

201128180A

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23年度 研究報告書

研究代表者 三 嶋 理 晃

平成24年3月

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 23 年度 研究報告書

研究代表者 三 嶋 理 晃

平成 24 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

呼吸不全に関する調査研究  
平成 23 年度（2011 年度）研究報告書

目 次

班員名簿

I. 総括研究報告

呼吸不全に関する調査研究……………三嶋 理晃………… 1

II. 班全体研究報告

リンパ脈管筋腫症，特定疾患臨床調査個人票（2009～2011 年度）集計報告………… 17

臨床調査個人票を用いた肺動脈性肺高血圧症の解析………… 21

肥満低換気症候群（obesity hypoventilation syndrome: OHS）に関する疫学調査について …… 27

在宅 NPPV 療法中の慢性呼吸不全患者の予後調査 …… 29

III. 分担研究報告

[1] 慢性閉塞性肺疾患（COPD）増悪と炎症性サイトカイン・インターフェロン産生能の関連の検討

[2] COPD 増悪と CT 画像上の気腫病変と気道ディメンジョンの変化の関連

[3] COPD 増悪が骨密度に及ぼす影響

[4] 高齢者 COPD の疾患背景調査……………三嶋 理晃………… 35

北海道 COPD コホート研究 5 年間の追跡調査まとめ……………西村 正治………… 39

ToII 様受容体シグナルによる気道分泌増強効果の検討……………海老名雅仁………… 45

リンパ脈管筋腫症に対するシロリムスの安全性確立のための医師主導治験…中田 光………… 51

慢性血栓塞栓性肺高血圧症，肺動脈性肺高血圧症に関する研究……………巽 浩一郎………… 57

シロリムスによる LAM の治療経験……………瀬山 邦明………… 69

OSAS 患者の血圧に及ぼす nasal CPAP の影響に関する研究……………赤柴 恒人………… 73

COPD 合併肺癌……………別役 智子………… 79

呼吸不全に関する基礎研究：COPD を中心に……………長瀬 隆英………… 83

COPD の全身性影響についての研究……………永井 厚志………… 91

[1] リンパ脈管筋腫症, 特定疾患臨床調査個人票 (2009 ~ 2011 年度) 集計報告	
[2] 気腫合併肺線維症における喫煙関連炎症の検索	久保 惠嗣 95
安静時 PaO <sub>2</sub> 60 mmHg 以上の COPD 患者における右心カテーテル検査を用いた肺高血圧症の 評価に関する研究	谷口 博之 103
“肺移植適応患者の予後と QOL の調査” に関する研究	伊達 洋至 107
[1] 小児肝移植後の呼吸器合併症に対する非侵襲的換気療法 (NIV) の効果に関する研究	
[2] 閉塞型睡眠時無呼吸における全身性炎症と気道炎症に関する研究	陳 和夫 113
舌筋と舌下神経核の活動におけるオレキシンの役割に関する研究	裏出 良博 117
肺動脈性肺高血圧症患者に対する急性肺血管反応試験に関する研究	中西 宣文 123
[1] リンパ脈管筋腫症 (LAM) に関する研究	
[2] ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH) に関する研究	
[3] 集中治療室における呼吸管理の合併症の検討	井上 義一 129
慢性閉塞性肺疾患と睡眠時無呼吸症候群の病態解析	
[1] わが国の COPD 患者を対象とした BODE index の妥当性	
[2] 喫煙曝露ラットに対する分岐鎖アミノ酸 (BCAA) の効果	
[3] 睡眠時無呼吸における併存症の基礎研究: 間歇的低酸素曝露による膵 β 細胞の増殖	木村 弘 135
肺機能と prediabetes との関連に関する研究	横山 彰仁 141
慢性閉塞性肺疾患増悪をもたらす呼吸器ウイルス感染症の検討	山谷 睦雄 145
COPD 患者における葉別の気腫性病変と最大吸気量との関係に関する研究	中野 恭幸 151
特発性肺動脈性肺高血圧に関する研究	草野 研吾 155

#### IV. 研究報告

1. 呼吸不全に関する基礎研究: COPD を中心に	長瀬 隆英, 幸山 正, 他 157
2. COPD の全身性影響についての研究: 気腫病変とやせ症状に対する治療法の開発	辻 隆夫, 青柴 和徹, 他 161
3. わが国の COPD 患者を対象とした BODE index の妥当性	吉川 雅則, 友田 恒一, 他 165
4. COPD における身体活動量と栄養状態・肺機能・6 分間歩行試験との比較に関する研究	中山 雅之, 坂東 政司, 他 167

5. 喫煙曝露ラットに対する分岐鎖アミノ酸 (BCAA) の効果 .....	友田 恒一, 吉川 雅則, 他.....	171
6. 肺機能と prediabetes との関連に関する研究 .....	山根 高, 塩田 直樹, 他.....	175
7. 北海道 COPD コホート研究 5 年間の追跡調査のまとめ .....	牧田比呂仁, 西村 正治, 他.....	181
8. COPD 患者における葉別の気腫性病変と最大吸気量との関係に関する研究 .....	和田 広, Nguyen Van Tho, 他.....	187
9. 気腫合併肺線維症における呼吸機能と喫煙関連炎症の検索 .....	野村 弥生, 安尾 将法, 他.....	189
10. COPD 合併肺癌.....	田中希宇人, 浅野浩一郎, 他.....	195
11. Toll 様受容体シグナルによる気道分泌増強効果の検討 .....	玉田 勉, 村松 聡士, 他.....	199
12. COPD におけるウイルス感染による気道炎症制御法の研究 .....	山谷 睦雄, 西村 秀一, 他.....	205
13. 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 増悪と炎症性サイトカイン・インターフェロン産生能の関連の検討 .....	室 繁郎, 高橋 珠紀, 他.....	213
14. 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 増悪と CT 画像上の気腫病変と気道ディメンジョンの変化の関連 .....	室 繁郎, 田辺 直也, 他.....	215
15. 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 増悪が骨密度に及ぼす影響 .....	室 繁郎, 清川 寛文, 他.....	219
16. 高齢者 COPD の疾患背景調査 .....	室 繁郎, 佐藤 晋, 他.....	223
17. 安静時 PaO <sub>2</sub> 60mmHg 以上の COPD 患者における右心カテーテル検査を用いた肺高血圧症の 評価に関する研究 .....	谷口 博之, 中原 義夫, 他.....	225
18. 特発性肺動脈性肺高血圧に関する研究 .....	草野 研吾, 中村 一文, 他.....	229
19. 慢性血栓塞栓性肺高血圧症における深部静脈血栓症と臨床病型との関連について .....	寒竹 政司, 田邊 信宏, 他.....	233
20. 慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者 (内科治療例) の予後調査 .....	西村倫太郎, 田邊 信宏, 他.....	241
21. 慢性血栓塞栓性肺高血圧症における内皮様細胞: 筋線維芽細胞との関与について .....	坂尾誠一郎, 羽尾 裕之, 他.....	245

22. 臨床調査個人票からみた日本における慢性血栓栓性肺高血圧症の診断, 治療の現況に関する研究 .....	田邊 信宏, 笠原 靖紀, 他.....	249
23. 血管拡張療法中の肺動脈性肺高血圧症患者に対する急性血管拡張反応試験により有効な追加 治療選択は可能か .....	宮地 克維, 高木弥栄美, 他.....	255
24. シロリムスによる LAM の治療経験 .....	安藤 克利, 瀬山 邦明, 他.....	257
25. MILES 試験における日本人の有害事象について .....	中田 光, 井上 義一.....	263
26. LAM の診断における血清, 気管支肺胞洗浄液中のバイオマーカーの有用性に関する研究 .....	井上 義一, 広瀬 雅樹, 他.....	267
27. Langerhans cell histiocytosis における長期観察例からみる喫煙習慣と肺機能の関係の評価 .....	杉本 親寿, 新井 徹, 他.....	271
28. 集中治療室における呼吸管理の合併症の検討 .....	安藤 守秀, 中島 治典, 他.....	277
29. 小児肝移植後の呼吸器合併症に対する非侵襲的換気療法 (NIV) の効果の検討 .....	陳 和夫, 村瀬 公彦, 他.....	281
30. 閉塞型睡眠時無呼吸における全身性炎症と気道炎症 .....	陳 和夫, 小賀 徹, 他.....	285
31. 睡眠時無呼吸における併存症の基礎研究: 間歇的低酸素曝露による膵 $\beta$ 細胞の増殖 .....	太田 浩世, 山内 基雄, 他.....	289
32. OSAS 患者の血圧に及ぼす喫煙と nasal CPAP の影響 .....	赤柴 恒人, 赤星 俊樹, 他.....	291
33. 舌筋と舌下神経核の活動におけるオレキシンの役割に関する研究 .....	黄 志力, 裏出 良博.....	295
V. 研究成果の刊行物一覧表 .....		299

## 呼吸不全に関する調査研究班名簿

区分	氏名	所属等	職名
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	教授
研究分担者	西村 正治	北海道大学大学院医学研究科呼吸器内科学分野	教授
	中田 光	新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センター	教授
	海老名雅仁	東北大学大学院医学系研究科呼吸器病態学分野	准教授
	巽 浩一郎	千葉大学大学院医学研究院呼吸器内科学	教授
	瀬山 邦明	順天堂大学医学部呼吸器内科	前任准教授
	赤柴 恒人	日本大学医学部内科学系睡眠学分野	教授
	別役 智子	慶應義塾大学医学部呼吸器内科	教授
	長瀬 隆英	東京大学大学院医学系研究科呼吸器内科学	教授
	永井 厚志	東京女子医科大学第一内科学講座	教授
	久保 恵嗣	信州大学医学部内科学第一講座	教授
	谷口 博之	公立陶生病院呼吸器・アレルギー内科	部長
	伊達 洋至	京都大学大学院医学研究科器官外科学講座呼吸器外科学	教授
	陳 和夫	京都大学大学院医学研究科呼吸管理睡眠制御学	教授
	裏出 良博	(財)大阪バイオサイエンス研究所分子行動生物学部門	研究部長
	中西 宣文	国立循環器病センター心臓血管内科・肺循環グループ	部長
	井上 義一	国立病院機構近畿中央胸部疾患センター	部長
	木村 弘	奈良県立医科大学内科学第二講座	教授
	横山 彰仁	高知大学医学部医学科血液・呼吸器内科学講座	教授
研究協力者	櫻井 滋	岩手医科大学医学部睡眠医療学科	准教授
	山谷 陸雄	東北大学大学院医学系研究科先進感染症予防学寄附講座	教授
	岡田 克典	東北大学大学院医学系研究科呼吸器外科学分野	准教授
	杉山幸比古	自治医科大学医学部内科学講座呼吸器内科学部門	教授
	佐藤 誠	筑波大学大学院人間総合科学研究科生命システム医学専攻睡眠医学	教授
	藤本 圭作	信州大学医学部保健学科検査技術科学専攻	教授
	中野 恭幸	滋賀医科大学呼吸循環器内科	病院教授
	福原 俊一	京都大学大学院医学研究科医療療学分野	教授
	板東 徹	京都大学大学院医学研究科臓器機能保存学講座	准教授
	平家 俊男	京都大学大学院医学研究科発生発達医学講座発達小児科学	教授
	山中 伸弥	京都大学 iPS 細胞研究所	教授
	岩崎 吉伸	京都府立医科大学大学院呼吸器内科	教授
	大井 元晴	互恵会大阪回生病院睡眠医療センター	副院長兼 睡眠医療センター長
	石原 英樹	大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター呼吸器内科	主任部長
	南 正人	大阪大学大学院医学系研究科外科学講座呼吸器外科学	准教授
	前倉 亮治	独立行政法人国立病院機構刀根山病院	副院長
	草野 研吾	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科循環器内科	准教授
	大藤 剛宏	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科腫瘍・胸部外科	助教
	星野 友昭	久留米大学医学部内科学講座呼吸器・神経・膠原病内科部門	准教授
事務局	平井 豊博	京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学 〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54 TEL: 075-751-3830 FAX: 075-751-4643	講師
経理事務 担当者	山本 浩司	京都大学大学院医学研究科・経理研究協力室 TEL: 075-753-4685 FAX: 075-753-4348 e-mail: igakukenko@mail2.adm.kyoto-u.ac.jp	掛長

總括研究報告



## 呼吸不全に関する調査研究

代表研究者 三 嶋 理 晃

京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学

### 研究要旨

呼吸不全関連疾患（若年発症肺気腫を含む慢性閉塞性肺疾患（COPD）、リンパ脈管筋腫症（LAM）、ランゲルハンス細胞組織球症（LCH）、肥満低換気症候群（OHS）および肺胞低換気症候群（PAHS）を含む睡眠時無呼吸症候群、肺動脈性肺高血圧症（PAH）、慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）を対象として、病因、病態の解明および治療法の確立を目的に、疫学、生理学、病理学、分子生物学、遺伝子学的な多面的アプローチから、臨床および基礎研究を実施した。特に本年度は、特定疾患であるLAM、PAH、CTEPHの3疾患について新しい臨床調査個人票を用いた解析を初めて行うことができた。全国からの臨床調査個人票の集計が不完全であるなど課題があるが、わが国の実態を明らかにし、診断、治療に対するガイドライン作成に向けて前進がみられた。その他の疾患に関しても疫学調査をはじめ、臨床、基礎的な分担研究の充実とともに、呼吸不全治療に関する研究や多施設共同の班全体研究をより推進させた。

#### A. 研究目的

本研究は、呼吸不全を来たす難治性呼吸器疾患である7つの疾患群（肺動脈性肺高血圧症（PAH）、慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）、若年発症肺気腫（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（PAHS）、リンパ脈管筋腫症（LAM））を対象とするが、本疾患群を横軸とし、疫学・病態解析・診断・原疾患治療を縦軸とする2次元発想で、呼吸不全の予防と治療の均てん化を目指すものである。対象疾患はいずれも呼吸不全に移行する可能性があるが、系統的な疫学調査に基づいた各々の疾患に対する理解、病因、治療には比較的共通な部分があり、これらの疾患をまとめて扱うことによって、能率化の向上と新たな発想の転換や、医療経済学的な利点も期待できる。対象疾患に対する新規薬剤の開発、前向き臨

床試験の充実、ガイドラインの作成や、呼吸不全に対する非侵襲的換気・肺移植といった先進医療の標準化などを進め、厚生労働行政の施策への貢献に繋がる研究を行う。

#### B. 研究方法

呼吸不全を来たす難治性呼吸器疾患に対して、発症機序、病態の解明や治療法の確立につなげるべく、疫学、生理学、病理学、分子生物学、遺伝子学的な多面的アプローチから臨床および基礎研究を実施した。

（倫理面への配慮）

疫学調査においては、文部科学省・厚生労働省の疫学研究に関する倫理指針に従い、研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益や危険性の無いように配慮した。収集した臨床データは、患者個人を特定できる情報を含まず、個人情報保護の観点から配

慮して研究を進めている。ヒトゲノム・遺伝子解析研究については、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成13年3月29日文科科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号）を遵守する。実験動物に対しても、麻酔導入、実験条件、最終処理などのすべての段階において、苦痛を与えないように厳重な配慮を行う。臨床研究、動物実験共に、それぞれの研究の実施前に、各施設に設置されている倫理委員会の承諾を得ることを原則とした。

## C. 研究結果

### 1. 疫学調査研究

当研究班の対象7疾患に関する全国疫学調査を実施した。前回平成21年に全国の医療機関に郵送法にて疫学調査を行ったが、同年10月にリンパ脈管筋腫症（LAM）、肺動脈性肺高血圧症（PAH）、慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）の3疾患が特定疾患として新規および改訂されたことを踏まえて、今年度、対象7疾患の診断基準集を新たに作成し直し、また、ランゲルハンス細胞組織球症（LCH）に対しては、小児血液学会HLH/LCH委員会との共同調査として実施するために、200床以上の全国の医療機関（精神病院を除く）1,814施設、およびLCHについては、全国の小児科の医療機関1,140施設に対して、1次調査として郵送法により各疾患の通院中および入院中の患者数を調査した。また同時に、インターネットを用いた2次調査への協力を依頼した。平成24年3月現在で、成人については、若年発症重症COPD 82人、LAM 322人、LCH 92人、PAHS 37人、OHS 143人、PAH 716人、CTEPH 412人（回答率34%）であり、小児LCHについては、肺病変有り25人、肺病変なし305人（回答率58%）の中間解析結果を得ている。回答のなかった施設に対して再依頼中であり、前回の全国調査よりも回答率を上げ、疫学調査に関する情報を当研究班のホームページ（<http://kokyufuzen.umin.jp/>）上でも提供してわが国の真の実態把握

に努めていく予定である。

また、特定疾患であるLAM、PAH、CTEPHの3疾患については、臨床調査個人票を用いた疫学調査解析も実施したが、全国から中央へのデータ集計自体が不完全であるという問題点も明らかになった。

### 2. 若年発症肺気腫（若年発症COPD）を含むCOPDに関する研究

#### 1) 疫学的研究

若年発症重症COPDとして診断基準を作成し、全国疫学調査を行った。有効回答のあった816施設と同じ比率で、全医療機関から回答を得たと仮定して補正をすると、若年発症重症COPDは、559人と推定された。UMINを用いた登録システムには、29例の登録があり、今後の登録促進に努めたい。

また、北海道コホートにより、従来明らかでなかったCOPDの自然歴に関する貴重な報告がなされた。1秒量の経年変化は一様ではなく、一部の症例で、急速低下例が存在する一方で、5年間の追跡調査中、ほとんど1秒量が変化しない、維持群も存在した。この1秒量の経年低下には、肺気腫病変の重症度が、1秒量の急速低下に関連することが明らかになった。また、高齢者COPDでは、悪性腫瘍および肺線維症の合併頻度が高いことが示唆された。

#### 2) 発症機序に関する研究

##### ①ノックアウトマウスを用いた研究

LTC4/D4/E4などcysteinyl LTの受容体(CysLT1-R, CysLT2-R)は肺・気管支に豊富に存在し、気管支喘息を含めた呼吸器疾患発症への関与が示唆される。現在、CysLT2-RのKO、Tgマウスの新規作成が進行しており、バッククロスによる遺伝的純化が完了し、疾患モデルを用いた解析が進行中である。また、転写コアクチベーターTAZノックアウトマウスでは、9ヶ月で病理学的に肺胞の異常が示された。PVカーブの上方移動、コンプライアンス増加も認め、COPDモデルとして期待される

## ② In vitro 気道リモデリング系の作成

Type I collagen 内で 3 次的に培養した線維芽細胞の収縮を定量する方法を確立し、末梢気道周囲において増加した線維芽細胞とコラーゲンが作り出す収縮について検討可能となった。

## 3) 病態と治療に関する研究

### ① Toll 様受容体シグナルによる気道分泌増強効果の検討

気道粘膜下腺は、分泌型免疫グロブリンを分泌し病原微生物や外来異物を中和、排除することで特異的防御機構としても機能することが知られており、気道粘膜下腺病原体特異的分子パターンを認識する TLR を発現していることが予想されるが、未だ検討がなされていなかった。ブタ気管支粘膜下腺細胞を用いて、TLR2, TLR3, TLR4 および TLR5 シグナルによる気道分泌調節効果を検討したところ、TLR4 および TLR5 が生理的低濃度 ACh 刺激に伴う気道粘膜下腺からの基礎イオン分泌を増強することが明らかとなった。

### ② わが国の COPD 患者を対象とした BODE index の妥当性と COPD における栄養状態と活動状況

海外では、COPD の予後の多角的な予後因子として B: BMI, O: 対標準 1 秒量 ( $\%FEV_1$ ), D: MMRC スケール, E: 6 分間歩行距離からなる BODE index が提唱されており、本邦での検証を進めている。さらに、体重のみならず FFM の評価を加えることによって、新たな多角的予後指標の開発を試みる。奈良医科大学および西日本 COPD 臨床研究推進機構: CRP-LoW (代表世話人: 京都大学三嶋理晃教授) の参加施設において通院中の COPD 患者を対象とし、現時点で 38 例 (男性 36 例, 女性 2 例) が奈良医科大学において登録された。また、喫煙曝露ラットで栄養状態を検討したところ、筋重量、血中・筋肉中 BCAA 濃度が減少し、BCAA 補給は喫煙曝露による筋重量および血中・筋肉中の BCAA 濃度の低下を改善した。

また、ライフコーダ GS を用いて、外来通院さ

れている COPD 患者における身体活動量 (総消費量, 運動量, エクササイズ, 歩数, 歩行距離, 活動時間) を測定し、COPD 評価項目との比較検討を行ったところ、MRC scale と 6 分間歩行試験後の修正 Borg scale (呼吸困難, 下肢疲労) が GOLD 病期分類間で有意差を認めなかったにも関わらず、身体活動量と強い相関関係を認め、測定した 6 項目中 4 から 5 項目で有意差を認めた。

### ② 肺機能と prediabetes との関連

prediabetes は、糖尿病の前段階であるだけでなく、微小血管障害とも関連することが明らかになっている。本研究班の横断的研究では  $\%FVC$  は糖尿病および prediabetes と有意に関連していたが、 $FEV_1\%$  は関連を認めなかった。縦断的研究では、観察期間  $28.5 \pm 6.1$  カ月の間に 17% に prediabetes を認め、 $\%FVC$  は prediabetes 発症の独立した危険因子であった。

### ③ 肺葉と呼吸機能の関連

胸部 CT を 3 次的に定量的画像解析を行い、肺機能との比較を行ったところ、全肺および右肺と左肺の個別の LAV% と IC は有意な相関関係を示した葉別解析では、右肺においては右下葉のみ LAV% は IC と有意な相関関係を示し、左肺に関しては、左上葉と下葉の LAV% は IC と有意な相関関係を示したが、下葉により強い相関関係が見られた。

### ④ 呼吸不全を認めない COPD 患者における肺高血圧症の評価に関する研究

安静時の低酸素血症を認めない COPD 患者における肺高血圧症の実態・肺高血圧症の予測因子や予後に与える影響については検討がされていなかった。安定期に右心カテーテル検査を施行した COPD 患者 36 名 (平均年齢: 67.9 歳,  $FEV_1$ : 0.80L,  $\%FEV_1$ : 34.7%) において、平均肺動脈圧 25 mmHg 以上の症例が 11 例 (31%), 20 mmHg 以上の症例が 23 例 (64%) であった。肺動脈圧は  $\min SpO_2$ , 6MWD,  $\%FEV_1$  と有意な相関を示した。さらに重回帰分析の結果、 $6MWD \cdot \min SpO_2$  の両者が採択された ( $R^2 = 0.703$ )。

⑤肺線維症合併肺気腫（CPFE）に関する研究  
RAGE(receptor for advanced glycation end products)は喫煙による過剰な酸化ストレスで発現が上昇し、転写因子 Egr-1 (early growth response gene 1)は喫煙刺激による RAGE の発現亢進に関与すると考えられている。ヒト肺組織における免疫染色で、IPF で RAGE の発現の低下、COPD の気腫部分で肺胞上皮細胞において RAGE の発現の上昇が見られた。CPFE では、気腫部分は RAGE の発現がやや高いが肺気腫における RAGE 発現よりも弱いと思われた。線維化の部分では、RAGE の発現が低下していた。Egr-1 は、COPD と CPFE 気腫部分の肺胞上皮細胞に陽性であり、細胞質の他、核にも陽性所見が見られた。IPF, CPFE 線維化部分では上皮および線維芽細胞の細胞質に陽性であったが、核は染色されなかった

#### ⑥肺癌合併 COPD の研究

COPD 合併肺癌症例の画像の解析では、発生母地の横断面での様式（中枢あるいは末梢）、既存の肺胞の状態（気腫病変か、線維化病変か）によって、病理像および発症年齢が異なる可能性が示唆された。

#### ⑦増悪に関する研究

観察研究から、増悪により、骨密度が低下すること、気腫病変が進行することが明らかになった。増悪の危険因子となる個体の免疫状態に関しては、今後のさらなる検討が必要と考えられた。

RS ウイルス・ライノウイルス感染は COPD 増悪を招く原因として重要である。Lカルボシステインは、RS ウイルス感染後のヒト気管上皮細胞から放出される RS ウイルス放出量を濃度依存性に減少させ、臨床用量で有効であることが示唆された。RS ウイルスに関しても同様に有効であり、IL-1 $\beta$ 、IL-6 および IL-8 の放出量の抑制効果も見られた。その機序として、RS ウイルスの感染受容体の 1 つである細胞接着分子 (ICAM)-1 の mRNA 発現量の減少が考えられた。フォルモテロール、ブデゾニドもそれぞれ単独でライノウイルス放出量を減少させた。フォルモテロールでは、

ICAM-1 発現抑制と、酸性エンドゾーム減少がその機序と考えられたが、ブデゾニドは異なった機序で効果を発現していると考えられた。IL-1 $\beta$  および IL-6 放出に関しては、フォルモテロールおよびブデゾニドは相乗的に効果を発現すると考えられた。

#### ⑧ E-prostanoid 2 (EP2) 受容体作動薬に関する研究

エラスターゼ誘起肺気腫マウスを用いて、強力な血管新生促進物質である E-prostanoid 2 (EP2) 受容体作動薬 ONO-AE1-259 の全身投与が、気腫病変や皮下脂肪の減少を改善させるかについて検討した。ONO-AE1-259 投与により、肺血管床容積の減少が改善し、皮下脂肪重量および皮下脂肪組織中の血管床密度と VEGF 量、脂肪新生の指標である CEBP $\alpha$  mRNA 発現量が改善した。

#### 3. リンパ脈管筋腫症 (LAM) に関する研究

##### 1) 疫学調査研究

本疾患は、2009 年に特定疾患治療研究事業として新たに認定されたことから臨床調査個人票を用いた疫学調査が可能となった。今回、2009～2011 年度における全国からの臨床調査個人票を対象に解析を実施したところ、28 都道府県から 247 患者が登録され、すべて女性であった。発病時年齢の平均は 34 $\pm$ 9 歳、周産期の気胸の合併は出産歴ありの患者の 10%、呼吸機能検査所見では肺拡散能の低下が著明にみられ、%DLco が 80%未満であるのは 79%、在宅酸素療法は 28%、肺移植症例は 15 例含まれていた。

##### 2) 患者支援

平成 23 年 9 月 18 日 LAM 患者会(J-LAM の会)、近畿中央胸部疾患センターと共に第 10 回 LAM 勉強会を大阪にて開催した。LAM に関する基本的な知識の解説、外科治療としての肺移植の現状と進歩をはじめ、ラパマイシン治療研究の第一人者であるマコーマック教授を迎えてのマイルズ試験の成果に関する講演や参加者との質疑応答を通して、患者および家族との理解や交流を深めた。患者、家族、医療関係者あわせ 120 名の参加を得

て、当日の内容を LAM 勉強会抄録集としてまとめ、関係者に配布した。

### 3) 病態に関する研究

リンパ脈管筋腫症患者の診断における血清、気管支肺胞洗浄液中のバイオマーカーの有用性に関する研究

肺局所における vascular endothelial growth factor (VEGF-D) の意義を明らかにすることを目的に、血清および気管支肺胞洗浄液 (BALF) 中の VEGF-D 値の測定を行ったところ、血清では LAM 患者 (11 名) は対照疾患患者 (12 名) に比べ有意に高値を示したが、BALF では有意な差を認めなかった。

### 4) 治療に関する研究

#### ①シロリムスによる LAM の治療に関する検討

シロリムス内服 LAM 患者 15 例の観察研究では、全例で薬剤の血中トラフ値が 5 ng/ml 以下であったが、投与後の 1 秒量の経年変化は、投与前と比し有意に改善し、75% の症例で乳糜胸水の消失を認め、薬剤性肺障害の 1 例の他は、有害事象は軽度か、中止後改善して再開・継続が可能であった。

#### ②シロリムスの安全性確立のための医師主導治験

日米加共同第Ⅲ相臨床試験 (MILES 試験) により LAM に対する免疫抑制剤シロリムスの有効性が初めて確認されたが、国内でのシロリムス実用化に向けては、長期投与の安全性の課題がある。そこで、長期投与の安全性を確認する第Ⅱ相医師主導治験を全国 9 施設共同で実施し、世界初となる LAM に対する分子標的薬の薬事承認を目指すべく準備を行った。

### 4. ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH) に関する研究

平成 18 年度の全国調査時の診断基準を引用し、患者数に関する全国疫学調査を行った。肺病変を中心に成人領域と小児科領域の LCH の実態を明らかにするために、小児血液学会 HLH/LCH 委員会との共同調査を開始し、症例を蓄積中である。

また、長期観察 (9 年以上) できた LCH 症例 6 名の喫煙習慣と肺機能についての後ろ向き検討では、禁煙を継続していた 2 例において、禁煙したにもかかわらず、%一秒量の低下を認めたことが明らかとなった。

### 5. 肥満低換気症候群 (OHS)、肺泡低換気症候群 (PAHS) を含む睡眠時無呼吸症候群に関する研究

#### 1) 疫学調査研究

OHS に対する前向き疫学調査研究では、一施設での結果で新規に CPAP を導入した症例 457 例中、OHS 症例は 14 例 (3.1%) 認め、 $AHI \geq 20/h$  の症例において OHS 群は non-OHS 群に比べ有意に若年で BMI が高く血液ガスデータおよび睡眠関連指数が悪いことが明らかとなった。また、CPAP が導入された OHS 症例 14 例において、治療開始から 6 ヶ月以上経過した時点での動脈血液ガスデータでは、 $PaCO_2$  は有意に低下しており ( $p = 0.022$ )、5 例は  $PaCO_2$  45 mmHg 未満であった。

#### 2) 睡眠時無呼吸患者の血圧に及ぼす CPAP 治療の影響に関する研究

閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) における、血圧と喫煙との関連、及び nasal CPAP 治療が血圧に及ぼす影響を明らかにするために、OSAS と診断され nasal CPAP 治療を受けた男性 523 例を対象に検討した結果、現喫煙群の AHI (56.5) は、非喫煙群 (50.5) に比し有意に高く、現喫煙群の血圧も非喫煙群、過去喫煙群に比し有意に高値であった。また、CPAP 治療後では、収縮期圧、拡張期圧とも有意な変化を認めず、高血圧の有病率は治療後に有意に低下したが、CPAP 治療後も現喫煙群では非喫煙群に比し血圧が有意に高かった。

#### 3) 閉塞型睡眠時無呼吸における全身性炎症と気道炎症に関する研究

OSA 患者 38 名から採取した血清と誘発痰中のバイオマーカー (leptin, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ ) を測定し、肥満や睡眠障害の指標、誘発痰中の細胞数などとの関係を検討した結果、血清 leptin,

IL-6, TNF- $\alpha$  は肥満の指標や CT で測定した脂肪面積, 睡眠関連指標とも有意に関連していたが, 血清 IL-8 は腹囲や内臓脂肪面積とのみ有意に関連していた。また, 誘発痰 IL-8, TNF- $\alpha$  は睡眠関連指標と有意に関連していたが, 誘発痰中のバイオマーカー濃度と肥満には有意な関係を認めなかった。また, 血清と誘発痰中の同一バイオマーカー間にはいずれも有意な相関を認めなかった。

#### 4) 睡眠時無呼吸における併存症の基礎研究

睡眠時無呼吸症候群 (SAS) 患者における糖尿病の合併機序を明らかにするために, ハムスター膵  $\beta$  細胞である HIT-T15 細胞とラット膵  $\beta$  細胞である RINm5F 細胞に間歇的低酸素曝露 (intermittent hypoxia: IH) を行う基礎実験を行ったところ, HIT-T15 と RINm5F 細胞の両者で IH 曝露により細胞数の増加を認めたが, アポトーシス量は IH 曝露群と normoxia 群で差を認めず, RINm5F 細胞において  $\beta$  細胞増殖因子である Reg family の *Reg I*, *PAP II/Reg IIIa*, *PAP III/Reg IIIg*, *Reg IV* の mRNA が著明に増加していることを認めた。

#### 5) 睡眠呼吸障害の動物モデルに関する研究

オレキシン欠損マウスはレム睡眠中に無呼吸発作を起こすことから, 睡眠呼吸障害の動物モデルとなる可能性があるが, オレキシンの呼吸制御における役割は明らかでない。そこで, 舌筋と舌下神経核の活動調整におけるオレキシンの役割を検討したところ, オレキシン A を舌下神経核に投与すると定常時と呼吸反応性のいずれの舌筋電位も用量依存的に増加する一方, オレキシン-1 受容体拮抗薬 (SB 334867) の投与は, 呼吸反応性の舌筋電位を抑制し, オレキシン-2 受容体拮抗薬 (TCS OX229) は, 舌筋の定常電位と呼吸反応性電位を共に抑制すること, また, オレキシン-2-サポリンを用いて外側視床下部のオレキシン受容体発現神経を両側性に破壊すると, 舌筋の呼吸反応性の筋電位と舌下神経核の神経活動が顕著に障害されることが明らかとなった。

### 6. 肺動脈性肺高血圧症 (PAH), 慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH) に関する研究

#### 1) 疫学調査研究

両疾患は, 2009 年に特定疾患治療研究事業として病名および認定基準の変更がなされ, 新しい基準の下に臨床調査個人票を用いた解析が可能となった。

##### ① PAH

平成 21 年度の全国の PAH は, 1272 例であり, 平成 22 年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 9.93 人となり, 平成 10 年から一貫して増加していた。平均年齢は  $50.9 \pm 19.1$  歳であり, 50 歳代にピークが見られ, 男女比は全体では 1:2.11 と女性優位の発症を示した。PAH のサブグループ分類では, 特発性または遺伝性 PAH が 67.6% と最も多く, 先天性シャント性心疾患に伴う PAH 17.8%, 膠原病に伴う PAH 8.8% の順であった。治療については, 選択肢が増えて, PGI2 持続静注療法 (15.3%) や, 経口剤のみでの治療例 353 名中では, ベラプロスト製剤 93 例, エンドセリン拮抗薬 49 例, ホスホジエステラーゼ 5 抑制薬 41 例の他, これらを併用している症例が多くみられた。

##### ② CTEPH

新調査個人票 519 例を用いて検討した結果, 女性に多く (男 146 例: 女 373 例), 年齢は  $64 \pm 13$  歳, 平均肺動脈圧  $39 \pm 11$  mmHg で, 基礎疾患として深部静脈血栓症の既往を 50% と高頻度に認めた。新規例のうち 93.5% で造影 CT または肺動脈造影による確定診断, 88.4% の症例で右心カテーテルが行われ, 2007 年度の報告に比して, 確定診断例が増加した。治療法としては, 肺血栓内膜摘除術例が 72 例 (13.8%) であった一方, 271 例 (52.2%) に, 肺血管拡張薬が使用されており, 非使用例に比して, WHO 機能分類がより重症で, 在宅酸素施行例が多かった。

#### 2) 肺動脈性肺高血圧症患者に対する急性肺血管反応試験に関する研究

肺動脈性肺高血圧症患者への血管拡張薬投与に際して, 肺血管反応試験を行われないまま血管拡張薬による治療が開始されたり, 治療前や治療初

期には肺血管反応試験に反応を示さなかったにもかかわらず、治療中に肺血管反応を示すようになる症例があることが知られている。そこで、肺動脈性肺高血圧症患者 75 例に対して行った右心カテテルデータを後ろ向きに解析し、肺血管反応試験陽性例についてその特性や治療効果について検討した。吸入一酸化窒素による肺血管反応試験陽性例では、PDE5 阻害薬が 3 例中 2 例で有効（うち 1 例では長期で効果減弱）、カルシウム拮抗薬は 2 例中 1 例で有効、エンドセリン受容体拮抗薬は 1 例で有効であった。

### 3) 特発性肺動脈性肺高血圧における基礎研究

特発性肺動脈性肺高血圧患者に対する高容量 PGI<sub>2</sub> (>40ng/kg/min) が肺高血圧を改善するメカニズムを明らかにするため、患者から得られた肺動脈平滑筋細胞の培養系を用い、高容量 PGI<sub>2</sub> が肺動脈平滑筋細胞に及ぼす効果を検討した。高濃度 PGI<sub>2</sub> による肺動脈平滑筋細胞のアポトーシス誘導効果を認め、Fas リガンドは mRNA レベルで 3.98 倍、蛋白レベルで 1.70 倍に上昇し、PGI<sub>2</sub> 受容体拮抗薬によってこれらの効果や細胞内 cAMP 上昇効果は消失したことを確認した。さらに PGI<sub>2</sub> 投与量と患者 Fas リガンド濃度は正相関を認めた ( $r=0.57$ ,  $p<0.0001$ )。

## 7. 呼吸不全の治療に関する研究

### ① 肺移植適応患者の予後と QOL の調査

肺移植適応患者の予後や、生理学的指標、患者報告型指標の長期経過を前向きに調査し、それらの評価意義や、肺移植による効果を検討するため、平成 21 年 5 月より新規の脳死および生体成人肺移植適応患者（16 歳以上）を対象に各施設からの本研究登録を開始した。平成 22 年 12 月現在 79 名（基礎疾患：COPD 8 名、間質性肺炎 28 名、LAM 7 名、閉塞性細気管支炎 16 名など）が登録され、18 症例の 1 年目の追跡調査が終了した。100 名の登録を目標に症例を蓄積中である。

②在宅 NPPV 療法中の慢性呼吸不全患者の予後調査

在宅 NPPV 療法実施中の重症呼吸不全患者の

予後に関しては、世界的に報告は乏しく、死亡予測因子として、低呼吸機能、低 QoL、低運動能力などが挙げられているものの、特にわが国においては体系だった前向きな検討は実施されていない。そこで、本研究班において、多施設共同研究を前向きに実施し、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ことを進めている。2009 年 5 月より患者登録を開始し、2011 年 12 月現在 61 名（COPD 患者 21 例、肺結核後遺症患者 30 例など）を登録した。また、1, 2 年目の追跡調査も並行して進んでおり、2011 年 12 月現在 1 年目が 17 名、2 年目が 4 名のデータを回収した。異なる 3 つの健康関連 QoL の指標が ESS (Epworth Sleepiness Scale) スコアと有意な相関関係を認めることなどが明らかとなってきた。

③小児肝移植後の呼吸器合併症に対する非侵襲的換気療法の効果に関する研究

非侵襲的換気療法 (noninvasive ventilation : NIV) は小児・成人患者を含めた様々な呼吸不全を来たす場面で有効であるとの報告がなされているが、小児の腹部術後の呼吸器合併症における NIV の有効性を多数例で検討した報告はない。12 歳以下の小児肝移植後の症例で術後抜管時に呼吸器合併症発症のリスクの高い症例を抽出し、NIV 積極使用介入前および介入後に施行された呼吸管理法と両群の予後を比較・検討した結果、抜管 1 週間以内で呼吸器合併症のため再挿管を要した症例は NIV 積極使用介入前 22.5% に対し、介入後は 3.7% と再挿管率は著明に減少していたことが明らかとなった。

④集中治療室における急性期肺理学療法に関する研究

集中治療室入室患者に対する急性期呼吸リハビリテーション中の呼吸器合併症の有無、その内容および転帰について検討した。呼吸器合併症は 8.8% に認め、特に長期人工呼吸管理症例が呼吸器合併症のハイリスク群であること、合併症の内容では無気肺が大半を占め、また呼吸管理上のト

ラブルでは再挿管が多くを占めたが、対象症例の転帰においては、呼吸器合併症の有無によって死亡率の有意な増加はしていなかったことが示された。

## D. 考察

### 1. 疫学調査研究

本研究班の対象疾患に対する全国調査は、平成21年に続くものであり、特にLCHは、肺病変を中心として小児領域も含めた調査を実施中である。また、特定疾患の3疾患においては、臨床調査個人票を用いた解析も開始できた。今後は各疾患に対する詳細な疫学調査としてインターネット経由の調査法も併用して継続調査を行っていく計画である。

### 2. 若年発症肺気腫（若年発症 COPD）を含む COPD に関する研究

#### 1) 疫学的研究

1秒量の経年低下に關与する独立した因子として、喫煙、頻回な増悪、薬物治療による改善効果などが報告されている。今回、1秒量の低下に、CT画像上の肺気腫病変の程度と、肺拡散能力の低値が示されたことは、肺胞破壊がCOPDの病態に重要な要素であることを改めて示し、若年発症の病態解明のためには、遺伝的要因も含め、急速進行する病型とその機序を解明することは、臨床的に重要と考えられる。

#### 2) 発症機序に関する研究

CysLT2受容体遺伝子ノックアウトマウスや、転写コアクチベーターTAZノックアウトマウスといった発生工学的手法や培養系を用いたアプローチは、難治性炎症性肺疾患の病態解明および未知の遺伝子機能解析において新しい視点を提供し、呼吸不全を呈する肺疾患治療の展開に重要な寄与をなすものと考えられる。

#### 3) 病態に関する研究

本邦では、COPD患者における体重減少の頻度が欧米と比較して明らかに高率であり、体重減少や除脂肪筋量などの筋蛋白質量の指標が呼吸筋力や

運動耐容能の重要な規定因子であるとともに、体重よりも有用な予後因子として注目されている。これらの指標を検討することにより、新たな多元的予後指標を開発できる可能性がある。また、喫煙暴露ラット実験においても、体重および筋肉重量の減少および血中BCAA濃度の低下が認められ、BCAAがCOPDの併存症である骨格筋機能障害を軽減する可能性が考えられた。逆に、呼吸機能が全身に与える影響として、肺容量(%FVC)がprediabetes発症の重要な危険因子であることが示唆された。しかし、prediabetesでは早期COPDと関連していないと考えられ、低肺機能が糖尿病境界型の高い発症率である理由は現在不明である。肺機能が正常範囲内であっても低肺機能であれば、最大酸素摂取量が有意に減少し、これにより身体活動が低下し、インスリン抵抗性と糖尿病を引き起こすのかもしれない。肺内に注目すると、運動耐容能に密接な関連のあるICは、肺全体のLAVと関連が見られ、上葉よりも下葉のLAVにより強く影響を受けると考えられる。これらの関連は不明な点も多く、今後も呼吸機能と耐糖能・全身栄養状態の関連を検討していくことが重要と考えられた。

肺癌、気腫といった、COPDにおける肺内併存症と肺高血圧という肺外合併症に関しても解析が進んだ。右心カテーテルによる肺動脈圧の測定により、安静時低酸素血症のないCOPD患者においても肺高血圧症の合併が高率に見られた。また、6MWD・minSpO<sub>2</sub>は肺高血圧の予測因子であると考えられた。

AGEが喫煙者の血管などで上昇すること、その受容体であるRAGEが、喫煙者やCOPD肺では発現の増加し、特発性肺線維症では発現の低下が報告されている。今回のRAGE免疫組織化学の結果は、気腫優位型の肺気腫部分でRAGEの発現が最も強く、CPFEの気腫部分ではそれと同等またはやや弱い発現であった。またIPFで発現が最も弱く、既報から推察される結果と同様であった。Egr-1はこのRAGE発現を調節す



る転写因子であり喫煙刺激で発現が亢進することが細胞レベルで報告されており、Egr-1 発現の亢進は RAGE の発現を上昇させ、一種の positive feedback メカニズムを惹起するのではないかと考えられている。また、COPD の肺胞領域や CPFE の気腫部分では Egr-1 の核における陽性像がみられていたが、IPF および CPFE の線維化部分では核への集積はみられなかったことから、Egr-1 活性化や RAGE 発現量の多寡が線維化や気腫をきたす方向性を決定する要因である可能性が考えられた。

肺癌合併 COPD 患者において、肺癌発生母地による画像パターン分類は過去に大きな報告がない。今後前向きに COPD 症例を検討することで、画像パターンから組織型を類推したり経過観察の方法の個別化が可能になったりする可能性がある。また、線維化や気腫化の中から発生する肺癌の発症パターンを分子組織学的に分類することができる可能性がある。

#### 4) 治療に関する研究

COPD 増悪を引き起こすウイルスはライノウイルスはじめ、インフルエンザウイルス、RS ウイルスなど多種が報告されている。本年度の研究より、L-カルボシステインは RS ウイルスの感染を抑制し、炎症性物質の放出を減少させることが明らかとなった。機序としては、受容体の 1 つ、ICAM-1 の発現抑制が示された。日常臨床においては、COPD の安定期管理薬として長時間作用性抗コリン薬（チオトロピウム）に加えて長時間作用性  $\beta 2$  刺激薬および吸入用ステロイドが使用され、さらに  $\beta 2$  刺激薬/吸入用ステロイド配合薬の COPD 増悪抑制効果が報告されている。また、吸入用ステロイドの抗炎症作用が報告されている。本年度の研究において長時間作用性  $\beta 2$  刺激薬であるフォルモテロールおよび吸入用ステロイドであるブデソニドがライノウイルスの培養液中への放出を抑制すること、その、抑制機序として、ブデソニドは感染受容体の ICAM-1 の発現を抑制し、フォルモテロールはライノウイルス RNA が

細胞質に進入する酸性エンドゾームを減少することを報告した。さらに、これらの薬品は単独で炎症性物質の放出を減少させた。さらに、併用により、炎症性物質の放出減少は相乗作用を示した。本研究により、長時間作用性  $\beta 2$  刺激薬、吸入用ステロイドおよび配合薬の COPD 増悪抑制機序として、ライノウイルス感染抑制と気道炎症抑制が関与していることが明らかとなった。気道粘膜防御機構において TLR4 および TLR5 は粘膜下腺細胞からの水分-電解質分泌を増加させる外的調節因子として機能し得ることが示された。気道分泌を調整するための将来的な治療標的となり得ると考えられる。

また、血管新生を促進する EP2 受容体作動薬の全身性投与は、肺気腫で破壊された肺の血管床を再生するだけでなく、皮下脂肪の血管新生を刺激して脂肪細胞の増殖を促進し、COPD に伴うやせ症状を改善する可能性が示された

### 3. リンパ脈管筋腫症（LAM）に関する研究

#### 1) 疫学調査研究

臨床調査個人票を用いた疫学調査結果では、呼吸不全班において以前行われた平成 18 年までの全国疫学調査結果と比べて、発病年齢や登録時の年齢は 1～2 歳高く、ホルモン療法の経験者および在宅酸素療法の割合は減少の傾向がみられ、脳死肺移植登録（待機中）の割合は増加していた。難病情報センターで公開されている医療受給者証交付件数によると、平成 22 年度の LAM の交付は 335 件であり、今回対象となった個人票のデータは、その 73% に相当する。新規申請や更新申請のいずれかが入力されていない場合も多くみられ、データ登録の不完全性の問題が明らかとなった。

#### 2) 患者支援

LAM 患者会との勉強会も 10 回を迎え、年々参加者も多くなっている。特にマイルズ試験の結果を得て、難治疾患である本症については新規治療方法に対する明るい兆しと期待が高まっており、新たな治療指針の確立や新規治療薬の薬事承認な

どよりよい診療に向けた多くの次なる課題もあがってきている。さらなる研究の推進と共に、患者や家族との直接の意見交換や交流は難病対策事業として有用であり、次年度においても患者参加型の勉強会を継続して企画・開催していくことが望まれた。

### 3) 病態に関する研究

リンパ脈管筋腫症患者の診断における血清、気管支肺泡洗浄液中のバイオマーカーの有用性に関する研究

LAM 患者において血清中の VEGF-D 値は対象疾患に比べ高値を示したが、BALF 中の VEGF-D 値の上昇は認められなかったことは、血清中で上昇している VEGF-D 値は、肺局所からリークした産物だけでなく全身に血管、リンパ管を介して飛散している LAM 細胞等が産生したものであることが示唆していると考えられた。

### 4) 治療に関する研究

シロリムスを内服した少数例の LAM 患者の観察研究では、MILES 試験と比較して低用量の内服でも呼吸機能の改善や乳糜胸水の消失など同様の治療効果が得られる可能性が判明し、低用量のシロリムス投与は、対費用効果、有害事象と効果のバランスにおいて有用である可能性が示唆された。

一方、国内でのシロリムス実用化に向けては、長期投与の安全性の課題がある。そこで、服薬 2 年目の有害事象の頻度が 1 年目のそれを上回らないこと、1 年目の有害事象が MILES 試験の有害事象と差がないことの 2 点を明らかにすることを目標に長期投与の安全性を確認する第 II 相医師主導治験を立ち上げ、患者会と全国 9 施設の医師、製薬企業が共同して実施し、日本人で初の 1 年を越えるシロリムス投薬による長期安全性データの取得を目指すこととした。稀少であるが故に遅れて来た難病の新薬実用化に新たな展開をもたらすことが期待される。

### 4. ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH) に関する研究

本疾患の病態を深く理解するために、成人領域と小児科領域を通じた全領域の全国疫学調査を小児血液学会 HLH/LCH 委員会と共同で開始した。肺病変を中心とした調査であるが、回答率をあげるため再依頼中であり、今後症例を蓄積して実態が明らかにされることが期待される。

9 年以上の長期に観察できた LCH 症例の検討では、禁煙を継続していても一部の症例では肺機能の低下を認め、また、禁煙指導にも関わらず喫煙と禁煙を繰り返し肺機能の低下を示した症例もあったことが示された。十分な禁煙治療を要すると共に、受動喫煙についても注意が必要であることが明らかとなった。

### 5. 肥満低換気症候群 (OHS)、肺泡低換気症候群 (PAHS) を含む睡眠時無呼吸症候群に関する研究

#### 1) 疫学調査研究

OHS の前向き疫学研究の中間解析で、わが国においては BMI 30kg/m<sup>2</sup> 以上の受診患者における OSA の頻度は極めて高く、さらに、CPAP 治療によって OHS 症例においても低換気を改善する可能性があることが示唆された。今後症例を蓄積して、BMI 30kg/m<sup>2</sup> 以上の日本人における睡眠呼吸障害患者と肥満低換気患者の病態とその比率を明らかにし、世界の診断基準と比較した上で本邦の実態に即した新しい診断基準を作成すること、重症あるいは難治性例の特徴を明らかにすること、CPAP、NPPV 等の治療効果を明らかにすることを目指して、研究を推進していく予定である。

#### 2) 睡眠時無呼吸患者の血圧に及ぼす CPAP 治療の影響に関する研究

OSAS と診断されて nasal CPAP 治療を受けた症例の喫煙歴、CPAP 治療前後の血圧の検討から、中等症以上の SAS 患者において、喫煙は SAS の増悪因子となりうるだけでなく、明らかな高血圧のリスクファクターであることが示された。また、短期間の nasal CPAP 治療は高血圧の有病率を低下させたが、治療後も現喫煙群では、非喫煙群に

比し有意に血圧が高く、さらなる改善には禁煙が必要と考えられた。

### 3) 閉塞型睡眠時無呼吸における全身性炎症と気道炎症に関する研究

OSA 患者における全身性炎症と気道炎症を検討するため血清および誘発痰中のバイオマーカーと肥満や睡眠障害の指標との関係を調べた結果では、血清と誘発痰中のバイオマーカーによって有意な関連因子の相違があり、OSA における全身性炎症と気道炎症のメカニズムが同一ではないことが示唆された。また、サイトカインの種類により異なるが、全身性炎症は、肥満と OSA の重症度の両方が、気道炎症は OSA の重症度が主に関連していると考えられた。

### 4) 睡眠時無呼吸における併存症の基礎研究

SAS と糖尿病の関連について検討するための基礎的研究として、膵  $\beta$  細胞の間歇的低酸素曝露 (IH) 実験では、IH は直接膵  $\beta$  細胞に作用して増殖反応を引き起こすこと、細胞数の増加はアポトーシス量の減少ではなく細胞増殖の増加によるもので、 $\beta$  細胞増殖因子である Reg family の mRNA 量の増加を認めていることから、IH による膵  $\beta$  細胞増殖に Reg family が関与している可能性があることが示された。このことから、SAS 患者の夜間の IH は直接膵  $\beta$  細胞の増殖をもたらし、高インスリン血症や肥満の原因となり、糖尿病の病態に大きく関与することが推定された。

### 5) 睡眠呼吸障害の動物モデルに関する研究

睡眠時呼吸障害の動物モデルとしてオレキシン欠損マウスはレム睡眠中に無呼吸発作を起こすことが知られているが、今回の研究で、オレキシン A が延髄の舌下神経核において、オレキシン-1 と -2 受容体を介して、舌筋と舌下神経核を活性化することが示された。今後、オレキシンの呼吸制御における役割をさらに詳細に解析する必要がある。

## 6. 肺動脈性肺高血圧症 (PAH), 慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH) に関する研究

### 1) 疫学調査研究

両疾患については、2009 年に特定疾患治療研究事業の病名および認定基準の変更がなされ、新しい臨床調査個人票を基に欧米とも比較可能な解析が可能となった。今回 2010 年度の臨床調査個人票を解析対象としたが、一部の県からのデータは未着であり、PAH では全体の 64.6%, CTEPH では 47% にあたる症例のみが解析可能で、かつ、臨床調査個人票の内容も、旧様式と新様式の個人票が混在しており (PAH では新様式 616 例, 旧様式 261 例), 特定疾患事業における疫学調査研究自体の運用上の問題点が明らかになった。

PAH においては、有病率は人口 100 万人あたり 9.93 人と増加しており、心エコー検査などの普及により肺高血圧症の診断率が向上したことや、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などが影響していると考えられた。新基準により欧米の疫学調査との比較が可能となったが、有病率は、欧米での有病率と近い値であることがわかった。年齢分布においても欧米と同様高齢化が認められた。治療薬の選択も多様化していることも明らかとなった。

CTEPH については、女性優位で、欧米と同様に深部静脈血栓症の頻度が高率であることがわかった。下肢静脈エコーや CT 静脈造影の普及によって、深部静脈血栓症の検出が増加した可能性が考えられた。診断においても新認定基準で改訂されたことにより、肺換気・血流スキャンまたは肺動脈造影の診断が主体であった従来の診断法に比べ確定診断率の向上がみられた。治療については、わが国においては、肺血管拡張薬使用例が増加し、さらに最近ではカテーテル治療も普及していることから、手術例の頻度が低下した可能性があると考えられた。手術の適応、適用薬承認のための臨床試験の推進など今後検討すべき課題も明らかとなった。

### 2) 肺動脈性肺高血圧症患者に対する急性肺血管反応試験に関する研究

本研究の結果から、初回検査と血管拡張療法開始後における肺血管反応陽性率の相違の有無、血

管拡張薬投与による肺血管反応の変化（陽性→陰性，陰性→陽性）の検討，原疾患による治療に伴う肺血管反応の変化の際の有無など検討すべき課題が明らかとなった。肺血管拡張反応に用いられる薬剤であるエポプロステノールを慢性投与されている症例でも，肺血管反応を示す症例があることから，単一の薬剤のみで薬剤の治療効果を判定することができないことも明らかとなった。今後症例を集積して，かつ長期にわたって観察していく必要がある。

### 3) 特発性肺動脈性肺高血圧における基礎研究

特発性肺動脈性肺高血圧に対する治療として PGI2 は血管拡張作用によって効果をもたらすとされている。今回の結果から，PGI2 が Fas リガンドの上昇を介して肺動脈平滑筋細胞に対する強いアポトーシス誘導作用が証明されたことは，PGI2 の長期投与による血管の negative リモデリングが導かれることが示唆され，こうした血管構造の再構築をターゲットとした治療が今後有効となる可能性が考えられた。

## 7. 呼吸不全の治療に関する研究

肺移植は，内科的管理が困難な重症呼吸不全をきたす疾患に対する重要な治療の一つであるが，呼吸困難や QoL の低下，心理的な不安傾向などといった患者の視点にたったアウトカム（患者報告型アウトカム）の評価や移植による影響は，呼吸機能などの生理学的指標と比較して，これまで十分に検討されておらず，肺移植適応患者の予後と QOL の調査研究の果たす役割は大きいと考えられる。登録症例は着実に増えており，また1年後の追跡調査を終えた症例もでてきている。次年度も引き続き症例を蓄積し目標症例数に達することが期待される。

在宅 NPPV 療法中の慢性呼吸不全患者の予後調査においては，中間解析で，健康関連 QoL が呼吸困難や精神状態だけではなく，眠気が関連していることが明らかとなり，NPPV 治療法が眠気，健康関連 QoL の向上に関係するかもしれないことが示唆された。今後，登録者数を増やすことに

より，これら横断的な検討による健康関連 QoL の寄与因子の検討をするとともに，縦走的検討によりその反応性や，3年間の追跡中に生じる死亡の予測性を評価していくことが，予定されている。

小児肝移植後の呼吸器合併症に対する非侵襲的換気療法（NIV）の効果に関する研究により，術後の積極的な NIV が再挿管率の減少に大きく寄与した可能性の高いことが示され，小児においても呼吸不全の管理における NIV の有用性が明らかとなった。

集中治療室入室患者に対する急性期呼吸リハビリテーションについては，重症患者に急性期から積極的な理学療法のアプローチを行うことにより，人工呼吸器関連肺炎（ventilator associated pneumonia, VAP）の発生を有意に抑制する事をこれまで報告してきた。今回呼吸器合併症の有無や内容，転帰を検討した結果，合併症全体を根絶することは出来ていなかったものの，その大半は単純な無気肺であり，人工呼吸症例，長期人工呼吸症例の予後への影響は見られなかったことが明らかとなった。これまでの検討で VAP の多くが無気肺を発生母地としていたことを鑑みると，急性期の理学療法により無気肺が VAP に進展することを防止して，予後への影響を防いだことに繋がったと思われる。

## E. 結論

### 1. 疫学調査

疫学調査は，本事業の基礎となる重要な研究項目の一つであり，本年度は，平成 21 年に続き，患者数に対する全国医療機関への 1 次調査を実施した。今後，インターネットを用いた調査システムを用いて，新規および追跡調査を実施し，疾患の病態解明に活用していくことが期待される。また，特定疾患である 3 疾患については，臨床調査個人票を用いた解析も開始されたが，登録データが不完全である問題点も判明し，本事業の主旨が活かされた有意義な研究となるためにも全症例のデータ登録が望まれる。