

2. 粉塵吸入歴
3. 職業歴
4. 家族歴
5. 既往歴および合併疾患
6. 妊娠・出産歴、月経

C. 結果

1. 回収結果

追跡調査では、平成19年12月までに79例分の個人調査票が回収された。第2回目横断調査では、一次調査における回収率41.3%、現在診療を受けている患者数はのべ240人、2003年5月以降の新たなLAMの診断は125人であった。二次調査対象の113施設中、47施設より返信があり、追跡調査対象症例も含めて多施設間の重複症例を検討した結果、新規100症例の回答が確認された。

2. 患者背景

第1回目調査症例（追跡症例を含むすべて）と第2回目新規症例の合計270例につき集計を行った。すでに死亡した患者は42例（16%）であった。TSC-LAMは49例（18%）であった。女性は268例（99%）で、男性2例はいずれもTSC-LAMであった。症状出現の平均年齢は 32.6 ± 9.0 歳（15-71歳、 $n=250$ ）、診断の平均年齢は 35.4 ± 9.5 歳（16-75歳、 $n=257$ ）であった。症状出現からの平均観察期間は、全体で 7.4 ± 6.5 年（0-42年、 $n=268$ ）、生存患者 7.1 ± 6.5 年（0-42年、 $n=227$ ）、死亡患者 9.0 ± 6.3 年（0-25年、 $n=41$ ）であった。過去に診断された症例ほど経過観察期間も長く、最長42年であった。最近5年間における年別の診断数は平均23例であった。

3. 最近の傾向について

年別の平均診断年齢は2000年以前において30台前半であったが、最近はやや高齢の診断が増え、2006年において平均39.4歳であった。診断時に労作性呼吸困難を有する割合は6割前後だったものが低下して4割前後となり、診断時呼吸機能検査における%FEV₁および%DLco/VAはそれぞれ平均値が正常を大きく下回っていたものが徐々に増加傾向を示し、正常者での診断が増えていた。肺組織診断率は8割以上であったものが徐々に低下して6割前後となっていた。

4. 診断時の労作性呼吸困難による比較

診断時までに労作性呼吸困難の症状のみられた症例とそれ以外の症例とで比較を行った（図1）。診断時の年齢には有意差を認めなかった。労作性呼吸困難を有する群において、診断時PaO₂およびPaCO₂は有意に低値であった。同じく%VC、%FVCが有意に低値であり、%TLCに比して%RVの増加の大きいことが関連したものと思われた。%FEV_{1.0}、FEV_{1.0}/FVCおよび%DLco、%DLco/VAはさらに大きな差を認めた。全経過における気胸の合併率には有意差を認めず、腎血管筋脂肪腫、腹部リンパ節腫大の合併にも有意差を認めなかった。

5. 診断時の気胸歴による比較

診断時に気胸歴を有する症例とそれ以外の症例とで比較を行った（図2）。気胸歴を有する群において、診断時の年齢は有意に低かった。診断時PaO₂は有意に高値であった。%VC、%FVC、%TLCが有意に低値であり、気胸治療に伴う拘束性障害の存在が考えられた。%FEV_{1.0}、%RVには有意差を認めず、FEV_{1.0}/FVCは有意に高値であった。%DLco、%DLco/VAは有意に高値であった。全経過における労作性呼吸困難の頻度は有意に低く、MRCグレードにおいても有意差を認めた。腎血管筋脂肪腫には有意差を認めなかったが、腹部リンパ節腫大の合併は有意に少なかった。

D. 考察

本疾患は1940年前後から徐々に症例報告が増え、Silversteinら¹⁾により32例（1974年）、Corrinら²⁾により28例（1975年）のそれぞれ臨床病理学的特徴がまとめられた。その後Taylorら³⁾による32例の報告（1990年）に続き、北一ら⁴⁾による日本を中心とした46例（1995年）、Chuら⁵⁾による35例（1999年）、Urbanら⁶⁾による69例（1999年）と、臨床

に関する疫学的報告が相次いだ。米国においては1995年よりLAM Foundationによる患者登録が進み、2000年代に入って300症例以上での統計解析の報告がみられるようになってきている^{7,8)}。原因不明とされていたLAMの病態に関しては、最近の10年間で新たな知見が得られた。1998年に始めてLAM症例におけるTSC遺伝子変異が報告され、癌抑制遺伝子症候群であることが明らかとなった^{9,10,11)}。さらに、TSC遺伝子であるTSC1とTSC2がコードする蛋白質は互いに複合体を形成し、細胞の成長、増殖、そして生存を制御するmTOR経路と呼ばれる信号伝達を制御していることなども明らかにされてきた^{12,13)}。また、Carsilloら¹⁴⁾は腎血管筋脂肪腫(angiomylipoma, AML)がLAMと遺伝的相同性を有することを報告した。KumasakaらはLAM病変内にリンパ管新生の認められることを見出し¹⁵⁾、LAM cell cluster (LCC)の発見と腫瘍進展機構への関与に関する報告を行った¹⁶⁾。肺における嚢胞性組織破壊に関しては細胞外マトリックス分解酵素(MMPs)の関与が考えられている^{17,18,19)}。以上のように、LAMの病態に関する理解は大きく進歩したと言える一方で、LAM細胞の起源や、mTOR経路とリンパ管新生およびMMPsとの関連など不明な点は多く、未だに確立された治療法は存在しない。

平成16年度に最終報告を行ったLAMの第1回全国調査²⁰⁾では、我が国におけるLAM患者の現状が明らかとなり、初発症状による予後および進行速度の違いについても検討を行った²¹⁾。しかし、横断的調査であるため予後に関する正確な予測は難しく、また、平成17年度におけるLAM診断基準²²⁾作成、平成18年度におけるLAM治療と管理の手引き²³⁾作成を経てLAM患者の診断の増加も予想されたため、追跡調査および新たな全国横断調査が重要と考えられ、第2回目調査の経緯となった。

今回の一次調査(回収率41.3%)において、現在診療中の患者数はのべ240人であったことから、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回目調査で推計された人口100万対1.2~2.3人を上回っていた。診断時平均年齢は徐々に高齢となっており、呼吸機能検査所見は平均値上昇の傾向があり、より高齢において、および呼吸不全の進行程度においてより早期での診断が増加していると考えられた。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。

第1回目調査においては、初発症状による予後の検討を行い「気胸発症群」と「労作性呼吸困難発症群」との予後の差を報告した²¹⁾。しかしこの群分けには複数の因子を含み判断が難しいため、今回は全体270症例のデータを用いて「診断時労作性呼吸困難」の有無、および「診断時気胸歴」の有無にてそれぞれ比較を行った。まず「診断時労作性呼吸困難」の有無による比較では血液ガス所見と一連の呼吸機能検査所見に有意差を認め、「診断時労作性呼吸困難」を有した群は血流制限およびガス交換能低下がより進行している群と考えられた。これはアメリカとイギリスの合同328症例の解析結果⁸⁾と同様であったが、同解析結果においてはRV、TLC、RV/TLCにおいても有意差が報告されている。RV/TLCについては今回未解析であるが、TLCには大きな差を認めず、人種差が存在するかもしれない。次に「診断時気胸歴」の有無による比較では診断年齢、PaO₂、一連の呼吸機能検査、全経過における労作性呼吸困難発現頻度に有意差を認め、「診断時気胸歴」を有する群は気胸治療に伴う拘束性障害が存在する可能性のほか、より若年でガス交換能の保たれた群と考えられた。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。しかし早期の肺病変においても気胸を発症させる因子については不明であり、さらに血流制限については今回の解析からの判断は難しい。アメリカとイギリスの合同328症例の解析結果においても年齢とFVC、TLCの有意差を認めているが、拡散能の有意差は認めていない。我が国における解析で拡散能の差を認めているのは、それだけ早期で診断されているか、または早期においても気胸を起こしやすい人種差があるのかもしれない。328症例の解析では気胸群においてAMLが有意に高率に認められたが、本解析ではAMLの多い傾向を認めるものの有意差はなく、逆に腹部リンパ節腫大は有意に低率の結果であった。これらの腹部病変の頻度とLAM病態または進行度とのかかわりも不明である。

E. 今後の課題

- アンケート全項目での最終集計
- 病理診断または診断基準に照らした症例の選択
- 呼吸不全あるいは気胸発症に関与する因子の検討
- 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
- 治療効果および予後の検討

参考文献

1. Silverstein EF, Ellis K, Wolff M, Jaretzki A 3rd. Pulmonary Lymphangiomyomatosis. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 120:832–50, 1974
2. Corrin B, Liebow AA, Friedman PJ. Pulmonary lymphangiomyomatosis. A review. *Am J Pathol* 79:348–82, 1975
3. Taylor JR, Ryu J, Colby TV, Raffin TA. Lymphangioliomyomatosis. Clinical course in 32 patients. *N Engl J Med* 323:1254–60, 1990
4. Kitaichi M, Nishimura K, Itoh H, Izumi T. Pulmonary lymphangioliomyomatosis: a report of 46 patients including a clinicopathologic study of prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med* 151:527–33, 1995
5. Chu SC, Horiba K, Usuki J, et al. Comprehensive evaluation of 35 patients with lymphangioliomyomatosis. *Chest* 115:1041–52, 1999
6. Urban T, Lazor R, Lacronique J, et al. Pulmonary lymphangioliomyomatosis. A study of 69 patients. *Groupe d' Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM"O" P)*. *Medicine (Baltimore)* 78:321–37, 1999
7. Taveira–DaSilva AM, Stylianou MP, Hedin CJ, et al. Decline in lung function in patients with lymphangioliomyomatosis treated with or without prednisone. *Chest* 126:1867–74, 2004
8. Cohen MM, Pollock–BarZiv S, Johnson SR. Emerging clinical picture of lymphangioliomyomatosis. *Thorax* 60:875–79, 2005
9. Smolarek TA, Wessner LL, McCormack FX, et al: Evidence that lymphangiomyomatosis is caused by TSC2 mutations: chromosome 16 p 13 loss of heterozygosity in angiomyolipomas and lymph nodes from women with lymphangiomyomatosis. *Am J Hum Genet* 62: 810–15, 1998
10. Astrinidis A, Khare L, Carsillo T, et al. Mutational analysis of the tuberous sclerosis gene TSC2 in patients with pulmonary lymphangioliomyomatosis. *J Med Genet* 37:55–57, 2000
11. Sato T et al: Mutation analysis of the TSC genes in Japanese patients with pulmonary lymphangioliomyomatosis. *J Hum Genet* 47:20–28, 2002
12. Tapon N et al: The Drosophila tuberous sclerosis complex gene homologs restrict cell growth and cell proliferation. *Cell* 105: 345–355, 2001
13. Potter CJ et al: Drosophila Tsc1 functions with Tsc2 to antagonize insulin signaling in regulating cell growth, cell proliferation, and organ size. *Cell* 105: 357–368, 2001
14. Carsillo T, Astrinidis A, Henske EP. Mutations in the tuberous sclerosis complex gene TSC2 are a cause of sporadic pulmonary lymphangioliomyomatosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 97:6085–6090, 2000
15. Kumasaka T, Seyama K, Mitani K, et al. Lymphangiogenesis in lymphangioliomyomatosis : Its implication in the progression of lymphangioliomyomatosis. *Am J Surg Pathol* 28:1007–16, 2004
16. Kumasaka T, Seyama K, Mitani K, et al. Lymphangiogenesis–mediated shedding of LAM cell clusters as a mechanism for dissemination in lymphangioliomyomatosis. *Am J Surg Pathol* 29:1356–66, 2005
17. Hayashi T, Fleming MV, Stetler–Stevenson WG, et al. Immunohistochemical study of matrix metalloproteinases

- (MMPs) and their tissue inhibitors (TIMPs) in pulmonary lymphangiomyomatosis (LAM). *Hum Pathol* 28:1071–8, 1997
18. Matsui K, Takeda K, Yu ZX, et al. Role for activation of matrix metalloproteinases in the pathogenesis of pulmonary lymphangiomyomatosis. *Arch Pathol Lab Med* 124:267–75, 2000
 19. Zhe X, Yang Y, Jakkaraju S, et al. Tissue inhibitor of metalloproteinase-3 downregulation in lymphangiomyomatosis: Potential consequence of abnormal serum response factor expression. *Am J Respir Cell Mol Biol* 28:504–11, 2003
 20. 林田美江、藤本圭作、久保恵嗣、瀬山邦明、井上義一：肺リンパ脈管筋腫症に関する全国疫学調査。厚生労働省難治性疾患呼吸不全に関する調査研究 平成16年度研究報告書 p102–105, 2005
 21. Hayashida M, Seyama K, Inoue Y, et al. The epidemiology of lymphangiomyomatosis in Japan: A nationwide cross-sectional study of presenting features and prognostic factors. *Respirology* 12:523–30, 2007
 22. 林田美江、久保恵嗣、瀬山邦明、他：リンパ脈管筋腫症lymphangiomyomatosis (LAM) 診断基準。厚生労働省難治性疾患呼吸不全に関する調査研究 平成17年度研究報告書 p21–23, 2006
 23. 林田美江、藤本圭作、久保恵嗣、瀬山邦明、井上義一：リンパ脈管筋腫症lymphangiomyomatosis (LAM) の治療と管理の手引き。厚生労働省難治性疾患呼吸不全に関する調査研究 平成18年度研究報告書 p19–22, 2007

4. 若年発症COPD（若年性肺気腫）、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）、肺泡低換気症候群に関する全国疫学調査

信州大学医学部内科学第一講座 藤本 圭作、久保 恵嗣

要 旨

若年発症COPD、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）、LAM、原発性肺泡低換気症候群4疾患のわが国の現時点における患者数、臨床像、治療状況の実態を明らかにするために、全国200床以上の精神病院を除く病院1822箇所に対して、2006年11月から2007年5月にかけて一次および二次アンケートによる疫学調査をおこなった。LAMに関しては別項目で報告する。今回の一次調査の回収率は41.1%であった。

《若年発症COPD》

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。

《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）》

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。

《肺胞低換気症候群》

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。

A. 研究目的

呼吸不全関連7疾患の内、若年性肺気腫、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）、原発性肺胞低換気症候群に関する全国調査は1997年以来おこなわれていない。この8年間に画像診断の進歩・普及および終夜睡眠ポリソムノグラフィー（PSG）の普及によって患者数の増加が推定される。また、若年性肺気腫に関しては、その概念・定義の世界的な変遷から若年発症慢性閉塞性肺疾患（若年発症COPD）として調査する必要が生じた。以上より、若年発症COPD、ヒスチオサイトーシスX、原発性肺胞低換気症候群3疾患のわが国の現時点における患者数、臨床像、治療状況の実態を明らかにするために、全国200床以上の精神病院を除く病院にアンケートによる疫学調査をおこなった。

B. 研究方法

対象・方法

全国200床以上の精神病院を除く全病院 1822箇所に対して2006年11月に一次調査票を郵送し、FAXで返信を求めた。二次調査に協力していただける施設に二次調査票を送付した。一次調査票および二次調査票は別紙参照。

C. 研究結果

《若年発症COPD》

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46名(5.1%)、191名は50歳以下で発症し、40名は50歳の時点で1秒量が50%対予測値未満の重症患者であった(図1)。151名は在宅酸素療法、25名は非侵襲的陽圧換気療法(NPPV)、1名は気管切開下の人工呼吸療法、12名は肺容量減少術(LVRS)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、男性77名、女性13名と男性に多い(表1)。BMIが18以下のpulmonary cachexiaを示した症例は15名、16.7%であった。一方、BMIが26以上の肥満を認める症例は6名であった。pulmonary cachexiaを示した症例の内、最重症が10例、重症が3例、中等症が2例とほとんどが重症患者であった。労作性呼吸困難出現年齢の平均は44歳で、20歳以下が2名、20台が5名、30台が10名、50歳未満が全体の71.4%であった。診断時の年齢に関しては、50歳未満で診断されたのは全体の73%であった。喫煙歴なしが3名、10 pack・year未満の者を含めると8名(内、4名は女性)で、平均喫煙指数(BI)は45 pack・yearであった。また、喫煙開始年齢は13~15歳が6名、16~19歳が22名と、20歳未満の喫煙開始が全体の33.7%であった。1日の喫煙本数に関しては、21~30本/日が18名、31~40本/日が19名、41~50本/日が7名、51本以上が6名、BI>50 pack・yearは全体の36.9%であった。合併症として喘息が16名、慢性副鼻腔炎が6名で、識別が問題となった鑑別診断および合併疾患として、13例で気管支喘息、2名で閉塞性細気管支炎、1名でランゲルハンス細胞ヒスチオサイトーシス、2名でのう胞性肺疾患、1名でLAMと回答があった。症状に関しては、咳・痰が多いと回答のあったものはわずか9名であった。20名に労作時喘鳴が見られ、安静時にも喘鳴がみられると回答のあった症例は12名(13.5%)であった。息切れの程度はMRC scaleで1が8名、2が31名、3が17名、4が19名、5が8名と約半数はMRC scale 3度以上であった。13名は4回以上の入院を経験していた。

呼吸機能検査では閉塞性換気機能障害、肺過膨張、ガス交換障害を認め(表2)、8名でDLcoは基準値内であった。重症度分類では、軽症17%、中等症17%、重症29%、最重症37%と2/3は一秒の対予測値が50%未満の重症患者であった(図2)。44症例で β 2刺激薬吸入による可逆性試験の結果が記載されていたが、 Δ FEV1 \geq 200 ml、且つ% change of FEV1 \geq 12%の可逆性がみられたのは15名で残りの29名(65.9%)はみられなかった(図3)。胸部CT所見の記載のあった症例は82例で内、HRCTありと記載のあったのは25例である。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%、LAA%>50%の重症な肺気腫病変を有する者は46.8%であった(図4)。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(図5)。43例で α 1-ATの記載があったが、全て基準値以内であった。

《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)》

現在診療している患者は通院113名、入院2名、不明6名の計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。過去に診療したことがあると回答が得られたのは157名で内31名は死亡している。二次アンケート調査協力施設は89箇所、236症例であるが、既に回答が得られたのは56例であった。この56例の内、病理学的検索がなされた症例は46例(開胸肺生検:7例、胸腔鏡下肺生検:28例、経気管支肺生検:5例、骨生検:4例、皮膚生検:2例)。内、3例はRB-ILD(全例胸腔鏡下肺生検)、1例はDIP(経気管支肺生検)と記載されていたため、これらを除く42で解析をおこなった。男性23名、女性19名と男性に多く、BMIは平均で20.6、BMI<18のpulmonary cachexiaを示した者は8名(19%)であった(表3)。1名を除き全例喫煙歴があり、平均喫煙指数は16.7 pack・year。喫煙開始年齢が15歳以下は5例、16~19歳は11名と20歳未満の早期暴露が多い。1日の喫煙本数は様々であり、本疾患発症とは関係していない。76%の患者で禁煙が有効であり本疾患が喫煙と密接な関係にあることを示す。自宅での受動喫煙が4例にみられた。また、7名に喫煙以外の粉塵・ガスの吸入暴露歴を有する。

診断時平均年齢は34歳で、合併症として気胸(8例)、尿崩症(5例)、骨病変(6例)、皮膚病変(4例)と1例肺癌の合併がみられた。家族内発症はみられていない。発見動機であるが、検診による発見が9名、自覚症状が29名、他疾患の精査が2例であった。症状としては咳嗽(22例)・喀痰(5例)、労作性呼吸困難(15例)以外には胸

痛が9例に血痰が1例に認め、尿崩症による多飲・多尿が3例に、また全身症状として体重減少や発熱、全身倦怠感がみられている。息切れの程度は、MRCのI度が3例、II度が11例、III度が3名と大半は軽度であるが、少数の進行例では重度の呼吸困難を示している。身体所見としては、ばち指を3例に認めている。

ツベルクリン反応は検査された6例全例で陽性(表4)。血液炎症反応では、9例に赤沈の亢進、11名にCRPの上昇、8名で白血球増多を示した。 γ -グロブリンの増加を示した者は1例のみであった。気管支肺胞洗浄(BAL)のデータ記載のあった15例の検討では、ほぼ正常に近く、リンパ球比率の増加は2例、好中球比率の増加は2例、2%以上の好酸球比率の増加は3例で、4例でランゲルハンス細胞を認めているが5%以上を示した者は3例のみである。呼吸機能検査データの記載のあった37例の検討では、4例で混合性換気機能障害、4例で拘束性換気機能障害、5例で閉塞性換気機能障害を認めている。FEV1<30%が1例、30 \leq FEV1<50%が3例、50 \leq FEV1<80%が15例であった。DLcoの記載のある27例中低下を示した者は16例、59.3%であった。25名で動脈血ガス分析の記載があったが、準呼吸不全は1名のみであるが、PaCO₂>45 torrの高二酸化炭素血症を示した者は5名であった。

胸部X線写真では、病変の分布が前肺野に及ぶ者は22例、上肺野のみが7例、上・中肺野が10例、下肺野のみは0例であり、陰影のタイプはのう胞性陰影と小結節影、輪状・網状影であった。肺動脈の拡張を認めた者が10.3%で、心電図上、右室負荷所見のあった者は11.1%であった。胸部CT画像所見では陰影は上・中肺野でのう胞性陰影と小結節影が主体で8例に結節内空洞を、9例に壁の厚いのう胞を認めている。胸水貯留を認めた者は0であった。

病理学的所見の記載で、ランゲルハンス細胞、肉芽腫病変、Birbeck顆粒を認めた者が各々、21、16、3例であった(表5)。

治療に関して、19例(76%)において禁煙が有効であり、ステロイドが投与された3例の内、2例で有効、1例で無効であった。長時間作用型気管支拡張薬は全例で有効であり、免疫抑制剤は1例に投与され有効という記載であった。4例に在宅酸素療法が施行され、2例で外科的治療が施されて有効と記載。肺移植例は0であった。40%の患者は2回以上の入院歴があり、4回以上が4例にみられた。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。

《原発性肺胞低換気症候群(PAHS)》

現在診療している患者は通院35名、入院2名、不明2名の計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。過去に診療したことがあると回答が得られたのは50名で内17名は死亡している。二次アンケート調査協力施設は35箇所、52症例であるが、既に回答が得られたのは11例であった。この11例に関して、診断に必要な項目の記載がなかったり、合致しない症例が大半を占めるため、診断確実例のみの解析は困難と判断し、二次調査票すべてを対象とした結果を報告する。男性6名、女性5名で平均年齢は45歳(20歳未満は3例、50歳以上は6例、1例は83歳の高齢者)、診断時年齢の平均は37歳、内3名は0歳であり先天性と考えられる(表6)。残りは30台が2名、50台が5名、高齢発症が1名である。家族内発症例はなかった。5名に喫煙歴を有する。BMIは2例で不明で、1名は37と肥満があるが残りの8名は30以下である。初発症状は全身倦怠感、昼間眠気、無呼吸発作、浮腫、意識障害、呼吸困難感、早朝頭痛、CO₂ナルコーシスで、合併症として右心不全(4例)、肺高血圧症(2例)、多血症(1例)、低換気(4例)、Hirschsprung's病(1例)、精神遅滞(2例)がみられた。神経筋疾患は無く、閉塞型睡眠時無呼吸症候群の合併が成人症例2例に認めている。また、高齢発症の1例は珪肺を合併している。

症状としては、労作性呼吸困難が最も多く、日中の傾眠、下腿浮腫などが主な症状であった(表7)。3例に下腿浮腫、3例にチアノーゼを認める。血液検査では、先天性の1症例で甲状腺機能低下を認める。胸部X線写真では、心拡大を7例に、肺動脈拡大を5例に、横隔膜の挙上を2例、珪肺を1例に認める。呼吸機能検査は6例で記載があり、全て、%VC<60%の拘束性換気機能障害と1例混合性換気障害を認める。動脈血ガス分析の記載は9例のみで、2例は不明で内1例は小児先天性例である。6例で呼吸不全、1例で準呼吸不全を示し、全例高二酸化炭素血症を示した。自発的過換気による検査結果の記載があったのは3例のみで全例改善している。5例でPSGの記載があったが、2例で閉塞型無呼吸を示した(表8)。全例夜間のdesaturationを認めSpO₂<85%であった。治療に関しては、プロゲステロン製剤が1名で投与され有効、3例でアセタゾラマイドが投与されたが効果なしとの判定であった。8名でHOT、2名でCPAP、7名でNPPV、3名でTPPVが施行されていた。予後に関しては、先天性では1例で改善、2

例は不変、成人発症例では改善が3名、不変が1名、悪化が1名にみられ、高齢発症症例は死亡している。以上、先天性症例に関しては新生児1例を除き、確かと思われる。成人発症例に関して、1例血液ガス所見がなく診断は負荷である。また、1例は珪肺があり呼吸機能検査の所見が無いため二次性を否定できない。残りの6例の内2例（内1例は先天性）、閉塞型睡眠時無呼吸症候群を合併しているが、高二酸化炭素血症を説明できない。全例呼吸機能検査が合致しないが、原因となる基礎疾患が無いことから、この6例は疑いが濃いと考えられた。

D. 考 察

今回の一次調査の回収率は41.1%であった。1997年におこなわれた全国調査の54%と比較すると回収率は悪い¹。1997年の調査対象病院は今回とは異なり、内科と呼吸器内科を対象として、大学病院と200床以上の一般病院、100~199床の一般病院の10%、99床以下の一般病院の5%、患者数が多いと推測される特別病院を含めた3461施設となっている。但し、200床未満の病院からは、ごく少数の患者数が報告され、且つ、その報告患者のほとんどは当該患者でなかったと記載されており、200床未満の病院を除いた今回の調査と大差は無いと判断される。図6に1997年と今回の回収率などによる補正のない各疾患の一次調査での報告患者数を示す。LCHに関してはほぼ同数であるが、若年発症COPDは5倍に増加し、肺胞低換気症候群は1/3に減少している。若年性肺気腫と診断基準は若干異なるものの、CT画像所見およびDLcoは必須では無く、閉塞性障害の基準はFEV1/FVC<70%と同じであり、やはり患者数は明らかに増加していると考えられる。2000年から2001年にかけておこなわれた全国的な規模の疫学調査調査研究であるNICE Studyでは、40歳台で気流制限（FEV1/FVC<70%）を示したCOPD推定患者は61万9000人と報告されている²。NICE Studyでは質問表を用いて喘息を除外することに務めてはいるが、COPD以外の閉塞性肺疾患が混在している可能性は否定できない。また、人間ドック受診者13134名を対象とした検討では40歳台の3%にみられており³、潜在する若年発症COPD患者は相当数存在すると考えられる。肺胞低換気症候群はPSGの普及により増加していると予想したが、逆に減少しており、また二次調査内容をもみても当該患者と断定できる症例も少なく、本疾患への関心が薄くなったか、ほとんどが小児科領域で診療されている可能性がある。また、PSGの普及により原発性肺胞低換気と考えられていた者が睡眠時無呼吸症候群と診断されるようになったためかもしれない。今後、二次調査票の回収を進めるとともに当該患者であるかの判定をおこない現状を把握する必要がある。

《若年発症COPD》

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。また今回の調査では $\alpha 1$ -ATが低値を示す症例は認めていない。以前の調査では喫煙歴の無い患者が24%に認められたが、今回の調査では5.1%と低い頻度であった。BI>50 pack・yearの重喫煙者は全体の36.9%と一部の患者では重喫煙の関与も示唆されたが、25.8%の患者はBI<30 pack・yearと、重喫煙が無くても若年で発症しており $\alpha 1$ -AT以外の喫煙感受性の存在が示唆された。また、喫煙開始年齢をみると、20歳未満の喫煙開始が全体の33.7%と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、諸外国の報告と一致する⁴。二次調査では3例の非喫煙者が認められた。内、1例は19歳女性のマルファン症候群で12歳の時に労作時息切れが出現し、HRCTでは気腫病変が無く、FEV1/FVC=50%, FEV1:46.3%の固定性の気流制限を示し小児喘息の既往がある。残りは30歳と48歳の男女でHRCT画像上明らかな気腫病変を認めるが、受動喫煙を含め原因が明らかではない。若年発症COPDの多くは喫煙と関連あるが、中には有意な喫煙暴露歴の無い症例が報告されており、 $\alpha 1$ -AT以外の遺伝的要因や喫煙以外の環境中の有毒な物質やガスの関与が推測されている^{5,6}。中にはリタリン注射の乱用者の肺気腫症例が報告されている⁷。

BMIが18以下のpulmonary cachexiaを示した症例は16.7%あり、ほとんどが重症患者であった。栄養障害とCOPDの重症度および予後との間には密接な関係があると報告されている⁸が、若年発症重症COPDにおいても密接な関係にある。栄養障害が肺気腫を発症させることが報告されており⁹、栄養障害が結果のみならず、若年発症COPD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る。症状に関しては、通常の日本のCOPDと同様に咳・痰が多い症例は少なく、喘鳴を覚え、息切れの強い症例が多く、約2/3は1秒量の対予測値が50%未満の重症患者であり、 $\beta 2$ 刺激薬による反応性を示す症例は約34%と少ない。入退院を繰り返す症例も多い。このように

若年発症COPDでは息切れの症状が強く、社会生活や日常生活がかなり制限されていることが伺える。Foremanらは¹⁰重症の若年発症COPDを対象に咳・痰のエピソードと増悪の頻度に関して影響を与える因子について検討をおこなっているが、受動喫煙は重症若年発症COPDの増悪頻度を増加させ、慢性の咳・痰が多いほど増悪の頻度が多いことを報告している。また、増悪の頻度に家族集積性があり、増悪を起こしやすいCOPD phenotypeが存在する可能性についても触れている。今回の調査では増悪頻度については、増悪の定義が曖昧であることや症状日誌をつけていないことが多いため、増悪による入院歴と回数だけの調査をおこなった。一般的には入院のリスク因子として年齢、粘液産生亢進、低BMI、高二酸化炭素血症が示唆されている^{11,12}。入院歴を有する患者49名と入院歴の無い41名で比較すると、入院歴を有する患者群で、有意に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。喀痰の有無については多い傾向はみられた。

今回の調査では82/90症例で胸部CT画像があり、内、25症例でHRCTでの評価がなされていた。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（図5）。これは以前におこなった一般のCOPDを対象にしたphenotypeの検討とほぼ同様の結果であった¹³。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¹⁴。女性の方が気道病変を生じやすいのかもしれない。Hersh CPらは¹⁵ Boston Early-Onset COPD Studyで登録された若年発症COPDを対象としたレトロスペクティブな研究において、気腫が優位なタイプはより重症な気流制限を示し、気腫が目立たない気道病変が優位なタイプは気管支拡張薬に対する反応が良好であり、内科医により喘息と診断され、IgEが高値を示す傾向にあると報告されている。今回の調査でも気腫が目立たない気道病変優位症例は気腫優位症例より気流制限の程度は軽い。しかし、症例数が少ないためか気管支拡張薬に対する反応性に差はみられていない。

900名の一次登録患者の内、喫煙歴の無い者は5.1%と比較的多く、二次調査で気管支喘息の合併や慢性副鼻腔が多いことから、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いる可能性がある。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¹⁶。今回の調査でも、識別が問題となった鑑別診断として、13例で気管支喘息、2名で閉塞性細気管支炎、1名でランゲルハンス細胞ヒスチオサイトーシス、2名でのう胞性肺疾患、1名でLAMと回答があった。喘息以外にも膠原病や原因不明の閉塞性細気管支炎などと気腫が目立たないCOPDとの鑑別、のう胞性肺疾患、LAM、LCHと肺気腫との鑑別が問題となる。また、COPDにこれらの病態が合併することによって発症が早まる可能性もある。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%未満の者とすること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。

《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）》

肺ランゲルハンス細胞ヒスチオサイトーシス（PLCH）は、原因不明の組織球（ランゲルハンス細胞）の呼吸細気管支周囲を中心とした異常増殖による肉芽腫を主な特徴とする疾患である。PLCHは比較的若年の喫煙者の病気で、禁煙により大部分は改善される。今回の調査でも発症年齢のピークは20歳台であり、20歳未満の発症が20名と約半数を占め本疾患が若い年代に発症している。また、1名を除き全例喫煙者であり、1日の喫煙本数と発症とは関係していないが、喫煙開始年齢が15歳以下は5例、16～19歳は11名と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り、喫煙感受性と関連していることがわかる。尚、家族内発症は無く遺伝的に強く規定されていることは無い。病変は呼吸細気管支中心性で、一般的に上葉背側内部で密、肺底部で疎で

あると記載されている¹⁷。X線画像では多発性に1.5 cm大までの結節影や空洞影を示し、様々なサイズののう胞影が混在する特徴的な画像を示す。河端ら¹⁷によると病理学的には呼吸細気管支壁と周囲肺へのランゲルハンス細胞の流入・移動、ランゲルハンス細胞肉芽腫の形成といった繁殖期、さらに肉芽腫内とその周囲に間質から肺腔内に移動した筋線維芽細胞による器質化・線維化が進行する増殖期、病変を成熟膠原線維で置換した時期でランゲルハンス細胞巣は消失する線維化・硬化期が様々に組み合わされ、多彩な組織像を形成し、喫煙は肉芽腫の促進因子で、禁煙は自然治癒傾向を早め、新肉芽腫形成を抑制する効果があると推測している¹⁷。喫煙とPLCHの発症との関連について多くの仮説が提示されている。タバコ煙に含まれるTabacco glycoproteinは肺泡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¹⁸。

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も有用な手段である。PLCHではBAL液中のランゲルハンス細胞数が、正常者や他疾患に比べ増加しており¹⁹、全細胞の4%を超えればPLCHの診断根拠となり得るとされ^{20,21}、本呼吸不全の診断基準として5%以上ならば生検による組織所見と同等に扱うことになっている²²。しかし、この基準でおこなうと15例中3例と20%の症例にしか診断がなされず、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。

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。1997年の調査では、気胸を繰り返す症例は予後が悪いと報告されている。今回の調査で、8例に気胸の合併がみられ、内3例は悪化し1例は呼吸不全のため死亡している。気胸を合併しなかった群では2例(6.9%)に悪化がみられたのみで、死亡例は肺癌による死亡であった。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²³。今回の調査においても、呼吸機能検査データの記載のあった37例の検討では、4例で混合性換気機能障害、4例で拘束性換気機能障害、5例で閉塞性換気機能障害を認め、FEV1<30%が1例、30 \leq FEV1<50%が3例、50 \leq FEV1<80%が15例で、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。

《原発性肺泡低換気症候群》

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器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。その典型例は、“オンディーヌの呪い”と名づけられた病態で、覚醒時には、欠如(低下)した化学調節系は行動調節系が代償することで呼吸リズムは維持されるが、睡眠時には行動調節系も働かなくなるために、中枢型無呼吸をふくめた肺泡低換気状態が顕著化する。PAHSは新生児にもみられ、先天性中枢性肺泡低換気症候群(congenital central hypoventilation syndrome, CCHS)と呼ばれる²⁴。多くは出生直後や乳幼児に発症し、睡眠時無呼吸を呈する。合併症として、20%にHirschsprung病を合併する²⁵。有病率は、欧米の報告では5~20万人に一人と推定される。知的予後は、正常から精神遅滞までさまざまである。染色体4p12に位置するPHOX2B遺伝子異常により機能的な呼吸中枢の形成・維持が障害されることがわかっている²⁶。今回の調査で3例報告されたが、1例はHirschsprung病を合併し、精神遅滞もみられ、現在19歳であるがTTPV+HOTにて加療されている。残りの2名(0歳と8歳)はCPAPとNPPV+HOTで加療されている。CCHSを含むPAHSに対する夜間の非侵襲的なNPPV療法は夜間の装着のみで昼間の血液ガス所見や自覚症状を改善させ有効である²⁷。これは呼吸筋の安静、呼吸中枢のドライブや化学受容器の機能改善が関与しているとされる²⁸。

今回の調査では8例の成人発症例が報告された。1例は基礎疾患として珪肺があり、高齢発症であること、呼吸機能検査結果の記載が無いのでわからないが二次性の肺泡低換気は否定できない。また、1名はBMIが37の肥満があり、日中の傾眠、高二酸化炭素血症があり肥満低換気症候群が疑われる。しかし、PSGにてAHIは31.4/時間であるが無呼吸は5以下でほとんどは低呼吸ということからOHSを否定している。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である。3例で過呼吸にて高二酸化炭素血症が改善しており、呼吸機能検査が基準内ではないがPAHSと考えられる。残りの2例であるが、1例はPSGにて閉塞性無呼吸（AHI: 18.3、OA: 14.1/時間）を認めるが、SpO₂<90%が37.6%、最低SpO₂が65%と顕著な低酸素を認め、覚醒時にもPaO₂: 37.7 Torr, PaCO₂: 74.1 Torrと、顕著なII型呼吸不全を呈し、OSASのみでは高二酸化炭素血症を説明できない。拘束性換気機能障害を認めるものの胸部X線写真で異常を認めず、平均肺動脈圧は49 mmHgと肺高血圧症および右心不全を認め、NPPV+HOTで改善を示している点はPAHSを疑う。PAHSにOSASが合併し、夜間のdesaturationを悪化させることが報告されている²⁹。狭間らは閉塞性睡眠時無呼吸症候群（OSAS）を伴ったPAHSの存在を報告している。気管切開によってOSASは改善するものの昼間の低酸素血症および高二酸化炭素血症は改善せず、CO₂に対する換気応答能が低下したままであり、過換気によって改善することからPAHSと診断し、NPPVにて顕著に改善したことを報告している³⁰。最後の1例は顕著なII型呼吸不全を呈し、NPPV+HOTで改善を示している。しかし、統合失調症があり、向精神薬および眠剤を服用している点、軽度のOSASも認められる（AHI: 25.9, OA: 5.6, CT90: 49%）点、混合性換気機能障害も存在することから本症例をPAHSと診断するには無理がある。

成人発症例の原因については不明な点が多いが、CCHSの成人発症家族例も報告されている³¹。1例は41歳の男性で感冒罹患後に発症し、軽度のmyopathyを伴い%VCが40.8%の拘束性障害を伴うが、換気応答能の低下と過呼吸による血液ガスの改善がみられ、もう一人は43歳の女性で34歳時に2回目の妊娠中に発症。同様に軽度のmyopathyを伴い拘束性換気障害を認め、いずれもNPPVで改善している。また、成人発症例として抗リン脂質抗体症候群に合併し、おそらく脳幹部の血管病変が原因と考えられる症例の報告もある³²。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。

E. 結 論

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）、原発性肺泡低換気症候群（PAHS）を対象疾患として、アンケートによる全国疫学調査をおこなった。一次調査の回収率は41.1%であった。1997年におこなわれた全国調査と比較して若年発症COPDは約5倍に増加し、概念や診断基準が大きく変化していることもあるが、増加は確実であり今後さらに増加すると考えられる。新たな診断基準を設けて今後も調査を継続する必要がある。PLCHに関しては患者数も臨床像も大きく変わるところは無いが、今後、予後不良の指標を探索することが重要であり、発症のメカニズムを追求する必要がある。PAHSに関しては、確定診断に至る症例が少なく、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。

文 献

1. 異浩一郎、岡田修、木村弘、他。呼吸不全6疾患の全国疫学調査—わが国における若年性肺気腫の検討—。厚生省特定疾患 呼吸器系疾患調査研究班 呼吸不全調査研究班 平成9年度研究報告書 pp. 29—35, 1998.
2. Fukuchi Y, Nishimura M, Ichinose M, et al. COPD in Japan: the Nippon COPD Epidemiology study. *Respirology* 9: 458—465, 2004.
3. 古賀丈晴、他。：福岡COPD研究会。肺機能検査実施の動機が異なる3集団を対象とした潜在的COPDの疫学調査：人間ドック、家庭医診療、術前評価での比較。呼吸 25: 801—806, 2006.
4. Gupta PP, Agarwal D. A 24-year old man with persistent progressive breathlessness: early onset COPD. *Primary Care Respiratory Journal* www.theprj.org doi:10.3132/pcrj.2007.00082.
5. Kim V, Kueppers F, D'Alonzo GE Jr. Severe, early-onset emphysema with normal alpha 1-antitrypsin levels in nonsmokers: a clinical dilemma. *COPD* 1: 313—319, 2004.
6. Habenstein KR, Roy TM, Fields CL. Pulmonary emphysema in a nonsmokers with normal alpha 1-antitrypsin.

- J Ky Med Assoc 90: 327–330, 1992.
7. Schmidt RA, Glenn RW, Godwin JD, et al. Panlobular emphysema in young intravenous Ritalin abusers. *Am Rev Respir Dis* 143: 649–656, 1991.
 8. Chailleux E, Laaban JP, Veale D. Prognostic value of nutritional depletion in patients with COPD treated by long-term oxygen therapy: data from the ANTADIR observatory. *Chest* 123: 1460–1466, 2003.
 9. Stanescu D, Pieters T. Anorexia nervosa and emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 172(3): 398, 2005.
 10. Foreman MG, DeMeo DL, Hersh CP, et al. Clinical determinants of exacerbations in severe, early-onset COPD. *Eur Respir J* 30: 1124–1130, 2007.
 11. Godtfredsen NS, Vestbo J, Osler M, Prescott E. Risk of hospital admission for COPD following smoking cessation and reduction: a Danish population study. *Thorax* 57: 967–972, 2002.
 12. Kim S, Emerman CL, Cydulka RK, et al. Prospective multicenter study of relapse following emergency department treatment of COPD exacerbation. *Chest* 125: 473–481, 2004.
 13. Fujimoto K, Kitaguchi Y, Kubo K, Honda T. Clinical analysis of COPD phenotypes classified using high-resolution computed tomography. *Respirology* 11: 731–740, 2006.
 14. 久保恵嗣。呼吸不全の病態と治療に関する臨床的検討。厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 呼吸不全に関する調査研究 平成14年度～平成16年度 総合研究報告書 平成17年3月pp.35–56. 藤本圭作。若年発症のCOPD。医学のあゆみ 218(12): 1023–1026, 2006.
 15. Hersh CP, Jacobson FL, Gill R, Silverman EK. Computed tomography phenotypes in severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease. *COPD* 4: 331–337, 2007.
 16. Kitaguchi Y, Fujimoto K, Kubo K, Honda, T. Characteristics of COPD phenotypes classified according to the findings of HRCT. *Respir Med* 100: 1742–1752, 2006.
 17. 河端美則。肺Langerhans細胞肉芽腫症の病理と病態。病理と臨床 24(9): 904–912, 2006.
 18. Vassallo R, Ryu JH, Colby TV, et al. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *N Engl J Med* 342: 1969–1978, 2000.
 19. Chollet S, Soler P, Dournovo T, et al. Diagnosis of pulmonary histiocytosis X by immunodetection of Langerhans cells in bronchoalveolar lavage. *Am J Pathol* 115: 225–232, 1984.
 20. 榎本達治、川並汪一、工藤翔二、他。ランゲルハンス細胞性肉芽腫症の気管支肺胞洗浄液中に出現する特異な組織球。呼吸 18: 528–532, 1999.
 21. 川並汪一。肺ランゲルハンス細胞性組織球症（肺好酸球形肉芽腫症）。呼吸器科 5: 134–141, 2004.
 22. Auerswald U, Barth J, Magnussen H. Value of CD-1-positive cells in bronchoalveolar lavage fluid for the diagnosis of pulmonary histiocytosis X. *Lung* 169: 305–309, 1991.
 23. Vassallo R, Ryu JH, Schroeder DR, et al. Clinical outcomes of pulmonary Langerhans cell histiocytosis in adult. *N Engl J Med* 346: 484–490, 2002.
 24. Millins RB, et al. Failure of automatic control of ventilation (Ondine's curse). Report of an infant born with this syndrome and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 49: 487–504, 1970.
 25. Weese-Mayer DE, Silvestri JM, Marazita ML, Hoo JJ. Congenital central hypoventilation syndrome. Inheritance and relation to sudden infant death syndrome. *Am J Med Genet* 47: 360–367, 1993.
 26. Berry-Kravis EM, et al. Congenital central hypoventilation syndrome: PHOX2B mutations and phenotype. *Am J Respir Crit Care Med* 174: 1139–1144, 2006.
 27. Weese-Mayer DE. Idiopathic congenital central hypoventilation syndrome: diagnosis and management, American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 160: 368–373, 1999.
 28. Guilleminault C, Stoohs R, Schneider H, et al. Central alveolar hypoventilation and sleep. Treatment by intermittent positive pressure ventilation through nasal mask in an adult. *Chest* 96: 1210–1212, 1989.
 29. Glenn WW, Gee JB, Cole DR, et al. Combined central alveolar hypoventilation and upper airway obstruction.

Treatment by tracheostomy and diaphragm pacing. Am J Med 64: 50–60, 1978.

30. Hazama G, Inoue Y, Higami S, et al. Letter to the editor. Primary alveolar hypoventilation syndrome combined with severe obstructive sleep apnea hypopnea syndrome in a post–middle–aged patient. Psychiatry Clin Neurosci 58: 582–583, 2004.
31. Funada Y, Nishimura Y, Kamemura K, et al. Familial adult onset primary alveolar hypoventilation syndrome. Intern Med 40: 526–531, 2001.
32. Hara J, Fujimura M, Myou S, et al, et al. Primary alveolar hypoventilation syndrome complicated with antiphospholipid syndrome. Intern Med 44: 987–989, 2005.

別紙 1 : 一次アンケート調査票

【若年発症COPD】

貴院での若年発症COPDの患者数についてお答えください。

現在 人（通院 人、入院 人）

その中で

◇喫煙歴の無い者： 人

◇50歳以下で発症した者： 人

◇現在在宅酸素療法施行中の者： 人

◇現在在宅人工呼吸療法を施行されている者

NPPV： 人、TPPV： 人

◇肺容量減少術を受けた者： 人

◇50歳の時点で1秒量<50%対予測値の重症COPDを示した者： 人

貴院の症例について、二次アンケート調査（後日発送）をお願いできるかどうか○印でお答えください。

可能（ ）、一部可能（ ）、内容により可能（ ）、不可能（ ）

【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）】

貴院での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）の患者数についてお答えください。

現在 人（通院 人、入院 人）、

過去 人（死亡 人、他院紹介 人、不明等 人）

貴院の症例について、二次アンケート調査（後日発送）をお願いできるかどうか○印でお答えください。

可能（ ）、一部可能（ ）、内容により可能（ ）、不可能（ ）

【原発性肺胞低換気症候群】

貴院での原発性肺胞低換気症候群の患者数についてお答えください。

現在 人（通院 人、入院 人）

過去 人（死亡 人、他院紹介 人、不明等 人）

貴院の症例について、二次アンケート調査（後日発送）をお願いできるかどうか○印でお答えください。

可能（ ）、一部可能（ ）、内容により可能（ ）、不可能（ ）

別紙2：診断基準

若年発症慢性閉塞性肺疾患（若年発症COPD）

【定義・診断】

COPDの診断基準(日本呼吸器学会)は、

- ① 気管支拡張薬投与後の呼吸機能検査で1秒率<70%を満たす、
- ② 他の気流制限を来たしうる疾患（気管支喘息、びまん性汎細気管支炎、副鼻腔気管支症候群、気管支拡張症、肺結核後遺症、塵肺症など）を除外する。

若年発症とは厚生省（現 厚生労働省）特定疾患、呼吸不全研究班により作成された若年性肺気腫の診断基準に照らし合わせると、年齢がおおよそ目安として50歳以下、非喫煙者では60歳以下で持続的な労作性呼吸困難（Fletcher-Hugh-Jones II度以上）を主症状として発症したCOPDである。

【調査基準】

- 1) 年齢：喫煙者（断煙者を含む）では50歳以下、非喫煙者では60歳以下で、次項の臨床症状にて発症したCOPD。
- 2) 臨床所見（自覚症状）：持続的な労作性呼吸困難（Fletcher-Hugh-Jones II度以上）を主症状とする（咳嗽、喀痰、発作性の喘鳴を伴うことがある）。
- 3) 呼吸能検査所見：気管支拡張薬投与後の呼吸機能検査で1秒率<70%を示す（気管支拡張薬吸入による可逆性テストでなくても気管支拡張薬による治療にても1秒率<70%であっても良い）。
- 4) 他の気流制限を来たしうる疾患（気管支喘息、びまん性汎細気管支炎、副鼻腔気管支症候群、気管支拡張症、肺結核後遺症、塵肺症など）を除外する
- 5) 但し、喘息様症状を伴うCOPDは調査対象に入れる。

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）

【診断基準】

I. 臨床所見

1. 20-40歳を中心とする年齢層（女性は高齢の傾向）で、男性に多い（男女比4：1）。また、喫煙者であることが多い（90%以上）。
2. 自覚症状として、咳嗽、息切れ、胸痛（自然気胸合併が30-40%）、無症状の症例もある（10-20%）

II. 画像所見

1. 胸部X線検査にて、上中肺野優位に網状粒状影・薄壁小輪状影・浸潤影が混在する。（間質性肺炎との鑑別は、上・中肺野優位で肺容量の減少がない点を参考にする）
2. 胸部CT検査にて、5mm以下の小粒状（結節状）影、索状影、小輪状影が上、中肺野優位に認められる。数mmから数cmの薄壁嚢胞が、上・中肺野の中間層から内層を中心に認められる。

III. 病理組織学的所見

開胸、ないしは胸腔鏡下肺生検による組織診断が望ましい。

(主要所見)

肺生検による標本にて、大型で深い切れ込みのある核を有し、胞体がエオジンに淡染するLangerhans細胞（免疫染色でS100蛋白陽性、細胞数にCD1a・CD1c・CD4などの抗原を発現し、IgG-Fcレセプターを有する細胞、電顕的にはBirbeck顆粒陽性）と好酸球やリンパ球、形質細胞を含む肉芽腫病変を、肺泡領域あるいは呼吸細気管支壁から末梢気道壁に認める。

(補足所見)

1. 細気管支周囲などにsatellite fibrosisを認める。
2. 主として細葉中心性に嚢胞状病変を認める。嚢胞壁の線維化は強く、弾性線維の破壊・消失が認められる。

また、Histiocyteをみることがある。

3. 慢性に経過すると、広範囲に気腫性病変が認められる。

(参考)気管支肺胞洗浄液中のLangerhans細胞が総細胞数の5%以上認められた時は組織所見と同等に扱う。

診断の基準：以上のI～IIIを満たす場合

原発性肺胞低換気症候群

【定義】

原因不明の肺胞低換気による慢性の高炭酸ガス血症、低酸素血症をきたす症候群である。睡眠呼吸障害を伴い、睡眠中には低換気状態が増強し、低酸素血症、高炭酸ガス血症が増悪するのを特徴とする。慢性閉塞性肺疾患などの肺疾患や神経筋疾患、陳旧性肺結核症による慢性の低換気は二次性の肺胞低換気症候群として除外する。

【診断基準】

- 1) 慢性の高炭酸ガス血症 ($\text{PaCO}_2 \geq 45 \text{ Torr}$)
- 2) 睡眠時における低酸素血症の増悪を認める (基準値より4%以上の経皮的酸素飽和度 (SpO_2) の低下、または $\text{SpO}_2 < 90\%$ の時間が5分以上、または $\text{SpO}_2 < 85\%$ に達する場合を目安として総合的に判断)
- 3) 自発的過換気により高炭酸ガス血症の改善がみられる (PaCO_2 で5 Torr以上の低下)
- 4) ほぼ正常の呼吸機能 (肺活量 (VC) $> 60\%$ 対予測値、および1秒率 (FVV₁) $> 60\%$ を目安) であり、肺の器質的疾患が血液ガス異常の主体であることが除外されること。
- 5) 薬剤などによる呼吸中枢抑制や呼吸筋麻痺が否定され、かつ神経筋疾患などの病態が否定されること。
- 6) 画像診断および神経学的所見より呼吸中枢の異常に関連する中枢神経系の器質的病変が否定されること。
- 7) Body mass index (BMI) $< 30 \text{ kg/m}^2$ であること。
- 8) 典型的睡眠時無呼吸症候群を除く。

別紙3：二次調査票

若年発症慢性閉塞性肺疾患（COPD）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. 労作時息切れ出現年齢： _____ 歳

3. 喫煙歴： あり なし

喫煙開始年齢： _____ 歳、 喫煙本数： _____ 本、 喫煙期間： _____ 年

断煙： あり なし、 断煙年齢： _____ 歳、 断煙後の再喫煙： あり なし

4. 受動喫煙の有無： あり（自宅、職場、暴露期間： _____ 年）、 なし 不明

5. 喫煙以外の粉塵暴露歴： あり（粉塵・ガス： _____）、 なし、 不明

6. 合併症： 慢性副鼻腔炎、 喘息、 肺線維症、 肺癌、 肺結核後遺症、

気管支拡張症、 その他（ _____ ）

7. 既往歴： 小児喘息、 喘息、 慢性副鼻腔炎、 虚血性心疾患、

その他（ _____ ）

8. 症状：

喀痰： なし、 少ない、 多い

咳： なし、 乾性咳嗽、 湿性咳嗽、 発作性咳嗽

喘鳴： なし、 労作時にのみ認める、 発作性に安静時に出現する、

安静、労作時ともに認める

息切れ： MRC スケール Grade _____

9. 血中 α 1-アンチトリプシン濃度： _____ mg/dl (基準値： _____ mg/dl)

MRC日本語訳 JRS COPDガイドラインより

Grade	息切れ症状
0	息切れを感じない
1	強い労作で息切れを感じる
2	平地を急ぎ足で移動する、または穏やかな坂を歩いて登るときに息切れを感じる
3	平地歩行でも同年齢の人より歩くのが遅い、または自分のペースで平地歩行していても息継ぎのために休む
4	約100ヤード(91.4m)歩行したあと息継ぎのため休む、または数分間平地歩行したあと息継ぎのために休む
5	息切れがひどくて外出できない、または衣服の着脱でも息切れがする

10. 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： _____ %

11. 動脈血ガス分析

室内気吸入下： pH _____、 PaO₂ _____ Torr、 PaCO₂ _____ Torr

酸素吸入下 (L)： pH _____、 PaO₂ _____ Torr、 PaCO₂ _____ Torr

12. 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 _____ %

13. 胸部X線写真

肺過膨張所見の有無： あり、 なし

肺動脈の拡張の有無： あり、 なし

14. 胸部CT画像： あり (HRCT画像もある)、 なし

気腫病変がない

気腫病変がある

タイプ： 小葉中心性、 汎小葉性、 小葉中心性+汎小葉性、 傍中隔

程度 (全体の平均LAA%)： < 25%、 25~50%、 50~75%、 > 75%、 間質性陰影を伴う

15. 下腿浮腫の有無： あり、 なし

16. 心電図上右室負荷所見の有無： あり、 なし

17. 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

18. 在宅酸素療法の有無： あり（開始年齢： _____ 歳）、 なし
19. 在宅非侵襲的陽圧換気療法（在宅NIPPV）の有無：
 あり（開始年齢： _____ 歳）、 なし
20. 在宅気管切開下陽圧換気療法（在宅TIPPV）の有無：
 あり（開始年齢： _____ 歳）、 なし
21. 肺容量減少術（LVRS）の有無： あり（施行時年齢： _____ 歳）、 なし

肺ランゲルハンス細胞ヒスチオサイトーシス（肺ヒスチオサイトーシスX）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. 合併症の有無

気胸（回数 _____ 回）、 尿崩症、 骨病変、 肝障害、 皮膚病変、

腎障害、 リンパ腫、 肺癌、 その他（ _____ ）

3. 家族内発症の有無： あり（具体的に _____）、 なし

4. 発見動機

検診発見、 自覚症状による受診発見、 他疾患の精査中に発見

5. 喫煙歴： あり なし

喫煙開始年齢： _____ 歳、 喫煙本数： _____ 本、 喫煙期間： _____ 年

- 断煙： あり なし、断煙年齢：_____ 歳、断煙後の再喫煙： あり なし
6. 受動喫煙の有無： あり (自宅、 職場、暴露期間：_____ 年)、 なし 不明
7. 喫煙以外の粉塵暴露歴： あり (粉塵・ガス：_____)、 なし、 不明
8. 自覚症状
- 乾性咳嗽、 湿性咳嗽、 喀痰、 喘鳴、 発熱、 全身倦怠感
- 労作性呼吸困難 (MRCスケール Grade____、出現年齢：_____ 歳)、 寝汗、
- 皮疹、 体重減少、 胸痛、 血痰、 多飲、 多尿
- その他 (_____)

MRC日本語訳 JRS COPDガイドラインより

Grade	息切れ症状
0	息切れを感じない
1	強い労作で息切れを感じる
2	平地を急ぎ足で移動する、または穏やかな坂を歩いて登るときに息切れを感じる
3	平地歩行でも同年齢の人より歩くのが遅い、または自分のペースで平地歩行していても息継ぎのために休む
4	約100ヤード(91.4m)歩行したあと息継ぎのため休む、または数分間平地歩行したあと息継ぎのために休む
5	息切れがひどくて外出できない、または衣服の着脱でも息切れがする

9. 身体所見
- チアノーゼ、 バチ指、 下腿浮腫
10. ツベルクリン反応： 陽性、 陰性
11. 血液炎症反応
- 赤沈の亢進、 CRPの上昇、 白血球増加、 血清 γ -globulin増加
12. 気管支肺胞洗浄液
- 総細胞数 _____ / μ l、マクロファージ _____ %、リンパ球 _____ %、好中球 _____ %、好酸球 _____ %、好塩基球 _____ %、ランゲルハンス細胞 _____ %、CD4/CD8: _____
13. 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 : _____ %
14. 動脈血ガス分析
- 室内気吸入下：pH _____、PaO₂ _____ Torr、PaCO₂ _____ Torr
- 酸素吸入下 (_____ L) : pH _____、PaO₂ _____ Torr、PaCO₂ _____ Torr

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C T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 β 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NIPPV）（開始年齢： _____ 歳）、
 在宅気管切開下陽圧換気療法（在宅TIPPV）（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）