

Fig.1.

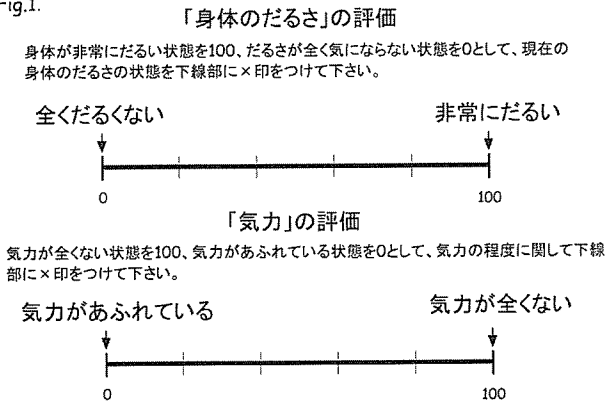


図1. 身体のだるさの評価、気力の評価

Fig.2.

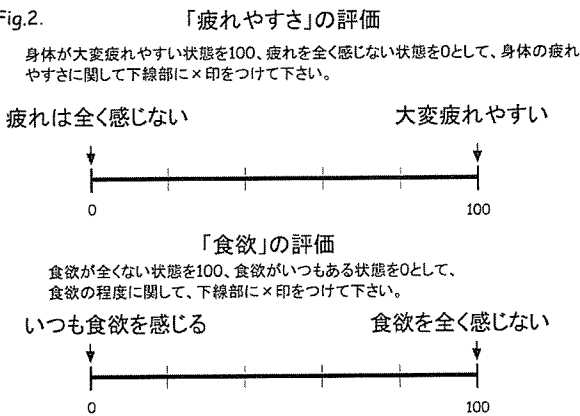


図2. 疲れやすさの評価、食欲の評価

た、併用薬剤に関しても、有意差は認めていない(表2)。

【評価項目】

自覚症状項目：SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire) アンケート、気虚VASスコア [体調に関するアンケート(身体のだるさ、気力、疲れやすさ、食欲)]、感冒罹患調査(患者日誌を基に評価)、増悪回数(Anthonisenの基準を使用) 補中益気湯は、漢方医学的には「気虚」を改善しようとして行われているため、気虚に関係すると考えられる項目に関して、VASスケールで患者の病態を判定した(図1、図2)。感冒eventは、感冒の自覚症状があり、何らかの内服薬治療を施行した場合とした。増悪eventは、Anthonisenによる急性増悪の定義の症状があり、ステロイド薬の全身投与を施行した場合とした。

客観的測定項目：BMI、体重変化、呼吸機能 [1秒率(FEV₁/FVC)、%1秒量(%FEV₁)、血液ガス分析(PaO₂、PaCO₂、pH)]、栄養・炎症指標 [プレアルブミン、レプチン、高感度C-reactive protein (High-sensitivity

CRP; H-CRP)、tumor necrosis factor (TNF) - α 、interleukin (IL) -6、アディポネクチン]

結果

SGRQのsymptom scoreに関して、補中益気湯投与群では有意な改善を認めた(図3)。漢方医学的な気虚の概念である、「身体のだるさ」、「気力」、「疲れやすさ」、「食欲」いずれの項目においてもControl群では改善を認めなかったが、補中益気湯群で有意な症状の改善を認めた(図4~7)。また、感冒回数および増悪回数は補中益気湯群で有意に低値であった(図8)。

体重は、補中益気湯群、Control群とも6ヶ月にて有意な変化はみられなかった。試験開始前のすべてのCOPD症例を対象とすると、栄養指標であるプレアルブミン値とBMI値には正の相関関係を認めた(図9)。プレアルブミン値は、補中益気湯投与群でのみ有意な増加を認めた(図10)。栄養指標であり、脂肪細胞由来と考えられるレプチンとBMI値の間にも、正の相関関係を認めた(図11)。しかし、レプチンの値は、補中益気湯投与

Fig.3

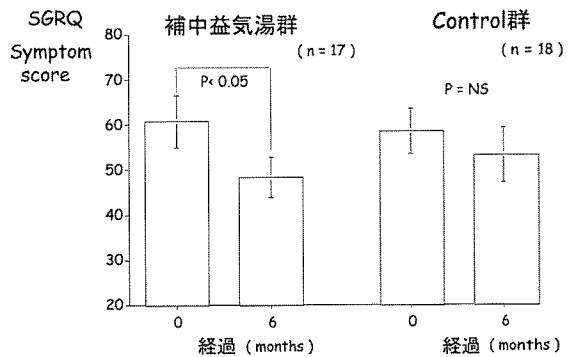


図3. SGRQ symptom scoreの変化

Fig.4

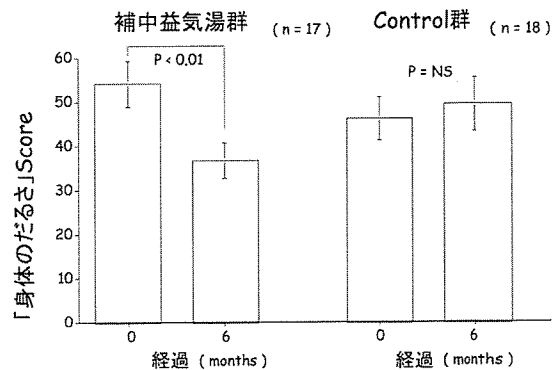


図4. 気虚スコア「身体のだるさ」の変化

Fig.5

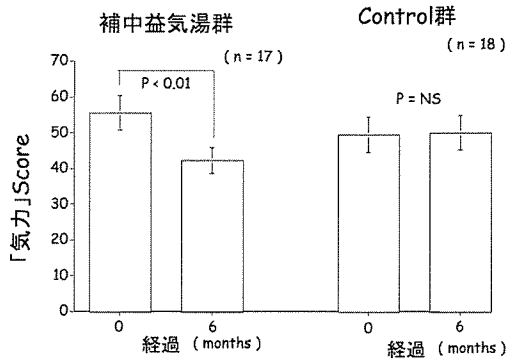


図5. 気虚スコア「気力」の変化

Fig.6

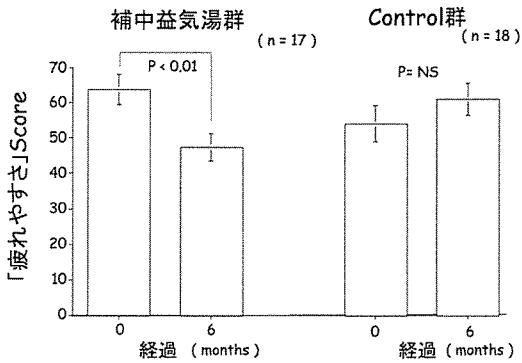


図6. 気虚スコア「疲れやすさ」の変化

Fig.7

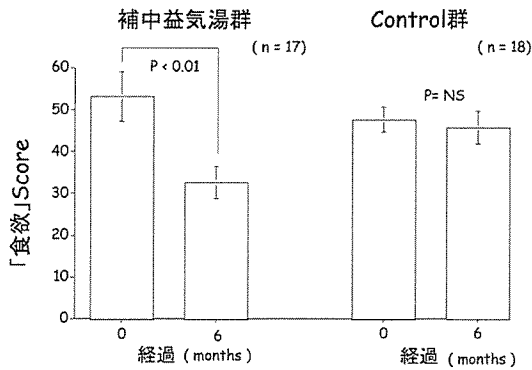


図7. 気虚スコア「食欲」の変化

Fig.8

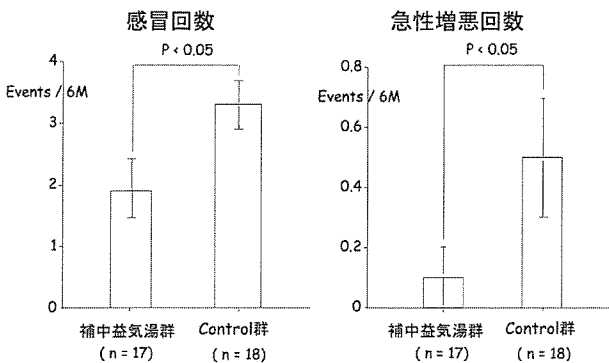


図8. 感冒および急性増悪の回数

Fig.9

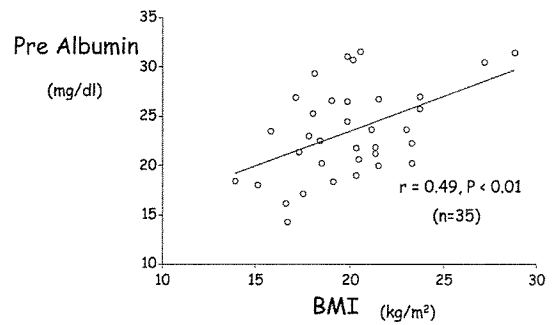


図9. 症例全体でのプレアルブミン値とBMIの関係

Fig.10

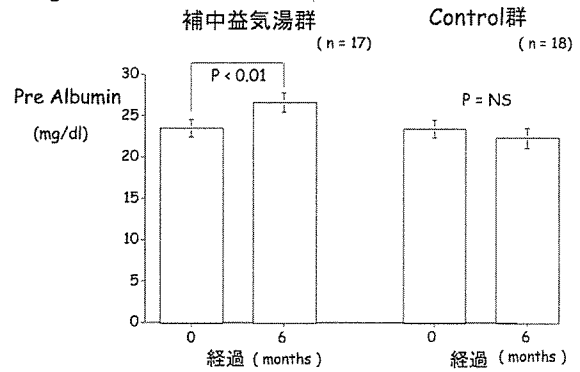


図10. 補中益気湯投与によるプレアルブミン値の変化

Fig.11

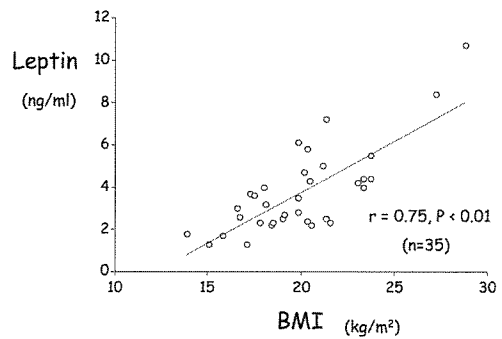


図11. 症例全体でのレプチン値とBMIの関係

Fig.12

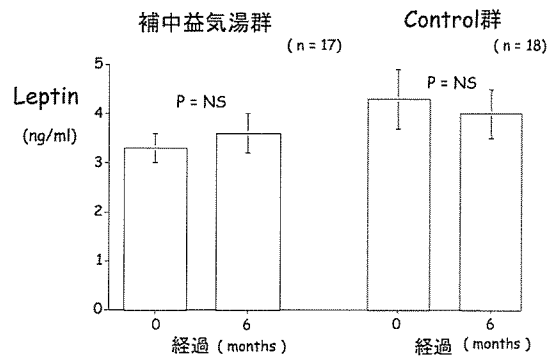


図12. 補中益気湯投与によるレプチン値の変化

Fig.13

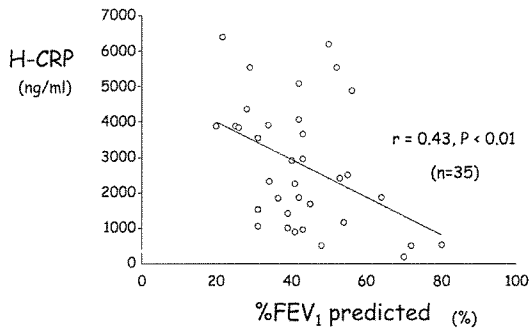


図13. %予測一秒量と高感度CRPの関係

Fig.14

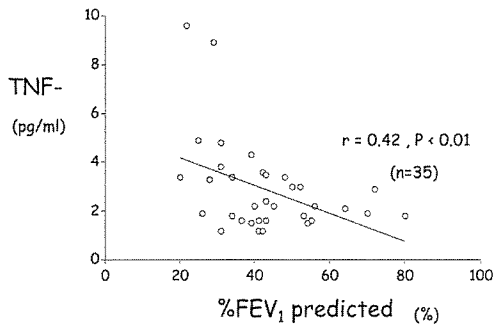


図14. %予測一秒量とTNF-αの関係

Fig.15

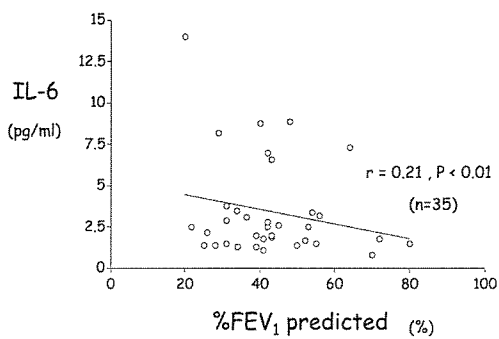


図15. %予測一秒量とIL-6の関係

Fig.16

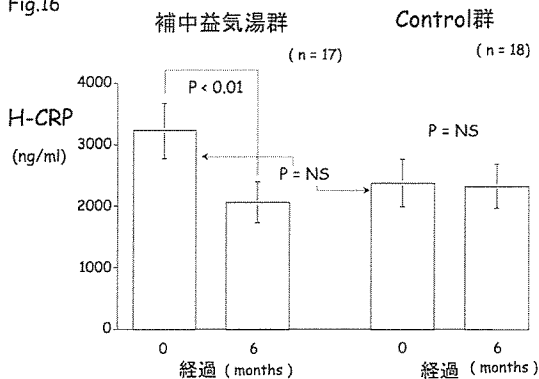


図16. 補中益気湯投与による高感度CRPの変化

Fig.17

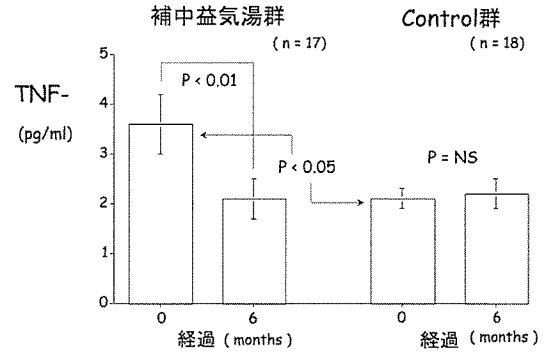


図17. 補中益気湯投与によるTNF-αの変化

Fig.18

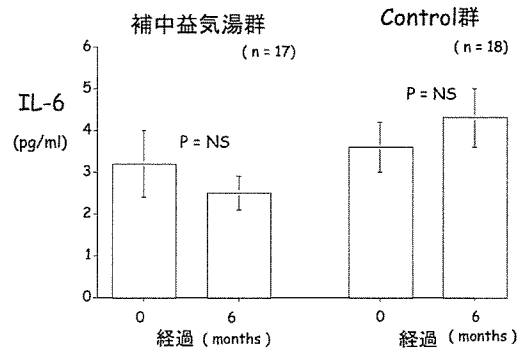


図18. 補中益気湯投与によるIL-6の変化

Fig.19

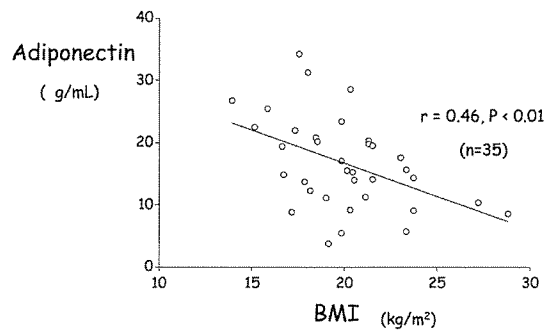


図19. 症例全体でのアディポネクチン値とBMIの関係

Fig.20

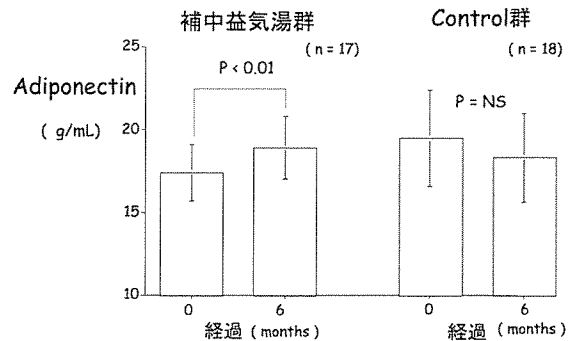


図20. 補中益気湯投与によるアディポネクチン値の変化

後に有意な変化は認めなかった(図12)。

全身の炎症指標である血清の高感度CRP(図13)、TNF- α (図14)、IL-6(図15)とCOPDの重症度を表す%FEV1predicted(%予測一秒量)との間には、いずれも負の相関関係を認めた。補中益気湯群で高感度CRP、TNF- α は有意に低下を示したが(図16, 17)、IL-6に関しては有意な値の変化はみられなかった(図18)。

脂肪細胞から分泌され動脈硬化の進展にも関与するとされているアディポネクチン値は、BMI値と負の相関関係があり(図19)、補中益気湯投与にて有意な増加を認めた(図20)。

考 察

COPDは労作時呼吸困難を主訴とする慢性呼吸器疾患であり、発症・経過は緩徐である。しかし、増悪後に肺機能の低下を起こすことから、増悪の頻度を減らすことは重要である。増悪の原因/誘因は様々であるが、その主な原因/誘因とされる感冒や気道感染を予防することは、患者QOLの改善だけでなく、肺機能の温存にも寄与するものと考えられる。

COPDは呼吸器系のみが障害される病態ではなく、全身性の炎症性疾患であるという観点から、COPDの生命予後を判定する指標としてBODE indexが提唱され、なかでも体重減少は気流制限とは独立した予後因子で、BMI低下群で予後不良となる傾向が指摘されている⁷⁾。従来、気流制限の改善に対する薬物療法として、長時間作動型気管支拡張剤を含む気管支拡張薬の有用性には数多くの報告がある^{8,9)}。一方、COPDの体重減少/栄養障害に対してはGOLDや日本呼吸器学会のガイドラインで栄養療法の必要性が指摘されているものの、これまでのところ薬物治療・非薬物治療のエビデンスは確立されていない。

漢方方剤には「補剤」と呼ばれ、現代西洋医薬にはない免疫機能回復作用を有する薬剤が存在する。なかでも補中益気湯は、免疫機能改善に加えて食欲改善作用を示すことから、COPD患者における易感染性の改善、栄養障害の改善が期待される。また体重減少の要因として栄養障害の他に全身性炎症の関与が考えられ¹⁰⁾、補中益気湯による炎症指標の改善効果にも着目し、検討を行った。

今回の研究では補中益気湯群において感冒罹患回数および増悪回数とも有意に少ないという結果が得られた。in vitroの実験において補中益気湯の気道上皮に対する

ライノウィルス感染抑制作用が報告されている。その作用機序として、ライノウィルス感染受容体(ICAM-1)の発現抑制や感染後の炎症性サイトカイン産生抑制が考えられている¹¹⁾。感冒の原因となるウィルスは数多く存在するが、同様の抗ウィルス作用により罹患回数を減少せしめ、さらには感冒に引き続く場合が多い増悪回数も減少させた可能性が考えられる。

6ヶ月の観察では有意な体重増加には至らなかったが、補中益気湯群では食欲を改善し、血清プレアルブミン値の増加が認められた。プレアルブミンの半減期は1.9日と短く、蛋白に関する栄養状態の良い指標となりうることから、補中益気湯は体内の蛋白合成を改善する作用があることが示唆された。レプチンは白色脂肪細胞から分泌され、COPD患者では、血中レプチンレベルが食事摂取量や栄養治療の効果を規定すると報告されている¹²⁾。一方、BMIや脂肪量で補正すると健常者と差を認めず、生理的な分泌動態にあるとも考えられており¹³⁾、その解釈に検討が必要な項目である。補中益気湯投与前後で、有意な変化を認めなかったことから、補中益気湯には他の摂食調節因子を介した食欲改善作用が存在している可能性が推定される。

TNF- α 、IL-6は炎症性サイトカインであり、除脂肪量(lean body mass; LBM)の減少と血中TNF- α 、IL-6の上昇との関連¹⁰⁾、TNF- α による骨格筋アポトーシスの誘導などの報告から¹⁴⁾、全身性炎症が体重減少の要因となる可能性が示されている。また%安静時エネルギー消費量(%resting energy expenditure; %REE)とTNF- α の正の相関関係を認めた報告から¹³⁾、代謝亢進にも関与していると考えられる。

今回、IL-6に関しては有意な改善を認めなかったが、補中益気湯はTNF- α および高感度CRPを有意に抑制し、全身性炎症改善作用が示された。これら全身性炎症の改善が、「身体のだるさ」、「気力」、「疲れやすさ」などの自覚症状の改善につながる一要因ではないかと推測される。

アディポネクチンは抗動脈硬化作用、インスリン抵抗性改善作用を有する善玉アディポサイトカインのひとつである。TNF- α と拮抗的に作用すると考えられており¹⁵⁾、メタボリックシンドローム等の代謝疾患での研究は多数報告があるが、COPD症例での検討は少なく、今後の研究の蓄積が必要と考えられるマーカーである。

われわれの研究では、補中益気湯によりアディポネクチンの増加を認めたが、これが補中益気湯の直接的な作用であるのか、あるいはTNF- α を抑制した結果であ

るのか、あるいは別の要因が考えられるのか、さらなる検討が必要と思われる。

以上より、補中益気湯はCOPD患者の臨床症状、栄養状態や炎症病態の改善をもたらし、免疫能増強作用や一部の抗ウィルス作用により感冒罹患回数や増悪回数を抑制することで、重症化移行の遷延化に寄与しうることが示唆された。

参考文献

1. Wilson DO, Rogers RM, Wright EC, et al. Body weight in chronic obstructive pulmonary disease. The National Instituted of Health Intermittent Positive—Pressure Breathing. *Am Rev Respir Dis* 139:1435—1438,1989.
2. Gray—Donald K, Gibbons L, Shapiro SH, et al. Nutritional status and mortality in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:961—966.
3. Landbo C, Prescott E, Lange P, et al. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1856—1861.
4. Pinto—Plata VM, Mullerova H, Toso JF, et al. C—reactive protein in patients with COPD, control smokers and non—smokers. *Thorax* 2006;61:23—28.
5. de Torres JP, Cordoba—Lanus E, Lopez—Aguilar C, et al. C—reactive protein levels and clinically important predictive outcomes in stable COPD patients. *Eur Respir J* 2006;27:902—7.
6. Satoh N, Sakai S, Kogure T, et al. A randomized double blind placebo—controlled clinical trial of Hochuekkito, a traditional herbal medicine, in the treatment of elderly patients with weakness N of one and responder restricted design. *Phytomedicine*. 2005;12:549—54.
7. Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body—mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004;350:1005—12.
8. Celli B, ZuWallack R, Wang S, et al. Improvement in Resting Inspiratory Capacity and Hyperinflation With Tiotropium in COPD Patients With Increased Static Lung Volumes. *Chest*. 2003;124:1743—1748.
9. O’Donnell, N. Voduc, M. Fitzpatrick, et al. Effect of salmeterol on the ventilatory response to exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*, 2004;24:86—94.
10. Eid AA, Ionescu AA, Nixon LS, et al. Inflammatory response and body composition in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001,164:1414—8.
11. . Yamaya M, Nakayama K, et al. Hochu—ekki—to inhibits rhinovirus infection in human tracheal epithelial cells. *Br J Pharmacol* 2006(in press)
12. Schols AM, Creutzberg EC, Buurman WA, et al. Plasma leptin is related to proinflammatory status and dietary intake in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:1220—6.
13. 吉川雅則, 福岡篤彦, 木村弘 慢性呼吸不全と栄養. 呼吸と循環. 2005;53:279—88.
14. Agusti AG, Sauleda J, Miralles C, et al. Skeletal muscle apoptosis and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:485—9.
15. Sonnenberg GE, Krakower GR, Kissebah AH, et al. A novel pathway to the manifestations of metabolic syndrome. *Obes Res*. 2004;12:180—6.

呼吸不全に関する基礎・臨床研究：COPDを中心に

東京大学大学院医学系研究科 呼吸器内科学

永田 泰自 長瀬 隆英

同 細胞情報学

石井 聡

はじめに

呼吸不全を呈する呼吸器疾患群の中でも、慢性閉塞性肺疾患（COPD）は患者数500万人以上と推定される社会的に極めて重大な疾患である。根本的治療がないために、多くの患者が死に至るまでの長期間にわたり、呼吸困難などの症状およびそれに伴うADLの制限とQOLの低下に苦しんでいる。したがって基礎研究による根本的治療の開発とともに、現在の患者の症状と生活を改善する治療の開発が重要であり、そのためにはより有効な呼吸リハビリテーションを求める臨床研究が必要である。

運動療法を中心とした呼吸リハビリテーションのCOPD患者に対する有効性は、多くの科学的な証拠に裏づけされている。国際的ガイドラインであるGOLDによれば、運動能力の改善、呼吸困難感の軽減、健康関連QOLの向上、入院回数・日数の減少、不安・抑うつ軽減が証明されており、さらには生存率の改善も報告されている。しかし、いまだに標準的な運動療法は確立されておらず、安全性・有効性においてより質の高い運動処方 が求められている。

近年スポーツ医学の分野では、血流制限下レジスタンストレーニング（登録商標名：加圧トレーニング）という筋力トレーニングが注目されている。これは特殊なベルトを四肢の付け根に巻いて適度に血流を制限しながら行うもので、低負荷かつ短時間の筋力トレーニングにより筋肥大と筋力増強効果が得られることが特徴である。また同時に筋持久力が増加することも報告されている。

加圧トレーニングは血中の成長ホルモン（GH）を著しく増加させることも報告されており、筋肥大のメカニズムの一つと考えられている。四肢の血行制限により筋組織が低

酸素状態となり、乳酸などの代謝産物の蓄積を介して下垂体からのGHの分泌が活性化される可能性が推測されている。東京大学医学部附属病院においても本法のメカニズムの解明と臨床応用を目指して虚血循環生理学講座が開設され研究が進められている。加圧トレーニングは既にスポーツ外傷など整形外科領域のリハビリテーションにも用いられているが、呼吸リハビリテーションへの応用はこれまでに報告がない。

このように低負荷かつ短時間で筋力増強と持久力改善を期待できる加圧トレーニングの特徴は、呼吸困難で運動が制限されているCOPD患者にこそ特に適している可能性がある。運動療法に加圧トレーニングを応用して、より安全かつ有効な呼吸リハビリテーションを開発できる可能性は十分に期待できる。本研究では、COPD患者に実際に加圧トレーニングを行い、その有効性と安全性を検討した。

さらに、加圧トレーニングの効果が筋組織の低酸素状態や乳酸蓄積などに依存している可能性を考えれば、もともと低酸素状態となりやすく乳酸が蓄積しやすいCOPD患者に対しては健常人以上に有効な可能性がある。

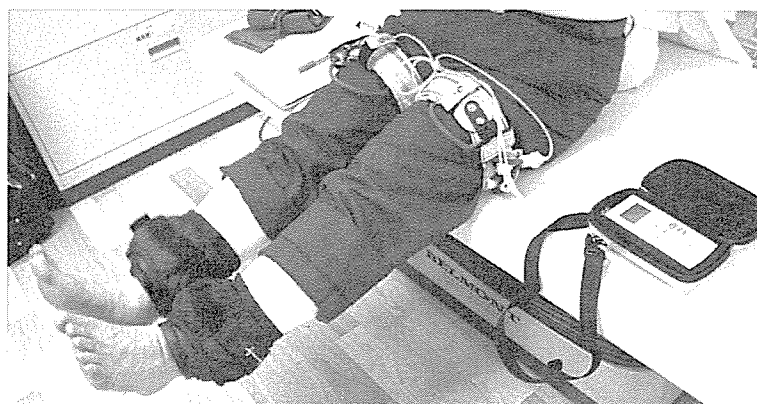


図1 加圧トレーニング

そしてGHの増加を介して、呼吸筋など全身筋組織に影響を与える可能性もある。本研究では下肢のみの筋力トレーニングによる、GH等の血中物質の変動、上肢筋力と呼吸筋力の変化など、副次的効果も合わせて検討した。

対象と方法

(1) 対象

外来通院中の中等症または重症（1秒量が予測値の30%以上80%未満）のCOPD患者を対象とした。過去3ヶ月以内の急性増悪あるいは経口ステロイド使用のあった例は除外した。また「呼吸リハビリテーションマニュアル運動療法」(日本呼吸管理学会・日本呼吸器学会・日本理学療法士協会)に基づき、運動療法あるいは運動負荷試験の禁忌症例（不安定狭心症、重度肺高血圧等）も除外した。さらに、加圧が血管病変を誘発する可能性を考慮し、深部静脈血栓症の既往、肺血栓塞栓症の既往、閉塞性動脈硬化症の既往、下肢静脈瘤、血栓傾向のある症例も対象から除外した。全例で運動療法前に心電図、心臓超音波検査、下肢超音波検査を施行し、明らかな虚血性心疾患、肺高血圧症、深部静脈血栓症のないことを確認した。

(2) 評価方法

呼吸リハビリテーションの前後で、呼吸機能、動脈血液ガス、運動耐容能、筋量、筋力、ADL、健康関連QOLの評価を行った。

運動耐容能は6分間歩行試験で評価した。上下肢の筋量は四肢周径、上肢筋力は握力、下肢筋力は等速性筋力測定器（トルクマシーン）による膝伸展筋力、膝屈曲筋力で評価し、呼吸筋力は最大吸気圧（P_{imax}）および最大呼気圧（P_{Emax}）で評価した。ADLは千住らのADLスコア、健康関連QOLは日本語版St. George's Respiratory Questionnaire（SGRQ）を用いて評価した。

さらに加圧トレーニングによる短期的な全身への影響を評価するために、トレーニング直前・直後・15分後・30分後・60分後の上肢静脈血中の乳酸・GH・インスリン様成長因子5（IGF-5）・血管内皮細胞増殖因子（VEGF）を測定した。乳酸は乳酸オキシダーゼ酵素法、GHとIGF-5はRIA固相法、VEGFはELISA法で測定した。

(3) 運動療法のプロトコール

週2回の通院による運動療法を当院リハビリテーション室にて10週間行った。初めの2週間は、呼吸法習得と

ストレッチを中心としたコンディショニングを行った。その後の8週間は、20%1RMの低負荷で下肢の加圧筋力トレーニングを行った。具体的には、圧力センサーを組み込んだ特製の弾性ベルトを両側大腿近位部に巻き、下肢血流を制限しながら、1セット30回、3セットの膝伸展筋力トレーニングを行った。

運動療法中は医師が付き添い、脈拍とSpO₂を連続的にモニターしながら安全に配慮した。「呼吸リハビリテーションマニュアル運動療法」の運動療法中止基準（修正Borgスケール7～9の呼吸困難、SpO₂90%以下の低酸素血症など）に従った。

（倫理面への配慮）

研究課題「呼吸リハビリテーションにおける血流制限下レジスタンストレーニングの有効性に関する検討」として、東京大学大学院医学系研究科・医学部倫理委員会にて審議のうえH17年6月27日に許可されている。

結 果

現時点の対象は2例である。第1例目（69歳、男性、中等症COPD）は、初回のトレーニング時に左膝違和感があり中止した。症状は当日中に改善したが、もともと社会人野球で膝を傷めた既往があったため、その後も筋力トレーニングは中断している。第2例目は予定した10週間の呼吸リハビリテーションを完遂したので経過を報告する。

報告症例は66歳、男性、現在喫煙中の重症COPD患者である。修正MRCスケールでgrade 2の呼吸困難があり、サルメテロールとオキシトロピウムを使用中である。運

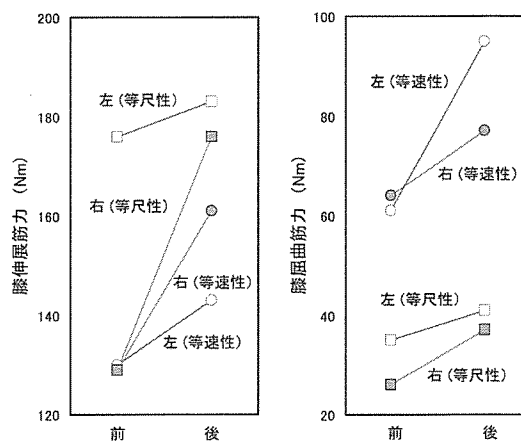


図2 下肢筋力

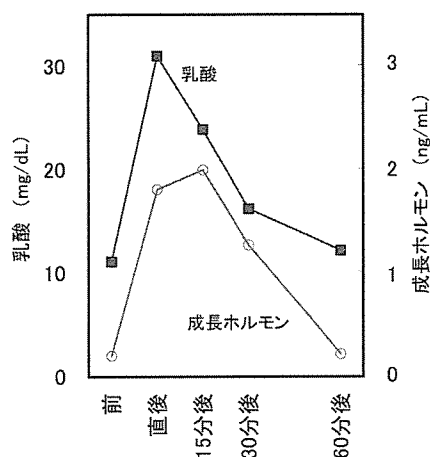


図3 乳酸と成長ホルモンの変動

動療法は、最大圧170mmHgの下肢血流制限下で、20% 1RMの負荷で、1セット30回、3セットの膝伸展筋力トレーニングを行った（運動療法の様子を図1に示す）。トレーニング中に呼吸困難、SpO2低下はみられなかった。5～6週目に大腿四頭筋のはりを感じたが、スケジュール変更を要さず自然軽快した。

図2に呼吸リハビリテーション前後の下肢筋力の変化を示す。膝伸展筋は、等尺性運動においても等速性運動においても、左右の筋力増強がみられた。膝屈曲筋においても同様の筋力増強がみられた。大腿周径はリハビリテーションの前後で明らかな変化はなかった。

表1にその他の評価項目を示す。上肢筋力に明らかな変化はみられなかったが、呼吸筋力はPImax、PEmaxともに増加した。努力性肺活量と1秒量はわずかながら増加し、動脈血液ガス上ではPaO2の増加、A-aDO2の減少がみられた。6分間歩行距離は54mの増加があった。ADLスコアに変化はなかった。SGRQスコアは活動性、インパクト、合計点で減少がみられQOLの改善を示した。

図3は、運動療法開始4週目に加圧トレーニングの前後の乳酸、GHの血中濃度を測定した結果である。乳酸は運動直後に、GHは15分後にピークを示す増加がみられた。IGF-5(ng/mL)については、運動前205、直後207、15分後220、30分後204、60分後226とほぼ横ばいであった。VEGF(pg/mL)も、運動前56、直後31未満、15分後35、30分後43、60分後31未満と増加はみられなかった。

考 察

今回の対象症例においては膝伸展筋の加圧トレーニングを用いた呼吸リハビリテーションが伸展筋のみならず屈曲筋の筋力増強をもたらした。さらにリハビリテーションによって呼吸筋力、呼吸機能、血液ガス、運動耐容能、QOLの改善も示唆された。

COPD患者における加圧トレーニングの有効性について、症例数の少ない今回の結果で評価することは難しい。しかし健常人で報告される低負荷での筋力増強が、COPD患者においても実際にあり得ることが示された。また各種評価項目が改善したことより、呼吸リハビリテーションとしての有効性も大いに期待される。いずれにせよ今後症例を蓄積して検討する価値は充分にあると考えられる。

COPD患者における加圧トレーニングの安全性についても今後の検討が必要である。もともと健常人における安全性についても十分な情報がなかったため、我々は全国195施設に対しアンケート調査を実施し、105施設から得られた有害事象を本年度既に報告している。

施設は病院、接骨院、トレーニング施設、リハビリテーション施設など多彩であり、トレーニングの目的は整形外科疾患・脳血管障害のリハビリテーション、各種スポーツの能力向上が主であった。調査した105施設で加圧トレーニングを実施した12642例のうち、有害事象は皮下出血1651例(13.1%)、しびれ164例(1.3%)、脳貧血35例(0.3%)の頻度が最も高かった。しかし他にも静脈血栓症7例(0.06%)、虚血性心疾患2例(0.02%)、横紋筋融解1例(0.008%)と、稀ながらも注意を要する偶発症が報告された。

今回の検討においてもこのアンケート調査に基づき、全例で運動療法前に心電図、心臓超音波検査、下肢超音波検査を施行し、明らかな虚血性心疾患、肺高血圧症、深部静脈血栓症を除外することとした。また今回報告した症例では、運動療法後に血中のCKとDダイマーの増加はなく、明らかな横紋筋融解と静脈血栓症が発症していないことを確認している。

健常人においては、加圧トレーニングにより血中のGH、IGF-5、VEGFが増加することが報告されている。本研究でGHはCOPD患者においても増加し得ることが示されたが、IGF-5増加しなかった。一般的にトレーニングによる筋肥大にはGHが大きく関わっているとされるが、GHが肝臓に作用して分泌されるIGF-5が強い筋肥大効果を発揮するためと考えられている。今回の報告

表1 下肢筋力以外の評価項目

	前	後
上肢筋力		
右握力 (kg)	39	41
左握力 (kg)	36	34.5
呼吸筋力		
PI _{max} (cmH ₂ O)	-140	-170
PE _{max} (cmH ₂ O)	59	88
呼吸機能		
FVC (L)	3.08	3.18
FEV ₁ (L)	1.04	1.19
%FEV ₁ (%)	40	46
RV/TLC (%)	43.6	44.8
DLCO (mL/min/mmHg)	18.7	15.2
動脈血液ガス		
PaO ₂ (Torr)	77.3	86.7
PaCO ₂ (Torr)	41.5	38.4
A-aDO ₂ (Torr)	20.8	15.3
運動耐容能(6分間歩行試験)		
歩行距離 (m)	487	541
歩行前 SpO ₂ (%)	95	95
歩行後 SpO ₂ (%)	93	96
歩行前 PR(bpm)	78	84
歩行後 PR(bpm)	122	129
修正 Borg scale (息切れ)	2	2
修正 Borg scal (下肢疲労)	1	1
ADL・QOL		
千住らの ADL スコア	96	96
SGRQ 症状	34.5	34.5
SGRQ 活動性	54.4	47.7
SGRQ インパクト	28.4	24.9
SGRQ 合計	37.3	33.4

例では8週間の運動療法によって筋肥大がみられなかったことも、IGF-5の増加がなかったことと関連するかもしれない。COPD患者に一般的な現象か否かも不明であり、今後多くの症例で検討しなければならない。

結 論

COPD患者においても健常人と同様に、低負荷の加圧トレーニングで下肢筋力増強がみられた。さらに呼吸筋力、呼吸機能、血液ガス、運動耐容能、QOLの改善も示唆された。また運動によるGHの急激な増加がみられ、全身的な影響への関与も示唆された。

加圧トレーニングを用いた運動療法は、COPD患者の呼吸リハビリに有用な可能性があり、呼吸不全を呈する難治性呼吸器系疾患に対する新しい治療となることが期待される。

謝 辞

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）の助成によりなされたものである。

参考文献

- 1) Doi K, Okamoto K, Negishi K, Suzuki Y, Nakao A, Fujita T, Toda A, Yokomizo T, Kita Y, Kihara Y, Ishii S, Shimizu T, Noiri E. Attenuation of follicle acid-induced renal inflammatory injury in platelet-activating factor receptor-deficient mice. *Am J Pathol* 2006;168:1413-24.
- 2) van der Sluijs KF, van Elden LJ, Nijhuis M, Schuurman R, Florquin S, Shimizu T, Ishii S, Jansen HM, Lutter R, van der Poll T. Involvement of the platelet-activating factor receptor in host defense against *Streptococcus pneumoniae* during postinfluenza pneumonia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2006;290:L194-9.
- 3) Nakajima T, Kurano M, Iida H, Takano H, Oonuma H, Morita T, Meguro K, Sato Y, Nagata T, Kaatsu Training Group. Use and safety of KAATSU training: Results of a national survey. *Int J KAATSU Training Res* 2006;2:5-13.
- 4) Schaefer MB, Ott J, Mohr A, Bi MH, Grosz A, Weissmann N, Ishii S, Grimminger F, Seeger W, Mayer K. Immunomodulation by n-3- vs. n-6-rich lipid emulsions in murine acute lung injury - role of platelet-activating factor receptor. *Crit*

Care Med 2006(in press).

- 5) Yanagida K, Ishii S, Hamano F, Noguchi K, Shimizu T. LPA4/p2y9/GPR23 mediates Rho—dependent morphological changes in a rat neuronal cell line. J Biol Chem 2006(in press).
- 6) Sugimoto K, Makihara T, Saito A, Ohishi N, Nagase T, Takai D. Betaine improved restriction digestion. Biochem Biophys Res Commun 2005;337:1027—9.
- 7) Terawaki K, Yokomizo T, Nagase T, Toda A, Taniguchi M, Hashizume K, Yagi T, Shimizu T. Absence of leukotriene B4 receptor 1 confers resistance to airway hyperresponsiveness and Th2—type immune responses. J Immunol 2005;175:4217—25.
- 8) Jo T, Iida H, Kishida S, Imuta H, Oonuma H, Nagata T, Hara H, Iwasawa K, Soma M, Sato Y, Nagase T, Nagai R, Nakajima T. Acute and chronic effects of eicosapentaenoic acid on voltage—gated sodium channel expressed in cultured human bronchial smooth muscle cells. Biochem Biophys Res Commun 2005;331:1452—9.
- 9) Nagase T. Roles of lipid mediators in acute lung injury and pulmonary fibrosis. In:Hamid Q, Shannon J, Martin J, editors. Physiologic basis of respiratory disease. BC Decker, Hamilton, Ontario, CANADA 2005;489—494

CT Volume Histogram法を用いたARDSの 予後予測自動定量化に関する研究

大阪大学大学院医学系研究科 機能診断科学講座

上甲 剛 西村加奈子

JA長野厚生連小諸厚生総合病院臨床画像センター

丸山雄一郎

済生会熊本病院 呼吸器内科

一門 和哉 菅 守隆

はじめに

ARDS(Acute Respiratory Distress Syndrome)は肺胞領域の非特異的炎症による透過性亢進型肺水腫であり広範な肺損傷がその特徴とされ、死亡率40–60%と予後不良の疾患である^{1,2}.ARDSの病理学的特徴であるDAD(diffuse alveolar damage)の病理学的病期は浸出期から増殖期、線維化期と移行するが発症からの日数に依らない.そのため様々な予後を規定する臨床的因子が多変量解析により得られているが^{3,4,5},高分解能CTの所見がARDSの病理学的病期と良く相関し、視覚的なスコアが独立した予後因子となることが示されている^{6,7}.よってこのCT所見を定量的に評価することができれば治療反応性、人工呼吸器関連肺傷害の予測、薬物療法の最適化への応用が可能となることが示唆され、臨床上非常に有用と考えられる.

今回の研究目的は、病理像との対比が得られている部位のCT画像より2cm角ROIを切り出し、volume histogram法を用いて客観的定量を行うことであった.さらに局所毎の病期を判定し、全肺の定量を行うために各特徴量において病期を判定するcut off値を決定することとした.

対象と方法

済生会熊本病院においてCT検査を施行し、病理像との対比により病理学的病期が明らかなARDS剖検肺ヒト2例・ブタ3例とARDS臨床症例14例を抽出、retrospective

(*)CT装置はLight Speed Advantage QXi(GE Medical System)を用いて、スライス厚1.25mm、間隔4mmで撮影した。

に検討を行った.尚、当院では入院時にCT画像を初めとする臨床検体の研究使用について同意書を取得している. (*)

解析はVirtual Place(医用画像研究所株式会社)を用いて行った.剖検例においては病理像との対比が明らかな病変部位を選択し2cm角立方体を抽出した(ROI数:ヒト・ブタ剖検肺;72,臨床症例;95).また、臨床症例においては病理像との良い相関関係が得られている代表的な画像所見が含まれる部位を呼吸器内科医が選択した⁶.それぞれ抽出した部位のCT値—画素数のヒストグラムより、特徴量としてContrast(CNT), Variance(VAR), Entropy (EPY)を求めた.各々の特徴量は以下の式で表される.

$$\bullet \text{CNT} = \sum_{l=l_{\min}}^{l_{\max}} l^2 p(l)$$

$$\bullet \text{VAR} = \sum_{l=l_{\min}}^{l_{\max}} (l - \text{MEN})^2 p(l)$$

$$\text{MEN} = \sum_{l=l_{\min}}^{l_{\max}} l p(l)$$

$$\bullet \text{EPY} = - \sum_{l=l_{\min}}^{l_{\max}} p(l) \log p(l)$$

ここで l はCT値、 $p(l)$ は頻度の総数で各CT値の頻度を割った値とする.

CNTは全体的な濃淡の比率を表し、CT値の偏りを表す指標として用いることができる.ヒストグラム分布がCT値0より離れて偏っていればより大きな値となる.VAR

は統計学的には分散にあたり,CT値の分布の度合いを表す指標といえる.つまり,平均値から離れたCT値の画素が多く存在すれば大きな値を持つ.また,EPYとは,不確定性,乱雑さ,無秩序の度合いであり,CT値のばらつきを表す指標として用いることができる.そのため,多くのCT値を持つ画素が存在していると大きな値となる.

算出した3種の特徴量から病期進行につれての変化をグラフにした後,病理学的病期を2群に分け2群間での比較をMann-Whitney Uテストにて検定を行った.なお,病理学的病期2群の定義として線維化期病変の多かった剖検例では浸出期~増殖早期と増殖後期~線維化期とし,線維化期病変の少なかった臨床症例では線維増殖性変化による特徴量の差を見るために浸出期までと増殖期以降とした.

次に局所における定量的な病理学的病期の判定を行うために,剖検肺と臨床症例の比較検討にて有用と考えられる特徴量についてROC curveを作成し,最適なsensitivity, specificityをとる値にてcut off値を決定した.

結果

Table.1に病理学的病期別の抽出ROI数を示した.

Fig.1,2に示したように,剖検肺の病期進行につれてCNTに関しては上下する傾向にあるが増殖後期以降で有意に低かった ($p < 0.01$).一方,VAR,PYは増加傾向が見られ増殖後期以降が有意に高かった ($p < 0.01$). Fig.3では同じように臨床症例の線維増殖性変化による特徴量の変化を浸出期までと増殖期以降で比較しCNT, VAR,EPYそれぞれが増殖期以降で有意に高かった ($p < 0.01$).

次に剖検肺と臨床症例の解析において同様の結果を示したVAR,EPYに関してROC curveを作成した結果を

Table.1 病理学的病期別抽出ROI数

病理学的病期	剖検肺		臨床症例	
	n	%	n	%
浸出期	30	41.7	69	72.6
浸出後期~増殖早期	17	23.6	23	24.2
増殖後期~線維化早期	10	13.9	3	3.2
線維化期	15	10.8	0	0

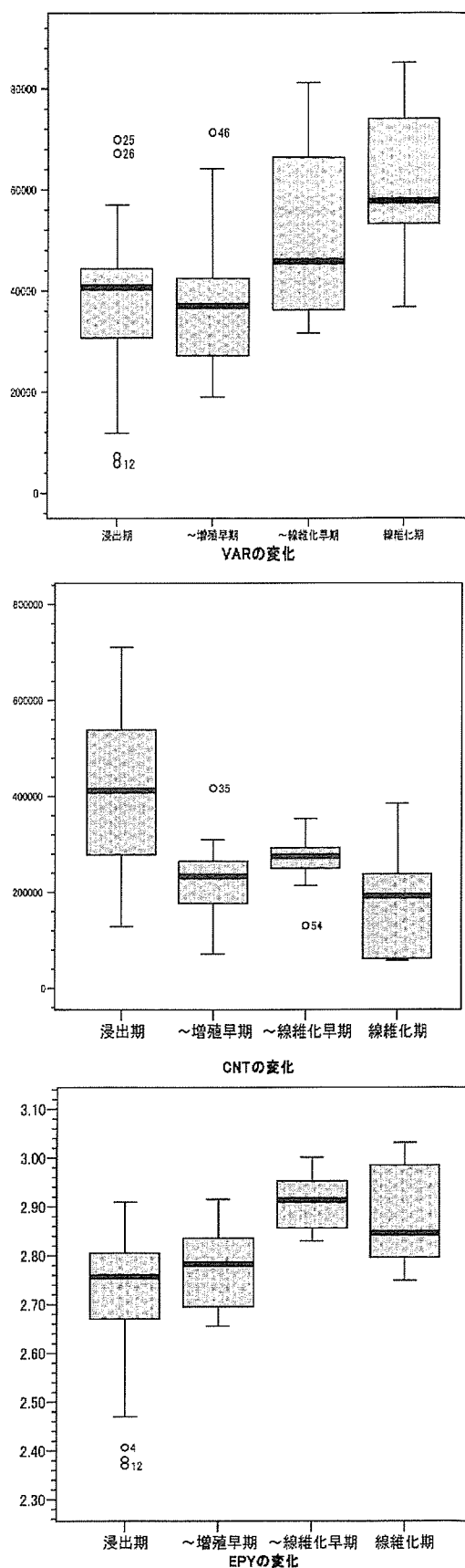


Figure.1 剖検肺2cm角ROIにおける病期進行につれての特徴量の変化

Fig.4,5に示す. 検肺におけるVARの曲線下面積は0.806であり, VAR=44,580をcut off 値とした場合sensitivity 76%, specificity 79%であった. EPYの曲線下面積は0.869であり, EPY=2.83をcut off 値とした場合 sensitivity 80%, specificity 83%とであった. 一方臨床症例においてはVARの曲線下面積は0.825であり, VAR=47,000をcut off 値とした場合 sensitivity 81%, specificity 78%であった. EPYの曲線下面積は0.769であり, EPY=2.914をcut off 値とした場合 sensitivity 81%, specificity 78%であった.

考 察

肺のCT所見は多数存在するが, CT値でのhistogram分布で考えると最も低いCT値として牽引性気管支拡張像, 嚢胞, 蜂窩肺などがあり, 正常肺, すりガラス状陰影, 均等影という順番でCT値は高くなっていく. 各々のCT所見が3種の特徴量にどのように影響しているかを考えると, CNTは分布がCT値0より離れて偏っていれば上昇, すなわち肺野の濃度が上昇して均等影が増えるとCNTは低下することになる. VARは平均値から離れたCT値の画素が多ければ上昇するので, 濃度の高い均等影やすりガラス状陰影主体の部位で嚢胞, 牽引性気管支拡張像が存在すれば上昇することになる. EPYは多くのCT値を持つ画素が存在していれば上昇するので, 嚢胞からすりガラス・均等影まで多彩な所見を呈すれば上昇することになる.

剖検肺と臨床症例の2cm角ROIにおいて同様の結果が得られたのはVAR, EPYであり, いずれの特徴量でも浸出期で有意に低く増殖後期以降上昇が見られた. これは臨床症例にて視覚的に評価したCT所見と剖検肺の病理像とがよく相関しているためと考えられ, ROIの定量値である特徴量もARDSの病理像を反映したものと考えられる. すなわち浸出期ではすりガラス状陰影や均等影など濃度の高い所見がROI内の主体であるため, 平均値CT値に画素数が集中しVARが低下, また均一なCT値のためEPYも低下する. 線維増殖性病変が増えると浸出期病変の高吸収域において牽引性気管支に代表されるair density部の割合が上昇する. これに伴い平均CT値から離れた画素が増加しVARが上昇, 多彩なCT値となりEPYも上昇すると考えられる. この牽引性気管支拡張像は特に予後や治療反応性の予測に関わる因子であることが報告されている⁷.

CNTに関して剖検肺と臨床症例に差異が見られたのは, CNTがCT値0から離れた画素が多ければ上昇する特

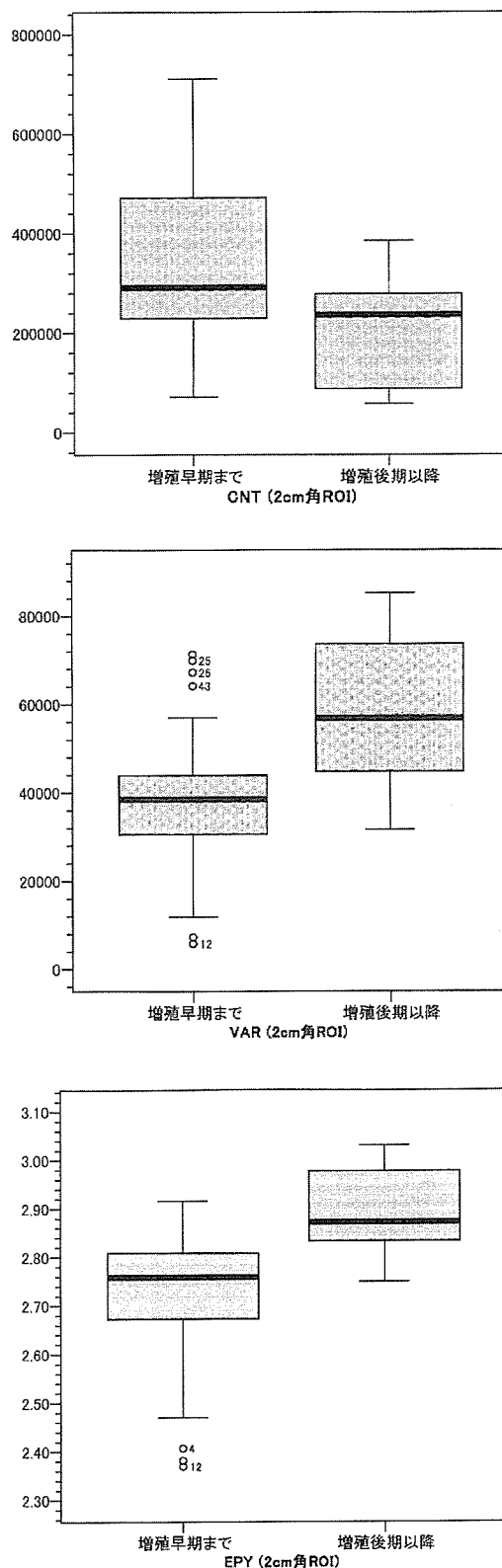


Figure. 2 剖検肺2cm角ROIにおける2群の病期間での特徴量の比較

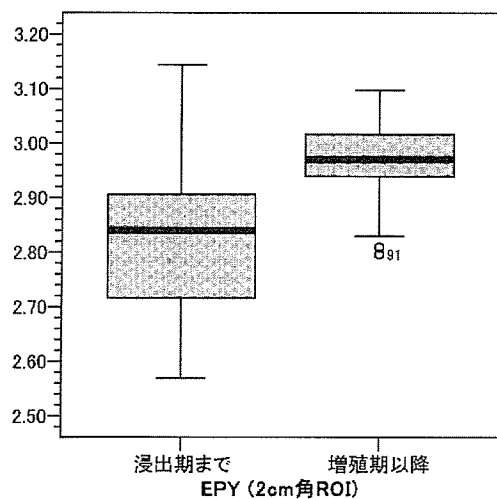
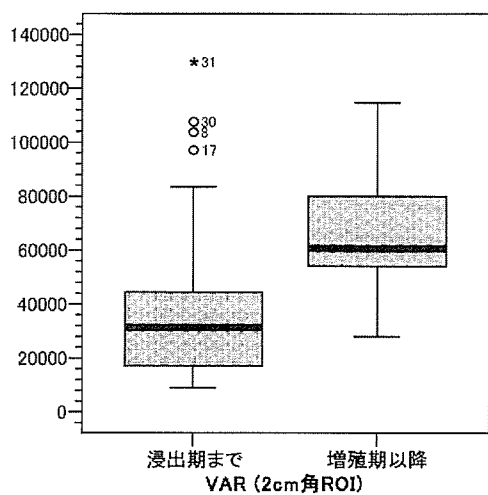
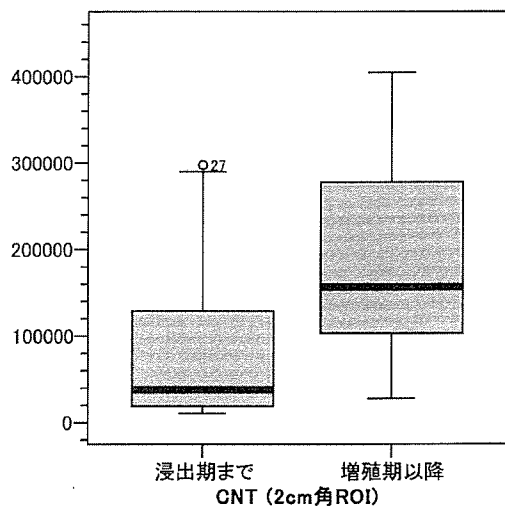


Figure. 3 臨床症例2cm角ROIにおける2群の病期間での特微量の比較

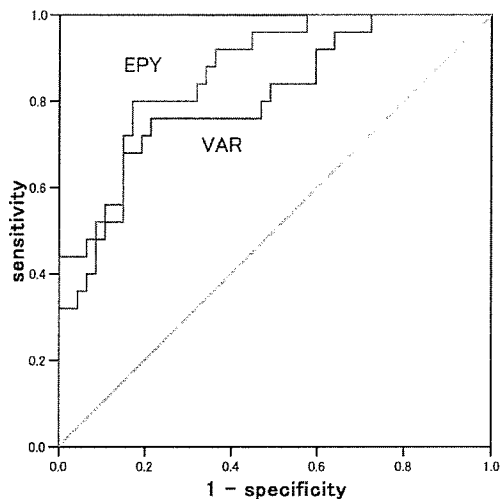


Figure. 4 剖検肺2cm角ROIにおける病理学的病期を判定するVAR, EPYのROC curve

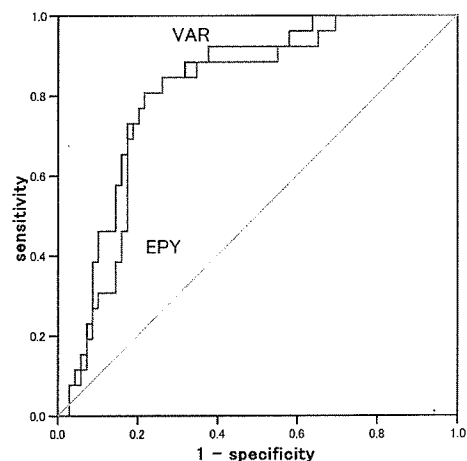


Figure. 5 臨床症例2cm角ROIにおける病理学的病期を判定するVAR, EPYのROC curve CT

微量であり、主体となる病変がすりガラス状陰影では比較的高く、均等影では比較的低くなるためと考えられる。つまり、本研究対象の剖検肺ROIの浸出期病変部はすりガラス状陰影主体が多く、臨床症例では均等影主体が多かったために両者を合わせた解析では一定の傾向が見られなかったと考えられる。また、CNTは変動の大きい特微量でもあるため、局所の病期判定に用いる特微量としてVAR, EPYが適当と考えられる。

本研究ではVAR, EPYを用いるとそれぞれsensitivity, specificity共に80%前後で病期の差をcut offできることが示された。ARDSは局所毎に様々な病期が混在し、その全肺での統合が予後予測や治療反応性予測に重要である。現在全肺を2cm角立方体に分割し病変部全てをvolume

histogram解析し特徴量を算出するソフトを作成中である。本研究で得られたcut off値を用いて各立方体の特徴量から病期を判定し全肺に対する割合を算出し全肺の定量を行う予定である。

本研究の問題点として、臨床症例の線維化期ROI数が少なかったことにより線維化期での特徴量の変化を検討できなかったこと、またすりガラス状陰影主体と均等影主体を分けることができればより精細な病期の判定が可能と考えられるが症例数が揃わず両者を合わせた解析に留まっていることが挙げられる。しかし本研究では両者を分けなくてもVAR, EPYを用いて高いsensitivity, specificityで病期を判定できることが示された。得られたcut off値を用いて全肺の解析を行い、その定量値が独立した予後・治療反応性予測因子となりうるか検討することが望まれる。

結 論

CT volume histogram法を用いた特徴量解析によりARDSの局所の病理学的病期が判定できることが示された。この結果を用いて全肺への統合ができればARDSの予後・治療反応性予測因子の客観的定量化が可能となり、臨床上非常に有用である。

謝 辞

本研究を進めるにあたり、多くの有益な助言を賜った大阪大学大学院 医学系研究科 生体情報医学講座 澄川裕充先生をはじめ、大阪大学大学院医学系研究科医用物理工学講座 松本光弘助教授、同研究科機能診断学講座 小縣裕二助手に深謝致します。

参考文献

- 1) Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000;342:1334-1349.
- 2) Milberg JA, Davis DR, Steinberg KP, et al. Improved survival of patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS):1983-1993. *JAMA* 1995;273:306-309.
- 3) Ely EW, Wheeler AP, Thompson BT, et al. Recovery rate and prognosis in older persons who developed acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Ann Intern Med* 2002;136:25-36.

- 4) Monchi M, Bellenfant F, Cariou A, et al. Early predictive factors of survival in the acute respiratory distress syndrome: a multivariate analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1076-1081.
- 5) Estenssoro E, Dubin A, Laffaire E, et al. Incidence, clinical course, and outcome in 217 patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2002;30:2450-2456.
- 6) Ichikado K, Johkoh T, Ikezoe J, et al. Acute interstitial pneumonia: high-resolution CT findings correlated with pathology. *AJR Am J Roentgenol* 1997;168:333-338.
- 7) Ichikado K, Suga M, Muranaka H et al: Prediction of prognosis for acute respiratory distress syndrome with thin-section CT: validation in 44 cases. *Radiology*. Jan;238(1)321-9,2006
- 8) 画像処理標準テキストブック編集委員会: イメージプロセッシング<画像処理標準テキストブック>. 財団法人画像情報教育振興協会:151-153,1999.

乳児期開心術後呼吸不全に対する 非侵襲的陽圧換気の使用経験

京都大学医学部付属病院呼吸器内科

陳 和夫 高橋 憲一 角 謙介 三嶋 理晃
同 心臓血管外科
大森 一史 池田 義 米田 正始
同 小児科
土井 拓

非侵襲的換気(noninvasive ventilation:NIV)はCOPDの急性増悪以外の領域においてもその有用性が明らかになりつつある。しかしながら、それらの検討は成人に関するものがほとんどで1-3)幼児、特に乳幼児に関するものは神経筋疾患以外は乏しい4-9)。NIVに関しては使用禁忌の項目も挙げられているが、そのひとつに循環動態不安定がある1-3)。今回我々は1才未満の先天性心疾患手術後の抜管直後に発生したII型呼吸不全2例に非侵襲的陽圧換気(noninvasive positive pressure ventilation:NPPV)を使用し有効であったので報告する。

対象と方法

1例目:7ヶ月女児、身長54.1cm(-4.5 Standard Deviation:SD)、体重3756g(-4.1SD)と発育不良でhANP 291.7pg/mL, hBNP 169.0pg/mLと高値であった。術前診断は心房中隔欠損症、肺高血圧症であり、右横隔神経麻痺、Sprengel変形、頸椎形態異常も合併していた。この患児に対して心房中隔閉鎖術を施行された。2例目:4ヶ月男児、身長57.4cm(-2.4SD)、体重4.39kg(-3.2SD)と発育不良であって、hANP 1110pg/mL, hBNP 1180pg/mLと高値であった。術前診断は単心室症 共通房室弁逆流、右胸心であり、内臓逆位、無脾症も伴っていた。部分肺動脈還流異常症に右室肺動脈バイパス術、共通房室弁置換術が施行された。

結 果

7ヶ月女児は術後1日目抜管時に抜管前55mmHg前後のPaCO₂が80mmHg近くまで上昇した(図1)。Resmed

社のinfantマスクを使用してT mode, 呼吸数30回/分、IPAP=7.6cmH₂O, EPAP=3.6cmH₂Oにて換気したところPaCO₂値は徐々に改善した。PaCO₂値が安定した、術後21日目、22日目にNPPV有り無しで経皮PCO₂(TcCO₂)を測定した所、いずれの日もREM睡眠関連低換気と思われる周期的なTcCO₂値の上昇がみられたが、NPPV無しではその上昇の程度が大きく、基準値の上昇もみられ朝方にはTcCO₂値は80mmHg以上になったが、NPPV有りでは睡眠前の夜とほぼ同様であった(図2)。この結果から夜間の換気補助が必要と考えられ在宅マスク人工呼吸に移行した。在宅マスク人工呼吸に移行し約1年後離脱可能になり、現在も健在である。症例2の4ヶ月男児は術後抜管困難で術後30日目に抜管、抜管後II型呼吸不全出現もT mode, 呼吸数30回/分、IPAP=11cmH₂O, EPAP=5.0cmH₂Oにて呼吸不全改善もその後、処置のため再挿管後、腸管破裂などにより死亡した。なお、両例ともNPPV使用中に鎮静剤は使用しなかった。

考 察

術後抜管困難なPaCO₂値の上昇を認めた1才未満乳児2例の開心術後呼吸不全にTモードにてNPPVを使用し有効であった。1例は在宅マスク人工呼吸が必要な重症例であった。成人例でも開心術後の呼吸不全の管理にNPPVを使用した報告は少ないが10) 小児例特に1才未満例ではみられない。我々はすでに生体肝移植後の乳幼児を含む小児の術後管理にNPPVが有効であったことを報告したが8)、術後循環動態が不安定と考えられる1才未満の小児例においてもTモード使用にて、術後高PaCO₂血症を伴った呼吸不全患者の管理が可能であった。長期

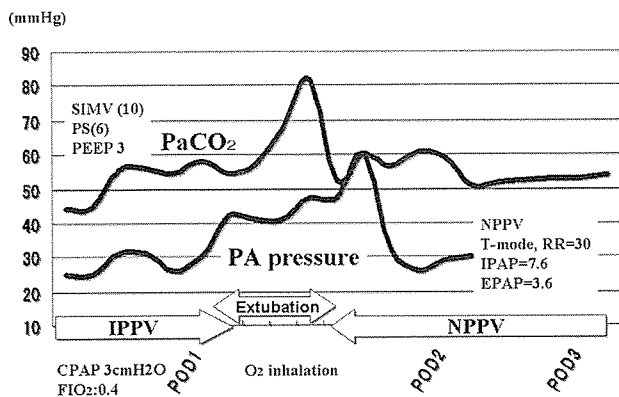


図 1.

症例1.7ヶ月女児の挿管人工呼吸器からの抜管前後。挿管人工呼吸器からの抜管直後にPaCO₂値の上昇と肺動脈圧の上昇がみられたが、NPPV使用により改善した。

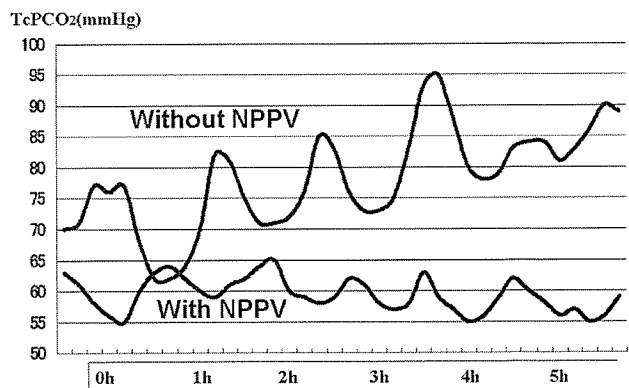


図 2.

術後21日目(NPPV有り)、術後22日目(NPPV無し)の夜間の経皮PaCO₂値の変動

的な挿管人工呼吸は人工呼吸器関連肺炎などの発症要因にもなり、予後悪化因子とされるが、特に症例1の場合、NPPV無しでは数ヶ月以上の人工呼吸管理が必要であった可能性があり、術前後に横隔膜の機能不全が起こる症例群においては本方法の施行もひとつの方策と考えられた。

結 論

乳児の開心術後の抜管困難症にNPPVは有効な可能性があると考えられた。

文献

1. Mehta S, Hill NS. Noninvasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:540-577.
2. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. British Thoracic Society Standards of Care Committee. *Thorax* 2002;57:192-211.
3. Liesching T, Kwok H, Hill NS. Acute applications of noninvasive positive pressure ventilation 2003; 124:699-713.
4. Bach JR, Niranjana V, Weaver B. Spinal muscular atrophy type 1. A noninvasive respiratory management approach. *Chest* 2000;117:1100-1105.
5. Bach JR, Baird JS, Plosky D, et al. Spinal muscular atrophy type 1: management and outcomes. *Pediatr Pulmonol* 2002;34:16-22.
5. Norregaard O. Noninvasive ventilation in children. *Eur Respir J* 2002;20:1332-1342.
6. Teague W. Pediatric application of noninvasive ventilation. *Respir Care* 1997;42:414-423.
7. Norregaard O. Acute respiratory failure and children. In: Muir JF, Ambrosino N, Simonds AK, eds. *Noninvasive mechanical ventilation. Monograph 16, Sheffield, UK: European Respiratory Society Journals, 2001:147-161.*
8. Chin K, Uemoto S, Takahashi K, et al. Noninvasive ventilation for pediatric patients including those under 1-year-old undergoing liver transplantation. *Liver Transpl* 2005;11:188-195.
9. Essouri S, Chevret L, Durand P, et al. Noninvasive positive pressure ventilation: Five years of experience in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med* 2006;7:329-334.
10. Tokuda Y, Matsumoto M, Sugita T, et al. Bilateral diaphragmatic paralysis after aortic surgery with topical hypothermia: Ventilatory assistance by means of nasal mask bilevel positive pressure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:1158-1159.

リンパ脈管筋腫症 lymphangiomyomatosis (LAM) の治療と管理の手引き

信州大学医学部内科学第一講座

林田 美江 藤本 圭作 久保 恵嗣

順天堂大学医学部呼吸器内科

瀬山 邦明

近畿中央胸部疾患センター

井上 義一

手引きの利用に際して

リンパ脈管筋腫症 (LAM) は稀少疾患であるが、基礎研究の進歩や臨床経験の蓄積により新たな知見が得られ、その臨床像や病態の理解には着実な進歩がみられる。一方、治療に関しては、稀少疾患であるがゆえに比較対照臨床治験を組むことは困難であり、学問的評価に耐えうる確立された治療法はないのが現状である。LAMの臨床像や経過が症例毎に多様であることも、治療効果を正しく評価する上で問題点である。そのため、以下に記載する治療、管理は、現在までに発表された論文¹⁻⁶⁾や症例報告⁷⁾、報告書⁸⁻¹¹⁾、米国LAM患者会から出版されたハンドブック¹²⁾、LAMの診療経験が豊富な医師の意見、などに基づきまとめられた手引きであり、個々の症例の実情に合わせてご参照いただきたい。

治療の考え方

LAMでは、主として、肺、体軸リンパ節系（骨盤腔、後腹膜腔、縦隔など）にLAM細胞の増殖を認める。LAMの病変部位や程度、気胸、乳糜胸水、乳糜腹水などの合併病態の有無、等は症例毎に多様であるが、肺病変の程度が生命予後にとって最も重要である。一般に、肺病変は進行性で、呼吸機能検査成績（特にFEV₁とDLCO）は経年的に悪化する場合が多いが、その進行速度は個人差が大きい。

LAMの発症と進行には女性ホルモンの関与が推測されるため、従来からホルモン治療が行われ、呼吸機能の悪化を抑制あるいは安定化したとする報告がある一方、その効果については否定的見解が多い。しかし、現時点

でLAMの進行を確実に防止できる有効な治療法はなく、かつ、実施可能な治療としてはホルモン治療しかないため、なんらかの治療的介入が望まれる場合には、やむなくホルモン療法が実施されている。なお、ホルモン治療の実施に際しては、生理的閉経年齢よりあまりに早期に閉経することの弊害（更年期障害、骨粗鬆症、特にプロゲステロン療法では心疾患、など）、LAMという疾患特有のQOL低下¹¹⁾、も考慮しなければならない。

上記のような背景から、ホルモン治療は、生命予後に最も重要である肺病変が進行性に悪化する症例に考慮する。平成15・16年度に「呼吸不全に関する調査研究」班が実施したLAM全国調査⁸⁾によれば、気胸の既往がなく労作性呼吸困難（MRC2以上）を契機にLAMと診断された症例（呼吸困難発症群）は、気胸を契機に診断された症例（気胸発症群）より有意に診断時の呼吸機能が悪く予後は不良であった。また、呼吸困難発症群は気胸発症群よりも診断確定後のFEV₁、FEV₁/FVC、DLCOも有意に速く悪化していた⁸⁾。すなわち、呼吸困難発症群は、気胸発症群より病態が早く進行し、そのため、進行を緩徐にする、あるいは抑制するために治療的介入が望まれる群である可能性がある。

従って、労作性呼吸困難がない場合は経過観察のみで良いと思われるが、労作性呼吸困難を認める症例では、年齢、妊娠等の希望などを考慮して、ホルモン治療を検討する。呼吸機能検査（FEV₁、DLCO）、胸部HRCTでの囊胞性変化等の推移をみることで、LAMの活動度を評価する上で参考となる。繰り返す気胸等で拘束性障害を来して労作性呼吸困難を生じている症例や呼吸機能検査を実施することが困難な症例では総合的に判断する。

なお、以下に具体的薬物名を挙げてLAMに対する治

療等を説明するが、現時点で保険適応の認められた医薬品はない。

治療と管理の実際

A. ホルモン治療

1. LH-RHアゴニストによる偽閉経療法（GnRH療法）

処方例：

- ①酢酸リュープロレリン
1.88mg 皮下注、4週毎
- ②酢酸ゴセレリン
1.8mg 皮下注、4週毎
- ③酢酸プセレリン
1.8mg 皮下注、4週毎
- ④酢酸プセレリン^{注1)}
1回300 μ g 左右の鼻腔に各1噴霧、
1日3回

2. プロゲステロン療法^{注2)}

- ①カブロン酸ヒドロキシプロゲステロン
125mg 1.5-2A筋注、2週毎
- ②酢酸メドロキシプロゲステロン
15mg 分3 毎食後

注1) 経鼻吸収薬は簡便であるが、1日3回噴霧しなければならぬため、コンプライアンス不良となる可能性がある。

注2) プロゲステロン治療はGnRH療法より経済的負担が少ないが、月1回投与で効果が期待できるLH-RHアゴニストによる偽閉経療法が推奨される。プロゲステロン筋注製剤の血中濃度は7~10日で消失し、また、内服でのプロゲステロン血中濃度は不安定であるためである。また、欧米で第1選択に使用されるデポ・プロベラ（酢酸メドロキシプロゲステロン）は4週毎の筋注製剤で利用しやすいが、日本では未発売である。

注3) エストロゲン受容体拮抗剤としてクエン酸タモキシフェンがあるが、標的細胞によっては受容体刺激作用を示す事があるため推奨されない。

3. 外科的卵巣摘出術

上記のホルモン療法により、呼吸機能が安定化、或いは悪化スピードが緩徐となった症例では、外科的卵巣摘出術を考慮することもある。しかし、外科的卵巣摘出術

をホルモン治療の第一選択とすることは推奨されない。

B. 気管支拡張療法

閉塞性換気障害の顕著な症例では、慢性閉塞性肺疾患（COPD）での投与法に準じて気管支拡張療法を行うことにより、自覚症状の軽減、QOLの向上が期待できる。息切れの程度に併せて、長時間作用型抗コリン薬、 β_2 刺激薬の吸入（LABA）か貼付薬および徐放性テオフィリン製剤を単独、あるいは併用により使用することを推奨するが、適時、短時間作用型の抗コリン薬および β_2 刺激薬を併用することも可能である。

処方例：

- ①臭化チオトロピウム水和物
18 μ g 1カプセル吸入/日
- ②キシナホ酸サルメテロール
50 μ g 1吸入/回、2回/日
- ③塩酸ツロブテロール（テープ）
2mg 1枚/日貼付
- ④徐放性テオフィリン製剤の内服
(用法、用量は血中濃度にて判断)

C. 気胸

肺虚脱度に応じた通常の気胸治療方針に準じて治療を行う。LAMは気胸を繰り返すことが多く、気胸とそれに対する治療を反復することにより不完全・不規則な胸膜癒着を生じ、高度の拘束性換気障害に陥る症例が経験される。従って、再発予防を意識し治療を選択することが重要な点である⁶⁾。気胸を繰り返す場合には、なるべく早い段階で内科的胸膜癒着術（OK-432、塩酸ミノサイクリン、自己血などの癒着剤）、外科的胸膜癒着術（胸膜焼灼、剝離など）、あるいはセルロースメッシュやフィブリン糊による外科的臓側胸膜補強術、等による再発防止策を積極的に考慮する。一般に、これらの処置により生じる拘束性換気障害は日常生活に支障が生じる程ではない。ただし強力な胸膜癒着術は、肺移植術の際に出血、手術時間の延長などの問題を生じる可能性がある。胸膜癒着術の既往は肺移植の適応外とはみなされていない⁶⁾。

D. 乳糜胸水・腹水

脂肪制限食を指導する。食事や生活の指導、利尿剤などの治療では管理が困難な症例には、何らかの処置が必要となる。貯溜量が多く自覚症状が強い乳糜胸水例は、胸膜癒着術を行う。腹水貯留例では腹腔静脈シャント留

置が必要となる。乳糜液を頻回に穿刺・排液すると、栄養障害やリンパ球減少による免疫力低下が生じる可能性があり、注意が必要である。コントロール困難例にホルモン療法が有効であった報告がある。

E. 血管筋脂肪腫angiomyolipoma

腎臓に好発するが、時に、肝臓、子宮、リンパ節、肺、血管、等の部位にも発生する。腫瘍の発育は様々であり、定期的な画像検査（CTや超音波検査）が必要である。一般に、腎機能障害が出現することは少ない。治療方針の選択に際しては、泌尿器科、腎臓内科、消化器外科などの関連診療科と連携して選択するが、概ね、大きさと自覚症状により以下のような対応が望ましい。

- ①腫瘍径<4cm、
自覚症状なし 年1回の画像検査。
- ②腫瘍径 \geq 4~5cm、
自覚症状なし 6ヶ月毎の画像検査。
自覚症状がなくても、出血などの症状出現のリスクがあり、治療を考える場合もある。
- ③腫瘍径 \geq 4~5cm、
自覚症状あり（腰部の痛み、血尿などの出血、嘔気など）腫瘍の塞栓療法あるいは外科的摘出術を検討する。

F. 後腹膜や骨盤腔のlymphangioliomyoma

Lymphangioliomyomaの有無、合併する場合の大きさや数、は症例により様々である。これらの“肺外LAM”が主病変で肺LAMは軽微である症例も存在する。一般に、lymphangioliomyomaは柔らかな腫瘍で、理学的に触知することは困難で、自覚症状も乏しい。骨盤腔に巨大なlymphangioliomyomaが有りながら妊娠・出産を問題なく経験した症例もある。悪性リンパ腫との鑑別が問題となるが、lymphangioliomyomaではリンパ流の停滞により大きさに日内変動があることが参考になる⁴⁾。経過観察のみで良い場合がほとんどであるが、大きさや症状を考慮して治療方針を決定する。

G. 呼吸不全

COPDに準じた呼吸リハビリテーションを試みる。適応あれば在宅酸素療法を実施する。

H. 肺移植

最大限の内科治療を実施しても呼吸不全が進行し、短

期的予後しか期待できない場合に考慮する。目安としては、常時、酸素療法が必要になった時期が妥当であろう。

I. 妊娠・出産

必ずしも禁忌とは言えない。妊娠の可否は、妊娠・出産の及ぼすLAMの病勢への影響と、その時点でのLAMによる呼吸機能障害の程度、の2つの因子を加味して慎重に考える必要がある。妊娠に伴う生理的負荷に耐える心呼吸機能の十分なゆとりがあることが前提である。LAMによる呼吸機能障害が軽度で妊娠・出産に耐える症例では、以下の2つの情報を提供し十分に説明した上で、挙児希望に対して慎重に対応する（①妊娠・出産を契機にLAMが増悪したとする症例報告があり、LAMが進行あるいは増悪する可能性、周産期に気胸を合併する、等のリスクがある、②妊娠・出産前後で呼吸機能に変化を認めなかった症例、通常の出産が可能であった症例、も経験されている）。なお、LAMの全国調査⁸⁾では、45%の症例に出産歴があり（2回以上の出産経験は26%）、出産経験群での生存率の低下は認められなかったものの、重症例では妊娠・出産が控えられた、あるいは、しないよう指導された可能性が指摘されている。

J. 航空機による旅行

気胸の発生するリスクを説明する必要があるが、そのリスクを定量的に指摘することは困難である。準呼吸不全の症例では、機内の気圧低下により、搭乗中は酸素吸入が必要となる可能性がある。在宅酸素療法を実施している症例では、大気圧下での酸素流量のおおよそ2倍が必要になると見込まれる。

参考文献：

1. Taylor JR et al. Lymphangioliomyomatosis. Clinical course in 32 patients. N Engl J Med 323: 1254-1260, 1990.
2. Kitaichi M et al. Pulmonary lymphangioliomyomatosis: a report of 46 patients including a clinicopathologic study of prognostic factors. Am J Respir Crit Care Med 151: 527-533, 1995.
3. Johnson SR and Tattersfield AE. Decline in lung function in lymphangioliomyomatosis: relation to menopause and progesterone treatment. Am J Respir Crit Care Med. 160: 628-633, 1999.
4. Avila NA et al. Lymphangioliomyomatosis: CT of diurnal variation of lymphangioliomyomas.