

異的な質問票は日本にないため、本研究において、海外で使用されている呼吸不全患者用の QoL 質問票である MRF-26 と、NPPV 使用特異的な質問票である SRI の日本語版を作成し、この両者と前述の SGRQ と同時に測定することにより、それらの使用の正当性を評価した。

これら 3 つの質問票間の相関は強く、またその度数分布からも、今回作成した日本語版 MRF と SRI は QoL 評価ができており、分別性も良好であること考えられた。これらの質問票は、特に呼吸困難や不安・抑うつといった精神状態との相関が強く、呼吸機能などの生理学的指標との相関が弱かった。例えば、動脈血 PaCO₂ レベルと健康関連 QoL は、弱い逆相関にあった。また、呼吸困難や精神状態だけではなく、眠気が健康関連 QoL とも関係していた。SRI に関しては、その特徴として、睡眠障害を評価している尺度があり、その影響か相関係数はやや高かったが、SGRQ や MRF でも有意であった。眠気と PaCO₂ も有意な相関があり（相関係数 0.31, $p = 0.028$ ）、同じく PaCO₂ との関連性があるかもしれない。これまで慢性期の NPPV 使用の効果に関しては、必ずしも一致したものではなかったが、その理由の一つに、現在慢性期で一般的に使用されている IPAP が弱いのではないかという議論があり、近年、従来より高い IPAP を使用して、より PaCO₂ レベルを下げることを主眼とする治療により、有効な結果が得られていることも報告されており^{11,12)}、日本での一般的な手法とやや異にするところはあるが、本結果からいくと眠気、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、今後の検討課題に挙げられる。

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、これら質問票の特性を明らかにしていくことを予定している。特に SRI は、最近海外でもその有用性が広く報告されており²⁷⁾、多くの言語に

翻訳されており、日本でも使用可能性が認証されることが期待され、今後、QoL 向上を目的とするための、アプローチの一助になりうる。また本研究では、呼吸機能や動脈血液ガスの従来重要とされる生理学的な指標の他、健康関連 QoL や呼吸困難、精神状態、睡眠の質、眠気など複数の指標を用いている。現在、多くの呼吸器疾患において、多面的評価の重要性が指摘され、本研究はそのモデルとなりうる可能性があり、その有用性が示せるか検討したい。

結 論

呼吸不全特異的健康関連 QoL 質問票の日本語版を作成し、日本における NPPV 使用患者の予後、長期経過などを多面的に明らかにするための多施設共同研究が順調に経過しており、今後の研究の進行に期待される。

参考文献

1. Budweiser S, et al: Impact of noninvasive home ventilation on long-term survival in chronic hypercapnic COPD - a prospective observational study. *Int J Clin Pract* 2007; 61: 1516-22
2. Sivasothy P, et al: Mask intermittent positive pressure ventilation in chronic hypercapnic respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1998; 11: 34-40
3. Krachman SL, et al: Effects of noninvasive positive pressure ventilation on gas exchange and sleep in COPD patients. *Chest* 1997; 112: 623-8
4. Clini E, et al: The Italian multicentre study on noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 2002; 20: 529-38
5. Perrin C, et al: Domiciliary nasal intermittent positive pressure ventilation in severe COPD: effects on lung function and quality of life. *Eur Respir J* 1997; 10: 2835-9
6. Casanova C, et al: Long-term controlled trial of nocturnal nasal positive pressure ventilation in patients with severe COPD. *Chest* 2000; 118: 1582-90
7. Renston JP, et al: Respiratory muscle rest using nasal BiPAP ventilation in patients with stable severe COPD.

- Chest 1994 ; 105 : 1053 - 60
8. Diaz O, et al : Physiological and clinical effects of diurnal noninvasive ventilation in hypercapnic COPD. Eur Respir J 2005 ; 26 : 1016 - 23
 9. Tuggey JM, et al : Domiciliary noninvasive ventilation for recurrent acidotic exacerbations of COPD : an economic analysis. Thorax 2003 ; 58 : 867 - 71
 10. Kolodziej MA, et al : Systematic review of noninvasive positive pressure ventilation in severe stable COPD. Eur Respir J 2007 ; 30 : 293 - 306
 11. Dreher M, et al : High-intensity versus low-intensity noninvasive in patients with stable hypercapnic COPD : a randomized crossover trial. Thorax 2010 ; 65 : 303 - 8
 12. Dreher M, et al : Noninvasive ventilation in COPD : impact of inspiratory pressure levels on sleep quality. Chest 2011 ; 140 : 939 - 45
 13. Budweiser S, et al : Health-related quality of life and long-term prognosis in chronic hypercapnic respiratory failure: a prospective survival analysis. Respir Res 2007 ; 8 : 92
 14. Budweiser S, et al : Predictive significance of the six-minute walk distance for long-term survival in chronic hypercapnic respiratory failure. Respiration 2008 ; 75 : 418 - 26
 15. 高田和外, 他 : 在宅 NPPV 療法を行った慢性 II 型呼吸不全患者の生存予後因子の検討. 日本呼吸器学会雑誌, 2008 ; 46 : 614 - 9
 16. Ware JE, et al : The MOS 36-item short-form health survey (SF-36) : I. Conceptual framework and item selection. Med Care 1992 ; 30 : 473 - 83
 17. Jones PW, et al : A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation: the St. George's Respiratory Questionnaire. Am Rev Respir Dis 1992 ; 145 : 1321 - 7
 18. Windisch W, et al : The Severe Respiratory Insufficiency (SRI) Questionnaire : a specific measure of health-related quality of life in patients receiving home mechanical ventilation. J Clin Epidemiol 2003 ; 56 : 752 - 9
 19. Carone M, et al : Analysis of factors that characterize health impairment in patients with chronic respiratory failure. Eur Respir J 1999 ; 13 : 1293 - 300
 20. Vidotto G, et al : Mageri Respiratory Failure questionnaire reduced form: a method for improving the questionnaire using the Rasch model. Disabil Rehabil 2007 ; 29 : 991 - 8
 21. Celli BR, et al : Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD : a summary of the ATS/ERS position paper. Eur Respir J 2004 ; 23 : 932 - 46
 22. Zigmond AS, et al : The hospital anxiety and depression scale. Acta Psychiatr Scand 1983 ; 67 : 361 - 70
 23. Buysse DJ, et al : The Pittsburgh Sleep Quality Index : a new instrument for psychiatric practice and research. Psychiatry Res 1989 ; 28 : 193 - 213
 24. Takegami M, et al : Development of a Japanese version of the Epworth Sleepiness Scale (JESS) based on Item Response Theory. Sleep Med 2009 ; 10 : 556 - 65
 25. Windisch W, et al : The Severe Respiratory Insufficiency Questionnaire was valid for COPD patients with severe chronic respiratory failure. J Clin Epidemiol 2008 ; 61 : 848 - 53

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

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

研究要旨

[1] COPD 患者の樹状細胞ではインターフェロン（IFN）の産生能力が低下しており，BAL 細胞においてもウイルス感染時に COPD 患者での IFN 産生が低下していると報告されている。今回，COPD 患者において，末梢血 IFN 産生能と増悪との関連を，前向き観察研究で検討したが，IFN α 産生能と COPD 急性増悪との関連は認められなかった。

[2] 肺野低吸収領域（low attenuation area ; LAA）， wall area percent（WA%），フラクタル次元 D という三つの CT 指標を用いて，COPD 増悪との関連を 2 年間の前向き観察研究により検証した。増悪群でのみ有意な LAA% 上昇と D 低下を認めた。LAA% と D の変化量は非増悪群に比べ有意に大きかった。WA% に有意な変化は認められなかった。増悪時には，呼吸機能だけでなく，病理学的変化を抑制するといった視点も重要と考えられた。

[3] 『COPD 増悪が骨密度低下を加速させる』との仮説をたて，後ろ向きコホート研究にて検証を行った。COPD 増悪群では BMD が統計学的有意差をもって低下していたが非増悪群では有意な変化はみられず，変化量を群間で比較すると増悪群で有意に低下していた。COPD 増悪時には，肺外病変の悪化にも留意するべきと考えられた。

[4] COPD 患者を対象としたクラスター分析で若年重症 COPD に対比し，予後の良い高齢中等症 COPD 患者群の存在が示唆されている。そこで外来通院中の COPD 患者の中で，80 歳以上 110 名（平均 83.7 歳 女性 8 名）を調査対象とし，60～70 歳の 150 名を対照として比較した。高齢者で悪性疾患合併頻度，在宅酸素療法導入例，肺線維症合併頻度が高かった。線維症自体は軽症であることが示唆され，QOL の障害は非合併例に比して軽微であった。

A. 研究目的

[1] COPD 患者において，末梢血 IFN α 産生能と増悪との関連を，前向き観察研究で検討する。

[2] COPD 増悪と肺気腫病変との関連を前向き観

察研究で検討する。

[3] COPD 増悪と骨密度の変化量との関係を後ろ向きコホートで検討する。

[4] 高齢者 COPD 患者の背景因子を横断的に検討する。

B. 研究方法

[1] 2010年4月から2011年8月までの間に京都大学医学部附属病院呼吸器内科を受診した40歳以上の安定期COPD患者で、本研究への参加に同意を得られた55名を登録した。患者から採取した静脈血全血を500HA U/ml Sendai virus (HVJ) にて刺激しインターフェロン産生能をELIZAで測定した。また、血清中の炎症性サイトカインをBioplexを用いて網羅的解析を行った。

[2] 当院通院中のCOPD患者101例で初回CTを撮影し、2年間COPD増悪の発症を前向きに追跡、その後2回目のCTを撮影した。全肺のCT画像を用いてLAA% (閾値-960HU)、フラクタル次元D、気道壁厚指標WA%、およびCT肺容量を測定した。

[3] 研究2の症例において、既報に準じて椎体の変化量を増悪群と非増悪群で比較した。

[4] 2010年10月～2011年10月までに京都大学医学部附属病院COPD専門外来を初診・再来受診し、COPDとして矛盾しない所見を有した患者を対象とした。受診時年齢により層別化し、80歳以上を主調査対象とした。肺機能検査等の臨床指標は60歳代の患者(60歳以上70歳未満)を対照として比較を行った。

(倫理面への配慮)

すべての研究は、施設の医の倫理委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

[1] 登録時の平均年齢は72.9歳、男性47例、女性2例、1秒量は平均1.40Lであった。平均増悪回数は0.57回/年であり、エントリー時のIFN α ・ β 産生能と増悪回数・肺機能との間には直接の関連は認められなかった。

[2] 2年間の観察期間中に1回以上のCOPD増悪を起こしたのは26例、非増悪群は34例であった。観察開始時の患者背景に差はなかった。1秒量と拡散能は増悪群、非増悪群ともに2年間で有意

な低下を認めたが、変化量に有意な群間差を認めなかった。一方CT指標は、増悪群でのみ有意なLAA%上昇とD低下を認めた。LAA%とDの変化量は非増悪群に比べ有意に大きかった。WA%は両群ともに経年変化を認めず、また群間差もなかったステップワイズ重回帰分析では、増悪はCT肺容量の変化やベースラインのCT指標とは独立して、LAA%増加とD低下に関与していた。CT肺容量の変化量はLAA%の変化に関与していたが、Dの変化とは関連していなかった。

[3] 増悪群では胸椎BMDが統計学的有意差をもって低下していたが非増悪群では有意な変化はみられず、変化量を群間で比較すると増悪群で有意に低下していた(増悪群 Δ BMD mg/ml \cdot year: -3.78, 非増悪群 -0.30 p=0.01)。増悪頻度(p=0.016)、観察開始時のFEV1(p=0.04)、PaO2(p=0.07)がBMD変化量と有意な相関を認めた。

[4] 80歳以上110名(平均83.7歳 女性8名)、60～70歳の150名が調査対象となった。LTOT/NIV 20名/2名(NIV使用者は全例LTOT使用)で有意に高齢者に多かった。累積喫煙量は60歳台と同程度であり、重症度分布に特徴は見られなかった。加齢を反映し線維症合併の頻度が高いものの線維症自体は軽症であることが示唆され、QOLの障害は非合併例に比して軽微であった。

D. 考察

[1] COPD患者では樹状細胞を分離して検討するとIFN α の産生能が低下していることが報告されており、ウイルス感染に対してはIFN α 産生低下が急性増悪とか関連しているのではないかと考えて検討した。しかし今回の検討ではIFN α の産生能とき優勢増悪の頻度には関連は見られなかった。これは増悪回数が0.57回、かつ解析人数が49人と少なかったためと考えられる。今後、健常コントロールとの比較により全血で免疫反応を評価できるかどうか、長期間の観察による増悪回数との関連について検討する必要があると考えられた。

[2] 2年間の前向き観察研究により COPD 増悪が CT で評価した気腫性病変の進行に関与することを示した。本結果から、COPD 増悪の管理目標に長期的な気腫進行の抑制を含めることの必要性和気腫進行の縦断的検討におけるフラクタル次元 D の有用性が明らかにされた。現在、肺実質破壊を抑制する薬剤は存在せず、新規治療薬が望まれ、従来の肺機能に加えて CT を用いた気腫性病変の変化を行うことでこれらの薬剤の効果をより鋭敏に判定できると考える。

[3] COPD 増悪とベースラインの低酸素血症が骨粗鬆症進行の独立した説明因子であることがわかった。増悪時に全身性炎症 (TNF- α , IL-6 など) が悪化し、骨密度低下に寄与した可能性が想定され、今後のさらなる検討が必要である。また、ベースラインの低酸素血症が運動量の低下を引き起こし、その結果として骨粗鬆症と関連していた可能性もある。今後は、運動量の情報など、より詳しい検討が待たれる。

E. 結論

[1] IFN α 産生能と COPD 急性増悪との関連は今回の検討では認められなかった。今後さらに他の因子や長期間の検討を継続する必要がある。

[2] COPD 増悪は、気腫性病変の進行に関与する。

[3] COPD 増悪と骨粗鬆症進行には関連がみられた。増悪を起こす患者群では骨粗鬆症により注意を払い、骨密度の評価を行うことが推奨されると考えられた。

[4] 高齢 COPD 患者では、線維症・悪性疾患合併頻度が高く総合的診療がより必要であると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Otsuka K, Matsumoto H, Niimi A, Muro S, Ito

I, Takeda T, Terada K, Yamaguchi M, Matsuoka H, Jinnai M, Oguma T, Nakaji H, Inoue H, Tajiri T, Iwata T, Chin K, Mishima M: Sputum YKL-40 Levels and Pathophysiology of Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiration*. 2011 Sep 27

2. Kinose D, Ogawa E, Hirota T, Ito I, Kudo M, Haruna A, Marumo S, Hoshino Y, Muro S, Hirai T, Sakai H, Date H, Tamari M, Mishima M: A NOD2 gene polymorphism is associated with the prevalence and severity of chronic obstructive pulmonary disease in a Japanese population. *Respirology*. 2012 Jan ; 17 (1) : 164-71

3. Tanabe N, Muro S, Hirai T, Oguma T, Terada K, Marumo S, Kinose D, Ogawa E, Hoshino Y, Mishima M: Impact of exacerbations on emphysema progression in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Jun 15 ; 183 (12) : 1653-9

2. 学会発表

国際学会

1. Antibody For Periodontal Bacteria And Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation 2011.5.16 ATS at Denver
2. Efficient Early Detection of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Using Electrocardiogram 2011.5.16 ATS at Denver
3. Animal Model Of Cigarette Smoke Induced Airway Disease Without Emphysema In Mice And Effect Of Dexamethasone On It 2011.5.16 ATS at Denver

国内学会

1. 第 51 回呼吸器学会総会 シンポジウム 病型分類の臨床的意義
2. 第 82 回閉塞性肺疾患研究会 COPD の予後と病型分類
3. 第 83 回閉塞性肺疾患研究会 COPD 増悪と肺気腫病変の進行
4. 第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会 喘

息病態の修飾因子・難治化因子 COPD

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

北海道 COPD コホート研究 5 年間の追跡調査まとめ

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

研究要旨

COPD における 1 秒量の経年変化は、症例により様々であり、全体として正規分布をとる。

1 秒量の急速低下症例では、エントリー時の肺拡散能力が低く、肺気腫が強い。とりわけ重症肺気腫群では、1 秒量の経年低下が早い。

A. 研究目的

北海道 COPD コホート研究は、肺 CT 検査による肺気腫病変を評価し、新たな病型分類に基づいた COPD の自然歴を明らかにする目的で、2003 年より追跡開始した。我々はこれまで、本研究に登録された COPD 症例の特徴を、横断的解析し、COPD の病期を問わず気流閉塞の程度と、肺気腫病変の重症度が必ずしも一致せず、同程度の気流閉塞でさえ、様々な程度の肺気腫病変が存在することを報告した¹⁾。

今回、これまでにエントリーされた患者の、肺機能検査 5 年間の追跡調査結果より、1 秒量の経年変化とその寄与因子について解析する。特に、非肺気腫型（気道病変優位）型 COPD、肺気腫病変優位型 COPD などの病型分類に基づいた自然歴、臨床的特徴を検討する。

B. 研究方法

臨床的に COPD と診断された 330 名から、エントリー時に適格性を評価し、日本呼吸器学会のガイドライン診断基準²⁾に従い診断した、適格患者 279 名を追跡調査した。

病歴、喫煙歴、慢性気管支炎症状の有無、息切れ症状の程度、服薬状況などを確認し、半年ごと

に、気管支拡張薬吸入前後の肺機能検査を施行した。

また、1 年ごとに、肺拡散能力 (Kco)，高分解能 CT 検査、血液生化学検査、St George's Respiratory Questionnaire による QOL 調査を施行した。

COPD 増悪の有無は、毎月往復はがきにより聴取した後、増悪症状や治療状況を電話で確認、または、各医療機関の病歴より処方内容や治療内容、入院の有無を確認した。

肺機能検査は、呼吸器薬を休止後、気管支拡張薬を吸入する前後で肺機能検査を施行し³⁾、1 秒量の経年変化は、次の 2 つの方法で解析した。

① Visit1 から Visit11 までの 5 年間、11 回の測定機会中、少なくとも 7 回以上のデータを取得できた COPD 症例、217 名において、1 秒量の測定値と測定期間のデータを直線回帰し、その傾きで、1 秒量の経年変化 (ml/年) を表した。

② 早期脱落者の経年変化も含めた COPD 対象における、1 秒量の経年変化を評価するため、少なくとも 3 回以上、肺機能検査を測定しえた 261 名において、Mixed effects model を用い 1 秒量の経年変化を解析した。

肺気腫の程度（重症度）は、本研究が多施設による共同研究であるため、視覚的に 5 段階の、肺気腫スコアとして評価した。

(倫理面への配慮)

北海道大学「医の倫理委員会」に「慢性閉塞性肺疾患の新たな病型分類の特徴と自然経過の解明に関する研究」として審査を申請し、平成14年12月付けで承認されている。また、すべての患者において、調査開始時に同意説明文章を用いてコホート調査と遺伝子検査の内容を説明し、それぞれ書面で同意を取得した。

C. 研究結果

COPD 症例 279 名の追跡調査期間の中央値は 1813 日であった。調査期間中に 84 名 (30%) が脱落し、34 名が死亡した。

①直線回帰で解析した 1 秒量の経年変化

7 回以上のデータを取得できた COPD 症例、217 名、平均追跡期間 (1820 日) では、気管支拡張薬吸入前 1 秒量の経年変化は、平均 (SD) = -26 (41) ml/年、n = 215、気管支拡張薬吸入後 1 秒量では、-31 (38) ml/年、n = 217 であった。気管支拡張薬吸入前後の 1 秒量の経年変化の程度は、症例により、さまざまであり、全体として正規分布を呈した。

② Mixed effects model を用いた 1 秒量の経年変化

調査期間中少なくとも 3 回以上、肺機能検査を測定した 261 名において、Mixed effects model を用い 1 秒量の経年変化を解析したところ、気管支拡張薬吸入後 1 秒量の経年変化は -32 ± 24 (SD) であった (図 1)。

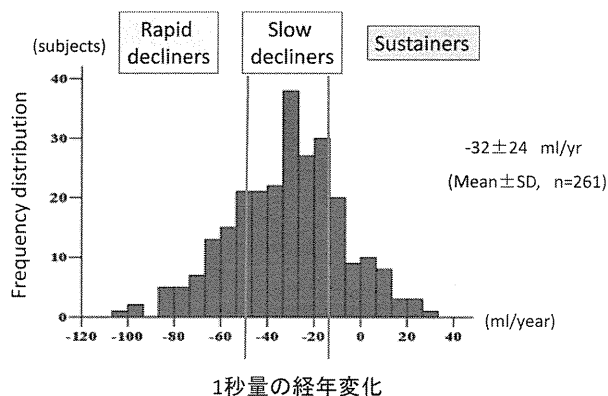


図 1. COPD, 症例ごとにみた 1 秒量の経年変化

それでは、どのような COPD 症例が、急速に肺機能を失っていくのか? この自然歴の違いに寄与する因子を明らかにする目的で、図 1 に示すように、四分位を用いて経年変化の違いを 3 群に分類し、その特徴を比較検討した。

25%位未満の 1 秒量急速低下群 (Rapid decliners): -63 ± 2 (平均 \pm SE) ml/年, 75%位以上の 1 秒量維持群 (Sustainers): -2 ± 1 ml/年, 25%位 - 75%位の 1 秒量低下群 (Slow decliners): -31 ± 1 ml/年の 3 群に分類し、ベースラインの 1 秒量に対する低下率を示した (図 2)。

この経年変化の違いで分類した 3 群の臨床上的特徴を表 1, 表 2 にまとめた。BMI は、1 秒量の維持群に比較し急速低下群で低値であったが、年齢、性別、喫煙歴、薬物使用状況、エントリー時の 1 秒量、1 秒量の可逆性、QOL スコア、増悪の頻度に、3 群間で有意差を認めなかった。

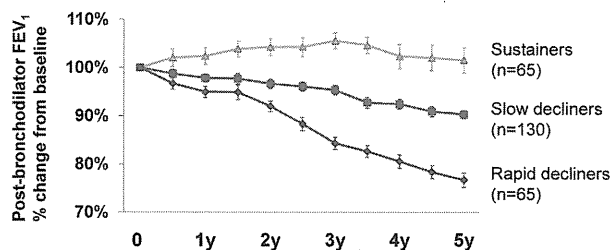


図 2. 1 秒量の経年変化による病型分類

表 1. 1 秒量の経年変化で分類した 3 群間の臨床上的特徴: 喫煙歴, 呼吸器治療薬 (症例数, または平均 \pm SD, *: vs. Sustainers)

Subjects	Rapid decliners (n=65)	Slow decliners (n=131)	Sustainers (n=65)
年齢	69 \pm 6	70 \pm 8	67.8 \pm 1.2
性別 (M/F)	64/1	121/10	61/4
BMI	21 \pm 3*	22 \pm 3	23 \pm 4
現喫煙/過去喫煙	13/52	40/66	20/42
喫煙歴 (Pack-yrs)	65.0 \pm 3.3	66.5 \pm 3.6	58.2 \pm 3.6
呼吸器治療薬 (Visit 1/Visit 11)			
抗コリン薬 (Tiotropium)	48%/54% (1%/42%)	48%/51% (0%/30%)	45%/48% (2%/33%)
LABA	16%/29%	23%/30%	27%/28%
テオフィリン	49%/49%	40%/40%	34%/38%
ICS	10%/13%	14%/16%	8%/17%

表 2. 1 秒量の経年変化で分類した 3 群間の臨床上的特徴：
肺機能検査, QOL, 増悪
(症例数, または平均 ± SE)

Subjects	Rapid decliner (n=65)	Slow (n=131)	Sustainer (n=65)
肺機能検査			
pre FEV1 (%)	60 ± 2	61 ± 3	63 ± 3
post FEV1 (%)	66 ± 2	67 ± 3	68 ± 3
1 秒量の可逆性			
Salbutamol (n=227)	13 ± 1	13 ± 2	10 ± 2
Oxitiropium (n=207)	10 ± 1	10 ± 1	9.0 ± 1
QOL スコア			
SGRQ score (Total)	31 ± 2	30 ± 2	31 ± 2
増悪の頻度			
Symptoms (/yr)	0.23 ± 0.04	0.21 ± 0.04	0.25 ± 0.06
Prescription (/yr)	0.19 ± 0.04	0.13 ± 0.03	0.28 ± 0.08

一方, 1 秒量急速低下群において, エントリー時の肺気腫スコアは 1 秒量維持群に比較して有意に高値 (重症) であり, 肺拡散能力は有意に低値であった (図 3A, B)。また, 肺拡散能力の経年変化をみると, 1 秒量維持群, 低下群に比較して 3 年目以降, 1 秒量の急速低下群で, 有意に低下していた (図 4)。

また, 1 秒量の急速低下に関するロジスティック解析の結果, これら肺気腫病変の進行, 肺拡散能力の低値は, 独立した寄与因子であり, 1 秒量の急速低下群ではベースラインにおいて肺気腫病変が重症であることと末梢血好中球数が, また,

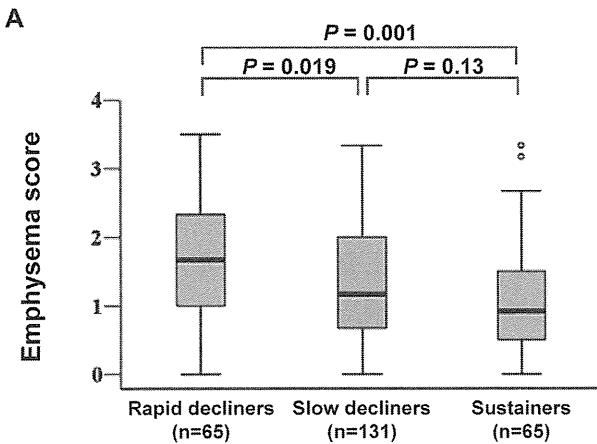


図 3A. 肺気腫スコア

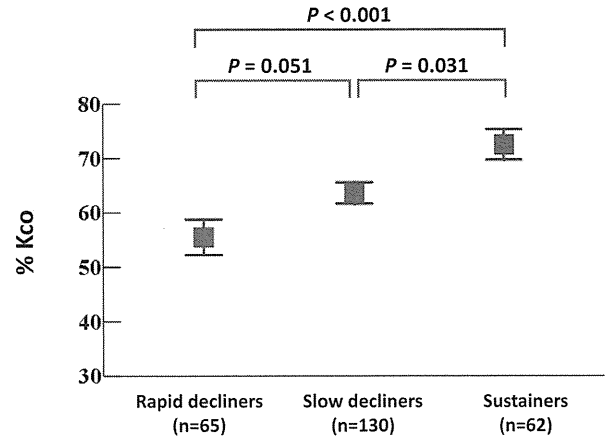


図 3B. 肺拡散能力

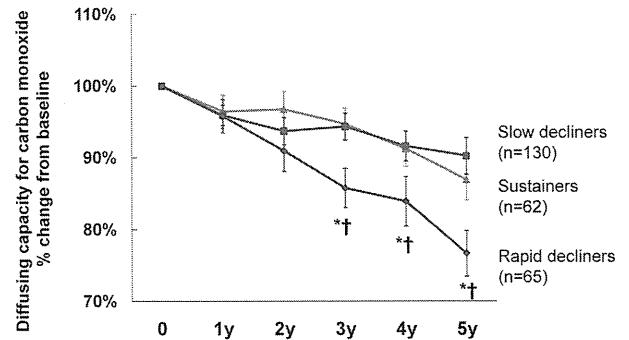


図 4. 肺拡散能力の経年変化

1 秒量の維持群では, 肺気腫病変が軽度であることと末梢血好酸球数が, 有意に関連した (表 3, 4)。

そこで, エントリー時の肺気腫病変の重症度により 3 群に分類し, 1 秒量の経年変化を検討してみると, 重症肺気腫症例で他の 2 群に比較して, 1 秒量の経年低下が有意に大きくなった (図 5)。

D. 考 察

本研究により, 重要な 2 つの知見が得られている。

第一に, COPD 症例における 1 秒量の経年変化が, 一様に低下するのではなく, 症例により, 様々であり, 一部の症例で, 急速低下例が存在する一方, 5 年間の追跡調査中, ほとんど 1 秒量に変化しない, 維持群も存在することである。この事実は, 適切な治療下において, すべての COPD が Fleture & Peto のダイアグラムに示されるような

表 3. ロジスティック回帰分析 – Rapid decliners vs. Slow decliners

	肺拡散能力 (% Kco) を除外			肺気腫スコアを除外		
	オッズ比	(95% 信頼区間)	p-value	オッズ比	(95% 信頼区間)	p-value
肺気腫スコア	1.46	(1.01 to 2.11)	0.047			
肺拡散能力 : % Kco (10%)				0.84	(0.73 to 0.96)	0.014
1 秒量 (% predicted)	1	(0.99 to 1.02)	0.66	1	(0.99 to 1.02)	0.75
1 秒量の可逆性	1.01	(0.98 to 1.05)	0.45	1.02	(0.98 to 1.06)	0.36
末梢血好中球数 (100 cells/ μ l)	1.03	(1.00 to 1.07)	0.036	1.04	(1.01 to 1.07)	0.021
末梢血好酸球数 (10 cells/ μ l)	0.98	(0.95 to 1.01)	0.12	0.98	(0.95 to 1.01)	0.12
慢性気管支炎症状	1.47	(0.50 to 4.36)	0.49	1.34	(0.44 to 4.11)	0.61
MRC 息切れスケール ≥ 2	0.85	(0.33 to 2.23)	0.75	0.77	(0.30 to 2.02)	0.6
喫煙の有無	0.84	(0.35 to 1.98)	0.68	0.7	(0.30 to 1.76)	0.42
増悪の頻度 (events/y)	1.17	(0.54 to 2.54)	0.69	1.16	(0.54 to 2.52)	0.7
年齢 (y)	0.99	(0.94 to 1.03)	0.52	0.98	(0.94 to 1.03)	0.39
性別 : Female sex	0.2	(0.02 to 1.67)	0.14	0.22	(0.03 to 1.85)	0.16

表 4. ロジスティック回帰分析 – Sustainers vs. Decliners

	肺拡散能力 (% Kco) を除外			肺気腫スコアを除外		
	オッズ比	(95% 信頼区間)	p-value	オッズ比	(95% 信頼区間)	p-value
肺気腫スコア	0.68	(0.47 to 0.99)	0.042			
肺拡散能力 : % Kco (10%)				1.21	(1.06 to 1.38)	0.004
1 秒量 (% predicted)	1	(0.98 to 1.01)	0.58	1	(0.98 to 1.02)	0.9
1 秒量の可逆性	0.98	(0.95 to 1.01)	0.23	0.98	(0.94 to 1.01)	0.19
末梢血好中球数 (100 cells/ μ l)	1.01	(0.98 to 1.04)	0.51	1.01	(0.98 to 1.04)	0.71
末梢血好酸球数 (10 cells/ μ l)	1.04	(1.01 to 1.06)	0.007	1.03	(1.01 to 1.06)	0.013
慢性気管支炎症状	2.68	(1.14 to 6.30)	0.024	2.97	(1.24 to 7.12)	0.014
MRC 息切れスケール ≥ 2	0.84	(0.37 to 1.91)	0.67	0.91	(0.39 to 2.11)	0.82
喫煙の有無	0.99	(0.48 to 2.07)	0.99	1.23	(0.59 to 2.57)	0.58
増悪の頻度 (events/y)	0.98	(0.41 to 2.34)	0.97	1.04	(0.43 to 2.50)	0.94
年齢 (y)	0.97	(0.93 to 1.01)	0.13	0.98	(0.94 to 1.02)	0.29
性別 : Female sex	1.14	(0.31 to 4.20)	0.84	1.01	(0.27 to 3.72)	0.99

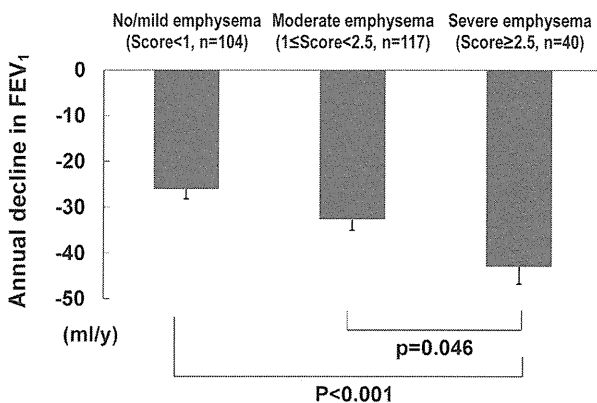


図 5. 肺気腫病変の程度でみた 1 秒量の経年変化

経年低下をするわけではなく、一部の COPD 症例では、充分治療効果が期待でき、肺機能を保たせられることを示している。

第二に、この 1 秒量の経年変化の寄与因子を解析すると、COPD の病期を表す、気流閉塞の程度ではなく、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を明らかにしている。

1 秒量の経年変化を解析する際、少なくとも 5 年以上の長期間の観察が必要であること、またその間になるべく多くの 1 秒量の測定ポイントが必要であることが報告されている⁴⁾。本研究では、5 年間に、11 回の肺機能検査があり、測定回数の中央値は 11 回、25%位が 9 回であり、60%以上

の COPD 症例が 5 年間 11 回の検査を完遂している。

1 秒量の経年低下に關与する独立した因子として、喫煙コントロール、頻回な増悪、薬物治療が報告されているが⁵⁻⁹⁾、この 3 群間において、喫煙、増悪、気管支拡張薬治療の程度に、有意差を認めていない。

さらに、1 秒量の経年変化に影響する因子について、交絡因子を含めて多変量解析を行った結果でも、肺気腫病変の進行、肺拡散能力の低値は、1 秒量の急速低下と関連が示された。

今後、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。

E. 結 論

- * 適切な治療下で追跡調査された COPD 症例において、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。
- * 一方、1 秒量の経年低下が大きい、急速進行例が存在し、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る。

謝 辞

呼吸器疾患コホート研究所：足利秀香、
近藤絢子、高木優子

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Nishimura M, Makita H, Nagai K, et al: Annual Change in Pulmonary Function and Clinical Phenotype in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am J Respir Crit Care Med. 2011 in press

2. Konno S, Makita H, Hasegawa M, et al: Beta2-adrenergic receptor polymorphisms as a determinant of preferential bronchodilator responses to β 2-agonist and anticholinergic agents in Japanese patients with chronic obstructive pulmonary disease. Pharmacogenet Genomics. 2011 Nov ; 21 (11): 687-93
3. Shimizu K, Hasegawa M, Makita H, et al: Comparison of airway remodelling assessed by computed tomography in asthma and COPD. Respir Med. 2011 Sep ; 105 (9): 1275-83

2. 学会発表

国際学会

1. Kaoruko. Shimizu, Masaru Hasegawa, Hironi Makita, et al: Changes in airway caliber with inhaled long-acting β 2 agonist/corticosteroids assessed by computed tomography (CT) in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). American Thoracic Society, Denver
2. Masaharu Nishimura: Symposium 6: COPD I: Understanding of Clinical Features of COPD "Phenotyping of COPD: Does it matter?" Asia-Pacific Society of Respiriology, 2011, November, Shanghai
3. Hironi Makita, Natsuko Taniguchi, Satoshi Konno, et al: Predictors of Exacerbation in Japanese Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Asian Pacific Society of Respiriology, 2011 November, Shanghai

国内学会

1. 牧田比呂仁：慢性閉塞性肺疾患（COPD）の臨床的諸問題－自然歴とその影響因子。日本呼吸器学会シンポジウム 10
2. 清水薫子：長時間作用型 β 2 刺激薬/吸入ステロイド薬による COPD 患者の気管支拡張部位に関する検討。第 61 回 アレルギー学会秋季学術大会

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

なし

参考文献

1. Makita H, Nasuhara Y, Nagai K, et al : Characterisation of phenotypes based on severity of emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2007 ; 62 : 932-7
2. 日本呼吸器学会 : COPD (慢性閉塞性肺疾患) 診断と治療のためのガイドライン第3版. 日本呼吸器学会 COPD ガイドライン第3版作成委員会 (編) : メディカルレビュー社, 東京, 2009
3. 日本呼吸器学会肺生理専門委員会 : 呼吸機能検査ガイドライン-スパイロメトリー, フローボリューム曲線, 肺拡散能力-. メディカルレビュー社, 東京, 2004
4. Burrows B : An overview of obstructive lung diseases. *Med Clin North Am* 1981 ; 65 : 455
5. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, et al : Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. *The Lung Health Study. JAMA* 1994 ; 272 : 1497
6. Scanlon PD, Connett JE, Waller LA, et al : Smoking cessation and lung function in mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease. *The Lung Health Study. Am J Respir Crit Care Med*. 2000 ; 161 : 381
7. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA : Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002 ; 57 : 847. Erratum in : *Thorax* 2008 ; 63 : 753
8. Decramer M, Celli B, Kesten S, et al : UPLIFT investigators. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT) : a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009 ; 374 : 1171
9. Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, et al : Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease : results from the TORCH study. *Am J Respir Crit Care Med* 2008 ; 178 : 332

Toll 様受容体シグナルによる気道分泌増強効果の検討

研究分担者 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

研究要旨

気道分泌液は粘液線毛運動に最適な環境を提供することで気道粘膜防御の中心的役割を果たす。気道粘膜下腺は水分、電解質、ムチン及び抗菌蛋白等を分泌することで気道の非特異的防御機構の中心的役割を果たすと同時に、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いる。TLR は病原体特異的分子パターンを認識し自然免疫を誘導する受容体であることで近年注目されている。しかしながら気道粘膜下腺に TLR が発現しているのかどうか、また気道分泌を即時的に増加させることができるかどうかに関しては未だ検討がなされていない。本研究で我々は、気道感染に重要と考えられる 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。これらの中で 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。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。

A. 研究目的

気道分泌を調節する外的調節因子としての TLR の役割、及びその細胞内機序を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

ブタ気管支粘膜下腺細胞を単離しパッチクランプ法を用いて生理的な水・電解質分泌を微弱なイオン電流の形として測定する。この反応に対して今回は TLR2, 3, 4, 5 の各リガンドがどのような効果を及ぼすのか検討する。またブタ気道粘膜下腺における分泌増強候補 TLR サブタイプの発現を免疫組織学および PCR 法を用いて検討する。

C. 研究結果

TLR4 リガンドとして慢性気道炎症性疾患において気道に定着することが知られている緑膿菌由来の LPS を使用した。始めに ACh により惹起されるイオン電流に対する効果を検討した。図 1A に示すように、LPS20 $\mu\text{g/ml}$ は ACh 刺激による I_o を 2.1 倍 { $I_{\text{mean}}(\text{ACh}) = 105.1 \pm 15.5 \text{ pQ/s}$, $I_{\text{mean}}(\text{ACh} + \text{LPS}20) = 220.8 \pm 29.5 \text{ pQ/s}$, $P < 0.05$; $n = 10$ } 及び I_i を 1.7 倍 { $I_{\text{mean}}(\text{ACh}) = 12.5 \pm 2.3 \text{ pQ/s}$, $I_{\text{mean}}(\text{ACh} + \text{LPS}20) = 21.3 \pm 3.7 \text{ pQ/s}$, $P < 0.05$; $n = 10$ } と有意に増強した。更に LPS10 $\mu\text{g/ml}$ も同様に I_o を 1.6 倍 { $I_{\text{mean}}(\text{ACh}) = 193.5 \pm 25.8 \text{ pQ/s}$, $I_{\text{mean}}(\text{ACh} + \text{LPS}10) = 318.3 \pm 33.2 \text{ pQ/s}$, $P < 0.05$; $n = 13$ } 及び I_i を 1.4 倍 { $I_{\text{mean}}(\text{ACh}) = 25.3 \pm 4.8 \text{ pQ/s}$, $I_{\text{mean}}(\text{ACh} + \text{LPS}10) = 36.3 \pm 6.9 \text{ pQ/s}$, $P <$

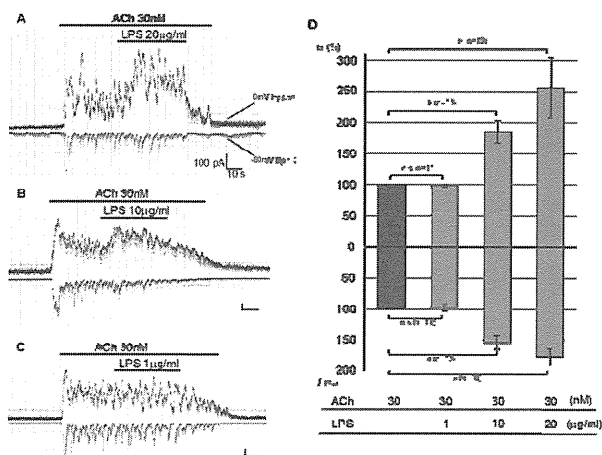


図1. ACh 30nM 刺激によるイオン電流に対する TLR4 リガンド (LPS) の効果

0.05; n = 13}と有意に増強した (図1B)。ところが LPS 1 $\mu\text{g/ml}$ は I_o {Imean (ACh) = 189.3 \pm 26.4 pQ/s, Imean (ACh + LPS1) = 184.3 \pm 24.0 pQ/s, P = 0.31; n = 11}及び I_i {Imean(ACh)=34.1 \pm 7.4 pQ/s, Imean (ACh + LPS1) = 33.3 \pm 7.6 pQ/s, P = 0.28; n=11}と、共に有意な増強効果を示さなかった(図1C)。これらの結果を定量化しグラフで表したものが図1Dである。

グラム陽性菌の細胞壁構成成分で TLR2 リガンドである PGN を用いて ACh によるイオン電流に対する効果を検討した。100 $\mu\text{g/ml}$ という高濃度 PGN 刺激でも I_o {Imean (ACh)=119.8 \pm 19.8 pQ/s, Imean (ACh + PGN) = 117.9 \pm 17.9 pQ/s, P=0.87; n = 7}及び I_i {Imean (ACh) = 11.6 \pm 0.7 pQ/s, Imean (ACh + PGN) = 11.3 \pm 1.0 pQ/s, P = 0.13; n = 7}と有意な増強効果は認めなかった (図2A)。同様に、別の TLR2 リガンドである LTA10 $\mu\text{g/ml}$ も ACh による I_o {Imean (ACh) = 97.9 \pm 23.2 pQ/s, Imean(ACh+LTA) = 92.7 \pm 24.7pQ/s, P= 0.11; n= 7}及び I_i {Imean (ACh) = 21.8 \pm 13.2 pQ/s, Imean (ACh + LTA) = 23.2 \pm 14.2 pQ/s, P = 0.14; n = 7}と増強効果は認めなかった (図2B)。これらの結果を定量化しグラフで表したものが図2Dである。

2本鎖RNAウイルスの合成アナログで TLR3 リガンドの1つである Poly (I:C) を用いて ACh 刺激によるイオン電流に対する効果を検討した。

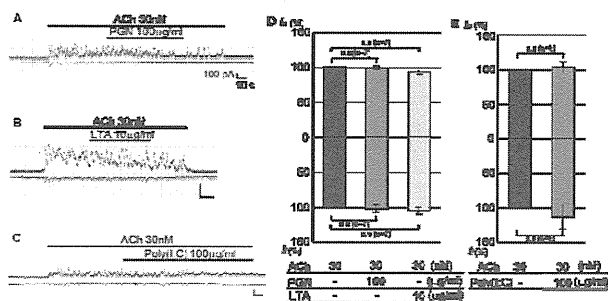


図2. ACh 30nM 刺激によるイオン電流に対する TLR2 及び TLR3 リガンドの効果

100 $\mu\text{g/ml}$ という高濃度 Poly (I:C) 刺激でも, I_o {Imean (ACh) = 121.9 \pm 56.1 pQ/s, Imean (ACh + Poly (I:C)) = 107.5 \pm 39.6 pQ/s, P=0.47; n = 6}及び I_i {Imean(ACh) = 17.7 \pm 5.7 pQ/s, Imean (ACh + Poly (I:C)) = 15.8 \pm 2.9 pQ/s, P = 0.53; n = 6}と増強効果は示さなかった (図2C)。この結果を定量化しグラフで表したものが図2Eである。

これらの結果より、グラム陽性菌由来の TLR2 リガンド及びウイルス由来の TLR3 リガンドは明らかな水分-電解質分泌に対する増強作用はなく、グラム陽性菌由来の TLR4 リガンドのみが気道粘膜下腺における水分-電解質分泌増強作用を持つことが示唆された。

TLR5 のリガンド (Flagellin) は ACh 30nM という極めて低濃度刺激で惹起される生理的なイオン電流に対して、TLR4 リガンドほどではなかったが明らかな増強効果を示した (図3)。

気道粘膜下腺細胞上の TLR4 および 5 の発現を確認するため、蛍光免疫染色法を施行した。陽性対照としてブタ脾臓組織を同様の方法で染色した。気道組織は既に TLR4 の存在が報告されている気道上皮だけでなく、気道粘膜下腺においても蛋白レベルでの発現 (赤) が確認された (図4A-

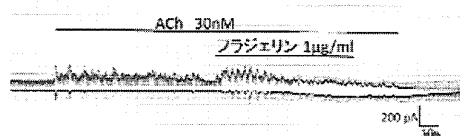


図3. ACh 30nM 刺激によるイオン電流に対する TLR5 リガンド (フラジェリン) の効果

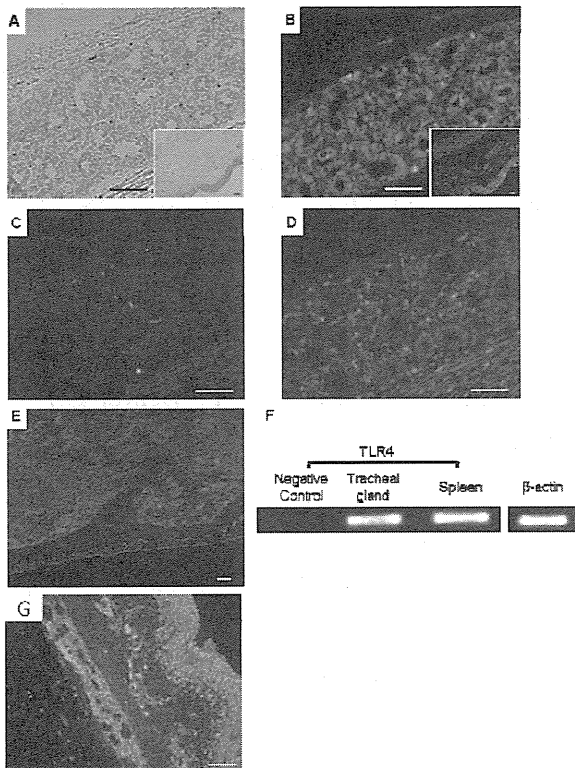


図 4. ブタ気道粘膜下腺における TLR4 および TLR5 の発現

E)。同様に、TLR4 の mRNA レベルでの発現を RT-PCR 法を用い検討したところ、気道粘膜下腺サンプルにおいて TLR4 の発現が確認された (図 4F)。TLR5 においても同様の結果であった (図 4G)。

これらの結果より気道粘膜下腺細胞における TLR4, 5 の発現が蛋白レベル及び mRNA レベルにおいて確認された。

D. 考 察

従来、気道が病原菌や吸入異物による刺激を受けた際には、気道粘膜に密に分布している副交感神経が気道分泌物の成分・粘度及び追加分泌を調整する中心的役割を果たすと考えられていた。実際に近年の主な報告では、様々な神経伝達物質刺激による気道粘膜下腺からの水分分泌に関する生理学的特性を検討したものが大部分である。しかし、この機序のみでは細菌感染の際にウイルス感染と比べより強く・選択的に気道分泌が促進する現象に対する説明は困難である。本研究において、

TLR2, TLR3, TLR4 および TLR5 の中で TLR4 と TLR5 が気道粘膜下腺からの電解質分泌を増強することを初めて示した。つまり、迷走神経末端から放出される神経伝達物質のみでなく粘膜下腺に発現する TLR4 および TLR5 も気道分泌を調節する役割を持ち、粘液線毛運動の活性化を介することでグラム陰性菌の排除が容易となるとの説明が可能かもしれない。

TLR4 に関して臨床上の意義を考慮した場合、本研究で示した TLR4 の気道分泌増強効果は利点と欠点、どちらも持ち合わせていると考えられる。利点としては細菌が気道に侵入した際に、TLR4 が重篤な感染症に移行する前に細菌を排除する初期防御機構として働く点である。正常な気管では TLR4 が気道分泌を増強することは気道防御の最前線として働き、初期免疫 (白血球やマクロファージ) や獲得免疫 (リンパ球や免疫グロブリン) が適切に活性化することを補助すると考えられる。慢性気道炎症性疾患を考えた場合、迷走神経が興奮していない状態での TLR4 の活性化は細菌感染が重篤化する前に病原体を排除する上で有用である可能性をこれらの結果は強く支持している。一方で、適度に迷走神経が興奮した状態で TLR4 が活性化した場合は、過分泌をもたらす可能性がある。後者の点から考えると今回明らかとなった機序は欠点となると思われる。これらの疾患ではインフルエンザ桿菌や緑膿菌といったグラム陰性菌が気道表面にコロニーを形成し定着することが度々ある。細菌より遊離した LPS は気道粘膜下腺上の TLR4 を活性化し水分-電解質分泌を過度に増強することで粘液線毛輸送を障害する可能性もある。つまり、慢性気管支炎や気管支拡張症など慢性気道炎症性疾患では長時間の TLR4 活性化により過剰な気道分泌が促進されて病態を悪化させる可能性もある。本研究で用いた TLR5 リガンドは緑膿菌鞭毛由来のものであり、これも同様に分泌増強に働くことが確認された。TLR4 および TLR5 どちらかだけでなく両方がそろった場合にはより生体にとって危機的状況である可能性もあ

り、今後これらの細胞内増強機序の解明と相互作用についてより詳細な検討を予定している。

E. 結論

本研究により TLR4 リガンドおよび TLR5 リガンドが気道分泌における新たな外因性増強効果を持つことが明らかとなった。将来、この経路は気道分泌を調整するための治療標的となり得ると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Murakami K., T. Tamada, M. Nara, S. Muramatsu, T. Kikuchi, M. Kanehira, Y. Maruyama, M. Ebina and T. Nukiwa: Toll like receptor 4 potentiates Ca^{2+} dependent electrolyte secretion from swine tracheal glands *Am J Respir Cell Mol Biol* 45, 1101-1110, 2011
2. Murakami K., T. Tamada, K. Abe, M. Nara, S. Hisata, Y. Mitsuishi, S. Muramatsu, K. Gomi, M. Ebina, T. Nukiwa: Rapid improvement of osseous sarcoidosis after the treatment of pulmonary aspergillosis by Itraconazole. *Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Diseases*; 28, 75-78, 2011
3. Tamada T., M. Nara, K. Murakami, S. Muramatsu, M. Ebina and T. Nukiwa: Acute eosinophilic pneumonia associated with the inhalation of phosgene gas under the presence of cigarette smoking. *Respiratory Medicine* 105, 96-98, 2011

2. 学会発表

国際学会

1. Murakami, K., T. Tamada, M. Nara, S. Muramatsu, T. Kikuchi, M. Kanehira, M. Ebina and T. Nukiwa: Toll-like receptor 4 signaling

as a potentiator in the airway submucosal gland secretion. *ATS 2011 International Conference*, May 13-18, 2011, Denver, CO

2. Muramatsu, S., T. Tamada, M. Nara, K. Murakami, M. Ebina and T. Nukiwa: The effects of clinically-used phosphodiesterase inhibitors on Ca^{2+} -dependent electrolytes secretion from airway submucosal gland. *ATS 2011 International Conference*, May 13-18, 2011, Denver, CO

国内学会

1. 村松聡士, 玉田 勉, 奈良正之, 村上康司, 海老名雅仁, 貫和敏博: 東日本大震災の影響で臨床症状が増悪または改善したサルコイドーシス症例の検討. 第31回日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会総会(名古屋), 2011年10月21日
2. 村上康司, 玉田 勉, 阿部恭子, 奈良正之, 久田 修, 光石陽一郎, 村松聡士, 海老名雅仁, 貫和敏博: イトラコナゾール投与後に症状の著しい改善を認めた骨サルコイドーシスの1例. 第31回日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会総会(名古屋), 2011年10月21日
3. 村上康司, 玉田 勉, 奈良正之, 村松聡士, 菊地利明, 兼平雅彦, 海老名雅仁, 貫和敏博: 気道粘膜下腺細胞における Toll 様受容体 4 シグナリングによる分泌調節機序の検討. 第51回日本呼吸器学会総会(東京), 2011年4月24日
4. 村松聡士, 玉田 勉, 奈良正之, 村上康司, 海老名雅仁, 貫和敏博: 気道粘膜下腺細胞からの電解質分泌に対する PDE 阻害効果の影響. 第51回日本呼吸器学会総会(東京), 2011年4月24日

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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

研究分担者 中 田 光

新潟大学生命科学医療センター

研究要旨

2006-10年にかけて新潟大学及び近畿中央胸部疾患センターが参加した日米加共同第Ⅲ相臨床試験（MILES試験）によりリンパ脈管筋腫症（Lymphangiomyomatosis: LAM）に対する未承認薬シロリムス（商品名 Rapamune）療法の有効性が初めて確認され、本年3月に *New England Journal of Medicine* に掲載された。残された課題は、長期投与の安全性である。本研究では、それを確認する第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。

緒言：LAMは若年女性が罹患し、呼吸不全が進行する難病である。全国調査によると、約7割の症例が気胸を経験し、36%が在宅酸素療法を受けている。2009年に特定疾患治療研究事業に認定されたが、長年有効な治療法がなかった。90年代後半に発症機序が解明されて以来、シロリムスが治療薬として有望視され、米国でI/II相試験が行われ、呼吸機能の改善が示唆された。第Ⅲ相試験として行われたMILES試験では、我々と近畿中央胸部疾患センターの井上義一部長が日本の分担主任研究者を務め、国内では臨床研究として試験を実施した。2010年8月までに3カ国で111例（我が国では28例）を登録した。偽薬対照二重盲検法で行われ、主要評価項目である肺一秒量の1年間の変化は、実薬46名が平均19ccの増加、偽薬43名が平均134ccの減少であり（両群の有意差は、 $p < 0.001$ ）、シロリムスはLAMの進行を防ぎ、病勢を安定させることが確認された。しかし、米国ファイザー社では、同薬の物質特許有効期間がほとんど残されていないことから、LAMに対する適用拡大をFDAに申請せず、

代わりに我々グループに治験薬7万錠の無償供与と同薬の日本の他社へのライセンスアウトの方針を決めた。我々は、医師主導治験を実施し、このデータとMILES試験の結果をもとにファイザー株式会社とライセンスアウト先企業と協力し、薬事承認を目指している。シロリムスは、欧米を中心に腎移植後の拒絶予防薬として15年以上の歴史があるが、副作用も多く報告されている。特にLAM患者においてはシロリムス肺臓炎の合併が懸念される。そのため、本研究では、中等～重症のLAM患者50例を対象に2年間シロリムスを投与し、安全性を確認するオープン試験を行う。厚生労働科研難治性疾患克服事業呼吸不全班（三嶋班長）と連携し、同班を中心に安全性監視委員会を組織する。参加施設や患者会を通じた試験参加への呼びかけはすでに始まっており、実施計画書を修正後、各施設のIRB承認を速やかに得て、24年4月以降早期に治験開始の予定である。また、すでに医薬品医療機器総合機構と2度の事前面談を行い、23年度中に治験申請を予定している。また、ライセンスアウト先企業から、承認申請を

予定している。

A. 研究の目的と必要性

リンパ脈管筋腫症 (LAM) は若年女性が罹患する肺稀少疾患である。由来不明のLAM細胞が肺に転移し、肺構造を破壊するため、呼吸不全が進行する。在宅酸素療法を受けている患者は全体の30%、気胸の既往は70%にも及ぶ。2008年の本研究班による調査では、15年生存率は68%であったが、著しくQOLが損なわれることがわかり、一刻も早い治療法の確立が望まれる。

免疫抑制剤シロリムスが呼吸不全に有効であると指摘されていたが、2006年より、日米加3カ国11施設でプラセボを対照とする第Ⅲ相国際共同臨床試験が開始され、2009年8月までに111例(目標120例)がエントリーされ、2010年9月初旬に89症例の患者が1年間の服薬を終え、2010年12月に最終解析結果が通知され、2011年3月17日に国際誌 *New England Journal of Medicine* に掲載された。それによると、主要評価項目である投薬期間中の1ヶ月間の肺一秒量 (FEV1.0) の傾き (変化量) は実薬46例が $1 \pm 2\text{ml}$ の増加、偽薬43例では $12 \pm 20\text{ml}$ の減少であり、両群の有意差は $p < 0.0001$ であった(図1)。また、1年間の努力性肺活量 (FVC) は実薬群が $100 \pm 260\text{ml}$ の増加、偽薬群が $130 \pm 230\text{ml}$ の減

少であり、両群の有意差は、 $p = 0.001$ であった。皮疹、口内炎、下痢、高脂血症などの軽症 (Grade 1-2) の有害事象は、実薬群で有意に増加していたが、入院を要する重症 (Grade 3以上) の有害事象の頻度は両群で有意差がなかった。以上のことから、肺リンパ脈管筋腫症に対する1年間のシロリムス投与の有効性と安全性が検証された。当初懸念されたシロリムス肺臓炎は実薬群で1例も見られなかった。しかし、心膜炎が実薬群1例に見られ、心タンポナーデに進展した。

MILES試験の成功により、患者の一部で通販により個人輸入が始まっている。しかし、シロリムスには副作用がある。医師に告げずに服薬している患者では、肺臓炎などの重篤副作用が起きた場合でも見逃される懸念がある。また、薬物濃度のトラフ値を測定し、用量を調節する必要もある。一旦開始すると、服用は2年以上の長期に及ぶことが予想されるが、その安全性は1年だけの服用のMILES試験では、明らかでなかった。本事業の目的は、シロリムスの長期投与の安全性を医師主導治験により確立し、医師がシロリムスを処方できる道を開くことである。

研究の目標

国内でのシロリムス実用化における安全性を確実にするために、2012年より医師主導治験を実施し、①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。②1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。また、ファイザー社及びライセンスアウト先企業 (LAMに適用を申請することを内諾している) と協力しつつ、薬事承認を目指す。MILES試験から今回の医師主導治験に至る経緯

国際共同治験であるMILES試験は、06年当時厚生労働省、PMDAとの話し合いにより、国内では臨床研究として実施した。我々と井上医師を分担研究者として24例完遂し、同試験の成功に貢献した。また、MILES試験に参加を希望しながら適格でなかった12症例にオフラベル投与し、奏功を得ている。すでに我々らは、2009年

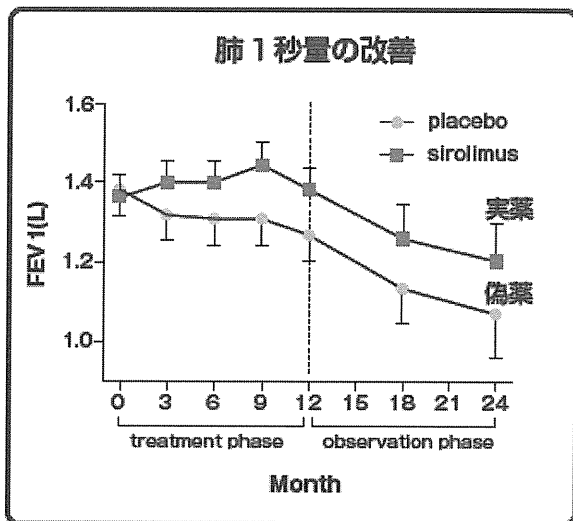


図1. MILES試験における肺一秒量の推移