

ストを投与し、再酸素化時の無呼吸を含む周期性呼吸が改善されるかどうかを検討した。

対象と方法

12~16 週齢の C57BL/6J、および A/J マウスをそれぞれ 6 匹用いた。種々の用量の Buspirone (セロトニン 1A 受容体アゴニスト) あるいはコントロールとして生食を腹腔内投与したのち、マウスをプレシモグラフチャンバーに入れ、非麻酔非拘束下にて呼吸を連続的に記録した。チャンバー内を室内気から低酸素 (10% O₂, 90% N₂)、そして純酸素を用いて再酸素化させ、最後に高炭酸ガス (8%CO₂, 92% O₂) でチャンバー内を満たし、炭酸ガス換気応答を検討した。セロトニン 1A 受容体の関与を明らかにする目的で、Buspirone 投与前に選択的セロトニン 1A 受容体アンタゴニストである、p-MPPI を投与して、同様の検討を行った (図 1)。

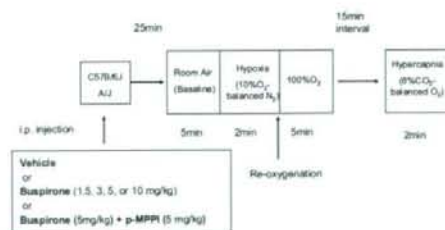


図 1 プロトコール

結果

再酸素化時における C57BL/6J マウスの無呼吸を含む周期性呼吸は、5mg/kg の Buspirone 投与にて完全に

消失し、p-MPPI の前処置を行うことにより再度周期性呼吸が出現した (図 2)。

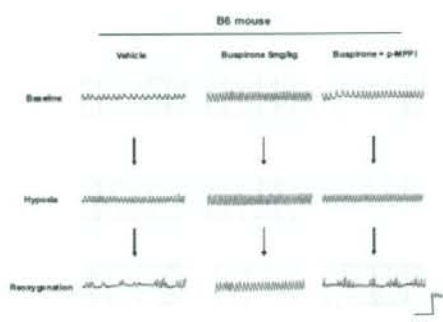


図 2

再酸素化時の呼吸の不規則性を一呼吸毎の呼吸時間 (吸気時間 + 呼気時間) に対する変動係数 (CV) を算出したところ、Buspirone 用量依存的に呼吸は安定化し、p-MPPI の前処置にて不規則性が増強した (図 3)。

Post-Hypoxic Frequency Variation

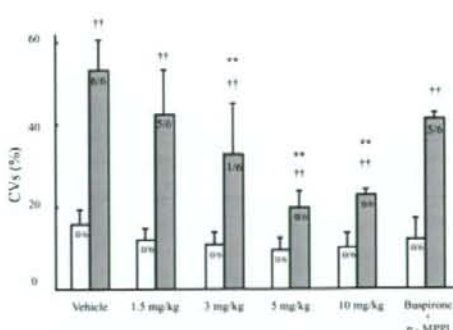


図 3 C57BL/6J と A/J マウスにおける呼吸回数の変動係数 (CV)

White bar: A/J, Dark bar: C57BL/6J、棒グラフ中の数字は周期性呼吸を呈したマウスの数を表す。† マウス系統間有意差 (†; $p < 0.05$, ††; $p < 0.01$)、* Vehicle との有意差 (*; $p < 0.05$, **; $p < 0.01$)

炭酸ガス換気応答は C57BL/6J マウスでは A/J マウスよりも亢進していたが、Buspirone の投与により、用量依存的に C57BL/6J の炭酸ガス換気応答は低下し、p-MPPI の前処置にて再び亢進した (図 4)。A/J マウスでは以上の検討においては Buspirone の影響を認めなかった。

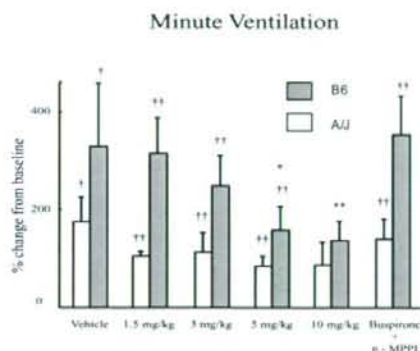


図 4 炭酸ガス換気応答

† マウス系統間有意差 (†; $p < 0.05$, ††; $p < 0.01$), * Vehicle との有意差 (*; $p < 0.05$, **; $p < 0.01$)

考察

本研究では、セロトニン 1A 受容体アゴニストが低酸素曝露後の再酸素化時における C57BL/6J マウスの不規則呼吸を改善し、呼吸安定化作用はセロトニン 1A 受容体アゴニストの炭酸ガス換気応答低下作用と関連していた。

セロトニン 1A 受容体アゴニストである Buspirone は抗不安作用を有する薬剤であり、ドパミン D2 受容体、セロトニン 7 受容体にも親和性を持つ⁷⁾⁸⁾。しかし本検討では選択的セロトニ

ン 1A 受容体アンタゴニスト (p-MPPI) の投与にて、Buspirone の効果が打ち消されていることから、C57BL/6J における呼吸安定化作用はセロトニン 1A 受容体の活性化によるものと考えられる。

C57BL/6J の無呼吸を含む周期性呼吸の改善機序としては、亢進した炭酸ガス換気応答の低下が呼吸システムを安定化させたことが考えられる。また結果には示さなかったが、Buspirone は用量依存的に C57BL/6J、A/J マウスの換気刺激作用を有していた。換気刺激作用により CO₂ 無呼吸閾値が低下したことも呼吸安定化に寄与していると思われる。

本研究以外においても、セロトニン 1A 受容体アゴニストがレット症候群⁹⁾や脳幹部梗塞患者¹⁰⁾の不規則呼吸を改善したとの報告があり、またラットや猫を用いた実験でも呼吸調節にポジティブな効果をもつことが報告されており¹¹⁾¹²⁾、セロトニン 1A 受容体は呼吸調節に重要な役割を果たしていると思われ、今後、睡眠時無呼吸症候群の薬物療法のターゲットとなる可能性があると考えられる。

結論

セロトニン 1A 受容体活性化は呼吸調節に作用し、無呼吸マウスモデルである C57BL/6J の再酸素化時の無呼吸を含む周期性呼吸を改善した。

参考文献

- 1) Zozula R, and Rosen R.

Compliance with continuous positive airway pressure therapy: assessing and improving treatment outcomes. *Curr Opin Pulm Med* 2001; 7: 391-8.

2) Cherniack NS. Respiratory dysrhythmias during sleep. *N Engl J Med* 1981; 305: 325-30.

3) Han F, Subramanian S, Price ER, et al. Periodic breathing in the mouse. *J Appl Physiol* 2002; 92: 1133-40.

4) Stettner GM, Zanella S, Huppke P, et al. Spontaneous central apneas occur in the C57BL/6J mouse strain. *Respir Physiol Neurobiol* 2008; 160: 21-7.

5) Yamauchi M, Ocak H, Dostal J, et al. Post-sigh breathing behavior and spontaneous pauses in the C57BL/6J (B6) mouse. *Respir Physiol Neurobiol* 2008; 162: 117-25.

6) Yamauchi M, Dostal J, and Strohl KP. Acetazolamide protects against post-hypoxic unstable breathing in the C57BL/6J mouse. *J Appl Physiol* 2007; 103: 1263-8.

7) Lechin F, B van der Dijs, Jara H, et al. Effects of buspirone on plasma neurotransmitters in healthy subjects. *J Neural Transm* 1998; 105: 561-73.

8) Ohlsen RI, and Pilowsky LS. The place of partial agonism in psychiatry: recent developments. *J Psychopharmacol* 2005; 19: 408-13.

9) Andaku DK, Mercadante MT, and Schwartzman JS. Buspirone in Rett syndrome respiratory dysfunction. *Brain Dev.* 2005; 27: 437-8.

10) El-Khatib MF, Kiwan RA, and Jamaledine GW. Buspirone treatment for apneustic breathing in brain stem infarct. *Respir Care.* 2003; 48: 956-8.

11) Garner SJ, Eldridge FL, Wagner PG, et al. Buspirone, an anxiolytic drug that stimulates respiration. *Am Rev Respir Dis.* 1989; 139: 946-50.

12) Mendelson WB, Martin JV, and Rapoport DM. Effects of buspirone on sleep and respiration. *Am Rev Respir Dis.* 1990; 141: 1527-30.

閉塞型睡眠時無呼吸症候群における VWF 及び ADAMTS13 酵素活性の解析

奈良県立医科大学内科学第二講座¹⁾ 同 附属病院輸血部²⁾
 児山紀子¹⁾ 玉置伸二¹⁾ 太田浩世¹⁾ 森岡 崇¹⁾ 友田恒一¹⁾ 山内基雄¹⁾
 松本雅則²⁾ 藤村吉博²⁾ 吉川雅則¹⁾ 木村 弘¹⁾

はじめに

閉塞型睡眠時無呼吸症候群(OSAS)における心血管イベント発生は疫学的には明らかであるが¹⁾その発生機序の全容は明らかではない。我々はOSASと心血管イベント発生との関連を解明すべく、止血因子でかつ血管内皮障害の指標でもある von Willebrand factor (VWF)とその切断酵素であるADAMTS13 酵素活性の検討を行った。

対象と方法

対象はOSAS患者49例(男性46例、女性3例)で、無呼吸低呼吸指数(AHI)は 50.3 ± 22.5 、3%ODIは $41.7 \pm 20.0/h$ 、lowest SpO₂は $76.1 \pm 10.6\%$ であった(表1)。

表 1 患者背景

	OSAS	Controls	p Value
Number (Male/Female)	49 (46/3)	20 (17/3)	N.S
Age (yr)	44.5 ± 10.0	39.2 ± 6.4	<0.05
Body Mass Index (kg/m ²)	28.3 ± 3.5	27.5 ± 2.6	N.S
AHI	50.3 ± 22.5	3.9 ± 2.3	<0.0001
ODI3	41.7 ± 20.0	8.3 ± 5.2	<0.0001
Lowest SpO ₂ (%)	76.1 ± 10.6	88.9 ± 4.8	<0.0001
TPO (%)	17.1 ± 21.2	0.2 ± 0.3	<0.0001
Systolic Blood Pressure (mmHg)	128 ± 16	121 ± 29	N.S
Diastolic Blood Pressure (mmHg)	81 ± 12	80 ± 8	N.S

Data are presented as mean \pm SD
 AHI = apnea hypopnea index, ODI3 = 3% oxygen desaturation index,
 TPO = % time spent with SpO₂ < 90%

対照群はBMIをマッチさせた健常人20名(男性17名、女性3名)でCPAP導入前後に夜間ポリソムノグラフィにて睡眠時無呼吸の評価を行い、CPAP導入前の睡眠前後とCPAP導

入後の睡眠後に採血を行った。VWF抗原とADAMTS13活性の測定はELISA法で、VWFマルチマー解析は0.9%アガロース電気泳動で評価した。さらにVWFマルチマー解析についてはデンシトメトリーを用いてPSGによって得られた指標との関連を検討した。

結果

コントロール群も含めて検討したところ早朝のVWF抗原量とAHI、3%ODIは負の相関を示した($p < 0.05$)。また、lowest SpO₂、average SpO₂などの夜間低酸素血症の指標とは正の相関を認めた($p < 0.05$)。

マルチマー解析では睡眠前後で変化がない群(グループ1, n=26)、睡眠後に高分子VWFの増加を認める群(グループ2, n=15)、睡眠後に高分子VWFが消失する群(グループ3, n=8)の3群に分類可能であった(図1)。

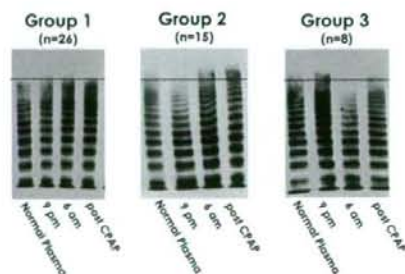


図 1 VWFマルチマー解析の経時的変化による分類

グループ間の比較では、グループ 3 で最も AHI が高値であったが、ADAMTS13 活性は変化を認めなかった。

デンストメトリーにて低分子量 VWF multimer (1-5band) を VWF multimer 全体との比率で定量化して検討した。AHI や 3%ODI と低分子領域の VWF マルチマーには正の相関を認め、重症の OSAS においては活性の高い高分子領域の VWF マルチマーが減少していることが示唆された (図 2)。

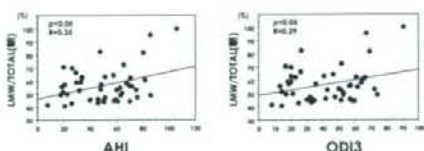


図 2 低分子VWFマルチマー比とAHIおよびODI3との関連

また睡眠前後で末梢血中の血小板数を比較したところ睡眠後に有意な低下を認めた。

考察

VWF は血小板の粘着・凝集において重要な役割を持つ止血因子である。デスモプレッシンや低酸素刺激で血管内皮細胞から放出され、血管内皮障害のマーカーとも考えられおり、狭心症患者における心血管イベントの独立した predictor となる²⁾。OSAS 患者は夜間間歇的低酸素にさらされており、VWF 放出の増加が予測される。血管内皮細胞から放出して間もない VWF は 250kD のサブユニットが SS 結合して

超巨大分子構造をもち unusually large VWF multimer (UL-VWF) と呼ばれ、分子量の大きいもの高い活性を示す。VWF は ADAMTS13 とよばれるメタロプロテアーゼにより 842 tyrosine と 843 methionine の間で特異的に切断され、電気泳動にて 500 から 1 万 5000 キロダルトンの大きさの不連続に分布するマルチマーを形成する。われわれは夜間低酸素刺激により血管内皮からの UL-VWF の放出が増加し、ADAMTS13 による切断が相対的に低下し、VWF 依存性の血小板血栓形成亢進状態にあるのではないかと予想した。しかし、早朝 VWF 抗原量と OSAS の重症度の指標である AHI、3%ODI とは負の相関を示し、lowest SpO₂、average SpO₂ などの夜間低酸素の指標とは正の相関を認め、さらに、重症 OSAS では早朝の高分子量 VWF マルチマーの消失を認めた。Moake ら³⁾は ADAMTS13 活性の著減による chronic relapsing thrombo-cytopenic purpura において発症時には高分子量の VWF マルチマーが消費性減少をきたすことを報告している。今回の結果から、重症 OSAS 患者においては夜間間歇的低酸素刺激による高分子量 VWF マルチマーの消費性減少が示唆された。さらに、睡眠後早朝に血小板減少を認めることから、OSAS 患者における夜間低酸素ストレスによって VWF 依存性血小板凝集が亢進することが示唆された。

一方、ADAMTS13 は主に肝臓で産生されるメタロプロテアーゼで VWF を特異的に切断する。その酵素活性の著明な

低下は高分子量VWFの増加により著しい血小板血栓形成亢進状態を引き起こし、血栓性血小板減少性紫斑病の原因となる。OSAS患者においては夜間間歇的低酸素ストレスによる肝逸脱酵素の上昇が示されており⁴⁾、肝機能障害によるADAMTS13酵素活性の低下が予想されたが、今回の検討では正常コントロールとの差は認められなかった。

結論

閉塞型睡眠時無呼吸症候群における夜間低酸素ストレスによるVWF依存性血小板凝集の亢進が示唆された。

参考文献

- 1) Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, et al. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnea-hypopnea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005;365: 1046-1053.
- 2) Thompson SG, Kienast J, Pyke SD, et al. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. European concerted action on thrombosis and disabilities angina pectoris study group. *N Engl J Med* 1995; 332:635-641.
- 3) Moake JL, Rudy CK, Troll JH, et al. Unusually large plasma factor VIII: von Willbrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1982;307: 1432-

1435.

- 4) Chin K, Nakamura T, Takahashi K, et al. Effects of obstructive sleep apnea syndrome on serum aminotransferase levels in obese patients. *Am J Med* 2003; 114:370-376.

胸部 CT 画像の定量的解析を用いた Birt-Hogg-Dubé 症候群とリンパ脈管筋腫症の比較とその鑑別診断

飛野和則¹、瀬山邦明¹、栗原正利²、平井豊博³、郡司陽子¹、児玉裕三¹、高橋和久¹

¹ 順天堂大学医学部呼吸器内科

² 日産厚生会玉川病院気胸センター

³ 京都大学医学部呼吸器内科

はじめに

リンパ脈管筋腫症 (Lymphangiomyomatosis (LAM)) は、平滑筋細胞様の形態を示す LAM 細胞の増殖と転移により、肺、体軸系リンパ組織に病変が進展し、肺では肺組織の破壊により嚢胞が形成される疾患である。主として生殖可能年齢の女性に発症し、労作性の息切れや気胸を、各々、特徴的臨床症状あるいは徴候とする疾患である。自然気胸は、診断の契機となったり、診断後の経過中に合併したり、あるいは反復して合併する、等が特徴である。一方、Birt-Hogg-Dubé 症候群 (BHDS) は 1977 年に常染色体優性遺伝性の遺伝性皮膚症候群として初めて報告された[1]。その後の研究により、皮膚過誤腫以外に腎腫瘍と自然気胸・多発肺嚢胞も高率に合併する事が明らかにされ、2002 年には原因遺伝子が特定された[2]。BHDS では 20~40 歳までの間に反復性の自然気胸を生じる事が多いと報告されており[3]、胸部 CT にて多発肺嚢胞を認め、時に腎腫瘍を伴うことから、特に女性の症例の場合において LAM との鑑別が重要となる。そこで、胸部 CT 画像の定量的解析を行い、両者の胸部 CT 画像

の特徴の検討と鑑別診断を試みた。

対象と方法

2002 年 1 月 1 日から 2008 年 4 月 30 日までの間に当科を受診し、診断確定し、かつ胸部 CT を撮影していた BHD 症候群患者 10 例と、LAM 患者 28 例を対象とし、retrospective に検討した。胸部 CT は全例 64 列の多列検出器 CT (Aquilion 64, Toshiba, Tokyo, Japan) を用いて臥位・深吸気時に撮影された。得られた CT 画像は高分解能アルゴリズムを用いて、スライス厚 2mm・スライス間隔 1cm で再構成された。

-200HU 以下の CT 値を持つ領域を肺野と定義し、コンピューターソフトを用いて胸部 CT 画像の各スライスから肺野を抽出した[4]。その後、-960HU 以下のピクセルが 10 個以上連続する領域を肺嚢胞 (pulmonary cyst: PC) と定義し、自動的に抽出した (図 1)。肺野に占める PC の面積の割合の 100 分率を PC% と定義し、1 スライス当たりの PC% の平均値 (mean PC%) を算出して両群を比較したところ、LAM 群において有意に mean PC% の値が大きかった (表 1)。肺嚢胞の性状の詳細な比較のためには PC% の調整が必要



- ① 肺野の抽出:
-200HU以下のCT値をもつ領域を肺野と定義
- ② 肺嚢胞(pulmonary cyst; PC)の抽出
-960HU以下のCT値をもつピクセルが、10個以上連続する領域をPCと定義
- ③ 肺野に占めるPCの面積の割合の算出(PC%)
-1スライス当たりのPC%の平均値(Mean PC%)

図 1 : 肺嚢胞(pulmonary cyst; PC)のコンピューター解析画面

表 1 : 両群の患者の特徴と mean PC%の検討結果

	Patients with BHDS (Mean ± SD)	Patients with LAM (Mean ± SD)
N	10 (M: 2, F: 8)	28 (All female)
Age (year)	40 ± 15.8	39.3 ± 8.0
Smoking index (pack-years)	2.1 ± 5.9	1.9 ± 4.7
VC (L)	2.68 ± 0.76	2.91 ± 0.54
FEV1 (L)	2.06 ± 0.64	1.79 ± 0.67
FEV1/FVC (%)	81.5 ± 6.7	64.6 ± 19.3*
RV/TLC (%)	31.2 ± 5.9	33.9 ± 6.3
D _{co} /V _a (ml/min/mmHg/L)	4.27 ± 0.68	2.36 ± 1.05*
Mean PC% (%)	3.5 ± 3.4 (range, 0.29 - 12.0)	18.2 ± 13.1* (range, 0.25 - 47.1)

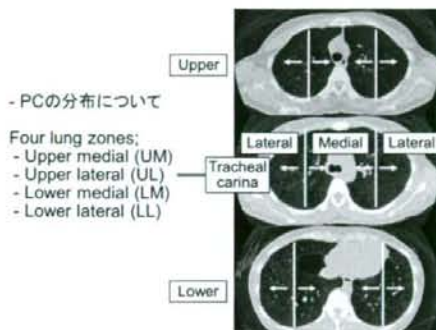
* P < 0.05 vs. patients with BHD syndrome.
D_{co}, carbon monoxide diffusing capacity; V_a, alveolar volume.

と考え、LAM 群において mean PC%が12%以上の症例を除外したところ、検討対象となるLAMは11例であった(表2)。以後、両群で以下の検討を行った。PCの1スライス当たりの平均の数・大きさ(ピクセル数)・円形度(=4π×(面積)÷(周長)²、1に近いほど真円に近い)を自動算出し、両群を比較した。また、肺野を上・下肺野、内・外側に分割し4領域に分け、それぞれの領域における mean PC%を算出し PC の偏りを各症例で検討後、両群でその特徴を比較した(図2)。さらに、視覚的に正常と思われる肺野領域を1cm×1cmで抽出し、その領域の

表 2 : mean PC%調整後の、両群の患者の特徴

	Patients with BHDS (Mean ± SD)	Patients with LAM (Mean ± SD)
N	10 (M: 2, F: 8)	11 (All female)
Age (year)	40 ± 15.8	37.5 ± 10.4
Smoking index (pack-years)	2.1 ± 5.9	1.8 ± 4.4
VC (L)	2.68 ± 0.76	2.88 ± 0.49
FEV1 (L)	2.06 ± 0.64	2.26 ± 0.42
FEV1/FVC (%)	81.5 ± 6.7	80.1 ± 11.7
RV/TLC (%)	31.2 ± 5.9	30.4 ± 4.0
D _{co} /V _a (ml/min/mmHg/L)	4.27 ± 0.68	3.31 ± 0.84*
Mean PC% (%)	3.5 ± 3.4 (range, 0.29 - 12.0)	5.4 ± 3.5 (range, 0.25 - 10.4)

* P < 0.05 vs. patients with BHD syndrome.
D_{co}, carbon monoxide diffusing capacity; V_a, alveolar volume.



- PCの分布について

- Four lung zones;
 - Upper medial (UM)
 - Upper lateral (UL)
 - Lower medial (LM)
 - Lower lateral (LL)

図 2 : PC の分布の検討のための肺野分割法

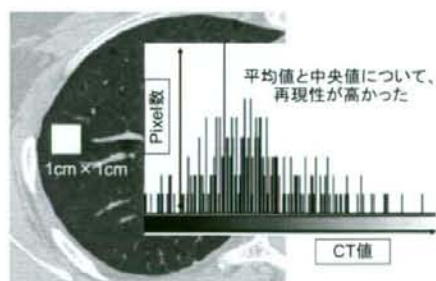


図 3 : 正常肺野の CT 値の検討例

CT 値のヒストグラムの特徴を両群で比較した(図3)。正常肺野の抽出は2人の検者により行い、検者間・検者内でその妥当性を事前に検討した。

表 3 : 正常肺野の CT 値の比較の結果

Characteristics of PCs	BHDS (Mean±SD)	LAM (Mean±SD)	Cutoff value	Sens.	Spec.	AROC curve
Number (/ slice)	27.0±44.2 < 80.9±50.2*		25.2	0.8	0.82	0.8
Size (pixels / cyst / slice)	144.3±135.1 > 32.0±6.8*		38.0	0.9	0.82	0.93
Circularity (/ cyst / slice)	0.40±0.13 < 0.58±0.08*		0.53	0.9	0.82	0.9
肺野CT値の平均値 (HU)	-885.3±19.5 < -855.6±36.6*		-875	0.7	1.0	0.8
肺野CT値の中央値 (HU)	-888.8±19.9 < -860.5±35.8*		-867	0.9	0.7	0.78

* P < 0.05 vs. patients with BHD syndrome.

結果

PC の 1 スライス当たりの平均の数・大きさ(ピクセル数)・円形度の解析結果を表 3 に示す。BHDS における肺嚢胞は LAM と比較し、より少数で、大きく、円形度が低いことが示された。いずれの項目においても、高い感度・特異度で両群の鑑別が可能と考えられた。次に、PC の肺野における分布の特徴の比較検討結果を図 4 に示す。下肺野・内側の領域における mean PC% が他の領域と比較し有意に高い症例が BHDS 群に多く認められ(7/10 例)、一方の LAM 群では同様の分布の特徴を示す症例は認められなかった。この点においても、高い感度・特異度で両群の鑑別が可能であった。正常肺野のヒストグラムについては事前に 2 人の検者で検討対象とする肺野の抽出を行い、その妥当性を検者間・検者内で検討し、CT 値の平均値と中央値において再現性が良好であったため、これらの値を比較検討に用いた。いずれも値においても、LAM 群の方が BHDS 群と比較し有意に高値であり、この点においても両群を高い感度・特異度で鑑別可能であった(表 3)。

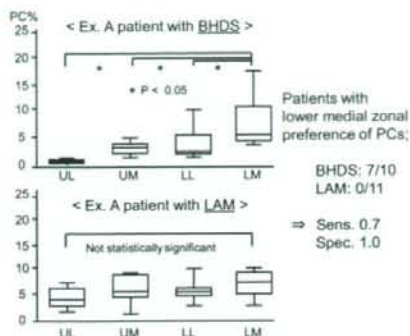


図 4 : PC の分布の検討例と両群の比較の結果

考察

LAM の胸部 CT 画像所見については過去に比較的多くの検討がなされており、肺嚢胞がひとつの特徴と報告されている。しかし、その形状や分布の特徴について定量的に検討された報告は未だ認められない。BHDS については近年少しずつ胸部 CT 画像に関する検討がなされてきており、肺嚢胞が特徴と報告されているが、やはり定量的な解析や、臨床上鑑別が最も問題となる LAM との比較検討は未だ認められていない。今回両疾患の胸部 CT 画像の定量的解析を行い、各疾患における肺嚢胞の特徴と疾患間の差異が示された。今回用いたような手法は両疾患の鑑別に有用であると考えられ、他の嚢胞性肺疾患にも対象を広げる事で、多くの嚢胞性肺疾患の鑑別診断に役立つ事が可能と考えられる。また、肺嚢胞の成因として、LAM については LAM 細胞による肺実質の破壊やエアートラッピングなどが考えられており[5-7]、BHDS についてはいくつかの仮説はあるものの、現時点で不明である[8, 9]。今回の検討結果は、今後肺嚢胞形成の病態生理の仮説を立てる上でも有用で

あると考えられる。また、一見正常と思われる肺野のCT値の定量解析によりLAM群においてCT値が有意に高い事も示された。この結果については、LAM群においてより嚢胞数が多く正常肺野が圧排されて高密度となっている、肺実質にもLAM細胞が存在し周囲の炎症や出血等の原因となっている、などの原因が推測される。今後より対象疾患をより広げていきたいと考えている。

結論

BHDSとLAMの胸部CT画像の定量的解析と比較検討の結果、両疾患の肺嚢胞は明らかに異なる性状を持つ事が分かった。今回用いた解析方法は、両疾患の鑑別診断に有用であり、病態生理の考察にも有用であると考えられた。また、今後解析対象とする疾患を広げていくことで、胸部CT画像の定量的解析による嚢胞性肺疾患の鑑別診断が可能となると考えられた。

参考文献

1. Birt AR, H.G., Dube WJ., *Hereditary multiple fibrofolliculomas with trichodiscomas and acrochordons.* Arch Dermatol., 1977, 113: p. 1674-1677.
2. Nickerson, M.L., et al., *Mutations in a novel gene lead to kidney tumors, lung wall defects, and benign tumors of the hair follicle in patients with the Birt-Hogg-Dube syndrome.* Cancer Cell, 2002. 2(2): p. 157-64.
3. Zbar, B., et al., *Risk of renal and colonic neoplasms and spontaneous pneumothorax in the Birt-Hogg-Dube syndrome.* Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2002. 11(4): p. 393-400.
4. Nakano, Y., et al., *Computed tomographic measurements of airway dimensions and emphysema in smokers. Correlation with lung function.* Am J Respir Crit Care Med, 2000. 162(3 Pt 1): p. 1102-8.
5. Hayashi, T., et al., *Immunohistochemical study of matrix metalloproteinases (MMPs) and their tissue inhibitors (TIMPs) in pulmonary lymphangioleiomyomatosis (LAM).* Hum Pathol, 1997. 28(9): p. 1071-8.
6. Matsui, K., et al., *Hyperplasia of type II pneumocytes in pulmonary lymphangioleiomyomatosis.* Arch Pathol Lab Med, 2000. 124(11): p. 1642-8.
7. Zhe, X., Y. Yang, and L. Schuger, *Imbalanced plasminogen system in lymphangioleiomyomatosis: potential role of serum response factor.* Am J Respir Cell Mol Biol, 2005. 32(1): p. 28-34.
8. Graham, R.B., et al., *Nonsense*

mutations in folliculin presenting as isolated familial spontaneous pneumothorax in adults. Am J Respir Crit Care Med, 2005. 172(1): p. 39-44.

9. Warren, M.B., et al., *Expression of Birt-Hogg-Dube gene mRNA in normal and neoplastic human tissues.* Mod Pathol, 2004. 17(8): p. 998-1011.

女性生殖器にみられるリンパ脈管筋腫症 —肺外病変と腫瘍進展機構—

順天堂大学人体病理病態学¹、呼吸器内科²

林 大久生¹、熊坂 利夫¹、三谷 恵子¹、瀬山 邦明²

はじめに

リンパ脈管筋腫症 Lymphangiomyomatosis (LAM) は、平滑筋細胞様の形態を示すLAM細胞の増殖と転移により、肺、体軸系リンパ組織に病変が進展し、肺では肺組織の破壊により嚢胞が形成される疾患である(1)(2)。そのため、拡散障害および閉塞性換気障害を主とする進行性の呼吸機能障害を認める。LAM細胞は免疫組織学的に女性ホルモンレセプター陽性を示すことが知られており、LAMに対する治療として、従来からプロゲステロン投与を主体とするホルモン治療が行われていたが、有効性については一定しない(3, 4)。またLAMは妊娠可能年齢の女性にきわめて多く発症するにもかかわらず、女性生殖器におけるLAM病変の詳細な検討はなされていない。

以前我々は、リンパ管新生がLAMの発生進展に重要であり、LAM細胞集塊 LAM cell cluster (LCC) がリンパ管を介してリンパ節、肺に進展する仮説を報告した(5)。そこで今回我々は女性生殖器におけるLAM病変の有無を組織学的に検討した。

対象と方法

組織学的(症例 1, 2, 4-7)及び胸部

computed tomography(症例 3)にて肺LAMと診断され7症例(4手術検体と6剖検症例を含む)の子宮・付属器組織及び骨盤内リンパ節。1例(症例7)を除く症例全てにおいて、子宮及び付属器の全割標本を作製した。得られた組織は10%ホルマリンで固定し、通常の方法でHematoxylin and eosin染色を施行した。症例7では女性生殖器及びリンパ節のパラフィン包埋材料を用いレトロスペクティブに検討した。また以下の免疫組織化学染色を施行した。 α Smooth muscle actin(α SMA, 希釈 1:200, Dako Cytomation), HMB45(希釈 1:50, Dako Cytomation, Carpinteria, CA, USA), VEGFR-3(Flt-4, 希釈 1:50, R&D Co Ltd., Minneapolis, MN)。

結果

1. 臨床病理学的所見

Table 1に結果を示す。女性生殖器組織が得られた時点での年齢は25~83歳(平均44.3歳)であった。7例中2例は結節性硬化症を合併していた。子宮平滑筋腫を7例中3例(42.9%)に認め、子宮原発悪性腫瘍を7例中3例(42.9%)に認めた。また7例中6例(85.7%)で子宮内膜症/腺筋症を合併していた。

Table 1. Summary of clinicopathological findings in the patients with LAM and the concomitant diseases of genital organs.

Case	Reg.No.	Age*	TSC	Procedure	Lymphangiomyomatosis				AML	The concomitant diseases of genital organs	
					Uterus	Adnexa	Lung	RPLNs		Endometriosis	Neoplasm
1	L8	25	TSC1	TAH-BSO Autopsy	+ Diffuse †	-§	¶	+	+++ (uterus)	Leiomyoma of the uterus	
2	L160	41	TSC2	TAH-BSO	+ Diffuse	+ Ov, BI		+	+	Lymphangiomyosarcoma of the uterus	
3	L86	29	-	TAH-BSO	+ Nodular ‡	+ BI	++‡	+++	‡	Endometrial adenocarcinoma of the uterus	
4	L11	33	-	Autopsy	+ Nodular	+ BI	+++	+++	+	-	
5	L7	37	-	Oophorectomy	+ Nodular	+ Ov, BI	+++	+++	+	Leiomyoma of the uterus	
6	L184	62	-	Autopsy	-	-	+++	+++	+++	Leiomyoma of the uterus	
7	L101	83	-	Autopsy	+ Nodular	+ Ov, BI	++	+++	-¶	Squamous cell carcinoma of the cervix	
Total%					85.7%	71.4%	100%	100%	28.6%	85.7%	85.7%

Reg. No., TSC, RPLNs, AML, TAH-BSO, Ov, and BI were abbreviated as Registration No., tuberosus sclerosis complex, retroperitoneal lymph nodes, angiomyolipoma, a total abdominal hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy, ovary, and broad ligament. *The age of the patient in which the examination was performed. †The types of proliferating manner of LAM cells in the uteri were briefly described in "Results". ‡The limited tissue specimens were examined. §Rentgenological findings of computed tomography indicated pulmonary LAM and no renal AML.

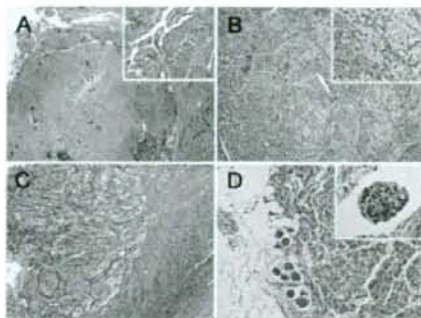


Fig. 1

Fig. 1. Microscopic features of LAM in the genital organs.

The LAM nodule was composed of many bundles or nodules that intervened between slit-like spaces (A, Inset: high-power view of the bundles). The LAM lesions with diffuse histologic type were not demarcated in the myometrium (B, Inset: high-power view of LAM cells that epithelioid cells having clear cytoplasm but no spindle cells). A LAM lesion (left half of the microphotograph) appeared to be demarcated in the stroma of ovary (C). The LAM lesion in the broad ligament. The dilated lymphatic vessels containing a LAM cell cluster (LCC) was present in the subserosal area. (D, Inset: high power view of LCC covered by flattered cells in the lymphatic vessel.)

2. 組織学的所見

Fig. 1 に示す。LAM 病変は 7 例中 6 例 (85.7%) の子宮及び 7 例中 5 例 (71.4%) の付属器に認められた。また、その全例に拡張増殖したリンパ管内に浮遊する LCC がみられた。骨盤内リンパ節には全例 LAM 病変を認めた。子宮 LAM 病変は筋層及び漿膜下層に境界不明瞭かつ、びまん性に広がるびまん型 (2 例) と漿膜及び漿膜下層を中心として、境界明瞭かつ小結節状に多発する結節型 (4 例) の 2 つの増殖様式を呈していた。LAM 細胞は紡錘形あるいは類

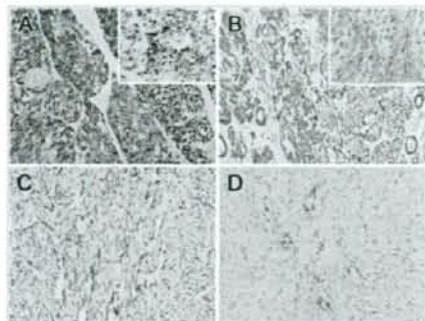


Fig. 2

Fig. 2. Immunohistochemistry for LAM lesions with nodular and diffuse histologic types.

Immunoreactivity for α -smooth muscle actin (SMA) demonstrated strong positivity for LAM cells with nodular histologic type (A, Inset: immunoreactivity for HMB45). LAM cells with diffuse histologic types had slightly weaker immunoreactivity for α SMA than uterine smooth muscle cells (B, Inset: immunoreactivity for HMB45). LAM lesions with nodular histologic type had abundant lymphatic vessels detected by VEGFR-3 (C), meanwhile LAM lesions with diffuse histologic type had a few lymphatic vessels (D).

上皮形を呈しており、びまん型では類上皮形細胞が、結節型では紡錘形細胞が多く認められた。

3. 免疫組織学的所見 Fig. 2 に示す。

HMB45 陽性、 α SMA

は全例 LAM 細胞の細胞質に陽性を示し、びまん型と結節型の間に差異は認められなかった。びまん型では LAM 細胞集塊周囲に VEGFR-3 陽性となる扁平細胞を少数みる一方で、結節型では多数認められた。

考察

肺や体軸系リンパ節に比し LAM 病変

を女性生殖器に認めることは非常に稀であると考えられてきた(6-8)。しかしながら、本研究では子宮・卵巣にLAM病変が高頻度に認めることが確認された。LAMが高頻度に子宮に認められる事から子宮がLAMの原発臓器である可能性が考えられ、この仮説を支持する点として①LAM患者が若年女性にほぼ限られる。②LAM細胞が形態学的に平滑筋細胞に類似する。③LAM細胞は女性ホルモンレセプター陽性を示す事が挙げられる。さらに、良性転移性平滑筋腫(9, 10)や子宮平滑筋肉腫(11, 12)でHMB45陽性を示すことがある点を考慮すると、LAMが子宮原発平滑筋腫瘍の一つである可能性が考えられる。しかしながら、本研究で認められた結節型LAM病変は多発性で漿膜側に多く認められ、顕微鏡学的大きさのものが多く含まれていた。また、びまん型においても個々の病変は顕微鏡学的大きさを示し、それらが多発していた。これら病変の分布様式は病理総論的には原発腫瘍よりも転移性腫瘍を示唆するものである。さらに1例(症例6)では詳細な検討にもかかわらず子宮LAM病変を全く認めなかった。これらの結果から子宮・卵巣のLAM病変は、肺、リンパ節への腫瘍進展と同様にリンパ経路を介したLCCの播種増殖によるものと考えられる。子宮LAM病変は2つの増殖様式:びまん型及び結節型を呈しており、結節型はこれまで報告された肺外LAM病変の組織像にほぼ一致するものであった(13)。一方、びまん型は病変内にslit

状構造が目立たない点が異なる。またリンパ管新生マーカーVEGFR-3の免疫組織学的検討から、結節型ではびまん型と比してリンパ管新生が著明であると考えられる。リンパ管新生能の差異は腫瘍進展に直接関わると考えられるが、これら二型の差異と肺・リンパ節病変との関連は明らかではなく、LAM重症度と肺外病変の関連を明らかにするにはさらなる検討が望まれる。

本研究は、LAM病変が高頻度に女性生殖器にみられかつその進展形式が肺同様にLCCを介したものである事を示したと考えられる。

参考文献

1. Carrington CB, Cugell DW, Gaensler EA, et al. Lymphangiomyomatosis. Physiologic-pathologic-radiologic correlations. *Am Rev Respir Dis* 1977 Dec; 116(6): 977-95.
2. Arnold S, Kristof JM. Lymphangiomyomatosis. In: Marvin I. Schawarz TEKJ, ed. *Interstitial Lung Disease, Fourth Edition* ed. London: BC Decker Inc., 2003;851-864.
3. Johnson SR, Tattersfield AE. Decline in g function in lymphangiomyomatosis: relation to menopausal and progesterone treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 Aug; 160(2): 628-33.
4. Taveira-DaSilva AM, Stylianou MP, Hedin CJ, Hathaway O, Moss J.

- Decline in lung function in patients with lymphangioliomyomatosis treated with or without progesterone. *Chest* 2004 Dec; 126(6): 1867-74.
5. Kumasaka T, Seyama K, Mitani K, et al. Lymphangiogenesis-Mediated Shedding of LAM Cell Clusters as a Mechanism for Dissemination in Lymphangioliomyomatosis. *Am J Surg Pathol* 2005 Oct; 29(10): 1356-66.
 6. Lack EE, Dolan MF, Finisio J, et al. Pulmonary and extrapulmonary lymphangioliomyomatosis. Report of a case with bilateral renal angiomyolipomas, multifocal lymphangioliomyomatosis, and a glial polyp of the endocervix. *Am J Surg Pathol* 1986 Sep; 10(9): 650-7.
 7. Gyure KA, Hart WR, Kennedy AW. Lymphangiomyomatosis of the uterus associated with tuberous sclerosis and malignant neoplasia of the female genital tract: a report of two cases. *Int J Gynecol Pathol* 1995 Oct; 14(4): 344-51.
 8. Longacre TA, Hendrickson MR, Kapp DS, Teng NN. Lymphangioliomyomatosis of the uterus simulating high-stage endometrial stromal sarcoma. *Gynecol Oncol* 1996 Dec; 63(3): 404-10.
 9. Esteban JM, Allen WM, Schaerf RH. Benign metastasizing leiomyoma of the uterus: histologic and immunohistochemical characterization of primary and metastatic lesions. *Arch Pathol Lab Med* 1999 Oct; 123(10): 960-2.
 10. Kayser K, Zink S, Schneider T, et al. Benign metastasizing leiomyoma of the uterus: documentation of clinical, immunohistochemical and lectin-histochemical data of ten cases. *Virchows Arch* 2000 Sep; 437(3): 284-92.
 11. Hurrell DP, McCluggage WG. Uterine leiomyosarcoma with HMB45+ clear cell areas: report of two cases. *Histopathology* 2005 Nov; 47(5): 540-2.
 12. Silva EG, Bodurka DC, Scouros MA, Ayala A. A uterine leiomyosarcoma that became positive for HMB45 in the metastasis. *Ann Diagn Pathol* 2005 Feb; 9(1): 43-5.
 13. Matsui K, Tatsuguchi A, Valencia J, et al. Extrapulmonary lymphangioliomyomatosis (LAM): clinicopathologic features in 22 cases. *Hum Pathol* 2000 Oct; 31(10): 1242-8.

リンパ脈管筋腫症患者の 血清中バイオマーカーの臨床的検討

国立病院機構近畿中央胸部疾患センター

井上義一、広瀬雅樹、松室昭子、新井徹、杉本親寿、佐々木由美子、橘和延、
源誠二郎、西山明秀、北市正則、審良正則、林清二、岡田全司、坂谷光則

はじめに

リンパ脈管筋腫症
(Lymphangiomyomatosis:
LAM) は妊娠可能年齢の女性に主に
発生する予後不良の全身性の稀少疾
患である。

LAM は腎臓、肺、リンパ節等で平滑
筋様細胞である LAM 細胞が増殖し病
巣を形成するが、血清中でも局所の病
変を反映して様々な物質が変動する
と予測される¹⁾。今回我々は血清中の
各種バイオマーカーを測定しその臨床
的診断的意義について検討した。

対象と方法

LAM 患者 33 名 (孤発性 LAM 27 名
(38±12 歳: S-LAM)、結節性硬化症
に合併した LAM 6 名 (37±11 歳:
TSC-LAM)、全員女性)、健常人 21
名 (26±4 歳)。全員女性である。

血清中のサイトカイン、増殖因子とし
て IL-2、IL-4、IL-5、IL-10、IL12(p70)、
IL13、GM-CSF、IFN γ 、TNF α 、
VEGF-A、bFGF を Bio Rad 社
BioPlex Suspension Array System
にて測定し、また血清中の VEGF-D
を ELISA にて測定した。これらの
データを臨床背景データとして CRP、

LDH、ACE、CA-125、KL-6、SP-D、
SP-A、%VC、FEV₁/FVC、
RV/TLC、%DLco/VA、PaO₂と比較し
た。

結果

LAM 患者の血清中 CRP、LDH、ACE、
CA-125、KL-6、SP-D、SP-A、肺機
能検査および動脈血液ガス検査の結
果 S-LAM、TSC-LAM 別に表 1 に示
す。両群に有意差は認めなかった。

表 1 S-LAM 患者と TSC-LAM 患者
の臨床背景データ。

	S-LAM	TSC-LAM	p
n	27	6	
CRP (mg/dL)	0.12 ± 0.15	0.13 ± 0.14	NS
LDH (IU/L)	178 ± 45	191 ± 40	NS
ACE	14.1 ± 4.0	15.8 ± 4.6	NS
CA-125	65.0 ± 62.0	18.4 ± 8.6	NS
KL-6	245 ± 102	222 ± 64	NS
SP-A	40.1 ± 18.1	34.2 ± 20.2	NS
SP-D	58.7 ± 24.6	39.0 ± 18.5	NS
%VC (%)	94 ± 27	108 ± 29	NS
FEV ₁ /FVC (%)	71 ± 24	74 ± 10	NS
RV/TLC (%)	37 ± 13	28 ± 8	NS
%DLco/VA (%)	67 ± 30	63 ± 25	NS
PaO ₂ (torr)	79 ± 19	74 ± 8	NS
Mean ± SD			

LAM 患者と健常コントロール
(Healthy control) 血清中の IL-2、
IL-4、IL-5、IL-10、IL12(p70)、IL13、
GM-CSF、IFN γ 、TNF α 、VEGF-A、
bFGF の濃度を表 2 に示す。LAM 患

者では健常コントロールに比べ、IL-5、IL-10、IL-12(p70)、TNF α 、VEGF-D、bFGF の濃度が有意に上昇していた (p<0.05)。

健常コントロールと LAM 患者間で有意差のあった血清中サイトカイン、増殖因子と臨床背景データとの相関を表 3 に示す。IL-5 は PaO₂、IL-12(p70) は CRP、SP-A、TNF α は %DLco/VA、VEGF-D は ACE、CA-125、KL-6、と、bFGF は CRP と有意な相関を認めた (p<0.05)。

表 2 LAM 患者と健常コントロールの血清中のサイトカイン、増殖因子。

	LAM (n=33) Median (IQR)	Healthy Control (n=21) Median (IQR)	p
IL-2	0.41 (0.21-12.57)	20.34 (0.21-27.18)	P=0.1941
IL-4	3.21 (2.16-5.11)	3.34 (2.36-4.52)	P=0.6255
IL-5	1.99 (1.27-3.12)	0.83 (1.4-1.85)	P<0.0001
IL-10	3.29 (2.01-5.18)	0.91 (0.5-1.4)	P<0.0001
IL-12 (p70)	22.56 (13.21-34.57)	10.18 (5.84-14.8)	P=0.0031
IL-13	6.29 (3.01-8.53)	5.67 (3.73-6.96)	P=0.2674
GM-CSF	1.245 (0.27-25.45)	*below the cut off level	P=0.6327
IFN γ	125.32 (104.36-161.99)	96.81 (79.8-132.33)	P=0.0689
TNF- α	21.77 (9.02-43.56)	4.7 (0.15-14.34)	P=0.0005
VEGF-A	82.69 (25.34-127.49)	74.95 (35.84-92.44)	P=0.9646
VEGF-D	2250.47 (762.16-3637.92)	515.73 (453.01-582.93)	P<0.0001
bFGF	2.77 (1.39-24.99)	*below the cut off level	P=0.0060

*The serum level of IL-6 and bFGF were determined in the half of cut off levels, respectively.

表 3 LAM 患者 (n=33) の血清中サイトカイン、増殖因子と臨床背景データの相関。

	IL-5	IL-10	IL-12 (p70)	TNF- α	VEGF-D	bFGF
CRP	0.304 (0.371)	0.079 (0.480)	0.444 (0.000*)	0.067 (0.722)	0.269 (0.712)	0.293 (0.020*)
LDH	-0.118 (0.838)	0.112 (0.546)	-0.118 (0.838)	-0.093 (0.628)	0.295 (0.294)	0.228 (0.216)
ACE	0.258 (0.214)	-0.188 (0.426)	-0.113 (0.541)	-0.099 (0.536)	0.419 (0.036*)	0.333 (0.082)
CA-125	0.208 (0.434)	0.280 (0.293)	0.293 (0.241)	0.034 (0.895)	0.719 (0.002*)	0.143 (0.586)
KL-6	0.070 (0.060)	0.244 (0.226)	0.303 (0.182)	-0.466 (0.076)	0.463 (0.017*)	0.269 (0.216)
SP-A	0.265 (0.178)	0.444 (0.112)	0.057 (0.636*)	0.161 (0.732)	0.441 (0.174)	0.369 (0.016)
AP-D	0.308 (0.188)	-0.021 (0.625)	0.284 (0.236)	0.076 (0.715)	0.196 (0.370)	-0.239 (0.281)
%VC	-0.118 (0.888)	-0.096 (0.624)	-0.237 (0.234)	-0.111 (0.581)	0.070 (0.716)	0.167 (0.406)
PPV/PVC	-0.284 (0.655)	-0.136 (0.505)	0.079 (0.717)	0.302 (0.202)	-0.183 (0.371)	-0.068 (0.741)
Ru/TLC	-0.461 (0.896)	-0.007 (0.887)	-0.191 (0.370)	0.172 (0.606)	-0.198 (0.238)	-0.228 (0.240)
%DLco/VA	-0.337 (0.126)	0.340 (0.861)	-0.240 (0.112)	0.461 (0.017*)	-0.224 (0.284)	-0.113 (0.618)
PaO ₂	-0.536 (0.066*)	-0.188 (0.290)	-0.179 (0.473)	-0.222 (0.205)	-0.228 (0.273)	0.210 (0.232)

Pearson correlation coefficient (p-value). *p<0.05

図 1 に LAM で有意に高値を示したサイトカイン、増殖因子の分布について

健常コントロール、S-LAM、TSC-LAM 別の分布を示す。

図 2 に抗エストロゲン療法の血清中サイトカイン、増殖因子の濃度への影響を示す。抗エストロゲン療法の有無で血清中 IL-5、IL10、IL-12 (p70)、VEGF-D、TNF- α 、bFGF は有意な変動を認めなかった。

図 3 に LAM 患者の中で肺外病変として後腹膜腔、骨盤腔、腹部の血管筋脂肪腫 (AML) リンパ節腫大があるかないかで血清中 IL-5、IL10、IL-12 (p70)、VEGF-D、TNF- α 、bFGF を比較したがすべて有意差を認めなかった。

図 1 健常コントロール、S-LAM、TSC-LAM のサイトカイン、増殖因子の分布。

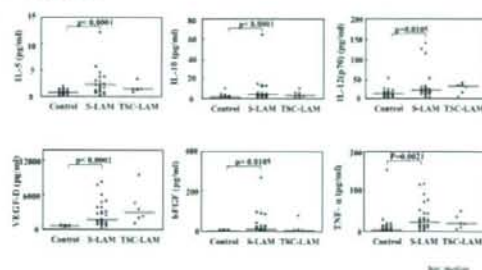
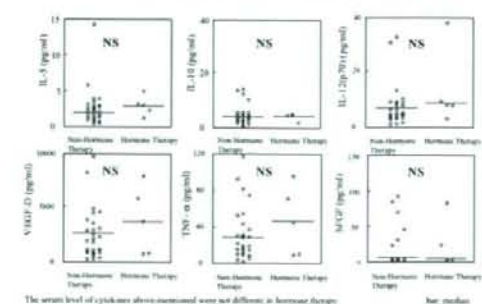


図 2 抗エストロゲン療法の血清中サイトカイン、増殖因子の濃度への影響



The serum level of cytokines above mentioned were not different in hormone therapy. Not median

図3 後腹膜腔、骨盤腔、腹部の血管筋脂肪腫 (AML) リンパ節腫大の有無による血清中サイトカイン、増殖因子。

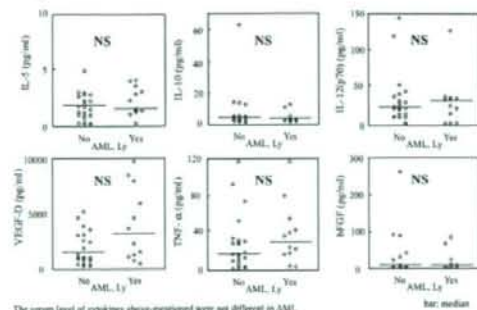


図4 に乳糜胸の有無による血清中 IL-5、IL10、IL-12 (p70)、VEGF-D、TNF- α 、bFGF を比較したがすべて有意差を認めなかった。図5に気胸の有無による血清中 IL-5、IL10、IL-12 (p70)、VEGF-D、TNF- α 、bFGF を比較したがすべて有意差を認めなかった。

図4 乳糜胸の有無による血清中サイトカイン、増殖因子。

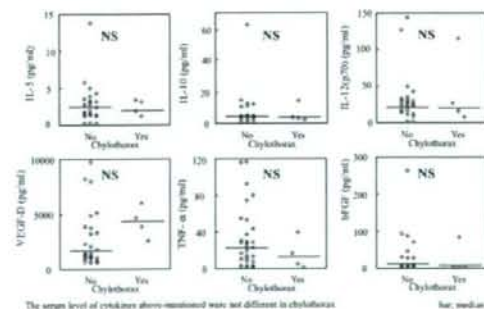


図5 気胸の有無による血清中サイトカイン、増殖因子。

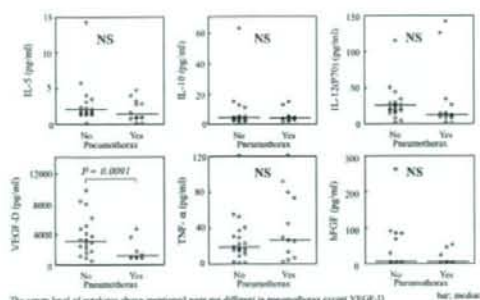


図6に血清中の VEGF-D の ROC カーブを示す。血清中 VEGF-D は 763 pg/ml で特異度と感度が最も良かった。血清中 VEGF-D は 800pg/ml 以上であれば 100% LAM であった。

表4に ROC カーブの下の領域の面積 (AUC) を示す。AUC は VEGF-D で最も高値を示し LAM の診断に有用であると考えられた。

図6 血清中の VEGF-D の ROC カーブ。

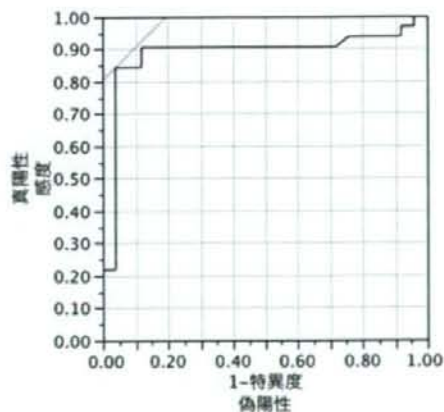


表4 血清中の VEGF-D、IL-10、IL-5、IL-12 (p70)、TNF- α 、bFGF の ROC カーブの下の領域の面積 (AUC)。

Serum bio-marker	area under the curve
VEGF-D	0.886
IL-10	0.829
IL-5	0.807
IL-12 (p70)	0.725
TNF- α	0.742
bFGF	0.622

図5に sirolimus による治療患者 (n=1) の血清中 VEGF-D 濃度の変化を示す。Sirolimus 治療により患者の全身状態は軽快し血清中 VEGF-D 濃度は低下を示した。

図5 sirolimus 治療中の LAM 患者の血清 VEGF-D 濃度の変化。

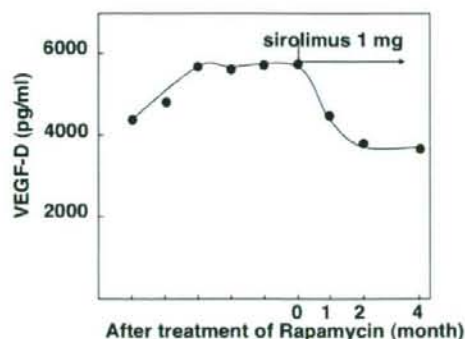
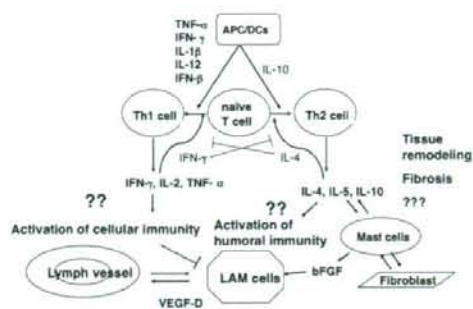


図6 LAM の病態と Th1/Th2 サイトカイン。



考察

今回、我々は LAM 患者の血清中のサイトカイン、増殖因子を測定し臨床背景データと比較した。

LAM 患者では Th2 サイトカインである IL-4、IL-5、IL-10 が健常人に比べて増加していた。我々は既に LAM 患者肺組織で bFGF を発現しているマスト細胞が増加し組織リモデリングや線維化との関連が示唆されている²⁾。線維化部位では一般に Th2 にシフトし、マスト細胞の増加も関連あると考えられる。マスト細胞は bFGF を発現し、LAM 病巣は FGFR1(Flg)、FGFR2(Brk)を発現し、LAM の病態に bFGF システムが関与している²⁾。今回 LAM 患者の血清中で bFGF が増加していた。我々は血清中の VEGF-D が LAM 患者で増加している事をこれまで報告している³⁾。今回、血清中の VEGF-D だけでなく、IL-10、IL-5、IL-12 (p70)、TNF- α 、bFGF が LAM で増加し、その測定は LAM の診断に有用であった。中でも VEGF-D は 800pg/ml 以上であれば LAM である可能性が高い。血清中の VEGF-D 濃度は sirolimus による治療