

在宅 NPPV 療法中の慢性呼吸不全患者の予後調査

陳 和夫, 小賀 徹

京都大学大学院医学研究科 呼吸管理睡眠制御学

研究協力施設名：公立陶生病院, 高槻赤十字病院, 京都大学医学部附属病院, 国立病院機構南京都病院, 小牧市民病院, 神戸市立医療センター中央市民病院, 大垣市民病院, 国立病院機構刀根山病院, 神戸市立医療センター西市民病院, 大津赤十字病院, 大阪府立呼吸器アレルギー医療センター, 天理よろづ相談所病院, 国立病院機構姫路医療センターの合計 13 施設 (順不同)

慢性呼吸不全患者における在宅 NPPV (noninvasive positive pressure ventilation 非侵襲的陽圧換気) 治療の目的は, 生死だけでなく, 患者の症状や QoL (quality of life 生活の質) を改善することである。しかし, そのような患者における症状や QoL の評価意義は明らかになっていない。本研究を遂行することにより, 呼吸不全患者における症状や QoL を評価し, 改善する具体的な手法を提示して, 日本における新しい呼吸不全医療を構築することを目指す。また, 特に本研究は, 日本で初めての慢性呼吸不全患者における予後因子に関する前向きな多施設共同研究であり, 予後因子の解明により, 呼吸不全患者におけるアウトカムの重要性や, 今後の医療介入の標的を明らかにできるであろう。

本研究では, 在宅 NPPV 療法中の慢性 2 型呼吸不全患者 (原疾患は COPD または肺結核後遺症) の呼吸機能を中心とした生理学的指標と, QoL を含めた患者報告型指標 (QoL, 呼吸困難, 精神状態, 睡眠の質, 眠気) に関して, 登録時とそれから 1 年毎に, 3 年後まで縦断的に安定期に追跡調査を実施している。平成 21 年～23 年に合計 59 症例が 11 施設より登録された。各症例を分析し, 包含基準外の原疾患であった 4 例を対象外とし, 55 症例 (男性 33 症例) を最終的な解析対象とした (COPD 23 症例, 肺結核後遺症 30 例, その合併 2 例)。

今回の目標である日本における QoL 評価質問票の確立に関して, 標準的に海外で使用されて

いる Severe Respiratory Insufficiency Questionnaire (SRI) と, Mageri Respiratory Failure Questionnaire 26 (MRF-26) という呼吸不全特異的質問票の日本語版に関して, 従来の呼吸器疾患特異的質問票である St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) と加えて評価した。これら 3 質問票の総スコアは, 各々正規分布を示し QoL の良悪を識別でき, 質問票間の相関も 0.69～0.80 と強く, 類似した QoL の側面を評価できていると考えられた。また, 多変量解析を実施し, その寄与因子を解析すると (表 1), 呼吸困難と精神状態 (不安・抑うつ) で累積決定係数 0.61～0.68 と高値で,

表 1. 変数選択的多変量解析による異なる QoL の総スコアの寄与因子

| | SGRQ Total | MRF-26 Total | SRI Summary |
|---------------------------|---------------|-----------------|----------------|
| Age, years | | | |
| BMI, kg/m ² | | — | — |
| IPAP, cmH ₂ O | | | |
| EPAP, cmH ₂ O | | | |
| PaO ₂ , mmHg | | | |
| PaCO ₂ , mmHg | | — | — |
| %FEV ₁ , % | — | | |
| %FVC, % | — | 0.08 | — |
| MRC 呼吸困難 | 0.43 | 0.36 | 0.15 |
| HADS 不安 | — | — | 0.30 |
| HADS 抑うつ | 0.18 | 0.26 | 0.23 |
| PSQI 睡眠の質 | | | |
| ESS 眠気 | — | — | — |
| Cumulative R ² | 0.61 | 0.70 | 0.68 |

数字は決定係数。単相関で有意な因子 ($p < 0.05$) を多変量解析に投入した。(—) は, 多変量解析では有意ではなかった。

生理的因子では、FVC（%予測値）が0.08と有意ではあるが弱くMRF-26に寄与している程度で、他の因子は有意ではなかった。

また、現在（平成25年12月）、55症例中、3年間の追跡とデータ登録までされたのが28症例、3年経過したがデータ登録がまだされていないのが18症例、3年の経過が終了していないのが8症例、転院し追跡不能が1症例である。データ回収の励行をすすめながら、平成26年夏頃に最終的に全症例において3年間の追跡を終了する予定である。解析可能な28症例について、中間分析してみると、生存17症例、死亡11症例であった。死因に関しては、呼吸器系7例（呼吸不全増悪4例、肺炎3例）、循環器系2例（心停止1例、僧帽弁閉鎖不全症1例）、悪性腫瘍（乳癌）1例、不明1例であり、呼吸器系が最も死因に関係していた。

また、生存症例と死亡症例との間で、背景データを比較すると、死亡者では、有意にBMIが低く（ $p=0.0017$ ）、また、QoLスコアでは、SGRQ、

MRF-26、SRIとも有意に悪く（各々 $p=0.010$ 、 0.030 、 0.018 ）、呼吸困難も強い傾向にあった（ $p=0.060$ ）。逆に、FEV₁やFVCで評価した呼吸機能や、血液ガス所見には有意差を認めなかった。つまり、このような著しく呼吸機能障害をおこし、2型呼吸不全によりNPPV装着の必要な患者においては、むしろ、QoLや呼吸困難、BMIといった因子が予後に関係している可能性があり、特にQoLはその性質から、包括的な重症度を評価している可能性がある。

このように、今回作成した呼吸不全特異的QoL質問票日本語版SRIとMRF-26は、QoLの良悪についてその識別性に優れるのみならず、生命予後と関係している可能性があり、呼吸機能に加えて新たな重症度評価として使用できる可能性があり、今後残り半年の残余期間において、定期的な長期経過を明らかにして、その反応性も含めて、QoL評価の機能とその位置づけについて明らかにしていきたい。

肺移植適応患者および肺移植ドナーの予後と QoL に関する研究

陳 豊史¹, 小賀 徹², 岡田 克典³, 大藤 剛宏⁴

板東 徹¹, 陳 和夫², 伊達 洋至¹

京都大学呼吸器外科¹, 京都大学呼吸管理睡眠制御学²,

東北大学呼吸器外科³, 岡山大学呼吸器外科⁴

はじめに

肺移植待機患者や生体肺移植ドナー（以下、同患者）における異なる健康関連 QoL 質問票の寄与因子を比較検討した報告はない¹⁾。

そこで、今回、同患者の予後や、生理学的指標、患者報告型指標の長期経過を前向きに調査し、それらの評価意義や、肺移植やドナー手術による効果を検討する。具体的には、大別して次の3点に要約される。

(1) 同患者は健康関連 QoL が障害されていると考えられる。登録時データに基づいた横断的解析により、健康関連 QoL の障害に寄与している因子を解析する。この解析により、患者の QoL 向上に向けた対策を明らかにすることが可能になる。

(2) 登録時データと、その予後との関係を検討する。従来は、呼吸機能が、同患者の死亡などを予測する重要な因子であった。そのような生理学的指標とは別に、患者の呼吸困難や健康関連 QoL、不安感といった患者報告型指標は患者の予後を予測しうるのかを検討する。

(3) 同患者の長期経過を縦的に検討する。患者の生理学的な客観的側面だけでなく、主体的側面も含めた多面的な経過を明らかにする。また、移植を受けられた患者では、受けられなかった患者と比較して長期経過が異なるのか、を調査することにより、肺移植による効果を検討する。

対象と方法

新たに肺移植レシピエント候補者となった 137 人

の患者に対し、健康関連 QoL 評価として、呼吸器特異的な St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) 日本語版, Maugeri Respiratory Failure (MRF-26) 質問票日本語版, および Severe Respiratory Insufficiency (SRI) 質問票日本語版を実施した。

また、生体肺移植ドナー 40 名においても同様な解析を行う。

結 果

平成 25 年 9 月末の時点で 3 施設より計 137 名の登録が得られた。症例の内訳は、間質性肺炎が全体の約 40% と最も多く、閉塞性細気管支炎, COPD, LAM, 気管支拡張症, 肺高血圧症と続いた。1 年以上追跡調査が実施された患者は、102 名、2 年以上が 78 名であった。登録時データの解析において、健康関連 QoL は、患者の呼吸機能の生理学的指標よりは、より睡眠の質や精神状態などと強い関連を示した。

生体肺移植ドナーについては、40 例の登録が行われた。各種の解析によって、健康関連 QoL が、呼吸機能の推移などの身体的データよりも、ドナー情報を拾い上げられる可能性が示された。

考 察

現在、登録時データの解析を行っているが、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 の観点からの介入を示唆するデータであった。登録 1 年目以降のデータは今後も引き続き集積する予定である。また、移植を実施できた患者、出来なかった患者を分別して解析して、移植の効果を検討する必要がある。

こうして、日本の肺移植と待機患者の現状を明らかにし、今後予後と QoL 改善に向けて努力を重ねていく。

結 論

今後も引き続き、肺移植待機患者の登録を継続し、予後を明らかにし、その長期経過を、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に関して多面的に検討する。

参考文献

1. Parekh PI, Blumenthal JA, Babyak MA, et al: Psychiatric disorder and quality of life in patients awaiting lung transplantation. Chest 2003 ; 124 : 1682-8

分 担 研 究 報 告

[1] 胸部 CT 画像における normal density area の検討

[2] COPD 患者における肺動脈径の経時的な評価

[3] COPD 患者における日常身体活動性（daily physical activity）の検討

研究代表者 三 嶋 理 晃

京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学 教授

研究要旨

[1] 肺線維症合併気腫（CPFE）、肺気腫、肺線維症の病態比較のために、統一した重症度基準の作成が必要である。COPD と CPFE の CT 値と拡散能の比較から、至適な“正常肺野濃度”の設定が可能であり、疾患群間の比較の基準となる可能性が示唆された。

[2] COPD 患者の肺動脈径/大動脈径比は経時的に増大し、その増加は COPD 増悪により加速することが示された。

[3] 身体活動性は COPD 患者の予後の強い予測因子とされる。胸部 CT 指標、肺機能検査、新体操性と身体活動性との関連を包括的に検討したところ、身体活動性は、肺活量と骨格筋量との関連が深かった。

A. 研究目的

[1] COPD と IPF, CPFE を画像的に比較し、共通の重症度指標を作成する。

[2] 近年、CT で評価した肺動脈径/大動脈径比（PA/A 比）が COPD 患者における肺高血圧の評価に有用であることが示された。今回、COPD 患者における PA/A 比の経時的な変化を横断的かつ縦断的に検討し、増悪自体が PA/A 比に及ぼす影響を検討した。

[3] 最新の COPD ガイドラインで日常の身体活動性の重要性が指摘され、身体活動性は COPD 患者の予後の強い予測因子とされる。安定期 COPD 患者の身体活動性を規定する因子として、定量的胸部 CT や肺機能検査、身体組成との関連を包括的に検討した。

B. 研究方法

[1] 当院当科外来通院中の COPD 患者・CPFE 患者、IPF 患者を対象とし、胸部 CT 画像から、normal density area を評価し、その分布の指標と肺拡散能との関連を検討した。

[2] 当院当科外来通院中の COPD 患者で、増悪を症状日誌によ前向きに 2 年間観察し、少なくとも 1 年に 1 回、定期的評価を安定期に行った。評価項目として、胸部 CT 画像解析（PA/A 比、LAA%）、肺機能検査、動脈血液ガス分析を行った。また PA/A 比増加率を%/年として算出した。

[3] 当科外来通院中の COPD 患者を対象とし 2 週間の万歩計による身体活動性、定量的胸部 CT、肺機能検査、動脈血液ガス分析、身体組成を評価した。体組成は BioImpedance 法により骨格筋量指数(SMI)を評価した。これら各指標と CT 指標・

肺機能検査の関連性を検討した。

(倫理面への配慮)

すべての研究は、施設の倫理委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

[1] CPFE, IPF, COPD で、%DL_{CO} ともっとも相関が良好であったのは下限閾値を -960U と設定したところ、上限閾値は -800UU であった。

[2] 66 例が評価対象となり、期間中 29 例が少なくとも 1 回以上の増悪を来した。増悪群と非増悪群との背景には、有意差は無かった。PA/A 比は増悪群が 0.74、非増悪群が 0.70 で統計学的有意差はなかった。PA/A 比の増加率は、増悪群において 1.31%/年と非増悪群の 1.11%/年に比べ有意に高かった。PA/A 比の変化に寄与する因子を多変量解析により検討し、増悪の有無と対標準 1 秒量の低下が寄与する因子として同定された。

[3] 計 38 例の COPD 患者を評価した。身体活動性の指標としての歩数 (Steps/日) は平均 5000steps/日と、一般健常人に比べ障害されていた。3) 歩数は拡散能 (DL_{CO})、骨格筋量 (SMI) などの指標と有意な関連を認めたが、胸部 CT 指標の LAA% とは $r = -0.26$, $p = 0.2$ と有意な相関は見られなかった。単変量解析の結果より %FVC, IC, %DL_{CO}, mMRC, SMI を変数とした多変量解析を行い、肺活量と SMI が有意な説明因子と考えられた。

D. 考察

[1] COPD, CPFE, IPF を比較する際の共通の重症度基準として、CT で設定した“正常肺野濃度面積 (%)”が有用である可能性が示唆された。

[2] COPD の増悪が PA/A 比増大を加速させることが示唆された。増悪による肺高血圧の悪化、それによりさらに増悪リスクが高まる、悪循環が生じている可能性が示唆される。

[3] 骨格筋量低下、肺機能低下が身体活動性に関連していた。肺機能の各指標の中、気流閉塞の程度よりも肺活量、残気率、予備吸気力や肺拡散能

が有意に関連していた。今後薬物治療の効果判定として肺機能を用いる場合に、考慮すべき結果と考えられた。

E. 結論

[1] 気腫肺と線維化肺において、LAA% と正常肺野濃度の検討は、両者の共通重症度基準として有用であるかもしれない。

[2] COPD 患者の PA/A 比は経時的に増大し、その増加は COPD 増悪により加速する。

[3] COPD 患者の身体活動性は拡散能低下に代表される肺実質障害と密接に関連しており、特に肺活量や骨格筋量に関連していた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Tanabe N1, Hoshino Y, Marumo S, Kiyokawa H, Sato S, Kinose D, Uno K, Muro S, Hirai T, Yodoi J, Mishima M : Thioredoxin-1 protects against neutrophilic inflammation and emphysema progression in a mouse model of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. PLoS One. 2013 Nov 11 ; 8 (11) : e79016
2. Terao C1, Bayoumi N, McKenzie CA, Zelenika D, Muro S, Mishima M ; The Nagahama Cohort Research Group, Connell JM, Vickers MA, Lathrop GM, Farrall M, Matsuda F, Keavney BD : Quantitative Variation in Plasma Angiotensin-I Converting Enzyme Activity Shows Allelic Heterogeneity in the ABO Blood Group Locus. Ann Hum Genet. 2013 Aug 13
3. Oguma T1, Hirai T, Niimi A, Matsumoto H, Muro S, Shigematsu M, Nishimura T, Kubo Y, Mishima M : Limitations of airway dimension measurement on images obtained using multi-detector row computed tomography. PLoS One.

2013 Oct 8 ; 8 (10) : e76381

2. 学会発表

国際学会

1. Influence of Cranial-Caudal Heterogeneity Of Emphysema Distribution Quantified By Computed Tomography On Pulmonary Function In Chronic Obstructive Pulmonary Disease. American Thoracic Society (ATS) 2013. (2013. 5.17-22 Philadelphia, USA)
2. The Effects Of Poly I : C Administration On Bone Metabolism And Systemic Inflammation In CS Exposed Mice. American Thoracic Society (ATS) 2013
3. The Expression Of Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2 In Peripheral Airway Epithelial Cells And Vessels In Early Chronic Obstructive Pulmonary Disease. American Thoracic Society (ATS) 2013
4. The Relationship Between Emphysema Quantified By Computed Tomography And COPD Assessment Test Score. American Thoracic Society (ATS) 2013
5. C/EBP α Suppresses Lung Tumor Development In Mice Through The p38 α MAP Kinase Pathway. American Thoracic Society (ATS) 2013
6. Loss of Pulmonary Cytoprotection In Aged Mice Is Associated With Increased Formation Of C/EBP α -Brm Complex. American Thoracic Society (ATS) 2013
7. Association of pulmonary dysfunction with physical inactivity and loss of muscle mass in elderly COPD patients. ERS Annual Congress 2013, Barcelona
8. Impact of exacerbations on pulmonary arterial enlargement in patients with chronic obstructive pulmonary diseases. ERS Annual Congress 2013, Barcelona

国内学会

1. 室 繁郎 : 閉塞性肺疾患の多様性とフェノタイプ「増悪による画像変化」. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会, 東京国際フォーラム, 2013 年 4 月 19 日
2. 室 繁郎 : 「第 25 回日本アレルギー学会春季臨床大会 教育セミナー 13」 「COPD と喘息治療のポイント」. 第 25 回日本アレルギー学会春季臨床大会, パシフィコ横浜, 2013 年 5 月 12 日
3. 佐藤 晋 : COPD 患者の日常活動性 (daily activity) の検討. 日本呼吸ケア・リハビリテーション学会. 東京ドームホテル. 2013 年 10 月 10 日
4. 佐藤 晋 : COPD 患者における肺動脈径/大動脈径比の経時的な変化について. 日本肺高血圧学会, 慶應義塾大学, 2013 年 10 月 14 日
5. 室 繁郎 : Role of CT in COPD Phenotyping. APSR, パシフィコ横浜, 2013 年 11 月 12 日
6. 平井豊博 : Early-onset COPD in Japan. APSR, パシフィコ横浜, 2013 年 11 月 13 日
7. 室 繁郎 : COPD 治療における ICS/LABA の位置づけ. アレルギー学会, ホテルニューオータニ, 2013 年 11 月 28 日

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

[1] 慢性閉塞性肺疾患患者の1秒量経年変化に関連する 血漿バイオマーカーの探索

[2] 肺高血圧症における右心形態および機能評価

研究分担者 西村正治

北海道大学大学院医学研究科呼吸器内科学分野 教授

研究要旨

[1] 慢性閉塞性肺疾患（COPD）における1秒量経年変化と関連する血漿バイオマーカーを探索すると、血漿レプチン/アディポネクチン比の低値は、COPD患者の1秒量経年低下に関連する。

[2] 肺高血圧患者では右房・右室内腔容積と右室壁が増大し、右房リザーバー機能低下、導管機能の上昇および右室駆出率の低下がみられる。右心系の形態・機能は新しい治療指標および予後予測因子として有用である可能性がある。

A. 研究目的

[1] COPD患者における呼吸機能（1秒量）の変化は様々に経過し、1秒量の経年低下には体重減少と肺気腫の程度が関連することを北海道COPDコホート研究より報告した。しかし、1秒量経年変化を予測し得る末梢血バイオマーカーについては十分な知見が得られていない。5年間の前向きコホート研究である北海道COPDコホート研究において、COPD患者の1秒量経年変化と関係する血漿バイオマーカーを探索することを目的とする。また、得られたバイオマーカー候補を別人種のコホートで検証する。

[2] 肺高血圧症、pulmonary hypertension（PH）は平均肺動脈圧が安静時25mmHg以上と定義され、進行性の右心負荷により右心不全に至る予後不良な疾患群である。近年、薬物治療の進歩により予後が改善し、早期診断、治療効果判定の重要性が高まっている。

一方、右心形態・機能は臨床的に重要と考えら

れるが、これまで確立した評価方法がなかった。近年、空間分解能に優れる心臓MRIの有用性が注目され右室については研究結果の報告が散見されえるが、右房についてはほとんど報告がない。今回、右房および右室形態・機能指標の正常値の設定と、同指標のPHにおける予後指標としての意義の検討を目的とする。

B. 研究方法

[1] 対象は、北海道COPDコホート研究（追跡期間：5年間、中央値：4.98年）に参加し、登録時の血漿を得られた261名（GOLD 1：25%、GOLD 2：45%、GOLD 3：25%、GOLD 4：5%）。そのうち、気管支拡張薬投与後1秒量の経年変化量は3回以上の呼吸機能検査が施行された244名において算出された。検証コホートは、肺癌死亡率に対するCTスクリーニングの有用性を検討する目的でデンマークにて施行された4年間の前向き研究であるDanish Lung Cancer Screening Trial（DLCST）²⁾のサブ研究DLSCT/CBQ studyと

して行われた、COPD quantification by Computed Tomography, Biomarkers and Quality of life (CBQ) study を用いた。この研究の呼吸機能検査は気管支拡張薬投与前のみである。CBQ study に参加した 1812 名のうち、血漿を得られ（登録 3 年目で採取）、かつ気管支拡張薬投与前の 1 秒率が 70% 未満で 1 秒量の経年変化量が得られた 226 名を検証コホートの対象とした。

血漿バイオマーカー測定

両研究において、血漿は Myriad RBM 社の Human CardiovascularMAP[®] を用いて炎症・代謝・組織リモデリングに関わる 50 種類の蛋白濃度を測定した。そのうち、40% 以上の検体が測定感度以下であった 5 種類の蛋白は以降の解析から除外した。北海道 COPD コホート研究の検体を用いて、血漿アディポネクチン濃度と血漿レプチン濃度は Human Total Adiponectin/Acrp30 Quantikine ELISA Kit ならびに Human Leptin Quantikine ELISA Kit (R&D Systems) を用いて検証した。

統計解析

1 秒量経年変化量は mixed-effects model を用いて算出した。各血漿蛋白濃度は対数 (log₂) 変換の上、1 秒量経年変化量との相関については性別・年齢・身長・BMI で補正した線形回帰分析を用いて解析し、多重比較の補正を false discovery rate (FDR) 法にて行った。その上で重回帰分析を用いて多変量解析を行った。Rapid decliners への寄与因子解析はロジスティック回帰モデルを用い算出し、生命予後に対する解析は Cox 比例ハザードモデルならびに Kaplan-Meier 曲線 (log-rank test) を用いて行った。

[2] 症例のエントリー基準は平均肺動脈圧 25 mmHg 以上、肺動脈楔入圧が 15 mmHg 以下の症例。除外基準は、心筋疾患、弁膜症、心機能や形態に影響を与える全身性の疾患を持っている症例、PH の状態が不安定な症例、心房細動を含めた上室性・心室性不整脈を認める症例とした。コントロールとして、北海道大学病院の職員で、本研究の内容を理解して頂いた、年齢、性別の一致

した心疾患や呼吸器疾患を持っていない成人を用いた。

上記対象に対し、心臓 MRI を用いて右房指標 (最大・最小右房容積指数, 右房機能指標 (駆出率, リザーバー容積指数, 導管容積指数)) および右室指標 (拡張末期内腔容積指数, 右室壁容積 (mass index), 駆出率 (RVEF)) を計測した。

心臓 MRI の撮像方法

心臓 MRI の装置は 1.5-Tesla Philips Achieva MRI system (Philips Medical Systems, Best, The Netherlands), Master gradients (maximum gradient amplitude 33 mT/m, maximum slew rate 100 mT/m/ms)。撮像の患者体位は臥位で、呼吸止めで施行し、five-element cardiac phased-array coil を使用。位置決めのために水平断のスキャンを安静呼吸位で施行。心臓全体を含む冠状断撮像後、横隔膜から気管分岐部までの拡張期の心臓水平断像を撮影した。全体で 12 断面を SSFP 撮像 (TR = 2.8 ms, TE = 1.4 ms, flip angle = 60, acquisition matrix = 192 · 256, field of view = 380 mm, slice thickness = 10 mm, 0 mm interslice gap, 20 phases/cardiac cycle) した。

心臓 MRI の解析は、オフラインで市販のソフトを使用 (Extended MR Work Space : ver. 2.6.3, Philips Medical Systems, Amsterdam, The Netherlands)。内膜のトレースは、動画モードも使用して確認した。右室内腔は、入口部は三尖弁輪部とし、流出部は肺動脈弁輪が見えるスライスと定義した上で収縮末期、拡張末期ともに肺動脈弁の含まれるスライスは除外した。右房内腔は、右心耳は内腔に含め、上大静脈、下大静脈は右房入口部から除外した。これらの計測により、右室の拡張末期容積と収縮末期容積が計算され、一回拍出量 = 拡張末期容積 - 収縮末期容積と定義し、駆出率 = 一回拍出量 / 拡張末期容積 · 100% と定義した。右房については、上記結果をもとに時間・容積曲線を作成し、各指標を求めた。

統計解析

PH 患者の計測値を健常者の測定結果から求めた正常値と比較した。PH 症例では右心系指標の

予後予測因子としての意義をカプランマイヤー曲線 (log rank test) および Cox 比例ハザードモデルで検討した。ここで予後の評価は臨床的悪化までの期間を用いた。臨床的悪化は 1. PH による死亡, 2. PH 悪化による入院, 3. エポプロステノール持続静注療法の導入, のいずれかを満たした場合とした。

(倫理面への配慮)

北海道大学「医の倫理委員会」に「慢性閉塞性肺疾患の新たな病型分類の特徴と自然経過の解明に関する研究」として審査を申請し、平成 14 年 12 月付けで承認されている。また、すべての患者において、調査開始時に同意説明文章を用いてコホート調査と遺伝子検査の内容を説明し、それぞれ書面で同意を取得した。

C. 研究結果

[1] COPD コホート研究での検討では、測定した血漿蛋白のうち、アディポネクチン高値、シスタチン C 低値、E-セレクトイン低値、2 型 TNF 受容体低値が有意に 1 秒量経年低下量と関連した ($p < 0.05$) (表 1A)。これら 4 種類の血漿蛋白と性別、年齢、身長、BMI、CT 肺気腫スコア、末梢血好中球数・好酸球数を用いた重回帰分析では、4 種類の血漿蛋白のうちアディポネクチン高値のみが他因子と独立して 1 秒量経年低下量と有意に関連していた ($p = 0.01$) (表 1B)。血漿レプチン/アディポネクチン比の低値も性別、年齢、身長、BMI と独立して 1 秒量経年低下量と有意に関連していた ($p = 0.004$) (表 2)。実際に Rapid decliners では他群と比して血漿アディポネクチンが高値および血漿レプチン/アディポネクチン比が低値であっ

表 1. 北海道 COPD コホート研究における 1 秒量経年変化量と関連する血漿バイオマーカー

(A) 線形回帰分析にて有意であった血漿蛋白

| 血漿蛋白 | β | p value | FDR q value |
|-------------------------|---------|---------|-------------|
| Adiponectin | -0.22 | 0.003 | 0.08 |
| Tumor necrosis factor 2 | 0.20 | 0.004 | 0.08 |
| E-selectin | 0.17 | 0.007 | 0.11 |
| Cystatin-C | 0.17 | 0.01 | 0.15 |

β = 標準化偏回帰係数 (正の係数は蛋白の低下が 1 秒量経年低下と関連することを意味する)。FDR = false discovery rate。解析は性別、年齢、身長、BMI を補正して行われ、各血漿蛋白濃度は log2 変換後に解析。

(B) 重回帰分析

| 変数 | β | p value |
|--------------------------|---------|---------|
| 年齢 | -0.002 | 0.98 |
| 性別 | -0.07 | 0.34 |
| 身長 | 0.09 | 0.95 |
| BMI | -0.005 | 0.18 |
| CT 肺気腫スコア | -0.13 | 0.049 |
| 末梢血好中球数* | -0.08 | 0.20 |
| 末梢血好酸球数* | 0.16 | 0.01 |
| Adiponectin* | -0.19 | 0.01 |
| Tumor necrosis factor 2* | 0.13 | 0.22 |
| E-selectin* | 0.09 | 0.19 |
| Cystatin-C* | 0.07 | 0.52 |

β = 標準化偏回帰係数 (正の係数は蛋白の低下が 1 秒量経年低下と関連することを意味する)。*log2 変換後に解析。

表 2. 北海道 COPD コホート研究および CBQ study における血漿アディポネクチン・レプチン濃度と 1 秒量経年変化量との関連

| 変数 | 北海道 COPD コホート | | CBQ study | |
|--------------------------|---------------|---------|-----------|---------|
| | β | p value | β | p value |
| Adiponectin | -0.22 | 0.003 | -0.13 | 0.05 |
| Leptin | 0.14 | 0.13 | 0.13 | 0.06 |
| Leptin/adiponectin ratio | 0.26 | 0.004 | 0.16 | 0.01 |

β = 標準化偏回帰係数 (正の係数は蛋白の低下が 1 秒量経年低下と関連することを意味する)。
FDR = false discovery rate。解析は性別, 年齢, 身長, BMI を補正して行われ, 各血漿蛋白濃度と比は log2 変換後に解析。

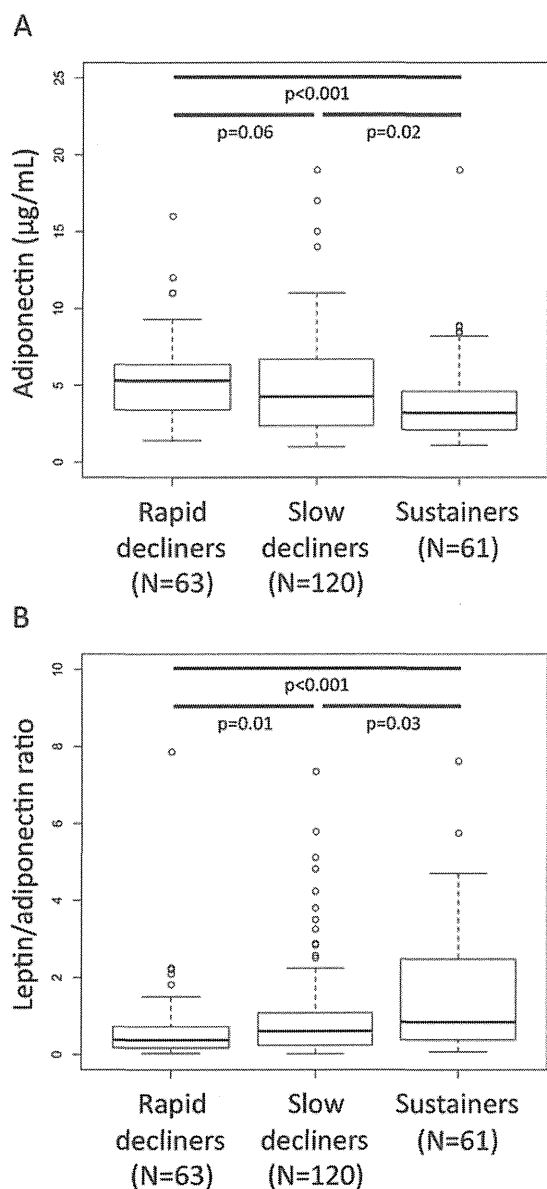


図 1. 1 秒量経年変化群毎の血漿アディポネクチン値 (A) と血漿レプチン/アディポネクチン比 (B)

た (図 1)。ロジスティック回帰モデルでは血漿アディポネクチン高値および血漿レプチン/アディポネクチン比の低値は年齢, 身長, BMI と独立して 1 秒量急速低下群に寄与しており (各々のオッズ比 1.86, 0.75), また Cox 比例ハザードモデルでは両者は追跡期間中の総死亡にも有意に関連しており (各々のハザード比 1.68, 0.75), 早期の死亡と関連していた (図 2)。

検証コホートに用いた CBQ study の対象は北海道 COPD コホート研究の対象よりも若年で女性の割合が高く, 喫煙者も多く, 1 秒量経年低下のスピードも速いなど, 大きくその背景を異にしていた。CBQ study では, 血漿アディポネクチン高値は性別, 年齢, 身長, BMI と独立して 1 秒量経年低下量と関連する傾向にあり ($p = 0.05$), 血漿レプチン/アディポネクチン比の低値は 1 秒量経年低下量と有意に関連した ($p = 0.01$) (表 2)。

また, Human CardiovascularMAP[®] で測定した血漿アディポネクチン値とレプチン値を ELISA 法にて検証したが, 両方法で測定した値は非常に良好に相関していた ($r > 0.90$)。

[2] 2009 年 12 月から 2013 年 4 月までの間に組み入れ基準を満たした PH 症例 68 症例を検討対象とした (54 ± 16 歳, 1 群 31 名 (46%), 1' 群 2 名 (3%), 2 群 0 名 (0%), 3 群 11 名 (16%), 4 群 21 名 (31%), 5 群 3 名 (5%), 平均肺動脈圧 36 (30-44) mmHg)。年齢, 性別などのマッチした健常者 53 名も対象とした。

右房形態・機能の検討では, 健常者 ($n = 21$) と比較し, PH 症例 ($n = 50$) では最大および最

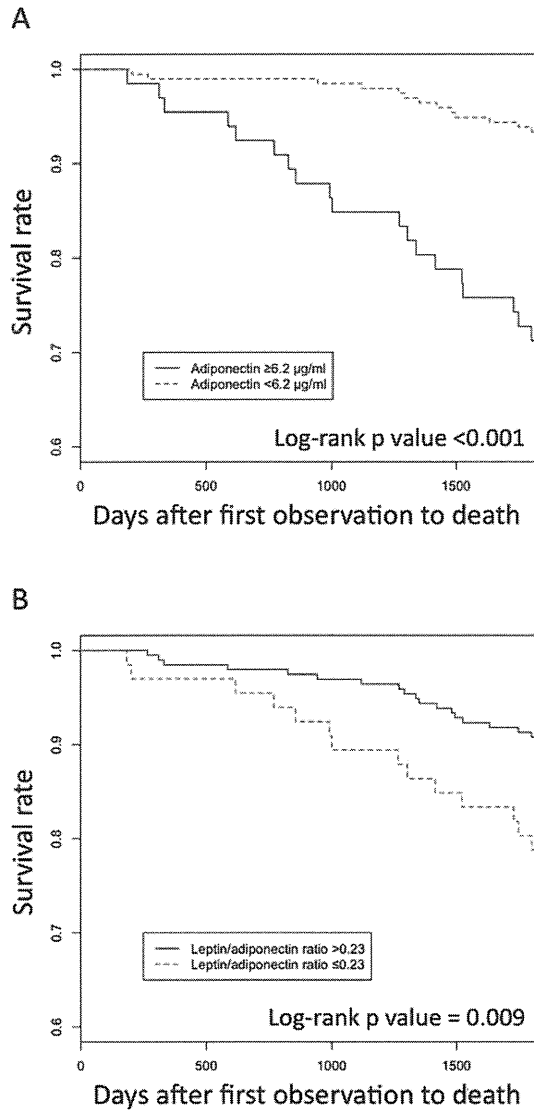


図 2. 血漿アディポネクチン値 (A) と血漿レプチン/アディポネクチン比 (B) と生存期間

小容積指数が高値 ($p < 0.01$), 右房機能指標のうちリザーバー容積指数が低値 ($p < 0.01$), 導管容積指数は高値だった ($p < 0.01$)。

右室形態では PH 群 ($n = 53$) が健常者 ($n = 53$) より右室拡張末期容積指数と右室壁 mass index が高値 ($p < 0.01$), 右室駆出率は低値だった ($p < 0.01$)。

予後因子の検討では, 単変量 log rank test で WHO 機能分類 III 以上, BNP 高値, 心嚢液貯留, RVEF の低下, 最少 RA 容積の高値, RA リザーバー容積指数の低値が有意な予測因子で, 多変量解析では WHO FC, 右房最小容積の高値, リザーバー容積指数の低値が予測因子だった。

Cox 比例ハザードモデル解析では, 単変量解析で各右室指標, 右房最小容積指数, 右房リザーバー容積指数と駆出率, 左房リザーバー容積指数が有意に関連した (表 3)。多変量解析では, WHO 機能分類, 右房最小容積指数, 右房リザーバー容積指数が有意な予測因子だった (表 4)。

D. 考 察

[1] アディポネクチンは主に脂肪細胞から産生され血中に豊富に存在する蛋白であり, 肥満関連のメタボリックシンドロームにおいて保護的な役割を担うとされている一方で, COPD を含めて慢性炎症性疾患でその血中濃度が上昇していることが報告されている。しかしながらそのメカニズムは不明である。興味深いことにアディポネクチンと

表 3. 臨床指標の臨床的悪化までの予測能 (Cox 比例ハザードモデルによる単変量解析)

| | Hazard ratio | 95% confidence intervals | P value |
|--|--------------|--------------------------|---------|
| BNP | 1.001 | 1.000 - 1.002 | 0.0373 |
| WHO-FC | 4.53 | 2.17 - 10.04 | <0.0001 |
| Pericardial effusion | 3.13 | 1.16 - 10.11 | 0.0244 |
| RV end-diastolic volume index (ml/m ²) | 1.01 | 1.001 - 1.02 | 0.0188 |
| RV mass index (g/m ²) | 1.04 | 1.001 - 1.06 | 0.0107 |
| RV EF (%) | 0.95 | 0.91 - 0.99 | 0.0109 |
| RA minimum volume index (ml/m ²) | 1.02 | 1.003 - 1.03 | 0.0212 |
| RA reservoir volume index (ml/m ²) | 0.80 | 0.67 - 0.93 | 0.0023 |
| RA EF (%) | 0.94 | 0.88 - 0.993 | 0.0291 |
| LA reservoir volume index (ml/m ²) | 0.84 | 0.71 - 0.98 | 0.0263 |

表 4. 臨床指標の臨床的悪化までの予測能 (Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析)

| | Hazard ratio | 95% confidence intervals | P value |
|--|--------------|--------------------------|---------|
| BNP | 0.9996 | 0.998 - 1.001 | 0.9037 |
| WHO-FC | 3.7 | 1.29 - 12.1 | 0.0140 |
| Pericardial effusion | 1.11 | 0.19 - 5.9 | 0.9037 |
| RV end-diastolic volume index (ml/m ²) | 1.00 | 0.98 - 1.03 | 0.8429 |
| RV mass index (g/m ²) | 0.96 | 0.89 - 1.02 | 0.2847 |
| RV EF (%) | 1.08 | 0.99 - 1.19 | 0.0891 |
| RA minimum volume index (ml/m ²) | 1.06 | 1.001 - 1.12 | 0.0451 |
| RA reservoir volume index (ml/m ²) | 0.74 | 0.58 - 0.93 | 0.0085 |
| RA EF (%) | 0.98 | 0.91 - 1.06 | 0.6655 |
| LA reservoir volume index (ml/m ²) | 0.91 | 0.75 - 1.11 | 0.3349 |

その受容体 (AdipoR1) が気道上皮細胞に発現し、COPD 患者でその発現が増加していることが報告されており、さらにアディポネクチンが気道上皮細胞において炎症を惹起する働きがあることも示唆されている。よって、高い血中アディポネクチン濃度は肺局所の炎症と関連し、速い呼吸機能の低下と関わっている可能性が考えられる。

本検討の強みは他人種のコホートをを用いて結果を検証したことである。デンマークで行われた CBQ study は北海道 COPD コホート研究と対象の背景を全く異にしているが、血漿レプチン/アディポネクチン比の低値は両コホートで共通して有意に 1 秒量経年低下を関連していた。一般的にアディポネクチンとレプチンは性別や BMI の影響を強く受け、しかも脂肪量に対する関係は逆向きのため、その比をとることでより普遍的で安定したバイオマーカーとなり得る可能性が考えられる。

[2] 我々は以前、PH 症例における右房および右室形態・機能に関する横断的研究成果を発表した。本研究は、予後との関連の観点で発展させ、PH 症例では右房・右室内腔の拡大、右房機能の低下、右室収縮能の低下を空間分解能に優れる MRI を用い、また、対応する健常者と比較した上で示した初めての研究である。

予後 (臨床的悪化) 予測因子として、近年、右室駆出率が提唱されている。本研究でも単変量解析では同指標が有意な予後予測因子だったが、多

変量解析では有意な因子とはならなかった。統計学的には右室因子よりも右房因子、中でも最小容積とリザーバー容積の方が優れた予後予測因子となることが示された。右房機能が PH 症例の予後予測因子となることはこれまでに報告がなく、今後より多数例での検証が必要であり、その上で臨床的価値が定められていく必要があると考えられる。

E. 結 論

[1] 血漿レプチン/アディポネクチン比の低値は、背景の異なる二つのコホートにおいて COPD 患者の 1 秒量経年低下に関連した。

[2] PH 患者では右房・右室内腔容積と右室壁が増大し、右房リザーバー機能低下、導管機能の上昇および右室駆出率の低下がみられる。臨床指標の中で WHO 機能分類のほか、右房最小容積指数、右房リザーバー容積指数は、独立した予後予測因子であった。右心系の形態・機能は新しい治療指標および予後予測因子として有用である可能性がある。

謝 辞

呼吸器疾患コホート研究所：足利秀香，近藤絢子，高木優子。Gentofte Hospital, University of Copenhagen : Prof. Asger Dirksen, Dr. Laura H. Thomsen

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Sato T, Tsujino I, Ohira H, Oyama-Manabe N, Ito YM, Noguchi T, Yamada A, Ikeda D, Watanabe T, Nishimura M : Paradoxical interventricular septal motion as a major determinant of late gadolinium enhancement in ventricular insertion points in pulmonary hypertension. PLoS One. 2013 Jun 24 ; 8 (6)
2. Sato T, Tsujino I, Oyama-Manabe N, Ohira H, Ito YM, Yamada A, Ikeda D, Watanabe T, Nishimura M : Right atrial volume and phasic function in pulmonary hypertension. Int J Cardiol. 2013 Sep 20 ; 168 (1) : 420-6
3. Sato T, Tsujino I, Ohira H, Oyama-Manabe N, Yamada Y, Otsuka N, Nishimura M : Right atrial late gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance imaging in pulmonary hypertension. Circ J. 2012 ; 76 (1) : 238-9
4. Suzuki M, Makita H, Ito YM, et al : Clinical features and determinants of COPD exacerbation in the Hokkaido COPD cohort study. Eur Respir J. 2013 ; in press.

2. 学会発表

国際学会

1. Suzuki M, Makita H, Östling J, et al : Elevated plasma adiponectin associated with lung function decline in patients with chronic obstructive pulmonary disease. American Thoracic Society, May 2013, Philadelphia
2. Nagai K, Makita H, Shimizu K, et al : Among subjects' variation in longitudinal changes in total and three domain scores of St George's Respiratory Questionnaire in chronic obstructive pulmonary disease. American Thoracic Society,

May 2013, Philadelphia

3. Makita H, Suzuki M, Nagai K, et al : Relationship of baseline or annual change of clinical parameters on mortality in patients with COPD. European Respiratory Society, September 2013, Barcelona
4. Sato T, Tsujino I, Manabe N, et al : Right atrial volume and reservoir function are novel independent predictors of clinical worsening in pulmonary hypertension. American Heart Association Scientific meeting, Nov 2013, Dallas
5. Sato T, Tsujino I, Oyama-Manabe N, et al : Simple prediction of right ventricular ejection fraction using tricuspid annular plane systolic excursion in pulmonary hypertension. Asian Pacific Society of Respirology, Oct 2013, Yokohama

国内学会

1. 西村正治 : 招請講演 1. 北海道 COPD コホート研究が明らかにしたこと. 第 110 回日本内科学会学術講演会, 2013 年 4 月, 東京
2. 牧田比呂仁, 鈴木 雅, 長井 桂 : 北海道 COPD コホート研究における生命予後とその影響因子の解析. 第 53 回日本呼吸器学会, 2013 年 4 月, 東京
3. 佐藤隆博, 辻野一三 : Accurate monitoring of the right ventricular ejection fraction by echocardiography in pulmonary hypertension. 日本循環器学会学術集会, 2013 年 3 月 横浜

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

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

新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センター 教授

研究要旨

本研究では、リンパ脈管筋腫症に対するシロリムス療法の薬事承認を得るため、全国9施設が参加する多施設共同医師主導治験を実施中である。2014年6月に薬事承認の見込みである。薬事承認後も投薬は続け、2年間投与の安全性と有効性を確認する。

【治験開始までの経緯】:リンパ脈管筋腫症 (LAM) は妊娠可能な年齢の女性が罹患し、LAM細胞と呼ばれる由来不明の細胞が肺に転移し、肺胞構造が破壊されるために、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。前世紀の終わりから、今世紀初頭にかけて、がん抑制遺伝子である TSC1 と TSC2 の点変異に原因があることが発見されて以来、その下流にある mTOR の阻害薬であるシロリムスが治療薬として有望視され、2003-05年に米国で I/II 相試験である CAST trial が行われ、FEV₁、FVC を改善させることが示唆された。2006-10年まで日米加国際共同第Ⅲ相試験として行われた MILES 試験では、シロリムスは1年間の服薬で、一秒量実薬 19ml の改善が観られたのに対し、偽薬 134ml は減少であり、1年間のシロリムスの内服は、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。本治験は、中等～重症の LAM 患者 65 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。安全性監視委員会を5人の 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。

【PMDA における薬事戦略相談事前面談と治験準備】: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1, 2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3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4回目、第5回目で以下の主要な修正が行われた。

- * 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こと。

* MILES と同様な薬用量の設定をすること、

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。

2012年4月に本事業の研究費が採択されると、近畿、新潟、順天堂で5文書（実施計画書、同意説明書、症例報告書、治験薬概要書、手順書）をIRBに申請し、承認を得た。次いで、6月29日に必須5文書をPMDAに提出し、治験届をした。30日調査のコメントは7月6日に主任研究者の元に寄せられ、軽微な変更のみであったので、修正し、9施設に文書の改訂を依頼し、7月30日より治験実施が可能となった。

A. 研究目的

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。本治験の目的は、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. 研究の目的と必要性

計画の概要：本治験は、LAM患者を対象に目標症例数を65例とした医師主導多施設共同オープンデザインで実施した。患者情報の登録及び管理に関しては、新潟大学医歯学総合病院に治験調整事務局をおき、その事務局が配信する電子症例報告書を用いて必要な患者情報をその事務局に送付する中央登録方式を採用した。その情報をもとに治験調整事務局が適格であると判断した場合に投

与を開始した。本薬の投与は1日1回朝食後とし、まず1日2錠（2mg）から開始してその血中トラフ濃度をモニタリングし、5～15ng/mLの範囲を維持するよう用量を適宜増減しながら2年間投与することとした。患者は、服薬前、治験薬交付時、服薬1週後、3週後、13週後、26週後、39週後、52週後、65週後、78週後、91週後、104週後に来院することとした。1週間後の来院では薬剤血中濃度測定のための採血を受け、3週以降の来院では問診、QoLアンケート調査、診察、スパイロメトリー検査、胸部レントゲン撮影を受け、血液学的検査、血液生化学的検査、血清学的検査及び薬剤血中濃度測定のための採血を受けることとした。治験責任又は分担医師は、患者の来院ごとに得たデータを治験調整事務局に送り、治験調整事務局はデータを整理して、安全性監視委員会に報告した。安全性監視委員会は定期的に会議を開催し、治験データをもとに治験の継続又は中止を審議した。患者50例が26週（6ヵ月）及び52週（12ヵ月）に達したところでそれぞれ第1回、第2回中間解析を実施し、104週（24ヵ月）の投与終了後に、最終解析を実施することとした。付随研究として、治験中に10例の患者から同意を得て、本薬の薬物動態調査を行った。

【研究組織と役割】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。総合臨床メデイファイ

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) 努力性肺活量 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）

【治験の経緯と今後の予定について】

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 52 例を登録した。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

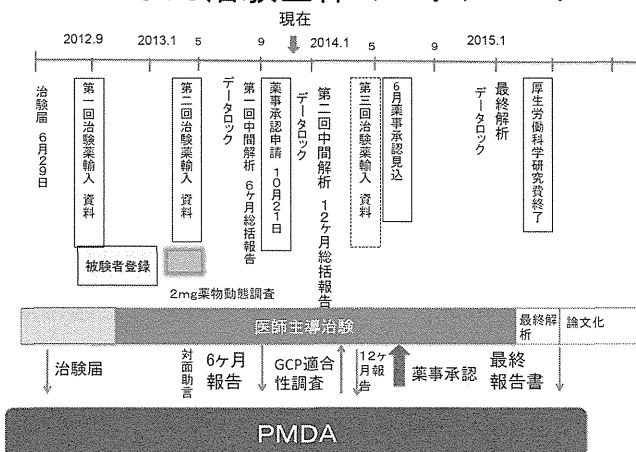
の 6 施設が登録を開始した。2012 年 12 月 31 日までに全 63 例の登録を終え，2013 年 1 月 12 日に全施設が東京に集まり，登録症例の症例検討を行った。Visit 4, 5 において，薬物動態調査を 10 例において実施した。最初の 50 例が 6 ヶ月を終えた 2013 年 6 月にデータロックし，6 ヶ月中間解析を行った。9 月 27 日の治験調整委員会で承認し，10 月 21 日に薬事承認申請とともに 6 ヶ月総括報告書を PMDA に提出した。50 例が 12 ヶ月服薬を終える 2013 年 12 月下旬に再びデータロックし，12 ヶ月総括報告書を作成し，2 月に PMDA に提出する。2014 年 6 月に，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。

【治験の評価について】：有害事象の評価：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 ヶ月目を行う。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) 血清エストロゲン，プロゲステロン，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

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

MLSTS 治験全体のスケジュール



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

有害事象の解析：報告された有害事象はすべて「ICH国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J Version 15.1)」を用いてコード化し分類した。有害事象の集計には器官別大分類(SOC)と基本語(PT)を用い、1症例において同じPTが複数回発現しても1例、1症例に発現した複数種のPTが同じSOCに属する場合もまとめて1例とした。有害事象の発現率は、重症度別(CTCAE version 3.0日本語訳)、発現時期別、年齢別に集計するとともに、その発現時の本薬投与量別及び発現直前の本薬トラフ濃度別にも集計し解析した。有害事象のうち、治験薬との因果関係を完全には否定できないもの(「関連なし」以外)を副作用とし、上述と同様の集計を行った。

2. 有効性解析

(1) FEV₁ 及び FVC

- 1) 要約統計量を算出した。
- 2) 線形混合効果モデル(患者を変量効果、測定時点[time]を固定効果)を用いて切片と傾き(timeの係数)の推定値、標準誤差及び両側95%信頼区間を算出した。
- 3) FEV₁ 及び FVCの傾き及び変化量の許容限界を設け、本試験で得られたこれら95%信頼区間の結果を解釈した。
- 4) 横軸を測定時点、縦軸を測定値とした患者ごとの推移図及び変化率のヒストグラムを作成した。

(2) FPI 及び EuroQOL-VAS (QoL アンケート)

- 1) 要約統計量を算出した。
- 2) ベースラインからの26週後の変化量について推定値、標準誤差及び両側95%信頼区間を算出した。
- (3) 有意水準は両側5% (信頼係数は両側95%)

とした。また、本試験が検証目的でないことから中間解析における α 消費は考慮しなかった。

C. 研究結果

【解析対象症例】 2012年12月31日まで同意した71例のうち、63例が治験薬を服薬した。治験薬投与開始26週までの観察を終了した最初の50例(中止例を含む)を解析対象とした。ただし、重篤な有害事象については、全63例を対象にした。解析対象50例のうち47例は本薬投与を継続しており、残りの3例は26週まで治験を中止した。その中止理由は、患者による中止の申し出によるもの2例及び有害事象の発現によるもの1例であった。

【有害事象の解析】 解析対象の全例(100.0%)で有害事象が発現し、全例で本薬の副作用が認められた。器官別で最も頻度の高かったのは胃腸障害(98.0%)、皮膚・皮下組織障害(56.0%)、感染症・寄生虫症(52.0%)、呼吸器・胸郭・縦隔障害(38.0%)、神経系障害(36.0%)であった。胃腸障害は口内炎が82.0%、下痢が28.0%、悪心が14.0%、腹痛が12.0%、口唇炎が12.0%、嘔吐が8.0%であった。さらに感染症および寄生虫症では鼻咽頭炎が36.0%、気管支炎が14.0%であった。皮膚および皮下組織障害では痤瘡様皮膚炎と発疹がそれぞれ20.0%と多く、次に痤瘡が18.0%であった。呼吸器、胸郭および縦隔障害では上気道の炎症が最も多く24.0%、神経系障害では頭痛が最も多く30.0%であった。Grade 4以上の副作用はなかったが、Grade 3(高度)は6例(12.0%)あり、口内炎、腹痛、小腸閉塞、気管支炎+急性呼吸不全、食欲減退、肺障害であった。40歳未満の患者では痤瘡様皮膚炎及び痤瘡(33.3%、28.6%)であり、40歳以上の患者と比較して10%以上の高率を示した臨床検査値異常は投与後3週以降に観察された。発現率が高かった副作用のうち、本薬の用量に依存して発現率が増加あるいは増加する傾向にあったものは、頭痛、上気道の炎症、口内炎、鼻咽頭炎であった。また、発現

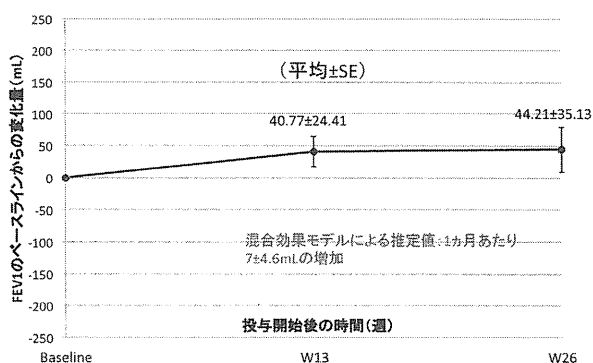
時の本薬の血中トラフ値と相関していたものは、下痢、腹痛、上気道の炎症、瘡瘍であった。

重篤有害事象は 10 例あった。内容は、肺炎、肋骨骨折+血胸、気管支炎+急性呼吸不全、腹痛、小腸閉塞、肺障害、肺障害、呼吸困難+胸痛、発熱+食欲減退+呼吸困難、急性腎盂腎炎であった。そのうち本薬との因果関係を否定できなかったものは 8 例で、急性腎盂腎炎、肋骨骨折+血胸を除くすべての事象であった。なお、重篤な有害事象の集計対象は治験薬投与を受けた全症例（63 例）とした。

有害事象として報告された臨床検査値異常（ベースライン→投与後値）は、脂質異常・血中コレステロール増加 3 例（LDL コレステロール値 109 → 152mg/dL, 総コレステロール値 169 → 242mg/dL, 血中コレステロール増加 197 → 270mg/dL, 196 → 230mg/dL）、白血球数減少 2 例（4200 → 3300/ μ L, 5100 → 2900/ μ L）、血中ビリルビン増加 1 例（0.97 → 1.34mg/dL）、好中球数減少 1 例（1879.8 → 1012.5/ mm^3 ）、血小板数増加 1 例（46.7 → 65.9 × 10⁴/ μ L）、尿蛋白 1 例（- → ±）であった。これらはすべて本薬投与との因果関係を否定できなかったが、臨床的に重要と考えられる検査値異常は認められなかった。

【有効性の解析】26 週までの肺一秒量の平均（±SE）の改善は 7.0 ± 4.6mL/月だった。その平均値の 95% 信頼区間は -2.1 ~ 16.2mL/月であり、下限値が許容限界（-5.3 mL/月）を上回っていた。

投与26週までの一秒量 FEV1(ml)のベースラインからの平均変化量の推移-平均44ml改善した



投与 26 週後の肺一秒量の変化率が 0 以上を示した患者は 23 例（60.5%）であり、15% 以上改善した患者も 5 例（13.2%）認められた。

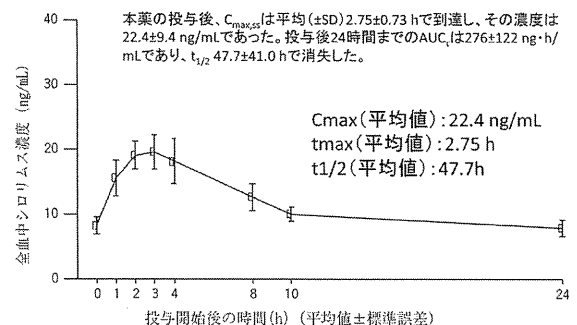
一方、26 週までの努力性肺活量の平均（±SE）の傾きは -1.6 ± 5.1mL/月で、傾き 0 に対して有意差は認められなかったが（P = 0.7532）、その平均値の 95% 信頼区間は -11.9 ~ 8.6mL/月であり、許容限界（-1.4mL/月）を跨いでいた。努力性肺活量の変化率が 0 以上を示した患者は 22 例（57.9%）認められた。

EuroQOL-VAS における QoL スコアの 26 週後の平均（±SE）変化量は 6.4 ± 3.0mm, その平均値の 95% 信頼区間は 0.4 ~ 12.4mm であり、ベースラインからの有意な増加が認められた（P = 0.0383）。FPI, EuroQOL-VAS/呼吸困難及び EuroQOL-VAS/疲労のスコアにはベースラインに比し有意な変化は認められなかった。

【薬物動態】

10 例の薬物動態調査の結果を下図に示す。 $C_{\text{max,ss}}$ は平均（±SD）2.75 ± 0.73 h で到達し、その濃度は 22.4 ± 9.4ng/mL であった。投与後 24 時間までの AUC_{τ} は 276 ± 122 ng · h/mL であり、 $t_{1/2}$ 47.7 ± 41.0 h で消失した。

薬物動態調査(n=10)
シロリムス2mg内服後



【結論】

第 1 回中間解析（6 ヶ月中間報告）の結果、日本人 LAM 患者に本薬を投与した際に認められた有害事象は、先行する MILES 試験でみられたも