

2. 肺線維芽細胞のMMP-2発現に及ぼすRAの影響

Wi 38-VA13では無刺激の状態でもMMP-2の発現がみられたが、ATRA, 9-cis-RAともその発現に明らかな影響を及ぼさなかった。

3. マクロファージ系細胞のMMP-12発現に及ぼすRAの影響

P388D1においてはMMP-12は無刺激の状態でもわずかな発現がみられたが、PMA刺激でそれが増加した。ATRA, 9-cis-RAは 10^{-6} Mから 10^{-8} M濃度で36時間後に量応答的にMMP-12のエラスターゼ活性を量応答的に抑制した(図4)。またDex 10^{-8} Mの濃度でもMMP12の抑制効果がみられた。

U937, THP-1では無刺激、PMA刺激でもMMP12の明らかな発現はみられなかった。mRNAはRT-PCR法では確認されたが、ノーザンプロットでは確認できなかった。またエラスチンゼイモグラフィーによると培養

上清中のエラスターゼ活性の大部分はMMP-9によるものでありATRA, 9-cis-RAによる抑制効果がみられた(図5)。

4. マクロファージ系細胞のTIMP-1mRNA発現に及ぼすRAの影響

U937は無刺激の状態でもTIMP-1のmRNAを発現しているが、PMA刺激でそれが増加した。またATARA, 9-cis-RAにはTIMP-1 mRNA発現増強作用がみられた(図6)。

5. 肺線維芽細胞のTIMP-1, TIMP-2のmRNA発現に及ぼすRAの影響

Wi 38-VA13では無刺激の状態でもTIMP-1, TIMP-2のmRNA発現がみられた。PMA刺激でTIMP-1の発現は増加したが、ATRA, 9-cis-RAとも明らかな影響は示さなかった。

考按

レチノイン酸(RA)は核内受容体であるレチノイン酸レセプター(retinoic acid receptor, RAR)及びレチノイドXレセプター(retinoid X receptor, RXR)を介して、種々の遺伝子の発現を調節することになっている。本研究でATRA, 9-cis-RAはマクロファージ系細胞のMMP-9及びMMP-12の発現を制御することが明らかにされた。しかしその制御のされ方には細胞間で差がみられた。すなわちヒト由来の細胞株であるU937及びTHP-1ではATRA, 9-cis-RAによりMMP-9の遺伝子発現が抑制された。ATRA, 9-cis-RAは各々RAR, RXRのリガンドであることより両受容体ともMMP-9遺伝子発現抑制に関与していることが考えられる。その制御機構は不明であるが、ATRA, 9-cis-RAの前処置でも、PMAによるMMP-9発現の亢進が抑制できたことから、RAR, RXRの誘導やFos/Jun(AP-1)など他の

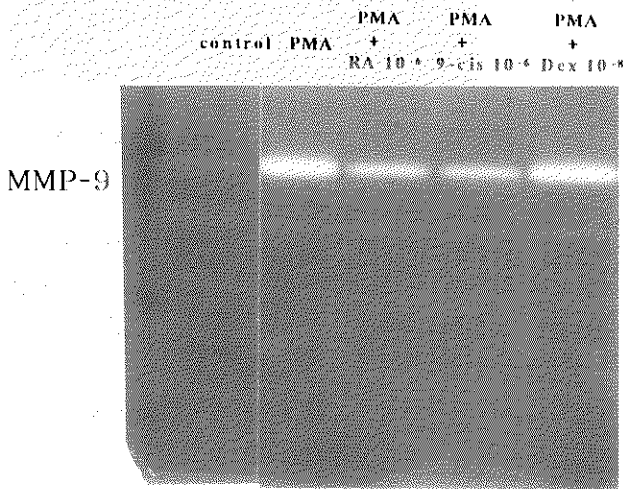


図5 Elastin Zymography of media conditioned by U937

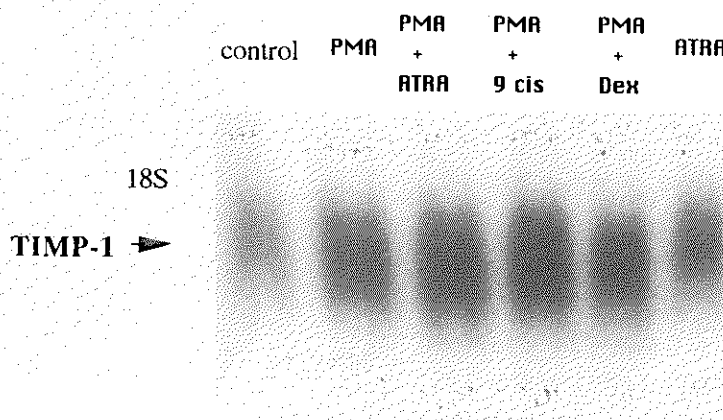


図6 Northern blot analysis (U937)

転写制御因子の抑制を介した作用である可能性が考えられる。またRAR, RXRが直接MMP-9遺伝子のプロモーター領域に結合して遺伝子の転写を制御している可能性もある。一方マウス腹腔内マクロファージ由来のP388D1ではATRA, 9-cis-RAによりMMP-9の発現が増加した。この制御のされ方の差が、ヒトとマウスの種差によるものか、腹腔マクロファージ由来という細胞の局在や分化度の違いによるものか今回は明らかにできなかった。

エラスチンザイモグラフィーにより各種の細胞から放出されるエラスターゼ活性について検討したが、U937, THP-1ではエラスターゼ活性の大部分はMMP-9に由来すると考えられた。またRAにはMMP-9の阻害蛋白として働くTIMP-1の遺伝子発現を増強する作用もみられた。すなわちATRA, 9-cis-RAはRAR, RXRを介してMMP-9の抑制とTIMP-1の増加をもたらし、protease-antiprotease balanceをantiprotease優位に保つ可

能性が示された。Finlayらが報告するようにMMP-9が肺気腫の成因に関わる重要なproteaseと仮定すると、RAによる予防効果が期待できるかもしれない。今後この事実を肺胞マクロファージでも確かめ、実験的肺気腫でその効果を検討していく必要がある。

P388D1ではATRAによるMMP-12活性の抑制がみられた。正常マウスでは慢性喫煙曝露によりMMP-12の発現が亢進し肺気腫になるが、MMP-12ノックアウトマウスでは喫煙曝露をしてもMMP-12の発現がみられないため肺気腫の発生が防がれたという報告がある。ATRAにもMMP-12の抑制効果を介した肺気腫予防効果が期待できるかもしれない。MMP-TIMPが肺組織の再構築に関与することが知られており、またATRAが実験的肺気腫の肺胞再構築を促進させることが報告されているが、この両者の関連性については今後の検討を要する。

日本人の mEPHX 遺伝子多型と肺気腫発症の感受性

竹藪 公洋 西村 正治* 山口 悦郎
鈴木 勇 檜沢 伸之 川上 義和

はじめに

近年わが国では高齢化社会の進行とともに肺気腫患者が増加してきている。肺気腫は主として中高年者に発症し労作時の呼吸困難が増強する難治性疾患で、現在わが国で在宅酸素療法を必要とする慢性呼吸不全患者の原因疾患の第一位を占めている。肺気腫の重要な外因は喫煙であるが、実際に発症するのは喫煙者のごく一部であり、肺気腫発症に関わる内因については十分に解明されていない。

microsomal epoxide hydrolase (mEPHX) は肺の oxidative stress に対する防御作用を持つとされる代謝酵素であるが、この mEPHX の遺伝子多型が喫煙による肺気腫発症の感受性と関連するという報告が英国からなされた¹⁾。しかし、対象は臨床診断による COPD あるいは中等症以下の肺気腫合併肺癌切除例であり、必ずしも重症例を含む肺気腫確診例ではなかった。そこで、今回我々は肺 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。

対象と方法

対象は総計 181 名の中高年者 (年齢 62 ± 15 SD 歳) で、肺高解像能 CT (HRCT) で気腫病変を認めた肺気腫患者 70 名と気腫病変のない喫煙者 67 名、さらに気管支喘息患者 44 名の 3 群である。肺気腫患者はすべて喫煙者で一秒率 (FEV1.0/FVC, %) が 70 % 以下の不可逆的な閉塞性障害を認めた。

HRCT は Yokokawa CT 9000 unit を使用し、ウィンドウ幅 1000 Hounsfield units (HU)、ウィンドウレベル -700 HU でスライス幅 2mm、10mm 間隔で全肺野スキャンし放射線科医と呼吸器内科専門医が独立して 25 % 以上気腫病変があると認めた場合に「気腫病変あり」とした。

年齢は気腫病変のある喫煙者と気腫病変のない喫煙者では差がなかったが (69 ± 1 vs 65 ± 2 SE 歳)、喘息患者はこれら 2 群の喫煙者より有意に若かった (47 ± 2 SE 歳)。肺機能は気腫病変のある喫煙者で気腫病変のない喫煙者より一秒率 (49 ± 2 vs 74 ± 2 % SE, $p < 0.05$)、対標準肺拡散能 (63 ± 3 vs 94 ± 7 % SE, $p < 0.05$) ともに有意に低値であった。

対象群のなかに $\alpha 1$ -protease inhibitor 欠損症は認めなかった。

末梢血白血球より DNA を抽出し、polymerase chain reaction (PCR) で exon-3 及び exon-4 を増幅し直接シーケンス法及び PCR-RFLP 法による遺伝子多型の頻度の差をこれら 3 群で検討した。PCR の条件は過去の報告に準じ 95 °C 10 分のプレランの後 56 °C 20 秒、72 °C 20 秒、94 °C 30 秒の 38 サイクルで行った。

exon-3 については EPO1 (5' - GATCGATAAGTTCGGTTTCACC)、EPO2 (5' - TCATGACATACATCCCTCTCTG) のプライマーを用いて全例増幅した後、得られた PCR 産物をダイターミネーター法により蛍光式オートシーケンサーで直接シーケンスした。一方、exon-4 については EPO-3 (5' - ACATCCACTTTCATCCACGT) 及び EPO4 (5' - ATGCCTCTGAGAAGCCAT) のプライマーで増幅後、得られた PCR 産物を Rsa-I で切断し 4 % Nusieve agarose に電気泳動しエチジウムブロマイド染色した。

exon3 と exon-4 のそれぞれについての遺伝子型、表現型を気腫病変のない喫煙者、気腫病変のある喫煙者、喘息患者の 3 群の差を χ^2 検定した。

結果

変異対立遺伝子の頻度は exon-3、exon-4 ともに 3 群間で差がなかった。肺気腫のない喫煙者の変異対立遺伝子の頻度は exon-3 で 0.52 で過去の報告の健常コントロール群での頻度 (0.31) より高値であった。一方、exon-4 については変異対立遺伝子の頻度は肺気腫のない喫煙者で 0.19 で過去の報告¹⁾ の健常コントロール群での頻度

北海道大学医学部第一内科

* 「呼吸不全」調査研究班 分担研究者

(0.15) と大差はなかった (Table 1)。

遺伝子型は exon3 で 3 群で差はなく、肺気腫群で exon-3 の遺伝子変異が多いという英国からの報告は追認できなかった。また、exon-4 についても過去の報告と同様 3 群間で差はなかった (Table 1)。

さて、mEPHX の遺伝子多型と同酵素の活性に関する Hassett らの報告²⁾ に従い、mEPHX の表現型を以下の 4 群に分けた [1) Normal (exon-3、exon-4 両者とも

に wild homozygotes か heterozygotes である場合)、2) Fast (exon-4 が wild homozygotes か heterozygotes で、かつ exon-3 が wild homozygotes である場合)、3) Slow (exon-3 が heterozygotes である場合)、4) Very slow (exon-3 が mutant homozygotes である場合) の 4 群である]。しかし、この表現型に関しても差は認めず、肺気腫群で Slow 及び Very slow が多いとする過去の報告は追認できなかった (Table 2)。

Table 1. コントロールと疾患群における mEPHX の遺伝子型の分布

Exon 3 polymorphism (slow)

	Number of individuals (% of group)			Mutant allele frequency	Odds ratio (95% CI) for carriage of mutant allele
	Homozygous wild-type	Heterozygotes	Homozygous mutant		
Smokers without emphysema (n = 67)	18 (27%)	28 (42%)	21 (31%)	0.52	1.0
Smokers with emphysema (n = 70)	23 (33%)	28 (40%)	19 (27%)	0.47	1.38 (0.64-2.93)
Asthmatic patients (n = 44)	9 (21%)	27 (61%)	8 (18%)	0.49	0.90 (0.22-3.62)

Exon 4 polymorphism (fast)

	Number of individuals (% of group)			Mutant allele frequency	Odds ratio (95% CI) for carriage of mutant allele
	Homozygous wild-type	Heterozygotes	Homozygous mutant		
Smokers without emphysema (n = 67)	44 (66%)	21 (31%)	2 (3%)	0.19	1.0
Smokers with emphysema (n = 70)	45 (64%)	20 (29%)	5 (7%)	0.22	0.90 (0.22-3.63)
Asthmatic patients (n = 44)	28 (63%)	14 (32%)	2 (5%)	0.21	1.81 (0.52-6.32)

Table 2. コントロールと疾患群における mEPHX の表現型の分布

	Number of individuals (% of group)			
	Normal	Fast Slow	Slow	Very slow
Smokers without emphysema (n = 67)	20 (30%)	8 (12%)	18 (27%)	21 (30%)
Smokers with emphysema (n = 70)	19 (27%)	13 (19%)	19 (27%)	19 (27%)
Asthmatic patients (n = 44)	15 (34%)	4 (9%)	17 (39%)	8 (18%)

考案・結論

今回われわれは、mEPHXの活性を規定するとされていたexon-3とexon-4の変異の有無に対して肺CT検査で確認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。しかしながら、過去の報告と異なり変異対立遺伝子、遺伝子型、表現型のいずれも肺気腫との関係は認められなかった。

この理由の一つとして第一には人種差があげられよう。遺伝子多型の対立遺伝子の頻度が人種により大きく異なることはアンギオテンシン変換酵素Iの遺伝子多型の例など過去にもいくつかの報告がある^{3) 4) 5)}。実際、今回のわれわれの報告では肺気腫のない喫煙者の変異対立遺伝子の頻度がexon-3で0.52で過去の報告の健常コントロール群での頻度(0.31)より高かった。第二には対象選択方法の違いがあげられる。過去の報告での対象の肺気腫群は臨床診断によるCOPDあるいは中等症以下の肺気腫合併肺癌切除例であり、必ずしも重症例を含む肺気腫確診例ではなく(実際、肺癌切除例144症例から病理学的に気腫性変化を認めた94例を肺気腫群としているが、これは一般の肺癌患者の肺気腫合併頻度を考えても極めて高率である)、肺気腫以外の閉塞性換気障害をきたす疾患(慢性気管支炎や閉塞性細気管支炎など)や肺癌合併の影響などを反映した結果である可能性もある。最後に、過去の報告は、transfected cell lineにおいてmEPHXの活性とexon-3とexon-4の遺伝子多型が相関するというHassettらの報告²⁾を基盤としているが、この両者の相関について肝組織では認められなかったという報告^{6) 7)}や、肺と末梢血のmEPHXの活性の間にも相関が乏しいという報告⁸⁾もみられる。もし肺気腫の病因としてmEPHXの活性が関係しているならばmEPHXの遺伝子多型は肺の中でのmEPHXの活性を反映すべきであろう。

結論として、今回の我々の対象ではmEPHXの遺伝子多型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過去の報告と異なる結論の理由と考えられる。

参考文献

- 1) Smith C. A. D. and Harrison D. J. Association between polymorphism between polymorphism in gene for microsomal epoxide hydrolase and susceptibility to emphysema. *Lancet*. 350 : 630-633 ; 1997.
- 2) Hassett C. J., Aicher L., Sidhu L. A., and Omiecinski C. J. Human microsomal epoxide hydrolase: genetic polymorphism and functional expression in vitro of amino acid variants. *Hum. Mol. Genet.* 3 : 421-428 ; 1994.
- 3) Bloura L. J., Manatunga A. K. and Pratt J. H. Racial difference in the relationship of an angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism to serum angiotensin I-converting enzyme activity. *Hypertension*. 27 : 62-66 ; 1996.
- 4) Barley J., Blackwood A., Carter N. D., Crews D. E., Cruickshank J. K., Jeffery S., Ogunlesi A. O., and Sagnella G. A. Angiotensin converting enzyme insertion/deletion polymorphism : association with ethnic origin. *J. Hypertension*. 12 : 955-957 ; 1994.
- 5) Furuya K., Yamaguchi E., Itoh A., Hizawa N., Ohnuma N., Kojima J., Kodama N., and Kawakami Y. Deletion polymorphism in the angiotensin I converting enzyme (ACE) gene as a genetic risk factor for sarcoidosis. *Thorax*. 51 : 777-780 ; 1996.
- 6) Pirmohamed, M., Kitteringham, N. R., and Park B. K. Polymorphism in gene for microsomal epoxide hydrolase and lung disease. *Lancet*. 350 : 1553 ; 1997.
- 7) Kitteringham, N. R., Davis C., Howard N., Pirmohamed, M., and Park B. K. Inter-individual and inter-species variation in hepatic microsomal epoxide hydrolase activity : studies with cis-stilbene oxide, carbamazepine-10, 11-epoxide and naphthalene. *J. Pharmacol. Exper. Ther.* 278 : 1018-1027 ; 1996.
- 8) Omiecinski C. J., Aicher L., Holubkov R., and Checkoway H. Human peripheral lymphocytes as indicators of microsomal epoxide hydrolase activity in liver and lung. *Pharmacogenetics*. 3 : 150-158 ; 1993.

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

瀬戸口靖弘 小岩井裕子 福地義之助*

はじめに

慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の臨床症状や進行に対して、 α 1-antitrypsin 欠損症、反復性肺炎、大気汚染、低体重出生児や幼少時の重症肺炎の既往が危険因子としてあげられるが、喫煙が最も大きな危険因子と考えられている。しかし、疫学調査において喫煙者のおよそ20%がCOPDを発症し、また、 α 1-antitrypsin 欠損症のような遺伝的異常のない症例が多数を占めることも明らかになっている。COPDの発症年齢を考慮すると40歳以下は希で60-70歳にかけ増加する傾向をしめす。以上の事実から喫煙によるCOPDの発症には、喫煙による肺傷害の蓄積効果や喫煙に対する遺伝的感受性が関与するのではないかという疑問が生じる。最近、喫煙によるCOPDの発症に酸化ストレスが注目されるようになってきている。酸化ストレスにより α 1-antitrypsinの不活性化をはじめとする種々の異常が生じCOPDが発生するということがある。中でも酸化ストレスで生じる8-hydroxy-deoxyguanosine (8-OH-dG) は、DNAの酸化損傷産物の代表である。グアニンはシトシンと対合するのに対し、8-OH-dGはアデニンと対合しやすいので点突然変異の原因となる。8-OH-dGの蓄積量は核DNAよりもミトコンドリア (mt) DNAの方が10倍以上高いと見積もられている。細胞内に1000個近く存在するmtは人体の主要なエネルギー産生系である。mt DNAは、16 kbpの環状二本鎖DNAであり、2種のリボソームRNA、22種のtRNA及び13種のmRNAをコードしている。このmRNAは、電子伝達系酵素複合体およびATP合成酵素のサブユニットをつくっている。電子伝達系は呼吸の最終段階を担い、そのエネルギーをATP合成酵素に伝えて酸化リン酸化を行う。最近、mtDNAに起因する機能低下は、神経疾患、循環器疾患、内分泌疾患などの病因として報告されている。また、体細胞のmtDNAに対する酸化ストレスと、それに起因するmtDNAの変異の蓄

積が、加齢における重要な因子として注目されている。mtDNAは、母親のみから伝えられ、その進化速度が核遺伝子の進化速度の5-10倍高いため、個体間における遺伝的多様性が高い。したがって、それぞれの個体のもつmtDNA多型が、活性酸素種に対する抵抗性、疾患に対する感受性、あるいは個体の寿命などに影響を与えている可能性が考えられている。以上の点を基にCOPD患者の発症に関わる遺伝的背景を明らかにするために、長寿に関連するミトコンドリア遺伝子多型Mt5178Aおよび喫煙が発症に与える影響を検討した。

方法と結果

当院呼吸器内科入院協力患者749名、健常者182名計931名の末梢血より抽出されたmtDNAを百寿者に高頻度に認められた多型のうちMt 5178C→A塩基置換 (mtDNAの5178番目の塩基がシトシンからアデニンに置換していることを示す) に注目し、制限酵素AluIを用いてPCR-RFLP法によりMt 5178A (A型) とMt 5178C (C型) を鑑別した。統計学的処理は、ロジスチック解析を用い相対危険率Odds比であらわした。また、その検定はFisherの直接法を用い $p < 0.05$ を有意とした。

入院患者全体においてA:C比は271:478で健常対照群の90:92に比較してC型が有意に頻度が高かった ($p = 0.001$, Odds ratio 1.73)。Bの中で非喫煙者におけるOdds ratioは有意でなかった。一方、喫煙者においてはA:C比は168:322でC型の頻度は更に高くなった ($p = 0.005$, Odds ratio 1.88)。全例が喫煙者であるCOPD患者においてA:C比は26:51でC型の頻度はOdds ratio 1.92 ($p = 0.02$) と喫煙者患者におけるC型の頻度はより高くなった。A型とC型を構成する年齢には有意差はなくA:C = 67.2 ± 1.9 : 68.4 ± 1.6 歳であった。次に喫煙の程度をBrinkmann smoking index (BI) で評価してみると有意にA型の方が喫煙本数が多い傾向を示した (A:C = $1405.2 \pm 1053.2 \pm 66.4$, $p < 0.005$) (図1)。一方、肺癌患者のBIにおいてはA群、C群間に有意差は認められなかった。さらにCOPD患者の平均BI値1200以下ではC型の頻度はOdds ratio 3.2

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

と高くなった (A : C = 13 : 38, $p < 0.005$)。

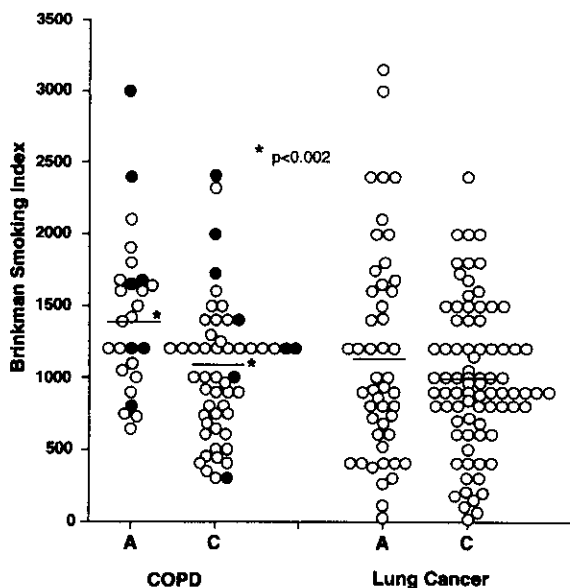


図1. 喫煙の程度 (BI) からみたミトコンドリア遺伝子多型 (○) は、各患者をしめし、(●) は、COPD患者中の肺癌患者をしめす。(—) は平均値をしめす。

考察

本研究により呼吸器系疾患においてミトコンドリア遺伝子多型 5178A/Cとの関連性が明らかになった。ことに喫煙者において顕著になった。喫煙が発症に重要な関わりをもつCOPDにおいてはミトコンドリア遺伝子5178Cは頻度が高く、喫煙の程度からみても5178Aに比べ低い喫煙本数を示したことから5178Cは喫煙に対する感受性が高いことが推測された。COPD同様喫煙の影響が強く反映している肺癌患者153名について調べてみるとMt5178Cの頻度はOdds ratio 1.67と高い傾向 (A : C = 57 : 96, $p = 0.027$) にあったが、呼吸器系疾患で入院した患者とほぼ同様のOdds ratioであった。肺癌患者中喫煙者は136名 (89%) でMt5178CのOdds ratio

は肺癌全体のOdds ratioと差はなかった。これは癌がミトコンドリアDNAでなく核DNAの変異により起こる疾病であることから考えると興味深い結果である。

ミトコンドリア遺伝子多型Mt5178Cの方が、長寿に関連するMt5178Aよりfree radicalを産生しやすいかどうかは、まだ明かではないが、病理学的検討により喫煙が肺胞マクロファージのミトコンドリアの酸化リン酸化部位である内膜の表面密度を増大させることが明らかになっており、機能的にミトコンドリアにおける酸化リン酸化が亢進しているとも考えられている。以上の理由からCOPDを生活習慣病の一つとして捉えた場合、ミトコンドリアDNA多型は禁煙をすすめる具体的な遺伝子マーカーと成り得る可能性が示唆される。

謝辞

本件究にあたり有益なご意見をいただきました岐阜県国際バイオサイエンス研究所 田中雅嗣医学博士に感謝いたします。

参考文献

- 1) Repine JE, Bast A, Lankhorst I and The Oxidative Stress Study Group. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156 : 341-357.
- 2) Linnane AW, Marzuki S, Ozawa T, Tanaka M. Mitochondrial DNA mutation as an important contributor to aging and degenerative diseases. *Lancet* 1989; I : 642-645.
- 3) Tanaka M, Gong J-S, Zhang J, Yoneda M, Yagi K. Mitochondrial genotype associated with longevity. *Lancet* 1998; 351 : 185-186.
- 4) Cann RL, Stoneking M, Wilson AC. Mitochondrial DNA and human evolution. *Nature* 1987; 325 : 31-36.

呼吸不全6疾患の定点モニタリング

橋本 修二¹⁾* 川戸美由紀¹⁾ 巽 浩一郎²⁾ 岡田 修²⁾
木村 弘²⁾ 栗山 喬之²⁾** 玉腰 暁子³⁾ 川村 孝³⁾
大野 良之³⁾

はじめに

呼吸不全の6特定疾患（慢性血栓塞栓性肺高血圧症、原発性肺高血圧症、肥満低換気症候群、肺胞低換気症候群、Histiocytosis X、若年性肺気腫）について、診断基準の明文化を受けて、特定疾患に関する疫学研究班との共同研究として、平成8年度に全国疫学調査を実施した。その調査によって、6特定疾患の全国推計患者数が示されるとともに、患者の臨床的・疫学的特性が検討された^{1) 9)}。このような断面的な把握にもいろいろな問題があり、さらに研究を重ねる必要はあるものの、次の課題として、患者数の推移などの経年的な把握なども検討することが重要と考えられる¹⁰⁾。そこで、本年度、特定疾患に関する疫学研究班との共同研究を継続して、定点モニタリングに関する検討を行うこととした。定点モニタリングに関する検討としては、全国疫学調査の回収施設（2次調査）をモニター施設候補として、患者数の推移の把握を試みるとともに、無記名アンケート調査により今後の継続的把握の実行可能性などを検討した。

対象と方法

1. 調査方法

1997年に実施した全国疫学調査の2次調査の回収施設257施設（回収施設名が不明などの理由から3施設を除く）を対象とした²⁾。なお、同施設の受療患者数は、6特定疾患の全国推計患者数の36～50%を占めている。

調査対象施設に、1998年6月に、調査協力依頼状、6特定疾患の診断基準と調査票を送付した。調査票の内容は、1997年の1年間に受診した6特定疾患の患者数のみ

であった。また、調査票が未回収の施設には再依頼を行った。回収施設数は204施設（79.4%）であった（表1）。この調査を、以下、患者数調査と呼ぶ。

今後の継続的報告の可否などを把握するために、患者数調査と同時に、無記名アンケート調査を行った。調査票の内容は、患者数と個々の患者の詳細な情報ごとに、継続報告の可否、協力できないと回答した場合にはその理由、および、継続調査依頼時に提示を希望する情報であった。回収施設数は189施設（73.5%）であった（表1）。この調査を、以下、協力意向調査と呼ぶ。なお、協力意向調査では、より正確な意向を得るために無記名とし、また、無記名のために未回収施設の再依頼は実施できなかった。

表1. 回収状況

対象施設数		257	100%
回収施設数	患者数調査	204	79.4%
	協力意向調査	189	73.5%

2. 解析方法

6特定疾患の患者数の推移を検討するために、患者数調査の報告患者数、および、1997年全国疫学調査の1次・2次調査報告患者数と当該疾患患者数を比較した。ここで、当該疾患患者数とは、疾患ごとに、1人の専門医が診断基準に従って、2次調査の調査票（診断根拠などを含む）から最終診断した患者数である。なお、肺胞低換気症候群について、1つの施設から27人の患者報告があったが、1997年報告患者数が0であることから、診断上の問題などの可能性が高いと判断し0とみなした。

患者情報に関する今後の継続的把握の実行可能性などを検討するために、協力意向調査に基づいて、患者数と個々の患者の詳細な情報ごとに、継続報告の可否、協力できないと回答した場合にはその理由、および、継続調査依頼時に提示を希望する情報を集計した。

1) 東京大学大学院医学系研究科健康科学・看護学専攻

2) 千葉大学医学部肺病研究施設呼吸器内科

3) 名古屋大学医学部予防医学

* 「呼吸不全」調査研究班 研究協力者

** 「呼吸不全」調査研究班 主任研究者

表2. 回収施設からの報告患者数

疾 患	1997年度全国疫学調査			1998年患者数調査		
	1次報告	2次報告	当該患者	報告患者	比1	比2
慢性血栓塞栓性肺高血圧症	218	172	130	172	1.00	1.32
原発性肺高血圧症	90	81	72	78	0.96	1.08
肥満低換気症候群	117	88	67	120	1.36	1.79
肺胞低換気症候群	45	42	12	49	1.17	4.08
Histiocytosis X	73	63	62	39	0.62	0.63
若年性肺気腫	92	76	62	94	1.24	1.52

※比1：1997年全国疫学調査の2次報告患者数に対する比
 ※比2：1997年全国疫学調査の当該患者数に対する比

表3. 1997年と1998年の回収施設別報告患者数

1998年の報告患者数	1997年の2次報告患者数						
	0	1	2	3	4	5～	
慢性血栓塞栓性肺高血圧症	0	92	27	9	3	0	1
	1	17	24	1	1	0	0
	2	4	2	4	1	1	0
	3	0	1	1	0	0	0
	4	1	1	0	1	2	1
	5～	1	1	1	2	1	4
原発性肺高血圧症	0	134	16	4	0	1	0
	1	9	19	3	0	0	0
	2	2	8	3	1	0	0
	3	1	1	1	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0
	5～	0	0	0	0	2	0
肥満低換気症候群	0	138	16	2	0	1	0
	1	14	10	2	0	0	0
	2	1	4	3	0	1	0
	3	1	1	2	1	0	0
	4	1	1	0	0	0	0
	5～	2	0	0	1	0	3
肺胞低換気症候群	0	163	7	1	0	1	0
	1	15	8	0	0	0	1
	2	3	2	0	0	0	1
	3	1	0	0	0	0	1
	4	0	0	0	0	0	0
	5～	1	0	0	0	0	0
Histiocytosis X	0	153	18	2	0	2	0
	1	9	11	2	0	0	1
	2	1	1	4	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	1	0
	5～	0	0	0	0	0	0
若年性肺気腫	0	143	6	5	1	0	0
	1	14	18	0	3	0	0
	2	2	3	3	1	1	0
	3	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	2	0	0
	5～	2	0	0	0	0	1

結果

1. 患者数の推移

表2に、1998年患者数調査の回収施設(204施設)における報告患者数を示した。なお、この回収施設の患者捕捉率(1997年全国疫学調査の当該疾患患者数/全国推計患者数)は29~39%であった。

慢性血栓塞栓性肺高血圧症と原発性肺高血圧症では、1998年患者数調査の報告患者数は、1997年全国疫学調査の1次調査報告患者数よりも少なく、2次調査報告患者数とはほぼ一致し、当該疾患患者数よりも多かった。肥満低換気症候群、肺胞低換気症候群と若年性肺気腫では、1998年患者数調査の報告患者数は、1997年全国疫学調査の1次調査報告患者数とはほぼ一致し、2次調査者数と当該疾患患者数よりも多かった。Histiocytosis Xでは、1998年患者数調査の報告患者数が、1997年全国疫学調査のいずれの患者数よりも少なかった。

表3に、1997年と1998年の回収施設別報告患者数を示す。なお、1997年では2次調査の報告患者数とした。1997年と1998年の報告患者数の間には、かなりの変動があるものの、極端に違う施設はそれほど多くなかった。いずれかの年次に報告患者数が0でない施設の中で、両年の報告患者数が3人以上違った施設の割合は3~10%であった。

2. 今後の継続的把握の実行可能性

図1に、継続報告の可否を示した。患者数の継続報告を可能と回答した施設は164施設(87%)であり、「状況による」が23施設、「できない」が2施設であった。継続報告可能と回答した施設の中で、報告対象を過去1年間の患者が129施設、過去1か月間の患者が6施設、現在受診中の患者が29施設であった。個々の患者の詳細な情報については、継続報告可能が149施設(79%)であり、患者数報告よりも若干少なかった。継続報告可能と回答した施設の中で、報告対象を過去1年間の患者は94施設であり、患者数報告よりもかなり少なかった。

図2に、継続報告に対して「状況による」と「できない」と回答した施設における理由を示した。患者数報告、個々の患者報告とともに、「意義がわからない」は少なく、「手間がかかる」と「忙しい」が多かった。

図3に、継続調査依頼時に提示を希望する情報を示した。「予後(症状進展を含む)」を希望する施設の割合が81%と最も多く、それ以外も多かった。

考察・結論

1997年の全国疫学調査に続いて、本年度、患者数調査を実施した。対象施設を先の2次調査回収施設にしたこと

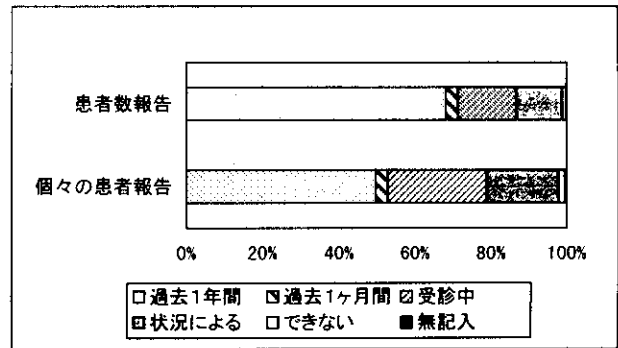


図1. 継続報告の可否

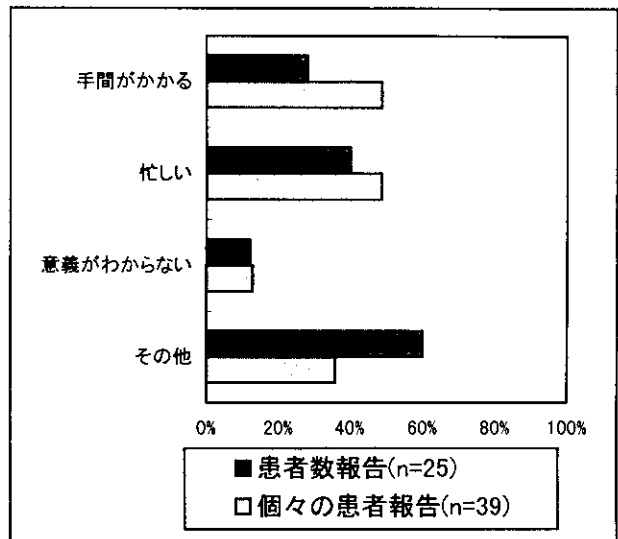


図2. 継続報告の拒否理由

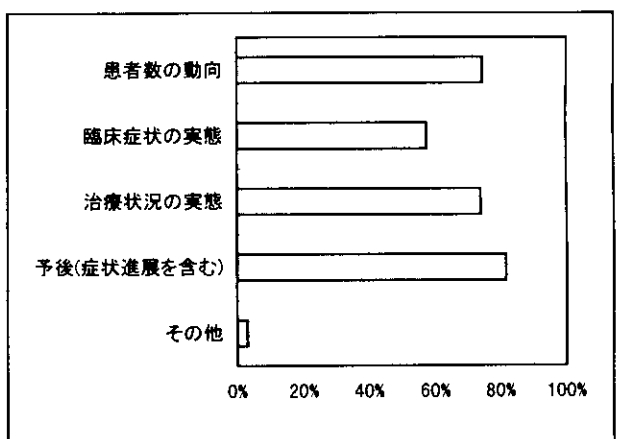


図3. 揭示希望情報

もあり、回収率は79%ときわめて高かった。また、回収施設204施設は、先の調査による当該患者数でみて、全

国推計患者数の29～39%が受療していた。したがって、呼吸不全の6特定疾患については、かなり高い患者捕捉率を有する定点モニタリングとして¹⁰⁾、患者数の推移を目的とするものが実行可能であると示唆された。さらに、協力意向調査でも、167施設が患者数の継続報告可能と回答したことは、この知見を支持するものであろう。

一方、患者数だけでなく、個々の患者の詳細な情報を含む定点モニタリングについては、パイロット調査していないゆえ、その実行可能性は明確ではない。ただ、協力意向調査結果からは、継続報告可能と回答した施設は149施設であり、その中には、過去1年間の対象患者で可能と回答した施設が94施設含まれていた。したがって、個々の患者の詳細な情報を含む定点モニタリングも、患者数の推移のものよりも規模を小さくすれば、ある程度実行可能性があるかもしれない。

患者数の推移をみると、Histiocytosis Xを除く5疾患では、患者数調査の報告患者数は1997年調査の1次または2次調査の報告患者数に比較的近く、当該患者数よりかなり多かった。これには、診断基準の明文化が最近のことであること、疾患の特性として診断の困難性がきわめて高いことなどが関係するものと考えられる³⁾。なお、Histiocytosis Xで報告患者数が少なかったが、その理由は不明である。今後、診断基準などが十分に普及すれば、実質的な患者数の推移が十分に観察できると思われるが、定点モニタリングの実施上、診断基準の統一とくに留意することが重要であろう。

定点モニタリングの実施上、協力施設への情報提供が重要と考えられる¹⁰⁾。協力意向調査では、とくに、「予後(症状進展を含む)」を希望する施設がきわめて多く、また、「患者数の動向」、「治療状況の実態」、と「臨床症状の実態」を希望する施設も多かった。今後、協力施設への提供情報の具体的な内容とともに、提供の仕方などを検討することが重要であろう。

以上、呼吸不全の6特定疾患の定点モニタリングを、特定疾患に関する疫学研究班との共同研究として実施した。かなり高い患者捕捉率を有する定点モニタリングとして、患者数の推移を目的とするものが実行可能と示唆された。実施上の留意点として、診断基準と情報提供が挙げられた。

本定点モニタリングにご協力頂いた、医療施設の関係各位に深甚の謝意を表します。

文献

- 1) 橋本修二、中井里史、巽浩一郎 他：呼吸不全6疾患の全国疫学調査 —中間報告—。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8年度研究報告書, 1997; 28-30.
- 2) 橋本修二、巽浩一郎、岡田 修 他：呼吸不全6疾患の全国疫学調査 —調査の回収状況と推計患者数—。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9年度研究報告書, 1998; 12-15.
- 3) 橋本修二、巽 浩一郎、岡田 修 他：呼吸不全における6特定疾患の全国推計患者数。日呼吸会誌, 1998; 36:1006-1010.
- 4) 巽 浩一郎、岡田 修、木村 弘 他：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器系疾患調査研究班 呼吸不全調査研究班平成9年度研究報告書, 1998; 29-35.
- 5) 巽 浩一郎、岡田 修、木村 弘 他：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器系疾患調査研究班 呼吸不全調査研究班平成9年度研究報告書, 1998; 36-41.
- 6) 木村 弘、堀江美正、浜岡朋子 他：呼吸不全6疾患の全国疫学調査 わが国における肥満低換気症候群の検討。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9年度研究報告書, 1998; 80-84.
- 7) 木村 弘、堀江美正、浜岡朋子 他：呼吸不全6疾患の全国疫学調査 わが国における肥満低換気症候群の検討 —HLA解析を含めて—。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9年度研究報告書, 1998; 85-89.
- 8) 岡田 修、田辺信宏、巽 浩一郎 他：呼吸不全6疾患の全国疫学調査 —わが国における原発性肺高血圧症の検討—。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9年度研究報告書, 1998; 125-128.
- 9) 田辺信宏、岡田 修、巽 浩一郎 他：呼吸不全6疾患の全国疫学調査 —わが国における慢性血栓塞栓性肺高血圧症の検討—。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9年度研究報告書, 1998; 129-131.
- 10) 橋本修二、中村好一、永井正規 他：難病患者のモニタリングシステムに関する基礎的検討。厚生省特定疾患難病の疫学調査研究班平成5年度研究業績集, 1994; 24-31.

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

木村 弘¹⁾ 堀江 美正¹⁾ 岡田 修¹⁾ 巽 浩一郎¹⁾
橋本 修二²⁾ 大井 元晴³⁾ 栗山 喬之¹⁾*

はじめに

呼吸不全対象疾患として取り上げられている低換気関連症候群、すなわち原発性肺胞低換気症候群 (primary alveolar hypoventilation syndrome; PAHS) および肥満低換気症候群 (obesity hypoventilation syndrome: OHS) に関する、我が国独自の診断基準はこれまで作成されていなかった。当研究班では、平成8年度に両症候群の診断基準を初めて作成したが¹⁾、今回、これまでに指摘された意見等をふまえ、PAHSについて診断基準の見直しを行った。また、今年度新たに、両症候群の重症度基準の作成を行った。

さらに、閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (obstructive sleep apnea syndrome; OSAS) の重症群として位置づけられるOHSにおける予後の実態の把握につとめ、また治療の意義を明らかにした。

方法

1. これまでに研究班の内外より指摘された意見をふまえ、PAHSについての診断基準の見直しを行った。また、厚生省呼吸不全調査研究班と疫学研究班の共同研究による、呼吸不全6疾患を対象とした全国疫学調査の二次調査²⁾の個人調査票の解析結果を基に、PAHSおよびOHSにおける重症度基準の作成を行った。

2. 睡眠呼吸障害研究会 (代表世話人: 太田保世 東海大学教授) のご協力を頂き、研究会参加施設にて1992-1993年に登録した患者のうち、平成10年10月に施行した再調査にて追跡しえた総計294例のOSAS症例 (平均年齢; 51.3歳、無呼吸指数 (AI); 33.3、BMI; 28.4kg/m²)

についてプロスペクティブ研究を行った。つまり、対象患者を、重症群 (AI \geq 20) と軽症群 (AI<20) とに分類し、さらに、治療の有無により重症治療群 (A群)、重症無治療群 (B群)、軽症治療群 (C群)、軽症無治療群 (D群) に分け、各群毎にKaplan Meier法にて生存曲線をもとめた。今回の解析では、特に、(1) 肥満低換気症候群 (OHS) の生命予後は通常のOSASと異なるか、(2) 重症OSASの予後は経鼻持続陽圧呼吸 (nasal continuous positive airway pressure; nasal CPAP)、口蓋垂口蓋咽頭形成術 (uvulopalatopharyngoplasty; UPPP)、歯科装具のいずれかの治療により改善しうるか、の2点について検討をおこなった。Kaplan Meier法による生存曲線の有意差はLog-rank法を用い検定し、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

結果

1. 原発性肺胞低換気症候群の診断基準改訂

平成8年度に作成したPAHSの診断基準では、睡眠時無呼吸症候群 (SAS) やOHSが混入する可能性があるとの指摘があった³⁾。この問題点に対応するために、表1の通り診断基準の改訂を行った (表1. 原発性肺胞低換気症候群 診断基準 -平成10年度改訂 厚生省特定疾患呼吸不全研究班-)。この診断基準は、これまでのものと比べて、(7) BMI<30kg/m²であること、および(8) 典型的な睡眠時無呼吸症候群を除く、の2項目が追加された。これにより、SASおよびOHSが除外できるものとなった。

なお、肥満低換気症候群 (obesity hypoventilation syndrome; OHS) の診断基準は、見直しを必要としなかった (表2. 肥満低換気症候群 診断基準 -平成8年度厚生省特定疾患呼吸不全研究班-)。

2. 原発性肺胞低換気症候群および肥満低換気症候群における重症度基準作成

本年度に作成された、PAHSおよびOHSにおける重症度基準を表3および表4に示す。

1) 千葉大学医学部呼吸器内科

2) 東京大学大学院健康科学・看護学

3) 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 主任研究者

表1. 原発性肺胞低換気症候群 診断基準

(平成10年度改訂 厚生省特定疾患呼吸不全研究班)

下記(1)～(8)のすべてを満たす場合に原発性肺胞低換気症候群と診断する。

- (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 5mmHg以上の低下)。
- (3) ほぼ正常な肺機能 (%VC $\geq 60\%$ 、およびFEV_{1.0} % $\geq 60\%$ 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みとめる(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 < 30kg/m²であること。
- (8) 典型的な睡眠時無呼吸症候群を除く。

表3. 原発性肺胞低換気症候群 重症度基準

(平成10年度 厚生省特定疾患呼吸不全研究班)

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
45-50mmHg (0点)、50-60mmHg (1点)、60mmHg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

PAHSの重症度基準は、1. PaCO₂、2. 睡眠時のSaO₂ 90%以下の総時間、3. 臨床的な右心不全の合併、の3項目に対して点数化を行い、総点数によりStage 1からStage 5までの5段階に分類した。OHSの重症度基準は、1. Body mass index (BMI)、2. 交通事故を含めた日常生活上の支障、3. PaCO₂、4. 睡眠時のSaO₂ 90%以下の総時間、5. 高血圧の合併、6. 心不全の有無、の6項目に対して点数化を行い、総点数によりStage 1からStage 5までの5段階に分類した。これまで、本研究班と疫学研究班における全国疫学調査で集計した、PAHS16症例を対象とした重症度分類の度数分布を図1に、また、OHS74症例を対象とした重症度分類の度数分布を図2に示す。

表2. 原発性肺胞低換気症候群 診断基準

(平成8年度改訂 厚生省特定疾患呼吸不全研究班)

下記(1)～(8)のすべてを満たす場合に肥満低換気証候群と診断する。

- (1) 高度の肥満 (BMI $\geq 30\text{kg/m}^2$) 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 ($\text{PaCO}_2 \geq 45\text{mmHg}$) 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 ≥ 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。

表4. 肥満低換気症候群 重症度基準

(平成10年度 厚生省特定疾患呼吸不全研究班)

下記6項目に関する点数の総計よりStage 1～Stage 5に分類する。

1. Body mass index (BMI) に関して
30-35kg/m² (0点)、35-40kg/m² (1点)、40kg/m²以上 (2点)
2. 交通事故を含めた日常生活上の支障に関して
支障なし (0点)、支障あり (1点)、高度の支障あり (2点)
3. PaCO₂ に関して
40-50mmHg (0点)、50-60mmHg (1点)、60mmHg以上 (2点)
4. 睡眠時のSaCO₂ 90%以下の総時間に関して
45-90分 (0点)、90-180分 (1点)、180分以上 (2点)
5. 高血圧の合併に関して
なし (0点)、あり (1点)
6. 臨床的な心不全に関して
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

3. 肥満低換気症候群を含めた閉塞型睡眠時無呼吸症候群における生命予後の実態

(1) 総計294症例のうち、重症群は193例、軽症群は101例であった。また、死亡例は17例 (5.8%) で、各群での死亡数はA群 (120名中3名死亡、2.5%)、B群 (63名中9名、14.3%)、C群 (28名中2名、7.1%)、D群 (73名中3名、4.1%) であった。

(2) B群 (重症無治療群) での5年生存率は84%であった。無治療群間の検討では、B群はD群に比べ有意差には至らなかったものの、予後不良の傾向を示した (p = 0.10)。さらに、A群はB群より予後良好であり (p < 0.002)、重症例における治療の意義が確認された。

(3) 重症OSAS症例のうちの16例(重症群中の8.3%、全OSAS中の5.4%)はOHS症例であり、重症群かつ無治療群に限った検討では、OHS症例は非OHS症例と比較して予後は不良であった($p < 0.02$)。

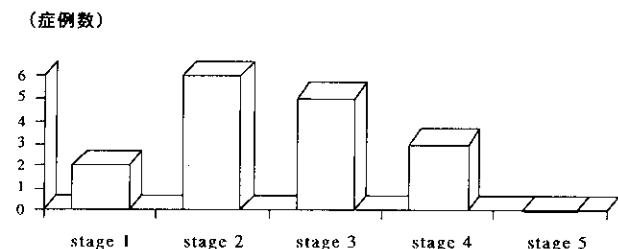


図1. 原発性肺胞低換気症候群の重症度基準に基づく重症度分布

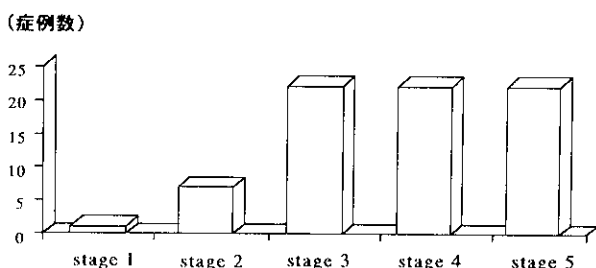


図2. 肥満低換気症候群の重症度基準に基づく重症度分布

考察

OHSは、OSASの最重症型と位置づけしうる症候群である。我が国の実数は約140人と推計されたが(平成9年度報告書)²⁾、この数字は実際よりかなり少ないものと推計される。つまり、診断基準の中に睡眠時検査が必須項目としてあげられているため、臨床的にはOHSが強く疑われるものの、睡眠時検査が施行されていないがために診断基準を満たさない症例がかなりの脱落例として存在した可能性が考えられた。睡眠呼吸障害研究会の全国予後調査において登録されたOHS症例は、全OSAS症例中の5.8%、重症例(無呼吸指数 ≥ 20)中の8.8%であった。睡眠呼吸障害研究会の集計は、1992年-1993年時点のもので、全国における睡眠呼吸障害を診察している12の専門施設のデータであることから、重症症例が優先されて登録された可能性もあり、その点で多少のバイアスがかかった可能性も考えられる。

OHS群を含めた重症OSAS症例においては、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、治療群と無治療群とを比較した今回のプロスペクティブ

研究にて確認された。この研究結果は、我が国においては初めての報告であり、的確な治療の重要性を示す貴重なものと考えられる。今回の解析では、nasal CPAP、UPPP、歯科装具のいずれかを専門施設で施したものに限り、治療群として取り扱った。すなわち、単なる減量療法は、その減量効果の継続が不確実なこともあり治療群の対象には含めなかった。尚、3つの治療法の間においては、予後に関する明らかな差異は認めなかった。

日中の過剰傾眠は患者のQOL (quality of life) に直接的に影響し、交通事故や就労効率の低下をもたらした社会的にも重要な意味を持つ^{4) 5)}。OHSは高率に循環器系疾患を合併するという特徴があるが^{6) 7)}、最近、OHSでは高血圧症や虚血性心疾患以外にも右心系合併症を高率に有していることが明らかとなった⁸⁾。つまり、OHS群では高血圧合併率は63%、肺高血圧合併率は34%と報告されている(平成9年度呼吸不全研究班報告書)。今回、OHS群では通常のOSAS群より生命予後が悪いことが明らかになり、OHSにおいては特に厳密な治療を施行すべきであると結論できた。OHSにおける、これらの合併症がいかに生命予後と関連するかについては、今後、残された研究対象と考えられる。

結論

1. 原発性肺胞低換気症候群(PAHS)について診断基準の見直しを行い、さらに、PAHSと肥満低換気症候群(OHS)について重症度基準の新規作成を行った。

2. 無治療かつ重症群における検討から、OSA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OSA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。

謝辞

今回の調査に際し、御協力を頂いた睡眠呼吸障害研究会における下記施設のご担当の先生方に深謝致します。北海道大学第一内科、札幌医科大学耳鼻咽喉科、秋田大学耳鼻咽喉科、東北大学第一内科、日本大学第一内科、虎の門病院呼吸器科、東海大学呼吸器内科、藤田保健衛生大学呼吸器・アレルギー内科、京都大学再生医科学研究所、浦添総合病院睡眠呼吸障害センター、千葉大学呼吸器内科

参考文献

- 1) 栗山喬之. 総括報告. 厚生省呼吸不全調査研究班平成8年度報告書. 1-9, 1997.
- 2) 橋本修二、中井里史、巽浩一郎、木村 弘、栗山喬之、玉腰暁子、川村 孝、大野良之. 呼吸不全6疾患の全国疫学調査 - 中間報告 -. 厚生省呼吸不全調査研究班平成8年度報告書. 93-99, 1997.
- 3) 岡部慎一、飛田 渉、黒澤 一、呉 徳男、菊池喜博、白土邦男. 高炭酸ガス血症を示した睡眠時無呼吸症例の検討. 厚生省呼吸不全調査研究班平成8年度報告書. 63-66, 1997.
- 4) 太田保世、川上義和、滝島 任、栗山喬之、末次 勸、久野健志、菱川泰夫、戸川 清、片山宗一、岡田 保. 日本人の睡眠呼吸障害. 日胸疾会誌, 31 (増刊号): 12-18, 1993.
- 5) 木村 弘. 睡眠時無呼吸症候群の診療の現状と問題点. 日本医事新報 3760:107, 1996.
- 6) Millman RP, Redline S, Carlsle CC, Assaf A, Levinson PD. Daytime hypertension in obstructive sleep apnea. Prevalence and contributing risk factors. Chest 99:861-866, 1995.
- 7) Hung J, Whitford EG, Parsons RW, Hillman DR. Association of sleep apnea with myocardial infarction in man. Lancet 336:261-264, 1990.
- 8) 木村 弘、堀江美正、浜岡朋子、新島眞文、巽浩一郎、岡田 修、大井元晴、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 - わが国における肥満低換気症候群の検討 -. 厚生省呼吸不全調査研究班平成9年度報告書. 80-84, 1998.

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—

石原 英樹¹⁾ 木村謙太郎¹⁾ 大井 元晴²⁾ 橋本 修二³⁾

はじめに

わが国における在宅人工呼吸療法（以下HMV）の実態^{1) 2) 3)}を把握する目的で、95年・97年に全国アンケート調査を実施し報告した^{4) 5)}。今回、急増傾向にある在宅人工呼吸療法および非侵襲人工換気療法⁶⁾の実態を把握し、問題点と今後の作業目標を明らかにする目的で、厚生省呼吸器系呼吸不全調査研究班として、全国アンケート調査を実施したので、他のすぐれた諸調査^{7) 8) 9) 10)}に追加する意味で報告する。

対象と方法

1998年6月30日時点での実態につき、無作為抽出した全国3470病院・医療機関を対象とし、アンケート表を送付した。調査内容は、在宅酸素療法（以下HOT）症例、在宅・入院NPPV（Non-invasive Positive Pressure Ventilation）・TPPV（Tracheal Positive Pressure Ventilation）症例、急性期NPPV症例の転帰、在宅NPPV死亡例などである。症例数については、疫学調査研究班と協力し回答症例数と病院規模などから全国実態推計を行った。

結果

1. 集計結果

今回実施したアンケート調査の結果では、総発送数3470施設の内、916施設から回答を頂き、回収率は26%であった。それぞれの回答症例数と全国推計症例数を表1に示した。回収率が低かったため、計算精度を考慮して、200床以上病院の結果を元に全国推計を行った。

- 1) 大阪府立羽曳野病院呼吸器科
 - 2) 京都大学再生医科学研究所
 - 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 研究協力者

表1. 全国集計結果

	回答症例数	全国推計	95%信頼区間
HOT	23229	77900	71300-84400
HMV	830	2800	2200-3300
在宅NPPV	535	1800	1400-2100
在宅TPPV	295	1000	800-1200
入院NPPV	241	800	500-1100
入院TPPV	695	2600	2000-3200
NCPAP	755	1900	1100-2700

2. HOT症例（図1）

HOT実施施設の割合は全体の82%とかなり広い範囲でHOTが実施されている事が把握できた。また、症例数ごとの割合は、10人未満の施設が27%、25人未満24%、50人未満16%、100人未満11%、200人未満3%、200人以上1%であった。25人未満の施設が51%と約半数を占めていた。また、1施設で100人以上のHOT患者をケアしている施設も4%あった。

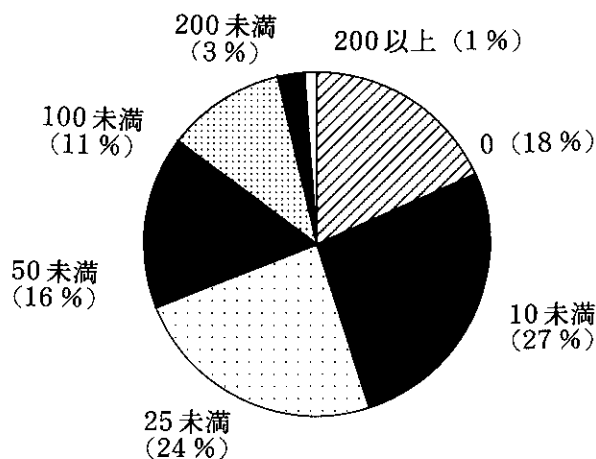


図1. HOTA実施施設

3. HMV 症例 (図2)

HMV 実施施設は 22% で HOT に比べると限られた施設でしか行われていない現状が把握できた。また症例数ごとの割合は、5 人未満 84%、10 人未満 12%、15 人未満 2%、15 人以上 2% であった。

4. NCPAP 症例 (図2)

NCPAP 実施施設は 10% と HMV 以上に限られた施設で行われている現状が明らかになった。症例数ごとの割合は、5 人未満 78%、10 人未満 10%、25 人未満 5%、50 人未満 2%、50 人以上 5% であった。50 人以上の施設が 5% あり、症例数の多い施設が少なからずあることが把握できた。

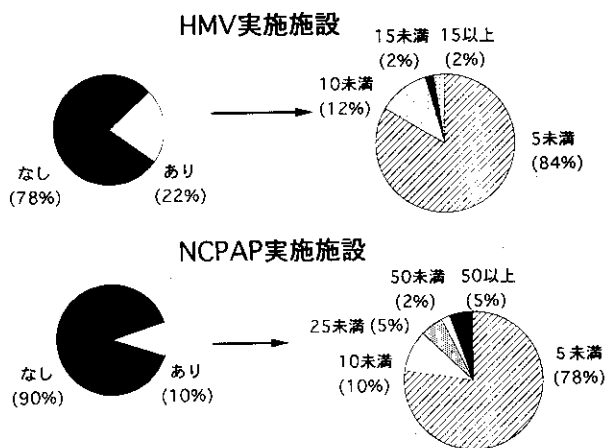


図2

5. 在宅 NPPV 症例 (図3)

在宅 NPPV 実施施設の症例数ごとの割合は、3 人未満 64%、6 人未満 20%、10 人未満 9%、10 人以上 7% であった。疾患割合は、肺結核後遺症 35%、COPD 27%、神経筋疾患 14%、後側湾 8%、SAS 7%、肺胞低換気 3% であった。呼吸器系疾患の占める割合が多いのが特徴であった。

6. 在宅 TPPV 症例 (図3)

在宅 TPPV 実施施設の症例数ごとの割合は、3 人未満 80%、6 人未満 15%、10 人未満 3%、10 人以上 2% であった。疾患割合は、神経筋疾患 52%、肺結核後遺症 20%、COPD 13%、後側湾 4%、肺胞低換気 4%、SAS 1% であった。在宅 NPPV 症例と比べると、神経筋疾患の占める割合が多いのが特徴であった。

7. 入院 NPPV 症例 (図4)

入院 NPPV 実施施設の症例数ごとの割合は、3 人未満 79%、6 人未満 13%、10 人未満 6%、10 人以上 2% であった。疾患割合は、神経筋疾患 51%、COPD 21%、肺結核後遺症 17%、SAS 3%、後側湾 2%、肺胞低換気 1%

% であった。ここでも、神経筋疾患の占める割合が多いのが特徴であった。また呼吸器系疾患では COPD が結核後遺症よりも僅かに多い傾向を示した。

8. 入院 TPPV 症例 (図4)

入院 TPPV 実施施設の症例数ごとの割合は、3 人未満 69%、6 人未満 23%、10 人未満 4%、10 人以上 4% であった。疾患割合は、神経筋疾患 41%、COPD 27%、肺結核後遺症 13%、肺胞低換気 4%、後側湾 2% であった。ここでは、神経筋疾患と呼吸器系疾患の割合はほぼ同じであった。また、入院 TPPV 症例数および実施施設が予想以上に多い現状が把握できた。

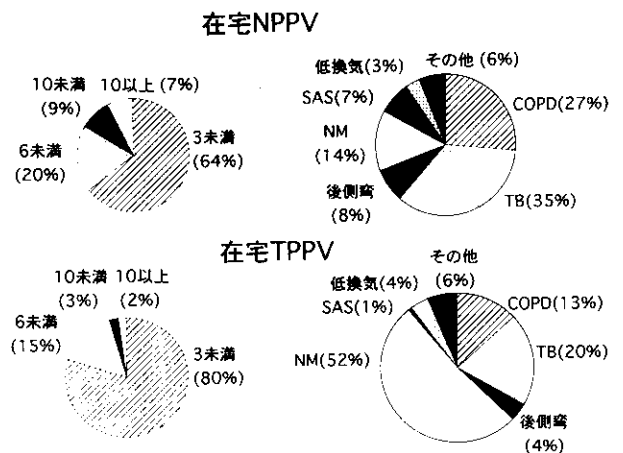


図3

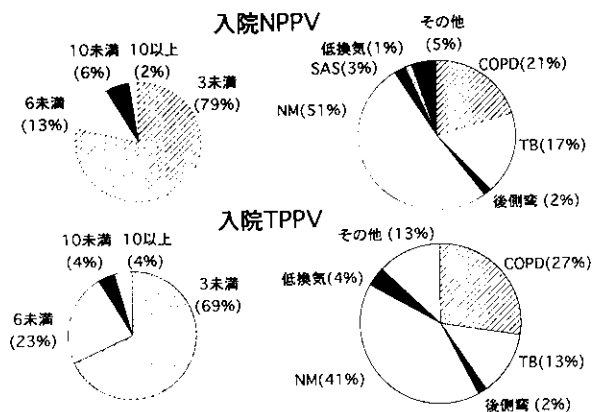


図4

9. 急性期 NPPV 症例 (図5)

急性期 NPPV 症例の転帰は、改善離脱例 41%、急性期からの継続例 17%、死亡例 19% であった。また、侵襲的人工呼吸へ移行した症例が 23% あり、移行後の転帰は、改善離脱例 37%、侵襲的人工呼吸継続例 22%、死亡例 41% であった。

10. NPPV 死亡例 (図5)

在宅NPPV死亡例の検討では、NPPV継続・中止例あわせて在宅死症例が29%あった。また、再入院となって、NPPVを継続し死亡した症例が21%、NPPVを中止して死亡した症例が15%、侵襲的人工呼吸へ移行し死亡した症例が35%であった。

在宅NPPV死亡例の疾患割合は、COPD55%、結核後遺症20%、神経筋疾患9%、SAS1%、肺泡低換気2%、その他13%であった。COPD死亡例が半数以上を占めており、結核後遺症、神経筋疾患にくらべるとかなり予後が悪い印象を受けた。

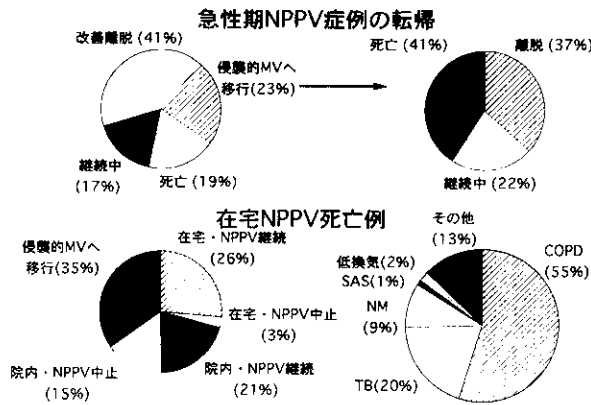


図5

考察

今回のアンケート調査では、HMV患者数は2800症例 (prevalence rate 推定人口10万対2.8人)と推計でき、過去数年間に症例数が更に増加しており、特にNPPV症例数が急増傾向にあり、TPPV症例数を上回っていることが確認できた。しかし、HOTの普及率(82%)に比べると、HMV(22%)・NCPAP(10%)の普及率はかなり低く、未だに限られた施設で実施されている現状が明らかになった。また、HOT・HMV・NCPAPとも、症例数のかなり多い施設が少なからずあることが把握でき、ここでも施設間較差のある実態が明らかになった。

疾患別でみると、在宅NPPV症例では呼吸器系疾患の割合が多いのに対して、入院NPPVおよびTPPV症例では神経筋疾患の占める割合が多かった。

入院TPPV症例が2600症例と推計でき、多くの施設に入院長期人工呼吸症例が存在する実態が明らかになった。入院長期人工呼吸症例の中には、病状が不安定なため在宅に移行できない症例もあるが、経済的問題、介護・診療体制などの支援体制が整備されれば、在宅に移行可能な症例が少なからず存在する。今後、支援体制の更な

充実が望まれる。しかし、在宅に移行することに強い不安感を抱き、そのことが在宅移行を困難にしている症例もある。このことから我が国でも、病院と自宅の他に「中間施設」を整備することによって、スムーズな在宅移行を促せる余地があると考えられる。

急性期NPPV症例の検討では、侵襲的人工呼吸への移行が23%あり、その内離脱例は37%で他の6割以上の症例は、死亡・侵襲的人工呼吸継続例であった。この辺りにNPPV療法の限界、あるいは侵襲法への移行の適応といった問題が潜在すると考える。

NPPV死亡例の検討では、在宅死症例が29%あり、これがどのような経緯で在宅死に至ったのかを検討する必要がある。また、COPD症例は症例数に比べ死亡例が多く、他疾患に比べて予後が悪いことが推測できた。

結論

今回の調査の結果、HMV症例数、特にNPPV症例が急増しているのが確認できた。また、入院TPPV症例が2600と推計でき、これらの症例の在宅移行を促すためにも診療体制の合理化、在宅ケア資源(介護の質と量)・経済的支援の充実、中間施設の整備が必要である^{11) 12)}。

謝辞

稿を終えるにあたり、今回のアンケート調査に御協力頂いた担当医師の方々に心より感謝いたします。

文献

- 1) 木村謙太郎: Home Care Ventilation (HCV) の現状と将来. 呼吸と循環, 35: 133, 1987.
- 2) 木村謙太郎: 在宅人工呼吸療法現状と課題. 日本医師会雑誌, 117 (5), 1997.
- 3) 木村謙太郎: 日本における在宅人工呼吸療法 - 意義・現状と作業目標. 日本呼吸管理学会誌6 (3), 187, 1997.
- 4) 石原英樹, 木村謙太郎, 渡辺敏, 阪井裕一, 大村昭人: 在宅人工呼吸療法の実態調査. - 患者、医師、業者へのアンケート調査のまとめ - 厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班, 平成7年度研究報告書, 1995.
- 5) 石原英樹, 木村謙太郎, 渡辺敏, 阪井裕一, 大村昭人: 本邦の在宅人工呼吸療法の現状と課題 (第二報) - 1997年調査結果 - 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, 1997.
- 6) Leger, P., Bedicam, J.M., Cornette, A., ReyberDegat, O., Langevin, B., Polu, J.M., Jeannin, L. & Robert, D.: Nasal intermittent positive pressure ventilation. Chest, 105: 100, 1994.

- 7) 瓜生伸一、白井敦史、渡辺敏：医療施設における在宅人工呼吸療法の現状－医療施設に対するアンケート調査より－. 人工呼吸, 12 (2) : 175, 1995.
- 8) 牛込三和子ほか：厚生省特定疾患難病ケアシステム班平成6年度研究報告書, 1995.
- 9) 佐藤元彦、榊原博樹、末次勲、久野健志、金野公郎、木村謙太郎、大井元晴：長期人工呼吸管理ならびに在宅人工呼吸療法に関する平成6年度全国実態調査. 厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班, 平成6年度研究報告書, 47, 1994.
- 10) 坂井裕一, 小林啓子, 宮坂勝之：日本胸部疾患学会雑誌, 30 (7) : 1274, 1992.
- 11) Pierson, D.J. : Controversies in home respiratory care; conference summary : Resp. Care, 39 : 294, 1994.
- 12) Plummer, A.L., O'Donohue, W.J. Jr. & CoChhairmen, T.L.P. : Consensus conference on problems in home mechanical ventilation. Am. Rev. Resp. Dis., 140 : 555, 1989.

原発性肺胞低換気症候群における遺伝学的検討

浜岡 朋子¹⁾ 木村 弘¹⁾ 堀江 美正¹⁾ 巽 浩一郎¹⁾
岡田 修¹⁾ 大井 元晴²⁾ ** 橋本 修二³⁾ ** 栗山 喬之¹⁾ *

はじめに

原発性肺胞低換気症候群 (primary alveolar hypoventilation syndrome; PAHS) とは、脳幹部の呼吸中枢群の異常、もしくは低酸素や高炭酸ガスに対する化学調節系のフィードバック機構の異常のために肺胞低換気状態になったもののうち、明らかな器質的疾患が中枢神経系に認められない原因不明のものをさす¹⁾。一方、低酸素化学感受性や高炭酸ガス化学感受性には遺伝的素因が関与しているとする種々の報告があり、換気応答低下の典型例とも考えられる本症候群において、病因として遺伝的素因が存在する可能性がおおいに考えられる。今回これらを調査する目的で、わが国における PAHS 集積症例の HLA 解析を施行し、遺伝的要素について考察した。

A. 診断基準

呼吸不全調査研究班における、平成 10 年度改訂の診断基準を以下に示す。

[原発性肺胞低換気症候群の診断基準] (平成 10 年改定)

- (1) 慢性の高炭酸ガス血症 ($\text{PaCO}_2 \geq 45$ torr) が継続的に認められる。
- (2) 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 SaO_2 の低下、または $\text{SaO}_2 < 90\%$ の時間が 5 分以上、または $\text{SaO}_2 < 85\%$ に達する場合)。
- (3) 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 が 5 torr 以上の低下)。
- (4) ほぼ正常な肺機能 ($\% \text{VC} \geq 60\%$ 、および $\text{FEV}_1 \geq 60\%$ 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。

1) 千葉大学医学部呼吸器内科

2) 京都大学胸部疾患研究所再生医科学研究所

3) 東京大学医学系研究科健康科学・看護学専攻

* 「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

- (5) 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。
- (6) 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。
- (7) $\text{BMI} < 30.0 \text{ kg/m}^2$ であること。
- (8) 典型的な睡眠時無呼吸症候群を除く。

確実例

(1)~(8) のすべてをみたす症例

ほぼ確実例

(3) は未施行だが、他の項目をすべてみたす症例

疑い例

(2) の睡眠時検査が未施行で、(1) および (4)~(8) のすべてをみたす症例

B. 対象

厚生省呼吸不全調査研究班・疫学調査班による全国疫学調査にて集積された 43 例のうち、診断基準の各項目をすべて満たす『確実例』11 例、診断基準のうち自発的過換気検査が未施行だが他項目をすべて満たす『ほぼ確実例』2 例、睡眠時検査が未施行の『疑い例』2 例、の計 15 例 (男性 4 例、女性 11 例) を解析対象とした。対象症例においては家族発症例は認めなかった。平均 PaO_2 は 56.5 torr、 PaCO_2 は 57.6 torr で、高炭酸ガスおよび低酸素換気応答は全例にて低下していた。コントロール群として非血縁日本人健康者 136 例の HLA を用いた。

C. HLA タイピング

HLA クラス I 抗原はテラサキ HLA トレー (ペリタス社) を用い lymphocyte cytotoxicity test により、クラス II はスマイテスト HLA シリーズを用い DNA タイピング-Polymerase Chain Reaction Fragment Length Polymorphism 法によりそれぞれタイピングした。