

15. 気管支拡張薬による可逆性（使用吸入薬： \_\_\_\_\_、吸入量： \_\_\_\_\_）  
 吸入前： FEV1 \_\_\_\_\_ L、 FVC \_\_\_\_\_ L、 1秒率 \_\_\_\_\_ %  
 吸入後： FEV1 \_\_\_\_\_ L、 FVC \_\_\_\_\_ L、 1秒率 \_\_\_\_\_ %
16. 胸部X線写真  
 陰影の分布：  全肺野、  上肺野のみ、  上中肺野、  中下肺野）、  
 陰影の性状：  嚢胞性陰影、  小結節影、  網状影、  輪状影、  線状影）  
 肺動脈の拡張の有無：  あり、  なし  
 その他（ \_\_\_\_\_）
17. 胸部CT画像：  あり（ HRCT画像もある）、  なし  
 陰影の分布：  全肺野、  上肺野のみ、  上中肺野、  中下肺野  
 陰影の性状：  嚢胞性状影、  小結節影、  小結節病変内の空洞、  GGO、  
 壁の厚いのう胞、  索状影、  胸水、  縦隔リンパ節腫大
18. 心電図上右室負荷所見の有無：  あり、  なし
19. 肺高血圧の有無：  
 右心カテーテル検査による平均肺動脈圧： \_\_\_\_\_ mmHg  
 心エコー検査上の推定肺動脈圧： \_\_\_\_\_ mmHg
20. 病理組織学的所見：  
 組織採取法： 開胸肺生検、  胸腔鏡下肺生検、  経気管支肺生検  
 その他（ \_\_\_\_\_）  
 組織学的所見： ランゲルハンス細胞、  肉芽腫病変、  Birbeck顆粒、  
 RB-ILD like pattern、  DIP like pattern
21. 治療  
 禁煙（ 治療効果あり、  治療効果なし）  
 長時間作用型吸入 $\beta$ 2刺激薬（ 治療効果あり、  治療効果なし）  
 長時間作用型吸入抗コリン薬（ 治療効果あり、  治療効果なし）  
 ステロイド治療（ 治療効果あり、  治療効果なし）  
 免疫抑制剤（ 治療効果あり、  治療効果なし）  
 在宅酸素療法  
 在宅非侵襲的陽圧換気療法（在宅NI PPV）（開始年齢： \_\_\_\_\_ 歳）、  
 在宅気管切開下陽圧換気療法（在宅TIP PV）（開始年齢： \_\_\_\_\_ 歳）、  
 外科的治療（施行時年齢： \_\_\_\_\_ 歳）  
 肺移植（施行時年齢： \_\_\_\_\_ 歳）
22. 入院回数  
 0回、  1回、  2回、  3回、  4回以上
23. 予後  
 改善、  不変、  悪化、  死亡（死亡原因：  呼吸不全、  肺炎）

**原発性肺胞低換気症候群個人調査票**  
**厚生労働省特定疾患調査研究事業 呼吸不全研究班（平成19年度調査）**  
**適切な項目の□をチェックし、\_\_\_\_\_は記入してください。**

記入年月日： 西暦 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_ 月 \_\_\_\_ 日

施設名・所属： \_\_\_\_\_

記入者氏名： \_\_\_\_\_

性別： 女性 男性                      年齢： \_\_\_\_\_ 歳

生まれた年： 西暦 \_\_\_\_\_ 年

身長： \_\_\_\_\_ cm          体重： \_\_\_\_\_ kg

貴施設初診年月日：西暦 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_ 月 \_\_\_\_ 日

本患者に関して他の医療施設との関係（疫学調査として重複を避けるため）：

①前医の有無

なし

あり（医療機関・科名： \_\_\_\_\_）

② 併診の有無

なし

あるが、セカンドオピニオンのみで定期的受診はしていない

（紹介元医療機関・科名： \_\_\_\_\_）

あり（併診先医療機関・科名： \_\_\_\_\_）

1. 診断時年齢： \_\_\_\_\_ 歳

2. 発症様式：  先天性（CCHS）、  成人発症

3. 症状出現年齢： \_\_\_\_\_ 歳

4. 初発時自覚症状：

呼吸困難感、 全身倦怠感、 昼間眠気、 早朝頭痛、

その他（ \_\_\_\_\_ ）

5. 家族内発症の有無：  あり（具体的に \_\_\_\_\_）、  なし

6. 喫煙歴： あり なし

7. 合併症： 肺性心、 肺高血圧症、 右心不全、 多血症、

Hirschsprung's disease、 洞性徐脈、 精神遅滞、 瞳孔の異常、

筋力低下、 閉塞型睡眠時無呼吸症候群、 神経筋疾患、 左心不全、

胸郭・脊椎の変形、 肺結核後遺症、 COPD

先天性疾患（ \_\_\_\_\_ ）

その他（ \_\_\_\_\_ ）

8. 既往歴： 脳血管障害、 その他（ \_\_\_\_\_ ）

9. 症状：

日中の傾眠、 呼吸困難感、 早朝頭痛、 全身倦怠感

- 労作性呼吸困難 (MRC スケール Grade\_\_\_\_)、 その他 (\_\_\_\_\_)
10. BMI: \_\_\_\_\_ kg/m<sup>2</sup>
11. 下腿浮腫の有無:  あり、  なし
12. チアノーゼ:  あり、  なし
13. 血液検査  
赤血球数 \_\_\_\_\_ x10<sup>4</sup>/μl、Hb \_\_\_\_\_ g/dl、Ht \_\_\_\_\_ %、血小板数 \_\_\_\_\_ x10<sup>4</sup>/μl、  
TSH \_\_\_\_\_ μIU/ml、T3 \_\_\_\_\_ ng/dl、T4 \_\_\_\_\_ μg/dl、
14. 胸部X線写真:  異常なし  異常あり (\_\_\_\_\_)
- 心拡大の有無:  あり、  なし  
肺動脈の拡張の有無:  あり、  なし  
横隔膜の挙上の有無:  あり、  なし
15. 呼吸機能検査:  
肺活量 (VC) : \_\_\_\_\_ L、 %VC : \_\_\_\_\_ %、 努力性肺活量 (FVC) : \_\_\_\_\_ L  
1秒量 (FEV1) : \_\_\_\_\_ L、 1秒率 (FEV1/FVC) : \_\_\_\_\_ %、  
FEV1 (対予測値) : \_\_\_\_\_ %、 肺拡散能力 (DLco) : \_\_\_\_\_ mmHg/L/sec、  
%DLco : \_\_\_\_\_ %、 DLco/VA : \_\_\_\_\_ %  
機能的残気量 (FRC、  He希釈法  Bodyplethysmography法) : \_\_\_\_\_ L、  
残気量 (RV) : \_\_\_\_\_ L、 %RV : \_\_\_\_\_ %、 全肺気量 (TLC) : \_\_\_\_\_ L、  
%TLC : \_\_\_\_\_ %
16. 換気応答能  
 低酸素換気応答能の低下 (VE/SO<sub>2</sub>: \_\_\_\_\_、 P0.1/SO<sub>2</sub>: \_\_\_\_\_)  
 高炭酸ガス換気応答能の低下 (VE/PaCO<sub>2</sub>: \_\_\_\_\_、 P0.1/PaCO<sub>2</sub>: \_\_\_\_\_)
17. 動脈血ガス分析  
覚醒時室内気吸入下: pH \_\_\_\_\_、 PaO<sub>2</sub> \_\_\_\_\_ Torr、 PaCO<sub>2</sub> \_\_\_\_\_ Torr、  
HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> \_\_\_\_\_ mmol/L、 酸素吸入下 (L) : pH \_\_\_\_\_、 PaO<sub>2</sub> \_\_\_\_\_ Torr、  
PaCO<sub>2</sub> \_\_\_\_\_ Torr、 HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> \_\_\_\_\_ mmol/L
18. 自発的過換気による動脈血ガス分析  
PaO<sub>2</sub> \_\_\_\_\_ Torr → \_\_\_\_\_ Torr、 yPaO<sub>2</sub>: \_\_\_\_\_ + \_\_\_\_\_ Torr  
PaCO<sub>2</sub> \_\_\_\_\_ Torr → \_\_\_\_\_ Torr、 yPaCO<sub>2</sub>: \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_ Torr
19. 運動負荷試験  
 経皮的酸素飽和度 or PaO<sub>2</sub>の低下、  PaCO<sub>2</sub>の上昇、  呼吸困難感の欠如
20. 終夜睡眠ポリソムノグラフィ (PSG)  
A. 無呼吸低呼吸指数 (AHI) \_\_\_\_\_ 回/hr (閉塞型無呼吸 \_\_\_\_\_ 回/hr、  
中枢型無呼吸 \_\_\_\_\_ 回/hr、 混合型無呼吸 \_\_\_\_\_ 回/hr、 低呼吸 \_\_\_\_\_ 回/hr)  
B. 睡眠中の4%以上の経皮的酸素飽和度 (SpO<sub>2</sub>) 低下の有無:  あり、  なし  
C. 睡眠中の平均SpO<sub>2</sub> \_\_\_\_\_ %、 CT90 \_\_\_\_\_ %、 SpO<sub>2</sub>の最低値 \_\_\_\_\_ %  
D. 睡眠障害の有無: Arousal index \_\_\_\_\_ /hr、  睡眠構築の異常、  深睡眠の欠如
21. 心電図上右室負荷所見の有無:  あり、  なし
22. 右心カテーテル検査による平均肺動脈圧: \_\_\_\_\_ mmHg
23. 心臓超音波検査:  右室肥大あり、  右室壁肥厚あり、  
推定肺動脈圧: \_\_\_\_\_ mmHg、 その他 (\_\_\_\_\_)
24. Brain CT or MRI:  異常なし  異常あり (\_\_\_\_\_)
25. 脳波検査:  異常なし  異常あり (\_\_\_\_\_)
26. 脳脊髄液検査:  異常なし、  異常あり (\_\_\_\_\_)

27. 治療

- テオフィリン製剤 ( 治療効果あり、  治療効果なし)
- プロゲステロン製剤 ( 治療効果あり、  治療効果なし)
- アセタゾラミド ( 治療効果あり、  治療効果なし)
- $\beta$  刺激薬 ( 治療効果あり、  治療効果なし)
- 横隔膜ペーシング (開始年齢: \_\_\_\_\_ 歳、使用時間 \_\_\_\_\_ 時間)  
( 治療効果あり、  治療効果なし)
- 在宅酸素療法 (開始年齢: \_\_\_\_\_ 歳、使用時間 \_\_\_\_\_ 時間)  
( 治療効果あり、  治療効果なし)
- 鼻マスク持続陽圧呼吸療法 (開始年齢: \_\_\_\_\_ 歳、使用時間 \_\_\_\_\_ 時間)  
( 治療効果あり、  治療効果なし)
- 在宅非侵襲的陽圧換気療法 (開始年齢: \_\_\_\_\_ 歳、使用時間 \_\_\_\_\_ 時間)  
( 治療効果あり、  治療効果なし)
- 在宅気管切開下陽圧換気療法 (開始年齢: \_\_\_\_\_ 歳、使用時間 \_\_\_\_\_ 時間)  
( 治療効果あり、  治療効果なし)
- 陰圧換気療法 (開始年齢: \_\_\_\_\_ 歳、使用時間 \_\_\_\_\_ 時間)  
( 治療効果あり、  治療効果なし)
- その他の治療 ( \_\_\_\_\_ ) (開始年齢: \_\_\_\_\_ 歳)  
( 治療効果あり、  治療効果なし)

28. 入院回数

- 0回、  1回、  2回、  3回、  4回以上

29. 予後

- 改善、  不変、  悪化、  死亡 ( \_\_\_\_\_ 歳時)

# 分 担 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）  
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

主任研究者 久保 恵 嗣  
信州大学医学部内科学第一講座 教授

研究要旨

1) COPDとToll-like receptor 4 (TRL4) 遺伝子多型との関連

TRL4は、COPDにおける炎症に関連する活性酸素の産生を調節し、肺構造の保持に寄与していると考えられている。今回TLR4遺伝子の4箇所（promoter region: rs10759930, exon4: rs4986790, 3' genomic region: rs11536889, rs7037117）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。以上より、TRL4遺伝子多型は、日本人のCOPDの発症・重症度に関与している可能性がある。

2) 好中球エラスターゼ刺激による気道粘液産生亢進に対するカルボシステインの効果

肺癌由来の細胞株 (NCI-H292) を用いて好中球エラスターゼ (NE) 刺激により生ずる気道粘液過剰産生に対するカルボシステインの効果について検討した。NE刺激による気道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、 $\gamma$ -GCS増加による細胞内GSH産生増加が考えられた。

3) 睡眠時無呼吸症候群検出における多点感圧センサーシートの有用性の検討

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例の患者を対象にPSGと同時に測定した結果では、相関係数が0.88と極めて良好な相関が得られた。また、体位による影響は受けない。AHI $>5$ /hrの感受性は100%で特異度は33%と特異度は引くいが、AHI $>15$ /hrだと0.97、特異度は0.60と良好であった。また、某運送会社社員全員165名を対象とした検討においては、PSGにてAHI $<5$ /hrが109名、AHI $<15$ /hrが141名と正常か軽症以下が大半を占める母集団に対して、同時におこなったPSGとSD-101との相関係数は0.92と極めて良好であった。AHI $<5$ /hrに対する感受性は100%、特異度は41%、AHI $>15$ /hrに対する感受性は100%、特異度は91%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。

## A. 研究目的

### 1) COPDとToll-like receptor 4 (TLR4) 遺伝子多型との関連

自然免疫機構において、中心的な役割を果たすToll-like receptors (TLRs)は、気道上皮、type II 肺胞上皮、肺胞マクロファージ、血管内皮細胞等、肺を構成する様々な細胞で発現しており、外因性の病原体を認識するだけでなく、障害を受けた細胞から放出される蛋白質、細胞外基質の分解物、サーファクタントプロテインA等、炎症に起因する内因性の因子によっても活性化され、好中球、肺胞マクロファージ、気道上皮による炎症を惹起し、感染症、COPD、気管支喘息、ARDS等の炎症性肺疾患においてTLRsを介するpathwayが病因・病態に関与している可能性が示唆されている。COPDにおいては、喫煙や繰り返す下気道感染による慢性炎症が病因の一つと考えられており、これらの炎症にTLR4が関与している可能性がある。TLR4をノックアウトしたマウスのモデルでは、加齢に伴って、活性酸素の産生が増加し、エラスチンの分解が進むことによって、肺気腫が起こると報告されている。一方、気道細胞にTLR4を過剰発現させたマウスモデルでは、低酸素刺激によるtype I, II肺胞細胞、肺胞マクロファージのアポトーシスが有意に低下することが報告されており、TLR4が酸化ストレスから肺を防御し、気腫化を抑制していることが考えられている。以上から、TLR4遺伝子多型がTLR4の発現・機能に関与し、COPDの発症・重症度に関連している可能性について検討した。

### 4) 好中球エラスターゼ刺激による気道粘液産生亢進に対するカルボシステインの効果

好中球エラスターゼ(HNE)はCOPD、気管支拡張症、重症喘息など慢性気道炎症症例の気道粘液において高濃度に存在しており、MUC5ACを中心とした粘液過剰産

生や杯細胞過形成を惹起することが報告されている。気道上皮におけるHNEを介した粘液過剰産生の経路としてHNE-Protein kinase C-Reactive oxygen species-TNF $\alpha$  converting enzyme (TACE) activation-TGF $\alpha$ -EGFR-Ras-Raf-MEK 1/2-ERK 1/2-Sp1-MUC5AC transcriptionというカスケードが存在する。カルボシステイン(S-CMC)は喀痰調整薬に分類されている薬剤であるが、近年、ライノウイルス感染抑制効果を有すること、PEACE studyにて併用薬の有無、疾患のフェノタイプを問わず、COPDの急性増悪回数を有意に減じることが報告された。我々はS-CMCが抗酸化作用を有し、HNEによる気道上皮細胞に対する粘液過剰産生作用を抑制しうるのではと仮説をたて、気道上皮細胞のcell-lineを用いて検討した。

### 5) 睡眠時無呼吸症候群検出における多点感圧センサーシートの有用性の検討

睡眠時無呼吸症候群(SAS)は高血圧症、耐糖能異常、高脂血症、肝機能障害、動脈硬化を惹起し、心臓・脳血管障害の原因となっている。また、睡眠障害に基づく日中の過眠は自動車、航空機、船舶等の事故、労働災害、労働生産性低下の重要な原因となっており、生活習慣病との関連を含め社会的問題にまでなっているのが現状であり、早期発見・早期治療が重要な課題となっている。SASの診断においてPSGは標準検査であるが、入院が必要であるためSASが疑われる全例に施行することは困難であり、まずは簡易検査をおこなってからPSGを施行することになっている。しかし、現在汎用されている簡易診断機器は身体に複数のセンサーを装着する必要がある、本来の睡眠が妨げられ、検査中に器具が外れてしまう等の問題がある。また、機器によっては感受性・特異度ともに低く、スクリーニングには不適當なものもある。KENZMEDICO, CO, LTDは、多点感圧センサーによって

呼吸運動を検出することによって、無拘束タイプのSAS簡易検査機器を開発した。この多点感圧センサーシート(SD-101)のSASスクリーニング機器としての有用性を検討することが目的である。

## B. 研究方法

〔対象〕

### 1) COPDとToll-like receptor 4 (TRL4) 遺伝子多型との関連

信州大学医学部附属病院を受診した喫煙者で①気管支拡張薬投与20分後のFEV<sub>1</sub>/FVC < 70%もしくは、②FEV<sub>1</sub>/FVC < 70%且つ%FEV<sub>1</sub> < 60%を満たし、COPD以外の気流制限を呈する疾患を除外した合計151名をCOPD群とした。COPD群の中で、HRCTを施行され、Goddardらの方法で%low attenuation areas (LAA)を評価し、両側上肺野、中肺野、下肺野の計6スライスの評価で5%以上のLAAを1スライス以上に認める71名を肺気腫群とした。一方、当科関連施設の人間ドック、健康診断を受診した、50歳以上10 pack years以上の喫煙歴を有し、FEV<sub>1</sub>/FVC > 70%、%FVC > 80%を満たす健常人98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。

### 2) 好中球エラスターゼ刺激による気道粘液産生亢進に対するカルボシステインの効果

NCI-H292細胞 (a human mucoepidermoid carcinoma cell line) を用いた。

### 3) 睡眠時無呼吸症候群検出における多点感圧センサーシートの有用性の検討

研究 I : SASが疑われ、2004年3月から2007年8月の間に信州大学医学部附属病院及び城西病院にPSG目的で入院した患者のうち、同意が得られた201名を対象とした。

研究 II : 長野県内の某運送会社の社員(トラック運転手及び事務担当)松本地区全男性社員165名を対象とした。

〔方法〕

### 1) COPDとToll-like receptor 4 (TRL4) 遺伝子多型との関連

COPD群、control群の血液サンプルより、QIA amp<sup>®</sup> DNA Blood Mini kit (QIAGEN, Tokyo)を用いてDNA抽出を行った。TLR4の4箇所のSNPs (promoter region: *rs10759930*, exon3: amino acid 299, 3' genomic region: *rs11536889*, *rs7037117*) 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)を用いてタイピングを行った。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した。また、肺気腫群とコントロール群で遺伝子頻度について同様の比較を行った。COPD群、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を用いて年齢・性別・喫煙歴を補正し、検討した。

### 2) 好中球エラスターゼ刺激による気道粘液産生亢進に対するカルボシステインの効果

肺癌由来の細胞株 (NCI-H292) を培養し、100nMのNE刺激(30分間)を行った。この刺激に対しカルボシステイン (10、100 μM) 添加、非添加の条件の違いによる粘液過剰産生の程度をMUC5AC遺伝子、蛋白レベルで評価した。また、細胞に発生する活性酸素種 (ROS) の多寡および細胞内γ-GCS遺伝子、細胞内GS H量を測定した。ROSの産生程度はIntracellular oxidation indicatorと称されるDichlorodihydrofluorescein (DCF) を用いて、生細胞におけるROS産生の程度を評価した。

### 3) 睡眠時無呼吸症候群検出における多点



## 感圧センサーシートの有用性の検討

研究 I : 21時から翌朝6時まで終夜PSG (アリスIII ; チェスト株式会社) を施行すると同時に、シート状のSD-101をベッドとシーツの間に敷き、PSGの機器と時間を同期させ同時に検査した。PSGによる無呼吸の判定は10秒以上持続する気流停止とし、低呼吸は4%以上の経皮的酸素飽和度 (SpO<sub>2</sub>) の低下を伴う口・鼻の気流または呼吸努力の30%以上の減少が10秒以上持続する場合とした。解析は自動及びマニュアル解析を組み合わせて行い、1時間あたりの無呼吸・低呼吸の平均回数を無呼吸低呼吸指数 (Apnea and hypopnea index: AHI) とした。また、SD-101はによる無呼吸・低呼吸の判定は、圧力センサーで検知された呼吸運動に伴う圧力変化から、解析コンピュータで呼吸波形が合成され、呼吸圧力変化が30%以下に減少し、10秒以上持続した場合に無呼吸・低呼吸とした。尚、無呼吸と低呼吸の区別は出来ない。1時間あたりの無呼吸・低呼吸の平均回数を呼吸障害指数 (Respiratory disturbance index: RDI) とし、これらの解析をコンピュータ解析ソフトにより自動解析で行った。

研究 II : 日中勤務の方は夜間に、夜間勤務の方は昼間に、8時間のPSGとSD-101による測定を同時に施行した。PSGの解析は、自動及びマニュアル解析を組み合わせて行った。SD-101の解析は解析ソフトによる自動解析で行った。

## C. 研究結果

### 1) COPDとToll-like receptor 4 (TRL4) 遺伝子多型との関連

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有意に低いという結果であった。Amino acid 299における多型については今回検討したすべてのサンプルでAAのhomozygoteであった。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) 好中球エラストアーゼ刺激による気道粘液産生亢進に対するカルボシステインの効果

100nMのHNE刺激によって有意なMUC5AC遺伝子発現および蛋白量の亢進がおこり、S-CMCはこの遺伝子発現および蛋白発現亢進を濃度依存性に抑制し、10、100  $\mu$ Mの濃度で有意に抑制された。活性酸素種の産生は100  $\mu$ Mのカルボシステインにより有意に抑制された。細胞内  $\gamma$ -GCS遺伝子および細胞内GSHの産生はカルボシステイン添加群で上昇、非添加群で低下する傾向がみられた。

### 3) 睡眠時無呼吸症候群検出における多点感圧センサーシートの有用性の検討

SASが疑われPSGを施行した201例の患者を対象として、PSGと同時にSD-101で測定した結果では、相関係数0.88と極めて良好な相関が得られた。また、臥位および側臥位の体位に分けて分析した結果においてもPSGの結果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 >5/hrを検出する感度は100%、特異度は33%で、特異度は低かったものの、AHI >15/hrの感度は97%、特異度は60%と良好であった。次に、一般住民でも同様の結果が得られるかを検証するために、某運送会社松本地区の社員165名全員を対象とした検討をおこなった。PSGによるAHI <5/hrが109名、AHI <15/hrが141名の正常～軽症以下が大半を占める母集団に対して、同時に行ったPSGとSD-101との相関係数は

0.92と極めて良好であった。AHI >5/hr に対する感度は100%，特異度は41%で、AHI >15/hrに対する感度は100%，特異度は91%で、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。

## D. 考 察

### 1) COPDとToll-like receptor 4 (TRL4) 遺伝子多型との関連

今回の検討で、3' genomic region における*rs11536889*と肺気腫、promoter region における*rs10759930*と%TLCの間に有意な相関関係を認め、*rs10759930*、*rs11536889*と気流制限が相関する傾向を認めた。今回解析したTLR4のSNPsの中で、Amino acid 299における多型ではアスパラギン酸 (Asp) からグリシン (Gly) へアミノ酸が変化することによって、TLR4の細胞外ドメインの構造変化を来す事が知られている。*Gly* alleleの保持者は、LPSへの反応性の低下や炎症性サイトカインの産生低下、重症感染症のリスク増加が報告されており、ドイツ人では、COPD群で*Gly* allele保持者が少なかった。また、イギリスのグループは、喫煙者においてこの多型と1秒量に有意な相関を認めなかったと報告している。今回の解析では、すべての対象者において、機能変化をとともなうAmino acid 299に変異を認めなかった。その他のSNPsについては、検索した範囲内ではCOPDとの関連を解析した報告はなく、その機能についても不明で、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る。

### 2) 好中球エラスターゼ刺激による気道粘液産生亢進に対するカルボシステインの効果

今回の検討から、HNEによる気道粘液過剰産生がS-CMCによって抑制されることが示された。この作用機序として、S-CMC添加による細胞に対する $\gamma$ -GCS

遺伝子産生亢進作用とこれに引き続く細胞内GSH量増加が酸化ストレスを減弱させることで粘液過剰産生抑制がおこる可能性が示唆された。生体内で起こる酸化ストレスの制御はCOPDなど慢性気道炎症を主体とする疾患の治療に重要であると考えられる。GSHは生体内において豊富に存在する抗酸化物質であり、気道被覆液中には血清に比べて極めて多量 (100  $\mu$ M) に存在し、各種外来有害物質や炎症細胞由来の酸化ストレス制御に働いている。 $\gamma$ -GCS (別名Glutamate cysteine ligase (GCL)) はGSH合成の第一段階かつ律速段階に位置する酵素であり、その酵素活性によりGSH合成の程度が決定される。また、 $\gamma$ -GCSの分解は合成されたGSHによりfeedback-inhibitionを受ける。以上のことから、HNE刺激による酸化ストレスの増加は気道上皮細胞においてROS産生を亢進させることによって気道粘液過剰産生を惹起するが、この作用に対しS-CMCを事前に添加しておくことで細胞内で利用可能なcysteineが供給され $\gamma$ -GCS産生増加→GSH産生増加がおこり、気道粘液過剰産生が抑制されうると考えられる。

### 3) 睡眠時無呼吸症候群検出における多点感圧センサーシートの有用性の検討

既存の一般診療で汎用されている簡易検査機器は口・鼻フローセンサー、胸壁および腹壁運動感知センサー、経皮的酸素飽和度測定センサーの3～4センサーで測定される機器であり、PSGと比較して脳波などの電極の装着が無いだけで、多くのセンサーが体に装着される。Full PSGで測定された無呼吸低呼吸指数 (AHI) との相関は、相関係数で約0.7～0.9と報告されている。本研究で使用したSD-101は1つのセンサー、圧力センサーのみで測定されていることから、Level IVの検査機器 (1センサーのみ) に相当し、これまで睡眠障害を正確に診断することはできないと言われている。しかし今回の検討より、SD-101

はオート解析にもかかわらず、full PSGとの相関は極めて良好であり、従来のLevel IVの機器である経皮的酸素飽和度のモニタリングや口・鼻呼吸モニターだけのものとは比較にならない程、検出感度および特異度に優れ、既存のLevel IIIの簡易検査機器と同等かそれ以上の結果が得られた。また、現在多く使用されている簡易検査機器は、各センサーを身体に装着し測定するため、正常な睡眠を妨げる可能性や被検者に苦痛を強いる可能性があるばかりか、睡眠中の寝返りなどの動きによりセンサーが外れてしまい正確に測定できないこともある。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、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。今回、SASが疑われた集団に加えて健常人がほとんどである一般人を対象としても検討をおこない、 $r = 0.92$ と極めて良好な相関を認めた。特にAHIが15回/時間以上の中等症以上のSAS検出能力は極めて良好であり、軽症群を含めても非常に良好な感度を示し、スクリーニング機器としての必須条件である「異常を見落とさずに拾い上げる能力」を備えていることが示された。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、更に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。

## E. 結論

- 1) COPDとToll-like receptor 4 (TRL4) 遺伝子多型との関連  
Toll-like receptors 4遺伝子多型は、

日本人のCOPDの発症・重症度に関与している可能性がある。

### 4) 好中球エラスターゼ刺激による気道粘液産生亢進に対するカルボシステインの効果

NE刺激による気道粘液過剰産生のカルボシステインによる抑制機序として、活性酸素種産生の抑制、 $\gamma$ -GCS増加による細胞内GSH産生増加が考えられた。

### 5) 睡眠時無呼吸症候群検出における多点感圧センサーシートの有用性の検討

SD-101はPSGの結果と良好な相関関係が得られ、SAS検出に関しても高い感度・特異度を示したため、SASスクリーニング検査として有用な無拘束性検査機器と考えられた。

## F. 健康危機情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 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
2. 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
3. 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
4. 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

5. 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
6. Hayashida M, Seyama K, Inoue Y, Fujimoto K, Kubo K: The epidemiology of lymphangiomyomatosis in Japan: a nationwide cross-sectional study of presenting features and prognostic factors. Respirology 12: 523-30, 2007
7. 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
8. Tanabe T, Fujimoto K, Yasuo M, Tsushima K, Yoshida K, Ise H, Yamamoto M: Modulation of mucus production by interleukin-13 receptor  $\alpha$  2 in the human airway epithelium. Clinical and Experimental Allergy 38: 122-134, 2007.

## 2. 学会発表

### 国内学会

高見澤明美, 吾妻俊彦, 久保恵嗣: 閉塞性睡眠時無呼吸症候群(OSAS)患者における経鼻的持続陽圧呼吸(nCPAP)療法による降圧効果の検討. 日本呼吸器学会雑誌45: 267, 2007

松澤幸範, 藤本圭作, 漆畑一寿, 久保恵嗣: 禁煙外来受診者の禁煙導入に影響する因子の検討. 日本呼吸器学会雑誌45: 284, 2007

伊東理子, 花岡正幸, 藤本圭作, 安尾将法, 小松佳道, 北口良晃, 久保恵嗣: 肺気腫の発症要因とTransforming growth factor beta 1遺伝子多型. 日本呼吸器学会雑誌45: 166, 2007

### 国際学会

Fujimoto K, Kanda S, Komatsu Y, Ito M, Yoshikawa S, Yasuo M, Urushihata K, Kubo K: Evaluation of respiratory impedance by impulse oscillometry in COPD, asthma, bronchiolitis, and obstructive sleep apnea syndrome. Am J Res Crit Car Med 175: A610, 2007

Ito M, Hanaoka M, Droma Y, Katsuyama Y, Ota M, Fujimoto K, Kubo K: A association of transforming growth factor  $\beta$  1(TGF- $\beta$  1)gene polymorphisms with chronic obstructive lung disease (COPD) and emphysema phenotype. Am J Res Crit Car Med 175: A652, 2007

Yasuo M, Fujimoto K, Tanabe T, Kanda S, Yoshida K, Kubo K: Effect of S-Carboxymethylcysteine on human neutrophil elastase induced MUC5AC gene expression in cultured airway epithelial cells. Am J Res Crit Car Med 175: A885, 2007

## H. 知的財産の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得: なし
2. 実用新案登録: なし
3. その他: なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告

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
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

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

## 研究要旨

1. 慢性閉塞性肺疾患（COPD）の増悪には様々な因子が関連していると考えられる。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。増悪の頻度は増悪の定義により異なり、症状の悪化から判定した増悪基準でも、処方の変更追加により判定された増悪基準でも、重症COPDでは増悪の発現頻度が有意に高かった。また、2年間で1度でも増悪を起こした人の中で、BMIの低値例では、増悪頻度が高い傾向にあった。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。
2. LAMは妊娠可能な年齢の女性に好発し、進行すると呼吸不全に至る疾患である。マトリックスメタロプロテアーゼ（matrix metalloproteinases: MMPs）の中で、IV型コラーゲン分解酵素であるMMP-2（gelatinase A、72kD）やMMP-9（gelatinase B、92kD）が関与することがすでに報告されている。本研究では、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。MMP-7はLAM結節に高発現し、caveolin-1は、LAM結節のLAM細胞には発現が低下していることを明らかにした。

### A. 研究目的

1. COPDは全身性疾患であり、気流制限の程度に加えて呼吸困難度、BMI、運動耐容能を併せた指標（BODE index）がCOPDの予後に影響する。そこで、今回我々は現在進行中の北海道COPDコホート調査に登録された症例を対象として、（1）2年間追跡時点でのCOPDの増悪とその頻度（2）その増悪を規定する因子の2点について検討した。
2. MMP-7とcaveolin-1に注目し、そのLAM細胞における発現を免疫組織学的に検討し、LAM結節におけるMMP-7 mRNAやcaveolin-1 mRNA発現、また

BAL液中MMP-7量を測定する。

### B. 研究方法

1. 対象は北海道COPDコホート研究に登録された40歳以上の臨床的に安定したCOPD患者で2年間追跡し得た238名（Stage1: 57名、Stage2: 108名、Stage3-4: 73名）。診断はGOLDガイドラインに基づき、臨床的診断された気管支喘息、肺癌、肺線維症、気管枝拡張症などを除外した。全例喫煙歴を有し、 $\alpha$ 1アンチトリプシン欠損症例を含まない。本研究は多施設共同北海道COPDコホート調査として計画されたものである。

全例で詳細な病歴・症状を聴取し、気管支拡張薬 (salbutamol, 0.4 mg) 吸入前後での肺機能検査を半年ごとに、肺高分解能CT検査、SGRQによるQOL調査、血液生化学検査は1年ごとに施行した。肺気腫病変の程度は肺CT検査を視覚的に評価しスコア化した。増悪の判定は毎月の往復葉書と電話による症状確認およびカルテ調査により行い、臨床症状による基準で判定した増悪と、臨床症状の増悪かつ処方の変更で判断した増悪の2つの基準で行った。これらの指標を用い増悪の肺機能に及ぼす影響と、COPDの病期、慢性咳嗽・喀痰症状、BMIなどの増悪に寄与する因子を解析した。

(倫理面への配慮)

北海道大学「医の倫理委員会」に「慢性閉塞性肺疾患の新たな病型分類の特徴と自然経過の解明に関する研究」として審査を申請し、既に平成14年12月付けで承認されている。また、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検査の内容を説明し、それぞれ書面で同意を取得した。

2. 臨床病理学的に診断されたLAM患者4名の肺組織を用いてMMP-7とcaveolin-1の免疫染色を施行した。LAM患者4名の全肺組織と妊娠可能年齢のコントロール4名の全肺組織、及びlaser capture microdissection (LCM)を用いて採取したLAM結節におけるMMP-7とcaveolin-1 mRNA発現を検討した。LAM患者8名と健常コントロール9名のBAL液を用いて、ELISA法でMMP-7量を測定した。

(倫理面への配慮)

北海道大学「医の倫理委員会」に「気管支肺胞洗浄を用いた慢性肺疾患の病態生理の解明」として審査を申請し、既に平成12年5月付けで承認されている。

## C. 研究結果

1. 臨床症状によるCOPDの増悪基準では2年間で87名42% (合計172回) のCOPD症例に増悪を認め、1秒量の低下は増悪のない群 (-26ml/yr) と比較し有意差を認めなかった (増悪群: -11ml/yr)。処方の追加変更による基準では62名30% (合計117回) の症例に増悪を認め、同様に1秒量の低下に有意差を認めなかった (-22ml/yr vs. -19ml/yr)。COPDの病期別にみると、どちらの基準で検討しても、軽症、中等症COPDに比較し、重症または最重症のCOPD症例は増悪する症例が有意に多かった。しかし、増悪を発症したCOPD症例1人あたりの増悪の頻度を検討すると、COPDの病期間で有意差はなかった。慢性の咳嗽や喀痰を有するCOPDは全体の11%と少数であるが、増悪が有意に多く59%と高率に増悪を認めた。気流制限の可逆性を含む11項目の独立変数をいれた回帰分析の結果、対予測1秒量とBMIが独立した増悪規定因子であった ([OR] 0.88, p=0.021)。

2. 免疫染色法にて、MMP-7はLAM結節に高発現していた。一方、caveolin-1は、LAM結節のLAM細胞には発現が低下し、血管内皮細胞およびリンパ管内皮細胞には発現が亢進していた。全肺組織におけるMMP-7 mRNA発現は、コントロールとLAM患者で差を認めなかったが、LCM法にて採取したLAM結節ではLAMの全肺組織と比べその発現が上昇し、また肺胞上皮細胞に比べ有意に上昇していた。一方、全肺組織におけるCaveolin-1 mRNAは、コントロールに比べLAM患者で発現が有意に低下していた。LAM患者の肺胞上皮細胞と比べると、LCM法で採取したLAM結節では有意にその発現は低下していた。LAM患者のBAL液中のMMP-7値は健常コントロールと比較して差を認めなかった。

## D. 考 察

1. 本研究では2年間追跡時点での増悪の頻度と関連する因子について検討した。増悪の頻度は増悪の定義、すなわち増悪の重症度によって異なる。そこで増悪を臨床症状の悪化による定義と、処方追加や変更という事象による定義を用いて解析した。どちらの定義で増悪を検討してもCOPDが重症なほど増悪の発症は増加し、慢性咳嗽・喀痰症状を有するCOPDで増悪の発症は増加していた。しかし、一度でも増悪を発症した症例のみを対象として解析を行うと、その発症頻度には気流制限の程度による有意差はなかった。また、増悪の発現にBMIの違いによる有意差はなかったが、BMIが低いCOPD症例では、増悪の発現回数が高い傾向にあった。増悪を規定する因子をロジスティック回帰分析を用いて解析したところ、処方追加変更で定義した増悪には、気流制限とBMIが関与していた。本コホート研究は、少なくとも5年間にわたり経過観察される予定であり、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解明が期待される。

2. 今回の検討から、LAM患者におけるLAM結節のMMP-7発現が高発現しており、EMMPRINがLAM細胞においてMMP-7を誘導している可能性がある。また、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唆する。

## E. 結 論

1. 気流制限の重症度に加えてBMI低値がCOPDの増悪の独立した危険因子として重要である。  
2. MMP-7はLAM結節に高発現し、caveolin-1は、LAM結節のLAM細胞で

発現が低下していた。LCM法にて採取したLAM結節ではLAMの全肺組織と比べMMP-7の発現が上昇し、また肺胞上皮細胞に比べ有意に上昇していた。一方、caveolin-1はLAM患者の肺胞上皮細胞と比べると、LCM法で採取したLAM結節では有意にその発現は低下していた。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 論文発表

1 : Odajima N, Betsuyaku T, Nasuhara Y, Itoh T, Fukuda Y, Senior RM, Nishimura M. Extracellular matrix metalloproteinase inducer in interstitial pneumonias. *Hum Pathol.* 2006;37:1058-65

2 : Hasegawa M, Nasuhara Y, Onodera Y, Makita H, Nagai K, Fuke S, Ito Y, Betsuyaku T, Nishimura M. Airflow limitation and airway dimensions in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:1309-15

3 : Nagai K, Betsuyaku T, Kondo T, Nasuhara Y, Nishimura M. Long term smoking with age builds up excessive oxidative stress in bronchoalveolar lavage fluid. *Thorax.* 2006;61:496-502

### 学会発表

1 : Determinants of exacerbation in Hokkaido COPD cohort study. Hironi Makita, Katsura Nagai, Masaru Hasegawa, Yasuyuki Nasuhara, Tomoko Betsuyaku, Masaharu Nishimura and Hokkaido COPD Cohort Study Group. 2007 アジ

ア太平洋呼吸器学会にて発表

2 : Extracellular Matrix Metalloproteinase Inducer (EMMPRIN) is Highly Expressed in Lymphangiomyomatosis (LAM).  
Nao Odajima, Tomoko Betsuyaku, Masaru Suzuki, Takeshi Hosokawa, Yasuyuki Nasuhara, Masaharu Nishimura.  
2007年アメリカ胸部疾患学会にて発表

3 : 肺リンパ脈管筋腫症(Lymphangiomyomatosis:LAM) におけるMatrix Metalloproteinase (MMP)とExtracellular Matrix Metalloproteinase Inducer (EMMPRIN)の関与。小田島奈央、別役智子、鈴木雅、細川剛、南須原康行、西村正治。2007年日本内科学会にて発表

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし



# 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業） 分担研究報告

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

分担研究者 栗山喬之  
千葉大学大学院医学研究院加齢呼吸器病態制御学 教授

## 研究要旨

平成10年より、原発性肺高血圧症が厚生労働省特定疾患の治療研究対象疾患に認定され、臨床調査個人票による登録がされている。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 $46.0 \pm 19.6$ 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。臨床調査個人票を用いた調査により、わが国における本症の現況が明らかになった。

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 $61 \pm 13$ 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 $46 \pm 13$  mmHg、肺血管抵抗は、 $862 \pm 428$  dyn.s.cm<sup>-5</sup>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。

### A. 研究目的

呼吸不全に関する調査研究班の対象疾患であり、厚生労働省の治療給付対象疾患である原発性肺高血圧症（PPH）および慢性肺血栓塞栓症（CTEPH）に関して、臨床調査個人票の解析により、平成17-18年

度における日本の実態を調査した。

### B. 研究方法

#### 1) PPH臨床個人調査票による解析

平成19年3月末時点で、PPHを研究対象疾患の1つとする肺高血圧症の重点研究班

主任研究者宛に、43都道府県より臨床調査個人票の匿名化されたデータが送付されてきた（東京、大阪、長野、福岡からは未着）。個人票には新規例と更新例があり、更新例では特殊検査項目（肺換気血流スキャンや右心カテーテル検査など）の記載が免除となっているため、全例での検討と合わせ新規例に限定した場合の解析も行った。

今回集計できた臨床調査個人票は平成17、18年度の2年間で重複した症例をのぞくと653例で全体の68%にあたる症例を解析した。このうち新規例が186例、更新例が467例であった。

個人票に記載されているデータをもとに、臨床症状の出現頻度、診断に必要とされる検査項目の実施率を算出し、これを平成12、16年度に行った調査成績と比較検討した。また、平成18年度の人口統計を用い、人口100万人あたりの有病率を各都道府県別に算出し、地域による差があるかどうか検討した。

## 2) CTEPH臨床個人調査票による解析

対象は、平成17-18年度の臨床調査個人票から、匿名化され入力済みの730例中、更新例の重複例210例を除いた520例（新規159例、更新351例、年齢 $61 \pm 13$ 歳）である。臨床調査個人票記入項目より、基礎疾患、診断法、治療法、重症度、社会活動状況の現状について解析し、さらに、平成15-16年度調査347例（新規67例、更新280例）との比較を行なった。統計学的解析としては、unpaired t test および  $\chi^2$  test を用い、 $p < 0.05$  を有意とした。

### （倫理面への配慮）

特定疾患研究事業における臨床調査個人票の研究目的利用に関する取り扱い要綱（平成16年10月29日付け）を厳守し、匿名化済みの患者情報を使用し、個々の患者は特定されず、プライバシーの保護については十分な配慮をした。また、臨床調査個人票のデータ開示にあたっては、既に臨床

調査個人票提出時に各患者毎に文書による同意を得ている。

## C. 研究結果

### 1) PPH臨床個人調査票による解析

平成18年度の全国の原因性肺高血圧症交付件数は難病センターのホームページ（<http://www.nanbyou.or.jp>）によると961例であった。交付件数は年次別に公表されており、毎年90人ほど増加している。平成18年度の人口統計をもとにした全国平均の有病率は、人口100万人あたり7.52人となり、平成10年から一貫して増加していた。

各都道府県別に有病率（人口100万人あたり）を算出してみると、福井県が17.1人と最も高値であり、次が山口県の14.8人、岡山県13.3人とつづいた。一方、大分県が3.3人、秋田県3.5人と最も低値であった。9県では有病率が11人以上、逆に9県では6人以下であり、都道府県により有病率に5倍以上の差が見られたが、明らかな地域差は認められなかった。

平均年齢は $46.0 \pm 19.6$ 歳であり、16歳未満の小児例は35例（5.4%）であり、逆に65歳以上の高齢者は147例（22.5%）であった。これらは平成12、16年度に行った調査での平均年齢がそれぞれ $40.8 \pm 19.0$ 歳、 $41.9 \pm 19.5$ 歳であり、当時より5.2歳、4.1歳ほど高齢化していた。年齢分布としては20歳代から50歳代の患者数が多かった。65歳以上の高齢者は69例（15.5%）から147例（22.5%）と増加が著しかった。男女比は以前と同様に全体では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。

NYHA機能分類では、I度39例（6.3%）、II度280例（44.9%）、III度260例（41.7%）、IV度45例（7.2%）とII、III度が大半をしめた。日常生活は、正常13%、やや不自由であるが独力で可能59%、制限があり部分介助26%、全面介助2%であった。

家族歴では、家族性肺高血圧症と考えられる家族内同病者がいる症例が新規186例中に14例(7.6%)みられた。

主な臨床症状としては、息切れあり94.0%、易疲労感あり94.9%と高率に認められ、平成12、16年度に行った調査と同様であった。また胸痛は27.1%、失神は12.3%と低率であり、平成12年度に行った調査より減少していた。

胸部X線写真上での有所見としては、左第II弓の突出(81.2%)が最も多く、次が右肺動脈下行枝拡大(53.3%)であった。また心電図上の有所見では、右軸偏位が50.8%、胸部誘導V1(62.0%)およびV5での右室肥大所見が46.6%、肺性Pが38.9%の症例で認められていた。6分間歩行距離は平均349±148m(0~800m、中央値355m)であり、BNP値は平均258±434 pg/ml(1.8~5467 pg/ml、中央値91.7 pg/ml)であった。NYHA機能分類別の平均値、中央値を示す。

治療は、PGI<sub>2</sub>持続静注投与(エポプロステノール)や経口PGI<sub>2</sub>投与(ベラプロスト)などのPGI<sub>2</sub>製剤が主であったが、肺移植を受けた症例が13例あった。PGI<sub>2</sub>持続静注投与を受けている者が169名おり、そのうち132名(78.1%)はエポプロステノールのみが投薬されていた。PGI<sub>2</sub>持続静注療法に併用してもちいられている経口薬は、ベラプロスト6例、ボセンタン15例、シルデナフィル6例、ボセンタン+シルデナフィル7例、ベラプロスト+ボセンタン3例であり、ボセンタンの併用が多かった。

経口製剤のみで治療されている者は363名おり、単剤ではベラプロスト228例、ボセンタン42例、シルデナフィル6例、2剤の併用例ではボセンタン+シルデナフィル3例、ベラプロスト+ボセンタン27例、ベラプロスト+シルデナフィル9例、この3剤の併用例が2例あった。

PGI<sub>2</sub>持続静注投与を受けている群169例と経口PGI<sub>2</sub>投与を受けている群270例を比較した。NYHA機能分類では、いずれの

群もII、III度が大半をしめた。心エコーでの三尖弁収縮期圧較差はPGI<sub>2</sub>持続静注投与群の方が重症であったが、血漿BNP値、6分間歩行距離には差はみられなかった。年齢はPGI<sub>2</sub>持続静注投与群の方が平均12.8歳ほど若かった。

65歳以上の高齢者群と20歳以上50歳未満の若年者群を比較すると、NYHA機能分類では、いずれの群もII、III度が大半をしめたが有意に高齢者群が重症であった。心エコーでの三尖弁収縮期圧較差は若年者群の方が高値であったが、血漿BNP値、6分間歩行距離にはいずれも高齢者群が重症であった。高齢者群ではPGI<sub>2</sub>持続静注投与は8人(5.5%)のみであり、ベラプロスト内服治療をうけている者が73人(50%)と半数をしめた。高齢者ではPGI<sub>2</sub>持続静注投与を導入することが難しい症例が多いものと思われた。逆に若い患者には、104人(34.9%)と積極的にPGI<sub>2</sub>持続静注投与を導入しているものと思われた。

## 2) CTEPH臨床個人調査票による解析

平成18年度治療給付対象患者数は800例で、今回の症例520例は、その65.0%に相当した。解析対象症例を都道府県別に見ると、実際の治療給付対象症例に比して10%以下しか入力されていない地域があった(大分県0例/4例、大阪府1例/86例、福岡県1例/31例、奈良県1例/17例、長野県1例/16例、東京都6例/68例)。

従来との報告と同様、女性に多く(男136:女384)、年齢は62±13歳(Mean±SD)(14~92歳)であった。New York Heart Association(NYHA)分類は、II度~III度の症例が多く、新規症例における平均肺動脈圧は、46±13mmHg、肺血管抵抗862±428 dyn.s.cm<sup>-5</sup>と著明な肺高血圧症を呈した。PaO<sub>2</sub>は65±12torr、PaCO<sub>2</sub>37±5torrであった。基礎疾患としては、急性肺血栓塞栓症の既往のある者が32.7%、深部静脈血栓症(Deep vein thrombosis:DVT)の既往は32.1%で、心疾患12.7%、血液凝固異常6.4

%、心疾患12.7%、骨盤内手術7.7%、悪性腫瘍1.9%であった。症状としては、労作時呼吸困難を89.8%に認め、呼吸困難、急性例にみられる臨床症状（突然の胸痛や呼吸困難）を49.4%、下肢の腫脹および疼痛の既往を42.3%に認めたが、34.8%の症例は、ともに認めなかった。聴診上何らかの肺高血圧所見が80.2%に認められた。胸部X線上の肺高血圧を示唆する所見や心拡大を90.7%に認め、心電図上肺高血圧を示唆する異常を71.8%に認めた。心エコー上右室肥大や推定肺動脈圧の上昇を82.2%に認め、肺換気・血流スキャン上換気分布に異常のない区域性血流欠損が91.7%に認められた。また、肺動脈造影上、慢性の血栓を示唆する所見を91.7%に認めた。生活状況としては、社会活動においては、就労・就学が16%、家事労働32%、在宅療養41%、入院・入所が11%であった。日常生活は、正常12%、やや不自由であるが独力で可能64%、部分介助22%、全面介助3%であった。非手術例の新規例と更新例を比較すると、更新例では、有意に、三尖弁収縮期圧較差が小さく、 $PaO_2$ が高値、BNPが低値であった。520例中100例（19.2%）で手術が施行されていたが、この頻度は2005年度の調査と不変であった。手術例は、内科治療例に比して、年齢が若く、男性に多く、フィルター挿入率が75.5%と高率であった。また、血液ガス所見、NYHA、三尖弁収縮期圧較差が有意に良好であった。手術施行例では、在宅療養や入院中の患者の頻度が42%と、内科治療例の55%に比して有意に低く（ $p=0.018$ ）、部分介助および全面介助者の頻度が低く（ $p=0.001$ ）、生活状況の改善がみられた。また800例の居住地別分布をみると、都道府県によって大きな差を認めた。

## D. 考 察

### 1) PPH臨床個人調査票による解析

平成9年度に厚生省呼吸不全調査研究班

と疫学調査研究班が共同でPPHの全国疫学調査を行い、その成績を報告している。この調査では、全国より97例のPPH症例が収集され、これをもとにした全国の患者数は230人（95%信頼区間200~260人）と推定されている。平成12年度に行った調査では、222人であり、この推定患者数と近似していた。その後患者数は毎年90人ほど増加しており、平成17年度に行った調査では758人であり、有病率では、全国平均で人口100万人あたり5.93人であった。今回の調査では961人であり、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。

この研究で平成17-18年度における治療の現況が明らかになった。現在は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。PGI<sub>2</sub>持続静注療法をおこなっている症例が169例あり、平成16年度に行った調査では150例であり微増にとどまっていた。しかし、PGI<sub>2</sub>持続静注療法を積極的におこなって多くの症例をもつ東京都や大阪府からの個人票の送付が未着であることなどから、全例の調査を正確に行うことができなかった。

経口薬のみの治療では今回ベラプロスト266例、ボセンタン74例、シルデナフィル20例であったが、平成16年度に行った調査ではベラプロスト161例、ボセンタン6例、シルデナフィル8例であったので、いずれもが増加していた。シルデナフィルはまだPPHに保険適応がないため使用が少ない