

Society, May 2011, Denver

8. Nishimura M: Symposium 6: COPD I: Understanding of Clinical Features of COPD “Phenotyping of COPD: Does it matter?” Asian Pacific Society of Respiriology, Nov 2011, Shanghai
9. Makita H, Taniguchi N, Konno S, et al: Predictors of Exacerbation in Japanese Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Asian Pacific Society of Respiriology Nov 2011 Shanghai

#### 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
4. 牧田比呂仁, 長井 桂, 西村正治: 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の肺機能経年変化と臨床病型分類 - 北海道 COPD コホート研究, 5 年間の追跡調査 -. 第 109 回日本内科学会, 2012 年 4 月, 京都
5. 西村正治: 会長講演; 臨床研究の光と影 - 我々の COPD 研究から得られた成果と課題 -. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会, 2012 年 4 月, 神戸
6. 辻野一三: シンポジウム 2 呼吸器疾患における肺循環障害の治療と今後の展望; COPD に伴う肺高血圧症の治療戦略. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会, 2012 年 4 月, 神戸
7. 長井 桂, 牧田比呂仁, 西村正治: 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 自然歴における 1 秒量と QOL の経年変化. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会, 2012 年 4 月, 神戸

8. 西村正治: 喘息と COPD: COPD Expert. 第 4 回呼吸機能イメージング研究会学術集会, 2012 年 2 月, 大津
9. 牧田比呂仁: シンポジウム 10; 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の臨床的諸問題 - 自然歴とその影響因子. 日本呼吸器学会, 2011 年 4 月 東京
10. 清水 薫子: 長時間作用型  $\beta 2$  刺激薬/吸入ステロイド薬による COPD 患者の気管支拡張部位に関する検討. 第 61 回 アレルギー学会秋季学術大会

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

なし

#### 参考文献

1. 在宅呼吸ケア白書 2010: 日本呼吸器学会肺生理専門委員会, 在宅呼吸ケア白書ワーキンググループ. メディカルレビュー社
2. 西村正治: 第 110 回日本内科学会講演会 招請講演 1 「北海道 COPD コホート研究が明らかにしたこと」. 日本内科学会誌 2013 102 (9): 2152-68
3. Makita H, Nasuhara Y, Nagai K, et al: Characterisation of phenotypes based on severity of emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 2007; 62: 932-7
4. 日本呼吸器学会. COPD (慢性閉塞性肺疾患) 診断と治療のためのガイドライン第 4 版. 日本呼吸器学会 COPD ガイドライン第 4 版作成委員会 (編): メディカルレビュー社, 東京, 2013
5. Makita H, Nasuhara Y, Nagai K, Ito Y, Hasegawa M, Betsuyaku T, Onodera Y, Hizawa N, Nishimura M: Characterisation of phenotypes based on severity of emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 62: 932-937, 2007
6. Burrows B: An overview of obstructive lung diseases. Med Clin North Am 65: 455, 1981
7. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, et al: Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. JAMA 272: 1497, 1994
8. Scanlon PD, Connett JE, Waller LA, et al: Smoking

- cessation and lung function in mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 161 : 381, 2000
9. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA : Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002 ; 57 : 847. Erratum in : *Thorax* 63 : 753, 2008
  10. Decramer M, Celli B, Kesten S, et al : UPLIFT investigators. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT) : a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 374 : 1171, 2009
  11. Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, et al : Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. *Am J Respir Crit Care Med* 178 : 332, 2008
  12. Jones PW, Anderson JA, Calverley PM, Celli BR, Ferguson GT, Jenkins C, Yates JC, Vestbo J, Spencer MD : Health status in the torch study of copd: Treatment efficacy and other determinants of change. *Respir Res* 2011 ; 12 : 71
  13. Kesten S, Celli B, Decramer M, Liu D, Tashkin D : Adverse health consequences in copd patients with rapid decline in fev1 - evidence from the uplift trial. *Respir Res* 12 : 129, 2011
  14. Tashkin D, Celli B, Kesten S, Lystig T, Decramer M : Effect of tiotropium in men and women with copd : Results of the 4-year uplift trial. *Respir Med* 104 : 1495 - 1504, 2010
  15. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM : The st george's respiratory questionnaire. *Respir Med* 85 Suppl B : 25 - 31 ; discussion 33 - 27, 1991
  16. Fantuzzi G : Adiponectin in inflammatory and immune-mediated diseases. *Cytokine* 2013 ; 64 : 1 - 10
  17. Miller M, Cho JY, Pham A, et al : Adiponectin and functional adiponectin receptor 1 are expressed by airway epithelial cells in chronic obstructive pulmonary disease. *J Immunol* 2009 ; 182 : 684 - 91
  18. Pedersen JH, Ashraf H, Dirksen A, et al : The Danish randomized lung cancer CT screening trial--overall design and results of the prevalence round. *J Thorac Oncol* 2009 ; 4 : 608 - 14

## リンパ脈管筋腫症に対するシロリムスの効果について

### 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

2006-10年まで第Ⅲ相試験として行われたMILES試験では、シロリムスはLAM患者の呼吸機能の低下を防ぎ、病勢を安定させることが確認された。しかし、日本人の実薬患者が13人しかいなかったことから、本研究では、安全性を確認するため、医師主導治験を実施している。6ヶ月中間解析の結果、肺一秒量の平均（±SE）の改善は $7.0 \pm 4.6$  mL/月だった。その平均値の95%信頼区間は $-2.1 \sim 16.2$  mL/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 $-1.6 \pm 5.1$  mL/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 $-11.9 \sim 8.6$  mL/月であり、許容限界（ $-1.4$  mL/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。

#### A. 研究目的

本研究の目的は、シロリムスを63例の日本人LAM患者に投与した際の呼吸機能の改善を、先行するMILES試験の少数例の日本人患者で得られているデータと比較して、本薬の安全性を確認することである。

##### 【現在までに行った研究】

リンパ脈管筋腫(lymphangiomyomatosis:LAM)とは、主に若い女性が罹患する稀な進行性の嚢胞性肺疾患である<sup>1)</sup>。LAMには、神経皮膚症候群のひとつであり、常染色体優性遺伝の形質をとる結節性硬化症(TSC)に合併するTSC-LAM<sup>2,3)</sup>と、体細胞TSC遺伝子の突然変異に伴う孤発性で非遺伝性のLAM(孤発性LAM又はS-LAM)がある。後者は、肺、腎臓及び体幹リンパ組織だけを侵す。どちらも一般的に進行性労作性呼吸困難が進展す

る。LAMには気胸(患者の約70%)や乳び胸症(約30%)が合併する。平滑筋様細胞による肺間質のびまん性浸潤及び肺実質の嚢胞性破壊のため、月に肺一秒量(FEV<sub>1</sub>)6~9cc、努力性肺活量(FVC)5ccの割合で肺機能が低下する<sup>4,5)</sup>。平滑筋様細胞の起源は明らかでないが、移植肺にも再発が認められることから、遠隔部位からの転移が少なくともひとつの発病機序と考えられる<sup>6-10)</sup>。また、TSC-LAM患者の約70~80%<sup>11)</sup>及びS-LAM患者の50%<sup>12)</sup>に腎血管筋脂肪腫が認められる。

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による全国アンケート調査では、調査した264例のうち39例が調査時に死亡していた。予測15年生存率は76%であるが、約7割の症例が気胸を経験し、在宅酸素療法を受けている患者も36%存在する<sup>13)</sup>。

2009年10月、患者団体や医師らによる長年の

運動の甲斐あって LAM が国の特定疾患治療研究事業に追加認定された。これにより、患者は保険診療の自己負担分の公費による払い戻しを受けることができるようになった。しかし、有効な治療があつてこそ、国の助成が生かされるのであり、有効とされる治療薬の一刻も早い実用化が待ち望まれている。

これまで、治療として主にエストロゲンのレベル低下又は作用抑制を目的としたホルモン療法が 50% の患者に行われてきたが、LAM に対して致命症である呼吸不全を積極的に改善させるという科学的根拠はない。むしろ、LAM が低悪性度の腫瘍性疾患であることから、他の腫瘍性疾患のように化学療法剤が試されてこなかったことが不思議なくらいである。20 世紀の終わりから今世紀の初頭にかけて LAM 細胞の増殖機構が解明されたことにより、哺乳類ラパマイシン標的タンパク質 (mammalian target of rapamycin : mTOR) 阻害剤である Sirolimus (本薬) が治療薬の候補に挙げられた。

LAM 発症の原因は、癌抑制遺伝子 TSC-1 か TSC-2 の点変異により、増殖抑制が効かない LAM 細胞ができるためである<sup>14-16)</sup>。90 年代後半に LAM は癌抑制遺伝子であるハマルチン遺伝子 (TSC1) 座 (9q34) 及び第 16 染色体上のツベリン遺伝子 (TSC2) 座 (16p13.3) のどちらか一方における突然変異によって誘発されることがわかった<sup>17-23)</sup>。ツベリン及びハマルチンは栄養取り込み、細胞サイズ及び増殖を調節する PI3K/PKB (Akt)/mTOR/S6K シグナリング経路の主要な構成要素である。

この発症機序に基づき、ツベリン・ハマルチンの下流にあるタンパクが LAM 細胞増殖抑制のターゲットとなり、その中でも Akt によるシグナル伝達を阻害する本薬が最も有望となった<sup>24)</sup>。本薬は FK-506 結合タンパク質 12 (FKBP-12) に結合し、mTOR を阻害する。実際に非臨床試験の成績から、本薬は結節性硬化症モデルバエに投与すると細胞の大きさの異常を元に戻し、また、結節

性硬化症モデルラット及びマウスに投与すると癌の成長を遅らせることが明らかになっている。

以上を根拠として、2003 年～2006 年にシンシナティ大学を中心として、腹部血管筋脂肪腫を有する LAM 患者 23 例を対象とした本薬の第 I/II 相治験 (CAST 試験)<sup>25)</sup> が行われた。本薬を 6 ヶ月以上投与した患者における腎血管筋脂肪腫は、6 ヶ月で平均 15% (n=9)、12 ヶ月で 35% (n=2) と、月平均で約 2.5% 退縮した。治験開始時に肺機能異常 (FEV<sub>1</sub> が予測量の 80% 未満) があり、投与期間が 6 ヶ月以上であった LAM 患者 7 例における FEV<sub>1</sub> は、平均 154 ± 139cc 改善し、FVC は平均 561 ± 307cc 改善した。全肺気量の有意変化を伴うことなく、残気量が予測量で平均 47% 減少した。患者の約半数に口腔内潰瘍形成 (用量減量又は休薬日設定で対処) 及び約 3 分の 1 に治療を要する血清中脂質濃度上昇が認められた。短期入院 (いずれも 3 日以内) 4 例のうち 1 例が飲食困難な口腔内潰瘍形成、1 例が本薬投与中に治癒した市中肺炎、2 例が下痢症を発現した。気管支炎及び上気道感染の数例で本薬投与を中断したが、日和見感染や Sirolimus 肺臓炎に一致するような肺浸潤影は認められなかった。

この CAST 試験の結果を受けて、2006 年より、血中濃度をモニタリングして用量を調節しながら、本薬を 1 年間連日投与したときの FEV<sub>1</sub> の改善を主要評価項目として、日米加 11 施設が参加する第 III 相国際共同治験 (MILES 試験)<sup>26)</sup> が開始された。米国フロリダにあるデータ技術コーディネイティングセンター (DTCC) が配信する電子症例報告書システムにより、患者は本薬群又はプラセボ群に割り付けられ、各施設の治験責任医師は得た治験データを送信し、DTCC が解析した。日本からは、新潟大学医歯学総合病院と近畿中央胸部疾患センターが参加した。2009 年 8 月までに 111 例が登録され、2010 年 8 月に終了、最終解析が行われた。新潟大学と近畿中央胸部疾患センターでも 2009 年 8 月までに 28 例を登録した。有害事象は 2010 年 2 月までに新潟大学医歯学総

合病院と近畿中央胸部疾患センターで 299 件確認され、入院を要するものが 3 件あったが、いずれも治験薬の投与を中断し、治療により回復した。2010 年 9 月に終了し、適格とされた 89 例が解析の対象となり、2010 年 12 月に解析結果が報告された。主要評価項目である投薬期間中の 1 ヶ月間の FEV<sub>1</sub> の傾き（変化量）は、本薬群 46 例が 1 ± 2 mL の増加、プラセボ群 43 例では 12 ± 20 mL の減少であり、両群の有意差は P < 0.001 であった。また、1 年間の FVC は、本薬群が 100 ± 260 mL の増加、プラセボ群が 130 ± 230 mL の減少であり、両群の有意差は、P = 0.001 であった。皮疹、口内炎、下痢、高脂血症などの軽症（Grade 1～2）の有害事象は、本薬群で有意に増加していたが、入院を要する重症（Grade 3 以上）の有害事象の頻度は両群で有意差がなかった。本薬群の 1 例に心膜炎が見られ、心タンポナーデに進展したが、当初懸念された Sirolimus 肺臓炎は本薬群で 1 例も見られなかった。以上のことから、肺リンパ脈管筋腫症に対する 1 年間の本薬投与の有効性と安全性が検証された。

本研究では、今回は LAM 患者 63 例に実薬のみ 2 年間投与し、発現する有害事象及びその頻度をより厳密に観察しながら、長期投与の安全性を確認する医師主導多施設共同治験の中で、LAM による肺機能低下をシロリムスがどれくらい抑制するかという点を明らかにする。

## B. 計画と方法

### (1) FEV<sub>1</sub> 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) 次のとおり FEV<sub>1</sub> 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。

許容限界*	FEV <sub>1</sub>	FVC
傾き (Slope)	-5.3 mL/月	-1.4 mL/月
ベースラインからの変化量 (26 週後)	-28.8 mL	-8.0 mL

\*: MILES 試験の Sirolimus 群 (S) と Placebo 群 (P) の推定値の中間点。すなわち、許容限界 = (S + P) / 2 とした。ただし、ベースラインからの変化量 (26 週後) については、MILES 試験 12 ヶ月時点のベースラインからの変化量の 1/2 を利用し、許容限界 = (S + P) / 2 とした。

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。

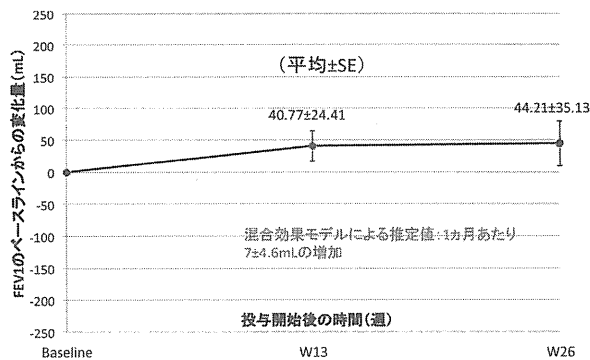
(倫理面への配慮)

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、試験は全担当医師は被験者本人に対し、試験内容を十分に説明し、本試験への参加について文書により被験者本人の自由意志による同意を取得する。また、被験者の同意に影響を及ぼすような実施計画等の変更が行われるときには、速やかに被験者に情報を提供し、試験等に参加するか否かについて被験者の意志を再度確認するとともに、事前に治審査委員会の承認を得て同意文書等の改訂を行い、被験者の再同意を得る。

## C. 研究結果

ベースラインから 26 週までの FEV<sub>1</sub> の平均 (± SE) の傾きは 7.0 ± 4.6 mL/月で、その平均値の 95% 信頼区間は -2.1 ~ 16.2 mL/月であり、下限

投与26週までの一秒量 FEV<sub>1</sub>(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



値が許容限界 (-5.3mL/月) を上回っていたことから、本薬はFEV<sub>1</sub>を6ヵ月間安定させたと考えられた。投与26週後のFEV<sub>1</sub>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。ベースラインから26週までのFVC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。このため、今回FVCに対する本薬の効果に関する結論を得ることができなかった。しかし、FVCの変化率が0以上を示した患者は22例(57.9%)認められた。

#### D. 考察

本薬の6ヵ月間投与は日本人LAM患者におけるFEV<sub>1</sub>を安定させ、呼吸機能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、本薬の有効性を追跡する必要がある。

#### 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る。

#### F. 健康危険情報

なし

#### 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 ( $\kappa/\lambda$ ) ratio of GM-CSF autoantibodies is associated with disease severity in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis Clin Immunol. in press
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 May-Jun; 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 lymphangioliomyomatosis severity and treatment response: a prospective analysis of the Multicenter International, Lymphangioliomyomatosis 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)
  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 lymphangiomyomatosis. *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, 30<sup>th</sup> March – 1<sup>st</sup> 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
- 参考文献
1. Sullivan, E. J : Lymphangiomyomatosis : A review. *Chest* 114 : 1689 – 703, 1998
  2. Gomez, M., J. Sampson, and V. Whittemore : The tuberous sclerosis complex, Third ed. Oxford University

- Press, Oxford, England, 1999
3. Costello, L. C., T. E. Hartman, and J. H. Ryu: High frequency of pulmonary lymphangiomyomatosis in women with tuberous sclerosis complex. *Mayo Clin Proc* 75 : 591-4, 2000
  4. Johnson, S. R., and A. E. Tattersfield: Decline in lung function in lymphangiomyomatosis: relation to menopause and progesterone treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 160 : 628-33, 1999
  5. Urban, T., R. Lazor, J. Lacroque, M. Murris, S. Labrune, D. Valeyre, and J. F. Cordier: Pulmonary lymphangiomyomatosis. A study of 69 patients. *Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies & quot ; Orphelines & quot ; Pulmonaires (GERM & quot ; O & quot ; P). Medicine (Baltimore)* 78 : 321-37, 1999
  6. Nine, J. S., S. A. Yousem, I. L. Paradis, R. Keenan, and B. P. Griffith: Lymphangiomyomatosis: Recurrence after lung transplantation. *J Heart Lung Trans* 13 : 714-719, 1994
  7. Karbowniczek, M., A. Astrinidis, B. R. Balsara, J. R. Testa, J. H. Liem, T. V. Colby, F. X. McCormack, and E. P. Henske: Recurrent lymphangiomyomatosis after transplantation: genetic analyses reveal a metastatic mechanism. *Am J Respir Crit Care Med* 167 : 976-82, 2003
  8. Bittmann, I., B. Rolf, G. Amann, and U. Lohrs: Recurrence of lymphangiomyomatosis after single lung transplantation: new insights into pathogenesis. *Hum Pathol* 34 : 95-82, 2003
  9. O'Brien, J. D., J. H. Liem, J. F. Parosa, B. R. Deyoung, M. R. Wick, and E. P. Trulock: Lymphangiomyomatosis recurrence in the allograft after single lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 151 : 2033-6, 1995
  10. Bittmann, I., T. B. Dose, C. Muller, H. Dienemann, and C. Vogelmeir: Lymphangiomyomatosis: recurrence after single lung transplantations. *Hum Pathol* 26 : 1420-1423, 1997
  11. Bissler, J. J., and J. C. Kingswood: Renal Angiomyolipomata. *Kidney Int.* 66 : 924-34, 2004
  12. Bernstein, S. M., J. D. Newell Jr., D. Adamczyk, R. Mortensen, T. E. King Jr., and D. A. Lynch: How common are renal angiomyolipomas in patients with pulmonary lymphangiomyomatosis? *Am J Respir Crit Care Med* 152 : 2138-43, 1995
  13. 林田美江, 藤本圭作, 久保恵嗣他: 肺リンパ脈管筋腫症に関する全国疫学調査追跡調査及び第2回全国横断調査, 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, 37-41, 2008
  14. Franz, D. N., A. Brody, C. Meyer, J. Leonard, G. Chuck, S. Dabora, G. Sethuraman, T. V. Colby, D. J. Kwiatkowski, and F. X. McCormack: Mutational and radiographic analysis of pulmonary disease consistent with lymphangiomyomatosis and micronodular pneumocyte hyperplasia in women with tuberous sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 164 : 661-8, 2001
  15. van Slegtenhorst, M., R. de Hoogt, C. Hermans, M. Nellist, B. Janssen, S. Verhoef, D. Lindhout, A. van den Ouweland, D. Halley, J. Young, M. Burley, S. Jeremiah, K. Woodward, J. Nahmias, M. Fox, R. Ekong, J. Osborne, J. Wolfe, S. Povey, R. G. Snell, J. P. Cheadle, A. C. Jones, M. Tachataki, D. Ravine, D. J. Kwiatkowski, and et al: Identification of the tuberous sclerosis gene TSC1 on chromosome 9q34. *Science* 277 (5327) : 805-8, 1997
  16. Consortium, E. C. T. S. Identification and characterization of the tuberous sclerosis gene on chromosome 16. The European Chromosome 16 Tuberous Sclerosis Consortium. *Cell* 75 : 1305-15, 1993
  17. Ito, N., and G. M. Rubin: gigas, a Drosophila homolog of tuberous sclerosis gene product-2, regulates the cell cycle. *Cell* 96 : 529-39, 1999
  18. Potter, C. J., H. Huang, and T. Xu: Drosophila Tsc1 functions with Tsc2 to antagonize insulin signaling in regulating cell growth, cell proliferation, and organ size. *Cell* 105 : 357-68, 2001
  19. Tapon, N., N. Ito, B. J. Dickson, J. E. Treisman, and I. K. Hariharan: The Drosophila tuberous sclerosis complex gene homologs restrict cell growth and cell proliferation. *Cell* 105 : 345-55, 2001
  20. Gao, X., and D. Pan: TSC1 and TSC2 tumor suppressors antagonize insulin signaling in cell growth. *Genes Dev* 15 : 1383-92, 2001
  21. Stocker, H., T. Radimerski, B. Schindelholz, F. Wittwer, P. Belawat, P. Daram, S. Breuer, G. Thomas, and E. Hafen: Rheb is an essential regulator of S6K in controlling cell growth in Drosophila. *Nat Cell Biol* 5 : 559-52, 2003
  22. Zhang, Y., X. Gao, L. J. Saucedo, B. Ru, B. A. Edgar, and D. Pan: Rheb is a direct target of the tuberous sclerosis tumour suppressor proteins. *Nat Cell Biol* 5 (6):



- 578-81, 2003
23. Goncharova, E. A., D. A. Goncharov, A. Eszterhas, D. S. Hunter, M. K. Glassberg, R. S. Yeung, C. L. Walker, D. Noonan, D. J. Kwiatkowski, M. M. Chou, R. A. Panettieri, Jr., and V. P. Krymskaya : Tuberin regulates p70 S6 kinase activation and ribosomal protein S6 phosphorylation. A role for the TSC2 tumor suppressor gene in pulmonary lymphangioleiomyomatosis (LAM). *J Biol Chem* 277 : 30958-67, 2002
  24. Kenerson, H. L., L. D. Aicher, L. D. True, and R. S. Yeung : Activated Mammalian target of Sirolimus pathway in the pathogenesis of tuberous sclerosis complex renal tumors. *Cancer* Muller, K. E., LaVange, L. M., Ramey, S. L., and Ramey, C. T. Power calculations for general linear multivariate models including repeated measures applications, *Journal of the American Statistical Association*, 87 : 1209-26, 1992
  25. Bissler J. J., McCormack F. X., Young L. R., Elwing J. M., Chunk G., Leonard J. M., Schmithorst V. J., Laor T., Brody A. S., Bean J., Salisbury S., Frank D. N : Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med*. 358 : 140-51, 2008
  26. McCormack FX, Inoue Y, Moss J, Singer LG, Strange C, Nakata K, Barker AF, Chapman JT, Blantly ML et al : Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med*. 364 : 1595-606, 2011
  27. Young L. R., Inoue Y, McCormack FX : Diagnostic potential of serum VEGF-D for lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med*. 358 : 199-200, 2008
  28. Seyama K, Kumasaka T, Souma S, Sato T, Kurihara M, Mitani K, Tominaga S, Fukuchi Y : Vascular endothelial growth factor-D is increase in serum of patients with lymphangioleiomyomatosis. *Lymphat Res Biol*. 4 : 145-52, 2006

## 肺動脈性肺高血圧症，慢性血栓塞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)および慢性血栓塞栓性肺高血圧症(CTEPH)の診断，治療，予後に関する研究

2009年10月より疾患名が原発性肺高血圧症から肺動脈性肺高血圧症(PAH)に変更され，認定基準も改訂された。2010年度および2012年度の2回にわたり，臨床調査個人票の解析を行い，また千葉県の協力を得て，千葉県におけるPAHとCTEPHの予後調査を行った。PAHの分類では，2012年度の調査では，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%であった。PAH，CTEPHともに高齢化がみられ，経口肺血管拡張薬の併用例の頻度が高かった。また，千葉県のPAHの背景因子は全国症例とほぼ同様で，5年生存率は89.0%であった。一方，CTEPHは全国例に比して，下大静脈フィルターの使用頻度が高かったが，5年生存率87%と，ともに改善していることが明らかになった。

[2] 各種PAH治療薬と日本人PAHの長期予後に関する研究

2005年以後に診断されたPAHの生存率は2004年以前の例より良好であった（5年生存率：70.1vs.44.8%， $p<0.05$ ）。エンドセリン受容体拮抗薬(ERA)および/またはフォスフォジエステラーゼ5阻害薬(PDE5-1)使用した群は，未使用群に比し予後良好で（66.7vs.39.0%， $p<0.05$ ），本症の予後改善に寄与していることが推察されたさらに，高用量ベラプロストNa群（ $>120\mu\text{g}$ ）が予後良好であることや，膠原病関連PAHにおける有効性が明らかになった。

[3] 320列CTを用いた肺血行動態の非襲的評価に関する検討

肺血行動態の非侵襲的評価を可能にするため，320列CTによる心室中隔の圧排の程度および肺動脈の伸展性と肺血行動態との比較を行ったところ，心室中隔の曲率と平均肺動脈圧に強い負の相関が認められた（ $r=-0.86$ ， $p<0.001$ ）。また，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に相関した。

[4] CTEPHの病態機序解明のための摘出血栓および肺組織を用いた研究

肺血栓内膜摘除術中に摘出血栓および肺組織の生検をして，病理学的検討を行った。摘出血栓から1例肉様細胞が培養され，同細胞を用いたマウスの腫瘍においてMatrixmetalloproteinase抑制薬が効果を示した。肺組織では，多くの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，肺静脈硬化病変もみられた。一方，叢状病変は認められなかった。さらに，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, さらに千葉県例における両疾患の転帰についても調査を行ない解析した。

[2] PAH の治療においては, 経口薬である ERA や PDE5-I の使用が一般的となった。同薬剤が日本人 PAH 患者の長期生命予後改善に寄与したかについて明らかにすることを目的とした。また, 日本では, 利便性や経済的観点から多数使用されているベラプロスト Na の PAH 患者生存率に及ぼす影響についても検討した。

[3] 肺高血圧症の非侵襲的評価は確立していない。一方, 肺高血圧症において収縮期心室中隔の左室側への圧排が観察される事はよく知られている。今回我々は CTEPH において, 320 列 CT にて測定した心室中隔の圧排の程度と, 右心カテーター検査 (RHC) によって得られた血行動態との比較を行った。加えて, 肺動脈の伸展性 (pulmonary arterial distensibility: PAD) と血行動態との比較を行い, 非侵襲的評価法確立を目指した。

[4] CTEPH の病因解明のため, 手術時摘出白色血栓から分離される培養細胞, ならびに末梢肺組織について, 病理学的検討を行い, 末梢肺血管モデリングと肺血行動態との関連について検討した。また, 1 例より肉腫様細胞 (Sarcoma like cell: SCL) が得られたため, その細胞の性質について検討した。

## B. 研究方法

[1] 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。「臨床調査個人票」データのうち, 2010 年度重複例を除く PAH 822 例, CTEPH 519 例, 2012 年度 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。加えて, 千葉県において 2006 年から 2011 年の 5 年間に登録された PAH 106 例, CTEPH 69 例について 2010 年度全国例と比較および予後についても調査した。

[2] 1983 年から 2012 年までに RHC で確定診断した自験 PAH103 例をレトロスペクティブに解析した。1983 ~ 2004 年または 2005 ~ 2012 年に診断された 2 群を比較した。さらに ERA および/または PDE5-I を使用した群と未使用群の 2 群を比較した。また, ベラプロスト Na 投与群 (n = 35) と従来療法群 (n = 44) および National Institute of Health (NIH) レジストリーで示された予測生存率と比較した。またサブ解析として, ベラプロスト Na 高用量投与群 (120  $\mu$ g 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。画像を心電図上 R-R 間隔の 5% 毎に計 20 フェーズに再構成しダブルオブリークを用いて乳頭筋レベルでの左室短軸像を作成。収縮期での心室中隔を円の一部分と見なして線形代数的にその円の半径を算出することで心室中隔の曲率 (/cm) を求めた。左室側へ圧排がある場合は負の曲率とした。これと RHC で得られた肺動脈収縮期圧 (sPAP), 肺動脈平均圧 (mPAP) の比較を行った。

また, 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, 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, 肺血行動態との関連について検討した。

[4] CTEPH 患者に対し血栓内膜摘除術中に摘出された血栓の培養および末梢の肺生検を行った。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。

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

#### (倫理面への配慮)

特定疾患研究事業における臨床調査個人票の研究目的利用に関する取り扱い要綱（平成 16 年 10 月 29 日付け）を厳守し、匿名化済みの患者情報を使用し、個々の患者は特定されず、プライバシーの保護については十分な配慮をした。また、臨床調査個人票のデータ開示にあたっては、既に臨床調査個人票提出時に各患者毎に文書による同意を得ている。[1], [2], [3], [4] それぞれ、千葉大学大学院医学研究院 倫理委員会の承認を得ており、[3], [4] に関しては、文書で患者の同意を得ている。

### C. 研究結果

[1] 2010 年度の調査では、新臨床調査個人票を

用いた症例が少なかったが、2012 年度ではほぼ旧調査票例はみられなかった。2012 年度の調査では、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  $53 \pm 19$  [SD] 歳、発症時年齢は  $45 \pm 24$  歳と、2007 年の  $38 \pm 20$  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  $43 \pm 14$  mmHg であった。PGI<sub>2</sub> 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 PGI<sub>2</sub> 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  $66 \pm 13$  歳で、2007 年の  $62 \pm 13$  歳に比して高齢化していた。平均肺動脈圧  $42 \pm 10$  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、ベラプロスト単独 32%、ボセンタン単独 13%、シルデナフィル単独 10%、経口 2 剤併用 26%、3 剤併用 9%、PGI<sub>2</sub> 静注単独あるいは併用 3%、その他不明 7% であった。

千葉県例での検討では、PAH の年齢は  $52 \pm 19$  歳であり、男女比は 1:1.59 と女性優位の発症を示した。mPAP  $51.1 \pm 17.5$  mmHg、心拍出量  $4.21 \pm 1.72$  l/min/m<sup>2</sup>、肺血管抵抗  $807 \pm 627$  dynsec/cm<sup>5</sup> であった。PAH のサブグループ分類では、特発性 (IPAH) または遺伝性 PAH (HPAH) が 64.0%

と多く、先天性シャント性心疾患に伴う PAH が 20.9%，膠原病に伴う PAH が 7.0%，門脈圧亢進症に伴う PAH が 7.0% であった。PAH の背景因子は全国症例とほぼ同様であった。予後は、5 年生存率は 89.0% であった。最終更新時のデータ解析では予後不良因子としては、高齢、NYHA III～IV 度、心胸郭比拡大、BNP 高値などがあった。一方、CTEPH の年齢は  $62 \pm 14$  歳、男女比は 1 : 2.45 と女性に多く、mPAP  $42 \pm 10$  mmHg で、肺血栓内膜摘除術例が 11 例 (15.8%) に施行され、全国例とのその頻度に差を認めなかった。一方、下大静脈フィルター挿入が 42.0% と全国例の 26.9% に比して有意に多かった。60% の症例で、肺血管拡張薬が使用されており、シルデナフィルの使用頻度が 33.3% と多かった。また、術前後、内科治療の経年変化で、WHO クラスの改善がみられた。予後は、5 年生存率 87% (手術例 90.9%，内科治療例 85.2%) と良好で、2009 年以後の登録例に死亡例はみられなかった。

[2] 自験 PAH 例において、診断時ベースラインにおける肺血管抵抗に差は認められたが、2005 年以後の例は、2004 年以前の例の生存率に比して良好であった (5 年生存率 : 70.1% vs. 44.8) ( $p < 0.05$ )。また、ERA および/または PDE5 阻害薬を使用した群もまた、未使用群に比し生存率が良好であった (5 年または 8 年生存率 : 77.8%, 66.7% vs. 39.0%, 37.0%) ( $p < 0.05$ )。特に特発性または遺伝性の IPAH ではその傾向が顕著であった。

一方、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] 320 列 CT で得られた心室中隔の曲率は最大値  $0.394\text{cm}^{-1}$ 、最小値  $-0.339\text{cm}^{-1}$  であった。心室中隔の曲率と sPAP 及び mPAP との単回帰分析を行ったところ、共に強い負の相関が認められた ( $r = -0.79$  ( $P < 0.001$ ) [sPAP],  $r = -0.86$  ( $P < 0.001$ ) [mPAP])。また、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、mPAP ( $r = -0.51$ ,  $p < 0.001$ ;  $r = -0.42$ ,  $p < 0.001$ ;  $r = -0.35$ ,  $p < 0.05$ )、および肺血管抵抗 (PVR) ( $r = -0.51$ ,  $p < 0.001$ ;  $r = -0.45$ ,  $p < 0.001$ ;  $r = -0.37$ ,  $p < 0.05$ ) 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  $62.9 \pm 10.5$  歳であった。末梢肺組織の検討では、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 mPAP ( $R = 0.626$ ,  $p < 0.05$ ) および術後 PVR ( $R = 0.787$ ,  $p < 0.001$ ) と強い相関を認めた。SCL は足場非依存性、血清非依存性に増殖し、免疫染色では vimentin 陽性、desmin 陰性であった。三次元培養では細胞散布後 12 時間以内に管腔形成が認められた。PCR アレイでは A549 をコントロールとし、MMP-14, MMP-2 などの発現増加を認めた。SCID マウス SCL 皮下注射例では全例 day28 で皮下腫瘤を形成し、尾静脈注射例では多くのマウスで肺動脈内に充満する血管内腫瘤を認めた。batimastat を用いた in vitro の検討で増殖能、浸潤能、三次元培養での管腔形成などが有意に抑制された。in vivo の検討では Control 群と比較し batimastat 投与群では SCL 皮下腫瘤のサイズ、腫瘍重量が有意に小さかった。

#### D. 考察

[1] PAH, CTEPH と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。

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

[2] 2004 年以前の PAH 症例は重症傾向にあったが、2005 年以降の症例の生存率はより高かった。やはり ERA および/または PDE5-I 承認による結果であると考察された。特に、ERA および PDE5-I 使用の予後への影響は、特発性 PAH において、膠原病合併 PAH と比較して有意に認められた。一方、ベラプロスト Na の効果は、膠原病合併 PAH でより顕著であった。しかしながら、単施設の後ろ向き検討であることから、ベラプロストの予後改善効果に関しては、多施設による前向き研究が必要と考える。

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

[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り、今後更なる検討が必要である。また、1 例の検討ではあるが、SCL は自律性増殖、足場非依存性増殖、血管形成能、in vivo での腫瘍形成能などを有する悪性細胞と考えられた。更に免疫染色の

結果より間葉系の悪性細胞（肉腫）であると考えられた。MMP-14を中心としたMMPsは癌細胞の増殖，浸潤，転移に関与しているとされ，SCLの特徴的病変形成に関与している可能性が示唆された。

## 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。また，千葉県例から予測すると，予後が良好になっていることが示唆された。

[2] ERAおよびPDE5阻害薬承認後，日本におけるPAHの生命予後は改善傾向にあった。同薬剤の生命予後に関する効果が示唆された。また，高用量ベラプロストNa群（ $>120\mu\text{g}$ ）の生命予後に関する効果および膠原病関連PAHにおける予後改善効果が示唆された。

[3] CTEPHにおいて，心電図同期下造影320列CTにて得られた心室中隔の曲率および肺動脈主幹部のPADは，非侵襲的に血行動態を評価するのに有用である可能性が示唆された。

[4] CTEPH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。1例ではあるが，白色血栓から得られた細胞は血管形成能を備えた肉腫様細胞と考えら，その特徴的な病態形成にMMPsが関与している可能性が考えられた。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Nagayoshi M, Tada Y, West J, Ochiai E, Watanabe A, Toyotome T, Tanabe N, Takiguchi Y, Shigeta A, Yasuda T, Shibuya K, Kamei K, Tatsumi K : Inhalation of *Stachybotrys chartarum* evokes pulmonary arterial remodeling in mice, attenuated

by Rho-kinase inhibitor. *Mycopathologia* 172 (1): 5–15, 2011

2. Sakao S, Tatsumi K : The effects of antiangiogenic compound SU5416 in a rat model of pulmonary arterial hypertension. *Respiration* 81 (3) : 253–61, 2011
3. Uehara M, Tanabe N, Funabashi N, Takaoka H, Ikari J, Toyama S, Shimizu H, Hoshino S, Sugiura T, Saito M, Kawata N, Matsuura Y, Kuriyama T, Tatsumi K, Komuro I : Detailed distribution of acute pulmonary thromboemboli; direct evidence for reduction of acquisition length and radiation dose for triple rule-out CT angiography. *Int J Cardiol* 147 : 234 –238, 2011
4. Ishida K, Masuda M, Tanabe N, Matsumiya G, Tatsumi K, Nakajima N : Long-term outcome after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* (Epub 2011 Oct 10)
5. Yano T, Sogawa K, Umemura H, Sakao S, Kasahara Y, Tanabe N, Kodera Y, Takiguchi Y, Tatsumi K, Nomura F : Serum level of fibrinogen-a chain fragment increases in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J* 75 (11) : 2675–82, 2011
6. Yasuda T, Tada Y, Tanabe N, Tatsumi K, West J : Rho-kinase inhibition alleviates pulmonary hypertension in transgenic mice expressing a dominant-negative type II bone morphogenetic protein receptor gene. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2011 Aug 19. [Epub ahead of print]
7. Sakao S, Hao H, Tanabe N, Kasahara Y, Kurosu K, Tatsumi K : Endothelial-like cells in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: crosstalk with myofibroblast-like cells. *Respir Res*. 2011 Aug 22 ; 12:109
8. Sakao S, Tatsumi K : The importance of epigenetics in the development of chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology*. 16

- (7) : 1056-63, 2011
9. Yamano Y, Shiiba M, Negoro K, Nakatani K, Kasamatsu A, Yamatoji M, Sakuma K, Ogoshi K, Iyoda M, Shinozuka K, Yokoe H, Wada T, Fujita S, Iwasawa S, Takiguchi Y, Tanzawa H, Uzawa K : Antitumor activity of satraplatin in cisplatin-resistant oral squamous cell carcinoma cells. *Head Neck* 33 (3) : 309-17, 2011
  10. Yamaguchi K, Shijubo N, Kodama T, Mori K, Sugiura T, Kuriyama T, Kawahara M, Shinkai T, Iguchi H, Sakurai M, Abe S, Nishiwaki Y, Goto K, Yoshida K, Hida T, Muramatsu H, Gotoh K, Tatsumi K, Atagi S, Nishian T, Tabei T, Sato K, Kawase I, Sone S, Shimizu E, Takahara J, Fujita J : Clinical Implication of the Antidiuretic Hormone (ADH) Receptor Antagonist Mozavaptan Hydrochloride in Patients with Ectopic ADH Syndrome. *Jpn J Clin Oncol.* 41 (1) : 148-52, 2011
  11. Iwasawa S, Yamano Y, Takiguchi Y, Tanzawa H, Tatsumi K, Uzawa K : Upregulation of thioredoxin reductase 1 in human oral squamous cell carcinoma. *Oncol Rep* 25 (3) : 637-44, 2011
  12. Kitamura A, Matsushita K, Takiguchi Y, Shimada H, Tada Y, Yamanaka M, Hiroshima K, Tagawa M, Tomonaga T, Matsubara H, Inoue M, Hasegawa M, Sato Y, Levens D, Tatsumi K, Nomura F : Synergistic effect of non-transmissible Sendai virus vector encoding the c-myc suppressor FUSE-binding protein-interacting repressor plus cisplatin in the treatment of malignant pleural mesothelioma. *Cancer Sci* 102;1366-1373, 2011
  13. Tagawa M, Kawamura K, Li Q, Tada Y, Hiroshima K, Shimada H : A Possible Anticancer Agent, Type III Interferon, Activates Cell Death Pathways and Produces Antitumor Effects. *Clin Dev Immunol* (Epub 2011 Oct 16)
  14. Yamauchi K, Kasuya Y, Kuroda F, Tanaka K, Tsuyusaki J, Ishizaki S, Matsunaga H, Iwamura C, Nakayama T, Tatsumi K : Attenuation of lung inflammation and fibrosis in CD69-deficient mice after intratracheal bleomycin. *Respir Res* (Epub 2011 Oct 5)
  15. Ikari J, Tanabe N, Tatsuno I, Yamanaka M, Sakao S, Tada Y, Kurosu K, Kasahara Y, Takiguchi Y, Tatsumi K : ACTH deficiency and PGI2 therapy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 146 (3) : 449-450, 2011
  16. Saitoh M, Niijima M, Takiguchi Y, Hiroshima K, Fujita Y, Nishio K, Tatsumi K : An early event of EGFR mutation in pleomorphic carcinoma of the lung. *Int J Clin Oncol.* 2011 May 11. [Epub ahead of print]
  17. Tanabe N, Sugiura T, Jujo T, Sakao S, Kasahara Y, Kato H, Masuda M, Tatsumi K : Subpleural perfusion as a predictor for a poor surgical outcome in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 141 (4) : 929-934, 2012
  18. Li Q, Kawamura K, Yamanaka M, Okamoto S, Yang S, Yamauchi S, Fukamachi T, Kobayashi H, Y, Takiguchi Y, Tatsumi K, Shimada H, Hiroshima K, Tagawa M : Upregulated p53 expression activates apoptotic pathways in wild-type p53-bearing mesothelioma and enhances cytotoxicity of cisplatin and pemetrexed. *Cancer Gene Ther.* 2012 ; 19 (3) : 218-228
  19. Sakao S, Tanabe N, Kasahara Y, Tatsumi K : Survival of Japanese patients with pulmonary arterial hypertension after the introduction of endothelin receptor antagonists and/or phosphodiesterase type-5 inhibitors. *Intern Med* 2012 ; 51 : 2721-2726
  20. Nagakawa H, Shimozato O, Yu L, Wada A, Kawamura K, Li Q, Chada S, Tada Y, Takiguchi Y, Tatsumi K, Tadawa M : Expression of a murine homolog of apoptosis-inducing human IL-24/MDA-7 in murine tumors fails to induce



- apoptosis or produce anti-tumor effects. *Cell Immunol.* 2012 ; 275 : 90 – 97
21. Ashinuma H, Takiguchi Y, Kitazono S, Kitazono-Saitoh M, Kitamura A, Chiba T, Tada Y, Kurosu K, Sakaida E, Sekine I, Tanabe N, Iwama A, Yokosuka O, Tatsumi K : Antiproliferative action of metformin in human lung cancer cell lines. *Oncol Rep* 2012 ; 28 : 8 – 14
22. Yamanaka M, Tada Y, Kawamura K, Li Q, Okamoto S, Chai K, Yokoi S, Liang M, Fukamachi T, Kobayashi H, Yamaguchi N, Kitamura A, Shimada H, Hiroshima K, Takiguchi Y, Tatsumi K, Tagawa M : E1B-55 Kda-Defective Adenoviruses Activate p53 in Mesothelioma and Enhance Cytotoxicity of Anticancer Agents. *J Thorac Oncol.* 2012 ; 7 (12) : 1850 – 1857
23. Maruoka M, Sakao S, Kantake M, Tanabe N, Kasahara Y, Kurosu K, Takiguchi Y, Masuda M, Yoshino I, Voelkel NF, Tatsumi K : Characterization of myofibroblasts in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2012 ; 159 : 119 – 127
24. Kitazono-Saitoh M, Takiguchi Y, Kitazono S, Ashinuma H, Kitamura A, Tada Y, Kurosu K, Sakaida E, Sekine I, Tanabe N, Tagawa M, Tatsumi K : Interaction and cross-resistance of cisplatin and pemetrexed in malignant pleural mesothelioma cell lines. *Oncol Rep* 2012 ; 28 : 33 – 40
25. Okamoto S, Kawamura K, Li Q, Yamanaka M, Yang S, Fukamachi T, Tada Y, Tatsumi K, Shimada H, Hiroshima K, Kobayashi H, Tagawa M : Zoledronic acid produces antitumor effects on mesothelioma through apoptosis and S-Phase arrest in p53-independent and ras prenylation-independent manners. *J Thorac Oncol.* 2012 ; 7 (5) : 873 – 882
26. Ishizaki S, Kasuya Y, Kuroda F, Tanaka K, Tsuyusaki J, Yamauchi K, Matsunaga H, Iwamura C, Nakayama T, Tatsumi K : Role of CD69 in acute lung injury. *Life Sci* 2012 ; 90 : 657 – 665
27. Jujo T, Sakao S, Kantake M, Maruoka M, Tanabe N, Kasahara Y, Kurosu K, Masuda M, Harigaya K, Tatsumi K : Characterization of sarcoma-like cells derived from endarterectomized tissues from patients with CTEPH and establishment of a mouse model of pulmonary artery intimal sarcoma. *Int J Oncol* 2012 ; 41 : 701 – 711
28. Kono C, Yamaguchi T, Yamada Y, Uchiyama H, Kono M, Takeuchi M, Sugiyama Y, Azuma A, Kudo S, Sakurai T, Tatsumi K : Historical changes in epidemiology of diffuse panbronchiolitis. *Sarcoidosis vasculitis and diffuse lung diseases.* 2012 ; 29 : 16 – 25
29. Shigeta A, Tada Y, Wang JY, Ishizaki S, Tsuyusaki J, Yamauchi K, Kasahara Y, Iesato K, Tanabe N, Takiguchi Y, Sakamoto A, Tokuhisa T, Shibuya K, Hiroshima K, West J, Tatsumi K : CD40 amplifies Fas-mediated apoptosis: a mechanism contributing to emphysema. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2012 ; 303 (2) : L141 – 151
30. Igari H, Watanabe A, Segawa S, Suzuki A, Watanabe M, Sakurai T, Watanabe M, Tatsumi K, Nakayama M, Suzuki K, Sato T : Immunogenicity of a monovalent A/H1pdm vaccine with or without prior seasonal influenza vaccine administration. *Clin Vaccine Immunol.* 2012 ; Epub Aug 1
31. Fessel JP, Hamid R, Wittmann BM, Robinson LJ, Blackwell T, Tada Y, Tanabe N, Tatsumi K, Hemnes AR, West JD : Metabolomic analysis of bone morphogenetic protein receptor type 2 mutations in human pulmonary endothelium reveals widespread metabolic reprogramming. *Pulmonary Circulation* 2012 ; 2 (2) : 201 – 213
32. Ishida K, Masuda M, Tanabe N, Matsumiya G, Tatsumi K, Nakajima N : Long-term outcome after pulmonary endarterectomy for chronic

- thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 144 (2) : 321 – 326
33. Sakairi Y, Saegusa F, Yoshida S, Takiguchi Y, Tatsumi K, Yoshino I : Evaluation of a learning system for endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. *Respir Investig* 2012 ; 50 (2) : 46 – 53
34. Kawabata Y, Takemura T, Hebisawa A, Sugita Y, Ogura T, Nagai S, Sakai F, Kanauchi T, Colby TV, Desquamative Interstitial Pneumonia Study Group (Tatsumi K, et al) : Desquamative interstitial pneumonia may progress to lung fibrosis as characterized radiologically. *Respirology* 2012 ; 17 : 1214 – 1221
35. Sakao S, Tatsumi K : Molecular mechanisms of lung-specific toxicity induced by epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Oncol Lett* 2012 ; 4 (5) : 865 – 867
36. Jujo T, Sakao S, Oide T, Tatsumi K : Metastatic gastric cancer from squamous cell lung carcinoma. *Intern Med* 2012 ; 51 : 1947 – 1948
37. Tada Y, Shimada H, Hiroshima K, Tagawa M : A potential therapeutic strategy for malignant mesothelioma with gene medicine. *Biomed Res Int.* 572609, 2013
38. Sakao S, Tatsumi K : Crosstalk between endothelial cell and thrombus in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: perspective. *Histol Histopathol* 28 : 185 – 93, 2013
39. 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
40. 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
41. 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
42. 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
43. 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
44. 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
45. 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
46. 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
47. 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]
48. 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
49. 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
50. 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 slices CT showed a short term poor prognosis in subjects with pulmonary hypertension. *Int J Cardiol*. 168 (1) : 584 – 586, 2013
51. 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.
52. Ozawa K, Funabashi N, Tanabe N, Yanagawa N, Tatsumi K, Kataoka A, Kobayashi Y : Detection of right ventricular wall motion synergy 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
53. 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
54. 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-CSFt therapy. *Chest*. 2013 Oct 24. doi : 10.1378/chest.13-0603. [Epub ahead of print]
55. 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
56. 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
57. 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

58. Suzuki T, Tsushima K, Sakairi Y, Yoshida S, Yoshino I, Tatsumi K : Severe tracheobronchial stenosis and bronchiectasis complicating colitis. *Respirology*. (in press)
59. 山道 堯, 杉浦寿彦, 笠原靖紀, 東出高至, 重城喬行, 塚原真範, 坂尾誠一郎, 黒須克志, 田邊信宏, 滝口裕一, 巽 浩一郎 : 320 列 CT を用いて経過観察しえた経カテーテル的塞栓術を施行した肺動静脈瘻の 1 例. *日本呼吸器学会雑誌* 49 (1) : 62-65, 2011
60. 小林 健, 渡辺 丈, 芦沼宏典, 天野寛之, 黒田文伸, 多田裕司, 滝口裕一, 廣島健三, 巽 浩一郎 : SIADH と Lambert-Eaton 筋無力症候群を併発した小細胞肺癌の 1 例. *日本呼吸器学会雑誌* 49 (3) : 197-202, 2011
61. 内藤 亮, 重城喬行, 黒田文伸, 小園高明, 櫻井隆之, 巽 浩一郎 : Lemierre 症候群の 1 例. *日本呼吸器学会雑誌* 49 (6) : 449-453, 2011
62. 重城喬行, 黒須克志, 矢幅美鈴, 田中健介, 吉田成利, 吉野一郎, 巽 浩一郎 : 超音波ガイド下経気管支針生検が術前診断に有用であった迷走神経由来中縦隔神経鞘腫の 1 例. *気管支学* 34 (5) : 450-455, 2012
63. 藤田哲雄, 坂入祐一, 寺田二郎, 漆原崇司, 野口直子, 内藤雄介, 加藤史照, 川崎 剛, 黒田文伸, 黒須克志, 渡邊 哲, 田邊信宏, 滝口裕一, 巽 浩一郎 : *日呼吸誌* 2012; 1 : 609-613, 2012
64. 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
65. 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. Sugiura T, Tanabe N, Kawata N, Matsuura Y, Yanagawa N, Saito Kitazono M, Sekine A, Nishimura R, Jujo T, Tatsumi K : Estimation of Pulmonary Arterial Pressure in Pulmonary Hypertension Based on Interventricular Septal Configuration Obtained by Electrocardiogram-gated 320 Slice CT. 5th International Workshop of Pulmonary Functional Imaging (2011.1.29-30 Awaji)
2. Sugiura T, Tanabe N, Kawata N, Matsuura Y, Yanagawa N, Saito Kitazono M, Sekine A, Nishimura R, Jujo T, Tatsumi K : Right Ventricle to Left Ventricular Volume Ratio by Electrocardiogram-gated 320 Slice CT is a Predictor of Right Ventricular Pressure Load in Pulmonary Hypertension. 5th International Workshop of Pulmonary Functional Imaging (2011.1.29-30 Awaji)
3. Sugiura T, Tanabe N, Kawata N, Matsuura Y, Yanagawa N, Saito Kitazono M, Sekine A, Nishimura R, Jujo T, Tatsumi K : Correlation of Right Ventricular Ejection Fraction with Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion by Electrocardiogram-gated 320 Slice CT in Pulmonary Hypertension. 5th International Workshop of Pulmonary Functional Imaging (2011.1.29-30 Awaji)
4. Tatsumi K : Core session1: Pulmonary Hypertension. Etiology and pathophysiology of pulmonary hypertension 5th International Workshop of Pulmonary Functional Imaging (2011.1.29-30 Awaji)
5. Sugiura T, Funabashi N, Tanabe N, Kawata N, Matsuura Y, Yanagawa H, Sekine A, Jujo T, Nishimura R, Saito Kitazono M, Uehara M, Kasahara Y, Tatsumi K : Correlation of Right Ventricular Ejection Fraction and