

厚生省特定疾患
呼吸不全研究班

平成12年度研究報告書

平成13年3月

呼吸不全研究班

主任研究者 栗山喬之

平成12年度（2000年）呼吸不全調査研究報告書

平成12年度（2000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
ワーキンググループ	
肥満低換気症候群、原発性肺胞低換気症候群の診断および 治療のための指針（案）の概要	5
分担研究報告	
慢性閉塞性肺疾患の臨床疫学的検討	9
	栗山 喬之 他
アジア太平洋地域におけるCOPDと α 1-アンチトリプシン 欠損症の疫学調査に関するワークショップの報告	24
	福地義之助 他
肺気腫におけるアデノウイルスE1A潜伏感染の関与	29
	西村 正治 他
慢性肺気腫あるいは呼吸不全におけるウイルス感染	32
	山谷 睦雄 他
慢性肺気腫発症におけるヘムオキシゲナーゼ-1遺伝子多型性の関与	35
	山谷 睦雄 他
肺気腫発症と喫煙感受性 —Cathepsin S 遺伝子変異の意義—	39
	山口佳寿博 他
肺気腫における気腫病変の形成機序に関する研究	42
	永井 厚志 他
COPD患者における重症度とlean body mass(LBM)の分布および 運動耐容能との関連	45
	米田 尚弘 他
COPDにおけるLAA clusterの構造に関するフラクタル解析	50
	三嶋 理晃 他

肺気腫患者における喫煙とHRCTの関連	52
木村謙太郎 他	
COPD重症度と6分間歩行距離 (6MD) および運動時	
肺循環動態に対する酸素吸入効果	56
久保 恵嗣 他	
重症肺気腫への最大限の包括的内科治療、特に薬物療法の効果と限界	
—全国19施設前向き共同研究の現状—	60
福地義之助 他	
肺気腫に対するLVRSの長期成績	64
白日 高歩 他	
肺上皮細胞の機能と肺気腫発症のメカニズム	66
別役 智子 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 (第2報)	72
西村 正治 他	
重症閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) における	
高炭酸ガス血症の規定因子	76
堀江 孝至 他	
慢性閉塞性肺疾患における高炭酸ガス血症のメカニズム	
: 化学調節系の役割	80
飛田 渉 他	
閉塞性睡眠時無呼吸症候群患者の可溶性接着分子に対する	
経鼻持続気道陽圧の効果	83
三嶋 理晃 他	
当院における在宅人工呼吸療法の現状	86
木村謙太郎 他	
慢性呼吸不全に対する新しい運動療法の試み	90
宮川 哲夫	
無麻酔、無拘束ラットの低酸素換気抑制における	
延髄孤束核のGABAの役割	95
飛田 渉 他	
呼吸不全治療に関する分子生物学的研究	100
白澤 卓二 他	
Presbyterian型Hbを有するマウスにおける、	
急性低酸素負荷に対する組織低酸素の改善	104
本間 生夫 他	
睡眠時無呼吸症候群の健康関連QoLにおける睡眠関連因子の検討	108
栗山 喬之 他	
COPDにおける疾患特異的健康関連QoL評価尺度Chronic Respiratory	
Disease Questionnaire (CRQ) の経年的な変化の検討	
: random effect modelを使用した解析	111

	西村 浩一 他	
COPDの健康関連QoL評価におけるSF-36の反応性の検討 —SF-36により描出可能な健康関連QoLの改善について—	西村 浩一 他	116
6分間歩行試験による肺気腫患者の運動能の評価 —規定因子およびHRQoLとの関連—	米田 尚弘 他	121
平成12年度「呼吸不全班」研究成果の刊行		125

重点研究事業報告

班員名簿

総括報告	栗山 喬之	131
------	-------	-----

分担研究報告

PGL ₂ 持続静注を行ったPPH症例における酸素負荷反応性の改善	佐地 勉 他	141
肺動脈性肺高血圧での血管内皮細胞障害と凝固線溶系異常の検討	中西 宣文 他	144
ラット肺動脈平滑筋細胞のプロスタサイクリン産生に対するMIFの影響	西村 正治 他	149
慢性肺血栓塞栓症(肺高血圧型)における肺血管リモデリング —手術検体を用いた免疫組織学的検討—	田中 良弘 他	153
原発性肺高血圧症重症例に対するepoprostenol持続静注療法に おける血漿BNP値の推移	笠置 宏 他	158
静注用Ca拮抗薬による急性血管拡張試験の有用性の検討	大江 透 他	161
左室収縮性が保持されている症例における左室充満圧の評価	山本 一博	165
膠原病合併肺高血圧症の治療に関する研究	鳥飼 勝隆 他	169
原発性肺高血圧症の治療とPCTDの概念	国枝 武義 他	173

慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH) に対する エポプロステノール (PGI ₂) の急性効果……………	181
	白土 邦男 他
プロスタサイクリン合成酵素遺伝子導入による肺高血圧症の 遺伝子治療……………	184
	中西 宣文 他
京大病院での肺移植検討患者を対象とした 重症肺高血圧症に対する治療戦略の検討……………	188
	篠山 重威 他
慢性血栓塞栓性肺高血圧症臨床調査個人票による解析……………	193
	栗山 喬之 他
原発性肺高血圧症臨床調査個人票による解析……………	196
	栗山 喬之 他
原発性肺高血圧症の内科的治療指針確立を目指した共同研究……………	200
	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12年度）

呼吸不全に関する調査研究班

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	教 授
	飛田 涉	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	教 授
	永井 厚志	東京女子医科大学第一内科学	教 授
	本間 生夫	昭和大学医学部第二生理学	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
	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
	別役 智子	北海道大学医学部内科学第一	研 究 生
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
	白澤 卓二	(財)東京都老人総合研究所分子遺伝学部門	室 長
	福原 俊一	京都大学大学院医学研究科社会健康医学系 専攻理論疫学分野	教 授
	Joseph Green	東京大学大学院医学系研究科国際交流室	講 師
	白土 邦男	東北大学医学部第一内科	教 授
	佐地 勉	東邦大学医学部第一内科	教 授
	鳥飼 勝隆	藤田保健衛生大学感染症リウマチ内科	教 授
	国枝 武義	慶應義塾大学伊勢慶應病院内科	教 授
	中西 宣文	国立循環器センター心臓内科	医 長

総括報告

総括報告

栗山 喬之*

本研究班の目的は、呼吸不全関連疾患（若年性肺気腫・肥満低換気症候群・肺泡低換気症候群・肺高血圧症）を対象として、その病因・病態を探求・究明し、同時に新たな治療法を模索・開発することである。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、対象疾患に対する疫学的・臨床的・病理学的・分子生物学的解析を続行し、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。

以下に、項目別に研究の概要を述べる。

1. 肺気腫の疫学
2. 肺気腫の治療（臨床的検討）
3. 肺気腫の治療（基礎的検討）
4. 肺気腫の発症機序
5. 肺気腫における病態評価
6. 肺泡低換気症候群・肥満低換気症候群の発症機序と病態
7. 肺高血圧症の疫学
8. 肺高血圧症の治療
9. 肺高血圧症の発症機序（臨床的検討）
10. 肺高血圧症に対する基礎的検討

1. 肺気腫の疫学

日本において初めての、COPDの診断基準を定めた上での、病院受診患者を対象とした、全国規模の疫学調査を、疫学調査研究班との共同研究として施行した。一次調査の回収率は45%であり、COPDの型別の患者数は、単純な比例配分に基づき算出すると、慢性肺気腫15万人、慢性気管支炎14万人、混合型9万人と考えられた。

アジア太平洋地域におけるCOPDと α 1AT欠損症の疫学に関するワークショップを開催した。この地域における α 1AT欠損症例の登録の必要性、 α 1AT遺伝子多型の共

同研究、共通のCOPD診断ガイドラインの必要性が認識された。

2. 肺気腫の治療（臨床的検討）

呼吸理学療法に栄養療法を加えて在宅治療を施行した結果、よりよい改善が認められ、運動療法と栄養療法の併用の重要性が認識された。また、運動療法中にNPPVを施行することにより、運動耐容能の改善が認められ、補助換気と運動療法の併用の必要性も認識された。

重症肺気腫への呼吸リハビリテーションを含む最大限の包括的内科治療の効果と限界、特に薬物療法の最大効果を明らかにすることを目的として、全国19施設における前向き共同研究が進行中である。

外科的治療としてのVRS施行後4年までの成績を評価した結果、喫煙指数1000以下で両側手術例が長期的に呼吸機能を維持できる可能性が示唆された。今後は、低肺機能に陥る前の手術開始時期に関する検討も必要と考えられた。

3. 肺気腫の治療（基礎的検討）

肺気腫を含めた、広く呼吸不全に対する分子生物学的研究をすすめている。

慢性呼吸不全では、末梢臓器は慢性の低酸素状態に暴露されている。組織低酸素状態を改善させる方法として、組織への酸素運搬能を担うヘモグロビン分子を、低酸素親和性に変異させる方法が考えられる。分子生物学的手法により、低酸素親和性ヘモグロビン症の一つであるPresbyterian型ヘモグロビンモデルマウスの作成に成功した。このマウスの筋組織の検討より、このマウスは組織へ効率よく酸素を運搬・供給できる能力を獲得したことが証明された。

酸素解離曲線の右方移動を示すPresbyterian型ヘモグロビンをもつ遺伝子改変マウスに、急性の低酸素暴露を施行した。Wild型マウスと比較して、組織酸素分圧と酸素消費量が高いことが認められ、低酸素環境下での組織の酸素化の改善が認められた。

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

4. 肺気腫の発症機序

【基礎的検討】成熟マウス (C57/B6) に喫煙を6ヶ月間継続されることにより、肺気腫モデルの作成に成功した。肺凍結組織標本から、Laser capture micro-dissection system を用いて、終末細気管支上皮細胞を選択的に採取して、total RNA を抽出した。そして、その極微量 total RNA を均等に増幅させる技術の開発を行った。

臨床検体を用いた肺気腫発症機序の検討として、好中球の関与、アポトーシスと細胞増殖の関与、ウイルス感染の関与、内因性因子としてHOおよびCathepsin Sに関する遺伝子多型・変異に関する研究を行った。

【好中球の関与】気腫病変のある喫煙者では、肺胞上皮から産生・放出される上皮特異的マーカーであるCK-19 (cytokeratin-19 fragment) の増加が認められた。好中球エラストラーゼは、肺胞上皮細胞からCK-19を放出させることが知られており、肺気腫の発症初期において好中球が関与し、上皮細胞を刺激していることが示唆された。

【アポトーシスと細胞増殖の関与】VRSにより得られた肺組織の組織学的検討により、肺胞壁細胞において、アポトーシス促進性のBax蛋白が過剰に発現しており、アポトーシスの増加が観察された。また、アポトーシス細胞の割合は、一秒率と逆相関関係にあった。一方、細胞の増殖マーカーであるPCNA抗原も気腫化肺組織において増加していた。これらのことより、細胞の死と増殖の不均衡が肺気腫の発症と関係していることが示唆された。

【ウイルス感染の関与】非喫煙者、喫煙者、肺気腫患者のいずれにおける肺組織学的検討でも、アデノウイルスE1Aの存在が認められたが、同一肺葉内の分布は不均一であった。今後、肺気腫病変形成におけるアデノウイルス潜伏感染存在と上皮細胞からのIL-8産生との関係について検討する。

肺気腫の急性増悪時に、上気道分泌液よりインフルエンザウイルス・ライノウイルスなどが検出された。同時に、血中IL-6・ヒスタミン・ECP・可溶性ICAM-1の上昇、尿中LTE4の上昇を認め、呼吸器ウイルス感染と炎症性・気道収縮性物質との関係が示唆された。

【内因性因子として、HOおよびCathepsin Sに関する遺伝子多型・変異に関する研究】HOは抗オキシダント作用

を持つ。HOの誘導はHO-1遺伝子上流に位置するGT反復配列で制御され、長いGT反復配列をもっていると、誘導の抑制がかかり、喫煙中のオキシダントに対する防禦能力が低下すると考えられる。肺気腫患者においては、長いGT反復配列をもつLの割合が高く、オキシダントによる細胞傷害を受けやすいことが示唆された。

好中球elastaseと同等の蛋白分解能力を有する肺胞マクロファージ由来のCathepsin Sに関する遺伝子変異を解析し、HRCTによる気腫病変との関係を検索した。変異のない野生型遺伝子を有する人が喫煙感受性群であること、遺伝子変異の強い人は喫煙非感受性群であることが認められ、Cathepsin S遺伝子変異は肺気腫における喫煙感受性を規定する内的因子の一つとして作用することが示唆された。

5. 肺気腫における病態評価

低酸素負荷時の換気抑制に、延髄孤束核における抑制性アミノ酸であるGABAが関与していること、このGABAergicな機構が機能するためには、頸動脈体からの刺激が必要であることが示された。GABAを介する機構は、COPDにおける高炭酸ガス血症の機序とも関連する可能性がある。

COPDにおける高炭酸ガス血症には、死腔の増加、呼吸筋力の低下、炭酸ガス換気応答の低下などが関与していると考えられるが、多変量解析の結果、炭酸ガス換気応答の値は、高炭酸ガス血症の約3割を説明するに過ぎないことが明らかとなった。

閉塞性換気障害の強い群では、栄養障害の指標の一つである下肢のlean body mass (LBM) の低下が顕著であった。また、下肢のLBMは閉塞性換気障害の強くない群で、最大酸素摂取量の規定因子となっていた。

COPD患者の運動能力および運動負荷時の肺高血圧症に対する酸素吸入効果は、閉塞性障害の程度と関係し、病期が進行した重症例ほど労作時酸素吸入は有効であることが示唆された。

治療および病態評価として、疾患特異的健康関連QOLであるChronic Respiratory Disease Questionnaire (CRQ) およびSt. George Respiratory Questionnaire (SGRQ) を使用して、一般的QOLとしてSF-36を使用して、その評価を行った。治療効果・運動能力は、一部QOLの評価に反映してることが認められた。

6. 肺泡低換気症候群・肥満低換気症候群の発症機序と病態

肥満低換気症候群・原発性肺泡低換気症候群の定義・疫学・病態・診断の手順・重症度分類・治療・QOL・今

後の問題がまとめられた。

睡眠時無呼吸症候群に伴う組織低酸素は夜間の尿中尿酸排泄量で検出可能である。これは、組織低酸素に伴うATP 異化を反映している。組織低酸素を認める症例では、心拍変動から求めた副交感神経活動を反映する指標の低下を認めた。すなわち、睡眠時無呼吸症候群における組織低酸素には心拍変動のみた循環応答の個体差が一部関与していることが示唆された。

閉塞型 SAS 患者では、血中の ICAM-1、E-selectin、VCAM-1 の高値が認められたが、CAPA 治療により ICAM-1、E-selectin の低下が認められた。また、ICAM-1 濃度は無呼吸低呼吸指数との相関がみられた。接着分子は動脈硬化の発症・進展に重要な因子であり、SAS は動脈硬化の発症・進展に関与している可能性が示唆された。

閉塞性障害のない SAS 症例においては、睡眠中の低酸素血症の程度と、肥満に起因すると思われる拘束性の換気障害が、高炭酸ガス血症の出現に大きな役割を果たしていることが示唆された。

QOL の一般的尺度である SF-36 のサブスケールと睡眠呼吸障害の指標との間には、ある程度の関連を認めたが、その相関は弱く、疾患特異的な QOL 尺度の開発が望まれた。

7. 肺高血圧症の疫学

慢性肺血栓塞栓症臨床調査個人票を集計して解析を行った。平成12年度より慢性肺血栓塞栓症は治療給付対象疾患に認定され、精度の高い診断が行われるようになったと考えられた。しかし、全国疫学調査による患者数と比較して考えると、本症の診断基準の普及がさらに必要であり、治療給付対象疾患としての認識もさらに必要である。

PPH 臨床調査個人票を集計して解析を行った。PPH は平成12年度より治療研究対象疾患となった。臨床調査個人票の解析結果は、先の全国疫学調査結果と近似しており、臨床的有用性が高いことが認められた。

8. 肺高血圧症の治療

PPH 症例において PGI₂ 持続静注後には、肺血管抵抗の低下のみならず、酸素吸入による肺血管反応性も改善しうる可能性が示された。肺高血圧に伴う右心機能低下例では BNP 値の上昇が認められる。PPH に対する PGI₂ 持続静注療法の効果を評価する指標の一つとして、BNP 値の測定が有用であると思われた。

5 μ g/kg の Nicardipine 静注による急性血管拡張反応試験

は、慢性期の血管拡張療法における血行動態の変化を予想しうるということが認められた。

内科治療の進歩により重症肺高血圧症に対する肺移植適応基準は見直される可能性があるが、予後不良群に対しては早期の移植治療が考慮されるべきと考えられた。

平成11年度に作成した PPH に対する内科的治療選択指針案に基づき、55例の登録例の解析を施行した。Stage 3 以上の中等症では、おおむね PGI₂ 治療が選択されており、1年生存率は良好で、治療選択指針は妥当と考えられた。

慢性肺血栓塞栓症に対する PGI₂ 長期投与の可能性を考慮して、PGI₂ に対する急性効果を検討した。急性効果では、肺血管よりも体血管の拡張作用が強く現れた。

9. 肺高血圧症の発症機序（臨床的検討）

肺高血圧症例においては、血中トロンボモジュリン (TM) の低値、可溶性 P-selectin (PS) の高値が認められ、血管内皮細胞障害による微小血栓形成が示唆された。PGI₂ 投与後には、TM の低値・PS の高値の改善が認められ、内皮細胞機能の改善および抗血栓効果が示唆された。

PGI₂ 長期投与により IIP の合併が報告された。PPH と IIP の合併例の存在より、PPH と IIP は PCTD (肺結合組織病) の中に含まれる疾患である可能性が示唆された。

中枢型の慢性肺血栓塞栓症の肺動脈内膜血栓・末梢肺組織の病理組織学的検討を施行した。新たなリモデリングが器質化血栓内で部分的に生じ、neointima 構造が層状に形成されていた。特に、器質化血栓の外側で活発なリモデリングが生じており、MCP-1・VEGF・bFGF 等のケモカイン・増殖因子が新生血管誘導や線維化に関与している可能性が示唆された。

10. 肺高血圧症に対する基礎的検討

モノクローリン肺高血圧モデルにおいては、肥厚した肺動脈中膜に MIF が出現する。また、抗 MIF 抗体が肺動脈平滑筋肥厚を抑制する。MIF は培養ラット肺動脈平滑筋細胞の PGI₂ 産生を増加させることを認めたが、これが肺高血圧の進行に防御的となりうるのかどうかは明かとはいえない。

モノクローリン肺高血圧モデルで、ステロイド剤は、肺動脈周囲を中心とした VEGF の発現を抑制し、培養肺動脈由来細胞の増殖活性を抑制した。これらのことより、ステロイド剤は肺高血圧症の進行を抑制する可能性が示唆された。

HVJ-リポソーム法を用いて、経気道的に PGI₂ 合成酵素

(PGI2S) 遺伝子をモノクロタリン肺高血圧モデルに導入した。気管支上皮細胞・肺胞上皮細胞に PGI2S の発現が認められ、肺動脈圧の低下が認められた。また、生命予後の改善も認められた。

肥満低換気症候群、原発性肺胞低換気症候群の診断および治療のための指針（案）の概要

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

主任研究者 栗山 喬之

ワーキンググループメンバー：

赤柴 恒人（日本大学）
石原 英樹（羽曳野病院）
岡部 慎一（東北大学）
木村 弘（千葉大学）
陳 和夫（京都大学）
西村 正治（北海道大学）
飛田 渉（東北大学）（五十音順）

はじめに

平成8年度に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において千葉大学 栗山喬之教授の研究班がスタートした時、研究の軸として肺胞低換気をきたす疾患に関する研究があげられた。この中でも肥満低換気症候群（Obesity hypoventilation syndrome, OHS）と原発性肺胞低換気症候群（Primary alveolar hypoventilation syndrome, PAHS）は合併症が多く、予後が悪いとされているが、我が国における症例数、研究数も少なく、データの蓄積も乏しいという理由から二疾患に関するデータの積み重ねが必要とされた。以来、これまで二疾患における我が国における疫学、病態、治療などに関するデータの蓄積が図られた。依然としてデータの蓄積は不完全ではあるが現状をふまえた形で指針を作成していくことは、今後のこの領域における研究発展の上で不可欠と考えられる。平成12年5月の総会において、平成12年度と平成13年度の2年間で肥満低換気症候群、原発性肺胞低換気症候群の診断および治療のための指針を作成することを掲げ、同総会において本指針の作成が了解された。早速ワーキンググループが編成され、実務作業に入り、平成12年度第2回の総会において、『肥満低換気症候群、原発性肺胞低換気症候群の診断および治療のための指針（案）』として提案された。最終年度には班員の先生方からの意見を取り入れ、より良い形に校正して、研究班として公表したいと考えている。

本指針（案）の内容

内容は以下の項目になっており、診断の手順および重症度ごとの治療方針が軸となっている。

1. はじめに
2. 定義
3. 疫学
4. 病態
5. 診断の手順
6. 重症度分類
7. 治療
8. QOL
9. 今後の問題
10. 参考文献

肥満低換気症候群と原発性肺胞低換気症候群の位置づけ

いずれも覚醒時低換気状態であり睡眠中は呼吸異常を呈する。したがって、睡眠呼吸障害を母集団にするとこれらの二つの症候群は図1に示すような位置づけになると思われる。

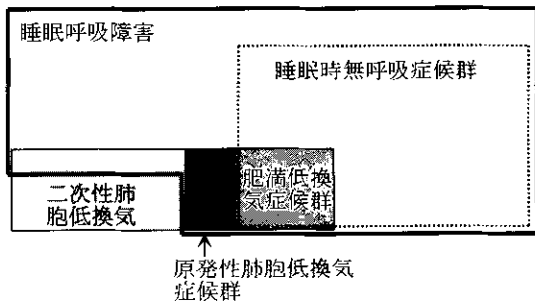


図1 睡眠呼吸障害における肥満低換気症候群と原発性肺胞低換気症候群の位置づけ

OHSは睡眠時無呼吸症候群のなかの一部であり、肥満を伴う重症の睡眠時無呼吸症候群に相当する。覚醒時に慢性の高炭酸ガス血症がなければ、肥満があっても、単に睡眠時無呼吸症候群とされ、OHSとはいわない。

PAHSは明らかな睡眠時無呼吸症候群に相当しないが、睡眠呼吸障害を呈する原因不明の肺胞低換気症候群である。慢性閉塞性肺疾患などの肺疾患や神経筋疾患、陳旧性肺結核症などによっても慢性の低換気を示すが、これは二次性の肺胞低換気症候群と言われる。

病態と臨床像OHSとPAHSの共通項は覚醒時の低換気と睡眠呼吸障害である。前者では覚醒時の低酸素血症、高炭酸ガス血症が問題となり、後者ではこれら睡眠中の低酸素血症、高炭酸ガス血症に加え睡眠の中途覚醒が問題となり、図2に示すような病態により種々の異常な臨床像がもたらされる。

診断の手順

本指針の中核を成すのが診断のための手順である。OHSおよびPAHSの診断基準にもとづいた指針であることが必要である。(図3)

疑われる患者が受診したらまず動脈血ガス分析を行い、低酸素血症および高炭酸ガス血症の有無を検討する。高炭酸ガス血症($\text{PaCO}_2 > 45\text{mmHg}$)があれば睡眠呼吸障害の有無の検討のために睡眠ポリグラフを施行する。無呼吸/低呼吸指数が30以上、更に睡眠中の著明な低酸素血症が見られる場合、体重および身長を測定を行い、BMIが30以上、さらに日中の傾眠傾向が高度に見られる場合には肥満低換気症候群と診断される。一方、無呼吸/低呼吸指数が30以下の場合にもまず体重、身長のデータをチェックし、BMIが30以下の場合にはまず神経筋疾患を除外するために呼吸筋力を測定する。実際には最大努力呼気時口腔内圧、最大努力吸気時口腔内圧を測定する。専門的な施設であれば横隔膜発生圧を測定するのも良い。呼吸筋力が正常であれば、次に肺機能が正常であるかどうかをチェックする。スパイロメトリーで閉塞性換気障害および拘束性換気障害がないこと。低酸素血症および高炭酸ガス血症となっている動脈血ガス分析結果が随意的に過換気を行うことで改善するかどうかを検討する。過換気を行っている時に動脈血ガス分析を行うことでチェックする。もし、過換気テストが正常であれば大脳、延髄など中枢神経系に器質的異常がないかどうか脳の画像診断および神経学的検査にてチェックする。何れも正常であれば原発性肺胞低換気症候群と診断できる。

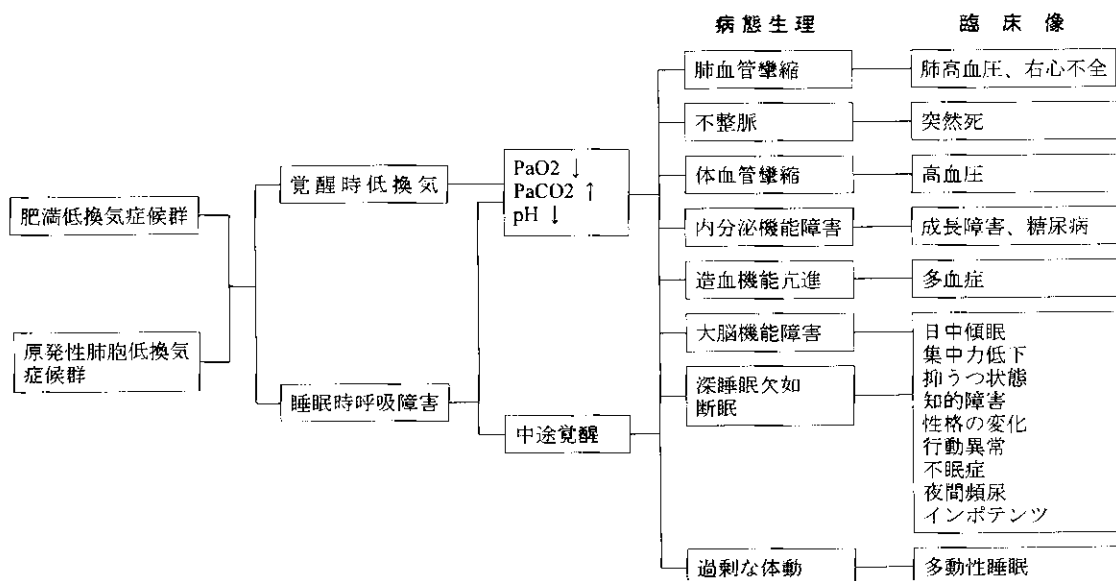


図2 肥満低換気症候群と原発性肺胞低換気症候群の病態と臨床像

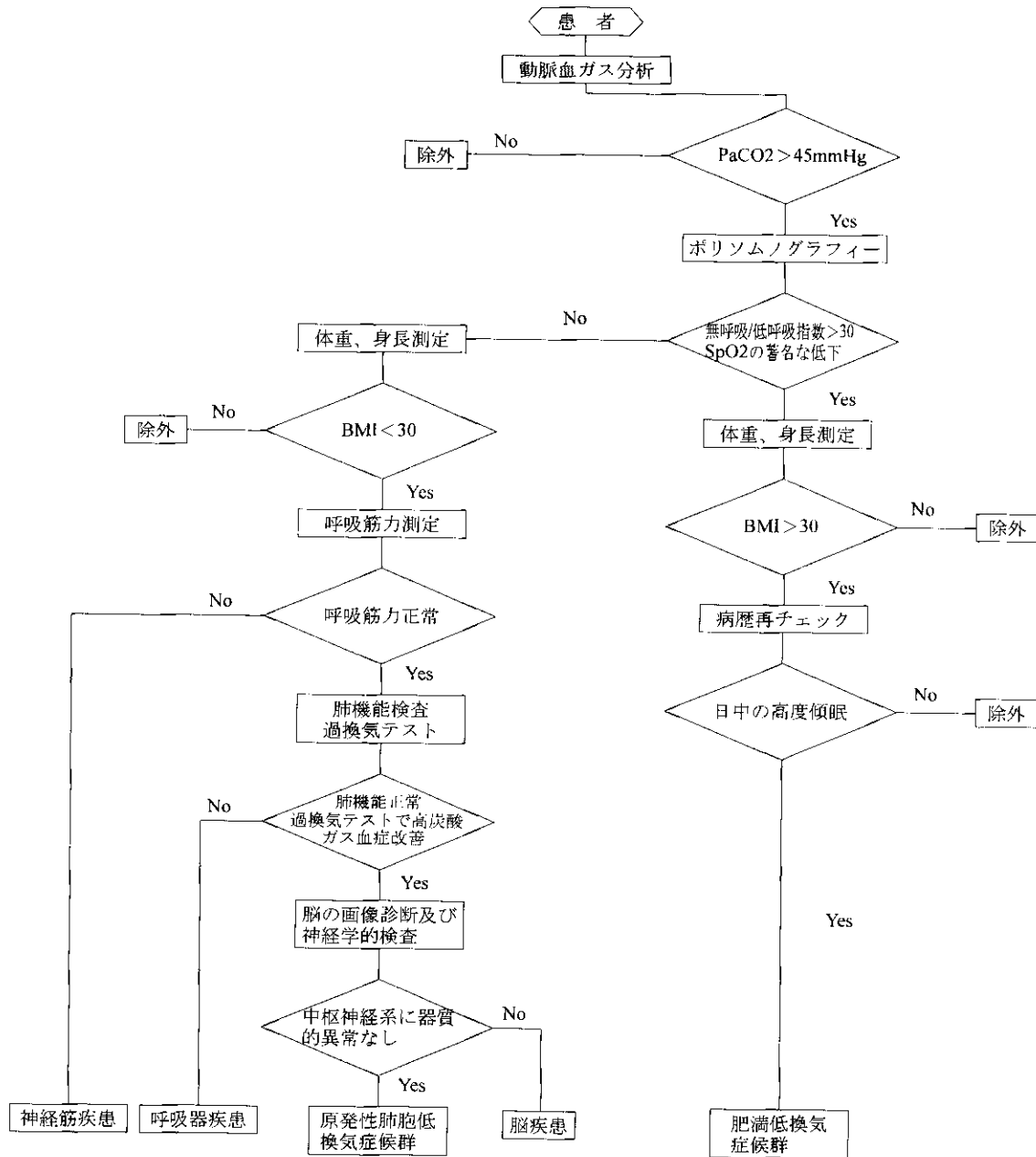


図3 肥満低換気症候群、原発性肺胞低換気症候群診断のための手順

治療の手順

指針のもう一つの柱は治療のための手順である。OHS、PAHS いずれも重症度に応じた治療指針とした（図4、5）。

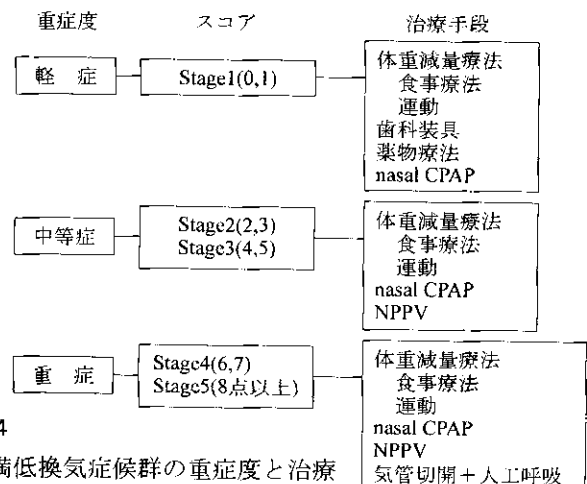


図4 肥満低換気症候群の重症度と治療

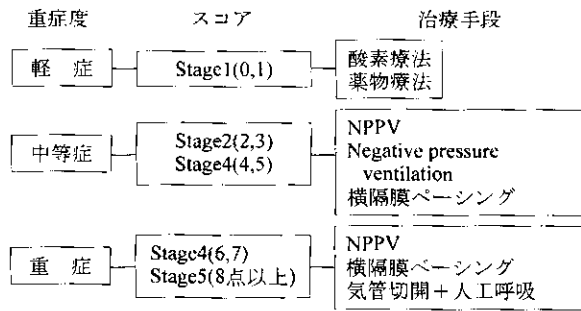


図5 原発性肺胞低換気症候群診断の重症度分類と治療

肥満低換気症候群は重症度分類で軽症、中等症、重症に分類されているが軽症といってもすでに睡眠時無呼吸症候群の中では重症に入ることには注意する必要がある。

今後の問題点

厚生省呼吸不全班は最初に原因不明の低換気症候群のわが国における実態を明らかにしたが、このガイドラインの作成の目的はわが国独自の治療法を開発し、わが国におけるこれらの患者へ医療の提供のレベルを向上させ

ることであった。短い期間でこれらのすべての目的を達成させることは不可能であった。たとえば、二つの低換気症候群におけるQOLに関する検討や遺伝的発生因子の検討まで至らなかった。また、肺胞低換気症候群の動物モデルの作成やこれらの症候群における脳内神経伝達物質の動態に関する基礎的研究、更には各種治療効果の評価、長期的生命予後の検討等、多くの課題が次の世代へ残された。したがって、この指針は将来学問研究の発展と共によりよい指針になるように随時改定されるべきものと思われる。さらにこれらの指針の作成過程の中で問題提起された課題を契機に、肥満低換気症候群、原発性肺胞低換気症候群を包括した睡眠呼吸異常に関する研究が発展し、そして臨床に生かされ、21世紀における新たな展開を期待するものである。

以上、『肥満低換気症候群、原発性肺胞低換気症候群の診断および治療のための指針（案）』の概要を述べた。

分 担 研 究 報 告

慢性閉塞性肺疾患の臨床疫学的検討

翼 浩一郎¹⁾ 國井 玲子¹⁾ 宮城千恵子¹⁾ 木村 弘¹⁾
栗山 喬之^{1)*} 縣 俊彦^{2)**} 豊島 裕子²⁾ 清水 英佑²⁾
玉腰 暁子³⁾ 柳 修平⁴⁾ 川村 孝⁵⁾ 稲葉 裕⁶⁾
福地義之助^{7)**}

要 旨

日本において初めての、COPD 診断基準を定めた上での、病院受診患者を対象とした、全国規模の疫学調査を、呼吸不全研究班と疫学調査研究班の共同研究として行った。この調査は、日本における COPD の疫学調査ではあるが、あくまでも、病院に治療目的にて受診した患者数を対象としていることに注意する必要がある。一次調査の回収率は45%であり、COPD の型別の患者数は、返答のない診療科にも同数の患者がいると仮定して、単純な比例配分に基づき算出すると、慢性肺気腫15万人、慢性気管支炎14万人、混合型9万人と考えられた。

はじめに

わが国における慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の疫学に関しては、日本呼吸器学会 COPD ガイドライン作成委員会による「COPD の診断と治療のためのガイドライン」の中に記されている。しかし、それに記されている COPD の患者数は、病院・診療所を対象とした厚生省の患者調査によるものであり、診断基準は各医師の判断によるものであり、COPD ガイドラインにより規定されたものではない。他に、剖検に基づく COPD 患者数の推計も報告されているが、わが国における確かな疫学はない。

そこでわれわれは、2000 年度に、呼吸不全調査研究班・疫学調査研究班の共同研究により、日本における COPD の臨床疫学的実態を明らかにするために、病院受診症例を対象として、COPD の疫学調査を施行した。

対象と方法

1. 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 診断基準 (呼吸不全に関する調査研究班)

表 1 に、本疫学調査で用いた COPD 診断基準を示す。

2. 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 有病者数

全国一次調査用紙は、表 2 の形式とした。

3. 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 疫学一次調査

全国の呼吸器内科・内科を標榜している病院の診療科を対象として、疫学調査研究班により COPD 疫学一次調査をまず施行した。7,739 施設の中で 20.3% の 1,573 施設を抽出した。それぞれの規模の病院の抽出率は表 3 の如くとした。なお、特別病院は呼吸不全調査研究班の班員関連施設から抽出した。

4. 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 疫学二次調査

疫学一次調査実施前に、二次調査の対象施設をあらかじめ設定し、二次調査をお願いする由の依頼状を発送した。COPD 患者数は少なくはないことが予想されたので、二次調査の実施予定が、一次調査の返信率に影響することが予想された。そこで、一次調査の回収率を可能な限り上げるために、二次調査は、あらかじめ設定した施設でのみ実施する趣旨を伝えた。二次調査施設の抽出率を表 4 に示す。それらの施設の中で、実際に一次調査に対して解答を得られた施設に対して、COPD 疫学二次調査を依頼した。COPD 調査個人票の調査項目は、表 5 の如くである。二次調査は、一次調査による報告患者数の確認、および、日本における COPD の実態をより詳しく知ることを目的とした。

1) 千葉大学医学部 呼吸器内科

2) 東京慈恵会医科大学 環境保健医学教室

3) 名古屋大学大学院医学研究科 予防医学

4) 川崎医療福祉大学 看護学部

5) 京都大学 保健管理センター

6) 順天堂大学医学部 衛生学教室

7) 順天堂大学医学部 呼吸器内科

* 「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 慢性閉塞性肺疾患（COPD）診断基準

本調査における慢性閉塞性肺疾患とは、閉塞性換気障害を伴う、慢性肺気腫症と慢性気管支炎を含めた包括的な用語である。

(1) 自覚症状

持続的な労作時呼吸困難（Fletcher-Hugh-Jones分類にてII度以上を目安：平地歩行は同年齢の健康者と同様に可能であるが、坂道・階段で息切れを感じる）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）

(2) 呼吸機能検査所見

スパイロメトリーにて一秒率（FEV_{1.0}/FVC）70%以下である。

参考：気管支拡張剤（β₂-刺激薬）吸入による気道閉塞の改善は、一秒量にして300ml以下（改善率で前値の20%以下）である。

(3) 除外診断

1. 著しい胸膜肥厚、胸郭形成術施行など明かな呼吸機能障害を来すほどの陳旧性肺結核病変を有している肺結核後遺症は除外する。
2. 発作性の呼吸困難を主訴とする症例は、気管支喘息として除外する。
3. びまん性汎細気管支炎の診断が確定している症例は除外する。

本調査は、上記の(1)、(2)、(3)を満たす症例をCOPDとして調査の対象としている。その中には以下のA～Cを含んでいる。

A. 慢性肺気腫症

胸部X線撮影所見にて過膨張（横隔膜の平底化、胸郭前後径の増大）を呈する。

胸部CT画像が判定に供される場合には、肺野の広範な低吸収領域を認めるものが多い。

B. 慢性気管支炎

咳嗽・喀痰が少なくとも2年以上連続し、1年のうち少なくとも3ヶ月以上、大部分の日に認められる。

C. 混合型

慢性肺気腫症とも慢性気管支炎とも明らかには判別できないもの

表2 COPD全国一次調査用紙

記載医師御氏名

記載年月日：2000年 月 日

A.慢性肺気腫	1.なし	2.あり	男	例、女	例
B.慢性気管支炎	1.なし	2.あり	男	例、女	例
C.混合型	1.なし	2.あり	男	例、女	例
合計	1.なし	2.あり	男	例、女	例

上記のA.B.Cの分類は、別紙のCOPD診断基準による。

記入上の注意事項

- A. 1999年1年間（1999年1月1日～1999年12月31日）に貴診療科を受診した上記疾患の患者数について御記入下さい。のべ受診患者数ではありませんので、同一個人が複数回受診しても、患者数としては一人と数えて下さい。
- B. 全国有病患者数の推計を行いますので、該当患者のない場合でも「1.なし」に○をつけ、ご返送下さい。
- C. 特別に依頼を差し上げました施設でのみ二次調査を行います。

表3 COPD疫学一次調査対象および抽出施設数

規模（一般病床数）	対象数	抽出数	抽出率(%)
1. 100床	3,466	175	5
2. 100～199	2,158	227	10
3. 200～299	842	190	20
4. 300～399	485	223	40
5. 400～499	208	178	80
6. 500以上	241	241	100
7. 大学病院(内科系)	288	288	100
8. 特別病院	51	51	100
合計	7,739	1,573	20.3

表4 COPD疫学二次調査対象および抽出率

規模（一般病床数）	一次調査 発送数	二次調査 対象数	抽出率(%)
1. 100床	175	15	5
2. 100～199	227	17	5
3. 200～299	190	17	10
4. 300～399	223	25	15
5. 400～499	178	30	20
6. 500以上	241	60	25
7. 大学病院(内科系)	268	67	25
7. 大学病院(呼吸器系)	20	20	100
8. 特別病院	51	51	100
合計	1,573	302	19

注：二次調査の対象施設には、一次調査発送前に、二次調査をお願いする由の依頼状を発送した。

表5 COPD疫学二次調査項目

- 診断：A.慢性肺気腫、B.慢性気管支炎、C.混合型
- 合併症（気管支喘息）：1.なし、2.あり、3.不明
- 性別：1.男、2.女
- 生年月日：（年 月 日）
- 家族歴（COPD、気管支喘息）：
 - 1.なし、2.あり、3.不明
- 喫煙歴：1.なし、2.あり、3.不明
 - 喫煙開始年齢（歳）、喫煙本数（本/日）、喫煙期間（年）
 - 断煙：1.なし、2.あり、断煙年齢（年）
- 推定発症年齢（労作時呼吸困難出現年齢）：（年）
- 診断時年齢：（年）
- 1999年度に観察された労作時呼吸困難の程度（F-H-J分類にて評価）
- 検査所見： α 1-アンチトリプシン（mg/dl）、好酸球数（ μ l）、IgE値（IU/l）
- 胸部X線所見：
 - 過膨張所見の有無：1.なし、2.あり
 - 透過性亢進領域の有無：1.なし、2.あり
- 胸部CT所見：
- 低吸収領域の分布：1.上肺野中心、2.下肺野中心、3.全肺野、4.明かな低吸収領域を認めず
- 間質性肺炎（異なるレベルの肺野での合併の有無）：
 - 1.なし、2.あり、3.不明
- 身体計測：身長（cm）、体重（kg）
- 安定期の呼吸機能検査：
 - %VC（%）、%FVC（%）、FEV_{1.0}（ml）、FEV_{1.0}%（%）、%TLC（%）、RV/TLC（%）、%DLco（%）
 - 気道閉塞の改善（気管支拡張剤吸入による）
 - FEV_{1.0}(ml、%)
 - 動脈血ガス分析（室内気吸入下）
 - pH、PaO₂（Torr）、PaCO₂（Torr）、HCO₃（mEq/l）
- 1999年度の治療：
 - 在宅酸素療法：1.未施行、2.施行
 - 在宅人工呼吸療法：1.未施行、2.施行
 - ステロイド投与
 - 吸入のみ（ μ g/day）、経口のみ（mg/day）、両者

結 果

(1) 全国一次調査結果

1. 返信率、患者ありの返答数

表6に返信割合および「患者あり」とした施設数を示す。大学病院・特別病院を除く一般病院からの返信率は、病院の規模（病床数）にかかわらず、すべて30%代であった。それに対して、大学病院からの返信率は77%、特別病院からの返信率は84%と高率であった。全体としての回収率は、45%（714/1,573）であった。

表6 一次調査対象施設数および返信率

規模（一般病床数）	発送数	返信あり	患者あり
1. 100床	175	60(34%)	39(65%)
2. 100～199	227	81(36%)	61(75%)
3. 200～299	190	60(32%)	51(85%)
4. 300～399	223	85(38%)	72(85%)
5. 400～499	178	69(39%)	61(88%)
6. 500以上	241	93(39%)	81(87%)
7. 大学病院(内科系)	288	223(77%)	108(48%)
8. 特別病院	51	43(84%)	43(100%)
合 計	1,573	714(45%)	516(72%)

注：返信ありの（ ）内の%は発送数に対する数字であり、患者ありの（ ）内の%は返信ありに対する数字である。

2. COPD型別・病院の規模別報告患者数

表7に病院の規模別の報告患者数を、肺気腫・慢性気管支炎・混合型の別に示す。報告された肺気腫患者数は24,261人、慢性気管支炎患者数は13,926人であり、肺気腫患者数の方が1.74倍多いことが認められた（図1）。肺気腫患者では、男性：女性がおおよそ7:1であったが、慢性気管支炎患者では、男性：女性はおおよそ1.2:1であり、COPDの型により男女比の違いが認められた（図2）。

3. 日本における病院受診患者を対象としたCOPDの疫学

COPDの型別の患者数は、返答のない診療科にも同数の患者がいると仮定して、単純な比例配分に基づき算出すると、慢性肺気腫15万人、慢性気管支炎14万人、混合型9万人になる。また、調査未返送集団の患者数を返送集団の50%程度とすると、慢性肺気腫11万人、慢性気管支炎9万人、混合型6万人となる。同じく70%程度とすると、慢性肺気腫13万人、慢性気管支炎11万人、混合型8万人となる。