

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19年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 久保 惠 嗣

平成20(2008)年3月

目 次

班員名簿

I. 総括研究報告	
呼吸不全に関する調査研究	1
II. 班全体研究報告	25
III. 分担研究報告	
呼吸不全の病態と治療に関する臨床的検討	61
	久保 恵 嗣
1. COPD増悪が肺機能に及ぼす影響と増悪に関連する因子の解析	68
2. 肺リンパ脈管筋腫症(Lymphangiomyomatosis:LAM)における、 matrix metalloproteinase-7(MMP-7)とcaveolin-1発現の検討	
	西 村 正 治
臨床個人調査票を使用した治療給付対象疾患である肺高血圧症に関する研究	72
	栗 山 喬 之
重症SAS患者に対する長期nasal CPAP療法のコンプライアンスに関する研究	79
	赤 柴 恒 人
a : 「COPDにおける気腫病変と椎体骨密度との関係-胸部CT画像による検討-」	86
b : 「閉塞型睡眠時無呼吸と持続陽圧呼吸の血小板凝集への効果の検討」	
	三 嶋 理 晃
1) GnRH療法の呼吸機能および血清VEGF-D値に対する影響	91
2) 胸部HRCT像によるリンパ脈管筋腫症(LAM)の肺野および気道病変の解析	
	瀬 山 邦 明
COPD患者における気道被覆液ならびに血漿バイオマーカーの検索	95
	石 坂 彰 敏
呼吸不全に関する基礎・臨床研究：COPDを中心に	98
	長 瀬 隆 英
COPDの病態形成機序についての研究	109
	永 井 厚 志
本邦肺動脈性肺高血圧症治療ガイドラインに関する研究	112
	友 池 仁 暢
1. リンパ脈管筋腫症におけるマスト細胞の役割：	116
血清中マスト細胞関連バイオマーカーの検討（第一報）	
2. リンパ脈管筋腫症患者支援に関する研究	
3. 在宅呼吸ケアの現状と課題-平成19年度全国アンケート調査結果-	
4. 呼吸障害による身体障害認定における6分間歩行試験の有用性	
	坂 谷 光 則

- a. 特発性肺動脈高血圧症患者の肺動脈造影所見：治療による変化 123
- b. 日本における原発性肺高血圧の死亡に関する研究：エポプロステノール治療開始前後における変化
- c. 肺血栓栓塞症の発症・増悪・死亡とCircadian rhythmおよびCircannual rhythmに関する研究

佐久間 聖 仁

睡眠時無呼吸症候群と慢性閉塞性肺疾患の病態解析 126

- (1) 『肥満低換気症候群とメタボリックシンドローム合併症例』に関する調査
- (2) 『閉塞型睡眠時無呼吸症候群とメタボリックシンドローム合併症例』に関する調査
- (3) 閉塞睡眠時無呼吸症候群(OSAS)における動脈硬化病変の形成機序
- (4) 喫煙曝露ラットにおける血漿グレリンおよびレプチンと体重減少

木 村 弘

1) 長期NPPV症例の長期予後調査（約17年間のまとめ） 135

- 2) CPAP継続例で、Epworth sleepiness scale (ESS) 変化の少ない症例の検討

大 井 元 晴

L-カルボシステインの呼吸器ウイルス感染抑制効果 138

山 谷 睦 雄

COPD患者の多面的な予後因子の検討 141

谷 口 博 之

画像呼吸疫学における気腫病変と細気管支病変の関係に関する検討 145

丸 山 雄 一 郎

IV. 研究成果の刊行物一覧表 147

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
	佐久間 聖 仁	女川町立病院	副院長
	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
	瀬 山 邦 明	順天堂大学医学部呼吸器内科	准教授
	赤 柴 恒 人	日本大学医学部内科学系睡眠学分野	教授
	石 坂 彰 敏	慶應義塾大学医学部呼吸器内科	教授
	長 瀬 隆 英	東京大学医学部附属病院呼吸器内科	教授
	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
	大 井 元 晴	互恵会 大阪回生病院	副院長
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
	山 谷 陸 雄	東北大学病院老年・呼吸器内科	准教授
	谷 口 博 之	公立陶生病院呼吸器・アレルギー内科	部長
	丸 山 雄 一 郎	J A 長野厚生連小諸厚生総合病院 放射線科	部長

總括研究報告

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業) 総括研究報告

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

研究要旨

呼吸不全関連疾患（若年性肺気腫を含む慢性閉塞性肺疾患（COPD）、肺ランゲルハンス細胞ヒスチオサイトーシス（ヒスチオサイトーシスX）、肺リンパ脈管筋腫症（pulmonary lymphangiomyomatosis, LAM）、肥満低換気症候群含む睡眠時無呼吸症候群（SAS）、原発性肺胞低換気症候群、原発性肺高血圧症（PPH）、慢性肺血栓塞栓症（CTEPH））を対象として、疫学的調査をおこない、病因および病態を探求究明し、病態に合った治療法の確立を目指した。本年度の研究内容は、1. 若年性肺気腫を含むCOPD、2. 肺ランゲルハンス細胞ヒスチオサイトーシスに関して、3. LAMに関しては、について報告した。4. 肥満低換気症候群を含むSASについて、5. 原発性肺胞低換気症候群に関してはについて報告した。4. PPH、CTEPHに関して、について報告した。

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）、赤柴恒人（日本大学医学部内科学系睡眠学分野教授）、三嶋理晃（京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学教授）、瀬山邦明（順天堂大学医学部呼吸器内科准教授）、石坂彰敏（慶應義塾大学医学部呼吸器内科教授）、長瀬隆英（東京大学医学部附属病院呼吸器内科教授）、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）、佐久間聖仁（女川町立病院院長）、木村 弘（奈良県立医科大学第二内科教授）、大井元晴（互恵会大阪回生病院副院長）。

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）、山谷陸雄（東北大学病院老年科准教授）、谷口博之（公立陶生病院呼吸器・アレルギー内科部長）、丸山雄一郎（JA長野厚生連小諸厚生総合病院臨床画像センター長）。

A. 研究目的

呼吸不全関連疾患（若年性肺気腫を含むCOPD・肺リンパ脈管筋腫症・肥満低換気症候群および肺胞低換気症候群を含むSAS・原発性肺高血圧症・慢性肺血栓塞栓症）を対象とし、その疫学的調査を基盤として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

び病態の解明、これに基づきEBMに沿った治療法の確立に関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

1. 若年性肺気腫を含むCOPDに関する共同研究

[疫学的調査]

① 若年発症COPDの全国アンケート調査

一次調査では回収率41.1%で補正すると2190例の患者が存在すると考えられた。900名の登録患者の内、喫煙歴の無い者は5.1%、4.4%は50歳の時点で既に重症患者であった。16.8%は在宅酸素療法、2.8%はNPPV、1名はTPPV、12名は外科的肺容量減少術の治療を受けていた。詳細な二次アンケート調査が得られた90名の解析では、未成年からの喫煙男性者が多く、BMIが18以下のpulmonary cachexiaを示した症例は16.7%、ほとんどが重症患者であった。入院歴を有する患者群ではBMIが低く、受動喫煙歴、喘息合併および既往を有する頻度が高く、気流制限、肺過膨張および息切れの程度は強いという結果であった。胸部CT画像上、気腫病変が認められない症例は15.2%でLAA%<25%を含めると23%で、気腫のタイプとしては小葉中心性気腫が77%と大半を示した。若年発症COPDの中には喘息や副鼻腔気管支症候群の合併例や鑑別困難な症例を比較的多く含んでいた。

② 在宅呼吸ケアの現状と課題—平成19年度全国アンケート調査結果—

HMV患者数は16200症例(prevalence rate 推定人口10万対16.2人)と推計でき、若干の減少傾向を認めた。HOTの普及率(72%)に比べると、在宅NPPV(54%)・在宅TPPV(27%)・nCPAP(48%)の普及率は未だに低い傾向を示したが、ここ数年で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。HMV基礎疾患の検討では、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。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。しかし、地域医療ネットワーク形成を含めた診療・介護体制の不十分さが明らかになった。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り、また症例数もここ数年で増加傾向を示した。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。

③ 薄層CTを用いたCOPD画像疫学調査に関する研究

喫煙関連細気管支病変は気腫性変化と異なり気流制限に寄与するには至っておらず、画像上喫煙関連細気管支病変所見が見られた26例についての5年間の経過観察では、喫煙を止めた例では病変分布範囲の増加もなく、気腫性変化の出現も1例にとどまったのに対し、喫煙継続者の50%(10例中5例)に画像上気腫性変化が出現した。喫煙関連細気管支病変は喫煙を継続することで気腫性変化の出現を促し、不可逆的变化を呈するに至ることが推察された。

④ COPD増悪が肺機能に及ぼす影響と増悪に関連する因子の解析

北海道COPDコホート調査の2年間追跡時点で、COPDの増悪頻度、その増悪を規定する因子の2点について検討した。増悪に関連する因子を解析すると、処方の変更追加により判定された増悪では、気流制限に加え、BMIが重要な因子であった。

⑤ COPD患者の多面的な予後因子の検討

平均観察期間62ヶ月のCOPD105例を対象として、年齢、性別、BMI、肺機能検査、吸気筋力・呼気筋力、血液ガス分析、Modified MRC score、Baseline dyspnea Index(BDI)、SGRQのsymptom、activity、impact、totalの各スコア、運動耐容能として6MWDを評価した。死亡に寄与する因子について、Coxの比例ハザードを用

いて検討した。正常値の明らかでない項目に関しては、Martinezらの方法に従い、結果が不良である群が約20%になるように二群に分けて検討した。全死亡はBMIと6MWDが有意な予後因子であり、呼吸不全死においては、これに加えP_{Imax}と%FEV₁が有意な予後因子であった。

【COPDの発生機序】

① Toll-like receptor 4遺伝子多型

TLR4遺伝子4箇所の単塩基多型について遺伝子頻度を比較した。COPD群とcontrol群で各SNPsの遺伝子頻度に有意差を認めなかったが、肺気腫群でサブ解析を行うと、3' genomic regionにおけるrs11536889の遺伝子頻度に有意差を認めた。さらに、COPD群、肺気腫群で%TLC(total lung capacity)とpromoter regionにおけるrs10759930に相関(p = 0.043, p = 0.015)を認めた。また、有意ではなかったが、COPD群、肺気腫群で気流制限を示す各因子とrs10759930、rs11536889に相関の可能性を認めた。

② COPD患者における気道被覆液ならびに血漿バイオマーカーの検索

COPD患者末梢気道被覆液ならびに血漿を用い、プロテオーム解析を行った。COPDと対照群の比較により、8170、31902Daの気道被覆液中蛋白は対照群で発現が増強し、11207DaではCOPD群で発現が増強していた。一方、気腫優位型で発現が低下した2種類の血漿蛋白と気腫病変が軽微な群で発現が増加していた1種類の血漿蛋白が検出された。さらに、上皮細胞間接着分子の可溶性sE-CadherinはCOPD群(376 ng/ml)およびCOPDリスク群(350 ng/ml)で喘息群(295 ng/ml)、健常群(269 ng/ml)に比べ血漿濃度が有意に高かった。

③ COPDにおける細胞老化の役割に関する研究

COPD患者の気道においても細胞老化が気道炎症やリモデリングの成因になるのではないかと考え、検討を行った。その結果、1) COPD患者では末梢気道のクララ細胞が老化していること、2) クララ細胞を老化させたマウスでは、ナフタレンによる気道上皮傷害の修復が抑制されて気道炎症が増悪すること、3) 老化したクララ細胞からは多量のTNF- α 、sICAM-1、TGF- β などの炎症性および線維化サイトカインが産生されることが知られた。

【病態に関して】

① ヒト正常気道上皮を用いた粘液産生の検討

好中球エラスターゼ刺激による粘液過剰産生はカルボシステインにより抑制され、その機序として活性酸素種産生の抑制、 γ -GCS増加による細胞内GSH産生増加が考えられた。

② COPDにおける気腫病変と椎体骨密度との関係—胸部CT画像による検討—

胸椎CT値は年齢、BMI、FEV₁、PaO₂、LAA%と有意な相関を示したが、重回帰解析では、LAA%およびBMIのみが説明変数として選択された。胸部CT検査によりCOPDにおける肺気腫の程度と骨密度との有意な関係が明らかとなった。

③ 喫煙曝露ラットにおける血漿グレリンおよびレプチンと体重減少

Wistar-Kyotoラットを用いた喫煙曝露実験において、摂餌量の減少と体重増加の抑制および血漿アシルグレリン濃度の上昇を認め、血漿アシルグレリン濃度は摂餌量と負の相関を示した。血漿レプチンは曝露群で低値を示し、アシルグレリンと負の相関を認めた。

【治療】

① L-カルボシステインの呼吸器ウイルス感染抑制効果]

培養ヒト気管上皮細胞におけるインフルエンザウイルス感染およびRSウイルスに対する喀痰調整薬L-カルボシステインの効果を調べた。L-カルボシステインを培養ヒト気管上皮細胞に作用させると、培養液インフルエンザウイルス量やRSウイルス量が減少した。さらに、気道炎症に関与する炎症性サイトカイン、インターロイキン(IL)-1 β やIL-8がウイルス感染後に増加し、L-カルボシステインで減少した。

② Respiratory Syncytial Virusの気道上皮細胞への感染に対するチオトロピウムの防御機構に関する研究

チオトロピウムはRhoA活性およびICAM-1細胞表面発現の抑制により、RSV感染を抑制することを示した。更に、チオトロピウムはRSV感染後の合胞体形成を抑制し、IL-6およびIL-8といった炎症性サイトカインの産生を有意に抑制した。

③ 長期NPPV症例の長期予後調査(約17年間のまとめ)

長期NPPV開始年齢は68歳、平均NPPV期間は4.0年、平均在宅酸素継続期間は8.7年であった。結核後遺症と脊椎後側弯症174例における長期NPPVの継続率は1年継続率が96%、3年継続率が77%、5年継続率が62%、

7年継続率が48%、9年継続率が37%、11年継続率が32%、13・14年継続率が27%であった。導入時の年齢が高くなってきているにもかかわらず、継続率に差は認められなかった。肺結核後遺症に比較してCOPDの継続率が良くない状況は変わらず、1年継続率が89%、3年継続率が59%、5年継続率が37%、7年継続率が31%、9年継続率が16%であった。

④ 加圧トレーニングを加えた呼吸リハビリテーション

血流制限下レジスタンストレーニング（加圧トレーニング）は、特殊なベルトを四肢の付け根に巻いて適度に血流を制限した状態でレジスタンストレーニングを行う方法で、この加圧トレーニングにより健常者において著明な筋肥大と筋力増大を認めることが知られる。COPD患者を中心として、呼吸器疾患患者の呼吸リハビリテーションにおける加圧トレーニング運動療法のプロトコルが検討された。

[その他の呼吸不全に関する報告]

① 呼吸障害による身体障害認定における6分間歩行距離の有用性

今回私たちはCOPD、非COPD患者計204例の臨床データを用いて身体障害者3級の認定に現行の基準のFEV₁指数に代えて6分間歩行距離を用いることの妥当性について統計学的に解析を行った。現行の判定基準は今回の検討症例に当てはめた場合sensitivity, specificityはそれぞれ77.6%、74.8%であったがfalse positiveが多い傾向を認め、また原疾患によって感度、特異度に差を認めた。ロジスティック回帰分析およびROC曲線を用いた検討では6分間歩行距離がFEV₁指数と比較してADLの判別に優れていることが示され、6分間歩行距離340m未満を用いた場合には現行の基準と比べて身障3級認定に感度、特異度において優れた結果が得られた。

2) ランゲルハンス細胞ヒスチオサイトーシス (LCH) (ヒスチオサイトーシスX)

[全国アンケート調査]

現在診療している患者は121名であり、回収率で補正すると294名が存在すると考えられる。二次アンケートの回答が得られた56例の内、病理学的所見がありPLCHに合致すると思われる42で解析をおこなった。発症年齢のピークは20歳台であり、約半数が20歳未満の発症であった。1名を除き全例喫煙者であり、20歳未満の早期暴露が多く、76%の患者で禁煙が有効であった。診断には開胸あるいは胸腔鏡下肺生検が必要であったが、3例では

BAL液中のランゲルハンス細胞のみで診断された。検診発見例が9例、他疾患経過中に発見された者が2例と約1/4は症状が無かった。予後は改善が21例にみられている一方、悪化・死亡が8例にみられた。予後不良因子として、繰り返す気胸、呼吸機能の低下が挙げられ、自覚症状により診断され、呼吸機能低下が顕著な進行例で予後は悪い。

3) 肺リンパ管筋腫症 (LAM) に関する共同研究 [LAMに関する全国アンケート調査]

2006年11月に開始した第2回目全国一次調査（回収率41.3%）では、2003年5月（第1回目調査）以降の新たなLAMの診断数は125例と増加傾向がみられた。二次調査では100例の新規登録が得られた。第1回目調査症例で生存とされた139例を対象に継続調査を行った結果、79例（57%）の回答が得られた。のべ症例は270例となり、TSC-LAMは18%、sporadic LAMは82%であった。2003年以降診断の症例のみを見た場合、軽症または初期の症例が多く含まれる傾向にあり、診断の平均年齢は38±10歳と高齢傾向、病理診断率は64%とこれまでより低かった。

[LAM診断基準の作成]

主要事項として症状、画像を含む検査所見、病理組織学的所見を中心とした記載に始まり、診断基準を提示、重症度分類を付記した。診断は病理による確定診断を推奨する一方、HRCTでの特徴的なう胞所見と臨床所見との組み合わせからも診断可能とした。ただし、鑑別診断として挙げた疾患の除外が必要である。臨床診断は何らかの理由で生検不能の場合の救済的な位置付けと考え、無症状での検診発見例は含まない内容とした。重症度分類としては予後因子でもあるPaO₂を用い、心肺機能を評価するものとして6分間歩行での酸素飽和度を補助的に用いた。

[LAMの治療と管理の手引き]

リンパ管筋腫症 (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。本手引きは、現在

までに発表された論文や報告書、米国LAM患者会から出版されたハンドブック、LAMの診療経験が豊富な医師の意見などに基づいて作成された。個々の症例の実情に合わせた参照事項として作成した。

【病態に関する研究】

① LAMにおけるmetalloproteinase-7 (MMP-7) とcaveolin-1発現の検討

MMP-7とEMMPRINの糖鎖修飾を阻害しMMPsの発現を調節するcaveolin-1に注目したところ、MMP-7はLAM結節に高発現し、caveolin-1はLAM細胞における発現は低下していることが判明した。

② リンパ脈管筋腫症におけるマスト細胞の役割

マスト細胞の増殖に関連する各血液中バイオマーカーの挙動について検討を行った。LAM患者血清中IL-5、IL-10、VEGF-Dは健常者に比べて有意に増加していた。血清中IL-5、IL-10は各々有意相関し変動を示したが、VEGF-Dとは相関しなかった。

③ 胸部HRCT像によるリンパ脈管筋腫症 (LAM) の肺野および気道病変の解析

LAM30症例の胸部HRCTについて、LAAの占める面積の割合 (LAA%) と気管支壁の厚さを定量的に解析し、肺機能検査値との関係について検討した結果、中下肺野でLAA%が高い症例が多く認められ、上肺野のLAA%が高いと報告されているCOPDとは病態が異なることを示していると考えられた。また、LAA%とFEV1/FVC、%DLCO/VAが強い負の相関を示すこと、中下肺野におけるLAA%が上肺野のそれと比べてより強く肺機能検査値と相関することが認められ、この点においてはCOPDと同様であった。気管支壁はnormal controlと比しLAM症例の群で肥厚している傾向が認められた。

【治療に関する研究】

① GnRH療法の呼吸機能および血清VEGF-D値に対する影響

LAM症例のうち、GnRH治療を施行して2年以上経過し、呼吸機能検査値が得られている19例を対象とした。診断時年齢は平均33.1±5.7歳であった。7例は数年間の無治療での経過観察期間中に%FEV1、%DLco/VAなどの呼吸機能検査値に悪化を認めたため、経過途中でGnRH療法を開始し (A群)、3例には経年的悪化率の減少あるいは安定化を認めた。一方、12例は診断時より高度の呼吸機能障害を認めたため、診断後間もなくGnRH療法を開始し (B群)、7例では安定した経過が得られた。リ

ンパ管新生に対するGnRHの効果は、血清VEGF-D値を1年以上の経過で反復測定した14例を評価したが、7例ではGnRH治療後に低下あるいは低下傾向を認めた。

② 患者支援に関する研究

2007年12月16日、LAM患者会 (J-LAMの会) 後援のもと、米国シンシナティ大学からFrank McCormack教授を招聘し第6回LAM勉強会を実施した (大阪)。患者、家族、医療関係者約100年参加。

4) 肥満低換気症候群・原発性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

【肥満低換気症候群の疫学的研究】

肥満低換気症候群 (OHS) とメタボリックシンドローム (MS) の合併症例に関して、横断的調査および縦断的調査を行った。横断的調査では新規診断SAS症例のうち2.1%~2.5%がOHSであることが明らかになった。SAS患者を全成人の2%と仮定した場合、従来の診断基準に基づくOHS患者は約44,000例と推計された。縦断的検討では新規登録OHS症例のうち無呼吸低呼吸指数で評価しえない、つまりAHIでは重症と分類しえないOHS症例 (AHI<30) が13.7%存在した。新規登録OHS症例の72%でMSの合併が認められ、CPAP治療後にbody mass index (BMI)、収縮期血圧のみが有意に低下した。

【肺泡低換気症候群の全国アンケート調査】

一次調査では現在診療している患者は39名であり、回収率で補正すると95名が存在すると考えられる。二次アンケートの回答が得られた11例の解析結果では、男性6名、女性5名で診断時年齢の平均は37歳、内3名は0歳発症の先天性中枢性肺泡低換気症候群と考えられる。成人発症例は8例であったが、1例は珪肺による二次性肺泡低換気を否定できず、1例は動脈血ガス分析の結果が記載されておらず診断は不可能。1例はPSGにて閉塞性無呼吸を合併。1例は統合失調症があり、向精神薬および眠剤を服用していることから薬剤による影響を否定できない。また、呼吸機能検査の結果が記載されていた全ての症例で%VC<60%の拘束性換気機能障害を認めたことから、今回の調査では確定診断に至る症例がほとんどなかった。

【閉塞型睡眠時無呼吸症候群とメタボリック症候群合併症例に関する調査】

閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) 患者では、男性

46.5%、女性33.3%にMSの合併を認め、コントロール群（非SAS群）の男性21.9%、女性13.9%と比較し、高率にMSの合併を認めた。また、OSASの重症例ほどMSの合併は高率であった。男性では重症OSAS（AHI>30）が年齢、BMIとともにMS合併の有意な危険因子（オッズ比1.74）となっていた。

[診断に関する研究]

① 圧力センサシートを用いた呼吸モニターの有用性

多点圧力センサーを敷き詰めたシートをコンピューター制御にて呼吸運動を検出するSD-101の夜間睡眠時無呼吸スクリーニング機器として応用性を検討した。睡眠時無呼吸症候群（SAS）が疑われPSGが施行された201例の患者および正常か軽症以下が大部分を占める某運送会社社員全員165名を対象にPSGと同時に測定した結果では、相関係数が0.88および0.92と極めて良好な相関が得られ、体位による影響は受けなかった。AHI>15/hrに対する感受性は100%、特異度60%以上であり中等症以上のSASの検出には極めて良好であり、スクリーニング機器として有用と考えられた。

[病態に関する研究]

① OSASの病態と動脈硬化、MSとの関連

● OSAS患者における夜間低酸素/再灌流ストレスが惹起する動脈硬化病変の形成機序を解明するために、抗動脈硬化作用を有するアディポネクチン（APN）の分泌動態および末梢血単球のTNF- α 産生能を検討した。高分子量APNの血清中濃度はOSAS群で夜間周期性低酸素ストレスの重症度と相関して低下し、長期CPAP治療後にて改善した。末梢血単球のTNF- α 産生能は持続的低酸素曝露よりも間歇的低酸素曝露で亢進していた。

● 中～重症OSAS患者では血小板凝集能が亢進しており、多変量解析では3%ODIが血小板凝集への強く有意な寄与因子であったが、CT90は有意な因子ではなかった。nCPAP治療開始後、ADP付加血小板凝集は30日後では一時的に有意に悪化し、90日後では改善回復した。

[治療に関する研究]

① CPAP継続例で、Epworth sleepiness scale（ESS）変化の少ない症例の検討

高血圧を合併したOSAS患者においては、CPAP開始12ヶ月目以降、有意に血圧の低下を認めた。ESSの低い群（<7）においても30ヶ月、36ヶ月目の拡張期血圧の低下

は有意であった。ESSの変化の大きい群、小さい群においても有意な血圧の低下を認めた。ただし、これらの血圧低下の傾向は、CPAP使用時間の長い群、降圧剤を内服している群でより顕著であった。

② 重症SAS患者に対する長期nasal CPAP療法のコンプライアンスに関する研究

5年以上の長期CPAP治療例の調査では、315例が対象となったが、このうち住所を確定できた290例にアンケートを送付し、195例（回収率67%）から回答をえた。この間の死亡例は12例（6.2%）、CPAP継続例は147例（75.4%）、中断例は36例（18.4%）であった。継続例と中止例の比較では特に差は認められなかった。CPAP治療の長期コンプライアンスは比較的良好と考えられた。

5) 原発性肺高血圧症（PPH）、慢性肺血栓塞栓症に関する共同研究

[臨床個人調査票を使用した治療給付対象疾患である肺高血圧症に関する研究]

(PPH)

今回、平成17、18年に送付された個人票の記載内容から、全国疫学調査を行なった。平成17年度の医療受給者は853例であり、うち各都道府県から送付されてきた653例（76.6%）を解析の対象とした。このうち新規例は186例、更新467例（重複例を除外）であった。平均年齢は46.0±19.6歳であり、前回の調査結果より高齢化していた。男女比は全体では1:2.09と女性優位の発症を示したが、小児では逆に男性優位となる傾向が認められた。本邦の推定有病率は人口100万人あたり6.68人であり、年々増加していた。治療の現況はPGI2持続静注療法をおこなっている症例が169例あり、経口薬のみの治療ではベラプロスト266例、ボセンタン74例、シルデナフィル20例で、うち41例は、2または3剤の併用例であった。肺移植をうけた症例が13例あった。

(CTEPH)

慢性血栓塞栓性肺高血圧症は、平成10年12月に治療給付対象疾患となった。今回、平成17-18年度の個人票を解析し、わが国における本症の実態および前回平成15-16年度調査との比較を行った。対象は、平成17-18年度に、記入票が入力済みの520例（新規159例、更新351例、重複例を除外）、男136例、女384例、記入時年齢61±13歳で、診断法、治療法、生活状況について解析し、さらに、前回調査例と比較した。深部静脈血栓症の頻度は、32.1%、急性肺血栓塞栓症の既往は、32.7%であった。労作時の息切れを89.8%に認め、新規例の平均肺動脈圧

は 46 ± 13 mmHg、肺血管抵抗は、 862 ± 428 dyn.s. cm^{-5} であった。在宅療養や入院中の患者が52%、介助を必要とする患者が25%を占めた。下大静脈フィルターの留置37.3%、肺血栓内膜摘出術例は19.2%であったが、前回調査(42.9%、20.2%)と施行率に差はみられなかった。手術例は、内科治療例に比して、若年で、男性に多く、急性肺血栓塞栓症の既往が多かった。

〔本邦肺動脈性肺高血圧症治療ガイドラインに関する研究〕

2007年6月に発表されたACCPによる肺動脈性肺高血圧症(PAH)治療ガイドラインの本邦における実効性と有用性について検討した。PAHの主要治療薬であるepoprostenolについては、本邦でも十分のエビデンスがあり、PAH例のNYHA III度IV度例について有用性が実証された。Bosentanについては本邦ではすでに広く臨床応用されているが、発売後2年しか経過しておらず長期予後のエビデンスは得られなかった。Sildenafilは未だ発売されておらず実績はまだ得られなかった。

〔特発性肺動脈高血圧症患者の肺動脈造影所見：治療による変化〕

エポプロステノール(Epo)は特発性肺動脈高血圧症(IPAH)の血行動態を改善する。この改善は肺血管の変化に基づくと考えられるが、これまで臨床症例でどのような変化が起こるかについては未知であった。wedged pulmonary angiography (wPAG)を用いた解析で、Epoによる血行動態の改善は肺血管の拡張と血管新生に基づくと考えられた。

〔慢性血栓塞栓性肺高血圧症における器質化血栓と肺血管リモデリング(small-vessel vasculopathy：末梢血管障害)について〕

CTEPH患者の手術摘出血栓より分離培養された細胞は、筋線維芽様細胞および内皮様細胞であった。特に筋線維芽様細胞は増殖能力が高く、足場非依存性で高い浸潤能を示した。

D. 考 案

1. 若年性肺気腫を含むCOPDに関する共同研究

② 全国アンケート調査と新しい診断基準について

今回の若年発症COPDの全国アンケート調査では1997年の若年性肺気腫の全国調査と比較して患者数は約5倍

増加し、若年性肺気腫と診断基準は若干異なるものの、患者数は明らかに増加していると考えられる。発症には重喫煙、未成年からの喫煙、喫煙以外の粉塵暴露および α 1-AT以外の喫煙感受性の存在が示唆され、入院歴を有する若年発症COPD患者ではBMIが低く、受動喫煙歴が高く、喘息合併および既往を有する頻度が高く、気流制限、肺過膨張および息切れの程度は強いという結果であった。若年発症COPDの中には喘息や副鼻腔気管支症候群の合併例や鑑別困難な症例を含んでおり、特に非喫煙者でHRCT画像上気腫性病変が目立たない症例において鑑別が問題となる。明らかな喘息のエピソードが無くても、気管支拡張薬やステロイドで顕著な可逆性を示す場合や喀痰中の好酸球増加を示す場合もあり、総合的に判断する必要がある。本年の11月におこなわれた難治性若年発症COPD症例検討会においても、これらの疾患との鑑別および診断基準について議論があった。喘息とCOPDとの区別が困難な場合には、短期間の全身性ステロイド投与が有効であるとの意見もあった。また、若年発症を喫煙歴の有無によって発症年齢を分ける意味が無いとの意見が多く、本第2回総会において、年齢を分ける必要は無く50歳未満での発症とすることに意見が統一された。また、近年の疫学的調査からも自覚症状に乏しい若年発症COPDが相当数存在することから、COPD発症に関しても、Hugh-Jones II度以上の労作性呼吸困難が必要であり、さらに客観的な指標として50歳未満で既に1秒量の対予測値(日本呼吸器学会標準値)が50%未満の者とする意見が統一された。この基準でいくとわが国には約100名弱の患者が存在することになる。

② 若年発症COPDを含むCOPDに関する研究

《疫学的研究》

在宅呼吸ケアに関する平成19年度全国アンケート調査により、わが国における在宅呼吸ケアの現状把握、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であり、今後も数年以内に1回、全国調査による現状把握が必要である。しかし、アンケート調査の回収率が悪く、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と考えられる。北海道コホート研究ではCOPD増悪には、気流制限の重症度とBMIが関与している可能性が示唆されたが、今後さまざまな病型に基づいたCOPD増悪の発現頻度や増悪に関連する遺伝的背景に関する検討が必要である。

《COPDの進行と予後に関する研究》

薄層CT画像解析により喫煙関連細気管支病変は喫煙を継続することで気腫性変化の出現を促し、不可逆的変

化を呈するに至ることが推察された。また、中等症から重症 COPDを対象とした解析において、全死亡率はBMIと6分間歩行距離(6MWD)が有意な予後因子であり、呼吸不全死においては、これに加えPI_{max}と%FEV₁が有意な予後因子であった。1秒量、BMI、呼吸困難および6MWDを統合したBODE indexがより予後を予測できるとされるが、今回の検討では、外来通院患者を対象で重度の呼吸困難症例が少なかったため、より強い予後因子であるBMIと6MWDのみが抽出されたのではないかと考えられる。

《発生機序および病態に関する研究》

疾患感受性遺伝子の1つとしてToll-like receptor 4遺伝子多型を検討したが、機能変化をともなうAmino acid 299に変異を認めず、その他の気腫病変および呼吸機能障害との間に関連を認めたSNPsについては、機能は不明で、どのような機序で、COPDに関与しているか今後検討が必要と考えられた。また、疾患と関連ある新たな蛋白を見つけるために、気道被覆液ならびに血漿バイオマーカーの検索をおこない、プロテインチップによるCOPD特異的なバイオマーカーの検出が可能と考えられた。検出された蛋白の同定が必須であるが、今後複数のチップを用いた解析を継続し、同定すべき蛋白を決定する予定である。また、血漿を用いた多数例の解析では、COPDの病型を決定する因子の検出が可能と考えられた。血漿sE-CadherinはCOPDの発症初期より増加し、COPDの診断ならびに喘息との鑑別に有用な可能性が示唆された。

以前から検討をすすめているCOPD発生機序と細胞老化との関連であるが、新たな知見が得られ、COPD患者ではクララ細胞の老化のために末梢気道の傷害の修復が抑制されるとともに、老化細胞から産生されたメディエータが気道炎症や線維化を促進する機序が示唆された。したがって気道の老化がCOPDにおける慢性気道炎症やリモデリングを促進する可能性が示された。

COPDの病態の1つである粘液産生に関して、COPDの病態とくに増悪時には重要に関与する好中球エラスターゼが活性酸素種を介して粘液過剰産生を惹起し、カルボシステインがγ-GCS産生増加、GSH産生増加を介して気道粘液過剰産生を抑制することが示され、今後臨床的效果について検討する必要がある。

最近、COPDにおける全身の合併症が注目されているが、今回の検討では肺気腫と骨密度の低下との間に密接な関係が示され、気腫が直接骨粗しょう症を惹起する可能性が示唆された。また、気腫病変と体重減少との間に

も密接な関係があるが、摂食を促進するグレリン、逆に抑制するレプチンが、お互いに関連しあいながら、喫煙暴露による摂食の抑制、体重減少に対して代償的な分泌動態を呈することが動物実験で示され、体重減少に対する臨床応用の可能性が示唆される。

《治療に関する研究》

COPD増悪を引き起こすウイルスはライノウイルスはじめ、インフルエンザウイルス、RSウイルスなど多種が報告されている。今回、喀痰調整薬であるL-カルボシステインがインフルエンザウイルスおよびRSウイルスの感染を抑制することを報告した。また、COPD患者に対する気管支拡張療法の第一選択薬として現在使用されている長時間作用型抗コリン薬であるチオトロピウムが、ICAM-1の細胞表面発現およびRhoA活性を含めた細胞内環境を修飾し、RSV感染および合法体形成を抑制することを報告した。チオトロピウムの増悪抑制効果を含む臨床効果の機序解明に一石を投じた結果と考えられた。

非薬物療法としてNPPVは増加の一途を辿っているが、長期予後についての検討がなされていなかった。今回17年間のまとめにより、肺結核後遺症および脊椎後側彎症に対する長期NPPVは十分な治療効果があると考えられるが、肺結核後遺症に比較してCOPDの継続率が良くない状況が依然示され、今後何が問題なのかを検討する必要がある。また、以前から検討されている加圧トレーニングを加えた呼吸リハビリテーションであるが、有効性の可能性があり今後も症例数を増やして検討をおこなう。

③ その他の呼吸不全に関する研究報告

《呼吸障害による身体障害認定における6分間歩行距離の有用性》

身体障害者福祉法は医学的な原因によってADLの障害された人達を社会的に救済することをその主旨としており、等級の判定基準は現状のADLレベルを正しく反映していることが必要である。今回の検討ではCOPD症例に限って言えば判定基準からFEV₁指数をはずし6分間歩行距離を加える意義は少ないと考えられたが、身障の認定は原疾患に関係なく行われるものであり疾患毎の判定の差が小さいことが望ましいと思われる。6分間歩行距離を用いた判定の方がoverall accuracyにおけるCOPDと非COPDとの差が減少しており、現在COPDが慢性呼吸障害の原因の半数程度に過ぎない我が国現状においては、FEV₁を6分間歩行距離に置き換えることに妥当性があると思われる。

2) 肺ランゲルハンス細胞ヒスチオサイトーシス (PLCH) (ヒスチオサイトーシスX)

① 全国アンケート調査

1997年の全国調査と比べ患者数に大きな変化は無い。比較的若年の喫煙者の病気で76%の患者で禁煙が有効であることから本疾患が喫煙と密接な関係にあり、喫煙感受性と関連していることがわかる。タバコ煙に含まれるTabacco glycoproteinは肺胞マクロファージからのTNF- α 、GM-CSFなどの分泌を促進させ、一方で組織球の増殖を阻害するIL-2分泌を低下させることによって、ランゲルハンス細胞の動員や活性化を引き起こしとされ、PLCHの発症にはタバコ煙成分に対する異常な反応が重要だとしている。確定診断には多くの例で開胸もしくは胸腔鏡下肺生検が必要であるが、BALも感度としては低いが、非侵襲的で有用な手段と考えられる。約1/4は症状が無く、ある程度病状が進展しないと症状が出ないが、症例によって自然経過あるいは治療反応性が異なる可能性がある。予後不良因子として、高齢、1秒量の低下、残気量の増加、DLcoの減少など呼吸機能の低下例が挙げられているが、今回の調査においても自覚症状により診断され、呼吸機能低下が顕著な進行例で予後は悪い。今後は、どのような症例が予後不良なのかを推測する指標を見つけることが重要であり、さらに発症のメカニズムを追求する必要がある。

3) 肺リンパ脈管筋腫症 (LAM) に関する共同研究

① LAMに関する全国アンケート調査

我が国における有病率は人口100万対1.9~4.5人と推計された。この値は第1回目調査を上回っていたが、肺移植適応疾患としての認識の高まりや、病態に関する理解の進歩、胸部CT検査の進歩などが見落とされやすいといえる比較的高齢または比較的軽症での診断増加に関連していることが考えられた。一方、組織診断率は低下の傾向がみられた。胸腔鏡下肺生検が主流であるLAMの組織診断に対し、治療法未確立の疾患への診断意義に比して手技に伴うriskを重視する傾向があるものと考えられた。LAMの進行には個人差のあることが言われており、「診断時気胸歴」を有する群は進行速度の遅いなかで気胸発症によって早期診断がなされた症例を含むことが考えられた。今後、呼吸不全あるいは気胸発症に関与する因子の検討および長期において安定した症例、短期において急速に進行した症例の検討をおこなう必要がある。また、定期的に患者参加型の勉強会を実施することは、直接、患者や家族との意見交換を通し難病対策事

業として有用と考えられる。

② LAM診断基準の作成

LAMは妊娠可能年齢の女性に発症する稀な疾患で、本邦において平成15年度から厚生労働省、難治性疾患克服研究事業の特定疾患対策研究事業の対象疾患となり、「呼吸不全に関する調査研究班」において、ガイドラインを作成することを目的に、平成17年10月22日「LAM診断基準作成小委員会」が開かれた。その後の検討を重ねて診断基準案が作成され、同年12月16日の「呼吸不全に関する調査研究班」総会での最終的な討議をもって診断基準作成に至った。ただし、PaO₂のみで評価しきれない肺病変の予後因子や、気胸治療や腹部合併症の治療を考慮した重症度といったものは今後の課題である。

③ LAMの治療と管理の手引き

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、今回LAMの治療と管理の手引きが作成された。

《病態に関する研究》

以前からLAMの病態へのMMP、EMMPRINの関与およびマスト細胞の役割について報告してきたが、今回EMMPRINがLAM細胞においてMMP-7を誘導し組織障害に寄与していること、caveolin-1発現の低下はLAM細胞におけるEMMPRINのMMP誘導能に関与している可能性とLAM細胞の増殖を促進している可能性を示した。さらに、LAM患者におけるTh2サイトカインの発現亢進は、マスト細胞の増殖、組織破壊、線維化と関連していること、血清中のVEGF-DはLAMの診断に有用であることを示した。今後さらに病態解明を進め、LAM克服のための今後の治療戦略に繋げたい。

HRCT像による肺野および気道病変の解析をおこない、LAMでは中下肺野を中心に嚢胞性病変が分布する症例が多く、この部分は血流・組織間液が上肺野よりも多い部位であることから、LAM細胞が血流やリンパ経路により転移し進展していく病態であることと一致する。また、LAMの中枢気道病変はHRCT上も確認できると考えられた。今後、症例数の追加、病理学的所見との対比、末梢気道病変との対比などが課題である。今後縦断的にLAAや気道病変の検討を行い、病態の解明に役立てたいと考えている。

《治療に関する研究》

乳糜漏に対してGnRH治療は効果が確認されるが、呼

吸機能指標やリンパ管内皮細胞増殖因子であるVEGF-Dの血清値を指標とした場合には有効と判断できる症例とできない症例が存在し、GnRH療法に対する反応は多様である。10年以上の慢性的経過をたどる疾患に対する治療効果を数年間の呼吸機能指標の推移のみで評価することの困難さを示しているわけであるが、観点を変えればLAMに対するホルモン治療は有効性の高い治療ではないことと表裏一体であることを示している。ラパマイシンなどのより有効性の期待される新規治療の開発が望まれるが、それまでの代替治療としてGnRH療法には一定の役割があることを本研究結果は示していると考えられる。

② 患者支援に関する研究

患者参加型の勉強会を実施することは、直接患者や家族との意見交換を通し難病対策事業として有用と考えられる。

4) 肥満低換気症候群・原発性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 疫学的研究

《肺泡低換気症候群の全国アンケート調査》

原発性肺泡低換気症候群（Primary alveolar hypoventilation syndrome, PAHS）とは、脳幹部の呼吸中枢の異常、もしくは低酸素や高炭酸ガスに対する化学受容系のフィードバック機構の異常のために肺泡低換気状態になったもののうち、明らかな器質的疾患が中枢神経系に認められない原因不明のものをさす。今回の調査では確定診断に至る症例がほとんど無く、実際に稀少疾患であるため症例が少ないのか、本疾患に対する認識不足や診断基準が誤解されているためか、今後さらに個々の症例の詳細な情報を集め、二次調査の回収に努める必要がある。

《肥満低換気症候群の疫学的研究》

横断的調査では、OHS患者は約44,000人と推計される。OHSを特定疾患（稀少疾患）という観点から捉えた場合、OHSの診断基準をBMI \geq 35kg/m²と設定した場合の患者数は約22,500例、PaCO₂ \geq 50mmHgとした場合は約7,500例、BMI \geq 35kg/m²とPaCO₂ \geq 50mmHgの両基準とも満たす患者数は約4,700例と概算された。OHSを特定疾患（稀少疾患）という観点から捉えた場合、診断基準の再検討が必要と考えられた。OHSでは72%と高率にMSの合併が認められたが、CPAP治療後における追跡調査では有意に低下した項目はBMI、収縮期血圧のみであった。従って、OHSでは、CPAP治療に加えて、MS

に対する積極的な治療介入が必要と考えられた。

《閉塞型睡眠時無呼吸症候群とメタボリック症候群合併症例に関する調査》

OSAS患者では男性、女性ともにMSを高率に合併しており、OSASの重症例ほどMSの合併は高率であった。特に男性では重症OSASがMSの重要な危険因子であることが明らかになった。今回の検討からOSASを生活習慣病に含まれる病態として位置づけた治療介入の必要性が明確となった。

② 診断に関する研究

圧力センサシートを用いた呼吸モニター装置SD-101はベッドとシーツの間に敷くだけの無拘束の機器であり、しかも体位による影響を受けず、PSGと良好な相関が得られ、自然な睡眠下で検査ができる点から、その有用性は従来の簡易検査機器に勝ると考えられた。日本ではSAS患者が約200万人いると推定されているが、治療を受けているのは約2万人で、多くが診断されず無治療で放置されているのが現状である。SASは生活習慣病や心血管障害の重要な危険因子であり、潜在する患者を見つけ出し、早期治療を行うためにも、SD-101のような無拘束で高齢者を含めた全年代層で簡便に操作でき、PSGと高い相関が得られる検査機器によるスクリーニングが有用であると考えられた。

③ 病態に関する研究

OHSを含むOSASは生活習慣病、特に動脈硬化と関連があるが、その機序に関しては十分な検討に至っていない。内臓脂肪細胞から分泌され、その低下がインスリン抵抗性やMS発症と深く関連している高分子量のアディポネクチン（HMW-APN）はOSASによる周期的な低酸素と関連して低下し、この低下が、OSAS患者におけるMSの合併や動脈硬化病変の発症・進展に関与する可能性が示唆された。また、間歇的低酸素曝露が末梢血単球における炎症性サイトカインの産生を亢進させること、さらに間欠的低酸素と再酸素化の程度と関連して、血小板凝集能が亢進しており、OSASの低酸素/再灌流ストレスが炎症を惹起し動脈硬化病変の発症・進展、心血管疾患につながる事が明らかになった。今後、OSAS患者の単球を用いた検討や脂肪細胞の低酸素曝露によるHMW-APN産生能の変化などを検討し、治療に繋げたい。

④ 治療に関する研究

自覚症状の有無にかかわらず、OSASが予後の悪化因子となることから、最近の睡眠障害の国際分類では、AHIが15回以上であれば、必ずしも自覚症状はなくてもよいとされる。OSASに対するCPAP療法は最も有効な治療

法であるが、必ずしも眠気を含む自覚症状の改善に繋がるとは限らず、症状の改善の有無がCPAPのアドヒーランスに関連すると思われた。しかし、重症のOSAS患者では長期に亘ってアドヒーランスが維持されていた。また、治療前の眠気の重症度および治療後の眠気の改善度はアドヒーランスにあまり影響を与えなかった。さらに、症状が乏しい、あるいは治療後の改善が乏しい高血圧症例でも長期のCPAP治療により降圧効果が期待できることが示された。

5) 原発性肺高血圧症 (PPH)、慢性肺血栓塞栓症 (CTEPH) に関する共同研究

① 臨床個人調査票を使用した治療給付対象疾患である肺高血圧症に関する研究

《PPH》

平成12年度以降、患者数は毎年90人ほど増加しており、今回の調査では有病率は人口100万人あたり7.52人となり一貫して増加していた。心エコー検査などの普及により肺高血圧症と診断され見逃されることが減少したことや、治療の進歩により肺高血圧症の生存率が高くなったこと、PPHが特定疾患の治療給付対象疾患に認定されていることが認知されてきたことなどが理由として考えられる。しかしこの登録のなかに、他疾患が除外されていないPPH患者が含まれている可能性があり、診断根拠があきらかでないPPHが登録されているものと思われた。現在はPGI₂に加えてボセンタンが市販されており、保険適応はないがシルデナフィルも使用できるようになり、以前より選択枝が広がっている。またこれらの薬剤併用例もかなり増加していた。今後、高齢者のPPHをどのように治療していくかの検討が必要と思われる。

臨床調査個人票は、特定疾患として医療費の公的補助を受ける際には必ず提出しなければならない書類である。したがって、この個人票を用いた統計は、全国の症例をくまなく網羅したものであり、PPH症例の現状を正確に反映したものといえる。しかし回収できた臨床調査個人票は平成17、18年度の2年間をあわせて全体の68%にあたる症例にとどまった。都道府県の協力を得て、回収率を高めることが今後の課題と思われる。

《CTEPH》

わが国におけるCTEPHは女性に多く、前回調査よりも顕著であった。しかも、深部静脈血栓症の頻度は女性に低い。わが国の症例には、女性優位で深部静脈血栓症 (DVT) と関連しないHLA-B*5201や-DBB1*0202と関連する群があると考えられる。また、非手術症例におい

て、検査所見の改善がみられるが、その理由として、慢性例の急性増悪などで登録され、抗凝固療法が奏功した症例が多いこと、重症例が死亡し脱落したことなどが考えられるが詳細は不明である。手術症例の増加がみられなかったが、非手術例は女性に多く、DVTの頻度も低いことから、手術対象外の末梢型が多かったことが原因と考えられるが、登録症例の脱落や治療後の更新がなされていない可能性が考えられる。また、平成18年度800例の治療給付対象症例中、平成17-18年度に520例しか厚生労働省に調査票が送付されていなかった。前回調査で、大阪府の症例が含まれていないことが問題となったが、今回調査では、東京都の症例も極めて少なかった。多くの治療給付対象疾患、膨大な項目の入力が必要なことも、調査票入力が進まない原因とも考えられる。さらに、前回報告と同様、現在の個人票による検討では解析しえない非更新症例が手術によって改善したのか死亡したのかが不明である点も問題点として挙げられる。

② 本邦肺動脈性肺高血圧症治療ガイドラインに関する研究

Epoprostenolの開始時期については、病状がNYHA IV度になる前が望ましい。Bosentanによる治療効果は、欧米で確認されPAH治療ガイドラインに組み入れられた。本邦においても比較的少数例・短期間の臨床試験において、bosentanの治療効果が確認され、第一次選択薬として妥当と思われる。しかし、今後遠隔期の治療効果に関する成績の公表を待って、その位置づけを再評価する必要がある。PAH治療薬の併用療法に関しては、bosentanとepoprostenol、bosentanとsildenafil、sildenafilとepoprostenol等があり、現在全世界で検討が行われているが、未だエビデンスとして採用できる報告は無い。

③ 病態について

PPH患者におけるEpoprostenolによる血行動態の改善は、肺血管造影所見の変化から肺血管の拡張と血管新生に基づくと考えられた。また、CTEPHの病変の形成において、活動性の低いと思われた器質化血栓内には、増殖能が高く形質変化した細胞が存在することが示された。これまで、慢性血栓塞栓性肺高血圧症における血栓の抗凝固療法に対する抵抗性は、凝固線溶系異常など液性成分異常から説明される事が主であったが、今後は血栓自体を構成する細胞成分の異常という観点からの病態解明が可能かもしれない。今後は、これらの細胞から放出される因子がどのように器質化血栓の形成及び維持に関与し、末梢血管障害を引き起こすかを解明していく。

E. 結 論

[疫学的調査]

若年発症COPD、ランゲルハンス細胞ヒスチオサイトーシス (PLCH) (ヒスチオサイトーシスX)、肺リンパ脈管筋腫症 (LAM)、原発性肺胞低換気症候群 (PAHS) の全国アンケート調査、LAM患者の追跡調査、肥満肺胞低換気症候群の疫学的調査、臨床個人調査票を使用した原発性肺高血圧症、慢性肺血栓塞栓症の疫学的調査によって呼吸不全関連7疾患の現状と問題点が明らかとなった。また、若年発症COPDおよび肥満肺胞低換気症候群に関しては、患者数の増加に伴い対象疾患の選択基準を変更する必要性が出てきた。また、LAMに関しては診断基準および治療と管理の手引きを作成した。

[若年性肺気腫を含むCOPDに関する共同研究]

在宅呼吸ケアの現状と課題を把握するために行われた全国アンケート調査では、在宅呼吸ケア症例数は若干減少しているが、実施施設は増加傾向を示しているのが確認できた。今後診療体制・在宅ケア資源・経済的支援の更なる充実が緊急の課題と考えられた。COPDの進行と予後を規定する因子および増悪頻度と関連する因子の検討、CT画像による早期の喫煙関連細気管支病変の検出と気腫病変との関連、新たな疾患感受性遺伝子Toll-like receptorの検討、プロテインチップを用いた生体試料のプロテオーム解析による新たなバイオマーカーの検索によって新たな知見が得られた。COPDにおける気道病変も肺胞の破壊と同様に、気道の老化が慢性気道炎症やリモデリングを促進する可能性が示された。最近、COPDは全身疾患として位置づけられ体重減少や骨粗しょう症と関連するが、肺気腫病変が直接これらの合併症を引き起こす可能性が示唆され、体重減少に対してはグレリンやレプチンが代償的に働くことが示唆され、今後治療に応用できる。治療に関しては、カルボシステインによる粘液過剰産生の抑制、RSウイルスおよびインフルエンザウイルスに対する感染予防効果、長時間作用型抗コリン薬によるRSウイルス感染防御機構が示され、急性増悪の予防効果が期待できる。非薬物療法として長期NPPVの現状と問題点が明らかとなり、加圧トレーニングを加えた呼吸リハビリテーションの効果が期待される。その他として、呼吸不全に関わる身体障害認定基準の見直しの必要性和6分間歩行距離の有用性が示された。

[肺リンパ脈管筋腫症 (LAM) に関する研究]

《病態に関して》

LAMの肺障害、のう胞形成機序において、EMMPRIN

がMMP-7を誘導すること、caveolin-1発現の低下がEMMPRINのMMP誘導能に関与し、LAM細胞の増殖を促進している可能性があること、Th2サイトカインがマスト細胞の増殖、組織破壊、線維化に関与していること、VEGF-Dの増加はTh2サイトカインとは無関係に上昇し、LAMの特異的マーカーになり得ることが示された。また、CT画像上の特徴として、嚢胞性肺病変が中下肺野に多く存在する点でCOPDと異なり、下葉の区域気管支壁が健常者と比べ肥厚している傾向が確認され、これはLAMの気道病変を表しているものと考えられた。また、中下肺野の嚢胞性病変が肺機能検査値により大きく影響し、さらに気道病変を加えて検討することで、特に閉塞性障害との相関が改善することが確認された。

《治療に関して》

GnRH治療は昨年報告した乳糜胸腹水への効果に加え、肺機能の経年的悪化率の軽減や血清VEGF-D値の低下など、効果の規模の問題はあるにせよ、反応を認める症例があることは事実である。新規治療法が開発されるまでは、我々がまとめた「治療と管理の手引き」に準じてGnRH治療を行うことは妥当であると考えられた。

[肥満低換気症候群 (OHS)、原発性肺胞低換気症候群 (PAHS) を含む睡眠時無呼吸低呼吸症候群 (SAS) に関する共同研究]

OHS、PAHSの疫学的調査に加えて、閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) とメタボリック症候群 (MS) との関連について調査をおこなった。OSAS患者ではMSを高率に合併し、男性では重症OSASがMSの重要な独立した危険因子となることから、OSASを生活習慣病に含まれる病態として位置づけた治療介入が必要と考えられた。OSASが動脈硬化を促進する機序として、周期的な無呼吸・低呼吸に伴う低酸素/再灌流ストレスが、活性型高分子量アディポネクチンの分泌量低下、単核球からの炎症性サイトカイン産生、血小板凝集能の亢進を惹起し、動脈硬化病変の形成・進展に関与することが示唆された。CPAP療法はこれらの病態を改善させる唯一の治療法である。また、CPAPのアドヒーランスに関する検討では、重症OSASでは長期のアドヒーランスは良好であり、アドヒーランスは導入前の自覚症状の程度とは無関係であり、ESSが低い、もしくは治療後の低下が乏しい高血圧症例でも長期のCPAP治療により降圧効果が得られることが確認された。以上のようにOSASを早期に発見し、治療を導入することは動脈硬化の進展を抑制する上でも重要であるが、圧力センサーシートによる無拘束の簡易診断機器はSASのスクリーニングには極めて

有効と考えられる。

〔原発性肺高血圧症 (PPH)、慢性肺血栓塞栓症に関する共同研究〕

疫学的調査を踏まえ肺動脈性肺高血圧症治療ガイドラインの作成は必須と考えられる。しかし、epoprostenol に関しては海外と同様の治療成績があり、開始時期は、病状がNYHA IV度になる前が望ましい。sildenafil や bosentan については、本邦でこれを指示するエビデンスは十分に得られてはいないが、本邦においても比較的少数例・短期間の臨床試験において、bosentan の治療効果が確認され、第一次選択薬として妥当と思われる。Sildenafil も含め、今後遠隔期の治療効果に関する成績の公表を待って、その位置づけを再評価する必要がある。今回、慢性血栓塞栓性肺高血圧症において、器質化血栓と肺血管リモデリングとの関係について検討がおこなわれ、器質化血栓内に筋線維芽様細胞および内皮様細胞が多く存在し、病態の形成に関与していることが示された。これまで、慢性血栓塞栓性肺高血圧症における血栓の抗凝固療法に対する抵抗性は、凝固線溶系異常など液性成分異常から説明される事が主であったが、今後は血栓自体を構成する細胞成分の異常という観点からの病態解明が可能かもしれない。

F. 研究発表

1. 論文発表

(信州大学医学部内科学第一講座久保恵嗣)

藤本圭作, 久保恵嗣:【COPDと気管支喘息 接点の問題】 COPDと気管支喘息の生理学的相違点. THE LUNG-perspectives 15: 296-299, 2007.

漆畑一寿, 久保恵嗣:【睡眠時無呼吸症候群】 睡眠時無呼吸症候群の病態・合併症 睡眠時無呼吸症候群と肺循環. Mebio 24: 60-65, 2007.

久保恵嗣, 藤本圭作: 呼吸不全診療の現状—在宅呼吸ケアを中心に—. 呼吸 26: 1107-1112, 2007.

Fujimoto K, Yoshiike F, Yasuo M, Kitaguchi Y, Urushihata K, Kubo K, Honda T: Effects of bronchodilators on dynamic hyperinflation following hyperventilation in patients with COPD. *Respirology* 12: 93-9, 2007.

Hatayama O, Kobayashi T, Fujimoto K, Kubo K: Utility of single-slice high-resolution CT in upper lung field combined with low-dose spiral CT for lung-cancer screening in the detection of emphysema. *Intern Med* 46: 1519-25, 2007.

Hayashida M, Seyama K, Inoue Y, Fujimoto K, Kubo K: The epidemiology of lymphangioliomyomatosis in Japan: a nationwide cross-sectional study of presenting features and prognostic factors. *Respirology* 12: 523-30, 2007.

Tanabe T, Fujimoto K, Yasuo M, Tsushima K, Yoshida K, Ise H, Yamamoto M: Modulation of mucus production by interleukin-13 receptor α 2 in the human airway epithelium. *Clinical and Experimental Allergy* 38: 122-134, 2007.

Konno S, Hizawa N, Betsuyaku T, Yasuo M, Yamamoto H, Koizumi T, Nishimura M: Adult Langerhans cell histiocytosis with independently relapsing lung and liver lesions that was successfully treated with etoposide. *Intern Med* 46: 1231-5, 2007.

(北海道大学大学院医学研究科呼吸器内科学分野西村正治)

Makita H, Nasuhara Y, Kagai K, Itoh Y, Hasegawa M, Betsuyaku T, Onodera Y, Hizawa N, Nishimura M. Characterization of phenotypes based on severity of emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 62: 932-937, 2007.

Nagai K, Betsuyaku T, Suzuki M, Nasuhara Y, Kagai K, Kondo S, Nishimura M. Dual oxidase 1 and 2 expression in airway epithelium of smokers and patients with mild/moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Antioxid Redox Sign* (in press)

Hizawa N, Makita H, Nasuhara Y, Betsuyaku T, Itoh Y, Nagai K, Hasegawa M, Nishimura M: β_2 -Adrenergic receptor genetic polymorphisms and short-term bronchodilator responses in patients with COPD. *Chest* 132: 1485-1492, 2007.

Suzuki M, Betsuyaku T, Nagai K, Fuke S, Nasuhara Y, Kaga K, Kondo S, Hamamura I, Hata J, Takahashi H, Nishimura M : Decreased airway expression of vascular endothelial growth factor in cigarette smoke-induced emphysema in mice and COPD patients. *Inhal Toxicol* (in press)

(千葉大学大学院医学研究院加齢呼吸器病態制御学栗山喬之)

Shinozuka N, Tatsumi K, Nakamura A, Terada J, Kuriyama T : A traditional herbal medicine, Hochu ekkito, improves systemic inflammation in patients with COPD. *J Am Geriatr Soc* 55: 313–314, 2007.

Kono M, Tatsumi K, Saibara T, Nakamura A, Tanabe N, Takiguchi Y, Kuriyama T : Obstructive sleep apnea syndrome is associated with some components of metabolic syndrome. *Chest* 131: 1387–92, 2007.

Sakao S, Laimute Taraseviciene–Stewart L, Cool CD, Tada Y, Kasahara Y, Kurosu K, Tanabe N, Takiguchi Y, Tatsumi K, Kuriyama T, Voelkel NF : VEGF–R blockade causes endothelial cell apoptosis, expansion of surviving CD34+ precursor cells and transdifferentiation to smooth muscle–like and neuronal–like cells. *FASEB J* 21: 3640–52, 2007.

Iesato K, Tatsumi K, Saibara T, Nakamura A, Terada J, Tada Y, Sakao S, Tanabe N, Takiguchi Y, Kuriyama T : Decreased lipoprotein lipase in obstructive sleep apnea syndrome. *Circ J* 71: 1293–1298, 2007.

Kawata N, Tatsumi K, Terada J, Tada Y, Tanabe N, Takiguchi Y, Kuriyama T : Daytime hypercapnia in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 132:1–8, 2007.

Tatsumi K, Fukuchi Y : Carbocysteine improves quality of life in patients with COPD. *J Am Geriatr Soc* 55: 1884–1886, 2007.

(日本大学医学部内科学系睡眠学分野赤柴恒人)

赤柴恒人, 川原誠司, 赤星俊樹 : 睡眠呼吸障害の治療指針. *medicina* 44(7) : 1320–1323 2007.

川原誠司, 赤星俊樹, 植松昭人, 清藤晃司, 永岡賢一, 岡本直樹, 桂 一仁, 赤柴恒人 : 閉塞型睡眠時無呼吸低呼吸症候群. *日本胸部臨床* 66: 1031–1037 2007.

赤柴恒人 : 睡眠時無呼吸症候群患者の予後. *呼吸と循環* 55 : 789–792 2007.

(京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学三嶋理晃)

Mishima M: [CT imaging of COPD—importance of phenotyping (emphysema dominant and airway disorder dominant)] *Nippon Rinsho*. 2007 Apr;65(4) :648–54. Review. Japanese.

Sato A, Hirai T, Imura A, Kita N, Iwano A, Muro S, Nabeshima Y, Suki B, Mishima M: Morphological mechanism of the development of pulmonary emphysema in klotho mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 Feb 13; 104(7) :2361–5.

(順天堂大学医学部呼吸器内科瀬山邦明)

Hayashida M, Seyama K, Inoue Y, Fujimoto K, Kubo K: Respiratory Failure Research Group of the Japanese Ministry of Health, Labor, and Welfare. The epidemiology of lymphangiomyomatosis in Japan: a nationwide cross-sectional study of presenting features and prognostic factors. *Respirology*. Jul; 12(4) :523–30, 2007.

Hirama M, Atsuta R, Mitani K, Kumasaka T, Gunji Y, Sasaki S, Iwase A, Takahashi K, Seyama K: Lymphangiomyomatosis diagnosed by immunocytochemical and genetic analysis of lymphangiomyomatosis cell clusters found in chylous pleural effusion. *Intern Med* 46(18) :1593–6, 2007.

瀬山邦明, 熊坂利夫, 三谷恵子, 佐藤輝彦, 林大久生, 郡司陽子: LAMは腫瘍か?. *呼吸* 26: 23–30, 2007.

八戸敏史, 瀬山邦明: 肺疾患をCTで診る その他のびまん性肺疾患 リンパ脈管筋腫症. *Medicina* 44: 327–329, 2007.

吉見格, 瀬山邦明: スパイロメトリーによるスクリーニング検査および呼吸機能精密検査. *日本臨床* 65: 664–669,

2007.

瀬山邦明：チェックポイント 見落とししやすい病気の話
リンパ脈管筋腫症 治療の実際と今後の展望. MMJ
3 : 504-505, 2007.

瀬山邦明：チェックポイント・見落とししやすい病気の話
リンパ脈管筋腫症(中)LAM確定診断には病理検査を
推奨. MMJ 3 : 416-417, 2007.

(慶應義塾大学医学部呼吸器内科石坂彰敏)

辻村周子, 仲村秀俊, 佐藤勲, 中村美穂, 高橋左枝子, 中島
隆裕, 中島真人, 石坂彰敏：FG視覚センサーを用いたCOPD
患者の呼吸運動解析. 呼吸26(2Suppl.) : S33-34, 2007

白畑 亨, 仲村秀俊, 石坂彰敏：呼吸器 呼吸不全. 総合
臨床56(増刊) : 1038-1043, 2007.

Minematsu N, Nakamura H, Furuuchi M, Nakajima T,
Takahashi S, Tsujimura S, Tateno H, Ishizaka A: Co
mmon functional polymorphisms in cathepsin S promoter
in Japanese subjects; possible contribution to pulmonary
emphysema. *Respirology* (in press)

(東京女子医科大学第一内科学講座永井厚志)

Aoshiha K, Nagai A: Chronic lung inflammation in
aging mice. *FEBS Lett* 581:3512-3516, 2007.

(国立循環器病センター友池仁暢)

中西宣文：肺高血圧症の治療効果判定. In : 工藤翔二,
他 編. Annual Review 呼吸器 2007. 初版. 東京 :
中外医学社, P151?154. 2007.

(国立病院機構近畿中央胸部疾患センター臨床研究セン
ター坂谷光則)

Hayashida M, Seyama K, Inoue Y, Fujimoto K, Kubo
K; Respiratory Failure Research Group of the Japanese
Ministry of Health, Labor, and Welfare: The epidemiology
of lymphangiomyomatosis in Japan: a nationwide
cross-sectional study of presenting features and
prognostic factors. *Respirology*. 12: 523-530, 2007.

Hirata K, Sugama Y, Ikura Y, Ohsawa M, Inoue Y,
Yamamoto S, Kitaichi M, Ueda M: Enhanced mast cell

chymase expression in human Idiopathic interstitial
pneumonia. *Int J Mol Med* 19: 565-570, 2007.

Young L, Inoue Y, McCormick F: Diagnostic potential
of serum VEGF-D for lymphangiomyomatosis.
N Engl J Med (in press)

Okada M, Okuno Y, Hashimoto S, Kita Y, Kanamar
u N, Nishida Y, Tsunai Y, Inoue R, Nakatani H, Fukamizu
R, Namie Y, Yamada J, Takao K, Asai R, Asaki R,
Kase T, Takemoto Y, Yoshida S, Peiris JS, Chen PJ,
Yamamoto N, Nomura T, Ishida I, Morikawa S, Tashiro
M, Sakatani M: Development of vaccines and passive
immunotherapy against SARS corona virus using SCID
-PBL/hu mouse models. *Vaccine*. 25: 3038-40, 2007.

Okada M, Kita Y, Nakajima T, Kanamaru N, Hashi
moto S, Nagasawa T, Kaneda Y, Yoshida S, Nishida
Y, Fukamizu R, Tsunai Y, Inoue R, Nakatani H, Namie
Y, Yamada J, Takao K, Asai R, Asaki R, Matsumoto
M, McMurray DN, Dela Cruz EC, Tan EV, Abalos
RM, Burgos JA, Gelber R, Sakatani M: Evaluation of
a novel vaccine (HVJ-liposome/HSP65 DNA+IL-12
DNA) against tuberculosis using the cynomolgus monkey
model of TB. *Vaccine* 25: 2990-3, 2007.

Akira M, Kozuka T, Yamamoto S, Sakatani M,
Morinaga K.: Inhalational talc pneumoconiosis:
radiographic and CT findings in 14 patients. *AJR Am J
Roentgenol*. 188:326-33, 2007.

安藤守秀, 岡澤光芝, 森厚, 榊原博樹: 呼吸障害による
身体障害者3級の認定基準として妥当な指標は何か. 日
本呼吸器学会雑誌 45 : 135-145, 2007.

大家晃子, 井上義一: リンパ脈管筋腫症. In 工藤翔二,
中田絃一郎, 貫和敏博編. 呼吸器疾患の最新の治療2007
-2009. 南江堂, P318-320. 2007.

井上義一: リンパ脈管筋腫症 特集COPDと鑑別を要す
る疾患・合併しうる疾患 COPD Frontier . 6: 74-79,
2007.