

厚生省特定疾患

呼吸器系疾患調査研究班

呼吸不全調査研究班

平成10年度研究報告書

平成11年3月

呼吸不全調査研究班

主任研究者 栗山喬之

厚生省特定疾患
呼吸器系疾患調査研究班
呼吸不全調査研究班
平成10年度研究報告書

平成11年3月

呼吸不全調査研究班

主任研究者 栗山喬之

平成10年度（1999年）呼吸不全調査研究報告書

目 次

班員名簿

総括報告	1
	栗山 喬之
総括報告	17
	福地義之助
総括報告	19
	大井 元晴
総括報告	21
	国枝 武義

分担研究報告

肺好酸球性肉芽腫症および若年性肺気腫の 診断規準・重症度規準	23
	栗山 喬之 他
肺容量減少手術施行例における生命予後の検討	32
	白土 邦男 他
慢性肺気腫症への volume reduction surgery —各術式の術後成績の比較—	34
	白日 高歩 他
本邦における重症肺気腫の肺容量減少手術（LVRS）、 薬物療法・呼吸リハビリテーションの現状 —全国アンケート調査のまとめ—	39
	福地義之助 他
大阪府立羽曳野病院における肺気腫患者の データベースの構築（第二報）	43
	木村謙太郎 他
年齢からみた喫煙による肺気腫性変化の縦断的検討	47
	金沢 実 他
早期肺気腫病変形成における好中球関与の新しい証拠	51
	西村 正治 他
HO-1 遺伝子多型性と肺気腫発症の関連性の解析	55
	山谷 陸雄 他

ウイルス感染による慢性肺気腫急性増悪の解明.....	59
	山谷 睦雄 他
好中球エラスターゼによる細胞の形態変形と剥離： アクチン重合の関与.....	62
	堀江 孝至 他
慢性気道炎症における macrophage migration inhibitory factor (MIF) 関与の可能性.....	66
	西村 正治 他
Matrix metalloproteinase (MMP) 発現に対する レチノイン酸の制御.....	70
	福地義之助 他
日本人の mEPHX 遺伝子多型と肺気腫発症の感受性.....	74
	西村 正治 他
慢性閉塞性肺疾患の成因に及ぼす喫煙の感受性の 遺伝的背景.....	77
	福地義之助 他
呼吸不全6疾患の定点モニタリング.....	79
	栗山 喬之 他
原発性肺胞低換気症候群および肥満低換気症候群の 診断基準・重症度基準および予後解析.....	83
	栗山 喬之 他
在宅人工呼吸療法および非侵襲人工換気療法の現状 —平成10年度全国アンケート調査報告—.....	87
	木村謙太郎 他
原発性肺胞低換気症候群における遺伝学的検討.....	91
	栗山 喬之 他
『near fatal エピソード』をもつ慢性呼吸器疾患患者 の呼吸管理の現状と問題点 —呼吸不全分科会ワーキング・グループ6施設の調査結果—.....	94
	栗山 喬之 他
Thyrotropin Releasing Hormone の 閉塞型睡眠時無呼吸患者の覚醒時化学感受性 に対する効果.....	97
	白土 邦男 他
睡眠時無呼吸症候群 (SAS) における組織低酸素の評価 (第3報).....	101
	西村 正治 他
睡眠時無呼吸症候群患者における血清BNPの変化.....	105
	大井 元晴 他

経鼻持続気道陽圧治療中の閉塞性睡眠時無呼吸症候群 患者の内臓脂肪量、血中レプチン濃度の変化……………	110
	大井 元晴 他
低酸素換気抑制に対する抑制性神経伝達物質の関与……………	113
	栗山 喬之 他
中枢性ヒスタミンによる呼吸変化……………	117
	栗山 喬之 他
呼吸不全治療に関する分子生物学的研究……………	122
	白澤 卓二 他
重症度基準よりみた原発性肺高血圧症の臨床的検討……………	130
	栗山 喬之 他
慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対する肺血栓内膜摘除術の 適応基準に関する検討……………	134
	栗山 喬之 他
慢性血栓塞栓性肺高血圧症の臨床病態に関する研究……………	137
	国枝 武義 他
肺高血圧を伴う慢性肺血栓塞栓症における体格指数 (BMI) に関する研究 —急性例との比較—……………	141
	国枝 武義 他
難治性肺高血圧症における血中サイトカインの解析……………	145
	栗山 喬之 他
慢性肺血栓塞栓症における肺高血圧症合併の有無に 関する凝固線溶機構と血管内皮細胞の関与……………	148
	金沢 実 他
難病特別研究員報告	
原発性肺胞低換気症候群の新しい治療法開発を目指した 基礎的検討：中枢呼吸化学受容機構における CO ₂ 受容細胞メカニズムの解析……………	153
	岡田 泰昌
平成10年度「呼吸不全班」研究成果の刊行……………	161

呼吸器系疾患調査研究班 呼吸不全分科会
班員名簿（平成10年度）

呼吸器系疾患調査研究班 呼吸不全分科会 班員名簿（平成10年度）

区分	氏名	所属	職名	〒	住所
主任研究者	栗山 喬之	千葉大学医学部肺癌研究施設第二臨床研究部門	教授	260-8670	千葉市中央区亥鼻1-8-1
分担研究者	白土 邦男	東北大学医学部内科学第一	教授	980-8574	仙台市青葉区星陵町2-1
	福地 義之助	順天堂大学医学部呼吸器内科	教授	113-0033	文京区本郷2-1-1
	西村 正治	北海道大学医学部内科学第一	助教授	060-8638	札幌市北区北15条西7丁目
	大井 元晴	京都大学再生医科学研究所	助教授	606-8397	京都市左京区聖護院川原町53
	国枝 武義	慶應義塾大学伊勢慶應病院内科	教授	516-0041	伊勢市常磐2-7-28
	白日 高歩	福岡大学医学部外科学第二	教授	814-0180	福岡市城南区七隈7-45-1
研究協力者	堀江 孝至	日本大学医学部第一内科	教授	173-8610	板橋区大谷口上町30-1
	金沢 実	埼玉県立循環器・呼吸器病センター呼吸器内科	副病院長	360-0105	埼玉県大里郡江南町坂井1696
	木村 謙太郎	大阪府立羽曳野病院呼吸器科	部長	583-8588	羽曳野市はびきの3-7-1
	山谷 睦雄*	東北大学医学部老人科	助手	980-0872	仙台市青葉区星陵町1-1
	橋本 修二*	東京大学大学院医学系研究科健康科学・看護学専 疫学・予防保健学	助教授	113-0033	文京区本郷7-3-1
	白澤 卓二*	(財)東京都老人総合研究所分子遺伝学	室長	173-0015	板橋区栄町35-2
難病特別研究員	岡田 泰昌	慶應義塾大学 月が瀬リハビリテーションセンター内科	講師	410-3293	静岡県田方郡天城湯ヶ島月ヶ瀬.380-2

*横断的基礎研究グループ構成員

總 括 報 告

総合研究報告

栗山 喬之*

1996 - 98年の3年間の呼吸不全調査研究班の研究活動を総括する。

研究の目的

本研究の目的は、臨床的には、呼吸不全関連6疾患について、その原因を究明し、同時に、新たな治療法を追求・開発することである。さらに、病因の追求および治療法の開発につながる臨床研究課題、及び原因的治療法を確立するための基礎研究課題をとりあげ、研究を推進することにある。

(1) 若年性肺気腫

肺気腫の早期発見、およびそれによる呼吸不全への進展の防止を目指すことが患者の予後およびQOLの改善につながると考えられる。臨床的には、概念・診断基準の確立、疫学班との共同の全国疫学調査、全国疫学調査にて集積された症例の臨床疫学的検討（病態の検討）、重症度基準の確立、包括的内科治療へのアプローチ、喫煙の肺機能・気腫病変に及ぼす影響、外科的治療の適応およびその効果を明らかにすることを目的とする。基礎的検討としては、肺気腫発症・喫煙の感受性に関連する遺伝子の検討、好中球・サイトカイン・細胞外マトリックスの面からの発症機序の検討、増悪時のウイルス感染の関与・気道炎症の制御に関する研究を行う。さらに、呼吸不全に陥った際の治療応用の可能性を考慮して、肺から組織への酸素運搬を担っているヘモグロビン分子の酸素親和性を、遺伝子工学的手法を用いることにより変位させ、呼吸不全状態の組織呼吸を改善を図ることを目標にする。

(2) ヒスチオサイトーシスX

特に肺好酸球性肉芽腫症に焦点をあて、診断基準の確立（臨床的・画像的・病理学的）、疫学班との共同の全国的検討（病態の検討）、重症度基準の確立を行う。

千葉大学医学部肺癌研究施設第二臨床研究部門

*「呼吸不全」調査研究班 主任研究者

(3) 肥満低換気症候群

臨床的には、概念・診断基準の確立、疫学班との共同の全国疫学調査、全国疫学調査にて集積された症例の臨床疫学的検討（病態の検討）、重症度基準の確立、合併症の発症機序の解明、予後の解析、組織低酸素の評価法の開発、呼吸調節の検討からの新しい治療法の開発をすること等を目的とする。特に、在宅人工呼吸器療法の治療体系の確立を目的とし、その一環として鼻マスクによるnasal CPAP療法の確立を目指す。さらに、基礎的検討としては、発症機序に関係する呼吸調節系の異常について検討し、それに対する対策、治療が可能かどうかを模索する。

(4) 肺泡低換気症候群

臨床的には、概念・診断基準の確立、疫学班との共同の全国疫学調査、全国疫学調査にて集積された症例の臨床疫学的検討（病態の検討）・遺伝学的検討、重症度基準の確立、在宅人工呼吸療法の現状の把握、near fatalエピソードを起こした症例の解析、呼吸調節の検討からの新しい治療法の開発をすること等を目的とする。とりわけ、在宅人工呼吸器療法の治療体系を確立するための一環として、鼻マスクによるNIPPVの確立を目指す。さらに、基礎的検討としては、中枢性ヒスタミンの呼吸調節機構への影響の解析、低酸素換気抑制に関与する抑制性神経伝達物質の解析、中枢化学受容機構の炭酸ガス受容機構の解析を行うことにより、病因解明のための基礎的検討を行う。

(5) 原発性肺高血圧症

臨床的には、概念・診断基準の確立、疫学班との共同の全国疫学調査、全国疫学調査にて集積された症例の臨床疫学的検討（病態の検討）・遺伝学的検討、重症度基準の確立、血管拡張療法の適応および効果を明らかにすること、膠原病性肺高血圧症との比較検討、肺移植をめぐる条件の整備（肺移植適応検討会の設置、肺移植を行う

施設選択基準、肺移植ドナー適応基準、肺移植レシピエント選択基準、インフォームドコンセントの作成)を通して、原発性肺高血圧症の病因解明・治療指針の確立を目的とする。また、特定疾患治療研究事業対象疾患の認定を得ることを図る。基礎的検討としては、炎症細胞からのサイトカイン分泌が肺循環障害に及ぼす影響に着目し、その抑制効果を検討することにより臨床応用を目指す。さらに、低酸素が肺高血圧の増悪をもたらしているため、肺動脈の低酸素に対する応答を検討する。

(6) 慢性肺血栓塞栓症

臨床的には、概念・診断基準の確立、疫学班との共同の全国疫学調査、全国疫学調査にて集積された症例の臨床疫学的検討(病態の検討)・遺伝学的検討、重症度基準の確立、血液凝固線溶系の異常の検討を通して、慢性肺血栓塞栓症の病因解明・内科的および外科的治療指針の確立を目的とする。また、特定疾患治療研究事業対象疾患の認定を得ることを図る。

研究の概要および成果

● 疫学研究に関して、平成8年と9年には全国疫学調査で断面的把握を行ったが、平成10年度は患者数の推移把握のために定点モニタリングを行い、その継続的実行の可能性を検討した。

以下に、本研究班の成果を疾患別に分けて報告する。

[1] 若年性肺気腫

● 概念の確立

国内外の文献検索を広くに行い、若年性肺気腫の概念を整理し、呼吸不全症としての統一的な疾患概念および診断基準を定義した。若年性肺気腫の概念として、慢性肺気腫のうち、喫煙者では50歳以下で発症、非喫煙者では60歳以下で発症したものと定義する。これは、 $\alpha 1$ -アンチトリプシン欠損症、喫煙により肺胞壁の破壊がより強く起こるなどの何かしらの先天的・遺伝的要因が肺気腫の若年発症に関与しているのではないかと、ということを念頭に置いたものである。完成されてしまった肺気腫は難治性・非可逆性疾患であり、今後は早期の肺気腫の診断・治療、さらにはその効果的な予防対策が必要になる。

● 診断基準の作成(表1)

● 臨床疫学的検討

これに基づき、疫学調査班と共同で、全国呼吸器治療機関に対する一次および二次のアンケート調査を施行した。一次調査の結果、全国推計患者数は190人(150-230人)であった。二次調査では75例の若年性肺気腫症

表1 若年性肺気腫の診断基準

若年性肺気腫の診断基準としては、以下の年齢条件、臨床所見、画像所見、肺機能検査所見を満たす場合とした。

- (1) 年齢：おおよその目安として、喫煙者(断煙者を含め)では50歳以下、非喫煙者では60歳以下。
- (2) 臨床所見(自覚症状)：持続的な労作時呼吸困難(Hugh Jones II度以上を目安)を主症状とする(咳嗽、喀痰、発作性の喘鳴を伴うことがある)。
- (3) 画像所見：胸部X線検査にて、横隔膜低位(第11肋骨以下)・平底化などの過膨脹所見を認める。胸部HRCTないしはthin-slice CTにて(参考所見、必須ではない)、上・中・下肺野のいずれのスライスでも、肺野の低吸収領域が広範に認められる。
- (4) 肺機能検査所見：一秒率($FEV_{1.0}\% = FEV_{1.0}/FVC$)が70%以下。 $\%DL_{CO}$ が70%以下(参考所見、必須ではない)。特徴的なFlow-Volume曲線(参考所見)。

例を集積した。その解析結果は以下のとおりである。

男性61例(81%)、女性14例と男性優位であった。 $\alpha 1$ -antitrypsinの低下(150 mg/dl以下)を認めた症例は4例(5%)のみであった。肺気腫の家族歴は5例に認められた(7%)。喫煙歴は57例(76%)に認め、男性では85%が、女性では64%が喫煙者であり、男性の方が有意に喫煙者の割合が多かった。喫煙開始年齢は20歳およびそれ以前の症例が86%と大多数を占めた。BMI 18以下のpulmonary cachexiaを認める症例を31%に認める一方、26以上の肥満を認めた症例は4%に過ぎなかった。閉塞性換気障害とBMIに正の相関を認め、閉塞性障害の強いほどBMIが低値を呈することが認められた。また、閉塞性障害の強いほど、H-Jで評価した呼吸困難の程度が強いことが認められた。合併症では、気管支喘息の合併を31%に認めた。予後に関して、悪化例を20%に、死亡例を5%に認め、死因は全例、呼吸不全であった。

若年性肺気腫症は男性に多く認められ、発生に関しては喫煙との関係は強く示唆されるが、それ以外の遺伝的要因も考慮する必要があると思われた。 $\alpha 1$ -antitrypsinの低下例は少数で、それ以外の遺伝的関与を考慮する必要があると思われた。低栄養状態と閉塞性換気障害には関係があり、栄養対策の必要性が示された。悪化・死亡例もおおよそ4分の1に認められ、肺気腫の進展を防ぐ治療法の模索が必要と考えられた。

さらに、胸部X線画像(CT画像を含む)を集積した症例に関して、多施設の協力を得て臨床疫学的検討を検討した。その結果、確かに、若年発症の肺気腫が日本においても存在することが明らかとなった。また、施設外検

討の結果、若年性肺気腫と診断された症例は、必ずしも同一の臨床病理学的範疇 (clinico-pathological entity) には属さないことが示唆された。全肺野にCT上LAAを認め、典型的肺気腫と呼べる症例以外に、過膨張は存在するがLAAの程度が軽度である画像上の非典型的症例、気腫性肺気腫と呼べる症例なども含まれることが明らかとなった。典型的肺気腫の症例は全例男性・早期からの喫煙者であり、それら症例の肺気腫成立に関しては、喫煙に対する感受性が亢進している可能性が示唆された。喫煙に対する感受性の問題も含め、肺気腫の発症機序に関しては、さらなる検討が必要と考えられた。

● 重症度基準の作成 (表2)

表2 若年性肺気腫の重症度基準

%一秒量 (予測式は日本呼吸器学会のものを用いる) の値により、以下のように重症度を設定した。

Stage 1	FEV ₁ % predicated 80 %以上 (FEV ₁ % predicted ≥ 80 %)
Stage 2	FEV ₁ % predicted 70 %以上、80 %未満 (70 % ≤ FEV ₁ % predicted < 80 %)
Stage 3	FEV ₁ % predicted 50 %以上、70 %未満 (50 % ≤ FEV ₁ % predicted < 70 %)
Stage 4	FEV ₁ % predicted 35 %以上、50 %未満 (35 % ≤ FEV ₁ % predicted < 50 %)
Stage 5	FEV ₁ % predicted 35 %未満 (FEV ₁ % predicted < 35 %)

● 気腫性病変と気道病変

診断上の留意点としては、肺気腫には気道疾患を合併する症例が多数認められることが知られている。そのために胸部CT診断上、LAA % (肺野面積に対するLAAの占める割合) と同時に右B1気管支・気管面積比を計測することにより、気腫性病変と気道病変を識別し、早期診断の補助とすることが判明した。

● 喫煙と気腫性病変

発症機序に関する基礎的検討として、喫煙による肺構造変化の縦断的検討を行った。4年間の追跡調査による肺機能検査所見では、喫煙の有無によらず変化は認められなかった。しかし、胸部CTによる検討では、上・中肺野の%LDA (低吸収域の相対面積) の増加は喫煙の影響と考えられ、禁煙後も上肺野の変化は持続することが認められた。また、喫煙の気管支肺細胞への影響に関する検討の結果、喫煙による気道過分泌の機序としてCFTRおよびmucin遺伝子の発現亢進が関与している可能性が考

えられた。年齢からみた喫煙による肺気腫性変化の縦断的検討を行った。その結果、若年と考えられる60歳未満の対象症例において、60歳以上の対象症例と同様に精密肺機能検査では気腫化病変を検出できないが、HRCTにより検出する可能性が示唆された。

● 発症機序—好中球関与の可能性—

気腫病変の形成には、肺内のIL-8と好中球エラスターゼの関与が推定された。また、このIL-8は肺胞マクロファージ以外から分泌されていることが示唆された。CT上気腫病変のある群ではない群に比べて、BAL液中のLTB₄濃度が有意に高値を示した。BAL液中のLTB₄の結果は、早期肺気腫病変の形成における好中球の関与を示唆していると考えられる。若年性肺気腫症は男性に多く認められ、発生に関しては喫煙との関係は強く示唆されるが、発症機序は不明であり、その機序として遺伝的要因も考慮する必要があると考えられる。発症機序に関係して、早期肺気腫病変に対する好中球の関与を、好中球特異的顆粒由来であるhuman neutrophil lipocalin (HNL) と好中球から分泌される2種類のmatrix metalloproteaseであるMMP-8とMMP-9を測定した。胸部CT所見にて早期気腫病変のある喫煙者では、気腫病変のない群と比較して、BAL液中の好中球数には有意差はなかったが、BAL液中のHNL濃度およびMMP-8・MMP-9の量は有意に高値であり、早期肺気腫病変形成における好中球関与が示唆された。成因として、エラスターゼとそのインヒビターの不均衡が考えられている。好中球エラスターゼはエラスチン・コラーゲンなどの細胞外マトリックスを分解する作用が知られているが、基礎的検討として、好中球エラスターゼによる肺胞II型細胞と気管上皮細胞の形態変化と剥離に関する細胞内シグナルを解析した。その結果、好中球エラスターゼによる細胞形態の変化と剥離に、Erk (extracellular regulated kinase, mitogen-activated protein kinase)・GTP結合蛋白Rhoを介する細胞内シグナルの関与が示唆された。

● 発症機序—喫煙に対する感受性—

○ HO-1の遺伝学的検討

喫煙による肺気腫発症のメカニズムの一つとして活性酸素の関与が考えられる。従って喫煙者で肺気腫に罹患する症例は、遺伝的に活性酸素を不活化する作用が弱いという可能性が考えられる。ヘムオキシゲナーゼ (HO-1) は熱ショック蛋白であり、強力な抗酸化作用を持つ。HO-1遺伝子の5'上流域には熱ショック蛋白の遺伝子発現に必要なヒートショックエレメントが存在する。そのエレメントを抑制する遺伝子の一つは、そのエレメントのすぐ下流にあるGTの反復配列である。このGTの反復配列

にはポリモルフィズムがあり、GT反復配列の長短が発現量の多少が影響することが考えられる。そこで、喫煙による肺気腫発症のしやすさとHO-1遺伝子の酸化ストレス時の発現し難さ、即ちGT反復配列の長短が関係している可能性が考えられる。実際、肺気腫群では、そうでない群と比較して、GT反復配列が長い傾向が認められた。また、GT反復配列数とHO-1の発現量には負の相関が認められた。

○ ミトコンドリア (mit) 遺伝子型Mt 5178A/Cの検討

肺気腫の発症に遺伝的背景を持った喫煙の感受性が存在する可能性について、喫煙による酸化的ストレスという観点からミトコンドリア (mit) 遺伝子型Mt 5178A/Cに関して検討した。mitDNAを増幅して、PCR-RFLP法により遺伝子多型を鑑別した。肺気腫症例は全例喫煙者であったが、A型 (Mt 5178A) とC型 (Mt 5178C) の双方を認めた。喫煙指数Brinkman indexは、C型がA型に比較して有意に低かった。このことより、肺気腫発症に関しては、C型は喫煙に対する感受性がA型に比較して強い可能性が推測された。

○ mEPHXの遺伝学的検討

肺気腫の重要な外因は喫煙だが、肺気腫発症に関わる内因については明らかではない。最近英国のグループより、肺気腫発症の感受性とepoxideの代謝酵素のmicrosomal epoxide hydrolase (mEPHX)の遺伝子多型が関連するという報告があった。しかし、対象は臨床診断によるCOPDと中等症以下の肺気腫合併肺癌切除例であるため、今回は肺CT検査で確診のついた、臨床症状を有する肺気腫患者を対象にその関係を追試した。肺気腫患者70名と肺気腫病変のない喫煙者67名、気管支喘息患者44名の3群の末梢白血球のDNAについて直接シーケンス法及びPCR-RFLP法によりexon-3とexon-4の遺伝子変異の頻度を検討した。結論として、3群間で差を認めず、今回の対象症例では喫煙による肺気腫発症の感受性とは関連しなかった。人種差あるいは対象選択方法の違いが一つの理由と考えられる。

● 病態の解析

○ MIFの関与

MIFは肺への好中球遊走に関与する可能性があり、抗MIF抗体前投与はそれを抑制しうることが示されている。今年は、ヒトの慢性気道炎症に着目し、MIFが気管支喘息と肺気腫の病態に関与している可能性を探るため検討を行なった。気管支喘息 (n=25)、肺気腫 (n=51) および健常者 (n=17) の血清MIF濃度の測定では、3群間に有意差はなかったが、誘発喀痰中の濃度は喘息 (n=14)、肺気腫 (n=17) いずれでも健常者 (n=7) より

高値だった。しかし喀痰中MIF濃度と喀痰中の細胞分画やECP、好中球エラスターゼ濃度との相関はいずれの疾患群でもなかった。以上の結果はMIFが気管支喘息や肺気腫などヒトの慢性気道炎症に関与している可能性を示唆した。しかし、その由来やそれぞれの病態への関わりの詳細については不明であり、今後の検討が必要であると思われた。

○ ウイルス感染と気道炎症

ウイルス感染がもたらす気道炎症の機序を検討したが、ライノウイルス感染による気道上皮のサイトカイン・ICAM-1合成亢進が気道炎症をもたらすことが示唆された。この結果から、ウイルス感染制御は気道炎症を緩和すると考えられた。また、エリスロマイシンの投与は、ICAM-1の減少により、サイトカインの分泌を抑制することが示された。臨床的検討として、慢性肺気腫患者の急性増悪時に、血中ICAM-1およびIL-6の上昇を認めた。また、ライノウイルス感染により、気道上皮細胞によるサイトカイン合成の増加、そしてLDL受容体の発現増加が認められた。これらのことより、ICAM-1およびLDL受容体の発現抑制を介した治療法の開発により、肺気腫の急性増悪を制御しうることが示唆された。

● 包括的内科治療

内科的治療としての呼吸困難対策としては、胸壁高頻度振動法による呼吸困難感の緩和および、抗コリン剤吸入によるAir trappingの改善、運動時呼吸困難感の改善が認められた。日本における肺気腫のVRS、薬物療法、呼吸リハビリテーションの現状を解析して、VRS適応の可能性のある肺気腫を対象とした包括的内科治療のガイドラインを検討した。その結果、包括的呼吸リハビリテーション内容の充実、標準化が必要であり、最大限の包括的内科治療に関するコンセンサスを確立する必要があると思われた。

● VRSの適応基準 (表3)

● VRSの臨床的意義

外科的治療としてVolume Reduction Surgery (VRS)による治療成績の解析が施行され、VRSによる肺機能改善は2-3年は保たれると考えられ、VRSを施行しなかった場合に比較して、予後が数年間延長される可能性が示唆された。また、VRSにより、一回心拍出量の増加、肺血管抵抗の低下が認められ、肺循環機能の改善が得られることが認められた。術式の検討として、片側に比較して、両側胸腔鏡下手術の方が、より肺機能上の改善効果が大きいことが認められた。また、両側胸腔鏡下手術と胸骨縦切法 (Pneumectomy) では、同様の肺機能上の改善が得られることも認められた。しかしながら内科的

表3 VRSの適応基準

1. 臨床プロフィール

診断の確定した安定期の肺気腫患者
 年齢：< 80歳
 呼吸困難：F-H-J Grade III以上
 日常生活能：呼吸器リハビリテーションに耐えられること（6分間歩行200 m以上）酸素吸入の有無は問わない
 ライフスタイル：喫煙のコントロール、栄養保持に十分な食事
 治療歴：最大限の内科的治療を受け、その効果が限界に達している。
 インフォームド・コンセント：手術リスク、予後改善の見通しを含めて十分

2. 画像診断

CT、シンチグラムを含めた画像診断で気腫肺部分が不均一に分布した切除対象領域が特定でき（heterogeneity, inhomogeneous distribution）
 Target Areaの選定が可能である。

3. 肺機能検査所見

閉塞性換気障害
 $FEV_{1.0} < 1.0 \text{ L}$; $\% FEV_{1.0} < 35 \%$
 肺過膨脹
 $\% TLC > 120 \%$; $\% RV_{\text{box}} > 250 \%$; $RV/TLC > 50 \%$
 $Cst > 0.3 \text{ L/H}_2\text{O}$
 $\% DLco < 60 \%$

適応除外例として挙げられるもの

高度の胸膜癒着
 気管支喘息コンポーネントが著明な例
 炎症性変化のコントロールが不十分な例
 び慢性に分布する肺気腫
 高CO₂血症 ($PaCO_2 > 60 \text{ mmHg}$ on RA at rest)
 肺高血圧（平均肺動脈圧 $> 30 \text{ mmHg}$ after O₂ inhalation）

薬物療法の限界、高度な呼吸器リハビリテーションの効果との対比、長期予後の予測、残存肺の積極的な機能維持法など、肺移植の適応も含めて、未だ検討すべき課題も少なくないことが認識された。

● 治療戦略

○ レチノイン酸と細胞外マトリックス

肺気腫における肺泡破壊の過程で、肺組織の protease - antiprotease のバランスが重要であることは知られている。肺で働くプロテアーゼとして、好中球エラスターゼの他に、好中球・マクロファージ由来の matrix metalloprotease (MMP) が知られている。レチノイン

酸 (RA) とその受容体は胎生期の肺胞形成を促進することが報告されている。そこで、RA の肺気腫の発症予防・内科的治療への応用の可能性を探るために、RA が MMP の発現制御に及ぼす影響について細胞レベルで検討を行い、エラスターゼ活性を持つ MMP-9 の発現が RA により抑制されることを明らかにした。

○ 変異ヘモグロビンの遺伝子工学的作成

変異ヘモグロビンを遺伝子工学的手法により作成することにより、慢性呼吸不全症例の組織低酸素血症の改善を図ろうとする試みを施行した。ヘモグロビン分子は、種を越え生体内の酸素運搬機能をつかさどる分子で、種々の生活環境の中で、分子進化を果たしてきた分子である。従って、ヘモグロビン分子に認められる種特異的の一次構造は、種々の生物の体内での酸素運搬様式を反映していると考えられている。実際、ナイル川に棲息するワニは長時間の水中滞在が可能であるが、これらのワニのヘモグロビンは重炭酸が結合することにより、酸素に対する親和性が、劇的に低下することが知られている。これまでに、ワニの特異的のアミノ酸配列を部分導入したヒトヘモグロビンは、ワニ型酸素親和性を獲得することができると報告されている。一方、ヘモグロビン α 鎖 96 番目のバリンがトリプトファンに変異すると酸素解離曲線が右方へ移動し、チロジンに変異すると左方移動することが *in vitro* の実験系で報告されている。これらの結果に基づき、(1) 重炭酸に対するアロステリック効果変異、(2) 右方移動変移、(3) 左方移動変移が生体内で組織呼吸に及ぼす影響を遺伝子工学・胚工学的手法を用いて、ヘモグロビン遺伝子改変マウスを作成することにより、生理学的検討を行い、慢性呼吸不全に対する遺伝子治療の可能性を検討することを最終目標としている。ヒトの異常ヘモグロビン血症の臨床像の検討より、酸素解離曲線において右方移動を示す変異ヘモグロビンは、末梢組織への酸素運搬に優位性があると考え、Hb Titusville 型変異導入マウス、Hb Presbyterian 型変異導入マウスの作製、さらに重炭酸の蓄積によって著明な酸素親和性の低下を示す、ワニ特異的のアミノ酸配列導入マウスの作製を行っている。Presbyterian 型変異導入マウスは標的遺伝子改変ベクターを作製後、変異導入 ES 細胞を確立、キメラマウスを作製した。Titusville 型変異導入マウスは標的遺伝子改変ベクターを作製後、変異導入 ES 細胞を確立した。ワニ特異的のアミノ酸配列導入マウス作製戦略では α および β グロビン標的の遺伝子改変ベクターを作製した。さらに、将来的に遺伝子治療を視野に入れ、低酸素応答性エンハンサー配列をヒトエリスロポイエチン遺伝子より単離し、その低酸素遺伝子応答を検討した。

[2] ヒスチオサイトーシス X

● 診断基準の作成 (表4) (表5)

● 重症度基準の作成 (表6)

表4. 肺好酸球性肉芽腫症の診断基準

肺好酸球性肉芽腫症の診断基準としては、以下の臨床所見、画像所見、病理組織学的所見を満たす場合とした。

(1) 肺好酸球性肉芽腫症診断基準

I. 臨床所見

- (1) 20 - 40 歳を中心とする年齢層で、男性に多い (男女比 3 : 1)。また、喫煙者に多い (90 % 以上)。
- (2) 自覚症状咳嗽、息切れ、胸痛 (自然気胸合併が 20 - 30 %)、無症状の症例もある (40 - 50 %)

II. 画像所見

- (1) 胸部 X 線検査にて、上中肺野優位に網状影・粒状影が認められ、時に薄壁小輪状影・浸潤影が混在する。

- (2) 胸部 CT 検査にて、

- ① 通常 5 mm 以下の小粒状 (結節状) 影、小輪状影等が上、中肺野優位に認められる。個々の陰影の辺縁は明瞭なこともあるが、不明瞭なこともある。分布に規則性は認め難いが、小葉中心性と認識されることもある。
- ② 数 mm から最大数 cm までの多数の薄壁嚢胞が、上・中肺野中心に認められる頻度が高い。
- ①②は併存することもあるが、併存しないこともある。

III. 病理組織学的所見 開胸、ないしは胸腔鏡下肺生検による組織診断が望ましい。

(主要所見)

肺生検による標本にて、主として大型で深い切れ込みのある核を有し、胞体がエオジンに淡染する Langerhans 細胞 (免疫染色で S100 蛋白陽性、細胞膜に CD1a・CD1c・CD4 などの抗原を発現し、IgG-Fc レセプターを有する細胞、電顕的には Birbeck 顆粒陽性) からなる肉芽腫 (しばしば好酸球を含む) を、肺泡領域あるいは呼吸細気管支壁から末梢気道壁に認める。

(補足所見)

- (1) 細気管支周囲などに stellate fibrosis を認める。
- (2) 主として細葉中心性に嚢胞状病変を認める。嚢胞壁の線維化の程度は一定しないが、弾性線維の破壊・消失が認められる。
- (3) 慢性経過例では、広範囲に多発性の薄壁嚢胞性病変、瘢痕が認められる場合がある。

(参考) 気管支肺胞洗浄液中の Langerhans 細胞が総細胞数の 5 % 以上認められた時は組織所見と同等に扱う。

表5. 肺病変を伴う Hand-Schüller-Christian 病診断基準

I. 臨床所見

- (1) 多くは小児期の発症であり、20 歳以上の発症は 10 - 20 %。
男性に多い (男女比 2 ~ 3 : 1)
- (2) 自覚症状 (呼吸器系) 咳嗽、息切れ、胸痛 (自然気胸合併例)、
無症状の症例もある
- (3) 他覚所見：他臓器病変として、頭蓋骨の欠損 (骨の黄色腫様変
化)・眼球突出・尿管症が認められることがある。

II. 画像所見

- (1) 胸部 X 線検査にて、間質性肺炎を疑わせる、網状粒状影・
輪状影・浸潤影・嚢胞形成を認める。
- (2) 胸部 CT 検査にて、広範な小粒状影、線状影、嚢胞性陰影、
胸膜肥厚を認める。

III. 病理組織学的所見

肺生検による標本にて、コレステリンに富む泡沫状細胞の著しい浸潤を伴う肉芽腫性病変、異型性のない Langerhans 細胞の肺固有間質 (胸膜、小葉間隔壁、肺動脈気管支周囲結合織) への浸潤、間質の線維化を認める。ただし、気管支壁内および肺胞壁の変化には乏しい。

表6. ヒスチオサイトーシス X の重症度基準

動脈血酸素分圧の値 (安静時、座位) により、
以下のように重症度基準を設定した。

- | | |
|---------|--|
| Stage 1 | PaO ₂ 80Torr 以上 (PaO ₂ ≥ 80Torr) |
| Stage 2 | PaO ₂ 70Torr 以上、80Torr 未満
(70Torr ≤ PaO ₂ < 80Torr) |
| Stage 3 | PaO ₂ 60Torr 以上、70Torr 未満
(60Torr ≤ PaO ₂ < 70Torr) |
| Stage 4 | PaO ₂ 55Torr 以上、60Torr 未満
(55Torr ≤ PaO ₂ < 60Torr) |
| Stage 5 | PaO ₂ 55Torr 未満 (PaO ₂ < 55Torr) |

● 臨床疫学的検討

疫学調査班と共同で、全国呼吸器治療機関に対する一次および二次のアンケート調査を施行した。一次調査の結果、全国推計患者数は160人(140-180人)であった。二次調査では組織学的診断の得られた73例の肺好酸球性肉芽腫症例を集積した。その解析結果は以下のとおりである。

男性56例、女性17例で、年齢は20歳代が最も多く、平均は35.7歳であった。家族歴では、一例にのみ兄弟発生を認めた。喫煙歴は68/73(93%)に認めた。検診発見が44%、自覚症状による受診発見が52%に認められた。画像所見での陰影の分布は、全肺野(51%)と上中肺野(32%)が多く、嚢胞状影、小結節影、網状影がその性質として多く認められた。ステロイド治療ありが34%に認められた。予後は、改善・不変が78%に、悪化・死亡が22%に認められた。肺好酸球性肉芽腫症は若年男性に多く認められ、発生に関しては遺伝的関与は少なく、喫煙との関係が強く疑われた。画像上の陰影は、上中肺野型よりも全肺野に広がる症例が多く認められた。悪化・死亡例もおよそ4分の1に認められ、慎重な経過観察が必要と考えられた。

[3] 肥満低換気症候群

● 診断基準の作成(表7)

表7. 肥満低換気症候群の診断基準

肥満低換気症候群の概念を整理し、呼吸不全症としての統一的な疾患概念および診断基準を以下のように定義した。

診断基準としては、以下の(1)~(4)のすべてを満たす場合とした。

- (1) 高度の肥満(BMI \geq 30 kg/m²)を呈する。
- (2) 日中における高度の傾眠を呈する。
- (3) 慢性の高炭酸ガス血症(PaCO₂ \geq 45 mmHg)を呈する。
- (4) 睡眠時呼吸障害の重症度が重症以上(無呼吸指数 \geq 30、SaO₂最低値 \leq 75%、SaO₂<90%の時間が45分以上または全睡眠時間の10%以上、SaO₂<80%の時間が10分以上、などを目安にして総合的に判定する)であること。

● 臨床疫学的検討

これに基づき、疫学調査班と共同で、全国呼吸器治療機関に対する一次および二次のアンケート調査を施行した。一次調査の結果、全国推計患者数は180人(150-210人)であった。二次調査では確定診断の得られた74例の肥満低換気症候群症例を集積した。その解析結果は以下のとおりである。

男性54例、女性20例と男性に多く認めた。同病の家族歴を有する症例を3例(5.4%)に認めた。運転免許所有者の59%で居眠り運転を経験していた。合併症として、高血圧症(63%)、肺高血圧症(34%)、多血症(43%)、右心不全(34%)を認めた。これらの合併症の合併頻度は、睡眠時無呼吸症候群250例の合併症と比較して、高率に高血圧症および右心系の合併症を有していた。治療経過としては、悪化1例、死亡4例を認め、死亡頻度は睡眠時無呼吸症候群患者の4.6倍であると推計された。循環器系の合併症の有無は睡眠呼吸障害の予後の規定因子の一つと考えられるが、睡眠時無呼吸症候群の重症型と位置づけられる肥満低換気症候群では、高血圧症のみならず、右心系の合併症の有無が予後に関与することが示唆された。

● 重症度基準の作成(表8)

集計された74例について重症度基準により分類すると、Stage 1は1例(1%)、Stage 2は7例(10%)、Stage 3・4・5はそれぞれ22例(30%)であった。

表8. 肥満低換気症候群の重症度基準

診断基準に基づき、肥満低換気症候群の重症度基準を以下のように設定した。

- 1. BMI 30-35 kg/m² (0点), 35-40 kg/m² (1点), 40 kg/m²以上 (2点)
- 2. 交通事故を含め日常生活上支障なし (0点)、支障あり (1点)、高度の支障あり (2点)
- 3. PaCO₂ 45-50 mmHg (0点), 50-60 mmHg (1点), 60 mmHg以上 (2点)
- 4. 睡眠時のSaO₂ 90%以下時間 45-90分 (0点), 90-180分 (1点)、180分以上 (2点)
- 5. 高血圧の合併 なし (0点)、あり (2点)
- 6. 臨床的に心不全 なし (0点)、既往がある (2点)、現にある (4点)

Stage 1	0、1点、
Stage 2	2、3点、
Stage 3	4、5点、
Stage 4	6、7点、
Stage 5	8点以上

● nasal CPAP 治療

○ 保険適応

重症の睡眠時無呼吸症候群を対象として、鼻マスクによるCPAPの保険適応を上申ししていたが、保険適応を取得できた(平成10年4月)。

○ 臨床的効果

高炭酸ガス血症を伴う閉塞型睡眠時無呼吸症候群（肥満低換気症候群）の症例においては、そうでない症例と比較して、年齢・肥満度・自覚症状・肺機能検査成績、体圧には有意差は認めないものの、覚醒時の低酸素血症およびより高度の睡眠呼吸障害が認められた。また、nasal CPAP治療は、覚醒時の血液ガスを改善し、動脈血液ガス分析（酸素分圧および炭酸ガス分圧）の是正および肺胞低換気の是正をもたらすことが明らかになった。血清fibrinogen値は脳血管障害の発生の独立因子として認められているが、閉塞型睡眠時無呼吸症候群では、早朝のfibrinogen値は午後と比較して高値であったが、nasal CPAP治療により、この早朝のfibrinogen値の上昇が抑制されることが認められ、nasal CPAP治療は脳血管障害の発生を予防することにより、予後の改善に寄与している可能性が示唆された。

● 病態の解析

○ 覚醒時高炭酸ガス血症と睡眠時低換気

閉塞型睡眠時無呼吸症候群における覚醒時の動脈血液ガスの値に、夜間の酸素飽和度の低下と高炭酸ガス血症が影響を与えるかどうかを検討した。その結果、低換気を伴った睡眠時無呼吸症候群患者においては、夜間の低酸素血症のみならず、低換気によると思われる高炭酸ガス血症も日中の高炭酸ガス血症に影響することが認められた。

○ 睡眠時の肺高血圧症および循環機能と自律神経機能

肥満低換気症候群においては、肺高血圧症の合併が高率に認められたが、特にREM睡眠時の肺高血圧症には、低酸素性肺血管攣縮以外の中枢性機序が関与していることが推測された。また、MIBG心筋シンチを用いた検討で、閉塞型睡眠時無呼吸症候群の症例においては、重症例ほど、心臓交感神経機能が障害されていることが認められた。

○ 組織低酸素血症—尿中の尿酸値—

呼吸不全症例における組織低酸素の評価として、アデノシン代謝に注目した。アデノシン産生は低酸素血症で亢進することが認められ、組織低酸素の評価に尿中尿酸／クレアチニン比が使用できる理論的根拠を得た。また、睡眠時無呼吸症候群における睡眠前後の検討より、尿中尿酸／クレアチニン比は、動脈血酸素飽和度低下の程度からは推定できないATP異化すなわち組織低酸素を反映する指標である可能性が示唆された。SAS患者および睡眠時desaturationのない対照例で睡眠前後の尿中尿酸排泄量の変化率を測定した結果、尿中の尿酸値は、組織低酸素を反映する指標であると結論するにはまだ慎重でな

ければならず、また、この指標と無呼吸時の心拍数応答などの循環系応答が関与している可能性があることが認められた。

○ 熱ショック蛋白（HSP）と睡眠時低酸素血症

熱ショック蛋白（HSP）は各種ストレスにより誘導され、変性蛋白質の再構築を通して細胞をストレスから守るものである。閉塞型睡眠時無呼吸症候群において、睡眠中の繰り返す低酸素血症がストレスになっていると考え、睡眠によるHSPの変化を検討した。その結果、閉塞型睡眠時無呼吸症候群のような繰り返すストレスがかかった状態では、HSP72のレベルが既に高くなっており、新たなストレスに対してその産生が抑制され、あるいはその分解が亢進している可能性が示唆された。

○ 低酸素血症・血圧上昇とBNP

脳性ナトリウム利尿ホルモン（BNP）は、無呼吸による低酸素血症・血圧上昇などにより、心筋より分泌されることが推測される。ポリソムノグラフィ—前後・NCPAP前後で血中BNPを測定し、BNPの朝方上昇する例では、夜間血圧の増加している可能性があることを示した。

○ 内臓脂肪量と血中レプチン濃度

レプチンは脂肪細胞から分泌され、内臓脂肪量・エネルギー代謝については肥満に関係し、また交感神経系活動にも影響を及ぼすと考えられている。そこで、閉塞性無呼吸症候群患者の内臓脂肪量、血中レプチン濃度の測定を行い、NCPAPによる変化を検討した。NCPAP治療後に、体重無変化群では皮下脂肪量に変化は認められなかったが、内臓脂肪量は減少した。一方、体重の減量群では皮下脂肪、内臓脂肪量ともに減少した。また、レプチン濃度は数日のNCPAP治療により有意に低下した。NCPAP治療は、閉塞性無呼吸症候群患者において、内臓脂肪量減少療法の一つである可能性があり、中枢神経系を介してレプチンに対する感受性を高めることが内臓脂肪の減少につながる可能性が示唆された。

● 治療戦略—TRHと上気道筋活動—

TRHは、舌下神経活動を横隔神経に比べ活性化することが期待される。閉塞型睡眠時無呼吸症候群の治療の一つとしてTRH（thyrotropin releasing hormone）は、横隔神経に比べて舌下神経活動をより活性化することが知られているので、上気道の開存性を高めることが期待できる。そこで閉塞性睡眠時無呼吸症候群の症例にTRHを覚醒時投与したが、安静時換気量、高炭酸ガス換気応答、低酸素換気応答は有意に変化しなかった。しかし、高炭酸ガス血症をともなう症例には有効であることが認められた。

● 予後の解析

睡眠呼吸障害研究会の協力を得て、1992 - 1993年に登録された閉塞性睡眠時無呼吸症候群の患者を対象に追跡調査を行い、閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) の重症群として位置づけられる肥満低換気症候群 (OHS) における予後の把握につとめ、同時に、治療の意義を明らかにした。その結果、無治療かつ重症群における検討から、OSAS群の最重症型と考えられるOHS群では、非OHS群と比べ予後は不良であった。また、重症OSAS症例では、nasal CPAP、口蓋垂口蓋咽頭形成術、歯科装具のいずれかの治療を施した群 (治療群) は無治療群と比べて生命予後が良好であった。以上より、OHS群を含めた重症OSAS症例では、適切な治療を施すことは生命予後の観点からも重要であることが明らかとなった。

[4] 肺胞低換気症候群

● 診断基準の作成 (表9)

表9. 肺胞低換気症候群の診断基準

- 平成8年度に本研究班において、肺胞低換気症候群の概念を整理し、呼吸不全症としての統一的な疾患概念および診断基準を定義したが、さらに検討の結果訂正を加え、以下のごとくとした。
- (1) 慢性の高炭酸ガス血症 ($\text{PaCO}_2 \geq 45 \text{ mmHg}$) を呈する。
 - (2) 自発的過換気により高炭酸ガス血症の改善が見られる (PaCO_2 で 5 mmHg 以上の低下)。
 - (3) ほぼ正常な肺機能 (%VC $\geq 60\%$ 、およびFEV1.0 $\geq 60\%$ を目安とする) であり、肺の器質的疾患が血液ガス異常の主体であることが除外されること。
 - (4) 薬剤等による呼吸中枢抑制や呼吸筋麻痺が否定され、かつ神経筋疾患などの病態が否定されること。
 - (5) 画像診断および神経学的所見により、呼吸中枢の異常に関連する中枢神経系の器質的病変が否定されること。
 - (6) 睡眠時における低酸素血症の増悪を認める (基準値より4%以上のSaO₂の低下、またはSaO₂ < 90%の時間が5分以上、またはSaO₂ < 85%に達する場合を目安として総合的に判断する)。
 - (7) BMI < 30.0 kg/m² であること。
 - (8) 典型的な睡眠時無呼吸症候群を除く。
- 診断基準として、上記(1) ~ (8)のすべてを満たす場合。

● 臨床疫学的検討

疫学調査班と共同で、全国呼吸器治療機関に対する一次および二次のアンケート調査を施行した。一次調査の結果、全国推計患者数は40人 (30 - 50人) であった。

二次調査では原発性肺胞低換気症候群の確実例、疑い例の計15例について解析した。その解析結果は以下のとおりである。

男性4例、女性11例であり、女性に高率に発症していた。同病の家族歴を有する症例は認められなかった。動脈血PaCO₂の値はほぼ全例で50Torr以上であった。高炭酸ガス換気応答および低酸素換気応答は共に低下を認めた。肺性心・肺高血圧症はそれぞれ57%・46%の症例で認められた。主な治療法は、在宅酸素療法 (60%)、呼吸刺激剤 (47%)、在宅人工呼吸・補助呼吸 (47% : NIPPV 13%、nasal CPAP 13%、人工呼吸器 7%)、気管切開 (20%) で、多くは複数の治療法が選択されていた。治療経過は、改善8、不変5、悪化1、死亡1 (癌死) であった。

● 重症度基準の作成 (表10)

表10. 肺胞低換気症候群の重症度基準

肺胞低換気症候群の重症度基準を設定した。

下記3項目に関する点数の総計よりStage 1~Stage 5に分類する。

1. PaCO₂ に関して
45 - 50 mmHg (0点)、50 - 60 mmHg (1点)、60 mmHg 以上 (2点)
 2. 睡眠時のSaO₂ 90%以下の総時間に関して
5 - 60分 (0点)、60 - 180分 (1点)、180分以上 (2点)
 3. 臨床的な右心不全の合併に関して
なし (0点)、既往がある (2点)、現にあり (4点)
- | | |
|---------|------|
| Stage 1 | 0、1点 |
| Stage 2 | 2、3点 |
| Stage 3 | 4、5点 |
| Stage 4 | 6、7点 |
| Stage 5 | 8点 |

● NIPPVの保険適応

肺胞低換気症候群を主として、慢性呼吸不全症例に伴う高炭酸ガス血症に対する治療として、鼻マスクによるNIPPVの保険適応を上申ししていたが、保険適応を取得できた。

● 全国疫学調査 - 在宅人工呼吸療法 -

慢性呼吸不全症例に伴う高炭酸ガス血症に対する治療として、NIPPVを中心とした治療体系の確立を目指しているが、全例に施行および継続が可能とはいえないことが明らかになった。NIPPV療法は肺胞低換気症候群に対して有効とは思われるが、継続困難な症例もあり、今後さらに適応症例あるいは病態に関する検討が必要であると考えられた。

日本における在宅人工呼吸療法（HMV）の現状を検討した。HMVを施行している症例ではQOLやADLの改善が期待できるものの、症例数の急速な増加が認められ、診療・介護体制、在宅ケア資源などの早急な改善・整備の必要性が認識された。

さらに、各医療機関で、在宅酸素療法を行っている症例との比較で、全国の症例数の推定をした。在宅人工呼吸は1997年1月現在では、羽曳野病院を中心としたアンケート調査では1250例が把握され、人口10万対1.2と推定されたが、1998年6月末の調査では200床以上の病院よりの回答結果より推定すると10万対2.8と急増していた。全国で在宅例は、NIPPVで1800例、TIPPVで1000例であった。なお、この調査ではnasal CPAP使用推定症例は1900例に過ぎなかった。

● 発症機序－遺伝学的検討－

全国疫学調査にて集積されたPAHS 15症例を対象にHLA解析を行った。家族発生例は認めず、男女数は4:11、平均PaO₂は58.7 torr・PaCO₂は55.9torrで、高炭酸ガスおよび低酸素換気応答は低下していた。HLA解析では、クラスIでは健常対照群との間で差異を認めなかったが、クラスII DNAタイピングでは、DQB1*0301保有率は46.7%（7/15）で、対照群（18.4%）より高率であった。また、DPB1*0501の保有率は33.3%（5/15）で、対照群（64.0%）より低率であった。ハプロタイプ解析では、DQB1*0301－DPB1*0501の連鎖不均衡は認めなかった。以上より、PAHSは稀少疾患であるがために解析症例は少数例にはとどまったものの、その発症に遺伝学的素因が関与しうる可能性が示唆された。

● 治療－NIPPVの重要性－

near fatal episode (NF) (換気不全が原因と思われる高炭酸ガス血症および低酸素血症を認め、かつ増悪時の治療として人工呼吸管理、気管内挿管、緊急気管切開などを要したものを)起こした慢性呼吸器疾患における、換気応答の臨床的意義を検討した。その結果、低酸素及び高炭酸ガスに対する換気応答が低下していた症例ではNFが発生しやすく、このような症例ではNFを回避する点においても、注意深い呼吸管理や早期の酸素療法導入なども重要であると考えられた。慢性呼吸器疾患の急性増悪時に人工呼吸管理を要する、いわゆる『near fatal エピソード』患者に対する呼吸管理方針は現状では施設により様々である。同患者における治療の現状と問題点について、ワーキング・グループ施設の127症例にて検討した。エピソード後に継続してNIPPVが施行された症例は外来通院患者の46%であった。また、エピソード回復後の生存例では、死亡例に比べてHOT単独治療の割合

は低率であったが、NIPPVは高率に施行されており、NIPPVの呼吸管理における重要性が確認された。今後、呼吸調節機能との関連からも、管理方針についてさらに検討する必要があると考えられた。

● 発症機序

○ 中枢性抑制性伝達物質と低酸素換気抑制

低酸素換気抑制には、中枢神経系内の抑制性神経伝達物質が関与している可能性が考えられる。新生ラット摘出脳幹脊髓標本により、横隔神経と舌下神経の吸気性活動を記録し、低酸素抑制に関して、GABA、グリシン、アデノシン、オピオイド、アドレナリンの関与を拮抗剤を使用して検討した。その結果、延髄・呼吸中枢内におけるグリシン及び内因性オピオイドが低酸素換気抑制に関与することが示唆された。

○ 中枢性ヒスタミンの呼吸調節への関与

延髄より上位の高位中枢も呼吸調節系に大きな影響を与えうる。そこで、中枢性肺胞低換気の発生機序を解明する一環として、視床下部にのみ細胞体を有する中枢性ヒスタミン細胞に注目し、高位中枢による呼吸調節系への働きについて研究を進めた。H1受容体拮抗剤の投与およびH1受容体遺伝子欠損マウスを用いて覚醒・無拘束時に検討した結果、内因性中枢性ヒスタミンは、高体温時の呼吸数を増加させることにより、呼吸調節系に影響を及ぼすことが示唆された。その機序については不明であり、さらなる検討が望まれる。

[5] 原発性肺高血圧症

● 診断基準の作成（表11）

● 臨床疫学的検討

疫学調査班と共同で、全国呼吸器治療機関に対する一次および二次のアンケート調査を施行した。一次調査の結果、全国推計患者数は230人（200－260人）であった。二次調査では原発性肺高血圧症の確実例、疑い例の計106例について解析した。その解析結果は以下のとおりである。男女比は1:1.72であり、平均年齢は41.8歳であった。家族内発症を5例（5.1%）に認めたが、食欲低下剤や経口避妊薬に関連した発症はみられなかった。臨床症状としては息切れが最も多く、初発症状として77.6%に、診断時には83.7%に認められた。右心カテにより測定された肺動脈圧は51.5±12.0 mmHgであった。心エコー施行例は91.8%と高率であったが、肺血流スキュンの実施は74.5%にとどまった。在宅酸素療法は50%、抗凝固療法は59.2%に実施されていた。死亡例は20例にみられ、死因としては右心不全は14例と最も多かった。以上の結果は、年齢・男女比・臨床症状・肺循環諸量な

表11. 原発性肺高血圧症の診断基準

原発性肺高血圧症は、本来、原因不明の肺高血圧症に対する臨床診断名である。その診断根拠としては、

- A. 肺動脈性（または前毛細管性）肺高血圧および／または、これにもとづく右室肥大の確認。
 B. その肺高血圧が原発性であることの確認が必要である。

I. 主要症状および臨床所見

1. 息切れ 2. 疲れやすい感じ 3. 労作時の胸骨後部痛（肺高血圧痛） 4. 失神
 5. 胸骨左縁（または肋骨弓下）の収縮期性拍動 6. 肺高血圧症の存在を示唆する聴診所見
 ・ II音の肺動脈成分の亢進、 ・ 第4音の聴取、 ・ 肺動脈弁弁口部の拡張期雑音、 ・ 三尖弁弁口部の収縮期雑音

II. 検査所見

1. 胸部X線像で肺動脈本幹部の拡大、末梢肺血管陰影の細小化
 2. 心電図で右室肥大所見
 3. 肺機能検査で正常か軽度の拘束性換気障害（動脈血O₂飽和度はほぼ正常）
 4. 心エコーにて右室肥大所見および推定肺動脈圧の著明な上昇
 5. 腹部エコーにて肝硬変および門脈圧亢進所見なし
 6. 頸静脈波でa波の増大
 7. 肺血流スキャンにて区域性血流欠損なし（正常または斑状の血流欠損像）
 8. 右心カテーテル検査で
 i) 肺動脈圧の上昇（肺動脈平均圧で25 mmHg以上）
 ii) 肺動脈楔入圧（左心房圧）は正常（12 mmHg以下）

【原発性を推定するための手順】

原発性肺高血圧症においては、ときに血沈亢進・γ-グロブリン値の上昇・免疫反応の異常を認めることがあり、まれに関節炎・レイノー現象・脾腫などをみることもある。また、心肺の一次性または先天性疾患が認められず、かつ肝硬変の存在も認められないもの。

III. 除外すべき病態

以下のような病態は肺高血圧ひいては右室肥大、慢性肺性心を招来しうるので、これらを除外すること。

1. 気道および肺胞の空気通過を一次性に障害する疾患
 慢性気管支炎・気管支喘息・肺気腫・各種の肺線維症ないし肺臓炎・肺肉芽腫症（サルコイドーシス・ペリリオーシス・ヒストオサイトーシス・結核など）・膠原病・肺感染症・悪性腫瘍・肺胞微石症・先天性嚢胞性疾患・肺切除後・高度のハイポキシア（高山病・その他）・上気道の慢性閉塞性疾患
 2. 胸郭運動を一次性に障害する疾患
 脊柱後側彎症・胸郭成形術後・胸膜ベンチ・慢性的神経筋疾患（ポリオなど）・肺胞低換気をとまなう肥満症・特発性肺胞低換気症
 3. 肺血管床を一次性に障害する疾患
 肺血栓症・肺塞栓症・膠原病・各種の動脈炎・住血吸虫症・鎌状細胞貧血・縦隔疾患による肺血管床の圧迫・肺静脈閉塞症（pulmonary veno-occlusive disease）
 4. 左心系を一次性に障害する疾患
 各種弁膜症（ことに僧帽弁狭窄症）・左心不全
 5. 先天性心疾患
 心房中隔欠損症・心室中隔欠損症・動脈管開存症・その他

IV. 診断

【新規申請時】

- ① Iの1～6の項目の3項目以上の所見（あり）を有し、かつ、
 ② IIの7.肺血流スキャン、および8.右心カテーテル検査の所見（はい）があり、かつ1～6の項目で3項目以上の条件（あり）を満たし、かつ、③ IIIにあげる疾患の全てを除外できるもの

【更新時】

- ① Iの1～6の項目の3項目以上の所見（あり）を有し、かつ、
 ② IIの4.心エコーの所見（あり）があり、かつ1～3の項目で2項目以上の条件（あり）を満たし、かつ、
 ③ IIIにあげる疾患の全てを除外できるもの

厚生省保健医療局疾病対策課監修『難病の診断と治療指針 2』（六法出版社）による原発性肺高血圧症の診断基準は、組織所見を重視したものとなっていた。しかしながら、臨床例において組織所見を得ることは困難であり、本調査個人票では、I.主要症状および臨床所見、II.検査所見、III.除外すべき病態の3項目を重視し、IとIIの半数以上の項目、およびIIIの条件を満たすものを原発性肺高血圧症と診断することにした。

どは欧米の報告例とより一致していた。

● 重症度基準の作成（表12）

表12. 原発性肺高血圧症の重症度基準

原発性肺高血圧症の重症度基準を作成した。

Stage 1	NYHA I度
Stage 2	NYHA II度
Stage 3	NYHA III度
Stage 4	NYHA IV度 肺動脈平均圧が55 mmHg以上
Stage 5	NYHA V度

注釈

1. Stage分類の基本として、NYHA分類を優先する。
2. NYHA I度はStage 1、NYHA II度はStage 2、NYHA III度はStage 3またはStage 4、NYHA IV度はStage 5にまず分類する。
3. NYHA III度のうち、肺動脈平均圧が55 mmHg以上の場合Stage 4とし、それ以外はStage 3とする。
4. CTRが60%以上の場合、Stageを1ランク上げる。
5. 右心不全の既往のある症例では、Stageを1ランク上げる。

● 特定疾患治療研究事業対象疾患としての認定

平成9年度において、特定疾患治療研究事業対象疾患としての原発性肺高血圧症が認定され、今後、日本における患者実態の把握が容易になったものと考えられる。

● 治療戦略—臨床的検討—

○ PGI₂持続注入

原発性肺高血圧症の治療の一環として、PGI₂持続注入の急性および慢性効果を検討した。急性の最大効果は8.0 ± 1.4 ng/kg/minで得られ、全肺血管抵抗の低下が認められた。しかし、体血圧の低下が同時に認められた。一方、慢性効果（8週間の持続投与）では、体血圧の低下は認められず、心拍出量の増加と肺動脈平均圧の低下が観察された。

○ NO吸入

また、原発性肺高血圧症の治療のひとつとしてNOガスの吸入も試みられた。NOガス吸入にはコンピューター制御による吸入装置を用いた。PaO₂の上昇はNO濃度5-10 ppmでみられ、肺血管抵抗の低下は40-80ppmの比較的高濃度で認められた。体血圧は、心拍出量の増加を反映して、軽度の上昇が認められた。PGI₂持続注入およびNO吸入は今後さらに検討を続ける必要があると思われる。

● 肺移植をめぐる条件の整備

原発性肺高血圧症は現時点では完治しえない疾患であるので、臓器移植法案が成立した現在、最終的な治療として肺移植を検討する必要がある。そこで、肺移植をめぐる条件の整備として、肺移植を行う施設認定基準・肺

移植ドナー適応基準・肺移植レシピエント選択基準を作成した。また、肺移植適応検討会の設置、インフォームドコンセントの作成を行った。

● 予後の検討

原発性肺高血圧症および膠原病性肺高血圧症においては、混合静脈血酸素分圧により評価される組織レベルでの酸素化状態が予後規定因子として重要であり、肺循環動態のみならず、今後この方面への対策も必要と思われる。また、Kaplan-Meier法による平均生存期間は、原発性肺高血圧症で3.6年、慢性肺血栓塞栓症で6.8年であり、原発性肺高血圧症の予後は有意に悪かった。

原発性肺高血圧症（PPH）の重症度基準の妥当性を予後の点から検討した。昨年度の全国疫学調査により収集し得たPPH症例97例のうち、1990年以降の初回右心カテにて診断された60例（61.9%）を対象に、NYHA分類を基本とした重症度基準に従い5段階に分類し、診断時の肺循環諸量並びに予後について比較検討した。その結果、重症度基準によりStage 1から5まで、それぞれ5例、15例、8例、15例、11例に分類された。肺動脈平均圧はStageによる明らかな差がみられなかったが、Stageが重症になるにつれて心係数は減少、肺小動脈抵抗は増加を示した。また、CTRはStage 3より増大傾向を示した。Stage 2までの軽症例とStage 3以上の重症例との間で、Kaplan-Meier法による累積生存曲線に有意差（P<0.01）が認められた。ゆえに、NYHA分類を原則とした今回の重症度基準は、肺循環諸量による重症度とも矛盾しないものであり、Stage 3以上で予後不良であった。

● 治療戦略—基礎的検討—

○ NO合成酵素の血管内皮細胞への遺伝子導入
血管内皮細胞が血管トーンスを規定する重要な生理活性物質を産生していることが明らかとなっている。その代表的なものが血管内皮細胞由来弛緩因子である一酸化窒素（NO）と収縮因子エンドセリン（ET）である。NOは、一酸化窒素合成酵素（nitric oxide synthase：NOS）によりL-arginineからL-citrullineへ変換される際に産生される。現在NOSには大きく3種類のアイソフォームが存在し、内皮細胞に存在するNOSはendothelial NOS（eNOS）と呼ばれている。eNOSにより産生されたNOは平滑筋へ拡散し細胞質中の可溶性guanylatecyclaseを活性化しcGMPの産生をたかめG kinaseの活性化を経て血管平滑筋の弛緩を誘導する。このNOとETの微妙な均衡により血管のトーンスが制御されている。最近、この均衡の破綻した状態が肺高血圧症であると理解されるようになり、臨床的にNOガスの吸入が肺高血圧症の治療に應用されはじめている。今回、遺伝子工学的手法を用