

附録B QOL の改善を目的としたリンパ脈管筋腫症に対するシロリムスの長期投与に関する多施設共同臨床試験 (MLLTS 試験)

患者さんへ

○×病院

臨床試験の課題：シロリムス長期投与によるリンパ脈管筋腫症の多施設共同臨床試験 (MLLTS 試験)

施設臨床試験責任医師： ○○ ○ 生命科学医療センター・教授  
Tel 025-227-0847

臨床試験担当医師： ▽ △ 第 内科・講師  
□ 第 内科・助教  
× × 第 内科・助教  
西病棟 1 1 1 階・第二内科  
Tel (夜間・休日)  
Fax

臨床試験調整医師： 生命科学医療センター・講師  
Tel (平日 8:30~17:15)  
Fax

被験者の氏名： \_\_\_\_\_

## はじめに：

この書類はあなたに臨床試験の参加をお願いするものです。この臨床試験の参加に同意していただく前に、これからの説明を理解していただくことが大切です。一般の方にも理解できる言葉で、臨床試験の目的と手順、臨床試験がもたらす利益、あなたに与えるかもしれないリスクおよび不利益、そしてその予防方法について書かれています。また、この臨床研究に参加されるかどうかはあなたが決めることができ、また臨床試験の途中であっても参加をとりやめることができます。また、臨床試験へ参加するかどうかは、完全にあなたの自由意思によるものです。参加を拒否されても、不利な扱いを受けたり、受けられるはずの利益を失ったりすることはありません。あなたは、不利な扱いを受けることなく、いつでも参加を撤回することができます。

## この臨床試験の目的

この臨床試験の目的は、シロリムスという薬剤が、リンパ脈管筋腫症（LAM）患者の肺機能を改善させるかどうかを確認することです。

リンパ脈管筋腫症（LAM）は、LAM 細胞という由来が不明な細胞が体の中で異常に増殖することによって起こります。この LAM 細胞はリンパ管を好んで棲みつき、そこで、タンパク分解酵素を放出して体の一部を破壊していきます。よく病巣は肺と腎臓に出来ますが、肺に病巣が出来た場合、タンパク分解酵素の働きで、正常な肺は少しずつ破壊されていき、呼吸が苦しくなっていきます。近年の研究で、LAM 細胞は増殖を調整しているエムトールというタンパクを抑制しているがん抑制因子であるツベリンとハマルチンという二つのタンパクのどちらかに異常があると、エムトールが暴走して細胞の増殖がどんどん起こることがわかりました。このエムトールの暴走を抑えるのが、シロリムスです。シロリムス（Rapamune<sup>®</sup>：ラパミューンとしても知られています）は、移植された臓器の拒絶反応防止のために、米国で承認されている薬です。シロリムスは、移植された臓器が免疫システムによって攻撃されることを抑制する作用があります。動物実験では、シロリムスは結節性硬化症および LAM モデルにおける腫瘍増殖抑制作用も示しています。シロリムスによる結節性硬化症や LAM の投与は試験的なものです。

### この臨床試験に適した被験者

あなたは18歳以上であり、リンパ脈管筋腫症（LAM）と診断されていることから、この臨床試験の参加を依頼されています。

あなたが以下の条件に1つでも当てはまる場合は、この臨床試験に参加するべきではありません。

1. 現在妊娠している、今後2年間に妊娠する予定である、もしくは現在授乳中の場合
2. 心臓、肝臓、血液、腎臓に重篤な疾患がある場合
3. 過去2ヶ月以内に開腹手術やそれに類する検査や処置を受けている場合
4. 過去30日以内に何らかの臨床試験の薬の服用がある場合
5. 同意ができないあるいは以下に説明する来院ができない場合
6. 肺移植 active 待機リストに掲載されている場合（待機 inactive 制度<sup>注</sup>）を利用している場合は参加できます。）
7. シロリムスに対するアレルギー反応がある場合

#### 注）待機 inactive 制度

移植希望者（レシピエント）の容態が落ち着いており、当面の間、移植を受ける意思がない場合に、（社）日本臓器移植ネットワークにその旨を事前に報告しておき、一時的に臓器あっせんの対象から除外する制度。

なお、「待機 inactive 制度」を利用している期間も、移植希望者（レシピエント）の待機期間の対象となります。必ず移植担当の先生とご相談下さい。

### 臨床試験の参加期間

臨床試験全体の期間は2年間参加することになります。同意を撤回しない限り、この同意書は臨床試験終了まで有効となります。

あなたにとって医学的に中止することが最善であると判断される場合、もしくはあなたの病状が悪化した場合には、担当医師があなたの臨床試験参加中止の決定を下すことがあ

ります。

以下の場合には、あなたの同意なしに、臨床試験参加が中止されることがあります。

- 予定されている来院を続けることができない場合
- 担当医師が臨床試験薬によってあなたに健康被害が生じていると判断した場合

### この臨床試験の実施責任者

この臨床試験は、新潟大学医歯学総合病院 中田 光医師の監督下に実施されますが、あなたの病院では施設臨床試験責任医師によって実施されます。施設臨床試験責任医師と臨床試験担当医師やサポートするスタッフは、臨床試験に参加される患者さんを守ります。

また臨床試験を実施する時には、その内容が参加していただく患者さんにとって安全に行われるものであるのか、また患者さんへの倫理的な配慮が十分にされているのが事前に審査され、承認された上で行わなくてはならない決まりになっています。この臨床研究もあなたの病院の医薬品・医療機器臨床研究審査委員会（IRB）で審査を受け、その内容が適切であり、患者さんの権利が守られていることが確認され承認されています。

### 当院の倫理審査委員会

- 1) 名称： 新潟大学医歯学総合病院  
医薬品・医療機器臨床研究審査委員会
- 2) 設置者： 新潟大学医歯学総合病院長
- 3) 所在地： 新潟県新潟市中央区旭町通 1 - 7 5 4

### 臨床試験に参加する被験者の数

全国で最大 50 名が参加する予定です。

### 臨床試験の方法

この臨床試験の参加に同意された場合、臨床試験参加に適格であることを確認するために下記の 1～9 の説明にある検査を実施し、あなたの診療記録（カルテ）の一部を調べさせていただきます。これは、スクリーニングの一部となります。

お薬の量は毎朝 2.0mg（2錠）から始まります。シロリムスの血液中の濃度が一定の目標

範囲に維持されるように、その後の用量が調節されます。シロリムスは2年間または2年以内であなたが臨床試験を続けられるまで実施されます。あなたの担当医はあなたの健康状態を考えてあなたの臨床試験の中止を決める可能性もあります。

臨床試験に参加する場合、過去の医療記録（カルテ）の提示を求められる場合があります。臨床試験実施前に、あなたの健康に対する LAM の影響を十分に理解するためには、これらの医療記録（カルテ）が役立ちます。試験登録時と試験期間 1 年目は 3 ヶ月毎、2 年目は 6 ヶ月毎に来院していただきます。また、服薬開始から 3 週間後にも来院していただきます。また、試験期間中、かかりつけの医師にはあなたの健康と病気に関する情報を提供します。

臨床試験に参加すると、以下の検査および手続きを受けることになります。

1. 身体検査：体温、呼吸数、脈拍、血圧、酸素飽和度の測定を含む簡単な身体検査を受けていただきます。肺および心音検査では聴診器を使用します。あなたが結節性硬化症である場合には、皮膚の状態を確認させていただきます。
2. 質問票：あなたの肺と健康全般について、いくつかの質問票に記入していただきます。答えたくない質問は、飛ばしてもかまいません。質問票に記入する際には、スタッフがお手伝いします。
3. 肺機能検査：肺機能検査は、あなたの肺の働きを測定する方法です。この検査は、あなたのご協力が得られる場合に実施します。試験参加初日、12ヵ月後、24ヵ月後に検査します。ただし、次の場合は、肺機能検査は免除されます。
  - ① 過去6ヶ月以内に気胸を合併した患者
  - ② 乳び胸水の貯留のため、肺機能検査が困難と判断された場合。
  - ③ 安静室内気酸素飽和度が86%以下
  - ④ 1ヶ月以内の心筋梗塞の既往
  - ⑤ 呼吸器感染症の合併
  - ⑥ 被験者が拒否した場合
  - ⑦ 試験責任医師が不相当と認めた場合
4. 試験参加初日と12ヵ月後、24ヵ月後にあなたの運動耐性を検査するため、通常の空気中もしくは酸素吸入した状態で、6分間の歩行試験を実施します。この検査は、あなたのご協力が得られる場合に実施します。この検査では、6分間歩行して

いただき、その間に酸素飽和度（あなたの血流中の酸素量）、心拍数、またあなたがどのくらいの距離を歩くことができるかを調べます。

5. 胸部レントゲン検査：胸部レントゲン検査（正面と側面）は、初回来院時と3カ月ごとに行います。そうすることで、後であなたに新たな肺症状がでた場合、比較することができます。シロリムス服用中に咳や息切れの症状が増した場合は、シロリムスが関与している可能性を確認するため、追加で胸部レントゲン検査を行うこととなります。最後の胸部レントゲン検査で異常が確認された場合には、担当医（かかりつけの医師）にその旨をお伝えします。
6. 胸部CTスキャン：胸部CTスキャンは、初回、試験登録後12ヶ月後および24ヶ月後に実施します。担当医は胸部CT検査から肺の変化を知ります。また、新たな呼吸器症状がでた時に、以前の胸部CT写真と比べてどのような変化なのかを推定します。シロリムス服用中に咳や息切れの症状がでた場合は、シロリムスが関与している可能性を確認するため、胸部CT検査を行うこととなります。
7. 血液検査：血液検査は来院毎に実施されます。前腕静脈から採血管最大4本分の採血を行います。1回の採血量は13 mlです。その血液で下記の検査を実施します。
  - a. 肝・腎機能および血糖：TP, BUN, SCre, UA, Na, K, Cl, Ca, P, GOT, GPT, LDH,  
ALP, CPK,  $\gamma$ GTP, ChE, TBil, DBil, 空腹時血糖
  - b. 空腹時脂質プロフィールおよび血算：TCh, 中性脂肪, HDL, 赤血球, 白血球, Hb, Ht, PLT, MCV, MCH, MCHC, Ret, 血液像
  - c. シロリムス濃度  
シロリムスの血中濃度を観察し、濃度が必ず目標範囲内にあり、安全水準を超えないようにします。シロリムス濃度調整のため追加の血液検査が必要になる場合があります。そのため用量調整毎に追加のシロリムス濃度測定が行われます。
8. 尿妊娠検査：シロリムスの胎児への影響は不明であるため、あなたが不妊手術を受けていない、もしくは閉経していない場合には、来院毎に尿妊娠検査を受けることとなります。性行為を行う可能性がある場合には、試験期間中および試験薬最終服用日から、また試験薬中止後から12週間は、確実な避妊手段が必要となります。シロリムス服用中に妊娠した場合奇形児出産や、服用中および服用中止後12週間に胎児に致命的影響が生じる可能性があります。

9. 他の尿検査： 試験薬があなたの腎臓にダメージを与えていないかを調べるため、タンパク尿検査を含む尿検査を行います。このタンパク尿検査はアルブミン/クレアチニン比と呼ばれる検査で、尿中のタンパク質を調べることで腎臓への影響を早く知ることができる検査です。タンパク尿がでた場合には担当医は腎臓専門の医師に紹介し、あなたの腎臓が正常に働いているかを確認めます。
10. 試験薬の服用： 試験薬を毎日同じ時間に服用していただきます。指示通りに服用することが非常に大切です、服用しなかったり、余分に服用してはいけません。初回用量は毎朝2錠です。また薬の用量は、シロリムス血中濃度検査結果にもとづくものであり、シロリムス血中濃度が高くなりすぎない用量に設定されています。
11. 服用日記： 臨床試験期間中にあなたが服用した薬（処方薬と市販薬の両方）をすべて記録していただき、来院毎にこの記録を持参していただきます。また、試験薬についても記録をつけていただきます。

以下は、来院、電話によるフォローアップ、および実施予定検査の概要です。これらの連絡および検査目的は、あなたの疾患に対するシロリムスの効果、薬の副作用、健康状態ならびに満足度を観察することです。

項目（グレー部分は必須来院）	ベースライン	3週間後	3ヶ月後	6ヶ月後	9ヶ月後	12ヶ月後	15ヶ月後	18ヶ月後	21ヶ月後	24ヶ月後
	Day 1	Wk 3	Wk 13	Wk 26	Wk39	Wk 52	Wk 65	Wk 78	Wk 91	Wk 104
Visit	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
インフォームドコンセント	X									
電 話 連 絡 1, 6, 19, 32, 45, 65, 91week										
病歴調査および身体診察	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
肝・腎機能および血糖の血液検査	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
尿およびアルブミン/クレアチニン比の検査	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
尿妊娠検査（注1）	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
空腹時脂質プロファイル検査	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
血算，白血球分画	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
胸部X線写真（正面と側面）	X		X	X	X	X	X	X	X	X
HRCT	X					X				X
シロリムス血中濃度測定（注2）	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

VEGF-D 測定	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
6 分間歩行とオキシメトリー	X					X				X
精密肺機能検査 (スパイロメトリー, 肺活量, Dlco)	X					X				X
試験薬および服薬日誌の配布	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
試験薬および服薬日誌の回収	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
セントジョーンズ呼吸アンケート (SGRQ)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
SF36	X		X		X			X		X
血清と血漿の保存	X			X		X		X		X



注)

- 1) あなたが閉経前の方の場合、尿妊娠検査を 15 ヶ月後にも実施します。途中で中止された場合は、最終試験薬を服用してから 12 週後に尿妊娠検査を実施します。15 ヶ月後の検査は尿妊娠検査のみです。また、尿妊娠検査は胸部レントゲン検査やCT検査の前に実施します。
- 2) シロリムスの服用錠数を調節する毎に追加のシロリムス濃度測定が行われます。

\* 臨床試験開始後 12 ヶ月以内に、あなたが自らの意思で臨床試験参加を中止する、もしくは意思と関係なく中止が決定された場合は、中止時検査のため来院していただくことになります。

来院に関して外来で検査が可能ですが、遠隔地である場合など、主治医とご相談下さい。

#### シロリムスの副作用について

シロリムスは免疫抑制剤です。免疫抑制剤は移植の拒絶反応抑制のために開発されています。現在米国で、承認されているのは腎移植ですが、肝臓移植と心臓移植の最終の臨床試験（第Ⅲ相）または申請中です。日本では、未承認の薬です。

シロリムスは免疫抑制剤ですので、特定の感染症に対する抵抗力が低下する可能性があります。臨床試験期間中にあなたが感染し、抗生物質が必要となった場合には、抗生物質による治療中は試験薬の服用を中止していただくことになります。

シロリムスは、あなたの体内で産生される赤血球または白血球の数を低下させる可能性もあります。赤血球の数が減少すると、貧血になり、疲れつまり活力が低下したように感じる場合があります。白血球の数が減少すると、身体が感染症と戦えなくなり、重度の肺炎や血液感染から死に至る深刻な結果をまねく可能性もあります。血小板の数が低下することもあります。血小板は血液を凝固させる血液中の細胞です。血小板が減少すると、挫傷ができやすくなったり、出血しやすくなったりする可能性があります。このような血球産生における変化は、シロリムスを服用した人の20～30パーセントに生じますが、重篤な副作用は少ないと考えられています。私たちは、試験開始3週間後と、その後は試験期間中3ヶ月～6ヶ月毎に、あなたの血球の数を測定します。

シロリムスにより、血中コレステロールおよび/または脂質（脂肪）が増加する可能性があります。コレステロールや血中脂質濃度の高い状態が長期に及ぶと、血管が詰まり、脳卒中

や心臓発作の危険性が増すことがあります。血中コレステロール上昇は、短期的なものであれば、危険はほとんどありません。コレステロールや血中脂質上昇は、通常はシロリムスの服用を中止すれば解消されます。このような理由から、試験開始時ならびに試験期間中は、定期的にあなたのコレステロール値がチェックされます。

同様にシロリムス血中濃度が目標の範囲内にあることと安全レベルを超えていないことを確認するために定期的にチェックします。

シロリムス服用中の患者さんには「口内炎」とよく似た口内ただれが頻繁に発生します。シロリムスによる口内ただれの原因はまだ分かっていません。口内炎に関連するヘルペスウイルスのようなウイルスが原因かもしれません。もしもあなたに口内ただれが出来れば、担当医はこの可能性を考えて抗ウイルス薬を使用するかもしれません。口のただれは自然消失することが多く、たいていの場合は、シロリムスをそのままの量かあるいは減らして服用持続が可能です。口のただれが著しく悪化し、飲食不可状態になった場合は、シロリムス（またはプラセボ）服用を中止し、ただれが治ってからお薬を低用量で再開することになります。口のただれの原因は分かっていません。

最近タンパク尿（尿の中にタンパクが出る）の症状が他の薬とシロリムスを併用している腎移植患者で報告されています。尿中のタンパクは腎臓へのダメージの兆候です。現時点では、タンパク尿とシロリムスの関係、シロリムスと他の薬との関係や腎移植との関係等、不明です。そのため安全のため来院されるたびにタンパク尿の検査をします。

シロリムス効果の評価試験において、約半数の参加者に、手、脚、足の腫脹や高血圧（症状は一つだけだったり、複数だったりします）の症状が生じています。

シロリムスにより、手術や怪我による傷の治癒が抑制される可能性があります。縫合、体腔内への侵襲、または十分な治癒（顔面の切開など）が必要となる手術の前後2週間は、投与が中止されます。

シロリムス服用者5,000人超のうち約62人（1パーセントを若干上回る程度）に、シロリムス関連間質性肺炎の発生が報告されています。間質性肺炎では、肺の炎症から呼吸困難に陥る可能性があります。これらの患者さんの大部分（95%）は、シロリムスの服用中止によって肺の炎症が解消されています。しかし、間質性肺炎を発症した患者さんのうち心臓移植を受けた3人は、この疾患が原因で死亡しています。あなたが間質性肺炎になった場合、症状が改善するまで、シロリムスの投与量が減らされるか、投与が中止されます。

シロリムスの他の副作用としては、胃もたれ、悪心、頭痛、便秘、下痢、関節痛、尿路感染

が挙げられます。シロリムス服用者の約20～25パーセントが、これらの副作用の1つを訴えます。またまれに、シロリムスは重度のアレルギー反応、肝障害、腎機能低下と関連しており、皮膚癌や特定のリンパ腫（癌の一種）を誘発する可能性もあります。また、臨床試験参加に伴い、未知または予期せぬ危険が生じる場合もあります。臨床試験参加中および臨床試験終了後3週間は、日焼け止めの使用をおすすめします。

シロリムス濃度は、他の薬の服用によって上昇する場合があります。あなたの身体のシロリムスの調節が影響される可能性があります。試験開始時にあなたの服用している薬を調べ、併用を注意する必要がある薬のリストをお渡しします。これらの薬の服用を求められた場合には、臨床試験コーディネーターに電話してください。また市販薬を飲もうと思われる場合にも、事前に臨床試験コーディネーターにご連絡ください。

採血：血液検査は静脈に針を刺して採血が行われます。採血に伴う危険としては、痛み、傷、そして稀に採血部位感染があります。ほとんどの血液検査は静脈から採取します。

検査は、治療効果だけでなく、シロリムスによる副作用を確認するために行います。副作用が確認された場合には、用量調整や投薬中止が必要になることがあります。

胸部レントゲン検査：2回にわたる胸部レントゲン検査の放射線量は、シンシナティ地域居住者が約8日間以上にわたって受けるバックグラウンド放射線量と同等です。このレベルの放射線被曝による危険は直接測定することができないほど微量であり、他の日常的危険と比較しても非常に低いと考えられています。今回の臨床試験によって受ける放射線量で、副作用や問題が起こる可能性はまずありません。

胸部CT：胸部CTによる被曝量は、人が自然に被曝している放射線3～4ヶ月分と同等です。

質問票：質問票記入の負担としては、疲労が考えられます。もしくは、内容があまりにも個人的だと感じられるかもしれません。答えたくない質問はとぼしてもかまいません。また、記入には必要なだけ時間をかけていただいでください。スタッフがお困りの場合はお手伝いします。

肺機能検査：肺機能検査に伴う危険としては、時折息切れや頭がふらふらする覚える可能性があります。サルブタモール吸引後、場合によっては一時的に「動悸」のような感覚や不安感、いらいら感を覚えることがあります。6分間歩行試験とは運動試験の一種で、疲労を感じる可能性があります。歩行中に酸素飽和度の大幅な低下が起きた場合、酸素補給や歩行を中止します。

臨床試験に関する情報は、あなたの書面による承認がない限りかかりつけ医に提供されることはありません。あなたがこの臨床試験の担当医と共有する情報は、あなたの診療記録（カルテ）の一部となり、あなたの診療録（カルテ）入手の権利を法的に認められる人だけが利用できることとなります。あなたの個人的な診療録（カルテ）を入手する権利については、担当医に直接きいてください。

この臨床試験についてもっと話し合いたいこと、または今後問題になりそうなことについて相談したい場合はこの場で質問するか、この書類の冒頭ページの臨床試験担当医にお電話ください。

臨床試験参加に伴い、予期せぬ副作用が起こる可能性があります。

#### シロリムスの胎児への影響

この臨床試験で使用される薬は胎児に影響を及ぼす可能性があるため、あなたが臨床試験薬を服用し始めてから最後に服用した日から12週間は、妊娠を避けてください。これは非常に重要です。シロリムスは最終服用日から12週間までは胎児の発育に影響を与える可能性があります。ですので、あなたが臨床試験参加を途中で中止したり参加を辞退される場合でも、臨床試験薬を服用し始めてから最終服用日から12週間は避妊してください。同様に授乳も、臨床試験薬を服用し始めてから臨床試験薬最終服用日から12週間は授乳しないように注意してください。妊娠した場合、もしくは妊娠が疑われる場合は、速やかに担当医に通知してください。避妊方法については、あなたの担当医と相談してください。

#### 臨床試験参加による直接的利益

この臨床試験の参加を同意しても、あなたに直接的な医学的利益はないかもしれません。しかし、肺の働きの精密な検査などの臨床試験のための諸検査から通常の診療よりも利点を受けられる可能性はあります。例えば、肺機能が安定したり、良くなったりする可能性や血管筋脂肪腫（腎腫瘍）が大きくならなくなったり、さらには小さくなる可能性や結節性硬化症に伴うその他の問題の改善（リンパ脈管筋腫症に加えてこの疾患を併発している場合）が考えられます。この臨床試験からえられる効果や副作用は、将来あなたと同じ病気に苦しむ患者さんに役立てられるかもしれません。

## 他の治療について

臨床試験に参加されない場合、あなたはこれまで通院していた施設でこれまでと同じ通常の治療を受けます。リンパ脈管筋腫症患者さんに実施されている治療法には、患者さんの体から元々出ているホルモンを抑制する作用のあるプロゲステロンやリュープロン、その他の抗ホルモン薬を使用したホルモン療法があります。

## 個人情報保護

あなたの氏名、住所、生年月日、診察日、電話・ファックス・eメールアドレス、カルテ番号、健康保険受給者番号、口座番号、ならびにその他すべての個人を特定できる情報やコードなど、あなたの医療と臨床試験の情報の秘密保持に、細心の注意を払います。

病院長、臨床試験責任医師、臨床試験に関わる病院職員、臨床試験審査委員会の委員などは、必要な時に、この本臨床試験に関連するあなたの医療記録と研究記録を閲覧することがありますので、ご承知おきください。臨床試験期間中に得られたデータは、専門家で構成されるデータ安全監視委員会による審査を受けます。この臨床試験や他の臨床試験で、あなたの健康またはあなたの臨床試験参加継続の意思に影響を及ぼす可能性のある新たな情報（シロリムスの副作用の情報など）が得られた場合には、臨床試験責任医師があなたにその情報についてお話しします。

この臨床試験から得られた情報は将来公表される可能性があります。あなたを特定できる情報が公開されることはありません。臨床試験参加者としてあなた個人を特定できる情報は、あなたの許可なしに公表されることはありません。

あなたのプライバシー、研究記録および診療録秘密保持のため、すべての臨床試験記録は、鍵のかかったファイルに収められて安全な場所に保管されます。また、臨床試験結果の公表物および報告書には、氏名や生年月日など個人を特定できる情報は使用されません。

この同意書のコピーはあなたのカルテに収められます。

## 臨床試験から得られる情報の共有

この臨床試験期間中に実施される検査の結果はお知らせすることができます。担当医師とその検査結果について話し合えます。また、胸部レントゲン写真、および臨床試験開始時に実施される血液検査結果も差し上げることができます。通常、検査から10日以内（一部

の検査を除いて、通常当日中)に結果が出ます。

### 臨床試験参加費用

あなたのリンパ脈管筋腫症臨床試験の一環として行われる検査や処置については、通常の保険診療で診療できるように、高度医療制度に申請しています。血中シロリムス濃度測定及び呼吸に関する質問票は、無料です。尿妊娠検査も無料です。シロリムスは無料で提供します。

### 臨床試験に参加することによって得られる利益

この臨床試験参加に対し経済的報酬を受けることはありません。この研究において採取された組織や体液は、特許または承認を受けるかもしれない製品開発につながる可能性があります。このような製品が開発されたとしても、あなたに経済的報酬が提供されることはありません。

### 有害事象に対する補償

この臨床研究は、これまでの報告にもとづいて科学的に計画され、慎重に行われます。もし、臨床試験期間中にあなたに副作用などの健康被害が生じた場合には、医師が適切な診察と治療を行います。ただし、このときの費用負担は通常の診療と同様に患者さんの健康保険を用いて行います。これらの症状については担当医が随時観察していますが、もし、これらの症状や健康上何らかの変化があった場合には必ず担当医にお知らせください。シロリムスは、免疫抑制剤であるため、臨床研究に適用される損害・補償保険は適用されません。

### 臨床試験参加者の権利

臨床試験参加は、完全にあなたの自由意思によるものです。あなたはこの臨床試験に参加する、参加しないを選択する権利があります。参加しないことを決めた場合、不利な扱いを受けたり正当な利益を失うことはなく、あなたの状態に合った通常の治療を引き続きいたしますので、ご安心ください。

臨床試験参加を決めた後でも、いつでも試験の参加をやめることができます。臨床試験の

中止の申し出をされても、不利な扱いを受けたり、正当な利益を失うことはありません。

あなたは、同意撤回の意思表示文書を臨床試験チームメンバーに提出することによって、同意書署名後でも、いつでも同意を破棄（臨床試験の中止の申し出）できます。この同意破棄はただちに効力を発し、あなたの保護医療情報を、研究目的で利用・開示することができなくなります。

臨床試験について疑問がある場合は、臨床試験スタッフや担当医にご質問ください。質問する機会がなかったり、納得のいく回答が得られなかった場合は、この同意書への署名を控えてください。

この同意書には、あなたが法的権限を放棄するという記載は一切なく、臨床試験責任医師、臨床試験依頼者、施設またはその代理人が過失責任を免除されることもありません。

#### 連絡先

この臨床試験に関する質問がある場合、または臨床試験に関連する障害を報告する場合には、施設試験責任医師 中田 光（025-227-0847、新潟大学医歯学総合病院 生命科学医療センター）に連絡してください。施設試験責任医師は臨床試験に関するあなたの質問に常時回答いたします。

(1枚目：カルテ貼付用)

同意文書

新潟大学医歯学総合病院長 殿

臨床試験の課題名：「シロリムス長期投与によるリンパ脈管筋腫症の多施設共同臨床試験  
(MLLTS 試験)」

私は担当医師から上記の臨床試験とその試験薬の内容について、添付の説明文書に基づき十分な説明を聞き、私の質問に答えてもらいました。

私は担当医師の説明および説明文書の記載事項を理解した上で、この臨床試験に参加することを私の自由意思によって同意します。

同意日 年 月 日

本人 署名 \_\_\_\_\_

\* 代諾者が必要な場合は、以下にご記載下さい。

同意日 年 月 日

代諾者 署名 \_\_\_\_\_ (続柄 \_\_\_\_\_)

説明を行った日 年 月 日

文書同意確認日および

説明文書・同意文書の写しをお渡しした日 年 月 日

説明医師 署名 \_\_\_\_\_

補足説明を行った日 年 月 日

臨床試験協力者 署名 \_\_\_\_\_

この臨床試験および同意文書は、新潟大学医歯学総合病院の臨床研究審査委員会によって審査され承認済みです。

第〇版 (作成日 年 月 日)



(2枚目： 病院保管用)

同意文書

新潟大学医歯学総合病院長 殿

臨床試験の課題名：「シロリムス長期投与によるリンパ脈管筋腫症の多施設共同臨床試験  
(MLLTS 試験)」

私は担当医師から上記の臨床試験とその試験薬の内容について、添付の説明文書に基づき十分な説明を聞き、私の質問に答えてもらいました。

私は担当医師の説明および説明文書の記載事項を理解した上で、この臨床試験に参加することを私の自由意思によって同意します。

同意日 年 月 日

本人 署名 \_\_\_\_\_

\* 代諾者が必要な場合は、以下にご記載下さい。

同意日 年 月 日

代諾者 署名 \_\_\_\_\_ (続柄 \_\_\_\_\_)

説明を行った日 年 月 日

文書同意確認日および

説明文書・同意文書の写しをお渡しした日 年 月 日

説明医師 署名 \_\_\_\_\_

補足説明を行った日 年 月 日

臨床試験協力者 署名 \_\_\_\_\_

この臨床試験および同意文書は、新潟大学医歯学総合病院の臨床研究審査委員会によって審査され承認済みです。

第〇版 (作成日 年 月 日)

(3枚目：患者さん保管用)

同意文書

新潟大学医歯学総合病院長 殿

臨床試験の課題名：「シロリムス長期投与によるリンパ脈管筋腫症の多施設共同臨床試験  
(MLLTS 試験)」

私は担当医師から上記の臨床試験とその試験薬の内容について、添付の説明文書に基づき十分な説明を聞き、私の質問に答えてもらいました。

私は担当医師の説明および説明文書の記載事項を理解した上で、この臨床試験に参加することを私の自由意思によって同意します。

同意日 年 月 日

本人 署名 \_\_\_\_\_

\* 代諾者が必要な場合は、以下にご記載下さい。

同意日 年 月 日

代諾者 署名 \_\_\_\_\_ (続柄 \_\_\_\_\_)

説明を行った日 年 月 日

文書同意確認日および

説明文書・同意文書の写しをお渡しした日 年 月 日

説明医師 署名 \_\_\_\_\_

補足説明を行った日 年 月 日

臨床試験協力者 署名 \_\_\_\_\_

この臨床試験および同意文書は、新潟大学医歯学総合病院の臨床研究審査委員会によって審査され承認済みです。

第 版 (作成日平成 年 月 日)

## ●特別報告

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

林田 美江<sup>1)</sup> 久保 恵嗣<sup>1)</sup> 瀬山 邦明<sup>2)</sup> 熊坂 利夫<sup>3)</sup>  
井上 義一<sup>4)</sup> 北市 正則<sup>5)</sup> 審良 正則<sup>6)</sup>

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 lymphangiomyomatosis, 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<sup>1)~7)</sup>。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はほぼ確実とした。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<sup>8)</sup>、鑑別困難な画像を呈することも指摘されており<sup>9)</sup>、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

Lymphangiomyomatosis, 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 (lymphangiomyoma) 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

<sup>1)</sup>信州大学医学部内科学第一講座

<sup>2)</sup>順天堂大学医学部呼吸器内科

<sup>3)</sup>同 病理学第一講座

<sup>4)</sup>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

<sup>5)</sup>同 研究検査科

<sup>6)</sup>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)、山谷陸雄 (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 胸郭内病変

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。FEV<sub>10</sub> および FEV<sub>10</sub>/FVC、D<sub>100</sub> の低下、RV および TLC の増加がみられる。なお、D<sub>100</sub> の低下は病初期から高頻度に検出される。

(3)-2 胸郭外病変：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 (angiomyolipoma, 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  $\alpha$ -smooth muscle actin ( $\alpha$ -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

病理診断確定：(4)-1-① + (4)-1-② の HMB45 (+)

病理診断ほぼ確定：(4)-1-① + (4)-1-② の HMB45 (-) だが  $\alpha$ -SMA (+) + ER (+) or PR (+)

#### (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 (ヒスチオサイトーシス 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 組織診断確定例

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) の病理診断確定、(5) をすべて除外できる。

### 2 組織診断ほぼ確定例

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) の病理診断ほぼ確定、(5) をすべて除外できる。

### 3 臨床診断ほぼ確定例

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