

たい。

- 気道被覆液、血漿を用いた病態関連候補蛋白のリストアップを継続し、プロテインチップによるスクリーニング終了後、蛋白同定を行う。同定された蛋白の機能、発現状況について検証を行い、その成果を新規薬剤の創薬に役立てたい。またCadherinについてはバイオマーカーとしての臨床的有用性について評価をおこないたい。
- COPDの発症・進展機序をCD4+ およびCD8+ T細胞機能の面から明らかにし、特に制御性T細胞やマクロファージとの相互作用を検討したい。
- COPDの動物モデルを確立したが、今後はモデルを用いた新たな薬剤の有効性の検証および開発を目指したい。
- 急性増悪に関する知見が集積し、増悪を予防し得るいくつかの薬剤が候補として挙げられ、今後臨床の現場で検証すると共に、さらに病態およびメカニズムを追及していきたい。
- 栄養障害は独立した予後因子であり、そのメカニズムを解析すると共に、栄養障害を認めるCOPD患者に対してグレリンを投与し、栄養状態および病態やQOLに対する効果を検討したい。
- 加圧筋力トレーニングを加えた呼吸リハビリテーションの効果を、症例を蓄積して検討し、RTCにてその有効性を評価したい。

《LAMに関する共同研究》

- 全国調査の結果を踏まえ、今後行政共々患者登録制度および医療費負担に向けて考えていきたい。また、診断基準についても必要があれば改訂をおこなう。
- 治療に関しては、シクロリムスの治験が導入されその結果を期待したい。また、ドキシサイクリンの効果に関しても一定の見解を打ち出したい。
- 培養細胞系でのLAM細胞のさらなる細胞学的特性の解析、免疫不全マウスに接種することによりLAMの疾患モデルマウスの確立をめざす。臨床的にはGnRH療法の効果を乳糜漏、呼吸機能、血清VEGF-D値、等の指標でより長期間にわたって集積し、統計学的に評価するとともに、加えて病理組織学的変化も検討する。また、MMPs, EMMPRIN, caveolin-1の病態への関与、マスト細胞の役割などについて、さらに詳細に検討し、新たな治療薬あるいはバイオマーカーの探索に繋げたい。

《肥満低換気症候群・肺泡低換気症候群を含む睡眠時無呼吸低呼吸症候群に関する共同研究》

- OHSの診断基準については、OHSの病態、臨床所見をより正確に反映する必要がある点、特定疾患（稀少疾患）としての位置づけについて配慮する点から、より妥当性のあるものに見直しをはかるべきと考えられる。さらに、OSAS/OHSにおけるCPAP治療が、MSの病態改善にいかなる効果を有するかについても明確にすべきである。
- SASとMSの関連についてさらなる検討を行いたい。MS発症の基盤となるインスリン抵抗性をもたらすものがSASのどの因子と関連するのか、MS発症に重要な働きを示すと考えられている種々のアディポサイトカインとの関連などについて研究を進めていく予定である。近年、注目されているcomplex SASの病態は、通常のCPAP治療には反応しないタイプのSASである。従って、これらの治療にはBiPAP治療などの他の方法が必要となる。近年BiPAP器機の改良が著しく、complex SASだけでなくチェンストークス呼吸をみとめる中枢型SAS例に応用され効果をあげている。これらの器機を用いて、非定型のSAS患者の治療を試みたい。
- 脂肪細胞のアディポサイトカインの分泌能に低酸素が及ぼす影響や単球との相互作用を解析することにより、OSASとメタボリックシンドロームの合併メカニズムを明らかにする。

《原発性肺高血圧症、慢性肺血栓栓症に関する共同研究》

- PPH患者の遺伝的背景が明らかとなってきた。今後は遺伝型と表現型の対比を行い、個々の患者の特性に応じた適切な治療指針作成を可能とする方法について基礎研究を進める。
- PPHおよびCTEPHに関して、臨床調査個人票の解析を経年的に実施し、日本における実態を把握する予定である。また、それら疾患の発症機序解明、治療方法の開発のための研究を継続する予定である。
- PPHに対する多剤併用療法の現状と治療効果についてデータを集積したい。

4) 研究内容の効率性について

《若年性肺気腫を含むCOPD・ランゲルハンス細胞ヒストサイトーシス (LCH) (ヒストサイトーシスX) に関する共同研究》

- 本研究班が扱う呼吸不全関連7疾患の内、2疾患は個人調査票にて検討は可能であるが、残りの4疾患について同時に全国アンケート調査をおこなうことができ、また比較的症例数が多いと考えられた肥満低換気症候群は施設限定で効率的に調査をおこなうことが出来た。また、北海道コホート研究、CT画像による疫学的調査研究も効率よく実施されている。基礎および臨床研究に関しても、着実に病態解明へと進み、新たな治療に結びつく知見が得られている。

《LAMに関する共同研究》

LAM研究は、基礎・倫理研究共にヒト材料を使用しているため、実験動物や不死化細胞株を使用する研究にくらべて研究の効率性は決してよいものではない。しかし、多施設からの紹介による症例集積や肺移植施設との連携による肺組織の収集などにより効率向上を達成できている。稀少疾患の研究の効率性を向上するには、症例の集積とデータベース化が必須であり、他の先進諸国のような症例の公的登録制度（レジストリー）の確立がのぞまれる。

《肥満低換気症候群・肺泡低換気症候群を含む睡眠時無呼吸低呼吸症候群に関する共同研究》

- 研究実施期間内に多施設から多数例のSAS/OHS症例を集積できたことから、本研究は効率的に実施されたと考える。

《原発性肺高血圧症、慢性肺血栓栓症に関する共同研究》

- 今回の研究では、PPH遺伝子解析は一定数進行し成果を挙げる事が可能であったが、遺伝子変異と臨床病態との関連については十分検討できなかった。
- PPHおよびCTEPHの臨床調査個人票は、各都道府県対応であり、地域による格差がみられる。また、それらの個人票の、主任研究者への利用許可がスムーズでないため、研究効率が低下した。

E. 結 論

《若年性肺気腫を含むCOPD・ランゲルハンス細胞ヒスチオサイトーシス（LCH）（ヒスチオサイトーシスX）に関する共同研究》

若年性肺気腫を含む若年発症COPDの疫学的調査により、現在約2190名の患者が存在し、50歳時点での重症患

者は約100名いると推測される。以前の調査と比較して明らかな増加と重症化がみられ、わが国の現状が明らかになった。今回はわが国を含め世界的に若年性肺気腫の考え方・基準が変わってからの調査であり、非常に意味があると共に、今後さらに診断基準の見直しが必要となってきた。若年発症COPDを含むCOPDの病態および病型の解析、予後、発生機序、Tリンパ球の役割、粘液産生機序、急性増悪の機序、全身への影響の解析がすすみ、形態学的・機能的phenotypeに応じた長期管理や治療戦略が必要である。急性増悪の予防を含め既存の薬剤および新たな薬剤の臨床応用および治療法が開発され、臨床現場での実証が必要と考えられた。

ランゲルハンス細胞ヒスチオサイトーシス（LCH）（ヒスチオサイトーシスX）の全国アンケート調査をおこない、294名が存在すると考えられた。喫煙関連疾患として今後、病態解明を進めていく必要がある。

《LAMに関する共同研究》

2003年の調査に続き、2006年～2007年にかけて2回目の全国調査と以前の症例の追跡調査をおこない、新規登録患者が増加した。これらの調査を踏まえて、診断基準、治療と管理の手引きを作成した。基礎および臨床研究においては、LAM関連細胞の培養系の確立、LCM法を含めたLAM細胞および病理組織学的解析によって、LAM細胞の細胞生物学的特性、MPs, EMMPRIN, caveolin-1の病態への関与、マスト細胞の役割、気道病変について解析が進み、新たな治療法の開発に繋がられる可能性が示唆された。治療に関しても、ホルモン療法（GnRH療法）の治療効果を確認できたが、乳糜漏を指標とする場合、呼吸機能検査を指標とする場合、血清VEGF-D値を指標とする場合、等で有効率に相違がみられ、LAMの多様性を支持する結果と考えられた。LAMは有効な治療法がなく進行性の難病たる難病である。非侵襲的診断法、臨床評価指標の開発が必要であり、副作用の無い有効な治療法の開発が急務である。患者の精神社会的サポートの対策も重要である。特定疾患治療対象疾患への格上げも患者の要望の上位を占めており行政も含めた対策を考える必要がある。

《肥満低換気症候群・肺泡低換気症候群を含む睡眠時無呼吸低呼吸症候群に関する共同研究》

現時点において従来の診断基準に基づくOHS患者は約44,000例と推計された。OHSの診断基準項目のうちBMI \geq 35kg/m²と設定した場合の患者数は約22,500例、

PaCO₂≥50mmHgとした場合は約7,500例、両基準とも満たす患者数は約4,700例と概算された。以上からOHSを特定疾患（稀少疾患）という観点から捉えた場合、診断基準の再検討が必要と考えられる。OSAS患者ではMSを高率に合併し、男性では重症OSASがMSの重要な危険因子となることから、OSASを生活習慣病に含まれる病態として位置づけた治療介入が必要と考えられた。OSAS患者における低酸素/再灌流ストレスによる動脈硬化病変の形成機序を細胞生物学的検討およびディポネクチンの分泌動態の変化から明らかにした。さらに、CPAP治療が動脈硬化の発症・進展を抑制する可能性を示した。CPAP導入後、3年後の継続率は80%程度であり、眠気の有無とは関係せず、眠気の少ない症例でも降圧効果が認められる。

《原発性肺高血圧症、慢性肺血栓栓症に関する共同研究》

肺動脈性肺高血圧症例における遺伝子異常の実態については、本邦患者の8.2%で検討が終了し、実態を明らかにすることができた。しかし遺伝子型と臨床表現型の対比が今後の課題である。臨床調査個人票の解析により、日本の実態を調査した。その上で、平成11年度作成の特発性慢性肺血栓栓症（肺高血圧型）のガイドラインを見直し、改訂ガイドラインを作成した。CTEPHの発症機序に関して、HLAとの関係、ACE遺伝子多型との関係、VEGFのCTEPH成立機序への関与に関して研究した。NO吸入とEpo長期療法の有用性が確認できた。Epoでの血行動態改善の一部に血管新生の関与が推測された。

1) 国内

F. 研究発表

口頭発表	221 件
原著論文による発表	63 件
それ以外（レビュー等）の発表	167 件
（研究成果の刊行に関する一覧表 参照）	

2) 海外

口頭発表	98 件
原著論文による発表	123 件
それ以外（レビュー等）の発表	2 件
そのうち主なもの	

論文発表

1. Mishima M. [CT imaging of COPD—importance of phenotyping (emphysema dominant and airway disorder dominant)] *Nippon Rinsho*. 2007 Apr; 65(4):648–54. Review. Japanese.
2. Sato A, Hirai T, Imura A, Kita N, Iwano A, Muro S, Nabeshima Y, Suki B, Mishima M. Morphological mechanism of the development of pulmonary emphysema in klotho mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 Feb 13;104(7):2361–5.
3. Sato A, Hara T, Nakamura H, Kato N, Hoshino Y, Kondo N, Mishima M., Yodoi J. Thioredoxin-1 suppresses systemic inflammatory responses against cigarette smoking. *Antioxid Redox Signal*. 2006 Sep–Oct;8(9–10):1891–6.
4. Chin K, Nakamura T, Takahashi K, Sumi K, Matsumoto H, Niimi A, Fukuhara S, Mishima M., Nakamura T. Falls in blood pressure in patients with obstructive sleep apnoea after long-term nasal continuous positive airway pressure treatment. *J Hypertens*. 2006 Oct;24(10):2091–9.
5. Ohara T, Hirai T, Sato S, Sato A, Nishioka M, Muro S, Mishima M. Comparison of airway dimensions in different anatomic locations on chest CT in patients with COPD. *Respirology*. 2006 Sep; 11(5):579–85.
6. Sumi K, Chin K, Takahashi K, Nakamura T, Matsumoto H, Niimi A, Mishima M. Effect of nCPAP therapy on heart rate in patients with obstructive sleep apnoea—hypopnoea. *QJM*. 2006 Aug;99(8):545–53.
7. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiro T, Mishima M. Longitudinal deteriorations in patient reported outcomes in patients with COPD. *Respir Med*. 2007 Jan;101(1):146–53.
8. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Hajiro T, Mishima M. Dyspnoea with activities of daily living versus

- peak dyspnoea during exercise in male patients with COPD. *Respir Med*. 2006 Jun;100(6):965–71.
9. Ito I, Nagai S, Handa T, Muro S, Hirai T, Tsukino M, Mishima M. Matrix metalloproteinase–9 promoter polymorphism associated with upper lung dominant emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Dec 1;172(11):1378–82.
 10. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiro T, Mishima M. Exercise capacity deterioration in patients with COPD: longitudinal evaluation over 5 years. *Chest*. 2005 Jul;128(1):62–9.
 11. Kumasaka T, Seyama K, Mitani K, Souma S, Kashiwagi S, Hebisawa A, Sato T, Kubo H, Gomi K, Shibuya K, Fukuchi Y, Suda K. Lymphangiogenesis–mediated shedding of LAM cell clusters as a mechanism for dissemination in lymphangioleiomyomatosis. *Am J Surg Pathol*. 2005 Oct;29(10):1356–66.
 12. Fukuchi Y, Nagai A, Seyama K, Nishimura M, Hirata K, Kubo K, Ichinose M, Aizawa H, Research Group TB. Clinical efficacy and safety of transdermal tulobuterol in the treatment of stable COPD: an open–label comparison with inhaled salmeterol. *Treat Respir Med*. 2005;4(6):447–55.
 13. Sato T, Seyama K, Sato Y, Mori H, Souma S, Akiyoshi T, Kodama Y, Mori T, Goto S, Takahashi K, Fukuchi Y, Maruyama N, Ishigami A. Senescence marker protein–30 protects mice lungs from oxidative stress, aging, and smoking. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Sep 1;174(5):530–7.
 14. Hirama M, Atsuta R, Mitani K, Kumasaka T, Gunji Y, Sasaki S, Iwase A, Takahashi K, Seyama K. Lymphangioleiomyomatosis diagnosed by immunocytochemical and genetic analysis of lymphangioleiomyomatosis cell clusters found in chylous pleural effusion. *Intern Med*. 2007;46(18):1593–6.
 15. Minematsu N, Nakamura H, Furuuchi M, Nakajima T, Takahashi S, Tateno H, Ishizaka A. Limitation of cigarette consumption by CYP2A6*4, *7 and *9 polymorphisms. *Eur Respir J* 2006;27:289–92.
 16. Minematsu N, Nakamura H, Furuuchi M, Nakajima T, Takahashi S, Tsujimura S, Tateno H, Ishizaka A. Common functional polymorphisms in cathepsin S promoter in Japanese subjects; possible contribution to pulmonary emphysema. *Respirology* (in press).
 17. Murakami S, Nagaya N, Itoh T, Iwase T, Fujusato T, Nishioka K, Hamada K, Kangawa K, Kimura H: Adrenomedullin regenerates alveoli and vasculature in elastase–induced pulmonary emphysema in mice. *Am J Respir Crit Care Med* 172 : 581–589, 2005.
 18. Yamauchi M, Nakano H, Maekawa J, Okamoto Y, Ohnishi Y, Suzuki T, Kimura H. : Oxidative stress in obstructive sleep apnea. *Chest* 127 : 1674–1679, 2005.
 19. Yamauchi M, Tamaki S, Tomoda K, Yoshikawa M, Fukuoka A, Makinodan K, Koyama N, Suzuki T, Kimura H : Evidence for activation of nuclear factor kappa B in obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 10 : 189–193, 2006.
 20. Itoh T, Nagaya N, Ishibashi–Ueda H, Kyotani S, Oya H, Sakamaki F, Kimura H, Nakanishi N : Increased plasma monocyte chemoattractant protein–1 level in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Respirology* 11 : 158–163, 2006.
 21. Murakami S, Kimura H, Kangawa K, Nagaya N: Physiological significance and therapeutic potential of adrenomedullin in pulmonary hypertension. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 6 : 125–132, 2006.
 22. Tomoda K, Yoshikawa M, Itoh T, Tamaki S, Fukuoka A, Komeda K, Kimura H : Elevated circulating plasma adiponectin in underweight patients with COPD. *Chest* 132 : 135–140, 2007.

23. Makinodan K, Yoshikawa M, Fukuoka A, Tamaki S, Koyama N, Yamauchi M, Tomoda K, Hamada K, Kimura H : Effect of serum leptin levels on hypercapnic ventilatory response in obstructive sleep apnea. *Respiration* (in press)
24. Tanabe N, Kimura A, Amano S, Okada O, Kasahara Y, Tatsumi K, Takahashi M, Shibata H, Yasunami M, Kuriyama T. : Association of clinical features with HLA in chronic pulmonary thromboembolism. *Eur Respir J.* 25 :131–8, 2005.
25. Tanabe N, Amano S, Tatsumi K, Kominami S, Igarashi N, Shimura R, Matsubara H, Kasahara Y, Takiguchi Y, Kuriyama T. : Angiotensin–converting enzyme gene polymorphisms and prognosis in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J.* 70 : 1174–9, 2006.
26. Sakao S, Laimute Taraseviciene–Stewart L, Cool CD, Tada Y, Kasahara Y, Kurosu K, Tanabe N, Takiguchi Y, Tatsumi K, Kuriyama T, Voelkel NF. VEGF–R blockade causes endothelial cell apoptosis, expansion of surviving CD34+ precursor cells and transdifferentiation to smooth muscle–like and neuronal–like cells. *FASEB J.* 21: 3640–52, 2007
27. Hasegawa M, Nasuhara Y, Onodera Y, Makita H, Nagai K, Fuke S, Ito Y, Betsuyaku T, Nishimura M. Airflow limitation and airway dimensions in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:1309–15
28. Nagai K, Betsuyaku T, Kondo T, Nasuhara Y, Nishimura M. Long term smoking with age builds up excessive oxidative stress in bronchoalveolar lavage fluid. *Thorax.* 2006;61:496–502
29. Makita H, Nasuhara Y, Betsuyaku T, Onodera Y, Hizawa N, Nishimura M. Characterization of phenotypes based on severity of emphysema in chronic obstructive pulmonary disease *Thorax* 62:932–937, 2007.
30. Nagai K, Betsuyaku T, Suzuki M, Nasuhara Y, Kaga K, Kondo S, Nishimura M. Dual oxidase 1 and 2 expression in airway epithelium of smokers and patients with mild/moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Antioxid Redox Sign* (in press)
31. Hizawa N, Makita H, Nasuhara Y, Betsuyaku T, Itoh Y, Nagai K, Hasegawa M, Nishimura M. {beta}2–Adrenergic receptor genetic polymorphisms and short–term bronchodilator responses in patients with COPD. *Chest* 132:1485–1492, 2007.
32. Suzuki M, Betsuyaku T, Nagai K, Fuke S, Nasuhara Y, Kaga K, Kondo S, Hamamura I, Hata J, Takahashi H, Nishimura M. Decreased airway expression of vascular endothelial growth factor in cigarette smoke–induced emphysema in mice and COPD patients. *Inhal Toxicol* (in press)
33. Tsuji T, Aoshiba K, Nagai A. Alveolar cell senescence in pulmonary emphysema patients. *Am J Respir Crit Care Med* 174: 886–893, 2006
34. Aoshiba K, Nagai A. Chronic lung inflammation with aging in mice. 2006 American Thoracic Society Conference 2006. 5. 23. San Diego
35. Yoshitaka Kaneita, Takashi Ohida, Makoto Uchiyama, Shinji Takemura, Kazuo Kawahara, Eisei Yakoyama, Takeo Miyake, Satoru Harano, Kenshu Suzuki, Yuko Yagi, Akiyo Kaneko, Takako Tsutsui, Tsuneto Akashiba: Excessive daytime sleepiness among the Japanese general Population. *Journal of Epidemiology* 15: 1–8, 2005.
36. Seiji Kawahara, Tsuneto Akashiba, Toshiki Akahoshi, Takashi Horie: Nasal CPAP improves quality of life and lessens depressive symptom In patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Internal Medicine* 44: 422–427, 2005
37. Tsuneto Akashiba, Toshiki Akahoshi, Seiji Kawahara, Toru Majima, Takashi Horie: Effects of long–

- term nasal continuous positive airway pressure (CPAP) on C-reactive protein (CRP) in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). *Internal Medicine* 44: 899–900, 2005
38. Tsuneto Akashiba, Toshiki Akahoshi, Seiji Kawahara, Akihito Uematsu, Kazuhito Katsura, Shigeru Sakurai, Akira Murata, Hiroki Sakakibara, Kazuo Chin, Wataru Hida, Horoshi Nakamura: Clinical Characteristics of obesity–hypoventilation syndrome in Japan: a Multi–center study. *Internal Medicine* 45: 1121–1125, 2006
 39. Fujimoto K, Yoshiike F, Yasuo M, Kitaguchi Y, Urushihata K, Kubo K, Honda T: Effects of bronchodilators on dynamic hyperinflation following hyperventilation in patients with COPD. *Respirology* 12: 93–9, 2007
 40. Hatayama O, Kobayashi T, Fujimoto K, Kubo K: Utility of single–slice high–resolution CT in upper lung field combined with low–dose spiral CT for lung–cancer screening in the detection of emphysema. *Intern Med* 46: 1519–25, 2007
 41. Hayashida M, Seyama K, Inoue Y, Fujimoto K, Kubo K: The epidemiology of lymphangioliomatosis in Japan: a nationwide cross–sectional study of presenting features and prognostic factors. *Respirology* 12: 523–30, 2007
 42. Konno S, Hizawa N, Betsuyaku T, Yasuo M, Yamamoto H, Koizumi T, Nishimura M: Adult Langerhans cell histiocytosis with independently relapsing lung and liver lesions that was successfully treated with etoposide. *Intern Med* 46: 1231–5, 2007
 43. Fujimoto K, Kitaguchi Y, Kubo K, Honda T: Clinical analysis of chronic obstructive pulmonary disease phenotypes classified using high–resolution computed tomography. *Respirology* 11: 731–40, 2006
 44. Kitaguchi Y, Fujimoto K, Kubo K, Honda T: Characteristics of COPD phenotypes classified according to the findings of HRCT. *Respir Med* 100: 1742–52, 2006
 45. Okada M, Takamizawa A, Tsushima K, Urushihata K, Fujimoto K, Kubo K: Relationship between sleep–disordered breathing and lifestyle–related illnesses in subjects who have undergone health–screening. *Intern Med* 45: 891–6, 2006
 46. Tsushima K, Sone S, Yoshikawa S, Furuya S, Yasuo M, Suzuki T, Yamazaki Y, Koizumi T, Fujimoto K, Kubo K: Clinical differences in the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Stage 0. *Respir Med* 100: 1360–7, 2006
 47. Hayashi M, Fujimoto K, Urushihata K, Takamizawa A, Kinoshita O, Kubo K: Hypoxia–sensitive molecules may modulate the development of atherosclerosis in sleep apnoea syndrome. *Respirology* 11: 24–31, 2006
 48. Hayashi M, Fujimoto K, Urushihata K, Imamura H, Kinoshita O, Kubo K: Nocturnal oxygen desaturation as a predictive risk factor for coronary restenosis after coronary intervention–serial quantitative coronary angiography study–. *Circ J* 69: 1320–1326, 2005
 49. Fujimoto K, Yasuo M, Urushihata K, Hanaoka M, Koizumi T, Kubo K: Airway inflammation during stable and acutely exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 25: 640–6, 2005
 50. Kashima Y, Koizumi T, Yamamoto H, Honda T, Kubo K: Hepatobiliary and pancreatic: Langerhans’ cell histiocytosis. *J Gastroenterol Hepatol* 20: 1619, 2005
 51. Koizumi T, Takizawa M, Nakai K, Yamamoto Y, Murase S, Fujii T, Kobayashi T, Hatayama O, Fujimoto K, Kubo K: Trial of remote telemedicine

support for patients with chronic respiratory failure at home through a multistation communication system. *Telemed J E Health* 11: 481–6, 2005

学会発表

Aoshiha K, Nagai A. Chronic lung inflammation in aging mice. *FEBS Lett* 581:3512–6, 2007.

G. 知的財産の出願・登録状況(予定を含む)

(出願準備中 1件)

発明者：栗原裕基、大内尉義、長瀬隆英、山口泰弘

発明の名称：筋ジストロフィー症の病態モデル哺乳動物、及びその製造方法

班
全
体
研
究
報
告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

総合研究報告

（班全体研究）

- (1) 『肥満低換気症候群とメタボリックシンドローム合併症例』に関する調査
- (2) 『閉塞型睡眠時無呼吸症候群とメタボリックシンドローム合併症例』に関する調査

分担研究者 木村 弘
奈良県立医科大学内科学第二講座 教授

研究要旨

(1)肥満低換気症候群（obesity hypoventilation syndrome：OHS）とメタボリックシンドローム（metabolic syndrome：MS）の合併症例に関して、横断的調査および縦断的調査を行った。横断的調査では新規診断SAS症例のうち2.1%～2.5%がOHSであることが明らかになった。SAS患者を全成人の2%と仮定した場合、従来の診断基準に基づくOHS患者は約44,000例と推計された。診断基準項目のうちBMI \geq 35 kg/m²かつPaCO₂ \geq 50mmHgと設定した場合、OHS患者は約4,700例と概算された。以上から、OHSを特定疾患（稀少疾患）という観点から捉えた場合、診断基準の再検討が必要と考えられた。縦断的検討では新規登録OHS症例（BMI \geq 30kg/m²、日中の傾眠、PaCO₂ \geq 45mmHgを満たす症例）のうち無呼吸低呼吸指数（apnea-hypopnea index：AHI）で評価しえない、つまりAHIでは重症と分類しえないOHS症例（AHI<30）が13.7%存在した。新規登録OHS症例の72%でMSの合併が認められ、CPAP治療後にbody mass index（BMI）、収縮期血圧のみが有意に低下した。OHS症例では、CPAP治療に加えてMSに対する積極的な治療介入が必要と考えられた。

(2)閉塞型睡眠時無呼吸症候群（OSAS）患者では、男性46.5%、女性33.3%にMSの合併を認め、コントロール群（非SAS群）の男性21.9%、女性13.9%と比較し、高率にMSの合併を認めた。また、OSASの重症例ほどMSの合併は高率であった。男性では重症OSAS（AHI>30）が年齢、BMIとともにMS合併の有意な危険因子（オッズ比1.74）となっていた。OSASを生活習慣病に含まれる病態として位置づけた治療介入が必要と考えられた。

A. 研究目的

(1) OHSは高度の肥満と肺泡低換気の特徴とし、しばしば重篤な心血管合併症をきたす予後不良な病態である。一方、MSは内臓脂肪型肥満を基盤に高脂血症、高血圧、高血糖を呈する疾患概念であり、心血管イベントの原因となることから近年社会的にも注目を浴びている。平成8年度（1996年度）には、呼吸不全調査研究班においてOHSの診断基準が作成された。この診断基準に基づく平成9年度（1997年度）の報告では、OHS患者数は全国で180名と推計された。

本研究では、近年のSAS診断症例数の著しい増加を踏まえ、現時点でのOHS患者数を推計するとともに、OH

Sの診断基準の見直しを目的として検討した。さらに、MSの合併頻度を明らかにし、合併症としてのMSを念頭においた治療の重要性を明確にすることを目的とした。

(2) OSASとMSは肥満を共通の病態基盤とし、ともに心血管疾患のリスクファクターとなる。従って、両者の関連を明らかにし、治療戦略に結びつけることはOHSに限らず重要な検討課題と考えられる。OSASにおけるMSの合併頻度や重症度との関連を多施設からの集計例を用いて明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

(1)横断的調査としてSASおよびOHSの新規診断症例数を

把握するために、1年間(2004年10月～2005年9月)のPSG施行症例数、同期間におけるSAS診断症例数およびOHS診断症例数を調査した。また、OHS診断例のうち治療を継続している症例数、2005年10月から12月までの3ヶ月間に受診したOHS患者数についても調査した。なおOHSの診断基準は1)BMI \geq 30kg/m²、2)日中における高度の傾眠、3)慢性の高炭酸ガス血症(PaCO₂ \geq 45mmHg)、4)睡眠時呼吸障害の程度が重症以上(平成8年度呼吸不全調査研究班)、の4項目とした。

縦断的調査として2005年10月～2006年9月の1年間におけるPSG施行症例のうちで、OHSの診断基準項目1)2)3)を満たす症例を登録し、動脈血液ガス分析、PSG所見、MSの診断基準項目等を調査した。さらに、新規症例群のうちでCPAPを3か月以上継続処方した症例について1年後の追跡調査を行った。

(2)OSASとMSの合併症例を対象とした検討では、2005年4月1日から2006年3月31日までの1年間にPSGを施行した全症例(AHI<5の非SAS例も含む)を対象とした。調査項目は年齢、性別、BMI、AHI、ODI3、MS合併の有無、OHS診断の有無、動脈血液ガス分析施行の有無、喫煙歴とした。

これらの調査は本研究班班員・研究協力者の施設およびその他の協力施設(虎の門病院睡眠センター、藤田保健衛生大学呼吸器アレルギー内科、愛知医科大学病院睡眠医療センター、天理市立病院内科、名嘉村クリニック)に依頼した。

C. 研究結果

(1)横断的調査では当該期間のPSG施行症例数は計3293例集積され、そのうち2769例(84.1%)がSASと診断された。さらに、そのうち57例(2.1%)がOHSと診断された。OHS診断症例57例のうち43例(75.4%)で治療が継続されていた。また、2005年10月から12月までの3ヶ月間に受診したOHS患者数は88例であった。

縦断的調査ではOHSの診断基準のうち1)2)3)を満たす症例が108例登録された。BMIは35.7 \pm 0.5kg/m²、PaCO₂は47.7 \pm 2.8mmHg、AHIは69.2 \pm 35.0であった。MSの合併率は72%と高率であった。CPAP治療によりBMI、収縮期血圧が低下したが、高脂血症の改善、空腹時血糖の低下は認めなかった。

(2)当該期間におけるPSG施行症例が計3521例集積された。OSAS診断症例数は3096例(87.9%)で男性2667例(86.1%)女性429例(13.9%)であった。平均年齢は男性49.5

±13.7歳、女性53.1 \pm 15.8歳と有意に女性が高齢であった。平均BMIは男性27.3 \pm 5.0kg/m²、女性26.2 \pm 6.1kg/m²と男性で肥満度が大きかった。全体では非SAS例(AHI<5)は425例(12.1%)軽症例(5 \leq AHI<15)は671例(19.1%)中等症例(15 \leq AHI<30)は750例(21.3%)、重症例(AHI \geq 30)は1675例(47.6%)であった。男性では重症例の比率が高く、女性では軽症例、中等症例が半数を占めていた。男性OSAS患者におけるMS合併率は46.5%と非SAS群21.9%と比較して高率であった。同様に、女性患者ではMS合併率が33.3%と非SAS群の13.9%と比較して高率であった。男女とも重症例ほどMS合併率は高率であった。ロジスティック回帰分析では、男性では年齢(オッズ比1.02)、BMI(オッズ比1.16)、重症OSAS(オッズ比1.74)が有意なMS合併の危険因子として選択された。女性では年齢(オッズ比1.02)、BMI(オッズ比1.02)のみが選択された。

D. 考察

(1)横断的調査では、従来のOHSの診断基準から、SAS患者の約2.1%がOHS患者と推計された。SAS患者が全成人の約2%と仮定すると、OHS患者は約44,000人と推計される。OHSを特定疾患(稀少疾患)という観点から捉えた場合、診断基準項目のうちBMI \geq 30kg/m²とPaCO₂ \geq 45mmHgの2項目に関しては再検討を要する。縦断的調査における登録時に、従来のOHS診断基準項目1)2)3)4)を満たした94症例のうち、BMI \geq 35kg/m²の症例は51.1%、PaCO₂ \geq 50mmHgの症例は17.0%、両条件を満たす症例は10.6%に認められた。以上から、OHSの診断基準をBMI \geq 35kg/m²と設定した場合の患者数は約22,500例、PaCO₂ \geq 50mmHgとした場合は約7,500例、BMI \geq 35kg/m²とPaCO₂ \geq 50mmHgの両基準とも満たす患者数は約4,700例と概算された。OHSを特定疾患(稀少疾患)という観点から捉えた場合、診断基準の再検討が必要と考えられた。

OHSでは72%と高率にMSの合併が認められたが、CPAP治療後の追跡調査では有意に低下した項目はBMI、収縮期血圧のみであった。従って、OHSでは、CPAP治療に加えてMSに対する積極的な治療介入が必要と考えられた。

(2)OSAS患者では男性、女性ともにMSを高率に合併しており、OSASの重症例ほどMSの合併は高率であった。特に男性では重症OSASがMSの重要な危険因子であることが明らかになった。今回の検討から、肥満を共通の

病態基盤とするOSASとMSは密接に関連しており、OSASを生活習慣病に含まれる病態として位置づけた治療介入の必要性が明確となった。

E. 結 論

(1)現時点において従来の診断基準に基づくOHS患者は約44,000例と推計された。OHSの診断基準項目のうちBMI \geq 35kg/m²と設定した場合の患者数は約22,500例、PaCO₂ \geq 50mmHgとした場合は約7,500例、両基準とも満たす患者数は約4,700例と概算された。以上からOHSを特定疾患（稀少疾患）という観点から捉えた場合、診断基準の再検討が必要と考えられた。OHSではCPAP治療に加えてMSに対する積極的な治療介入が必要と考えられた。

(2)OSAS患者ではMSを高率に合併し、男性では重症OSASがMSの重要な危険因子となることから、OSASを生活習慣病に含まれる病態として位置づけた治療介入が必要と考えられた。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業） 総合研究報告 （班全体研究）

呼吸不全の病態と治療に関する臨床的検討

主任研究者 久保 恵嗣
信州大学医学部内科学第一講座 教授

1. リンパ脈管筋腫症（lymphangiomyomatosis、LAM）診断基準

LAM診断基準作成小委員会：

信州大学医学部内科学第一講座¹⁾、順天堂大学医学部呼吸器内科²⁾、同病理学第一講座³⁾、国立病院機構近畿中央胸部疾患センター臨床研究センター呼吸不全・難治性肺疾患研究部⁴⁾、同研究検査科⁵⁾、同放射線科⁶⁾
林田 美江¹⁾、久保 恵嗣¹⁾、瀬山 邦明²⁾、熊坂 利夫³⁾、井上 義一⁴⁾、北市 正則⁵⁾、審良 正則⁶⁾

リンパ脈管筋腫症（lymphangiomyomatosis、LAM）は妊娠可能年齢の女性に発症する稀な疾患で、平滑筋様細胞（LAM細胞）が肺やリンパ管などで増殖し、肺にび慢性のう胞を形成して進行すると呼吸不全に陥る^{1,2)}。最近、LAMは癌抑制遺伝子症候群の1つであることが明らかにされ、LAMに関する病態の解明や治療法の開発が世界的にも注目されている^{3,4)}。本邦においてLAMは、平成15年度から厚生労働省、難治性疾患克服研究事業の特定疾患対策研究事業の対象疾患となり、「呼吸不全に関する調査研究班」においてLAM症例に関する全国調査が行われた⁵⁾。進行性の病状と有効な治療法の確立されていない現状から治療研究事業の対象疾患としての認定も望まれている。「呼吸不全に関する調査研究班」において、ガイドラインを作成することを目的に、平成17年10月22日「LAM診断基準作成小委員会」が開かれた。その後の検討を重ねて診断基準案が作成され、同年12月16日の「呼吸不全に関する調査研究班」総会での最終的な討議をもって診断基準作成に至った。

まず主要事項として症状、画像を含む検査所見、病理組織学的所見を中心とした記載に始まり、診断基準を提示、重症度分類を付記した。診断は病理による確定診断を推奨する一方、HRCTでの特徴的なう胞所見と臨床所見との組み合わせからも診断可能とした。ただし、HRCTでの特徴的な所見は信頼性のあるものと報告されている一方で⁶⁾、時に他疾患との間で鑑別困難な画像を呈することも指摘されており⁷⁾、鑑別診断として挙げた疾患の除外が必要である。また、臨床診断は何らかの理由で生検不能の場合の救済的な位置付けと考え、無症状での検診発見例は含まない内容とした。

重症度分類としては予後因子でもあるPaO₂を用い、心肺機能を評価するものとして6分間歩行での酸素飽和度を補助的に用いた。ただし、PaO₂のみで評価しきれない肺病変の予後因子や、気胸治療や腹部合併症の治療を考慮した重症度といったものは今後の課題である。

《リンパ脈管筋腫症lymphangiomyomatosis (LAM) 診断基準》

I. 主要事項

(1) 年齢と性別

通常、生殖可能年齢の女性に発症する。閉経後の女性に診断される場合もある。
結節性硬化症(tuberous sclerosis complex, TSC)に合併するLAMは、稀に男性にもみられる。

(2) 主要症状および臨床所見

LAMは早期例では無症状のこともあるが、労作性呼吸困難、気胸に伴う胸痛、咳、痰、血痰などの呼吸器症状で発症することが多い。稀に胸郭外症状で発症することもある。

(2) - 1 胸郭内病変による症状および所見

- 労作性呼吸困難 (74%)*
- 気胸 (53%)
- 咳 (32%)
- 痰 (少量) (21%)
- 血痰 (8%)
- 乳糜胸水 (7%)

(2) - 2 胸郭外病変による症状および所見

- 乳糜腹水 (5%)
- 後腹膜腔～骨盤腔のLymphangiomyomaや腎血管筋脂肪腫に伴う諸症状
(腹部膨満感、腹痛・腹部違和感、下肢のリンパ浮腫、血尿など)

*カッコ内は厚生労働省LAM全国疫学調査(平成15-16年)による診断時における症状および所見の頻度。

(3) 検査所見

(3) - 1 胸郭内病変

- ①胸部単純エックス線写真：軽症例では異常を検出し得ないことがある。
 - a. 網状粒状影、スリガラス影などの間質性陰影
(慢性型の間質性肺炎と異なり肺容積の減少はない)
 - b. 肺過膨張、肺野の透過性亢進、血管影の減少
 - c. 気胸 (稀に両側性)
 - d. 胸水貯留
- ②胸部CT：高分解能CT撮影(スライス厚1～2mm)が推奨される。
 - a. 境界明瞭な薄壁を有する嚢胞(数mm～1cm大が多い)が、両側性、上～下肺野に、びまん性あるいは散在性に、比較的均等に、正常肺野内に認められる。Multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia (MMPH)病変に相当して辺縁のはっきりしない小粒状影が認められることがある。
 - b. 気胸
 - c. 胸水貯留
 - d. 縦隔リンパ節腫大
 - e. 胸管の拡張
- ③呼吸機能検査：早期の症例では異常を認めないこともある。FEV₁およびFEV₁/FVC、DLcoの低下、RVおよびTLCの増加、がみられる。なお、DLcoの低下は病初期から高頻度に検出される。

(3) - 2 胸郭外病変：腹部～骨盤部画像検査で以下を認める場合がある

a. 腎血管筋脂肪腫

(血管筋脂肪腫(angiomyolipoma, AML)は、稀に肝などにみられることもある)

b. 後腹膜～骨盤腔のリンパ節腫大 (lymphangioliomyoma)

c. 腹水貯留

(3) - 3 血液・生化学的検査

血清ACE上昇を認める場合があるが、診断に有用な検査項目は知られていない。

(4) 病理組織学的所見

LAMの基本的病変は平滑筋様細胞 (LAM細胞) の増生である。集簇して結節性に増殖する。病理組織学的にLAMと診断するには、このLAM細胞の存在を証明することが必要である。肺(嚢胞壁、胸膜、細気管支・血管周囲など)、体軸リンパ節(肺門・縦隔、後腹膜腔、骨盤腔など)に病変を形成し、リンパ管新生を伴う。

(4) - 1 LAM細胞の所見

①HE染色

LAM細胞の特徴は、①細胞は紡錘形～類上皮様形態を呈し、②核は類円形～紡錘形で、核小体は0～1個、核クロマチンは微細、③細胞質は好酸性もしくは泡沫状の所見を示す。

②免疫組織化学的所見：

LAM細胞は、抗 α -smooth muscle actin (α -SMA) 抗体、抗HMB45抗体(核周囲の細胞質に顆粒状に染色)、抗estrogen receptor (ER) 抗体、抗progesterone receptor (PR) 抗体などに陽性を示すが、LAM細胞はこれらすべてに陽性となるわけではない。特にLAM細胞に特異的な抗HMB45抗体の陽性率は低く、HMB45陽性のLAM細胞を検出できない場合もしばしばある。

(4) - 2 LAM細胞の病理学的診断基準

病理診断確実：(4) - 1 - ① + (4) - 1 - ②のHMB45(+)

病理診断ほぼ確実：(4) - 1 - ① + (4) - 1 - ②のHMB45(-)だが α -SMA(+) + ER(+) or PR(+)

(5) 鑑別すべき疾患

以下のような肺に嚢胞を形成する疾患を除外する。

ブラ、ブレブ

COPD(慢性閉塞性肺疾患)

ランゲルハンス細胞組織球症(ヒスチオサイトーシスXの中で肺好酸球性肉芽腫症)

シェーグレン症候群に伴う肺病変

リンパ球性間質性肺炎lymphocytic interstitial pneumonia (LIP)

アミロイドーシス(のう胞性肺病変を呈する場合)

空洞形成性転移性肺腫瘍

II. 診断基準

1 組織診断確実例

I. 主要事項の(1)があり、無症状(胸部検診異常影)あるいは(2)のいずれかの項目があり、(4)の病理診断確実、(5)をすべて除外できる。

2 組織診断ほぼ確実例

I. 主要事項の(1)があり、無症状(胸部検診異常影)あるいは(2)のいずれかの項目があり、(4)の病理診断ほぼ確実、(5)をすべて除外できる。

3 臨床診断ほぼ確実例

I. 主要事項の(1)および(2)のいずれかの項目があり、(3)-1-①-aがあり、(5)をすべて除外できて、次のうちいずれかを認めるかまたは合併するもの。

- i) (3)-1-③のいずれかの呼吸機能検査項目における異常値
- ii) (3)-2-aの画像診断あるいは病理診断
- iii) (3)-2-bの画像診断
- iv) 結節性硬化症の確実な臨床診断

III. 参考事項

- 1) LAMは特徴的な臨床像が揃っている場合臨床診断可能であるが、病理による確定診断をめざして生検を行うことが推奨される。
- 2) 胸部単純エックス線写真は検出感度が低く、軽症の症例では異常を検出し得ない。
LAMの肺病変の有無の判定には高分解能CT撮影が必要である。
- 3) 女性で、喫煙歴のない、あるいは喫煙歴の軽度である若年性COPDではLAMである可能性を考慮すべきである。

IV. 臨床病型

結節性硬化症(TSC)*の合併の有無により、以下の2病型に分類する。

- 1. 孤発性リンパ脈管筋腫症 sporadic LAM
- 2. TSC合併のリンパ脈管筋腫症 TSC-LAM

*TSCの診断は、難病情報センターhttp://www.nanbyou.or.jp/sikkan/024_i.htm、あるいはRoach ER et al. J Child Neurol 13: 624-628, 1998に準じる

V. 重症度分類

LAMは全身性疾患であり多様な病像を呈する。LAMの重症度を包括的に示すことは困難であるため、予後に最も関係する肺LAMの重症度の目安を示す。

	安静時動脈血ガス(PaO ₂)	6分間歩行時のSpO ₂ **
I度	80Torr ≤ PaO ₂	90%未満の場合はIII度にする
II度	70Torr ≤ PaO ₂ < 80Torr	90%未満の場合はIV度にする
III度	60Torr ≤ PaO ₂ < 70Torr	測定不要
IV度	PaO ₂ < 60Torr	**危険な場合は測定不要

参考文献

- 1) Kelly J, Moss J. Lymphangiomyomatosis. Am J Med Sci 2001;321:17-25.
- 2) Sullivan EJ. Lymphangiomyomatosis. A review. Chest 1998;114:1689-703.
- 3) Sato T, Seyama K, Fujii H, et al. Mutation analysis of the TSC1 and TSC2 genes in Japanese patients with pulmonary lymphangiomyomatosis. J Hum Genet 2002;47:20-28.
- 4) Pacheco-Rodriguez G, Kristof AS, Stevens LA, et al. Giles F. Filley Lecture. Genetics and gene expression in lymphangiomyomatosis. Chest 2002;121:56S-60S.
- 5) 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 平成16年度報告書, 2005: pp102-105

- 6) Bonelli FS, Hartman TE, Swensen SJ, et al. Accuracy of high-resolution CT in diagnosing lung diseases. Am J Roentgenol 1998;170:1507-12.
- 7) Koyama M, Johkoh T, Honda O, et al. Chronic cystic lung disease: diagnostic accuracy of high-resolution CT in 92 patients. Am J Roentgenol 2003;180:827-35.

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

平成18年12月22日

厚生労働省 難治性疾患克服研究事業 呼吸不全に関する調査研究班

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の問題点である。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 경우가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⁹⁾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⁹⁾。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での嚢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酢酸ブセレリン 1.8mg 皮下注、4週毎
- ④酢酸ブセレリン^{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カプ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ないため、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・g 1カプセル吸入/日
- ②キシナホ酸サルメテロール 50・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。貯留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< 4 cm、自覚症状なし

年1回の画像検査。

②腫瘍径 \geq 4 ~ 5 cm、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 ~ 5 cm、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は柔らかな腫瘤で、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。

1. 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う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・出産に耐えうる症例では、以下の2つの情報を提供し十分に説明した上で、拳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. Lymphangiomyomatosis. Clinical course in 32 patients. N Engl J Med 323:1254–1260, 1990.
2. Kitaichi M et al. Pulmonary lymphangiomyomatosis: 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 lymphangiomyomatosis: relation to menopause and progesterone treatment. Am J Respir Crit Care Med. 160:628–633, 1999.
4. Avila NA et al. Lymphangiomyomatosis: CT of diurnal variation of lymphangiomyomas. Radiology. 221:415–421, 2001.
5. Taveira-DaSilva AM et al. Decline in lung function in patients with lymphangiomyomatosis treated with or without progesterone. Chest 126:1867–1874, 2004.
6. Almoosa KF et al. Management of pneumothorax in lymphangiomyomatosis: effects on recurrence and lung transplantation complications. Chest 129:1274–1281, 2006.
7. Rossi GA et al. Response to treatment with an analog of the luteinizing-hormone-releasing hormone in a patient with pulmonary lymphangiomyomatosis. Am Rev Respir Dis 143:174–176, 1991.
8. 林田美江、他. 肺リンパ脈管筋腫症に関する全国疫学調査. 厚生労働省難治性疾患呼吸不全に関する調査研究 平成16年度研究報告書 p102–105, 2005.
9. 佐藤輝彦、他. 当科におけるリンパ脈管筋腫症42例の治療経験. 厚生労働省難治性疾患呼吸不全に関する調査研究 平成16年度研究報告書 p109–112, 2005.
10. 井上恵美、他. リ難治性疾患呼吸不全に関する調査研究 平成16年度研究報告書 p113–116, 2005.
11. 大家晃子ら：リンパ脈管筋腫症患者の健康関連-Quality of Life 調査（中間報告）、厚生労働省難治性疾患呼吸不全に関する調査研究 平成16年度報告書, p106–108, 2005.
12. The LAM Foundation. The LAM Handbook 2004.

3. 肺リンパ脈管筋腫症に関する全国疫学調査

—追跡調査および第2回目全国横断調査—

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

国立病院機構近畿中央胸部疾患センター 呼吸不全・難治性肺疾患研究部：井上 義一

A. 目的

肺リンパ脈管筋腫症（pulmonary lymphangiomyomatosis, LAM）は妊娠可能年齢の女性に好発する稀な疾患であり、平滑筋様細胞（LAM細胞）が肺やリンパ管等で増殖する。肺では多発性のう胞を発生させ、進行すると呼吸不全に陥る。LAMは癌抑制遺伝子であるTSC遺伝子の異常により発生することなどが明らかとなっているが、現在のところ有効な治療法は確立されていない。本邦において平成15年度から厚生労働省、特定疾患対策研究事業、難治性疾患克服研究事業の対象疾患に指定され、呼吸不全に関する調査研究班において平成15年5月よりLAMの第1回全国横断調査を行った。同調査により、平均7年の経過中で約8割の症例が労作性呼吸困難の症状を呈し、呼吸機能の低下と伴に、約4割が在宅酸素療法を導入されている現状などが明らかとなった。その後3年を経た平成18年11月より追跡調査および第2回目全国横断調査を開始した。本報告ではその集計結果と今後の課題につき示す。

B. 対象と方法

〔追跡調査〕

第1回目調査で「生存」とされた139例を対象とし、平成18年11月付け各施設担当者宛LAM個人調査票（追跡調査用）を郵送した。調査票は、下記の第2回目横断調査に用いたLAM個人調査票（新規症例用）よりI-3、II-1～5の項目を除き、その後（平成15年5月以降）の経過を尋ねる内容とした（信州大学医学部倫理委員会承認、受付番号416）。

〔第2回目横断調査〕

平成18年11月より平成19年4月まで、全国200床以上の精神病院を除く1822病院を対象に、LAM診察歴を問う一次アンケート調査を行った。一次アンケート票は各施設宛郵送し、回答はファックスにて行われた。一時調査において、LAM患者の診察歴があり詳細なアンケート調査が可能と返答のあった113施設を対象に、平成19年3月より二次調査を開始した（信州大学医学部倫理委員会承認、受付番号416）。二次調査に用いた個人調査票（新規症例用）の質問項目を以下に示す。

《LAM個人調査票（新規症例用）》

I. LAMの診断、治療に関する質問

1. LAMの診断（sporadic LAM / TSC-LAM）と診断年齢
2. LAMの診断根拠（症状および症候、胸・腹部検査所見、組織診断、細胞診断）
3. 初発症状および年齢
4. TSC遺伝子解析
5. 治療歴（①ホルモン療法、②気管支拡張療法、③ステロイド、④気胸に対する治療、⑤その他外科手術、⑥在宅医療、⑦肺移植）
6. 検査所見（初診時と最新データにおけるMRCグレード、血清ACE活性、動脈血ガス、呼吸機能検査）
7. 治療効果
8. 予後

II. 臨床背景に関連した質問事項

1. 喫煙歴