

免疫組織化学的所見

LAM 細胞は、抗 -smooth muscle actin (-SMA) 抗体・抗HMB45 抗体 (核周囲の細胞質に顆粒状に染色) に陽性を示し、核は抗 estrogen receptor (ER) 抗体・抗 progesterone receptor (PR) 抗体に陽性を示す。 LAM 細胞はこれらすべてに陽性となるわけではない。

(2) LAM 細胞の病理学的診断基準

病理診断確定：

(1) - (HE染色所見) + (1) - の -SMA (+) + HMB45 (+)

病理診断ほぼ確定：

(1)- (HE染色所見) + (1) - の -SMA (+) + HMB45 (-) かつ、
ER か PR のいずれか一つでも陽性の場合。

(注4) LAM 細胞クラスターとは

表面を一層のリンパ管内皮細胞で覆われた LAM 細胞集塊である。 -SMA・HMB45・ER・PR・D2-40 (あるいは VEGFR-3) による免疫染色で確認する。

(注5) LAM を示唆する他の臨床所見とは、以下の項目をいう。

(1) 結節性硬化症の合併

結節性硬化症の臨床診断は、日本皮膚科学会による結節性硬化症の診断基準及び治療ガイドライン (日皮会誌 118(9);1667-1676,2008) に準じる。

但し、「臨床診断例」の場合には LAM の病理診断や細胞診診断が得られていない状況であるため、LAM を除外した項目で結節性硬化症の臨床診断基準を満たすことが必要である。

なお、LAMが主となる診断の場合と、結節性硬化症が主となる診断の場合の腎血管筋脂肪腫に対する治療適用基準には一定の見解が得られていないので、注意が必要である。

(2) 腎血管筋脂肪腫の合併 (画像診断可)

(3) 穿刺検査で確認した乳糜胸水や乳糜腹水の合併

(4) 後腹膜リンパ節や骨盤腔リンパ節の腫大

3) 診断基準に関して留意すべきこと

LAM が 2009 年より特定疾患治療研究事業の対象疾患として追加認定されてより、公費負担対象患者の認定基準が運用され、指定難病における LAM の診断基準はこの認定基準の内容を踏襲している。この基準において、病理学的診断を行うことが推奨されている反面、外科的生検によるリスクが高い場合などを想定して、肺の CT 画像所見と他の嚢胞性肺疾患を除外することによる、いわゆる必須項目のみによる診断が認められている。

HRCT 撮影 (スライス厚 1~2mm) が推奨されており、HRCT 画像において診断基準の注 2 に記載される特徴的な所見から診断率は高いとされる一方で、他の嚢胞性肺疾患と所見が類似し鑑別が難しい場合がある。CT 画像の高度な読影能力が要求され、統一された厳密な

審査を要する。特定疾患治療研究事業対象疾患 リンパ脈管筋腫症（LAM）認定基準の解説より抜粋の図を参照されたい。

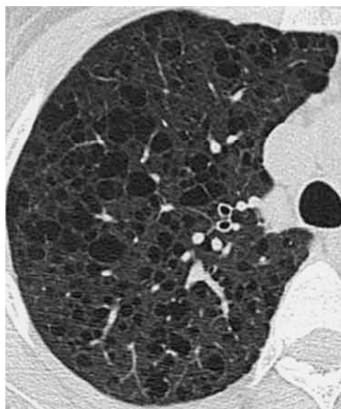
図 LAM および鑑別すべき嚢胞性肺疾患の代表的画像
（林田美江、他：日呼吸会誌 2011； 49(2)： 67-73 解説改変）

A. LAM の通常条件での胸部 CT（スライス厚 10 mm）

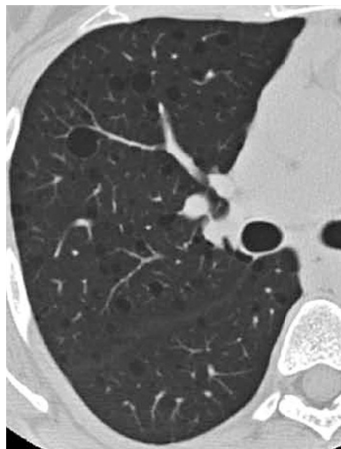


B. A と同一症例 LAM の高分解能 CT（スライス厚 1 mm）

スライス厚が通常条件（5～10mm）の画像では個々の嚢胞を鮮明に描出できないため、高度な肺気腫との鑑別が困難な場合がある。

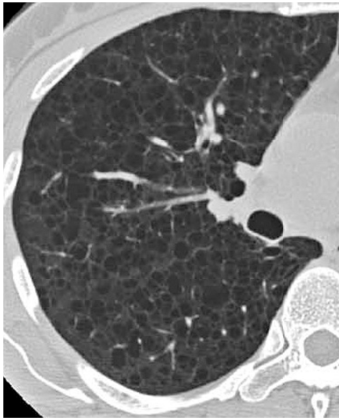


C. LAM 軽症例の胸部 CT（スライス厚 2 mm）



D. LAM 重症例の胸部 CT（スライス厚 2 mm）

嚢胞は軽症例では少なく、進行性に嚢胞の数が増加するが、進行例においても類円形の薄壁嚢胞の形状は変わらない。



E. ブラ・ブレブの胸部 CT (スライス厚 2 mm)

びまん性肺病変を伴わずに認める例もあるが、大小の嚢胞が肺尖や胸膜近くに好発する点から、画像上でも鑑別は容易である。



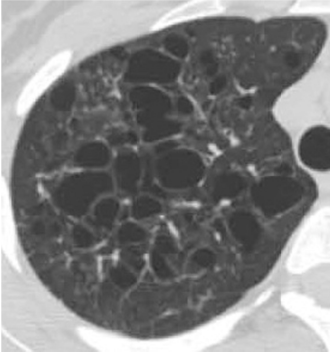
F. COPD の胸部 CT (スライス厚 2 mm)

正常肺野と明瞭に識別される低吸収領域が多発している。嚢胞様にみえることもあるが、その形状は不整で、上肺野に多く、進行例では大小の融合した低吸収領域となる。



G. ランゲルハンス細胞組織球症の胸部 CT (スライス厚 2 mm)

上肺野に類円型、あるいは不整形の嚢胞がみられるが、嚢胞壁の厚さが不均一である。また背景の肺野に小結節影、すりガラス影、線状影などがみられる。

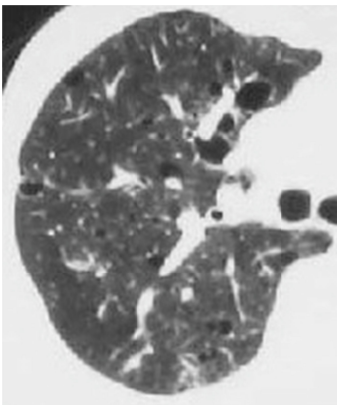


H. Birt-Hogg-Dubé 症候群の胸部 CT (スライス厚 2 mm)

Birt-Hogg-Dubé 症候群は肺の嚢胞形成を特徴とする遺伝性疾患であるが、反復性気胸や皮膚病変、腎腫瘍の合併をみることがあり、ときに TSC-LAM の臨床像に類似している。肺野の CT 画像では嚢胞の数は少なく、下肺野や縦隔側に比較的偏って分布し、大小のばらつきが大きく、不整形の嚢胞が多いという点で LAM と鑑別され得る



I. Sjögren 症候群の胸部 CT



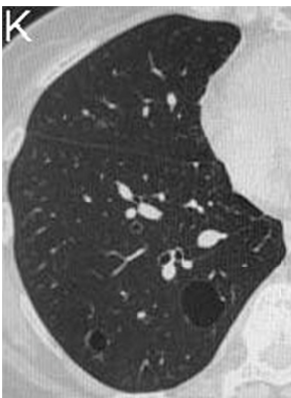
J. Sjögren 症候群、アミロイドーシス合併例の胸部 CT

Sjögren 症候群、リンパ球性間質性肺炎、アミロイドーシスは、各々が併存あるいは合併するケースが多く、CT 上しばしば嚢胞がみられる。しかし結節影や濃度上昇域、肺血管・気管支の肥厚といった所見を伴っており、嚢胞以外にそのような所見のない LAM との鑑別点になる。



K. 転移性肺腫瘍（化学療法後に空洞病変に変化した子宮体癌の肺転移）の胸部 CT（スライス厚 2.5 mm）

転移性肺腫瘍の結節が空洞化し嚢胞状に見える場合がある。しかし嚢胞壁の厚さが不整であったり、壁が厚く嚢胞というより空洞と認識できることが多く、LAM と鑑別される。結節性陰影であったものが化学療法後に薄壁嚢胞を形成することがあり、治療歴や陰影の変化に注意を要する。



重症度分類

重症度分類 以上を対象とする。

【重症度分類】 重症度 ~ とし、一つ以上の項目を満たす最も高い重症度を採用する。					
呼吸機能障害		気胸	腎血管筋脂肪腫	乳び胸水・腹水・リンパ浮腫	リンパ脈管筋腫
80Torr PaO ₂	80% %FEV ₁	1年以内の気胸発症は左記の呼吸機能障害の段階を一つ	4cm未満、かつ症状や動脈瘤（径5mm以上）を認めない		症状を有さないリンパ脈管筋腫

II	70Torr PaO ₂ < 80Torr	70% %FEV ₁ < 80%	上げる	4cm 以上で あるが、症状 や動脈瘤(径 5 mm 以上) を認めない	内科的管理* によりコン トロールさ れている (* 脂肪制限食、 生活指導、利 尿剤など)	症状を有す るリンパ脈 管筋腫
	60Torr PaO ₂ < 70Torr	40% %FEV ₁ < 70%		大きさに関 係なく症状* を認める (* 背部痛、腹 痛、血尿な ど) あるいは 径 5 mm 以 上の動脈瘤 を認める	内科的管理* によりコン トロールが 困難 (*脂肪 制限食、生活 指導、利尿剤 など)	
	PaO ₂ < 60Torr	%FEV ₁ < 40%		動脈瘤破裂 により腫瘍 内外に出血 を認める		

なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

3) 治療

本症の病状や進行速度には個人差があり、個々の症例に応じた治療方針の決定が必要である。無治療でも肺機能や画像所見の著しい悪化を認めない症例もある。症状や合併症を認める場合はそれに対する治療を行う。近年、分子標的治療薬の一種であり mTOR 阻害薬であるシロリムスの有効性が報告され、本邦において 2014 年 7 月に薬事承認された。シロリムスは、肺機能の低下を防止する、乳び胸水や腹水を減少させる、腎血管筋脂肪腫を縮小する、等の効果が報告されている。進行性に呼吸機能が低下する症例において、さらなる進行を防止する目的で第一選択となるが、どのような時期や状態で開始するのが最適であるかは検討課題として残されており、個々の状況による判断が必要である。基本的には長期投与となり、薬剤性肺障害、感染症、口内炎、皮疹、卵巣機能障害など多岐にわたる副作用への対応が必要であり、適切な医療体制のもとで処方を行う。閉塞性換気障害を認める場合、2 刺激薬や抗コリン薬などの気管支拡張薬が有効なことがあり、単独あるいは併用して投与する。本症の発症と進行には女性ホルモンの関与が推測されるため、経時的

に肺機能が悪化する症例では、性腺刺激ホルモン放出ホルモン（Gonadotropin releasing hormone, GnRH）やプロゲステロン製剤などの投与によるホルモン療法が考慮される。しかし、ホルモン療法の効果に関して一定の見解はなく、慎重に対応を行う。

LAM では気胸の再発が多くみられるため、早期に胸膜癒着術や外科的治療を行い再発防止策を講じる必要がある。胸膜癒着術を行った場合、将来的に肺移植が必要となったときに、癒着剥離による手術時間の延長や出血量の増加が起こり得るが、癒着術の既往が肺移植の適応外となることはない。酸化セルロースメッシュを使用した全肺胸膜カバリング術は、胸膜癒着を起こさずに LAM の気胸再発を予防できるため有用である。実施可能な施設では、再発を繰り返す LAM 症例に推奨される治療である。腎血管筋脂肪腫は基本的には経過観察を行うが、出血のリスクに関して関係診療科と連携のうえ判断を行う。結節性硬化症では血管筋脂肪腫に対して mTOR 阻害薬であるエベロリムスが承認されているため、TSC-LAM に合併した血管筋脂肪腫の治療では、動脈塞栓術の他にエベロリムスが処方可能である。肺病変の進行により呼吸不全に至った症例では呼吸リハビリテーションと酸素療法が COPD などの他疾患と同様に検討される。末期呼吸不全に対して肺移植が適応となるが、移植肺に LAM が再発し得ることが知られている。治療の詳細に関しては、呼吸不全に関する調査研究班による「リンパ脈管筋腫症 lymphangiomyomatosis (LAM) の治療と管理の手引き」を参照されたい。

4) 鑑別診断

鑑別診断に関しては、診断基準の項を参照されたい。

5) 本疾患の関連資料・リンク

呼吸不全に関する調査研究班 HP <http://kokyufuzen.umin.jp/>

林田美江、他. リンパ脈管筋腫症 lymphangiomyomatosis (LAM) 診断基準. 日呼吸会誌 2008;46(6):425-427.

林田美江、他. リンパ脈管筋腫症 lymphangiomyomatosis (LAM) 治療と管理の手引き. 日呼吸会誌 2008;46(6):428-431.

林田美江、他. 特定疾患治療研究事業対象疾患 リンパ脈管筋腫症 lymphangiomyomatosis (LAM) 認定基準の解説. 日呼吸会誌 2011;49(2):67-73.

6) ケアと食事・栄養

妊娠、出産は患者にとって重要な課題であるが、病状が悪化する可能性がある。必ずしも禁忌とは言えないが、妊娠、出産が LAM の病勢へ及ぼす影響と、その時点での LAM によ

る呼吸機能障害の程度、胎児に与える影響など総合的に考慮し慎重に考える必要がある。

乳び胸水または腹水に対しては脂肪制限食を基本とするほか、胸膜癒着術や腹腔静脈シャント留置などが必要となる場合がある。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

ヒト多能幹細胞より分離された前駆細胞による肺胞上皮スフェロイドの樹立に関する研究

研究分担者 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

ヒト胚性幹細胞または人工多能性幹細胞からの肺胞上皮前駆細胞（AEPCs）樹立方法に関する報告は未だ無い。肺胞上皮細胞（AECs）の段階誘導研究をベースに、我々は胎生期のヒトおよびネズミ科の肺において、NKX2-1 陽性の腹側化する前方臓側内胚葉細胞（VAFECs）の表面マーカーとしてカルボキシペプチダーゼ M（CPM）を同定した。SFTPC-GFP リポーターを組み込んだヒト人工多能性幹細胞および胎生ヒト肺線維芽細胞を用いた 3 次元培養システムにより、我々は VAFECs から分離された CPM 陽性細胞が AECs に分化する事を示した。つまり CPM が AEPCs のマーカーである事を示したのである。さらに CPM 陽性細胞は 3 次元培養での分化過程で、ラメラボディー様の構造を伴い 2 次元培養時より多くのサーファクタントプロテインを産生するスフェロイドを形成した。CPM を用いて AEPCs を誘導し分離する方法、その結果として肺胞上皮スフェロイドを作成する方法は、人肺疾患のモデル化や再生医療の一助になると思われる。

共同研究者 後藤慎平、伊藤功朗、長崎忠雄、山本祐樹、小西聡史、松本久子、室繁郎、平井豊博

A. 研究目的

ヒト胚性幹細胞または人工多能性幹細胞からの肺胞上皮前駆細胞（AEPCs）樹立方法に関して研究した。

示したのである。さらに CPM 陽性細胞は 3 次元培養での分化過程で、ラメラボディー様の構造を伴い 2 次元培養時より多くのサーファクタントプロテインを産生するスフェロイドを形成した。

B. 研究方法

肺胞上皮細胞（AECs）の段階誘導研究をベースに、我々は胎生期のヒトおよびネズミ科の肺において、NKX2-1 陽性の腹側化する前方臓側内胚葉細胞（VAFECs）の表面マーカーとしてカルボキシペプチダーゼ M（CPM）を同定した。

E. 結論

CPM を用いて AEPCs を誘導し分離する方法、その結果として肺胞上皮スフェロイドを作成する方法は、人肺疾患のモデル化や再生医療の一助になると思われる。

C, D. 研究結果, 考察

SFTPC-GFP リポーターを組み込んだヒト人工多能性幹細胞および胎生ヒト肺線維芽細胞を用いた 3 次元培養システムにより、我々は VAFECs から分離された CPM 陽性細胞が AECs に分化する事を示した。つまり CPM が AEPCs のマーカーである事を

F. 研究発表

1. 論文発表

Gotoh S, Ito I, Nagasaki T, Yamamoto Y, Konishi S, Korogi Y, Matsumoto H, Muro S, Hirai T, Funato M, Mae S, Toyoda T, Sato-Otsubo A, Ogawa S, Osafune K, Mishima M. Generation of alveolar epithelial spheroids

via isolated progenitor cells from human pluripotent stem cells. Stem Cell Reports. 2014 ;3: 394-403.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

肺動静脈奇形および肺高血圧症における BMPR2 遺伝子変異に関する研究

研究分担者 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

Transforming growth factor- β スーパーファミリーシグナル経路は肺動静脈奇形（PAVM）の病因として考えられている。しかし bone morphogenetic protein receptor type2（BMPR2）遺伝子と PAVM の関連は明らかで無い。我々は、PAVM と肺動脈性肺高血圧症（PAH）を併発し、BMPR2 遺伝子エクソン 6 および 7 に欠落変異を持つ症例を報告する。PAH に対する薬物治療は患者の血行動態および運動耐容能を改善させたが、酸素化は悪化した。今症例は、BMPR2 遺伝子変異が PAH に合併した PAVM の複雑な病態発現に關与している可能性を示唆した。

共同研究者 半田知宏、中西宣文、森崎隆幸、森崎裕子

F. 研究発表

1. 論文発表

Handa T, Okano Y, Nakanishi N, Morisaki T, Morisaki H, Mishima M. BMPR2 gene mutation in pulmonary arteriovenous malformation and pulmonary hypertension: a case report. Respir Investig 2014;52:195-198.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

マウスモデルにおける P38 MAPK 経路の喫煙曝露感受性に関する研究

研究分担者 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

COPD の炎症反応や進行を抑制する薬剤の開発が求められている。P38-mitogen-activated protein kinase (p38MAPK) は COPD の病態形成に関与があり、複数の MAPK 阻害剤を用いた COPD の臨床試験が行われているが、その効果と有用性は明らかになっていない。本研究では MAPK 活性と、肺気腫マウスモデルの喫煙感受性の関係を調べ、喫煙曝露によってもたらされるげっ歯類肺の炎症と損傷を抑制できるかを明らかにした。急性もしくは慢性の喫煙曝露 (Cigarette Smoke: CS) において肺内の P38MAPK 活性と肺胞の炎症、傷害 (プロテアーゼ産生、apoptosis、活性酸素による DNA 損傷) の違いを 2 種類のマウス種: C57BL6 (気腫化高感受性) と NZW (気腫化低感受性) で比較した。P38 選択的阻害剤 SB203580 (45mg/kg) を C57BL6 マウスに腹腔内投与し、CS 誘導による肺の炎症、傷害を抑制できるかどうか評価した。急性の CS 誘導性の肺炎症反応 (好中球浸潤、TNF- α 、MIP-2 の mRNA 発現、MMP-12 のプロテアーゼ発現、apoptosis、活性酸素による DNA 損傷) は NZW マウスでは明らかに C57BL6 より低かった。C57BL6 マウスでは急性、慢性いずれの CS 刺激においても p38 は活性化され発現亢進したが、NZW マウスではそうではなかった。慢性の CS 刺激でも C57BL6 マウスでは p38 mRNA は上昇したが、NZW マウスでは恒常的に抑制される傾向にあった。SB203580 は肺の炎症反応 (好中球浸潤、TNF- α 、MIP-2 の mRNA 発現、KC の蛋白レベル、MIP-1 α 、IL-1 β 、IL-6)、プロテアーゼ発現 (MMP-12 mRNA)、apoptosis、活性酸素による DNA 損傷) を有意に抑制した。喫煙により P38MAPK は喫煙高感受性肺気腫マウスにおいて活性化する。P38 の選択的阻害は、喫煙曝露げっ歯類の肺気腫モデルにおいて肺の炎症を抑制する。したがって p38 経路は COPD 治療の有効な分子標的になる可能性がある。

共同研究者 丸毛聡、星野勇馬、清川寛文、田辺直也、佐藤篤靖、小川恵美子、室繁郎

A. 研究目的

P38-mitogen-activated protein kinase (p38MAPK) は COPD の病態形成に関係があることが報告されつつあるが、p38MAPK 阻害による COPD 治療効果と臨床的有用性はいまだ明らかではない。本研究の目的は p38MAPK 活性化と、マウスにおける喫煙誘導肺気腫の感受性との間の関連の有無を明らかにし、喫煙曝露によってもたらされるげっ歯類の肺の炎症と損傷が MAPK 阻害剤により抑制できるかを調べることである。

B. 研究方法

急性もしくは慢性の喫煙曝露 (Cigarette Smoke: CS) において肺内の P38MAPK 活性と肺胞の炎症、傷害 (プロテアーゼ産生、apoptosis、活性酸素による DNA 損傷) の違いを 2 種類のマウス種: C57BL6 (気腫化高感受性) と NZW (気腫化低感受性) で比較した。P38 選択的阻害剤 SB203580 (45mg/kg) を C57BL6 マウスに腹腔内投与し、CS 誘導による肺の炎症、傷害が抑制で

きるかどうか評価した。

C. 結果

急性の CS 誘導性の肺炎症反応（好中球浸潤、TNF- α 、MIP-2 の mRNA 発現、MMP-12 のプロテアーゼ発現、apoptosis、活性酸素による DNA 損傷）は NZW マウスでは明らかに C57BL6 より低かった。C57BL6 マウスでは急性、慢性いずれの CS 刺激においても p38 は活性化され発現亢進したが、NZW マウスはそうではなかった。慢性の CS 刺激でも C57BL6 マウスでは p38 mRNA は上昇したが、NZW マウスでは恒常的に抑制される傾向にあった。SB203580 は肺の炎症反応（好中球浸潤、TNF- α 、MIP-2 の mRNA 発現、KC の蛋白レベル、MIP-1 α 、IL-1 β 、IL-6）、プロテアーゼ発現（MMP-12 mRNA）、apoptosis、活性酸素による DNA 損傷）を有意に抑制した。

D. 考察

複数の P38MAPK 阻害剤が、COPD 以外にも関節リウマチや炎症性腸疾患などの治療目的で臨床試験されている。MAPK シグナルは炎症反応の惹起、apoptosis、活性酸素による DNA 損傷、プロテアーゼ産生など COPD の病態形成の複数の側面に関与している。今回の研究により MAPK 阻害剤は喫煙誘発性のマウス肺気腫モデルにおいて、これら複数の COPD の悪化条件をすべて抑制することができた。

E. 結論

喫煙により P38MAPK は喫煙高感受性肺気腫マウスにおいて活性化する。P38 の選択的阻害は喫煙曝露げっ歯類の肺気腫モデルにおいて肺の炎症を抑制する。したがって p38 経路は COPD 治療の有効な分子標的になる可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

Marumo S, Hoshino Y, Kiyokawa H, Tanabe N, Sato A, Ogawa E, Muro S, Hirai T, Mishima M. p38 mitogen-activated protein kinase

determines the susceptibility to cigarette smoke-induced emphysema in mice. BMC Pulm Med. 2014 May 7;14:79.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

COPD 急性増悪回数と誘発喀痰炎症細胞中のパターン認識受容体遺伝子発現との関連
に関する研究

研究分担者 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

細菌、ウイルス感染は COPD 急性増悪の最大の要因である。これら病原体の構成成分は、さまざまな気道細胞上のパターン認識受容体 (PRR) に認識され、炎症反応を惹起する。したがって気道の炎症細胞上の PRR 発現レベルは COPD の急性増悪の感受性に影響を与えると推測される。COPD 急性増悪の感受性と PRR 発現レベルとの相関を明らかにするため、前向き観察研究を行う。本試験には 31 人の COPD 患者が参加した。はじめに現病歴、呼吸機能検査、末梢血液サンプル、誘発喀痰を採取した。次に喀痰を用い TLR2、TLR3、TRL4、NOD1、NOD2、RIG-I、MDA-5 の遺伝子発現を定量培養と定量 PCR 法で解析した。COPD 急性増悪は、試験開始 1 年にわたり、症状日記を用いた Anthonisen の基準で評価した。1 年間の追跡期間内では 13 人の患者が少なくとも 1 回の増悪を起こし、18 人は全く起こさなかった。増悪を起こした患者群はより重症な COPD で、誘発喀痰中の好中球分画が増加していた。解析した PRR の中では TLR3 のみ、増悪経験者で増悪非経験者より増加していた。好中球分画と TLR3 発現量を予測因子として含んだ多変量ロジスティック回帰解析では、TLR3 遺伝子発現ではなく、好中球分画のみが、COPD 増悪の有意な予測因子であることが示された。喀痰の炎症細胞中の TLR3 遺伝子発現レベルは COPD の急性増悪の感受性に影響を及ぼす。

共同研究者 黄瀬大輔、小川恵美子、工藤恵、丸毛聡、清川寛文、星野勇馬、平井豊博、陳和夫、室繁郎

A. 研究目的

細菌、ウイルス感染は COPD 急性増悪の最大の要因の 1 つである。これら病原体の構成成分は TLR、NOD、RLHS などの気道細胞のパターン認識受容体 (PRR) に認識され、炎症反応が惹起される。「気道炎症細胞上の PRR の発現レベルが高い患者では、病原体結合による炎症反応が惹起されやすく増悪を起こす頻度が増える、逆に発現レベルが低ければ増悪を起こしにくい」という仮説が立てられる。この前向き観察研究の目的は COPD 急性増悪の感受性と PRR 発現レベルとの相関を明らかにすることである。

B. 研究方法

31 人の COPD 患者が本試験に参加し、はじめに現病歴、呼吸機能検査、末梢血液サンプル、誘発喀痰を採取した。次に得られた喀痰を用いて TLR2、TLR3、TRL4、NOD1、NOD2、RIG-I、MDA-5 の遺伝子発現を定量培養と定量 RT-PCR 法で調べた。COPD の急性増悪は、試験開始 1 年にわたり、症状日記を用いた Anthonisen の基準で評価した。

D. 考察

誘発喀痰中の TLR3 遺伝子発現は、COPD の急性増悪経験群で有意に上昇していた。また TLR3 発現は弱いながらも、喀痰中好中球分画と有意に相関していた。さらに増悪経験群では、より COPD 病期が重症の症例であり喀痰中の好中球と *C. albicans* が多く認められた。

E. 結論

喀痰の炎症細胞中の TLR3 遺伝子発現レベルは COPD の急性増悪の感受性に影響を及ぼす。TLR3 発現レベルが高い COPD 患者は、急性増悪を起こしやすい傾向があり、喀痰中 TLR3 は有用な病態予測

マーカーになりうる。

F. 研究発表

1. 論文発表

Kinose D, Ogawa E, Kudo M, Marumo S, Kiyokawa H, Hoshino Y, Hirai T, Chin K, Muro S, Mishima M ; Association of COPD exacerbation frequency with gene expression of pattern recognition receptors in inflammatory cells in induced sputum. Clin Respir J. 2014 Jun 5. doi: 10.1111/crj.12171.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

呼吸抵抗測定における機器間の相違に関する基礎的研究

研究分担者 平井 豊博
京都大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 准教授

研究要旨

呼吸不全患者における疾患の診断や重症度評価には、呼吸機能検査が欠かせないが、主として行われているスパイロメトリーは、被験者の努力呼出を要するため、特に低肺機能患者には負担になり適切な評価が困難な場合もある。これに対して、広域周波オシレーション法は、安静換気下に呼吸抵抗を測定できるため、呼吸不全患者の機能評価として導入しやすい利点がある。日本では本法を用いた2種類の機器が利用できるが、機器間での相違の有無は不明である。我が国で利用できる2種の呼吸抵抗測定機器（マスタースクリーン IOS (IOS) とモストグラフ (MG)）に対して、標準抵抗やコンプライアンスから成るモデルを用いて呼吸抵抗測定を行い、両者の測定値の比較検討を行った。2機器間で抵抗値の周波数依存性が異なり、リアクタンスはMGの法がIOSよりも高値を示した。両機器とも特に低周波数で換気による抵抗値の変動を認めしたが、IOSの方がその影響は大きい結果であった。2種の機器間で測定値に相違があり、多施設間での測定結果の比較の際には注意を要する。広域周波オシレーション法は安静換気下で呼吸抵抗を測定できる利点があり、特に呼吸不全患者の評価には有用性が期待されるが、現状では機器間での測定値の相違が認められ、機器の標準化が待たれる。

共同研究者

谷村和哉、佐藤晋、長谷川浩一、室繁郎、黒澤一、三嶋理晃

A. 研究目的

呼吸不全患者における疾患の診断や重症度評価には、呼吸機能検査が欠かせないが、主として行われているスパイロメトリーは、被験者の努力呼出を要するため、特に低肺機能患者には負担になり適切な評価が困難な場合もある。これに対して、広域周波オシレーション法は、安静換気下に呼吸抵抗を測定できるため、呼吸不全患者の機能評価として導入しやすい利点がある。日本では本法を用いた2種類の機器が利用できるが、機器間での相違の有無は不明である。

B. 研究方法

我が国で利用できる2種の呼吸抵抗測定機器（マスタースクリーン IOS (IOS) とモストグラフ (MG)）に対して、標準抵抗やコンプライアンスから成るモデルを用いて呼吸抵抗測定を行い、両者の測定値の

比較検討を行った。

C. 研究結果

2機器間で抵抗値の周波数依存性が異なり、リアクタンスはMGの法がIOSよりも高値を示した。両機器とも特に低周波数で換気による抵抗値の変動を認めしたが、IOSの方がその影響は大きい結果であった。

D. 考察

2種の機器間で測定値に相違があり、多施設間での測定結果の比較の際には注意を要する。

E. 結論

広域周波オシレーション法は安静換気下で呼吸抵抗を測定できる利点があり、特に呼吸不全患者の評価には有用性が期待されるが、現状では機器間での

測定値の相違が認められ、機器の標準化が待たれる。

F. 研究発表

1. 論文発表

Tanimura K, Hirai T, Sato S, Hasegawa K, Muro S, Kurosawa H, Mishima M. Comparison of two devices for respiratory impedance measurement using a forced oscillation technique: basic study using phantom models. J Physiol Sci. 2014;64(5):377-82.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

Birt-Hogg-Dube 症候群の肺嚢胞の特徴に関する研究
50 例の患者からの 229 個の肺嚢胞の病理組織学のおよび形態計測による検討

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

BHD 症候群の患者の肺嚢胞の病理組織学的特徴を明らかにし、嚢胞形成メカニズムを考察する。血縁関係のない 50 例の BHD 症候群の患者の肺組織から、合計 229 個の肺嚢胞について、嚢胞の大きさ、位置、炎症の有無を検討した。対照として、34 例の原発性自然気胸（PSP）の患者の肺組織から合計 117 個の肺嚢胞を検討した。BHD 症候群の肺嚢胞は、小葉間間質に接し（88.2%）、嚢胞内に隔壁があり（13.6%）、肺静脈が嚢胞内に突出する（39.5%）所見を認めたが、炎症所見はなかった。これらの病理組織学的特徴は、PSP 患者の所見とは統計学的に有意に異なっていた（ $P<0.05$ ）。BHD 患者の肺嚢胞のサイズは、肺内層の嚢胞では胸膜下嚢胞より有意に小さかったが（ $P<0.001$ ）、炎症を伴っていない嚢胞では、嚢胞の位置の違いによるサイズの違いは認めなかった。BHD 症候群では、嚢胞の数は大きさが大きくなるにつれて指数関数的に減少し、炎症をともなった嚢胞の割合は、嚢胞のサイズが大きくなるにつれて増加した（ $P<0.05$ ）。研究成果からは、BHD 症候群の肺嚢胞は、一次小葉内で肺胞が小葉隔壁に接続する小葉辺縁、すなわち、もともと解剖学的に構造の脆弱な部位に発生しやすいことが示唆される。従って、BHD 症候群の肺嚢胞は、肺胞・小葉間隔壁接合部でなんらかの理由で肺胞構造が消失することにより発生し、徐々に大きくなり、複数個との嚢胞が癒合して大きな嚢胞に発展していくとの仮説を提唱する。

共同研究者 熊坂利夫、林大久生、三谷恵子、片岡秀之、吉川美加、飛野和則、小林悦子、郡司陽子、久能木真喜子、栗原正利、瀬山邦明

A. 研究目的

BHD 症候群の患者の肺嚢胞の病理組織学的特徴を明らかにし、嚢胞形成メカニズムを考察する。

B, C. 研究方法と結果

血縁関係のない 50 例の BHD 症候群の患者の肺組織から、合計 229 個の肺嚢胞について、嚢胞の大きさ、位置、炎症の有無を検討した。対照として、34 例の原発性自然気胸（PSP）の患者の肺組織から合計 117 個の肺嚢胞を検討した。BHD 症候群の肺嚢胞は、小葉間間質に接し（88.2%）、嚢胞内に隔壁があり（13.6%）、肺静脈が嚢胞内に突出する

（39.5%）所見を認めたが、炎症所見はなかった。これらの病理組織学的特徴は、PSP 患者の所見とは統計学的に有意に異なっていた（ $P<0.05$ ）。BHD 患者の肺嚢胞のサイズは、肺内層の嚢胞では胸膜下嚢胞より有意に小さかったが（ $P<0.001$ ）、炎症を伴っていない嚢胞では、嚢胞の位置の違いによるサイズの違いは認めなかった。BHD 症候群では、嚢胞の数は大きさが大きくなるにつれて指数関数的に減少し、炎症をともなった嚢胞の割合は、嚢胞のサイズが大きくなるにつれて増加した（ $P<0.05$ ）。

D, E. 考察と結論

研究成果からは、BHD 症候群の肺嚢胞は、一次小葉内で肺胞が小葉隔壁に接続する小葉辺縁、すなわち、もともと解剖学的に構造の脆弱な部位に発生しやすいことが示唆される。従って、BHD 症候群の肺嚢胞は、肺胞・小葉間隔壁接合部でなんらかの理由で肺胞構造が消失することにより発生し、徐々に大きくなり、複数個との嚢胞が癒合して大きな嚢胞に発展していくとの仮説を提唱する。

F. 研究発表

1. 論文発表

Kumasaka T, Hayashi T, Mitani K, Kataoka H, Kikkawa M, Tobino K, Kobayashi E, Gunji Y, Kunogi M, Kurihara M and Seyama K.

Characterization of pulmonary cysts in Birt-Hogg-Dubé syndrome: histopathological and morphometric analysis of 229 pulmonary cysts from 50 unrelated patients.

Histopathology 2014; 65: 100-110

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

リンパ脈管筋腫症の治療におけるシロリムスの役割に関する研究
LAM 細胞を減らすことではなく、単に LAM に伴って増殖している
リンパ管の機能を調節するだけなのか？

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

LAM による肺内リンパ浮腫、乳び喀痰、慢性呼吸不全により、安静時でも高流量の酸素療法を必要としていた LAM 患者にシロリムスを投与したところ、在宅酸素療法が必要ではなくなるまで病態は改善した。しかし、3 年間の内服治療の過程で、LAM のため生じた右上葉背側の空洞内にアスペルギルス感染症を合併し、右上葉切除術により治療した。摘出した肺組織を病理組織学的に検討したところ、LAM 細胞は消失しておらず、たくさんの LAM 細胞が認められた。シロリムスの臨床効果は非常に大きかったが、この効果が得られた病理学的背景は、LAM 細胞の消失や減少ではなく、LAM に伴って増加している肺内リンパ管の機能調整が主であった可能性が考えられた。実際、シロリムスは *in vitro* でリンパ管内皮細胞の VEGFR-3 の発現を減少させ、増殖を抑制することが報告されている。治療にともなう肺内リンパ浮腫の減少やリンパ流量の減少が病態の改善の要因であった可能性が示唆される。

共同研究者 推名健太郎、林大久生、三谷恵子、鈴木健司、高橋和久、瀬山邦明

A. 研究目的

リンパ脈管筋腫症の治療におけるシロリムスの役割は何か？ : LAM 細胞を減らすことではなく、単に LAM に伴って増殖しているリンパ管の機能を調節するだけなのか？

B, C. 研究方法と結果

LAM による肺内リンパ浮腫、乳び喀痰、慢性呼吸不全により、安静時でも高流量の酸素療法を必要としていた LAM 患者にシロリムスを投与したところ、在宅酸素療法が必要ではなくなるまで病態は改善した。しかし、3 年間の内服治療の過程で、LAM のため生じた右上葉背側の空洞内にアスペルギルス感染症を合併し、右上葉切除術により治療した。

D, E. 考察と結論

摘出した肺組織を病理組織学的に検討したところ、LAM 細胞は消失しておらず、たくさんの LAM 細胞が認められた。シロリムスの臨床効果は非常に大きかったが、この効果が得られた病理学的背景は、LAM 細胞の消失や減少ではなく、LAM に伴って増加している肺内リンパ管の機能調整が主であった可能性が考えられた。実際、シロリムスは *in vitro* でリンパ管内皮細胞の VEGFR-3 の発現を減少させ、増殖を抑制することが報告されている。治療にともなう肺内リンパ浮腫の減少やリンパ流量の減少が病態の改善の要因であった可能性が示唆される。

F. 研究発表

1. 論文発表

Suina K, Hayashi T, Mitani K, Suzuki K, Takahashi K, Seyama K. What's the role of