

令和 5 年 6 月 7 日現在

機関番号：12602

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K17211

研究課題名（和文）酸化ストレスを用いた間質性肺炎の病勢評価に関する研究

研究課題名（英文）Research on the evaluation of oxidative stress biomarkers in interstitial pneumonia

研究代表者

飯島 裕基 (Iijima, Yuki)

東京医科歯科大学・東京医科歯科大学病院・特任助教

研究者番号：60721553

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,800,000円

研究成果の概要（和文）：67名の間質性肺炎患者に対して酸化ストレスを測定するdROM試験と抗酸化力を測定するBAP試験を行い、それらの結果と間質性肺炎の病勢及び予後との関連を解析した。集団の平均年齢は $67 \pm 11.6$ 歳、%FVCは $87.0 \pm 21.0\%$ の軽症例が多く、酸化ストレス測定後の観察期間の中央値は555日であった。dROM値の平均値は $352 \pm 77.7$ CARRU、BAP値の平均値は $2193 \pm 368.4 \mu\text{Eq/L}$ であった。dROM値やBAP値と肺機能、間質性肺炎マーカー、6分間歩行距離などの間に有意な相関は見られなかった。また死亡リスクについては、dROM値やBAP値の有意な関連は認めなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

間質性肺炎患者の集団において酸化ストレスと抗酸化力のいずれかが異常をきたしている割合が多い事が明らかになったが、その集団内における病勢反映、予後予測などのマーカーとしての有用性は示す事ができなかった。症例数が少ない事や軽症例が多かった事、観察期間が短かった事などが関与している可能性が考えられ、更なる検討が必要である。

研究成果の概要（英文）：The dROM test measuring oxidative stress and the BAP test measuring antioxidant capacity were performed on 67 interstitial pneumonia patients, and the relationship between these results and the disease status and prognosis of interstitial pneumonia were analyzed. The mean age of the population was  $67 \pm 11.6$  years, the %FVC was  $87.0 \pm 21.0\%$ , most of the patients were mild cases, and the median observation period after oxidative stress measurement was 555 days. dROM and BAP values had a mean value of  $352 \pm 77.7$  CARRU and  $2193 \pm 368.4 \mu\text{Eq/L}$ , respectively.

No significant correlation was found between dROM or BAP values and lung function, interstitial pneumonia markers, or 6-minute walk distance. There was also no significant association of dROM and BAP values with risk of death.

研究分野：呼吸器内科

キーワード：酸化ストレス dROM BAP 間質性肺炎

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

間質性肺炎は肺の線維化とともに肺活量低下をきたす慢性疾患である。現在、標準治療として抗線維化薬が使用されるが薬価が高く副作用も有する事から、通常は間質性肺炎の中でも進行性の症例を対象とする事が多い。酸化ストレスは呼吸による酸素消費や炎症によって生じる活性酸素と抗酸化物質のレドックスバランスの異常である。近年酸化ストレスと肺の線維化が密接に関連し合っている事が明らかになってきている。

### 2. 研究の目的

レドックスバランスの定点評価と肺機能、身体活動性および予後との関連について明らかにする。実臨床では、これにより早期からの治療介入がしやすくなる可能性がある。外来初診時の血液検体、尿検体、呼気凝集液、気管支鏡施行時の気管支肺胞洗浄液を用いた活性酸素の評価および抗酸化力の評価、スパイロメトリーによる努力性肺活量の評価を行う。

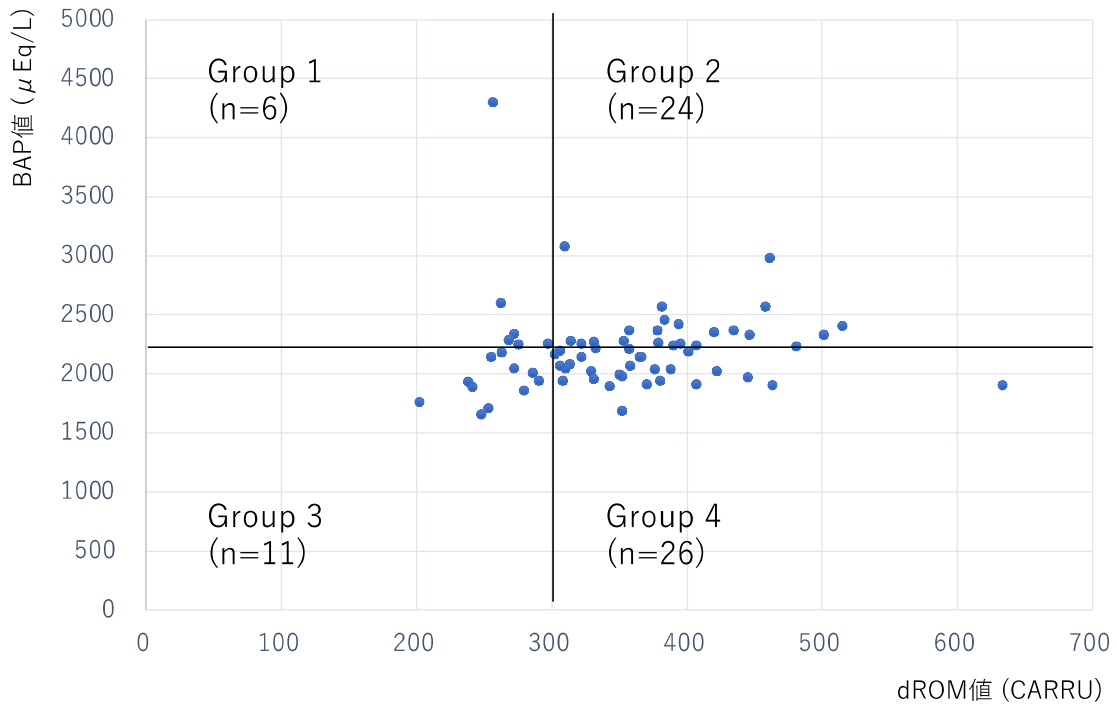
### 3. 研究の方法

間質性肺炎患者に対して酸化ストレスを測定する dROM 試験と抗酸化力を測定する BAP 試験を行い、それらの結果と間質性肺炎の病勢及び予後との関連を解析した。約 5000 人の健康成人における dROM は正規分布し、正常が 200-300CARRU、BAP 値の平均値は 2124~2151  $\mu$ Eq/L である事が分かっており、dROM<300 と BAP 値>2200 を正常値とした。

### 4. 研究成果

67 名の間質性肺炎患者が対象となった。解析した集団の平均年齢は  $67 \pm 11.6$  歳、%FVC は  $87.0 \pm 21.0\%$  の比較的軽症例が多く、酸化ストレス測定後の観察期間の中央値は 555 日 (IQR=364-582) であった。観察期間内の死亡は 3 名であり、死亡までの期間の平均値は 249 日であった。dROM 値の平均値は  $352 \pm 77.7$ CARRU、BAP 値の平均値は  $2193 \pm 368.4$   $\mu$ Eq/L であった。酸化ストレスも抗酸化力も正常の群を group1、酸化ストレスのみ上昇している群を group2、抗酸化力のみ低下している群を group3、酸化ストレスが上昇し抗酸化力が低下している群を group4 としたところ、内訳はそれぞれ 6 名、24 名、11 名、26 名であった。

レドックスバランスの分布



dROM 値や BAP 値と肺機能、間質性肺炎マーカー、6 分間歩行距離などの間に有意な相関は見られなかった。また、cox の比例ハザードモデルで解析した死亡リスクについて、dROM 値や BAP 値の有意な関連は認めなかった。

以上より、間質性肺炎患者の集団において酸化ストレスと抗酸化力のいずれかが異常をきたしている割合が多い事が明らかになったが、その集団内における病勢反映、予後予測などのマーカーとしての有用性は示す事ができなかった。症例数が少ない事や軽症例が多かった事、観察期間が短かった事などが関与している可能性が考えられ、更なる検討が必要である。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Mitsumura T, Okamoto T, Shirai T, Iijima Y, Sakakibara R, Honda T, Ishizuka M, Aiboshi J, Tateishi T, Tamaoka M, Shigemitsu H, Arai H, Otomo Y, Tohda S, Anzai T, Takahashi K, Yasuda S, Miyazaki Y.	4. 巻 27
2. 論文標題 Predictors associated with clinical improvement of SARS-CoV-2 pneumonia.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Infect Chemother	6. 最初と最後の頁 857-863
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7883/yoken.JJID.2022.080.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tateishi T, Shimada S, Yamana T, Iijima Y, Sakakibara R, Mitsumura T, Shibata S, Honda T, Shirai T, Okamoto T, Tamaoka M, Sasai T, Miyazaki Y.	4. 巻 62
2. 論文標題 COVID-19 Pneumonia Followed by Anti-signal Recognition Particle Antibody-positive Fibrosing Interstitial Lung Disease.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Intern Med	6. 最初と最後の頁 1323-1328
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.8877-21.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Murakami T, Iijima Y, Ando T, Ejima M, Shirai T, Furusawa H, Okamoto T, Tateishi T, Tamaoka M, Miyazaki Y.	4. 巻 37
2. 論文標題 Successful diagnosis of humidifier lung by individual provocation test to a responsible environment, a case report.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Respir Med Case Rep	6. 最初と最後の頁 101639
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.rmcr.2022.101639.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Mitsumura T, Okamoto T, Shirai T, Iijima Y, Sakakibara R, Honda T, Ishizuka M, Aiboshi J, Tateishi T, Tamaoka M, Shigemitsu H, Arai H, Otomo Y, Tohda S, Anzai T, Takahashi K, Yasuda S, Miyazaki Y.	4. 巻 27
2. 論文標題 Predictors associated with clinical improvement of SARS-CoV-2 pneumonia.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Infect Chemother	6. 最初と最後の頁 857-863
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2021.02.012.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Iijima Y, Okamoto T, Shirai T, Mitsumura T, Sakakibara R, Honda T, Ishizuka M, Tateishi T, Tamaoka M, Aiboshi J, Otomo Y, Anzai T, Takahashi K, Miyazaki Y.	4. 巻 27
2. 論文標題 MuLBSTA score is a useful tool for predicting COVID-19 disease behavior.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Infect Chemother	6. 最初と最後の頁 284-290.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2020.10.013.	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

#### 6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

#### 7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

#### 8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------