

厚生科学研究費補助金

長寿科学総合研究事業

高齢者慢性閉塞性肺疾患の遺伝的病因と
病態解明ならびに新治療戦略の開発

平成13年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 松瀬 健

平成14年(2002)年3月

厚生科学研究補助金長寿科学総合研究事業

高齢者慢性閉塞性肺疾患の遺伝的病因と病態解明ならびに新治療戦略の開発

平成 13 年度研究組織

主任研究者

松瀬 健 横浜市立大医学部附属市民総合医療センター
呼吸器内科 教授

分担研究者

木村 弘 奈良県立医科大学第二内科 教授

桑平一郎 東海大学医学部呼吸器内科 助教授

植木 純 順天堂大学医学部呼吸器内科 講師

寺本信嗣 国際医療福祉大学保健学部 助教授

研究協力者

東本有司 和歌山県立医科大学附属紀北分院
内科 講師

須藤英一 財務省印刷局東京病院 内科

吉川雅則 奈良県立医科大学第二内科

竹中英昭 奈良県立医科大学第二内科

福岡篤彦 奈良県立医科大学第二内科

厚生科学研究費補助金総合研究報告書

目次

I. 総括研究報告書

高齢者慢性閉塞性肺疾患の遺伝的病因と病態解明ならびに新治療戦略の開発
(高齢者慢性閉塞性肺疾患に対する禁煙の実施状況に関する調査)

松瀬 健 ----- 1

II. 分担研究報告書

1. 肺気腫に対する肺容量減少手術 (LVRS) に関する全国実態調査。

桑平一郎-----11

(資料)「肺気腫に対する肺容量減少手術 Lung volume reduction surgery の現状調査」
アンケート

2. 高齢者 COPD 患者における包括的呼吸リハビリテーションプログラムの有用性の検討およびその呼吸生理学的解析。

植木 純-----17

(資料)「植木 純 呼吸器疾患における治療 3. 呼吸リハビリテーション
臨床医 27:2530-2533, 2001」

3. 1) Glutathione S-transferase P1/P2(GSTP1)/P2 欠損マウスにおける喫煙負荷に対する in vivo の解析。

2) 高齢者慢性閉塞性肺疾患の β 2 刺激薬吸入療法の QOL 評価。

寺本信嗣 ----- 29

4. 慢性閉塞性肺疾患における体成分の変化と運動耐容能との関連性の開発に関する研究。

吉川雅則、木村 弘、竹中英昭、福岡篤彦、玉置伸二

----- 36

(資料)「竹中英昭、吉川雅則、福岡篤彦、玉置伸二、米田尚弘、成田亘啓、木村弘。慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者の急性増悪予測における栄養状態の重要性。栄養一評価と治療 18:105-109, 2001」

III.	研究協力者報告書	
1.	アデノウイルス E1A 遺伝子による肺胞上皮細胞及び気管上皮細胞の NO 産生に及ぼす影響。	
	東本有司-----	48
2.	入院ならびに外来慢性閉塞性肺疾患患者での呼吸リハビリテーション導入の効果。	
	須藤英一-----	53
IV.	研究成果の刊行に関する一覧表	
	-----	60
V.	研究成果の刊行物・別刷り	
	-----	63~109

I. 総括研究報告

厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

（総括）研究報告書

「高齢者慢性閉塞性肺疾患の遺伝的病因と病態解明ならびに新治療戦略の開発」研究

（主任）研究者 松瀬 健 横浜市立大学呼吸器内科 教授

研究要旨：医療関係者の禁煙状況、喫煙と COPD との関連についての認識の程度、実際の禁煙指導の内容に関しては、充分調査されていない。横浜市における内科標榜の診療所医師の高齢者に対する禁煙指導に関する認識について検討を行った。アンケートを横浜市医師会所属、内科医標榜の診療所に郵送、調査を実施した。調査内容として、高齢者における禁煙の重要度、喫煙と各種疾患の関連についての認識、禁煙指導の実際につき項目設定した。同時に、医師自身の禁煙状況の実際についても調査を行った。結果、1012 診療所のうち 311 診療所の医師（回収率は 31%）より回答を得た。内科医の喫煙状況は喫煙者 13%、喫煙中止者 33%、非喫煙者 54%であった。このうち、喫煙中止者にて禁煙の経験が患者への禁煙指導に影響ありとの返答が 75%見られたのに対し、喫煙者であることが患者に影響ありとの返答は喫煙者中 39%であった。禁煙指導が高齢者について若年者同様重要であるかとの問いに 96%が「重要である」と返答した。しかし、COPD の疾患に限った設問では、喫煙が高齢者 COPD の進展・悪化に及ぼす影響に関し積極的に意義を否定した 3 項目にて 14%を占めた。高齢者 COPD に対して積極的に禁煙指導を行う、との返答は 53%であり、「ほとんど」あるいは「全く」指導しない、とする回答も 8%を占めた。禁煙指導項目の実際の内容については、口頭での当人への指導は 82%と高率であったが、家族の協力を求める、あるいは実際にニコチンパッチやニコチンガムを用いるといったものは約 3 割あるいはそれ以下にとどまった。

分担研究者、 所属施設名、職名

木村 弘 奈良県立医科大学 教授

桑平一郎 東海大学医学部 助教授

寺本信嗣 国際医療福祉大学 助教授

植木 純 順天堂大学医学部 講師

999年の厚生省の死因順位表にて10位にランクされ、厚生省の患者調査にてその患者数は約22万人との報告であるが、米国（約1600万人（National Center for Health Statistics: National Health Interview Survey, 1993.））と比較しその数は非常に少なく、診断されていない潜在的な高齢者 COPD 患者は多いと推測される。

この COPD について、その発症要因とし

A. 研究目的

慢性閉塞性肺疾患 (Chronic obstructive pulmonary disease; 以下 COPD)は1

て最も重要な因子として喫煙であり、実効のある予防方法としての禁煙指導が日常臨床で重要視されつつある (American Thoracic Society. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: S77-S120.)。加えて、米国の National Lung Health Study によって、COPD の肺機能の経年的低下を減少させる唯一の手段が禁煙であることが明確にされている。しかしながら、実地臨床に携わる医師が喫煙と COPD の関係についてどのような認識をもち、いかなる禁煙指導を行っているかに関する明瞭な報告がなされていない。また、禁煙指導の内容と、これに携わる医師自身の喫煙状況との関連についても報告は見受けられない。

以上のことより、本研究では、医療関係者の禁煙状況、喫煙と COPD との関連についての認識の程度、高齢者 COPD 患者に対する実際の禁煙指導の内容に関して調査を行った。その上で医師の喫煙状況などの因子と、禁煙指導内容などの実際の医療行為との関連につき解析を加えた。

B. 研究方法

横浜市医師会に属する内科を標榜する診療所の全医師、計 1012 人にアンケート調査を実施し、その内容につき解析を行った。

アンケートの内容を以下の表 1 に提示する。調査内容として、高齢者における禁煙の重要度、喫煙と各種疾患の関連についての認識、禁煙指導の実際につき項目設定した。同時に、医師自身の禁煙状況の実際についても調査を行った

表 1 高齢者慢性閉塞性肺疾患 (肺気腫および慢性気管支炎) (COPD) の禁煙に関するアンケート

- 1) 高齢者といえども若年者と同様に禁煙は重要と考えている
 - a) はい、b) いいえ
- 2) 高齢者といえども若年者と同様に喫煙は COPD の進展、悪化の重要な要因と考えている (複数回答可)
 - a) 高齢 COPD 患者でも若年者と同様に重要である。
 - b) 高齢 COPD 患者でも禁煙すべきであるが若年者ほどは重要でない
 - c) 高齢者では肺癌の予防のため禁煙は意義があるが、COPD の進展悪化には重要でない
 - d) 60 歳代は禁煙した方がよいが 80 歳代は禁煙しなくともよい
 - e) 高齢者が、いまさら禁煙しても意義はない
- 3) 外来診療での禁煙指導についてお答えください (複数回答可)
 - a) 高齢 COPD 患者について積極的に禁煙指導している
 - b) すべての高齢患者に積極的に禁煙指導している
 - c) 高齢者の循環器疾患患者について禁煙指導している
 - d) 高齢者の脳血管疾患患者について禁煙指導している
 - e) 高齢者の癌家系患者について禁煙指導している

- f) 高齢者についてはほとんど禁煙指導は行っていない
- g) 高齢者に対する禁煙指導は全く行っていない
- 4) 高齢者診療での禁煙指導の際に行っている項目についてお答えください
(複数回答可)
- a) 問診、喫煙習慣の確認
- b) 家族への禁煙への協力
- c) ニコチンパッチ
- d) ニコチンガム
- e) 禁煙日誌
- f) 禁煙宣誓書
- g) そのほか (具体的にお書き下さい)
()
- 5) 先生は喫煙者ですか。
- a) 喫煙者です。
- b) 喫煙中止者です。
- c) 非喫煙者です。

解析方法としては、前述の回答のあった345施設のデータについて、まず病院対診療所、日本呼吸器学会員か否か、COPDガイドラインの認知の有無など複数の指標により群をわけ、2群間の比較の形をとった。各群間の比較は chi-square 法にて、その解析は StatViewJ-4.5 (SAS Institute Inc., NC)を用いて行った。P値は 0.05 未満において統計学的有意とした。

C. 研究結果

アンケートを横浜市医師会に属する内科医を標榜する診療所の医師 1012 人に郵送、311 の医師より回答を得た (回収率は 31%)。

1) 内科医師の喫煙状況の実態

内科医師の喫煙状況の実態については 224 名の回答が得られ、その内訳は喫煙者 29 名(13%)、喫煙中止者 73 名(33%)、非喫煙者 122 名(54%)であった。このうち性別について同時に回答の得られた 215 人について喫煙状況を示す (表 2)。

表 2 : 内科医の喫煙状況

	喫煙者	喫煙中止者	非喫煙者
男性	24 (12%)	69 (34%)	109 (54%)
女性	3 (23%)	1 (8%)	9 (70%)

なお、現在の喫煙習慣および禁煙の経験が患者に対する禁煙指導に影響を与えるかどうかについても検討を行った。喫煙者において、自分が喫煙者であることが患者に影響していると返答したものは 28 人中 11 人 (39%) であった。また喫煙中止者において禁煙の経験が患者への禁煙指導に影響を及ぼしていると返答したものは 71 人中 53 人 (75%) であった。

2) 高齢者医療に対する禁煙の重要性について

a) 医療全般について

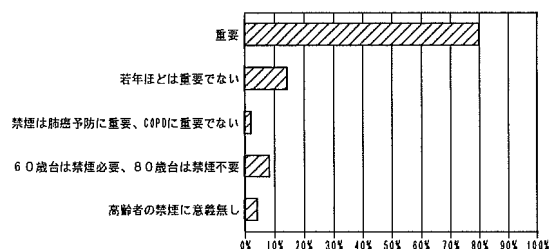
禁煙指導が高齢者について若年と同様に重要であるかとの問いに対して 96%が“重

要である”と返答した。重要でないとの返答は4%に過ぎなかった。

b) COPD について

次に COPD に限定して、喫煙が高齢者 COPD の進展・悪化に及ぼす影響に関する認識についての調査した結果を図 1 に提示する。

図 1：高齢者 COPD の原因として喫煙が重要か？



“重要である”との返答が 78%を示したものの、前述の疾患全般を対象とした重要との認識（96%）と比較すると低値を示していた。また「高齢者では肺癌の予防のため禁煙は意義があるが、COPD の進展悪化には重要でない」「60 歳代は禁煙した方がよいが 80 歳代は禁煙しなくともよい」「高齢者が、いまさら禁煙しても意義はない」の禁煙の意義を積極的に否定した 3 項目に返答したものが合計で 14% を占めた。

さらに禁煙の重要度に対する意識につき、医師を喫煙者・喫煙中止者・非喫煙者の 3 群にわけ比較を行った。「高齢者では肺癌の予防のため禁煙は意義があるが、COPD の進展悪化には重要でない」「60 歳代は禁煙した方がよいが 80 歳代は禁煙しなくともよい」「高齢者が、いまさら禁煙しても意義はない」の禁煙の意義を積極的に否定した 3 項目にて返答したものが、喫煙者のほうが喫煙中止者・非喫煙者に比較して回答の頻度が高か

った（表 3）。

表 3：高齢者 COPD の原因として喫煙が重要か？内科医の喫煙状況による群分比較

	喫煙者	喫煙中止者	非喫煙者
高齢 COPD 患者でも若年者と同様に重要である	21 (72%)	59 (80%)	102 (82%)
高齢 COPD 患者でも禁煙すべきであるが若年者ほどは重要でない	5 (17%)	12 (16%)	13 (10%)
高齢者では肺癌の予防のため禁煙は意義があるが、COPD の進展悪化には重要でない	2 (7%)	2 (3%)	0 (0%)
60 歳代は禁煙した方がよいが 80 歳代は禁煙しなくともよい	6 (21%)	6 (8%)	7 (6%)
高齢者が、いまさら禁煙しても意義はない	3 (10%)	3 (4%)	1 (1%)
合計	29	74	124

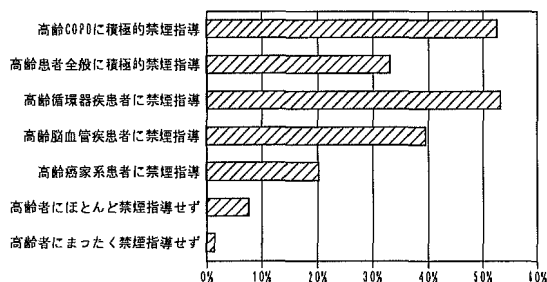
3) 高齢者に対する禁煙指導の実際

a) 対象疾患について

外来における禁煙指導にて、どの疾患

に重きを置いて指導を行っているかについての調査結果を図2に提示する。

図2：高齢外来患者に禁煙を勧める際に対象とする疾患



高齢者 COPD に対して積極的に禁煙指導を行う、との返答が総回答者数311人の53%を占めた。また、他の疾患については循環器疾患、脳血管疾患、癌家系の順に高率であった。この質問においても、“ほとんど”あるいは“全く”指導しない、とする回答も311回答中8%を占めた。

さらに医師を喫煙者・喫煙中止者・非喫煙者の3群にわけ比較を行った。各疾患について禁煙指導を行う選択肢を選ぶ率が喫煙中止者および非喫煙者になるにつれ増加するように見受けられるが、特に有意な差は認められなかった(表4)。

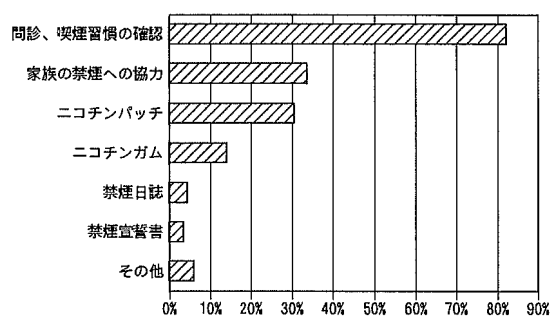
表4：高齢外来患者に禁煙を勧める際の対象疾患。内科医の喫煙状況による群分比較

	喫煙者	喫煙中止者	非喫煙者
高齢 COPD 患者について積極的に禁煙指導している	13 (45%)	38 (51%)	68 (55%)
すべての高齢患者に積極的に禁煙指導している	5 (17%)	24 (32%)	49 (40%)
高齢者の循環器疾患者に禁煙指導している	14 (48%)	42 (57%)	65 (52%)
高齢者の脳血管疾患者に禁煙指導している	9 (31%)	33 (45%)	55 (44%)
高齢者の癌家系患者について禁煙指導している	5 (17%)	19 (26%)	25 (20%)
高齢者についてはほとんど禁煙指導は行っていない	3 (10%)	10 (14%)	6 (5%)
高齢者に対する禁煙指導は全く行っていない	0 (0%)	1 (1%)	0 (0%)
合計	29	74	124

b) 指導項目について

禁煙指導項目についての調査結果を図 3 に提示する。

図 3：高齢者に対する禁煙教育の方法



口頭での当人への指導は全返答の 82%と高率であったが、家族の協力を求める、あるいは実際にニコチンパッチやニコチンガムを用いるといったものは約 3 割あるいはそれ以下にとどまり、さらに患者の努力を要すると考えられた禁煙日誌や禁煙宣誓書は 4-5%にとどまった。

D. 考察

喫煙は COPD を含めさまざまな疾患の危険因子および増悪因子として報告されておりかつ認識されている (American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 861-865. British Thoracic Society. *Thorax* 1998; 53: S1-S38.)。その意味で、禁煙指導は今後さらに重要度を増していくと考えられるものの、禁煙指導を行う側である医師に喫煙者も見られるのが現状である。今回の研究においては、内科医の喫煙状況の実際、禁煙指導への認識とその実際、医師の喫煙状況の禁煙指導への影響を調べることを目的として行った。

内科医師の喫煙状況は、喫煙者 13%、喫煙中止者 33%、非喫煙者 54%であった。男女別による比較も行ったが全体の 94%が男性であったため、男性のみでも同様の結果が得られ、女性において非喫煙者がやや多い印象であった (表 1)。1995 年の国民栄養調査では男性の喫煙率が 53%であり、本研究の調査結果よりもはるかに高い数値である。日本人内科医の喫煙状況については本年に Ohida らの全国 4500 人無作為抽出による報告があり、喫煙者は男性 27.1%、女性 6.8%と報告している (Ohida T, et al. *JAMA* 2001; 285: 2643-2648.)。この報告と比較してみても、本研究の結果においては男性の喫煙者が少ない傾向が見られる。一方、高野らによる日本呼吸器学会の公開セミナーでの市民対象のアンケート調査では喫煙者 10%、喫煙中止者 25%、非喫煙者 62%、さらに男性のみでは喫煙者は 17%であり (高野 義久 他. *日呼吸会誌* 2001; 39: 389-393.)、今回の調査結果に近い数値となる。高野らはこの報告のなかで“健康に対する意識は高くバイアスのかかったグループ”を調べたため先の国民全体を母集団とした調査よりも喫煙率が低いとする考察を述べており、我々の今回の調査においても“医療従事者”でありかつ“COPD についてのアンケート調査に返答したもの”というバイアスがかかったための数値とも考えられる。このことより、一般医師よりも喫煙の有害度に対する意識が高い母集団である可能性が推察される。

禁煙指導を行ううえで、医師の喫煙状況の患者への影響に関する意識調査は重要と考え、調査を行った。実際に喫煙を中止した内科医において禁煙の経験が患者への禁煙指導に影響を及ぼしていると返答したものは

75%見られたのに対し、喫煙者において自分が喫煙者であることが患者に影響していると返答したものは39%と低値であった。医師の喫煙状況が禁煙教育の実施率に影響を及ぼすとする報告も見られ (Polyzos A, et al. J Cancer Educ 1995; 10:78-81.)、今回の結果とも合致することから、禁煙指導をさらに推進することを鑑み、まず医師自身への禁煙についての啓蒙が重要であると考えられた。

次に、高齢者医療に対する禁煙の重要性について検討を行った。高齢者医療全般においては96%が「重要である」と返答したが、「喫煙が高齢者 COPD の進展・悪化に及ぼす影響が重要である」とする返答は78%と医療全般に対するものと比較し低値を示していた。また「高齢者では肺癌の予防のため禁煙は意義があるが、COPD の進展悪化には重要でない」「60歳代は禁煙した方がよいが80歳代は禁煙しなくともよい」「高齢者が、いまさら禁煙しても意義はない」の禁煙の意義を積極的に否定した3項目を選択した者が合わせて14%を占めた。この結果は、喫煙が一秒量の減少速度を上げ COPD の病態形成に大きく寄与し禁煙が現在までのところ COPD の発症ならびに進展において唯一の予防手段であることがあまり広く認知されていないことを意味しており (Anthonisen NR, et al. JAMA 1994; 272: 1497-1505.)、COPD の診療において禁煙指導の重要性に関する地域社会の一般内科医への啓蒙がさらに必要であることが示唆された。

高齢者に対する禁煙指導の実際として、「COPD に対して積極的に禁煙指導を行う」との返答が53%、他の疾患については循環器疾患、脳血管疾患、癌家系の順に高率であった。また、「ほとんど」あるいは「全く」指導

しない、とする回答が8%を占めた。これらの疾患はすでに医学的に喫煙の関与が証明されているものであり (American Thoracic Society. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153: 861-865. British Thoracic Society. Thorax 1998; 53: S1-S38.)、やはり一般内科医への喫煙と各種疾患との因果関係、禁煙指導の重要性についての認識が不十分であると考えられる。

また禁煙指導項目については、口頭での当人への指導は全返答の81%と高率であったが、家族の協力を求める、あるいは実際にニコチンパッチやニコチンガムを用いるといったものは約3割あるいはそれ以下にとどまり、さらに患者の努力を要すると考えられた禁煙日誌や禁煙宣誓書は3-4%にとどまった。積極的なカウンセリングを行いニコチン置換療法を用いた禁煙指導により1年後の禁煙達成比率が20%を超えるとの報告もあり (Fiore MC, et al. US Department of Health and Human Services Clinical Practice Guideline. Washington: US Department of Health and Human Services, 2000. West R, et al. Thorax 2000; 55: 987-999.)、ニコチン置換療法を中心としてより積極的な禁煙指導の普及が期待される。

E 結論

COPD における経年的な一秒量の減少に対して吸入抗コリン薬の効果はなく (Anthonisen NR, et al. JAMA 1994; 272: 1497-1505.)、吸入ステロイドも効果が見られないとする報告がなされ (Mapp CE. New Engl J Med 2000; 343: 1960-1961.)、一秒量の減少の程度を軽減しひいては COPD の病態形成あるいは進行を予防しうる唯一の方法が禁煙であると考えられている (Anthonisen

NR, et al. JAMA 1994; 272: 1497-1505.
Pelkonen M, et al. Thorax 2001; 56:
703-707.)。しかしながら今回の調査より、
医師における喫煙者もいまだ10%以上存在
し、また禁煙指導においてもニコチンパッチ
やガムを用いる積極的な指導は30%程度にと
どまることから、より積極的な禁煙指導を行
うよう医師に対する啓蒙が必要と考えられた。

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

1. 論文発表

1. Ishii T, Matsuse T, Igarashi H, Masuda M, Teramoto S, Ouchi Y. Tobacco smoke reduces viability in human lung fibroblasts: protective effect of glutathione S transferase P1. Am J Physiol Cell Mol Physiol 280:L1189-L1195, 2001.
2. Inoue S, Suzuki M, Nagashima Y, Suzuki S, Hashiba T, Tsuburai T, Ikehara K, Matsuse T, Ishigatsubo Y. Transfer of heme oxygenase-1 cDNA by a replication-deficient adenovirus enhances IL-10 production from alveolar macrophages that attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice. Hum Gene Ther 12: 967-979, 2001.
3. Teramoto S, Matsuse T. State of the Art: Environmental respiratory disease in the elderly.

- Internal Med (Official Publication of the Royal College of Physicians of Thailand) 17:8-15, 2001.
4. Teramoto S, Kume H, Matsuse T, Fukuchi Y. The risk of the future cardiovascular diseases in the patients with OSAS is dependently or independently associated with obstructive sleep apnoea. Eur Respir J 17:573-574, 2001
 5. Ishii T, N. Keicho, Teramoto S, Azuma A, Kudoh S, Fukuchi Y, Ouchi Y, Matsuse T. Association of Gc-globulin variation with susceptibility to COPD and diffuse panbronchiolitis. Eur Respir J 18:753-757, 2001
 6. Teramoto S, Ishii T, Matsuse T. Variables pertinent to the efficiency of adeno-associated virus (AVV) vectors mediated gene transfer to human vascular endothelial cells. Hypertens Res 2001; 24: 437-443, 2001
 7. Teramoto S, Ishii T, Matsuse T. Chronic cough, sleep apnea and gastroesophageal reflux disease (Communications to the Editor). Chest 120:1037, 2001.
 8. Hashiba T, Suzuki M, Nagashima Y, Suzuki S, Inoue S, Tsuburai T, Matsuse T, Ishigatsubo Y. Adenovirus-mediated transfer of

- heme oxygenase-1 cDNA attenuates severe lung injury induced by the influenza virus in mice. *Gene Ther* 8:1499-1507, 2001
9. 石井健男、慶長直人、寺本信嗣、吾妻安良太、工藤翔二、福地義之助、大内尉義、松瀬健。NADPH/NADH oxidase の遺伝子多型とびまん性汎細気管支炎 (DPB)、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) との関連についての検討。日本呼吸器学会雑誌。59、328-332、2001.
 10. 松瀬 健。第 43 回日本老年医学会学術総会記録(教育講演)高齢者呼吸器疾患の診療。日本老年医学会雑誌。38、619-621、2001.
 11. 石井健男、寺本信嗣、宮下明、鈴木基好、石ヶ坪良明、桑平一郎、植木純、大内尉義、福地義之助、松瀬 健。内科標榜医師の高齢者慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の治療についての実態調査—日本呼吸器学会ガイドラインの普及・施行状況を中心に—日本呼吸器学会誌 40: (in press) ,2002.
 12. 石井健男、寺本信嗣、宮下明、鈴木基好、石ヶ坪良明、桑平一郎、植木純、大内尉義、福地義之助、松瀬 健。内科標榜医師の高齢者 COPD 患者の禁煙指導についての実態調査。日本老年医学会雑誌。(in press) ,2002
2. 学会発表
 1. Matsuse T, Ishii T, Teramoto S, Masuda M, Ouchi Y. Protective effect of Glutathione S-transferase P1 (GSTP1) on human lung fibroblasts injury by cigarette smoke. 2001 Amrican Thoracic Society International Conference, May 18-23, San Francisco, California
 2. Teramoto S, Nakata N, Ishii T, Matsuse T. Effects of hyperoxia on lung injyury in mice lacking glutathione S-transferase P1/P2. 2001 Amrican Thoracic Society International Conference, May 18-23, San Francisco, California
 3. Teramoto S, IshiiT, Matsuse T. Glutathione S transferase are likely to develope pulmonary empysema @following chronic cigarette smoke inhalation. 2001 Amrican Thoracic Society International Conference, May 18-23, San Francisco, California
 4. Matsushita I, Hasegawa K, Nakata K, Ishii T, Matsuse T, kudoh S, Keicho N. Variation screening of beta-defenis in patients wiyh chronic inflammatory airway diseases. 2001 Amrican Thoracic Society International Conference, May 18-23, San Francisco, California

H 知的財産の出願・登録情報

(予定を含む。)

3. 特許取得 なし
4. 実用新案登録 なし
5. その他 なし

II. 分担研究報告

分担研究報告書

高齢者慢性閉塞性肺疾患の遺伝的病因と病態解明ならびに新治療戦略の開発
—肺気腫に対する肺容量減少手術（L V R S）に関する全国実態調査—

分担研究者 桑平 一郎 東海大学医学部呼吸器内科 助教授

研究要旨

本邦でも、1990年代半ばから肺気腫に対する肺容量減少手術（以下L V R S）が施行されるようになったが、これまで実態を解明する全国規模の調査は行われていなかった。そこで全国273施設を対象にアンケート調査を行い、2001年12月31日までにL V R Sを施行した施設数、症例数、手術の適応基準、手術術式、1秒量改善率、呼吸困難改善率、手術死亡率、今後のL V R Sの位置付け等につき現状調査を行った。アンケート回収率は63%、L V R Sの施行施設は41施設、1995年以後CooperらおよびNIHの適応基準に準じ手術を開始した施設が多かった。回答のあった施設からの合計症例数は619例で、術式は胸骨正中切開両側手術と胸腔鏡下片側手術が最も多く、胸腔鏡下両側手術がこれに次いだ。1秒量改善率は平均40%、呼吸困難改善率は79%で、手術死亡率は1.9%と低かった。しかし、37施設で2001年の施行症例数は各々10症例以下に留まり、今後NETTの評価を待ち、統一された適応基準を確立した上で、施設、症例を選択していく必要があるとの意見が多かった。

A. 研究目的

本邦でも、1990年代半ばから慢性肺気腫症に対する肺容量減少手術（以下L V R S）が全国的に施行されるようになった。しかし、これまでその実態について全国規模の調査研究は行われていない。全国273施設を対象にアンケート調査の形式で、2001年12月31日までにL V R Sを施行した施設数、症例数、手術の適応基準、手術術式、1秒量改善率、呼吸困難改善率、手術死亡率、今後のL V R Sの位置付けと方向性、さらに76歳以上の高齢者に対しても手術を施行したか否か、今後とも高齢者に対し施行するか否

かなどについての現状調査を行い分析した。

B. 研究方法

日本呼吸器学会評議員（401名）が所属する施設ならびに日本呼吸器学会総会にて1995年以降L V R Sに関する研究発表のあった施設を抜粋し、日本呼吸器学会の協力の下、全国273施設を対象にアンケート調査を行った。同一施設に複数の評議員がいる場合は、代表者に郵送した。別紙に、アンケートの具体的項目ならびに添付したカバーレターを示す。

（倫理面への配慮）

アンケート結果を解析、公表するにあたり、具体的な施設名、担当科名、担当医名等、研究の目的に直接関係しないと思われる施設ならびに個人情報、報告に含めない方針とした。

C. 研究結果

アンケートを発送した 273 施設の内 171 施設より回答が寄せられ、回収率は 63%であった。L V R S を施行したことがない施設数は 130 で、施設としての体制が整っていない (78 施設)、適応症例が無い (49 施設)、L V R S の評価がまだ定まっていない (15 施設)、他施設に紹介する (13 施設) などが主たる理由であった (複数回答)。現在までに 41 施設で L V R S が施行されているが、1995 年開始が 9 施設、1996 年が 6 施設、1997 年が 5 施設、1998 年が 9 施設であった。41 施設中、経験症例数 10 症例以下が 28 施設と最も多く、21-30 症例が 5 施設、11-20 症例が 3 施設とこれに次ぎ、症例数の多い施設としては、31-40 症例、41-50 症例、71-80 症例、81-90 症例、91 症例以上が各 1 施設であった。手術適応基準は、Cooper らおよび NIH の基準に準じると回答した施設が 28 であるのに対し、13 施設で独自の適応基準を設けていた。76 歳以上の高齢者に対しても L V R S の経験があるのは 9 施設に留まるが、今後 76 歳以上でも手術を行う可能性があるとの回答が 25 施設より得られた。L V R S を施行した症例数の合計は 619 例に及び、術式は胸骨正中切開両側手術 (177 例) と胸腔鏡下片側手術 (181 例) が最も多く、胸腔鏡下両側手術 (140 例) がこれに次いだ (複数回答)。レーザー焼灼術単独および切除に併用した症例は 58 例あ

った。胸骨正中切開片側手術あるいは後側方開胸などその他に分類される症例が 63 例みられた。現在主として行われている術式は、胸骨正中切開両側手術が 18 施設、胸腔鏡下片側手術が 17 施設と最も多く、胸腔鏡下両側手術が 9 施設であった (複数回答)。1 秒量の改善率は、母数を 408 症例として平均 40%、呼吸困難の改善は 479 症例を母数として 79% に認められた。また手術死亡率は、報告のあったデータのための集計ではあるが、432 症例中 8 例 (1.9%) と極めて低値であった。2001 年 1 月から 12 月までの手術症例数は、37 施設で各 10 症例以下に留まり、31 症例以上が 1 施設、11-20 症例が 1 施設であった。この 1 年間で症例数が全体に減少した理由として、複数回答であるが、既に多くの症例を手術したため、その後症例の選択を厳しくし適応を絞ったためとの回答が多く (16 施設)、他にはリスクの割に長期効果に疑問があるため、あるいは効果が数年に留まるためとの回答がこれに次いだ (9 施設)。また、最初の症例で期待するほどの効果が得られなかったため、その後積極的に施行しなくなったとの意見もあった (4 施設)。今後の位置付けおよび方向性については、NETT の評価を待ち、統一された適応基準を確立した上で、施設、症例を選択する必要があるとの意見が大部分を占めた (28 施設)。将来肺移植を行うことを前提とした L V R S の位置付けが必要との意見もみられた (4 施設)。

D. 考察

今回の調査結果より、1995 年に Washington 大学の Cooper らが肺気腫に対する L V R S の効果を発表して以来、

本邦でも 41 施設で L V R S が施行されていることが確認された。しかし、28 施設では経験症例数が各々 10 症例以下であり、数例のみとの回答も多かった。これまで 51 症例以上の比較的多数の症例を経験した施設は 3 施設に限定され、本邦では L V R S が広く一般的に行われているとは言い難い状況であった。41 施設で施行された L V R S の合計は 619 症例に昇った。術式は、胸骨正中切開と胸腔鏡下手術が主流で、特に、片側・両側を合計すると胸腔鏡下手術が計 321 例となり、胸骨正中切開両側手術の 177 例よりも明らかに多かった。現在ならびに今後行っていく術式にも同様の傾向がみられ、より侵襲の少ない胸腔鏡を用いる傾向にあることが示された。なお、これまで 76 歳以上の高齢者に対しては、適応基準からも L V R S を施行したとする施設は少なかったが、高齢化社会に伴い、今後は 76 歳以上にも施行する可能性があるという回答した施設が 25 あり、高齢者に対しても積極的に手術を行っていく姿勢が見受けられた。1 秒量の改善率は平均 40% と良好であるが、両側手術と片側手術の成績が混在しているため、この値はあくまで overall としての平均値と考えられた。自覚症状としての呼吸困難改善は平均 79% の症例に認められ、これまでの米国その他の報告に一致していた。一方、報告された手術死亡率は 1.9%、絶対数では 412 症例中 8 症例と、欧米の成績に比べても極めて低く押えられており、本手術が多数の症例を扱う施設に限定され、比較的 safely に施行されていることを反映する結果と考えられた。

毎年ほぼ同数の症例を継続的に手術しており、現状は期待通りであるとの回答

があったのは 1 施設のみで、比較的最近になってから手術を開始した 1 施設を除き、各施設ともこの 1 年間の症例数は明らかに減少していた。その理由としては、複数回答であるが、既に多くの症例を手術したため新たな症例が少ないこと、また、現在はその成績に基づき厳しく適応を制限し症例を選んだため、との回答が多かった。この点は、現状を良く反映した意見であると考えられる。また、術中・術後管理の難しさや、リスクの高さに比し長期効果に疑問がある、あるいは効果が数年に留まるため現在は手術を控える傾向にある、さらに、最初の症例で期待通りの効果が得られなかったため積極的に行わなくなったとの意見は、本邦にて最近 L V R S があまり行われなくなった現状を良く反映していると思われる。今後の方向性については、NETT の評価を待ち、世界的に統一された適応基準を改めて確立した上で、施設、症例を選択していく必要があるとの意見が大部分を占めたが、これは L V R S を否定するものでなく、外科療法によって恩恵を被る症例を如何に選択していくか、QOL が向上する症例をどのように選択するかという積極的な姿勢の現われと捉えられる。また、将来肺移植を行うことを前提とした L V R S の位置付けも必要との回答もあったが、本邦にて今後検討していかねばならない課題であろう。

E. 結論

全国 273 施設を対象に L V R S に関するアンケート調査を行った。2001 年 12 月 31 日までに L V R S が施行されたのは 41 施設で、合計症例数は 619 例であった。呼吸困難改善率は 79% と高く、手術

死亡率は 1.9%と低かった。しかし、37施設において 2001 年の施行症例数は各々10 症例以下に留まり、最近あまり積極的には行われていない現状が明らかとなった。その理由として、米国で現在行われている NETT の評価を待った上で、統一された適応基準を作成、限定された施設で、適応症例を選択していく必要があるとの意見が多かった。さらに、高齢化社会に伴い、今後 76 歳以上の高齢者に対する手術適応も、十分に検討していく必要があることも示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kuwahira I, et al. Redistribution of pulmonary blood flow during hypoxic exercise. *Int. J. Sports. Med.* 22:393-399, 2001.
2. Ishi M, Kuwahira I, et al. Curative resection of both primary and second primary lung cancer. *J. Cardiovasc. Surg.* 42:139-141, 2001.
3. 桑平一郎。慢性閉塞性肺疾患における高血圧症の治療戦略。 *Heart View* 5:1458-1464, 2001.
4. 桑平一郎。病態の違いによる酸素療法と維持目標 PaO₂。呼吸と循環 49:1201-1206, 2001.

2. 研究発表

Lung Volume Reduction Surgery (LVRS) 後 3 年以上経過した症例に対する Repeated operation の意義 第 10 回 Pneumo Forum (平成 13 年 11 月 10 日 東京)

H 知的財産の出願・登録情報

(予定を含む)

なし。