

の新たな確立や新規治療薬の薬事承認などの課題もあがってくると思われる。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

LAM 死亡症例におけるバイオマーカーの経過を検討した研究において VEGF-D が最も有用なマーカーと考えられたが、VEGF-D 高値を示した肺嚢胞症とシェーグレン症候群に伴う間質性肺炎の 2 症例が認められており、非典型例では、VEGF-D 高値のみで診断することには慎重を要すると考えられた。

また、血清・乳糜液中 VEGF-D 値と臨床像の検討では、血清 VEGF-D は乳糜漏例で最も高く、次いで乳糜漏を有さないが肺外病変を有する症例、肺内病変のみの症例の順で有意に低くなる事が判明した。肺機能との相関では、肺内病変のみの症例や乳糜漏例では、1 秒率や %DLco との間に負の相関が認められたため、血清 VEGF-D 値は LAM の病勢（肺機能を指標とした重症度）と関連すると考えられた。

4) 治療に関する研究

シロリムスは、MILES 試験で有効性は示されたものの、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、全国 9 施設に拠点をおき、目標 50 症例の LAM 患者に対し、2 年間シロリムスを投与し、有害事象の頻度を主要評価目的とする第 II 相医師主導治験を立ち上げた。平成 24 年 9 月 5 日より患者登録が開始され、治験実施中である。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。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

小児血液学会 HLH/LCH 委員会と共同して

全国疫学調査を実施した。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得られると考えられる。今回の解析では、LCH 肺病変、胸膜病変、気胸は成人に多く認められるが小児でも類似の病態で発生すること、肺外病変は小児に多く認められることなどが明らかとなった。今後さらに解析を進め、診断基準の改訂やガイドライン作成につなげていく予定である。

5. 肥満低換気症候群 (OHS)、肺泡低換気症候群 (PHS) 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 の前向き疫学研究において、CPAP 導入となった BMI $\geq 30\text{kg/m}^2$ かつ PaCO₂ $\geq 45\text{mmHg}$ の者は、2.9%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 $\geq 30\text{kg/m}^2$ の受診患者における OSA の頻度は極めて高いと考えられ、BMI $\geq 30\text{kg/m}^2$ の者では肥満だけではなく PaO₂ や 4%ODI が独立した CO₂ 貯留規定因子であった。今後症例を蓄積して、BMI 30kg/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、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) 非肥満の閉塞型睡眠時無呼吸症候群におけるメタボリックシンドロームの検討

メタボリックシンドロームは肥満をベースとした耐糖能異常がその本質として考えられているが、肥満とは独立して OSAS 自体が耐糖能異常に関与することも明らかになってきている。そこで、本研究では、非肥満の OSAS 群において検討を行い、AHI が内臓脂肪面積と有意に関連することから、非肥満例においても内臓脂肪の存在が OSAS と直接的に関連することが示唆された。一方、健

常者群との比較では、内臓脂肪面積、皮下脂肪面積に有意差はないものの、メタボリックシンドロームの発症頻度は、患者群で高く、患者群では、肥満度、内臓脂肪面積とは独立して、OSAS 自体がメタボリックシンドロームの発症に関与する可能性が示唆された。

3) 閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) における心血管イベントの発症機序に関する研究

今回の研究で、間歇的低酸素曝露により、血管内皮細胞からの VWF の放出を促進することが示され、重症の OSAS では早朝の高分子量 VWF マルチマーの減少が認められることを支持する結果であった。また、間歇的低酸素曝露による血管内皮細胞からの IL-6 の産生亢進が見られたことについては、間歇的低酸素曝露が NF- κ B の活性化を介して TNF- α 、IL-6、CRP などの冠動脈疾患の risk factor を増加させることを示唆していると考えられた。

4) 睡眠時無呼吸患者の治療法に関する研究

新規に中等重症閉塞型睡眠時無呼吸と診断された 93 名を対象に、3 種類の CPAP 機器による治療を比較した研究において、APAP に C-Flex を加えた機器が最もアドヒランスが良好であることが明らかとなった。APAP は、アドヒランスに影響を与えると考えられている平均 PAP 圧を減少させることが示唆されているが、C-Flex は呼吸により呼気中の圧力を調節することが可能であり、本研究の結果は、この C-Flex の技術が APAP よりも APAP に C-Flex を加えた群におけるアドヒランス改善に寄与した可能性があると考えられた。

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、本研究でオレキシン 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。今回千葉県における臨床調査個人票を用いた PAH および CTEPH の予後調査を行ったが、PAH の予後は 5 年生存率 89.0%、CTEPH では 5 年生存率 87% (手術例 90.9%、内科治療例 85.2%) と良好で、近年の薬物治療の進歩が貢献していることが推察された。今回の検討は、千葉県の検討であるが、その背景因子が全国例と大きな差がみられないことから、わが国の 2 疾患の予後は、改善している可能性が考えられた。

2) エンドセリン受容体拮抗薬 (ERAs) およびフォスフォジエステラーゼ 5 阻害薬 (PDE5-I) 承認後の PAH 患者の生命予後の検討

両薬剤が承認された 2004 年以前の PAH 症例は重症傾向にあったが、2005 年以降の症例の生存率は高く、ERAs および/または PDE5-I 承認による結果であると考察された。特に、ERAs および PDE5-I 使用の予後への影響は、特発性 PAH において、膠原病合併 PAH と比較して有意に認められた。また、2004 年以前の PAH 症例の方が肺血管抵抗の値は高くより重症であったことより、症状発現から PH 診断までの期間は変わらないものの、より軽症例が近年診断されてきている可能性が示唆された

3) 呼吸器疾患に伴う肺高血圧症の検討

今回の研究で、各種呼吸器疾患における肺高血圧症の合併頻度と間質性肺疾患、COPD における平均肺動脈圧 (MPAP) の予測因子が明らかとなった。IPF や COPD では MPAP が 20mmHg を越えると死亡リスクがあがるという報告もあり、今後 MPAP が予後に与える影響についての検討も行っていく必要がある。また、呼吸器疾患に伴う肺高血圧症の特異的薬物治療の効果は現在のところ明らかではなく、治療方針についてもさらなる検討

が必要と考えられた。

4) 肺静脈閉塞性疾患 (PVOD)/肺毛細血管腫症 (PCH) における治療に関する研究

近年、IPAH に対する内科的な治療選択が増え、多くの症例で肺高血圧の寛解を得ることができるようになったが、ダナポイント分類で同じ Group1 の PVOD や PCH ではこうした薬剤に抵抗性であることが知られている。今回の検討でも血行動態指標の改善の程度はわずかであったが、一過性でも臨床的な効果が得られ、肺移植までのブリッジ治療としてエポプロステノール治療はなりうると考えられた。

5) 慢性血栓塞栓性肺高血圧症における肺血行動態の非襲的評価に関する検討

CTEPH において右心カテーテル検査による血行動態の評価及び肺動脈造影による肺動脈内血栓の有無や血流欠損有無の評価が、診断や重症度判定に必要ではあるが、侵襲が大きいなどの欠点がある。今回検討した心電図同期下造影 320 列 CT で、カテーテル検査によって得られた血行動態と相関する指標が得られ、肺動脈内の血栓の評価も区域レベルまでは肺動脈造影と遜色ない事がわかっており、より侵襲が少ない検査法として CTEPH においてこの検査は有用であると考えられた。

6) 慢性血栓塞栓性肺高血圧症の病因解明のための研究

CTEPH の白色血栓から分離された肉腫様細胞 (Sarcoma like cell : SCL) は、自律性増殖、足場非依存性増殖、血管形成能、in vivo での腫瘍形成能などを有する間葉系の悪性細胞 (肉腫) であると考えられた。MMP-14 を中心とした MMPs は癌細胞の増殖、浸潤、転移に関与しているとされ、SCL の特徴的病変形成に関与している可能性が示唆された。

7) 慢性血栓塞栓性肺高血圧症における経皮的肺動脈拡張術に関する研究

BPA による治療効果は自覚症状及び血行動態上、著明に認められ、合併症に関しては、肺浸潤

陰影の出現は著明に減少し過去の報告と比較して、より安全な手技となってきた。この理由として Cone-beam CT による詳細な術前の病変評価、治療ターゲット血管、バルーンサイズ決定を行っていることが一つの要因と考えられ、治療の適応や手技確立のためのさらなる検討が必要であると考えられる。

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 100 例を超えることができ、健康関連 QoL は、患者の呼吸機能の生理学的指標との相関がやや低く、QoL の観点からの介入の必要性を示唆する結果が得られ始めており、今後移植実施の有無による差などさらに解析を進めて、わが国の肺移植と待機患者の現状を明らかにしていく予定である。

在宅 NPPV 療法中の慢性呼吸不全患者の予後調査においては、100 例を目標としていたが、症例収集が困難であり 61 名で新規登録を終了して解析を進めることとなった。初回登録データがそろいつつあり、今回 COPD 患者と肺結核後遺症患者とで年齢、呼吸機能など比較検討を行った。また、PaCO₂ はやや高値であることもわかり、よりよい慢性期の NPPV 治療法の可能性についても今後の検討課題であることが明らかとなった。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、縦走的検討も加えて評価していく予定である。

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、NIV を肝移植術後に使用した症例において術後の再挿管率が有意に減少したことが明らかとなっ

た。腹部術後の合併症としてよくみられる無気肺に対して NIV が有用であるとする報告がみられるものの、成人患者を対象とした研究であり、本研究で小児患者における有用性が示されたことは意義が大きいと考えられる。

リスクを有する肺炎患者に対して、早期呼吸リハビリテーションは、生命予後、退院時の ADL、入院期間などにおいて有意な効果を示すことはできなかった。このような患者に対しては呼吸リハビリのみでなく、嚥下機能の評価と訓練、積極的な栄養管理、介護環境の整備や家族へのサポートなどが有機的に組み合わせられて初めて成果を生み出すと思われ、多職種の間密な連携体制を病院外の介護関連スタッフも含めて構築していくことも必要と思われた。

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、特に LCH の調査に注力し、肺病変を中心に小児領域も含めた疫学調査を実施した。今後も、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、対象 7 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、以前より全国からの登録データが不完全である問題点が指摘されており、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た。

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、観察研究、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、自然歴、発症機序、病態、治療を検討した。

COPD の認知度上昇は国民健康・衛生の観点から重要である。難治性疾患としての若年発症重症 COPD の詳細なデータ登録・解析とともに、一般

社会の認知度上昇においては、必要最小限で、できる限りシンプルな COPD の地域連携パスが望まれる。

COPD の自然歴には依然として明らかでない事柄が多い。呼吸機能（閉塞性障害）で定義される疾患であるが、呼吸機能に加えて、栄養状態・QOL など、COPD を包括的に把握・理解する必要性がますます高まってきている。その際、海外の COPD 症例と本邦のそれらとは特徴がことなる可能性が複数の報告で指摘され、本邦としてのエビデンスの蓄積が重要であることが再確認された。

COPD はうつや睡眠障害の危険因子で、うつや睡眠障害は、COPD 患者の QOL 低下や予後不良因子として重要であるとともに、肺癌の合併・発症にも十分留意する必要があると考えられた。また、肺高血圧症は初回評価時においても高頻度に認められる。今回の検討では PaO₂ と %DLco が COPD における MPAP の予測因子であり、間質性肺疾患と同様の結果であった。別の研究においても換気能力が低下している III、IV 期の COPD では換気の重症度よりも、ガス交換能や循環系の低下が予後に影響することが示唆され、肺循環系が COPD の予後と密接に関連していることが明らかになった。

遺伝子改変マウスにより、各種メディエーターの発現や遺伝子制御、エピジェネティクスの変化などが明らかになりつつある。また、ウイルス疑似刺激モデルなど、増悪モデルも確立しつつある。

COPD 患者血漿において、dROMs（酸化ストレス負荷の指標）とアクロレイン（酸化ストレス惹起物質）の良好な相関がみられたことから、COPD 患者における血漿アクロレイン高値は、COPD における全身性の炎症に関与しているとともに、COPD の重症度を反映するマーカーにもなり得ると考えられた。COPD 患者と非喫煙健常者の HIF1A 遺伝子上の遺伝子多型に関連が認められ、遺伝子型の変異が肺気腫の重症度に関連する可能性が示唆された。

長時間作用性抗コリン薬は COPD 患者における咳嗽および気道分泌亢進に基づく症状を軽減させ、気道クリアランスの改善をもたらした。また、上記症状を評価するうえで、CASA-Q 質問票は優れたツールの 1 つと思われた。

日常臨床で頻用される喀痰調整薬アンブロキソールとツロブテロールは L-カルボシステインと同様に感染受容体発現抑制およびウイルス RNA 進入抑制を介してライノウイルス感染を抑制することが明らかとなった。

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、前年度より臨床調査個人票を用いた疫学解析が可能となった。今回さらに縦断的な解析も試みたが、1 年の経過であり、信頼性の高い結果を得るためにはさらなるデータの蓄積が必要であると思われた。なお、2009 年度個人票数は 2010 年度以降の更新申請から初回申請としてうかがえる個人票数に比して少なく、2010 年度以降の個人票数は公開されている医療受給者証所持者数に比して少ないことも明らかとなった。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、血清 VEGF-D は LAM の診断に有用であり、mTOR 阻害剤の効果判定に有用である可能性があるが、LAM 以外の肺疾患で血清 VEGF-D 高値を示す例がわずかながらあり画像所見など非典型例の診断の際には慎重を要することが明らかとなった。また、血清 VEGF-D 値は、肺内病変のみの症例や乳糜漏例において、LAM の病勢と関連しており、LAM 細胞は VEGF-D をリンパ液中に放出することで、リンパ管新生やリンパ行性転移を誘導している可能性があることが示唆された。

治療に関する研究では、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 施設に拠点を置いた第 II 相医師主導治験の登録が開始となった。患者会と 9 施設の医師、製薬企業が共同し、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。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

LCH は全年齢で発症する稀少難病である。これまで成人領域と小児科領域で別々に検討されることが多かったが、呼吸器科、小児科を網羅して全国疫学調査を行い、肺病変を中心とした LCH の臨床像の実態について検討を行った。LCH の罹患臓器は年齢によって異なり病態が異なる可能性があることが明らかとなり、今後は、過去に当班で作成した診断基準の改訂や治療に関するコンセンサス、ガイドラインの作成に向けて研究を継続していく予定である。

5. 肥満低換気症候群 (OHS)、肺低換気症候群 (PHS) 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、実態調査を基にした診断基準の再検討、病態の解明や治療法の確立などに向けた研究を進めていく予定である。

非肥満の OSAS 患者と健常コントロールとの比較検討により、OSAS が内臓脂肪蓄積に大きな役割を果たしていると考えられることが示され、また、メタボリックシンドロームの合併は肥満度や内臓脂肪とは独立して、OSAS に関連している可能性が示唆された。

閉塞型睡眠時無呼吸症候群における心血管イベントの合併に関する研究では、間歇的低酸素曝露によって血管内皮細胞から放出される VWF、IL-6 の増加を認めることがわかり、OSAS 患者における心血管イベントの発症機序の一つと考えられた。

睡眠時無呼吸患者の治療法に関する研究では、CPAP 機器において、APAP に C-Flex を加えた機器が最もアドヒランスが良好であることが示さ

れ、より良い治療法の選択に寄与する結果を得ることができた。

睡眠時呼吸障害の動物モデル研究では、オレキシンが舌下神経核において、オレキシン-1あるいはオレキシン-2受容体を介して、呼吸反応性の舌筋電位を増加させ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、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。今回転帰についても協力が得られた千葉県において PAH および CTEPH の予後調査を行い、2疾患の予後が改善していることが明らかとなった。今後、全国的に臨床個人調査票の集計が漏れなくなることや他府県での協力も得て、同様の検討を行い、わが国の症例の予後を明らかにする必要がある。

ERAs および PDE5 阻害薬承認後の PAH 患者の生命予後の検討から、PAH の生命予後は改善傾向にあることがわかり、同薬剤の生命予後に関する効果が示唆された。

各種呼吸器疾患に伴う肺高血圧症に関する研究において、呼吸器疾患に伴う肺高血圧症は初回評価時においても高頻度に認められることが明らかとなり、 PaO_2 と %DLco は、間質性肺疾患および COPD に共通する平均肺動脈圧の予測因子であることが示された。

他の治療選択がない治療抵抗性の PVOD/PCH に対するエボプロステノール投与は注意深く使用すればひとつの治療オプションとなる可能性があることが示された。

CTEPH に対するカテーテル検査より侵襲の少ない評価法として、心電図同期下造影 320 列 CT は、CT で得られた心室中隔の曲率と肺動脈圧とが強く相関することが明らかとなり、この検査法が CTEPH において非侵襲的に血行動態を評価す

るのに有用である可能性が示唆された。

CTEPH の病因解明のための基礎研究により、白色血栓から得られた細胞は血管形成能を備えた肉腫様細胞と考えられ、その特徴的な病態形成に MMPs が関与している可能性があることが示された。

CTEPH における新たな治療法として、経皮的肺動脈拡張術は、術前の詳細な検討により効果的かつ安全な手技となってきていることが判明した。今後も症例を積み重ね、慢性期効果や予後、自覚症状や血行動態以外の効果についても検討を行い、より良い治療法の確立が期待される。

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、年ごとに症例登録が進んでおり、今後も肺移植待機患者の登録を継続し、予後や長期経過について、呼吸機能の生理学的指標と健康関連 QoL などの患者報告型指標との観点から多面的に検討をしていく。我が国の肺移植と待機患者の現状が明らかになることが期待される。

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。多施設共同の前向き研究を行い、症例登録を終了した。今後、初回登録データの解析に続き、追跡調査結果を収集して、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。

高齢、低 ADL 患者を中心としたリスクを有する肺炎患者に対して、積極的な早期呼吸リハビリテーションの効果を検証したが、生命予後、退院時の ADL、入院期間などにおいて有意な効果は認められず、高齢者の肺炎においてはその背景因子が様々であり、個々に即した評価やアプローチ

が今後必要であると考えられた。

iPS 細胞研究については、肺胞上皮細胞への分化誘導の効率化をめざし、今後、対象 7 疾患の病態の解明・治療薬の開発・再生医療の促進に向けて研究が継続されることが期待される。

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 24 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

該当なし

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 (2009～2012年度) 集計解析報告

林田 美江¹，久保 継嗣²

信州大学医学部付属病院呼吸器感染症内科¹，信州大学医学部内科学第一講座²

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 3 年が経過した。臨床調査個人票は更新手続きのため毎年提出されることを前提に作成されたものである。2011 年度班会議では，LAM の臨床調査個人票において第 1 回目の集計を行い，横断的な現況の報告を行った。本年度は経時的な観察を試みたので報告する。

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，2012 年 11 月 8 日付で作成された個人票データ (対象疾患: LAM, 対象期間: 2009～2012 年度, 対象地域: 全国) が提供され，35 都道府県から患者数 385 人，総計 646 件の個人票データが含まれた。このうち，1 年間以上の間隔において 2 回分の個人票データが得られる 169 人を抽出し，肺移植後の 16 人を除外した 153 人に対して解析を行った。2 項目間の相関関係はケンドールの順位相関法を用いて判定を行った。

結 果

難病情報センターで公開されている全国の医療受給者証交付件数は 2010 年度 335 件 (宮城県と福島県を含まず)，2011 年度 439 件であるのに対して，2010 年度の個人票データは 261 人分 (交付件数に対して 78%)，2011 年度は 254 人分 (58%) であった。個人票データは全例女性であり，新規申請に限ってみると，平均年齢は 2009 年度 40 ±

9 歳，2010 年度 42 ± 9 歳，2011 年度 44 ± 10 歳と徐々に高齢となる傾向を認め，在宅酸素療法が導入されている割合は 2009 年度 33%，2010 年度 21%，2011 年度 14% と徐々に重症者の登録が減少している傾向がうかがえた。

1 年以上の間隔をおく 2 回分の個人票データが得られ，かつ肺移植後である場合を除外した 153 例において，最新 2 回の呼吸機能検査値 (%FEV₁，%DLco) の差を検査間隔期間で除した変化率を算出し，他の臨床項目との相関を単変量解析により調べた。また，最近 1 年間の気胸発症と他の臨床項目との相関を調べた。対象者の背景を表 1 に示す。初回個人票での平均年齢は 41 ± 9 歳，発病から初回個人票までの平均期間は 7 ± 6 年，2 回の呼吸機能検査の平均間隔は 15 ± 6 カ月 (4～36 カ月) であった。

呼吸機能変化率と各臨床項目との相関関係を表 2 に示す。年齢は %DLco 変化率と弱いながら正の相関を認め，年齢が高いほど %DLco の変化率は大きい (つまり低下率は小さい) 結果であった。発病年齢や初発症状 (労作時息切れ，気胸)，喫煙歴，閉経，出産歴などは %FEV₁ 変化率，%DLco 変化率との有意な相関を認めなかった。胸膜癒着術は %DLco 変化率と相関を認め，癒着術を受けているほど %DLco の変化率は大きい結果であった。血管筋脂肪腫は %FEV₁ 変化率と相関を認め，血管筋脂肪腫を認めるほど %FEV₁ 変化率は小さい (つまり低下率は大きい) 結果であった。腹部リンパ節腫大の有無や，病理所見でのエストロゲンレセプター，プロゲステロンレセプター，結節性硬化症の有無との有意な相関は認めなかった。初回検査での %DLco は %DLco 変化

表 1. 対象者背景

	平均値 ± SD, または n	range または %
年齢 (初回個人票), yr	41 ± 9	26-64
発病年齢, yr	35 ± 9	19-60
発病からの期間 (初回個人票), yr	7 ± 6	0-26
初発症状; 労作時息切れ	43/120	36%
初発症状; 気胸	58/120	48%
喫煙歴	33/117	28%
閉経	61/146	42%
出産歴	58/107	54%
新規申請時までの気胸歴	69/118	58%
胸膜癒着術	28/86	33%
血管筋脂肪腫	55/130	42%
腹部リンパ節腫大	46/128	36%
病理; estrogen receptor	43/48	90%
; progesteronereceptor	40/46	87%
結節性硬化症	38/153	25%
%FEV ₁ (初回個人票)	67 ± 25	13-123
%DLco (初回個人票)	47 ± 20	14-97
ホルモン療法 (初回個人票)	42/142	30%
気管支拡張療法 (初回個人票)	58/149	39%
期間中のお産歴	11/148	7%

表 2. %FEV₁, %DLco 変化率と臨床項目との解析結果

	%FEV ₁ 変化率	%DLco 変化率
年齢 (初回個人票)	n. s.	r = 0.2122* (n = 69)
発病年齢	n. s.	n. s.
発病からの期間 (初回個人票)	n. s.	n. s.
初発症状; 労作時息切れ [#]	n. s.	n. s.
初発症状; 気胸 [#]	n. s.	n. s.
喫煙歴 [#]	n. s. (p < .10)	n. s.
閉経 [#]	n. s.	n. s.
出産歴 [#]	n. s. (p < .10)	n. s.
新規申請時までの気胸歴 [#]	n. s.	n. s.
胸膜癒着術 [#]	n. s.	r = -0.3103* (n = 69)
血管筋脂肪腫 [#]	r = 0.2187* (n = 74)	n. s.
腹部リンパ節腫大 [#]	n. s. (p < .10)	n. s.
病理; estrogen receptor [#]	n. s.	n. s.
病理; progesterone receptor [#]	n. s.	n. s. (p < .10)
結節性硬化症 [#]	n. s.	n. s.
%FEV ₁	n. s.	n. s. (p < .10)
%DLco	n. s.	r = -0.2336** (n = 69)
ホルモン療法 [#]	n. s.	n. s. (p < .10)
気管支拡張療法 [#]	n. s.	r = -0.2490* (n = 68)
最近 1 年間のお産歴 [#]	n. s.	n. s.

[#]あり/なし, *p < .05, **p < .01

率との負の相関を認めた。ホルモン療法と呼吸機能との相関は認めなかったが、気管支拡張療法は%DLco 変化率と相関を認め、気管支拡張療法が行われているほど%DLco 変化率は大きい結果であった。

2 回目の個人票に記載された最近 1 年間の気胸発症と他の臨床項目との解析結果を表 3 に示す。年齢と過去の気胸歴は最近 1 年間の気胸発症と相関がみられ、若年ほど、あるいは過去の気胸歴があるほど気胸発症を認める傾向であった。また、血管筋脂肪腫を認めないほど、あるいは最近 1 年間の出産歴があるほど、気胸発症ありとの相関を認めた。

考 案

年齢と%DLco 変化率との間に正の相関を認めたが、年齢が高いほど初診時の呼吸機能検査値(%FEV₁, %DLco) は低い相関を認め(結果未提示)、また%DLco 値が低いほど%DLco 変化率が大きい相関を示した。高齢になるにつれ、あるいは閉経に伴って病勢が弱まる傾向があるといえるかど

うかは、多変量解析などを用いた検討が必要である。また、閉経と出産歴はいずれも呼吸機能変化率と有意な相関を認めなかったが、肺病変が進行するほどホルモン療法の行われている率が高く閉経もしていること、重症者ほど出産を控える傾向があることなどの影響も考えなくてはならず、今後の検討を要する。

過去に呼吸不全に関する調査研究班において行われた LAM の全国疫学調査では、初発症状によるグループ分けを行い、気胸発症群が労作時息切れ発症群に比して予後が良好であり、FEV₁ および%DLco において著明低値の場合(FEV₁ < 1000, %DLco < 40%) をそれぞれ除外して低下率を比較したところ、労作時息切れ発症群では気胸発症群に比して有意に低下率が大きかったことを報告した¹⁾。同報告において、気胸発症群が早期発見群である可能性に加え、労作時息切れ発症群は肺病変の進行が速い予後不良群との考察を行った。しかし、今回の結果ではこれらの初発症状と呼吸機能変化率には相関を認めず、以前の調査に比して早期診断例や、比較的進行速度が遅い場合の長期経過例なども多く含まれるようになった背景が考えられる。

胸膜癒着術は過去の気胸歴と強い相関を認めるが(結果未提示)、癒着術と%DLco 変化率との因果関係については不明であり今後の検討を要する。血管筋脂肪腫と%FEV₁ 変化率との相関に関連し、米国 LAM Foundation からの疫学的報告では高齢発症と血管筋脂肪腫が低い死亡率と関連していた²⁾。血管筋脂肪腫は結節性硬化症との相関を認めるが(結果未提示)、血管筋脂肪腫と%FEV₁ 変化率との因果関係についてはやはり不明であり今後の検討を要する。気管支拡張療法は約 4 割で行われており、初回呼吸機能検査値(%FEV₁, %DLco) が有意に低値となる相関を認め(結果未提示)、比較的進行例に使用されていると考えられるが、それに反して低い%DLco 低下率と相関していることは治療効果の可能性が考えられる。

表 3. 最近 1 年間の気胸発症の解析結果①

年齢	r = 0.1736* (n = 150)
発病年齢	n. s.
発病からの期間 (初回個人票)	n. s.
初発症状; 労作時息切れ [#]	n. s.
初発症状; 気胸 [#]	r = 0.2740** (n = 117)
喫煙歴 [#]	n. s. (p < .10)
閉経 [#]	n. s. (p < .10)
出産歴 [#]	n. s.
新規申請時までの気胸歴 [#]	r = 0.3313** (n = 116)
新規申請時までの胸膜癒着術 [#]	n. s. (p < .10)
血管筋脂肪腫 [#]	r = -0.2171* (n = 128)
腹部リンパ節腫大 [#]	n. s.
病理; estrogen receptor [#]	n. s.
病理; progesteronereceptor [#]	n. s.
結節性硬化症 [#]	n. s.
%FEV ₁	n. s.
%DLco	n. s.
ホルモン療法 [#]	n. s.
気管支拡張療法 [#]	n. s.
最近 1 年間の出産歴 [#]	r = 0.1781* (n = 145)

[#]あり/なし, *p < .05, **p < .01

気胸発症は若年および過去の気胸歴との相関を認めしたが、若年と過去の気胸歴には相関を認め(結果未提示)、この点においても多変量解析などによる検討を要する。血管筋脂肪腫と気胸発症との因果関係については、血管筋脂肪腫と%FEV₁変化率との因果関係同様に今後の検討を要する。

結 語

個人票データからの縦断的な解析を試みたが、2回分の呼吸機能検査を利用した解析であり、信頼性の高い結果を得るためにはさらなるデータの蓄積が必要である。尚、2009年度個人票数は2010年度以降の更新申請から初回申請としてう

かがえる個人票数に比して少なく、2010年度以降の個人票数は公開されている医療受給者証所持者数に比して少ない。各個人票を有効なものとするためにも確実なデータ登録が望まれる。

参考文献

1. Hayashida M, Seyama K, Inoue Y, et al: The epidemiology of lymphangioleiomyomatosis in Japan: A nationwide cross-sectional study of presenting features and prognostic factors. *Respirology* 12 : 523-30, 2007
2. Oprescu N, McCormack FX, Byrnes S, et al: Clinical predictors of mortality and cause of death in lymphangioleiomyomatosis: a population-based registry. *Lung* Sep 25 [Epub ahead of print], 2012

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 Multicenter Lymphangiomyomatosis Sirolimus Trial for Safety (MLSTS)

中田 光¹, 田澤 立之¹, 吉澤 弘久¹, 森山 寛史¹

田中 崇裕¹, 中山 秀章², 赤澤 宏平³, 高田 俊範²

新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センター¹, 同第二内科², 同医療情報部³

はじめに

分子標的治療薬は、様々な癌化学療法的主流となりつつあるが、副作用が起こった時の重篤さも際立っており、イレッサによる副作用の訴訟を考えると、安全性は国民的関心事でもある。本研究の特色は、長期服用の安全性をより科学的に確立するために医師主導治験を行うことにある。薬事承認が得られれば、LAMに対する化学療法剤として世界初の承認薬であり、今後同症の治療に新時代が来るものと思う。

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。申請者と井上医師は分担研究者として 24 例完遂し、同試験の成功に貢献した。申請者らは、2009 年に 9 施設からなる「LAM に対する分子標的療法研究会」を発足させ、2011 年 9 月より PMDA の事前面談を 5 回受けた。実施計画書、同意説明書、手順書は、2012 年 5 月末までに新潟、近畿、順天堂の 3 施設の IRB 承認を得た。6 月 29 日に治験届を行い、またノーベルファーマ社はオーファン申請を行い、9 月に承認された。Pfizer 社から 2012 年 1 月に治験薬概要書を入手した。7 月にファイザー社と中田の間で治験薬提供の契約が成立し、9 月 5 日より、新潟大学、順天堂大学、近畿中央胸部疾患センターで患者登録が開始され、ついで 10 月 10 日に北大以下 6 大学を実施施設として追加する変更届けを PMDA に行い、翌日から 6 大学で登録が開始された。2012 年 12 月 31 日までに 63 例を登録し、2013 年 1 月末までに投薬を開始した。

MILES 試験は、ICH-GCP に準拠して実施された米国版医師主導治験であり、得られた有効性および安全性データは薬事承認に耐えうるものと思う。しかし、MILES 試験で実薬を投与された日本人は 13 人であったため、安全性の点において不安が残る。また、MILES 試験では、1 年間のみの投薬だったのに対し、実際の治療では長期の服薬が予想される。そのため、5 倍規模の 65 例に実薬のみを 2 年間投与し、有害事象をより厳密に観つつ、長期投与の安全性の確認を主目的とする多施設共同治験を行う。付随研究として、10 例において、薬物動態調査を行う。本事業の目的は、まず、MILES 試験の結果と併せて、①治験データを PMDA に報告し、薬事承認を得るとともに、②シロリムスの長期投与の安全性を確立する ③全国に LAM 治療拠点を創ることである。

対象と方法

本治験は、ファイザー社、ノーベルファーマ社、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の支援を得て実施される多施設共同医師主導治験である。新潟大学医歯学総合病院に治験調整事務局をおき、全国 9 施設で統一プロトコルに基づいて行われる。以下に実施計画概要を示す。

実施計画書表題: リンパ脈管筋腫症に対する Sirolimus 投与の安全性確立のための医師主導治験
治験調整委員会: プロトコルの立案、倫理申請、規制当局、製薬企業との連絡交渉を行う。

調整医師: 中田 光, 井上義一, 瀬山邦明, 田澤立之, 高田俊範, GCP アドバイザー: 三上礼子

情報センター：新潟大学医歯学総合病院医療情報部（EDC 作成，管理，データ解析）赤澤宏平

治験調整事務局：新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センターに置く。

血清バイオマーカー測定（VEGF-D）：井上義一

治験実施施設：北海道大学病院，東北大学病院，順天堂大学病院，信州大学病院，京都大学病院，国立病院機構近畿中央胸部疾患センター，新潟大学医歯学総合病院，広島大学病院，福岡大学病院

受託臨床試験機関（CRO）：調整事務局業務をサポートする。総合臨床メディファイ

治験薬提供：ファイザー社

目標症例数：65 例

登録期間：平成 24 年 9 月～12 月

治験デザイン：第 II 相オープン試験

主要評価項目：リンパ脈管筋腫症患者におけるシロリムス（ラパマイシン）の長期投与による有害事象の頻度

副次的評価項目：1) 肺一秒量 2) 努力性肺活量 3) QOL アンケート調査 4) 血清 VEGF-D

選択基準：

- a. 18 歳以上の女性
- b. インフォームド・コンセントの文書による同意が得られている患者
- c. 胸部 HRCT で LAM に一致するのう胞性変化を認め，次の 1)～4) のいずれかを認める。
 - 1) 生検によって LAM が確認されたこと
 - 2) 乳び液中の LAM 細胞クラスターの証明により細胞診診断されたこと
 - 3) 血清 VEGF-D 値 $\geq 800\text{pg/mL}$ であること
 - 4) LAM に特徴的な臨床所見を認めること（①結節性硬化症の診断が得られている；②腎血管筋脂肪腫の合併；③乳び胸水や乳び腹水の合併；後腹膜リンパ節や骨盤腔リンパ節の腫大）

治験のスケジュール

二期に分けて治験を開始した。近畿中央胸部疾患センター，順天堂大学医学部，新潟大学医歯学総合病院が 2012 年 9 月 5 日より患者登録を開始し，

合計 54 例を登録する。遅れて 10 月 11 日より北大，東北大，信州大，京大，広島大，福岡大の 6 施設が登録を開始した。本年 12 月 31 日までに全 63 例の登録を終え，2013 年 1 月 12 日に全施設が東京に集まり，登録症例の症例検討を行った。Visit 4, 5 において，薬物動態調査を 10 例において実施する。一方，50 例が 6 ヶ月間服薬を終える 2013 年 5 月以降に 6 ヶ月目のデータとともにノーベルファーマが薬事承認申請を行う。その後，50 例が 1 年服薬を終える 2013 年 11 月から中間報告書を作成し，2014 年 6 月頃を目標に PMDA に提出する。その時点で薬事承認の見込みである。

治験の評価について

主要評価項目：被験者ごとに有害事象および副作用一覧表を作成する。また，それぞれの発現率を算出するとともに，発生した有害事象および副作用を，症状別，因果関係別，（有害事象の）重症度別，時期別，患者背景別等に集計を行う。集計は，6, 12, 18, 24 ヶ月目に行う。また，項目別の有害事象と副作用の発現率の比較を行う。

副次的評価項目：1) QOL アンケート，2) 肺機能検査のうち，肺一秒量および努力性肺活量 3) 血清 VEGF-D 濃度 4) 少数の患者における Sirolimus 薬物動態（ C_{max} ， T_{max} ），すべての患者における血中トラフ値 5) 骨塩量の変化 6) 血清エストロジェン，プロジェストロン，テストステロン値の変化（女性の場合は，月経周期を症例カードに記載する）。7) 何らかの理由で，Sirolimus を 1mg で投与した被験者における 1mg 投与期間と 2mg 投与期間における Sirolimus 血中トラフ値の比較（倫理面への配慮）

1. 新 GCP に準拠してプロトコール及び同意説明文書を作成し，安全性監視委員会により審査修正を受け，12 年 1 月までに確定した。PMDA による修正を経て，各施設において IRB 申請し，12 年 7 月までに承認された。

2. 本研究においては，患者の遺伝情報を取り扱わない。また，患者名は，匿名番号化し，検体及

び情報全て番号をもって取り扱うようにする。番号と患者名の照合は、主治医のみが知りうるようにする。

3. 本試験の開始にあたり、全担当医師は被験者本人に対し、試験内容を十分に説明し、本試験への参加について文書により被験者本人の自由意志による同意を取得する。また、被験者の同意に影響を及ぼすような実施計画等の変更が行われるときには、速やかに被験者に情報を提供し、試験等に参加するか否かについて被験者の意志を再度確認するとともに、事前に治審査委員会の承認を得て同意文書等の改訂を行い、被験者の再同意を得る。

結 果

当初の計画では、2012年5月に治験届をPMDAに提出し、7月中に治験開始し、12月末まで65症例を登録する予定であった(24年度交付申請書)。実際には治験届は、6月29日に提出、2ヶ月遅れの9月5日に治験開始した。しかしながら、症例組み入れの速度が速く、同12月31日までに63症例の同意を得て、2013年1月末までに全例が服薬開始した。試験は当初新潟大学、順天堂大学、近畿中央胸部疾患センターの3施設で開始されたが、10月11日からは、北大、東北大、信州大、京都大、広島大、福岡大が開始し、全国9施設共同医師主導治験の体制が整った。治験開始に先立ち、電子症例報告書のシステムを立ち上げ、医療情報部を中心にデータを収集、解析する体制を整えた。また、7月1日より、新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センター内に治験調整事務局が調整委員会の委嘱を受けて、9施設との連絡業務を行っている。PMDAとの事前面談を経て、本治験ではシロリムスの薬剤血中濃度(トラフ値)を測定しつつ、薬用量を調節していくこととなっている。治験に先立ち、東和環境科学(株)に委託し、MILES試験の時に保存した血液用いてシンシナティ小児病院検査室とのクロスバリデーションを行い、測定の信頼性を確保した。治

験薬は、2012年1月にファイザー社と秘密保持契約を締結し、治験薬概要書を手し、7月に同社との間で治験薬供与に関する契約を結び、8月26日に第一回の4万5千錠がファイザー社より輸入された。

考 察

患者会と9施設の医師、製薬企業が共同し、日本人で初の1年を超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。国は、未承認薬の実用化のため、未承認薬検討会や高度医療制度を設けているが、2011年6月、ファイザー本社がLAMに対する適用拡大のFDA申請をしないことを決めたことから、我が国独自で医師主導治験をPMDAに申請することにした。厚生労働行政施策への直接反映として、LAM患者の呼吸不全の進行を止めることで、患者のQOLの改善と社会復帰が見込める。また、間接的な波及効果として、これまで製薬企業の対応に委ねていた難病の新薬開発を国、患者会、医師、企業が応分に負担を背負うことで、稀少な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であろう。

結 論

全国9施設に拠点を置き、目標50症例のLAM患者に対し、2年間シロリムスを投与し、有害事象の頻度を主要評価目的とする第Ⅱ相医師主導治験を実施中である。

謝 辞

本治験は、全国9施設の50名以上のスタッフ、厚生労働省、医薬品医療機器総合機構、ノーベルファーマ社、ファイザー社、綜合臨床メディファイ社、東和環境科学(株)、メディカルエッジ社等多数の方々の協力を得て実現したものであることを申し添えます。

参考文献

1. 中田 光 : LAM 勉強会講演集, 2012 年 10 月 7 日, 於順天堂大学, 有山記念講堂
2. McCormack FX, Inoue Y, Moss J, Singer LG, Strange C, Nakata K, Barker AF, Chapman JT, Blantly ML et al: Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med*. 2011 ; 364 (17) : 1595 - 606
3. 中田 光 : リンパ脈管筋腫症 (LAM) の最前線 - LAM の病因. 日本胸部臨床, 2011, 70, 1001 - 1006
4. Tanaka T, Motoi N, Tsuchihashi Y, Tazawa R (8 人略), Nakata K, Morimoto K: Adult-onset hereditary pulmonary alveolar proteinosis caused by a single-base deletion in CSF2RB. *J. Med. Genetics*. 2010; 10, 1136 - 1140
5. 中田 光 : リンパ脈管筋腫症 (LAM) の新展開 - 大規模臨床試験の現状と展望. 58 : 1233 - 1240
6. 中田 光 : リンパ脈管筋腫症 (LAM) の最新治療 - ラパマイシンによる治療の試み. 第 III 相国際共同多施設臨床試験, 呼吸器科, 2009, 15 ; 393 - 400

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（共同） （小児血液学会 HLH/LCH 委員会との共同調査）

中間報告：病型と臓器分布，予後

井上 義一¹，石井 榮一²，森本 哲³，平家 俊男⁴
陳 和夫⁵，平井 豊博⁶，三嶋 理晃⁶

国立病院機構近畿中央胸部疾患センター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
同呼吸管理睡眠制御学⁵，呼吸器内科学⁶

はじめに

ランゲルハンス細胞組織球症（LCH）は全年齢で発症する稀少難病である。これまで成人領域と小児科領域で別々に検討されることが多かったが、今回初めて、呼吸器科，小児科を網羅して全国調査を行い，LCH の臨床像の実態について（肺病変を中心）明らかにする。今後の診断基準，対策の基礎資料とする。

図 2. 二次アンケートウェブ登録画面

図 1. 一次アンケート調査用紙

対象と方法

H23 年度までに，呼吸器科（内科），小児科共

通の調査表を作成し，医学情報大学病院医療情報ネットワーク（UMIN）を用いた，インターネットを介した，ウェブ入力システムを構築した。一部症例登録については，従来通りの紙面を用いた調査用紙も併用した。全国の主要な施設に通院中，入院中の LCH 患者を対象として，まず，H23 年度に簡単な 1 次アンケート用紙を送付し，症例有無の確認と調査への協力確認を行った。その後，2 次アンケートとして調査票を送付した。H24 年度 12 月までの症例で，H24 年度の中間解析とし，H24 年度末から H25 年に最終報告を行う。尚，LCH の診断は呼吸不全症による診断基準に従った。

結果

患者背景と病型

平成 24 年 12 月までにウェブ入力で回答された症例は 46 例，紙調査用紙では 41 例，合計 87 例

登録された。呼吸器科の登録は64例，小児科は23例であった。呼吸器科では男女比は2:1で男性に多かったが，小児科では男女差を認めなかった。家族内発症は呼吸器小児科それぞれ1例ずつ認められた。呼吸器科例の現喫煙者，既喫煙者は呼吸器科例98%，小児科例4.3%であった。受動喫煙は呼吸器科9例，小児科1例に認められた。病型別では単一臓器限局型(SS型)，単一臓器多発型(SM型)，多臓器多発型(MM型)はそれぞれ，呼吸器科例12例(19%)，31例(48%)，11例(17%)，小児科例4例(17%)，3例(13%)，18例(78%)であった(表1)。

各病型の年齢はSS型，SM型，MM型それぞれ， 27 ± 16 歳， 36 ± 15 歳， 15 ± 16 歳と，MM型が若年であった。(表2)

臓器別分布

肺病変を認める患者は年齢 30 ± 17 歳であったが，若年と成人にピークを認めた。胸膜病変，気胸は 28 ± 17 歳であった。一方骨病変，リンパ節，

表3. 臓器別診断時年齢(歳)

	n	診断時年齢(歳)
肺病変 有り	77	30 ± 17
胸膜，気胸 有り	19	30 ± 17
骨病変 有り	23	11 ± 14
リンパ節病変 有り	9	11 ± 17
脾臓病変 有り	4	1.2 ± 0.8
肝臓病変 有り	6	7 ± 14
皮膚病変 有り	23	11 ± 17
下垂体病変 有り	12	20 ± 17

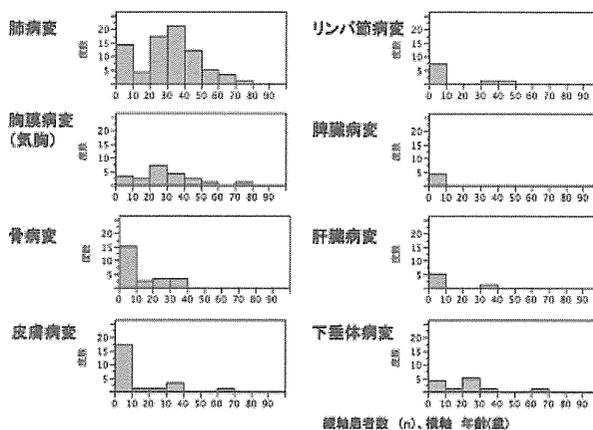


図4. 臓器別年齢分布

脾臓病変，肝臓病変，皮膚病変，は若年に認められ，下垂体病変は若年，及び20歳代でピークを認めた。

予後

7例(8%)が死亡し，死亡時年齢の中央値は57歳(9~80歳)，死因は呼吸不全(4例，1例肺炎合併)，肺癌(1例)，脳血管障害1例，腫瘍性病変化学療法関連1例であった。成人例では禁煙，ステロイド治療が行われ，化学療法は小児例で多く実施されていた。

今後の展開

平成24年度末までに最終解析を終了する。平成25年度にLCHの診断基準(呼吸不全調査研究班)の改訂，H26年以降，治療に関するコンセンサス，指針ガイドラインの作成を行い，前向き試験の可否を検討する。

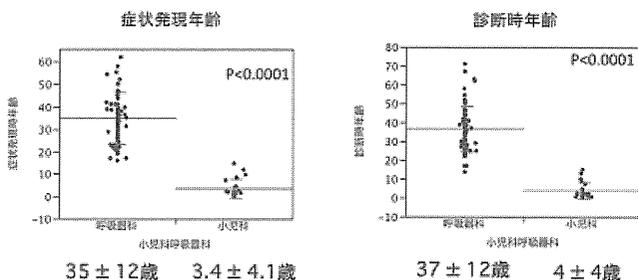


図3. 呼吸器科と小児科領域患者の症状発現時，診断時の年

表1. 患者背景と病型

	n	男/女	家族内発症	喫煙歴 NS/ES/CS/UK	受動喫煙	病型 SS/SM/MM
呼吸器科	64	42/22	1	1/26/37/0	9	12/31/11
小児科	23	11/12	1	21/0/1/1	1	4/3/18
計	87	53/34	2	22/26/38/1	10	16/34/29

表2. 病型別の年齢

病型	n	診断時年齢(Y)
SS	16	27 ± 16
SM	44	36 ± 15
MM	27	15 ± 16

考案と結論

LCH 肺病変, 胸膜病変, 気胸は成人に多く認められるが小児でも類似の病態で発生する。肺外病変は小児に多く認められた。LCH の, 罹患臓器は年齢によって異なり病態が異なる可能性がある。年齢に応じた診断, 治療の指針が求められる。

参考文献

1. Howarth DM, Gilchrist GS, Mullan BP, et al: Langerhans cell histiocytosis: diagnosis, natural history, management, and outcome. *Cancer* 85 : 2278, 1999
2. Arai T, Inoue Y, Yamamoto S, et al: Incipient stage of pulmonary Langerhans-cell histiocytosis complicated with pulmonary tuberculosis was examined by high-resolution computed tomography. *Respiratory Medicine*. 99 : 1188 - 1190, 2005
3. Vassallo R, Ryu JH, Colby TV, et al: Pulmonary Langerhans'-cell histiocytosis. *N Engl J Med* 342: 1969, 2000
4. 藤本圭作, 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), 肺胞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
5. 杉本親寿, 井上義一: ランゲルハンス細胞組織球症. びまん性肺疾患の臨床 第 4 版 診断・管理・治療と症例 - 各論 17 : 泉 孝英, 坂谷光則, 長井苑子, 北市正則, 井上義一 編集. p.312-7, 金芳堂, 京都, 2012 年 7 月
6. 井上義一, 杉本親寿, 新井 徹: 肺ランゲルハンス細胞組織球症: 臨床像と予後. *呼吸と循環*, 59(2): 127-133, 2011 医学書院, 2011
7. 井上義一, 杉本親寿, 新井 徹, 北市正則, 坂谷光則: 肺ランゲルハンス細胞組織球症. *呼吸器科*, 15 (5) : 404-409, 2009

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¹, 原田 有香²

京都大学大学院医学研究科 呼吸管理睡眠制御学¹, 呼吸器内科²

研究者 櫻井 滋³, 木澤 哲也⁴, 櫻井 伴子⁵, 佐藤 誠⁶, 巽 浩一郎⁷, 赤柴 恒人⁸

久保 恵嗣⁹, 榊原 博樹¹⁰, 木村 弘¹¹, 大井 元晴¹², 名嘉村 博¹³

岩手医科大学³, 八戸赤十字病院⁴, もりおか静眠堂医院⁵, 筑波大学⁶, 千葉大学⁷, 日本大学⁸

信州大学⁹, 藤田保健衛生大学¹⁰, 奈良県立医科大学¹¹, 大阪回生病院¹², 名嘉村クリニック¹³

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. 睡眠呼吸障害が重症以上, の全てを満たすものとされ, 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 の有病率は, 2006年 Akashiba らが $AHI \geq 20/\text{h}$ の OSA 中 9% と報告している。一方, 最近の診断基準の流れとして, 1. $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$, 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. SDB が提唱されている。

我々は, 1) $AHI \geq 20/\text{h}$ 中の OHS の頻度を求め, 新規に持続気道陽圧 (continuous positive airway pressure: CPAP) 療法導入となる OHS 数を推計し, さらに OHS の病態を考える際の低酸素血症の妥当性を検討すること, 2) $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ のポリソムノグラフィー (polysomnography: PSG) 受検者のうち, OHS の頻度と病態を明らかにす

ること, 3) PaCO_2 規定因子を解明すること, 4) CPAP 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 症例登録が可能となっている。

京都大学医学部附属病院では, 平成 20 年 10 月～平成 24 年 9 月の 4 年間に PSG を受けた SDB 治療歴のない症例を調査し, 研究協力施設では, 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。さらに今年度から研究協力施設に加わった名嘉村クリニックには平成 20 年 1 月～平成 23 年 12 月の 4 年間に PSG を受けた $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ の症例の調査を依頼した。

結果, 京大病院では, PSG 受検者: 1016 例のうち動脈血液ガスデータのあるもの: 983 例であり, この 983 例中, $AHI \geq 20/\text{h}$: 665 例, CPAP 導入: 628 例であった。また, $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ かつ $\text{PaCO}_2 \geq 45 \text{ mmHg}$ の者は 21 例であり, $AHI \geq 20/\text{h}$ の OHS 20 例 (CPAP 導入症例は 18 例), non-OHS 1 例であった。従って, CPAP 導入症例 628 例中, OHS 症例が 18 例 (2.9%) 存在した。協力施設のうち 3 施設から計 7 例について回答があり, CPAP 導入症例: 6 例, OHS 症例なしであった。また, 名嘉村クリニックでは, $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ の 524 例中, $\text{PaCO}_2 \geq 45 \text{ mmHg}$ は 69 例であった。