

## Year Review in Assembly 2016

# 細胞・分子生物学学術部会

## オミックスが切り開く呼吸器疾患のメカニズム

大阪大学大学院医学系研究科

呼吸器・免疫内科学講座

熊ノ郷 淳 (現部会長)

分子生物学手法のハイスループット化によって、多くの生物種におけるゲノム解読が進展するとともに、トランスクリプトームやメタボロームなどの多様なオミックス情報は多様な疾患の解明を可能にした。たとえば、慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease: COPD) と肺線維症患者肺におけるトランスクリプトームの比較解析から、線維化と肺気腫に共通するパスウェイが同定された<sup>1)</sup>。また、代謝産物を網羅的に解析するメタボロームにより、血中メタボライトを測定することで気管支喘息とCOPD鑑別の可能性が示唆された<sup>2)</sup>。また、マウス肺気腫モデルにおけるmicrobiomeの解析から、microbiomeが疾患進行に寄与していることが明らかとなった<sup>3)</sup>。最近注目されている、細胞外小胞顆粒エクソソームの最新プロテオミクスからは、サルコイドーシスの新たなバイオマーカー候補を見いだした<sup>4)</sup>。これら大規模オミックス情報を活用することによって、生命体の全貌を俯瞰し、表現型を決定する機構やその鍵分子の同定がされ始めた。一方で、従来の分子生物学的手法を駆使した研究から、疾患特異的マクロファージSatMを発見し、線維化における画期的なメカニズムも国内から報告された<sup>5)</sup>。今後、従来型の「仮説主導型研究」に網羅的解析やその統合解析を加えることで、呼吸器疾患解明のブレイクスルーになることが期待される。

### 引用文献

- 1) Kusko RL, et al. Integrated genomics reveals convergent transcriptomic networks underlying chronic obstructive pulmonary disease and idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194: 948-60.
- 2) Adamko DJ, et al. Metabolomic profiling of asthma and chronic obstructive pulmonary disease: A pilot study differentiating diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136: 571-80.
- 3) Yadava K, et al. Microbiota promotes chronic pulmonary inflammation by enhancing IL-17A and autoantibodies. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193: 975-87.
- 4) Martinez-Bravo MJ, et al. Pulmonary sarcoidosis is associated with exosomal vitamin D-binding protein and inflammatory molecules. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139: 1186-94.
- 5) Satoh T, et al. Identification of an atypical monocyte and committed progenitor involved in fibrosis. *Nature* 2017; 541: 96-101.

## Year Review in Assembly 2016

# アレルギー・免疫・炎症学術部会

## 2016年のトピックス

高知大学血液・呼吸器内科

横山 彰仁 (前部会長)

2016年のトピックスとして、4点解説した。まず、小児喘息が成人期の慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease: COPD) に帰結しうることでより明確になってきたこと (McGeachieら, N Engl J Med 2016など)。気管支喘息の既往を除外せずに閉塞性障害の危険因子を検討すると、喫煙よりも小児喘息の既往がより大きな因子となる。また、成人期の最大到達肺機能の低下がCOPDの大きな危険因子であるが、小児喘息が最大到達肺機能の低下をもたらす大きな因子なのである。

Asthma-COPD overlap (ACO) の概念については、syndromeを加えて“ACOS”という1つの疾患と誤解されるということで、ACOと呼ぶことが多くなった [最新の The Global Initiative for Asthma (GINA), The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) も ACO と呼称]。典型的な喘息の特徴である好酸球性気道炎症はCOPDでもみられることから、ACOなどといわなくても、慢性気道疾患の「treatable traits」の1つとして、吸入ステロイド (ICS) を用いればよいのではないかという考え方も示された (Agustiら, Eur Respir J 2016)。

かつて、長時間作用性 $\beta_2$ 刺激薬 (long-acting  $\beta_2$  ago-

nist: LABA) による死亡増加がICS存在下でも否定できないことを米国食品医薬品局 (FDA) が指摘し (LABA phobiaと揶揄された)、各メーカーには1万人規模の研究が要求された (2010年)。今回その結果が The New England Journal of Medicine (NEJM) に2報報告され [フルチカゾン/サルメテロール (fluticasone/salmeterol: FP/SM) とブデソニド/ホルモテロール (budesonide/formoterol: BUD/FORM)]、どちらもICS単剤とICS + LABAに重篤な副作用に差がなく、増悪までの期間はICS + LABAが有意により長いことから、ICS + LABAの安全性と有効性が確認された。

最後に、新規生物製剤に関して紹介した。抗IL-5 $\alpha$ 鎖抗体であるbenralizumabのphase 3では、末梢好酸球数 $>400$ 個/ $\mu$ L患者における増悪抑制が明確に示された。また、抗IL-4 $\alpha$ 鎖抗体dupilumabのphase 2bの結果は、重症増悪頻度が有意な低下を示し、しかもその効果は好酸球数によらないことが示された。一方、期待された抗IL-13抗体lebrikizumabのphase 3では、肺機能改善効果は認められたが、主なエンドポイントである増悪抑制で不十分であり、喘息における開発が中止となった。

## Year Review in Assembly 2016

# 形態・機能学術部会

静岡市立静岡病院呼吸器外科

千原 幸司（前部会長）

近年、新しい技術や機器が登場し、目覚ましい進化を遂げる機能的画像の所見をマクロの指標である spirometry や肺気量、肺拡散能などの結果に演繹し、病変と機能の局在性を明らかにしようとする研究が多いように感ずる。

わが国より多く報告されている気腫合併特発性肺線維症（combined pulmonary fibrosis and emphysema : CPFE）を例に、CT画像と機能についてのreviewを紹介した。FEV<sub>1</sub>/FVCは0.7前後で%VC>80、%TLC>80と良好であるにもかかわらず、軽度の肺高血圧があり%DLcoが低値であることが報告されていた。%DLcoは欧米で40%であるのに比しわが国からの報告では60%であったのは、わが国ではDLco測定にHe希釈法で得られたRVをIVCに加えてVA（測定時の肺気量）とする方法によるDLcoが多いが、欧米ではsingle breath法のHeの希釈濃度のみでVAを求めて計測するDLco（わが国ではDLco'と表記）ことが一般的のようなのであり、これに加えて基準値の予測式が異なる、すなわち%値が異なるかもしれないことに言及した。

さて、DLcoは肺癌手術症例選択においてFEV<sub>1</sub>、運動耐容能とともに重要な指標であるが、2つの流れがある。1つは、欧州ではポータブルで診療所でも測定可能な簡便な機器が開発され、spirometryと組み合わせて気管支

喘息、肺気腫、間質性肺炎などの診断に役立てている（office-based DLco）の流れ。そして、いまひとつはDLco（あるいはTLco）の再考である。肺胞気から赤血球のヘモグロビン（Hb）まで酸素が拡散するときの抵抗は、肺胞上皮～毛細血管内皮までの膜成分の抵抗と血漿からHbまでの化学反応の抵抗の和である。1990年頃にCOと同時にNOをトレーサーとしてDLを求めることで抵抗成分を分別できる方法が開発されたが、この方法が見直され、DLco/DL<sub>NO</sub>という新たな指標で慢性閉塞性肺疾患（chronic obstructive pulmonary disease : COPD）や間質性肺炎の重症度が判別できる可能性が報告され始めた。この指標は臨床導入にはハードルが高いが、呼吸生理の理解は深まる。

<sup>3</sup>Heなどを用いた hyperpolarized MRIは「換気を可視化したい」という願望に応える modality だが、わが国では一部の研究所を除いて施設や装置を持ち合わせていない。これに対し、xenonを吸入させて換気のcontrast mediaとし dual-energy techniqueでCTを撮像することでair trappingの局在が映像化され、CPFEなどの組織上の病変の局在と換気の異常の病態生理がつなぎ合わされ始めていることも紹介した。

## Year Review in Assembly 2016

# 閉塞性肺疾患学術部会

## 2016年のトピックス

東北大学大学院  
医学系研究科産業医学分野  
黒澤 一 (前部会長)

改訂GOLD 2017<sup>1)</sup>が公表され、注目すべき変更点がいくつかあった。第一に、ABCD分類に変更があった。縦軸は増悪の頻度のみで評価する。対標準1秒量(%FEV<sub>1</sub>)による気流閉塞の重症度評価は、従来は増悪との比較で悪い方を採用することになっていたのに対し、新しいGOLDではABCD分類の前に独立して評価することになった。この変更の理由は、GOLD 2017に書かれている本文によれば、従来のABCD分類がスパイログラムの分類よりも予後予測など主要なアウトカムで優位なものではなく、また、D群が呼吸機能と増悪の2つに影響されてしまい、混乱のもとであったこと、などが挙げられている<sup>1)</sup>。また、治療薬選択についても吸入ステロイド薬(ICS)の位置づけが変化し、その使用は喘息合併病態へシフトし、増悪に対しては長時間作用性抗コリン薬(long-acting muscarinic antagonist:LAMA)の使用が主となり、あとは長時間作用性β<sub>2</sub>刺激薬(long-acting β<sub>2</sub> agonist:LABA)を併用するかどうか、という流れになった。これはFLAME試験<sup>2)</sup>やWISDOM試験などの成績をうけての改訂と思われる。

非薬物治療では、気管支鏡を用いた気管内コイル留置<sup>3)</sup>や気管内一方弁留置<sup>4)</sup>などが報告されている。いずれも一定の効果が上げられているのだが、気胸などの合併症の発生が課題である。今後、機器の改良や手技および留置位置の改善などを通して期待される治療分野と思われる。

喫煙者が慢性閉塞性肺疾患(chronic obstructive pulmonary disease:COPD)と診断される前の潜在的なCOPDでは、呼吸機能の障害がないため、臨床的には無視されていた。しかし、FEV<sub>1</sub>/FVCが70%以上であっても、現および過去喫煙者のCOPD assessment test(CAT)は非喫煙者よりも有意に高く、症状や増悪頻度も無視でき

ないものであった<sup>5)</sup>。COPDは潜在的に進行するものであり、FEV<sub>1</sub>/FVC<70%となる前のCOPDへの進行を実臨床で捕捉し、管理することの是非は論議に値する。

最後に基礎的な論文として、喫煙による鉄制御蛋白(IRP2)レベルの上昇に続いて起こる、肺細胞中のミトコンドリアの鉄の蓄積とCOPDの関連を示唆した成績を紹介した<sup>6)</sup>。

### 引用文献

- 1) Vogelmeier CF, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report. GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 557-82.
- 2) Wedzicha JA, et al. Indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD. *N Engl J Med* 2016; 374: 2222-34.
- 3) Sciruba FC, et al. Effect of endobronchial coils vs usual care on exercise tolerance in patients with severe emphysema: The RENEW randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 315: 2178-89.
- 4) Valipour A, et al. Endobronchial valve therapy in patients with homogeneous emphysema. Results from the IMPACT study. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194: 1073-82.
- 5) Woodruff PG, et al. Clinical significance of symptoms in smokers with preserved pulmonary function. *N Engl J Med* 2016; 374: 1811-21.
- 6) Mariani TJ. Respiratory disorders: Ironing out smoking-related airway disease. *Nature* 2016; 531: 586-7.

## Year Review in Assembly 2016

# 感染症・結核学術部会

## 呼吸器感染症領域2016：肺炎診療のトピック

大分大学医学部

呼吸器・感染症内科学講座

門田 淳一（前部会長）

呼吸器感染症領域は多様であることや、わが国から『成人肺炎診療ガイドライン2017』が発刊されたことをうけて、2016年のYear Review in Assemblyでは肺炎診療に焦点をあてた。

『成人肺炎診療ガイドライン2017』で重症度評価に取り上げられている敗血症の定義が改訂された。新定義ではquick SOFAとSOFAを使用して敗血症の診断を行うこととなったが、この新定義による敗血症の診断は、血清プロカルシトニン（procalcitonin：PCT）値と関連することが報告されている。また、PCT値は市中肺炎（community-acquired pneumonia：CAP）における72時間以内の侵襲的治療の必要性を予測できるバイオマーカーとして有用であることや、PCT値のday 1からday 3における1以上の変動比がCAPの初期治療の失敗と関連していることが報告された。

その他、PCTガイド下の抗菌薬治療アルゴリズムは抗菌薬の投与期間の短縮や処方割合の減少に有用であり、2016年のアメリカ家庭医療学会やantibiotic stewardship programのガイドラインで推奨されている。

CAPの治療においては、下気道検体のmultiplex real-time PCRによる微生物診断が抗菌薬のde-escalationに有用であり、肺炎局所における気管支肺胞洗浄液を利用し

た細菌叢解析の結果では、喀痰からメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*：MRSA）が培養された患者の2/3は定着であり、抗MRSA薬の投与は必要でなかったと報告されている。重症CAPにおいてはβ-ラクタム系抗菌薬とマクロライド系抗菌薬の併用が予後の改善に有用であるが、それにはマクロライド系抗菌薬による肺局所への好中球の集積抑制やTリンパ球上のPD-1の発現抑制の機序が関与していることがマウス致死性肺炎球菌性肺炎モデルを用いた検討で初めて明らかにされた。また、重症CAPではステロイド薬の併用療法が予後の改善に有用であることが多くのメタ解析で明らかになった。一方で超高齢者の肺炎、誤嚥性肺炎、耐性菌肺炎、日常生活活動が低下した人に発症する肺炎などは予後不良であり、抗菌薬療法は予後に影響を与えなかった。

23価肺炎球菌ワクチンが肺炎の予防に有用であることがわが国の前向き研究の結果、世界で初めて明らかにされた。ただし、肺炎球菌の血清型置換が進んでいることも報告されている。また、肺炎球菌の全血清型に有用な肺炎球菌蛋白ワクチンの次世代候補数種類においてphase I, IIが終了しており、今後の展開が期待される。

## Year Review in Assembly 2016

# 腫瘍学術部会

## 2016 免疫療法の時代

岡山大学病院呼吸器・アレルギー内科

木浦 勝行 (前部会長)

千葉大学大学院医学研究院先端化学療法学

滝口 裕一 (現部会長)

2016年は進行肺癌, 特に非小細胞癌診療において数多くの新知見が免疫療法, 分子標的療法の分野で報告された. 抗PD-1抗体ペンブロリズマブ (pembrolizumab) はPD-L1強陽性非小細胞癌一次治療例に対して (KEY-NOTE-24試験)<sup>1)</sup>, オシメルチニブ (osimertinib) はEGFRチロシリン酸化酵素阻害薬耐性例の約半数を占める二次変異EGFR T790M保有例に対して (AURA3試験)<sup>2)</sup>, いずれも既存治療を凌駕することを示した. 抗PD-1抗体ニボルマブ (nivolumab) はall comers settingの二次治療ですでに治癒の可能性を含む有効性を示していたが, ペンブロリズマブはバイオマーカーによる有効症例選択の可能性を初めて示した. 抗PD-L1抗体アテゾリズマブ (atezolizumab) (OAK試験), アベルマブ (avelumab) (JAVELIN Merkel 200試験), デュルバルマブ (durvalumab) (PACIFIC試験) など, 多くの臨床試験が進行中である. 今後の免疫療法は, 治療効果を的確に予測するバイオマーカーの研究, 単剤治療とともにCTLA-4阻害薬, 化学療法, 血管新生阻害薬などとの併用療法も検討されながら一次治療へと向かうものと思われる.

小細胞癌分野での話題は乏しいが, 一部の抗体で皮膚の小細胞癌ともいえるMerkel cell carcinomaに有効性が示されており興味深い.

わが国で開発されたアレクイチニブ (alectinib) はALK融合遺伝子陽性肺癌に対する一次治療での有用性が無作為化比較試験J-ALEX (2016) で証明され, 欧米の

追試ALEX (2017) で確認された. Precision medicineの最先端を走る国立がん研究センター東病院の後藤功一先生の率いるLC-SCRUM-Japan, 保険償還前にROS-1陽性肺癌に対するクリゾチニブ (crizotinib) の有用性を示した「肺癌診療ガイドライン」の先見性, ラムシルマブ (ramucirumab) の適応拡大, リキッドバイオプシーの認可など話題は尽きない.

腫瘍学術部会としては, 米国胸部学会 (American Thoracic Society : ATS) から毎年招待受け, サンフランシスコで行われた国際シンポジウムで発表の機会をいただき, 日本呼吸器学会 (Japanese Respiratory Society : JRS) 学術部会でJRS, ATS, 欧州呼吸器学会 (European Respiratory Society), アジア太平洋呼吸器学会 (Asia Pacific Society for Respiriology), 韓国による間質性肺炎合併肺癌に関する国際シンポジウムをびまん性肺疾患の学術部会と合同で開催し, そのステートメントを2017年10月中旬発刊予定である.

### 参考文献

- 1) Reck M, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 1823-33.
- 2) Mok TS, et al. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2017; 376: 629-40.

## Year Review in Assembly 2016

# 呼吸管理学会

## 呼吸管理学会分野における最近の動向

国立病院機構西新潟中央病院

呼吸器センター内科

大平 徹郎 (前部会長)

呼吸不全, 呼吸管理, 睡眠呼吸障害などをテーマとする呼吸管理学会には1,855名(主学会部会員582名)が登録している(2016年)。この分野における最近の動向を概説する。

### 【1】中枢性優位の睡眠時無呼吸を伴う心不全症例におけるASV

SERVE-HF試験によれば, 左室駆出率(left ventricular ejection fraction: LVEF) 45%以下の症候性心不全患者に合併した中等度から高度の中枢性優位の睡眠時無呼吸で, adaptive servo ventilation (ASV) が総死亡率・心血管死亡率を増加させ<sup>1)</sup> 特にLVEF 30%以下の群において入院前心血管死リスクが高かった<sup>2)</sup>。ASV使用時間の短さ, ASV群・対照群のcross overの多さなどから本試験の評価は確定的ではないなか, JRSは「ASV使用に関する日本呼吸器学会ステートメント」(陳和夫編集委員長)を公表した<sup>3)</sup>。ASVの適用には病態と機器特性の理解が不可欠であり, 本ステートメントの役割はその周知・普及にある。

### 【2】OSASに合併する心血管イベントをCPAPは抑制するか?

このテーマの無作為化比較試験(randomized controlled trial: RCT)は意外と少ないなか, 冠動脈もしくは脳血管疾患を合併した中等症~重症閉塞性睡眠時無呼吸症候群(obstructive sleep apnea syndrome: OSAS)患者の心血管イベントを, 持続性陽圧呼吸(continuous positive airway pressure: CPAP)は抑制しないとSAVE試験<sup>4)</sup>は結論づけた。注目されるのは, CPAP使用時間が平均3.3時間/晩と短い点である。過去のRCT

では毎晩4時間超の症例ならCPAPの効果が示唆されることから, 一定のアドヒアランスを維持した継続の重要性を再認識したい。在宅医療におけるICT化(遠隔モニタリングの推進)は, CPAPアドヒアランス向上への寄与を期待されている。

### 【3】HFNC酸素療法の浸透

FLORALI試験<sup>5)</sup>を筆頭に, 各種病態における高流量鼻カニューラ(high flow nasal cannula: HFNC)酸素療法の有用性や課題が明らかになりつつある。急性I型呼吸不全では, 非侵襲的陽圧換気(noninvasive positive pressure ventilation: NPPV)と同等かそれ以上の効果を, 急性II型呼吸不全の一部でもNPPVを上回るといった知見が示されつつあり, HFNCとNPPVをどう適切に使いつけるかは, 臨床的に高い関心を呼んでいる。

### 【4】呼吸リハビリテーションの新ステートメント

3学会(日本呼吸器学会, 日本呼吸ケア・リハビリテーション学会, 日本呼吸理学療法学会)合同の「呼吸リハビリテーションの新ステートメント」作成作業が進行している。2017年度内に公表される予定である。

### 引用文献

- 1) Cowie MR, et al. Adaptive servo-ventilation for central sleep apnea in systolic heart failure. *N Engl J Med* 2015; 373: 1095-105.
- 2) Eulenburg C, et al. Mechanisms underlying increased mortality risk in patients with heart failure and reduced ejection fraction randomly assigned to adaptive servoventilation in the SERVE-HF study:

- 
- results of a secondary multistate modeling analysis. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 873-81.
- 3) ASV使用に関する日本呼吸器学会ステートメント編集委員会. ASV使用に関する日本呼吸器学会ステートメント. *日呼吸会誌* 2017 ; 6 : 300-3.
- 4) McEvoy RD, et al. CPAP for prevention of cardiovascular events in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2016; 375: 919-31.
- 5) Frat JP, et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med* 2015; 372: 2185-96.
-



## Year Review in Assembly 2016

# 臨床諸問題学術部会

亀田総合病院呼吸器内科

青島 正大 (前部会長)

臨床諸問題学術部会はきわめて広範な領域をカバーする部会であり、今回は「画像診断」「肺移植」の2領域に絞り review を行った。

### 「画像診断」領域

● Putman RK, et al. Association between interstitial lung abnormalities and all-cause mortality. JAMA 2016; 315: 672-81.

4つの前向き大規模コホート Framingham Heart Study, AGES-Reykavik, COPDGene®, ECLIPSE を対象として、単純CT画像上の interstitial lung abnormalities (ILA) と追跡期間 (中央値3~9年) 内の全因死亡率を集計したところ、全コホートでILAを伴う例は伴わない例よりも死亡発生が多く、年齢、性、人種、body mass index (BMI)、喫煙状況、GOLD stageでの調整後も、ILAは全コホートで死亡増加に関連していた。

**ポイント**：大規模コホートを用いたCT上の間質影の存在が、患者の予後に影響することを証明し、追跡調査により間質影を持つ患者の死亡のリスク因子や死因の検討が必要であることを訴えた。

● Sumikawa H, et al. Pathologically proved nonspecific interstitial pneumonia: CT pattern analysis as compared with usual interstitial pneumonia CT pattern. Radiology 2014; 272: 549-56.

外科的生検で非特異性間質性肺炎 (non-specific interstitial pneumonia : NSIP) ないし通常型間質性肺炎 (usual interstitial pneumonia : UIP) が証明され、CTパターンと対比し得た114例の後ろ向き検討。病理学的NSIPに対応するCTパターンは、UIPより均一である一方、病理学的UIPに対応するCTパターンはUIPから

NSIPまでさまざま。CT上のUIPパターンは病理学的に大部分がUIPだが、CT上のNSIPパターンの病理像はUIPとNSIPが混在。CT上NSIPパターンを呈する例は、UIPパターンより予後が良好だった。

**ポイント**：American Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS/ERS) 2013の特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis : IPF) ガイドラインの画像分類 (definite UIP, possible UIP) とNSIPパターンが予後に相関すること、病理学的NSIPに相当するCTパターンは特徴的で、そのCTパターンから良好な予後を予測できることを証明した。

● Akira M, et al. Pulmonary fibrosis on high-resolution CT of patients with pulmonary alveolar proteinosis. AJR Am J Roentgenol 2016; 207: 544-51.

44例の肺胞蛋白症 (pulmonary alveolar proteinosis : PAP) 患者 [Autoimmune (AI)-PAP : 33, Secondary (S)-PAP:11] の単純CT画像の後ろ向き検討。線維化はPAPの約20%に認められ、crazy-pavingはAI-PAPで高頻度。S-PAPはAI-PAPよりも予後が不良で、AI-PAPでは、最初から線維化を伴う例、最初に線維化がなくても、経過中線維化が出現した例は予後が不良だった。

**ポイント**：PAPの線維化を示す高分解能CT (high-resolution CT : HRCT) 所見を初めて記載し、線維化を示すPAPは予後が悪いことを初めて示した。

### 「肺移植」領域

肺移植領域では「マージナルドナー」と「体外肺循環技術 (ex vivo lung perfusion)」を取り上げた。

● Pierre AF, et al. Marginal donor lungs: A reassessment. J Thorac Cardiovasc Surg 2002; 123: 421-8.

マージナルドナーは移植臓器数を増やすための努力として重視され、欧米における検討では、多くの肺移植プログラムで標準ドナーとアウトカムに差がないとされてきた。本論文はマージナルドナーの再評価で、30日死亡率が標準ドナー6.2%に対しマージナルドナー17.5%と有意に高かった。

**ポイント：**マージナルドナー使用に警鐘を鳴らし、マージナルドナー由来肺移植死亡の1/3以上が再灌流障害によることから、虚血時間短縮の重要性を示唆した。

● Cypel M, et al. Experience with the first 50 *ex vivo* lung perfusions in clinical transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 144: 1200-7.

臓器保存技術として有望視されている体外肺循環 (*ex vivo* lung perfusion : EVLP) を用いた肺移植50例の成績を標準的移植253例と比較したもの。EVLP群は、ガス交換能などが不利な状態であったが、EVLPによりPaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (P/F) 比の改善、移植72時間後のP/F比200未満の頻度の減少が得られ、移植後30日死亡、1年生存、3年生存はいずれも非劣性であった。

**ポイント：**常温EVLPが障害のあるドナー肺の利用率の向上につながる可能性を示した。

● Fildes JE, et al. Clinical outcome of patients transplanted with marginal donor lungs via *ex vivo* lung perfusion compared to standard lung transplantation. *Transplantation* 2015; 99: 1078-83.

多施設、前向き非無作為化介入試験で、急性期拒絶反応と感染発症の頻度がプライマリーエンドポイント。EVLP群とコントロールの比較では急性拒絶反応と死亡で、移植1年後までの肺炎および結核発症に差がなかったが、EVLP群でサイトメガロウイルス (cytomegalovirus : CMV) 感染発症が有意に高率だった。

**ポイント：**EVLPがドナー肺の利用率の向上につながる可能性を示唆したといえるが、感染予防の検討の必要性を示した。

● Nakajima D, et al. *Ex vivo* perfusion treatment of infection in human donor lungs. *Am J Transplant* 2016; 16: 1229-37.

高用量の抗菌薬を含む灌流液を用いた、従来法よりも長時間のEVLPにおけるドナー肺の細菌数や炎症性サイトカイン産生の検討。抗菌薬添加群では細菌数の有意な減少と灌流液の炎症性サイトカインの減少により、移植肺の機能低下の改善が得られた。

**ポイント：**EVLPはドナー肺の感染抑制にも有用である可能性を示した。

謝辞：発表の機会を与えていただきました中西洋一先生 (第57回日本呼吸器学会学術講演会会長)、また画像診断に関してご協力いただいた高橋雅士先生 (友仁山崎病院院長) に深謝いたします。

## Year Review in Assembly 2016

# 肺循環・肺損傷学術部会

## 肺循環・肺損傷領域の最新の話題

弘前大学大学院医学研究科

呼吸器内科学

田坂 定智 (前部会長)

肺循環・肺損傷の領域では2016年も数多くの注目すべき論文が発表されたが、なかでも筆者が重要と思ったものを以下に紹介する。

肺動脈性肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension: PAH) については、骨芽細胞の分化に関与する転写因子である runt-related transcription factor 2 (RUNX2) がPAHの病態に関与することが報告された<sup>1)</sup>。RUNX2がPAH患者の末梢肺動脈で高発現し、ラットの実験的肺高血圧がRUNX2のノックダウンにより減弱することから、PAHの病態においてRUNX2が重要な役割を果たすことが示唆された。

臨床研究としては、肺高血圧に対する運動療法の有効性について興味深い報告があった<sup>2)</sup>。PAHまたは手術不能の慢性血栓塞栓性肺高血圧症の患者を対象にエルゴメータ、ウォーキング、ダンベル、呼吸訓練を12週間実施したところ、運動耐容能の改善のみならず、肺動脈圧や肺血管抵抗が低下し、心機能も改善した。運動療法が肺血行動態の改善にも有益であることが示唆された。

肺損傷関連では、2016年に発表された大規模疫学研究 (LUNG SAFE研究) で急性呼吸窮迫症候群 (acute respiratory distress syndrome: ARDS) の診断基準を満たしていた患者における非侵襲的換気療法 (noninvasive ventilation: NIV) について報告があった<sup>3)</sup>。酸素化指数 (P/F比) が150 mmHg未満の患者では、NIVが予後を悪くする可能性が示唆された。またARDS患者の呼吸管理における筋弛緩薬の有用性についても報告があった<sup>4)</sup>。非脱分極性筋弛緩薬のシサトラクリウム (cisatracuri-

um: 本邦未承認) については、ARDS患者での有用性が示唆されていたが、この論文では駆動圧 ( $\Delta P$ ) を上げずに経肺圧 ( $P_L$ ) を上げることができ、酸素化も改善することが示された。

肺高血圧もARDSも難治性の病態ではあるが、病態の解明や治療法の確立に向けて確実な進歩がみられており、今後の研究の展開に注目したい。

### 引用文献

- 1) Ruffenach G, et al. Role for runt-related transcription factor 2 in proliferative and calcified vascular lesions in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194: 1273-85.
- 2) Ehlken N, et al. Exercise training improves peak oxygen consumption and haemodynamics in patients with severe pulmonary arterial hypertension and inoperable chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension: a prospective, randomized, controlled trial. *Eur Heart J* 2016; 37: 35-44.
- 3) Bellani G, et al. Noninvasive ventilation of patients with acute respiratory distress syndrome. Insights from the LUNG SAFE study. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 67-77.
- 4) Guervilly C, et al. Effects of neuromuscular blockers on transpulmonary pressures in moderate to severe acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 2017; 43: 408-18.