

LHS により評価した。

3) LAM10 症例を対象とし、抗コリン剤 (臭化オキシトロピウム 200 μg をスプレーを用いて吸入) と β_2 刺激薬 (硫酸サルブタモール吸入液 2.5 mg をアストールネブライザーを用いて吸入) の吸入試験を異なる日に施行した。スパイロメトリーはミナト医科製 system-9 を、ボディプレチスモグラフィはミナト医科製 BX-9 を、それぞれ用いて測定した。気管支拡張剤吸入前後の息切れは VAS スコアを計測して評価した。

4) 1985 年—2003 年 9 月までに順天堂大学附属順天堂医院に入院あるいは定期的な外来通院を開始した LAM 42 例を対象とした。ホルモン治療開始群 (A 群) および非治療群 (B 群) の 2 群に分け、発症時および治療方針決定時年齢、治療方針決定時の呼吸機能検査や画像所見、治療方針決定後の呼吸機能の経時変化率 (ΔFEV_1 , $\Delta\text{FEV}_1\%$, $\Delta\%\text{FEV}_1$, $\Delta\%\text{DLco}/\text{VA}$)、HRCT 上の LAA% の変化率、ホルモン治療の種類と効果、を retrospective に検討した。

C. 研究結果

1) 正常老化を示す SAMR1 では、遺伝子発現パターンは 12 のクラスターに分類可能であった。また、平均発現比率を検討した結果、加齢に伴い有意に発現が上昇していた 443 遺伝子と、有意に発現が低下していた 6 遺伝子が同定された。特に有意に発現が上昇していた遺伝子としては、proteinase 3、elastase、等の serine protease が同定され、有意に発現が低下していた遺伝子としては heat shock protein が同定された。

2) 肺および肺外 LAM 病変において豊富なリンパ管新生を認めるが、血管新生は LAM 病変中にわずかに認めるのみであった。LAM 細胞は免疫染色により VEGF-C、VEGF-D 陽性に染色され、リンパ管新生の程度、VEGF-C および VEGF-D の染色強度、および LHS との間に強い相関を認めた ($p < 0.001$)。また、血清中の VEGF-D が高値を示す症例があり、重症度や進行度のマーカーになる可能性が示唆された。

3) 気流制限の可逆性は、オキシトロピウム吸入では 60% に、サルブタモール吸入では 33% に、それぞれ認められた。VAS スコアで評価した息切れの度合いは、ほぼ全例で改善が認められた。静的肺気量分画は、オキシトロピウム吸入後では %VC が有意に増加したが ($P = 0.0109$)、IC、RV、TLC、FRC の変化には有意差を認めなかった。一方、サルブタモールについては、IC の増加に有意差 ($P = 0.0357$) を認めたが、VC、RV、TLC、FRC については有意な変化は認めなかった。

4) 42 例中 17 例にホルモン療法が開始され (A 群)、27 例では無治療での経過観察が選択された (B 群)。方針決定後の経年的呼吸機能の変化率は A 群で有意に ΔFEV_1 , $\Delta\text{FEV}_1\%$, $\Delta\%\text{FEV}_1$ が悪化し、累積生存率も A 群で不良であった。解析可能であった症例数は 5 例と少ないが、ホルモン治療の前後の呼吸機能変化率を検討すると、気管支拡張剤併用時の $\Delta\text{FEV}_1\%$ の有意な改善が得られ、 ΔFEV_1 、 $\Delta\%\text{FEV}_1$ 、 $\Delta\%\text{DLco}/\text{VA}$ も改善の傾向を認めた。多変量解析では年齢、 $\%\text{FEV}_1$ 、 $\%\text{DLco}/\text{VA}$ および発見動機 (気胸発症か否か) が、治療方針決定に有意に寄与したこと

が判明し、これらをもとに診断時にホルモン療法を開始するか否かの判別式を導いた。

D. 考察

1) 同系統のマウスでありながら、正常加齢変化を示すSAMR1とSAMP1の肺において合計449遺伝子(解析遺伝子の2%)に経時的発現変化が観察された。今後は、喫煙条件下での肺での遺伝子発現変化を検討することにより、どのような遺伝子がより老化を背景に持つ状況でCOPD発症に関与するのか絞り込むことが可能であると思われる。

2) LAM細胞は、悪性腫瘍のような病理形態学的特徴を示さないにもかかわらず、転移することが示唆されている。腫瘍の増殖・進展において血管新生の重要性が認識され活発な研究が行われているが、LAMにおいては活発なリンパ管新生が確認され、病態の進展とも相関があり、リンパ管新生とリンパ流路を介した進展が重要であることが本研究で示唆された。LAMにおけるリンパ管新生の詳細な研究は、病態の理解のみならず、新たな治療法の開発につながる可能性があり、今後の重要な検討課題である。

3) 一般に、COPDでは抗コリン剤のほうが β_2 刺激薬より気流制限の改善効果が高く、一方、気管支喘息ではその逆であると報告されているが、本研究の結果では、検討症例数に限りがあるものの、抗コリン剤に対して気流制限の可逆性を示した症例数の方が β_2 刺激薬の場合より多く、少なくともLAMにおいて抗コリン剤は β_2 刺激薬と同等かそれ以上の改善効果を示すと期待される。今後は、動的肺過膨張、運

動負荷時の肺気量変化、運動耐容能等に関する影響を検討する必要がある。

4) LAMは個人差の大きい臨床経過を示す疾患であり、この点を常に認識して研究を行う必要がある。ホルモン治療の効果については否定的な報告が多いが、多くの研究では治療効果の観察期間が短い、呼吸機能諸指標の改善を効果判定指標としている、本研究で明らかとなったようにホルモン治療の不要な症例の除外がなされていない、等々の様々な点で問題点があり、現時点でホルモン治療の役割を否定するだけの根拠も不十分であると思われる。本研究で明らかとなったようにホルモン治療を行わずに経過観察することが妥当である症例が相当数存在するため、LAMの治療方針を決定するにあたり、本研究で得られた判別式の有用性を今後はprospectiveに検討する必要がある。

E. 結論

1) SAMP1マウスの肺での経時的な遺伝子発現を網羅的に解析することは、ヒトにおけるCOPDの病態解明や治療、予防研究に非常に有用となると思われる。

2) LAMはリンパ管新生により特徴づけられる疾患である。

3) LAMにおいて、気管支拡張剤の投与により呼吸困難の改善がほぼ全例で認められ、治療上有用であると考えられる。

4) LAMは呼吸機能の悪化率や予後の異なる多様な症例の集団であり、個々の症例に応じた治療方針の決定が必要である。また、この点をふまえて症

例を選択した臨床研究を行う必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

Ohwada A, Yoshioka Y, Iwabuchi K, Nagaoka I, Dambara T, Fukuchi Y. VEGF regulates the proliferation of acid-exposed alveolar lining epithelial cells. *Thorax* 2003; 58: 328-332.

Mori T, Ishigami A, Seyama K, Onai R, Kubo S, Shimizu K, Maruyama N, Fukuchi Y. Senescence marker protein-30 knockout mouse as a novel murine model of senile lung. *Pathology International* 2004; 54:167-173.

Yoshioka Y, Kumasaka T, Ishidoh K, Kominami E, Mitani K, Hosokawa Y, Fukuchi Y. Inflammatory response and cathepsins in silica-exposed Hermansky-Pudlak syndrome model pale ear mice. *Pathology International* 2004; 54:322-331.

Kumasaka T, Seyama K, Mitani K, Sato T, Souma S, Kondo T, Hayashi S, Minami M, Uekusa T, Fukuchi Y, Suda K. Lymphangiogenesis in Lymphangiomyomatosis: Its Implication in the Progression of Lymphangiomyomatosis. *Am J Surg Pathol* 2004; 28:1007-1016.

Sato T, Seyama K, Kumasaka T, Fujii H, Setoguchi Y, Shirai T, Tomino Y, Hino O, Fukuchi Y. A patient with TSC1 germline mutation whose clinical phenotype was limited to

lymphangiomyomatosis. *J Intern Med*. 2004; 256:166-173.

Shiota S, Okada T, Naitoh H, Ochi R, Fukuchi Y. Hypoxia and hypercapnia affect contractile and histological properties of rat diaphragm and hind limb muscles. *Pathophysiology*. 2004; 11: 23-30.

植木純、吉見格、福地義之助. 呼吸リハビリテーションのガイドラインとその位置づけ. *総合リハ* 2004; 32: 107-112.

吉見格、植木純、福地義之助. COPD急性増悪時の治療管理 -薬物療法- 看護技術 2004; 50: 19-22.

福地義之助. COPDへのアプローチ その1 慢性閉塞性肺疾患の概念と変遷. *Medical Practice* 2004;21(11):1786-1790, 文光堂

2. 学会発表

Fukuchi Y. Prevalence and risk factors of COPD in Asian countries. The 8th congress of Asian Pacific Society of Respiriology in Malaysia, 12. 2. 2003

Fukuchi Y. Inflammatory Component of COPD. World Asthma Meeting in Thailand, 2. 18. 2004.

Fukuchi Y. Morning Seminar I "COPD Management for the Allergist". The 6th Asia Pacific Congress of Allergology and Critical Immunology, Tokyo, 10. 7. 2004.

Fukuchi Y. Epidemiology of COPD in

Japan. The 9th congress of Asian Pacific Society of Respiriology in Hongkong, 12. 11. 2004.

なし

Kodama Y, Seyama K, Ueki J, Oka H, Ikari Y, Fukuchi Y. Implementation survey for the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) guideline in the Asian Pacific regions. The 9th congress of Asian Pacific Society of Respiriology in Hongkong, 12. 11. 2004.

Sato T, Seyama K, Fukuchi Y . Retrospective analysis of the clinical experience of 42 patients with lymphangioleiomyomatosis: identification of factors influencing to select treatment modality and predicting the course. The LAM Foundation International Research Conference. March 26-28, 2004, Cincinnati, USA.

Kumasaka T, Seyama K, Mitani K, Sato T, Soma S, Kondo T, Hayashi S, Minami S, Uekusa T, Fukuchi Y, Suda K. Lymphangiogenesis in lymphangioleiomyomatosis: its implication in the progression of lymphangioleiomyomatosis. The LAM Foundation International Research Conference. March 26-28, 2004, Cincinnati, USA.

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許権取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告

F G 視覚センサーを用いた非接触状態での睡眠時無呼吸症候群の診断

分担研究者 山口 佳寿博
佐野厚生総合病院 副院長

研究要旨 近年、睡眠時無呼吸症候群（Sleep apnea syndrome: SAS）の簡便な診断法の開発が望まれている。中島らは胸腹部に投射した輝点の上下動を解析することにより呼吸運動のモニタリングが可能であることを報告した（Fiber Grating [FG] 視覚センサー）。本研究ではF G 視覚センサーの SAS 診断機器としての有用性を検証するため、3 4 例の SAS 患者を対象に PSG（polysomnography）または簡易型アプノモニターとF G センサーによる測定を同時に行った。F G 視覚センサーにより解析した無呼吸、低呼吸の時間と回数は、PSG での測定値とよく相関した。また、F G センサーでは体位の変化や閉塞型、中枢型の差異にかかわらず、無呼吸の検出が可能であった。したがって、CPAP 療法の適応基準となる無呼吸指数、無呼吸低呼吸指数の判定がF G 視覚センサーにより可能であると考えられた。近い将来、F G 視覚センサーは睡眠時無呼吸症候群を簡便かつ正確に診断する機器として実用可能であると期待される。

A. 研究目的

SAS の診断には気流センサー、酸素飽和度モニター、脳波などを装着し、詳細な解析が必要と考えられてきた。多数のセンサーを装着することは、患者のみならず医療スタッフ側の負担も大きい。また、職業上運転をする人など、多くの人々に対しSASのスクリーニングを行うためにも、より簡便な診断法の開発が望まれる。近年、中島らは微量のレーザー光を胸腹部に投射し、数百の輝点の上下動を解析することにより呼吸運動のモニタリングが可能であることを報告した（FG 視覚センサー）。本研究では、（1）PSG により測定された無呼吸、低呼吸の時間と回数が、F G 視覚センサーで測定した値と相関するか否か、（2）F G 視覚センサーでは体位の変化や閉塞性無呼吸による胸腹部の奇異性運動な

どに対応可能かどうか、（3）CPAP 療法の適応基準となる無呼吸指数（AI: apnea index）、無呼吸低呼吸指数（AHI: apnea hypopnea index）の判定がF G 視覚センサーにより可能かどうか、（4）簡易型アプノモニターと比べ、F G 視覚センサーによる測定の信頼性は高いか否か、（5）F G 視覚センサーが CPAP 療法施行中でフローセンサーの装着が困難な症例において無呼吸、低呼吸の評価法として有用か否か、の5点について検討し、F G 視覚センサーの SAS 診断機器としての有用性を検証することを目的とした。

B. 研究方法

平成15年1月より11月までの間に、慶応義塾大学病院に睡眠時無呼吸症候群の診断のために入院した患者34例を対象とした。性別は全員男性、

年齢は平均49歳(28-76歳)、AIは平均34.4回/時間(0.5-80.5)であった。PSGを21例、簡易型アプノモニターを12例、酸素飽和度モニターを22例で施行した。FG視覚センサーでは全輝点の上下動の総和が、基準の20%未満の場合を無呼吸、50%未満の場合を低呼吸と定義した。

C. 研究結果

無呼吸のタイプによる解析では、閉塞性無呼吸の場合でも胸腹部全体の動きは相殺されてほぼゼロとなっており、PSGのフローとFGの波形は一致していた。中枢型と混合型の場合もPSGのフローはFGの波形と同様に推移した。また、体位による影響についても、仰臥位のみならず、側臥位の場合でもFGで無呼吸、低呼吸の判定が可能であった。PSGとFGにより独立に判定したAI、AHIの間の相関を検討したところ、AI($R^2=0.69$, $p<0.0001$), AHI($R^2=0.67$, $p<0.0001$)ともよい相関を示し、FG視覚センサーによるSASの重症度判定が可能と考えられた。一方、FGセンサーとPSGの間で平均無呼吸時間($R^2=0.76$, $p<0.0001$)と最長無呼吸時間($R^2=0.72$, $p<0.0001$)はよく相関していたが、FGセンサーと簡易型アプノモニターの間では有意な相関を認めなかった。さらにFGセンサーによるAHIはCPAP施行中の酸素飽和度低下時間(90%未満の割合)と相関した($R^2=0.49$, $p<0.001$)。

D. 考察

これらの結果よりFG視覚センサーでは、(1)測定された無呼吸、低呼吸の時間と回数はPSGで測定した値とよく相関し、(2)体位の変化や閉塞型、中枢型にかかわらず、無呼吸の検

出が可能であり、(3)CPAP療法の適応基準となる無呼吸指数(AI)、無呼吸低呼吸指数(AHI)の判定が可能であり、(4)無呼吸イベントの検出において、簡易型アプノモニターよりも信頼性が高いと考えられ、(5)CPAP療法施行中でフローセンサーの装着が困難な症例においても、無呼吸、低呼吸の評価法として有用である、と考えられた。

FG視覚センサーの長所としては以下のような点があげられる。

(1)非接触であることより、患者の負担が軽減し、自然な状態での検査が可能になる。(2)必要時には他の検査、治療との併用が可能である(CPAP療法を含む)。(3)モニターがはずれるなどの測定エラーが少ない。(4)静穏で比較的小型であり、大部屋での検査も可能である。

一方、問題点として、外来患者にポータブルで行うことが難しい点、閉塞型、中枢型の区別ができない点が考えられる。

閉塞型、中枢型の診断については、胸腹部の分離解析にて対応可能であり、現在検討を進めている。持ち運びができるほどの小型化、軽量化にはかなりの努力が必要と考えられる。

E. 結論

本研究の結果、FG視覚センサーは睡眠時無呼吸症候群を簡便かつ正確に診断する機器として実用可能であると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

Tateno, H., Nakamura, H., Minematsu, N., Nakajima, T., Takahashi, S., Nakamura, M., Fukunaga, K., Asano, K., Lilly, C. M., Yamaguchi, K.

Plasma eotaxin level and severity of asthma treated with corticosteroid. *Respir. Med.* 98(8):782-90, 2004.

Inoue, T., Fujishima, S., Ikeda, E., Yoshie, O., Tsukamoto, N., Aiso, S., Aikawa, N., Kubo, A., Matsushima, K., Yamaguchi, K. CCL22 and CCL17 in rat radiation pneumonitis and in human idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 24(1):49-56, 2004.

Naoki, K., Asano, K., Satoh, N., Fukunaga, K., Oguma, T., Shiomi, T., Suzuki, Y., Nakajima, T., Niimi, K., Shiraishi, Y., Ishizaka, A., Yamaguchi, K.

PAF responsiveness in Japanese subjects with plasma PAF acetylhydrolase deficiency. *Biochem Biophys Res Commun.* 317(1):205-10, 2004.

Ishii, M., Suzuki, Y., Takeshita, K., Miyao, N., Kudo, H., Hiraoka, R., Nishio, K., Sato, N., Naoki, K., Aoki, T., Yamaguchi, K. Inhibition of c-Jun NH2-terminal kinase activity improves ischemia/reperfusion injury in rat lungs. *J Immunol.* 172(4):2569-77, 2004.

2. 学会発表

仲村秀俊、竹村安弘、青木広宙、村井理恵、平岡理佳、味村一弘、中島真人、山口佳寿博:FG 視覚センサーを用いた非接触状態での睡眠時無呼吸症候群の診断、(44 回日本呼吸器学会総会、東京、2004、3 月)。

Nakamura, H., Takemura, Y., Aoki, H.,

Murai, M., Hiraoka, R., Mimura, K., Nakajima, M., Yamaguchi, K.: Diagnosis of Sleep Apnea Syndrome Using a Fiber Grating Visual Sensor without Airflow Monitoring. (2004 ATS International Conference, Orlando, Florida, U.S.A.).

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告

Heat shock protein 誘導薬を用いた COPD に対する新しい治療法の開発

分担研究者 永井 厚志
東京女子医科大学 第一内科 教授

研究要旨 抗細胞死薬である Geranylgeranylacetone (GGA) が COPD の治療薬になりうるかについて *in vitro* と *in vivo* の実験を行なった。ヒト由来の肺微小血管内皮細胞と肺胞上皮細胞を用いた *in vitro* の実験では、GGA は 10^{-6} - 10^{-5} M の濃度でタバコ煙濃縮液の曝露、過酸化水素水の曝露、増殖因子の除去、細胞外基質の消失 (anoikis) により誘導される細胞死 (アポトーシスとネクローシス) を抑制した。その機序として GGA による Heat shock proteins-60, 70, 90 の発現誘導による細胞保護作用が考えられた。次に Hartley 系モルモットに 10 週間の鼻腔喫煙曝露を行い、GGA の経口投与が肺気腫の発症を抑制するかについて検討した。GGA の経口投与は長期間喫煙曝露による気腫病変 (肺胞径の拡大) を 38%抑制した。本邦で胃粘膜保護薬として以前より使用されている GGA は COPD の治療薬となりうる可能性が示された。

A. 研究目的

COPD をもたらす肺胞病変は肺胞の慢性・進行性の破壊・消失により特徴づけられる肺気腫である。その成因については 40 年前に提唱されたプロテアーゼ・抗プロテアーゼ不均衡説が信じられてきたが、私どもはこれまでの研究から細胞死が肺気腫の機序に重要であることを明らかにしてきた。すなわち 1) 気腫肺では肺胞上皮細胞や肺血管内皮細胞の細胞死が増加していること、2) 動物肺に細胞死を誘導すると気腫病変が生じること、3) 気腫肺では修復のための細胞増殖も亢進していること、4) 修復が充分に行われない原因として喫煙刺激とテロメアの短縮による細胞老化が関与することを見いだした。以上の研究成績から私どもは肺気腫の新しい発症機序として「細胞死と老化仮説」を提唱した。この仮説に基づけば、肺胞細胞の防御 (細胞死の抑制) が肺気腫に対

する新たな予防・治療法の標的になるものと考えられる。

細胞死を防御する重要な蛋白質は喫煙や酸化ストレスなどにより誘導される heat shock proteins (HSPs) である。例えば喫煙刺激を受けた細胞では HSPs が誘導されて細胞死から防御する作用のあることが知られている。一方、近年の研究成績では日本において 1984 年から広く使用されている胃粘膜保護薬 Geranylgeranylacetone (GGA) が HSPs の発現を特異的に誘導することにより胃酸、活性酸素、虚血、エタノールなどによる細胞死 (アポトーシス、ネクローシス) を強力かつ広範囲に防御することが明らかにされている。そこで私どもは GGA が肺胞細胞の HSPs を誘導することにより、喫煙曝露による細胞死と肺気腫の発症を抑制するのではないかと考えて *in vitro* および *in vivo* の実験を行なった。

B. 研究方法

1) 細胞実験

ヒト正常肺胞上皮細胞 (ScienCell 社) およびヒト細小肺血管内皮細胞 (Clonotech 社) を subconfluent 密度まで培養し、 10^{-8} - 10^{-5} M 濃度の GGA (エーザイより供与) に 6 時間前処理したのち、GGA を除去してタバコ煙濃縮液 (0.01 - 1%)、過酸化水素 (0.2 - 1 mM)、増殖因子欠乏培地、anoikis 刺激 (細胞接着阻害プレートに培養) に曝露した。2 - 24 時間後に細胞を回収し、アラマブルーアッセイ法 (細胞死)、ヘキスト 33342 核染色法 (アポトーシス)、カスパーゼ-3 活性測定 (アポトーシス)、LDH 遊離率の測定 (ネクローシス)、トリパンブルーアッセイ法 (ネクローシス) を用いて細胞死に対する抑制効果を定量評価した。また HSP-60、70、90 の蛋白質発現をウエスタンブロッティング法により確認した。HSP 発現のコントロールとして 42°C、15 分間温熱処理をした細胞を用いた。

2) 動物実験

生後 4 週齢の雄性 Hartley 系モルモットを無処置で溶媒を経口投与する群 (G1)、同じく無処置で GGA 200mg/kg を経口投与する群 (G2)、喫煙させて溶媒を投与する群 (G3) 及び喫煙させて GGA 200mg/kg を投与する群 (G4) に分けた。G3 及び G4 のモルモットに対しては、毎週 5 回 (月～金曜日)、10 週間喫煙させた。G1 及び G3 に対しては GGA の媒体を、G2 及び G4 に対しては GGA 200mg/kg を毎喫煙前に強制経口投与した。喫煙曝露の方法としては、モルモットを 10 角形のアクリル製固定器に入れて中央のチャンバーに頭部だけを出して固定し、両切りタバコ Peace (タール 29mg、ニコチン 2.5mg、日本タバコ社) の煙をポンプ

でチャンバー内に送り込み、タバコ煙を吸入させた。タバコ煙を約 10 分間 (タバコ 1 本分) 曝露した後、チャンバー内に煙が充満した状態で 20 分間放置した。これを 1 日に連続 10 回 (5 時間) 繰り返した。喫煙曝露の終了後、肺組織を摘出し、10%ホルマリン液を用いて 25 cm 水柱圧にて肺を拡張固定した。その後 3 μ m の薄切切片を作成し、ヘマトキシリン・エオジン染色を施し通常の方法を用いて形態計測を行なった。

C. 研究結果

1) 細胞実験

ヒト正常肺胞上皮細胞およびヒト細小肺血管内皮細胞に GGA を曝露すると 10^{-6} M 以上の濃度で HSP-60、70、90 の蛋白質発現を増強させた。さらに喫煙刺激、活性酸素 (過酸化水素)、増殖因子欠乏 (VEGF など)、anoikis による細胞死 (アポトーシス、ネクローシス) を 10^{-6} M 以上で濃度依存性に抑制した。

2) 動物実験

タバコ煙を 10 週間曝露したモルモットでは肺胞径の拡大 (Lm: $79.4 \pm 1.4 \mu\text{m}$ vs. $54.9 \pm 0.6 \mu\text{m}$ for untreated animals, $p < 0.01$) と肺胞内容積比率 (V_{valv.air}: $84.2 \pm 0.4\%$ vs. $78.3 \pm 0.5\%$ for untreated animals, $p < 0.01$) の増加を伴う気腫病変が形成された。喫煙曝露と同時に GGA を経口投与したモルモットでは喫煙曝露とともに媒体のみを経口投与した群に比べて、肺胞径の拡大 ($70.2 \pm 0.8 \mu\text{m}$, $p < 0.01$) と肺胞内容積比率 ($81.3 \pm 0.3\%$, $p < 0.01$) が有意に減少した。以上の結果から、GGA は喫煙曝露による気腫病変の発症を減少させることが知られた。

D. 考察

本研究の成績から、1) GGA は HSPs

を誘導して肺胞上皮細胞や血管内皮細胞のアポトーシスやネクローシスを抑制すること、2) 動物に連日経口投与すると喫煙による肺気腫の発症（肺胞径の拡大）が38%抑制されることが明らかにされた。この成績は細胞死の抑制が COPD に対する新しい治療戦略になりうることを示している。GGA は日本で開発された胃粘膜保護薬であり、すでに20年におよぶ使用経験が得られている。高齢者の慢性疾患である COPD の治療薬には、薬剤としての有効性とともな1) コンプライアンス（経口薬が望ましい）、2) 安全性、3) 経済性（廉価）の要件が必要であるが、GGA は過去の使用経験からこれらの要件を満たす薬剤と考えられる。肺胞細胞の防御という新しい観点から既存の薬剤を応用することにより、早期に臨床実用化が可能な COPD の治療法を開発できる可能性が考えられた。

E. 結論

GGA は肺胞細胞の細胞死を抑制して肺気腫の発症を抑制する可能性が示された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告

本邦肺動脈肺高血圧症例における遺伝子変異に関する研究

分担研究者 友池 仁暢
国立循環器病センター 院長

研究要旨

本院にて診断・加療中の肺動脈肺高血圧症 100 例を対象に、患者の末梢血から genomic DNA を抽出し、肺高血圧症の発症に関連があると報告されている Bone Morphogenetic Protein Receptor 2 (BMPR2) 及び Activin Receptor Like Kinase 1 (ALK1) 遺伝子の変異の有無を検討した。また Serotonin transporter (5-HTT) 遺伝子多型, Angiotensin Converting Enzyme (ACE) 遺伝子多型についても測定を行った。結果、肺動脈肺高血圧症中の原発性肺高血圧症 (PPH) については 56 例中 23 例 (41.1%) に BMPR2 の遺伝子変異が検出された。また特に家族性 PPH と診断されている 6 家系 7 例については全例に BMPR2 遺伝子変異の存在が確認された。一方、膠原病性肺高血圧症、先天性心疾患合併肺高血圧症、肝疾患合併肺高血圧症などの二次性肺動脈肺高血圧症 44 例では膠原病性肺高血圧症で 1 例の BMPR2 遺伝子変異が発見された。ALK1 遺伝子については PPH 56 例中 3 例 (5.4%) に変異が発見された。二次性肺動脈肺高血圧症では先天性心疾患合併肺高血圧症 1 例で ALK1 遺伝子の変異が認められた。以上を総合すると肺動脈肺高血圧症中の PPH では 56 例中 26 例 (46.4%) と高頻度に BMPR2 または ALK1 遺伝子変異が確認され、PPH の発症にはこれらの遺伝子変異が強く関与している可能性が示唆された。一方二次性肺高血圧症では、これらの遺伝子変異の関与は少なかった。また 5-HTT 遺伝子多型については、肺高血圧の成立に関係すると言われる LL 型は、本邦症例では低値で、本遺伝子多型の関与は少ないと考えられた。

A. 研究目的

原発性肺高血圧症 (PPH) はこれまで発症頻度は極めて希であるが、原因不明で予後不良の疾患として知られている。また先天性心疾患に合併する肺高血圧症や膠原病に合併する肺高血圧症も PPH と類似した臨床症状や病理学的所見を呈することからその発症には PPH と共通の要因が関与している可能性が示唆され、1998 年の WHO 専門家会議でこれら二次性肺高血圧症は PPH とともに肺動脈肺高血圧症

(Pulmonary Arterial Hypertension : PAH) としてまとめて取り扱うことが提案された。さらに 2003 年には 3 回目の世界 PAH 専門家会議が開催され、本症の名称が PPH から Idiopathic PAH (IPAH) と Familial PAH (FPAH) に変更することが推奨されることとなった。これは 1997 年、家族性 PPH 例には 2q31-32 染色体上の遺伝子に変異が存在し、2000 年にはこれが Bone Morphogenetic Protein Receptor 2 (BMPR2) 遺伝子であることが解明さ

れ、2002年には弧発性 PPH に BMPR2 遺伝子異常が発見され、PPH はもはや「Primary」と称することが困難となった理由による。しかし、BMPR2 遺伝子変異が PPH に特異的所見か否か、本邦 PPH 例の発症さらには PAH の発症にどのように関与しているかは明らかでなく、また他の PPH 関連遺伝子変異の有無についての検討も無い。そこで本研究の目的は、可能な限り多数の本邦 PAH 例を対象に BMPR2 遺伝子変異の有無を検討し、加えて文献上肺高血圧症の発症に関連すると考えられる Activin receptor like kinase 1 (ALK1) 遺伝子変異と最近肺高血圧症との関連が報告されている Serotonin transporter (5-HTT) 遺伝子多型、Angiotensin Converting Enzyme (ACE) 遺伝子多型についても測定を行い、PAH 発症に関わる遺伝子変異の実態を明らかにすることにある。

B. 研究方法

方法：BMPR2 遺伝子変異は、末梢血より抽出した DNA を分離し、BMPR2 遺伝子のイントロンから作成したプライマーにより 13 個のエクソンを増殖した。更に PCR により増殖後、ダイレクトシーケンス法により BMPR2 内の変異を同定した。また同様の方法により ALK-1 の遺伝子変異についても検討を行った。さらに別に PPH 発症に関連すると報告されている 5-HTT 遺伝子多型や PAH の程度と関連すると報告されている Angiotensin Converting Enzyme (ACE) 遺伝子多型についても測定をおこなった。本研究は当院倫理委員会（受付番号 15-14、肺高血圧症の病因解明のための遺伝子解析）の承認を得て行った。

C. 研究結果

BMPR2：解析結果が得られた PPH56 例中 23 例 (41.1%) に BMPR2 の遺伝子変異が検出された。この内、6 家系計 7 例の家族性 PPH 例では全例 (100%) に BMPR2 遺伝子変異の存在が確認された。弧発性 PPH49 例では 16 例、32.7% に遺伝子変異が認められた。膠原病性肺高血圧症、先天性心疾患合併肺高血圧症、肝疾患合併肺高血圧症などの二次性 PAH では、膠原病性肺高血圧症で一例の BMPR2 遺伝子変異が検出された。BMPR2 遺伝子は大きく分けて、Ligand binding / extracellular、Transmembrane、Kinase、Cytoplasmic tail の各ドメインに分けられることが報告されている。BMPR2 遺伝子内の変異部位は家族性 PPH、弧発性 PPH 合わせて 21 カ所に認められ、Ligand binding / extracellular ドメインに 4 カ所、Transmembrane ドメインに 1 カ所、Kinase ドメインに 8 カ所、Cytoplasmic tail ドメインに 8 カ所存在した。同じ変異を持つ患者が 4 組存在し、同一変異を持つ患者 1 組は親子であったが、他の 3 組は聞き取り調査で判明した限り血縁関係は認められなかった。発症年代別の遺伝子変異陽性率は、17 歳以下は 13 例中 6 例 (46.2%)、18-39 歳で 31 例中 16 例 (51.6%)、40 歳以上 10 例中 1 例 (10%) で、若年発症例で BMPR2 遺伝子変異の陽性率が高かった。

ALK1：PPH56 例中 3 例 (5.4%) に ALK1 の遺伝子変異が検出された。一方、二次性 PAH では先天性心疾患合併肺高血圧症で一例の ALK1 遺伝子変異が発見された。6 家系の家族性 PPH には ALK1 遺伝子の変異は認められず、変異は弧発性 PPH に限定された。同定された ALK1 遺伝子変異は同一変異ではなかった。ALK1 遺伝子変異が陽性の PPH 例 3 例は、いずれも 10 歳代に高度の

肺高血圧を主訴として発症し当初は若年PPHとしか診断できなかった症例であったが、一人は頻回の鼻出血の既往が存在し家族歴から遺伝性出血性毛細血管拡張症と診断できる症例であった。

5-HTT:5-HTT は LL/L, L, LL/S, L/S, S の 5 種類の遺伝子多型が確認された。その頻度は PPH で順に 0, 2, 1, 19, 34 例、二次性 PAH で、1, 0, 0, 14, 29 例で両群間で大きな差は認められず、L/S, S 型が主であった。

ACE: ACE 多型については、I, I/D, D 型が存在する事が知られているが、今回結果では、PPH で順に 26, 31, 9 例、二次性 PAH で、20, 20, 3 例の頻度であった。ACE 多型も両群間で差は認められなかった。

D. 考察

今回我々の PAH を対象とした遺伝子検査では、PPH で高頻度に BMPR2 もしくは ALK1 遺伝子異常が発見された。一方、二次性 PAH 症例では、BMPR2, ALK1 各々一例ずつの遺伝子変異例が発見されたが、その発現頻度は低く、PPH の発症に BMPR2, ALK1 遺伝子異常の存在が強く関与する可能性が示唆された。

以前より PPH 例には弧発性 PPH と家族性 PPH 例が存在することが知られ、家族性 PPH の頻度は PPH の約 6~7% と報告されている。本所見は PPH の発症には遺伝性素因が存在する可能性を示唆し、これまで本症発症にかかわる遺伝子変異の研究が進められてきた。そして 1997 年に家族性 PPH 例の 2q31-32 染色体上にある特定の遺伝子が責任遺伝子である可能性が示され、2000 年にはこれが BMPR2 遺伝子であることが同定された。また 2001 年には弧発性 PPH 例にも BMPR2 遺伝子変異

が存在することが報告された。現在までの報告を総括すると家族性 PPH の 60%、弧発性 PPH では約 20% に本遺伝子変異が存在することが報告されている。一方二次性 PAH では PVOD で一例、食欲低下剤誘発 PAH で一例の BMPR2 遺伝子変異例が報告されているが、膠原病性肺高血圧症や先天性心疾患合併肺高血圧症における遺伝子異常は未だ報告されていない。

今回我々の結果は家族性 PPH の 100%、弧発性 PPH では 32.7% と、従来の報告に比して高頻度に BMPR2 遺伝子変異が存在した。

近年、遺伝性出血性毛細血管拡張症 (hereditary hemorrhagic telangiectasia、Osler-Rendu-Weber syndrome) の発症に ALK1 遺伝子変異が関与する可能性が示され、また極めて希であるが本症に高度肺高血圧症が合併することも報告されている。そこで今回我々が対象とした症例について、BMPR2 とともに ALK1 についても平行して遺伝子解析をおこなった。この結果、PPH 56 例中 3 例に、二次性 PAH では先天性心疾患合併肺高血圧症に 1 例の ALK1 変異が存在した。BMPR2 と ALK1 は同じ TGF β スーパーファミリーに属するサイトカインの血管内皮に存在する受容体で、細胞内では共通のシグナル伝達系を介して細胞の増殖・分化・アポトーシスなどを制御していることが知られている。今回我々の結果では BMPR2, ALK1 何れかの遺伝子変異を有する症例は、PPH で 56 例中 26 例 (46.4%) と極めて高率となり、細胞内 TGF- β シグナル伝達系の破綻が PPH 発症の大きな素因となっている可能性が示された。また二次性 PAH でも 44 例中 2 例 (4.5%) と低率ではあるが本伝達系の異常が肺高血圧発症に関与している可能性が示さ

れた。

PPHの発症に関与する可能性がある遺伝性素因として5-HTT遺伝子(17q11.2.)多型が報告されている。5-HTTにはL型, L/S型, S型の多型が存在し, L型細胞では肺血管平滑筋の細胞増殖が3倍亢進していることが示されているが, PPHではL型が65%に達し, 正常対象では27%であったことから5-HTT遺伝子多型もPPHの発症に関連すると考えられている。しかし我々の結果ではLL/L, LL/S, L型の総計はPPHで0.5%, 二次性PAHで0.2%に過ぎず, 本邦例では5-HTT遺伝子多型が発症に関与する可能性は低いと考えられた。

ACE遺伝子多型(染色体17q23)にはI型, I/D型, D型の多型が存在することが知られている。ACE遺伝子多型と肺高血圧との関係についても種々の報告があり, I/I型遺伝子型は肺動脈平均圧が高いとの報告がある。今回我々の結果では, PPHでも二次性PAHでも, I/I型遺伝子型はそれぞれ全体の46%, 45%を占め優位であった。

E. 結論

【結語】本邦PAH例の遺伝子解析を行った結果、PPH例では極めて高頻度にBMP2、ALK1の遺伝子変異が存在した。一方、二次性PAHでのBMP2、ALK1遺伝子変異例の頻度は少なかった。これは、PAHにおいて、PPHと二次性PAHの発症原因には根本的な差が存在する可能性を示すとともに、遺伝的素因の観点からPPHについては、その個々の例については発症要因に差異が存在する可能性を示す結果となった。

F. 研究危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表: Morisaki H, Nakanishi N, Kyotani S, Takashima A, Tomoike H, Morisaki T. BMP2 mutations found in Japanese patients with familial and sporadic primary pulmonary hypertension. Hum Mutat. 2004 ; 23 : 632.
2. 学会発表: 第77回AHA (American Heart Association), Nakanishi N, Kyotani S, Oya H, Nitoube J, Morisaki H, Morisaki T. Prevalence of Bone Morphogenetic Protein Receptor type II and Activin Receptor-Like Kinase-1 Gene Mutation in Pulmonary Arterial Hypertension.

H. 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（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告

分担研究者 坂谷 光則
国立病院機構近畿中央胸部疾患センター 院長

研究要旨

【在宅呼吸ケアの現状と課題（平成16年度全国アンケート調査結果）】

急増傾向にある在宅人工呼吸療法（以下HMV）の実態を把握し、課題を明らかにする目的で全国アンケート調査を実施した。全国から無作為抽出した約3000病院を対象にアンケートを送付した。調査内容は、2004年6月現在の在宅酸素療法（HOT）症例、在宅・入院人工呼吸症例、急性期NPPV症例、往診・訪問看護の現状などである。アンケート回答施設は547施設、回収率は19%であった。HOT実施施設は全体の71%で、在宅NPPV実施施設は47%、在宅TPPV実施施設は22%と前回の調査よりも実施施設が増加している現状が明らかになった。

【リンパ脈管筋腫症患者の健康関連-Quality of Life調査（中間報告）】

LAMは妊娠可能な若年女性に発症する予後不良の希少疾患であり、その社会心理的状況は十分に理解されていない。我々は既存の健康関連Quality of Life調査票（HR-QOL）の使用がLAMでも妥当であるかどうか明らかにし、本邦でのLAM患者のQOLの現状を理解するために、QOL調査（SF-36、SGRQ、HADS、クッパーマン指数）をLAM患者に記入して頂き、主治医から臨床データを回収した。患者からの回答と主治医からの回答がともに揃っている41例について解析した（2004年11月までの回収）。その結果SF-36、SGRQはLAM患者の健康関連QOLの調査票として有用と考えられた。LAM患者のQOLは全般的に低下していたが、特に身体機能、日常役割機能、全体的健康感、社会生活機能、日常役割機能のサブスケール低下が認められた（SF-36）。身体機能の低下（SF-36、SGRQ）は呼吸機能の低下を反映していた。心の健康は比較的良好と思われたが、抑うつ、不安を抱いている患者様が多く、全体的健康感が低い理由と考えられた。LAM患者ではクッパーマン指数が高値例が多かった。またホルモン両方を受けている患者ではHR-QOLの低下が認められた。LAM患者の診療には身体面だけでなく社会心理的な側面からのサポートが必要であろう。

【COPD患者におけるシャトルウォーキングテスト】

COPD患者（n=96）を対象にシャトルウォーキングテストを実施し、歩行距離と6ポイントスケールで評価した患者ADLとの関係をロジスティック回帰分析を用いて解析した。結果、歩行距離140m以下ではIADL非自立の確率は75%以上であり、320m以上ではIADL非自立の確率は25%以下であった。また470m以上であればIADLは90%以上の確率で完全自立であった。

A. 研究目的

【在宅呼吸ケアの現状と課題（平成16年度全国アンケート調査結果）】

わが国における在宅呼吸ケアの実態を把握する目的で、数回にわたり全国アンケート調査を実施し報告した。今

回、急増傾向にある在宅呼吸ケアの実態を把握し、問題点と今後の作業目標を明らかにする目的で、厚生労働省難治性疾患呼吸不全に関する調査研究班として、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に追加する意味で報告する。

【リンパ脈管筋腫症患者の健康関連-Quality of Life 調査 (中間報告)】

LAM は妊娠可能な若年女性に発症する予後不良の希少疾患であり、その社会心理的状況は十分に理解されていない。また本邦では LAM 患者を対象にした健康関連 Quality of Life (HR-QOL) 調査は行われたことがない。我々は既存の HR-QOL 調査票の使用が本邦の LAM 患者でも妥当であるかどうか明らかにし、LAM 患者の HR-QOL の現状を明らかにし理解するために患者会 (J-LAM の会) の協力のもと以下の検討を行った。

【COPD 患者におけるシャトルウォーキングテスト】

シャトルウォーキングテストは呼吸器疾患患者専用の漸増負荷方式の簡易運動負荷試験で、6 分間歩行試験と比べても再現性、定量性に優れ有用性が高いがまだ本邦では普及が遅れ、歩行距離の解釈についても一般になじみが薄い。そこで今回私たちはシャトルウォーキングテストの解釈の目安とするため、歩行距離がどの程度の ADL を表しているかについて COPD 症例を用いて解析を行った。

B. 研究方法

【在宅呼吸ケアの現状と課題(平成 16 年度全国アンケート調査結果)】

2004 年 6 月 30 日時点での実態につき、無作為抽出した全国 2831 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 nCPAP (nasal

Continuous Positive Airway Pressure) 症例、在宅・入院 NPPV (Non-invasive Positive Pressure Ventilation) ・ TPPV (Tracheal Positive Pressure Ventilation) 症例、在宅人工呼吸 (以下 HMV) 実施施設の診療体制、急性期 NPPV 症例の転帰などである。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。

【リンパ脈管筋腫症患者の健康関連-Quality of Life 調査 (中間報告)】

J-LAM の会、近畿中央胸部疾患センターで診療を受けている LAM 患者、計 69 名にアンケートを配布した。56 名の患者と 41 名の患者の主治医から臨床データの回答を得た。両方のデータが揃っていたのは 39 名であった (2004 年 11 月)。

調査に用いた HR-QOL 調査票は (1) MOS-Short Form 36 (SF-36) Ver2.0 (日本語版、福原俊一; パブリックヘルスリサーチセンター)、(2) St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) (日本語版、西村浩一; 桂病院)、(3) 更年期障害の尺度であるクッパーマン指数、(4) うつと不安の尺度である Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) (日本語版、北村俊則) を用いた。主治医からは呼吸機能、血液ガス、治療等のデータを頂いた。また不安、問題、質問について自由記載の返事を回収した。プロトコールは近畿中央胸部疾患センター臨床研究審査委員会で承認され、文書にてインフォームドコンセントを取得して調査を行った。

【COPD 患者におけるシャトルウォーキングテスト】

対象は 3 週間以上症状の安定した COPD 患者とした。身長、体重、肺機能、

血液ガス，一般採血，MRC scale および Baseline Dyspnea Index を用いた臨床症状の評価を行い，さらに Spector の Index を用いて ADL 評価を行った後，標準法に基づいてシャトルウォーキングテストを実施した．歩行距離と ADL スコアとの関係を各スコアの出現頻度の歩行距離に対する累積確率についてのロジスティック回帰を用いて解析した．（倫理面への配慮：本研究を行うに当たり，近畿中央胸部疾患センター倫理委員会へ研究プロトコルを申請し承認を受けた．患者へは研究成果が発表されることについて同意を書面で受けた）

C. 研究結果

【在宅呼吸ケアの現状と課題(平成 16 年度全国アンケート調査結果)】

今回実施したアンケート調査の結果では，総発送数 2831 施設の内，535 施設から回答を得，回収率は 20%であった。

HOT 実施施設の割合は全体の 71%とかなり広い範囲で HOT が実施されている現状が把握できた。

nCPAP 実施施設は 35%と限られた施設で行われている現状が明らかになった。しかし，前回の調査結果 (21%) と比べると，ここ数年で増加傾向にある。

在宅 NPPV 実施施設は 47%と前回調査時 (32%) よりも増加していた。疾患割合は，COPD29%、肺結核後遺症 24%、神経筋疾患 23%、後側湾 6%、SAS7%、肺胞低換気症候群 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り，COPD が肺結核後遺症を上回っていた。

在宅 TPPV 実施施設は 22%と前回調査時 (22%) と変化がなかった。疾患割合は，神経筋疾患 71%、COPD6%、肺結核後遺症 5%、後側湾 1%、肺胞

低換気症候群 5%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。

HMV (在宅 NPPV・在宅 TPPV) 実施施設の診療体制は，医師往診に関しては，NPPV 症例で 60%、TPPV 症例で 66%に実施されていた。実施施設は，自施設が 47%、診療所が 52%であった。訪問看護に関しては，NPPV 症例で 63%、TPPV 症例で 81%に実施されていた。実施施設は，訪問看護ステーション 63%、自施設 24%、診療所 12%であった。

入院 NPPV 症例の疾患割合は，神経筋疾患 59%、COPD22%、肺結核後遺症 11%、後側湾 1%、SAS1%、肺胞低換気症候群 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多い傾向を示した。

入院 TPPV 症例の疾患割合は，神経筋疾患 73%、COPD9%、肺結核後遺症 5%、肺胞低換気症候群 2%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，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。

慢性呼吸不全急性増悪に対する NPPV 症例の転帰は，改善離脱例 36%、急性期からの継続例 34%、死亡例 12%であった。また，侵襲的人工呼吸へ移行した症例が 18%あり，移行後の転帰は，改善離脱例 32%、侵襲的人工呼吸継続例 24%、死亡例 44%であった。

急性呼吸不全に対する NPPV 症例の転帰は，改善離脱例 36%、急性期からの継続例 6%、死亡例 17%であった。また，侵襲的人工呼吸へ移行した症例が 41%あり，移行後の転帰は，改善離脱例 40%、侵襲的人工呼吸継続例 11%、死亡例 49%であった。

【リンパ脈管筋腫症患者の健康関連-Quality of Life 調査 (中間報告)】

(1) 患者背景: 全てのデータが揃っていたのは 39 名で全員女性であった。年齢 38 ± 10 (mean \pm SD) 歳、呼吸困難度 (MRC) は 2.9 ± 1.5 、肺機能は %VC 89 ± 29 %、%FEV₁ 52 ± 27 %、%DLco 45 ± 27 %、PaO₂ 67 ± 12 Torr、PaCO₂ 42 ± 13 Torr であった。諦めている患者もいるとのこと)。

(2) SF-36: SF-36 は全般的に低下していた。図 1 に国民標準値に基づいた各サブスケールの値 (SF-36 NBS) を示す。矢印で示す身体機能 (PF)、日常役割機能身体 (RP)、全体的健康観 (GH)、社会生活機能 (SF)、日常役割機能精神 (RE) で特に低下した。

(3) SGRQ: SGRQ でも QOL は低下を認めた。図 2 に Symptom (症状)、呼吸困難や身体的機能を示す Activity (活動)、精神心理的社会的要因をしめす Impact (衝動) の各サブスコアを示す。SGRQ のスコアはホルモン治療を受けている患者や在宅酸素療法を受けている患者のほうがそうでない患者に比べて有意に高値であった ($p < 0.001$)。

(4) 図 3 に示すように HR-QOL で得られた身体機能 (PF: SF-36)、活動 (Activity: SGRQ) のスコアは患者の呼吸困難度 (MRC スコア)、および呼吸機能 (%FEV_{1.0}) と有意な関係を認めた ($p < 0.001$)。

(5) 患者の全体的健康観 (SF-36 のサブスケール) は呼吸困難度 (MRC)、PaO₂、%FEV_{1.0}、%DLco と有意な相関は認めなかったが (図 4)、患者の心理的側面である SGRQ の Impact や HADS スコアと有意な相関を認めた (図 5)。つまり患者の健康観を損なう原因として身体機能的な低下よりも抑うつや不安などの精神、心理、社会的要因が関係していた。

(6) HADS スコア :

HADS スコアは平均 14.8 ± 8.4 であった。

ホルモン治療を受けている患者のほうがそうでない患者に比べて有意に高値であった ($p < 0.05$)。患者の不安の内容としては病気が進行性であることや、出産を選択することが難しいこと、経済的なことなどを多くの患者様が挙げられている。情報が十分でないことや、医療機関の対応への不安、周囲の理解が難しいなどの意見も聞かれた。

(7) クッパーマン指数 :

クッパーマン指数は全体で 45 ± 22 点であった。80%の患者が 26 点以上で更年期障害的な傾向が認められた。クッパーマン指数と多くの各 HR-QOL スコアは有意な相関を認めたが ($p < 0.05$)、この相関はホルモン療法中の患者のみでなくそうでない患者でも有意な相関が認められた ($p < 0.05$)。

【COPD 患者におけるシャトルウォーキングテスト】

患者は 96 例 (男性 89 例女性 7 例) で、平均年齢は 70 ± 7 歳、身長は 162cm、BMI は平均 19.9 であった。13 例は酸素吸入 (平均流量 1.0L/min) を行っていた。FEV₁ は平均 970 ± 380 ml、%FEV₁ は平均 43.6%であった。ADL スコアは 6 (IADL も完全自立) が 61 人 (63.5%) と多くを占めていた。歩行距離は平均 380m で最低値 80m、最高値は 690m であった。歩行距離と ADL スコアとの関係を解析したところ回帰曲線は有意であり R² は 0.257 であった。ADL 自立-IADL 自立の境界であるスコア 4-5 の境界で見ると、歩行距離 140m 以下では ADL スコア 4 以下 (IADL 非自立) の確率は 75%以上であり、歩行距離が 320m 以上であると IADL 非自立の確率

は 25%以下、歩行距離 410m 以上では IADL 非自立の確率は 10%以下であった。また 470m あれば ADL スコアは 90%以上の確率で 6 点満点 (IADL 完全自立) であった。

D. 考案

【在宅呼吸ケアの現状と課題(平成 16 年度全国アンケート調査結果)】

今回のアンケート調査では、HMV 患者数は 17500 症例 (prevalence rate 推定人口 10 万対 17.5 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 症例数を大きく上回っていることが確認できた。HOT の普及率 (71%) に比べると、在宅 NPPV (47%)・在宅 TPPV (22%)・nCPAP (35%) の普及率は未だに低い傾向を示したが、ここ数年でこれらの在宅呼吸ケア症例数、および実施施設が確実に増加傾向にあることも明らかになった。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、施設間較差のある実態が明らかになった。

疾患別で見ると、在宅 NPPV 症例では呼吸器系疾患の割合が多く、特に COPD が肺結核後遺症を上回る傾向を示した。これに対して、入院 NPPV および TPPV 症例では神経筋疾患の占める割合が圧倒的に多かった。

HMV 実施施設での診療体制に関しては、往診・訪問看護体制ともに TPPV 症例で高率に確保されていた。これは、NPPV 症例の場合、外来受診可能な症例が多いためと考えられ、両群間の差異が改めて明らかになった。また、実施施設の検討では、往診・訪問看護とも、診療所・訪問看護ステーションなどの地域の医療機関の関わりが増加しており、在宅呼吸ケア領域における病診連携の普及が明らかになった。

入院 TPPV 症例の検討では、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。これらの症例の中には、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し、支援体制の更なる充実喫緊の課題である。

慢性呼吸不全急性増悪に対する NPPV 症例の検討では、死亡例が前回の調査時よりも減少していた (23%→12%)。また侵襲的人工呼吸への移行が 18%あり、その内離脱例は 32%で他の 7 割弱の症例は、死亡・侵襲的人工呼吸継続例であった。急性増悪時の転帰が改善傾向を示したのは、NPPV の健全な普及、あるいは熟練施設の増加などが考えられる。

急性呼吸不全に対する NPPV 症例の検討では、死亡例が 17%と比較的良好な成績であった。今後は、より細かな症例の解析を行い、急性呼吸不全に対する NPPV の位置づけを再考する必要がある。

【リンパ脈管筋腫症患者の健康関連-Quality of Life 調査 (中間報告)】

健康関連 QOL 尺度には選好に基づく尺度とプロフィール型に分類されるが、SF-36 や SGRQ、HADS、クッパーマン尺度はプロフィール型の尺度である。その中でも SF-36 は包括的尺度であり、SGRQ、HADS、クッパーマン指数は疾患特異的な尺度である。これらの指標は LAM 患者の健康状態をよく反映し健康関連 QOL の調査票として有用と考えられ、今後の診療、日常管理、治療研究等のアウトカムの一つとして有用であることが示された。また LAM の治療ではホルモン療法や肺移植が行われるが、ホルモン療法の有効性についてはエビデンスが乏しいとされている。ホルモン治療を行っている患

者は、病状が進行していると考えられるが、QOLも低下していた。更年期指数の高い患者が多かったが、必ずしもホルモン療法を受けている患者だけでなくそうでない患者にも更年期障害的な要素が認められた。更年期障害には女性ホルモン自体の低下による症状と自律神経症状の2種類あるが、患者の診療を行う上で貴重なデータであると思われる。LAM患者の診療において検査結果や身体機能だけではなく、社会心理的な変化を理解し対応することが重要であると考えられた。

【COPD患者におけるシャトルウォーキングテスト】

シャトルウォーキングテストは30mの直線廊下を必要とする6分間歩行試験と異なりわずか10mのスペースでプロトコール通りの実施が可能で、我が国の一般施設の現状からは6分間歩行試験より正確な実施が可能で、さらなる普及が望ましいと思われる。6分間歩行試験と比べて運動負荷試験として内容的に劣る部分はないと思われ、普及の妨げとなっているのは経験の積み重ねの不足だけであると思われる。シャトルウォーキングテストの歩行距離は負荷の方法が異なるため6分間歩行距離と直ちに対比することは出来ないが、今回提示した結果のような臨床経験の積み重ねがシャトルウォーキングテストの解釈を助け、実地臨床での有用性を高めていくものと思われる。

E. 結論

【在宅呼吸ケアの現状と課題(平成16年度全国アンケート調査結果)】

今回の調査の結果、在宅呼吸ケア症例数および実施施設、特にNPPV症例が急増しているのが確認できた。入院TPPV症例の検討では、診療体制・在宅

ケア資源・経済的支援の更なる充実が喫緊の課題と考えられた。また、慢性呼吸不全急性増悪に対するNPPV症例の検討で死亡例が前回の調査時よりも減少しており、NPPVの健全な普及、熟練施設の増加などが示唆された。

【リンパ脈管筋腫症患者の健康関連-Quality of Life調査(中間報告)】

SF-36、SGRQはLAM患者の健康関連QOLの調査票として有用と考えられた。LAM患者のQOLは全般的に低下していたが、特に身体機能、日常役割機能、全体的健康感、社会生活機能、日常役割機能のサブスケール低下が認められた(SF-36)。身体機能の低下(SF-36、SGRQ)は呼吸機能の低下を反映していた。心の健康は比較的良好と思われたが、抑うつ、不安を抱いている患者様が多く、全体的健康感が低い理由と考えられた。LAM患者ではクッパーマン指数が高値例が多かった。またホルモン両方を受けている患者ではHR-QOLの低下が認められた。

【COPD患者におけるシャトルウォーキングテスト】

シャトルウォーキングテストの歩行距離とADLとの関係をCOPD患者においてロジスティック回帰を用いて解析した結果、歩行距離140m以下ではIADL非自立の確率は75%以上であり、歩行距離が320m以上ではIADL非自立の確率は25%以下であった。また歩行距離が470m以上であればIADLは90%以上の確率で完全自立であった。

F. 健康危惧情報

【在宅呼吸ケアの現状と課題(平成16年度全国アンケート調査結果)】

【リンパ脈管筋腫症患者の健康関連-Quality of Life調査(中間報告)】

【COPD患者におけるシャトルウォーキングテスト】

特になし