

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
班全体研究報告

研究代表者 三嶋 理晃

京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学

はじめに

呼吸不全を来す難治性呼吸器疾患に対して、本調査研究班において、これまでも全国の疫学調査がなされてきたが、疾患の病態解明や医療政策上の点からも疫学調査を継続して行う必要性は高いと考えられる。さらに希少疾患であるが故に今なお正確な頻度が明らかでない疾患もあり、診断や治療、予防方法の開発や標準化を進めていくためには、我が国における疫学調査結果を有効にかつ継続性をもって施行し、活用していくことが研究の基礎となる重要な事項である。

そこで疫学調査を実施するにあたり、収集したデータのより有効な活用や、横断的な調査だけでなく経時的な追跡調査を有効に実施可能とするため、これまでの紙媒体を用いた郵送方式に替り、インターネットを用いた調査方法を確立することとした。

方法

1) 調査システム

調査データの入力、保存や管理は、大学病院医療情報ネットワーク（UMIN インターネットデータセンター）のシステムを用いる（図1）。本システム構築にあたり、当調査研究班の疫学調査に関するホームページを UMIN 上で開設した。データの入力や編集に際しては、一般公開用のホームページ（<http://kokyufuzen.umin.jp/>）より UMIN の ID とパスワードを用いて、研究者用のホームページ



図1 システムの概要
パスワードAは、UMIN利用に際して必要な個人用のパスワード。
パスワードBは、本疫学調査用に事務局より各参加者に割り当てたもの。
調査項目の入力には2つのパスワードが必要となっている。

図1. 大学病院医療情報ネットワークのシステム

(<https://center.umin.ac.jp/islet/kokyufuzen/>)に入り、さらに、事務局より各参加医師に割り当てたパスワードを用いてデータセンターにある調査票にアクセスして、調査項目を入力できるシステムとなっている。

各医療機関は、個々が入力したデータに関しては、ID、パスワード管理の下、入力データの閲覧や修正が可能であるが、他の医療機関のデータを閲覧することはできないシステムとし、本システムの管理者である UMIN と本研究事務局のみが、ID、パスワード管理の下、収集された全情報を取り出すことが可能とすることで、データの保守を担保している。

2) 調査方法

まず、全国の医療機関を対象7疾患（原発性肺高血圧症（PPH）、慢性肺血栓塞栓症（肺高血圧型）（CTEPH）、若年発症 COPD、ランゲルハンス細胞組織球症（LCH）、肥満

低換気症候群（OHS）、肺胞低換気症候群（PHS）、肺リンパ脈管筋腫症（LAM）の症例数調査を従来どおりの郵送法にて行い、この調査の際に、インターネットを用いた疫学調査の案内および調査への協力依頼を同時に行う。調査研究班に参加する研究機関ならびに本疫学調査の協力を同意した医療機関の医師は、あらかじめ UMIN の ID、パスワードを取得の上、当呼吸不全調査研究班事務局へ Email にて連絡し、事務局より症例登録の際に必要なインターネットデータセンターのパスワードを発行することで入力が可能となる。各対象疾患に対する調査は、定期的に繰り返して行い、既に診断された症例、新規発症の症例の調査および過去に登録された症例の追跡調査を行う。

3) 調査内容

患者の生年月、性、医療機関内整理番号、初診日、発病年月、身長、体重、喫煙歴、職業歴、合併症、身体所見、肺機能検査結果、採血検査結果、胸部 X 線検査結果、心機能、病理検査結果、治療内容、予後、入院回数などであり、後に述べるとおり、疾患により調査項目は異なるが、いずれも患者個人を特定できる情報を含まない。

4) 調査データの解析

集計されたデータから、我が国における各疾患の頻度、重症度、治療内容などの実態を明らかにし、各検査項目間での相関の有無や重症度との関係などを解析し、疾患の評価に有用な指標の探索や病態の理解に役立てる。また、追跡調査により疾患の予後や検査項目の経時変化、予後を規定する因子の推測などを解析する。

5) 倫理面への配慮

本研究は、「疫学研究に関する倫理指針（文部科学省・厚生労働省告示、平成19年8月16日改正、平成19年11月1日施行）」を遵守し、研究対象者個人の尊厳と人権の尊重、個人情報の保護等倫理的観点から十分に配慮しながら研究を行う。また、本研究の実施についての情報の公開を当研究のホームページ

(<http://kokyufuzen.umin.jp/>) 上に行う。

若年発症 COPD に関する疫学調査

A. 研究目的

若年発症 COPD では、その経過中に薬物療法から在宅酸素療法、在宅人工呼吸（NPPV, TIPPV）などの過程を経て、肺移植を検討される場合もあると考えられるが、その実態は明らかになっていない。さらに、若年であるがゆえの不安、睡眠障害や QOL といった患者の視点にたったアウトカムや、長期変化については、明らかにされていない。以上を踏まえ、若年発症重症 COPD 患者の診療情報を集積し、長期経過を明らかにすることにより、在宅人工呼吸管理や肺移植などの呼吸不全の集約的治療が必要になると想定される患者の把握と追跡を主目的とする。

B. 研究方法

第一回総会で、エントリー基準・除外基準・調査項目に関して検討し、インターネットを利用したウェブ登録システムで、定期的に調査を実施することとした。

<登録基準>

1 喫煙歴を問わず、55 歳未満で発症・発見された固定性の気流制限を認める患者で、満 55 歳以前の安定期に測定した気管支拡張

剤吸入後の呼吸機能で

FEV1/FVC<70%、%FEV1<50%

であるもの。

2 除外診断

気管支喘息、びまん性汎細気管支炎、先天性副鼻腔気管支症候群、閉塞性細気管支炎、気管支拡張症、肺結核、塵肺症、肺リンパ脈管筋腫症、ランゲルハンス細胞組織球症、うっ血性心不全

また、鑑別診断に苦慮する場合は、VATS など、必要に応じて病理組織診断も考慮することとした。観察期間は6年の予定である。調査項目としては、各種呼吸機能検査、血液検査に加えて、増悪回数、健康関連 QOL など臨床的に重要と考えられるアウトカム・パラメーターが共通した基準で測定可能となるように、統一した質問表などをウェブに登録する。初回調査時の調査項目と、6ヶ月毎の調査項目を設定し、横断的検討と縦断的検討を可能とし、病態解析に有用な情報が得られるよう考慮した。

C. 研究結果

前記のとおり、本年度は登録システム構築の年度とした。従来からの懸案事項であった、若年発症 COPD の中でも、通常の内科的治療のみでは予後が不良と考えられる、重症かつ進行性の症例を集積し、その経過と予後を解析できるシステム作りを心がけた。

診断基準に関しては、さまざまな議論が行われたが、治療につながる症例の集積を主眼にするといった観点から、喫煙歴・粉塵暴露歴などにはとくに制限を求めず、固定性の気流閉塞を呈し、疾患概念として明らかに他の疾患と診断される疾患カテゴリーを除外することで、広くエントリーするこ

とで、調査班全体での合意となった。

D. 考察

通常 COPD は比較的高齢者に発症するが、その意味で若年発症する COPD は特異である。若年発症する要因としては、発症者固有の遺伝的要因や、吸入炎症性粒子の暴露環境の特異性などが考えられる。また、従来の疾患概念では捉えきれない固定性の気流閉塞を呈する疾患が混在する可能性もある。これらの事柄をひとつひとつ検証していくことが、若年発症 COPD の病態解明に必要であり、そのためには日本全国の未報告・未集積症例を可能な限り集積登録し、可能な限り長期に渡ってその経過を追うことが必要だと考える。

肥満低換気症候群 (obesity hypoventilation syndrome: OHS) に関する疫学調査

肥満低換気症候群 (obesity hypoventilation syndrome: OHS) は、著しい肥満と日中の肺泡低換気を示す病態であり、閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (obstructive sleep apnea syndrome: OSAS) の最重症型とみなされているが、一部に夜間の低換気のみを呈する症例も存在する。国民、特に男性の肥満化に伴い診断基準の見直しの検討も必要と考えられる。

中等重症の OSAS の治療法として continuous positive airway pressure (CPAP) は社会保険適応後、治療法として定着しつつあり、すでに 14 万人近い方が使用し、年間 2 万人近い導入患者を数えている。この CPAP の使用台数は新規台数も含めて日

本医用機器工業会人工呼吸委員会 SAS 小委員会にて把握されている。本委員会に打診した所、年間の新規使用台数を正確に知ることが公式に可能になった。従って、研究協力施設で新規に持続的気道陽圧 (CPAP) を導入する患者にしめる OHS 患者の割合を調査し、全国での新規 CPAP 総出荷数を把握して、全国で新規に CPAP を導入される OHS 患者数を推計することが可能になった。また、新規 CPAP 導入患者については OHS の基準を変えることによる患者数の推移も推定可能と考えられる。

併せて CPAP 導入 OHS 症例の CPAP 治療成績および予後に関して十分把握されていないため縦断的調査を行う。併せて、高度肥満を有するが OSAS を有さない症例の頻度と病態が十分に把握されていないので併せて調査する。

A. 研究の背景と目的

(a) 背景

本邦の肥満低換気症候群 (obesity hypoventilation syndrome: OHS) の診断基準は厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班により平成 9 年度に以下の内容で発表されている。

以下のすべてを満たす場合に肥満低換気症候群と診断する。

1. 高度の肥満 ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$)
2. 日中の高度の傾眠
3. 慢性の高二氧化碳血症 ($PaCO_2 \geq 45 \text{ mmHg}$)
4. 睡眠呼吸障害の重症度が重症以上

($AHI \geq 30$, SaO_2 の最低値 $\leq 75\%$, $SaO_2 < 90\%$ の時間が 45 分以上または全睡眠時間の 10% 以上, $SaO_2 < 80\%$ の時間が 10 分以上などを目安に総合的に判断する。

OHS は、著しい肥満と日中の肺泡低換気を示す病態であり、過去に Pickwick 症候群と呼ばれていたものに相当し予後不良と考えられている。一般には OHS は閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (obstructive sleep apnea syndrome: OSAS) の最重症型とみなされているが、一部に夜間の低換気のみを呈する症例も存在する。治療として通常は高圧の持続的気道陽圧 (CPAP) が用いられる。

平成 19 年度の報告では上記の診断基準に基づく OHS 症例は約 44,000 例、 $BMI 35 \text{ kg/m}^2$ 以上かつ $PaCO_2 50 \text{ mmHg}$ 以上を満たす症例は約 4,700 例と概算されている。

本報告は睡眠時無呼吸患者が全成人の約 2% という仮定に成り立っているが、成人男子の肥満傾向は明らかであるので、変動している可能性がある。また、Akashiba T らが、OSAS 611 人中 OHS は 55 人 (9%) と報告しているが、CPAP は平成 10 年以来 13 万人以上が在宅使用しており、現在も、年間 2 万人以上に新規処方なされている。CPAP を取り扱っている業者の団体が毎年の新規 CPAP 処方台数を把握している。したがって、もし研究協力施設で新規に持続的気道陽圧 (CPAP) を導入する患者にしめる肥満低換気症候群 (obesity hypoventilation syndrome: OHS) 患者の割合を調査できれば、全国で新規に CPAP を導入される OHS 患者数を推計することができる。

また、CPAP 導入 OHS 症例の CPAP 治療成績および予後に関して十分把握されていないため縦断的調査が必要である。

併せて、高度肥満を有するが閉塞型睡眠時無呼吸を有さない症例の頻度と病態が十分に把握されていないので併せて調査する必要がある。

(b) 目的

- 1) CPAP 導入 OHS 症例の病態、CPAP 治療成績、予後の把握
- 2) 高度肥満を有するが閉塞型睡眠時無呼吸を有さない症例の頻度と病態の把握
- 3) 新規 CPAP 導入 OHS 症例数の推定

B. 研究方法

(a) 研究のデザインの種類

多施設共同研究、前向きコホート研究、横断研究

(b) 研究期間

- 1) 対象者登録期間 承認日より3年間
- 2) 対象者追跡期間 登録から2～5年間

(c) 対象者の選択

(1) 選択の場

厚生労働省難治性疾患克服研究事業・呼吸不全に関する調査研究班・研究分担者・研究協力者で実際に協力が得られた施設。

(2) 包含基準および除外基準

上記施設において、睡眠ポリグラフ検査後に OSA に対して CPAP 導入となった新規症例全例、および、睡眠ポリグラフ検査を行った BMI 30kg/m² 以上の症例全例を対象とする。同意が得られない患者および検討に不的確と主治医が判断した患者は除外する。

(3) 対象者の人数およびその算定根拠

現在、年間に協力施設で新規に CPAP 導入される患者数は約 350 名であり、今後も同じ割合で導入されると考えると、3年間の登録期間で約 1000 名の登録が予測される。

(d) 介入や追跡の方法

登録時、1年後、2年後、3年後、4年後、5年後に各種測定を行う（死亡例・心脳血管障害発症例の把握、CPAP 使用時間の把握を含む）。

(e) 測定項目、測定時期、測定方法（下線は登録時のみ）

- ・患者背景要因として測定するもの
身体所見：身長（cm）、体重（kg）、血圧 BMI (kg/m²)、ウエスト周囲径（cm）、頸部周囲径（cm）、喫煙歴、飲酒歴、既往歴、合併症、治療内容
- ・主たる要因として測定するもの
睡眠ポリグラフ検査、呼吸機能、動脈血液ガス、血液検査（メタボリック症候群を中心とした項目）、セファログラム、睡眠や CPAP 治療に関する質問票
- ・転帰項目として測定するもの
予後・継続（期間中の生死脱落、治療中断）

(f) 予定される解析方法

- (1) 登録時データを用いた指標間の横断的解析、(2) 死亡・治療中断をアウトカムとした比例ハザードモデルによる予後因子解析を行う。

なお、本邦全体の新規 CPAP 導入 OHS 患者総数は、協力施設で新たに CPAP を導入する全患者数と新たに CPAP を導入する OHS 患者数を把握し、併せて本邦における新規 CPAP 出荷台数を調査して推定する予定である。

(g) 問題点と検討結果

重要な問題点として、ポリソムノグラフにおける、apnea、hypopnea の定義に関する問題がある。

2007 年 American Academy of Sleep Medicine (AASM) のマニュアルでは、apnea 時の気流の低下は温度センサで判定することが推奨され、代替案としてプレッシャーセンサの使用も認められているため、今回の疫学調査には以下の定義を採用した。

- 1) 90%以上の気流の低下（温度センサ、プレッシャーセンサどちらも可）
- 2) 10秒以上の持続
- 3) イベントの90%以上は1)を満たす。

2007年 AASM のマニュアルでは、hypopnea に関して

推奨

- 1) 30%以上の気流の低下
- 2) 10秒以上の持続
- 3) 4%以上の desaturation
- 4) イベントの90%以上は1)を満たす。

代替

- 1) 50%以上の気流の低下
- 2) 10秒以上の持続
- 3) 3%以上の desaturation または覚醒
- 4) イベントの90%以上は1)を満たす。

となっているが、本邦の睡眠検査の実情を考慮して、

- 1) 30%以上の気流の低下（温度センサ、プレッシャーセンサどちらも可）
- 2) 10秒以上の持続
- 3) 3%以上の desaturation、あるいは覚醒
- 4) イベントの90%以上は1)を満たす。

として、覚醒（respiratory effort-related arousal : RERA）を加えた hypopnea の回数（RERA+）と加えなかった hypopnea の回数（RERA-）を併記する。ただし、RERA+を計測していない施設では RERA-のみとする。を本研究班の採用基準とした。

原発性肺高血圧症（PPH）、慢性肺血栓塞栓症（CTEPH）に関する疫学調査

原発性肺高血圧症、特発性慢性肺血栓塞栓症は、本研究班の他の対象疾患と異なり、すでに公費対象の特定疾患に指定されてお

り、臨床調査個人票による疫学調査と登録例に対する治療費の公的補助が行われている疾患である。しかし、この紙ベースの調査個人票による疫学調査については、その結果が充分には活用されていない現状がある。そこで、本疾患においても、研究班の他の対象疾患と同様、UMIN インターネット医学研究データセンターのシステムを用いた疫学調査を行っていくこととした。調査内容については、すでに用いられている臨床調査個人票の内容を基本とし、個人情報を除いたデータを他の疾患と同様、新規および追跡結果として蓄積し疫学調査に活用する。なお、インターネット経由で入力した内容を現在用いられている臨床調査個人票の形式で印刷することで、協力医師の便宜もはかれるようなシステムとする。

肺病変を中心としたランゲルハンス細胞組織球症全国調査

(小児血液学会 HLH/LCH 委員会との共同調査)

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班

国立病院機構近畿中央胸部疾患センター呼吸不全・難治性肺疾患研究部⁽¹⁾、
愛媛大学医学系研究科小児医学⁽²⁾、自治医科大学とちぎ子ども医療センター⁽³⁾、
京都大学大学院医学研究科発達小児科学⁽⁴⁾、同 呼吸器内科学⁽⁵⁾

井上義一⁽¹⁾、石井榮一⁽²⁾、森本哲⁽³⁾、平家俊男⁽⁴⁾、三嶋理晃⁽⁵⁾

【はじめに】

1953年 Lichtenstein は histiocyte (組織球) の増殖を組織学的特徴とする、好酸性肉芽腫症(eosinophilic granuloma: EG)、Hand-Schüller-Christian 病 (HSC)、Letterer-Siwe(LS) 病の3疾患を Histiocytosis-X と呼ぶ事を提唱した¹⁾。

我が国では1957年岩井らがEGを報告した²⁾。1987年、国際組織球学会は、個々の疾患に連続性があり、増加している細胞は抗原呈示細胞である Langerhans 細胞と起源が同じと考えられ、ランゲルハンス細胞組織球症 (Langerhans cell histiocytosis: LCH) と呼ぶことを提唱した。2008年、厚労省懇談会で、難治性疾患克服研究事業でヒスチオサイトーシス X と呼んでいたものを LCH と呼ぶ事となった。

LCH は WHO による最新の定義(2007)によると、CD1a、Langerin、S-100 蛋白を発現し、電顕的には Birbeck granule を認め、ランゲルハンスタイプの細胞の、クローン性腫瘍性増殖とされている。しかしながら成人例では多くは喫煙と関連があると考えられ、肺好酸性肉芽腫症、肺ランゲルハンス細胞組織球症として、喫煙関連肺疾患

として認識されることが少なくない³⁾。小児科領域では腫瘍性疾患と考えられ、同じ病名で呼ぶものの、同じ疾患で良いのか、疫学はどうなっているのか不明な点が多い。

これまで厚生労働省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)では、専ら成人の LCH を対象に、1996年 Histiocytosis X の診断基準作成(栗山喬之)、1997年呼吸不全6疾患の全国調査として「わが国における肺好酸性肉芽腫症の検討」を実施(巽浩一郎、栗山喬之他)、2007年「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)、肺胞低換気症候群に関する全国疫学調査」(藤本圭作、久保恵嗣他)を実施し報告してきた^{4),5)}。一方、小児科領域では腫瘍性疾患として疫学調査が実施されてきたが、これまでわが国では小児領域、成人領域の合同の疫学調査は実施されていない。また患者は整形外科や脳神経外科でも診療を受けていると考えられる。

【目的】

(1) 成人領域と小児科領域を通じた多領域の LCH の全国調査を行う。

(可能であれば整形領域、脳神経科等を含む)

(2) 分類別あるいは臓器毎の患者数の把握を行う。以下、〔参考〕に分類を示す。

(3) LCH の肺病変について成人例と小児例を比較する。

〔参考〕

LCH は全身の病変の広がりにより以下の通り分類される (案)。

(1) 単一臓器限局型

(single-system disease involving a single site)

骨、リンパ節、肺等、単一臓器に限局性の病変を持つ。例：単一の骨病変がある場合。

(2) 単一臓器多発型

(single-system disease affecting multiple sites) 単一臓器に多発病変を有する。例：肺に多数の嚢胞性病変を認めるのみの場合。骨病変のみであるが、多数の病変のある場合。

(3) 多臓器多発型

(multi-system disease) 多臓器に病変を認める。例：肺嚢胞性病変と肝病変を認める場合。

【対象と方法】

(1) 調査対象

LCH 診断症例 (基本的に病理組織診断。成人の場合典型的 HRCT 像と BAL 所見 (CD1a \geq 5%) による診断例も含む)。過去の死亡例と現在診療中患者。

(2) 調査対象科

内科、呼吸器、小児科。

可能であれば、整形外科、脳神経外科、外

科、耳鼻咽喉科。

(3) 方法

厚生労働省特定疾患調査研究事業 呼吸不全に関する調査研究班と小児血液学会 HLH/LCH 委員会の合同調査として実施する (H20 年 10 月 HLH/LCH 委員会でご承認いただいた)。

全国の医療機関に疫学調査依頼と従来の 1 次調査を行う (郵送法)。

同意いただいた施設に二次調査を依頼する。

二次調査はインターネットを介して症例の WEB 登録 (UMIN インターネットデータセンター) を行う。協力医師は UMIN の ID と P/W を取得する (WEB 登録困難な施設、領域は紙面調査のオプションを残すか検討中)。WEB 画面の案を図に示す。

二次アンケートは、初回登録時調査とフォローアップ調査を予定。(他の疾患の全国調査に併せて実施)。

【今年度の進捗状況】

(1) 二次アンケート原案を作成。

(2) 本研究について呼吸不全に関する調査研究班で承認され、平成 20 年小児血液学会 HLH/LCH 委員会で討議していただき承認された。

(3) UMIN の WEB 登録画面の案を作成した。

【今後の予定】

平成 21 年度中に登録開始する予定である。

【謝辞】WEB 画面ご準備および事務業務にご尽力いただいております京都大学事務局平井豊博先生に深謝いたします。

図 二次調査の Web 画面(案)。UMIN を利用。

UMIN 利用 Web サイト (UMIN 研究センター) による登録画面のスクリーンショット。画面は「KOKYUFUZEN/症例登録フォーム [LCH]」と表示されている。登録者情報、疾患情報、診断方法などの入力欄があり、下部には「保存」ボタンがある。

登録者情報 (例):
 氏名: 田中 太郎 (姓) / 太郎 (名)
 性別: 男
 年齢: 45歳 (歳)
 所属機関: 東京大学医学部
 連絡先: 〒113-8655 東京都文京区千石 1-1-1 (〒) / 03-5841-2111 (TEL) / tana@u-tokyo.ac.jp (Eメール)

疾患情報 (例):
 疾患名: 好酸球性肉芽腫症 (LCH)
 部位: 肺 (肺野)
 診断方法: 病理診断 (肺野生検) (診断方法)
 診断時期: 2018年12月 (診断時期)

診断方法 (例):
 病理診断 (肺野生検) 胸部CT 胸部MRI 胸部PET-CT
 血液検査 尿検査 尿沈渣検査 尿細胞診
 その他 () (その他)

【参考文献】

1) Vassallo R, Jensen EA, Colby TV, et al. The overlap between respiratory bronchiolitis and desquamative interstitial pneumonia in pulmonary Langerhans cell histiocytosis: high-resolution CT, histologic, and functional correlations. Chest. 2003; 124:1199-205.

2) Lichtenstein L. Histiocytosis X: integration of eosinophilic granuloma of bone, Letterer-Siwe disease, and Schüller-Christian disease as related manifestations of a single nosologic

entity. 1953; Arch Pathol. 56:84-102.

3) 岩井和郎, 丸山満典, 田尻定雄: 肺の好酸球性肉芽腫症の一例. 日本臨床 1957; 15: 2015,

4) 巽浩一郎, 岡田修, 木村弘, 他. 呼吸不全6疾患の全国調査: わが国における肺好酸球性肉芽腫症の検討. 厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班平成9年度報告書. P3641, 1999.

5) 藤本主作, 久保恵嗣. 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.平成18年度厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業報告書. 2008; p.41-60.

肺リンパ脈管筋腫症に関する全国疫学調査

- 第2回目全国横断調査 -

信州大学医学部内科学第一講座：林田美江、花岡正幸、藤本圭作、久保恵嗣

順天堂大学医学部呼吸器内科：瀬山邦明

国立病院機構近畿中央胸部疾患センター 呼吸不全・難治性肺疾患研究部：井上義一

はじめに

肺リンパ脈管筋腫症（pulmonary lymphangiomyomatosis, LAM）は妊娠可能年齢の女性に好発する稀な疾患であり、平滑筋様細胞（LAM細胞）が肺やリンパ管等で増殖する。肺では多発性のう胞を発生させ、進行すると呼吸不全に陥る。LAMは癌抑制遺伝子であるTSC遺伝子の異常により発生することなどが明らかとなっているが、現在のところ有効な治療法は確立されていない。本邦において平成15年度から厚生労働省、特定疾患対策研究事業、難治性疾患克服研究事業の対象疾患に指定され、呼吸不全に関する調査研究班において平成15年5月よりLAMの第1回全国横断調査を行った。その後3年を経た平成18年11月より追跡調査および第2回目全国横断調査を開始した。本報告ではその最終集計結果を示し今後の課題につき検討を行った。

対象と方法

第1回目調査で「生存」とされた139例を対象とし追跡調査を行った。平成18年11月付け各施設担当者宛LAM個人調査票（追跡調査用）を郵送した。調査票は、下記の第2回目調査に用いたLAM個人調査票（新規症例用）よりI-3、II-1～5の項目を

除き、その後（平成15年5月以降）の経過を尋ねる内容とした（信州大学医学部倫理委員会承認、受付番号416）。

さらに第2回目全国横断調査を行った。平成18年11月より平成19年4月まで、全国200床以上の精神病院を除く1822病院を対象に、LAM診察歴を問う一次アンケート調査を行った。一次アンケート票は各施設宛郵送し、回答はファックスにて行われた。一時調査において、LAM患者の診察歴があり個人調査票への協力が可能と返答のあった113施設を対象に、平成19年3月より二次調査を開始した（信州大学医学部倫理委員会承認、受付番号416）。二次調査に用いた個人調査票（新規症例用）の質問項目を下に示す。

第1回目および第2回目調査で回収されたすべての個人調査票において、生年月日、および併診先情報などから同一症例と思われる調査票の抽出とデータの統合を行った。平成17年度に作成された『LAM診断基準』の項目を満たさない調査票を除外し、診断基準項目に合致すると考えられる症例を対象に集計を行った。

《LAM個人調査票（新規症例用）》

I.LAMの診断、治療に関する質問

- 1.LAMの診断（sporadic LAM / TSC-LAM）と診断年齢

2. LAM の診断根拠 (症状および症候、胸・腹部検査所見、組織診断、細胞診断)
3. 初発症状および年齢
4. TSC 遺伝子解析
5. 治療歴 (①ホルモン療法、②気管支拡張療法、③ステロイド、④気胸に対する治療、⑤その他外科手術、⑥在宅医療、⑦肺移植)
6. 検査所見 (初診時と最新データにおける MRC グレード、血清 ACE 活性、動脈血ガス、呼吸機能検査)
7. 治療効果
8. 予後

II. 臨床背景に関連した質問事項

1. 喫煙歴
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

結果

1. 回収結果

追跡調査では、81 症例 (72%) の個人調査票が回収された。第 2 回目横断調査では、新規 109 症例の個人調査票が回収された。1 回目調査を含めた全調査票から同一症例と思われる調査票の統合を行い、のべ症例数は 279 例となった。

2. 診断基準による症例の除外

平成 17 年作成の「LAM 診断基準」をもとに、I. 病理診断の行われた症例、II. 胸部 CT にて肺野の多発嚢胞を認め、かつ i) 症状 (呼吸器症状または胸水所見または腹水所見) および呼吸機能検査異常 (%FVC<80%、

FEV_{1.0}/FVC<70%、%DLco<80%、%TLC>120%のいずれかの所見) を有する、または ii) 血管筋脂肪腫、または iii) 腹部リンパ節腫大 (リンパ管筋腫)、または iv) 結節性硬化症を合併する場合において、診断基準をほぼ満たす症例と判断し、上記に該当しない 15 例を除外した。その結果、集計対象はのべ 264 例となった。

3. 患者背景

264 例の臨床的背景を表 1 に示す。男性 2 例はいずれも結節性硬化症に合併した TSC-LAM であり、1 人において病理診断がなされていた。2 回目調査症例では 70 歳代が 2 例含まれ、病理診断 (1 例では肺癌切除標本からの診断) がなされていた。死亡例は全症例中 41 例 (16%)、うち観察期間の明らかなものは表 1 中の 39 例であり、平均死亡年齢は 40±9 歳と若年、死因の 8 割が呼吸不全であった。

妊娠および出産歴は全体の 36% であり、一人あたり平均出産回数は 1.8 回であったが、診断以降の出産の有無を問う項目で「有」としたものは 114 例の回答中 2 例のみと少なかった。既往歴については、結節性硬化症の合併症状であるてんかん・痙攣、精神発達遅滞、悪性腫瘍がみられた。女性ホルモンとの関連が考えられる子宮筋腫をはじめとする女性疾患、気管支喘息やアレルギー疾患はいずれも有病率を上回るものではなかった。

4. 病理診断

病理診断の内わけと免疫組織化学的所見を表 2 に示す。半数は胸腔鏡下肺生検によって診断されており、比較的 low 侵襲な検査としての経気管支肺生検は全体の 13% にとどまった。胸・腹水からの LAM cell cluster の証明は 3% において行われていた。免疫組織化学的所見では α-SMA が最も高い陽性率

表 1. 患者背景

	No.	%
患者数	n=264	
女性	262	99
TSC-LAM	43	16
初発年齢 (n=248)	32.5±9.0*	(15-71)*
診断時年齢 (n=254)	35.4±9.7*	(16-75)*
最終年齢 (n=262)	40.4±9.8*	(17-79)*
平均観察期間** (年)		
全症例 (n=257)	7.5±6.5*	(0-42)*
生存例 (n=218)	7.2±6.5*	(0-42)*
死亡例 (n=39)	9.2±6.2*	(1-25)*
喫煙歴		
なし	192	73
過去にあり	56	21
あり	7	3
妊娠歴	95	36
平均妊娠回数	1.9±1.0*	(1-6)*
初回妊娠年齢	28.1±4.3*	(20-40)*
出産歴	94	36
平均出産回数	1.8±0.8*	(1-4)*
既往歴		
てんかん・痙攣	32	12
精神発達遅滞	11	4
悪性腫瘍***	7	3
子宮筋腫	38	14
子宮内膜症	10	4
卵巣嚢腫	15	6
不妊症・無月経・卵巣機能不全	6	2
気管支喘息	17	6
アレルギー疾患****	29	11

*平均値±SD (range)

**初発症状から最終診察まで

***脳腫瘍、甲状腺癌、乳がん、肺癌、大腸癌、悪性リンパ腫、皮膚癌

****アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎

を示し、疾患特異的な検査として HMB-45 も高い陽性率であったが、同じ症例で他の抗体に陽性がみられない場合もみられた。

5. 症状経過

診断からさかのぼった以前を含め、最も早期に出現した LAM によると考えられる症状を初発症状とし、表 3 のような内わけであった。初発症状としては気胸が最も多く、次いで労作性呼吸困難、無症状での胸部異常陰影が続いた。

第 2 回目調査 (追跡調査および第 2 回目新規調査) での質問票では、各症状におい

て「診断時すでにみられていた症状」と「その後新たに出現した症状」とでチェック欄を設け、また腹部合併症の記入欄の前置きとして腹部画像検査の有無もチェック欄を設けていたことから、全 264 例中さらに 2 回目調査症例のみ 176 例にしぼって症状および合併症の経過について集計を行った。結果を表 4 に示す。ここでの平均観察期間は 7.7±6.6 年であったが、各症状の増加は 3~8% であり、診断当初の各症状割合がその後大きく増加するものではなかった。また、症状の組み合わせには個人差がみられた。

表 2. 病理診断

	No.	%
	n=264	
病理診断	219	83
肺	206	78
開胸肺生検	40	15
VATS	133	50
経気管支肺生検	33	13
剖検*	5	2
その他**	2	1
リンパ節	18	7
(胸・腹水からの LCC***)	(7)	(3)
免疫組織化学的所見		
MNPH	23 (n=147)****	16
抗 HMB-45 抗体	90 (n=113)	80
抗 estrogen receptor 抗体	52 (n=98)	53
抗 progesterone receptor 抗体	63 (n=93)	68
抗 α -SMA 抗体	52 (n=53)	98

注) 病理診断は 2 方法以上行われた症例を含む

*剖検のみでの診断された症例

**肺癌切除標本、後腹膜血管筋脂肪腫

表 3. 初発症状

	No.	%
	n=264	
気胸	114	43
労作性呼吸困難	84	32
胸部異常陰影	33	13
腹部症状*	18	7
咳	8	3
血痰	6	2
胸水	6	2
その他**	7	3

注) 初発症状を同時に 2 つ以上有した症例を含む

*腹部腫瘍、腹痛、血尿、不正出血、腹水

**胸痛、喘鳴、縦隔腫瘍、下肢のリンパ浮腫

6. 治療

全 264 例における治療の頻度を表 5 に示す。約半数においてホルモン療法の施行歴があり、約 4 割において何らかの気管支拡張薬が使用されていた。表 4 に示した症状経過からは、診断後に初めて気胸を発症した症例は全体の 5%であったが、それに比して表 5 における一人当たりの気胸治療回数

は約 4 回と多く、気胸を発症して反復しやすい症例と相当期間経過しても気胸を起こしにくい症例とが示唆された。

治療全体の効果について医療者側からの印象を問う質問項目では、186 例から得られた回答中、「悪化」が 44%と最も多く、次いで「不変」27%、「不明」18%、「改善」が最も少なく 11%であった。悪化とした根拠の多くは自然経過での症状、呼吸機能検査所見、画像所見の進行を挙げており、改善としたものでは在宅酸素療法、気胸治療、肺移植といった対症療法による症状の改善を挙げているほか、ホルモン療法施行例における呼吸機能の低下率の減少、胸水や腹部リンパ節の改善、症状改善を挙げるものが 8 例 (4%) みられた。

7. 呼吸機能

血液ガス所見、呼吸機能検査所見を表 6 に示す。各指標において、診断時における検査と最終検査との 2 回分のデータがそろ

表 4. 症状および合併症経過

	診断時		全経過中	
	No.	%	No.	%
	n=176		n=176	
気胸歴	89	51	98	56
労作性呼吸困難	85	48	99	56
咳	47	27	62	35
血痰	18	10	24	14
胸水	14	8	21	12
腹部症状	n=93*		n=118*	
血管筋脂肪腫 (腎)	38	41	52	44
血管筋脂肪腫 (腎外)	8	9	16	14
腹部リンパ節腫大	24	26	34	29
腹水	7	8	16	14

*腹部画像検査を施行された症例

表 5. 治療歴

	No.	%
	n=264	
ホルモン療法	130	49
プロゲステロン	71	27
抗 Gn-RH	68	26
卵巣摘出	17	6
気管支拡張療法	101	38
吸入β刺激薬	61	23
吸入抗コリン薬	61	23
アミノフィリン製剤	46	17
貼布β刺激薬	20	8
経口β刺激薬	13	5
気胸治療	182	69
平均回数	3.7±3.3*	(1-20)*
在宅酸素療法	96	36
在宅人口呼吸療法	8	3
NPPV	3	1
TPPV	1	0.4
不明	4	2
肺移植	12	5
脳死肺移植	7	3
生体肺移植	5	2

*平均値±SD (range)

っている症例にしぼって集計を行った。肺拡散能の低下が最も高率に見られる所見であり、診断時は症例の8割、最終検査では9割に認められた。続いて閉塞性障害は診断時の4割、最終検査の6割に認められ、肺過膨張所見は診断時の4割、最終検査の5割に認められた。

8. 生存率

観察期間および生死が明らかである257例を対象として、カプランマイヤー法を用いた生存曲線を図1に示す。平均観察期間は7.5±6.5年間であり、5年、10年、15年予測生存率は、それぞれ95%、85%、76%であった。

考察

原因不明の難病とされてきたLAMの病態に関して、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¹⁻³⁾。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

表 6. 呼吸機能検査所見の経過

	診断時		最終検査	
	平均値±SD	(n)	平均値±SD	(n)
血液ガス*				
PaO ₂ (Torr)	73.2±18.1	(45)	73.9±16.9	
PaCO ₂ (Torr)	40.6±8.7	(45)	42.6±20.3	(n)
呼吸機能検査				
%FVC	92.7±23.0	(124)	88.2±25.7	(45)
%FEV1.0	75.2±25.9	(124)	64.6±30.2	(45)
FEV1.0/FVC (%)	71.5±18.8	(124)	62.3±21.6	
%DLco	57.6±23.9	(86)	49.5±24.9	(124)
%TLC	113.2±21.6	(72)	118.6±24.3	(124)

*非 O₂ 吸入下

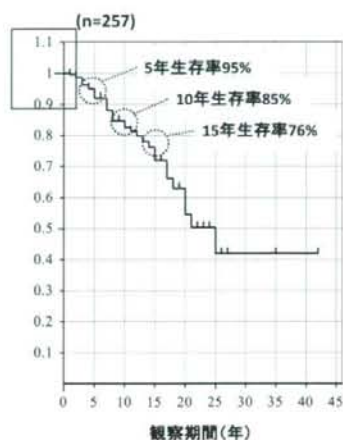


図 1. カップランマイヤー法を用いた生存曲線

していることなども明らかにされてきた^{4,5)}。すでに米国を中心に mTOR 阻害薬である sirolimus を用いた LAM 患者に対する治験が開始され、先行して行われた血管筋脂肪腫を合併する LAM 患者または結節性硬化症患者を対象とした治験において、sirolimus が血管筋脂肪腫の縮小および LAM 患者での呼吸機能改善に有効であったと報告されている⁶⁾。

平成 16 年度に最終報告を行った LAM の第 1 回全国調査⁷⁾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⁸⁾。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⁹⁾作成、平成 18 年度における LAM 治療と管理の手引き¹⁰⁾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。

第 2 回目調査の一次調査結果より、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、平成 19 年度に報告を行った

11)。同報告では、近年において比較的呼吸機能の保たれた軽症例や高齢での診断が増加した傾向などについて報告を行った。その後も個人調査票への回答がみられ、本報告では全症例を対象としての最終集計結果を提示した。

平成 17 年度作成の LAM 診断基準をもとに症例の選択を行ったが、あくまでも個人調査票によるアンケート調査であり、病理診断やCT所見などの判断は各施設に依存している。また病理診断の基準項目となっている各種免疫染色については実施されていない症例も多くみられた。しかし、アンケート調査としての制限があるなかで最大限実態を把握する目的においては、病理診断のなされている症例、および臨床診断の基準項目を満たす症例に絞って集計を行うことが妥当と考えられた。

全般の集計結果としては、過去になされた疫学的報告とほぼ矛盾しない結果であると云え、腹部症状の頻度においては腹部検索が明らかになされた症例における頻度であり信頼性が高いものと思われた。症状経過からは LAM の臨床像には個人差がみられ、診断時点ですでにある程度臨床症状が固定している印象であった。気胸の合併においても、繰り返しみられる症例と相当期間経過しても気胸のみられない症例が存在し、平成 19 年度の間集計¹¹⁾において、診断時に気胸歴を有する症例は他の症例と比較して有意にその後の気胸発症頻度が多く、全経過中での労作性呼吸困難出現頻度は有意に少なく、%FVC、FEV_{1.0}/FVC、%DLco も有意に高値であることを報告した。比較的早期に気胸を合併しながら、呼吸不全の進行は緩徐とする因子についてはさらなる検討を要する。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¹²⁾、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¹³⁾。今回の集計結果では 3%の症例において LCC による診断が実施されていたが、胸水または腹水の合併率は 18%であったことから、比較的侵襲な検査方法として今後さらに増加することも期待される。集計結果にあがる治療内容はホルモン療法を除いては対症療法であり、ホルモン療法の有効性についてはこれまで一定の見解を得ていない¹⁴⁻¹⁷⁾。しかし、少数ながらホルモン療法の有効性を示唆する回答がみられ、エストロゲンが LAM の病態に関与するとの報告もみられることから¹⁸⁾、ホルモン療法に関する今後の検討が待たれる。

今回の集計において、経過観察期間は平均 7.5 年であり、第 1 回調査での平均 6.7 年に比べて 0.8 年延長されたのみであった。しかし、症例数は 104 例増加し 257 例からの予測生存率となった。より現状に近い結果になったことが期待されるが、第 1 回目調査では過去の死亡症例が調査対象から洩れた可能性が指摘されるほか、第 2 回目調査症例は診断から日が浅く観察期間の短い症例が多く含まれた。予後の検討においては、長期における追跡と死亡症例を漏らさず把握していく調査方法が望まれ、今後の課題である。

結論

第 1・2 回 LAM 全国調査より LAM 診断基準に相当すると判断された 264 例における集計結果を提示した。より正確な予後評価のためには、長期における追跡と死亡症例を把握していく調査方法が今後の課題と考えられた。

参考文献

1. 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
2. Astrinidis A, Khare L, Carsillo T, et al. Mutational analysis of the tuberous sclerosis gene *TSC2* in patients with pulmonary lymphangiomyomatosis. *J Med Genet* 37:55-57, 2000
3. Sato T et al: Mutation analysis of the *TSC* genes in Japanese patients with pulmonary lymphangiomyomatosis. *J Hum Genet* 47:20-28, 2002
4. Tapon N et al: The *Drosophila* tuberous sclerosis complex gene homologs restrict cell growth and cell proliferation. *Cell* 105: 345-355, 2001
5. 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
6. Bissler JJ, McCormack FX, Young LR, et al: Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangiomyomatosis. *N Engl J Med* 358: 140-51, 2008
7. 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
8. 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
9. 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
10. 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
11. 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、追跡調査および第 2 回目全国横断調査。厚生労働省難治性疾患呼吸不全に関する調査研究 平成 19 年度総括・分担研究報告書 p37-41, 2008
12. Kumasaka T, Seyama K, Mitani K, et al. Lymphangiogenesis in lymphangiomyomatosis: Its implication in the progression of lymphangiomyomatosis. *Am J Surg Pathol* 28:1007-16, 2004
13. Kumasaka T, Seyama K, Mitani K, et al. Lymphangiogenesis-mediated shedding of LAM cell clusters as a mechanism for dissemination in lymphangiomyomatosis. *Am J Surg Pathol* 29:1356-66, 2005
14. Johnson SR and Tattersfield AE. Decline in lung function in lymphangiomyomatosis: relation to menopause and progesterone treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 160: 628-33, 1999
15. Eliasson AH, Phillips YY, Tenholder MF. Treatment of lymphangiomyomatosis: a

- meta-analysis. *Chest* 196: 1352-5, 1989
16. Rossi GA, Balbi B, Oddera S, et al. Response to treatment with an analog of the luteinizing-hormone-releasing hormone in a patient with pulmonary lymphangioliomyomatosis. *Am Rev Respir Dis* 143: 174-6, 1991
 17. Taveira-DaSilva AM, Stylianou MP, Hedin CJ, et al. Decline in lung function in patients with lymphangioliomyomatosis treated with or without progesterone. *Chest* 126:1867-74, 2004
 18. Glassberg MK, Elliot SJ, Fritz J, et al. Activation of the estrogen receptor contributes to the progression of pulmonary lymphangioliomyomatosis via matrix metalloproteinase-induced cell invasiveness. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 1625-33, 2008

在宅 NPPV 療法中の慢性呼吸不全患者の予後調査

京都大学大学院医学研究科呼吸管理睡眠制御学

小賀徹、坪井知正、陳和夫

はじめに

急性呼吸不全の患者において、非侵襲的陽圧換気療法 (noninvasive positive pressure ventilation; NPPV) を呼吸補助として使用することは、特に慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease; COPD) の急性増悪時を中心としてその有効性に関するエビデンスは蓄積され¹⁾、治療の一つとして確立し、推奨されている。一方、慢性呼吸不全の患者においては、在宅酸素療法が、例えば進行した低酸素血症を有する COPD において死亡率を改善したことが報告されたように^{2,3)}、生存率、QoL、肺高血圧の改善、入院回数の減少などに関して、有効性が報告され、わが国でも広く用いられてきた。

近年においては、在宅 NPPV 療法が、特に高 CO₂ 血症を伴う慢性 II 型呼吸不全患者において、COPD のみならず、肺結核後遺症、後側彎症などの胸郭拘束性疾患、神経筋疾患で広く実施されつつある。在宅 NPPV 療法は通常夜間睡眠中に施行し、非侵襲的補助換気により REM 睡眠期を中心とした睡眠中の低換気を防ぎ、主に夜間睡眠呼吸異常の改善と呼吸筋疲労の回復を目的としている。過去には、在宅 NPPV 療法が生存率^{4,5)}、睡眠の質⁶⁾、QoL^{7,8)}、呼吸困難^{7,9,10)}、運動能力^{10,11)}、入院回数¹²⁾ などの改善に寄与したとの報告があるが、ランダム化臨床試験が困難であるなど、方法論的な難しさもあり、これらの効果に関しては確立したとは言い難い。

このような在宅 NPPV 療法が必要な重症の

呼吸不全患者の予後に関しては、報告が乏しいのが現状である。海外からの報告では、その死亡予測因子として、低呼吸機能¹³⁾、低 QoL¹³⁾、低運動能力¹⁴⁾、などが挙げられているが、その報告は限られている。日本の一施設における後ろ向きの検討¹⁵⁾では、栄養状態や導入前年の入院回数が有意な予測因子として最近報告されている。いずれにせよ、NPPV 使用患者における予後因子は十分に解明されておらず、予後調査は将来の重症の呼吸不全患者の生命予後の改善に直結する可能性がある。従って、本研究において、我々は、多施設共同研究を前向きに実施し、多くの在宅 NPPV 療法患者を調査することにより、予後因子を明らかにするのみならず、日本の現状を海外に発信することを考えた。

また、近年の患者の治療管理は、単に長生きをするという人生の量的な側面ではなく、いかに充実した人生を送るかという質的な側面も重視される。慢性 II 型呼吸不全患者においては、呼吸困難や QoL の低下、心理的な不安傾向、睡眠障害などが指摘されている。このような患者が主観的に、質問票やインタビューなどによって自分自身を評価する指標を、患者報告型指標というが、在宅 NPPV 使用患者におけるこのような患者報告型指標の評価意義は、呼吸機能などの生理学的指標と比較して、十分に検討されていない。我々は、かつて、COPD において、患者報告型指標である、呼吸困難や健康関連 QoL が、気流制限とは独立した予後予測因子であることを報告した^{16,17)}。こ

のように、本研究においても、在宅NPPV療法中の患者における患者報告型指標の評価の有用性を検討したい。

目的

在宅NPPV療法中の慢性II型呼吸不全患者の生理学的指標、患者報告型指標を評価し、予後を調査し、日本におけるNPPV療法患者の予後のデータを確立するとともに、予後予測因子を分析する。また、横断的に、生理学的指標と患者報告型指標の間の関係を調査し、特にQoLに寄与する因子を解明する。さらに、縦走的にそれらの変化を調査することにより、NPPV療法患者の長期経過を明らかにする。

研究方法（原案）

研究デザインの種類

多施設共同研究、前向きコホート研究

研究期間

対象者登録期間 承認日より1年間

対象者追跡期間 登録から3年間

対象者の選択

1) 選択の場

京都大学医学部附属病院のほか、多施設共同研究。在宅NPPV療法に十分な経験のある施設にて実施する。

2) 包含基準および除外基準

包含基準は、少なくとも3か月、安定して在宅NPPV療法を実施している成人慢性II型呼吸不全患者とする。原疾患は、COPDまたは肺結核後遺症とする。

除外基準は、気管切開中の患者、コントロールできない重大な合併症がある患者、同意が得られない患者、主治医が不適格と

考える患者とする。

3) 対象者の人数およびその算定根拠

各施設の在宅NPPV療法中の患者数調査から約1年間の登録期間で約100-150名の登録が可能で、患者の予後を評価するのに、約100名以上の登録者が妥当と考えられた。なお、わが国での後ろ向き研究の既報では¹⁵⁾、54人の在宅NPPV療法の患者の予後因子解析で解析可能であり、今回の予定登録者約100人での解析は可能と考えられる。

4) 上記対象者を選択する合理的理由

これらの患者の予後やQoLは一般に障害されており、将来これらを改善することを目標とする上で、上記対象者を選択するのは妥当である。

介入や追跡の方法

登録時とそれから1年毎に、3年後まで縦走的に安定期に調査を実施する（計4回）。在宅NPPV療法患者は、毎月の外来受診が義務付けられており、外来受診時に調査を実施する。ただし、調査前の1か月以内に、治療内容の変更がなく、調査前の3か月以内に悪化がないこととする。

測定項目、測定時期、測定方法

患者背景要因として測定するもの

年齢、性別、喫煙歴、既往歴、基礎疾患、合併症、治療内容、NPPV設定

主たる要因として測定するもの

呼吸機能、採血、動脈血液ガス、6分間歩行試験、質問票を用いた呼吸困難、QoL、不安、睡眠の質/眠気の評価

質問票の内容