

厚生省特定疾患
呼吸不全研究班

平成11年度研究報告書

平成12年3月

呼吸不全研究班

主任研究者 栗山喬之

平成11年度（1999年）呼吸不全調査研究報告書

平成11年度（1999年）重点研究事業報告書

目 次

呼吸不全調査研究報告

班員名簿

総括報告	1
栗山 喬之	

分担研究報告

本邦における alpha-1-antitrypsin 欠損症の実態調査	7
福地義之助 他	
肺気腫における喫煙感受性	11
栗山 喬之 他	
慢性肺気腫とヘムオキシゲナーゼ遺伝子多型性の関連	16
山谷 睦雄 他	
肺気腫における気腫病変の形成機序に関する研究	19
永井 厚志 他	
慢性肺気腫あるいは呼吸不全におけるウイルス感染	22
山谷 睦雄 他	
早期肺気腫患者における肺胞マクロファージ中の secretory leukoprotease inhibitor (SLPI)	26
西村 正治 他	
慢性気道炎症における macrophage migration inhibitory factor (MIF) の関与	30
西村 正治 他	
喫煙に起因する肺野病変の縦断的検討 -HRCT 諸指標の経年変化-	35
山口佳寿博 他	
CT による COPD の肺気腫と気道病変の計測	40
三嶋 理晃 他	

当院の肺気腫患者の臨床的検討 - HRCT の視覚的評価法を中心に.....	43	木村謙太郎 他
呼吸リハビリテーションの効果と今後の課題に関する研究.....	46	宮川 哲夫
安定期慢性肺気腫患者に対するステロイド治療の 有効性について.....	51	久保 恵嗣 他
包括的内科療法による COPD 外来診療の検討.....	56	福地義之助 他
肺容量減少手術における肺活量の意義について.....	60	飛田 渉 他
重症肺気腫患者の胸郭運動制限に対する LVRS の効果に ついて.....	64	久保 恵嗣 他
慢性呼吸不全における LVRS の役割.....	69	白日 高歩 他
睡眠時無呼吸症候群 (SAS) における組織低酸素の決定因子.....	73	西村 正治 他
閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) 患者の低酸素血症と heme oxygenase (HO) - I 由来と考えられる 血清ビリルビン値の上昇.....	77	三嶋 理晃 他
『肥満低換気症候群における長期 CPAP 療法の心血管系に 及ぼす効果.....	80	飛田 渉 他
当院における非侵襲換気療法の現状.....	84	木村謙太郎 他
閉塞性睡眠時無呼吸症候群・肥満低換気症候群の予後と 各種治療効果.....	88	栗山 喬之 他
低酸素負荷中の延髄孤束核での一酸化窒素の動態.....	91	飛田 渉 他
呼吸不全治療に関する分子生物学的研究.....	96	白澤 卓二 他
遺伝子操作マウスの呼吸機能.....	101	栗山 喬之 他

肺胞低換気症候群の新しい薬理的治療法開発のための 基礎的検討：コリン作動性神経回路網活性化による 呼吸出力増強効果	106	岡田 泰昌 他
慢性呼吸器疾患における呼吸困難の言語	111	栗山 喬之 他
肺気腫における HRQoL および肺機能の経年的変化の検討	116	栗山 喬之 他
COPD患者における global quality of life scale に 関する研究	123	西村 浩一 他
慢性閉塞性肺疾患患者における Health-related Quality of Life と呼吸機能、運動能、栄養との関連性について	127	米田 尚弘 他
閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) 患者の Quality of Life (QOL) と、それに及ぼす nasal CPAP の効果	131	堀江 孝至 他
慢性血栓塞栓性肺高血圧症における QOL 並びに 生命予後の検討	136	栗山 喬之 他
呼吸不全分科会 1999 年業績一覧	141	

重点研究事業報告

班員名簿

総括報告	149	栗山 喬之
------	-----	-------

分担研究報告

モノクロタリン (MCT) 肺高血圧症ラットにおける 抗マクロファージ遊走阻止因子 (MIF) 抗体の効果	157	西村 正治 他
Monocrotaline (MCT) による肺血管リモデリングにおける 一酸化窒素合成酵素 (NOS) の役割	162	田中 良弘

原発性肺高血圧症における血漿 Adrenomedullin (AM) 値 の臨床的意義	168	佐地 勉 他
肺高血圧症患者に対する一酸化窒素吸入の急性効果	171	白土 邦男 他
慢性血栓塞栓性肺高血圧症におけるHLAと臨床病態	174	栗山 喬之 他
原発性肺高血圧症に対する経口プロスタサイクリン誘導体の 生存率改善効果に関する研究	179	国枝 武義 他
原発性肺高血圧症 (PPH) の小児例における PGL ₂ 持続静注療法の現状	184	佐地 勉 他
成人例の高度肺高血圧症に対するプロスタサイクリン 持続静注法の有用性	187	中西 宣文 他
膠原病合併PHの治療に関する研究	191	鳥飼 勝隆 他
慢性血栓塞栓性肺高血圧症における外科的および 内科的治療指針	196	栗山 喬之 他
PGI ₂ 在宅ポンプ療法施行症例における臨床調査成績	200	栗山 喬之 他
原発性肺高血圧症新規登録状況	205	栗山 喬之 他

呼吸器系疾患調査研究班 呼吸不全分科会
班員名簿（平成11年度）

呼吸不全に関する調査研究

区 分	氏 名	所 属	職 名
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
分担研究者	西村 正治	北海道大学医学部内科学第一内科学	助 教 授
	飛田 渉	東北大学医学部内科学第一	助 教 授
	福地 義之助	順天堂大学医学部呼吸器内科	教 授
	山口 佳寿博	慶應義塾大学医学部内科学	専任講師
	永井 厚志	東京女子医科大学第一内科学	教 授
	久保 恵嗣	信州大学医学部内科学第一	教 授
	米田 尚弘	奈良県立医科大学内科学第二	助 教 授
	白日 高歩	福岡大学医学部外科学第二	教 授
	堀江 孝至	日本大学医学部第一内科	教 授
	本間 生夫	昭和大学医学部第二生理学	教 授
	宮川 哲夫	昭和大学医療短期大学理学療法学科	助 教 授
	西村 浩一	京都大学大学院医学研究科呼吸器病態学	講 師
	三嶋 理晃	京都大学医学部附属病院理学療法部	助 教 授
	木村 謙太郎	大阪府立羽曳野病院呼吸器科	病院主幹・部長
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	
研究協力者	山谷 睦雄	東北大学医学部附属病院老人科	助 手
	縣 俊彦	東京慈恵会医科大学環境保健医学教室	助 教 授
	福原 俊一	東京大学大学院医学系研究科国際交流室	講 師
	白澤 卓二	(財) 東京都老人総合研究所分子遺伝学部門	室 長

総括報告

総括報告

栗山 喬之*

研究の概要

本研究班の目的は、呼吸不全関連6疾患（若年性肺気腫・Histiocytosis X・肥満低換気症候群・肺胞低換気症候群・原発性肺高血圧症・慢性血栓栓性肺高血圧症）を対象として、わが国における実態を把握し、その病因・病態を探求・究明し、同時に新たな治療法を開発・模索することである。また、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。そのために、対象疾患に対する、臨床的・疫学的・病理学的解析を続行し、発症機序の解明・Evidence-based medicineに基づく治療法の確立に関して多方面からのアプローチを行うことである。最初に本研究班全体としての研究目標を表1および表2に示す。

研究の実施経過

(1) 肺気腫の成因に関する研究、(2) 肺気腫の画像診断と包括的治療、(3) 肺気腫における肺容量減少手術(LVRS)、(4) 低酸素をめぐる問題と低換気症候群の治療効果、(5) 呼吸不全の病因解明と新しい治療法を求めて、(6) 呼吸不全疾患におけるQOL評価に関して、の6項目に分けて実施経過を報告する。

(1) 肺気腫の成因に関する研究

● 本邦における $\alpha 1$ -antitrypsin欠損症の実態調査

本邦における $\alpha 1$ -antitrypsin欠損症のデータベース作成を目的として、全国実態調査を施行した。15家系、22人(男13人、女9人)の欠損症例が報告され、うち3人は呼吸不全で死亡していることが明かとなった。遺伝子異常では、Siiyamaが77%を占めていた。血族結婚が87%と高頻度であり、同じ欠損型遺伝子保因者の家系内での結婚により本症が発症していた。しかし、非血縁家系に発生した

例も同定されており、欠損型遺伝子頻度は予想より高い可能性も考えられた。

表1. 呼吸不全研究班の研究目標

びまん性肺疾患研究班との共同研究：

1. 肺移植の適応に関する検討
若年性肺気腫、肺線維症(UIP・NSIPに分類して)の生命予後に影響する因子を検討して、肺移植の適応基準、指針の作成を行う。
2. HRQoLに関する検討
治療効果が明らかになるようなHRQoL評価方法の確立を目指す。

HRQoLに関する検討

1. HRQoLをアウトカムとした、COPD患者の呼吸リハビリテーション介入の評価研究。
2. 呼吸困難感の多様性を探る、descriptorの研究。
3. 眠気の客観的評価法の開発と肥満低換気症候群に対するその臨床応用。

肺気腫の成因と治療：

1. COPDの全国疫学調査。
2. 呼吸リハビリテーションの指針作成。
3. 肺気腫の喫煙感受性を規定する因子の解明(遺伝子多型解析を含む)。
4. 肺容量減少手術(LVRS)の摘出標本を使用しての、肺気腫の病因解明。

低換気症候群の病因と治療展望：

1. 肥満低換気症候群の予後、死因、治療効果の解明。
2. 肺胞低換気症候群に対するNIPPV治療指針
3. 原発性肺胞低換気症候群のHLA解析。

呼吸不全に対する新しい治療法の開発：

1. 遺伝子改変マウスを用いた基礎研究
(脳内神経伝達物質とヘモグロビン変異による組織低酸素の治療)。

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

表2. 重点研究「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」との共同研究目標

原発性肺高血圧症における内科的治療指針の確立

内科的治療選択指針案の作成

参加施設より症例の登録 (50症例の登録、新規は31例)

経口PGI₂製剤 8例、PGI₂持続静注療法 30例

(うち7例が肺移植登録) 死亡例は1例のみ

平成12年度以降の研究計画

予後の追跡により生命予後への影響を評価

呼吸困難・HRQoLへの影響も評価

内科的治療選択指針案の妥当性の評価

症例登録の継続

肺高血圧症の発症機序の解明

動物モデルを用いた研究

慢性血栓性肺高血圧症発症機序としてのHLA B52

の意義

各種肺高血圧症に対する治療ガイドラインの作成

原発性肺高血圧症 (成人例)

原発性肺高血圧症 (小児例)

膠原病性肺高血圧症

慢性血栓性肺高血圧症

PGI₂在宅ポンプ療法

肺高血圧症研究班として厚生省への保険適応に関する

要望書の提出

在宅ポンプ療法長期実施症例の実態および有用性の評

価

肺高血圧症における肺移植適応基準の再検討

肺移植待機症例の中で9例が原発性肺高血圧症

全例でPGI₂持続静注療法が実施され、8例が有効の評価

但し、在宅ポンプ療法への移行症例はない

● 肺気腫における喫煙感受性

肺気腫の臨床疫学的検討の結果、以下のことが認められた。(1) 肺気腫の成立には、遺伝的要因よりも環境要因が大きく関与する。(2) 非喫煙者では発症が遅く、閉塞性換気障害の程度も軽度であった。(3) 喫煙による肺病変には、必ずしも気道過敏性の亢進を伴わない。(4) 女性の方が男性よりも、喫煙感受性が高い可能性が示唆された。(5) 若年発症群では、老年発症群と比較して喫煙感受性が高い可能性が示唆された。(6) 若年発症の非定型例は、定型例と比較して喫煙感受性が高い可能性が示唆された。

● 肺気腫発症とヘムオキシゲナーゼ遺伝子多型性の関連

抗オキシダント作用を持つ誘導型ヘムオキシゲナーゼ(HO-1)の発現を制御するGT反復配列を、慢性肺気腫と喫煙例(肺気腫ではない)で比較をした。長いGT反復配列を遺伝子導入した細胞では、過酸化水素によるHO-1発現が抑制されることを認めた。また、30回以上の長いGT配列を持つ喫煙者が肺気腫に罹患するリスクは2.4倍と高値であり、HO-1遺伝子多型と肺気腫発症との関連が示唆された。

● 肺気腫病変におけるリンパ球浸潤とアポトーシス

肺容量減少手術により採取された肺組織の免疫組織学的検討を施行した。気腫化形成過程の肺胞領域にはCD4陽性リンパ球が、線維化形成領域にはCD8陽性リンパ球優位の細胞浸潤が観察された。また、正常および気腫化領域において、肺胞マクロファージ、II型肺胞上皮細胞、間質細胞のアポトーシスも観察された。以上の結果から、肺気腫病変の成立には、肺組織へのリンパ球浸潤と肺構成細胞のアポトーシスが関与していることが示唆された。

● 肺気腫におけるウイルス感染

肺気腫において呼吸不全を生ずる原因になりうる、ライノウイルス感染の検出を的確に行うために、RT-PCR法を試みた。ライノウイルスが検出された症例では、息切れの増強・喘鳴・血中IL-6、ICAM-1の増加を認めた。また、気管上皮細胞へのライノウイルス感染成立により、ムチン遺伝子MUC5AC mRNA発現の増加を認めた。

● 早期肺気腫患者における肺胞マクロファージ中のSLPI

Secretory leukoprotease inhibitor (SLPI)は、マウスのLPS急性肺障害において抵抗性に影響していることが報告されている。早期肺気腫症例のヒト肺胞マクロファージにおいても、SLPIが保有されていることと確認し、その培養上清中のSLPI蛋白量は、肺気腫病変の存在を反映していることが示された。

● 慢性気道炎症におけるMIFの関与

MIFは内因性グルココルチコイドに対する拮抗作用を有する炎症性サイトカインである。気管支喘息・COPD・健常者における血清中および誘発喀痰中のMIF濃度を測定した結果、MIFは気道炎症の有無にかかわらずヒトの気道上皮において産生され、気管支喘息・COPDの病態にも関与しうることを認めた。しかし、疾患特異的な関与や、ステロイド治療との関係は認められなかった。

(2) 肺気腫の画像診断と包括的治療

④ 喫煙に起因する肺野病変のHRCTによる縦断的検討

非喫煙者・現喫煙者・既喫煙者において、肺機能およびHRCTの%LAAを経年的に検討した結果、以下のことが明かとなった。(1) 加齢による気腔増大は下肺野を中心として発生する。(2) 長年にわたる喫煙は、上肺野の気腫性病変、中・下肺野の末梢気道病変を惹起する。(3) 禁煙は、中・下肺野の末梢気道病変を軽減するが、LAAの増加を阻止しえない。長年の喫煙は、加齢による気腔拡大を、禁煙後も持続的に増加させる。

⑤ CTによる気腫病変・気道病変の計測

COPD群においては、右上葉気管支の気道断面積に対する気道壁面積の比(WA%)は、有意に大きく、肺機能上の気流制限は、CT上でのLAA%と、WA%により、相補的に説明できることが認められた。

⑥ 呼吸リハビリテーションの効果と今後の課題

呼吸リハビリテーションによる、呼吸機能・動脈血液ガス分析・呼吸筋機能・運動耐容能の改善には、呼吸筋力・胸郭可動域の改善に伴う肺メカニクスの改善が関与していると考えられる。運動耐容能の改善の生理学的背景をさらに検討する必要がある。

⑦ 肺気腫に対するステロイド治療の有効性

安定期肺気腫症例では、好中球および好酸球性の気道炎症が混在し、好酸球性の気道炎症が関与している患者では、気道閉塞の改善という点においてステロイド治療(経口投与)は有効であることが認められた。

⑧ 包括的内科療法によるCOPD外来診療

外来における、ディレクター・コーディネーターを含む包括的内科療法プログラムは、チーム医療のため人手を必要とするが、中等症から重症のCOPD症例に対しても有用性が確認された。

(3) 肺気腫における肺容量減少手術(LVRS)

① LVRSにおける肺活量測定の意義

LVRSにおける肺活量(VC)変化は、スパイロにて簡易に測定可能であり、LVRSによるVCの変化は呼吸困難改善と関連しており、VCの術前評価は経過観察に有用な指標と考えられた。

② 肺気腫に対するLVRSの胸郭可動制限に対する効果

LVRSは、気流制限・肺のガス交換に対する改善効果のみでなく、肺の過膨張に対する軽減効果もあり、胸郭の可動制限を改善させることがDynamic MRIを用いた研究により明かとなった。

③ 肺気腫に対するLVRSの長期機能維持に対する効果

LVRS後、早期に一秒量が200ml以上改善した群においては、長期の機能維持が期待できることが明かとなった。

(4) 低酸素をめぐる問題と低換気症候群の治療効果

① 睡眠時無呼吸症候群(SAS)における組織低酸素の決定因子

睡眠時無呼吸症候群では、睡眠前後の尿中尿酸/クレアチニン比、および血中アデノシン濃度の両指標が、組織低酸素に伴うATP異化を反映していると考えられる。この組織低酸素は、夜間睡眠中の心拍変動の低下と年齢を介した要因により影響を受けることが明かとなった。

② 睡眠時無呼吸症候群(SAS)における血清ビリルビン値上昇の意義

Heme oxygenase-1(HO-1)によるヘム分解によりビリルビンが産生されるが、ビリルビンは強力な抗オキシダント作用を持つ。SAS患者における、早朝のビリルビン値の上昇は、睡眠中の低酸素の程度と関係があり、無呼吸に伴う低酸素時の心筋保護の役割をしている可能性が示唆された。

③ 肥満低換気症候群における長期CPAP療法の心血管系への影響

肥満低換気症候群では、6ヶ月以上の長期CPAP療法により、無呼吸・低酸素血症・高炭酸ガス血症の改善と共に、循環器系指標にも改善が認められた。

④ 非侵襲的換気療法(NPPV)の今後の展開

NPPVの症例数は、全国的にも急増傾向にあり、客観的な効果の検証および導入基準の設定が必要であると考えられた。

⑤ 肥満低換気症候群(OHS)の予後と治療効果

OHSを含めた重症のOSASでは、心循環器系合併症が予後に大きく影響しているが、CPAPもしくはUPPP治療により予後の改善が期待できることが明かとなった。

(5) 呼吸不全の病因解明と新しい治療法を求めて

● 低酸素負荷中の延髄孤束核での一酸化窒素 (NO) の動態

低酸素時の換気調節には、延髄孤束核のグルタミン酸が重要な神経伝達物質である。低酸素負荷時（末梢化学受容体の刺激時）に、延髄孤束核でのNOの放出が認められた。グルタミン酸はNOとPositive feedback機構を有していることが示唆された。

● 呼吸不全における組織低酸素の改善

右方移動を有する異常ヘモグロビン（酸素親和性の低下を認める）が組織呼吸に及ぼす影響を検討する目的から、 β グロビン遺伝子に変異を有するPresbyterian型Hb症の変異マウスを作製した。

● 遺伝子操作マウスの呼吸機能

遺伝子Knock outないしはKnock inマウスは、疾患のモデル動物となるばかりではなく、有効な治療法を開発するために必要である。ヒスタミンH1受容体Knock outマウスにおいて、呼吸機能を生理学的に正確に測定するために、ダブルチャンバーBody Boxを用いた。中枢性ヒスタミンH1受容体は、体温上昇時の呼吸数増大に関与していることが明らかとなった。

● 原発性肺胞低換気症候群の新しい薬理的治療法開発のための基礎的検討

ラット延髄腹側部の小型細胞の免疫組織学的検討の結果、コリンアセチルトランスフェラーゼ (ChAT) 陽性細胞であることから、アセチルコリン (Ach) がCO₂受容体細胞から呼吸神経回路網への情報伝達に関与する化学伝達物質である可能性が示唆された。そこで、Ach受容体の刺激は、肺胞低換気の治療につながりうると考えられたため、延髄内ニコチン性Ach受容体 (nAChR) 刺激による中枢性呼吸調節機構への影響を検討した。nAChR刺激は、CO₂受容体細胞より下流の中枢化学受容神経回路網を活性化することにより、呼吸出力を増強させることが明らかとなった。同様に、内因性Ach作用を増強させる、コリエステラーゼ阻害薬 (ChE-1) にも同様の活性化効果があることが認められた。

(6) 呼吸不全疾患におけるHRQOL評価

● 慢性呼吸器疾患における呼吸困難の言語

呼吸困難感の感覚と臨床的・病態生理学的診断との間に何らかの結びつきがあるのかどうかを検討した。COPD・

IPF・PHそれぞれの病態生理学的異常を反映すると考えられる、疾患特異的な呼吸困難の言語は認められなかった。COPD・IPF・PH症例は、呼吸が早くて苦しい (Rapid) という呼吸困難感を多かれ少なかれ共通の感覚として持ち、さらに疾患により多種の呼吸困難感を感じていることが示唆された。Clustersに分類した時、COPDのunsatisfied breathing (痰がからんで苦しい、ゼーゼーして苦しい)、PHのtight chest (胸が重苦しい) は、比較的疾患特異的な感覚であることが示唆された。

● 肺気腫におけるHRQoLおよび肺機能の経年変化

若年発症の肺気腫と、老年発症の肺気腫において、肺機能の経年的変化を検討した。その結果、肺気腫における肺機能の経年変化は年齢により異なり、若年の方がより低下が強く起こることが示唆され、予後も悪いかもしれないことが推定された。SF-36およびSGRQのscoreから、若年群および老年群でのHRQoLの比較を施行した。SGRQの検討では、Activity・Impact・総SGRQ scoreは若年群の方が有意にHRQoLが障害されていた。また、SF-36における比較では、PF・GH・VT・REにおいて若年群の方が有意にHRQoLの障害が認められた。

● COPDにおけるGlobal quality of life scale

全般的なQoLを評価するGlobal quality of life scale (Hyland scale) において、COPD症例の評価を行った。Hyland scaleのスコアには、不安・呼吸困難・一秒量が寄与していたが、重相関係数は低かった。Hyland scaleは、既存の評価尺度とは異なる領域を評価していると考えられた。

● COPDでのHRQoLと肺機能・運動能・栄養の関連

運動能がHRQoL (SGRQ・CRQ) と相関する以外に、栄養状態 (% 標準体重、BIA法による体成分分析での体脂肪、除脂肪体重) もHRQoLと相関することが認められた。

● 睡眠時無呼吸症候群のHRQoL

睡眠時無呼吸症候群において、SF-36を使用しているHRQoLを評価した。GHP・VT・SF・MHは国民標準値と比較して低下していた。SFとPFは、睡眠中のdesaturationと有意に相関が認められた。SFはSDS (Self-related Depression Scale) とも相関が認められた。2ヶ月のCPAP治療により、SF-36の低下していたスコアの上昇、HRQoLの改善が認められた。

● 慢性血栓塞栓性肺高血圧症におけるQOLと生命予後

慢性血栓塞栓性肺高血圧症における、肺血栓内膜摘除術のHRQoLと予後に及ぼす効果を検討した。外科的手術が可能であった症例の生命予後は、手術適応外で内科的治療のみを施行した症例よりも、生命予後のみならずHRQoLの点からの改善も認められた。

(7) 肺高血圧症の発症機序並びに臨床病態の解明

● モノクロタリン (MCT) 肺高血圧モデルにおける検討

MIF (macrophage migration inhibitory factor) は内因性のグルココルチコイドに対して拮抗作用を有する炎症性サイトカインであり、組織障害に対する修復機転にも関与している可能性がある。そこで、MCT肺高血圧の進展に対する抗MIF抗体の効果を検討した。その結果、MIFはMCT肺高血圧の病態進展に関与しており、抗MIF抗体は肺小動脈壁中膜肥厚の程度でみた肺高血圧の進展を抑制し、その結果生ずる右室肥大の抑制効果をも持つことが認められた。MCTにNO donor (L-Arginine) を与えると、MCT単独群と比較して、細葉から区域肺動脈にneointima形成を認め、集簇した単核球にiNOSとNitortyrosineの発現を認めた。一方、MCTにiNOS inhibitor (Aminoguanidine) を同時投与すると、iNOSとNitortyrosineの発現、そして肺動脈のリモデリングは抑制された。これらのことより、MCTによる肺血管リモデリングには、遊走した単核球が産生するiNOSにより過剰はNO radicalが生じてneointima形成に関与している可能性が示唆された。

● 原発性肺高血圧症 (PPH) における血漿Adrenomedullin (AM)

小児PPH例において、NYHA心機能分類にてIV度以上の場合、AM値の有意な上昇が認められた。AM値は、ET-1値および右房圧と正の相関を認め、PGI₂治療開始後の肺血管病変の経時的評価に有用であることが示された。

● 肺高血圧症に対するNO吸入の急性効果

肺高血圧症症例に対して、NOガスの持続吸入と吸気時のみのパルス吸入の効果を比較した。共に、肺血管抵抗の低下を認め、パルス吸入では持続吸入よりも少ないNO吸入量で、同等の肺血管拡張効果が得られることが示唆された。

● 慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH) におけるHLA

本邦におけるCTEPHは女性例が多いのが米国とは異なっている。本邦の女性例は、発症様式としては反復発症型が少なく、潜伏発症型が多く、深部静脈血栓症の合併頻度は低値であった。HLA class 1の解析では、B52陽性立が高率に認められ(44%)、HLAに起因した発症機序の存在が示唆された。

(8) 各種肺高血圧症の内科的および外科的治療指針

● 原発性肺高血圧症 (PPH) における経口PGI₂誘導体 (BPS) 投与の効果

PPHにてBPS投与を行った24例と、既存薬投与群34例を比較した結果、BPS群では有意に生存率が高値であり、BPS経口投与はPPH症例の生命予後を改善させることが示された。

● 小児PPH例におけるPGI₂持続静注療法

PGI₂持続静注療法を施行した小児PPH 18例の臨床的解析を行った。本療法は、重症のPPH小児例においても、中・長期成績は概ね良好であることが判明した。

● 成人PPH例におけるPGI₂持続静注療法

PPH 15例を含む20例の肺高血圧症症例の臨床的解析を行った。肺血行動態の改善およびQoLの改善が認められ、本療法は高度肺高血圧症の治療方法として有効であることが認められた。

● 肺移植検討中の症例における肺高血圧

肺移植待機中の肺高血圧症7例に対して、最大限の内科的治療を施行したが、改善はわずかであり、依然として死亡率は高く、早期の移植治療が望ましいと考えられた。

● 膠原病合併肺高血圧症の治療

膠原病合併の肺高血圧症では、ステロイド治療の効果も有る程度期待できることが認められた。

● 慢性血栓塞栓性肺高血圧症における外科的・内科的治療

重症例 (PVR > 1100 dyn · sec · cm⁻⁵) の死亡率は高値であった。一方、Ppa < 30 mmHgまたは重症度基準Stage 1・2の症例に死亡例は認められず、軽症の肺高血圧症の内科的治療による予後は良好であった。血行動態的に手術適応であり手術を施行した症例の予後は、手術を行わなかった症例と比較して、予後およびQoLは良好であった。

● PPHに対するPGI₂在宅ポンプ療法

本療法を施行した27例を対象として臨床的解析を行った。適切な教育・指導を行えば、本療法は安全に実施することが可能であり、内科的治療方法として有用であることが示唆された。

● PPH新規登録状況

平成11年度に多施設共同研究として登録された40例は、治療選択指針案に沿って治療選択が行われていたが、PGI₂治療に関して、在宅ポンプ療法への移行症例が少なかった。今後さらに治療指針の確立を目指す。

分 担 研 究 報 告

本邦における alpha-1-antitrypsin 欠損症の実態調査

瀬山 邦明 佐藤 輝彦 高橋 伸宜 高橋 和久
檀原 高 福地 義之助*

はじめに

alpha-1-antitrypsin (α 1AT) 欠損症は常染色体劣性遺伝性疾患で、若年で肺気腫症を発症する危険性の高い疾患である。欧米白人においては3,000から6,000人に一人の割合で発症し、最も多い呼吸器系遺伝性疾患の一つである。1996年に、スウェーデンやイギリスをはじめとする12カ国の参加によりAlpha one international registry (AIR) が設立され、 α 1AT欠損症の疫学、自然経過、治療の大規模なコントロールスタディを目的として活動が開始され、昨年には第一回の会議が開催された。 α 1AT欠損症は欧米に比べて本邦では非常に稀であるが、後述するように本邦ではSiiyama欠損型遺伝子¹⁾が集積する特徴を有し、また、本邦は欧米以外の国々において、さらには東洋人種で最も解析が進んでいる国であり、AIRからも大きな関心が寄せられている。従って、日本においても α 1AT欠損症のregistryやデータベース作成を目指した α 1AT欠損症の実態調査が必要であると考へ、調査を開始した。

対象と方法

本邦での最初の α 1AT欠損症の報告は今から25年前の1975年、子鶴らによるZ型欠損症例に始まるが、以来、文献や昨年度の呼吸不全分科会により行われた若年性肺気腫症の疫学調査等から、合計18家系の α 1AT欠損症、或いは遺伝子異常の家系の存在が認められる(図1A)。このうち、 α 1AT遺伝子の存在する第14染色体異常1家系と保因者の2家系を除いた15家系を調査対象とした。しかし、うち2家系は追跡不可能であったため、結果として α 1AT遺伝子解析がなされている α 1AT欠損症13家系を対象とした。調査方法としては、患者と担当医のそれぞれに調査票を郵送し回答を依頼した(表1)。患者への調査票は、年齢、性別、生年月日、身長、体重、家族構成

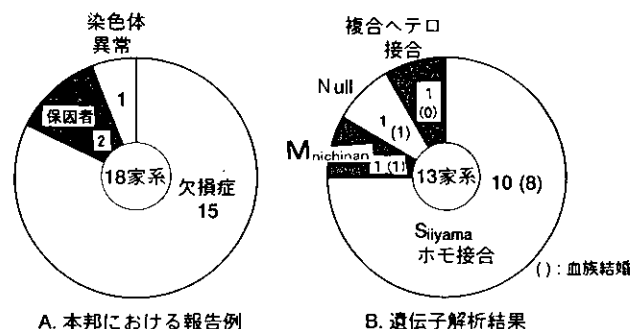


図1. 本邦における α 1AT欠損症

表1. 調査内容

- 患者への調査票
 - 年齢、性別、生年月日、慎重、体重
 - 家族構成、血族結婚の有無、家庭内での α 1AT欠損症例の有無
 - 喫煙歴、受動喫煙歴
 - 職業歴、粉塵暴露歴
 - 自覚症状：息切れの出現時期・程度 (ATS grade)
 - 既往歴：肺炎、喘息、気管支拡張症、慢性気管支炎、その他
- 担当医師への調査票
 - 初診時年齢、診断確定した時期と診断時年齢
 - 家系図、喫煙歴、職業歴
 - α 1AT欠損症の診断契機、 α 1AT血中濃度
 - 臨床症状とその程度、治療内容 (ステロイド投与歴、在宅酸素療法)
 - 検査所見：胸部CT、呼吸機能、動脈血ガス分析、右心カテーテル検査、運動負荷試験
 - 遺伝子解析結果
 - 合併疾患の有無：肝臓疾患、喘息、蜂窩織炎、その他

(血族結婚の有無や、家族内の α 1AT欠損症の有無を含む)などの個人情報に加え、喫煙歴・受動喫煙歴、職業歴、粉塵暴露歴などの生活習慣に重点を置いた。担当医への調査票では、初診時・診断確定時の年齢、 α 1AT欠損症を疑った契機、臨床症状と治療内容 (ステロイド投与歴や在宅酸素療法)、検査所見 (胸部CT、呼吸機能検査、動脈血ガス検査など)、合併疾患の有無について尋ねた。

順天堂大学呼吸器内科

*「呼吸不全」調査研究班 分担研究者

結果

調査票を送付した12施設中、11施設から回答・協力が得られた。今回協力を得られなかった施設・症例の情報については、学会発表抄録を参考とした。

1) α 1AT 遺伝子異常 (図1B) : 13家系の欠損症のうち、Siiyama ホモ接合症例が10家系、Mnichinan ホモ接合症例が1家系、Null型ホモ接合症例1家系、Siiyama + QOclaytonの複合ヘテロ接合症例が1家系であった。従って、Siiyama 遺伝子異常が11/13家系 (85%) と高頻度に認められることが大きな特徴であった。また、血族結婚が10/13家系 (77%) で認められる点が2つ目の特徴であった。

2) 本邦の α 1AT 欠損症の臨床像 (表2と3) : 現時点で本邦の α 1AT 欠損症例は13家系19人 (男11人、女8人) で、うち3人は死亡していた。死因は肺気腫による慢性呼吸不全に加え、サイトメガロウイルス肺炎による肺胞出血、肺血栓塞栓症、感染症・DIC、等々であった。発端者

の13人について検討してみると、診断確定時の年齢は 42 ± 9.6 歳 (27~58歳)、欠損症の診断契機となった所見としては、若年性肺気腫であった (5例、38%)、血清蛋白電気泳動で α 1分画の欠損あるいは減少を認めた (6例、46%)、家族歴で肺気腫が多かった (1例、8%)、詳細不明 (1例、8%) であった。喫煙歴は9例で認め、Brinkman Index (BI) は平均614 (50~2240) であった。合併疾患では、肝臓疾患、気管支喘息は認めなかったが、慢性気管支炎を1例、気管支拡張症を2例で認めた。肺気腫症で発症した8例について検討すると、診断時のFEV_{1.0} は 0.99 ± 0.48 L (0.57~1.73L) で、診断時の主訴では全例で労作時呼吸困難を認めた。内訳はATS grade 1が1例、ATS grade 2が5例、ATS grade 3が2例であった。喫煙歴は7例 (87.5%) で認め、平均BIは 752 ± 701 (200~2240) と重喫煙歴であった。平均血中Siiyama濃度は 21.3 ± 8.5 mg/dl (11.6~40) あるいは 4.1μ M (2.2~7.7 μ M) であった。

表2. 本邦における α 1AT 欠損症：臨床像のまとめ (1)

●遺伝子解析の行われた13家族		●発端者の13人	
欠損症例	19人 (男性11人、女性8人)	診断時の年齢	42 ± 9.6 歳 (27~58歳)
Siiyama	15人	診断の契機となった所見	
Mnichinan	2人	若年性肺気腫	5例
Null	1人	α 1分画の欠損あるいは減少を認めた	6例
Siiyama + QOclayton	1人	家族歴で肺気腫が多い	1例
		詳細不明	1例
生存	16人 (男性9人、女性7人)	喫煙歴	あり 9例
死亡	3人 (男性2人、女性1人)		(B.I.=平均614、50~2240)
呼吸不全、肺胞出血 (CMV肺炎)		なし	2例
呼吸不全、肺血栓塞栓症		詳細不明	2例
呼吸不全、感染症、DIC			

表3. 本邦における α 1AT 欠損症：臨床像のまとめ (2)

●肺気腫で発症した8例		●合併疾患 (欠損症19例を対象)	
FEV _{1.0}	0.99 ± 0.48 (0.57~1.73L)	肝臓疾患	なし
診断時の主訴		気管支喘息	なし
労作時呼吸困難	8例	慢性気管支炎	1例
ATS grade1	1例	気管支拡張症	2例
ATS grade2	5例		
ATS grade3	2例	● α 1AT Siiyama 血中濃度	
喫煙歴	あり 7例	21.3 ± 8.5 mg/dl (11.6~40、n=14)	
	B.I.= 752 ± 701 (200~2240)	4.1μ M (2.2~7.7 μ M)	
	なし 1例		

考案・結論

α 1AT 遺伝子は肺気腫発症の代表的な感受性遺伝子であり²⁾、喫煙中の欠損症例ではプロテアーゼ・アンチプロテアーゼバランスの不均衡により肺胞破壊が急速に進行して30 - 40歳代という若年で肺気腫を発症する。一方、非喫煙者ではゆっくりと気腫化は進行するものの、呼吸機能は長期間良好に保たれることが知られている。

α 1AT 欠損症に至る α 1AT 遺伝子異常には30種類以上報告されている^{23,24)}。表4には代表的な正常型 α 1AT 遺伝子と欠損型遺伝子を示してあるが、このうち、S型ホモ接合は血中濃度がある程度保たれるため臨床的に問題となるのはZ型とのヘテロ接合が生じた場合のみであり、単独では臨床的意義は低い。従って最も頻度の高い欠損型遺伝子はZ型で、次いで多数例の症例集積が報告されているのはSiiyamaである。現在までの所、諸外国からのSiiyama欠損症例の報告はなく、また、Siiyama欠損型遺伝子の日本における遺伝子頻度も現在のところ不明であるが(表4)、現状では世界で2番目に症例数の多い遺伝子異常である。このような点からも、本邦の α 1AT 欠損症データベース作成は欧米に多いZ型遺伝子異常と対応する臨床像との比較検討を可能とし、世界的にも注目されている。

表4. α 1-antitrypsin 欠損症の代表的遺伝子異常

	遺伝子頻度	血中濃度(μ M)
M型 (M1, 2, 3)	0.946~0.956 (Caucasian)	20~53
Z型 (Glu342Lys)	0.014~0.023 (Caucasian)	3.4~7.4
S型 (Glu264Val)	0.023~0.150 (Caucasian)	20~48
Siiyama型 (Ser53Phe)	? (Japanese)	2.1~7.7

(11 μ M以下の血中濃度では肺気腫を生じる危険度が高まるので、これ以下を欠損症と定義する)

従来より本邦での α 1AT 欠損症は非常に稀であると認識されてきた。欧米では欠損型遺伝子の遺伝子頻度が高いため非血縁者の結婚でもZ型欠損遺伝子ホモ接合が発生する。一方、本邦の欠損症では同一遺伝子異常を有する家系内の保因者同士の結婚により発症するのが特徴で、欠損型遺伝子頻度はかなり低いことが想像されてきた²⁾。今回の調査でも77%という高頻度で血縁結婚が認められたが、非血縁の家系に発生したSiiyamaホモ接合症例2家系と複合ヘテロ接合による欠損症の1家系の存在が明確となった。本邦においても非血縁両親からの α 1AT 欠損症

の発生が徐々に報告されてきている事実は、日本での欠損型遺伝子頻度は以前から想定されていたよりも高い可能性を示唆するものである。

肺気腫は不可逆的な病態であり、若年発症した場合の予後はかなり厳しい。今回の調査でもほとんどの症例は重症の閉塞性換気障害に至った状態で診断されており、欠損症例の早期発見と禁煙指導による発症予防を推進することが望まれる。欧米では重症例に対して α 1AT 補充療法が行われているが、本邦においては非常に高価であるため公的補助なくしては投与できないのが実状である。データベースの完成は、本邦における α 1AT 欠損症の一般認識を広めることに加え、 α 1AT 欠損症の早期発見・若年性肺気腫症の発症予防、特定難治性疾患として公的補助の実現、等々への大きな貢献が期待される。研究分担者は上記のような見地からアジア諸国においても本研究と同様の調査の必要性をアジア諸国に発信しており、多くの研究者の意見を調整中である。本邦でのデータベース完成はAPSR諸国における同様の調査の大きな推進力となることが期待される。また、欧米の α 1AT 欠損症データベース (AIR) と比較することにより、将来的には、遺伝子異常 (Siiyama型遺伝子異常とZ型遺伝子異常) と臨床像との関連性や人種の特徴が明らかにされることが期待される。

謝辞：本研究では以下の担当医師の御協力をいただいた。心より深謝致します。(敬称略；鶴浦哲朗、岩手県立大船渡病院内科；大塚盛男、筑波大学医学部呼吸器内科；北浜秀一、砂川市立病院；楠本洋、東京医科大学病院第一内科；佐々木隆、宮崎医科大学医学部第2内科；清水浩安、沼津市立病院内科；中野純一、帝京大学医学部内科；松本行雄、鳥取大学医学部第3内科；宮原信明、国立療養所山陽病院呼吸器科；森田寛、東京大学医学部呼吸器内科；山本司、千葉労災病院内科、吉田康秀、沼津市立病院内科；和田薫、富士サンロククリニック)

参考文献

1. Seyama K, Nukiwa T, Takabe K, Takahashi H, Miyake K, Kira S: Siiyama (serine 53 (TCC) to phenylalanine 53 (TTC)). A new alpha 1-antitrypsin-deficient variant with mutation on a predicted conserved residue of the serpin backbone. *J Biol Chem* 1991; 266:12627-32.
2. Cox DW: α 1-antitrypsin deficiency. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D eds, The

- metabolic and molecular bases of inherited disease, McGraw-Hill Inc, New York, 1995 ; 4125-4158.
3. Brantly M: Lung Biology in Health and Disease: Alpha 1-antitrypsin genotypes and phenotypes. In : Crystal RG, eds, Alpha 1-antitrypsin deficiency. Marcel Dekker Inc, New York, 1996 ; 45-60.
 4. Seyama K, Nukiwa T, Souma S, Shimizu K, Kira S: Alpha 1-antitrypsin-deficient variant Siiyama (Ser53 [TCC] to Phe53 [TTC]) is prevalent in Japan. Status of alpha 1-antitrypsin deficiency in Japan. *Am J Respir Crit Care Med* 1995 ; 152 : 2119-26.15

肺気腫における喫煙感受性

巽 浩一郎 猪狩 英俊 木村 弘 栗山 喬之*

要旨

肺気腫症例の臨床疫学的検討の結果以下のことが認められた。(1) 肺気腫の成立には、遺伝的要因よりも環境要因が大きく関与する。(2) 非喫煙者では発症が遅く、閉塞性換気障害の程度も軽度であった。(3) 喫煙による肺病変に伴う気道過敏性の亢進は、喫煙にはよらないのかもしれない。(4) 女性の方が男性よりも、喫煙感受性が高い可能性が示唆された。(5) 若年発症群では、老年発症群と比較して喫煙感受性が高い可能性が示唆された。(6) 若年発症の非定型例は、定型例と比較して喫煙感受性が高い可能性が示唆された。

はじめに

呼吸器は、生体にとって外部環境と内部環境のインターフェイスの臓器である。慢性閉塞性肺疾患 (COPD; Chronic Obstructive Pulmonary Disease) は、遺伝的素因の上に、喫煙などの外的刺激が加わって成立・発症すると考えられる。COPD成立に関係する遺伝的素因と環境因子の影響に関しては、最近、細胞・分子レベルへと研究がすすんできてはいるが、成立機序は仮説のままである。そこで、環境因子の中で、最も重要であることは疑いがない喫煙に注目して、肺気腫における喫煙感受性に関して、以下の4点から検討を加えた。肺気腫と診断がついた症例において、(1) 喫煙例と非喫煙例の対比、(2) 男性例と女性例の対比、(3) 若年発症群と老年発症群の対比、(4) 若年発症群の中で、典型例と非典型例の対比、を臨床疫学的に施行した。

対象と方法

1. 肺気腫の診断基準

肺気腫の診断基準は、1. 持続的な労作時呼吸困難を呈する、2. 胸部X線上の過膨張所見・透過性亢進を認める、3. 肺機能上、一秒率が70%以下である、のすべてを満たすものとした。

2. 若年発症の肺気腫の診断基準

肺気腫の中で、喫煙者では50歳以下で発症したものとした。

3. 喫煙例と非喫煙例の対比

呼吸不全調査研究班により、1997年度に施行した、班員関連施設における調査の結果集積しえた、男性肺気腫症例2507例を対象とした¹⁾。その中で、喫煙者2386例(95.2%)と非喫煙者121例(4.8%)の比較を行った。

4. 男性例と女性例の対比

同調査の結果集積しえた、男性喫煙者で肺気腫症例2386例と女性喫煙者で肺気腫症例170例を対象とした¹⁾。

5. 若年発症群と老年発症群の対比

同調査の結果集積しえた、男性喫煙者で肺気腫症例の中で、50歳を越えて発症した1862例、50歳以下で発症した125例を対象とした¹⁾。

6. 若年発症群の中で、典型例と非典型例の対比

呼吸不全調査研究班により、1997年度に施行した、全国疫学調査の結果集積しえた、喫煙者の若年発症肺気腫の中で²⁾、定型例18例(男性18例)、非定型例10例(男性9例、女性1例)を対象とした³⁾。

結果

1. 喫煙例と非喫煙例の対比

発症年齢の分布(図1)・肺気腫の家族歴の有無(図2)・気管支喘息の合併の有無(図3)・診断時の肺機能検査成績(表1)を示す。非喫煙者の方が発症年齢はより高齢化しており、喫煙者で 64.1 ± 0.2 歳、非喫煙者で 67.2 ± 0.2 歳($P < 0.01$)であり、70歳以降の発症は、喫煙者で28.1%(616/2195例)、非喫煙者で49.1%(54/110例)($P < 0.01$)であった。肺気腫の家族歴の有無には両群間で有意差は認められなかった。気管支喘息の合併は非喫煙者で有意に高いことが認められた($P = 0.02$)。

千葉大学医学部 呼吸器内科

*「呼吸不全」調査研究班 主任研究者