマウス LPS 誘導肺傷害を軽減し、肺血管内皮細胞において抗炎症作用を有することを明らかにした。本研究は、DPP4 阻害薬が ARDS の治療薬となりうることを示唆している。

共同研究者：川崎 剛

A. 研究目的

糖尿病薬である DPP4 阻害薬が ARDS の治療薬として応用可能であることを検討すること

B. 研究方法

糖尿病薬として用いられている DPP4 阻害薬の一つである Sitagliptin の効果を、LPS 誘導肺傷害マウスとヒト肺血管内皮細胞を用いた培養実験を用いて評価した。LPS 誘導肺傷害マウスは、LPS の気管内投与により作製し、Sitagliptin は LPS 投与 1 時間前に腹腔内投与した。LPS 投与 18 時間後に血清、肺胞洗浄液、肺を採取し、血清 DPP4 活性測定、気管支肺胞洗浄液中の細胞数、蛋白濃度、炎症性サイトカイン濃度、組織学的評価を行った。培養実験では、Sitagliptin 投与および LPS 刺激を行い、培養上清中の炎症性サイトカイン濃度、増殖能評価、細胞間透過性評価をおこなった。

C. 結果

マウス実験では、Sitagliptin により LPS 肺傷害マウスの血清 DPP4 活性、気管支肺胞洗浄液中の蛋白濃度、細胞数および炎症性サイトカイン濃度が低下し、肺傷害の組織学的所見が軽減した。LPS 投与により肺上皮細胞および肺血管内皮細胞における DPP4 の発現量は減少し、Sitagliptin 投与により発現量が部分的に回

復した。培養実験では、DPP4 の発現量は肺動脈内皮細胞よりも肺微小血管内皮細胞 (Human lung microvascular cells: HLMVEC) の方が高かった。また LPS により HLMVEC からの炎症性サイトカイン分泌が誘導され、Sitagliptin により分泌が抑制された。さらに LPS により、HLMVEC の増殖は促進され、Sitagliptin はこの増殖を抑制した。しかしながら、Sitagliptin は LPS による培養内皮細胞および上皮細胞の透過性亢進を抑制しなかった。

D. 考察

DPP4 阻害薬は糖尿病薬として広く用いられており、抗炎症作用や心血管保護作用などの報告がなされている。そこで、炎症性病態である ARDS が同薬により改善するのではないかと仮説をたて、研究を行った。Sitagliptin はマウス LPS 誘導肺傷害を軽減し、肺血管内皮細胞において抗炎症作用を有することが明らかとなった。Sitagliptin が肺傷害を軽減する機序については、本研究でも示したように肺血管内皮細胞や多種細胞への抗炎症作用がまず示唆される。また、DPP4 は細胞膜のみならず循環血中に可溶性 DPP4 として存在しており、可溶性 DPP4 の炎症促進作用が報告されている。そのため DPP4 阻害による抗炎症作用も肺傷害の軽減に寄与した可能性がある。他にも、DPP4 酵素活性阻害により肺血管内皮前駆細胞の誘導促進作用なども想定される。ARDS における DPP4 の役割および DPP4 阻害薬の作用機序のさらなる解明が望まれる。

E. 結論

Sitagliptin はマウス LPS 誘導肺傷害を軽減し、肺血管内皮細胞において抗炎症作用を有することが明らかとなった。本研究は、DPP4 阻害薬が ARDS の治療薬となりうることを示唆している。

F. 研究発表

1. 論文

Kawasaki T, Chen W, Htwe YM, Tatsumi K, Dudek SM. Dpp4 inhibition by sitagliptin attenuates lps-induced lung injury in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2018 Sep 6. doi: 10.1152/ajplung.00031.2018. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

Kawasaki T, Chen W, Tatsumi K, Dudek SM. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition attenuates LPS-induced lung injury in mice. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018; 197: A2892.

肺動脈性肺高血圧症における IL-6 シグナルの役割と治療的意義

研究分担者 田村 雄一
国際医療福祉大学医学部 循環器内科 准教授

研究要旨

肺動脈性肺高血圧症では全国に数千人の患者がいる疾患であり、肺動脈末梢血管における血管内皮細胞障害と平滑筋の増殖を主体にしたリモデリングによって引き起こされるが、その詳細な機序は明らかになっていない。肺動脈性肺高血圧症患者の血清中で IL-6 をはじめとした炎症性サイトカインが上昇し、予後不良予後不良因子となることは知られていたが、肺血管自体にどのように作用するかは明らかでなかった。

肺動脈性肺高血圧症患者において細胞膜結合型 IL-6 受容体が肺動脈血管平滑筋細胞に多くに発現し、IL-6 シグナルが血管平滑筋細胞に抗アポトーシス耐性をもたらすことで肺動脈のリモデリングに寄与することを初めて明らかにした。また IL-6 受容体をブロックすることで肺高血圧症が改善することをラット肺高血圧症モデルや平滑筋特異的 IL-6 受容体ノックアウトマウスモデルなどを用いてことで、今後治験予定の IL-6 受容体抗体による肺高血圧症治療に科学的根拠を与えた。

A. 研究目的

肺動脈性肺高血圧症における血管病変の進行に IL-6 シグナリングが関与していることを明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

ヒト特発性肺動脈性肺高血圧症患者における病理切片及び肺動脈血管平滑筋細胞の初代培養を用いた評価を *in vitro* で行った。また肺高血圧症のモデルであるモノクロタリンおよび SuHx モデルラットおよび、Cre-loxP システムを用いて平滑筋細胞特異的に IL-6R の発現を低下させたマウスにおける低酸素環境下での肺高血圧症の反応を検証した。

C. 結果

ヒトの組織における検証で、対照群と比較して肺動脈性肺高血圧症患者における IL-6 受容体の発現およびその下流のシグナルである STAT3 のリン酸化が亢進していることが明らかとなった。またヒト肺動脈血管平滑筋細胞に対し *in vitro* で IL-6 を添加したところ、MCL-1 分子を介して血管平滑筋細胞が抗アポトーシス耐性を獲得することがわかった。つぎに肺高血圧症のモデルであるモノクロタリンおよび SuHx モデルラットにおいてもヒトと同様に肺動脈血管平滑筋細胞における IL-6 受容体の発現が亢進していることを確認したのち、IL-6 受容体に対するアンタゴニストを投与したところ、肺高血圧症が改善する所見が得られた。さらに、平滑筋細胞特異的に IL-6R の発現を低下させたトランスジェニックマウス(Sm22a-Cre Il6^{fl/fl} マウス)を作成し、低酸素環境暴露下で肺高血圧症を発現させたところ、IL-6 受容体低下モデルマウスにおいては肺高血圧症の発症が改善することを確認できた。

D. 考察

血清中 IL-6 濃度は肺動脈性肺高血圧症患者において亢進しており、予後不良因子であることは以前より知られていたが、その病態生理に関与する分子メカニズムは明らかではなかった。

本研究成果により肺動脈性肺高血圧症患者において肺動脈血管平滑筋細胞における IL-6 受容体の発現が亢進していることから、血清中の IL-6 がダイレクトに肺動脈血管平滑筋細胞に作用し、リモデリングに関与することが明らかとなった。また動物モデルにおける検証から、IL-6 シグナルが肺高血圧症の発症に関与し、IL-6 受容体の作用を抑制することで肺高血圧症の発症および病態の進展を抑えることができることを明らかにすることができ、今後のトランスレーショナルリサーチの発展に寄与することが期待された。

E. 結論

肺動脈性肺高血圧症において肺動脈血管平滑筋細胞の IL-6 受容体の発現が亢進し、血管のリモデリングに関与していることが明らかとなった。また IL-6 受容体をブロックすると肺高血圧症の発症や進展を抑えることができることも確認された。

F. 研究発表

1. 論文

Tamura Y, Phan C, Tu L, Le Hiress M, Thuillet R, Jutant EM, Fadel E, Savale L, Huertas A, Humbert M, Guignabert C. Ectopic upregulation of membrane-bound IL6R drives vascular remodeling in pulmonary arterial hypertension. *J Clin Invest* 128;1956-1970. 2018.

糖尿病と高血圧に対する性別や閉経を加味した睡眠因子と肥満の影響：ながはまスタディ

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講座 特定教授

研究要旨

睡眠呼吸障害の大部分を占める睡眠時無呼吸は、日中の過度の眠気などで社会生活に重要な影響を与えるばかりでなく、高血圧、糖尿病、心血管障害発生とも関連するため近年多くの注目を集めている。また、短時間睡眠も 24 時間社会において増加し、日中の眠気のみならず生活習慣病との関連が注目されつつあるが、これまでの報告は客観的睡眠時間ではなく、自己申告の睡眠時間によるものがほとんどであった。さらに、肥満は生活習慣病発症予防、健康生活の最大の課題で、かつ睡眠時無呼吸の最重要要因であり、短時間睡眠とも関連するとされる。滋賀県長浜市と共同で行った「ながはまコホート」事業において、睡眠呼吸障害、客観的な短時間睡眠、肥満の相互の関連性と、それらが高血圧、糖尿病に与える関連について、性差、閉経前後もふまえて 7051 人の対象者で検討した。すると、睡眠呼吸障害は、肥満ばかりでなく客観的な短時間睡眠と関連することが判明した。睡眠呼吸障害は男女とも高血圧に関連しており、その重症度が高くなるにつれてオッズ比が高くなったが、糖尿病に関しては、女性においてのみ関連していた。特に、閉経前女性においては、中等症以上の睡眠呼吸障害があると糖尿病のオッズ比が 28 倍と著明に高くなった。なお、肥満は男女ともに高血圧、糖尿病のリスクであったが、客観的に測定した短時間睡眠は高血圧、糖尿病いずれにも関連が認められなかった。さらに、高血圧や糖尿病に対する肥満の関与は、睡眠呼吸障害により約 20%間接的に媒介されており、性差が認められた。よって、短時間睡眠でなく、肥満と睡眠呼吸障害が高血圧、糖尿病と関連があり、しかもその関連の度合いに性差、閉経前後で相違がみられることがわかった。

共同研究者：松本健、村瀬公彦、田原康玄、Gozal David、Smith Dale、南卓馬、立川良、谷澤公伸、小賀徹、長島俊輔、若村智子、米浪直子、瀬藤和也、川口喬久、堤孝信、高橋由光、中山健夫、平井豊博、松田文彦

A. 研究目的

肥満は高血圧や糖尿病といった生活習慣病のリスクであることは周知の事実であるが、それ以外にも、睡眠呼吸障害の程度が重度であっても高血圧や糖尿病のリスクになることが知られている。同様に、短時間睡眠も高血圧や糖尿病のリスクになることが知られているが、過去のほとんどの研究は、アンケートを用いた主観的な睡眠時間で研究を行っており、客観的な睡眠時間に関するデータは不足していた。また、最近では睡眠呼吸障害と短時間睡眠、肥満と短時間睡眠の関連も示唆されているが、それら 3 者の関係性、また 3 者を同時に考慮した場合の高血圧、糖尿病への影響を、大規模な対象者で検討した報告はなく、本研究ではこれらの点を解明することを目的とした。また、睡眠呼吸障害のリスクは男女差、さらには閉経前後でも差が認められることが報告されているため、閉経を含めた性差についても検討した。

B. 研究方法

本研究は、ながはまコホート事業により得られたデータを用いた。客観的な睡眠時間については、腕時計型の加速度計（Actiwatch 2®もしくは Actiwatch Spectrum Plus®, いずれも Philips Respironics 社）と睡眠日誌を用いて、7 日間の平均時間を計算した。睡眠呼吸障害については、パルスオキシメーター

(PULSOX-Me300®、コニカミノルタ社)を用いて、4日間の平均3% oxygen desaturation index (ODI)を計算した。なお、ODIについては、同時測定加速度計で得られた客観的睡眠時間を用いて補正した。

C. 結果

2013年から2016年までの4年間で、ながはまコホート事業に参加したのは9850人であった。9109人(全体の92.5%)が機器の持ち帰りに承諾し、そのうち加速度計で週末1日を含む5日以上測定とパルスオキシメーターで2日以上測定の有効なデータが取得可能であった7051人(全体の71.6%)を解析対象とした。

客観的な睡眠時間に関しては平均6時間で、性別や閉経前後であまり違いは認められなかったが、睡眠呼吸障害は明確な違いが認められ、特に治療対象と考えられる、中等症以上の睡眠呼吸障害の頻度は男性で23.7%と多いこと、閉経前女性では1.5%と少ないものの、閉経後女性では9.5%と頻度が高くなることが判明した。そして、睡眠呼吸障害や肥満は重症度が高くなるにつれて、睡眠時間は短くなったが、睡眠呼吸障害の重症度ごとの客観的睡眠時間は、男女間で交互作用が認められた。また、睡眠呼吸障害は男女とも高血圧に関連しており、その重症度が高くなるにつれて関連度が高くなった(睡眠呼吸障害なしと比較した中等症以上の睡眠呼吸障害のオッズ比は男性で3.11(95%CI 2.23-4.33)、閉経前女性で3.88(95%CI 1.42-10.6)、閉経後女性で1.96(95%CI 1.46-2.63))が、糖尿病に関しては、女性においてのみ関連していた(睡眠呼吸障害なしと比較した中等症以上の睡眠呼吸障害のオッズ比は男性で1.47(95%CI 0.90-2.40)、閉経前女性で28.1(95%CI 6.35-124.6)、閉経後女性で3.25(95%CI 1.94-5.46))。特に、閉経前女性においては、中等症以上の睡眠呼吸障害があると糖尿病の関連度が著明に高くなった。なお、肥満は男女ともに高血圧、糖尿病と関連していたが、短時間睡眠は高血圧、糖尿病いずれにも関連が認められなかった。そして、媒介分析を用いた解析では、高血圧や糖尿病に対する肥満の影響は、睡眠呼吸障害により約20%間接的に媒介されており、性差が認められた(高血圧/糖尿病に対して全体で21.5%/24.0%、男性で27.8%/15.3%、女性で16.9%/27.0%)。

D. 考察

今回の研究結果から、次のことが明らかになった。

短時間睡眠が睡眠呼吸障害と関連している。

よって、睡眠時間が短い人は睡眠呼吸障害の有無の検索が有用である可能性がある。また、短時間睡眠における予後悪化の過去の報告は、併存する睡眠呼吸障害の影響を受けていた可能性がある。

睡眠呼吸障害は高血圧、糖尿病と関連しており、その関連度には性差が認められる。

よって、睡眠呼吸障害を有する人は高血圧、糖尿病の検索が望ましい。今回糖尿病との関連は女性でのみ認められたが、過去にも、閉塞性睡眠時無呼吸の糖尿病への高い寄与率は女性でのみ報告されている。肥満や性ホルモンの影響の違いがインスリン抵抗性の進展に関連しているかもしれないが、特に閉経前女性において、睡眠呼吸障害の糖尿病への影響が強く、肥満には注意しなければならないと言える。

肥満と高血圧、糖尿病との関連は睡眠呼吸障害が間接的に媒介している。

この結果は、体重減少を認めなくても持続陽圧呼吸療法にて血圧やインスリン抵抗性が改善した過去の報告に合致する。よって、高血圧、糖尿病の基礎病態である肥満の治療としての減量以外に、睡眠呼吸障害の治療も加えて有用である可能性がある。

E. 結論

短時間睡眠は睡眠呼吸障害や肥満と関連していたが、短時間睡眠ではなく睡眠呼吸障害や肥満が高血圧や糖尿病に関連しており、その関連度には性差が認められた。

F. 研究発表

1. 論文

Matsumoto T, Murase K, Tabara Y, Gozal D, Smith D, Minami T, Tachikawa R, Tanizawa K, Oga T, Nagashima S, Wakamura T, Komenami N, Setoh K, Kawaguchi T, Tsutsumi T, Takahashi Y, Nakayama T, Hirai T, Matsuda F, Chin K. Impact of sleep characteristics and obesity on diabetes and hypertension across genders and menopausal status; the Nagahama Study. *Sleep*. 2018 Jul 1;41(7). doi: 10.1093/sleep/zsy071.

エベロリムスによる薬剤性肺炎の臨床的特徴とそのリスクファクターとなる因子の検討

研究分担者 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

mTOR 阻害薬であるエベロリムス(ERL)は、進行がんに対しての治療薬として使用されている。ERL の使用に際して薬剤性肺炎はほかのがん治療薬に比べて多くみられるが、その臨床的な特徴やそのリスク因子に関する検討はされていない。その病態の早期発見、適切な患者選択のためにその解明を目的とする。2010年8月から2016年3月までに千葉大学で ERL を投与された 45 名(男性 29 名、女性 16 名 年齢は 12-78 歳)に対して後方視的に臨床データをまとめた。臨床情報、症状、身体所見、血液検査、胸部 CT 検査を継続的に施行した。45 名のうち 15 名(33%)に薬剤性肺炎を認めた。投与から発症までの時間の中央値は 64 日(4-277 日)であった。ベースラインの eGFR (52 ± 18 vs. 73 ± 13 mL/min, $P=0.007$)は発症群では有意に低く、KL-6(438 ± 156 vs. 289 ± 161 U/mL, $P=0.011$)は発症群では有意に高値であった。発症時の LDH (312 ± 109 IU/L)と KL-6 (941 ± 701 U/mL)はベースラインと比べて有意に上昇していた。11 名は ERL 内服中止のみで改善し、4 名にはステロイドが内服投与された。ベースラインの KL-6 が高値で、eGFR が低下している患者が ERL による薬剤性肺炎の発症リスクが高く、KL-6 と LDH が有用な発症のマーカーとして有用であった。

共同研究者：安部 光洋

A. 研究目的

mTOR 阻害薬であるエベロリムス(ERL)は、腎がん、乳がんをはじめ進行性のがんに対しての治療薬として使用されている。ERL の使用に際して薬剤性肺炎はほかのがん治療薬に比べて多くみられるが、その臨床的な特徴やそのリスク因子に関する検討されていない。その病態の早期発見、適切な患者選択のためにその解明を目的とする。

B. 研究方法

2010年8月から2016年3月までに千葉大学で ERL を投与された 45 名(男性 29 名、女性 16 名 年齢は 12-78 歳)に対して後方視的に臨床データをまとめた。検討期間中に ERL の内服を拒絶した 1 名と胸部 CT 評価がされていない 4 名は検討から除外した。薬剤性肺炎の診断基準は日本呼吸器学会に準拠した。血液検査項目は、WBC とその分画、Cr、eGFR、ALB、KL-6、BNP を抽出項目とした。胸部 CT は薬剤性肺炎発症時に施行し、2 人の呼吸器内科医が独立してすりガラス影、小葉間隔壁肥厚、胸水、網状影、浸潤影、胸膜に添った線上影、結節影、気管支血管側肥厚所見、牽引性気管支拡張の有無を検討した。

C. 結果

45 名のうち 15 名(33%)に薬剤性肺炎を認めた。投与開始から発症までの時間の中央値は 64 日(4-277 日)であった。年齢、性別、喫煙歴、ERL 前治療歴、肺機能検査は発症していない群と発症した群で有意差は認めなかった。発症前の画像所見には有意な違いは認められなかった。ベースラインの eGFR (52 ± 18 vs. 73 ± 13 mL/min, $P=0.007$)は発症群では有意に低く、KL-6(438 ± 156 vs. 289 ± 161 U/mL, $P=0.011$)は発症

群では有意に高値であった。6名(40%)は発症後も無症状で継時的な胸部CTではじめて指摘された。咳嗽、発熱、体動時呼吸困難はそれぞれ4名ずつ(27%)であった。発症時のLDH(312±109 IU/L)とKL-6(941±701 U/mL)はベースラインと比べて有意に上昇していた。胸部CTパターンはすべての症例にすりガラス影を認め、13名(86%)に小葉間隔壁肥厚所見、3名(33%)に胸水を認めた。11名はERL内服中止のみで改善し、4名にはステロイドが内服投与された。

D. 考察

薬剤性肺炎はERL内服におけるもっとも重要で頻度の高い副作用である。Dabydeenは腎がん治療の30%に薬剤性肺炎を発症し、発症までの中央値は56日と報告しており今回のわれわれの報告に類似していた。日本呼吸器学会のガイドラインでは薬剤性肺炎のリスクファクターは年齢(60歳以上)、間質性肺炎所見の存在、肺切除の既往、酸素使用の有無、放射線照射の既往、腎機能低下などが挙げられている。われわれの検討では、間質性肺炎の存在している患者でもERLによる薬剤性肺炎の発症はなく、リスク因子は、投与される薬剤ごとに異なるのではないかと推測した。また、ERLによる薬剤性肺炎は薬剤の血中濃度の上昇ではなく、間質性肺炎と肺うっ血が関連していると考えている。その理由は、発症時にBNPが上昇している点、胸水を認めている点、治療中止で改善している点と再投与で発症している症例がない点である。とくにmTOR阻害薬であるERLは血管新生や毛細血管新生を抑制している点から肺動脈系のうっ血を引き起こしているのではないかと推測している。また、LDHとKL-6は発症時の変動が大きく、早期発見のマーカーとして有用であった。また、腫瘍の増大は、薬剤性肺炎発症に影響は与えていないと判断した。

E. 結論

ベースラインのKL-6が高値で、eGFRが低下している患者がERLによる薬剤性肺炎の発症リスクが高く、KL-6とLDHが有用な発症のマーカーとして有用であった。

F. 研究発表

1. 論文

Abe M, Tsushima K, Ikari J, Kawata N, Terada J, Tanabe N, Tatsumi K. Evaluation of the clinical characteristics of everolimus-induced lung injury and determination of associated risk factors. *Respir Med.* 2018; 134:6-11.

膠原病患者におけるハプトグロビンと心臓 MRI を用いた肺動脈性肺高血圧症の検出

研究分担者 辻野 一三
北海道大学病院内科 I 特任教授

研究要旨

膠原病は肺動脈性肺高血圧症（pulmonary arterial hypertension ; PAH）の主要な基礎疾患の一つである。膠原病患者における PAH の合併率は約 10%とされ、一般ポピュレーションよりも発症率が高い。加えて PAH 合併膠原病患者の予後は非合併例よりも不良であることも報告され、膠原病症例の診療では PAH の早期かつ正確な診断が重要である。この点に関し、ヨーロッパのグループから強皮症症例におけるエビデンスに基づく PAH 診断アルゴリズムが発表され関連ガイドラインでも紹介されている（DETECT アルゴリズム）。このアルゴリズムでは非侵襲的な検査である血液検査、心電図、呼吸機能検査、心エコーなどの結果をスコア化し、PAH のハイリスク群の検出に高い感度を有することが知られる。しかしながらその特異度は比較的低く必要のないあるいは乏しい症例に侵襲的な右心カテーテルが行われてしまう可能性が指摘されている。一方、我々はこれまでに血清ハプトグロビンと心臓 MRI によって測定した右室拡張末期容積（RVEDV）/左室収縮末期陽性（LVEDV）比が平均肺動脈圧と有意な相関を有することを報告してきた。ここで低血清ハプトグロビン血症は僅かな溶血や微小血管障害を反映する可能性がある。一方、RVEDV/LVEDV 比の上昇は心室のリモデリングを反映すると考えられる。これらの病態や指標は DETECT アルゴリズムでは採用されておらず、したがってこれらを新しい非侵襲的指標として加えることで膠原病症例の PAH 合併をより高い感度・特異度で検出できる可能性がある。

A. 研究目的

膠原病症例における PAH の検出をハプトグロビン・心臓 MRI 指標という新しい指標を加えることでより正確に行えるかどうかを検証すること

B. 研究方法

本研究は単一施設（北海道大学病院）後方視的観察研究である。対象は北海道大学病院にて診療中の膠原病患者の中で 2010 年 7 月から 2017 年 10 月の間に右心カテーテル検査を受けた症例。PAH の診断は右心カテーテル検査によって測定した平均肺動脈圧（MPAP）が 25 mmHg 以上とした。非侵襲的検査指標のカットオフ値は日本人における以下の正常値を用い、それぞれの PAH スクリーニング能は ROC 曲線解析と AUC（area under the curve）値を用いて評価した。

高 U1-RNP 抗体または高抗セントロメア抗体価

血漿 BNP 濃度 > 18.4 pg/mL または血清 NT-proBNP 濃度 > 55 pg/mL

血清尿酸 \geq 7.0 mg/dL

心電図で右軸変異

%FVC/%DLCO > 1.6 または %DLCO/VA < 70%

心エコーによる推定収縮期肺動脈圧 \geq 40 mmHg

血清ハプトグロビン値 < 19mg/dL

心臓 MRI による [右室拡張末期容積（RVEDV）/左室収縮末期陽性（LVEDV）] < 1.2

C. 結果

31人の膠原病症例（SSc 14, MCTD 9, SLE 6, SS 1, DM 1）を解析対象とした。このうち18人が右心カテーテル検査でPAHと診断された。31例の解析で血清ハプトグロビン濃度とRVEDV/LVEDVはいずれもMPAPと有意に相関した（ $r=-0.70, p<0.001$, $r=0.60, p<0.001$ ）。AUCは上記1-5の広く用いられる指標を用いた場合0.67だった。これに心エコー指標を加えると0.76、心エコー指標の代わりに血清ハプトグロビン濃度を加えると0.74だった。双方を加えるとAUCは0.82に上昇した。さらにこれにRVEDV/LVEDVを加えるとAUCは0.84まで上昇した。

D. 考察

このパイロットスタディでは、従来指標に血清ハプトグロビン濃度や心臓MRI指標を加えることで膠原病患者のPAH合併診断能を改善できる可能性が示唆された。両指標とも侵襲度は低く、また再現性も比較的高い特徴を有する。ハプトグロビンは従来指標とは異なる観点からPHの存在を検知できる可能性を持ち、また心臓MRIは右心形態の評価については正確性が高く数あるイメージングモダリティの中でゴールドスタンダードとされている。より多数例での臨床研究によって本研究結果が膠原病合併PAHのさらなる早期診断・治療そして予後改善に結び付くことが期待される。

F. 研究発表

1. 論文

Nakamura H, Kato M, Nogochi A, Ohira H, Tsujino I, Atsumi T. Efficient detection of pulmonary arterial hypertension using serum haptoglobin level and cardiac MRI in patients with connective tissue diseases: a pilot study. Clin Exp Rheumatol. 2018 Mar-Apr;36(2):345-346.

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：巽浩一郎、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 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.* **13**:393-400, 2017.

閉塞性睡眠時無呼吸症患者に対する WatchPAT 使用における動脈硬化の影響

分担研究者 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

閉塞性睡眠時無呼吸症候群（OSA）の診断には現在も睡眠ポリグラフ（polysomnography：PSG）検査を用いるのが標準的であるが、本検査は施行できる施設が限られており、また全身にセンサーを装着する性質上患者の負担が大きい。近年導入された簡易睡眠検査（検査施設外睡眠検査）である WatchPAT は末梢動脈血流、アクチグラフ、SpO₂ を合わせて評価測定することで、無呼吸低呼吸指数に加え、軽睡眠・深睡眠・REM 睡眠ステージの推定が可能なタイプ 3 簡易睡眠検査機器として実臨床で使用されている。しかし、WatchPAT は末梢動脈から睡眠を評価している性質上、動脈硬化の程度によりデータに違いが生じうる可能性が推測されるがその詳細は不明であり、また国内においてはその有用性に関する報告はほとんどない。今回、当院を受診した OSA 疑い患者 61 例に対して、在宅で WatchPAT を施行した後に入院で PSG 検査を実施し、それらの検査結果と PulseWaveVelocity（PWV）を用いた動脈硬化の程度との関係性について評価検討した。まず在宅での WatchPAT の検査結果と、入院 PSG 検査で得られた結果を比較解析したところ、両者の無呼吸低呼吸指数（AHI）は中程度の相関を認めたと、AHI が大きくなるほど両者の差が大きくなる比例誤差を認めた。このような差が生じる原因に関して入院時に測定した PWV の値で AHI を比較したところ、PWV が高値になるほど WatchPAT と PSG の相関が弱くなることが明らかとなった。PWV の高い動脈硬化が進行した患者において、WatchPAT と PSG の相関が弱まる可能性があり、動脈硬化が強い症例ではその影響を考慮して検査結果を評価する必要があると考えられた。

共同研究者：巽浩一郎、木下拓

A. 研究目的

現在、閉塞性睡眠時無呼吸症候群（OSA）の診断には現在も睡眠ポリグラフ（PSG）検査がゴールドスタンダードであるが、この方法は全身にセンサーを装着する性質上、患者の負担は大きく、検査を施行できる施設は限られている。近年導入された簡易睡眠検査（検査施設外睡眠検査）である WatchPAT は末梢動脈血流（peripheral arterial tone：PAT）、アクチグラフ、SpO₂ を合わせて評価測定することで、無呼吸イベントの推定が可能なタイプ 3 簡易睡眠検査機器である。海外では PSG 検査の解析結果との良好な相関がメタ解析で報告されており、睡眠時無呼吸症候群のスクリーニングとして有用性が期待されている。しかし、WatchPAT は末梢動脈の血流シグナルを用いて無呼吸を評価する性質上、動脈の伸縮に影響する薬剤は結果に影響を及ぼすため、blocker・硝酸薬使用患者では使用できないとされる。そのため、動脈の器質的な変化も WatchPAT の結果に影響することが予想されるが、それらを評価した報告はまだない。我々は WatchPAT と PSG から得られる睡眠呼吸障害指数を比較・検討し、動脈硬化がどのように影響するかを検討した。

B. 研究方法

2015 年 4 月以降、当院外来に OSA 疑いで受診し、在宅で WatchPAT を施行した後に入院で PSG 検査を実施した患者 61 名を対象とした。WatchPAT の適応外となる心房細動・ペースメーカー植え込み・短時間作用型の硝酸塩薬・遮断薬（検査前 24 時間以内）使用症例は除外した。測定項目としては PSG につい

ては AHI を含めた各種睡眠変数を記録し、WatchPAT に関しては簡易 AHI を測定した。また、PSG 検査、PWV 入院時に合わせて上腕足首間脈波伝播速度 (baPWV) を測定した。

C. 研究結果

患者群 61 人の平均年齢は 57.1 ± 13.5 歳で、男性 48 名・女性 13 名であった。合併症として最も多かったのが脂質異常症で 49 名 (80.3%) であり、肥満は 39 名 (63.9%) であった。WatchPAT と PSG の AHI は $r=0.69$ ($p < 0.0001$) と中程度の相関であった。また、両者の Bland-Altman 分析では AHI が大きいほど両者の差が大きくなる傾向にあった (比例誤差が存在した)。さらに、WatchPAT の AHI は 28.4 ± 19.2 (events/h)、一方 PSGAHI は 53.6 ± 30.2 (events/h) と WatchPAT は PSG と比較して有意に低い値であった。このような差が生じる原因として、WatchPAT に用いる末梢動脈波の影響が関与していると考えた。そのため入院時に PWV を測定し、AHI の相関にどのように関与するかを検討したところ、PWV が低い (いわゆる動脈硬化の程度が軽い) 群では WatchPAT と PSG に良好な相関が見られた。逆に、PWV が高い (動脈硬化の程度が強い) 群では両者の相関が悪くなることが判明した。

D. 考察

WatchPAT と PSG を比較した結果、前者は AHI を有意に過小評価する傾向にあった。その理由として一つは患者層の差が考えられた。本研究では Bland-Altman 分析で AHI が高いほど誤差が大きいという結果から、既報と比較しても AHI が高い患者が多かったことが影響している可能性がある。

さらに、動脈硬化をもつ患者を多く含めたデータを解析した結果、PWV 高値群では低値群と比べて相関の程度が低くなることが示された。その理由の一つに、動脈硬化による末梢血管の伸展性の低下という器質面的変化が WatchPAT を用いた無呼吸イベントの測定値に影響を及ぼす可能性を考えた。既報では β -blocker が重症 SAS 患者における PAT 振幅の変化を抑制することが知られている。本研究は既報と異なり患者エントリー時に心血管疾患を合併した患者も除外しておらず、実臨床に近い患者群で検討した。そのため、器質的に動脈硬化による末梢血管の伸展性の低下した患者も含めて検討しており、結果として WatchPAT を用いた無呼吸イベントの測定値に影響を及ぼした可能性が考えられた。

E. 結論

PWV が高い患者では WatchPAT と PSG 検査で得られる無呼吸イベントの相関が弱まる可能性がある。従って、動脈硬化が強い症例ではその影響を考慮して検査結果を評価する必要があるかもしれない。

F. 研究発表

1. 論文

Kinoshita T, Yahaba M, Terada J, Matsumura T, Sakurai Y, Nagashima K, Sakao S, Tatsumi K. Impact of arterial stiffness on WatchPAT variables in patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2018 Mar 15;14(3):319-325.

肺線維芽細胞における CISH の IL-13 誘導性 CCL26 産生調整機構の検討

研究分担者 長瀬 隆英

東京大学大学院医学系研究科 器官病態内科学講座 呼吸器内科学 教授

研究要旨

肺線維化の病態において肺線維芽細胞は重要で線維化の中心的な役割を果たしている。また、Interleukin (IL)-13 は線維化病態においても重要な役割を果たすサイトカインとして知られている。これら線維化病態において、肺線維芽細胞における IL-13 シグナル伝達経路を解明することは、肺線維症における線維化への新たな治療法の開発に向けたアプローチにつながると考えられる。本研究では肺線維芽細胞を IL-13 で刺激し、変動する遺伝子群を cDNA マイクロアレイ法を用いて検討し、IL-13 により制御される遺伝子群を同定し、IL-13 シグナルにおけるそのシグナル経路を解析した。さらに変動する遺伝子群の中でも、Suppressor of cytokine signaling (SOCS) Family の一つである Src-homology 2-containing protein (CISH) に着目し、制御されるケモカイン産生に関する検討を進めた。CISH は IL-13 刺激により STAT6 を介して誘導され、CCL26 発現を負に制御することが判明した。CISH は肺線維芽細胞における IL-13 シグナル伝達経路の制御における重要な分子であり、肺の線維化病態において新しい治療ターゲットとなりうると考えられた。

共同研究者：竹島英之、堀江真史、三上優、榎田広佑、宮下直也、松崎博崇、野口智史、漆山博和、平石尚久、三谷明久、山内康宏（東京大学大学院医学系研究科 器官病態内科学 呼吸器内科学）

A. 研究目的

肺線維芽細胞は、線維化の病態において IL-13 により活性化されケモカイン産生源としても重要な細胞である。SOCS Family に属する CISH は、サイトカイン産生の負の調整因子として知られている。今回の研究目的は、肺線維芽細胞におけるケモカイン産生における CISH の役割を検討することとした。

B. 研究方法

ヒト正常肺線維芽細胞を用いて、IL-13 にて刺激し、cDNA microarray で全遺伝子発現プロファイルを評価した。発現遺伝子の変化や IL-13 signaling の下流に関しては、qRT-PCR および ELISA, western blotting にて評価した。siRNA を用いた機能消失と過剰発現ベクターを用いた機能獲得に関する検討で、CISH の機能評価を行った。

C. 結果

IPA によるパスウェイ解析で、IL-13 により制御される遺伝子群を同定した。SOCS family の中で、CISH が IL-13 刺激により signal transducer and activator of transcription (STAT)6 のリン酸化を介して、産生が誘導されることを証明した。さらに、CISH の機能消失と機能獲得の検討で、CISH が CCL26 の発現を負に制御する事が判明した。

D. 結論

肺線維芽細胞において IL-13 によるケモカイン産生の活性化は、CISH が重要な役割を果たしている可能性が示唆された。CISH の機能を増強する事はケモカインの産生を抑制し、気道の炎症性病態や線維化病態

を改善する可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文

Takeshima H, Horie M, Mikami Y, Makita K, Miyashita N, Matsuzaki H, Noguchi S, Urushiyama H, Hiraishi Y, Mitani A, Borok Z, Nagase T, Yamauchi Y. CISH is a negative regulator of IL-13-induced CCL26 production in lung fibroblasts. *Allergol Int.* 2019 Jan;68(1):101-109.

定量 CT に基づく COPD 患者における呼吸インピーダンスの多様性

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

慢性閉塞性肺疾患(COPD)はCTにより気腫性病変と気道病変を評価することができ、それぞれの存在の有無により画像的なフェノタイプに分類することができる。強制オシレーション法(FOT)は努力呼気を要さず安静換気の状態で行え、スパイロメトリーと比べて患者負担が少ない検査であるが、FOTによって得られる各インピーダンスがCOPDの画像的なフェノタイプにおいて多様性があるかについては明らかにされていない。本研究では、GOLDガイドライン stage 以上の安定期のCOPD患者を対象として、画像所見の解析、呼吸機能検査を行い、画像解析により得られる気腫病変の指標(%LAV)と気道病変の指標(AWT-Pi10)により4つのフェノタイプ(正常型、気道病変優位型、気腫病変優位型、混合型)に分類し、その臨床的特徴、呼吸インピーダンスを含む呼吸機能の特徴を後方視的に検討した。その結果、気道可逆性試験陽性(気管支拡張薬吸入後に1秒量が12%以上かつ200ml以上吸入前と比較して増加)患者の割合は、気道病変優位型において正常型、気腫病変優位型よりも有意に多かった。肺拡散能の指標であるDLco、DLco/VAは気腫病変優位型と混合型において、他のフェノタイプよりも有意に低値だった。一方、換気不均等分布の指標であるN2は気腫病変優位型において有意に正常型、気道病変優位型よりも高値だった。他のフェノタイプに比べて気道病変優位型、混合型において5Hz、20Hzにおける呼吸抵抗(R5、R20)は有意に高値であり、5Hzにおける呼吸リアクタンス(X5)は有意に低値であった。正常型、気腫病変優位型に比べて、X5の吸気と呼気の差(X5)は混合型において有意に高値であった。FOTの各指標(R5、R20、X5)は気管支壁肥厚の程度(AWT-Pi10およびWA%)と有意に相関していた。またFOTの各指標(R5、R20、X5)は気道可逆性と弱く相関していた。FOTの各指標(R5、R20、X5)と気腫の程度(%LAV)との間に有意な相関はみられなかった。これらの結果によりCOPD患者に対し定量CTに基づく形態学的フェノタイプ分類を行うと呼吸インピーダンス、気道可逆性を含む呼吸生理学的な多様性があることが示唆された。

共同研究者：和田洋典、北口良晃、安尾将法

A. 研究目的

本研究では、胸部CT所見における肺気腫および気管支壁肥厚に対して客観的な解析を行い、FOTによる呼吸インピーダンスを含む呼吸機能との関連を検討することを目的とした。

B. 研究方法

2012年4月～2016年10月に信州大学医学部附属病院呼吸器・感染症・アレルギー内科を受診し、GOLDガイドライン stage 以上の安定期のCOPD患者174症例を対象として、画像所見の解析、呼吸機能検査を行った。画像解析により得られる気腫病変の指標(%LAV)と気道病変の指標(AWT-Pi10)により4つのフェノタイプ(正常型、気道病変優位型、気腫病変優位型、混合型)に分類し、その臨床的特徴、呼吸インピーダンスを含む呼吸機能の特徴を後方視的に検討した。呼吸インピーダンスについてはMostGraph-01®(Chest Co., Ltd.)を使用した。

C. 結果

気道可逆性試験陽性患者の割合は、気道病変優位型において正常型、気腫病変優位型よりも有意に多かった。気腫病変優位型において body mass index が有意に低値であった。1 秒量は混合型において他のフェノタイプよりも低値だった。肺拡散能の指標である DLco, DLco/VA は気腫病変優位型と混合型において有意に低値だった。他のフェノタイプに比べて気道病変優位型、混合型において 5Hz, 20Hz における呼吸抵抗 (R5, R20) は有意に高値であり, 5Hz における呼吸リアクタンス (X5) は有意に低値であった。正常型, 気腫病変優位型に比べて, X5 の吸気と呼気の差 (X5) は混合型において有意に高値だった。FOT の各指標 (R5, R20, X5) は気管支壁肥厚の程度 (AWT-Pi10 および WA%) と有意に相関していた。FOT の各指標 (R5, R20, X5) は気道可逆性と弱く相関していた。FOT の各指標 (R5, R20, X5) と気腫の程度 (%LAV) との間に有意な相関はみられなかった。

D. 考察

FOT により得られる呼吸抵抗 (Rrs) と呼吸リアクタンス (Xrs) の各指標は, 1 秒量や 1 秒率と有意に相関する (COPD 2011; 8(6): 456-463)。本研究において FOT の各指標 (R5, R20, X5) は気道病変の指標 (AWT-Pi10 および WA%) と有意な相関がみられ, 気腫病変の指標 (%LAV) と有意な相関がみられなかった。これらの結果は FOT の各指標は気管支壁肥厚の程度を反映し, 気道リモデリングを検知し得ることが示唆された。COPD 患者において X5 が気管支樹のチョークポイント (choke point) の数と分布を反映し (Eur Respir J 2004; 23(2): 232-240), X5 は COPD 患者において高値を示す。また X5 が COPD と喘息の鑑別に有効であるとされている (Intern Med 2010; 49(1): 23-40)。しかしながら本研究の結果より COPD 患者において FOT の各指標 (R5, R20, X5) は気道病変の有無, 肺気腫病変の有無で異なることが示唆され, 必ずしも同様の所見が得られるわけではないと考えられる。本研究結果により, COPD 患者に対し定量 CT に基づく形態学的フェノタイプ分類を行うと呼吸インピーダンス, 気道可逆性を含む呼吸生理学的な多様性があることが示唆された。

E. 結論

FOT を用いた呼吸インピーダンス測定は, 気道病変の程度を反映し, COPD 患者における気道リモデリングを検知し得ると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文

Wada Y, Kitaguchi Y, Yasuo M, Ueno F, Kawakami S, Fukushima K, Fujimoto K, Hanaoka M. Diversity of respiratory impedance based on quantitative computed tomography in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* **13**: 1841-1849, 2018.

超高精細 CT 画像を用いた気道の定量的測定

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

呼吸器難病をはじめとする呼吸器疾患の診療や病態研究において、胸部 CT による画像診断は、肺実質と気道の病変を形態的に評価ができる有用な検査法として広く用いられている。しかし、画像の解像度の問題から、病理組織診断ほどの微細な肺実質の変化や末梢気道病変の直接的な評価は困難であり、CT 画像診断の限界とされてきた。近年、超高精細 CT が、従来の 2～4 倍の解像度の画像を再構成できる機器として臨床で利用可能となった。そこで、本研究では気道病変の評価について着目し、気管支の定量的評価において、超高精細 CT が従来の CT と比較してより末梢の細い気道を精度よく評価可能であるかを検討した。種々の気道内腔径や壁厚をもつ気道ファントムを従来の 64 列 MDCT と、倍の解像度をもつ超高精細 CT とで撮影し、5 種類の再構成関数によって画像を再構成した。これらの画像を用いて気道内腔面積や気道壁厚を測定し、測定誤差を機器間、再構成関数間で比較検討した。その結果、気道壁厚が 1mm 未満に減少すると、従来の CT では測定誤差が増大したが、超高精細 CT では、壁厚 0.6mm に至るまでより小さな誤差で測定することが可能であった。次に 7 人の COPD 患者で超高精細 CT による撮影を行い、気道を解析したところ、超高精細画像（1024×1024 画素）では、第 5 次気管支まで定量評価可能であったのに対し、従来の解像度（512×512 画素）では、7 人中 2 人で第 5 次気管支を評価できなかった。以上の検討より、超高精細 CT は、従来の CT 画像と比べ、より末梢の細い気道を定量的に評価できることが明らかとなり、これまでの CT では捉えることができなかった末梢部位の形態情報を用いて、さまざまな呼吸器疾患の病態解析に応用できる可能性が示唆された。

共同研究者：田辺 直也、小熊 毅、島 寛、佐藤 晋、佐藤 篤靖、室 繁郎 放射線診断科・放射線部：久保 武、小泉 幸司、小澤 聡、富樫 かおり

A. 研究目的

近年開発された超高精細 CT による画像診断が、従来の CT 画像と比較し、より末梢の細い気道を精度よく定量的に評価できるか検証することを目的とした。

B. 研究方法

種々の内腔径や壁厚の管からなる気道ファントムを、従来の 64 列 MDCT（512×512 画素；スライス厚 0.5mm）と 2～4 倍の解像度をもつ超高精細 CT（1024×1024 画素、2048×2048 画素；スライス厚 0.25mm）とで撮影した。5 種類の再構成関数[enhanced MILD、enhanced STANDARD、enhanced STRONG、WEAK adaptive iterative dose reduction 3D、forward-projected model-based iterative reconstruction solution（FIRST）]により再構成した画像を当科で開発した解析ソフトを用いて、気道内腔面積や気道壁厚を測定し、実測値との誤差を算出して、機器間、再構成関数間で比較検討した。また、超高精細 CT で撮影した 7 人の COPD 患者の画像についても同様に気道測定を行った。

C. 結果

気道ファントムを撮影した結果では、いずれの再構成関数でも従来の CT による画像解析は、気道内腔面積および気道壁厚の測定誤差が超高精細 CT 画像より高値であった。管の中心から外側へ向けての CT 値の変化を観察すると、通常の 512×512 画像では、超高精細 CT 画像より気道壁を厚く認識していた。また、気道壁厚が 1 mm 未満になると、従来の CT では、壁厚が薄くなるにつれ、測定誤差が大きくなることが認められ、過去の報告と同様の結果であった。一方、超高精細 CT では、気道壁厚 0.6mm の薄さまで誤差 11% 未満で測定できていた。再構成関数間の比較では、FIRST による再構成画像が、他の関数と比べ CT 値のばらつきが少なく、安定した測定結果をもたらしていた。なお、気道ファントム撮影時の X 線被ばく線量 (volume CT dose index) は、従来の CT、超高精細 CT でそれぞれ 13.7mGy、10.4mGy であった。

次に、超高精細 CT で撮影した COPD 患者 7 人の CT 画像において、右肺尖枝 (B¹) の第 5 次気管支までを解析した結果では、2 人の 512×512 画素に再構成した画像において第 5 次気管支が解析不能であった。また、512×512 画像は、解像度倍の画像より気道壁を厚く認識しており、気道ファントムでの検討結果と同様の傾向が認められた。

D. 考察

COPD や喘息をはじめとする慢性気道疾患において、病態の鍵となる末梢気道病変については、病理組織や microCT 画像によって解析されてきたが、臨床で汎用されている胸部 CT 画像では、解像度の限界から末梢気管支を直接的に定量評価することはできなかった。これに対して、最近、従来の CT と比べ 2~4 倍の解像度の画像を再構成可能な超高精細 CT が臨床で利用できるようになった。これによって、より微細な肺野および気道の病変を解析可能になると期待されるが、その精度や限界については不詳であった。そこで、本研究では気道の形態評価における測定精度について気道ファントムを用いて検討した。本研究の結果から、超高精細 CT は、従来の CT 画像では正確に測定することが困難であった壁厚 1mm 未満の気道に対しても、壁厚 0.6mm までのより細かい気道まで精度よく定量的に評価できることが明らかとなった。また、X 線の被曝線量を増やすことも認められなかった。本研究での検討から、これまで直接的な評価が困難であった、より末梢側の細気道の形態を定量的に評価し、肺機能等の臨床情報との関係など種々の呼吸器疾患の病態解析に応用できることが示唆された。

E. 結論

超高精細 CT は、従来の CT 画像と比べ、X 線の被曝量を増やすことなく、より末梢の細い気道を精度よく定量的に評価できることが明らかとなった。今後、本 CT 機器を種々の呼吸器疾患に応用して、肺のより末梢側の形態情報を得ることで、疾患の病態解析に貢献することが期待される。

F. 研究発表

1. 論文

Tanabe N, Oguma T, Sato S, Kubo T, Kozawa S, Shima H, Koizumi K, Sato A, Muro S, Togashi K, Hirai T. Quantitative measurement of airway dimensions using ultra-high resolution computed tomography. *Respir Investig.* 56(6):489-496, 2018

重症閉塞性睡眠時無呼吸において無呼吸低呼吸イベントに伴う覚醒反応が血圧、交感神経活動に及ぼす影響

研究分担者 吉川 雅則
奈良県立医科大学 栄養管理部 病院教授

研究要旨

睡眠時無呼吸（OSA）において、覚醒反応は無呼吸低呼吸イベントの収束の面からは防衛的であるが、不規則呼吸をきたし OSA の病因ともなる。97 例の重症 OSA 患者を対象として、覚醒反応を伴う無呼吸低呼吸イベントと覚醒反応を伴わない無呼吸低呼吸イベントが日中の血圧および夜間の交感神経活動に及ぼす影響を比較検討した。全無呼吸低呼吸イベントにおける覚醒反応を伴う無呼吸低呼吸イベントの割合は、日中の高血圧を呈する患者では有意に高値であったが、夜間の心拍変動とは関連を認めなかった。覚醒反応をともなう無呼吸低呼吸は日中の高血圧の独立した危険因子となるが、夜間の交感神経活動の亢進とは関連しないことが示唆された。

共同研究者：鵜山広樹、山内基雄、藤田幸男（奈良県立医科大学内科学第二講座）
木村弘（日本医科大学肺循環・呼吸不全先端医療学講座）

A. 研究目的

重症 OSA 患者において、覚醒反応を伴う無呼吸低呼吸イベントと伴わない無呼吸低呼吸イベントの比率が日中の血圧や夜間の交感神経活動に影響を及ぼすか否かを明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

終夜睡眠ポリグラフ（PSG）にて無呼吸低呼吸指数（AHI）が 30 以上であった OSA 患者 97 例を対象とした。血圧は初診時に 5 分間の安静後に座位にて測定した。PSG のスコアリングは AASM のマニュアルに基づいて行い、覚醒反応を伴う無呼吸低呼吸イベントの全無呼吸低呼吸イベントに占める割合を求めた。交感神経活動は PSG 施行中に記録した心電図から心拍変動を評価した。心拍変動は low-frequency power の high-frequency power に対する比率（LF/HF 比）を指標とした。

C. 結果

対象者の平均年齢 51.3 ± 12.5 歳（男性 85 名、女性 12 名）、BMI $28.4 \pm 5.6 \text{ kg/m}^2$ 、AHI 53.6 ± 19.6 回/時、arousal index 41.5 ± 18.0 回/時であった。全患者における全無呼吸低呼吸イベントに占める覚醒反応を伴う無呼吸低呼吸イベントの割合は $76.8 \pm 13.2\%$ であった。全患者および 65 歳未満の患者において、高血圧合併群では全無呼吸低呼吸イベントに対する覚醒反応を伴う無呼吸低呼吸イベントの比率が有意に高値であった（ $p=0.01$ ）。一方、3%ODI は高血圧合併群で高値傾向を認めたが統計学的有意差は認めなかった。ロジスティック回帰分析では覚醒反応を伴う無呼吸低呼吸イベントの比率が独立した高血圧合併の規定因子となっていた。また、収縮期血圧および拡張期血圧ともに覚醒反応を伴う無呼吸低呼吸イベントの比率と有意な相関を示した（ $p<0.01$ ）。全患者および 65 歳未満の患者において、交感神経活動の指標である LF/HF 比は覚醒反応を伴う無呼吸低呼吸イベントの比率と関連を認めなかった。

D. 考察

今回の重症 OSA を対象とした検討では覚醒反応を伴う無呼吸低呼吸イベントの比率は 76.8%と従来の報告と同様であった。従って、約 15%は覚醒反応を伴わず無呼吸低呼吸が収束しており、これらの場合は上気道の狭小化に対する代償機構や換気ドライブの増大によって覚醒反応が起きる前に呼吸を正常化していると考えられる。さらに、覚醒反応を伴う無呼吸低呼吸イベント比率と高血圧症との関連が明らかになった。無呼吸低呼吸イベントが覚醒反応を伴って収束した際は、覚醒反応に伴う換気のオーバーシュートおよび交感神経活動の亢進が誘発されるため、高血圧をきたすと考えられる。これらは生体にとって好ましくない覚醒反応の生理学的側面を表していると思われる。また、覚醒反応を伴う無呼吸低呼吸イベントは不規則呼吸を来とし、さらに引き続く無呼吸低呼吸イベントの病因になると考えられる。しかし、今回の検討で用いた心拍変動から求めた交感神経活動とは有意な関連を示すことができなかった。その要因のひとつとして、交感神経活動を心拍変動解析を用いて評価することに未だ議論の余地があることが挙げられる。交感神経活動の評価として筋交感神経活動(MSNA)などその他の指標が適切である可能性もあり、今後さらに検討を要する。

E. 結論

高血圧症を合併する OSAS 患者では覚醒反応を伴う無呼吸低呼吸イベント比率が高かった。一部の OSAS 患者では、覚醒閾値を調節することにより高血圧の発症など、覚醒反応が生体に与える負の側面を改善させる可能性があると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文

Uyama H, Yamauchi M, Fujita Y, Yoshikawa M, Ohnishi Y, Kimura H. The effects of arousal accompanying an apneic event on blood pressure and sympathetic nerve activity in severe obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2018;22:149-155.