

Attenuates Allergic Inflammation in a Murine Model of Asthma. English Oral Session, 第46回日本呼吸器学会総会, 2006.

Hamada K, Suzaki Y, Ito T, Miyamoto K, Kimura H: Air-Pollutant aerosol accelerates airway remodeling of allergic asthma in a juvenile murine model. English Oral Session, 第46回日本呼吸器学会総会, 2006.

寺西 融、友田恒一、吉川雅則、米田和之、玉置伸二、福岡篤彦、伊藤武文、小林 厚、木村 弘: COPD患者における血中アディポネクチンの検討. 第46回日本呼吸器学会総会, 2006.

小林 厚、吉川雅則、友田恒一、米田和之、玉置伸二、福岡篤彦、牧之段 潔、児山紀子、鈴木崇浩、寺西 融、木村 弘: COPD患者における血漿グルタミン濃度の検討. 第46回日本呼吸器学会総会, 2006.

米田和之、吉川雅則、伊藤武文、友田恒一、福岡篤彦、玉置伸二、牧之段 潔、児山紀子、鈴木崇浩、寺西 融、小林厚、木村 弘: COPD患者における全身性炎症と蛋白・アミノ酸代謝の変化. 第46回日本呼吸器学会総会, 2006.

友田恒一、吉川雅則、新妻克宜、大崎茂芳、木村 弘: ヒト肺におけるコラーゲン線維の配向性. 第46回日本呼吸器学会総会, 2006.

浜崎直樹、今井照彦、谷口夏子、柴五輪男、眞島利匡、寺本正次、鴻池義純、木村 弘: 胸膜下病変に対する超音波B-FLOWの有用性. 第46回日本呼吸器学会総会, 2006.

須崎康恵、濱田 薫、伊藤利洋、宮本謙一、木村 弘: ケモカイン受容体CCR5拮抗薬による喘息発症抑制効果. 第46回日本呼吸器学会総会, 2006.

児山紀子、鈴木崇治、山内基雄、牧之段 潔、玉置伸二、福岡篤彦、友田恒一、吉川雅則、濱田薫、木村 弘、石指宏道、八木秀男、松本雅則、藤村吉博: 閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) 患者におけるVWF及びADAMTS13酵素活性の解析. 第46回日本呼吸器学会総会, 2006.

玉置伸二、鈴木崇治、山内基雄、福岡篤彦、牧之段 潔、児山紀子、米田和之、友田恒一、吉川雅則、木村 弘: 閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) 患者における血中多量体アディポネクチンの検討. 第46回日本呼吸器学会総会, 2006.

鈴木崇治、山内基雄、友田恒一、玉置伸二、福岡篤彦、牧之段 潔、児山紀子、米田和之、寺西 融、吉川雅則、木村 弘: 閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) における末梢血単球のNF- κ B活性の検討. 第46回日本呼吸器学会総会, 2006.

福岡篤彦、牧之段 潔、吉川雅則、玉置伸二、児山紀子、鈴木崇治、山内基雄、友田恒一、小林 厚、木村 弘: 閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) とメタボリック症候群 (MS) 合併症例の検討. 第46回日本呼吸器学会総会, 2006.

牧之段 潔、吉川雅則、福岡篤彦、玉置伸二、児山紀子、鈴木崇浩、山内基雄、友田恒一、木村 弘: OSAS患者におけるレプチンと換気応答との関連. 第46回日本呼吸器学会総会, 2006.

田村猛夏、岡本行功、徳山 猛、春日宏友、木村 弘、成田亘啓: 肺野所見0型の元石綿工場従業員における呼吸機能の検討. 第46回日本呼吸器学会総会, 2006.

田村猛夏、徳山猛、畠山雅行、塚口勝彦、宮崎隆治、木村 弘、成田亘啓: 健康診断を実施して. 第46回日本呼吸器学会総会シンポジウム, 2006.

玉置伸二、福岡篤彦、山内基雄、牧之段 潔、児山紀子、鈴木崇浩、吉川雅則、木村 弘: 閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) における低酸素ストレスにより、末梢血単球の浸潤能は亢進する. 第103回日本内科学会総会, 2006.

吉川雅則、伊藤武文、福岡篤彦、友田恒一、米田和之、牧之段 潔、児山紀子、木村 弘: COPD患者における Catabolic/anabolic バランスと栄養障害の関連. 第16回日本呼吸管理学会学術集会, 2006.

須崎康恵、濱田 薫、伊藤利洋、木村 弘: ケモカイン受容体CCR5阻害による喘息発症抑制効果. 第56回日本

アレルギー学会秋季学術大会,2006.

福岡篤彦、牧之段 潔、山内基雄、児山紀子、玉置伸二、吉川雅則、木村 弘：閉塞型睡眠時無呼吸症候群（OSAS）患者でのCPAP療法のadherenceとQOL性格検査に関する検討.第7回日本QOL学会,2006.

Chin K. New and unconventional application of NPPV (e.g. weaning, immunocompromised patients, post-surgical respiratory distress): potential benefits and risks. Workshop 1. Noninvasive positive pressure ventilation: principles and practice. The 11th congress of the Asian Pacific Society of Respiriology (APSR), Kyoto 2006.

Takahashi K, Chin K, Akamizu T, Sumi K, Nakamura T, Kangawa K, Mishima M. Elevated acylated ghrelin may accelerate body weight gain in patient with obstructive sleep before treatment. American Thoracic Society 2006 San Diego 2006

陳 和夫(回答者) 佐々木文彦(出題者) 睡眠時無呼吸症候群：キーパッドカンファレンス 第46回 日本呼吸器学会 東京 2006

陳 和夫 病院内と在宅でのNPPV管理の実際。(ランチョンセミナー) 第16回日本呼吸管理学会 札幌 2006

陳 和夫 高齢者睡眠時無呼吸(SAS)の治療は持続陽圧呼吸(CPAP)が第一選択である。Pro. 老年医療におけるControversy. 第48回日本老年医学会 金沢 2006

陳 和夫 慢性呼吸不全に対する酸素療法 教育ワークショップ 酸素療法ガイドライン—理論と実践— 第16回日本呼吸管理学会 札幌 2006

陳 和夫 睡眠時無呼吸症候群とメタボリックシンドローム。シンポジウム—睡眠と循環制御— 第27回日本循環制御医学会総会 東京 2006

高橋憲一、陳和夫、赤水尚史、角謙介、中村敬哉、寒川賢治、三嶋理晃. 閉塞型睡眠時無呼吸症候群（OSAS）における血中アシル化グレリンの検討. 第46回 日本呼吸器学会 東京 2006

高橋憲一、陳和夫、角謙介、中村敬哉、大森一史、土井拓、池田義、米田正始、三嶋理晃. 非侵襲的陽圧換気（NPPV）が乳児期開心術後呼吸不全に有効であった2例. 第16回呼吸管理学会 札幌 2006.

木村智樹, 近藤康博, 谷口博之, 長谷川隆一, 川瀬正樹: 呼吸器内科病棟における急性期NPPV管理の現状と問題点. 第33回日本集中治療医学会学術集会 2006・3 大阪

長谷川隆一, 川瀬正樹, 市原利彦, 味岡正純, 近藤康博, 谷口博之: ICUにおける経管栄養と人工呼吸管理 第33回日本集中治療医学会学術集会 2006・3 大阪2006

谷口博之, 近藤康博, 長谷川隆一: [イブニングシンポジウム] 非侵襲的人工呼吸管理（NPPV）. 第46回日本呼吸器学会学術講演会 2006・6 東京

長谷川隆一, 谷口博之, 近藤康博, 木村智樹, 西山理, 加藤景介: “Rescue therapy”としてのhigh frequency oscillatory ventilation (HFOV)の効果. 第46回日本呼吸器学会学術講演会 2006・6 東京

有菌信一, 小川智也, 渡辺文子, 近藤康博, 木村智樹, 西山理, 加藤景介, 谷口博之: COPD患者の重症度別による1年間の呼吸リハビリテーションの効果. 第46回日本呼吸器学会学術講演会 2006・6 東京

村田直彦, 加藤景介, 西山理, 木村智樹, 近藤康博, 谷口博之: 意識障害を伴う重症呼吸性アシドーシス症例に対する急性期NPPVの効果. 第46回日本呼吸器学会学術講演会 2006・6 東京

谷口博之: [イブニングシンポジウム] 非侵襲的人工呼吸管理（NPPV）. 第46回日本呼吸器学会学術講演会 2006・6 東京

谷口博之: [教育ワークショップ] 酸素療法ガイドライン—理論と実践 急性呼吸不全への対応方法. 第16回日本呼吸管理学会学術集会 2006・7 札幌

谷口博之: [イブニングセミナー] 呼吸管理における非侵襲的モニタリング NPPVにおけるモニタリング. 第16回日本呼吸管理学会学術集会 2006・7 札幌

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許権取得

特許申請中

発明の名称：ライノウイルス感染予防剤

出願者：山谷睦雄、安田浩康、佐々木英忠

出願番号：特願2004-98995号

出願準備中

発明者：栗原裕基、大内尉義、長瀬隆英、山口泰弘

発明の名称：筋ジストロフィー症の病態モデル哺乳動物、及びその製造方法

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

リンパ脈管筋腫症 Lymphangiomyomatosis
(LAM) の
治療と管理の手引き・診断基準

リンパ脈管筋腫症lymphangiomyomatosis (LAM) の治療と管理の手引き

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班

信州大学医学部内科学第一講座 林田 美江、藤本 圭作、久保 恵嗣
順天堂大学医学部呼吸器内科 瀬山 邦明
近畿中央胸部疾患センター 井上 義一

手引きの利用に際して

リンパ脈管筋腫症（LAM）は稀少疾患であるが、基礎研究の進歩や臨床経験の蓄積により新たな知見が得られ、その臨床像や病態の理解には着実な進歩がみられる。一方、治療に関しては、稀少疾患であるがゆえに比較対照臨床治験を組むことは困難であり、学問的評価に耐えうる確立された治療法はないのが現状である。LAMの臨床像や経過が症例毎に多様であることも、治療効果を正しく評価する上での問題点である。そのため、以下に記載する治療、管理は、現在までに発表された論文¹⁻⁶⁾や症例報告⁷⁾、報告書⁸⁻¹¹⁾、米国LAM患者会から出版されたハンドブック¹²⁾、LAMの診療経験が豊富な医師の意見、などに基づきまとめられた手引きであり、個々の症例の実情に合わせてご参照いただきたい。

治療の考え方

LAMでは、主として、肺、体軸リンパ節系（骨盤腔、後腹膜腔、縦隔など）にLAM細胞の増殖を認める。LAMの病変部位や程度、気胸、乳糜胸水、乳糜腹水などの合併病態の有無、等は症例毎に多様であるが、肺病変の程度が生命予後にとって最も重要である。一般に、肺病変は進行性で、呼吸機能検査成績（特にFEV₁とDLCO）は経年的に悪化する 경우가多いが、その進行速度は個人差が大きい。

LAMの発症と進行には女性ホルモンの関与が推測されるため、従来からホルモン治療が行われ、呼吸機能の悪化を抑制あるいは安定化したとする報告がある一方、その効果については否定的見解が多い。しかし、現時点でLAMの進行を確実に防止できる有効な治療法はなく、かつ、実施可能な治療としてはホルモン治療しかないため、なんらかの治療的介入が望まれる場合には、やむなくホルモン療法が実施されている。なお、ホルモン治療の実施に際しては、生理的閉経年齢よりあまりに早期に閉経することの弊害（更年期障害、骨粗鬆症、特にプロゲステロン療法では心疾患、など）、LAMという疾患特有のQOL低下¹³⁾、も考慮しなければならない。

上記のような背景から、ホルモン治療は、生命予後に最も重要である肺病変が進行性に悪化する症例に考慮する。平成15・16年度に「呼吸不全に関する調査研究」班が実施したLAM全国調査⁸⁾によれば、気胸の既往がなく労作性呼吸困難（MRC2以上）を契機にLAMと診断された症例（呼吸困難発症群）は、気胸を契機に診断された症例（気胸発症群）より有意に診断時の呼吸機能が悪く予後は不良であった。また、呼吸困難発症群は気胸発症群よりも診断確定後のFEV₁、FEV₁/FVC、DLCOも有意に速く悪化していた⁸⁾。すなわち、呼吸困難発症群は、気胸発症群より病態が早く進行し、そのため、進行を緩徐にする、あるいは抑制するために治療的介入が望まれる群である可能性がある。

従って、労作性呼吸困難がない場合は経過観察のみで良いと思われるが、労作性呼吸困難を認める症例では、年齢、妊娠等の希望などを考慮して、ホルモン治療を検討する。呼吸機能検査（FEV₁、DLCO）、胸部HRCTでの嚢胞性変化等の推移をみるのが、LAMの活動度を評価する上で参考となる。繰り返す気胸等で拘束性障害を来たして労

作性呼吸困難を生じている症例や呼吸機能検査を実施することが困難な症例では総合的に判断する。

なお、以下に具体的薬物名を挙げてLAMに対する治療等を説明するが、現時点で保険適応の認められた医薬品はない。

治療と管理の実際

A. ホルモン治療

1. LH-RHアゴニストによる偽閉経療法（GnRH療法）

処方例：

- | | | |
|-------------------------|---------------|-----------------|
| ①酢酸リュープロレリン | 1.88mg | 皮下注、4週毎 |
| ②酢酸ゴセレリン | 1.8mg | 皮下注、4週毎 |
| ③酢酸ブセレリン | 1.8mg | 皮下注、4週毎 |
| ④酢酸プセレリン ^{註1)} | 1回300 μ g | 左右の鼻腔に各1噴霧、1日3回 |

2. プロゲステロン療法^{註2)}

- | | | |
|--------------------|---------|--------------|
| ①カプロン酸ヒドロキシプロゲステロン | 125mg/A | 1.5~2A筋注、2週毎 |
| ③酢酸メドロキシプロゲステロン | 15mg | 分3 毎食後 |

注1) 経鼻吸収薬は簡便であるが、1日3回噴霧しなければならないため、コンプライアンス不良となる可能性がある。

注2) プロゲステロン治療はGnRH療法より経済的負担が少ないが、月1回投与で効果が期待できるLH-RHアゴニストによる偽閉経療法が推奨される。プロゲステロン筋注製剤の血中濃度は7~10日で消失し、また、内服でのプロゲステロン血中濃度は不安定であるためである。また、欧米で第1選択に使用されるデボ・プロベラ（酢酸メドロキシプロゲステロン）は4週毎の筋注製剤で利用しやすいが、日本では未発売である。

注3) エストロゲン受容体拮抗剤としてクエン酸タモキシフェンがあるが、標的細胞によっては受容体刺激作用を示す事があるため推奨されない。

3. 外科的卵巣摘出術

上記のホルモン療法により、呼吸機能が安定化、或いは悪化スピードが緩徐となった症例では、外科的卵巣摘出術を考慮することもある。しかし、外科的卵巣摘出術をホルモン治療の第一選択とすることは推奨されない。

B. 気管支拡張療法

閉塞性換気障害の顕著な症例では、慢性閉塞性肺疾患（COPD）での投与法に準じて気管支拡張療法を行うことにより、自覚症状の軽減、QOLの向上が期待できる。息切れの程度に併せて、長時間作用型抗コリン薬、 β_2 刺激薬の吸入（LABA）か貼付薬および徐放性テオフィリン製剤を単独、あるいは併用により使用することを推奨するが、適時、短時間作用型の抗コリン薬および β_2 刺激薬を併用することも可能である。

処方例：

- | | |
|-----------------|-----------------------------|
| ①臭化チオトロピウム水和物 | 1カプセル(18 μ g)吸入/日 |
| ②キシナホ酸サルメテロール | 1ディスカス吸入(50 μ g)/回、2回/日 |
| ③塩酸ツロブテロール（テープ） | 1枚(2mg)/日貼付 |
| ④徐放性テオフィリン製剤の内服 | （用法、用量は血中濃度にて判断） |

C. 気胸

肺虚脱度に応じた通常の気胸治療方針に準じて治療を行う。LAMは気胸を繰り返すことが多く、気胸とそれに対する治療を反復することにより不完全・不規則な胸膜癒着を生じ、高度の拘束性換気障害に陥る症例が経験される。従って、再発予防を意識し治療を選択することが重要な点である⁶⁾。気胸を繰り返す場合には、なるべく早い段階で

内科的胸膜癒着術（OK-432、塩酸ミノサイクリン、自己血などの癒着剤）、外科的胸膜癒着術（胸膜焼灼、剝離など）、あるいはセルロースメッシュやフィブリン糊による外科的臓側胸膜補強術、等による再発防止策を積極的に考慮する。一般に、これらの処置により生じる拘束性換気障害は日常生活に支障が生じる程ではない。ただし強力な胸膜癒着術は、肺移植術の際に出血、手術時間の延長などの問題を生じる可能性がある。胸膜癒着術の既往は肺移植の適応外とはみなされていない⁶⁾。

D. 乳糜胸水・乳糜腹水

脂肪制限食を指導する。食事や生活の指導、利尿剤などの治療では管理が困難な症例には、何らかの処置が必要となる。貯留量が多く自覚症状が強い胸水例は、胸膜癒着術を行う。腹水貯留例では腹腔静脈シャント留置が必要となる。乳糜液を頻回に穿刺・排液すると、栄養障害やリンパ球減少による免疫力低下が生じる可能性があり注意が必要である。コントロール困難例にホルモン療法が有効であった報告がある。

E. 血管筋脂肪腫angiomyolipoma

腎臓に好発するが、時に、肝臓、子宮、リンパ節、肺、血管、等の部位にも発生する。腫瘍の発育は様々であり、定期的な画像検査（CTや超音波検査）が必要である。一般に、腎機能障害が出現することは少ない。治療方針の選択に際しては、泌尿器科、腎臓内科、消化器外科などの関連診療科と連携して選択するが、概ね、大きさと自覚症状により以下のような対応が望ましい。

①腫瘍径 < 4 cmで自覚症状なし：

年1回の画像検査で経過観察。

②腫瘍径 ≥ 4~5 cmで自覚症状なし：

6ヶ月毎の画像検査で経過観察。

ただし、自覚症状がなくても、出血などの症状出現のリスクがあり、治療を考える場合もある。

③腫瘍径 ≥ 4~5cmで自覚症状あり（腰部の痛み、血尿などの出血、嘔気など）：

腫瘍の塞栓療法あるいは外科的摘出術を検討する。

F. 後腹膜や骨盤腔のlymphangioliomyoma

Lymphangioliomyomaの有無、合併する場合の大きさや数、は症例により様々である。これらの“肺外LAM”が主病変で肺LAMは軽微である症例も存在する。一般に、lymphangioliomyomaは柔らかな腫瘤で、理学的に触知することは困難で、自覚症状も乏しい。骨盤腔に巨大なlymphangioliomyomaが有りながら妊娠・出産を問題なく経験した症例もある。悪性リンパ腫との鑑別が問題となるが、lymphangioliomyomaではリンパ流の停滞により大きさに日内変動があることが参考になる⁴⁾。経過観察のみで良い場合がほとんどであるが、大きさや症状を考慮して治療方針を決定する。

G. 呼吸不全

COPDに準じた呼吸リハビリテーションを試みる。適応あれば在宅酸素療法を実施する。

H. 肺移植

最大限の内科治療を実施しても呼吸不全が進行し、短期的予後しか期待できない場合に考慮する。目安としては、常時、酸素療法が必要になった時期が妥当であろう。

I. 妊娠・出産

必ずしも禁忌とは言えない。妊娠の可否は、妊娠・出産の及ぼすLAMの病勢への影響と、その時点でのLAMによる呼吸機能障害の程度、の2つの因子を加味して慎重に考える必要がある。妊娠に伴う生理的負荷に耐えうる心呼吸機能の十分なゆとりがあることが前提である。LAMによる呼吸機能障害が軽度で妊娠・出産に耐えうる症例では、

以下の2つの情報を提供し十分に説明した上で、挙児希望に対して慎重に対応する（①妊娠・出産を契機にLAMが増悪したとする症例報告があり、LAMが進行あるいは増悪する可能性、周産期に気胸を合併する、等のリスクがある、②妊娠・出産前後で呼吸機能に変化を認めなかった症例、通常の出産が可能であった症例、も経験されている）。なお、LAMの全国調査⁸⁾では、45%の症例に出産歴があり（2回以上の出産経験は26%）、出産経験群での生存率の低下は認められなかったものの、重症例では妊娠・出産が控えられた、あるいは、しないよう指導された可能性が指摘されている。

J. 航空機による旅行

気胸の発生するリスクを説明する必要があるが、そのリスクを定量的に指摘することは困難である。準呼吸不全の症例では、機内の気圧低下により、搭乗中は酸素吸入が必要となる可能性がある。在宅酸素療法を実施している症例では、大気圧下での酸素流量のおおよそ2倍が必要になると見込まれる。

参考文献：

- 1) Taylor JR, Ryu J, Colby TV, et al: Lymphangiomyomatosis. Clinical course in 32 patients. *N Engl J Med* 323:1254–1260, 1990.
- 2) Kitaichi M, Nishimura K, Itoh H, et al: Pulmonary lymphangiomyomatosis: a report of 46 patients including a clinicopathologic study of prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med* 151:527–533, 1995.
- 3) Johnson SR, Tattersfield AE: Decline in lung function in lymphangiomyomatosis: relation to menopause and progesterone treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 160:628–633, 1999.
- 4) Avila NA, Bechtel J, Dwyer AJ, et al: Lymphangiomyomatosis: CT of diurnal variation of lymphangiomyomas. *Radiology* 221:415–421, 2001.
- 5) Taveira-DaSilva AM, Stylianou MP, Hedin CJ, et al: Decline in lung function in patients with lymphangiomyomatosis treated with or without progesterone. *Chest* 126:1867–1874, 2004.
- 6) Almoosa KF, Ryu JH, Mendez J, et al: Management of pneumothorax in lymphangiomyomatosis: effects on recurrence and lung transplantation complications. *Chest* 129:1274–1281, 2006.
- 7) Rossi GA, Balbi B, Oddera S, et al: Response to treatment with an analog of the luteinizing-hormone-releasing hormone in a patient with pulmonary lymphangiomyomatosis. *Am Rev Respir Dis* 143:174–176, 1991.
- 8) 林田美江、他: 肺リンパ脈管筋腫症に関する全国疫学調査. 厚生労働省難治性疾患呼吸不全に関する調査研究 平成16年度研究報告書 p102–105, 2005.
- 9) 佐藤輝彦、他: 当科におけるリンパ脈管筋腫症42例の治療経験. 厚生労働省難治性疾患呼吸不全に関する調査研究 平成16年度研究報告書 p109–112, 2005.
- 10) 井上恵美、他: 難治性疾患呼吸不全に関する調査研究 平成16年度研究報告書 p113–116, 2005.
- 11) 大家晃子、他: リンパ脈管筋腫症患者の健康関連-Quality of Life 調査(中間報告)、厚生労働省難治性疾患呼吸不全に関する調査研究 平成16年度報告書, p106–108, 2005.
- 12) The LAM Foundation. The LAM Handbook 2004.

《リンパ脈管筋腫症Lymphangiomyomatosis(LAM) 診断基準》

I. 主要事項

(1) 年齢と性別

通常、生殖可能年齢の女性に発症する。閉経後の女性に診断される場合もある。
結節性硬化症(tuberous sclerosis complex, TSC)に合併するLAMは、稀に男性にもみられる。

(2) 主要症状および臨床所見

LAMは早期例では無症状のこともあるが、労作性呼吸困難、気胸に伴う胸痛、咳、痰、血痰などの呼吸器症状で発症することが多い。稀に胸郭外症状で発症することもある。

(2) - 1 胸郭内病変による症状および所見

- 労作性呼吸困難 (74%)*
- 気胸 (53%)
- 咳 (32%)
- 痰 (少量) (21%)
- 血痰 (8%)
- 乳糜胸水 (7%)

(2) - 2 胸郭外病変による症状および所見

- 乳糜腹水 (5%)
- 後腹膜腔～骨盤腔のLymphangiomyomaや腎血管筋脂肪腫に伴う諸症状
(腹部膨満感、腹痛・腹部違和感、下肢のリンパ浮腫、血尿など)

*カッコ内は厚生労働省LAM全国疫学調査(平成15-16年)による診断時における症状および所見の頻度。

(3) 検査所見

(3) - 1 胸郭内病変

- ①胸部単純エックス線写真：軽症例では異常を検出し得ないことがある。
 - a. 網状粒状影、スリガラス影などの間質性陰影
(慢性型の間質性肺炎と異なり肺容積の減少はない)
 - b. 肺過膨張、肺野の透過性亢進、血管影の減少
 - c. 気胸 (稀に両側性)
 - d. 胸水貯留
- ②胸部CT：高分解能CT撮影(スライス厚1～2mm)が推奨される。
 - a. 境界明瞭な薄壁を有する嚢胞(数mm～1cm大が多い)が、両側性、上～下肺野に、びまん性あるいは散在性に、比較的均等に、正常肺野内に認められる。Multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia (MMPH)病変に相当して辺縁のはっきりしない小粒状影が認められることがある。
 - b. 気胸
 - c. 胸水貯留
 - d. 縦隔リンパ節腫大
 - e. 胸管の拡張

- ③呼吸機能検査：早期の症例では異常を認めないこともある。FEV₁およびFEV₁/FVC、DLcoの低下、RVおよびTLCの増加、がみられる。なお、DLcoの低下は病初期から高頻度に検出される。
- (3) - 2 胸郭外病変：腹部～骨盤部画像検査で以下を認める場合がある
- a. 腎血管筋脂肪腫
(血管筋脂肪腫(angiomyolipoma, AML)は、稀に肝などにみられることもある)
 - b. 後腹膜～骨盤腔のリンパ節腫大 (lymphangioliomyoma)
 - c. 腹水貯留
- (3) - 3 血液・生化学的検査
血清ACE上昇を認める場合があるが、診断に有用な検査項目は知られていない。

(4) 病理組織学的所見

LAMの基本的病変は平滑筋様細胞(LAM細胞)の増生である。集簇して結節性に増殖する。病理組織学的にLAMと診断するには、このLAM細胞の存在を証明することが必要である。肺(嚢胞壁、胸膜、細気管支・血管周囲など)、体軸リンパ節(肺門・縦隔、後腹膜腔、骨盤腔など)に病変を形成し、リンパ管新生を伴う。

(4) - 1 LAM細胞の所見

①HE染色

LAM細胞の特徴は、①細胞は紡錘形～類上皮様形態を呈し、②核は類円形～紡錘形で、核小体は0～1個、核クロマチンは微細、③細胞質は好酸性もしくは泡沫状の所見を示す。

②免疫組織化学的所見：

LAM細胞は、抗 α -smooth muscle actin (α -SMA)抗体、抗HMB45抗体(核周囲の細胞質に顆粒状に染色)、抗estrogen receptor(ER)抗体、抗progesterone receptor(PR)抗体などに陽性を示すが、LAM細胞はこれらすべてに陽性となるわけではない。特にLAM細胞に特異的な抗HMB45抗体の陽性率は低く、HMB45陽性のLAM細胞を検出できない場合もしばしばある。

(4) - 2 LAM細胞の病理学的診断基準

病理診断確実：(4)-1-①+(4)-1-②のHMB45(+)

病理診断ほぼ確実：(4)-1-①+(4)-1-②のHMB45(-)だが α -SMA(+)+ER(+)+PR(+)

(5) 鑑別すべき疾患

以下のような肺に嚢胞を形成する疾患を除外する。

ブラ、プレブ

COPD(慢性閉塞性肺疾患)

ランゲルハンス細胞組織球症(ヒスチオサイトーシスXの中で肺好酸球性肉芽腫症)

シェーグレン症候群に伴う肺病変

リンパ球性間質性肺炎lymphocytic interstitial pneumonia(LIP)

アミロイドーシス(のう胞性肺病変を呈する場合)

空洞形成性転移性肺腫瘍

II. 診断基準

1 組織診断確実例

I. 主要事項の(1)があり、無症状(胸部検診異常影)あるいは(2)のいずれかの項目があり、(4)の病理診断確実、(5)をすべて除外できる。

2 組織診断ほぼ確実例

I. 主要事項の(1)があり、無症状(胸部検診異常影)あるいは(2)のいずれかの項目があり、(4)の

病理診断ほぼ確実、(5)をすべて除外できる。

3 臨床診断ほぼ確実例

I. 主要事項の(1)および(2)のいずれかの項目があり、(3)-1-①-aがあり、(5)をすべて除外できて、次のうちいずれかを認めるかまたは合併するもの。

- i) (3)-1-③のいずれかの呼吸機能検査項目における異常値
- ii) (3)-2-aの画像診断あるいは病理診断
- iii) (3)-2-bの画像診断
- iv) 結節性硬化症の確実な臨床診断

III. 参考事項

- 1) LAMは特徴的な臨床像が揃っている場合臨床診断可能であるが、病理による確定診断をめざして生検を行うことが推奨される。
- 2) 胸部単純エックス線写真は検出感度が低く、軽症の症例では異常を検出し得ない。
LAMの肺病変の有無の判定には高分解能CT撮影が必要である。
- 3) 女性で、喫煙歴のない、あるいは喫煙歴の軽度である若年性COPDではLAMである可能性を考慮すべきである。

IV. 臨床病型

結節性硬化症(TSC)*の合併の有無により、以下の2病型に分類する。

- 1. 孤発性リンパ脈管筋腫症 sporadic LAM
- 2. TSC合併のリンパ脈管筋腫症 TSC-LAM

*TSCの診断は、難病情報センターhttp://www.nanbyou.or.jp/sikkan/024_i.htm、あるいはRoach ER et al. J Child Neurol 13: 624-628, 1998に準じる

V. 重症度分類

LAMは全身性疾患であり多様な病像を呈する。LAMの重症度を包括的に示すことは困難であるため、予後に最も関係する肺LAMの重症度の目安を示す。

<u>安静時動脈血ガス(PaO₂)</u>		<u>6分間歩行時のSpO₂**</u>
I度	80Torr ≤ PaO ₂	90%未満の場合はIII度にする
II度	70Torr ≤ PaO ₂ < 80Torr	90%未満の場合はIV度にする
III度	60Torr ≤ PaO ₂ < 70Torr	測定不要
IV度	PaO ₂ < 60Torr	**危険な場合は測定不要

研
究
報
告

肺気腫の発症におけるtransforming growth factor beta1 遺伝子多型の関連

信州大学医学部内科学第一講座

伊東 理子 花岡 正幸 Yunden Droma 漆畑 一寿

安尾 将法 小松 佳道 藤本 圭作 久保 恵嗣

同 法医学教室

太田 正穂

はじめに

喫煙がchronic obstructive pulmonary disease (COPD)の主要な危険因子であることは周知の事実であるが、喫煙者の中でCOPDを発症する者が数%~数10%であることは、COPDの発症に遺伝的背景が関与することを示唆している。COPDの発症に関与すると考えられる多くの遺伝子について、その多型とCOPDの発症との関連が検討されてきたが¹⁾、transforming growth factor beta1 (TGF- β 1) 遺伝子は、そのような候補遺伝子の一つである。

TGF- β 1は、種々の細胞の増殖・分化、細胞外マトリックス産生、アポトーシス、さらに免疫機能に関与するサイトカインで²⁾⁻⁴⁾、TGF- β 1の活性を制御するintegrin subunit β 6の欠損マウスモデルでは、TGF- β 1活性化の欠如、matrix metalloproteinase-12(MMP12)産生増加、elastinの分解を認め、加齢に伴い気腫化が進行するが、integrin subunit β 6を遺伝子導入するか、TGF- β 1遺伝子を活性化させると気腫化は起こらないと報告されており、TGF- β 1には肺の気腫化を防ぐ働きがあると考えられている⁵⁾。一方、interleukin-13の遺伝子導入マウスモデルでは、MMP9依存性のTGF- β 1の活性化とsmall airwayの線維化を認めたと報告されており、TGF- β 1が気道のリモデリングに関与することが示唆されている⁶⁾。以上から、TGF- β 1は、肺実質における肺気腫性変化と、気道におけるリモデリングの双方に関与している可能性が考えられている。

また、ヒトではTGF- β 1遺伝子のいくつかのSingle nucleotide polymorphism (SNPs)がTGF- β 1産生量に関与するとの報告があり^{7) 8)}、欧米におけるCOPDのcase control studyでは、control群でTGF- β 1産生が多い

とされるalleleを保有する率が高いと報告されている^{9) 10)}。

目的

COPDの中で肺気腫に注目し、TGF- β 1遺伝子に存在するSNPs (Table2) の遺伝子頻度について喫煙歴のあるコントロール群と比較検討し、日本人における肺気腫の発症とTGF- β 1遺伝子との関連を検討する。また、肺気腫群における呼吸機能検査データとSNPsの関連を検討する。

対象

信州大学医学部附属病院を受診した喫煙者で気管支拡張薬投与20分後のFEV_{1.0}/FVC<70%を満たし、COPD以外の気流制限を呈する疾患を除外した105名のCOPD患者の中で、high-resolution computed tomography (HRCT)を施行され、Goddardらの方法で%Low Attenuation Areas(LAA)を評価、5%以上のLAAを認める70名を肺気腫群とした。一方、当科関連施設の間人ドック、健康診断を受診した、50歳以上、8 pack years以上の喫煙歴を有し、FEV_{1.0}/FVC>70%、%FVC>80%を満たす健康人99名をcontrol群とした。Control群でHRCTを施行した者のうち、明らかなLAAを有する者は除外した。

方法

肺気腫群、control群の血液サンプルより、QIA ampR DNA Blood Mini kit(QIAGEN, Tokyo)を用いてDNA抽出を行った。TGF- β 1の8つのSNPs (promoter

region:rs2241712,rs1982072,rs1800469;exon1:rs1982073; intron2:rs2241716,rs4803455;3' genomic region:rs6957,rs2241718)についてTaqMan プローブとリアルタイムPCRシステム (ABI7500リアルタイムPCR)を用いてタイプングを行った。Mann-Whitney U testを用いて患者背景を比較、Chi-square testを用いて、各SNPsの遺伝子頻度を比較検討した。Logistic regressionを用いて、肺気腫群、control群の年齢、喫煙歴、性別を補正し、SNPsと肺気腫の関連を検討した。Pair-wise linkage disequilibrium(LD)に基づき、haplotype構造を解析し、

Table 1. Characteristics of study subjects and the baseline of the spirometry data

	Emphysema phenotype†	Controls
Number, n	70	99
Male, n	65	97
Age (year)	70.9±7.4*	59.5±7.5
Smoking (pack-years)	64.3±24.8*	59.5±7.2
FEV ₁ (liter)	1.2±0.5*	2.7±0.5
FEV ₁ (% pred)	53.8±23.0*	99.2±12.5
FEV ₁ /FVC (%)	45.1±10.9*	81.2±5.8

Abbreviations: COPD=chronic obstructive pulmonary diseases; FEV₁= forced expiratory volume in 1 second; FVC= forced vital capacity. n = number
Data are expressed as mean ± SD.

*P < 0.001 compared with controls by the Mann-Whitney U test.

Table 2. The allelic frequencies of the SNPs in the *TGFB1* gene in the cases and controls

SNPs	Loci	Allele1 / Allele2	Allelic Frequencies				P values	
			Emphysema phenotype		Control		Emphysema vs Control*	adjusted† additive/dominant
			Allele1	Allele2	Allele1	Allele2		
rs2241712	prom.	G / A	G (0.56)	A (0.44)	G (0.51)	A (0.49)	ns	ns/ ns
rs1982072	prom.	A / T	A (0.56)	T (0.44)	A (0.51)	T (0.49)	ns	ns/ ns
rs1800469	prom.	C / T	C (0.56)	T (0.44)	C (0.51)	T (0.49)	ns	ns/ ns
rs1982073	exon1	T / C	T (0.56)	C (0.44)	T (0.53)	C (0.47)	ns	ns/ ns
rs2241716	intron2	G / A	G (0.62)	A (0.38)	G (0.64)	A (0.36)	ns	ns/ ns
rs4803455	intron2	A / C	A (0.57)	C (0.43)	A (0.52)	C (0.48)	ns	ns/ ns
rs6957	3'UTR	G / A	G (0.77)	A (0.23)	G (0.78)	A (0.22)	ns	0.01/0.02
rs2241718	3'UTR	T / C	T (0.83)	C (0.17)	T (0.86)	C (0.14)	ns	0.01/0.01

Abbreviations: COPD = chronic obstructive pulmonary diseases; ns = no significance; prom. = promoter region; SNPs = single nucleotide polymorphisms; TGFB1 = transforming growth factor beta 1 gene; A = adenine; C = cytosine; G = guanine; T = thymine; additive = additive genetic model; dominant = dominant genetic model

*The comparisons of the allele frequencies between the two groups were performed by Chi-square test.

†P values after adjusting age, sex and smoking history.

Table 3. Pair-wise LD of the 8 SNPs of the *TGFB1* gene in the COPD with emphysema phenotype and controls*

SNPs	rs2241712	rs1982072	rs1800469	rs1982073	rs2241716	rs4803455	rs6957	rs2241718
			(Block 1)				(Block 2)	
rs2241712	-	1.00	1.00	1.00	0.97	0.87	0.32	0.44
rs1982072	1.00	-	1.00	1.00	0.97	0.87	0.32	0.44
rs1800469	0.94	0.94	-	1.00	0.97	0.87	0.32	0.44
rs1982073	0.98	0.98	0.92	-	0.94	0.85	0.33	0.46
rs2241716	0.89	0.89	0.85	0.88	-	0.97	0.26	0.24
rs4803455	0.87	0.87	0.89	0.89	0.95	-	0.28	0.48
rs6957	<0.01	<0.01	0.08	<0.01	0.02	0.09	-	1.00
rs2241718	0.09	0.09	0.12	0.07	0.01	0.07	1.00	-

Abbreviations: COPD = chronic obstructive pulmonary diseases; LD = linkage disequilibrium; SNPs = single nucleotide polymorphisms; TGFB1 = transforming growth factor beta 1 gene.

*Each SNP marker was positioned in the order from 5'- untranslated region (UTR) to 3'-UTR of the *TGFB1* gene. The degree of LD of the complex COPD patients is indicated by the Lewontin's D' (<http://www.r-project.org/>) in the lower left triangle, and of control smokers in the upper right triangle in the Table. When the D' exceeds 0.8, the two SNPs were considered in LD (within the square).

肺気腫群とcontrol群でその頻度を比較検討した。さらに、肺気腫群において、呼吸機能データとSNPsの相関についてlogistic regressionを用いて検討した。

結果

肺気腫群とcontrol群の背景をTable1に示す。Control群は50歳以上で抽出したが、肺気腫群と比較し、低年齢で喫煙指数が低いという結果であった。各SNPsの遺伝子頻度 (Table2) は、Chi-square testでは、肺気腫群とcontrol群で有意差を認めなかったが、年齢、喫煙歴、性別を補正すると、肺気腫とrs6957,rs2241718の間に相関を認めた (additive genetic model及びdominant genetic model: p < 0.05)。Table3にcontrol群におけるLDを示す。Promoter regionのrs2241712,rs1982072,rs1800469と exon1のrs1982073, intron2のrs2241716,rs4803455は相互に強いLDを示し、3' genomic region:rs6957,rs2241718も相互に強いLDを示した。Table4に肺気腫群とcontrol群におけるcommon haplotypeの頻度を示す。Haplotype3の頻度について肺気腫群、control群間で有意差を認めた (p < 0.05)。肺気腫群における呼吸機能検査データの中で、気管支拡張薬吸入後の%FEV_{1.0}とrs1800469,rs1982073

に相関を認めた (p < 0.05) (Table5)。

考察

今回の検討で、TGF-β1遺伝子の3' genomic regionにおける2つのSNPs (rs6957,rs2241718)と肺気腫、promoter regionにおけるrs1800469及びexon1におけるrs1982073と気管支拡張薬吸入後の%FEV_{1.0}との間に相関関係を認め、日本人における肺気腫の発症にTGF-β1遺伝子多型が関与する可能性が示唆された。白人種においては、CelodanらがBoston Early-Onset COPD studyのfamily studyで、%FEV_{1.0}とrs2241712,rs6957,rs2241718に相関を認め、National Emphysema

Table 4. Haplotype structures of the SNPs in the *TGFBI* gene in cases and controls*

	Haplotype		
	1	2	3
rs2241712 (G→A) ↑	G	A	G
rs1982072 (A→T)	A	T	A
rs1800469 (T→C) ↓	T	C	T
rs1982073 (C→T)	C	T	C
rs2241716 (G→A) ↑	G	A	G
rs4803455 (C→A) ↓	C	A	C
rs6957 (A→G) ↓	A	A	G
rs2241718 (C→T) ↓	C	C	T
Freq. in controls	0.41	0.23	0.04
Freq. in emphysema type	0.39	0.25	0.10
P (Emphysema vs Controls)	0.67	0.71	0.02
OR (95% CI) (Emphysema vs Controls)			2.67 (1.11-6.38)

Abbreviations: A = adenine; C = cytosine; CI = confidential interval; COPD=chronic obstructive pulmonary diseases; Freq. = frequency; G = guanine; OR = odds ratio; SNPs= single nucleotide polymorphisms; T = thymine, TGFBI=transforming growth factor beta 1.

*Haplotype frequencies were estimated by algorithms in the R package 'haplo.stats' in the R Project for Statistical Computing (<http://www.r-project.org/>). The designation of haplotype structure is given in Arabic numeral. The comparisons of the frequencies of haplotype between the two groups were performed by chi-square test. **Bold** type indicates the significant haplotype structure.

Table 5. Associations of the SNPs of *TGFBI* gene with airway obstruction in case group*

SNPs	Emphysema phenotype	
	Pre-BD %FEV ₁	Post-BD %FEV ₁
rs1800469	ns	0.008
rs1982073	ns	0.002

Abbreviations: BD = bronchodilator; COPD=chronic obstructive pulmonary diseases; %FEV₁= percentage of the predicted forced expiratory volume in 1 second; ns=no significance; SNPs= single nucleotide polymorphisms; TGFBI=transforming growth factor beta 1 gene.

*The numbers in the table show the P values of the multivariable logistic regression after adjusting for age, sex and smoking history.

Treatment Trialのcase control studyでは、rs2241712, rs1800469, rs1982073と肺気腫を有する重症COPDに関連を認めたと報告されており¹⁰⁾、白人と日本人との間で関連するSNPsが異なるという結果であった。これは、主に人種による遺伝的異質性が影響していると考えられた。Haplotype構造について、白人ではrs2241712, rs1800469とrs1982073の間では、中等度のLDを示したのに対し、日本人ではいずれも強いLDを示した。またcommon haplotypeの頻度についても、日本人ではhaplotype1 : 0.25, haplotype2 : 0.48, 白人では、haplotype1 : 0.41, haplotype2 : 0.23と兩人種間で相違を認め、遺伝的異質性が示唆された¹⁰⁾。一方、日本人と人種的に近い韓国人においてはCOPDとrs2241712, rs1800469, rs1982073に関連を認めなかったと報告されており¹¹⁾、我々の結果と一致する結果であった。

TGF-β1遺伝子多型のうち、rs1800469, rs1982073はTGF-β1産生に関与することが報告されているが、今回肺気腫と相関を認めた、rs6957, rs2241718については、その機能が解明されておらず、今後検討が必要と考えられる。

結 論

日本人において肺気腫の発症にTGF-β1遺伝子多型が関与する可能性がある。

参考文献

- 1) Hersh CP, Demeo DL, Lange C, et al. Attempted Replication of Reported Chronic Obstructive Pulmonary Disease Candidate Gene Associations. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2005;33:71-78
- 2) Sporn MB, Roberts AB. Transforming growth factor-β multiple actions and potential clinical applications. *JAMA* 1989;262:938-41
- 3) Letterio JJ, Roberts AB. Regulation of immune responses by TGF-β. *Annu Rev Immunol* 1998;16:137-61
- 4) Amelia Sanchez-Capelo. Dual role for TGF-β1 in apoptosis. *Cytokine & Growth Factor Reviews* 2005;16:15-34
- 5) Morris, D.G., Huang, X., Kaminski, N., et al. Loss of integrin alpha(v)beta6-mediated TGF-beta activation causes Mmp-dependent emphysema. *Nature* 2003;22:169-173
- 6) Lee CG, Homer RJ, Zhu Z, et al. Interleukin-13 induces tissue fibrosis by selectively stimulating and activating transforming growth factor beta(1). *J Exp Med* 2001;194:809-821
- 7) Grainger, D. J., Heathcote, K., Chiano, M., et al. Genetic control of the circulating concentration of transforming growth factor type β1. *Hum. Mol. Genet* 1999;8:93-97
- 8) Suthantiran, M., Li, B., Song, J.O., Ding et al. Transforming growth factor-beta 1 hyperexpression in African-American hypertensives: A novel mediator of hypertension and/or target organ damage. *PNAS* 2000;97:3479-84

- 9) Wu, L. , Chau, J. , Young, R.P. , Pokorny, V. et al. Transforming growth factor—beta(1) genotype and susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2004;59:126—129
- 10) Celedon, J.C. , Lange, C. , Raby, BA. et al. The transforming growth factor— β 1(TGFB1) gene is associated with chronic obstructive pulmonary disease(COPD) *Hum. Mol. Genet* 2004;13:1649—56
- 11) Yoon HI, Silverman EK, Lee HW, et al. Lack of association between COPD and transforming growth factor—beta1 (TGFB1) genetic polymorphisms in Koreans. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10:504—509

北海道COPDコホート研究第2報

肺気腫病変の程度から見たCOPDの病型分類と その臨床的特徴

牧田比呂仁²⁾, 松澤 伸之¹⁾, 南須原康行²⁾,
別役 智子²⁾, 北海道COPDコホート研究グループ

はじめに

慢性閉塞性肺疾患（COPD）には多くの病型が存在することが知られており（1,2）、前回の報告で対象患者を病期・重症度別に分けて観察すると、同じ病期の患者で同程度の気流制限を呈するにもかかわらず、その患者の肺気腫の程度は個体差がきわめて大きく、CT所見上は肺気腫が全く存在しないか、あるいは軽度であっても気流制限が強い症例が少なからず存在していることを報告した。また、 β_2 刺激薬吸入後の1秒量の可逆性は、肺気腫の重症度には依存せず、むしろ個体差が大きい。つまり、この結果は肺気腫の程度で可逆性が決まるのではなく、別の決定因子があることを示唆した。

今回我々は、気流制限の可逆性決定因子を明らかにするとともに、気流制限や気流制限の可逆性には関与が少ないと考えられた肺気腫病変の臨床的意義に関し検討した。

対象と方法

対象は2003年5月から2005年4月までに登録された40歳以上の臨床的に安定したCOPD患者274症例（男性258名、女性16名）である。全例喫煙歴を有し、 $\alpha 1$ アンチトリプシン欠損症例は含まない。

北海道大学病院を中心に下記の9病院の協力により研究は計画された。札幌南病院、北海道社会保険病院、市立札幌病院、岩見沢労災病院、岩見沢市立病院、市立小樽病院、札幌社会保険総合病院、勤医協中央病院、天使病院。

1)北海道大学大学院医学研究科呼吸器内科学分野

2)北海道大学病院第一内科

COPDの診断は日本呼吸器学会のガイドラインに従い、気管支拡張薬吸入後の1秒率が70%未満の症例とした（3）。臨床的に診断された気管支喘息症例は除外した。少なくとも5年間の呼吸機能の経年変化を観察するため、フォローアップが困難な症例や肺機能の測定に影響を与えるような症例は除いた。また、12時間以上の在宅酸素療法施行患者、広範囲な結核後遺症を有する症例、肺癌、間質性肺炎、気管支拡張症の合併症例、肺切除施行例は除外した。また、高血圧合併症例で非特異的な β_2 遮断薬の使用者も、気管支拡張薬（ β_2 刺激薬）による気流制限可逆性に影響を与えるため本解析からは除外した。

病歴（現病歴・既往歴・家族歴）の聴取は、登録時にすべての被験者について、医師あるいはコーディネーターによりインタビュー方式にて施行した。また、呼吸器疾患に特異性の高いSt. George's Respiratory Questionnaire（SGRQ）を用いQOL調査も同時に施行した（4）。また、IgE,好酸球数を含む血液生化学検査と同意を得られた場合には遺伝子採取用採血も行った。

呼吸機能検査は、臨床安定期であることと気管支拡張薬の休止を医師、コーディネーター、検査技師の3者により厳密に確認した後に施行した。スパイロメトリーの測定には、全施設でローリングシール型の測定機器（FUDAC,フクダ社、CHESTAC,チェスト社）を用いた。気流制限の可逆性の評価は、全例スパーサーを用いて気管支拡張薬（salbutamol,0.4mg）を吸入し、吸入前と吸入後30分にスパイロメトリーを施行して評価した。検査結果は、日本呼吸器学会の基準に従い、3回以上の良好なフローボリューム曲線が得られ、少なくとも2回の1秒量測定値の差が200ml未満であることを確認した際に採用した。肺拡散能力はsingle breath法で測定し、ヘモグロビンで補正した後、DLco/VAをBurrowの予測式より求めた対予測値で表した（5）。

高分解能CT (HRCT) は、140kVp,150mA,scan time 0.75s, 4detector, 1mm collimation, 6-7helical pitch、深吸気位で撮影した。左右の上肺野(大動脈弓レベル)、中肺野(気管分岐部)、下肺野(右横隔膜上2-3cm)、計6イメージについて、3人の呼吸器科医により、視覚的に低吸収域の占める割合をスコア化した。CTスコアは、一部修正したGoddard分類を用い、低吸収域<5%(0.5点)、5%≤低吸収域<25%(1点)、25%≤低吸収域<50%(2点)、50%≤低吸収域<75%(3点)、75%≤低吸収域(4点)とし、各々の症例についての平均値をCTスコアとした(6)。肺気腫の程度により以下の3病型に分類して臨床症状や気流閉塞の可逆性を比較検

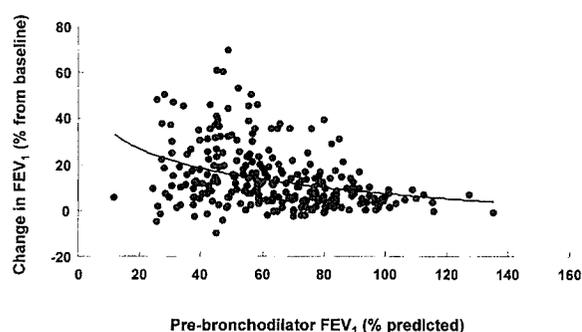


図1: 気管支拡張薬吸入前の1秒量と吸入薬使用前後の1秒量の変化率の関係。対標準1秒量の可逆率は、個体差が大きい。しかし、対標準1秒量の低下と伴にβ刺激薬吸入による1秒量の可逆性が増加する。

表1. Patients characteristics (1秒量の可逆性の有無)

	Reversibility <15%	Reversibility ≥15%	p ^a
Number	161	85	
Age (mean, SD)	68.7 (8.5)	70.9 (7.5)	0.044
Sex (male/female)	150/11	81/4	0.51
Smoking (pack-years, SD)	62.7 (30.5)	64.3 (31.1)	0.7
Smoking status (current/past)	45/116	19/66	0.34
BMI (SD)	22.2 (2.97)	22.6 (3.53)	0.31
Pre-bronchodilator FEV ₁ (%predicted, SD)	64.7 (21.2)	41.7 (13.3)	<0.00001
GOLD stage ^b			
1	51	5	<0.00001
2	75	41	
3	30	34	
4	5	5	
DLco/VA (%predicted, SD)	63.3 (23.4)	65.5 (24.6)	0.51
CT score (SD)	1.39 (0.90)	1.37 (0.90)	0.87
Log EOS (SD)	2.19 (0.32)	2.27 (0.34)	0.068
Log IgE (SD)	1.82 (0.72)	1.72 (0.68)	0.32
Atopy (%) ^c	24.5	22.2	0.69
Regular usage of β2-stimulant (%)	27.3	41.2	0.027
Arg46Gly			
Arg/Arg	51	24	0.39
Arg/Gly	72	34	
Gly/Gly	38	27	
Glu79Gln			
Glu/Glu	135	65	0.23
Glu/Gln	25	17	
Gln/Gln	0	1	

^a Comparisons were made between patients with 15% or more reversibility and without reversibility by chi-square test or two-sample t test where appropriate.

^b GOLD stage I is defined as FEV₁/FVC<70% and FEV₁>80%predicted;

GOLD stage II: FEV₁/FVC<70% and 50%predicted<FEV₁≤80%predicted;

GOLD stage III: FEV₁/FVC<70% and 30%predicted<FEV₁≤50%predicted;

and GOLD stage IV: FEV₁/FVC<70% and FEV₁ ≤30% predicted.

^c Atopy was defined as positive specific IgE responses to at least one of 10 common inhaled allergens.

討した。軽症肺気腫または肺気腫なし群:CTスコア<1未満(平均低吸収域15%未満)、中等症肺気腫群:CTスコア1以上2.5未満(平均低吸収域15%以上、50%未満)、重症肺気腫群:CTスコア2.5以上(平均低吸収域50%以上)。

統計処理:3群間の検定にはone way ANOVAを用い、post-hocテストにはscheffeを用いて各群間比較を行った。p<0.05を有意とした。また、比率の検定にはκ²検定を使用した。測定値は、平均±標準誤差、または中央値(範囲)で表した。3群間のSGRQ値に関する検定は、トレンド・テストを用いた。

(倫理面への配慮)

すべての患者において、調査開始時に同意説明文章を用いてコホート調査と遺伝子調査の内容を説明し、それぞれ書面で同意を取得した。

研究結果

図1にCOPD患者における気管支拡張薬吸入前の1秒量と吸入薬使用前後の1秒量の変化率の関係を示す。対標準1秒量の可逆率は、個体差が大きい。しかし、対標準1秒量の低下と伴にβ₂刺激薬吸入による1秒量の可逆性が高いCOPD症例が増加することが示された。

表1に1秒量の可逆率15%で分けたCOPD病型の特徴を示す。年齢、性別、喫煙指数、喫煙状況、BMI、肺拡

表2. 気管支拡張薬による1秒量の可逆性を規定する因子(ステップワイズ重回帰分析)

Model 1 (N=246)

1. 独立変数 Delta FEV₁ (ml)

	Coefficient	t-value	p-value
Smoking status	0.122	1.96	0.051
Pre-bronchodilator FEV ₁ (%predicted)	-0.0042	-3.23	0.0014
CT score	-0.072	-2.27	0.024
Log[eosinophil count]	0.15	1.8	0.073
ADRB46	0.098	2.43	0.016
Adjusted R ² =0.091 (SE 0.42)			

2. 独立変数 DeltaFEV₁/predicted FEV₁

	Coefficient	t-value	p-value
Age	0.0051	1.65	0.099
Smoking status	0.12	2.16	0.031
Pre-bronchodilator FEV ₁ (%predicted)	-0.0037	-3.12	0.002
CT score	-0.072	-2.55	0.011
ADRB46	0.079	2.42	0.016
Adjusted R ² =0.095(SE 0.38)			

3. 独立変数 DeltaFEV₁/prebronchodilator FEV₁

	Coefficient	t-value	p-value
Smoking status	0.15	2.59	0.01
Pre-bronchodilator FEV ₁ (%predicted)	-0.012	-10.2	<0.0001
CT score	-0.068	-2.41	0.017
ADRB46	0.077	2.36	0.019
Adjusted R ² =0.33(SE 0.38)			

*Variables that had an F-value ≥ 3.0 were entered into each model.

散能力、肺気腫の程度、末梢血好酸球数血清総IgE、IgE-RAST、 β_2 刺激薬受容体遺伝子多型に1秒量の可逆性の有無による有意差を認めなかった。1秒量の可逆率15%以上のCOPDは、可逆率が15未満のCOPDと比較して、有意に気管支拡張薬吸入前1秒量が低値であり、 β_2 刺激薬の使用率が高かった。

表2にCOPDにおける気流制限可逆性の決定因子について検討したステップワイズ回帰分析の結果を示す。年

Model 2 (N=161)

1. 独立変数 Delta FEV1 (ml)

	Coefficient	t-value	p-value
Smoking status	0.15	2.04	0.043
Pre-bronchodilator FEV1(%predicted)	0.0027	1.7	0.09
ADRB46	0.11	2.52	0.013
Adjusted R ² =0.053 (SE 0.42)			

2. 独立変数 DeltaFEV1/predicted FEV1

	Coefficient	t-value	p-value
Age	0.0077	2.27	0.024
Smoking status	0.14	2.25	0.026
Pre-bronchodilator FEV1(%predicted)	0.0033	2.46	0.015
ADRB46	0.11	2.83	0.0053
Adjusted R ² =0.095 (SE 0.35)			

3. 独立変数 DeltaFEV1/prebronchodilator FEV1

	Coefficient	t-value	p-value
Age	0.0063	1.89	0.06
Smoking status	0.16	2.53	0.012
Pre-bronchodilator FEV1(%predicted)	-0.0041	-3.05	0.0027
ADRB46	0.11	2.86	0.0048
Adjusted R ² =0.15 (SE 0.35)			

ADRB 46: β_2 アドレナリン受容体遺伝子多型 (アミノ酸 16)

CT score: 視覚的にスコア化した肺気腫の重症度

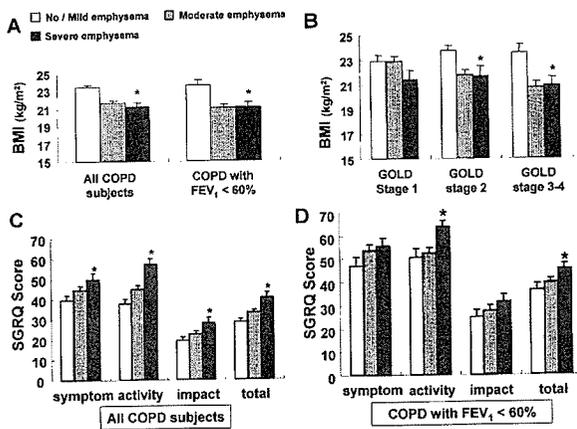


図2: 肺気腫の重症度によるBMIとQOLを示す。□: 平均CTスコア1未満(平均低吸収域15%未満)、▨: 中等症肺気腫群: CTスコア1以上2.5未満(平均低吸収域15%以上、50%未満)、■: 重症肺気腫群: CTスコア2.5以上(平均低吸収域50%以上)。平均±[SEM]。図2-Aに示すように肺気腫重症例でBMIの有意な低下が認められた。図2-Bで示すようにこの低下はCOPDの重症度(気流制限の程度)に比例するが、1秒量が60%未満の症例で検討し3群間の平均1秒量(気流制限の程度)を揃えた場合にも、肺気腫重症例でBMIの有意な低下が認められた。図2-C-Dに肺気腫の重症度とQOLの関係を示す。QOLは呼吸器疾患に特異的な指標であるSGRQを使用し、SGRQスコアが高値ほどQOLが低下していることを示す。すべての指標で肺気腫が悪化するほどQOLが有意に低下し、この関係は3群間の平均1秒量(気流制限の程度)を揃えた場合にも同様であった(図2-D)。

齢、性別、喫煙指数、喫煙状況、BMI、気管支拡張薬吸入前の対予測1秒量、肺気腫の程度を表すCTスコア、末梢血好酸球数、血清総IgE、 β_2 アドレナリン受容体(β_2 受容体)遺伝子多型(アミノ酸16、27)を独立変数とし、従属変数を1秒量の変化率(Δ 1秒量/気管支拡張薬吸入前の1秒量)、(Δ 1秒量/対標準1秒量)、気管支拡張薬前後の1秒量の変化量(Δ 1秒量)とし検討した。 β_2 受容体遺伝子多型を測定しえた全COPD症例をモデル1(n=246)、可逆性15%未満のCOPD症例をモデル2(n=161)とし解析した(表2)。

モデル1では上記の3つの可逆性を示す指標のいずれの指標を独立変数としても、その決定因子は気管支拡張薬吸入前の1秒量、肺気腫の程度を表すCTスコア、喫煙状況、 β_2 受容体遺伝子多型(アミノ酸16)であり、これらの因子からなる線形モデルの決定係数R²はそれぞれ0.091、0.095、0.33であった。また、モデル2で可逆性15%未満のCOPD症例で解析すると、1秒量の可逆性と有意に関連を認めた因子は、いずれの指標を独立変数としても、気管支拡張薬吸入前の1秒量、喫煙状況、 β_2 受容体遺伝子多型(アミノ酸16)であり、これらの因子からなる線形モデルの決定係数R²はそれぞれ0.053、0.095、0.15であった。

以上のように、ステップワイズ回帰分析の結果は、図1、表1で認めた結果と同様に、気流制限の強い患者ほど β_2 刺激薬吸入による1秒量の改善が見られる症例が多いことを示している。

次に肺気腫の重症度がCOPD患者に及ぼす臨床的意義を明らかにする目的で、BMIとSGRQで評価したQOLの関係を図2に示した。図2-Aに示すように肺気腫重症例でBMIの有意な低下が認められた。図2-Bで示すようにこの低下はCOPDの重症度(気流制限の程度)に比例するが、1秒量が60%未満の症例で検討し3群間の平均1秒量(気流制限の程度)を揃えた場合にも、肺気腫重症例でBMIの有意な低下が認められた。また、肺気腫の重症度とQOLの関係では、すべての指標で肺気腫が悪化するほどQOLが有意に低下し(図2-C)、この関係は3群間の平均1秒量(気流制限の程度)を揃えた場合にも同様であった(図2-D)。

考案

本研究は第一報に引き続き、COPDの病型分類の特徴を検討している。今回特に β_2 刺激薬吸入による気管支拡張効果の程度に着目した。今回の検討で気流制限の強

い患者ほど、 β_2 刺激薬吸入による1秒量の改善が見られる症例が多い、または、喫煙者より、非喫煙者、 β_2 アドレナリン受容体(β_2 受容体)遺伝子多型(アミノ酸16) Arg/ArgよりGly/Glyでより1秒の改善が見られた。

この β_2 刺激薬吸入による1秒量の可逆性試験の結果は、肺気腫の重症度には依存せず、重症肺気腫症例でも充分薬物効果が期待できることを明らかにした。

一方、肺気腫の重症度はCOPD患者のBMIとQOLに有意に影響しており、COPDの重症度である気流制限以外の臨床的意義を肺気腫病変が示しているものと考えられた。CelliらはCOPDの予後を予測する指標として、気流制限の重症度に加え、BMIや労作時の呼吸困難の程度の重要性を指摘し、これらの因子を加味した簡便な指標としてBODE indexを提唱している(7)。我々の結果は肺気腫病変の悪化と、BMIの低下やQOLの悪化が関連していることを示しており、今後肺気腫病変の進展経過を追い分析することにより、予後に関連する病態解明に気流制限以外の因子を顕在化させることが期待できる。

今後は気管支病変の解析を進めるとともに、さまざまな病型分類に基づいて疾患の自然歴、急性増悪の程度を追跡する計画である。

結 論

COPDの気流制限の可逆性は1秒量の低下、禁煙、 β_2 受容体遺伝子多型(アミノ酸16、Gly/Gly)によって少なくとも一部は有意に影響を受ける。肺気腫病変の重症度は、特に可逆率が15%未満の症例で気流制限の可逆性には影響しないが、BMIとQOLに悪影響を与える。

謝 辞

本研究は研究室スタッフをはじめとして、以下の多くの共同研究施設、共同研究者のご協力により、おこなわれてきたものであり、ここに深く謝意を表します。(敬称略)KKR札幌病院：川上義和、西浦洋一、斉藤拓志、福家聡、岩見沢労災病院：木村清延、中野郁夫、五十嵐毅、岩見沢市立総合病院：上村明、白間信行、北海道社会保険病院：秋山也寸史、岸不盡彌、札幌社会保険総合病院：高岡和夫、土肥勇、市立札幌病院：小倉滋明、秋江研志、市立小樽病院：中野 剛、竹藪公洋、勤医協中央病院：伊志嶺篤、中野亮司、天使病院：神島薫、長谷川靖、北海道大学医学部保健学科：宮本顕二、放射線科：小野寺祐也、宮坂和男、第一内科：長井桂、伊藤洋子、

細川剛、長谷川大、遺伝子解析：小畑佳子、吉岡香奈、秋山智子、北海道COPDコホート研究会：牧田比呂仁、三原敦子、足利秀香、高木優子

参考文献

- 1) NHLBI/WHO Workshop Report. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Updated 2003.
- 2) Boschetto P, Miniati M, Miotto D, et al. Predominant emphysema phenotype in chronic obstructive pulmonary. *Eur Respir J*. 2003; 21(3):450-4.
- 3) 日本呼吸器学会COPDガイドライン第2版作成委員会(編)：COPD(慢性閉塞性肺疾患)診断と治療のためのガイドライン第2版。メディカルレビュー社、東京、2004
- 4) Anthonisen NR, Wright EC, the IPPB Trial Group. Bronchodilator response in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 814-819.
- 5) 日本呼吸器学会呼吸機能検査ガイドライン—スパイロメトリー、フローボリューム曲線、肺拡散能力—メディカルレビュー社、東京、2004
- 6) Goddard PR, Nicholson EM, Laszlo G, Watt I. Computed tomography in pulmonary emphysema. *Clin Radiol*. 1982; 33:379-387.
- 7) Celli BR, MacNee W; ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; 23:932-46.