

結 論

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。

参考文献

1. 栗山喬之：総括報告 慢性血栓塞栓性肺高血圧症診断基準. In：班長 栗山喬之 厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班平成 8 年度研究報告書. 1997:1-9
2. 田辺信宏, 岡田 修, 栗山喬之：慢性血栓塞栓性肺高血圧症臨床調査個人票による解析. 厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班平成 12 年度研究報告書, 2001:193-204
3. 田辺信宏, 笠原靖紀, 巽浩一郎, 他：慢性血栓塞栓性肺高血圧症臨床調査個人票による解析. 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平成 17 年度研究報告書, 2006:171-173
4. 田辺信宏, 笠原靖紀, 巽 浩一郎, 他：慢性血栓塞栓性肺高血圧症 臨床調査個人票による解析. 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」平成 19 年度研究報告書, 2008:136-139
5. 巽浩一郎, 中西宣文, 田邊信宏, 他：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, 2010:551-564
6. Nakamura M, Okada O, Sakuma M, et al: Incidence and clinical characteristics of chronic pulmonary thromboembolism in Japan compared to acute pulmonary embolism results of a multicenter registry of the Japanese society of pulmonary embolism research. *Circ J* 2002 ; 66 : 257-260
7. 国枝武義, 内藤雅裕, 大久保俊平, 他：肺血栓塞栓症 (PTE) 3. 臨床像と診断. *日胸疾患会誌*, 1988 ; 26 : 463-472
8. Kantake M, Tanabe N, Sugiura T, et al: Association of deep vein thrombosis type with clinical phenotype of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* (Epub 2011 Sep 17)
9. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Langc I, et al: chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation* (Epub 2011 Oct 3)
10. Condliffe R, Kiely DG, Gibbs SR, et al: Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2008 ; 177 : 122-1127
11. 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. *Therapeutic Research*, 2011 ; 32 : 1273-1275

血管拡張療法中の肺動脈性肺高血圧症患者に対する 急性血管拡張反応試験により，有効な追加治療選択は可能か

宮地 克維，高木弥栄美，大郷 剛，出町 順，中西 宣文

国立循環器病研究センター心臓血管内科部門肺循環科

はじめに

肺動脈性肺高血圧症（PAH）患者に対する肺血管反応性試験は，初期治療の選択目的に初回心臓カテーテル検査時に行われることとされている¹⁾。しかし，肺血管反応性試験を行わずに血管拡張療法を開始されることも多い。さらに，治療開始前は肺血管反応性を認めなかったにもかかわらず，治療開始後に血管反応性が出現することも経験される²⁾。血管拡張療法を行っている患者の肺血管反応性を検討した報告はこれまでにほとんど認めない。今回，血管拡張療法を行っている PAH 患者における肺血管反応性を示す頻度と，肺血管反応性を認めた症例について，追加治療とその効果について，後ろ向きに検討した。

対象と方法

2009 年 9 月から 2011 年 10 月までに当院で右心カテーテル検査を行った血管拡張療法中患者 46 例に対し，吸入一酸化窒素（iNO，20ppm10 分間）による肺血管反応性試験を行った。平均肺動脈圧の 10mmHg 以上の低下を伴う 40mmHg 以下への低下を肺血管反応性試験陽性とし，陽性率を求めた。また，試験後の治療と治療効果について検討した。

結 果

肺血管反応性は 10 例（22%）で認め，そのうち 4 例で試験陽性と判定した。試験陽性例は全例，プロスタノイドのみで加療されていた。4 例に対する追加治療は 1 例カルシウム拮抗薬（無効），2 例ホスホジエステラーゼ 5 阻害薬（PDE5I：1 例

有効，1 例無効：カルシウム拮抗薬著効）1 例エンドセリン受容体拮抗薬（有効）であった。

考 察

血管拡張薬療法中患者でも肺血管反応性を示しうるが，これは元来肺血管拡張を有していたのか，それとも治療による肺血管拡張性の改善を意味するのかは今後の検討を要する。治療選択についても iNO 陽性例に必ずしもカルシウム拮抗薬や作用機序が iNO と同経路である PDE5I の有効性を示すことにはならず，個々の症例に応じて治療増強を検討する必要がある。

結 論

血管拡張療法中の PAH 患者の肺血管反応陽性率は，これまでに報告されている治療前の肺血管反応性試験陽性率と同程度のものである。そのような患者での肺血管反応性の評価や，それらに対する追加治療として有効な治療薬については今後の検討を要する。

参考文献

1. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al : Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension : The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J 2009 ; 30 : 2493 - 537
2. Saji K, Sakuma M, Suzuki J, et al : Efficacy of acute inhalation of nitric oxide in patients with primary pulmonary hypertension using chronic use of continuous epoprostenol infusion. Circ J 2005 ; 69 : 335 - 8

シロリムスによる LAM の治療経験

安藤 克利¹, 瀬山 邦明¹, 佐藤 輝彦¹, 鈴木 一廣², 星加 義人¹,
飛野 和則³, 栗原 正利⁴, 片岡 秀之⁴, 高橋 和久¹

順天堂大学呼吸器内科¹, 順天堂大学放射線科²
飯塚病院呼吸器内科³, 日産玉川病院気胸センター⁴

はじめに

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¹⁾。1990 年代、結節性硬化症の原因遺伝子である *TSC1* と *TSC2* が同定されたことを契機に LAM の病態解明は飛躍的に進歩した^{2,3)}。その後、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なる可能性が浮上した。さらに、肺移植後の再発症例に対する投与で、乳糜胸水の減量や症状改善への寄与を示す報告が複数なされ^{4,5)}、その有効性が期待された。

このため、シロリムスの安全性や血管筋脂肪腫 (angiomyolipoma, AML) に対する 1 年間の有効性を検討するべく CAST 試験が計画され、2008 年にその結果が報告された⁶⁾。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 1-5 ng/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, 10-15 ng/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 10-15 ng/ml までの増量が必要であった。一方、AML は投与 1 年後に $53.2 \pm 26.6\%$ (mean \pm SD) 縮小し ($P < 0.001$)、LAM 患者 11 例では FEV_1 が 118 ± 330 ml ($P = 0.06$)、FVC が 390 ± 570 ml ($P < 0.001$) 増加するなど肺

機能の改善効果も認められた。

さらに、CAST 試験の結果を受け、 FEV_1 の変化を主要評価項目とした二重盲検臨床試験 (MILES 試験) が行われ、2011 年にその結果が報告された⁷⁾。本試験では、シロリムス群の FEV_1 変化率がプラセボ群と比較して有意に抑制されるなど、シロリムスの呼吸機能に対する有効性も示された。一方、MILES 試験でのシロリムスの投与量は CAST 試験の結果を踏まえ、2 mg/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、1 mg/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。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。

対象と方法

当院通院中の LAM 患者の内、個人輸入でシロリムス内服 (1-2 mg/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。

シロリムスの投与量は、1 mg/日より開始し、効果が得られないと判断した場合には2 mg/日へと増量した。

2010年12月までに投与を開始された7例については、シロリムス投与開始前後の呼吸機能の変動を検討した。また、乳糜漏を有する4例については、その後の経過や効果を集積した。

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1.3 mg/日で、1 mg/日が9例、2 mg/日が5例、1 mgと2 mg/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2.18 ng/ml (0.78-4.3 ng/ml) と全例5 ng/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、投与量は、1 mg/日が5例、2 mg/日が1例、1 mgと2 mg/日の隔日投与が1例であった。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、投与開始時の平均FVC, FEV₁はそれぞれ 2.36 ± 0.91 (L), 1.44 ± 0.59 (L)であった。投与中止となった2例の内、1例は2 mg/日を内服するも効果不十分と自覚され、希望により開始60日後に中止した。また残りの1例は、肺移植のため投与後234日で内服中止となったが、FVC, FEV₁は内服開始前後で $1.44 \rightarrow 0.83$ (L), $0.49 \rightarrow 0.41$ (L)とベースラインから低下していた。

図1に1年以上シロリムス内服を継続された症例における投与開始前後のFVC, FEV₁の経時的

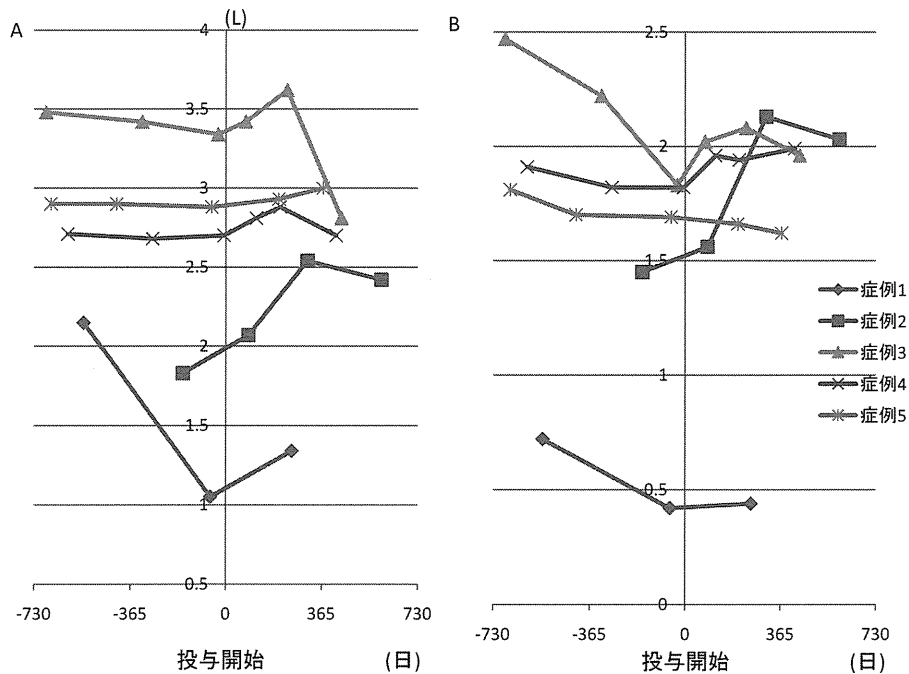


図1. 1年以上シロリムス内服を継続した症例の肺機能の経時的変化
(1A) 投与開始前後のFVCの変化。シロリムス投与開始後の経年的変化量は、93.3 ml/年と投与前の-138.0 ml/年と比較して抑制されたが統計学的有意差を認めなかった。(P=0.239) (1B) 投与開始前後のFEV₁の変化。シロリムス投与開始後の経年的変化量は、156.1 ml/年と開始前の-165.5 ml/年と比較して有意に改善した (P<0.05)。開始前 (ベースライン) のFEV₁との比較では、4例 (80%) が改善し、1例も1.69 → 1.62 (L) と軽度低下に留まっていた。

変化を示す。シロリムス投与後の FVC の経年的変化量は、 93.3 ± 555.7 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 例のまとめを表 1 に示す。いずれの症例も投与開始後 1 年に満たないが、3 例 (75.0%) は、平均 2.7 ヶ月で胸水が完全に消失した。

シロリムスにより、乳糜胸水の著明な改善効果が得られた 47 歳の TSC-LAM の 1 例を呈示する (図 2)。42 歳頃に左の乳糜胸水貯留を来し他院に入院。複数回の胸膜癒着術により、コントロールが得られたため、以後、外来通院されていた。しかし、当院受診 3 か月前より右胸水貯留が出現し (図 2A)、穿刺・排液を繰り返すも、コントロールは得られなかった。低酸素血症が進行したため、在宅酸素療法が導入され、当院入院となった。入院後、安静、脂肪制限食にて治療を開始したところ胸水の増加は停止した。しかし、胸部 CT では縦隔リンパ節の腫大 (図 2B)、リンパ管シンチグラフィ (図 2C) では腹部大動脈から縦隔にか

けてのリンパ流の途絶を認めた。このため、シロリムスの適応と判断し、1 mg/日より内服を開始した。その結果、血中トラフ値は 2.2 ng/ml と低値であったが、開始 2 週間後のリンパ管シンチグラフィでは、リンパ流の軽度改善が確認された (図 2D)。本例は、経済的に増量が可能であったため、2 mg/日へと増量したところ、トラフ値は 4.3 ng/ml へと増加し、4 ヶ月後のレントゲンでは胸水が完全に消失した (図 2E)。さらに、身体所見では、室内気で SpO₂ が 95% を保てるようになるまで改善したため、在宅酸素療法も中止となった。

(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。

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

表 1. 乳糜漏を合併した LAM 4 症例のまとめ

症例	診断	Sirolimus 開始時年齢 投与量, 血中濃度	乳糜漏	2011/12/1 時点での 治療期間	乳糜漏の経過
1	sporadic LAM	49y, 1mg/日, 2ng/ml	右胸水	約 11 ヶ月	約 1 ヶ月後に完全消失
2	sporadic LAM	36y 2mg/日, 2.7 ng/ml	両側胸水, 腹水	約 10 ヶ月	胸水は約 5 ヶ月後に完全消失 腹水は不変
3	sporadic LAM	48y 1mg/日, 0.78 ng/ml	左胸水	約 4 ヶ月	著変なし
4	TSC LAM	47y 2mg/日, 4.3 ng/ml	右胸水	約 4 ヶ月	約 2 ヶ月後に完全消失

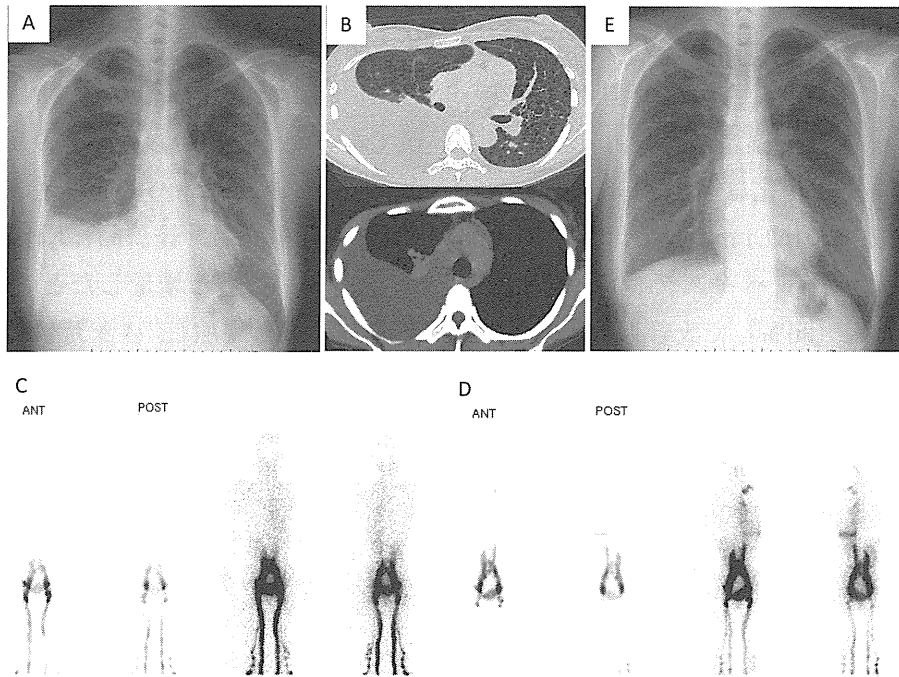


図2. シロリムスにより乳糜胸水の著明な改善が得られた1例

(2A) 入院時胸部単純レントゲン写真では、右胸水貯留を中等量認める。(2B) 入院時胸部CT検査では、右胸水貯留と縦隔リンパ節の腫大を認める。(2C) シロリムス開始前のリンパ管シンチグラフィでは、60分後でも腹腔内のリンパ管がわずかに描出されるのみであり、腹部大動脈から縦隔にかけてのリンパ流の途絶が認められる。(2D) シロリムス開始2週間後のリンパ管シンチグラフィでは、開始前と比較して60分後には胸管が描出されており、リンパ流のうっ滞が改善した。(2E) 内服開始4ヶ月後の胸部単純レントゲン写真では、胸水は消失した。

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。今回の観察研究ではMILES試験⁷⁾や既存の観察研究⁸⁾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5 ng/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规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⁷⁾。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FEV₁を維持できた症例は80%と高率であった。また、CAST試験やMILES試験では、有害事象として、下痢や嘔気などの消化器症状や口内炎が高頻度に認められており、我々の検討でも同様であった。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⁹⁾。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。Taveira-DaSilva らは、乳糜漏を有する 12 例（胸水 11 例、腹水 7 例）の観察研究を行っており、乳糜胸水は 9 例で完全消失し、2 例も改善した事が報告された⁸⁾。また、その効果が確認されるまでの期間は、平均で 410 ± 111 日であったが、6 例は治療開始 131 ± 61 日と早期に消失しており、我々の検討においても、約 2.7 ヶ月と乳糜漏に対する効果は早期に発現する可能性が示唆された。一方、乳糜漏を有する 4 例の内、効果を認めなかった 1 例は、血中トラフ値が 0.63 ng/ml と低値であり、至摘血中濃度に達していない可能性が考慮された。しかし、GnRH 療法を中止しても乳糜腹水の増量を認めないため、血中濃度は極めて低値であるが、シロリムス 1 mg/日 でも乳糜漏を安定化させていると考えられた。

本研究では、対象のシロリムス平均内服量は 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、 $5-15 \text{ ng/ml}$ になるようコントロールされた MILES 試験（平均内服量 2.6 mg/日 ）やその他の観察研究^{8,10)} 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（ 1 mg/日 につき約 3 万円/月の費用を要する）で、血中トラフ値を $5-15 \text{ ng/ml}$ 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（ $1-5 \text{ ng/ml}$ ）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。

結 論

低用量（血中トラフ値 $1-5 \text{ ng/ml}$ ）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。

参考文献

1. 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. 日呼吸会誌, 2011 ; 49 : 67-74
2. Carsillo T, Astrinidis A, Henske EP : Mutations in the tuberous sclerosis complex gene TSC2 are a cause of sporadic pulmonary lymphangiomyomatosis. Proc Natl Acad Sci USA 2000 ; 97 : 6085-90
3. Sato T, Seyama K, Fujii H, et al : Mutation analysis of the TSC1 and TSC2 genes in Japanese patients with pulmonary lymphangiomyomatosis. J Hum Genet 2002 ; 47 : 20-8
4. Ohara T, Oto T, Miyoshi K, et al : Sirolimus ameliorated post lung transplant chylothorax in lymphangiomyomatosis. Ann Thorac Surg. 2008 ; 86 : e7-8
5. Chen F, Omasa M, Kondo N, et al : Sirolimus treatment for recurrent lymphangiomyomatosis after lung transplantation. Ann Thorac Surg. 2009 ; 87 : e6-7
6. Bissler JJ, McCormack FX, Young LR, et al : Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangiomyomatosis. N Engl J Med 2008 ; 358 : 140-51
7. McCormack FX, Inoue Y, Moss J, et al : Efficacy and safety of sirolimus in lymphangiomyomatosis. N Engl J Med 2011 ; 364 : 1595-606
8. Taveira-DaSilva AM, Hathaway O, Stylianou M, et al : Changes in Lung Function and Chylous Effusions in Patients With Lymphangiomyomatosis Treated With Sirolimus. Ann Intern Med. 2011 ; 154 : 797-805

9. Maroto JP, Hudes G, Dutcher JP, et al : Drug-related pneumonitis in patients with advanced renal cell carcinoma treated with temsirolimus. J Clin Oncol. 2011 ; 29 : 1750-6
10. Davies DM, de Vries PJ, Johnson SR, et al : Sirolimus Therapy for Angiomyolipoma in Tuberous Sclerosis and Sporadic Lymphangiomyomatosis: A Phase 2 Trial. Clin Cancer Res 2011 ; 17 : 4071-81

MILES 試験における日本人の有害事象について

中田 光¹, 井上 義一²

新潟大学生命科学医療センター¹, 近畿中央胸部疾患センター²

要 約

シロリムスの LAM に対する有効性が検証された今、残された重要な課題は、長期投与の安全性の確立である。呼吸不全症を中心に全国 9 施設にステーションを置き、有害事象の頻度を指標に第 II 相医師主導治験を計画している。医薬品医療機器総合機構の薬事戦略相談事前面談の評価資料作成のため、日本人の被験者及び北米人の被験者の実薬群、偽薬群に発生した有害事象を再検討した。

はじめに

リンパ脈管筋腫症の現状

リンパ脈管筋腫症 (LAM) とは、主に若い女性が罹患するまれな進行性の嚢胞性肺疾患である¹⁾。LAM には、神経皮膚症候群のひとつであり、常染色体優勢遺伝の形質をとる結節性硬化症 (TSC) に合併する TSC-LAM と²⁾、体細胞 TSC 遺伝子の突然変異にともなう孤発性で非遺伝性の LAM がある (孤発性 LAM または S-LAM)。後者は、肺、腎臓および体幹リンパ組織だけを侵す。どちらも一般的に進行性労作性呼吸困難が進展する。LAM には気胸 (患者の約 70%) や乳び胸症 (約 30%) が合併する。平滑筋様細胞による肺間質のびまん性浸潤および肺実質の嚢胞性破壊のため、月に FEV1 6~9cc, FVC 5cc の割合で肺機能が低下する^{3,4)}。平滑筋様細胞の起源は明らかでないが、移植肺にも再発が認められることから、遠隔部位からの転移が少なくともひとつの発病機序であろう⁵⁻⁹⁾。TSC-LAM 患者の約 70~80%¹⁰⁾ および S-LAM 患者の 50%¹¹⁾ に腎血管筋脂肪腫が認められる。

厚生労働省難治性疾患「呼吸不全に関する調査研究」による全国アンケート調査では、調査 264 例のうち、39 例が調査時に死亡していた。予測

15 年生存率は 76% であるが、約 7 割の症例が気胸を経験し、在宅酸素療法を受けている患者も 36% ある¹²⁾ (久保恵嗣 肺リンパ脈管筋腫症に関する全国疫学調査-第 2 回目全国横断調査-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 平成 20 年度研究報告書, 2009, 117-125)。

2009 年 10 月、長年の患者団体や医師の運動の甲斐あって LAM が国の特定疾患治療研究事業」に追加認定された。これにより、患者は、保険診療の自己負担分の公費による払い戻しを受けることができるようになった。しかし、有効な治療があってこそ、国の助成が生かされるのであり、一刻も早く有効とされる治療薬の実用化が待ち望まれている。

LAM の発症機序とシロリムス療法の根拠

LAM の原因は、癌抑制遺伝子 TSC-1 か TSC-2 の点変異により、増殖抑制が効かない LAM 細胞ができるためである。90 年代後半に LAM は癌抑制遺伝子であるハマルチン遺伝子 (TSC1) 座 (9q34) および第 16 染色体上のツベリン遺伝子 (TSC2) 座 (16p13.3) のどちらか一方における突然変異によって誘発されることがわかった。ツベリンおよびハマルチンは栄養取り込み、細胞サイズおよび増殖を調節する PI3K/PKB (Akt)/mTOR/

S6K シグナリング経路の主要な構成要素である。

発症機序に基づき、ツベリン・ハマルチンの下流にあるタンパクが LAM 細胞増殖抑制のターゲットとなりうるが、その中でもシロリムスなどの Akt 経路シグナリング阻害剤が最も有望である。シロリムスは FK-506 結合タンパク質 12 (FKBP-12) に結合し、mTOR を阻害する。実際、シロリムスは結節性硬化症モデルバエに投与すると細胞の大きさの異常を元に戻したり、また、結節性硬化症モデルラットならびにマウスに投与すると癌の成長を遅らせることが明らかになっている。

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

CAST 試験 (I・II 相試験) の概要

以上を根拠として、腹部血管筋脂肪腫を有する LAM 患者を対象に 2003～2006 年にシロリムスの I・II 相試験が行われた。試験結果の詳細は、参考資料付録①を参照していただきたい。日本人の参加者はいない。シロリムスが 6 ヶ月以上投与された患者における腎血管筋脂肪腫は、6 ヶ月で平均 15% (n=9)、12 ヶ月で 35% (n=2) と、月平均で約 2.5% 退縮した。臨床試験開始時に肺機能異常 (FEV1 が予測量の 80% 未満) があり、投与期間が 6 ヶ月以上であった LAM 患者 7 例における FEV1 は平均 154 ± 139 cc 改善し、FVC は平均 561 ± 307 cc 改善した。全肺気量の有意変化を伴うことなく残気量が予測量で平均 47% 減少した。患者の約半数に口腔内潰瘍形成 (用量減量または休薬日設定で対処)、および約 3 分の 1 に治

療を要する血清中脂質濃度上昇が認められた。短期入院 (いずれも 3 日以内) 4 例のうち 1 例が飲食困難な口腔内潰瘍形成、1 例がシロリムス投与中に治癒した市中肺炎、下痢症が 2 例あった。気管支炎および上気道感染数例でシロリムス投与を一時中断したが、日和見感染やシロリムス肺臓炎に一致するような肺浸潤影は認められていない。この試験の重要な点は、血管筋脂肪腫の大きさの減少を指標にシロリムスの至適用量の設定が行われた点である。MILES 試験で用いられた至適有効血中濃度の 5-15 ng/ml はこの試験を根拠としている。

対象と方法

CAST 試験の結果を受けて 06 年より 1 年間連日 2mg の服用による肺一秒量の改善を主要評価項目として、日本人 vs 北米人加 11 施設が参加する第 III 相国際共同臨床試験が開始された。日本では、近畿中央胸部疾患センター (施設責任医師 井上義一)、新潟大学医歯学総合病院 (施設責任医師 中田 光) が参加した。本試験は、ICH/GCP に準拠し、試験本部 (シンシナティ小児病院) が作成した実施計画書を NIH にある DSMB (Data Safety Monitoring Board) が審査し、FDA により承認された。日本の IND については、主任研究者 Francis X. McCormack が IND holder となり、FDA に申請した。2006 年 4 月より 7 月にかけて、我が国では、分担医師 井上及び中田が再三にわたって厚生労働省、医薬品医療機器総合機構と交渉を重ね、本試験を医師主導治験として治験申請できないかを話あったが、日本と米国の医療制度の相違から実施計画書が大幅に修正を余儀なくされ、共同試験の枠組みから脱落するのではないかという理由と仮に共同試験に踏みとどまっても修正作業に時間がかかり、試験開始が大幅に遅れることから、日本では治験届は出さず、自主臨床試験として実施することとなった。

試験は、2006 年 12 月に開始され、米国フロリダにあるデータ技術コーディネイティングセン

ター (DTCC) が配信する EDC システムにより、被験者は実薬と偽薬に割り振られ、各施設の責任医師はデータと有害事象を送信し、DTCC が解析した。09 年 8 月までに 111 例がエントリーされ、10 年 8 月に終了、最終解析が行われた。新潟大学と近畿中央胸部疾患センターでも 08 年 5 月に開始され、09 年 8 月までに 28 例が登録された。有害事象は 10 年 2 月までに新潟と近畿で 299 件確認されたが、入院を要するものが 3 件あり、いずれも試験薬を一時中止し、治療により回復した。10 年 9 月に終了し、途中脱落者を除く 89 例が 1 年間の服薬を終了し、10 年 12 月に解析結果が報告された。主要評価項目である投薬期間中の 1 ヶ月間の肺一秒量 (FEV1.0) の傾き (変化量) は実薬 46 例が 1 ± 2 ml の増加、偽薬 43 例では 12 ± 20 ml の減少であり、両群の有意差は $p < 0.001$ であった。副次評価項目のうち、努力性肺活量と血清 VEGF-D 濃度、QOL アンケート調査 (VAS 及び FPI) で有意に改善がみられた。

結 果

1. 全有害事象の日本人 vs 北米人比較

日本人の有害事象は全部で 401 件であり、うち 179 件は、偽薬群で、222 件は実薬群であった。重篤有害事象の頻度は、3 名の偽薬群にのべ 11 回起こり、1 名の実薬群に 1 回発生した。実薬群の頻度は偽薬群に比べて有意に低かった ($p = 0.0032$)。有害事象の各カテゴリー毎の有無で 2×2 表を作り、Fisher の正確検定を行った。結果を表 8 に示した。表中で*のついている項目は、イベント数を各患者に均等に割り振った表を作り、イベント数を順序変数として、Mann-Whitney の U 検定で有意差を算出した。

有害事象全体では、北米人と日本人の間に有意差がなかった。実薬群で外国人と比べて日本人で有意に多いのは「皮膚」症状であり ($p = 0.01$)、逆に日本人が外国人より少ないのは、全身症状 ($p < 0.0001$)・消化器系 ($p < 0.0001$)・感染症 ($p = 0.0033$)・リンパ系 ($p = 0.035$)・代謝系異常値 (p

< 0.0001)・筋骨格軟部組織 ($p < 0.0001$)・神経系 ($p = 0.0001$)・肺上気道 ($p < 0.0001$) であった。「痛み」も日本人に少なかった ($p < 0.0001$) が、日本人の中では偽薬群より実薬群に多かった ($p < 0.0001$)。「消化器系」と「感染症」は、日本人では実薬群より偽薬群で多かった ($p = 0.01, < 0.0001$)。

2. 重篤有害事象の日本人 vs 北米人比較

入院を要するような重症有害事象を serious adverse events として定義している。表 9 に示すように、MILES 試験では、47 件の重篤有害事象が報告されたが、実薬群では 24 件であり、日本人では 1 件、北米人では 23 件あった。日本人と北米人の実薬群で重篤有害事象の頻度に明らかな有意差があった ($p = 0.0002$)。

3. 集中治療を要した重篤有害事象症例について

日本人の実薬群の重篤有害事象で、入院を要する事例は肺炎の 1 例であった。北米人の実薬群で、1 例であるが、心筋炎、心膜炎から、心タンポナーデを発症し、ICU に入院、薬剤を中止し、心膜穿刺ドレナージ、ステロイド投与により回復した症例があった。全症例、全期間を通じて、懸念されたシロリムス肺臓炎の発生はなかった。

考 察

日本人と北米人の 1 症例毎の有害事象は、16.7 回であるのに対し、北米人のそれは、23.2 回と多い。しかし、この差は有意ではなかった。これは、日本人の女性が北米人の女性に対し、医師や CRC の問いかけにも、自身の症状を訴えることに消極的な傾向があるというバイアスを考慮しなければならないと思われるが、一方では入院を要するような重篤有害事象の頻度の場合、このようなバイアスがかかる余地がないことから、日本人 vs 北米人の有害事象の頻度の有意差に信憑性がある。いずれにしても、皮膚症状徴候を除いて、シロリムスの服用時に起こる有害事象について、日本人が北米人を上回らなかったことは、今後の実用化に向けて好材料であろう。

結 論

1年間のシロリムス投与で、日本人のLAM患者において発生した有害事象は、北米人のそれに比べて頻度の点で上回ることはなかった。

謝 辞

統計に関してご指導いただいた新潟大学医歯学総合病院医療情報部赤澤宏平教授に感謝申し上げます。

参考文献

1. 林田美江, 久保恵嗣, 瀬山邦明, 熊坂利夫, 井上義一, 北市正則, 審良正則: リンパ脈管筋腫症 lymphangioleiomyomatosis (LAM) の診断基準. 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. 日本呼吸器学会雑誌, 46: 425-427, 2008
2. 林田美江, 藤本圭作, 久保恵嗣, 瀬山邦明, 井上義一: リンパ脈管筋腫症 lymphangioleiomyomatosis (LAM) の治療と管理の手引き. 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. 日本呼吸器学会雑誌, 46: 428-431, 2008
3. Bissler J. J., McCormack F. X., Young L. R., Elwing J. M., Chunk G., Leonard J. M., Schmithorst V. J., Laor T., Brody A. S., Bean J., Salisbury S., Frank D. N.: Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med.* 358: 140-51, 2008
4. McCormack FX, Inoue Y, Moss J, Singer LG, Strange C, Nakata K, Barker AF, Chapman JT, Blantly ML et al: Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med.* 364:1595-606, 2011
5. Young L. R., Inoue Y, McCormack FX: Diagnostic potential of serum VEGF-D for lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med.* 358: 199-200, 2008
6. Seyama K, Kumasaka T, Souma S, Sato T, Kurihara M, Mitani K, Tominaga S, Fukuchi Y: Vascular endothelial growth factor-D is increase in serum of patients with lymphangioleiomyomatosis. *Lymphat Res Biol.* 4: 145-52, 2006

LAM の診断における血清，気管支肺胞洗浄液中の バイオマーカーの有用性に関する研究

井上 義一，広瀬 雅樹，新井 徹
杉本 親寿，松室 昭子，岡田 全司

国立病院機構 近畿中央胸部疾患センター

はじめに

リンパ脈管筋腫症（LAM）は多発嚢胞形成を伴う進行性の稀少肺疾患で，2009年には厚生労働省特定疾患治療研究事業に認定され，多方面から今後の治療研究結果が注目されている疾患である。我々は，これまでにLAM患者における血清 vascular endothelial growth factor (VEGF)-D 値が健常者と比べ優位に高い値を示し，さらに，臨床診断に有用である事を明らかにしてきた。また，LAM患者に対するシロリムス内服の有効性と安全性を調べた MILES trial では，プラセボ群と比較し血清 VEGF-D 値が改善（低下）し，血清 VEGF-D 値測定の必要・有用性が示された。そこで，今回我々は，肺局所における VEGF-D の意義を明らかにすることを目的とし，気管支肺胞洗浄液（BALF）中の VEGF-D 値の測定を行った。

対象と方法

対象はLAM患者11名（女性11名，孤発性LAM 11名，年齢：43 ± 10歳），対照疾患12名（慢性

閉塞性肺疾患，ランゲルハンス細胞組織球症，特発性肺線維症等，男性：9名，女性：3名，年齢：48 ± 20歳）。文書で同意をいただき血清および気管支肺胞洗浄液（BALF）中の VEGF-D 値は ELISA 法を用いて測定，検討を行った。洗浄液は洗浄液（50 mlx3）をプールしたものを測定に使用した。また，BALF 中の VEGF-D 値はアルブミンの値で補正を行った。免疫染色は ABC 法を用いた。

結果

LAM 患者血清中の VEGF-D 値はこれまでと同様に対象疾患群と比べ優位に高い値を示した。しかし，BALF 中の VEGF-D の値は血清中の値とは異なり，対照群と有意差を認めなかった。さらに血清，BALF 中のアルブミンの値で補正を行った VEGF-D 値でも同様の結果となった（図1）。

血清，BALF 中の VEGF-D 値の間には相関関係は認められなかった。また，それぞれの値を血清，BALF 中のアルブミン値で補正を行っても同様の結果となった（図2）。

血清，BALF 中の VEGF-D 値と呼吸機能との間

表 1. 本研究の対象

	N (F/M)	Nationality	Age (yrs)		Smoking			
			mean ± SD	Current	Ex	Never	Unknown	
Sporadic-LAM	11 (11/0)	Japanese	43 ± 10	1	1	9	0	
Disease controls*	12 (3/9)	Japanese	48 ± 20	3	6	0	3	

Other Lung Diseases (OLDs) ; Lymphangiomas (LYMK), Sjögren's syndrome (SjS), Lymphoproliferative disorders (LPD), Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), Chronic obstructive pulmonary disease (COPD), Pulmonary Langerhans cell histiocytosis (LCH), Lung cancer (LC)

Lymphoproliferative disorders (LPD) ; Lymphocytic Interstitial Pneumonia (LIP), Lymphomatoid granulomatosis (LYG), Castleman's disease

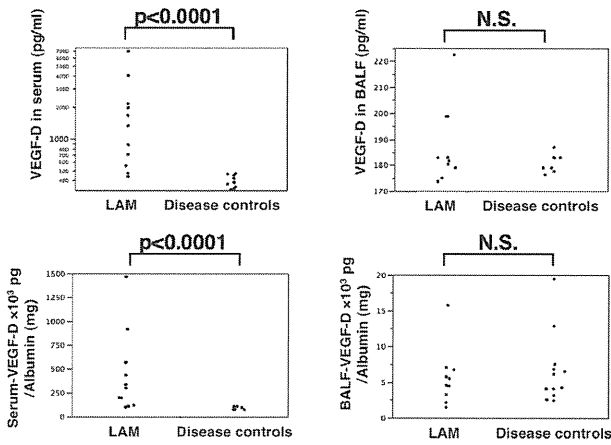


図1. 血清および肺胞洗浄液中の VEGF-D 値

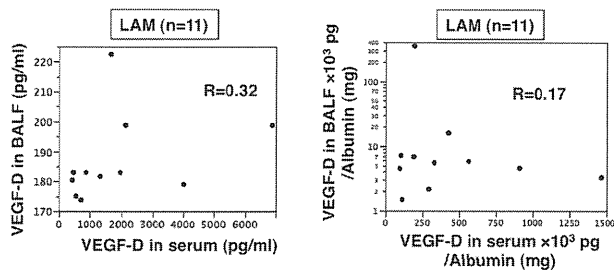


図2. LAM 患者 (11 名) における血清/肺胞洗浄液中の VEGF-D 値の相関図

に相関関係は認められなかった。また、BALF 中のアルブミンで補正を行った VEGF-D でも呼吸機能との相関は認められなかった (表 2)。

LAM 病変域においては VEGF-D の発現が免疫染色によって確認できた (図 3)。

考 察

LAM 患者において血清中の VEGF-D 値は対象

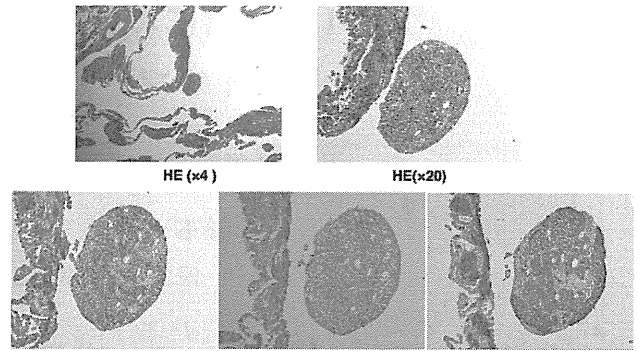


図3. LAM 病変域における VEGF-D の発現

疾患に比べ高値を示したが、BALF 中の VEGF-D 値の上昇は認められなかった。

これまでに LAM 患者 BALF 中に高発現しているケモカインが LAM 細胞の運動性に寄与し、LAM 細胞の転移や微小環境変異に影響を与えていることを示唆する報告がある。我々も血清中同様に BALF 中で高発現した増殖因子 VEGF-D が LAM 細胞増殖への関与を推測した。

今回の検討から、免疫染色により LAM 細胞が VEGF-D を産生していることは確認されたが、肺胞洗浄液中の VEGF-D 値は対象疾患と比較し増加は認められなかった。このことより、血清中で上昇している VEGF-D 値は、肺局所からリークした産物だけでなく全身に血管、リンパ管を介して飛散している LAM 細胞等が産生したものであることが示唆される。

結 論

11 名の LAM 患者 BALF 中の VEGF-D 値につ

表 2. VEGF-D 値と呼吸機能との相関

	%VC	%FVC	%FEV ₁	FEV ₁ /FVC	RV/TLC	%DLco	%DLco/ VA	PaO ₂	PaCO ₂
VEGF-D (serum)	-0.24 (0.51)	0.1515 (0.68)	0.51 (0.15)	0.24 (0.51)	-0.46 (0.49)	-0.48 (0.19)	-0.22 (0.58)	-0.32 (0.48)	0.43 (0.34)
VEGF-D (BALF)	0.45 (0.19)	0.31 (0.39)	0.22 (0.55)	0.22 (0.55)	-0.46 (0.21)	0.02 (0.97)	-0.02 (0.97)	-0.19 (0.69)	0.11 (0.81)
VEGF-D/ Albumin (BALF)	0.44 (0.20)	0.33 (0.35)	-0.13 (0.73)	-0.08 (0.83)	0.10 (0.80)	0.50 (0.17)	0.02 (0.97)	0.61 (0.34)	0.43 (0.36)

Spearman's correlation coefficient (p-value), blue column ; p < 0.05

いて検討し、対象疾患と比べ、優位な上昇がないことを確認した。

VEGF-D が BALF 中で上昇せず、血清中のみで上昇する意義は、本疾患の病態解明の糸口を与える結果として重要と考えられた。また、LAM が肺局所だけの疾患でなく全身疾患であることが示唆された。

謝 辞

本研究を行うのに対してご指導ご協力をいただいた先生方に深く感謝申し上げます。

参考文献

1. 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 lymphangioleiomyomatosis. *Lymphat Res Biol.* 4 (3) : 143-52, 2006
2. Young LR, Inoue Y, McCormack FX: Diagnostic potential of serum VEGF-D for lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med.* 358 (2) : 199-200, 2008
3. Glasgow CG, Taveira-DaSilva A, Pacheco-Rodriguez G, Steagall WK, Tsukada K, Cai X, El-Chemaly S, Moss J: Involvement of lymphatics in lymphangioleiomyomatosis. *Lymphat Res Biol.* 7 (4) : 221-8, 2009
4. Young LR, Vandyke R, Gulleman PM, Inoue Y, Brown KK, Schmidt LS, Linehan WM, Hajjar F, Kinder BW, Trapnell BC, Bissler JJ, Franz DN, McCormack FX: Serum vascular endothelial growth factor-D prospectively distinguishes lymphangioleiomyomatosis from other diseases. *Chest.* 138 (3) : 674-81, 2010
5. Chu SC, Horiba K, Usuki J, Avila NA, Chen CC, Travis WD, Ferrans VJ, Moss J: Comprehensive evaluation of 35 patients with lymphangioleiomyomatosis. *Chest.* 115 (4) : 1041-52, 1999
6. Pacheco-Rodriguez G, Kumaki F, Steagall WK, Zhang Y, Ikeda Y, Lin JP, Billings EM, Moss J: Chemokine-enhanced chemotaxis of lymphangioleiomyomatosis. *J Immunol.* 182 (3) : 127-7, 2009
7. McCormack FX, Inoue Y, et al: Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med.* 364 (17) : 1596-606, 2011

Langerhans cell histiocytosis における長期観察例からみる 喫煙習慣と肺機能の関係の評価

杉本 親寿¹, 新井 徹^{1,2}, 小橋 保夫¹, 橋 和延^{1,2}
松田 能宣¹, 廣岡 亜矢¹, 濱口 幸子¹, 佐々木由美子¹
審良 正則^{2,3}, 北市 正則^{2,4}, 林 清二¹, 井上 義一²
国立病院機構近畿中央胸部疾患センター内科¹, 同 臨床研究センター²
同 放射線科³, 同 臨床検査科⁴

はじめに

ランゲルハンス細胞組織球症 (Langerhans cell histiocytosis : LCH) は, ランゲルハンス細胞 (langerhans cells : LCs) の増殖と臓器浸潤により特徴付けられる比較的稀な疾患であり, 多彩な臨床像と転帰をたどる^{1,2,3)}。現在, 組織球の増殖を組織学的特徴とする3疾患 (好酸球性肉芽腫症 (EG), Hand-Schüller-Christian 病, Letterer-Siwe 病) を LCH と呼んでいる。成人では, EG による肺病変が多いが, 骨病変は幼少から成人まで幅広く発症する。主に成人を扱う呼吸器科領域は, 喫煙関連肺疾患として EG, あるいは肺ランゲルハンス細胞組織球症 (pulmonary Langerhans cell histiocytosis : PLCH) として扱ってきた。

Vassallo らは, PLCH の予後不良因子として, 低一秒量, 高残気量, 低一秒率, 低拡散能を挙げ, 一般的な集団に比べて寿命が短いとしている⁴⁾。

LCH 診断後の喫煙と肺機能の関係については, 不明瞭で有り, 自験例について検討した。

対象と方法

国立病院機構近畿中央胸部疾患センターにて1972年1月から2010年12月の間, 組織学的に診断されたLCH15例を対象とした。LCH15例の性別, 年齢, 喫煙歴, 症状, 分類, 診断時肺機能検査について後ろ向きに検討した。

さらに, 長期間 (9年以上) 観察された6例において, 診断後の喫煙習慣と肺機能について, 後

ろ向きに評価した。喫煙習慣は患者申告で決定した。

結 果

男女比は, 男8:女7であり性差を認めなかった。診断時年齢 (中央値) は, 28.0歳 (range 16-66歳) であり, 喫煙習慣は現喫煙者13例, 既喫煙者2例で全例が喫煙歴を有していた。喫煙量 (中央値) は, 20.0 pack-year (range 1.0-63.0), 喫煙開始年齢 (中央値) 20歳 (range 13-26歳) であった。初発症状は, 咳嗽4例, 呼吸困難4例, 胸痛2例で, 5例が無症状の検診胸部X線写真異常で発見されていた。分類は単一臓器限局型が14例, 多臓器多発型が1例であった。6例が経気管支肺生検, 9例が外科的肺生検にて組織学的に診断された (Table. 1)。

肺機能検査では, 14例で肺気量分画が測定されており, %DLco (中央値) が60.3 (range 19.1-94.9) %と低値を示した (Table. 2)。

長期観察 (9年以上) は6例あった。症例一覧を Table. 3 へ示す。1例 (Case 1) が肺癌で死亡, 1例 (Case 4) が脳血管障害で死亡した。乳がん合併症例が1例 (Case 3) 認めた。2例が禁煙を継続し, 1例が喫煙を継続していた。3例は禁煙を試みるも再喫煙をしていた。肺機能検査では禁煙を継続していた2例において, 禁煙したにもかかわらず, %一秒量の低下を認めた。また, 喫煙と禁煙を繰り返していた3例は%一秒量が低下を示した。なお, 喫煙を継続している1例は%一

Table 1. Characteristics of the patients with pulmonary Langerhans cell histiocytosis at the time of diagnosis.

Total number	15	Classification (no.)	
Gender (Male/Female)	8/7	Single-organ involvement	14
Age (yr)*	28.0 (16–66)	Multisystem disease §	1
Smoking status (no.)		Histological confirmation	
Current/Previous/None	13/2/0	Transbronchial lung biopsy	6
pack-year*	20.0 (1.0–63.0)	Surgical lung biopsy	9
Age at smoking commencement (yr)*	20 (13–26)		
Symptoms (no.)			
None	5		
Cough/Dyspnea/Chest pain	4/4/2		

* Median (range), § lung and rib bone involvement.

Table 2. Pulmonary function parameters, arterial blood gases at the time of diagnosis of 14 patients with pulmonary Langerhans cell histiocytosis.

	Number	Median	Range
VC, % of predicted	14	93.8	59.9–111.0
FVC, % of predicted	14	89.8	56.6–112.7
FEV1, % of predicted	14	88.3	40.7–112.5
FEV1/FVC	14	83.5	58.9–96.9
TLC, % of predicted	11	89.2	63.3–104.4
RV, % of predicted	11	89.5	55.4–157.4
DLco, % of predicted	11	60.3	19.1–94.9
PaO ₂ , mmHg	11	90.7	79.3–107.7
PaCO ₂ , mmHg	11	42.2	33.7–47.5

VC : vital capacity, FVC : forced vital capacity, FEV1 : forced expiratory volume in 1 second, TLC : total lung capacity, RV : residual volume, DLco : carbon monoxide diffusing capacity, PaO₂ : partial pressure of arterial oxygen, PaCO₂ : partial pressure of arterial carbon dioxide.

Table 3. Characteristic findings of long-term observation patients with pulmonary langerhans cell histiosytosis.

Case	Age at Dx/Gender	Smoking status (pack-yr)	Symptoms at DX	HRCT findings at DX	Smoking Cessation	Neoplasms	During of follow-up (yr)	Outcome
1	35/M	26.3	Cough	NA	+	Lung cancer	25.5	Dead of lung cancer
2	37/M	32	DOE	N = C	–	–	22.8	alive
3	32/F	24	Dyspnea	N > C	–	Breast cancer	15	alive
4	66/M	40	None	C >> N	–	–	13	Dead of cerebrovascular disorder
5	21/M	9	DOE	C = N	±	–	11	alive
6	28/M	14.5	None	C > N	±	–	9.6	alive

Dx : diagnosis, NA : not available, DOE : dyspnea on exertion, N : nodular opacities, C : cystic opacities. In a paragraph of smoking cessation, a symbol '±' means that a patient restart smoking in spite of success of smoking cessation once.

秒量が増加していた (Figure 1)。

Case1 は診断後禁煙により胸部 XP にて小結節が消失した。しかし、25 年間禁煙を継続したに

もかわらず、剖検にて LCH 晩期病変の牽引性肺気腫が残存していた (Figure 2)。

Case3 は診断後喫煙継続していたが、HRCT

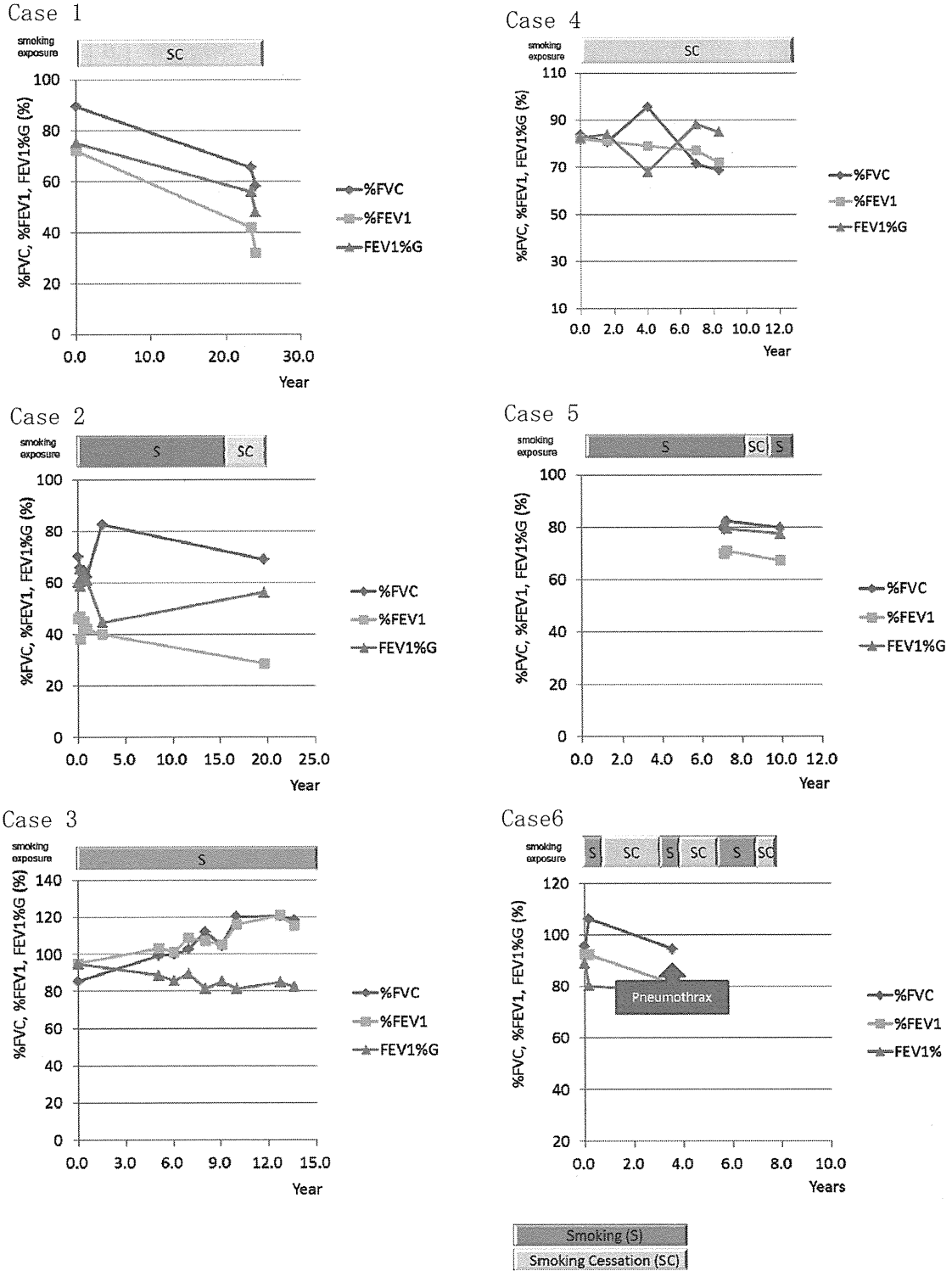


Figure 1

長期観察症例の喫煙歴と肺機能。禁煙継続例 (Case 1, 4) で%FEV1 の低下を示した。

喫煙継続例 (Case 3) で%FEV1 の増加を示した。禁煙と喫煙例 (Case 2, 5, 6) で%FEV1 の低下を示した。

にて小結節影が消失し、気腫性変化が増加した (Figure 3)。

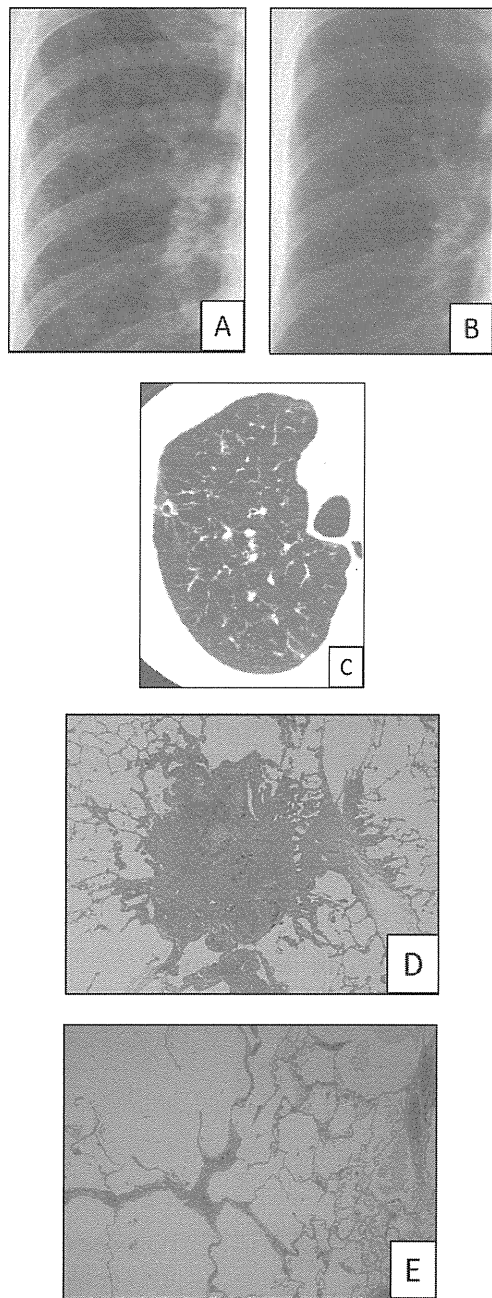


Figure 2

- A : LCH 診断時胸部 X 線写真。小結節状陰影を呈する。
- B : 禁煙後、小結節状陰影は消失。
- C : 25 年後の HRCT。気腫性変化を呈する。
- D : LCH 診断時外科的生検の組織像。好酸性肉芽腫を認め、CD1a 染色、S-100 染色でランゲルハンス細胞を確認した。
- E : 25 年後剖検肺の組織像。牽引性肺気腫を認め、LCH 晩期の病変が残存していた。

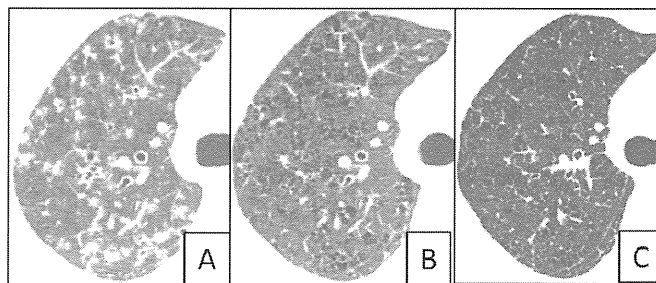


Figure 3

- A : LCH 診断時 HRCT。空洞形成を伴う小結節影を認める。
- B : 診断から 5 年後の HRCT。小結節影は消失し、嚢胞、気腫性変化が目立ってきている。
- C : 診断から 15 年後の HRCT。嚢胞、気腫性変化が更に増加している。

考 察

LCH を特徴づけている LCs は、喫煙の刺激によって増殖が起こることが推測されている⁵⁾。Bernstand らは、小児期に LCH の診断された症例が喫煙により PLCH が誘発された報告をしている⁶⁾。喫煙が肺病変に関係があることを示唆する報告である。一方、Konno らは、禁煙により肝病変が改善したが、肺病変は悪化したと報告している⁷⁾。未だ、喫煙と LCH 病変の関係は、不明瞭な点が多い。自験例では、喫煙開始年齢が 20 歳未満の若年である症例が散見され、若年者の喫煙暴露も検討課題と考える。

診断時の肺気量分画では一秒量、一秒率とも正常範囲内であり、残気量の増加もなく、拡散能の低下のみを認めた。藤本らは、PLCH42 例中、拡散能低下が 59.3% に認めたと報告⁸⁾している。拡散能低下が本疾患で最初に見られる肺機能異常の可能性が考えられた。他の肺機能障害が出現していないことは、受診動機として無症状検診発見が多いという、日本独自の検診制度に起因しているのではないかと考えた。海外の報告⁴⁾と比べ、初診時無症状が多い理由も同じ理由と考えられた。

長期観察例では、完全に禁煙できた症例が 2 例のみであったが、いずれも %一秒量は低下を示し

ており、禁煙により肺病変が完治するとは言いがたい。残気量や拡散能については、測定値に誤差が大きく評価が困難であった。

毎回の禁煙指導にもかかわらず喫煙を継続している症例において%一秒量が増加していた。しかしながら、一秒率は徐々に低下を示していたことと残気量が増加していたことから、気腫性変化が悪化してきており、LCH 病変（牽引性肺気腫）のみでなく、COPD でみられる小葉中心性肺気腫が出現してきている可能性が考えられた。また、禁煙を 25 年間継続できた症例の剖検所見では LCH 病変（牽引性肺気腫など）が残存していたことや HRCT でも気腫性変化を認めたことから、晩期の LCH 病変は、禁煙では改善しないことが示唆された。

本研究では、後ろ向き検討のため、受動喫煙や正確な喫煙習慣については、情報が得られておらず、実際に、たばこ煙が LCH 病変に及ぼす影響については、精密に検討できなかった。今後、詳細なタバコ煙暴露の情報収集や画像、肺機能評価など検討、症例の集積が望まれる。

なお、繰り返しの禁煙指導にもかかわらず、禁煙が困難な症例があることから、十分な禁煙治療を要すると考えられた。

結 論

今回、我々は長期観察できた 6 例の喫煙習慣と肺機能について検討し、禁煙継続できた 2 例でも%一秒量の低下を認め、喫煙継続した 1 例で%

一秒量の増加を認めた。その他の 3 例では%一秒量の低下を認めた。長期観察により確実に肺機能の低下を引き起こしており、受動喫煙も含めたタバコ煙暴露からの回避が望まれる。

参考文献

1. Vassallo R, Ryu JH, Colby TV, et al: Pulmonary Langerhans'-cell histiocytosis. *N Engl J Med* 2000; 342: 1969-1978
2. Tazi A: Adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Eur Respir J* 2006 27: 1272-1285
3. Writing Group of the Histiocyte Society: Histiocytosis syndromes in children. *Lancet* 1987; 1: 208-209
4. Vassallo R, Ryu JH, Schroeder DR, et al: Clinical outcome of pulmonary langerhans'-cell histiocytosis in adult. *N Engl J Med* 2002; 346: 484-90
5. Ryu JH, Colby TV, Hartmen TE, et al: Smoking-related interstitial lung diseases: a concise review. *Eur Respir. J.* 2001; 17: 122
6. Bernstrand C, Cederlund K, Åhström L, et al: Smoking preceded pulmonary involvement in adults with Langerhans cell histiocytosis diagnosed in childhood. *Acta Paediatr* 2000; 89: 1389-1392
7. Konno S, Hizawa N, Betsuyama T, et. al: Adult langerhans cell histiocytosis with independently relapsing lung and liver lesions that was successfully treated with etoposide. *Internal Medicine* 2007; 46 (15): 1231-1235
8. 藤本圭作, 久保恵嗣: 若年発症 COPD (若年性肺気腫), 肺ランゲルハンス細胞ヒスチオサイトーシス (ヒスチオサイトーシス X), 肺胞低換気症候群に関する全国疫学調査. 平成 18 年度厚生労働省科学研究費.