

201324027B (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23年度～25年度 総合研究報告書

(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23年度～25年度 総合研究報告書

(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 23 年度～25 年度 総合研究報告書

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

在宅 NPPV 療法中の慢性呼吸不全患者の予後調査…………… 15

肥満低換気症候群 (obesity hypoventilation syndrome: OHS) に関する疫学調査について …… 17

III. 分担研究報告

COPD 増悪が疾患経過に与える影響を検討する前向き観察研究……………三嶋 理晃…… 19

肺機能, QoL からみた COPD 自然歴と血漿バイオマーカー

–北海道 COPD コホート研究から–……………西村 正治…… 25

リンパ脈管筋腫症に対するシロリムスの効果について

Multicenter Lymphangiomyomatosis Sirolimus Trial for Safety (MLSTS) ……中田 光…… 35

肺動脈性肺高血圧症, 慢性血栓塞栓性肺高血圧症に関する研究……………巽 浩一郎…… 43

[1] リンパ脈管筋腫症に関する研究

[2] 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) に関する研究 ……瀬山 邦明…… 69

閉塞型睡眠時無呼吸症候群に関する臨床的研究……………赤柴 恒人…… 81

肺癌合併 COPD の病態・臨床的特徴に関する研究……………別役 智子…… 91

呼吸不全に関する基礎研究: COPD を中心に……………長瀬 隆英…… 95

COPD の病態生理に関する研究……………玉置 淳…… 103

[1] リンパ脈管筋腫症, 特定疾患臨床調査個人票 (2009 ~ 2011 年度) 集計報告

[2] 気腫合併肺線維症における喫煙関連炎症の検索

[3] COPD の全身性炎症と酸化ストレス, アクロレインの関与

[4] COPD と HIF1A 遺伝子多型との関連

[5] COPD と CPFE における呼吸抵抗と QoL の相違 ……久保 惠嗣…… 107

[1] 安静時 PaO ₂ 60mmHg 以上の COPD 患者における右心カテーテル検査を用いた肺高血圧症の評価に関する研究	
[2] 呼吸器疾患に伴う肺高血圧症に関する研究	
[3] 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	
[4] 当院における GOLD 2011 総合評価の臨床的検討	
[5] 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…… 125
“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…… 153
[1] 1. 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	
2. 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] 1. 閉塞型睡眠時無呼吸における全身性炎症と気道炎症に関する研究	
2. Flex タイプと従来の Auto-CPAP のアドヒランスに関する検討	
3. 閉塞型睡眠時無呼吸と脂肪肝の関連の検討	陳 和夫…… 161
オレキシシンによるラット舌下神経運動ニューロンの活性化の機序	裏出 良博…… 169
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	中西 宣文…… 175
[1] ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH) に関する研究:	
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) LCH における長期観察例からみる喫煙習慣と肺機能の関係の評価	
[2] リンパ脈管筋腫症 (LAM) に関する研究,	
1) 血清バイオマーカーに関する研究	
2) 第 10 回, 第 12 回 LAM 勉強会開催	
[3] 1) 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	
2) リスクを有する肺炎患者に対する早期呼吸リハビリテーションの効果	井上 義一…… 177
COPD に関する研究	中野 恭幸…… 189
[1] 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の病態・併存症・予後に関する基礎的・臨床的研究	
[2] 睡眠時無呼吸症候群 (SAS) の病態および治療に関する基礎的・臨床的研究	
	木村 弘…… 197
COPD と全身性炎症に関する研究	横山 彰仁…… 213
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 平成 23 ~ 25 年度総合分担研究報告書	星野 友昭…… 221
気腫型 COPD の予後と換気系, ガス交換系, 循環系因子との関係および LVRS (Lung volume reduction surgery,) 後の肺循環動態と予後に関する研究	
	渡辺憲太郎…… 229

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 睦雄..... 239

IV. 研究成果の刊行物一覧表..... 249

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講座	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	国立循環器病研究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・呼吸器内科学教室	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
	杉山幸比古	自治医科大学医学部内科学講座呼吸器内科学部門	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
	山中 伸弥	京都大学 iPS 細胞研究所	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	互惠会大阪回生病院	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
	草野 研吾	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科循環器内科	准教授
	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	助教
	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

總括研究報告

呼吸不全に関する調査研究班

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）
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）
伊達 洋至（京都大学大学院医学研究科呼吸器外科学 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（国立循環器病研究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（高知大学医学部血液・呼吸器内科学教室 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）

研究要旨

呼吸不全関連7疾患（若年発症肺気腫（若年発症 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）、肺胞低換気症候群（PAHS）、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。疫学調査研究では、対象となる全疾患の診断基準を明確にし、研究班のホームページを開設して情報を発信すると共に、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、継続して調査を実施した。また、平成21年度に新規または改訂された、LAM、PAH、CTEPHの特定疾患については、新しい臨床調査個人票による疫学的解析も実施可能となった。若年発症重症 COPD は、疫学調査により多様で重症な病像が明らかとなり、LAM は、新規治療薬の薬事承認に向けた治験が進行中である。LCH は、小児血液

学会 HLH/LCH 委員会と共同で、我が国で初めての小児から成人までの全年齢を対象にした調査を実施し、病像を明らかにした。OHS については、多施設の疫学調査により、国際分類とも整合性のある新しい診断基準を確立した。PAH, CTEPH については、新しい臨床調査個人票を用いた調査により、患者の高齢化と経口肺血管拡張薬の併用例の頻度が増加している実態などが明らかとなった。その他にも対象疾患毎の研究や呼吸不全という共通した病態に対する診断・治療に関する研究を実施し、分担研究の充実とともに、多施設共同の班全体研究をより推進して多面的な研究を行い、呼吸不全患者のケアの実態をまとめた「在宅呼吸ケア白書」や肺高血圧治療ガイドライン（各種学会との合同研究）、呼吸不全に対する有用な治療法である NPPV 療法についてのガイドライン（第2版：日本呼吸器学会との連携）の作成にも寄与した。

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（若年発症肺気腫（若年発症 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）、肺泡低換気症候群（PAHS）、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次元的発想で、呼吸不全の予防と治療の標準化・均てん化を目指すものである（図1）。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、呼吸不全関連疾患という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が期待できる。さらに、呼吸不全にすでに陥った患者に対して、非侵襲的換気や肺移植などの先進医療の標準化を行うことも重要であり、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などをとおして我が国の厚生労働行政の施策へ貢献することも重要な目的の一つとしている。

私共は、平成20年度から3年間「呼吸不全に関する調査研究班」を担当したが、1)リンパ脈管

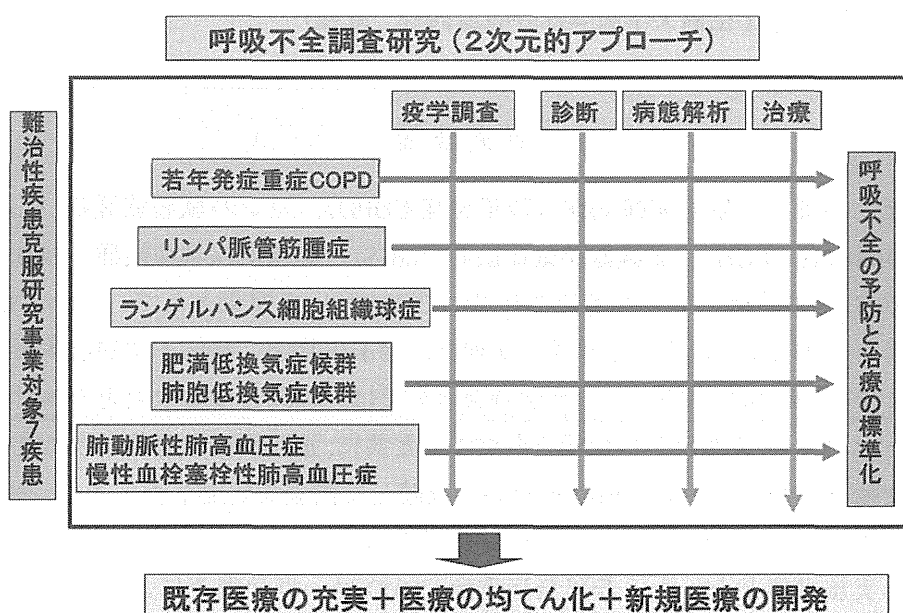


図1

筋腫症の治療対象疾患への繰り入れ、2)肺高血圧関連2疾患の患者認定基準・個人調査票の改訂、3)インターネットを用いた疫学調査システムの完成、4)日本呼吸器学会との共同作業による「在宅呼吸ケア白書 2010」の上梓、5)疾患特異的 iPS 細胞作成プロジェクトの開始などの進捗があった。これらを受けて平成 23 年度からは、以下に示すような項目を主にさらに発展させた研究を行う。

1) 包括的疫学調査

各種疾患に対して作成した UMIN によるネットワークシステムを用いた、詳細な疫学調査を継続する。また、治療対象疾患である LAM・肺高血圧 2 疾患 (PAH・CTEPH) に対しては個人調査票を解析して治療対象疾患の実態を把握する。

2) 若年発症 COPD

若年発症重症 COPD の病態には多様性があり、慢性炎症や、周産期における肺発生異常の関与の可能性がある。これらの病因を明らかにし、さらに iPS 細胞を用いた再生医療を試みる。

3) リンパ脈管筋腫症 (LAM)

シロリムスなど新しい治療の可能性が出てきており、これらの臨床効果を前向きに検討する必要がある。LAM の発症については iPS 細胞を用いた検討や、ゲノムレベルでの遺伝的素因の検討も行う。

4) ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH)

LCH は小児発症と成人発症では大きく病態が異なり、症例の蓄積による肺病変の多様性の解析が急務である。小児学会との共同作業が始まっており、診療ガイドラインの上梓を目指す。

5) 肥満低換気症候群 (OHS)・原発性肺泡低換気症候群 (PAHS)

平成 20 年度から MS (メタボリック症候群) に着目した特定検診・保健指導が行われるのに際し、MS と OHS の関連が重要視されており、体重と予後の関連を明らかにして、診断基準の作成を目指す。また、日中の眠気を分子生物学的に明らかにし、低酸素の細胞に及ぼす影響を検討する。

6) 肺動脈性肺高血圧症 (PAH)・慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH)

PAH の病態別予後評価や、イマチニブなどのリバーズリモデリング薬の前向き臨床治験を行い、診療ガイドラインの作成を目指す。

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。

1) 呼吸不全に関する包括的疫学調査

1. 対象 7 疾患に対して新たに構築された UMIN ネットワークシステムを用いて、疫学調査を続行する。

2. 治療対象疾患であるリンパ脈管筋腫症、肺動脈性肺高血圧および慢性肺血栓塞栓性肺高血圧においては、個人調査票のデータを集積して、治療対象疾患としての運用が円滑になされているかを検証する。

3. 肺移植レシピエント・生体ドナーの呼吸機能、QoL のアンケート調査をまとめる。

2) 若年発症 COPD

1. 若年発症重症 COPD の疫学調査による病態の検討

2. 動物モデルによる病態解析

3. COPD における肺高血圧症の検討

4. 全身性炎症、併存症との関連についての検討

5. 気腫病変の分布や症状と呼吸機能との関連に関する検討

6. 診療を病診連携にて効率的に行う方法の検討

3) リンパ脈管筋腫症 (LAM)

1. 新規治療薬 (シロリムス) の効果と安全性に関する医師主導治験の実施

2. LAM に対する VEGF-D 測定の診断意義の検討

3. 年齢層や合併症の有無による臨床像の層別解析

4. LAM 患者会 (JLAM) との定期交流会の開催
- 4) ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH)
 1. UMIN ネットワークを用いた実態調査の施行
 2. 小児血液学会との共同作業で、全国調査の実施
 3. LCH の成人発症型と小児発症型における肺病変や病態の相違に関する検討
- 5) 肥満低換気症候群 (OHS) ・原発性肺泡低換気症候群 (PAHS)
 1. 本邦の OHS の頻度、病態の実態調査の実施
 2. OHS の大部分が合併している睡眠時無呼吸の病態との関連
 3. OHS とメタボリック症候群との関連
 4. 非挿管下人工呼吸治療に関する研究
- 6) 肺動脈性肺高血圧 (PAH) ・慢性肺血栓塞栓性肺高血圧 (CTEPH)
 1. 臨床調査個人票からみた診断・治療の現況に関する検討
 2. 肺動脈性肺高血圧症に対する薬物治療に関する研究
 3. 肺血栓塞栓症で胸膜直下領域での血流低下と手術成績の関係
 4. MDCT による慢性血栓塞栓性肺高血圧症の病態評価
 5. 慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対する肺動脈拡張術の検討
 6. PAH ・CTEPH 診療のガイドラインの検討
- 7) 肺移植
 1. 肺移植適応患者の予後および QoL 調査
 2. 肺移植の疾患別適用システム (allocation system) の検討
- 8) iPS 細胞研究
 1. iPS 細胞の肺胞上皮細胞への分化誘導と効率化に関する研究
(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、研究対象者に十分な説明と理解 (インフォームドコンセント) を得る。また患者情報に関して、決して個別に公開しないことを明確に述べる。患者名は、匿名番号化し、検体及び情報は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。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、調査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、事前に倫理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。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。

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。

疾患特異的 iPS 細胞研究を行うにあたっては、京都大学医学部医の倫理委員会に、ヒトを対象とした医学の研究および臨床応用実施申請書として「ヒト疾患特異的 iPS 細胞の作成とそれを用いた疾患解析に関する研究」およびヒト遺伝子解析申請書として「ヒト疾患特異的 iPS 細胞を用いた遺伝子解析研究」の 2 申請を行った。その後、京都大学医学部医の倫理委員会での審査を頂き、平成 20 年 7 月 14 日付で、実施に関して承認を頂いている。今後の研究においては、その内容を忠実に遵守して行う。

C. 研究結果

本調査研究班の対象とする 7 つの呼吸器疾患群に対して、疫学・病態解析・診断・原疾患治療に関する研究を行い、呼吸不全の予防と治療の均てん化を目指した。在宅酸素療法や在宅人工呼吸などの実態を継続的に追尾することにより、呼吸不全患者における医療費・障害者認定・介護認定などにおける課題がより明確になり、在宅管理行政・障害者施策の充実に貢献できている。また、当班

の対象疾患である肥満低換気は予後が悪いが、非挿管下人工呼吸によって劇的に予後の改善がみられる。継続的な経過観察によって、肥満の程度や治療内容と死亡率の関連をより明確にすることにより、「生活習慣病」といわれる肥満低換気の克服が期待される。LAM に対する治療薬であるシロリムスは LAM の予後改善に大きく寄与することが期待され、平成 24 年からの 2 年間の医師主導治験によって、本邦での薬事承認を得ることが期待されている。肺高血圧症に対するイマチニブなどの臨床治験の結果は、新規薬剤開発・薬剤適応拡大による薬剤行政への貢献が期待される。さらに、LCH では成人発症例と小児発症例とを一括して扱い、医療の生涯一貫性が確保される。

肺移植は呼吸不全の根本的治療手段であるが、これに臨む患者の QoL の経時的変化も明らかになった。iPS 細胞研究は、対象疾患の病態の解明・治療薬の開発・再生医療の促進につながる可能性がある。これに関して肺は難しい臓器であったが、呼吸不全調査研究班の研究によって、展望が開けつつある。以下、各カテゴリー別の成果を概括する。

1. 包括的疫学調査研究

当研究班で作成した診断基準集に則り、対象 7 疾患に関する全国疫学調査を継続して実施した。なお、若年発症 COPD については、若年発症重症 COPD として新たに診断基準を作成して調査している。また、平成 21 年度には、LAM が特定疾患に新たに認定され、PAH と CTEPH については、病名変更とともに認定内容の変更がなされ、当研究班では、これらの認定基準、臨床調査個人票の作成に寄与したが、特定 3 疾患については、臨床調査個人票を用いた疫学調査も実施した。

包括的疫学調査を横断的な調査のみならず、経時的な追跡調査も可能とするために、大学病院医療情報ネットワーク (UMIN インターネットデータセンター) を用いて、インターネットを経由した疫学調査システムを構築し、当研究班のホームページ (<http://kokyufuzen.umin.jp/>) (図 2) を立ち

上げ、疫学調査研究に関する情報の公開、調査の周知・促進、当班の対象疾患に対する情報発信 (診断基準集のダウンロードも含む) などを実施した。平成 26 年 2 月末現在で、7 疾患に対して 351 例 (74 施設) の症例が登録されており、今後も追跡調査が継続可能である。

平成 23 年には全国の 200 床以上の医療機関 (精神病院を除く) 1,814 施設に 1 次調査として、郵送法にて各疾患の通院中および入院中の患者数を調査し (表 1)、1087 施設からの有効回答 (回答率 59.9%) を得ることができたとともに、2 次調査システムの周知や協力依頼も実施した。特に LCH に対しては、小児血液学会 HLH/LCH 委員

呼吸不全をきたす難治性呼吸器疾患に関する疫学調査研究

ホーム | 医師の皆様へ

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 (対象疾患) では、呼吸不全をき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)
- ・慢性血栓性肺高血圧症 (CTEPH)
- ・若年発症重症 COPD
- ・ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH)
- ・肥満低換気症候群 (DHS)
- ・原発性肺動脈低換気症候群 (PAHS)
- ・リンパ管管腔狭窄症 (LAM)

に対して疫学調査研究を行っています (当班対象疾患の若年性肺気腫に関しましては、「若年発症重症 COPD」として調査しています)。上記 7 疾患のいずれでも診療されました医師の先方には、下記手順に従って、疫学調査にご協力いただきます様、よろしくお願ひ申し上げます。

※上記 7 疾患の診断基準は、「医師の皆様へ」のページをご参照下さい。

研究の概要

本研究は、呼吸不全をきたす難治性呼吸器疾患に対して、わが国における疫学調査をもとに呼吸不全の予防と治療の標準化を目指すことを目的に、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」の疫学調査研究として行われます。本研究の対象疾患は、呼吸不全をきたす難治性の疾患ですが、わが国における実態に不明点が多いだけでなく、予防や治療法も統一されていないのが現状です。本調査研究により疾患の診断や治療に有用な事項を見出し、疾患の新たな診断・治療法の開発への貢献や、患者の生活の質、予後の向上に役立つことが期待されます。なお、調査内容には、症例個人を特定する情報は含まれません。

患者の皆様へ

本疫学調査研究の調査内容には、症例個人を特定する情報は含まれず、検査結果に関しても、個人が特定されることはありません。この調査にご自身の検査結果 (肺機能検査、血液検査など) を提供してほしくない場合は、主治医の先生にお申し出ください。 (虚脱文書)

疫学調査にご協力いただける先生方へ

症例登録にご参加いただける医師の先生は、「医師の皆様へ」のページへお進み下さい。

ご不明な点がございましたら下記連絡先まで E-mail にてご連絡下さい。

お問い合わせ先:

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費格別
京都大学大学院医学部呼吸器科内
〒606-8507 京都府京都市南区西九条五丁目64
電話 (075) 751-3836
FAX (075) 751-4643
Email: kokyufu@kuhp.kyoto-u.ac.jp

ホーム | 医師の皆様へ

図 2. 呼吸不全に関する調査研究のホームページ

表 1. 研究班対象疾患の患者数 (人) (回答率 59.9%)

疾 患	通院中 (併診数)	入院中
若年発症重症 COPD	127 (7)	3
リンパ脈管筋腫症 (LAM)	524 (95)	11
ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH)	126 (7)	1
原発性肺胞低換気症候群 (PAHS)	37 (0)	3
肥満低換気症候群 (OHS)	180 (5)	9
肺動脈性肺高血圧症 (PAH)	761 (46)	71
慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH)	470 (50)	18

会との共同調査として実施し、全国の小児科の医療機関 1,140 施設に対しても郵送法により患者数調査を実施した。906 施設 (回答率 79.5%) からの回答を得て、通院・入院中患者数は、肺病変ありが、それぞれ 23 例、4 例、肺病変なしが 373 例、13 例であった。さらに 2 次調査では、呼吸器科からは 32 施設、66 症例、小児科からは 19 施設 21 症例の回答を得た。

また、平成 25 年には、若年発症重症 COPD に対して全国の医療機関に対して重点調査も行った。

一方、特定 3 疾患に対しては、臨床調査個人票を用いた解析も行ったが、例えば、LAM については、データ登録された個人票は、平成 23 年度で交付件数の 85%、平成 24 年度で 53% に過ぎず、データ登録が不十分であるため全例調査とはならない限界があり、肺高血圧 2 疾患の都道府県による調査個人票の新旧混在の問題も合わせ、登録率の地域差など臨床調査個人票による疫学調査法や制度上の問題点も浮き彫りになった。

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) に関する研究

疫学的研究としては、若年発症重症 COPD として診断基準を作成し、平成 21 年度の全国疫学

調査に引き続き、平成 25 年に全国再調査を行った。2013 年 5 月に 200 床以上の精神科単科病院をのぞく 1776 施設に一次調査を行い、51% の 918 施設から回答を得た。本調査結果から 306 人の患者が報告された。また、健康日本 21 (2 次) で COPD が取り上げられたことを背景に、地域連携パス・特定健診・質問票 (CAT, MNA-SF, IPAG) の使用などを通しての早期発見への取り組み・病態把握の試みが報告された。依然として COPD の診断率は低値であることや、COPD の臨床像の多様性が判明し、今後も啓蒙活動と臨床病態把握の研究が必要であることが明らかになった。

長期経過・病態の解明も進行し、予後因子・バイオマーカーとして、画像的気腫の存在、レプチン/アディポネクチン比、アクロレイン、HIF1 α などが関連することが報告された。

臨床・医療行政的には、COPD には多数の併存症が存在することが問題となると考えられる。近年では、線維症合併 (CPFE) と肺高血圧合併がトピックであり、CPFE 症例対象に、オシレーション法を用いた呼吸機能的特徴の解析や、RAGE などの酸化ストレス関連物質の関与や、肺高血圧が病態に与える影響など、多方面からの検討が報告された。本研究班の検討結果から、肺高血圧・肺循環障害は COPD に合併頻度が高いものと認知されるようになってきたが、肺気量減量術後の予後解析からも、肺循環動態が COPD の予後に与える影響の重要性が指摘された。また、肺癌の合併、るいそう・栄養障害、骨粗鬆症、脂肪炎症、

糖尿病・前糖尿病状態、うつ、睡眠障害など、多彩な併存症に関する研究が報告された。気管支喘息の合併あるいは異動は常に臨床的な問題であるが、ヒト肺の病理学的検討から、COPD と気管支喘息との炎症学的類似点・相違点が検討された。

基礎的検討では、培養細胞・動物実験から、新たな知見が明らかとなっている。喫煙曝露マウス、SMP30-KO マウス、CysLT2 受容体遺伝子 KO マウス、転写コアクチベーター TAZKO マウス、などの検討から、COPD の発症と進行あるいは予防・治療に関する報告がなされた。細胞培養研究からは、Gel contraction 法を用いた *in vitro* airway remodelling 解析の開発、ライノウイルス感染培養実験による薬剤治療効果の定量評価が可能となった。また、EGFR リン酸化が杯細胞増生を来たし、軌道下分泌症状を招くことを解明した。

3. リンパ脈管筋腫症 (LAM) に関する研究

臨床調査個人票を用いた疫学調査研究では、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 ± 9.2 歳、登録時平均年齢は 42.0 ± 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、DLco 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かった。

血清バイオマーカーに関する研究では、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。また、LAM 患者内で、血清 VEGF-D 値の高値の群は、胸郭外病変で発症する例、乳糜漏を有する症例、後腹膜・骨盤内のリンパ節腫大を有する症例が多いなど血清 VEGF-D 値によって臨床像の異なることが明らかとなった。

LAM の多彩な臨床像として、診断時年齢に着目し、診断時年齢が 50 歳以上の群と未満の群とで比較すると、前者は、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が多く、肺機能の低下率も緩徐であることが示された。

治療に関する研究としては、平成 24 年 9 月からシロリムスの医師主導治験が開始されており、平成 24 年 12 月末までに症例登録がなされ、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。また、本治験では、10 例の薬物動態も調査されているが、別の少数例の検討で低用量（血中トラフ値 1-5 ng/ml）のシロリムス内服でも、呼吸機能や乳び胸の改善が認められ、既存の臨床試験と同等の効果が得られる可能性のあることがわかった。

基礎研究として、iPS 細胞の肺胞上皮細胞への効率的な分化誘導法の確立が進捗を示し、LAM の発症については、類縁疾患である BHD 症候群と共に、iPS 細胞を用いた検討を行う準備を進め、すでに 20 症例以上が蓄積されている。

患者支援としては、毎年 1 回大阪ないしは東京にて、LAM 患者会 (J-LAM の会) と共に LAM 勉強会を開催した。参加者数は年々増加しており、患者および家族、医療従事者を対象に、LAM に

関する基礎知識の解説から、シロリムスも含めた内科的治療、外科治療としての肺移植などの講演と、参加者と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。本勉強会の内容は、毎回LAM 勉強会記録集として冊子にまとめ関係者に配布を行った。

4. ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH) に関する研究

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、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。

また、長期観察できた15例における診断後の喫煙習慣と病態との関係については、禁煙を継続していた2例において、禁煙したにもかかわらず、肺機能(%一秒量)の低下を認めており、HRCT画像上も、禁煙継続後、小結節影は消失するものの気腫性変化や嚢胞性変化が増加する症例の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)に関する研究

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 ($\text{PaCO}_2 \geq 45 \text{ mmHg}$)
(但し、血液ガス採血は原則臥位にて行う。)
- 又は
3. 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。)

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 $\text{PaCO}_2 \geq 45 \text{ mmHg}$ 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。

OHSの病態生理を解明するため、OSAにおける全身性炎症と気道炎症について検討した結果、肥満やOSAの重症度が関連しており、サイトカインの種類によって異なるメカニズムで誘導されている可能性が示唆された。また、OSAと脂肪肝との関連では、OSAによる低酸素血症が非内臓肥満男性の脂肪肝の危険因子であることが明らかとなった。非肥満のOSAと健常コントロールの内臓脂肪とメタボリックシンドロームとの関連を検討した研究では、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OSAに関連する可能性が示唆された。

OHSと重症OSASとの比較検討では、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 と重症 OSAS を区別する因子であることも明らかとなった。

基礎研究としては、膵β細胞に対する間歇的低酸素曝露実験による糖尿病と SAS との関係や、von Willebrand factor (VWF) の動態を検討することで心血管イベントと SAS との関係を検討した。また、動物実験により睡眠呼吸障害におけるオレキシンの舌筋と舌下神経核の活動に対する重要な役割が示唆された。

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

PAH, CTEPH に関しては、新規薬剤の開発で様々な新機軸が提唱されたのに伴い、本研究班では様々な研究が遂行済み、もしくは遂行中である。

まず、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% などであり、PAH, CTEPH ともに高齢化がみられ、経口肺血管拡張薬の併用例の頻度が高いことが明らかとなった。

PAH に対する治療薬と予後については、エンドセリン受容体拮抗薬 (ERA) および/またはフォスフォジエステラーゼ 5 阻害薬 (PDE5-1) 使用した群は、未使用群に比し予後良好であり、本症の予後改善に寄与していることが示唆された。

また血栓内膜摘除術の困難な CTEPH において、新規治療法である経皮的肺動脈拡張術の有効な適応法の確立をはかり、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肺水腫等の合併症が著明に減少したことを示せた。

肺血行動態の非侵襲的評価法の確立をめざして、320 列 CT による心室中隔の圧排の程度および肺動脈の伸展性と肺血行動態との比較を行い、心室中隔の曲率と平均肺動脈圧に強い負の相関があることを示した。

CTEPH の病態機序解明のための基礎研究としては、摘出血栓および肺組織を用いて病理学的検討を行い、末梢肺動脈のリモデリングが術後の予後や治療方針に影響を与えることが示唆された。

7. 呼吸不全の治療に関する研究(肺移植を含む)

在宅 NPPV (noninvasive positive pressure ventilation 非侵襲的陽圧換気) 治療中の慢性呼吸不全患者の予後に関する調査研究では、症例登録システムを立ち上げ、平成 21 年～ 23 年に合計 59 症例が 11 施設より登録され、最終的に基準を満たす 55 症例 (男性 33 症例) について解析ができた。基礎疾患は、COPD 23 症例、肺結核後遺症 30 例、その合併 2 例であり、平均年齢が 73 ± 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 $45.8 \pm 18.9\%$) と著しい呼吸機能障害を認めていた。解析の結果、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。

呼吸不全治療法として用いられている非侵襲的換気療法 (Noninvasive ventilation : NIV) に関する検討では、NIV 療法が成人だけでなく、小児肝移植術後の呼吸管理にも有用であることや、臓器移植後の呼吸管理における使用の際の留意点が示された。このように、呼吸不全に対する治療法として、NPPV 療法は有用であり、日本呼吸器学会との連携で NPPV ガイドライン (第 2 版) を作成中である。

呼吸不全の最終治療手段としての肺移植に関しては、肺移植の術前・術後の QoL 調査を様々な質問票を用いて 1 年ごとに経年的に調査を実施

し、平成 25 年 9 月末現在、国内 3 施設で 137 名の患者が登録された。原疾患では、間質性肺炎が全体の約 40% と最も多く、続いて、閉塞性細気管支炎、COPD、LAM、気管支拡張症、肺高血圧症であった。肺移植を受けた患者の予後は、有意に良好で、QoL も全般的に良い傾向を示した。一方、手術待機においては、様々な状況の変化によって患者の QoL が変動することも判明した。肺移植待機患者は、原疾患によって予後が大きく異なり、特に、肺線維症の患者は予後が極めて不良で、待機中に死亡する症例が多い。そこで、日本呼吸器学会では、疾患によって待機期間に差をつける、疾患別配分システム (allocation system) を検討しているが、そのシステムの構築に当班も協力しているところである。

8. iPS 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 細胞臨床開発部」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. 包括的疫学調査研究

包括的疫学調査研究に関しては、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を依存するため、症例収集の困難さがある。そこで、平成 23 年には LCH を、平成 25 年には若年発症重

症 COPD を重点疾患として調査を実施して研究を促進した。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、我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、都道府県によりデータ登録率の差があり、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のアプローチ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。

また、呼吸不全患者に対するアンケート調査を実施して、平成 22 年度に上梓した、「在宅呼吸ケア白書」について、疾患別解析を行い、COPD についてまとめ、平成 25 年に「在宅呼吸ケア白書 COPD 患者アンケート調査疾患別解析」として上梓した。

以上の様に疫学調査には課題もあるものの、その意義は大きく、我が国における呼吸不全難病疾患の実態や病態が明らかとなり、研究の基盤を与え、厚労施策にも寄与するものとなっている。

2. 若年発症肺気腫 (若年発症 COPD) に関する研究

若年発症重症 COPD の診断基準に基づき、平成 25 年度に第二次全国調査を施行し、症例の集積を行った。一次調査の結果からは、多彩な病態を示し、経過の長い疾患であることが改めて浮き彫りになった。一般に肺外臓器の疾患を併存することが通常で有り、長期経過をたどる疾患であるため、横断的データからは正確な病態把握は困難である。今後の病型分類とそれに基づく病型別治療法の開発のためには、今後も継続的な研究が必要であると考えられる。

現時点はいくつかの遺伝子多型や病態に関連するバイオマーカーなどが明らかとなり、これらが長期病態にどのように関連しているかの解明が一層期待される。

3. リンパ脈管筋腫症 (LAM) に関する研究

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。

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。また、血清 VEGF-D 値の高低によって臨床像が異なることも明らかとなり、他疾患や非典型例では一部測定値の解釈に慎重を要する点はあるが、VEGF-D の診断や治療経過における有用性が示された。

一方、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た。

LAM については、以上のような病態研究だけでなく、新規治療法として我が国におけるシロリムス内服治療の実用化に向けて医師主導治験が順調に行われており、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、今回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。

また少数例だが長期観察できた症例での検討では、禁煙が LCH 治療の基本であり有効と考えられるが、画像上、粒状影は軽快するものの牽引性気管支拡張や気腫性変化、嚢胞性変化は増悪する症例があることが示された。

本研究の成果は、診断基準の改訂や診療ガイドライン作成の基礎になることが期待され、その作業が進められている。

5. 肥満低換気症候群 (OHS), 肺泡低換気症候群 (PAHS) に関する研究

OHS に対しては、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により、今回、国際比較が可能な診断基準を新たに確立することができた。従来のが我が国の診断基準では、閉塞型睡眠時無呼吸 (obstructive sleep apnea: OSA) のうちの、高度肥満、慢性肺泡低換気を伴った最重症型とされていたが、本研究により、睡眠呼吸障害の有無は問わない国際分類とも整合性が得られ、今後の研究成果を世界へ発信する基盤が整ったことになる。

OHS の病態解明として、OSA における全身性炎症と気道炎症についての検討や、OSA と脂肪肝との関連が検討され、OHS と睡眠呼吸障害との関係が明らかとなった。また、OSA による低酸素血症が非内臓肥満男性の脂肪肝の危険因子で

あることも明らかとなった。さらに、OHSと重症OSASとの比較検討では、OHSでは、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点などが両者の相違点であることが示された。

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

肺高血圧2疾患については、平成21年度に病名変更して特定疾患の改訂が行われ、新しい臨床調査個人票を用いた診断・治療の現況を明らかにすることができ、患者の高齢化と経口肺血管拡張薬の併用例の頻度の増加が示された。経口肺血管拡張薬の使用群では未使用群と比し予後が良好であることもわかり、治療薬の有効性が明らかとなった。また、CTEPHに対する新規治療法としての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して確立してきた。CTを用いたより非侵襲的な診断方法の確立や、内科的、外科的治療法のより有効な適応について新たな知見を得ることができ、本研究班としても各種学会との合同で肺高血圧治療ガイドラインの作成に貢献することができた。

7. 呼吸不全の治療に関する研究(肺移植を含む)

在宅NPPV治療中の慢性呼吸不全患者の予後に関する調査研究は、日本で初めての慢性呼吸不全患者における予後因子に関する前向きな多施設共同研究であり、予後因子の解明により、呼吸不全患者におけるアウトカムの重要性や、今後の医療介入の標的を明示することが目的である。これまでの本研究により、患者のQoLが、生理的指標より呼吸困難や心理状態(不安・抑うつ)と強い関係をもつことや、生命予後と関係している可能性があり、重症度を反映していることが明らかとなった。平成26年に終了予定の3年間の追跡調査を完遂することで、生死に関する予後評価と、長期的な経年経過を解析し、QoLの予測性と反応性の機能を明らかにできることが期待される。

呼吸不全に対する有用な治療法の一つである、非侵襲的換気療法(Noninvasive ventilation: NIV)

について、小児の腹部術後における呼吸器合併症に対する有用性や、肝移植後のNIV療法の注意点が示され、実臨床における呼吸管理法に寄与するものと考えられた。

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り、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ているが、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。QoLに関する本研究の結果、肺移植を受けた患者の予後は有意に良好で、QoLも改善したが、肺移植待機患者の健康関連QoLは障害されており、また、生体肺移植ドナーについては、肺機能の回復に比較して、QoLにおいては悪化している因子も認められた。追跡調査を継続することは、QoLからみた日本の肺移植と待機患者の現状を明らかにすることになり、また、特に日本が世界をリードしている生体肺移植におけるドナーのQoLについても理解を深めることができ、肺移植に関する多面的な検討が可能となると期待される。

8. iPS細胞研究

iPS細胞の肺胞上皮細胞への分化誘導は可能となり、難治性呼吸器疾患についても、登録が開始されている。肺胞上皮細胞への分化誘導のさらなる効率化をめざし、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。

E. 結論

7つの呼吸不全関連疾患(若年発症肺気腫(若年発症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)、肺泡低換気症候群(PAHS)、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。本研究

は、呼吸不全の予防と治療の均てん化を目指すものであり、医療経済学的な利点もあり、我が国の医療施策にも寄与するものと考えられる。

包括的疫学調査研究に関しては、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当研究班独自に行い、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。症例登録を推進すべく、平成 23 年には LCH を、平成 25 年には若年発症重症 COPD を重点疾患として調査を実施した。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、自治体に依存したデータ登録率の差異の課題があるものの、我が国における病像の一端が明らかとなった。また、呼吸不全患者に対するアンケート調査を実施して、平成 22 年度に上梓した「在宅呼吸ケア白書」について、疾患別解析を行い、COPD についてまとめて、平成 25 年に「在宅呼吸ケア白書 COPD 患者アンケート調査疾患別解析」として上梓した。希少疾患については疫学調査の意義は大きく、我が国における呼吸不全難病疾患の実態や病態が明らかとなり、研究の基盤を与え、厚労施策にも寄与するものであり、今後も継続が望まれる。

若年発症肺気腫については、「若年発症重症 COPD」として診断基準を作成し、今後の客観的統一的評価・議論を可能なものにした。上記の疫学調査によって、労作時呼吸困難、咳、痰といった症状が多く、ほとんどの症例に気管支拡張療法が行われているものの、45%に在宅酸素療法が導入されており、増悪回数も多いという重症で難治性の病像が明らかとなった。COPD の多彩な病態・多くの併存症の存在は、COPD が高齢化社会を反映する疾患モデルであることが示唆され、本研究が今後の医療行政に投じる一石となることを期待したい。

LAM は、疫学調査で、発病平均年齢が 35.7 歳、在宅酸素療法の導入率が 21%であるなどの病像

が明らかとなり、また血清バイオマーカーとしては、VEGF-D 値が診断や治療経過で有用であることが示された。治療については、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。

LCH については、小児血液学会 HLH/LCH 委員会との共同調査により、我が国で初めての小児から成人までの全年齢を対象に調査を行い、小児と成人例の病像の相違や小児でも肺病変をもつ症例が従来知られていたよりも多いこと、診断時からの 10 年生存は 89.9%であるものの、肺病変ありの症例では、死因に呼吸不全が関与していることなどが明らかとなった。

OHS については、従来の診断基準では、閉塞型睡眠時無呼吸のうちの高度肥満、慢性肺泡低換気を伴った最重症型とされていたが、今回の 3 年間で実施した多施設の疫学調査の結果により、睡眠呼吸障害の有無は問わない国際分類とも整合性があり、国際比較が可能な診断基準を新たに確立することができた。今後本基準を基に研究成果を世界へ発信する基盤が整ったことになる。

PAH, CTEPH については、新しい臨床調査個人票を用いた調査により、患者の高齢化と経口肺血管拡張薬の併用例の頻度が増加していることが明らかとなった。CT を用いたより非侵襲的な診断方法の確立や経口肺血管拡張薬の有用性の検討、CTEPH に対する新規治療法の確立などを行い、各種学会との合同で肺高血圧治療ガイドラインの作成にも貢献することができた。

慢性呼吸不全の治療法として NPPV 治療の有用性や予後調査を継続し、患者の QoL が生命予後とも関係していることが示唆された。また、呼吸不全の最終的な外科的治療法としての肺移植については、移植待機患者の QoL 調査を継続して実施し、肺移植後の QoL の改善がみられた一方で、待機患者では QoL が障害されている実態が明らかとなった。