

福岡篤彦、竹中英昭、吉川雅則、生野雅史、小林厚、森山彰啓、岡村英生、岡本行功、塚口勝彦、米田尚弘、成田亘啓：慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者の Health-related Quality of Life と呼吸機能、運動能、呼吸困難、栄養状態との関連性について。Quality of life Journal 2: 55-73, 2001.

吉川雅則、竹中英昭、福岡篤彦、木村弘、米田尚弘：呼吸器疾患における高カロリー輸液。The lung perspective 9: 512-514, 2001.

吉川雅則、米田尚弘：病態治療と栄養。COPD 患者における栄養障害と対策。医学のあゆみ 198: 1091-1096, 2001.

米田尚弘、吉川雅則：栄養療法。最新医学別冊 新しい診療と治療の ABC 慢性閉塞性肺疾患（泉孝英 編）東京；最新医学社, pp.162-168, 2001.

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－評価と治療 18: 557-561, 2001.

（福岡大学医学部外科学第二
白日高歩）

白日高歩、岩崎昭憲：慢性閉塞性肺疾患-慢性気管支炎・肺気腫-慢性閉塞性肺疾患の外科治療法。最新医学 4: 154-161, 2001.

白日高歩、岩崎昭憲、吉永康照、吉田稔：LVRS の現状と長期予後。治療学 35: 65-68, 2001.

白日高歩、岩崎昭憲、吉永康照、吉田稔：肺気腫－外科治療。Pharma Medica 19: 53-57, 2001.

岩崎昭憲、吉永康照、川原克信、白日高歩、吉田稔：LVRS の遠隔成績と今後の課題。日本胸部臨床 60: 1077-1083, 2001.

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 特許申請中
発明の名称：慢性肺気腫の発症リスクを予測する方法
発明者：佐々木英忠、沖永壮治、山谷睦雄、中山勝敏
2. 実用新案登録 特になし
3. その他 特になし

分 担 研 究 報 告 書

厚生科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）
分担研究報告書

慢性呼吸器疾患における在宅酸素療法およびLVRSのQOLに及ぼす効果

主任研究者 栗山 喬之
千葉大学大学院医学研究院加齢呼吸器病態制御学 教授

研究要旨

1) HOT は低酸素血症を呈する COPD 症例の生命予後を改善することは知られている。しかし HOT 導入により HRQoL が改善されるか否かは明かではないので、HRQoL に及ぼす効果を検討した。COPD 23 例を主とする 43 症例に対して、HOT 導入により SF-36 および SGRQ にて評価した HRQoL が改善するか否かの Prospective study を施行した。導入後 1~3 ヶ月後の短期効果、および導入 6~12 ヶ月後の長期効果を検討した。その結果、HOT 導入により SF-36、SGRQ にて評価した HRQoL は改善するが、短期で認められた効果は、必ずしも長期的には持続しないことが示唆された。

2) 本邦における LVRS の適応基準も定まり、LVRS により恩恵を受ける肺気腫症例も蓄積されつつある。しかし、本邦においては LVRS により HRQoL が改善されるか否かは明かではないので、LVRS により SF-36 および SGRQ にて評価した HRQoL が改善するか否かの Prospective study を施行した。LVRS 施行前（呼吸リハビリ後）に評価をしておき、1 ヶ月後、3 ヶ月後の短期効果、6 ヶ月後の長期効果を検討した。その結果、SF-36 および SGRQ にて評価した HRQoL の改善が期待できると考えられた。

A. 研究目的

1) 在宅酸素療法 (HOT) は、低酸素血症を呈する慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 症例の生命予後を改善させることは広く知られており、それゆえに、わが国においても HOT 施行症例は年々増加の一途を辿っている。また、HOT の目的の一つとして、QOL の改善が唱われているが、明かなエビデンスはなく、確かとは云えない。そこで、健康関連 QOL (HRQoL) 評価の確立された調査票である SF-36 日本語版、および SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire) 日本語版を用いて、HOT が導入された症例の HRQoL が改善されるか否かの prospective study を、呼吸不全調査研

究班の共同研究として施行した。

2) 肺気腫に対する Lung Volume Reduction Surgery (LVRS) の適応基準・病態生理学的点からの改善機序・呼吸機能に及ぼす影響などに関しては、有効であるとの報告が多数みられる。現在米国では、より高次のレベルのエビデンスを求めて、National Emphysema Treatment Trial (NETT) が施行されているが、その進捗状況は思わしくないようである。LVRS は、呼吸困難の程度を含めて HRQoL をも改善しうると欧米では報告されている。しかし、日本における報告は数少ないので、HRQoL 評価の確立された調査票である SF-36、および SGRQ を用いて、LVRS が施行された

症例の HRQoL が改善しうるか否かの prospective study を、呼吸不全調査研究班の共同研究として施行した。

B. 研究方法

1) HOT の HRQoL に及ぼす効果：対象は HOT 導入となった 45 例。疾患の内訳は、COPD 24 例、慢性喘息 2 例、間質性肺炎 6 例、肺結核後遺症 7 例、肺高血圧症 2 例、塵肺症 1 例、肺腫瘍 3 例であった。対象症例の特徴は以下のとおりであった。年齢：69.0 ± 1.7 歳、身長：160.9 ± 1.4 cm、体重：52 ± 1.7 kg、BMI：20.0 ± 0.6、呼吸困難度 H-J：3.2 ± 0.2、%VC：70.1 ± 4.3%、FEV_{1.0}%：56.8 ± 4.1%、FEV_{1.0}：1.17 ± 0.12 liter、PaO₂：63.3 ± 1.7 Torr、PaCO₂：44.4 ± 1.4 Torr（平均値 ± SE）。

方法としては、HOT 開始決定後に、主治医に症例の生理学的パラメータを記載して頂き、患者さんには QOL 調査用紙を記入して頂いた。COPD および慢性喘息症例では SF-36 および SGRQ を用い、それ以外の呼吸器疾患症例では SF-36 のみを使用した。

HOT 開始 1~3 ヶ月後（短期効果）および 6~12 ヶ月後（長期効果）に、開始時と同様の HRQoL 調査を施行した。

長期効果の評価は 22 例で可能であった。疾患の内訳は、COPD 12 例、慢性喘息 1 例、間質性肺炎 3 例、肺結核後遺症 4 例、肺高血圧症 1 例、塵肺症 1 例であった。

2) LVRS の HRQoL に及ぼす効果：対象は LVRS が施行された 3 例の COPD 症例である。方法としては、LVRS 施行決定後に、主治医に症例の生理学的パラメータを記載して頂き、患者さんには QOL 調査用紙を記入して頂いた。HRQoL 評価としては、SF-36 および SGRQ を用いた。LVRS 開始 1

ヶ月後、3 ヶ月後、および 6 ヶ月後に、開始時と同様の HRQoL 調査を施行した。

（倫理面への配慮）

臨床の患者情報を個別に公開することはしないことを明言した。

C. 研究結果

HOT の HRQoL に及ぼす効果：

1-1) HOT の短期効果（SF-36 による評価）：身体的健康度を表す、身体機能 Physical Functioning (PF) および全体的健康観 General Health Perceptions (GH) の下位尺度にわずかではあるが有意な改善がみられた。日常役割機能（身体）Role Functioning - Physical (RP) および体の痛み Bodily Pain (BP) には有意な変化はみられなかった。

精神的健康度を表す、精神状態 Mental Health (MH) および活力 Vitality (VT) の下位尺度に有意な改善がみられた。日常役割機能（精神）Role Functioning - Emotional (RE) および社会生活機能 Social Functioning (SF) には有意な変化はみられなかった。

1-2) HOT の長期効果（SF-36 による評価）：身体的健康度を表す、PF には有意な改善がみられた。しかし、他の下位尺度には有意な変化はみられなかった。

精神的健康度を表す、MH および SF の下位尺度に有意な改善がみられた。日常役割機能（精神）および活力には有意な変化はみられなかった。

1-3) HOT の短期効果（SGRQ による評価）：ACTIVITY には変化は認めなかったが、SYMPTOMS ・ IMPACT ・ 総 SGRQ スコアにはそれぞれ改善を認めた。

1-4) HOT の長期効果（SGRQ による評価）：SYMPTOMS にのみ改善を

認めたと、ACTIVITY・IMPACT・総 SGRQ スコアには改善を認めなかった。

LVRS の HRQoL に及ぼす効果

2-1) SF-36 による評価：身体的健康度の下位尺度である身体機能 PF・日常役割機能 RP・全体的健康感 GH は術後 3 ヶ月では改善しているようである。また、精神的健康度の下位尺度である日常役割機能 RE・活力 VT も、術後 3 ヶ月では改善しているようである。

2-2) SGRQ による評価：術後 1 ヶ月目の変化が異なり、症例 1 は改善がみられないが、症例 2 は改善がみられている。術後 3 ヶ月では、術前と比較すると改善が認められるようである。

D. 考案

1) HOT の HRQoL に及ぼす効果：HOT の目的の一つとして、生命予後の改善と共に QOL の改善が唱われている。しかし、それを支持するようなエビデンスは日本でも欧米でも明らかに示されていない。今回の研究では、慢性呼吸器疾患を対象として、HOT 施行は SF-36 にて評価した一般的 HRQOL の身体的健康度と共に精神的健康度を改善することが示された。しかし HOT 施行 1~3 ヶ月後の短期で認められた身体機能 PF、全体的健康観 GH、精神状態 MH、活力 VT の 4 項目の下位尺度の改善は、すべてがそのまま 6 ヶ月以降長期的には改善は持続していなかった。長期では、身体機能 PF および精神状態 MH の 2 項目の下位尺度の改善はそのまま維持されていた。一方、長期では短期では認められなかった社会生活機能の改善 SF が認められた。

疾患特異的 HRQoL の評価尺度であ

る SGRQ を使用した COPD 症例のみの検討では、ACTIVITY は短期・長期共に効果は認められなかったが、それ以外の下位尺度では HOT の効果を認めた。SGRQ は PW Jones らが開発した COPD および気管支喘息に疾患特異的な HRQoL 調査用紙である。今回の検討では、対象例それぞれの自覚・他覚症状と score との比較は施行していないが、Symptoms score は咳嗽・喘鳴と、Activity score は呼吸困難の程度・6 分間歩行距離と、impact score は不安感・抑鬱状態と相関があると原文では報告されている。また、total score は症例の呼吸器に関する健康感の総合評価に適しているとされている。この解釈を適応すると、HOT は呼吸困難の程度は改善しなかったが、HOT により咳嗽・喘鳴の減少と、精神的な安定がもたらされ、全体として呼吸器に関して良くなったと短期的には感じているということになる。この効果は 6 ヶ月以上の長期では不明確になってきているようであるが、検討症例数が 12 例と少ないことが統計学的検定に影響していると考えられた。

今回の結果は、HOT は全体として慢性呼吸器疾患患者さんの HRQoL を改善するという結果ではあるが、これが酸素吸入による生体機能の改善のみに起因するとは言いきれない。精神的健康度の改善も認められており、これが身体的健康度に影響を及ぼしたという可能性も十分にある。勿論逆に、酸素吸入による組織酸素化の改善が精神的健康度を改善したということもありうる。

今回の対象症例は COPD を中心とした慢性呼吸器疾患である。疾患を限定していないところに問題はあり、また、HOT を施行せずに経過を観察

した Control 群をおいていないという問題は残る。しかし、多施設の Prospective study である点は評価できると考えられる。

2) LVRS の HRQoL に及ぼす効果：今回の検討からは LVRS が HRQoL にどのような影響を与えたかの結論は得られない。SF-36 および SGRQ にて評価した HRQoL の一部には改善がみられそうである、というだけである。LVRS が呼吸困難の程度を改善するという報告は数多い。その中の多くは、Medical Research Council (MRC) の呼吸困難スコア、ないしは Mahler らが提唱した Traditional dyspnea index (TDI) を用いて評価している。改善の程度は軽度からかなりの程度まで中広い。おそらく、呼吸困難の程度の改善が HRQoL の変化と密接に関係してくると考えられる。

LVRS 施行前には、一般的に最も厳しい呼吸リハビリテーションが施行される。そこで LVRS の HRQoL に及ぼす影響に関しては、この術前呼吸リハビリテーションの効果を含めて評価されることが多いようである。LVRS 単独の HRQoL に及ぼす影響を検討した報告は少ない。Cooper らは、呼吸リハビリ単独では MRC にて評価した時の呼吸困難の程度の改善はなかった、しかし両側 LVRS 施行後には改善が見られたと報告している。

LVRS 施行による呼吸困難の改善に関して、最も詳細の検討は 145 例を対象とした Brenner らの MRC スコアを使用した研究である。術前の FEV_{1.0} と呼吸困難度との相関はなく、FEV_{1.0} の変化は呼吸困難の変化と相関は認められなかった。最も相関がみられたのは、過膨張所見が強い (RV が高値) 症例の方が LVRS による呼吸困

難の改善が低いということであった。この FEV_{1.0} の改善と呼吸困難度の改善が解離することは、他の研究者たちも指摘している。

LVRS 施行による HRQoL の変化に関して、一般的と疾患特異的 HRQoL を同時に用いて検討した報告は少ない。その中で Moy らは SF-36 を使用して、呼吸リハビリ後と LVRS 施行後にそれぞれ評価をしている。呼吸リハビリのみでは SF-36 で評価したスコアの改善はなかったが、LVRS 後には活力 VT の改善が認められている。呼吸リハビリは、身体的健康度の中の日常役割機能 RP の改善に、LVRS は身体的健康度の中の身体機能 PF、精神的健康度の中の活力 VT、社会生活機能 SF の改善に関与していることが認められている。

E. 結論

1) HOT 導入により、呼吸困難の程度の改善は明らかには得られなかったが、他の身体症状および精神的な安定・改善がもたらされる可能性が示唆された。

2) 全国から集計された LVRS 症例の HRQoL の変化に関して検討した。少数例であったため統計学的な検討はできなかったが、LVRS により、SF-36 および SGRQ にて評価した HRQoL の改善が期待できると予想された。

F. 研究発表

なし

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 特になし
2. 実用新案登録 特になし
3. その他 特になし

厚生科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）
分担研究報告書

慢性呼吸器疾患における呼吸困難の言語

主任研究者 栗山 喬之
千葉大学大学院医学研究院加齢呼吸器病態制御学 教授

研究要旨

1) 慢性閉塞性肺疾患（COPD）症例の呈する閉塞性換気障害と呼吸困難感の言語との間に何らかの関係があるのかどうかを因子分析法を用いて検討した。呼吸困難感是非常に複雑な複合感覚であることが示された。また、健常人と COPD 症例での共通点は、Air Hunger、Unsatisfied Breathing、Rapid、Tight Chest という感覚であった。COPD 症例の Air Hunger には、空気と同時に酸素が欲しいという感覚が混入してきていると考えられた。また、COPD 症例の呼吸困難の感覚としては、Unsatisfied Inspiration、Increased work / effort が健常人と比較して特徴的であることが示された。

2) 気管支喘息および特発性間質性肺炎症例の呈する呼吸困難感の言語の特徴を因子分析法を用いて検討した。気管支喘息における主な呼吸困難感は Increased Work / Effort、Air Hunger、Gaspings と考えられ、その中でも COPD との差異は Gaspings が認められることであると考えられた。Air Hunger は健常人でも基本的に認められた感覚であり、Increased Work / Effort は COPD 症例における特徴として捉えている。一方、特発性間質性肺炎症例の訴える呼吸困難の言語を同様な手法を用いて解析したが、特徴的な所見は捉えられなかった。

A. 研究目的

呼吸困難感、慢性呼吸器疾患の患者が苦痛に感じるものが予想される症状の一つであり、HRQoL を障害する大きな因子と考えられる。その呼吸困難感を患者が語る時、また、健常人が息苦しいと訴える時には、さまざまな言語が用いられる。すなわち、呼吸困難感とは異なる知覚の集合体といえる。

呼吸器疾患の病態により呼吸困難の言語にはある程度特徴があることが認められている。そこで対象としてまず健常人の呼吸困難感を調査し、その上で COPD 症例の呼吸困難感の言語に関して因子分析の手法を用いて検討した。さらに、対象を気管支

喘息および特発性間質性肺炎に拡げて同様の検討を施行した。

B. 研究方法

1) 対象は、(1) 健常人 93 例、(2) COPD 症例 164 例、(3) 気管支喘息 96 例、(4) 特発性間質性肺炎 56 例である。COPD は、一秒率が 70% 以下の閉塞性換気障害を呈する症例とした。また、COPD 症例を、H-J II の呼吸困難を呈した症例と、H-J III 以上の呼吸困難を呈した症例に分けた。

方法は、第三者による面接アンケート方式を用いた。健常人に対しては、「最も激しい運動をした時に感ずる息苦しさに関して、どのような表現方法が最も当てはまるのか」を質

問した。慢性呼吸器疾患症例に対しては、「あなたが日常生活の中で最も苦しいと感ずる時、または呼吸が異常と感ずる時に、どのような表現を用いますか」を質問した。「呼吸の苦しさを表す表現の中で、あなたの経験する息苦しさに、どの程度あてはまるのかを、36の表現のそれぞれに関して、4段階に分けて教えてください。」と質問した。

われわれの用いた方法は、健常人では激しい運動をした時のことを思い出して、慢性呼吸器疾患症例では日常の労作・活動の中で呼吸に関する不快感を感じた時のことを思い出して解答する、というものである。36の表現を、同じ cluster の表現が並ばないように質問項目をランダムに配置した。

得られた解答に対して、健常人群・慢性呼吸器疾患群、それぞれの群の背後に潜在する重要な共通因子を探し出すために、因子分析 Factor Analysis による解析を行った。因子を求めるアルゴリズムとしては、主因子法 Principal factor method を用いた。また、求める因子数の決定にはカーブ法を用いた。カーブ法は、影響の大きなものから順に選択してゆき、因子の数を増やしても、当てはまりがそれほど良くならなくなったら抽出を止める方法である。因子分析により得られた因子の特徴を把握しやすくするために因子の回転を行い、斜交回転解により因子を評価した。

(倫理面への配慮)

臨床の患者情報を個別に公開することはしないことを明言した。

C. 研究結果

1-1) 健常人の呼吸困難

推定因子数は4であり、共通性統

計量では、最終推定値が0.673~0.883であり、求められた4つの因子を用いると、約67~88%の変動が予測できることが判明した。因子ベクトルの固有値と変動率では、因子1~4を用いると、全体の変動の約47%を説明できると考えられた。

斜交解構造行列を相関係数に基づいて計算して、因子の特徴を評価した。この因子を検討した結果、因子1は、Air Hunger (もっと空気が欲しい、もっと呼吸がしたい) と Rapid (呼吸がおいつかない) の複合感覚。因子2は、Unsatisfied Breathing (痰がからんで苦しい、喉がつまる、喉がしめつけられる)。因子3は Rapid (呼吸が早くて苦しい) と Increased work / effort (呼吸するのが大変) の複合感覚。因子4は Tight chest (胸が圧迫される) と Pain (胸が痛い) の複合感覚、をそれぞれ表していると考えられた。因子1は全変動の29%、因子2は8%、因子3は6%、因子4は5%を説明することも判明した。

1-2) COPD 症例の呼吸困難

推定因子数は4であり、共通性統計量では、最終推定値が0.291~0.692であり、求められた4つの因子を用いると、約29~69%の変動が予測できることが判明した。解析の信頼性を考慮して、変動の50%を予想できない因子は考慮から外した。因子ベクトルの固有値と変動率では、因子1~4を用いると、全体の変動の約55%を説明できると考えられた。

斜交解構造行列を相関係数に基づいて計算して、因子の特徴を評価した。この因子を検討した結果、因子1は、Air Hunger (もっと空気が欲しい、もっと呼吸がしたい、酸素が足りない、空気がうすい)、Unsatisfied

Inspiration (もっと深い呼吸がしたい、息がすいたりない)、Increased work / effort (呼吸する必要がある) の複合感覚。因子2は、Unsatisfied Breathing (痰がからんで苦しい、ぜーぜーして苦しい、せーせーして苦しい)。因子3は Rapid (息がつけない) と Stops (呼吸が止まりそうだ) の複合感覚。因子4は Tight chest (胸が圧迫される、胸が重たい) と Pain (胸が痛い) の複合感覚、をそれぞれ表していると考えられた。因子1は全変動の38%、因子2は7%、因子3は5%、因子4は5%を説明することも判明した。

1-3) COPD の呼吸困難の程度別の言語

H-J III 以上の群は BMI が低く、拘束性障害・閉塞性障害が強く、PaO₂ の低値を認めた。因子ベクトルの変動率では、因子1~3を用いると、それぞれ全体の変動の約50%、54%を説明できると考えられた。

H-J にて評価した呼吸困難感の程度が強い群では、最も大きな変動率(40%)を示した因子1の中に、非常に多くの言語が含まれることが示された。H-J II の群では Air Hunger (もっと空気が欲しい、もっと呼吸がしたい、酸素が足りない)、Unsatisfied Inspiration (息がすいたりない、もっと深い呼吸がしたい) が大きな割合を占めているようであるが、H-J III 以上の群では Increased Work / Effort (呼吸するのが大変、呼吸するのに努力が必要、呼吸するのが疲れる) が数あるクラスター分類の中でも主であると考えられた。また、H-J II の群に認められなかった言語として、Gaspig (呼吸のリズムがとれない、呼吸が十分にできない)、Expiratory Difficulty (息が早くはけない)、Rapid

(呼吸がおいつかない) が因子1に含まれていた。

2-1) 気管支喘息症例の呼吸困難

推定因子数は4であり、共通性統計量では、最終推定値が0.340~0.812であり、求められた4つの因子を用いると、約34~81%の変動が予測できることが判明した。

因子ベクトルの固有値と変動率では、因子1~4を用いると、全体の変動の約63%を説明できると考えられた。斜交解構造行列を相関係数に基づいて計算して、因子の特徴を評価した。この因子を検討した結果、因子1は非常に多くの言語クラスターより構成されていた。Increased Work / Effort (呼吸するのに努力が必要、呼吸する必要がある、呼吸するのが大変、呼吸するのが疲れる)、Air Hunger (もっと空気が欲しい、酸素が足りない、もっと呼吸がしたい)、Gaspig (呼吸が思うようにならない、呼吸のリズムがとれない、呼吸が十分にできない) の複合感覚が主であった。その複合感覚にさらに、Shallow (呼吸が浅くて苦しい、深い呼吸ができない)、Rapid (呼吸がおいつかない、息がつけない)、Unsatisfied inspiration (もっと深い呼吸がしたい、息が吸いたりない)、Unsatisfied breathing (呼吸がスムーズでない)、Tight chest (肺が膨らまない感じがする) が加わっていた。因子2は、Tight chest (胸が重苦しい) と Pain (胸が痛い) の複合感覚。因子3は Unsatisfied breathing (ぜいぜいして苦しい、痰がからんで苦しい)。因子4は Stops (呼吸が止まりそうだ)、をそれぞれ表していると考えられた。因子1は全変動の46%、因子2は8%、因子3は5%、因子4は4%を説明することも判明し

た。

2-2) 特発性間質性肺炎の呼吸困難

推定因子数は 4 であり、共通性統計量では、最終推定値が 0.378~0.757 であり、求められた 4 つの因子を用いると、約 38~76%の変動が予測できることが判明した。

因子ベクトルの固有値と変動率では、因子 1~4 を用いると、全体の変動の約 62%を説明できると考えられた。斜交解構造行列を相関係数に基づいて計算して、因子の特徴を評価した。この因子を検討した結果、因子 1 は非常に多くの言語クラスターより構成されていた。Unsatisfied inspiration (息が吸いたりない、もっと深い呼吸がしたい)、Shallow (呼吸が浅くて苦しい)、Air hunger (もっと呼吸がしたい)、Gasping (呼吸が十分にできない)、Rapid (呼吸がおいつかない)、Increased work / effort (呼吸するのに努力が必要)、Tight chest (肺が膨らまない感じがする)、Unsatisfied breathing (呼吸がスムーズでない) の複合感覚であった。因子 2 は、Tight chest (胸が圧迫される、胸が重苦しい、胸が重たい)。因子 3 は Rapid (呼吸が早くて苦しい)、Increased work / effort (呼吸するのが大変)、Suffocating (窒息しそうだ) の複合感覚であった。因子 4 は Unsatisfied breathing (ぜいぜいして苦しい、痰がからんで苦しい、喉がつまる、喉がしめつけられる)、をそれぞれ表していると考えられた。因子 1 は全変動の 41%、因子 2 は 9%、因子 3 は 7%、因子 4 は 5%を説明することも判明した。

D. 考案

1) 因子分析を用いて健常人および

COPD 症例の呼吸困難の言語を解析した結果、H-J 分類にて評価した呼吸困難の程度がすすんでくると、呼吸困難の感覚がより複雑になってくることが判明した。これは、異なる種類の呼吸困難感が存在することを支持している。さらに、さまざまなタイプの呼吸困難感を生じる機序は異なっているであろうことが推測される。

今回の因子分析の結果は、クラスター分類した呼吸困難の言語に基づいて解釈を行ったが、健常人と COPD 症例の違いがランダムに生じているとは考えにくく、何らかの病態生理学的な意味を有していると思われる。

おおまかにまとめると、健常人では、Air Hunger (もっと空気が欲しい、もっと呼吸がしたい) と Rapid (呼吸がおいつかない) の複合感覚が主であったのが、H-J II 程度の労作時呼吸困難を呈するようになると、同じ Air Hunger の中でも、「酸素が足りない」という言語が入ってきた。空気以外に酸素が足りないという言語が混入してくるのは、医療者側から COPD 症例への病態の説明の中で、酸素欠乏という言葉が使用されているためかもしれない。さらに H-J II の群には Unsatisfied Inspiration (息がすいたりない、もっと深い呼吸がしたい) という感覚が、同じ「もっと呼吸がしたい、もっと空気が欲しい」という感覚の中でも、吸気不足の方に意識が強くなっていくことが示唆された。

それが H-J III 以上の群になると、呼吸機能障害の程度の進行に伴い、Air Hunger および Unsatisfied Inspiration という感覚にさらに、Increased Work / Effort (呼吸するのが大変、呼吸するのに努力が必要、呼

吸するのが疲れる) という呼吸すること自体を意識する必要性に迫られてくるようである。さらに自身の呼吸が統御できないという感覚と考えられる Gaspig (呼吸のリズムがとれない、呼吸が十分にできない)、Rapid (呼吸がおいつかない) がはいってくる。さらに、Expiratory Difficulty (息が早くはけない) という、吸気ではなく呼気にも意識が入ってくる。閉塞性換気障害は本来、呼気が十分できないという病態群であるが、呼気障害に関係する感覚は、呼吸困難の程度が強くなって初めて認められると考えられた。

求められた4つの因子を用いると、健常人では約 67 ~ 88%の変動が予測でき、COPD 症例では約 29 ~ 69%の変動が予測できることが判明した。健常人と比較すると、COPD 症例では最終推定値はかなりの低値であり、COPD 症例では呼吸困難感の個人差が大きいことを反映していることが示唆された。別の可能性としては、最終推定値が低値の感覚は、COPD 症例では忘れられてしまう、ないしはその感覚はほとんどもっていない、ということも考えられる。

Simon らは、他の慢性呼吸器疾患との比較において、COPD 症例の呼吸困難の言語の特徴として、Increased work および Air Hunger を挙げている。今回の研究からは、Air Hunger という感覚は健常人でも有している感覚であり、COPD 症例では、生来有している Air Hunger という感覚の上に Increased work / effort という感覚が加わるのではないかという推論も可能である。彼らは、健常人における呼吸困難感に関して、さまざまな刺激(運動、息こらえ、CO₂ 負荷、呼吸抵抗負荷)を加えた時の言語を検討してい

る。そして、運動時の呼吸困難感としては Rapid と Heavy (呼吸が重たい、もっと呼吸がしたい) を挙げている。これは、今回の健常人における因子 1 は Air Hunger (もっと空気が欲しい、もっと呼吸がしたい) と Rapid (呼吸がおいつかない) であったという結果とほぼ一致している。呼吸が重たいという感覚は、今回は Tight chest (胸が重たい) に分類したが、この感覚に関しては、日米の差があるのかもしれない。

今回の研究とほぼ一致し、今回の結果からは、呼吸困難は複雑な言語から形成されていることが示されており、その受容体・中枢神経系内の神経経路とさまざまな呼吸困難感とは 1 対 1 対応とは考え難い。また、COPD という病態に疾患特異的な呼吸困難の受容体は明かではない。COPD はひとつの病態群であり、呼吸運動出力を直接感知し、呼吸運動を高めようとする努力感 (Sense of effort) と、中枢・末梢の種々の感覚受容器を介した感知機構が、病態の程度により影響を受けていることは確かであるが、呼吸困難感の言語とその認識機構の関係に関する詳細はさらに今後の課題である。

2) 因子分析を用いて気管支喘息および特発性間質性肺炎症例の呼吸困難の言語を解析した結果、それぞれ、健常人・COPD 症例とは異なる感覚を有していることが判明した。気管支喘息症例の呼吸困難感の特徴は、Gaspig (呼吸が思うようにならない、呼吸のリズムがとれない、呼吸が十分にできない) という感覚が混入してくることであるとも考えられる。主な呼吸困難感と考えられた Increased Work / Effort、Air Hunger、Gaspig の中で、Air Hunger は健常人

でも基本的に認められた感覚であり Increased Work / Effort は COPD 症例において閉塞性換気障害の進行と共に認められる感覚であった。

また、同様の因子分析法にて解析した COPD の呼吸困難感と比較して、気管支喘息では因子 1 の中に非常に多くの呼吸困難の言語が混入してきており、これも気管支喘息症例の特徴かもしれない。あるいは英語とは異なる日本語の持つ特性と関係がある可能性もある。

Simon らは、他の慢性呼吸器疾患との比較において、気管支喘息症例の呼吸困難の言語の特徴として、Expiratory difficulty と Tight Chest を挙げている。Mahler らは、Tight Chest と Increased Work / Effort を特徴としている。最近の Moy らの報告は、ネブライザーによる気管支拡張剤投与に反応して Tight Chest の感覚は著明に改善するが、閉塞性換気障害が寛解しない時期では Increased Work / Effort の感覚が残存するとしている。今回の研究では、Tight Chest および Expiratory difficulty の感覚は特徴としては把握できなかった。しかし、Increased Work / Effort は、COPD 症例と同様に気管支喘息でも特徴であると考えられた。

拘束性換気障害が特徴である特発性間質性肺炎の呼吸困難感に関しては、今回の対象例では特徴が捉えきれなかった。 $\%FVC$ が $75.0 \pm 3.4\%$ 、労作時呼吸困難の程度が H-J 分類にて 2.5 ± 0.2 という対象群であり、すべての症例が拘束性換気障害を呈するほどには病期が進行していなかったということが、特徴が捉えられなかった要因として挙げられる。しかし、拘束性換気障害を呈していた 29 症例に対象をしぼっても、ほぼ同様の結

果が得られている。Simon らは、慢性間質性肺炎の呼吸困難の言語の特徴として、Increased Work / Effort を挙げている。Mahler らは、Increased Work / Effort と Rapid を特徴としている。今回の検討で、これらの感覚は確かに一部には入ってきてはいたが、特徴的とはいい難かった。

E. 結論

1) 因子分析を用いて健常人および COPD 症例の呼吸困難の言語を解析した結果、COPD 症例では H-J 分類にて評価した呼吸困難の程度がすすんでくると、呼吸困難の感覚がより複雑になってくることが判明した。健常人では、Air Hunger (もっと空気が欲しい、もっと呼吸がしたい) と Rapid (呼吸がおいつかない) の複合感覚が主であった。

2) COPD 症例では、呼吸機能障害の程度の進行に伴い、Air Hunger および Unsatisfied Inspiration という感覚にさらに、Increased Work / Effort (呼吸するのが大変、呼吸するのに努力が必要、呼吸するのが疲れる) という呼吸すること自体を意識する必要性に迫られてくるようである。

3) 気管支喘息症例の呼吸困難感の特徴は、Gaspings (呼吸が思うようにならない、呼吸のリズムがとれない、呼吸が十分にできない) という感覚が混入してくることであるとも考えられる。

F. 研究発表

なし

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 特になし
2. 実用新案登録 特になし
3. その他 特になし

厚生科学研究補助金（特定疾患対策研究事業）
分担研究報告書

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

主任研究者 栗山 喬之
千葉大学大学院医学研究院加齢呼吸器病態制御学 教授

研究要旨

平成 10 年度より、肺高血圧症研究班に参加している施設から、原発性肺高血圧症新規症例を登録、研究班が作成した治療指針案に準じて治療を開始した。今回、治療指針案の妥当性を治療変更の有無、生命予後（累積生存曲線）からプロスペクティブに評価した。55 例の新規登録が得られ、Stage3 以上の中等症以上の症例が 80%と多数を占めていた。Stage2 以下の軽症例で、経口 PGI₂ から PGI₂ 持続静注療法への変更が 10 例中 6 例でみられ、変更までの期間は 14.1 ヶ月（11 日～39.9 ヶ月）であった。Stage3 以上の症例では、経口 PGI₂ から PGI₂ 持続静注療法への変更が全例でみられ、12.4 ヶ月（19 日～42.0 ヶ月）で変更されていた。Stage2 以下の軽症例での 2 年生存率は 100%であった。Stage3 以上の症例では 1 年生存率は 88.5%、2 年生存率は 85.5%であり、平成 10 年におこなわれた全国疫学調査例での成績（1 年生存率 83.3%、2 年生存率 65.9%）より良好であった。

A. 研究目的

原発性肺高血圧症（Primary pulmonary hypertension : PPH）は、0～70 歳代まで広くその発症が認められているが、そのピークは 30～40 歳代の女性にみられる、原因不明の前毛細管血管性肺高血圧症である。その発症数は人口 100 万人に対して年に 1～2 人と極めて少ないことから多施設による共同研究が好ましいと思われる。

PPH は極めて予後不良な疾患として知られており、診断確定からの中間生存率は 2.8 年、5 年生存率は 34%と報告されている。しかし近年、PGI₂（エポプロステノール）の持続静注療法など有効な内科的治療法が導入された。NYHA III、IV の症例では、Quality of life (QOL)、運動耐容能の改善に加え、生命予後の改善も証明

されている。また、わが国において開発された経口 PGI₂ 製剤（ベラプロストナトリウム；BPS）も少数例ではあるがその有効性が報告されている。さらに外科的な治療として肺移植も治療として選択できるようになった。

しかし依然、ドナー不足から肺移植を受けられる患者は少数であり、また PGI₂ 持続静注療法もカテーテルの留置に伴う合併症や携帯用ポンプによる自己管理が必要であることなど、その煩雑さも指摘されている。一方、BPS の内服治療は、こうした不便性や危険性の少ない治療法といえるが、これまで大規模なコントロールスタディーは行われておらず、その適応基準や有用性に関しては必ずしも明らかとはいえない。

この研究では、わが国の医療環境を考慮し、PPH に対するわが国独自

の内科的治療選択指針の確立を目指した。この治療指針案の妥当性を支持するエビデンスを得るため、特定疾患対策研究事業『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』班（以下肺高血圧症研究班とする）に参加している施設による多施設共同研究として、PPH 新規症例の登録並びに内科的治療選択指針案に準じた治療を平成 11 年度より開始している。今回、共同研究開始後 3 年目の報告として、1、2 年生存率並びに治療変更の有無に関してプロスペクティブに検討を加えた。

B. 研究方法

平成 10 年度に、肺高血圧症研究班に参加している施設の代表者が集まり、PPH に対するわが国独自の内科的治療選択指針案を作成した。治療選択指針の原則は、平成 10 年度に報告された厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班による重症度基準を参考として、Stage2 までの軽症例には抗凝固療法・酸素療法などの一般的治療に加え、BPS の内服治療を積極的に行い、Stage3 以上の中等症以上の症例には、肺血管反応性の評価により良好例には原則として BPS 内服治療を、反応性不良例には PGI₂ 持続静注療法を選択するものとした。

PPH 症例の登録は、肺高血圧症研究班参加施設において新規 PPH 症例が発生し、治療選択を行った時点で、肺高血圧登録カード）に記載したうえで肺高血圧症研究班事務局（千葉大学呼吸器内科）へ登録することとした。

登録データとしては、患者の基本情報に加え、重症度基準による分類が可能なように NYHA 分類、および

右心不全・失神の既往、胸部 X 線写真での心胸郭比（CTR）なども記載することとした。また、最終の右心カテテル検査成績ならびに選択した各種治療法およびその開始日を記載してもらった。新規登録症例としては、平成 11 年 1 月 1 日以降に右心カテテル検査を行い、内科的治療法の選択を行った症例としたが、このほかに参加施設およびその関連施設にて管理している PPH 症例も合わせて登録してもらった。

今回、平成 13 年 12 月 1 日までに登録のあった新規 PPH 症例を中心に解析を行った。重症度分類別に選択された治療法を比較するとともに、経過中の治療法の変更の有無、変更までの期間について検討した。また、平成 9 年度の全国疫学調査により収集された PPH 症例を対照として、Kaplan-Meier 法による累積生存曲線からの比較検討も行った。

（倫理面への配慮）

臨床の患者情報を個別に公開することはしないことを明言した。

C. 研究結果

PPH 症例登録カードの集計時（平成 13 年 12 月 1 日）までに PPH 全例で 81 例の登録が得られ、その年齢は 5 歳から 66 歳まで広く分布し、その平均は 27.1 ± 15.5 歳（平均 ± 標準偏差）であった。

81 例のうち、55 例が平成 11 年 1 月 1 日以降に右心カテテル検査を行い、内科的治療選択を行っていた。この新規登録 55 例の平均年齢は 26.8 ± 13.5 歳であり、男性 14 例、女性 41 例であった。発症のピークは 30 歳代に認められた。全症例のうち 15 歳以下の小児例は 9 例（16.4%）、65 歳以上の高齢者は 1 例（1.8%）であった。

肺動脈平均圧 (PAm) は 65.5mmHg、心係数 (CI) は 2.20/min/m²、肺血管抵抗 (PVR) は 1600dyn・sec/cm⁵ であり、全国疫学調査例に比し PAm、PVR は高値を、CI は低値を示していた。厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班により作成された重症度分類では、Stage1 が 4 例、Stage2 が 7 例、Stage3 が 6 例、Stage4 が 16 例、Stage 5 が 22 例であり、Stage3 以上の症例が 44 例 (80%) と多数を占めていた。Stage2 以下の軽症例と Stage3 以上の中等症以上の症例の 2 群に分け、肺循環諸量について全国疫学調査例と比較してみると、軽症例は全国調査例より軽症であり、Stage3 以上の症例は全国調査例より重症となっていた。

選択された治療法では、最も軽症である Stage1 の 4 例は、BPS による治療をまず選択されていたが、2 例は 3.7 ヶ月後と 12.6 ヶ月後に PGI₂ 治療に変更となっていた。Stage2 の 7 例のうち 6 例は BPS 治療が当初選択されたが、そのうち 4 例は、平均 20.1 ヶ月後に PGI₂ 治療に変更となっていた。残りの 1 例は PGI₂ 治療が当初より選択され、そのまま継続となっていた。一方、Stage3 の 6 例は、2 例が BPS 治療を選択されたが 3.8 ヶ月後と 11.1 ヶ月後に 2 例とも PGI₂ 治療に変更され、残り 4 例は PGI₂ 治療が初めから選択され、そのまま継続となっていた。Stage4 は 16 例であり、BPS 治療が選択された 7 例全例は平均 4.8 ヶ月後に PGI₂ 治療に変更されていた。残る 9 例では全て初めから PGI₂ 治療が選択されていた。Stage5 も 22 例であり、9 例で BPS 治療を選択されたが、平均 20.6 ヶ月後に全例とも PGI₂ 治療に変更となっていた。残り 13 例は全て初めから PGI₂ 治療が選択されていた。1 例で初めに PGI₂ 治療が選

択されたが、副作用から中断となり PGI₂ 治療に変更されていた。以上の結果、初回の治療選択では BPS 治療が 28 例、PGI₂ 治療が 27 例であったが、12 月 1 日の時点では BPS 治療が 5 例、PGI₂ 治療が 48 例となっていた。また、在宅ポンプ療法へ移行は 16 例であり、肺移植リストへの登録は 15 例行われていた。

Stage3 以上の症例では、初めに BPS 治療が選択された 18 例全例が PGI₂ 治療へ変更となっており、変更までの期間は平均 12.4 ヶ月であった。また初めから PGI₂ 治療が選択された継続された症例は 18 例であり、PGI₂ 治療継続期間は平均 23.3 ヶ月であった。

観察期間内の死亡は 8 例にみられたが、全例 Stage3 以上の症例であり、うち 6 例が Stage5 の重症例であった。全例 PGI₂ 治療が選択されていた。また PGI₂ 持続静注療法中の 2 例が生体肺移植、1 例が脳死肺移植をうけていた。

最終集計時点での治療法により、BPS による内服治療群 5 例、PGI₂ 持続静注療法群 45 例、PGI₂ 持続静注療法を受けていたが、死亡または肺移植を受けた症例群 10 例の 3 群に分け、その重症度を肺循環諸量などより比較してみた。BPS 治療群に比し PGI₂ 治療群では、PRA は有意に高値を示し (PRA ; P<0.02)、CI は有意に低値を示していた (P<0.01)。また、死亡または肺移植を受けた PGI₂ 持続静注無効例群と PGI₂ 持続静注療法継続群を登録時のデータで比べると、年齢、CTR、CI、PRA、PVR、PAm、PaO₂、PaCO₂、6 分間歩行などには明らかな有意差は認めなかった。

Kaplan-Meier 法による累積生存曲線の検討では、Stage3 以上の症例 44 例では、平均観察期間 20.3 ヶ月で 1

年生存率は 88.5%、2 年生存率は 85.6% であり、全国疫学調査例での Stage3 以上の症例での 1 年生存率 83.3%、2 年生存率は 65.9% より良好であった。Stage1~2 の症例 11 例は平均観察期間 20.2 ヶ月で全例生存していた。

D. E. 考察・結論

近年、家族性原発性肺高血圧症のほとんどの患者が、TGF- β type II receptor (BMPR 2) に突然変異を保有していることが明らかになり、その発症のメカニズムが次第に解明されてきている。しかし、PPH はいまだに多くの症例で肺高血圧は進行し、右心不全から死に至る予後不良な疾患である。

いままでに各種血管拡張薬による肺血管拡張療法が試みられてきた。わが国でも平成 11 年に PGI₂ 持続静注療法の保険適応が認められ、しだいにおこなわれるようになった。しかし半減期が 3~5 分と短時間であることから持続静注投与が必要であり、長期間留置型カテーテル挿入に伴う感染症や出血などの合併症や、携帯用ポンプに伴う各種トラブルの発生も少なからずみられている。また高価な薬剤であることから医療経済上の問題もある。

一方、わが国において開発された PGI₂ 誘導体である BPS は、生物学的半減期が 1.1 時間と経口投与可能な PGI₂ 製剤である。平成 11 年 10 月より PPH に対して保険適応となっている。少数例での検討成績ながら、PPH に対する BPS の急性並びに慢性効果として有効性が報告されており、経口投与という利便性もあり、PPH の内科的治療法としての有用性が示唆されている。

今回、肺高血圧症研究班において PPH の内科的治療選択指針案を作成するにあたり、わが国において BPS が臨床使用可能であるという医療事情を考慮し、Stage2 までの PPH 軽症例に対して積極的に BPS 内服治療を推奨する指針案とした。Stage3 以上の中等症以上の症例では PGI₂ 持続静注療法を選択できるものとした。また、初期の治療法選択後、臨床症状や検査成績の悪化もしくは著明な改善がみられれば、BPS 内服療法と PGI₂ 静注療法を変更可能とした。

共同研究開始後 3 年経過した時点で、PPH の新規登録症例は 9 施設より 55 例となり、解析するにあたり十分な症例数と思われた。登録時の重症度分類では、Stage3 以上の中等症以上の症例が 44 例 (80%) と大多数を占めていたが、これは参加施設の多くが PGI₂ 持続静注療法の専門施設ないしは肺移植の実施施設となっていたため、より重症例が他の医療機関より紹介受診していたためと思われる。Stage2 以下の軽症例で、当初から PGI₂ 治療が選択された 1 例を除く 54 例では、肺高血圧症研究班の作成した治療選択指針案に準じた治療が選択されていた。

Stage3 以上の症例で BPS 治療が先に選択された症例は 15 例であったが、全例が平均投与期間 12.4 ヶ月後には PGI₂ 持続静注治療に変更されていた。このことから、中等症以上の症例では、経口による BPS 治療では PPH の増悪をくい止めることには限界があると推測される。BPS 治療は、PGI₂ 持続静注療法までの橋渡しとして使用されていると思われた。Stage2 までの軽症例のうち 10 例に BPS 治療は選択されたが、そのうち 6 例は PGI₂ 持続静注療法に変更され、BPS 治療

が継続されているのは4例であった。10例と症例数が少ないが、全例生存していることから、BPS治療の有用性が推測される。今後、軽症例に対してより多数例での長期間にわたるプロスペクティブスタディーが望まれる。

Stage3以上の44例において、平均観察期間20.2ヶ月での1年生存率は88.5%、2年生存率は85.6%と満足すべきものであった。平成9年度に行った全回疫学調査例での成績では、Stage3以上であった32例の1年生存率は83.3%、2年生存率は65.9%であり肺循環諸量にみる重症度では今回の44例の方がより重症に属することを考慮すると、生命予後の改善効果が示唆される。平成9年度にはPGI₂による持続静注療法は一般的にほとんど行われてなく、逆に今回の対象例では44例中43例でPGI₂持続静注療法が行われていることから、PGI₂

持続静注療法による予後の改善効果とも考えることができる。

しかしStage3以上の症例ではPGI₂持続静注療法をおこなっても43例中8例は死亡、3例が肺移植されている。登録時のデータには生存群と死亡群とで明らかな有意差が認められなかった。PGI₂持続静注療法の有効度が予後を決めると推測できる。肺移植が治療の選択支に加わった現在、PGI₂持続静注療法の無効症例を選び出し、肺移植適応を決める客観的指標を確立する必要があると思われた。

F. 研究発表

なし

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 特になし
2. 実用新案登録 特になし
3. その他 特になし

厚生科学研究補助金（特定疾患対策研究事業）
分担研究報告書

TNF α プロモーター領域の遺伝子多型と
COPD 患者における HRCT 上での LAA との関係

主任研究者 栗山 喬之
千葉大学大学院医学研究院加齢呼吸器病態制御学 教授

研究要旨

近年、肺気腫の病因として肺胞上皮細胞のアポトーシスの関与が指摘されている。また tumor necrosis factor- α (TNF- α) はアポトーシスの誘導に重要な役割を持ち、同遺伝子プロモーター領域遺伝子多型 allele 2 は、*in vitro* において TNF- α の産生に関与することが示されている。その為私達は、この allele 2 を持つ COPD 患者はより強い気腫性変化を示す可能性があるとの仮説を立てた。COPD 患者(n=84)において、対応する肺野における low attenuation area (LAA) の割合は、visual scoring system を利用し評価され、visual score < 11 と visual score > 11 の二群に分けられた。PCR-RFLP 法を用い同群における TNF- α の遺伝子型 (TNF- α -308*1/2) が決定された。TNF- α -308*1/2 allele の頻度は、visual score < 11 (0.90 / 0.10) と visual score > 11 (0.78/ 0.22) の 2 群で明らかな差が見られた (odds ratio = 2.51; 95% CI = 1.01 - 6.21) 。これらの結果より TNF- α -308 allele 2 は、COPD 患者における気腫性変化の進展に関与する可能性が示された。

A 研究目的

CT scan は、様々な肺実質疾患の診断・評価に利用されている。COPD 患者における CT 上での low attenuation areas (LAA) は肺の気腫性変化を示す。最近の研究で、COPD 患者の気腫性変化の病因として、肺組織の血管内皮細胞及び肺胞上皮細胞におけるアポトーシスの関連が指摘されている。tumor necrosis factor- α (TNF- α) は免疫及び炎症反応の重要な調節因子であり、COPD 患者での気道のリモデリングに影響を与え平滑筋の機能に作用することが示唆されている。これらの特性に加え、TNF- α は肺胞上皮細胞のアポトーシスに重要な役割を持つ可能性がある。

TNF- α プロモーター領域-308 遺伝子多型は、guanine と adenine の置換で、

TNF- α -308*2 (Adenine) は稀少な allele であり、TNF- α の高発現とその誘導に関連がある。我々は以前、日本人において TNF- α -308*2 allele と COPD 進展との関連を報告した。この研究の目的は、TNF- α -308*1/2 遺伝子多型と COPD 患者における high resolution CT (HRCT) 上での肺気腫性変化との関連を明らかにすることである。

(倫理面への配慮)

臨床の患者情報を個別に公開することはしないことを明言した。

B 研究方法

対象は千葉大学病院及び関連病院の呼吸器外来での喫煙歴のある COPD 患者で、HRCT を施行した 84 例である。遺伝子型は polymerase chain reaction - restriction fragment length

polymorphism (PCR-RFLP) 法により解析された。TNF 1 allele は二つのフラグメント (325bp 及び 20bp) に切断される一方、TNF 2 allele は切断されず単一のフラグメント (345bp) として確認された。

HRCT は 3 箇所レベルにて施行され、5 段階評価を用い、気腫性変化を示す肺野領域の割合が各スライスで評価された。肺気腫のスコアは 6 領域の合計とし、visual score は、患者の臨床的及び生理的検査結果を伏せられた 3 人の呼吸器内科医が個々に評価した。COPD 患者は visual score の中間値により重度の肺気腫性変化 (visual score > 11) を示す群と軽度 (visual score < 11) の群に分けられた。

グループ間の allele 頻度の差は、 χ^2 独立性検定により統計学的に解析され、正確性を得るため Fisher の直接法が用いられた。visual score と FEV₁/FVC との相関は、Spearman 順位相関係数検定により評価された。 $p < 0.05$ にて統計学的有意差が評価された。

C 研究結果

男性 53 人と女性 31 人が、喫煙歴のある COPD グループとして集められた。COPD 患者は visual score 中間値により visual score > 11 及び visual score < 11 の 2 群に分けられた。 χ^2 検定により TNF- α -308*2 allele の頻度は、visual score > 11 の群で有意に高い事が示された。 $(p < 0.05)$ (odds ratio = 2.51; 95% CI = 1.01 - 6.21)。

D 考察

日本では、 α 1-antitrypsin 欠損による汎小葉性肺気腫は非常に稀であり、喫煙による小葉中心性の肺気腫が多数を占める。HRCT は小葉中心性の

肺気腫の診断に非常に優れているが、呼吸細気管支の拡張のような早期異常の検出には十分でない。しかし、今回我々は COPD 患者を重症群と中軽症群の 2 グループに分けたため、このことは影響しないと考えた。HRCT は肺気腫の形態学的診断に密に関連する所見を検出する非侵襲的検査なのである。

TNF- α -308*2 は稀少な allele であり、TNF- α のより高い基準値とその誘導に関連があることが *in vitro* の転写実験により明らかにされている。このように、この allele と病態発現との関連性が様々な疾患で評価されてきた。幾つかの研究で TNF- α 遺伝子型が感染症の重症化に影響を及ぼすことが示される一方、TNF- α プロモーター領域の遺伝子多型は選択された HLA allele との連鎖不均衡をなすため機能的な意義はなく単独で存在する、との報告もあった。*in vivo* ではこの稀少な allele の生物学的機能が解明されておらず、血中 TNF- α 濃度には TNF- α -308*1/2 は影響しないとの報告もある。しかし、TNF- α プロモーター領域遺伝子多型に関する最近の知見では、この多型は無作為には分散されず、ある機能的で選択的な効果を持つとの解析結果が示されたのである。

visual score > 11 の患者で TNF- α -308*2 allele が高頻度に見られたことは、TNF- α -308*2 allele を有する患者における TNF- α の産生増多が、煙草のような吸入物質の直接暴露により誘導される炎症を促進し、LAA によって示される肺胞構築の破壊に至らしめる可能性を示唆したのである。以前報告した COPD 患者とコントロール群での TNF- α -308*2 allele 頻度の差は、今回の重症 COPD 患者群の影響を受けている可能性がある。ま

たは、第6染色体上で TNF- α -308 多型と連鎖不均衡をなす未確認遺伝子が機能的に関与している可能性もある。COPD が本来複雑な遺伝子病と考えられるのは、喫煙者の 10-20%しか有症状の COPD を発症せず、患者の年間喫煙本数は多岐に渡るためである。それゆえ、環境因子暴露の量や質が集団間で異なるため、様々な危険因子が集団間において重要なのである。

TNF- α で処理された II 型肺胞上皮細胞は、継代培養でアポトーシスが誘導され、それは紫外線暴露により促進されることが報告されている。このことは、TNF- α が肺胞上皮細胞を変化させ、様々なストレスによりアポトーシスを誘導し易くする可能性を示唆する。以前の研究で、肺胞障害を受けた成人での II 型肺胞上皮細胞は、異常増殖しアポトーシスが誘導されることが示された。最近の研究では、肺線維症の患者から分離された線維芽細胞が肺胞上皮細胞のアポトーシスを誘導する因子を分泌することが示されている。このような事実から TNF- α は、肺胞障害修復時に幹細胞として機能する II 型肺胞上皮細胞のアポトーシスを誘導する

ことで、COPD 患者における肺気腫性変化の病因に重要な役割を果たすことが推測された。

E 結論

今回我々は、TNF- α -308*2 allele が、COPD 患者における肺気腫性変化進展の危険因子である可能性を示唆した。しかし、COPD 患者での肺気腫性変化の易進行性と抵抗性の違いは、単一遺伝子の多型のみでは説明不可能なのである。

F 研究発表

1. 論文発表

Sakao, S., K. Tatumi, H. Igari, Y. Shino, H. Shirasawa, T. Kuriyama. Association of tumor necrosis factor- α gene promoter polymorphism with the presence of COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med* 163:420-422, 2001

2. 学会発表

特になし

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 特になし
2. 実用新案登録 特になし
3. その他 特になし