

201324027A (1/2)

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患等克服研究事業  
(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25年度 総括・分担研究報告書  
(1/2冊)

研究代表者 三 嶋 理 晃

平成26(2014)年3月

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患等克服研究事業  
(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25年度 総括・分担研究報告書  
(1/2冊)

研究代表者 三 嶋 理 晃

平成26(2014)年3月

呼吸不全に関する調査研究  
平成 25 年度 (2013 年度) 総括・分担研究報告書

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

若年発症重症 COPD の全国疫学調査…………… 19

日本における  $\alpha 1$  - アンチトリプシン欠損症の疫学調査  
…………… 23

リンパ脈管筋腫症, 特定疾患臨床調査個人票 (平成 21-24 年度) 報告…………… 27

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)  
…………… 33

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)…………… 39

肥満低換気症候群 (obesity hypoventilation syndrome: OHS) に  
関する疫学調査について…………… 47

臨床調査個人票からみた日本における肺動脈性肺高血圧症の  
診断, 治療に関する研究…………… 49

臨床調査個人票からみた日本における慢性血栓塞栓性  
肺高血圧症の診断, 治療の現況に関する研究…………… 55

在宅 NPPV 療法中の慢性呼吸不全患者の予後調査 …………… 57

肺移植適応患者および肺移植ドナーの予後と QoL に関する研究  
…………… 59

### Ⅲ. 分担研究報告

- [1] 胸部 CT 画像における normal density area の検討  
[2] COPD 患者における肺動脈径の経時的な評価  
[3] COPD 患者における日常身体活動性 (daily physical activity) の検討……………三嶋 理晃………… 61
- [1] 慢性閉塞性肺疾患患者の 1 秒量経年変化に関連する血漿バイオマーカーの探索  
[2] 肺高血圧症における右心形態および機能評価……………西村 正治………… 65
- 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………… 73
- 肺動脈性肺高血圧症, 慢性血栓性肺高血圧症に関する研究……………巽 浩一郎………… 81
- [1] 50 歳以上のリンパ脈管筋腫症患者における臨床的特徴  
[2] 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の発症と病態に関与する microRNA  
- SMP30 ノックアウトマウスを用いた解析 - ……瀬山 邦明………… 95
- 当科における肥満低換気症候群の臨床的検討……………赤柴 恒人………… 101
- 肺癌合併 COPD の病態・臨床的特徴に関する研究……………別役 智子………… 105
- 呼吸不全に関する基礎研究: COPD を中心に……………長瀬 隆英………… 109
- 気道リモデリングとしての杯細胞増生の維持機構に関する研究……………玉置 淳………… 117
- COPD と CPFE における呼吸抵抗と QoL の相違 ……久保 惠嗣………… 121
- [1] COPD 増悪の予測因子としての COPD アセスメントテストの有用性の検討  
[2] 当院における GOLD 2011 総合評価の臨床的検討  
[3] 呼吸器疾患における平均肺動脈圧の予測因子の検討……………谷口 博之………… 127
- “肺移植適応患者および肺移植ドナーの予後と QoL” に関する研究 ……伊達 洋至………… 145
- [1] 生体肝移植後非侵襲的陽圧換気 (NPPV) 装着後に再挿管となった因子の検討  
[2] 閉塞型睡眠時無呼吸と脂肪肝の関連の検討……………陳 和夫………… 151
- オレキシンによるラット舌下神経運動ニューロンの活性化と頤舌筋の興奮作用  
……………裏出 良博………… 155
- 肺高血圧を伴う Combined pulmonary fibrosis and emphysema における  
肺血管病変の肺血管病理像と臨床像の検討……………中西 宣文………… 159
- 慢性血栓性肺高血圧症における経皮的肺動脈拡張術の適応と  
手技確立のための研究……………中西 宣文………… 161

[1] 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）	
[2] リンパ脈管筋腫症に関する研究，第12回LAM勉強会報告	
[3] 特定健診を用いたCOPD検診によるCOPD患者の早期発見の試み	井上 義一……163
COPD assessment test（CAT）と各種呼吸機能検査との関係に関する検討	中野 恭幸……171
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] 喫煙曝露肺気腫モデルラットにおける骨粗鬆症の解析	
[3] 睡眠時無呼吸症候群のCPAPアドヒアランス予測因子としての呼吸不規則性	
.....	木村 弘……175
COPDの全身性炎症に関する研究	横山 彰仁……183
気腫型COPDにおけるLVRS後の肺循環動態が予後に及ぼす影響に関する研究	
.....	渡辺憲太郎……187
非喫煙喘息死患者における炎症細胞・サイトカインに関する研究	星野 友昭……193
ウイルス感染誘発慢性閉塞性肺疾患増悪制御法の検討	山谷 陸雄……197

#### 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，山内 康宏，他……203
2. 特定健診を用いたCOPD検診によるCOPD患者の早期発見の試み	
.....	安藤 守秀，古井 秀彦，他……207
3. 胸部CT画像におけるnormal density areaの検討	室 繁郎，田辺 直也，他……215
4. COPD患者における日常身体活動性（daily physical activity）の検討	
.....	室 繁郎，佐藤 晋，他……217
5. COPD患者における肺動脈径の経時的な評価	室 繁郎，佐藤 晋，他……219
6. COPDの全身性炎症に関する研究	河瀬 成穂，宮本真太郎，他……221
7. 気腫型COPDにおけるLVRS後の肺循環動態が 予後に及ぼす影響に関する研究	
.....	白石 素公，渡辺憲太郎……225
8. 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……231
9. 喫煙曝露肺気腫モデルラットにおける骨粗鬆症の解析	
.....	友田 恒一，久保 薫，他……235

10. 慢性閉塞性肺疾患患者の1秒量経年変化に関連する  
血漿バイオマーカーの探索……………鈴木 雅, 牧田比呂仁, 他………… 239
11. 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の発症と病態に關与する microRNA  
- SMP30ノックアウトマウスを用いた解析 -……………佐藤 匡, 三井 亜樹, 他………… 245
12. COPDとCPFEにおける呼吸抵抗とQoLの相違……………安尾 将法, 濱 峰幸, 他………… 251
13. COPD assessment test と各種呼吸機能検査との關係に関する検討  
……………中野 恭幸, 龍神 慶, 他………… 255
14. COPD増悪の予測因子としてのCOPDアセスメントテストの有用性の検討  
……………谷口 博之, 中原 義夫, 他………… 257
15. 当院におけるGOLD2011総合評価の臨床的検討……………谷口 博之, 表 紀仁, 他………… 263
16. 呼吸器疾患における平均肺動脈圧の予測因子……………谷口 博之, 八木 光昭, 他………… 269
17. ウイルス感染誘発 COPD 増悪制御法と機序の研究……………山谷 睦雄, 西村 秀一, 他………… 275
18. 肺癌合併 COPD の病態・臨床的特徴に関する研究……………田中希宇人, 別役 智子………… 283
19. 50歳以上のリンパ脈管筋腫症患者における臨床的特徴  
……………安藤 克利, 栗原 正利, 他………… 287
20. リンパ脈管筋腫症 (LAM) に関する研究……………井上 義一, 広瀬 雅樹, 他………… 293
21. 非喫煙喘息死患者における炎症細胞・サイトカインに関する研究  
……………星野 友昭, 坂崎 優樹, 他………… 297
22. 気道リモデリングとしての杯細胞増生の維持機構に関する研究:  
上皮成長因子受容体 (EGFR) リン酸化の役割……………近藤 光子, 多賀谷悦子, 他………… 301
23. CPAP アドヒアランス予測因子としての呼吸不規則性の可能性  
……………藤田 幸男, 山内 基雄, 他………… 305
24. 当科における肥満低換気症候群の臨床的検討……………赤柴 恒人, 岡本 直樹, 他………… 309
25. 生体肝移植後非侵襲的陽圧換気 (NPPV) 装着後に  
再挿管となった因子の検討……………陳 和夫, 荻原 雄一, 他………… 315
26. 閉塞型睡眠時無呼吸と脂肪肝の關連の検討……………陳 和夫, 外山 善朗, 他………… 321
27. オレキシンによるラット舌下神経運動ニューロンの活性化と  
頤舌筋の興奮作用……………黄 志力, 裏出 良博………… 325

28. 肺高血圧を伴う Combined pulmonary fibrosis and emphysema における 肺血管病変の肺血管病理像と臨床像の検討……………大郷 剛, 中西 宣文…………	327
29. 肺高血圧症における右心形態および機能評価……………辻野 一三, 佐藤 隆博, 他…………	329
30. 経口プロスタサイクリン (PGI <sub>2</sub> ) 誘導体制剤 ベラプロスト Na による 日本人肺動脈性肺高血圧患者の長期生命予後の検討……………坂尾誠一郎, 田邊 信宏, 他…………	333
31. 慢性血栓塞栓性肺高血圧症末梢血管リモデリングに関する研究 ……………重城 喬行, 坂尾誠一郎, 他…………	335
32. 慢性血栓塞栓性肺高血圧症における肺動脈の伸展性についての考察 ……………笠井 大, 田邊 信宏, 他…………	337
33. 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の適応と 手技確立のための研究……………大郷 剛, 中西 宣文…………	341
V. 研究成果の刊行物一覧表……………	343

## 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	
	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	順天堂大学大学院医学研究科呼吸器内科学	先任准教授	
	赤柴 恒人	日本大学医学部内科学系呼吸器内科学分野	教 授	
	別役 智子	慶應義塾大学医学部呼吸器内科学教室	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	
	玉置 淳	東京女子医科大学第一内科学講座	主任教授	
	久保 恵嗣	信州大学医学部内科学第一講座	特任教授	
	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	特定教授	
	裏出 良博	(公財)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研究所肺高血圧先端医療学研究部	研究部長	
	井上 義一	国立病院機構近畿中央胸部疾患センター	部 長	
	中野 恭幸	滋賀医科大学呼吸器内科学	病院教授	
	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	
	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	教 授	
	渡辺憲太郎	福岡大学医学部呼吸器内科	教 授	
研究協力者	櫻井 滋	岩手医科大学医学部医学研究科睡眠医療学	准教授	
	山谷 睦雄	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	
	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	
	福田 恵一	慶應義塾大学医学部循環器内科	教 授	
	佐藤 徹	杏林大学医学部附属病院循環器内科	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生体情報検査学講座	教 授	
	福原 俊一	京都大学大学院医学研究科医療疫学分野	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	
	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	副院長	
	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	国立病院機構刀根山病院	副院長	
	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	准教授	
	名嘉村 博	名嘉村クリニック	院 長	
	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	准教授
	経理事務 担当者	有井 秀幸	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: igakukenkyo@mail2.adm.kyoto-u.ac.jp	掛 長



総括研究報告

## 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 教授

### 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）および肺泡低換気症候群（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。若年発症 COPD に対しては、今年度は若年発症重症 COPD として全国疫学調査を重点的に実施し、重症で難治性の病像が明らかになるとともに、動物実験をはじめとする基礎研究など病因論・病態論に関する様々な研究を行った。LAM については疫学、病態研究と共に新規治療に対する医師主導治験を実施中である。LCH は、小児も含めた全国疫学調査結果を解析して、肺病変に対する対策の重要性が示された。OHS については、多施設疫学調査を基に診断基準の改訂を実施した。PAH、CTEPH については疫学調査と共に新規診断法や治療法に関する研究を行い、また肺移植をはじめとして呼吸不全の治療に関する研究についても実施した。このように新規薬剤の開発、前向き臨床試験の充実やガイドラインの作成など厚生労働行政の施策への貢献に繋がる研究を推進させた。

### 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）、肺泡低換気症候群（PHS）、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次元の発想で、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日文部科学省・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は、これまでに確立したWeb形式での登録を継続して実施した。7疾患に対して351例(74施設)の症例が登録されており、新規登録および追跡調査が継続中である。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。今年度は特に若年発症重症COPDに対して、全国調査を実施し、1次調査で症例ありと回答のあった施設への2次調査の依頼を強化して、より多くの症例の収集に努めた。

また、日本呼吸器疾患患者団体連合の協力を得て、日本呼吸器学会と共に呼吸不全患者における呼吸ケアの実情調査を患者および医療担当者に対して行ったが、平成25年には疾患別解析としてCOPD患者のアンケート調査をまとめ、その結果を「在宅呼吸ケア白書」として上梓した。

### 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・認知度向上・自然歴・予後

##### 1. 認知度上昇・登録システム

2013年5月に全国の200床以上の指針病院以外の病院1776施設に一次調査票送付し、918施設(51%)から回答を得た。その結果、診断基準(満55歳以前の一様率70%未満、かつ%一秒量50%未満)を満たした症例は通院・入院併せて306症例であった。その中で、2次調査登録症例は84例であった。ほとんどの症例に喫煙歴があったが6例は非喫煙者であった。 $\alpha$ 1-アンチトリプシン欠損症は稀であった。在宅酸素症例が45%と過半数に近く、増悪回数が多いことが示され、重症度が浮き彫りになった。

昨年健康日本21にCOPDが取り上げられ、認知度・診断率の上昇が重要と認識されている。大垣市民病院および岐阜県西濃地域の各地区医師会では、西濃COPD対策委員会を組織し特定健診にCOPD検診をIPAG-COPD質問票による一次検診とスパイロメトリー検査の組み合わせを用いて実施し、診断に質問票が有効か検証を試みた。7547人検診を受診し6306人IPAGに回答、4420年陽性であった。712人に2次検診でスパイロを実施137名にCOPDと診断した。IPAGは有効なスクリーニングツールとして機能していなかった。また、COPD Assessment Testは日常診療で頻用されているが、呼吸機能検査値と総合点との相関は乏しく、より包括的な評価ツールである可能性が示唆された。一方で、CATスコアは独立したCOPD増悪の予測因子となることが示され、診断確定しているCOPDの診療には有用であることが確認された。

##### 2. 自然歴・予後

北海道COPDコホート研究から、COPDにおいて1秒量の経年低下には体重減少と肺気腫の程度が関連することが昨年報告されたが、血漿バイオマーカーとして、血漿レプチン/アディポネクチン比の低値は、COPD患者の1秒量経年低下に

関連することが報告された。

COPD が多様であり、単一指標では予後予測が困難であることを踏まえ、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 が提唱されている。本邦の COPD 患者においても、BODE index が欧米と同様に予後予測因子として有用であるか否かを検討するために現在多施設共同前向きコホート研究が進行中であり、193 例がエントリーされている。今回の検討では BMI が  $21\text{kg}/\text{m}^2$  以下の症例が 44.9% と高率であり、 $BMI < 18.5\text{kg}/\text{m}^2$  の低体重が 20% に認められた。このことは、BMI の基準を欧米とは異なった値を設定する必要があることを示唆する。

また、重症 COPD 患者に肺気量減量術 (LVRS) が考慮されることがある。LVRS を施行された気腫型 COPD (男性 23 名,  $BMI 1.9 \pm 3.1$ ,  $\%FVC 90 \pm 18\%$ ,  $\%FEV_1 39 \pm 15\%$ ) の予後調査を行い、悪性腫瘍発症患者をのぞく 21 名(呼吸不全 20 名, 肺炎 1 名) と生存 2 名の計 23 人の予後を検討した。その結果、LVRS 後の空気呼吸下の 1 回拍出係数 (SI) ( $P < 0.05$ ) 及び 100% 酸素吸入下の平均肺動脈圧 (mPa) ( $P = 0.0503$ ) が予後に影響した。

### 3. 併存症・合併症

併存症は COPD の経過に大きな影響を及ぼすが、肺高血圧合併が近年注目されている。COPD 76 例で平均肺動脈圧 (MPAP) と 6MWD,  $\text{minSpO}_2$  の相関関係は  $r = -0.27$   $p = 0.0204$  と  $r = -0.49$   $p < 0.0001$  であった。肺機能パラメータ、 $\text{PaO}_2$ , 6MWD,  $\text{minSpO}_2$  を独立変数とした COPD における MPAP の予測因子としては、単変量解析では  $\%DL_{CO}$  ( $r = -0.37$ ,  $p = 0.0005$ ),  $\text{PaO}_2$  ( $r = -0.35$ ,  $p = 0.0009$ ), 6MWD ( $r = -0.27$ ,  $p = 0.0204$ ),  $\text{minSpO}_2$  ( $r = -0.49$ ,  $p < 0.0001$ ) が有意な予測因子であった。多変量解析では  $\text{minSpO}_2$  が独立した予測因子であった ( $R^2 = 0.243$ )

肺線維症が合併すると、Combined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE) と呼ばれ、約 50%

に肺高血圧症を合併し、予後が悪いことが報告されている。今回、膠原病関連をのぞく 11 例の CPFE で検討を行った。11 人中 10 人が男性であり、 $FEV_1.0\%$  は平均  $67 \pm 8.1\%$ ,  $\%VC$  と共に比較的保たれていた。 $\%DL_{CO}$  は平均で  $25 \pm 9.8\%$  と著明に低値であった。右心カテーテル検査上平均肺動脈圧は  $45.3 \pm 12\text{mmHg}$  と高度の肺高血圧を認め、年生存率は 33.8% であった。組織学的検討においては 3 例共に上葉優位の肺気腫及び下葉優位の間質性病変を認め、両病変により肺血管床が著明に減少していた。肺実質病変部には肺血管床減少のみならず Heath-Edwards Grade 3 までの筋型動脈の中膜肥厚、内膜肥厚を認めた。非病変部においては細動脈及び細静脈に線維性内膜肥厚による狭窄、閉塞を認めた。CPFE と COPD の臨床像を比較してみると、CPFE では COPD と比較して強制オシレーション法の低周波領域における異常は有意に軽度である一方、健康関連 QoL の障害の程度は同程度であることがわかった。また息切れについては、CPFE では拡散能力がより低下している疾患であるにも関わらず、COPD 患者に比べて自覚に乏しい可能性も示唆された。

肺癌は COPD の予後に影響する重要な合併症である。慶應義塾大学の調査では、COPD 合併肺癌 104 例の調査では男性が 93%, 平均年齢は  $71.3 \pm 9.3$  歳、喫煙歴は  $56.6 \pm 28.1\text{pack-year}$  であった。肺機能では閉塞性換気障害の程度が高度 ( $\%1$  秒量が 50% 未満) の症例が 15 例 (14.4%) と比較的少数であった。組織型の内訳は非小細胞癌が 89 例 (腺癌 51 例, 扁平上皮癌 28 例, 大細胞癌 2 例, NSCLC-NOS 8 例), 小細胞癌が 14 例, 診断時の肺癌病期は I/II 期が 37 例, III/IV 期が 67 例であった。外科的治療が行えた症例は 30 例 (28.8%) であった。COPD 合併肺癌症例での組織型と肺癌病期の内訳は慶應義塾大学呼吸器内科で診断された全肺癌患者の割合とほぼ同等であることが分かった。発見契機では肺癌 → COPD 発見群は 69 例, COPD → 肺癌発見群は 35 例であり、肺癌から COPD を指摘された症例が約 2 倍の症

例数であった。肺癌→COPD 発見群で閉塞性換気障害の程度(%1秒量)が有意に低かった(73.1% vs 88.4%, t-test,  $p < 0.01$ )。肺癌組織型では肺癌→COPD 発見群では非小細胞癌が90%以上を占めていたが、COPD→肺癌発見群は74%に留まり、小細胞癌が20%以上と高率であった。肺癌病期ではCOPD→肺癌発見群において進行肺癌(III/IV期)が有意に多く認められた(chi-square test,  $p = 0.05$ )。さらに、有意差は認められなかったが肺癌→COPD 発見群で外科的治療を行えた症例が33%いるのに対し、COPD→肺癌発見群では20%にとどまった。

COPDと類似性が指摘される喘息症例の病理検討では、喘息死群において好酸球、リンパ球は軽装喘息手術検体、非喘息患者手術検体と比べ有意に増加していた。また肺好中球は喘息死群とコントロール群では有意差を認めたが、喘息死群と軽症喘息群では有意差は認めなかった。CD8陽性T細胞は喘息死群は他の2群と比べ有意に増加していた。さらにIL-18、IL-18Rは喘息死患者肺組織の炎症細胞、気道上皮細胞、平滑筋細胞において他2群と比べ強く発現していた。

#### 4. 動物実験・培養細胞を用いた検討

慢性閉塞性肺疾患(COPD)患者において骨粗鬆症は重要な併存症である。喫煙曝露肺気腫モデルラットにおける骨質の変化について検討したところ、X線像では大腿骨頭で骨密度の著明な低下、DXAでは骨密度と骨塩量の低下を認めた。また、骨質の評価では、リン酸塩含有ハイドロキシアパタイト(PO43-)、コラーゲン(Amide)、炭酸塩含有ハイドロキシアパタイト(PO43-)の分布はいずれも減少していた。石灰化度は海綿骨で低下し、結晶化度は皮質骨および海綿骨で低下していた。炭酸塩含有量の割合は皮質骨で増加していた。

ノックアウトマウスを用いた研究では、引き続きCysLT2受容体遺伝子ノックアウトマウス・転写コアクチベーターTAZノックアウトマウスを解析中である。現時点では、ホモ接合体CysLT2-Rノックアウトマウスは、胎内死亡およ

び周産期死亡を呈さず、生育も野生型マウスと差異を認めていない。転写コアクチベーターTAZノックアウトマウスでは、9ヶ月令TAZノックアウトマウス個体の肺の組織標本において、肺胞の異常が示され、胎生期においては、ほぼ正常の発育であるが、生後5日以降には気腔の拡張が認められ、その後、気腔の拡張が増大していたことが判明した。TAZノックアウトマウス肺における遺伝子発現の解析では、2ヶ月令のTAZノックアウトマウスの肺では、MMP12(macrophage elastase)が著明に発現しており、Fbln5とCTGFの発現が有意に低下していることが明らかになった。

COPDの複雑な病態にけるmicroRNAの役割を、特にmiR-146aに着目して、COPDモデルマウスであるSMP30-KOマウスを用いて検討した。miR-146aは、SMP30-KOマウスにおいて、タバコ煙曝露により誘導される炎症反応の比較的早期の時相に関与する可能性が示唆され、さらにmiR-146a inhibitor投与実験により、in vivoにおいてもmiR-146aが炎症を制御しうるということが強く示唆された。

前年度に引き続き、内臓脂肪炎症とCOPDの全身炎症との関連を検討するために、手術検体を用いて、内臓脂肪組織中の炎症細胞を解析した。120例集積し、34例(28.3%)で閉塞性換気障害を認めた。内臓脂肪マクロファージは閉塞性換気障害の有無で差を認めなかった。またFEV<sub>1</sub>/FVCとも有意な関係を認めなかったが、%VCとは有意な負の相関関係を認めた。多変量解析にて、%VCは独立した内臓脂肪マクロファージに関わる因子であった。

培養細胞を用いた検討では、Gel contraction法の開発がなされ、再現性の確認がなされた。A549細胞に、TGF-betaおよびTNF-alphaを添加することにより、EMTが誘導された。またこのEMTは、smadに依存することが示された。この系は、TNF super familyのひとつであるLIGHTがEMTにおいて重要な役割を果たす可能性が示唆された。

ヒト気管上皮細胞を用いた培養細胞感染実験では、長時間作用性 $\beta$ 2刺激薬であるホルモテロールおよび吸入ステロイド薬であるブデソニドはライノウイルス培養液放出抑制効果およびウイルス RNA 複製抑制効果を示した。また、抑制の機序として、ホルモテロールおよびブデソニドはライノウイルス感染受容体である細胞接着分子 ICAM-1 の発現を抑制し、ホ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した。これらの薬剤は単独で炎症性物質である IL-1 $\beta$ 、IL-6 および IL-8 の培養液放出を減少させた。また、併用により、炎症性物質の放出減少は増強作用を示した。長時間作用性 $\beta$ 2刺激薬であるサルメテロールおよび吸入ステロイド薬であるフルチカゾンのライノウイルス培養液放出抑制効果、および IL-6 放出抑制効果を認め、サルメテロールではウイルス RNA 進入経路である酸性エンドゾームの減少効果を認めた。

培養ヒト気道上皮細胞をタバコ煙あるいは TGF $\alpha$  で刺激したところ、PAS/Alcian blue 陽性細胞および MUC5AC 陽性細胞の発現が増加した。また、これらの反応は EGFR チロシンキナーゼ阻害薬の前投与によりほぼ完全に抑制された。さらに、in vivo の系においてラットにタバコ煙を曝露し、気道粘膜における杯細胞増生と EGFR リン酸化について定量評価を行ったところ、タバコ煙によって上記リモデリングが誘導され、その効果は EGFR チロシンキナーゼ阻害薬によって抑制された。

### 3. リンパ脈管筋腫症 (LAM) に関する研究

#### 1) 疫学調査研究

本疾患は、平成 21 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、平成 22～24 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、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平成 22 年度 335 件、平成 23 年度 439 件、平成 24 年度 526 件と増加がみられているものの、

データ登録された個人票は平成 22 年度 264 人(交付件数に対して 79%)、平成 23 年度 374 人(同 85%)、平成 24 年度 277 人(同 53%)であり、全例の解析とはできない状況が継続していた。新規登録症例では、発病平均年齢は  $35.7 \pm 9.2$  歳、登録時平均年齢は  $42.0 \pm 9.7$  歳、在宅酸素療法の導入率は 21%であった。経年変化を追うことができた症例において、肺機能低下や気胸発症率と病態との関連について検討したところ、DL<sub>CO</sub> の変化率は最近 1 年間の妊娠歴や腎血管筋脂肪腫などと相関を認め、気胸発症率は年齢、BMI、過去の気胸歴および胸膜癒着術と相関を認めたが、相関はいずれもあまり強いものではない結果であった。

#### 2) 患者支援

平成 25 年 10 月 13 日 LAM 患者会(J-LAM の会)と共に第 12 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、疫学調査結果、シロリムス医師主導治験の現状、肺移植の解説、呼吸リハビリテーションや心のケアに関する講演と共に、参加者から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。患者および家族、医療関係者を合わせて 129 名の参加があり、当日の内容は 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

##### ① LAM における血清バイオマーカーの検討

LAM における血清 vascular endothelial growth factor (VEGF-D) 測定の意義を明らかにすることを目的に検討を行った。血清 VEGF-D 値は、LAM 患者が健常コントロールや他の嚢胞性肺疾患患者と比べて有意に高値であること、シロリムスの治療前、治療 6、12 ヶ月後の評価で血清 VEGF-D 値が有意に ( $p < 0.05$ ) 減少したことを示した。

##### ② 50 歳以上の LAM 患者の臨床的特徴に関する検討

LAM の多彩な臨床像を明らかにするため、従来の疾患概念からは LAM としては高齢と認識される 50 歳以上の症例に着目し、診断時年齢が 50

歳以上の群と診断時年齢は50歳未満であるが現在は50歳以上の群の2群に分けて特徴を解析したところ、50歳以上のLAM症例は自覚症状が軽度で、気胸発症あるいは偶然の機会に診断された症例の多いことが判明した。

#### 4) 治療に関する研究

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施設共同で行い、平成24年9月から患者登録を開始した。平成24年12月末まで症例登録がなされ、63例が治験薬を服用した。有害事象としては、口内炎、下痢などの胃腸障害、鼻咽頭炎や気管支炎などの感染症等であったが、重篤有害事象は10例あり、うち本薬との因果関係を否定できなかったものは8例で、肺炎、気管支炎+急性呼吸不全などであった。先行50例が12ヶ月服薬を終了した時点での報告をまとめ薬事承認をめざすが、治験全体は、計2年間の内服を終える平成26年12月31日まで継続し、治験結果をまとめる予定である。

#### 4. ランゲルハンス細胞組織球症(LCH)に関する研究

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、呼吸不全に関する調査研究班と小児血液学会HLH/LCH委員会との共同調査として、我が国で初めて小児から成人までの全年齢を対象に調査を行った。計87名(男性53名、女性34名)が登録され、病型別では、単一臓器限局型(SS型)16名、単一臓器多発型(SM型)44名、多臓器多発型(MM型)27名であった。診断時の喫煙歴は、現喫煙者38名(44%)、既喫煙者26名(30%)、非喫煙者22名(25%)であり、肺病変ありの患者は、ない患者に比べて男性に多く、診断時年齢、発症時年齢は有意に高く、喫煙歴をより認めた。主な症状は、乾性咳嗽31名

(36%)、労作時呼吸困難18名(21%)などであり、無症状は11名(13%)であった。診断時からの10年生存は、89.9%で、死亡例は7例(全例男性)であり、非成人例3名はMM型、成人例4名はSM型(肺病変のみ)の患者であった。MM型も全例肺病変を認めており、肺病変を有する症例では、小児例を含め呼吸不全が死因に挙げられていた。

#### 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に対して、国際的な比較も含めた適切な診断基準を検討するために多施設の疫学調査を実施した。1000例を超える対象患者の検討から、欧米と比し、睡眠時無呼吸(OSA)患者中のOHSの頻度は低いものの、肥満OSA中のOHAの頻度は同等であることがわかり、国際的な比較の観点からも、OHSの診断基準を以下とすることが妥当であると考えられた。

1. 高度の肥満 ( $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ )
2. 慢性の高二酸化炭素血症 ( $PaCO_2 \geq 45 \text{ mmHg}$ )  
(但し、血液ガス採血は原則臥位にて行う。)

又は

3. 慢性の高二酸化炭素血症と低酸素血症  
( $PaCO_2 \geq 45 \text{ mmHg}$  且つ  $PaO_2 < 70 \text{ mmHg}$ )  
(但し、血液ガス採血は原則臥位にて行う。)

上記の1+2をOHS、1+3をOHS低酸素ありと診断する。

また、本研究からは、 $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ の受診患者における $PaCO_2 \geq 45 \text{ mmHg}$ の者が13.0%あることや、 $BMI 30 \text{ kg/m}^2$ 以上では94.5%がOSAであり、58.7%が重症OSAであることも明らかとなった。

##### 2) 肥満低換気症候群(OHS)の臨床的検討

OHSの病態生理を解明するため、OHS群94例と重症OSAS群586例とで比較検討したところ、OHS群は、有意に若く、OSASが重症で、拘束性換気障害が強く、肺泡低換気が著明で、肝機能障

害、糖尿病、高尿酸血症を認めることがわかった。また、年齢、Arousal index、ALT、尿酸値、および呼吸機能（%VC、%FRC、%TLC、%FVC）が独立して OHS 群と重症 OSAS 群とを区別する因子であることも明らかとなった。

### 3) 閉塞性睡眠時無呼吸と脂肪肝の関連の検討

ポリソムノグラフィー (PSG) と腹部 CT を受けた被験者 250 名 (男性 189 名, 女性 61 名) について、肝 CT 値を測定して肝脂肪量を評価したところ、内臓肥満のない男性で肝脂肪量と独立に相関していたのは、体格指数、インスリン抵抗性、血清中性脂肪値および酸素飽和度 90% 以下の睡眠時間比率であった。女性および内臓肥満男性では睡眠時間比率と肝脂肪量の関連は認められなかった。

### 4) 睡眠時無呼吸症候群の CPAP アドヒアランス予測因子に関する研究

OSAS における CPAP (持続気道陽圧療法) アドヒアランスの予測因子として CPAP 装着下での呼吸不規則性に着目して検討を行った結果、CPAP アドヒアランス不良群では、CPAP 装着下での一回呼吸時間、一回換気量の変動係数が有意に高値を示した。

### 5) 睡眠呼吸障害に関する動物実験

睡眠覚醒調節にも極めて重要な役割を果たすオレキシンの舌下神経運動ニューロンや頤舌筋に及ぼす効果を検証するため、ラットの舌下神経核にオレキシン A 及びオレキシン受容体拮抗薬を投与した後、頤舌筋の筋電位の変化を観察したところ、オレキシン A は用量依存的に舌下神経運動ニューロンの発火を増加させ、拮抗薬により阻害される結果を得た。

## 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

平成 21 年度に両疾患は、それぞれ原発性肺高血圧症、慢性肺血栓塞栓症 (肺高血圧型) から疾患名を変更し、疾患の認定基準および臨床調査個人票の内容の改訂を行った。新しい基準では、右

心カテーテル検査による診断を明確にし、世界的な肺高血圧症の分類に即したものとすることで、我が国の疫学調査をはじめとする研究成果を世界へ発信する基盤を整えることができたが、今回新しい臨床調査個人票を用いた両疾患の診断・治療に関する検討を行うことができた。PAH の平均年齢は  $53 \pm 19$  歳であり、急速に高齢化していることがわかり、また病型分類では、特発性または遺伝性 PAH が 66.6%、先天性シャント性心疾患に伴う PAH が 16.3% などであった。また、治療薬の選択肢が増えて 2 剤以上併用されている症例が多くみられた。CTEPH の年齢も平均  $66 \pm 13$  歳と高齢化がみられ、深部静脈血栓症合併例が少なくなる一方、手術例やフィルター挿入例が減少し、経口肺血管拡張薬の単独、併用例の頻度が高くなっていることが明らかとなった。

### 2) 経口プロスタサイクリン (PGI<sub>2</sub>) 誘導体制剤による PAH の長期生命予後に関する研究

経口プロスタサイクリン (PGI<sub>2</sub>) 誘導体制剤ベラプロスト Na 投与群と従来療法群の長期生存率を比較したところ、高用量ベラプロスト Na 群 ( $>120 \mu\text{g}$ ) は、従来療法群より予後良好であり、サブグループ解析では、膠原病関連 PAH 患者でベラプロスト群に生存率改善傾向があり、治療の有用性が示唆された。

### 3) CTEPH における肺動脈の伸展性に関する研究

CTEPH において ECG gated CT で測定した肺動脈の伸展性と右心カテーテル検査所見について検討したところ、肺動脈主幹部の伸展性が、平均肺動脈圧や肺血管抵抗と良好な相関がみられ、非侵襲的評価法として有用であることが示唆された。

### 4) 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

手術困難と診断された CTEPH 患者において新規治療法として、経皮的肺動脈拡張術 (BPA) の適応と手技確立のための研究を実施した。術前の病変評価法として、Cone-beam CT による詳細な検討を導入して治療ストラテジーを立てることで、治療後の自覚症状や血行動態の改善のみなら



ず、過去の報告と比較して著明に肺水腫等の合併症を減少させることができた。

#### 5) CTEPH の肺高血圧機序に関する研究

CTEPH の肺高血圧症をきたす機序解明のため肺血栓内膜摘除術中に肺組織の生検を行い、病理学的検討を行ったところ、多くの症例で内膜肥厚像や中膜肥厚像など遠位部肺動脈のリモデリング所見を認めた。また多くの症例で肺静脈の硬化性病変を認め、一部では強い肺静脈リモデリング所見が認められた。

#### 7. 呼吸不全の治療に関する研究

##### ①肺移植適応患者および肺移植ドナーの予後とQoLに関する研究

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 5 年間を目標に新規の脳死および生体成人肺移植適応患者（16 歳以上）を対象に毎年各施設からの症例登録を実施した。肺移植ドナーにおいては健常者の手術という特異的な状況であり、その予後や QoL についても検討した。平成 25 年 9 月現在 137 名の登録が得られ、基礎疾患は、COPD 10 名、LAM 11 名、骨髄移植後肺障害 25 名、間質性肺炎 53 名、肺高血圧症 7 名、気管支拡張症 8 名などであった。登録患者のうち 61 名の移植が実施され（生体肺移植：28 名 脳死肺移植：33 名）、死亡例は死亡 38 名（うち移植実施 8 名）であった。生体肺移植ドナーについては、40 例が登録された。

##### 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、2012 年 6 月をもって新規登録を終了して、55 症例（男性 33 例）が最終的な解析対象となった。患者背景の特徴として、原疾患は、COPD 23 症、肺結核後遺症 30 例、その合併 2 例であり、平均年齢が  $73 \pm 8$  歳と高齢で、呼吸機能では  $FEV_1$  は  $0.61 \pm 0.24L$ （対予測値  $29.7 \pm 10.7\%$ ）、 $FVC$  は  $1.26 \pm 0.69L$ （対予測値  $45.8 \pm 18.9\%$ ）と著しい障害を認めた。患者の QoL は、生理的指標よりむしろ、呼吸困難や心理状態（不安・抑うつ）と強い関係をもつこと、QoL 評価は、呼吸機能や血液ガス所見よりむしろ、NPPV 療法中の呼吸不全患者の生命予後と関係している可能性があり、重症度を評価していることが明らかとなった。

##### ③生体肝移植後非侵襲的陽圧換気（NPPV）装着後に再挿管となった因子の検討

肝移植後の呼吸器合併症発症患者の予後改善を目的として、非侵襲的換気療法（noninvasive ventilation: NIV）後の再挿管因子の検討をおこなったところ、術前に感染がありコントロールされたと考えられ手術が行われた事象、ABO 血液型不適合、術後 NIV 開始時の肺炎の存在が有意な再挿管の因子であることが明らかとなった。

##### ④iPS 細胞研究

肺の iPS 細胞研究は困難な領域であったが、iPS 細胞の肺胞上皮細胞への分化誘導は可能となり、現在京都大学において、その実用化に向けて分化誘導の効率化が実現されつつある。当班が担当の 7 疾患に対する「iPS 細胞を用いた病態の解析・新規薬剤の開発・再生医療の促進」に関しては、平成 23 年 12 月京都大学医学部附属病院に開設された「iPS 細胞診療開発部」が順調に稼働を始め、難治性呼吸器疾患についても、登録が開始されている。

## 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疫学調査は、

我が国の病態を明らかにし、難病対策にも有用な研究の基盤をなすものである。当研究班では、継続的に追跡調査も可能にするためのインターネットを用いた疫学調査システムの構築を行い、351例（74施設）の症例がすでに登録されており、その後も新規・追跡症例の登録を継続中である。本システムは、当班独自に作成されたものであり、研究成果に応じた調査項目の選択・変更が容易である利点をもつ反面、診療医への症例登録に対する協力に依存するため、症例収集の困難さがある。そこで、本年度には若年発症重症 COPD を重点疾患として調査を実施して研究を促進した。本調査でも、郵送法による症例数の調査依頼に対して、回答率は、病床に比例しており、200～300床の施設では、回答率40%未満であるのに対して、500床以上の施設では、60%を超える回答を得ていた。患者数から見ても全体の60%を超える患者が500床以上の医療機関に通院・入院中であり、難治性希少疾患の疫学調査の観点からは、呼吸器専門医の充実した大病院に受診している確率が高いと推察され、またこのような施設からは調査協力も得やすい環境にあると考えられた。

一方、LAM, PAH, CTEPH の特定3疾患については、新しい臨床調査個人票による疫学調査解析が可能となり、わが国における各疾患の病像が明らかとなった。臨床調査個人票による調査は、症例集積の面では利点があるものの、データ登録率が不十分なため全例調査には至っていない問題点もある。それぞれの疫学調査法の特徴を活かしつつ、今後も両方法を用いて継続していくことが重要と考えられる。

## 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・自然歴・予後

UMIN 登録システムを用いた全国的な若年発症重症 COPD 登録システムや、シンプルな地域連携パスを用いたアプローチをとることにより、今後ますます増加する COPD 患者に対して、患者、開業医、病院、研究機関の win-win-win-win の関

係を築くことが可能ではないかと考えられる。

診断率認知度向上のためには、IPAG より精度の高いスクリーニングツールを用いる事、またスパイロ実施施設をさらに増やすとともに、医師および一般の COPD 認識率をより高める努力を行うことがこれからの課題であると思われた。

### 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。

北海道コホートから血漿レプチン/アディポネクチン比の低値は、COPD 患者の1秒量経年低下に関連した。

わが国の COPD 患者を対象とした BODE index の有用性の検証では BMI のカットオフ値やスコアリングの妥当性を検討する必要性が示唆された。また、FFM は体重よりも有用な予後因子として注目されており、FFM を加味することによって、新たな多元的予後指標を開発できる可能性があると考えられた。

わが国における特徴を明らかにするために、今後さらに症例の集積が必要と考えられる。

また、LVRS を施行された患者の予後調査から、LVRS 後の1回拍出係数 (SI) が保たれている群の予後が良かったことが判明した。閉塞性障害の程度は COPD の予後に影響するが、多様性があり、それだけでは規定できないことが指摘されている。今回の研究においては閉塞性障害が強い群の中での検討で有ったため、閉塞性障害では予後に差が出なかったと考えられる。

肺高血圧に関しては、先行報告で低酸素血症を認めない COPD 36 例では、6MWD と min SpO<sub>2</sub> が平均肺動脈圧の独立した予測因子であったと報告した。今回の検討では、min SpO<sub>2</sub> のみが独立した予測因子であったが、低酸素血症を認めた症例も含めて行ったことや症例数を追加したためと考えられる。今後、MPAP が予後に与える影響・

特異的薬物治療の効果について検証していく必要があると考えられる。

さらに、肺線維症合併（CPFE）の重症肺高血圧症例においては予後が不良であり、肺血管床の減少のみならず肺動脈、静脈病変を伴っていることが分かったが、病理学的特徴や治療反応性などは不明な点が多く、今後のさらなる検討が必要である。COPD、IPF、CPFEの比較は今の重要な課題であるが、今回の検討では患者数が少なく今後の症例の集積が必要であると考えられた。

肺癌合併 COPD の検討では、肺癌の発見契機の違い（どちらが先に発見されたか）では、年齢、BMI、喫煙歴、気腫化の程度に差は認められなかった。肺癌から COPD を診断される症例では、有意に閉塞性換気障害の程度が重度であり、肺癌が発見された時には COPD が進行していることが考えられた。逆に、COPD として経過観察中に肺癌が指摘された症例においては、閉塞性換気障害の程度が軽度であるにも関わらず、肺癌病期の進行期で発見される症例が多く存在した。その理由として、COPD として経過を見ている患者に小細胞癌の発生が多く、肺癌が発見される際にすでに進行している症例が多く存在することが考えられた。

喘息死症例の病理組織では、好酸球、CD8 陽性 T 細胞、IL-18 タンパクの過剰発現が見られ、COPD との類似性が見られた。

喫煙曝露肺気腫モデルラットでは、石灰化度や結晶度の低下を認める一方で、炭酸塩含量の増加が認められた。これらの骨質の変化には腎不全モデルにおける骨質の変化とは異なる点が認められることから、肺気腫における骨病変は、他疾患で見られる骨病変とは異なる機序・病態である可能性もあり、今後さらなる検討が必要と考えられた。

脂質性メディエーター、転写コアクチベーター TAZ などのノックアウトマウスの解析から、炎症抑制治療の標的を明確にし、有効な治療法・治療薬の開発および実用化に寄与することが期待される。

SMP30-KO マウスを用いた研究で、miR-146a がタバコ煙曝露により誘導される炎症反応の比較的早期の時相に関与することが明らかとなった。このことは、本モデルにおける COPD 発症において、miR-146a の変動は結果ではなく原因となりうると考えられるためである。今後、miR-146a を投与することで、タバコ煙曝露による COPD 発症が予防されるかを検討することが必要と考えられる。

ヒト手術検体を用いた検討では、肺機能、内臓脂肪マクロファージと腹囲は関係が乏しかったが、BMI とは関係していた。肥満と肺機能低下はそれぞれ独立した CRP 増加因子と考えられているが、本研究でも両者とも内臓脂肪炎症と関係しており、両者の存在が内臓脂肪炎症をより増強し、CRP 上昇と関連しているのかもしれない。

今回、長時間作用性  $\beta 2$  刺激薬、吸入ステロイド薬および配合薬の 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。既報では長時間作用性  $\beta 2$  刺激薬のライノウイルス感染に伴う炎症性物質の気道上皮細胞からの放出に関しては抑制作用がないとの報告があり、また、ヒト気道上皮細胞を用いた研究において、ライノウイルスの放出に変化がないとの報告も最近なされている。細胞実験の結果の違いの原因は不明であるが、研究に使用した細胞が継代細胞でなく、初代培養細胞であったこと、および培養液の組成の違いが考えられる。

Cell line の培養実験及びラットを用いた in vivo 双方の成績より、喫煙刺激は気道粘膜の杯細胞増生を惹起させるとともに、気道上皮細胞におけるムチン遺伝子 MUC5AC の発現を亢進させ、気道分泌亢進の病態を引き起こす可能性が示唆された。また、このような気道リモデリングの形成には、EGFR のリン酸化が必須であることが明らかとなり、COPD における気道分泌亢進の予防あるいは治療に EGFR リン酸化抑制薬の有効性が推測された。

### 3. リンパ脈管筋腫症 (LAM) に関する研究

#### 1) 疫学調査研究

LAM は平成 21 年度に特定疾患に新規に認定されて、臨床調査個人票を用いた疫学研究が開始され、今年度には、更新症例の追跡調査をすることにより、呼吸機能の経年変化と病態との関係を検討することが可能となった。呼吸機能低下率や 1 年間の気胸発症率は、それぞれ、最近 1 年間の妊娠歴や腎血管筋脂肪腫などや、年齢、BMI、過去の気胸歴および胸膜癒着術と相関を認めたものの、あまり強い関連ではなく、病態との関連に関して今後さらなる検討を要すると考えられた。なお、臨床調査個人票のデータ登録には都道府県による登録率の差がみられ、平成 24 年度分では 53% 程度の登録と全例調査にはなっておらず、疫学調査にとって貴重なデータであるだけに個人票の適切な運用が望まれた。

#### 2) 患者支援

LAM 患者会との勉強会も 12 回を迎え、年々参加者も多くなっている。特に国内でもシロリムスによる医師主導治験が開始され、新規治療法に対する期待が高まってきている。今後、治療指針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

血清バイオマーカーに関する研究では、血清中 VEGF-D において、非喫煙者の女性で、典型的な HRCT 所見を認めた場合、血清中 VEGF-D > 800 pg/ml が LAM の診断的価値があることや、ホルモン療法前後では有意な変動はないもののシロリムス治療前後では有意な減少を認めることを明らかにした。

診断時年齢に関する検討では、診断時 50 歳以上の患者は、肺機能の経年的低下がより軽度であり、閉経の関与が推測され、LAM の多彩な臨床像が明らかとなった。

#### 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、LAM 患者に対して 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 相医師主導治験が立ち上げられた。平成 24 年 9 月 5 日より患者登録が開始され、63 例が服薬した。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 2 年間に亘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

LCH は全年齢で発症する稀少難病であるが、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。本研究により、小児科と共同して全国疫学調査を行い、我が国で初めて肺病変を中心とした全年齢の LCH の臨床像の実態について検討を行うことができた。LCH の罹患臓器は年齢によって異なり、これまでの報告では小児例の肺病変は少ないと思われていたが、今回の調査で、肺病変のある多くの小児例が登録された。10 年生存率は 89% と多くの患者の予後は比較的良好であるが、25% の患者は死亡、増悪、軽快増悪を繰り返し、7 名が死亡しており、特に肺病変を有する症例では、呼吸不全が死因に挙げられており、肺病変の対策が重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 に対して、平成 20 年度より班全体研究として、CPAP 導入 OHS 症例の縦断的疫学調査研究を立ち上げ、新規症例登録とともに追跡調査を継続して、多数例の多施設調査を実施したこと