

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17年度～19年度 総合研究報告書

主任研究者 久保 惠 嗣

平成20(2008)年3月

目 次

班員名簿

I. 総合研究報告	1
II. 班全体研究報告	23
III. 分担総合研究報告	
呼吸不全の病態と治療に関する臨床的検討	59
久保 惠嗣	
1. COPDの病型分類の臨床的特徴と増悪に関与する因子の解析	73
2. 肺リンパ脈管筋腫症（Lymphangioleiomyomatosis：LAM）における Matrix metalloproteinases（MMPs）とその誘導に関わる因子の検討	
西村 正治	
原発性肺高血圧症・慢性血栓塞栓性肺高血圧症に関する研究	78
栗山 喬之	
睡眠時無呼吸症候群の病態と治療に関する研究	85
赤柴 恒人	
COPDに関する研究	
睡眠障害・呼吸管理に関する研究	92
三嶋 理晃	
呼吸不全に関する研究 （特に、1）肺リンパ脈管筋腫症（LAM）と2）COPDに関して）	105
瀬山 邦明	
COPD患者における気道被覆液及び血漿バイオマーカーのプロテオーム	113
石坂 彰敏	
呼吸不全に関する基礎・臨床研究：COPDを中心に	118
長瀬 隆英	
COPDの病態形成機序についての研究	127
永井 厚志	
本邦原発性肺高血圧症の遺伝子異常、および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	130
友池 仁暢	
(A)リンパ脈管筋腫症（LAM）に関する研究	133
(B)在宅酸素療法、在宅人工呼吸法に関する調査研究	
(C)COPDの病態解明	
(D)運動耐容能に関する研究	
(E)呼吸障害による身体障害者3級の認定基準に関する研究	
坂谷 光則	

a. 一酸化窒素吸入療法での肺動脈性肺高血圧症治療に関する研究	137
b. 肺動脈性肺高血圧症に対するエポプロステノールの治療効果に関する研究	
c. 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	
d. 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	
e. 肺血栓塞栓症の発症・増悪・死亡とCircadian rhythm およびCircannual rhythmに関する研究	
	佐久間聖仁
1. 慢性閉塞性肺疾患（COPD）における栄養障害と病態との関連	142
2. COPDの発症・進展におけるリンパ球の関与	
3. 閉塞型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. OSASにおけるレプチンと換気応答との関連	
	木村 弘
[非侵襲的換気療法の研究]	154
[睡眠時無呼吸症候群の研究]	
	大井 元晴
慢性閉塞性肺疾患増悪と呼吸器ウイルス感染の抑制効果の研究	157
	山谷 睦雄
1) COPD患者に対する呼吸リハビリテーションの長期効果 — 健康関連QOL改善の維持に関わる因子の検討 —	164
2) COPDの急性増悪における急性期NPPV施行症例の短期および長期成績に関する研究	
3) COPD患者の多面的な予後因子の検討	
	谷口 博之
低線量薄層CTを用いたCOPD画像疫学調査に関する研究	173
	丸山雄一郎
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	175

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 呼吸器病態学	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（睡眠センター）	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 睦 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	J A長野厚生連小諸厚生総合病院 （臨床画像センター）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） 総合研究報告

呼吸不全に関する調査研究

主任研究者 久保 惠嗣
信州大学医学部内科学第一講座 教授

分担研究者

西村正治（北海道大学大学院医学研究科呼吸器内科学分野教授）、栗山喬之（千葉大学大学院医学研究院加齢呼吸器病態制御学教授）、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）、山谷睦雄（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（J A 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若年発症慢性閉塞性肺疾患（chronic obstructive pulmonary disease, COPD）・肺リンパ脈管筋腫症（pulmonary lymphangioleiomyomatosis, LAM）・肥満低換気症候群・肺胞低換気症候群・原発性肺高血圧症・慢性肺血栓栓症）を対象として、その病因および病態を探求、究明し、病態に合った治療法の再構築をおこなうと同時に遺伝子治療を含めた新たな治療法の模索・開発を目指す。また、病因・病態の追求および治療法の確立・開発につながる臨床研究課題および原因的治療法を確立するための基礎研究課題をとりあげ、研究を推進することにある。

B. 研究方法

対象疾患に対する、臨牀的・疫学的・病理学的・分子生物学的および遺伝子学的解析を施行し、発症機序および病態の解明をおこなう。病態に基づきEBMに沿った治療法の確立を目指して、多方面からのアプローチをおこなった。

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

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

C. 研究結果及び考察

1) 若年性肺気腫を含む若年発症COPDに関する共同研究

[疫学的調査]

① 2006年～2007年におこなった若年発症COPDの全国アンケート調査

一次調査では900症例の登録があり回収率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TTPV、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、男女比は77/13(1997年は61/14)と1997年の調査と変わらず、喫煙率を反映して男性に多い。α1-AT以外の喫煙感受性の存在が示唆され、未成年からの喫煙が若年発症に繋がっていると考えられた。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り、栄養障害が若年発症重症COPDの1つの原因にもなっている可能性が示唆され、早期の栄養療法が必要と考えられた。入院歴を有する患者群では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(MRC scale)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、一般のCOPDを対象にしたphenotypeの検討とほぼ同様の結果であった。また、気腫性変化の乏しいCOPD症例には女性の比率が高く、以前に報告した若年発症COPDの臨床的検討でも同様であった。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比較的多く含んでいた。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。若年発症COPDに関して、特に重症(難治性)を対象とすることが総会で議論され、今後、Hugh-Jones II度以上の労作性呼吸困難により50歳未満に発症し、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%未満の者とするに意見が統一された。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 薄層CTを用いたCOPD画像疫学調査に関する研究(長野県小諸地区)

- 人間ドック受診者を対象とした低線量全肺薄層CT画像を解析し、気腫性変化と気管支病変の有病率及び多変量解析を用いた危険因子の検討を行った。10万人対比15,400名にCT画像上、気腫性変化が合併し、スパイロメトリーによるCOPD診断の10万人対比9,040名に比べ1.7倍であった。危険因子に関しては、薄層CT画像上の気腫性変化が主に積算喫煙量に影響されるのに対し、気流制限の主な危険因子は年齢であった。
- 非喫煙者に喫煙関連肺病変が認められるかを解析することで、受動喫煙の影響を推察したところ、気腫性病変あるいは気道病変の有無、スパイロメトリーに対して、配偶者の喫煙量、喫煙状況はいずれも有意な影響は認められなかった。
- 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。

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—

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。

[病型と臨床的特徴]

① 北海道COPDコホート研究

COPDには多くの臨床病型が存在することが知られており、その病型によって疾患の自然経過や薬物反応性が異なる可能性がある。そこで、多施設共同研究による北海道COPDコホート研究を計画し、すべてのCOPD症例において肺CT検査を施行し定量化した結果、同じ病期のCOPD症例でも、肺気腫病変の程度は様々であり、また、慢性気管支炎症状の有無も、肺気腫病変の存在には依存しないことが明らかとなった。 β_2 刺激薬による薬物効果は肺気腫の程度にかかわらず期待でき、重症肺気腫症例でも認められる。1秒量の改善率には、COPDの重症度、喫煙状況、 β_2 アドレナリン受容体の遺伝子多型が関与することを明らかにした。さらに、北海道COPDコホート調査2年間追跡時点で、COPD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 肺気腫病変の程度からみたCOPDの病型分類とその臨床上的特徴

- HRCT所見上、気腫病変を認めない、あるいは気腫病変が軽度であっても、気流制限が強い症例が存在し、気管支拡張薬による可逆性は、肺気腫の重症度とは無関係である。また、咳嗽、喀痰症状は肺気腫の程度とは無関係であるが、症状を有する症例は症状を有しない症例に比較しQOLが有意に低下する。
- BMIの低下は年齢や喫煙歴とは相関しないが、肺機能の悪化と有意に正の相関関係を認め、BMIの低下とLAA%は負の相関関係を認めた。しかしながら、BMIの低下とWA%には相関関係を認めなかった。またWA%は体重やBSAとも相関を認めなかった。以上の結果はCOPDのphenotypingの有用性と、COPDが単に呼吸器に局限した疾患ではなく全身疾患であることを認識することが病態解明及び治療を行う上

で重要であることを示唆している。

③ 肺線維症合併肺気腫の臨床的特徴

喫煙は肺に気腫病変だけでなく線維化も引き起こし、両者が併存している症例を散見する。胸部HRCT検査にて%LAA \geq 25%の気腫と両側肺野に明らかな肺の線維化を認める25名の肺線維症合併肺気腫症例について検討した結果、肺線維症合併肺気腫は全例が男性であり、傍隔壁型肺気腫が有意に多く、肺癌の合併が48%と極めて多い。線維症は全例下肺野優位であり、網状影、スリガラス影、蜂巣肺を高率に認めた。呼吸機能では気流閉塞、過膨張は軽症にもかかわらず、肺拡散能力の低下と労作時のdesaturationが顕著であった。

[予後に関する研究]

① COPDの生命予後を規定する因子の検討

やせ、1秒量、6分間歩行距離、呼吸困難の4つの因子からなるBODE indexを日本のCOPDに適応した場合に、病期進行により生存率が下がる傾向にある。BODE indexに年齢因子を追加した改変BODE indexでは有意に重症度と生存率に相関が見られた。

② COPDの胸部CT画像における気道病変の経年変化に関する検討

- FEV1の経年変化量はWA%の経年変化量と負の相関を認めたが、FEV1の経年変化量とLAA%の経年変化量とは有意な相関を認めず、気道病変の進行と気流閉塞の進行が相関を持つことが示された。治療により気道病変が改善する群と、治療を行っても気道病変が進行する群がある可能性が示唆され、それが何に起因するのかは今後の課題と考えられた。
- 細気管支病変は喫煙による影響の早い段階から出現し、この病変の時相で喫煙をやめれば%involvementは増加せず気腫性変化の出現もほとんど見られないが、細気管支病変出現後も喫煙を続けることで%involvementの増加や重症度の悪化が見られ、積算喫煙量の増加が関与して4年以内には50%に気腫性変化が出現する。気腫性変化が見られると3.64倍気流制限をきたすリスクが上がり、不可逆的な変化に至ると推察される。
- 平観察期間は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PI_{max}と%FEV₁が有意な予後因子であった。

【COPDの発生機序】

① HO-1遺伝子多型性

既喫煙日本人男性の肺機能の変化(減衰)とHO-1遺伝子多型性について検討した。33回以上のGT反復配列を有するLアリル保持者の年当たり肺機能変化は、Lアリル非保持者のそれに比して、有意に増悪傾向であった。肺機能急速減衰者の割合も、Lアリル保持者ではLアリル非保持者に比して有意に高頻度であった。肺機能急速減衰に対するリスク群の多変量解析でLアリルの保持は有意な危険因子であった。既喫煙日本人男性の肺機能の減衰とHO-1遺伝子多型性の関係が示唆された。

② TGF-β1遺伝子多型

TGF-β1は、組織の修復、細胞外基質の産生に関与するサイトカインで、TGF-β1の活性化の機能的変化が気腫化に関与する可能性がある。肺気腫の発症とTGF-β1の遺伝子多型の関連、肺気腫群における呼吸機能データと遺伝子多型との関連を検討した。肺気腫と3' genomic regionの2つの単塩基多型(rs6957、rs2241718)、promoter regionの2つの単塩基多型(rs1800469、rs1982073)と気管支拡張薬吸入後の%FEV₁との間に有意な相関を認めた。以上より、TGF-β1遺伝子多型は肺気腫の発症に関与する可能性が示唆された。

③ Toll-like receptor 4 遺伝子多型

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箇所の単塩基多型(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示唆された。

④ 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の気道炎症のメカニズムには不明な点が多く、臨床上有用なバイオマーカーは限られている。本研究ではマイクロサンプリングプローブにより採取した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。これまでの検討により、気道被覆液、血漿の蛋白発現パターンがCOPD患者では対照群に比べ異なることが明らかとなった。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く、COPD関連バイオマーカーとして有用と考えられた。

⑤ COPDにおける細胞老化の役割に関する研究

COPDは加齢とともに増加する疾患であることから、老化とCOPDの病態形成機序には密接な関連性が示唆される。平成17年度からの研究においては、肺の老化がCOPDの末梢気道病変の形成に果たす役割について検討した。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、4) 高齢マウスでは末梢気道や肺胞領域に炎症細胞の浸潤がみられることが明らかにされた。以上の結果から、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。

⑥ エラスターゼ注入肺気腫モデルにおけるリンパ球の関与

成熟したT細胞やB細胞を持たないRag1-KOマウスを用い、エラスターゼ注入による気腫病変の形成の検討から肺気腫の形成にCD4+/CD8+ 両方のT細胞中に抑制的な役割をはたすサブセットが存在することが示唆された。また、好中球除去によっても肺気腫病変の形成が

抑制されないことから、Rag1-KOにおけるエラストラーゼ誘発肺気腫形成は、好中球非依存性であることが明らかとなった。以上から、T細胞内に存在するサブセットが、好中球以外の炎症細胞の機能を調節することで肺気腫形成に抑制的な機能をもつ可能性が示唆された。

⑦ ヒト正常気道上皮を用いた粘液産生の検討

- IL-13刺激により粘液産生が誘導されるが、IL-13 R α 2遺伝子も誘導されネガティブフィードバックとして気道上皮細胞の粘液産生、杯細胞過形成に抑制的に作用する。

- 好中球エラストラ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。

⑧ Klothoマウスにおける肺気腫形成に関する形態学的検討

Klothoマウス肺の病理所見において、ビタミンDを含む食事を与えたKL(D+)は、WT(D+)に比し明らかな肺気腫を認めた。一方、ビタミン欠乏餌を与えたKL(D-)の病理所見は野生型と有意差なく、klothoマウスの表現型は抑制された。肺機能においても組織同様にビタミンD欠乏餌により表現型は抑制された。また、klotho Mouse肺の弾性は、quasi-static pressure-volume曲線により、肺気腫モデルに矛盾しないものであると示された。結論として、Klothoマウスにおける肺気腫は、Vitamin D欠損食を摂取させることにより形態だけでなく機能的にも救済されることが判明した。

⑨ SMP30は加齢及び喫煙に伴う酸化ストレスからマウス肺を保護する

加齢指標蛋白質 (SMP30) ノックアウトマウス肺では加齢に伴いカルボニル化タンパク質が有意に増加し、喫煙によりさらに増加を示し、肺気腫を生じた。SMP30Y/-マウス肺では加齢に伴いカルボニル化タンパク質が有意に増加し、加齢と酸化ストレスとの関連性の観点から加齢肺モデルとしての有用な実験動物であると思われる。また、2ヶ月間の喫煙暴露により容易に肺気腫を生じるため、加齢因子を加味した喫煙肺気腫モデルマウスとして今後のCOPDの病態や治療薬物の効果判定などに有用なモデルと考えられた。また、SMP30は酸化ストレスから肺を保護し肺気腫発生に防御的に作用する重要な機能タンパク質であると考えられた。

⑩ 呼吸器系炎症性疾患の発症メカニズムとLTB₄

LTB₄Rノックアウトマウスが出生時形態的奇形を呈しておらず、発育・成長においてもコントロールの野生

型マウスと比べ全く差を認めていないという知見は、たとえばLTB₄拮抗薬治療薬の開発・実用化の見通しに寄与すると考えられる。

[COPDと肺外病変・栄養障害]

- 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。

- COPD患者では体重減少および肺過膨張の進行に伴い血中アディポネクチン (APN) 濃度の上昇を認めた。また、炎症性サイトカインであるTNF- α と正の相関を認めたことから、COPDの内臓脂肪組織では、全身性炎症に対して拮抗的にAPNの分泌亢進が認められると考えられた。

- ラットを用いた実験において喫煙曝露群では活性型グレリンは高値を示し、体重および食餌摂取量と負の相関を認めた。レプチンは喫煙曝露群で低値を示し、活性型グレリンと負の相関を認めた。以上から、慢性喫煙曝露による体重減少に対して活性型グレリンおよびレプチンは代償的な分泌動態を示すことが示唆された。

[治療]

① 長時間作用型気管支拡張薬のCOPDに対する臨床効果—動的肺過膨張に対する効果—

長時間作用型抗コリン薬であるチオトロピウムは肺過膨張、閉塞性障害、低酸素血症、安静呼吸時の呼吸抵抗および末梢容量性リアクタンス、エアートラッピングの有意な改善および過呼吸に伴う動的肺過膨張を抑制し、6分間歩行距離で評価した運動能力および疾患特異的健康関連QoLの有意な改善が得られた。一方、長時間作用型の β 2刺激薬であるサルメテロールは呼吸機能および動的肺過膨張に対しては有意な改善効果は無かったが、QoLの有意な改善が得られた。しかしその効果はチオトロピウム群に比較し劣るものであった。以上よりCOPD安定期においては長時間作用型抗コリン薬が第一選択治療薬と考えられた。

② 漢方薬

補中益気湯は食欲増進・Pre-albuminの改善、感冒罹患回数の減少、急性増悪回数の減少、全身性炎症の改善をもたらす、栄養障害の改善、QoL・呼吸機能維持、臨床症状の改善、重症化移行遷延化をもたらすことが示

唆された。

③ 急性増悪に対する効果

気道上皮細胞を用いたin vitro研究

- 培養ヒト気管上皮細胞において、 β 2刺激薬塩酸プロカテロールは培養液ライノウイルス量を減少した。細胞接着分子ICAM-1が減少したことより、ライノウイルス感染受容体減少を介した、塩酸プロカテロールのライノウイルス感染抑制効果が示唆された。気道炎症を抑制する可能性も示唆された。他方で、コリン性作動薬メサコリンは培養液ライノウイルス量を変化しなかった。メサコリンは気道におけるライノウイルス感染に影響しないことが示唆された。
- 培養ヒト気管上皮細胞において、RSウイルス感染受容体RhoA活性化抑制薬N-acetyl-S-geranylgeranyl-L-cysteine (AGGC)およびマクロライド抗生物質は培養液RSウイルス量を減少した。さらに、マクロライドは培養ヒト臍帯静脈内皮細胞において、LPA (lysophosphatidic acid)によるRhoA活性化を抑制した。受容体抑制によるマクロライドのRSウイルス感染抑制効果が示唆された。喀痰調整薬L-カルボシステインは培養液RSウイルス量を減少した。さらに、気道炎症に関与する炎症性サイトカインを減少した。L-カルボシステインのRSウイルス感染抑制効果と気道炎症抑制効果が示唆された。
- チオトロピウムRSウイルス感染に対する効果についてHep-2細胞を用いて検討した結果、チオトロピウムは1~100nMの範囲でRSVの感染を抑制した。その機序として細胞内でのRSV蛋白の発現を抑制し、合胞体形成を抑制、炎症性サイトカインの産生を抑制することが示された。
- インフルエンザウイルスの細胞内進入・脱殻部位である酸性エンドゾームにおけるpH上昇作用を有する薬品の、インフルエンザウイルス感染抑制作用を検討した。マクロライド、プロトンポンプ阻害薬、およびアマンタジンはMDCK細胞において、培養液A香港型インフルエンザウイルス放出量を減少した。さらに、マクロライドおよび喀痰調整薬L-カルボシステインはヒト気管上皮細胞において、培養液A香港型インフルエンザウイルス放出量と炎症性サイトカイン放出量を減少した。酸性エンドゾームpH上昇作用を有する薬品のインフルエンザ感染抑制効果と気道炎症抑制効果が示唆された。

臨床試験での成績

カルボシステインの感冒およびCOPD急性増悪予防に対する効果について、多施設共同研究をおこなった結果、感冒罹患頻度の減少および急性増悪頻度の抑制、QOLの改善が認められた。

④ 非侵襲的陽圧呼吸療法 (NPPV) の急性期および慢性期COPDに対する効果

慢性期COPDに対するNPPV療法はLTOT単独と比較して生命予後は良好であり、COPD急性増悪における急性期NPPV療法は、挿管回避および救命に有効である。以上より、急性期および慢性期NPPV療法の充実がCOPDの長期予後を改善する可能性がある。しかし、長期NPPV症例の呼吸管理における希望と実際についてアンケート調査をおこなった結果、患者および家族の意向と医療内容が必ずしも一致していないことが判明した。NPPV導入症例の高齢化がすすむ中、ターミナルケアとなる場合もあり、あらかじめどのような呼吸管理を行うか、十分に、患者、家族の意思を聞く必要がある。

⑤ COPD患者に対する呼吸リハビリテーションの長期効果—健康関連QOL改善の維持に関わる因子の検討—

初期呼吸リハビリテーションプログラムによって肺過膨張、呼吸筋力、運動能力、QOLは改善を示したが、外来での呼吸リハビリテーション継続群で1年後において有意な改善が維持されていた項目は呼吸筋力と運動能力の改善のみであった。また、1年後においてもQOLの改善が維持されていたのは呼吸リハビリテーションプログラム継続コンプライアンスが良好であった群と開始時に低換気が顕著であった群である。

⑥ 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。

[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]

身体障害者の認定基準は基礎疾患によって実際のADL障害を反映しない場合がある。204例（COPD111例、非COPD93例）を対象として、6分間歩行試験をくみい

れることの有用性について検討した。ADLはSpectorのIndexを用いて評価し、スコア4/5を身障3級の判別レベルとした。6分間歩行試験の基準値はROC曲線で感度、特異度のバランスの最も取れている点とし、それを用いた3級の判別と従来の基準による判別とを感度、特異度、positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV), overall accuracy (OA)を用いて比較した。ROC曲線のAUCは1秒量指数が0.618, 6分間歩行距離が0.798で6分間歩行距離の方が良好な値を示した。感度、特異度のバランス点での歩行距離は340mであった。MRC4/3, 酸素使用の有/無, 6分間歩行距離340m未満/340m以上の3指標を組み合わせた場合の身障3級レベルの判別性は従来の基準の感度77.6%, 特異度74.8%, PPV46.4%, NPV91.3%, OA75.5%に対しそれぞれ81.6%, 80.7%, 57.1%, 93.3%, 80.9%と全てにおいて優れていた。6分間歩行距離は従来の基準と比較して疾患特異性が少なく、呼吸器疾患の身体障害の判別により有用であると思われる。

〔在宅呼吸ケアの現状と課題〕

わが国における在宅呼吸ケアの実態を把握する目的で、数回にわたり全国アンケート調査を実施し報告してきた。今回、急増傾向にある在宅呼吸ケアの実態を把握し、問題点と今後の作業目標を明らかにする目的で、厚生労働省難治性疾患呼吸不全に関する調査研究班として、全国アンケート調査を実施し現在解析中である。

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)

〔全国疫学調査〕

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ることから本疾患が喫煙と密接な関係にあることがわかる。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、感度としては低いが、非侵襲的で有用な手段と考えられた。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は症状が無く、ある程度病状が進展しないと症状が出ないという本疾患の特徴を表してい

る。予後は改善が21例にみられている一方、悪化・死亡が8例にみられており、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、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。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

〔LAMに関する全国疫学調査〕

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。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の手引きである。

【病態に関する研究】

① 病理学的検討

LAMでは閉塞性換気障害や拡散障害が主たる呼吸機能障害であるため、移植摘出肺（5例）およびの剖検肺（4例）を用いて気道を中心とした病理学的検討を行った。その結果、軟骨を伴う中枢側気管支にはさまざまな程度のLAM細胞の浸潤が認められ、増殖したLAM細胞は気管支壁を構成する軟骨、気管支腺、平滑筋などにも浸潤しそれらの構造の破壊を認めた。特に、LAM細胞による気管支軟骨の破壊は、軟骨の脱臼による気管支内腔の著しい狭窄をもたらしていた。また、気管支壁が高度に破壊され支持組織が消失した場合には、あたかも膜様気管支壁しか持たない細気管支様の気管支に変化している（気道の細気管支化）場合も見られた。気道粘膜に浸潤する炎症細胞を計測したところ、若年女性肺癌摘出肺での気道粘膜に比して、Tリンパ球と肥満細胞の浸潤が有意に多く、LAMにおける気道炎症にこれらの細胞が深く関与する可能性が示唆された。

② LAMにおけるMMPs、EMMPRINの検討

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、I V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、その他のMMP-7や、MMPs誘導能を有するExtracellular matrix metalloproteinase（EMMPRIN）に注目し、そのLAM細胞における発現を明らかにし、BAL液中EMMPRIN量がLAM患者では高値であることを示した。

③ LAM細胞の細胞生物学的特性の検討

LAM病変組織から培養により、大型～中型の紡錘形細胞、小型の星芒状～紡錘形の細胞、の2～3種類の形態を示す細胞が得られた。大型の紡錘形細胞は・smooth muscle actin（SMA）陽性、HMB45も弱陽性、TSC2 LOH陽性、細胞増殖のスピードは遅く、継代とともに増殖は低下し静止期を迎えるようであった。一方、小型の、星芒状～紡錘形細胞は増殖が比較的早く、長期間継代が可能であるが、SMA陰性のものがほとんどで、また、

HMB45もほぼ陰性、TSC2 LOH陰性であった。増殖因子としてestradiol-17 β 、増殖阻害因子としてrapamycin、AG1296（PDGF受容体阻害剤）、AG1478（EGFR阻害剤）を添加して大型紡錘形細胞と小型紡錘形細胞の増殖特性を比較検討したところ、rapamycinによる増殖抑制は大型細胞で顕著であるが小型細胞では抑制効果が弱かった。estradiol-17 β では増殖は刺激されなかった。PDGFR阻害剤であるAG1296、およびEGFR阻害剤であるAG1478では、高濃度で増殖が抑制されたが、AG1478でより顕著な増殖抑制効果が認められた。これらの結果から、LAMの病変は形態学的・機能的異なる複数種類の細胞より成り立つ可能性が示唆された。

④ リンパ脈管筋腫症におけるマスト細胞の役割：血清中マスト細胞関連バイオマーカーの検討

LAM細胞増殖部位に一致してマスト細胞が多く認められbFGFを発現、かつLAM細胞はFGFRsを発現している事を報告した。マスト細胞は他臓器、他疾患においても組織修復、脈管新生の場で重要な役割を担っていると考えられるが、今回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（ $p < 0.05$ ）。Tryptase（一部患者で測定）は健常者と差を認めなかった。bFGFは今回感度以下であった。血清中IL-5、IL-10は各々有意相関し変動を示したが（ $p < 0.05$ ）、VEGF-Dとは相関しなかった。LAM患者ではTh2サイトカインの発現が亢進しており、マスト細胞の増殖への関与が示唆された。

⑤ 画像による評価

LAMではCOPDと異なり、中・下肺野を中心にLAAが分布するパターンが多いことが示された。また、肺野全体のLAA%平均値とFEV1/FVC、%DLCO/VAが強い負の相関を示すことと、中・下肺野のLAA%が上肺野のそれと比べてより強くこれらの検査値と相関することが確認され、この点においてはCOPDと同様であった。また、右下葉区域枝であるB8・B9・B10が同一スライス上に確認できるスライスのみを選択し、コンピューターソフトを使用し気管支壁の厚みを計測したところ、健常者と比しLAM症例の群で気道壁が肥厚している傾向が認められ、気管支壁の厚みを示すパラメーター単独では肺機能検査値と強い相関を認めないものの、LAA%と併せ重回帰分析を行うことで、それぞれ単独よりも強い相関を認めた。

【治療に関する研究】

① シクロリムス

LAMに対するシクロリムスの効能と安全性を評価することを目的として、世界各国の患者を登録するNIH 稀少肺疾患コンソーシアムによる無作為コントロール試験が予定されている。試験デザインはプラセボ対照ランダム化二重盲検で、12ヵ月間、シクロリムス (2mg) またはプラセボを内服し、240人の研究被検者 (1群120人) を対象としておこなう。評価項目は呼吸機能、運動耐容能、QOL、CT画像所見で、主要評価項目はFEV1.0の経年変化、副次評価項目は6分間歩行試験、FVCの反応、肺気量、拡散能、CT画像所見となる。100例の患者で1年たった時点で中間解析し、本研究の全体の継続は3年間の予定である。

② ホルモン療法

LAM症例において乳糜漏は14例 (12.2%) に認めた。4例は低用量GnRH療法 (leuporelin acetate 1.88 mg/month) が行われ、乳糜漏の減少あるいは安定した経過が得られた。乳糜腹水中のLCCについて観察し得た2例では、低用量GnRH療法後にLCCのサイズの減少、濃度の減少、アポトーシス+cluster構造の崩壊、を認めた。従って、低用量GnRH療法は乳糜漏の治療や管理に有用である可能性が示唆された。一方、GnRH療法の呼吸機能に対する効果は、GnRH療法が2年以上経過し呼吸機能検査値が得られている19例を検討対象とした。乳糜漏に対してはほぼ全例で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ことが明らかとなった。

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

【肥満低換気症候群の疫学的研究】

肥満低換気症候群 (obesity hypoventilation syndrome: OHS) とメタボリックシンドローム (metabolic syndrome: 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。診断基準項目のうちBMI ≥ 35 kg/m²かつPaCO₂ ≥ 50 mmHgと設定した場合、OHS患者は約4,700例と概算された。以上から、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。縦断的検討では新規登録OHS症例 (BMI ≥ 30 kg/m²、日中の傾眠、PaCO₂ ≥ 45 mmHgを満たす症例) のうち無呼吸低呼吸指数 (apnea-hypopnea index : AHI) 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。OHS症例では、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。

【肺胞低換気症候群の疫学的研究】

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胞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例は硅肺による二次性肺胞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。

【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。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。内臓脂肪蓄積のないOSAS患者群を対象にした解析では、OSASは内臓肥満と独立して空腹時血糖・収縮期血圧を上昇させ、かつMSを構成する因子の重複異常を有意に増加させた。さらにインシュリン抵抗性を増加させた。

MSの発症において、OSASは内臓肥満と独立した危険因子である。

[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

酸化ストレスマーカーとしてチオレドキシン(Thioredoxin: TRX)は健常者に比べ有意に高値であり、メタボリックシンドロームの病態に強く関与するアディポネクチンおよび脂質代謝に関与するLipoprotein Lipase(LPL)活性は血管性炎症性反応の上昇と関連して低値で、夜間の周期性の低酸素と関連して血小板凝集能が亢進していた。また、顕著な体重増加にアシル化グレリンが関与する可能性が示唆され、OSAS患者では酸化ストレス、脂質代謝異常、血管性炎症性反応の上昇、凝固能異常、肥満の増強が惹起され、動脈硬化やMSを引き起こすと考えられ、CPAP治療はこれらに対して有効である。

② 間歇的低酸素曝露がヒト単球細胞からのサイトカイン産生能に及ぼす影響

健常人末梢血単球を21%O₂(normoxia, N)、1%O₂ 5分、21%O₂ 10分の間歇的低酸素(intermittent hypoxia, IH)、1%O₂での持続的低酸素(sustained hypoxia, SH)の各条件下で5時間培養を行い、サイトカインを検討した。曝露5時間後および24時間後ではTNF- α 自然産生能に各群間で有意な変化は認めなかった。LPS刺激下培養では、TNF- α 産生能はIH→N群でN→N群およびSH→N群に比べて有意に亢進していた。間歇的低酸素曝露による単球の炎症性サイトカイン産生能の亢進が示唆された。

③ 高炭酸ガス血症の病態に関して

● 高炭酸ガス血症はOSAS患者の13.7%にみられ、高炭酸ガス血症を呈する群(hypercapnic)では高炭酸ガス血症を示さない群(eucapnic)と比較してBMI、AHIは高値、PaO₂は低値を示した。高炭酸ガス血症を呈したOSAS症例の一部のみ、CPAP療法後に高炭酸ガス血症の改善を認めた。

● 血清レプチンはeucapnicおよびhypercapnic OSAS患者の両群において高値を示し、可溶性レプチン受容体は低値を示した。低酸素換気応答能(HVR)、高炭酸ガス換気応答能(HCVR)ともにeucapnic患者ではhypercapnic患者、健常者よりも亢進しており、hypercapnic OSAS患者ではレプチンの呼吸調節系への作用が低下している可能性が示唆された。

④ 血清BMP値とSASとの関連

重症SAS患者57例をBNP正常群、BNP高値群、心血管障害あり群に分けてSASの重症度との関連を検討したが、SASの重症度はBNPの値と相関せず、また、6ヶ月のCPAP治療にてもBNPは有意な変化を認めなかったため、SAS患者の心血管障害の評価にはBNPは有用でないことが示唆された。

[治療に関する研究]

① CPAP治療と眠気スコア

CPAPが効果ありと答えた患者の継続理由は睡眠中の効果35%、日中の症状の効果32%、起床時の効果13%であった。また、CPAP療法にもかかわらず、眠気が改善しない症例は15%存在したが、治療前後での眠気の改善の有無に関わらず3ヶ月以上CPAP使用例では血圧は低下を示した。また、CPAP継続率は3年後で80%でありESSの程度により使用率には差はない。以上よりCPAPにより無呼吸が改善しても眠気が残存する症例が存在するが、血圧にたいしても有効でありCPAPの使用率についても影響しないと考えられた。

② CPAP治療の長期コンプライアンス

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)、慢性肺血栓栓症に関する共同研究

[PPH臨床個人調査票による解析]

- 平成16年度のPPH総登録症例数は758例であり、このうち444例 (58.6%) の臨床調査個人票データが送付され、解析対象とした。新規例が65例、更新例が379例であった。全444例の平均年齢は 41.9 ± 19.5 歳であり、これらは平成12年度に行った調査例にみる平均年齢 40.8 ± 19.0 歳より1.1歳ほど高齢化していた。年齢分布としては10歳代から60歳代まではほぼ同程度の発症数を示していた。15歳以下の小児例は21例 (4.8%) であり、逆に65歳以上の高齢者は26例 (5.8%) であった。男女比は1:2.94と女性優位の発症を示し、特に高齢になるにつれて女性優位となる傾向が認められた。
- NYHA機能分類では、I度33例 (7.4%)、II度183例 (41.3%)、III度172例 (38.4%)、IV度30例 (6.7%) とII、III度が大半をしめた。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65例中に3例 (4.6%) みられた。
- 主な臨床症状としては、息切れありが90.9%、易疲労感ありが94.3%と高率に認められ、平成12年度に行った調査と同様であった。また胸痛は29.5%、失神は15.9%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 (80.6%) が最も多く、次が右肺動脈下行枝拡大 (52.7%) であった。また心電図上の有所見では、右軸偏位が59.2%、胸部誘導V1 (63.5%) およびV5での右室肥大所見が46.8%、肺性Pが44.4%の症例で認められていた。6分間歩行距離は平均 363 ± 151 m (4~990m、中央値382m) であり、BNP値は平均 186 ± 318 pg/ml (1.9~3470 pg/ml、中央値72.7 pg/ml) であった。
- 平成16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5.93人となった。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、関東地方が4.70人と最も低値であり、次が東海地方の5.48人、東北・北海道の5.73人であった。一方、近畿、北陸、四国といった西日本では、有病率が全国平均より上回っていた。平成12年度に行った調査では有病率は、人口100万人あたり1.77人であり、登録数の増加にともなって増加していた。西日本で有病率が全国平均より上回っている点は同様であった。

- 治療は、PGI₂持続静注投与 (エポプロステノール) と経口PGI₂投与 (ベラプロスト) が主であった。PGI₂持続静注投与を受けている者が150名おり、そのうち10名は経口PGI₂製剤を併用していた。シルデナフィルを併用していた者も9名いた。経口PGI₂製剤投与のみで治療されている者が159名おり、シルデナフィルのみを内服していた者が6名、経口PGI₂製剤とシルデナフィルを併用していた者は2名であった。その他の治療として治験としてボセンタンを投与された者が6名、カルシウム拮抗薬を投与された者が11名、ACE阻害薬を投与された者が2名であった。

[本邦肺動脈性肺高血圧症例における遺伝子異常の実態とその臨床的意義]

PPHの発端者79例について遺伝子検査が終了し、BMPR2遺伝子変異例31例、ALK1遺伝子変異例4例の存在を確認した。日本人PPHの44.3%に遺伝子変異が存在し、欧米の報告に比し遺伝子変異例の頻度が高いことが判明した。

[CTEPH臨床個人調査票による解析]

治療給付対象患者数は611例で、平成8年度の推計患者数450例 (95%信頼区間360~530例) よりやや多かった。わが国の症例は女性に多く (男113:女234)、平成12年度の報告と同様であった。年齢は 61 ± 13 歳 (20~89歳) であった。NYHA分類は、II度~III度の症例が多く、平均肺動脈圧 (新規のみ)、 41 ± 11 mmHg、PaO₂は 66 ± 13 torrであった。平成12年度の報告に比して、NYHA IIからIII度の症例が多く、血液ガスが有意に良好であったが、新規例に限ると以前と差がみられなかった。生活状況としては、社会活動においては、就労・就学が19%、家事労働31%、在宅療養43%、入院・入所が6%であった。日常生活は、正常16%、やや不自由であるが独力で可能64%、部分介助19%、全面介助1%であった。基礎疾患としては、深部静脈血栓症の頻度は33.3%、急性肺血栓栓症の既往のある者は21.2%で、血液凝固異常7.6%、心疾患7.6%、骨盤内手術7.5%、悪性腫瘍6.0%であった。しかしながら、症状としては、突然の呼吸困難や胸痛などの急性例にみられる臨床症状が47.2%、下肢の腫脹および疼痛の既往が46.2%と基礎疾患の記載との不一致を認めた。診断に必須とされているH-J II度以上の労作時呼吸困難が記載例の87.5%と平成12年度の報告の94.8%に比して少なかった。聴診上何らかの肺高血

圧所見が76.7%に認められ、肺血管雑音が15.9%に認められた。記載無し例を除く70例（21%）で手術が施行されており、内科治療例267例に比して、年齢が若く、男性に多く、フィルター挿入率が80%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38%と、内科治療例の52%に比して有意に（ $p=0.025$ ）低く、部分介助および全面介助者の頻度が13%と、内科治療例の21%に比して低かった。

【CTEPHガイドライン改訂の試み】

以前の報告では、肺血管抵抗 $1100\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ 以上の成績は不良（41–75%）であったが、2002年以後の自験例では14.3%と改善がみられた。また、中核側血栓の指標であるcentral disease scoreが、大きいほど、術後の肺血管抵抗が低値であった。区域に局限する例でも肺血管抵抗が低い症例では手術成績は不良ではなかった。新規肺動脈性肺高血圧症治療薬の本症に対する有効性の報告がみられるため、ガイドラインに含めた。

【慢性肺血栓症の病態に関して】

① 末梢血中の血管内皮前駆細胞（EPC）

健常人では、末梢血10ml中の血管内皮前駆細胞（EPC）数の平均は 129.4 ± 20.0 であるが、慢性肺血栓症者のEPCの平均は 33.0 ± 3.3 と有意差をもって減少していることが認められた（ $p=0.0002$ ）。肺循環動態の重症度とEPC数とは有意な相関を認めなかったが、罹患期間が長いほどEPC数が減少する傾向を認め、負の相関を認めた（ $R=-0.69$, $P=0.0029$ ）。

② 慢性血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の増悪は肺血管リモデリング（small-vessel vasculopathy：末梢血管障害）の進行によるとされる。CTEPHの機序解明には、肺動脈中枢部を閉塞させる器質化血栓を維持する因子、および肺末梢血管リモデリングを誘導する因子、それぞれを考慮する必要がある。CTEPH患者の手術摘出血栓より細胞成分を分離し、それらが筋線維芽様細胞および内皮様細胞である事を示し、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。今後は、これらの細胞から放出される因子がどのように末梢血管障害を引き起こすかを解明していく。

【肺動脈性肺高血圧症に対する内科的治療】

① エポプロステノール（Epo）の治療効果

- Epo増量による血行動態の改善は肺動脈圧の低下する例でも低下しない症例でも心拍出量の低下を伴った。Epo増量中止した群では平均肺動脈圧が低下し、心係数が増加し、全肺血管抵抗の低下が大であり、肺血管選択血管拡張も大きかった。このような患者を選択した場合、Epo増量中断後も血行動態が悪化することはなかった。Epo慢性使用でも肺動脈圧が低下しない症例では他のPAH治療薬併用が必要と考えられた。また、Epo治療の長期生存例では、wedged PAGでワタスゲ様の造影所見が認められ、血管新生が生じた可能性があると考えられた。
- PGI2治療症例の内、1年以内に死亡した症例では心係数が低下していた。血行動態の改善が心拍出量の改善に先行し、心拍出量の改善後に肺動脈圧が低下するという現象は認められなかった。PGI2増量を停止した群では全肺血管抵抗の低下が大であり、血管拡張の肺血管選択性も大であった。増量中止後も血行動態の悪化は認められなかった。

② endothelin受容体拮抗薬（bosentan）の使用経験

BNP、尿酸およびT Bilは有意に減少し、運動耐用量を有意に改善し、全身の代謝状態や右心不全を改善した。統計学的には有意でなかったが動脈血ガス分析値とBNPも改善傾向を示した。

③ 一酸化窒素吸入療法

NO吸入は重症PAH患者で、心拍数を低下させ、酸素飽和度と左室拡張期径を増加させた。三尖弁逆流から推定した圧較差は有意差がなかった。以上より、重症PAHに有効な治療法と考えられた。

D. 評価

1) 達成度について

《若年性肺気腫を含むCOPD・ランゲルハンス細胞ヒストサイトーシス（LCH）（ヒストサイトーシスX）に関する共同研究》

8年ぶりにおこなった全国アンケート調査は、全国200床以上の精神病院を除く1822病院を対象におこない、一次調査の回収率は41.1%とアンケート調査としては比較的良好であった。今回はわが国を含め世界的に若年性肺気腫の考え方・基準が変わってからの調査であり、非常に意味がある。しかし、二次調査の回収率が悪く、今後さらに回収を進めていく必要がある。また、疫学的な調

査によりCOPDの臨床病型、HRCTによる形態学および機能的phenotypeの特徴、喫煙による細気管支病変および気腫病変の経時的推移、予後規定因子が明らかとなったが、各々のphenotypeに応じた治療戦略の構築にまでは至らなかった。発生病態に関しては、新たな喫煙感受性遺伝子の解明には至らなかったが、プロテオーム解析を含め蛋白レベルでの解明が期待される。また、病態形成において肺胞細胞のみならず、気道上皮の老化が気道病変に関与すること、T細胞の抑制的な作用、LTB4の関与、好中球エラスターゼと粘液産生機序、急性増悪とウイルス感染との関係が明らかとなり、肺外病変との関係においても、肺気腫病変と体重減少、骨粗鬆症との関係を明らかにし、様々な炎症性サイトカインや拮抗的・代償的に作用するアディポネクチン、活性型グレリンおよびレプチンの役割を明らかにした。また、漢方薬や去痰薬をはじめ既存の薬剤が急性増悪を抑制する可能性が示唆されたことは、新たな治療薬の開発にまで至らないが治療への応用が期待される。長時間作用型抗コリン薬の有効性、慢性期においてもNPPVが有効であることと終末期医療の問題点、呼吸リハビリテーションの長期効果などが明らかとなった。特に加圧トレーニングを加えた呼吸リハビリテーションの有効性が判明し、新たな治療法の開発に繋がる。以上、当初の目標の80%は達成したと考えられる。

《LAMに関する共同研究》

2003年の調査に続き、2006年～2007年にかけて2回目の全国調査と以前の症例の追跡調査をおこない、新規登録患者が増加した。これらの調査を踏まえて、診断基準、治療と管理の手引きを作成することができ、当初の目標を達成した。また、基礎および臨床研究によって、LAM関連細胞の培養系を確立できたが、LAM細胞の細胞生物学特性、特に免疫染色による機能蛋白の発現に関して、肺組織と培養細胞との間に相違が認められ、今後の課題となった。また、TSC遺伝子近傍マーカーのLOH解析ではLOHを認める細胞と認めない細胞があり、細胞形態が異なる点と併せて考えると、LAMの病変形成の複雑さが明らかとなり、今後の研究の方向性を考える上で重要と考えられた。臨床的解析では、ホルモン療法（GnRH療法）の治療効果を確認できたが、乳糜漏を指標とする場合、呼吸機能検査を指標とする場合、血清VEGF-D値を指標とする場合、等で有効率に相違がみられた。LAMの多様性を支持する結果と考えられた。この他にLAM細胞の気道への浸潤による気道病変を病

理的に検討し、肺実質や気道病変のCT画像上での定量的評価、ならびに呼吸機能指標との関連を解析し、MMPs, EMMPRIN, caveolin-1の病態への関与、マスト細胞の役割など、臨床的に多方面にわたって成果をあげられた。

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

多施設からの集計したSAS患者を対象とした横断的および縦断的調査の解析から、わが国におけるOHS患者数を推計することができた。また、OHSの診断基準の見直しを検討する必要性を示した。さらに、多施設からの集計例で、OSAS患者におけるMSの高率な合併を明らかにし、MSの発症において、OSASは内臓肥満と独立した危険因子であること証明した。また、OHS患者の高炭酸ガス血症の機序、OSAS患者における低酸素/再灌流ストレスによる動脈硬化の発症・進展機序、肥満との関連を解明し、CPAP治療による心血管イベントの予防効果を示唆した。血清レプチンがOSAS患者の呼吸調節にも関与することを明らかにした。以上から、研究全体として目的が達成されたと考える。また、新たな無拘束の診断機器のスクリーニング機器としての有効性を検証し、今後早期診断治療に繋げたい。今回は肺胞低換気症候群に関しても全国アンケート調査をおこなうことができ、約95名の患者がいると推測された。しかし、二次アンケート調査の回収が不良で実態を把握することは困難であった。

《原発性肺高血圧症、慢性肺血拴塞症に関する共同研究》

特定疾患医療受給者証交付件数より、現在本邦では961名のPPHが存在することが明らかにされている。この内、8.2%で遺伝子検査が終了し、わが国における遺伝子異常の実態が明らかとなり、ある程度目標は達成されたが、遺伝子変異と臨床病態との関連については十分検討できなかった。また、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）および慢性肺血拴塞症（CTEPH）に関して、臨床調査個人票の解析により、日本の実態を調査した。その上で、平成11年度作成の特発性慢性肺血拴塞症（肺高血圧型）のガイドラインを見直し、改訂ガイドラインを作成することを大きな目的としており、初期の目的は達成しえた。原発性肺高血圧症（PPH）および慢性肺血拴塞症（CTEPH）は難治性病態であり、その発症機序、治療方法の模索に関

する研究は継続しているが、十分に達成しえたとはいえない。問題は、人的資源の不足と研究資金の不足にあると分析している。当初予定していた全国規模で見た場合の原発性肺高血圧症の死亡例変化を明らかにすることと、肺血栓塞栓症発症の季節変動を明らかにする、この2点については許可がおりず実施できていない。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

《若年性肺気腫を含むCOPD・ランゲルハンス細胞ヒストサイトーシス(LCH)(ヒストサイトーシスX)に関する共同研究》

- 若年発症COPDとして取り上げ、全国調査をおこなった報告がなく、世界的にも注目される。また、今回はわが国を含め世界的に若年性肺気腫の考え方・基準が変わってからの調査であり、非常に意味がある。
- 全COPDおよび多数例の検診によるHRCTを用いた解析は世界に例はなく、画像を含めた経年的な変化を追える点は画期的である。また、形態学的特徴も含めてCOPDをいくつかのphenotypeに分けて臨床的特徴を解析し、phenotypeに応じた治療戦略を効率よくたてることが出来、学術的に意義があると考ええる。
- 在宅酸素療法、在宅人工呼吸法に関する調査研究。本調査の結果は在宅白書として定期的に実施し貴重な我が国の疫学データとなっている。
- COPDの発生機序に関するモデル実験で、加齢因子を考慮にいたれた研究として高く評価され、発表雑誌のeditorialに取り上げられた。
- 呼吸障害による身体障害者3級の認定基準に関して、運動能力の指標を加えることの意義を明らかにでき、今後不公平感のない基準づくりに貢献できた。
- COPD患者の臨床検体を用いたプロテオーム解析の報告は国際的にも貴重であり、病態の複雑さ、疾患の社会的影響を考慮した場合、極めて有意義な研究と考えられる。
- 本研究では細胞の老化という学術的側面から、加齢によるCOPDの増加機序について新たな知見が得られた点において社会的意義は大きい。
- わが国のCOPD患者では抗動脈硬化作用を有する血清APNが高値であることを示し、欧米と比較して心血管イベントによる死亡が少ない機序の一端を明らかにできた。栄養障害がCOPDの予後や病態と密接に関連することから、摂食促進因子であるグレリンの意義を明らかにできたことは予後改善に寄与す

る新たな栄養治療の開発の面からも意義深い。

- NPPV療法の長期予後の解析結果により、諸外国との比較も可能となり、今後の検討課題が明らかになった。
- 加圧筋力トレーニングとは、四肢を圧迫することにより血流を制限しながら行うトレーニングであり、低負荷かつ短時間で筋肥大と筋力増強効果が得られるという、日本で開発された技術である。スポーツ医学の分野ではすでに認知され、スポーツ外傷などのリハビリテーションに応用され始めているが、本研究により、COPDに対するリハビリテーションに始めて応用された点は注目すべきである。

《LAMに関する共同研究》

- 2003年の調査に続き、2006年～2007年にかけて2回目の全国調査と以前の症例の追跡調査をおこない、医師のLAMへの関心が深まり、新規登録患者が増加した。これらの調査を踏まえて、診断基準、治療と管理の手引きを作成することができ、学術的および社会的にも意義が高いと考えられた。
- LAM細胞の培養系の確立は、国際的にも多数の研究者が目指している点であるが、我々の研究成果はほぼ同レベルの到達度と考えられる。むしろ、LAM細胞クラスターを同定し、その病態生理上の重要性を明らかにし、LAM細胞培養系への応用を開始した点では世界でも最先端の到達度と言える。臨床的検討においてもGnRHによるホルモン治療を多数例で行い評価しているのは我々のみであり、今回の検討で乳糜漏とLAM細胞クラスターへの効果はエストロゲンのLAM細胞に対する重要性を再認識させるものであり、国際的会議や研究会での発表では関心を集めた。
- 2006年ATS(San Diego)においてLAMのHR-QOL調査の結果はミニシンポジウムに取り上げられた。患者の参加型研究会として、毎年LAM勉強会を実施してきたが、患者会の恒例行事としても定着し、患者と医療スタッフ、行政の情報が得られる貴重な会議として定着しつつある。

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

- 現時点におけるわが国のOHS症例数を推計するとともに、診断基準項目の設定を変えることによる患者数の違いを概算できた意義は大きいと考えられる。

本研究の結果からOHSを特定疾患（稀少疾患）としての観点から捉えた場合、診断基準の見直しを検討する妥当性が示唆された。肥満を共通の病態基盤とするOSASとMSの密接な関連を明らかにしたことは、生活習慣病としてOSASを位置づける意義を明確にしたと考える。

- 欧米の研究ではSAS患者がMSを合併する割合は80%を越えると報告されている。本研究が示すように、わが国のSAS患者の場合、MSの合併率は欧米の約半分であったが、これは肥満度の違いと考えられる。欧米人に比し、肥満度が低い日本人のSAS患者においても42%にMSが認められたことは意義が大きいと考えられる。SASは単に睡眠障害をもたらすだけの疾患ではなく代謝系をも障害し、その結果動脈硬化の促進因子として考えるべき病態であろう。CPAPがSAS治療の第一選択であることは疑いがなく、近年の欧米からの報告でも長期予後を改善させることが明らかにされている。しかし、本法は薬物治療などに比し、器具を装着して就寝しなくてはならないという大きな問題点がある。そのため長期にわたってこの治療を続けることが難しいと考えられる。しかし、我々の結果は、5年以上の長期にわたっても継続率は70%以上を維持しており、治療のコンプライアンスが比較的良好であることを示した。わが国でのCPAP治療の歴史は未だ浅いため、長期コンプライアンスが良好であったとする我々の成績は意義があると思われる。
- OSAS患者では高率に心血管イベントを合併し予後に重大な影響を及ぼす。低酸素/再灌流ストレスによる動脈硬化病変の形成機序を炎症性メディエーターやアディポサイトカインに着目して明らかにしたことは、OSASが睡眠障害のみならず、生活習慣病と密接な関連をもつ病態であることの根拠となる。また、CPAP治療が動脈硬化病変の進展予防に有効である可能性を示したことは、現在広く行われているCPAP治療の意義をさらに明確にする上で重要な知見である。

《原発性肺高血圧症、慢性肺血栓塞栓症に関する共同研究》

- PPHの遺伝子異常の成果は、2006年、2007年の米国胸部疾患学会国際学会（ATS）で発表し、また2008年2月に開催予定の第4回肺高血圧症世界会議でも発表予定である。

- 原発性肺高血圧症（PPH）および慢性肺血栓塞栓症（CTEPH）の日本における診断・治療実態の把握という点において社会的意義は大きい。また、日本に実態はわれわれを通じてのみしか解析できず、学術的意義は高い。さらに、学術的には、CTEPHのHLAとの関係、ACE遺伝子多型との関係、VEGFの血管内皮細胞・平滑筋細胞における作用に関する学術論文にて国際貢献をした。
- PAHの治療目標に血管新生を目指した新たな治療法の可能性が示唆された。Epo治療による血行動態の改善は肺血管病変の改善にあると研究者は皆考えているが、その可能性を臨床的に証明できた意義は大きい。

3) 今後の展望について

《若年性肺気腫を含むCOPD・ランゲルハンス細胞ヒストサイトーシス（LCH）（ヒストサイトーシスX）に関する共同研究》

- ここ10年間に、日本を含め世界的に若年性肺気腫の概念や診断基準が大きく変遷し、若年発症慢性閉塞性肺疾患（若年発症COPD）として扱う方が妥当であり、暫定的な基準を設けて全国調査をおこなったが、2007年10月に開催した、難治性若年発症COPD症例検討会において再度診断基準を検討することとなった。
- 身障基準については今後前向きに検討を行い、今回の成果が実際に有用であるかを確認する必要がある。運動能力の評価としての6分間歩行試験およびシャトルウォーク試験（SWT）の標準化、SWTのMCIDの検証を行っていく必要がある。
- 北海道COPDコホート研究はCOPD症例の自然経過を少なくとも5年間追跡予定であり、今後、病型分類ごとの予後や合併疾患などが明らかになることが期待される。また、COPDの気道病変についての測定、解析が進捗することにより、新たな知見が得られることが期待される。
- COPDの形態学的、機能的phenotypeについての検討が進み、病態が明らかになりつつあるが、今後はさらに病態を解明すると共に、各々の病態に特徴的な疾患感受性遺伝子の検討が必要であり、phenotypeに応じた管理および治療戦略の構築を目指したい。
- COPDの発症に細胞老化が重要に関与することが明らかとなり、細胞の老化を制御することによりCOPDの病態の改善や発症の予防を目指す研究に発展させ