

2. 若年発症肺気腫（若年発症 COPD）を含む COPD に関する研究

疫学，生理学，病理学，分子生物学的な多面的アプローチから臨床および基礎研究を行い，若年発症を含む COPD に対して，発症機序，病態，治療を検討した。

COPD の自然歴には依然として明らかでない事柄が多い。本邦においては COPD における 1 秒量の経年低下は，さまざまであり，一部，ほとんど経年変化を認めない症例も存在することがわかった。一方，1 秒量の急速低下例が存在し，その独立した寄与因子は，肺気腫病変が強い，あるいは肺拡散能力が低いことであった。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知見は重要である。安静時低酸素を認めない COPD 患者においても，運動時低酸素の評価を行うことは重要であると考えられた。

また，COPD の経過中に生じうる重大なイベントである増悪に関しても，臨床経過に与えるインパクトが明らかになりつつあり，ライノウイルス・RS ウイルスによる感染実験や，TLR リガンドが気管支粘膜下腺細胞に与える影響の検討などが，増悪のメカニズムの解明と治療法の開発への糸口となると考えられる。

全身性疾患であること，合併症・併存症が多いことが COPD の特徴の一つである。栄養状態と予後の関連，糖尿病・耐糖能と呼吸機能の関連など，全身状態と COPD との関わりが徐々に解明さえていく。肺内合併症に関しては，肺線維症合併肺気腫では，RAGE と Egr-1 パターンが気腫部位と線維化部位で異なっており，今後の定量的な検討を含め，病態解明が望まれる。また，肺癌は COPD の予後に直接関連する重要な合併症であり，画像の特徴から肺癌発症を予測することが可能となれば，臨床的有用性は計り知れない。今後，多元的に COPD の病態を解明することが重要と考えられた。

3. リンパ脈管筋腫症（LAM）に関する研究

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を受けて今回初めて臨床調査個人票を用いた疫学解析を実施した。2009～2011 年度までの登録数は，247 人であり，平成 18 年の当班での全国疫学調査結果と比べて，呼吸機能検査データはほぼ同等であったが，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た。今回対象となった登録データは患者全体の一部であり，今後の経時的な集計解析のためには，個人票の確実なデータ登録が望まれた。

病態に関する研究では，昨年度までの検討で，リンパ脈管筋腫症の診断における血清 VEGF-D 高値の有用性は示されていたが，今回肺胞洗浄液中の VEGF-D では，対照疾患と有意な差がなかった結果を得たことで，血清 VEGF-D 測定は肺局所だけでなく LAM の全身異常を反映したものであることが明らかとなった。

治療に関する研究では，シロリムス内服した小数例の検討で，低用量（血中トラフ値 1-5 ng/ml）のシロリムス内服でも，MILES 試験を含めた既存の臨床試験と同等の効果が得られる可能性が示唆された。今後の国内でのシロリムス実用化に向けて，長期投与の安全性データの取得を目指し，全国 9 施設に拠点を設けた第 II 相医師主導試験の準備を開始した。LAM に対する分子標的薬の薬事承認を目指すことで難病治療に向けた新たな展開が期待される。

4. ランゲルハンス細胞組織球症（LCH）に関する研究

疫学調査については，小児血液学会 HLH/LCH 委員会と共同して行うことで，これまでの成人のみの調査だけでなく，小児から成人までの全年齢の LCH 症例を対象に肺病変に焦点をあてて調査・解析を推進していくことで我が国における実態や病態の解明につながる新たな知見が明らかになっていくことが期待される。

また，喫煙習慣と肺機能を長期観察できた症例の検討から，受動喫煙も含めたタバコ煙暴露から

の回避の重要性が示唆され、今後症例を蓄積して追跡して長期に調査を検討していく必要性が明らかとなった。

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

OHS に対する前向き疫学研究で、わが国における OHS の頻度や CPAP 治療の効果など病態の一端が明らかになりつつある。今後さらなる症例の蓄積を行い、病態の解明や治療法の確立などに向けた研究を推進していく予定である。

CPAP 治療を受けた OSAS 患者の喫煙歴、治療前後の血圧変化の検討から、喫煙が OSAS のリスクとなりうること、また、明らかな高血圧のリスクファクターであること、CPAP 治療は血圧には影響を及ぼさなかったが、高血圧の有病率を低下させたことが明らかとなり、CPAP 治療とともに禁煙指導の重要性が示された。

OSA 患者の血清および誘発痰中のバイオマーカーの研究からは、OSA において全身性炎症と気道炎症は、肥満や OSA の重症度が関連しているが、サイトカインの種類により異なるメカニズムで誘導されている可能性があることが示された。

膵 β 細胞に間歇的低酸素曝露 (IH) を負荷する基礎研究では、IH は膵 β 細胞の増殖を引き起こすことが明らかになった。SAS 患者の夜間の間歇的低酸素曝露は膵 β 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ることが推定された。

睡眠時呼吸障害の動物モデル研究では、オレキシン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を明らかにした。これはオレキシンの呼吸制御における役割の重要性を示し、睡眠呼吸障害の研究の発展に大きく貢献することが期待される。

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

両疾患は、2009 年に特定疾患治療研究事業の病名および認定基準変更がなされ、今回初めて新しい臨床調査個人票を用いた解析が実施可能となった。PAH については、サブグループ分類の頻度や、欧米と同様の有病率や高齢化、治療薬の選択の多様化などが明らかとなった。CTEPH については、新認定基準の下、造影 CT による診断が普及し確定診断例が増加したこと、手術例が減少し、肺血管拡張薬使用例の頻度が高いことなどが明らかとなった。いずれの疾患も欧米と比較可能な認定基準となっているが、臨床調査個人票の回収が不十分なため難病治療給付対象患者の一部のデータしかないことや、旧様式の個人票もいまだ混在していることなど、特定疾患事業における疫学調査研究自体の運用上の課題も明らかとなり、今後、集計が漏れなくなされることでわが国の真の実態が解析に付される必要があると考えられた。

PAH 患者に対する肺血管反応試験結果とその後の治療の反応性を検討した結果、PAH の肺血管反応について、様々な検討課題が浮かび上がった。血管拡張療法中の PAH 患者でも肺血管反応性を示す症例が存在するが、そのような症例に対して有効な治療を検討するには、多くの症例の蓄積による前向きの検討が必要であると考えられた。

特発性肺動脈性肺高血圧の肺動脈平滑筋細胞の培養系を用いた基礎研究からは、高容量 PGI₂ は、Fas リガンド上昇を介して肺高血圧患者の肺動脈平滑筋細胞のアポトーシスを誘導することが示され、肺高血圧を改善させる血管拡張作用のメカニズムの一端が明らかとなった。

7. 呼吸不全の治療に関する研究

肺移植適応患者の予後と QOL の調査研究に関しては、年ごとに症例登録数が増加しており、今後、目標症例数に達して多面的な解析が進むことが期待される。

慢性呼吸不全患者の治療において、長期 NPPV は有力な治療法であるが、我国における在宅

NPPV 療法中の慢性呼吸不全患者の予後や健康関連 QoL については不明な点が多い。中間解析では、健康関連 QoL が呼吸困難や精神状態だけでなく、眠気と相関があることが示され、次年度も前向きな予後調査研究の症例登録、追跡調査を進め、多面的な検討が期待される。

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の効果に関する研究により、NIV は有用である可能性が高く、適切な症例に積極的に用いることによって術後の再挿管率を下げることができ、より安全に小児の呼吸不全を管理できる可能性が示された。

集中治療室における急性期肺理学療法に関する研究により、重症者における積極的な急性期呼吸リハビリテーションは無気肺などの呼吸器合併症の発生を完全には防止し得ないものの、VAP など重篤な呼吸器合併症の発生を抑制して予後の悪化を防いだと考えられ、集中治療室の呼吸管理におけるその重要性が示され、今後のさらなる検討が期待された。

F. 健康危険情報

なし

G. 健康危険情報

該当なし

H. 研究発表

1. 論文発表

巻末、「平成 23 年度研究成果の刊行に関する一覧表」に記載

2. 学会発表

各分担研究報告「学会発表」に記載

I. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

(出願準備中 1 件)

発明者：栗原裕基，大内尉義，長瀬隆英，山口泰弘

発明の名称：筋ジストロフィー症の病態モデル哺乳動物，及びその製造方法

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

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

林田 美江

信州大学医学部付属病院呼吸器感染症内科

はじめに

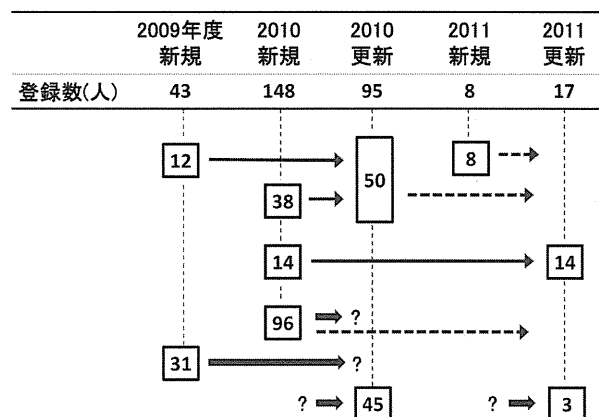
リンパ脈管筋腫症 (LAM) は 2009 年 10 月より特定疾患治療研究事業の対象疾患に追加認定され 2 年が経過した。臨床調査個人票は，呼吸不全に関する調査研究班によってそれまで行われてきた全国疫学調査の調査票を基に，特定疾患認定に沿った形式として，また更新手続きのため毎年提出されることを前提に考慮して作成されたものである。最も早い認定患者では 2 回目の更新を迎える時期となり，全国における個人票データの現況を把握する目的で集計を行った。

対象と方法

厚生労働省健康局疾病対策課へ臨床調査個人票データ使用の申請を行い，2011 年 10 月 6 日付で作成された個人票データ (対象疾患: LAM, 対象期間: 2009～2011 年度, 対象地域: 全国) が提供された。各個人票データには個人番号が付され，申請年度および申請区分 (新規申請または更新申請) ごとに作成されたファイル間で同一患者の確認が行えることになっているが，データの集計に先だて，新規申請および毎年の更新申請がどの程度継続されているかの確認集計を行った。

結果

データに含まれる個人票数はのべ 311，28 都道府県から 247 患者として登録されていた。申請年度および申請区分ごとの内訳を図に示す。2009 年度新規申請者のうち 31 人のその後の更新申請 (入力) がなく，2010 年度更新申請者のうち 45 人と 2011 年度更新申請者のうち 3 人の新規申請



図．臨床調査個人票の申請年度および申請区分ごとの内訳

(入力) がなかった。また 2010 年度新規申請者のうち 96 人については，2010 年度更新申請に係る可能性がある。尚，医療受給者証の有効期限は 9 月末であり，2011 年になされている多くの申請は，10 月現在において登録に上っていない可能性がある。

個人を特定するためのデータは含まれていないが，出生年と住所都道府県につき確認を行ったところ，同一の個人番号では完全に一致した。2009，2010 年度新規申請者と 2010 年度更新申請者の間で，または 2009～2011 年度新規申請者と 2011 年度更新申請者の間では 11 組の一致がみられたため，他のデータを確認したところ 2010 年度新規申請と 2010 年度更新申請の 1 組は詳細な内容が一致しており同一個人と考えられた。2010 年度更新申請者からこの 1 人を除外するかたちで，のべ 246 人としてデータの集計を行った。主な結果を表 1～12 に示す。

246 人はすべて女性であり，発病時年齢の平均

表 1. 新規申請 199 人の臨床背景

	n	%
喫煙歴；あり	4/194*	2
過去にあり	49/194*	25
なし	141/194*	73
家族歴；TSC	6/192*	3
LAM	3/191*	2
気胸	3/192*	2
閉経	77/178*	43
妊娠歴	95/176*	54
平均妊娠回数	1.9 ± 1 (1-6)**	
出産歴	87/176*	49
平均出産回数	1.6 ± 0.7 (1-4)**	

*分母は質問に対して回答(入力)されている個人票の数
**平均値 ± SD (range)

表 2. 新規申請 199 人の初発症候

	n	%
労作時息切れ	75	38
気胸	86	43
胸部異常陰影	13	7
その他	47	24
呼吸器症状；血痰 5, 胸水 4, 咳 3, 痰 2, 胸痛 2, 肺炎 1 腹部症状；腰背部・腹部痛 7, 腹部膨満感 1, 腹痛+発熱 1, 腹水 4, 肢の(リンパ)浮腫 3, 下腎腫瘍 2, 腎出血 1, 血尿 1, 後腹膜腫瘍 1, 腹部リンパ節腫大 1, 不正出血 1 その他；頸部皮下腫瘍 1, 貧血 1		

表 3. 246 人の現在の症候

	n	%
無症状	60	24
労作時息切れ	153	62
咳	43	17
痰	29	12
血痰	18	7
喘鳴	4	2
気胸	10	4
腹痛	10	4
血尿	0	0
腎機能障害	10	4
下肢のリンパ浮腫	12	5
その他	20	8

表 4. 新規申請 199 人の検査所見

	n	%
胸部 CT；異常あり	195	98
多発性嚢胞	189	95
縦隔リンパ節腫大	4	2
胸水	9	5
その他	5	3
腹部画像検査；施行	179	90
腎血管筋脂肪腫	63 (/179)	35
腎臓以外の血管筋脂肪腫	18 (/179)	10
腹部リンパ節腫大	67 (/179)	37
腹水	18 (/179)	10

表 5. 新規申請 199 人の病理組織診断

	n	%
病理組織診断あり	159	80
肺	139	70
リンパ節	15	8
その他	8	4
免疫染色所見		
α-SMA 陽性	113/113*	100
HMB-45 陽性	98/110*	89
estrogen receptor 陽性	57/ 76*	75
progesterone receptor 陽性	59/ 72*	82

* 分母は検査施行数

表 6. 新規申請 199 人の細胞診診断

	n	%
LCC の証明あり	11	6
胸水	6	3
腹水	3	2
(不明)	(2)	
免疫染色所見		
α-SMA 陽性	6/7*	86
HMB-45 陽性	6/7*	86
estrogen receptor 陽性	3/3*	100
progesterone receptor 陽性	3/3*	100
D2-40	4/4*	100
VEGFR-3	3/3*	100

* 分母は検査施行数

表 7. 246 人の総合診断

	n	%
病型		
sporadic LAM	200	81
TSC-LAM	34	14
(不明)	(12)	5
診断の種類		
診断確実例	155	63
診断ほぼ確実例	26	11
{ 組織診断例	22	9
{ 細胞診断例	3	1
{ (不明)	(1)	0.4
臨床診断例	54	22
(不明)	(11)	4

表 8. 246 人の最新の検査結果

	Mean ± SD	(Range)	n
動脈血液ガス*			
PaO ₂ (Torr)	76.5 ± 16.6	(44.5 - 127)	82
PaCO ₂ (Torr)	38.9 ± 6.7	(21.5 - 65.8)	82
呼吸機能検査			
%VC	84.9 ± 19.8	(33.1 - 135.1)	184
%FVC	86.1 ± 21.0	(30.5 - 140)	186
%FEV ₁	65.3 ± 26.1	(12.7 - 123.4)	186
FEV ₁ /FVC (%)	64.3 ± 20.1	(18.0 - 103.2)	192
%DLco	56.6 ± 23.4	(17.5 - 119.4)	149
%DLco/VA	59.9 ± 25.8	(11.4 - 153.6)	146

*非 O₂ 吸入下

表 9. 新規申請 199 人の経過

	初診時		最終検査	
	Mean ± SD	(n)	Mean ± SD	(n)
動脈血液ガス*				
PaO ₂ (Torr)	77.1 ± 15.1	(36)	72.0 ± 16.7	(36)
PaCO ₂ (Torr)	38.9 ± 5.3	(36)	40.7 ± 7.1	(36)
呼吸機能検査				
%VC	89.0 ± 16.3	(112)	87.0 ± 19.2	(112)
%FVC	90.4 ± 18.2	(108)	88.8 ± 20.0	(108)
%FEV ₁	74.8 ± 25.0	(112)	66.9 ± 26.6	(112)
FEV ₁ /FVC (%)	70.8 ± 18.4	(108)	63.4 ± 20.3	(108)
%DLco	61.3 ± 23.6	(87)	57.2 ± 21.8	(87)
%DLco/VA	64.5 ± 24.5	(82)	57.8 ± 22.2	(82)

*非 O₂ 吸入下

は 34 ± 9 (10 - 61) 歳 (n = 198), 個人票が作成された医療機関への初診時年齢の平均は 37 ± 9 (18

表 10. 246 人の現在の治療内容①

	n	%
ホルモン治療あり	71/233*	30
Gn-RH アゴニスト	47	20
プロゲステロン	14	6
外科的卵巣摘出術	3	1
その他	5	2
治療効果		
あり	11	5
なし	3	1
不明	20	9

*分母は回答 (入力) されている個人票数

表 11. 246 人の現在の治療内容②

	n	%
気管支拡張療法	89/240*	37
キサンチン製剤	18	8
抗コリン薬	65	27
長時間作用型吸入	55	23
短時間作用型吸入	3	1
β 刺激薬	56	23
長時間作用型吸入	42	18
短時間作用型吸入	5	2
貼付 β 刺激薬	14	6
経口 β 刺激薬	2	1

*分母は回答 (入力) されている個人票数

表 12. 246 人の現在の治療内容③

	n	%
在宅酸素療法	70	28
在宅人口呼吸療法	2	1
NPPV	1	0.4
TPPV	1	0.4
脳死肺移植登録 (待機中)	25	10
肺移植	15	6
脳死肺移植	9	4
生体肺移植	5	2
不明	1	0.4

-70) 歳 (n = 237), 初診年は 1981 ~ 2011 年, 申請時の平均年齢は 42 ± 9 (24 - 71) 歳 (n = 243) であった。身体障害者手帳を持つものが 27% である一方, 社会活動としては 81% が就労または家事労働にあっていた。表には示さないが周産期の気胸の合併ありと回答された 9 人は, 出産歴

ありの 87 人を分母とすると 10%にあたり、この 9 人中 8 人は気胸回数が入力されており、平均気胸回数は 6.5 ± 3.3 (1-10) 回であった。呼吸機能検査所見 (表 8) 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%であった。%FEV₁ が 80%未満であるのは 68%であった。表 9 では 2 回分の検査結果が明らかである場合のみを集計しているが、検査間隔が 6 カ月以上である場合のみに限って計算を行うと、FEV₁ 低下率は $-80.0 \pm 145\text{ml/年}$ (n = 104), DLCO 低下率は $-0.44 \pm 1.8\text{ml/min/mmHg/年}$ (n = 78) であった。在宅酸素療法は 28%で行われており (表 12), 肺移植症例は 15 例含まれた。

考 案

呼吸不全班において行われた平成 18 年までの全国疫学調査結果¹⁾ と比べて、発病年齢や登録時の年齢は 1 ~ 2 歳高齢、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。呼吸機能検査データの集計では、全国調査と今回の結果はほぼ同等であり、在宅酸素療法の割合が減少した理由は不明である。

厚生労働省、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、個人票データに含まれる同年度の新規申請と更新申請の合計は 243 件で 73%にあたる。また、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た。今後経年的に提出される個人票を集計することによって、疾患の自然経過および症状や合併症の発現率、予後に関わる因子、治療効果などについての解析が可能となることが期待されるが、個人票がデータ登録に上る率は結果の精度に大きく作用する。今後の登録が確実に行われるための方策が必要と思われる。

結 論

LAM が特定疾患として認定を受けた 2009 年から翌年 2010 年にかけて登録された個人票データを中心に横断的な集計を行った。今後の経時的な集計解析のために、個人票の確実なデータ登録が望まれる。

参考文献

1. 林田美江, 藤本圭作, 久保恵嗣, 他: 肺リンパ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克服研究事業呼吸不全に関する調査研究, 平成 20 年度総括・分担研究報告書, pp37-41, 2008

臨床調査個人票を用いた肺動脈性肺高血圧症の解析

笠原 靖紀¹, 田邊 信宏¹, 巽 浩一郎¹, 三嶋 理晃²

千葉大学呼吸器内科¹, 京都大学呼吸器内科²

はじめに

肺動脈性肺高血圧症（以下 PAH）は厚生労働省特定疾患の治療研究対象疾患に認定され、臨床調査個人票により症例登録されている。1998 年 1 月より厚生省特定疾患の治療給付対象疾患に原発性肺高血圧症（PPH）が認定され、登録が開始されていたが、2009 年 10 月より疾患名が PPH から PAH に変更され、認定基準も改訂された。今回、2010 年に送付された個人票の記載内容から、PAH としては初めての全国疫学調査を行い、わが国における本症の実態について検討した。

今回、送付された個人票の記載内容から、臨床症状・検査項目に関する解析を行い、治療に関しても検討を加えた。また、過去に行った調査成績^{1,2,3)}と比較することにより変化がみられるかどうか検討した。

対象と方法

都道府県より送付されてきた臨床調査個人票の匿名化されたデータを使用した。今回集計できた臨床調査個人票は、平成 23 年 9 月末時点で回収できた 2010 年度の個人票 877 例のうちで重複した 55 例をのぞくと 822 例を対象とした。北海道、秋田、山形、千葉、新潟、静岡、愛知、三重、滋賀、兵庫、奈良、和歌山、岡山、徳島、佐賀、宮崎からのデータは未着であり、全体の 52.7%にあたる症例を解析した。

2009 年 10 月より疾患名が PAH に変更され、臨床調査個人票の内容も改訂された。今回の集計では旧様式 (PPH) の個人票が送付されてきたデータもあり、旧様式と新様式の個人票が混じっていた (新様式 616 例、旧様式 261 例)。そのため新

様式にしか記載項目がないサブグループ分類や治療に関する内容などは、新様式の個人票のみを用いた。ま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（肺換気血流スキャンや右心カテーテル検査など）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。

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 2004、2006 年度に行った調査成績と比較検討した。また、平成 22 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。

なお、倫理面の配慮としては、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患者毎に文書による同意を得ている。

結 果

平成 22 年度末での全国の肺動脈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 1560 例であった。交付件数は年次別に公表されており、毎年 100 人ほど増加している (図 1)。2009 年 10 月より認定基準が肺動脈性肺高血圧症に拡大されたため、2010 年の交付件数はより増加していた。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 12.2 人となり、平成 10 年か

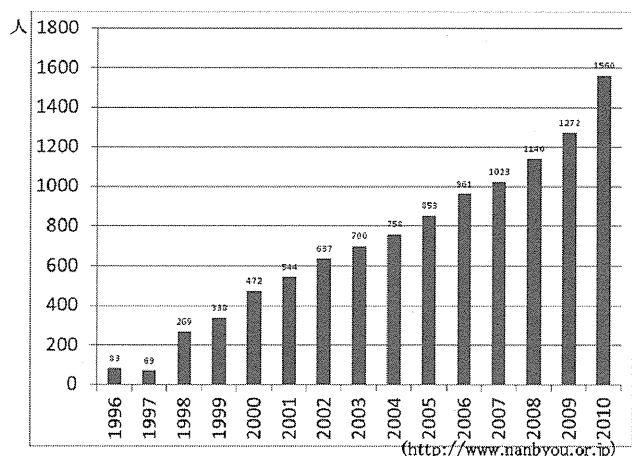


図1. 全国の肺動脈性肺高血圧症交付件数

ら一貫して増加していた。

小児では特定疾患の申請をおこなっていない場合も多いと思われるため18歳以上に限定して有病率を推計した。18歳以上の割合は822例中812例と98.78%であり、 $1560 \times 0.9878 = 1541$ 名の患者がいるものと推計した。18歳以上の有病率は、人口100万人あたり14.5人であった。

平成21年度末での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（図2）、福井県が19.8人と最も高値であり、次が鹿児島県の17.6人、山形県17.1人とつづいた。一方、大分県が2.5人、秋田県4.6人と最も低値であった。都道府県により有病率に7.9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。

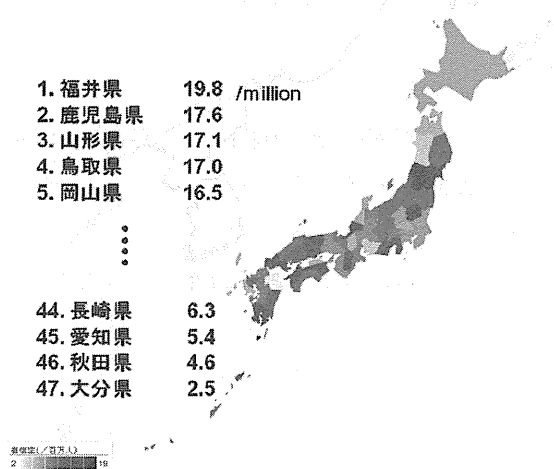


図2. 都道府県による有病率の地域差

平均年齢は 50.9 ± 19.1 歳であり、18歳未満の小児例は10例（1.2%）であり、逆に65歳以上の高齢者は147例（17.9%）であった。これらは2004、2006年度に行った調査での平均年齢がそれぞれ 41.9 ± 19.5 歳、 46.0 ± 19.6 歳であり、当時より9歳、4.9歳ほど高齢化していた。年齢分布としては50歳代にピークが見られた（図3）。男女比は以前と同様に全体では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（表1）、特発性または遺伝性PAHが323例（67.6%）、先天性シャント性心疾患に伴うPAHが85例（17.8%）、膠原病に伴うPAHが42例（8.8%）、門脈圧亢進症に伴うPAHが21例（4.4%）、肺静脈閉塞性疾患または肺毛細血管腫症が7例（1.5%）、HIV感染に伴うPAHが2例（0.4%）、新生児遷延性肺高血圧症が1例（0.2%）であった。薬剤/毒物に伴う肺動脈性肺高血圧症はいなかった。先天性シャント性心疾患と膠原病の重複していた症例が2例、先天性シャント性心疾患と門脈圧亢進症の重複していた症例が1例あった。特発性または遺伝性PAHの有病率は全体で人口100万人あたり8.2人、18歳以上で人口100万人あたり9.8人と推計した。

NYHA機能分類では、I度47例（6.4%）、II度310例（42.2%）、III度320例（43.6%）、IV度57例（7.8%）とII、III度が大半をしめた。日常生活は、正常13.1%、やや不自由であるが独力で

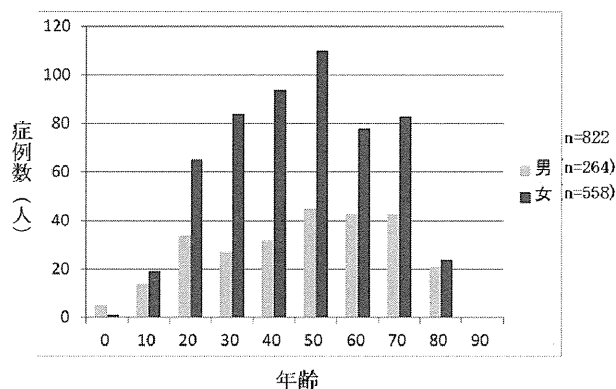


図3. 男女別年齢分布

表 1. 肺動脈性肺高血圧症の臨床分類

①特発性または遺伝性肺動脈性肺高血圧症	323	67.6%
②膠原病に伴う肺動脈性肺高血圧症	42	8.8%
③先天性シャント性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症	85	17.8%
④門脈圧亢進症に伴う肺動脈性肺高血圧症	21	4.4%
⑤ HIV 感染に伴う肺動脈性肺高血圧症	2	0.4%
⑥薬剤/毒物に伴う肺動脈性肺高血圧症	0	0
⑦肺静脈閉塞性疾患または肺毛細血管腫症	7	1.5%
⑧新生児遷延性肺高血圧症	1	0.2%
重複あり 先天性シャント性心疾患 + 膠原病	2	
先天性シャント性心疾患 + 門脈圧亢進症	1	

可能 60.8%，制限があり部分介助 23.2%，全面介助 2.9%であった。

主な臨床症状としては（図 4），息切れあり 87.5%，易疲労感あり 75.7%と高率に認められた。また胸痛は 19.2%，失神は 10.9%と低率であり，2000 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（69.6%）が最も多く，次が右肺動脈下行枝拡大（62.4%）であった。また心電図上の有所見では，右軸偏位が 40.0%，胸部誘導 V1（49.9%）および V5 での右室肥大所見が 39.8%，肺性 P が 34.1%の症例で認められていた。

血行動態は右心カテテル検査の記載がある新規 259 例のみで解析した（表 2）。肺動脈圧平均圧 47.0 ± 16.8 mmHg，心拍出量 4.23 ± 1.87 l/min/m²，肺血管抵抗 868 ± 737 dyn sec/cm⁵ あった。

治療については新様式の個人票のみ解析した。肺移植をうけた症例が 8 例あった。酸素療法をお

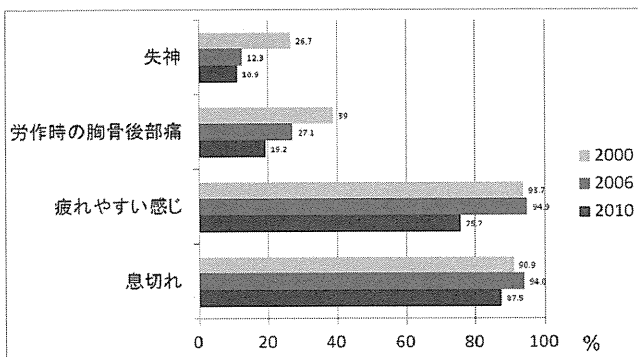


図 4. 主要症状

表 2. 血行動態

肺動脈圧（収縮期）	mmHg	75.9 ± 24.23
（拡張期）	mmHg	30.0 ± 13.8
（平均）	mmHg	47.0 ± 16.8
心拍出量	l/min/m ²	4.23 ± 1.87
肺動脈楔入圧	mmHg	10.9 ± 6.2
右房圧	mmHg	9.2 ± 7.7
肺血管抵抗	dyn sec/cm ⁵	868 ± 737
心拍数	拍/min	77.2 ± 14.8
混合静脈血酸素分圧	mmHg	44.1 ± 15.5

こなっているものは全体の 64.8%であった。

PGI₂ 持続静注投与を受けている者が 65 名（15.3%）おり（図 5 左），そのうち 13 名（20.0%）はエポプロステノールのみが投薬されていた。エポプロステノールに併用してもちいられている経口薬は，エンドセリン拮抗薬のみ 11 例，ホスホジエステラーゼ 5 抑制薬のみ 10 例，エンドセリン拮抗薬 + ホスホジエステラーゼ 5 抑制薬 28 例であり，併用している症例が多かった。

経口製剤のみで治療されている者は 353 名おり（図 5 右），単剤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 例であった。2 剤の併用例ではエンドセリン拮抗薬 + ホスホジエステラーゼ 5 抑制薬 24 例，ベラプロスト + エンドセリン拮抗薬 64 例，ベラプロスト + ホスホジエステラーゼ 5 抑制薬 28 例，この 3 剤の併用例が 54 例あった。

治療効果の評価では（図 6），PGI₂ 持続静注療法が著効 46.2%，著効 + 効果あり 90.8%，と著効

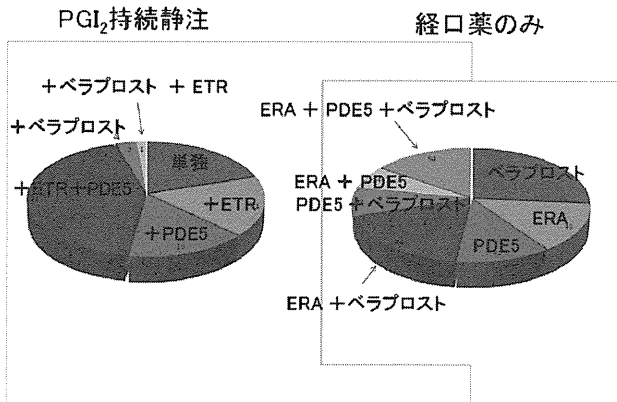


図 5. 肺血管拡張療法の現況

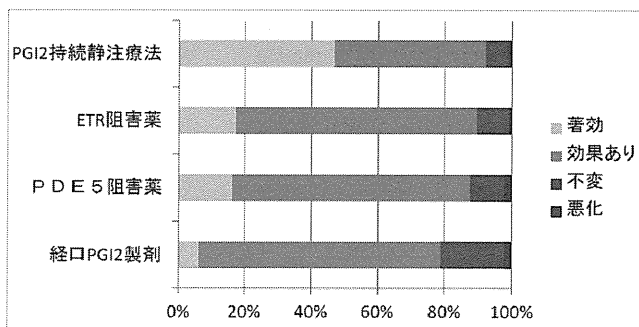


図 6. 薬物別の治療効果

する症例が最も高かった。次にエンドセリン拮抗薬が著効 16.8%，著効+効果あり 86.7%，ホスホジエステラーゼ 5 抑制薬が著効 15.8%，著効+効果あり 85.7%，と効果があった。ベラプロスト製剤は著効 6.3%，著効+効果あり 77.7%，とやや著効例が少なかった。

考 察

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^{4,5,6)}。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⁵⁾。平成 12 年度に行った調査では、222 人であり¹⁾、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²⁾。

今回の調査では 1560 人であり、有病率は人口 100 万人あたり 12.2 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る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、特定疾患の治療給付対象疾患が PPH から PAH に拡大されたことなどが理由として考えられる。しかし小児や膠原病に伴う肺高血圧症患者などは他の医療費補助の対象となり得るため、当特定疾患の申請がなされていない症例も多いと思われる。そのため実際には PAH 患者はさらに多いものと予想される。

今回の認定基準改訂により PAH のサブグループを記載することに変更され、新様式の個人票からサブグループの頻度が明らかになった。この結果から有病率を推計して (表 3)、近年おこなわれた欧米での疫学調査と比較した^{7,8,9)}。今回の呼吸不全班データでは PAH や IPAH の有病率は、欧米での有病率と近い値であり、とくにフランスやアメリカの REVEAL 研究とほぼ同等であった。今回のデータでは膠原病に伴う肺高血圧症の有病率が予想より低く、膠原病患者では当特定疾患への申請が少ないためと考えられた。実際には申請していない患者がさらにいると考えられるために、今回の有病率は少なく見積もっていると思われる。PAH 有病率はもっと高いと予想される。

今回の調査では PAH 患者の平均年齢は 50.9 ±

表 3. 有病率の国際比較

	Total	Idiopathic PH	CTD-PH	CHD-PH
French	15	6.5	2.3	1.7
SMR	52	25	15	12
SPVU	26	9	10	7
REVEAL ALL	12.4			
REVEAL ^{FCC}	10.6			
呼吸不全班 (全年齢)	12.2	8.2	1.1	2.2
呼吸不全班 (成人)	14.5	9.8	1.3	2.6

19.1 歳であり、2006 年に行った調査より 4.9 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 歳以上の高齢者が増加している。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。欧米の疫学調査でも高齢化が認められ、平均年齢もフランスで 52 歳、アメリカの REVAL 研究で 47 歳と大きな差は認めなかった。

この研究で 2010 年における治療の現況が明らかになった。前回の調査時より数種類の血管拡張薬が発売にな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 65 例あり、PGI₂ 持続静注療法単独は 20%のみであり、残りの 80%は他の経口薬も併用していた。

経口薬のみの治療では、ベラプロスト製剤、エンドセリン拮抗薬、ホスホジエステラーゼ 5 抑制薬のいずれかの単剤で治療している患者は 51.8%と約半数であり、残りは併用療法をおこなっていた。2006 年の調査ではこれらの薬剤を併用している症例が 41 例であり、2004 年の調査では併用例は 2 例のみであったので、併用例はかなり増加していた。

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、PAH 症例の現状を正確に反映したものである。しかし回収できた臨床調査個人票は 2010 年全体の 52.7%にあたる症例にとどまった。また未だに旧様式 (PPH) のまま申請されている症例も多い。都道府県の協力を得て、回収率や精度を高めることが今後の課題と思われる。

結 論

臨床調査個人票による全国の PAH 患者登録数は 1560 人であり、全国平均の有病率は、人口 100 万人あたり 12.2 人であった。18 歳以上の成

人の有病率は、人口 100 万人あたり 14.5 人であった。平均年齢は 50.9 ± 19.1 歳であり、前回の調査結果より高齢化していた。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、次に先天性シャント性心疾患に伴う PAH が 17.8%、膠原病に伴う PAH が 8.8%の順であった。治療薬の選択枝が増えて、PGI₂ 持続静注療法やベラプロスト製剤に加えて、エンドセリン拮抗薬やホスホジエステラーゼ 5 抑制薬を併用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、PAH の実態を把握するのに有用と思われた。

参考文献

1. 岡田 修, 田辺信宏, 國井玲子, 他: 原発性肺高血圧症臨床調査個人票による解析. 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
2. 笠原靖紀, 田辺信宏, 巽 浩一郎, 他: 原発性肺高血圧症臨床調査個人票による解析. 厚生労働省特定疾患呼吸不全調査研究班. 平成 17 年度研究報告書, pp164-166, 2005
3. 栗山喬之: 臨床個人調査票を使用した治療対象疾患である肺高血圧症に関する研究. 厚生労働省特定疾患呼吸不全調査研究班. 平成 19 年度研究報告書, pp72-78, 2008
4. 岡田 修, 田辺信宏, 巽 浩一郎, 他: 重症度基準よりみた原発性肺高血圧症の臨床的検討. 厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班. 平成 10 年度研究報告書, pp130-133, 1999
5. 橋本修二, 巽 浩一郎, 岡田 修, 他: 呼吸不全における特定疾患の全国推計患者数. 日呼吸会誌, 36: 1006-1010, 1998
6. 岡田 修, 田辺信宏, 巽 浩一郎, 他: 呼吸不全 6 疾患の全国疫学調査-わが国における原発性肺高血圧症の検討-. 厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班. 平成 9 年度研究報告書, pp125-128, 1998
7. Frost AE, Badesch DB, Barst RJ, et al: The changing picture of patients with pulmonary arterial hypertension in the United States: how REVEAL differs from historic and non-US Contemporary Registries. Chest. 2011; 139

- (1) : 128-37
8. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ, et al :
An epidemiological study of pulmonary arterial
hypertension. Eur Respir J 2007 ; 30 (1) : 104-109
9. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al : Pulmonary
arterial hypertension in France : results from a national
registry. Am J Respir Crit Care Med 2006 ; 173 (9) :
1023-1030

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

陳 和夫

京都大学大学院医学研究科呼吸管理睡眠制御学

肥満低換気症候群 (obesity hypoventilation syndrome : OHS) は肥満と日中の肺胞低換気を主徴とする疾患群で、2005年の睡眠障害国際分類第2版 (ICSD-2) では、睡眠関連呼吸障害の神経筋および胸壁疾患による睡眠関連低換気/低酸素血症の範疇に含まれ、高度肥満に高炭酸ガス血症と睡眠時低酸素血症を伴うものとされ、睡眠呼吸障害 (sleep disordered breathing : SDB) の有無は問われていない。一方、日本における OHS の診断基準では、1. 高度肥満 ($BMI \geq 30 \text{kg/m}^2$)、2. 日中の高度の傾眠、3. 慢性高二酸化炭素血症 ($\text{PaCO}_2 \geq 45 \text{mmHg}$)、4. 睡眠呼吸障害の重症度が重症以上、の全てを満たす場合に本症候群と診断できる。わが国では、 $BMI \geq 30 \text{kg/m}^2$ を診断基準としている点、重症 SDB を必須としている点が相違点であり、わが国では OHS は閉塞型睡眠時無呼吸 (obstructive sleep apnea : OSA) のうち、高度肥満、慢性肺胞低換気を伴った最重症型とされている。OHS の有病率については、2006年 Akashiba らが AHI 20 以上の OSA 611 人中 55 人 (9%) と報告している。一方、最近の診断基準の流れとして、1. $BMI \geq 30 \text{kg/m}^2$ の肥満、2. 日中の高二酸化炭素血症・低酸素血症を伴う慢性肺胞低換気、3. 睡眠呼吸障害が提唱されている。

我々は、1) AHI $\geq 20/\text{h}$ の OSA 症例中の OHS の頻度を求め、新規に CPAP 導入となる OHS の症例数を推計すること、2) $BMI \geq 30 \text{kg/m}^2$ 以上のポリソムノグラフィー (polysomnography : PSG) 受検者のうち、OSA 非合併例、OHS 非合併例と OHS 症例を比較すること、3) OHS 症例の CPAP 導入時の臨床像および導入後の臨床経過を明らかにすることを目的として本研究を行っている。前

向き試験として UMIN に登録し、研究協力施設においても倫理委員会の承認が得られ、UMIN 症例登録は平成 21 年 12 月 2 日より可能となっている。

京都大学医学部附属病院では、平成 20 年 10 月～平成 23 年 9 月の 3 年間に PSG を受けた SDB 治療歴のない症例を調査し、さらにその中で AHI $\geq 20/\text{h}$ の症例、CPAP が導入された症例、 $BMI \geq 30 \text{kg/m}^2$ の症例で比較検討を行った。また、研究協力施設では、今年度は、平成 23 年 9 月～平成 23 年 10 月の 2 ヶ月に CPAP が導入された症例、 $BMI \geq 30 \text{kg/m}^2$ の症例の調査を依頼した。

結果、京都大学医学部附属病院では、PSG 受検者のうち前治療歴がなく初回受検者 : 754 例、上記のうち動脈血液ガスデータのあるもの : 731 例であり、この 731 例を対象とし解析したところ、AHI $\geq 20/\text{h}$ の症例 : 494 例、CPAP 導入症例 : 457 例であった。また 731 例中、 $BMI \geq 30 \text{kg/m}^2$ かつ $\text{PaCO}_2 \geq 45 \text{mmHg}$ の者は 17 例であり、AHI $\geq 20/\text{h}$ の OHS 症例は 16 例 (CPAP 導入された症例は 14 例、他の 2 例は、AHI $\geq 20/\text{h}$ であるが口腔内装置希望 1 例、転院のため CPAP 導入が確認できないもの 1 例)、non-OSA 1 例であった。

従って、CPAP 導入症例 457 例中、OHS 症例が 14 例 (3.1%) 存在したことになる (但し、この間に緊急治療したため、治療前 PSG のない OHS は 2 例存在し、いずれも現在 CPAP 中である)。また協力 10 施設のうち 3 施設から計 7 例について回答があり、 $BMI \geq 30 \text{kg/m}^2$: 3 例、 $\text{PaCO}_2 \geq 45 \text{mmHg}$: 1 例、OHS 症例なしであり、CPAP 導入症例 : 6 例、AHI $< 20/\text{h}$ であり無治療 : 1 例、また、この間に緊急治療した OHS 症例及び PSG

を施行し $AHI \geq 20/h$ の OSA であるが治療を希望しなかった症例はなかった。

SAS 小委員会によると、平成 23 年 3 月末での CPAP 使用者は約 205,000 人で、この 3 年間で約 69,000 人増加していた。今回の資料から類推すると、この 3 年間で約 2100 人 (700 人/年) が BMI 30 kg/m^2 以上かつ PaCO_2 45 mmHg 以上で CPAP が導入されたことになる。

$AHI \geq 20/h$ 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かった。日本における、肥満者 (BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$) は、男性 28.6%、女性 20.6% であり、BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ は 3.7%、BMI $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ は 0.6% であるが、ここでさらに、 $AHI \geq 20/h$ かつ BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ の症例において比較すると、OHS 群は non-OHS 群に対し、BMI が高く、 PaCO_2 高値であり睡眠関連指数も悪かった。この結果は両群を BMI で補正しても著変なかった。BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ の症例においては、95.3% (123/129 人) が OSA ($AHI \geq 5/h$)、重症 OSA ($AHI \geq 30/h$) が 61.2% (79/129 人) であった。また BMI が増すほど OHS の割合が高くなった。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、動脈血液ガスデータを比

較したところ、 PaCO_2 は有意に低下しており ($p = 0.022$)、5 例は PaCO_2 45 mmHg 未満になっていた。

本研究において、CPAP 導入となった BMI 30 kg/m^2 以上かつ PaCO_2 45 mmHg 以上の患者は、CPAP 導入患者の 3.1% と旧来の本邦の報告に比較して減少していた。本邦に於いて、BMI 30 kg/m^2 以上の受診患者における OSA の頻度は極めて高いと考えられた。一方、OHS 症例において、CPAP 治療は低換気を改善する可能性がある。

よって、本研究の継続と積極的な症例集積は本邦の OHS の病態並びに治療効果を明らかにする可能性があり、次の 2 年間で、1) BMI 30 kg/m^2 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、2) どのような特徴を有する患者が重症あるいは難治性かを明らかにすること、3) CPAP、NPPV 等の治療効果を明らかにすることを目標とする。さらに、毎年 20000 人以上増加する CPAP 患者の病態やその傾向が明らかになり、今後の治療に反映できる可能性もある。今後さらなる症例数の確保を目指し、研究協力施設を増やす予定である。

在宅 NPPV 療法中の慢性呼吸不全患者の予後調査

古賀 徹, 陳 和夫

京都大学大学院医学研究科呼吸管理睡眠制御学

はじめに

在宅の非侵襲的陽圧換気 (noninvasive positive pressure ventilation; NPPV) 療法は、急性呼吸不全とともに、慢性の、特に高二酸化炭素血症を伴う II 型呼吸不全患者において、慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease; COPD) や、肺結核後遺症や後側彎症などの胸郭拘束性疾患、神経筋疾患などで広く実施されている。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、主に睡眠呼吸異常の改善や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^{1,2)}、睡眠の質³⁾、QoL^{4,5)}、呼吸困難^{4,6,7)}、運動能力^{7,8)}、入院回数⁹⁾などの改善に寄与した報告がある。しかし、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、COPD の急性増悪を中心として多くの有効性が証明された急性呼吸不全期に対して、慢性期の、特に COPD における長期 NPPV 療法の効果に関しては、エビデンスが乏しく確立していないのが現状である¹⁰⁾。しかし最近は、新しい手法として、従来の比較的low目の IPAP (inspiratory positive airway pressure) ではなく、高い IPAP を使用して最大限に動脈血二酸化炭素分圧を下げることを主眼とすることにより、慢性安定期の COPD 患者でも呼吸困難や、呼吸機能、QoL の改善がみられるとの報告もされ^{11,12)}、今後の安定期の NPPV 療法のエビデンスに期待がもたれる。

同様に、在宅 NPPV 療法実施中の重症呼吸不全患者の予後に関しても世界的に報告は乏しい。海外からの少ない報告では、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。わが国では、一施設における後ろ向きの検討¹⁵⁾ だが、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報告されているものの、体系だった前向きな検討は実施されていない。つまり、現在 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、予後調査は重症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、多施設共同研究を前向きに実施し、多くの在宅 NPPV 療法患者の予後を調査することにより、同時に予後因子も明らかにし、日本の現状と今後の対策の指針を海外に発信することを目標とした。

近年の患者の治療管理は、単に長生きをする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・抑うつ傾向、睡眠障害などが指摘される。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り自身を評価する指標は「患者報告型指標」といわれるが、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が、一般的にこの両者の指標は相関は弱く、別々に評価するべきと考えられている。そこで、本研究においては、在宅 NPPV 療法中の患者において、特に患者報告型指標に着目し、その評価意義と有用性を検討することも考えた。

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、日本における NPPV 療法患者の予後を明らかにすると

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、特に健康関連 QoL の寄与因子を解明する。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

研究デザインと期間と予定登録者数

前向きコホート多施設共同研究(公立陶生病院, 高槻赤十字病院, 京都大学医学部附属病院, 国立病院機構南京都病院, 小牧市民病院, 神戸市立医療センター中央市民病院, 大垣市民病院, 国立病院機構刀根山病院, 神戸市立医療センター西市民病院, 大津赤十字病院, 大阪府立呼吸器アレルギー医療センター, 天理よろづ相談所病院, 国立病院機構姫路医療センター(順不同)の合計 13 施設)登録期間:2009 年~, 追跡期間:登録から 3 年間, 目標登録者数:約 100 人

対象者の選択

包含基準は、少なくとも 3 か月間安定して在宅 NPPV 療法を実施している成人慢性 II 型呼吸不全患者。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。

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追跡調査を実施する(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。

測定評価項目

年齢、性別、喫煙歴、既往歴、基礎疾患、合併症、

治療内容、NPPV 設定

呼吸機能、採血、動脈血液ガス、(6 分間歩行試験)、呼吸困難、健康関連 QoL、不安抑うつ、睡眠の質、眠気

質問票の内容

- SF-36¹⁶⁾ (包括的な QoL 評価)
- St. George's Respiratory Questionnaire¹⁷⁾ (SGRQ) (呼吸器疾患特異的な QoL 評価)
- Severe Respiratory Insufficiency Questionnaire¹⁸⁾ (SRI) (NPPV 用 QoL 評価)
- Mageri Respiratory Failure Questionnaire^{19, 20)} (MRF-26) (呼吸不全用 QoL 評価)
- Medical Research Council Dyspnea Scale²¹⁾ (呼吸困難の評価)
- Hospital Anxiety and Depression Scale²²⁾ (不安・抑うつの評価)
- Pittsburgh Sleep Quality Index²³⁾ (睡眠の質の評価)
- Epworth Sleepiness Scale²⁴⁾ (眠気の評価)

2 回目以降に加えて評価する項目

予後(期間中の生死, 脱落, 悪化による入院回数)

現在までの主な結果

- ① 京都大学医の倫理委員会にて承認後、各施設でも医の倫理委員会の承認を得て、症例登録を開始した。本臨床研究を、国際的な臨床試験登録サイトに登録した (Clinical Trials. gov Identifier : NCT00905476)。
- ② 呼吸不全患者特異的な健康関連 QoL 質問票日本語版を作成した。
 - Severe Respiratory Insufficiency Questionnaire (SRI) の原著者である Dr. Windisch より日本語版作成の許可を得た。原著はドイツ語である。標準的手法に従い、Dr. Windisch の協力も得て、日本語版 SRI が完成した。
 - Mageri Respiratory Failure Questionnaire (MRF) の原著者である Dr. Carone より日

本語版作成の許可を得て、当初開発された MRF-28 の改訂版として、MRF-26 と今回日本語改訂版を作成した

- ③ 2009 年 5 月より患者登録を開始した。2011 年 12 月 5 日現在 61 名を登録し、56 例の初回データを回収した。COPD 患者は 21 例、肺結核後遺症患者は 30 例、その合併は 2 例の報告があった。背景データの一部を表 1 に示す。IPAP 13.0 ± 3.9 cmH₂O, EPAP 4.4 ± 0.8 cmH₂O であった。PaCO₂ は、 58.0 ± 10.9 mmHg と高値であった。FEV₁ は 0.64 ± 0.26 L (対予測値 $30.8 \pm 11.4\%$), FVC は 1.22 ± 0.69 L (対予測値 $44.2 \pm 18.1\%$)、と重症の呼吸機能障害を認めた。

また、呼吸器特異的な健康関連 QoL の結果を表 2 に示す。異なる 3 つの健康関連 QoL の指標 (SGRQ Total, MRF Total, SRI Summary) に関して、他の臨床指標との相関関係を検討し、表 2 にまとめた。SGRQ, MRF, SRI 間の相関係数は、0.70-0.80 と強く、

各々近い QoL を評価している可能性がある。また、呼吸困難の指標である MRC とは 0.50-0.75, 不安・抑うつ of 精神状態の指標である HADS とは、0.50-0.68 と中等度～強い相関を認めた。逆に、呼吸機能や動脈血液ガス所見との関係は、相関係数は 0.41 までの弱い相関であった。3 つの QoL の指標ともに、ESS スコアと有意な相関関係を認めた (相関係数 0.38-0.62)。

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 5 日現在 1 年目が 17 名 (+ 転院 3 名 + 死亡 3 名), 2 年目が 4 名 (+ 転院 3 名 + 死亡 3 名) のデータを回収している。

予定解析

- ① 3 年間の追跡調査により、日本における NPPV 使用患者の予後を明らかにして、比例ハザードモデルを用いて予後予測因子を明らかにする。

表 1. 患者背景

	N	Mean \pm SD or N	Range
Age, years	59	72.7 \pm 8.8	51-89
COPD/treated TB/COPD + treated TB	53	21/30/2	
IPAP, cmH ₂ O	55	13.0 \pm 3.9	5.6-22.0
EPAP, cmH ₂ O	55	4.4 \pm 0.8	2.0-6.0
pH	56	7.366 \pm 0.030	7.268-7.437
PaO ₂ , mmHg	56	79.9 \pm 17.0	46.5-131.0
PaCO ₂ , mmHg	56	58.0 \pm 10.9	37.9-83.4
FEV ₁ , L	54	0.64 \pm 0.26	0.22-1.29
%FEV ₁ , % predicted	54	30.8 \pm 11.4	11.8-59.5
FVC, L	54	1.22 \pm 0.69	0.26-3.52
%FVC, % predicted	54	44.2 \pm 18.1	12.9-89.2
SGRQ Total (0-100)	56	54.4 \pm 19.2	13.2-92.3
MRF Total (0-100)	56	49.1 \pm 27.5	3.8-100
SRI Summary (0-100)	56	55.4 \pm 15.1	25.1-87.0
MRC dyspnea scale (0-4)	56	2.3 \pm 1.0	0-4
HADS anxiety (0-21)	56	5.7 \pm 3.7	0-14
HADS depression (0-21)	56	7.7 \pm 3.9	0-21
Epworth Sleepiness Scale (0-24)	51	6.4 \pm 4.8	0-22
Pittsburgh Sleep Quality Index (0-21)	52	6.5 \pm 2.9	2-17

() 内はスコア範囲

平成 23 年 12 月 5 日現在

表 2. 健康関連 QoL スコアと他の臨床指標との相関

	SGRQ Total	MRF Total	SRI Summary
MRF Total	0.81		-0.79
SRI Summary	-0.70	-0.79	
Age	-	-	-
IPAP	-	-	-
EPAP	-	-	-
PaO ₂	-	-	-
PaCO ₂	0.27	0.41	-0.41
%FEV ₁	-0.33	-	-
%FVC	-0.36	-0.51	0.30
MRC dyspnea scale	0.75	0.71	-0.50
HADS anxiety	0.50	0.59	-0.67
HADS depression	0.55	0.63	-0.68
ESS	0.38	0.44	-0.62
PSQI	-	-	-

数字はスベアマンの相関係数(p<0.05)。(-)は、有意な相関関係はなかった。
平成 23 年 12 月 5 日現在

- ② 特に、今回複数とっている患者報告型指標（健康関連 QoL、呼吸困難など）に関して、1 年毎の経時データを基に、その長期的な経過を解析し、生理学的な指標の変化との関係を検討する。縦走的解析には、混合効果モデルを使用する。
- ③ 登録時データを用いて横断的解析を実施し、慢性呼吸不全にて NPPV 使用患者の健康関連 QoL の寄与因子を検討し、日本で使用可能な呼吸不全特異的質問票を確立する。
- ④ 上記①-③に関して、COPD と肺結核後遺症の疾患間で予後、予後因子、長期経過、QoL の寄与因子などに相違があるかを検討する。

今後の予定

新規患者症例登録を励行する。1, 2 年目の追跡調査を継続し、さらに 2012 年は 3 年目の追跡調査が開始される。

考 察

慢性期の NPPV 使用の目的は、呼吸不全患者の予後を改善することである。前向きに NPPV 患者の予後を評価する日本で初めての貴重な研究の

ため、その解析のためには 100 名に近い登録数が望まれる。現在、研究自体は順調に進行しているが、登録患者数は予想より少なく、登録施設数を増やしたり評価項目を見直したりなどして登録者増加のために事務局一同努力を重ねている。本研究は、単に日本における NPPV 患者の予後や長期的な経過を明らかにするだけではなく、予後因子の解明は、予後改善のための医療介入の指標となりうる。今後も症例登録の増加のため、努めたいと考えている。

患者の QoL 改善も慢性期 NPPV 使用の目的である。現在、呼吸器領域では、SGRQ が、COPD、気管支喘息をはじめとしたいくつかの呼吸器疾患において特異的な質問票として定着している。しかし、SGRQ は慢性呼吸不全患者用に作成されてはおらず、これらの患者の重症な症状に特化しているわけではないし、また、在宅で NPPV や酸素療法をしている患者に特有の症状を評価していない可能性がある。また、慢性呼吸不全は種々の疾患でなりうるため、原疾患が制限される SGRQ より、疾患に限局されず「呼吸不全」という病態で評価できる呼吸不全特異的な質問票がより実用的である可能性がある。しかし、現在呼吸不全特