

により、今回、国際比較が可能な診断基準を新たに確立することができた。従来のが国の診断基準では、閉塞型睡眠時無呼吸（obstructive sleep apnea: OSA）のうちの、高度肥満、慢性肺胞低換気を伴った最重症型とされていたが、本研究により、睡眠呼吸障害の有無は問わない国際分類とも整合性が得られ、今後の研究成果を世界へ発信する基盤が整ったことになる。

2) 肥満低換気症候群（OHS）の臨床的検討

OHSと重症OSASとを比較検討することで、OHSの臨床像の特徴を明らかにした。OHS群は、有意に若く、OSASが重症で、拘束性換気障害が強く、肺胞低換気が著明で、肝機能障害、糖尿病、高尿酸血症を認めた。拘束性障害は肺-胸郭コンプライアンスに由来するものと考えられるが、肥満による影響を除いても拘束性の換気障害がOHS発症に関与する可能性が示唆された。また、年齢が若い程OHSを発症し易いという結果は、患者の予後を考える上で重要であり、早期に適切な治療を行なうべきと考えられた。

3) 閉塞性睡眠時無呼吸と脂肪肝の関連の検討

今回の研究で、OSAによる低酸素血症は非内臓肥満男性の脂肪肝の危険因子であり、このような患者においてOSAおよび低酸素血症を治療することは脂肪肝予防の観点からも重要であると考えられた。

4) 睡眠時無呼吸症候群のCPAPアドヒアランス予測因子に関する研究

本検討により、治療導入時にCPAP装着下での覚醒時安静呼吸不規則性がCPAPアドヒアランスの予測因子となりうる事が示された。覚醒時安静呼吸が不規則なフェノタイプは、呼吸制御システムが不安定、すなわち、ループゲインが高い群と考えられる。そのため、上気道狭窄を気道内陽圧で防ぐ治療であるCPAPの有効性が低く、CPAPアドヒアランスが不良となった可能性が考えられた。

5) 睡眠呼吸障害に関する動物実験

睡眠時呼吸障害に関する動物実験により、オレ

キシシンAが舌下神経運動ニューロンに分布する1型および2型受容体を刺激して、頤舌筋の活動を亢進させることを示した。睡眠覚醒調節にも極めて重要な役割を果たすオレキシシンAは呼吸運動ニューロンの活性調節にも関与すると考えられた。

6. 肺動脈性肺高血圧症（PAH）、慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）に関する研究

1) 疫学調査研究

新しい臨床調査個人票を用いた解析の結果、PAH、CTEPHともに記入時ならびに発症時年齢の高齢化がみられた。PAHにおいては、治療薬の選択肢が増えて、単剤使用より2剤以上併用されている症例が多いことが明らかとなった。CTEPHにおいては、新認定基準で造影CTによる検査法を可としたことから、肺動脈造影と合わせて98%の例で画像上の確定診断が実施されていた。さらに右心カテーテルも94%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。手術例の頻度の減少がみられ、肺血管拡張薬使用例が増加し、最近ではカテーテル治療も普及してきている実態が明らかとなった。

2) 経口プロスタサイクリン（PGI₂）誘導体制剤によるPAHの長期生命予後に関する研究

ベラプロストNaは、PAH患者の運動耐容能や臨床症状を改善するが、効果の持続性が認められないためにPAHの治療アルゴリズムにおいて推奨されていないが、日本ではその使用利便性や経済的観点から今も多数の症例が同治療薬を使用しており、同治療薬のPAH患者長期生存率に及ぼす影響について検討することは重要である。本研究で、高容量投与群で予後良好であったが、今後、長期予後改善効果を検討するため、多施設による前向き研究による検証が必要と考えられた。

3) CTEPHにおける肺動脈の伸展性に関する研究

肺動脈圧や肺血管抵抗の上昇に伴い肺動脈は拡張し、肺動脈の伸展性(pulmonary arterial distensibility: PAD)は低下するとされる。PADは主にMRIや

心臓超音波検査で測定されていたが近年、CT による測定も可能となったため、CTEPH 患者において肺動脈主幹部と両側肺動脈主幹部それぞれの PAD を測定し、肺血行動態との相関について検討した。今回の研究で、肺動脈主幹部の伸展性が、平均肺動脈圧や肺血管抵抗と良好な相関がみられ、非侵襲的評価法として有用であることが示唆された。

4) 慢性血栓塞栓性肺高血圧症における経皮的肺動脈拡張術に関する研究

BPA による治療効果は自覚症状及び血行動態上、著明に認められ、合併症に関しては、肺浸潤陰影の出現は著明に減少し過去の報告と比較して、より安全な手技となってきている。この理由として Cone-beam CT による詳細な術前の病変評価、治療ターゲット血管、バルーンサイズ決定を行っていることが一つの要因と考えられ、治療の適応や手技確立のためのさらなる検討が必要であると考えられる。

5) CTEPH の肺高血圧機序に関する研究

CTEPH の肺高血圧症をきたす機序については器質化血栓による近位部肺動脈の閉塞のみならず、末梢血管のリモデリングが大きく関与すると考えられているが、病理所見と血行動態と関連を調べた本研究の結果はこれを支持するものと考えられた。また、今回の検討で肺静脈硬化性変化も認めており、肺静脈リモデリングの原因の解明が期待される。

7. 呼吸不全の治療に関する研究

肺移植は、内科的管理が困難な重症呼吸不全をきたす疾患に対する重要な治療の一つであるが、呼吸困難や QoL の低下、心理的な不安傾向などといった患者の視点にたったアウトカム（患者報告型アウトカム）の評価や移植による影響は、呼吸機能などの生理学的指標と比較して、これまで十分に検討されておらず、肺移植適応患者の予後と QoL の調査研究の果たす役割は大きいと考えられる。登録症例は 137 例を得ており、健康関連 QoL は、患者の呼吸機能の生理学的指標との相

関がやや低く、QoL の観点からの介入の必要性を示唆する結果が得られている。今後移植実施の有無による差などさらに解析を進めて、わが国の肺移植と待機患者の現状を明らかにしていく予定である。また、生体肺移植ドナーについては、健康者に対する手術という特殊な状況であり、その予後や QoL の検討は、特に生体移植で世界をリードしているわが国にとって今後の移植医療を考える上で重要である。すでに 40 例の症例が登録され追跡調査がなされているところである。

在宅 NPPV 療法中の慢性呼吸不全患者の予後調査においては、55 例が最終解析対象となった。患者背景では、COPD と肺結核後遺症患者が主たる原疾患であり、高齢で著しい呼吸機能障害を認めた。今回の研究により、患者の QoL が、生理的指標より呼吸困難や心理状態（不安・抑うつ）と強い関係をもつことや、生命予後と関係している可能性があり、重症度を反映していることが明らかとなった。平成 26 年に終了予定の 3 年間の追跡調査を完遂することで、生死に関する予後評価と、長期的な経年経過を解析し、QoL の予測性と反応性の機能を明らかにできることが期待される。

生体肝移植後非侵襲的陽圧換気（NPPV）装着後に再挿管となった因子の検討により、再挿管の 3 因子が明らかとなった。NIV は臓器移植後の呼吸不全の治療に有用であるが、NIV 後の再挿管患者の予後は悪いので、これら 3 因子を持った患者の術後 NIV 使用には注意が必要であることが示唆された。

E. 結 論

1. 疫学調査研究

疫学調査は、本事業の基礎となる重要な研究項目の一つであり、本年度は、特に若年発症重症 COPD の調査に注力し、全国疫学調査を実施した。今後も、インターネットを用いた調査システムを用いて、新規および追跡調査を実施し、対象 7 疾患の病態解明に活用していくことが期待される。

また、呼吸不全患者に対するアンケート調査を実施して平成 22 年度に上梓した「在宅呼吸ケア白書」について、今年度は、疾患別解析を行い、COPD についてまとめ、「在宅呼吸ケア白書 COPD 患者アンケート調査疾患別解析」として上梓した。

特定疾患である 3 疾患については、臨床調査個人票を用いた解析も開始されたが、以前より全国からの登録データが不完全である問題点が指摘されており、本事業の主旨が活かされた有意義な研究となるためにも全症例のデータ登録が望まれた。

2. 若年発症肺気腫（若年発症 COPD）を含む COPD に関する研究

疫学、観察研究、生理学、病理学、分子生物学的な多面的アプローチから臨床および基礎研究を行い、若年発症を含む COPD に対して、自然歴、発症機序、病態、治療を検討した。

健康日本 21 で謳われたとおり、COPD の認知度上昇は急務である。この目標達成のために、質問票など簡便な診断ツールの開発と、スパイロの普及が重要であることが指摘された。

肺機能低下の予測因子として、血漿バイオマーカー（血漿レプチン/アディポネクチン比）が見出され、予後予測のためにわが国の COPD 患者を対象とした BODE index の評価において、BMI のカットオフ値やスコアリングを再検討する必要があると考えられた。今後さらに中等症、重症症例を中心に症例登録をすすめるとともに予後との関連を検討する予定である。

LVRS の適応となる気腫型 COPD において安静時の心機能検査では、LVRS 後の 1 回拍出係数、および低酸素性肺血管攣縮の影響を除いた状態の肺動脈圧が予後に影響することが示唆された。また、COPD を含む呼吸器疾患に伴う平均肺動脈圧の予測因子として、運動耐容能や運動時低酸素は独立した予測因子であると考えられた。

CPFE における肺高血圧症例は予後が極めて不良であり、重症肺高血圧症例においては肺血管床

の減少のみならず肺動脈、静脈病変を伴っていることが判明した。しかし、肺動脈特異的治療薬への反応等まだまだ不明な点が多く、今後さらなる検討が必要である。臨床的特徴としては、CPFE は COPD と比較して、強制オシレーション法の低周波数領域の異常は軽度であるが QoL の低下は同程度であった。

肺癌合併症例の検討では、肺癌の診断後に COPD を指摘される症例は、閉塞性換気障害の程度が重く、肺癌が診断された時には COPD も進行していることが考えられた。

喫煙曝露肺気腫モデルラットでは、骨密度や骨塩量の低下だけでなく骨質も変化しており、肺気腫における骨病変の特徴を示唆している可能性が考えられた。また、発生工学的手法を用いたアプローチは、難治性炎症性肺疾患の病態解明および未知の遺伝子機能解析において新しい視点を提供し、呼吸不全を呈する肺疾患治療の展開に重要な寄与をなすものと考えられる。

ヒト手術検体を用いた検討では、内臓脂肪炎症は、閉塞性換気障害の有無とは関連しないが、肺活量の低下と関係しており、進行した COPD においては全身性炎症の起源となり得ると考えられた。

培養細胞を用いた検討では、in vitro 気道リモデリング系は、末梢気道周囲において増加した線維芽細胞とコラーゲンが作り出す収縮について検討できるモデルであると考えられる。また、EMT も実際に末梢気道病変形成に関与している可能性が高いと考えられる。

長時間作用性 $\beta 2$ 刺激薬、吸入ステロイド薬および配合薬はライノウイルス感染受容体の発現抑制あるいはウイルス RNA 進入抑制を介して、ライノウイルス感染抑制効果およびウイルス感染に伴う炎症制御効果を有すると示唆された。

COPD における気道分泌亢進には EGFR のリン酸化が重要な役割を果たしている。また、選択的なムチン遺伝子の発現調節は杯細胞過形成の成立・維持機構の阻害につながり、COPD の新しい

治療戦略として期待される。

3. リンパ脈管筋腫症 (LAM) に関する研究

本疾患は、平成 21 年に特定疾患治療研究事業として新たに認定されたことを受けて、臨床調査個人票を用いた疫学解析が可能となった。今回は、平成 22 年～24 年度にかけての縦断的な解析も実施した。発病平均年齢が 35.7 歳、在宅酸素療法の導入率が 21% であるなどの病像が明らかとなり、呼吸機能低下率や 1 年間の気胸発症率の病像との関係を検討することができた。なお、依然として臨床調査個人票数は公開されている医療受給者証所持者数に比して少ないことも明らかとなった。今後の経時的な集計解析のためには、個人票の確実なデータ登録が望まれた。

病態に関する研究では、血清 VEGF-D は LAM の診断に有用であり、mTOR 阻害剤の効果判定に有用である可能性があるが、LAM 以外の肺疾患で血清 VEGF-D 高値を示す例がわずかながらあり画像所見など非典型例の診断の際には慎重を要することが明らかとなった。

診断時年齢に関する検討では、診断時 50 歳以上の LAM 症例は自覚症状が軽度で、気胸発症あるいは偶然の機会に診断された症例が多く、肺機能の低下率は緩徐であり、より病態の進行の遅いことが示唆された。診断時年齢が 50 歳未満の症例でも病勢は 50 歳以降に緩徐になり、閉経が影響すると考えられた。

治療に関する研究では、今後の国内でのシロリムス実用化に向けて、長期投与の安全性データの取得を目指し、全国 9 施設に拠点を設けた第 II 相医師主導治験が進行中である。患者会と 9 施設の医師、製薬企業が共同し、日本人で初の 2 年に亘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しており、平成 26 年 6 月には薬事承認を得る予定である。LAM に対する分子標的薬による難病治療に向けた新たな展開が期待される。

4. ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH) に関する研究

LCH は全年齢で発症する稀少難病である。こ

れまで成人領域と小児科領域で別々に検討されることが多かったが、呼吸器科、小児科を網羅して全国疫学調査を行い、肺病変を中心とした LCH の臨床像の実態について検討を行った。小児と成人例の病像の相違や小児でも肺病変をもつ症例が従来知られていたよりも多いこと、診断時からの 10 年生存は 89.9% であるものの、肺病変ありの症例では、死因に呼吸不全が関与していることなどが明らかとなった。今後は、過去に当班で作成した診断基準の改訂や治療に関するコンセンサス、ガイドラインの作成に向けて研究を継続していく予定である。

5. 肥満低換気症候群 (OHS)、肺泡低換気症候群 (PAHS) を含む睡眠時無呼吸症候群に関する研究

OHS については、従来の診断基準では、閉塞型睡眠時無呼吸のうちの高度肥満、慢性肺泡低換気を伴った最重症型とされていたが、今回の多施設共同の疫学研究の結果により、睡眠呼吸障害の有無は問わない国際分類とも整合性があり、国際比較が可能な診断基準を新たに確立することができた。今後は本基準を基に研究成果を世界へ発信する基盤が整ったことになる。

また、OHS の臨床的特徴について、重症 OSAS と比較することで、OHS が、有意に若く、OSAS が重症で、拘束性換気障害が強く、肺泡低換気が著明で、肝機能障害、糖尿病、高尿酸血症を認めるという病像を明らかに示すことができた。年齢が若い程 OHS を発症し易いという結果は、患者の予後を考える上で重要であり、早期の適切な治療の必要性が示唆された。

閉塞型睡眠時無呼吸症候群と脂肪肝の関連の検討により、OSA による低酸素血症は、非内臓肥満男性において脂肪肝の危険因子であることが明らかとなり、このような患者では OSA および低酸素血症を治療することが脂肪肝予防の観点からも重要であると考えられた。

睡眠時無呼吸症候群の CPAP アドヒアランス予測因子に関する研究により、CPAP 装着下での覚

醒時安静呼吸不規則性、特に一呼吸毎の一回換気量の変動係数がCPAPアドヒアランスの独立した予測因子であると考えられ、CPAP治療を導入する際の臨床的留意点を示すことができた。

睡眠呼吸障害に関する動物実験により、オレキシンが呼吸運動ニューロンの活性調節にも関与することが示され、睡眠呼吸障害の研究の発展に貢献することが期待される。

6. 肺動脈性肺高血圧症 (PAH)、慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH) に関する研究

肺高血圧2疾患については、平成21年度に病名変更して特定疾患の改訂が行われ、新しい臨床調査個人票を用いた診断・治療の現況を明らかにすることができ、患者の高齢化と経口肺血管拡張薬の併用例の頻度の増加が示された。今後、全国的に臨床個人調査票の集計が漏れなくなされて、わが国での症例の予後についても明らかにしていく必要がある。

PAH患者における治療に関して、高用量ベラプロストNa (>120 μ g)の生命予後に関する効果が期待され、特に膠原病関連PAH患者では、ベラプロストNa使用群の生命予後が良い可能性が示唆された。今後多施設前向き研究により検証していくことが必要と考えられた。

CTEPHにおける非侵襲的評価法に関する検討で、CTで測定した肺動脈の主幹部の伸展性は肺血行動態の指標となりうることを示された。

CTEPHにおける新たな治療法として、経皮的肺動脈拡張術は、術前の詳細な検討により効果的かつ安全な手技となってきたことが判明した。今後も症例を積み重ね、慢性期効果や予後、自覚症状や血行動態以外の効果についても検討を行い、より良い治療法の確立が期待される。

CTEPHにおいて肺高血圧をきたす機序の解明のため実施した病理学的検討により、肺動脈のリモデリングがCTEPHの血行動態に影響を与えている可能性が高いこと、また、肺動脈のみならず肺静脈リモデリングも伴うことが示され、今後のさらなる検討が期待された。

7. 呼吸不全の治療に関する研究

肺移植適応患者の予後とQoLの調査研究に関しては、年ごとに新規症例登録および追跡調査が進んでおり、今後も肺移植待機患者の調査を継続し、予後や長期経過について、呼吸機能の生理学的指標と健康関連QoLなどの患者報告型指標との観点から多面的に検討をしていく。我が国の肺移植と待機患者の現状が明らかになることが期待される。また、現在、本邦が世界をリードしている生体肺移植において、ドナー手術が及ぼす影響についても検討し、より安全な生体肺移植の確立をめざす。

慢性呼吸不全患者の治療において、長期NPPVは有力な治療法であるが、我が国における在宅NPPV療法中の慢性呼吸不全患者の予後や健康関連QoLについては不明な点が多い。多施設共同の前向き研究を行い、55例の解析対象を得た。QoL評価は、患者の生命予後と関係している可能性があり、今後、追跡調査を完遂して、多面的な検討が期待される。

生体肝移植後非侵襲的陽圧換気装着後に再挿管となった因子の検討により、再挿管の3因子が明らかとなったことで、臓器移植後のNIVによる呼吸不全管理の際の注意点が明示された。

iPS細胞研究については、肺胞上皮細胞への分化誘導は可能となり、難治性呼吸器疾患についても、登録が開始されている。肺胞上皮細胞への分化誘導のさらなる効率化をめざし、今後、対象7疾患の病態の解明・治療薬の開発・再生医療の促進に向けて研究が継続されることが期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 健康危険情報

なし

H. 研究発表

1. 論文発表

巻末、「平成 25 年度研究成果の刊行に関する一覧表」に記載

2. 学会発表

各分担研究報告「学会発表」に記載

I. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

慢性閉塞性肺疾患の予防または治療用組成物
(2013 年 3 月 31 日特許実用出願中)

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

班 全 体 研 究 報 告

若年発症重症 COPD の全国疫学調査

平井 豊博, 室 繁郎, 三嶋 理晃

京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学

はじめに

呼吸不全に関する調査研究班では、対象7疾患に対する包括的疫学調査を横断的な調査のみならず、経時的な追跡調査も可能とするために、大学病院医療情報ネットワーク (UMIN インターネットデータセンター) を用いて、インターネットを経由した疫学調査システムを構築し、当研究班のホームページ (<http://kokyufuzen.umin.jp/>) を立ち上げて、疫学調査研究に関する情報の公開、調査の周知・促進、当班の対象疾患に対する情報発信 (診断基準集のダウンロードも含む) などを実施している。

平成 25 年度では、特に若年発症重症 COPD に重点をおいて全国疫学調査を実施したので報告する。

対象と方法

200 床以上の全国の医療機関 (精神病院を除く) 1,776 施設に対して、当研究班で先に作成した診断基準集 (若年発症重症 COPD の診断基準は表 1 参照) を郵送すると共に、患者数調査 (1 次調査: 通院中, 入院中患者数調査) および 2 次調査への協力を依頼した。2 次調査は、上述のインターネット経由での登録を依頼したが、回答率をあげるため一部紙ベースでの回答も収集した。

結 果

1 次の患者数調査については、918 施設より回答を得て (回答率 51.7%:平成 25 年 11 月末現在)、306 症例の患者数 (通院・入院) であることがわかった。そのうち、詳細な 2 次調査には、84 例が登録された。男性 71 例, 女性 13 例と男性に多く、平均年齢は 51.1 ± 9.7 歳で、診断時の年齢は、 43.4 ± 9.2 歳であり、40 歳代での診断が最多であった (図 1)。BMI は全体で平均 $20.0 \pm 3.9 \text{ kg/m}^2$ だが、女性では半数以上がやせを呈していた (図 2)。症例の 93% が現・過去喫煙者であったが (平均 41.3 ± 29.5 pack-years), 6 例が非喫煙者であった。症状では、喀痰, 咳嗽, 喘鳴がそれぞれ 61%, 62%, 63% に認め、呼吸困難は 92% の患者が自覚していた。呼吸機能では、%VC 75.3 ± 19.1 , FEV₁ $1.00 \pm 0.39 \text{ L}$, %FEV₁ 28.7 ± 10.7 であり、30 歳以上の患者群では、GOLD 3 より GOLD 4 の方が多くみられ重度の肺機能障害を示した。血液ガス分析では (n=52), PaO₂ 60 Torr 未満が 23%, 高炭酸ガス血症が 29% に認められた。画像所見では、ほとんどの症例 (96.8%) で肺気腫の所見を認めたものの、CT でも気腫を認めなかった症例が 2 例あった。治療については、吸入気管支拡張剤 (LAMA, LABA) が 80% 以上の症例で有効と判断されているものの、在宅酸

表 1. 若年発症重症 COPD 診断基準

1. 喫煙歴を問わず、55 歳未満で発症・発見された固定性の気流制限を認める患者で、満 55 歳以前の安定期に測定した気管支拡張剤吸入後の呼吸機能で FEV₁/FVC < 70%, %FEV₁ < 50% であるもの。
2. 除外診断
気管支喘息, びまん性汎細気管支炎, 先天性副鼻腔気管支症候群, 閉塞性細気管支炎, 気管支拡張症, 肺結核, 塵肺症, リンパ脈管筋腫症, ランゲルハンス細胞組織球症, うっ血性心不全
3. 鑑別診断に苦慮する場合は、VATS など、必要に応じて病理組織診断も考慮すること。

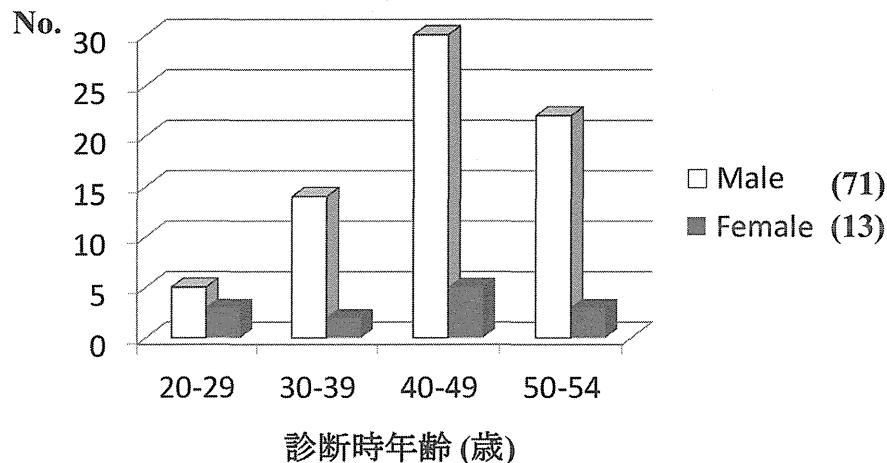


図1. 診断時年齢の分布

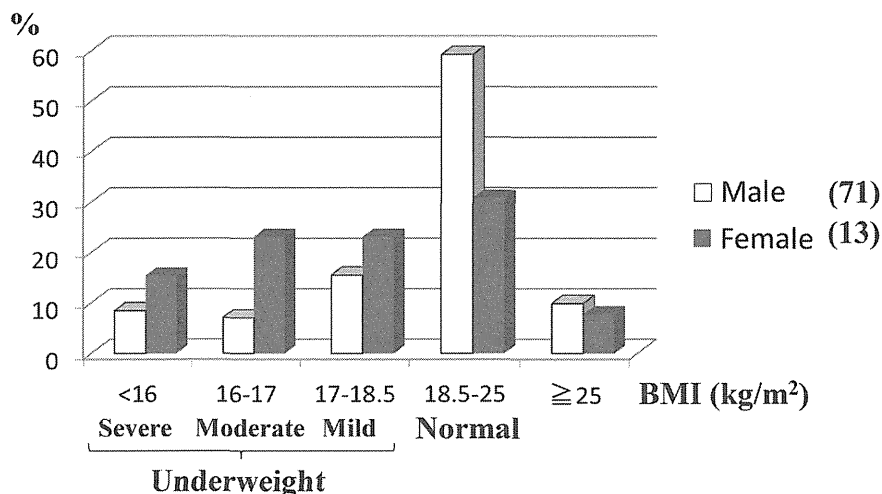


図2. Body Mass Index (BMI) の分布

素療法が45%、在宅NIPPVが10%の症例で導入されており、増悪回数も52%の症例で年1回以上認められた。

考察

希少疾患の病態を明らかにするには、全国疫学調査が必要であり、その後の研究の基盤を与える重要な研究と考えられる。当研究班では、独自にインターネットを介した症例登録システムを構築し、追跡調査も可能な疫学調査を継続して実施している。本システムは、研究成果に応じた調査項目の選択・変更が容易である利点をもつ反面、診療医への症例登録に対する協力を依存するため、症例収集の困難さがある。そこで、本年度には若

年発症重症COPDを重点疾患として調査を実施して研究を促進した。今回の調査でも、郵送法による症例数の1次調査依頼に対して、数度にわたる再依頼の結果、51.7%の回答率を得たが、その回答率は施設病床数に比例しており、200～300床の施設では、回答率40%未満であるのに対して、500床以上の施設では、60%を超える回答を得ていた。患者数から見ても全体の60%を超える患者が500床以上の医療機関に通院・入院中であり、難治性希少疾患の疫学調査の観点からは、呼吸器専門医の充実した大病院に受診している確率が高いと推察され、またこのような施設からは調査協力も得やすい環境にあると考えられた。

今回84例が登録され、わが国における本症の

病像が明らかとなった。男性に多く、 $\alpha 1$ -アンチトリプシン欠損症は 1 例のみで稀であり、ほとんどの症例で喫煙歴があるものの、6 例に非喫煙者があること、また画像上、肺気腫を認めない症例が 2 例あり、うち 1 例は非喫煙も職業曝露歴もなく、本症の多様な病像が伺えた。治療では、気管支拡張剤は症状に有効ではあるが、著しい肺機能障害があり、45%に在宅酸素療法が導入され、増悪回数も多いという極めて重症で難治性の病態が明らかとなった。

今後本研究結果を基に、本症の病因や早期診断および治療介入の必要性など検討が進むことが期待される。

結 論

全国疫学調査により、306 症例の患者数があることがわかり、詳細な 2 次調査として 84 例が登録された。 $\alpha 1$ -アンチトリプシン欠損症は稀で、男性に多く、ほとんどは喫煙に関連しているものの、非喫煙者も一部みられること、また、重度の肺機能障害があり、薬物治療にもかかわらず、45%で在宅酸素療法を要し、増悪の頻度が多いという、重症で難治性の病像であることが明らかとなった。

日本における α_1 -アンチトリプシン欠損症の疫学調査

瀬山 邦明¹, 三嶋 理晃², 西村 正治³

順天堂大学大学院医学研究科呼吸器内科学¹, 呼吸不全に関する調査研究班², 日本呼吸器学会³

はじめに

α_1 -アンチトリプシン (α_1 -AT) 欠損症は α_1 -AT 遺伝子異常のために生じる常染色体劣性遺伝性疾患であり, 喫煙の暴露により α_1 -AT 正常個体よりも若年で高度の肺気腫を来し慢性閉塞性肺疾患 (COPD) を発症する¹⁾。

本疾患は, 1963 年に Laurell と Eriksson によって, α_1 -グロブリン分画の欠損を示す 5 例が初めて報告され²⁾, その後, 肺気腫との関連性が明らかにされた。欧米白人では約 3,000 ~ 6,000 人に 1 人と高い頻度で認められ, 全 COPD 症例の約 2 ~ 3% と推測されている¹⁾。

欧米では, ヒト血漿から α_1 -AT が精製された製剤として Prolastin-C[®] (Grifols 社製) が製造され, 現在までにヨーロッパ・アメリカを中心とする 20 カ国で承認・発売され, α_1 -AT 欠損症に対して補充・維持療法が行なわれている。有効性について多数の研究報告があるが, 最近, 2 つの二重盲検試験結果の pooled analysis により, PD15 を指標とした肺気腫の進行抑制効果が補充療法群において確認されている⁴⁾。

一方, 本邦では α_1 -AT 欠損症は極めて稀であり, 2000 年における日本での症例は, α_1 -AT 遺伝子異常の報告された 18 家系 (染色体異常の 1 家系, 保因者の 2 家系, を含む), うち 15 家系が α_1 -AT 欠損症として報告されているに過ぎない³⁾。また, 原因となる遺伝子異常は, 欧米では Z 型変異が主であるが, 日本では遺伝子レベルで確定された Z 型異常は報告されておらず, Siiyama 型異常が大部分を占めることが報告されている³⁾。文献検索のレベルでは, 2,000 年の報告以降も散発的に症例報告がなされているが, 全国的な実態

調査はなされておらず, 患者数ならびにヒト α_1 -AT 濃縮製剤の必要性については不明である。

本疫学調査では, 日本における α_1 -AT 欠損症患者数を明らかにすると共に, 血漿成分より精製されたヒト α_1 -AT 濃縮製剤の日本における薬事承認申請の必要性を検討することを目的とする。

対象と方法

α_1 -AT 欠損症は, 血清 α_1 -AT 濃度 $< 11 \mu\text{M}$ ($< 50\text{mg/dl}$) と定義した⁵⁾。調査票を作成し, 以下のような調査項目について調査した。

α_1 -AT 欠損症と診断されている患者数, 性別, 年齢 (生年月), 血族結婚の有無, 家系内の α_1 -AT 欠損症の患者数, α_1 -AT 欠損症による現在の疾患, 現在の症状, 肺機能検査結果, 血清 α_1 -AT 濃度, 遺伝子異常型, 現在の治療内容

調査は以下の 2 つの方法により行った:

- 1) 日本呼吸器学会の会員メーリングリストを利用し α_1 -AT 欠損症の疫学調査への協力を依頼した。2013 年 9 月 1 日現在の会員数は 12,010 名で, 8,700 名 (72.4%) に配信された。
- 2) 呼吸不全班の疫学調査対象 1,597 施設に調査依頼状と調査票を郵送した。

結 果

日本呼吸器学会の会員メーリングリストによる Web 入力では 116 名の会員 (1.3%) から回答があり, 4 名の会員から症例の登録が得られた。郵送による調査では, 659 件の回答があり (659/1,597 = 41.3% の回答率), 6 施設から症例の登録が得られた (2 施設では Web 入力と重複あり)。電話での問い合わせも含め, 合計 9 施設に症例が存在

することが明らかとなった(表1)。

9施設から合計12例の登録が得られた。男性7例, 女性5例, 平均年齢64.6歳(42-84歳, 中央値63.5歳), 6例は血清 α_1 -AT値<50mg/dlであるため α_1 -AT欠損症と診断され, 欠損型遺伝子ホモ接合に合致する著明な低値であった。一方, 残りの6例は保因者レベルの低値(α_1 -AT値50-100mg/dl)であった。

血族結婚は, あり(3家系), なし(3家系), 不明(6家系), であった。3家系で家族内に欠損症患者が存在した(3家系で合計9名)。

全例でCOPDと診断されていた。FEV₁/FVCは $51.8 \pm 11.7\%$ (33.7-71.8), FEV₁は $57.1 \pm 25.6\%$ pred (15.3-89.8), DL_{CO}/VAは $59.9 \pm 30.0\%$ pred (36.6-100)であった。気流閉塞の重症度はGOLD stage I/II/III/IV = 2/4/3/2であった。全例でCOPDガイドラインに準拠した治療が行われていた。

α_1 -AT遺伝子変異は6例で検討され, 4例はSiiyama型のホモ接合, 1例はA38T変異のヘテロ接合, 1例は同定できず, であった。

α_1 -AT濃縮製剤の必要性については, 8例では「保険収載されれば治療の選択肢として考える」と回答され, 3例では「不要」, 1例は無回答, との結果であった。 α_1 -AT濃縮製剤の治験参加については, 2例は「参加したい」, 2例は「参加困難」, 8例は「わからない」, 1例は無回答, との結果であった。

考 察

メール配信による調査の回答率は1.3%, 郵送による回答率は41.3%, と両者ともに低値であり, 今回の調査結果が国内の実情を正確に反映しているか, 疑問が残る点は否めない。しかし, 過去の報告と同様に, α_1 -AT欠損症が日本では著しく少ないことは間違いないであろう。

報告された症例はすべてCOPDと診断され, ガイドラインに準じた治療がなされていた。 α_1 -AT濃縮製剤の必要性については11症例について

回答があり, 「保険収載されれば治療の選択肢として考える」との回答が8例(72.7%)と多かった。一般的なCOPD診療に使用できる薬剤以外に, α_1 -AT欠損症に対して実際に保険収載された他の治療選択肢があるのであれば, 患者の状態に応じて投与を考慮する可能性があることが伺える。一方, α_1 -AT濃縮製剤の治験参加についての問には8症例が「わからない」と回答している。日本では著しい希少性を示す α_1 -AT欠損症において, 具体的にどのような治験を立案するのか, 今後の課題と思われる。

結 論

α_1 -AT欠損症は, 日本では著しく希な疾患であることが確認された。

謝 辞

調査に協力いただいた日本呼吸器学会事務局, 日本GRIFOLS社に深謝致します。

参考文献

1. Stoller JK, Aboussouan LS: Alpha1-antitrypsin deficiency. Lancet 365 : 2225-36, 2005
2. Laurell CB, Eriksson S: The electrophoretic α_1 -globulin pattern of serum in α_1 -antitrypsin deficiency. Scand J Clin Lab Invest. 15 : 132-140, 1963
3. Seyama K: State of alpha1-antitrypsin deficiency in Japan. Respirology. 6 : Suppl : S35-38, 2001
4. Stockley RA, Parr DG, Piitulainen E, Stolk J, Stoel BC, Dirksen A: Therapeutic efficacy of α -1 antitrypsin augmentation therapy on the loss of lung tissue: an integrated analysis of 2 randomised clinical trials using computed tomography densitometry. Respir Res. 11 : 136, 2010
5. American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Standards for the Diagnosis and Management of Individuals with Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. Am J Respir Crit Care Med Vol 168. pp 818-900, 2003

表 1. 日本における α_1 -アンチトリプシン欠損症の疫学調査のまとめ

	症例 1	症例 2	症例 3	症例 4	症例 5	症例 6	症例 7	症例 8	症例 9	症例 10	症例 11	症例 12
報告地	北海道	茨城県	東京都	東京都	静岡県	徳島県	鹿児島県	京都府	京都府	京都府	青森県	青森県
年齢	64 歳	60 歳	60 歳	53 歳	78 歳	42 歳	79 歳	69 歳	84 歳	63 歳	51 歳	72 歳
性別	男性	男性	男性	女性	女性	男性	女性	男性	女性	男性	男性	女性
血族結婚	あり	あり	あり	なし	なし	なし	不詳	不詳	不詳	不詳	不詳	不詳
家系内欠損症患者数	6 名	1 名	なし	なし	2 名	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし
α_1 -AT 欠損症による疾患	COPD	COPD	COPD	COPD	COPD 気管支拡張症	COPD 巨大肺のう胞	COPD	COPD	COPD	COPD	COPD	COPD
修正 MRC グレード	1	3	2	1	4	4	2	2	3	0	1	0
FEV ₁ /FVC (%)	55.8	33.7	49.1	67.1	NA	48.4	39.0	58.3	40.3	56.6	49.7	71.8
FEV ₁ (L)	2.7	1.4	1.4	2.3	NA	0.6	0.7	1.5	1.0	2.4	0.9	1.6
FEV ₁ %pred	89.8	41.2	48.8	68.9	NA	15.3	44.3	51.3	76.8	78.9	23.2	89.5
DL _{CO} /VA %pred	41.2	40.3	36.6	NA	NA	NA	88.6	58.1	100.0	54.6	NA	NA
血清 α_1 -AT 濃度 (mg/dL)	<30	<30	<30	10.6	19.0	92.0	72.0	79.0	78.0	69.0	<30	54.0
遺伝子型	Siiyama	Siiyama	Siiyama	Siiyama	NA	NA	A38T hetero (exon 1)	未検討	未検討	未検討	未検討	検討したが不明
α_1 -AT 濃縮剤の必要性について	不要	不要	選択枝として考える*	NA	不要	選択枝として考える*	選択枝として考える*	選択枝として考える*	選択枝として考える*	選択枝として考える*	選択枝として考える*	選択枝として考える*
α_1 -AT 濃縮剤の治験参加について	わからない	参加は困難	参加したい	NA	参加は困難	わからない	わからない	わからない	わからない	わからない	わからない	わからない

* 保険収載されれば、治療選択肢の一つとして考えたい
NA: 回答無し

リンパ脈管筋腫症，特定疾患臨床調査個人票（平成 21-24 年度）報告

林田 美江¹，久保 恵嗣²

信州大学医学部附属病院呼吸器・感染症内科¹，信州大学医学部内科学第一講座²

はじめに

リンパ脈管筋腫症（LAM）は 2009 年 10 月より特定疾患治療研究事業の対象疾患に追加認定された。臨床調査個人票は特定疾患医療受給者の新規申請および毎年 1 回の更新申請に際して，都道府県への提出が義務付けられている。本年度はデータ登録された個人票が増加し，2 回分の個人票を利用できる例数が増えた。2 回分の個人票から最近のデータによる呼吸機能変化率を算出し，臨床背景との関連などを検討した。

対象と方法

厚生労働省健康局疾病対策課へ臨床調査個人票データ使用の申請を行い，2013 年 8 月付で作成された個人票データ（対象疾患：LAM，対象期間：平成 21-25 年度，対象地域：全国）が提供され，患者数 539 人，総計 1051 件の個人票データが含まれた。このうち，1 年以上の間隔をおいて 2 回分の個人票データが得られ，それぞれの個人票に呼吸機能検査結果が確認できる症例を抽出し，肺移植術後の症例を除外して，対象 219 症例とした。尚，平成 25 年度のデータは新規申請の 3 症例のみであるため対象から除外されており，表題は平成 21-24 年度報告としている。

新規申請の個人票からは最新の呼吸機能検査結果を利用し，2 回分の個人票データから呼吸機能変化率を算出した。先の個人票（新規申請，または新規申請がデータ登録されていない症例においては早い時期の更新申請）の各臨床項目との相関を単変量解析により調べた。また，後の個人票に記載されている最近 1 年間の気胸発症と，先の個人票の各臨床項目との相関を調べた。これらの解

析で相関を認めた項目を中心に，多変量解析を用いた解析を行った。2 項目間の比較にはケンドールの順位相関法を用いた。多変量解析は層別因子を含む重回帰分析の手法を用いた。それぞれの検定結果は， $P < 0.05$ を有意とした。

結 果

難病情報センターで公開されている全国の医療受給者証交付件数は平成 22 年度 335 件（宮城県と福島県を含まず），平成 23 年度 439 件，平成 24 年度 526 件と増加がみられている。それに対して，データ登録された個人票は平成 22 年度 264 人（交付件数に対して 79%），平成 23 年度 374 人（同 85%），平成 24 年度 277 人（同 53%）であった。個人票データは全例女性であり，新規申請の個人票に限ると，発病平均年齢は 35.7 ± 9.2 歳，登録時平均年齢は 42.0 ± 9.7 歳，在宅酸素療法の導入率は 21% であった。

1 年以上の間隔をおいて 2 回分の個人票データが得られ，それぞれの個人票に呼吸機能検査結果が確認できる 219 症例（肺移植術後の症例を除外）において，最近 2 回の呼吸機能検査値の変化率を算出し，先の個人票に記載された臨床項目との相関を単変量解析により調べた。尚，呼吸機能検査項目のうち MRC および PaO_2 と最も相関係数が高かった DL_{CO} および FEV_1 を変化率の項目とした。また，後の個人票に記載された最近 1 年間の気胸発症と先の個人票の臨床項目との相関を調べた。対象者の背景を表 1 に示す。

呼吸機能変化率と先の個人票の臨床項目との解析結果を表 2 に示す。年齢は DL_{CO} 変化率と弱いながら正の相関を認め，年齢が高いほど DL_{CO} の変化率は大きい（つまり低下率は小さい）結果で

表 3. 最近 1 年間の気胸発症[#]の単変量解析結果

年齢	r = -0.194 ** (n = 215)
発病年齢	r = -0.162 * (n = 173)
発病からの期間	n. s.
TSC-LAM	n. s.
BMI	r = -0.177 ** (n = 165)
初発症状 ; 労作時息切れ ; 気胸	r = 0.265 ** (n = 215)
喫煙歴	n. s. (p < .10)
閉経	n. s. (p < .10)
出産歴	n. s. (p < .10)
最近 1 年間の妊娠歴 [#]	n. s.
過去の気胸歴	r = 0.365 ** (n = 157)
過去の胸膜癒着術	r = 0.255 * (n = 95)
腎血管筋脂肪腫	n. s.
腹部リンパ節腫大	n. s.
現在のホルモン療法	n. s.
現在の気管支拡張療法	n. s.
FEV ₁	n. s.
DLco	n. s.

* p < .05, ** p < .01, # 後の個人票より

表 4. 重回帰分析結果-1

	DLco 変化率 (n = 128)	
	偏相関係数	P 値
年齢	0.222	0.012 *
DLco	-0.051	n. s.
最近 1 年間の妊娠歴 [#]	-0.203	0.022 *
(重相関係数)	0.322	0.0002 **)

* p < .05, ** p < .01, # 後の個人票より

表 5. 重回帰分析結果-2

	DLco 変化率 (n = 112)	
	偏相関係数	P 値
年齢	0.256	0.007 **
DLco	-0.196	0.041 *
TSC-LAM	0.087	n. s.
腎血管筋脂肪腫	-0.247	0.0096 **
(重相関係数)	0.388	<0.0001 **)

* p < .05, ** p < .01

表 6. 重回帰分析結果-3

	DLco 変化率 (n = 103)	
	偏相関係数	P 値
年齢	0.240	0.016 *
DLco	-0.126	n. s.
外科的卵巣摘出術	0.243	0.014 *
(重相関係数)	0.365	0.0002 **)

* p < .05, ** p < .01

表 7. 重回帰分析結果-4

	FEV ₁ 変化率 (n = 206)	
	偏相関係数	P 値
年齢	-0.005	n. s.
FEV ₁	-0.119	n. s. (p < .10)
LABA 吸入薬	0.238	0.0006 **
(重相関係数)	0.241	0.0005 **)

* p < .05, ** p < .01

表 8. 重回帰分析結果-5

	最近 1 年間の気胸発症 (n = 102)	
	偏相関係数	P 値
年齢	0.228	n. s. (p < .10)
BMI	0.210	n. s. (p < .10)
過去の気胸歴	0.239	0.041 *
過去の胸膜癒着術	0.146	n. s.
最近 1 年間の出産歴 [#]	0.294	0.012 *
(重相関係数)	0.502	<0.0001 **)

* p < .05, ** p < .01, # 後の個人票より

合、腎血管筋脂肪腫は単変量解析とは逆に DLco 変化率との負の相関を認めた (表 5)。同じく目的変量を DLco 変化率、説明変量を年齢、DLco 値、外科的卵巣摘出術とした場合、外科的卵巣摘出術は DLco 変化率との正の相関を認めた (表 6)。目的変量を FEV₁ 変化率、説明変量を年齢、FEV₁ 値、LABA 吸入薬とした場合、LABA 吸入薬は単変量解析とは逆に FEV₁ 変化率との正の相関を認めた (表 7)。目的変量を最近 1 年間の気胸発症、説明変量を年齢、BMI、過去の気胸歴、過去の胸膜癒着術、最近 1 年間の出産歴とした場合、最近 1 年間の出産歴は最近 1 年間の気胸発症と正の相関を認めた (表 8)。

考 察

今回の解析に用いた呼吸機能検査データは 2 回分の個人票から得られたものであり、先の個人票をスタートとした追跡調査として、初めて症例数が確保され多変量解析を用いることができた。LAM の特定疾患医療受給者証所持者数は年々増加しているが、在宅酸素療法の導入率は全体の 2 割であり、過去の調査¹⁾ に比して低下している。

全体として早期患者あるいは軽症患者の診断が増えていることがうかがえる。過去に呼吸不全に関する調査研究班により行われたLAMの全国調査では、初発症状によるグループ分けを行い、気胸発症群が労作時息切れ発症群に比して予後が良好であり、FEV₁および%DL_{CO}において著明低値の場合（FEV₁<1000, %DL_{CO}<40%）をそれぞれ除外して低下率を比較したところ、労作時息切れ発症群では気胸発症群に比して有意に低下率が大きいことを報告した¹⁾。同報告において、気胸発症群が早期発見群である可能性に加え、労作時息切れ発症群は肺病変の進行が速い予後不良群との考察を行った。しかし、今回の結果ではこれらの初発症状と呼吸機能変化率には相関を認めず、以前の調査に比して労作時息切れ発症の場合でも比較的進行速度が遅い場合の長期経過例、また気胸発症においても慢性に肺病変が進行する例などが含まれるようになった可能性が考えられる。

年齢はDL_{CO}変化率と正の相関を認めたが、閉経は変化率と相関を認めず、多変量解析において年齢と閉経を同時に説明変量とした場合、やはり年齢のみに相関を認める結果であった（結果未提示）。また、DL_{CO}値はDL_{CO}変化率と負の相関を認めたが、多変量解析においてDL_{CO}値と年齢を同時に説明変量とした場合、年齢のみに相関を認める結果であった（結果未提示）。今回の呼吸機能変化率は検査間隔が平均15か月であり、年齢や閉経とLAMの病勢との関係性につき、さらに長期あるいは複数回検査による観察を要すると考えられる。

最近1年間の妊娠歴は年齢と正の相関を認めたため（結果未提示）、多変量解析において年齢を同時に説明変数としたがやはりDL_{CO}変化率との負の相関を認めた。米国NHLBI LAM registryからの報告によると、妊娠を経験した症例の22%において妊娠中の呼吸症状の悪化を認めたとされるが²⁾、LAMの進行によるものかは不明である。今回の解析結果も相関係数は低いものであり、さらなる検討を要する。

腎血管筋脂肪腫に関して、米国LAM Foundationからの疫学的報告では血管筋脂肪腫が低い死亡率と相関していた³⁾。血管筋脂肪腫は若年発症およびTSC-LAMと正の相関を認めたため、年齢およびTSC-LAMを同時に説明変量として多変量解析を行ったところ、単変量解析と逆にDL_{CO}変化率と負の相関を認めた。つまり単変量解析の結果には年齢やTSC-LAMが交絡因子として働いた可能性があり、血管筋脂肪腫は一概には予後良好因子とはいえないと考えられた。

LABA吸入薬も年齢およびFEV₁値を同時に説明変量にとることによって単変量解析と逆の結果を認めた。単変量解析では年齢や閉塞性障害といった薬剤の適応が交絡因子となっていたと考えられる。逆にLAMAに関しては、年齢およびDL_{CO}値を同時に説明変量にとった解析で、DL_{CO}変化率との相関はみられなくなった（結果未提示）。LAMA使用はDL_{CO}値と負の相関があり、薬剤の適応が単変量解析の結果に作用したと考えられる。海外の報告で、サルブタモールを用いた二重盲検クロスオーバー比較試験の結果、サルブタモールはFEV₁およびFEV₁/FVCを有意に軽度改善させたが動的肺化膨張および運動耐用能は改善しなかったとされる⁴⁾。今回の結果からはLABA吸入薬および外科的卵巣摘出術はLAMの進行を抑制する可能性が考えられるが、いずれも相関はごく弱いものでありさらなる検討を要する。

最近1年間の気胸発症は、年齢、BMI、過去の気胸歴、最近1年間の出産歴を説明変量にとることによってやや高い重相関係数が得られた。ただし個々の説明変量の偏相関係数はやはり低い値であり、さらなる検討を要する。

結 語

解析全体を通して相関係数は一様に低い値であり、個人票の各臨床項目とLAMの進行速度との関係性は強いものではないといえる。今後また長期間あるいは複数回の検査データによる解析が必

要である。

参考文献

1. Hayashida M, Seyama K, Inoue Y, et al: The epidemiology of lymphangiomyomatosis in Japan: A nationwide cross-sectional study of presenting features and prognostic factors. *Respirology* 12 : 523 - 30, 2007
2. Ryu JH, Moss J, Beck GJ, et al: The NHLBI lymphangiomyomatosis registry : characteristics of 230 patients at enrollment. *Am J Respir Crit Care Med* 173 : 105 - 11, 2006
3. Oprescu N, McCormack FX, Byrnes S, et al: Clinical predictors of mortality and cause of death in lymphangiomyomatosis : a population-based registry. *Lung* Sep 25 [Epub ahead of print], 2012
4. Baldi GB, de Albuquerque AL, Pimenta SP, et al: A pilot study assessing the effect of bronchodilator on dynamic hyperinflation in LAM. *Respir Med* 107:1773 - 80, 2013

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)

中田 光¹, 田澤 立之¹, 吉澤 弘久¹, 森山 寛史²
田中 崇裕¹, 中山 秀章³, 赤澤 宏平⁴, 高田 俊範⁵

新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センター¹, 同第二内科², 東京医科大学病院³
新潟大学医歯学総合病院医療情報部⁴, 新潟大学医歯学総合病院魚沼地域医療教育センター⁵

はじめに

【研究要旨】リンパ脈管筋腫症(Lymphangiomyomatosis: LAM)は若年女性が罹患しQoLを損なう難治性稀少疾患である。病因からmTOR阻害剤であるシロリムスが有効であることが予想され、2006-2010年に日米加11施設が参加する第Ⅲ相国際共同臨床試験(MILES試験)が行われた。試験では、予測一秒量70%未満の患者を実薬群、偽薬群に割り付け、シロリムスを連日2mg、1年間投薬した。主要評価項目の服薬12ヶ月間の肺一秒量の変化でみると、我が国の被験者は実薬群13例が平均20ccの増加、偽薬11例では、110ccの減少であり、両群の有意差は、 $p < 0.001$ であった。また、有害事象は実薬群が偽薬群に比べて有意に多かったが、入院を要する重篤有害事象は実薬・偽薬間で有意差がなく、シロリムスの1年間服薬の忍容性は十分と思われた。MILES試験の成功を受けて、我が国における薬事承認を目指したが、シロリムスの特許が期限切れであることや同系統のテンスロリムスが実用化されていることから、製造販売元であるファイザー社はFDAに薬事承認申請しないことを決め、代わりに我々に治験薬を無償供与すること、シロリムスを他社にライセンスアウトすることを決めた。2011年9月に医薬品医療機器総合機構の薬事戦略事前面談を開始し、2012年3月までに実施計画書などの文書を整備し、同6月29日に治験届を提出した。同9月5日より新潟大、順天堂大、近畿中央胸部疾患センターで治験を開始した。2013年6月にデータロッ

ク、8月に6ヶ月中間報告書を作成した。

また同年10月21日薬事承認申請を行なった。

研究目的：本研究は、シロリムスの長期投与の安全性を確認し、本邦における薬事承認と拠点形成を目指す。

2008年の本研究班による全国アンケート調査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70%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%あった(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年度研究書. 2009, 117-125)。2009年10月、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、有効とされる治療薬の実用化は今後の課題であった。

一方、LAMの病因は、癌抑制遺伝子TSC1あるいはTSC2の遺伝性あるいは孤発性の変異によることが、前世紀の終わりから今世紀初頭にかけて明らかにされ、下流にあるmTORの阻害剤であるシロリムスが治療薬の候補として上がった。2003年から2005年にシンシナティの泌尿器科医らにより、腎血管筋脂肪腫に対して行われたCAST試験では、腫瘍径が約50%縮小した。11例で呼吸機能が追跡されたが、7例において肺一秒量と努力性肺活量の改善が見られた。次いで、2006年暮れから2010年8月まで行われたMILES

では、日米加 11 施設から 111 例の LAM 患者が登録され、うち 89 例が 1 年間の実薬または偽薬の服薬を完遂した。主要評価項目の治療期間の肺一秒量 1 カ月間の FEV1.0 の変化量は、プラセボ群の 12 ± 2 mL の減少に対し、シロリムス群は 1 ± 2 mL の増加で強い有意差が認められた ($P < 0.001$)。投与期間 1 年間の一秒量の変化量は、プラセボ群に対しシロリムス群で 153 mL 少なかった。投与期間の FVC の変化量は、プラセボ群が 129 ± 233 mL 減少したのに対し、シロリムス群は 97 ± 260 mL の増加となった ($P = 0.001$)。ただし、肺機能が改善したのはシロリムス群の約半数にとどまった。さらに、血清マーカーである VEGF-D 値、包括的な健康関連の QoL のスコアなども、投与期間にシロリムス群は有意に改善した。控えめに評価しても、シロリムスは LAM 患者の一部で肺機能の低下を遅らせる効果があると思われる。試験のもう一つの目的はシロリムスの安全性の確認だったが、皮疹、口内炎、下痢、脂質異常症などの有害事象は、プラセボ群と比べてシロリムス群で頻度が高かったが、多くは軽症であった。入院を要する重症の有害事象の頻度は、両群で有意差はなかった。ただし、海外でシロリムス群の患者 1 例に心膜炎が発生し、心タンポナーデに進行した (治療後回復した)。

医師主導治験に至るまでの経緯

3月にMILES試験の結果が*The New England Journal Medicine*に掲載され、新聞にシロリムスの効果が報道されると、患者の中には待ちきれず、シロリムスを個人輸入する人も現れた。危惧されるのは、服薬していることを医師に伝えないことである。重篤化するシロリムス肺臓炎や心膜炎の発見が遅れ、手遅れにならないことを祈るばかりだった。一刻も早くにシロリムスを薬事承認に持っていくこと—それが、MILES試験で多くの日本人被験者にご負担を強いた我々の使命なのではないか？

丁度、MILES試験が終了する頃、シロリムスの製造販売元は、合併を契機にワイズ社からファイザー社へと移った。しかし、2011年6月、ファ

イザー本社はFDAへの薬事承認申請はしないことを決めた。我々は、FDAの承認後に、未承認薬検討会に上程することをもくろんでいたのですが、これは大きな誤算だった。呼吸器学会やJ-LAMの会(我が国のLAM患者会)の厚生労働省への働きかけもあり、ファイザー社は日本ではシロリムスを他社へライセンスアウトする方針を決め、ノーベルファーマ社がその製造販売権を得た。一方、ファイザー社は我々が行う治験にシロリムスを無償供与することを決めた。こうして私や井上部長が望むと望まないに関わらず、事態は医師主導治験へと動いていった。

2011年7月私は厚生労働省医政局を訪問し、医師主導治験について話し合い、9月にはPMDAとの事前面談を開始した。その結果、ファイザー社からの治験薬無償供与、他社へのライセンスアウトの方針が内定した2011年9月より2012年4月まで計5回医薬品医療機器総合機構の薬事戦略相談を受けた。第一二回は、シロリムスのLAMへの薬効機序や先行するMILES試験に関する説明が主で、同時にファイザー社の担当者が別にデータパッケージに関する報告を行った。第三回より、我々が作成していた実施計画書、同意説明書の説明を開始し、第四回目、第五回目以下を骨子とする修正が行われた。

- * 有害事象を主要評価とすること。
- * MILES試験で有意差が出たものについては評価すること。
- * 薬物動態調査を行い、来院毎にトラフ値をみる。
- * MILES試験と同様にトラフ値により薬用量の調節をすること。

同時並行して、ファイザー社とノーベルファーマ社のライセンスアウト交渉及びファイザー社と主任研究者中田の間の秘密保持契約交渉が進み、3月末までに治験薬概要書を入手した。同時並行して、厚生労働科研難治性疾患等克服研究事業「呼吸不全に関する研究班」の班長で京大病院長の三嶋理晃先生に相談し、北大、東北大、新潟大、順