

## Ⅱ. 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

## “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

研究分担者 伊 達 洋 至

京都大学大学院医学研究科呼吸器外科学 教授

### 研究要旨

背景：近年肺移植は、様々な重症、末期の呼吸器疾患の治療法として確立し、術式の向上や、免疫抑制剤の改良などで、生存率の向上が今後も期待される。と同時に、健康関連 QoL や精神状態などのアウトカムも重要になると考えられる。

目的：肺移植適応患者の予後や、生理学的指標、質問票を用いた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。また、生体肺移植ドナーにおいては、健常人に対する手術という特異的な状況であり、その予後や QoL も検討する。

方法：対象患者、期間、登録基準、除外基準、登録方法、脱落基準、主要解析方法、検査項目、質問票の内容チェック、調査項目、について詳細に検討する。新規に肺移植適応と判定された患者や生体肺移植ドナーに関して、登録時とそれから1年毎に、5年後まで縦走的に安定期に調査を実施する。

結果：肺移植適応患者の予後と患者報告型アウトカムの調査にあたり上記項目について合意を得、医の倫理委員会の承認を得て調査を開始した。平成25年9月末現在、国内3施設で137名の患者を登録した。症例の内訳は、間質性肺炎が全体の約40%と最も多く、閉塞性細気管支炎、COPD、LAM、気管支拡張症、肺高血圧症と続いた。1年以上追跡調査が実施された患者は、102名、2年以上が78名であった。生体肺移植ドナーについては、40例の登録が行われた。

考察：肺移植待機患者と生体肺移植ドナーの登録と追跡調査を継続し、予後を明らかにし、その長期経過を、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に関して多面的に検討する。特に、移植実施有無による分別解析で、移植の効果を検討する必要がある。こうして、日本の肺移植と待機患者の現状を明らかにし、予後と QoL 改善に向けて努力を重ねていく。

### A. 研究目的

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。具体的には、大別して次の3点に要約される。

(1) 肺移植適応患者は健康関連 QoL が障害されていると考えられる。登録時データに基づいた横断的解析により、健康関連 QoL の障害に寄与

している因子を解析する。この解析により、患者の QoL 向上に向けた対策を明らかにすることが可能になる。特に今回は、複数の健康関連 QoL の質問票を用いることにより、それらの機能を寄与因子も含めて比較し、それらの特性を明らかにしていき、肺移植待機患者の評価に適切な質問票を検討する。

(2) 登録時データと、その予後（生存/死亡、移植の実施有無）との関係を検討する。従来は、呼

吸機能が、患者の死亡を予測する重要な因子であった。そのような生理学的指標とは別に、患者の呼吸困難や健康関連 QoL、不安感といった患者報告型指標は患者の予後を予測しうるのかを検討する。この検討により、患者報告型指標の予後予測因子としての評価意義が明確になる。

(3) 肺移植適応患者の長期経過を縦走的に検討する。これらの患者の呼吸機能は経時的に低下していくことが予想されるが、呼吸困難、健康関連 QoL、不安感、睡眠状態などの患者報告型指標はどのように変化していくのか？呼吸機能の低下と相関するのか？を解析することにより、患者の生理学的な客観的側面だけではなく、主体的側面も含めた多面的な経過を明らかにする。また、移植を受けられた患者では、受けられなかった患者と比較して長期経過が異なるのか、を調査することにより、肺移植による効果を検討する。

これら (1)～(3) を通して、日本における肺移植適応患者の現状を多面的に包括的に明らかにし、重症度をいかに評価するかの礎とし、患者の生存期間や QoL を含めた予後の改善に直結できることを目的とした。

また、今回新しく、生体肺移植ドナー患者における QoL の検討を同様に行った。

## B. 研究方法

### <研究のデザインの種類>

前向きコホート研究

### <研究期間>

対象者登録期間 承認日より 5 年間

対象者追跡期間 登録から 5 年間

### <対象者の選択>

#### 1) 選択の場

京都大学が中心となり、国内肺移植実施施設である大阪大学、岡山大学、東北大学 (50 音順) の各附属病院において、新規に肺移植適応と判定された患者。

なお、本試験は、各実施施設で医の倫理委員会

の承認を得てから実施するものとする。

ドナーについては、京都大学においてのみ実施する。

#### 2) - 1 包含基準

- 新規の脳死および生体成人肺移植適応患者 (16 歳以上)。

- ドナーについては、20 歳以上。

#### 2) - 2 除外基準

- 心肺移植の適応患者

- コントロールできない重大な合併症がある患者

- 同意が得られない患者

3) 対象者の人数およびその算定根拠、また、研究期間に関して

現在、年間に新規肺移植適応患者数は約 30 名であり、今後も同じ割合で増加すると考えると、5 年間の登録期間で 100-150 名の登録を目標とする。

また、現在移植をうけられる患者の平均的な移植までの待機時間を鑑みると、5 年の研究期間が適切と考えられた。ドナーに関しても同様に設定した。

### <介入や追跡の方法>

登録時とそれから 1 年毎に、5 年後まで縦走的に安定期に調査を実施する (計 6 回)。ただし、調査前の 1 か月以内に、治療内容の変更、悪化がなく、調査前の 3 か月以内に、移植が行われていないこととする。

### <測定項目、測定時期、測定方法>

患者の 1 年毎に外来受診時に下記を評価する。

#### 患者背景要因として測定するもの

年齢、性別、身長体重、喫煙歴、基礎疾患、既往歴、合併症、治療内容

#### 主たる要因として測定するもの

呼吸機能、動脈血液ガス、採血、6 分間歩行距離  
質問票による呼吸困難、健康関連 QoL、精神状態 (不安抑うつ)、睡眠の質の評価

質問票の種類は下記をまとめたアンケート冊子を作成した (すべて日本語版)。これらはすべて、

海外で開発され、その正当性につき十分な評価されているのみならず、日本語版についても、普及し入手可能である。

- Medical Research Council Dyspnea Scale<sup>1)</sup>  
(呼吸困難の評価)
- SF-36<sup>2)</sup> (包括的な QoL の評価)
- St. George's Respiratory Questionnaire<sup>3)</sup>  
(呼吸器疾患特異的な QoL の評価)
- Severe Respiratory Insufficiency Questionnaire<sup>4)</sup>  
(呼吸不全用 QoL 評価)
- Maugeri Respiratory Failure Questionnaire<sup>5)</sup>  
(呼吸不全用 QoL 評価)
- Hospital Anxiety and Depression Scale<sup>6)</sup>  
(不安抑うつの評価)
- Pittsburgh Sleep Quality Index<sup>7)</sup>  
(睡眠の質の評価)

#### 転帰項目として測定するもの

予後 (期間中の生死脱落, 移植実施の有無, 悪化による入院回数)

<研究によりあらたに加わる侵襲と予測される有害事象>

研究によりあらたに加わるのは、アンケート(質問票)を用いた評価であり、特に患者に与える多大な侵襲はない。

<予定される解析方法>

(1) 登録時データを用いた指標間の横断的解析を実施する。特に、QoL と他の指標との相関を求め、また、多変量解析を実施することにより、QoL の寄与因子を求める。

(2) 死亡をアウトカムとした比例ハザードモデルによる予後因子解析を実施する。因子としては、登録時のデータ (年齢, 合併症, 呼吸機能, 血液ガス, 6 分間歩行距離, 採血データ, 呼吸困難, 健康関連 QoL, 精神状態など) を使用する。

(3) 呼吸機能, 動脈血液ガス, 質問票による呼吸困難, QoL, 不安, 睡眠の質に関して、1 年毎の経時データを基に長期的な変化を解析する縦走的解析, を行う。縦走的解析には、混合効果モデル<sup>8)</sup> を使用する。

(倫理面への配慮)

当研究は京都大学大学院医学研究科・医学部医の倫理委員会に実施の申請を行い、承認を得、また実施各大学においても倫理委員会の申請を行い、承認を得た後、施行する。また、個人情報保護に関する法律 (平成 15 年法律第 57 号) の規定により、個人データの安全管理のための必要かつ適切な措置、個人情報の取扱いに関する苦情の処理その他の個人情報の適正な取扱いを確保するために必要な措置を講じ、かつ、当該措置の内容を公表するよう努める。

(1) データの匿名化および連結可能性の有無各患者番号を新たに付し、患者名やカルテ番号など患者個人が特定できるものは記載しない。患者番号と対象患者情報を連結した対応表を作成し、事務局 (京都大学大学院医学研究科呼吸管理睡眠制御学) で別途管理する。

(2) 個人情報および個人データの取扱者の範囲事務局 (京都大学に設置) が行う。実施各大学からは、データシートを郵送にて事務局へ返送するが、この時点ですでに匿名化されているシートとする。

(3) 個人情報および個人データの保管および処理方法ネットと切り離れたコンピューター上で行い、指紋認識を必要とする USB メモリー内に管理する。USB メモリーは鍵のかかるロッカーで保管し、外部へ持ち出さないことで、個人情報の保護に十分な注意を払う。

#### C. 研究結果

本臨床研究 (レシピエント, ドナー研究ともに) を、国際的な臨床試験登録サイトに登録した。各実施施設で、医の倫理委員会の承認を得た。

平成 25 年 9 月末日の時点で 3 施設で計 137 名の登録が得られた。

基礎疾患の内訳は COPD (肺気腫) 10 名, リンパ管筋腫症 (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, 多発性肺動静脈ろう 1 名, 嚢胞性線維症 1 名, 慢性過敏性肺臓炎 1 名, 多発性肺

嚢胞症2名, サルコイドーシス1名, びまん性汎細気管支炎3名, アイゼンメンジャー症候群1名, エンドハイムチェスター病1名, キャッスルマン病1名, 肺静脈塞栓性肺高血圧症1名などであった。

また平成25年9月末日現在の途中経過を報告する。内訳は下記のとおりである。

移植実施あり 61名

(生体肺移植: 28名 脳死肺移植: 33名)

移植実施なし 76名

生存 99名

死亡 38名 (うち移植実施8名)

さらに, 生体肺移植ドナーについては, 以下のような結果であった。

登録患者 40名

一年経過観察者 33名

SF-36を用いた, ドナー手術前後のHRQOLの比較では, 8因子中4因子に有意な低下を認めた。しかしながら, ドナーは健常人であり, 術前値が高いため, 術後の値は, 全ての項目で国民平均値より高値であった。

mMRCの呼吸不全スケールでは, 呼吸不全は術後に有意に悪化していた。

HADSの解析では, anxietyが術前より術後で改善していた。

また, レシピエントの死亡を経験したドナーの方がHRQOLは有意に悪化している結果であった。

## D. 考察

重篤な呼吸器疾患による肺移植待機患者の健康関連QoLは障害されている。しかし肺移植待機患者における異なる健康関連QoL質問票の寄与因子を比較検討した報告はない<sup>9)</sup>。

現在, 登録時データの解析を行っているが, 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の観点からの介入を示唆するデータであった。登録1年目以降のデータは今後も引き続き集積する予定である。

また, 移植を実施できた患者, 出来なかった患者を分別して解析して, 移植の効果を検討する必要がある。こうして, 日本の肺移植と待機患者の現状を明らかにし, 今後予後とQoL改善に向けて努力を重ねていく。

## E. 結論

今後も引き続き, 肺移植待機患者の登録を継続し, 予後を明らかにし, その長期経過を, 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に関して多面的に検討する。特に, 移植を実施できた患者, 出来なかった患者を分別して解析して, 移植の効果を検討する必要がある。こうして, 日本の肺移植と待機患者の現状を明らかにし, 今後予後とQoL改善に向けて努力を重ねていく。

また, 現在, 本邦が世界をリードしている生体肺移植において, ドナー手術が及ぼす影響を検討し, 安全な生体肺移植の確立と普及に努めたい。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

著書

なし

英文論文

1. Chen F, Miyagawa-Hayashino A, Yurugi K, Chibana N, Yamada T, Sato M, Aoyama A, Takakura S, Bando T, Date H: Redo Living-Donor Lobar Lung Transplantation for Bronchiolitis Obliterans Associated with Antibody-Mediated Rejection *Transpl Int*. 2013 Oct 24. doi : 10.1111/tri.12224. [Epub ahead of print]
2. Chen F, Oga T, Sakai H, Matsumoto I, Yamada T, Sato M, Aoyama A, Bando T, Mishima M, Chin K, Date H: A Prospective Study Analyzing One-Year Multidimensional Outcomes in Living Lung Transplant Donors. *Am J Transplant*. 2013 Nov ; 13 (11): 3003-9

3. Ohsumi A, Chen F, Sakamoto J, Nakajima D, Kobayashi M, Bando T, Date H : Protective effect of surfactant inhalation against warm ischemic injury in an isolated rat lung ventilation model. PLoS One 2013 Aug 29 ; 8 (8) : e72574
4. Mizobuchi T, Chen F, Iwata T, Yoshida S, Bando T, Yoshino I, Date H : Radiological Evaluation for Volume and Weight of Remnant Lung in Living Lung Donors. J Thorac Cardiovasc Surg. 2013 Nov ; 146 (5) :1253 - 8
5. Chen F, Chin K, Sato M, Aoyama A, Murase K, Azuma M, Bando T, Date H : Postoperative respiratory management in living donor lobar lung transplantation. Clin Transplant. 2013 Jul ; 27 (4) : E383 - 90
6. Motoyama H, Chen F, Ohsumi A, Hijiya K, Okita K, Nakajima D, Sakamoto J, Yamada T, Sato M, Aoyama A, Bando T, Date H : Protective effect of plasmin in marginal donor lungs in *an ex vivo* lung perfusion model. J Heart Lung Transplant 2013 May ; 32 (5) : 505 - 10
7. Chen F, Kubo T, Yamada T, Sato M, Aoyama A, Bando T, Date H : Adaptation Over a Wide Range of Donor Graft Lung Size Discrepancies in Living-Donor Lobar Lung Transplantation. Am J Transplant 2013 May ; 13 (5) :1336 - 42
8. Takahashi K, Chen F, Ikeda T, Doi H, Nakamura H, Yanagi S, Sato M, Aoyama A, Bando T, Date H : Single-lobe lung transplantation for rapidly deteriorating pulmonary veno-occlusive disease Ann Thorac Surg 2013 Feb ; 95 (2) :689 - 91
9. Ohsumi A, Chen F, Yurugi K, Maekawa T, Shoji T, Sato M, Aoyama A, Bando T, Date H : Hemolytic Anemia After Minor ABO-mismatched Living-donor Lobar Lung Transplantation. Surg Today. 2013 Nov;43(11):1250-3. doi : 10.1007/s00595 - 012 - 0422 - 3. Epub 2012 Nov 23.

## 2. 学会発表

1. 陳 豊史, 小賀 徹, 岡田克典, 大藤剛宏,

板東 徹, 陳 和夫, 山田 徹, 佐藤雅昭, 青山晃博, 松本いずみ, 伊達洋至 : 肺移植適応患者における QOL に関する研究。第 29 回肺および心肺移植研究会 O-18, 2013.1.26, 千葉市

## 参考文献

1. Brooks SM : Surveillance for respiratory hazards. ATS News8 1982 :12 - 6
2. Ware JE, Sherbourne CD : The MOS 36-item short-form health survey (SF-36): I. Conceptual framework and item selection. Med Care 1992 ; 30 : 473 - 83
3. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, 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
4. Windisch W, Freidel K, Schucher B, 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
5. Vidotto G, Carone M, Jones PW, et al : Mageri Respiratory Failure questionnaire reduced form: a method for improving the questionnaire using the Rasch model. Disabil Rehabil 2007 ; 29 : 991 - 8
6. Zigmund AS, Snaith RP : The hospital anxiety and depression scale. Acta Psychiatr Scand 1983 ; 67 : 361 - 70
7. Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, et al : The Pittsburgh Sleep Quality Index : a new instrument for psychiatric practice and research. Psychiatry Res 1989 ; 28 : 193 - 213
8. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, et al : Longitudinal changes in patient vs. physician-based outcome measures did not significantly correlate in asthma. J Clin Epidemiol 2005 ; 58 : 532 - 9
9. Parekh PI, Blumenthal JA, Babyak MA, et al : Psychiatric disorder and quality of life in patients awaiting lung transplantation. Chest 2003;124:1682 - 8
10. Oga T, Tsukino M, Hajiro T, et al : Multidimensional analyses of long-term clinical courses of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Allergol Int 2010; 59 : 257 - 65

## [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

研究分担者 陳 和 夫

京都大学大学院医学研究科呼吸管理睡眠制御学講座 特定教授

### 研究要旨

[1] 肝移植は末期肝疾患の治療法として定着しつつある。肝移植後の呼吸器合併症は予後に影響する重篤な合併症であるが、非侵襲的換気（noninvasive ventilation : NIV）は臓器移植後の呼吸不全の治療に有用であることは明らかにされている。また、NIV 使用後の再挿管は予後悪化に結びつくことが明らかになっているが、肝移植後に NIV を使用したときに再挿管になる因子については明らかでない。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、NIV 後の再挿管因子の検討を後ろ向きに行った。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った。NIV 後の再挿管患者の予後は悪いので、これら 3 因子を持った患者の術後 NIV 使用には注意が必要である。

[2] 閉塞型睡眠時無呼吸（OSA）と肝障害の関連について注目されている。また、OSA の生体に対する作用には性差があることが示されている。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。解析は男女別に行い、内臓肥満（内臓脂肪面積  $\geq 100\text{cm}^2$ ）の有無で層別化した。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（ $R^2 = 16.5\%$ ）、インスリン抵抗性（ $R^2 = 14.4\%$ ）、血清中性脂肪値（ $R^2 = 10.1\%$ ）および酸素飽和度 90% 以下の睡眠時間比率（%T<90）であった（ $R^2 = 15.1\%$ ）。女性および内臓肥満男性では %T<90 と肝脂肪量の関連は認められなかった。OSA による低酸素血症は非内臓肥満男性の脂肪肝の危険因子であり、このような患者において OSA および低酸素血症を治療することは脂肪肝予防の観点からも重要であると思われた。

### A. 研究目的

[1] 非侵襲的換気（noninvasive ventilation : NIV）は臓器移植後の呼吸不全の治療に有用であることは明らかにされている。また、NIV 使用後の再挿管は予後悪化に結びつくことが明らかになっているが、肝移植後に NIV を使用時に再挿管になる因子については明らかでない。肝移植後の NIV

後の再挿管因子を明らかにすることを研究目的とした。

[2] 脂肪肝の主な原因に内臓脂肪蓄積がある。内臓肥満と閉塞型睡眠時無呼吸（OSA）の関連も指摘されている。しかし OSA と内臓脂肪蓄積、肝脂肪蓄積の相互関係は明らかでないので、OSA、内臓脂肪量、脂肪肝の関連を性差を含めて検討することを研究目的とした。

## B. 研究方法

[1] 成人生体肝移植 511 名中術後、呼吸器合併症のため NIV が行われた 179 名を検討対象とした。  
[2] 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。解析は男女別に行い、内臓肥満 (内臓脂肪面積  $\geq 100\text{cm}^2$ ) の有無で層別化した。  
(倫理面への配慮)

いずれも京都大学医の倫理委員会の承認後に研究を開始した。

## C. 研究結果

[1] 成人生体肝移植 511 名中 179 名において術後呼吸器合併症に NIV が使用され、43 名が再挿管されていた。再挿管された 43 名中 22 名が院内死亡し、NIV 成功群の院内死亡率は 136 名中 8 名 (5.9%) であった ( $p < 0.0001$ )。再挿管に至る独立因子として、術前のコントロールされたと考えられていた感染、ABO 血液型不適合移植、NPPV 使用時に存在する肺炎であった。  
[2] 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 ( $R^2 = 16.5\%$ )、インスリン抵抗性 ( $R^2 = 14.4\%$ )、血清中性脂肪値 ( $R^2 = 10.1\%$ ) および酸素飽和度 90% 以下の睡眠時間比率 (% $T < 90$ ) であった ( $R^2 = 15.1\%$ )。女性および内臓肥満男性では % $T < 90$  と肝脂肪量の関連は認められなかった。

## D. 考察, E. 結語

[1] NIV は臓器移植後、あるいは白血病などに対する強力な化学療法後に発生しやすい免疫抑制下の呼吸器合併症中の呼吸不全の管理に有効とされるが、再挿管例の予後悪化も報告されている。今回の我々の結果も同様であった。従って、再挿管に関連する因子を明らかにする臨床的な意義は大きいですが、今回の我々の検討からそれらは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った。NIV 後の再挿管患者の予後は悪いので、これら 3 因子を持った患者の術後 NIV 使用には注意が必要である。本結果は PLoS One 2013 ; 8 : e81417 に発刊された

[2] OSA による低酸素血症は非内臓肥満男性の脂肪肝の危険因子であり、このような患者において OSA および低酸素血症を治療することは脂肪肝予防の観点からも重要であると思われる。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Murase K, Hitomi T, Hamada S, Azuma M, Toyama Y, Harada Y, Tanizawa K, Handa T, Yoshimura C, Oga T, Mishima M, Chin K : The additive impact of periodic limb movements during sleep on inflammation in obstructive sleep apnea patients. *Ann Am Thorac Soc* (in press)
2. Harada Y, Oga T, Chihara Y, Azuma M, Murase K, Toyama Y, Aihara K, Tanizawa K, Yoshimura C, Hitomi T, Handa T, Tsuboi T, Mishima M, Chin K. Chin K : Differences in Associations between Visceral Fat Accumulation and Obstructive Sleep Apnea by Sex. *Ann Am Thorac Soc* (in press)
3. Chihara Y, Egawa H, Oga T, Tsuboi T, Handa T, Yagi S, Iida T, Yoshizawa A, Yamamoto K, Mishima M, Tanaka K, Uemoto S, Chin K : Factors for reintubation following noninvasive ventilation in patients with respiratory complication after the liver transplantation. *PLoS One* 2013 ; 8 : e81417
4. Chen F, Chin K, Sato M, Aoyama A, Murase K, Azuma M, Bando T, Date H : Postoperative respiratory management in living donor lobar lung transplantation. *Clin Transplant* 2013 ; 27 :



- E383-390
5. Chihara Y, Chin K, Aritake K, Harada Y, Toyama Y, Murase K, Yoshimura C, Hitomi T, Oga T, Mishima M, Urade Y : A urine biomarker for severe OSA patients: lipocalin-type prostaglandin D synthase. *Eur Respir J* 2013 ; 42 : 1563-1574
  6. Chen F, Oga T, Sakai H, Matsumoto I, Yamada T, Sato M, Aoyama A, Bando T, Mishima M, Chin K, Date H : A prospective study analyzing one-year multidimensional outcomes in living lung transplant donors. *Am J Transplant* 2013 ; 13 : 3003-3009
  7. Murase K, Mori K, Yoshimura C, Aihara K, Chihara Y, Azuma M, Harada Y, Toyama Y, Tanizawa K, Handa T, Hitomi T, Oga T, Mishima M, Chin K : Association between plasma neutrophil gelatinase associated lipocalin level and obstructive sleep apnea or nocturnal intermittent hypoxia. *PLoS One* 2013 ; 8 : e54184
  8. Aihara K, Oga T, Yoshimura C, Hitomi T, Chihara Y, Harada Y, Murase K, Toyama Y, Tanizawa K, Handa T, Tsuboi T, Mishima M, Chin K : Measurement of dyspnea in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2013 ; 17 : 753-761
  9. Aihara K, Oga T, Chihara Y, Harada Y, Tanizawa K, Handa T, Hitomi T, Uno K, Mishima M, Chin K : Analysis of systemic and airway inflammation in obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2013 ; 17 : 597-604
  10. Toyama Y, Chin K, Chihara Y, Takegami M, Takahashi K, Sumi K, Nakamura T, Nakayama-Ashida Y, Minami I, Horita S, Oka Y, Wakamura T, Fukuhara S, Mishima M, Kadotani H: Association between sleep apnea, sleep duration and serum lipid profile in an urban male working population in Japan. *Chest* 2013 ; 143 : 720-728
  11. Chihara Y, Tsuboi T, Hitomi T, Azuma M, Murase K, Toyama Y, Harada Y, Aihara K, Tanizawa K, Handa T, Yoshimura C, Oga T, Yamamoto K, Mishima M, Chin K : Flexible positive airway pressure improves treatment adherence compared with auto-adjusting PAP. *Sleep* 2013 ; 36 : 229-236
  12. Chin K, Harada Y : Sleep apnoea and metabolic syndrome in urban male. Metabolism, metabolic syndrome, obesity and sleep. edited by: Preedy VR et al. Handbook of Nutrition, Diet and sleep. Human health handbooks vol. 3 Wageningen Academic Publishers, 2013: 227-240. Wageningen
  13. 濱田 哲, 陳 和夫 : 慢性呼吸不全憎悪 症例 : 京都大学医学部附属病院 クリティカルケアにおける呼吸管理. 氏家良人編集, 克誠堂出版, 2013 : 251-260, 東京
  14. 外山善朗, 陳 和夫 : 閉塞性睡眠時無呼吸 (OSA) Hepatology Practice 第2巻 NASH・アルコール性肝障害の診療を極める. 竹井謙之・竹原徹郎・持田智編集, 文光堂, 2013 : 100-104, 東京
  15. 陳 和夫 : 肥満症と睡眠時無呼吸症候群 第7章肥満症とやせ 最新内分泌代謝学. 中尾一和編集, 診断と治療社, 2013 : 451-454, 東京
  16. 陳 和夫 : C. 酸素療法 7. その他の非侵襲的治療 Ⅲ心不全を治療する 心不全をマスターする. 服部隆一編集, 文光堂, 2013 : 190-193, 東京
2. 学会発表  
国際学会
1. Chin K : New insight in the management of patients with obstructive sleep apnea. Assembly Symposia 4, The 18th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology. Yokohama, Japan. 2013.11.12.
  2. Chin K : Associations between sleep apnea, sleep duration and metabolic syndrome-related factors. 35<sup>th</sup> Annual International Conference of the IEEE

Engineering in Medicine and Biology Society  
(IEEE EMBC 2013) Osaka 2013.7.6.

国内学会

1. 陳 和夫：酸素療法と非侵襲的換気. 教育講演 9, 第 35 回呼吸療法医学会学術総会, 東京, 2013 年 7 月 21 日

Ⅱ. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

## オレキシンの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

研究分担者 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

### 研究要旨

オレキシンは様々な生理機能に関与する神経ペプチドであり、睡眠覚醒調節にも極めて重要な役割を果たす。しかし、舌下神経運動ニューロンや頤舌筋に及ぼすオレキシンの効果は検証されていない。そこで、本研究では成熟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記録した。同様の実験を、神経毒であるオレキシン・サポニン複合体を用いてオレキシン神経を破壊した動物を用いて行った。さらに、新生仔ラットの脳スライスを用いて、オレキシン A 及びオレキシン受容体拮抗薬の投与前後における舌下神経運動ニューロンの活動を whole-cell patch clamp 法により電気生理学的に記録した。オレキシン A (50, 100, 200  $\mu$ M) を成熟ラットの片側の舌下神経核に微量投与すると、同側の頤舌筋の筋電位が有為に増加した。スライス実験においても、オレキシン A (4, 20, 100, 500 nM) は用量依存的に舌下神経運動ニューロンの静止膜電位を脱分極させて発火頻度を増加させた。オレキシン 1 型受容体の特異的拮抗薬である SB 334867 や、オレキシン 2 型受容体の特異的拮抗薬である TCS OX2 29 は未成熟動物モデルにおいてオレキシン A による舌下神経運動ニューロンの静止膜電位の脱分極や発火頻度の増加を阻害し、同時に、成熟動物モデルにおいて頤舌筋の筋電位を抑制した。外側視床下部のオレキシン神経を傷害した動物では、頤舌筋の筋電位は非傷害動物に比べて大幅に低下した。以上の結果は、オレキシン A は舌下神経運動ニューロンに分布する 1 型および 2 型受容体を刺激して、頤舌筋の活動を亢進させることを示している。

### A. 研究目的

オレキシンは様々な生理機能に関与する神経ペプチドであり、睡眠覚醒調節にも極めて重要な役割を果たす。しかし、舌下神経運動ニューロンや頤舌筋に及ぼすオレキシンの効果は検証されていない。そこで、本研究ではオレキシンによる舌下神経運動ニューロン刺激が頤舌筋の活動に及ぼす効果とオレキシン受容体拮抗薬の効果を調べた。

### B. 研究方法

成熟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記録した。同様の実験を、神経毒であるオレキシン・サポニン複合体を用いてオレキシン神経を破壊した動物を用いて行った。

新生仔ラットの脳スライスを用いて、オレキシン A 及びオレキシン受容体拮抗薬の投与前後における舌下神経運動ニューロンの活動を whole-cell patch clamp 法により電気生理学的に記録した。

（倫理面への配慮）

本研究で行う動物実験は、（公財）大阪バイオサイエンス研究所の動物実験倫理委員会の承認を

受けて行なった。

### C. 研究結果

オレキシン A (50, 100, 200  $\mu$ M) を成熟ラットの片側の舌下神経核に微量投与すると、同側の頤舌筋の筋電位が有為に増加した。スライス実験においても、オレキシン A (4, 20, 100, 500 nM) は用量依存的に舌下神経運動ニューロンの静止膜電位を脱分極させて発火頻度を増加させた。オレキシン 1 型受容体の特異的拮抗薬である SB 334867 や、オレキシン 2 型受容体の特異的拮抗薬である TCS OX2 29 は未成熟動物モデルにおいてオレキシン A による舌下神経運動ニューロンの静止膜電位の脱分極や発火頻度の増加を阻害し、同時に、成熟動物モデルにおいて頤舌筋の筋電位を抑制した。外側視床下部のオレキシン神経を傷害した動物では、頤舌筋の筋電位は非傷害動物に比べて大幅に低下した。以上の結果は、オレキシン A は舌下神経運動ニューロンに分布する 1 型および 2 型受容体を刺激して、頤舌筋の活動を亢進させることを示している。

### D. 考察

オレキシン A は舌下神経運動ニューロンに分布する 1 型および 2 型受容体を刺激して、頤舌筋の活動を亢進させることを示している。

### E. 結論

オレキシン A は呼吸運動ニューロンの活性調節にも関与する。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. Xu, Q., Xu, X. H., Qu, W. M., Lazarus, M., Urade, Y., Huang, Z. L. : A mouse model mimicking human first night effect for the evaluation of

hypnotics. *Pharmacol Biochem Behav* 2013, 116C, 129-136

2. Xu, X. H., Qu, W. M., Bian, M. J., Huang, F., Fei, J., Urade, Y., Huang, Z. L. : Essential roles of GABA transporter-1 in controlling rapid eye movement sleep and in increased slow wave activity after sleep deprivation. *PLoS One* 2013, 8 (10), e75823
3. Chen, C. R., Yang, S. R., Liu, Y. Y., Qu, W. M., Urade, Y., Huang, Z. L. : Roles of adrenergic alpha1 and dopamine D<sub>1</sub> and D<sub>2</sub> receptors in the mediation of the desynchronization effects of modafinil in a mouse EEG synchronization model. *PLoS One* 2013, 8 (10), e76102
4. Xu, X. H., Qiu, M. H., Dong, H., Qu, W. M., Urade, Y., Huang, Z. L. : GABA transporter-1 inhibitor NO-711 alters the EEG power spectra and enhances non-rapid eye movement sleep during the active phase in mice. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013, 10.1016/j.euroneuro.2013.09.002
5. Sunagawa, G. A., Sei, H., Shimba, S., Urade, Y., Ueda, H. R. : FASTER: an unsupervised fully automated sleep staging method for mice. *Genes Cells* 2013, 18 (6), 502-18
6. Lazarus, M., Chen, J. F., Urade, Y., Huang, Z. L. : Role of the basal ganglia in the control of sleep and wakefulness. *Curr Opin Neurobiol* 2013, 23 (5), 780-5

#### 2. 学会発表

国際学会

なし

国内学会

1. Wei-Min Qu, 黄志力, 裏出良博, 早石修 (2013) : 「Roles of Adenosine A<sub>2A</sub> Receptor in the Somnogenic Effect of Prostaglandin D<sub>2</sub>」 日本睡眠学会第 38 回定期学術集会, 6 月 27 日, 秋田
2. Yuan Yuan Liu, Zhi-Li Huang, Moshe Laudon, Yoshihiro Urade (2013) : 「Antinociceptive and

Hypnotic Effects of Piromelatine in a Mouse Model of Neuropathic Pain」日本睡眠学会第 38 回定期学術集会, 6 月 27 日, 秋田

3. 有竹浩介, 黄 志力, 正山征洋, 裏出良博 (2013): 「サフラン成分のクロシンによる non-REM の増強」日本睡眠学会第 38 回定期学術集会, 6 月 27 日, 秋田
4. 永田奈々恵, 柏木香保里, 山本利義, 黄 志力, 藤森 功, 裏出良博 (2013): 「マウス脳に発現する新規 SOX5 スプライシングアイソフォームの機能解析」日本睡眠学会第 38 回定期学術集会, 6 月 27 日, 秋田 Bin-Jia Zhang, Q Xu, Yoshihiro Urade, Zhi-Li Huang, Michael Lazarus (2013): 「In vivo pharamcogenetic- and optogenetic-based activation of neurons in the nucleus accumbens promotes sleep」日本睡眠学会第 38 回定期学術集会, 6 月 27 日, 秋田
5. 阪田真澄, 内山奈穂子, 正木美佳, 正山征

洋, 裏出良博 (2013): 「Crocic, a carotenoid pigment of saffron, promotes non-rapid eye movement sleep」第 86 回日本生化学会大会, 9 月 11 日, 横浜

6. Zhi-Li Huang, Chang-Rui Chen, Wei-Min Qu, Yoshihiro Urade (2013): 「Paeoniflorin Promotes Non-Rapid Eye Movement Sleep via Adenosine A1 Receptors」第 86 回日本生化学会大会, 9 月 13 日, 横浜

#### 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

## 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

研究分担者 中西 宣 文

国立循環器病研究センター心臓血管内科部門肺循環科 研究部長

### 研究要旨

今回我々は CPFE に伴う重症肺高血圧症例において、その臨床的特徴と予後、そして肺組織像を検討した。CPFE を伴う肺高血圧症例は予後が極めて不良であり、今回の研究のような重症肺高血圧症例においては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ものの、肺動脈特異的治療薬への反応等まだまだ不明な点が多く、今後さらなる検討が必要である。

#### A. 研究目的

Combined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE) は肺気腫と間質性肺炎を同時に合併する症候群として認識されている新しい概念である。CPFE の約 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。しかし、日本においてその臨床像及び肺高血圧症の原因となる血管病変も含めた組織学的検討は無く検討した。

#### B. 研究方法

当院における肺高血圧症を伴った CPFE 14 例において膠原病に伴う CPFE 3 例は除外した 11 例の臨床的特徴、予後を対象として検討した。また肺組織の入手が可能であった 3 例（剖検 2 例、肺移植 1 例）において組織の肺血管病理を中心に検討した。

（倫理面への配慮）

この研究は当院倫理委員会に提出し承諾を受けており、治療毎に書面による同意を取っている。

#### C. 研究結果

性別では 11 人中 10 人が男性であった。全員、

喫煙歴があり平均の Brinkman 係数は  $921 \pm 444$  と高値であった。呼吸機能検査では FEV1.0% が平均  $67 \pm 8.1\%$  と軽度定値であったが、%VC と共に比較的保たれていた。%DLco 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、心係数は  $1.9 \pm 0.4\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$  であった。予後の検討を行い、5 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。

#### E. 結論

CPFE を伴う肺高血圧症例は予後が極めて不良であり、今回の研究のような重症肺高血圧症例においては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ものの、肺動脈特異的治療薬への反応等まだまだ不明な点が多く、今後さらなる検討が必要である。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 肺高血圧症を伴う CPFE における肺血管病理像と臨床像の検討. Therapeutic research, vol.34, no.9, 2013

## 2. 学会発表

### 国内学会

1. 肺高血圧症を伴う CPFE における肺血管病理像と臨床像の検討 (2013 年日本肺高血圧学会)
2. 肺高血圧症を伴う CPFE における肺血管病理像と臨床像の検討 (2013 年 肺高血圧治療研究会)

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

なし

## 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

研究分担者 中 西 宣 文

国立循環器病研究センター心臓血管内科部門肺循環科 研究部長

### 研究要旨

血栓内膜摘除術の困難な慢性肺血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）において2010年より経皮的カテーテル肺動脈形成術を施行している。Cone-beam CTにて術前に病変を詳細に検討し治療ストラテジーを立てた上でBPAを行い、治療後自覚症状、血行動態の改善のみならず、過去の報告と比較し著明に肺水腫等の合併症は減少してきている。

#### A. 研究目的

慢性肺血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）において肺動脈内膜摘除術が行われている。しかし手術が困難な症例においては、これまで根本的な治療法は存在しなかった。経皮的肺動脈拡張術（BPA）はバルーンにより末梢肺動脈の狭窄部を拡張し血流を再開することによって血行動態を改善することを目指す治療である。現時点での問題は、治療後に伴って発生する肺水腫、肺障害等の合併症の問題があり安全で確実な手技の確立が必要である。

#### B. 研究方法

2010年12月より手術不能と診断されたCTEPH患者においてBPAを行いその効果を自覚症状、血行動態で検討する。Cone-beam CTを用いて病変の評価を行い、術前にBPAストラテジーを決定した上で治療を行なった。

（倫理面への配慮）

この研究は当院倫理委員会に提出し承諾を受け、治療毎に書面による同意を取っている。

#### C. 研究結果

BPAは総計222セッションを行い、平均3.2セッション/患者であった。その内最終セッションまで施行した25人の患者の検討を行い自覚症状は25人中19人がWHO functional classで1度以上改善した。血行動態は平均肺動脈圧が平均 $44 \pm 10$ mmHgからBPA終了3か月後で $26 \pm 3$ mmHgまで改善（ $p < 0.01$ ）していた。肺血管抵抗は $13 \pm 6$ woodよりBPA後で $6 \pm 2.5$ woodに改善していた（ $P < 0.01$ ）。合併症では死亡例やショックは無めなかった。挿管による人工呼吸管理は2セッションにおいて必要であった（0.9%）。重症肺障害、肺水腫は著明に減少しており2010-2011年は20%であったが2012年は1.6%、2013年は0.6%と著明な低下を示した。

#### D. 考 察

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た。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ている。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ひとつの要因と考えられ，さらなる研究が必要であると考えられた。

## E. 結論

BPA 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たことが判明した。さらに安全な手技を目指し，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の検討も必須である。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

## 2. 学会発表

### 国内学会

1. ヨードアレルギーの重症慢性血栓塞栓性肺高血圧患者においてBPAが有効であった一例（2013年日本循環器病学会近畿地方会）
2. ヨードアレルギーの重症CTEPH患者にガドリニウムでBPAを施行した一例（2013年日本肺高血圧症学会）
3. RV reverse remodeling after BPA in patients with CTEPH（2013年日本肺高血圧学会）

## H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

なし

- [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

研究分担者 井 上 義 一

国立病院機構近畿中央胸部疾患センター 部長

研究協力者 安 藤 守 秀

大垣市民病院

### 研究要旨

[1] 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ランゲルハンス細胞組織球症（LCH）について，全年齢を対照に調査を行った。合計で 87 名（男性 53 名，女性 34 名）が登録された。全年齢の肺病変を中心とした LCH の現状が明らかになった。

[2] LAM 患者 109 例，健常コントロール 76 例，対象肺疾患患者 35 名の血清 VEGF-D 濃度を測定した。シロリムス治療の 39 名の LAM 患者について経時的に検討した。VEGF-D 測定は LAM の診断，シロリムス投与の経過観察に有用である。また平成 25 年 10 月 13 日第 12 回 LAM 勉強会を大阪にて開催し 129 名参加。

[3] 大垣市民病院および岐阜県西濃地域の各地区医師会を母体として西濃 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た。7547 人検診を受診し 6306 人 IPAG に回答，4420 人陽性であった。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。

[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）

基礎資料となる。

#### A. 研究目的

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，小児科の協力で，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。我が国での全年齢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

#### B. 研究方法

医学情報大学病院医療情報ネットワーク（UMIN）を用い，ウェブ入力システムを構築した。一部紙面による調査も併用した。H23 年 1 次アンケート，その後，2 次アンケートを実施した。

（倫理面への配慮）

疫学研究指針に従い後ろ向きアンケート調査を行った。患者情報は匿名化し集計し，近畿中央胸

部疾患センターにて解析した。

### C. 研究結果

合計で 87 名（男性 53 名，女性 34 名）が登録された。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。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。

肺病変のあり患者は，ない患者に比べて男性に多く，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。肺病変のある患者は骨病変はより少なかった。また，発症時肺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。

診断時に現喫煙者 38 名（44%），既喫煙者 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，受動喫煙は 10 名であった。

急性発症 23 名（26%），亜急性発症 15 名（17%），慢性発症 27 名（31%）不明 22 名（25%）であった。

無症状は 11 名（13%）であった。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%），瘤触知 4 名（5%），喀痰 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%）。

SS 型 4 例の 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。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。

SS 型は死亡例，増悪例はなく予後良好。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% は予後不良であった。

診断時からの 10 年生存率は，89.9%であった。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。

### D. 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有り，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。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。

小児例では 5 歳以降の死亡例はなかったが，成人例では連続的に死亡患者が発生していた。小児と成人の類似点と相違点を踏まえた上で診断基準，指針の作成が必要であろう。

## E. 健康危険情報

特記事項なし。

## F. 研究発表

## 1. 論文発表

1. 井上義一：ランゲルハンス細胞組織球症. 今日の治療指針, 2013 年版, 55:313, 2013
2. 井上義一：リンパ脈管筋腫症. 呼吸器疾患最新の治療, 2013-2015, 334-227, 2013

## 2. 学会発表

## 国際学会

1. Sugimoto C, Arai T, Kitaichi M, Akira M, Hirooka A, Minomo S, Hayashi S, Inoue Y: Smoking statue and long term clinical outcome in patients with pulmonary Langerhans cell histiocytosis/P3820, EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY ANNUAL CONGRESS 2013, BARCELONA, SPAIN, 2013/9/10

## 国内学会

1. 井上義一：ランゲルハンス細胞組織球症の病態と最新の知見. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会, 東京国際フォーラム, 2013/4/19-21
2. 広瀬雅樹, 松室昭子, 新井 徹, 杉本親寿, 小橋保夫, 橘 和延, 北市正則, 審良正則, 林 清二, 岡田全司, 井上義一：リンパ脈管筋腫症死亡症例における各種血清バイオマーカーの検討. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会, 東京国際フォーラム, 2013/4/19-21
3. 杉本親寿, 井上義一, 新井 徹, 北市正則, 審良正則, 橘 和延, 松室昭子, 広瀬雅樹, 石井靖之, 石井 寛, 今野 哲, 海老名雅仁, 大湾勤子, 小倉高志, 木下義晃, 齋藤泰晴, 佐藤利雄, 白木 晶, 園延尚子, 高木理博, 福岡順也, 福島康次, 福田 悠, 本間 栄, 三木 誠, 宮本 篤, 守本明枝, 足立 晋介, 塩田曜子, 森本 哲, R Vassallo, WD

Travis, 坂谷光則：ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH) 39 例の予後因子の検討 (第 4 回大阪呼吸器シンポジウム). 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会, 東京国際フォーラム, 2013/4/19-21

## G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得  
特記事項なし
2. 実用新案登録  
特記事項なし
3. その他  
特記事項無し

[2] リンパ脈管筋腫症に関する研究, 第 12 回 LAM 勉強会報告

## A. 研究目的

LAM 患者および他の嚢胞性肺疾患患者の血清 VEGF-D 値の測定の意義を検討する。

また, 最後に第 12 回 LAM 勉強会について報告。

## B. 研究方法

対象は LAM 患者 109 例。弧発性 LAM 患者 93 例, 結節性化症合 LAM : 16 名, 健常コントロール 76 例, 女性 51 例, 対照肺疾患患者 35 名。血清液中の VEGF-D 値は R & D 社製 Quantikine ELISA (Human VEGF-D) を用いて測定, 検討を行った。シロリムス治療患者に関しては経過を追って測定した。

(倫理面への配慮)

近畿中央胸部疾患センターの倫理委員会にて承認され, 全例書面による同意書をいただいた。

## C. 研究結果

診断:LAM 患者血清 VEGF-D 値は, 1789.7(293.7-10535.6) pg/ml で, 健常コントロール, 382.6(225.0-759.5) pg/ml, 対象肺疾患患者, 390.7(196.7