

平成 31 年 5 月 6 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09534

研究課題名(和文)慢性呼吸器疾患におけるサルコペニアの意義と新規バイオマーカーの探索

研究課題名(英文)Significance of sarcopenia in chronic respiratory diseases

研究代表者

谷澤 公伸(Tanizawa, Kiminobu)

京都大学・医学研究科・病院特定助教

研究者番号：20639140

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：(1)睡眠時無呼吸症候群の重症度は、サルコペニアや骨格筋内の脂肪蓄積とは関連せず、骨格筋量の増加に関連した。(2)脳死肺移植登録された間質性肺疾患患者において、画像的なpleuroparenchymal fibroelastosis (PPFE)パターンは25%の症例に見られたが、待機中の生命予後とは関連しなかった。(3)サルコイドーシスにおける健康関連QOLと5年間の悪化の関連は統計学的には境界域で、ステロイド・免疫抑制剤使用、左室収縮能低下のほうがより強い予測因子であった。(4)特発性肺線維症において、血清KL-6の6月間の上昇は、登録時のKL-6値とは独立した予後因子であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

(1)睡眠時無呼吸症候群における骨格筋の意義が、他の慢性呼吸器疾患とは異なることを示した。(2)脳死肺移植待機中の間質性肺疾患患者において、画像的なPPFEパターンと予後の関連を明らかにした。待機患者の優先度を定める基本データとなる可能性がある。(3)サルコイドーシスにおいて、客観的な検査指標だけでなく、患者自身の訴えに耳を傾けることの意義が明らかになった。(4)特発性肺線維症において、KL-6を経時的に評価することの意義を示した。

研究成果の概要(英文)：(1)The severity of sleep apnea syndrome was not associated with sarcopenia or adipose accumulation in the skeletal muscles, but with the increase in skeletal muscles. (2)25% of interstitial lung disease patients registered for cadaveric lung transplantation had radiological pleuroparenchymal fibroelastosis (PPFE) pattern, although this pattern was not associated with transplantation-censored survival. (3) Health-related quality of life was marginally associated with five-year worsening of sarcoidosis patients, although corticosteroid/immunosuppressive agent usage and left ventricular dysfunction at baseline were stronger predictors for long-term worsening. (4) Six-month increase in serum KL-6 was an independent predictor for mortality from serum KL-6 at baseline in idiopathic pulmonary fibrosis patients.

研究分野：臨床呼吸器学

キーワード：サルコペニア 慢性呼吸不全 間質性肺疾患 睡眠時無呼吸症候群

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1)慢性呼吸器疾患は全身性疾患である。

慢性呼吸器疾患、とくに慢性呼吸不全を生じうる間質性肺疾患は、肺病変の進行とともに、悪液質による全身消耗や体重減少、心血管障害といった肺外合併症を生じうる。るいそうや心血管障害は予後との関連が報告されており、難治性の慢性呼吸不全患者において、全身性疾患という観点からの病態解明、治療介入が求められている。睡眠時無呼吸症候群は上気道を主座とする慢性呼吸器疾患であるが、心血管障害、脳血管障害およびこれらの危険因子となる高血圧、糖尿病、脂質異常、肥満、メタボリックシンドロームとの関連が報告されており、酸化ストレス、慢性炎症、交感神経などを通して、全身に大きな影響をもたらす。

(2)サルコペニアは慢性疾患の予後に関与する重大な合併症である。

定量的に評価された体組成の臨床的な意義は悪性腫瘍、肥満、糖尿病において検討されており、骨格筋減少(サルコペニア)は肺非小細胞癌、食道癌、慢性肝不全患者において予後因子とされている。骨格筋は人体における最大の臓器であり、近年、単なる運動器ではなく、種々のサイトカインやペプチドを分泌する最大の内分泌臓器と考えられるようになっており、これらの液性因子を介して全身にさまざまな影響を及ぼすと考えられている。

(3)慢性呼吸器疾患におけるサルコペアの意義や病態は未解明である。

慢性呼吸器疾患における骨格筋の意義は、慢性閉塞性肺疾患や間質性肺疾患において、運動器という観点から、下肢筋力と運動耐用能や健康関連 QOL の関連を検討するかたちでなされてきた。全身性疾患を構成する内分泌臓器という視点から、間質性肺疾患や慢性呼吸不全におけるサルコペニアの意義を、予後や液性因子も含めた包括的なかたちで検討した研究は未だにない。睡眠時無呼吸症候群においても、CT で定量的に評価された内蔵型肥満の関与が明らかにされてきたが、サルコペニアの意義は未解明である。何れの疾患においても、サルコペニアが患者の健康関連 QOL や予後と密接に関連することが予測され、その病態解明はサルコペニアを標的とした新規バイオマーカーの同定や新たな治療法の開発に繋がる。

2. 研究の目的

(1)慢性呼吸器疾患におけるサルコペニアの臨床的な意義を、CT による骨格筋の定量的な評価と予後や臨床指標の関連を検討することで、明らかにする。

(2)慢性呼吸器疾患において骨格筋に関連した液性因子の遺伝子発現やタンパク発現を網羅的に検討し、新規バイオマーカーとなりうるサルコペア関連因子を同定するとともに、慢性呼吸器疾患におけるサルコペア形成の病態を明らかにする。

3. 研究の方法

(1)睡眠時無呼吸症候群疑いの患者を対象に、腰椎レベルでの傍脊柱筋の筋肉量、筋肉の CT 濃度(骨格筋内の脂肪蓄積の指標)と睡眠時無呼吸症候群の関連を検討する。

(2)脳死肺移植登録された間質性肺疾患の患者を対象に、胸郭変形やるいそうとの関連が報告されている、画像的な pleuroparenchymal fibroelastosis (PPFE)パターンの臨床的な意義を検討する。

(3)サルコイドーシスの患者を対象に、サルコイドーシス健康関連質問票 Sarcoidosis Health Questionnaire (SHQ)で評価した健康関連 Quality of Life (HRQL)と長期転帰の関連を検討する。

(4)特発性肺線維症の前向きコホートを用いて、血液バイオマーカーの経時的な変化と生命予後の関連を検討する。

4. 研究成果

(1)睡眠時無呼吸症候群を疑われポリソムノグラフィーを施行された 334 例を対象に、内臓型肥満評価の目的で施行された腹部単純 CT 画像を用いて、骨格筋指標と睡眠時無呼吸症候群の関連を検討した。腰椎レベルでの傍脊柱筋を画像評価すると、筋肉量と筋肉の CT 濃度は無呼吸低呼吸指数 apnea-hypopnea index(AHI)とそれぞれ正の相関、負の相関を示した(図 1)。男性に限り、筋肉量と AHI の正の相関は、BMI を補正後も有意であった。筋肉の CT 濃度と筋肉の CT 濃度の相関は、BMI 補正後は有意でなかった。睡眠時無呼吸症候群の重症度は、サルコペニアや骨格筋内の脂肪蓄積とは関連せず、むしろ骨格筋量の増加に関連しており、その関連も骨格筋と肥満の関連に比べて限定的であった。

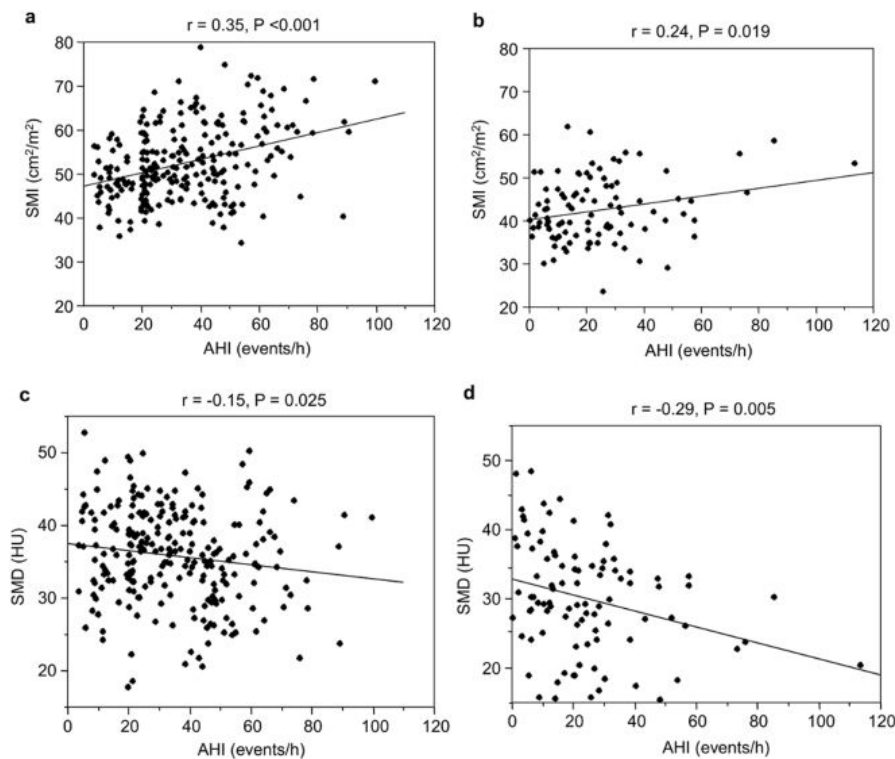


図 1.AHI と骨格筋量指数 skeletal muscle index (SMI, 骨格量を身長で補正したもの)、skeletal muscle density (SMD, 骨格筋の CT 濃度)の関連

(2) 脳死肺移植登録された間質性肺疾患の 114 例を対象に、登録時の画像的な PPFE パターンと臨床データ、待機期間の生命予後の関連を検討した。30 例(25%)に画像的な PPFE パターンを認め、12 例が造血幹細胞移植または化学療法後の晩発性肺障害、9 例が特発性 PPFE であった。画像的な PPFE パターンは BMI 低値、努力性肺活量低値と関連していたが、肺移植待機中の生命予後とは関連しなかった(図 2)。画像的な PPFE パターンを有する晩発性肺障害および特発性 PPFE は、予後とは関連せず(図 3A)、年齢、性別、%努力性肺活量を補正すると、むしろ予後良好であった(図 3B)。

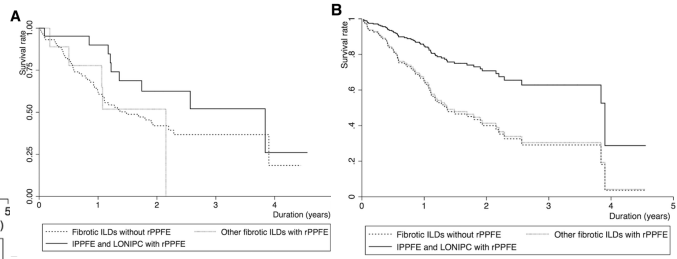
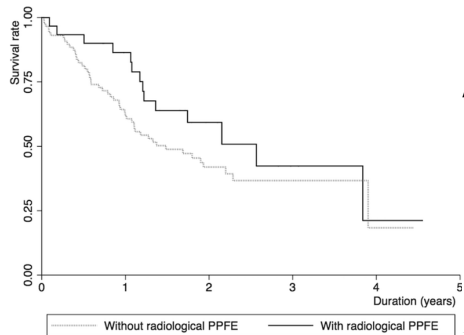


図 2.画像的な PPF パターンと生命予後 図 3.疾患群による生命予後

A.交絡因子の調整なし、B.調整あり

(3)SHQ を用いて HRQL を評価したサルコイドーシスの 122 例を追跡したところ、88 例で 5 年間の経過観察が得られ、20 例(23%)で悪化が見られた。交絡因子を調整すると SHQ スコアと 5 年間の悪化の関連は統計学的には境界域で、研究登録時のステロイド・免疫抑制剤使用、左室収縮能低下のほうがより強い長期悪化の予測因子であった。SHQ の身体機能ドメインのスコアは、これらの交絡因子を調整しても、長期悪化の予測因子となった。

(4)特発性肺線維症の 75 例からなる前向きコホートにおいて、血液バイオマーカーの 6 月間の変化と生命予後の関連を検討した。血清 KL-6 の 6 月間の上昇は、登録時の KL-6 値とは独立した予後不良因子であったが、血清 SP-D の 6 月間の変化は、予後と関連しなかった。

5 . 主な発表論文等(研究代表者および研究分担者には下線)

〔雑誌論文〕(計 9 件、すべて査読あり)

1. Tanizawa K, Handa T, Nagai S, Oga T, Kubo T, Ito Y, Aihara K, Ikezoe K, Sokai A, Nakatsuka Y, Hirai T, Chin K, Mishima M, Izumi T. Can the Sarcoidosis Health Questionnaire predict the long-term outcomes in Japanese sarcoidosis patients? *Respir Med* 2019;149:1-8.
2. Tanizawa K, Ley B, Vittinghoff E, Elicker BM, Henry TS, Wolters PJ, Brownell R, Liu S, Collard HR, Jones KD. Significance of bronchiolocentric fibrosis in patients with histopathological usual interstitial pneumonia. *Histopathology* 2019 Feb 11. [Epub ahead of print]
3. Tanizawa K, Handa T, Kubo T, Chen-Yoshikawa TF, Aoyama A, Motoyama H, Hijiya K, Yoshizawa A, Oshima Y, Ikezoe K, Tokuda S, Nakatsuka Y, Murase Y, Nagai S, Muro S, Oga T, Chin K, Hirai T, Date H. Clinical significance of radiological pleuroparenchymal fibroelastosis pattern in interstitial lung disease patients registered for lung transplantation: a retrospective cohort study. *Respir Res* 2018;19:162.
4. Matsumoto T, Tanizawa K, Tachikawa R, Murase K, Minami T, Inouchi M, Handa T, Oga T, Hirai T, Chin K. Associations of obstructive sleep apnea with truncal skeletal muscle mass and density. *Sci Rep* 2018;8:6550.
5. Tanizawa K, Chin K. Genetic factors in sleep-disordered breathing. *Respir Investig* 2018;56:111-119.
6. Sokai A, Tanizawa K, Handa T, Kanatani K, Kubo T, Ikezoe K, Nakatsuka Y, Tokuda S, Oga T, Hirai T, Nagai S, Chin K, Mishima M. Importance of serial changes in biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *ERJ Open Res* 2017;3.

7. Sokai A, Tanizawa K, Handa T, Kubo T, Hashimoto S, Ikezoe K, Nakatsuka Y, Aihara K, Taguchi Y, Muro S, Oga T, Nagai S, Izumi T, Hirai T, Chin K, Mishima M. Asymmetry in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *ERJ Open Res* 2017;3.
8. Tanizawa K, Handa T, Nakashima R, Kubo T, Hosono Y, Watanabe K, Aihara K, Ikezoe K, Sokai A, Nakatsuka Y, Taguchi Y, Hatta K, Noma S, Kobashi Y, Yoshizawa A, Oga T, Hirai T, Chin K, Nagai S, Izumi T, Mimori T, Mishima M. The long-term outcome of interstitial lung disease with anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibodies. *Respir Med* 2017;127:57-64.
9. Tanizawa K, Handa T, Nagai S, Niimi A, Oguma T, Kubo T, Ito Y, Aihara K, Ikezoe K, Matsumoto H, Hirai T, Chin K, Mishima M. Comprehensive evaluation of airway involvement in pulmonary sarcoidosis. *ERJ Open Res* 2017;3.

〔学会発表〕（計4件、3件査読あり、1件招待講演）

1. 谷澤公伸、半田知宏、平井豊博：(教育講演)間質性肺炎をどう理解するか？ 第5回日本呼吸器学会学術講演会 2019年4月14日 東京、日本
2. Tanizawa K, Ley B, Vittinghoff E, Elicker BM, Henry TS, Wolters PJ, Brownell R, Liu S, Collard HR, Jones KD. Significance of bronchiolocentric fibrosis in patients with histopathological usual interstitial pneumonia. ICLAF 2018. Pacific Grove, U.S.A. 2018.10.15.
3. Tanizawa K, Henry TS, Vittinghoff E, Wolters PJ, Ley B, Brownell R, Jones KD, Collard HR, Elicker BM. Association of radiological pleuroparenchymal fibroelastosis with clinical features and outcomes in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. ICLAF 2018. Pacific Grove, U.S.A. 2018.10.15.
4. Tanizawa K, Handa T, Kubo T, Chen-Yoshikawa TF, Aoyama A, Motoyama H, Hijiya K, Yoshizawa A, Ikezoe K, Tokuda S, Nakatsuka Y, Yamamoto Y, Nagai S, Muro S, Oga T, Chin K, Hirai T, Date H. Radiological pleuroparenchymal fibroelastosis pattern in interstitial lung disease patients registered for lung transplantation: A single-institution experience. American Thoracic Society International Conference 2017. Washington DC, U.S.A. 2017.5.21.

〔図書〕（計2件、すべて査読あり）

1. Tanizawa K, Chin K. Genetic Factors in Sleep Disorders: What are the roles of genetic factors in the pathogenesis of sleep disorders? In: Nakamura H, Aoshiba K, Kaneko T, editors. *Clinical Relevance of Genetic Factors in Pulmonary Diseases*. Tokyo, Japan: Springer JP 2018. p225-254.
2. Tanizawa K, Collard HR, Ryerson CJ. Idiopathic pulmonary fibrosis - Definition, severity and impact of acute exacerbation. In: Burgel PR, Contoli M, López-Campos JL, editors. *Acute Exacerbations of Pulmonary Diseases*. Sheffield, UK: ERS Publications 2017. P58-69.

〔産業財産権〕

出願状況（計0件）

取得状況（計0件）

〔その他〕

なし

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：陳 和夫
ローマ字氏名：Kazuo Chin
所属研究機関名：京都大学
部局名：医学研究科
職名：特定教授
研究者番号（8桁）：90197640

研究分担者氏名：伊達 洋至
ローマ字氏名：Hiroshi Date
所属研究機関名：京都大学
部局名：医学研究科
職名：教授
研究者番号（8桁）：60252962

研究分担者氏名：半田 知宏
ローマ字氏名：Tomohiro Handa
所属研究機関名：京都大学
部局名：医学研究科
職名：特定准教授
研究者番号（8桁）：10432395

研究分担者氏名：佐藤 史顕
ローマ字氏名：Fumiaki Sato
所属研究機関名：関西メディカルネット(関西電力医学研究所)
部局名：外科(神経内分泌腫瘍・乳癌)研究部
職名：上級特別研究員
研究者番号（8桁）：20467426

(2)研究協力者

なし

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。