

DSMB は最終評価を全被験者について実施し、有効性の判定と有害事象の評価を行った。有害事象は皮疹、口内炎、高脂血症、下痢など grade I~II の経度の事象は実薬群で有意に多かったが、入院を要する有害事象は両群で差がなかった。

#### 4) 問題点と今後の見通し

本試験は、米国版医師主導治験で、日米加ともに不慣れな点が多く、スムーズに進んだとは言いがたい。特に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、当初は、全ての被験者が1年服薬、1年後観察の予定であったのに、改訂後は、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、その後の後観察を行わないというものであった。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、なぜ、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ラパマイシン治療の第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、2009年8月までに27名を登録した。試

験は、10年8月に終了し、LAM 患者に対するシロリムスの有効性と安全性が確認された。

## 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

### 1. 論文発表

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
3. 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
4. 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
5. 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
6. 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—. *The Lung Perspectives*, 別冊, 18(2) : 129-132, 2010

7. 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
  8. 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
  9. 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
  10. Ishii H, (10人略), Nakata K (corresponding author): Comparative study of high-resolution CT findings between autoimmune and secondary pulmonary alveolar proteinosis. *Chest*. 136(5): 1348-1355, 2009, 査読あり
  11. Uchida K, Nakata K, (9人略), Trapnell BC: GM-CSF autoantibodies and myeloid cell immune functions in healthy individuals blood. 113(11): 2547-2556, 2009, 12, 査読あり
  12. Uchiyama M, (4人略), Nakata K, Tani K, Hayashi T: Pulmonary alveolar proteinosis in a patient with Behcet's disease. *Respirology*, 14(2): 305-308, 2009, Mar, 査読あり
  13. Yamamoto H, (9人略), Nakata K.: A combination therapy of whole lung lavage and GM-CSF inhalation in pulmonary alveolar proteinosis. *Pediatr Pulmonol*, 43(8): 828-830, 2008, 査読あり
  14. Inoue Y, Trapnell BC, T Nakata K (corresponding author): Characteristics of A large cohort of patients with Autoimmune pulmonary Alveolar proteinosis in Japan. *Am J Respir Crit Care Med*, 177(7): 752-762, 2008, 査読あり
  1. 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
  2. Trapnell BC, Nakata K, Kavuru M: Pulmonary Alveolar Proteinosis, Murray& Nadel's Textbook of Respiratory Medicine. 63: 1516-1536, 2010
  3. 安保 徹, (18人略), 中田 光, (5人略) 渡辺雅人: 8. 肺疾患, 病態のしくみがわかる免疫学. 医学書院, 176-178, 2010
  4. 藤田次郎, 久保恵嗣, (69人略), 中田 光, (3人略) 岸本卓巳: 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), 間質性肺疾患, 診療マニュアル. 南江堂, 2010, 309-311
  5. 中田 光: 肺胞蛋白症. 新臨床内科学, 第9版. 医学書院, 55-58, 2009
  6. 中田 光, 田澤立之: 抗酸菌感染症 結核, 内科学書, 改訂第7版. 中山書店, 68-69, 2009
  7. 大橋和政, 中田 光: 肺胞蛋白症, 呼吸器疾患, 最新の治療2007-2009. 南江堂, 315-317, 2009
2. 学会発表
1. 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
  2. Haruyuki Ishii<sup>1</sup>, Yoshikazu Inoue<sup>2</sup>, Ryushi Tazawa<sup>3</sup>, Takeshi Saraya<sup>1</sup>, Masaki Terada<sup>4</sup>, Toshinori Takada<sup>4</sup>, Toshihiro Nukiwa<sup>3</sup>, Hajime Goto<sup>1</sup>, and Koh Nakata<sup>4</sup>, 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

著書

### 3. その他

なし

### 参考文献

1. Sullivan, EJ: Lymphangiomyomatosis: A review. *Chest*, 114: 1689-703, 1998
2. Gomez, M., Sampson J and V: Whittemore: The tuberous sclerosis complex, Third ed. Oxford University Press, Oxford, England, 1999.
3. Johnson, S. R and AE: Tattersfield. Decline in lung function in lymphangiomyomatosis: relation to menopause and progesterone treatment. *Am J Respir Crit Care Med*, 160: 628-33, 1999
4. Urban, T, Lazor R, Lacroinque J, Murriss M, Labrune S, Valeyre D and 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)*, 78: 321-337, 1999
5. Nine JS, Yousem SA, Paradis IL, Keenan R and Griffith BP: Lymphangiomyomatosis: 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 lymphangiomyomatosis 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: Lymphangiomyomatosis recurrence in the allograft after single lung transplantation. *Am J Respir Crit Care*, 151: 2033-2036, 1995
9. Bittmann, I, Dose TB, Muller C, Dienemann H and Vogelmeir C: Lymphangiomyomatosis: 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 Jr JD, Adamczyk D, Mortensen R, King Jr TE 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 and 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, 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 lymphangiomyomatosis 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] 慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）の病態解明に関する研究 CTEPH において、器質化血栓が維持される病因に関しては不明である。CTEPH 患者において、血栓内膜摘除術により摘出された組織より内皮様細胞（EL）、筋線維芽様細胞（MFL9）が分離培養された。MFL は増殖能が高く、足場非依存性を示し、高浸潤性および血清飢餓抵抗性を示した。高増殖能を有する筋線維芽細胞が肺血管壁内に存在する事は、CTEPH の病理生物学上、重要なイベントである可能性が示唆された。

[2] 肺動脈性肺高血圧症の病態解明に関する研究 特発性肺動脈性肺高血圧症においては、BMPR II 遺伝子異常が発見されたが、その遺伝子異常と治療に関する検討は少ない。優性阻害型骨形成因子 II 型受容体（BMPR II）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 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。

[3] CTEPH の性差に関する研究 わが国の CTEPH が女性に多いことが知られているが、女性例の特徴は明らかでない。CTEPH の性差とその臨床的特徴に着目し、検討したところ、CTEPH の臨床的特徴に性差があること（女性は高齢で、深部静脈血栓症が少なく、右心機能が良い）、またその性差は HLA-B\*5201 陽性陰性間で違いがあることを初めて明らかにした。

[4] CTEPH の予後因子に関する研究 CTEPH の37.3%に、腫瘍や炎症性疾患など内科的基礎疾患や合併症を認め、同群で有意に予後が不良であった。さらに、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] 慢性血栓塞栓性肺高血圧症（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が、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。近年、CTEPH における器質化血栓に筋線維芽細胞が含まれていることが示された。今回、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した。

[2] 特発性肺動脈性肺高血圧症においては、BMPR II 遺伝子異常が発見されたが、その遺伝子異常と治療に関する検討は少ない。優性阻害型骨形成因子 II 型受容体（BMPR II）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

の効果について検討した。

[3] わが国の CTEPH は女性に多いことが知られている。また日本における HLA-B\*5201 陽性 CTEPH 患者は女性に多く深部静脈血栓症 (deep vein thrombosis: DVT) が少ないことが報告されている。我々は CTEPH の性差とその臨床的特徴に着目し、日本と欧米での違いについて考察した。日本型は HLA-B\*5201 陽性群、欧米型は HLA-B\*5201 陰性群という仮説にて検討を行った。

[4] CTEPH の発症に関連するものとして、海外では associated medical condition (AMC) (摘脾、脳室一心房シャント、永久型中心静脈カテーテル留置、炎症性腸疾患、骨髄炎) や、抗リン脂質抗体症候群、悪性腫瘍、甲状腺ホルモン補充療法が指摘されており、特に AMC は予後と関連することが報告されているが、本邦での検討はない。そのため CTEPH 患者の基礎疾患や合併症が発症や予後に与える影響について検討した。さらに、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した。

## B. 研究方法

[1] 血栓内膜摘除術を施行された10例の CTEPH 患者を対象とした。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。

[2] 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、5)

転写因子 Smad のリン酸化について比較検討した。

[3] CTEPH の性差とその臨床的特徴を検討することを目的として、CTEPH 150例 (男47例:女103例、うち78例が肺血栓内膜除去術施行) を対象に、臨床的背景、肺血行動態、血栓部位、手術成績の結果を男女間で比較した。また対象患者を HLA-B\*5201 陽性群・陰性群に分け、結果を男女間で比較した。

[4] CTEPH 118例 (男39例、女79例) における基礎疾患と合併症の種類について検討し、予後との関連について検討した。さらに、肺動脈造影が評価可能な、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)

患者手術検体を用いる。1) 研究は、患者より書面でインフォームドコンセントをとっており、千葉大学の倫理委員会の承認を得ている。

2) 研究は、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。

3), 4) 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いる。ともに、千葉大学の倫理委員会の承認を得ている。

## C. 研究結果

[1] CTEPH 患者の器質化血栓より2種類の細胞を分離培養し、それらが内皮様細胞 (EL)、筋線維芽様細胞 (MFL) であることを確認した。さらに MFL は増殖能が高く、足場非依存性増殖能を

もち、高い浸潤能と血清飢餓抵抗性をもつことを示した。

[2] 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 Smad1, Smad2 とも 3 群間で有意な変化を認めなかった。

[3] 男性に比べて女性 CTEPH は診断時年齢がより高齢であり、DVT 併発が少なく、急性肺塞栓症の既往が少ない、右心機能が保たれており、末梢型という結果であった。手術による肺血行動態に対する改善効果を比較すると、女性は術後の肺血管抵抗が高く、術後肺血管抵抗改善率が悪いという結果となり、手術による血行動態の改善効果が乏しかった。対象患者を HLA-B\*5201 陽性群と陰性群に分類して、CTEPH の性差を検討したところ、HLA-B\*5201 陽性群の女性は、右心機能が保たれ、手術関連死が少なかった。一方、HLA-B\*5201 陰性群の女性は、末梢型であり、手術による改善が不良という結果であった。

[4] 自験例では、AMC は認めなかった。しかしながら、凝固異常を除く、腫瘍や炎症性疾患など内科的基礎疾患や合併症を 44 例 (37.3%) に認め、甲状腺疾患 (11.0%)、悪性腫瘍 (6.8%) が多かった。基礎疾患合併症あり群となし群の予後の比較を行ったところ (基礎疾患による死亡例は除く)、全例 ( $p=0.0003$ )、内科治療例 ( $n=64$ ) ( $p=0.0009$ ) とともに基礎疾患、合併症あり群の方が有意に予後が不良であった。一方、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] CTEPH 患者の器質化血栓から分離された MFL は増殖能が高く、足場非依存性増殖能をもち、高い浸潤能と血清飢餓抵抗性をもつことを示した。血栓形成や内膜損傷が起きると通常の修復過程においては、線維芽細胞は収縮性と分泌能をもち筋線維芽細胞へと分化し、内膜の修復過程が終了すると自らはアポトーシスを起こし消失する。しかし、筋線維芽細胞の過度の収縮能や過剰な細胞外マトリックス産生は肺線維症や肝硬変といった組織の線維化をきたす病変およびアテローム斑や再狭窄部位の形成に関与しているといわれる。また近年、血栓内膜摘除術により得られた CTEPH 患者の組織は、PDGF (platelet-derived growth factor) や PDGF 受容体の発現が高いことが報告され、これは同組織内に高増殖性の細胞が存在することを示唆している。CTEPH では、内膜修復過程で分化した筋線維芽細胞が過増殖し、アポトーシス抵抗性をもつことで、結果として抗凝固療法に抵抗性をもつ器質化血栓が維持されるのではないかと推察しうる。また angio-proliferative disease としての知見から、本疾患の治療には細胞増殖抑制やアポトーシス誘導、細胞外マトリックスの崩壊といった観点からのアプローチが必要であると考えられる。

[2] 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事を確

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- $\beta$  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, Smad2 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- $\beta$  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。[3] CTEPH 患者における男女の臨床的特徴を調べると、女性はより高齢で DVT を併発しておらず、急性肺血栓塞栓症の既往が少なく、心機能が保たれており、術後改善に乏しいという結果となった。CTEPH 患者を HLA-B\*5201 陽性群と陰性群に分け男女の臨床的特徴を検討すると、HLA-B\*5201 陰性群では女性はより急性肺血栓塞栓症の既往が少なく、血栓部位が末梢型であり術後の改善が乏しかった。HLA-B\*5201 陽性群では、女性はより急性肺血栓塞栓症の既往が少なく、心機能が保たれ術後死亡が少なかった。日本人の約20%が HLA-B\*5201 陽性である。今回の対象 CTEPH における HLA-B\*5201 陽性の割合は、男性27.0%に対し女性41.6%と対象女性患者の陽性割合は日本人の標準割合を大幅に超えていた。また対象女性患者の陽性割合は高安動脈炎の陽性割合41~43%に匹敵していた。以前われわれは、DVT 陰性の HLA-B\*5201 陽性女性 CTEPH は日本特有であると報告し、肺動脈炎の二次性血栓による CTEPH が含まれている可能性を考察した。一方、手術成績に関して、HLA-B\*5201 陰性群において女性ではより術後改善が乏しい結果と

なった。これはこの母集団における女性で、末梢型タイプが多いことが影響していたのかもしれない。

[4] 凝固異常を除く炎症性疾患などの内科的基礎疾患や合併症を伴う CTEPH の予後は全例・内科治療例ともに不良であった。この原因として、この群は手術不能例が多く、また血管拡張薬に反応が悪いことが考えられる。基礎疾患や合併症を伴う CTEPH に対しては、経皮的肺動脈形成術といった、新たな治療法を今後考慮していく必要があると考える。

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ったため、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、単一施設の後ろ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] CTEPH 患者の組織には、高い活動性を有する MFL が存在することを示した。高増殖能を有する筋線維芽細胞が肺血管壁内に存在する事は、CTEPH の病理生物学上、重要なイベントである

可能性が示唆された。

[3] CTEPH における臨床的特徴は女性と男性間に違いが認められた。また臨床的特徴の性差は HLA-B\*5201 陽性例と陰性例において違いが見られた。

[4] 内科的基礎疾患や合併症を持つ CTEPH 患者の予後は不良であり、治療効果に影響を与えると考えられた。また、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

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Kono M, Tatsumi K, Imai AM, Saito K, Kuriyama T, Shirasawa H: Inhibition of human coronavirus 229E infection in human epithelial lung cells (L132) by chloroquine involvement of p38 MAPK and ERK. *Antiviral Research*, 77: 150-152, 2008
2. Miyazawa H, Takiguchi Y, Hiroshima K, Kurosu K, Tada Y, Kasahara Y, Sakao S, Tanabe N, Tatsumi K, Kuriyama T: Pulmonary and systemic toxicity of bleomycin on severe combined immune deficiency mice. *Exp Lung Res*, 34: 1-17, 2008
3. Inoue Y, Trapnell BC, Tazawa R, Arai T, Takada T, Hizawa Y, Kasahara Y, Tatsumi K, Hojo M, Ichiwata T, Tanaka N, Yamaguchi E, Eda R, Oishi K, Tsuchihashi Y, Kaneko C, Nukiwa T, Sakatani M, Krischer JP, Nakata K: Characteristics of a large cohort of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis patients in Japan. *Am J Respir Crit Care Med*, 177: 752-762, 2008
4. Yoshimi S, Tanabe N, Masuda M, Sakao S, Uruma T, Shimizu H, Kasahara Y, Takiguchi Y, Tatsumi K, Nakajima N, Kuriyama T: Survival and quality of life for patients with peripheral type chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J*, 72: 958-965, 2008
5. Tsuiki S, Isono S, Ishikawa T, Yamashiro Y, Tatsumi K, Nishino T: Anatomical balance of the upper airway and obstructive sleep apnea. *Anesthesiology*, 108: 1009-1015, 2008
6. Tada Y, Laudi S, Harral J, Carr M, Ivester C, Tanabe N, Takiguchi Y, Tatsumi K, Kuriyama T, Nichols WC, West J: Murine pulmonary response to chronic hypoxia is strain specific. *Exp Lung Res*, 34: 313-323, 2008
7. Kurosu K, Takiguchi Y, Okada O, Yumoto N, Sakao S, Tada Y, Kasahara Y, Tanabe N, Tatsumi K, Weiden M, Rom WN, Kuriyama T: Identification of annexin 1 as a novel autoantigen in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: *J Immunology*, 181: 756-767, 2008
8. Iesato K, Tatsumi K, Saito K, Ogasawara T, Sakao S, Tada Y, Kasahara Y, Kurosu K, Tanabe N, Takiguchi Y, Kuriyama T, Shirasawa H: Tiotropium bromide attenuates respiratory syncytial virus replication in epithelial cells. *Respiration*, 76: 434-441, 2008
9. Shimizu H, Tanabe N, Terada J, Masuda M, Sakao S, Kasahara Y, Takiguchi Y, Tatsumi K, Kuriyama T: Dilatation of bronchial arteries correlates with extent of central disease in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J*, 72: 1136-1141, 2008
10. Shigeta A, Tanabe N, Shimizu H, Hoshino S, Maruoka M, Sakao S, Tada Y, Kasahara Y, Takiguchi Y, Tatsumi K, Masuda M, Kuriyama T: Gender differences in chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Japan. *Circ J*, 72: 2069-74, 2008
11. 巽 浩一郎: 肺血栓塞栓症 Pulmonary Thromboembolism (PTE). In: 今日の治療指針 私はこう治療している (総監修: 山口 徹, 北



- 原光夫, 福井次矢), 医学書院, 東京, 232-233, 2008
12. 巽 浩一郎 : 漢方医学的アプローチ. In: COPD ハンドブック (編集: 桑平一郎), 中外医学社, 東京, 81-87, 2008
13. 巽 浩一郎 : 肺性心. In: 呼吸器 common disease の診療. COPD のすべて (監修: 工藤翔二), 文光堂, 東京, 82-85, 2008
14. 巽 浩一郎 : 急性肺血栓塞栓症 (エコノミークラス症候群). In: 呼吸器疾患診療マニュアル (工藤翔二, 相澤久道, 大田 健, 川崎一輝, 弦間昭彦, 酒井文和, 中田紘一郎, 永武 毅, 貫和敏博, 編集), 日本医師会, 東京, 307-308, 2008
15. 巽 浩一郎 : COPDの増悪に対する管理. 増悪頻度を減少させるために. 日本胸部臨床, 67 : 50-62, 2008
16. 巽 浩一郎 : Editorial 急増する COPD—その病態理解. 内科, 101 : 198-201, 2008
17. 巽 浩一郎 : 漢方薬による COPD の治療. 内科, 101 : 285-289, 2008
18. 巽 浩一郎 : 喀痰調節薬による COPD の治療. 内科, 101 : 290-295, 2008
19. 巽 浩一郎 : COPD の“息切れ”と動的肺過膨張. カレントセラピー, 26 : 240-243, 2008
20. 巽 浩一郎 : 肺動静脈瘻. 呼吸, 27 : 169-172, 2008
21. 巽 浩一郎 : COPD 薬物療法のポイント. テオフィリンの使い方. 診断と治療, 96 : 1111-1116, 2008
22. Kunieda T, Nakanishi N, Matsubara H, Ohe T, Okano Y, Kondo H, Nishimura M, Shirato K, Tanabe N, Homma S, Yoshida S, Inokuma S, Kodama M, Koike T, Hishida, H : Effects of long-acting beraprost sodium (TRK-100STP) in Japanese patients with pulmonary arterial hypertension. *Int Heart J*, 50(4) : 513-29, 2009
23. Mizuno S, Takiguchi Y, Fujikawa A, Motoori K, Tada Y, Kurosui K, Sekine Y, Yanagawa N, Hiroshima K, Muraoka K, Mitsushima T, Niki N, Tanabe N, Tatsumi K, Kuriyama T : Chronic obstructive pulmonary disease and interstitial lung disease in patients with lung cancer. *Respirology*, 14(3) : 377-383, 2009
24. Shiina Y, Funabashi N, Lee K, Daimon M, Sekine T, Kawakubo M, Sekine Y, Takahashi M, Yajima R, Wakatsuki Y, Tanabe N, Kuriyama T, Komuro I : Doppler imaging predicts cardiac events in chronic pulmonary thromboembolism. *Int J Cardiol*, 133(2) : 167-172, 2009
25. Tatsumi K, Shinozuka N, Nakayama K, Sekiya N, Kuriyama T, Fukuchi Y : Hochuekkito improves systemic inflammation and nutritional status in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Geriatr Soc*, 57(1) : 169-170, 2009
26. Sakao S, Tatsumi K, Voelkel NF : Endothelial cells and pulmonary arterial hypertension: apoptosis, proliferation, interaction and trans-differentiation. *Respir Res*, 10 : 95, 2009
27. Shiina Y, Funabashi N, Lee K, Daimon M, Sekine T, Kawakubo M, Takahashi M, Yajima R, Tanabe N, Kuriyama T, Komuro I : Right atrium contractility and right ventricular diastolic function assessed by pulsed Tissue Doppler Imaging can predict brain natriuretic peptide in adults with acquired pulmonary hypertension. *Int J Cardiol*, 135 : 53-59, 2009
28. Kominami S, Tanabe N (equally contributed to the first author), Ota M, Naruse TK, Katsuyama Y, Nakanishi N, Tomoike H, Sakuma M, Shirato K, Takahashi M, Shibata H, Yasunami M, Chen Z, Kasahara Y, Tatsumi K, Kuriyama T, Kimura A : HLA-DPB1 and NFKBIL1 may confer the susceptibility to chronic thromboembolic pulmonary hypertension in the absence of deep vein thrombosis. *J Hum Genet*, 54 : 108-114, 2009
29. 寒竹政司, 田邊信宏, 伊狩 潤, 齊藤美弥

- 子, 杉浦寿彦, 北園 聡, 重田文子, 小西建治, 外山真一, 山内圭太, 矢野利章, 坂尾誠一郎, 笠原靖紀, 滝口裕一, 巽 浩一郎: 慢性血栓性肺高血圧症における深部静脈血栓症の部位と肺血栓の関連について. *Therapeutic Research*, 30(5): 589-590, 2009
30. 巽 浩一郎: 肺胞低換気症候群. In: 呼吸器症候群 (第2版) (II) —その他の呼吸器疾患を含めて—. 日本臨床社, 大阪, 567-571, 2009
31. 巽 浩一郎: 睡眠時無呼吸症候群. In: 呼吸器症候群 (第2版) (II) —その他の呼吸器疾患を含めて—. 日本臨床社, 大阪, 493-497, 2009
32. 巽 浩一郎: 慢性閉塞性肺疾患 (肺気腫). In: わかりやすい疾患と処方薬の解説. 2009年大改訂版 (編集: 斉藤 康), アークメディア, 東京, 137-140, 2009
33. 巽 浩一郎: 医師が処方を決めるまで. 4. COPD (慢性閉塞性肺疾患) 気管支拡張剤と吸入ステロイド剤を組み合わせることでQOLの改善を. In: 日経DIクイズ11. 日経ドラッグインフォメーション, 東京, 20-24, 2009
34. 田邊信宏: 慢性血栓性肺高血圧症. In: 呼吸器症候群 (第2版) (II) —その他の呼吸器疾患を含めて—. 日本臨床社, 大阪, 336-341, 2009
35. 田邊信宏: 肺動脈分岐狭窄症. In: 呼吸器症候群 (第2版) (II) —その他の呼吸器疾患を含めて—. 日本臨床社, 大阪, 288-292, 2009
36. 田邊信宏, 栗山喬之: 肺血栓性肺高血圧症. In: 新臨床内科学 (第9版), (編集: 高久史麿, 尾形悦郎, 黒川 清, 矢崎義雄), 医学書院, 東京, 109-112, 2009
37. 田邊信宏, 栗山喬之: 原発性肺高血圧症. In: 新臨床内科学 (第9版), (編集: 高久史麿, 尾形悦郎, 黒川 清, 矢崎義雄), 医学書院, 東京, 112-114, 2009
38. 田邊信宏: 気管支喘息. In: わかりやすい疾患と処方薬の解説. 2009年大改訂版, (編集: 斉藤 康), アークメディア, 東京, 131-136, 2009
39. 田邊信宏: 肺循環系疾患. In: 改訂版7版, 内科学書, Vol. 2 (編集: 小川 聡), 株式会社中山書店, 東京, 394-401, 2009
40. 田邊信宏: 肺性心. In: 改訂版7版, 内科学書, Vol. 3 (編集: 小川 聡), 株式会社中山書店, 東京, 293-295, 2009
41. 笠原靖紀, 田邊信宏, 巽 浩一郎: 肺動脈瘤. In: 呼吸器症候群 (第2版) (II) —その他の呼吸器疾患を含めて—. 日本臨床社, 大阪, 374-378, 2009
42. 笠原靖紀: 気管支炎. In: わかりやすい疾患と処方薬の解説. 2009年大改訂版, (編集: 斉藤 康), アークメディア, 東京, 120-123, 2009
43. 黒須克志, 栗山喬之: 肺炎. In: わかりやすい疾患と処方薬の解説. 2009年大改訂版, (編集: 斉藤 康), アークメディア, 東京, 124-130, 2009
44. 多田裕司: 薬剤誘発性肺高血圧症. In: 呼吸器症候群 (第2版) (II) —その他の呼吸器疾患を含めて—. 日本臨床社, 大阪, 305-307, 2009
45. 坂尾誠一郎: 特発性肺動脈性肺高血圧症 (IPAH). In: 呼吸器症候群 (第2版) (II) —その他の呼吸器疾患を含めて—. 日本臨床社, 大阪, 278-282, 2009
46. 猪狩英俊: かぜ症候群. In: わかりやすい疾患と処方薬の解説. 2009年大改訂版, (編集: 斉藤 康), アークメディア, 東京, 149-151, 2009
47. 猪狩英俊: インフルエンザ. In: わかりやすい疾患と処方薬の解説. 2009年大改訂版, (編集: 斉藤 康), アークメディア, 東京, 145-148, 2009
48. 猪狩英俊: 肺結核. In: わかりやすい疾患と

- 処方薬の解説 2009年大改訂版, (編集: 斉藤康), アークメディア, 東京, 141-144, 2009
49. 巽 浩一郎: 特集 麻酔と性差 呼吸器系における性差. 麻酔, 58(1): 16-24, 2009
  50. 巽 浩一郎: 第1回 COPD 患者の症状. Air Stream-COPD 診療のために一. 1-6, 2009
  51. 巽 浩一郎: 第2回 COPD と喘息. Air Stream-COPD 診療のために一. 1-6, 2009
  52. 巽 浩一郎: 第3回 COPD と喘息. Air Stream-COPD 診療のために一. 1-6, 2009
  53. 巽 浩一郎: 第4回 COPD の薬物治療. Air Stream-COPD 診療のために一. 1-6, 2009
  54. 巽 浩一郎: 治療 痰がからんでいるが出ない患者はどうするか?. JIM, 19(1): 34-36, 2009
  55. 巽 浩一郎: 遷延性咳嗽の治療 次の一手. Medical Practice 26: 316, 2009
  56. 巽 浩一郎: 質疑応答. 女性の睡眠時無呼吸症候群. 日本医事新報, 4433: 79-80, 2009
  57. 巽 浩一郎: 医師が処方を決めるまで. COPD (慢性閉塞性肺疾患). 日経ドラッグインフォメーション, 139: PE 8-11, 2009
  58. 巽 浩一郎: 呼吸器疾患治療薬品の適正使用方法ガイドライン: 私の活用術. 呼吸器科, 15: 261-268, 2009
  59. 巽 浩一郎: 治療の歴史 COPD. 治療学, 43: 1023-1026, 2009
  60. 巽 浩一郎: 症例 COPD の漢方治療例. 治療学, 43: 1018-1022, 2009
  61. 巽 浩一郎: (巻頭言) 睡眠時無呼吸症候群の臨床 up-to-date 2009. 睡眠時無呼吸症候群のトータルマネージメント. Modern Physician, 29: 1095-1096, 2009
  62. 巽 浩一郎: 総合医に必要な漢方の知識 急性上気道炎. 診断と治療, 97(8): 1570-1573, 2009
  63. 巽 浩一郎: COPD 大規模臨床研究から分かるもの 喀痰調節薬・マクロライド. 呼吸と循環, 57: 791-798, 2009
  64. 巽 浩一郎: 睡眠時無呼吸症候群. Year Note, 2010別冊, Selected Article, 1561-1569, 2009
  65. 巽 浩一郎: 研究の周辺から一臨床家の目指す研究とは. 呼吸, 28: 859-860, 2009
  66. 巽 浩一郎: JRS COPD ガイドライン改訂のポイント. 全身併存症と呼吸器合併症の管理. Copd Frontier, 8(2): 177-185, 2009
  67. 巽 浩一郎: 気道系領域における漢方医. 日気食会報, 60: 393-400, 2009
  68. 巽 浩一郎: 診療ガイドラインを踏まえた漢方薬治療. 漢方医学, 33: 498-501, 2009
  69. 巽 浩一郎, 石原英樹: 薬物療法の新展開 増悪予防に寄与する薬剤. Copd Frontier, 8(1): 83-92, 2009
  70. 巽 浩一郎: 最新の COPD 治療—大規模臨床試験の結果から. COPD 治療における去痰薬の意義. 医学のあゆみ, 231: 293-297, 2009
  71. 田邊信宏: [肺血栓塞栓症 見逃さず迅速かつ的確な対応を] 慢性肺血栓塞栓症の臨床 慢性肺血栓塞栓症の疫学と病態. Medicina, 46(5): 805-807, 2009
  72. 田邊信宏: [肺塞栓症] 慢性肺血栓塞栓症. 呼吸, 28: 387-392, 2009
  73. 田邊信宏: 慢性血栓塞栓性肺高血圧症の成因に関わる肺血管炎の関与. 血栓と循環, 17(3): 279-283, 2009
  74. 田邊信宏: 講座 呼吸器疾患の新治療 レバチオ. 呼吸, 28(5): 498-503, 2009
  75. 田邊信宏: 慢性肺血栓塞栓症. 総合臨床, 58(11): 2266-2270, 2009
  76. 田邊信宏: (招待講演) 肺血栓塞栓症の臨床. 麻酔, 58(増刊号): S59-68, 2009
  77. 坂尾誠一郎: 慢性血栓塞栓性肺高血圧症の末梢血管病変について. 血栓と循環, 17(3): 273-278, 2009
  78. 坂尾誠一郎: 血管内皮細胞と特発性肺動脈性肺高血圧症. 呼吸, 28: 878-883, 2009
  79. 坂尾誠一郎: 慢性血栓塞栓性肺高血圧症. 呼吸器科. 16(3): 207-215, 2009

80. 杉浦寿彦, 田邊信宏: 320列 CT を用いた右心系の評価. *医学のあゆみ*, 229 (2): 139-143, 2009
81. 清水秀文, 田邊信宏, 巽 浩一郎: 気管支動脈蔓状血管腫. *日本臨床*, 67 (5): 1038-1041, 2009
82. 重田文子, 坂尾誠一郎, 巽 浩一郎: 肺血流の生理. *臨床画像*, 25 (10): 1078-1084, 2009
83. 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
84. 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
85. 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
86. 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
87. 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
88. 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
89. 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
90. 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
91. 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
92. 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
93. 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
94. 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 (上原馨志夫, 大林完二, 隅谷謙人, 益子邦洋, 松岡博昭), 金芳堂, 京都, 500-504, 2010

95. 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, 日経メディカル開発, 東京, 410-414, 2010
  96. 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
  97. 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
  98. 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
  99. 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
  100. 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
  101. 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
  102. 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
  103. 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
  104. 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
  105. 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
  106. 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
  107. 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
  108. 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
  109. 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
  110. 杉浦寿彦, 田邊信宏, 斉藤美弥子, 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
  111. 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
- Tanabe N, Sugiura S, Sakao S, Kasahara Y, Saito M, Kitazono S, Jujo 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
- ## H. 知的財産権の出願・登録状況
- (予定を含む。)
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（LAM）と慢性閉塞性肺疾患（COPD）に関する研究

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

#### [1] リンパ脈管筋腫症（LAM）に関する研究

平成20年度には、① LAM と LAM に類似する嚢胞性肺疾患（Birt-Hogg-Dubé 症候群，BHDS）の画像上の鑑別点を明らかにし、② LAM の肺外病変の1つとして子宮・付属器組織および骨盤腔リンパ節を病理学的に検討し、LAM 病変の合併頻度とその病理学的特徴を明らかにした。①としては、BHDS 群の嚢胞は LAM 群よりも少数で、より大きく、より円形度が低く、下肺野・縦隔側に分布の偏りを認め、これらの嚢胞の性状により両群を高い感度・特異度で鑑別することができることを明らかにした。②としては、高頻度に子宮（85.7%）・付属器（71.4%）に LAM 病変をみとめ、骨盤リンパ節では全例に認めることを明らかにし、LAM 細胞クラスター（LCC）を介したリンパ行性進展様式による可能性を提唱した。平成21年度には、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し、妊娠前の肺機能が良好で胸部 CT での嚢胞性変化が軽度の症例は経膈・自然分娩で出産し、出産後も急速な LAM の増悪を認めない可能性を明らかにした。平成22年度には、LAM の稀な合併症であるが、下肢リンパ浮腫が約3.5%程度の頻度で認められ、初発症状となる頻度が高く、後腹膜・骨盤・鼠径の体軸中心リンパ流路に沿った lymphangioleiomyoma を伴う症例にリンパ浮腫が合併しうる点を明らかにした。

#### [2] 慢性閉塞性肺疾患（COPD）に関する研究

強力な抗酸化物質であるビタミン C（VC）合成能を欠く SMP30 ノックアウト（SMP30KO）マウスを用いて、VC 枯渇の肺への影響を検討した。その結果、VC が無いと肺内活性酸素（ROS）が増加し肺気腫を生じることを明らかにした。また、SMP30KO マウスに慢性的に喫煙させ肺気腫を誘導する際の、VC 摂取量による肺気腫予防効果を検討した。VC 少量投与群（0.0375 g/l の VC 水）では2ヶ月間の喫煙により再現性よく肺気腫を作成でき、また肺内酸化ストレスが亢進していた。一方、VC 十分量投与群（1.5 g/l の VC 水）では酸化ストレスの亢進は抑えられ、肺気腫は生じなかった。ヒト同様に VC を合成できず食餌から摂取するしかない SMP30KO マウスは、ヒト COPD における VC 不足の役割を明らかにする上で有用なモデル動物である。

### A. 研究目的

[1] 平成20年度には、気胸・肺嚢胞の臨床像が共通する LAM と BHD 症候群の画像上の特徴を飽き明かにし、鑑別することができるか検討した

（LAM-H20-1 研究、と命名）。また、LAM の肺外病変としての子宮・付属器組織および骨盤腔リンパ節（4手術検体と6剖検例）の LAM 病変の頻度、存在・進展様式を病理学的に検討した（LAM-H20-2 研究、と命名）。平成21年度には、

LAM と診断後に妊娠・出産を経験した症例における妊娠・出産前後での肺機能、胸部 CT 像の変化、LAM 関連合併症の頻度をレトロスペクティブに検討した (LAM-H21 研究、と命名)。さらに、平成22年度には、リンパ浮腫を合併する頻度とその臨床的特徴を検討した (LAM-H22 研究、と命名)。

[2] 酸化ストレスおよび強力な抗酸化物質であるビタミン C (VC) の肺への影響を VC 合成能を欠く SMP30 ノックアウト (SMP30KO) マウスを用いて検討する。

また、VC は喫煙により生じる SMP30KO マウスの肺気腫を予防できるかどうか検討する。

## B. 研究方法

[1] LAM-H20-1 研究では、2002年1月1日から2008年4月30日までの間に当科で診断確定し、かつ胸部 CT を撮影していた BHD 症候群患者10例と、LAM 患者28例を対象とし、retrospective に検討した。胸部 CT は全例64列の多列検出器 CT (Aquillion 64, Toshiba, Tokyo, Japan) を用いて臥位・深吸気時に撮影された。得られた CT 画像は高分解能アルゴリズムを用いて、スライス厚 2 mm・スライス間隔 1 cm で再構成した。コンピュータソフトを用いて-960HU 以下のピクセルが10個以上連続する領域を肺嚢胞 (pulmonary cyst: PC) と定義し、肺野に占める PC の面積の割合の100分率を PC% と定義し、1スライス当たりの PC% の平均値 (mean PC%) を算出して両群を比較した。PC の1スライス当たりの平均の数・大きさ (ピクセル数)・円形度 ( $=4\pi \times (\text{面積}) \div (\text{周長})^2$ , 1に近いほど真円に近い) を自動算出し、両群を比較した。また、肺野を上・下肺野、内・外側に分割し4領域に分け、それぞれの領域における mean PC% を算出し PC の偏りを各症例で検討後、両群でその特徴を比較した。さらに、視覚的に正常と思われる肺野領域を 1×1 cm で抽出し、その領域の CT 値のヒストグラムの特徴を両群で比較した。

LAM-H20-2 研究では、LAM と診断され7症例 (4手術検体と6剖検症例を含む) の子宮・付属器組織および骨盤内リンパ節について LAM 病変の有無を病理学組織的に検討した。

LAM-H21 研究では、LAM と診断後に妊娠・出産を経験した症例における妊娠・出産前後での肺機能、胸部 CT 像の変化、LAM 関連合併症の頻度をレトロスペクティブに検討する。

LAM-H22 研究では、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。

[2] 野生型 (C57BL/6), SMP30KO マウスを使用した。離乳 (1ヶ月齢) までは通常食で飼育し、その後は VC 欠乏食餌 (CL-2) (日本クレア株式会社) に変更した。VC 水は、アスコルビン酸を超純水で 1.5 g/l (+10 μM EDTA pH 8.0) となるように希釈し、濾過滅菌 (0.45 μm filter) して調整した。

「VC 枯渇による肺への影響を検討する実験」では、離乳する1ヶ月齢までは VC 水を投与し、離乳後に VC 水と通常水投与群に分ける (n=5)。2ヶ月齢と3ヶ月齢の時点で解剖を行い、肺組織中の酸化ストレス評価 (VC 濃度, 活性酸素 (ROS), 過酸化脂質 (TBARS), 抗酸化酵素 (GSH-Px), 等を測定した。肺組織の形態計測では、肺胞壁間平均直線距離 (MLI), 肺胞破壊指標 (DI) を測定した。

「喫煙による肺気腫誘導実験」では、SMP30 KO マウスを A~D (n=6) の4群に設定し、3ヶ月齢まで十分量の VC を摂取させた (1.5 g/l VC 水)。その後、A と B 群のみ VC 欠乏状態 (壊血病予防量の 0.0375 g/l VC 水) に変更して飼育した (以下、A と B 群, VC 少量投与群; C と D 群, VC 十分量投与群)。さらに、4ヶ月齢~

6ヶ月齢の8週間にわたって新鮮大気（AとC群）あるいはタバコ煙（BとD群）に曝露させた。肺組織を摘出後、前述の指標を測定して評価した。

### 倫理面への配慮

「臨床研究に関する倫理指針」, 「厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針」およびこれらに基づき制定された順天堂大学倫理規定を遵守して行った。

### C. 研究結果

[1] LAM-H20-1 研究では, BHDS における肺嚢胞は LAM と比較し, より少数で, 大きく, 円形度が低いことが示された。いずれの項目においても, 高い感度・特異度で両群の鑑別が可能と考えられた。肺野における嚢胞の分布は, 下肺野・内側の領域における mean PC%が他の領域と比較し有意に高い症例が BHDS 群に多く認められ (7/10 例), 一方の LAM 群では同様の分布の特徴を示す症例は認められなかった。この点においても, 高い感度・特異度で両群の鑑別が可能であった。正常肺野のヒストグラムについては, LAM 群の方が BHDS 群と比較し有意に高値であり, この点においても両群を高い感度・特異度で鑑別可能であった。

LAM-H20-2 研究では, TSC-LAM 2 例, sporadic LAM 5 例の女性生殖器組織を検討した。子宮平滑筋腫を 7 例中 3 例 (42.9%), 子宮原発悪性腫瘍を 7 例中 3 例 (42.9%) 子宮内膜症/腺筋症 7 例中 6 例 (85.7%), に認めた。LAM 病変は, 7 例中 6 例 (85.7%) の子宮, 7 例中 5 例 (71.4%) の付属器, 全例の骨盤腔リンパ節, に認められた。また, 全例に拡張増殖したリンパ管内に浮遊する LCC がみられた。

LAM-H21 研究では, LAM 診断後に妊娠・出産を目指した 8 例を対象として解析した。LAM 診断時の年齢は  $29.8 \pm 5.2$  歳 (平均  $\pm$  標準偏差), 出産時年齢は  $33.1 \pm 4.5$  歳であった。全例が sporadic LAM であった。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。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  $5 \pm 2$  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。妊娠前の肺機能検査では, 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。

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。

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。

5 例の出産 4 回および 1 例の妊娠断念後の肺機能や胸部 CT の推移が検討できた。妊娠を断念した症例 JLR97, 出産後に在宅酸素療法導入となった症例 JLR191 では肺機能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出産後 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。

LAM-H22 研究では、下肢リンパ浮腫は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。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(lymphangioliomyomas)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。

[2] 「VC 枯渇による肺への影響を検討する実験」では、肺標本の形態計測の結果、VC が枯渇した SMP30KO マウス VC (-) 群では2、3ヶ月齢ともに MLI 増加・DI $>10\%$ で、有意な末梢気腔拡大・肺胞破壊が起こる事が示された。一方、SMP30KO マウス VC (+) 群と野生型マウス VC (+) 群では、軽度であるが、野生型マウス VC (-) 群と比較して有意な MLI 増加、DI 増加( $<10\%$ )を認めた。すなわち、肺組織中 VC 濃度が同一レベルであっても、① SMP30KO マウスは形態学的に野生型マウスと同一にはならない、②野生型マウスでは VC 投与によって末梢気腔拡

大が起こる、ことが示された。肺組織中の活性酸素種 ROS は、SMP30KO マウス VC (-) 群で VC (+) 群と比較して有意に増加し、野生型マウスでは VC (+) 群で VC (-) 群と比較して2ヶ月齢で有意な増加、3ヶ月齢では有意差はなかった。肺組織中の過酸化脂質 TBARS では、SMP30KO マウスおよび野生型マウスともに VC (-) 群で VC (+) 群と比較して有意に増加した。一方、抗酸化酵素(GSH-Px)活性は、SMP30KO マウスおよび野生型マウスともに VC の有無による変動を認めなかった。

「喫煙による肺気腫誘導実験」では、VC 少量投与群において喫煙負荷によって有意な MLI、DI の増大を認めた。一方、VC 十分量投与群においては喫煙負荷によって有意な MLI の増大を認めたが VC 少量投与群と比較すると MLI の変化は軽度であった。そして、DI も10%未満であり VC を十分量投与することによって喫煙による肺気腫発生は予防された。ROS ならびに酸化ストレス障害マーカーである TBARS を測定した結果、VC 少量投与群では喫煙負荷によって有意な肺組織中の ROS、TBARS の増加を認めた。一方、VC 十分量投与群では喫煙負荷を行っても有意な ROS・TBARS の増加は認めず、十分量の VC を投与することによって喫煙による酸化ストレスの亢進も抑えられた。

#### D. 考 察

[1] 共通する臨床的特徴を有する LAM、BHDS の胸部 CT 画像の定量的解析を行い、各疾患における肺嚢胞の特徴と疾患間の差異を明らかにし、CT 画像の定量的解析が両疾患の鑑別に有用であることを示した。また、他の嚢胞性肺疾患にも同様の解析を行うことにより、多くの嚢胞性肺疾患の鑑別診断に役立てる事が可能と考えられる。また、視覚的には正常と思われる肺野の CT 値の定量的解析により LAM 群において CT 値が有意に高いことが示された点では、①嚢胞数が多い LAM 群では嚢胞により正常肺野が圧排されて高密度と

なっている、②肺実質中の LAM 細胞の増殖とそれに対する生体反応（細胞外基質の変化やリンパ球浸潤など）・リンパ管新生によるリンパ流の増加・微量の肺胞出血、などの原因が推測される。従って、嚢胞性肺疾患の CT による定量的解析は、疾患の鑑別、嚢胞形成の成因や病態生理の解明に有用であると考えられる。

肺や体軸系リンパ節に比し LAM 病変を女性生殖器に認めることは非常に稀であると考えられてきたが、子宮・卵巣に LAM 病変が高頻度に認められた。LAM 病変の分布様式は、病理総論的には原発腫瘍よりも転移性腫瘍を示唆するものであった。さらに 1 例（症例 6）では詳細な検討にもかかわらず子宮 LAM 病変を全く認めなかった。これらの結果から子宮・卵巣の LAM 病変は、肺、リンパ節への腫瘍進展と同様にリンパ経路を介した LCC の播種増殖によるものと考えられる。

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や乳び胸の合併、呼吸困難の増強など病状の悪化や進行を来す事が報告されている。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。さらに、その内の 2 例では妊娠中に著明な増悪を来した。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。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。さらに、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、幾つかの症例報告では、複数回の妊娠を経ても著明な増悪を来さず、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。

下肢リンパ浮腫は、稀な LAM の合併症であるが、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 lymphangioliomyoma（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瘤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 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。一方、全例で腹部や骨盤内に lymphangioliomyoma 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。

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。

[2] 肺は外界と交通しており、酸化ストレスの影響を受けやすい臓器である。強力な抗酸化物質である VC には、肺保護効果があるという報告はあるが、肺組織中の VC 濃度が肺の加齢性変化あるいは気腫性変化に及ぼす影響についての報告はほとんどない。本研究では、マウス肺では VC が枯渇する事により、酸化ストレスが亢進して、有意な末梢気腔拡大・肺胞破壊をきたす結果となった。一方、野生型マウスに VC を投与したところ、酸化ストレスの亢進による有意な末梢気腔拡大を認めた。VC は抗酸化物質ではあるが、過量となると活性酸素を生じさせるという報告がある。これらの結果から、VC 枯渇は酸化ストレスを亢進させ、マウス肺に肺気腫を生じさせるが、過量投与でも肺の老化を促進させる可能性が示唆

された。

SMP30KO マウスの VC 少量投与群を喫煙に曝露させると 2 ヶ月間の喫煙で酸化ストレスの亢進による肺気腫が生じたが、VC を十分量投与することによって酸化ストレスの亢進は抑制され肺気腫は生じなかった。以上の結果から、VC 不足は喫煙による肺気腫発症のリスクであり、VC には喫煙による肺気腫発生を予防する効果があることが示唆された。本研究では酸化ストレスに焦点をあてて評価を行ったが、COPD 発症には加齢、炎症、酸化ストレス、プロテアーゼ・アンチプロテアーゼ不均衡、VEGF の減少、アポトーシス等の様々な因子の関与が考えられるため、今後は酸化ストレスやアポトーシス以外の因子についても評価することが必要である。

## E. 結論

[2] VC はマウス肺を酸化ストレスから保護し、肺胞破壊を軽減することが期待されるが、過剰摂取状態では逆にマウス肺での酸化ストレスを亢進し、肺組織傷害を生じることが示唆された。VC 不足の状態では、喫煙による肺気腫発症のリスクとなり、十分量の VC には喫煙による肺気腫発生を予防する効果があることが示唆された。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Sugimoto R, Nakao A, Yamane M, et al: Sirolimus amelioration of clinical symptoms of recurrent lymphangioliomyomatosis after living-donor lobar lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*, 27: 921-924, 2008
2. Makino Y, Shimanuki Y, Fujiwara N, et al: Peritoneovenous shunting for intractable chylous ascites complicated with lymphangioliomyomatosis. *Intern Med*, 47:281-285, 2008

3. Mori H, Nose T, Ishitani K, et al: Phosphodiesterase 4 inhibitor GPD-1116 markedly attenuates the development of cigarette smoke-induced emphysema in senescence-accelerated mice P1 strain. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 294 : L196-204, 2008
  4. Odajima N, Betsuyaku T, Nasuhara Y, et al: Matrix metalloproteinases in blood from patients with LAM. *Respir Med*, 103 : 124-129, 2009
  5. Mitani K, Kumasaka T, Takemura H, et al: Cytologic, immunocytochemical and ultrastructural characterization of lymphangiomyomatosis cell clusters in chylous effusions of patients with lymphangiomyomatosis. *Acta Cytol*, 53 : 402-409, 2009
  6. Malinowska-Kolodziej I, Finlay G, Campbell G, et al: Lymphangiomyomatosis: cause of a malignant chylous pleural effusion. *J Clin Oncol*, 28 ; e4-6, 2010
  7. Takagi Y, Sato T, Morio Y, et al: A pleuro-peritoneal communication through the diaphragm affected with lymphangiomyomatosis. *Intern Med*, 49 : 439-445, 2010
  8. Seyama K, Mitani K, Kumasaka T, et al: Lymphangiomyoma cells and lymphatic endothelial cells: expression of VEGFR-3 in lymphangiomyoma cell clusters. *Am J Pathol*, 176 : 2051-2052, 2010
  9. Seyama K, Kumasaka T, Kurihara M, et al: Lymphangiomyomatosis: a disease involving the lymphatic system. *Lymphat Res Biol*, 8 : 21-31, 2010
  10. Nurok M, Eslick I, Carvalho CR, et al: The International LAM Registry: a component of an innovative web-based clinician, researcher, and patient-driven rare disease research platform. *Lymphat Res Biol*, 8 : 81-87, 2010
  11. Koike K, Kondo Y, Sekiya M, et al: Complete lack of vitamin C intake generates pulmonary emphysema in senescence marker protein-30 knockout mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 298 : L784-792, 2010
  12. 飛野和則, 瀬山邦明: 嚢胞性肺疾患 呼吸器症候群 (第2版) I. 新領域別症候群シリーズ, No. 8, 783-791, 2008
  13. 久能木真喜子, 瀬山邦明: リンパ脈管筋腫症 呼吸器症候群 (第2版) I. 新領域別症候群シリーズ, No. 8, 512-520, 2008
  14. 吉見 格, 瀬山邦明: COPDの管理 薬物療法の面から. *COPD Frontier*, 7 : 165-172, 2008
  15. 三浦佳代, 瀬山邦明, 石渡俊次, 他: 一般病院での禁煙外来の有用性と問題点. *総合臨床*, 57 : 2269-2273, 2008
  16. 林田美江, 藤本圭作, 久保恵嗣, 他: リンパ脈管筋腫症 lymphangiomyomatosis (LAM) の治療と管理の手引き. *日本呼吸器学会雑誌*, 46 : 428-431, 2008
  17. 林田美江, 久保恵嗣, 瀬山邦明, 他: リンパ脈管筋腫症 lymphangiomyomatosis (LAM) 診断基準. *日本呼吸器学会雑誌*, 46 : 425-427, 2008
  18. 郡司陽子, 熊坂利夫, 瀬山邦明: リンパ脈管筋腫症 (LAM) の分子病態と治療への展望. *日本胸部臨床*, 67 : 275-283, 2008
  19. 瀬山邦明: リンパ脈管筋腫症 (LAM) 薬 シロリムス (ラパミューン). *日本内科学会雑誌*, 99 : 1617-1622, 2010
2. 学会発表
1. Seyama K: Lymphangiogenesis in LAM. LAM Foundation 2008 International Research Conference in Cincinnati 2008 April 5th
  2. Seyama K, Kikkawa M, Kunogi M, et al: Mutation analysis of the Birt-Hogg-Dubé gene in patients with multiple lung cysts. Seoul in Korea, 2009 Nov 16, APSR meeting
  3. Koike K, Kondo Y, Sekiya M, et al: Complete lack of vitamin C intake generates pulmonary emphysema in senescence marker protein 30