

lavage fluid. *Thorax*. 2006;61:496–502

- Odajima N, Betsuyaku T, Nasuhara Y, Nishimura M. Loss of caveolin-1 in bronchiolization in lung fibrosis. *J Histochem Cytochem* 55:899–909, 2007.
- Makita H, Nasuhara Y, Betsuyaku T, Onodera Y, Hizawa N, Nishimura M. Characterization of phenotypes based on severity of emphysema in chronic obstructive pulmonary disease *Thorax* 62:932–937, 2007.
- Nagai K, Betsuyaku T, Suzuki M, Nasuhara Y, Kaga K, Kondo S, Nishimura M. Dual oxidase 1 and 2 expression in airway epithelium of smokers and patients with mild/moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Antioxid Redox Signal* 10:705–714, 2008
- Hizawa N, Makita H, Nasuhara Y, Betsuyaku T, Itoh Y, Nagai K, Hasegawa M, Nishimura M. {beta}2-Adrenergic receptor genetic polymorphisms and short-term bronchodilator responses in patients with COPD. *Chest* 132:1485–1492, 2007.
- Suzuki M, Betsuyaku T, Nagai K, Fuke S, Nasuhara Y, Kaga K, Kondo S, Hamamura I, Hata J, Takahashi H, Nishimura M. Decreased airway expression of vascular endothelial growth factor in cigarette smoke-induced emphysema in mice and COPD patients. *Inhal Toxicol* (in press)

学会発表

- Phenotyping of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Based upon Computed Tomography Findings. Masaru Hasegawa, Hironi Makita, Yasuyuki Nasuhara, Tomoko Betsuyaku, Yuya Onodera, Nobuyuki Hizawa, Masaharu Nishimura, and Hokkaido COPD Cohort Study Group. 2006年APSRで発表。
- 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年APSRで発表。
- Extracellular Matrix Metalloproteinase Inducer (EMMPRIN) is Highly Expressed in Lymphangioliomyomatosis (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。
- 肺リンパ脈管筋腫症(Lymphangioliomyomatosis: 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。
- 肺リンパ脈管筋腫症(Lymphangioliomyomatosis [LAM])患者の血清及び気管支肺胞洗浄(bronchoalveolar lavage[BAL])液中マトリックスメタロプロテアーゼ(Matrix Metalloproteinase[MMP])-9の検討。小田島奈央、別役智子、南須原康行、井上博雅、瀬山邦明、西村正治。2007年2月呼吸器地方会で発表。
- Elevation of Matrix Metalloproteinase (MMP)-9 in Bronchoalveolar Lavage Fluids (BALF) and in Serum from Lymphangiomyomatosis (LAM) Patients. Nao Odajima, Tomoko Betsuyaku, Yasuyuki Nasuhara, Hiromasa Inoue, Kuniaki Seyama, Masaharu Nishimura. 2006年呼吸器学会総会で発表。
- Elevation of Matrix Metalloproteinase (MMP)-9 in Bronchoalveolar Lavage Fluids (BALF) and in Serum from Lymphangiomyomatosis (LAM) Patients. Nao Odajima, Tomoko Betsuyaku, Yasuyuki Nasuhara, Hiromasa Inoue, Kuniaki Seyama, Masaharu Nishimura. 2006年アメリカ胸部疾患学会で発表。
- Caveolin-1 Expression in Murine Bleomycin-induced Lung Fibrosis and in Human Interstitial Pneumonia (IP). Nao Odajima, Tomoko Betsuyaku, Yasuyuki Nasuhara, Masaharu Nishimura. 2006年APSRで発表。
- Extracellular Matrix Metalloproteinase Inducer (EMMPRIN) in Association with Matrix Metalloproteinases (MMPs) in Human Interstitial Pneumonias. Nao Odajima, Tomoko Betsuyaku, Yasuyuki Nasuhara, Tomoo Itoh, Yuh. Fukuda, Robert M. Senior, Masaharu Nishimura. 2005年ATSで発表。
- 間質性肺炎におけるBasigin/Extracellular Matrix Metalloproteinase Inducer (EMMPRIN) と

MMPsの検討。小田島奈央、別役智子、南須原康行、伊藤智雄、福田悠、R.M.Senior、西村正治。
2005年呼吸器学会総会で発表。

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） 分担総合研究報告

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

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

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年度における日本の実態を調査した。全国のPPH患者登録数は758人であり、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を算出してみると、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。臨床調査個人票を用いた集計成績は、現在通院もしくは入院中の最新の症例であり、かつ全国をくまなく網羅した調査成績でもあり、その臨床的有用性は高いものと思われた。CTEPHに関しては、平成12年度に実施した調査と同様に、女性に優位な発症を示していること、明らかな急性肺血栓塞栓症やDVTの既往は少ないものの、突然の呼吸困難や胸痛の既往、下肢の腫脹および疼痛の既往の頻度が高いことが明らかになった。また、手術例の血液ガス、NYHA、日常生活レベルが内科例に比して良いことが明らかになった。

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

さらにCTEPHに関しては、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平成15-16年度調査との比較を行った。対象は、平成17-18年度に、記入票が入力済みの520例（新規159例、更新351例、重複例を除外）、男136例、女384例、記入時年齢61±13歳で、診断法、治療法、生活状況について解析し、さらに、前回調査例と比較した。深部静脈血栓症の頻度は、32.1%、急性肺血栓塞栓症の既往は、32.7%であった。労作時の息切れを89.8%に認め、新規例の平均肺動脈圧は46±13 mmHg、肺血管抵抗は、862±428 dyn.s.cm⁻⁵であった。在宅療養や入院中の患者が52%、介助を必要とする患者が25%を占めた。下大静脈フィルターの留置37.3%、肺血栓内膜摘出術例は19.2%であったが、前回調査（42.9%、20.2%）と施行率に差はみられなかった。手術例は、内科治療例に比して、若年で、男性に多く、急性肺血栓塞栓症の既往が多かった。

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（P

PH）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年度および平成19年3月末時点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

PPHに関しては、平成17年10月1日までの、36都道府県（76.6%）より送られてきた匿名化された臨床調査個人票データを対象とした。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年度に行った調査成績と比較検討した（厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班 平成12年度研究報告書 pp196-199, 2001）。また、平成16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。

またこれとは別に、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。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。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

CTEPHに関しては、平成17年3月末時点での治療給付対象CTEPH 611例中記入票が匿名化され入力済みの347例（新規67例、更新280例、年齢 61 ± 13 歳）である。臨床調査個人票記入項目より、重症度、社会活動状況の現状、診断法、治療法の現況について解析し、さらに、平成12年度調査97例（新規94例、更新3例）との比較を行なった。

さらに、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 ± 13 歳）を対象とした。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、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 χ^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は 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（5.9%）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（41.2%）、III度172例（38.5%）、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。

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±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±19.0歳、41.9±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、PGI₂持続静注投与（エポプロステノール）や経口PGI₂投与（ベラプロスト）などのPGI₂製剤が主であったが、肺移植をうけた症例が13例あった。PGI₂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。PGI₂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。

PGI₂持続静注投与を受けている群169例と経口PGI₂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PGI₂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PGI₂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PGI₂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PGI₂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PGI₂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

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±11mmHg、PaO₂は66±13torrであった。平成12年度の報告に比して、NYHA IからII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%、急性肺血栓塞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-JII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。

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±428dyn.s.cm⁻⁵と著明な肺高血圧症を呈した。PaO₂は65±12torr、PaCO₂37±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、PaO₂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。PGI₂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、PGI₂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と思われた。またこれらの薬剤を併用している症例が41例あり、平成16年度の調査では併用例は2例のみであったので、併用例もかなり増加していた。PGI₂持続静注投与を受けている群と経口PGI₂投与

を受けている群との比較では、経口群の方が必ずしも軽症とはいえない結果であり、重症例でも経口薬のみで治療されている症例が少なくないものと思われた。

今回の調査ではPPH患者の平均年齢は46.0±19.6歳であり、平成16年度に行った調査より4.1歳ほど高齢化していた。年齢分布では40歳以上の患者の増加が目立ち、とくに65歳以上の高齢者は69例から147例と倍増していた。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や、高齢で診断される症例が増えていると思われた。

65歳以上の高齢者群の検討では、NYHA機能分類や血漿BNP値、6分間歩行距離は高齢者群が20歳以上50歳未満の若年者群より重症であったにも関わらず、高齢者群ではPGI₂持続静注投与を導入されている症例は5.5%のみであった。PGI₂持続静注療法は煩雑な管理が必要であり、導入したくても現実には導入できない症例が少なくないものと思われる。今後、高齢者のPPHをどのように治療していくか検討が必要と思われる。また在宅で高齢者のPGI₂持続静注療法の管理を支援している体制を確立していく必要があるものと思われる。

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

2) CTEPH臨床個人調査票による解析

臨床調査個人票によるCTEPHの解析結果を要約すると、女性に優位な発症を示していることが明確となり、症状や各種検査所見の異常所見の頻度が明らかとなった。また、非手術例の更新例は、新規例に比して、検査所見が改善傾向を認めた。手術例は、年齢が若く、男性に多いこと、血液ガス所見、NYHA、三尖弁収縮期圧較差、生活状況が内科治療例に比して有意に良好であったが、手術症例の占める割合は、前回調査と不変であった。

問題点としては、第1にわが国の症例が女性に多い点が挙げられる。この傾向は、前回調査よりも顕著であった。この理由として、今回の症例における深部静脈血栓症の頻度は女性で27.2%、男性で45.2%と有意に(P=0.03)に女性に少なく、下肢の腫脹および疼痛の既往も女性38.7%、男性54.1%と有意に(p=0.002)に女性に少なかった。われわれは、わが国の症例には、女性優

位でDVTと関連しないHLA-B*5201や-DBB1*0202と関連する群があることを報告している。今回HLAの検討はされていないが、女性では、DVTと関連しない症例が多いことが明らかになった。

第2に、非手術症例において、更新例で、検査所見の改善がみられる点が挙げられる。慢性例の急性増悪などが登録され、抗凝固療法で改善したこと、重症例が死亡し脱落したこと、も考えられるが、詳細は不明である。

第3に手術例における検査所見、日常生活の改善は明らかであったが、わが国における手術例の頻度の増加がみられないことが挙げられる。非手術例は女性に多く、DVTの頻度も低いことから、手術対象外の末梢型が多かったことも考えられるが、今回の検討に、手術例の頻度が高いことが予測される大阪府、の症例が1例、東京都の症例が6例しか含まれていなかったこと、手術によって症状が改善し、更新しなかったり、更新が認められなかった例があった、ことも考えられる。

第4に平成18年度800例の治療給付対象症例中、平成17-18年度に520例しか厚生労働省に調査票が送付されていないことが問題となったが、今回調査では、東京都の症例も極めて少なかった。多くの治療給付対象疾患、膨大な項目の入力が必要なことも、調査票入力が進まない原因とも考えられる。

さらに、前回報告と同様、現在の個人票による検討では解析しえない非更新症例が手術によって改善したのか死亡したのかが不明である点も問題点として挙げられる。

E. 結論

1) PPH臨床個人調査票による解析

平成17年10月1日までの臨床調査個人票による全国のPPH患者登録数は758人であり、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を算出してみると、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。臨床調査個人票を用いた集計成績は、現在通院もしくは入院中の最新の症例であり、かつ全国をくまなく網羅した調査成績でもあり、その臨床的有用性は高いものと思われた。

平成19年3月末時点で、臨床調査個人票による全国のPPH患者登録数は961人であり、全国平均の有病率は、人口100万人あたり7.52人であった。65歳以上の高齢者の増加が著しかった。高齢者ではPGI₂持続静注を導入

されている症例が少なく、経口薬で治療されている症例が多かった。治療薬の選択肢が増えて、PGI₂持続静注療法やベラプロスト内服に加えて、ボセンタンやシルデナフィンを投与されている症例が増加していた。臨床調査個人票を用いた集計成績は、現在通院もしくは入院中の最新の症例であり、かつ全国を網羅した調査成績でもあり、PPHの実態を把握するのに有用と思われた。

2) CTEPH臨床個人調査票による解析

平成17年10月1日までの臨床調査個人票によるCTEPHの解析結果を要約すると、平成12年度に実施した調査と同様に女性に優位な発症を示していること、明らかな急性肺血栓塞栓症やDVTの既往は少ないものの、突然の呼吸困難や胸痛の既往、下肢の腫脹および疼痛の既往の頻度が高いことが明らかになった。また、手術例の血液ガス、NYHA、日常生活レベルが内科例に比して良いことが明らかになった。問題点としては、第1に611例の治療給付対象症例中、347例しか厚生労働省に調査票が送付されておらず、手術例が21%と少ないことが挙げられる。手術症例が多いと考えられる大阪府の症例等が今回の検討に含まれていないことが手術例の少ない原因とも考えられた。

平成19年3月末時点で、臨床調査個人票による解析により、今後わが国の本症をはじめとする治療給付疾患の診断、治療の妥当性、予後を検討する上で、非更新例の理由、予後などの症例登録システムの確立が必要と考えられる。医師による臨床調査個人票の入力をコンピューター化し登録し、非更新理由を入力することも試みる価値があるのでは、と考えられた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

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

Kono M, Tatsumi K, Saibara T, Nakamura A, Tanabe

N, Takiguchi Y, Kuriyama T. Obstructive sleep apnea syndrome is associated with some components of metabolic syndrome. *Chest*. 131: 1387–92, 2007

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

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

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

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

Tatsumi K, Tanabe N, Takiguchi Y, Kuriyama T. : Vascular endothelial growth factor in obstructive sleep apnea syndrome. *Jpn J Clin Physiol*. 36: 89–94, 2006.

Tanabe N, Amano S, Tatsumi K, Kominami S, Igarashi N, Shimura R, Matsubara H, Kasahara Y, Takiguchi Y, Kuriyama T. : Angiotensin—converting enzyme gene polymorphisms and prognosis in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J*. 70 : 1174–9, 2006.

Shimura R, Tatsumi K, Nakamura A, Kasahara Y, Tanabe N, Takiguchi Y, Kuriyama T. : Fat accumulation, leptin and hypercapnia in obstructive sleep apnea—hypopnea syndrome. *Chest* 127: 543–549, 2005.

Tatsumi K, Kasahara Y, Kurosu K, Tanabe N, Takiguchi Y, Kuriyama T. : Sleep oxygen desaturation and circulating leptin in obstructive sleep apnea—hypopnea syndrome. *Chest* 127: 716–721, 2005.

Hamaoka T, Tatsumi K, Saito Y, Arai Y, Horie Y, Masuyama S, Tanabe N, Takiguchi Y, Ikehira H, Obata T, Sasaki Y, Syuzi Tanada S, Kuriyama T. : Metabolic activity in skeletal muscles of patients with chronic obstructive pulmonary disease studied by 31P—MRS. *Respirology* 10: 164–170, 2005.

Tanabe N, Kimura A, Amano S, Okada O, Kasahara Y, Tatsumi K, Takahashi M, Shibata H, Yasunami M, Kuriyama T. : Association of clinical features with HLA in chronic pulmonary thromboembolism. *Eur Respir J*. 25 :131–8, 2005.

Tatsumi K, Saibara T. : Effects of obstructive sleep apnea syndrome on hepatic steatosis and nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatol Res*. 2005, 33: 100–104.

Fujiwara T, Iyoda A, Hiroshima K, Yusa T, Igarashi N, Tatsumi K, Otsuji M, Sekine Y, Shibuya K, Iizasa T, Saitoh Y, Fujisawa T. Lymphangioliomyomatosis with a giant bulla: report of a case. *Surg Today*. 2005, 35: 247–9.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特になし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業） 分担総合研究報告

睡眠時無呼吸症候群の病態と治療に関する研究

分担研究者 赤柴 恒人

日本大学医学部内科学系睡眠学分野 教授

研究要旨

睡眠時無呼吸症候群(sleep apnea syndrome: SAS)の心機能の評価に血清脳性ナトリウムペプチド(BNP)が有用か否かを検討したが、SAS患者においては関連性が認められず、有用性は低かった。肥満とインスリン抵抗性を基盤とするメタボリック症候群(MS)がSAS患者にどの程度見られるかを比較的多数症例で検討したところ42%と高率にSAS患者においてMSの合併が見られた。Nasal CPAPはSAS治療の第一選択の治療法として有効性、安全性とも確立されているが、その使用法の特殊性のため長期に治療を続けることには困難が伴う。そこで、5年以上の長期にわたってCPAP治療を行っている症例の長期コンプライアンスを調査した。その結果、死亡例が6.2%、継続例75.4%、中止例18.4%と良好なコンプライアンスが得られた。中止の原因はマスクの不快感と上気道症状がほとんどであったが重篤な合併症は認められなかった。

A. 研究目的

睡眠時無呼吸症候群(SAS)は睡眠中に頻回に出現する上気道閉塞の結果、著しいガス交換障害(低酸素血症、高二酸化炭素血症)と断眠による睡眠障害が起こってくる。特に間欠的に出現する著しい低酸素血症は、右心不全だけでなく左心系にも影響を及ぼし心不全を惹起させる可能性がある。SAS患者において高血圧をはじめとする心血管障害の発現頻度が高いことは多くの研究で明らかにされている。そこで、血清の心不全のマーカーとしてBNPがSAS患者の心機能の評価に有用であるか否かを検討することを第一の目的とした(研究1)。

SAS患者の多くは肥満を伴っているため、肥満を基盤として発症するmetabolic syndrome(MS)の頻度は高いと予想される。加えて、近年では睡眠障害そのものが耐糖能異常を助長することが報告されており、SASとMSの関連は大きな注目を集めつつある。そこで、比較的多数のSAS症例においてどの程度の頻度でMSが見られるのかを検討し、さらに、SASの重症度とMS発症の関連を検討することを第二の研究目的とした(研究2)。

Nasal CPAPは、SASの標準治療としてその有効性、

安全性ともすでに確立されている。特に、最近、重症SAS患者の予後を健常者並みに改善することが報告され、その重要性はさらに高まったと言えるであろう。しかし、nasal CPAPは、毎晩鼻マスクを装着し、器機から送られてくる大量の空気を吸入しながら就寝しなければならないという問題点がある。気管支喘息において、有効性が確立されているステロイド薬の吸入療法の長期コンプライアンスが50%という状況を考えれば、CPAP治療を長期に継続させることには困難が伴うと予想される。しかし、これまでの報告では、6か月～2年の成績が報告されているに過ぎず、5年、10年の長期の結果は報告されていない。そこで、CPAP治療の長期コンプライアンスを検討するため5年以上の長期治療の症例を調査することを目的とした(研究3)。

B. 研究方法

研究1

睡眠検査(polysomnography; PSG)によりSASと確定診断された52例のSAS患者の血清BNP値を測定し、BNP値が正常の27例(G1)、BNP値が高値の17例(G2)、BN

Pが高値で顕在的な心血管障害を有する8例(G3)に分けて検討した。PSG上のapnea-hypopnea index(AHI)、arousal index、平均SaO₂、最低SaO₂などのSASの重症度と血清BNP値との関連を検討し、CPAP治療例については、6か月間のnasal CPAP治療後のBNPの変化を検討した。

研究 2

PSGにより確定診断された227例のSAS患者(男209例、女21例)を対象に、肥満度(BMI)、腹囲、血圧、中性脂肪(TG)、HDL-コレステロール値(HDL)、空腹時血糖

値(FBS)を測定した。MSの診断は、腹囲>85cm(男)、>90(女)で、TG>150mg/dlあるいはHDL<40mg/dl、FBS>110mg/dl、血圧>130/85mmHgのうち2項目以上を満たすこととし、SAS患者におけるMSの頻度を検討した。さらに、MS群と非MS群との差異を検討すると共に、耐糖能とSASとの関連についても検討した。

研究 3

1989~2001年の間にPSGをうけ、AHI>20でSASと診断されnasal CPAP治療を導入された315例を対象とした。315例中住所を確認できた290例に対し、CPAP治療の継続の有無を中心としたアンケートを郵送した。返信があったのは182例で回収率は62.5%であった。返信のなかった108例中、13例とは電話で連絡が可能でアンケートを得ることができた。従って、結果が得られたのは195例で最終的な回収率は67.2%であった。回答が得られた195例を本研究の対象として、治療継続の有無、中止の場合はその原因、継続群と中止群の差異、副作用や合併症出現の有無などを統計学的に検討した。また、生存の有無を確認し、死亡例の場合は家族から死亡の原因や状況などを聴取した。

(倫理面への配慮)

研究の遂行にあたっては、研究の目的と意義を十分に説明し被検者のinformed consentを得た。また、アンケート調査にあたっては、純粋に医学的研究であることを伝え、返信がなくてもなんら問題がないことを明記した書類を同時に送付した。

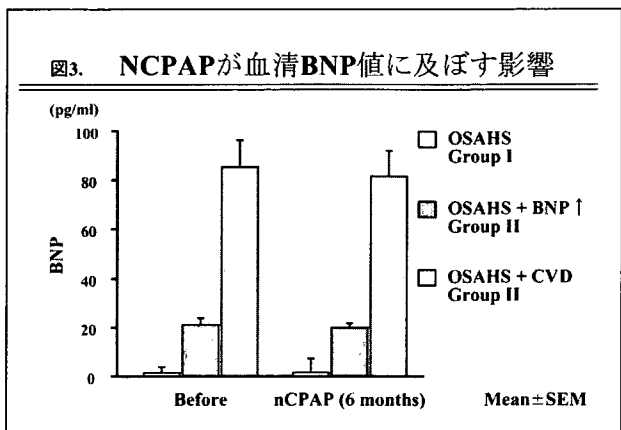
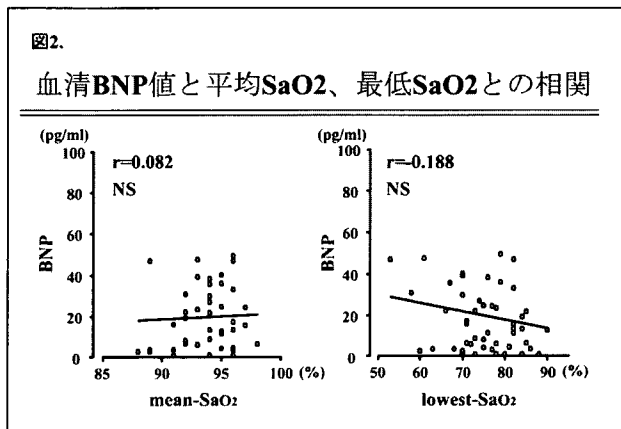
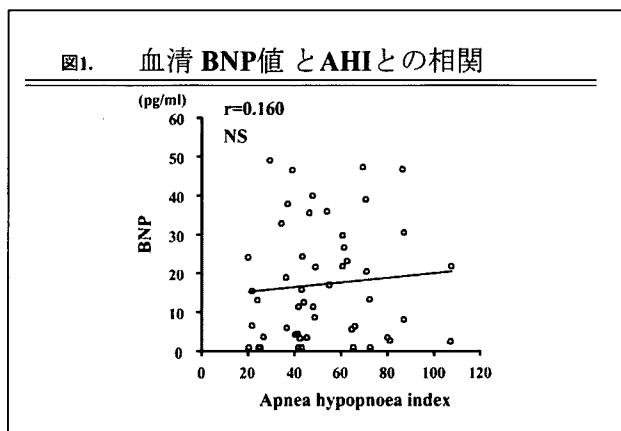
C. 研究結果

研究 1.

対象の57例をBNPの値により3群(G1~3)に分け、年齢、BMI、ESS、及びSASの重症度(AHI、平均SaO₂、最低SaO₂)を比較検討したが、いずれにも有意な差を認めなかった。また、図1.2に示すように、血清BNP値はSASの重症度であるAHIや低酸素状態と相関しなかった。加えて、図3に示すように、6か月間のnasal CPAP治療後も血清BNP値は、3群とも有意な変化を認めなかった。これらの結果から、血清BNP値はSAS患者の心機能の評価には有用でないと考えられた。

研究 2.

表1と2に対象例227例の背景と検査成績を示す。平



均年齢は53.5歳、平均BMIは27.9kg/m²と肥満傾向であり、腹囲の平均は93.4cm、PSGでは平均AHIが50.7と重症のSASが認められ、ESSの平均は9.0±4.7と正常上限であった。血圧は、収縮期圧の平均が134±16 mmHg、拡張期圧の平均が87.6±11.0 mmHgと高値を示した。一般臨床検査では、血算、肝機能に異常を認めなかったが、中性脂肪(TG)は203±38.2 mg/dlと高く、空腹時血糖(FBS)も112±27.3 mg/dlとやや高値であった。

MSは227例中96例(男92例、女4例)(42%)に認められた。表3~4に示すように、MS群は、非MS群に比し、肥満度が強く、OSASが重症で、日中の過眠傾向が強く、血圧が高かった。血液検査では、MS群は、ヘマトクリット、GPT、 γ GTP、TGが有意に高く、HDLが有意に低かった。耐糖能の指標であるFBS、HbA1c、IRIはすべてMS群で高値であった。OSASと耐糖能との関連を検討するために、OSASの重症度(AHI)とFBS、HbA1c、IRIとの相関を検討した。図4に示すように、FBSとHbA1cはAHIと有意な相関を認めなかったが、IRIはAHIと有意な正相関($r=0.36$; $p<0.0001$)を認めた(図5)。MSの発症に関連する因子を検討するために、ロジステック回帰分析を行い、MSの発症と各々の因子のオッズ比を算出したが、いずれの因子も有意な関連が認められなかった。

研究 3.

検討対象となった195例中男性187例、女性8例で平均年齢は51.2歳であった。Body mass index(BMI)の平均は29.3 kg/m²、PSG上のapnea-hypopnea index(AHI)の平均は62.3、最低SaO₂の平均は66.0%であった。眠気の指標であるEpworth sleepiness scale(ESS)¹¹⁾は平均11.8であった。表5に送付したアンケートの内容を示す。回収された195例の回答のまとめを図6に示す。死亡が確認できたのは12例(6.2%)で、その内訳は表6に示すように、悪性腫瘍が3例、急性心筋梗塞が3例、脳出血が2例、突然死2例、不明2例であった。

5年以上にわたってNCPAPを継続していると答えたのは147例(75.4%)で、中止例は36例(18.4%)であった。継続例147例中115例(78.2%)は、ほぼ毎晩5時間以上使用しているregular userであった。継続群と中止群のbaseline characteristicsの比較検討を表7に示す。両群間において、年齢、肥満度、SASの重症度、眠気の程度とも有意な差を認めなかった。NCPAPを中止した理由は、図7に示すように、鼻マスクの不快感が44.4%と最も多く、次いで、減量による自覚症状の改善、鼻・喉な

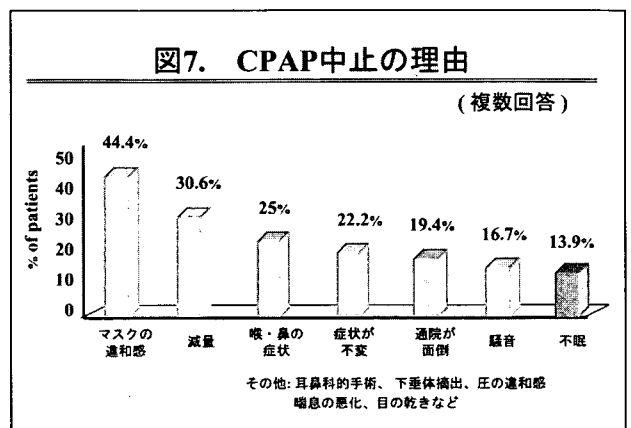
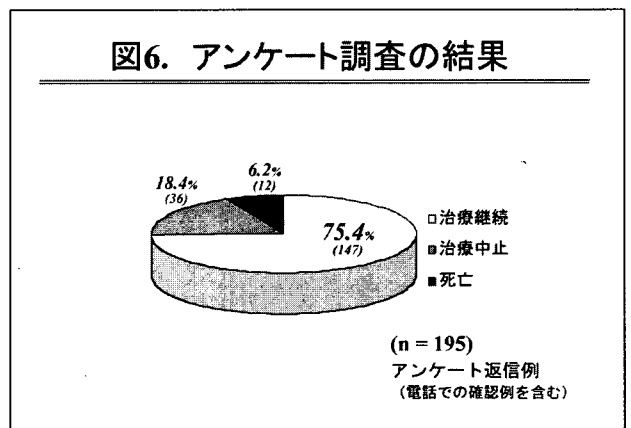
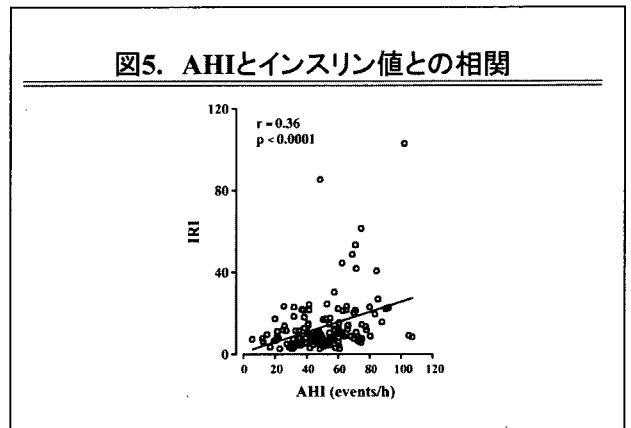
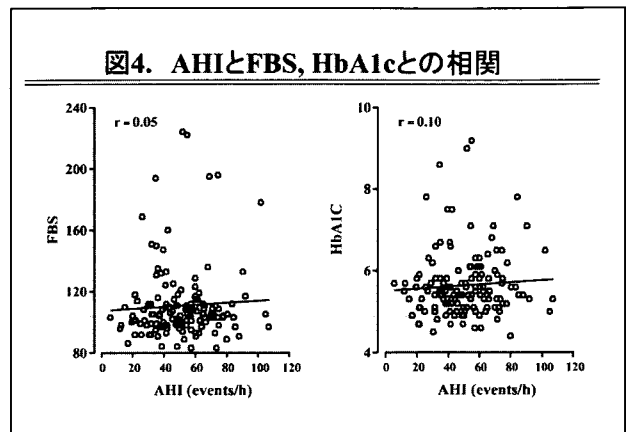


図8. CPAP治療の副作用

(複数回答)

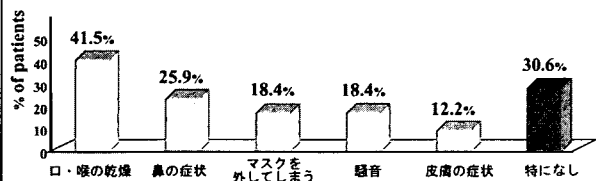


表1. 対象の背景(1)

| Case (M : F) | 227 (206 : 21) | |
|--------------------------|----------------|-------------------|
| Age | 53.5 ± 12.9 | years |
| Height | 167.5 ± 7.8 | cm |
| Weight | 79.0 ± 16.5 | kg |
| NC | 41.3 ± 6.7 | cm |
| Waist (cm) | 93.4 ± 14.1 | cm |
| BMI (kg/m ²) | 27.9 ± 4.9 | kg/m ² |
| AHI (events/h) | 50.7 ± 20.0 | events/h |
| Arousal index | 40.7 ± 21.2 | events/h |
| mean SaO ₂ | 93.1 ± 3.1 | % |
| lowest SaO ₂ | 73.1 ± 10.1 | % |
| ESS | 9.0 ± 4.7 | |

表2. 対象の背景(2)

| | |
|------------|--------------------------|
| B.P. (S/D) | 134.0 ± 16.0/87.6 ± 11.0 |
| Hb | 14.9 ± 2.6 |
| WBC | 6684 ± 2038 |
| Plate | 249.2 ± 63.2 |
| GOI | 28.0 ± 20.4 |
| GPT | 35.4 ± 29.6 |
| LDH | 186.8 ± 39.8 |
| ALP | 227.6 ± 62.9 |
| γGTP | 66.8 ± 61.4 |
| TC | 203.1 ± 38.2 |
| HDL | 48.0 ± 11.5 |
| LDL | 116.7 ± 37.5 |
| TG | 203.0 ± 38.2 |
| FBS | 112.0 ± 27.3 |
| HbA1C | 5.7 ± 0.9 |
| IRI | 13.3 ± 13.7 |

表3. MS群と非MS群の比較 (1)

| | MS | non-MS | P value |
|--------------------------|------------------|---------------------|----------|
| Number (M : F) | 96 (92 : 4)(42%) | 131 (114 : 17)(58%) | |
| Age | 52.4 ± 11.9 | 54.4 ± 13.5 | NS |
| Height | 170.0 ± 6.3 | 167.5 ± 8.3 | < 0.0001 |
| Weight | 84.6 ± 15.6 | 74.8 ± 16.0 | < 0.0001 |
| NC | 42.6 ± 7.2 | 40.4 ± 6.2 | < 0.05 |
| Waist (cm) | 96.6 ± 12.7 | 91.1 ± 14.7 | < 0.005 |
| BMI (kg/m ²) | 29.1 ± 4.7 | 27.1 ± 4.9 | < 0.002 |
| AHI (events/h) | 54.6 ± 20.2 | 47.8 ± 19.9 | < 0.02 |
| Arousal index | 45.2 ± 22.5 | 37.4 ± 19.8 | < 0.01 |
| Mean-SaO ₂ | 92.4 ± 3.1 | 93.6 ± 3.0 | < 0.01 |
| Lowest-SaO ₂ | 72.1 ± 10.7 | 73.8 ± 9.7 | NS |
| ESS | 9.7 ± 4.5 | 8.4 ± 4.7 | < 0.05 |

ど上気道症状、症状が改善しないためなどであった。NCPAP治療の副作用、合併症は図8に示すように、口、喉の乾燥、鼻症状など上気道症状が7割近くを占めた。他に、器械の騒音、皮膚症状などが認められたが、全く問題がない例も3割に認められた。

D. 考察

心室への圧・容量負荷や心室壁の過伸展は、心筋からのBNP産生・分泌亢進に最も重要な刺激因子となる。咽頭気道閉塞時には、胸腔内圧は著しく陰圧となり、静脈還流量の増加から右心前負荷が増加し、左心後負荷も増大するため、結果として心筋酸素需要が増大する。咽頭気道閉塞に類似するMueller法による観察においても、心室壁運動の有意な変化を認めた報告もあり、OSASの基本病態がBNPの産生・分泌亢進に潜在的に関与するものと考えられる。しかし、中等症以上のOSAS症例において、その重症度と血清BNP値との関連を検討したところ、AHIと血清BNP値とは有意な関連を認めず、また平均最低SaO₂が74%と反復する著しい低酸素状態が生じていたにもかかわらず、酸素レベルの低下の度合いと血清BNP値との有意な関連も認めず、OSASの基本病態がBNPの産生・分泌亢進に直接的に関与しないと考えられた。

肥満とインスリン抵抗性をベースとするMSの概念が近年急速に広まり、動脈硬化性心疾患を惹起する重要な病態であることが認識されつつある。SAS患者の多くは肥満しているため、当然、MSの発症頻度は高くなると考えられるが、SASとMSとの関連を検討した研究は未だ少ない。Caughlinらは、61例の男性SAS患者と健常者を比較し、健常群では35%しかMSが認められなかったのに対し、SAS群では87%と高率にMSが認められたことを報告した。彼等の対象例の平均BMIは、35.8 kg/m²とわが国のSAS患者と比較すると異常に高いため、我々の成績と単純に比較できないが、欧米ではSAS患者のほとんどはMSを合併していると考えてもよいかもしれない。わが国からは、Sasanabeらが、約800例を対象として健常コントロールとの比較を報告している。それによると、健常者のMSの合併率が男性で22.0%、女性で6.7%であったのに対し、SAS群では、男性で49.5%、女性で32.0%と有意に高かったと報告されている。これらの数字は、今回の我々の成績とほぼ同様 (49.5% vs 42%) で、日本人男性のSAS患者においては、約半数近くがMSを合併していると考えられる。これらの結果を勘案する

と、日本人のSAS患者は、欧米人ほどの肥満ではないため、MSの合併率は欧米人程高くはないが、それでも半数近くにMSの合併が認められ、SAS患者の予後に影響を及ぼす可能性があると考えられる。

SAS患者の多くが肥満を伴っているため、肥満とインスリン抵抗性を基盤とするMSの合併が多くなることは当然であろう。しかし、近年、肥満とは独立して、SASそのものがインスリン抵抗性を惹起する可能性が示唆されている。Ipらは、185例のSAS患者と85人の非SAS例を比較し、SAS患者では、インスリン値、インスリン抵抗性の指標であるHOMA indexが有意に高いだけでなく、BMIと同様にAHIやdesaturationの程度がインスリン抵抗性に関与することを認め、SAS自体がインスリンの抵抗性を0.5%増大させると報告した。また、Punjubiらは、糖尿病や冠動脈疾患のない一般人150人を対象とし、AHI<5、5<AHI<20、20<AHI<40、40<AHIの4群に分け、FBSとインスリン値、HOMA indexを検討したところ、AHIが高くなる程、BMI、FBS、HOMAとも上昇したが、ここでBMIを補正してもなおAHIはFBSやインスリン抵抗性と有意に関連したと報告した。さらに、米国の大規模研究では、2656人の一般人を対象にして、SASの重症度(AHIとdesaturationの程度)と負荷試験2時間後の血糖値を検討したところ、SASの重症度は、BMIや腹囲とは独立して血糖値と関連した。これらの成績は、SASが肥満とは無関係にインスリン抵抗性と関連することを表わしている。我々の成績では、AHIがインスリン値とのみ有意に相関したが、FBSやHbA1cとは関連せず、この結果だけでは両者の関連を疑うことは困難であった。以上のようにSAS自体がインスリン抵抗性をもたらしている可能性は高いと考えられるが、その下流にあるMSとも直接的に関連し、MSの発症リスクになりうるか否かについては、いまだ必ずしも明らかとはなっていない。本研究でも、MS発症に関与すると考えられた指標を用いてロジスティック回帰分析を行ったが、有意な指標は特定されなかった。これは、我々の対象例数が200例前後と少なかったためと考えられ、今後は、施設毎の検討ではなく米国のSleep Heart Health Studyのように他施設合同の大規模な研究が必要であると思われる。

Nasal CPAPは、1981年にSullivanらによりOSAS治療にはじめて導入されて以来、全世界的に応用され現在ではOSAS治療の第一選択とされている。本治療法の有効性はrandomized controlled trialにおいても立証されており、さらに最近では、重症のOSAS患者の予後を改善することが明らかとなっている。しかし、本法の特殊

表4. MS群と非MS群との比較 (2)

| | MS | non-MS | P value |
|------------|--------------------------|-------------------------|---------|
| B.P. (S/D) | 139.9 ± 15.7/92.7 ± 11.2 | 129.5 ± 14.8/83.8 ± 9.2 | <0.0001 |
| Hb | 15.5 ± 3.4 | 14.5 ± 1.6 | <0.01 |
| WBC | 7130 ± 2027 | 6365 ± 1993 | NS |
| Plate | 252.5 ± 62.7 | 246.9 ± 63.7 | NS |
| GOT | 30.8 ± 27.0 | 25.9 ± 13.5 | NS |
| GPT | 42.4 ± 35.4 | 30.4 ± 23.5 | <0.005 |
| LDH | 186.5 ± 43.0 | 187.1 ± 37.5 | NS |
| ALP | 228.3 ± 66.3 | 227.1 ± 60.5 | NS |
| γGTP | 78.1 ± 70.9 | 58.4 ± 52.0 | <0.02 |
| TC | 207.5 ± 42.3 | 199.9 ± 34.8 | NS |
| HDL | 45.0 ± 10.0 | 50.1 ± 12.1 | <0.005 |
| LDL | 117.0 ± 44.3 | 116.6 ± 32.1 | NS |
| TG | 229.3 ± 70.2 | 161.6 ± 51.8 | <0.01 |
| FBS | 118.7 ± 29.7 | 107.0 ± 24.3 | <0.01 |
| HbA1C | 5.9 ± 0.9 | 5.5 ± 0.8 | <0.01 |
| IRI | 17.2 ± 18.7 | 10.2 ± 6.0 | <0.002 |

表5. アンケート表

CPAP治療は続けていますか？
a. はい b. いいえ (→「いいえ」と答えた方は次の質問2へお進みください。)

質問1. はいと答えた方のみお答えください。
①どのくらいの頻度でCPAPを使用していますか？
②回あたりのCPAPの使用時間をお答えください。
③CPAP治療の副作用についてお答えください。
④CPAP治療開始後に発症・増悪した疾患はありますか？
⑤CPAP治療中におこったこと、症状などで困っていることがあったらお答えください。
⑥CPAPの効果に満足していますか？
⑦体重は減りましたか？
⑧CPAPの治療費は高いと思いますか？
⑨CPAP機器の問題点はありますか？
⑩今後のCPAP治療の継続についてどう考えていますか？

質問2. いいえと答えた方のみお答えください。
①治療はどれくらいで中止にしましたか？
②CPAP治療を中止にした理由をお答えください。
③CPAP治療中止後はどうしましたか？

表6. 死亡例の患者背景

| Patient | Age | BMI | AHI | PaO ₂ | PaCO ₂ | Therapeutic pressure | Death |
|---------|-----|------|------|------------------|-------------------|----------------------|---------------------|
| O.Y. □ | 42 | 58.1 | 47.0 | 62.0 | 48.0 | 15 | Cerebral hemorrhage |
| Y.S. * | 60 | 29.3 | 113 | 86.0 | 42.0 | 15 | Sudden death |
| S.K. | 59 | 25.5 | 55.0 | 63.6 | 43.9 | 12 | Lung cancer |
| Y.M. | 50 | 39.1 | 75.0 | 67.6 | 43.1 | 17 | Unknown |
| H.L. □ | 54 | 44.9 | 74.9 | 60.9 | 61.9 | 20 | Sudden death |
| S.T. | 61 | 33.6 | 85.2 | 80.5 | 42.2 | 9 | AMI |
| T.L. | 49 | 29.8 | 72.8 | 72.4 | 45.3 | 11 | Cerebral infarction |
| H.G. □ | 50 | 31.2 | 65.7 | 74.8 | 45.2 | 9 | Lung cancer |
| Y.S. * | 66 | 30.9 | 61.3 | 85.7 | 43.7 | 9 | Lung cancer |
| T.O. | 54 | 26.5 | 67.1 | 70.7 | 49.6 | 10 | AMI |
| H.Y. | 75 | 24.8 | 78.6 | 84.2 | 43.2 | 10 | AMI |
| M.F. | 58 | 32.1 | 51.0 | 78.0 | 41.0 | 7.5 | unknown |

□: Obesity hypoventilation syndrome (OHS) * : Noncompliant

表7. 継続例と中止例の背景因子の比較

| n | Mean ± SD | |
|------------------------------|-------------|--------------|
| | Compliant | Noncompliant |
| Sex, M:F | 147 | 36 |
| Age, yrs | 51.0 ± 11.8 | 50.4 ± 10.3 |
| BMI, kg/m ² | 28.7 ± 4.5 | 29.1 ± 4.4 |
| AHI, /hour | 61.0 ± 24.8 | 65.2 ± 19.7 |
| Lowest SaO ₂ , % | 65.9 ± 9.6 | 65.9 ± 9.2 |
| Pressure, cmH ₂ O | 9.8 ± 2.6 | 10.7 ± 2.6 |
| PaO ₂ , mmHg | 77.9 ± 12.9 | 77.1 ± 13.9 |
| PaCO ₂ , mmHg | 44.1 ± 5.3 | 42.1 ± 7.5 |
| ESS, point | 11.6 ± 4.8 | 12.8 ± 4.3 |

BMI: body mass index. AHI: apnea hypopnea index.
ESS: Epworth sleepiness scale

性を考えると、この治療法を永続的に継続することにはかなりの困難を伴うと考えられる。どんなに優れた治療法でも、それが適切に行われなければ意味がない。例えば、気管支喘息治療の第一選択とされるステロイドの吸入療法の治療コンプライアンスは50%にすぎないとされている。NCPAPは吸入療法と比較しても患者には負担の大きい治療法であり、長期コンプライアンスの低下が懸念される。しかし、これまでのNCPAPの長期コンプライアンスを検討した報告では、せいぜい6か月から3年前後であり、5年、10年の報告は未だ見当たらない。特に若年者においては治療を5年、10年にわたって継続する必要があり、長期治療の実態を調査することは意義があると考えられる。本研究では290例の5年以上（5～15年）の使用例について調査を行い、195例から回答を得た。回収率は67%であり十分評価に耐えうる成績と考えられる。その結果は147例(75.4%)が5年以上にわたって治療を継続していた。これまでのコンプライアンスを検討した報告では180～874日間で69～95%と報告されており、これらと比較しても75.4%という数字は比較的良好と考えられる。しかも、満足度については、十分満足と満足を合わせると90%近くがその効果に満足しているという結果であった。使用されているCPAPの平均圧力は 10.1 ± 2.7 cmH₂Oであり、この圧力をうみだす空気の流量は毎分40Lにも達するはずである。この大量の空気を吸入することの不快感は想像に難くないが、現実にはほとんどの症例で、その効果に満足しているという結果が得られた。

E. 結 論

OSASの病態生理を検討するために、まず血清BNP値がOSAS患者の循環動態を反映するか否かを検討したが、BNP値はOSASの重症度、循環動態の指標のどれとも関連せず、また、nasal CPAP治療によっても有意な変化を認めなかったため、BNP値はOSASの循環動態の評価に有用ではなかった。

MSとOSASとの関連については、比較的多数例を対象として検討したが、約半数のOSAS患者にMSが合併しており、健常者に比し高頻度にMSを合併する可能性が示唆された。インスリン値は、OSASの重症度の指標であるAHIと有意に相関したため、OSAS自体がMSの発症に関与する可能性が示唆された。

Nasal CPAP治療の長期コンプライアンス（5年以上）を195例で検討したところ、75%が治療を継続していた。

死亡例は6%、治療中止例は18%であり、厄介な治療にもかかわらず長期コンプライアンスは比較的良好と考えられた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Yoshitaka Kaneita, Takashi Ohida, Makoto Uchiyama, Shinji Takemura, Kazuo Kawahara, Eise Yakoyama, Takeo Miyake, Satoru Harano, Kenshu Suzuki, Yuko Yagi, Akiyo Kaneko, Takako Tsutsui, Tsuneto Akashiba: Excessive daytime sleepiness among the Japanese general Population. *Journal of Epidemiology* 15: 1-8, 2005
- Seiji Kawahara, Tsuneto Akashiba, Toshiki Akahoshi, Takashi Horie: Nasal CPAP improves quality of life and lessens depressive symptom in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Internal Medicine* 44: 422-427, 2005
- Tsuneto Akashiba, Toshiki Akahoshi, Seiji Kawahara, Toru Majima, Takashi Horie: Effects of long-term nasal continuous positive airway pressure (CPAP) on C-reactive protein (CRP) in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). *Internal Medicine* 44: 899-900, 2005
- 赤柴恒人: 睡眠時無呼吸症候群の病態と治療。東京内科医会会誌 21: 10-17 2005
- 赤柴恒人: 「成人の睡眠時無呼吸症候群: 診断と治療のためのガイドライン」のポイント。日本医事新報 4248: 1-6 2005
- 赤柴恒人: 睡眠時無呼吸症候群の診断と展望。Clinical Practice 8: 827-832 2005
- Tsuneto Akashiba, Toshiki Akahoshi, Seiji Kawahara, Akihito Uematsu, Kazuhito Katsura, Shigeru Sakurai, Akira Murata, Hiroki Sakakibara, Kazuo Chin, Wataru Hida, Horoshi Nakamura: Clinical Characteristics of obesity-hypoventilation syndrome in Japan: a Multi-center study. *Internal Medicine* 45: 1121-1125, 2006
- 赤柴恒人: 睡眠時無呼吸症候群の診断と治療。THE

LUNG perspective 14(2): 150-155 2006

- 赤柴恒人：睡眠時無呼吸症候群：診断と治療のためのガイドライン。呼吸器科 9(3): 218-224 2006
- 赤柴恒人、川原誠司、赤星俊樹：睡眠呼吸障害の治療指針。medicina 44(7): 1320-1323 2007
- 赤星俊樹、高橋典明、辻野一郎、植松昭人、川原誠司、服部知洋、赤柴恒人：閉塞型睡眠時無呼吸低呼吸症候群。睡眠医療 3: 19-25 2007
- 赤柴恒人：睡眠時無呼吸症候群患者の予後。呼吸と循環 55: 789-792 2007

学会発表

- 赤星俊樹、赤柴恒人、堀江孝至：閉塞型睡眠時無呼吸症候群(OSAS)の発症と病態：治療的展望を見据えて。上気道閉塞の機序：機能的因子(神経筋代償機構)第45回日本呼吸器学会講演会 幕張 2005年 4月
- 赤柴恒人：在宅酸素療法と睡眠呼吸障害(呼吸ケアカンファランス)第45回日本呼吸器学会総会 幕張 2005年 4月
- 赤柴恒人：成人のSAS・診断と治療のためのガイドライン(シンポジウム：睡眠時無呼吸症候群治療指針とpost-CPAP療法 第30回日本睡眠学会 宇都宮 2005年 6月
- Kenichi Nagaoka, Toshiki Akahoshi, Seiji Kawahara, Toru Majima, Tsuneto Akashiba, Takashi Horie. Brain natriuretic peptide levels in the obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. European Respiratory Society, Copenhagen 2005 9月
- 岡本直樹、川原誠司、赤星俊樹、永岡賢一、植松昭人、野村奈津子、桂一仁、馬島徹、赤柴恒人：閉塞型睡眠時無呼吸症候群患者におけるCPAP適正圧の予測因子の検討。第46回日本呼吸器学会講演会 東京 2006年 6月
- Akihito Uematsu, Toshiki Akahoshi, Naoki Okamoto, Kengo Hayashi, Kenji, Nagaoka, Natsuko Nomura, Seiji Kawahara, Kazuhito Katsura, Tsuneto Akashiba. Prevalence of metabolic syndrome in severe patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome in Japan Asian-Pacific Society of Respiriology Kyoto 2006年12月
- 川原誠司、赤星俊樹、赤柴恒人：長期CPAP症例における問題点の検討

第47回日本呼吸器学会講演会 東京 2007年 5月

- 赤星俊樹、川原誠司、赤柴恒人：睡眠時無呼吸症候群と代謝機能異常 第32回日本睡眠学会 東京 2007年 11月
- 植松昭仁、野村奈津子、伊芸孔明、岡本直樹、清藤晃司、川原誠司、服部知洋、赤星俊樹、桂一仁、赤柴恒人：長期CPAP症例におけるコンプライアンスと問題点の検討。第17回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会 東京 2007年11月

H. 知的所有権の出願・取得状況

特になし。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業） 分担総合研究報告

[COPDに関する研究]

- a : 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
- b : COPD患者における体格と気腫化病変の関連、
- c : klotho遺伝子欠損肺気腫モデルマウスの肺機能による検討
- d : 「COPDにおける気腫病変と椎体骨密度との関係—胸部CT画像による検討—」

[睡眠障害・呼吸管理に関する研究]

- e : 閉塞型無呼吸症候群患者における酸化ストレス指標としてのチオレドキシシン及びアイポネクチン
- f : 1歳未満症例を含む臓器移植後小児例に対するNPPVの有効性の検討
- g : 「閉塞型睡眠時無呼吸と持続陽圧呼吸の血小板凝集への効果の検討」

分担研究者 三嶋 理晃

京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学 教授

研究要旨

- a. 当施設にて行われた胸部CT画像と呼吸機能検査を解析し、気道病変、肺気腫病変、呼吸機能の経年的評価を行った。FEV₁の経年変化量はWA%(気道壁厚の気道断面積比)の経年変化量と負の相関を認めたが($r = -0.459$, $p = 0.003$)、FEV₁の経年変化量とLAA%(低吸収領域の肺野面積比)の経年変化量とは有意な相関を認めなかった。気道病変の程度を示すWA%の経年変化量と、FEV₁の経年変化量は負の相関関係を認めた($r = -0.459$, $p = 0.003$)。研究では、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。
- b. 体格がCOPDの病態に影響を及ぼすとの仮説をたて検討を行った。その結果、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た。また、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、これまで私共が提唱してきた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。
- c. Klothoマウス肺の機能解析を行い、Klotho蛋白の欠損による機能的変化を検討した。病理所見において、現在まで報告したように、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。
- d. COPD患者における骨粗鬆症の要因としては、体格指数(BMI)、一秒量(FEV₁)、喫煙、動脈血酸素分圧(PaO₂)などが知られているが、肺気腫病変の程度と骨粗鬆症との関係は明らかにされていない。本研究では胸部CT画像を解析し、両者の関係を定量的に評価した。男性COPD患者65例を対象として、呼吸機能検査および胸部CT検査を施行した。CT画像解析により、肺野に占める低吸収領域の割合(LAA%)、椎体(胸椎、腰椎)のCT値を求めた。胸椎のCT値は、腰椎のCT値と良好な相関を示した。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

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。

- e. 閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (Obstructive sleep apnea syndrome: OSAS) による低酸素、低酸素からの回復は酸化ストレスとなり、脳心血管障害の要因になると考えられるようになってきた。また酸化ストレスはメタボリックシンドロームの病態の中心となる内臓脂肪細胞の内分泌機能にもかかわっている可能性があり、OSAS患者のメタボリックシンドロームの有病率が高いことが報告されている。酸化ストレスマーカーとしてチオレドキシン (Thioredoxin: TRX)、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をOSAS患者において測定した。OSAS患者のTRXは健常者に比べ有意に高値でありアディポネクチンは低値であった。経鼻持続陽圧療法 (nasal continuous positive airway pressure: nCPAP) にてTRXは減少し、アディポネクチンは増加した。OSAS患者における酸化ストレスの指標およびnCPAPの効果判定にTRXは有用である。
- f. 臓器移植後含めた免疫不全状態下の肺合併症の予防と治療は予後に関わる重要な問題である。免疫不全下の非侵襲的陽圧換気 (NPPV) 療法の有効性は認められているが、小児例に関する検討はほとんどみられない。102例の小児生体肝移植後に1歳未満5例を含む15人に(無気肺、高二酸化炭素血症、低酸素血症、肺炎、大量胸水、抜管後呼吸不全治療のために)数種類の小児用マスクを使用してNPPVが施行された。2歳未満の小児例ではTモードで治療可能であった。6人の高二酸化炭素血症患者のPaCO₂は使用前平均56.9Torrから使用後48時間以内に41.5Torrに低下した(P=0.028)。2名は肺合併症以外で死亡したが、他の13例では諸種の肺合併症の治療にNPPVは有効であった。臓器移植後の小児例の肺合併症の治療にNPPV療法は使用可能で且つ有効であった。
- g. 閉塞型睡眠時無呼吸 (OSA) は、心血管疾患発症の危険因子であるが、その機序は明らかではない。OSAにおいて心血管障害の原因となる血小板凝集能を測定した。124人のOSA患者と健常人に対し、夜間3%ODI (酸素飽和度低下指数) を測定し、血小板凝集能をADP付加法とコラーゲン付加法にて測定検討した。nCPAP治療開始4日、30日、90日後の血小板凝集能を23人の患者に関して追跡した。中～重症OSA患者はADP付加血小板凝集能が亢進しており(p=0.029)、多変量解析では3%ODIが有意に凝集能に寄与していた(p=0.013)。また、喫煙、高血圧、糖尿病、高脂血症の心血管疾患危険因子のある59人の患者の多変量解析では、3%ODIが血小板凝集への強く有意な寄与因子であり(p<0.01)、SpO₂が90%未満になる時間比率は有意な因子ではなかった。nCPAP治療開始後、ADP付加血小板凝集は30日後では一時的に有意に悪化し(p=0.035)、90日後では改善回復した。OSA患者では血小板凝集能が亢進しており、その機序には間欠的低酸素と再酸素化の程度が有意に関与していることを示した。

A. 研究目的

- a. 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者の気流閉塞は気道病変と肺実質の破壊によるものとされている¹⁾。胸部CT画像は気道病変と肺気腫病変の両方を評価できる有用な検査であり、胸部CT上の評価項目は呼吸機能との相関があることも知られている^{2), 3)}。またCOPD患者の気流閉塞は通常進行性であり、横断的な評価だけではなく経時的に評価することも重要である。呼吸機能の経時的変化^{4) - 6)}および肺気腫病変の経時的変化⁷⁾についてはすでに報告がなされているが、気道病変の経時的変化は明らかにされていない。そこで本研究では当施設にて行われた胸部CT画像と呼吸機能検査を解析し、気道病変、肺気腫病変、呼吸機能の経年的評価を行った。
- b. 近年COPDは全身性疾患であるとの認識が高まっており、COPD患者には痩せが認められることが知られている。古典的に "pink-puffer" と称される気腫病変が優位なCOPD患者では痩せの傾向が強いことが知られて

いたが、それに関する検証はこれまでにはない。今回私共は、体格がCOPDの病態に影響を及ぼすとの仮説をたて検討を行った。

c. Klothoマウスは、Klotho蛋白の欠損により、ヒトの老化と類似した表現型を離乳後より呈する。肺においては気腫性病変を有し、肺気腫モデルマウスとして期待される。私共は、Klothoマウスにおける肺気腫病変およびその形成過程について形態学的アプローチにより検討し報告してきた。今回マウス肺の機能解析を行い、Klotho蛋白の欠損による機能的変化を検討した。

d. 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) は、肺疾患としてだけでなく、肺外の異常をきたす全身性疾患としても知られ、骨粗鬆症はその代表的なものの一つである。COPD患者における骨粗鬆症の要因としては、体格指数 (BMI)、一秒量 (FEV₁)、喫煙、動脈血酸素分圧 (PaO₂) などが知られているが、肺気腫病変の程度と骨粗鬆症との関係は明らかにされていない。本研究では胸部CT画像を解析し、両者の関係を定量的に評価した。

e. 血中TRXとアディポネクチンを測定し、OSAS患者における酸化ストレス無とメタボリックシンドロームへの影響およびnCPAPの治療効果を明らかにする。

f. 肝移植後呼吸器合併症を併発した乳幼児を含む小児に対するNPPVの有効性を検討する。

g. 閉塞型睡眠時無呼吸(OSA)は、心血管疾患発症の危険因子であるが、その機序は明らかではない。OSAにおいて心血管障害の原因となる血小板凝集能を測定した。

B. 研究方法

a. 京大病院通院中の男性COPD患者83例を対象とした。呼吸機能検査および胸部CT撮影を年1回4年間計5回に涉って行い評価を行った。気道病変の評価項目として、当施設からの既報に基づき気管支壁厚(T)、気管支壁面積の気道全体に対する割合(WA%)、気道径(D)に対する気道壁厚の割合(T/D比)を求めた。従来、気道病変の評価は、右B¹気管支を用いて行っていたが、今回の研究では両側下葉の区域気管支(B⁸、B⁹、B¹⁰)のうち、研究開始時と終了時を含めた少なくとも3回以上同一部位で測定できた気管支を用いて気道病変の評価を行った。下葉の区域気管支でも右B¹気管支と同様の評価ができることを確認するため、あらかじめ右B¹気管支と下葉の区域気管支を用いて両部位でのWA%を比較検討した上で、下葉区域気管支を用いて経時の変化を解析した。肺気腫病変の評価は当施設での既報に基づき各症例について上中下肺野3スライスずつを解析対象とし、CT画像上の肺野全体に閉める肺野低吸収領域の割合(percentage of the low attenuation area;LAA%、閾値-960HU)を評価項目として用いた。なお、経年変化量は各測定項目を時間に対してプロットし、直線回帰をして算出した。

b. 対象：当科外来を受診し、GOLDの診断基準に基づいてCOPDと診断された201名の男性COPD患者を対象とした。対象者は総て肺機能検査と胸部単純CT撮影を行った。体表面積(BSA)とbody mass index (BMI)、肺機能検査(PFT)を測定した。気腫性病変の評価：LAAは当施設の既報に基づき、既報のソフトウェアを用いてHRCTデータの上中下肺野3スライスずつを解析した。気腫性病変はCT画像上の肺野全体に占める低吸収領域の割合(LAA%、閾値-960HU)で示した。気道病変の評価は当施設の既報に基づき、既報のソフトウェアを用いて右肺尖枝(B¹)の気管支壁を測定した。気管支壁厚は気管支壁面の気道全体に対する割合(WA%)で示

した。

c. 実験に際しては、Klotho遺伝子ノックアウトマウス(KL(D+))、野生型マウス(C57BL6/J, WT(D+))を使用した。各群を普通餌(D+)、ビタミンD欠乏餌(D-) (各n=5)にて育成し、第7週齢における病理的变化と肺機能を比較した。最初に、FOT (Forced oscillatory technique) を用いて肺機能を測定した。0.125Hzから20 Hzのランダムな周波数である17の正弦波を負荷し、respiratory impedance (Zrs)を得た。さらに、測定時のPEEP値を0.1kPaから0.7kPaに4段階に設定した。以下に示すConstant-phase modelにフィッティングさせ、各指標を得た。

$$Zrs = R + i2\pi f + (G - iH) / (2\pi f)^\alpha \dots (1)$$

$$\alpha = (2/\pi) \arctan(H/G)$$

R: airway resistance

I: airway gas inertance

G: tissue damping

H: tissue elastance

次に、最大吸気位から段階的排気を行い、quasi-static pressure-volume曲線のプロットを行った。最大吸気位(V_{max})よりFRCレベルの吸気位(V₀)に対し、Salazar-Knowles equation から、shape parameterであるk値を求めた。

$$V = V_{max} - (V_{max} - V_0)e^{-kP} \dots (2)$$

今回の検討において、より末梢気道の成分を反映させるため、TLCより50%TLC位までのParameterを使用した。

d. 男性COPD患者65例を対象として、呼吸機能検査および胸部CT検査を施行した。CT画像解析により、肺野に占める低吸収領域の割合(LAA%)、椎体(胸椎、腰椎)のCT値を求めた。

e. OSAS患者27名のnCPAP治療前と治療後1ヶ月に朝絶食採血し、さらに11名の健常者とも比べた。TRX、アディポネクチン、炎症マーカーとして高感度CRP、IL-6などを検討した。

f. 102例の小児生体肝移植後に1歳未満5例を含む15人に(無気肺、高二酸化炭素血症、低酸素血症、肺炎、大量胸水、抜管後呼吸不全治療のために)数種類の小児用マスクを使用しNPPVが施行された。

g. 124人のOSA患者と健常人に対し、夜間3%ODI(酸素飽和度低下指数)を測定し、血小板凝集能をADP付加法とコラーゲン付加法にて測定検討した。nCPAP治療開始4日、30日、90日後の血小板凝集能を23人の患者に関して追跡した。

C. 結果

- a. 対象症例のうち67例において下葉区域気管支と右B¹の比較が可能であった。両区域気管支のWA%は良好な相関関係 ($r = 0.680$, $p < 0.001$)を認め、下葉区域気管支でも同様の気道評価が可能であることが確認された。4年間に涉り同一部位で下葉区域気管支を測定可能であった症例は、38例であった。表1に患者背景、表2に肺機能およびCT測定項目の経年変化を示す。本研究の対象例では一秒量(FEV₁)は年12mlずつの低下を認めた。LAA%の経年変化量は肺活量(VC)、FEV₁、一秒率(FEV₁/FVC)、予測一秒量に対する一秒量の比率(%FEV₁)と負の相関を認め、WA%の経年変化量はFEV₁/FVCのみと負の相関を認めた。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($r = -0.459$, $p = 0.003$)、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なかった。
- b. 201名のCOPD患者を正常群(Normal; LAA%とWA%が共に低値群)及び気道病変優位群(AD; 低LAA%で高WA%群)、気腫性病変優位群(ED; 高LAA%で低WA%群)、混合群(Mix; 高LAA%で高WA%群)の4群に分けた。体重とBMIはED群とMix群で有意に低値であった。%FEV₁はMix群で有意に低値であったが、AD群とED群間に差は認めなかった。これまでの報告と同様、DLCO/VAはLAA%の高いED群とMix群で有意に低値であった。LAA%の高いED群とMix群でBMIが有意に低値であったことから、BMIとLAA%を含む他の因子について単回帰分析を施行した。その結果、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た。また、BMIの低下とLAA%は負の相関関係($r = -0.537$, $p < 0.001$)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。上記に示したように%FEV₁はBMIと有意な相関を認めたが、AD群とED群間では%FEV₁に有意な差がないにも関わらずBMIが有意にED群で低値であった。次に多重回帰分析を行った結果、%FEV₁とLAA%は独立してBMIに影響していることが明らかとなった。一方、LAA%に対するBMIと%FEV₁の影響を検討したところLAA%もこれら2因子が独立して影響していることが明らかとなった。
- c. 病理所見において、現在まで報告したように、KL(D+)は、WT(D+)に比し明らかな肺気腫を認めた。一方、KL(D-)の病理所見は野生型と有意差無く、klothoマウスの表現型は抑制された。

R値は、KL(D+)群においてWT(D+)に対しPEEP 1 cmH₂Oのみで有意に高値を示すのみであった。その他では有意差を認めなかった。G値、H値はすべてのPEEP域でKL(D+)群は有意に多群に比し高値($p < 0.05$, Tukey-Kramer)であった。K値においては、KL(D+)では多群に比し有意に高値であった($p < 0.05$, Tukey-Kramer)。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。

d. 胸椎のCT値は、腰椎のCT値と良好な相関を示した。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。

e. OSAS患者は健常者に比べTRX ($p = 0.002$)とCRP ($p = 0.001$)が有意に高く、アディポネクチン ($p = 0.002$)が有意に低かった。BMIにて補正するとTRX ($p = 0.009$)とアディポネクチン ($p = 0.03$)の有意差が残った。無治療にての1ヶ月間は有意な変化が認められなかったにもかかわらず、1ヶ月のnCPAP治療にてTRX ($p = 0.02$)、CRP ($p = 0.005$)、IL-6 ($p = 0.01$)は有意に減少し、アディポネクチン ($p = 0.008$)は有意に増加した。TRXはAHIと正の相関 ($p = 0.002$)がみられ、アディポネクチンはAHIと負の相関 ($p = 0.004$)が認められた。

f. 2歳未満の小児例ではTモードで治療可能であった。6人の高二酸化炭素血症患者のPaCO₂は使用前平均56.9 Torrから使用後48時間以内に41.5 Torrに低下した($P = 0.028$)。2名は肺合併症以外で死亡したが、他の13例では諸種の肺合併症の治療にNPPVは有効であった。

g. 中～重症OSA患者はADP付加血小板凝集能が亢進しており($p = 0.029$)、多変量解析では3%ODIが有意に凝集能に寄与していた($p = 0.013$)。また、喫煙、高血圧、糖尿病、高脂血症の心血管疾患危険因子のある59人の患者の多変量解析では、3%ODIが血小板凝集能への強く有意な寄与因子であり($p < 0.01$)、SpO₂が90%未満になる時間比率は有意な因子ではなかった。nCPAP治療開始後、ADP付加血小板凝集は30日後では一時的に有意に悪化し($p = 0.035$)、90日後では改善回復した。

D. 考察

a. 本研究でのFEV₁の経年的低下は12mlであり、既報と比較し小さい値であった。しかしながら、Dowsonら¹は、開始時のFEV₁が低いものほどFEV₁の経年的低下量が低いという報告をしており、本研究でも研究開始時