



図 1：シロリムス長期投与によるリンパ脈管筋腫症の医師主導治験ロードマップ

図 2. 薬事承認までの道のり (予定)

に 9 施設からなる「LAM に対する分子標的療法研究会」を発足させ、共同プロトコルの原案は作成済みであり、2011 年 9 月より医薬品医療機器総合機構 (PMDA) との協議に入った。日本の Pfizer 社には、患者会と共にシロリムス無償供与の申し入れをしたが、同年 9 月 24 日に Pfizer 社のグローバル会議で正式に決まった。また、Pfizer 社のライセンスアウトの交渉が開始され、23 年度中の成立を目指している。現在、実施計画書と非臨床データの審査を PMDA が行っており、24 年 2 月の治験申請を目標としている (図 2)。

B. 医師主導治験の計画と方法

【目的】 本治験の目的は、LAM 患者を対象にシロリムス長期投与の安全性を確立し実用化することである。

【内容】 厚生労働省難治性疾患克服研究事業呼吸不全に関する調査研究班の支援を得て実施される多施設共同オープン試験である。新潟大学医歯学総合病院を主任研究施設とし、全国 9 施設で統一プロトコルに基づいて行われる (詳細は、添付を参照)。以下に実施計画概要を示す。

★実施計画書表題：シロリムス長期投与によるリンパ脈管筋腫症の多施設共同臨床試験 (MLLTS 試験)

★研究体制 (図 3)

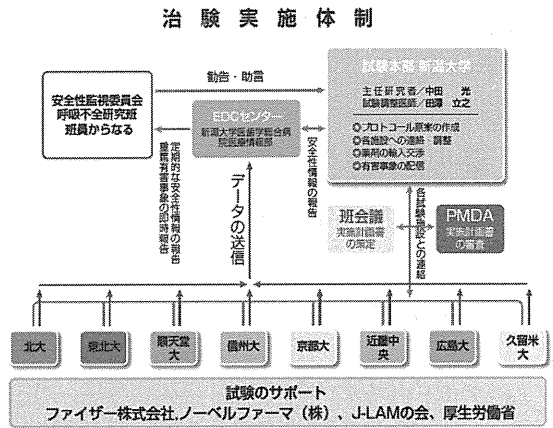


図 3：シロリムス長期投与によるリンパ脈管筋腫症の多施設共同治験 (MLLTS 試験) 治験実施体制

★代表者：中田 光, プロトコルの立案, 倫理申請, 規制当局, 製薬企業との連絡交渉：井上義一, 瀬山邦明, 三上礼子, 統計学者：試験デザイン, データ解析担当：赤澤宏平 調整医師：田澤立之, 患者会との連絡：瀬山邦明, 井上義一, 呼吸不全班との連絡・安全性監視委員会の統括：三嶋理晃 (京都大), 平井豊博, 施設責任医師：長井 桂, 玉田 勉, 瀬山邦明, 中田 光, 林田美江, 半田知宏, 井上義一, 服部 登, 川山智隆, 血清バイオマーカー測定 (VEGF-D)：井上義一

★治験実施施設：北海道大学医学部第一内科, 東北大学大学院医学系研究科呼吸器病態学分野, 順天堂大学医学部呼吸器内科, 信州大学医学部呼吸器内科, 京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学, 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター, 新潟大学医歯学総合病院, 広島大学大学院医歯薬学総合研究科分子内科学, 久留米大学医学部内科学講座 呼吸器・神経・膠原病内科部門

★目標症例数：50 例

★目標登録期間：平成 24 年 4 月～24 年 7 月

★臨床試験デザイン：第 II 相オープン試験

★主要評価項目：リンパ脈管筋腫症患者におけるシロリムス (ラパマイシン) の長期投与による有害事象の頻度

★副次的評価項目

- 1) QOL アンケート調査
- 2) 理学検査
- 3) 肺機能検査
- 4) 6分間歩行試験 (6MWT)
- 5) デジタル正面側面胸部レ線
- 6) 肺の高分解能 CT(HRCT)
- 7) 血清 VEGF-D

★選択基準：

- a. 18歳以上の女性
- b. インフォームド・コンセントの文書による同意が得られている患者
- c. 胸部 HRCT で LAM に一致するのう胞性変化を認め、以下の 1)～3)のうち一項目以上を認める患者
 - 1) 生検によって LAM が確認されたこと
 - 2) 血清 VEGF-D 値 $\geq 800\text{pg/mL}$ であること
 - 3) LAM に特徴的な臨床所見を認めること (結節性硬化症の診断が (結節性硬化症の診断が得られている、または乳び胸水を合併したことがある、腎血管筋脂肪腫を合併したことがある)。
- 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% 以下である患者または、複数回の気胸の既往があり、かつ投与前 2 年間から 8 週間前までの間に 1 回以上気胸を起こしている患者または、過去 6 ヶ月間及び現在乳び胸水または乳び腹水が認められ、減少傾向のない患者

★除外基準：添付書参照

★投薬：シロリムス 2mg を連日、2 年間服薬する。
調査項目：患者背景、質問票、病歴、有害事象、理学所見、肺機能 (オプション)、臨床検査、胸部 X 線撮影、HRCT 像

主要評価とその根拠： 主要評価項目の第一は、2 年目と 1 年目の有害事象の頻度の比較である。2 年目が 1 年目よりも増えないと仮定し、その非劣性検定を行う。一人あたりの有害事象発生数を連続データと仮定し、1 年目と 2 年目での対応のある t 検定を有意水準 5% で行うこととする。有害

事象の発生数を 3 回、2 年目での有害事象の発生回数も 3 回、許容範囲を 0.5、検出力 80% とすると、必要症例数は 27 ペアとなる。MILES 試験の例を参考にすると、脱落が 2 割以上発生することが予想されるので、必要症例数は 40 例以上と推定した。主要評価項目の第二として、1 年目の有害事象と MILES 試験の有害事象の頻度について、独立な 2 群の平均値に関する非劣性検定を適用する。有意水準 0.05、2 群の平均値の許容範囲が 0.5、2 群の平均値の差の期待値は 0、検出力 80% を仮定すると、必要症例数は 51 例である。

倫理面への配慮

1. 新 GCP に準拠してプロトコル及び同意説明文書を作成し、PMDA による修正を経て、各施設において IRB 申請し、12 年 7 月までに承認を予定している。また、プロトコルと同意説明書は安全性監視委員会により審査修正を受け、12 年 1 月までに確定の見込みである。

2. 本研究においては、患者の遺伝情報を取り扱わない。また、患者名は、匿名番号化し、検体及び情報全て番号をもって取り扱うようにする。番号と患者名の照合は、主治医のみが知りうるようにする。

3. 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 (添付)。また、被験者の同意に影響を及ぼすような実施計画等の変更が行われるときには、速やかに被験者に情報を提供し、試験等に参加するか否かについて被験者の意志を再度確認するとともに、事前に治審査委員会の承認を得て同意文書等の改訂を行い、被験者の再同意を得る。

C. 研究結果

試験開始は、24 年 7 月を目標としており、結果は、27 年に公表予定である。

D. 考 察

患者会と 9 施設の医師、製薬企業が共同し、日本人で初の 1 年を越えるシロリムス投薬による長期安全性データの取得を目指す。国は、未承認薬検討会や高度医療制度を設けているが、ファイザー本社が LAM に対する適用拡大の FDA 申請をしないことを決めたことから、我が国独自で医師主導治験を PMDA に申請することにした。厚生労働行政施策への直接反映として、LAM 患者の呼吸不全の進行を止めることで、患者の QOL の改善と社会復帰が見込める。また、間接的な波及効果として、これまで製薬企業の対応に委ねていた難病の新薬開発を国、患者会、医師、企業が応分に負担を背負うことで、稀少なるが故に遅れて来た難病の新薬実用化に新たな展開をもたらすであろう。

E. 結 論

全国 9 施設に拠点をおき、目標 50 症例の LAM 患者に対し、2 年間シロリムスを投与し、有害事象の頻度を調べる第Ⅱ相オープン試験を計画している。

F. 健康被害情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- McCormack FX, Inoue Y, Moss J, Singer LG, Strange C, Nakata K, Barker AF, Chapman JT, Brantly ML, Stocks JM, Brown KK, Lynch JP 3rd, Goldberg HJ, Young LR, Kinder BW, Downey GP, Sullivan EJ, Colby TV, McKay RT, Cohen MM, Korbee L, Taveira-DaSilva AM, Lee HS, Krischer JP, Trapnell BC : National Institutes of Health Rare Lung Diseases Consortium ; MILES Trial Group. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangiomyomatosis. *N Engl*

J Med. 364 : 1596 – 1606, 2011

- Miyabayashi T, Kagamu H, Koshio J, Ichikawa K, Baba J, Watanabe S, Tanaka H, Tanaka J, Yoshizawa H, Nakata K, Narita I: Vaccination with CD133+ melanoma induces specific Th17 and Th1 cell-mediated antitumor reactivity against parental tumor. *Cancer Immunol Immunother*, 60 (11) : 1597 – 1608, 2011
- Masuko H, Hizawa N, Chonan T, Nakata K, Hebisawa A : Indium-Tin Oxide Does Not Induce GM-CSF Autoantibodies. *Am J Respir Crit Care Med.* 184 : 741, 2011
- Urano S, Tazawa R, Nei T, Motoi N, Watanabe M, Igarashi T, Tomita M, Nakata K : A cell free assay system estimating the neutralizing capacity of GM-CSF antibody using recombinant soluble GM-CSF receptor. *J Vis Exp.* (52). 2011
- Saraya T, Nakata K, Nakagaki K, Motoi N, Goto H : Identification of a mechanism for lung inflammation caused by *Mycoplasma pneumoniae* using a novel mouse model *Results in Immunology.* (1), 76 – 87, 2011
- Ohashi K, Sato A, Takada T, Inoue Y, Nakata K, Tazawa R : Reduced GM-CSF autoantibody in improved lung of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Eur. Respir. J.* in press
- 中田 光 : リンパ脈管筋腫症 (LAM) の最前線 – LAM の病因. *日本胸部臨床*, 2011, 70, 1001 – 1006
- 学会発表
Luisetti M, Costabel U, Nakata K, Inoue Y, Trapnell B : Pulmonary alveolar proteinosis : A Paradigm of Rare Lung Disease Research
PROGRESSI IN MEDICINA RESPIRATORIA
PAVIA, 30th March-1st April 2011

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

- 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

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] 臨床調査個人票を用いた肺動脈性高血圧症の解析臨床調査

2009年10月より疾患名が原発性肺高血圧症から肺動脈性肺高血圧症（PAH）に変更され、認定基準も改訂された。今回、2010年に送付された個人票の記載内容から、PAHとしては初めての全国疫学調査を行い、わが国における本症の現況を明らかにした。全国の患者登録数は1272人であり、全国平均の有病率は、人口100万人あたり9.93人であった。平均年齢は 50.9 ± 19.1 歳であり、前回の調査結果より高齢化していた。PAHのサブグループ分類では、特発性または遺伝性PAHが67.6%と最も多く、次に先天性シャント性心疾患に伴うPAHが17.8%、膠原病に伴うPAHが8.8%の順であった。治療薬の選択肢が増えて、PGI₂持続静注療法やベラプロスト製剤に加えて、エンドセリン拮抗薬やホスホジエステラーゼ5抑制薬を併用されている症例が増加していた。

[2] 臨床調査個人票からみた日本における慢性血栓塞栓性肺高血圧症の診断，治療の現況

慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）は、2009年10月に認定基準が改訂された。今回我々は、新臨床調査個人票を用いて本疾患の診断，治療の現況について検討した。新調査個人票を用いて記入された519例（治療給付総数1105例の47%）について検討した。結果、男146例，女373例，年齢は 64 ± 13 歳，平均肺動脈圧 39 ± 11 mmHgで，深部静脈血栓症の既往を50%に認めた。新規例のうち93.5%で造影CTまたは肺動脈造影による確定診断，88.4%の症例で右心カテーテルが行われ，2007年度の報告に比して，確定診断例が増加した。肺血栓内膜摘除術例が72例（13.8%）にすぎなかった。一方，271例（52.2%）に，肺血管拡張薬が使用されており，非使用例に比して，WHO機能分類がより重症で，在宅酸素施行例が多かった。日本のCTEPH症例では，造影CTによる診断が普及し，確定診断例が増加した。手術例が減少し，肺血管拡張薬使用例の頻度が高いことが明らかとなった。

A. 研究目的

[1] 肺動脈性肺高血圧症（以下PAH）は厚生労働省特定疾患の治療研究対象疾患に認定され，臨床調査個人票により症例登録されている。2009年10月より疾患名が原発性肺高血圧症からPAHに変更され，認定基準も改訂された。今回，2010年に送付された個人票の記載内容から，PAHと

しては初めての全国疫学調査を行い，わが国における本症の現況を明らかにした。

[2] 慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）は，平成10年より難病の治療給付対象疾患となっているが，2009年10月に認定基準が改訂された。今回我々は，新臨床調査個人票を用いて本疾患の診断，治療の現況について検討した。

B. 研究方法

[1] 今回集計できた臨床調査個人票は、平成23年9月末時点で回収できた2010年度の個人票877例のうちで重複した55例をのぞくと822例を対象とした。一部の県からのデータは未着であり、全体の64.6%にあたる症例を解析した。

2009年10月より疾患名がPAHに変更され、臨床調査個人票の内容も改訂したが、旧様式と新様式の個人票が混じっていた（新様式616例、旧様式261例）。そのため新様式にしか記載項目がない臨床分類や治療に関する内容などは、新様式の個人票のみを用いた。個人票に記載されているデータをもとに、臨床症状の出現頻度、診断に必要なとされる検査項目の実施率を算出し、これを2004、2006年度に行った調査成績と比較検討した。また、平成22年度の人口統計を用い、人口100万人あたりの有病率を各都道府県別に算出し、地域による差があるかどうか検討した。

[2] 対象は、平成20-21年度の臨床調査個人票から、匿名化され入力済みの786例中、重複例72例を除いた714例のうち、新調査票で入力された519例（新規138例、更新381例）である。臨床調査個人票記入項目より、基礎疾患、診断法、治療法の現状について解析し、さらに、平成17-18年度調査（2007年）520例（新規159例、更新361例）との比較を行なった。

（倫理面への配慮）

特定疾患研究事業における臨床調査個人票の研究目的利用に関する取り扱い要綱（平成16年10月29日付け）を厳守し、匿名化済みの患者情報を使用し、個々の患者は特定されず、プライバシーの保護については十分な配慮をした。また、臨床調査個人票のデータ開示にあたっては、既に臨床調査個人票提出時に、各患者毎に文書による同意を得ている。

C. 研究結果

[1] 平成21年度の全国のPAHは、1272例であ

り、平成22年の人口統計をもとにした全国平均の有病率は、人口100万人あたり9.93人となり、平成10年から一貫して増加していた。なお、小児では特定疾患の申請をおこなっていない場合も多いと思われるため18歳以上に限定して有病率を推計した。18歳以上の割合は822例中812例と98.78%であり、 $1272 \times 0.9878 = 1256.5$ 名の患者がいるものと推計した。18歳以上の有病率は、人口100万人あたり11.78人であった。

各都道府県別に有病率（人口100万人あたり）を算出してみると、福井県が19.8人と最も高値であり、次が鹿児島県の17.6人、山形県17.1人とつづいた。一方、大分県が2.5人、秋田県4.6人と最も低値であった。都道府県により有病率に7.9倍以上の差が見られたが、明らかな地域差は認められなかった。

平均年齢は 50.9 ± 19.1 歳であり、18歳未満の小児例は10例（1.2%）であり、逆に65歳以上の高齢者は147例（17.9%）であった。これらは2004、2006年度に行った調査での平均年齢がそれぞれ 41.9 ± 19.5 歳、 46.0 ± 19.6 歳であり、当時より9歳、4.9歳ほど高齢化していた。年齢分布としては50歳代にピークが見られた。男女比は以前と同様に全体では1:2.11と女性優位の発症を示した。

PAHのサブグループ分類では、特発性または遺伝性PAHが323例（67.7%）、先天性シャント性心疾患に伴うPAHが85例（17.7%）、膠原病に伴うPAHが42例（8.8%）、門脈圧亢進症に伴うPAHが21例（4.4%）、肺静脈閉塞性疾患または肺毛細血管腫症が7例（1.5%）、HIV感染に伴うPAHが2例（0.4%）、新生児遷延性肺高血圧症が1例（0.2%）であった。薬剤/毒物に伴う肺動脈性肺高血圧症はいなかった。先天性シャント性心疾患と膠原病の重複していた症例が2例、先天性シャント性心疾患と門脈圧亢進症の重複していた症例が1例あった。特発性または遺伝性PAHの有病率は全体で人口100万人あたり6.7人、18歳以上で人口100万人あたり7.9人、と推計し

た。

血行動態は右心カテーテル検査の記載がある新規例のみで解析した。肺動脈圧平均圧 47.0 ± 16.8 mmHg, 心拍出量 4.23 ± 1.87 l/min/m², 肺血管抵抗 868 ± 737 dyn sec/cm⁵ あった。

治療については新様式の個人票のみ解析した。肺移植をうけた症例が 8 例あった。酸素療法をおこなっているものは 64.8%であった。

PGI₂ 持続静注投与を受けている者が 65 名 (15.3%) おり, そのうち 13 名 (20.0%) はエポプロステノールのみが投薬されており, 併用している症例が多かった。

経口製剤のみで治療されている者は 353 名おり, 単剤ではベラプロスト製剤 93 例, エンドセリン拮抗薬 49 例, ホスホジエステラーゼ 5 抑制薬 41 例であった。2 剤の併用例ではエンドセリン拮抗薬+ホスホジエステラーゼ 5 抑制薬 24 例, ベラプロスト+エンドセリン拮抗薬 64 例, ベラプロスト+ホスホジエステラーゼ 5 抑制薬 28 例, この 3 剤の併用例が 54 例あった。

治療効果の評価では, PGI₂ 持続静注療法が著効 46.2%, 著効+効果あり 90.8%, と著効する症例が最も高かった。次にエンドセリン拮抗薬が著効 16.8%, 著効+効果あり 86.7%, ホスホジエステラーゼ 5 抑制薬が著効 15.8%, 著効+効果あり 85.7%, と効果があった。ベラプロスト製剤は著効 6.3%, 著効+効果あり 77.7%, とやや著効例が少なかった。

[2] 今回の症例 519 例は, 平成 21 年度の治療給付総数 1105 例の 47%に相当する (平成 22 年度は未発表のため)。従来の報告と同様, 女性に多く (男 146 : 女 374), 年齢は 64 ± 13 [SD] (範囲 18 ~ 99) 歳で, 2007 年の報告に比べて高齢化がみられた。New York Heart Association (NYHA) 分類は, II 度 ~ III 度の症例が 84.5%で, 新規症例における平均肺動脈圧は 39 ± 11 mmHg, 肺血管抵抗は, 724 ± 419 dyn.s.cm⁻⁵ で, 2007 年の報告に比して軽症例であった。

基礎疾患としては, 深部静脈血栓症 (Deep vein

thrombosis : DVT) の既往が 50%に認められ, 以前の報告 (32.1%) に比して, 高頻度であった。

肺換気血流スキャンが 93.4%, 造影 CT が 88.4%, 肺動脈造影が 68.4%, 右心カテーテルが 88.4%に施行されており, 以前の報告に比して, 右心カテーテルの頻度が増加していた。造影 CT または肺動脈造影が 130 例 (93.5%) に施行されており, 以前の報告では, 確定診断のための肺動脈造影施行例は, 69.2%で確定診断検査施行頻度の増加がみられた。

治療法としては, 手術療法は 72 例 (13.9%), 下大静脈フィルター留置は 26.9%に過ぎず, 2007 年報告の 19.2%, 37.8%よりも少なかった。抗凝固療法が 99.1%, 在宅酸素療法が 62.1%, 肺血管拡張薬が 271 例 (52.2%) に使用されていた。

内科治療例と手術例の比較では, 手術例は内科治療例に比して, 若年, NYHA の程度が軽く, 三尖弁収縮期圧較差が低い, PaO₂ が高い, 6 分間歩行距離が長い, BNP が低い, 等より軽症例であった。

肺血管拡張薬の使用頻度 (重複例を含む) としては, ベラプロスト 150 例, ボセンタン 113 例, シルデナフィル 82 例, エポプロステノール静注 9 例, の順で, 単独使用例が 66.9%, 併用療法が 33.1%であった。併用療法としては, ベラプロスト+ボセンタンが 11.8%と多く, ついで, ボセンタン+シルデナフィル (7.9%), ベラプロスト+シルデナフィル 5.1%, ベラプロスト+ボセンタン+シルデナフィル 5.1%の順であった。肺血管拡張薬使用例と非使用例の比較では, 使用例は非使用例に比して, NYHA の程度が重症で, 在宅酸素療法の施行頻度が多かった。

D. 考 察

[1] 今回の調査では PAH 治療給付総数は, 1272 人であり, 有病率は人口 100 万人あたり 9.93 人となり一貫して増加していた。心エコー検査などの普及により肺高血圧症と診断され見逃されことが減少したことや, 治療の進歩により肺高血圧症

の生存率が高くなったこと、特定疾患の治療給付対象疾患が PPH から PAH に拡大されたことなどが理由として考えられる。しかし小児や膠原病に伴う肺高血圧症患者などは他の医療費補助の対象となり得るため、当特定疾患の申請がなされていない症例も多いと思われる。そのため実際には PAH 患者はさらに多いものと予想される。

今回の認定基準改訂により PAH のサブグループを記載することに変更され、新様式の個人票からサブグループの頻度が明らかになった。この結果から有病率を推計して、近年おこなわれた欧米での疫学調査と比較した。今回の呼吸不全班データでは PAH や IPAH の有病率は、欧米での有病率と近い値であり、とくにフランスやアメリカの REVAL 研究と同等であった。今回のデータでは膠原病に伴う肺高血圧症の有病率が低く、膠原病患者では当特定疾患への申請が少ないためと考えられた。

PAH 患者の平均年齢は 50.9 ± 19.1 歳であり、2006 年に行った調査より 4.9 歳ほど高齢化していた。年齢分布では 40 歳以上の患者の増加が目立ち、とくに 65 歳以上の高齢者が増加している。治療の進歩により肺高血圧症の生存率が高くなったことや、高齢で診断される症例が増えていると思われた。欧米の疫学調査でも高齢化が認められ、平均年齢もフランスで 52 歳、アメリカの REVAL 研究で 47 歳と大きな差は認めなかった。

この研究で 2010 年における治療の現況が明らかになった。前回の調査時より数種類の血管拡張薬が発売になり選択枝が広がっている。PGI₂ 持続静注療法をおこなっている症例が 65 例あり、PGI₂ 持続静注療法単独は 20% のみであり、残りの 80% は他の経口薬も併用していた。

経口薬のみの治療では、ベラプロスト製剤、エンドセリン拮抗薬、ホスホジエステラーゼ 5 抑制薬のいずれかの単剤で治療している患者は 51.8% と約半数であり、残りは併用療法をおこなっていた。2006 年の調査ではこれらの薬剤を併用している症例が 41 例であり、2004 年の調査では併用

例は 2 例のみであったので、併用例はかなり増加していた。

臨床調査個人票は、特定疾患として医療費の公的補助を受ける際には必ず提出しなければならない書類である。したがって、この個人票を用いた統計は、全国の症例をくまなく網羅したものであり、PAH 症例の現状を正確に反映したものである。しかし回収できた臨床調査個人票は 2010 年全体の 64.6% にあたる症例にとどまった。またいまだに旧様式のまま申請されている症例も多い。都道府県の協力を得て、回収率や精度を高めることが今後の課題と思われる。

[2] 今回の新認定基準による CTEPH 臨床調査個人票解析結果を要約すると、従来の報告と同様、わが国の症例は女性優位であるが、深部静脈血栓症の頻度が高率で、より軽症例であった。また、手術例が少なく、下大静脈フィルター留置例も少なかった。一方、内科例、手術例ともに、肺血管拡張薬の使用頻度が高率であることが初めて明らかとなった。

従来、わが国における DVT の頻度は低いとする報告が多いが、今回の報告は欧米と同様、約半数の症例に DVT の既往を認めた。われわれは、最近、造影 CT を用いた解析で、下腿静脈血栓の検出頻度が増加し、49.9% と高率に DVT を認めたことを報告したが、この結果と一致していた。わが国の症例で、下肢静脈エコーや CT 静脈造影の普及によって、DVT の頻度の検出が増加した可能性が考えられる。

確定診断検査法としては、新認定基準で、造影 CT による検査法を可としたことから、88.4% の例で CT が使用され、肺動脈造影と合わせて 93.5% の例で画像上の確定診断が実施されていた。結果、肺換気、血流スキャンまたは肺動脈造影の診断が主体であった従来の診断法に比べて、確定診断率の向上がみられた。さらに右心カテテルも 88.4% で施行されており、新認定基準が確定診断率の向上に貢献したと考えられた。

手術例の頻度が 2007 年度の報告に比して、低

下し、下大静脈フィルター留置例の頻度も低下がみられた。手術で、軽快した例が更新されなかった可能性もあるが、わが国においては、肺血管拡張薬使用例が増加し、さらに最近ではカテーテル治療も普及していることから、手術例の頻度が低下した可能性がある。一方、手術例の現在の NYHA、三尖弁収縮期圧較差、6 分間歩行距離、BNP は、内科例に比して有意に良好で、手術の有用性が示唆される。手術例の適応、普及に関しては、今後さらなる検討が必要である。

肺血管拡張薬の使用頻度は、内科例、手術例ともに半数と高頻度であった。最近の海外のレジストリーの報告では、内科例で 52.8%、手術例で 28.3% とされ、わが国においては、手術例での使用頻度が有意に高値であった。これら肺血管拡張薬は、適用外使用となる。現在 CTEPH に肺血管拡張薬が有効とする大規模な前向き試験の結果の報告は認められないが、イギリスの報告や自験例の解析においても、肺血管拡張薬使用例で予後が改善していることが明らかとなっており、今回の結果もそれに基づき使用されているものと考えられる。しかしながら、今後、本症に対する適用薬承認のための臨床試験の推進が急務と考えられる。

E. 結 論

[1] 臨床調査個人票による全国の PAH 患者登録数は 1272 人であり、全国平均の有病率は、人口 100 万人あたり 9.93 人であった。PAH のサブグループ分類では、特発性または遺伝性 PAH が 67.6% と最も多く、次に先天性シャント性心疾患に伴う PAH が 17.8%、膠原病に伴う PAH が 8.8% の順であった。治療薬の選択肢が増えて、PGI₂ 持続静注療法やベラプロスト製剤に加えて、エンドセリン拮抗薬やホスホジエステラーゼ 5 抑制薬を併用されている症例が増加していた。

[2] 日本の CTEPH 症例では、造影 CT による診断が普及し、確定診断例が増加した。手術例が減少し、肺血管拡張薬使用例の頻度が高いことが明らかとなった。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Nagayoshi M, Tada Y, West J, Ochiai E, Watanabe A, Toyotome T, Tanabe N, Takiguchi Y, Ayako Shigeta A, Yasuda T, Shibuya K, Kamei K, Tatsumi K: Inhalation of *Stachybotrys chartarum* evokes pulmonary arterial remodeling in mice, attenuated by Rho-kinase inhibitor. *Mycopathologia* 172 (1) : 5-15, 2011
2. Sakao S, Tatsumi K: The effects of antiangiogenic compound SU5416 in a rat model of pulmonary arterial hypertension. *Respiration* 81 (3) : 253-61, 2011
3. Maruoka M, Sakao S, Kantake M, Tanabe N, Kasahara Y, Kurosu K, Takiguchi Y, Masuda M, Yoshino I, Voelkel NF, Tatsumi K: Characterization of myofibroblasts in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* (Epub 2011.3.17)
4. Uehara M, Tanabe N, Funabashi N, Takaoka H, Ikari J, Toyama S, Shimizu H, Hoshino S, Sugiura T, Saito M, Kawata N, Matsuura Y, Kuriyama T, Tatsumi K, Komuro I: Detailed distribution of acute pulmonary thromboemboli; Direct evidence for reduction of acquisition length and radiation dose for triple rule-out CT angiography. *Int J Cardiol* 147 : 234-238, 2011
5. Ishida K, Masuda M, Tanabe N, Matsumiya G, Tatsumi K, Nakajima N: Long-term outcome after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* (Epub 2011 Oct 10)
6. Tanabe N, Sugiura T, Jujo T, Sakao S, Kasahara Y, Kato H, Masuda M, Tatsumi K: Subpleural perfusion as a predictor for a poor surgical

- outcome in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* (Epub 2011 Sep 29)
7. Kantake M, Tanabe N, Sugiura T, Shigeta A, Yanagawa N, Jujo T, Kawata N, Amano H, Matsuura Y, Nishimura R, Sekine A, Sakao S, Kasahara Y, Tatsumi K: Association of deep vein thrombosis type with clinical phenotype of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* (Epub 2011 Sep 17)
 8. Yano T, Sogawa K, Umemura H, Sakao S, Kasahara Y, Tanabe N, Kodera Y, Takiguchi Y, Tatsumi K, Nomura F: Serum level of fibrinogen-a chain fragment increases in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J* 75 (11) : 2675 - 82, 2011
 9. Yasuda T, Tada Y, Tanabe N, Tatsumi K, West J: Rho-kinase inhibition alleviates pulmonary hypertension in transgenic mice expressing a dominant-negative type II bone morphogenetic protein receptor gene. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2011 Aug 19. [Epub ahead of print]
 10. Sakao S, Hao H, Tanabe N, Kasahara Y, Kurosu K, Tatsumi K: Endothelial-like cells in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: crosstalk with myofibroblast-like cells. *Respir Res*. 2011 Aug 22 ; 12 : 109
 11. Sakao S, Tatsumi K: The importance of epigenetics in the development of chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology*. 16 (7) : 1056 - 63, 2011
 12. Yamano Y, Shiiba M, Negoro K, Nakatani K, Kasamatsu A, Yamatoji M, Sakuma K, Ogoshi K, Iyoda M, Shinozuka K, Yokoe H, Wada T, Fujita S, Iwasawa S, Takiguchi Y, Tanzawa H, Uzawa K: Antitumor activity of satraplatin in cisplatin-resistant oral squamous cell carcinoma cells. *Head Neck* 33 (3) : 309 - 17, 2011
 13. Yamaguchi K, Shijubo N, Kodama T, Mori K, Sugiura T, Kuriyama T, Kawahara M, Shinkai T, Iguchi H, Sakurai M, Abe S, Nishiwaki Y, Goto K, Yoshida K, Hida T, Muramatsu H, Gotoh K, Tatsumi K, Atagi S, Nishian T, Tabei T, Sato K, Kawase I, Sone S, Shimizu E, Takahara J, Fujita J: Clinical Implication of the Antidiuretic Hormone (ADH) Receptor Antagonist Mozavaptan Hydrochloride in Patients with Ectopic ADH Syndrome. *Jpn J Clin Oncol*. 41 (1) : 148 - 52, 2011
 14. Iwasawa S, Yamano Y, Takiguchi Y, Tanzawa H, Tatsumi K, Uzawa K: Upregulation of thioredoxin reductase 1 in human oral squamous cell carcinoma. *Oncol Rep* 25 (3) : 637 - 44, 2011
 15. Kitamura A, Matsushita K, Takiguchi Y, Shimada H, Tada Y, Yamanaka M, Hiroshima K, Tagawa M, Tomonaga T, Matsubara H, Inoue M, Hasegawa M, Sato Y, Levens D, Tatsumi K, Nomura F: Synergistic effect of non-transmissible Sendai virus vector encoding the c-myc suppressor FUSE-binding protein-interacting repressor plus cisplatin in the treatment of malignant pleural mesothelioma. *Cancer Sci* 102 ; 1366 - 1373, 2011
 16. Tagawa M, Kawamura K, Li Q, Tada Y, Hiroshima K, Shimada H: A Possible Anticancer Agent, Type III Interferon, Activates Cell Death Pathways and Produces Antitumor Effects. *Clin Dev Immunol* (Epub 2011 Oct 16)
 17. Yamauchi K, Kasuya Y, Kuroda F, Tanaka K, Tsuyusaki J, Ishizaki S, Matsunaga H, Iwamura C, Nakayama T, Tatsumi K: Attenuation of lung inflammation and fibrosis in CD69-deficient mice after intratracheal bleomycin. *Respir Res* (Epub 2011 Oct 5)
 18. Ikari J, Tanabe N, Tatsuno I, Yamanaka M, Sakao S, Tada Y, Kurosu K, Kasahara Y, Takiguchi Y, Tatsumi K: ACTH deficiency and PGI2 therapy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension.

- Int J Cardiol 146 (3) : 449 - 450, 2011
19. Saitoh M, Nijima M, Takiguchi Y, Hiroshima K, Fujita Y, Nishio K, Tatsumi K : An early event of EGFR mutation in pleomorphic carcinoma of the lung. Int J Clin Oncol. 2011 May 11. [Epub ahead of print]
 20. 山道 堯, 杉浦寿彦, 笠原靖紀, 東出高至, 重城喬行, 塚原真範, 坂尾誠一郎, 黒須克志, 田邊信宏, 滝口裕一, 巽 浩一郎 : 320 列 CT を用いて経過観察しえた経カテーテル的塞栓術を施行した肺動静脈瘻の 1 例. 日本呼吸器学会雑誌, 49 (1) : 62 - 65, 2011
 21. 小林 健, 渡辺 丈, 芦沼宏典, 天野寛之, 黒田文伸, 多田裕司, 滝口裕一, 廣島健三, 巽 浩一郎 : SIADH と Lambert-Eaton 筋無力症候群を併発した小細胞肺癌の 1 例. 日本呼吸器学会雑誌, 49 (3) : 197 - 202, 2011
 22. 内藤 亮, 重城喬行, 黒田文伸, 小園高明, 櫻井隆之, 巽 浩一郎 : Lemierre 症候群の 1 例. 日本呼吸器学会雑誌, 49 (6) : 449 - 453, 2011
 23. Tatsumi K : Pharmacotherapy options in COPD according to the new guidelines of the Japanese Respiratory Society. Japan Medical Association Journal 54 (2) : 105 - 109, 2011
 24. 巽 浩一郎 : 睡眠医療 up to date 2011. 睡眠医療の踏み込んだ, より広い展開を求めて. Pharma Medica, 29 (1) : 11, 2011.
 25. 巽 浩一郎 : 肺塞栓で動脈血酸素分圧が低下する理由. 日本医事新報, 4524 ; 80 - 82, 2011.
 26. 巽 浩一郎 : COPD の酸素療法と薬物療法. Medical Practice 28 (3), 495 - 500, 2011.
 27. 巽 浩一郎 : 呼吸不全を来す難治性呼吸器疾患克服への取り組み. 肺動脈性肺高血圧症・慢性血栓塞栓性肺高血圧症. 呼吸と循環, 59 (2) ; 135 - 144, 2011
 28. 巽 浩一郎 : 第 38 回内科学の展望. 難治性内科疾患の克服に向けて. 肺高血圧症. 日本内科学会雑誌, 100 (3) ; 651 - 656, 2011.
 29. 巽 浩一郎 : 明日の診療に漢方を生かす - 西洋医学と漢方医学の融合. 感冒, 上気道炎 - 葛根湯. 診断と治療, 99 (5) : 746 - 751, 2011.
 30. 巽 浩一郎 : COPD 治療における漢方薬の効果. The Lung Perspective, 19 (2) ; 175 - 178, 2011.
 31. 巽 浩一郎 : 睡眠呼吸障害とメタボリックシンドローム. Medicina, 48 (6) ; 2011 - 6, 2011.
 32. 巽 浩一郎 : 肺年齢の問題点. 日本呼吸器学会雑誌, 49 (5) : 404 - 405, 2011.
 33. 伊藤 隆, 中島正光, 加藤士郎, 並木隆雄, 巽 浩一郎 : 呼吸器科領域の漢方 (上) (疾患別座談会). 漢方の臨床, 58 (5) : 833 - 853, 2011
 34. 伊藤 隆, 中島正光, 加藤士郎, 並木隆雄, 巽 浩一郎 : 呼吸器科領域の漢方 (下) (疾患別座談会). 漢方の臨床, 58 (6) : 1057 - 1074, 2011
 35. 巽 浩一郎 : 健康ノート. いびき. パンプキン, 21 (7) : 100 - 102, 2011
 36. 巽 浩一郎 : これからの漢方医学. 漢方医学の立場からみた COPD の病態と治療. からだの科学 (増刊), 81 - 84, 2011
 37. 巽 浩一郎 : COPD における補中益気湯の臨床的有用性. 日本東洋医学雑誌, 62 (3) : 329 - 336, 2011
 38. 巽 浩一郎 : ECLIPSE 試験と SP-D. International Review of Asthma and COPD 13 (2) : 84 - 89, 2011
 39. 巽 浩一郎 : 呼吸器抄読会. 千葉大学大学院医学研究院呼吸器内科学. 呼吸, 30 (8) : 755, 2011
 40. 巽 浩一郎 : 生活習慣と呼吸器疾患. あとがき. 呼吸と循環, 59 (8) : 848, 2011
 41. 巽 浩一郎 : COPD 増悪予防戦略. 港区医師会報, 125 : 129, 2011
 42. 巽 浩一郎 : COPD の定義 - 疾患概念とその歴史の変遷 -. 日本臨床, 69 (10) : 1713 - 1720,

- 2011.
43. 巽 浩一郎：COPDの予後因子と治療の影響。呼吸機能・呼吸困難と予後。日本臨床, 70 (増刊号) : S218-227, 2011
 44. 巽 浩一郎：薬剤性肺障害に関する臨床的研究。厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業「薬剤性肺障害における遺伝子マーカーに関する遺伝子学的検討等に係わる研究」平成22年度分担研究報告:27-31, 2011
 45. 巽 浩一郎：閉塞型睡眠時無呼吸症候群における血漿プロテオミクス解析に関する研究。厚生労働科学研究費補助金 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業「肥満残存高血圧合併睡眠時無呼吸患者に対する防風通聖散及び大柴胡湯の治療効果の比較と病態生理の解明」平成22年度分担研究報告: 87-94, 2011
 46. 大屋 淳, 鈴木秀宣, 河田佳樹, 仁木 登, 杉浦寿彦, 田邊信宏, 滝口裕一, 巽 浩一郎：造影CT画像を用いた肺血栓塞栓症検出アルゴリズムの検討, 電子情報通信学会技術報告。医用画像, 110 (364) : 189-192, 2011
 47. 田邊信宏：肺血管原発性肺高血圧症の治療。Nikkei Medical (Book in Book), 525:3-4, 2011
 48. 渡邊裕司, 佐藤 徹, 田邊信宏, 山田典一：(誌上座談会)肺動脈性肺高血圧症の病態と最新治療の実際～早期診断と積極的な治療で予後の改善を目指す～。Nikkei Medical SUMMER : 116-119, 2011
 49. 笠原靖紀：特発性肺動脈性肺高血圧症の死亡率を予測する因子：文献のシステマティックレビュー。シリーズ 肺高血圧症 最新レビュー 1:2-3, 2011
 50. 田邊信宏：PAH治療薬に不応性の肺動脈性肺高血圧症患者におけるイマチニブ。シリーズ 肺高血圧症 最新レビュー 1:4-5, 2011
 51. 坂尾誠一郎：右室肥大および右室不全におけるミトコンドリア代謝の適応。シリーズ 肺高血圧症 最新レビュー 1:6-7, 2011
 52. 巽 浩一郎：肺高血圧症の治療 歴史的変遷から未来へ。シリーズ 肺高血圧症 最新レビュー 1:8, 2011
 53. 田邊信宏：慢性血栓塞栓性肺高血圧症治療選択指針の変遷と今後 (第12回肺高血圧症治療研究会 シンポジウム)。Therapeutic Research, 32 (10) : 1273-1275, 2011
 54. 高田由子, 田邊信宏, 関根亜由美, 西村倫太郎, 重城喬行, 川崎 剛, 杉浦寿彦, 坂尾誠一郎, 笠原靖紀, 滝口裕一, 巽 浩一郎：自然寛解した漢方薬が原因と考えられた薬剤性肺高血圧症の一例(第12回肺高血圧症治療研究会)。Therapeutic Research, 32 (10) : 1213, 2011
- ## 2. 学会発表
- ### 国際学会
1. Sugiura T, Tanabe N, Kawata N, Matsuura Y, Yanagawa N, Saito Kitazono M, Sekine A, Nishimura R, Juzyo T, Tatsumi K : Estimation of Pulmonary Arterial Pressure in Pulmonary Hypertension Based on Interventricular Septal Configuration Obtained by Electrocardiogram-gated 320 Slice CT. 5th International Workshop of Pulmonary Functional Imaging (2011.1.29-30 Awaji)
 2. Sugiura T, Tanabe N, Kawata N, Matsuura Y, Yanagawa N, Saito Kitazono M, Sekine A, Nishimura R, Juzyo T, Tatsumi K : Right Ventricle to Left Ventricular Volume Ratio by Electrocardiogram-gated 320 Slice CT is a Predictor of Right Ventricular Pressure Load in Pulmonary Hypertension. 5th International Workshop of Pulmonary Functional Imaging (2011.1.29-30 Awaji)
 3. Sugiura T, Tanabe N, Kawata N, Matsuura Y, Yanagawa N, Saito Kitazono M, Sekine A, Nishimura R, Juzyo T, Tatsumi K : Correlation

- of Right Ventricular Ejection Fraction with Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion by Electrocardiogram-gated 320 Slice CT in Pulmonary Hypertension. 5th International Workshop of Pulmonary Functional Imaging (2011.1.29 - 30 Awaji)
4. Koichiro Tatsumi: Core session1: Pulmonary Hypertension. Etiology and pathophysiology of pulmonary hypertension 5th International Workshop of Pulmonary Functional Imaging (2011.1.29 - 30 Awaji)
 5. Sugiura T, Funabashi N, Tanabe N, Kawata N, Matsuura Y, Yanagawa H, Sekine A, Juzyo T, Nishimura R, Saito Kitazono M, Uehara M, Kasahara Y, Tatsumi K: Correlation of Right Ventricular Ejection Fraction and Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion by Electrocardiogram-Gated 320 Slice CT in Pulmonary Hypertension. the American College of Cardiology 60th Annual Scientific Session and i2 Summit (2011.4.2 - 5 New Orleans, Louisiana, USA)
 6. Sakao S, Hao H, Maruoka M, Tanabe N, Kasahara Y, Kurosu K, Tatsumi K: Endothelial cells in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Endothelial-to-mesenchymal transition, Autophagy and crosstalk with myofibroblast-like cells. ATS 2011 International Conference (2010.5.15 - 18 DENVER, COLORADO)
 7. Sekine A, Tanabe N, Kitazono S, Kitazono M, Nishimura R, Takada Y, Jujo T, Sugiura T, Yasuda T, Sakao S, Kasahara Y, Takiguchi Y, Tatsumi K: G Protein Beta3 Subunit GNB3 C825T polymorphism affects the efficacy of Sildenafil on pulmonary hypertension. ATS 2011 International Conference (2010.5.15 - 18 DENVER, COLORADO)
 8. Shigeta A, Tada Y, Kasahara Y, Wang JY, Shibuya K, Tatsumi K, West JD: Inflammation and apoptosis induced by CD40 stimulation are involved in emphysematous changes in lung. ATS 2011 International Conference (2010.5.15 - 18 DENVER, COLORADO)
 9. Sugiura T, Tanabe N, Kawata N, Matsuura Y, Yanagawa N, Jujyo T, Sekine A, Nishimura R, Amano H, Sakao S, Kasahara Y, Tatsumi K: Estimation of pulmonary arterial pressure in pulmonary hypertension based on interventricular septal configuration obtained by Electrocardiogram-gated 320 Slice CT. ATS 2011 International Conference (2010.5.15 - 18 DENVER, COLORADO)
 10. Kitamura A, Matsushita K, Takiguchi Y, Tada Y, Hiroshima K, Shimada H, Tagawa M, Inoue M, Hasegawa M, Tatsumi K, Nomura F: A novel gene-therapy against pleural malignant mesothelioma by Sendai Virus-c-Myc transcriptional repressor, FBP-interacting repressor, expression vectors in combination with chemotherapy. ATS 2011 International Conference (2010.5.15 - 18 DENVER, COLORADO)
 11. Tada Y, Yamanaka M, Kawamura K, Okamoto S, Yang S, Kitamura A, Takiguchi Y, Yamauchi S, Kobayashi H, Tatsumi T, Shimada H, Hiroshima K, Tagawa M: E1B-55kDa deleted adenoviruses induce p53 up-regulation and apoptosis in human malignant mesothelioma. American Society of Gene & Cell Therapy 14th Annual Meeting (2011.5.18 Seattle, USA)
 12. Tagawa M, Yamauchi S, Kawamura K, Okamoto S, Yang S, Kobayashi H, Kubo S, Tada Y, Takiguchi Y, Tatsumi K, Hiroshima K, Shimada H: Promoter-mediated replication of Adenoviruses induces apoptosis-independent cell death in p53-NulWen Chang, l pancreatic carcinoma cells. American Society of Gene & Cell Therapy 14th Annual Meeting (2011.5.18 Seattle, USA)
 13. Nishimura R, Tanabe N, Ichimura Y, Sekine A,

- Sugiura T, Jujo T, Shigeta A, Sakao S, Kasahara Y, Takiguchi Y, Tatsumi K : Improved survival in medically-treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. ERS Annual Congress 2011 (2011.9.26 - 28 Amsterdam, Netherlands)
14. Sugiura T, Tanabe N, Funabashi N, Kawada N, Matsuura Y, Jujo T, Nishimura R, Sekine A, Yanagawa N, Sakao S, Kasahara Y, Tatsumi K : Correlation of right ventricular ejection fraction with tricuspid annular plane systolic excursion by electrocardiogram-gated 320 slice CT in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. ERS Annual Congress 2011 (2011.9.26 - 28 Amsterdam, Netherlands)
15. Ueki J, Mishima M, Tatsumi K, Takahashi K, Ishihara H, Kurosawa H, Fujimoto K, Koyama M, Toyama K : The current situation and the perspective of respiratory care in Japanese COPD patients revealed by Japanese White Paper on home respiratory care 2010 - COPD subgroup analysis. ERS Annual Congress 2011 (2011.9.26 - 28 Amsterdam, Netherlands)
16. Sugiura T, Tanabe N, Tatsumi K, Funabashi N: Estimation of Pulmonary Arterial Pressure in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Based on Interventricular Septal Configuration Obtained by Electrocardiogram-Gated 320 Slice CT. the American Heart Association's Scientific Sessions 2011 (2011.11.12 - 16 Orlando)
17. Sugiura T, Tanabe N, Tatsumi K, Funabashi N: Estimation of Pulmonary Arterial Pressure in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension, Based on Interventricular Septal Configuration Obtained by Electrocardiogram-gated 320-Slice CT. Radiological Society of North America 97th Annual Meeting and Scientific Assembly (2011.11.27 - 12.2 Chicago)
18. Sugiura T, Funabashi N, Takaoka H, Uehara M, Tanabe N, Tatsumi K, Kobayashi Y : Clinical Characteristics Including Ventricular Volume and Coronary Arteries of Subjects with Chronic Pulmonary Thromboembolism by ECG-gated 320-Slice CT, Echocardiogram, and Right Heart Catheterization. Radiological Society of North America 97th Annual Meeting and Scientific Assembly (2011.11.27 - 12.2 Chicago)
- #### 国内学会
1. 巽 浩一郎 : 呼吸器疾患における末梢気道閉塞 第 51 回日本呼吸器学会学術講演会 (2010.4.22 - 23 東京)
 2. 杉浦寿彦 : 肺高血圧症における右心機能の意義と評価法の進歩 第 51 回日本呼吸器学会学術講演会 (2010.4.22 - 23 東京)
 3. 猪狩英俊 : 結核の発症予防対策～化学予防から潜在性結核の治療へ～ 第 51 回日本呼吸器学会学術講演会 (2010.4.22 - 23 東京)
 4. 巽 浩一郎 : 重症喘息/COPD の病態と治療 呼吸器疾患～小児から高齢者まで～第 23 回日本アレルギー学会春季臨床大会 (2010.5.14 千葉)
 5. 巽 浩一郎 : 災害時医療 在宅医療を含めて 2011 日本呼吸器学会の報告より 平成 23 年度千葉県医師会医学会 第 12 回学術大会 (2011.10.16 千葉)
 6. 巽 浩一郎 : 臨床呼吸機能 第 48 回日本臨床生理学会総会 (2011.11.4 - 5 東京)
 7. 大屋 淳, 鈴木秀宣, 河田佳樹, 仁木 登, 杉浦寿彦, 田邊信宏, 滝口裕一, 巽 浩一郎 : 造影 CT 画像を用いた肺血栓塞栓症検出アルゴリズムの検討 第 18 回日本 CT 検診学会学術集会 (2011.2.18 - 19 岡山)
 8. 芦沼宏典 : 肺癌症例における気腫, 間質影合併例の検討 第 18 回日本 CT 検診学会学術集会 (2011.2.18 - 19 岡山)
 9. 安田直史, 多田裕司, West J, 巽 浩一郎 : 優性阻害型骨形成因子 2 型受容体 (BMPRII) 発現マウスに生じる肺高血圧に対する Rho

- キナーゼ阻害薬の検討. 第 51 回日本呼吸器学会学術講演会 (2011.4.22-23 東京)
10. 小園高明, 滝口裕一, 黒須克志, 川崎 剛, 黒田文伸, 坂尾誠一郎, 多田裕司, 笠原靖紀, 田邊信宏, 巽 浩一郎: 抗癌剤による薬剤性肺炎が疑われた症例についての検討. 第 51 回日本呼吸器学会学術講演会 (2011.4.22-23 東京)
 11. 小西建治, 黒田文伸, 家里 憲, 坂尾誠一郎, 多田裕司, 黒須克志, 笠原靖紀, 田邊信宏, 滝口裕一, 巽 浩一郎: タバコ煙水抽出液とリポポリサッカライドによって惹起された肺気腫ラットモデル. 第 51 回日本呼吸器学会学術講演会 (2011.4.22-23 東京)
 12. 山中満佳子, 多田裕司, 北村淳史, 島田英昭, 廣島健三, 田川雅敏, 巽 浩一郎: E1B-55kDa 欠損制限増殖型アデノウイルスを用いた悪性中皮腫の遺伝子治療. 第 51 回日本呼吸器学会学術講演会 (2011.4.22-23 東京)
 13. 川田奈緒子, 梁川範幸, 杉浦寿彦, 松浦有紀子, 篠原昌夫, 家里 憲, 多田裕司, 巽 浩一郎: COPD 患者における胸部単純 CT の検討. 第 51 回日本呼吸器学会学術講演会 (2011.4.22-23 東京)
 14. 梁川範幸, 川田奈緒子, 杉浦寿彦, 松浦有紀子, 家里 憲, 多田裕司, 巽 浩一郎: マルチスライス CT を用いたファントムの検討. 第 51 回日本呼吸器学会学術講演会 (2011.4.22-23 東京)
 15. 重田文子, 多田裕司, 笠原靖紀, 渋谷和俊, West J, 巽 浩一郎: CD40 刺激は気腫肺形成に関与している. 第 51 回日本呼吸器学会学術講演会 (2011.4.22-23 東京)
 16. 関根亜由美, 滝口裕一, 川崎 剛, 黒須克志, 黒田文伸, 多田裕司, 坂尾誠一郎, 笠原靖紀, 田邊信宏, 巽 浩一郎: Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema (CPFE) 合併肺癌についての臨床的検討. 第 51 回日本呼吸器学会学術講演会 (2011.4.22-23 東京)
 17. 黒須克志, 滝口裕一, 岡田 理, 湯本典夫, 黒田文伸, 坂尾誠一郎, 多田裕司, 笠原靖紀, 田邊信宏, 巽 浩一郎: 特発性肺線維症急性増悪におけるアネキシン 1N 末端ペプチドの免疫原性の検討. 第 51 回日本呼吸器学会学術講演会 (2011.4.22-23 東京)
 18. 篠原昌夫, 矢野利章, 櫻井隆之, 巽 浩一郎: 閉塞型睡眠時無呼吸症候群における血漿プロテオミクス解析. 第 51 回日本呼吸器学会学術講演会 (2011.4.22-23 東京)
 19. 関根亜由美, 田邊信宏, 北園 聡, 北園美弥子, 西村倫太郎, 高田由子, 重城喬行, 杉浦寿彦, 安田直史, 坂尾誠一郎, 笠原靖紀, 滝口裕一, 巽 浩一郎: 肺高血圧症におけるシルデナフィルの効果と G protein β 3 subunit 遺伝子多型との関連について. 第 51 回日本呼吸器学会学術講演会 (2011.4.22-23 東京)
 20. 川田奈緒子, 重田文子, 杉浦寿彦, 松浦有紀子, 多田裕司, 巽 浩一郎: マルチスライド CT を用いた気道ファントムの検討第 34 回日本呼吸器内視鏡学会学術集会 (2011.6.16-17 浜松)
 21. 重田文子, 多田裕司, 川田奈緒子, 巽 浩一郎: IFN γ ・Fas 抗体反復気管内投与による肺気腫モデルマウスの作成第 34 回日本呼吸器内視鏡学会学術集会 (2011.6.16-17 浜松)
 22. Tagawa M, Yamanaka M, Tada Y, Kawamura K, Okamoto S, Kobayashi H, Yang S, Yamauchi S, Li W, Jiang Y, Takiguchi T, Shimada H, Hiroshima K, Tatsumi K: E1B-55kDa-defective Adenoviruses produce anti-tumor effects by inducing polyploidy. 第 17 回日本遺伝子治療学会 (2011.7.16 福岡)
 23. 楊 珊, 山中満佳子, 川村希代子, 岡本慎也, 山内 駿, 深町利彦, 小林 弘, 多田裕司, 巽 浩一郎, 島田英昭, 廣島健三, 田川雅敏: E1B-55KDa 欠損型アデノウイルスは, 悪性中皮腫において p53 経路を活性化し hyperploidy を誘発する 70th Annual Meeting

- of the Japanese Cancer Association (2011.Oct 3-5 Nagoya) 第66回日本癌学会学術総会 (2011.10.3-5 名古屋)
24. 山内 駿, 川村希代子, 岡本慎也, 楊 珊, 江 媛媛, 深町利彦, 小林 弘, 多田裕司, 巽 浩一郎, 島田英昭, 廣島健三, 田川雅敏: 制限増殖型アデノウイルスは, 膀胱がん細胞においてアポトーシス, オートファジ非依存的な細胞死を誘導する 70th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association (2011.Oct 3-5 Nagoya) 第66回日本癌学会学術総会 (2011.10.3-5 名古屋)
25. 北村淳史, 松下一之, 滝口裕一, 島田英昭, 多田裕司, 山中満佳子, 廣島健三, 田川雅敏, 朝長 毅, 巽 浩一郎, 野村文夫, 井上 誠: 胸膜中皮腫マウスモデルを用いた c-myc 転写抑制遺伝子治療とシスプラチン併用の新規治療戦略 70th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association (2011.Oct 3-5 Nagoya) 第66回日本癌学会学術総会 (2011.10.3-5 名古屋)
26. 岡本慎也, 川村希代子, 楊 珊, 山内 駿, 江 媛媛, 深町利彦, 小林 弘, 多田裕司, 巽 浩一郎, 島田英昭, 廣島健三, 田川雅俊: ビスフォスフォネートのよる悪性中皮腫の細胞死とS期誘導には, Ras 以外の低分子G蛋白のイソプレニル化が関与する) 70th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association (2011.Oct 3-5 Nagoya) 第66回日本癌学会学術総会 (2011.10.3-5 名古屋)
27. 北園美弥子, 滝口裕一, 北園 聡, 芦沼宏典, 北村淳史, 多田裕司, 黒須克志, 堺田恵美子, 田邊信宏, 巽 浩一郎: 悪性胸膜中皮腫株に対するシスプラチン・ペメトレキセドの in vitro 併用効果第52回日本肺癌学会総会 (2011.11.3-4 大阪)
28. 北園 聡, 芦沼宏典, 滝口裕一, 北園美弥子, 北村淳史, 多田裕司, 黒須克志, 堺田恵美子, 田邊信宏, 巽 浩一郎: ヒト肺癌細胞株に対する metformin の抗腫瘍効果第52回日本肺癌学会総会 (2011.11.3-4 大阪)
29. 芦沼宏典, 北園 聡, 滝口裕一, 北園美弥子, 北村淳史, 多田裕司, 黒須克志, 堺田恵美子, 田邊信宏, 巽 浩一郎: 肺癌細胞株を用いたメトホルミンの抗腫瘍効果の検討第52回日本肺癌学会総会 (2011.11.3-4 大阪)

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. その他
特になし

シロリムスによる LAM の治療経験

研究分担者 瀬山 邦明

順天堂大学呼吸器内科

研究要旨

リンパ脈管筋腫症（LAM）は、異常な平滑筋様細胞（LAM 細胞）が、肺やリンパ節（縦隔、腹部から骨盤腔）で増殖して病変を形成し、病変内にリンパ管新生を伴う腫瘍性疾患である。近年、分子標的治療薬であるラパマイシン（シロリムス）が開発され、CAST 試験や MILES 試験などの臨床試験にてその有効性や安全性が証明された。今回我々は、当院通院中のシロリムス内服を開始された LAM 患者について観察研究を行ったところ、低用量（血中トラフ値 1-5 ng/ml）のシロリムス内服でも、既存の臨床試験と同等の効果が得られる可能性が判明した。低用量のシロリムス内服は、対費用効果、有害事象と効果のバランスにおいて有用であると考えられる。

A. 研究目的

リンパ脈管筋腫症（LAM）は、異常な平滑筋様細胞（LAM 細胞）が、肺やリンパ節（縦隔、腹部から骨盤腔）で増殖して病変を形成し、病変内にリンパ管新生を伴う腫瘍性疾患である。近年、LAM 細胞の増殖にラパマイシン標的蛋白質が重要な役割を果たす事が明らかとなり、その阻害剤であるラパマイシン（シロリムス）が LAM の分子標的治療薬として開発された。

2008 年、CAST 試験にてシロリムスの安全性や血管筋脂肪腫（angiomyolipoma, AML）に対する 1 年間の有効性が報告された。本試験では、シロリムスの至適投与量を決定するため、血中トラフ値を 1-5ng/ml の範囲内に留まるよう低用量から開始し、2 ヶ月間で AML の縮小率が 10% 以上得られなかった場合、血中トラフ値を 5-10、10-15ng/ml と段階的に上昇させる試験デザインが組まれた。その結果、対象 20 症例の内、1 例を除き、すべての症例で 10-15ng/ml までの増量が必要であった。

さらに、2011 年に報告された MILES 試験にて、シロリムスの呼吸機能に対する有効性が示された。本試験でのシロリムスの投与量は CAST 試験の結果を踏まえ、2mg/日より開始し、血中トラフ値が 5-15 ng/ml になるよう調節された。しかし本トラフ値は、AML の縮小率を参考に決定された値であり、呼吸機能を指標とした治療効果にとって至適血中濃度であるかは不明である。

シロリムスは、現時点で本邦では未承認の薬剤である。内服にあたっては個人輸入する必要があるが、1mg/日の内服には、約 3 万円/月程度の経済的負担が生じる。このため、経済的理由によりトラフ値を 5-15 ng/ml に達するまで増量できない事が多いが、同時に、血中トラフ値が 1-5 ng/ml と低用量の投与でも奏効する例を経験している。このため今回我々は、当院通院中の LAM 患者の内、シロリムス内服を希望した症例について観察研究し、その有効性や安全性、トラフ値との関連性について検討した。

B. 研究方法

当院通院中のLAM患者の内、個人輸入でシロリムス内服（1-2mg/日）を希望し、2009年11月～2010年8月に投与開始された15例を対象に効果や有害事象について前向きに観察研究を行った。

（倫理面への配慮）

「臨床研究に関する倫理指針」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) 対象

対象15症例（sporadic 14例，TSC 1例）における投与開始時の年齢は、 42.4 ± 7.7 歳で全例が女性であった。2011年12月時点での平均観察期間は、 9.7 ± 6.7 ヶ月，投与量は平均1.3mg/日で、1mg/日が9例，2mg/日が5例，1mgと2mg/日の隔日投与が1例であった。血中トラフ値は9例で測定されており，平均は2.18ng/ml（0.78-4.3ng/ml）と全例5ng/ml以下であった。

(2) 呼吸機能の変動

2010年12月までに投与を開始された7例（全例sporadic）の平均年齢は、 39.6 ± 9.0 歳，他の治療として，GnRH療法が5例，抗コリン薬吸入が3例，長時間作用型 β 刺激薬吸入が5例で施行され，在宅酸素療法は4例で導入されていた。1年以上継続された症例は，5例（71.4%）で，シロリムス投与後のFVCの経年的変化量は、 93.3 ± 55.7 ml/年と投与前の -138.0 ± 285.5 ml/年と比較して改善されたが統計学的有意差を認めなかった（ $P=0.239$ ）。一方，投与開始後のFEV₁の経年的変化は、 156.1 ± 343.2 ml/年と開始前の -165.5 ± 162.1 ml/年と比較して有意に改善した（ $P<0.05$ ）。ベースラインとの比較では，FEV₁は，4例（80%）で改善し，残りの1例も1.69→1.62（L）と軽度低下に留まっていた。

(3) 乳糜漏の合併症例

乳糜胸水を有する4例の内，3例（75.0%）は，平均2.7ヶ月で胸水が完全に消失した。

(4) 有害事象

対象15例の有害事象として，消化器症状が8例（53.3%）（下痢7例，胃部不快感1例），口内炎が9例（60.0%），上気道炎が7例（46.7%），薬剤性肺障害，皮下出血，倦怠感がそれぞれ1例（6.7%）ずつ認められた。ほとんどの有害事象はGrade 1-2であり，対症療法にて改善したが，1例は，内服開始1ヶ月後に薬剤性肺障害が出現し，中止した。また，1例でGrade 3の口内炎が出現しシロリムスの中止を要したが，中止後は速やかに改善し，再開・継続が可能になっている。

D. 考察

今回我々は，2010年8月までに投与を開始された15症例の観察研究を行った。その結果，1年間の投与が終了した5例においては内服開始前と比較してFEV₁の有意な改善が認められ，4例（80%）のFEV₁は，ベースラインから改善した。また，乳糜漏を有する4例の内，3例（75.0%）は内服開始3～6ヶ月と早期に消失し，肺機能の改善も認められ，乳糜漏に対する有効性も確認された。本研究ではMILES試験を含めた既存の臨床研究と類似した結果が得られたが，測定された全ての症例で血中トラフ値が5ng/ml以下であった。これらは低用量のシロリムスでも呼吸機能や乳糜漏に対して有効である可能性を示している。

MILES試験は，LAM患者を対象にした初めての大規模な二重盲検臨床試験であり，1年間のシロリムス投与が可能であった75例（シロリムス群41例，プラセボ群34例）の肺機能が評価された。その結果，シロリムス群のFEV₁変化率は 1 ± 2 ml/月とプラセボ群の -12 ± 2 ml/月と比較して有意に抑制され（ $P<0.001$ ），投与開始1年後のFEV₁の変化量は，プラセボ群の -134 ± 182 mlに対し，シロリムス群では 19 ± 124 mlと良好であった（ $P<0.001$ ）。また，ベースラインの肺機

能を維持できた症例は、シロリムス群で 46% とプラセボ群の 12% と比較して有意に多く ($P < 0.001$)、シロリムスの呼吸機能に対する有効性が示された。一方、本観察研究でも、症例数は少数であるが、投与開始後の呼吸機能の経年的変化は、投与開始前と比較して抑制され、ベースラインの FEV_1 を維持できた症例は 80% と高率であった。本観察研究では乳糜漏に対する臨床効果も同時に検討したが、乳糜胸水を有する 4 例の内、3 例は胸水が完全消失し、呼吸機能も改善した。さらに、その効果が確認されるまでの期間は、平均約 2.7 ヶ月と早期に発現する可能性が示唆された。

有害事象は、下痢などの消化器症状や口内炎が高頻度に認められており、CAST 試験や MILES 試験と同様であった。しかし今回我々は、シロリムスによると思われる薬剤性肺障害が出現し、中止を要した 1 例を経験した。シロリムス以外の mTOR 阻害剤であるエベロリムスやテムシロリムスは、腎細胞癌の分子標的治療薬として使用されるが、薬剤性肺障害の発症が高率に報告されている。シロリムスについては報告が少ないが、その発症頻度および投与量との関係は不明であり、今後の集積、検討が課題である。

本研究では、対象のシロリムス平均内用量は 1.3 mg/日であり、測定された血中トラフ値は、いずれも 5 ng/ml 以下であった。この値は、5-15 ng/ml になるようコントロールされた MILES 試験 (平均内用量 2.6 mg/日) と比較して低用量であった。この理由として、現時点でシロリムスは本邦未承認の薬剤であり、有害事象の他に経済的問題 (1mg/日につき約 3 万円/月の費用を要する) で、血中トラフ値を 5-15 ng/ml となるまでの増量が困難な症例が多い実情があげられる。しかし同時に本研究にて、低用量 (1-5 ng/ml) でも既存の臨床試験と同様の効果が得られる可能性が判明した。低用量のシロリムス投与は、対費用効果、有害事象と効果のバランスにおいて有用である可能性があり、今後さらに集積・検討していく予定としている。

E. 結論

低用量 (血中トラフ値 1-5 ng/ml) のシロリムス内服でも、MILES 試験を含めた既存の臨床試験と同等の効果が得られる可能性が示唆された。低用量のシロリムス内服は、対費用効果、有害事象と効果のバランスにおいて有用であると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Tobino K, Hirai T, Johkoh T, et al : Differentiation between Birt-Hogg-Dubé syndrome and lymphangiomyomatosis: Quantitative analysis of pulmonary cysts on computed tomography of the chest in 66 females. Eur J Radiol. 2011 May 5. [Epub ahead of print]
2. Hayashi T, Kumasaka T, Mitani K, et al : Prevalence of Uterine and Adnexal Involvement in Pulmonary Lymphangiomyomatosis: A Clinicopathologic Study of 10 Patients. Am J Surg Pathol. 2011 ; 35 (12) : 1776 - 1785
3. 林田美江, 瀬山邦明, 井上義一, 他 : 特定疾患治療研究事業対象疾患リンパ脈管筋腫症 (LAM) 認定基準の解説. 日本呼吸器学会雑誌, 2011 ; 49 (2) : 67 - 74
4. 佐藤輝彦, 飛野和則, 瀬山邦明 : LAM の病像. 日本胸部臨床, 2011 ; 70 : 1007 - 1016
5. 安藤克利, 瀬山邦明 : リンパ脈管筋腫症の病態と治療. 最新医学, 2011 ; 66 : 1851 - 1859
6. 安藤克利, 瀬山邦明 : びまん性疾患のマイルストーン - リンパ脈管筋腫症 (LAM) -. 総合臨床, 2011 ; 60 : 2500 - 10
7. 瀬山邦明. リンパ脈管筋腫症. 日本医事新報 2011 ; 4540 : 69 - 76

2. 学会発表

国際学会

1. Ando K, Tobino K, Gunji Y, Kunogi M, Hoshika Y, Kurihara M, Doi T, Seyama K, Takahashi K: Quantitative CT Measurement of Cross-sectional Area of Small Pulmonary Vessel in Lymphangioloio myomatosis. American colleage of chest physician (ACCP) 2011 in Honolulu (2011 October)
2. Hoshika Y, Kataoka H, Kurihara M, Ando K, Seyama K, Takahashi K: Features of pneumothorax and risk of air travel in lymphangioloio myomatosis. American colleage of chest physician (ACCP) 2011 in Honolulu (2011 October)
3. Tobino K, Seyama K, Kumasaka T, Hirai T, Johkoh T, Kurihara M, Takahashi K: Proximal airway lesions of lymphangioloio myoma. American colleage of chest physician (ACCP) 2011 in Honolulu (2011 October)
4. Hoshika Y, Kunogi M, Tobino K, Kobayashi E, Gunji Y, Seyama K, Takahashi K: Clinical features of lymphedema in patients with lymphangioloio myomatosis. Annual meeting of American Thoracic Society 2011 in Denver (2011 May)
5. Goto N, Seyama K, Yoshimoto K, Kurihara

M, Kikuchi T, Kokubu F, Gunji Y, Kunogi M, Takahashi K: Pregnancy and delivery after the establishment of the diagnosis of lymphangioloio myomatosis. Annual meeting of American Thoracic Society 2011 in Denver (2011 May)

国内学会

1. 佐藤輝彦, 竹川英徳, 平間未知大, 吉見格, 瀬山邦明, 高橋和久: リンパ脈管筋腫症 (LAM) に合併する乳び胸水に対する胸膜癒着術: 絶食の有用性について. 第15回日本気胸・嚢胞性肺疾患学会総会, 平成23年9月3日, 岡山
2. 星加義人, 片岡秀之, 飛野和則, 栗原正利, 安藤克利, 瀬山邦明, 高橋和久: リンパ脈管筋腫症における気胸の特徴と飛行機旅行のリスク. 第15回日本気胸・嚢胞性肺疾患学会総会, 平成23年9月3日, 岡山

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
3. その他
なし