

Year Review in Assembly 2017

細胞・分子生物学学術部会

ゲノム編集, iPS細胞, 肺幹細胞そして線維症特異的マクロファージ

自治医科大学内科学講座

呼吸器内科学部門

鈴木 拓児 (現副部会長)

本学術部会では細胞生物学・分子生物学・再生に関する研究のなかから関連があり興味のある新しい情報を整理して紹介した。まずは近年注目を浴びてきているゲノム編集技術についてその基本と臨床応用について概説し、ヒト胚でのゲノム編集とDNA切断なしの一塩基編集の技術について紹介した。ヒト胚でのゲノム編集は、成人発症の常染色体優性遺伝の疾患の胚で行われた¹⁾。新知見として、これまで受精卵 (S期) の介入ではモザイク状にしか修復できなかった問題点を人工授精の段階 (M期) でゲノム編集することで改善し、母型由来の正常鎖DNAを鋳型として編集される機構が見いだされた。また、新しい効率の良いゲノム編集技術としてRNAに働くデアミナーゼを用いて、DNAを切断することなく一塩基を編集する技術が2つの施設より開発されてきており、大変興味深いところである²⁾³⁾。iPS細胞技術では、iPS細胞からII型上皮細胞への効率の良い、長期培養の可能な肺オルガノイドの作成とその応用について京都大学とボストン大学から報告されている⁴⁾⁵⁾。肺の発生・再生分野では、肺II型上皮細胞 (AT2) のごく一部に幹細胞機能をもつ細胞が同定された。同細胞はWntの標的遺伝子である*Axin2*を発現し、分裂し、自己複製し、肺I型上皮細胞 (AT1) へ分化するという幹細胞機能をもっている⁶⁾⁷⁾。呼吸器疾患関連では大阪大学から線維症特異的マクロファージ (segregated-nucleus-containing atypical monocytes: SatM) が報告されている。マウスの系ではあるが、形態学的解析から2核様の形態をとっていて顆粒が細胞質にあるような細胞であることがわかり、その

分化経路や前駆細胞も同定されていて肺線維化に重要な役割を示すことが明らかとなった。今後はヒト難治性呼吸器疾患である肺線維症への応用が期待されるところである⁸⁾。

引用文献

- 1) Ma H, et al. Correction of a pathogenic gene mutation in human embryos. *Nature* 2017; 548: 413-9.
- 2) Cox DBT, et al. RNA editing with CRISPR-Cas13. *Science* 2017; 358: 1019-27.
- 3) Gaudelli NM, et al. Programmable base editing of A·T to G·C in genomic DNA without DNA cleavage. *Nature* 2017; 551: 464-71.
- 4) Yamamoto Y, et al. Long-term expansion of alveolar stem cells derived from human iPS cells in organoids. *Nat Methods* 2017; 14: 1097-106.
- 5) Jacob A, et al. Differentiation of human pluripotent stem cells into functional lung alveolar epithelial cells. *Cell Stem Cell* 2017; 21: 472-88.
- 6) Zacharias WJ, et al. Regeneration of the lung alveolus by an evolutionarily conserved epithelial progenitor. *Nature* 2018; 555: 251-5.
- 7) Nabhan AN, et al. Single-cell Wnt signaling niches maintain stemness of alveolar type 2 cells. *Science* 2018; 359: 1118-23.
- 8) Satoh T, et al. Identification of an atypical monocyte and committed progenitor involved in fibrosis. *Nature* 2017; 541: 96-101.

Year Review in Assembly 2017

アレルギー・免疫・炎症学術部会

第58回日本呼吸器学会学術講演会報告

藤田医科大学医学部

呼吸器内科学Ⅱ講座

堀口 高彦 (現部会長)

気管支喘息領域においては、2017年度も世界各国で新しい報告が多くされている。そのなかでも注目すべきトピックスを厳選し紹介した。

気管支喘息治療に残された課題として難治性喘息が挙げられる。成人喘息の3~10%が重症喘息であり、医療資源の60%以上を占める。定義の標準化とエビデンスに基づいた治療ガイドラインの作成、フェノタイプやバイオマーカーに関するエビデンスの確立、新規作用機序治療の近い将来の承認が望まれる。現在、わが国で使用可能なオマリズマブ、メボリズマブ、ベンラリズマブについて推奨臨床患者像、臨床効果、バイオマーカー、有害事象について概説した。

特に難治性アレルギー性気管支肺アスペルギルス症に対するオマリズマブとメボリズマブの併用療法、aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD) 患者におけるメボリズマブの事後解析について述べた。さらにデュピルマブ、フェビピプラントについても治験成績を紹介した。

バイオマーカーに関しては、重症好酸球性喘息のメボリズマブ治療効果の薬力学的および予測的バイオマーカーとして、喀痰または組織中の好酸球よりむしろ、血中好酸球数に関する臨床開発プログラム (DREAM/MENSA/SIRIUS) から得られたエビデンスがどのよう

に進化したかを概説した。ベースライン時の血中好酸球の閾値が150 cells/mLまたは血中好酸球の閾値が300 cells/mL以上は、メボリズマブによる増悪頻度の臨床的意義のある減少が期待できる重症喘息患者として選別することができる。

Asthma-COPD overlap (ACO) に関しては、慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease : COPD) 患者の気道リモデリングと炎症による段階的な移行の後に生じるのか、喘息患者の有害物質曝露の結果として起こるのか、独自の病理を有する新規の疾患として発症するのかは明らかになっておらず、今後の検証が望まれる。

吸入指導に関しては、ドライパウダー吸入器 (dry powder inhaler : DPI) ・加圧噴霧式定量吸入器 (pressurized metered-dose inhaler : pMDI) プラセボ練習器で舌を下げた場合と下げない場合で薬剤の気管への流入状況を内視鏡で観察したところ、両プラセボ薬剤ともに舌を下げた場合の方が、有意に多くの薬剤が咽頭部分に到達していた。吸入時には、舌と舌根をなるべく下げ、喉の奥を広げるように指導することが望ましいと報告された。

(2018年4月28日, 大阪)

Year Review in Assembly 2017

形態・機能学術部会

呼吸調節研究における最新のトピックス

独立行政法人国立病院機構村山医療センター

内科・臨床研究部電気生理学研究室

岡田 泰昌 (現部会長)

1サイクルの呼吸は、吸息相と呼息相よりなる。吸息は、横隔膜などの吸気筋の活動により胸郭が広がることによりなされる。呼息は、安静時には胸郭・肺の自然な収縮により受動的に起こるものであるが、呼息の前半(呼息第1相)では吸気筋が漸減しつつも活動を続け、胸郭・肺が急激に収縮しないように呼息にブレーキをかけている。呼息の後半(呼息第2相)では吸気筋は活動を止め、胸郭・肺は安静呼気位(FRCレベル)までさらに収縮する。吸息と呼息を繰り返す呼吸のリズムは、脳幹部の呼吸神経回路網により形成され、呼吸の各相のうち、吸息相は延髄腹外側部のプレバッチンガー複合体(preBötzinger complex: preBötC)の、呼息第2相は延髄吻外側の傍顔面神経核呼吸領域の活動によることが知られている。しかし、呼息第1相は、脳幹のどの領域の活動によるかは明らかではなかった。Andersonらは、オプトジェネティックスの研究手法により呼息第1相は、延髄でpreBötCより吻背側部にある吸息後複合体post-inspiratory complex (PiCo)の活動によって形成されると報告した¹⁾。この報告は、呼息第1相は、橋呼吸ニューロン群(pontine respiratory group: PRG)の活動によるとしてきた従来の学説²⁾と矛盾する。著者は、呼息第1相のニューロン活動は、実際には、PRGとPiCoの両ネットワークの相互作用で形成されているのであろうと考察するが、さらなる研究が望まれる。

一方、吸息は、延髄のpreBötCの活動によることは広く認められているものの、吸息が開始する神経メカニズムについては、これまでニューロンにのみ焦点を当てた解析が行われてきたものの、未だ解明には至っていない。最近の研究により、従来、細胞としての機能が十分に理解されていなかったグリア細胞、特にアストロサイトは、

ニューロンと情報交換をしつつ、さまざまな脳機能の発現において積極的な役割を果たしていることが知られてきた。そこで、著者は、新生ラットより作成した延髄スライス標本にカルシウムイメージング法を用いた実験を行い、preBötCにおいて吸息性ニューロンの活動に先行した活動を示すアストロサイトの存在を発見し、前吸息性アストロサイトと名付けて報告した³⁾。この研究に引き続き、Sheikhbahaeiらは、覚醒下のラットにおいて、preBötCのアストロサイト機能を抑える実験を行い、呼吸数低下、低酸素および二酸化炭素に対する換気応答の減弱、運動能の低下を認め、preBötCのアストロサイトは、呼吸リズム形成、呼吸調節において重要な役割を果たしていることを報告した⁴⁾。今後、脳での呼吸調節機構の研究では、ニューロンのみでなく、グリア細胞の機能の解析がますます重要になると考えられる。

引用文献

- 1) Anderson TM, et al. A novel excitatory network for the control of breathing. *Nature* 2016; 536: 76-80.
- 2) Poon CS, et al. Bidirectional plasticity of pontine pneumotaxic postinspiratory drive: implication for a pontomedullary respiratory central pattern generator. *Prog Brain Res* 2014; 209: 235-54.
- 3) Okada Y, et al. Preinspiratory calcium rise in putative pre-Bötzinger complex astrocytes. *J Physiol* 2012; 590: 4933-44.
- 4) Sheikhbahaei S, et al. Astrocytes modulate brainstem respiratory rhythm-generating circuits and determine exercise capacity. *Nat Commun* 2018; 9: 370.

Year Review in Assembly 2017

閉塞性肺疾患学術部会

学術部会活動報告サマリー

久留米大学医学部内科学講座
呼吸器・神経・膠原病内科部門
川山 智隆 (現部会長)

2018年4月20日『COPD (慢性閉塞性肺疾患) 診断と治療のためのガイドライン第5版2018』を発刊した。また一般社団法人日本アレルギー学会の協力を得て『喘息とCOPDのオーバーラップ (Asthma and COPD Overlap: ACO) 診断と治療の手引き2018』を作成し、2017年12月1日に発刊した。本手引きは、『COPD診断と治療のためのガイドライン第5版』との整合性がとられている内容になっている。さらに一般社団法人日本呼吸ケア・リハビリテーション学会と教育委員会の共同、若手医師あるいは医学生向けのe-learning systemのCOPD全般および気管支拡張症や嚢胞性肺疾患を担当し、それぞれに演者および査読者を選出した。現在も作成作業は継続中である。

第58回日本呼吸器学会学術講演会では、特別講演

「COPD治療の問題点：治療開始時期と治療内容」、International Symposium「COPD: Current Clinical Topics in COPD」、シンポジウムでは本部会単独企画として「COPDガイドライン改訂と今後の行方」、他の部会との共同でCOPDの「終末期医療」、「海外との比較」、「周術期の問題」、「実地医療」や基礎から「上皮間葉転換」、日本呼吸ケア・リハビリテーション学会との共同で「COPDと行動変容の意義と運動療法」と日本アレルギー学会との共同で「日本版ACOの手引き」、若手企画として「次世代に繋げるCOPDの新知見」、教育講演では「低酸素血症を呈するCOPD患者の管理」を企画した。また会長特別企画として「呼吸器病学のパイオニアから1 COPD—パラダイムシフトの温故知新—」と題して福地義之助先生 (順天堂大学名誉教授) より講演をいただいた。

Year Review in Assembly 2017

びまん性肺疾患学術部会

2017年のトピックス

公立陶生病院

呼吸器・アレルギー疾患内科

近藤 康博 (現部会長)

学術部会員に2017年度びまん性肺疾患分野における重要論文を推薦するようアンケート調査を行い、推薦者数が多く、筆者が臨床上特に重要と判断した5論文について概説をしたい。

Fleischner Societyからの特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis: IPF) の診断基準白書¹⁾ が今回のアンケートでは一番多くの推薦をうけた。2011年のIPF国際ガイドラインを修正した形で、通常型間質性肺炎 (usual interstitial pneumonia: UIP) の画像および病理診断分類を、両者で4項目に分類し、臨床的にIPFに矛盾がないと判断され、CTが典型的 (typical) もしくは確からしい (probable) UIPの場合は、生検なしでIPFの確定診断ができるとされている。一方、CTが不確定 (indeterminate) もしくはIPF以外の診断を示唆される場合 (non-IPF) は、IPFの確定診断に生検が必要とされている。2018年にはIPFの国際ガイドラインの診断基準が改定される予定であり、本白書との差異について注意が必要である。

Walshらは呼吸器科医とIPFの専門医におけるIPFの診断についてのweb systemを用いた国際的な検討を行った²⁾。60例の間質性肺炎の重みづけをした診断を行い診断精度の検証を行った結果、大学病院の医師で20年以上の経験がある医師は、IPF専門医と同程度の高い確信度のIPF診断と予後識別を達成していた。また、多分野合議を日常的に行うことで、その診断力を向上できると報告された。本研究によりIPF診断が経験のある臨床家により高い精度で行われていることが証明された。

RyersonらによるA standardized diagnostic ontology for fibrotic interstitial lung diseaseでは、日常臨床における線維化を伴うILDの分類における問題点が議論され、

新たな診断体系が提案された³⁾。診断基準を厳密に遵守すると診断精度は高まるが診断感度が落ちる。一方臨床診断を行うと診断率は高まるが精度が落ちる。さらに診断アプローチの違いが施設間での診断不一致の大きな要因となる。本論文では、(1) ガイドラインの基準に合致する、あるいは確診度が90%以上のものをconfident diagnosisとし、(2) 臨床判断に基づいた第一鑑別疾患で確診度が50%を超えるものをprovisional diagnosisとし、さらにhigh confidenceとlow confidenceの2つに分類し、(3) 臨床判断に基づいた鑑別疾患の筆頭が確診度50%を超えないものをunclassifiable ILDとし、confident diagnosis以外の症例 (provisional and unclassifiable) はマネジメントの決定や予後予測のために鑑別疾患を記載する、という診断体系を提案している。著者らはこのような疾患診断の枠組みによりfibrotic ILDの分類が標準化され今後の臨床研究の客観的なデータにより精度を上げていくことを期待しているが、筆者も同意見である。

治療関連では、2論文を紹介する。Kolbらは、「IPF患者のうち、肺機能が保たれた例は、肺機能が障害された例と同等の利益がニンテダニブから得られるか？」というclinical questionに答えるため、INPULSIS試験データに基づくサブ解析を行った⁴⁾。IPF患者のうち努力性肺活量 (FVC) で2群 (%FVC \leq 90% vs %FVC $>$ 90%) に分け、FVCの年間減少率、IPF急性増悪までの期間、SGRQ総点数のベースラインからの変動を比較検討したところ、%FVC $>$ 90%群でも、いずれの項目においても、障害された例 (%FVC \leq 90%) と同等の利益がニンテダニブから得られていた。この結果は早期の治療介入の根拠となるが、本研究での%FVC $>$ 90%症例は症状・拡散障害はそれなりにあるため、無症状の検診発見例には外

挿できない点に留意する必要がある。

Vancheriらは、IPFにおいて、ニンテダニブとピルフェニドン併用療法の安全性、忍容性、薬物動態や効果を検討した⁵⁾。ニンテダニブ+ピルフェニドン併用群53例対ニンテダニブ群51例の非盲検、ランダム化試験で、主要評価項目は12週時点の消化管関連有害事象が検討された。予定治療完遂は、併用群34例、ニンテダニブ単剤群42例で、年齢68.9歳、%FVC 84.0%、%DLco 47.0%、IPF診断からの年数は1.2年であった。結果、ニンテダニブとピルフェニドンの併用は、12週間時点では、管理可能な安全性と忍容性を示し、12週間にわたり併用は、ニンテダニブ単剤よりFVCの低下を改善した。この結果は併用療法の意義を期待させるものであるが、本試験は少数例の検討であり併用療法の効果をみるには検出力不足である点、12週という短期的な検討である点、併用群において、ピルフェニドン継続断念は3分の1の症例で、最大量使用できたのはわずか56%であり、忍容性についての評価には意見が分かれうる点等から、併用療法の意義については今後のphase 3による検討が必要である。

そのほか、IPFでのわが国の重症度分類において重症度Iにもdesaturationによる重症度アップを適応した意義を検討したKondohらの報告⁶⁾、IPF急性増悪治療における高用量ステロイドの優位性を報告したAraiらの報告⁷⁾、ニンテダニブの日本人における一貫した有効性を報告したAzumaらの報告⁸⁾が、トップ8の論文に選ばれた。

引用文献

- 1) Lynch DA, et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir Med* 2018; 6: 138-53.
- 2) Walsh SLF, et al. Diagnostic accuracy of a clinical diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: an international case-cohort study. *Eur Respir J* 2017; 50.
- 3) Ryerson CJ, et al. A standardized diagnostic ontology for fibrotic interstitial lung disease. An International Working Group Perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196: 1249-54.
- 4) Kolb M, et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and preserved lung volume. *Thorax* 2017; 72: 340-6.
- 5) Vancheri C, et al. Nintedanib with add-on pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. Results of the INJOURNEY Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197: 356-63.
- 6) Kondoh Y, et al. Disease severity staging system for idiopathic pulmonary fibrosis in Japan. *Respirology* 2017; 22: 1609-14.
- 7) Arai T, et al. High-dose prednisolone after intravenous methylprednisolone improves prognosis of acute exacerbation in idiopathic interstitial pneumonias. *Respirology* 2017; 22: 1363-70.
- 8) Azuma A, et al. Nintedanib in Japanese patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a subgroup analysis of the INPULSIS[®] randomized trials. *Respirology* 2017; 22: 750-7.

Year Review in Assembly 2017

感染症・結核学術部会

呼吸器感染症2017のトピックス

公益財団法人大原記念倉敷中央医療機構

呼吸器内科

石田 直（現部会長）

2017年の当学術部会における国内での最大のトピックスは、成人肺炎診療ガイドラインが発表されたことである。これは、従来の市中肺炎、院内肺炎、医療・介護関連肺炎の3つのガイドラインを1つにまとめたもので、Mindsに基づいた作成と、敗血症の有無を診断すること、終末期患者を鑑別し、個人の意思を尊重した緩和的医療やケアを行うことも選択肢とした点などが特徴である。

続いて、NEJM Journal Watch, Canada McMaster University EvidenceAlertsを参考にして、2017年に発表されたエビデンスレベルが高いとされた国内外の英文論文を紹介した。肺炎関連では、市中肺炎と心血管イベントや心不全との関連性、人工呼吸器関連肺炎でのアミカシン/ホスホマイシン吸入療法の検討、プロカルシトニンガイド下抗菌薬治療の有効性、肺炎診断における超音波検

査の有用性、肺炎におけるステロイドの効果、肺炎球菌ワクチン血清型別の有効性を取り上げた。

抗酸菌関連では、潜在性結核症の治療、Xpert[®]による結核の迅速診断、結核性胸膜炎診断におけるinterleukin 27の有用性およびステロイド治療の有効性、肺非結核性抗酸菌症（NTM症）に対するリポソーム化アミカシンの吸入療法、喘息や慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者でのステロイド吸入によるNTM発症リスク、*Mycobacterium chimaera*による心内膜炎を取り上げた。

その他、recombinant influenza vaccineの有用性、インフルエンザに対するオセルタミビル/クラリスロマイシン/ナプロキセン併用療法、急性気管支炎への抗菌薬投与の評価、慢性肺アスペルギルス症の予後予測因子についての論文を挙げた。

Year Review in Assembly 2017

腫瘍学術部会

2017 肺癌研究の当たり年？

千葉大学医学部附属病院

腫瘍内科

滝口 裕一（現部会長）

進行非小細胞肺癌に対する新薬開発と臨床試験の進歩は目まぐるしく、多くの専門家がここ2～3年は肺癌薬物療法の「当たり年」と考えている。保険承認すらされていない治療法まで書き込み一部からはフライングとの批判も聞かれた2016年12月出版の診療ガイドラインも2018年いっぱいにはもたないであろう。2018年の米国臨床腫瘍学会（ASCO）では日本から発表されたEGFRチロシンキナーゼ阻害薬（EGFR-TKI）とプラチナ併用療法、血管新生阻害薬との併用などが大きな話題となった。エビデンスに基づき第3世代EGFR-TKIの初回治療での使用もすでに保険承認されたが、今後の臨床研究の方向性においては上記併用療法の位置づけと併せた議論も必要になろう。T790M変異による耐性例に対する第3世代EGFR-TKIの有用性の論文が発表されたのは2017年であるが、はるか昔のことに思えてしまう。さらに2018年のAACRでは免疫チェックポイント阻害薬（ICI）とプラチナ併用療法との併用、ICI同士の併用についてのエビデンスが話題となり、近く初回治療の標準治療交替は必至である。局所進行非小細胞肺癌における化学放射線療法後のICI追加効果については、放射線とICIの併用という生物学的興味とともに、この疾患の治癒率を大

きく改善することも期待され、これもすでに保険承認されている。一方でICIの適切な効果予測因子と耐性機序についてはまだまだ研究の余地が残されている。

このように次々と新規併用療法が広く行われるようになれば当然毒性の懸念も増すこととなり、特に日本では間質性肺炎の問題は避けて通れない。当学術部会とびまん性肺疾患学術部会合同による『間質性肺炎合併肺癌に関するステートメント』が2017年に出版され問題点が整理されたが、治療体制の変化に伴いさらなる研究と情報発信が必要になろう。

一方、米国では2015年に低線量CT検診が、2017年にnext-generation sequencing (NGS)による癌ゲノム解析が公的保険で認められた。前者は検診対象者の適格基準との関係からタバコ対策と密接に連動するが、最近の国内行政の動きは必ずしも楽観できるものではない。後者は日本でも先進医療としての取り組みが開始されたが国民皆保険制度のなかでどのようなスキームで実用化できるのか暗中模索との感も否めない。これらの分野について日本の立ち遅れが懸念される。腫瘍学術部会が他の分野と連携していく意義がここにある。

Year Review in Assembly 2017

呼吸管理学会

呼吸管理学会分野における最近の動向

奈良県立医科大学附属病院

栄養管理部

吉川 雅則（現部会長）

呼吸管理学会は、呼吸不全、呼吸管理、睡眠呼吸障害などをテーマとしており、本分野における最近の動向について概説する。

【睡眠呼吸障害】

SERVE-HF studyでは、左室駆出率45%以下の心不全患者に合併した中枢性優位の睡眠時無呼吸に対するadaptive servo ventilation (ASV)が総死亡率・心血管死亡率を上昇させることが報告された。それを受け、日本呼吸器学会はASV使用に関するステートメントを発表した。その後、同様の対象患者に対してASV使用が全死因死亡や心血管疾患に起因する増悪に及ぼす影響を検証するランダム化・並行群間比較試験 (the ADVENT-HF trial) が現在進行中であり結果が待たれる¹⁾。

持続性陽圧呼吸 (continuous positive airway pressure: CPAP) 治療が睡眠時無呼吸患者の心血管イベントを抑制しないとされるSAVE studyの発表後、多くの議論がなされている。無作為化比較試験 (randomized controlled trial: RCT) を集積したメタ解析²⁾でも同様の結果が報告されているが、CPAPの使用時間との関連が問題視されている。実際に心血管イベントの抑制に必要なCPAP使用時間は明確ではないが、実臨床においては可能な限り良好なCPAPアドヒアランスを目指すことが重要と言える。

将来的な保険診療のあり方を見据え、情報通信技術を利用した遠隔医療の基盤確立が国の施策として推進されてきた。海外におけるRCTでは遠隔モニタリングによってもCPAPアドヒアランスが維持されることが示されている。わが国では「厚生労働科学研究費補助金：地域医療基盤開発推進研究事業」として「有効性と安全性を維

持した在宅呼吸管理の対面診療間隔決定と機器使用のアドヒアランスの向上を目指した遠隔モニタリングモデル構築を目指す検討」(研究代表者：京都大学 陳 和夫教授)が実施され、同様の結果が確認されている。このような背景から平成30年度の診療報酬改定で、在宅持続陽圧呼吸療法指導管理料に遠隔モニタリング加算が新設されるに至った。算定要件、施設基準など議論の余地は残されており、さらなる実証試験が必要とされている。

【呼吸管理】

2017年10月に日本呼吸ケア・リハビリテーション学会と日本呼吸器学会との共同で酸素療法マニュアルが発表された³⁾。大きな改訂点は高流量鼻カニューラ (high flow nasal cannula: HFNC) 酸素療法が追加されたことである。HFNCはFLORALI studyなどにより急性I型呼吸不全に対する有効性が報告され、その後のメタ解析においても従来の酸素吸入療法よりも挿管率を低下させ、非侵襲的陽圧換気 (noninvasive positive pressure ventilation: NPPV) に代わる呼吸管理法であることが示されている⁴⁾。また、在宅酸素療法中の高炭酸ガス血症を呈するCOPD患者においても、HFNC酸素療法は高炭酸ガス血症やQOLを改善することが報告されており⁵⁾、今後在宅呼吸管理法として保険適用となることが期待される。

【呼吸リハビリテーション】

「呼吸リハビリテーションに関するステートメント」が日本呼吸ケア・リハビリテーション学会、日本呼吸療法学会、日本呼吸器学会の3学会合同によって改訂・発表された⁶⁾。呼吸リハビリテーションの定義の改訂、評価項目を一部変更、急性期も含めた病態別リハビリ

テーションの解説, 「行動変容への支援」を強調, アウトカムとして「身体活動性の向上・維持」を強調, セルフマネジメント教育の定義をわが国で初めて作成したことなどが改訂のポイントとなっている。

引用文献

- 1) Lyons OD, et al. Design of the effect of adaptive servo-ventilation on survival and cardiovascular hospital admissions in patients with heart failure and sleep apnoea: the ADVENT-HF trial. *Eur J Heart Fail* 2017; 19: 579-87.
- 2) Yu J, et al. Association of positive airway pressure with cardiovascular events and death in adults with sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2017; 318: 156-66.
- 3) 日本呼吸ケア・リハビリテーション学会酸素療法マニュアル作成委員会, 日本呼吸器学会肺生理専門委員会. 酸素療法マニュアル (酸素療法ガイドライン改訂版). 2017; 57-62.
- 4) Ni YN, et al. Can high-flow nasal cannula reduce the rate of endotracheal intubation in adult patients with acute respiratory failure compared with conventional oxygen therapy and noninvasive positive pressure ventilation?: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2017; 151: 764-75.
- 5) Nagata K, et al. Domiciliary high-flow nasal cannula oxygen therapy for patients with stable hypercapnic chronic obstructive pulmonary disease. A multicenter randomized crossover trial. *Ann Am Thorac Soc* 2018; 15: 432-39.
- 6) 植木 純, 他. 呼吸リハビリテーションに関するステートメント. *日呼吸ケアリハ会誌* 2018; 27: 95-114.

Year Review in Assembly 2017

臨床諸問題学術部会

「内視鏡」および「聴診」領域の動向

大阪府済生会吹田病院

呼吸器病センター

長 澄人（現部会長）

臨床諸問題学術部会はきわめて広範な領域を取り扱っているが、今回は「内視鏡」と「聴診」の2領域のreviewを行った。

「呼吸器内視鏡」領域

今回は sedation と迅速細胞診（rapid on-site cytological evaluation：ROSE）に関する論文を取り上げた。

- Minami D, et al. Discomfort during bronchoscopy performed after endobronchial intubation with fentanyl and midazolam: a prospective study. *Jpn J Clin Oncol* 2017; 47: 434-7.

フェンタニル（fentanyl）とミダゾラム（midazolam）を併用して気管内挿管下に行った気管支鏡検査での discomfort に関する prospective study. 39例が登録され、検査後に28人（71.8%）が次回の気管支鏡に同意した。

- Sehgal IS, et al. Impact of rapid on-site cytological evaluation (ROSE) on the diagnostic yield of transbronchial needle aspiration during mediastinal lymph node sampling: systematic review and meta-analysis. *Chest* 2018; 153: 929-38.

縦隔リンパ節のTBNAにおけるROSEの有用性を検討

した5編の論文のreview. ROSEによって診断率が上がるわけではなく所要時間が短縮することもないが、EBUS-TBNAの穿刺回数を減らし、追加すべき診断的気管支鏡手技を少なくできる可能性がある。

「聴診」領域

聴診領域では、Respirologyに掲載された喘息に関する論文を取り上げるとともに、2017年9月15～16日ノルウェーで開催された第42回国際肺音学会（the International Lung Sounds Association：ILSA）で注目された発表のいくつかについても紹介した。

- Habukawa C, et al. Treatment evaluation using lung sound analysis in asthmatic children. *Respirology* 2017; 22: 1564-9.

ic700（index of chest wall at 700Hz）を用いると、幼小児喘息において非侵襲的に吸入ステロイド（ICS）の効果を判定でき、airflowの影響なしに発作を予測することができる。

謝辞：ご協力いただいた北海道大学病院内科Iの品川尚文先生（内視鏡領域）、洛和会音羽病院呼吸器内科・洛和会京都呼吸器センターの長坂行雄先生（聴診領域）に深謝いたします。

Year Review in Assembly 2017

肺循環・肺損傷学術部会

「肺循環・肺損傷」この1年

信州大学学術研究院医学系医学部

内科学第一教室

花岡 正幸 (現部会長)

I 肺循環

2018年2月27日～3月1日、フランス・ニースにて「6th World Symposium on Pulmonary Hypertension (WSPH)」が開催された。肺高血圧症に関する13のタスクフォースが設置され、それぞれの討議内容の発表後に、参加者全員による質疑応答が行われた。寒波到来で悪天候のニースであったが、活発な議論が交わされ、会場は熱気に溢れていた。今回のシンポジウムで提案された主な変更点を表1に示す。すべての項目が採用されガイドラインに反映されるとは限らないが、肺高血圧症の分類・診断・治療の方向性が大きく変わる可能性がある。

肺動脈性肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension : PAH) に対するリオシグアト (riociguat) の効果を証明した臨床試験 (PATENT-1, PATENT-2) の結合組織病 (connective tissue disease : CTD) に伴うPAHにおけるサブ解析の結果が報告された¹⁾。PAH-CTDに対する12週間のriociguat投与は、6分間歩行距離、世界保健機関 (World Health Organization : WHO) 機能分類、肺血管抵抗、心係数を有意に改善し、その効果は2年間にわたり持続し、2年生存率は特発性PAHと同程度の93%であった。

PAHに対するマシテンタン (macitentan) の効果を証明した臨床試験 (SERAPHIN) のサブ解析として、健康関連QOL (health-related quality of life : HRQoL) における効果が報告された²⁾。Macitentanはプラセボと比較して、6ヶ月後のHRQoLを有意に改善し、さらに36ヶ月にわたりHRQoLの悪化を減少させた。

II 肺損傷

急性呼吸窮迫症候群の人工呼吸管理に関する診療ガイドラインが、American Thoracic Society, European Society of Intensive Care Medicine, Society of Critical Care Medicineの3学会合同で発表された³⁾。Clinical questionとして6項目が設定され、それぞれに対する回答と解説が提示されている。低1回換気量、腹臥位換気、higher positive end-expiratory pressureなどが、中等度以上の信頼性を持って推奨された。一方、リクルートメント手技に関しては条件付きで推奨されたが、それに否定的な研究も報告されており⁴⁾、議論の余地がある。

引用文献

1) Humbert M, et al. Riociguat for the treatment of

表1 6th WSPHで提案された主な変更点

- 肺高血圧症の診断基準は、平均肺動脈圧>20mmHgとすること。
- Exercise pulmonary hypertensionを定義すること。
- 1群にPAH with vasoreactivityというサブグループを設けること。
- 肺静脈閉塞症と肺毛細血管腫症を1'群から1群に戻すこと。
- WHO機能分類ではなく、risk stratificationにてPAHの治療方針を決定すること。
- PAHの治療は、基本的にinitial combination therapyを推奨すること。
- サルコイドーシスとリンパ脈管筋腫症を5群から3群に移すこと。

-
- pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease: results from PATENT-1 and PATENT-2. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 422–6.
- 2) Mehta S, et al. Macitentan improves health-related quality of life for patients with pulmonary arterial hypertension; results from the randomized controlled SERAPHIN trial. *Chest* 2017; 151: 106–18.
 - 3) Fan E, et al. An official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine clinical practice guideline: mechanical ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 1253–63.
 - 4) Writing Group for the Alveolar Recruitment for Acute Respiratory Distress Syndrome Trial (ART) Investigators. Effect of lung recruitment and titrated positive end-expiratory pressure (PEEP) vs low PEEP on mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017; 318: 1335–45.
-