

## リンパ脈管筋腫症に対するシロリムスの安全性確立のための医師主導治験 Multicenter Lymphangiomyomatosis Sirolimus Trial for Safety (MLSTS)

研究分担者 中 田 光

新潟大学生命科学医療センター

### 研究要旨

MILES 試験によりリンパ脈管筋腫症（Lymphangiomyomatosis : LAM）に対する未承認薬シロリムス（商品名 Rapamune）療法の有効性が初めて確認されたが、長期投与の安全性は残された課題である。本研究では、それを確認する第Ⅱ相医師主導治験を全国 9 施設共同で実施し、世界初となる LAM に対する分子標的薬の薬事承認を目指す。

緒言：リンパ脈管筋腫症（LAM）は若年女性が罹患し、呼吸不全が進行する難病である。70%が気胸を経験し、36%が在宅酸素療法を受けている。90年代後半に発症機序が解明されて以来、シロリムスが治療薬として有望視され、米国でⅠ/Ⅱ相試験が行われ、呼吸機能の改善が示唆された。2006-10年まで第Ⅲ相試験として行われた MILES 試験では、シロリムスは LAM の進行を防ぎ、病勢を安定させることが確認された。しかし、米国ファイザー社では、同薬の物質特許有効期間がほとんど残されていないことから、LAM に対する適用拡大を FDA に申請していない（現在検討中である）。我々は、医師主導治験を実施し、このデータと MILES 試験の結果をもとにファイザー株式会社とライセンスアウト先企業のノーベルファーマ社と協力し、薬事承認を目指している。また、シロリムスは副作用が多く報告されているので、本治験でシロリムスの LAM 患者への長期投与の影響を明らかにし、同時に全国の LAM 化学療法の拠点病院創りを目指している。本治験は、中等～重症の LAM 患者 63 例を対象に 2 年間シロリムスを投与し、安全性を確認する第Ⅱ相オープン試験である。すでに安全性監視委員会を LAM 専

門家で組織した。治験は二期に分けて開始した。第一期は、新潟大、近畿中央胸部疾患センター、順天堂大の 3 施設で、2012 年 5 月末までに IRB 承認を得て、6 月 29 日に治験届を PMDA に提出し、7 月 1 日に新潟大学医歯学総合病院に治験調整事務局を開設し、同医療情報部が EDC システムを立ち上げた。9 月 5 日に患者登録を開始した。第二期は、北大、東北大、信州大、京大、広島大、福岡大の 6 施設で、2012 年 9 月末までに IRB 承認を得て、同年 10 月 10 日に実施計画書の変更届を PMDA に提出し、翌日より開始した。12 月 31 日までに 63 例を登録した。ノーベルファーマ社は、オーファン申請し、承認を得ている。最初の 50 例が 6 ヶ月を終えたところで薬事承認申請、12 ヶ月服薬を終えたところで中間報告書を PMDA に提出する。この提出が済んだ時点で、薬事承認の見込みである。治験は、2014 年 12 月 31 日まで継続し、2 年間の治験結果をまとめ、2015 年 3 月末までに総括報告書として PMDA に提出する。

### A. 研究の目的と必要性

LAM は若年女性の QOL を著しく損なうため、

一刻も早い治療法の確立が望まれる。MILES 試験の成功により、患者の一部で個人輸入が始まっている。肺臓炎などの重篤副作用が見逃される懸念があり、LAM の治療に習熟した治療拠点の確立も課題である。また、薬物濃度のトラフ値を測定し、用量を調節する必要もある。本事業の目的は、まず、MILES 試験の結果と併せて、①治験データを PMDA に報告し、薬事承認を得るとともに、②シロリムスの長期投与の安全性を確立する ③全国に LAM 治療拠点を創ることである。

## B. 医師主導治験の計画と方法

本治験は、ファイザー社、ノーベルファーマ社、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医師主導治験である。新潟大学医歯学総合病院に治験調整事務局をおき、全国 9 施設で統一プロトコルに基づいて行われる。以下に実施計画概要を示す。

実施計画書表題：リンパ脈管筋腫症に対する Sirolimus 投与の安全性確立のための医師主導治験

治験調整委員会：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を行う。

調整医師：中田 光，井上義一，瀬山邦明，田澤立之，高田俊範，GCP アドバイザー：三上礼子

情報センター：新潟大学医歯学総合病院医療情報部 EDC 作成，管理，データ解析赤澤宏平

治験調整事務局：新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センターに置く。

血清バイオマーカー測定 (VEGF-D)：井上義一

治験実施施設：北海道大学病院，東北大学病院，順天堂大学病院，信州大学病院，京都大学病院，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，広島大学病院，福岡大学病院  
受託臨床試験機関 (CRO)：調整事務局業務をサポートする。総合臨床メディフィ

治験薬提供：ファイザー社

目標症例数：65 例

登録期間：平成 24 年 9 月～12 月

治験デザイン：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) 肺一秒量 2) 努力生肺活量 3) QOL アンケート調査 4) 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、次の 1)～4) のいずれかを認める。
  - 1) 生検によって LAM が確認されたこと
  - 2) 乳び液中の LAM 細胞クラスターの証明により細胞診診断されたこと
  - 3) 血清 VEGF-D 値  $\geq 800\text{pg/mL}$  であること
  - 4) LAM に特徴的な臨床所見を認めること（①結節性硬化症の診断が得られている；②腎血管筋脂肪腫の合併；③乳び胸水や乳び腹水の合併；後腹膜リンパ節や骨盤腔リンパ節の腫大）

## 治験のスケジュール

二期に分けて治験を開始した。近畿中央胸部疾患センター，順天堂大学医学部，新潟大学医歯学総合病院が 2012 年 9 月 5 日より患者登録を開始し，合計 54 例を登録する。遅れて 10 月 11 日より北大，東北大，信州大，京大，広島大，福岡大の 6 施設が登録を開始した。本年 12 月 31 日までに全 63 例の登録を終え，2013 年 1 月 12 日に全施設が東京に集まり，登録症例の症例検討を行った。Visit 4, 5 において，薬物動態調査を 10 例において実施する。一方，50 例が 6 ヶ月間服薬を終える 2013 年 5 月以降に 6 ヶ月目のデータとともにノーベルファーマが薬事承認申請を行う。その後，50 例が 1 年服薬を終える 2013 年 11 月から中間報告書を作成し，2014 年 3 月頃を目標に PMDA に提出する。その時点で薬事承認の見込みである。

## 治験の評価について

主要評価項目：被験者ごとに有害事象および副作用一覧表を作成する。また、それぞれの発現率を算出するとともに、発生した有害事象および副作用を、症状別、因果関係別、(有害事象の)重症度別、時期別、患者背景別等に集計を行う。集計は、6, 12, 18, 24ヶ月目に行う。また、項目別の有害事象と副作用の発現率の比較を行う。

副次的評価項目：1) QOL アンケート, 2) 肺機能検査のうち、肺一秒量および努力性肺活量、3) 血清 VEGF-D 濃度 4) 少数の患者における Sirolimus 薬物動態 (Cmax, Tmax), すべての患者における血中トラフ値 5) 骨塩量の変化 6) 血清エストロジェン, プロジェストロン, テストステロン値の変化 (女性の場合は、月経周期を症例カードに記載する)。7) 何らかの理由で、Sirolimus を 1mg で投与した被験者における 1mg 投与期間と 2mg 投与期間における Sirolimus 血中トラフ値の比較 (倫理面への配慮)

1. 新 GCP に準拠してプロトコール及び同意説明文書を作成し、安全性監視委員会により審査修正を受け、12年1月までに確定し、PMDA による修正を経て、各施設において IRB 申請し、12年9月までに承認された。

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、全担当医師は被験者本人に対し、試験内容を十分に説明し、本試験への参加について文書により被験者本人の自由意志による同意を取得する。また、被験者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

当初の計画では、2012年5月に治験届を PMDA に提出し、7月中に治験開始し、12月末まで65症例を登録する予定であった(24年度交付申請書)。実際には治験届は、6月29日に提出、2ヶ月遅れの9月5日に治験開始した。しかしながら、症例組み入れの速度が速く、症例組み入れ期限の12月31日までに目標症例数の63例の同意を取得した。試験は当初新潟大学、順天堂大学、近畿中央胸部疾患センターの3施設で開始されたが、10月11日からは、北大、東北大、信州大、京九大、広島大、福岡大が登録を開始した。各施設からのデータ送信のため、電子症例報告書のシステムを立ち上げ、医療情報部を中心にデータを収集、解析する体制を整えた。また、7月1日より、新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センター内に治験調整事務局が調整委員会の委嘱を受けて、9施設との連絡業務を行っている。PMDA との事前面談を経て、本治験ではシロリムスの薬剤血中濃度(トラフ値)を測定しつつ、薬用量を調節している。MILES 試験ではトラフ値が5ng/mlを下回った症例が11例あったが、本治験では63例中22例が下回った。治験に先立ち、東和環境科学(株)にシロリムス血中濃度測定を委託し、MILES 試験の時に保存した血液用いてシンシナティ小児病院検査室とのクロスバリデーションを行ったため測定法自体には問題はない。治験薬は、2012年1月にファイザー社と秘密保持契約を締結し、治験薬概要書を入手し、7月に同社との間で治験薬供与に関する契約を結び、8月26日に第一回の4万5千錠がファイザー社より輸入された。

## D. 考察

トラフ値が22例において5ng/mlを下回った原因について、本治験とMILES試験のエントリー基準の違いが考えられる。本治験では予測一秒量70%を上回った症例が19例もあり(MILES試験では0)、問題が示唆される。今後の検討課題で

ある。

## E. 結論

全国9施設に拠点をおき、63症例のLAM患者に対し、2年間シロリムスを投与し、有害事象の頻度を主要評価目的とする第II相医師主導治験を開始した。

## F. 健康被害情報（下記の表を参照）

該当なし

### 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。

## G. 研究発表

### 論文

1. Nei T, Urano S, Motoi N, Takizawa J, Kaneko C, Kanazawa H, Tazawa R, Nakagaki K, Akagawa KS, Akasaka K, Ichiwata T, Azuma A, Nakata K : IgM-type GM-CSF Autoantibody is Etiologically a Bystander but Associated with IgG-type Autoantibody Production in Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis. *Am. J. Physiol.* 2012 ; 1 ; 302 (9)
2. 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.* 2012 ; 39 (3)
3. Ohashi K, Sato A, Takada T, Arai T, Nei T, Kasahara Y, Motoi N, Hojo M, Urano S, Ishii H, Yokoba M, Eda R, Nakayama H, Nasuhara Y, Tsuchihashi Y, Kaneko C, Kanazawa H, Ebina M, Yamaguchi E, Kirchner J, Inoue Y, Nakata K, Tazawa R : Direct evidence that GM-CSF inhalation improves lung clearance in pulmonary alveolar proteinosis. *Respir Med.* ; 106 (2) : 284 - 93, 2012
4. Satoh H, Tazawa R, Sakakibara T, Ohkouchi S, Ebina M, Miki M, Nakata K, Nukiwa T : Bilateral peripheral infiltrates refractory to immunosuppressants were diagnosed as autoimmune pulmonary alveolar proteinosis and improved by inhalation of granulocyte/macrophage-colony stimulating factor. *Intern Med.* 2012 ; 51 (13) : 1737 - 42
5. Wong WF, Kohu K, Nakamura A, Ebina M, Kikuchi T, Tazawa R, Tanaka K, Kon S, Funaki T, Sugahara-Tobinai A, Looi CY, Endo S, Funayama R, Kurokawa M, Habu S, Ishii N, Fukumoto M, Nakata K, Takai T, Satake M : Runx1 deficiency in CD4+ T cells causes fatal autoimmune inflammatory lung disease due to spontaneous hyperactivation of cells. *J Immunol.* 2012 Jun 1 ; 188 (11) : 5408 - 20
6. Nagata M, Hoshina H, Li M, Arasawa M,

## MLSTS 治験 重篤有害事象一覧

	施設名	被験者識別コード	有害事象名	因果関係	回復日 (退院日)	PMDAへの報告
1	新潟大学医歯学総合病院	001-003	肺炎	否定できない		無
2	順天堂大学医学部附属順天堂医院	002-018	気管支炎, 急性呼吸不全	否定できない	2012年12月07日	無
3	順天堂大学医学部附属順天堂医院	002-023	腹部痛	不明	2013年02月03日	無
4	近畿中央胸部疾患センター	003-002	小腸閉塞	否定できない	2012年10月17日	無
5	近畿中央胸部疾患センター	003-003	左気胸	否定できる	2012年10月11日	無
6	近畿中央胸部疾患センター	003-015	右気胸	否定できる	2013年11月15日	無
7	近畿中央胸部疾患センター	003-027	薬剤性肺炎	否定できない	2013年01月24日	無
8	福岡大学病院	009-001	急性腎盂腎炎(複雑性)	否定できる	2013年01月18日	無

- Uematsu K, Ogawa S, Yamada K, Kawase T, Suzuki K, Ogose A, Fuse I, Okuda K, Uoshima K, Nakata K, Yoshie H, Takagi R: A clinical study of alveolar bone tissue engineering with cultured autogenous periosteal cells: coordinated activation of bone formation and resorption. *Bone*. 2012 ; 50 (5) : 1123-9
7. Saraya T, Nakata K, Nakagaki K, Motoi N, Iihara K, Fujioka Y, Oka T, Kurai D, Wada H, Ishii H, Taguchi H, Kamiya S, Goto H : Identification of a mechanism for lung inflammation caused by Mycoplasma pneumoniae using a novel mouse model. *Results in Immunology 1*, 2011
  8. 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
  9. Ishii H, Tazawa R, Kaneko C, Saraya T, Inoue Y, Hamano E, Kogure Y, Tomii K, Terada M, Takada T, Hojo M, Nishida A, Ichiwata T, Trapnell BC, Goto H, Nakata K : Clinical features of secondary pulmonary alveolar proteinosis: pre-mortem cases in Japan. *European Respir. J.* 37 : 465-468, 2011
  10. 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
  11. 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
  12. Tanaka T, Motoi N, Tsuchihashi Y, Tazawa R, Kaneko C, Nei T, Yamamoto T, Hayashi T, Tagawa T, Nagayasu T, Kuribayashi F, Ariyoshi K, Nakata K, Morimoto K : Adult-onset hereditary pulmonary alveolar proteinosis caused by a single-base deletion in CSF2RB. *J. Med. Genetics*, 2010
  13. 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
  14. Sakagami T, Beck D, Uchida K, Suzuki T, Carey BC, Nakata K, Keller G, Wood RE, Wert SE, Ikegami M, Whitsett JA, Luisetti M, Davies S, Krischer JP, Brody A, Ryckman F, 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
  15. Costabel U, Nakata K : Pulmonary alveolar proteinosis associated with dust inhalation: not secondary but autoimmune? *Am J Respir Crit Care Med*. 181 (5) : 427-8, 2010
  16. 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 of Pulmonary Alveolar Proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 181 (12) : 1345-54, 2010
  17. Urano S, Kaneko C, Nei T, Motoi N, Tazawa R, Watanabe M, Tomita M, Adachi T, Kanazawa H, Nakata K : A cell free assay to estimate the neutralizing capacity of granulocyte-macrophage

colony-stimulating factor autoantibodies. *J Immunol. Methods*, 360 (1-2): 141-8, 2010

#### 著書

1. 井上典子, 梶 昌美, 小神晴美, 渡辺真理, 関根 優, 白山早起, 藤本陽子, 瀧澤 淳, 牧口智夫, 布施一郎, 中田 光: 細胞プロセッシング室運営マニュアル. 青雲社, 2012, 18-31
2. 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, 2010, 96
3. Trapnell BC, Nakata K, Kavuru M: Pulmonary Alveolar Proteinosis, Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine, 2010, 63, 1516-36
4. 安保 徹, (18人略) 中田 光, (5人略) 渡辺雅人: 病態のしくみがわかる免疫学. 8.

肺疾患 P.176-18, 株式会社 医学書院, 2010年10月

5. 藤田次郎, 久保恵嗣, (69人略) 中田 光, (3人略) 岸本卓巳: 間質性肺疾患 診療マニュアル. IV 間質性肺疾患の病態と治療マニュアル E. 肉芽腫形成性疾患・その他の間質性肺疾患 6. 肺胞蛋白症 (PAP) P.309-311, 株式会社 南江堂, 2010年10月

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
該当なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
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] 千葉県における臨床調査個人票を用いた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）の予後調査

PAHおよびCTEPHは、難病の治療給付対象疾患となっているが、その予後は不明である。今回我々は、千葉県症例の予後を明らかにすることを試みた。2006年から2011年の5年間に新規登録されたPAH106例、CTEPH69例について、個人調査票ならびに千葉県の協力により、転帰を調査した。結果、PAHのサブグループ分類では、特発性または遺伝性PAHが64.0%と多く、先天性シャント性心疾患に伴うPAHが20.9%、膠原病に伴うPAHが7.0%、門脈圧亢進症に伴うPAHが7.0%であった。PAHの背景因子は全国症例とほぼ同様で、5年生存率は89.0%であった。一方、CTEPHは全国例に比して、下大静脈フィルターの使用頻度が高かったが、5年生存率87%（手術例90.9%、内科治療例85.2%）であった。結果、千葉県症例の予後が良好であることが判明した。

[2] エンドセリン受容体拮抗薬（ERAs）およびフォスフォジエステラーゼ5阻害薬（PDE5-I）承認後の、日本におけるPAH患者の生命予後の検討

ERAおよびPDE-5I承認のPAHにおける予後改善効果を調査するため、1983年から2012年に診断した自験PAH103例をレトロスペクティブに解析、1983～2004年または2005～2012年に診断された2群、およびERAsおよび/またはPDE-5Iを使用した群と未使用群の2群を比較した。結果、近年の症例の生存率は高い傾向にあった（5年生存率：70.1% vs. 44.8）（ $p < 0.05$ ）。また、ERAsおよび/またはPDE-5Iを使用した群は、未使用群に比し生存率に改善が見られ（5年66.7% vs. 39.0%、 $p < 0.05$ ）、予後改善効果が明らかとなった。

[3] 320列CTを用いた肺血行動態の非襲的評価に関する検討

肺動脈圧の非侵襲的評価を可能にするため、CTEPH44名、において、320列CTにて測定した心室中隔の圧排の程度と右心カテーテル検査によって得られた血行動態との比較を行った。結果、心室中隔の曲率と収縮期肺動脈圧（sPAP）及び平均肺動脈圧（mPAP）は、共に強い負の相関が認められ（ $r = -0.79$ （ $P < 0.001$ ）[sPAP]、 $r = -0.86$ （ $P < 0.001$ ）[mPAP]）、有用な評価法と考えられた。

[4] CTEPHの病因解明のための研究 - 患者白色血栓より分離された肉腫様細胞の検討 -

CTEPHの病因解明のため、手術時摘出白色血栓から分離される培養細胞の検討を行ってきたが、その中で1例より肉腫様細胞（Sarcoma like cell：SCL）が得られた。SCLは足場非依存性増殖、血清非依存性増殖を示し腫瘍細胞の特徴を有していた。さらに免疫染色では間葉系悪性細胞（肉腫）であると考えられ、三次元培養で管腔形成が認められた。また、PCRアレイでMatrix metalloproteinase（MMP）-14、MMP-2の発現増加を認めた。更にSCLは、MMP抑制薬Batimastatで増殖能、浸潤能、三次元培養での管腔形成などが有意に抑制された。マウスの腫瘍においても抑制効果を示したことから、病態にMMPsが関与している可能性が示唆された。

## A. 研究目的

[1] 肺動脈性肺高血圧症 (PAH) および慢性血栓性肺高血圧症 (CTEPH) 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。しかし年度毎の登録のため、その予後については不明であった。今回、両疾患において転帰についても調査をおこない解析をした。

[2] PAH の治療においては、経口薬であるエンドセリン受容体拮抗薬 (endothelin receptor antagonists: ERAs) やフォスホジエステラーゼ 5 阻害薬 (phosphodiesterase type 5 (PED5-1)) の使用が一般的となった。同薬剤が日本人 PAH 患者の中長期生命予後改善に寄与したかについて明らかにすることを目的とした。

[3] 肺高血圧症の非侵襲的評価は確立していない。一方、肺高血圧症において収縮期心室中隔の左室側への圧排が観察される事はよく知られている。今回我々は CTEPH において、320 列 CT にて測定した心室中隔の圧排の程度と、右心カテーテル検査 (RHC) によって得られた血行動態との比較を行った。

[4] CTEPH の病因解明のため、手術時摘出白色血栓から分離される培養細胞の検討を行ってきたが、その中で 1 例より肉腫様細胞 (Sarcoma like cell: SCL) が得られたため、その細胞の性質について検討した。

## B. 研究方法

[1] 千葉県において 2006 年から 2011 年の 5 年間に登録された臨床調査個人票 PAH106 例、CTEPH69 例を解析の対象として疫学調査を行った。昨年本研究班で報告した全国例との比較、また、今回、千葉県健康福祉課の協力のもと、死亡届け、最終調査票記入機関に対するアンケートに基づき予後についても調査した。

[2] 1983 年から 2012 年までに RHC で確定診断した自験 PAH103 例をレトロスペクティブに解析

した。1983 ~ 2004 年または 2005 ~ 2012 年に診断された 2 群を比較した。さらに ERAs および/または PDE5-I を使用した群と未使用群の 2 群を比較した。

[3] 自験 CTEPH 患者 44 例を対象に、RHC 施行前後 1 週間以内にカテーテル検査時と同一条件にて心電図同期下造影 320 列 CT (Aquilion One; 東芝) を施行した。画像を心電図上 R-R 間隔の 5% 毎に計 20 フェーズに再構成しダブルオブリークを用いて乳頭筋レベルでの左室短軸像を作成。収縮期での心室中隔を円の一部分と見なして線形代数的にその円の半径を算出することで心室中隔の曲率 (/cm) を求めた。左室側へ圧排がある場合は負の曲率とした。これと RHC で得られた肺動脈収縮期圧 (sPAP)、肺動脈平均圧 (mPAP) と比較を行った。

[4] CTEPH 患者 1 名より分離培養された SCL の特性を明らかにするため、軟寒天培地での培養、癌浸潤アッセイを用い SCL が悪性細胞であるかの検討を行った。また細胞の特性を検討するため免疫染色、PCR アレイによる接着因子の検討、Western blot 法による蛋白発現の解析、マトリゲルによる三次元培養などを行った。更に *in vivo* での検討として SCID マウスに対し SCL の皮下注射 ( $1 \times 10^6$  cells) および尾静脈注射 ( $2 \times 10^6$  cells) を行い、腫瘍形成の経時変化及び病理学的検討を行った。検討の中で、同病態の成立に関して Matrixmetalloproteinase (MMPs) の関与が疑われたため、MMPs 阻害薬を用いた検討を加えた。合成 MMPs 阻害薬である Batimastat を用い、*in vitro* で同様の検討を加えた。更に SCID マウスに対し SCL を皮下注射し、Xenograft の形成を促した上で day3 より Batimastat 40mg/kg の投与を行い、マウスの体重変化、形成される腫瘍の重量などを検討した。

(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。[1], [2], [3], [4] それぞれ、千葉大学大学院医学研究院 倫理委員会の承認を得ており、[3], [4] に関しては、文書で患者の同意を得ている。

### C. 研究結果

[1] 千葉県 PAH の年齢は  $52.4 \pm 19.2$  歳であり、男女比は 1:1.59 と女性優位の発症を示した。mPAP  $51.1 \pm 17.5$  mmHg, 心拍出量  $4.21 \pm 1.72$  l/min/m<sup>2</sup>, 肺血管抵抗  $807 \pm 627$  dyn sec/cm<sup>5</sup> であった。PAH のサブグループ分類では、特発性 (IPAH) または遺伝性 PAH (HPAH) が 64.0% と多く、先天性シャント性心疾患に伴う PAH が 20.9%, 膠原病に伴う PAH が 7.0%, 門脈圧亢進症に伴う PAH が 7.0% であった。PAH の背景因子は全国症例とほぼ同様であった。予後は、5 年生存率は 89.0% であった。最終更新時のデータ解析では予後不良因子としては、高齢、NYHA III~IV 度、心胸郭比拡大、BNP 高値などがあった。

千葉県 CTEPH の年齢は  $62 \pm 14$  歳、男女比は 1:2.45 と女性に多く、mPAP  $42 \pm 10$  mmHg で、肺血栓内膜摘除術例が 11 例 (15.8%) に施行され、全国例とのその頻度に差を認めなかった。一方、下大静脈フィルター挿入が 42.0% と全国例の 26.9% に比して有意に多かった。60% の症例で、肺血管拡張薬が使用されており、シルデナフィルの使用頻度が 33.3% と多かった。また、術前後、内科治療の経年変化で、WHO クラスの改善がみられた。予後は、5 年生存率 87% (手術例 90.9%, 内科治療例 85.2%) と良好で、2009 年以後の登録例に死亡例はみられなかった。

[2] ベースラインにおける肺血管抵抗に差は認められたが、近年の症例の生存率は高い傾向にあった (5 年生存率: 70.1% vs. 44.8) ( $p < 0.05$ )。また、ERAs および / または PDE5 阻害薬を使用

した群もまた、未使用群に比し生存率に改善が見られた (5 年または 8 年生存率: 77.8%, 66.7% vs. 39.0%, 37.0%) ( $p < 0.05$ )。特に特発性または遺伝性の IPAH ではその傾向が顕著であった。

[3] 320 列 CT で得られた心室中隔の曲率は最大値  $0.394 \text{ cm}^{-1}$ , 最小値  $-0.339 \text{ cm}^{-1}$  であった。RHC にて sPAP, mPAP はそれぞれ平均  $70 \pm 19$  mmHg,  $42 \pm 10$  mmHg であった。心室中隔の曲率と sPAP 及び mPAP との単回帰分析を行ったところ、共に強い負の相関が認められた ( $r = -0.79$  ( $P < 0.001$ ) [sPAP],  $r = -0.86$  ( $P < 0.001$ ) [mPAP])。[4] SCL は足場非依存性、血清非依存性に増殖し、免疫染色では vimentin 陽性、desmin 陰性であった。三次元培養では細胞散布後 12 時間以内に管腔形成が認められた。PCR アレイでは A549 をコントロールとし、MMP-14, MMP-2 などの発現増加を認めた。SCID マウス SCL 皮下注射例では全例 day28 で皮下腫瘍を形成し、尾静脈注射例では多くのマウスで肺動脈内に充満する血管内腫瘍を認めた。batimastat を用いた *in vitro* の検討で増殖能、浸潤能、三次元培養での管腔形成などが有意に抑制された。*in vivo* の検討では Control 群と比較し batimastat 投与群では SCL 皮下腫瘍のサイズ、腫瘍重量が有意に小さかった。

### D. 考察

[1] 今回の検討で、千葉県における PAH の背景因子は、全国例と同様であること、CTEPH の背景因子は、下大静脈フィルター使用とシルデナフィルの使用頻度が高いこと除いて、全国例と同様であることがわかった。PAH の予後は 5 年生存率 89.0%, CTEPH では 5 年生存率 87% (手術例 90.9%, 内科治療例 85.2%) と良好で、近年の薬物治療の進歩が貢献していることが推察された。今回の検討は、千葉県の検討であるが、その背景因子が全国例と大きな差がみられないことから、わが国の 2 疾患の予後は、改善している可能性が考えられる。

[2] 2004年以前のPAH症例は重症傾向にあったが、2005年以降の症例の生存率はより高かった。やはりERAsおよび/またはPDE5-I承認による結果であると考察された。特に、ERAsおよびPDE5-I使用の予後への影響は、特発性PAHにおいて、膠原病合併PAHと比較して有意に認められた。また、2004年以前のPAH症例の方が肺血管抵抗の値は高くより重症であったことより、症状発現からPH診断までの期間(約2年以上)は変わらないものの、より軽症例が近年診断されてきている可能性が示唆された。

[3] ラプラスの法則によればある円柱の壁の張力が一定であれば、円柱の半径の逆数すなわち曲率は内圧に比例するとされる。ここから心室中隔の曲率を用いて肺動脈圧を推定できることはMRIを用いた検討で以前行われている。今回320列CTにおいてもほぼ同様の結果を得ることができた。

CTEPHにおいて右心カテーテル検査による血行動態の評価及び肺動脈造影による肺動脈内血栓の有無や血流欠損有無の評価が、診断や重症度判定の「ゴールドスタンダード」ではあるが、侵襲が大きいなどの欠点がある。この心電図同期下造影320列CTで、血行動態が推定できれば、より侵襲が少なく患者の診断や重症度評価が可能である。肺動脈内の血栓の評価も区域レベルまでは肺動脈造影と遜色ない事がわかっており、CTEPHにおいてこの検査は有用であると考えている。

[4] SCLsは自律性増殖、足場非依存性増殖、血管形成能、in vivoでの腫瘍形成能などを有する悪性細胞と考えられた。更に免疫染色の結果より間葉系の悪性細胞(肉腫)であると考えられた。MMP-14を中心としたMMPsは癌細胞の増殖、浸潤、転移に関与しているとされ、SCLの特徴的の病変形成に関与している可能性が示唆された。

## E. 結論

[1] 臨床調査個人票による千葉県PAHおよびCTEPHの予後調査を行い、2疾患の予後が改善

していることが明らかとなった。今後、他府県の協力を得て、同様の検討を行い、わが国の症例の予後を明らかにする必要がある。

[2] ERAsおよびPDE5阻害薬承認後、日本におけるPAHの生命予後は改善傾向にあった。同薬剤の生命予後に関する効果が示唆された。

[3] 心電図同期下造影320列CTにて得られた心室中隔の曲率と肺動脈圧が強く関連し、この検査がCTEPHにおいて非侵襲的に血行動態を評価するのに有用である可能性が示唆された。

[4] CTEPH白色血栓から得られた細胞は血管形成能を備えた肉腫様細胞と考えられる。その特徴的な病態形成にMMPsが関与している可能性がある。

## F. 健康危険情報

特になし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 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* 2012; 141 (4): 929-934
2. Li Q, Kawamura K, Yamanaka M, Okamoto S, Yang S, Yamauchi S, Fukamachi T, Kobayashi H, Y, Takiguchi Y, Tatsumi K, Shimada H, Hiroshima K, Tagawa M: Upregulated p53 expression activates apoptotic pathways in wild-type p53-bearing mesothelioma and enhances cytotoxicity of cisplatin and pemetrexed. *Cancer Gene Ther.* 2012; 19 (3): 218-228
3. Sakao S, Tanabe N, Kasahara Y, Tatsumi K: Survival of Japanese patients with pulmonary arterial hypertension after the introduction of endothelin receptor antagonists and/or phosphodiesterase type-5 inhibitors. *Intern Med* 2012; 51: 2721-2726

4. Nagakawa H, Shimozato O, Yu L, Wada A, Kawamura K, Li Q, Chada S, Tada Y, Takiguchi Y, Tatsumi K, Tadawa M: Expression of a murine homolog of apoptosis-inducing human IL-24/MDA-7 in murine tumors fails to induce apoptosis or produce anti-tumor effects. *Cell Immunol.* 2012 ; 275 : 90–97
5. Ashinuma H, Takiguchi Y, Kitazono S, Kitazono-Saitoh M, Kitamura A, Chiba T, Tada Y, Kurosu K, Sakaida E, Sekine I, Tanabe N, Iwama A, Yokosuka O, Tatsumi K : Antiproliferative action of metformin in human lung cancer cell lines. *Oncol Rep* 2012 ; 28 : 8–14
6. Yamanaka M, Tada Y, Kawamura K, Li Q, Okamoto S, Chai K, Yokoi S, Liang M, Fukamachi T, Kobayashi H, Yamaguchi N, Kitamura A, Shimada H, Hiroshima K, Takiguchi Y, Tatsumi K, Tagawa M : E1B-55 Kda-Defective Adenoviruses Activate p53 in Mesothelioma and Enhance Cytotoxicity of Anticancer Agents. *J Thorac Oncol.* 2012 ; 7 (12) : 1850–1857
7. 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* 2012 ; 159 : 119–127
8. Kitazono-Saitoh M, Takiguchi Y, Kitazono S, Ashinuma H, Kitamura A, Tada Y, Kurosu K, Sakaida E, Sekine I, Tanabe N, Tagawa M, Tatsumi K : Interaction and cross-resistance of cisplatin and pemetrexed in malignant pleural mesothelioma cell lines. *Oncol Rep* 2012 ; 28 : 33–40
9. Okamoto S, Kawamura K, Li Q, Yamanaka M, Yang S, Fukamachi T, Tada Y, Tatsumi K, Shimada H, Hiroshima K, Kobayashi H, Tagawa M : Zoledronic acid produces antitumor effects on mesothelioma through apoptosis and S-Phase arrest in p53-independent and ras prenylation-independent manners. *J Thorac Oncol.* 2012 ; 7 (5) : 873–882
10. Ishizaki S, Kasuya Y, Kuroda F, Tanaka K, Tsuyusaki J, Yamauchi K, Matsunaga H, Iwamura C, Nakayama T, Tatsumi K : Role of CD69 in acute lung injury. *Life Sci* 2012 ; 90 : 657–665
11. Jujo T, Sakao S, Kantake M, Maruoka M, Tanabe N, Kasahara Y, Kurosu K, Masuda M, Harigaya K, Tatsumi K : Characterization of sarcoma-like cells derived from endarterectomized tissues from patients with CTEPH and establishment of a mouse model of pulmonary artery intimal sarcoma. *Int J Oncol* 2012 ; 41 : 701–711
12. Kono C, Yamaguchi T, Yamada Y, Uchiyama H, Kono M, Takeuchi M, Sugiyama Y, Azuma A, Kudob S, Sakurai T, Tatsumi K : Historical changes in epidemiology of diffuse panbronchiolitis. *Sarcoidosis vasculitis and diffuse lung diseases.* 2012 ; 29 : 16–25
13. Shigeta A, Tada Y, Wang JY, Ishizaki S, Tsuyusaki J, Yamauchi K, Kasahara Y, Iesato K, Tanabe N, Takiguchi Y, Sakamoto A, Tokuhisa T, Shibuya K, Hiroshima K, West J, Tatsumi K : CD40 amplifies Fas-mediated apoptosis: a mechanism contributing to emphysema. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2012 ; 303 (2) : L141–151
14. Igari H, Watanabe A, Segawa S, Suzuki A, Watanabe M, Sakurai T, Watanabe M, Tatsumi K, Nakayama M, Suzuki K, Sato T: Immunogenicity of a monovalent A/H1pdm vaccine with or without prior seasonal influenza vaccine administration. *Clin Vaccine Immunol.* 2012 ; Epub Aug 1
15. Sugiura T, Tanabe N, Matsuura Y, Shigeta A, Kawata N, Jujo T, Yanagawa N, Sakao S, Kasahara Y, Tatsumi K : Role of 320-slice computerd tomography in the diagnostic of patients with chronic thromboembolic pulmonary

- hypertension. *Chest*. 2012 ; Epub Oct 22
16. Fessel JP, Hamid R, Wittmann BM, Robinson LJ, Blackwell T, Tada Y, Tanabe N, Tatsumi K, Hemnes AR, West JD : Metabolomic analysis of bone morphogenetic protein receptor type 2 mutations in human pulmonary endothelium reveals widespread metabolic reprogramming. *Pulmonary Circulation* 2012 ; 2 (2) : 201-213
  17. 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* 2012 ; 144 (2) : 321-326
  18. Sakairi Y, Saegusa F, Yoshida S, Takiguchi Y, Tatsumi K, Yoshino I. Evaluation of a learning system for endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. *Respir Investig* 2012 ; 50 (2) : 46-53
  19. Kawabata Y, Takemura T, Hebisawa A, Sugita Y, Ogura T, Nagai S, Sakai F, Kanauchi T, Colby TV, Desquamative Interstitial Pneumonia Study Group (Tatsumi K, et al) : Desquamative interstitial pneumonia may progress to lung fibrosis as characterized radiologically. *Respirology* 2012 ; 17 : 1214-1221
  20. Sakao S, Tatsumi K : Molecular mechanisms of lung-specific toxicity induced by epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Oncol Lett* 2012 ; 4 (5) : 865-867
  21. Jujo T, Sakao S, Oide T, Tatsumi K : Metastatic gastric cancer from squamous cell lung carcinoma. *Intern Med* 2012 ; 51 : 1947-1948
  22. 重城喬行, 黒須克志, 矢幅美鈴, 田中健介, 吉田成利, 吉野一郎, 巽 浩一郎 : 超音波ガイド下経気管支針生検が術前診断に有用であった迷走神経由来中縦隔神経鞘腫の一例. *気管支学*, 2012 ; 34 (5) : 450-455, 2012
  23. 藤田哲雄, 坂入祐一, 寺田二郎, 漆原崇司, 野口直子, 内藤雄介, 加藤史照, 川崎 剛, 黒田文伸, 黒須克志, 渡邊 哲, 田邊信宏, 滝口裕一, 巽 浩一郎 : 日呼吸誌, 2012 ; 1 : 609-613
  24. Tatsumi K : Persistent Cough-Chronic Cough-Sputum. In : *Textbook of Traditional Japanese Medicine Part1:Kampo*. (Health and Labour Sciences Research Grant : Research on the standardization of traditional Japanese medicine promoting integrated medicine) 2012 ; 121-123
  25. 巽 浩一郎 : 遷延性咳嗽・慢性咳嗽・喀痰. In : *日本伝統医学テキスト漢方編* (編集 : 平成 22・23 年度 厚生労働科学研究費補助金地域医療基盤開発推進研究事業「総合医療を推進するための日本伝統医学の標準化」研究班), 2012 ; 62-64
  26. 巽 浩一郎 : 労作時息切れを訴え来院した45歳女性. In : *New 専門医を目指すケース・メソッド・アプローチ 呼吸器疾患 [第2版]* (編集 : 永井厚志). 260-266, 2012, 日本医事新報社, 東京
  27. 巽 浩一郎 : 睡眠時無呼吸症候群. In : *診療ガイドライン UP-TO-DATE 2012-2013* (監修 : 門脇隆, 小室一成, 宮地良樹). 337-340, 2012 メディカルレビュー社, 大阪
  28. 巽 浩一郎 : 各種病態に対する呼吸管理法 2. COPD. In : *新呼吸療法テキスト* (編集 : 日本胸部外科学会・日本呼吸器学会・日本麻酔科学会合同 呼吸療法認定士認定委員会) 256-259, 2012, アトムス, 東京
  29. 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. 病態・薬物治療編* (監修 : 齋藤康). 143-146, 2012, アークメディア, 東京
2. 学会発表  
国際学会
    1. Tanabe N : Pathophysiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) and the results of the Japanese registry. 7<sup>th</sup> Byer International Symposium. 2012.3.3-5

- Rome, Italy
2. Ashinuma H, Takiguchi Y, Kitazono S, Kitazono-Saitoh M, Kitamura A, Tada Y, Kurosu K, Sakaida E, Sekine I, Tanabe N, Tatsumi k : Anti-proliferative action of metformin on various types of human lung cancer cell lines. AACR annual meeting 2012. 2012.3.31 – 4.4 Chicago, USA
  3. Kitazono S, Takiguchi Y, Ashinuma H, Kitazono-Saitoh M, Kitamura A, Tada Y, Kurosu K, Sakaida E, Sekine I, Tatsumi K : Effects of metformin on a non-small cell lung cell line with an EGFR mutation. AACR annual meeting 2012. 2012.3.31 – 4.4 Chicago, USA
  4. Kitazono-Saitoh M, Takiguchi Y, Kitazono S, Ashinuma H, Kitamura A, Tada Y, Kurosu K, Sakaida E, Sekine I, Tanabe N, Tagawa M, Tatsumi K : Interaction and cross-resistance of cisplatin and pemetrexed in malignant pleural mesothelioma cell lines. AACR annual meeting 2012. 2012.3.31 – 4.4 Chicago, USA
  5. Ueki J, Mishima M, Tatsumi K, Oga T, Takahashi K, Ishihara H, Kurosawa H, Fujimoto K, Koyama M, Toyama K, Ikeda Y. The current situation and the perspective of respiratory white paper on home respiratory care 2010-LAM subgroup analysis. A4440. ATS 2012 International Conference 2012.5.18 – 23 San Francisco, USA
  6. Sugiura T, Tanabe N, Kawata N, Matsuura Y, Yanagawa N, Kasai H, Kasahara Y, Sakao S, Tatsumi K : Right ventricle volume index and right ventricle to left ventricular volume ratio by electrocardiogram-gated 320 slice CT is a predictor of right ventricular pressure load in pulmonary hypertension. A3452. ATS 2012 International Conference 2012.5.18 – 23 San Francisco, USA
  7. Shigeta A, Tada Y, Tatsumi K : High concentration of plasma soluble CD40 ligand is associated with impaired lung function and alveolar structural destruction. A4555. ATS 2012 International Conference 2012.5.18 – 23 San Francisco, USA
  8. Sekine A, Tanabe N, Sakao S, Nishimura R, Terada J, Sugiura T, Kasahara Y, Tatsumi K : Mixed venous oxygen tension affects the prognosis on pulmonary hypertension even in recent Era. A1897. ATS 2012 International Conference 2012.5.18 – 23 San Francisco, USA
  9. Sugiura T, Tanabe N, Matsuura A, Sekine A, Tatsumi K : Role of Right Ventricular Ejection Fraction by Electrocardiogram-gated 320 Slice CT in Pulmonary Hypertension. P923. European Respiratory Society Annual Congress 2012. 2012.9.1 – 5 Vienna Austria
  10. Ichimura Y, Urushihara T, Fujita T, Naito Y, Shigeta A, Terada J, Kurosu K, Sakurai T, Iesato K, Kuroda F, Tada Y, Kasahara Y, Tanabe N, Takiguchi Y, Tatsumi K : A retrospective clinical and radiological review of 20 Castleman's disease cases. European Respiratory Society Annual Congress 2012. 2012.9.1 – 5 Vienna Austria
  11. Suda R, Tanabe N, Kato F, Kasai H, Takeuchi T, Urushibara T, Sekine A, Nishimura R, Jujo T, Sugiura T, Shigeta A, Sakao S, Kasahara Y, Tatsumi K : Diffusing capacity for carbon monoxide and mortality in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. P3896. European Respiratory Society Annual Congress 2012. 2012.9.1 – 5 Vienna Austria
  12. Kato F, Tanabe N, Urushibara T, Kasai H, Takeuchi T, Sekine A, Suda R, Nishimura R, Jujo T, Sugiura T, Shigeta A, Sakao S, Kasahara Y, Tatsumi K : Plasma high fibrinogen and low plasminogen levels predict poor prognosis in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. P3935. European Respiratory Society Annual Congress 2012. 2012.9.1 – 5 Vienna Austria
  13. Kasai H, Matsuura Y, Sugiura T, Kawata N,

- Tanabe N, Tatsumi K : Correlation of computed tomography measurement of small pulmonary vessels with hemodynamic factors in pulmonary arterial hypertension. P3927. European Respiratory Society Annual Congress 2012. 2012.9.1 - 5 Vienna Austria
14. Tada Y, Okamoto S, Takiguchi Y, Tatsumi K, Shimada H, Hiroshima K, Tagawa M : Zoledronic acid, the third generation of bisphosphonates, produces ant-tumor effects on mesothelioma in vitro and in vivo through apoptosis or S phase arrest in p53-independent and Ras prenylation-independent manners. The 11th International Conference of the International Mesothelioma Interest Group. 2012.9.11 - 14 Boston, USA
15. Tagawa M, Tada Y, Takiguchi Y, Tatsumi K, Shimada H, Hiroshima K. Reactivation of P53-mediated pathway induces apoptosis in mesothelioma with wild-type p53 gene and produces combinatory synergistic effects with anti-cancer agents. The 11th International Conference of the International Mesothelioma Interest Group. 2012.9.11 - 14 Boston, USA
16. Tagawa M, Kawamura K, Okamoto S, Yuan YJ, Shingyogi M, Tada Y, Takiguchi Y, Tatsumi K, Shimada H, Hiroshima K : A small G protein inhibitor, bisphosphonates, produces synergistic on wild-type p53-bearing mesothelioma with adenoviruses up-regulating the p53 expression level. ESGCT 20th Anniversary Congress in Collaboration with the SFTCG. 2012.10.25 - 29 Versailles, France
17. Shigeta A, Yokota H, Sugiura T, Tanabe N, Uno T, Tatsumi K : Pulmonary angiography for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: catching the "Invisible" thrombus. The 98th Scientific Assembly and Annual Meeting of the Radiological Society of North America. 2012.11.25 - 30 Chicago, USA
18. Sugiura T, Tanabe N, Shigeta A, Matsuura Y, Yanagawa N, Kawata N, Kasai H, Sakao S, Kasahara Y, Tatsumi K : Role of Right Ventricular Ejection Fraction by Electrocardiogram-gated 320 Slice CT in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. The 98th Scientific Assembly and Annual Meeting of the Radiological Society of North America. 2012.11.25 - 30 Chicago, USA
19. Sekine I, Kitazono-Saitoh M, Kurimoro R, Sakaida E, Tada Y, Kurosu K, Tatsumi K, Takiguchi Y : Genome-wide cDNA microarray screening of genes related pemetrexed resistance in mesothelioma cell lines. The 5th Asia Pacific Lung Cancer Conference. 2012.11.25 - 28 Fukuoka, Japan
20. Sakao S: Pathogenesis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. 17th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology. 2012.12.14 - 16 Hong Kong, China
21. Chin K, Murase K, Toyama Y, Harada Y, Akashiba T, Tatsumi K, Inoue H, Satoh M, Sakurai S, Sakakibara H, Shiomi T, Kimura H, Miyazaki S, Tsuda T, Bessho K, Yoshida K, Ueshima K, Akamizu T, Kadotani H, Hoshino Y, Oga T : The comparison of the effect of two Chinese herbal medicines (Bofu-tsusho-san and Dai-saiko-to) on metabolic disorders in obstructive sleep apnea patients with sustained obesity and hypertension. 17th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology. 2012.12.14 - 16 Hong Kong, China
- 国内学会
1. 田邊信宏, 杉浦寿彦, 重城喬行, 坂尾誠一郎, 笠原靖紀, 加藤英行, 増田政久 : 慢性血栓性肺高血圧症の肺動脈造影における胸膜下領域血流と手術成績について. 第4回呼吸機能イメージング研究会学術集会, 2012.2.10 大津
2. 小林 健, 田中健介, 天野寛之, 木村定雄, 巽 浩一郎, 粕谷善俊 : The relationship between

- intracellular protein phosphorylation and cytokine production in type II alveolar epithelial cells under the development of pulmonary fibrosis. 第 85 回薬理学会年会, 2012.3.16-17, 京都
3. 田中健介, 吉岡健人, 天野寛之, 小林 健, 石田純治, 深水昭吉, 萩原昌彦, 木村定雄, 巽 浩一郎, 粕谷善俊: Improved method of pulmonary stem/progenitor cells isolation. 85 回薬理学会年会, 2012.3.16-17, 京都.
  4. 寺田二郎, 内山智之, 樋口佳則, 山中義崇, 山田真子, 野村文夫, 佐伯直勝, 巽 浩一郎, 桑原 聡: パーキンソン病における睡眠呼吸障害と深部脳刺激 (DBS) 療法による長期効果の検討. 第 109 回日本内科学会講演会, 2012.4.12-14, 京都
  5. 巽 浩一郎: ランチョンセミナー: COPD の増悪予防戦略. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会, 2012.4.20-22, 神戸
  6. 田邊信宏: シンポジウム: 肺血管原性肺高血圧症における治療戦略と今後の展望. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会, 2012.4.20-22, 神戸
  7. 田邊信宏: イブニングシンポジウム: 肺動脈性肺高血圧症の診断の要点と治療目標. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会, 2012.4.20-22, 神戸
  8. 坂尾誠一郎, 巽 浩一郎: シンポジウム: COPD における血流障害: 肺高血圧症. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会, 2012.4.20-22, 神戸
  9. Sakao S: English Mini-Symposium: Endothelial-like cells in chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): crosstalk with myofibroblast-like cells. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会, 2012.4.20-22, 神戸
  10. 滝口裕一, 巽 浩一郎: シンポジウム: COPD と肺癌の合併頻度. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会, 2012.4.20-22, 神戸
  11. 天野寛之, 田中健介, 小林 健, 松永博文, 大沼和弘, 西川顕治, 萩原昌彦, 木村定雄, 巽 浩一郎, 粕谷嘉俊: タバコ煙溶液およびポポリサッカライドによるマウス肺気腫モデル. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会 2012.4.20-22, 神戸
  12. 稲垣 武, 寺田二郎, 川田奈緒子, 坂尾誠一郎, 黒須克志, 笠原靖紀, 田邊信宏, 巽 浩一郎: 当院における包括的呼吸リハビリテーションの有効性の検討. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会, 2012.4.20-22, 神戸
  13. 笠原靖紀, 田邊信宏, 巽 浩一郎, 三嶋理晃: 臨床調査個人票を用いた肺動脈肺高血圧症の解析. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会, 2012.4.20-22, 神戸
  14. 田邊信宏, 笠原靖紀, 巽 浩一郎, 三嶋理晃: 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治療現況. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会, 2012.4.20-22, 神戸
  15. 安田直史, 多田裕司, 田邊信宏, West J, 巽 浩一郎: 優性阻害型 BMPR2 発現による肺高血圧マウスの Rho キナーゼ活性とその阻害効果. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会, 2012.4.20-22, 神戸
  16. 関根亜由美, 田邊信宏, 坂尾誠一郎, 西村倫太郎, 笠井 大, 竹内孝夫, 須田理香, 加藤照史, 重城喬行, 重田文子, 笠原靖紀, 巽 浩一郎: 肺血管原性高血圧症における混合静脈血酸素分圧の予後に及ぼす影響について. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会, 2012.4.20-22, 神戸
  17. 石崎俊介, 粕谷善俊, 黒田文伸, 田中健介, 露崎淳一, 山内圭太, 松永博文, 巽 浩一郎: マウス急性肺傷害における CD69 の役割. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会, 2012.4.20-22, 神戸
  18. 北村淳史, 松下一之, 滝口裕一, 多田裕司, 廣島健三, 田川雅敏, 長谷川護, 井上 誠, 野村文夫, 巽 浩一郎: 悪性胸膜中皮腫に対

- する c-Myc 転写抑制因子 FIR センダイウイルス遺伝子治療とシスプラチン, ペメトレキセド併用新規療法の開発. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会, 2012.4.20-22, 神戸
19. 高田由子, 寺田二郎, 黒須克志, 重田文子, 市村康典, 坂尾誠一郎, 多田裕司, 笠原靖紀, 田邊信宏, 滝口裕一, 巽 浩一郎 : Combined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE) 合併肺癌の臨床的検討. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会, 2012.4.20-22, 神戸
20. 市村康典, 重田文子, 寺田二郎, 黒須克志, 櫻井隆之, 家里 憲, 黒田文伸, 多田裕司, 坂尾誠一郎, 笠原靖紀, 田邊信宏, 滝口裕一, 巽 浩一郎 : Castleman 第 5 症例の検討. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会, 2012.4.20-22, 神戸
21. 田中健介, 天野寛之, 小林 健, 萩原昌彦, 木村定雄, 巽 浩一郎, 粕谷嘉俊 : 肺癌 II 型上皮細胞の簡便な in vitro expansion 法の検討. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会, 2012.4.20-22, 神戸
22. 小林 健, 田中健介, 天野寛之, 木村定雄, 巽 浩一郎, 粕谷善俊 : 肺線維症の病態進展と蛋白質リン酸化シグナル. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会, 2012.4.20-22, 神戸
23. 山内圭太, 粕谷善俊, 黒田文伸, 田中健介, 露崎淳一, 石崎俊介, 松永博文, 巽 浩一郎 : ブレオマイシン肺線維症モデルマウスにおける CD69 の役割. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会, 2012.4.20-22, 神戸
24. 市村康典, 重田文子, 寺田二郎, 田邊信宏, 笠井 大, 竹内孝夫, 加藤史照, 須田理香, 関根亜由美, 西村倫太郎, 重城喬行, 杉浦寿彦, 黒田文伸, 多田裕司, 坂尾誠一郎, 黒須克志, 笠原靖紀, 滝口裕一, 巽 浩一郎 : sildenafil 治療を行った肺高血圧合併間質性肺炎症例の検討. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会, 2012.4.20-22, 神戸
25. 黒須克志, 滝口裕一, 寺田二郎, 市村康典, 重田文子, 坂尾誠一郎, 多田裕司, 笠原靖紀, 田邊信宏, 巽 浩一郎 : 肺サルコイドーシスにおける肺外病変の臨床的検討. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会, 2012.4.20-22, 神戸
26. 重城喬行, 塚原真範, 坂尾誠一郎, 寒竹政司, 丸岡美貴, 櫻井隆之, 黒田文伸, 西脇 徹, 多田裕司, 笠原靖紀, 黒須克志, 田邊信宏, 巽 浩一郎 : 肺動脈原発血管内肉腫の発症機序解明. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会, 2012.4.20-22, 神戸
27. 寺田二郎, 丸野綾子, 野口直子, 櫻井隆之, 笠井 大, 加藤史照, 坂尾誠一郎, 田邊信宏, 巽 浩一郎 : ASV (Adaptive servo ventilation) 療法の奏功した原発肺胞低換気症候群の 1 例. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会, 2012.4.20-22, 神戸
28. 内藤雄介, 寺田二郎, 黒須克志, 重田文子, 市村康典, 坂尾誠一郎, 多田裕司, 笠原靖紀, 田邊信宏, 滝口裕一, 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検討. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会, 2012.4.20-22, 神戸
29. 寺田二郎, 黒須克志, 市村康典, 重田文子, 川田奈緒子, 重城喬行, 坂尾誠一郎, 笠原靖紀, 田邊信宏, 滝口裕一, 巽 浩一郎 : 当院で診断された肺リンパ増殖性疾患 15 例の臨床的特徴と気管支鏡検査の有用性についての検討. 第 35 回日本呼吸器内視鏡学会学術集会, 2012.5.30-31, 東京
30. Tagawa M, Kawamura K, Yang S, Jiang Y, Chai K, Yamaguchi N, Tada Y, Takiguchi Y, Tatsumi K, Shimada H, Hiroshima K : Activation of P53 Pathways produced combinatory effects with chemotherapeutic agents P53 wide-type. 第 18 回日本遺伝子治療学会学術集会, 2012.6.28-30, 熊本
31. 多田裕司, 重田文子, 石崎俊介, 露崎淳一, 山内圭太, 笠原靖紀, 田邊信宏, 滝口裕一,

- 坂本明美, 徳久剛史, 渋谷和俊, 廣島健三, West J, 巽 浩一郎: 慢性肺気腫症の発症における CDL/CD40L システムの関与. 第 18 回日本遺伝子治療学会学術集会, 2012.6.28-30, 熊本
32. 楊 珊, 川村希代子, 江媛媛, 柴 寛, 久保秀司, 山口直人, 多田裕司, 滝口裕一, 巽 浩一郎, 島田英昭, 廣島健三, 田川雅敏: 食道がんに対するファイバー領域改変型増殖性アデノウイルスの抗腫瘍効果は p53 遺伝子発現によって増強する. 第 71 回日本癌学会学術総会, 2012.9.19-21, 札幌
33. 巽 浩一郎: 難治性呼吸器疾患の克服に向けて: 肺高血圧症. 第 104 回 ACCP 日本部会定期教育講演会, 2012.10.6, 東京
34. 巽 浩一郎: COPD 患者は動くことが重要. 第 22 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会, 2012.11.23-24, 福井
35. 稲垣 武, 寺田二郎, 川田奈緒子, 古川誠一郎, 山中義崇, 浅野由美, 村田淳, 巽 浩一郎: 呼吸リハビリテーションにより著明な改善を認めた限局性アミロイドーシス症例. 第 22 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会, 2012.11.23-24, 福井

#### 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

[1] リンパ脈管筋腫症患者における血清・乳糜液中 VEGF-D 値と臨床像の検討  
[2] 慢性閉塞性肺疾患（COPD）の発症と病態に關与する microRNA  
－ SMP30 ノックアウトマウスを用いた解析－

研究分担者 瀬山邦明

順天堂大学大学院医学研究科呼吸器内科学

研究要旨

[1] 病理診断例の血清 VEGF-D 値が 600, 800, 1239 pg/ml 以上の症例は、それぞれ 171 例（85.9%）、154 例（77.4%）、122 例（61.3%）であった。血清 VEGF-D 値が 800 pg/ml 以上（Group A）の 117 例と未満（Group B）の 41 例の 2 群に分けると、Group A は Group B に比べ、胸郭外病変で発症する例、乳糜漏を有する症例、後腹膜・骨盤内のリンパ節腫大を有する症例、が多かった。気胸を契機に診断された症例は Group B に多かった。乳糜漏を有する例（Chyle 例）や乳糜漏を有さないが肺外病変を有する症例（肺外病変例）の割合は 800 pg/ml 以上の症例で有意に多く、800 pg/ml 以下の症例の 91% は肺内病変のみの症例（lone P-LAM 例）であった。血清 VEGF-D 値は、Chyle 例で最も高く、次いで肺外病変例、lone P-LAM 例の順で有意に低くなった。乳糜液と血清中の VEGF-D を測定できた 11 例では、全例で乳糜液の方が血清より高値であり、VEGF-D の乳糜液/血清比は  $2.95 \pm 2.03$ （range 1.04–8.90）であった。

[2] 慢性喫煙曝露により、COPD モデル動物である SMP30-KO マウスと野生型マウスとの肺組織において、microRNA 発現プロファイルを網羅的に検討したところ、明らかな相違を認めた。Real-time PCR で validation したところ、miR-155 は野生型マウスで、タバコ煙曝露により有意に発現が低下し、SMP30-KO マウス肺ではその傾向がみられないことがわかった。また、miR-223 についてはタバコ煙曝露後の SMP30-KO マウス肺で発現が亢進する傾向はみられたが統計学的有意差はなかった。一方、miR-1, 133a, 133b, 206 の各 microRNA は、野生型マウスにおいてタバコ煙曝露により発現が亢進することが明らかとなり、miR-206 と miR-133b については統計学有意差を認めた。喫煙によって肺組織での発現が変化するこれらの microRNA は、COPD の病態に關与する可能性がある。

A. 研究目的

[1] LAM 細胞は、リンパ管内皮細胞増殖因子である VEGF-D を産生・分泌し、病巣内にリンパ管新生を誘導する。血清 LAVEGF-D は LAM で高値であることが知られている。また、血清

VEGF-D 値が高値を示す疾患は LAM 以外には肺癌、食道癌などに限られ、LAM ほどの高値を示す疾患はない。従って、VEGF-D は LAM の多彩な臨床像、病態、疾患の進展等に重要な役割を担っていると推測されるが、その意義は十分には明らかになっていない。今回我々は LAM における

VEGF-D の役割を明らかにするため、血清中だけでなく乳糜液中の VEGF-D 値を測定し、患者の臨床像とレトロスペクティブに比較、検討した。[2] 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) は代表的な老年呼吸器疾患であり、喫煙に代表される有害な粒子やガスの吸入により肺に炎症が増幅・遷延するために生じると考えられている。microRNA は非常に小さな non-coding RNA の一種で、遺伝子発現調節機構に関わる重要な因子である。我々は、ヒト COPD の線維芽細胞を用い、miRNA が COPD 病態に関与することをすでに報告した。本研究では、我々が確立した COPD 動物モデルである SMP30-KO マウスに、8 週間の喫煙曝露実験を行い、COPD 発症に関わる microRNA について網羅的に検討した。

## B. 研究方法

[1] 順天堂大学医学部付属順天堂医院呼吸器内科を受診した LAM 患者の内、2012 年 10 月までに血清 VEGF-D を測定された 199 例を対象に、VEGF-D 値と臨床像や診断時の肺機能検査結果の関連性について検討した。乳糜漏を有する症例については、乳糜液中の VEGF-D 値を測定し血清値と比較した。

血清、乳糜液は採取後 -70 度に保存し、VEGF-D は ELISA キットを用いて測定した。血清、乳糜液は採取後 -70°C に保存し測定時に解凍して使用した。

[2] 3 ヶ月齢雄 SMP30-KO マウス及び正常対照として雄 C57BL/6 (野生型) マウスを対象として、ノンフィルターピース (日本たばこ) を用いて 2.5% 希釈タバコ煙として 30 分間、週 5 日、8 週間の曝露実験を行った。タバコ煙曝露装置 SG-200 (柴田科学) にて経鼻的に曝露させた。なお、両マウスそれぞれに同期新鮮大気を曝露したものを対照とした。

タバコ煙曝露後のマウス肺組織から Total RNA を抽出し、マイクロアレイ法 (TORAY Mouse miRNA Oligo chip ver.16 使用) および TaqMan MicroRNA

Assays (Applied Biosystems) を用いた real-time PCR 法にて、microRNA の発現プロファイルを検討した。群間の統計解析は ANOVA を行い、ポストテストとして Kruskal-wallis test を行った。統計ソフトは GraphPad Prism 5 (GraphPad) を用い、 $P < 0.05$  を統計学的有意差ありと判定した。

(倫理面への配慮)

[1] 「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。

[2] 「動物実験に関する倫理指針」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 199 症例 (sporadic LAM 179 例, TSC-LAM 20 例) は全例が女性で、症状出現時、診断時、血清採取時の年齢 (平均 ± 標準偏差) は、それぞれ  $34.5 \pm 8.3$  歳,  $36.7 \pm 8.9$  歳,  $38.9 \pm 9.1$  歳であった。診断は、組織もしくは細胞診にて LAM と確定診断された症例が 158 例 (79.4%), 臨床診断例が 41 例 (20.6%) であった。

血清 VEGF-D の平均値, 中央値はそれぞれ 2,468 (range 260 - 16,800), 1,619 pg/ml であった。血清 VEGF-D 値が 600, 800, 1239 pg/ml 以上の症例は、それぞれ 171 例 (85.9%), 154 例 (77.4%), 122 例 (61.3%) であった。

(1) 血清 VEGF-D 値の cut off 値を 800 pg/ml とした際の臨床像の比較

血清 VEGF-D 値が 800 pg/ml 以上 (Group A) の 117 例と未満 (Group B) の 41 例の 2 群に分け、比較検討した。初発症状として胸郭外病変を契機に発症した症例は、Group A で有意に多く (13.7 vs. 0%,  $p = 0.013$ ), 呼吸器症状, 中でも気胸を契機に発症した症例が Group B で有意に多かった (43.6 vs. 78.0%,  $p < 0.001$ )。臨床所見で Group A は、乳糜漏を有する症例 (24.3 vs. 2.4%,  $p = 0.002$ ) や後腹膜 (40.9 vs. 7.3%,  $p < 0.001$ )・骨盤内のリンパ節腫大 (27.8 vs. 2.4%,  $p < 0.001$ )

を有する症例が Group B と比較して有意に多かったが、AML を有する症例は両群で差を認めなかった (23.4 vs. 24.4%,  $p = 0.839$ )。診断時の肺機能は、Group A が Group B と比較して、一秒率 (73.1 vs. 80.8%,  $p = 0.032$ ) と DLCO (予測値に対する割合 [% pred]; 49.7 vs. 63.9%,  $p = 0.001$ ) が有意に低かった。

#### (2) 血清 VEGF-D 値と臨床像の比較

乳糜漏を有する例 (Chyle 例)、乳糜漏を有さないが肺外病変を有する症例 (肺外病変例)、肺内病変のみの症例 (lone P-LAM 例)、の 3 群に分類し比較した。Chyle 例や肺外病変例の割合は 800 pg/ml 以上の症例で有意に多く、800 pg/ml 以下の症例の 91% は lone P-LAM 例であった。血清 VEGF-D 値は、それぞれ  $5,326 \pm 3,718$ ,  $2,644 \pm 1,883$ ,  $1,645 \pm 1,708$  pg/ml と Chyle 例で最も高く、次いで肺外病変例、lone P-LAM 例の順で有意に低くなった ( $p < 0.001$ )。

#### (3) 乳糜液中の VEGF 値

乳糜液中の VEGF 値を 11 例 (全例 sporadic LAM) (胸水 9 例、腹水 2 例) で測定した。

乳糜液中の VEGF-D 値は、平均、中央値がそれぞれ 10,839 (range 5,580–17,639), 9,072 pg/ml で、同時期に採取した血清 VEGF-D の平均値より高値であった。VEGF-D の乳糜液/血清比は  $2.95 \pm 2.03$  (range 1.04–8.90) であった。

[2] 8 週間のタバコ煙曝露あるいは新鮮大気曝露を行った、SMP30-KO および野生型マウスの 4 群間での肺組織中 microRNA 発現を網羅的に解析した。

#### (1) 慢性喫煙曝露後の肺組織中 microRNA 発現プロファイル

タバコ煙曝露群では、40 の microRNA が SMP30-KO マウス肺で発現が有意に亢進しており、miR-155 及び miR-223 などが含まれていた。一方、喫煙後の SMP30-KO マウス肺で発現が有意に低下している microRNA は 59 であり、miR-1, 133, 206 といった microRNA が含まれていた。

#### (2) Real-time PCR による microRNA 発現 validation

マイクロアレイの結果より 1.5 倍以上の発現変化があり、また、一定以上 (global normalization を行った後の value が 100 以上) の発現量が認められる microRNA を選択し、real-time PCR により validation を行った。

miR-155 は野生型マウスで、タバコ煙曝露により有意に発現が低下し、SMP30-KO マウス肺ではその傾向がみられないことがわかった。また、miR-223 についてはタバコ煙曝露後の SMP30-KO マウス肺で発現が亢進する傾向はみられたが統計学的有意差はなかった。一方、miR-1, 133a, 133b, 206 の各 microRNA は、野生型マウスにおいてタバコ煙曝露により発現が亢進することが明らかとなり、miR-206 と miR-133b については統計学有意差を認めた。

#### D. 考察

[1] 血清 VEGF-D 値の cut off 値に関する報告は複数なされているものの、本研究では病理診断例の内、800 pg/ml 以下の症例は全体の 22.6% であった。また、本値が 800 pg/ml 以上の症例 (Group A) は、800 pg/ml 未満の症例 (Group B) と比較して乳糜漏や肺外病変を有する症例が有意に多く、診断時の DLCO は有意に低かった。一方、AML を有する割合は両群で差がなく、既存の報告と類似していた。

LAM の臨床像との関連性を検討したところ、血清 VEGF-D は乳糜漏例で最も高く、次いで乳糜漏を有さないが肺外病変を有する症例、肺内病変のみの症例の順で有意に低くなる事が判明した。肺機能との相関では、肺内病変のみの症例や乳糜漏例では、1 秒率や %DLCO との間に負の相関が認められたため、血清 VEGF-D 値は LAM の病勢 (肺機能を指標とした重症度) と関連すると考えられた。

LAM で血清 VEGF-D が高値を示すのは、LAM 細胞が VEGF-D を産生・分泌するためと考えられる。しかし、肺胞洗浄液では高値ではないことが報告されている。今回の検討では、乳糜液中 (胸