4：息切れがひどく家から出られない、あるいは衣服の着替えをする時にも息切れがある。

重症度	自覚症状	動脈血液ガス分析		治療状況
	息切れの程度	$PaCO_2$	PaO_2	NPPV/HOT 治療
1	mMRC ≥ 1	$PaCO_2$ > 45 Torr,	問わず	問わず
2	mMRC ≥ 2	A: $PaCO_2$ > 50 Torr, B: > 52.5 Torr	問わず	CPAP/NPPV 継続治療必要
3	mMRC ≥ 2	A: $PaCO_2$ > 50 Torr, B: > 52.5 Torr	PaO_2 ≤ 70 Torr	CPAP/NPPV/HOT 継続治療必要
4	mMRC ≥ 2	A, B: $PaCO_2$ > 55 Torr	PaO_2 ≤ 60 Torr	NPPV/HOT 継続治療必要
5	mMRC ≥ 3	A, B: $PaCO_2$ > 60 Torr	PaO_2 ≤ 60 Torr	NPPV/HOT 継続治療必要

自覚症状、動脈血液ガス分析、治療状況の項目すべてを満たす最も高い重症度を選択、HOT に関しては治療後、夜間を含めて改善すれば中止は可能。

$PaCO_2$ の項目の A, B は Phenotype A, B を示す。

なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

2015年度修正答申

230　肺胞低換気症候群

«修正内容»

1. PHOX-2→PHOX-2Bに修正（3ヶ所）いたしました

2. B.検査所見 1.のPhenotype A, Bを3.に移行いたしました

3. C.鑑別診断のCOPD, SASに（単独）を追記いたしました

4. C.鑑別診断に4, 5を追記いたしました

1. 肺胞低換気症候群の一部の症例ですが、*PHOX-2B*の遺伝子変異が報告されています。しかし、まだ病態と直接の関係があるかどうかは不明です。最初に記載した、*PHOX-2*が誤記であり、正しくは*PHOX-2B*になります。そのために、訂正をさせて頂きました。
2. 検査所見 1.のPhenotype A, Bの判定は、終夜睡眠検査（ポリソムノグラフィー）にて行います。Phenotype A, Bの内訳の記載を、1. の高二酸化炭素血症の下に記載しておりましたが、3. に記載した方が判りやすいと判断したため、3. に移行しました。
3. 肺胞低換気症候群は、COPD　ないしは SASに合併する場合があります。COPDとSASは、いわゆるcommon diseaseです。　一般医家の先生方が認識している単純なCOPD ないしはSASという病気ではない、ということを強調するために、COPDおよびSASに（単独）を付けました。　前のversionだと、誤解を招く恐れがあるため、このような記載に変更しました。
4. 鑑別診断4の胸郭拘束性疾患（後側弯症、胸郭変形など）および、鑑別診断5の薬剤によるもの（呼吸中枢抑制、呼吸筋麻痺）でも、肺胞低換気を呈することがあります。しかし、これら鑑別診断の4, 5は、難病として認定すべき肺胞低換気症候群でないため、これら疾患も鑑別して欲しいという意図で、鑑別診断4と5を追記しました。

分 担 研 究 報 告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

閉塞性肺疾患における気道内腔形状の不整度に関する研究

研究分担者
三嶋 理晃　京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学　教授
平井 豊博　京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学　准教授

研究要旨　閉塞性肺疾患における気道リモデリングの形態学的評価法として、胸部 CT 画像を用いた解析により、気道壁肥厚の程度や気道内腔面積が定量的指標として用いられてきたが、これらは気道の特定部位の横断面を基に求められており、気道の長軸方向に対してより広い範囲で気道形状を評価した報告はない。そこで胸部 CT 画像を用いて、気道内腔に接する球を仮想し、気管分岐部から 5 次気管支まで内接球を移動させた時の球の半径を気管分岐部からの距離の関数として表現し、回帰直線からの変動を気道内腔形状の不整度の指標とする新たな手法を開発した。COPD、喘息、健常者の 3 群で比較したところ、従来の気道横断的な解析による気道壁肥厚の程度は、喘息群で有意に他の 2 群より大きいのに対して、長軸方向の気道内腔不整度は、COPD 群において他の 2 群に比し有意に増加していた。今回新規に開発した気道長軸方向の指標は、従来の気道横断的指標と組み合わせることにより、呼吸器疾患による気道リモデリングの特徴を形態的に示せることが示唆された。

共同研究者
小熊毅、福井基成、田辺直也、丸毛聡、中村肇、伊藤寿夫、佐藤晋、新実彰男、伊藤功朗、松本久子、室繁郎

A. 研究目的

呼吸器疾患の気道病変の形態学的評価法として、胸部 CT 画像を用いた定量的評価が主に閉塞性肺疾患で用いられている。従来、気道の特定部位の横断面を基に気道壁肥厚の程度や気道内腔面積を求めて定量的指標として用いられてきたが、気道の長軸方向に対してより広い範囲で気道形状を評価した報告はない。

B. 研究方法

胸部 CT 画像の画素値から気道を 3 次元的に抽出し、気管分岐部を起点として、右下葉の 5 次気管支に向けて気道内腔に接する球を仮想し、内接球の半径の変化を求めた。この内接球の半径を気管分岐部からの距離の関数として表現し、回帰直線からの変動を気道内腔形状の不整度の指標とする新たな手法を開発し、解析するソフトを独自に作成した。なお、本法は、既知の内径をもつ気道ファントムを用いて測定値の妥当性をあらかじめ評価した。本ソフトを COPD、喘息、健常者の 3 群の CT 画像に応用し、指標を比較検討した。

C. 研究結果

気道壁肥厚の程度は、喘息群で有意に他の 2 群より高値を示した。一方、気道の長軸方向の内腔不整度は、COPD 群において他の 2 群に比し有意に増加していた。気流閉塞の程度が同程度な喘息群、COPD 群のサブグループの解析でも同様の結果であった。

D. 考察

胸部 CT 画像を用いて気道の長軸方向に対して気道リモデリングを解析したのは、本研究が初めてである。COPD 群では、喘息群や健常者群とは異なり、気道内腔の不整度が有意に高いことが示された。本法は、視覚的評価では得られない、3 次元画像から求められた指標を提供する点でも従来の気道横断的解析とは大きく異なり、CT 画像解析による評価法の新たな一面を示した。

E. 結論

本研究で新規に開発した気道長軸方向の不整度を表す指標は、従来の気道横断的指標と組み合わせることにより、疾患による気道リモデリングの形態学的特徴を示せることが示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

Longitudinal shape irregularity of airway lumen assessed by CT in patients with bronchial asthma and COPD. Oguma T, Hirai T, Fukui M, Tanabe N, Marumo S, Nakamura H, Ito H, Sato S, Niimi A, Ito I, Matsumoto H, Muro S, Mishima M. Thorax. 70(8):719-724, 2015

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

生体肺移植と脳死肺移植の比較研究

研究分担者　伊達 洋至
京都大学大学院医学研究科器官外科学講座呼吸器外科学　教授

研究要旨

日本においては、脳死ドナー数が少なく、生体肺移植が呼吸不全患者にとって重要な選択肢となってきた。生体肺移植は、脳死肺移植を待機できないより重症例が対象となる。本研究では、生体肺移植および脳死肺移植のレシピエントに関して、術前状態および移植後成績を比較した。2008 年 6 月から 2014 年 1 月までに京都大学において施行された 79 例の肺移植を後ろ向きに検討した。生体肺移植 42 例と脳死肺移植 37 例を比較した。術前状態では、生体肺移植は脳死肺移植に比べて、ステロイド依存(64.3% vs 29.7%, p =0.0022)、低 BMI(17.2±4.0 vs 19.3±3.3 kg/m2, p=0.013) 、歩行不能患者(57% vs 13%, p=0.0001)がより多く、人工呼吸器管理下の患者(11.9% vs 2.7%, p=0.12)がより多い傾向にあった。移植後 1, 3 年生存率は、それぞれ、89.7%, 86.1% vs 88.3%, 83.1%, p=0.55)と同等であった。生体肺移植は脳死肺移植に比べてより重症な患者に実施されたが、移植後成績は同等であった。

共同研究者
近藤丘、陳和夫、吉野一郎、津島健司、吉田雅博、林清二、三好新一郎

A. 研究目的

日本においては、脳死ドナー数が少なく、生体肺移植が呼吸不全患者にとって重要な選択肢となってきた。生体肺移植は、脳死肺移植を待機できないより重症例が対象となる。これまで、生体肺移植と脳死肺移植を比較した報告はない。そこで、本研究の目的は、生体肺移植および脳死肺移植のレシピエントに関して、術前状態および移植後成績を比較検討することとした。

B. 研究方法

2008 年 6 月から 2014 年 1 月までに京都大学において施行された 79 例の肺移植を対象とした。生体肺移植 42 例(片側 10 例、両側 32 例)と脳死肺移植 37 例（片側 22 例、両側 15 例）を比較した。前向きに集めたデータベースをもとに、術前状態、中期術後成績について、後ろ向きに比較検討した。

C. 研究結果

生体肺移植では 57.1%が女性であったのに対して脳死肺移植では 64.9%が男性であった。平均年齢はそれぞれ 36.6 歳、39.7 歳で有意差はなかった。生体肺移植の方が間質性肺炎や骨髄移植後肺障害の患者がより多く含まれていた。術前状態では、生体肺移植は脳死肺移植に比べて、ステロ

イド依存(64.3% vs 29.7%, p =0.0022)、低BMI(17.2 ± 4.0 vs 19.3 ± 3.3 kg/m2, p=0.013)、歩行不能患者(57% vs 13%, p=0.0001)がより多く、人工呼吸器管理下の患者(11.9% vs 2.7%, p=0.12)がより多い傾向にあった。移植後の人工呼吸器管理期間は、生体肺移植の方が脳死肺移植よりも長かった(15.6 days vs 8.5 days, p=0.025)。しかしながら、移植後1, 3年生存率は、それぞれ、89.7%, 86.1% vs 88.3%, 83.1%, p=0.55)と同等であった。生体ドナーには重篤な合併症はなく、全員が社会復帰した。

D. 考察

生体肺移植は健康なドナーからの肺の提供が必要であることから、脳死肺移植を待機できないより重症患者が適応となる。通常二人のドナーが右あるいは左下葉を提供するし、これらをレシピエントの両肺として移植する。したがって、脳死肺移植に比べると移植肺は比較的小さい。一方で、脳死肺移植よりも虚血時間は短く、親族からの提供の場合はHLAが似通っているという利点もある。長期的にみても、二人の別々のドナーからの臓器移植は、慢性拒絶が起こっても片側性であることが多いことも利点の一つである。本研究では、術前状態は、生体肺移植の方が脳死肺移植よりも明らかに悪く、術後急性期も人工呼吸器管理期間が長いなど、より慎重な集中管理が必要であることが明白となった。にもかかわらず、中期生存率に両者間に差はなく、生体肺移植の妥当性が示された。

E. 結論

生体肺移植は脳死肺移植に比べてより重症な患者に実施されたが、移植後成績は同等であった。

F. 研究発表

1. 論文発表

Date H, Sato M, Aoyama A, Yamada T, Mizota T, Kinoshita H, Handa T, Tanizawa K, Chin K, Minakata K, Chen F. Living-donor lobar lung transplantation provides similar survival to cadaveric lung transplantation even for very ill patients. Eur J Cardiovasc Surg 47(6):967-73, 2015

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

分担研究報告書

ホエイペプチド配合経腸栄養剤のエラスターゼ誘導肺気腫に対する効果に関する研究

研究分担者　木村　弘

奈良県立医科大学　内科学第二講座　教授

研究要旨

ホエイペプチド配合経腸栄養剤は、COPD 患者の全身性炎症を軽減することが報告されている。本研究ではエラスターゼ誘導肺気腫モデルを用いてホエイペプチド配合経腸栄養剤の気腫病変抑制効果および腸内環境への影響について検討した。ホエイペプチド配合経腸栄養剤は、気腫病変を抑制するとともに気管支肺胞洗浄液（BALF）中の総細胞数の増加を抑制し、回盲部内容物の短鎖脂肪酸を増加させた。BALF 中の総細胞数は回盲部内容物の短鎖脂肪酸濃度と負の相関を認めた。ホエイペプチド配合経腸栄養剤は肺における抗炎症作用を介して気腫病変を軽減する可能性が示唆され、その効果は腸内環境の改善と関連している可能性が考えられた。

共同研究者　友田恒一、久保薫、大力一雄、山地健人、山本佳史、西井康恵、中村篤弘、吉川雅則、濱田薫

A. 研究目的

慢性閉塞性肺疾患（COPD）は全身性炎症を基盤とする疾患である。腸内環境を改善するホエイペプチド配合経腸栄養剤は、COPD 患者に対して全身性炎症を軽減することが報告されている。本研究ではホエイペプチド配合経腸栄養剤による気腫病変抑制効果および腸内環境への影響についても検討した。

B. 研究方法

1)標準的食餌、2)ホエイペプチド非配合経腸栄養剤、3)ホエイペプチド配合経腸栄養剤で給餌したC57BL6 マウスにエラスターゼ誘導肺気腫を作成した。各群における気腫病変の程度、回盲部内容物中の短鎖脂肪酸濃度を比較検討した。

C. 研究結果

ホエイペプチド非配合経腸栄養剤では気腫病変は軽減されなかった。一方、ホエイペプチド配合経腸栄養剤は、気腫病変を抑制するとともに気管支肺胞洗浄液（BALF）中の総細胞数の増加を抑制し、さらに回盲部内容物の短鎖脂肪酸を増加させた。BALF中の総細胞数は回盲部内容物の短鎖脂肪酸濃度と負の相関を認めた。

D. 考察

食物繊維は腸内環境を改善することが知られており、疫学的には食物繊維摂取が COPD の発症抑制や自覚症状の軽減に有効であると報告されている。従って、腸内環境の改善が肺の炎症抑制につながることが推測される。また、ホエイペプチドは COPD 患者の全身性炎症を抑制することが報告されている。今回の検討から、ホエイペプチドが肺における抗炎

症作用を介して気腫病変の形成を抑制する可能性が示唆された。また、その効果は腸内環境の改善と関連することが推測された。

E. 結論

ホエイペプチド配合経腸栄養剤は腸内環境の改善を介して気腫病変を軽減する可能性が示唆された。

F. 論文発表

1. 論文発表

Tomoda K, Kubo K, Dairiki K, Yamamoto Y, Nishii Y, Nakamura A, Yoshikawa M, Hamada K, Kimura H. Whey peptide-based enteral diet attenuated elastase-induced emphysema with increase in short chain fatty acids in mice. BMC Pulmonary Mediciine 2015; 15:64

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

NREM 睡眠優位閉塞性睡眠時無呼吸の発症メカニズムに関する研究

研究分担者　木村　弘
奈良県立医科大学　内科学第二講座　教授

研究要旨
NREM 優位に閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）が観察される閉塞性睡眠時無呼吸症候群（OSAS）の発症メカニズムに関して、覚醒から入眠へ移行する際に換気量の低下が大きい患者では OSA が NREM 優位に観察されるとの仮説を立てて検証した。OSAS 患者 324 例の入眠前後で抽出した respiratory inductance plethysmography (RIP)の sum 波形を用いて換気量を評価した。入眠に伴う推定分時換気量の変化率と% AHI in NREM（(AHI-NREM) / [(AHI-NREM) + (AHI-REM)] × 100）は有意な相関を示した。すなわち、入眠に伴う換気量の低下が大きい症例では NREM 期に睡眠呼吸障害を生じやすいことが示された。

共同研究者　山内基雄、藤田幸男、熊本牧子、吉川雅則、大西徳信、中野　博、Strohl KP

A. 研究目的

通常、閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）は筋トーヌスが低下する REM に頻回に観察されるが、しばしば NREM 優位に OSA が観察される閉塞性睡眠時無呼吸症候群（OSAS）に遭遇する。一般的に覚醒から入眠に伴う換気量の低下と $PaCO_2$ の変動には個人差が存在する。一方、呼吸は NREM では主に化学調節系によって規定されるが、REM では化学調節系に加えて行動調節系の関与もうける。以上の背景から、覚醒から入眠へ移行する際に換気量の低下が大きい患者では OSA が NREM 優位に観察されるとの仮説を立てて本研究を行った。

B. 研究方法

対象は OSAS を疑う症状を訴え受診し、終夜睡眠ポリグラフ（PSG）で無呼吸低呼吸指数（AHI）が 5 以上の OSAS 患者 451 人。少なくとも 1 分以上の呼吸を入眠前後（Wakefulness→Stage N1）で抽出した。呼吸は respiratory inductance plethysmography (RIP)の sum 波形を用いて解析し、1 呼吸毎の 1 回呼吸時間(Ttot)、1 回換気量(V_T)、推定分時換気量（estimated minute ventilation; 60 / Ttot × V_T）を求め、覚醒から入眠に伴う推定分時換気量の変化率を算出した。さらに診断 PSG から NREM 期の AHI（AHI-NREM）と REM 期の AHI（AHI-REM）を求め、覚醒から入眠に伴う推定分時換気量の変化率との関連を検討した。

C. 研究結果

451 症例中解析可能な 324 症例を対象とした。入眠に伴う推定分時換気量変化率は-15.0±16.6%であり、推定分時換気量の低下は主に V_T の低下によるものであった。また入眠に伴う推定分時換気量の変化率と % AHI in NREM （(AHI-NREM) /

[(AHI-NREM) + (AHI-REM)] × 100）は有意な相関を示した。すなわち、入眠に伴う換気量の低下が大きい症例では NREM 期に睡眠呼吸障害を生じやすいことが示された。

D. 考察

覚醒から入眠に伴う換気量低下が大きい症例、すなわち $PaCO_2$ の変化が大きい症例では NREM 優位に OSA が生じることが示された。一般的には OSA は REM に重症化しやすいが、覚醒と NREM 睡眠を繰り返すような不安定な睡眠時間帯では、覚醒と NREM の換気量変化の大きさからくる呼吸不安定性に起因した OSA が NREM 優位に生じることが示唆された。

E. 結論

NREM 依存 OSAS の Phenotype を検出するには、覚醒から入眠に伴う換気量低下に注目することが重要と考えられた。

F. 論文発表

1. 論文発表

Yamauchi M, Fujita Y, Kumamoto M, Yoshikawa M, Ohnishi Y, Nakano H, Strohl KP, Kimura H. Nonrapid Eye Movement-Predominant Obstructive Sleep Apnea: Detection and Mechanism. J Clin Sleep Med 2015; 11:987-993

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

Carbohydrate sulfotransferase 3 抑制がエラスターゼ誘導肺気腫に及ぼす効果に関する研究

研究分担者　木村　弘
奈良県立医科大学　内科学第二講座　教授

研究要旨
細胞外基質のひとつであるコンドロイチン硫酸プロテオグリカン（CSPG）の過剰沈着がマクロファージの長期停留を促し、慢性炎症を促進する。今回、CSPG の代謝に関与する遺伝子である carbohydrate sulfotransferase 3 (CHST3) に対する RNA 干渉による CSPG 沈着抑制が肺の気腫化に及ぼす影響を検討した。エラスターゼ誘発肺気腫モデルにおいて CHST3 siRNA 投与は Control siRNA と比較し、肺胞壁を中心とした CSPG の沈着を抑制した。また、CHST3 siRNA 投与群において平均肺胞壁間距離拡大の抑制、マクロファージ数増加の抑制, MMP-9 上昇の抑制とエラスチン減少の抑制を認めた。CSPG の過剰沈着はマクロファージを主体とした炎症の遷延とエラスチン修復の阻害を介して肺気腫の発症に関与していると考えられ、CHST3 を標的とした RNA 干渉は肺気腫に対する新たな治療法になる可能性が示唆された。

共同研究者　甲斐吉郎、友田恒一、米山博之、吉川雅則

A. 研究目的

COPD で認められる肺胞壁の破壊（肺気腫）には細胞外基質であるエラスチンの減少が関与していることが知られている。コンドロイチン硫酸プロテオグリカン（CSPG）は細胞外基質のひとつであるが、軽症、中等度 COPD 患者の肺組織で、CSPG 沈着が亢進し、エラスチン産生を阻害していると報告されている。われわれはブレオマイシン肺線維症モデルで CSPG の過剰沈着がマクロファージの長期停留を促し、慢性炎症を促進することを報告した. 今回 CSPG の代謝に関わる遺伝子である carbohydrate sulfotransferase 3 (CHST3) に注目し、CHST3 をターゲットにした RNA 干渉による CSPG 産生抑制が気腫化に及ぼす影響を検討した.

B. 研究方法

6-8 週齢の雌 C57/BL6 マウスに豚膵エラスターゼ(PPE)を又は PBS を気管内投与し肺気腫を誘発した。CHST3 に対する siRNA をアテロコラーゲンによるドラッグデリバリーシステムを利用して腹腔内に 2 回投与した（day0、7)。A) Sham 群（PBS + Control siRNA)、 B) Cont 群（PPE + Control siRNA)、C) 治療群（PPE + CHST3 siRNA）の 3 群に分け day21 に平均肺胞壁間距離 (MLI)、呼吸機能検査、day7、21 に気管支肺胞洗浄（BALF)、EVG 染色、免疫染色(CSPG, F4/80)、TNF-α、MMP-9 の遺伝子発現を Real Time PCR 法を用いて解析した。

C. 研究結果

PPE 投与により Control 群では、肺胞壁を中心とした CSPG 沈着の増加、MLI の拡大、エラスチンの減少を認めた。CHST3 siRNA 投与群では CSPG の沈着増加の抑制、MLI 拡大の抑制を認めた。また、day7、21 における BALF と肺組織に存在するマクロファージ数増加の抑制、day7 における TNF-α、MMP-9 上昇の抑制と day21 におけるエラスチン減少の抑制を認めた。

D. 考察

CSPG は CD44 を介してマクロファージと接着をきたすことが報告されている。PPE 投与で誘発される肺胞壁に沈着する CSPG はマクロファージの長期停留を促すとともに、TNF-α、MMP-9 の産生増加を促進して肺の気腫化に関与すると考えられる。また気腫化の形成とともにエラスチンの減少も認められた。一方、CHST3 siRNA 投与は、CSPG の沈着を抑制することでマクロファージの増加を抑制し、エラスチンの減少も抑制した。CSPG の過剰沈着は炎症の遷延に関わり、またエラスチン修復の阻害を介して気腫病変形成に関与する可能性が考えられた。

E. 結論

CSPG を標的にした RNA 干渉は肺気腫に対する新たな治療法になる可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

Kai Y, Tomoda K, Yoneyama H, Yoshikawa M, and Kimura H. RNA interference targeting carbohydrate sulfotransferase 3 diminishes macrophage accumulation, inhibits MMP-9 expression and promotes lung recovery in murine pulmonary emphysema. Respiratory research.2015;16(1):146.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

慢性呼吸不全患者に対するグレリンの投与効果に関する研究

研究分担者　木村　弘
奈良県立医科大学　内科学第二講座　教授

研究要旨

体重減少のある慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者に対するグレリンの反復投与は、QOL や運動能の改善に対して有効であることを報告した。今回は、慢性呼吸不全患者を対象としてグレリンの至適投与量を多施設共同研究にて検証した。慢性呼吸不全患者 44 例を対象として、呼吸リハビリテーションに加えてグレリン 1μg/kg あるいは 2μg/kg 投与を無作為に割り付け、3 週間にわたり 1 日 2 回経静脈的に投与した。2μg/kg 投与群では 1μg/kg 投与群と比較し、6 分間歩行距離の改善は同程度であったが、最大酸素摂取量の改善が有意に大きく、体重と SGRQ の改善は 2μg/kg 投与群でのみ認められた。以上から、慢性呼吸不全患者に対するグレリンの投与量は 1μg/kg よりも 2μg/kg の方が妥当と考えられた。

共同研究者　松元信弘、三木啓資、坪内拡伸、坂元昭裕、有村保次、柳　重久、飯干宏俊、吉田　誠、相馬亮介、石本裕士、山本佳史、矢寺和博、吉川雅則、相良博典、岩永知秋、迎　寛、前倉亮治、中里雅光、寒川賢治

A. 研究目的

グレリンは胃細胞から分泌される成長ホルモン分泌促進因子であり、蛋白同化作用に加えて抗炎症作用、交感神経抑制作用、摂食促進作用など多彩な生理活性を有している。われわれは体重減少のある慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者に対するグレリンの反復投与は、QOL や運動能の改善に有効であることを報告した。今回は、慢性呼吸不全患者を対象としてグレリンの至適投与量を多施設共同研究にて検証した。

B. 研究方法

対象は Body mass index が 21kg/m^2 未満で労作時、睡眠時を含めて PaO_2 が 70Torr 以下となる慢性呼吸不全患者 44 例で、研究を完遂できた 42 例の結果を解析した。基礎疾患は COPD33 例、特発性肺線維症 4 例、肺結核後遺症 5 例であった。呼吸リハビリテーションとともに、グレリン 1μg/kg あるいは 2μg/kg 投与を無作為に割り付け、3 週間にわたり 1 日 2 回経静脈的に投与した。グレリン投与前後で食事摂取量、体重、筋蛋白量、呼吸機能、呼吸筋力、6 分間歩行距離、最大酸素摂取量、St. George's Respiratory Questionnaire（SGRQ）等を評価した。また、一部の指標については、投与終了後 4 週目にも再評価した。

C. 研究結果

グレリン 1μg/kg 投与群（21 例）と 2μg/kg 投

与群（23 例）の間で、基礎疾患および諸指標に有意差を認めなかった。6 分間歩行距離の改善は 2 群とも同程度であったが、最大酸素摂取量の改善は 2μg/kg 投与群で有意に大きかった。食事摂取量や筋蛋白量の改善は両群ともにみられたが、体重、最大吸気筋力および SGRQ の改善は 2μg/kg 投与群でのみ認められた。

D. 考察

COPD 患者における検討では 2μg/kg のグレリン投与によりプラセボと比較して 6 分間歩行距離や QOL の改善が認められたが、グレリンの至適投与量については明らかではない。今回の慢性呼吸不全患者を対象とした検討では、2μg/kg 投与群が 1μg/kg 投与群と比較し、最大酸素摂取量の改善が有意に大きかった。その要因として、2μg/kg 投与群でのみ肺活量や最大吸気筋力の改善がみられたことや、心機能の改善が関与していることも考えられるがさらなる検討を要する。また、基礎疾患による投与効果の差異についても明らかにする必要がある。

E. 結論

慢性呼吸不全患者に対するグレリンの投与量は 1μg/kg よりも 2μg/kg の方が妥当と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

Matsumoto N, Miki K, Tsubouchi H, Sakamoto A, Arimura Y, Yanagi S, Iiboshi H, Yoshida M, Souma R, Ishimoto H, Yamamoto Y, Yatera K, Yoshikawa M, Sagara H, Iwanaga T, Mukae H, Maekura R, Kimura H, Nakazato M, Kangawa K. Ghrelin Administration for Chronic Respiratory Failure: A Randomized Dose-Comparison Trial. Lung 2015;193:239-247.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

慢性閉塞性肺疾患における Quality of Life 各ドメイン変化と 1 秒量経年変化との関連

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

研究要旨
北海道 COPD コホート研究に参加した 261 名の患者を対象に、半年毎に肺機能検査、1 年毎に St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) 調査票で QOL 評価を行い 5 年間追跡調査した。追跡率は 74%であった。1 秒量経年変化は両側４分位を用いて、急速低下群（<25%位）、低下群（25-75%位）、維持群（>75%位）に分類した。活動スコアは全ての群で悪化傾向にあったが、1 秒量急速低下群で最も悪化した。症状スコアは 1 秒量維持群では有意に改善し、1 秒量急速低下群であっても悪化しなかった。ベースラインデータにおける活動性スコア悪化の予測因子は高齢以外に、Body mass index (BMI)低値が有意な予測因子となった。呼吸機能検査での可逆性増大は症状スコアの改善と関連した。経過観察データでは１秒量経年変化が QOL 変化の最も重要な予測因子であった。喫煙継続は活動性スコアの悪化因子であった。急性増悪による入院は症状スコアの悪化因子であるのに対し、β刺激薬使用は改善因子であった。このように適切な COPD 治療下において、QOL の経年変化に関係する因子はそれぞれのドメインごとに異なり、一部の患者では活動性スコアは経年的に悪化するのに対し、症状スコアは改善傾向を示すことが新たに示された。

共同研究者
牧田比呂二、鈴木雅、清水薫子、今野哲、伊藤陽一、西村正治、Hokkaido COPD Cohort Study Investigators

A. 研究目的

QOL はCOPD 患者の予後に関わる重要な因子である。一般的に COPD は QOL が進行的に悪化すると考えられてきた。１秒量と SGRQ 総スコアの関連は横断的研究で示されてきたが、QOL を長期的に評価し、1 秒量の経年変化との関連を調べた報告は僅かである。我々は１秒量の経年変化が一様ではなく、一部の COPD 患者では維持されていることを以前に示した。SGRQ 総スコアは活動性、症状、インパクトの各ドメインから成る。本研究では１秒量経年変化に基づき群分けされた COPD 患者の SGRQ 変化を、各ドメインに着目し 5 年にわたり追跡調査を行った。

B. 研究方法

北海道 COPD コホート研究に参加した少なくとも 3 回以上肺機能検査を測定し得た 261 名を追跡調査した。病歴，喫煙歴，慢性気管支炎症状の有無，息切れ症状の程度，服薬状況などを確認し，増悪も調査した。半年ごとに，気管支拡張薬吸入前後の肺機能検査を施行した。また，1 年ごとに肺拡散能力（Kco），高分解能 CT 検査，血液生化

学検査，SGRQ による QOL 調査を施行した。SGRQ の経年変化は脱落者も考慮し linear mixed-effects model で解析した。ベースラインデータおよび経過観察データにおける SGRQ 経年変化の寄与因子は非調整もしくは調整 linear mixed-effects models を使用した。なお、本研究は北海道大学倫理委員会の承認を受けている（med02-001）。

C. 研究結果

SGRQ 総スコアの経年変化と１秒量経年変化には相関関係を認め（r=-0.27, P＜0.001, n=261）、そのうち 110 人（42%）は１秒量が低下したにも関わらず SGRQ 総スコアが改善した。SGRQ 総スコアは 1 秒量急速低下群で有意に悪化し（1.33 score/year, P＜0.001),1 秒量維持群では有意に改善した（-0.94 score/year, P=0.006)。各ドメインに着目すると、活動性スコアは 1 秒量急速低下群、1 秒量低下群でそれぞれ有意に悪化したのに対し(P＜0.001, P=0.008),症状スコアは 1 秒量低下群、1 秒量維持群で有意に改善した（P=0.001, P＜0.001)。

ベースラインデータにおける活動性スコア悪化の予測因子は高齢、Body mass index (BMI)低値であった。呼吸機能検査での可逆性増大は症状スコアの改善と関連した。経過観察データでは 1 秒量経年変化が QOL 変化の最も重要な予測因子であった。喫煙継続は活動性スコアの悪化因子であった。急性増悪による入院は活動性スコアには影響を与えなかったが、症状スコアの悪化因子となった。β刺激薬使用は症状スコアの改善因子であった。

D. 考察

本研究の群分けでは喫煙や薬剤使用状況などの背景に差はなかったことから、1 秒量の経年変化は QOL の変化を規定する重要な因子と考えられる。症状スコアが改善した原因として、定期受診や研究参加による患者の安心感も考えられるが、５年間にわたり経年的に改善した理由としてはむしろ適切な加療によって一部の COPD 患者は症状が長期に安定もしくは改善傾向となると言える。研究の限界は、対象者のほとんどが男性であり女性に同様の結果は期待できない可能性があること、吸入ステロイドの使用率が 14%と低く影響を正確に評価できなかった可能性があること、合併症が正確に評価できなかったことが挙げられる。

E. 結論

QOL の経年変化に関係する因子はそれぞれのドメインごとに異なっていた。活動性スコアは経年的に悪化するのに対し、一部の患者では適切な COPD 加療で症状スコアが改善することが新たに示された。

F. 研究発表

Nagai K, Makita H, Suzuki M, Shimizu K, Konno S, Ito YM, Nishimura M; Hokkaido COPD Cohort Study Investigators. Differential changes in quality of life components over 5 years in chronic obstructive pulmonary disease patients. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2015;10:745-57.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

慢性閉塞性肺疾患における CT 画像を用いた気管支拡張効果に関する検討

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

研究要旨

現在までも、CT を用いた気管支拡張薬による気管支拡張効果に関する検討はなされてきた。しかし、呼吸機能が一定の場合、気管支内腔面積を測定した際の変動率はどの位で、さらに実際、気管支拡張薬を用いた場合、気管支拡張効果がその変動率を超え有意となるのであろうか。本研究では、1 年間の間隔を経て 1 秒量の変化の少ない COPD 症例（非介入群）を選択し、前後 2 回の CT 画像を用いて気管支内腔面積の変化を気道部位別に評価し、気管支拡張薬を投与した COPD 症例（介入群）における投与前後の気管支内腔面積の変化と比較することにより、その信頼性を検討した。

Salmeterol/fluticasone propionate combination（SFC）投与前後の平均気管支拡張率（ΔAi%）は 28.2 ± 4.1 (SE)%であった。介入群において 1 秒量の改善率が 14%未満である poor responder 群の気管支拡張効果でさえ、統計学的有意差をもって非介入群の気管支内腔面積の変動より大きくなり(19.1 ± 4.6% vs.2.1 ± 3.9%)、気管支拡張効果を評価し得ることを確認した。また、介入群からランダムに選択した 12 人において、吸入前後の気管支内腔面積測定における観察者間の変動を検討したところ　intra-class correlations は 0.801 であり、許容できる範囲内であった。

CT 画像解析ソフトウェアを用いた気管支拡張効果の評価方法は、1 秒量の改善が平均 180ml である集団において信頼性があると考えられた。

共同研究者
牧田比呂二、鈴木雅、今野哲、伊藤陽一、西村正治、Hokkaido COPD Cohort Study Investigators

A. 研究目的

CT を用いた COPD における気管支拡張薬による気管支拡張部位の評価の信頼性を我々の開発した 3 次元気道解析ソフトウェアを用いて検討する。

B. 研究方法

介入群として 23 人の中等症から重症の COPD において 1 週間の Salmeterol/fluticasone propionate combination(SFC)吸入前後の呼吸機能検査、CT を行い、SFC による気管支内腔面積の変化を評価する。さらに非介入群として半年毎の呼吸機能検査、1 年毎の CT 検査を行うプロトコールである北海道 COPD コホート研究において、1 年間の 1 秒量の変化が 50ml 未満である同一患者（N=8）の 2 ポイントの CT 画像を用いてその気管支内腔面積の変化を介入群と比較する。気管支内腔面積は右肺 B1,B2,B3,B4,B5, B8,B9,B10；8 本の 3 次(区域枝)から 6 次分枝、全部で 32 点にて測定を行った。

C. 研究結果

介入群の平均気管支拡張率（ΔAi%）は 28.2 ± 4.1 (SE)%)であり、1 秒量の改善率（ΔFEV1%）（吸入前 1.40 ± 0.10 L 吸入後 1.58 ± 0.10 L）と有意に相関し(r=0.65, p < 0.001)、各分岐ごとのΔAi%も 1 秒量の改善率と有意に相関した。

介入群において 1 秒量の改善率が 14%未満である群を poor responder 14%以上である群を good responder（N=13）としたところ、poor responder 群の気管支拡張効果であっても非介入群の気管支内腔面積の変化より有意に大きかった(19.1 ± 4.6% vs.2.1 ± 3.9%)。介入群からランダムに選択した 12 人において intra-class correlations（ICC）を用いて吸入前後の気管支内腔面積測定の観察者間の変動を検討したところ　ICC は 0.801 であった。

D. 考察

CT を用いた気管支拡張薬の気管支拡張に関する検討はなされてきたが、呼吸機能に変動がない場合の気管支内腔面積の変動や、さらには気管支拡張薬を用いた場合の気管支拡張効果がその変動と比較して有意に大きいかを詳細に検討した報告は認めない。今回の非介入群は介入群と同時期に薬剤を加えない本当の意味でのコントロール群ではないことが limitation ではあるが、1 年というより長期間の間隔での変動は介入群との差を見えづらくするバイアスを含有する可能性も考えられ、そのバイアスを超えて poor responder 群の気管支拡張効果でさえも統計学的有意差をもって非介入群の気管支内腔面積の変動より大きかったことを示し得た。

E. 結論

我々のソフトウェアを用いた CT による気管支拡張効果の評価方法は 1 秒量の改善が平均 180ml である集団においても信頼性があると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

Shimizu K, Makita H, Hasegawa M, Kimura H, Fuke S, Nagai K, Yoshida T, Suzuki M, Konno S, Ito YM, Nishimura M. Regional bronchodilator response assessed by computed tomography in chronic obstructive pulmonary disease. Eur J Radiol. 2015 Jun;84(6):1196-201.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

膝関節痛および腰痛は相加的に睡眠障害のリスクを上昇させる：ながはまコホート研究

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
最近の観察研究により日々の短時間睡眠が肥満・高血圧をはじめとする生活習慣病の一因となる可能性が指摘されており、適切な睡眠時間を確保することの重要性が注目されている。しかしその一方で、いかなる要因で短時間睡眠となるのかは大規模なコホートでは十分に検討されていない。膝関節痛・腰痛は特に老年人口においてよくみられる症状であるが、これらの症状が睡眠障害にいかに影響するかを大規模なコホートで検討した研究は少ない。「ながはま 0 次予防コホート事業」は京都大学大学院医学研究科と滋賀県長浜市が協力して行う、滋賀県長浜市に居住する一般住民約一万人を対象とした観察疫学研究である。2008 年～2010 年において本研究で得られたデータをもとに、膝関節痛・腰痛と睡眠障害との関係を検討した。本研究にて膝関節痛・腰痛は、相加的に睡眠障害と相関しており睡眠障害の一因となっている可能性が示唆された。睡眠不足を訴える患者においては、膝関節痛・腰痛に関する聞き取りを行い可能であるならば治療的介入を行うことが適切な睡眠時間を確保し、ひいては生活習慣病の発症・悪化を予防する対策となる可能性が示唆された。

共同研究者
村瀬公彦、田原康玄、小林雅彦、高橋由光、瀬藤和也、川口喬久、室繁朗、角谷寛、小杉眞司、関根明博、山田亮、中山健夫、三嶋理晃、松田秀一、松田文彦

A. 研究目的
滋賀県長浜市に居住する一般人口より抽出した約一万人の大規模コホートにおいて、膝関節痛・腰痛がいかに睡眠障害に影響を及ぼしているかを検討する。

B. 研究方法
滋賀県長浜市に居住する一般人口より抽出した 9611 人(年齢：53±14 歳)を対象に睡眠時間・睡眠の質・睡眠習慣・膝関節痛および腰痛について詳細な問診票による聞き取り調査を行った。1 日の平均睡眠時間が 6 時間未満の場合を短時間睡眠と定義した。膝関節痛もしくは腰痛を有していると回答した対象者については、Numerical Response Scale および Roland-Morris disability questionnaire をそれぞれ用いて痛みの重症度を判定した。それぞれのスコアの 3 分位を基に、膝関節痛および腰痛ともに「痛みなし」「軽症」「中等症」「重症」の 4 群に分類し解析を行った。

C. 研究結果