

令和 6 年 5 月 9 日現在

機関番号：13101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2023

課題番号：17K15824

研究課題名（和文）慢性呼吸不全に抗ミトコンドリア抗体の及ぼす影響～陽圧呼吸からの離脱を目指して～

研究課題名（英文）Effect of anti-mitochondrial antibodies on chronic respiratory failure

研究代表者

大嶋 康義（OHSHIMA, Yasuyoshi）

新潟大学・医歯学系・助教

研究者番号：90621657

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：呼吸器疾患症例において、NPPVの回避や離脱の可能性のある抗ミトコンドリア抗体関連炎症性筋疾患の有病率や抗ミトコンドリア抗体の陽性率はわかっておらず、陽性率を明らかにするとともに、呼吸器疾患のある高二酸化炭素血症患者では抗ミトコンドリア抗体の陽性率が高いのかを検討した。呼吸器疾患症例におけるAMA-M2陽性率4.4%であり、特に高二酸化炭素血症患者ではAMA-M2陽性率は11.1%と高かった。高二酸化炭素血症や睡眠関連低換気症例のなかに抗ミトコンドリア抗体関連炎症性筋疾患が潜在しやすい可能性が示唆されており、NPPVの回避や離脱に貢献できる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

全国には多くの高二酸化炭素血症、慢性型呼吸不全によりNPPV治療中の症例がいる。2012年に、既知の自己抗体陽性の炎症性筋疾患とは異なる特徴を有する、抗ミトコンドリア抗体関連炎症性筋疾患が初めて報告された。本疾患はNPPVの回避や離脱の可能性があるが、呼吸器疾患症例の中でどの程度存在するのか報告したものはない。今回初めて呼吸器疾患症例におけるAMA-M2陽性率を調査し4.4%であること、さらに、高二酸化炭素血症患者では11.1%と高かった。高二酸化炭素血症や睡眠関連低換気症例のなかに抗ミトコンドリア抗体関連炎症性筋疾患が潜在しやすい可能性が示唆され、その学術的・社会的意義は大きい。

研究成果の概要（英文）：Inflammatory myopathies associated with anti-mitochondrial antibodies may avoid or wean off noninvasive positive pressure ventilation. The prevalence of anti-mitochondrial antibodies in patients with respiratory disease is not known, so we conducted a survey. In addition, we examined whether hypercarbonemic patients with respiratory disease have a higher prevalence of anti-mitochondrial antibody positivity. The positive rate of AMA-M2 in patients with respiratory disease was 4.4%. AMA-M2 positivity was as high as 11.1% in patients with hypercarbonemia. Inflammatory myopathies associated with anti-mitochondrial antibodies may be more likely to occur among hypercarbonemia and sleep-related hypoventilation cases. It was suggested that it could contribute to avoidance or withdrawal of noninvasive positive pressure ventilation.

研究分野：呼吸器内科学

キーワード：抗ミトコンドリア抗体 炎症性筋疾患 非侵襲的陽圧換気 高二酸化炭素血症

1. 研究開始当初の背景

高二酸化炭素血症を伴う 型呼吸不全には非侵襲的陽圧換気 (noninvasive positive pressure ventilation ; NPPV) の治療が効果的である。型呼吸不全の原因として慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease ; COPD) や筋ジストロフィー、筋萎縮性側索硬化症等の神経筋疾患など様々な疾患があるが、多くは不可逆に進行し徐々に 型呼吸不全に至り、NPPV からの離脱は困難である。研究開始当初、全国に 14200 例もの慢性呼吸不全による NPPV 症例があり、医療経済的な負担も大きなものであった。

2012 年に、従来知られてきた自己抗体陽性の炎症性筋疾患とは異なる特徴を有する、抗ミトコンドリア抗体陽性の炎症性筋疾患という疾患概念が初めて報告された¹⁾。本疾患は炎症性筋疾患の中で、抗ミトコンドリア抗体陽性が 11.3% あり、不整脈・心伝導障害、心筋障害、骨格筋萎縮を合併する頻度が高いとともに、呼吸筋障害が 26.1% で認められ、7.1% で NPPV を使用したなど、重篤な合併症が特徴であった。無治療経過で悪化例がある一方、ステロイド単剤治療で症状改善例が多いとされている。血清自己抗体の 1 つである抗ミトコンドリア抗体は、原発性胆汁性肝硬変で高率に出現することが知られているが、炎症性筋疾患の一部にも認められ、炎症性筋疾患の 0.6-19.5% で抗ミトコンドリア抗体が陽性であったと報告されている¹⁻⁵⁾。抗ミトコンドリア抗体陽性筋炎の一部で重篤な 型呼吸不全を呈すことも知られているが、型呼吸不全や拘束性換気障害における抗ミトコンドリア抗体の陽性率はわかっていない。型呼吸不全に対する抗ミトコンドリア抗体の影響度を明らかにすることで、NPPV の回避や離脱に貢献できる可能性がある。

2. 研究の目的

呼吸器疾患症例において、NPPV の回避や離脱の可能性のある抗ミトコンドリア抗体関連炎症性筋疾患の有病率や抗ミトコンドリア抗体の陽性率はわかっておらず、陽性率を明らかにすることである。さらに、呼吸器疾患患者において、高二酸化炭素血症患者では抗ミトコンドリア抗体の陽性率が高いのか検証することを目的とした。

3. 研究の方法

新潟大学医歯学総合病院呼吸器・感染症内科を通院し、2013 年 9 月から 2019 年 12 月の間に保存血清を採血された症例の中で、動脈血液ガス検査、呼吸機能検査をともに評価可能な症例について、抗ミトコンドリア M2 抗体 (AMA-M2) を測定し、検討を行った。

4. 研究成果

解析対象者は 294 名となった。患者背景を表 1 に示す。男性が 173 名 (58.8%)、年齢中央値 (IQR) 67 (59-73) 歳、BMI 22.7 (19.8-25.3) kg/m³ であった。呼吸器疾患としては、間質性肺疾患 (疑いも含む) 131 名、肺癌 (疑いも含む) 67 名、気管支喘息 (疑いも含む) 28 名、睡眠時無呼吸症候群 (疑いも含む) 24 名、呼吸器感染症 (疑いも含む) 19 名、慢性閉塞性肺疾患 (疑いも含む) 11 名であった。治療としては酸素療法 65 名、NPPV 17 名、ステロイド治療 49 名であった。AMA-M2 陽性例は 13 名、陽性率は 4.4% であった。

Table 1 Patient background	
	n=294
Sex (Male/Female)	173/121
Age (years old)	67 (59-73)
BMI (kg/m ²)	22.7 (19.8-25.3)
Respiratory disease	
Interstitial pneumonia, including suspected (person)	131
Lung cancer, including suspected (person)	67
Bronchial asthma, including suspected (person)	28
Sleep apnea syndrome, including suspected (person)	24
Respiratory infection, including suspected (person)	19
Chronic obstructive pulmonary disease, including suspected (person)	11
Arterial blood gas analysis	
PaO ₂ (Torr)	78.0 (66.7-87.1)
PaCO ₂ (Torr)	40.5 (37.6-43.5)
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	25.5 (23.7-27.2)
AaDO ₂ (Torr)	19.8 (9.5-30.2)
Respiratory function test	
Vital capacity (L)	2.36 (1.74-3.04)
% Vital capacity (% predicted)	74.0 (59.3-91.2)
FEV ₁ (L)	1.85 (1.39-2.37)
% FEV ₁ (% predicted)	75.8 (58.9-90.4)
Laboratory data	
CPK (U/L)	68 (43-108)
AST (U/L)	22 (18-29)
γGTP (U/L)	30 (18-48)
T-Bil (mg/dL)	0.6 (0.5-0.8)
CRP (mg/dL)	0.40 (0.12-1.71)
AMA-positive	13 (4.4%)
Skeletal muscle	
Cross-sectional area of the erector spinae muscles (cm ²)	31.10 (25.09-36.84)
ESMCSA/body surface area (cm ² /m ²)	19.14 (16.72-22.17)
Cross-sectional area of the pectoralis muscles (cm ²)	23.07 (16.94-31.19)
PMCSA/body surface area (cm ² /m ²)	14.67 (11.49-17.83)
Treatment	
Oxygen therapy (person)	65
Non-invasive positive pressure ventilation (person)	17
Corticosteroid therapy (person)	49

AMA-M2 陽性群と陰性群の比較を表 2 に示す。年齢，性別，BMI，呼吸機能検査，血液生化学検査，治療内容に有意差を認めなかった。その一方で，睡眠時無呼吸症候群患者，PaCO₂，HCO₃⁻で有意差を認め，睡眠関連低換気，高二酸化炭素血症と関連する可能性が示唆された。

Table 2 Patient background between AMA-positive patients versus AMA-negative patients			
	AMA-positive	AMA-negative	P value
	n=13	n=281	
Sex (Male/Female)	8/5	165/116	0.840
Age (years old)	67 (57-72)	67 (59-73)	0.910
BMI (kg/m ²)	22.6 (20.2-27.6)	22.7 (19.7-25.3)	0.763
Respiratory disease			
Interstitial pneumonia, including suspected (person)	4	127	0.307
Lung cancer, including suspected (person)	4	63	0.484
Bronchial asthma, including suspected (person)	1	27	0.818
Sleep apnea syndrome, including suspected (person)	3	21	0.045*
Respiratory infection, including suspected (person)	1	18	0.854
Chronic obstructive pulmonary disease, including suspected (person)	0	11	0.468
Arterial blood gas analysis			
PaO ₂ (Torr)	78.4 (70.2-86.9)	78.0 (66.6-87.3)	0.949
PaCO ₂ (Torr)	44.6 (39.5-47.4)	40.4 (37.3-43.2)	0.015*
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	27.4 (25.6-28.9)	25.5 (23.7-27.1)	0.012*
AaDO ₂ (Torr)	12.9 (6.3-29.4)	20.0 (9.8-30.3)	0.186
Respiratory function test			
Vital capacity (L)	2.36 (1.45-2.95)	2.35 (1.76-3.06)	0.747
% Vital capacity (% predicted)	69.6 (61.4-90.5)	74.0 (59.2-91.2)	0.972
FEV ₁ (L)	1.97 (1.32-2.24)	1.85 (1.40-2.37)	0.991
FEV ₁ (% predicted)	69.6 (65.5-87.0)	76.4 (58.9-90.4)	0.799
Laboratory data			
CPK (U/L)	83 (45-142)	67 (43-106)	0.371
AST (U/L)	22 (20-31)	22 (18-29)	0.981
γGTP (U/L)	22 (19-34)	30 (18-49)	0.299
T-Bil (mg/dL)	0.7 (0.4-0.9)	0.6 (0.5-0.8)	0.957
CRP (mg/dL)	0.56 (0.05-2.46)	0.40 (0.12-1.69)	0.622
Skeletal muscle			
Cross-sectional area of the erector spinae muscles (cm ²)	27.84 (26.04-40.11)	31.16 (25.04-36.78)	0.692
ESMCSA/body surface area (cm ² /m ²)	19.14 (16.25-23.29)	19.15 (16.73-22.07)	0.961
Cross-sectional area of the pectoralis muscles (cm ²)	24.46 (16.02-34.33)	23.07 (16.94-30.99)	0.823
PMCSA/body surface area (cm ² /m ²)	15.38 (10.81-20.60)	14.48 (11.52-17.66)	0.753
Treatment			
Oxygen therapy (person)	4	61	0.442
Non-invasive positive pressure ventilation (person)	1	16	0.763
Corticosteroid therapy (person)	1	48	0.373

高二酸化炭素血症群と正常・低二酸化炭素血症群の比較を表3に示す。高二酸化炭素血症群におけるAMA-M2陽性率11.1%に対して、正常・低二酸化炭素血症群では2.9%と有意差を認めた。

Table 3 Patient background between Hypercapnia group versus Normocapnia group			
	Hypercapnia group	Normocapnia group	P value
	n=54	n=240	
Sex (Male/Female)	28/26	145/95	0.249
Age (years old)	65 (52-72)	67 (61-74)	0.089
BMI (kg/m ²)	20.4 (17.8-27.2)	22.8 (20.5-25.3)	0.075
Respiratory disease			
Interstitial pneumonia, including suspected (person)	16	115	0.015*
Lung cancer, including suspected (person)	4	63	0.003*
Bronchial asthma, including suspected (person)	2	26	0.107
Sleep apnea syndrome, including suspected (person)	13	11	<0.001**
Respiratory infection, including suspected (person)	2	17	0.362
Chronic obstructive pulmonary disease, including suspected (person)	2	9	0.987
Arterial blood gas analysis			
PaO ₂ (Torr)	69.0 (61.4-81.1)	78.9 (68.4-88.3)	0.001*
PaCO ₂ (Torr)	48.1 (46.3-53.1)	39.3 (36.8-41.5)	<0.001**
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	29.6 (27.8-31.6)	25.0 (23.4-26.4)	<0.001**
AaDO ₂ (Torr)	13.4 (7.6-23.3)	20.7 (9.9-32.1)	0.004*
Respiratory function test			
Vital capacity (L)	1.78 (1.25-2.88)	2.43 (1.87-3.11)	0.001*
% Vital capacity (% predicted)	64.9 (43.1-74.4)	76.1 (61.5-92.5)	<0.001**
FEV ₁ (L)	1.34 (0.89-1.97)	1.94 (1.52-2.46)	<0.001**
FEV ₁ (% predicted)	57.2 (46.2-77.0)	78.4 (62.9-94.1)	<0.001**
Laboratory data			
CPK (U/L)	77 (45-118)	66 (42-107)	0.338
AST (U/L)	22 (18-26)	22 (18-30)	0.652
γGTP (U/L)	21 (15-36)	32 (20-50)	0.001*
T-Bil (mg/dL)	0.6 (0.5-0.7)	0.6 (0.5-0.8)	0.980
CRP (mg/dL)	0.21 (0.07-0.73)	0.58 (0.15-2.30)	0.001*
AMA-positive	6 (11.1%)	7 (2.9%)	0.008*
Skeletal muscle			
Cross-sectional area of the erector spinae muscles (cm ²)	26.04 (20.45-37.24)	31.77 (26.31-36.83)	0.032*
ESMCSA/body surface area (cm ² /m ²)	18.31 (15.28-22.44)	19.31 (16.81-22.16)	0.191
Cross-sectional area of the pectoralis muscles (cm ²)	18.55 (15.07-29.61)	23.78 (17.81-31.36)	0.027*
PMCSA/body surface area (cm ² /m ²)	13.00 (10.61-16.22)	14.91 (11.59-17.89)	0.038*
Treatment			
Oxygen therapy (person)	17	48	0.067
Non-invasive positive pressure ventilation (person)	12	5	<0.001**
Corticosteroid therapy (person)	8	41	0.678

以上のことから，呼吸器疾患症例における AMA-M2 陽性率は 4.4% であり，特に高二酸化炭素血症患者では AMA-M2 陽性率は 11.1% と高かった。高二酸化炭素血症や睡眠関連低換気症例のなかに抗ミトコンドリア抗体関連炎症性筋疾患が潜在しやすい可能性が示唆されており，NPPV の回避や離脱に貢献できる可能性がある。今後は，AMA-M2 陽性症例をターゲットに炎症性筋疾患発症時のステロイド治療の反応性も含めた追跡調査を行い，NPPV の回避や離脱を目指したい。

引用文献

- 1) Meiko Hashimoto Maeda, Shoji Tsuji, Jun Shimizu. Inflammatory myopathies associated with anti-mitochondrial antibodies. *Brain* 2012;135:1767-77.
- 2) Takeshi Uenaka, Hisatomo Kowa, Yoshihisa Ohtsuka, Tsuneyoshi Seki, Kenji Sekiguchi, Fumio Kanda, Tatsushi Toda. Less Limb Muscle Involvement in Myositis Patients with Anti-Mitochondrial Antibodies. *Eur Neurol* 2017;78:290-295.
- 3) Mauhin W, Mariampillai K, Allenbach Y, Charuel JL, Musset L, Benveniste O. Anti-mitochondrial antibodies are not a hallmark of severity in idiopathic inflammatory myopathies. *Joint Bone Spine* 2018;85:375-376.
- 4) Albayda J, Khan A, Casciola-Rosen L, Corse AM, Paik JJ, Christopher-Stine L. Inflammatory myopathy associated with anti-mitochondrial antibodies: A distinct phenotype with cardiac involvement. *Semin Arthritis Rheum* 2018;47:552-556.
- 5) Ying Hou, Meirong Liu, Yue-Bei Luo, Yuan Sun, Kai Shao, Tingjun Dai, Wei Li, Yuying Zhao, Chuanzhu Yan. Idiopathic inflammatory myopathies with anti-mitochondrial antibodies: Clinical features and treatment outcomes in a Chinese cohort. *Neuromuscul Disord* 2019;29:5-13.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4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 Ohshima Yasuyoshi, Hokari Satoshi, Nagai Asuka, Aoki Nobumasa, Watanabe Satoshi, Koya Toshiyuki, Kanazawa Masato, Nakayama Hideaki, Kikuchi Toshiaki, Shimohata Takayoshi	4. 巻 115
2. 論文標題 Variation of respiratory and pulse events in multiple system atrophy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Parkinsonism & Related Disorders	6. 最初と最後の頁 105817 ~ 105817
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.parkreldis.2023.105817	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 Moriya Rika, Hokari Satoshi, Ohshima Yasuyoshi, Suzuki Ryoko, Nagai Asuka, Fujito Nobuhiro, Takahashi Atsunori, Aoki Nobumasa, Watanabe Satoshi, Koya Toshiyuki, Nakayama Hideaki, Izumizaki Masahiko, Kikuchi Toshiaki	4. 巻 106
2. 論文標題 Continuous positive airway pressure treatment reduces renal tubular damage in patients with obstructive sleep apnea: A retrospective single-center cohort study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Sleep Medicine	6. 最初と最後の頁 106 ~ 115
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.sleep.2023.03.028	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 Fujito Nobuhiro, Ohshima Yasuyoshi, Hokari Satoshi, Takahashi Atsunori, Nagai Asuka, Suzuki Ryoko, Aoki Nobumasa, Watanabe Satoshi, Koya Toshiyuki, Kikuchi Toshiaki	4. 巻 18
2. 論文標題 The relationship between adherence to continuous positive airway pressure and nasal resistance measured by rhinomanometry in patients with obstructive sleep apnea syndrome	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0283070
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0283070	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 Hakamata Mariko, Hokari Satoshi, Ohshima Yasuyoshi, Kagami Masayo, Saito Sakae, Motoike Ikuko N., Abe Taiki, Aoki Nobumasa, Hayashi Masachika, Watanabe Satoshi, Koya Toshiyuki, Kikuchi Toshiaki	4. 巻 60
2. 論文標題 Chronic Hypercapnic Respiratory Failure in an Adult Patient with Silver-Russell Syndrome	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 1921 ~ 1926
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2169/internalmedicine.5479-20	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 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 高橋 敦宣, 穂苅諭, 永井明日香, 鈴木涼子, 大嶋康義, 青木信将, 島賢治郎, 渡部聡, 小屋俊之, 菊地利明
2. 発表標題 慢性II型呼吸不全に潜在する抗ミトコンドリア抗体陽性患者に関する検討
3. 学会等名 第62回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高二酸化炭素血症患者に抗ミトコンドリア抗体陽性例が潜在している
2. 発表標題 高橋 敦宣, 穂苅 諭, 永井 明日香, 鈴木 涼子, 大嶋 康義, 島 賢治郎, 青木 信将, 渡部 聡, 小屋 俊之, 菊地 利明
3. 学会等名 第32回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大嶋康義、倉科健司、穂苅諭、永井明日香、鈴木涼子、青木信将、林正周、渡部聡、小屋俊之、菊地利明
2. 発表標題 2型呼吸不全と抗ミトコンドリアM2抗体の関係性
3. 学会等名 第30回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高橋 敦宣, 穂苅諭, 永井明日香, 鈴木涼子, 大嶋康義, 青木信将, 島賢治郎, 渡部聡, 小屋俊之, 菊地利明
2. 発表標題 慢性II型呼吸不全に潜在する抗ミトコンドリア抗体陽性患者に関する検討
3. 学会等名 第62回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大嶋康義、倉科健司、穂苅諭、永井明日香、鈴木涼子、青木信将、林正周、渡部聡、小屋俊之、菊地利明
2. 発表標題 型呼吸不全と抗ミトコンドリアM2抗体の関係性
3. 学会等名 第30回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会
4. 発表年 2021年

〔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
研究協力者	菊地 利明 (Kikuchi Toshiaki) (10280926)	新潟大学・呼吸器・感染症内科学分野・教授 (13101)	
研究協力者	高田 俊範 (Takada Toshinori) (40361919)	新潟大学・魚沼地域医療教育センター・特任教授 (13101)	
研究協力者	大平 徹郎 (Ohdaira Tetsuro)	国立病院機構西新潟中央病院・呼吸器センター内科・病院長	
研究協力者	坂井 邦彦 (Sakai Kunihiko)	新潟臨港病院・呼吸器内科・内科部長	
研究協力者	穂苅 諭 (Hokari Satoshi) (00771213)	新潟大学・呼吸器・感染症内科学分野・特任助教 (13101)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究協力者	鈴木 涼子 (Suzuki Ryoko) (60865070)	新潟大学医歯学総合病院・呼吸器・感染症内科・医員	

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