

現行の問題点と展望. 呼吸器科,
14(2),81-88, 2008

7. 井上義一. まれなびまん性肺疾患. 呼吸器疾患診療マニュアル. 日本医師会雑誌.137: 240-242 2008

2. 学会発表

* 第48回日本呼吸器学会学術講演会: 教育講演 肺胞蛋白症の最前線: 2008 神戸

* Haruyuki Ishii¹, Yoshikazu Inoue², Ryushi Tazawa³, Takeshi Saraya¹, Masaki Terada⁴, Toshinori Takada⁴, Toshihiro Nukiwa³, Hajime Goto¹, and Koh Nakata⁴, Strategy for Diagnosis of

Secondary Pulmonary Alveolar Proteinosis. American Thoracic Society International Conference, 2008. Tronto, Canada

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

リンパ脈管筋腫症日本人患者に於ける血清 Vascular Endothelial Growth Factor-D の測定

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¹、循環器科²、内科⁴、検査科⁵、放射線科⁶

井上義一¹、広瀬雅樹¹、松室昭子¹、新井徹⁴、杉本親寿⁴、西山明秀⁴、佐々木由美子、
橘和延⁴、源誠二郎¹、岩城洋子、杉山和哉、中川美紀子¹、廣畑和弘¹、
審良正則⁶、北市正則⁵、林清二⁴、岡田全司¹、坂谷光則⁴

研究要旨：【目的】我々は、リンパ脈管筋腫症 (LAM) 患者血清中で Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)-D が増加し LAM の診断に有用である事を報告してきた。現在実施中の LAM の治療研究 (MILES Trial) では VEGF-D をバイオマーカーとして利用する予定であるが、北米の患者と日本人のデータを比較するための予備的検討を行った。【対象と方法】国立病院機構近畿中央胸部疾患センターで診療を行った LAM 患者とその他の疾患患者の血清中 VEGF-D を ELISA にて測定した。【結果】LAM 患者では血清 VEGF-D は有意に増加していた。LAM の診断には 800pg/ml をカットオフとするのが最も良いと考えられた。【結論】LAM の診断には高分解能 CT や性別などの所見に加え血清中 VEGF-D の値が 800pg/ml 以上である場合 LAM である可能性が高い。北米の共同研究者のデータとの比較の予定である。

【はじめに】

我々は、リンパ脈管筋腫症

(Lymphangiomyomatosis: LAM) 患者血清中で Vascular Endothelial Growth Factor-D が増加し LAM の診断に有用である事を報告してきた。現在実施中の LAM の治療研究 (MILES Trial) では VEGF-D をバイオマーカーとして利用する予定であるが、北米の患者と日本人のデータを比較する事が必要である。本研究では比較の予備的検討として日本人患者における血清中 VEGF-D の測定を行った。

【対象と方法】

対象患者は国立病院機構近畿中央胸部疾患センターで診療した LAM 患者 56 人 (全員女性、48 人孤発性 LAM、8 人結節性硬化症) である。全例日本人、非喫煙者、年齢は 39±10 歳。また比較

【結果】

各種疾患に於ける血清 VEGF-D の濃度の結果を図 1 に示す。LAM (2285±2356pg/ml) では健常者 (410±135pg/ml) 及びその他の肺疾患に比

のため他の肺疾患 61 名、内訳は慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 18 人、ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH) 6 名、特発性肺線維症 (IPF) 11 人、肺癌間質性肺炎合併 (LG+IP) 12 人、シェーグレン症候群 (SjS) 5 人、リンパ増殖性肺疾患 (LIP 等) 8 人、lymphangiomatosis 1 人。また健常人 48 名 (全員女性)。

尚、国立病院機構近畿中央胸部疾患センター臨床試験審査委員会の承認を得て、患者からインフォームドコンセントを得ている。尚、本データの一部は途中経過として別途報告を行っている。今回の報告は日本で MILES Trial で調査票を使用するための基礎資料としてこれまでの報告に症例数を増加し報告する。

べて有意に高値を示していた (P<0.05)。

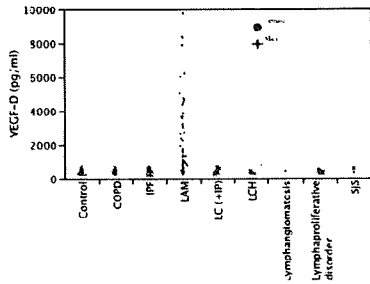


図1 各種肺疾患における血清 VEGF-D

健常者（女性）の血清中 VEGF-D は年齢とは有意な相関を認めなかった。また各種疾患では女性と男性の間で有意な差を認めなかった。また LAM 患者では血清 VEGF-D 濃度と年齢に有意な相関を認めなかった（図 2）。また LAM 患者で血清 VEGF-D と%FEV1.0 と%DLco との間に有意な相関を認めなかった（図 3）。

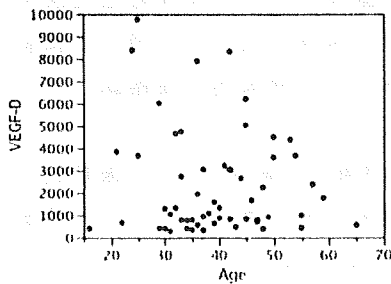
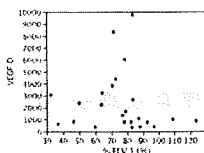


図2 LAM 患者に於ける血清 VEGF-D と年齢の関係。

血清 VEGF-D と%FEV_{1.0} (LAM)



血清 VEGF-D と%DLco (LAM)

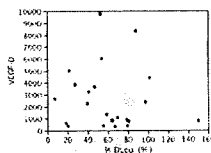
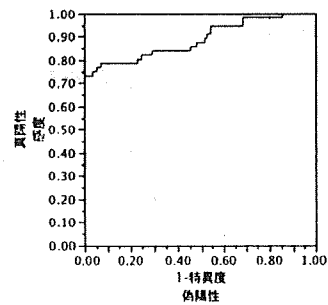


図3 血清 VEGF-D、%FEV1.0 と%DLco との間の相関

LAM の診断に於ける血清 VEGF-D の ROC カーブの結果を図 4 に示す。ROC カーブの曲線のしたの面積は 0.889 であった。血清 VEGF-D が 762pg/ml で LAM の診断における特異度 1.00 で感度 732 であった。つまり 800pg/ml 以上では全員 LAM であった。

図4 LAM の診断における血清 VEGF-D 濃度の ROC カーブ。



Rapamycine 治療を行った患者 (n=2) で治療前後の血清 VEGF-D 濃度の変化を図 5 に示す。治療により患者の自覚症状は軽快し、血清 VEGF-D 濃度もそれに伴い低下した。

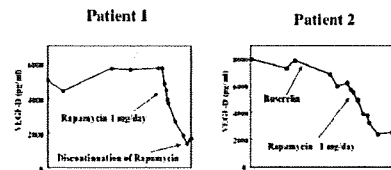


図5 Rapamycine 治療を行った患者 (n=2) の血清 VEGF-D 濃度の変化

【考察】我々は既に北米のLAM患者に於いて血清 VEGF-D がLAMの診断に有用である事を報告しているが、今回は、各種呼吸器疾患に於ける血清 VEGF-D の値を比較した。その結果血清 VEGF-D の測定はLAMの診断に有用であるものの、肺機能とは有意な相関を認めなかった。また血清 VEGF-D の濃度はホルモン療法、肺症状の程度とも相関しなかった。しかしながら rapamycin による治療を受けた患者の血清中 VEGF-D の濃度は低下した。MILES Trial では、外科的肺生検を行われていないLAM患者の診断と救済のために、血清中 VEGF-D 高値(800pg/ml 以上)かつ典型的な高分解能 CT 所見を認めた場合、LAMと診断し MILES Trial に登録可能であるか検討中である。我々の結果はその方法をサポートするものである。

【結論】

血清 VEGF-D の測定はLAMの診断に有用である。

【文献】

1. Young L, Inoue Y, McCormack FX. Diagnostic potential of serum VEGF-D for lymphangiomyomatosis. *N Engl J Med.* 358(2):199-200, 2008

2. Hayashida M, Seyama K, Inoue Y, Fujimoto IK, Kubo K, Respiratory failure research group of the Japanese ministry of health, labour, and welfare. The epidemiology of lymphangiomyomatosis in Japan: A nationwide cross-sectional study of presenting features and

prognostic factors. *Respirology* 12:523-30, 2007.

3. Inoue Y, King TE Jr, Barker E, Daniloff E, Newman LS. Basic fibroblast growth factor and its receptors in idiopathic pulmonary fibrosis and lymphangiomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 166(5):765-7, 2002

4. Kitaichi M, Nishimura K, Itoh H, Izumi T. Pulmonary lymphangiomyomatosis: a report of 46 patients including a clinicopathologic study of prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med.* 151:527-33, 1995

5. 林田美江、久保恵嗣、瀬山邦明、熊坂利夫、井上義一、北市正則、審良正則. リンパ脈管筋腫症 lymphangiomyomatosis (LAM) の診断基準. 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. *日本呼吸器学会雑誌.* 46: 425-427, 2008.

6. 林田美江、藤本圭作、久保恵嗣、瀬山邦明、井上義一. リンパ脈管筋腫症 lymphangiomyomatosis (LAM) の治療と管理の手引き. 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. *日本呼吸器学会雑誌.* 46: 428-431, 2008.

7. 井上義一. まれなびまん性肺疾患. *呼吸器疾患診療マニュアル.* 日本医師会雑誌. 137: 240-242, 2008.

8. 井上義一. リンパ脈管筋腫症(肺リンパ脈管筋腫症). *ホームメディカ新版 家庭医学大事典(株)小学館.* p1316-1317, 2008.

9. 大家晃子、井上義一. リンパ脈管筋腫症. In 工藤翔二、中田紘一郎、貫和敏博編. *呼吸器疾患の最新の治療2007-2009*. 南江堂, p. 318-321. 2007.
10. 井上義一. リンパ脈管筋腫症. *COPD Frontier*. 6: 74-79, 2007.
11. 久保恵嗣、井上義一. 本邦におけるLAMの治療、予後の現状と問題点. *日本胸部臨床*, 65(2): 150-155. 2006.
12. 林田美江、藤本圭作、久保恵嗣、瀬山邦明、井上義一. わが国におけるLAMの疫学. *日本胸部臨床*, 65(2): 113-119. 2006.
13. 井上義一、小堂直彦、是枝幸子、前田優華、坂谷光則. LAMにおけるLAM細胞の増殖と組織破壊のシグナル：マスト細胞の関与をみる. *分子呼吸器病* 9(5): 414-419, 2005.
14. 大家晃子、井上義一、田中勲、小塚健倫、審良正則、前田優華、深水玲子、新井徹、林清二、木村謙太郎、坂谷光則. 肺リンパ脈管筋腫症の嚢胞性病変の評価 三次元computed tomographyによる試み. *臨床放射線*. 50(1): 104-107, 2005.
15. 井上義一、大家晃子. リンパ脈管筋腫症、LAMの疫学、ラパマイシン治療臨床試験. *LAM Handbook 日本版* p2-9. 特定非営利活動法人 障害者団体定期刊行物協会, 2005.

新潟大学における MILES 試験

分担研究者 高田俊範、寺田正樹、中山秀章
新潟大学医歯学総合病院第二内科

研究要旨：2008年5月登録開始から2009年3月まで6症例が登録された。このうち一例は予測1秒量が71.1%で選択基準を満たさず、不適格となった。現在までにみられた有害事象を総括すると、重篤な有害事象はみられず、下痢、口内炎など消化器系の有害事象が半数を占め、2例は上気道炎あるいは呼吸困難で内服を一時中止した。しかし内服再開後に明らかな有害事象はみられない。

A. 研究目的

リンパ脈管筋腫症

(Lymphangiomyomatosis: LAM)は若年女性が罹患し進行性予後不良の難治性稀少疾患である(15年生存率68%)。現時点で有効な治療法は無い。本邦で約173例が報告されている。最近、米国で免疫抑制剤シロリムスのI/II相試験が行われ、呼吸機能が改善することが確認された。07年より国際共同臨床試験が始まるが、新潟大学と近畿中央胸部疾患センターはその施設に指定された。本研究では、本邦の患者へのシロリムスの有効性と安全性を検証し、QOLの向上を計る。

本試験は、治療薬として米国Food and Drug Administration (FDA)の承認を目的とする第Ⅲ相国際共同施設臨床試験である。日米加3カ国において120症例を治療登録する。

B. 研究方法

シロリムスの投与期間は12ヶ月で、投与後の観察期間は12ヶ月である(全試験期間は3年間)。本試験は米国シンシナティ大学に本部を置くRare Lung Disease Clinical Research Consortiumが実施する医師主導型試験であるが、本邦ではシロリムスが認可されていないため、新潟大学と近畿中央胸部疾患センターではそれぞれのIRBiに自主臨床試験として申請し、承認され

た。統一プロトコールはすでにNIH, FDA, 及びシンシナティ大学の治験審査委員会の承認を得ている。申請者らは統一プロトコールを我が国の新GCPに即したものに改訂した。我が国の割り当て目標症例数は、30例である。臨床試験は二重盲験法を用いて行われ、適格患者は登録後、Data and Technology Coordinating Center (DTCC)により匿名番号化され、さらに実薬群と偽薬群に無作為に割り付けられ、本部より薬が新潟大学あるいは近畿中央胸部疾患センターへ送られてくる。患者は当初2mgの薬剤を服用するが、定期的に採血され薬剤血中濃度を測定し、用量を調節する。治験コーディネーター(CRC)は電話で頻繁に患者と連絡をとり、試験責任医師に報告すると共に検査データと有害事象はweb上でDTCCに登録する。患者の血液は定期的に本部に発送する。1年目には3ヶ月毎、2年目には6ヶ月毎に肺機能をチェックし、12ヶ月後の一秒量の改善を主要評価項目とする。

(倫理面への配慮)

本研究はGCPに準拠して実施されている。
* 治験開始前に、プロトコールは、FDA, NIHの審査を受け改訂され、さらに新潟大学医歯学総合病院IRBの審査を受けた。

* 本研究においては、患者名は、匿名番号化し、検体及び情報全て番号をもって取り扱うようにする。番号と患者名の照合は、

主治医のみが知りうるようにする。

*本試験の開始にあたり、試験は全担当医師は被験者本人に対し、試験内容を十分に説明し、本試験への参加について文書により被験者本人の自由意志による同意を取得する。また、被験者の同意に影響を及ぼすような実施計画等の変更が行われるとき、重篤な有害事象が発生したときには、速やかに被験者に情報を提供し、試験等に参加するか否かについて被験者の意志を再度確認するとともに、事前に治審査委員会の承認を得て同意文書等の改訂を行い、被験者の再同意を得る。

C. 研究結果

(1) 登録症例

登録開始から2009年3月まで6症例が登録された。このうち一例は予測1秒量が71.1%で選択基準を満たさず、不適格となった。したがって実際に投薬が開始されたのは5症例である。臨床試験データの詳細については、試験終了まで発表を控えたい。

(2) 治療経過

症例1、2は登録後9ヶ月経過、症例3、4は6ヶ月経過、症例5は3週間経過した。経過の詳細については、試験終了後まで発表を控えたい。

(3) 有害事象

本試験は二重盲検試験であるので、薬剤に関連した有害事象のみを取り上げることができない。しかしながら、現在までにみられた有害事象を総括すると以下のようなもの(本部に了解を得て公表)。

- ・重篤な有害事象はみられていない
- ・下痢、口内炎など消化器系の有害事象が半数を占める
- ・二例は上気道炎あるいは呼吸困難で内服を一時中止した。しかし内服再開後に明ら

かな有害事象はみられない。

D. 考察

本疾患は、症例数は少ないながら、1)妊娠可能年齢という比較的若年の女性に発症し、2)現在まで有効な治療がなく、2)緩徐ではあるが徐々に呼吸不全が進行し致命的となるため、患者本人ならびに家族に大きな負担がかかる。そのため、本疾患に対する新規治療開発によせる患者・家族の期待は大変大きいと推察される。本施設は日本海側に位置するにもかかわらず、主に関東圏を中心とした患者ならびに家族から本研究に関する問い合わせを受け、ほとんどの症例が新幹線や高速道路を利用して来県、受診されている。不適格となった一例も、現主治医のもとで行われた予備試験で適格性に問題があると思われたが不適格になることを覚悟で受診され、当院で実施された本検査でやはり不適格となり投薬にはいたらなかった。こうした例からも、できるだけ早く本試験を遂行し本試験薬の有効性を確認できれば、本疾患に苦しむ患者・家族にとっては福音になるものと思われる。

実際に投薬が開始された5例の治療経過は表に示したとおりである。本試験は二重盲検試験であることから、有効性の評価に関しては試験の終了を待たなければならない。5例のうち症例3は、予測1秒量が70%以下で適格であるが、1秒率は70%以上で閉塞性障害は軽い。両側気胸の既往によりFVCが低下しているため、1秒率が高いにもかかわらず予測1秒量が低くなっているもので、効果判定の際にこのような症例を別にして解析することが必要かもしれない。

また現在までのところ重篤な有害事象はみられていない。しかしながら、臓器移植後シロリムス内服症例の約2%に心膜炎/心嚢液貯留がみられるとされており、

MILES 試験でも 1 例に心タンポナーデをきたすほどの重篤な心膜炎が報告されている。LAM では疾患の性質上右心不全を来しやすく、心膜炎が合併した場合は致死的となる可能性がある。したがって試験参加者並びに主治医にこうした情報を提供し、心膜炎がみられた場合は早急に対応するよう準備をする必要がある。

E. 結論

1) LAM に対するシロリムス試験に現在まで 6 名が登録し、うち 5 名が内服を開始した。2) 二重盲検試験であるため、現時点で有効性の評価はできない。3) 5 例中 2 例は有害事象のため一時内服を中止した。しかしながら現在まで重篤な有害事象はみられていない。

G. 研究発表

1. 論文発表

原著

*Shunji Tajima, Manabu Soda, Masashi Bando, Munehiro Enomoto, Hideaki Yamashita, Shoji Ohno, Toshinori Takada, Eiichi Suzuki, Fumitake Gejyo, Yukihiko Sugiyama: Preventive effects of edaravone, a free radical scavenger, on lipopolysaccharide-induced lung injury in mice. *Respirology* 13(5): 646-653, 2008

*Shunji Tajima, Masashi Bando, Yoshikazu Ishii, Tatsuya Hosono, Hideaki Yamasawa, Shoji Ohno, Toshinori Takada, Eiichi Suzuki, Fumitake Gejyo, Yukihiko Sugiyama: Effects of edaravone, a free-radical scavenger, on bleomycin-induced lung injury in mice. *European Respiratory Journal* 32(5): 1337-1343, 2008

*Fujimori F, Shimizu T, Takada T, Narita J, Suzuki E, Gejyo F. Differences in lymphocyte profile between BAL fluid and human lung tissue from patients with interstitial lung disease. *Br J Biomed Sci.* 2008;65(2):63-7.

*Yoshikazu Inoue, Bruce C Trapnell, Ryushi Tazawa, Toru Arai, Toshinori Takada, Nobuyuki Hizawa, Yasunori

Kasahara, Koichiro Tatsumi, Masaaki Hojo, Toshio Ichiwata, Naohiko Tanaka, Etsuro Yamaguchi, Ryosuke Eda, Kazunori Oishi, Yashiko Tsuchihashi, Chinatsu Kaneko, Toshihiro Nukiwa, Mitsunori Sakatani, Jeffery P Krischer, Koh Nakata: Characteristics of a large cohort of patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis in Japan. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine* 177(7): 752-762, 2008

2. 学会発表

*American Thoracic Society (ATS) International Conference 2008 (2008.5.16-5.21, Toronto)

Masachika Hayashi, Toshiyuki Koya, Takuro Sakagami, Toshinori Takada, Takashi Hasegawa, Y Sakai, Eiichi Suzuki, Fumitake Gejyo: Inhibitory effect of ONO-1301 (prostacyclin agonist with thromboxane synthase inhibitory) on eosinophilic inflammation in a murine model of asthma

*American Thoracic Society (ATS) International Conference 2008 (2008.5.16-5.21, Toronto)

Shunji Tajima, Yuichi Shimaoka, Fumio Fujimori, Cristiane Yamabayashi, Hiroshi Moriyama, Masaaki Terada, Toshinori Takada, Masashi Bando, Yukihiko Sugiyama, Eiichi Suzuki, Fumitake Gejyo: Preventive effect of bezafibrate, a peroxisome proliferator-activated receptor- α ligand, on bleomycin-induced lung fibrosis in mice

*American Thoracic Society (ATS) International Conference 2008 (2008.5.16-5.21, Toronto)

Yoshikazu Inoue, Bruce C Trapnell, Toru Arai, Ryushi Tazawa, Toshinori Takada, Toshihiro Nukiwa, Mitsunori Sakatani, Jefferey P Krischer, Koh Nakata: Characteristics of a large cohort of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis patients in Japan

*American Thoracic Society (ATS) International Conference 2008 (2008.5.16-5.21, Toronto)

Masachika Hayashi, A Yamagata, K Oofusa, Toshinori Takada, Tomoko Betsuyaku, M Nishimura, Koh Nakata: Proteomic analysis of bronchoalveolar

lavage fluid (BALF) from subjects with pulmonary emphysema

*American Thoracic Society (ATS) International Conference 2008 (2008.5.16-5.21, Toronto)
Yuichi Shimaoka, Shunji Tajima, Fumio Fujimori, Cristiane Yamabayashi, Hiroshi Moriyama, Masaki Terada, Toshinori Takada, Eiichi Suzuki, Masashi Bando, Yukihiko Sugiyama, Fumitake Gejyo: Preventive effector of IS-741, a novel cell adhesion molecule inhibitor, on bleomycin-induced lung injury in mice

*American Thoracic Society (ATS) International Conference 2008 (2008.5.16-5.21, Toronto)
Fumio Fujimori, Shunji Tajima, Yuichi Shimaoka, Cristiane Yamabayashi, Hiroshi Moriyama, Masaki Terada, Toshinori Takada, Eiichi Suzuki, Masashi Bando, Yukihiko Sugiyama, Fumitake Gejyo: Preventive effect of montelukast, a cysteinyl leukotriene 1 receptor antagonist, on lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice

*American Thoracic Society (ATS) International Conference 2008 (2008.5.16-5.21, Toronto)
Hiroshi Moriyama, Yuichi Shimaoka, Shunji Tajima, Masaki Terada, Toshinori Takada, Masayoshi Kobayashi, Kohichi Watanabe, Eiichi Suzuki, Fumitake Gejyo: Detection of minor elements analysis of occupational lung disease

第72回日本結核病学会 第61回日本呼吸器学会 第46回日本呼吸器内視鏡学会 第31回日本サルコイドーシス学会 第60回呼吸器合同北陸地方会 金沢 2008.5.24~5.25
手塚 貴文、林 正周、山岸 格史、大嶋 康義、大久保猛司、小山 建一、大橋 和政、太田 求磨、茂呂 寛、森山 寛史、田邊 嘉也、各務 博、寺田 正樹、高田 俊範、下条 文武、長谷川隆志、鈴木 栄

一：繰り返す胸膜炎で発見された家族性地中海熱の1例

*第72回日本結核病学会 第61回日本呼吸器学会 第46回日本呼吸器内視鏡学会 第31回日本サルコイドーシス学会 第60回呼吸器合同北陸地方会 金沢 2008.5.24~5.25
小林 大介、村上 修一、黒田 毅、伊藤 竜、田島 俊児、各務 博、寺田 正樹、高田 俊範、下条 文武、長谷川隆志、鈴木 栄一：網膜中心動脈閉塞を発症した Wegener 肉芽腫症の一例

*第72回日本結核病学会 第61回日本呼吸器学会 第46回日本呼吸器内視鏡学会 第31回日本サルコイドーシス学会 第60回呼吸器合同北陸地方会 金沢 2008.5.24~5.25
穂苅 諭、島岡 雄一、富士盛文夫、岡島 正明、栗山 英之、小屋 俊之、田中 純太、中山 秀章、各務 博、寺田 正樹、高田 俊範、下条 文武、田中 洋史、吉澤 弘久、土田 正則、高堂 裕平、長谷川隆志、鈴木 栄一：Stiff-person 症候群に合併した間質性肺炎の1

*第48回日本呼吸器学会学術講演会 神戸 2008.6.14 2008.6.15
大嶋 康義、中山 秀章、高田 俊範、鈴木 栄一、下条 文武：震災時における在宅呼吸療法への対応と問題点

*第48回日本呼吸器学会学術講演会 神戸 2008.6.13~2008.6.15
島岡 雄一、田島 俊児、富士盛文夫、森山 寛史、寺田 正樹、高田 俊範、鈴木 栄一、下条 文武：Bleomycin 肺線維症モデルにおける IS-741 の効果

第48回日本呼吸器学会学術講演会 神戸 2008.6.14 2008.6.15
田島 俊児、島岡 雄一、富士盛文夫、森山 寛史、寺田 正樹、高田 俊範、板東 政司、杉山幸比古、鈴木 栄一、下条 文武：Bleomycin 肺線維症モデルに対する Bezafibrate の効果について

シンシナティ大学/シンシナティ小児病院の臨床試験体制とマイルズトライアル

分担研究者：

田澤立之（新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センター）

要約：MILES 試験は、稀少肺疾患の治療を目的として、医師が主導して行う多施設国際共同臨床試験である。製薬会社の支援がない中でこの国際共同臨床試験の実際の運用について知見を得て、本試験の円滑な進行と今後の本邦での同様の研究の遂行に資するため、日本医師会治験促進センターの支援をいただき、2008年9月～12月に本試験のセンター施設であるシンシナティ小児病院医療センターに滞在して、実務会議に参加し、関係スタッフへの面接を行い、臨床試験の運用とその支援部門について調査した。本試験の運営はTranslational Research Trials Office (TRTO)のスタッフが行っている。この組織では、MBAをもつマネジャーが研究費や人的リソースの調整と管理を担当し、CRC・データモニター・法規スタッフの3人がチームを組んで密接に主任研究者と連絡を保って臨床試験を進めている。毎週の会議では、自施設の被験者の経過報告と各施設の準備状況や臨床試験実施状況が報告され問題点と対策が検討される。特に法規スタッフがプロトコルや書面を管理し、IRBへの連絡などを担当し被験者保護に関する規則を満たす。稀少肺疾患での研究に不可欠の患者支援団体は、シンシナティ市内に本部を置き、主任研究者とも密接に連絡し、募金活動および研究計画公募・審査を行って研究費補助を行い臨床研究を支援している。

はじめに

リンパ脈管筋腫症(LAM)のような稀少疾患は、その患者数が少ないため、疾患に関する知見が各施設での個別の経験(症例報告)をベースにしたものに限られ、病因や病勢のマーカー、予防・診断・治療法の研究が遅れがちであった。こうした状況を打開するため、米国NIHにより2003年に稀少疾患臨床研究ネットワーク(Rare Disease Clinical Research Network: RDCRN, <http://rarediseasesnetwork.epi.usf.edu/>)という枠組みが作られた。これは、各分野の稀少疾患について、1. 多施設共同研究(国際共同研究ならなお良い)で、2. 患者支援団体の協力を得て、3. 研究スタッフの教育プログラムを含む、という3条件を満たした研究計画を申請した研究グループに対してNIHが5年間単位で研究費

を補助し、各グループが共用できるデータ解析・教育センター(DTCC)を整備するもので、これまで10の研究グループ

(consortium)が形成されている。呼吸器疾患については、稀少肺疾患コンソーシアム(Rare Lung Disease Consortium, RLDC)が組織され、シンシナティ大学呼吸器内科フランク・マコーマック教授とシンシナティ小児病院肺生物学部門ブルース・トラップネル教授の2人を主任研究者として、運営されてきた。MILES試験はこの枠組みを基礎にして、主任研究者の両教授を中心に、図に示すような組織で運営されている。本試験が、米国外の施設も含む多施設臨床試験であり、製薬会社の関与しない臨床医の自主臨床試験であるにもかかわらず、スムーズに運営されている要因として、TRTOスタッフの支援があげられる。このような医師主導の臨床研究における被験者保護について、シンシナティ大学のIRBは複数

の委員会パネルを整備して詳しく申請課題を審査し、研究経過を追っている。また、RLDCのコアのひとつである患者支援団体のLAM財団も支援を行っている。本報告ではこれら3つの要素を通じて、当地の臨床試験体制を考える。

1. MILES TRIAL と TRTO (シンシナティ小児病院橋渡し研究臨床試験室)

シンシナティ小児病院には固有の病床を持つ臨床研究部があり、各種治験を担当して

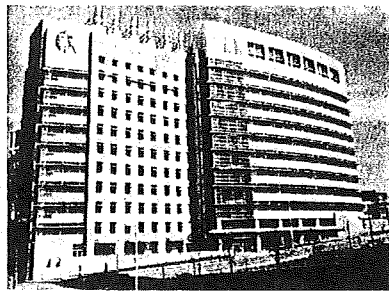


図2. シンシナティ小児病院研究棟:毎週火曜日のMILES会議はこの6階の会議室で開かれる。

いる。これとは別に、院内で先端的な臨床研究を実施する主任研究者を支援する部門としてTRTOが設けられている。TRTOは院内各科が利用できる部門で、萌芽的な臨床試験を行いたいと考える医師である主任研究者を、1. グラント申請、2. 研究遂行・データ収集、3. データ解析・発表、4. さらに規模の大きい臨床研究への展開、の多方面から支援する。近年、厳格になった被験者保護に関するFDA等の各種規則に遺漏なく沿うことは、診療に多忙な主任研究者には困難な場合も多い。こうした状況下で主任研究者に、MBA(経営管理学修士)取得者の管理運営支援とリサーチナース・データモニター・法規スタッフ等の専門業務支援を一括して、固定チームで提供するTRTOはMILES試験に不可欠の存在である。ここではその概要、TRTOの職員の本試験での業務、TRTOからみたMILES試験の問題点について触れる。

1-1. TRTOの概要

TRTOは、シンシナティ小児病院(CCH)の一部門で、橋渡し臨床研究をしたいと考えているが臨床研究の規制等に不慣れな主任研究者をFDAなどの規制に詳しい治験になれたスタッフが支援して、スムーズにTranslational Researchを進めるのが業務

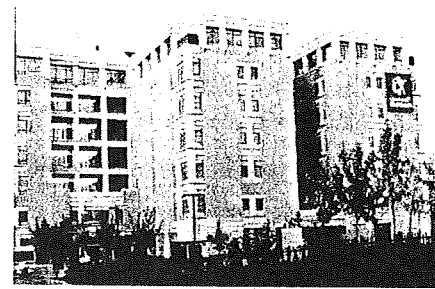


図1. シンシナティ小児病院診療棟

で、5年前より活動

を始めた。CCH内のどこの部門も利用できる。TRTOには10名程度の常勤職員のほか、契約職員や大学生のアルバイト等がいる。

1-2. TRTOの機能

TRTOでの臨床研究の進め方は次のとおりである。

第1段階(プロジェクト作成の支援:臨床研究のグラントあるいはプロジェクト提案書の作成を支援する。Project Managerが、臨床研究部や部門の予算・契約担当者と連絡をとり、協力してコスト計算や支払計画を作り、書類作成を援助する。グラントが得られれば、具体的なプロトコルを作成し、投入する資金、人的資源等を決めていく。プロトコル作成には被験者保護に関する規定に詳しく、英文法規策定に詳しいスタッフがあたる。

第2段階(臨床研究遂行・データ収集):以下の各スタッフがチームを組んで進める。

- ・regulatory coordinator: IRB, FDAなどへの提出書類の作成やファイルの整備

- ・nursing coordinator: 受診の設定、患者との連絡・相談

・ data coordinator : 書式やデータベースを作ってデータの収集

第 3 段階 (統計解析・プレゼンテーション) : 集計されたデータを, TRTO が給与の 20% を負担している統計担当教員が主任研究者と統計研究者との間の意思疎通を図りながら解析し, 主任研究者へのデモから論文投稿へと進める.

以上のような段階を踏みながら, まず 10-30 名くらいの被験者での小さな研究で anecdotal data を作り, 高次の臨床試験にもっていくのがワーキングスタイルである. MILES trial も, CASE study という小さい研究から発展したものである.

I-3. MILES trial に関与するスタッフ

全員学士号ないし看護師のレベル以上の職員である. 以下のスタッフが MILES 試験担当の固定チームとして業務にあたり, TRTO のスタッフによる実務者ミーティングで具体的な問題点を検討し, 主任・分担研究者を交えた毎週火曜日の定例会議や随時の連絡で, 主任研究者を補佐・支援する.

Sheri Uber: Project Manager として, 予算面などの他部門との折衝も含めて全体を統括する. 理学修士号をもち, 製薬会社勤務経験のある MBA 取得者である. 規則の要請・リソースの制限・研究者側の要望を調整し, 円滑・優美に主任研究者を支援する.

Leslie Korbee : Program Manager 兼 Regulatory (法規) Coordinator として MILES 試験の統括をし, 毎週火曜日の定例ミーティングの進行役となる. 被験者保護諸規則に沿って膨大な書面を参加各施設別に作成・収集・管理し, IRB や FDA 等への提出書面の準備をする. 各施設の試験開始手続の支援連絡も行う. 英語の文面の作成に詳しく, プロトコルの編集・改訂にも関与している.

Susan McMahan : Nursing Coordinator として, シンシナティ大学が担当している

19 名の患者全員について受診の設定予約と担当医との連絡, 被験者との電話連絡や相談, 問題解決にあたる. さらに MILES 試験に参加している他施設のコーディネータとも連絡をとって相談や支援を行い, 各施設での試験開始時には訪問指導も行っている. また全米各地で開かれる被験者リクルートのための患者説明イベントにも参加している. 19 年のキャリアをもつ元 NICU ナース.

Elva Turner : Data coordinator として DTCC のシステムに参加各施設から入力されたデータを週ごとにモニターし, 脱落データや不明点などを問い合わせ, 全施設の担当患者の予定受診日を把握管理して, データ収集にあたる. 各施設での試験開始時には訪問指導も行っている. FDA の規則にも詳しく, 書式の扱いもチェックしている.

I-4. MILES 定例ミーティング

毎週火曜日に開催され, 主任研究者, 呼吸器科医師 (おもに Assistant Prof. の Dr. Brent W. Kinder と Dr. Lisa Young) TRTO スタッフが参加して開かれる. ①各参加施設の状況, ②参加予定施設の IRB 審査やスタッフのトレーニングなどの準備状況, ③シンシナティ大学担当の全患者の現状の報告がされ, さらに種々の問題点が論議されている. 特に参加予定施設の準備状況とそこでこ入れ対策については, 毎回, 最初に細かくチェックされていた. 報告者の滞在中に話題となった事項は, プロトコルの改訂 (日本の参加施設での費用負担に関する文面, VEGF-D の診断基準への組み入れなど), 治験薬の期限切れの問題, 稀少疾患患者のオンラインコミュニティ, などである.

I-5. TRTO からみた MILES trial に関する問題点

a) 予算 : MILES trial の予算はやや複雑で, ①NIH の稀少肺疾患コンソーシアム (RLDC) の予算 (主任研究者トラップネル

教授, マコーマック教授), ②FDA の orphan drug の予算 (主任研究者マコーマック教授, モニタリングや各施設の試験開始時の訪問指導などに使用), ③ワイス社 (試験薬の提供), ④LAM 財団 (研究費, MILES 試験参加のための旅費の支援, 被験者リクルートのための患者説明会の開催等), などからの支援を受けている。

b) データの入力

・CCH の問題点: CCH では診療支援のソフトウェアとして数種類のソフトウェアが各診療単位で使われており, 直接臨床試験データをダウンロードできるソフトウェアは開発中のため, TRTO では紙媒体からの入力になっている。

・DTCC: MILES trial の所属する稀少疾患臨床研究ネットワーク (RDCRN) の DTCC をデータ収集・整理組織として使っている。DTCC のデータ収集用のソフトウェアは, FDA の規制 (監査可能で, 変更記録を追跡できて, 情報保護機能が必要である等) を満たしており, 料金も無料である。しかしながら, 有償の一般の外部データセンターと異なり, 柔軟性に乏しく, 主任研究者側の意向の実現に時間がかかり, 試験が開始されてからも DTCC 側の都合でデータ入力システムが複数回変更されるなどの問題がある。

c) 被験者リクルート

現在もっとも重要な問題で, ①参加予定施設の site activation の手続きをできるだけ支援して早めて, 参加施設を増やす, ②被験者リクルートのための行事に TRTO のスタッフも参加して, 直接患者と話す (医師より, Coordinator との相談のほうが効果的) などの対策をしている。さらに VEGF-D を基準にしたプロトコルの患者登録基準の改訂を進めてより広範囲の登録を可能にすることを計画中である。

II. シンシナティ大学 IRB

MILES trial では, TRTO スタッフが中心に

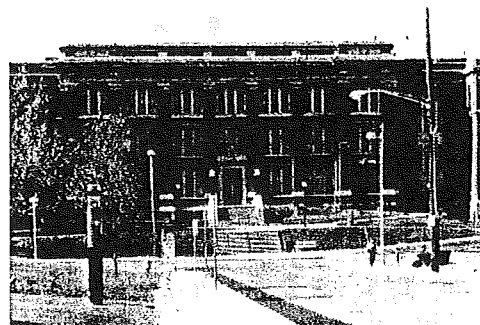


図3. シンシナティ大学医療系棟:水曜日の IRBはこの2階の会議室で開かれる。

なって, 所管のシンシナティ大学の IRB と, 密接な連絡をしており, プロトコルの変更などの報告を随時行っている。MILES 試験のような臨床医による自主臨床試験においては, IRB は参加者保護に関して, 大きな位置を占める。ここでは, IRB 委員長への面接と IRB 審議参加で得た所見から, シンシナティ大学 IRB の現状を記述する。

II-1. 概況

シンシナティ大学には, 現在 Medical IRB が2つ, Social/Behavioral IRB が1つある。2つの Medical IRB で方針が違わないよう, Linke 委員長が二つの Medical IRB の委員長を兼ねている。双方の Medical IRB が交代で毎週水曜日開催され, 規模としては中程度の大学 IRB である。1回に数件 (6件まで) を扱い, 年間で 60-80 例程度が承認される。このほか迅速審査としてメンバーへの持ち回り審査で, 結果のみ会議で報告される例が 80 例くらいある。本 IRB はシンシナティ大学内での参加者保護を担当しているので, MILES のような国際多施設臨床研究における他施設の状況について関与する立場にはない。

II-2. IRB の対象研究と独立 IRB

シンシナティ大学の IRB は研究者主導の臨床研究と製薬会社が主体の治験の両方を扱うが, 製薬会社の治験は多施設になることが多いので, ワシントン州の Western IRB

(1960年代に設立され独立に活動しているIRB)に審査申請されることが多い。こうした独立IRBには専門家が多く、審査が早いので、研究者からも好まれる。シンシナティ大学IRBも、Western IRBと業務提携の契約を結んでいる。

II-3. 申請と費用

受付は随時で初回の申請は紙媒体で行っている。コンピュータ登録は現在、途中経過の報告などに限られている。承認申請の際の費用は、1件当たり2000ドルである。NIH予算による研究は無料である(オーバーヘッドで大学に費用が入っていて、IRBの経費も出ているという理由による)。またLAM財団のような、非営利団体のサポートによる研究については無料にするなど、ケースバイケースで処理されている。

II-4. IRBの審査の実際

Linke委員長の承諾を得て2008年10月23日月実際のIRBの審議にobserver出席した。以下にその記録を掲げる。

時間：11時45分～13時20分

会場：副学長室隣の会議室。中央の細長いテーブルの委員の席に人数分の17台のラップトップPCがおかれ、本日の会議の資料689ページが、PDFファイルで入っており、窓側の机にIRB事務スタッフが座る。サンドイッチの昼食をとりながら審査が進められる。

進行：

- a) 前回の議事録の確認。
- b) プロトコルの逸脱・関係当局からの通達・他の施設で承認された審査免除のプロトコルの報告、および経過報告・プロトコルの変更の迅速審査の報告。
- d) プロトコルの変更の全体審議：同意文書の変更、PIの変更等
- e) プロトコルの経過報告の全体審議：腹膜灌流中の血流変化の研究や心筋梗塞部位へのGCSFの心筋内注射など5例

f) 12時25分より新プロトコルの全体審査：今回は血小板採血装置ソフトと添加剤に関する試験、躁うつ病治療薬の副作用の肥満に対する試験、軽度COPDでの酸素投与の試験の3件。事前審査担当委員が、数分間説明し、意見を述べ、委員会全体での論議が進められた。

II-5. 日本の現状との比較

報告者が、2004年～2008年東北大学病院IRB委員を務めたおりの経験と比較すると、委員構成・議事進行・手順などはおおむね同様であるが、大きな違い以下の点である。

- ①複数のIRB委員会をもち、独立IRBとも提携して申請を振り分け、審査のスピードを上げている。
- ②10名を越える固有の事務スタッフをもち、積極的に申請受付・事務支援を行い、ペーパーレスの審査を実現している。
- ③製薬会社からの定型的な多施設治験の審査は少なく、NIHがスポンサーの研究や自主臨床研究の審査が多く、研究者主導の試験についての被験者保護を重視している。

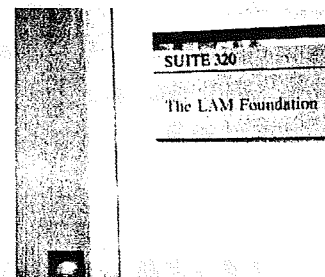


図4. LAM財団本部オフィス

III. LAMの患者支援団体の実際

リンパ脈管筋腫症(LAM)の患者支援団体としては、次の2団体が知られている。

・LAM Treatment Alliance：自身がLAM患者であるハーバード大学医学部の社会医学部門の研究者が設立し、同学および関連施設が加盟している。ノバルティス社のエベロリムスの臨床試験を計画中とのことである。

・LAM 財団：娘が LAM と診断された際に、希少疾患であるため通常の疾患なら期待できる疾患情報が得られなかった経験から、類症患者の支援や治療法等に関する知識の普及を目的として、その母親がこの財団を設立した。本部がシンシナティ市にあり、MILES 試験との関係が深く、患者リクルートにも協力している。マコーマック教授の紹介で、本部オフィスを訪ねる機会を得た。以下に LAM 財団の活動について記述する。現在のスタッフは、CEO（弁護士）、データベース担当、患者リエゾン担当、IT 担当、渉外担当など 8 人ほどおり、同市北東部の 5 階建のオフィスの 3 階のスイートに事務所がある。

Ⅲ-1. 患者勧誘・広報活動

・保険会社向け：LAM 患者の 90%は健康保険に入っており、重要な手段である。

・メディア向け：メディアに出てもよいという篤志の患者に、ある程度メディア対策のトレーニングを受けていただいて、CNN 等のメディアの取材に応じてもらう。

・呼吸器科医師向け：ATS（アメリカ胸部疾患学会）での広報活動も重要である。

財団に連絡してきた患者には、以下の手順でデータベース担当のスタッフが対応する。
①まずお礼の意味も含めてメール・電話でコンタクト。

②2 週間後に、くわしいパンフレット等のパッケージを送る

③さらに 2 週間後に詳しい質問表（詳しい病歴—発症、受診歴、治療歴、CT、腹部症状など—、連絡先、個人情報などをどの程度まで公開してよいか、あるいは財団に協力できるかなどのアンケート）

こうしたやりとりを通じて、LAM の情報を提供し、もよりの専門医や LAM リエゾン等の連絡先を伝え、相談に応じていく。これまで 800 人程度の患者が登録されている。

Ⅲ-2. 印刷物

上記の活動に用いる印刷物としては以下のようなものがある。

・LAM についての包括的なマニュアルを作成・配布している（日本語版も NHO 近畿中央胸部疾患センター井上義一部長、順天堂大学医学部呼吸器内科瀬山邦明准教授の監修で出版されている）。

・Patients' story：多くの患者さんからの寄稿をを写真付きでまとめてある。

・カード：亡くなった患者さんの写真とメッセージを使わせていただいて作成。

Ⅲ-3. 組織化

a) LAM リエゾン：篤志の患者メンバーが、全国に患者会活動の拠点を作り、LAM リエゾンとして活動している。近隣地域の患者の交流や相談などを担当し、小集会を開いて募金活動を行っている。LAM 財団はこうした活動をどのように進めるかのトレーニングを行い、集会などに使う資材を提供して、近隣の患者勧誘にも協力してもらう。

b) LAM クリニック：全米に LAM 専門医のいる施設で 20 箇所程度ある。呼吸器内科医、腎臓内科医、放射線科医、ソーシャルワーカー等複数科のスタッフが参加している。

Ⅲ-4. 患者データベース

財団登録時の質問表に記入された情報をもとに構築され、発症時からの受診歴、治療歴（手術等も含めて）などの詳細な病歴、連絡先、電話番号等や、これまでの募金額等、個人情報などをどこまで公開してよいかなどの同意事項などの情報が入力されている。患者サービス・臨床研究・勧誘・募金活動の多方面で、活用されている。

Ⅲ-5. 募金

a) 出資者：設立以来、15 億円ほどの寄付を集めているが、その 90%は患者とその家族・知人からのものである。シンシナティ市にある P & G や Kroger などの企業からも、女性従業員に対する配慮の一環としてサポートを得ている。また、グラント申

請も行っている。LAM に関して、州政府などの援助事業はない現状である。

b) 募金活動：5 万ドル以上の大口募金の対応をするスタッフと、各地にいる患者リエゾンによる募金活動を支援するスタッフがいる。全米各地の患者リエゾンに対して、小さな集まりを開いたりする際に、人の集め方のノウハウや、チラシ、バナー、風船などの資材の提供、メディアへの広告、地域への勧誘 email 送付などの支援する。

c) 募金の使途：募金に際しては、「LAM の研究のため」という目的が一番効果的である。実際に集めた資金の 65% が研究に使われ、17% が教育・広報活動に、17% が管理業務に使われている。研究費については、LAM 財団独自の、グラントプログラムがあり、ホームページ上で紹介されている。また、アメリカ胸部疾患学会（ATS）、LAM Treatment Alliance と合同で、ATS Research Program Grant に出資している。

Ⅲ-6. ATS Research Program Grant

本グラントは、アメリカ胸部疾患学会（ATS）が各疾患の患者団体との共同出資で、1 件年間 5 万ドル程度 2 年間の研究費を若手研究者に出すもので、年長の研究指導者や有力研究者との共同研究を条件に、14 領域 27 件程度の支援を行う。このグラントは、患者団体の関与が大きく、特に LAM 関連では、LAM 財団、LAM Treatment Alliance の 2 団体の寄与で 2 領域 4 件と、他領域と比較して、大きなサポートがなされている。このグラントの審査の委員会に出席するトラップネル教授、マコーマック教授のご厚意でオブザーバー出席の機会を得た。90 件を超える応募があり、20 名余の第一線の研究者が reviewer として 2 日間にわたり審査し、1 件につき 3 人の担当 reviewer が①学術的な内容、②アイデアと方法、③申請者本人の履歴、業績、④指導者および共同研究者について評価を行い、

スコアを付けていく形で審査が進められた。審査は、グラント審査用のホームページとソフトウェアとを利用してほぼペーパーレスで効率よく進められていた。

まとめ

I. TRTO と MILES 試験

MILES trial の運営の鍵となっている TRTO の業務は、本邦の先端医学振興財団の臨床研究情報センターの業務と似通っているが、施設内の部門として、固定スタッフによるチームが密接に主任研究者と連絡をたもちながら臨床研究を進めている点が特徴である。小規模な単独施設研究から始めて、多施設研究へというワーキングモデルのもと、担当チームが自施設での臨床試験運営のみならず、参加各施設への支援、被験者リクルートイベントの開催等の活動を行っている。TRTO の業務開始とともに MILES が動きだし、そのリソースを十分に活用でき、MILES 試験にとっては幸運であった。逆に MILES 試験は TRTO にとっても収入面でも大きな寄与をしており、プロジェクトなしには存続が危うい TRTO にとっても重要なクライアントであるといえる。

II. IRB と MILES 試験

シンシナティ大学 IRB は、製薬会社の定型的な大規模な治験については、独立 IRB に委託し、MILES 試験のような自主臨床研究（いわゆる治験における「依頼者」と「実施者」が不明確で、被験者保護が不十分になる可能性がある）に重点をおいて審査し、研究経過を追う体制をとっている。米国では、1968 年設立の Western IRB 以来、10 以上の独立 IRB が設立されている。系統だった効率的な審査が可能になり、多施設共同研究の審査で利点は多い。本邦でも、臨床研究の数が増加と規制の整備に伴い、独

立 IRB の必要性が高まると考えられる。これは、より萌芽的な臨床研究を進める場となる大学関連施設についても必要なことである。

Ⅲ. LAM 財団と MILES 試験

LAM 財団は、MILES 試験に積極的に協力し、被験者リクルートイベントや被験者の旅費の援助などの事業を行っている。また定期的に LAM 研究者と患者の会合 (Lamposium) を開催している。さらに実際に募金を研究費の補助に投入する際に、できるだけ効果があがる使用になるよう、研究者や学会の協力を得ている。独自の研究グラントの公募・審査では、各地の LAM 研究者との協力別紙 4

体制をとり、ATS との共同プログラムでも ATS の委員が学術面から適正な申請を選ぶことで、募金の効率よい使用を担保している。この共同プログラムについては、ATS は資金面での支援を得られ、患者団体もその出資先について国内外の多くの研究者からの応募と第 1 線の研究者による評価を得られ、双方にメリットがあるプログラムである。今後、本邦で、患者支援団体による募金活動が広がった際に、このような体制は、疾患診療の進歩の点で研究費の有効な使用を学術的に保証するモデルになりうると思われる。

リンパ脈管筋腫症に関する研究等

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¹、内科²、呼吸器科³、
看護部⁴、放射線科⁵、病理⁶

井上義一¹、広瀬雅樹¹、松室昭子¹、佐々木由美子²、新井徹^{1,2}、杉本親寿²、
橋和延³、岩城洋子¹、中川美紀子¹、上田来未子⁴、
審良正則^{1,5}、北市正則^{1,6}、坂谷光則²

リンパ脈管筋腫症 (LAM) における血清バイオマーカーの開発: Vascular endothelial growth factor (VEGF)-D を中心に

はじめに

我々はこれまで LAM の血清バイオマーカーの開発を進めている。今回、これまでの解析に症例数を増加し、VEGF-D の診断に対する有用性を中心に報告をする。

対象と方法

LAM 患者 60 名 (孤発性 LAM 50 名、結節性硬化症 LAM 10 名)。疾患コントロール 63 名、健常コントロール 51 名。疾患コントロールとして Lymphangiomatosis (LYMF; 1 名), Sjögren's syndrome (SjS) (5 名), Lymphoproliferative disorders (LPD; 13 名), Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF; 10 名), Chronic obstructive pulmonary disease (16 名), Pulmonary Langerhans cell histiocytosis (LCH; 8 名), Lung cancer+interstitial pneumonia (LC+IP 10 名)。

血清中 VEGF-D を中心に各種血清マーカーを測定し、臨床データとの相関を LAM の診断に関する特異性、感度を検討した。

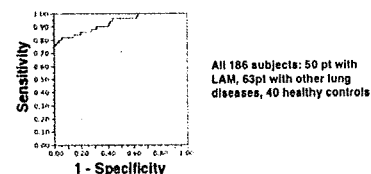
結果

血清 VEGF-D 濃度は LAM で比較的特異的に高値を示した (図 1)。

血清 VEGF-D 濃度は年齢、喫煙歴と相関

はなく、結節性硬化症 LAM では孤発性 LAM に比べて高値を示した ($p < 0.05$)。また乳糜胸水合併例では高値を示した ($p < 0.05$)。気胸歴の有無、血管筋脂肪腫合併有無では有意差は無かった。ホルモン治療例では有意差を認めなかったが、ラパマイシン使用例では投与中低下した。LAM 患者 (50 名) の中では血清 VEGF-D 濃度は肺機能の中で %DLco、5DLco/VA と優位相関を認めた (各々 $Rho = -0.33$, $p = 0.04$, $Rho = -0.35$, $p = 0.03$)。また血清 VEGF-D は CRP, LDH, surfactant protein (SP)-D とも有意な相関を認めた (各々 $Rho = 0.31$, $p = 0.04$, $RHu = 0.40$, $p = 0.006$, $Rho = 0.46$, $p = 0.005$)。ROC カーブの解析では VEGF-D ≥ 800 pg/ml で感度 0.68、特異度 1.00 であった (図 2)。

考察



VEGFD(pg/ml)	500	600	700	800	900	1000
Sensitivity	0.84	0.82	0.78	0.68	0.62	0.56
Specificity	0.84	0.92	0.98	1.00	1.00	1.00

図 2 全対象での LAM 診断のための ROC カーブと各カットオフ値での得度と感度。

血清 VEGF-D の測定は画像診断等と組み合わせることにより LAM の診断に有用である。とくに VEGF-D ≥ 800 pg/ml では感度 0.68、特異度 1.00 であった。

【肺リンパ脈管筋腫症患者の社会福祉資源活用実態調査報告】

はじめに

2008-2009年当時の LAM 患者は特定疾患としての医療費の補助がなく経済的負担を感じている事が多いようである。LAM 患者の社会福祉資源（身体障害者制度、傷病手当、障害年金、高額療養費制度、地方自治体単独事業など）の活用実態についてアンケート調査を実施した。本研究は国立病院機構近畿中央胸部疾患センター看護部の看護研究として実施されたものである（担当上田）。

対象と方法

研究への同意を得られた近畿中央胸部疾患センターで診療中の LAM 患者 27 名。

結果

生活環境は多くの患者は家族と同居していたが 3 名は一人暮らしであった。家

参考文献

Young L, Inoue Y, McCormack F. *N Engl J Med* 358:199, 2008

しか社会資源を利用していなかった。

内訳は図 3 の通りである。

アンケートでは患者からの社会福祉資源に関する要望を記載していただいた。以下の記載があった（一部改変）。

- (1) 病院で高額療養費や福祉についてソーシャルワーカー等からの説明があれば良い。
- (2) 病院でも利用できる福祉サービスの説明があれば良い。
- (3) 医療費の公費負担を希望。お金がないので検査も遠慮せざるを得ないため困っている。酸素も使用したいがお金がない。
- (4) 現在多少の息苦しさを感ずるが、日常生活には支障ない。しかし今後、進行し社会福祉サービスの利用が必要になると思われる。このようなサービスの情報を提供していただければありがたいと思う。
- (5) 患者のための情報をひとまとめにして、変化する（福祉）制度を分かりやすく説明してくれる人がいてくれたらと思った。
- (6) 現在は何も社会的サービスを受けていないが、今後病気が進行し、年金生活になれば、経済的な不安が生じ

社会資源活用状況

27名中9名の方が社会資源を活用していた。(複数回答)

	活用している人数	活用している人	活用できることを何から知ったか
身体障害者制度	1	介護給付	2名 医師・その他
	2	日常生活用具	3名 医師(2)・友人
医療費に関する事	3	割引制度	10名 社会保険事務所(3)医師(2)友人(1)その他(4)
	4	傷病手当	4名 インターネット(2)医師(1)その他(1)
その他	5	障害年金	7名 医師(2)友人(1)インターネット(1)広報誌(1)その他(2)
	6	高額療養費制度	6名 看護師(2)インターネット(1)マスコミ(1)その他(2)
その他	7	地方自治体単独事業など	7名 医師(2)友人(1)患者会(1)広報誌(1)その他(2)

図 3 LAM 患者 27 名の社会福祉資源利用状況（近畿中央胸部疾患センター）

庭内のキーパーソンは夫、両親、子供が殆どであった。社会資源は 27 名中 9 名



てくる可能性があります。難病指定になり補助が受ける事が出来れば助かるであろう。

(7) 月の診療と薬代がけっこうかかるが、高額医療にはならず、もどかしい。

(8) タクシーに乗るほどではない近くに
出かけるとき、電動バイクのような

ものが借りる事が出来れば良い。

(9) 母と二人暮らし（母 70 歳）で、母は病気があり、いつ入院するかわからない状態。その時に私が一人では生活できないため、社会福祉でお世話になりたい。