

いてeNOS遺伝子を polycationic liposome を使って肺へ導入し、肺動脈への局所的かつ持続的なNO供給を行うことが低酸素性肺高血圧進展の制御につながるか基礎的検討を行った。その結果、polycationic liposome を使った経気道的eNOS遺伝子導入が肺動脈の低酸素やアンギオテンシンⅡの急性刺激に対する昇圧反応を抑制し、また病理組織学的に肺動脈中膜の肥厚がコントロールと比較して少ない傾向が認められた。これは、in vitroの肺動脈平滑筋細胞培養実験より、NOが中膜平滑筋の細胞周期に影響を与えている可能性が考えられた。NOには慢性低酸素性肺高血圧進展の抑制も可能であると考えられたが、eNOS遺伝子の導入方法など解決を要する問題も残されていると思われた。

○ エンドセリン受容体

一方、肺循環の制御や低酸素性肺高血圧症の病態に、エンドセリン(ET)およびその受容体(ETAおよびETB)の関与することが注目されている。そこで、ラット低圧低酸素モデルにおいて、受容体の肺内分布を検討した。その結果、ETの肺血管収縮反応は、肺動脈中枢側では主としてETAを、末梢側ではETA・ETBを介することが推測された。低酸素性肺高血圧での抵抗血管レベルでのETAの発現増加はその病態を促進することが予想されるが、ETB発現増加の意義に関してはさらに検討を要すると考えられた。

○ MIF (macrophage migration inhibitory factor)
急性肺損傷の際の重要な pro-inflammatory cytokine

であるMIF (macrophage migration inhibitory factor)の役割を明らかにする目的で、肺におけるMIFの発現および局在、さらに抗MIF抗体の防御作用の有無を検討した。その結果、肺にもMIFが存在しており、気管上皮細胞においてその発現が認められた。MIFはLPSによる肺への好中球遊走の一部にMIP-2 (macrophage inflammatory protein-2)を介して関与していることが認められた。しかし、これはMIFによる肺胞マクロファージへの直接刺激によるMIP-2に放出ではないことを明らかにした。また、抗MIF抗体の投与はLPSによる肺損傷を抑制し、肺損傷の対して防御的に作用することが明らかとなった。

○ 単球走化活性化因子 (MCAF/MCP-1)

基礎的検討の一つとして、モノクローリン肺高血圧症において、内因性に産生される単球走化活性化因子 (MCAF/MCP-1)の役割を明らかにして、さらにMCAF中和抗体の肺血管リモデリング抑制効果を検討した。その結果、モノクローリンラットにおいては、肺内においてもMCAFが産生され、これがマクロファージのリクルートメント・活性化を引き起こすと共に、慢性期の肺動脈中膜肥厚ならびに右心系の機能低下を引き起こすと考えられた。また、このマクロファージ浸潤や肺血管リモデリングはMCAF抗体で明らかに抑制された。

[6] 慢性血栓性肺高血圧症

● 診断基準の作成 (表13)

表13. 慢性血栓性肺高血圧症の診断基準

慢性血栓性肺高血圧症の概念を整理し、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。

特発性慢性肺血栓性肺高血圧症 (肺高血圧型) の診断の手引き

I. 概念

器質化した血栓により、肺動脈が慢性的に閉塞を起こした疾患である慢性肺血栓性肺高血圧症のうち、肺高血圧型とはその中でも肺高血圧症を合併し、臨床症状として労作時の息切れなどを強く認めるものをいう。

II. 主要症状および臨床所見

1. Hugh-Jones Ⅱ度以上の労作時呼吸困難または易疲労感が3ヶ月以上持続する。
2. 急性例にみられる臨床症状 (突然の呼吸困難、胸痛、失神など) が、以前に少なくとも1回以上認められている。
3. 下肢深部静脈血栓症を疑わせる臨床症状 (下肢の腫脹および疼痛) が以前認められている。
4. 肺野にて肺血管性雑音が聴取される。
5. 胸部聴診上、肺高血圧症を示唆する聴診所見の異常 (Ⅱ音肺動脈成分の亢進、第4音、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のうち、少なくとも1つ) がある。

III. 検査所見

1. 動脈血液ガス所見

- 1) 低炭酸ガス血症を伴う低酸素血症 ($\text{PaCO}_2 \leq 35 \text{ Torr}$, $\text{PaO}_2 \leq 70 \text{ Torr}$)
- 2) AaDO₂の開大 ($\text{AaDO}_2 \geq 30 \text{ Torr}$)

2. 胸部 X 線写真

- 1) 肺門部肺動脈陰影の拡大 (左第Ⅱ弓の突出、または右肺動脈下行枝の拡大; 最大径 18mm 以上)
- 2) 心陰影の拡大 (CTR $\geq 50\%$)
- 3) 肺野血管陰影の局所的な差 (左右または上下肺野)

3. 心電図

- 1) 右軸偏位および肺性 P
- 2) V1 での R ≥ 5 mm または R/S > 1 、V5 での S ≥ 7 mm または R/S ≤ 1

4. 心エコー

- 1) 右室肥大、右房および右室の拡大、左室の圧排像
- 2) 心ドプラー法にて肺高血圧に特徴的なパターンまたは高い右室収縮期圧の所見

5. 肺換気・血流スキャン

換気分布に異常のない区域性血流分布欠損 (segmental defects) が、血栓溶解療法または抗凝固療法施行後も 6 ヶ月以上不変あるいは不変と推測できる。推測の場合には、6 カ月後に不変の確認が必要である。

6. 肺動脈造影

慢性化した血栓による変化として、(1) pouch defects, (2) webs and bands, (3) intimal irregularities, (4) abrupt narrowing, (5) complete obstruction の 5 つの少なくとも 1 つが証明される。

7. 右心カテーテル検査

1. 慢性安定期の肺動脈平均圧が 25 mmHg 以上を示すこと。
2. 肺動脈楔入圧が正常 (12mmHg 以下)

IV. 除外すべき疾患

以下のような疾患は、肺高血圧症ないしは肺血流分布異常を示すことがあるので、これらを除外すること。

1. 左心障害性心疾患
2. 先天性心疾患
3. 換気障害による肺性心
4. 原発性肺高血圧症
5. 膠原病性肺高血圧症
6. 大動脈炎症候群
7. 肺血管の先天性異常
8. 肝硬変に伴う肺高血圧症
9. 肺静脈閉塞性疾患

V. 診断基準

【新規申請時】

① I の 1~5 の項目の 1 を含む少なくとも 1 項目以上の所見 (あり) を有し、かつ、② II の 1~4 の項目のうち 2 項目以上の所見 (あり) と、5. 肺換気・血流スキャン、または 6. 肺動脈造影の所見 (はい) があり、7. 右心カテーテル検査の所見 (はい) が確認され、かつ、③ III にあがる疾患の全てを除外できるもの

【更新時】

① I の 1~5 の項目の 1 を含む少なくとも 1 項目以上の所見 (あり) を有し、かつ、② II の 1~5 の項目のうち 5 の所見 (はい) と 2 項目以上の所見 (あり) と、かつ、③ III にあがる疾患の全てを除外できるもの

VI. 特定疾患治療研究事業の対象範囲

上記の診断基準を満たすものを対象とする。

※参考

診断の手順としては、

- A I の主要症状および臨床所見、ならびに「の検査所見のうち 1~4 の項目を参考として疑い症例の選別を行う。
- B 確定診断には、「の検査所見の 5 または 6 により肺血流分布異常を確認したうえで、7 により前毛細血管性肺高血圧症の存在を確認する。
- C さらに、その肺高血圧症および肺血流分布異常が他の疾患によるものでないことの確認が必要である。

● 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450人(360-530人)であった。二次調査では慢性血栓塞栓性肺高血圧症の確実例、疑い例の計161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。

日本においては、慢性血栓塞栓性肺高血圧症は女性に多く認められ、平均年齢は62歳と原発性肺高血圧症よりも高齢であった。基礎疾患としては、深部静脈血栓症、心疾患、悪性腫瘍、血液凝固異常などが認められたが、明らかな基礎疾患が認められない症例も47%に認められた。平均肺動脈圧は42 mmHg、全肺血管抵抗は935 dyn·sec·cm⁻⁵と著明な肺高血圧を認めた。

● 重症度基準の作成(表14)

表14. 慢性血栓塞栓性肺高血圧症の重症度基準

慢性血栓塞栓性肺高血圧症(CTEPH)の重症度基準を設定した。

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 40 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Stage5にまず分類する。
3. NYHA III度のうち、肺動脈平均圧が40 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。

【NYHA心機能分類】

- I度：心疾患はあるが、日常生活における身体活動では、疲れ・息切れ・動悸・狭心症状などは生じない。身体活動を制限する必要がない。
- II度：安静時や軽作業では症状がないが、日常の活動を越えた身体活動では、疲れ・息切れ・動悸・狭心症状が生じる。身体活動を軽度で制限する必要がある。
- III度：安静時には症状がないが、日常生活の身体活動でも、疲れ・息切れ・動悸・狭心症状が生じる。身体活動を著しく制限する必要がある。、度：身体活動を制限して安静にしている、心不全症状や狭心症状が生じ、少しの身体活動によっても症状が増強する。

● 特定疾患治療研究事業対象疾患としての認定

平成10年度において、特定疾患治療研究事業対象疾患としての慢性血栓塞栓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する。

● 発症機序—遺伝学的検討—

遺伝学的素因の有無に関してHLAによる解析を施行した。HLA class Iでは、B52陽性率が男性36%、女性39%と高値であり、特にHLA class IIのDQB1*0601は女性で73%と陽性率が高率であった。高安動脈炎の関連遺伝子の一つと考えられているDQB1*0601の出現頻度が女性で高かったことより、本症の発症機序の一つに、肺動脈炎などの炎症機序の関与も考えられた。

● 病態の解析

慢性肺血栓塞栓性肺高血圧症の病態を検討した結果、40歳台と50歳台を中心に多発していたが、深部静脈血栓症の合併頻度は17%と低かった。発症機序は不明であったが、基礎疾患の主なるものは、膠原病様疾患15%、凝固線溶系異常11%であった。生活習慣病との関係としてBMIを検討したが、慢性肺血栓塞栓症のピークは18-20にあり、急性肺血栓塞栓症と比較して痩せ型であった。

● 予後の解析

慢性肺血栓塞栓症は、生存期間が診断時の肺動脈圧と相関を示さず、心係数と相関すること、また、その基礎疾患により臨床像が異なる可能性が示された。

● 外科治療—肺血栓内膜摘除術の適応基準—

外科的治療である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を施行した。慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対する肺血栓内膜摘除術(PTE)は、症状、血行動態の著明な改善をもたらすが、重症例の死亡率はいまだ高く、本邦での手術適応基準も明確ではない。そこで、PTEの成績と手術の危険因子について検討し、手術の適応基準を明確にすることを試みた。対象は、千葉大学附属病院ならびに国立循環器病センターでPTEを施行した53例(男19例、女34例 年齢50±14[SD]歳)で、全例NYHA2度以上、平均肺動脈圧(mean Ppa)30mmHg以上を呈し、外科的にアプローチ可能な血栓を有する症例をもって適応とした。術前mean Ppa 47±7 mmHg、心係数(CI) 2.2±0.6l/min/m²、肺血管抵抗(PVR) 953±360 dyn·sec·cm⁻⁵と著明な肺高血圧を認めた。PaO₂ 59±10 torr、PaCO₂ 33±5 torr、また47例がNYHA III度以上であった。16例は外側開胸法で、37例は、超低温間歇的循環停止下に正中切開法で、肺血栓内膜摘除を施行した。生存例(うちPVRが30%以上低下し、臨床的に改善がみられた著効例とそれ以外の非著効例)、および術後1ヶ月以内に死亡した手

術関連死例間で、手術の術前危険因子について検討した。手術関連死例が、11例（20.8%）に認められたが、生存例のうち術後評価を行い得た40例中、33例が著効例、7例が非著効例と考えられた。生存例は術前後で、mean Ppa が 45 ± 7 から 25 ± 9 mmHg、PVR が 820 ± 234 から 316 ± 185 dyn \cdot sec \cdot cm $^{-5}$ と著明な改善を認めた。著効例は、自覚症状の著明な改善を認め、低酸素血症、低炭酸ガス血症ともにその後の経過で改善した。生存例と手術関連死例の術前因子の比較では、死亡例は、生存例に比して有意にPVRが高く、CIが低い症例であった。しかしながら両群間で、mean Ppa、PaO₂に有意差は認められなかった。非著効例と著効例に血行動態、血液ガスに差は認められなかったが、非著効例の多くは、遠位血栓のため十分な血栓摘除が不能な症例であった。PVR < 1100 dyn \cdot sec \cdot cm $^{-5}$ の症例の死亡率は、2.7%と低かったが、PVR \geq 1100 dyn \cdot sec \cdot cm $^{-5}$ かつCI < 2 l/min/m²の症例の死亡率は70%と高かった。その結果、本邦において、PVR < 1100 dyn \cdot sec \cdot cm $^{-5}$ の症例が、危険性の低いPTEの適応と考えられ、重症例（PVR \geq 1100 dyn \cdot sec \cdot cm $^{-5}$ ）の適応については、熟練した施設において慎重に適応を決定する必要があると考えられた。

● 発症機序

○ 血管内皮細胞異常と凝固線溶系の異常

肺高血圧症（PH）を伴う慢性肺血栓塞栓症（CPTE）の発生における血液凝固線溶機構と血管内皮細胞の関与を

検討した。CPTEと診断された症例及び急性肺血栓塞栓症（APTE）と診断され、その後改善を認めた症例における凝固線溶系と血管内皮マーカーを測定した。その結果、PHのないCPTE症例に比べ、PH合併CPTE症例ではFDP \cdot D dimer が上昇していた。また血管内皮細胞マーカーであるvWf はPH合併CPTE症例で高値を示した。PHを伴う肺血栓症では凝固線溶系と血管内皮マーカーの異常を認め、肺微小血管における循環障害が病態の発症誘因のひとつとして関与していることが示唆された。

○ サイトカインの関与

慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）11例と膠原病性肺高血圧症（CVDPH）6例において、病因としてのサイトカインの関与について検討した。全例、安定期の右心カテにて肺動脈平均圧 \geq 25 mmHgかつ肺毛細管楔入圧 \leq 12 mmHgの前毛細血管肺高血圧症で、サイトカインは静脈採血によりELISA法にて測定した。IL-1 β はCTEPHの一部で、TNF- α はCVDPHで高値を示した。また、MCAF/MCP-1は両群とも一部症例で高値を示した。さらに、CTEPHにおいては、MCAF/MCP-1レベルは肺血管抵抗と正相関を示し、MCAF/MCP-1は肺高血圧の病勢の一部を反映すると考えられた。この機序として、炎症性因子以外にも、機械的因子（sheer stress）がMCAF/MCP-1の産生を促し、肺内マクロファージの遊走・活性化を亢進させ、これが炎症性因子を含めた病態を増強する可能性が推測された。

若年性肺気腫；ヒストオサイトーシス X 分科会 まとめ

福地 義之助*

平成10年度の研究成果は班全体の作業成果として若年性肺気腫と好酸球肉芽腫の両疾患についての我が国の疫学的現状がまとめられ、肺気腫の診療状況も明らかになった^{1)~3)}。各個研究では肺気腫の発生に関する分子、遺伝学領域での研究報告が数を増した⁴⁾。

この研究過程で若年性肺気腫家族の遺伝的素因の今後の研究に役立てるためのDNA抽出採取を継続的に可能にする細胞系の確立が実現したことの意義は大きい。班全体のデータバンクとしてではなく公の機関に登録してオープンに共用する道を開くことの有用性が明らかである。

また治療に関しても、包括的な内科治療体系の推進と共に肺気量減少術（VRS）の適応に関する呼吸器外科と呼吸器内科との合同協議による最終提案が出されたことは本法の今後の順調な発展に寄与するところが大きいと期待される⁵⁾。

以下に各分野においての成果を簡略に順序をおって記載する。

1. 日本に於ける慢性肺気腫症の実態についての知見が得られた。

班研究員及び協力者の関係する医療機関での肺気腫全般の診療状況が把握できた。

2. 若年性肺気腫の疫学調査成績

平成9年度に得られた下記の成績の見直しが行われた。肺気腫例の6%にみられ $\alpha 1$ AT低下例は極めて少数。N = 75；M/F = 61/14、BMI < 18；31%、 $\alpha 1$ AT低下例 1例

喫煙（－）18例；女性に多い

其の結果のまとめは以下のごとくである。

重症度分類が設定された。（巽論文参照）。

其の基本理念は世界的にみて整合性が在ること（ATS, ERS, BTS）の分類も参照した。我が国で肺気腫研究会の設定した診断基準が広く行われてきたことを考慮したこと、将来的に該当患者の認定に不都合を生じないことも基準値の設定に当たって慎重に討議を重ねた点も付記したい。

順天堂大学医学部呼吸器内科

*「呼吸不全」調査研究班 分担研究者

また昨年度集積した75例より54例についてはその画像所見を班員の分科会員を中心に共同検討会にて詳細に検討した。典型例と診断された21例は全員男性で喫煙開始年齢が10歳代にあったことが注目される。このような定型的な若年性肺気腫の発症リスクの追求のための継続的研究を可能にするべく研究協力者の東北大学の山谷博士の研究室で細胞の継続的培養を目的とした研究に成果があがった。

3. 好酸球肉芽腫の疫学調査

N = 73, 若年男性に多い。高喫煙率（68/73）

画像上の特徴、悪化死亡例；1/4

この様な昨年までの成績を基本にして本症の診断基準と重症度分類が示された。

（巽論文参照）

4. 肺気腫の病因と分子：遺伝学的研究

好中球エラスターゼ、好中球遊走因子、ヘムオキシゲナーゼ、ライノウイルス感染などの各種酵素、サイトカイン、ウイルスなどの果たし得る役割が追求された。今後の継続的な研究の展開が必要であるとの認識が各研究者の一致した見解であった。

5. 診断；治療上の知見の集積

患者データベースの整備に進展がみられた。これにより共同研究にたいする該当患者の同定が容易になった。

CT画像の気道病変にたいする特異性を目指した検討がなされた。LAAの判定を容易にする撮像条件の基準化と並んで今後も重要な研究課題である。

LVRSの評価；長期予後にたいする検討が端緒について。2-3年間の手術後成績が報告された。諸外国のものと同様に少なくとも3年間の改善が肺機能成績や呼吸困難の軽減によるADL, QOLの向上に明らかに認められた。適応を厳密に考慮することを前提にして、この様な外科治療が重症肺気腫の診療のなかで有意義であることが受け入れられる状況が出来てきたと思われる。

対象患者選択基準について平成9年度に示された適応基準案（福地、白日論文）が呼吸器外科の主要施設での合意を得たことが確認された。今後は此の基準によってVRSの患者の適応判定を行うことを提唱すべきであろう。

尚その際に最も重要な付帯条件として次の二点を強調する必要がある。

1. 十分な診療設備と人員をもった呼吸器内科と呼吸器外科を中心にして、麻酔科、リハビリテーション科などの緊密な合同チームによる診療体制が必須である。
2. VRSの経験が浅い施設では呼吸器外科医師をはじめ、チーム構成員全員が十分な修練を積む期間をとることが必要である。

○VRS 適応基準

A. 適応基準として挙げられるもの

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 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

$FEV_{1.0} < 1.0L$; % FEV < 35 %

肺過膨脹

% TLC > 120 % ; % RV box > 250 %

RV/TLC > 50 %

Cst > 0.3L/cmH₂O

% DLco < 60 %

B. 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 (PaCO₂ > 60mmHg on RA at rest)

肺高血圧 (平均肺動脈圧 > 30mmHg after O₂ inhalation)

「肥満低換気症候群」、「肺胞低換気症候群」に関する総括報告 (平成10年度)

大井 元晴*

(1) 研究目標

重症度基準の作製

平成8年度診断基準を作成し、平成9年度疫学調査をおこない、それらの結果より今年度は重症度基準を作成することである。

ワーキンググループ合同研究

平成9年度第1回総会でワーキンググループ合同研究案として提案をおこなったが、今年度は最終年度であり、共同研究あるいは各個研究として結果を出すことが今年度の目標である。

(2) 研究成果

肥満低換気症候群

以下のように重症度基準を作成した。

1. BMI 30-35kg/m² (0点)、35-40kg/m²(1点)、40kg/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 45-50mmHg (0点)、50-60mmHg (1点)、60mmHg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

昨年集計された74例について重症度基準により分類すると、Stage 1は1例(1.4%)、Stage 2は7例(9.5%)、Stage 3、4、5はそれぞれ22例(29.7%)であった。

合同研究

北大の西村らはSAS患者、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、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としている。

東北大の岡部らは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、閉塞性睡眠時無呼吸症候群の症例に覚醒時投与したが、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まなう症例には有効である。京大の北らはポリソムノグラフィー前後、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。

各個研究

千葉大の木村らは、睡眠時呼吸障害研究会で、1992-3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、肥満低換気症候群は予後が悪く、また、無呼吸指数20/時間以上の症例の予後は良くないことを報告した。

京大の陳らは、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により体重無変化群では内臓脂肪量は減少し、減量群では皮下脂肪、内臓脂肪量ともに減少した。レプチン濃度は数日のNCPAP治療により有意に低下したとしている。

肺胞低換気症候群

以下のように重症度基準を作成した。

1. PaCO₂ 45-50mmHg (0点)、50-60mmHg (1点)、60mmHg以上 (2点)
2. 睡眠時のSaO₂ 90%以下時間 5-60分 (0点)、60-180分 (1点)、180分以上 (2点)

京都大学再生医科学研究所生体機能調節学

*「呼吸不全」調査研究班 分担研究者

3. 臨床的な右心不全の合併なし (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

昨年集計された16症例を重症度基準により分類すると、Stage 1は2例 (12.5%)、Stage 2は6例 (37.5%)、Stage 3は5例 (31.3%)、Stage 4は3例 (18.8%)、Stage 5はなかった。

合同研究

15症例を対象に行ったHLA解析では、クラスIIDNAタイピングで、DPB*0501は33%に陽性で、対照群に比し、有意に低く、DQB1*0301は47%に陽性で、対照群に比し、高率であった。

千葉大の堀江らはnear fatal (NF) エピソードを人工呼吸管理などを要した症例として、127例を集計し、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。

羽曳野病院の石原らは、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、全国症例数を推定した。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と急増している。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NCPAP使用推定症例は1900例に過ぎなかった。

各個研究

千葉大学の加藤らは、低酸素換気抑制に関する神経伝達物質を検討し、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関与することが示唆されるとした。

昭和大学の泉崎らは、中枢性ヒスタミンによる呼吸変化をH1レセプター欠損マウスとの比較で検討した。

東京都老人総合研究所の白澤は、生体内の酸素運搬能増強のために、ワニヘモグロビンのキメラマウスの作製を行っている。

「原発性肺高血圧症」、「慢性肺血栓塞栓症」に関する総括報告

国枝 武義*

研究目標

1) 研究の経緯と研究目標

平成8年度に、厚生省特定疾患が臓器別に再編成され、呼吸器系疾患調査研究班として新たに発足した。そして、2班に分かれたその一方の分科会としての呼吸不全調査研究班では難病6疾患が公表された。以後3年間にわたって、「原発性肺高血圧症」と「慢性肺血栓塞栓症」の2疾患の研究を分担ならびに総括することになった。この3年間の各個研究では、この2難治性疾患の病因、病態、治療、生命予後、発生頻度などに関する新しい知見が明らかにされた。研究班としても原発性肺高血圧症を特定疾患治療研究事業の対象疾患としたいことが強調され、平成10年1月1日付けで承認されるに至った。

2) 特定疾患治療研究事業の対象疾患

本研究班の研究成果の一部として、関係各位の多大のご努力があって、原発性肺高血圧症（PPH）が、平成9年度の特定疾患治療研究事業における対象疾患の追加として、第39番目の治療研究対象疾患として上記のように承認され、引き続き、慢性肺血栓塞栓症が平成10年12月1日付けで第43番目の特定疾患治療研究対象疾患として指定された。これまで、慢性肺血栓塞栓症には、予後良好な慢性陳旧性肺血栓塞栓症と、予後の悪い慢性マクロの血栓塞栓性肺高血圧症（TPH）という2つの病態があることを強調してきたが、今回治療研究対象疾患として指定されたのは後者である。疾患の名称は慢性肺血栓塞栓症という呼称を残して、特発性慢性肺血栓塞栓症（肺高血圧型）となった。これで原発性肺高血圧症と特発性慢性肺血栓塞栓症の2疾患が難病の公費負担の対象疾患として指定されたことになる。当研究班および厚生省エイズ疾病対策課の間で「原発性肺高血圧症臨床調査個人票」および「特発性慢性肺血栓塞栓症臨床調査個人票」の作成と、これらの個人票に添った診断基準作りが行なわれた。

ただし、今年度より、この「臨床調査個人票」は「診断書」という名称に変更されて、各都道府県より交付された。これで難治性疾患とされる原発性肺高血圧症ならびに慢性肺血栓塞栓症の集学的治療研究を中心として、病因病態の解明、患者総数の把握、予後調査、新たな治療対策などの研究に新たな一歩が加わったことになる。またこれらの認定が、不幸にして本疾患を患った人達の福音となり、全国規模における治療法の開発研究につながることを念願するものである。

3) 今年度までの研究目標

肺移植あるいは心肺移植の適応疾患とされる原発性肺高血圧症（PPH）に対する新たな動きとしては、平成9年6月17日付けで待望の脳死に関する臓器移植法案が成立し、平成9年10月16日付けで施行されたことは、昨年度の報告でも述べたが、残念ながら平成10年12月現在までのところ、適切なドナーの出現がなく、わが国ではまだ1例も脳死移植はなされていないのが現状であった。しかし、その後、平成11年2月28日から3月1日にかけて、臓器移植法もとの、初めての脳死心臓移植、脳死肝臓移植が行われた。しかし、脳死肺移植あるいは脳死心肺移植は未だ行なわれていない。これまで当研究班ではPPHと慢性マクロの血栓塞栓性肺高血圧症（TPH）の予後決定因子の分析と評価および生存曲線の分析を行ってきた。また、上記2つの治療対象疾患に対する行政面からの要望もあり、PPHとTPHの重症度の5段階分類が行なわれた。当研究班でも、これまでPGI₂の持続静脈内注入療法、NOガス吸入療法などのPPHに対する内科的薬物治療に関する研究を行ってきたが、今年度から新たに厚生省特定疾患の重点研究事業として「特定疾患に伴う肺高血圧症の発症機序の解明と内科的治療指針確立を目指す診療科横断的研究」が発足した。

研究成果

1) 原発性肺高血圧症（PPH）の重症度分類の妥当性

今回、PPHに対してNYHAに準拠した、主に症状による重症度5段階分類が行なわれたが、全国疫学調査症例54

慶應義塾大学伊勢慶應病院内科

*「呼吸不全」調査研究班 分担研究者

例による検討からその妥当性が立証された。重症度3度以上は予後不良との成績であった。

2) 慢性血栓性肺高血圧症 (TPH) の病態と手術適応

TPHは40歳代と50歳代を中心に多発し、肺動脈平均圧は平均 49 ± 12 mmHg, 1SDと高値を示した。労作時呼吸困難が全例でみられ、肺野の血流雑音 (bruit) が29%、失神の既往が26%にみられた。深部静脈血栓症の合併頻度は17%と低く、尚且つ無症状で発症する症例が71%と圧倒的に多く、発症機序は不明であった。基礎疾患の主たるものは膠原病様疾患15%と凝固線溶系異常11%であった。また、体格指数 (BMI) による検討から、生活習慣病との関連は薄く、TPHは慢性の消耗性疾患であ

り、急性例に比べて瘦せ型であった。また手術適応の検討では、肺動脈平均圧 ≥ 30 mmHg、肺血管抵抗 < 1100 dynes \cdot sec \cdot cm $^{-5}$ (≈ 14 RU) が手術成績が良く適応となるという成績が示された。

3) TPHの発症機序に関する基礎的検討

栗山らはTPH11例、膠原病性肺高血圧症6例を対象として、ELISA法によりサイトカインを測定し、肺血管抵抗と相関を有するサイトカインとしてMCAF/MCP1があることを突き止め、肺内M ϕ の遊走、活性化を亢進させ、炎症性因子を増強させるという成績を報告した。金沢らは、昨年引き続きvWfなどの血管内皮マーカーとFDP、D dimerなどの凝固線溶系因子の異常がTPHの発症に関与することを明らかにした。

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

巽 浩一郎¹⁾ 潤間 隆宏¹⁾ 田辺 信宏¹⁾ 岡田 修²⁾
木村 弘¹⁾ 栗山 喬之¹⁾* 福地義之助²⁾** 橋本 修二³⁾***

はじめに

1996 - 97年度の厚生省呼吸不全調査研究班・疫学研究班の共同の全国疫学調査の結果集積しえた、肺好酸球性肉芽腫症例の臨床的検討に基づき、当初に作成した診断規準の手直しを行った^{1,2)}。また、同疾患の治療効果の判定・医療費公費負担対象の選定に、臨床的に広く使用可能な医学的規準である重症度規準を作成した。

呼吸不全班・疫学班の共同の全国疫学調査の結果集積しえた、若年性肺気腫症例³⁾の胸部単純X線およびCT画像を、多施設の協力を得て施設外判定を施行し、このような概念の疾患の存在を確認し、さらにこれらの疾患が同一の臨床病理学的範疇 (clinico-pathological entity) に属する症例か否かを検討した。また、肺好酸球性肉芽腫症と同様に、同疾患の重症度規準の作成を行った。

対象と方法

肺好酸球性肉芽腫症の診断規準の中で、臨床症状に関しては、1996-97年度の全国調査の結果を反映するように改訂を行った。また、画像所見・病理所見に関しては、厚生省の班研究とは別に、東京周辺の呼吸器内科医・放射線科医・病理医が集まり、1998年9月26日に施行された、第366回呼吸器臨床談話会「好酸球性肉芽腫症を

めぐって」の14症例の集中的な検討を踏まえて再検討した。画像所見は、集積された胸部CT所見を基に、日本医科大学第二病院放射線科の佐藤雅史先生および社会保険中央総合病院内科の徳田均先生を中心に御検討頂いた。病理面は、日赤医療センター病理部の武村民子先生、結核研究所顧問の岩井和郎先生、埼玉県立循環器呼吸器病センター病理の河端美則先生に御検討頂いた。さらに、肺病変を伴うHand-Schüller-Christian病の診断規準に関しては、結核研究所顧問の岩井和郎先生から御意見を頂いた。

肺好酸球性肉芽腫症の重症度規準を、臨床的に使用可能な指標であり、病態を反映しうる指標と考えられた動脈血酸素分圧 (PaO₂) の値により分類することにより作成した。

若年性肺気腫の重症度規準を、臨床的に使用可能な指標であり、病態を反映しうる指標と考えられた%一秒量 (%FEV_{1.0} predicted) の値により分類することにより作成した。さらに、1998年11月7日に行われた、若年性肺気腫画像検討会 (出席者 [敬称略]: 千葉大学呼吸器内科 栗山喬之、順天堂大学呼吸器内科 福地義之助、北海道大学第一内科 西村正治、福岡大学第二外科 白日高歩、日本大学第一内科 堀江孝至、埼玉県立循環器・呼吸器病センター副院長 金沢実、東北大学老人科 山谷睦雄、京都大学附属病院理学療法部 三島理晃、他) において討議された内容を基に、症例の再分類を施行した。

結果

診断規準と重症度規準

表1に改訂した肺好酸球性肉芽腫症の診断規準を示す。また、表2に同じく改訂した肺病変を伴うHand-Schüller-Christian病の診断規準を示す。表3に肺好酸球性肉芽腫症の重症度規準を示す。全国調査により集計された症例を、重症度基準の動脈血酸素分圧の値に基づき、分布を検討した結果が図1である。

1) 千葉大学医学部 呼吸器内科

2) 順天堂大学医学部 呼吸器内科

3) 東京大学大学院 医学系研究科健康科学・看護学専攻
疫学・予防保健学

* 「呼吸不全」調査研究班 主任研究者

** 「呼吸不全」調査研究班 分担研究者

*** 「呼吸不全」調査研究班 研究協力者

表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れば、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、肺野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。

診断の基準

以上の臨床所見、画像所見、病理組織学的所見を満たす場合

表2. 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・尿崩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。

診断の基準

以上の臨床所見、画像所見、病理組織学的所見を満たす場合

表3. 肺好酸球性肉芽腫症の重症度基準

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を分類する。

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)

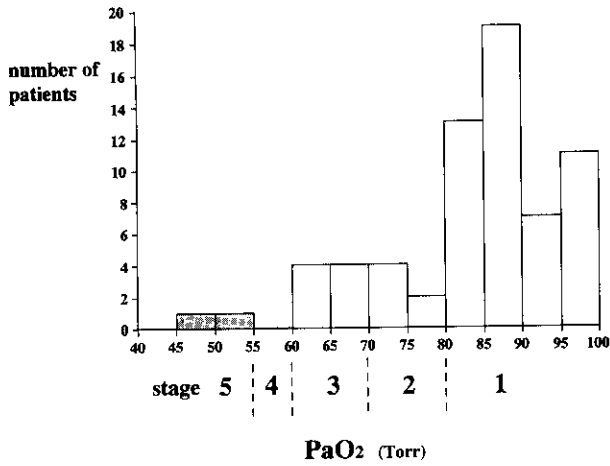


図1. 肺好酸球性肉芽腫症の重症度分類による症例分布

表4に若年性肺気腫の重症度基準を示す。さらに、それを作成した際に参考にした、ATSおよびERSの慢性閉塞性肺疾患の重症度分類を示す(表5、表6)。全国調査により集計された症例を、重症度基準の%一秒量の値に基づき、分布を検討した結果が図2である。

表4. 若年性肺気腫の重症度基準

%一秒量(% FEV_{1.0} predicted)(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分類する。

- Stage 1 % FEV_{1.0} predicted 80%以上
(% FEV_{1.0} predicted \geq 80%)
- Stage 2 % FEV_{1.0} predicted 70%以上、80%未満
(70% \leq % FEV_{1.0} predicted < 80%)
- Stage 3 % FEV_{1.0} predicted 50%以上、70%未満
(50% \leq % FEV_{1.0} predicted < 70%)
- Stage 4 % FEV_{1.0} predicted 35%以上、50%未満
(35% \leq % FEV_{1.0} predicted < 50%)
- Stage 5 % FEV_{1.0} predicted 35%未満
(% FEV_{1.0} predicted < 35%)

若年性肺気腫症例の再評価

本研究班での3年間の研究における臨床疫学的検討において、慢性肺気腫の臨床疫学、若年性肺気腫の臨床疫学、CT診断された若年性肺気腫の臨床疫学が順次明らかとなった(図3)。昨年度の全国集計二次調査にて集積された75例の中で、54例(72%)の胸部X線写真および胸部CT写真を集め得たので、それらの施設外判定を施行した。

表5. 一秒量によるCOPDの重症度(ATSGガイドライン)

- stage I % FEV_{1.0} predicted \geq 50%
- stage II % FEV_{1.0} predicted 35-49%
- stage III % FEV_{1.0} predicted < 35%

American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease.

Am J Respir Crit Care Med 152:S77-120, 1995. より引用

表6. 一秒量によるCOPDの重症度(ERSガイドライン)

- 軽症 mild % FEV_{1.0} predicted \geq 70%
- 中等症 moderate % FEV_{1.0} predicted 50-69%
- 重症 severe % FEV_{1.0} predicted < 50%

Siafaksas NM, et al. A consensus statement of the European Respiratory Society (ERS).

Eur Respir J 8:1398-1420, 1995. より引用

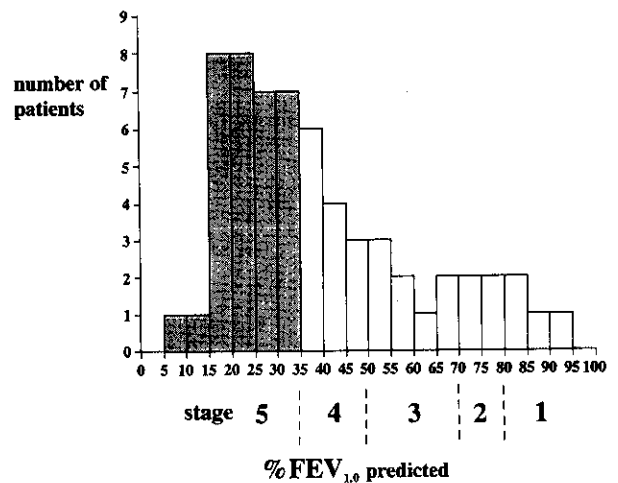


図2. 若年性肺気腫の重症度分類による症例分布

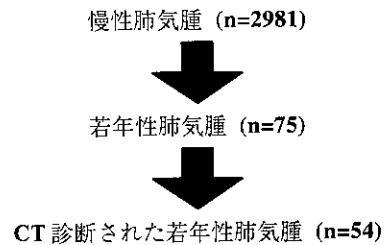


図3. 呼吸不全班の肺気腫臨床疫学的研究の取り組み

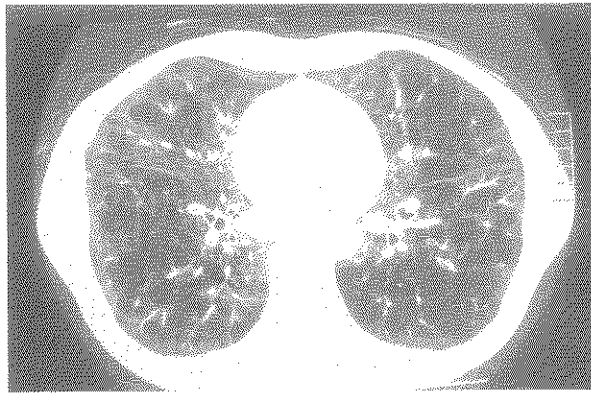
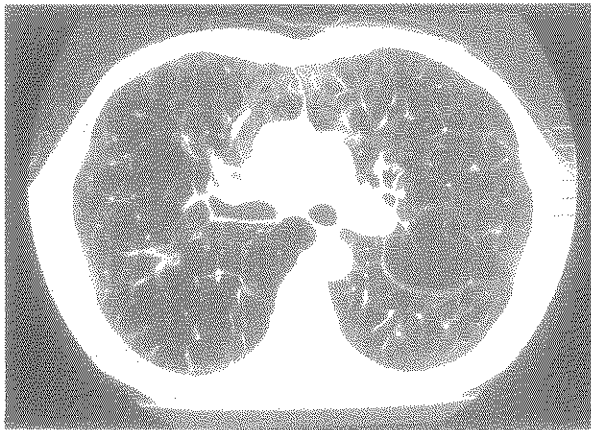


図4. 若年性肺気腫典型例の胸部CT写真

その結果、両側の上下葉にわたり明らかな低吸収領域 (Low attenuation area : LAA) を認めた症例を典型例とした (n = 21)。典型例の一例の胸部CT写真を図4に示す。この症例は、45歳時に労作時呼吸困難にて発症、喫煙歴は18歳から40本/日×29年、肺機能はFEV_{1.0} % 27%、%DLco 36%、PaO₂ 76Torr、PaCO₂ 42Torrという例であった。典型例は、全例が男性で、喫煙歴ありであった (図5)。発症年齢を図6に示すが、1例を除いて、40歳台の発症であり、45 - 50歳が83%を占めた。

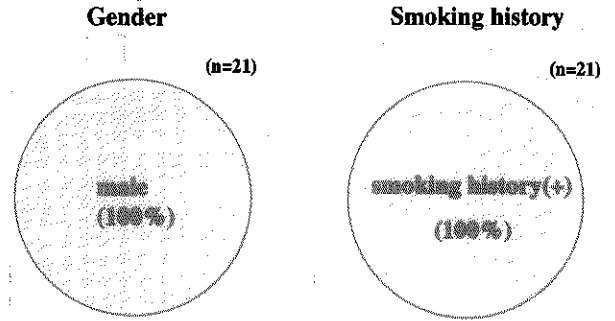


図5. 典型例の性別、喫煙歴

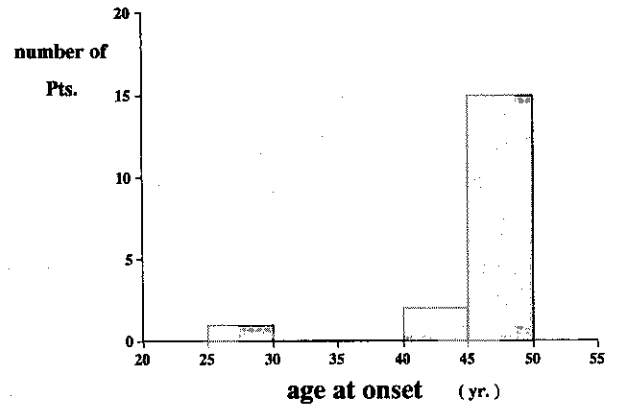


図6. 典型例の発症年齢

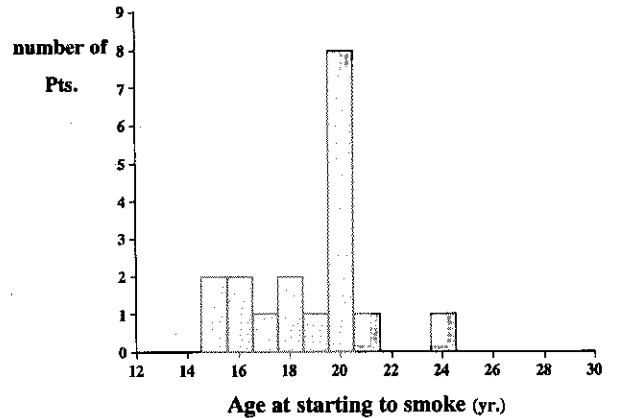


図7. 典型例の喫煙開始年齢

喫煙開始年齢に関しては、20歳以下が88%を占めた (図7)。喫煙指数である pack-year は、半数の症例は40以下であった (図8)。肺機能検査上の一秒率は、1例を除いて55%以下の明かな閉塞性換気障害を呈した (図9)。肺拡散能力% DLcoは全例80%以下と低下が認められた (図10)。

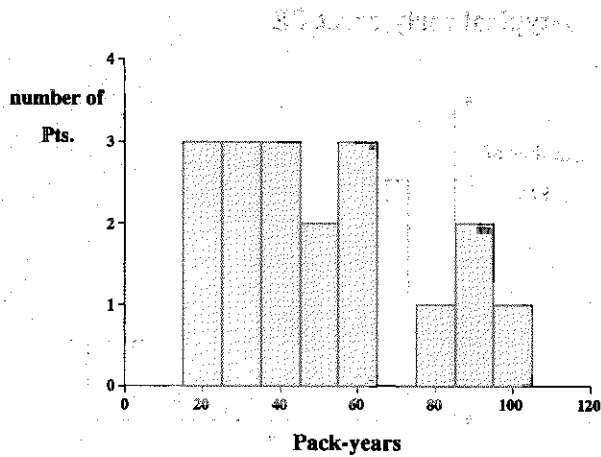


図8. 典型例の喫煙指数

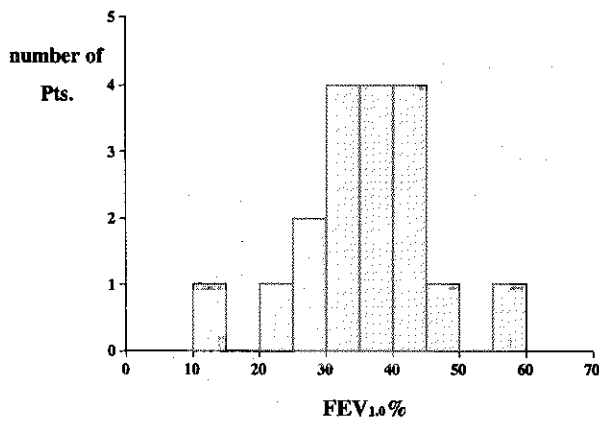


図9. 典型例の一秒率

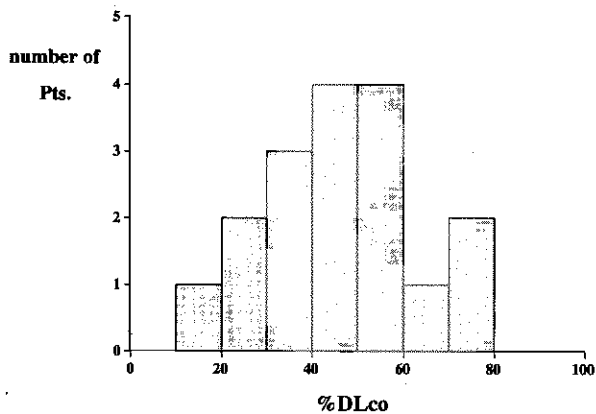


図10. 典型例の肺拡散能

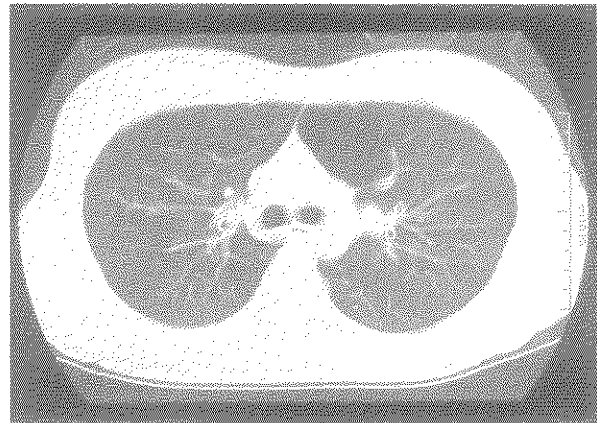
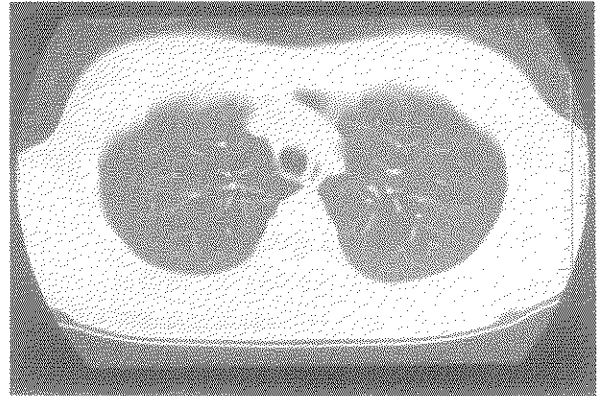


図11. 非典型例の胸部CT写真

典型例以外の33例の内訳は下記のとおりである。
 (1) 肺の過膨張所見は認めるが、CT上LAAが明かではない、あるいは存在してもその程度・分布が典型例と比

較して明らかに弱く、肺機能上の閉塞性換気障害を説明しにくい、しかし平均の肺野濃度は低下している可能性がある非典型例 (n = 17)。一例の胸部CT写真を図11に示す。この症例は、20歳時に労作時呼吸困難にて発症、喫煙歴はなし、肺機能はFEV_{1.0}% 57%、%DLco 93%、PaO₂ 78Torr、PaCO₂ 31Torrであった。典型例のCTと比較して、LAAは下肺野には認めるが、他の部位では必ずしも明かではなかった。

17例中、男性11例（65%）、女性6例（35%）であった。喫煙歴は10例（男性9例、女性1例）に、非喫煙歴は7例（男性2例、女性5例）に認められた（図12）。発症年齢は、40歳台が9例と最も多く認められたが、40歳未満の若年発症が6例と多く認められた（図13）。喫煙指数であるpack-yearは、70%の症例は40以下であった（図14）。男性例で典型例と喫煙指数を比較すると、 53.8 ± 5.7 vs. 33.0 ± 7.4 ($P < 0.05$)で、典型例の方が有意に指数が高いことを認めた。一秒率は典型例と比較しても有意な差異は認められなかった（典型例： $35.0 \pm 2.0\%$ 、非典型例： $36.3 \pm 3.2\%$ ； $P = NS$ ）（図15）。肺拡散能力%DLcoは80%以上の症例が4例/9例に認められ、典型例と比較して、有意に高値を示していた（典型例： $45.6 \pm 3.9\%$ 、非典型例： $68.1 \pm 8.9\%$ ； $P < 0.05$ ）（図16）。

Atypical early-onset PE

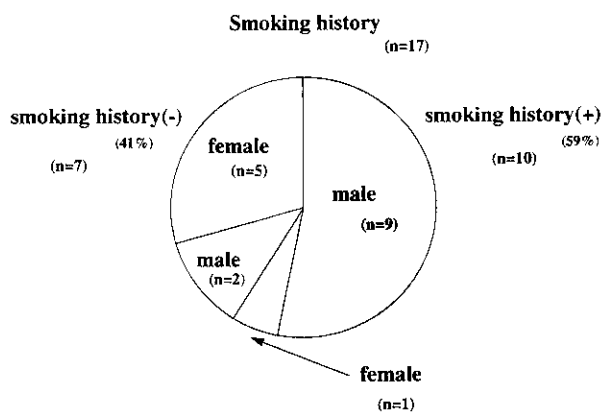


図12. 非典型例の性別、喫煙歴

Atypical early-onset PE

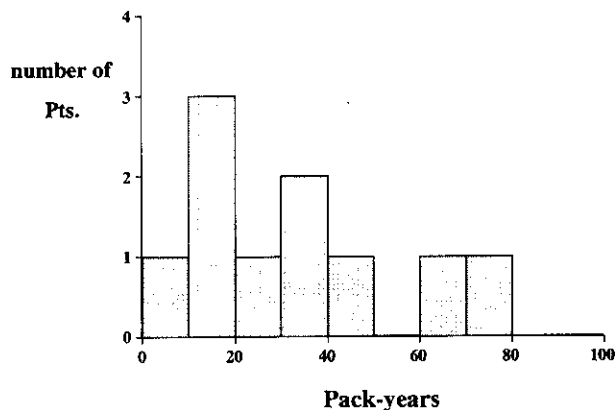


図14. 非典型例の喫煙指数

Atypical early-onset PE

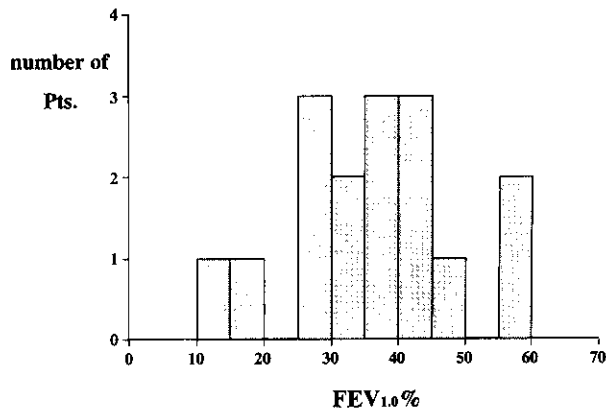


図15. 非典型例の一秒率

Atypical early-onset PE

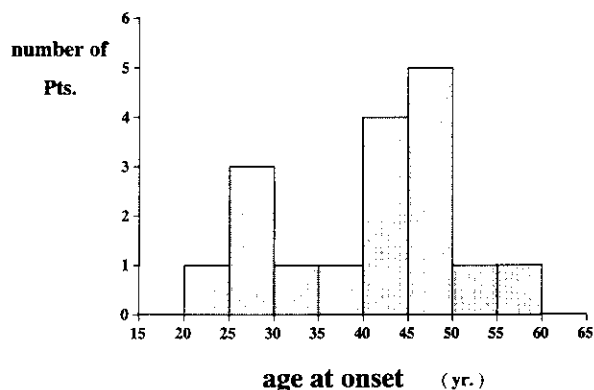


図13. 非典型例の発症年齢

Atypical early-onset PE

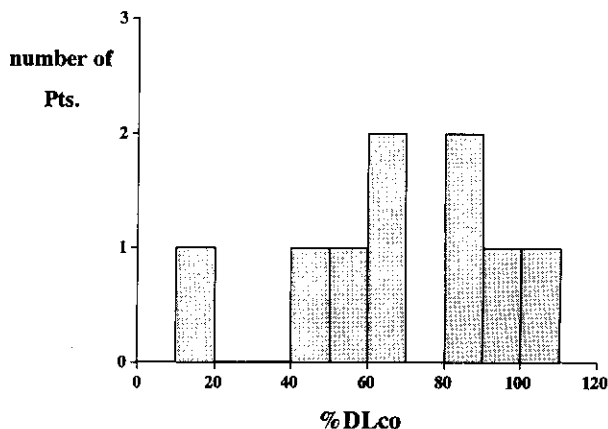


図16. 非典型例の肺拡散能

(2) のう胞性肺気腫 (Bullous emphysema) とよべる症例。これらは、LAAの分布が上下方向の肺野において一様ではなく、複数の大きな嚢胞形成が認められた (n = 7)。一例の胸部CT写真を図17に示す。この症例は、47歳時に労作時呼吸困難にて発症、喫煙歴は22歳から30本/日×28年、肺機能はFEV_{1.0}% 37%、%DLco 30%、PaO₂ 62Torr、PaCO₂ 43Torrであった。典型例のCTと比較して、LAA以外の大きな嚢胞形成が特徴的である。

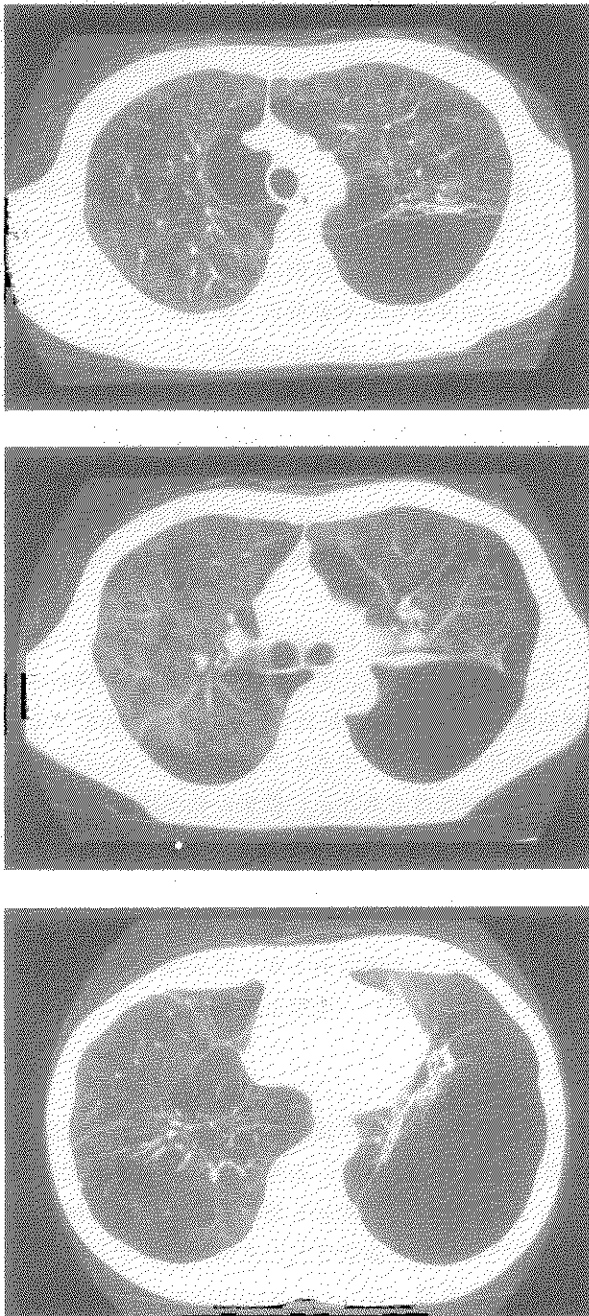


図17. のう胞性肺気腫 (Bullous emphysema) 例の胸部CT写真

気腫性肺気腫の7例全てが男性であった。一秒率は48.7 ± 6.8%と典型例と比較して高値を呈していた (P < 0.05)。喫煙指数の pack-year は48.7 ± 14.7と典型例との差異は認めなかった。肺拡散能%DLcoも60.0 ± 10.1%であり、典型例との差異は認めなかった。

- (3) 明かな気管支拡張症を合併している症例 (n = 2)。
- (4) 間質性の変化、器質化肺炎の合併が明かな症例 (n = 2)。
- (5) LAAも肺の過膨張も認められない症例 (n = 3)。喘息の可能性も考えられた症例。
- (6) 過誤腫性肺脈管筋腫症の疑い症例 (n = 1)。
- (7) 肺好酸球性肉芽腫症の疑い症例 (n = 1)。

考察

過去2年間に、呼吸不全症では、慢性肺気腫および若年性肺気腫の臨床疫学的検討を施行してきたが、今回の若年性肺気腫画像検討会の結果、若年発症の肺気腫が日本においても存在することが明かとなった。しかし、肺気腫の発症機序は未だ不明であり、今後の検討を要することも確かである。

肺好酸球性肉芽腫症の臨床症状に関しては、検診発見の無症状の症例が40 - 50%に認められたため、そのように改訂した。また、胸部X線像に関しては、網状影・粒状影が主体であったため、そのように改訂した。胸部CT所見に関しては、水平方向の陰影の分布は必ずしも中間層から内層中心ではないため、この記載を削除した。病理所見に関しては、肉芽腫を構成する細胞の中で、好酸球性肉芽腫に特徴的なものはLangerhans細胞のみであるため、それを診断規準に反映させた。補足所見の中で、慢性経過例の気腫性病変という記載は正確ではないと考えられたため、薄壁嚢胞性病変と訂正をした (表1)。

肺好酸球性肉芽腫症の重症度分類は、在宅酸素療法の適応規準のPaO₂ 55 Torr、呼吸不全の規準であるPaO₂ 60Torr、準呼吸不全の規準であるPaO₂ 70Torrを用いた。また、stage 1はstage 2の10 Torr上のPaO₂ 80Torrを境とした (表3)。肺の肉芽腫性病変が進行すれば、肺のガス交換が障害され、動脈血酸素分圧は低下すると考えられることより、重症度分類の規準にPaO₂の値を選択したのは妥当と思われる。また、確立された治療はないが、自然緩解も含めて、治療により改善はPaO₂の改善に反映されると予想されるため、治療効果判定の資料ともなりうると考えられた。さらに、最重症のstage 5は、全国調査の結果では2名のみであり、重症度による医療給付を受けうる症例は極少数と予想される (図1)。

若年性肺気腫の重症度規準を%一秒量の値を使用して

作成するにあたり、ATSおよびERSの重症度分類との対比を考慮して、35、50、70という数字を採用した。また、stage 1は肺好酸球性肉芽腫症と同様にstage 2の10%上の%FEV_{1.0} predicted 80%を境とした(表4)。ATSの分類はすでに完成してしまったCOPDの管理に目が向けられており(表5)、ERSの分類は呼吸器内科医以外の非専門家向けに、どちらかという軽症のCOPDを対象として、悪化を防ぐという予防戦略に重点を置いているようである(表6)。そこで、厚生省呼吸不全班では、それらを合わせもった規準を作成した。基本的には肺気腫は慢性進行性の疾患であるため、内科的治療による重症度の大幅な改善は期待できない。しかし、包括的内科治療が功を奏すれば、多少の改善は望みうるかもしれない。その時の、治療効果判定には、肺機能も動脈血液ガス分析も使用しうが、諸外国の重症度規準が肺機能で規定されていることもあり、重症度は一秒量により規定をした。症例の%一秒量の分布よりみて、stage 5の%FEV_{1.0} predicted 35%以下の症例はかなり多いことは明かであるが(図2)、これらの症例は外科治療であるvolume reduction surgeryの適応ともなりうる症例であり、その点からもここに一線を設ける必要があると考えられる。

本年度、全国調査で集計された75例の若年性肺気腫症例の中で、54例の胸部X線およびCT画像を、施設外検定により検討した(図3)。その結果、従来高齢者で認められる肺気腫と同様に、CT画像上明かなLAAを認める典型的肺気腫症例を21例認めた(図4)。また、それとは異なるclinico-pathological entityに属する可能性が考えられた典型例以外の症例を33例認めた。

その結果、典型例の21例は全て男性の喫煙者であることが判明した(図5)。女性例は一例も認めなかったことより、肺気腫成立機序における性差、ないしは男女による喫煙歴の差異がこれを説明しうるかもしれない。1例を除けば40歳台に発症しており(図6)、これらの症例は喫煙に対する肺障害の感受性の閾値が著しく低く、喫煙により容易に肺胞構造の破壊を起こしうる群であると考えられた。また、10歳台からの喫煙開始が多く認められ(図7)、早期の喫煙暴露は肺障害を引き起こしやすいのではないかと推論できる。さらに、喫煙指数であるpack-yearが40以下の症例を半数近く認めたことも(図8)、この群における喫煙感受性が非常に高い可能性を支持している。肺機能の指標である一秒率も1例を除けば50%以下と厳しい閉塞性障害を呈し(図9)、また、肺拡散能力%DLcoも全例80%以下であり(図10)、かなり進展した肺気腫群と考えられた。これらの肺機能障害は、CT画像上認められたLAAを反映すると考えられる肺胞構造の破壊の結

果である可能性が高く、構造破壊と機能障害が密接に関連していることが示唆された。

典型例とは考えられなかった33例の内、施設外検討にて、肺気腫とは考えられなかった例を5例は認めた(内訳の中で(5)(6)(7))。これらの症例は、診断規準を満たすとは考えにくいいため、除外しても問題はないと思われる。それ以外で、非典型例の17例は(図11)、男性11例、女性6例であり、典型例と比較して、女性例の存在が特徴的であった(図12)。また、女性例は喫煙なしの例がほとんどであった。男性は典型例・非典型例ともに認められており、喫煙の影響が強く疑われた。しかし、非典型例の方が喫煙指数が低く(図14)、非典型例は喫煙に対する暴露が少ないために胸部CT上のLAAが軽度に留まっている可能性も考えられた。あるいは、非典型例と典型例の違いの可能性として、同程度の喫煙指数の症例もあることより、喫煙に対する感受性の違いも考慮する必要があると思われた。女性例には典型例は認めず、一例を除いては喫煙なしの非典型例であったことより、女性例における若年性肺気腫発症の機序には、喫煙以外の要因が主に関与することが認められた。また、非典型例と典型例との間で一秒率に違いは認めず、閉塞性障害は同様であったが(図15)、肺拡散能に差異を認めた(図16)。これは、両群間では、末梢気道病変は機能的に同様でも、肺血管床の破壊・肺胞レベルの構造破壊の程度に差異があるのかもしれない。

このう胞性肺気腫(図17)は、嚢胞が残りの肺を圧迫するため、その部分のコンプライアンスの増加が抑制され、肺機能障害(一秒率・肺拡散能)は典型例と比較すると、その悪化の程度が軽度であるとも考えられる。今回の検討では、全例男性であり、一秒率の低下は典型例よりも軽度であった。肺拡散能は典型例よりも高値ではあったが、有意差を認めなかった。また、喫煙指数も典型例と比較して有意差を認めなかった。一部の症例のみが嚢胞を形成する機序は不明であるが、臨床疫学的には、このう胞性肺気腫は典型例の一亜型とも考えられる。

結論

肺好酸球性肉芽腫症の診断規準の改訂および重症度規準の作成を行った。また、若年性肺気腫の重症度規準の作成および臨床疫学的検討を施行した。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、の

う胞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。

参考文献

- 1) 栗山喬之：総括報告 厚生省特定疾患 呼吸不全調査研究班 平成8年度研究報告書 1-9, 1997.
- 2) 巽浩一郎、岡田修、木村弘、福地義之助、橋本修二、玉腰暁子、川村孝、大野良之、栗山喬之：呼吸不全6疾患の全国疫学調査：わが国における肺好酸球性肉芽腫症の検討 厚生省特定疾患 呼吸不全調査研究班 平成9年度研究報告書 36-41, 1998.
- 3) 巽浩一郎、岡田修、木村弘、福地義之助、橋本修二、玉腰暁子、川村孝、大野良之、栗山喬之：呼吸不全6疾患の全国疫学調査：わが国における若年性肺気腫の検討 厚生省特定疾患 呼吸不全調査研究班 平成9年度研究報告書 29-35, 1998