

### Ⅲ. 分担研究報告 2

#### 厚生労働科学研究費補助金

#### 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

#### サリドマイド胎芽症患者の健康、生活実態の把握及び支援基盤の構築に関する研究

研究分担者 長瀬 洋之 帝京大学医学部内科学講座呼吸器・アレルギー学

#### § サリドマイド胎芽症患者の末梢気道閉塞に関する検討

研究分担者 長瀬 洋之 帝京大学医学部内科学講座呼吸器・アレルギー学 教授

##### A. 研究目的

サリドマイド胎芽症患者の年齢は現在 55 才前後に達しており、喫煙による健康影響が懸念される年代に至っている。当研究班では、50 才時の呼吸機能検査値を、2012, 2013 年度健診事業結果より検討し、28 例における換気障害の頻度を調査し、2016 年度に報告した。その時点では、全体としての呼吸機能検査値は、%肺活量 (%VC)は 89.6%、1 秒率 (FEV<sub>1</sub>%)は 81.7 %と保たれていたが、2 例で閉塞性換気障害を認めた。しかしながら、同調査では喫煙歴や、喫煙に関連する末梢気道閉塞についての情報を統合することができなかった。喫煙者では、COPD に至る前段階で末梢気道閉塞を認めることが一般的であり、末梢気道閉塞を検討することは、COPD 発症前にそのリスクを検知する契機となる。

そこで本研究では、前回調査から 5 年後にあたる 2017, 2018 年度における、当院での健診事業における 11 例の呼吸機能検査結果を、喫煙歴、末梢気道指標とあわせて検討した。

##### B. 研究方法

2017, 2018 年度の当院での健診事業において、13 例に呼吸機能検査を施行した。喘息および脳出血後遺症と診断されている 2 例を除いた 11 例について、%VC や FEV<sub>1</sub>%等の一般的換気機能検査に加えて、%50、%V25、V50/V25 比、%MMF などの末梢気道指標を検討した。さらに、喫煙歴、既往歴、咳、痰症状に関する臨床情報も収集し、統合して解析した。

##### C. 研究結果

今回の対象症例の平均年齢は、55.5 ± 0.3 才 (平均値 ± 標準偏差)であった。13 例中 8 例に喫煙歴があり、3 例は現喫煙者であった (図 1)。喫煙

者の喫煙年数は 24.0 ± 12.1 年、喫煙本数は 19.2 ± 11.1 本/日、喫煙指数 (年数 x 本数)は、426 ± 216 であった。咳症状は全体の 37%に、痰症状は 27%に認め、非喫煙者でも症状を呈する症例が存在した (表 1)。

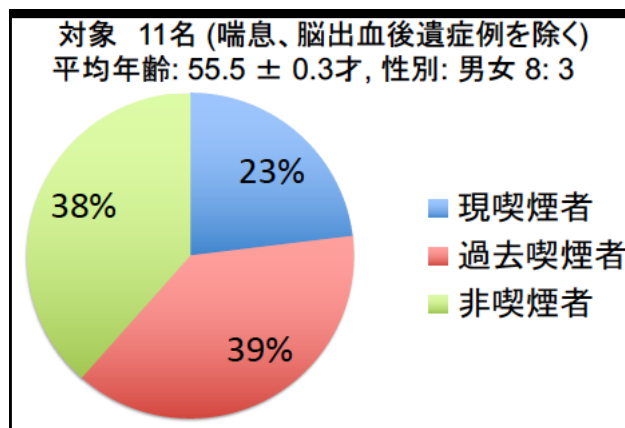


図 1. 解析対象症例の喫煙歴

表 1. 呼吸器症状の発現率

|      | 咳症状     |    | 痰症状     |    |
|------|---------|----|---------|----|
|      | あり      | なし | あり      | なし |
| 喫煙者  | 1 (20%) | 5  | 1 (20%) | 5  |
| 非喫煙者 | 3 (60%) | 2  | 2 (67%) | 3  |
| 合計   | 4 (37%) | 7  | 3 (27%) | 8  |

呼吸機能検査値を表 2 に示す。全体としては、%VC は 111.5% (図 2)、FEV<sub>1</sub>%は 79.1%と保たれていた。%VC は全例で 80%を超え、正常範囲内であった。

表 2. 呼吸機能検査値

|         | VC (l)    | FEV <sub>1</sub> (l) | %VC (%)    | FEV <sub>1</sub> % (G) | %FEV <sub>1</sub> |
|---------|-----------|----------------------|------------|------------------------|-------------------|
| 平均±標準誤差 | 3.08±0.65 | 2.40±0.46            | 111.5±13.9 | 79.1±4.6               | 105.4±10.0        |

FEV<sub>1</sub>% は Gaensler 法 (FEV<sub>1</sub>/FVC) で示す。%VC = 実測値 VC / 予測値 VC、  
%FEV<sub>1</sub> = 実測値 FEV<sub>1</sub> / 予測値 FEV<sub>1</sub>。

表 3. 末梢気道指標

|             | %V75 (%)   | %V50 (%)   | %V25 (%)     | %MMF (%)   | V50/V25    |
|-------------|------------|------------|--------------|------------|------------|
| 平均±標準偏差     | 91.1±27.1  | 70.3±22.7  | 41.0±16.2    | 69.9±26.9  | 4.1±1.1    |
| 正常範囲未満 (例数) | 3/11 (28%) | 6/11 (55%) | 11/11 (100%) | 9/11 (82%) | 9/11 (82%) |

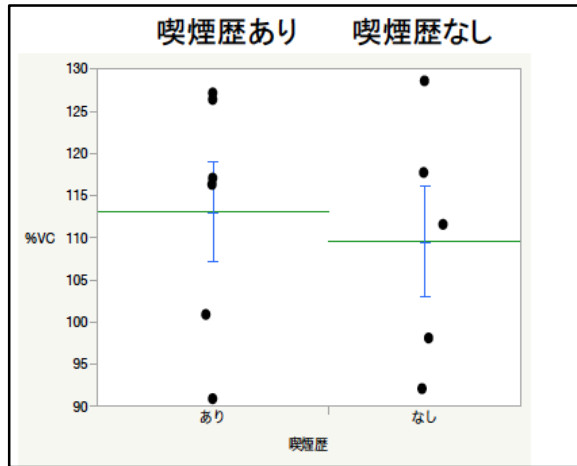


図 2. 喫煙歴別の %VC

次に、末梢気道指標の検査値を表 3 に示す。  
V75、V50、V25 は順に中枢から末梢にかけての気流閉塞を示す。%V75 は正常範囲内であるが、%V50、%V25 は順に低値となっていた。  
V50/V25 比 > 3 は、末梢気道閉塞を示唆するとされているが、4.1 と高値であり、同様に末梢気道閉塞指標である %MMF も低値であった。%MMF や V50/V25 は 8 割以上の症例で低値を示し、%V25 は全例で低値であった。

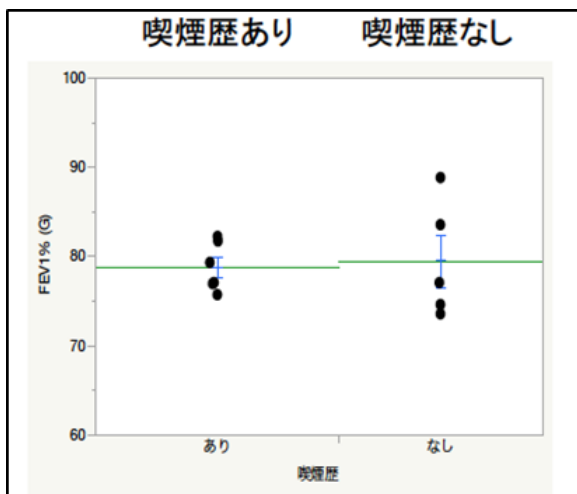


図 3. 喫煙歴別の FEV<sub>1</sub>%

さらに、喫煙歴の有無別に呼吸機能検査値を比較した (表 4)。喫煙者では、中枢気道閉塞を反映する

FEV<sub>1</sub>% は同等であったが (図 3)、末梢気道指標である %MMF (図 4) や、%V25 は喫煙者での低下が大きく (図 5)、V50/V25 もその比が大きかった (図 6)。

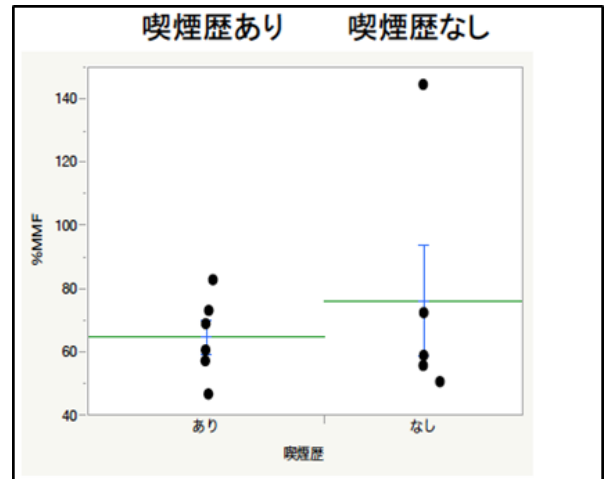


図 4. 喫煙歴別の %MMF

#### D. 考察

今回、サリドマイド胎芽症患者の 55 才時における呼吸機能検査の結果を解析した。健診受診者での現喫煙率は 23% (全国平均 17.9%) と、一定の元喫煙者が存在した。%VC や FEV<sub>1</sub>% は保たれていたが、末梢気道閉塞は殆どの患者に存在することが示され、喫煙者ではその程度が大きいことが明らかとなった。

末梢気道閉塞は、主に喫煙や加齢によって生じる。今回は 11 例中 6 例に喫煙歴を認め、喫煙者は全例で %V25 が予測値の 50% 未満であった。今回の症例では、胸部 CT で肺気腫を示唆する異常所見は認めなかったが (データ示さず)、末梢気道病変が存在することが示された。

末梢気道閉塞の原因としては、喫煙者で %MMF、%V25 が低値傾向であり、喫煙の寄与がまず想定される。しかしながら、非喫煙者 5 例においても %V25 は全例で低値であった。これらの症例には、受動喫煙歴を有する症例や咳喘息を否定できない症例も含まれていたため、さらなる検討を要

する。しかし、母集団は異なるものの、50歳時の検討では、FEV<sub>1</sub>%は上肢障害例で低値傾向であり、今回の非喫煙者にも1例上肢障害例が含まれて

いたため、呼吸筋障害が呼吸機能に影響している可能性は否定できない。今後、さらに症例数を増やして検討する必要がある。

表 4. 喫煙歴別の呼吸機能検査値

| 喫煙歴 | N | %VC       | FEV <sub>1</sub> % | %MMF      | %V25     | V50/V25 |
|-----|---|-----------|--------------------|-----------|----------|---------|
| あり  | 6 | 113.1±5.9 | 78.8±2.0           | 64.7±11.3 | 35.2±6.3 | 4.6±0.4 |
| なし  | 5 | 109.6±6.5 | 79.5±2.1           | 76.2±12.3 | 48.1±6.9 | 3.6±0.4 |

平均値 ± 標準誤差を示す。

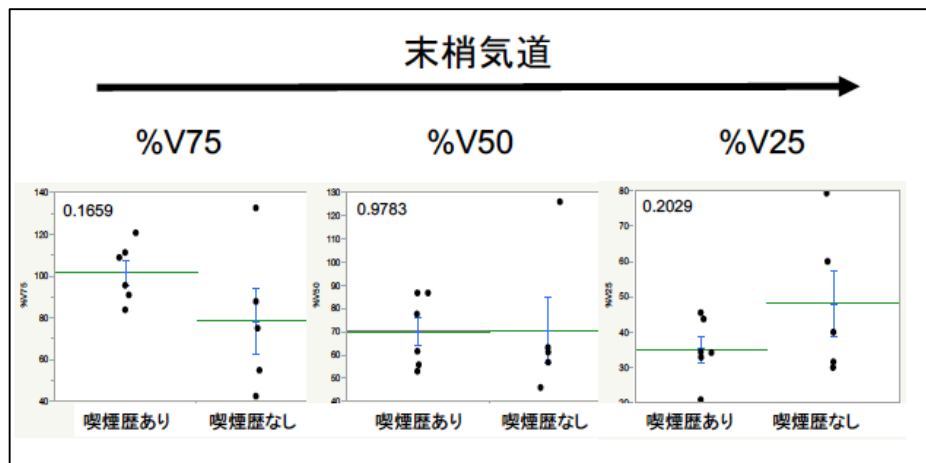


図 5. 喫煙歴別の中枢～末梢気道閉塞の比較

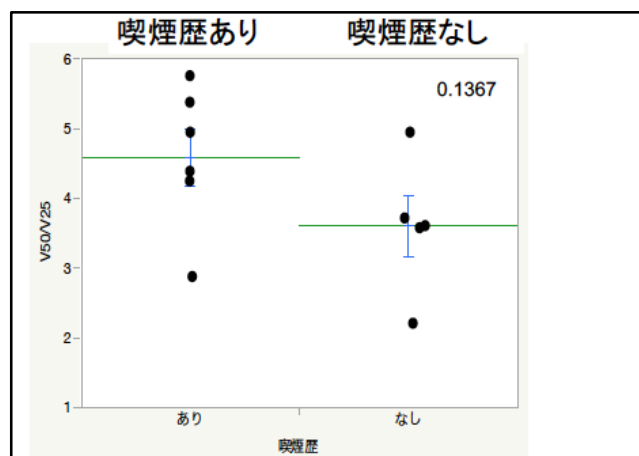


図 6. 喫煙歴別の V50/V25 比

### E. 結論

今回、サリドマイド胎芽症患者が高率に末梢気道閉塞を呈していることが明らかとなった。今回検討した喫煙症例の喫煙指数は426と高く、COPD発症リスクとなるレベルに達している。現時点で禁煙すれば、COPDへの進展を防ぐことができるため、今後は、喫煙中の胎芽症患者を中心

に、呼吸機能検査の定期施行が望ましいと考えられた。

COPDで息切れが出現すると外出を控えたりする身体活動性の低下が生じ、身体活動性は予後と強く相関していることから、定期的な散歩等で身体活動性を維持することの重要性がガイドライン等でも強調されるようになった。胎芽症では、身体的な疼痛等による身体活動性低下リスクが高いと想定されるため、さらなる呼吸障害の上乗せを防止するために、COPD発症は防ぎたい。禁煙啓発は重要であり、胎芽症患者全体を対象とした、加熱式タバコを含めた喫煙実態調査と、禁煙啓発プログラムの提供が必要と考えられた。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

なし

### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし