

天堂大, 信州大, 京大, 近畿中央胸部疾患センター, 広島大, 福岡大の 9 施設から治験に熟練した医師を選び, 研究班を組織した。また, これらの施設とは, 別に 5 人の呼吸器内科医からなる安全性監視委員会が組織された。MILES 試験では主任研究者の下にプロジェクトマネージャーがおり, 各施設の試験をサポートするという体制であったが, 我が国の医師主導治験では, 実施施設の施設責任医師 9 人全員が治験運営を行う。しかし, 9 人は地理的にも離れており, 頻繁に会議を開くのは困難であるため, 5 人の委員からなる治験調整委員会に治験業務委嘱するという形をとった。さらに 5 人の調整委員は, 日常の治験業務を新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センターに設置する治験調整事務局に委嘱した。現在調整事務局では, 事務局長の下にプロジェクトマネージャーがおり, また, 専任事務 1 名, 事務補佐 1 名が治験業務に従事している。

## 研究方法

2012 年 4 月に厚生労働科学研究費難治性疾患等克服研究事業に我々が企画した医師主導治験が採択されると, 1 ヶ月以内にプロトコルを確定し, 5 月に新潟大学, 順天堂大学, 近畿中央胸部疾患センターの IRB に申請, 承認され, 6 月 29 日に PMDA に治験届を申請した。7 月にファイザー社からの治験薬供与・海外重篤有害事象情報の供与の契約が成立し, 8 月末に治験薬 4 万 5 千錠が輸入された。こうして 9 月 5 日から新潟, 近畿, 順天堂で患者登録が始まり, 次いで 10 月から北大, 信州大など 6 大学が登録を開始した。2012 年 12 月末までに目標症例数 65 例のうち, 63 例を登録し, 2013 年 6 月にデータロックし, 6 ヶ月中間総括報告書を作成, 2013 年 10 月 21 日に PMDA に対し, 薬事承認申請とともに提出した。順調にいけば, 2014 年 2 月に 12 ヶ月中間総括報告書を作成し, PMDA に提出, 2014 年 6 月に薬事承認が得られる見込みである。治験は薬事承認後も 2014 年 12 月まで続き, 最終報告書を 15 年

3 月に提出して終了する。

## 研究結果

解析対象症例: 2012 年 12 月 31 日まで同意した 71 例のうち, 63 例が治験薬を服薬した。治験薬投与開始 26 週までの観察を終了した最初の 50 例 (中止例を含む) を解析対象とした。ただし, 重篤な有害事象については, 全 63 例を対象にした。解析対象 50 例のうち 7 例は本薬投与を継続しており, 残りの 3 例は 26 週まで治験を中止した。その中止理由は, 患者による中止の申し出によるもの 2 例及び有害事象の発現によるもの 1 例であった。

有害事象の解析: 解析対象の (100.0 で有害事象が発現し, 全例で本薬の副作用が認められた。器官別で最も頻度の高かったのは胃腸障害 (98.0%), 皮膚・皮下組織障害 (56.0%), 感染症・寄生虫症 (52.0%), 呼吸器・胸郭・縦隔障害 (38.0%), 神経系障害 (36.0%) であった。胃腸障害は口内炎が 82.0%, 下痢が 28.0%, 悪心が 14.0%, 腹痛が 12.0%, 口唇炎が 12.0%, 嘔吐が 8.0% であった。さらに感染症および寄生虫症では鼻咽頭炎が 36.0%, 気管支炎が 14.0% であった。皮膚および皮下組織障害では痤瘡様皮膚炎と発疹がそれぞれ 20.0% と多く, 次に痤瘡が 18.0% であった。呼吸器, 胸郭および縦隔障害では上気道の炎症が最も多く 24.0%, 神経系障害では頭痛が最も多く 30.0% であった。Grade 4 以上の副作用はなかったが, Grade 3 (高度) は 6 例 (12.0%) あり, 口内炎, 腹痛, 小腸閉塞, 気管支炎 + 急性呼吸不全, 食欲減退, 肺障害であった。40 歳未満の患者では痤瘡様皮膚炎及び痤瘡 (33.3%, 28.6%) であり, 40 歳以上の患者と比較して 10% 以上の高率を示した。

臨床検査値異常は投与後 3 週以降に観察された。発現率が高かった副作用のうち, 本薬の用量に依存して発現率が増加あるいは増加する傾向にあったものは, 頭痛, 上気道の炎症, 口内炎, 鼻咽頭炎であった。また, 発現時の本薬の血中トラ

フ値と相関していたものは、下痢、腹痛、上気道の炎症、瘡瘍であった。

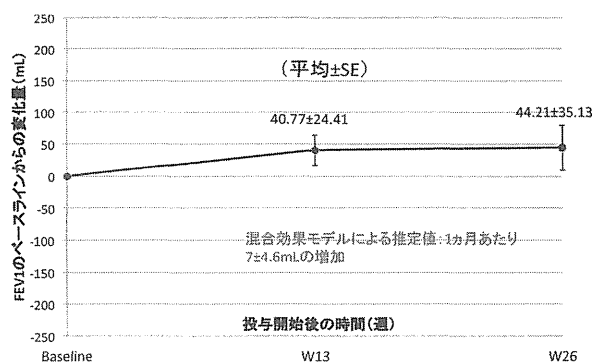
重篤有害事象は10例あった。内容は、肺炎、肋骨骨折+血胸、気管支炎+急性呼吸不全、腹痛、小腸閉塞、肺障害、肺障害、呼吸困難+胸痛、発熱+食欲減退+呼吸困難、急性腎盂腎炎であった。そのうち本薬との因果関係を否定できなかったものは8例で、急性腎盂腎炎、肋骨骨折+血胸を除くすべての事象であった。

なお、重篤な有害事象の集計対象は治験薬投与を受けた全症例(63例)とした。

有害事象として報告された臨床検査値異常(ベースライン→投与後値)は、脂質異常・血中コレステロール増加3例(LDLコレステロール値109→152mg/dL, 総コレステロール値169→242mg/dL, 血中コレステロール増加197→270mg/dL, 196→230mg/dL), 白血球数減少2例(4200→3300/ $\mu$ L, 5100→2900/ $\mu$ L), 血中ビリルビン増加1例(0.97→1.34mg/dL), 好中球数減少1例(1879.8→1012.5/ $\text{mm}^3$ ), 血小板数増加1例(46.7→65.9×10<sup>4</sup>/ $\mu$ L), 尿蛋白1例(-→±)であった。これらはすべて本薬投与との因果関係を否定できなかったが、臨床的に重要と考えられる検査値異常は認められなかった。有効性の解析: 26週までの肺一秒量の平均(±SE)の改善は7.0±4.6mL/月だった。その平均値の95%信頼区間は-2.1~16.2mL/月であり、下限値が許容限界(-5.3mL/月)を上回っていた。投与26週後の肺一秒量の変化率が0以上を示した患者は23例(60.5%)であり、15%以上改善した患者も5例(13.2%)認められた。

一方、26週までの努力性肺活量の平均(±SE)の傾きは-1.6±5.1mL/月で、傾き0に対して有意差は認められなかったが(P=0.7532), その平均値の95%信頼区間は-11.9~8.6mL/月であり、許容限界(-1.4mL/月)を跨いでいた。努力性肺活量の変化率が0以上を示した患者は22例(57.9%)認められた。

投与26週までの一秒量 FEV1(ml)のベースラインからの平均変化量の推移-平均4.4ml改善した

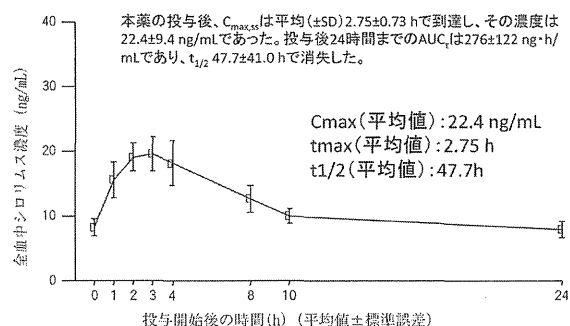


EuroQOL-VASにおけるQoLスコアの26週後の平均(±SE)変化量は6.4±3.0mm, その平均値の95%信頼区間は0.4~12.4mmであり、ベースラインからの有意な増加が認められた(P=0.0383)。FPI, EuroQOL-VAS/呼吸困難及びEuroQOL-VAS/疲労のスコアにはベースラインに比し有意な変化は認められなかった。

#### 薬物動態

10例の薬物動態調査の結果を下図に示す。 $C_{\text{max,ss}}$ は平均(±SD)2.75±0.73hで到達し、その濃度は22.4±9.4ng/mLであった。投与後24時間までのAUC<sub>τ</sub>は276±122 ng·h/mLであり、 $t_{1/2}$ 47.7±41.0hで消失した。

#### 薬物動態調査(n=10) シロリムス2mg内服後



#### 結 論

第1回中間解析(6ヵ月中間報告)の結果、日本人LAM患者に本薬を投与した際に認められた有

害事象は、先行する MILES 試験でみれたものと類似しており、本薬の 1 日量 1～4mg の 6 ヶ月間投与に対する日本人 LAM 患者の忍容性は良好であることが示唆された。ただし、重篤な有害事象として本薬との因果関係が疑われる薬剤性肺障害が 2 例に発現した。いずれも注意深い観察による早期発見により回復可能な程度であり、適切な対処により回復した。本薬を投与する際には薬剤性肺障害の発現に注意し、兆候が認められた場合にはすみやかに対処する必要があると考える。

以上より、本薬の 6 ヶ月間投与は日本人 LAM 患者における FEV<sub>1</sub> を安定させ、QoL を改善させることが確認された。今後、さらに長期投与時の経過を観察し、本薬の安全性及び有効性を追跡する必要がある。

(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、PMDA による修正を経て、各施設において IRB 申請し、12 年 7 月までに承認を得た。また、プロトコールと同意説明書は安全性監視委員会により審査修正を受けた。
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。

## 考 察

本研究は、患者会と呼吸不全班を中心とする 9 施設のスタッフ、及びノーベルファーマ社、ファ

イザー社が共同し、世界初のシロリムス投薬による LAM の薬事承認と長期安全性データの取得を目指す。こうして我々はとうとうシロリムスの薬事承認申請にこぎ着けることができたが、医師主導治験の制度がこうした難病に対する新薬承認のロールモデルになるのは、いかがなものか？国が国家薬を指定して官主導治験に持ち込むのが理想である。

一方では、稀少疾患の新薬開発には企業は極めて消極的である。その理由の一端に高額な治験がある。承認になった後の薬価から得られる収入に比べてこの高額な治験の費用は、割が合わないと考えるのは、ごく普通のことだ。オーファンドラッグについては、治験費用が高額にならないよう要求する調査項目を抑えるなど、PMDA も工夫が必要なのではないか？厚生労働省は、稀少疾患に対する新薬開発対策として既存の医薬品で適用拡大を取れば、薬価の引き下げを免れると強調している。しかし、今回のシロリムスのように、未承認薬で有効な薬剤は次から次へと出てきている。

治験届は医師ができるが、薬事承認申請は企業しかできないという制度は矛盾に満ちていないか？薬事承認申請をするのが企業だから、医師主導治験を始めようと患者と医師が力を合わせても、製薬企業が「いちおりた」と言えば、その時点でサドンデスに陥り、治験はストップしてしまうだろう。それゆえ、稀少疾患の新薬開発をめぐる現行の国の制度は、企業に対して何らの拘束力を持たないという点で、砂上の楼閣である。患者に利する公益性の前に企業の収益性が大きく立ちまわっている。一つ稀少疾患薬を発売すれば、優遇税制が受けられるとか、common disease の新薬とセットで承認するとか、方策はあると思うのに、現状では、企業に対応する厚労省にどのような薬を承認していくかというポリシーが欠けており、1 錠数千円もする分子標的薬が次々に承認され、血税が注がれている。

医療に対する哲学を政治家や官僚が国民に語り、新薬開発のポリシーを明確にすることこそ、

今やるべきことだと思う。

## 結 論

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相医師主導治験を実施中であり、2014年6月に薬事承認を得る予定である。

## 参考文献

1. Sullivan, E. J: Lymphangiomyomatosis: A review. *Chest* 114 : 1689-703, 1998
2. Gomez, M., J: Sampson, and V. Whittemore. The tuberous sclerosis complex, Third ed. Oxford University Press, Oxford, England, 1999
3. Johnson, S. R., and A. E. Tattersfield: Decline in lung function in lymphangiomyomatosis: relation to menopause and progesterone treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 160 : 628-33, 1999
4. Urban, T., R. Lazor, J. Lacronique, M. Murriss, S. Labruno, D. Valeyre, and J. F. Cordier: Pulmonary lymphangiomyomatosis. A study of 69 patients. Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies &quot; Orphelines&quot; Pulmonaires (GERM &quot; O &quot; P). *Medicine (Baltimore)* 78 : 321-37, 1999
5. Nine, J. S., S. A. Yousem, I. L. Paradis, R. Keenan, and B. P. Griffith: Lymphangiomyomatosis: Recurrence after lung transplantation. *J Heart Lung Trans* 13 : 714-719, 1994
6. Karbowniczek, M., A. Astrinidis, B. R. Balsara, J. R.

- Testa, J. H. Lium, T. V. Colby, F. X. McCormack, and E. P. Henske: Recurrent lymphangiomyomatosis after transplantation: genetic analyses reveal a metastatic mechanism. *Am J Respir Crit Care Med* 167 : 976-82, 2003
7. Bittmann, I., B. Rolf, G. Amann, and U. Lohrs: Recurrence of lymphangiomyomatosis after single lung transplantation: new insights into pathogenesis. *Hum Pathol* 34 : 95-82, 2003
8. O'Brien, J. D., J. H. Lium, J. F. Parosa, B. R. Deyoung, M. R. Wick, and E. P: recurrence in the allograft after single lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 151 : 2033-6, 1995
- Trulock: Lymphangiomyomatosis
9. Bittmann, I., T. B. Dose, C. Muller, Dienemann, and C. Vogelmeir: Lymphangiomyomatosis: recurrence after single lung transplantations. *Hum Pathol* 26: 1420-1423, 1997
10. Bissler, J. J., and J. C. Kingswood: Renal Angiomyolipomata. *Kidney Int.* 66 : 924-34, 2004
11. Bernstein, S. M., J. D. Newell Jr., D. Adamczyk, R. Mortensen, T. E. King Jr., and D. A. Lynch: How common are renal angiomyolipomas in patients with pulmonary lymphangiomyomatosis? *Am J Respir Crit Care Med* 152 : 2138-43, 1995
12. Hayashida M, Seyama K, Inoue Y, Fujimoto K, Kubo K: Respiratory Failure Research Group of the Japanese Ministry of Health, Labor, and Welfare Respiriology. The epidemiology of lymphangiomyomatosis in Japan: a nationwide cross-sectional study of presenting features and prognostic factors. 2007 Jul ; 12 (4) : 523-30

# 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）

井上 義一<sup>1</sup>, 石井 榮一<sup>2</sup>, 森本 哲<sup>3</sup>, 平家 俊男<sup>4</sup>

陳 和夫<sup>5</sup>, 平井 豊博<sup>6</sup>, 三嶋 理晃<sup>6</sup>

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業呼吸不全に関する調査研究班

国立病院機構近畿中央胸部疾患センター<sup>1</sup>, 愛媛大学医学系研究科小児医学<sup>2</sup>

自治医科大学とちぎ子ども医療センター<sup>3</sup>, 京都大学大学院医学研究科発達小児科学<sup>4</sup>

同 呼吸管理睡眠制御学<sup>5</sup>, 呼吸器内科学<sup>6</sup>

## 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。本研究は、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業呼吸不全に関する調査研究班と小児血液学会 HLH/LCH 委員会との共同調査として、我が国で初めて、呼吸器科、小児科の協力の下、肺病変を中心とした LCH について、全年齢を対照に調査を行ったものである。我が国での実体が明らかになるとともに、今後の診断基準改定、LCH 対策の基礎資料となる。

## 対象と方法

H23 年度までに、呼吸器科（内科）、小児科共通結果の調査表を作成し、医学情報大学病院医療情報ネットワーク（UMIN）を用い、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。一部症例の登録は、紙面による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 患者について、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。本稿の報告は H25 年度 12 月時点での解析結果である。LCH の診断は呼吸不全班による診断基準に従った。

## 結果

### （1）性別、年齢、病型

合計で 87 名（男性 53 名、女性 34 名）が登録された（表 1）。症状発現年齢、診断時年齢 {中央値（最小-最大）} は 28（0-67）歳、29（0-71）歳であった。診断時から採集観察までの期間は 4（0-35）年であった。内訳は病型別で、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。それぞれの患者数と診断時年齢は SS 型 4 名、3（2-28）歳、SM 型 54 名、36（0-71）歳、MM 型 29 名 9（0-61）歳であった。

72 名の患者は発症時から肺病変があり、5 名は発症時には肺病変がなかったが、経過を通じて肺病変が認められた。合計 77 名に肺病変が認められたが、肺病変を有さない患者 10 名も登録されていた。肺病変の有無別の患者背景を表 2 に示す。肺病変のあり患者は、肺病変のない患者に比べて男性に有意に多く、診断時年齢、発祥時年齢は有意に高く、喫煙歴をより認めた。肺病変のある患者では骨病変はより少なかった。また、発症時肺

表 1. 呼吸器科、小児科からの登録患者

	n	Male/ Female	喫煙歴* NS/ES/CS/UK	病型* SS/SM/MM
呼吸器科	64	42/22	1/26/37/0	7/45/12
小児科	23	11/12	21/0/1/1	3/3/17

\*p<0.001

表 2. 各病型別患者背景

	SS	SM	MM	p
n	4	54	29	
性別 (女性/男性)	2/2	21/33	11/18	0.899
年齢 (歳)	3 (2-28)	36 (0-71)	9 (0-61)	<0.0001
喫煙歴 CS/ES/NS/unknown	0/1/3/0	33/17/4/0	5/8/15/1	0.0004
粉じん吸入歴	0	5	3	
家族歴	0	2	0	
健診発見例	0	20	2	
外科的肺生検例	0	5	2	

病変を認めなかったが経過中に肺病変を認めた患者ではそうでない患者に比べて、有意に年齢が若く、喫煙歴も少ない。皮膚病編、肝臓病変を発症時から認めていた。

本報告書では「肺病変を伴った LCH」と明記しない部分は 87 名の解析結果を示す。

(2) 喫煙状況

診断時に現喫煙車 38 名 (44%), 既喫煙車 26 名 (30%), 非喫煙者 22 名 (25%), 不明 1 名 (1%) であった, 禁煙は 46 名禁煙後の再喫煙は 14 名, 受動喫煙が明らかであった患者は 10 名であった。

(3) 発症形態と発見動機。

急性発症 23 名 (26%), 亜急性発症 15 名 (17%),

表 3. 発症時肺病変の有無による患者背景 1

	肺病変なし	肺病変あり	P 値
n	10	77	
性別 女性/男性	7/3	27/50	0.035
発症時年齢 (才) Median (min-max)	3 (1-38)	30 (0-67)	0.006
診断時年齢 (才)	3 (2-38)	31 (0-71)	0.005
喫煙歴 NS/ES/CS/UK	7/2/0/1	15/24/38/0	0.0001
病型 SS/SM/MM	4/2/4	0/52/25	<0.001
気胸 (あり/なし)	0/10	20/57	0.066
骨病変 (あり/なし)	8/2	15/62	0.0001
皮膚 (あり/なし)	7/3	57/20	0.676
脳下垂体 (あり/なし)	8/2	67/10	0.564
リンパ節 (あり/なし)	0/10	9/68	0.127
肝臓 (あり/なし)	0/10	6/71	0.217
脾臓 (あり/なし)	0/10	4/73	0.317
腎臓 (あり/なし)	0/10	3/74	0.388

表 4. 発症時肺病変の有無による患者背景 2

	肺病変なし	肺病変あり	P 値
n	10	77	
胸腺 (あり/なし)	0/10	3/74	0.388
眼窩病変 (あり/なし)	0/10	2/75	NS
口腔内, 歯肉 (あり/なし)	0/10	2/75	NS
中耳 (あり/なし)	0/10	1/76	NS
腭 (あり/なし)	0/10	1/76	NS
甲状腺 (あり/なし)	0/10	1/76	NS
骨髄 (あり/なし)	0/10	1/76	NS
脊髄 (あり/なし)	0/10	1/76	NS
乳腺 (あり/なし)	0/10	1/76	NS

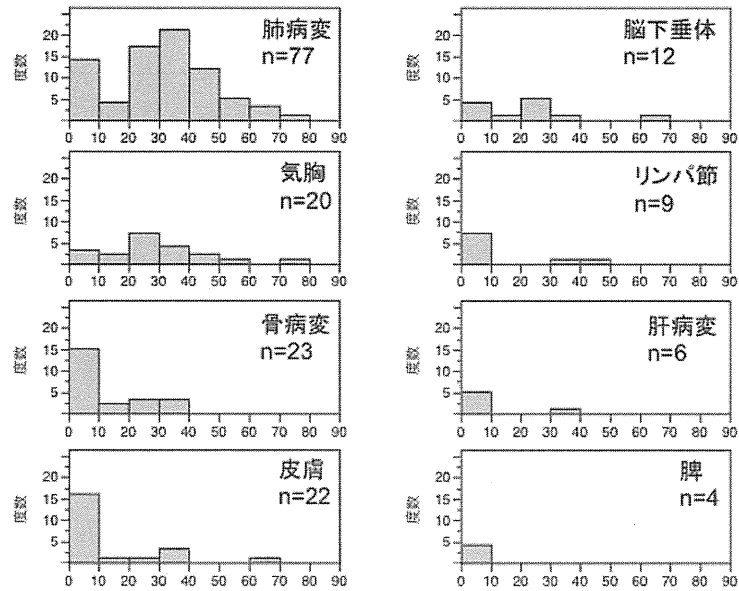


図 1. 各臓器病変の年齢分布 1

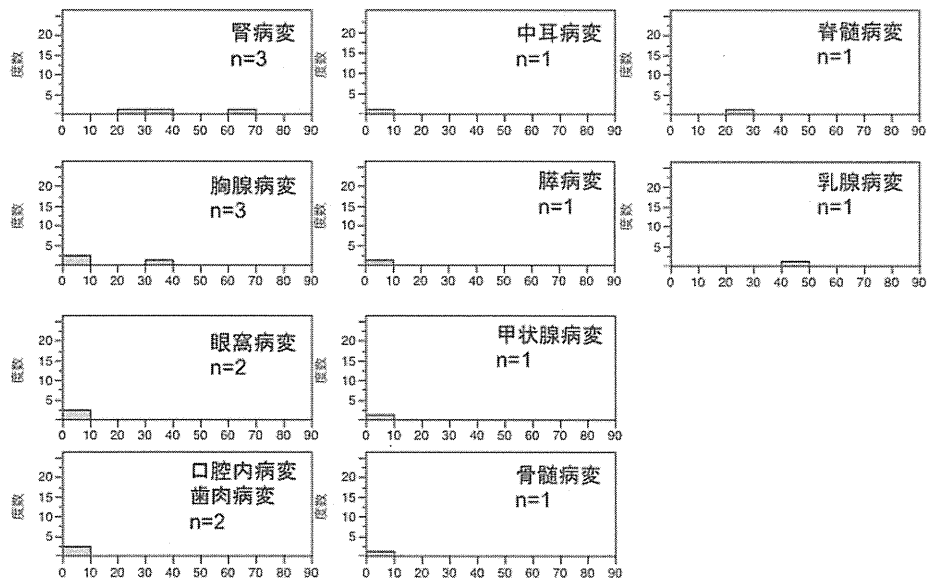


図 2. 各臓器病変の年齢分布 2

慢性発症 27 名 (31%) 不明 22 名 (25%) であつた。検診発見 22 名 (25%), 症状受診 59 名 (68%), 他疾患精査 6 名 (7%)。

(4) 診断時症状

無症状は 11 名 (13%) であつた。乾性咳嗽 31 名 (36%), 労作時呼吸困難 18 名 (21%), 皮疹 16 名 (18%), 胸痛 13 名 (15%), 発熱 12 名 (14%), 骨痛 8 名 (9%), 多飲 8 名 (9%), 全身倦怠感 6 名 (7%), 頻呼吸 5 名 (6%), 食欲不振 5 名 (6%),

湿性咳嗽 4 名 (5%), 喘鳴 4 名 (5%), 体重減少 4 名 (5%), 腫表在リンパ節腫脹 4 名 (5%), 癩触知 4 名 (5%), 咯痰 2 名 (2%), 耳漏 1 名 (1%), 骨折 1 名 (1%), 成長障害 2 名 (2%), 嘔吐 1 名 (1%), 下痢 1 名 (1%), 癲癇 1 名 (1%), 頭痛 1 名 (1%), 跛行 1 名 (1%), 排尿障害 1 名 (1%), 頸部痛 1 名 (1%), 右頬の腫張 1 名 (1%), 悪寒 1 名 (1%)。労作時呼吸困難の程度は MRC で 1/2/3/4 は 9 名, 5 名, 2 名, 2 名であつた。

(5) 診断時理学所見

皮疹 16 名 (18%), 肺のラ音 6 名 (7%), 表在リンパ節腫大 6 名 (7%), 皮下腫瘤 5 名 (6%), 肝腫大 4 名 (5%), 脾腫 4 名 (4%), 下腿浮腫 2 名 (2%), チアノーゼ 1 名 (1%), ばち指 1 名 (1%), 眼瞼黄色腫 1 名 (1%), 甲状腺腫大 1 名 (1%), 頰脈 1 名 (1%), 多呼吸 1 名 (1%)。

(6) 検査所見

赤沈は 36 名で記載があり 15 (3-115) mm/1 時間であった。CRP は 76 名で記載あり 0.6 (0.01-12.4) mg/dL であった。白血球数 8300 (4180-27000)/ $\mu$ L, LDH 191 (111-648), 可溶性 IL-2 レセプター 556 (217-9640) U/ml, KL-6 265 (128-940) U/ml, 動脈血液ガス PaO<sub>2</sub> 90 (42-127) Torr, PaCO<sub>2</sub> 41 (28-49) Torr, 呼吸機能検査 VC 3.55 (1.3-4.9) L, FVC 3.6 (1.3-5.0) L, FEV<sub>1</sub>/FVC 78 (48-95) %, %DL<sub>co</sub> 67 (36-100) %。気管支肺胞洗浄液: マクロファージ 86 (24-97) %, リンパ球 8 (1.5-39.7) %, 好中球 1.8 (0-55.5) %, 好酸球 1.4 (0-32.9) %, 好塩基球 0 % (0-0.4) %, CD4/8 1.1 (0-15.9), CD1a 0.3 (0-12.4) %。

(7) 確定診断は以下の方法で生検を行い, 画像所見 (CT) と組み合わせて診断されていた (重複有り)。外科的肺生検, 胸腔鏡検査による肺生検は 37 名 (43%), 経気管支肺生検 15 名 (17%), 気管支肺胞洗浄 11 名 (13%), CT ガイド下肺生検 1 名, 骨生検 9 名 (10%), 皮膚生検 16 名 (18%), 外耳道腫瘤生検 1 名 (1%), リンパ節生検 3 名 (3%), 前縦隔腫瘤胸腺生検 1 名 (1%), トルコ鞍上部腫瘤摘出 1 名 (1%), 右後頭部腫瘤生検 1 名 (1%), 脊髄生検 1 名 (1%)。

(8) 治療

SS 型 4 例中の 3 例 (75%) にステロイド, 2 名 (50%) に化学療法, 3 名 (75%) は外科的切除が行われていた (重複あり)。SM 型 54 名のうち 39 名 (72%) で禁煙が行われ 27 名 (50%, 禁煙実施者の 69%) に効果を認めた。7 名 (13%) にステロイド, 3 名 (6%) に化学療法が行われていた。5 名 (9%) に長期酸素療法が実施された。

表 5. 各病型別治療の内容

	SS	SM	MM
n	4	54	29
禁煙	0	39	9
禁煙の効果	0	27	5
ステロイド	3	7	13
化学療法	2	3	14
長期酸素療法	0	5	2
胸膜癒着術	0	3	1
気胸外科治療	0	6	1
外科的腫瘍切除	3	0	2
肺移植登録	0	0	0

MM 型 29 例の 9 名 (31%) に禁煙が実施され 5 名 (17%, 禁煙実施者の 56%) に効果有り。MM 型の 13 名にステロイド, 14 名に化学療法が行われた。肺移植登録者はいなかった。

(9) 転帰, 予後

SS 型に死亡例, 増悪例はなく予後良好であった。SM 型の 2 名 (3.7%) が再発軽快を繰り返し, 9 例 (17%) が増悪し, 4 名 (7.4%) が死亡し, SM 型の 28% は予後不良 (再発軽快繰り返す, 増悪, 死亡) であった。MM 型では 2 名 (6.9%) が再発軽快を繰り返し, 1 名 (3.4%) 増悪, 3 名 (10.3%) 死亡していた。MM 型の 21% は予後不良 (再発軽快繰り返す, 増悪, 死亡) であった (表 6)。

全患者の解析で症状発現, 診断時からの 10 年生存はそれぞれ 91.0% %, 89.9% であった (図 3)。

発症年齢別の予後曲線の解析では, 20 歳未満 (非成人) と 20 歳以上 (成人) で有意差を認めなかった (図 4)。

死亡 7 名の死因を含めた詳細を表 7 に示す。死

表 6. 各病型別予後

	SS	SM	MM
n	4	54	29
自然寛解	0	2	1
治癒	1	3	7
軽快	3	16	5
不変	0	16	9
再発軽快繰り返す	1	2	2
増悪	0	9	1
死亡	0	4	3



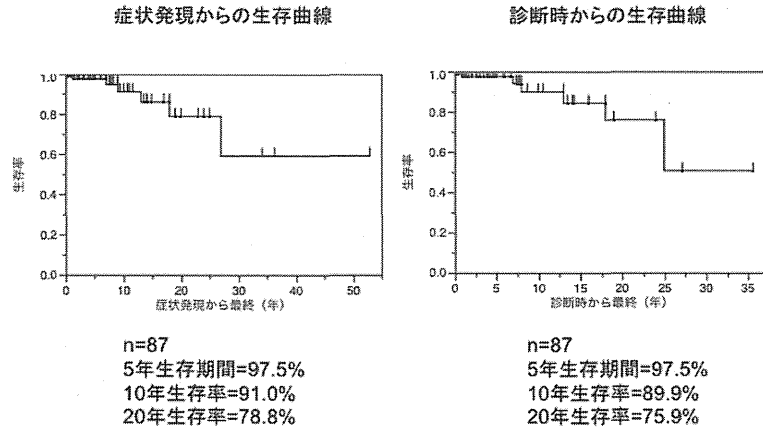


図 3. 発症時（左），診断時（右）からの生存曲線（全対象者）

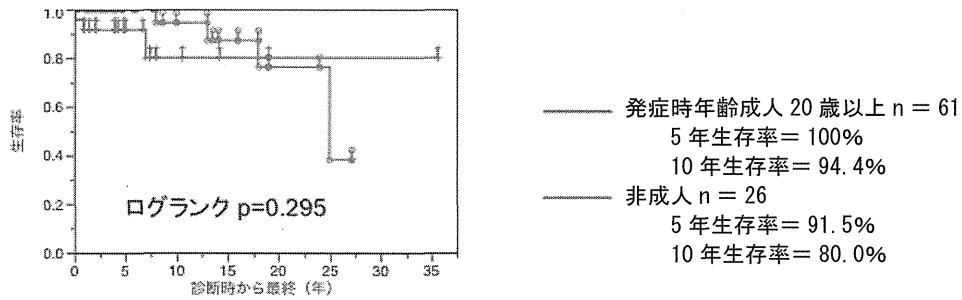


図 4. 発症年齢別の予後曲線

表 7. 死亡例と死因

	性別	症状発現時年齢	診断時年齢	死亡時年齢	病型	喫煙歴	病変部位	合併症	治療	死因
1	男	3M	7M	1Y6M	MM	NS	肺, 皮膚 (全身), 肝臓, 脾臓, 骨髄	汎血球減少症	多剤併用化療, 臍帯血移植	腫瘍病変増大, 化療合併症
2	男	2Y	2Y	9Y	MM	NS	肺, 皮膚 (頭部, 鼻, 背中, 腹部), 気胸, 骨 (上顎骨, 蝶形骨), リンパ節 (単径, 腋下, 頸部), 肝臓, 眼窩腫瘍	中枢神経障害, 小脳失調	多剤併用化療	呼吸不全, 腫瘍病変増大
3	男	9Y	9Y	10Y	MM	NS	肺, 皮膚 (体幹, 四肢)	急性リンパ性白血病 (Tcell), 肺高血圧症	ステロイド, 化療	呼吸不全, ARDS
4	男	33Y	35Y	60Y	SM	CS	肺	原発性肺癌	禁煙	原発性肺癌
5	男	45Y	46Y	54Y	SM	CS	肺		HOT	呼吸不全
6	男	47Y	47Y	65Y	SM	ES	肺	DIP, emphysema, 脾臓破裂 (交通事故)		呼吸不全, 肺炎
7	男	67Y	67Y	80Y	SM	CS	肺	脳血管障害	ステロイド	呼吸不全, 脳血管障害

亡例は全例男性であり、非成人例3名はMM型、成人例4名はSM型で肺病変のみの患者であった。MM型も全例肺病変を認めた。非成人例MM型の1名は腫瘍増大、化学療法合併症で死亡していた。成人MM型の1名は原発性肺癌を発症していたが、残りの5名の死因に呼吸不全が挙げられていた。

## 考察と結論

今回我が国で初めて小児科領域と成人領域合同で肺病変を主体としたLCHの合同調査を行った。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、肺病変に特化した調査であるものの、多くの小児例が登録された。

10年生存率は89%と多くの患者は予後良好である。しかしながら、25%の患者は死亡、増悪、軽快増悪を繰り返し、7名が死亡していた。肺病変を有する例では、小児例を含め呼吸不全が死因に挙げられており、肺病変の対策は重要である。

小児例（非成人例）と成人例で予後に差を認めなかったが、小児例では5歳以降の死亡例はない一方成人例では連続的に死亡患者が発生していた。

本調査を参考に今後、以下の点を検討する必要がある。

- 1) 診断基準の見直し
- 2) ガイドライン、指針の作成：成人MMタイプの治療方針。
- 3) 難病としての確認と、特定疾患への提言。
- 4) 他の喫煙関連肺疾患との関連と位置づけ。
- 5) 小児科グループとの連携を継続。
- 6) 国際的整合性の確立。

小児例の患者では10歳以下（特に5歳以下）、成人では30歳代に発症のピークがあった。成人例で肺病変のある患者はより高齢で、男性に多く、喫煙歴をみとめた。成人、肺病変を認める症例でも肺外病変を認める事があり、小児例で非喫煙者、非受動喫煙者でも肺病変を認めることがある。

小児例、肺外病変患者ではステロイド、化学療法が行われることが多く、成人肺病変例では禁煙が実施されていた。

肺外病変も他の臓器病変と同様に年齢依存性である。腫瘍性と言われている小児例と喫煙関連肺疾患と言われている成人例の間にはオーバーラップが見られ、明確に区別する事は出来ないものの、治療、管理方法に差があり、年齢に応じたりスク対策、総合的な対策が必要であろう。

他の喫煙関連肺疾患（剥離性間質性肺炎、呼吸細気管支炎を伴う間質性肺疾患）は特発性間質性肺炎に含まれている。腫瘍性の側面を持つ全身疾患であるリンパ脈管筋腫症、結節性硬化症についても肺病変は年齢依存性である。これらの疾患が難病、特定疾患である事から、LCHは稀少難病としての対策は必要である。

## 謝辞

アンケートにご協力いただいた以下の御施設に深謝いたします（順不同）。

香川大学医学部附属病院、徳島大学病院、慶應義塾大学病院、慶應義塾大学病院呼吸器内科、産業医科大学呼吸器内科、名古屋第一赤十字病院、宮崎県立日南病院、宮城県立がんセンター、兵庫医科大学呼吸器・RCU科

回生病院呼吸器内科、金沢社会保険病院呼吸器内科、筑波大学附属病院呼吸器内科、NHO茨城東病院呼吸器内科、北海道大学病院第一内科、北海道大学、東京女子医科大学、東海大学、順天堂大学、秋田大学、山形大学、大阪市立大学、大阪市立総合医療センター、NHO近畿中央胸部疾患センター、NHO沖縄病院、長野赤十字病院、NHO姫路医療センター、篠ノ井総合病院、済生会二日市病院、多摩総合医療センター呼吸器内科、栃木県済生会宇都宮病院呼吸器内科、島根大学医学部附属病院呼吸器・化学療法内科、山梨大学医学部附属病院循環器・呼吸器内科、北海道大学医学部小児科、石川県立中央病院小児内科、鹿児島県立大島病院小児科、富山市民病院小児科、十全総合

病院小児科，埼玉医科大学総合医療センター小児科，慈恵医科大学附属病院小児科，静岡赤十字病院小児科，愛媛大学医学部附属病院小児科，岐阜市民病院小児血液センター，近畿大学医学部小児科，東北大学病院小児科，広島大学小児科，名古屋市立大学小児科，帝京大学，三重大学，松下記念病院，国立成育医療センター。

#### 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，2012 : 312-7, 金芳堂，2012/07/25
6. 杉本親寿，井上義一：ランゲルハンス細胞組織球症と喫煙. *呼吸器内科*，2012 ; 22 (3) :193-8
7. 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
8. 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<sup>1</sup>, 原田 有香<sup>2</sup>

京都大学大学院医学研究科呼吸管理睡眠制御学<sup>1</sup>, 関西電力病院呼吸器内科<sup>2</sup>

研究者名 (研究協力施設名): 櫻井 滋 (岩手医科大学), 木澤哲也 (八戸赤十字病院)

櫻井伴子 (もりおか静眠堂医院), 佐藤 誠 (筑波大学), 巽 浩一郎 (千葉大学)

赤柴恒人 (日本大学), 久保恵嗣 (信州大学), 榎原博樹 (藤田保健衛生大学)

木村 弘 (奈良県立医科大学), 大井元晴 (大阪回生病院), 名嘉村 博 (名嘉村クリニック)

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, 高度肥満に高二酸化炭素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。

また, 最近の OHS の定義の中には  $\text{PaCO}_2$  45 mmHg 以上以外に  $\text{PaO}_2 < 70 \text{ mmHg}$  が加えられていることが多い。本年度, 我々は  $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$  の患者群 162 名において  $\text{PaCO}_2$  を規定する因子を調べた所, Waist circumference,  $\text{PaO}_2$ , 4% ODI, %DLco/VA が独立した規定因子となっていた (表 1)。 $\text{PaO}_2$ , 4% ODI, %DLco/VA は血液ガスに影響を与えるパラメータなので, OHS の定義の中に  $\text{PaO}_2 < 70 \text{ mmHg}$  を入れる妥当性が得られた。

本研究班の資料収集の結果と国際的な環境から OHS の診断基準は下記のように決定した。

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 ( $\text{PaCO}_2 \geq 45 \text{ mmHg}$ ) (但し, 血液ガス採血は原則臥位にて行う。)

又は

2'. 慢性の高二酸化炭素血症と低酸素血症 ( $\text{PaCO}_2 \geq 45 \text{ mmHg}$  且つ  $\text{PaO}_2 < 70 \text{ mmHg}$ ) (但し, 血液ガス採血は原則臥位にて行う。) として

上記の 1+2 を OHS, 1+2' を OHS 血症低酸素ありと診断する。

本研究から  $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$  の受診患者における  $\text{PaCO}_2 \geq 45 \text{ mmHg}$  の者 13.0% あり, 本研究班と厚生労働省 健康局総務課生活習慣病対策室 平成 23 年国民健康・栄養調査結果の概要の資料に基づくと 15 歳以上の日本人: 1 億 1028 万人中,  $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ : 3.9% (約 430 万人) となるので, OHS は 56 万人, OHS 低酸素血症ありは 24 万人

表 1.  $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$  患者が  $\text{PaCO}_2$  の規定因子

	$\beta$	r	$R^2$ (%)
Age	—	—	—
BMI	—	—	—
Waist circumference	0.19	0.25	4.9
$\text{PaO}_2$	-0.25	-0.31	7.7
4% ODI	0.22	0.41	8.9
<90 (TST) %	—	—	—
%VC	—	—	—
%DLco/VA	0.24	0.35	8.3
WBC	—	—	—
Hb	0.17	0.29	4.9
Cumulative $R^2$			34.6

と考えられた。BMI  $\geq 35\text{kg/m}^2$ :0.5%(約55万人)であり、OHSは22.9%であり、12.6万人、OHS低酸素血症は6.9万人と考えられた。

なお、BMI  $30\text{kg/m}^2$ 以上では94.5%がOSAであり、58.7%が重症OSAであった

# 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

笠原 靖紀<sup>1</sup>, 田邊 信宏<sup>1</sup>, 巽 浩一郎<sup>1</sup>, 三嶋 理晃<sup>2</sup>

千葉大学呼吸器内科<sup>1</sup>, 京都大学呼吸器内科<sup>2</sup>

## 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、臨床分類を記入するようになった。

近年、肺動脈性肺高血圧症に対して新たな治療薬が適応となり治療の選択肢が増えてきている。今回、2012年に送付された個人票の記載内容から、PAH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。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<sup>1-4)</sup>と比較することにより、その推移も検討した。

## 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25年9月末時点で回収できた2012年度の個人票1417例のうちで重複した40例をのぞくと1377例を対象とした。秋田、新潟、岐阜、滋賀、徳島、福岡、佐賀、長崎からのデータは未着であり、全体の69.9%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1417例、旧様式31例）。臨床分類や治療に関する内容などは、新様式の個人票にしか記載項目がないので、今回は新様式に限定して解析を行った。

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、2011年度に行った調査成績と比較検討した。また、2012年の人口統計を用い、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23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1969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23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15.6人となり、平成10年から一貫して増加していた。

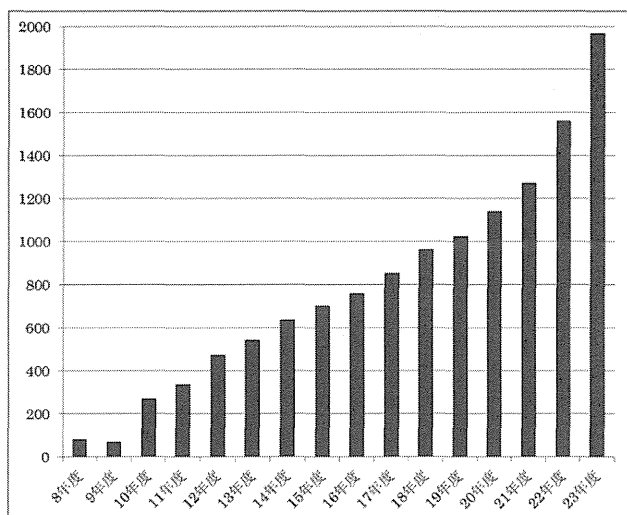


図1. 肺動脈性肺高血圧症交付件数

平成23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）、鳥取県が27.7人と最も高値であり、次が鹿児島県の24.3人、奈良県23.9人とつづいた。一方、高知県が9.3人と最も低値であり、愛知県9.6人、大分県とつづいた。2011年には都道府県により有病率に最大7.9倍以上の差が見られたが、今回は3倍とその差が縮まってきていた。

平均年齢は53.0 ± 19.4歳であり、18歳未満の小児例は36例（2.6%）であった。逆に65歳以上の高齢者は458例（33.3%）であり、約1/3が高齢者であった。これらは2004、2006、2011年

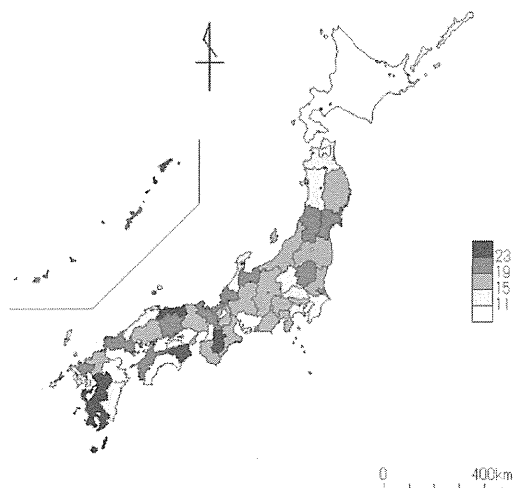


図2. 都道府県による有病率の地域差

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、50.9 ± 19.1歳であり、当時より7.0歳、4.9歳、2.1歳と確実に高齢化してきていた。年齢分布としても2011年のときは50歳代にピークが見られたが、今回の調査では70歳代にピークがあった（図3）。男女比は以前と同様に全体では1:2.17と女性優位の発症を示した。

肺動脈性肺高血圧症の臨床分類では（表1）、特発性または遺伝性PAHが860例（66.6%）、先天性シャント性心疾患に伴うPAHが211例（16.3%）、膠原病に伴うPAHが143例（11.1%）、門脈圧亢進症に伴うPAHが62例（4.8%）、肺静脈閉塞性疾患または肺毛細血管腫症が11例（0.85%）、HIV感染に伴うPAHが2例（0.15%）、薬剤/毒物に伴う肺動脈性肺高血圧症が2例（0.15%）であった。新生児遷延性肺高血圧症はいなかった。前回の調査より膠原病に伴うPAHがやや増えてきていたが、ほぼ2010年と同様の結果であった。

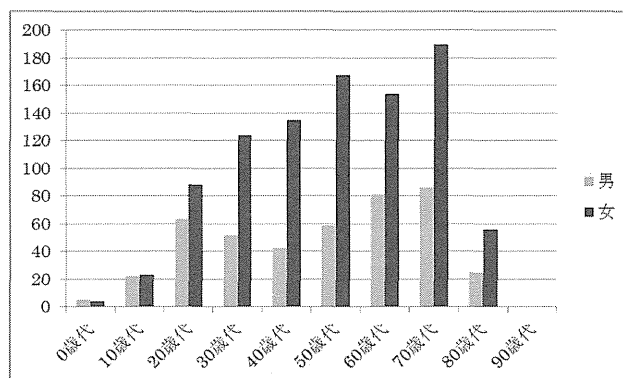


図3. 男女別年齢分布

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 PAH	860	66.6%
②膠原病に伴う PAH	143	11.1%
③先天性シャント性心疾患に伴う PAH	211	16.3%
④門脈圧亢進症に伴う PAH	62	4.8%
⑤ HIV 感染に伴う PAH	2	0.15%
⑥薬剤/毒物に伴う PAH	2	0.15%
⑦肺静脈閉塞性疾患, 肺毛細血管腫症	11	0.85%
⑧新生児遷延性肺高血圧症	0	0%

特発性または遺伝性 PAH の有病率は、PAH 全体 1969 例（2012 年）のうち 66.6%と推定して計算し、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 93 例（7.1%）、II 度 637 例（48.4%）、III 度 493 例（37.4%）、IV 度 94 例（7.1%）と II、III 度が大半をしめた。日常生活は、正常 12.0%、やや不自由であるが独力で可能 63.5%、制限があり部分介助 22.5%、全面介助 2.0%であった。

主な臨床症状としては、息切れあり 92.2%、易疲労感あり 91.3%と高率に認められ、失神は 9.2%と低率であった。

胸部 X 線写真上での有所見としては、左第 II 弓の突出（71.6%）が最も多く、次が右肺動脈下行枝拡大（70.6%）であった。また心電図上の有所見では、右軸偏位が 37.9%、胸部誘導 V1（50.3%）および V5 での右室肥大所見が 36.7%、肺性 P が 33.1%の症例で認められていた。

血行動態は右心カテーテル検査の記載がある新規例のみで解析した（表 2）。肺動脈圧平均圧  $43.0 \pm 14.0$  mmHg、心拍出量  $4.1 \pm 1.6$  l/min/m<sup>2</sup>、肺血管抵抗  $779 \pm 535$  dyn sec/cm<sup>5</sup> あった。

次に治療についての現況を調べた。肺移植をうけた症例が 25 例あった。酸素療法をおこなっているものは 61.9%であった。

PGI<sub>2</sub> 持続静注投与（エポプロステノール）を受けている者が 176 名（14.6%）おり、その頻度は 2010 年とほぼ同様であった。

経口製剤で治療されている者は増加していた。エンドセリン拮抗薬を使用している例が最も多

く 782 例あり、次いでホスホジエステラーゼ 5 抑制薬 675 例であった。ベラプロストを使用している例も 554 例あった。単剤ではエンドセリン拮抗薬 161 例、ベラプロスト製剤 135 例、ホスホジエステラーゼ 5 抑制薬 121 例であった（図 4）。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 166 例、ベラプロスト+エンドセリン拮抗薬 135 例、ベラプロスト+ホスホジエステラーゼ 5 抑制薬 69 例、この 3 剤の併用例が 200 例あった。経口薬のみでは、単剤使用が 42%、2 剤併用が 38%、3 剤併用が 20%であった。

特発性または遺伝性 PAH のみで経口製剤の使用状況を調べたが、PAH 全体とほぼ同様であった（図 5）。

主治医が判定する治療効果の評価では（図 6）、PGI<sub>2</sub> 持続静注療法が著効 40.7%、著効+効果あり 89.2%と著効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 17.4%、著効+効果あり 87.0%、ホスホジエステラーゼ 5 抑制薬が著効 14.5%、著効+効果あり 88.8%、と効果があった。ベラプロスト製剤は著効 6.8%、著効+効果あり 77.7%、とやや著効例が少なかった。

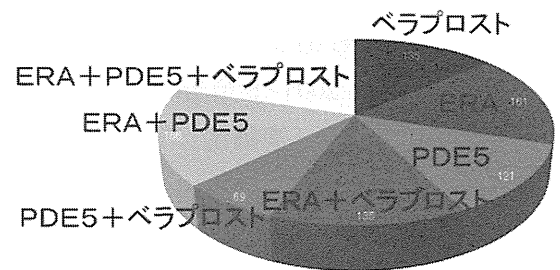


図 4. PAH の肺血管拡張療法の現況（経口薬）

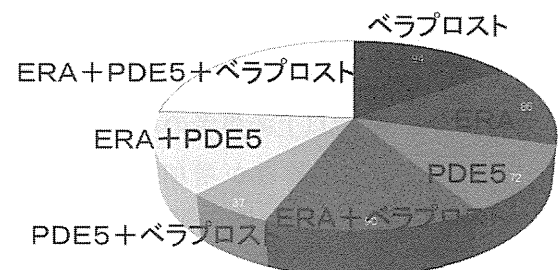


図 5. 特発性 PAH の肺血管拡張療法の現況（経口薬）

表 2. 血行動態

肺動脈圧（収縮期）	$68.5 \pm 21.4$ mmHg
（拡張期）	$27.6 \pm 11.4$ mmHg
（平均）	$43.0 \pm 14.0$ mmHg
肺動脈楔入圧	$10.4 \pm 5.6$ mmHg
心拍出量	$4.1 \pm 1.6$ mmHg
右房圧	$7.8 \pm 5.1$ l/min/m <sup>2</sup>
肺血管抵抗	$779 \pm 535$ dyn sec/cm <sup>5</sup>
心拍数	$77 \pm 14$ 拍/分



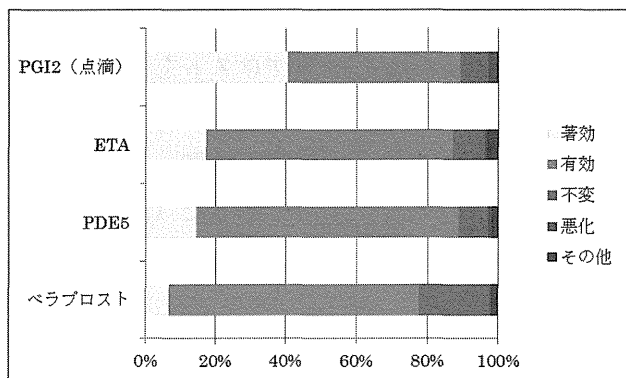


図 6. 治療効果の評価

## 考 察

今回の 2012 年の時点での調査では PAH 患者の平均年齢は  $53.0 \pm 19.4$  歳であり、2 年前に行った調査より 2.1 歳ほど高齢化していた。6 年前より 4.9 歳、8 年前より 7.0 歳と速いスピードで高齢化が進んでいた。欧米で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<sup>5)</sup>、アメリカの REVAL 研究<sup>6,7)</sup> で 47 歳と大きな差は認めなかった。

治療の進歩により肺高血圧症の生存率が高くなってきたことが理由の一つと考えられる。更新例に限って平均年齢を比較すると 2005-6 年から 2012 年で 45.3 歳から 51.3 歳と 7 年間で 7 歳ほど高齢になっており、2005-6 年当時の患者さんがそのまま生存しており、高齢化してきた可能性が考えられた。

しかし新規例に限って平均年齢を比較しても 2005-6 年から 2012 年で 48.4 歳から 57.6 歳に高齢化しており、発症時の平均年齢も 2005-6 年から 2012 年で 37.6 歳から 44.5 歳に高齢化していた。高齢になってから発症して、新たに診断される症例が増えていると思われた。

年齢分布でも 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おり、約 1/3 が高齢者であった。今回の調査では 70 歳代の患者数が最も多く、2011 年のときは 50 歳代、2004 年のときは 30 歳代の患者数が最も多かったことと比べると、患者の年齢層が変化してきたこ

とが認められる。今後も高齢者の PAH について注意していく必要があると思われた。

この研究で 2012 年における治療の現況が明らかになった。近年は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。

PGI<sub>2</sub> 持続静注療法をおこなっている症例が 176 例あり、割合としては 14.6% であり、2010 年と同様であった。PGI<sub>2</sub> 持続静注療法が必要な重症例は同じように一定数存在しているものと思われた。

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 42% と半分以下であり、2010 年 51.8% より減っていた。多剤併用療法をおこなっている症例が増加していることがわかった。2006 年の調査では多剤併用療法をおこなっている症例は 41 例のみであり、2004 年の調査では併用例は 2 例のみであったことからすると併用例は著増している。

治療効果の評価では、「著効」する薬剤としては依然としてエポプロステノールの評価が高い。「著効+効果あり」まで含めると、エンドセリン拮抗薬やホスホジエステラーゼ 5 抑制薬も有効性が高く評価され、広く使用されていることがわかった。またベラプロストも多く使用されていることは、わが国での特徴と思われる。

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といえる。しかし回収できた臨床調査個人票は 2012 年全体の 70% にとどまった。また明らかな記載ミスと考えられるデータも含まれている。都道府県の協力を得て、回収率や精度を高めること、主治医に正確に記載してもらう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 1969 人であり、全国平均の有病率は、人口 100 万人あたり 15.6 人であった。平均年齢は 53.0 ± 19.4 歳であり、急速に高齢化していた。PAH のサブグループ分類では、特発性または遺伝性 PAH が 66.6%，先天性シャント性心疾患に伴う PAH が 16.3%，膠原病に伴う PAH が 11.1%，門脈圧亢進症に伴う PAH が 4.8%，肺静脈閉塞性疾患または肺毛細血管腫症が 0.85%，HIV 感染に伴う PAH が 0.15%，薬剤/毒物に伴う PAH が 0.15% の順であった。治療薬の選択肢が増えて、PGI<sub>2</sub> 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。単剤使用より 2 剤以上併用されている症例が多かった。

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定期的に実施されている。PAH 診療の推移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. 笠原靖紀, 田辺信宏, 巽 浩一郎, 他: 臨床調査個人票を用いた肺動脈性肺高血圧症の解析. 厚生労働省特定疾患呼吸不全調査研究班 平成 23 年度研究報告書, pp21-26, 2011
5. 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
6. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ, et al: An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007 ; 30 (1) : 104-109
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

# 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

田邊 信宏<sup>1</sup>, 笠原 靖紀<sup>1</sup>, 巽 浩一郎<sup>1</sup>, 三嶋 理晃<sup>2</sup>

千葉大学大学院呼吸器内科学<sup>1</sup>, 京都大学大学院呼吸器内科学<sup>2</sup>

## はじめに

慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH) は、2009年10月に認定基準が改訂されたが<sup>1)</sup>、2011年度の検討では、新調査票の普及が十分でなかった。今回我々は、新臨床調査個人票を用いて本疾患の治療の現況について検討した。

## 対象と方法

対象は、新臨床調査個人票のデータが収集し得た平成22年度新規、更新1022例である。また、平成19年度の旧調査票例520例との比較を行った<sup>2)</sup>。

統計学的解析としては、unpaired t testおよび $\chi^2$  testを用い、 $p < 0.05$ を有意とした。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各患者毎に文書による同意を得ている。

## 結果

男257例、女765例、記入時年齢は $66 \pm 13$ 歳、発症時年齢 $60 \pm 13$ 歳で、平成19年度の $62 \pm 13$ 歳、 $57 \pm 13$ 歳に比して有意に高齢化していた。この傾向は新規登録例に限っても同様であった。平均肺動脈圧 $42 \pm 10$ mmHgで、19年度の $46 \pm 13$ mmHgに比較して軽症であった。また、深部静脈血栓症(DVT)の既往は45%で19年度の

32%より有意に高率であった。98%で造影CTまたは肺動脈造影、94%で右心カテーテルが行われており、以前の肺動脈造影64%、右心カテーテル67%に比して有意に確定診断率が高かった。肺血栓内膜摘除術が13%、下大静脈フィルター挿入23%で、19年度の19%、38%に比して有意に少なかった。661例(手術例71例、内科治療例582例、不明8例)(70%)に肺血管拡張薬が使用され、内訳は、ベラプロスト単独32%、ボセンタン単独13%、シルデナフィル単独10%、経口2剤併用26%、3剤併用9%、PGI<sub>2</sub>静注単独あるいは併用3%、その他不明7%であった。

## 考察

結果を要約すると、わが国の症例は発症時および登録時ともに、高齢化がみられ、従来女性に頻度が少なかった深部静脈血栓症(DVT)の頻度が高率で、より軽症例であった。また、2007年度に比して、右心カテーテルおよび肺動脈造影または造影CTによる確定診断例が増加した。手術例および下大静脈フィルター留置例が減少した。一方、肺血管拡張薬の使用頻度が高率で、約1/3の症例では併用療法が行われていた。

CTEPH症例の発症および登録時年齢が高齢化した理由は不明であるが、本症の認知度が増し、高齢者における診断率が上昇した可能性も示唆される。従来、わが国におけるDVTの頻度は低いとする報告が多いが<sup>3,4)</sup>、今回の報告は欧米と同様、約半数の症例にDVTの既往を認め、わが国の症例で、下肢静脈エコーやCT静脈造影の普及によって、DVTの頻度の検出が増加した可能性が考えられた。

確定診断検査法としては、新認定基準で、造影CTによる検査法を可としたことから、肺動脈造影と合わせて98%の例で画像上の確定診断が実施されていた。さらに右心カテーテルも94%で施行されており、新認定基準が確定診断率の向上に貢献したと考えられた。

手術例の頻度が2007年度の報告に比して、低下し、下大静脈フィルター留置例の頻度も低下がみられた。手術で、軽快した例が更新されなかった可能性もあるが、わが国においては、肺血管拡張薬使用例が増加し、さらに最近ではカテーテル治療も普及していることから、手術例およびフィルター使用の頻度が低下した可能性がある。

肺血管拡張薬の使用頻度は、内科例72%、手術例57%と、手術例での使用頻度が低かったものの、ともに半数以上と高頻度であった。最近の海外のレジストリーの報告では、内科例で52.8%、手術例で28.3%とされ<sup>5)</sup>、わが国においては、内科例、手術例ともにその使用頻度が有意に高率であった。これら肺血管拡張薬は、適用外使用となるが、イギリスの報告<sup>6)</sup>や自験例の解析<sup>7)</sup>においても、肺血管拡張薬使用例で予後が改善していることが明らかとなっており、今回の結果もそれに基づき使用されているものと考えられる。最近、リオシグアの国際共同臨床試験で本症に対する有効性が報告された<sup>8)</sup>。今後適用の承認が望まれる。

## 結 論

日本のCTEPH症例は高齢化し、DVT合併例が少なくなった。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、併用例の頻度が高いことが明らかとなった。

## 参考文献

1. 巽 浩一郎, 中西宣文, 田邊信宏, 他: 肺動脈性肺高血圧症 (PAH) および慢性血栓性肺高血圧症 (CTEPH). 日本呼吸器学会雑誌 48 2010: 551-564
2. 田辺信宏, 笠原靖紀, 巽 浩一郎, 他: 慢性血栓性肺高血圧症 臨床調査個人票による解析. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「呼吸不全に関する調査研究」平成 19 年度研究報告書 2008: 136-139
3. Nakamura M, Okada O, Sakuma M, et al: Incidence and clinical characteristics of chronic pulmonary thromboembolism in Japan compared to acute pulmonary embolism results of a multicenter registry of the Japanese society of pulmonary embolism research. Circ J 2002; 66: 257-260
4. 国枝武義, 内藤雅裕, 大久保俊平, 他: 肺血栓性栓症 (PTE) 3. 臨床像と診断. 日胸疾患会誌 1988; 26: 463-472.
5. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Langc I, et al: chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. Circulation 2011; 124: 1973-1981
6. Condliffe R, Kiely DG, Gibbs SR, et al: Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2008; 177: 122-1127
7. Nishimura R, Tanabe N, Sugiura T, et al: Improved survival in medically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Circ J. 2013; 77: 2110-7
8. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et al: Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. N Engl J Med. 2013; 369: 319-29