

のと類似しており、本薬の1日量1～4mgの6ヵ月間投与に対する日本人LAM患者の忍容性は良好であることが示唆された。ただし、重篤な有害事象として本薬との因果関係が疑われる薬剤性肺障害が2例に発現した。いずれも注意深い観察による早期発見により回復可能な程度であり、適切な対処により回復した。本薬を投与する際には薬剤性肺障害の発現に注意し、兆候が認められた場合にはすみやかに対処する必要があると考える。以上より、本薬の6ヵ月間投与は日本人LAM患者におけるFEV₁を安定させ、QoLを改善させることが確認された。今後、さらに長期投与時の経過を観察し、本薬の安全性及び有効性を追跡する必要がある。

(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、PMDAによる修正を経て、各施設においてIRB申請し、12年7月までに承認を得た。また、プロトコールと同意説明書は安全性監視委員会により審査修正を受けた。
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。

D. 考察

本研究は、患者会と呼吸不全班を中心とする9施設のスタッフ、及びノーベルファーマ社、ファ

イザー社が共同し、世界初のシロリムス投薬によるLAMの薬事承認と長期安全性データの取得を目指す。LAM患者の呼吸不全の進行を止めることで、患者のQoLの改善と社会復帰が見込める。また、間接的な波及効果として、これまで製薬企業の対応に委ねていた難病の新薬開発を国、患者会、医師、企業が応分に負担を背負うことで、稀少なるが故に遅れて来た難病の新薬実用化に新たな展開をもたらすであろう。

E. 結論

全国9施設に拠点をおき、目標50症例のLAM患者に対し、2年間シロリムスを投与し、有害事象の頻度を主要評価目的とする第Ⅱ相医師主導治験を実施中であり、2014年6月に薬事承認を得る予定である。

F. 健康危険情報

有害事象の項に記載

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Tomohiro Handaa, Takeshi Nakatsueb, Motoo Babac, Toshinori Takadad, Koh Nakata, Haruyuki Ishii: Clinical features of three cases with pulmonary alveolar proteinosis secondary to myelodysplastic syndrome developed during the course of Behçet's disease in press, 2013
2. Tazawa R, Inoue Y (19名略), Nakata K: Duration of benefit in patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis after inhaled GM-CSF therapy CHEST in press, 2013
3. Nei T, Urano S (10名略), Tazawa R, Nakata K: Light chain (κ/λ) ratio of GM-CSF autoantibodies is associated with disease severity in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis Clin Immunol. in press, 2013
4. Okuda K, Kawase T, Nagata M, Yamamiya K, Nakata K, Wolff LF, Yoshie H: Tissue-engineered

- cultured periosteum sheet application to treat infrabony defects : case series and 5-year results. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2013, 33 (3), 281-7
5. Kurai D, Nakagaki K, Wada H, Saraya T, Kamiya S, Fujioka Y, Nakata K, Takizawa H, Goto H: Mycoplasma pneumoniae extract induces an IL-17-associated inflammatory reaction in murine lung: implication for mycoplasmal pneumonia. *Inflammation.* 2013, 36 (2), 285-93.
 6. Young LR, Lee HS, (5 名略), Koh Nakata, (14 名略) McCormack FX: Serum VEGF-D concentration as a biomarker of lymphangioleiomyomatosis severity and treatment response : a prospective analysis of the Multicenter International, Lymphangioleiomyomatosis Efficacy of Sirolimus (MILES) trial, 2013, 1 (6), 445-452
 7. 中田 光 : LAM 勉強会講演集 2012 年 10 月 7 日 於順天堂大学 有山記念講堂
 8. 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
 9. 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
 10. Nagata M, Hoshina H, Li M, Arasawa M, 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
 11. 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 Lung Cell Mol Physiol.* 2012, 302 (9), L959-64
 12. 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, 777-780
 13. 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.* 2011, 184, 741
 14. McCormack FX, Inoue Y, Moss J, Singer LG, Strange C, Nakata K, Barker AF, Chapman JT, Blantly ML et al : Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med.* 2011, 364 (17), 1595-606
 15. Ishii H, Tazawa R (10 人略), Nakata K : Clinical features of secondary pulmonary alveolar proteinosis: pre-mortem cases in Japan. *European Respir. J.* 2011, 37, 465-468
 16. 中田 光 : リンパ脈管筋腫症 (LAM) の最前線 - LAM の病因. *日本胸部臨床* 2011, 70, 1001-1006
2. 学会発表
 - 国際学会
 1. Luisetti M, Costabel U. Nakata K, Inoue Y, Trapnell B: Pulmonary alveolar proteinosis: A Paradigm of Rare Lung Disease Research PROGRESSI IN MEDICINA RESPIRATORIA

PAVIA, 30th March - 1st April 2011

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

肺動脈性肺高血圧症，慢性血栓性肺高血圧症に関する研究

研究分担者 巽 浩一郎

千葉大学大学院医学研究院呼吸器内科学 教授

研究要旨

[1] 臨床調査個人票を用いた肺動脈性肺高血圧症(PAH)および慢性血栓性肺高血圧症(CTEPH)の診断，治療に関する研究

臨床調査個人票によるPAHの年齢は 53 ± 19 歳であり，急速に高齢化していた。PAHのサブグループ分類では，特発性または遺伝性PAHが66.6%，先天性シャント性心疾患に伴うPAHが16.3%，膠原病に伴うPAHが11.1%，門脈圧亢進症に伴うPAHが4.8%，肺静脈閉塞性疾患または肺毛細血管腫症が0.85%，HIV感染に伴うPAHが0.15%，薬剤/毒物に伴うPAHが0.15%の順であった。治療薬の選択肢が増えて2剤以上併用されている症例が多かった。CTEPHの年齢も 66 ± 13 歳と高齢化がみられ，深部静脈血栓症合併例が少なくなった。一方，手術例やフィルター挿入例が減少し，経口肺血管拡張薬の単独，併用例の頻度が高いことが明らかとなった。

[2] 経口プロスタサイクリン(PGI₂)誘導体制剤 ベラプロスト Naによる日本人PAHの長期生命予後に関する研究

ベラプロスト Na投与群と従来療法群の長期生存率を比較し，NIHレジストリーで示された予測生存率とも比較したところ，高用量ベラプロスト Na群(>120 μ g)は，従来療法群やNIHレジストリー予測より予後良好であった。サブグループ解析で，膠原病関連PAH患者でベラプロスト群に生存率改善傾向があり，有用性が示唆された。

[3] CTEPHにおける肺動脈の伸展性についての考察に関する研究

CTEPHにおいてECG gated CTで測定した肺動脈の伸展性と右心カテーテル検査所見について検討したところ，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($r = -0.51$, $p < 0.001$, $r = -0.51$, $p < 0.001$)，非侵襲的評価法として有用であることが示唆された。

[4] CTEPHの末梢血管リモデリングに関する研究

CTEPHの肺高血圧症をきたす機序解明のため肺血栓内膜摘除術中に肺組織の生検を行い，病理学的検討を行ったところ，多くの症例で内膜肥厚像や中膜肥厚像など遠位部肺動脈のリモデリング所見を認めた。一方，叢状病変は認められなかった。更に17例中15例に肺静脈の硬化性病変を認め，一部ではPVODに類似した強い肺静脈リモデリング所見が認められた。肺動脈閉塞率は術後血行動態と強い相関を認め，末梢肺動脈のリモデリングは術後の予後や治療方針に影響を与えることが示唆された。

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「特定疾患治療研究対象疾患」に認定され，「臨床調査個人票」により症例登録されている。

2009年に改訂された新認定基準に基づくPAH, CTEPHの診療の現況について検討した。

[2] ベラプロスト Na は世界初の経口プロスタサイクリン (PGI₂) 誘導体制剤である。同薬剤は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。しかし日本では、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した。

[3] 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。

[4] 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、病理学的所見と血行動態との関連づけは十分には行われていないため、明らかにすることを試みた。

B. 研究方法

[1] 厚生労働省から送付された匿名化済みの「臨床調査個人票」の患者情報を使用した。2012年度の臨床調査個人票データのうち、重複例を除くPAH 1,377例 (新規 389例, 更新 988例), CTEPH 1,022例 (新規 251例, 更新 771例) を解析対象とし、診断、治療の現状について検討を行った。

[2] 自験PAHベラプロスト Na投与群 (n=35) と従来療法群 (n=44) の長期生存率を比較した。さらに、National Institute of Health (NIH) レジストリーで示された予測生存率とも比較した。またサブ解析として、ベラプロスト Na高用量投与群 (120 µg以上) (n=25) と従来療法群の比較、特

発性または家族性肺高血圧症患者 (37例), 膠原病関連肺高血圧症患者 (30例) での両群での比較解析も行った。

[3] CTEPH患者56例で、320列CTを用いて、心電図同期下肺動脈造影CTを施行した。4D画像上で肺動脈主幹部、右肺動脈主幹部、左肺動脈主幹部の断面を選択した。それぞれの断面において、一心拍中の断面積 (Cross Sectional Area: CSA) の最大値 (CSA max) と最小値 (CSA min) を測定し、次の式から $PAD = [(CSA_{max} - CSA_{min}) / CSA_{max}] \times 100$ を算出し、肺血行動態との相関について検討した。

[4] CTEPH患者に対し血栓内膜摘除術中に肺生検を行った。摘出した肺組織を10%中性緩衝ホルマリンで灌流固定し、パラフィン包埋を行った上で病理学的検討を行った。Image J ver.1.45を使用し血管断面積当たりの血管内腔面積を計測し、その比を「肺動脈閉塞率」と定義し、末梢肺動脈のリモデリングの程度と血行動態の関連を検討した。

(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いる。2) に関しては、院内掲示を行い、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] PAHは、男性435例、女性942例 (1:2.2) と女性優位であった。記入時の年齢は 53 ± 19 [SD] 歳、発症時年齢は 45 ± 24 歳と、2007年の 38 ± 20 歳に比して高齢化していた。PAHの臨床分類では、特発性または遺伝性PAHが66.6%、先天

性シャント性心疾患に伴う PAH が 16.3%，膠原病に伴う PAH が 11.1%，門脈圧亢進症に伴う PAH が 4.8%，肺静脈閉塞性疾患または肺毛細血管腫症が 0.85%，HIV 感染に伴う PAH が 0.15%，薬剤/毒物に伴う PAH が 0.15% の順であった。平均肺動脈圧は 43 ± 14 mmHg であった。PGI₂ 持続静注療法が 176 例で使用され、経口薬は（重複例を含む）、経口 PGI₂ 製剤 554 例、ETA 製剤 782 例、PDE5 製剤 675 例であった。経口薬のみの症例は 988 例であり、単剤使用が 42%，2 剤併用が 38%，3 剤併用が 20% であった。

CTEPH は、男性 257 例、女性 765 例（1:3）と女性優位が PAH よりも顕著であった。記入時年齢は 66 ± 13 歳で、2007 年の 62 ± 13 歳に比して高齢化していた。平均肺動脈圧 42 ± 10 mmHg で 2007 年に比して圧の値からは軽症化していた。DVT の既往は 45% であり、2007 年に比し高率であった。98% で造影 CT または肺動脈造影、94% で右心カテーテルが行われており、2007 年に比して確定診断率が高かった。肺血栓内膜摘除術が 13%，下大静脈フィルター挿入が 23% の症例に施行され、肺血管拡張薬が 65% の症例で使用されていた。内訳は、ベラプロスト単剤 32%，ボセンタン単剤 13%，シルデナフィル単剤 10%，経口 2 剤併用 26%，3 剤併用 9%，PGI₂ 静注単剤あるいは併用 3%，その他不明 7% であった。

[2] PAH 患者全体での解析では、ベラプロスト Na 群と従来療法群の生存率に統計学的有意差は認められなかった。しかし、高用量ベラプロスト Na 群 ($>120 \mu\text{g}$) と従来療法群では統計学的有意差があった（5 年、10 年生存率：64.2%，48.7% vs 37.7%，21.2%， $p = 0.0464$ ）。さらに、PAH 患者全体では NIH レジストリー予測生存率より若干良い傾向があった。また、膠原病関連 PAH 患者ではやはりベラプロスト群に生存率改善傾向があった（5 年、10 年生存率：46.6%，46.6% vs 16.7%，16.7%， $p = 0.0536$ ）。

[3] 肺動脈主幹部、右肺動脈主幹、左肺動脈主幹部の PAD はそれぞれ $13.6 \pm 5.1\%$ [SD]、 $12.6 \pm 5.7\%$ 、

$9.5 \pm 4.7\%$ であった。これらは、平均肺動脈圧 ($r = -0.51$, $p < 0.001$; $r = -0.42$, $p < 0.001$; $r = -0.35$, $p < 0.05$)、および肺血管抵抗 ($r = -0.51$, $p < 0.001$; $r = -0.45$, $p < 0.001$; $r = -0.37$, $p < 0.05$) と有意な相関を認め、ことに肺動脈主幹部の PAD と肺血行動態との相関が強かった。

[4] 検討を行った 17 例の性別は男性 5 例、女性 12 例であり、平均年齢は 62.9 ± 10.5 歳であった。多くの症例で内膜肥厚像や中膜肥厚像など遠位部肺動脈のリモデリング所見を認めた。一方、叢状病変は認められなかった。更に 17 例中 15 例に肺静脈の硬化性病変を認め、一部では肺静脈閉塞症 (PVOD) に類似した強い肺静脈リモデリング所見が認められた。肺動脈閉塞率は術後平均肺動脈圧 ($R = 0.626$, $p < 0.05$) および術後肺血管抵抗 ($R = 0.787$, $p < 0.001$) と強い相関を認めた。

D. 考 察

[1] 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。原因として、日本人自体の高齢化、高齢者における診断率の上昇も考えられるが、詳細は不明である。しかしながら、治療を考える上で、高齢化を考慮しての治療方針、選択が必要となる可能性が高い。

PAH においては、治療薬の選択肢が増えて、PGI₂ 持続静注療法やベラプロスト製剤に加えて、エンドセリン拮抗薬やホスホジエステラーゼ 5 抑制薬を併用されている症例が増加していた。単剤使用より 2 剤以上併用されている症例が多かった。一方、治療効果としては、PGI₂ 持続静注療法で著効例が多く、費用効果面からの治療選択も重要と考えられた。

CTEPH においては、確定診断検査法としては、新認定基準で、造影 CT による検査法を可としたことから、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、わが国において肺血

管拡張薬使用例が増加し、さらに最近ではカテーテル治療も普及していることが関連する可能性が示唆された。肺血管拡張薬の使用頻度は、内科例72%、手術例57%と、手術例での使用頻度が低かったものの、ともに半数以上と高頻度で、海外の報告より使用例が多かった。これら肺血管拡張薬は、適用外使用であることから、適用薬の承認が望まれる

[2] 今回の解析は、単施設による後ろ向きな解析である。そのため今回の解析によりベラプロストNaのPAH患者における長期予後改善効果が証明されたわけではなく、あくまでも今後の前向き研究に向けての予備研究にすぎない。今後多施設による前向き研究が必要と考える。

[3] CTEPHでは血栓による肺動脈の閉塞とともに、血管のリモデリングも生じているとされる。PADは血管のリモデリングの程度を反映するとされ、通常は最少径の20%から25%である。本検討ではそれぞれの肺動脈でPADが低値であった。さらにPADは肺動脈主幹部、右肺動脈主幹部、左肺動脈主幹部の順に低くなり、肺血動態との相関もこの順で不良になった。これは左右の肺動脈では血栓の付着とそれによる閉塞、さらには血流の左右差が生じていることが影響していると考えられる。それゆえ、肺動脈主幹部がPADの測定部位として適しているといえる。

[4] 中枢部肺動脈内血栓の存在のみではCTEPHにおける肺高血圧を説明し得ないことが知られており、その病態に末梢血管のリモデリングが強く関与していると考えられてきた。本研究の結果はこれを支持するものと考えられた。

CTEPHにおける血管リモデリングの病理学的検討は病態の終末期（剖検）や肺移植が必要な重症例が対象になる傾向が強く、選択バイアスが存在する可能性が指摘されている。今回の検討で叢状病変が認められなかった要因として、これまでの報告と比較し軽症例のみが抽出された可能性が考えられる。肺静脈硬化性変化はCTEPHにおける肺静脈病変について述べた報告は極めて稀であ

る。Yamakiは肺生検を行ったCTEPH症例36例全例でPVODに類似した肺静脈の硬化性病変が認められたと報告している。肺静脈リモデリングの原因は未だ不明であり、今後更なる検討が必要である。

E. 結論

[1] 日本のPAH、CTEPH症例は高齢化し、経口肺血管拡張薬の併用例の頻度が高くなっていることが明らかとなった。

[2] PAH患者における高用量ベラプロストNa群(>120 μ g)の生命予後に関する効果が期待された。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。

[3] CTEPHにおいて肺動脈主幹部のPADは肺血行動態の指標となる。

[4] CTEPHには肺動脈リモデリングのみならず肺静脈リモデリングを伴う。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く、更なる検討が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Tada Y, Shimada H, Hiroshima K, Tagawa M: A potential therapeutic strategy for malignant mesothelioma with gene medicine. Biomed Res Int. 572609, 2013
2. Sakao S, Tatsumi K: Crosstalk between endothelial cell and thrombus in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: perspective. Histol Histopathol 28: 185-93, 2013
3. Tsushima K, Yokoyama T, Koizumi T, Kubi K, Tatsumi K: The concept study of recombinant human soluble thrombomodulin in patients with acute respiratory distress syndrome. Int J Clin

- Med 4 : 488 – 495, 2013
4. Kantake M, Tanabe N, Sugiura T, Shigeta A, Yanagawa N, Jujo T, Kawata N, Amano H, Matsuura Y, Nishimura R, Sekine A, Sakao S, Kasahara Y, Tatsumi K : Association of deep vein thrombosis type with clinical phenotype of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 165 : 474 – 477, 2013
 5. 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* 143 (4) : 1070 – 1077, 2013
 6. Kitazono S, Takiguchi Y, Ashinuma H, Saito-Kitazono M, Kitamura A, Chiba T, Sakaida E, Sekine I, Tada Y, Kurosu K, Sakao S, Tanabe N, Iwama A, Yokosuka O, Tatsumi K : Effect of metformin on residual cells after chemotherapy in a human lung adenocarcinoma cell line. *International Journal of Oncology* 43 : 1846 – 1854, 2013
 7. Nishimura R, Tanabe N, Sugiura T, Shigeta A, Jujo T, Sekine A, Sakao S, Kasahara Y, Tatsumi K: Improved survival in medically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J* 77 (8) : 2110 – 2117, 2013
 8. Matsuura Y, Kawata N, Yanagawa N, Sugiura T, Sakurai Y, Sato M, Iesato K, Terada J, Sakao S, Tada Y, Tanabe N, Suzuki Y, Tatsumi K : Quantitative assessment of cross-sectional area of small pulmonary vessels in patients with COPD using inspiratory and expiratory MDCT. *Eur J Radiol*. E-pub Jun 12, 2013
 9. Ikari J, Inamine A, Yamamoto T, Watanabe-Takano H, Yoshida N, Fujimura L, Taniguchi T, Sakamoto A, Hatano M, Tatsumi K, Tokuhisa T, Arima M: Phf11 promotes class switch recombination to IgE in murine activated B-cells. *Allergy* 2013 ; DOI : 10.1111/all.12328
 10. Yamada Y, Terada J, Tatsumi K, Kono C, Tanno M, Takemura T, Yamaguchi Y: Respiratory bronchiolitis and lung carcinoma. *Resp Inves* 51 : 184 – 190, 2013
 11. Sekine Y, Fujisawa T, Suzuki K, Tsutatani S, Kubota K, Ikegami H, Isobe Y, Nakamura M, Takiguchi Y, Tatsumi K : Detection of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Community-Based Annual Lung Cancer Screening : Chiba COPD Lung Cancer Screening Study Group. *Respirology*. 2013 Aug 27. doi : 10. 1111/resp. 12179. [Epub ahead of print]
 12. Okamoto S, Jiang Y, Kawamura K, Shingyoji M, Fukumachi T, Tada Y, Takiguchi Y, Tatsumi K, Shimada H, Hiroshima K, Kobayashi H, Tagawa M : Zoledronic acid produces combinatory anti-tumor effects with cisplatin on mesothelioma by increasing p53 expression levels. *PLoS One*. 8 (3) E-pub Mar 28, 2013
 13. Kawamura K, Hiroshima K, Suzuki T, Chai K, Yamaguchi N, Shingyoji M, Yusa T, Tada Y, Takiguchi Y, Tatsumi K, Shimada H, Tagawa M : CD90 is a diagnostic marker to differentiate between malignant pleural mesothelioma and lung carcinoma with immune- histochemistry. *Am J Clin Pathol* 140 : 544 – 549, 2013
 14. Ozawa K, Funabashi N, Kataoka A, Tanabe N, Yanagawa N, Tatsumi K, Kobayashi Y : Myocardial fibrosis in the right ventricle detected on ECG gated 320 slice CT showed a short term poor prognosis in subjects with pulmonary hypertension. *Int J Cardiol*. 168 (1) : 584 – 586, 2013
 15. Ozawa K, Funabashi N, Kamata T, Tanabe N, Yanagawa N, Tatsumi K, Nomura F, Kobayashi Y: Better agreement between independent assessors of three-dimensional global longitudinal strain of whole right ventricle using transthoracic

- echocardiography than for other three-dimensional right ventricular parameters. E-pub Sep 9, 2013
16. Ozawa K, Funabashi N, Tanabe N, Yanagawa N, Tatsumi K, Kataoka A, Kobayashi Y: Detection of right ventricular wall motion asynergy confirmed on four-dimensional 320-slice CT by two-dimensional global longitudinal strain of right ventricle using transthoracic-echocardiography in pulmonary hypertension. *Int J Cardiol*. E-pub Oct 5, 2013
 17. Shinohara M, Sakurai T, Sakao S, Yano T, Becker C, Matsumoto C, Ogawa K, Fukutake M, Yamamoto M, Tatsumi K: Plasma proteomic analysis in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep and Biological Rhythms* 10: 336–339, 2012
 18. Tazawa R, Inoue Y, Arai T, Takada T, Kasahara Y, Hojo M, Ohkouchi S, Tsuchihashi Y, Yokoba M, Eda R, Nakayama H, Ishii H, Nei T, Morimoto K, Nasuhara Y, Ebina M, Akira M, Ichiwata T, Tatsumi K, Yamaguchi E, Nakata K: Duration of benefit in patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis after inhaled GM-CSF therapy. *Chest*. 2013 Oct 24. doi:10.1378/chest.13-0603. [Epub ahead of print]
 19. Shimomura I, Tada Y, Miura G, Suzuki T, Matsumura T, Tsushima K, Terada J, Kurimoto R, Sakaida E, Sekine I, Takiguchi Y, Yamamoto S, Tatsumi K: Choroidal Metastasis of Non-Small Cell Lung Cancer That Responded to Gefitinib. Case Report in Ophthalmological Medicine. Article ID 213124, 2013
 20. Sakurai Y, Tanabe N, Sekine A, Nishimura R, Jujo T, Kawasaki T, Sugiura T, Sakao S, Kasahara Y, Tatsumi K: Spontaneously remitted pulmonary arterial hypertension associated with the herbal medicine “bofutsushosan”. *Intern Med*. 52 (13): 1499–502. Epub Jul 1, 2013
 21. Suzuki T, Tada Y, Tsushima K, Terada J, Sakurai T, Watanabe A, Kasahara Y, Tanabe N, Tatsumi K: Pneumocystis pneumonia in everolimus therapy: An indistinguishable case from drug induced interstitial lung disease. *Respiratory Medicine Case Reports* 10: 27–30, 2013.
 22. Suzuki T, Tsushima K, Sakurai Y, Yoshida S, Yoshino I, Tatsumi K: Severe tracheobronchial stenosis and bronchiectasis complicating colitis. *Respirology*. (in press)
 23. 家里 憲, 川田奈緒子, 巽 浩一郎: ブデソニド/ホルモテロール配合剤の投与によりピークフロー日内変動が改善した COPD 合併喘息の 1 例. *呼吸と循環* 61(3): 285–288, 2013
 24. 永川博康, 猪狩英俊, 小西建治, 加志崎史大, 青山真弓, 渡邊 哲, 巽 浩一郎, 亀井克彦: 人口呼吸管理中に空洞穿破により緊張性気胸を併発した肺ムコール症の 1 剖検例. *Med Mycol J* 54: 285–289, 2013
2. 学会発表
国際学会
 1. Sekine A, Tanabe N, Suda R, Nishimura R, Jujo T, Sugiura T, Sakao S, Kasahara Y, Tatsumi K: Mixed venous oxygen tension affects the prognosis on pulmonary hypertension even in recent era. World Symposium on Pulmonary Hypertension, 2013. 2013.2.27–3.1, Nice, France
 2. Ichimura Y, Tanabe N, Sugiura T, Sekine A, Suda R, Sakao S, Kasahara Y, Tatsumi K: Clinical characteristics and prognosis of pulmonary arterial hypertension with mottled like pattern on lung perfusion scans in recent era. World Symposium on Pulmonary Hypertension, 2013. 2013.2.27–3.1, Nice, France
 3. Tanabe N, Shigeta A, Sugiura T, Nishimura R, Jujo T, Ichimura Y, Sakao S, Kasahara Y, Tatsumi K: G protein $\beta 3$ subunit GNB3 C825T polymorphism affects the efficacy of sildenafil on

- pulmonary hypertension. World Symposium on Pulmonary Hypertension, 2013. 2013.2.27 – 3.1, Nice, France
4. Suda R, Tanabe N, Kato F, Sekine A, Ichimura Y, 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. World Symposium on Pulmonary Hypertension, 2013. 2013.2.27 – 3.1, Nice, France
 5. Sugiura T, Tanabe T, Mastuura Y, Kawata N, Yanagawa N, Sekine A, Suda R, Jujo T, Sakao S, Kasahara Y, Tatsumi K: Quantitative measurement of cross-sectional area of small pulmonary vessels using non-enhanced computed tomography in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. World Symposium on Pulmonary Hypertension, 2013. 2013.2.27 – 3.1, Nice, France
 6. Yanagawa N, Tanabe N, Tatsumi K, Kobayashi Y, et al : Diagnosis of Right Ventricular Myocardial Fibrosis Using Right Ventricular Myocardial CT Attenuation, Wall Thickness and Motion on ECG-Gated 320 Slice CT by CT in Subjects with Pulmonary Hypertension. American College of Cardiology Meeting 2013 Scientific Sessions. 2013.3.9 – 11, San Francisco, USA
 7. Jujo T, Sakao S, Ueda H, Ishida K, Sugiura T, Kasahara Y, Tanabe N, Masuda M, Tatsumi K : Distal pulmonary vascular remodeling in the patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). American Thoracic Society International Conference 2013. 2013.5.17 – 22 Philadelphia USA
 8. Inoue Y, Arai T, Nakata K, Yamaguchi E, Ichiwata T, Ebina M, Tazawa R, Ishii H, Setoguchi Y, Kitaichi M, Akira M, Tatsumi K, Nasuhara Y, Cho K, Tsuchihashi Y, Uchida K, Takada T, Nakayama H, Tomii K, Sugimoto C, Kohashi Y, Ohkouchi S, Kasahara Y, Morimoto K, Nakatani T, Tsuyuguchi K : MDI Longitudinal Cohort Of Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis. American Thoracic Society International Conference 2013. 2013.5.17 – 22 Philadelphia USA
 9. Tagawa M, Chai K, Jiang Y, Kawamura K, Yang S, Ogino A, Yamaguchi N, Kato K, Tada Y, Takiguchi Y, Tatsumi K, Shimada H, Hiroshima K, Kubo S : Anti-tumor effects of Ad-p53 on INK4A/ARF-defective mesothelioma are influenced positively by small G protein inhibitors but negatively by heat shock protein 90 inhibitors. 16th Annual Meeting American Society Cell Therapy. 2013.5.15 – 18 Salt Lake City USA
 10. Suzuki T, Iesato K, Kawata N, Terada J, Tsushima K, Tada Y, Yanagawa N, Kasahara Y, Tanabe N, Tatsumi K : Cross sectional and longitudinal analysis of the relationship between the COPD Assessment Test, multi detector-row CT and pulmonary function tests. European Respiratory Society Annual Congress 2013. 2013.9.7 – 11 Barcelona, Spain
 11. Ozawa K, Funabashi N, Kamata T, Yanagawa N, Tanabe N, Tatsumi K, Nomura F, Kobayashi Y: Utility of Three-Dimensional Global Longitudinal Strain of Right Ventricle Using Transthoracic Echocardiography for Right Ventricular Systolic Function in Pulmonary Hypertension Subjects. American Heart Association Scientific Session 2013. 2013.11.16 – 20, Dallas USA
 12. Ozawa K, Funabashi N, Kamata T, Yanagawa N, Tanabe N, Tatsumi K, Nomura F, Kobayashi Y: 3D right ventricular volume and systolic function were predicted by 2D and 3D global longitudinal strain of right ventricular myocardium using transthoracic echocardiography in population including pulmonary hypertensive patients. American Heart Association Scientific Session 2013. 2013.11.16 – 20, Dallas USA
 13. Ozawa K, Funabashi N, Kamata T, Yanagawa

- N, Tanabe N, Tatsumi K, Nomura F, Kobayashi Y : Right Ventricular End Diastolic and Systolic Volume Measurements on ECG-Gated 320 Slice CT Could Predict Occurrence of Adverse Events in Subjects with Pulmonary Hypertension. A Study with a Median of 18 Months Follow-Up. American Herat Association Scientific Session 2013. 2013.11.16-20, Dallas USA
14. Ozawa K, Tanabe N, Tatsumi K, Kobayashi Y. et al : Agreement between independent assessors of three-dimensional global longitudinal strain of right ventricle free wall using transthoracic echocardiography and other three-dimensional right ventricular parameters in a population > 50% pulmonary hypertension. American Herat Association Scientific Session 2013. 2013.11.16-20, Dallas USA
15. Ozawa K, Funabashi N, Kamata T, Yanagawa N, Tanabe N, Tatsumi K, Nomura F, Kobayashi Y : Right Ventricular End Diastolic and Systolic Volume Measurements on ECG-Gated 320 Slice CT Could Predict Occurrence of Adverse Events in Subjects with Pulmonary Hypertension. A Study with a Median of 18 Months Follow-Up. American Herat Association Scientific Session 2013. 2013.11.16-20, Dallas USA
16. Ozawa K, Tanabe N, Tatsumi K, Kobayashi Y. et al : Prediction of adverse events using myocardial fibrosis in right ventricle on ECG gated 320 slice CT in subjects with pulmonary hypertension. A study with a Median of 18 Months Follow-Up. American Herat Association Scientific Session 2013. 2013.11.16-20, Dallas USA
17. Tatsumi K, Sakurai Y, Sekine A, Nishimura R, Jujo T, Kawasaki T, Sugiura T, Sakao S, Kasahara Y, Tanabe N : A case of spontaneously remitted pulmonary arterial hypertension associated with herbal medicine. 18th Asian Pacific Society of Respirology. 2013.11.11-14 Yokohama

国内学会

1. 巽 浩一郎 : イブニングセミナー : COPD と喘息のオーバーラップ症候群. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会, 2013.4.19-21, 東京
2. 坂尾誠一郎 : シンポジウム 17 急性肺損傷・肺循環障害の分子病態 肺血管原性肺高血圧症の分子病態. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会, 2013.4.19-21, 東京
3. 巽 浩一郎, 田邊信宏, 坂尾誠一郎, 笠原靖紀 : シンポジウム「Out of proportion を含めた呼吸器疾患関連肺高血圧症」呼吸器疾患に伴う肺高血圧症. 第 2 回日本肺循環学会学術集会, 2013.6.22-23, 東京
4. 巽 浩一郎 : 教育講演 : 呼吸器疾患と肺高血圧. 日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会, 2013.10.10-11, 東京
5. 巽 浩一郎 : プレナリーセッション「From Nice to Japan : 新しいガイドラインの展望」呼吸器疾患に伴う肺高血圧症. 第 1 回日本肺高血圧学会学術集会, 2013.10.13-14, 横浜
6. 田邊信宏 : モーニングセミナー 慢性血栓塞栓性肺高血圧症の Up-to-date : 診断からの治療. 第 1 回日本肺高血圧学会学術集会, 2013. 10.13-14, 横浜
7. 田邊信宏 : ミートザエキスパート 慢性血栓塞栓性肺高血圧症の病因と病態. 第 1 回日本肺高血圧学会学術集会, 2013.10.13-14, 横浜
8. 坂尾誠一郎 : パネルディスカッション「肺高血圧症の病態と分子メカニズムの追及」肺動脈性肺高血圧症における可逆性・不可逆性リモデリング. 第 1 回日本肺高血圧学会学術集会, 2013.10.13-14, 横浜
9. 重城喬行, 坂尾誠一郎, 植田初江, 石田敬一, 田邊信宏, 増田政久, 巽 浩一郎 : Young Investigation Award Session. 慢性肺血栓塞栓性肺高血圧症の末梢血管病変の検討. 第 1 回日本肺高血圧学会学術集会, 2013.10.13-14, 横浜
10. 須田理香, 田邊信宏, 加藤史照, 漆原崇司,

- 竹内孝夫, 笠井 大, 関根亜由美, 西村倫太郎, 重城喬行, 重田文子, 杉浦寿彦, 坂尾誠一郎, 笠原靖紀, 巽 浩一郎: 慢性肺血栓塞栓性肺高血圧症患者における予後, 画像等臨床指標と DLCO との関係. 第 5 回呼吸機能イメージング研究会学術集会, 2012.2.10, 大津
11. 笠井 大, 田邊信宏, 杉浦寿彦, 松浦有紀子, 矢幅美鈴, 櫻井由子, 重田文子, 坂尾誠一郎, 笠原靖紀, 巽 浩一郎: 慢性血栓塞栓性肺高血圧症における心電図同期 320 列 CT により測定した肺動脈進展性と右心カテーテル検査所見の比較. 第 5 回呼吸機能イメージング研究会学術集会, 2012.2.10, 大津
 12. 杉浦寿彦, 田邊信宏, 松浦有紀子, 梁川範幸, 川田奈緒子, 笠井 大, 坂尾誠一郎, 笠原靖紀, 巽 浩一郎: 慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者における高分機能 CT を用いた肺末梢血管の評価. 第 5 回呼吸機能イメージング研究会学術集会, 2012.2.10, 大津
 13. 杉浦寿彦, 笠原靖紀, 東出高至, 梁川範幸, 坂尾誠一郎, 田邊信宏, 巽 浩一郎: 肺動静脈瘻に対する経カテーテル的コイル塞栓術の長期的治療効果について～ 320 列 CT を用いた Dynamic 4DCT によるコイル再疎通の評価. 第 5 回呼吸機能イメージング研究会学術集会, 2012.2.10, 大津
 14. 矢幅美鈴, 川田奈緒子, 梁川範幸, 杉浦寿彦, 笠井 大, 松浦有紀子, 櫻井由子, 家里 憲, 多田裕司, 田邊信宏, 巽 浩一郎: COPD 患者の吸気呼気の気道内腔面積と呼吸機能・気腫病変に関する検討. 第 5 回呼吸機能イメージング研究会学術集会, 2012.2.10, 大津
 15. 梁川範幸, 川田奈緒子, 松浦有紀子, 矢幅美鈴, 櫻井由子, 家里 憲, 多田裕司, 田邊信宏, 巽 浩一郎: 気管支ファントムによる測定誤差の検討. 第 5 回呼吸機能イメージング研究会学術集会, 2012.2.10, 大津
 16. 鈴木敏夫, 寺田二郎, 櫻井隆之, 津島健司, 多田裕司, 笠原靖紀, 田邊信宏, 巽 浩一郎: 潰瘍性大腸炎に合併した左気管支狭窄の一例. 第 163 回日本結核病学会関東支部会 第 203 回日本呼吸器学会関東地方会, 2013.2.23, 東京
 17. 栗本遼太, 堺田恵美子, 関根郁夫, 黒須克志, 多田裕司, 巽 浩一郎, 高橋葉子, 中谷行雄, 滝口裕一: ペメトレキセドが原因と考えられた肺胞出血の 1 例. 第 166 回日本肺癌学会関東支部会, 2013.3.16, 東京
 18. Tanabe N: The routine use of IVC filter in non-massive pulmonary embolism. 第 77 回日本循環器学会学術集会, 2013.3.15-17, 横浜
 19. Sakao S, Tanabe N, Tatsumi K: Characterization of cells from endarterectomized tissues in the patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. 第 77 回日本循環器学会学術集会, 2013.3.15-17, 横浜
 20. 杉浦寿彦, 田邊信宏, 松浦有紀子, 川田奈緒子, 重田文子, 坂尾誠一郎, 笠原靖紀, 巽 浩一郎: 慢性血栓塞栓性肺高血圧症の診断・病勢評価における 320 列 CT の有用性についての検討. 第 110 回日本内科学会講演会, 2013.4.12-13, 東京
 21. 鈴木敏夫, 家里 憲, 川田奈緒子, 寺田二郎, 坂尾誠一郎, 黒須克志, 笠原靖紀, 田邊信宏, 巽 浩一郎: COPD アセスメントテスト (CAT) による患者病態評価の有用性. 第 110 回日本内科学会講演会, 2013.4.12-13, 東京
 22. 堺田恵美子, 関根郁夫, 栗本遼太, 岩澤俊一郎, 大岡美彦, 植原貴史, 多田裕司, 滝口裕一: 安全で有効な外来化学療法を目指した対策と問題点. 第 110 回日本内科学会講演会, 2013.4.12-13, 東京
 23. 堺田恵美子, 関根郁夫, 栗本遼太, 岩澤俊一郎, 大岡美彦, 植原貴史, 多田裕司, 滝口裕一: がん化学療法における血管外漏出 (EV) の発症の検討. 第 110 回日本内科学会講演会, 2013.4.12-13, 東京

24. 重田文子, 多田裕司, 家里 憲, 笠原靖紀, 滝口裕一, 田邊信宏, 巽 浩一郎: 可溶性 CD40 リガンド濃度と COPD 重症度の相関. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会, 2013.4.19-21, 東京
25. 田邊信宏, 谷口博之, 辻野一三, 坂巻文雄, 江本憲昭, 中村篤宏, 宮地克維, 高村 圭, 木村 弘, 西村正治, 巽 浩一郎: 呼吸器疾患に伴う重症肺高血圧症の病態, 予後について. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会, 2013.4.19-21, 東京
26. 村瀬公彦, 赤柴恒人, 巽 浩一郎, 井上雄一, 佐藤誠, 櫻井 滋, 榊原博樹, 木村 弘, 宮崎総一郎, 津田 徹, 別所和久, 吉田和也, 陳 和夫: 肥満残存肺高血圧合併閉塞性睡眠時無呼吸 (OSA) 患者に対する防風通聖散及び大柴胡湯の治療効果の比較. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会, 2013.4.19-21, 東京
27. 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, 加藤史照, 重城喬行, 杉浦寿彦, 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, 2013.4.19-21, 東京
28. 矢幅美鈴, 川田奈緒子, 梁川範幸, 杉浦寿彦, 笠井 大, 松浦有紀子, 櫻井由子, 家里 憲, 多田裕司, 田邊信宏, 巽 浩一郎: COPD 患者の吸気呼気の気道内腔面積と呼吸機能・気腫病変に関する検討. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会, 2013.4.19-21, 東京
29. 梁川範幸, 川田奈緒子, 松浦有紀子, 矢幅美鈴, 櫻井由子, 杉浦寿彦, 家里 憲, 多田裕司, 田邊信宏, 巽 浩一郎: 気管支ファントムの検討. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会, 2013.4.19-21, 東京
30. 植田初江, 高木弥栄美, 田邊信宏, 坂尾誠一郎, 中西宜文: 膠原病合併肺高血圧症における肺静脈病変の関与について 剖検例と臨床データアンケート調査 (厚労科研 PVOD 難治性疾患克服事業) から. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会, 2013.4.19-21, 東京
31. 杉浦寿彦, 笠原靖紀, 田邊信宏, 巽 浩一郎: 肺動静脈瘻に対する経カテーテル的コイル塞栓術の長期的治療効果について. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会, 2013.4.19-21, 東京
32. 田邊信宏, 巽 浩一郎: 日本呼吸器学会認定および関連施設における呼吸器疾患に伴う肺高血圧症の実態調査. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会, 2013.4.19-21, 東京
33. 田邊信宏, 笠原靖紀, 巽 浩一郎: 千葉県における臨床調査個人票に基づく慢性血栓塞栓性肺高血圧症の予後に関する研究. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会, 2013.4.19-21, 東京
34. 笠原靖紀, 田邊信宏, 巽 浩一郎: 千葉県における臨床調査個人票に基づく肺動脈性肺高血圧症の予後調査. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会, 2013.4.19-21, 東京
35. 江間亮吾, 杉浦寿彦, 田邊信宏, 内藤 亮, 笠井 大, 加藤史照, 須田理香, 竹内孝夫, 関根亜由美, 西村倫太郎, 重城喬行, 重田文子, 坂尾誠一郎, 笠原靖紀, 巽 浩一郎: 急性から慢性への過程で, 片側肺動脈影の消失を観察しえた慢性肺血栓塞栓症の 3 例. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会, 2013.4.19-21, 東京
36. 杉浦寿彦, 田邊信宏, 松浦有紀子, 川田奈緒子, 梁川範幸, 笠井 大, 坂尾誠一郎, 笠原靖紀, 巽 浩一郎: 慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者における高分解 CT を用いた肺末梢血管の評価. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会, 2013.4.19-21, 東京
37. 笠井 大, 田邊信宏, 杉浦寿彦, 櫻井由子, 矢幅美鈴, 松浦有紀子, 重田文子, 川田奈緒子, 坂尾誠一郎, 笠原靖紀, 巽 浩一郎: 慢性血栓塞栓性肺高血圧症における電図同期

- 320 列 CT により測定した肺動脈伸展性と右心カテテル検査所見の比較. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会, 2013.4.19-21, 東京
38. 漆原崇司, 田邊信宏, 須田理香, 加藤史照, 笠井 大, 関根亜由美, 西村倫太郎, 重城喬行, 杉浦寿彦, 坂尾誠一郎, 笠原靖紀, 巽浩一郎: 慢性血栓塞栓性肺高血圧症の QOL に影響する因子の検討. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会, 2013.4.19-21, 東京
39. 黒須克志, 寺田二郎, 市村康典, 重田文子, 家里 憲, 坂尾誠一郎, 多田裕司, 笠原靖紀, 坂尾誠一郎, 多田裕司, 笠原靖紀, 梁川範幸, 田邊信宏, 滝口裕一, 巽浩一郎: 肺サルコイドーシスにおける胸部 CT による肺葉分割の検討. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会, 2013.4.19-21, 東京
40. 鈴木敏夫, 寺田二郎, 黒須克志, 市村康典, 重田文子, 家里 憲, 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: 悪性腫瘍にサルコイドーシス/サルコイド反応を合併した 8 症例の検討. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会, 2013.4.19-21, 東京
41. 田澤立之, 新井 徹, 笠原靖紀, 放生雅章, 大河内眞也, 江田良輔, 横場正典, 土橋佳子, 中山秀章, 石井晴之, 森本浩之輔, 南那須康行, 高田俊範, 海老名雅仁, 山口悦郎, 井上義一, 中田 光: 肺胞蛋白症の GM-CSF 吸入治療の予後と肺活量. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会, 2013.4.19-21, 東京
42. 内藤雄介, 吉岡健人, 田中健介, 松永博文, 木村定雄, 巽浩一郎, 粕谷善俊: 新たな敗血症モデルマウスについての検討. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会, 2013.4.19-21, 東京
43. 稲垣 武, 寺田二郎, 川田奈緒子, 笠井 大, 杉浦寿彦, 坂尾誠一郎, 笠原靖紀, 田邊信宏, 巽浩一郎: 肺高血圧症患者に対する呼吸リハビリテーションの効果. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会, 2013.4.19-21, 東京
44. 重城喬行, 坂尾誠一郎, 塚原真範, 寒竹政司, 丸岡美貴, 田邊信宏, 増田政久, 巽浩一郎: CTEPH 白色血栓から分離された肺動脈血管内肉腫に対する MMP 阻害薬の有効性. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会, 2013.4.19-21, 東京
45. 田中健介, 藤田哲雄, 吉岡健人, 木村定雄, 巽浩一郎, 粕谷善俊: 細胞 II 型上皮細胞の新規調整法と応用. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会, 2013.4.19-21, 東京
46. 天野寛之, 木村定雄, 巽浩一郎, 粕谷善俊: II 型細胞上皮細胞と IL17. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会, 2013.4.19-21, 東京
47. 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, 2013.4.19-21, 東京
48. 西村倫太郎, 田邊信宏, 関根亜由美, 須田理香, 加藤史照, 重城喬行, 杉浦寿彦, 坂尾誠一郎, 笠原靖紀, 巽浩一郎: 肺高血圧におけるシルデナフィルの効果と ACE 遺伝子多型との関連について. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会, 2013.4.19-21, 東京
49. 重城喬行, 坂尾誠一郎, 植田初江, 石田敬一, 田邊信宏, 増田政久, 巽浩一郎: 慢性肺血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH) の末梢肺組織および摘出白色血栓の検討. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会, 2013.4.19-21, 東京
50. 加藤史照, 田邊信宏, 笠井 大, 関根亜由美, 竹内孝夫, 漆原崇司, 西村倫太郎, 須田理香, 重城喬行, 杉浦寿彦, 重田文子, 坂尾誠一郎, 笠原靖紀, 巽浩一郎: 慢性血栓塞栓性肺高血圧症における血中フィブリノーゲン・プラスミノーゲンと重症度・予後の関係. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会, 2013.4.19-21, 東京
51. 須田理香, 田邊信宏, 加藤史照, 漆原崇司, 竹内孝夫, 笠井 大, 関根亜由美, 西村倫太郎, 重城喬行, 重田文子, 杉浦寿彦, 坂尾誠

- 一郎, 笠原靖紀, 巽 浩一郎: 慢性肺血栓塞栓性肺高血圧症患者における DLCO と予後の関係. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会, 2013.4.19-21, 東京
52. Ichimura Y, Tanabe N, Sugiura T, Suda R, Sakao S, Kasahara Y, Tatsumi T: Clinical characteristics and prognosis of pulmonary arterial hypertension with mottled like pattern on lung perfusion scans in recent Era. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会, 2013.4.19-21, 東京
53. 矢幅美鈴, 川田奈緒子, 杉浦寿彦, 笠井 大, 松浦有紀子, 櫻井由子, 多田裕司, 田邊信宏, 巽 浩一郎: COPD 患者の吸気呼気時の気道病変の指標に気腫が与える影響に関する検討. 第 36 回日本気管支内視鏡学会学術集会, 2013.6.20-21, 大宮
54. 櫻井由子, 重田文子, 寺田二郎, 黒須克志, 坂尾誠一郎, 多田裕司, 笠原靖紀, 田邊信宏, 巽 浩一郎: 当院におけるびまん性肺胞出血の臨床的検討. 第 36 回日本気管支内視鏡学会学術集会, 2013.6.20-21, 大宮
55. Tagawa M, Tada Y, Tatsumi K, Shimada H, Hiroshima K: Updated gene therapy for malignant mesothelioma: Challenges for the intractable cancer. 第 19 回日本遺伝子治療学会学術集会, 2013.7.3-5, 岡山
56. Tagawa M, Kawamura K, Jiang Y, Chai K, Yang S, Yamaguchi N, Shingyoji M, Tada Y, Sekine I, Takiguchi Y, Kubo S, Tatsumi K, Shimada H, Hiroshima K: Bisphosphonates and nutlin-3A Augments cytotoxicity induced by adenovirally expressed p53 in p53 wild-type mesothelioma. 第 19 回日本遺伝子治療学会学術集会, 2013.7.3-5, 岡山
57. 小澤公哉, 船橋伸禎, 片岡明久, 梁川範幸, 田邊信宏, 巽 浩一郎, 小林欣夫: 320 列 CT における右室線維化は肺高血圧症の予後不良因子である. 第 1 回日本肺高血圧学会学術集会, 2013.10.13-14, 横浜
58. 小澤公哉, 船橋伸禎, 鎌田知子, 梁川範幸, 田邊信宏, 野村文夫, 巽 浩一郎, 小林欣夫: 肺高血圧における右室 3 次元 Grobal Longitudinal Strain の有効性. 第 1 回日本肺高血圧学会学術集会, 2013.10.13-14, 横浜
59. 須田理香, 田邊信宏, 加藤史照, 西村倫太郎, 重田文子, 杉浦寿彦, 坂尾誠一郎, 笠原靖紀, 巽 浩一郎: 慢性肺血栓塞栓性肺高血圧症患者における DLCO と予後の関係. 第 1 回日本肺高血圧学会学術集会, 2013.10.13-14, 横浜
60. 杉浦寿彦, 田邊信宏, 笠井大, 松浦有紀子, 重田文子, 川田奈緒子, 梁川範幸, 坂尾誠一郎, 笠原靖紀, 巽 浩一郎: CTEPH における HRCT を用いた肺末梢血管の評価. 第 1 回日本肺高血圧学会学術集会, 2013.10.13-14, 横浜
61. 笠井 大, 田邊信宏, 杉浦寿彦, 櫻井由子, 松浦有紀子, 矢幅美鈴, 重田文子, 川田奈緒子, 巽 浩一郎: 慢性血栓塞栓性肺高血圧症における肺動脈の伸展性についての考察. 第 1 回日本肺高血圧学会学術集会, 2013.10.13-14, 横浜
62. 漆原崇司, 田邊信宏, 須田理香, 加藤史照, 笠井 大, 重城喬行, 杉浦寿彦, 坂尾誠一郎, 笠原靖紀, 巽 浩一郎: 慢性血栓塞栓性肺高血圧症の QOL に影響する因子の検討. 第 1 回日本肺高血圧学会学術集会, 2013.10.13-14, 横浜
63. 加藤史照, 田邊信宏, 漆原崇司, 須田理香, 西村倫太郎, 杉浦寿彦, 重田文子, 坂尾誠一郎, 笠原靖紀, 巽 浩一郎: 慢性血栓塞栓性肺高血圧症における凝固線溶と重症度・予後の関係. 第 1 回日本肺高血圧学会学術集会, 2013.10.13-14, 横浜
64. 関根亜由美, 田邊信宏, 坂尾誠一郎, 西村倫太郎, 加藤史照, 須田理香, 重城喬行, 杉浦寿彦, 笠原靖紀, 巽 浩一郎: 混合静脈酸素分圧と肺血管原性高血圧症の予後の関連について. 第 1 回日本肺高血圧学会学術集会,

2013.10.13-14, 横浜

65. 西村倫太郎, 田邊信宏, 関根亜由美, 須田理香, 加藤史照, 重城喬行, 杉浦寿彦, 坂尾誠一郎, 笠原靖紀, 巽 浩一郎: 肺高血圧における sildenafil の効果と ACE 遺伝子多型との関連性. 第 1 回日本肺高血圧学会学術集会, 2013.10.13-14, 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

[1] 50歳以上のリンパ脈管筋腫症患者における臨床的特徴
[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 先任准教授

研究要旨

[1] LAMの多彩な臨床像を明らかにするため、従来の疾患概念からは“LAMとしては高齢”と認識される50歳以上の症例に着目し、診断時年齢が50歳以上の群（Group A）と診断時年齢は50歳未満であるが現在は50歳以上の群（Group B）の2群に分けて特徴を解析した。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かった。肺機能の低下率は緩徐であり、診断時年齢が50歳以降の症例でより病態の進行は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。

[2] COPDの複雑な病態におけるmicroRNAの役割を、特にmiR-146aに着目して、COPDモデルマウスであるSMP30-KOマウスを用いて検討した。miR-146aは、SMP30-KOマウスにおいて、タバコ煙曝露により誘導される炎症反応の比較的早期の時相に關与する可能性が示唆され、さらにmiR-146a inhibitor投与実験により、in vivoにおいてもmiR-146aが炎症を制御しうるということが強く示唆される。今後、miR-146aによる肺保護作用について検討を行い、COPDにおける抗炎症治療ターゲットとしての可能性を追究していく。

A. 研究目的

[1] LAMの多彩な臨床像を明らかにするため、従来の疾患概念からは“LAMとしては高齢”と認識される50歳以上の症例に着目し、その臨床的特徴を解析する。

[2] COPDの複雑な病態におけるmicroRNAの役割を、特にmiR-146aに着目し、我々が開発したCOPDモデルマウスであるSMP30-KOマウスを用いて検討する。

B. 研究方法

[1] 順天堂大学医学部附属順天堂医院呼吸器内科

に通院歴を有し、2013年10月の時点で50歳を超えている44症例を対象に、診断時の年齢に応じてGroup A（診断時年齢が50歳以上、22例）とGroup B（50歳未満、22例）の2群に分け、臨床像を比較検討した。FEV₁の経年的変化率が算出可能な症例については、その値をGroup毎、及び50歳前後で比較検討した。

[2] (a) ビタミンCコントロール下でのタバコ煙曝露実験とマウス肺組織中microRNA発現解析
SMP30-KOマウスに3ヶ月齢まで十分量のビタミンCを摂取させ（1.5g/L VC水）、その後ビタミンC充足条件（1.5g/L VC水）あるいは欠乏条件（壊血病予防量の0.0375g/L VC水）に群別し

て飼育を継続し、4ヶ月齢から2.5%タバコ煙あるいは新鮮大気への曝露実験を行った。

(b) miR-146a inhibitor のマウス肺投与実験

ビタミンC充足条件下で飼育した4ヶ月齢SMP30-KOマウスに対して、Day 1 および8にin vivo ready miR-146a inhibitor (Ambion: 5 mg/kg/ml) を経鼻投与した上で、タバコ煙曝露実験を2週間行った。(倫理面への配慮)

[1] [2]ともに当大学倫理審査委員会で審査をうけ承認された研究である。[2]については当大学ならびに共同研究施設である東京都老人総合研究所の実験動物委員会にて承認を受けている。

C. 研究結果

[1] (a) Group A と Group B の臨床像の比較

Group A および Group B の症状出現時、診断時、解析時の年齢はそれぞれ、48.6歳 (Group A) vs. 41.3歳 (Group B), 54.7歳 (A) vs. 42.3歳 (B), 59.1歳 (A) vs. 55.2歳 (B), であった。TSC-LAMの割合、喫煙歴や妊娠・出産歴は両群で差を認めなかった。初発症状として胸郭内病変を契機に発症した症例は Group B に多く (77.3% vs. 100%, $p < 0.05$), 中でも気胸を契機に発症した症例の割合は Group B で有意に多かった (22.7% vs. 63.6%, $p < 0.05$)。最も頻度の多い診断契機は、Group A が健診発見 (無症状, 31.8%) であるのに対し、Group B は気胸 (63.6%) であった。呼吸困難で発症した例は両群共に少数であった (9.1% vs. 13.6%)。乳糜漏, AML やリンパ節腫大の合併は、両群で差を認めなかった。

肺機能の初回評価時の平均年齢は Group A が 54.8歳で、Group B の 47.3歳と比較して有意に高かったが、FEV₁ % pred は 89.2% vs. 76.8% ($p = 0.195$), DLCO % pred は 55.7% vs. 48.1% ($p = 0.2115$)であり、ともに両群間に差を認めなかった。Group A および Group B のうち、それぞれ19例、14例では50歳代で肺機能検査が施行されていたので、50歳代で行われた初回肺機能について両群で比較検討を行った。評価時の年齢は Group A,

Group B でそれぞれ、53.8歳, 53.0歳と差を認めなかったが、DLCO % pred は Group B で有意に低かった (56.4% vs. 43.3%, $p < 0.05$)。FEV₁ は Group B で低い傾向にあったが、統計学的有意差は認めなかった。

(b) FEV₁ の変化量率

対象44例のうち、診断後の経年的変化が算出可能な症例は27例であった。50歳以前および50歳以降での経年変化が解析可能な症例は、それぞれ16例 (Group B のみで16例), 24例 (Group A が11例, Group B が13例) であった。FEV₁ の経年的変化率は50歳以前では-84.5ml/年, 50歳以降は-11.9ml/年であり、50歳以降では有意に低下していた ($p = 0.017$)。

Group B のうち、50歳以前と50歳以降のいずれの経年的変化も算出可能な症例は9例認められた。これらの Group B の9例と50歳以降の経年的変化が算出可能な Group A の11例について、それぞれの変化率を比較検討した。その結果、Group B の9例では、50歳以前に比べて50歳以降では肺機能の低下率が緩徐であった (3.9 ml vs. -65.6 ml/yr, $p = 0.063$)。一方、50歳以降の変化率は Group A, B の両群で差を認めなかった。

[2] (a) SMP30-KOマウスに対するタバコ煙曝露が、肺組織中miR-146およびCOX-2, IL-6発現に与える影響

miR-146aは炎症刺激により誘導される性質を有するmicroRNAであることから、ビタミンCコントロール下のSMP30-KOマウスを用いて、タバコ煙曝露下でのタイムコースを検討した。その結果、miR-146aはビタミンC欠乏条件下で、ビタミンC充足条件下と比較して、比較的早期の時相(4週まで)において発現が亢進することが分かった。一方、それ以降においてはビタミンC投与条件に関わらず、発現の抑制がみられた。また、肺組織中のCOX-2およびIL-6も、ビタミンC欠乏条件下の早期の時相で、発現の亢進が観察された。

(b) miR-146a inhibitor がタバコ曝露により誘導さ

れる炎症反応に与える影響

SMP30-KO マウスをビタミン C 充足条件下で飼育し、タバコ煙曝露期間を 2 週間と短期間に設定したことから、マウス肺病理組織所見には群間で違いは観察されなかった。しかし、BALF においては miR-146a inhibitor 投与により、総細胞数およびリンパ球分画の増加がみられた。また、BALF 中の PGE2 および肺組織中の COX-2 は、miR-146a inhibitor 投与下でのタバコ煙曝露により、有意に増加することが確認された。肺組織中 IL-6 については増加する傾向を示したが有意差はなかった。

D. 考 察

[1] 日本での疫学調査では、呼吸困難を契機に発症した症例は予後が不良であるとされるが、本研究の対象 44 例のうち呼吸困難で発症した例は 4 例 (11.4%) のみであった。すなわち、50 歳以上の生存が確認されている本研究の対象例は LAM の中でも予後良好群であると考えられる。

一方、診断年齢による Group 別に検討すると、Group B では気胸で発症する例の割合が高かったのに対し、Group A は無症状で健診を契機に診断される例が多かった。また、診断時の肺機能は両群で差を認めないものの、50 歳代における拡散障害や気流制限の程度は Group B でより強い傾向にあった。従って、50 歳を越えて生存する LAM 症例においても、50 歳以前に LAM と診断される症例の方が 50 歳以降に診断される症例よりも、病態が進行した症例と推測される。

シロリムスの LAM に対する有効性を証明した MILES 試験においても月経の有無によるサブグループ解析がなされ、プラセボ群のなかで閉経後の症例は FEV₁ の経年的変化率が閉経前の症例と比較して有意に軽度であり (-37ml/yr vs. -195 ml/yr, p<0.01), 月経の有無が肺機能の経時的変化に関連していることが報告された¹⁴⁾。本研究でも 50 歳以降の FEV₁ の変化量は 50 歳以前と比較して有意に小さく、これには閉経が関与してい

ると推測される。

[2] 今回、miR-146a が in vivo モデルにおいても、タバコ煙曝露により誘導される炎症反応を制御する可能性について報告した。これは、われわれがすでに報告した肺線維芽細胞を用いた in vivo 解析の結果を補完するものであった。miR-146a は IL-1 β などの炎症性サイトカインにより誘導される NF- κ B 依存性の microRNA で、TNF α 、IL-6、COX2 などの炎症関連タンパクの翻訳を制御することが知られている。今回の研究で COX-2 と IL-6 の動態にやや違いがみられたのは、miR-146a は COX-2 遺伝子に直接的に対合して制御するのに対し、IL-6 では間接的な影響であるためと推察される。

今回の研究で、miR-146a がタバコ煙曝露により誘導される炎症反応の比較的早期の時相に関与することが明らかとなった。このことは、本モデルにおける COPD 発症において、miR-146a の変動は結果ではなく原因となりうると考えられるためである。今後、miR-146a を投与することで、タバコ煙曝露による COPD 発症が予防されるかを検討することが必要と考えられる。

E. 結 論

[1] 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かった。肺機能の低下率は緩徐であり、診断時年齢が 50 歳以降の症例でより病態の進行は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。

[2] miR-146a は SMP30-KO マウスにおいて、タバコ煙曝露により誘導される炎症反応の比較的早期の時相に関与する可能性が示唆され、さらに miR-146a inhibitor 投与実験により、in vivo においても miR-146a が炎症を制御しうることを示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hoshika Y, Hamamoto T, Sato K, Eto H, Kuriyama S, Yoshimi K, Iwakami S, Takahashi K, Seyama K: Prevalence and clinical features of lymphedema in patients with lymphangiomyomatosis. *Respir Med.* 2013 Aug ; 107 (8) : 1253 - 9
2. Ando K, Kurihara M, Kataoka H, Ueyama M, Togo S, Sato T, Doi T, Iwakami S, Takahashi K, Seyama K, Mikami M : The efficacy and safety of low-dose sirolimus for treatment of lymphangiomyomatosis. *Respir Investig.* 2013 Sep ; 51 (3) : 175 - 83
3. Koike K, Ishigami A, Sato Y, Hirai T, Yuan Y, Kobayashi E, Tobino K, Sato T, Sekiya M, Takahashi K, Fukuchi Y, Maruyama N, Seyama K : Vitamin C Prevents Cigarette Smoke-Induced Pulmonary Emphysema in Mice and Provides Pulmonary Restoration. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2013 Sep 13
4. Suzuki K, Seyama K, Hayashi T, Yamashiro Y, Shiraishi A, Kuwatsuru R : Reversed halo sign in tuberous sclerosis complex. *Case Rep Radiol.* 2013 ; 2013 : 428501
5. 園田健人, 安藤克利, 大島 司, 藤原典子, 佐藤輝彦, 瀬山邦明, 高橋和久 : 腹腔 - 静脈シャントにより長期間の乳び腹水管理が可能であったリンパ脈管筋腫症の1例. *日本呼吸器学会誌* 2 (1) : 44 - 48, 2013
6. 瀬山邦明, 安藤克利, 星加義人, 鈴木洋平, 竹川英徳 : リンパ脈管筋腫症の研究の現状と展望. *日本臨床* 71 (6) : 1103 - 1108, 2013
7. 推名健太郎, 瀬山邦明 : 【呼吸器疾患 - state of arts Ver.6】 (第4章) 主要疾患 病態・診断・治療 原因不明の肺疾患 - リンパ脈管筋

腫症. 医学のあゆみ別冊呼吸器疾患 - state of arts Ver.6 : 284 - 287, 2013

8. 瀬山邦明, 安藤克利, 星加義人, 本間裕一郎 : 【びまん性肺疾患の進歩】 リンパ脈管筋腫症の mTOR 阻害療法. *呼吸器内科* 23 (4) : 393 - 402, 2013
9. 鈴木洋平, 瀬山邦明 : 【検査値を読む 2013】 炎症マーカー検査 α 1-アンチトリプシン. *内科* 111 (6) : 1333, 2013

2. 学会発表

国際学会

1. Ando K, Seyama K, Hoshika Y, Tobino K, Gunji Y, Kunogi M, Sato T, Kataoka H, Kurihara M, Takahashi K: Vascular Endothelial Growth Factor-D In Serum And Chylous Effusion Of Patients With Lymphangiomyomatosis. *ATS International Conference 2013, Philadelphia, May 19, 2013*
2. Ichikawa M, Kodama Y, Yoshimi K, Shiota S, Kotajima M, Nakajo M, Seyama K, Takahashi K: Effects Of Tulobuterol Patch (Long Acting Beta-2 Agonist) On Dyspnea During Exercise In Patients With COPD. *ATS International Conference 2013, Philadelphia, May 19, 2013*
3. Takagi H, Shimada N, Ishiwata M, Morio Y, Seyama K, Takahashi K. Effect Of Telling Patients Their "Lung Age" On Rate Of Smoking Cessation At A Year After Cessation Program. *ATS International Conference 2013, Philadelphia, May 21, 2013*
4. Seyama K: Current understanding on pathogenesis and diagnosis of lymphangiomyomatosis. *18th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology, Yokohama, November 13, 2013*
5. Ando K, Seyama K, Kobayashi E, Hoshika Y, Tobino K, Gunji Y, Kunogi M, Sato T, Kataoka H, Kurihara M, Takahashi K: Relationship between serum vascular endothelial growth Factor-D levels and disease severity in