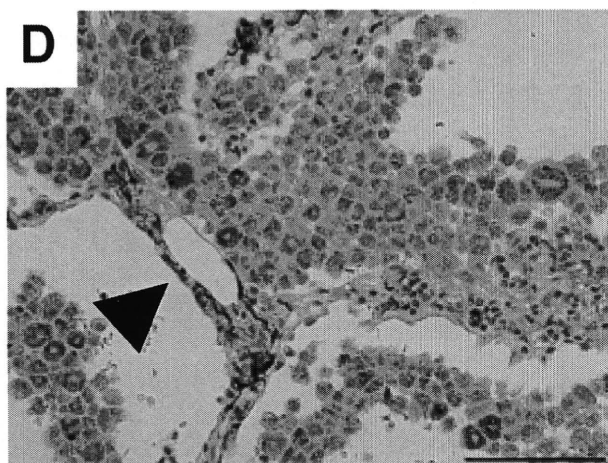
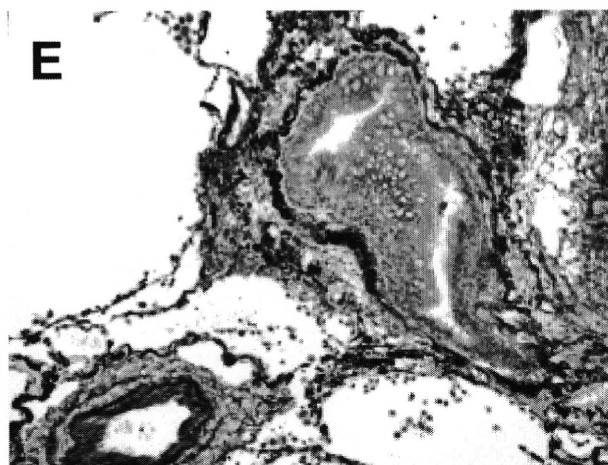


は残存している肺胞上皮細胞およびわずかな血管内皮細胞である。この部位にはすでにリンパ管は失われているが、本来肺動脈周囲にはリンパ管が近接して分布している。あたかも破壊される寸前までリンパ管周囲に集簇したか、ドレナージされている最中に詰まったようにも見て取れる。

この傾向は77歳、男性・急性心不全で亡くなった肺に観察された気腫病変に伴う線維化病変でも観察される (C, scale bar = 100 μ m)。ここでは肺静脈およびその周囲に同様の肺胞マクロファージの集簇を認める (矢印は肺静脈、矢頭は小葉間リンパ管を示す)。同じ患者肺の小葉間隔壁に押し寄せる肺胞マクロファージの集簇を図Dに示す (scale bar = 100 μ m)。この小葉間隔壁の線維化はまだ目立たず、内部のリンパ管 (矢頭) も破壊されていない。このほか気道上皮にも強発現を見る



図



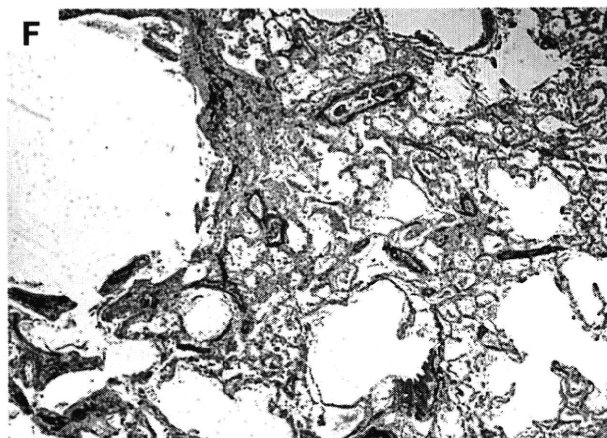
図

が、その周囲には気道線維化が確認できる (E, scale bar = 100 μ m)。

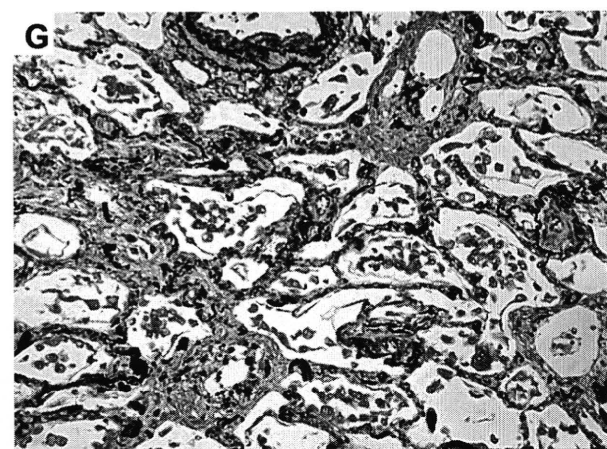
2. 気腫合併肺線維症 (CPFE) における分布

気腫病変にはおかれ少なかれ線維化病変が伴っているが、むしろ線維化が亢進した気腫合併肺線維症において、気腫病変と線維化病変における Rtp801 の発現に差があるかどうか検討を行った。

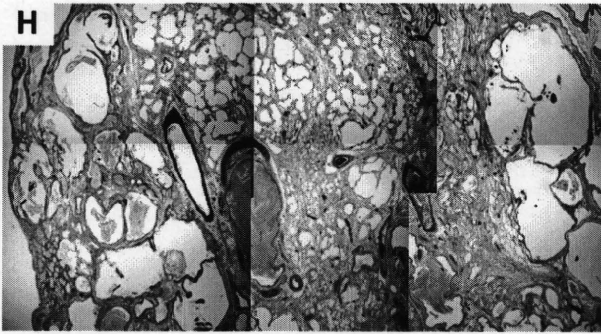
図Fに典型的な重喫煙者の76歳、男性 CPFE 患者の剖検肺組織標本を示す。HRCT で気腫病変はおもに上葉に、線維化病変は下肺をおもに分布しているものの、肺組織内はこのように気腫病変と線維化病変が混在している。気腫によるのう胞内にはやはり途絶した肺動脈断端があり、その周囲には Rtp801 高発現肺胞マクロファージが集簇している。その周辺の肺胞壁は繊維化しており、fibrotic NSIP パターンを呈している。その線維化した肺胞壁に囲まれてやはり Rtp801 を強発現し



図



図



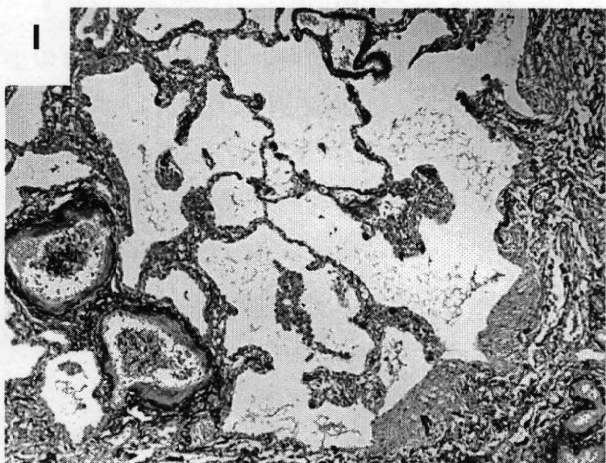
図

ている肺胞マクロファージが肺胞腔内に、それに終末細気管支上皮細胞、II型肺胞上皮が分布する。すなわち、気腫病変と線維化病変において Rtp801 陽性細胞の構成や分布には違いを認めない。

図Gには別の CPFE 患者肺（62歳，男性，喫煙指数 BI; 600，肺野病変が先行して関節リウマチ発症，その EM 染色の弱拡大を図Hに示す。）の線維化病変を示す。この症例でもやはり線維化病変に Rtp801 陽性細胞が線維化病変内に蜜に分布している。これらはいずれも数年前には喫煙をやめているものの喫煙者肺であることから，Rtp801 の発現が喫煙の影響によるものである可能性はある。

3. 非喫煙者の IPF/UIP および膠原病関連間質性肺炎患者肺における Rtp801 の発現

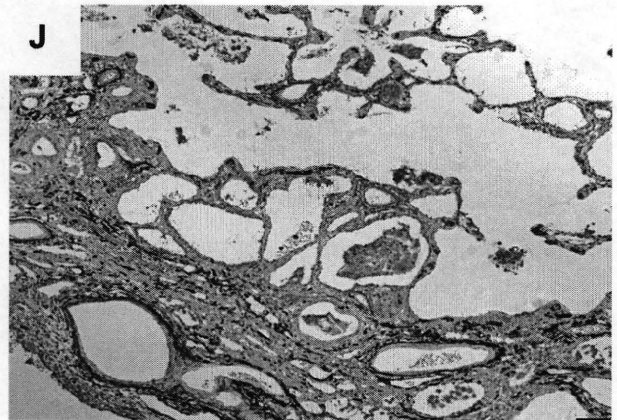
外科的肺生検で IPF/UIP と診断された喫煙者肺を図Iに，まれな症例であるが30歳代非喫煙者の



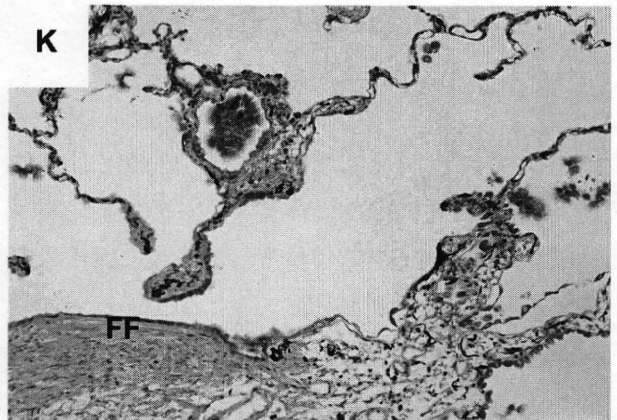
図

女性に認められた IPF/UIP（移植ドナーとして摘出肺）を図Jに提示する（ともに scale bar = 100 μ m）。FF : fibroblastic focus（線維芽細胞巣）

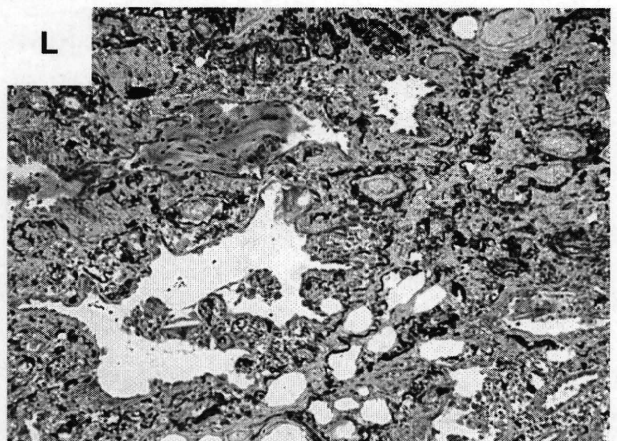
これらの標本ではむしろ非喫煙者の IPF/UIP に Rtp801 の発現が強く観察される。



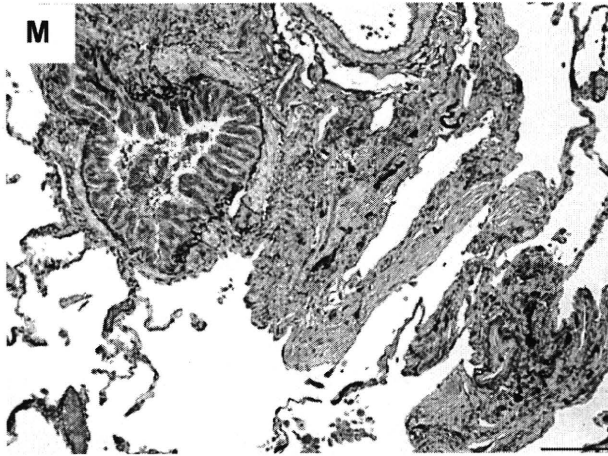
図



図



図



図

さらにいずれも非喫煙者の膠原病関連間質性肺炎 (図K) と、ゼオライトによる間質性肺炎 (図L) および狭窄性細気管支炎を伴う間質性肺炎 (図M) の外科的肺生検を示す (いずれも scale bar = 100 μ m)。いずれもこれらの肺組織に気腫病変は存在しない。しかし、これらの肺組織内にはいずれも Rtp801 発現細胞を密に分布する。

D. 考察

mTOR 抑制因子として知られる Rtp801 は低酸素や DNA 損傷によって誘導され、その強発現する細胞がアポトーシスに落ち込むことで酸化ストレス関連因子として知られていた。Tuder らのグループは、喫煙にさらしたマウスの肺に mTOR を強発現する細胞が肺胞壁に増加し、やがて気腫病変を形成することを示した上でさらに、Rtp801 ノックアウトマウスに喫煙をさらしても、野生型で示された NF- κ B を介した炎症やアポトーシス、さらには気腫病変を生じないことを示した³⁾。彼らは先に、VEGFR の機能を失わせることによって肺気腫類似病態が形成されることを観察し、肺動脈の血管内皮細胞から産生される VEGF が減少する結果、肺胞上皮細胞が維持されなくなって肺胞壁の破壊が生じることを示した⁴⁾が、この Rtp801 もまた喫煙によって血管内皮細胞に発現が亢進し、また HIF-1 を介した VEGF の産生を抑制することによって、肺胞上皮細胞のアポトー

シスを誘導する可能性を示している。この結果は、さきに示した肺気腫病変の中心部に途絶した小肺動脈が観察されること、および気腫病変の多くが小葉間隔壁によって区切られることを説明しうる。

しかし、今回我々は、気腫合併肺線維症のみならず、特発性肺線維症患者肺、さらには喫煙歴のない膠原病関連間質性肺炎患者肺組織にまで Rtp801 の発現亢進を認めた。このことは Rtp801 が喫煙に限らず、さまざまな組織障害因子によって惹起され、それが NF- κ B による炎症反応を引き起こし、それが肺胞壁の炎症を解して線維化病変まで引き起こす可能性を示唆している。

それではなぜ気腫病変と線維化病変が同時に同じ肺に起こりうるのか。結局、この2つの病態は常に付随して起こりうるものであることから、傷害の場の違いが推測される。Tuder らの仮説のように、おそらくは気腫病変において肺動脈内皮の障害が気腫病変の基礎となっていると考える。一方特発性肺線維症では、線維化病変は小葉間隔壁および胸膜直下に分布し、その小葉内部は毛細血管に富む⁵⁾。これは通常型間質性肺炎 (usual interstitial pneumonia, UIP) パターンと呼ばれ、血管病変から見ても気腫病変とは逆の反応形態である。ただ、気腫病変の多くに認められる小葉間を中心とした線維化病変の成り立ちを考えれば、おそらくこれらの肺病変では、肺動脈病変と同時に小葉末梢の線維化を伴う炎症が起きたことが考えられる。この小葉間隔壁には肺静脈と隣接して小葉間リンパ管が発達している。今回これらの小葉末梢部、すなわち小葉間隔壁周囲には Rtp801 を産生する肺胞マクロファージに集簇を観察した。小葉間隔壁内のリンパ管は UIP においては、線維化病変によって破壊されるが⁶⁾、この Rtp801 産生肺胞マクロファージの集簇は、その原因とも結果とも考えられる。活性化したマクロファージが発現する TGF- β 、PDGF は肺胞クリアランスの働きをもつリンパ管に吸収されるが、その周辺に線維化病変を及ぼし、リンパ管が破壊されてドレ

ナーズの低下はさらにその周囲にマクロファージを洗い出すことなく集簇を継続させる。

そしてもう1つの進行性の肺線維化病態である線維性非特異性間質性肺炎 (fibrotic non-specific interstitial pneumonia, f-NSIP) は、UIP とは異なって肺胞壁自体が線維化し、その結果肺胞壁の毛細血管は消退する。肺気腫病変を見ていると、その周囲に正常肺構造が多く保たれていることを前年度報告したが、おそらく気腫合併肺線維症では、その残存した正常に近い肺組織の肺胞壁に線維化病態が亢進したものと考えられる。肺胞壁自体に線維化病変が起こる病態機序としては、最近報告されている血管内皮細胞からの線維芽細胞系への移行 (endothelial-mesenchymal transition)⁷⁾ の可能性もあるだろうが、今後の課題として残されている。

E. 結論

喫煙による気腫病変形成に必須であることが示された mTOR 阻害因子は、気腫合併肺線維症患者肺においてその線維化病変や喫煙歴のある特発性肺線維症患者肺のみならず、非喫煙者の IPF/UIP 患者肺、膠原病関連間質性肺炎、狭窄性細気管支炎患者肺でもその強発現細胞が広く分布していることから、喫煙によらない線維化過程においても作用している可能性がある。

参考文献

1. Barnes PJ: *Science*, 330: 40-41, 2010
2. Cottin V, et al: *Eur Respir J*, 26: 586-593, 2005
3. Yoshida T, et al: *Nat Med*, 16: 768, 2010
4. Kasahara, et al: *J Clin Invest*, 106: 1311, 2000
5. Ebina M, et al: *Am J Respir Crit Care Med*, 169: 1203-1208, 2004
6. Ebina M, et al: *Lymphatic Research and Biology*, in press
7. Hashimoto N, et al: *Am J Respir Cell Mol Biol*, 43: 161, 2010

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ebina M, Shibata N, Ohta H, Hisata S, Tamada T, Ono M, Okaya K, Kondo T, Nukiwa T: The disappearance of subpleural and interlobular lymphatics in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lymphatic Research and Biology*, 8: 199-207, 2010
2. Hisata S, Kimura Y, Shibata N, Ono S, Kobayashi T, Chiba S, Ohta H, Nukiwa T, Ebina M: A normal range of KL-6/MUC1 independent elevated SP-D indicates a better prognosis in idiopathic pulmonary fibrosis. *Pulmonary Med*, 2010, 806014

2. 学会発表

1. 海老名雅仁: 肺内脈管系から見た気腫化と線維化の病態. 第49回日本呼吸器学会学術講演会シンポジウム, 東京, 2009.6.12-14
2. 海老名雅仁: 間質性肺炎患者の臨床情報と病理情報から探る血中 KL-6 の意義. 第50回日本呼吸器学会学術講演会イブニングシンポジウム, 京都, 2010.4.24

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

[2] 低酸素テントを用いた潜在的呼吸不全症例の検出

A. 研究目的

我々は、実験的に低酸素負荷をかけることにより潜在的な呼吸不全患者を早期に発見することができれば、禁煙の動機づけや早期治療介入に役立つのではないかと考えている。平地では呼吸不全をきたさない程度の COPD 患者が標高 2,500 m

前後の高地において健常者以上に高度の呼吸不全をきたすという報告¹⁾や COPD 患者の航空機利用中の動脈血酸素飽和度 (SpO₂) の事前評価のための Hypoxic inhalation test として FiO₂=0.15 で検討した報告²⁾などを参考にしつつ、今回の我々の研究ではその第一歩として、肺機能検査で正常を示す喫煙者が、非喫煙者に比べて潜在的に低酸素血症を呈しやすいかどうかを明らかにすべく下記の以下に述べる研究を行った。

B. 研究方法

事前に肺機能検査・心電図等で異常ないことを確認した被検者（非喫煙健常者11名および喫煙健常者16名）。いずれも過去に航空機での移動時に体調変化がなく、本研究に書面で同意した成人を対象とした。

被検者に低酸素テント内 (FiO₂=0.15) に15分間入ってもらいつつ、経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂)、脈拍数 (PR)、呼気終末炭酸ガス濃度 (ET-CO₂)、呼吸数 (RR) などを連続的に測定する。群間比較は t 検定、相関関係は Spearman の順位相関を用い、 $p < 0.05$ と有意とした。

(倫理面への配慮)

本研究は努力非依存性であることが特徴であり、東北大学医学部医学系研究科倫理委員会の承認を得ている (2008-494号)。

C. 研究結果

非喫煙者11名 (全例男性, 平均年齢28.2 (23~39) 歳), 喫煙者16名 (全例男性, 平均年齢40.3 (28~55) 歳) が参加した。事前の肺機能検査では、一秒率 (FEV_{1.0}) が非喫煙者が 87.0 ± 1.9 と喫煙者の 82.8 ± 1.0 に対して有意に高値であったが、その差は軽微でありその他のデータには有意差は認めなかった。被検者における年齢、喫煙などの背景と肺機能検査の相関を見てみると、従来言われているように、一秒量 (FEV_{1.0})、一秒率 (FEV_{1.0})、予測最大中間呼気量 (%MMF) などは年齢および一日当り喫煙本数、喫煙期間および喫煙指数とそれぞれ有意な相関関係を示して

いた。以上のような集団において低酸素テント環境下での経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂)、脈拍数 (PR)、呼気終末炭酸ガス濃度 (ET-CO₂)、呼吸数 (RR) では、PR と RR は両群で有意な変動は認めなかったが、SpO₂ は両群において、また ET-CO₂ は喫煙群においてのみ有意な変動を示した。ET-CO₂ は動脈血 CO₂ 濃度 (PaCO₂) とほぼ等しいとみなすことができる。SpO₂ は分時換気量が一定であればガス交換能を反映するが、喫煙者において ET-CO₂ が変動していたことから SpO₂ に影響するものと考えられた。このため SpO₂ そのものの比較検討では換気量の変動のため判断が困難となる。我々は、測定された SpO₂ をまず酸素ヘモグロビン解離曲線を用いて PaO₂ に変換し (近似 PaO₂)、さらに呼吸商0.8でかつ PaCO₂ が 40 torr と仮定した場合に変化すると思われる PaO₂ の変動分 (近似 PaO₂-40)/0.8 を加えた補正近似 PaO₂ (以下 cPaO₂ (c は converted) と略す) を計算して比較検討した。被験者が低酸素テントに入ると比較的急激に低下し、そのあとはほぼプラトーに達するが、徐々に低下して最低値 (nadir) を更新する場合もある。そのため、潜在的に低酸素血症の目安として、入室直後1分当りあたりの SpO₂ または cPaO₂ の低下率 (Δ SpO₂ または Δ cPaO₂) および nadir SpO₂ または nadir cPaO₂ を用いて非喫煙者と喫煙者での比較で評価した。喫煙者では非喫煙者と比較して nadir cPaO₂ が有意に低下していた。

次に nadir SpO₂ や nadir cPaO₂ およびそれぞれの Δ 値が年齢、喫煙、肺機能パラメーターのどの要素と相関しているかを検討した。nadir cPaO₂ は一日当り喫煙本数、喫煙期間および喫煙指数とそれぞれ有意な相関関係を示していた。

喫煙指数に対して nadir SpO₂ の相関は有意差なしであったが、nadir cPaO₂ の相関は有意であった。

D. 考察

肺機能検査で異常が検出できない程度の健常喫

煙者においても、低酸素負荷をかけると潜在的低酸素血症が顕在化してくることが明らかとなった。喫煙者においては低酸素負荷下では容易にET-CO₂が低下する傾向にあり、これは喫煙者では容易に換気量が増大しやすいとも理解できる。このため、単に測定されたSpO₂だけでは検出が困難であり、換気量を一定に揃えたと仮定した補正值(cPaO₂)にて評価する必要がある。喫煙者は煙草に含まれる一酸化炭素により末梢組織は低酸素状態にさらされており、低酸素に対する換気応答が更新しているのかもしれない。また妊婦が喫煙するとそのニコチンの作用により胎児の低酸素換気応答が一過性に亢進した後に減弱するという反応も報告されている⁵⁾。本試験の喫煙被検者は、直前まで喫煙していたため、ニコチンによる低酸素換気応答の一過性亢進が生じた可能性も否定できない。

一見健常に見える喫煙者でガス交換能が低下する理由の一つとして肺換気血流比不均等分布の顕在化が考えられる。喫煙者において通常の大気下(FiO₂=0.21)では軽度の肺換気血流比不均等分布が存在したとしても自覚症状はもちろん従来の検査ではほとんど検出できない程度のガス交換障害である可能性があり、今回の低酸素テント(FiO₂=0.15)下で酸素摂取に不利な条件として初めてガス交換障害が顕在化してくるのかもしれない。なお本研究での低酸素負荷による有害事象は認めていない。

今回は健常喫煙者を対象として研究デザインを組んでいるが、今後は自覚症状の乏しい未治療の軽症 COPD などにも安全性を確認しつつ慎重に広げていきたい。また他の疾患に対しても応用が可能かもしれないと考えている。かつては難治性の呼吸不全を呈していたびまん性汎細気管支炎(DPB)はマクロライド少量長期療法の登場により著しい臨床所見の改善が認められ現在では患者数も激減している。しかしながら、マクロライドによって治療された患者がその後どのような経過をたどったかに関しては不明な点が多い。非常に

興味深い症例報告がある⁴⁾。すなわち、DPB診断後マクロライド療法によって多くの臨床所見は改善したが、唯一肺機能検査での一秒率(FEV1.0)は約65%のままで不変であったという。この症例に他疾患のため開胸肺生検が施行され、肺組織を詳細に検討したところ、37ヶ所の細気管支領域のうち全ヶ所でリンパ濾胞は消失していたものの、13ヶ所で線維化を認めていたというものである。この症例からは、マクロライドで治療したDPB患者の多くは細気管支領域に線維化を残し、肺機能検査でも閉塞性換気障害が残存しうることが明らかとなった。このような症例が将来的に呼吸不全状態に陥り予後が短縮しているようなことがあってはならない。我々はこのような症例に対し、今回の低酸素負荷試験を応用することで残存病変の程度を推測し、その結果積極的な治療介入が行われるようになる可能性もあり得ると考えている。

E. 結論

長期間の喫煙歴は潜在的低酸素血症の原因となっている可能性が高いと考えられた。これらの群が将来的にCOPDになりやすいのか、疫学的追跡調査が必要である。また、本検査によって潜在的低酸素血症が明らかとなった症例に対して禁煙の動機づけになりうるかに関しても検討が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Murakami K, T. Tamada, K. Abe, M. Nara, S. Hisata, Y. Mitsuishi, S. Muramatsu, K. Gomi, M. Ebina, T. Nukiwa: Rapid improvement of osseous sarcoidosis after the treatment of pulmonary aspergillosis by Itraconazole. *Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Diseases*,

2010 (in press)

2. Tamada T, M. Nara, K. Murakami, S. Muramatsu, M. Ebina and T. Nukiwa: Acute eosinophilic pneumonia associated with the inhalation of phosgene gas under the presence of cigarette smoking. *Respir Med CME*, 2010 (in press)
 3. 阿部恭子, 玉田 勉, 奈良正之, 久田 修, 光石陽一郎, 村上康司, 村松聡士, 五味和紀, 小倉健, 海老名雅仁, 貫和敏博: 治療を要した骨サルコイドーシス 4 例の臨床的検討. 日本サルコイドーシス・肉芽腫性疾患学会雑誌 (日サ会誌), 30(1): 51-58, 2010
 4. 玉田 勉, 海老名雅仁, 貫和敏博: 呼吸器 X 線画像の読み方・診かた 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の画像所見. 永井書店, 総合臨床, 58(6): 1449-1557, 2009
 5. 光石陽一郎, 玉田 勉, 海老名雅仁, 貫和敏博: 呼吸器 X 線画像の読み方・診かた サルコイドーシスの画像所見—非乾酪性肉芽腫がつくりだす多彩な肺病変—. 永井書店, 総合臨床, 58(5): 1293-1299, 2009
2. 学会発表
1. Murakami K, Tamada T, Nara M, Muramatsu S, Kikuchi T, Kanehira M, Ebina M and Nukiwa T: TLR4 signaling as a potentiator in the airway submucosal gland secretion. European Respiratory Society Annual Congress, September 18-22, 2010, Barcelona, Spain
 2. Murakami, K, Tamada T, Nara M, Kikuchi T,

Ebina M and Nukiwa T: Toll-like receptor signaling as a potentiator in the airway submucosal gland secretion. ATS 2010 International Conference, May 14-19, 2010, New Orleans, LA

3. 東出直樹, 玉田勉, 奈良正之, 五味和紀, 村上康司, 村松聡士, 中野誠, 杉村宏一郎, 福本義弘, 下川宏明, 海老名雅仁, 貫和敏博: 在宅酸素療法およびステロイド全身投与中に増悪した肺高血圧症に対してシルデナフィルが奏効したサルコイドーシスの 1 症例. 第30回日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会総会 (浜松), 2010年10月1日
4. 村上康司, 玉田 勉, 奈良正之, 菊地利明, 海老名雅仁, 貫和敏博: 気道粘膜下腺細胞における Toll 様受容体シグナリングによる分泌調節機序の検討. 第50回日本呼吸器学会総会 (京都), 2010年4月23日
5. 阿部恭子, 玉田 勉, 奈良正之, 五味和紀, 海老名雅仁, 貫和敏博: 当科における骨サルコイドーシス 4 例の臨床的検討. 第50回日本呼吸器学会総会 (京都), 2010年4月25日

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし

シロリムスによるリンパ脈管筋腫症の第Ⅲ相 国際共同臨床試験 MILES trial

研究分担者 中 田 光

新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センター教授

研究要旨

リンパ脈管筋腫症（Lymphangiomyomatosis : LAM）は若年女性が罹患する難治性疾患である。由来不明の LAM 細胞が後腹膜や肺で異常に増殖し、致命症は、進行性嚢胞性肺疾患である。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示唆され、2007年より1年間連日 2 mg の服用による肺一秒量の改善を主要評価項目として、日米加11施設が参加する第Ⅲ相国際共同臨床試験が開始された。新潟大学医歯学総合病院と近畿中央胸部疾患センターが参加した。2009年8月までに111例がエントリーされ、2010年9月初旬に終了、10月にデータロック。11月最終解析が行われた。実薬46例・偽薬43例のデータが解析され、実薬群の FEV_{1.0} は 1 ± 2 ml/月の増加、偽薬群の FEV_{1.0} は 12 ± 2 ml/月の減少で両群の有意差は P = 0.0001 であった。また実薬群と偽薬群の間で重篤な有害事象に差は見られなかった。New England Journal of Medicine 2011年3月17日に公表された¹³⁾。

A. 研究目的

本研究では、LAM 患者に対するシロリムスの有効性と安全性を検証し、薬事承認を目指す。

はじめに

LAM には、神経皮膚症候群の1つであり、常染色体優勢遺伝の形質をとる結節性硬化症（TSC）に合併する TSC-LAM と、体細胞 TSC 遺伝子の突然変異にともなう孤発性で非遺伝性の LAM がある（孤発性 LAM または S-LAM）。後者は、肺、腎臓および体幹リンパ組織だけを侵す。どちらも一般的に進行性労作性呼吸困難が進展する。LAM には気胸（約70%）や乳び胸症（約30%）が合併する。

厚生労働省難治性疾患「呼吸不全に関する調査研究」による全国アンケート調査では、264例のう

ち、39例が調査時に死亡していた。予測15年生存率は76%であるが、約7割の症例が気胸を経験し、在宅酸素療法を受けている患者も36%ある¹²⁾。昨年、LAM が国の特定疾患治療研究事業」に追加認定された。

治療としてエストロゲンのレベル低下または作用抑制を目的としたホルモン療法が50%の患者に行われているが、LAM に対して致命症である呼吸不全を積極的に改善させるという科学的根拠はない。むしろ、LAM が低悪性度の腫瘍性疾患であることから、他の腫瘍性疾患のように化学療法剤が試されてこなかったのは、不思議なくらいである。20世紀の終わりから、今世紀の初頭にかけて LAM 細胞の増殖機構が解明され、mTOR inhibitor であるシロリムスが治療薬の候補に挙げられた。

2003～2006年に腹部血管筋脂肪腫を有するLAM患者を対象にシロリムスのI・II相試験が行われ、LAM患者7例におけるFEV1は平均 154 ± 139 cc改善し、FVCは平均 561 ± 307 cc改善した。全肺気量の有意変化を伴うことなく残気量が予測量で平均47%減少した。有害事象として患者の約半数に口腔内潰瘍形成（用量減量または休業日設定で対処）および約3分の1に治療を要する血清中脂質濃度上昇が認められた。短期入院（いずれも3日以内）4例のうち1例が飲食困難な口腔内潰瘍形成、1例がシロリムス投与中に治療した市中肺炎、下痢症が2例あった。気管支炎および上気道感染数例でシロリムス投与を一時中断したが、日和見感染やシロリムス肺臓炎に一致するような肺浸潤影は認められていない。

B. 研究方法

1. 試験実施組織

試験本部は、シンシナティ小児病院メディカルセンターにあり、主任研究者は、呼吸器科教授のフランク・マッコーマック医師である。日米加3カ国で合計11施設が試験に参加し、各施設に施設主任研究者がいる。フロリダ州タンパにあるデータ技術コーディネイティングセンターがプロトコル、手順書などを各施設のスタッフに配信し、患者登録とデータ送信を行うためのEDCシステムを作り、データ送信は全てEDCを通じてWeb上で行う。我が国における試験体制としては、新潟大学と近畿中央胸部疾患センターが独立して、試験を実施するが、そのプロジェクトマネージメント（たとえば、プロトコル変更のIRB申請手続きやSite Initiationの手続き、データモニタリング、文書整備）はシミック株式会社がそれぞれと契約してサポートしている

2. 実施計画概要

1) 症例選択：以下のa～dを満たす患者を被験者として組み入れる。

a) 肺、腹部腫瘍、リンパ節または腎臓からの生検による、または胸部または腹部由来の細胞が

細胞診で紡錘形あるいは類上皮細胞があり、 α -SMA陽性 + HMB45陽性、あるいは α -SMA陽性 + ERかPRのいずれか1つでも陽性、かつLAMに一致する胸部CTスキンの所見

b) LAMに一致する胸部CT所見があり、結節性硬化症の患者または血管筋脂肪腫の患者（以上は施設の放射線科医によってCT、MRIで診断されているかまたは生検によって診断されていること）

c) 胸部CTの所見がLAM（2名の放射線科医によって確認されていること）と一致し、かつ1回でも血清VEGF-D値 ≥ 800 pg/mlであること。

d) ベースライン来院時の気管支拡張薬投与後の予測1秒量が70%以下である患者（LAMの診断基準が生検に基づく場合、近畿中央胸部疾患センター病理部北市正則病理医による病理試料の審査を受ける（以前に審査を受けていない場合））。

2) 除外基準：以下に示す患者は被験者には組み入れなかった。

a) アテローム性動脈硬化症にともなう心筋梗塞、狭心症または脳卒中の既往歴のある患者

b) 妊娠または授乳中または今後2年間に妊娠を計画している患者

c) 不適切な避妊をしている患者

d) 重大な血液異常または肝機能異常（すなわち正常範囲上限の3倍を超えるトランスアミナーゼ、ヘマトクリット30%未満、血小板 $80,000/\text{mm}^3$ 未満、好中球絶対数 $1,000/\text{mm}^3$ 未満、総白血球数 $3,000/\text{mm}^3$ 未満）の患者

e) 試験薬投与開始時の感染合併のある患者

f) 試験薬投与開始2ヶ月以内の手術（体腔内への侵襲または縫合を要する手術。生検を含む）をした患者

g) 過去30日以内の臨床試験薬を使用した患者

h) コントロールされていない高脂血症を有する患者

i) 肺移植を受けたことがある、または肺移植リ

- ストにアクティブ（待機中）の場合
- j) 予定されている来院日に来院が不可能な患者
 - クレアチニンが 2.5mg/dl を超える患者
 - k) 横隔膜機能に影響する乳び性腹水を有する患者（実施施設の臨床試験責任医師の意見に基づく）
 - l) 肺機能に影響する胸水を有する患者（一般的に 500 cc を超えるもの）（臨床試験実施施設の臨床試験責任医師の意見に基づく）
 - m) インフォームド・コンセントの文書に同意が得られない患者
 - n) 肺機能検査が実施できない患者
 - o) 過去 2 ヶ月以内の急性気胸を有する患者
 - p) 過去 2 年間のがん既往歴を有する患者。ただし皮膚の扁平上皮癌または基底細胞癌を除く。
 - q) エストロゲンを含む薬剤を使用する患者 3
 - r) シロリムスにアレルギーを起こす患者 3
- 3) 投薬方法として、1 年間のシロリムスまたは偽薬投与を行い、その後、1 年間後観察する。1 日 2 錠（1 錠にシロリムス 1 mg を含む）を投与する。患者にシロリムスの副作用を説明し、副作用と併用禁止薬が記載されている薬剤情報シートを渡す。シロリムス服用期間中は 3 週で、少なくとも 3 ヶ月おきにシロリムス血中濃度を血液をシンシナティ小児病院に送ってモニタリングし、目標濃度 5~15 ng/ml が維持されていることを確認する。18 ヶ月および 24 ヶ月時点でもシロリムス濃度を調べ、この期間にシロリムスを服用していないことを確認する。施設臨床試験医師および実施施設の全てのチームメンバーには、患者がどちらの試験薬の投与に割り付けられたかを知らせない。シロリムス群患者 1 例で用量調整を行う毎に、プラセボ群患者 1 例でも同様の調整を行う。3 週後およびそれ以降については 1.5 ヶ月ごとに、日和見感染、免疫抑制、発疹/過敏症、口腔内潰瘍、高脂血症、肺臓炎および血小板減少症といったシロリムス副作用の徴候および症状について注意深く監視する（電話連絡または来院で）。1 年目には 3 ヶ月毎（肺活量のみ 9 ヶ月目に測定）、

2 年目には 6 ヶ月毎に肺機能検査を実施する。高脂血症については、American Heart Association ATP III ガイドラインに従い、リスク因子に基づき必要に応じた食事療法または薬物療法にて治療する。目標血漿中濃度を 5~15 ng/ml としたのは、確実な有効用量使用のためであり、この濃度は移植患者における一般治療範囲と見なされる。5~15 ng/ml 範囲外の場合には、DTCC が実施研究チームに被験者への試験薬用量の調整と、シロリムスレベルの再検査を用量調整後 1 週間（+/- 2 日）以内に実施するよう通知が本部より来る。2007 年 3 月にシンシナティ小児病院でエントリーが始まり、2009 年 8 月に登録終了するが、2010 年 9 月初旬に全エントリー被験者が 1 年間の服薬を終えたところで終了し、10 月に DTCC が最終解析する。この結果は、Data Safety Monitoring Board で審議され、最終的に有効性と安全性は、11 月に公表される。

4) 主要評価項目は、治療前一秒量のベースライン値に対する 12 ヶ月投薬後の一秒量の改善である。副次評価項目として、SF-36、SGRQ などの QOL、肺活量、DLco などを含む精密肺機能、6 分間歩行試験における歩行距離、定量的 HRCT、血清 VEGF-D 値などである。

以下に来院スケジュールと検査項目を示す（表 1）。

3. 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、さらに新潟大学と近畿中央胸部疾患センター 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、検体およ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

表 1

項目	Baseline 1	Baseline 2	3 週	3 ヶ月	6 ヶ月	9 ヶ月	12 ヶ月	18 ヶ月	24 ヶ月
Visit (来院番号)	0	1	2	3	4	5	6	7	8
CRC から被験者への電話連絡	1, 6, 19, 32, 45, 65, 91, 108 週後								
ベースライン以降のすべての Visit (来院) は患者が試験薬の服用を開始した日 (week 0) からカウントする。									
病歴調査および身体検査	X		X	X	X	X	X	X	X
肝・腎機能および血糖の血液検査	X	X	X	X	X	X	X	X	X
尿およびアルブミン/クレアチニン比の検査	X	X	X	X	X	X	X	X	
尿妊娠検査		X	X	X	X	X	X	X	X
空腹時脂質プロファイル検査	X		X	X	X	X	X	X	X
血算, 白血球分画	X		X	X	X	X	X	X	X
胸部レントゲン写真 (正面と側面)	X					X	X	X	X
定量胸部 CT	X								X
シロリムス血中濃度測定				X	X		X		X
6 分間歩行とオキシメトリー	X		X	X	X	X	X	X	X
精密肺機能検査 (スパイロメトリー, 肺活量, DLco)	X	X		X	X		X	X	X
簡易肺機能検査 (スパイロメトリー)					X				
線とジョーンズ呼吸アンケート (SGRQ)	X			X			X		X
SF36	X			X		X			X
FPI/GWB	X			X	X		X		X
呼吸困難, 疲労, ユーロ QOL のスケール	X		X	X	X	X	X	X	X
血清と血漿の保存	X				X	X	X	X	X

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。

同意説明項目

- ①臨床試験の目的および方法
- ②予期される効果およびその内容
- ③他の治療方法の有無およびその内容
- ④臨床試験への参加に同意しない場合であっても不利益は受けないこと
- ⑤臨床試験への参加に同意した場合でもいつでもこれを撤回できること
- ⑥その他、人権の保護に関する配慮
- ⑦薬剤および検査に関わる費用について
- ⑧予期せぬ副作用に対する処置、健康被害が発生

した場合の治療および補償について

⑤臨床試験担当医師の氏名および連絡先

* 治療にあたっては、従来の治療では回復困難であることを主治医と研究者全員で確認の上、主治医が患者に本治療の方法、研究的側面、検査の方法を説明の上、承諾を得る

C. 研究結果

2007年3月に MILES 試験は、シンシナティ小児病院メディカルセンターで第1例がエントリーされ、開始された。以後、2009年1月までに全施設が順次オープンした。我が国では2008年5月に新潟が、6月に近畿が被験者を登録し、試験がスタートした。以来、順調に症例組み入れが進んだ。

日米加3カ国では、111例が組み入れられ、うち89例が完遂した。2010年9月初旬に終了、10月にデータロック。11月最終解析が行われた。実薬

46例・偽薬43例のデータが解析され、1ヶ月のFEV_{1.0}の変化は、実薬群が 1 ± 2 ml/月の上昇、偽薬群が 12 ± 2 ml/月の下降で、両群の有意差は $P < 0.0001$ であった。また、両群のgrade III以上の有意事象の頻度に差は見られなかった。

新潟と近畿の有害事象は、2008年5月から2010年2月まで299件が報告された。うち、入院を要した有害事象は、新潟と近畿で市中肺炎1例ずつ、近畿で気胸が1例であった。いずれも、試験薬投与を中止し、治療により回復した。その後、試験薬を再開した。また、近畿のgrade IIIの頭痛症例（日常生活に支障を来すような高度な頭痛）2件（同一症例）が報告された。長期の薬剤中止に至った症例はない。頻度の多い有害事象は、口内炎、感染、下痢、皮疹の順であった。

海外からの有害事象報告として、2009年2月にニューヨーク市のコロンビア大学病院において、試験の被験者が心膜炎から心タンポナーデ（grade IV）を発症していることが発見され、CCUに入院、穿刺排液術とステロイド投与を受け、回復した。この詳細は、DTCCより、全試験施設に配信され、新潟と近畿のIRBに報告された。また、全被験者に文書と電話により通知された。最も懸念されたシロリムス肺臓炎は、全施設を通じてこれまで報告されていない。

D. 考察

MILES試験の参加施設のsite activationの作業が遅れ、試験が開始されてから、2年経過して漸く11施設全てがsite activeとなった。しかし、その後エントリー数が増え、登録締め切り時には、ほぼ目標症例数（120例）を達成する119例が登録された。また、試験が最終段階になり、MILES trialのプロトコルの改訂が行われた。その内容は、2010年の8月の段階で登録被験者全てが1年間服薬を終了した時点で、試験を終了し、その後観察を行わないというものである。これは、2009年夏にNIHからの予算が終了し、MILES試験を当初の予定通り、全ての被験者について1年

間服薬、1年間後観察とすると資金が続かないという現実的な問題がある。だとすれば、何故、2009年夏までに試験が終了するように、参加施設のsite activationの手続きを早めなかったか、大いに反省すべき余地がある。

MILESは科学的客観性を追求しすぎたため、再発性気胸や乳び胸水を持った患者が試験に参加できず、被験者の選択に偏りが生じた可能性を否定できない。そのため、厚生労働省難治性疾患克服研究事業の班員を中心に2009年10月「LAMに対する分子標的療法検討会」を立ち上げ、全国9施設からなる多施設共同臨床試験を計画している。高度医療制度に申請し、保険との併用を可能にしつつ、シロリムスがどのような患者に有効であるのかを明らかにしていきたい。

E. 結論

リンパ脈管筋腫症にシロクリス治療の第Ⅲ相国際多施設臨床試験に我が国から、新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センターと近畿中央胸部疾患センターが参加し、2008年5月より患者登録を開始し、試験は、2010年8月に終了し、シロリム有効性と安全性が検証された。

F. 健康危険情報

2008年5月から2010年2月まで299件の有害事象が報告された。うち、入院を要した有害事象は、新潟と近畿で市中肺炎1例ずつ、近畿で気胸が1例であった。いずれも、試験薬投与を中止し、治療により回復した。

G. 研究発表

論文

1. 中田 光：リンパ脈管筋腫症（LAM）の新展開 大規模臨床試験の現状と展望. 呼吸と循環, 58(12) : 1233-1240, 2010
2. Tanaka T, Motoi N, Tsuchihashi Y, Tazawa R, (8人略), Nakata K, Morimoto K: Adult-onset hereditary pulmonary alveolar proteinosis caused

- by a single-base deletion in CSF2RB. *J Med Genetics*, 2010
- Ishii H, Tazawa R, (10人略), Nakata K: Clinical features of secondary pulmonary alveolar proteinosis: pre-mortem cases in Japan. *European Respir J*, in press
 - Watanabe M, Uchida K, Nakagaki K, Trapnell BC, Nakata K (corresponding author): High avidity cytokine autoantibodies in health and disease: Pathogenesis and Mechanisms. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 21: 263-273, 2010
 - Sakagami T, (6人略), Nakata K, (5人略), Trapnell BC: Patient-derived GM-CSF autoantibodies reproduce pulmonary alveolar proteinosis in non-human primates. *Am J Respir Crit Care Med*, 182(1): 49-61, 2010
 - 中田 光, 田澤立之: 稀少疾患をどう克服するか?? 国際コンソーシアムの試み一. THE LUNG perspectives, 別冊 Vol. 18, No. 2, p 129-132, 2010
 - Costabel U, Nakata K. Pulmonary alveolar proteinosis associated with dust inhalation: not secondary but autoimmune? *Am J Respir Crit Care Med*, 181(5): 427-428, 2010
 - Tazawa R, Trapnell BC, (23人略), Nakata K (corresponding author): Inhaled granulocyte/macrophage-colony stimulating factor as therapy of pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 181(12): 1345-1354, 2010
 - Urano S, (8人略), Nakata K (corresponding author): A cell free assay to estimate the neutralizing capacity of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor autoantibodies. *J Immunol Methods* 360(1-2): 141-148, 2010
- 著書
- 垣下榮三, (34人略), 中田 光, (72人略), 吉矢和久: T肺胞タンパク症, 疾病と治療 I, 南江堂, 96, 2010
 - Trapnell BC, Nakata K, Kavuru M: Pulmonary Alveolar Proteinosis, Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine, 63: 1516-1536, 2010
 - 安保 徹, (18人略), 中田 光, (5人略), 渡辺雅人: 病態のしくみがわかる免疫学. 8. 肺疾患, p 176-18, 株式会社医学書院, 2010年10月
 - 藤田次郎, 久保恵嗣, (69人略), 中田 光, (3人略), 岸本卓巳: 間質性肺疾患 診療マニュアル. IV. 間質性肺疾患の病態と治療マニュアル, E. 肉芽腫形成性疾患・その他の間質性肺疾 6, 肺胞蛋白症 (PAP), p 309-311, 株式会社南江堂, 2010年10月
- H. 知的財産権の出願・登録状況
- 特許取得
該当なし
 - 実用新案登録
なし
 - その他
なし
- 参考文献
- Sullivan EJ: Lymphangioleiomyomatosis: A review. *Chest*, 114: 1689-703, 1998
 - Gomez M, Sampson J and Whittemore V: The tuberous sclerosis complex, Third ed. Oxford University Press, Oxford, England, 1999
 - Johnson SR and Tattersfield AE: Decline in lung function in lymphangioleiomyomatosis: relation to menopause and progesterone treatment. *Am J Respir Crit Care Med*, 160: 628-33, 1999
 - Urban T, Lazor R, Lacronique J, Murriss M, Labrune S, Valeyre D and Cordier JF: Pulmonary lymphangioleiomyomatosis. A study of 69 patients. Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM "O" P). *Medicine (Baltimore)*, 78: 321-337, 1999
 - Nine JS, Yousem SA, Paradis IL, Keenan R and Griffith BP: Lymphangioleiomyomatosis: Recurrence after lung

- transplantation. *J Heart Lung Trans*, 13:714-719, 1994
6. Karbowniczek M, Astrinidis A, Balsara BR, Testa JR, Lium JH, Colby TV, McCormack FX and Henske EP: Recurrent lymphangiomyomatosis after transplantation: genetic analyses reveal a metastatic mechanism. *Am J Respir Crit Care Med*, 167: 976-982, 2003
 7. Bittmann I, Rolf B, Amann G and Lohrs U: Recurrence of lymphangioleiomyomatosis after single lung transplantation: new insights into pathogenesis. *Hum Pathol*, 34: 95-82, 2003
 8. O'Brien JD, Lium JH, Parosa JF, Deyoung BR, Wick MR and Trulock EP: Lymphangioleiomyomatosis recurrence in the allograft after single lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*, 151: 2033-2036, 1995
 9. Bittmann I, Dose TB, Muller C, Dienemann H and Vogelmeir C: Lymphangioleiomyomatosis: recurrence after single lung transplantations. *Hum Pathol*, 26: 1420-1423, 1997
 10. Bissler JJ and Kingswood JC: Renal Angiomyolipomata. *Kidney Int*, 66: 924-934, 2004
 11. Bernstein SM, Newell JD Jr, Adamczyk D, Mortensen R, King TE Jr and Lynch DA: How common are renal angiomyolipomas in patients with pulmonary lymphangiomyomatosis? *Am J Respir Crit Care Med*, 152: 2138-2143, 1995
 12. Hayashida M, Seyama K, Inoue Y, Fujimoto K, Kubo K: Respiratory failure research group of the Japanese ministry of health, labor, and welfare respiratory. The epidemiology of lymphangioleiomyomatosis in Japan: a nationwide cross-sectional study of presenting features and prognostic factors, 12(4): 523-530, 2007 Jul
 13. McCormack FX, Inoue Y, Moss J, Singer LG, Strange C, Nakata K, Barker AF, Chapman JT, Breantly ML, Trapnell BC: NIH rare lung disease consortium multicenter International lymphangioleiomyomatosis trial of the efficacy and safety of sirolimus (MILES). *New Engl J Med*, Online, March 16, 2011

慢性血栓塞栓性肺高血圧症，肺動脈性肺高血圧症に関する研究

研究分担者 巽 浩 一 郎

千葉大学大学院医学研究院呼吸器内科学教授

研究要旨

[1] 基礎的研究 優性阻害型骨形成因子Ⅱ型受容体 (BMPRⅡ) 発現による肺高血圧モデルマウスに対する Rho キナーゼ阻害薬の効果を検討するため，肺高血圧の評価に加え，Rho キナーゼの活性および Rho キナーゼ阻害薬の効果を検討したところ，Rho/Rho キナーゼシグナルの活性化を認め，その機序として Smad 非依存経路による活性化が考えられた。さらに，Rho キナーゼ阻害薬は BMPRⅡ 変異による肺高血圧に対しても有効であると考えられた。

[2] 臨床的研究 1：肺高血圧症において，心電図同期下造影320列 CT の心室内腔容積等のパラメータで，右心カテーテル検査 (RHC) によって得られた血行動態が推測可能か検討したところ，収縮期右室左室容積比と RHC での肺血管抵抗が強く相関し，その有用性が示唆された。

[3] 臨床的研究 2：慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH) の肺動脈末梢血管病変の程度の評価法として，肺動脈造影における胸膜下領域の血流に着目し，その程度と血栓部位，重症度，手術成績，予後との関連について検討したところ，胸膜下領域の血流が不良な例は末梢病変の関与が大きく手術成績ならびに内科治療例の予後も不良であった。

A. 研究目的

[1] 優性阻害型骨形成因子Ⅱ型受容体 (BMPRⅡ) 発現による肺高血圧モデルマウスに対する Rho キナーゼ阻害薬の効果を検討する。

[2] 肺高血圧症において，心電図同期下造影320列 CT の心室内腔容積等のパラメータで，右心カテーテル検査 (RHC) によって得られた血行動態が推測可能か検討する。

[3] 慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH) の肺動脈末梢血管病変の評価法として，肺動脈造影における胸膜下領域の血流に着目し，その程度と血栓部位，重症度，手術成績，予後との関連について検討する。

B. 研究方法

[1] 平滑筋特異的に変異BMPRⅡを発現するトランスジェニックマウスを用いた。変異は細胞質側末端領域のナンセンス置換を用いた。対照群は野生型マウスとし，トランスジェニック群 (TG 群) および Rho キナーゼ阻害薬ファスジル投与群 (ファスジル群) の3群間で，1) 右心室圧および右心肥大の評価，2) 免疫組織染色による肺動脈筋性化の評価，3) 蛍光ビーズを用いた肺血液灌流の状態，4) 肺での Rho キナーゼ活性 (その標的分子である MYPT1 のリン酸化をウエスタンブロット法にて確認)，5) 転写因子 Smad のリン酸化について比較検討した。

[2] 対象は当院で RHC を施行された肺高血圧症患者42名 (CTEPH：26例，肺動脈性肺高血圧症

(PAH) : 16例, 男 : 女 = 12 : 30, 平均年齢 57 ± 21 [SD] 歳)。RHC 施行前後 2 週間以内に, 同一条件にて心電図同期下造影320列 CT を施行し, 拡張期および収縮期での右室左室容積比 (RVEDV/LVEDV および RVESV/LVESV) と RHC 結果と比較をした。

[3] 連続 CTEPH 104例 (男34例, 女70例) で, 肺動脈造影毛細血管相の胸膜下領域の血流について, 良好75例 (少なくとも 1 区域以上の胸膜下領域が造影される), 不良もしくは無し29例 (わずかに造影される, またはすべての領域で造影されない) に分けて肺血行動態, 手術関連死, 予後について検討した。

(倫理面への配慮)

[1] 千葉大学動物実験委員会により「千葉大学動物実験実施規程」, 「動物の愛護および管理に関する法律」および「研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針 (文部科学省)」に基づき承認を得ている。

[2] 研究は, 基本的に後ろ向き研究であるが, 新規症例については, 予後, QOL 調査に関する研究のインフォームドコンセントを得ており, 千葉大学の倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

[1] ①右心室圧と右心肥大 ファスジル投与により有意な右心室圧の低下と, 右心肥大の改善を認めた。②細小肺動脈筋性化 ファスジル投与により有意に肺動脈筋性化が抑制された。③肺血液灌流の評価 対照群では蛍光ビーズはほぼ全肺に分布していたが, TG 群の分布範囲は顕著に縮小していた。ファスジル群では蛍光ビーズの分布に改善が見られた。④ Rho キナーゼ活性 対照群と比較し, TG 群では MYPT1 のリン酸化レベルの増加を認めた。ファスジル投与によりその活性は抑制された。⑤ Smad シグナル Smad 1, Smad 2 とも 3 群間で有意な変化を認めなかった。

[2] RVEDV/LVEDV と mPAP および PVR の単回帰分析を行ったところ相関係数はそれぞれ 0.

50 ($P < 0.001$), 0.69 ($P < 0.001$) であった。また同様に RVESV/LVESV との単回帰分析を行ったところ相関係数はそれぞれ 0.61 ($P < 0.001$), 0.68 ($P < 0.001$) であった。

[3] 胸膜下血流不良もしくは無し群は, 平均肺動脈圧や右房圧が高く, 中枢血栓が少なく手術例も少なかった。また, 手術関連死 (62.5% vs 2.7%) が多く, 多変量解析においても, 肺血管抵抗と独立した予後不良因子であった。さらに, 内科治療例においてもその予後が有意に不良であった。

D. 考察

[1] 本研究にて, 細胞質側末端領域に変異を有する変異 BMPR II の発現により右心室圧の上昇, 右心肥大, 肺動脈筋性化, 肺血液灌流障害が引き起こされることを示した。また Rho キナーゼ阻害薬ファスジルがこれらを有意に改善させることを示した。BMPR II 遺伝子変異により引き起こされた肺高血圧に対する Rho キナーゼ阻害薬の検討は本研究が初めてであり, 今回の結果は遺伝子変異モデルにおいても Rho キナーゼ阻害薬が有効であることを確認したものである。同時に BMPR II 遺伝子変異により引き起こされる肺高血圧においても Rho/Rho キナーゼシグナルが重要な役割を担っている可能が示唆された。

BMP シグナルの異常により Rho キナーゼが活性化される機序は明らかとされていないが, TGF- β シグナルは Smad 依存性経路, Smad 非依存性経路の双方を介して Rho/Rho キナーゼシグナルを活性化させると考えられている。本研究で用いた BMPR II 細胞質側末端領域の遺伝子変異は *in vitro* で Smad を介したシグナルに変化をきたさないと報告されており, 本研究でも肺での Smad1, Smad 2 のリン酸化に変化を認めなかった。これらの結果から BMPR II 変異による BMP シグナルの異常は, Smad 非依存性経路においても TGF- β シグナルに影響を与え, Rho/Rho キナーゼ活性の増加を導いた可能性が考えられた。

[2] 肺高血圧症において右心カテーテル検査によ

る血行動態の評価が、診断や重症度判定の「ゴールドスタンダード」ではあるが、観血的で、侵襲が大きいなどの欠点がある。一方、今回用いた心電図同期下造影320列 CT によって求められた収縮期右室左室容積比と RHC での PVR が強く相関し、血行動態がある程度推定可能であった。さらに従前の CT の特徴であった、肺動脈や下肢深部静脈の形態の評価も同時にできるため、肺高血圧症において本法は極めて有用と考えられた。今後、血行動態をよりよく推定するパラメータを検討していきたいと考えている。

[3] CTEPH において、胸膜下領域血流不良は、手術関連死の危険因子で、術後の肺血管抵抗高値に関連すること、内科治療例においても、予後不良因子であること、さらに多変量解析においても、手術例および内科治療例における独立した予後不良因子であることが明らかになった。

われわれが着目した胸膜下領域血流不良は、末梢血栓であることや、肺血管抵抗高値と相関がみられたものの、small vessel disease を反映し、より手術成績に関連する新しい術前評価法に成り得ることが考えられた。

加えて、胸膜下領域血流不良は内科治療例においても、予後不良因子となった。この理由として、胸膜下血流不良群は、末梢血栓の占める割合が大きく、肺血管リモデリングも高度であることが考えられ予後不良となったことが推察される。今回のわれわれの検討は、単一施設の後向き研究ではあるが、胸膜下領域血流不良が CTEPH の重要な予後因子であることが明らかとなり、今後多施設における前向きの検証が必要と考えられる。

E. 結論

[1] BMPR II 細胞質側末端領域の変異による肺高血圧実験モデルにおいて、Smad 非依存経路による Rho/Rho キナーゼシグナルの活性化が認められた。また Rho キナーゼ阻害薬は BMPR II 変異による肺高血圧に対しても有効であると考えら

れた。

[2] 心電図同期下造影320列 CT によって求められた収縮期右室左室容積比と RHC での PVR が強く相関し、本法が肺高血圧症において血行動態を評価するのに有用である可能性が示唆された。

[3] CTEPH において、肺動脈造影上胸膜下領域毛細血管相の血流が不良な例は末梢病変の関与が大きく、予後不良と考えられた。

F. 健康危険情報

特認になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Chen Z, Nakajima T, Tanabe N, Hinohara K, Sakao S, Kasahara Y, Tatsumi K, Inoue Y, Kimura A: Susceptibility to chronic thromboembolic pulmonary hypertension may be conferred by miR-759 via its targeted interaction with polymorphic fibrinogen alpha gene. *Human Genetics*, 128(4): 443-452, 2010
2. Tazawa R, Trapnell BC, Inoue Y, Arai T, Takada T, Nasuhara Y, Hizawa N, Kasahara Y, Tatsumi K, Hojo M, Ishii H, Yokoba M, Tanaka N, Yamaguchi E, Eda R, Tsuchihashi Y, Morimoto K, Akira M, Terada M, Otsuka J, Ebina M, Kaneko C, Nukiwa T, Krischer JP, Akazawa K, Nakata K: Inhaled granulocyte/macrophage-colony stimulating factor as therapy for pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 181(12): 1345-1354, 2010
3. Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, Ogura T, Azuma A, Suga M, Taguchi Y, Takahashi H, Nakata K, Sato A, Takeuchi M, Raghu G, Kudoh S, Nukiwa T: Pirfenidone Clinical Study Group in Japan (Miyazawa Y and Tatsumi K in Chiba Univ). Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*, 35(4): 821-829, 2010
4. Suzuki H, Sekine Y, Yoshida S, Suzuki M,

- Shibuya K, Takiguchi Y, Tatsumi K, Yoshino I: Efficacy of perioperative administration of long-acting bronchodilator on postoperative pulmonary function and quality of life in lung cancer patients with chronic obstructive pulmonary disease. Preliminary results of a randomized control study. *Surg Today*, 40(10): 923-930, 2010
5. Sakao S, Tanabe N, Tatsumi K: The estrogen paraox in pulmonary arterial hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 299(4): L435-438, 2010
 6. Amano H, Tanabe N, Sakao S, Umekita H, Sugiura T, Kitazono S, Kitazono M, Kuroda F, Kasahara Y, Tatsumi K: A case of the isolated peripheral pulmonary artery branch stenosis associated with multiple pulmonary artery aneurysms. *Internal Medicine*, 49: 1895-1899, 2010
 7. 田中健介, 山口哲生, 在間未佳, 山口陽子, 一色琢磨, 若林義賢, 細木敬祐, 鈴木 智, 河野千代子, 山田嘉仁, 滝口裕一, 巽 浩一郎: メトトレキサート単剤治療が有効であったサルコイドーシスの2症例. *日サ会誌*, 30: 9-13, 2010
 8. 巽 浩一郎: COPD の疫学. In: 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) のマネジメント, 改訂版 (編: 橋本 修), 医薬ジャーナル, 東京, 16-20, 2010
 9. 巽 浩一郎: ARDS に伴う肺循環障害. In: 医学のあゆみ別冊. 「最新・ARDS のすべて (編集: 石井芳樹)」, 医歯薬出版, 東京, 103-107, 2010
 10. 巽 浩一郎: 序文—COPD ガイドラインを読み解く. In: ガイドライン/ガイダンス COPD (編集: 巽 浩一郎), 日本医事新報, 東京, 2010
 11. 巽 浩一郎: 治療と管理 ①管理目標について. In: ガイドライン/ガイダンス COPD (編集: 巽 浩一郎), 日本医事新報, 東京, 49-53, 2010
 12. 田邊信宏: 肺循環 (肺血栓塞栓症, 肺高血圧症). In: 総合診療マニュアル (上原譽志夫, 大林完二, 隅谷謙人, 益子邦洋, 松岡博昭), 金芳堂, 京都, 500-504, 2010
 13. 重田文子, 坂尾誠一郎, 巽 浩一郎: 肺高血圧症. In: ガイドライン外来診療2010, 日経メディカル開発, 東京, 410-414, 2010
 14. 巽 浩一郎: 呼吸器病学 TOPICS 2009. 呼吸器疾患治療に関する最新の臨床試験レポート— COPD. *分子呼吸器病*, 14(1): 72-73, 2010
 15. 巽 浩一郎: COPD の診療 update. 新ガイドラインからみた COPD の薬剤選択. *日医雑誌*, 138(12): 2501-2504, 2010
 16. 巽 浩一郎: 病名で投与する漢方, 証で投与する漢方. 第3回 かぜ症候群の治療ポイントは体力の程度, 「寒気」と「冷え」の判別. *Medical ASAHI*, 39(6): 58-61, 2010
 17. 巽 浩一郎: 病名で投与する漢方, 証で投与する漢方. 第4回 気管支喘息は麻黄剤と柴胡剤, COPD は補剤の使い分けがポイント. *Medical ASAHI*, 39(7): 56-58, 2010
 18. 巽 浩一郎: 医学と医療の最前線. COPD に対する総合的な対策. *日本内科学会雑誌*, 99: 1342-1348, 2010
 19. 巽 浩一郎: COPD (慢性閉塞性肺疾患) の治療—ガイドラインを踏まえて—. *Physicians' Therapy Manual* 2(1) June, 2010
 20. 巽 浩一郎: テーラーメイド治療のための治療薬の選択と使用法ガイドライン. 実地医家に必須の56疾患. 慢性閉塞性肺疾患 (COPD). *Medical Practice*, 27(臨時増刊号): 242-247, 2010
 21. 巽 浩一郎, 中西宣文, 田邊信宏, 笠原靖紀, 久保恵嗣, 平井豊博, 三嶋理晃: 肺動脈性肺高血圧症 (PAH) および慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH). *日本呼吸器学会雑誌*, 48(8): 551-564, 2010
 22. 巽 浩一郎: COPD 患者は動くことが重要.

- 日本医事新報, 4513 : 46-50, 2010
23. 田邊信宏 : 慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対するエポプロステノールの使用経験. *Prog Med*, 30 : 579-584, 2010
 24. 田邊信宏 : 慢性血栓塞栓性肺高血圧症の病態解明と治療の進歩. *医学のあゆみ*, 233(7) : 522-526, 2010
 25. 笠原靖紀, 田邊信宏, 巽 浩一郎 : 肺高血圧症の疫学. *最新医学*, 65(8) : 1712-1717, 2010
 26. 川田奈緒子, 巽 浩一郎 : COPD の病歴と身体所見のとりかた. *呼吸器内科*, 18(1) : 1-6, 2010
 17. 重田文子, 坂尾誠一郎, 巽 浩一郎 : 呼吸器疾患の病棟と診断・治療. *肺高血圧症*. *医学と薬学*, 64(3) : 341-349, 2010
 28. 杉浦寿彦, 田邊信宏, 齊藤美弥子, 重城喬行, 芳賀高浩, 北園聡, 坂尾誠一郎, 笠原靖紀, 巽 浩一郎 : 慢性肺血栓塞栓症患者の基礎疾患および予後に与える影響について—自験例での検討 (第16回肺塞栓症研究会・学術集会シンポジウム). *心臓*, 42(7) : 1012, 2010
 29. 川崎 剛, 佐々木結花, 巽 浩一郎 : 呼吸不全を招く疾患. *肺結核 後遺症を含めて*. *Medicina*, 47(8) : 1428-1431, 2010
2. 学会発表
 1. Tanabe N, Sugiura S, Sakao S, Kasahara Y, Saito M, Kitazono S, Jujyo H, Takiguchi Y, Masuda M, Tatsumi K : Poor subpleural perfusion as a predictor for a poor outcome in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. The 20th European Respiratory Society meeting (9. 18-22, 2010, Barcelona, Spain), abstract no 1912
 2. Sugiura T, Tanabe N, Saito M, Kawada N, Amano H, Jujyo T, Matsuura Y, Sakao S, Kasahara Y, Tatsumi K : Effects of underlying disease in CTEPH patients with regard to onset and prognosis. American Thoracic Society International Conference (5. 14-19, 2010, New Orleans, LA, USA), abstract no A1952
 3. Sugiura T, Funabashi N, Tanabe N, Uehara M, Kawata N, Matsuura Y, Amano H, Litazono MS, Tatsumi K : Estimation of Pulmonary Arterial Pressure in Subjects with Pulmonary Hypertension by Configuration of Right Ventricle Obtained by Electrocardiogram Gated Conventional Scan in 320 Slice CT. American Heart Association Scientific Sessions (11.14-16, 2010, Chicago, IL, USA), abstract no. 15751
 4. Sugiura T, Funabashi N, Tanabe N, Uehara M, Kawata N, Matsuura Y, Jujyo T, Amano H, Sakao S, Kasahara Y, Tatsumi K : Clinical Significance of Detection of Patent Foramen Ovale with Flow Directional Information by Multislice Computed Tomography in Subjects with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension : Influence on Occurrence of Paradoxical Cerebral Infarction. The 96th annual meeting of Radiological Society of North America (11.28-12.3, 2010, Chicago, IL, USA), abstract code LL-CHA-SU2B
 5. Sugiura T, Funabashi N, Tanabe N, Uehara M, Kawata N, Matsuura Y, Yanagawa N, Tatsumi K : Estimation of Pulmonary Arterial Pressure in Subjects with Pulmonary Hypertension by Configuration of Right Ventricle Obtained by Electrocardiogram Gated Conventional Scan in 320 Slice CT. The 96th annual meeting of Radiological Society of North America (11. 28-12.3, 2010, Chicago, IL, USA), abstract code LL-CHA-SU5A
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
特になし
 2. 実用新案登録
特になし
 3. その他
特になし

リンパ脈管筋腫症に合併する下肢リンパ浮腫 8 例の検討

研究分担者 瀬山 邦明

順天堂大学医学部呼吸器内科先任准教授

研究要旨

リンパ脈管筋腫症 (LAM) は LAM 細胞の増殖とリンパ管新生に特徴付けられる慢性腫瘍性疾患である。乳び漏 (胸水, 腹水, 喀痰, 尿, 膿漏など) は LAM の特徴的な合併症であるが, 稀に下肢リンパ浮腫を合併する場合がある。1980年から2010年11月までに当院を受診した LAM 患者228例について, 下肢リンパ浮腫の合併の有無を retrospective に検討したところ, 8例に認め (頻度 $8/228 = 3.5\%$), 8例すべてが女性で sporadic LAM であった。6例 (75%) で LAM の初発症状がリンパ浮腫であり, 部位は右下肢2例 (25%), 左下肢4例 (50%), 両下肢2例 (25%) であり, International Society of Lymphology の分類では stage 1 が1例 (12.5%), stage 2 が7例 (87.5%) とすべての症例で stage 2 以下であった。リンパ浮腫は肺の重症度との関連性はなかったが, 後腹膜・骨盤・鼠径部の体軸リンパ流路の lymphangioliomyoma を全例で認めた。リンパ浮腫は LAM の稀な合併症であるが, 初発症状として出現することがあり注意が必要である。リンパマッサージを主とした理学療法, 食事療法, 内科的治療により良好な管理が期待できるため, 早期に適切な治療を行うべきである。

A. 研究目的

リンパ脈管筋腫症 (LAM) は主に妊娠可能な年齢の女性に発症し, 肺に多発性の嚢胞を認める稀な疾患である。2003~2005年に行われた全国疫学調査では, 初発症状は気胸が43%, 労作時呼吸困難が36%, 胸部異常陰影が11%, その他の呼吸器症状が4%, 腹部症状が6%と報告され, 肺外病変では, 体軸中心リンパ節の腫大 (lymphangioliomyoma) や乳び胸水・腹水が知られている。

リンパ浮腫はリンパ管の輸送機能の障害によりリンパ液の吸収が妨げられ, 間質にタンパク質成分を豊富に含む液体が貯留するために生じる。原発性リンパ浮腫, 続発性リンパ浮腫に分けられるが, 乳癌や婦人科癌の手術や放射線治療による続

発性リンパ浮腫が大部分を占めている。LAM にも続発性リンパ浮腫を生じる場合があるが, 稀であり, 報告例もほとんどないため, その頻度や臨床的特徴は明らかにされていない。我々は LAM に合併する続発性リンパ浮腫に着目し, 発症頻度や臨床的特徴を検討した。

B. 研究方法

1980年から2010年11月までに当院を受診した LAM 患者228例について, 下肢リンパ浮腫の合併の有無を retrospective に検討した。リンパ浮腫の合併を認めた症例について臨床像, 胸部・腹部画像所見, リンパ浮腫の重症度, 治療とその効果について検討した。下肢リンパ浮腫は理学所見, 画像所見, 他疾患の除外から診断した。

(倫理面への配慮)