

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

呼吸不全に関する調査研究

平成14年度～16年度 総合研究報告書

主任研究者 久保 惠 嗣

平成17(2005)年3月

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

呼吸不全に関する調査研究

平成14年度～16年度 総合研究報告書

主任研究者 久保 惠 嗣

平成17(2005)年3月

目 次

班員名簿	
I. 総合研究報告	1
II. 分担総合研究報告	
呼吸不全の病態と治療に関する臨床的検討	35
	久保 惠嗣
慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の気道病態生理に関する研究	57
	西村 正治
肺高血圧症・COPD・睡眠時無呼吸症候群の病態と治療に関する臨床的検討	62
	栗山 喬之
肥満低換気症候群の臨床像に関する研究	77
日本人の重症 OSAS 患者における Cephalometry の検討	
閉塞型睡眠時無呼吸症候群における高感度 CRP 値に及ぼす nasal CPAP の影響	
	堀江 孝至
COPD における肺気腫病変のフラクタル解析	82
慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者に於ける CT 画像での気管支壁肥厚と気道可逆性との関連	
COPD 患者における Impulse oscillation system (IOS) を用いた呼吸抵抗測定の有用性	
	三嶋 理晃
慢性閉塞性肺疾患 COPD のモデルマウスを用いた研究	90
-COPD 発症の背景因子として加齢因子の解析-	
リンパ脈管筋腫症 LAM の病因・病態に関する包括的研究	
	福地義之助
肺気腫発症におけるプロテアーゼ・アンチプロテアーゼの関与	99
FG 視覚センサーを用いた睡眠時無呼吸症候群の診断	
	山口佳寿博
肺気腫の発症機序の解明と治療法への展開	105
	永井 厚志
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	110
	友池 仁暢
肺高血圧症の重症度評価、併用療法、疫学	114
	白土 邦男
在宅呼吸ケアに関する研究	120
リンパ脈管筋腫症の診断、治療、管理に関する研究	
COPD 患者におけるシャトルウォーキングテスト	
	坂谷 光則
慢性閉塞性肺疾患 (COPD) における栄養障害と病態に関する研究	127
COPD の気道炎症・末梢気道病変に関する研究	
閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) における QOL と病態に関する研究	
	木村 弘
a) The Epworth Sleepiness Scale (ESS) の一般集団における標準値の測定	140
b) 睡眠時無呼吸症候群を中心とした睡眠呼吸障害のスクリーニングツール開発に向けての試み	
c) 閉塞型睡眠時無呼吸症候群患者のどの特性が 1) QOL 面での治療効果, 2) 治療継続性と関連しているか?	
	福原 俊一
閉塞型睡眠時無呼吸低呼吸症候群 (OSAHS) が肥満患者のアミノトランスフェラーゼ値に与える影響	146
閉塞型睡眠時無呼吸低呼吸症候群患者における corrected QT dispersion と心臓交感神経機能	
閉塞型睡眠時無呼吸低呼吸症候群患者における心拍数の検討~低酸素とアディポネクチンの影響~	
閉塞型睡眠時無呼吸低呼吸症候群患者における response-shift を考慮した経鼻持続気道陽圧治療前後の過眠症状の変化	
	陳 和夫
慢性肺気腫発症あるいは呼吸不全におけるウイルス感染	155
	山谷 睦雄
III. 平成 14~16 年度研究成果の刊行に関する一覧表	165

呼吸不全に関する調査研究班名簿

区分	氏名	所属	職名
主任研究者	久保 惠嗣	信州大学医学部内科学第一講座	教授
分担研究者	西村 正治	北海道大学大学院医学研究科 呼吸器内科学分野	教授
	白土 邦男	東北大学大学院医学系研究科 内科学病態学(循環病態学)	教授
	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
	福地義之助	順天堂大学医学部呼吸器内科	教授
	堀江 孝至	日本大学医学部呼吸器内科	教授
	山口佳寿博	佐野厚生総合病院	副院長
	永井 厚志	東京女子医科大学第一内科学講座	教授
	三嶋 理晃	京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学	教授
	友池 仁暢	国立循環器病センター	院長
	坂谷 光則	国立病院機構近畿中央胸部疾患センター	院長
	木村 弘	奈良県立医科大学内科学第二講座	教授
研究協力者	福原 俊一	京都大学大学院医学研究科 医療疫学分野	教授
	陳 和夫	京都大学医学部附属病院理学療法部	助教授
	山谷 睦雄	東北大学病院老年・呼吸器内科	助教授

總 合 研 究 報 告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総合研究報告

呼吸不全に関する調査研究

主任研究者 久保 惠嗣
信州大学医学部内科学第一講座 教授

分担研究者

西村正治（北海道大学大学院医学研究科呼吸器内科学分野教授）、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）、堀江孝至（日本大学医学部第一内科教授）、三嶋理晃（京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学教授）、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（佐野厚生総合病院副院長）、永井厚志（東京女子医科大学第一内科学講座教授）、友池仁暢（国立循環器病センター院長）、坂谷光則（国立病院機構近畿中央胸部疾患センター院長）、白土邦男（東北大学大学院医学系研究科内科病態学教授）、木村 弘（奈良県立医科大学第二内科教授）。

研究協力者

福原俊一（京都大学大学院医学研究科医療疫学分野教授）、陳和夫（京都大学医学部附属病院理学療法部助教授）、山谷睦雄（東北大学病院老年・呼吸器内科助教授）。

A. 研究目的

呼吸不全関連疾患（若年性肺気腫・肺リンパ脈管筋腫症（pulmonary lymphangiomyomatosis, LAM）・肥満低換気症候群・肺胞低換気症候群・原発性肺高血圧症・慢性肺血栓塞栓症）を対象として、その病因および病態を探求、究明し、病態に合った治療法の再構築をおこなうと同時に遺伝子治療を含めた新たな治療法の模索・開発を目指す。また、病因・病態の追求および治療法の確立・開発につながる臨床研究課題およ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。

B. 研究方法

対象疾患に対する、臨床的・疫学的・病理学的・分子生物学的および遺

伝子学的解析を施行し、発症機序および病態の解明をおこなう。病態に基づきEBMに沿った治療法の確立を目指して、多方面からのアプローチをおこなった。

（倫理面への配慮）疫学調査においては、文部科学省および厚生労働省からの疫学研究に関する倫理指針に従い、研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益や危険性の無いように配慮し、研究対象者に十分な説明と理解（インフォームドコンセント）を得た。また患者情報に関して、決して個別に公開しないことを明確に述べた。なお、ヒトゲノム・遺伝子解析研究については、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成13年3月29日文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号）を遵守しておこなった。

動物実験に関しては、それぞれの研究の実施前に、各施設の動物実験に関する倫理委員会の承諾を得ることを原則とした。

C. 研究結果および考察

1) 若年性肺気腫を含む COPD に関する共同研究

a. COPD の phenotype、性差、および若年発症と臨床的特徴について

COPD は高分解能コンピューター断層 (HRCT) 画像より形態学的に① 気道病変優位型 (ほとんど気腫性病変を認めない)、② 肺気腫優位型 (気腫性病変のみで気道病変を認めない)、③ 混合型 (明らかな気腫性病変と気管支壁肥厚・拡張といった気道病変を併せ持つ)、④ 線維症合併型 (気腫性病変に肺線維症を合併する) の 4 つの phenotype に分けられる。肺気腫優位型は 42.5% と最も多く、次いで混合型が 30.7%、気道病変優位型が 22.6% で、4% 前後に線維症合併型を認めた。各々の phenotype に臨床的な特徴を有するが、特に気道病変を有する COPD では咳嗽・喀痰・喘鳴といった症状や症状増悪の頻度が高く、好酸球性気道炎症やステロイドに対する反応性良好といった特徴を認めた。さらに気管支拡張薬に対する閉塞性障害の可逆性は気管支壁の肥厚との間に正の相関を認めた。また、気道病変優位型の中で、気腫病変および中枢気道病変を全く認めず閉塞性細気管支炎を呈する COPD の一群が存在し、女性症例および非喫煙症例が多い、喘息病態 (好酸球数高値、血清 IgE 高値、高い気道閉塞改善率) の合併頻度が高いといった特徴があり、喘息のリモデリングや喫煙以外の原因との関連が示唆された。これらの phenotype に応じた治療戦略を考える必要がある。

女性 COPD は喫煙歴を有しない症例が多く、また少ない喫煙量で COPD を発症し、喫煙感受性の亢進や受動喫煙の影響が考えられた。HRCT 画像の解析上、phenotype に有意な差はないが、下肺野において、低吸収領域の分布を示すフラクタル次元が女性は男性より有意に大きかった。一方、男性 COPD では喫煙以外にも粉塵暴露歴を有する者が多く、喫煙による COPD の発症を助長している可能性がある。また、肺気腫に線維症を合併したのは全員重喫煙の男性であったこと、傍中隔肺気腫を示す率が男性で高かった点については症例を蓄積してさらに解析する必要がある。

若年性肺気腫 (若年発症 COPD) は喫煙開始年齢が低く、短期間の重喫煙が関与していると考えられ、症状の増悪頻度も高い。phenotype では肺気腫優位型が多い傾向を示した。

平成 15 年に COPD を専門的に診療している全国の施設を含め、難治性若年発症 COPD 症例検討会を開催し、若年発症の症例を検討した。この結果は冊子にまとめ提出した。

b. 肺気腫・COPD の早期発見

世界的に COPD の有病率は増加しており COPD あるいは肺気腫の早期発見、禁煙指導が急務とされる。COPD の診断としてはスパイロメトリーがゴールドスタンダードであるが、肺気腫の早期診断には胸部 HRCT が最も優れている。わが国は低 X 線量スクリーニング CT を用いた肺癌検診や人間ドックが最も普及している国である。そこで低 X 線量スクリーニング CT を用いて気腫性病変の検出および COPD のスクリーニングが可能かどうかについて検討した。肺野の低吸収域の全肺野に対する割合 (LAA%)、気腫性病変の視覚

的評価およびスパイロメトリーを組み合わせることによって自覚症状の無い早期の肺気腫・COPD をスクリーニングすることは可能と思われた。

c. 在宅人工呼吸療法の現状

わが国における在宅人工呼吸療法の実態を把握し、問題点と今後の作業目標を明らかにする目的で、全国アンケート調査を実施した。人工呼吸（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、特に非侵襲的陽圧換気療法（NPPV）を中心に症例数が過去数年間に急増傾向にある。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および気管切開下陽圧呼吸療法（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。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がNPPVでは不十分であり、外来受診可能な症例が多いためと考えられた。また、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、支援体制のさらなる充実が緊急の課題である。尚、現在呼吸器学会とともに在宅酸素療法を含む在宅呼吸ケア白書作成のため、全国の医療施設および患者にアンケート調査をおこなっているところである。

d. COPDの病態生理に関する研究 《動的肺過膨張》

COPD患者に運動負荷をおこなうと呼気終末時の肺容量は増加を示す。これを動的肺過膨張と呼び、COPD患者の労作時息切れおよび運動耐容能の低下に重要に関与している。この動的肺過膨張を規定する因子について検討した。動的肺過膨張は気腫病変と良く相関し、COPD患者において末梢気道病変は動的肺過膨張を生じさせる一因ではあるが、肺弾性収縮力の低下による末梢気道の虚脱が重要な要因であることが示唆された。また気管支拡張薬である β_2 刺激薬および抗コリン薬はともに動的肺過膨張を軽減させるが、その作用機序が異なる可能性が示唆された。しかしそのメカニズムに関しては単に作用部位が異なるためではないと考えられ、長時間作動性の β_2 刺激薬や長時間作動性の抗コリン薬でさらに検討する必要がある。

《粘液産生亢進・のメカニズム》

IL-4およびIL-13は3次元培養下の培養ヒト正常気道上皮細胞において杯細胞過形成を引き起こした。この粘液産生細胞、すなわち杯細胞に一致してMUC5ACおよびCa²⁺ activated chloride channel (CLCA) 1の遺伝子および蛋白発現が誘導され、これらの遺伝子発現が杯細胞過形成を惹起することによって喘息やCOPDにおける気道粘液過剰産生を引き起こす1つの重要な機序となっていると考えられた。また、MUC5AC蛋白発現に遅れてhCLCA1蛋白が発現する可能性が示唆され、CLCA1の役割について細胞上の受容体やCl⁻ channel、細胞内シグナル伝達を含めさらに検討し治療に結びつけたい。

《COPD とやせ》

COPD 患者において、血漿グレリンは体重減少や呼吸機能の悪化に伴い上昇を示し、栄養障害や病態の進行に対して代償的に分泌が亢進していると考えられた。グレリンは TNF- α やノルエピネフリンなどの catabolic factor に対して拮抗的な分泌動態を示すことから、栄養障害を認める COPD 患者に対するグレリン投与の意義が示唆された。

《COPD とウイルス感染》

COPD 急性増悪時の 60% にインフルエンザ、ライノウイルス、アデノウイルスといったウイルス感染が証明され、40% に細菌同時感染を認めた。急性増悪の原因としてウイルスや細菌の単独感染だけではなく両者の同時感染も考慮しなくてはならない。また、培養ヒト気管上皮細胞および粘膜下腺細胞を用いた検討により、ライノウイルスの気道感染はこれらの細胞から MUC5AC を含むムチンの合成と分泌を促進させ、急性増悪時の気道粘液過剰産生の原因と考えられた。マクロライド系抗菌薬であるエリスロマイシンはこのウイルス感染による気道上皮細胞および粘膜下腺細胞のムチン合成および分泌を抑制し、COPD 急性増悪時の有効な治療薬と考えられた。さらにプロトンポンプ阻害薬と L-カルボシステインともにライノウイルス受容体抑制およびライノウイルス RNA 進入経路である酸性エンドゾーム抑制を介してライノウイルス感染を抑制した。また、L-カルボシステインの COPD 患者における風邪および急性増悪予防効果を明らかにした。

《COPD の末梢気道病変》

COPD 患者剖検例や手術摘出肺標本

の検討において、COPD 患者のほとんどに細気管支の壁肥厚や粘液貯留、細胞浸潤といった細気管支病変を認めている。また軽症 COPD 肺癌手術例の病理学的検討においても、気腫化が軽度でも末梢気道病変が目立つ症例が存在し、COPD の比較的早期病変としての末梢気道病変の重要性が示唆された。簡便で非侵襲的な IOS (Impulse Oscillometry) 法による末梢気道抵抗の評価でも同様の結果であり、IOS 法による呼吸抵抗測定は、COPD における末梢気道病変の評価や気管支拡張剤による治療効果をみるひとつの指標となり得る可能性が考えられた。また、中枢気道抵抗を表す R35 は気管支壁肥厚の指標である WA% と有意な正の相関を示し、R35 が中枢側気道病変を反映する可能性が示された。

《発症機序の解明と治療法への展開》

肺気腫の発症機序には肺胞細胞の細胞死が重要な役割を果たしていることが判明し、さらに細胞死とともに細胞老化が肺気腫の発症機序に関与することを見いだした。すなわち 1) 喫煙曝露により肺胞上皮細胞が老化を生じること、2) ヒト喫煙者の肺組織では肺胞上皮細胞と血管内皮細胞の老化が生じていることが明らかにされた。以上の研究成績を総合して、肺気腫の発症機序として「細胞死と老化仮説」を提唱した。さらにこの仮説にもとづいて、「肺胞細胞の防御」が肺気腫に対する新しい治療戦略となりうるかについて検討した。細胞実験および動物実験の成績からは、既存の抗潰瘍薬である geranylgeranylacetone (GGA) が肺胞上皮細胞や血管内皮細胞の細胞死を抑制し、喫煙曝露による肺気腫の発症を抑制することが知られた。

次に肺胞細胞および気道細胞の細胞死へ繋がる細胞障害のメカニズムとして、COPD では特に細気管支から肺胞に至る気道での好中球活性が亢進していること、各種マトリックスメタロプロテアーゼを誘導する膜型糖蛋白である EMMPRIN/basigin が肺胞マクロファージ、細気管支上皮、気管支腺において発現が増強していること、肺胞マクロファージにおける VEGF 発現低下からマクロファージの機能が低下していることが示唆された。また、Laser capture microdissection (LCM) 法を用いた末梢気道上皮における炎症性サイトカイン、酸化ストレスについての検討において IL-8, MIP-1 α , MCP-1 の発現が高く、catalase, HSP70 family chaperons の発現が2倍以上低下していることからこれらの分子が COPD の病態に関与していることが示唆された。

COPD では、比較的初期の段階から肺血管病変が認められる。内因性の一酸化窒素 (NO) は内皮細胞依存性の強力な血管拡張物質であり、肺高血圧症の進展を抑制しうる。COPD 患者で肺動脈圧高値群において、内因性の NO 合成酵素の阻害物質である Asymmetric dimethylarginine (ADMA) の増加が認められた。ADMA の増加が肺高血圧症の原因の一因であるのか、結果の一部であるのかは不明であるが、NO は肺循環障害の病因の一部に関与していることが示唆された。

《COPD と喫煙感受性》

COPD の発症素因を明らかにするために COPD の病態に重要に関わっている以下の分子について検討し以下の結果が得られた。

① 抗酸化作用を持つヘムオキシゲナーゼ-1 (HO-1) 遺伝子多型性は、胸部

HRCT にて低吸収領域が明らかな肺気腫型の COPD では HO-1 活性の低下をきたす高頻度の長い GT 反復配列を示す頻度が高いが、気腫病変のあまり認めない気道病変優位型では非 COPD 患者と比較して遺伝子多型性に違いを認めなかったことから、HO-1 遺伝子多型は気腫病変形成と関連していると考えられた。

② 炎症惹起物質 TNF- α の産生亢進および肺胞構造の維持に必要な VEGF の産生低下は、アポトーシス論から考慮した時の COPD 発症機序の一つとして挙げられる。TNF- α の産生能が高いことが示唆されている TNF- α 遺伝子プロモーター領域 -308 の遺伝子多型 TNF-2 遺伝子は、COPD 患者の 27.4% (29/106) の症例に認めた。血漿 VEGF の低値を伴うことが示唆されている VEGF 遺伝子 3'-非翻訳領域 936 の遺伝子多型 VEGF 936*2 遺伝子は、38.9% (44/113) の症例に認めた。これら遺伝子多型の合併は、8.5% (9/106) に認め、若年発症で LAA の程度が強く、閉塞性換気障害の程度も強い症例が多く含まれ、これら SNP の重なりは、COPD の早期発症、重症化に関与している可能性が示唆された。

③ COPD 患者において、MMP-1(-1607GG/G), MMP-9(-1562C/T), TIMP-2(-418G/C, +853G/A) の遺伝子型を決定した。MMP-9 で変異を持つ群は持たない群より気腫化スコアが高かったが、他の遺伝子多型では有意差を認めず、肺気腫進展には MMP-9 遺伝子多型の関与が大きいと考えられた。

④ マイクロアレイ法により、各種プロテアーゼとそのインヒビター、計 57 の遺伝子発現を検討した。肺気腫肺ではエラスターゼ活性を有する MMP-7, 9, cathepsin K, S の発現が喫煙者肺に比べ亢進していた。

《COPD モデルマウスの作成と病態に関する研究》

- ① 加齢指標蛋白質 (Senescence Marker Protein-30 ; SMP30/) に着目し、マウス肺における SMP30 発現の局在と加齢変化、SMP30 ノックアウトマウスの肺病理所見を検討し、さらに2ヶ月間という短期間の喫煙により肺気腫を誘導できることを確認した。
- ② 老人肺モデルとされる自然発生マウスである老化促進マウス (SAM: senescence accelerated mouse、SAMP1 ストレイン) を用い、SMP30 ノックアウトマウス同様に短期間に肺気腫を誘導できること、抗酸化剤投与により喫煙による肺気腫発生を予防できること、SAMP1 が喫煙による肺気腫の予防や治療実験に有用なツールとなりうることを明らかにした。この肺の老化は約 2% の遺伝子発現の相違に基づいて生じている可能性も明らかにした。
- ③ 喫煙暴露モデルマウスを用いて、喫煙による肺の病理学的変化および肺組織中のサイトカインを経時的に検討した。肺組織の維持、再生に VEGF が重要な役割を持つと考えられることから、喫煙による肺障害の発生には、慢性暴露時における VEGF/flk-1 の抑制が関与する可能性が示唆された。

2) 肺リンパ脈管筋腫症 (LAM) に関する共同研究

a. LAM に関する全国疫学調査

平成 15 年 5 月 15 日付けで全国 200 床以上の 1882 病院 (精神病院を除く) に葉書による一次調査をおこない、回答のあった 799 施設中、LAM 患者の診察歴があり、より詳細なアンケート調査が可能と返答のあった 129 施設を対象に LAM 個人調査票による二次調査を行った。84 施設 (65%) よりアンケート

調査回収のあった 170 症例を対象とし、調査票の各事項について集計し、解析をおこなった。男性は 1 名のみであった。16% が結節性硬化症 (TSC-LAM)、84% が sporadic LAM、病理診断の得られているものは全体の 83% であった。30 歳前後を中心とした女性に発症し、進行する呼吸不全により発症から平均観察期間 6.6±6.0 年の全経過で 75% の症例が労作時呼吸困難の症状を呈し、拡散能の低下と閉塞性障害、低酸素血症の進行から、最終的に 38% で在宅酸素療法となっている現状が明らかとなった。ホルモン治療を受けた患者は 56% であるが、有効性は乏しく有効な治療法が無い現状が浮き彫りとなった。肺移植を考慮しているかまたは脳死肺移植登録済みである症例は 12%、移植後は 5 例で内、生体肺移植 3 例、脳死肺移植 2 例であった。予測生存率は 5 年後 91%、10 年後 76%、15 年後 68% であったが、初期から呼吸不全を呈し予後の悪い群と気胸で発症したものの比較的予後の良い群とが存在することが示唆され、今後両群間の予後の相違について病理学的に検討するとともに、新たな治療法の開発に向けて取り組みたい

b. LAM 患者の QOL に関する研究

LAM 患者の社会心理的な問題点を明らかにするために、SF-36, SGRQ, HADS, クッパーマン指数を用いて QOL および社会心理的側面を評価した。LAM 患者では身体機能に対する治療のみでなく心理社会的な包括的サポートが必要であることが明らかになった。

c. LAM 患者会のサポート

2003 年 9 月 16 日大阪にて Joel Moss 博士 (NIH、米国) を招いてリンパ脈管筋腫症勉強会 [I]: 新たなシンポ (基

礎的側面) 開催。また 2003 年 10 月 25 日大阪にて Frank McCormack 博士 (シンシナチ大、米国) を招いてリンパ脈管筋腫症勉強会 [II]: 新たなシンポ (臨床的側面) (第 2 回 LAM 勉強会) を開催した。ともに患者およびその関係者も参加し、極めて好評であった。海外からも (米国 LAM Foundation) 評価され、患者にも大いに喜ばれ、患者会 (J-LAM の会) の発展にも貢献した。2004 年 10 月 16 日には第 3 回 LAM 勉強会を東京 (順天堂大) で開催し、さらに 2004 年 11 月 13 日大阪で Frank McCormack 博士を招いて LAM 懇話会を開催した。

d. リンパ脈管筋腫症 LAM の病因・病態に関する包括的研究

《LAM におけるリンパ管新生》

LAM の転移、進展機序を解析するため、免疫組織化学的手法により LAM の病理組織標本におけるリンパ管新生を詳細に検討した。その結果、LAM の組織学的重症度を示す LHS (LAM histologic score)、リンパ管新生の程度、リンパ管新生に重要な増殖因子である VEGF-C と VEGF-D の LAM 細胞における発現強度の相互に有意な相関があることを明らかにした。さらに LAM 患者の血清中 VEGF-C と VEGF-D を測定し、LAM では VEGF-D が高値であり、重症度や進行度のマーカーになる可能性が示唆された。

《LAM とホルモン療法・気管支拡張薬》

LAM42 例の診療経験を retrospective に検討し、ホルモン治療を行わなくても経過観察可能な患者が存在し、ホルモン治療を実施した群と比較して、累積生存率は高く、呼吸機能の悪化スピードも遅く、これらの特徴から、ホルモン治療を行うか否

かの判別に寄与する予測式を導いた。また、気管支拡張薬の投与が閉塞性換気障害の改善、肺過膨張の改善、自覚症状の改善をもたらし、臨床的に有用であることを示した。

《LAM と肥満細胞》

LAM 患者の肺組織では LAM 細胞増殖部位に一致してマスト細胞が増殖し、増殖因子である bFGF を有意に多く発現していた。また bFGF のレセプターである FGR1 (F1g)、FGFR2 (Bek) も LAM 細胞に有意に多く発現しており、特に FGFR2 (Bek) は特異的であった。今後新しい治療法の開発や新しい診断法に繋がる可能性がある。

3) 肥満低換気症候群・肺泡低換気症候群を含む睡眠時無呼吸低呼吸症候群に関する共同研究

a. 肥満低換気症候群の臨床像に関する研究

肥満低換気症候群 (OHS) の臨床的特徴を、多施設合同調査により検討した。重症の閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸症候群 (OSAHS) 611 例中 OHS は 55 例 (9%) であった。男性 50 例、女性 5 例で、OHS は、非 OHS に比し、肥満度が強く、年齢が若く、睡眠時無呼吸が重症で、傾眠傾向が強かった。一般臨床検査では、ヘマトクリット、血小板数、GOT、GPT、Al-P、総コレステロール値が有意に高かった。呼吸機能検査では、%肺活量、1 秒率、動脈血酸素分圧が有意に低く、炭酸ガス分圧は有意に高かった。BMI>30 の非 OHS と比較すると、上記の有意差は失われ、血小板数と 1 秒率のみに有意差が認められた。OHS 55 例で、炭酸ガス分圧に関する因子を検討すると、日中傾眠の指標 (ESS)、%肺活量および 1 秒率の低下、動脈血酸素分圧の低下が有意に炭酸

ガス分圧と相関し、肺胞低換気が1つの要因と考えられた。

また、別の臨床試験で脂肪組織由来のレプチンは肥満の程度の増加に伴い増え、高炭酸ガス血症群における低換気の病態と関係している可能性が示唆された。

b. OSAHS の発症原因に関する研究

日本人の重症 OSAHS 患者の顔面形態を肥満度別に Cephalometry により検討し、健常者との比較検討をおこなった。非肥満の重症 OSAHS 患者では、骨性、軟性の因子とも健常者と異なり、重度肥満患者とは主に骨性因子が有意に異なることを証明した。これらの結果は、非肥満患者では、重症化に骨性の顔面形態の異常が関与することを示唆しており、日本人は欧米人に比し肥満傾向が小さいにもかかわらず重症の OSAHS 患者が認められることの裏づけとなると思われた。

c. OSAHS と生活習慣病、肝機能障害、心疾患、動脈硬化との関連に関する研究

① OSAHS の死因のほとんどは心筋梗塞、脳血管障害であり、今回、疫学的調査により肥満、高血圧、耐糖能異常、高脂血症、脂肪肝、尿酸値の上昇といった心臓・脳血管疾患の古典的な危険因子が OSAHS 患者で高頻度にみられ、特に重症な患者で顕著であったことは、これらの因子が OSAHS における動脈硬化の進展に重要に関与していることを示唆している。さらに低酸素によって誘導され得る CRP、tissue factor (TF)、MCP-1 は OSAHS 患者における動脈硬化を促進させる古典的な危険因子とは独立した動脈硬化促進因子として、heat shock protein (Hsp) は動脈硬化への進展を抑制する因子

として、hepatocyte growth factor (HGF) は重症な低酸素血症を呈する患者において血管新生に関わる因子として OSAHS の病態に関与していることが示唆された。しかし、CRP に関しては肥満と最も関連しており、鼻マスク持続陽圧呼吸療法 (n-CPAP) 治療にても改善を示さず、OSAHS と CRP は必ずしも直接的に関連しないと考えられた。また、OSAHS 患者では夜間低酸素/再灌流ストレスにより、単球からの炎症性サイトカイン・ケモカイン (TNF- α 、MMP-9、MCP-1) の産生亢進、単球自身の動的機能の亢進、抗動脈硬化作用を持つアディポネクチンの分泌低下、接着分子の発現が惹起され、動脈硬化病変の形成・進展に関与する可能性が示唆された。これらの変化は長期 n-CPAP 治療で改善を認め、n-CPAP 治療は自覚症状、QOL の改善のみならず動脈硬化病変の進展予防にも有効と考えられた。

② 心疾患死の危険因子とされる QTc dispersion (QTcD) は OSAHS 患者の重症度に応じて、夜間睡眠中に延長を示し、n-CPAP 治療により改善を示したことから、OSAHS 患者では循環器疾患発症のリスクが高く、n-CPAP 治療により軽減する可能性を示唆した。

③ 重症の OSAHS の内、肥満患者の 35% は肝機能異常を示し、この異常は n-CPAP 治療にて改善し、1ヶ月、6ヶ月後においても改善していた。肥満患者に肝機能障害がみられた場合、OSAHS 関与の有無を考慮する必要がある。予後不良と考えられている非アルコール性脂肪肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis: NASH) の成因のひとつに OSAHS の関与を考える必要が考慮された。

d. 睡眠時無呼吸症候群と眠気・交通

事故に関する研究

運転免許を保持している 346 例の OSAHS 症例の内、過去の交通事故経験者は 52 例 (15%) であり、重症度に応じて傾眠の指標である Epworth Sleepiness Scale (ESS) の増加がみられた。重症度や ESS は交通事故の発生率増加とは単独では有意な相関を示さなかったが、ESS の異常高値、年齢で 30 歳代、高炭酸ガス血症は危険因子になり得ることが示唆された。しかし、ESS は個人によってばらつきが多く、n-CPAP 治療後に初めて治療前の状態が過眠傾向であったことを認識するといった response shift が認められた。OSAHS における日中の過度の眠気は重要な問題であり、response shift を考慮した評価が必要である。

e. 睡眠時無呼吸低呼吸症候群 (SAHS) の診断に関する研究

① SAS のスクリーニングにはより簡便な診断法の開発が望まれるが、微量のレーザー光による輝点の上下動の解析により呼吸運動のモニタリングが可能となる FG 視覚センサーにより解析した無呼吸、低呼吸時間と回数は終夜睡眠ポリグラフィ (PSG) による測定値とよく相関し、無拘束で検査が可能な FG 視覚センサーは SAS のスクリーニングツールとして有用であると考えられた。

② PSG や現在ある簡易診断器は時間とコストがかかり、健診などに用いるには不向きである。患者の背景情報や簡易に測定できる指標を用いて睡眠呼吸障害のスクリーニングツールの開発を試みた。その結果、性、年齢、BMI、鼾、血圧と日中の眠気の主観的尺度である ESS によるスクリーニング式が導かれた。

f. 閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (OSAHS) における QOL と病態に関する研究

OSAHS 患者では SF-36 で評価した健康関連 QoL は低下しており、いくつかの下位尺度は ESS と関連を認めた。また、中枢性無呼吸成分が健康関連 QoL に影響する可能性が示唆された。さらに詳細かつ縦断的検討には疾患特異的質問表が必要と考えられた。

4) 原発性肺高血圧症、慢性肺血栓塞栓症に関する共同研究

a. 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

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検討した。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のみであった。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。

b. 肺高血圧症の重症度評価、併用療法に関する研究

① 肺高血圧症 (PH) 患者に PET を用いて、PH により肥大した右室心筋のグルコース利用と右室負荷との関連とエポプロステノール (PGI_2) 持続静注療法の効果判定への有用性について検討した結果、PET は非侵襲的に右室負荷を評価でき、肺高血圧症患者の重症度評価、治療効果の判定に有用であった。

② PGI_2 と NO の併用療法は原発性肺高血圧症の患者の血行動態において PGI_2 単独投与に比べ、平均肺動脈圧、平均右房圧、肺血管抵抗を有意に低下させることを示し、慢性 PGI_2 使用下での NO の併用療法は有用であると考えられた。

c. 慢性肺血栓塞栓症 (CTEPH) の治療指針確立、発症素因に関する研究

CTEPH115 例について、画像診断を用いて血栓部位による病型分類を行い、内科治療例の予後、手術成績との関連を検討した。本邦では末梢血栓例が多く、術後の肺血管抵抗の低下が乏しいこと、手術成績との関連において抹消型では死亡例が多いこと、また中枢側血栓を有す重症内科例の予後が不良

であること、近年中枢血栓を有す手術例の手術成績が良好であることが判明した。また、ACE 他遺伝子と疾患感受性や予後との関連の検討をおこなった。ACE 遺伝子多型で DD タイプの予後が不良で、内科治療抵抗性であることを明らかにした。また本疾患は HLA-B*5201 および DPB1*0202 と有意に関連し、この関係は急性例には認められず、女性に多く深部静脈血栓症の頻度が低いわが国の症例の特徴であること、さらに、HLA-B-IKBL と DPB1-TAP MS マーカーにかけての範囲に、疾患と関連する領域があることを明らかにした。

D. 評価

1) 達成度について

《若年性肺気腫を含む COPD に関する共同研究》

① COPD をいくつかの phenotype に分け、その臨床的特徴を明らかにすること、phenotype に応じた治療戦略を構築すること、女性 COPD および若年発症 COPD の臨床的特徴を明らかにすることが目標であった。約 2 年間で 212 例と比較的多くの臨床データを集めることができ、HRCT 画像を用いて形態学的に分類した 4 つの phenotype の臨床的特徴を明らかにすることが出来た。さらに気腫性病変と気道病変を分けて喫煙感受性を考える必要性和治療に対する反応性の違いや病態生理学的検討から phenotype に応じた治療戦略を構築する必要性を明らかにすることができ、ほぼ目標を達成できたと思われるが、気道病変優位型、線維症合併型、女性 COPD、若年発症 COPD の症例数は未だ少なく、さらに症例数を増やす必要がある。

② 検診という多数例により、低 X 線量スクリーニング CT とスパイロメト

リーを用いた早期の肺気腫や COPD のスクリーニングの可能性を示すことができたが、偽陽性が多くさらに感度の良い解析ソフトや指標を開発する必要がある。在宅人工呼吸療法の現状把握に関して、当初の研究目標はほぼ達成できた。しかし在宅呼吸ケア患者へのアンケート調査が困難であり、介護・経済状況などの把握が不十分である。これに関しては、呼吸器学会在宅呼吸ケア白書の中で検討中である。

③ 動的肺過膨張、末梢気道病変、気道粘液過剰産生、急性増悪とウイルス気道感染、体重減少

の病態メカニズム、COPD 発症機序の解明および気道病変、気腫性病変と対応した喫煙感受性の新たな候補遺伝子の解明を通して、病態に応じた治療選択と新しい治療法の可能性にまで言及することができ、当初の目標をほぼ達成できた。

《LAM に関する共同研究》

詳細な LAM 個人調査票を用いた全国アンケート調査にて 170 名というこれまでに無い多くの臨床データを集めることができ、有効な治療法が無い現状が浮き彫りとなり、予後に関して新たな事実と問題点が明確となった。また、QOL アンケート調査や合計 4 回の LAM 患者会を開催し、社会的にも貢献できた。また、LAM の病態についても病理学的に検討が進み、今後重症度や進行度の判定を含めた新しい診断法や新しい治療法の開発に繋がる可能性を見出すことができ、当初の目的を達成できた。

《肥満低換気症候群・肺胞低換気症候群を含む睡眠時無呼吸低呼吸症候群に関する共同研究》

① 肥満低換気症候群 (OHS) の臨床像

に関する研究では 600 例以上という多数例の症例を検討でき、OHS の頻度はそれほど高くないことを報告できた。しかし、OHS 発症の因子については十分に解明できなかつた。閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸症候群 (OSAHS) の発症原因に関する研究では日本人に特有な顔面形態を証明できたと考える。しかし、正常コントロールとの比較が十分ではなく、さらなる検討が必要と考えられる。OSAHS の QOL が障害されているだけではなく、睡眠時の無呼吸低呼吸に伴う周期的な低酸素血症、覚醒反応による睡眠障害といったストレスが生活習慣病、肝機能障害、動脈硬化および心血管疾患発症に重要に関連していることを示し、n-CPAP 治療によりそのリスクを軽減できることを示すことができた。眠気・交通事故に関する研究においては交通事故の発生、作業上の事故の発生にも関わる、自覚的眠気について、OSAHS 治療後初めて患者が自覚することがあることを示した。また、OSAHS 患者では明らかに交通事故発生頻度は高いが、必ずしも重症度とは相関しない。しかしリスクの高い患者群を推測することの可能性を示すことができた。SAHS のスクリーニングツールを開発することは可能であったが、未だ十分な検証は出来ていない。以上、ほぼ全体的には目標を達成できたと思われる。

《原発性肺高血圧症、慢性肺血栓塞栓症に関する共同研究》

本邦における肺動脈肺高血圧症患者の背景となる遺伝子変異が一定の範囲で明らかとなった。また、PET が非侵襲的な肺高血圧症患者の重症度評価、治療効果の判定に有用であること、PGI₂ が効かなくなった症例や抵抗性を示す症例に対する NO などの併用療

法の臨床的可能性を示すことができた。しかし、PGI₂抵抗性を示す症例の遺伝子的な背景を詳細に検討することが出来ず今後の課題としたい。慢性肺血栓塞栓症（CTEPH）に関しては画像診断分類を確立し、治療選択指針を明確にした。また、本邦症例の特徴となる発症素因を明らかにし、当初の目的をほぼ達成した。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

《若年性肺気腫を含む COPD に関する共同研究》

① COPD の分類で適切なものは無く、むしろ一括して治療戦略を立てられている。我々のように HRCT を用いた形態学的特徴によって分類する試みは今までになく、各々の phenotype によって臨床的特徴が異なることが判明した。今後、phenotype の臨床的特徴に応じた治療戦略を効率よくたてることが出来、学術的に意義があると考える。また、女性喫煙者の増加および喫煙の低年齢化といった社会情勢から女性および若年発症 COPD に着目して検討した。この結果は禁煙の啓蒙活動に生かせることができ社会的意義が高い。

② わが国における在宅人工呼吸療法の現状が明らかとなり、諸外国との比較も可能になった。また今後の検討課題が明らかになり、在宅ケア実施施設、在宅呼吸ケア患者にとって非常に有用なものとなり、社会的意義が高い。

③ 肺容量減少術あるいは肺癌などによる切除肺標本を用いて、Laser capture microdissection (LCM) という新しい方法で細気管支上皮細胞や肺胞レベルの特定の細胞だけを採取し、遺伝子チップなどを用いて遺伝子レベルで肺の局所における COPD の病

態を分析することを可能にしたことは画期的であり国際的にも学術的にも意義が高い。また、COPD の病態や喫煙感受性を中枢気道病変、末梢気道病変、気腫性病変などに分けて検討をおこなう点が独創的で学術的意義が高い。

④ COPD の発症機序として、肺気腫の細胞死仮説は過去 40 年にわたり唱えられてきたプロテアーゼ仮説にチャレンジするとともに、互いに相補すべき存在であるとみなされている。本研究では細胞死だけにとどまらず、細胞老化による肺胞の再生障害という新しい概念を組み込むことにより、加齢と肺気腫の接点についてのブレークスルーを投じるとともに、細胞動態の多面的な異常から肺気腫の発症機序を説明しようとする総合的研究に発展した。さらに我々の仮説にもとづいた「肺胞細胞と防御」という新たな治療戦略は、世界的にも類をみない独創的な方法であり、有効な治療法が確立していない COPD に対する新しい治療手段を呈示しえた点で、学術的・国際的・社会的意義は大きい。

⑤ COPD において血漿グレリンと病態および栄養・代謝状態との関連を初めて明らかにした。栄養障害が COPD の予後や病態と密接に関連することから、摂食促進因子であるグレリンの意義を明らかにできたことは予後改善に寄与する新たな栄養治療の開発の面からも意義深い。

⑥ 風邪誘発による COPD 急性増悪は呼吸不全死に直結するため、原因ウイルスの感染予防・治療法および急性増悪の予防法の確立が求められている。風邪の主因であるライノウイルスの感染抑制薬が存在していない現在において、諸外国においても、本邦においても気道ウイルス感染の病態および

感染抑制方法、COPD 急性増悪予防方法について極めて関心が高く、私たちの研究成果が注目される理由であると考えている。

《LAM に関する共同研究》

① わが国において、これだけまとまった LAM の全国調査は初めてであり、LAM の実態が明らかとなったことにより、厚生労働省、特定疾患対策研究事業の難治性疾患克服研究事業の対象疾患に指定されたのを受けて社会的にも意義のある結果と考える。また、合計 4 回の国際的視野に立った LAM 患者会を開催し、全国から多数の医師と患者が集まり、さらに外国から第一人者を招いて勉強会を通して意見を交換できたことは社会的にも国際的にも意義があった。患者会との連携で行われた HR-QOL 研究は今後の臨床研究のありかたの一つとして極めて意味深い。

② LAM の進展にリンパ管新生の関与を初めて明らかにした点で、学術的・国際的・社会的意義は大きい。さらに、リンパ管新生機序の解明は、現在治療法の確立されていない本疾患において新しい治療法の開発につながる可能性が高く、意義深い成果である。一方、LAM の臨床的多様性と、表現型について明らかにし、あえて特異的な治療を試みる必要のない症例の存在を明らかにし、かつ、その判別のための指針を提供しえた点で、意義は大きい。

《肥満低換気症候群 (OHS)・肺泡低換気症候群を含む睡眠時無呼吸低呼吸症候群に関する共同研究》

① わが国を含めてアジア人の OSAHS 患者は肥満のない患者の割合が高いなど明らかに欧米と異なった特徴があり、顔面形態の差異が原因と考えら

れ、OSAHS の病態を考える上で学術的な意義がある。睡眠時無呼吸症候群が睡眠障害のみならず生活習慣病、動脈硬化、心臓血管疾患と密接な関係にあることが明らかとなり、OSAHS に対する n-CPAP 治療が心臓血管障害を予防し得る可能性があり、国民の健康保持において社会的意義がある。

② 日中の過度の眠気は OSAHS 患者の重要な症状であり、産業事故、交通事故、自己生産の低下にも関連して社会的に重要な問題である。しかも、自覚的症状に乏しく如何に患者をスクリーニングするかは重要な問題であり社会的意義がある。

《原発性肺高血圧症、慢性肺血栓塞栓症に関する共同研究》

肺動脈肺高血圧症患者の遺伝子変異については十分明らかにされていない。本邦患者の実態が明らかとなったことは国際的にも意義がある。わが国の慢性肺血栓塞栓症 (CTEPH) の画像および手術所見による分類と予後や成績の関係を初めて明らかにした。また、わが国の CTEPH には急性例と HLA 素因を異にし、病理学的には異なるものの高安動脈炎類似の血管炎に関連する患者群が存在することを初めて明らかにし、学術的な意義がある。

3) 今後の展望について

《若年性肺気腫を含む COPD に関する共同研究》

① 症例数の少ない気道病変優位型や線維症合併型 COPD phenotype および女性、若年発症 COPD 症例を協力施設を拡げて増やすと共に、phenotype に応じた治療戦略を構築する。

性差を含む喫煙感受性の差や禁煙にもかかわらず呼吸機能の低下が進行する群を気道病変および気腫性病変

に分けて遺伝子レベルでさらに検討を進めると共に進行を阻止できる新たな治療法を開発する。

② 低X線量スクリーニングCTを用いた肺気腫および COPD の早期発見をさらに精度の高いものにするると共に禁煙指導に繋げるためのシステム作りをおこなう。在宅人工呼吸療法の現状を把握するために、今後も2～3年に1回の全国調査をおこなう必要があると考え、次期調査の準備を開始する予定である。また、在宅呼吸ケア患者の介護・経済状況などの実態把握を行うため、呼吸器学会在宅呼吸ケア白書委員会で作業を開始している。

③ 手術で得られた肺標本、喀痰・気道分泌物、患者血液試料、気管支から採取された気道上皮の培養細胞などを用いて、分子生物学、細胞工学、遺伝子学的検討により肺気腫病変、細気管支病変、中枢側気道病変の病態解析をさらに進め、新しい治療方法を確立する。

④ ウイルス感染などによって引き起こされる急性増悪の機序や呼吸器悪液質とよばれる体重減少の解明をさらに進めるとともにこれらに対する新しい治療法の確立を目指す。

⑤ 肺気腫モデルマウスを用いて、肺加齢関連遺伝子群、喫煙感受性関連遺伝子群のデータに基づき、ターゲット遺伝子の絞り込みと、同定遺伝子に即した機能解析実験をおこなうことにより、さらなる病態解明と共に再生医療の可能性を検討する。

《LAMに関する共同研究》

① LAM の診断および治療指針の作成をおこなう。

② 外国での疫学調査との比較検討と追跡調査をおこなう。

③ ホルモン療法に対する評価と新し

い治療法の開発について、国際比較を含めた国際共同臨床研究を行う。

④ LAM 細胞とリンパ管内皮細胞および肥満細胞との相互作用機序の解析、治療判別式の有用性に関するプロスペクティブな多施設共同研究を遂行する。

《肥満低換気症候群・肺泡低換気症候群を含む睡眠時無呼吸低呼吸症候群に関する共同研究》

① OSAS の最重症型である OHS は、頻度は低いものの予後不良であることが明らかになっているので、原発性肺泡低換気症候群とともにその予後を含めた実態について全国疫学調査をおこなうとともに、動物モデルを用いた基礎的研究を基盤として、遺伝的要因も含め中枢性呼吸調節系における病態のメカニズムを解析し、新たな薬物療法の可能性を追求する。

② 問診表および FG 視覚センサーや感圧型圧力センサーといった無拘束の診断器を用いた睡眠時無呼吸低呼吸症候群 (SAHS) のスクリーニング法の開発と検証を進めていく。

③ 閉塞性 SAHS における高血圧、高脂血症、耐糖能異常、動脈硬化および心臓・脳血管疾患などの合併症の機序をアディポサイトカインを含め、分子生物学および遺伝子レベルで解明し、n-CPAP 療法がこれらの合併症を予防し得るかを実際に多施設共同研究で臨床検討をおこなう。

④ 閉塞性 SAHS における上気道の閉塞部位をセファログラム、3次元CT、MRIを用いて評価し、nCPAP 以外の治療法(口腔内装具など)の有効性と適応を検討するとともに、発症しやすい要因について遺伝学的に検討をすすめる。

《原発性肺高血圧症、慢性肺血栓塞栓

症に関する共同研究》

① 臨床調査個人票から、両疾患の本邦における、臨床病態、症状、素因、検査所見の陽性率や重症度、長期予後、治療法の現況を明らかにする。

② 肺動脈肺高血圧症において PGI₂ に対して治療抵抗性を示す患者の遺伝的背景および一酸化窒素など PGI₂ 以外の薬物との併用療法の効果の検討をおこない、効率的な治療選択法の解明を目指す。

③ 慢性肺血栓塞栓症 (CTEPH) の重症中枢血栓例における最近の手術成績の改善や内科的治療例の予後が不良であることを考慮した治療指針の作成を行う。また、今回絞り込まれた領域の遺伝子の機能解析を行い、わが国症例を特徴づける CTEPH の発症機序を明らかにする。

4) 研究内容の効率性について

《若年性肺気腫を含む COPD に関する共同研究》

① 約2年間で212例のCOPDのHRCT画像を含めた幅広い臨床的データの解析ができ、今後の phenotype に応じた治療戦略の構築のための基礎データを集めることができた。しかし、症例数の少ない phenotype や女性および若年発症 COPD については未だ不十分であり協力施設を増やして今後さらに検討する必要がある。

② 在宅人工呼吸療法の現状把握のためのアンケート調査の回収率が悪く、効率性の点から今後の課題だと考える。次期調査までに、病院抽出の方法、アンケート内容の見直しが必要である。

③ 病態の解明や疾患感受性の各検討ともに、研究実施期間内に評価に耐える研究データが蓄積され、効率的に実施されたと考える。

《LAM に関する共同研究》

約1年半で170のLAM症例の臨床的データの解析ができ、今後の診断基準の作成や治療指針作成のための基礎データを効率よく集めることができた。また、順天堂医院におけるLAM症例の集積と順天堂LAMレジストリーへの登録システムを早期に確立していたため、基礎・臨床面とも順調に研究が遂行可能であった。

《肥満低換気症候群・肺胞低換気症候群を含む睡眠時無呼吸低呼吸症候群に関する共同研究》

睡眠時無呼吸症候群と合併症との関連についての研究では個別の研究が多く、今後は多施設でおこなうとともにn-CPAPなどの治療効果においては、randomized controlled trial (RCT) と大規模研究をおこなっていく必要がある。

《原発性肺高血圧症、慢性肺血栓塞栓症に関する共同研究》

肺動脈肺高血圧症患者総数は極めて少ないことを考慮すると、一定の研究効率は達成できた。また、慢性肺血栓塞栓症に関しては3年間で140例の遺伝子解析を行い、また新しい治療指針作成に必要な解析を行うことができた。

E. 結論

《若年性肺気腫を含む COPD に関する共同研究》

COPD は気腫性病変、細気管支および中枢側気道病変からなり、それぞれの障害の優位性によりいくつかの phenotype に分けられ、臨床的特徴や治療に対する反応性が異なることや、それぞれの病変部位における病態生