

リンパ脈管筋腫症の診断後に妊娠・出産を経験した症例の検討

順天堂大学医学部呼吸器内科¹、昭和大学藤が丘病院呼吸器内科²
後藤直人¹、○瀬山邦明¹、吉本啓助²、菊池敏樹²、國分二三男²、
郡司陽子¹、久能木真喜子¹、佐藤輝彦¹、高橋和久¹

はじめに

リンパ脈管平滑筋腫症(LAM)は生殖年齢の女性に発症する希な疾患で、肺や体軸リンパ節系にLAM細胞が増殖して呼吸不全やリンパ管系機能障害による症状を呈する¹。ほぼ女性に限って発症する疾患であり、LAM細胞はエストロゲンレセプターやプロゲステロンレセプターを発現しているため、その増殖には女性ホルモンが関与すると考えられている²。そのため、エストロゲン濃度が高値で推移する妊娠や外因性のエストロゲン投与により症状の増悪や病状の進行が見られる例が報告されている³⁻⁶。従って、妊娠・出産はLAM患者においては避けるように指導されることが一般的である。しかし、多くの症例はLAMと確定診断される前に平均2回前後の妊娠・出産を経験している場合が40%近く存在する^{7,8}。一般に、60-70%の女性は妊娠初期から中期にかけて呼吸困難を自覚するが、出産間近かになるにつれて改善するとされている。そのため、胎児の成長に伴う呼吸メカニクスの要因よりもホルモン環境の変化による分時換気量の増加が要因と考えられている。このような妊娠による生理的変化や症状は、LAM症例の過去の妊娠・出産中の問題点をレトロスペクティブに検討する際に、潜行的に存在したLAMが妊娠により増悪したためか、あるいは妊娠そのものによる生理的変化であるのか、判断することを困難にしている。妊娠前後に肺機能指標や胸部CT画像の変化を客観的に検討した報告もない^{2,4,6,9-11}。また、妊娠はLAMの進行や病状に拘わらず常にLAMの増悪のリスクになりうるのか、明らかではない。

今回我々は、LAMと診断された後に妊娠・出産を試みた8症例の合計9回の妊娠出産に際し、前後での肺機能と胸部CTの推移、妊娠中や出産後に渡ってのLAM関連病態や症状の出現について検討した。

対象と方法

当院及び他院で2001~2009年の間にLAMと診断された後に妊娠・出産を試みた8例を後ろ向きに検討した。妊娠前肺機能検査では、1例は妊娠12ヶ月前のデータであるが、それ以外の症例では妊娠前4ヶ月以内のデータであった。5例では出産後あるいは妊娠断念後の肺機能が検討できた。5例では妊娠前後で胸部CTを撮影し、視覚的に嚢胞性変化を評価した。嚢胞性変化は、肺野に占める嚢胞の割合が25%未満(グレード1, G1)、25%以上50%未満(G2)、50%以上75%未満(G3)、75%以上(G4)と分類した。

結果

1. 対象症例の臨床的特徴

8例の臨床像を表1にまとめた。LAM診断時の年齢は 29.8 ± 5.2 歳(平均±標準偏差)、出産時年齢は 33.1 ± 4.5 歳であった。全例がsporadic LAMであり、病理学的にLAMと診断されている(VATS肺生検7例、TBLB1例)。LAMの初発症状(重複あり)は気胸4例、胸部異常陰影2例、息切れ2例、喘鳴1例、腎血管筋脂肪腫(AML)による血尿1例、であった。

表 1. LAM の診断確定後に妊娠・出産を経た 8 例(9 出産)の臨床像のまとめ

	JLR43	JLR61	JLR97	JLR191	JLR139(1)	JLR139(2)	JLR225	JLR20	JLR192
LAM の初発症状	息切れ 胸部異常陰影	左気胸	胸部異常陰影	息切れ、喘鳴	右気胸	右気胸	右気胸	血尿・右腎 AML	右気胸
LAM 診断時の年齢	40	26	27	34	28	28	28	23	34
出産時年齢	41	29	29	37	30	33	28	35	36
妊娠までの気胸経過	なし	左 3、右 3	なし ¹⁾	なし ¹⁾	左 1、右 3	左 2、右 3+疑い 2	左 1、右 2	左 6、右 2	左 1、右 3
喫煙歴(箱・年)	22	4	なし	なし	なし	なし	8	なし	なし
LAM の診断	肺生検 VATS	肺生検 VATS	TBLB	肺生検 VATS	肺生検 VATS	肺生検 VATS	肺生検 VATS	肺生検 VATS	肺生検 VATS
LAM 診断時の妊娠・出産状況	なし	なし	なし	なし	なし	なし	妊娠 2 回・出産 0 回	なし	なし
LAM 病型	sporadic LAM	sporadic LAM	sporadic LAM	sporadic LAM	sporadic LAM	sporadic LAM	sporadic LAM	sporadic LAM	sporadic LAM
CT での肺嚢胞(妊娠前) *	G2	G1	G1、リンパ浮腫	G3	G1	G1	G1	G2	G1
腎 AML	なし	なし	なし	不明	なし	なし	なし	右腎摘出後	左 AML 径 11cm
その他の AML	肝臓	なし	なし	不明	なし	なし	なし	肝臓	なし
lymphangioleiomyoma	後腹膜・骨盤腔	なし	後腹膜・骨盤腔	不明	なし	後腹膜腔	後腹膜腔	なし	なし
その他の併存症	肥満	なし	多嚢胞性卵巣	喘息	なし	なし	なし	なし	子宮筋腫 左卵巢のう腫
分娩方法	帝王切開	経産・自然分娩	妊娠不成立	帝王切開	経産・自然分娩	経産・自然分娩	経産・自然分娩	経産・帝王子分娩	経産・自然分娩
妊娠中の LAM 関連の自覚症状	息切れの増強	なし	息切れ増強	不明	なし	なし	なし	不明	なし
妊娠中の問題点	低酸素血症、双胎	右気胸 (妊娠 9 週、安静)	低酸素血症の増悪	不明	右気胸(妊娠 6 週、安静) 右気胸(妊娠 11 週、入院・ ドレナージ)	右気胸(妊娠 6 週、安静) 左気胸(妊娠 11 週、入院・ ドレナージ)	右気胸(妊娠 8 週、安静)	右気胸(妊娠 7 ヶ月、 外来ドレナージ キット) S	右気胸(妊娠 7 ヶ月、 外来ドレナージ キット) S
出産時の問題点	双胎、先進児足位、 臍帯下垂、帝王切開	なし	妊娠不成立	不明	なし	なし	なし	なし	なし
出産後の問題点(1 年以内)	なし	右気胸 (産後 2 ヶ月、安静)	妊娠不成立	不明	左気胸 (産後 11 ヶ月、安静)	NA	NA	NA	NA

* 肺嚢胞の程度を CT で視覚的に評価: G1、肺野全体の 25%未満; G2、25%以上、50%未満; G3、50%以上、75%未満; G4、75%以上

¹⁾ TBLB による右気胸 1 回

S 妊娠 3 ヶ月に左卵巢のう腫破裂(径 10cm)により腹膜炎、開腹手術

気胸発症の4例とAML発症の1例は、LAM診断時を含めて妊娠までに平均5±2回の気胸を反復していた。妊娠前の胸部CTでは、嚢胞の程度はG1が4例、G1+肺のリンパ浮腫が1例、G2が2例で、G3が1例であった。腎AMLは2例、肝AMLは2例、後腹膜腔・骨盤腔lymphangioliomyomaは3例で、それぞれ認めた。併存病態としては、肥満(BMI27.6)1例、多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)1例、卵巣のう腫・子宮筋腫1例であった。

妊娠前の肺機能検査(表2)では、換気機能は正常5例、中等度気流閉塞1例、高度気流閉塞1例、軽度拘束性換気障害1例、であった。拡散障害(80%未満)は6例で認め、50%未満の高度換気障害を3例で認めた。

2. 妊娠中・出産後の経過、肺機能の推移

7例8回の妊娠は出産した。帝王切開2例、経膣・自然分娩は5例6回であった。帝王切開は、1例は2絨毛膜双胎、先進児足位、臍帯下垂のためであった。PCOSを合併していた症例JLR97は妊娠を目指した不妊治療中に息切れが増強、低酸素血症の進行、肺機能の低下を認め、不妊治療7ヶ月目で妊娠を断念し、GnRH療法を開始した。肥満のある症例JLR43は息切れの増強、準呼吸不全の低酸素血症が出現し在

宅酸素療法を導入して妊娠を継続した。

4例5回の妊娠に際し、妊娠中に気胸を計5回、気胸を疑わせる症状を2回認め、1例1回の気胸は入院・胸腔ドレーン管理を要した。2例は出産後に気胸を合併したが安静のみで軽快する程度であった。妊娠中・出産後に気胸を合併した者は全例妊娠前に気胸を合併していた症例に限られていた。

出産後あるいは妊娠断念後の肺機能が検討できた5例のベースライン(妊娠前)から%FVC、FEV1% pred、%RV、%DLco/VAの推移を図1に示す。妊娠を断念したJLR97、出産後に在宅酸素療法導入となったJLR191では各指標の悪化が見られた。症例JLR61では%FVC、FEV1% predは減少せず、%RV、%DLco/VAが減少した。胸部CTでは、妊娠前にG3の嚢胞化を認めた症例JLR191では嚢胞化の顕著な増悪を産後11ヶ月の時点で認めた。軽度の拘束性換気障害があり、気腫化は軽度であるが肺にリンパ浮腫像を認めPCOSを合併していた症例JLR97ではリンパ浮腫像と気腫化の増悪を認めた。他の6症例では嚢胞性変化に明らかな増悪を認めなかった。

乳び胸水や腹水は1例も認めなかった。

表2. LAM 8 症例の妊娠直前の肺機能

	JLR43	JLR61	JLR97	JLR191	JLR139(1)*	JLR139(2)	JLR225	JLR20	JLR192
FVC% pred	95.4	90.6	78.4	NA	99.1	107.3	112.8	89.2	99.9
FEV1% pred	89.9	97.1	77.6	NA	97.9	100.7	118.6	69.8	91.8
FEV1/FVC	79.3	90.6	83.5	33.7	83.3	78.5	89	65.1	75.8
RV/TLC	ND	31.9	30.9	NA	38	35.1	30.8	35	36
RV% pred	ND	130	107.7	NA	179.6	177.4	165	148.9	172.9
DLco/VA% pred	ND	66.6	48.6	31.5	55.1	68.1	82.6	43.6	81.9

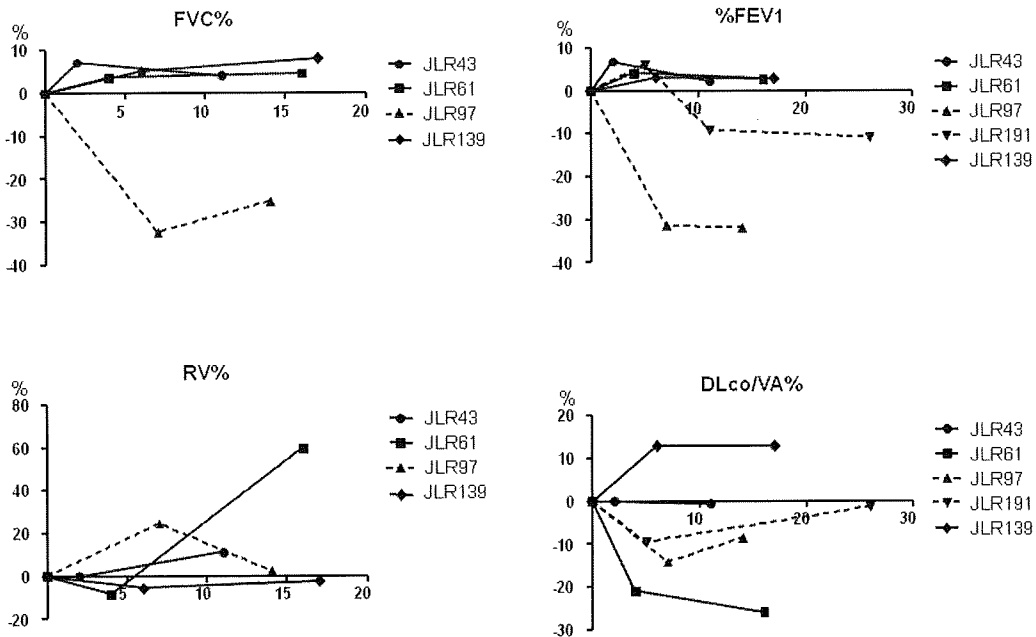
*は妊娠12ヶ月前のデータ。それ以外の症例は少なくとも妊娠前4ヶ月以内のデータ

ND; 未測定

NA; 入手できず

図1. 妊娠前から出産後の肺機能の推移

妊娠前の肺機能をベースラインとし、出産後の肺機能計測の増減をプロットした。
横軸は出産後の月数を示す



考察

LAM は生殖年齢にある女性に好発し、これまで幾つかの報告では妊娠中に気胸^{4, 6, 11, 12}や乳び胸^{9, 12}の合併、呼吸困難の増強⁴など病状の悪化や進行を来たす事が報告^{12, 13}されている。Johnsonらは、LAMにおいて妊娠例と非妊娠例と比べると、妊娠例の方が呼吸困難の進展が早い傾向がある事を報告している¹⁴。Urbanらによる69例のLAM患者を対象とした報告では、妊娠歴のあったのは75%で、その内で妊娠中にLAMに伴う呼吸器症状の発現がみられたのは20%であった¹³。更に、その内の2例では妊娠中に著明な増悪を来たした。Johnsonらの50例のLAM患者を対象とした報告では、28例が妊娠し、その内の27例が出産に至った¹²。妊娠に際してLAMの初発症状を認めたのは7例であったが、3例はLAMの診断がなされた後の妊娠症例であった。4例では妊娠中や産後に気胸や乳び胸などを認めた。更に、この報告の中で妊娠中と非妊娠中の両時期における気胸・乳び胸等の合併症の発生頻度が比較検討され、妊娠中に合併症が高頻度で認められる事が述べられ

ている。しかし、UrbanやJohnsonらの報告では妊娠前後の呼吸機能やCTでの嚢胞性変化への影響は検討されていない。一方、幾つかの症例報告^{15, 16}では、複数回の妊娠を経ても著名な増悪を来たさず、長期にわたり生存した症例が報告されている。すなわち、LAM臨床症状や進行スピード、肺外病変合併の有無などが症例毎に多様であることが広く認識されてきたが、妊娠・出産に伴うLAM関連合併症の出現や基礎病態の増悪も、同様に症例毎に多様であることが期待される。

自験例8例の9回の妊娠・出産（あるいは妊娠をめざした不妊治療）のまとめでは、8回の出産のうち6回は自然分娩であり、帝王切開は産科的適応によるものであった。4例5回の妊娠に際し、妊娠中に気胸を計7回（疑い2回も含め）+出産後に2回認めたが、8/9回は外来管理が可能な軽症のものであった。また、全例、妊娠前に気胸を反復していた症例であった。肺機能、胸部CTについても妊娠前に肺機能が良好でCT上嚢胞性変化が軽い症例では、明らかな病勢の進行は認めなかった。

少数例の検討であるが、妊娠・出産前後の肺機能やCT所見を比較検討した結果では、LAMの進行度や病状に拘わらず常に妊娠・出産がLAM増悪のリスクになりうるわけではないようである。その違いは、妊娠志向時点での肺機能障害や、CTでの嚢胞性変化の重症度が影響している可能性があると考えられた。すなわち、妊娠志向時点での肺機能や胸部CT画像を評価することにより、比較的安全に出産可能である症例を選択できる可能性が示唆される。

参考文献

1. Kristof AS, Moss J. Lymphangiomyomatosis. Edited by Marvin I. Schawarz TEKJ. London, BC Decker Inc., 2003; p851-864
2. Burlew BP, Shames JM. Lymphangiomyomatosis: hormonal implications in etiology and therapy. *South Med J* 1991; 84:1247-1249
3. Shen A, Iseman MD, Waldron JA, King TE. Exacerbation of pulmonary lymphangiomyomatosis by exogenous estrogens. *Chest* 1987; 91:782-785
4. Wilson AM, Slack HL, Soosay SA, Taylor T, Carey FA, Grove A, Brown PH, Winter JH. Lymphangiomyomatosis. A series of three case reports illustrating the link with high oestrogen states. *Scott Med J* 2001; 46:150-152
5. Yano S. Exacerbation of pulmonary lymphangiomyomatosis by exogenous oestrogen used for infertility treatment. *Thorax* 2002; 57:1085-1086
6. Yockey CC, Riepe RE, Ryan K. Pulmonary lymphangiomyomatosis complicated by pregnancy. *Kans Med* 1986; 87:277-278, 293
7. Hayashida M, Seyama K, Inoue Y, Fujimoto K, Kubo K. The epidemiology of lymphangiomyomatosis in Japan: A nationwide cross-sectional study of presenting features and prognostic factors. *Respirology* 2007; 12:523-530
8. 林田美江. わが国におけるLAMの疫学. *日胸* 2006; 65:113-119
9. Hughes E, Hodder RV. Pulmonary lymphangiomyomatosis complicating pregnancy. A case report, *J Reprod Med* 1987; 32:553-557
10. Weinans MJ, van Loon AJ. A diagnosis of lymphangiomyomatosis in a pregnant woman presenting with a retroperitoneal mass. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106:747-748
11. Warren SE, Lee D, Martin V, Messink W. Pulmonary lymphangiomyomatosis causing bilateral pneumothorax during pregnancy. *Ann Thorac Surg* 1993; 55:998-1000
12. Johnson SR, Tattersfield AE. Clinical experience of lymphangiomyomatosis in the UK. *Thorax* 2000; 55:1052-1057
13. Urban T, Lazor R, Lacronique J, Murriss M, Labrune S, Valeyre D, Cordier JF. Pulmonary lymphangiomyomatosis. A study of 69 patients. *Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM"O"P)*. *Medicine (Baltimore)* 1999; 78:321-337
14. Johnson SR, Whale CI, Hubbard RB, Lewis SA, Tattersfield AE. Survival and disease progression in UK patients with lymphangiomyomatosis. *Thorax* 2004; 59:800-803

15. Reid JK, Rees H, Cockcroft D. Long term survival in a patient with pulmonary lymphangioliomyomatosis, *Can Respir J* 2002, 9:342-346
16. Yigla M, Bentur L, Ben Izhak O, Rubin AH. Pulmonary lymphangioliomyomatosis: prolonged survival despite multiple pregnancies and no hormonal intervention, *Respirology* 1996; 1:213-215

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、
橘和延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 LAM50 名、結節性硬化症 LAM10 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+IP10 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)。

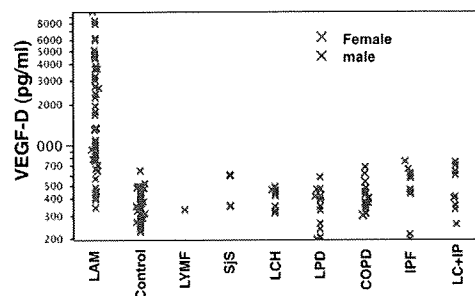
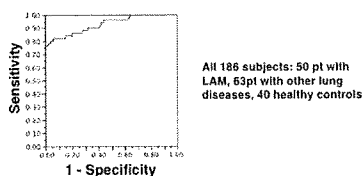


図 1 各種疾患に於ける血清 VEGF-D 濃度

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)。

【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】



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。

考察

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 \geq 800pg/ml では感度 0.68、特異度 1.00 であった。

参考文献

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

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。

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。

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)

		使用している人数	使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
	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)
医療費に関する事	④傷病手当	4名	インターネット(2)医師(1)その他(1)
	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	8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	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)

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じるが、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。

考察

LAM 患者の抱える不安として、家族が高齢化する事、病状進行時の生活、治療費の経済的負担が多かった。公的な経済的支援の必要性を感じているものの、自分に使える社会福祉資源に関

する情報入手法がわからないと言われる患者が多かった。早期に患者へ情報提供できれば、患者の不安も軽減し、自宅での療養生活の QOL を高めることが出来ると考えられる。病棟では入院中から、医療従事者、他職種、患者間で病状に関する情報を交換し、地域医療連携室等の関与も利用する事が望ましいと考えられる。また社会福祉サービスに関する知識を増やすことも大切であると考えられた。

【第 8 回 LAM 勉強会の開催】

以下の通り、医療従事者と患者、家族による、第 8 回 LAM 勉強会を開催した。120 名以上の参加（図 4）。

日時：平成 21 年 10 月 11 日（日曜日）

場所：大阪市北区梅田 2 丁目 2 番 2 号

第二吉本ビルディング



図 4 第 8 回 LAM 勉強会

腎血管筋脂肪腫を合併したリンパ脈管筋腫症に関する研究

自治医科大学呼吸器内科

水品佳子, 坂東政司, 細野達也, 杉山幸比古

はじめに

リンパ脈管筋腫症 (Lymphangiomyomatosis; LAM) は, 結節性硬化症 (Tuberous sclerosis complex; TSC) の 30% に発症するが, TSC 合併 LAM (TSC-LAM) は LAM 全体の 15% 程度で, それ以外は孤発性 LAM (sporadic LAM; S-LAM) である。また, TSC-LAM の約 93% と S-LAM の 30~50% に腎血管筋脂肪腫 (Renal angiomyolipoma; R-AML) を合併する¹⁾。

今回著者らは, 1977 年から 2008 年までに自治医科大学呼吸器内科に入院歴のある LAM 13 例のうち, R-AML を合併した 7 例についての臨床的検討を行ったので, 若干の文献的考察を含め報告する。

対象と方法

LAM と診断された 13 例のうち, R-AML を

合併した 7 例を対象とし, レトロスペクティブに検討した。LAM の診断は, 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による LAM 診断基準 (2005 年) により²⁾, 組織診断確実例・組織診断ほぼ確実例・臨床診断ほぼ確実例のいずれかに分類した。

結果

LAM 13 例の診断時年齢は平均 38.6 歳 (29-58 歳) で, 7 例で R-AML を合併していた (Table 1)。診断基準により, 2 例 (症例 11, 13) が組織診断確実例, 5 例 (症例 2, 4, 7, 8, 9) が臨床診断ほぼ確実例に該当した。TSC の合併は 13 例中 4 例で認め, いずれも R-AML を合併していた。S-LAM 9 例では 3 例に R-AML を合併していた。R-AML 合併 LAM は LAM 診断時年齢が平均 40.7 歳 (29-58 歳) で, TSC-LAM 4 例が平均 31.7 歳, S-LAM 3 例が平均 52.7 歳であった (Table 2)。

Clinical characteristics of 13 LAM cases

Case No.	Age of diagnosis as LAM*1	Age of initial symptoms	Initial symptoms	Pneumothorax	R-AML*2	TSC*3
1	42	39	Hemoptysis	+	-	-
2	32	27	Chest pain	+	Bilateral	+
3	46	40	Dyspnea on exertion	-	-	-
4	58	50	Dyspnea on exertion	+	Left	-
5	38	37	Back pain	+	-	-
6	33	32	Cough and sputum	-	-	-
7	42	41	Dyspnea on exertion	-	Bilateral	-
8	34	32	Dyspnea on exertion	+	Bilateral	+
9	29	29	Cough and fever	-	Bilateral	+
10	29	29	Cough and fever	-	-	-
11	58	30	Pneumothorax	+	Left	-
12	29	27	Cough and lumbago	-	-	-
13	32	31	Abdominal distention	+	Bilateral	+

*1 LAM; Lymphangiomyomatosis, *2 R-AML; renal angiomyolipoma, *3 TSC; Tuberous sclerosis complex

Table 1. Thirteen cases of LAM admitted to our hospital
13 cases of LAM admitted in our hospital from 1977 to 2008.
Four cases were with TSC and 7 cases had R-AML.

Clinical course of 7 LAM cases complicated by renal angiomyolipomas

Case No.	Age of diagnosis	TSC ^{*1}	R-AML ^{*2}	Size of R-AML	Rupture of R-AMLs	Intervention	Hepatic AML
2	32	+	Bilateral	Left 3→4cm; Right 0.5cm (2 years later)	-	Left nephrectomy	-
4	58	-	Left	Left 7×4cm	-	-	+
7	42	-	Bilateral	Left 0.5, 1 and 3cm; Right 1cm	-	-	+
8	34	+	Bilateral	bilateral multiple 1-3cm nodules	Right	Arterial embolization	-
9	29	+	Bilateral	Left 8cm; Right 16cm	Bilateral	Bilateral nephrectomy	-
11	58	-	Left	Left 3cm (autopsy)	Left	Left nephrectomy	+
13	32	+	Bilateral	Left 36cm; Right 22cm	Bilateral	Bilateral nephrectomy	+

*1 TSC: Tuberous sclerosis complex, *2 R-AML: renal angiomyolipoma

Table 2. Clinical course of 7 LAM cases complicated by renal angiomyolipomas
Seven cases of LAM had R-AMLs. Five cases had bilateral R-AMLs and 2 cases had been performed bilateral nephrectomy.

R-AML は 7 例(TSC-LAM 4 例・S-LAM 3 例) 中 S-LAM 2 例を除きいずれも両側性だった。腎破裂は 7 例中 4 例で認め、3 例が TSC-LAM であった。治療は腎動脈塞栓術が 1 例、腎摘出術が 4 例で施行され、うち両側腎摘出は両側腎破裂を生じた 2 例で施行された。R-AML の経時的変化は、症例 2 で左 R-AML が 2 年の経過で 3cm から 4cm と増大し、またその際に 2 年前には認めなかった右 R-AML も確認された。肝 AML は 13 例中 4 例に合併し、いずれも R-AML も合併していた。4 例中 3 例が S-LAM, 1 例が TSC-LAM だった。初発症状としては、5 例が呼吸器症状(労作時呼吸困難 3 例, 気胸 2 例)であった(Table 3)。R-AML によると思われる症状は 5 例で認めたが、初発症状となったものは症例 13 の 1 例のみであった。

考察

今回著者らは、LAM に合併する R-AML について、自覚症状、臨床経過および治療に関する検討を行った。R-AML は TSC-LAM の約 93% と S-LAM の 30~50% に合併する³⁾とされているが、当科における LAM 13 例のうち TSC-LAM 4 例全例(100%)および S-LAM 9 例中 3 例(33.3%)で R-AML を合併していた。自覚症状では、R-AML によると思われる症状を 5 例で認めたが、R-AML の症状が初発となったものは 1 例のみであり、LAM の臨床経過を考える上で重要な点であると考えられた。2003-2004 年に本調査研究班が中心となり行われた LAM に関する全国疫学調査において 173 例の患者データが集積されており、それによると初発症状は 94% が呼吸器関連(労作時息切れ 36%, 気胸 43%, 胸部異常陰影 11%, その他の呼吸器症状 4%)であり、呼吸器以外の症状(リンパ節腫大による腹部腫瘍、腹痛、不正出血、R-AML による腹部腫瘍や血尿、腹水など)は 6% のみと報告されている³⁾。また、これまでに国内で LAM と R-AML の合併は 12 例報告されており⁴⁻⁷⁾、R-AML の症状・診断が先行したものは 2 例のみで、10 例は呼吸器症状が先行していた。R-AML は多くの場合は無症状であり、経過中に側腹部痛や水腎症、血尿、腎機能障害などを生じうるものと考えられる。また、R-AML は 5 例が両側性で、2 例は

Symptoms of R-AMLs

Case No.	Age of diagnosis	Initial symptoms	Symptoms of R-AMLs ^{*1}
2	32	Chest pain	Abdominal pain
4	58	Dyspnea on exertion	Abdominal pain
7	42	Dyspnea on exertion	-
8	34	Dyspnea on exertion	Abdominal pain and lumbago
9	29	Cough and fever	Appetite loss and nausea
11	58	Pneumothorax(details unknown)	-
13	32	Abdominal distention	Abdominal distention

*1 R-AML, renal angiomyolipoma

Table 3. Symptoms of renal angiomyolipomas
We showed symptom of the first and R-AMLs. The first symptoms of 6 cases were concerned about respiration. Symptoms of R-AMLs preceded in only case no.13.

片側性であり、2 例で片腎摘出が施行されていた。S-LAM では片側性、小型で単発であることが多く、一方で TSC-LAM では両側性でより大型で、肝臓や脾臓など他臓器も含めて多発し、出血しやすい傾向がある¹⁾。当科で経験した 7 例においても、TSC-LAM 4 例はいずれも両側性で、腎破裂を生じた 4 例中 3 例も TSC-LAM であった。R-AML の臨床経過として、TSC では R-AML は生後 1 年以内に発生し始め、10 歳前後で AML として確認されるようになり、青年期になり進行するものと考えられている⁸⁾。今回の検討でも、経年的に左 R-AML の増大傾向を認め、さらに当初は認めなかった右 R-AML が経過で出現した症例を認めており、特に青年期では当初超音波検査や CT で AML を認めなくても定期的な確認が重要であり、TSC と診断された場合は 5 歳未満までに超音波検査で AML の有無を確認し、AML を認めた場合は最低年 1 回、AML がなくても 2-3 年毎には超音波検査で経過観察することが推奨されている⁸⁾。発見が遅れた場合には、両側腎摘出術を行い、維持血液透析導入に至る症例も認めることから、R-AML の早期診断が重要であると考えられた。R-AML の治療については、通常、腎動脈塞栓術や腫瘍核出術、焼灼術などが行われるが、これらが施行困難な場合には、腎全摘術が施行される¹⁾。自験例では腎動脈塞栓術が 1 例、腎摘出術が 4 例で施行され、うち両側腎摘出は両側腎破裂を生じた 2 例で施行されていた。腫瘍からの出血の危険性は大型で血流が多いほど高いため、定期的な超音波検査や CT 画像でサイズが 4cm を超えた場合には、治療を検討する必要があるものと思われる。

結論

R-AML が LAM の初発症状となる症例は稀であるが、LAM の臨床経過において R-AML は極めて重要な併存症であり、LAM の管理において

は肺病変のみならず、R-AML の早期発見、定期的な画像評価および適切な治療によって、腎摘出術を最大限回避し、腎機能温存をはかることが重要であると考えられた。

参考文献

- 1) McCormack FX. Lymphangiomyomatosis, A Clinical Update. *Chest* 2008; 133: 507-516.
- 2) 林田美江, 久保恵嗣, 瀬山邦明, 他. リンパ管筋腫症 lymphangiomyomatosis (LAM) 診断基準. *日呼吸会誌* 2008; 46: 425-427.
- 3) Hayashida M, Seyama K, Inoue Y, Fujimoto K, Kubo K. Respiratory Failure Research Group of the Japanese Ministry of Health, Labor, and Welfare. The epidemiology of lymphangiomyomatosis in Japan: a nationwide cross-sectional study of presenting features and prognostic factors. *Respirology* 12: 523-530, 2007.
- 4) 狩野臨, 林建二郎, 板谷直, 他. びまん性過誤腫性肺脈管筋腫症に合併した腎血管筋脂肪腫の 1 例. *泌尿器科* 2007; 20: 817-819.
- 5) 斉藤純, 角田洋一, 矢澤浩治, 他. リンパ管筋腫症に合併した腎血管筋脂肪腫. *臨床泌尿器科* 2006; 60: 843-845.
- 6) 新美文彩, 久米春喜, 熊野信太郎, 他. 肺リンパ管筋腫症に合併した巨大な腎血管筋脂肪腫の一例. *日泌尿会誌* 2007; 98: 713-717.
- 7) Miyake M, Tateishi U, Maeda T, et al. Pulmonary lymphangiomyomatosis in a male patient with tuberous sclerosis complex. *Radiat Med* 2005; 23: 525-7.
- 8) Rakowski SK, Winterkorn EB, Paul E, et al. Renal manifestations of tuberous sclerosis complex: Incidence, prognosis,

and predictive factors. *Kidney Int* 2006;
70: 1777-82.

三次元 CT アンギオグラフィを用いた膠原病性肺高血圧症の検討

奈良県立医科大学内科学第二講座¹、同看護学科臨床病態医学²

濱田 薫^{1,2}、中村篤宏¹、吉川雅則¹、木村 弘¹

はじめに

膠原病では高率に肺病変を合併することが知られている。強皮症や混合性結合織病では合併する肺高血圧症は予後の規定因子として近年特に注目されている。この背景には心エコー検査など検査法が進歩して肺循環病態評価の信頼性が向上していることと、新規に開発された肺高血圧治療薬が高い効果を示すことがあげられる。CT 検査も著しい進歩みられ日常診療に広く適用されているが、呼吸器領域でも血栓塞栓症に対する造影 CT 診断は肺血管造影所見と同等の評価を得られるようになってきた¹⁾²⁾。今回、MDCT (multi-detector-row CT) を用いた三次元 CT アンギオグラフィ (3D-CT angiography : CTA) および末梢領域の灌流画像 (perfusion CT) により膠原病性肺疾患の病態の評価を目的とした。

対象と方法

膠原病に伴う肺動脈性肺高血圧症 7 例、大動脈炎症候群 (高安動脈炎) 2 例、門脈肺高血圧症 3 例、慢性肺血栓塞栓性肺高血圧症 7 例を対象として 64 列 MDCT を用いた所見を対比確認した。肺高血圧について 19 例中 12 例は右心カテーテルで診断した。大動脈炎症候群のうち 1 例は軽度の肺高血圧症 ($\Delta P(TR)=38\text{mmHg}$) を呈していた。また、肺高血圧を合併しない間質性肺炎の所見を対比した。

結果

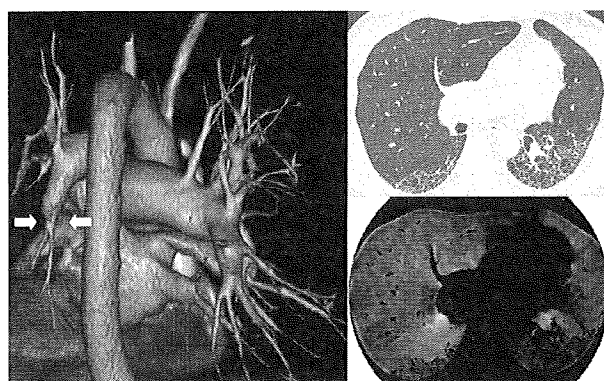
症例検討の結果、以下のような所見が得られた。

CTA : ①肺動脈中枢部の漏斗状の急峻な狭窄、②血栓による途絶、狭窄、壁不整、③末梢領域の血管減少

perfusion CT : ①蜂窩肺・線維化部分の灌流低下、②血栓塞栓症における楔状欠損、③軽度の間質性変化の部位での灌流低下、④間質性所見に乏しい部位での粗像化

代表的症例 : 56 歳女性

肺高血圧症 (平均肺動脈圧 26mmHg) を伴う関節リウマチと全身性強皮症の overlap 症候群症例。左下葉はほぼ全体に蜂窩肺形成と縮小が目立っていたが、CTA では左下葉支基部の急峻な漏斗状狭窄と下葉末梢の欠損が認められた (図左矢印)。



臨床的に大動脈炎症候群の合併は否定されていたが、機序として中枢部の肺動脈炎様の病態が疑われ、また肺循環障害と線維化病変進展の関係についても考察を要するものと思われた。また灌流 CT (図右下) では、右肺の病変が目立たない肺胞領域で、灌流の粗像化が認められた。線維化病変の分布がほぼ同様に肺高血圧を伴わな

い fNSIP 症例の灌流 CT 像では同部に異常は認められず、この粗像化は強皮症を基礎疾患とし肺高血圧を呈する本例の病態を示している可能性が示唆された。

考察

膠原病に合併する肺循環障害の機序として①間質性肺炎・肺線維症に起因する血管床の減少、②中枢または末梢の血栓塞栓症、③血管炎（比較的中枢部の肺動脈炎、末梢領域の血管炎、毛細血管炎）、④血管攣縮などが考えられるが、これらの多彩な病変は、MDCT による CT アンギオグラフィおよび灌流画像により評価可能と考えられる。今後症例を増やして、特に間質性病変と灌流画像所見について検討を進めたい。これらの成果は日常の診療において直接的に有用であると考えられる。

結論

膠原病性肺高血圧症における肺血管病変は、MDCT による CT アンギオグラフィおよび灌流画像により評価可能であり、症例の集積により有用性を確立できると考えられた。

参考文献

- 1) Easley RB, Fuld MK, Fernandez-Bustamante A, Hoffman EA, Simon BA. Mechanism of hypoxemia in acute lung injury evaluated by multidetector-row CT. Acad Radiol 2006;13:916-21.
- 2) Remy-Jardin M, Remy J. Vascular disease in chronic obstructive pulmonary disease. Proc Am Thorac Soc 2008;5:891-9.

特発性肺動脈性肺高血圧に関する研究

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 循環器内科

草野研吾、赤木 達、中村一文、伊藤 浩

はじめに

特発性肺動脈高血圧症(IPAH)に対するエポプロステノールの臨床的容量は 25~40ng/kg/min とされているが至適容量は未だ不明である。そこで、高容量エポプロステノールが IPAH 患者の血行動態に及ぼす影響と、肺組織のアポトーシスに及ぼす影響について検討した。

対象と方法

16 人の IPAH 患者 (女性 11 名、男性 5 名、平均エポプロステノール 100.7±35.4 ng/kg/min) において、血行動態を右心カテーテルで評価し、肺移植時の摘出肺から分離した肺組織を用い、TUNEL assay を用いてアポトーシスに及ぼす影響を評価した。さらに、in vitro で IPAH 患者から得られた肺動脈平滑筋細胞の培養系を用い、エポプロステノールのアポトーシスに及ぼす影響を TUNEL, caspase3,7 assay を用いて検討しさらに survivin の発現も検討した。

結果

エポプロステノール投与前に比べ、平均肺動脈圧は-26%、肺動脈血管抵抗は-66%と著明な改善を認めた。肺組織では、アポトーシス細胞を高容量エポプロステノールが投与された IPAH 患者に多く認め、in vitro の肺動脈平滑筋細胞の培養系では、高容量エポプロステノールにおいて、TUNEL 陽性細胞、活性化 caspase-3,7 細胞をより多く認め、さらにエポプロステノールは survivin の発現を抑制していた。

考案

従来、エポプロステノール治療効果は PGI₂ の直接作用である血管拡張作用と血小板凝集抑制作用が考えられていたが、今回の検討により、

上記に加え高容量では肺動脈平滑筋のアポトーシス誘導が血管の negative remodeling を引き起こし、肺動脈圧低下に強く結び付いていることが示唆された。

結論

高容量エポプロステノールは肺動脈平滑筋細胞のアポトーシスを誘導し、肺高血圧改善に関与していることが示唆された。

謝辞

本研究の費用の一部は、厚生労働省難治性疾患「呼吸不全に関する調査研究」の援助を受けた。

参考文献

1. Ogawa, A., Nakamura, K., Matsubara, H., Fujio, H., Ikeda, T., Kobayashi, K., Miyazaki, I., Asanuma, M., Miyaji, K., Miura, D., Kusano, K. F., Date, H., and Ohe, T.: Prednisolone inhibits proliferation of cultured pulmonary artery smooth muscle cells of patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation*, 112 (12), 1806-12, 2005
2. Ikeda T, Nakamura K, Akagi S, Kusano KF, Matsubara H, Fujio H, Ogawa A, Miura A, Miura D, Oto T, Yamanaka R, Otsuka F, Date H, Ohe T, Ito H. Inhibitory Effects of Simvastatin on Platelet-derived Growth Factor Signaling in Pulmonary Artery Smooth Muscle Cells from Patients with Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2009

原発性肺高血圧症の予後調査（特に死亡例に関する疫学研究）

国立循環器病センター心臓血管内科、佐久間聖仁、中西宣文

はじめに

旧来、原発性肺高血圧症（primary pulmonary hypertension：PPH）は極めて予後不良で治療法のない希少疾患として知られてきた。現在、PPH に関して知られている疫学情報は NIH により行われた米国 PPH の登録症例を解析した結果が主で、その予後は平均生存期間が 2.8 年、1 年生存率が 68%、3 年生存率が 48%、5 年生存率が 34%である。しかし PPH の本邦における疫学調査報告は極めて少なく、本症の発症率や有病率、死亡率・死亡者数、人種差の有無、具体的な予後の程度、年齢別死亡率などの詳細な情報などに関して、十分実態が把握されているとは言い難い。

最近 15 年間で PPH に対する内科的治療法は飛躍的に発展し、欧米では 1995 年にはプロスタサイクリン経路（代表的治療薬：エポプロステノール）、2001 年にはエンドセリン経路（代表的治療薬：ボセンタン）、2005 年には一酸化窒素経路（代表的治療薬：シルデナフィル）とそれぞれ作用機序の異なる 3 系統の治療薬の臨床応用が開始され、それぞれ治療薬の肺血行動態や運動能改善の効果と、特にエポプロステノールとボセンタンに関しては予後改善効果が示されている。しかしこれらの治療薬導入により PPH 例全体の予後がどの程度改善しているかについては十分明らかにされてない。

以上の課題に関し、今回我々は既に公開されている人口動態統計、PPH に関する臨床調査個人票の集計資料を用いて PPH の新規発症者数、死亡者数、これらの経年変化を推定する試みをおこなったので報告する。

対象と方法

公表されている PPH 臨床調査個人票の集計結果より本症症例数の年次推移を求め、有病者数と年間増加症例数を算出した。ついで人口動態統計の死因統計結果より PPH と関連した死亡例を 1990 年以前の例については国際疾患分類 9 版（ICD9）を、1990 年以降の例については国際疾患分類 10 版（ICD10）を用いて抽出し、死亡症例数を算出するとともに性別、年齢の解析を試みた。ICD9 では肺循環疾患は番号 415-417 に割り当てられておりその内 416 が慢性肺性心疾患に、特に 416.0 が PPH に該当する。また ICD10 では肺循環疾患は番号 I26- I28 に割り当てられておりその内 I27 が慢性肺性心疾患に、特に I27.0 が PPH に該当する。また国勢調査結果から該当する年度の総人口を求め、単位人口当たりの死亡率も合わせて算出した。

結果

臨床調査個人票の集計結果では、1995 年から開始され同年の登録数は 83 例であったが 2007 年登録数は 1023 例で、12 年間に毎年約 100 例ずつ増加していることが示された。一方、人口動態統計の死因統計では、1980 年前後に死亡原因が PPH と診断された粗死亡者数は、年間で男性が約 40 例、女性が 50 例、人口 100 万人当たり男性約 0.7 人、女性約 0.9 人であった。しかし以後 PPH による死亡症例数は経年的に増加し、2005 年前後には男性が約 130 例、女性が約 210 例で、人口 100 万人当たり男性約 2.0 人、女性約 3.2 人となったことが明らかになった。但し PPH 死亡例についての死亡時年齢の統計結果は公表されておらず、その実態は明らかにできなかった。PPH の年間推定新規発症者数（新規診断者数）は臨床調査個人票による年間の患者

純増数と年間死亡者数の和と仮定することが可能である。そこで今回調査結果をこれに応用すると、2005年前後の PPH 新規発症者数は約 400 例と推定された。

考案

以前は治療困難で予後極めて不良の疾患とされてきた PPH に関しては、最近複数の治療薬が開発された結果、一定の範囲で治療が可能となってきた。またすでに個々の治療薬の PPH に対する短期治療効果については論文発表が行われ、治療効果の評価が進んでいる。また複数の治療薬を用いた併用療法も行われている。しかし、これらの治療が全体として PPH の予後を改善しているのか否かについては未だ不明の点が多い。そこで今回、現在入手可能な疫学調査結果から PPH の新規発症者数・死亡者数の推移に加え、内科治療開始後の死亡者数の推移より、治療薬に本症に対する有用性の検討も行った。結果、臨床調査個人票による本症例の登録数は経時的に増加しており、本邦における PPH の有病率は増加していることが示された。これは内科的治療により生存例が増加し、この結果登録数が増加していると解釈することが可能であった。しかし人口動態統計の死因統計からは、本症例の死亡数は年々増加し、近年では毎年 300 例前後の死亡例の存在が確認された。また内科的治療が本格化した 2000 年以降においても死亡症例数の減少は確認されず、むしろ女性例では増加傾向にあった。内科的治療法の導入により死亡症例数の減少が期待されたが、本統計結果からは内科的治療の効果を確認することは困難であった。ただ死亡例の増加は、近年肺高血圧症に対する理解と診断能の向上により、PPH と認識された例が増加したことが一因である可能性も考えられた。今回の計算上は、推定される年間新規発症患者数は 400 例程度で推移し、大きな変動はなかった。また、この新規発症患

者数は従来考えられていたよりも多く、本症例の実態が十分把握できていない可能性を示唆するものであった。本邦における PPH の疫学調査情報はまだまだ不足し、今後の広範囲な検討が必要であると考察された。

近年 PPH の病名は廃され、若干疾患概念が異なる肺動脈性肺高血圧症 (PAH) という病名が導入された。PAH は PPH に加え、膠原病に合併する肺高血圧症や Eisenmenger 症候群など、より広範囲な肺高血圧を主徴とする疾患群で症例数も PPH より多い。臨床調査個人票による登録は、本来 PPH のみを対象としているが、最近では PPH とは異なる PAH 例を PPH として登録している例が存在することが指摘されている。本年度、呼吸不全班の主導により臨床調査個人票の PPH の定義が改訂され、改めて PAH に対する臨床調査個人票が定められた。本個人票に沿って正確に症例登録が行われれば、今後我が国でもより正確な肺高血圧を呈する症例群の疫学調査が可能となることが期待される。

結論

PPH の年間新規発症例 (新規診断例) は約 400 例程度と推定された。また近年 PPH によると死亡と診断された症例は増加傾向にあり、最近の年間 PPH 死亡例は約 300 例である。PPH に対する内科的治療薬が我が国で使用開始された 1999 年以降も本症による死亡例は減少しておらず、死亡症例数からは治療薬による効果は確認できていない。但し有病者は年間 100 例増加し、有病率は増加している。

参考文献

Lilienfeld DE, Rubin LJ. Mortality from primary pulmonary hypertension in the United States, 1979-1996. *Chest.* 2000 ;117 :796-800.

Hyduk A, Croft JB, Ayala C, et al. Pulmonary hypertension surveillance--United States, 1980-2002. *MMWR Surveill Summ.* 2005 ;54 :1-28.

慢性血栓塞栓性肺高血圧症における筋線維芽細胞の過剰増殖について

千葉大学大学院医学研究院加齢呼吸器病態制御学¹

独立行政法人 国立病院機構千葉医療センター²

丸岡美貴¹、坂尾誠一郎¹、寒竹政司¹、田邊信宏¹、多田裕司¹、笠原靖紀¹、

黒須克志¹、瀧口裕一¹、増田政久²、栗山喬之¹、巽浩一郎¹

はじめに

慢性血栓塞栓性肺高血圧症（Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension : CTEPH）は、一般に深部静脈血栓症に起因した肺動脈塞栓症から生じるとされる¹⁾²⁾。しかし、その病態は器質化血栓のみで説明できるほど単純なものではなく、抗凝固療法に抵抗し、器質化血栓が維持される病因に関しては不明である。CTEPH を含む慢性肺高血圧症において、増殖内膜や閉塞した内膜は、免疫染色により主として筋線維芽細胞の特性を有する細胞から構成され、これらは多様な内皮細胞への分化能を有しているとの報告がある³⁾。さらに近年、CTEPH における器質化血栓内に筋線維芽細胞が含まれていることが示された⁴⁾。一見静態に見える CTEPH の器質化血栓内には非常に高い活動性を持つ細胞が存在し、これらが抗凝固療法に抵抗し、器質化血栓が維持される本疾患の病態に関与しているのではないかという仮説に基づき検討を行った。

目的

CTEPH 患者の器質化血栓より細胞を分離し、これらの細胞学的特徴および血栓存続への関与につき検討する。

対象と方法

2006年4月から2008年10月までに血栓内膜摘除術を施行された10例のCTEPH患者（男4人：女6人）を対象とした。これらCTEPH患

者の器質化血栓より細胞を分離培養し、その細胞学的特徴を免疫染色、BrdU proliferation assay、Colony forming assay、Invasion assay、Serum independent assayにて検討した。

結果

1) 構成細胞

CTEPH 患者の組織からは2種類の細胞が分離され、それらが内皮様細胞（endothelial-like cells : EL）、筋線維芽様細胞（myofibroblast-like cells : MFL）であることを確認した。

形態学的に前者は敷石状の配列をなす円形の細胞で、後者は数本の突起をもつ紡錘形の細胞であった。

各細胞を desmin, vimentin, anti-vonWillebrand factor (Factor VIII), anti- α -SM-actin (α SMA)にて免疫染色した。ELは間葉系マーカーである vimentin と内皮細胞特異マーカーである Factor VIIIに陽性を示し、筋細胞系マーカーである desmin, α SMA は共に陰性を示した。一方、MFLは Factor VIII, desmin 陰性であり、vimentin, α SMA は陽性を示した。

2) BrdU proliferation assay

各細胞の増殖能を BrdU proliferation assay にて評価した。コントロールに Human pulmonary microvascular endothelial cells (HPMVEC), normal human lung fibroblasts (NHLF), 手術患者の血栓領域以外の正常肺動脈組織から分離培養した内皮様細胞（endothelial-like cells from the neighbor