

の滞在中に話題となった事項は、プロトコルの改訂（日本の参加施設での費用負担に関する文面、VEGF-Dの診断基準への組み入れなど）、治験薬の期限切れの問題、稀少疾患患者のオンラインコミュニティ、などである。

I-5. TRTO からみた MILES trial に関する問題点

a) 予算：MILES trialの予算はやや複雑で、①NIHの稀少肺疾患コンソーシアム(RLDC)の予算(主任研究者トラップネル教授、マコーマック教授)、②FDAのorphan drugの予算(主任研究者マコーマック教授、モニタリングや各施設の試験開始時の訪問指導などに使用)、③ワイス社(試験薬の提供)、④LAM財団(研究費、MILES試験参加のための旅費の支援、被験者リクルートのための患者説明会の開催等)、などからの支援を受けている。

b) データの入力

・CCHの問題点：CCHでは診療支援のソフトウェアとして数種類のソフトウェアが各診療単位で使われており、直接臨床試験データをダウンロードできるソフトウェアは開発中のため、TRTOでは紙媒体からの入力になっている。

・DTCC：MILES trialの所属する稀少疾患臨床研究ネットワーク(RDCRN)のDTCCをデータ収集・整理組織として使っている。DTCCのデータ収集用のソフトウェアは、FDAの規制(監査可能で、変更記録を追跡できて、情報保護機能が必要である等)を満たしており、料金も無料である。しかしながら、有償の一般の外部データセンターと異なり、柔軟性に乏しく、主任研究者側の意向の実現に時間がかかり、試験が開始されてからもDTCC側の都合でデータ入力システムが複数回変更されるなどの問題がある。

c) 被験者リクルート

現在もっとも重要な問題で、①参加予定施設のsite activationの手続きをできるだけ支援して早めて、参加施設を増やす、②被験者リクルートのための行事にTRTOのスタッフも参加して、直接患者と話す(医師より、Coordinatorとの相談のほうが効果的)などの対策をしている。さらにVEGF-Dを基準にしたプロトコルの患者登録基準の改訂を進めてより広範囲の登録を可能にすることを計画中である。

II. シンシナティ大学 IRB

MILES trialでは、TRTOスタッフが中心に



図3. シンシナティ大学医療系棟：水曜日のIRBはこの2階の会議室で開かれる。

なって、所管のシンシナティ大学のIRBと、密接な連絡をしており、プロトコルの変更などの報告を随時行っている。MILES試験のような臨床医による自主臨床試験においては、IRBは参加者保護に関して、大きな位置を占める。ここでは、IRB委員長への面接とIRB審議参加で得た所見から、シンシナティ大学IRBの現状を記述する。

II-1. 概況

シンシナティ大学には、現在Medical IRBが2つ、Social/Behavioral IRBが1つある。2つのMedical IRBで方針が違わないよう、Linke委員長が二つのMedical IRBの委員長を兼ねている。双方のMedical IRBが交代で毎週水曜日開催され、規模としては中程度の大学IRBである。1回に数件(6件まで)を扱い、年間で60-80例程度が承認される。このほか迅速審査とし

てメンバーへの持ち回り審査で、結果のみ会議で報告される例が80例くらいある。本IRBはシンシナティ大学内での参加者保護を担当しているので、MILESのような国際多施設臨床研究における他施設の状況について関与する立場にはない。

II-2. IRBの対象研究と独立IRB

シンシナティ大学のIRBは研究者主導の臨床研究と製薬会社が主体の治験の両方を扱うが、製薬会社の治験は多施設になることが多いので、ワシントン州のWestern IRB(1960年代に設立され独立に活動しているIRB)に審査申請されることが多い。こうした独立IRBには専門家が多く、審査が早いので、研究者からも好まれる。シンシナティ大学IRBも、Western IRBと業務提携の契約を結んでいる。

II-3. 申請と費用

受付は随時で初回の申請は紙媒体で行っている。コンピュータ登録は現在、途中経過の報告などに限られている。承認申請の際の費用は、1件当たり2000ドルである。NIH予算による研究は無料である(オーバーヘッドで大学に費用が入っていて、IRBの経費も出ているという理由による)。またLAM財団のような、非営利団体のサポートによる研究については無料にするなど、ケースバイケースで処理されている。

II-4. IRBの審査の実際

Linke委員長の承諾を得て2008年10月23日、月実際のIRBの審議にobserver出席した。以下にその記録を掲げる。

時間：11時45分～13時20分

会場：副学長室隣の会議室。中央の細長いテーブルの委員の席に人数分の17台のラップトップPCがおかれ、本日の会議の資料689ページが、PDFファイルで入っており、窓側の机にIRB事務スタッフが座る。サンドイッチの昼食をとりながら審査が進

められる。

進行：

a) 前回の議事録の確認。

b) プロトコルの逸脱・関係当局からの通達・他の施設で承認された審査免除のプロトコルの報告、および経過報告・プロトコルの変更の迅速審査の報告。

d) プロトコルの変更の全体審議：同意文書の変更、PIの変更等

e) プロトコルの経過報告の全体審議：腹膜灌流中の血流変化の研究や心筋梗塞部位へのGCSFの心筋内注射など5例

f) 12時25分より新プロトコルの全体審査：今回は血小板採血装置ソフトと添加剤に関する試験、躁うつ病治療薬の副作用の肥満に対する試験、軽度COPDでの酸素投与の試験の3件。事前審査担当委員が、数分間説明し、意見を述べ、委員会全体での論議が進められた。

II-5. 日本の現状との比較

報告者が、2004年～2008年東北大学病院IRB委員を務めたおりの経験と比較すると、委員構成・議事進行・手順などはおおむね同様であるが、大きな違い以下の点である。

①複数のIRB委員会をもち、独立IRBとも提携して申請を振り分け、審査のスピードを上げている。

②10名を越える固有の事務スタッフをもち、積極的に申請受付・事務支援を行い、ペーパーレスの審査を実現している。

③製薬会社からの定型的な多施設治験の審査は少なく、NIHがスポンサーの研究や自主臨床研究の審査が多く、研究者主導の試験についての被験者保護を重視している。



図4. LAM財団本部オフィス

Ⅲ. LAM の患者支援団体の実際

リンパ脈管筋腫症 (LAM) の患者支援団体としては、次の2団体が知られている。

・LAM Treatment Alliance: 自身がLAM患者であるハーバード大学医学部の社会医学部門の研究者が設立し、同学および関連施設が加盟している。ノバルティス社のエベロリムスの臨床試験を計画中とのことである。

・LAM 財団: 娘がLAMと診断された際に、希少疾患であるため通常の疾患なら期待できる疾患情報が得られなかった経験から、類症患者の支援や治療法等に関する知識の普及を目的として、その母親がこの財団を設立した。本部がシンシナティ市にあり、MILES試験との関係が深く、患者リクルートにも協力している。マコーマック教授の紹介で、本部オフィスを訪ねる機会を得た。以下にLAM財団の活動について記述する。現在のスタッフは、CEO (弁護士)、データベース担当、患者リエゾン担当、IT 担当、渉外担当など8人ほどおり、同市北東部の5階建のオフィスピルの3階のスイートに事務所がある。

Ⅲ-1. 患者勧誘・広報活動

・保険会社向け: LAM患者の90%は健康保険に入っており、重要な手段である。

・メディア向け: メディアに出てもよいという篤志の患者に、ある程度メディア対策のトレーニングを受けていただいて、CNN等のメディアの取材に応じてもらう。

・呼吸器科医師向け: ATS (アメリカ胸部

疾患学会)での広報活動も重要である。

財団に連絡してきた患者には、以下の手順でデータベース担当のスタッフが対応する。

①まずお礼の意味も含めてメール・電話でコンタクト。

②2週間後に、くわしいパンフレット等のパッケージを送る

③さらに2週間後に詳しい質問表 (詳しい病歴一発症、受診歴、治療歴、CT、腹部症状など一、連絡先、個人情報をもどの程度まで公開してよいか、あるいは財団に協力できるかなどのアンケート)

こうしたやりとりを通じて、LAMの情報を提供し、もよりの専門医やLAMリエゾン等の連絡先を伝え、相談に応じていく。これまで800人程度の患者が登録されている。

Ⅲ-2. 印刷物

上記の活動に用いる印刷物としては以下のようなものがある。

・LAMについての包括的なマニュアルを作成・配布している (日本語版もNHO近畿中央胸部疾患センター井上義一郎、順天堂大学医学部呼吸器内科瀬山邦明准教授の監修で出版されている)。

・Patients' story: 多くの患者さんからの寄稿をを写真付きでまとめている。

・カード: 亡くなった患者さんの写真とメッセージを使わせていただいて作成。

Ⅲ-3. 組織化

a) LAMリエゾン: 篤志の患者メンバーが、全国に患者会活動の拠点を作り、LAMリエゾンとして活動している。近隣地域の患者の交流や相談などを担当し、小集を開いて募金活動を行っている。LAM財団はこうした活動をどのように進めるかのトレーニングを行い、集会などに使う資料を提供して、近隣の患者勧誘にも協力してもらう。

b) LAMクリニック: 全米にLAM専門医のいる施設で20箇所程度ある。呼吸器内科

医、腎臓内科医、放射線科医、ソーシャルワーカー等複数科のスタッフが参加している。

Ⅲ-4. 患者データベース

財団登録時の質問表に記入された情報をもとに構築され、発症時からの受診歴、治療歴（手術等も含めて）などの詳細な病歴、連絡先、電話番号等や、これまでの募金額等、個人情報をごくまで公開してよいかなどの同意事項などの情報が入力されている。患者サービス・臨床研究・勧誘・募金活動の多方面で、活用されている。

Ⅲ-5. 募金

a) 出資者：設立以来、15億円ほどの寄付を集めているが、その90%は患者とその家族・知人からのものである。シンシナティ市にあるP & GやKrogerなどの企業からも、女性従業員に対する配慮の一環としてサポートを得ている。また、グラント申請も行っている。LAMに関して、州政府などの援助事業はない現状である。

b) 募金活動：5万ドル以上の大口募金の対応をするスタッフと、各地にいる患者リエゾンによる募金活動を支援するスタッフがいる。全米各地の患者リエゾンに対して、小さな集まりを開いたりする際に、人の集め方のノウハウや、チラシ、バナー、風船などの資材の提供、メディアへの広告、地域への勧誘 email 送付などの支援する。

c) 募金の使途：募金に際しては、「LAMの研究のため」という目的が一番効果的である。実際に集めた資金の65%が研究に使われ、17%が教育・広報活動に、17%が管理業務に使われている。研究費については、LAM財団独自の、グラントプログラムがあり、ホームページ上で紹介されている。また、アメリカ胸部疾患学会(ATS)、LAM Treatment Alliance と 合同で、ATS Research Program Grant に出資している。

Ⅲ-6. ATS Research Program Grant

本グラントは、アメリカ胸部疾患学会(ATS)が各疾患の患者団体との共同出資で、1件年間5万ドル程度2年間の研究費を若手研究者に出すもので、年長の研究指導者や有力研究者との共同研究を条件に、14領域27件程度の支援を行う。このグラントは、患者団体の関与が大きく、特にLAM関連では、LAM財団、LAM Treatment Allianceの2団体の寄与で2領域4件と、他領域と比較して、大きなサポートがなされている。このグラントの審査の委員会に出席するトラップネル教授、マコーマック教授のご厚意でオブザーバー出席の機会を得た。90件を超える応募があり、20名余の第一線の研究者がreviewerとして2日間にわたり審査し、1件につき3人の担当reviewerが①学術的な内容、②アイデアと方法、③申請者本人の履歴、業績、④指導者および共同研究者について評価を行い、スコアを付けていく形で審査が進められた。審査は、グラント審査用のホームページとソフトウェアとを利用してほぼペーパーレスで効率よく進められていた。

まとめ

I. TRTO と MILES 試験

MILES trial の運営の鍵となっているTRTOの業務は、本邦の先端医学振興財団の臨床研究情報センターの業務と似通っているが、施設内の部門として、固定スタッフによるチームが密接に主任研究者と連絡をたもちながら臨床研究を進めている点の特徴である。小規模な単独施設研究から始めて、多施設研究へというワーキングモデルのもと、担当チームが自施設での臨床試験運営のみならず、参加各施設への支援、被験者リクルートイベントの開催等の活動を行っている。TRTOの業務開始とともに

MILES が動きだし、そのリソースを十分に活用でき、MILES 試験にとっては幸運であった。逆に MILES 試験は TRTO にとっても収入面でも大きな寄与をしており、プロジェクトなしには存続が危うい TRTO にとっても重要なクライアントであるといえる。

II. IRB と MILES 試験

シンシナティ大学 IRB は、製薬会社の定型的な大規模な治験については、独立 IRB に委託し、MILES 試験のような自主臨床研究（いわゆる治験における「依頼者」と「実施者」が不明確で、被験者保護が不十分になる可能性がある）に重点をおいて審査し、研究経過を追う体制をとっている。米国では、1968 年設立の Western IRB 以来、10 以上の独立 IRB が設立されている。系統だった効率的な審査が可能になり、多施設共同研究の審査で利点は多い。本邦でも、臨床研究の数が増加と規制の整備に伴い、独立 IRB の必要性が高まると考えられる。これは、より萌芽的な臨床研究を進める場となる大学関連施設についても必要なことである。

別紙 4

III. LAM 財団と MILES 試験

LAM 財団は、MILES 試験に積極的に協力し、被験者リクルートイベントや被験者の旅費の援助などの事業を行っている。また定期的に LAM 研究者と患者の会合（Lamposium）を開催している。さらに実際に募金を研究費の補助に投入する際に、できるだけ効果があがる使用になるよう、研究者や学会の協力を得ている。独自の研究グラントの公募・審査では、各地の LAM 研究者との協力体制をとり、ATS との共同プログラムでも ATS の委員が学術面から適正な申請を選ぶことで、募金の効率よい使用を担保している。この共同プログラムについては、ATS は資金面での支援を得られ、患者団体もその出資先について国内外の多くの研究者からの応募と第1線の研究者による評価を得られ、双方にメリットがあるプログラムである。今後、本邦で、患者支援団体による募金活動が広がった際に、このような体制は、疾患診療の進歩の点で研究費の有効な使用を学術的に保証するモデルになりうると考えられる。

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

| 著者氏名 | 論文タイトル名 | 書籍全体の編集者名 | 書籍名 | 出版社名 | 出版地 | 出版年 | ページ |
|--|---|-----------------------------|---------------------|---------|-----|------|-----------|
| 中田 光 | 肺胞蛋白症 | 高久文藤 尾形悦郎 黒川清 矢崎義男 | 新臨床内科学 第9版 | 医学書院 | 東京 | 2008 | 55-58 |
| 高田 俊 範 中田 光 | 肺胞蛋白症 | 永井厚志 吉澤靖之 大田健 江口研二 | EBM 呼吸器疾患の治療 | 中外医学社 | 東京 | 2007 | 227-231 |
| 井上 義 二, 新井 徹, 審良 正則, 北 市正則 | 非特異性間質性肺炎 II びまん性肺疾患 A. -173-7 間質性肺炎 | | 別冊 日本臨牀 新領域別症候群シリーズ | 日本臨牀社発行 | 東京 | 2008 | 3-7 |
| 井上 義 二. | リンパ脈管筋腫症(肺リンパ脈管筋腫症). | | ホームメディア新版 家庭医学大事典 | 小学館 | 東京 | 2008 | 1316-1317 |

雑誌

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|---|---|-----------------------|-----|---------|------|
| Uchida K, <u>Nakata</u> K, Suzuki T, Luisetti M, Watanabe M, Koch DE, Stevens CA, Beck DC, Denson LA, Carey BC, Keicho N, Krischer JP, Yamada Y, Trapnell BC. | Granulocyte/macrophage-colony-stimulating factor autoantibodies and myeloid cell immune functions in healthy subjects | Blood | 113 | 2547-56 | 2008 |
| Uchiyama M, Nagao T, Hattori A, Fujii T, Ichiwata T, Nakata K, Tani K, Hayashi T. | Pulmonary alveolar proteinosis in a patient with Behcet's disease. | Respirology | 14 | 305-8 | 2009 |
| Yamamoto H, Yamaguchi E, Agata H, Kandatsu N, Komatsu T, Kawai S, Baba K, | A combination therapy of whole lung lavage and GM-CSF inhalation in pulmonary alveolar proteinosis. | Pediatric Pulmonology | 43 | 828-30 | 2008 |

厚生労働科学研究費補助金臨床試験推進研究事業
シロリムスによるリンパ脈管筋腫症の第III相国際共同臨床試験 MILES trial に関する研究
2008年度研究報告書

| | | | | | |
|---|--|----------------------------|----------|---------|------|
| Awaya T, Nishikomori R, Tsurusawa M, Nakata K. | | | | | |
| Inoue Y, Trapnell BC, Tazawa R, Arai T, Takada T, Hizawa N, Kasahara Y, Tatsumi K, Hojo M, Ichiwata T, Tanaka N, Yamaguchi E, Eda R, Oishi K, Tsuchihashi Y, Kaneko C, Nukiwa T, Sakatani M, Krischer JP, Nakata K; Japanese Center of the Rare Lung Diseases Consortium. | Characteristics of a large cohort of patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis in Japan. | Am J Respir Crit Care Med. | 177 | 752-62 | 2008 |
| Young L, Inoue Y, McCormack FX. | Diagnostic potential of serum VEGF-D for lymphangiomyomatosis. | <i>N Engl J Med</i> | 358 (2): | 199-200 | 2008 |

●特別報告

リンパ脈管筋腫症 lymphangioleiomyomatosis (LAM) 診断基準

林田 美江¹⁾ 久保 恵嗣¹⁾ 瀬山 邦明²⁾ 熊坂 利夫³⁾
 井上 義一⁴⁾ 北市 正則⁵⁾ 審良 正則⁶⁾
 厚生労働省難治性疾患克服研究事業呼吸不全に関する調査研究班*

要旨：肺リンパ脈管筋腫症 (pulmonary lymphangioleiomyomatosis, pulmonary LAM) は、平成 15 年度から厚生労働省、難治性疾患克服研究事業の対象疾患に指定され、呼吸不全に関する調査研究班において、本診断基準作成小委員会を中心として、平成 17 年度に LAM 診断基準作成に至った。なお、LAM は全身性疾患であり、診断を行う上でもそのような認識が不可欠であることから、本診断基準では pulmonary LAM ではなく LAM として記述した。LAM は女性に好発する稀な疾患であり、平滑筋様細胞 (LAM 細胞) が肺やリンパ管等で増殖し、肺では多発性の嚢胞を発生させる^{1)~7)}。組織診断は特に早期症例には重要であることを指摘する一方、進展期では肺 HRCT の特徴的な嚢胞所見と臨床所見の組み合わせから臨床診断ほぼ確実とした。ただし、HRCT での特徴的な所見は信頼性のあるものと報告されている一方で⁸⁾、鑑別困難な画像を呈することも指摘されており⁹⁾、鑑別診断として挙げた疾患の除外が必要である。

キーワード：リンパ脈管筋腫症、診断基準、病理診断、臨床診断、鑑別診断

Lymphangioleiomyomatosis, Diagnostic criteria, Pathologic diagnosis,
 Clinical diagnosis, Differential diagnosis

I. 主要事項

(1) 年齢と性別

通常、生殖可能年齢の女性に発症する。閉経後の女性に診断される場合もある。結節性硬化症 (tuberous sclerosis complex, TSC) に合併する LAM は、稀に男性にもみられる。

(2) 主要症状および臨床所見

LAM は早期例では無症状のこともあるが、労作性呼吸困難、気胸に伴う胸痛、咳、痰、血痰などの呼吸器症状で発症することが多い。稀に胸郭外症状で発症することもある。

(2)-1 胸郭内病変による症状および所見

労作性呼吸困難 (74%)*

気胸 (53%)

咳 (32%)

痰 (少量) (21%)

血痰 (8%)

乳糜胸水 (7%)

(2)-2 胸郭外病変による症状および所見

乳糜腹水 (5%)

後腹膜腔～骨盤腔のリンパ脈管筋腫 (lymphangioleiomyoma) や腎血管筋脂肪腫 (renal angiomyolipoma) に伴う諸症状

〒390-8621 長野県松本市旭 3-1-1

¹⁾信州大学医学部内科学第一講座

²⁾順天堂大学医学部呼吸器内科

³⁾同 病理学第一講座

⁴⁾国立病院機構近畿中央胸部疾患センター臨床研究センター呼吸不全・難治性肺疾患研究部

⁵⁾同 研究検査科

⁶⁾同 放射線科

*西村正治 (北海道大学大学院医学研究科呼吸器内科学分野)、佐久間聖仁 (女川町立病院)、栗山喬之 (千葉大学大学院医学研究院加齢呼吸器病態制御学)、赤柴恒人 (日本大学医学部呼吸器内科)、石坂彰敏 (慶應義塾大学医学部呼吸器内科)、長瀬隆英 (東京大学医学部付属病院呼吸器内科)、永井厚志 (東京女子医科大学第一内科学講座)、三嶋理晃 (京都大学大学院医学研究科呼吸器内科)、友池仁暢 (国立循環器病センター)、坂谷光則 (国立病院機構近畿中央胸部疾患センター)、木村弘 (奈良県立医科大学内科学第二講座)、大井元晴 (互恵会大阪回生病院睡眠医療センター)、福原俊一 (京都大学大学院医学研究科医療疫学分野)、山谷隆雄 (東北大学病院老年科)、谷口博之 (公立陶生病院呼吸器・アレルギー内科)、丸山雄一郎 (JA 長野厚生連小諸厚生総合病院放射線科)

(受付日平成 20 年 1 月 10 日)

(腹部膨満感, 腹痛・腹部違和感, 下肢のリンパ浮腫, 血尿など)

*カッコ内は厚生労働省LAM全国疫学調査(平成15~16年)による診断時における症状および所見の頻度.

(3) 検査所見

(3)-1 胸部内病変

①胸部単純エックス線写真: 軽症例では異常を検出し得ないことがある.

- 網状粒状影, スリガラス影などの間質性陰影(慢性型の間質性肺炎と異なり肺容積の減少はない)
- 肺過膨張, 肺野の透過性亢進, 血管影の減少
- 気胸(稀に両側性)
- 胸水貯留

②胸部CT: 高分解能CT撮影(スライス厚1~2mm)が推奨される.

a. 境界明瞭な薄壁を有する嚢胞(数mm~1cm大が多い)が, 両側性, 上~下肺野に, びまん性あるいは散在性に, 比較的均等に, 正常肺野内に認められる. Multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia (MMPH) 病変に相当して辺縁のはっきりしない小粒状影が認められることがある.

- 気胸
- 胸水貯留
- 縦隔リンパ節腫大
- 胸管の拡張

③呼吸機能検査: 早期の症例では異常を認めないこともある. FEV₁₀およびFEV₁₀/FVC, D₁₀₀の低下, RVおよびTLCの増加がみられる. なお, D₁₀₀の低下は病初期から高頻度に検出される.

(3)-2 胸部外病変: 腹部~骨盤部画像検査で以下を認める場合がある

a. 腎血管筋脂肪腫

(血管筋脂肪腫(angiolipoma, AML)は, 稀に肝などにみられることもある)

b. 後腹膜~骨盤腔のリンパ節腫大(lymphangiomyoma)

c. 腹水貯留

(3)-3 血液・生化学的検査

血清ACE上昇を認める場合があるが, 診断に有用な検査項目は知られていない.

(4) 病理組織学的所見

LAMの基本的病変は平滑筋様細胞(LAM細胞)の増生である. 集簇して結節性に増殖する. 病理組織学的にLAMと診断するには, このLAM細胞の存在を証明することが必要である. 肺(嚢胞壁, 胸膜, 細気管支・血管周囲など), 体軸リンパ節(肺門・縦隔, 後腹膜腔,

骨盤腔など)に病変を形成し, リンパ管新生を伴う.

(4)-1 LAM細胞の所見

① HE染色

LAM細胞の特徴は, ①細胞は紡錘形~類上皮様形態を呈し, ②核は類円形~紡錘形で, 核小体は0~1個, 核クロマチンは微細, ③細胞質は好酸性もしくは泡沫状の所見を示す.

② 免疫組織化学的所見

LAM細胞は, 抗 α -smooth muscle actin (α -SMA)抗体, 抗HMB45抗体(核周囲の細胞質に顆粒状に染色), 抗estrogen receptor (ER)抗体, 抗progesterone receptor (PR)抗体などに陽性を示すが, LAM細胞はこれらすべてに陽性となるわけではない. 特にLAM細胞に特異的な抗HMB45抗体の陽性率は低く, HMB45陽性のLAM細胞を検出できない場合もしばしばある.

(4)-2 LAM細胞の病理学的診断基準

病理診断確実: (4)-1-①+(4)-1-②のHMB45(+)

病理診断ほぼ確実: (4)-1-①+(4)-1-②のHMB45(-)だが α -SMA(+)+ER(+)

(5) 鑑別すべき疾患

以下のような肺に嚢胞を形成する疾患を除外する.

ブラ, プレブ

COPD(慢性閉塞性肺疾患)

ランゲルハンス細胞組織球症(ヒストサイトーシスXの中で肺好酸球性肉芽腫症)

シェーグレン症候群に伴う肺病変

リンパ球性間質性肺炎 lymphocytic interstitial pneumonia (LIP)

アミロイドーシス(嚢胞性肺病変を呈する場合)

空洞形成性転移性肺腫瘍

II. 診断基準

1 組織診断確実例

I. 主要事項の(1)があり, 無症状(胸部検診異常影)あるいは(2)のいずれかの項目があり, (4)の病理診断確実, (5)をすべて除外できる.

2 組織診断ほぼ確実例

I. 主要事項の(1)があり, 無症状(胸部検診異常影)あるいは(2)のいずれかの項目があり, (4)の病理診断ほぼ確実, (5)をすべて除外できる.

3 臨床診断ほぼ確実例

I. 主要事項の(1)および(2)のいずれかの項目があり, (3)-1-②-aがあり, (5)をすべて除外できて, 次のうちいずれかを認めるかまたは合併するもの.

i) (3)-1-③のいずれかの呼吸機能検査項目における異常値

ii) (3)-2-aの画像診断あるいは病理診断

iii) (3)-2-b の画像診断

iv) 結節性硬化症の確実な臨床診断

III. 参考事項

1) LAM は特徴的な臨床像が揃っている場合臨床診断可能であるが、病理による確定診断をめざして生検を行うことが推奨される。

2) 胸部単純エックス線写真は検出感度が低く、軽症の症例では異常を検出し得ない。LAM の肺病変の有無の判定には高分解能 CT 撮影が必要である。

3) 女性で、喫煙歴のない、あるいは喫煙歴の軽度である若年性 COPD では LAM である可能性を考慮すべきである。

IV. 臨床病型

結節性硬化症 (TSC)* の合併の有無により、以下の 2 病型に分類する。

1. 孤発性リンパ脈管筋腫症 sporadic LAM
2. TSC 合併のリンパ脈管筋腫症 TSC-LAM

*TSC の診断は、難病情報センター http://www.nanbyou.or.jp/sikkan/024_i.htm、あるいは Roach ER et al. J Child Neurol 13:624-628, 1998 に準じる。

V. 重症度分類

LAM は全身性疾患であり多様な病像を呈する。LAM の重症度を包括的に示すことは困難であるため、予後に最も関係する肺 LAM の重症度の目安を示す。

| | 安静時動脈血ガス (PaO ₂) | 6 分間歩行時の SpO ₂ ** |
|-------|------------------------------------|------------------------------|
| I 度 | 80Torr ≤ PaO ₂ | |
| II 度 | 70Torr ≤ PaO ₂ < 80Torr | 90% 未満の場合は III 度にする |
| III 度 | 60Torr ≤ PaO ₂ < 70Torr | 90% 未満の場合は IV 度にする |
| IV 度 | PaO ₂ < 60Torr | 測定不要 |

**危険な場合は測定不要

引用文献

- 1) Johnson SR. Lymphangioleiomyomatosis. Eur Respir J 2006; 27:1056-1065. Review.
- 2) Kelly J, Moss J. Lymphangioleiomyomatosis. Am J Med Sci 2001; 321:17-25.
- 3) Ferrans VJ, Yu ZX, Nelson WK, et al. Lymphangioleiomyomatosis (LAM): a review of clinical and morphological features. J Nippon Med Sch 2000; 67:311-329. Review.
- 4) Sullivan EJ. Lymphangioleiomyomatosis. A review. Chest 1998; 114:1689-1703.
- 5) Hayashida M, Seyama K, Inoue Y, et al. The epidemiology of lymphangioleiomyomatosis in Japan: a nationwide cross-sectional study of presenting features and prognostic factors. Respirology 2007; 12:523-530.
- 6) Kitaichi M, Nishimura K, Itoh H, et al. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis: a report of 46 patients including a clinicopathologic study of prognostic factors. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151:527-533.
- 7) 山中 見, 齋木茂樹, びまん性過誤腫性肺脈管筋腫症: 慢性閉塞性肺疾患鑑別のために。肺と心 1970; 17:171-181.
- 8) Bonelli FS, Hartman TE, Swensen SJ, et al. Accuracy of high-resolution CT in diagnosing lung diseases. Am J Roentgenol 1998; 170:1507-1512.
- 9) Koyama M, Johkoh T, Honda O, et al. Chronic cystic lung disease: diagnostic accuracy of high-resolution CT in 92 patients. Am J Roentgenol 2003; 180:827-835.

●特別報告

リンパ脈管筋腫症 lymphangioleiomyomatosis (LAM) の治療と管理の手引き

林田 美江¹⁾ 藤本 圭作¹⁾ 久保 恵嗣¹⁾ 瀬山 邦明²⁾ 井上 義一³⁾

厚生労働省難治性疾患克服研究事業呼吸不全に関する調査研究班*

要旨：肺リンパ脈管筋腫症 (pulmonary lymphangioleiomyomatosis, pulmonary LAM) は、本邦において平成 15 年度から厚生労働省、難治性疾患克服研究事業の対象疾患に指定され、呼吸不全に関する調査研究班における研究活動が開始された。その一端として、平成 17 年度における LAM 診断基準作成に引き続き、平成 18 年度において本手引きの作成に至った。LAM は女性に好発する稀な疾患であり、平滑筋様細胞 (LAM 細胞) が肺やリンパ管等で増殖し、肺では多発性の嚢胞を発生させる。近年、LAM に関する多くの研究成果が報告され、今後の治療研究への期待も高まっている。一方、現時点では治療法における統一された見解は乏しい。現段階での治療の考え方および具体策につき、呼吸不全に関する調査研究班による見解として本手引きを提示する。LAM を全身性疾患として考慮し、肺外病変も対象項目とした。

キーワード：リンパ脈管筋腫症、治療、管理、手引き、ホルモン療法

Lymphangioleiomyomatosis, Treatment, Care, Guide, Hormone therapy

手引きの利用に際して

リンパ脈管筋腫症 (LAM) は稀少疾患であるが、基礎研究の進歩や臨床経験の蓄積により新たな知見が得られ、その臨床像や病態の理解には着実な進歩がみられる。一方、治療に関しては、稀少疾患であるがゆえに比較対照臨床試験を組むことは困難であり、学問的評価に耐えうる確立された治療法はないのが現状である。LAM の

臨床像や経過が症例毎に多様であることも、治療効果を正しく評価する上での問題点である。このような現状を踏まえ、現段階における治療法の妥当性について統一の見解を示すことによって、診療の一助となり今後の治療研究の踏み台となることを目標に、本手引きの作成を行った。以下に記載する治療、管理は、現在までに発表された論文^{1)~68)}や症例報告⁷⁾、報告書^{14)~17)}、米国 LAM 患者会から出版されたハンドブック¹⁸⁾、LAM の診療経験が豊富な医師の意見などに基づきまとめられた手引きであり、個々の症例の実情に合わせて参照いただきたい。

治療の考え方

LAM では、主として、肺、体軸リンパ節系(骨髄腔、後腹膜腔、縦隔など)に LAM 細胞の増殖を認める。LAM の病変部位や進展度、気胸、乳糜胸水、乳糜腹水などの合併病態の有無などは症例毎に多様であるが、肺病変の進展度が生命予後にとって最も重要である^{1)~3)}。一般に、肺病変は進行性で、呼吸機能検査成績(特に FEV₁ と DLCO)は経年的に悪化する場合が多いが、その進行速度は個人差が大きい¹⁹⁾¹⁰⁾。

LAM 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、従来からホルモン療法が行われ、呼吸機能の悪化を抑制あるいは安定化したとする報告がある一方^{2)~7)}、その効果については否定的見解が多い^{19)~20)}。しかし、現時点で LAM の進行を確実に防止できる有効な治療法はなく、かつ、実施可能な治療としてはホルモン療法しかないため、なんらかの治療的介入が望まれる場

〒390-8621 長野県松本市旭 3-1-1

¹⁾信州大学医学部内科学第一講座²⁾順天堂大学医学部呼吸器内科³⁾国立病院機構近畿中央胸部疾患センター臨床研究センター呼吸不全・難治性肺疾患研究部

*西村正治(北海道大学大学院医学研究科呼吸器内科学分野)、佐久間聖仁(女川町立病院)、栗山喬之(千葉大学大学院医学研究院加齢呼吸器病態制御学)、赤柴恒人(日本大学医学部呼吸器内科)、石坂彰敏(慶應義塾大学医学部呼吸器内科)、長瀬隆英(東京大学医学部付属病院呼吸器内科)、永井厚志(東京女子医科大学第一内科学講座)、三嶋理晃(京都大学大学院医学研究科呼吸器内科)、友池仁暢(国立循環器病センター)、坂谷光則(国立病院機構近畿中央胸部疾患センター)、木村弘(奈良県立医科大学内科学第二講座)、大井元晴(互恵会大阪回生病院睡眠医療センター)、福原俊一(京都大学大学院医学研究科医療疫学分野)、山谷暁雄(東北大学病院老年科)、谷口博之(公立陶生病院呼吸器・アレルギー内科)、丸山雄一郎(JA 長野厚生連小諸厚生総合病院放射線科)

(受付日平成 20 年 1 月 10 日)

合には、やむなくホルモン療法が実施されている。なお、ホルモン療法の実施に際しては、生理的閉経年齢よりあまりに早期に閉経することの弊害（更年期障害、骨粗鬆症、特にプロゲステロン療法では心疾患など、LAM という疾患特有のQOL低下¹⁹）も考慮しなければならない。

上記のような背景から、ホルモン療法は、生命予後に最も重要である肺病変が進行性に悪化する症例に考慮する。平成15・16年度に「呼吸不全に関する調査研究」班が実施したLAM全国調査¹⁷⁾によれば、労作性呼吸困難を初発症状とした症例（呼吸困難発症群）は、気胸を初発症状とした症例（気胸発症群）より有意に診断時の呼吸機能が悪く予後は不良であった。また、呼吸困難発症群は気胸発症群よりも診断確定後のFEV₁、FEV₁/FVC、D₁₀₀も有意に速い速度で悪化していた¹⁸⁾。すなわち、呼吸困難発症群は、気胸発症群より病態が早く進行し、そのため、進行を緩徐にする、あるいは抑制するために治療的介入が望まれる群である可能性がある。

従って、労作性呼吸困難がない場合は経過観察のみで良いと思われる症例も多いが、労作性呼吸困難を認める症例では、年齢、妊娠等の希望などを考慮して、ホルモン療法を検討する。呼吸機能検査（FEV₁、D₁₀₀）、胸部HRCTでの囊胞性変化等の推移をみることで、LAMの活動度を評価する上で参考となる。繰り返す気胸等で拘束性障害を来して労作性呼吸困難を生じている症例や呼吸機能検査を実施することが困難な症例では総合的に判断する。

なお、以下に具体的薬物名を挙げてLAMに対する治療等を説明するが、現時点で保険適応の認められた医薬品はない。

治療と管理の実際

A. ホルモン療法²¹⁾

1. LH-RH アゴニストによる偽閉経療法（GnRH療法）
処方例：

- | | | |
|-------------------------|--------|---------|
| ①酢酸リユープロレリン | 1.88mg | 皮下注、4週毎 |
| ②酢酸ゴセレリン | 1.8mg | 皮下注、4週毎 |
| ③酢酸ブセレリン | 1.8mg | 皮下注、4週毎 |
| ④酢酸ブセレリン ²²⁾ | | |

1回300μg 左右の鼻腔に各1回噴霧、1日3回

2. プロゲステロン療法²³⁾

- | | | |
|--------------------|-------|---------------|
| ①カブロン酸ヒドロキシプロゲステロン | 125mg | 1.5-2A 筋注、2週毎 |
| ②酢酸メドロキシプロゲステロン | 15mg | 分3 毎食後 |

²¹⁾ エストロゲン受容体拮抗剤としてクエン酸タモキシフェンがあるが、標的細胞によっては受容体刺激作用を示す事があるため推奨されない。

²²⁾ 経鼻吸入薬は簡便であるが、1日3回噴霧しなければならないため、コンプライアンス不良となる可能性がある。

²³⁾ プロゲステロン療法はGnRH療法より経済的負担が少ないが、月1回投与で効果が期待できるLH-RHアゴニストによる偽閉経療法が推奨される。プロゲステロン筋注製剤の血中濃度は7-10日で消失し、また、内服でのプロゲステロン血中濃度は不安定であるためである。また、欧米で第1選択に使用されるデボ・プロベラ（酢酸メドロキシプロゲステロン）は4週毎の筋注製剤で利用しやすいが、日本では未発売である。

3. 外科的卵巣摘出術

上記のホルモン療法により、呼吸機能が安定化、或いは悪化スピードが緩徐となった症例では、外科的卵巣摘出術を考慮することもある。しかし、ホルモン療法の効果の確実性は確定していないため、外科的卵巣摘出術をホルモン治療の第一選択とすることは推奨されない。

B. 気管支拡張療法

閉塞性換気障害の顕著な症例では、慢性閉塞性肺疾患（COPD）での投与法に準じて気管支拡張療法を行うことにより、自覚症状の軽減、QOLの向上が期待できる²⁴⁾。息切れの程度に併せて、長時間作用型抗コリン薬、β₂刺激薬の吸入（LABA, long-acting beta-agonist）か貼付薬および徐放性テオフィリン製剤を単独、あるいは併用により使用することを推奨するが、適時、短時間作用型の抗コリン薬およびβ₂刺激薬を併用することも可能である。

処方例：

- | | | |
|-----------------|------|------------------|
| ①臭化チオトロピウム水和物 | 18μg | 1カプセル吸入/日 |
| ②キシナホサルメテロール | 50μg | 1吸入/回、2回/日 |
| ③塩酸ツロブテロール（テープ） | 2mg | 1枚/日 貼付 |
| ④徐放性テオフィリン製剤の内服 | | （用法、用量は血中濃度にて判断） |

C. 気胸

肺虚脱度に応じた通常の気胸治療方針に準じて治療を行う。LAMは気胸を繰り返すことが多く、気胸とそれに対する治療を反復することにより不完全・不規則な胸膜癒着を生じ、高度の拘束性換気障害に陥る症例が経験される。従って、再発予防を意識し治療を選択することが重要な点である²⁵⁾。気胸を繰り返す場合には、なるべく早い段階で内科的胸膜癒着術（OK-432、塩酸ミノサ

イクリン、自己血などの癒着剤)、外科的胸膜癒着術(胸膜焼灼、剝離など)、あるいはセルロースメッシュやフィブリン糊による外科的臓胸膜癒着術などによる再発防止策を積極的に考慮する。一般に、これらの処置により生じる拘束性換気障害は日常生活に支障が生じる程ではない。ただし強力な胸膜癒着術は、肺移植術の際に出血、手術時間の延長などの問題を生じる可能性がある。胸膜癒着術の既往は肺移植の適応外とはみなされていない¹²⁾。

D. 乳糜胸水・腹水

脂肪制限食を指導する。食事や生活の指導、利尿剤などの治療では管理が困難な症例には、何らかの処置が必要となる。貯留量が多く自覚症状が強い乳糜胸水例は、胸膜癒着術を行う。腹水貯留例では腹腔静脈シャント留置が必要となる。乳糜液を頻回に穿刺・排液すると、栄養障害やリンパ球減少による免疫力低下が生じる可能性があり、注意が必要である。コントロール困難例にホルモン療法が有効であった報告がある。

E. 血管筋脂肪腫 angiomyolipoma

腎臓に好発するが、時に、肝臓、子宮、リンパ節、肺、血管、等の部位にも発生する。腫瘍の発育の程度は様々であり、定期的な画像検査(CTや超音波検査)が必要である。一般に、腎機能障害が出現することは少ない。治療方針の選択に際しては、泌尿器科、腎臓内科、消化器外科などの関連診療科と連携して選択するが、概ね、大きさと自覚症状により以下のような対応が望ましい。

①腫瘍径<4cm, 自覚症状なし

年1回の画像検査。

②腫瘍径≥4~5cm, 自覚症状なし

6カ月毎の画像検査。

自覚症状がなくても、出血などの症状出現のリスクがあり、治療を考える場合もある。

③腫瘍径≥4~5cm, 自覚症状あり(腰部の痛み、血尿などの出血、嘔気など)

腫瘍の塞栓療法あるいは外科的摘出術を検討する。

F. 後腹膜や骨盤腔の lymphangioleiomyoma

Lymphangioleiomyomaの有無、合併する場合の大きさや数は症例により様々である。これらの“肺外LAM”が主病変で肺LAMは軽微である症例も存在する。一般に、lymphangioleiomyomaは柔らかな腫瘍で、理学的に触知することは困難で、自覚症状も乏しい。骨盤腔に巨大なlymphangioleiomyomaが有りながら妊娠・出産を問題なく経験した症例もある。悪性リンパ腫との鑑別が問題となるが、lymphangioleiomyomaではリンパ流の停滞により大きさに日内変動があることが参考になる¹³⁾。経過観察のみで良い場合がほとんどであるが、大きさや症状を考慮して治療方針を決定する。

G. 呼吸不全

COPDに準じた呼吸リハビリテーションを試みる。適応あれば在宅酸素療法を実施する。

H. 肺移植

最大限の内科治療を実施しても呼吸不全が進行し、短期的予後しか期待できない場合に考慮する。目安としては、常時、酸素療法が必要になった時期が妥当であろう。

I. 妊娠・出産

必ずしも禁忌とは言えない。妊娠の可否は、妊娠・出産の及ぼすLAMの病勢への影響と、その時点でのLAMによる呼吸機能障害の程度の2つの因子を加味して慎重に考える必要がある。妊娠に伴う生理的負荷に耐えうる心呼吸機能の十分なゆとりがあることが前提である。LAMによる呼吸機能障害が軽度で妊娠・出産に耐えうる症例では、以下の2つの情報を提供し十分に説明した上で、挙児希望に対して慎重に対応する(①妊娠・出産を契機にLAMが増悪したとする症例報告があり、LAMが進行あるいは増悪する可能性、周産期に気胸を合併するなどのリスクがある、②妊娠・出産前後で呼吸機能に変化を認めなかった症例、通常の出産が可能であった症例も経験されている)。なお、LAMの全国調査¹⁴⁾では、45%の症例に出産歴があり(2回以上の出産経験は26%)、出産経験群での生存率の低下は認められなかったものの、重症例では妊娠・出産が控えられた、あるいは、しないよう指導された可能性が指摘されている。

J. 航空機による旅行

気胸の発生するリスクを説明する必要があるが、そのリスクを定量的に指摘することは困難である。準呼吸不全の症例では、機内の気圧低下により、搭乗中は酸素吸入が必要となる可能性がある。在宅酸素療法を実施している症例では、大気圧下での酸素流量のおおよそ2倍が必要になると見込まれる。

引用文献

- 1) Matsui K, Beasley MB, Nelson WK, et al. Prognostic significance of pulmonary lymphangioleiomyomatosis histologic score. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 479-484.
- 2) Pacico G, Uslenghi E, Bianchi A, et al. Diffuse cystic lung diseases: correlation between radiologic and functional status. *Chest* 2004; 125: 135-142.
- 3) Taveira-DaSilva AM, Hedin CJ, Stylianou MP, et al. Reversible airflow obstruction, proliferation of abnormal smooth muscle cells and impairment of gas exchange as predictors of outcome in lymphangioleiomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1072-1076.
- 4) Seyama K, Kira S, Takahashi H, et al. Longitudinal

- follow-up study of 11 patients with pulmonary lymphangioleiomyomatosis: Diverse clinical courses of LAM allow some patients to be treated without anti-hormone therapy. *Respirology* 2001; 6: 331—340.
- 5) Johnson SR, Tattersfield AE. Decline in lung function in lymphangioleiomyomatosis: relation to menopause and progesterone treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 628—633.
 - 6) Eliasson AH, Phillips YY, Tenholder MF. Treatment of lymphangioleiomyomatosis: a meta-analysis. *Chest* 1989; 96: 1352—1355.
 - 7) Rossi GA, Balbi B, Oddera S, et al. Response to treatment with an analog of the luteinizing-hormone-releasing hormone in a patient with pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 174—176.
 - 8) Taveira-DaSilva AM, Stylianou MP, Hedin CJ, et al. Decline in lung function in patients with lymphangioleiomyomatosis treated with or without progesterone. *Chest* 2004; 126: 1867—1874.
 - 9) Kitaichi M, Nishimura K, Itoh H, et al. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis: a report of 46 patients including a clinicopathologic study of prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 527—533.
 - 10) Taylor JR, Ryu J, Colby TV, et al. Lymphangioleiomyomatosis: Clinical course in 32 patients. *N Engl J Med* 1990; 323: 1254—1260.
 - 11) Hayashida M, Seyama K, Inoue Y, et al. The epidemiology of lymphangioleiomyomatosis in Japan: a nationwide cross-sectional study of presenting features and prognostic factors. *Respirology* 2007; 12: 523—530.
 - 12) Almoosa KF, Ryu JH, Mendez J, et al. Management of pneumothorax in lymphangioleiomyomatosis: effects on recurrence and lung transplantation complications. *Chest* 2006; 129: 1274—1281.
 - 13) Avila NA, Bechtler J, Dwyer AJ, et al. Lymphangioleiomyomatosis: CT of diurnal variation of lymphangioleiomyomas. *Radiology* 2001; 221: 415—421.
 - 14) 佐藤輝彦, 瀬山邦明, 井上恵美, 他. 当科におけるリンパ脈管筋腫症 42 例の治療経験. 厚生労働省難治性疾患 呼吸不全に関する調査研究 平成 16 年度研究報告書. 2005; 109—112.
 - 15) 大家晃子, 井上義一, 前田優章, 他. リンパ脈管筋腫症患者の健康関連—Quality of Life 調査 (中間報告). 厚生労働省難治性疾患 呼吸不全に関する調査研究 平成 16 年度報告書. 2005; 106—108.
 - 16) 井上恵美, 瀬山邦明, 佐藤輝彦, 他. リンパ脈管筋腫症 (LAM) における吸入気管支拡張剤の有用性について. 厚生労働省難治性疾患 呼吸不全に関する調査研究 平成 16 年度研究報告書. 2005; 113—116.
 - 17) 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. 厚生労働省難治性疾患 呼吸不全に関する調査研究 平成 16 年度研究報告書. 2005; 102—105.
 - 18) The LAM Foundation. *The LAM Handbook*. 2004.