

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

肺動脈内膜肉腫（pulmonary artery intimal sarcoma）の細胞株樹立および
治療ターゲットの探索を目標としたその特徴の解析

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

肺動脈血管内膜肉腫（PIS）は極めて稀な肺動脈原発の悪性腫瘍である。手術療法、化学療法などが経験的に行われるが、治療法は確立していない。我々はPISの手術検体を用い、PIS細胞株を樹立しその特徴を明らかにするとともに、治療ターゲットの探索を行った。樹立された細胞株”PIS-1”は悪性細胞として必要条件を満たし、これまで臨床的に報告されたPISのマーカーの特徴とも一致していた。PIS-1細胞の重症免疫不全（SCID）マウスへの皮下投与では、全例で皮下腫瘍の形成を確認した。PCR array, 蛋白解析では血小板由来増殖因子受容体（PDGFR）および血管内皮細胞増殖因子（VEGFR）などチロシンキナーゼ受容体の高発現を認めた。チロシンキナーゼ受容体阻害薬であり本邦で「軟部肉腫」への保険適応があるPazopanibがPIS-1の増殖、及びSCIDマウスに形成される皮下腫瘍の増大を有意に抑制することを確認した。PIS-1細胞は初めて樹立されたPISの細胞株であり、PISの治療法の探索に有用と考えられる。PISにおけるチロシンキナーゼ受容体阻害は今後の治療ターゲットとなりうる。

共同研究者：

千葉大学医学研究院 呼吸器内科学 巽浩一郎、坂尾誠一郎、重城喬行、菅正樹、東海林寛樹、三輪秀樹、
須田理香、岩澤俊一郎、多田裕司、田邊信宏
千葉大学医学部附属病院 心臓血管外科 石田敬一、増田政久

A. 研究目的

肺動脈血管内膜肉腫（PIS）は肺動脈原発の悪性腫瘍である。これまで 300 例ほどの症例報告が存在するのみで極めて稀な悪性疾患である。PIS は肺動脈内膜に存在が仮定される間葉系細胞が発生母地と推定されているが、発生機序については明らかになっていない。PIS では悪性細胞が肺動脈内腔で急速に増殖し、閉塞する。進行は極めて早く中央生存期間も 13-18 ヶ月と極めて予後不良である。

PIS に対しては肺を含めた拡大切除や化学療法を含めて集学的治療などが行われる。希少疾患であるがゆえ前向き臨床研究は未だ行われておらず、標準治療は確立されていない。

我々は同様に肺動脈を狭窄・閉塞する慢性肺血栓塞栓性肺高血圧症の切除器質化血栓を用いて、構成細胞の分離培養に成功していた。本研究では同様の方法で PIS の切除標本から PIS の細胞株樹立を試みた。さらに樹立した細胞株の特徴を明らかにするとともに、治療ターゲット探索を行った。

B. 研究方法

1. PIS 細胞の分離

PIS 患者から摘出された手術標本を RPMI 培地（10%胎児牛血清）で培養した。数枚のシャーレの内一枚から増殖能力の高い細胞を発見し PIS-1 と命名した。8-9 継代を経た PIS-1 細胞を各種実験に使用した。

2. 手術標本の病理学的検討

摘出手術標本に対する免疫組織学的検討により血管内膜肉腫の病理学的診断を行った。

3. in vitro の実験

無血清培地による自律性増殖の有無の検討、軟寒天培地による足場非依存性増殖の検討、Invasion assay による浸潤能の検討、Multicolor fluorescence in situ hybridization (mFISH) による染色体異常の検討を行った。PCR array, western blot では PIS に発現する増殖因子の検討を行った。

4. 生体内での腫瘍形成能および疾患モデルの樹立

重症免疫不全 (SCID) マウスへ PIS-1 細胞 2×10^6 個を皮下注射し、生体内での腫瘍形成能の検討および PIS 疾患モデルの樹立を行った。

5. 治療ターゲットの探索

PIS-1 cell における qPCR で PDGF など増殖因子の高発現が明らかとなった。本邦で「軟部肉腫」への保険適応のあるマルチキナーゼ受容体 Pazopanib による PIS-1 への増殖抑制効果を検討した。

C. 研究結果

手術標本の病理組織学的検討により肺動脈血管内膜肉腫と診断した。分離された PIS-1 細胞の免疫染色では手術標本と同様、vimentin, MDM2, CD44 陽性、および CD31, -SMA, desmin 陰性を示した。PIS-1 細胞は自律性増殖および足場非依存性増殖を示し、肺腺癌細胞株 A549 と同等の浸潤能を示した。mFISH では染色体の欠失、転座、重複など多様な染色体異常が認められた。SCID マウスへの PIS-1 細胞の皮下投与では、投与後 28 日全例での皮下腫瘍形成を確認した。

さらに PIS-1 細胞は PCR, Western blot では血小板由来増殖因子受容体 (PDGFR) および血管内皮細胞増殖因子 (VEGFR) などチロシンキナーゼ受容体の高発現を示した。PIS-1 培養細胞に対する Pazopanib の投与実験では、Pazopanib の投与実験では、0.1, 1.0, 10 μ M いずれの投与濃度においても Day14 において有意にその増殖を抑制した。さらに PIS-1 細胞の皮下投与を受けた SCID マウスへの Pazopanib 投与実験では、Day 14 で非投与群と比較し有意に腫瘍容量の増大を抑制した。

D. 考察

本研究で樹立された PIS-1 細胞は、自律性増殖、足場非依存性増殖、浸潤能、genetic instability、腫瘍形成能など悪性細胞としての必要条件 (Hanahan, et al. Cell 2011; 144:646) をすべて備えている。さらに表面マーカーの特徴もこれまでの臨床報告と一致しており、PIS-1 は PIS 細胞株と考えられる。これまでに PIS 細胞株の樹立は報告がなく、世界初と考えられる。

PIS-1 細胞では PDGF や VEGF などのチロシンキナーゼ受容体が高発現しており、その阻害薬である pazopanib により細胞増殖や腫瘍増大を抑制することができた。これまでも血管内膜肉腫の基礎研究で上記のようなチロシンキナーゼ受容体の高発現が報告されている (Cancer Res 2010;70:7304, J Pathol 2007;212:227)。さらに症例報告や臨床研究では、少数例ながら pazopanib が PIS に有効であったと報告されている (Intern Med 2016;55:2197, Acta Oncol 2017;56:88)。これらのチロシンキナーゼ受容体は今後の PIS 治療の治療ターゲットの候補となりうるが、阻害薬を用いた前向き臨床研究が必要だと考えられる。

E. 結論

我々は初の PIS の細胞株 PIS-1 樹立に成功し、その特徴について明らかにした。本研究で樹立された PIS-1 細胞および疾患動物モデルは今後の PIS の治療法の探索に有用と考えられる。PIS におけるチロシンキナーゼ受容体阻害は今後の治療ターゲットとなりうる。

F. 研究発表

1. 論文

Sanada TJ, Sakao S, Naito A, Ishibashi-Ueda H, Suga M, Shoji H, Miwa H, Suda R, Iwasawa S, Tada Y, Ishida K, Tanabe N, Tatsumi K. Characterization of pulmonary intimal sarcoma cells isolated from a surgical specimen: In vitro and in vivo study. PLoS One. 2019;14(3):e0214654.

2. 学会発表

第 57 回 日本呼吸器学会学術講演会 ポスター発表 「肺動脈内膜肉腫 (pulmonary artery intimal sarcoma)の細胞株樹立」(東京国際フォーラム(東京都))

(その他)

本研究で樹立された PIS-1 細胞は国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所 ICRB 細胞バンクへ寄託されている。2019 年 11 月現在、同施設にて細胞株の公開に向けて、各種検証中である。

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

心不全患者の肺毛細血管楔入圧上昇の予測におけるエコードップラーモデルの臨床的有用性

研究分担者 大郷 剛
国立循環器病研究センター 心臓血管内科 部長

研究要旨

肺毛細血管楔入圧（PAWP）推定のためにいくつか組織ドップラー画像（TDI）モデルが報告されているが、それらの信頼性ははっきりしていない。我々の以前の研究では、三尖弁/僧帽弁輪収縮期速度（ST / SM）によって補正された右心房圧（RAP）が上昇した PCWP を予測することを示唆している。本研究では心不全（HF）患者における上昇した PCWP を予測するための臨床的有用性を調査した。右心カテーテル検査を受けた HF を発症している 98 人の患者が前向きに研究された。RAP と PCWP は右心カテーテル法により測定した。同時に、ST / SM、僧帽弁輪速度比（E / Ea）に対する初期拡張期の伝達速度、および RAP の非侵襲的代用としての下大静脈の直径（IVCDi）を心エコー検査により測定した。RAP は IVCDi と相関した（ $R^2 = 0.57$ ）。ST/SM によって補正された IVCDi（ $IVCDi \times ST/SM$ ）と PCWP との間には、E / Ea と PCWP との間よりも有意に強い相関が観察された（ $R^2 = 0.47$ 対 0.18 ）。ROC 分析では、 $IVCDi \times ST/SM > 16\text{mm}$ が 90% 感度および 77% 特異性で PCWP $> 18\text{mmHg}$ を予測し、曲線下面積が 0.86 であり、それが E/Ea より有意に大きいことを示した（曲線下面積 = 0.72）。結論として、 $IVCDi \times ST / SM$ は、HF 患者の PCWP 上昇を予測するための新しい有用な非侵襲的モデルと考えられた。

共同研究者：国立循環器病研究センター 心臓血管内科 知念大吾

A. 研究目的

過去に心臓エコーで肺毛細血管楔入圧（PAWP）を非侵襲的に推定する方法が開発されてきている。その中でも僧帽弁早期拡張速度に対する早期僧帽弁通過速度の比（E/Ea）が有効である可能性があるが信頼性は明確ではない。そのため非侵襲的な推定法を開発する必要がある。我々の以前の研究では、三尖弁/僧帽弁輪収縮期速度（ST / SM）によって補正された右心房圧（RAP）が上昇した PCWP を予測することを示唆した。本研究では心不全（HF）患者における上昇した PCWP を予測するための臨床的有用性を調査した。

B. 研究方法

我々は 175 名の 20 歳以上で当院に急性もしくは慢性心不全で右心カテーテル検査を受けた患者で非適合するものを除外し 98 人の患者が前向きに研究された（急性 17 名、慢性 81 名）。RAP と PCWP は右心カテーテル法により測定した。同時に、ST / SM、僧帽弁輪速度比（E / Ea）に対する初期拡張期の伝達速度、および RAP の非侵襲的代用としての下大静脈の直径（IVCDi）を心エコー検査により測定した。

C. 研究結果

LVEF $< 35\%$ 群において PCWP $> 18\text{mm}$ 以上と E/Ea が高かった。RAP は IVCDi と相関した（ $R^2 = 0.57$ ）。ST/SM によって補正された IVCDi（ $IVCDi \times ST/SM$ ）と PCWP との間には、E / Ea と PCWP との間よりも有意に強い相関が観察された（ $R^2 = 0.47$ 対 0.18 ）。ROC 分析では、 $IVCDi \times ST/SM > 16\text{mm}$ が 90% 感度および 77% 特異性で PCWP $> 18\text{mmHg}$ を予測し、曲線下面積が 0.86 であり、それが E/Ea より有意に大きいことを示した（曲線下面積 = 0.72）。

D. 考察

本研究は新規エコーによる IVCDi×ST / SM の測定は非侵襲的に、HF 患者の PCWP 上昇を予測することが証明された。本研究の方法は E/Ea よりも有意に正確であることが示され、また特に LVEF<35%以下で有用であることが示された。本研究では症例数が少ないことで一般化することへの限界がある。また急性および慢性の様々なスペクトラムの患者が入っており実臨床を反映しているものの、このような差は結果に影響を与える可能性がある。また大規模な他施設での検証が必要である。

E. 結論

心エコーによる IVCDi×ST / SM の測定は、心不全患者の PCWP 上昇を予測するための新しい有用な非侵襲的モデルと考えられた。

F. 研究発表

1. 論文

Chinen D, Nagai T, Uemura K, Aikawa Y, Motokawa T, Asaumi Y, Ogo T, Kanzaki H, Noguchi T, Anzai T, Shimizu W, Ogawa H, Sugimachi M, Yasuda S. Clinical Usefulness of an Echo-Doppler Model in Predicting Elevated Pulmonary Capillary Wedge Pressure in Patients With Heart Failure. *Am J Cardiol.* 2019 May 1;123(9):1464-1469.

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

新規動脈硬化指標としての大動脈隆起幅と閉塞性睡眠時無呼吸

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 准教授

研究要旨

閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）の患者では動脈スティフネスの亢進と、全身の動脈硬化の進展がおりやすいことが知られているが進展しがちである。胸部 X 線写真の大動脈隆起幅を測定することで大動脈の動脈硬化性変化に関する情報を得ることができる。しかしながら、我々の知る限り OSA 患者において大動脈隆起幅を評価した報告はない。我々は睡眠ポリグラフ検査を受けた 549 例の患者（平均年齢 52.5± 13.2 歳、女性 69 名）の胸部 X 線写真における大動脈隆起幅を計測し、cardio-ankle vascular index（CAVI）や無呼吸低呼吸指数（apnea-hypopnea index: AHI）を含むその他の背景因子との関連性を評価した。大動脈隆起幅に関連する因子の同定には重回帰分析を用いた。大動脈隆起幅と CAVI、大動脈隆起幅と AHI の間に有意な正の相関関係を認めた。重回帰分析でも年齢、性別、body mass index（BMI）、収縮期血圧値に加えて、CAVI の AHI はいずれも独立して大動脈隆起幅と関連していた（それぞれ $p=0.004$ 、 $p<0.001$ ）。大動脈隆起幅と OSA の重症度の間にも独立した相関関係を認めた。これらの結果は、大動脈隆起幅の増加が大動脈の動脈硬化性変化を示唆し、そのような大動脈隆起幅の増加は OSA とそれによる動脈スティフネスの増加に関連する可能性が示された。

共同研究者：

順天堂大学大学院医学研究科 循環器内科 富田康弘、石綿清樹、代田浩之
虎の門病院 睡眠呼吸器科 成井浩司

A. 研究目的

閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）は頻度が高いが心血管合併症をきたすなど非常に重要な疾患である。無呼吸のたびに一過性の血圧の上昇を繰り返すため、夜間の生理的血圧降下を妨げいわゆる Non-dipper を呈し、日中の血圧上昇にも関与する。これらは無呼吸による一過性低酸素と再酸素化を繰り返すことで生じる酸化ストレスとともに動脈スティフネスを亢進させる。亢進した酸化ストレスはそれだけでなく血管内皮機能を低下させ、炎症のカスケードを活性化し動脈硬化を促進する。実際に、OSA 患者では動脈スティフネスの指標とされる脈波伝播速度（PWV）や cardio-ankle vascular index（CAVI）が上昇していることが知られている。また、無呼吸中に残存する吸気努力による胸腔内陰圧化は、亢進した動脈スティフネスや動脈硬化をベースにして大動脈の拡大や大動脈瘤や大動脈解離の発症に関与すると考えられている。大動脈隆起は胸部下行大動脈によって構成され胸部 X 線で観察することができ、大動脈隆起の拡大と石灰化は動脈硬化性変化とみなされる。これまでに、大動脈隆起と動脈スティフネスの相関、大動脈隆起と動脈硬化性疾患の重症度の相関などが高血圧患者や冠動脈疾患患者のデータから報告されている。しかしながら、我々の知る限り OSA における大動脈隆起幅に関する報告や大動脈隆起と OSA の重症度との関連についての報告はない。したがって、下記の 3 つの仮説を検証するために本研究をおこなった。（1）大動脈隆起と OSA の重症度が関連する、（2）OSA の重症度である無呼吸低呼吸指数（apnea-hypopnea index: AHI）大動脈隆起幅と野間に容量反応関係を認める、（3）その関係は動脈スティフネスパラメーターやその他動脈硬化に関連する因子などと独立している。

B. 研究方法

2006年7月～2007年12月に当院において睡眠ポリグラフ検査(PSG)とCAVI測定をおこなった症例のデータを後ろ向きに解析した。PSG入院の際に行った胸部X線画像を用いて大動脈隆起幅を計測し、これに加え患者背景因子やCAVIなどのデータを解析に用いた。

C. 研究結果

合計549例のデータを解析した。内訳は45例(8.2%)が非OSA、68例(12.4%)が軽症OSA、153例(27.9%)が中等症OSA、283例(51.5%)が重症OSAであった。全症例の平均年齢は 52.5 ± 13.2 歳で480例(87.4%)が男性であった。OSAの重症度が上がるにつれて年齢とBMIは上昇する傾向があり、高血圧と糖尿病の合併頻度が増加していた。平均大動脈隆起幅は 37.2 ± 5.2 mm。大動脈隆起幅の増加はCAVIとAHIとそれぞれ有意に関連していた。

D. 考察

本研究は大動脈隆起とOSAの重症度の関係を調査した初めての研究であり、本研究で得られた知見はOSAと動脈スティフネス・動脈硬化との間の関係を説明する上で重要な点である。OSAはおそらく大動脈隆起幅を増加させる要因であると考えられ、その機序としてOSAの動脈スティフネスの上昇と胸腔内陰圧化が挙げられる。これらに加えOSA患者の多くが、OSAの影響、またはそれと独立して有する動脈硬化がベースにあることで、大動脈隆起幅が増加していくものと考えられる。

一方で、本研究における大動脈隆起とOSA重症度の独立した関係を考慮すると、胸部X線における大動脈隆起幅を測定することでOSAに関する情報を提供し、OSAのスクリーニングとしての役割を果たす可能性があり、こちらに関してはさらなる研究のシーズとなりうる。

E. 結論

胸部X線における大動脈隆起幅の拡大はCAVIとOSA重症度と有意な相関を示した。このことから、大動脈隆起幅が動脈スティフネス指標となる可能性とOSA重症度の指標となる可能性が示された。

F. 研究発表

1. 論文

Tomita Y, Kasai T, Ishiwata S, Daida H, Narui K. Aortic Knob Width as a Parameter of atherosclerosis in patients with obstructive sleep apnea. J Atheroscler Thromb. 2019 Sep 28. [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

肺血管疾患および全身性疾患に対する間欠的低酸素の影響

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

閉塞性睡眠時無呼吸症（OSA）は、交感神経系の活性化、全身性炎症、酸化ストレスなどが関与し種々の全身性疾患をもたらされる。OSA では、睡眠時無呼吸の繰り返しと引き続く過換気により、間欠的低酸素（IH）が引き起こされる。IH では交感神経活動の活性化がみられ、これは高血圧やインスリン抵抗性と関連した病態として知られている。本研究では、これまで私たちが追求してきた肺高血圧症の病態に焦点を合わせ、IH の全身性循環調節メカニズムを探るとともに、IH がいかに生活習慣病を引き起こすかについて細胞メカニズムの観点から明らかにし、IH がもたらす基本のおよび臨床的意義を示すことに焦点をあてた。まず、睡眠段階特有の中枢作用に着目して、OSA 患者における IH が、どのように肺循環に影響を与え、睡眠中の肺高血圧症を引き起こすかについて明らかにした。また、生活習慣病との関わり合いを解明する観点からは、IH を模倣して操作できる *in vitro* チャンバーシステムを使用することにより、インスリン分泌とインスリン抵抗性に対する IH の影響を検討した。膵臓細胞のグルコース誘導インスリン分泌（GIS）が IH によって大幅に減衰し、IH がヘパトカインの 1 つであるセレノプロテイン P、TNF- α 、CCL-2、およびレジスチンを増加させることを示した。さらにアディポカイン、直接的細胞メカニズムを介してインスリン抵抗性を誘導することを明らかにした。IH に関する臨床的および実験的知見により、睡眠中に生活習慣病や肺高血圧がどのように発症進展するかについて、これまで未知であった新たな機序の一端が明らかとなった。

共同研究者：

奈良県立医科大学 呼吸器内科学 太田浩世

国立病院機構東京病院 呼吸器センター 木村悠哉

奈良県立医科大学 生化学 高沢伸

A. 研究目的

閉塞性睡眠時無呼吸症（OSA）では、上気道閉塞と引き続く過換気により、間欠的低酸素（IH）が頻発する。OSA にみられる睡眠時の低換気は、肺血管系に対しては低酸素性肺血管攣縮（HPV）を招き、肺高血圧症（PH）を引き起こす要因となり得る。一方、交感神経系の活性化がいかに PH の病態に影響するかについては、ほとんど明らかにされていないことから、OSA 患者における過去の研究結果をさらに解析し、PH の成因と持続陽圧呼吸（CPAP）治療の効果について明らかにすることを目指した。

さらに、*in vitro* チャンバーシステムにより、インスリン分泌とインスリン抵抗性に対する IH の影響を細胞生物学的に明らかにし、OSA と糖尿病との関わりについての機序解明を目指した。

B. 研究方法と研究結果

過去に経験した OSA 症例における睡眠時ポリソムノグラフィーのデータを追加解析し、肺循環動態および全身循環動態について、睡眠段階、とりわけ REM 睡眠における影響を分析した。さらに、CPAP 治療中の肺循環動態を解析した。その結果、REM 睡眠時には低酸素性肺血管攣縮（HPV）では説明できない高度の PH をきたす症例が存在することが明らかになり、これらの症例は日中でも高度の PH をきたす症例であった。

また、これらの症例では中枢由来の急速眼球運動（REM）に呼応して肺動脈圧が亢進することが明らかになった。一方、これらの患者では、CPAP 治療にて低酸素血症が改善している状況下でも REM 期には PH の増悪がもたらされるが、その程度は CPAP 治療にて軽減することが明らかになった。

さらに、in vitro チャンバーシステムを用い、ヒトの IH を模倣する低酸素環境下において、膵臓 細胞を用い、インスリン分泌能が IH によりいかなる影響をもたらすかを明らかにするとともに、インスリン抵抗性の獲得機序に関しても検討した。その結果、IH は 細胞からのインスリン分泌能を、細胞内小胞体におけるカルシウムイオン分泌能の変化を介して抑制することが明らかになった。また、IH がヘパトカインの 1 つであるセレノプロテイン P、TNF- α 、CCL-2、およびレジスチンを増加させ、さらに、アディポカイン、直接的細胞メカニズムを介してインスリン抵抗性を誘導することが明らかとなった。

C. 考察と結論

IH は、睡眠時において肺循環系に多大な影響を与え、とくに REM 期と PH の悪化には重要な関連があることが明らかになった。さらに、睡眠時の IH と糖尿病の発症進展との関連性が、インスリン分泌能のみならずインスリン抵抗性の面からも示唆され、さらに臨床・疫学研究を含めた解明が臨まれる。

D 研究発表

1. 論文

Kimura H, Ota H, Kimura Y, Takasawa S. Effects of intermittent hypoxia on pulmonary vascular and systemic diseases. *Int J Environ Res Public Health*. 2019 Aug 26;16(17). pii: E3101. doi: 10.3390/ijerph16173101

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

線維性間質性肺疾患における急性増悪

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

急性増悪（acute exacerbation：AE）は特発性肺線維症（idiopathic pulmonary fibrosis：IPF）における重要な合併症である。2016年に国際ワーキンググループが間質性肺疾患の定義や診断基準を改訂したが、IPF以外の線維性間質性肺疾患（fibrotic interstitial lung diseases：FILD）におけるAEの頻度や予後について検討した報告はほとんどない。我々は2008年1月～2015年7月の間に評価した間質性肺疾患（interstitial lung disease：ILD）患者1019例について、2018年12月に集学的検討（multidisciplinary discussion：MDD）を行った。最終的にIPF（n=462）、他のFILDとして非特異的間質性肺炎（non-specific interstitial pneumonia：NSIP）（n=22）、慢性過敏性肺臓炎（n=29）、膠原病関連ILD（n=205）、分類不能ILD（unclassifiable ILD）（n=301）に分類された。2016年のAE-IPF基準に従い、AE例を同定した。観察期間中に193例の初回増悪（AE-FILD：n=69、AE-IPF：n=124）を認めた。初回の増悪までの期間はFILDの方がIPFよりも有意に長かった（log-rank test, $P < 0.001$ ）。影響与える可能性のある交絡因子を補正しても、FILDはIPFよりも初回AEまでの時間が有意に長くする因子であった（hazard ratio: 0.453; 95% CI: 0.317-0.647, $P = 0.006$ ）。コックス比例ハザードモデルに基づく多変量解析では、疾患の重症度がAE-ILDの頻度と密接に関係していた。他の臨床的な因子で調整してもAEは全生存に対し悪い影響を与えた。AE-FILDとAE-IPFは同様に短期的な予後が不良であった。種々のILDにおいてもAEのリスクがあり、AE-IPFと同様に予後不良である。

共同研究者：

公立陶生病院 呼吸器・アレルギー疾患内科 木村智樹、片岡健介、松田俊明、横山俊樹、
鈴木淳、橋本直純、阪本孝二
名古屋大学大学院医学系研究科 呼吸器内科学 長谷川好規
関西労災病院 放射線科 甲剛
長崎大学大学院医薬学総合研究科 病理学 福岡順也

A. 研究目的

特発性肺線維症（IPF）は、診断後3～4年の生存期間中央値（MST）の進行性で重篤な疾患である。IPF患者の多くは、数年にわたって徐々に悪化するが、一部の患者で急性増悪（AE）と呼ばれる急性に悪化する病態を合併する。2016年に、国際ワーキンググループはAE-IPFの定義と診断基準を改訂した。新しい基準では、AE-IPFは特発性と原因があるものの両方から診断され、呼吸器症状の悪化と広範に広がる肺胞の異常影を引き起こす。IPFは線維性間質性肺疾患（FILD）の主要な形態であるが、経過中に進行性のフェノタイプを来す他のFILDを有するより多くの患者集団がある。この一群には、線維性の非特異的間質性肺炎（NSIP）、慢性（線維性）過敏性肺炎（CHP）、結合組織病関連ILD（CTD-ILD）、分類不能ILD（UC-ILD）などがある。現在、FILD患者のAEの頻度と予後に関するデータは限られている。本研究では、IPFとnon-IPFのFILDにおけるAEの発生率、危険因子、転帰を比較することを目的とする。

B. 研究方法

2008年1月～2015年7月の間に当院で評価した間質性肺疾患(interstitial lung disease :ILD)患者、連続1019例を対象とした。2018年12月に、病歴・身体所見・検査所見・胸部レントゲンや高分解能CT・気管支肺胞洗浄・病理所見を用いて、集学的検討(multidisciplinary discussion :MDD)を行い、再度評価した。最終診断は、IPFまたはFILD(NSIP・CHP・CTD-ILD・UC-ILD)に分類した。

2016年のAE-IPF基準に従い、AE例を同定した。

C. 研究結果

2008年1月～2015年7月の間に、連続1070例がILDと診断された。このうち51例はFILDではないため除外され、最終的に1019例を対象とした。MDDにより最終的にIPF(n=462)、他のFILDとして非特異的間質性肺炎(non-specific interstitial pneumonia :NSIP)(n=22)、慢性過敏性肺臓炎(n=29)、膠原病関連ILD(n=205)、分類不能ILD(unclassifiable ILD)(n=301)に分類された。

観察期間中央値は4.3年で、193例がAEを併発した(AE-FILD : n = 69・AE-IPF : n = 124)。季節性の変化は見られなかった。AE-FILDの頻度は3.21/100患者・年、AE-IPFの頻度は8.38/100患者・年であった。初回AEまでの期間はFILDがIPFよりも有意に長かった(log-rank test, P < 0.001)。影響与える可能性のある交絡因子を補正しても、FILDはIPFよりも初回AEまでの時間が有意に長くする因子であった(hazard ratio: 0.453; 95% CI: 0.317-0.647, P = 0.006)。コックス比例ハザードモデルに基づく多変量解析では、疾患の重症度がAE-ILDの頻度と密接に関係していた。他の臨床的な因子で調整してもAEは全生存に対し悪い影響を与えた。

D. 考察

本研究ではFILD患者を含めた対象で、AEの頻度・予測因子・予後を比較した。AE-IPFと比しAE-FILDの頻度は有意に少なかった。さらに、AE-FILDは臨床試験への登録に重大なマイナスの影響を与え、これらの患者はしばしばより重度の生理学的な障害とより多くの合併症を持っている。今回の結果は、実際の臨床現場におけるAE-ILDの頻度に関するさらなる証拠を提供します。本研究では、ベースラインのFVC、DLcoおよびPaO₂は、AE-ILDの有意な独立した予測因子であった。IPFやCHP患者においても、AEの潜在的予測因子として、より多くの肺生理学的障害が特定されている。

今回の研究ではAE-FILD患者はIPFと同様に予後不良であった。現在、AE-ILDを予防するような治療戦略は存在しないが、IPFにおいては抗線維化薬が改善させる可能性を示している。

E. 結論

AE-FILDとAE-IPFは同様に短期的な予後が不良であった。種々のILDにおいてもAEのリスクがあり、AE-IPFと同様に予後不良である。

F. 研究発表

1. 論文

Suzuki A, Kondoh Y, Brown KK, Johkoh T, Kataoka K, Fukuoka J, Kimura T, Matsuda T, Yokoyama T, Fukihara J, Ando M, Tanaka T, Hashimoto N, Sakamoto K, Hasegawa Y. Acute exacerbations of fibrotic interstitial lung diseases. *Respirology*. 2019 Aug 19. doi: 10.1111/resp.13682. [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

安静時肺高血圧症を認めない有症状性慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対する経皮的肺動脈形成術

研究分担者 佐藤 徹
杏林大学医学部 循環器内科 教授

研究要旨

chronic thromboembolic disease (CTED) は安静時の肺動脈圧は正常だが、肺動脈に慢性の血栓塞栓があり労作時に症状を認める疾患である。今回、CTED に対する経皮的肺動脈形成術 (Balloon pulmonary angioplasty: BPA) の有用性を検討した。対象は BPA を受けた 15 例 (男 4 例、女 11 例) の CTED 患者で、組み入れ基準は 1) 換気血流スキャンと肺動脈造影により肺動脈の慢性的な血栓性塞栓が確認された者、2) WHO 機能分類が Ⅱ 以上、3) 右心カテーテル検査における平均肺動脈圧が 25 mmHg 未満とし、診断時に CTEPH であった者は除いた。BPA 終了後 6 ヶ月後の右心カテによる血行動態と 6 分間歩行は BPA 施行前と比べ有意に改善し、在宅酸素療法の施行率も 53% から 7% へと有意に減少し、さらに心肺運動試験においても運動に対する異常な肺血管反応を改善した。以上より CTED に対しても BPA の有用性が認められた。

共同研究者：

杏林大学医学部 循環器内科 伊波巧、菊池華子、合田あゆみ
慶應義塾大学医学部 循環器内科 片岡正晴

A. 研究目的

慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH) は肺動脈に器質化血栓を形成し、血栓溶解療法や抗凝固療法を一定期間行った後でも右心カテーテル検査にて平均肺動脈圧が 25 mmHg 以上のものと定義される。慢性肺血栓塞栓性 (CTED) という安静時に肺高血圧の徴候はないものの、運動不耐性を伴う慢性血栓塞栓性閉塞を有するサブグループが存在するが、CTED 患者は、労作時に呼吸困難感や時にかなりの低酸素血症もきたすため、これらの患者に対する治療戦略は慎重に考慮する必要がある。経皮的肺動脈形成術 (BPA) は CTEPH に対する有望な治療戦力として発展してきており、肺高血圧症の軽減を目的とする。しかし日本の専門施設における BPA の目標は肺高血圧症の軽減のみではなく症状の改善と在宅酸素療法をなくすことである。従って本研究では CTED に対する BPA の有効性を後ろ向きに検討した。

B. 研究方法

対象者は 2012 年 3 月から 2017 年 8 月まで BPA 施行した CTED 患者 15 例 (男性 4 例、女性 11 例) である。BPA の実施基準として 肺換気血流シンチ並びに肺血管造影で慢性血栓性塞栓と同定、WHO 機能分類 class Ⅱ 以上、右心カテーテル検査で平均肺動脈圧が 25 mmHg 未満とし、CTEPH を除外した。BPA は 1 セッションあたり 60 分の透視時間と 300 ml の造影剤で可能な限りの病変を治療し、再セッションにて、全ての器質化病変に対して施行しセッション完了と判断した。

右心カテーテル検査中の心肺運動負荷試験は Cpex-1 を用いて行った。Ramp プロトコルに従い、電磁ブレーキ付き電動エルゴメーターを用いて症状限界性漸増運動負荷試験を行った。血行動態は運動負荷中にカテーテルの先端を肺動脈幹に留置して測定した。

C. 結果

研究期間中に 18 名の CTED 患者が当施設を受診した。CTED 患者 18 例のうち 3 例は WHO 機能分類 class であり、残り 15 例を研究対象とした。年齢 58 歳 [44-68]、BMI 21.9 [20.6-26.7]、呼吸機能検査では PVC が 98.2% [78.2-114.4]、%FEV_{1.0} が 79.9% [72.9-87.5] だった(中央値[四分位範囲])。非喫煙者 12 例、禁煙者 3 例であった。心肺合併症に関しては APTE の既往が 7 例、DVT が 2 例、肥大型心筋症が 1 例、卵円孔開存が 1 例であった。

診断から BPA 1 セッション目までの期間は中央値で 739 日だった(CTEPH 患者の治療を優先したため)。抗凝固療法は最低 3 ヶ月行い、そのうち 12 例は 6 ヶ月間治療した。セッション数の中央値は 2 [1-3]、治療血管数の中央値は 9 [5-15] で CTEPH に対する BPA のセッション数と治療血管数より少ない傾向にあった。セッションを通して再灌流性肺水腫並びに肺損傷は認めなかった。

BPA 開始から終了 6 ヶ月後までの中央値は 301 日で、mPAP、PVR、6 分間歩行はいずれも有意な改善を示した。BPA 前では半数以上が労作時低酸素血症のため在宅酸素療法を導入していたが、BPA 後の導入率は 53% から 7% と有意な減少を示した。さらに 6 例の患者で BPA 前後の心肺運動負荷試験を施行した。右心カテーテル検査ではピーク運動時の mPAP、RVR が有意に改善していた。また mPAP/CO スローブに有意な減少が認められ、分時換気量 (VE)/二酸化炭素排出量 (VCO₂) も有意に減少した。

D. 考察

CTED に対する BPA の適応は確立されていないが、今回の結果は BPA が CTED 患者においても良好な転帰をもたらす、運動に対する異常な血管反応を改善できることを示している。対象患者のうち 10 例が BPA 前に境界域(19-24 mmHg)の肺高血圧症を有しており境界型肺高血圧症患者が BPA の標的群である可能性が示唆された。

心肺運動負荷試験において VE/VCO₂ は運動換気効率を反映し、BPA が CTED における運動換気効率を改善しうることを示唆している。漸増運動中の mPAP/CO >3.0 は運動に対する異常な血管反応を反映し、安静時の肺高血圧症を伴わない肺血管障害を示す可能性があるが、本研究では BPA 終了後 6 ヶ月の追跡時の mPAP/CO は心肺運動負荷試験を施行した 6 例全員が 3.0 未満となり、BPA が運動に対する異常な血管反応を改善しうることを示している。

BPA は安静時肺高血圧症のない一部の患者において運動能を改善することが報告されている。更に Wiedenroth らは 10 例の CTED 患者で BPA の安全性と有効性を示した。肺高血圧専門機関において PEA は CTED 患者の症状および運動能を改善したとの報告はあるが、CTED 患者を治療する場合、BPA が PEA のリスク対効果比に関して有望な代替治療戦略となる可能性がある。

E. 結論

BPA は安全で、有効であると考えられる。従って前向き大規模ランダム化臨床試験によるさらなる検討が必要である。

F. 研究発表

1. 論文

Imai T, Kataoka M, Kikuchi H, Goda A, Satoh T. Balloon pulmonary angioplasty for symptomatic chronic thromboembolic disease without pulmonary hypertension at rest. *Int J Cardiol.* 2019 Aug 15;289:116-118.

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におけるリオシグアトを通じた血管内皮前駆細胞の役割

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 准教授

研究要旨

肺血管内皮細胞の障害は肺血管の機能維持に悪影響を及ぼし、慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）において血栓溶解の遅延や肺血管リモデリングを起こす。血管内皮前駆細胞(EPCs)は骨髄から血管障害部位に誘導され、修復や血管新生に関わるとされるが、CTEPHにおけるEPCsの役割、特に可溶性グアニル酸シクラーゼ(sGC)刺激下におけるEPCsの機能は明らかではない。従って我々はsGC刺激薬であるリオシグアトがEPCsの数と機能に影響を及ぼしているか調べることを目的とした。CTEPH患者のうち抗凝固療法以外の治療未導入の者16名(Naïve群)とリオシグアト内服中の患者14名(Riociguat群)の合計30名を対象とした。Riociguat群の末梢血中のEPCs数はNaïve群と比較し有意に高値であった。また、血管新生に関連する遺伝子もRiociguat群はNaïve群と比較し有意に高発現していた。さらにヒト肺微小血管内皮細胞(hPMVECs)をEPCsで刺激すると、Riociguat群で刺激したhPMVECsはNaïve群で刺激したものに比べ、脈管形成能も遊走能も有意に亢進していた。これらの機能はsGC刺激薬の一つであるBAY41-2272で刺激したhPMVECsよりも勝っていた。以上より、CTEPHにおいてリオシグアトはEPCsを通じ内皮細胞の機能を高めることで病態に対し、保護的に働く可能性がある。

共同研究者：千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学 山本慶子

A. 研究目的

慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）は進行性の希少疾患で、内科的治療としては血管拡張薬が主体であるが、肺末梢動脈のリモデリング抑制も重要な治療標的となりうる。したがってCTEPHにおける肺血管内皮機能は重要な研究課題の一つである。血管内皮前駆細胞(EPCs)は骨髄から障害血管部位に誘導され内皮の修復や血管新生に関与するとされるが、病的状態においては血管リモデリングに関与するとの報告もある。PAHにおいて末梢血液中EPCsが肺血管拡張薬による治療後に増加したとの報告があるが、その機能や治療効果についてはPAHにおいてもCTEPHにおいても明らかになっていない。一方肺血管拡張薬の中ではホスホジエステラーゼ5インヒビター(PDE5i)、可溶性グアニル酸シクラーゼ(sGC)刺激薬、エンドセリン受容体拮抗薬(ERA)において内皮機能改善効果や血管リモデリングの予防効果が報告されている。以上よりsGC刺激薬であるリオシグアトも循環血液中EPCsの数と内皮機能を改善し、ひいては血管リモデリング抑制作用をもつ可能性が考えられる。本研究ではCTEPHにおけるEPCsを通じたりオシグアトの作用を確認することを目的とした。

B. 研究方法

CTEPH患者のうち抗凝固療法以外の治療未導入の者16名(Naïve群)とリオシグアト内服中の患者14名(Riociguat群)の合計30名を対象とした。末梢血液中のEPCs数の測定はフローサイトメトリーを用い、CD34⁺/CD133⁺/CD309⁺をEPCsと定義しカウントした。EPCsの機能測定はPCR法ないしヒト肺血管微小内皮細胞(hPMVECs)を各群EPCsおよびEPCsの上清(EPCs-CM)で刺激しtube formation assayお

よび wound healing assay で評価した。さらに、sGC 刺激薬の hPMVECs に対する直接作用と比較するため、BAY41-2272 で hPMVECs を刺激し EPCs-CM による刺激と比較した。

C. 研究結果

Naïve 群と Riociguat 群のベースラインは性別、年齢、血行動態、運動耐用能等において有意な差は認めなかった。循環血液中の EPCs (CD34⁺/CD133⁺/CD309⁺ cells) は Riociguat 群は Naive 群と比較し有意に高値だった。Naïve 群の EPCs と血行動態その他のパラメーターに相関は認めなかった。EPCs における血管新生関連の PCR-array を施行したところ、84 種類中 26 もの遺伝子で Riociguat 群の EPCs は Naive 群より有意に高発現していた一方、Naive 群 EPCs が Riociguat 群 EPCs より有意に高発現している遺伝子はひとつもなかった。さらに hPMVECs と EPCs および EPCs-CM との共培養において Riociguat 群では Naïve 群と比較し有意に tube formation と wound healing assay で勝り、その作用は BAY41-2272 による直接刺激より勝った。

D. 考察

本研究で、リオシグアトは CTEPH 患者の EPCs を通じ内皮機能を高めること、その作用は sGC 刺激薬の直接作用より勝っていたことを示した。また、PCR-array においても Riociguat 群の EPCs は血管新生に関する遺伝子を高発現していた。さらに、リオシグアトによる治療で末梢血中の EPCs 数が上昇する可能性を示した。CTEPH における不十分な血管新生はリモデリングに関与し、予後不良因子であるとの報告があることを踏まえると、リオシグアトによる治療は CTEPH の EPCs を通じ内皮機能を高め、末梢血管のリモデリングを防ぐ可能性が考えられる。この作用は PEA の適応外となっている末梢型 CTEPH や PEA 後残存肺高血圧を呈する患者に特に有用である可能性がある。

E. 結論

リオシグアトによる治療は CTEPH の EPCs を通じ血管内皮機能を高め、末梢血管のリモデリングを防ぐ可能性が考えられる。

F. 研究発表

1. 論文

Yamamoto K, Nishimura R, Kato F, Naito A, Suda R, Sekine A, Jujo T, Shigeta A, Sakao S, Tanabe N, Tatsumi K. Protective role of endothelial progenitor cells stimulated by riociguat in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol.* 2019 Jul 15. pii: S0167-5273(19)30981-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.07.017. [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

虚血再灌流障害に対する Pirfenidone の保護効果

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 教授

研究要旨

肺移植において虚血再灌流障害を軽減することが、急性期の死亡率および慢性期の拒絶を減少させるために重要である。Pirfenidone は抗線維化作用をもち、特発性間質性肺炎の治療薬であるが、抗炎症効果も併せ持っていることが報告されている。これまでに、肝臓や小腸等に対して Pirfenidone が虚血再灌流障害を軽減することが示されている。今回、新たに Pirfenidone が肺における虚血再灌流障害に対しても軽減すると仮説をたて、本研究を行った。虚血再灌流障害のモデルとしてラット肺門クランプモデルを選択した。温虚血を 90 分、再灌流時間を 120 分と設定し、Pirfenidone もしくは対照溶媒を温虚血導入の 30 分前に経口投与した。気道内圧および動肺コンプライアンス、湿乾重量比は対照群と比較し Pirfenidone 群で有意に改善しており障害抑制効果が示唆された。また、Pirfenidone 群では病理組織学的に好中球の浸潤が軽減されており、肺組織中の炎症性メディエーターの mRNA の発現量も軽減されていた。結論として、Pirfenidone は肺における虚血再灌流障害を軽減すると考えられる。

A. 研究目的

終末期呼吸器疾患において肺移植は唯一の治療手段であるが、移植後の成績は心臓や腎臓などの他の臓器移植と比較し低値である。その原因としては、急性期の初期移植肺機能不全や急性拒絶反応および、慢性期の慢性拒絶反応や感染症があげられる。初期移植肺機能不全の主な原因は虚血再灌流障害であることが知られており、この肺虚血再灌流障害を軽減することで、その後に引き続く慢性拒絶を減らすことができることもわかっており、急性期の肺虚血再灌流障害抑制は喫緊の課題である。

Pirfenidone は抗線維化薬として、特発性間質性肺炎の治療に用いられているが、その他に様々な病態で、抗炎症作用・抗酸化作用を有することが報告されている。今回我々は肺における虚血再灌流障害に対しての Pirfenidone の有効性を検討した。

B. 研究方法

Lewis ラット(11 週齢、雄)を、Sham 群、温虚血群、Pirfenidone (PFD) 群の 3 群にわけた (n=5, 10, 10)。Sham 群は開胸のみで 210 分の灌流を行い、温虚血群および PFD 群では 90 分の左肺門クランプにて温虚血を誘導し、その後クランプを開放し 120 分の再灌流を行った。PFD 群は肺門クランプの 30 分前に Pirfenidone (300mg/kg) を経口投与した。再灌流後 120 分経過時に、動脈血液ガス分析、肺機能検査を行い、犠牲死させた後、肺組織を乾湿重量比、生化学検査、組織学的評価に用いた。

C. 結果

Sham 群に対して温虚血群では動的肺コンプライアンスおよび血中酸素分圧が低下していたが、PFD 群は温虚血群と比較し有意に良好であった ($p<0.01$, $p<0.05$)。湿乾重量比も同様の結果で、Sham 群に比べ温虚血群で増加していたが、PFD 群では温虚血群より有意に小さかった ($p<0.05$)。また、組織学的検査においても PFD 群は温虚血群に比べ、血管周囲の浮腫が軽減されており、好中球の浸潤も軽減されていた。免疫

染色の結果、抗 ssDNA 抗体陽性細胞は温虚血群に比べ PFD 群で有意に減少していた ($p < 0.05$)。Real Time PCR 法を用いた炎症性メディエーターの mRNA の発現量は温虚血群に比べ PFD 群で軽減されており、NF- κ B mRNA の発現も抑制されていた。

D. 考察

肺虚血再灌流障害に対して Pirfenidone を投与することで、肺水腫や好中球浸潤が抑制され、肺機能や酸素化能が改善することが示された。また、肺組織における炎症性サイトカインの減少およびアポトーシス細胞も減少することが示された。

Pirfenidone の作用機序については明確になっていないが、既に報告されている TNF- α の直接阻害のみならず、炎症反応の重要な転写因子として知られている NF- κ B を有意に抑制しており、アポトーシス細胞の減少につながったものと考えられる。

本研究はラットのクランプモデルを用いた限られた条件下での肺虚血再灌流障害に対する Pirfenidone の効果の検証であり、肺移植における Pirfenidone の有用性についてはさらなる研究が必要である。

E. 結論

Pirfenidone はラットを用いた肺虚血再灌流障害モデルにおいて、肺水腫の軽減および抗炎症作用を通じた障害抑制効果を認めた。Pirfenidone は肺虚血再灌流障害の新たな治療の選択肢となり得る。

F. 研究発表

1. 論文

Saito M, Chen-Yoshikawa TF, Suetsugu K, Okabe R, Takahagi A, Masuda S, Date H. Pirfenidone alleviates lung ischemia-reperfusion injury in a rat model. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;158(1):289-296.

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

線形混合モデルを用いた解析による sleep disturbance と夜間血圧との関連

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

本研究では、睡眠呼吸障害、睡眠分断、睡眠効率を含む sleep disturbance と、心血管疾患の危険因子である夜間血圧異常との関連を解析した。5854 人に対する 20725 日の測定を行い、睡眠分断と睡眠効率が手首装着型の活動度計で評価され、睡眠呼吸障害は活動度計で決定された睡眠時間で補正した 3%酸素飽和度低下指数で評価された。タイマー式の血圧計で家庭・睡眠時血圧が評価された。結果は、平均の夜間収縮期血圧の変化は $-8.6\text{mmHg}\pm 9.7\%$ ($-11.1\pm 12.6\text{mmHg}$) で、日間相関係数は 0.443 であった。日々の測定値を用いた線形混合モデルでは、睡眠効率の低下（係数 -0.130 、 $P<0.001$ ）が夜間収縮期血圧 dipping の減少に関する決定因子であった。睡眠効率との関連は夜間排尿回数、覚醒時の収縮期血圧、睡眠呼吸障害とは独立していたが、夜間排尿回数は別の強い決定因子（係数 1.191、 $P<0.001$ ）であった。睡眠効率は独立して睡眠中の収縮期血圧（係数 -0.138 、 $P<0.001$ ）に関連していた。血圧のサーカディアンリズムを維持する因子として、睡眠効率により注意する必要がある。

共同研究者：

松本健、田原康玄、村瀬公彦、瀬藤和也、川口喬久、長島 輔、小杉眞司、中山健夫、若村智子、平井豊博、松田文彦

A. 研究目的

血圧のサーカディアンリズムの異常、特に夜間血圧の低下の減少や夜間血圧の上昇は心血管疾患の独立した危険因子であることが示唆されている。我々は過去に夜間頻尿と睡眠中の血圧との強い関連を報告したが、ほとんどの研究は 1 日での測定による結果であり、個人の日間変動を考慮していないため、結果が過小評価されている可能性がある。日間変動は無視できないものであり、睡眠呼吸障害、睡眠分断、睡眠効率を含む sleep disturbance と夜間血圧との関連を解析した。

B. 研究方法

ながはまスタディのデータを用いて、5854 人の 20725 日の測定データを用いて線形混合モデルにより解析した。参加者は 7 日間の測定期間において、パルスオキシメトリーを 4 日間、手首装着型の活動時計を 7 日間装着し、睡眠分断と睡眠効率が活動度計で評価され、睡眠呼吸障害は活動度計で決定された睡眠時間で補正した 3%酸素飽和度低下指数で評価された。また、0 時、2 時、4 時に自動測定されるタイマー式の血圧計を用いて朝・晩の家庭血圧を 7 日間、睡眠中の血圧を 5 日間測定した。

C. 結果

平均の夜間収縮期血圧の変化は $-8.6\text{mmHg}\pm 9.7\%$ ($-11.1\pm 12.6\text{mmHg}$) で、日間相関係数は 0.443 であった。日々の測定値を用いた線形混合モデルでは、睡眠効率の低下（係数 -0.130 、 $P<0.001$ ）が夜間収縮期血圧 dipping の減少に関する決定因子であった。睡眠効率との関連は夜間排尿回数、覚醒時の収縮期血圧、

睡眠呼吸障害とは独立していたが、夜間排尿回数は別の強い決定因子（係数 1.191、 $P < 0.001$ ）であった。夜間排尿回数をモデルから除外すると睡眠効率の回帰係数が増加した。睡眠分断指数は夜間排尿回数と独立して夜間収縮期血圧 dipping の減少に関連していた（係数 0.027、 $P < 0.001$ ）。睡眠中の収縮期血圧と関連についても同様で、睡眠効率は覚醒時の収縮期血圧や睡眠呼吸障害と独立して関連（係数 -0.138、 $P < 0.001$ ）していた。

D. 考察

睡眠効率と夜間血圧との関連は夜間排尿と独立していたため、睡眠効率と夜間排尿は異なった状況を表している可能性がある（前者は覚醒のあるなしに関わらず休息が取れていない状態で、後者は覚醒を引き起こし、それに引き続いて行動が伴っている状態）が、夜間排尿をモデルから除外すると睡眠効率の回帰係数が増加したことから、sleep disturbance と夜間血圧との関連において、夜間排尿を考慮していない過去の研究は結果を過大評価している可能性がある。客観的データの複数日の測定は本研究の強みであり、過去の我々の研究では、単純な回帰モデルでは睡眠分断指数と夜間血圧との関連は認めなかったが、線形混合モデルを用いて日々の個人内の変化を考慮することで、睡眠分断指数も夜間血圧の決定因子であることが判明した。

E. 結論

睡眠効率の低下は睡眠中の血圧の上昇と夜間血圧低下の減少の強い決定因子であり、血圧のサーカディアンリズムを維持する因子として、睡眠効率により注意する必要がある。

F. 研究発表

1. 論文

Matsumoto T, Tabara Y, Murase K, Setoh K, Kawaguchi T, Nagashima S, Kosugi S, Nakayama T, Wakamura T, Hirai T, Matsuda F, Chin K, and the Nagahama study group. Association between sleep disturbance and nocturnal blood pressure profiles by a linear mixed model analysis: The Nagahama study. *Sleep Med* 2019;61:104-109

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

特発性肺線維症患者におけるピルフェニドンの年齢による忍容性の差に関する検討

研究分担者 寺田 二郎

千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学 講師

研究要旨

ピルフェニドン（PFD）は特発性肺線維症（IPF）の治療におけるキードラッグとして用いられているが、高齢者に投与した場合のその忍容性や有害事象に関する詳細はほとんど報告されていない。今回我々は、2009年3月から2017年4月までに当院にてPFDを投与したIPF患者全154例のうち6か月以上のデータ追跡が可能であった120例を対象に、75歳以上の高齢者群（31例）と75歳未満の若年者群（89例）に分けてPFDの有害事象及び内服継続率の違いに関して解析を行った。1年後の内服継続率は高齢者群で35%（11/31）、若年者群で64%（57/88）であり高齢者群で有意に低値であった（ $p = 0.007$ ）。また有害事象に関しては、嘔気/嘔吐を代表とする消化器症状の発現が高齢者群で77%（24/31）、若年者群で45%（40/89）にみられ、高齢者群で有意に高率であった（ $p = 0.002$ ）。更に、消化器症状が発現したときの内服中止率も高齢者群で35%（11/30）、若年者群で15%（13/89）と高齢者群で有意に高率であった（ $p = 0.019$ ）。その一方で、消化器症状以外の有害事象に関しては両群で有意な差を認めなかった。以上の結果から、高齢者ではピルフェニドンによる消化器症状の有害事象がより生じやすく、内服を継続していくためにはより慎重なマネジメントが必要であることが示唆された。

共同研究者：酒寄雅史、巽浩一郎

A. 研究目的

特発性肺線維症（IPF）は予後不良の慢性呼吸器疾患であり、これまでに様々な薬剤がIPFの治療として試みられてきたが、明らかに有効な薬剤はこれまで見当たらなかった。しかし、ピルフェニドン（PFD）とニンテダニブという2つの抗線維化薬と呼ばれる薬剤がIPFに対して有効であることが近年示され、現在特発性肺線維症の治療薬として用いられている。近年の研究では、PFDは肺活量の低下を抑制するだけでなく、生存率の改善にも寄与することがメタアナリシスで示されており、他に有効な治療法が存在しない現状もあいまって特発性肺線維症の診療における抗線維化薬の位置づけは重要なものとなっている。しかしながら、日本の市販後調査ではPFDを投与された患者の24.3%が有害事象のために中止となったと報告されるなど、有害事象によりピルフェニドンを中止せざるを得ない症例が一定数存在する点が問題となっている。さらに、実臨床では75歳以上もしくは80歳以上の高齢者にPFDを投与することも増加しつつあるが、そのような高齢者に投与した際の有害事象また忍容性に関して詳細に解析された報告はほとんどない。そのため、特発性肺線維症患者におけるピルフェニドンの年齢による忍容性の差に関して本研究を計画した。

B. 研究方法

本研究は単施設後ろ向きコホート研究として計画され、2009年3月から2017年4月までに当院でIPFと診断されPFDが投与された154例を対象とした。そのうち、活動性の担癌患者、必要なデータの得られなかった患者、フォロー不可となった患者の計34例を除外して120例が解析対象となった。対象を75歳以上の高齢者群と75歳未満の若年者群の2群に分類し、内服継続率また有害事象に関して2群間で解析を行

った。

C. 結果

120 例中 75 歳以上の高齢者群は 31 例，75 歳未満の若年者群は 89 例であった。開始 6 ヶ月後の継続率は高齢者群で 58% (18/31)，若年者群で 76% (68/89) であり高齢者で低い傾向を認めたが ($p = 0.065$)，1 年後の内服継続率ではその差は顕著となり，高齢者群で 35% (11/31)，若年者群で 64% (57/88) と高齢者群で有意に低値であった ($p = 0.007$)。6 ヶ月後及び 1 年後の内服中止の理由は両群ともに有害事象が最多であったが，有害事象による中止率に関しては両群間に有意差を認めなかった。またそれぞれの群において 6 ヶ月後の有害事象による中止率と 1 年後の有害事象による中止率を比較しても有意差を認めなかった。PFD による有害事象は，食思不振が両群ともに最多であり，高齢者群で有意に高率であった (65% vs. 36%， $p = 0.007$)。同様に，食思不振を含めた消化器症状の発現も高齢者群で有意に高率であった (77% vs. 45%， $p = 0.002$)。光線過敏/皮疹の出現は両群で有意な差を認めなかった (19% vs. 21%， $p = 1.0$)。また，PFD による消化器症状を発症した症例の内服 1 年後の中止率は，高齢者群で有意に高率であった (35% vs. 13%， $p = 0.019$)。多重ロジスティック回帰分析による消化器症状の発現に関するリスク因子の検討では，年齢 [OR 3.42 (1.30 - 9.00)， $p = 0.013$] と体表面積 [OR 2.51 (1.10 - 5.71)， $p = 0.029$] が有意なリスク因子として認められた。

D. 考察

高齢者群では PFD による消化器症状の有害事象が有意に多く認められ，内服中止につながる事が本研究では示された。既報では PFD による消化器症状は最高血中濃度と関連することが示されており，また体表面積や body mass index (BMI) も PFD による有害事象の発現と関連することが報告されている。本研究でも直接 PFD の血中濃度を測定してはいないものの，高齢者群では有意に体表面積が小さかったため，血中濃度がより上昇していた可能性が考えられた。また，加齢に伴う臓器機能の低下，高齢者で多くなるとされる内服アドヒアランスの低下，食事摂取量や回数の低下，併用薬の多さも消化器症状の発現に影響している可能性なども考慮された。しかし，消化器症状以外の有害事象に関しては高齢者群と若年者群で有意な差はないという結果からは，消化器症状を適切にコントロールすることができれば若年者と同じように PFD を継続することができる可能性が高いため，年齢のみで PFD の内服の可否を判断することは適切でないかもしれない。一方で，本研究は後ろ向き研究であり症例数が少ない点や，両群間で有意差を認めないものの肺癌術後患者を含んでいる点といったリミテーションがあり，さらなる解析が必要であると考えられた。

E. 結論

高齢者においては PFD による消化器症状の有害事象が多く発現する可能性があり，PFD を継続するためにはより慎重にマネジメントしていく必要があることが示唆された。

F. 研究発表

1. 論文

Sakayori M, Terada J, Abe M, Hirasawa Y, Suzuki K, Yoshioka K, Tsushima K, Tatsumi K. Differences in tolerability of pirfenidone between elderly and younger patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Drug Des Devel Ther.* 2019;13:2295-2303.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

高容量コルチコステロイド治療を要した術後重症呼吸不全に関連する因子の検討

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

間質性肺炎の急性増悪は術後肺合併症の代表的なものであり、呼吸不全をきたし、しばしば急性呼吸促拍症候群と同様に致死的となる。急性期には、間質性肺炎の急性増悪と急性呼吸促拍症候群の病態はしばしば鑑別困難であり、いずれも致死率が高く、有効な治療方法が存在しない。議論はあるものの、高容量ステロイドが重篤な術後肺合併症症例で使用されている。全身麻酔手術は、間質性肺炎急性増悪や急性呼吸促拍症候群などによる重症呼吸不全の引き金になることが知られている。間質性肺炎急性増悪は、腹部手術よりも胸部手術で発症頻度が高いことが報告されているが、小規模な検討にとどまっており、その結果を間質性肺炎急性増悪以外の術後肺合併症に外挿してよいかは不明である。間質性肺炎以外では、COPD や喫煙が、術後肺合併症の危険因子として報告されている。とはいえ、術後の重症肺合併症の研究の殆どは、術前に間質性肺炎と診断された症例に関連した報告であり、術前に間質性肺炎が存在しない症例における重症術後肺合併症についての知見は非常に乏しい。さらには、ステロイドパルス療法を要するような、重症術後呼吸不全の死亡率は不明である。この検討では、大規模データベースである Diagnosis Procedure Combination (DPC) データベースを用いて、ステロイドパルス療法を要した重症術後呼吸不全の発症率とそのリスク因子を評価し、発症後の在院死亡率についても評価した。本研究の結果は、術前の間質性肺炎の有無に関わらず外挿可能であり、全身麻酔の術前のリスク評価に有用であると考えられた。また、ひとたびステロイドパルス療法を要する重症術後呼吸不全が発症すると、手術部位によらず死亡のリスクが高いことが示された。

共同研究者：竹島英之¹、城大祐²、康永秀生³、森田光治良³、山内康宏¹、長谷川若恵¹、坂本幸世¹、漆山博和¹、松居宏樹³、伏見清秀⁴、長瀬隆英³

1. 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
2. 東京大学大学院医学系研究科 ヘルスサービスリサーチ講座
3. 東京大学 公共健康医学 臨床疫学・経済学
4. 東京医科歯科大学医歯学総合研究科 医療政策情報学

A. 研究目的

重症の術後呼吸不全は、致死的となり得る。しかしながら、ステロイドパルス療法を要した重症な術後呼吸不全の発症や死亡に関連するリスク因子については、依然として明らかでない。この研究の目的は、重症呼吸不全の発症やそのリスク因子、発症後の在院死亡率を明らかにすることである。

B. 研究方法

日本の全国規模の入院データベースである、DPC データベースを用いた。2012年4月から2013年3月までの胸部手術及び腹部手術が施行された症例について後ろ向きに抽出した。ステロイドパルス療法の施行で定義された重症呼吸不全の、発症に関連する因子についての分析には、多変量ロジスティック回帰モデルを用いた。

C. 結果

607,079 人の患者のうち、組み込み基準を満たした症例のうち、553,106 人に腹部手術が行われ、53,973 人に胸部手術が行われていた。ステロイドパルス療法が施行された症例の割合は、腹部手術後のほうが胸部手術後よりも優位に低かった(0.2% vs. 1.0%, respectively; $p < 0.001$)。ステロイドパルス療法を必要とした重症呼吸不全の症例は、男性、入院時の低い日常生活動作、長い麻酔時間、胸部手術、および術前の間質性肺炎と有意な関連がみられた。ステロイドパルス療法を要した術後重症呼吸不全の死亡率は腹部手術と胸部手術でそれぞれ、34.2%と36.7%であった($p = 0.292$)。

D. 結論

この大規模データベースを用いた検討により、高容量のコルチコステロイド投与を要した術後の重症呼吸不全のリスク因子を明らかにした。重症の呼吸不全は不良な予後との関連が見られた。

F. 研究発表

1. 論文

Takehima H, Jo T, Yasunaga H, Morita K, Yamauchi Y, Hasegawa W, Sakamoto Y, Urushiyama H, Hiroki Matsui, Fushimi K, Nagase T. Factors Associated with Severe Postoperative Acute Respiratory Failure Requiring High Dose Corticosteroid Therapy. *Annals of Clinical Epidemiology*. 2019;1(2):31-44, July 2019.

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

COPD 患者肺組織と血液中のアクロレインと酸化ストレスの関係

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

タバコ煙には多量のアクロレインが含まれており、アクロレインは慢性閉塞性肺疾患(COPD)の発症にかかわる因子であると考えられている。本研究では、COPD 発症におけるアクロレインの病理学的な関与について分子生物学的解析を行った。血漿アクロレイン濃度について、47 名の COPD 患者と 18 名の非 COPD 喫煙者を、肺組織中アクロレイン濃度について、8 名の COPD 患者、8 名の非 COPD 喫煙者、10 名の非喫煙者を高速液体クロマトグラフィーによって解析した。これらサンプルにおける酸化ストレスおよび抗酸化力を酸化ストレス・抗酸化力測定機器を用いて測定した。また肺組織におけるアクロレインの発現について免疫組織化学を用いて検討した。血漿中アクロレイン濃度は、COPD 患者において、非 COPD 喫煙者と比較して有意に高値であった。COPD 患者における血漿中アクロレイン濃度と酸化ストレスの程度は有意な正の相関を認めた一方、抗酸化力との相関はみられなかった。肺組織においても COPD 患者肺においてアクロレイン濃度と酸化ストレスは同様の関係がみられた。更に免疫組織化学によって COPD 患者肺においてアクロレインの高発現が確認された。これらの結果から、COPD 患者における血液、肺組織でのアクロレイン濃度の増加は酸化ストレスと抗酸化力とのバランスに影響し、病態形成に関連していることが示唆された。

共同研究者：安尾将法、雲登卓馬、北口良晃、伊東理子、今村仁美、川久保雅友

A. 研究目的

本研究では、ヒト血液、肺組織におけるアクロレイン濃度と、酸化ストレス・抗酸化力との関連をみることにより全身性炎症としての COPD の病態形成に関与するアクロレインの役割を検討することを目的とした。

B. 研究方法

血液検体：COPD 患者血漿は信州大学医学部附属病院にて COPD の確定診断が得られた患者から承諾を得て採取した。非 COPD 喫煙者血漿は関連病院である三才山病院、新町病院の検診受診者から承諾を得て採取した。いずれも遠心分離して血漿を -150°C で凍結保存した。肺検体：COPD 患者肺、非 COPD 喫煙者肺、非喫煙者肺とも信州大学医学部附属病院にて、承諾を得た上で、早期肺癌の診断の下、外科的に葉切除となった患者肺の病変のない部分の肺の一部を採取、 -150°C で凍結保存した。これとは別に肺組織の一部をパラフィン包埋切片として保存した。凍結保存してある肺組織をホモジナイズ後遠心して蛋白を抽出した。アクロレイン濃度測定は、血漿および肺組織蛋白抽出液を高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析装置 (Shimadzu LCMS-2010A MS Detector, and Shimadzu LCMSsolution software (Tokyo, Japan)) を用いて行った。酸化ストレス、抗酸化力の測定は、Free Radical Elective Evaluation FRAS4 system (Diacron International, Grosseto, Italy)を用いてマニュアルに従って測定した。アクロレイン免疫組織化学については、アクロレインがタンパク質のリジン残基に付加して生じた付加体の一部を認識する抗体 (mAb5F6) を日本老化制御研究所 (JaICA, JaICA: NIKKEN SEIL Co. Ltd., Fukuroi, Japan) より購入して使用した。

C. 研究結果

COPD 患者の血漿アクロレイン濃度は非 COPD 喫煙者と比較して有意に高値であった。酸化ストレスの指標である d-ROM も同様に COPD 患者において有意に高値であった。抗酸化力の指標である BAP は両群間に有意差を認めなかった。血漿アクロレイン濃度と d-ROM との間には、気流閉塞の程度に基づく分類 (GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) I - IV) による GOLD III, IV の COPD 患者において有意な正の相関を認めたが、GOLD I, II の COPD 患者および非 COPD 喫煙者においては有意な相関がみられなかった。 GOLD III, IV の COPD 患者の血漿中アクロレイン濃度は喫煙歴 (Pack-Years) 呼吸機能検査項目の内の機能的残気量 (L) および残気量 (L) とも有意な正の相関を認めた。肺組織からの蛋白抽出液におけるアクロレイン濃度は COPD 患者と非 COPD 喫煙者との間には有意差はなく、この両者は非喫煙者と比較して有意に高値であった。 d-ROM についても同様の結果であった。 BAP に関しては差がみられなかった。肺組織においては、アクロレイン濃度と d-ROM との間に三群とも有意な正の相関を認めた。 BAP に関しては非 COPD 喫煙者のアクロレイン濃度との間にのみ有意な負の相関を認めた。呼吸機能との関連についてはピークフロー (L/sec) と肺組織アクロレイン濃度との間に有意な負の相関を認めた。肺組織のアクロレイン免疫組織化学では、非喫煙者の肺はほとんど染色されず、非 COPD 喫煙者肺と COPD 患者肺において同等の染色性がみられた。

D. 考察

本研究では COPD 患者血漿および COPD 患者肺、非 COPD 喫煙者肺において血漿および肺組織中のアクロレインが上昇していることを示し、このアクロレインがそれぞれ血漿、肺組織中の酸化ストレスの程度と正の相関を認めることを示した。アクロレインにはタバコ煙のような外因性のものと、好中球性の炎症等の結果として産生される内因性のものが存在することが知られている。今回の研究で、肺組織では非 COPD 患者肺でもアクロレインが高値であったが、血漿中アクロレイン濃度は COPD においてのみ高値であったこと、また血漿中のアクロレイン濃度、酸化ストレスが高値であり、これらが正の相関を示したことは、血液中、即ち主として内因性に産生されたアクロレインが COPD 患者の酸化ストレス・抗酸化のバランス維持の破綻に影響する可能性を示唆している。このことは“全身性炎症としての COPD”の病態の一部を示すものと考えられる。一方今回の検討では内因性のアクロレインの由来について、同一患者血液中の好中球ミエロペルオキシダーゼや血中ポリアミンについて検討を試みたが解明し得なかった。

E. 結論

COPD 患者におけるアクロレインは血漿および肺組織において有意に高値であり、酸化ストレスの程度と相関がみられた。

F. 研究発表

1. 論文

Yasuo M, Droma Y, Kitaguchi Y, Ito M, Imamura H, Kawakubo M, Hanaoka M. The relationship between acrolein and oxidative stress in COPD: in systemic plasma and in local lung tissue. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019;14:1527-1537.

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

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 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でき、疾患の診断や鑑別、治療効果の判定などに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などは困難であり、CT 画像診断の限界とされてきた。これに対し、近年、従来の CT の 2~4 倍の解像度の画像を再構成できる機器として、超高精細 CT が臨床で利用可能になった。そこで、本研究では超高精細 CT による、内径 2 mm 未満の末梢気道病変の評価について、COPD 患者を対象に検討した。右上葉枝 (B1)、右下葉枝 (B10) の 6 次分枝において、それぞれ 70%、62% が内径 2 mm 未満であった。また、6 次気管支の数は、気流制限の程度が強くなるにつれて減少し、3 次から 6 次気管支の中では、6 次気管支の総内腔面積が気流制限に最も関係していた。以上の検討から、超高精細 CT は、内径 1 - 2mm の末梢気道を直接評価できること、6 次気管支の総内腔面積は COPD 患者において気流制限を反映する有用な CT 指標になりうるということが明らかとなった。本研究の結果により、超高精細 CT 画像を用いることでこれまでの 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得て、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、島寛、佐藤晋、小熊毅、佐藤篤靖

放射線診断科・放射線部 久保武、小澤聡、小泉幸司、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、内径 2mm 未満の気道を正確に評価できるか否かを気道ファントムを用いて検証すること、また、COPD 患者における 3 次から 6 次の気管支を解析し、内径 2mm 未満の気道の頻度や気流制限との関係を調べることを目的とした。

B. 研究方法

内径 2mm 以下の異なる径および素材をもつ種々の管からなる気道ファントムを作製し、従来の CT (Aquilion ONE, Canon Medical Systems; 512×512 画素、スライス厚 0.5mm) と超高精細 CT (Aquilion Precision; 1024×1024 画素、スライス厚 0.25mm) とで撮影した。患者画像としては、超高精細 CT を用いて撮像された COPD 患者の画像 [forward-projected model-based iterative reconstruction solution (FIRST) 再構成] を用いた。得られた画像は、画像解析ソフト (SYNAPSE VINCENT software, FUJIFILM Medical) を用いて解析した。気道ファントム画像においては、各管の内腔面積を計測し、真値との誤差を求めた。COPD 患者画像では、右上葉枝 (B1) と右下葉枝 (B10) の 3 次から 6 次分枝において、各気管支の真ん中 3 分の 1 の横断面に対して内腔径と面積を測定し、5 次と 6 次枝においては気道の数も計測した。また、肺気腫の程度は -950HU を閾値として肺野に占める低吸収領域の割合 (LAV%) として計測した。

C. 結果

気道ファントムを撮影した結果では、超高精細 CT は内径 1.3mm 以上で測定誤差 10%未満であったのに対し、通常の CT では、気道壁が 1 mm未満であると内径 2 mmや 3 mmでも測定誤差が 25%以上であった。

COPD 患者では、110 名の画像が解析対象となり、内径 2mm未満の気道の割合は、4 次、5 次、6 次でそれぞれ、B1 で 4、31、70%、B10 で 10、36、62%であった。気道ファントムを用いた研究結果から 1mmより大きい内径の気道を対象として、平均および総内腔面積を求めたところ、6 次枝の総内腔面積は、5 次枝より%FEV1 とより強く相関すること、また、重回帰分析にて 6 次枝の総内腔面積は、肺気腫の程度 (LAV%) とは独立して%FEV1 と関連することが示された。また、6 次枝の数は、%FEV1 低下につれて減少することも示された。

D. 考察

呼吸器疾患において、従来の CT 画像では、解像度の限界から、内腔 2mm未満の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、臨床で利用できるようになった超高精細 CT では、従来の CT と比べ 2~4 倍の解像度をもつことから、より微細な構造を評価できることが期待されていた。本研究では、まず気道ファントムを用いた基礎検討を行ったが、その結果、内径 1 - 2mmの気道でも正確に評価できることが明らかとなった。次に、ファントムでの結果を基に、実際の COPD 患者の画像を用いて 6 次気管支までの気道を解析したところ、6 次枝では内径 2mm未満の気道が多く認められること、また、その面積は、4 次や 5 次枝より気流制限とよく相関することが示された。すなわち、従来の CT では不可能であった末梢気道の直接的な評価が超高精細 CT を用いることで可能になったことが本研究で初めて示された。また、%FEV1 低下につれて 6 次枝の数が減少する結果を得たが、これは病理組織の microCT 画像を用いた過去の報告とも合致するものと考えられた。さらに、6 次気管支の内腔面積は、肺気腫とは独立して気流制限に関係しており、超高精細 CT を用いて 6 次枝の末梢気道を評価することが機能を反映する指標になりうることを示された。本研究では、男性 COPD 患者のみを対象とした結果ではあるが、今後、COPD 以外の疾患における画像を解析することで、難病を含む呼吸器疾患への幅広い応用が期待される。

E. 結論

従来の CT より解像度の高い超高精細 CT を用いることで、内径 2mm未満の末梢気道を直接評価できることが本研究で初めて示された。また、COPD 患者を対象とした検討では、6 次気管支で内径 2mm未満の気道を多く認め、内腔面積が気流制限と相関す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、肺のより末梢側の形態情報を得ることで、難治性呼吸器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, Shima H, Sato S, Oguma T, Kubo T, Kozawa S, Koizumi K, Sato A, Togashi K, Hirai T. Direct evaluation of peripheral airways using ultra-high-resolution CT in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Radiol.* 2019;120:108687.