

diabetes: the Cirulatory Risk in Communities Study
(CIRCUS). *Diabetologia*, 53: 481-488, 2010

ribose in insulin secretion from pancreatic β cells.
Science, 259: 370-373, 1993

3. Takasawa S, Nata K, Yonekura H, et al: Cyclic ADP-

舌筋と舌下神経核の活動におけるオレキシンの役割に関する研究

黄 志力, 裏出 良博

(財)大阪バイオサイエンス研究所

はじめに

現代社会では、日本人の5人に1人は睡眠障害を抱え、9人に1人が睡眠薬を服用していると言われ、不眠症などの睡眠障害が大きな社会問題になっている。2003年に起きた新幹線運転士の居眠り運転は睡眠障害の1つである睡眠時無呼吸症候群が原因であった。また、トラック運転手で超過勤務の多い人ほど睡眠障害があるとの調査結果があり、睡眠に関する問題が原因とみられる産業事故の調査・対策ならびに睡眠障害に対する研究が急務となっている。

睡眠時無呼吸症候群（睡眠呼吸障害）は、睡眠中に無呼吸あるいは低呼吸（呼吸の減弱）が起こる疾患であり、数%以上の罹患率を示す頻度の高い睡眠障害である。この疾患の病態を分子、細胞レベルで調べるためには適切な動物モデルが必要である。現在、一般的に用いられている睡眠時無呼吸症候群（睡眠呼吸障害）の動物モデルは、マウス・ラットなどの齧歯類を対象に、一定の時間間隔でケージ内に間欠的に低酸素を導入する間欠的低酸素モデルである。このモデルは簡便かつ長期的に低酸素状態を起こせるが、睡眠・覚醒状態に関係なく低酸素ガスに曝露するため、睡眠時のみ低酸素状態になる睡眠時無呼吸症候群とは大きく状況が異なる。しかも、睡眠時無呼吸症候群において覚醒の引き金になるのは低酸素より高二酸化炭素であると考えられるが、従来のモデルでは高二酸化炭素ガスに曝露しておらず、二酸化炭素の睡眠障害への影響は調べられていない。従って、ヒトの睡眠時無呼吸症候群により近いモデルの開発が求められている。

我々は、マウスの脳波・筋電図を測定しながら

全自動で継続的に睡眠・覚醒を解析し、睡眠時に特異的に低酸素と高二酸化炭素をケージ内に導入する実験系を開発した（特開2006-014729）。前年度までに、この睡眠時無呼吸症候群の病態に近いモデル実験系を用いて、睡眠時の呼吸障害はマウスにおいても、ヒトと同様に高血圧および高血糖を来すことを報告した。また、LC-MS/MS法を用いてPGD₂代謝物であるTetranor-PGDMを測定したところ、睡眠呼吸障害再現後では尿中Tetranor-PGDM量が減少していた。このモデルは睡眠呼吸障害における二次性の高血圧および糖尿病の発症メカニズムの解明に有効である。

オレキシ欠損マウスはレム睡眠中に無呼吸発作を起こす。しかし、オレキシンの呼吸制御における役割は解明されていない。本研究ではオレキシンの舌筋と舌下神経核の活動調節における役割を調べた。

対象と方法

1. 動物

11週齢の雄のSprague-Dawleyラット（体重250~350g）を使用した。ラットは、温度22.0±0.5°C、12時間の明暗周期で飼育し、放射線滅菌飼料と水を自由に摂取させた。また、本研究で行う動物実験については、研究機関等における動物実験等の実施に関する基本方針（H18.6.1）に従い、当研究所の実験動物委員会の審査を受け、承認を得ている。

2. 舌筋と舌下神経核の活動測定

ウレタン（1g/kg）の腹腔内投与による麻酔を行った後、ラットの気管切開を行った。大腿動脈と頸静脈それぞれに血圧測定と静脈内注入用の挿管を行った。実験期間中のラットの体液を安定さ

せるために 0.1 ml/h の流速で生理食塩水を静脈内に点滴した。深部体温は直腸プローブを用いてモニターし、加熱パットを用いて、 $37 \pm 1.0^\circ\text{C}$ に維持した。両側の迷走神経を切断した。

ラットを仰向けにし、顎下を切開して舌筋の腹側を露出させた。2つの絶縁したステンレススチールワイヤーを偏側性に舌筋に埋め込み、縫合固定した。手術中の電極の設置を確認するために、舌筋と舌下神経核のシグナルをモニターした。呼吸関連シグナルも同時に測定した。舌下神経の内側の切断後、舌筋の活性は顕著に減少し、ほとんど消失した。したがって、得られた信号は電極を設置した舌筋からの記録信号であることを確認した。

3. 薬物投与

ラットを脳定位固定装置に固定し、ステンレススチールチューブ (外径 0.2 mm) を偏側に挿入した。偏側の舌下神経を剥離し、双極のプラチナイリジウム電極を用いて神経活動を記録した。舌下神経核に生理食塩水を局所投与し、舌筋と舌下神経の活動を最低 1 時間記録した後、オレキシン A もしくは B を含む生理食塩水を 0.2 ml 投与した。記録終了後、投与部位の確認のためにポンタミンスカイブルー色素 (2%, 0.2 ml) を投与した。オレキシン 1 受容体拮抗薬 (SB334867, 10 mM DMSO 溶液) およびオレキシン 2 受容体拮抗薬 (TCS OX2 29, 10 mM DMSO 溶液) を同様に舌下神経核に投与した。

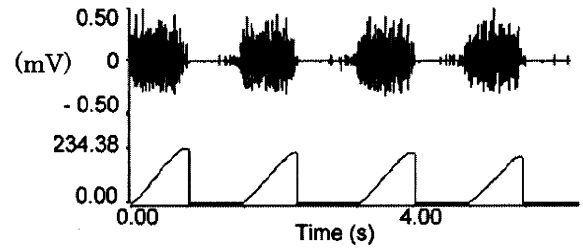
4. オレキシンサポリンによる神経損傷

含水クロラル (420 mg/kg) の麻酔下にラットを脳定位固定装置に固定し、微小ガラスピペットを用いて、神経毒であるオレキシンサポリン (0.43 mg/ml) を外側視床下部あるいは舌下神経核へ投与した。14日後に舌筋と舌下神経の活動を記録した。

結果

オレキシン A を舌下神経核に投与すると舌筋の活動が増加した。この効果はオレキシン A 受容体

Control



Lesion

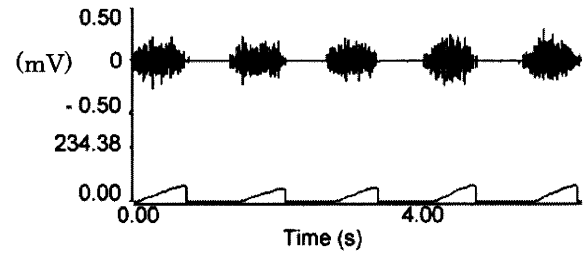


図 1. オレキシンサポリンによる外側視床下部損傷後の舌筋の活動変化
筋電図 (上) と移動平均法による活動記録 (下)

拮抗剤 (SB334867) の前処理により減衰した。また、外側視床下部もしくは舌下神経核の損傷は舌下神経核と舌筋の活動を顕著に減少させた。そして、オレキシン神経の損傷後もオレキシン A 受容体を活性化すると、舌筋の活動は増加した (図 1)。

考案

本年度の結果は、オレキシンが舌下神経核において舌筋の活動を促進し、呼吸制御における役割の重要性を示した。オレキシン神経は、外側視床下部、脳弓周囲、背内側視床下部に分布している。これらの軸策や末端シナプスは脳の多くの領域に接続している。実際に、オレキシンは摂食行動、エネルギー恒常性、睡眠覚醒周期、動機付け、ストレス、概日性システムの制御など多くの生理行動に重要な役割を果たすことが知られている。今後、オレキシンの呼吸制御における役割をさらに詳細に解析する必要がある。

結論

本研究でオレキシンの舌筋と舌下神経核の活動

における役割を証明することができた。これはオレキシンの呼吸制御における役割の重要性を示

し、睡眠呼吸障害の研究の発展に大きく貢献することが期待される。

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

瀬山 邦明¹, 星加 義人¹, 佐藤佳代子², 濱本 貴子³, 高橋 和久¹

順天堂大学医学部呼吸器内科¹, 後藤学園リンパ浮腫研究所², 入新井クリニック³

はじめに

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。病因として, 癌抑制遺伝子である TSC 遺伝子 (TSC1 あるいは TSC2) の異常によって形質転換した平滑筋様細胞 (LAM 細胞) がリンパ管新生を伴いながら増殖し, リンパ管を通じて転移し, 肺や体軸リンパ系に沿うように病変を形成することが示唆されている。2003~2005 年に行われた全国疫学調査では 173 例の臨床情報が集積され, 日本での有病率は 1.2~2.3 人/100 万人と推定された¹⁾。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% と報告されており¹⁾, 肺外病変では, 縦隔, 後腹膜, 骨盤腔などのリンパ節が侵され, リンパ節腫大 (lymphangioliomyoma) や乳び胸水や腹水を合併することがある。

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²⁾。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。今回我々は 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。

対象と方法

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。胸部 CT 重症度は Hasegawa らの方法に従ってスコア化して評価した³⁾。具体的には, ① LAA % に応じてスコア化: normal (score 0), <5% (score 0.5), <25% (score 1), <50% (score 2), <75% (score 3), >75% (score 4), ② 左右の上中下の計 6 スライスについて評価し, 平均化した score に基づき mild, score 1; moderate, 1~2.5; sever, >2.5, とした。リンパ浮腫の重症度は International Society of Lymphology の分類に従った⁴⁾。

結果

下肢のリンパ浮腫は 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。LAM の平均発症年齢は 32.5 歳 (23~44), リンパ浮腫の発症年齢は 33.3 歳 (23~42) であった。3 例に気胸の既往があり, 3 例が GnRH 療法にて治療されていた。6 例 (75%) で LAM の初発症状がリンパ浮腫であり, 1 例が気胸, 残りの 1 例が労作時息切れであった。リンパ浮腫の臨床的特徴として, 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。胸部 CT 画像による嚢胞性変化の重症度スコアでは, mild 4 例 (50%), moderate 2 例 (25%)

%)、severe 2例(25%)、と各重症度でリンパ浮腫合併症例が存在した。腹部CT所見では、リンパ節腫大(lymphangiomyomas)が8例すべての症例に存在し、その内訳は後腹膜2例、骨盤腔2例、後腹膜と骨盤腔の両方に存在する例が3例、鼠径部のみが1例であった。腹水は4例(50%)と半分が存在し、穿刺未施行の1例を除いてすべて乳び腹水であった。治療は全例で脂肪制限食、リンパマッサージが行われており、3例ではGnRH療法が行われていた。全例でリンパ浮腫の軽減を認め、8例中6例でリンパ浮腫はほぼ改善を示した。

考案

現在までにLAMに合併したリンパ浮腫の報告は2例のみであり^{5,6)}、我々のretrospectiveな検討では、8/228例(3.5%)と非常に希であった。興味深い点としては、自験例のうち6例で、リンパ浮腫がLAMの初発症状として出現していたことである。一般に、続発性リンパ浮腫は乳癌や婦人科癌の手術後や放射線治療後に多く、リンパ浮腫の存在のみではLAMは疑われない。また、同時に腹部や骨盤内にlymphangiomyoma(リンパ節腫大)を合併しているため、軟部組織腫瘍、リンパ腫などの腫瘍性疾患による浮腫を疑われた。そのため確定診断のため3症例では開腹手術が施行されていた。手術や放射線治療歴のない女性に下肢リンパ浮腫が出現し、後腹膜腔や骨盤腔から鼠径部のリンパ流路にそってリンパ節腫大を疑わせる軟部腫瘍を合併している際には、LAMによる続発性リンパ浮腫の可能性を考慮する必要がある。

LAMはリンパ管新生に特徴付けられる腫瘍性疾患であり、リンパ行性に進展し転移巣を肺に形成すると考えられている。リンパ浮腫はリンパ管の輸送機能の障害により生じるため、LAMに合併する続発性リンパ浮腫は、LAM細胞の増殖とリンパ管新生によりリンパ流の停滞、閉塞などのリンパ管障害により生じたと考えられる。画像所

見の検討ではLAMによる続発性リンパ浮腫は肺病変の重症度に関係なく出現している。HOTを導入し、移植を待機している症例もあれば、軽症で無症状の症例もある。しかし、全例で腹部や骨盤内にlymphangiomyomaを認めており、リンパ浮腫では腹部から骨盤部のリンパ流路に沿った病変がより重要であると考えられる。一方、後腹膜腔や骨盤腔にlymphangiomyomasを認めるものの下肢リンパ浮腫を認めない症例は多数存在する。しかし、これらの症例でも、超音波やリンパ管シンチ等でリンパ管機能を評価すれば、潜在的なリンパ浮腫あるいは機能障害が検出できるかもしれない。実際、下腹部をきつく閉めるような下着あるいは腹帯を使用した際にリンパ浮腫を合併し、使用を中止すればほとんど出現しなくなる事例が2例で観察された。これらは、体軸中心のリンパ流の潜在的低下による皮膚表在リンパ流へリンパ流の偏りがある可能性が示唆される。

リンパ浮腫の重症度では、全例Ⅱ期以下であり重度のリンパ浮腫は認めなかった。治療としては、リンパマッサージを全例に施行し、程度に応じて弾性ストッキング着用、基礎病態であるLAMの重症度、乳び腹水の合併の有無により脂肪制限食やGnRH療法が施行されていた。これらの治療により、リンパ浮腫は全例で軽減もしくは改善していた。一般に、高度なリンパ浮腫が長期間に渡って持続すると皮膚の線維化、肥厚、脂肪沈着などの皮膚変化が生じうる。LAMにみられるリンパ浮腫は、多くはⅡ期の軽症で治療に反応しやすく、早期からリンパマッサージを主軸とした治療を行うべきであると考えられる。

結論

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。

参考文献

1. Hayashida M, Seyama K, Inoue Y, et al : The epidemiology of lymphangiomyomatosis in Japan : A nationwide cross-sectional study of presenting features and prognostic factor. *Respirology*, 12 : 523-530, 2007
2. Kerchner K, Fleischer A, Yosipovitch G : Lower extremity lymphedema update : pathophysiology, diagnosis, and treatment guidelines. *J Am Acad Dermatol*, 59 : 324-331, 2008
3. Makita H, Nasuhara Y, Nagai K, et al : Characterisation of phenotypes based on severity of emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 62 : 932-937, 2007
4. International Society of Lymphology : The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema. 2009 Consensus Document of the International Society of Lymphology. *Lymphology*, 42 : 51-60, 2009
5. Abe R, Kimura M, Airosaki A, et al : Retroperitoneal lymphangiomyomatosis with lymphedema of the legs. *Lymphology*, 13 : 62-67, 1980
6. van Lith JM, Hoekstra HJ, Boeve WJ, et al : Lymphoedema of the legs as a result of lymphangiomyomatosis. A case report and review of the literature. *Neth J Med*, 34(5-6) : 310-316, 1989

リンパ脈管筋腫症における血清 Vascular Endothelial Growth Factor-D 経時的測定の意味

井上 義一, 広瀬 雅樹, 岩城 洋子, 新井 徹
杉本 親寿, 佐々木由美子, 松室 昭子, 中川美紀子
林 清二, 岡田 全司, 坂谷 光則

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, 内科

研究要旨

[目的] リンパ脈管筋腫症 (LAM) 患者に於ける血清 vascular endothelial growth factor (VEGF)-D 測定の意味を明らかにする。[対象と方法] 対象は LAM 患者17例 (孤発性15例, 結節性硬化症 2例)。ELISA にて血清中 VEGF-D を測定し臨床所見と比較した。[結果] 初診時, 血清 VEGF-D は3例を除き 800 pg/ml 以上であった。病状の進行とともに, 血清 VEGF-D は上昇する訳ではなく, 死亡例でもかならずしも増加はしない。乳び胸水, 腹部 Lymphangioliomyoma を認める患者では血清 VEGF-D は高値を示した。GnRH アナログ, ドキシサイクリン投与では血清 VEGF-D は変化しなかったがラパマイシン投与で著明に低下した。[結論] 血清 VEGF-D 濃度は LAM の全身異常を反映し, 治療の指標となりうると考えられた。

目的

我々はこれまでリンパ脈管筋腫症 (LAM) 患者の血清 vascular endothelial growth factor (VEGF)-D 濃度を測定し, VEGF-D が LAM の病態, 特に肺外病変, リンパ管関連の異常と関連していることを明らかにしてきた。また血清中濃度が 800 pg/ml 以上で診断的価値があることも報告してきた。今回, 17名の患者で経時的に VEGF-D を測定した。

対象と方法

対象は LAM 患者17名 (女性17名, 男性0名, 孤発性 LAM 15名, 結節性硬化症 LAM 2名。観察期間中央値2.7年: 2.04年~6.6年)。血清を用いて, ELISA で測定した ((R & D Systems, Inc, Minneapolis, MN))。患者からは同意のもと, 採血と測定を行った。

結果

初診時の血清 VEGF-D 濃度は14例の LAM 患者で, 800 pg/ml 以上の高値を示した。病状の進行とともに, 血清 VEGF-D は変動する症例が多かった。6例は観察期間中, ほぼ VEGF-D 濃度の変動を認めなかった。進行例で血清 VEGF-D が増加するとは限らず, 死亡例でも必ずしも増加しない (図1)。

図2は孤発性 LAM 患者。経過中気胸を発症し血清 VEGF-D はやや増加した。長期酸素が開始

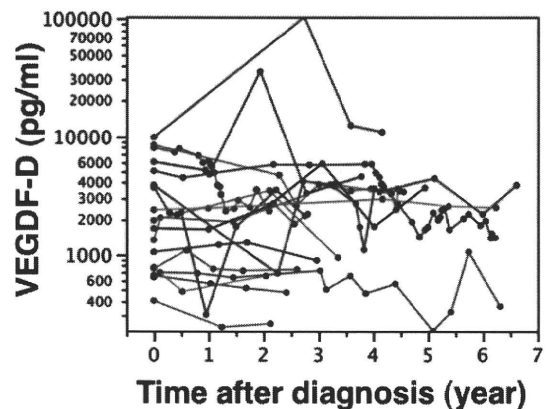


図1. LAM 患者血清 VEGF-D の経過。

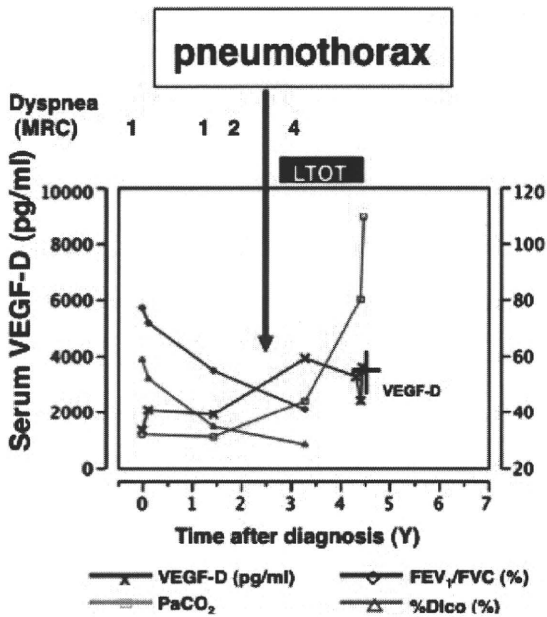


図2. 孤発性 LAM 患者。気胸, 長期酸素が開始された。

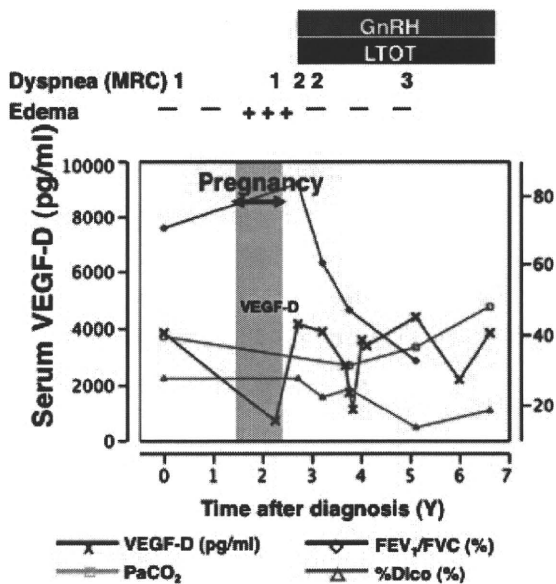


図3. 孤発性 LAM 患者。妊娠, 出産, その後長期酸素療法開始, GnRH アゴニストが投与された。

されたが、その後血清 VEGF-D は若干減少した。図3は孤発性 LAM 患者。妊娠され無事出産されたが、血清 VEGF-D はむしろ妊娠中低下しその後妊娠前のレベルまで増加した。長期酸素療法が開始され GnRH アゴニストが投与されたが血清 VEGF-D は変動を示さなかった。図4は孤発性 LAM 患者。GnRH 療法と長期酸素療法を行い一時的に血清 VEGF-D は低下その後増加し死亡前に低下していた。図5はドキシサイクリンが用い

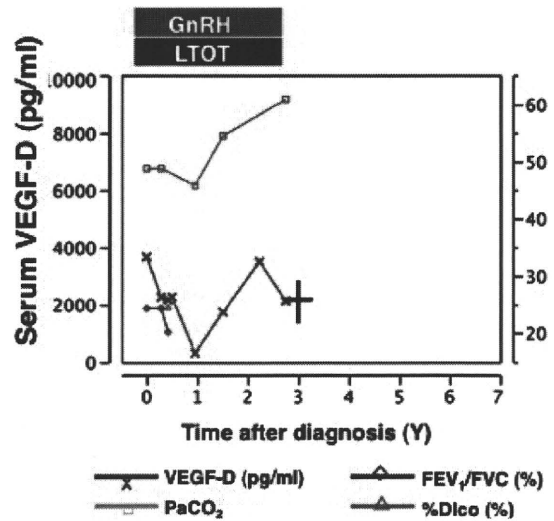


図4. 孤発性 LAM 患者。GnRH 療法, 長期酸素療法を行った。

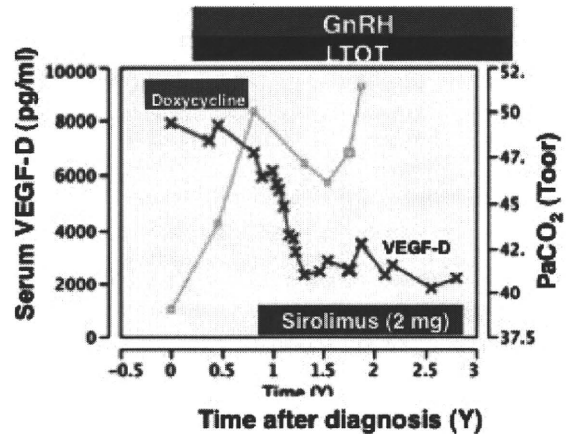


図5. 孤発性 LAM。ドキシサイクリン, その後 GnRH 療法と長期酸素療法。その後シロリムス投与。

られたが血清 VEGF-D は低下せず、また Gn-RH 療法と長期酸素療法が開始されたが変化なかったが、その後シロリムス投与で著明に低下した。

考 察

我々はこれまで血清 VEGF-D が 800 pg/ml 以上を示す場合 LAM である可能性が高いことを報告しているが、今回対象となった17名中14名で 800 pg/ml 以上であった。血清 VEGF-D は LAM 細胞に加えてリンパ管などでも産生される。LAM の進展に伴い血清 VEGF-D は継続的に増加するのではないことが判明した。17名中11名で血清 VEGF-D は変動したが、リンパ管系の異常に関連

する可能性が示唆された（各症例の詳細は省略）。Gn-RH アナログによるホルモン療法、ドキシサイクリン。酸素療法等では血清 VEGF-D は若干の変動がみられるものの著大な低下を認めない。しかしながらシロリムス投与により著名に低下した。血清 VEGF-D は治療効果、特にシロリムスの効果判定に有用である可能性が示唆された。

結 論

血清 VEGF-D 濃度測定は LAM の全身異常を反映し、治療の指標となりうると考えられた。

文 献

1. 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 Resp Crit Care Med*, 166 : 765-773, 2002
2. 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
3. Seyama K, Kumasaka T, Souma S, Sato T, Kurihara M, Mitani K, Tominaga S, Fukuchi Y : Vascular endothelial growth factor-D is increased in serum of patients with lymphangiomyomatosis. *Lymphat Res Biol*, 4 : 143-152, 2006
4. Young L, Inoue Y, McCormick F : Diagnostic potential of serum VEGF-D for lymphangiomyomatosis. *N Engl J Med*, 358 : 199-200, 2008
5. McCormick FX, Sullivan EJ, Inoue Y : Lymphangiomyomatosis. Murray & Nadel's textbook of respiratory medicine. *Saunders Elsevier*, 1496-1515, 2010 (Mason RJ, Broaddus VC, Martin TR, et al Ed)
6. Young LR, Vandyke R, Gulleman PM, Inoue Y, Brown KK, Schmidt LS, Linehan WM, Hajjar F, Kinder BW, Trapnell BC, Bissler JJ, Franz DN, McCormick FX : Serum Vascular Endothelial Growth Factor-D Prospectively Distinguishes Lymphangiomyomatosis from Other Diseases. *Chest*, 138(3) : 674-681, 2010
7. Nurok M, Eslick I, Carvalho CR, Costabel U, D'Armiento J, Glanville AR, Harari S, Henske EP, Inoue Y, Johnson SR, Lacronique J, Lazor R, Moss J, Ruoss SJ, Ryu JH, Seyama K, Watz H, Xu KF, Hohmann EL, Moss F : International LAM Registry : a component of an innovative web-based clinician, researcher and patient-driven rare disease research platform. *Lymphat Res Biol*, 8(1) : 81-87, 2010
8. 井上義一 : 稀少肺疾患に対する薬剤開発の現状と課題. *The lung perspectives*, 18(2) : 49-51, 2010. メディカルレビュー社, 2010年4月20日発行
9. 杉本親寿, 井上義一 : 乳び胸, 診断, 治療と病態. *呼吸器内科*, 17(4) : 398-404, 2010. 科学評論社, 2010年4月28日発行

MILES 試験における臨床研究体制とデータ解析について

研究分担者 中田 光
新潟大学生命科学医療センター

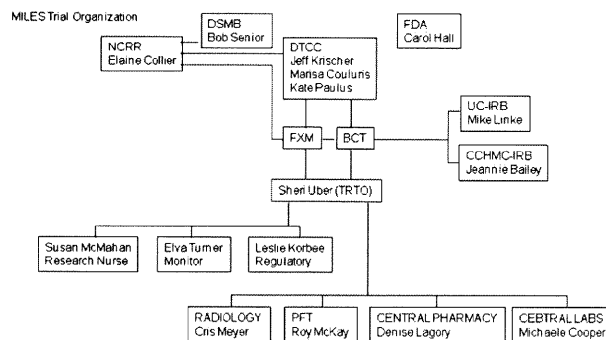
要 約

MILES 試験では稀少疾患臨床研究ネットワークの DSMB がデータと安全性の管理を行い、試験結果の判定を行う。今年度に行われた中間解析では、当初の予定より少ない40例（実薬20例，偽薬20例）での検討のため、オブライエン—フレミング境界2.888とより厳しい基準で解析され、その結果が DSMB で評価され、inconclusive の判断であった。このため盲検解除は行われず、2010年9月初旬の最後の参加者の主要評価項目の評価を待って有効性が判定され、実薬群と偽薬群の有意差は $P < 0.0001$ で有意性が検証された。

A. MILES 試験における臨床研究体制と DSMB

近畿中央胸部疾患センターと新潟大学医歯学総合病院が参加している、MILES 試験の運営は、本試験のネットワークの基盤である稀少肺疾患コンソーシアムの主任研究者トラップネル教授と MILES 試験主任研究者のマコーマック教授を中心に、図のような体制が組まれている。この中には、シンシナティ小児病院の TRTO の、統括運営、文書管理、CRC 業務、モニター業務担当のスタッフや、検査の品質管理を担当する検査部門・放射線部門の専門家、被験者保護に重要な施設 IRB、稀少疾患臨床研究ネットワーク共有の DTCC、そして臨床研究に不可欠の Data Safety Monitoring Board (DSMB、データ安全性管理委員会) などが含まれる。

DSMB は、DTCC に集められる臨床データをもとに、有害事象を監視し、データ解析に関与する。MILES 試験の DSMB は稀少肺疾患コンソーシアムの属する稀少疾患臨床研究ネットワークの



DSMB が担当し、その委員長は、現在、ワシントン大学（セントルイス）医学部呼吸器内科のロバート・シニア教授がつとめており、プロトコルの変更承認から有害事象・データの評価まで、本試験の進行を常に第三者の立場からモニターする幅広い業務を担当している。

B. MILES 試験における目標症例数設定

MILES 試験は、先行する I/II 相、オープンラベルの Cincinnati Angiomyolipoma Sirolimus Trial (CAST) 試験が進行している際に、その一部の症例の解析をもとに計画されたため、当初の目標症例数は240例であった。CAST 試験が終了し、CAST 試験参加全例の解析をもとに再検討が行われた。仮説を検証する検出力は、症例数と予想される実薬—偽薬群の差が一定の場合、被験者内相関係数とともに増加する。当初は1群あたり100例で本研究の目的達成に十分な検出力と考えられたが、CAST 試験の結果をもとに、被験者内相関係数を0.7~0.9とすると（文献1, 2, 表），1群50例で検出力は0.7を越えると考えられた。減少率を15~20%とみこんで、120例の組み入れはCAST 試験の結果から実施可能と考えられ、1群50例での検討が、本研究の目的達成のため適正と考えられた。

C. MILES 試験における有効性解析

当初の計画では、50例（各群25例）が主要評価項目（すなわち、1秒量の1年間での変化率）の評価可能になった時点で、中間解析が行われる予定であった。1群50例の場合のオブライエン-フレミング境界は片側有意水準0.05で、2.54（名目有意水準0.006）である。もし肺機能が、治療群で開始前より有意に改善している場合には、盲検が解除され、すべての被験者は、「cross in（交差編入）」の機会を与えられて、実薬群は治療終了、偽薬群はシロリムスの1年間の投与を受ける予定であった。

MILES 試験は現在までに111例が登録されている。40例の主要評価項目、すなわち、1年間での1秒量の変化率が評価可能になった2010年2月に中間解析が行われた。上述のように15～20%の減少率をみこんで120例を目標症例数としており、最終の評価可能予定症例数は100なので、オブライエン-フレミング方式の information fraction を0.4（40例/100例）として、オブライエン-フレミング境界が、片側有意水準0.05で、当初予定より厳しい2.888（名目有意水準0.002）の設定での解析となった。

解析の結果は、DSMB に報告・評価された。中間解析の結論は「inconclusive（現段階では有効とも無効とも判定できない）」で、中間解析では厳しい有意水準（0.002）をみたす有効性はみられなかったことを意味する。MILES 研究者には、試験の続行が指示された。これにより MILES 試験は最後の参加者が12ヶ月目の外来受診を終了するまで、続くことになった。また中間解析後も盲検の解除はなく、偽薬群患者のオープンラベル治療の選択肢もなくなることになった。中間解析での試験中止がなくなったので、全参加者のデータを用いて0.049の名目有意水準で、MILES 試験の効果判定を行った。最後の参加者の主要評価項目の評価が可能になる2010年9月初旬以降に、本試験での有効性、安全性の判定が行われた。実薬群

46例・偽薬群43例の1ヶ月間の1秒量の改善は $P < 0.0001$ で有意であった。偽薬群での交差編入によるオープンラベル治療がなくなって、本邦における偽薬群の参加者については、事情説明や、承諾が得られない場合の対応、患者支援団への連絡など特段の配慮が必要となる。また MILES 試験後については、長期投与での有害事象等の検討が必要である。

E. 結論

LAM 患者を対象とするシロリムス投与による国際共同第Ⅲ相臨床試験—MILES 試験は、2010年12月に最終解析が行われ、有意水準0.0001で有効と判定された。

F. 健康危険情報

本研究で生じた有害事象については、各施設の有害事象の項に記載。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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 and Nakata K : Inhaled granulocyte/macrophage-colony stimulating factor as therapy of pulmonary alveolar proteinosis. submitted.
2. Ishii H, Trapnell BC, Tazawa R, Inoue Y, Akira M, Kogure Y, Tomii K, Takada T, Hojo M, Ichiwata T, Goto H and Nakata K : Comparative study of high-resolution CT findings between autoimmune and secondary pulmonary alveolar proteinosis. *Chest*, 136(5) : 1348-1355, 2009
3. 田澤立之, 中田 光 : 肺胞蛋白症の GM-CSF 吸入治療. *日本胸部臨床*, 67(4) : 269-274, 2008

4. 田澤立之, 中田 光: 肺胞蛋白症 基礎から臨床まで. 呼吸と循環, 57(11): 1147-1154, 2009

2. 学会発表

1. Tazawa R, Inoue Y, Takada T, Arai T, Nasuhara T, Hizawa N, Kasahara Y, Tatsumi K, Hojo M, Yokoba M, Tanaka N, Yamaguchi E, Eda R, Tsuchihashi Y, Oishi K, Terada M, Kaneko C, Nukiwa T, Krischer JP, Trapnell BC and Nakata K: Aerosolized GM-CSF Therapy of Pulmonary Alveolar Proteinosis (PAP). *Am J Respir Crit Care Med*, 179: A3031, 2009

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

記載すべきことなし。

2. 実用新案登録

記載すべきことなし。

3. その他

記載すべきことなし。

参考文献

1. Diggle PJ, Heagerty P, Liang KY and Zeger SL: Analysis of Longitudinal Data: Second edition, Oxford University Press, Great Britan, 2003
2. Muller KE, LaVange LM, Ramey SL and Ramey CT: Power calculations for general linear multivariate models including repeated measures applications. *Journal of the American Statistical Association*, 87: 1209-1226, 1992
3. 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 lymphangioliomyomatosis trial of the efficacy and safety of sirolimus (MILES). *New Engl J Med*, Online, March 16, 2011

ランゲルハンス細胞組織球症39例の臨床的検討 (第4回大阪呼吸器シンポジウム第1報)

井上 義一^{1,2}, 杉本 親寿^{1,2}, 審良 正則^{1,2}, 北市 正則^{1,2}, 新井 徹^{1,2}
石井 晴之², 石井 寛², 今野 哲², 海老名雅仁², 大湾 勤子²
小倉 高志², 木下 義晃², 斎藤 泰晴², 佐藤 利雄², 白木 晶²
園部 尚子², 高木 理博², 福岡 順也², 福島 康次², 福田 悠²
本間 栄², 三木 誠², 宮本 篤², 守本 明枝², 足立 晋介²
塩田 曜子², 森本 哲², Robert Vassallo², William D Travis², 坂谷 光則^{1,2}
国立病院機構近畿中央胸部疾患センター¹, 大阪呼吸器シンポジウム研究グループ²

研究要旨

[目的] ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH) はランゲルハンス細胞の増殖と組織障害を主体とした全身性稀少難病である。成人例では肺病変が主体であるが肺外病変も認められ、小児例でも肺病変を認める。小児例を含む LCH の臨床像を明らかにする。[対象と方法] LCH 40例 (22施設, 小児4例を含む。男25例女性14例, 平均年齢34.8歳) の臨床画像病理検討を行った (2010年8月26~27日, 大阪)。[結果] 39例が LCH として問題なく。単一臓器型27例, 多臓器型12例であった。喫煙歴有32例。中央値38.4ヶ月 (0.3~414.1) の観察期間で, 増悪8例, 死亡4例であった。[考察] LCH 39例の臨床像を示した。単一臓器型と多臓器型は, 重複する部分があるものの, 臨床像, 肺病変自体が異なる可能性が示唆された。予後不良例, 進展例が存在し, 難病として対策が必要である。

背景と目的

ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH) はランゲルハンス細胞の増殖と組織障害を主体とした全身性稀少難病である。成人例では肺病変が主体であるが肺外病変も認められる。一方, 小児では全身病変が主体であるが, 肺病変を認め気胸も発症すると言われている。今回, 全年令の患者を対象と

し, 全国の呼吸器科/内科と小児科から症例を集め, 呼吸器科/内科と小児科合同で, 胸部放射線専門医と病理医を含む臨床画像病理検討会を行った。肺病変を主体とする LCH の臨床像をまとめ, LCH の難病としての側面を明らかにする。

対象と方法

2010年8月26~27日, 国立病院機構近畿中央胸部疾患センターにて LCH の臨床画像病理検討会 (第4回大阪呼吸器疾患シンポジウム) を開催した。

海外からは成人 LCH に詳しい臨床医 Robert Vassallo 先生 (Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA), 呼吸器病理医 William D Travis 先生 (Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, USA), 国内から小児 LCH の専門家である森本哲先生 (自治医科大学とちぎ子ども医療センター) を招聘し症例検討に加えて講演も実施した。全国から症例募集を行い, 匿名化。胸部高分解能 CT, 病理も病理スライドを呈示しながら症例の診断, 経過, 治療について検討を行った。経過を画像と臨床所見で追跡した。

登録された40例 (22施設, 小児4例を含む。男性25例, 女性14例) の臨床画像病理検討を行った。

結果

40例の検討の結果、1例が除外され、39例がLCHと診断された。単一臓器型30例、多臓器型9例であった。喫煙歴有32例。中央値38.4ヶ月(0.3±414.1)の観察期間で、増悪8例、死亡4例であった(図1)。

LCHの症状発現時の年齢は中央値37歳(0~66歳)であり、診断時年齢は37(0~66)歳、最

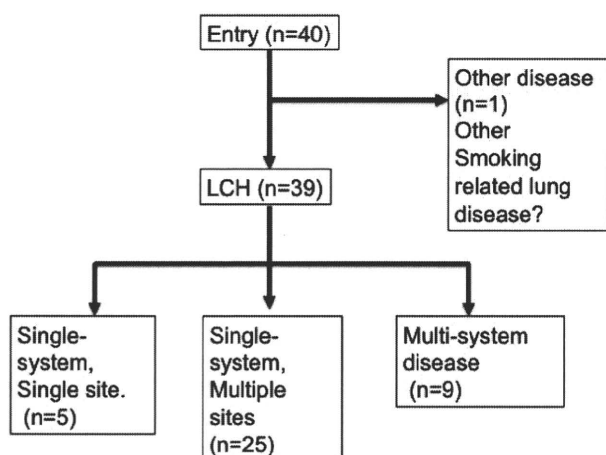


図1. 患者の分類と流れ。

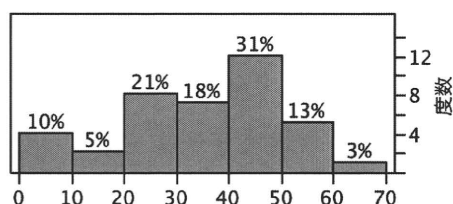


図2. 患者の年齢分布(横軸:年齢, 縦軸人数)

終観察時年齢は44.5(0~69)歳であった。図2に全LCHの年齢分布を示す。

表1, 2はLCHの病型(Single-system, single site, single-system, multiple sites, multiple-system disease)別の臨床像を示す。年齢はmultiple-system diseaseで有意に低く、若年者でもあることから喫煙歴も少なかった。Multiple-system diseaseでは皮膚病変, 脳下垂体病変が多く認められた。またmultiple-system diseaseではECOG performance statusも有意に悪かった。Multiple-system disease 2例, single-system, multiple sitesの2例が死亡した。multiple sitesの小児例でも肺に嚢胞を認めた。

図3に示すようにECOG performance statusが3を示す症例は診断時8%, 最終観察時13%であった。最終的に4名が死亡した。時間の経過とともにPSが悪化する症例が存在した。

図4は初診時のECOG performance statusと%FVCの関係を示し, 図5は最終観察時のECOG performance statusと%FVCを示す。初診時と最終観察時では肺機能が悪化しPSの悪化する症例が存在していた。一方, 経過を追っても肺機能に変化を認めない症例も存在した。

考察

各施設でLCHと診断された40例の画像, 病理を持ち寄り臨床画像病理検討会を開催し39名が

表1. Single-system, single site, single-system, multiple sites, multiple-system disease (1)

| | Total | Single-system, Single site | Single-system, Multiple sites | Multi-system disease |
|--------------------------------|-----------|----------------------------|-------------------------------|----------------------|
| Number | 39 | 5 | 25 | 9 |
| Age (y)* | 37 (0-66) | 35 (27-46) | 41 (2-66) | 24 (0-47) |
| Adult (>16) | 33 | 5 | 24 | 6 |
| Child (≤15) | 4 | 0 | 1 | 3 |
| Male/Female | 24/15 | 2/3 | 15/10 | 7/2 |
| Smoking (N/EIC)* | 6/8/24 | 0/2/2 | 1/4/20 | 5/2/2 |
| Pulmonary lesion (n) | 37 | 4 | 24 | 9 |
| Bone lesion (n) | 7 | 2 | 2 | 3 |
| Skin lesion (n)* | 6 | 0 | 1 | 5 |
| Hypothalamic-pituitary lesion* | 8 | 0 | 2 | 6 |

Median (Min-Max). * P<0.05

表 2. Single-system, single site, single-system, multiple sites, multiple-system disease (2)

| | Total | Single-system, Single site | Single-system, Multiple sites | Multi-system disease |
|---------------------------------|---------|----------------------------|-------------------------------|----------------------|
| Number | 39 | 5 | 25 | 9 |
| Smoking cessation | 27 | 3 | 19 | 5 |
| HOT/LOT | 5 | 1 | 3 | 1 |
| Steroid | 5 | 1 | 1 | 3 |
| Anti-cancer drug | 6 | 0 | 1 | 5 |
| ECOG PS at presentation* | 0 (0-3) | 0 (0-1) | 0 (0-2) | 2 (0-3) |
| ECOG PS at the last observation | 0 (0-4) | 0 (0-1) | 0 (0-4) | 1 (0-4) |
| Alive without the disease | 5 | 1 | 3 | 1 |
| Alive with improved disease | 12 | 1 | 10 | 1 |
| Alive with stable/same disease | 8 | 2 | 5 | 1 |
| Alive with worsened disease | 8 | 0 | 5 | 3 |
| Dead | 4 | 0 | 2 | 2 |

Median (Min-Max), * P<0.05

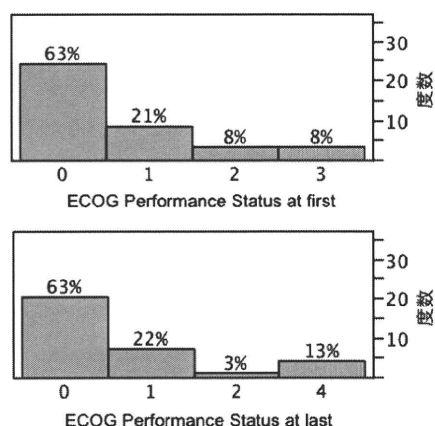


図 3. ECOG performance status の変化。上段診断時、下段最終観察時。

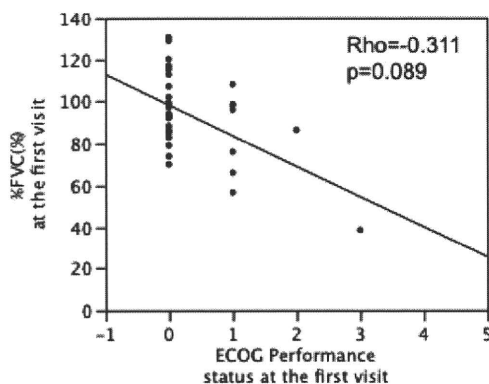


図 4. 初診時の ECOG performance status と % FVC の関係

LCH の診断を確認した。多臓器型は単臓器型に比べ年齢が若く、予後も不良例が多かった。臨床像、肺病変自体は異なる事が示唆された。

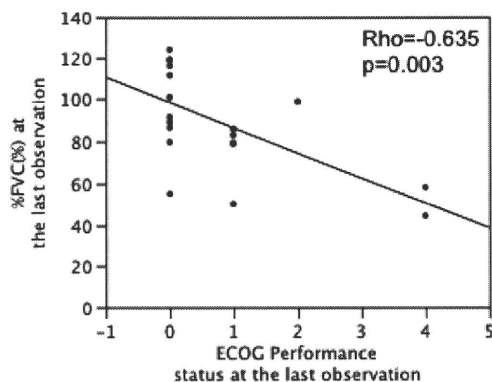


図 5. 最終観察時の ECOG performance status と % FVC の関係

LCH は症例により予後は異なり、多臓器病変を伴う場合は特に問題である。予後不良例、進展例が存在し、難病としての対策が必要である。多数例の全国調査により予後因子の検討、対策が必要である。

文献

- 井上義一, 杉本親寿, 新井 徹, 北市正則, 坂谷光則: 肺ランゲルハンス細胞組織球症. 呼吸器科, 15(5): 404-409, 2009
- 井上義一: ランゲルハンス細胞組織球症の病態と臨床: 総括. シンポジウム. 第29回日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会総会. 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会雑誌, 29: 95-97, 2009
- 井上義一: ランゲルハンス細胞組織球症の現状と最近の知見. 呼吸環, 57(12): 1271-1280, 2009

4. 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(2) : 240-242, 2008
5. 井上義一：肺ランゲルハンス細胞組織球症（肺好酸球

性肉芽腫症, ヒストオサイトーシスX. ホームメデ
ィカ新版, 家庭医学大事典(株), 小学館, P. 1316, 2008

肺病変を中心としたランゲルハンス細胞組織球症全国調査 (共同)

(小児血液学会 HLH/LCH 委員会との共同調査)

井上 義一¹, 石井 榮一², 森本 哲³, 平家 俊男⁴
 陳 和夫⁵, 平井 豊博⁶, 三嶋 理晃⁶

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業, 呼吸不全に関する調査研究班
 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター¹, 愛媛大学医学系研究科小児医学²
 自治医科大学とちぎ子ども医療センター³, 京都大学大学院医学研究科発達小児科学⁴
 同呼吸管理睡眠制御学⁵, 呼吸器内科学⁶

研究要旨

[目的] ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH) は小児から成人に認められる全身性稀少疾患である。小児例を含む LCH の臨床像を明らかにするため、全国疫学調査を実施する。[対象と方法] 対象は全年令の LCH とし、小児血液学会 HLH/LCH 委員会との共同調査で検討を行う。UMIN システムを利用した、個人票 WEB 入力を作成し、疫学調査を実施する。[結果] 医学情報 大学病院医療情報ネットワーク (UMIN) を用いた、WEB 入力システムの構築をした。WEB 入力による症例蓄積の準備が整ったが、従来通りの紙面を用いる調査も併用し平成23年度に症例蓄積の予定である。

背景と目的

(1) LCH は全年令で発症する全身疾患である。成人では喫煙との関連が示唆されているが小児ではクローナルな LCH 細胞の増殖が認められるが、成人例でも腫瘍性の LCH 細胞増殖を認めることがある (図 1)。本研究では成人領域と小児科領域、整形領域、脳神経科等、全領域の LCH の疫学調査を通して実態を明らかにする (肺病変を中心として検討)。

(2) LCH の肺病変について臨床画像病理所見を明らかにする (合同臨床画像病理検討会の開催)

(3) LCH 総合的診断基準の作成 (改訂)

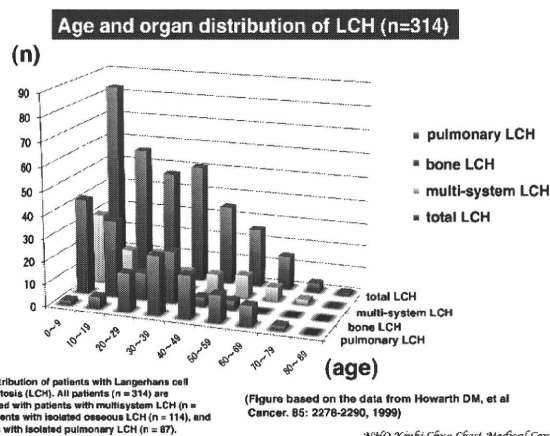


図 1. 年齢別, 病型別 LCH の分布

(4) (LCH 治療ガイドライン作成)

対象と方法

呼吸器内, 小児科, 可能であれば整形外科, 脳神経外科, 外科, 耳鼻咽喉科を中心に過去10年間の診断確定 LCH 症例を調査対象とする。成人 LCH の診断基準は厚生省労働特定疾患呼吸不全調査研究班, (2007) に基づいて診断する (表 1)。小児血液学会 HLH/LCH 委員会との共同調査で検討を行う。UMIN システムを利用した、個人票 WEB 入力を作成し、疫学調査を実施する。従来通りの紙面を用いる調査も併用する予定である。

結果

医学情報 大学病院医療情報ネットワーク

表1. 肺ランゲルハンス細胞ヒスチオサイトーシスの診断基準 (成人)
(厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班, 2007)

- I. 臨床所見
- 20～40歳を中心とする年齢層 (女性は高齢の傾向) で, 男性に多い (男女比4:1)。また, 喫煙者であることが多い (90%以上)。
 - 自覚症状として, 咳嗽, 息切れ, 胸痛 (自然気胸合併が30～40%), 無症状の症例もある (10～20%)
- II. 画像所見
- 胸部X線検査にて, 上中肺野優位に網状粒状影・薄壁小輪状影・浸潤影が混在する (間質性肺炎との鑑別は, 上・中肺野優位で肺容量の減少がない点を参考にする)。
 - 胸部CT検査にて, 5mm以下の小粒状 (結節状) 影, 索状影, 小輪状影が上, 中肺野優位に認められる。数mmから数cmの薄壁嚢胞が, 上・中肺野の中間層から内層を中心に認められる。
- III. 病理組織学的所見
- 開胸, ないしは胸腔鏡下肺生検による組織診断が望ましい。
(主要所見)
- 肺生検による標本にて, 大型で深い切れ込みのある核を有し, 胞体がエオジンに淡染する Langerhans 細胞 (免疫染色で S100 蛋白陽性, 細胞数に CD1a・CD1c・CD4 などの抗原を発現し, IgG-Fc レセプターを有する細胞, 顕微鏡的には Birbeck 顆粒陽性) と好酸球やリンパ球, 形質細胞を含む肉芽腫病変を, 肺泡領域あるいは呼吸細気管支壁から末梢気道壁に認める。
(補足所見)
- 細気管支周囲などに satellite fibrosis を認める。
 - 主として細葉中心性に嚢胞状病変を認める。嚢胞壁の線維化は強く, 弾性線維の破壊・消失が認められる。また, Histiocyte をみることがある。
 - 慢性に経過すると, 広範囲に気腫性病変が認められる。
- (参考)
- 気管支肺泡洗浄液中の Langerhans 細胞が総細胞数の5%以上認められた時は組織所見と同等に扱う。診断の基準: 以上の I～III を満たす場合

[パソコンで開く]

KOKYUFUZEN/症例登録フォーム [LCH]

UMIN Id:est-umin / 施設名:UMI I Nセンター / Authority:Administrator

●この色の項目は、空欄では登録が完了しません。 [必須入力]

| | | | | | | | |
|-------|------------|---|--------|----|---|----------|---------|
| 新規登録日 | 2009/06/04 | 男 | 1950/1 | 性別 | 男 | 病院臨床管理番号 | TEST123 |
|-------|------------|---|--------|----|---|----------|---------|

◆基本情報

| | | |
|---|-------|---|
| 1 | 登録日 | 2009/06/04 |
| 2 | 病歴開始日 | 西暦 <input type="text"/> / <input type="text"/> <small><出生と異なる場合は></small> |

◆検査

| | | |
|---|--------------|--|
| 1 | 病状発症日(異常発見時) | 西暦 <input type="text"/> / <input type="text"/> |
| 2 | LCH特発日 | 西暦 <input type="text"/> / <input type="text"/> |
| 3 | 最終観測日 | 西暦 <input type="text"/> / <input type="text"/> |
| 4 | ご施設診断時の病名 | <input type="radio"/> ランゲルハンス細胞組織球症 <input type="radio"/> 肺ランゲルハンス細胞組織球症 <input type="radio"/> ランゲルハンス細胞肉芽腫症 <input type="radio"/> 好酸球性肉芽腫症 <input type="radio"/> 肺好酸球性肉芽腫症 <input type="radio"/> Hand-Schüller-Christian病 <input type="radio"/> Letterer-Siwe病 <input type="radio"/> 繊維性ヒスチオサイトーシス <input type="radio"/> ヒステリオサイトーシス <input type="radio"/> その他 <input style="width: 50px;" type="text"/> |
| 5 | 分類 | ※該当する型を選択してください <input type="radio"/> 単一臓器病型(single-system disease involving a single site) 眼, リンパ節, 肺野, 単一臓器に限局性の病変を持つ。予後良好である場合が多い。例: 眼一の骨痠痛がある場合。 <input type="radio"/> 単一臓器多発型(single-system disease affecting multiple sites) 本一臓器に多病変を有する。腫瘍による骨欠損や嚢腫突出, 視覚喪失や肺炎, 慢性中気炎, 尿管症等が症状。例: 肺に多数の局在性潰瘍を認めるのみの場合。 |

図2. WEB 登録画面

(UMIN) を用いた, WEB 入力システムの構築をした (図2)。

WEB 入力による症例蓄積の準備が整ったが, 従来通りの紙面を用いる調査も併用し平成23年度に症例蓄積の予定である。

文献

- 井上義一, 杉本親寿, 新井 徹, 北市正則, 坂谷光則: 肺ランゲルハンス細胞組織球症. 呼吸器科, 15(5): 404-409, 2009
- 井上義一: ランゲルハンス細胞組織球症の病態と臨床: 総括. シンポジウム. 第29回日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会総会. 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会雑誌, 29: 95-97, 2009
- 井上義一: ランゲルハンス細胞組織球症の現状と最近の知見. 呼吸環, 57(12): 1271-1280, 2009
- 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(2): 240-242, 2008
- 井上義一: 肺ランゲルハンス細胞組織球症 (肺好酸球性肉芽腫症, ヒスチオサイトーシスX. ホームメディカ新版, 家庭医学大事典(株)小学館, P.1316, 2008

特発性肺動脈性肺高血圧に関する研究

草野 研吾, 三浦 綾, 赤木 達, 中村 一文, 伊藤 浩

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科循環器内科

はじめに

2008年に発表されたダナポイント分類¹⁾では、特発性肺動脈高血圧症 (IPAH)、肺静脈閉塞症 (PVOD) および肺毛細血管腫症 (PCH) は Group 1 としてまとめられている。しかし微小血管の三次元的構造の違いは詳細には検討されていない。

対象と方法

IPAH 5名, PVOD 2名, PCH 1名の, 移植または剖検時に摘出された肺を用い, 生理的食塩水にて還流後, 肺動脈より樹脂 (Mercox) を注入し得られた肺動脈血管の鋳型を走査型電子顕微鏡で観察した。

結 果

正常肺動脈圧の肺 (心疾患患者) では, 肺毛細血管が蜂巢状のしっかりとしたネットワークを形成していた。IPAH では, 細小動脈および毛細血管が部分的に抜け落ちネットワークが粗になっていた。PVOD および PCH では, さらに毛細血管は抜け落ちていたが, 前者には静脈系の障害による毛細血管の著明なうっ血像が, 後者は毛細血管の複層化が認められた²⁾。

考 案

近年, IPAH に対する内科的な治療選択が増え, 多くの症例で肺高血圧の寛解を得ることができるようになったが, 同じ Group 1 の PVOD や PCH ではこうした薬剤に抵抗する症例が経験される。今回の検討で肺毛細血管の3次元的な微小構造が明らかとなり, 血管拡張薬に対する反応の違いが説明できると考えられた。

結 論

肺高血圧の違いによって, 肺毛細血管の微細構造は著しく異なっている。

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. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, et al: Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, 54(1 Suppl): S43-54, 2009
2. Miura A, Nakamura K, Kusano KF, Matsubara H, Ogawa A, Akagi S, Oto T, Murakami T, Ohtsuka A, Yutani C, Ohe T, Ito H: Three-dimensional structure of pulmonary capillary vessels in patients with pulmonary hypertension. *Circulation*, 121(19): 2151-2153, 2010